

**Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química**



1150055819



IQ
T/UNICAMP OL4s

Síntese Formal do Adoçante Natural (-)-Monatina

Tese de Doutorado

Aluno: Davi de Jesus Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho

Abril de 2003

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

DATA	10/2
CHAMADA	
EX	
IBO BC/	55819
C/	16-124103
C	☐
D	☒
CO	R\$ 1.100
	17109103
PD	

ii

01/09/08
d 300908

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP**

OL4s

Oliveira, Davi de Jesus.

Síntese formal do adoçante natural (-)-monatina /
Davi de Jesus Oliveira. — Campinas, SP: [s.n],
2003.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho

Tese (doutorado) – Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Monatina. 2. Piroglutamato. 3. Adoçante.
I. Coelho, Fernando Antonio Santos.
II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

Soli Deo Gloria

DEDICATÓRIA

À Júlia, para o papai, o favo de mel mais doce que a monatina.

AGRADECIMENTOS

Ao Fernando, mais que um orientador, um amigo-conselheiro. Obrigado pela paciência, dedicação, sinceridade e competência dispensadas nesta jornada.

À Conceição, minha esposa e auxiliadora, pelo apoio encorajador e pela compreensão.

Aos meus amados irmãos em Cristo Jesus, Adelelmo e Maria Tereza. Nossas reuniões espirituais, seus conselhos e a indispensável acolhida me fortaleceram em todos os sentidos.

Ao Pr. Eiró e demais irmãos em Cristo pelas orações e apoio emocional e espiritual.

À Barbara, pela paciência e dedicação, pelo incentivo e disposição em ouvir minhas idéias sobre a presente tese, mesmo não entendendo nada de química.

Aos meus amigos Edson, Severino e Dani, pelas boas discussões de química, encontros e conversas que sustentaram nossa amizade.

Ao meu amigo brasileiro Ítalo, por seu constante zêlo com as coisas do laboratório e por sua prontidão para ajudar sempre que necessário.

Aos professores Pilli e Roque, por compartilharem seus conhecimentos de sínteses orgânicas e reagentes dos seus almoxarifados .

À professora Anita, pelas boas dicas de RMN.

Aos colegas do grupo e dos laboratórios vizinhos pela boa convivência e troca de experiências que também contribuíram para a realização deste trabalho.

Aos órgãos financiadores CNPq, FAPESP e CESUPA pelo apoio financeiro.

Aos funcionários do IQ, pelo excelente suporte técnico.

RESUMO

SÍNTESE FORMAL DO ADOÇANTE NATURAL (-)-MONATINA

Nesse trabalho descrevemos a síntese formal assimétrica da (-)-monatina, (3-indolil)-2-amino-4-carboxi-4-hidroxipentanóico), um potente adoçante natural presente nas raízes da planta africana *Schlerochiton ilicifolius*, que apresenta um teor dulcífico 1400 vezes mais doce do que a sacarose.

A (-)-monatina contém dois centros estereogênicos, 2S e 4S. O centro 2S veio da conservação do centro estereogênico do derivado piroglutamato e centro quaternário 4S foi gerado de uma oxidação e alquilação de enolatos com alta diastereosseletividade induzida pelo primeiro centro.

Foram estudadas duas estratégias para a síntese total desse adoçante natural.

Na primeira estratégia um éter de enol cinético seria utilizado como intermediário chave para reação de cicloadição [2+2] com dicloroceteno na formação do centro quaternário. O enol éter seria preparado a da *N*-benzenosulfonamina-3-indoilpropanona, obtida a partir do ácido 3-indolil-acético comercial.

Como estávamos trabalhando com uma cetona não simétrica foi preciso estabelecer as condições experimentais necessárias ao controle da regioseletividade na etapa de geração do enolato. O enolato cinético era o desejado.

Utilizando condições favoráveis à geração do éter de enol cinético, obtivemos como produto majoritário o éter termodinâmico. Este método foi exaustivamente estudado e em todas as tentativas o éter de enol termodinâmico era o principal produto obtido.

Diante dessa dificuldade realizamos algumas modificações estruturais visando preparar o éter de enol cinético. Reações de olefinações de Tebbe e Petassis foram utilizadas com o objetivo de preparar o éter de enol cinético **29**, entretanto não logramos o sucesso desejado.

A segunda metodologia sintética utilizada nesse trabalho se baseou na preparação de um derivado do ácido piroglutâmico, oxidado na posição 3. Essa oxidação foi realizada com peróxido de dibenzildicarbonato. A oxidação forneceu o produto desejado **47**, em 50% de rendimento e elevada diastereosseletividade (>90%). A determinação da estereoquímica relativa *trans* desse intermediário oxidado foi realizada através de um experimento de nOe.

A geração do centro quaternário presente na monatina foi realizada através de uma reação de alquilação envolvendo o enolato do produto oxidado e o eletrófilo *N*-Boc-3-bromometilindol (produto obtido do indol), com um rendimento químico de 75% para o produto **48**. A análise de HPLC mostrou um único diastereoisômero formado. A elevada diastereosseletividade *trans* foi caracterizada através de um experimento de nOe.

A abertura do anel lactâmico de **48** foi efetuada com LiOH em solução de THF:H₂O. Nessa condição reacional, ocorreu também a desproteção do grupo OCbz presente no centro quaternário. O produto hidrolisado **49** foi obtido quantitativamente.

O grupo OTBS da unidade glutâmica de **49** foi hidrolisado e oxidado com reagente de Jones à concentração de 0,003 M em acetonitrila e temperatura de -15°C. Depois de purificado em CC, o produto oxidado **50** rendeu 65%.

A *N*-Boc monatina (**50**) foi submetida a desproteção utilizando vários métodos seletivos. Nestas tentativas de desproteção, verificamos que os métodos brandos escolhidos para desproteção do grupo *N*-Boc da unidade indólica não foram eficazes e aqueles fortemente ácidos provocavam reações secundárias indesejáveis.

Esse trabalho permitiu estabelecer uma metodologia de geração de centros quaternários em um derivado do ácido piroglutâmico com elevada diastereosseletividade. A *N*-Boc monatina, precursor da monatina natural, foi sintetizada em 12 etapas com um rendimento global de 16%.

Palavras chave: Monatina, *N*-Boc-monatina, piroglutamato, indol, alquilação, oxidação.

ABSTRACT

FORMAL SYNTHESIS OF NATURAL SWEETENER (-)-MONATIN

In this work we describe the asymmetric formal synthesis of (-)-monatin [(3-indolyl)-2-amino-4-carboxy-4-hydroxypentanoic acid), a powerful natural sweetener, isolated from roots of the african plant *Schlerochiton ilicifolius*. Monatin exhibit a sweet taste 1400 times more powerful than that of sucrose.

(-)-Monatin bears two stereogenic centers, namely, 2S and 4S. The first asymmetric center (2S) came from the asymmetric starting material, S-pyroglutamic acid. The asymmetric quaternary center at C4 (S) has been prepared through a highly diastereoselective sequential oxidation and alkylation reactions of an enolate, induced by the asymmetric center at C2.

Two synthetic strategies for the natural sweetener preparation have been studied in this work.

In the first strategy, the quaternary asymmetric center would be prepared via a [2+2] cycloaddition reaction between a kinetic enol ether and dichloroketene. The preparation of this enol ether would be secured from N-benzenesulphonamine-3-indoylpropanone, easily prepared from commercial 3-indoyl-acetic acid.

Due to the lake of simmetry exhibited by methyl ketone it was necessary to establish a suitable experimental protocol in order to have a good control in the regioselectivity of the enolate formation. It is was necessary prepare selectively the kinetic enolate.

Under kinetic conditions for enolate formation, it was possible to detect thermodynamic enolate as the only product. Several experimental modifications have been tested, unfortunately we were unable to obtain the kinetic enol ether as the major product.

To circumvent theses problems, we have tried some alternatives methods to prepare kinetic enol ether. Thus, we decided to obtain the kinetic enol ether

through an olefination reaction (Petasis and Tebbe reactions). Once a time we failed. Then we decided to test an alternative approach to achieve our goal.

This alternative approach was based on the preparation of a pyroglutamate derivative bearing a hydroxyl group at C3. Then, the oxidation reaction was effected with dibenzoyldicarbonate peroxide to provide **47** in a chemical yield of 50% and a high degree of diastereoselection (>90%). The *trans* relative stereochemistry of **47** was unambiguously determined through a nOe experiment.

The formation of the quaternary center of monatin structure was secured via an alkylation reaction of an enolate, obtained from treatment of **47** with lithium hexamethyldisilylazide, with *N*-Boc-3-bromomethylindole to furnish **48** in 75% chemical yield. The high diastereoselectivity of this alkylation reaction was determined by chiral HPLC (only one diastereoisomer detected). The relative stereochemistry of this diastereoisomer was determined by an nOe experiment.

The lactam ring was opened by treatment of **48** with LiOH in a mixture of THF: water. Under this experimental condition it was possible to remove the Cbz protecting group to give **49**, in a quantitative yield. The silyl group of **49** was removed and the free hydroxyl group was subsequently oxidized with Jones reagent (0,003 M) in acetonitrile at -15°C. Purification by silica gel column chromatography gave compound **50** in a chemical yield of 65%.

In order to remove the Boc protective group of the indolic nitrogen, several methods have been tested. However, we are unable to adequately remove this protecting group

Finally, this work has permitted to establish a highly diastereoselective method for preparation of asymmetric quaternary center in a pyroglutamate derivative. *N*-Boc-Monatin, an advanced precursor for the total synthesis of Monatin, was synthesized in 12 steps with an overall yield of 16%.

Keywords: Monatin, pyroglutamate, sweetener agent.

Curriculum Vitae - CNPq

Janeiro/2003

Dados Pessoais

Nome Davi de Jesus Oliveira
Nome em OLIVEIRA, Davi de Jesus
citações
bibliográficas
Sexo masculino

Filiação Antônio Reginaldo de Oliveira e Maria do Socorro de Jesus OLiveira
Nascimento 01/06/1964 - Belém/PA - Brasil
Carteira de 1330037 SEGUP - PA - 29/08/1984
Identidade
CPF 23556706253
Endereço WE-71, CASA 741, CIDADE NOVA 6,
residencial COQUEIRO - Ananindeua
67140130, PA - Brasil
Telefone: 91 2876489
E-mail: davijoli@uol.com.br
URL da home page: <http://>
Endereço Centro de Estudo Superior do Pará, Ensino, Nazaré
profissional Av. Nazaré, 693
NAZARÉ - Belem
66035120, PA - Brasil
Telefone: 91 2262600
URL da home page: <http://www.cesupa.br>

Formação Acadêmica/Titulação

1996 Doutorado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: *Síntese Total do Adoçante Natural (-)-Monantina*
Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

Palavras-chave: Síntese de Produtos Naturais, Síntese Assimétrica, Adoçante, (-)-Monantina

Áreas do conhecimento : Síntese Orgânica

Setores de atividade : Fabricação de produtos químicos orgânicos

1993 - Mestrado em Química.
1996 Universidade Federal do Pará, UFPA, Belem, Brasil
Título: *Estudo Química de Rauia Resinosa*, Ano de obtenção: 1996
Orientador: Alberto Cardoso Arruda
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Palavras-chave: Rutaceae, Rauia resinosa, coumarin, Rauianin

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

1986 - Graduação em Licenciatura Plena em Química.
 1990 Universidade Federal do Pará, UFPA, Belem, Brasil

Atuação Profissional

1. Centro de Estudo Superior do Pará - CESUPA

Vínculo institucional	
1991 -	Vínculo: professor , Enquadramento funcional: Professor Adjunto , Carga horária: 16, Regime : Parcial
Atividades	
2/1991 - Atual	Graduação 1. Química Geral e Inorgânica 2. Físico-Química 3. Química Orgânica I e II
4/2002 - Atual	Pesquisa e Desenvolvimento , Centro de Saúde, Nazaré Linhas de Pesquisa 1. Produtos Naturais
4/2002 - Atual	Projetos de pesquisa , Centro de Saúde, Nazaré Participação em projetos 1. Fracionamento Biomonitorado do Extrato de Tagetes erecta
9/2002 - Atual	Graduação 1. Química Geral e Orgânica

PROJETOS

2002 -
 Atual **Fracionamento Biomonitorado do Extrato de Tagetes erecta**

Descrição: O projeto visa avaliar a atividade antinoceptiva do extrato hidroalcoólico de Tagetes erecta
 Situação: Em Andamento Natureza: Pesquisa
 Alunos envolvidos: Graduação (1); Especialização (0); Mestrado acadêmico (0); Mestrado profissionalizante (0); Doutorado (0);
 Integrantes: Davi de Jesus Oliveira (Responsável); Fani M Dolabela; Patrícia do Espírito Santo

Financiador(es): Centro de Ensino Superior do Pará e Fundação Nacional de Desenvolvimento do-
 CESUPA/FUNADESP
 Número de produções C,T & A: 1/

Áreas de atuação

1 Farmácia

Idiomas

Entende Francês (Razoável) , Inglês (Razoável) , Espanhol (Razoável)
 Fala Francês (Pouco) , Inglês (Razoavelmente) , Espanhol (Razoavelmente)
 Lê Francês (Razoavelmente) , Inglês (Bem) , Espanhol (Razoavelmente)
 Escreve Francês (Pouco) , Inglês (Razoavelmente) , Espanhol (Pouco)

Trabalhos resumidos publicados em anais de evento

1.
 OLIVEIRA, Davi de Jesus
 Síntese do Ácido 3-Cumarina-Carboxílico In: 1o Seminário de Iniciação Científica, 1990, Belém-PA.
1o Seminário de Iniciação Científica. , 1990. v.1.

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

1.
 OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S
 Síntese Formal do Adoçante Natural (-)-MONATINA In: 23a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química, 2000, Poços de Caldas.
23a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química. , 2000. v.23. p.QO 03 - QO 03

Palavras-chave: (-)-Monatina. Piroglutamato. Síntese Assimétrica

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Setores de atividade : Fabricação de produtos químicos orgânicos

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

2.
 OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S
 Nova Abordagem visando a Síntese Total do Adoçante Natural Monatina In: 22a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química, 1999, Poços de Caldas.
22a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química. , 1999. v.22. p.QO90 - QO90

Palavras-chave: (-)Monantina, Adoçante, Produtos Naturais

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Setores de atividade : Fabricação de produtos químicos orgânicos

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

3.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S

Approach to the Total Synthesis of Natural Sweetener (+)-Monatin and Derivatives In: 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 1998, Águas de São Pedro.

8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. , 1998. v.8. p.PS75 - PS75

Palavras-chave: Sweetener, Monatin, Pyroglutamate

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Setores de atividade : Fabricação de produtos químicos orgânicos

Referências adicionais : Brasil/Inglês. Meio de divulgação: Impresso

4.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S

Estudo visando a Síntese Total do Adoçante Natural Monatina In: 20a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas.

20a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química. , 1997. v.20. p.QO24 - QO24

Palavras-chave: Produtos Naturais, Adoçante, Monantina

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Setores de atividade : Fabricação de produtos químicos orgânicos

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

5.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, ARRUDA, Alberto Cardoso

Constituintes Químicos da Rauia resinosa (Rutaceae) In: 18a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química, 1995, Caxambú-MG.

18a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química. , 1995. v.18.

Palavras-chave: Rutaceae, Rauia resinosa

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

6.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, ARRUDA, Alberto Cardoso

Estrutura Cristalina de uma Nova Cumarina de Rauia resinosa (Rutaceae) In: 18a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química, 1995, Caxambu-MG.

18a Reunião Anual/Sociedade Brasileira de Química. , 1995. v.18.

Palavras-chave: Cristalografia, cumarina, Rutaceae, Rauia resinosa

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

7.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, ARRUDA, Alberto Cardoso
Estudo Fitoquímico da *Rauia resinosa* (Rutaceae) In: XXXIV Congresso Brasileiro de Química, 1994, Porto Alegre.

XXXIV Congresso Brasileiro de Química., 1994. v.24.

Palavras-chave: Flavona, *Rauia resinosa*, Rutaceae

Áreas do conhecimento: Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais: Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

Artigos completos publicados em periódicos

1.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S
Diastereoselective formation of a quaternary center in a pyroglutamate derivative formal synthesis of Monatin . *Tetrahedron Letters*. Inglaterra: , v.42, p.6793 - 6796, 2001.

Palavras-chave: Monatin, Pyroglutamate, N-Boc-Monatin

Áreas do conhecimento: Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais: Inglaterra/Inglês. Meio de divulgação: Impresso

2.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, COELHO, Fernando A S
Highly diastereoselective alkylation of a pyroglutamate derivative with an electrophile obtained from indole. Synthesis of a potential intermediate for the preparation of the natural sweetener (-)-monatin. *Synthetic Communications*. Inglaterra: , v.30, n.12, p.2143 - 2160, 2000.

Palavras-chave: Produtos Naturais, Síntese Assimétrica, Adoçante, (-)-Monatina

Áreas do conhecimento: Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais: Inglaterra/Inglês. Meio de divulgação: Impresso

3.

OLIVEIRA, Davi de Jesus, ARRUDA, Alberto Cardoso
Rauianin, a New Coumarin from *Rauia resinosa*. *Natural Product Letters*. Inglaterra: , v.9, p.237 - 244, 1997.

Palavras-chave: Produtos Naturais, Rutaceae, Rauianin, *Rauia resinosa*

Áreas do conhecimento: Química dos Produtos Naturais

Referências adicionais: Inglaterra/Inglês. Meio de divulgação: Impresso

Trabalhos Técnicos

1.
OLIVEIRA, Davi de Jesus, DOLABELA, Fani M, SANTO, Patrícia Do Espírito
Fracionamento Biomonitorado do Extrato de Tagetes Erecta, 2002

Palavras-chave: ATIVIDADE ANTINOCEPTIVA, TAGETES ERECTA

Áreas do conhecimento : Química dos Produtos Naturais, Análise e Controle e Medicamentos

Referências adicionais : Brasil/Português. Meio de divulgação: Impresso

Indicadores de produção

Produção bibliográfica	11
Artigos publicados em periódicos	3
Completos	3
Trabalhos publicados em anais de eventos	8
Resumos	1
Resumos expandidos	7
Produção técnica	1
Trabalhos técnicos	1

ÍNDICE

I.	INTRODUÇÃO	1
1.	Breve histórico dos adoçantes	1
2.	Quantificação relativa do teor dulcífico	2
3.	Síntese dos adoçantes comerciais de maior consumo	2
4.	As teorias do reconhecimento do sabor doce	11
5.	Propriedades físicas e químicas de um adoçante ideal	14
6.	Ocorrência natural da (-)-monatina e justificativa para a síntese	15
7.	Proposta para interação da (-)-monatina com o receptor	16
8.	Sínteses anteriores da monatina	17
II.	OBJETIVOS	24
III.	ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DA (-)-MONATINA	25
III.	A PRIMEIRA ESTRATÉGIA	26
1.	Análise retrossintética para primeira estratégia	26
2.	Resultados e discussão	27
2.1.	Preparação da metilcetona 9	27
2.1.1.	Obtenção da indoil-cetona 9 , a partir da adição de MeLi	27
2.1.2.	Preparação de 9 , via descarboxilação de um anidrido	29
2.2.	Preparação da <i>N</i> -arilsulfonamida 11 a partir de 9 .	32
2.3.	Cetalização da 3-indoilacetona 9	34
2.4.	Preparação da <i>N</i> -Arilsulfonamida 13 a partir do acetal 12	35
2.5.	Alternativa para obtenção da <i>N</i> -benzenosulfonamida-3-indoilacetona 11	36
3.5.1.	Preparação da <i>N</i> -sulfonamida e da enecarbamida a partir do ácido	36

3-indoil-acético	10	
2.5.2.	Estabilidade de 14a e 14b nas condições de clivagem oxidativa	37
2.5.3.	Desproteção de 14a e 14b em condições redutivas e por hidrólise em condições básicas	38
2.5.4.	Preparação da amida de Weinreb	40
2.5.5.	Preparação da <i>N</i> -fenilsulfonil-3-indoilacetona (11) a partir de 15	42
2.6.	Preparação do enol-éter/éster a partir de 11	43
2.6.1.	Preparação do enol-éster 17a	44
2.6.2.	Preparação do enol-éter a partir da isatina 24	49
2.7.	Preparação do enol-éter a partir da metilenação direta do éster 28	50
III.B.	SEGUNDA ESTRATÉGIA	55
1.	Análise retrosintética para a segunda estratégia	56
2.	Resultados e discussão	57
2.1.	Preparação do brometo 37	57
2.2.	Preparação das lactamas 42 e 43	60
2.2.1.	Preparação da lactama 42	60
2.2.2.	Preparação da lactama 43	63
2.3.	Alquilação diastereosseletiva: otimização das condições reacionais	64
2.3.1	Alquilação diastereosseletiva do enolato da lactama 42 com brometo 37	64
2.3.2.	Alquilação diastereosseletiva do enolato da lactama 43 com brometo 37	68
2.4.	Reações de oxidação diastereosseletivas do enolato de 25 : otimização das condições experimentais	71
2.4.1	Oxidação diastereosseletiva do enolato da lactama 42 com MoOPH e MoOPD	71
2.4.2.	Oxidação diastereosseletiva do enolato da lactama 42 com oxaziridina	72

2.4.3.	Oxidação diastereosseletiva do enolato da lactama 42 com peróxido de carbonato de benzila	75
2.5.	Alquilação diastereosseletiva do enolato da lactama oxidada 47 com o brometo 37 : Preparação do centro 4S da monatina	82
2.6.	Hidrólise da lactama 48	88
2.7.	Desproteção e oxidação do éter de silila 49	93
2.8.	Desproteção e oxidação do éter de silila 48	96
2.9.	Tentativas de desproteção dos grupos <i>N</i> -Boc de 50	98
IV.	CONCLUSÕES	102
V.	PARTE EXPERIMENTAL	104
VI.	ANEXOS	133

ÍNDICE DE ESQUEMAS

II. INTRODUÇÃO

ESQUEMA I:	Síntese do aspartamo pelos processos Z e F	3
ESQUEMA II:	Síntese enzimática do aspartamo	4
ESQUEMA III:	Síntese da sacarina a partir do tolueno	5
ESQUEMA IV:	Síntese da sacarina a partir do ácido antranílico	6
ESQUEMA V:	Síntese do ACE-K	6
ESQUEMA VI:	Síntese do ACE-K a partir de <i>N</i> -(fluorosulfonil)- acetoacetamida	7
ESQUEMA VII:	Síntese do ACE-K a partir de acetoacetamida	7
ESQUEMA VIII:	Síntese do ciclamato de sódio	8
ESQUEMA IX:	Síntese da sucralose	9
ESQUEMA X:	Síntese do dipeptídeo alitamo	10
ESQUEMA XI:	Preparação do γ -ceto- α -aminoácido F de Holzapfel	17
ESQUEMA XII:	Tentativa de adição de cianeto à carbonila de F	18
ESQUEMA XIII:	Síntese do dipolarófilo M de Holzapfel	19
ESQUEMA XIV:	Síntese racêmica da monatina	19
ESQUEMA XV:	Retrossíntese de Goodman para (-)-monatina	20
ESQUEMA XVI:	Alquilações diastereosseletivas de 1,3-dioxononas	21
ESQUEMA XVII:	Síntese do intermediário X de Goodman	22
ESQUEMA XVIII:	Desproteções e hidrólise para obtenção da (-)-monatina	23

III. ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DA (-)-MONATINA

III.A. PRIMEIRA ESTRATÉGIA

ESQUEMA 1:	Retrossintética da 1ª estratégia	26
ESQUEMA 2:	Adição de MeLi à carbonila em presença de CeCl ₃	27
ESQUEMA 3:	Adição de MeLi à carbonila em presença de CeCl ₃	28

ESQUEMA 4: Obtenção de 9 , a partir da reação de 10 com MeLi	28
ESQUEMA 5: Mecanismo de descarboxilação de um anidrido para obtenção de metil cetona	29
ESQUEMA 6: Descarboxilação do anidrido 10A	30
ESQUEMA 7: Hidrólise básica de 10A-E	31
ESQUEMA 8: Preparação da sulfonamida 11 a partir de 9	33
ESQUEMA 9: Cetalização da metil cetona 9	34
ESQUEMA 10: N-proteção de 12	35
ESQUEMA 11: Hidrólise ácida de 13	35
ESQUEMA 12: Preparação de 14a/14b a partir de 10	37
ESQUEMA 13: Estabilidade de 14a e 14b sob condições oxidativas	38
ESQUEMA 14: Desproteção básica da sulfonamida ix	39
ESQUEMA 15: Desproteção redutiva da sulfonamida xi	39
ESQUEMA 16: Desproteção de 14a sob condições redutivas	40
ESQUEMA 17: Mecanismo da Reação de Weinreb	41
ESQUEMA 18: Preparação da amida 15	41
ESQUEMA 19: Preparação da metil cetona 11 a partir da amida 15	32
ESQUEMA 20: Preparação do éster de enol 17a	44
ESQUEMA 21: Preparação dos éteres de enol 18a e 18b	46
ESQUEMA 22: Preparação de LICA	46
ESQUEMA 23: Obtenção da mistura N-acetil-9 , 22 e 23	47
ESQUEMA 24: Preparação da metil cetona 26 a partir da isatina	49
ESQUEMA 25: Tentativa de obtenção do éter de enol 27	49
ESQUEMA 26: Mecanismo da olefinação de Tebbe	52
ESQUEMA 27: Tentativa de obtenção 29 por olefinação de Tebbe	52
ESQUEMA 28: Tentativa de obtenção 29 por olefinação de Petasis	53
ESQUEMA 29: Olefinação de fenil-acetato de metila por Tebbe e Petasis	54

III.B. SEGUNDA ESTRATÉGIA

ESQUEMA 30: Retrossintética da 2ª estratégia	56
ESQUEMA 31: Preparação do aldeído 35 a partir do indol	58
ESQUEMA 32: Preparação do brometo 37	59

ÍNDICE DE FIGURAS

I. INTRODUÇÃO

Figura I: Adoçantes artificiais mais consumidos	1
Figura II: Sistema de tradução enzimática induzida por um adoçante	12
Figura III: Modelo de Shallenberger-Acree	13
Figura IV: Modelo de Kier-Shallenberger	13
Figura V: Modelo de Interações de Nofre-Tinti	14
Figura VI: (2S,4S)-(-)-monatina	16
Figura VII: Modelo de Kier-Shallenberger para a (-)-monatina	17

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 1: Enol-éter/éster cinético	43
Figura 2: Enol-éter termodinâmico	45
Figura 3: Experimento de nOe para 47	80
Figura 4: Espectro de RMN ^1H (500MHz) de 48 em C_6D_6	83
Figura 5: NOESY: irradiação em 3,6ppm	85
Figura 6: NOESY: irradiação em 2,43ppm	85
Figura 7: NOESY: irradiação em 2,70ppm	85
Figura 8: Espectro de RMN ^1H de 49 (t.a., CDCl_3)	88
Figura 9: Espectro de RMN ^1H de 49 (70°C, DMSO-d_6)	89
Figura 10: Espectro expandido de RMN ^1H de 48 (70°C, DMSO-d_6)	90
Figura 11: Espectro de RMN ^1H de 50 (t.a., acetona- d_6)	94
Figura 12: Espectro de RMN ^1H de 50 (60°C, metanol- d_4)	95
Figura 13: Espectro de RMN ^1H de 50C	98

ÍNDICE DE TABELAS

I. INTRODUÇÃO

Tabela I. Adoçantes naturais com os seus respectivos potenciais dulcíficos	2
---	---

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Reações entre ésteres e reagente de Tebbe	51
Tabela 2. Dados de RMN ^1H dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> 44	66
Tabela 3. Dados de RMN ^1H dos diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> 45	69
Tabela 4. Comparação dos δ (ppm) de H4 α e H4 β entre modelos e os diastereoisômeros <i>cis</i> e <i>trans</i> 45	70
Tabela 5. Dados de RMN ^1H da lactama 47	79
Tabela 6. Dados de RMN ^1H de 48 em benzeno deuterado (C_6D_6)	84

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac – acetila

AIBN - 2,2'-Azobis(2-metilpropionitrila)

cAMP – Adenosina monofosfato cíclico

Cbz – carbobenziloxila

CCD – Cromatografia em camada delgada

CCDP – Cromatografia em camada delgada preparativa

CG/EM – Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

d – duplete

dd – duplo duplete

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DME - Dimetoxietano

DMPU - 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1*H*)-pirimidinona

FDA – Food and Drugs Administration (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América).

HMPA – Hexametilfosforamida

LDA - diisopropilamideto de lítio

PCC – Clorocromato de piridínio

q – quaduplete

QSAR – Quantitative Structure Activity Relationship (Relação Quantitativa da Estrutura-Atividade)

RMN ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono

RMN ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s – singleto

t – tripleto

TBS – *Tert*-butildimetilsilila

THF – Tetra-hidrofurano

TMS – Trimetilsilila

I. INTRODUÇÃO

1. Um Breve Histórico dos Adoçantes

A descoberta de adoçantes não é muito diferente da descoberta de outras substâncias que interagem com receptores para produzir uma resposta biológica, entretanto muitos adoçantes foram descobertos acidentalmente. Roberts¹ descreve as descobertas acidentais (Figura 1) da sacarina (1879), ciclamato (1937) e aspartamo (1965).

Antes do advento da espectroscopia e técnicas analíticas de isolamento e caracterização, muitos compostos foram identificados através das suas propriedades organolépticas. A partir da análise do sabor doce de muitas plantas, foram isolados os componentes que apresentavam esta propriedade, dentre eles podemos destacar a sacarose, frutose e glicose (açúcares); alanina e glicina (aminoácidos); ácido glicirrínico, osladina, esteviosídeo e baionosídeo (glico-terpenóides) e taumatina, molenina e pentatina (proteínas).

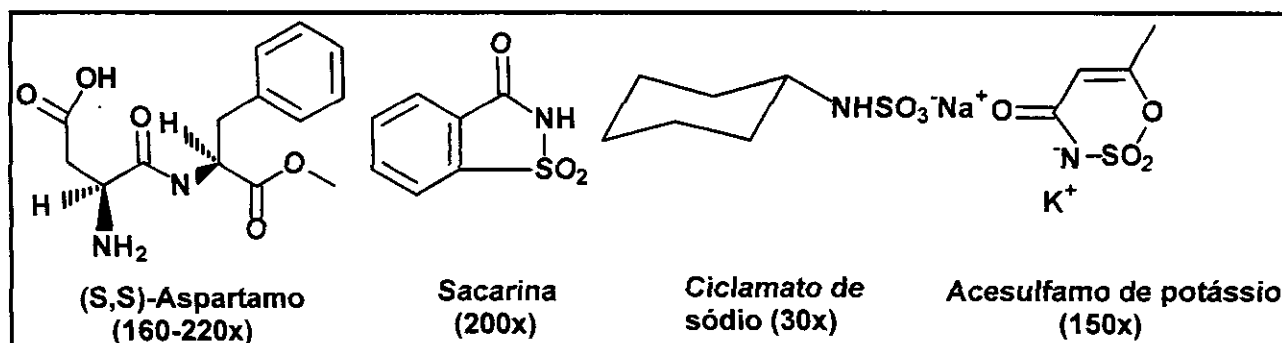


Figura 1: Adoçantes artificiais mais consumidos (doçura em relação à solução de sacarose 10%)

¹ Roberts, R.M. *Serendipity: Accidental Discoveries in Science*; John Wiley: New York, 1989, 150-154.

2. Quantificação Relativa do Teor Dulcífico

A quantificação deve ser feita por painel de provadores. O potencial dulcífico é expressado em relação a uma solução de sacarose de concentração conhecida, por ex. 0,025% de aspartamo é equivalente ao potencial dulcífico de sacarose à 5% ($\text{Potencial} = 5/0,025 = 200$, 200 vezes mais doce que uma solução de sacarose à 5%). O potencial dulcífico dos adoçantes não é uma resposta linear da concentração, por ex. o potencial do aspartamo é de 625 em relação à concentração de 2% de sacarose, enquanto que à 10% é de 110. Acesulfamo tem potenciais de 204, 104 e 34 em relação 2%, 5% e 10% de sacarose, respectivamente.

Abaixo, estão relacionados alguns adoçantes de origem natural com os seus respectivos potenciais dulcíficos comparados com a sacarose 10% (tabela I).

Tabela I: Adoçantes naturais com os seus respectivos potenciais dulcíficos²

Adoçante Natural	Potencial dulcífico	Adoçante Natural	Potencial dulcífico	Adoçante Natural	Potencial dulcífico
Curcubitano	250	Monelina	2500-3000	Estévia	300
Frutose	1,7	Neoesperidina	200	Pentadina	500
Glicirrizina	50-100	Osladina	3000	Rebaudiosídeo	400

3. Síntese dos Adoçantes mais Consumidos³

3.1. Aspartamo

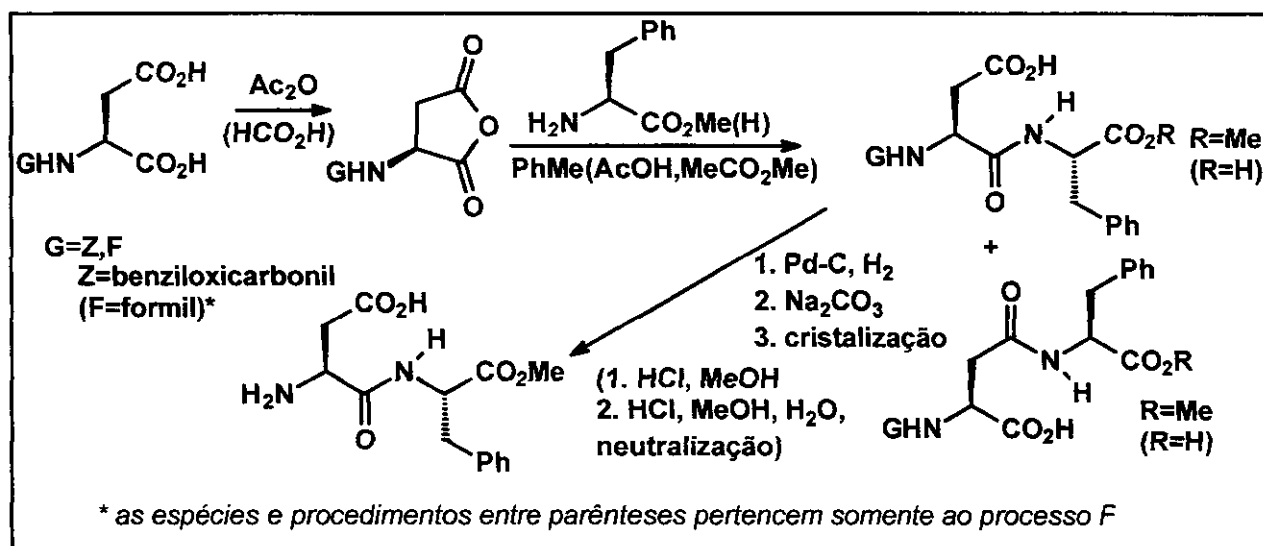
Aspartamo (éster metil L-aspartil-L-fenilalanina) é um dipeptídeo formado pelo ácido L-aspartico e a L-fenilalanina. É correntemente o adoçante nutritivo

² Inglett, G.E., *J. Toxic. Env. Health.* **1976**, 2, 207.

³ Ager, D.J., Pantaleone, D.P., Henderson, S.A., Katritzky, A.R., Prakash, I., and Walters, D.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37: 1802-1817.

mais utilizado em todo mundo e foi descoberto acidentalmente em 1965 por James Schlatter, enquanto trabalhava na síntese de um composto anti-úlcer. Este adoçante tem potencial dulcífico 160-180 vezes maior que a sacarose 10%, apresenta energia de 4 kcal/mol, solubilidade de 3g por 100 mL e pH 3 à temperatura ambiente. Em solução livre de associados, sofre hidrólise com o aquecimento, consequentemente o potencial dulcífico é perdido.

O aspartamo pode ser obtido industrialmente da seguinte forma: primeiramente o ácido *L*-aspártico é desidratado para formar um anidrido, o anel do anidrido é aberto através da amidação deste com a *L*-fenilalanina ou seu éster metílico correspondente (esquema I).



Esquema I: Síntese do aspartamo pelos processos Z e F

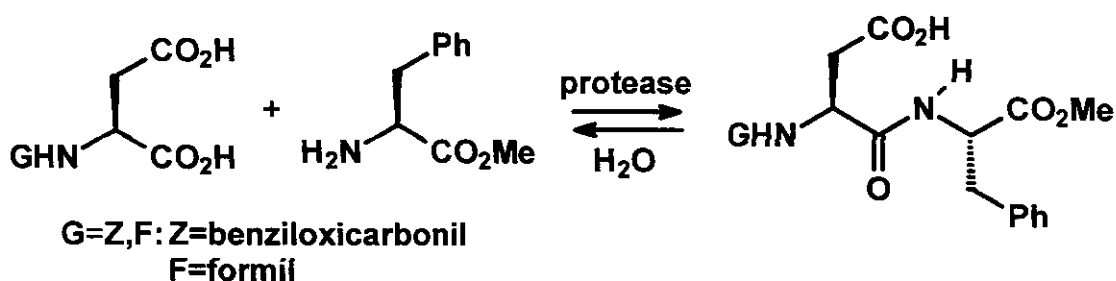
A síntese do aspartamo pode ser obtida por dois processos. Os processos são nomeados de Z e F devido aos grupos de proteção utilizado na unidade aspartil. Ambos os processos produzem β e α acoplamentos e a purificação dos diastereoisômeros é feita por cristalização seletiva.

O processo Z envolve a desidratação do ácido beziloxycarbonil-*L*-aspártico com anidrido acético. O anidrido é então acoplado com o éster metílico da

fenilalanina em tolueno para fornecer uma mistura de *N*-benziloxicarbonil α e β -aspartamo. A proteção é removida por hidrogenólise com Pd-C. Adição de bicarbonato de sódio ajusta o pH dos isômeros para 5, nestas condições a forma α é cristalizada.

O processo F envolve a proteção do grupo amino do ácido aspártico com um grupo formil (tratamento deste ácido com anidrido acético na presença de ácido fórmico) e desidratação para formar o anidrido. O anidrido pode ser acoplado com *L*-fenilalanina ou com o seu éster metílico correspondente. Esta reação é acompanhada por um número de outras reações que inclui a hidrólise de ésteres e a esterificação de ácidos. Os produtos resultantes dos acoplamentos α e β são esterificados com metanol em solução de HCl, nestas condições o grupo formil é removido, e o produto do α -acoplamento é cristalizado preferencialmente. A neutralização do produto cristalizado fornece o Aspartamo.

O uso de enzimas regio e estereosseletivas fornecem o produto do α -acoplamento desejado. Por exemplo, o uso de protease para catalisar a síntese da ligação peptídica tem sido por muitos anos utilizada na síntese do aspartamo. A reação do ácido *L*-aspártico *N*-protegido com *L*-fenilalaninato de metila na presença de uma protease, geralmente uma metalo-protease, produz derivados de aspartamo *N*-protegido. Este produto é muito insolúvel e desloca o equilíbrio em favor da síntese peptídica (esquema II).



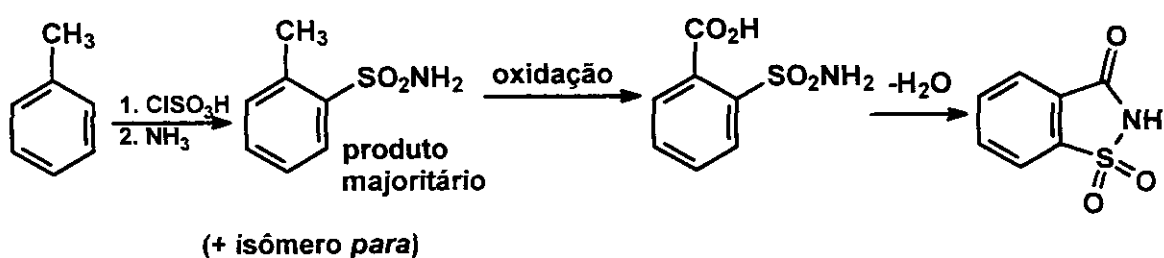
Esquema II: Síntese enzimática do Aspartamo

3.2. Sacarina (1,2-benzotiazolona-3(2*h*), 1,1-dióxido)

A sacarina é o adoçante não nutritivo mais utilizado, descoberto acidentalmente em 1878 por Remson e Fahlberg, ele tem sido vendido desde de 1878. Ele é cerca de 300 vezes mais doce do que a sacarose. A alta estabilidade química e baixo custo contribuem para o uso em ampla variedade de aplicações, tais com: creme dental, anti-séptico bucal, remédios, bebidas e alimentos. A segurança da sacarina tem sido questionada devido a problemas associados ao câncer de bexigas em ratos, embora tais resultados não sejam conclusivos.

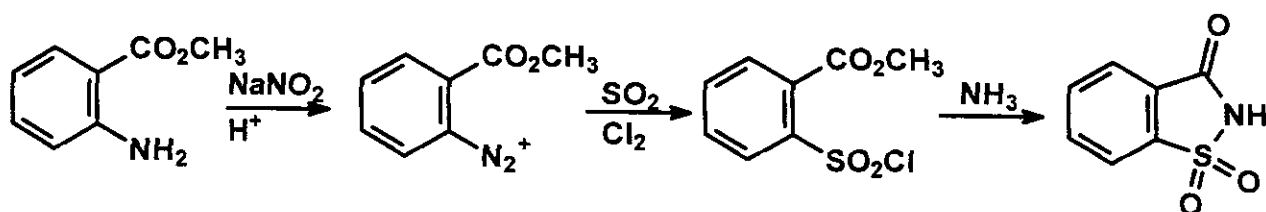
Existem duas abordagens para a síntese da sacarina:

- O tratamento do tolueno com ácido clorosulfônico produz os cloretos *o*- e *p*-toluenosulfonila, os quais são convertidos nas sulfonamidas correspondentes pelo tratamento com amônia. A *o*-toluenosulfonamida (produto majoritário) pode ser oxidada ao ácido carboxílico correspondente com uma variedade de agentes oxidantes (permanganato de potássio, ácido crômico, eletroquimicamente, ar ou oxigênio). O isômero *orto* é desidratado para produzir o adoçante (esquema III).



Esquema III: Síntese da sacarina a partir do tolueno

- Uma sequência alternativa parte do ácido antranílico. O processo envolve a diazotação do antranilato de metila com nitrito de sódio em meio ácido, em seguida o tratamento do sal diazônio com dióxido de enxofre e gás cloro produz o cloreto de sulfonila. A adição de amônia ao cloreto de sulfonila fornece a sacarina (esquema IV).

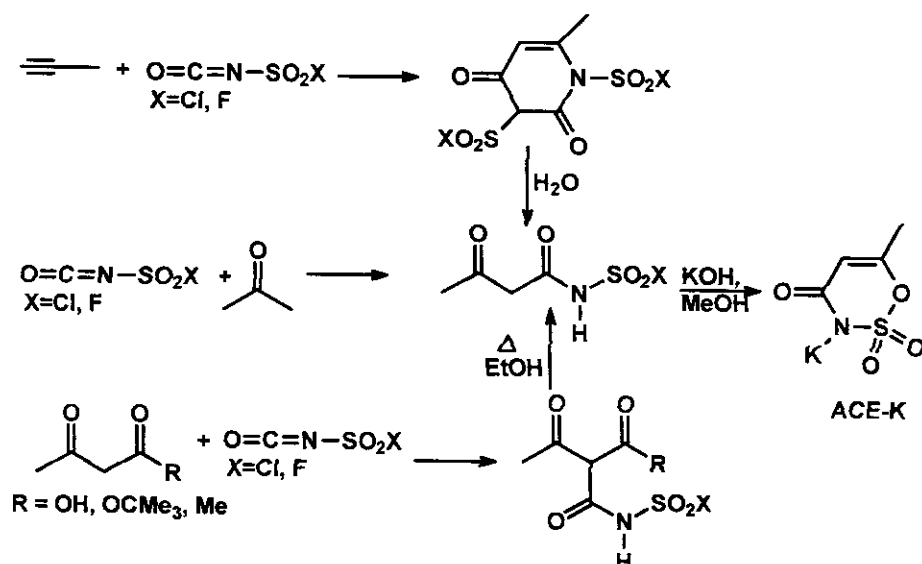


Esquema IV: Síntese da Sacarina a partir do ácido antranílico

3.3. Acesulfamo-K (ACE-K)

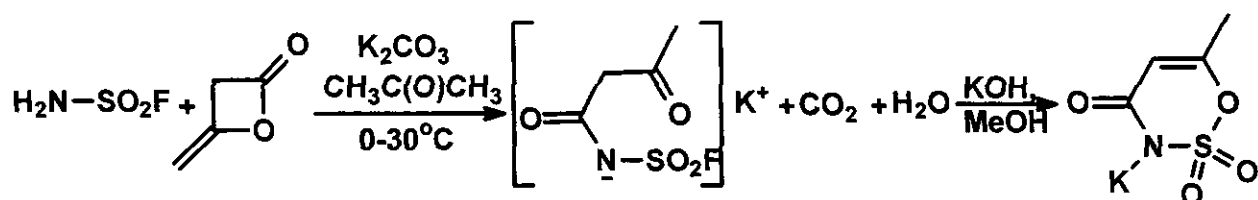
Desenvolvido pela HOECHST como resultado da descoberta dos dióxidos de oxatiazinona por Claus e Jensen em 1970, este adoçante apresenta potencial dulcífico 180 vezes maior que a sacarose. Ele é estável à hidrólise ácida. O metabolismo envolve a abertura do anel para dar o ácido acetoacetamida *N*-sulfônico, o qual é melhor degradado para dar substâncias não tóxicas fisiologicamente.

Reações de cloro ou flúor isocianato com propino, acetona, ácido acetoacético, *t*-butil acetoacetato, ou acetilacetona produzem *N*-cloro ou *N*-(flúorsulfonil)acetoacetamida, que ciclizam na presença de potassa alcoólica para produzir o adoçante ACE-K (esquema V).



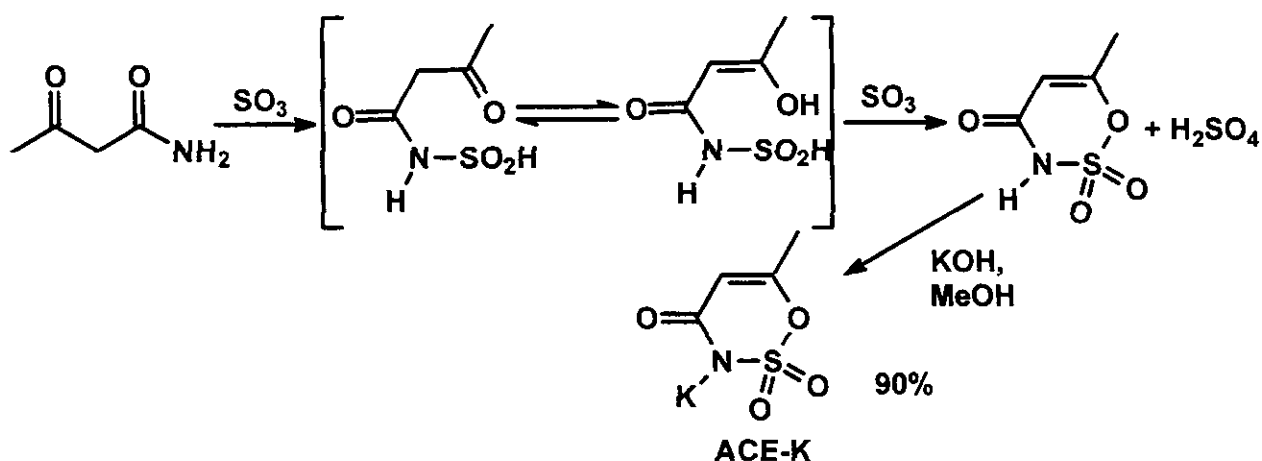
Esquema V: Síntese do ACE-K

Sais de *N*-(flurosulfonil)acetoacetamida também podem ser formados pelo tratamento de diceteno com flureto de aminosulfonil (produto da hidrólise parcial do flurosulfonil isocianato) na presença de bases nitrogenadas orgânicas ou bases inorgânicas. O uso de carbonato de potássio, sob condições heterogêneas, é preferível devido o sal *N*-(flurosulfonil)acetoacetamida ser um sólido cristalino (esquema VI).



Esquema VI: Síntese do ACE-K a partir de *N*-(flurosulfonil)acetoacetamida

Um outro método envolve o tratamento de acetoacetamida com dois equivalentes de trióxido de enxofre. A adição inicial de trióxido de enxofre a acetoacetamida presumivelmente forma *N*-sulfoacetoacetamida, a qual é desidratada por trióxido de enxofre para formar o dióxido oxatiazinona. A neutralização com hidróxido de potássio produz o adoçante ACE-K (esquema VII).

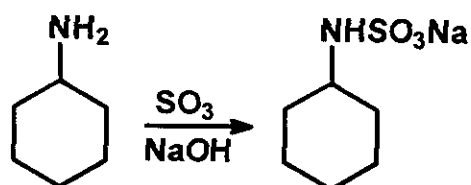


Esquema VII: Síntese do ACE-K a partir de acetoacetamida

3.4. Ciclamato De Sódio

O ciclamato de sódio é um dos sais do ácido ciclohexilaminosulfônico (ácido ciclâmico). Ciclamato de sódio é utilizado como um adoçante não nutritivo. Ele foi descoberto por Michael Sveda, aluno de pós-graduação da Universidade de Illinois, em 1937. Atualmente, Abbott Laboratories tem o direito de patente. Este adoçante não é consumido nos EUA, uma vez que a FDA o classificou como um adoçante GRAS (Generally Regarded As Safe). Ciclamato de sódio é 30 vezes mais doce do que a sacarose. Apresenta um sabor amargo residual, mas tem sinergia com sacarina, também estável numa faixa bem ampla de pH e temperatura.

Muitas sínteses têm sido reportadas deste simples composto, mas todas elas usam a abordagem da sulfonação de ciclohexilamina, isto pode ser feito usando trióxido de enxofre, seguida da neutralização com hidróxido de sódio (esquema VIII).



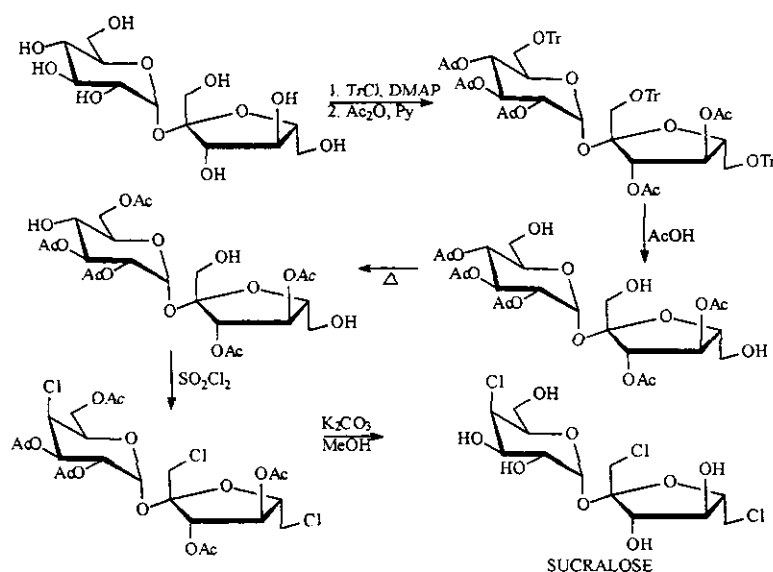
Esquema VIII: Síntese do ciclamato de Sódio

3.5. Sucralose

4,1',6', α -triclora-4,1',6'-tridesoxigacta-sucrose é um adoçante não nutritivo correntemente utilizado no Canadá, Austrália e nos EUA. Este adoçante foi descoberto através de um estudo sistemático dos derivados da sacarose. Desses derivados, foi encontrado que a substituição da hidroxila por cloro aumentava drasticamente o potencial dulcífico, licenciado pela McNeil Speciality (uma subsidiária da Johnson & Johnson) nos EUA. A sucralose é 450-650 vezes mais

doce que a sacarose, tem uma moderada sinergia com outros adoçantes calóricos e não calóricos, bastante solúvel em água, estável em uma ampla faixa de pH e temperatura, mas quando estocado em altas temperaturas ocorre descoloração e liberação de HCl.

A síntese desse adoçante envolve uma série de proteções e desproteções seletivas. O grupo 4-hidroxi na posição 4 pode ser substituído pelo átomo de cloro com inversão da configuração. A diferenciação entre grupos hidróxidos primários das duas unidades de açúcar também é requerido. Os grupos de hidroxilas primárias são protegidas com o grupo volumoso tritila, e as hidroxilas secundárias são acetiladas com anidrido acético ou cloreto de acetila. Desproteção seletiva dos grupos OTr forma um derivado com as hidroxilas primárias desprotegidas, aquecendo sob refluxo em 4-metil-2-pentanona e ácido acético o grupo acetil na posição C-4 da unidade da glicose migra para a hidroxila primária da mesma unidade. Essa migração permite a hidroxila primária permanecer protegida na subsequente etapa de cloração e também promover a desproteção seletiva da hidroxila secundária na carbono C-4. O tratamento das hidroxilas livres com cloreto de sulforila fornece o tricloro disacarídeo correspondente, o qual é desprotegido para dar a sucralose (esquema IX)

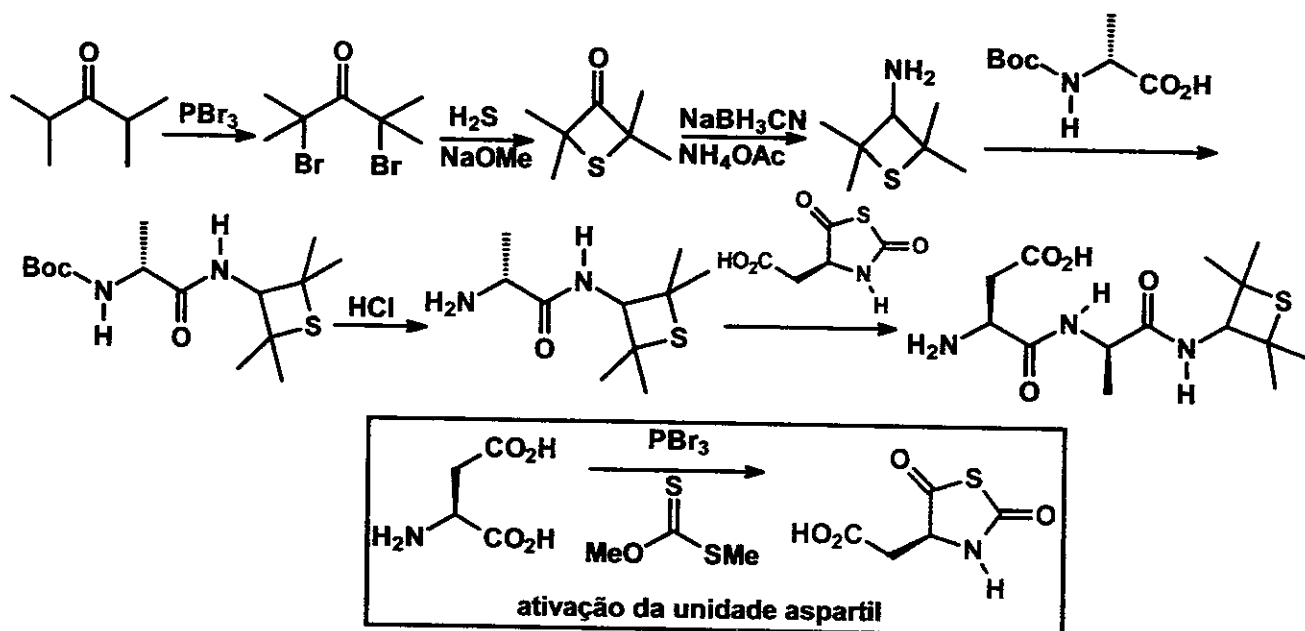


Esquema IX: Síntese da Sucralose

3.6. Alitamo

Um adoçante nutritivo derivado de um dipeptídeo desenvolvido pela Pfizer em 1983. É correntemente utilizado na Austrália, México, China. Alitamo tem um potencial dulcífico 2000 vezes maior que a sacarose, sem nenhum sabor residual após a percepção do sabor doce. Na faixa de pH 2-4, sua meia vida é duas vezes maior do que o aspartamo e ainda apresenta sinergia com a sacarina.

A síntese envolve o acoplamento de dois aminoácidos e uma unidade tioetano. A unidade aminotietano é preparada a partir da diisopropilcetona, esta é dibromada com tribrometo de fósforo para dar 2,4-dimetil,2,4-dibromo-pentanona-3. Esse composto dibromado é ciclizado pelo tratamento com sulfeto de hidrogênio na presença de metóxido de sódio, resultando no 2,2,4,4-tetrametil-3-oxotietano. A aminação redutiva da cetona com acetato de amônio e cianoboridreto de sódio ou por aquecimento na presença de formamida e ácido fórmico (reação de Leuckart) fornece a unidade tetrametiltietano. A ativação da unidade aspartil pode ser feita na forma do anidrido tiocarboxílico (esquema X)



Esquema X: Síntese do dipeptídeo alitamo

4. Teoria do Reconhecimento do Sabor Doce

Diversas tentativas de isolar e caracterizar o receptor responsável pelo sabor doce da língua têm falhado. Duas razões podem ser consideradas para este insucesso.

- Os métodos tradicionais de isolamento de receptores têm envolvido geralmente um ligante de alta afinidade em baixíssimas concentrações, na ordem de nanomolar, o qual é utilizado para monitorar o processo da purificação. As concentrações que desenvolve algum teor dulcificante estão na faixa de milimoles por litro e nesta faixa é impossível distinguir entre um ligante específico do receptor do ligante não específico para outros componentes dos quais os receptores deverão ser extraídos.
- A impossibilidade de crescimento de células ativas do sabor em cultura de células. Isolamento dessas células as transforma em células epiteliais normais, sem nenhuma interação específica na interpretação do sabor.

Estudos neurofisiológico e comportamental de animais têm sugerido uma interação entre o adoçante, o qual funcionaria como neurotransmissor, e uma proteína G. O adoçante se ligaria ao receptor e induziria uma mudança na conformação da proteína provocando um efeito em cascata intramolecular de mensageiros secundários. Isso alteraria os níveis de Ca^{+2} e K^{+} resultando na despolarização celular, então um sinal nervoso seria interpretado pelo cérebro como uma "mensagem doce" (figura II).

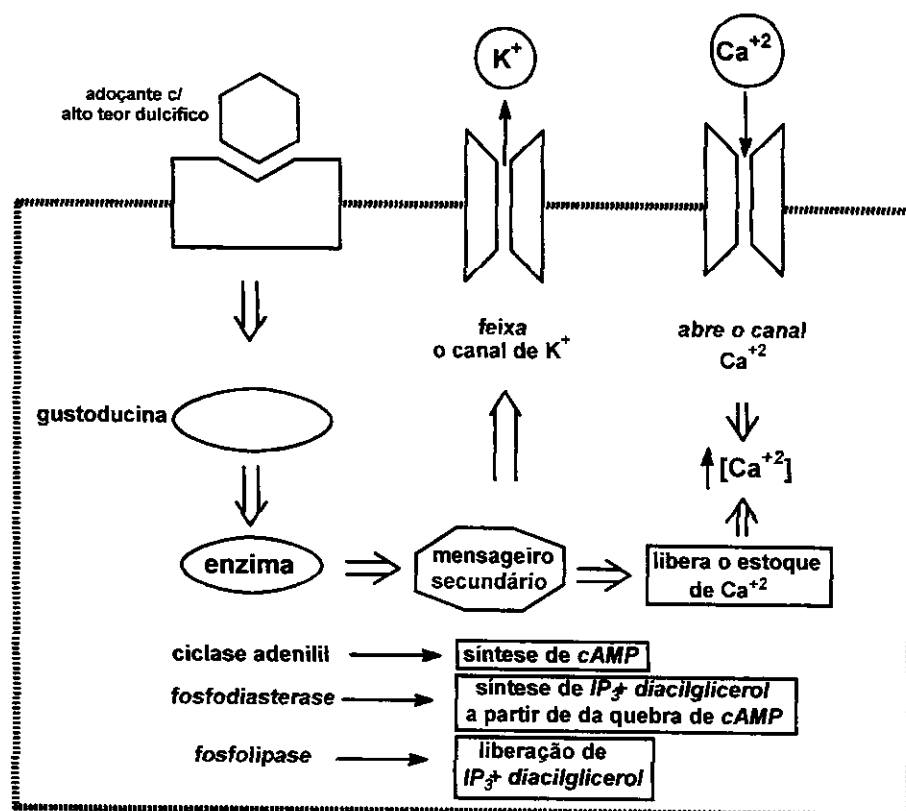


Figura II: Sistema de transmissão enzimática induzida por um adoçante

Uma das características do receptor do sabor doce é reconhecer moléculas pertencente a um ampla classe de compostos (proteína, carboidratos, terpenos, flavonóides, etc).

Com o avanço da química teórica vários modelos têm surgido para tentar explicar a interação do receptor-adoçante. Estudos de relações estrutura-atividade (SAR) de adoçantes já conhecidos são utilizados para racionalizar a relação entre a estrutura química e o sabor adocicado. Para uma série homóloga estrutural de compostos é possível, através de modelo **QSAR**, correlacionar propriedades estérica, eletrônica e físicas de adoçantes com seus potenciais dulcíficos¹.

Apesar dos modelos não descreverem de fato a topografia do receptor na língua, eles são bastantes úteis na projeção de novos adoçantes como maiores teores dulcíficos. A seguir apresentaremos três modelos que vem tendo maior repercussão na comunidade científica.

O primeiro modelo de interação adoçante-receptor foi estudado por Shallenberger e Acree⁴. Eles propuseram dois grupos funcionais grucóforos AH-B. O grupo AH corresponde a parte ácida e o grupo B corresponde a parte básica (figura III).

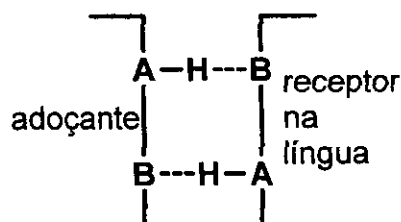


Figura III: Modelo Shallenberger-Acree

Baseado no modelo acima Kier⁴ sugeriu um modelo que considerava uma terceira interação, a qual representa a parte hidrofóbica do adoçante (figura IV).

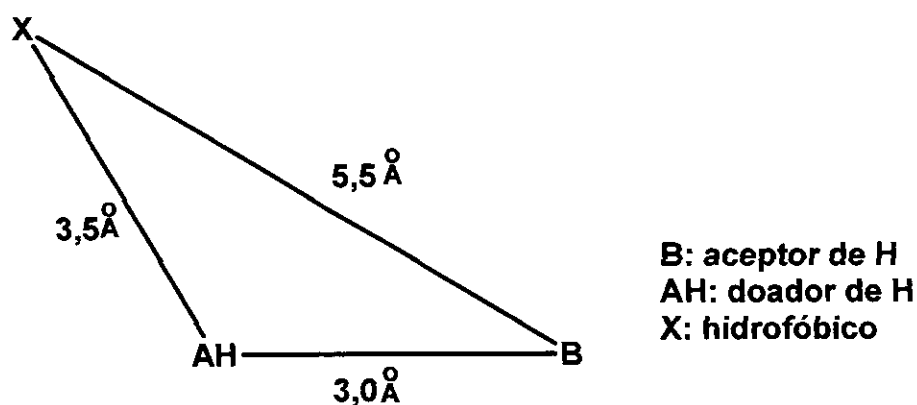


Figura IV: Modelo Kier-Shallenberger

⁴ Kier, L. J. *Pharm. Sci.* **1972**, 61(9):1394-1397

seu efeito sobre a secreção de insulina e quanto ao apetite. Os adoçantes naturais têm surgido com uma boa alternativa, uma vez que vários produtos naturais conferem elevado potencial dulcífico e não apresentam, a princípio, os efeitos colaterais presentes nos adoçantes sintéticos mais usuais. Além disso, devido ao alto potencial dulcífico, quantidades reduzidas dessas substâncias são necessárias para adoçar. Um dos principais fatores que limitam o uso disseminado dessas substâncias é a concentração em que elas se apresentam nas plantas. Nesse aspecto, a síntese orgânica pode dar a sua contribuição através do desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitam obter algumas dessas substâncias em maior escala, possibilitando assim avaliar extensivamente a segurança das mesmas para consumo humano.

6. Ocorrência Natural Da (-)-Monatina e Justificativa de Síntese

A importância comercial e biológica dos adoçantes sintéticos continua motivando a busca por novas estruturas que apresentem essa característica. Nesse contexto, a busca em fontes naturais tem sido utilizada como ferramenta eficiente.

Dentre as substâncias de origem natural dotadas de alto potencial dulcífico descobertas recentemente, destacamos a (-)-monatina (figura VII). Essa substância, um aminoácido natural presente nas raízes da planta africana *Schlerochiton ilicifolius*, foi isolada em 1992 por Vleggaar e cols⁶.

As análises estrutural e estereoquímica efetuadas por esses autores estabeleceram a estrutura da (-)-monatina: ácido 5-(3-indoil)-2-amino-4-carboxi-4-hidroxi-pentanóico, na qual os carbonos **2** e **4** têm a configuração **S** (figura VII).

⁶ Vleggaar, R., Ackerman, L.G.J. e Steyn, P.S., *J.C.S. Perkin Trans. I*, **1992**, 3095.

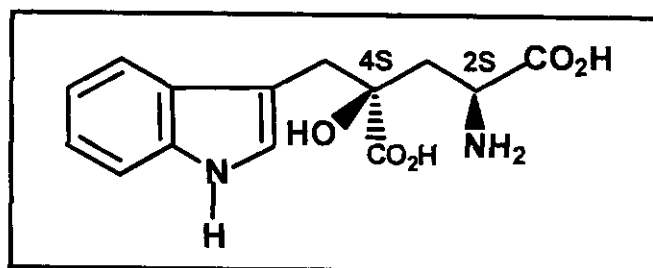


Figura VI: (2S,4S)-(-)-monatina

Os estudos efetuados com a ajuda de um "painel de provadores", e aqueles baseados em doçura relativa, mostraram uma capacidade adoçante 1400 e 1200 vezes, respectivamente, superior às soluções aquosas de sucrose a 5 e a 10% (p/v). A monatina, além da propriedade adoçante é capaz de potencializar o aroma de aromatizantes quando misturada a estes, propriedade que é, aparentemente, comum entre os adoçantes que têm base protéica. Associada a outros adoçantes, tais como o aspartamo, a monatina não mascara o aroma, nem o sabor da mistura, mesmo na presença de uma grande variedade de aromas. Esta propriedade persiste mesmo que as preparações sejam carbonatadas.

A necessidade de novos adoçantes mais seguros e de maior atividade tem fomentado as pesquisas nessa área. A atividade dulcífica da monatina motivou, esse projeto, que tem por objetivo estabelecer uma estratégia para a preparação da monatina na sua forma opticamente pura.

7. Proposta para Interação da (-)-Monatina com o Receptor

Antes de discutirmos as sínteses já descritas para a monatina, apresentaremos uma breve consideração referente à provável interação da monatina com os receptores do sabor.

Baseados no modelo tripartido de Kier-Shallenberger, podemos sugerir duas hipóteses de interação da (-)-monatina com o receptor. Na hipótese I, os

substituintes no centro **2S** e o metileno em C3 formaria o sistema AHB,X do adoçante. Na hipótese II, os substituintes no centro **4S** e um ponto do anel indólico passariam a formar o sistema do referido ativante (figura VIII).

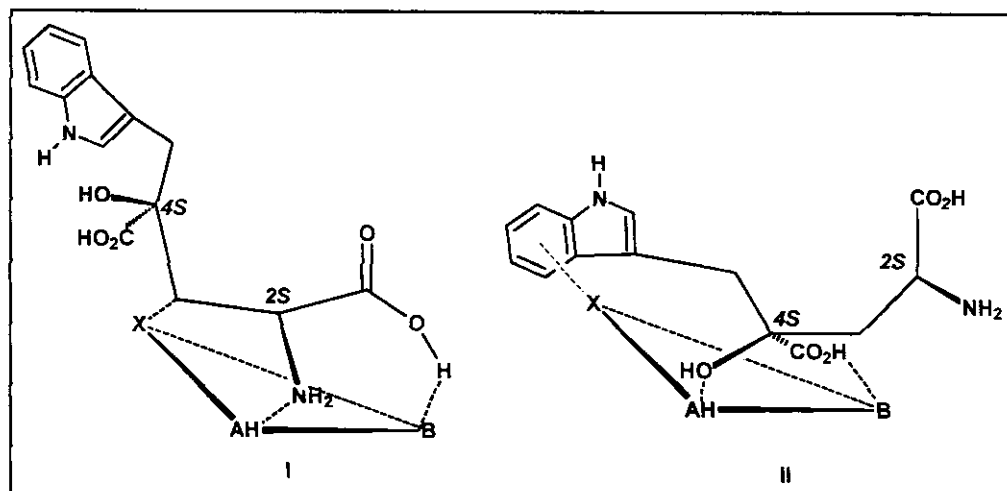
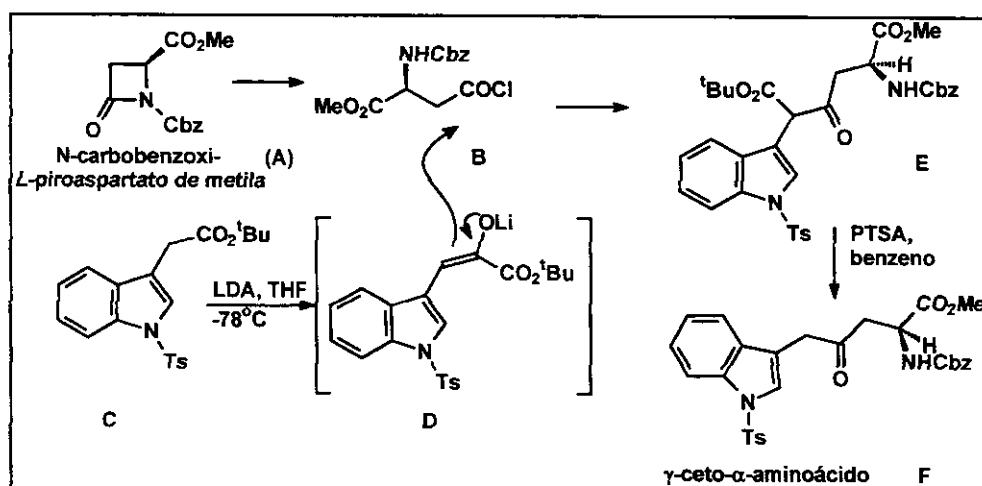


Figura VII : Modelos Kier-Shallenberger para a (-)-monatina

8. Sínteses Descritas da Monatina

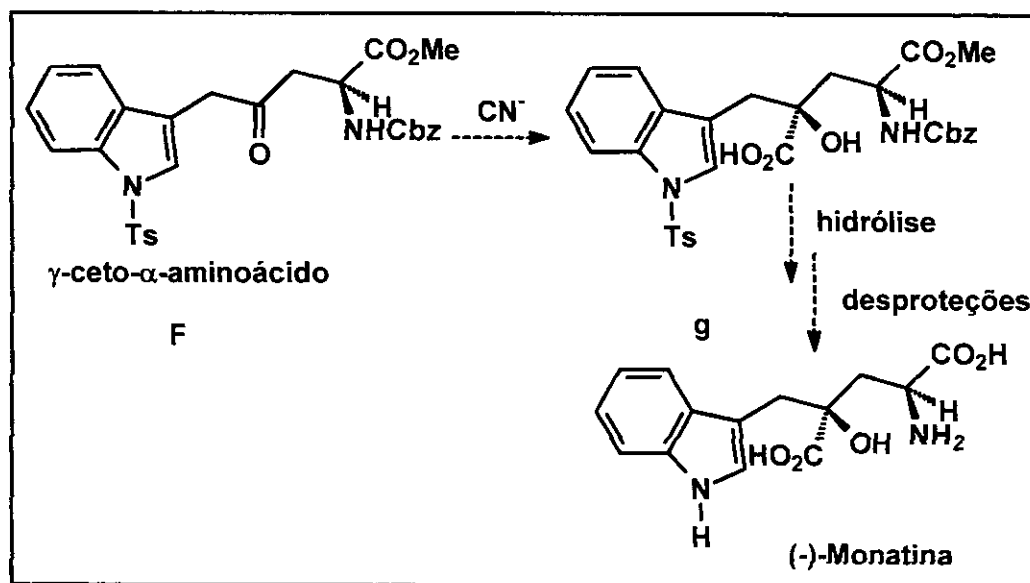
Em 1993 Cedric Holzapfel⁷ tentou sintetizar a (-)-monatina a partir do intermediário chave **F**, um γ -ceto- α -aminoácido. A preparação deste intermediário, com alta pureza óptica, envolveu uma condensação entre o enolato do derivado indólico **C** e o derivado do ácido aspártico **B**, seguida de descarboxilação na presença de PTSA (esquema XI).



Esquema XI: Preparação do γ -ceto- α -aminoácido **F**

⁷ Holzapfel, C.W., and Olivier, J. *Syn. Comm.* **1993**, 23(18):2511-2526.

A idéia desta estratégia era obter a (-)-monatina através da adição de cianeto à carbonila do grupo ceto do intermediário F, seguida da hidrólise da cianidrina e do éster metílico e desproteções da sulfonamida (grupo *N*-Ts) e do carbobenzióxi (*N*-Cbz) (esquema XII).

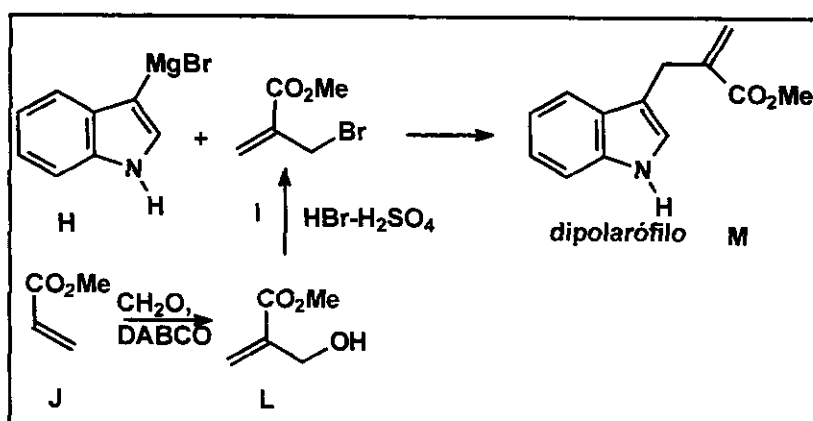


Esquema XII: Tentativa de adição de cianeto à carbonila de F

A parte complementar desta síntese não foi publicada, pois o autor mudou de estratégia. No ano seguinte ele obteve a síntese do racemato ($\pm$)-monatina usando como etapa chave uma cicloadição [2+3]⁸.

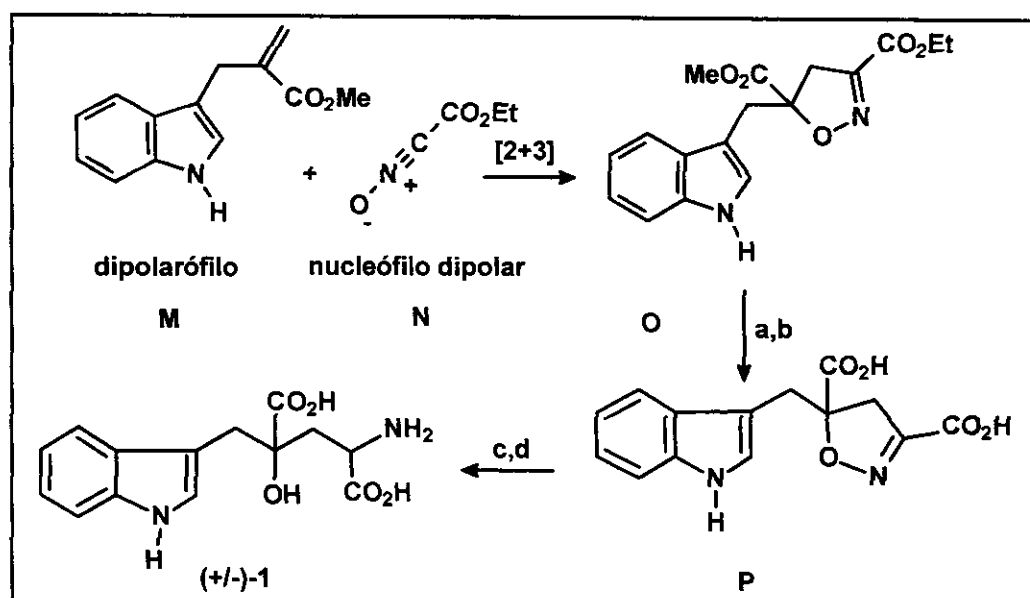
A reação de Baylis Hillman entre o acrilato de metila e metanal na presença de DABCO forneceu o 2-carbinol-acrilato de metila (L), que na presença de HBr e ácido sulfúrico produziu o 2-(bromometil)-acrilato de metila (I). O dipolarófilo 2-(3-indoilmetil)-acrilato de metila (M) foi preparado pelo acoplamento entre Grignard indólico H e o 2-(bromometil) acrilato de metila (I). Este intermediário funcionaria como o dipolarófilo da cicloadição [2+3] (esquema XIII).

⁸ Holzapfel, C.W., Bischofberger K., and Olivier, J. *Syn. Comm.* **1994**, 24(22):3197-3211.



Esquema XIII: Síntese do dipolarófilo **M**

A cicloadição [2+3] ocorreu entre o dipolarófilo **M** e o nucleófilo dipolar óxido de carbetoformonitrila (CEFNO, **N**). Esta reação é bastante regioseletiva, levando somente ao regioisômero desejado. A hidrólise do cicloaduto **O**, forneceu o diácido **P**, que foi tratado com amálgama de sódio, fornecendo uma mistura dos quatro estereoisômeros possíveis da monatina. Após cristalização desta mistura em AcOH, foi possível separar o par SS e RR, do outro par (R,S e S,R) (esquema XIV).

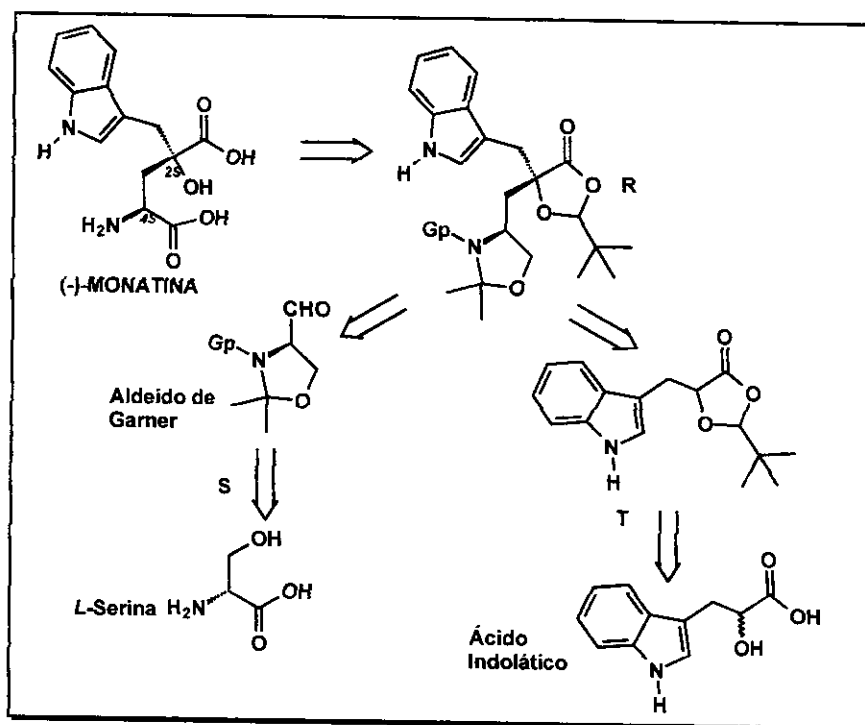


a: KOH/EtOH; b: H^+ (86%); c: Na-Hg/EtOH (92%); d: AcOH (50%).

Esquema XIV: Síntese Racêmica da monatina

Os autores tentaram aplicar esta mesma abordagem à síntese da (-)-monatina, substituindo-se o acrilato, por uma amida derivada da sultama de Oppolzer, visando a obtenção do cicloaduto quiral. Entretanto, nenhum produto resultante de cicloadição [2+3] foi detectado.

Recentemente, Goodman, Nakamura e Baker⁹ descreveram a síntese total da monatina. Usando como etapa chave a reação aldólica entre um derivado da L-serina (S) e um derivado do ácido indolático (T) (esquema XV).

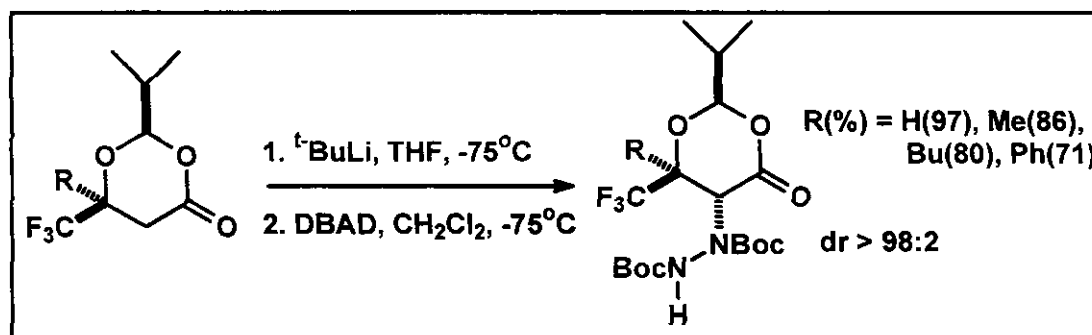


Esquema XV: Retrossíntese de Goodman para (-)-monatina

A monatina possui dois centros assimétricos, um em C-2 e o outro em C-4. O centro em C-2 pode sofrer epimerização em condições básicas, desta forma a alquilação de enolato para gerar o centro quaternário em C4 deverá ser regioseletiva nessas condições.

⁹ Nakamura, K., Baker, T.J., and Goodman, M. *Org. Lett.* **2000**,2(19): 2927.

Seebach¹⁰ reportou alquilações com alta diastereosseletividade (dr>98:2) de várias 1,3-dioxononas, preparadas de ácidos α -hidroxicarboxílicos e pivalaldeído, através de enolatos de lítio (esquema XVI).

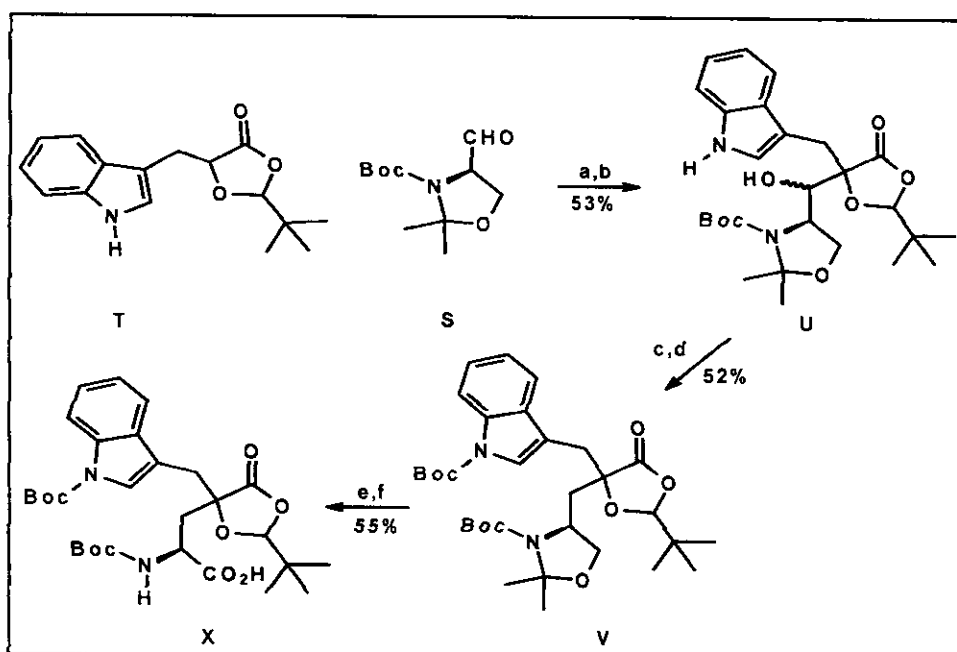


Esquema XVI: Alquilações diastereosseletivas de 1,3-dioxononas

Possivelmente estes autores tiveram como idéia a obtenção do centro quaternário em C-4 através de uma alquilação de enolato do intermediário T com um alquilante preparado a partir da *L*-serina, uma vez que no artigo eles se reportam do insucesso da alquilação do mesmo intermediário com derivados iodoalanina, concluindo que o motivo era devido ao impedimento estérico de alquilantes volumosos na reação de substituição, os autores abandonaram essa idéia.

Buscando outra alternativa, o grupo encontrou na reação de condensação aldólica a ferramenta adequada para gerar o centro quaternário **4S**. Eles utilizaram a adição aldólica entre o enolato do intermediário T e o aldeído de Garner **S** (oxazolidina, derivada da *L*-serina). Nesta etapa de adição aldólica, uma mistura de diastereoisômeros **U** não separáveis foi obtida. A desoxigenação de Barton, oxidação com PDC e desproteção levaram a mistura dos diastereoisômeros **X** (esquema XVII).

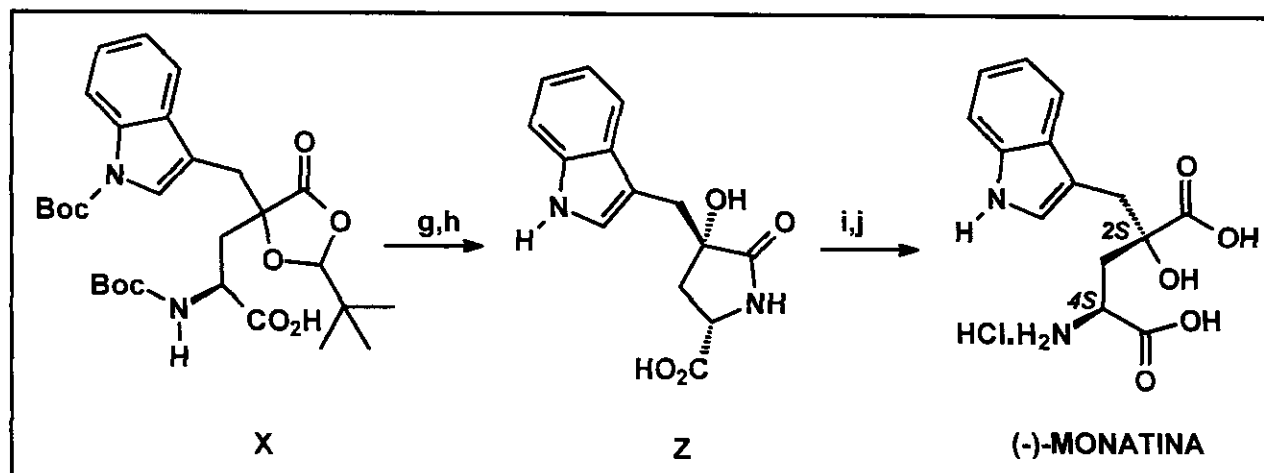
¹⁰ Seebach, D., Naef, R. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 2704



a: LDA (1,3 equiv.), THF, -78°C , 2h; b: $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1,1 equiv.), DMAP (0,1 equiv.), CH_3CN , t.a; c: NaH (5 equiv.), THF, -15°C até t.a, 40 min, CS_2 (5,0 equiv.), 0°C , 20 min; d: $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (10,0 equiv.), AIBN (5 equiv.), PhCH_3 , Δ , 2h, Ar; e: PPTS (0,8 equiv. X4), $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (95:5), Δ , 6h; f: PDC (6,0 equiv.), DMF, t.a, 24h

Esquema XVII: Síntese do intermediário X

Em seguida a desproteção dos dois grupos Boc com HCl/HCOOH e rápida neutralização com KOH levou a lactama **Z** com 24% e finalmente hidrólise com NaOH e neutralização com HCl . DMAP geraram a monatina na sua forma opticamente pura com rendimento de 48% (esquema XVIII).



g: 0,1N HCl/HCO₂H, t.a, 3h; h: 3N KOH (10 equiv.), 0°C, 1 min; j: 3N NaOH (5 equiv.), EtOH, Δ, 3h; k: HCl.DMAP

Esquema XVII: Desproteções e hidrólise para obtenção da (-)-Monatina

Os autores citam superficialmente um problema com as condições de desproteções em meio ácido, todavia não explicam o motivo do baixo rendimento nestas etapas.

II. OBJETIVOS:

1. OBJETIVO GERAL

- Devido à importância sintética e biológica da monatina, esse trabalho visou estabelecer uma estratégia sintética, alternativa aquelas já descritas na literatura, para a preparação do adoçante natural na sua forma opticamente pura.

2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Otimizar condições seletivas na obtenção de intermediários sintéticos para cicloadição [2+2];
- Desenvolver uma metodologia de oxidação e alquilação de enolatos de piroglutamatos;
- Estabelecer uma metodologia de geração de centro quaternário com alta diastereosseletividade;
- Otimizar condições seletivas de desproteções de carbamato da unidade indólica e carbamato da unidade glutâmica.

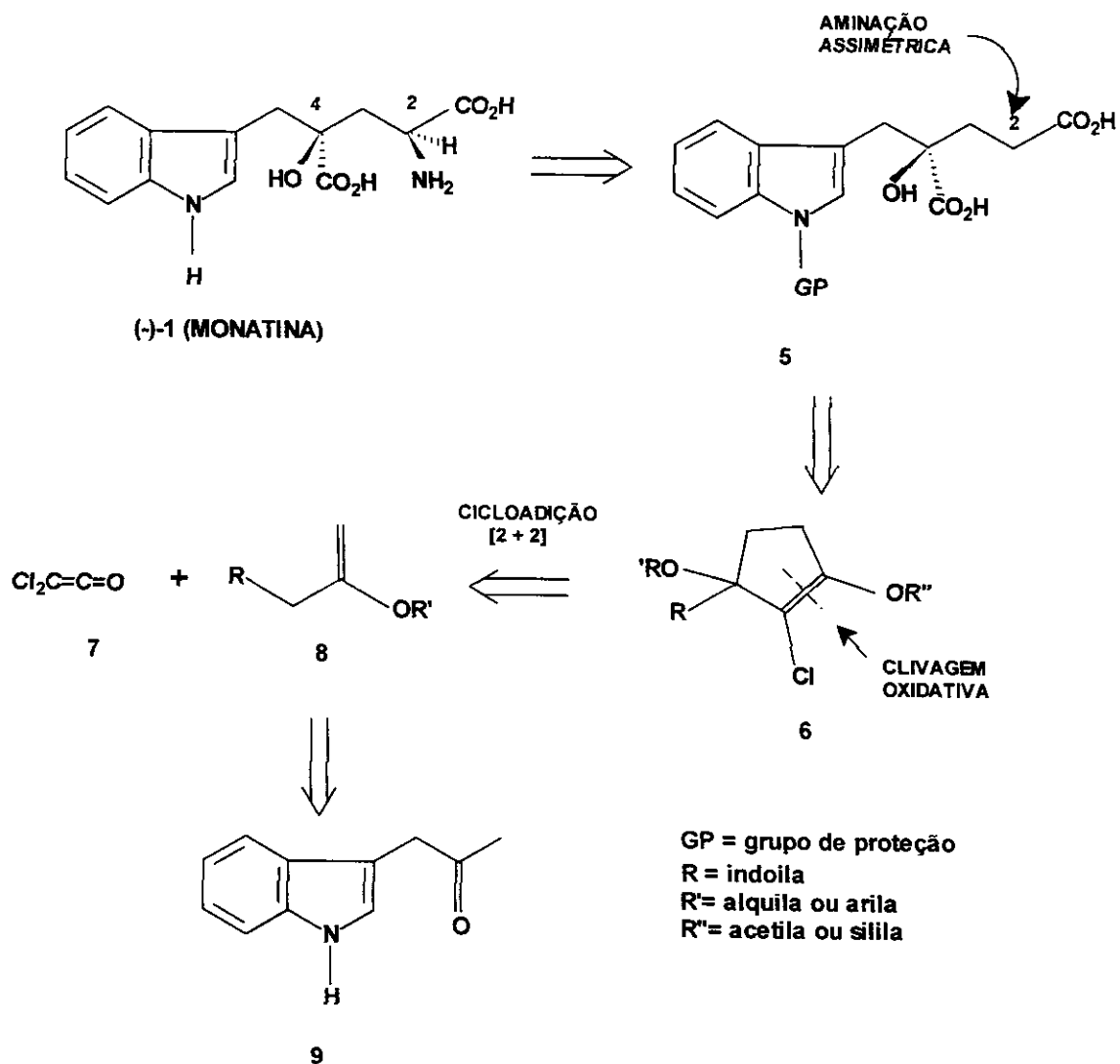
III. ESTRATÉGIAS SINTÉTICAS PARA A OBTENÇÃO DA (-)-MONATINA

Visando atingir o objetivo traçado para esse trabalho realizamos estudos com duas estratégias sintéticas:

- A primeira estratégia descreve os métodos para preparação de um éter de enol cinético, o qual seria utilizado como intermediário chave de uma reação de cicloadição [2+2]. Nesta estratégia, a geração do centro quaternário presente na estrutura da (-)-monatina deveria ser garantida através de uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno gerado *in situ* e um enoléter quiral, preparado a partir de uma metil cetona derivada do indol. Iniciaremos o trabalho investigando uma alternativa racêmica. Dependendo dos resultados alcançados, uma modificação no enol-éter inicial nos permitiria acessar ao adoçante na sua forma opticamente pura. A incorporação do átomo de nitrogênio no carbono 2 poderia ser obtida através de uma reação de aminação eletrofílica.
- A segunda estratégia descreve a síntese formal da monatina através de uma reação de oxidação de um enolato de um derivado do ácido *L*-piroglutâmico, seguido de uma reação de alquilação diastereosseletiva entre o enolato desse derivado oxidado e um eletrófilo derivado do indol. Essa estratégia permitiu a formação do centro quaternário do adoçante natural com excelente grau de estereosseletividade.

III.A. PRIMEIRA ESTRATÉGIA

1. Análise Retrossintética para a Primeira Estratégia



Esquema 1: Retrossíntese da primeira estratégia

Como apresentado na análise retrossintética (Esquema 1), a monatina (**1**), pode ser vista como o produto de aminação assimétrica no carbono 2 do ácido γ -hidroxiglutâmico **5**, este último obtido através da clivagem oxidativa do enol **6**. Éteres de enol cíclicos (5 membros), derivados da ciclopentanona, podem ser obtidos através da expansão de anel de α,α -diclorociclobutanonas. Essas podem

ser preparadas através de uma reação de cicloadição [2+2] entre o dicloroceteno **7** e o éter de enol **8**. Este último pode ser originado da desprotonação cinética da metilcetona **9**. Éteres de enol podem ser obidos a partir de cetonas não simétricas utilizando métodos já descritos na literatura¹.

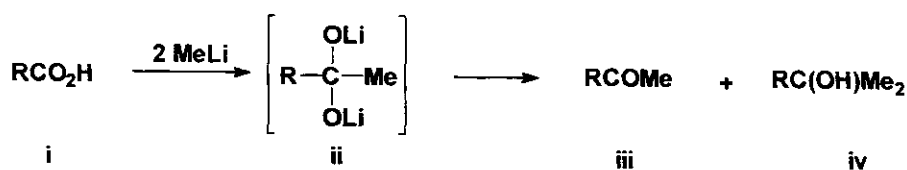
2. Resultados e Discussão

2.1. Preparação da metilcetona **9**

A metilcetona **9** (esquema 1) é a matéria-prima necessária para a preparação do enol éter **8**. Iniciamos o nosso trabalho investigando metodologias que nos permitissem prepará-la, tendo em mente a facilidade de execução e rendimento global. Descreveremos os métodos testados no laboratório com esse objetivo, deixando claro que a escolha recairá sobre aquele que apresentar maior rendimento em menor número de etapas. Definida a estratégia, apresentaremos parte da metodologia para preparação do intermediário **8**.

2.1.1. Obtenção da 3-indoil-acetona (**9**), a partir da reação de **10** com MeLi.

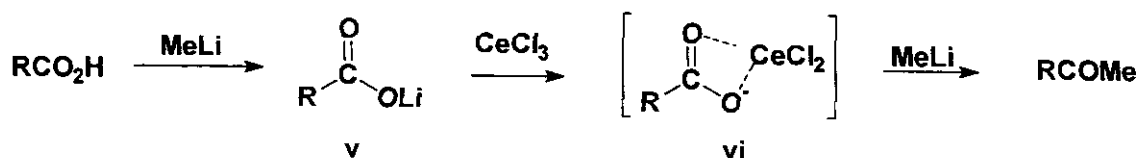
A transformação de ácidos carboxílicos em metil cetonas está associada à formação de álcoois terciários e a recuperação de substrato, quando utilizamos unicamente organometálicos (Esquema 2).



Esquema 2: Adição de MeLi à carbonila de ácidos carboxílicos

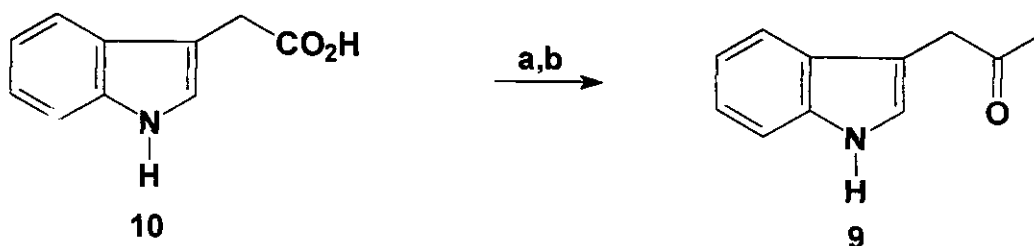
¹ a. Miyashita, M., Yanami, T. e Yoshikoshi, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4679. b. Yanami, T., *Synthesis*, **1980**, 407. c. Nichols, D.E., Lloyd, D.H., Jonhson, M.P. e Hoffman, A.J., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1406.

Se a adição de MeLi for suficientemente lenta para converter todo o ácido em carboxilato, um segundo equivalente molar irá se adicionar à carbonila, formando o intermediário ii (Esquema 2)². A re-hibridização de ii levará a formação da metilcetona iii. Entretanto, se houver MeLi presente no meio quando o intermediário iii for formado, ele se adicionará para formar o álcool terciário iv. A formação desse último é um fator limitante desse processo. Uma alternativa para tentar contornar este problema seria adicionar cloreto cérico após adição de um equivalente de metilítio. O Ce^{+3} substitui o lítio, formando o intermediário quelado vi³. O segundo equivalente de metil-lítio se adicionaria à carbonila mantendo o sistema quelado e evitando a formação de álcool terciário. A hidrólise final da reação conduz à metilcetona com excelentes rendimentos (Esquema 3).



Esquema 3: Adição de MeLi à carbonila de ácidos carboxílicos na presença de CeCl_3

Baseado nesta metodologia poderíamos obter diretamente a 3-indoli-acetona **9**, a partir do ácido 3-indoli-ácetico **10** (Esquema 4).



a) MeLi (1 mmol), 15 min, CeCl_3 (2 mmol), 30 min THF(anidro), -78°C ; b) MeLi (1 mmol), -78°C , H_3O^+ .

Esquema 4: Obtenção de **9 a partir da reação de **10** com MeLi**

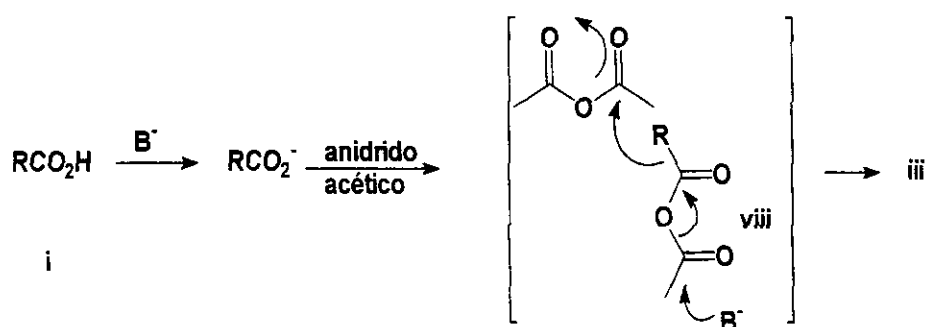
² Rubottom, G. M. and Kim, C. J. *Org. Chem.* **1983**, 48, 1550.

³ Ahn, Y. and Coehen, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 203.

Assim, **10** foi tratado com metilítio na presença de CeCl_3 . As análises IV e RMN ^1H mostraram a recuperação do material de partida. Rubottom e Kim² reportaram que ácidos carboxílicos contendo grupo hidroxí necessitam de 1 mmol adicional de metilítio para o grupo hidroxí. Se não houver adição desse equivalente adicional ocorreria a recuperação do material de partida. De forma análoga, o grupo N-H do anel indólico, bem como a posição 2 do anel indólico são suscetíveis à litiação, favorecendo dessa maneira a recuperação de material de partida. Tentamos então adicionar mais dois equivalentes de Metilítio ao meio reacional, entretanto isso conduziu a uma mistura complexa de produtos.

2.1.2. Preparação de **9**, via descarboxilação de um anidrido.

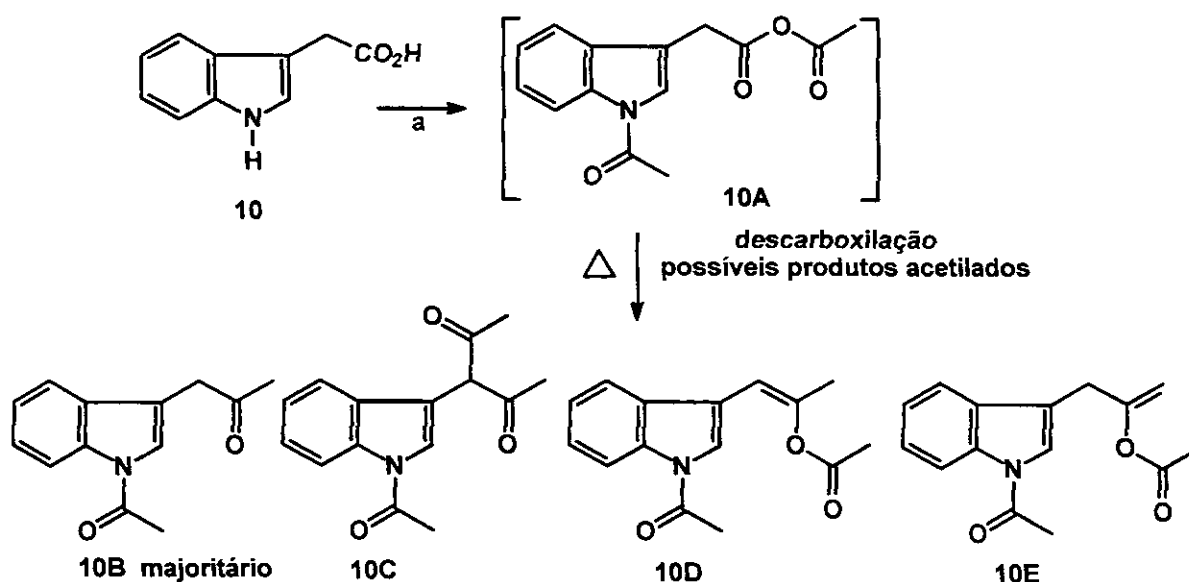
Uma das metodologias descritas na literatura para a preparação da indoilacetona **9**, baseia-se na descarboxilação de um anidrido. Assim, a transformação do ácido carboxílico **i** em **iii**, usando anidrido acético e acetato de sódio, deve passar via descarboxilação do anidrido **viii**⁴ (Esquema 5).



Esquema 5: Mecanismo de descarboxilação de um anidrido para obtenção de metil cetona

⁴ King, J. A. and McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4911.

Brown e cols. descreveram a obtenção de **9**⁵ utilizando este método. Apesar do rendimento (50%), este método utiliza reagentes comercialmente disponíveis, assim sendo, ele se apresenta como uma alternativa racional para contornar a dificuldade anterior (Esquema 6 e 7).



a. $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ anidro, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, 140°C , 12h;

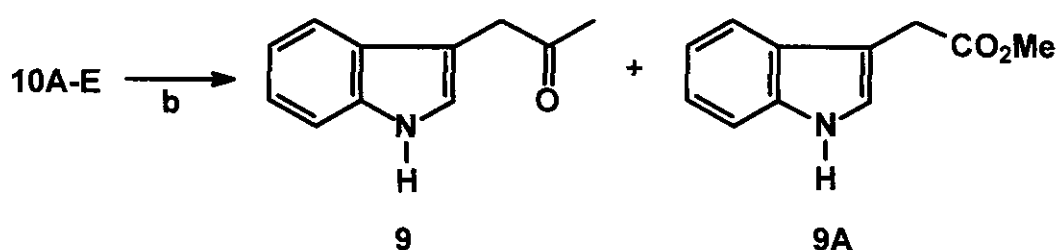
Esquema 6: Descarboxilação do anidrido 10B

Duas frações (F1 e F1+3) resultantes da filtração em sílica-gel do produto bruto da reação **a** foram analisadas em CG/EM. O cromatograma "F1" (Anexo I.1) registrou quatro picos importantes. Na ordem crescente do tempo de retenção eles estão representados nos espectros de fragmentação de massas como ion molecular m/z 215 em 16,2 min e três isômeros m/z 257 em 17,7, 18,1 e 18,4 min. O cromatograma "F1+3" (Anexo I.2) registrou um pico principal de ion molecular m/z 215 em 16,2 min e um pico secundário de ion molecular m/z 259 em 17,8 min, outros picos aparecem, mas em abundância muito pequena.

Analisando os espectros de fragmentação para o pico em 16,2 min nos dois cromatogramas, podemos ver as perdas peculiares de dois fragmentos

⁵ Brown, J. B; Henbest, H. B.; and Jones, E. R. H. *J. Org. Chem.* **1952**, 37, 3172.

importantes: acetil e ceteno, levando ao pico base m/z 130, dessa maneira deduzimos a estrutura do [(N-acetil) 3-indoil]-acetona (**10B**). Os espectros de fragmentação dos 3 isômeros (m/z 257) são muito parecidos, isso sinaliza para as estruturas dos enóis **10C**, **10D** e **10E**. O espectro de fragmentação do pico em 17,8 min (m/z 259) mostra também um padrão de fragmentação com perdas de acetil e ceteno, deduzindo a estrutura do anidrido **10A**. A presença deste anidrido no meio reacional, reforça o mecanismo da reação proposto por Brown *et al.* que colocam este anidrido como intermediário na formação dos compostos **10B-E**.



b. NaOMe, MeOH, 3h, (a+b = 49%)

Esquema 7: Hidrólise básica de 10A-E

A mistura de **9** e **9A** resultante da hidrólise básica foi também analisada no CG/EM. O cromatograma "DIA" (Anexo I.3) desta mistura apresentou dois picos com tempos de retenção em 14,4 e 14,8 min. O espectro de fragmentação de massa do pico relativo ao tempo de retenção 14,4 min registrou um íon molecular m/z 173 e pico base m/z 130, caracterizando o composto **9** e o espectro de fragmentação de massa relativo ao tempo de retenção 14,8 min registrou o íon molecular m/z 189 e pico base m/z 130, caracterizando o composto **9A**.

O espectro de RMN 1H de **9** (Anexo I.5) mostrou um singlete em 2,17 ppm que caracteriza os prótons metílicos da cetona e outro em 3,75 ppm, o qual caracteriza os prótons metilênicos. A carbonila da cetona foi caracterizada pela forte absorção registrada em 1705 cm^{-1} no espectro de IV (Anexo I.4). O composto **9A** foi caracterizado através da verificação do singlete registrado em

3,73 ppm, com integração para 3H, atribuído para os prótons metoxílicos (Anexo I.6).

Antes de tomar **9** como substrato para preparação de um silil enoléter precisamos proteger o grupo N-H na forma de sulfonamida, para evitar os problemas ligados à etapa de cicloadição e clivagem oxidativa com rutênio do cicloaduto (esse agente oxidante pode clivar o anel indólico). A escolha da função sulfonamida, como grupo de proteção, está também ligada ao efeito desativador que esse grupamento causa ao sistema indólico e assim evitaria cicloadição [2+2] neste anel.

2.2. Preparação da N-arilsulfonamida **11**, a partir de **9**.

As sulfonamidas são um dos mais estáveis grupos de N-proteção e são menos suscetíveis a ataques nucleofílicos que os enecarbamatos. Assim eles podem ser usados para evitar dois problemas associados com heterocíclicos nitrogenados, que são: (1) o efeito retirador de elétrons, que reduz a alta suscetibilidade dos núcleos indólicos e pirrólicos à oxidação; (2) a proteção do grupo N-H em derivados indólicos, pirrólicos e imidazólicos com o grupo arilsulfonila, evita a litiação dos núcleos heterocíclicos⁶.

Como dito anteriormente, as etapas de cicloadição e clivagem oxidativa do éter de enol exigem uma seleção rigorosa de um grupo protetor para o nitrogênio indólico⁷, de maneira a evitar ou minimizar as possibilidades de: a) ocorrer cicloadição envolvendo a dupla ligação do anel indólico; b) oxidação do anel indólico tanto pelo uso de $\text{NaIO}_4/\text{RuO}_4$ ⁸, quanto pelo emprego de O_3 ⁹. Atendendo às exigências acima, fizemos escolha pela N-proteção da sulfonamida, evitando

⁶ Kocienski, P. J. In *Protecting groups*, George Thieme Verlag, Germany, **1994**, 209-16.

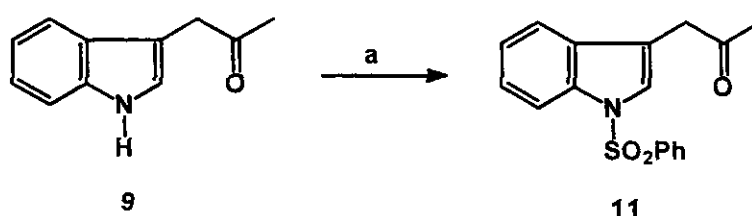
⁷ a. Murakami, Y., Watanabe, T., Kobayashi, A. and Yokoyama, Y. *Synthesis* **1984**, 738.

b. Muchowski, J.M. and Solas, D.R., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 203. c. Fukuda, T., Wakimasu, M., Kobayashi, S. e Fujino, M., *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2825. d. Dashyant, e. Reese, C. B., *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1986**, *12*, 2181.

⁸ Witkop, B. e Patrick, J.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3855.

dessa maneira que a dupla ligação do anel indólico possa sofrer reações indesejáveis.

Existe na literatura vários métodos de *N*-proteção usando cloreto de arilsulfonila. Decidimos optar por dois métodos, um em meio aquoso com transferência de fase e outro em meio anidro (Esquema 8). Ambos fornecem bons rendimentos, entretanto, o primeiro método nos parecia mais vantajoso, pois não exigia o tratamento prévio de solvente. Todavia ele tem a limitação de não poder ser utilizado para preparação de sulfonamidas a partir de ácidos carboxílicos, pois o ácido passa para a fase aquosa, na forma de carboxilato, dificultando a ação do catalisador de transferência de fase.



a. KH, DME, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$ então, -78°C , $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, imidazol.

Esquema 8: Preparação da sulfonamida 11 a partir de 9

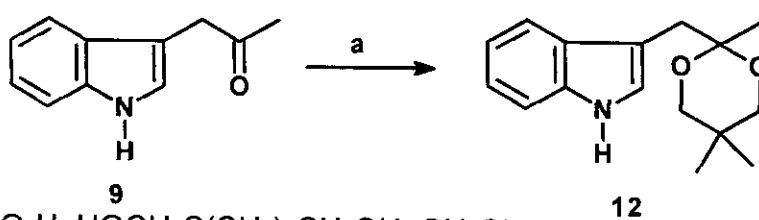
O monitoramento por CCD revelou uma mistura bem complexa. Os componentes desta mistura não foram isolados e caracterizados, mas os espectros de IV e RMN ^1H da mistura mostraram alteração na carbonila e presença do grupo N-H, indicando que não havia ocorrido a proteção esperada. Provavelmente reações paralelas passando por enolato ocorreram. Esse resultado foi um tanto surpreendente, já que trabalhamos todo o tempo sem excesso de hidreto, tendo em mente que o hidrogênio do nitrogênio indólico era mais ácido¹⁰. Para contornar o problema resolvemos proteger a carbonila na forma de acetal e em seguida efetuar a reação de *N*-proteção.

⁹ Dolby, L.J. e Booth, D.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1049.

¹⁰ Provavelmente deve ocorrer alguma condensação do tipo aldólica envolvendo o enolato da cetona.

2.3. Cetalização da 3-indoilacetona **9**

1,3-dioxolanos (Esquema 9) e 1,3-dioxanos são os mais comuns acetais cíclicos e são usualmente preparados pela reação catalisada por ácido entre os compostos carbonílicos e alcanodióis.¹¹ A reação libera água, a qual deve ser eliminada. O uso de peneira molecular forneceu um rendimento de 58%. A reação também foi desenvolvida na presença de excesso de etileno glicol em tolueno, este método permitiu a retirada de água através da destilação do azeótropo formado (tolueno-água)¹², aumentando o rendimento para 83%.



a) $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$, $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2Cl_2 , 48h, peneira molecular(4Å).

Esquema 9: Cetalização de **9**

O espectro de IV (Anexo I.7) mostra o desaparecimento quase total da absorção do estiramento da carbonila em 1716 cm^{-1} de **9** (Anexo I.4).

A análise do espectro de RMN ^1H (Anexo I.8) caracterizou a reação de cetalização através da atribuição do singlete em 3,6 ppm, com curva de integração contabilizando 4H, aos grupos metilenos do acetal. O singlete relativo aos prótons metílicos, que para o composto **9** aparecia em 2,2 ppm, foi deslocado para 1,4 ppm, indicando o desaparecimento do grupamento carbonila. As duas metilas geminadas e ligadas ao anel foram caracterizadas pelos dois singletos em 0,9 e 1,0 ppm.

O espectro de RMN ^{13}C (Anexo I.9) mostra o desaparecimento do sinal em 204 ppm atribuído à carbonila do material de partida.

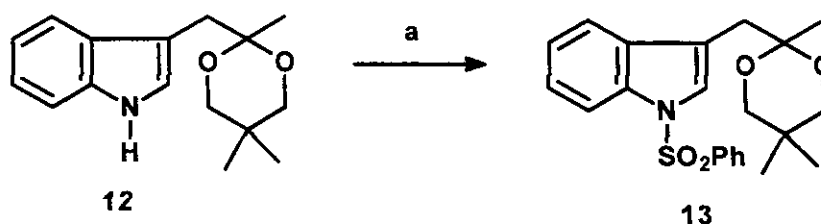
¹¹ Kocienski, P. J. *In* Protecting groups, George Thieme Verlag, Germany, **1994**, 156-64.

¹² Lansbury, P. T.; Mazur, D. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1632,.

O espectro de DEPT (Anexo I.10) mostra um sinal invertido em 71 ppm, o qual foi atribuído aos grupos metilenos do cetal.

2.4. Preparação da *N*-Arilsulfonamida **13**, a partir do acetal **12**.

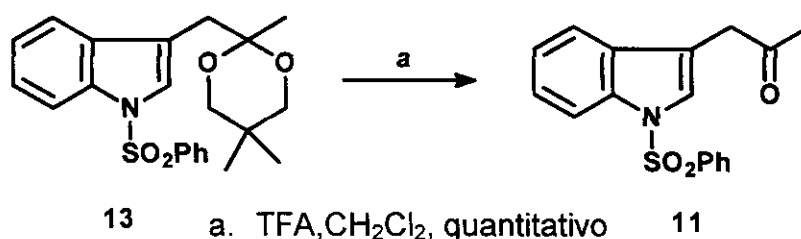
O cetal **12** foi então submetido a reação de *N*-proteção. A reação foi desenvolvida na presença de um catalisador de transferência de fase.



a. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, NaOH, tolueno, 3h, quantitativo.

Esquema 10: *N*-proteção de **12**

O espectro de RMN ^1H do cetal **13** (Anexo I.11) é semelhante ao composto **12** (Esquema 10). A *N*-proteção foi caracterizada pela ausência do singlete alargado em torno de 8,0 ppm e pela comparação da curva de integração do espectro na região relativa aos prótons aromáticos entre os dois acetais: o composto **12** com integração para 5 prótons e composto **13** com integração para 10 hidrogênios. A hidrólise ácida do cetal **13**, forneceu a metilcetona **11** com um rendimento quantitativo¹³ (Esquema 11)



a. TFA, CH_2Cl_2 , quantitativo

Esquema 11: Hidrólise ácida de **13**

Essa sequência de reações nos permitiu preparar a cetona **11**, com um bom rendimento global, entretanto devidos aos problemas encontrados na reação

¹³ Shawn, J.; Rebeca, L.; Habeeb, R.L.; Vranken, D.L.V., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1225.

de proteção do nitrogênio indólico, fomos obrigados a incluir duas etapas adicionais, ou seja, proteção e desproteção da carbonila, aumentando o número de etapas para preparação da indoilmetil cetona desejada. Então, decidimos investigar uma estratégia alternativa que nos fornecesse a metil cetona com rendimento global maior em menor número de etapas, evitando as etapas desnecessárias de proteção e desproteção de carbonila.

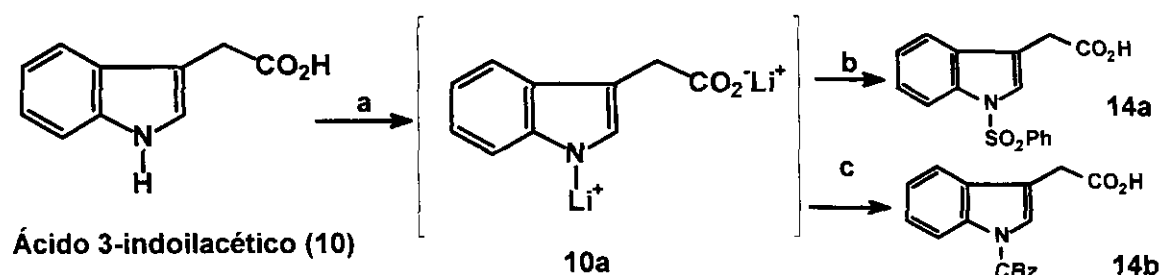
2.5 Alternativa para obtenção da *N*-benzenosulfonamida-3-indoilacetona **11**

Para diminuirmos o número de etapas na preparação de **11**, resolvemos investigar uma estratégia que fosse a mais direta e que se possível começasse do ácido 3-indoil-acético (reagente disponível comercialmente). A metil cetona pode ser obtida do ácido **10** passando pela amida Weinreb **15** (esquemas 18 e 19). Essa sequência poderia reduzir de cinco para três etapas a preparação de **11**.

Antes de efetuarmos essa sequência, decidimos primeiro investigar a resistência do grupo de proteção do nitrogênio indólico frente às condições de clivagem oxidativa, condições que seriam utilizadas após a reação de cicloadição (ver esquema retrosintético). Escolhemos dois grupos de proteção: *N*-sulfonamida e o carbamato (*N*-Cbz). Numa etapa posterior estes produtos protegidos seriam tratados na presença de $\text{NaIO}_4\text{-RuO}_2$.

2.5.1. Preparação da *N*-sulfonamida e do carbamato a partir do ácido 3-indoil-acético **10**.

O ácido 3-indoli-acético **10** foi tratado com dois equivalentes de *n*-butil lítio para formar o intermediário dilitiado **10a**, o qual foi subsequentemente tratado com cloroformiato de benzila, formando a sulfonamida **14a** e o carbamato **14b**, respectivamente (Esquema 12).



a. *n*-BuLi (2 mmol), THF, -78°C; b. C₆H₅SO₂Cl, -78°C→t.a, 12h, quantitativo; c. CBzCl, -78°C→t.a, 12h, rendimento quantitativo

Esquema 12: Preaparação de 14a/14b a partir de 10

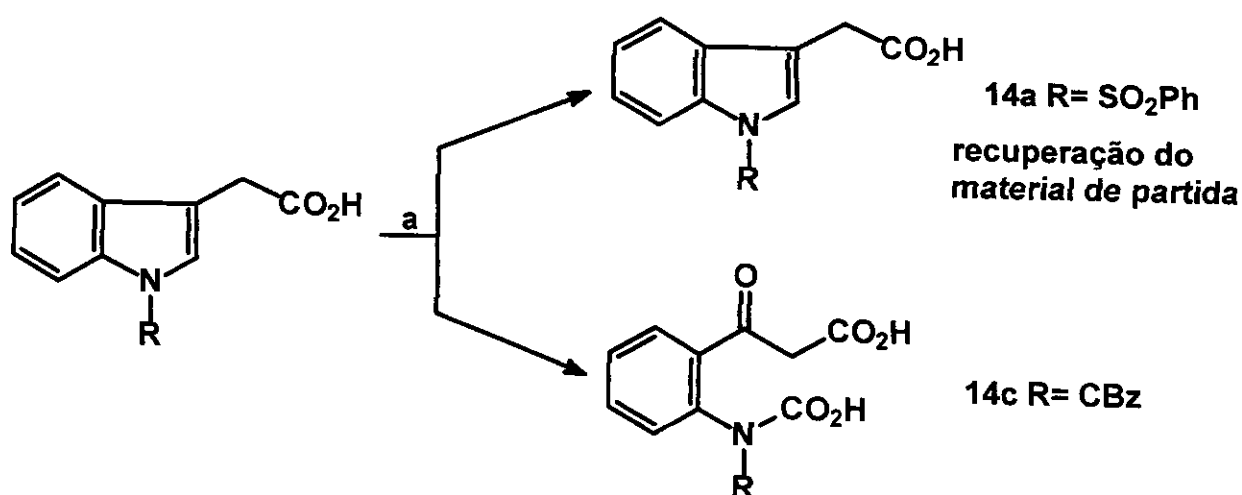
A formação do ácido N-sulfonamida-3-indoilacético **14a** foi evidenciada pelo desaparecimento do singlete alargado em torno de 8,0 ppm e a curva de integração contabilizando 10 hidrogênios para região de aromáticos no espectro de RMN ¹H (Anexo I.12).

O espectro de RMN ¹³C (Anexo I.13) mostra 10 sinais entre 112 e 140 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos dos anéis indólico e fenil do sulfonamida.

O espectro de RMN ¹H do carbamato **14b** (Anexo I.14) mostra um singlete em 3,75 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos em posição α à carbonila do ácido e outro em 5,42 ppm típicos de prótons da unidade benziloxi do carbamato, caracterizando a *N*-proteção. Esta última unidade também pode ser caracterizada pela presença do sinal em 70 ppm nos espectros de RMN ¹³C e DEPT (Anexos I.15 e I.16).

2.5.2. Estabilidade de 14a e 14b nas condições de clivagem oxidativa

Consideramos necessária a verificação da estabilidade dos grupos de *N*-proteção dos derivados indólicos **14a** e **14b** frente às condições oxidativas (Esquema 13).



a. RuCl₃ (0,095 mmol), NaIO₄ (2,8 mmol), CCl₄/CH₃CN/H₂O(1:1:1,5), 14h, NaOH(10%), Na₂S₂O₃(2%), t.a

Esquema 13: Estabilidade de 14a/14b sob condições oxidativas

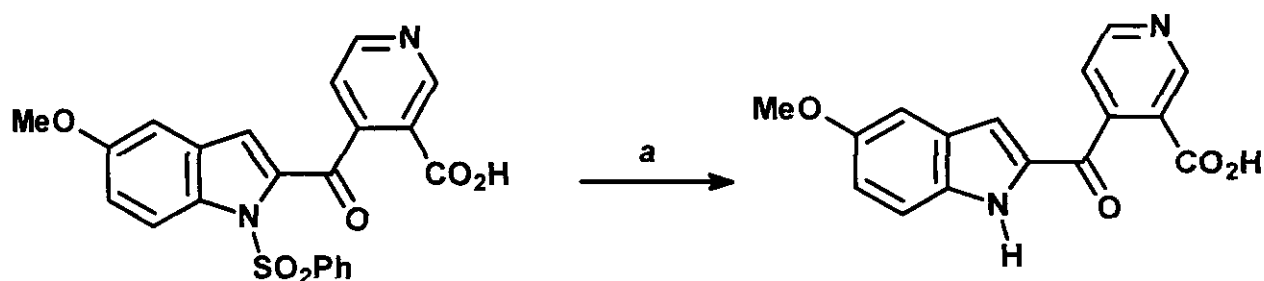
A análise dessa reação com **14b** por CCD, revelou o completo desaparecimento do material de partida e os produtos obtidos desta reação não foram isolados e nem caracterizados. Quando **14a** foi utilizado recuperamos 83% do material de partida intacto. Esse resultado nos levou a escolher a *N*-sulfonamida como grupo de proteção. Além da estabilidade desse grupamento de proteção frente as condições de clivagem oxidativa, era necessário também checar as metodologias de desproteção, já que a última etapa da síntese seria justamente a desproteção do nitrogênio indólico. Realizamos então alguns experimentos com esse objetivo que são relatados a seguir.

2.5.3. Desproteção de 14a e 14b em condições redutivas e por hidrólise em condições básicas.

As sulfonamidas e os carbamatos de derivados indólicos ou pirrólicos podem ser clivados por hidrólise básica ou em condições redutivas.

Gribble e cols.¹¹ descreveram a desproteção de *N*-benzenosulfonilas de derivados indólicos. Podemos destacar o rendimento quantitativo da sulfonamida

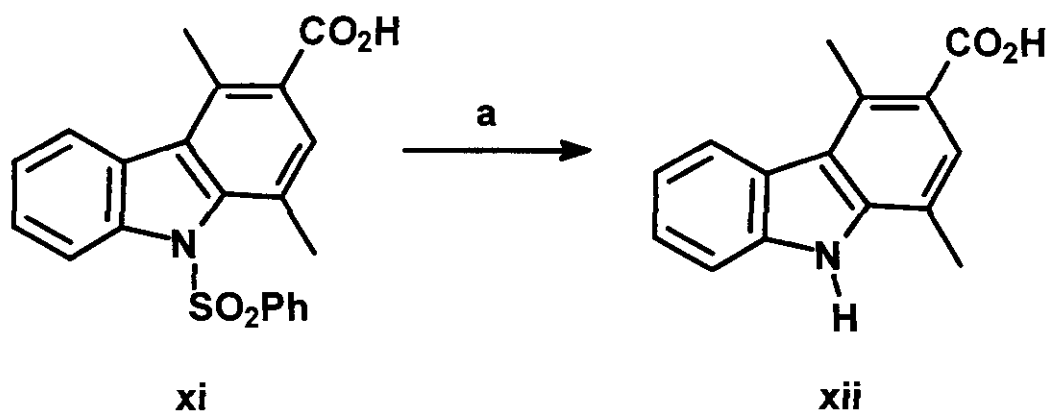
ix tratada com carbonato de sódio em refluxo de solução aquosa de metanol (Esquema 14).



ix
a. K_2CO_3 (5 mmol), MeOH/ H_2O (2:1, 50 ml), Δ , 5h, 100%^x

Esquema 14: Desproteção básica da sulfonamida ix

O grupo *N*-fenilsulfonila em derivados carbazólicos e indólicos foi removido sob condições redutivas usando amálgama Na-Hg tamponado¹¹. Uma conversão de xi em xii foi obtida com 91% de rendimento (Esquema 15).

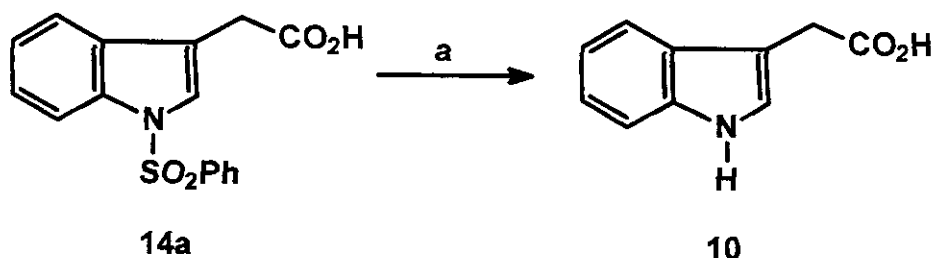


a. EtOH (40 ml), NaH_2PO_4 (1,55 mmol), Na-Hg 6% (1,19 g), 0°C , 2h, 91%

Esquema 15: Desproteção redutiva da sulfonamida xi

Grupos *N*-fenilsulfonila¹¹ de núcleos pirrólicos podem ser removidos sob condições redutivas mais brandas quando tratados com Mg em metanol na presença de cloreto de amônio. Essa metodologia é branda e pode ser utilizada mesmo em situações em que existam na molécula grupos passíveis de

racemização, o que seria o nosso caso no final da síntese. Optamos então por testar essa metodologia para a desproteção de **14a** (Esquema 16).



a. Mg, MeOH, NH₄Cl, 0°C, 83%

Esquema 16: Desproteção de 14a sob condições redutivas

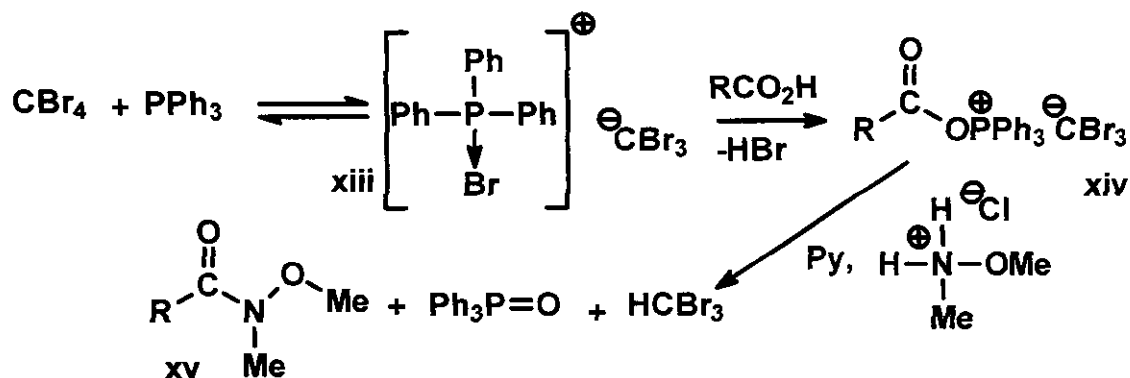
A análise dessa reação por CCD, usando como padrão o ácido 3-indoilacético comercial, revelou a clivagem completa do grupo de proteção e 83% do ácido desprotegido foi recuperado. Nessa etapa do projeto tínhamos, então, assegurado um bom grupo de proteção e também a metodologia que seria utilizada para retirá-lo no final da síntese. Partimos então para preparar a metilcetona a partir de **14a**.

2.5.4. Preparação da amida de Weinreb.

N-metoxi-N-metilamidas podem ser facilmente preparadas a partir de ácido carboxílicos. Assim a reação desses últimos com N,O-dimetil hidroxilamina, na presença de tetrabrometo de carbono, trifenilfosfina e piridina fornece elevados rendimentos de uma amida conhecida como amida de Weinreb¹⁴.

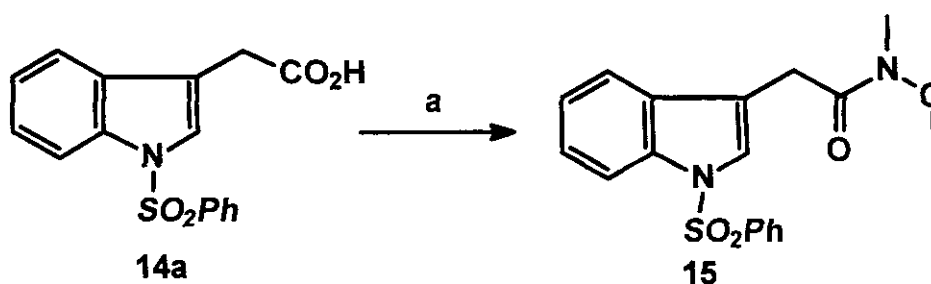
O mecanismo dessa reação (Esquema 17) consiste, primeiramente, na formação de um complexo salino **xiii** que está em equilíbrio com trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono, o qual é deslocado em favor de carboxilato **xiv** na adição de ácido carboxílico e formação da amida de Weinreb **xv** na adição de cloreto de N,O-dimetil-hidroxilaminônio

¹⁴ Sibi, M. P. *Organic. Preparations and Procedures Int.* **1993**, 25, 15-40.



Esquema 17: Mecanismo da reação de Weinreb

Essa reação foi realizada com o ácido protegido **14a**, fornecendo a amida de Weinreb (**15**) correspondente com um rendimento de 85% (esquema 18).



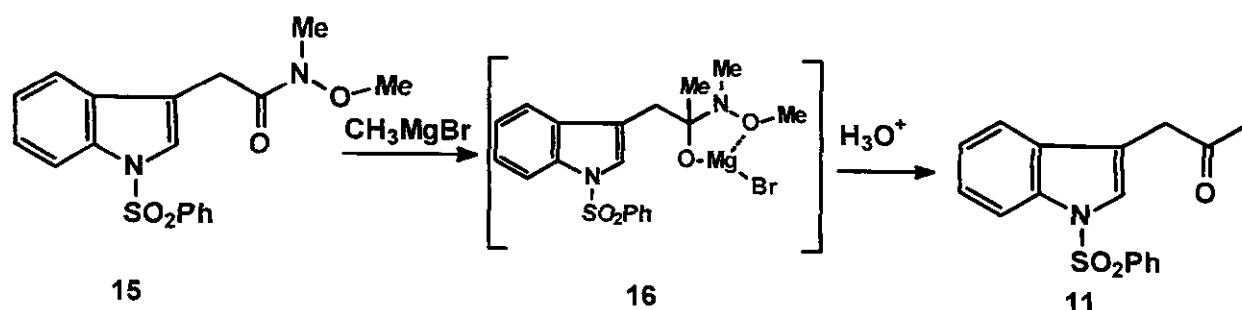
a. *N,O*-dimetil-hidroxilamina (2,2 mmol), Py (2,2 mmol), CBr_4 (2,2 mmol), PPh_3 (2,2 mmol)

Esquema 18: Preparação da amida 15

O espectro de RMN ^1H de **15** (Anexo I.17) mostra dois singletos que aparecem em 3,18 ppm e 3,62 ppm. O primeiro singlete foi assinalado como aquele correspondente aos hidrogênios *N*-metílicos e o segundo foi atribuído ao grupo metoxila da amida de Weinreb.

2.5.5. Preparação da *N*-fenilsulfonil-3-indoilacetona (**11**) a partir de **15**.

As *N*-metoxi-*N*-metilamidas reagem com reagente de Grignard em THF para formar cetonas com altos rendimentos. Essa reação é altamente seletiva e não forma álcoois terciários, mesmo quando na presença de excesso do reagente de Grignard. A conversão à cetona passa por um intermediário **16** (Esquema 19), o qual dificulta a adição de um segundo equivalente do reagente de Grignard sobre a carbonila, evitando dessa maneira a formação de álcool terciário. O tratamento do intermediário **16** com solução de HCl fornece a metil-cetona **11**.



Esquema 19: Preparação da metil cetona **11 a partir da amida **15****

A reação de redução da amida em cetona foi caracterizada pelo aparecimento de um singlete em 2,15 ppm no espectro de RMN ^1H (anexo II.18). O espectro de RMN ^{13}C (Anexo I.19) está de acordo com os dados registrado no espectro de RMN ^1H , no qual foi verificado o sinal em 29,1 ppm atribuído ao carbono metílico. A carbonila da metil cetona foi caracterizada pelo sinal em 204 ppm.

Por essa via foi possível preparar a cetona **11** com um rendimento global superior a 50% a partir do ácido 3-indoilacético. A fácil execução e alta reprodutividade desta rota nos levou a adotá-la como metodologia padrão para a obtenção da metil cetona **11**. Uma vez estabelecida a metodologia a etapa seguinte seria a transformação de **11** no éter ou éster de enol cinético, este último seria o substrato para a etapa chave desta estratégia sintética, ou seja, a reação de cicloadição [2+2].

2.6. Preparação do enol-éter e do enol-éster a partir de 11.

Os enolatos podem ser obtidos a partir de cetona em condições básicas, entretanto a regioselectividade precisa ser controlada quando essas cetonas não são simétricas. As cetonas não simétricas em presença de base forte podem formar dois tipos de enolato, o cinético e o termodinâmico¹⁵, em proporções que dependeriam de fatores tais como temperatura e tamanho das bases.

Os enolatos cinéticos são obtidos sob condições de não equilíbrio, ou seja, à baixa temperatura (-78°C); uso de bases não nucleofílicas (LDA, *bis*-trimetil-silil-amina-lítio, etc...) e solventes apróticos (THF, DME, HMPA, DMPU, etc...). Na formação desses enolatos, o próton estericamente menos impedido é preferencialmente abstraído pela base. Os enolatos termodinâmicos são usualmente obtidos à t.a. ou sob refluxo de solventes próticos (*t*-AmONa/*t*-AmOH). Essas condições de equilíbrio produzem o enolato mais estável, freqüentemente aquele mais substituído ou mais conjugado. A regioselectividade também depende do tamanho do cátion, quanto menor for o cátion maior será a regioselectividade.

Como dito anteriormente o nosso objetivo era a preparação do éter ou éster de enol cinético **17** a partir da cetona **11** (figura 1).

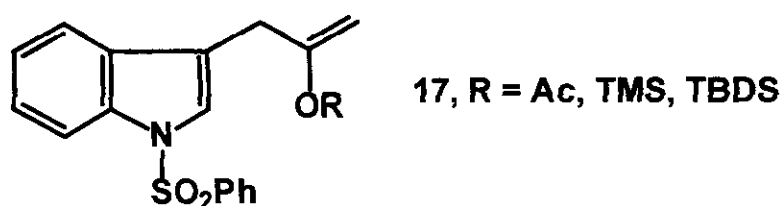
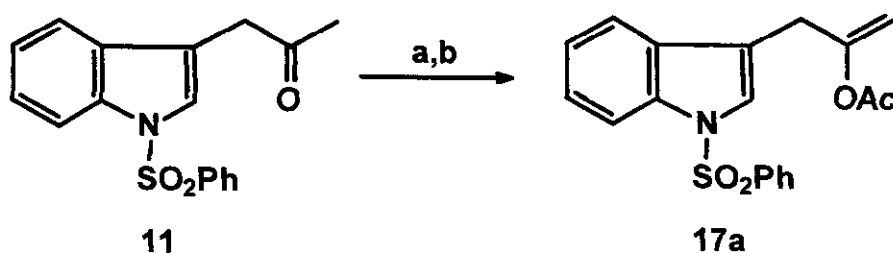


Figura 1: Enol-éter ou éster cinético

¹⁵ d'Angelo, J. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2979.

2.6.1. Preparação do enol-éster 17a.

Este composto pode ser preparado a partir da desprotonação da metilcetona **11**, em condições cinéticas, (1,0 equivalente LDA, -78°C e THF), seguida da adição do eletrófilo, pois o enolato cinético formado é capturado pelo eletrófilo acetil (esquema 20).



a. LDA (1.1 eq.), THF, -78°C , 30 minutos; b. Ac_2O anidro

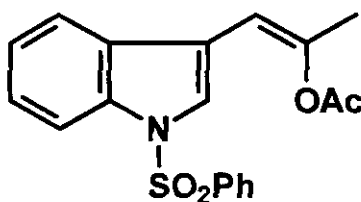
Esquema 20: Preparação do enol-éster de 17a

Nessa reação, a análise por cromatografia em camada delgada nos mostrou o desaparecimento parcial do material de partida e o aparecimento de um produto de menor polaridade. A mistura foi caracterizada pela análise do espectro de RMN ^1H , o qual mostrou uma proporção de 3:4 para o sinal em 6,1 ppm e 1/4 para o sinal em 3,7 ppm, caracterizando uma proporção de 75:25 para mistura de **18** e **11**, respectivamente.

O espectro de RMN ^1H (Anexo I.20) mostrou um singleto em 6,02 ppm atribuído ao grupo metino do enol-éster termodinâmico **18** (Figura 2). O espectro de DEPT-135 (Anexo I.22) confirmou esta análise quando mostrou um sinal em 106 ppm, neste espectro não se verificou nenhum sinal relativo a metileno terminal, a ausência deste sinal caracterizou a ausência do enol-éster cinético **17a**.

A presença dos sinais em 40 e 204 ppm no espectro de RMN ^{13}C (Anexo I.21) foram suficientes para a caracterização da metil cetona **11**.

A análise desses espectros mostraram que as condições supracitadas não foram capazes de formar o enol-éster **17a** desejado.



18

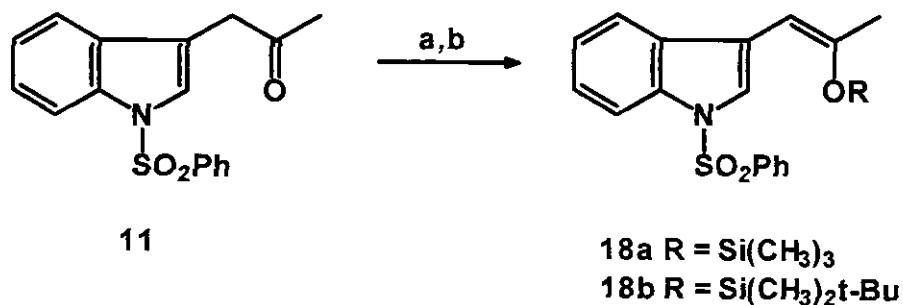
Figura 2: Enol-éster termodinâmico

Frente a esse resultado decidimos repetir essa reação em temperatura ainda mais baixa (-100°C), desta vez usamos o cloreto de *t*-Butildimetilsilano para armadilhar o enolato.

A caracterização da reação foi feita pela análise dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C .

A presença dos sinais em 5,50 e 2,20 ppm no espectro de RMN ^1H (Anexo I.23) indicaram a presença do enol termodinâmico **18b** e da metil cetona **11**. Os sinais em 40 e 204 ppm registrados no espectro de RMN ^{13}C (Anexo I.24) foram atribuídos aos grupos metileno e carbonila da metil cetona e o espectro de DEPT confirmou a presença do do grupo metileno pelo aparecimento do sinal invertido em 40 ppm. A mistura ficou melhor caracterizada quando analisamos o espectro de HETCOR (Anexo I.26). O espectro registrou a correlação entre o singlete em 5,50 ppm com o sinal em 97 ppm no eixo F1, a qual foi atribuída ao metino do enol termodinâmico; a correlação entre o sinal em 3,78 ppm com o sinal em 40 ppm no eixo F1, a qual foi atribuída ao grupo metileno da metil cetona.

A reação pareceu não depender da temperatura, uma vez que o enol cinético não apareceu na composição da mistura (esquema 21).

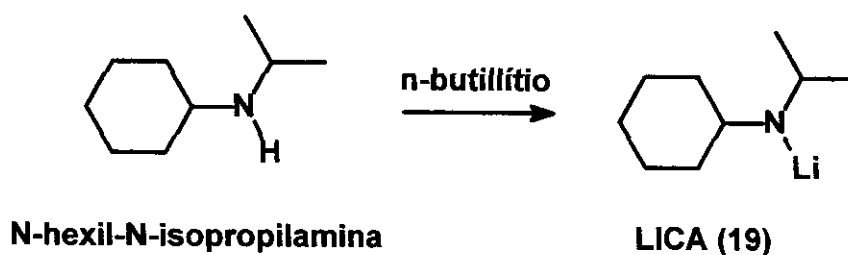


a. LDA, THF, -100°C, 20 minutos; b. TMSCl

Esquema 21: Preparação dos éteres de enol 18a/b

A reação também foi realizada com cloreto de trimetilsilano e o resultado foi o mesmo, ou seja, obtenção do enol termodinâmico **18a**. Este produto se mostrou totalmente instável em sílica-gel.

A abstração do próton cinético poderia ser favorecida se aumentássemos o impedimento estérico da base de lítio. Então mudamos para a LICA (*N*-hexil-*N*-isopropilamideto de lítio) (**19**), gerada *in situ* pela adição de *n*-butillítio em *N*-hexil-*N*-isopropilamina (esquema 22).



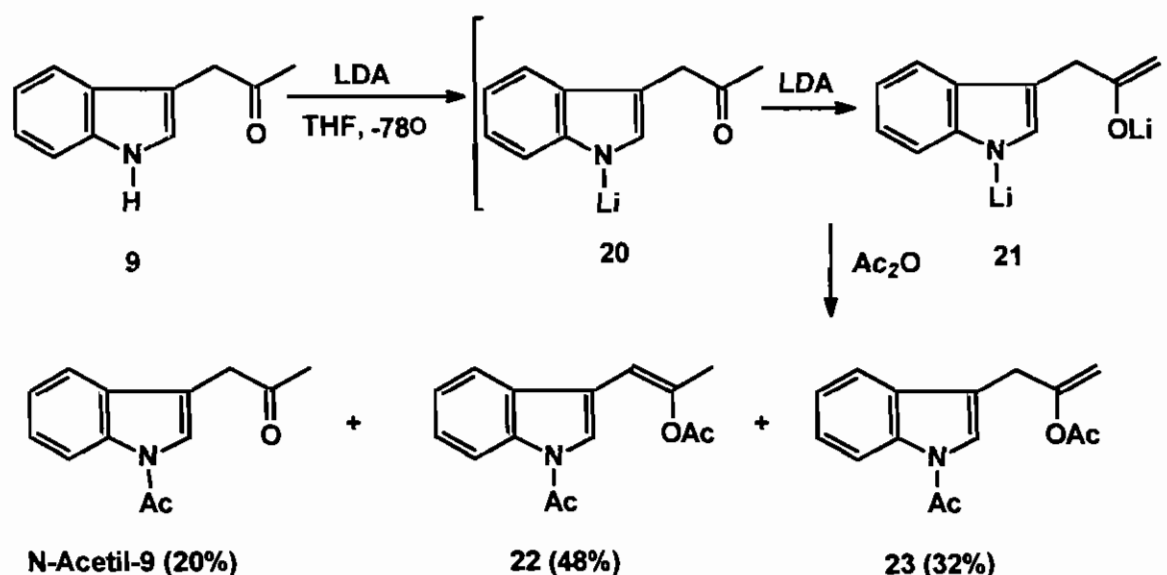
Esquema 22: Preparação de LICA

Surpreendentemente o resultado obtido foi o mesmo. Pensamos então, que podíamos ter um equilíbrio envolvido, ou seja, o enolato cinético poderia se formar e em seguida equilibrar para o termodinâmico. Para checar essa possibilidade realizamos um experimento com *internal quench*. Essa técnica consiste em gerar o enolato na presença do eletrófilo, de maneira que o primeiro seja capturado no

momento em que é gerado. Neste experimento utilizamos o cloreto de *t*-butildimetilsilano como eletrófilo. A análise do produto formado nos levou a concluir que se tratava uma outra vez do enolato termodinâmico.

A dificuldade de gerar o enol cinético nos fez considerar que a presença de um grupo altamente retirador de elétrons como a sulfonamida **11** tornaria o hidrogênio do grupo metileno suficientemente ácido para formar somente o enolato termodinâmico, mesmo em condições altamente seletivas em favor do enolato cinético.

Baseado na suposição acima foi ainda investigado a preparação do enolato cinético a partir do tratamento da metil cetona **9** com 2 equivalentes de LDA e anidrido acético. Desta forma o intermediário litiado **20** evitaria o efeito elétron-atraente verificado nos métodos anteriores, um segundo equivalente de LDA geraria o intermediário dilitiado cinético **21**, que neste momento poderia ser armadilhado com anidrido acético para formar o produto enol-éster cinético **23** (esquema 23).



Esquema 23: Preparação da mistura N-acetil 9, 22 e 23

A análise dos dados espectrais de RMN ^1H (Anexo I.27) mostrou a obtenção dos enol-ésteres termodinâmico **22**, cinético **23** e **N-Acetil-9** (esquema 23). Os rendimentos relativos destes produtos foram calculados a partir da relação entre as intensidades dos sinais, uma vez que a purificação em sílica-gel provocava conversão destes enol-ésteres em **N-Acetil-9**.

O sinal registrado em 6,30 ppm ($J=1,0$ Hz) no espectro de RMN ^1H é o principal dado na caracterização do produto **22**, atribuído ao grupo metino da cadeia lateral do derivado indólico. Outro dado importante é o sinal em 2,15 ppm ($J=1,0\text{Hz}$), relativo ao grupo metila do mesmo produto. A constante de acoplamento $J=1,0$ Hz serve para caracterizar o grupo alil do enol-éster termodinâmico **22**. O enol-éster cinético **23**, por sua vez, foi caracterizado, basicamente pelos dois sinais em 4,70 e 4,90 ppm, atribuídos ao metileno terminal deste produto. Estes sinais acoplam entre si com constante de 1,5 Hz.

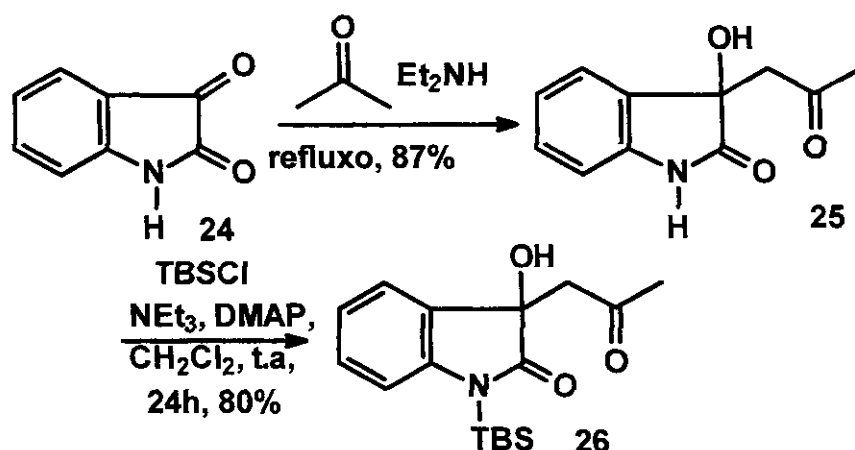
O espectro de DEPT (Anexo I.29) registrou um sinal invertido em 103 ppm, o qual confirmou o grupo metileno terminal de **23**, enquanto que o outro metileno foi caracterizado pela presença do sinal invertido em 29,3 ppm. Explorando ainda o espectro de DEPT podemos verificar um sinal invertido de menor intensidade em 29,6 ppm, o qual foi atribuído ao grupo metileno da metil cetona **N-Acetil-9**.

N-Acetil-9 ainda pode ser caracterizado pela presença do sinal em 3,63 ppm no espectro de RMN ^1H , atribuído ao grupo metileno e pelo sinal em 193 ppm, atribuído à carbonila, no espectro de RMN ^{13}C (Anexo I.28).

Os dois enol-ésteres ainda podem ser caracterizados pelo espectro de HETCOR (Anexo I.30). A correlação entre o sinal em 6,30 ppm com o sinal em 109 ppm no eixo F1 foi atribuída ao grupo metino do enol-éster termodinâmico **22**, enquanto que a correlação entre os sinais em 4,7 e 4,9 ppm com o sinal em 103 ppm no eixo F1 foi atribuída ao metileno terminal do enol-éster cinético **23**.

2.6.2. Preparação do enol-éter, a partir da Isatina 24.

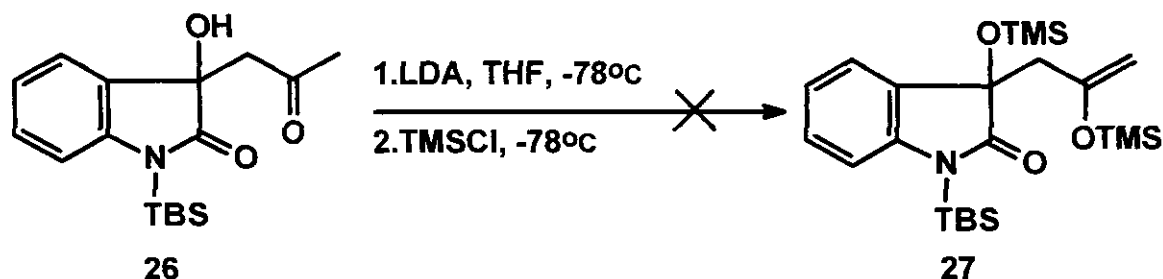
As dificuldades de obtenção do éter de enol cinético, até o momento, obrigou-nos a partir para um outro método alternativo, o qual utiliza a isatina **24** como material de partida para preparação da metil cetona *N*-protegida **26**¹⁶ (esquema 24).



Esquema 24: Preparação da metil cetona **26** a partir da isatina

O produto **26** foi suficientemente caracterizado por análise do espectro de RMN ^1H , que assinalou os prótons do grupo silano em 0,5 (s) e 1,05 (s) ppm, os grupos metil e metileno da cadeia lateral da isatina em 2,1(s) e 3,1(d) ppm, respectivamente e o grupo hidroxil em 4,3 (s) ppm.

O éter de enol **27** pode ser preparado a partir de **26** pelo tratamento com dois equivalente de LDA e armadilhamento do enolato com cloreto de TMS (esquema 25).



Esquema 25: Tentativa de preparação do éter de enol **27**

Entretanto a análise de RMN ^1H mostrou a completa recuperação da metil cetona **26**.

2.7. Preparação do enol-éter a partir da metilenação direta do éster **28**.

O insucesso na obtenção de sililenol éteres a partir dos métodos já descritos, levou-nos a investigar métodos de metilenação direta de derivados de ácidos carboxílicos.

A literatura tem descrito métodos desde da década de 80 para obtenção de enol-éter a partir da alquilidenação de derivados de ácidos carboxílicos, reação que ficou sendo reconhecida como reação de Tebbe¹⁷. Tebbe descreveu pela primeira vez o método de metilação de ciclohexanona em metilenociclohexano com 65% de rendimento, usando um reagente da família dos titanocenos. Pine, Evans e Grubbs¹⁸ comunicaram a obtenção de enol-éteres de vários compostos carbonilados, usando o reagente de Tebbe, com rendimentos variando entre 79-97%. Esta metodologia tem mostrado que a metilenação direta com reagentes de titanoceno é mais eficiente que a olefinação de Wittig (tabela 1).

¹⁶ Casnati, G., Francioni, M., Guareschi, A., and Pochini, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 29, 2485-7.

¹⁷ Tebbe, F. N., Parshall, G. W., Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.

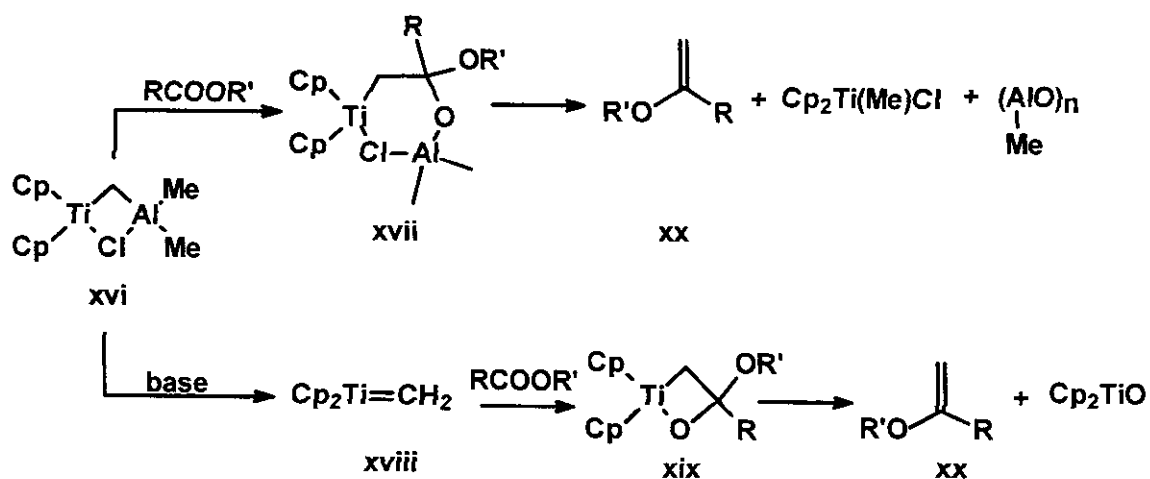
¹⁸ Pine, S. H., Zahler, R., Evans, D. A., Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3270.

Tabela 1: Reações entre ésteres e reagente de Tebbe

Substrato	Produto	Rendimento (%) ^a
	 R = Ph R = Me	94 (≥95) ^b 81 (≥95)
		90 (98)
		87
		85
		85
		97
		96
	 R = Me R = Ph	82 96
		79
		81

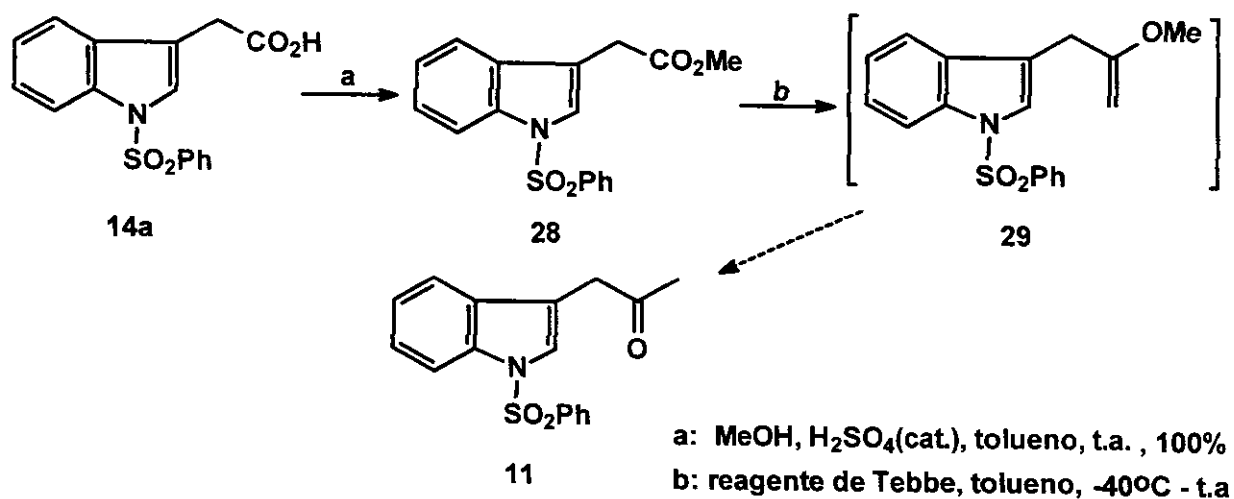
^a Rendimentos de produtos isolados e purificados
^b Rendimentos citados em parêntese foram determinados por RMN.

O mecanismo deste tipo de olefinação foi sugerido por Grubbs e Pine, que propuseram que o reagente de Tebbe **xvi** com o éster, na ausência de base, formava um intermediário de seis membros **xvii** e na presença de base a reação passava pelo carbeno de titanoceno **xviii**, o qual forma com éster um intermediário cíclico de quatro membros **xix**. Os dois caminhos levam ao enol-éter **xx** (esquema 26).



Esquema 26: Mecanismo de olefinação de Tebbe

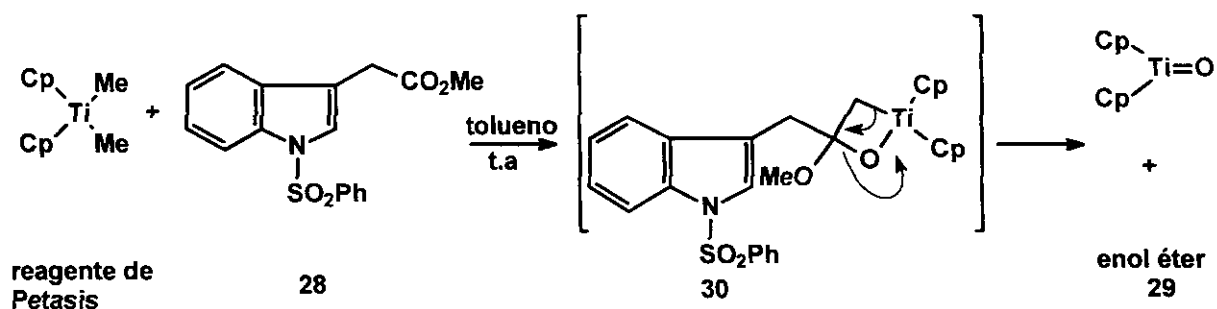
O ácido **14a** foi esterificado com metanol, na presença de ácido sulfúrico como catalisador, e o produto esterificado **28** foi submetido à metilenação de Tebbe, na tentativa de formar o éter de enol **29** (esquema 27).



Esquema 27: Tentativa de obtenção de 29 por olefinação de Tebbe

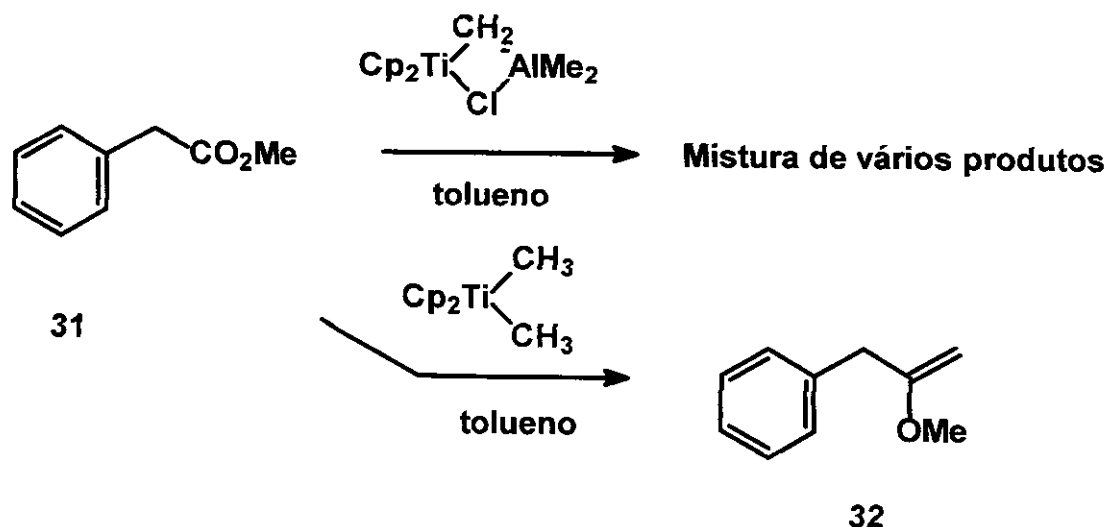
É possível que o éter de enol **29** seja formado, mas a presença de organoalumínio formado na preparação do reagente de Tebbe, poderia catalisar a reação para **11**. Uma modificação do reagente Tebe chamada modificação de

Petasis poderia ser uma alternativa para a nossa olefinação. O mecanismo da reação de Petasis passa pelo intermediário cíclico de 4 quatro membros **30** com posterior eliminação de óxido de titanoceno para formar o éter de enol **29** (esquema 28). Novamente a tentativa de metilenação do éster fracassou, desta vez o material de partida foi completamente recuperado.



Esquema 28: Tentativa de obtenção de 29 por olefinação de Petasis

Como os reagentes de Tebbe e de Petasis foram preparados em nosso laboratório e como existem vários relatos na literatura que descrevem as dificuldades do manuseio desses reagentes, antes de abandonarmos a estratégia em discussão, realizamos um experimento sobre um modelo utilizando os dois reagentes. Preparamos o éster metílico **31** do ácido fenil-acético e o submetemos a olefinação utilizando os dois reagentes. Verificamos que a conversão para o éter de enol **32** somente ocorria com o uso do reagente de Petasis (esquema 29).



Esquema 29: Olefinação de Tebbe e Petasis do fenil-acetato de metila

A análise do espectro de RMN ^1H mostrou dois sinais, um em 5,2 e outro em 4,97 ppm, cada uma deles proporcional a 1 hidrogênio, os quais foram atribuídos ao grupo metileno terminal do éter de enol **32**, este grupo também foi caracterizado pelo sinal invertido em 123 ppm no espectro de DEPT 135. O outro grupo metileno foi caracterizado pelo sinal em 47 ppm.

Esse experimento nos permitiu conferir a eficiência de olefinação para o reagente de Petasis, mas quando era utilizado o nosso substrato o método não funcionava. É possível que os reagentes titanocênicos complexem com o grupo funcional sulfonamida e assim dificulte a formação dos intermediários cíclicos de 6 e 4 membros, respectivamente, seja como for, esta metodologia de preparação de enol-éter foi abandonada.

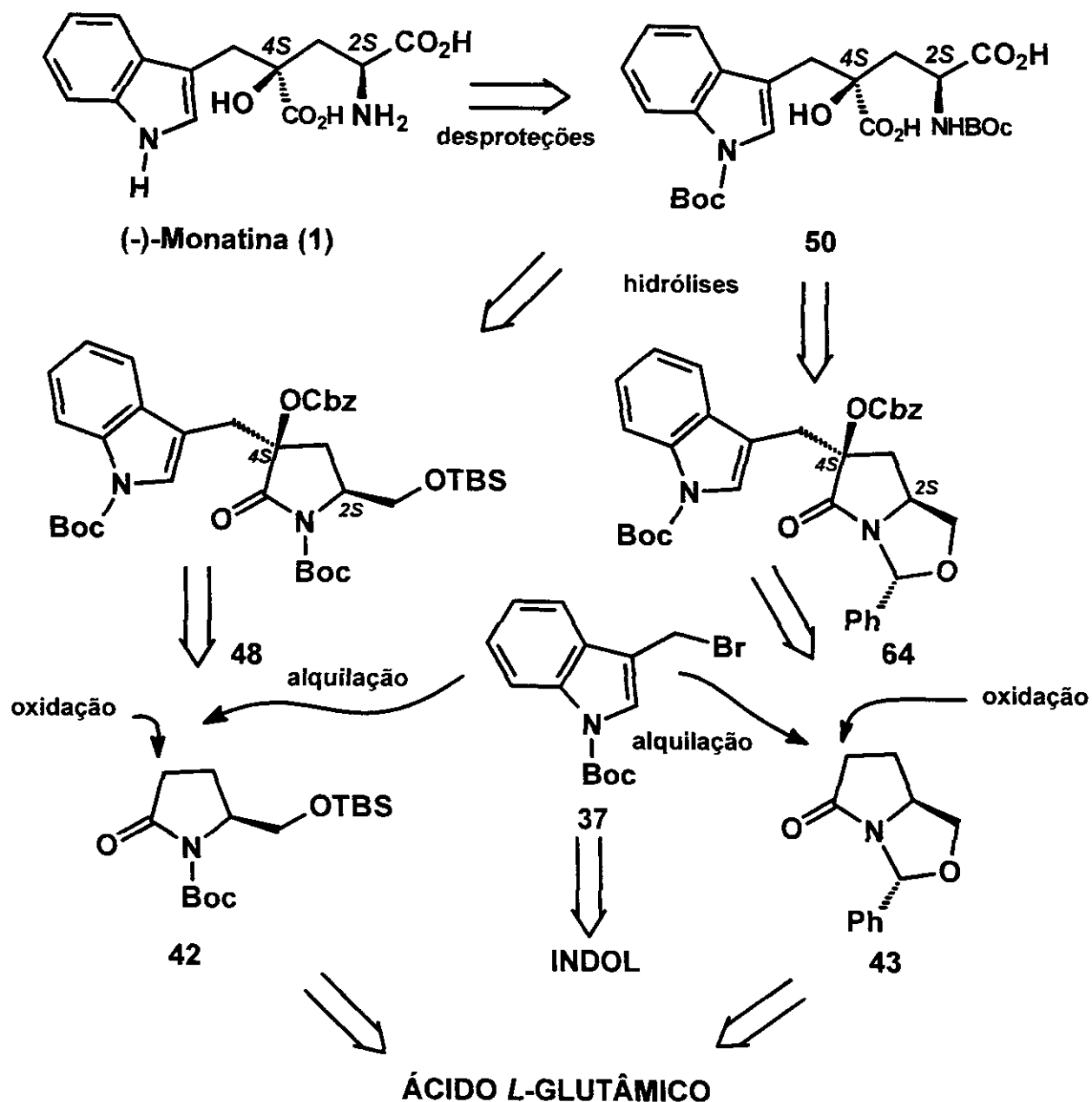
Frente a esta série de dificuldades na preparação dos enol-éteres/ésteres desejados, fomos obrigados a reformular a nossa estratégia original. A nova estratégia para a síntese da monatina passa a ser discutida no capítulo a seguir.

III.B. SEGUNDA ESTRATÉGIA

Os resultados obtidos dos métodos da primeira estratégia apontavam claramente que a rota passando pela cicloadição [2+2] não era viável, assim sendo, estabelecemos uma nova estratégia para a síntese da monatina. A análise retrossintética, bem como os métodos e resultados serão discutidos neste capítulo.

1. Análise Retrossintética para Segunda Estratégia

Uma outra maneira de visualizar a molécula da (-)-monatina (1) está apresentada no esquema 30.



Esquema 30: Retrossíntese da segunda estratégia

A monatina e seu derivado **50** contém dois centro estereogênicos em C2 e C4. O centro 2S vem da unidade do ácido *L*-glutâmico e o centro quaternário 4S pode ser gerado da oxidação e alquilação diastereosseletivas dos enolatos das lactamas **42** e **43**. A oxidação dos enolatos pode ser feita utilizando vários oxidantes, tais como: Oxaziridina, oxiranos, MoOPh, MoOPhD e peróxidos. A alquilação pode ser feita com o eletrófilo **37** obtido do indol comercial (esquema 30).

A etapa crítica dessa estratégia seria o controle da diastereosseletividade na formação do centro quaternário 4S. A presença de grupo de proteção volumoso em C2 poderia levar a uma diferenciação eficiente das faces do enolato nas etapas de oxidação e alquilação. Essa estratégia sintética convergente poderia permitir a obtenção da monatina na sua forma opticamente pura e eventualmente abrir possibilidade de se obter outros análogos desse adoçante natural num estudo futuro da relação estrutura atividade.

2. Resultados e Discussão

Para facilitar a apresentação dos resultados dividiremos a discussão em três partes. A primeira parte trata da metodologia empregada na preparação do brometo **37**. A segunda parte trata da metodologia empregada na preparação das lactamas **42** e **43** e a terceira parte trata da metodologia utilizada nas reações de alquilação e oxidação diastereosseletivas utilizadas na formação do centro 4S da monatina.

2.1. Preparação do brometo **37**

O 3-formilindol (**34**) foi preparado do indol comercial pela reação de Vielsmeier-Haack^{19,20}. O derivado indólico foi facilmente purificado por

¹⁹ Para uma revisão sobre a reação de Vielsmeier-Haack veja, a. de Meheas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1989; b. Minkin, Dorofeenko, *Russ. Chem. Rev.* **1960**, 29, 599.

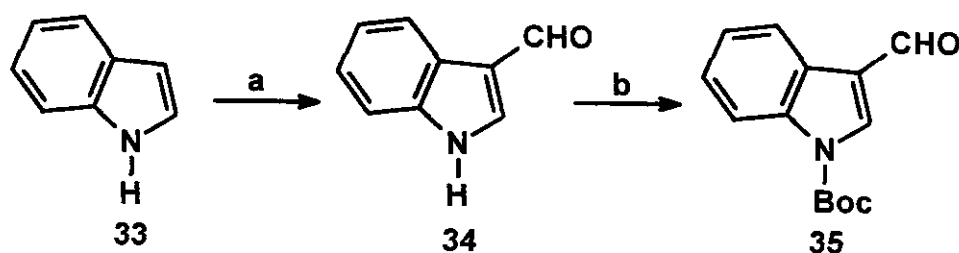
²⁰ James, P.N., Snyder, H.R. *Org Synth.* **1959**, 39, 539.

cristalização em etanol, alcançando um rendimento de 80% (esquema 31). O produto fundiu na faixa de 197°C.

O espectro de RMN ^1H (anexo II.2) de **34** mostrou um singlete em 10,5 ppm e curva de integração contabilizando 1 hidrogênio, atribuído ao hidrogênio do aldeído. O espectro de IV (anexo II.1) mostrou uma absorção intensa em 1665 cm^{-1} atribuída ao estiramento da carbonila. Esses dados espectrais foram suficientes para caracterizar o aldeído **34**.

A proteção do nitrogênio indólico do aldeído **34** foi feita com Boc_2O , NaOH em suspensão de diclorometano e na presença de um catalisador de transferência de fase (bissulfato de tetrabutilamônio), à temperatura de 0°C. Sob essas condições a *N*-Boc proteção forneceu o aldeído **35** com rendimento quantitativo.

A proteção foi caracterizada pela presença do singlete em 1,8 ppm e curva de integração contabilizando 9 hidrogênios verificados no espectro de RMN ^1H de **35** (anexo II.4), bem como o desaparecimento do sinal largo em 8,0 ppm, relativo ao grupo N-H de **34** (anexo II.1). O espectro de IV (anexo II.3) apresentou também o aparecimento de uma segunda absorção em 1693 cm^{-1} , atribuída à carbonila do grupo *N*-carbamato (*N*-Boc)²¹ (esquema 31).

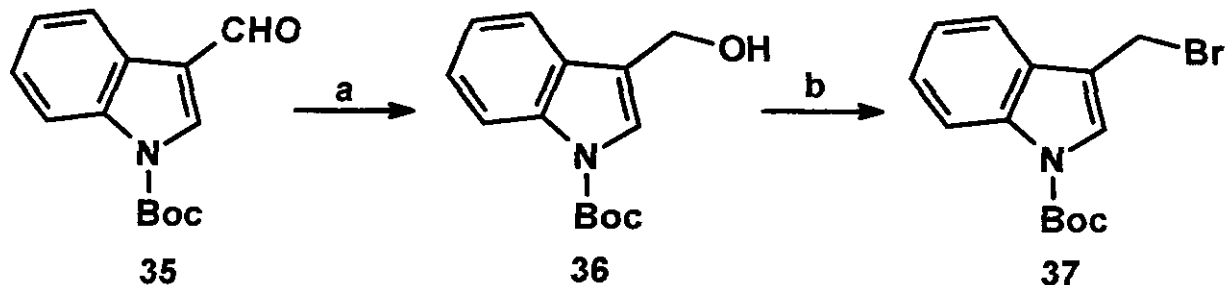


Reagentes e condições: a. i. POCl_3 , DMF; ii. recristalização em EtOH, 80%; b. Boc_2O , NaOH, CH_2Cl_2 , Bu_4HSO_4 , quantitativo.

Esquema 31: Preparação do aldeído 35 a partir do indol

A redução com NaBH_4 do aldeído **35**, em etanol, forneceu o álcool **36**, num rendimento químico de 92% (esquema 32). A caracterização do álcool foi feita pela análise de IV e RMN ^1H (anexos II.5 e II.6). O espectro de IV registrou uma forte absorção em 3300 cm^{-1} , típica do estiramento da ligação O-H. O espectro de RMN ^1H registrou um singleto em 4,85 ppm com curva de integração contabilizando 2 H, o qual foi atribuído ao metileno do grupo carbinol. A redução da carbonila do aldeído **35** também pode ser caracterizada pelo desaparecimento do sinal em 186 ppm verificado no espectro de RMN ^{13}C de **35** (anexo II.4a). O álcool obtido fundiu na faixa de $62\text{-}64^\circ\text{C}$.

Finalmente, o brometo **37** foi preparado através da bromação de **36** com Br_2 na presença de PPh_3 . O produto depois de cristalizado em hexano forneceu o brometo desejado na forma de um sólido amarelo instável em sílica-gel e luz, com rendimento químico de 80% (esquema 32). A fim de evitar decomposição, o brometo foi estocado na geladeira sob atmosfera de N_2 . Esse brometo funde na faixa $98\text{-}101^\circ\text{C}$ com decomposição (Lit. 101°C).



Reagentes e condições: a. NaBH_4 , EtOH, $< 20^\circ\text{C}$, 6h, 92%; b. PPh_3 , Br_2 , CCl_4 , 72h, 80%.

Esquema 32: Preparação do brometo 37

O espectro RMN ^1H (anexo II.7) de **37** registrou um sinal singleto em 4,68 ppm com curva de integração contabilizando 2H, o qual foi atribuído ao grupo $-\text{CH}_2\text{-Br}$. Quando comparamos os dois deslocamentos químicos atribuídos aos grupos $-\text{CH}_2\text{-OH}$ do álcool **35** e $-\text{CH}_2\text{-Br}$ de **36** verificamos uma diferença de apenas 0,17 ppm. Este ligeiro deslocamento não foi suficiente para caracterizar este produto. A caracterização definitiva veio da análise do espectro de RMN ^{13}C

²¹ Schöllkopf, U., Lonsky, R., Lehr, P., *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 413.

absorções em 1739 e 1689 cm^{-1} , típicas do estiramento C=O da função éster e da lactama, respectivamente.

O espectro de RMN ^1H (anexo II.10) de **39** registrou um quarteto centrado em 4,16 ppm, com curva de integração contabilizando 2 H, e um tripleto centrado em 1,25 ppm e curva de integração contabilizando 3 H. Esses sinais acoplam entre si com um sistema de *spin* AX, no qual a constante é de 7 Hz e servem para caracterizar o grupo etoxi da função éster. O grupo N-H da lactama pode ser caracterizado pela presença do sinal alargado em 7,15 ppm.

As carbonilas da função éster e da função lactama de **39** podem ainda ser caracterizadas pela presença dos sinais em 172 e 177 ppm no espectro de RMN ^{13}C (anexo II.11), respectivamente.

O espectro de IV (anexo II.12) do álcool **40** não apresentou a forte absorção em 1739 cm^{-1} registrada no espectro de IV de **39**. Uma forte e larga absorção foi registrada em 3292 cm^{-1} . Essas informações espectrais servem para indicar a redução da função éster em álcool.

O espectro de RMN ^1H (anexo II.13) de **40** registrou o desaparecimento dos sinais em 1,25 e 4,16 ppm, atribuídos ao grupo etoxi de **39**. Em concordância com o espectro de IV, relativo à carbonila, o espectro de RMN ^{13}C (anexo II.14) também não registrou o sinal em 172 ppm.

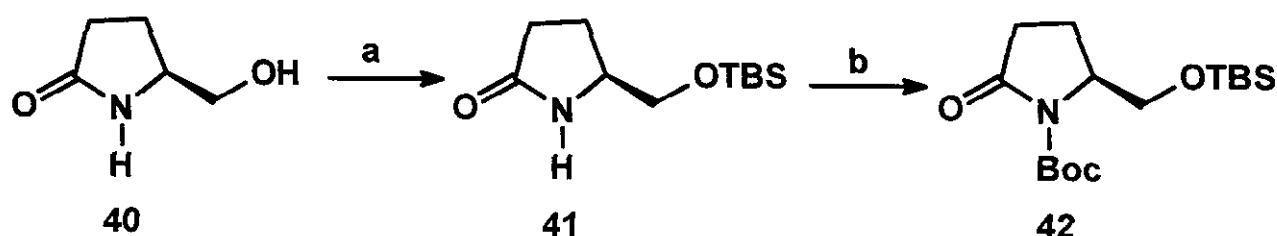
O espectro de fragmentação de massas de **40** (anexo II.14A) registrou o ion molecular m/z 115 (13%) consistente para fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$.

O álcool **40** teve sua hidroxila protegida com TBSCl na presença de imidazol em DMF. O éter sililado **41** foi obtido com 95% de rendimento (esquema 34).

²³ Ackermann, J.; Mathes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 122.

O espectro de RMN ^1H do produto **41** (anexo II.15) registrou os singletos em 0,9 e 0,0 ppm com curvas de integração contabilizando 9 e 6 hidrogênios, respectivamente. Esses sinais foram atribuídos ao grupo TBS. O espectro de RMN ^{13}C (anexo II.16) registrou três sinais em -5,0 18,0 e 23,0 ppm que confirmam a unidade de proteção TBS.

Finalmente o grupo N-H do produto **41** foi protegido com Boc_2O na presença de DMAP e Et_3N em diclorometano seco, para fornecer **42** com rendimento quantitativo (esquema 34).



Reagentes e condições: a. Imidazol, DMF, TBSCl, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 95%; b. Boc_2O , DMAP, Et_3N , t.a., 3h, quantitativo

Esquema 34: Preparação da lactama 42

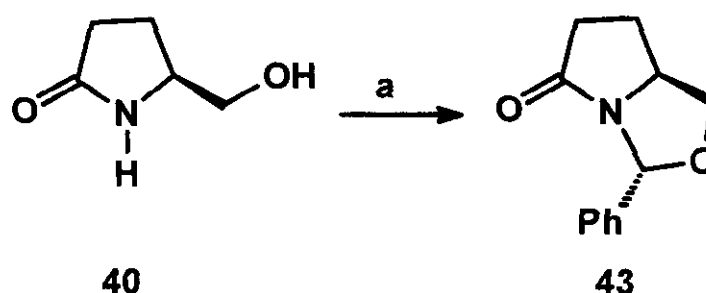
A lactama **42** foi caracterizada pela análises de IV, RMN ^1H e ^{13}C e fragmentação de massas.

Do espectro de IV (anexo II.17) podemos destacar o desaparecimento da absorção em 3215 cm^{-1} verificado no espectro de IV de **41** (anexo II.15a), do espectro de RMN ^1H (anexo II.18) podemos destacar o sinal em 1,55 ppm, proporcional a 9 hidrogênios, o qual foi atribuído ao grupo *tert*-butila do *N*-carbamato. A presença deste grupo também foi confirmada pelo registro dos sinais em 28 e 83 ppm no espectro de RMN ^{13}C (anexo II.19). Do espectro de fragmentação de massas (anexo II.20) observamos o ion molecular m/z 329 (7%) consistente para fórmula molecular $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$. Explorando ainda esse espectro, os dois grupo de proteção podem ser caracterizados pela presença do fragmento m/z 141 (18%). A pureza óptica da lactama **42** foi determinada

experimentalmente ($[\alpha]_D^{20} = -62,0$; $c = 1,29$; CHCl_3) e comparada com a rotação específica dessa substância descrita na literatura ($[\alpha]_D^{20} = -61,0$; $c = 1,1$; CHCl_3)^{24,25}.

2.2.2. Preparação da Lactama 43

A lactama-álcool **40** também pode ser protegida na forma de *N,O*-acetal, evitando duas etapas nessa sequência (proteção e desproteção). O *N,O*-acetal foi obtida através da condensação da lactama **40** com benzaldeído e refluxo de tolueno (Esquema 35).



Reagentes e condições: a. PhCHO , tolueno, refluxo, PPTA, 96h, 60%

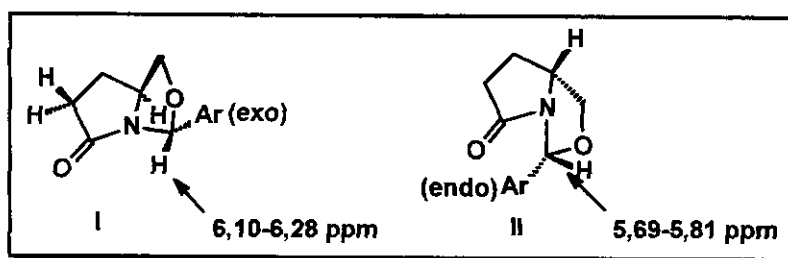
Esquema 35: Preparação da lactama 43

A lactama **43** foi caracterizada pela análise do espectro de RMN ^1H (anexo II.21), que registrou um sinal na forma de um singlete em 6,2 ppm, atribuído ao hidrogênio benzílico-carbinólico, bem como, um grupo de sinais entre 7-8 ppm, relativos ao fenil. A estereoquímica de **43** pôde ser confirmada quando o valor 6,2 ppm foi comparado com os valores dos modelos I e II retirados da literatura²⁶ (esquema 36). Esses dados confirmam a orientação do grupamento fenila (exo), o que pode possibilitar um bom controle da diastereosseletividade na alquilação do enolato que pretendemos realizar mais na frente.

²⁴ Huang, S.B., Nelson, J.S., Weller, D.D., *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3485.

²⁵ a. Saijo, S., Wada, M., Himizu, J., Ishida, A., *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 1449; b. Ackerman, J., Mathes, M., Tamen, C., *Helv. Chim. Acta.* **1990**, *73*, 122; c. Ikota, N., *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1925.

²⁶ Nakasaka, T. and Imai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 1081.



Esquema 36: Dados de RMN ^1H das lactamas 43 exo e 43 endo

Nessa etapa do nosso trabalho, todos os intermediários que necessitávamos para a etapa de alquilação já estavam disponíveis. Todas as reações apresentaram um alto grau de reprodutibilidade, bons rendimentos e utilizamos reagentes de custo relativamente baixo.

2.3. Alquilação Diastereosseletiva: Otimização das condições reacionais

As alquilações das lactamas **42** e **43** foram estudadas exaustivamente com a finalidade de encontrar as condições que fornecessem os maiores rendimentos possíveis. É bem conhecido que enolatos gerados a partir de lactamas cíclicas podem ser alquilados com alto grau de diastereosseletividade.²⁷

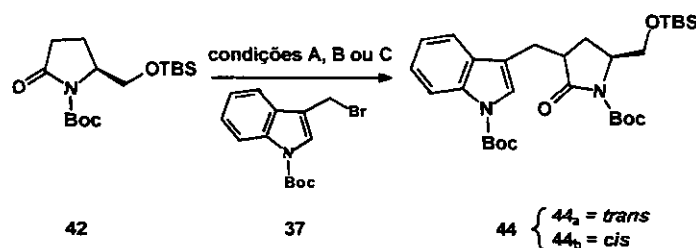
Os derivados do ácido piroglutâmico são materiais de partida muito versáteis e nos últimos anos vários relatos apareceram na literatura descrevendo a utilização dessas substâncias em reações de alquilação.²⁸

2.3.1 Alquilação Diastereosseletiva do Enolato da Lactama **42** com Brometo **37**

Os nossos primeiros ensaios visando preparar **44** (esquema 39), através de uma reação de alquilação, foram realizados utilizando LDA em THF à -78°C . Nessas condições não foi possível isolar qualquer produto de alquilação, sendo a lactama **42** inteiramente recuperada. Resolvemos então substituir LDA por LHMDs. Os primeiros ensaios de alquilação com essa base não forneceram os resultados esperados, novamente o material de partida foi recuperado. Decidimos

²⁷ Meyers, A.I.; Seefeld, M.A.; Lefker, B.A.; Blake, J.F.; Williard, P.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7429.

então explorar o efeito de co-solventes na alquilação, então realizamos um outro ensaio com a mesma base, mas adicionando ao meio reacional um agente complexante de cátions, no caso em questão, Hexametilfosforoamida (HMPA). Na primeira tentativa utilizamos 1 equivalente de HMPA. Essa modificação permitiu isolar uma mistura de produtos de alquilação, com uma diastereosseletividade de 3:1 (*trans*:*cis*), em 34% de rendimento. Em seguida decidimos avaliar o efeito da concentração do co-solvente e o tempo de reação. Realizamos um experimento utilizando 10 equivalentes HMPA em relação ao enolato, mantendo a temperatura da reação à -78°C durante 26h. Nessa condição foi possível isolar um único diastereoisômero (*trans*) com 73% de rendimento. Os resultados obtidos com a alquilação diastereosseletiva do enolato de **42** são inéditos na literatura, pois o único trabalho²⁹ relacionado à alquilação de piroglutamato com derivados indólicos mostrou baixa diastereosseletividade em favor do produto *trans*. Esses resultados foram comunicados em dois Congressos Nacionais³⁰ e um artigo publicado na revista *Synthetic Communications*³¹ (Esquema 37).



Condição	Base	HMPA (equiv.)	°C	Tempo (h)	Rdt (%)	Diast. (<i>trans</i> : <i>cis</i>)
A	LDA	-	$-78 \rightarrow \text{t.a.}$	3	Mat. partida	-
B	LHMDS	1	$-78 \rightarrow \text{t.a.}$	1	30%	3:1
C	LHMDS	10	$-78 \rightarrow \text{t.a.}$	26	73%	>99%

Esquema 37: Alquilação da lactama **42 com brometo **37****

²⁸ Guillena, G.; Mancheño, B.; Nájera, C.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9447.

²⁹ Brana, M.F.; Garranzo, M.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6569.

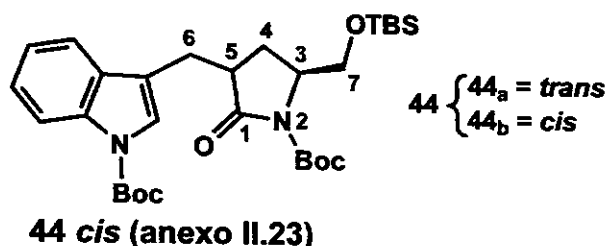
³⁰ a. 20ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (QO-024), Poços de Caldas, 24 a 27 de maio de 1997; b. 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (PS-075, Águas de São Pedro, SP, 7-11 de setembro de 1998).

³¹ Oliveira, D. J. and Coelho, F. A. S. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 2143.

Na purificação por CCD da mistura obtida no experimento **B** foi possível separar os dois diastereoisômeros formados. Os espectros RMN ^1H desses produtos foram comparados com alguns dados da literatura disponíveis para produtos de alquilação³² de enolatos de piroglutamatos. Estes trabalhos caracterizaram os produtos de alquilação como *trans*. Os nossos resultados foram semelhantes aos modelos encontrados nestes trabalhos. Os dados de RMN ^1H da tabela 2 foram atribuídos para os isômeros *trans* e *cis*.

Tabela 2: Dados de RMN ^1H do diastereoisômeros 44 *trans* e 44 *cis*
44 *trans* (anexo II.22)

$\delta(\text{ppm})$ (mult.)	Atribuição	Correlações (ppm)	J (Hz)
1,80 (<i>dd</i>)	H4 β	3,25 (H5 β); 4,10 (H3 α); 2,10 (H4 α) permutável	$^3J = 6,0$; $^2J = 13,0$
2,10 (<i>dd</i>)	H4 α	3,25 (H5 β); 4,10 (H3 α); 1,80 (H4 β) permutável	$^3J = 9,6$; $^2J = 13,0$
2,64 (<i>dd</i>)	H6 β	3,25 (H5 β); 3,38 (H6 α)	$^3J = 9,6$; $^2J = 14,0$
3,38 (<i>dd</i>)	H6 α	3,25 (H5 β); 2,24 (H6 β)	$^3J = 6,0$; $^2J = 14,0$
3,25 (<i>m</i>)	H5 β	3,38 (H6 α); 2,24 (H6 β); 1,80 (H4 β); 2,10 (H4 α)	
3,60 (<i>dd</i>)	H7 α	3,90 (H7 β); 4,10 (H3 α)	$^3J = 1,5$; $^2J = 9,0$
3,90 (<i>dd</i>)	H7 β	3,60 (H7 α); 4,10 (H3 α)	$^3J = 3,0$; $^2J = 9,0$
4,10 (<i>m</i>)	H3 α	1,80 (H4 β); 2,10 (H4 α); 3,60 (H7 α); 3,90 (H7 β);	
1,55 (<i>s</i>), 9H	Boc		
1,70 (<i>s</i>), 9H	Boc		
0,85 (<i>s</i>), 9H	TBS		
0,02 (<i>s</i>), 6H	TBS		
7,0-8,2 (<i>m</i>), 5H	AROMÁTICOS		



$\delta(\text{ppm})$ (mult.)	Atribuição	Correlações (ppm)	J (Hz)
1,87 (<i>m</i>)	H4 α,β		

³² Meyers, A.I.; Seefeld, M.A.; Lefker, B.A.; Blake, J.F.; Williard, P.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7429.

2,74 (<i>dd</i>)	H6 α	3,19 (H5 α); 3,33 (H6 α)	$^3J = 11$; $^2J = 15,0$
3,33 (<i>dd</i>)	H6 β	3,19 (H5 α); 2,74 (H6 β)	$^2J = 4,5$; $^1J = 15,0$
3,19 (<i>m</i>)	H5 α	3,33 (H6 β); 2,74 (H6 α); 1,87 (H4 α,β)	
3,52 (<i>dd</i>)	H7 α	3,97 (H7 β); 4,02 (H3 α)	$^3J = 3,0$; $^2J = 11,0$
3,97 (<i>dd</i>)	H7 β	3,52 (H7 α); 4,02 (H3 α)	$^3J = 6,0$; $^2J = 11,0$
4,02 (<i>m</i>)	H3 α	1,87 (H4 α,β); 3,52 (H7 α); 3,97 (H7 β)	
1,50	Boc-Indol		
1,70	Boc-Lactama		
0,85	TBS		
0,1	TBS		
7,0-8,2	AROMÁTICOS		

As correlações (tabela II) verificadas para *trans*-**44** e *cis*-**44** foram estabelecidas fazendo as análises dos espectros de COSY (anexos II.25 e II.26).

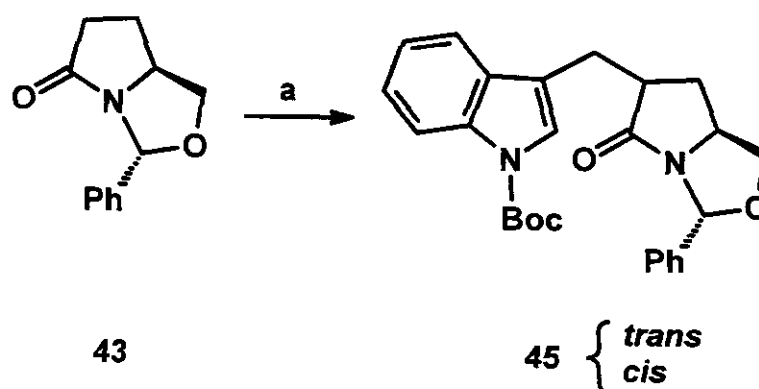
O espectro de IV (anexo II.22) mostrou três absorções características das três carbonilas de **44** (1784, 1734 e 1714 cm^{-1}), confirmadas pelos sinais verificados em 150 e 173 ppm no espectro de RMN ^{13}C (anexo II. 27).

Os três grupos metílenos de **44** puderam ser caracterizados pela presença dos sinais em 26,8; 28,5 e 64,0 ppm no espectro de DEPT (anexo II.28) e confirmados pelo espectro de HETCOR (anexo II.29).

O espectro de fragmentação de massas (anexo II.30) registrou o íon molecular m/z 558 (2,5%) consistente para fórmula molecular $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$. O pico molecular m/z 130 pode ser utilizado para atribuir a presença da unidade indólica resultante da alquilação.

2.3.2. Alquilação Diastereosseletiva do Enolato da Lactama 43 com Brometo 37

Visando diminuir as etapas de proteção e desproteção, decidimos realizar uma reação de alquilação sobre a lactama **43**, protegida na forma do *N,O*-acetal. Como já dispúnhamos da condição otimizada, essa reação foi realizada utilizando LHMDS e HMPA (10 equivalentes), fornecendo baixas conversão e diastereosseletividade (esquema 38).



Reagentes e condições: a. i. LHMDS, THF, -78°C; ii. HMPA (10eq.); iii. Brometo **27**, -78°C (26h) → t.a. (8h), 34%, 7:3 (*trans*:*cis*)

Esquema 38: Alquilação da lactama **43** com brometo **37**

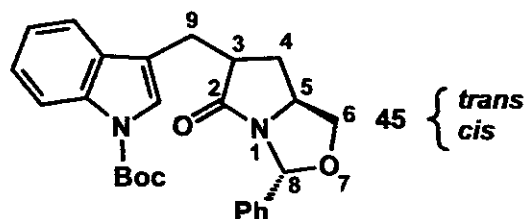
Novamente o produto mais polar foi identificado como o isômero *trans*. Os isômeros foram isolados por CCP e analisados por IV, RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ e EM. Os diastereoisômeros *trans* e *cis* foram caracterizados através da comparação dos dados RMN ^1H de **45** com os valores dos modelos da literatura (Tabela 3).³³

Desta análise comparativa, pode-se destacar que os valores de deslocamentos de $\text{H}_{4\alpha}$ e $\text{H}_{4\beta}$, bem como, a diferença entre os dois valores estão de acordo com valores dos modelos *trans* e *cis*.

³³ Nakasaka, T. and Imai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 1081.

Tabela 3: Dados de RMN ^1H dos diastereoisômeros 45 *trans* e *cis*
45 *trans* (anexo II.32)

$\delta(\text{ppm})$ (mult.)	Atribuição	Correlações (ppm)	J (Hz)
1,99 (<i>td</i>) (1H)	H4 α , β	2,97 (H3 β); 3,78 (H5 α) (H4 α e H4 β permutáveis)	10,0; 9,0; 4,5
2,11 (<i>td</i>) (1H)	H4 α , β	2,97 (H3 β); 3,78 (H5 α) (H4 α e H4 β permutáveis)	10,0; 5,0
2,92 (<i>dd</i>) (1H)	H9 β	2,97 (H3 β); 3,25 (H9 α)	$^2J = 9,0$; $^1J = 14,5$
3,25 (<i>dd</i>) (1H)	H9 α	2,97 (H3 β); 2,92 (H9 β)	$^2J = 3,0$; $^1J = 14,5$
2,97 (<i>m</i>) (1H)	H3 β	2,92 (H9 β); 3,25 (H9 α); 1,99 e 2,11 (H4 α , β)	
3,31 (<i>t</i>) (1H)	H6 α	3,78 (H5 α); 4,04 (H6 β) (H6 α e H4 β permutáveis)	8,5
4,04 (<i>dd</i>) (1H)	H6 β	3,78 (H5 α); 3,31 (H6 α) (H6 α e H4 β permutáveis)	8,5; 6,0
3,78 (<i>m</i>) (1H)	H5 α	1,99 e 2,11 H4 α , β ; 3,31 (H6 α); 4,04 (H6 β)	
6,25 (<i>s</i>) (1H)	H8 β		
1,54 (<i>s</i>), (9H)	Boc-Indol		
7,0-8,1 (<i>s</i>) (10H)	aromáticos		



45 *cis* (anexo II.33)

$\delta(\text{ppm})$ (mult.)	Atribuição	Correlações (ppm)	J (Hz)
1,62 (<i>m</i>) (1H)	H4 α , β	3,23 (H3 β); 3,92 (H5 α) (H4 α e H4 β permutáveis)	
2,46 (<i>dt</i>) (1H)	H4 α , β	3,23 (H3 β); 3,92 (H5 α) (H4 α e H4 β permutáveis)	15,0; 7,0
2,75 (<i>dd</i>) (1H)	H9 α	3,23 (H3 α); 3,25 3,36 (H9 β)	$^3J = 10,0$; $^2J = 15,0$
3,32 (<i>dd</i>) (1H)	H9 β	3,23 (H3 α); 2,92 2,75 (H9 α)	$^3J = 4,0$; $^2J = 15,0$
3,23 (<i>m</i>) (1H)	H3 α	2,92 (H9 β); 3,25 (H9 α); 1,99 e 2,11 (H4 α , β)	
3,36 (<i>m</i>) (1H)	H6 α , β	3,78 (H5 α); 4,04 (H6 β) (H6 α e H4 β permutáveis)	8,5
4,04 (<i>t</i>) (1H)	H6 α , β	3,78 (H5 α); 3,31 (H6 α) (H6 α e H4 β permutáveis)	7,0
3,92 (<i>q</i>) (1H)	H5 α	1,62 e 2,46 H4 α , β ; 3,32 (H6 α); 4,04 (H6 β)	7,0
6,31 (<i>s</i>) (1H)	H8 β		
1,70 (<i>s</i>), (9H)	Boc-Indol		
7,1-8,1 (<i>s</i>) (10H)	aromáticos		

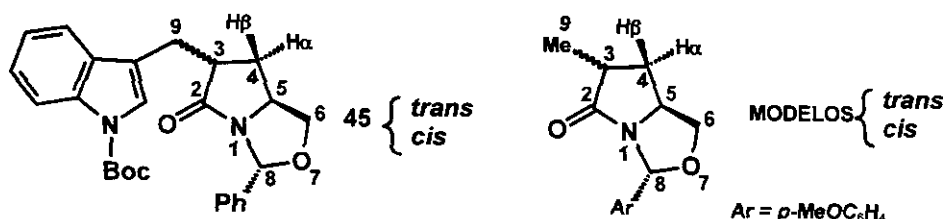
As correlações (tabela 3) verificadas para o composto *trans* **45** foram também estabelecidas através da análise dos espectros de COSY (anexos II.34).

O espectro de IV (anexo II.31) mostrou uma forte absorção em 1705 cm^{-1} , típica das duas carbonilas de **45**, confirmadas pelos sinais em 150 e 174 ppm do espectro de RMN ^{13}C (anexo II.35). Os três grupos metilenos podem ser caracterizados pela presença dos sinais em 28, 33 e 57 ppm e confirmados pelo espectro de HETCOR (anexo II. 36).

O espectro de fragmentação de massas (anexo II.37) registrou o íon molecular m/z 558 (2,5%) consistente para fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Coerente com a fragmentação de massa de **44**, o pico molecular m/z 130 também foi registrado neste espectro, o qual foi atribuído à unidade indólica presente em **45**.

Tabela 4: Comparação dos δ (ppm) de $\text{H4}\alpha$ e $\text{H4}\beta$ entre modelos e o composto **45**

	ISÔMERO	$\text{H4}\alpha$ (ppm)	$\text{H4}\beta$ (ppm)
MODELOS	<i>trans</i>	2,18	1,98
	<i>cis</i>	2,61	1,58
COMPOSTO 45	<i>trans</i>	2,11	1,99
	<i>cis</i>	2,46	1,62



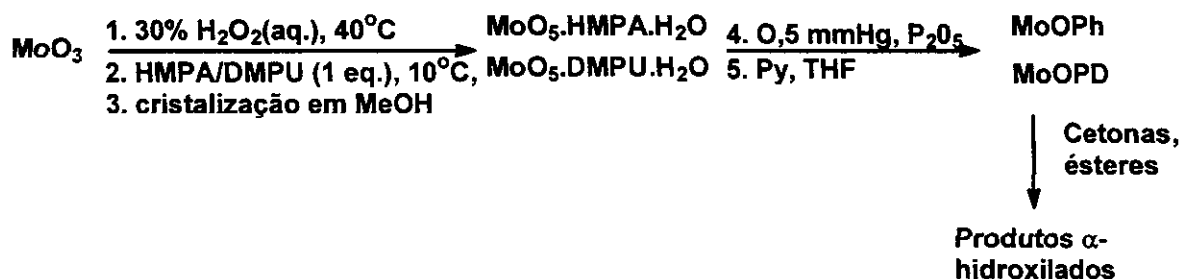
A utilização da lactama **43** na reação de alquilação não nos permitiu melhorar nem o rendimento nem o grau de diastereosseletividade da etapa. Para dar continuidade ao projeto decidimos manter a alquilação sobre a lactama **42**. A seguir discutiremos a otimização da metodologia de oxidação do enolato de **42**.

2.4. Reações de Oxidação Diastereosseletivas do Enolato de 25: Otimização das condições experimentais

Agora passaremos a descrever os resultados obtidos na investigação da etapa de oxidação do enolato da lactama **42**. Esta reação foi tratada exaustivamente. Foram estudados vários métodos de oxidação de enolatos, bem como alterações de condições dentro de um mesmo método.

2.4.1 Oxidação Diastereosseletiva do Enolato da Lactama **42** com MoOPh e MoOPD

Os enolatos de derivados de ácidos carboxílicos podem ser oxidados por MoOPh³⁴. Este peróxido altamente reativo tem como um dos seus ligantes HMPA (Esquema 39), substância altamente tóxica. Alternativamente, Smith e Anderson³⁵ substituíram HMPA por DMPU, obtendo um peróxido de molibdênio menos tóxico. Os resultados mostraram que o MoOPD era tão eficiente quanto o MoOPh nas α -hidroxilação de enolatos.



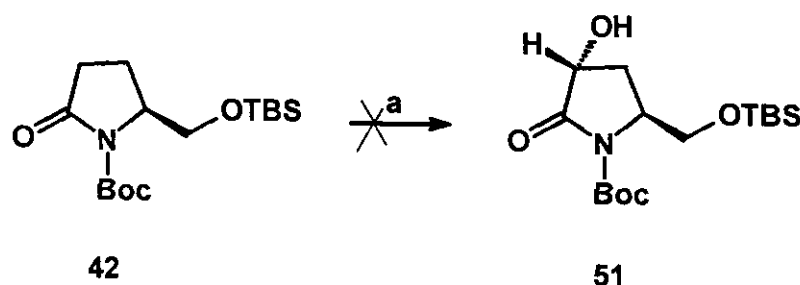
Esquema 39: Preparação de MoOPh e MoOPD

Os dois oxidantes foram preparados e caracterizados no nosso laboratório. Executamos a reação de oxidação do enolato da lactama **42**, tanto com MoOPh quanto MoOPD, conforme o método descrito por Vedejs. Entretanto nenhum

³⁴ Vedejs, E.; Engler, D. A.; and Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, 34, 188.

³⁵ Anderson, J. C.; Smith, S. C. *Synlett* **1990**, 107.

produto hidroxilado **51** foi detectado, sendo a lactama de partida **42** recuperada (Esquema 40).

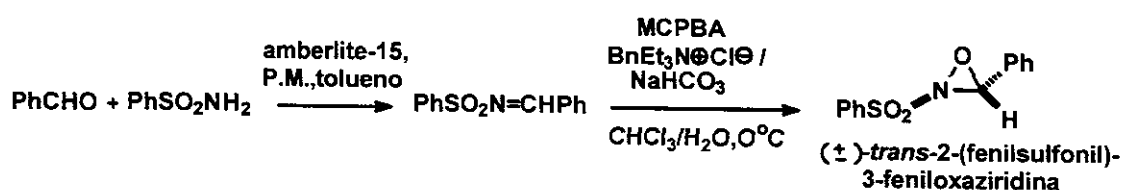


Reagentes e condições: a. LHDMS, THF, -78°C ; ii. MoOPh ou MoOPD, THF, -78°C ; iii. NaSO_3 , $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$

Esquema 40: Tentativas de α -hidroxilação de 42 com MoOPh ou MoOPD

2.4.2. Oxidação Diastereosseletiva do Enolato da Lactama 42 com Oxaziridina.

Os enolatos também podem ser oxidados com *N*-sulfoniloxaziridinas, que são preparadas de acordo com a seqüência mostrada no esquema 41. A ($\pm$)-*trans*-3-fenil-2-(fenilsulfonil) oxaziridina foi introduzida por Davis *et al*³⁶ como oxidante na hidroxilação de enolatos, gerando os compostos α -hidroxi-carbonilados correspondentes. Este tipo de oxidante tem solucionado alguns problemas de baixos rendimentos verificados nos casos em que MoOPh era usado³⁷.

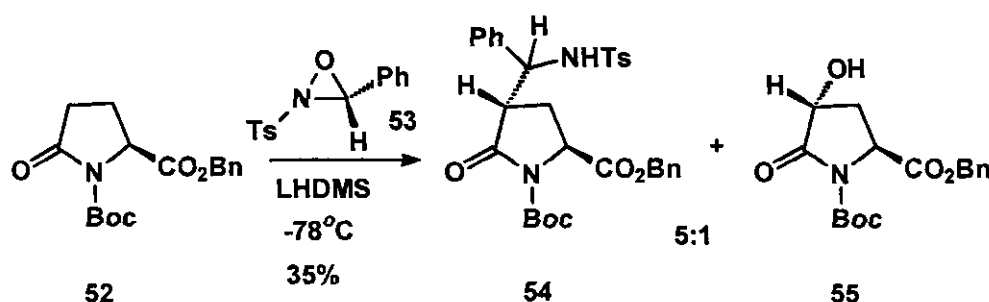


Esquema 41: Preparação da (+/-)-*trans*-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina

³⁶ Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.

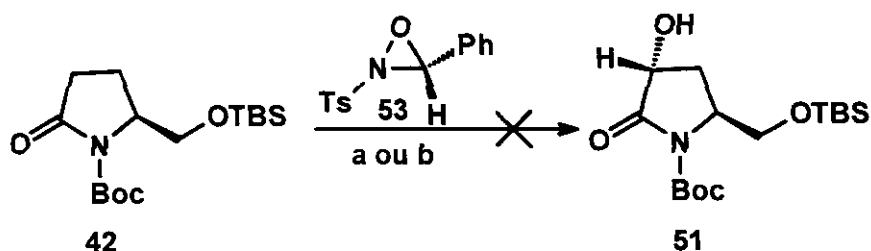
³⁷ Vedejs, E.; Engler, D. A.; and Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *34*, 188.

A reação de oxidação do enolato do piroglutamato **42** foi realizada primeiramente por Ohta e col.³⁸ Assim, o enolato gerado a partir da desprotonação de **42** com LHMDs à -78°C foi oxidado com a 2-toluenosulfonil-3-feniloxaziridina **53**³⁹ em 61% de rendimento. Depois de 4 anos, Young e cols.⁴⁰ tentaram reproduzir esta reação, mas apenas conseguiram uma relação de 5:1 do subproduto de adição imino-aldol **54** e produto hidroxilado desejado **55**. Os autores só conseguiram reproduzir a metodologia, em baixo rendimento, após terem tido um contato pessoal com o Dr. Ohta (esquema 42).



Esquema 42: α -hidroxilação de **52** com oxaziridina **53**

Lamentavelmente não conseguimos reproduzir a oxidação. Fizemos uma reação usando HMPA, depois substituído por DMPU, como co-solvente, sem contudo obter o produto de oxidação. Nessa tentativa não conseguimos recuperar a lactama de partida (esquema 43).



Reagentes e condições: a. i. LHMDs, THF, -78°C; ii. LHMDs, THF, HMPA (DMPU) -78°C; b. i. NHMDs, THF, -78°C; ii. KHMDS, THF, -78°C

Esquema 43: Tentativa de α -hidroxilação de **42** com oxaziridina **53**

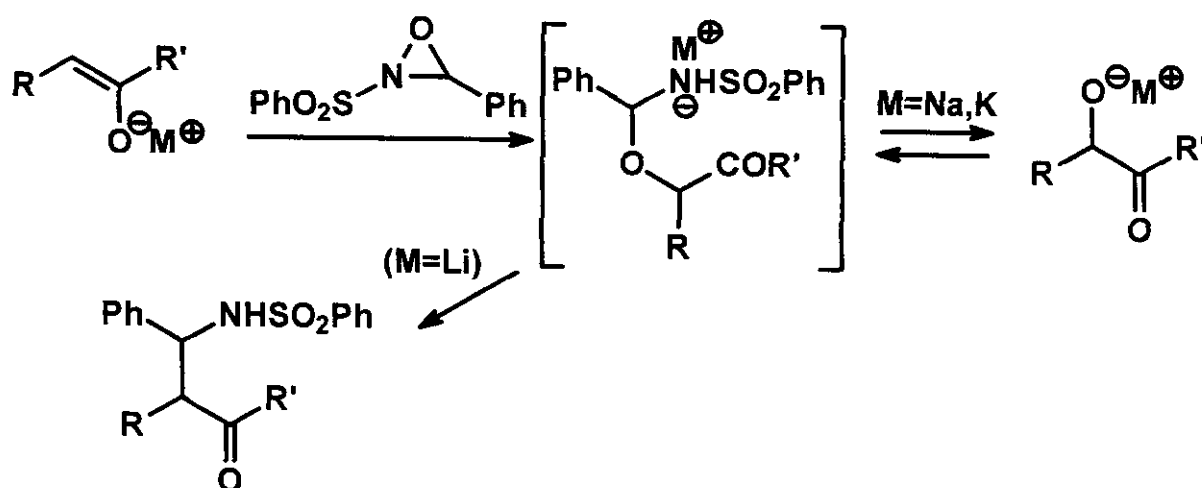
³⁸ Ohta, T.; Hosoi, A.; and Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 329.

³⁹ Vishwakarma L.C.; Stringer, O.D.; Davis, F.A. *Organic Synthesis*, **1988**, 66, 203.

⁴⁰ Avent, A. G.; Bowler, A. N.; Doyle, P. M.; Marchand, C. M.; Young, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1509.

O subproduto da nossa oxidação não foi caracterizado, mas era possível que tivéssemos formado o produto resultante da adição imino-aldol, devido o tipo de base utilizada. Existem outros relatos de oxidação de enolatos de piroglutamato⁴¹, nos quais foram observados o produto imino-aldol.

Enolatos de lítio de ésteres e cetonas geralmente dão rendimentos mais baixos do que enolatos de sódio e potássio, por razões ainda não bem conhecidas, o amideto de lítio é aparentemente menos estável do que os derivados de sódio e potássio, conseqüentemente os enolatos de lítio acabam formando produtos de adição imino-aldol (esquema 44).



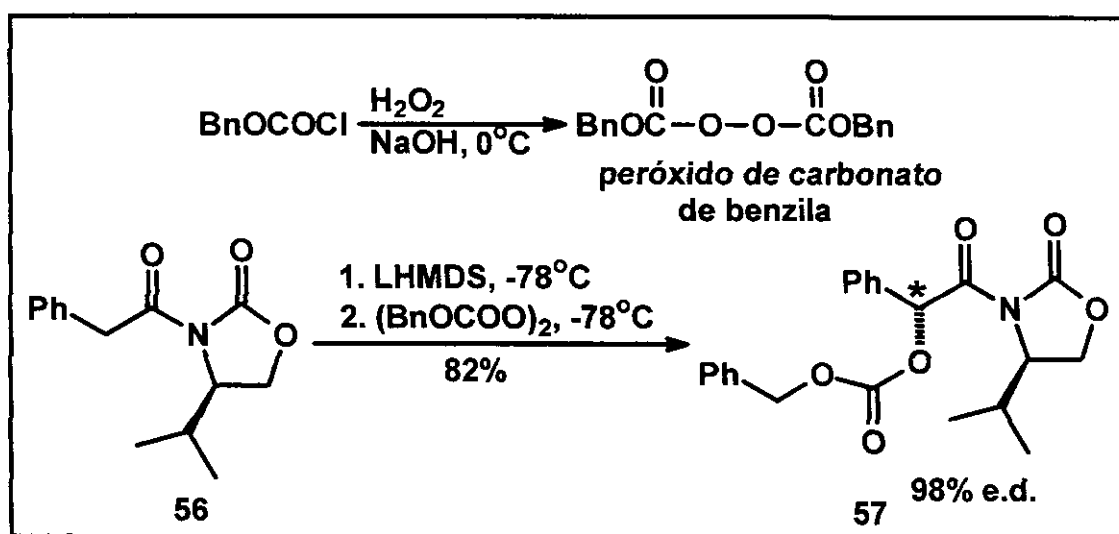
Esquema 44: Mecanismo de adição imino-aldol

No nosso laboratório foram executadas oxidações do enolato da lactama **42** usando tanto NHMDS quanto KHMDS, entretanto, não foi possível formar o produto **51** desejado.

⁴¹ Avent, A.G.; Bowler, A. N.; Doyle, P.M.; Marchand, C.M.; Young, D.W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1509.

2.4.3. Oxidação Diastereosseletiva do Enolato da Lactama 42 com Peróxido de carbonato de dibenzila

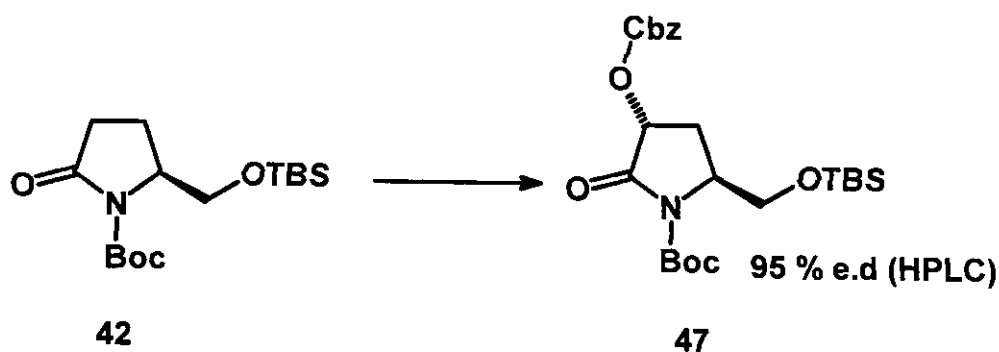
Um outro oxidante de enolatos relatado na literatura⁴² é o peróxido de carbonato de dibenzila. Facilmente preparado a partir de água oxigenada e cloroformato de benzila sob condições básicas. Esse produto se mostrou bastante estável e não hidrosscópico, quando estocado indefinidamente sob condições normais. A oxidação do enolato de um derivado quiral da oxazolidinona pelo peroxidicarbonato de dibenzila sob condições cinéticas, forneceu 82% de conversão e 98% de excesso diastereoisomérico (esquema 45).



Esquema 45: Preparação do peróxido de carbonato de dibenzila

Realizamos no nosso laboratório a oxidação de enolato da lactama 42 usando o método acima descrito e conseguimos 35% de conversão. A análise por HPLC da reação indicou a presença de um único diastereoisômero 43, sem recuperação da lactama de partida. A diastereosseletividade obtida foi avaliada por RMN ¹H, indicando que o diastereoisômero formado era *trans* (Esquema 46).

⁴² Gore, M. P. and Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 3700.

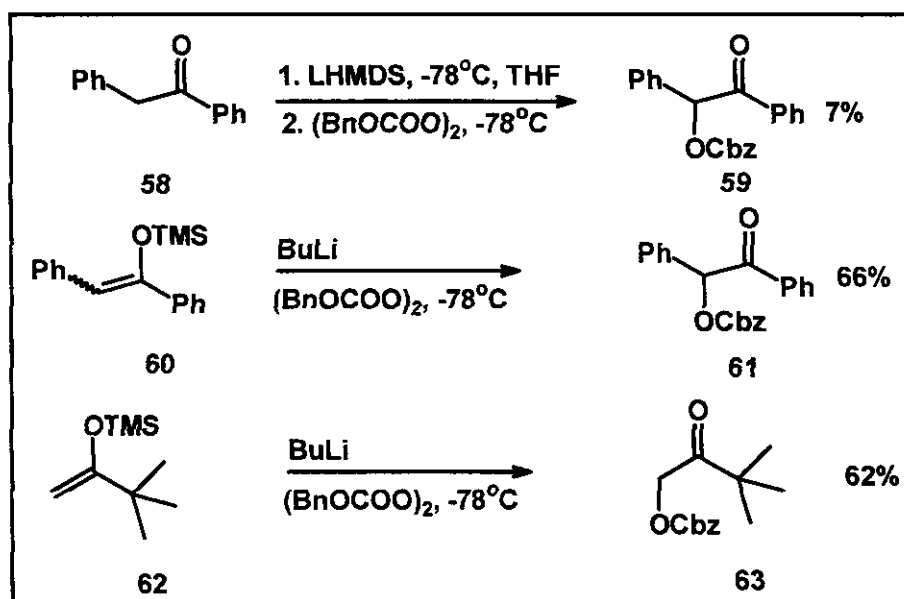


Reagentes e condições: 1. a) LHDMS, -78°C , THF, 30 min.; b) $(\text{BnOCOO})_2$, -78°C , 30 min., separação cromatográfica; c) AcOH, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow 0^{\circ}\text{C}$, então H_2O , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 35% (após purificação coluna cromatográfica).

Esquema 46: Oxidação de 42 com peróxido de carbonato de dibenzila

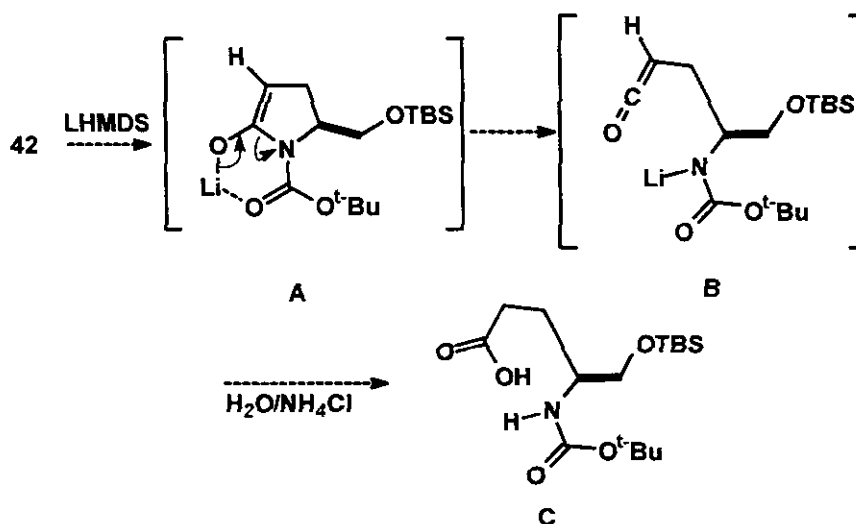
Algumas modificações desse método foram feitas a fim de se obter o maior rendimento do produto oxidado. Foram alterados alguns parâmetros, tais como: o uso de co-solvente (HMPA e DMPU), troca de LHMDMS por NHMDS e KHMDS. Entretanto estas alterações só pioraram os rendimentos e ainda não se recuperava o material de partida. Gore e Vederas relataram que para alguns substratos que davam baixos rendimentos era resultante da formação de uma mistura complexa. A alternativa foi converter os enolatos nos sililenol éteres correspondentes, os quais eram clivados com *n*-butillítio na presença do oxidante (esquema 47).

Esta alteração foi feita para a lactama **42**, mas a adição de *n*-butil-lítio além da desproteção do grupo OTBS, gerava também uma mistura complexa de produtos que não eram purificados. Surpreendentemente, sem a presença de *n*-butillítio, o enol-éter sofria a reação de oxidação com rendimento de 50% e parte da lactama **42** era recuperada.



Esquema 47: α -hidroxilação de éteres de enol com peróxido de carbonato de dibenzila

O baixo rendimento verificado nesta etapa poderia ser explicado por considerar a formação de um aminoácido, o qual é perdido na fase aquosa abandonada no procedimento de *workup*. Possivelmente o enolato **A** se rearranja para um ceteno do tipo **B** com concomitante abertura do anel. No meio aquoso, esse intermediário sofreria hidrólise para formar o aminoácido **C** (esquema 48).

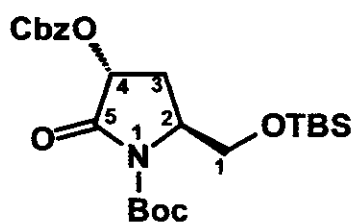


Esquema 48: Proposta de decomposição do enolato 42 (A)

O espectro de IV de **47** (anexo II.38) registrou três importantes absorção para a caracterização da oxidação. As absorções em 1795, 1755 e 1720 cm^{-1} foram atribuídas as três carbonilas de **47**, confirmadas pelo espectro de sinais em 155, 163 e 170 ppm no espectro de RMN ^{13}C (anexo II. 43). Os três grupos metilenos foram caracterizados pela presença dos sinais em 33, 65 e 71 ppm no espectro de DEPT (anexo II. 44).

A análise de RMN ^1H (anexo II.39) do produto oxidado revelou a presença de 3 singletos que caracterizaram os 3 grupos de proteção: o sinal singlete em 0,9 ppm, proporcional a 9 hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios *terc*-butila do grupo OTBS; o singlete em 1,55 ppm, proporcional a 9 hidrogênios, foi atribuído ao grupo *N*-Boc e singlete em 5,22 ppm, proporcional a 2 hidrogênios foi atribuído aos hidrogênios benzílicos do grupamento de proteção Cbz (Tabela 5).

A evidência mais forte da oxidação do enolato **42** veio da observação do sinal duplo duplete (*dd*) centrado em 5,62 ppm, com constantes de acoplamento 8,8 e 10,3 Hz, o qual foi atribuído ao hidrogênio H_4 . Através da análise do espectro de COSY (anexo II.40) foram observadas as correlações do sinal de H_4 com dois duplo duplo dupletos (*ddd*) centrados em 2,20 e 2,50 ppm, o que permitiu assinalar estes deslocamentos químicos aos prótons geminados em C_3 ($\text{H}_{3\alpha}/\text{H}_{3\beta}$). Estes sinais (2,20 e 2,50 ppm) também apresentaram correlações com o multipeto em 4,25 ppm, o qual foi atribuído ao próton $\text{H}_{2\alpha}$.



47

Tabela 5: Dados de RMN ^1H da Lactama 47

H	$\delta(\text{ppm})$	MULT.	J(Hz)	Correlações (COSY)	N $^\circ$ H
1	3,65	dd	10,3; 1,8	H1 α , H1 β e H2 α	1
	4,03	dd	10,3; 2,2	(δ s permutáveis)	1
2	4,25	m	1,8; 2,2; 9,5	H1 α , H1 β , H3 α , H3 β	1
3	2,20	ddd	12,5; 9,5; 2,2	H3 α , H3 β , H2 α , H4 β	1
	2,50	ddd	12,5; 8,8; 2,9	(δ s permutáveis)	1
4	5,62	dd	10,3; 8,8	H3 α , H3 β	1
Bn	5,26	s			2
OTBS	-0,03	s			3
	-0,04	s			3
	0,83	s			9
N-Boc	1,42	s			9
aromáticos	7,3-7,5	m			5

A confirmação da estereoquímica *trans* entre os prótons H $_{2\alpha}$ e H $_{4\beta}$ foi determinada através de um experimento de nOe. Analisando a irradiação em 4,23 ppm (anexo II.41), relativo ao hidrogênio de configuração determinada (H $_{2\alpha}$), observamos incremento de 3,69% no sinal atribuído ao próton H $_{3\alpha}$ e 1,26% no sinal atribuído ao próton H $_{3\beta}$, enquanto que, a irradiação em 5,62 ppm (anexo II.42), relativo ao hidrogênio de configuração a ser determinada (H $_4$), observamos incremento de 0,13% no sinal atribuído ao próton H $_{3\alpha}$ e 2,02% no sinal atribuído ao próton H $_{3\beta}$, assim estabelecemos a configuração relativa de H $_{4\beta}$. A etapa de oxidação ocorreu com elevada diastereosseletividade *trans* (Figura 3).

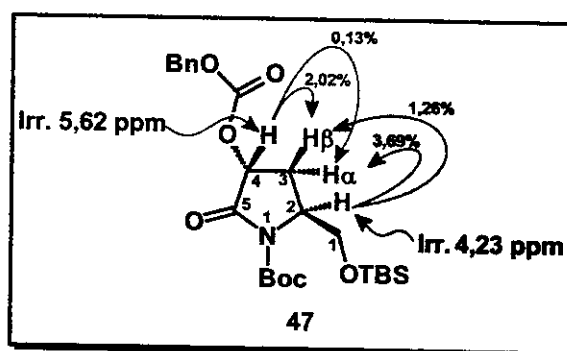
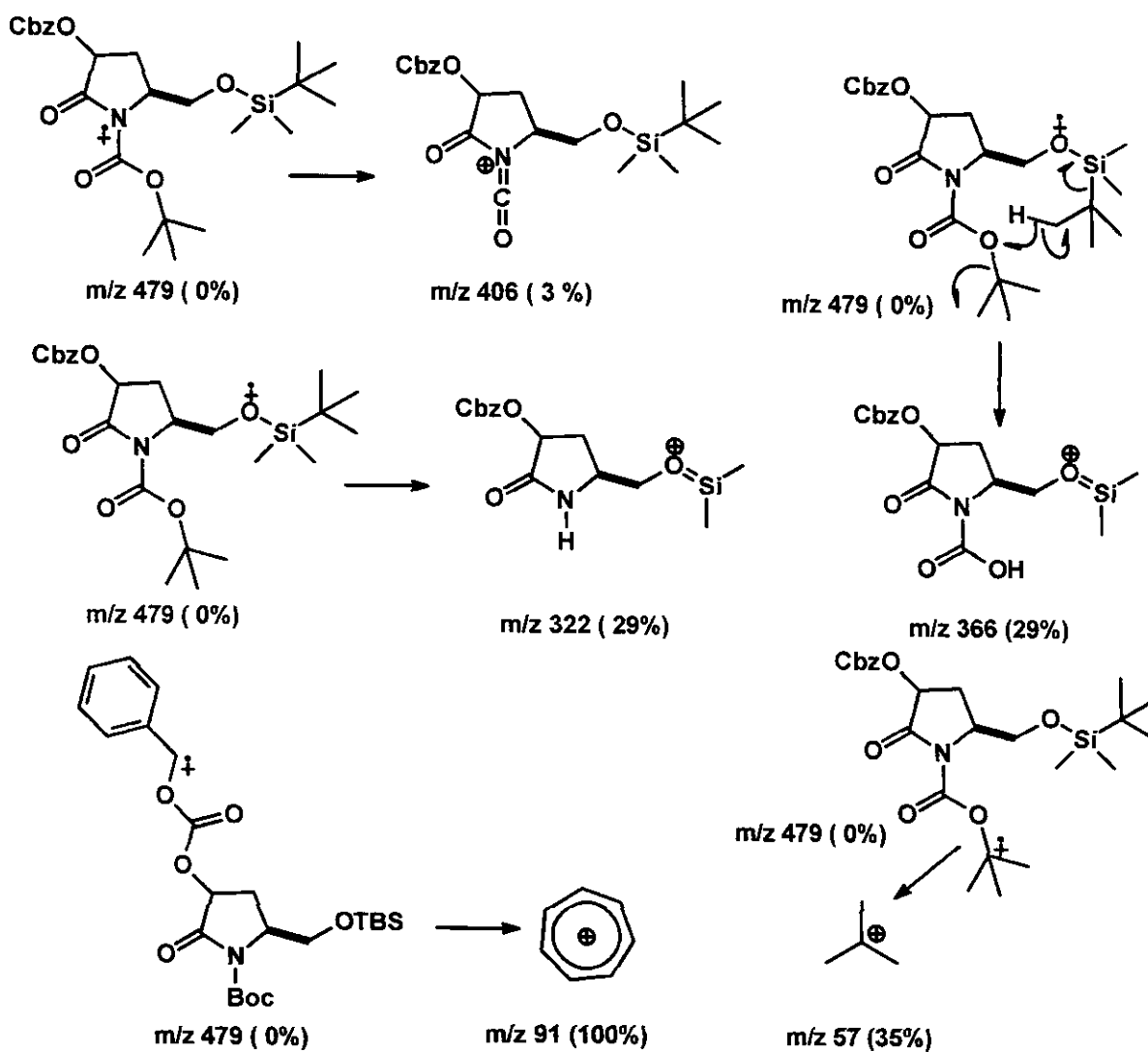


Figura 3: Experimento de nOe para 47

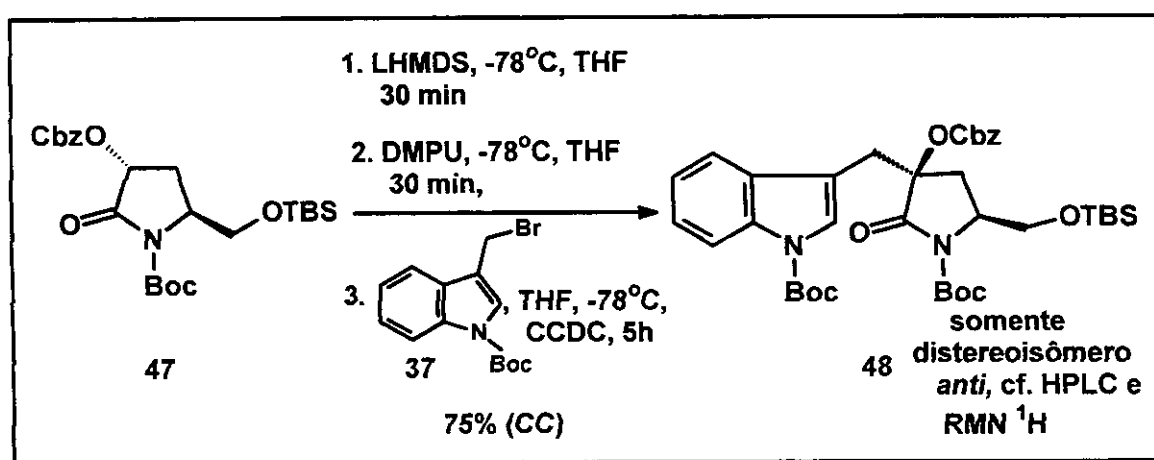
O espectro de fragmentação de massas de **47** (anexo II.45) apesar de não registrar o ion molecular m/z 479, mostraram fragmentos derivados que servem para caracterizar a fórmula molecular $C_{24}H_{37}NO_7Si$. A perda de radical *tert*-butoxi leva ao fragmento m/z 406 (3%); a perda de *tert*-butil do grupo OTBS leva ao fragmento m/z 322 (29%); o fragmento m/z 366 (29%) pode ser explicado pelo rearranjo entre as duas unidades de proteção (N-Boc e OTBS) com perda de *tert*-butil da unidade N-Boc e o pico base m/z 91 (100%) pode ser utilizado para caracterizar o grupo O-Cbz (esquema 49).



Esquema 49: Proposta de fragmentação de massas de 47

2.5. Alquilação Diastereosseletiva do enolato da lactama oxidada **47** com o brometo **37**: Preparação do centro **4S** da monatina

As condições de alquilação diastereosseletiva, induzida pelo grupo volumoso OTBS, do enolato da lactama **42** com brometo **37** foram anteriormente otimizadas. Executamos a alquilação do enolato da lactama **47** com brometo **37** usando as condições já otimizadas. O produto depois de purificado por CC e analisado em HPLC (anexo II. forneceu 75% do diastereoisômero *trans* **48** (esquema 50).



Esquema 50: Formação do centro quaternário **4S**

O produto alquilado foi caracterizado pela análise combinada dos espectros de IV, RMN ¹H / ¹³C e EM.

O espectro de IV (anexo II.47) registrou fortes absorções entre 1700-1800 cm⁻¹, as quais foram atribuídas as carbonilas da lactama e dos grupos de proteção *N*-Boc e *O*-Cbz, confirmadas pelos sinais em 171,6, 153,6, 149,9 e 149,8 ppm registrados no espectro de RMN ¹³C (anexo II.50)

Os singletos proporcionais a 9 hidrogênios em 0,90, 1,38 e 1,41 ppm foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos de proteção OTBS, *N*-Boc da lactama e *N*-Boc da porção indólica, respectivamente (anexo II.49).

Explorando ainda o espectro, podemos destacar o desaparecimento do duplo duplete (*dd*) em 5,62 ppm, o qual foi anteriormente registrado no espectro de RMN ¹H do composto **47**. Os hidrogênios benzílicos da proteção *O*-Cbz foram

caracterizados pela presença de dois dupletos (*d*) centrados em 4,78 e 4,85 ppm, os quais acoplam entre si com $J = 12,2$ Hz. O hidrogênio $H_{2\alpha}$ do centro **2S** foi caracterizado pela presença do multipeto centrado em 3,55 ppm.

A análise do espectro de COSY (anexo II.51) mostrou que esse sinal apresentava 4 correlações. (1) Duas correlações com os *dd* centrados em 2,40 ($J = 8,3$ Hz) e 2,65 ($J = 6,9$ Hz) ppm, os quais estão correlacionados entre si com $J = 14,2$ Hz. A curva de Karplus prevê $^3J_{cis} > ^3J_{trans}$, assim sendo, atribuímos o *dd* 2,40 ppm ao $H_{3\alpha}$ e o *dd* 2,65 ppm ao $H_{3\beta}$. (2) As outras correlações foram feitas com dois *dd* centrados em 3,89 ($J = 9,8$ Hz) e 3,92 ($J = 9,4$ Hz) ppm, atribuídos aos hidrogênios $H_{1\alpha}$ e $H_{1\beta}$, respectivamente. Estes hidrogênios acoplam em si com $J = 13,7$ Hz. O espectro ainda mostrou dois *d* centrados em 3,20 e 3,28 ppm, correlacionado entre si com $J = 14,1$ Hz, os quais foram atribuídos ao grupo metileno em C6 (figura 4, tabela 6).

A análise combinada dos espectros de DEPT (anexo II.52) e HETCOR (anexo II.53) determinou os assinalamentos dos deslocamentos dos grupos metílicos, metilênicos e metínicos: 26 ppm atribuído ao grupo OTBS; 28,3 e 28,4 ppm aos dois grupos *N*-Boc; 30,5 ppm, atribuído ao metileno em C₃, 33,5 ppm, ao metileno em C₆; 55 ppm, ao metino em C₂; 64 ppm, ao metileno em C₁ ($-\text{CH}_2\text{-OTBS}$); 70 ppm, ao metileno benzílico da proteção O-Cbz (Tabela 6).

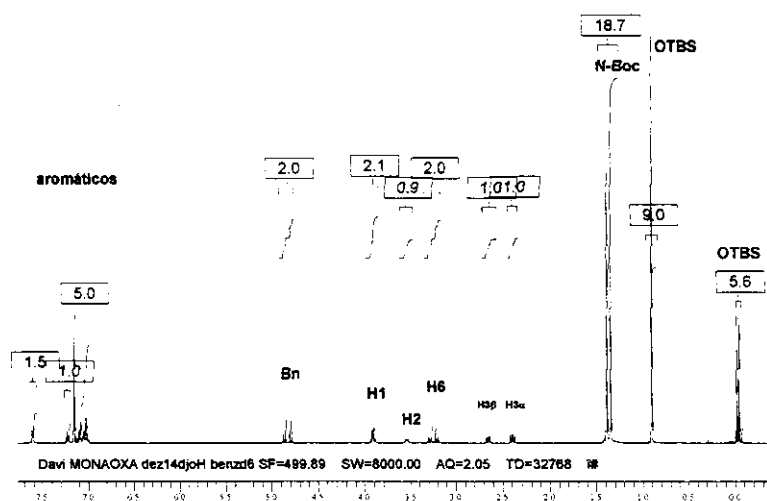


Figura 4: Espectro de RMN¹H (500MHz) de 48 em C₆D₆

Tabela 6: Dados de RMN ^1H de 48 em C_6D_6

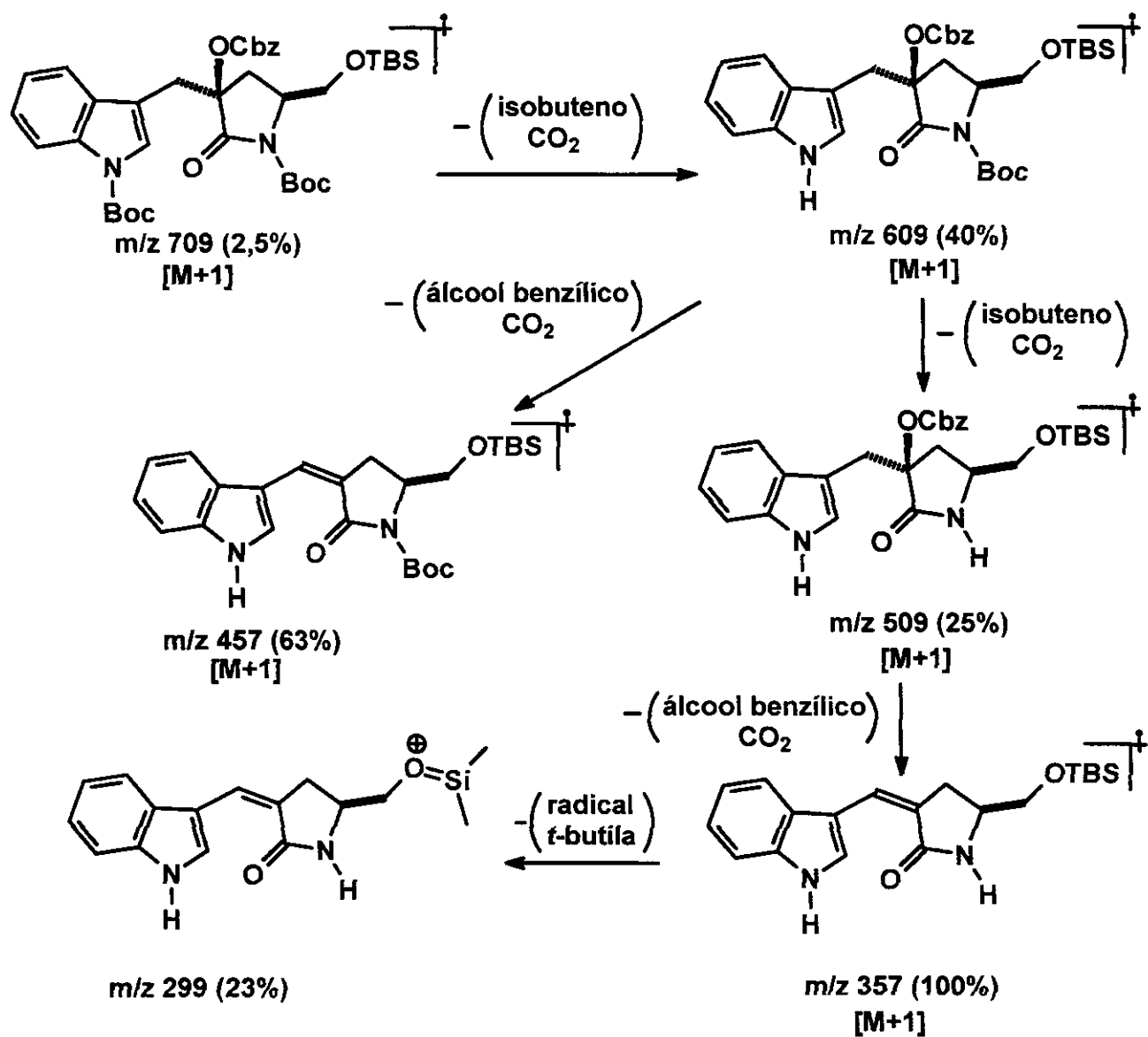
H	$\delta(\text{ppm})$	MULT.	CORRELAÇÕES	J(Hz)	N $^\circ$ H
H1 α	3,89	<i>dd</i>	H1 β ; H2 α	13,7; 9,8	1
H1 β	3,92	<i>dd</i>	H1 α ; H2 α	13,7; 4,4	1
H2 α	3,55	<i>m</i>	H1 α ; H2 α ; H3 α ; H3 β	4,4; 6,9; 8,3; 9,8	1
H3 α	2,40	<i>dd</i>	H3 β ; H2 α	14,2; 8,3	1
H3 β	2,65	<i>dd</i>	H3 α ; H2 α	14,2; 6,9	1
H6 α,β	3,20	<i>d</i>	H6 α e H6 β	14,1	1
Permutáveis	3,28	<i>d</i>	permutáveis	14,1	1
Bn	4,78	<i>d</i>	permutáveis	12,2	1
	4,85	<i>d</i>		12,2	1
OTBS	-0,02	<i>s</i>			3
	-0,04	<i>s</i>			3
	0,90	<i>s</i>			9
N-Boc(lactama)	1,38	<i>s</i>			9
N-Boc(indol)	1,41	<i>s</i>			9
aromáticos	6,9-8,6	<i>m</i>			10

Decidimos então realizar alguns experimentos utilizando a técnica NOESY 1D. Inicialmente, usamos CDCl_3 na obtenção do espectro de RMN ^1H de 48 (anexo II.48). Como podemos ver, a diferença dos deslocamentos químicos de H3 α e H3 β (0,06 ppm) era muito pequena para o espectro obtido em CDCl_3 e as larguras das irradiações feitas em 2,48 e 3,40 ppm (anexos II.54A e II.54B) não foram seletivas para distinguir os sinais relativos a esses hidrogênios, ficando prejudicada a análise da estereoquímica da alquilação. Felizmente, quando usamos C_6D_6 , os sinais sofreram uma maior diferença nos seus deslocamentos químicos (diferença de 0,15 ppm) e assim foi possível fazermos irradiações mais seletivas.

Quando a irradiação foi feita no sinal relativo ao hidrogênio H3 β , o sinal relativo ao metileno da unidade indólica sofria um incremento apenas de 1,41% e também não foi verificado aumento no sinal de H7', mas a radiação provoca um aumento do sinal de H1 α,β de 3,54% (anexo II.56).

O conjunto desses dados nos permitiu sugerir, com uma razoável segurança, que o centro em C₄ tem o arranjo espacial aqui proposto, que é o mesmo do produto natural, ou seja, estereoquímica **4S**.

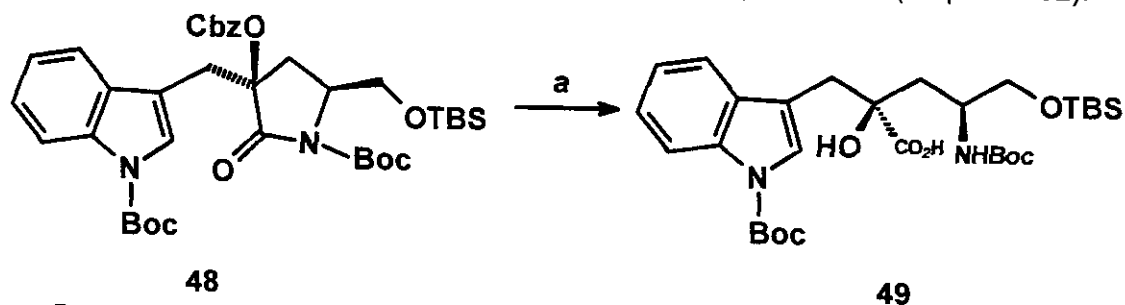
Devido a grande instabilidade térmica deste composto não foi possível detectar o íon molecular no método de ionização por impacto de elétrons (EI). Então, resolvemos usar o método de ionização química (CI) (anexo II.57). A amostra foi introduzida no espectrômetro de massa na presença de excesso de isobutano. Neste caso o íon molecular (*íon quase molecular*) foi detectado na forma de M+1 (m/z 709), consistente para a fórmula molecular C₃₈H₅₂N₂O₉Si. O pico base m/z 357 caracteriza a perda dos dois grupos de proteção N-Boc e a perda do grupo O-Cbz (Esquema 51).



Esquema 51: Proposta de fragmentação de massas de 48

2.6. Hidrólise da Lactama 48

A abertura do anel lactâmico de **48** foi efetuada utilizando uma condição já estabelecida na literatura⁴³, na qual é usado LiOH em THF:H₂O. Nessa condição reacional realizamos também a desproteção do grupamento O-Cbz presente no centro quaternário. A abertura do anel lactâmico e a desproteção do grupamento O-Cbz ocorreram com rendimento quantitativo (esquema 52).



Reagentes e Condições:(a): LiOH (THF/H₂O), 100%, 0°C → T.A, 5 h

Esquema 52: Hidrólise básica de 48

A caracterização do principal intermediário (**48**) desse projeto foi anteriormente feita por vários experimentos de análise instrumental, o que possibilitou determinar definitivamente a configuração do centro quaternário **4S**. Entretanto, a caracterização da etapa de abertura da lactama, por análise dos espectros de RMN ¹H ficou bastante prejudicada pela presença de rotâmeros.

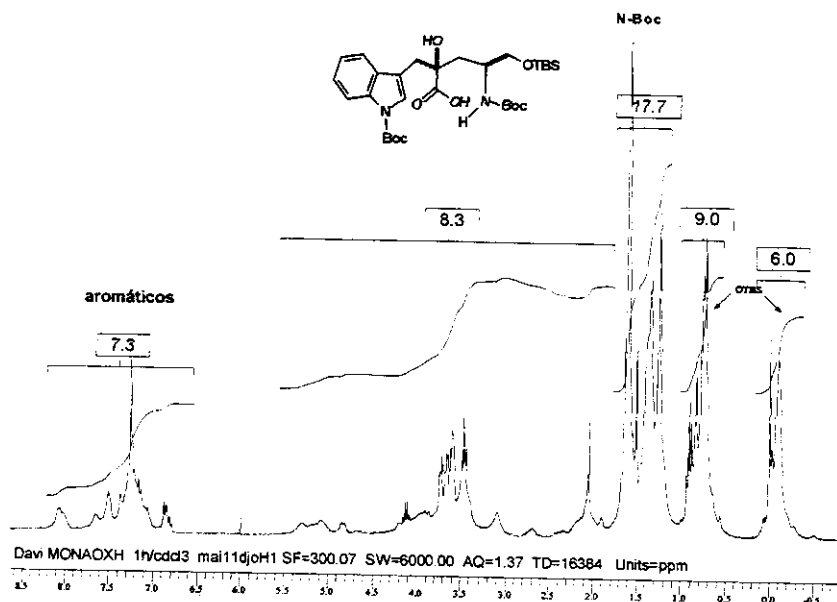


Figura 8: Espectro de RMN ¹H de 49 (t.a., CDCl₃)

⁴³ Hon, Y-S, Chang, Y-C, and Gong, M-L, *Heterocycles*, **1990**, 312, 191.

O primeiro espectro de RMN ^1H (figura 9 e anexo II.59A) do produto hidrolizado foi obtido em CDCl_3 à temperatura ambiente, o qual se apresentou com sinais alargados. Entretanto, podemos destacar 5 grupos de sinais que podem informar sobre absorções importantes do intermediário tratado. Os dois primeiros grupos entre -0,5 e 1,0 ppm, com suas curvas de integração contabilizando 15 hidrogênios, confirmam o grupo OTBS. O terceiro conjunto de sinais, integrando 18 hidrogênios, caracteriza os dois grupos *N*-Boc. Na faixa compreendida entre 2,0 e 5,5 ppm temos uma curva de integração contabilizando 8 hidrogênios, que pode ser atribuída aos hidrogênios da cadeia lateral do anel indólico. Finalmente, o quinto grupo, integrando 5 hidrogênios, atribuído aos hidrogênios aromáticos.

O espectro de IV (anexo II.58) registrou duas largas absorções na faixa de $3100\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$, atribuídas aos estiramentos N-H e O-H (álcool e ácido carboxílico), também podemos destacar a forte e larga faixa de absorção entre 1650 e 1800 cm^{-1} , que foi atribuída ao conjunto de carbonilas dos grupos de proteção *N*-Boc e do ácido carboxílico.

Figura 9: RMN ^1H de 49 (70°C, $\text{DMSO-}d_6$)

Vários espectros de RMN ^1H (CDCl_3) em diferentes temperaturas (30, 35, 40, 45 e 50°C, anexos II.59B,C,D,E,F) foram obtidos a fim de melhorar a resolução desses sinais, mas não foi observada nenhuma coalescência significativa. Para continuar

aumentando a temperatura era necessário trocar de solvente. Assim, o CDCl_3 foi substituído por $\text{DMSO-}d_6$ e experimento foi feito à temperatura de 70°C (figura 9 e anexo II.60A). Embora não tenhamos obtido a completa coalescência dos rotâmeros, foi possível fazer algumas atribuições para a faixa entre 1,6 e 4,0 ppm.

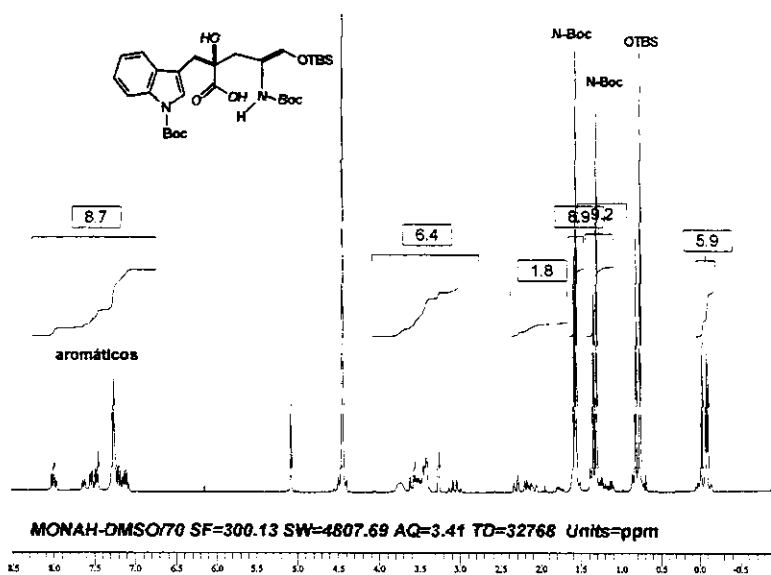
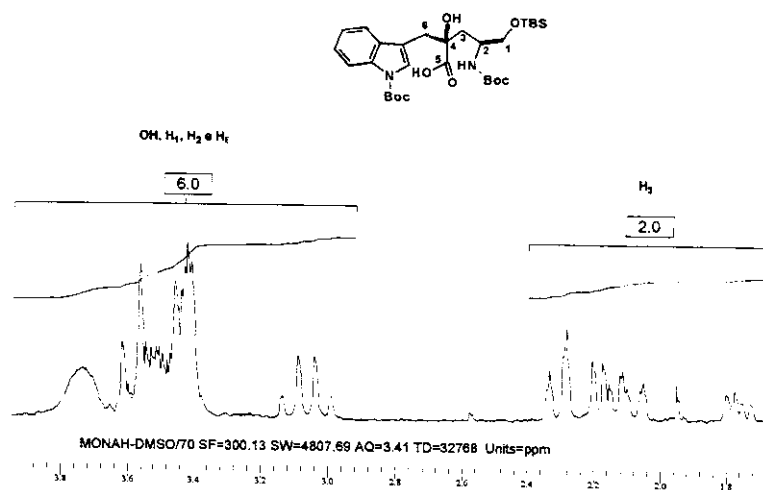


Figura 10: RMN ^1H expandido de 49 (70°C, DMSO- d_6)

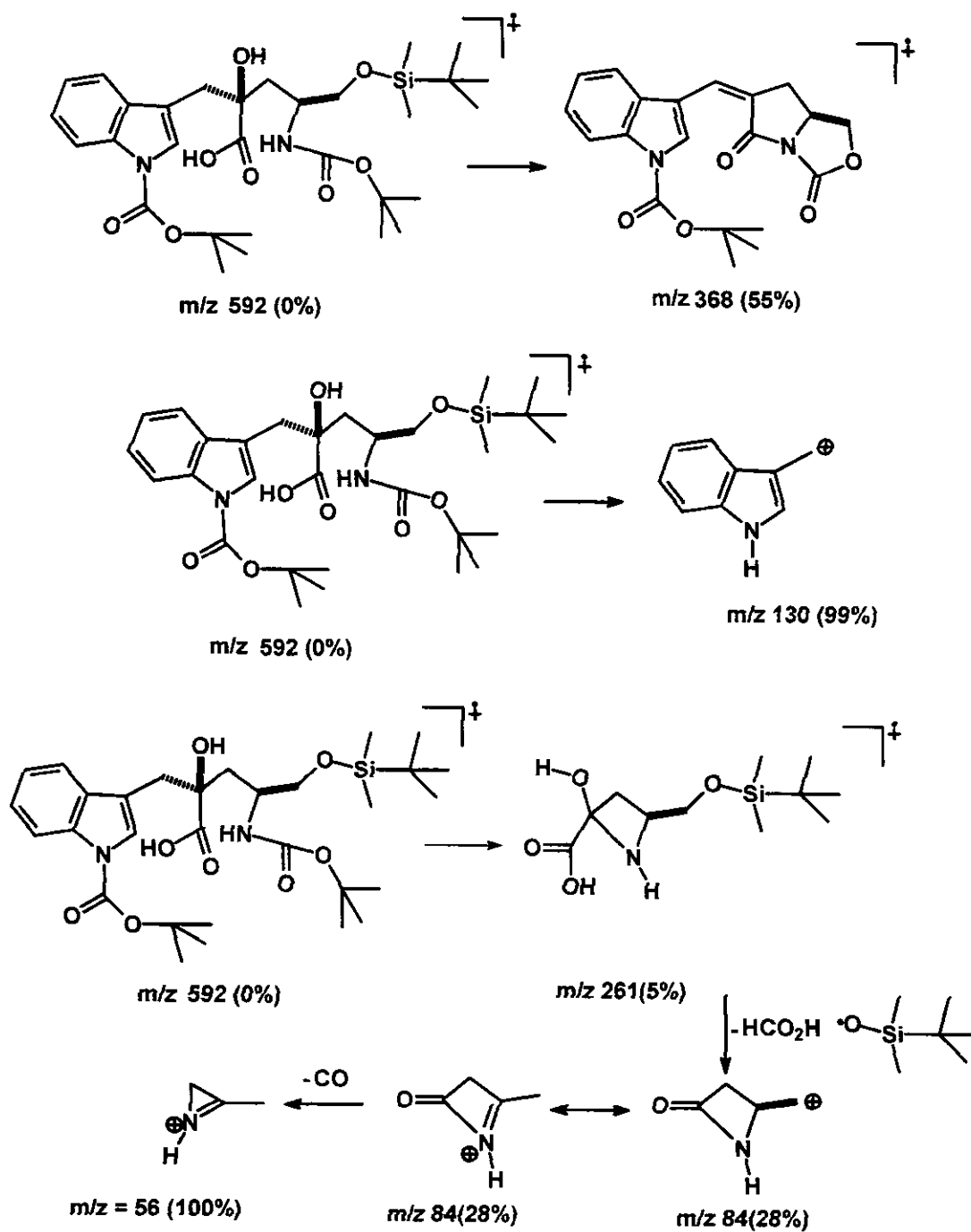


O espectro expandido mostra um conjunto de sinais na faixa entre 1,64 e 2,4 ppm, com a curva de integração contabilizando 2 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos

H₃. Os dois d centrados em 3,01 e 3,12 ppm estão correlacionados entre si através de uma constante de $J=15$ Hz, este rotâmero foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H₆. O sinal alargado em 3,74 ppm foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila do centro quaternário 4S (figura 10 e anexo II.60B)

As carbonilas foram caracterizadas pela presença dos sinais em 158, 155 e 151 ppm no espectro de RMN ^{13}C (anexo II.61). Compreendemos que a presença de rotâmeros nos espectros de RMN ^1H e ^{13}C trouxeram sérias dificuldades de caracterização, mas podemos associá-los à etapa de abertura do lactâmico.

Embora não seja detectado o pico do íon molecular no espectro de massas de 49 (anexo II.62), mesmo sendo utilizado o método CI, vários picos podem ser considerados para confirmar o peso molecular deste produto. Iniciamos com pico m/z 368 (55%), este fragmento é formado a partir do íon molecular pela perda de duas moléculas de água, uma unidade Boc e a unidade TBS. Quando analisamos a perda simultânea das unidades BOC e TBS, sugerimos a formação do anel oxazolidinônico. O pico m/z 130 (99%) serve para caracterizar a grande estabilidade do cátion 3-metileno indólico. O pico base m/z 56(100%) pode caracterizar a formação do cátion aziridínio (esquema 53).



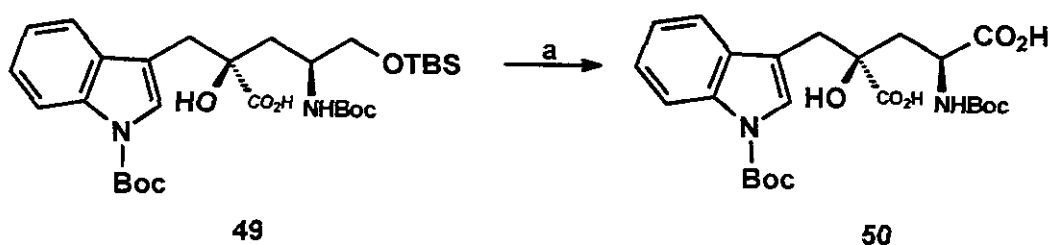
Esquema 53: Proposta de fragmentação de massas de 49

2.7. Desproteção e Oxidação do Éter de Silila de 49

A etapa seguinte consiste na oxidação do grupo éter sililado de **49** em ácido carboxílico. A literatura cita amplamente oxidação de derivados glutâmicos por reagente de Jones.

Escolhemos o experimental do trabalho de Smith e cols.⁴⁴ para a oxidar o nosso éter de silila, o qual foi tratado com o reagente de Jones 0,05 M em acetona e à temperatura de 0°C. Através do monitoramento em CCD a reação se desenvolveu sem seletividade e uma mistura de produtos secundários foi observada.

Baseado no trabalho supracitado, o método de oxidação de Jones foi otimizado para uma concentração 0,003M em acetonitrila à temperatura de -15°C. Nestas condições, foi possível, numa única etapa, hidrolisar o grupo silil-éter e oxidar o álcool livre em ácido carboxílico. Ocorreram também reações secundárias, tais como: desproteções *N*-Boc e formação do aldeído correspondente. A manutenção constante da temperatura durante toda a reação, inclusive no *work up*, permitiu alcançar rendimento máximo de 65% (esquema 54).



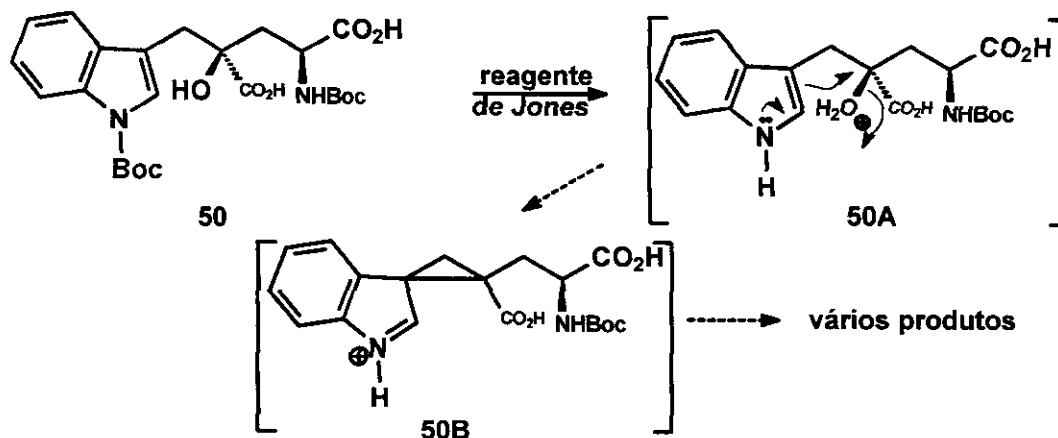
Reagentes e Condições:(a): Jones 0,03 M em acetonitrila, -15°C, 4h, 65%

Esquema 54: Oxidação de Jones de 49

Uma explicação para obtenção da mistura complexa pode ser descrita a seguir: com o aumento da temperatura é possível que o meio ácido catalise a desproteção do grupo *N*-Boc do resíduo indólico e o NH livre assista uma S_N2' no centro quaternário levando ao íon 3,3-dialquil-3*H*-indólio, a formação deste

⁴⁴ Smith, A.B., Rischmann, R., Pasternak, A., Guzman, M.C., Yokoama, A., Sprengeler, P.A., Darke, P.L., Emini, E.A., Schleif, W.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11113.

ion encontra apoio no mecanismo do rearranjo de Plancher⁴⁵. Consequentemente, o intermediário espiro sofreria várias reações de adição indesejáveis, ocorrendo alterações irreversíveis do centro quaternário 4S (esquema 55).



Esquema 55: Proposta de decomposição de 49 em meio ácido

Novamente, a presença de rotâmeros foi verificada nos espectros de RMN ^1H para o produto oxidado **50**. A caracterização somente foi possível através da análise dos diversos espectros obtidos em diferentes temperaturas. Para a nossa discussão escolhemos dois espectros: um obtido em acetona- d_6 à temperatura ambiente (anexo II.64) e o outro em metanol- d_4 à 60°C (anexo II.65). No primeiro espectro, a presença de sinais alargados dificultou a caracterização dos deslocamentos químicos e acoplamentos da cadeia lateral do resíduo indólico. O espectro pode ser dividido em 3 faixas: Entre 1,0 a 1,8 ppm foi registrado um conjunto de sinais proporcional a 18 hidrogênios, o qual foi atribuído aos dois grupos de proteção *N*-Boc. A faixa do espectro compreendida entre 2,3 a 5,4 ppm registrou um grupo de sinais proporcional a 7 hidrogênios que pode caracterizar os grupos metilenos, metino e hidroxila da cadeia lateral da unidade indólica. A última faixa, compreendida de 6,9 a 8,4 ppm, pode ser atribuída aos hidrogênios do anel indólico (figura 11).

⁴⁵ Robinson, B., Smith, G.S. *J. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4574.

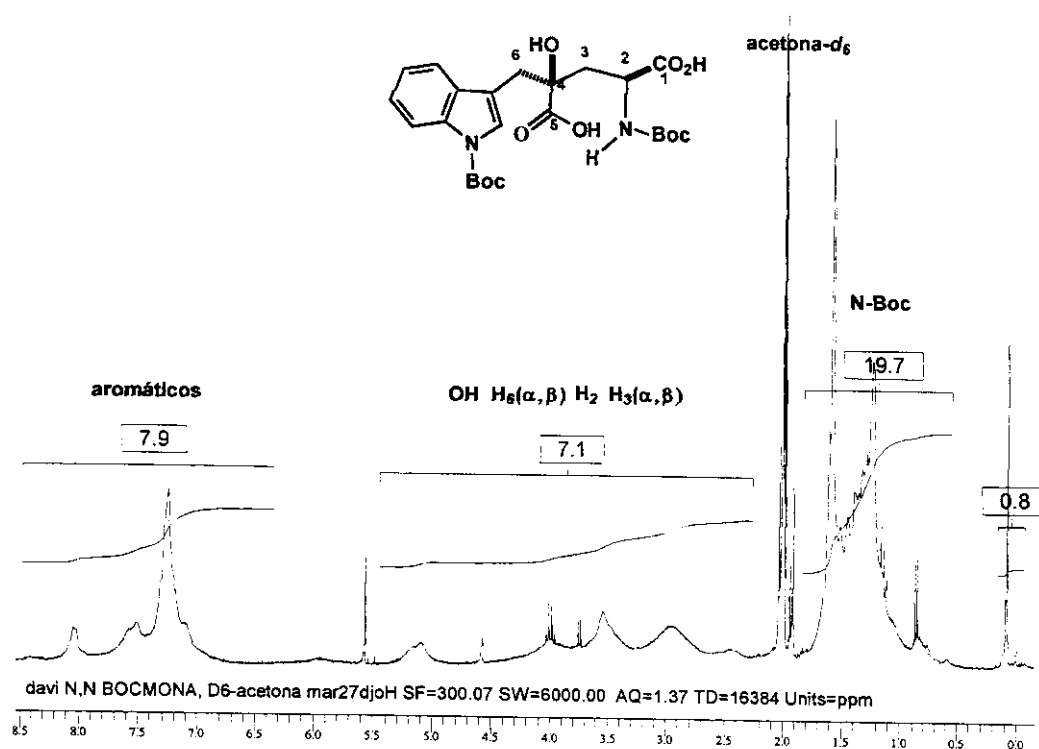


Figura 11: Espectro de RMN ^1H de 50 (t.a., acetona- d_6)

No espectro obtido em metanol- d_4 à 60°C os sinais são apresentados com melhor resolução, assim podemos fazer uma comparação entre este espectro e o espectro do produto hidrolisado, p. ex., o sinal em 0,8 ppm verificado no espectro do produto hidrolisado não apareceu no espectro do produto oxidado, isto permitiu caracterizar a perda do grupo OTBS pela oxidação de Jones; a manutenção dos dois grupos *N*-Boc foi caracterizada pela presença dos dois grupos de sinais na faixa entre 1,2 e 1,7 ppm, com curva de integração contabilizando 18 hidrogênios. Um segundo grupo de sinais na faixa entre 1,8 e 2,8 ppm, integrando 2 hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H_3 . O terceiro grupo entre 3,4 e 4,3 ppm, refere-se aos hidrogênios metilênicos H_6 , ao hidrogênio H_2 no centro 2S e ao hidrogênio da hidroxila no centro quaternário. Finalmente, a faixa entre 7,0 e 8,2 ppm foi atribuída aos hidrogênios aromáticos.

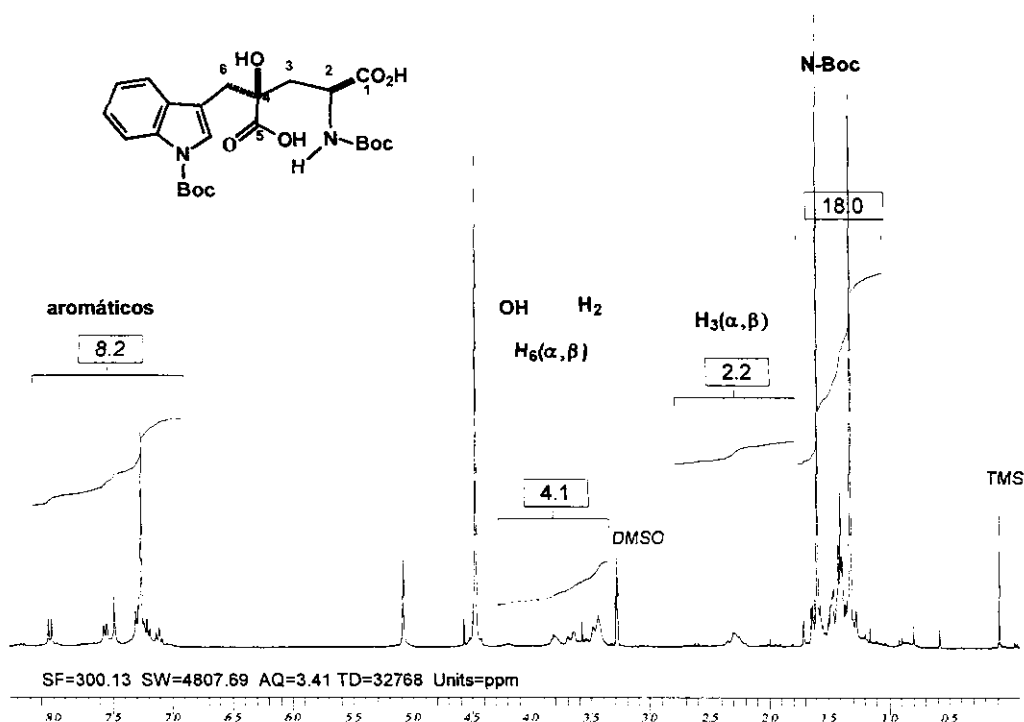
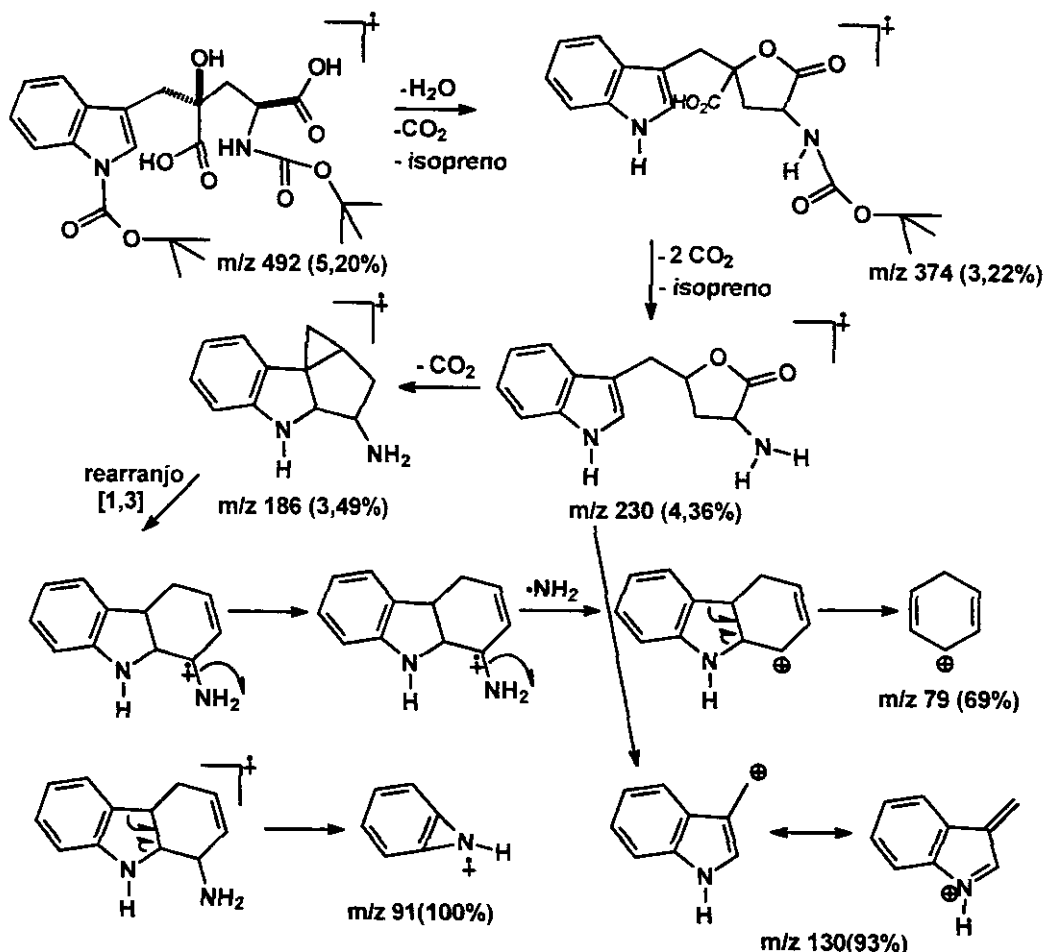


Figura 12: Espectro de RMN ^1H de 50 (60°C., metanol- d_4)

O espectro de IV (anexo II.63) registrou uma forte e larga absorção em 3435 cm^{-1} que pode ser resultante dos estiramentos N-H e O-H (carbamato, álcool e ácido carboxílico). Os estiramentos das 4 carbonilas de 50 foram bem estabelecidas pela presença das absorções em 1795 , 1745 , 1711 e 1693 cm^{-1} .

O espectro de massas de alta resolução EI (anexo II.66) registrou o íon molecular m/z 492,15166 (5%), consistente para a fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$. A oxidação do éter de silila em ácido carboxílico encontra apoio no registro do fragmento m/z 374 (3,2%), uma vez que perda de uma molécula de água leva à δ -lactona. Na sequência, a perda de três moléculas de CO_2 e uma de isopreno levam ao fragmento m/z 186 (3,5%), precursor do pico base m/z 91 (100%) e do fragmento alílico m/z 79 (69%). O fragmento m/z 91 também foi verificado no espectro de massas do *N*-Boc-3-carbinol-indol (36) (anexo II.6B), reforçando a sequência de fragmentação. A grande estabilidade do cátion 3-metileno-3*H*-indólio pode ser atribuída pela presença do íon m/z

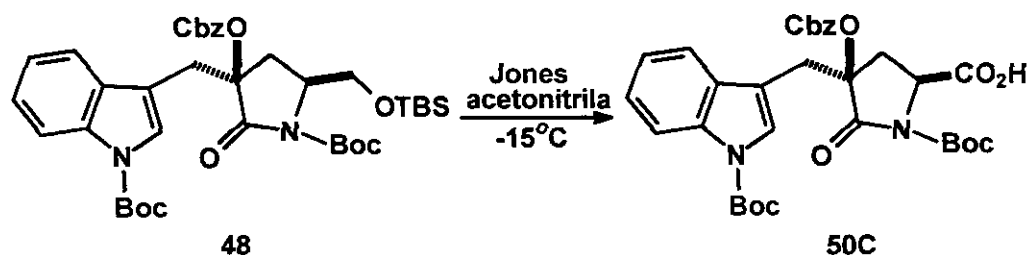
130 (93%). Este íon foi registrado também no espectro do intermediário **49**, contribuindo para a evidência da manutenção do centro quaternário, uma vez que uma desidratação envolvendo a hidroxila deste centro não levaria a este fragmento (esquema 56).



Esquema 56: Proposta de fragmentação de massas de 50

2.8. Desproteção e Oxidação do Éter de Silila **48**

As análises dos espectros de RMN ^1H têm associado a presença de rotâmeros à abertura da lactama, então decidimos fazer a oxidação de **48** antes da abertura do anel lactâmico (esquema 58). A confirmação da ausência dos rotâmeros veio pela análise do espectro RMN ^1H de **50C**.



Esquema 57: Oxidação de Jones de 48

O intermediário poderia dar sequência à rota sintética, mas ele se mostrou altamente instável e a rota sintética passando por este intermediário foi abandonada. O produto sofria decomposição parcial na purificação em sílica-gel, fornecendo apenas 12% de rendimento. Surpreendentemente, depois de uma semana foi observada leve decomposição em solução de CDCl_3 .

Não foi possível isolar e caracterizar completamente os produtos da decomposição, porém o espectro de RMN ^1H (anexo II.67) da principal fração da purificação em sílica-gel detectou uma mistura de aldeídos (3 sinais entre 9,26 e 9,28 ppm) e ácidos derivados de **48**. O ácido somente foi caracterizado depois da purificação da fração principal em CCDP. Devido as perdas de rendimento inerentes à interação dos compostos com a fase estacionária, não foi possível isolar e caracterizar, individualmente, os aldeídos presentes na fração anterior.

O espectro de RMN ^1H (figura 13 e anexo II.68) do composto isolado mostra nitidamente dois sinais s em 1,39 e 1,67 ppm, atribuídos aos grupos *N*-Boc dos resíduos glutâmico e indólico, respectivamente. Dois *dd* centrados em 2,52 e 2,72 ppm então correlacionados entre si através da constante de acoplamento $J=13,9$ Hz e correlacionados respectivamente pelas constantes de acoplamento $J=7,3$ e $J=9,5$ Hz com o *dd* centrado em 3,88 ppm. Os dois primeiros *dd* foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos $\text{H}_{3\alpha,\beta}$ e o terceiro *dd* foi atribuído ao hidrogênio do centro 2S. Os dois *d* centrados em 3,27 e 3,24 ppm, correlacionados entre si pela constante de acoplamento $J=14,6$ Hz, foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H_6 , vizinho do centro

quaternário 4S. O sinal s em 5,16 ppm, com curva de integração contabilizando dois hidrogênios, foi atribuído ao metileno do grupo O-Cbz.

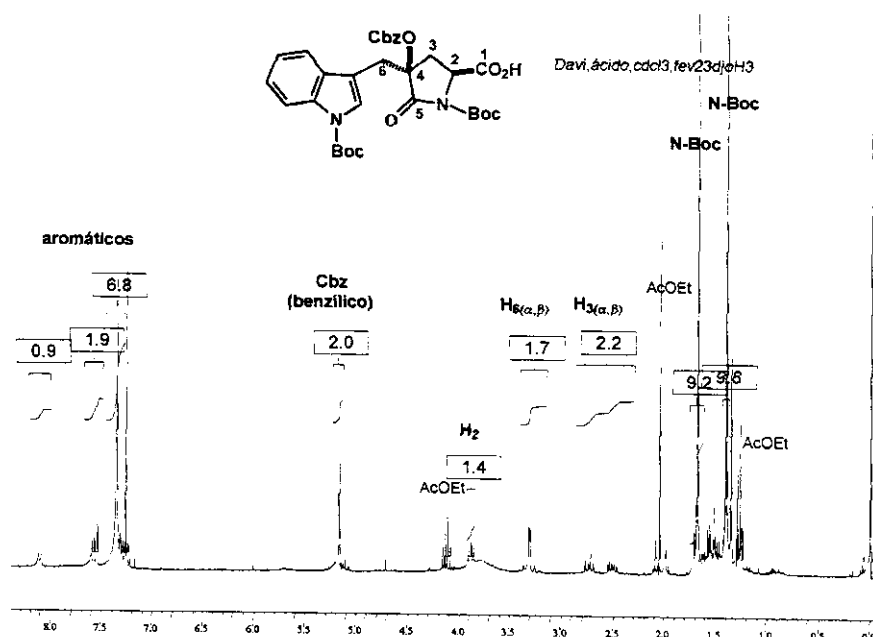


Figura 13: Espectro de RMN ^1H de 50C

2.9. Tentativas de Desproteção dos Grupos N-Boc de 50

A etapa final da síntese poderia ser feita numa única reação, uma vez que em meio fortemente ácido (TFA ou HCl) os dois grupos N-Boc sofreriam desproteção. Em derivados de ácido glutâmico, a desproteção N-Boc funciona muito bem, basta observar a ampla citação deste método⁴⁶, mas para derivados indólicos o TFA provoca reações indesejáveis, dentre elas, formação de dímero

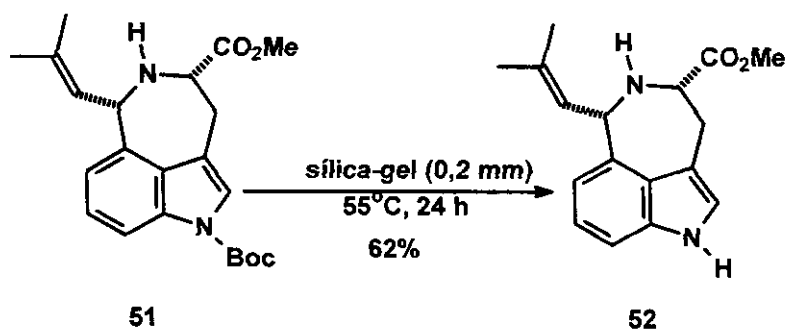
Na tentativa da dupla remoção dos N-Boc, aplicamos o método supracitado, mas foi observado por CCD a formação de vários produtos indesejáveis.

O trabalho de Iwao⁴⁷ (esquema 58) mostrou uma etapa em que a desproteção de um derivado indólico era feita na presença de sílica gel,

⁴⁶ a. Michael G.B. Drew, Harrison, R.J., Mann, J., Tench, A.J., and Young, R.H. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 1163; b. Yoda, H., Oguchi, T., and Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 2113; c. D'Aniello, F., Falamo, M., Mann, A., and Taddei, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 1217; d. Hanessian, S., and Margarita, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5887; e. Oba, M., Terarauchi, T., Miyakawa, A., Kamo, H. and Nishiyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1595.

⁴⁷ Shinohara, H., Fukuda, T., and Iwao, M. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10989.

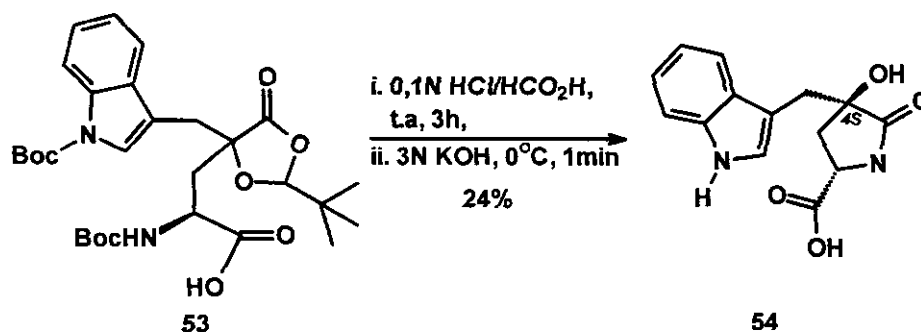
justamente com o objetivo de evitar as reações secundárias provocadas pelo o meio fortemente ácido.



Esquema 58: Desproteção de 51 com sílica-gel

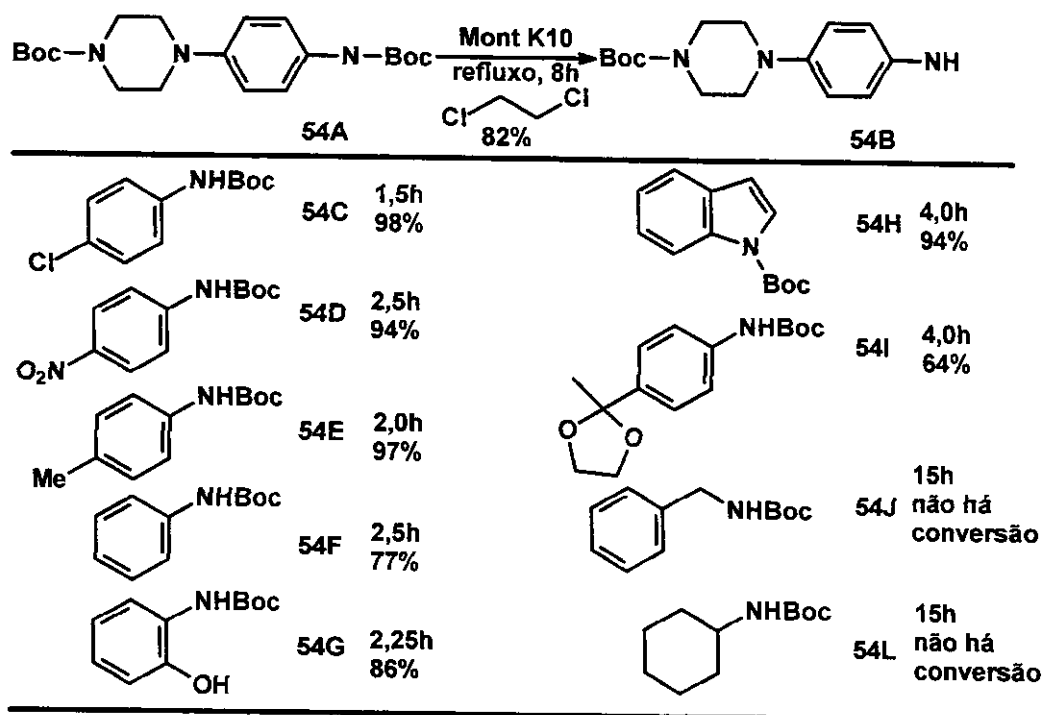
Escolhemos também esta alternativa, a reação foi acompanhada por CCD e depois 24 h nenhuma conversão foi verificada, sendo o nosso material de partida recuperado integralmente.

No recente trabalho de Goodman, sobre a síntese da (-)-monatina, a dupla desproteção *N*-Boc, tanto da unidade indólica como da unidade glutâmica, foi obtida em meio fortemente ácido. Ele tratou o intermediário **53** com uma mistura de HCl/HCO₂H 0,1M à temperatura ambiente, depois de 3h a mistura foi rapidamente alcalinizada com KOH 3M à 0°C, sendo obtidos dois epímeros (2*S* e 2*R*). O epímero 2*S*, o qual levou a (-)-monatina, rendeu apenas 24% (esquema 59). Este método também foi aplicado no nosso caso, novamente verificamos a formação de uma mistura complexa de produtos.



Esquema 59: Desproteção de 53 com HCl/HCO₂H

Um outro procedimento de desproteção branda de *N*-Boc indólico foi descrito por Bedeker⁴⁸ e cols. Eles trataram uma série de aminas **54A-L**, protegidas na forma de *N*-carbamatos, com *Montmorilonite K10* sob refluxo de dicloroetano e verificaram que somente as aminas aromáticas protegidas, inclusive o indol, sofriam desproteção (esquema 60).



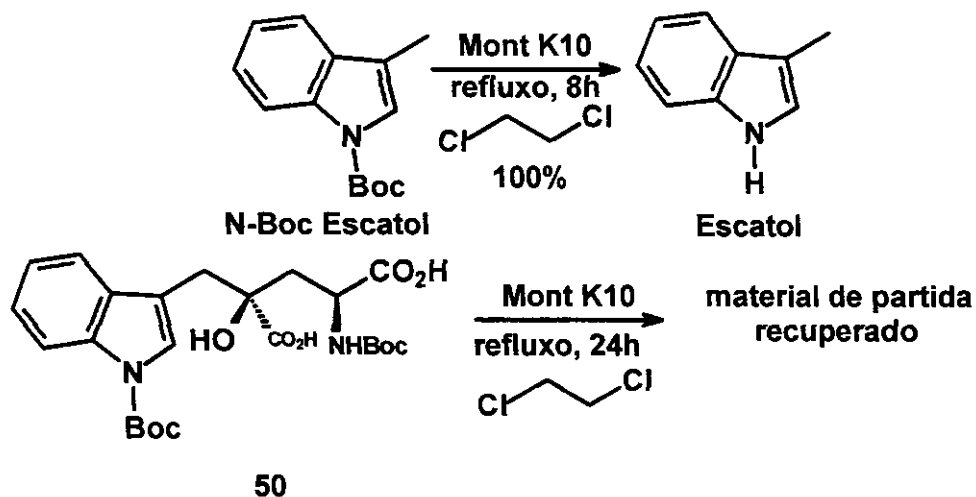
Esquema 60: desproteção de 54A-L com Montmorilonite K10

Primeiramente, fizemos a programação da desproteção para um modelo indólico (*N*-Boc-escatol) e depois de verificarmos a total conversão para o escatol, aplicamos o método para o nosso composto. Esperávamos que a desproteção fosse seletiva para o grupo *N*-Boc da unidade indólica, mas depois de 24 h não observamos nenhuma conversão (esquema 61).

Nestas tentativas de desproteção dos grupos *N*-Boc, verificamos que os métodos brandos não eram suficientes para desprotegê-los e aqueles fortemente ácidos provocavam reações secundárias indesejáveis. Esta dificuldade, no momento insolúvel, apresenta-se como desafio para

⁴⁸ Shaikh, N.S., Gajare, A.S., Deshpande, V.H., and Bedekar, A.V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 385.

estudarmos outros métodos seletivos para este caso, pois a catálise ácida, mesmo branda, teve que ser abandonada.



Esquema 61: Desproteção do N-Boc escatol e tentativa de desproteção de 50 com com Montmorilonite K10

IV. CONCLUSÕES

A dificuldade de gerar o enol cinético nos fez considerar que a presença de um grupo altamente retirador de elétrons como a sulfonamida **11** tornaria o hidrogênio do grupo metileno suficientemente ácido para formar somente o enolato termodinâmico, mesmo em condições altamente seletivas em favor do enolato cinético.

Este resultado serviu como base para realizarmos a reação com o nitrogênio indólico livre. Neste caso foi obtida uma mistura resultante da formação dos enolatos termodinâmico e cinético não separáveis em CC. Isso novamente confirmou a seletividade em favor do enolato termodinâmico.

Diante dessa dificuldade realizamos algumas modificações estruturais visando contorná-la. Reações de olefinações de Tebbe e Petasis foram utilizadas com o objetivo de preparar o éter de enol cinético **29**, entretanto não obtivemos o sucesso desejado.

O controle da regioseletividade na geração do enolato cinético necessário para preparar o intermediário chave da cicloadição [2+2] não é eficiente e isso resultou na mudança de estratégia sintética.

O brometo **37** foi preparado em 5 etapas com rendimento global de 59% a partir do indol e a lactama **42** preparada em 4 etapas com rendimento global de 65% a partir do ácido L-glutâmico.

A otimização das condições seletivas para alquilação e oxidação do enolato da lactama **42** permitiu bons rendimentos e altas diastereosseletividades em favor do diastereoisômero *trans*. No caso da oxidação obtivemos 50% de conversão e 20% de recuperação da lactama de partida, enquanto que a alquilação forneceu um rendimento de 75%.

A otimização das condições de oxidação e alquilação de enolatos permitiu a formação do centro quaternário em C₄ com excelentes

diastereosseletividade. Os dados de NOESY 1D indicaram indução *trans*. Outros derivados assimétricos com centros quaternários poderão ser obtidos a partir desta metodologia.

A abertura do anel lactâmico e a clivagem do grupo O-Cbz foram obtidas com rendimento quantitativo mediante o tratamento da lactama **48** com solução de LiOH. E uma pequena modificação no método da oxidação de Jones nos permitiu obter a *N*-Boc monatina (**50**) com 65% de rendimento.

As desproteções seletivas dos grupos *N*-Boc (unidades indólica e glutâmica) de **50** foram exaustivamente trabalhadas. Verificamos que os métodos brandos não eram eficazes para desprotegê-los e aqueles fortemente ácidos provocavam reações secundárias indesejáveis. Esta dificuldade, no momento insolúvel, apresenta-se como desafio para estudarmos profundamente métodos altamente seletivos para este caso, parece-nos que a catálise ácida, mesmo branda, deve ser abandonada.

Esse trabalho permitiu estabelecer uma metodologia de geração de centros quaternários em um derivado do ácido piroglutâmico com elevada diastereosseletividade. A *N*-Boc monatina, precursor da (-)-monatina natural, foi sintetizada em 12 etapas com um rendimento global de 16%.

V. PARTE EXPERIMENTAL

1. Materiais e Métodos

Todos os reagentes utilizados na parte experimental desse trabalho eram reagentes grau P.A. das marcas Aldrich, Fluka, Vetec, Reagen ou Merck. Os solventes empregados nas reações foram previamente tratados, secos e em seguida destilados.

CH_2Cl_2 , Hexano, CHCl_3 , CCl_4 , Et_3N foram secos sobre CaH_2 e em seguida destilados.

Éter etílico, THF, DME foram previamente secos e destilados sobre CaH_2 . Em seguida foram tratados com Na na presença de benzofenona e destilados quando do aparecimento do anion-radical de coloração azul.

Como método de purificação utilizou-se normalmente coluna de gel de sílica (70-230mesh de granulometria, Merck or Aldrich), que foi eluída com um gradiente de polaridade de solventes, ou sistema isocrático.

Os espectros de RMN ^1H a 80MHz foram obtidos em solução CDCl_3 com 1,0% de TMS e em solução de acetona- d_6 com 1% de TMS em um equipamento Bruker AW-80. Os espectros a 300MHz foram todos efetuados com CDCl_3 , CCl_4 , benzeno- d_6 , acetona- d_6 e metanol- d_4 em um equipamento Varian 300. Os espectros a 500 MHz foram executados em um aparelho INOVA/500 Varian. Os espectros de IV foram realizados em um equipameto Nicolet modelo Impact 410 com transformada de Fourier. Os espectros dos produtos sólidos foram obtidos através de um filme em pastilhas de KBr, enquanto que os líquidos, sempre que possível, foram dissolvidos em um solvente clorado (CCl_4 ou CHCl_3) e em seguida obtidos a partir de um filme em pastilhas de NaCl. Os espectros de massa por

injeção direta e os de alta resolução foram efetuados em um aparelho Autospec-Micromass-EBE-High Resolution.

2. PREPARAÇÃO DE **9** VIA DESCARBOXILAÇÃO DE UM ÉSTER MISTO.

A. Uma mistura, contendo 2 g de **10**, 1,55 g de acetato de sódio e 5 mL de anidrido acético, foi refluxada (140 °C) por 18h; depois foi resfriada e particionada em diclorometano e água, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio para neutralizar o ácido acético produzido. A fase orgânica foi recolhida em sulfato de sódio. O solvente evaporado em rotavapor. O resíduo depois de seco foi pesado e rendeu 3,2 g de um óleo viscoso marrom. O resíduo foi purificado em coluna de sílica-gel com solução de hexano/acetato de etila (8:2) como sistema eluente, o qual rendeu 1,4 g de óleo viscoso laranja.

B. HIDRÓLISE DOS PRODUTOS: 1 mL de solução 1N de metoxi de sódio em metanol anidro foi adicionado a 0,823 g do produto purificado e a mistura agitada por 10 min à 40 ° C, em seguida a reação foi neutralizada com solução diluída de HCl e extraída com éter. A fase orgânica foi recolhida em sulfato de sódio e concentrada em rotavapor, fornecendo um óleo viscoso amarelo, o qual foi cristalizado em solução de diclorometano/hexano para render 0,55 g (47%) de cristais em forma de agulhas, caracterizado como **9** (produto majoritário). A solução mãe foi ainda purificada em CC e sistema eluente uma solução de éter/hexano (8:2), fornecendo ainda **9** e **9a**, aumentando o rendimento de **9** para 50%.

ÉSTER MISTO **10A**: anexo I.2

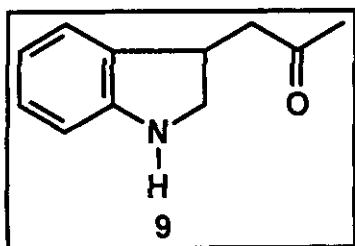
CG/EM (m/z) 197 (pico base), 281 (íon molecular),

N-ACETIL-3-INDOIL-ACETONA **10B**: anexo I.1/I.2

CG/EM (m/z) 130 (pico base), 215 (íon molecular)

MISTURA DE ACETIL-ÉTER DE ENOL **10C**, **10D** e **10E**:

CG/EM (m/z) 130 (pico base), 257 (íon molecular)



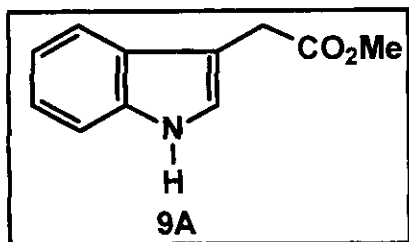
Infravermelho (ν , cm^{-1}): 1705 (C=O), anexo I.4

RMN H (300 MHz, δ , CDCl_3): 2,2(s, 3H, CH_3CO), 3,83(s, 2H, CH_2CO), 7,00-7,60

(m, 5H, aromáticos), 8,35 (s, 1H, N-H), anexo I.5

CG/EM (m/z) 130 (pico base), 173 (íon molecular),

anexo I.3



RMN H (80MHz, δ , CDCl_3): 3,73(s, 3H, OCH_3), 3,78(s, 2H, CH_2CO), 6,8-7,8(m, 5H, aromáticos), 8,0(s, 1H, N-H) CG/EM (m/z) 130 (pico base), 189 (íon molecular), anexo I.6

3. PREPARAÇÃO DE N-ARILSULFONAMIDA 11 A PARTIR DE 9.

A uma suspensão de 0,29g (2,3 mmol) de KH (suspensão a 35% em óleo mineral) em 2 mL de DME seco foi adicionada uma solução de 0,4g (2,3 mmol) de 9 em 10 mL de DME seco à -78°C . A mistura foi aquecida à 0°C e agitada durante uma hora à temperatura ambiente; em seguida foi adicionado uma solução de 0,4 g (2,3 mmol) de cloreto de benzenosulfonila e 1,0g de imidazol (6,8 mg) em 3 mL de DME seco à -78°C . A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitada durante mais 15h. Transcorrido esse tempo foram adicionados ao meio reacional 10 mL de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução salina e seca com sulfato de Sódio¹. O monitoramento por CCD revelou uma mistura bem complexa. Os componentes desta mistura não foram isolados e caracterizados

4. CETALIZAÇÃO DE 9

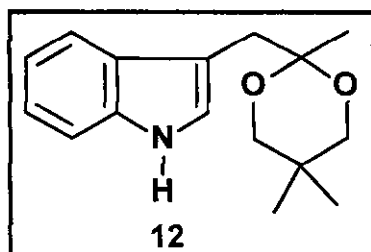
MÉTODO 1²: 173 mg (1mmol) de 9 foram dissolvidos em CH_2Cl_2 seco em peneira molecular e sob atmosfera inerte, em seguida foram adicionados à mistura 208

¹ Borschberg, H.J., Burkard, S., *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 254.

² Chan, T. L.; Brook, M. A. and Chaly, T. *Synth. Commun.* **1983**, 13, 203.

mg (2 mmol) de 2,2-dimetil-propanodiol-1,3, 5% p/p PTSA e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 48 h, sendo acompanhada por CCD. A mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e evaporada em rota vapor. O resíduo pesou 150 mg (57,91%). O monitoramento em placas cromatográfica mostrou sempre a presença de material de partida.

MÉTODO 2: 100 mg de **9** foram dissolvidos em 3 mL de tolueno seco, a esta solução foram adicionados 90,2 mg (0,86 mmol) de 2,2-dimetil-propanodiol-1,3 e 5% de PTSA, ao balão contendo a mistura reacional foi conectado a um sistema de Dean-Stark e a mistura foi deixada em refluxo por 24 h, depois foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada em rotavapor. O resíduo resultante foi purificado em CC e a eluição foi feita com solução de hexano/acetato de etilas (8:2). O produto desejado pesou 125 mg (83%). A desvantagem deste método é a baixa solubilidade do diol em tolueno.



CETAL 12

Infravermelho (ν , cm^{-1}): 3417 (N-H); 2954, 2925, 2826 (C-H), anexo I.7

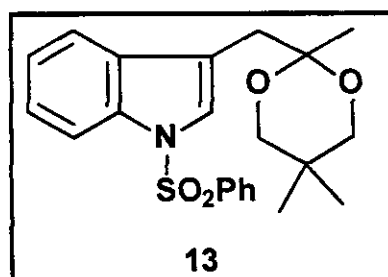
RMN H (300MHz, δ , CDCl_3): 0,90 (s, 3H, diol), 1,05(s, 3H, diol), 1,38(s, 3H, CH_2), 3,2(s, 2H, CH_2), 3,6(s, 4H, CH_2) 6,8-7,8(m, 5H, aromáticos), 8,0(s, 1H, N-H), anexo I.8

RMN C (300MHz, δ , CDCl_3): 20, 22 (Me), 70 ($-\text{CH}_2\text{-O}$), anexo I.9

5. PREPARAÇÃO DA N-ARILSULFONAMIDA **13** A PARTIR DO ACETAL **12**³

0,08g (0,3088 mmol) de **12**, 0,0815g (0,46 mmol) de cloreto de fenilsulfonila e 0,014g (0,044 mmol) de bissulfato de tetrabutyl amônio foram dissolvidas em 1 mL de tolueno. A solução foi resfriada em banho de gelo e adicionado 1 mL de NaOH (10%). A mistura com duas fases foi agitada

vigorosamente à temperatura ambiente por três horas. A fase orgânica foi separada e lavada com solução diluída de HCl e depois com solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporada à pressão reduzida para render 120 mg do produto desejado com rendimento quantitativo.



CETAL 13

RMN H (300MHz, δ , CDCl₃): 0,9 (s, 3H, diol), 1,2(s, 3H, diol), 1,4(s, 3H, CH₂), 3,2(s, 2H, CH₂), 3,6(s, 4H, CH₂) 6,8-8,0(m, 10H, aromáticos), anexo I.11

6. HIDRÓLISE DO ACETAL 13⁴

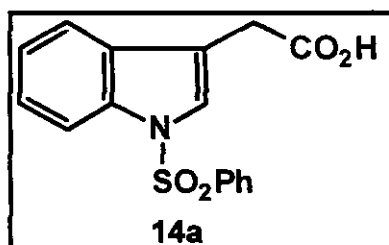
Sob corrente de N₂ uma solução de 120 mg de 13 em 5 mL de diclorometano foi resfriada à temperatura de 0°C e 0,5 mL TFA foi adicionado gota a gota. Depois de 30 minutos à 0°C, a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente por uma hora e meia e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com éter e a solução resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃. Depois da separação das fases, a fase etérea foi seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido à pressão reduzida e através de monitoramento em CCD a reação revelou ter conversão completa.

³ Gharat, L. A. and Martin, A. R. *Heterocycles*, **1996**, 43, 185.

⁴ Smith *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2084.

7. PREPARAÇÃO DA SULFONAMIDA E CARBAMATO.⁵

A uma solução de 1,378 g de **10** (Aldrich) em 47 mL de THF seco, sob agitação magnética, à -78°C e sob atmosfera inerte, foram adicionados 10,3 mL de solução 1,6 M de *n*-butil lítio em hexano durante 15 minutos. A solução resultante foi mantida sob agitação a mesma temperatura durante 1 hora. Após esse tempo, foi adicionada ao meio reacional uma solução de 1 mL de PhSO_2Cl (Aldrich) em 7 mL de THF seco durante 10 minutos, resultando numa mistura laranja. A mistura final foi mantida sob agitação por uma noite (12 horas). Transcorrido esse tempo o monitoramento feito por CCD revelou a completa conversão do material de partida. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo particionado entre CH_2Cl_2 e solução aquosa 1N de HCl. A fase orgânica foi separada, seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada. O resíduo pesou 2,4054 g de um sólido marrom (98%), que se mostrou suficientemente puro para ser utilizado nas próximas etapas.



ÁCIDO N-FENILSULFONIL 3-INDOIL-ACÉTICO **14a**

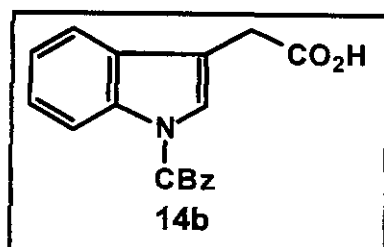
RMN H (300MHz, δ , acetona- d_6): 3,78(s, 3H, CH_2), 7,2-8,4(m, 10H, aromáticos), anexo I.12

RMN C (75MHz, δ , acetona- d_6): 30 (CH_2), 117-140 (11 sinais, aromáticos), 172 (CO_2H), anexo I.13

MÉTODO 2: Em uma solução de 2,459g de **10** em 85 mL de THF seco, sob agitação magnética e temperatura de -78°C , foram adicionados 17,56 mL de *n*-Buli 1,6 M durante 15 minutos. Depois de uma hora e mesma temperatura, foi adicionada uma solução de 2 mL de CbzCl em 14 mL de THF seco durante 10 minutos. A mistura desenvolveu uma coloração laranja, a qual foi agitada por uma noite (12 horas). Depois de completa conversão (CCD), o solvente foi evaporado e o resíduo foi particionado entre CH_2Cl_2 e solução aquosa 1N de HCl. A fase orgânica foi extraída, seca em sulfato de sódio e diclorometano evaporado. O

⁵ Burkard, S. and Borschberg, H. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 254.

resíduo pesou 4,3671g (100%) e devido o alto grau de pureza, não foi necessária a purificação em CC.



ÁCIDO N-CARBONIL-BENZILOXI 3-INDOIL-
ACÉTICO **14b**, anexo I.13

RMN H (300 MHz, δ , acetona- d_6): 3,75(s, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 5,42 (s, 2H, COCH_2O) 7,2-8,4(m, 10H, aromáticos)

RMN C (75 MHz, δ , acetona- d_6): 32 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 71 (CH_2Cbz) 117-140 (11 sinais, aromáticos), anexo I.14

8. ESTABILIDADE DE **14a** EM CONDIÇÕES DE CLIVAGEM OXIDATIVA⁶

155,5 mg (0,5 mmol) de **14a** foram dissolvidos em 7 mL de uma mistura de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1:1,5), em seguida foram adicionados 601,5 mg (2,8 mmol) de periodato de sódio e 21,8 mg(0,095 mmol) de cloreto de rutênio III na solução. A mistura bifásica foi agitada sob forte agitação por 14 h. A mistura foi tratada com 1,5 mL de NaOH 10% e mantida sob agitação por mais 6h, em seguida a mistura residual foi extraída com éter, a fase aquosa foi tratada com HCl 10% e extraída com acetato de etila/éter (1:9). As duas fases orgânicas foram reunidas, lavadas com solução aquosa de tiosulfato de sódio 2% e depois com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e o solvente evaporado em rota evaporador. O resíduo pesou 130 mg (83% de material recuperado).

9. ESTABILIDADE DE **14a** E **14b** EM CONDIÇÕES DE CLIVAGEM REDUTIVA E HIDRÓLISE DO GRUPO DE PROTEÇÃO CATALISADA POR BASE

MÉTODO 1: 100 mg de **14a** (0,3 mmol) foram dissolvidos em metanol e a mistura foi agitada vigorosamente com 562 mg de raspas de Mg em presença de cloreto

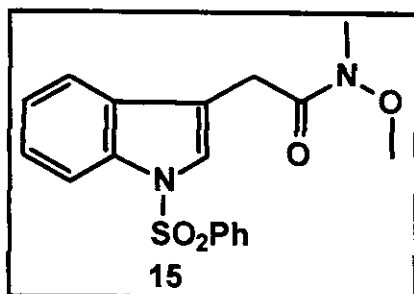
⁶ Deprés, J-P., Coelho, F. et Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1982.

de amônio à temperatura de 0°C por 1,5 h. A reação foi tratada com solução saturada de cloreto de amônio e extraída com éter. O resíduo depois de seco e pesado rendeu 83%.

MÉTODO 2: 100 mg de **14a** (0,3 mmol) foram adicionados à solução hidrometanólica de carbonato de potássio e deixada em agitação e refluxo por 5h, durante este tempo a reação foi acompanhada por cromatografia de placas e não foi observada a desproteção da sulfonamida.

10. PREPARAÇÃO DA AMIDA DE WEINREB⁷

0,630 g (2 mmol) de **14a**, 0,215 g (2,2 mmol) de N,O-dimetil-hidroxilamina, 180 μ L (2,2 mmol) de Piridina seca e 0,662 g (2,2 mmol) de tetrabrometo de carbono foram dissolvidos em 5 mL de diclorometano seco. Em seguida a essa mistura foi adicionado 0,576 g (2,2 mmol) de trifetilfosfina dissolvida em 1 mL de diclorometano seco durante 5 min. A mistura final foi agitada à temperatura ambiente por mais 10 min. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido com uma solução de hexano/acetato de etila, a fim de fazer precipitar o óxido de trifetilfosfina, que foi separado por decantação. A solução foi evaporada e o resíduo foi purificado em CC (eluente: hexano/acetato de etila (7:3) fornecendo 0,625g (87%) de um produto na forma de uma óleo viscoso amarelo pálido, caracterizado como **15**.



AMIDA DE WEINREB **15**

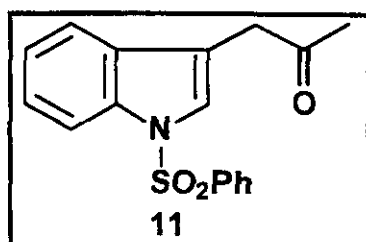
IV (λ , cm^{-1}): 1697

RMN ^1H (80MHz, δ , CDCl_3): 3,18(s, 3H, N-CH₃),
3,62 (s, 3H, OCH₃) 3,80 (s, 3H, CH₂CO),

7,0-8,4(m, 10H, aromáticos), anexo I.17

11. PREPARAÇÃO DA N-FENILSULFONIL-3-INDOIL-ACETONA (11) A PARTIR DE 15⁸

A uma solução de 1,405g (3,773 mmol) de **15** em 28 mL de THF seco, foram adicionados 2,5 mL (7,5 mmol) de brometo de metil magnésio (3M em éter) à temperatura de 0°C. A temperatura foi mantida constante durante agitação por 1,5h, tempo suficiente para o total desaparecimento do material de partida conforme monitoramento em CCD. Após esta observação a mistura foi tratada com solução de HCl 1N em etanol e particionada entre solução salina e diclorometano/éter (1:1). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio e solvente evaporado. O resíduo depois de seco, pesado e purificado por CC (eluente: hexano:AcOEt 8:2) forneceu 1,236 mg do produto desejado (100%).



Metil cetona **11**:

Infravermelho (ν , cm^{-1}): 1705 (C=O),

RMN H (300MHz, δ , CDCl_3): 2,15(s, 3H, CH_3CO), 3,75(s, 2H, CH_2CO), 7,2-8,1 (m, 10H, aromáticos), anexo I.18

RMN C (75 MHz, δ , CDCl_3): 29,1(CH_3), 40,1 (CH_2), 113-138 (10C aromáticos), 205 (C=O), anexo I.19

12. OBTENÇÃO DO ÉSTER DE ENOL **18** A PARTIR DE **11**

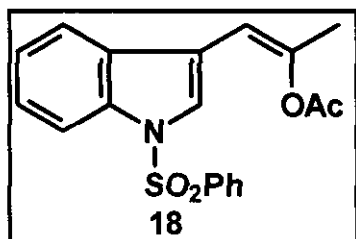
0,327 g (1 mmol) de **11** foram dissolvidos em 8 mL de THF seco, sob atmosfera inerte. Esta mistura foi colocada num banho de acetona/gelo seco por 10 min para que a temperatura atingisse -78°C. À solução, foi adicionado 1mL de solução de LDA previamente preparada⁹, após 15 min de agitação foram adicionados 200 μL (2 mmol) de anidrido acético. A mistura foi mantida sob

⁷ Einhorn, J; Einhorn, C.; Luche, J-L. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1105.

⁸ Nahm, S; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

⁹ LDA: Preparado com diisopropilamina, destilada em CaCl_2 , e solução de n-BuLi (1,6 M) em hexano e dosado com mentol e 1,10 fenantrolina como indicador.

agitação à -78°C ainda por 1h. O desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Em seguida o solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre diclorometano e solução salina. A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e solvente evaporado sob pressão reduzida. Um óleo viscoso de coloração amarela foi obtido e purificado em CC (sílica-gel previamente tratada com 2% (v/p) trietilamina) e diclorometano como eluente. Depois do solvente evaporado a fração pesou 0,28 g (76%) de uma mistura que foi caracterizada como **18:11** (75:25) de acordo com a proporcionalidade dos sinais em 6,1 e 3,7 ppm.



ACETIL-ÉTER DE ENOL **18**

RMN H (300 MHz, δ , CDCl_3): 2,20(s, 3H, metila alílica), 2,30(s, 3H, CH_3CO), 6,1 (s, H, $\text{CH}=\text{C}(\text{OAc})\text{Me}$) 7,2-8,1 (m, 10H, aromáticos), anexo I.20

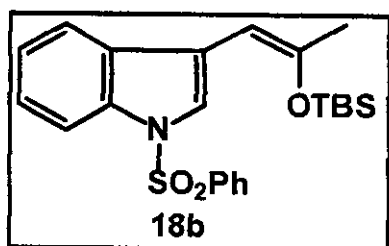
RMN C (75 MHz, δ , CDCl_3): 20 (CH_3CO), 21 (metila alílica), 106 ($\text{CH}=\text{C}(\text{OAc})\text{Me}$), anexo I.21

OBTENÇÃO DO SILIL-ÉTER DE ENOL **18a/18b** A PARTIR DE **11**

156,0 mg (0,5 mmol) de **11** foram dissolvidos em 2 mL de THF seco, sob atmosfera inerte. Esta mistura foi colocada num banho de *n*-pentano/gelo seco por 10 min para que a temperatura atingisse -100°C . À solução, foi adicionado 0,5mL de solução de LDA previamente preparada^{10,11}, após 15 min de agitação foi adicionado o cloreto de silila (200 mg de TBSCl). A mistura foi mantida sob agitação à -100°C ainda por 1h. O desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Em seguida o solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre diclorometano e solução salina. A fase orgânica foi separada,

¹⁰ Uma solução de 71 μL de diisopropilamina (DIPA, 0,503 mmol) em 2mL de solução THF(1,32mL):DMPU(0,68mL) resfriada à -30°C , em seguida adicionado gota à gota 1mL de *n*-Butil-lítio (0,5M), depois de 20 min o LDA agitada por 15 min à -30°C

seca em sulfato de sódio, o solvente evaporado sob pressão reduzida e rendeu 369 mg de um óleo viscoso amarelo. O resíduo quando purificado em sílica gel sofria hidrólise (mesmo em sílica tratada com trietilamina). Então a mistura foi caracterizada por RMN ^1H e ^{13}C . Quando o procedimento foi executado utilizando TMSCl o rendimento foi somente de 17 %



SILIL-ÉTER DE ENOL **18b**

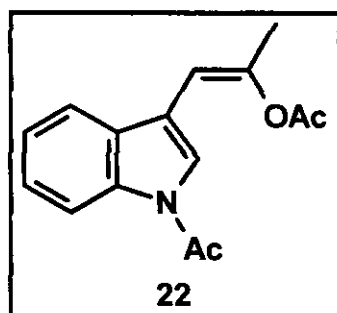
RMN H (300 MHz, δ , CDCl_3): 0,1(s, 6H, OTBS), 0,9(s, 9H, OTBS), 1,0 (s, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{OTBS})\text{Me}$), 5,25 (s, H, $\text{CH}=\text{C}(\text{OTBS})\text{Me}$), 7,1-8,1 (m, 10H, aromáticos), anexo I.23

RMN C (75 MHz, δ , CDCl_3): 28 (OTBS), 98 ($\text{CH}=\text{C}(\text{OTBS})\text{Me}$), anexo I.24

13. OBTENÇÃO DA MISTURA **22/23/N-ACETIL-9** A PARTIR DE **9**

175,0 mg (1 mmol) de **9** foram dissolvidos em 2 mL de THF seco, sob atmosfera inerte. Esta mistura foi colocada num banho de acetona/gelo seco por 10 min para que a temperatura atingisse -78°C . À solução, foi adicionado 4mL de solução de LDA (0,5M), após 15 min de agitação foram adicionados 200 μL (2 mmol) de anidrido acético. A mistura foi mantida sob agitação à -78°C ainda por 1h. Em seguida o solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre diclorometano e solução salina. A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo oleoso pesou 195 mg. Novamente não foi possível o isolamento por CC, devido a hidrólise dos éteres em sílica gel. A mistura que foi caracterizada por RMN ^1H como **22/23/N-ACETIL-9**, 42, 32 e 20 % respectivamente.

¹¹ A adição do LDA à solução produziu uma forte coloração marron, que foi descorando com a adição lenta do cloreto de sílica



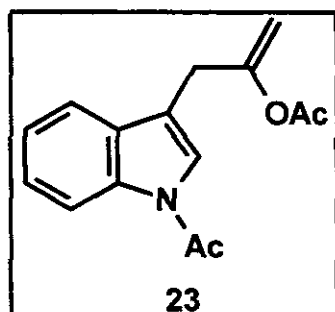
ACETIL-ÉTER DE ENOL **22**

RMN H (300 MHz, δ , CDCl_3): 6,30 (s, H, $\text{CH}=\text{C}(\text{OAc})\text{Me}$, anexo I.27

RMN C (75 MHz, δ , CDCl_3): 109 ($\text{CH}=\text{C}(\text{OAc})\text{Me}$), anexo I.28

HETECOR: correlação entre os sinais 6,3ppm (H) e 109

ppm (C), anexo I.30

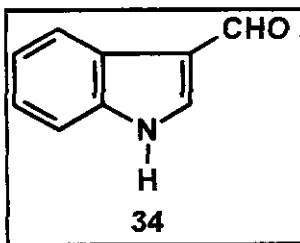


ACETIL-ÉTER DE ENOL **23**

RMN H (300 MHz, δ , CDCl_3): 4,9(t) e 5,1(s) ($=\text{CH}_2$), anexo I.27

RMN C (75 MHz, δ , CDCl_3): 103 ($=\text{CH}_2$), anexo I.28

HETCOR: correlação entre os sinais 4,9; 5,1 ppm (H) e 103 ppm (C), anexo I.30

14. PREPARAÇÃO DO 3-FORMILINDOL (**34**) (reação de Vielsmeier-Haack)

Em um balão de três bocas de 250 mL de capacidade, equipado com uma barra de agitação magnética, um tubo de secagem e um funil de adição adicionou-se 35,48 mL (448 mmol) de N,N-dimetilformamida. O balão então foi resfriado em um banho de água-gelo-sal. Então, adicionou-se, gota a gota, durante 30 minutos, 10,7 mL de oxicloreto de fósforo (115 mmol). A mistura foi mantida sob agitação por mais 30 minutos, formando uma coloração rósea. Em seguida foram adicionados a essa mistura, uma solução de 11,7 g (100 mmol) de indol dissolvidos em 17,71 mL de N,N-dimetilformamida (230 mmol), durante 60 minutos, mantendo a temperatura do meio reacional sempre inferior a 10°C. Após a adição, o funil de adição foi retirado e substituído por um condensador de refluxo. A mistura reacional foi então aquecida a 35°C e mantida a essa temperatura, sob forte agitação magnética, durante 1 hora, tornando-se então opaca e pastosa. Após esse tempo foram adicionados 25g de gelo picado com cuidadosa agitação, produzindo então uma solução límpida de cor cereja. A solução foi diluída com mais 50 mL de água e em seguida transferida para um outro balão de 3 bocas com 75 g de gelo. O meio foi mantido sob agitação magnética e então adicionou-se, com a ajuda de um funil de adição, uma solução de 9 g de hidróxido de sódio dissolvido em 30 mL de água. O primeiro terço da solução básica foi adicionado, gota a gota, os 2/3 finais foram adicionados de uma única vez, mantendo sempre agitação vigorosa. A suspensão resultante foi aquecida rapidamente até a ebulição e depois que a temperatura alcançou 30°C foi colocada na geladeira durante toda a noite. O precipitado obtido foi coletado e ressuspenso em 30 mL de água, dissolvendo a maioria do resíduo inorgânico. O precipitado foi recolhido, lavado com água destilada e seco à vácuo. Em seguida foi dissolvido em etanol a quente e cristalizado na geladeira. O produto cristalizado foi filtrado e seco, obtendo-se 11,48 g (80%) de um sólido amarelo pálido.

3-formilindol

Pf: 197°C (literatura 196-197°C)¹²

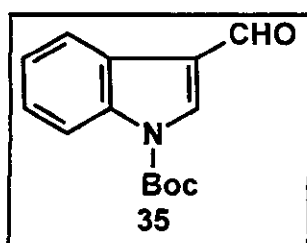
IV (pastilha KBr, cm^{-1}): 3438 (N-H), 1633 (C=O), anexo II.1

RMN ^1H (300 MHz, δ , acetona- d_6): 7,00-8,3 (m, 5H, INDOIL- CH_2), 10,50 (s, 1H, CHO), 11,6 (N-H), anexo II.2

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , acetona- d_6): 110-140 (8C, aromáticos), 183 (CHO), anexo II.2A

EM (70eV, m/z, %): 144 (M^+ , 100), 116 (53), 89 (53), 63 (34), anexo II.2B

15. PREPARAÇÃO DO N-BOC-3-FORMIL-INDOL (35)



2,18 g (15 mmol) de 3-formilindol foram adicionados a uma mistura de 1,65 g (41,25 mmol) de NaOH e 100 mg de bissulfato de tetrabutilamônio em 20 mL de diclorometano e temperatura de 0°C. Em seguida foram adicionados 3,6 g (16,5 mmol) de Boc_2O em 10

mL de diclorometano. A suspensão foi agitada a mesma temperatura por 25 min e então diluída com 10 mL de diclorometano e agitada à temperatura ambiente por mais 1,5 h. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, resultando em um sólido que pesou 3,84 g (rendimento quantitativo).

N-t-BUTOLOXICARBONIL-3-FORMILINDOL (35)

P.F.: 129-131°C

IV (pastilha KBr, λ , cm^{-1}): 1665, 1701, anexo II.3

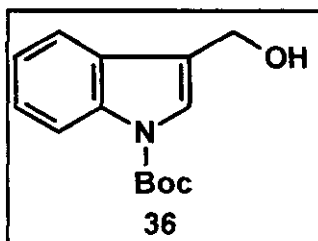
RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 1,7 (s, 9H, Boc), 7,00-8,30 (m, 5H, sistema indólico), 10,1 (s, 1H), anexo II.4

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 28 (N-CO-C(CH_3)₃), 86 (N-CO-C(CH_3)₃), 150 (N-CO-C(CH_3)₃), anexo II.4A

EM (70eV, m/z, %): 245 (M^+ , 33), 189 (39), 145 (41), 57 (100), anexo II.4B

¹² Ugi, I, Wackerle, L, *Synthesis*, **1975**, 598.

16. PREPARAÇÃO DO *N*-^t-BUTOLOXICARBONIL-3-INDOILMETANOL (3-Metanol-*N*-Boc-Indol) **36**



2,45 g (10mmol) de **35** foram suspensos em 8 mL de etanol, em seguida foram adicionados 0,75 g (20mmol) de NaBH₄ em pequenas porções, mantendo a temperatura do meio reacional sempre inferior a 20°C. A reação então foi mantida, sob agitação magnética, durante 6 h. Transcorrido esse tempo, a análise por CCD mostrou o total desaparecimento do aldeído de partida. O solvente do meio reacional foi então evaporado e o resíduo oleoso obtido foi agitado com 35 mL de uma solução 1,0N de NaOH. O meio foi mantido alcalino e extraído com 3 porções de éter (40 mL x 3). As fases orgânicas foram reunidas, secas sobre MgSO₄ e em seguida o solvente foi evaporado. O resíduo oleoso foi mantido sob vácuo durante 3h (retirar os traços de trietoxiborano), tempo no qual ele cristalizou. O resíduo foi cristalizado em éter e pesou 2,1g (85%).

N-^t-BUTOLOXICARBONIL-3-INDOILMETANOL **36**

P.F.: 97-101°C

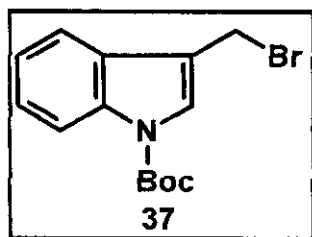
IV (pastilha KBr, λ, cm⁻¹): 3300, 1701, anexo II.5

RMN ¹H (300 MHz, δ, CDCl₃): 1,7 (Boc), 4,85 (s, 2H, -CH₂-OH), 7,00-8,30 (m, 5H, sistema indólico), anexo II.6

RMN ¹³C (75 MHz, δ, CDCl₃): 28 (N-CO-C(CH₃)₃), 59 (-CH₂-OH) 86 (N-CO-C(CH₃)₃), 150 (N-CO-C(CH₃)₃), anexo II.6A

EM (70eV, m/z, %): 247 (M⁺, 40), 191 (64), 130 (51), 57 (100), anexo II.6B

17. PREPARAÇÃO DO 3-(BROMO-METIL)-*N*-Boc-INDOL (**37**)



Uma solução de 503,43 mg (3,15 mmol) de bromo em tetracloreto de carbono seco foi adicionada a uma solução de 786 mg (3 mmol) de trifenilfosfina em 7mL de tetracloreto de carbono, formando uma suspensão amarela, seguida de adição de 0,44 mL (3,15 mmol) de tielamina. À

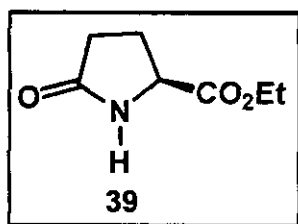
suspensão, uma solução de 741 mg (3 mmol) de **36** foi adicionada gota a gota e a mistura foi mantida sob agitação por 3 dias à temperatura ambiente. Então, a mistura foi filtrada para remover trifenilfosfina e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em hexano para precipitar o óxido de trifenilfosfina e a solução foi mantida na geladeira para cristalização do produto, o qual rendeu 83%.

3-(BROMO-METIL)-N-Boc-INDOL (**37**)

RMN ^1H (300 MHz, δ , CDCl_3): 1,7 (Boc), 4,70 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Br}$), 7,00-8,30 (m, 5H, sistema indólico), anexo II.7

RMN ^{13}C (75 MHz, δ , CDCl_3): 28 (N-CO-C(CH_3) $_3$), 25 ($-\text{CH}_2\text{-Br}$) 86 (N-CO-C(CH_3) $_3$), 150 (N-CO-C(CH_3) $_3$), anexo II.8

18. (2S)-5-OXOPIRROLIDINA-2-CARBOXILATO DE ETILA (**39**)



Uma solução de 12g (81,63 mmol) de ácido L-glutâmico em água (60mL) foi aquecida sob refluxo durante 3 dias. Após esse tempo o solvente foi evaporado sob pressão reduzida à 70°C. O resíduo foi seco através da sua dissolução em etanol (processo repetido 3 vezes com 40 mL de solvente) e o solvente evaporado em rota-evaporador a 60°C. O sólido incolor foi dissolvido em 150 mL de etanol e em seguida 0,4 mL de cloreto de tionila (5,50 mmol), foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada, à temperatura ambiente, durante 3 h. Em seguida o pH foi neutralizado pela adição de solução saturada de NaHCO_3 . O solvente foi evaporado e o resíduo foi seco sob pressão reduzida, num banho de óleo (120-130°C) por 12 h, fornecendo 9,93 g (77%) de **39**, na forma de um óleo viscoso incolor, que foi utilizado na etapa posterior sem nenhuma purificação prévia.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +0.88$ (c 2.8, H_2O) [lit.¹ +0.9 (c 2.8, H_2O)].

IV (filme líquido, λ_{max}): 3369, 3261, 1956, 1739, 1689, 1439, 1225, 1043 cm^{-1} ,

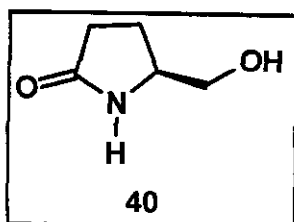
anexo II.9

RMN ^1H (300MHz, acetona- d_6): δ 1,25 (t, 3H), 2,4 (m, 4H), 4,15 (q, 2H), 4,25 (dd, 1H), 7,15 (sl., 1H), anexo II.10

RMN ^{13}C (75.1MHz, acetona- d_6): δ 13 (metila), 25 (metileno), 29 (N-CO- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 55 (CH), 61 (CO $_2$ - $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -), 172 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_2$ -), 177 (N- $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CH}_2$ -), anexo II.11

EM (70eV, m/e, %): 157 (M^+ , 22), 84(100), 56 (15), anexo II.11A

19. (5S)-5-(HIDROXIMETIL)PIRROLIDIN-2-ONA (40)



A uma solução de 10g (69,93 mmol) de **39** em 100 mL de isopropanol, foram adicionados 5,3 g (140 mmol) de NaBH_4 . Após 20h de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados lentamente 13 mL de ácido acético glacial e a mistura foi agitada por mais 1 hora.

Transcorrido esse tempo, foram adicionados 18 mL de água e a mistura resultante foi agitada por mais uma hora. O pH foi ajustado à neutralidade pela adição de uma solução de NaOH 2N e em seguida os solventes foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi extraído com acetato de etila à quente (6 x 100 mL) e após evaporação um sólido incolor foi obtido. O produto foi purificado em coluna de gel de sílica (eluente: acetato de etila: etanol 2:1), a fração principal depois de seca em alto vácuo forneceu 6.9 g (87%) de um sólido na forma de cristais incolores.

P.F. 85.5-87.5°C (recristalizado em acetona) (lit.². 85.5-87.5°C).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 32.0^\circ$ (c 1.76, EtOH) [Lit.⁸ + 32.4° (c 1.76g, EtOH)].

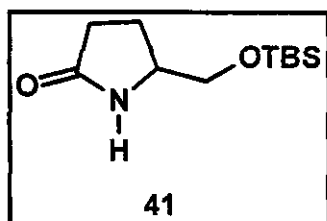
IV (filme líquido, λ_{max}): 3292, 2933, 2877, 1674, 1462, 1423, 1282, 1057 cm^{-1} , anexo II.12

RMN ^1H (300MHz, acetona- d_6): δ 2,1 (m, 2H (metileno)), 2,2 (m, 2H, N-CO-CH₂), 3,43 (dd, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=11,0$ Hz; 1H), 3,53 (dd, $J_1=4,0$ Hz, $J_2=11,0$ Hz; 1H), 3,70 (m, 1H, CH), anexo II.13

RMN ^{13}C (75.1MHz, acetona- d_6): δ 25 (metileno), 30.0 (N-CO-CH₂), 56 (CH), 66 (-CH₂-OH), 177 (N-CO-CH₂), anexo II.14

EM (70eV, m/e, %): 115 (M^+ , 12), 84(100), 56 (41), anexo II.14A

20. (5S)-5-[(1,1,2-TETRAMETIL-1SILAPROPOXI)METILPIRROLIDIN-2-ONA (41)



A uma solução de 1,72 g (15 mmol) de **40** e 2,55(37,5 mmol) de imidazol em 4,5 mL de DMF anidro foram adicionados 2,71 g (18 mmol) de cloreto de (terc-Butil)dimetilsilano. Após 24 h sob agitação magnética, à temperatura ambiente, foram

adicionados ao meio reacional 45 mL de éter etílico. A solução etérea foi lavada com 20 mL água e solução saturada de NaCl. A fase etérea foi recolhida e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi concentrado e purificado em coluna de gel de sílica (eluente: acetato de etila: diclorometano 15:1). O produto desejado rendeu 3,29 g (95%).

$[\alpha]_D^{20} = + 4.2^\circ$ (c 2.14, EtOH) (Lit.² $[\alpha]_D^{20} + 4.3^\circ$ (c 2.14, EtOH).

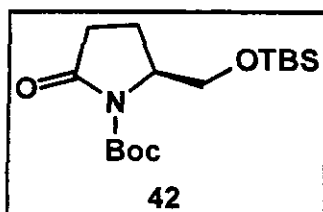
IV (filme líquido, λ_{max}): 3215, 2952, 2927, 2856, 1699, 1464, 1265, 1117, 837 cm^{-1} , anexo II.15A

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0,05 (s, 6H, TBS), 0,9 (s, 9H, TBS), 2.20 (m, 2H), 3,43 (dd, $J_1= 4.0\text{Hz}$, $J_2=10,0\text{Hz}$, 1H), 3.58 (dd, $J_1=7,0$, $J_2=10,0$, 1H), 3,72 (m, 1H), anexo II.15

RMN ^{13}C (75.1MHz, CDCl_3): δ 18, 24, 27, 30, 56, 66, 178, anexo II.16

EM (70eV, m/e, %): 229 (M^+ , 7), 172(100), 73 (31), anexo II.16A

21. *N*-^tBUTOLOXICARBONIL-(5*S*)-5-[(1,1,2-TETRAMETIL-1SILAPROPOXI) METILPIRROLIDIN-2-ONA (**42**)



A uma solução de 1,60 g (7 mmol) de **42** em 15 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados, à temperatura ambiente, 2,03 g (9,33 mmol) de di-*tert*-butil-dicarbonato $[(\text{Boc})_2\text{O}]$, 0,25 g (2,1 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) e 1,4 mL de trietilamina.

A mistura resultante foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, por 24 h. Após esse tempo, foram adicionados ao meio reacional 135 mL de éter etílico e a mistura foi lavada com uma solução de ácido cítrico a 10% (1 x 50 mL), solução saturada de NaHCO_3 (1 x 50 mL), solução saturada de NaCl e seca sobre MgSO_4 anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo 2,48 g (100%) de **42** na forma de um óleo levemente amarelado, o qual foi utilizado nas etapas posteriores sem purificação prévia.

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (c 1.1, CHCl_3) (Lit.¹³ -61° (c 1.1, CHCl_3)).

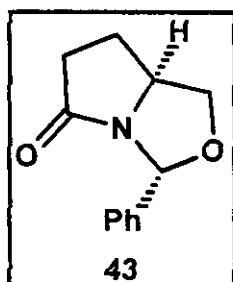
IV (filme líquido, λ_{max}): 2956, 2929, 2858, 1790, 1755, 1712, 1367, 1313, 1255 cm^{-1} , anexo II.17

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 0.90 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 2.05 (m, 2H), 2.35 (ddd, $J_1=0,7$ Hz, $J_2=2,5$ Hz, $J_3=3,5$ Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.66 (dd, $J_1=2,5$ Hz, $J_2=10,0$ Hz), 3.9 (dd, $J_1=5,0$ Hz, $J_2=10,0$ Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), anexo II.18

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : -5 (TBS), 18 (TBS), 26 (TBS), 28 (Boc), 150 (Boc), 176 ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$), anexo II.19

EM (70eV, m/e, %): 329 (M^+ , 1), 256 (45), 215 (75), 172(100), 73 (46), 57 (58), anexo II.20

¹³ Ohfuné, Y.; Tomita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511.

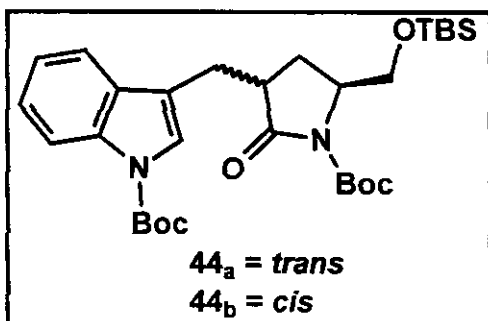
22. (7a*S*,5*R*)-5-FENIL-2,5,6,7A-PENTAIDRO-6-OXAPIRROLIZIN-3-ONA (**43**)

Uma mistura de 1,15 g álcool **40** (10mmol), 1,4 mL de benzaldeído (recentemente destilado, 13 mmol) e 0,254 g de ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA) (1,0 mmol) em 14 mL de tolueno seco foi refluxada durante 3 dias em uma aparelho do tipo Dean-Stark, para retirada da água formada no processo de cetalização. Após esse tempo, o meio reacional foi resfriado e diluído com 50 mL de tolueno. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e seca sobre MgSO₄ anidro. A concentração do solvente sob pressão reduzida forneceu 1,42 g (65%) de **43**, na forma de um óleo fluido amarelo pálido, que foi utilizado sem purificação prévia nas etapas posteriores.

$[\alpha]_D^{20} = +269^\circ$ (c 1,0 CHCl₃) (Lit.¹⁴ $+269.6^\circ$ (c 1,0, CHCl₃))

IV (filme líquido, λ_{max}): 3261, 2989, 2933, 2871, 1689, 1605, 1593, 1213 cm⁻¹, anexo II.21A

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1.6-2.6 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 7.2-7.8 (m, 5H, aromáticos), anexo II.21

23. ALQUILAÇÃO DE **42** COM O BROMETO **37**. SÍNTESE DE **44a/44b**

A uma solução de 0,339 g de **42** (1mmol) em 2 mL de THF anidro, à -78°C, foi adicionado lentamente 1,1 mL de uma solução de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (solução 1,0M em THF). A mistura reacional foi mantida sobre agitação magnética por 30 minutos, a mesma temperatura.

¹⁴ Thottathil, J.K.; Przybyla, C.; Malley, M.; Gougoutas, J.Z. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1533.

Após esse tempo, foi adicionado 1,0 mL de hexametildisfosforamida anidro (HMPA, 10 mmol)) e a reação foi mantida sob agitação magnética, a mesma temperatura, por mais 30 minutos, seguido então pela adição lenta de uma solução de 0,325 g do brometo **37** (1,05 mmol) dissolvido em 1 mL de THF anidro. O meio reacional foi mantido à -78°C por 26 horas. Após a atingir a temperatura ambiente, a mistura foi tratada com 2 mL de solução cloreto de amônio, seguida de extração com 15 mL de éter etílico e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi recolhida, seca com sulfato de magnésio e o solvente evaporado em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado em CC de sílica-gel (eluente: hexano:acetato de etila 9:1) para fornecer 0,407 (73%) do isômero trans **44a** na forma de um óleo amarelo pálido.

$[\alpha]_D^{20} = -26,7^\circ$ (c 1.2, EtOH).

IV (filme líquido, $\lambda_{\max}$): 3408, 2952, 2885, 2856, 1784, 1734, 1714, 1157 cm⁻¹, anexo II.22

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 0,02 (s, 6H, TBS), 0.85 (s, 9H, TBS), 1.55 (s, 9H, Boc), 1.70 (s, 9H, Boc), 1,80 (dd, ³J = 6,0 Hz; ²J = 13,0 Hz, H4 β), 2.10 (dd, ³J = 9,6 Hz; ²J = 13,0 Hz, H4 α), 2.64 (dd, ³J = 9,6 Hz; ²J = 14,0 Hz, H6 β), 3.25 (m, ³J = 6,0 Hz; ²J = 14,0 Hz, H5 β), 3.38 (ddd, ²J₁ = 14.1Hz, ³J₂ = 6.0Hz, ⁵J = 1.0Hz, H6 α), 3.60 (dd, ³J = 1,5 Hz; ²J = 9,0 Hz, H7 α), 3.90 (dd, ³J = 3,0 Hz; ²J = 9,0 Hz, H7 β), 4.10 (m, H3 α), 7,0-8,2 (m, 5H, aromáticos), anexo II.23

RMN ¹³C (75.1MHz, CDCl₃): δ 18,5, 26.0, 27.0, 28.0, 28.5, 42.56, 64.0, 66.5, 115.0, 118.0, 119.0, 123.0, 123.5, 125.0, 130.0, 1251.0, 173.5, anexo II.27

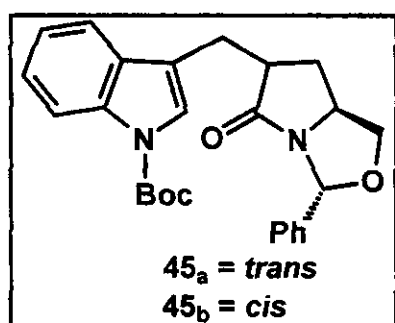
EM (70 ev, m/z): 558 (M⁺, 2.5%), 458 (6%), 389 (7%), 358 (27%), 301 (58%), 130 (100%), anexo II.30

EM (alta resolução): m/e 558.3125 (M⁺ calculado para C₃₀H₄₆N₂O₆Si 558.3125), anexo II.30

Dependendo das condições utilizadas pode-se preparar também o isômero *cis*-**42b**.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): δ 0.80 (s, 9H), 1.60 (s, 9H), 1.70 (s, 9H), 1.90-2.10 (m, 2H, $\text{H}_{4\alpha}$ e $\text{H}_{4\beta}$), 2.74 (dd, $^3\text{J} = 11$ Hz; $^2\text{J} = 15,0$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 3.19 (m, $\text{H}_{5\alpha}$), 3.33 (dd, $^3\text{J} = 4,5$ Hz; $^2\text{J} = 15,0$ Hz, $\text{H}_{6\beta}$), 3.52 (dd, $^3\text{J} = 3,0$ Hz; $^2\text{J} = 11,0$ Hz, $\text{H}_{7\alpha}$), 3.97 (dd, $^3\text{J} = 6,0$ Hz; $^2\text{J} = 11,0$ Hz, $\text{H}_{7\beta}$), 4.02 (m, $\text{H}_{3\alpha}$), 7,0-8,2 (m, 5H, aromáticos), anexo II.24 e 24A

25. ALQUILAÇÃO DE **43** COM O BROMETO **37**. SÍNTESE DE **45a/45b**



A uma solução de **43** (0,109 g, 0,5 mmol) em 2 mL de THF anidro, à -78°C , foi adicionado 0,55 mL (0,55 mmol) de uma solução de bis(trimetilsilil)amideto de lítio (solução 1,0M em THF). A mistura foi mantida sob agitação magnética, a mesma temperatura, por 30 minutos. Após esse tempo adicionou-se ao meio reacional 0,5 mL de HMPA anidro (10 mmol) e a reação foi mantida sob agitação magnética à -78°C por mais meia hora, seguido então pela adição lenta de uma solução 0,163 g do brometo **37** dissolvido em 1 mL de THF anidro. O meio reacional foi mantido à -78°C por 26 h. Após a reação foi aquecida até à temperatura ambiente e extraída com éter (10 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). A fase etérea foi recolhida e seca sobre MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente em evaporador rotatório, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente: hexano:acetato de etila 8:2) fornecendo 0,018g do isômero *cis* **45b** e 0,056 g do isômero *trans* **45a** (34%, *trans*:*cis* de 5:2) na forma de óleo viscoso.

Isômero **45a**

IV (filme líquido, λ_{max}): 1705, 1495, 1353, 1150cm^{-1} , anexo II.31

RMN ^1H (500MHz, CCl_4): δ 1.54 (s, 9H, Boc), 1.99 (td, $J_1 = 10.0\text{Hz}$, $J_2 = 9.0\text{Hz}$, $J_3 = 4.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 2.12 (td, $J_1 = 10.0\text{Hz}$, $J_2 = 5.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 2.92 (dd, $J_1 = 14.5\text{Hz}$, $J_2 = 9.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{9\beta}$), 2.98 (m, 1H, $\text{H}_{3\beta}$), 3.24 (dd, $J_1 = 14.4\text{Hz}$, $J_2 = 3.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{9\alpha}$), 3.32 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{6\alpha}$), 3.78 (m, 1H, $\text{H}_{5\alpha}$), 4.04 (dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}$, $J_2 = 6.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{6\beta}$), 6.25 (s, 1H, $\text{H}_{8\beta}$), 7.0-8.1 (m, 10H, aromáticos), anexo II.32

RMN ^{13}C (75.1MHz, CDCl_3): δ 26.5, 28.0, 33.0, 45.0, 56.0, 72.0, 117.0, 118.0, 122.0, 123.0, 124.0, 126.0, 139.0, 176.0, anexo II.35

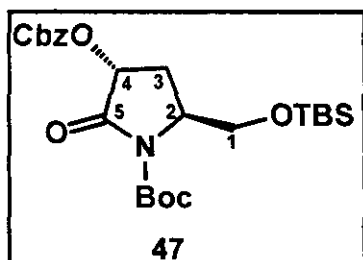
EM(70eV, m/e): 432 (9.2%), 332 (25%), 244 (8.6%), 203 (7.9%), 130 (100%), 57 (19%), anexo II.37

EM (alta resolução): m/e 432.2049 (M^+ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 432.2049), anexo II.37

Isômero *cis* **45b**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1.62 (m, 1H, $\text{H}_{4\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 1.70 (s, 9H, Boc), 2.46 (dt, $J_1 = 15.0\text{Hz}$, $J_2 = 7.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{4\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 2.75 (dd, $^3J = 10.0\text{Hz}$; $^2J = 15.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{9\alpha}$), 3.23 (m, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$), 3.32 (dd, $^3J = 4.0\text{Hz}$; $^2J = 15.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{9\beta}$), 3.36 (dd, $^2J = 14.1\text{Hz}$, $^3J = 4.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{6\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 3.92 (quinteto, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{5\alpha}$), 4.04 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H, $\text{H}_{6\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 6.31 (s, 1H, $\text{H}_{8\beta}$), 7.1-8.2 (m, 10H, aromáticos), anexo II.33

27. OXIDAÇÃO DO ENOLATO DA LACTAMA 42



A uma solução de 1,6 g (4,86 mmol) da lactama **42** em 10 mL de THF seco a -78°C , foram adicionados 5 mL de LHMDs (1M em solução de THF), sob atmosfera de argônio. Depois de agitação por 30 minutos foi adicionado 0,63 mL de TMSCl. Decorridos 30 minutos foi adicionado 1,51 g (5 mmol) de peróxido de Cbz e finalmente mais 30 minutos para ser adicionado 0,3 mL (5 mmol) de ácido acético. Então, o banho refrigerante foi retirado para atingir temperatura de 0°C , em seguida foram adicionados 80 mL de água e a mistura foi extraída 2 vezes com 80 mL de éter etílico. A fase etérea foi seca com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo depois de seco pesou 2,5 g. Purificação em cromatografia de gel de sílica flash (sílica gel 230-400 mesh como adsorvente e Hexano/AcOEt (9,5/0,5) como eluente). A fração principal rendeu 1,1 g (50%), caracterizado por RMN ^1H como o produto oxidado **47** e 0,8 g da lactama de partida (90% de rendimento considerando a recuperação da lactama).

$[\alpha]_D^{20} = +76,5^{\circ}$ ($c=0,01$ g/mL, CHCl_3)

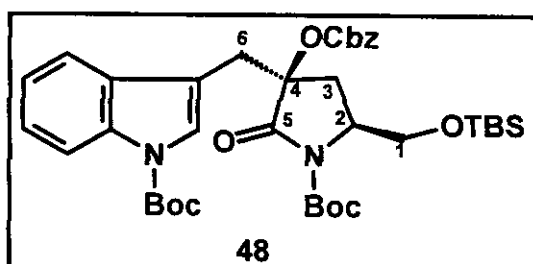
IV (filme líquido, λ_{max}): 2956, 2929, 2858, 1790, 1755, 1712, 1367, 1313, 1255 cm^{-1} , anexo II.38

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 0,04 (s, 6H, TBS), 0,90 (s, 9H, TBS), 1,50 (s, 9H, Boc), 2,0 (ddd, $J_1=12,5$ Hz, $J_2=9,5$, $J_3=2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\alpha}$ (permutável)), 2,50 (dd, $J_1=12,5$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3\beta}$ (permutável)), 3,65 (dd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 4,05 (dd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, 1H, $\text{H}_{1\alpha,\beta}$ (permutáveis)), 4,25 (m, $J_1=9,5$ Hz, $J_2=2,2$ Hz, $J_3=1,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{2\alpha}$), 5,26 (s, 2H, Bn), 5,62 (dd, $J_1=10,3$ Hz, $J_2=8,8$ Hz, 1H, $\text{H}_{4\beta}$), 7,3-7,5 (m, 5H, aromáticos), anexo II.38

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : -5 (TBS), 18 (TBS), 26 (TBS), 28 (Boc), 30 (metileno), 55 (metino), 65 ($-\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 74 ($\text{CbzO}-\text{CH}-\text{CO}$), 83 (Boc), 150 (Boc), 155, (Cbz), 167 ($\text{N}-\text{CO}$), anexo II.43

EM (70eV, m/e, %): 406 (1), 366 (30), 322 (30), 91(100), 73 (20), 57 (35), anexo II.45

28. ALQUILAÇÃO DA LACTAMA 47



A uma solução de 790 mg (1,65 mmol) da lactama **47** em 2 mL de THF seco a -78°C , foi adicionado 1,8 mL (1,8 mmol) de LHMDs (1M em solução de THF) sob atmosfera de argônio. A mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos, em seguida foi adicionado 1,5 mL de HMPA a mesma temperatura e finalmente depois de 30 minutos adicionado uma solução de 555 mg (1,65 mmol) do brometo **37** dissolvido em 2 mL de THF. A mistura ainda permaneceu sob agitação a mesma temperatura durante 2h, então foram adicionados 2 mL de solução saturada de NH_4Cl . A mistura foi extraída com 10 mL de éter etílico, a fase etérea foi seca com MgSO_4 e concentrada. O resíduo depois de seco pesou 1300 mg. O resíduo foi submetido à CC flash (sílica-gel 230-400 mesh), usando um sistema eluente de Hexano/ AcOEt (8/2). A fração principal rendeu 875 mg (75%) e foi caracterizada como o produto alquilado **48**. Ainda foi feita uma análise de HPLC: 20 μL (2mg/mL) da fração principal foi injetada num cromatógrafo de HPLC equipado com bomba isocrática, detector de UV (254 nm) e coluna ODS-HYPERSIL (250x4 mm). O fluxo contínuo com vazão de 0,5 mL/min, pressão 10 bar e eluente hexano/acetato de etila (85/15). O integrador HP3395 integrou um único pico em 10 min.

$[\alpha]_D^{20} = +83,0$ ($c=0,08\text{g/mL}$, CHCl_3)

IV (filme líquido, λ_{max}): 2954, 2929, 2885, 1784, 1793, 1732, 1257, 1155, 837cm^{-1} , anexo II.47

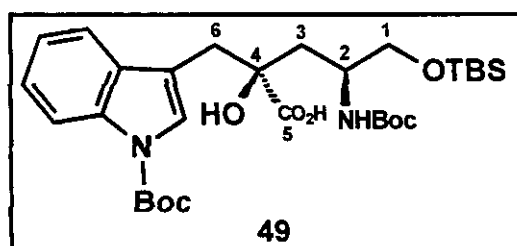
RMN ^1H (500 MHz, benzeno- d_6): δ 0,04 (s, 6H, TBS), 0,90 (s, 9H, TBS), 1,38 (s, 9H, Boc-lactama), 1,41 (s, 9H, Boc-indol), 2,40 (dd, $^2J = 14,2$ Hz; $^3J = 8,3$ Hz, 1H, H3 α), 2,65 (dd, $^2J = 14,2$ Hz; $^3J = 6,9$ Hz, 1H, H3 β), 3,20 (d, $J = 14,1$, 1H, H6 α,β permutáveis), 3,28 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H, H6 α,β permutáveis), 3,55 (m, $J_1 = 4,4$ Hz, $J_2 = 6,9$ Hz, $J_3 = 8,3$ Hz, $J_4 = 9,8$ Hz, 1H, H2 α), 3,89 (dd, $^2J = 13,7$ Hz; $^3J = 9,8$ Hz, 1H, H1 α), 3,92 (dd, $^2J = 13,7$ Hz; $^3J = 4,4$ Hz, 1H, H1 β), 4,78 (d, $^2J = 12,2$ Hz, 1H, Bn), 4,85 (d, $^2J = 12,2$ Hz, 1H, Bn), 6,9-8,6 (m, 10H, aromáticos), anexo II.49

RMN ^{13}C (75.1MHz, CDCl_3): δ -5 (TBS), 19 (TBS), 26 (TBS), 28 (Boc), 30 (Boc), 31 (metileno), 32 (metileno), 55 (metino), 64.0 ($-\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 70 (CbzO-CH-CO), 84 (Boc), 115-130 (aromáticos), 149, 153, 171 (CO-lactama), anexo II.50

EM (70 ev, m/z): 709 ($\text{M}^+ + 1$, 2.5%), 609 (40%), 509 (25%), 457 (63%), 357 (100%), anexo II.57

HRMS: calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$ 708,3442, encontrado 708,3439.

29. ABERTURA DO ANEL LACTÂMICO E DESPRETEÇÃO DO GRUPO OCbz DA LACTAMA **48**



A uma solução de 400 mg (0,56 mmol) da lactama **48** em 2 mL de THF a 0°C , foi adicionado 1,5mL de LiOH 1M (1,5mmol). Retirou-se o banho de gelo e a mistura foi mantida sob forte

agitação. A reação foi monitorada por CCD e depois de 9 h a mistura foi tratada com 1mL de solução saturada de NH_4Cl , em seguida extraída com 5 mL de éter etílico. A fase etérea foi recolhida, seca com sulfato de magnésio e evaporada em evaporador rotativo. O resíduo seco rendeu 330 mg (rendimento quantitativo).

IV (filme líquido, λ_{max}): 3435, 3350, 3045, 2956, 2929, 2858, 1734, 1369, 1257,

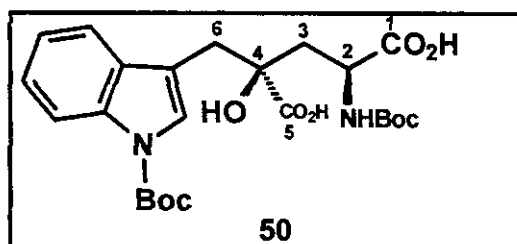
1161, 837 cm^{-1} , anexo II.58

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 70°C): δ 0,04 (s, 6H, TBS), 0,80 (s, 9H, TBS), 1,38 (s, 9H, Boc-lactama), 1,51 (s, 9H, Boc-indol), 1,7-2,40 (m, 2H, $\text{H}_{3\alpha,\beta}$), 2,90-3,80 (multipletos, H1, H2, H6 e OH), 7,0-8,2 (m, 5H, aromáticos), anexo II.60A e anexo II.60B

RMN ^{13}C (75.1MHz, CDCl_3): δ -5 (TBS), 19 (TBS), 26 (TBS), 28 (Boc), 29 (Boc), 30 (metileno), 31 (metileno), 55 (metino), 67.0 ($-\text{CH}_2\text{-OTBS}$), 70 ($\text{CbzO}-\text{CH-CO}$), 87 (Boc), 116-137 (aromáticos), 151, 155, 158, anexo II.61

EM (70eV, m/e, %): 577 (1), 551 (3), 368 (57), 130 (99), 56 (100), anexo II.62

30. OXIDAÇÃO DO ÉTER DE SILILA **49**



A uma solução de 189,3 mg (0,32 mmol) do éter de silila **49** em 100 mL de acetonitrila, a -15°C , foram adicionados 10 gotas de reagentes de Jones (500 mg de CrO_3 , 3 mL de água e 0,7 mL de H_2SO_4).

A mistura foi mantida sob agitação à -15°C . A reação foi monitorada por CCD e depois de 5h foram adicionadas 15 gotas de isopropanol (redução do excesso de reagente de Jones). Retirou-se o banho refrigerante e adicionou 100 mL de salmoura, em seguida a mistura foi 3 vezes extraída com 80 mL de AcOEt . As fases orgânicas foram reunidas e particionadas 2 vezes com 50 mL de solução 10% de NaHSO_3 (consumir o possível excesso de reagente de Jones). A solução de acetato de etila foi seca com MgSO_4 , filtrada e concentrada em evaporador rotativo e o resíduo depois de seco em bomba de alto vácuo rendeu 96 mg. O resíduo foi purificado em CC flash, utilizando sílica gel 230-400 mesh com adsorvente. A primeira fração foi eluída com solução de AcOEt/Hexano (2/8), identificada como silanol. A fração mais polar foi eluída com solução de MeOH/AcOH (1/9) e rendeu 102 mg (65%) e foi caracterizado como **50**.

$[\alpha]_D^{20} = -9,8$ ($c=0,01\text{g/mL}$, CH_3OH)

IV (filme líquido, λ_{max}): 3435, 2990, 2933, 2858, 1795, 1745, 1711, 1693, 1452, 1371, 1277, 1153, 837cm^{-1} , anexo II.63

RMN ^1H (300 MHz, metanol- d_6) δ 1,35 (Boc-lactama), 1,56 (Boc-indol), 2,30 (m , 2H, $\text{H}_{3\alpha,\beta}$), 3,4-4,2 (multipletos, 5H, H2, H6, OH), 7,0-8,1 (m , 5H, aromáticos), anexo II.65 e anexo II.65A

EM (70eV, m/e , %): 492 (3), 245 (16), 130 (92), 91 (100), 56 (56), anexo II.66

HRMS: calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$ 492,2106, encontrado 492,2103, anexo II.66

VI. ANEXOS

ESPECTROS

ÍNDICE DE ESPECTROS DA PRIMEIRA ESTRATÉGIA

ESPECTROS DA PREPARAÇÃO DE DA METIL CETONA 11

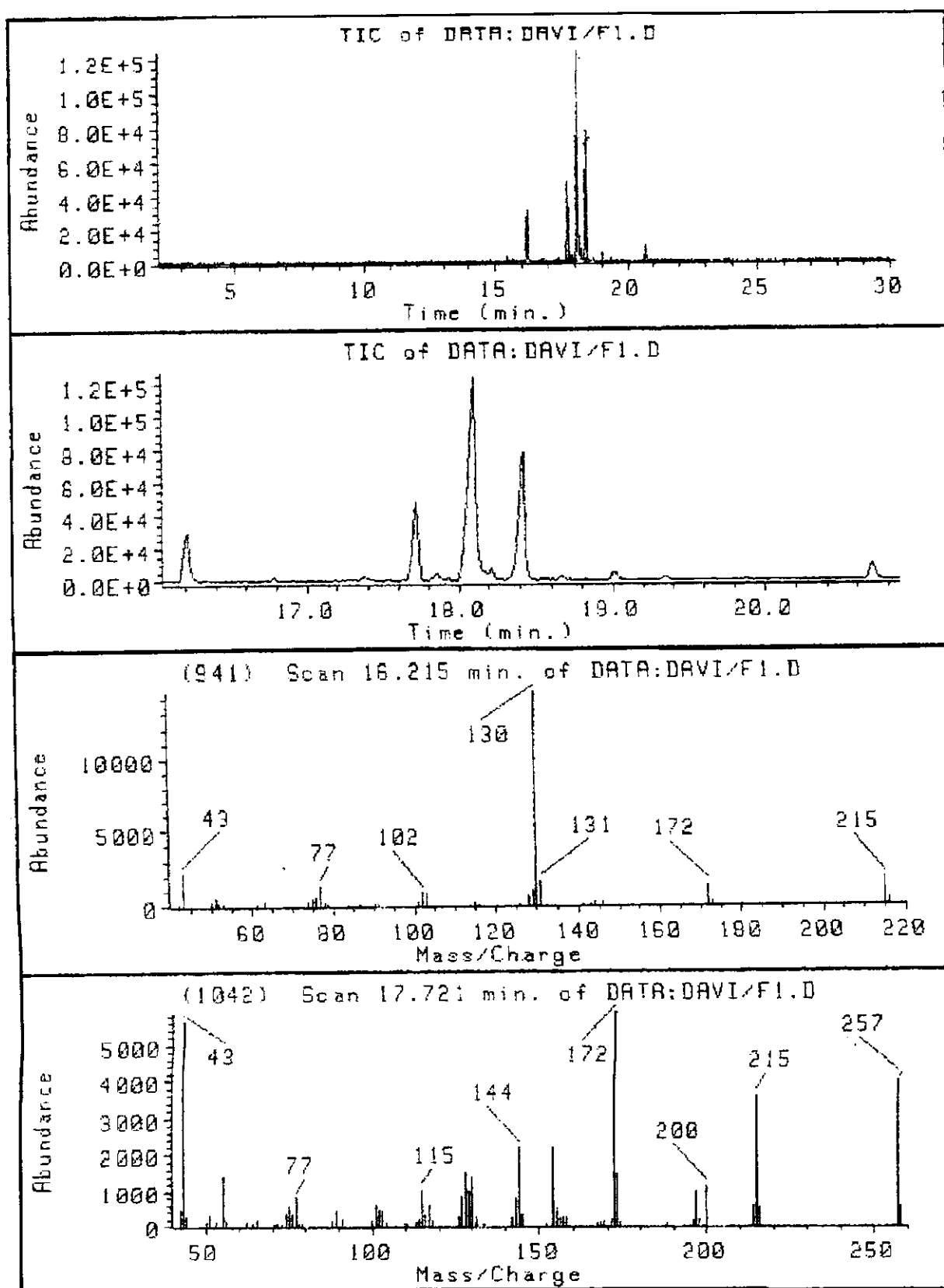
ANEXO I.1: CROMATOGRAMA DA FRAÇÃO F1	I
ANEXO I.2: CROMATOGRAMA DA FRAÇÃO F1+F3	III-V
ANEXO I.3: CROMATOGRAMA DA FRAÇÃO DIA	VI
ANEXO I.4: ESPECTRO DE IV DE 9	VII
ANEXO I.5: ESPECTRO DE RMN H DE 9	VIII
ANEXO I.5A: ESPECTRO DE RMN C DE 9	IX
ANEXO I.6: ESPECTRO DE RMN H DE 9A	X
ANEXO I.6A: ESPECTRO DE IV DE 9A	XI
ANEXO I.7: ESPECTRO DE IV DE 12	XII
ANEXO I.8: ESPECTRO DE RMN H DE 12	XIII
ANEXO I.9: ESPECTRO DE RMN C DE 12	XIV
ANEXO I.10: ESPECTRO DE DEPT DE 12	XV
ANEXO I.11: ESPECTRO DE RMN H DE 13	XVI
ANEXO I.12: ESPECTRO DE RMN H DE 14A	XVII
ANEXO I.13: ESPECTRO DE RMN C DE 14A	XVIII
ANEXO I.14: ESPECTRO DE RMN H DE 14B	XIX
ANEXO I.15: ESPECTRO DE RMN C DE 14B	XX
ANEXO I.16: ESPECTRO DE DEPT DE 14B	XXI
ANEXO I.17: ESPECTRO DE RMN H DE 15	XXII
ANEXO I.18: ESPECTRO DE RMN H DE 11	XXIII
ANEXO I.19: ESPECTRO DE RMN C DE 11	XXIV

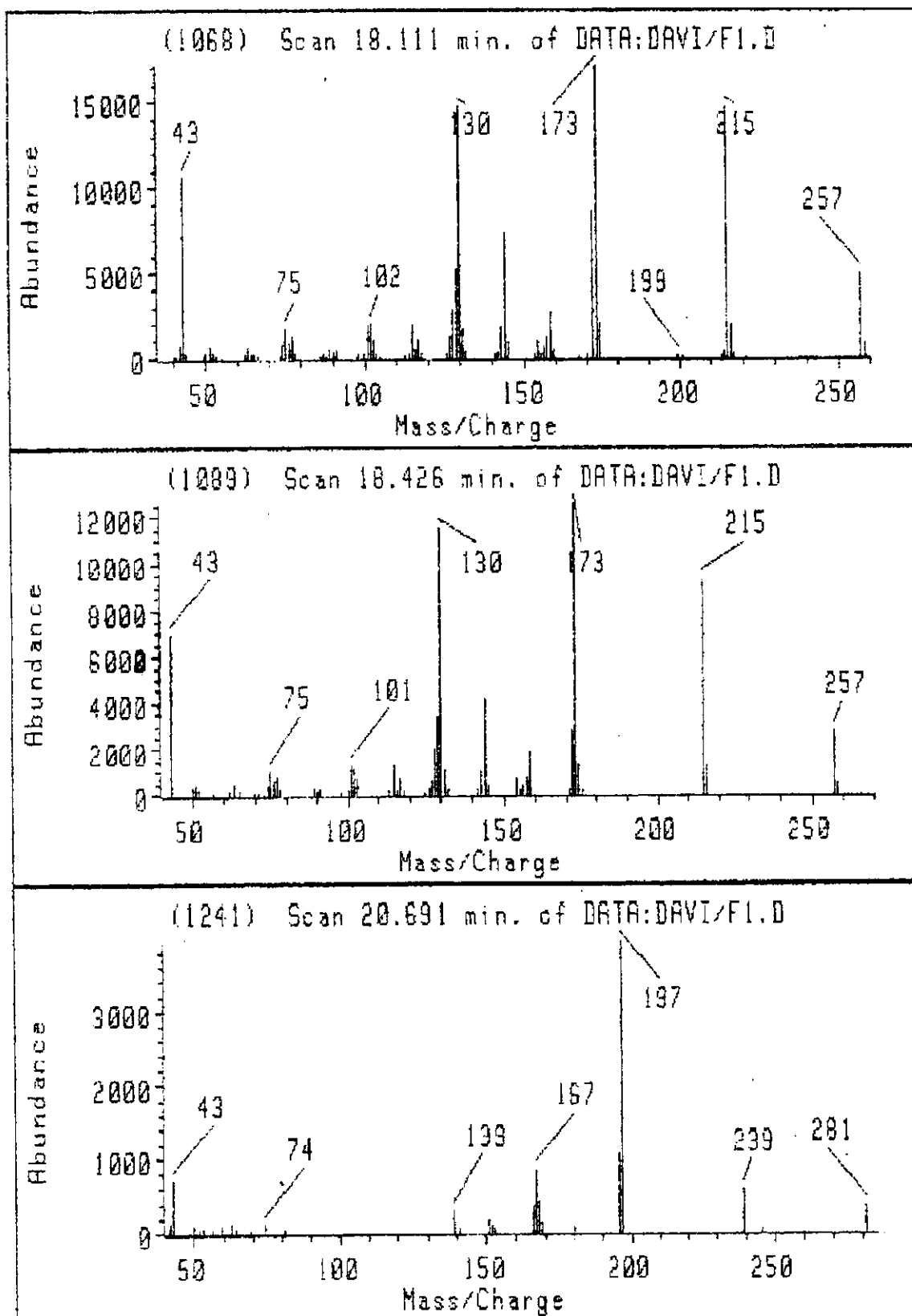
ESPECTROS DOS ÉTERES DE ENOL

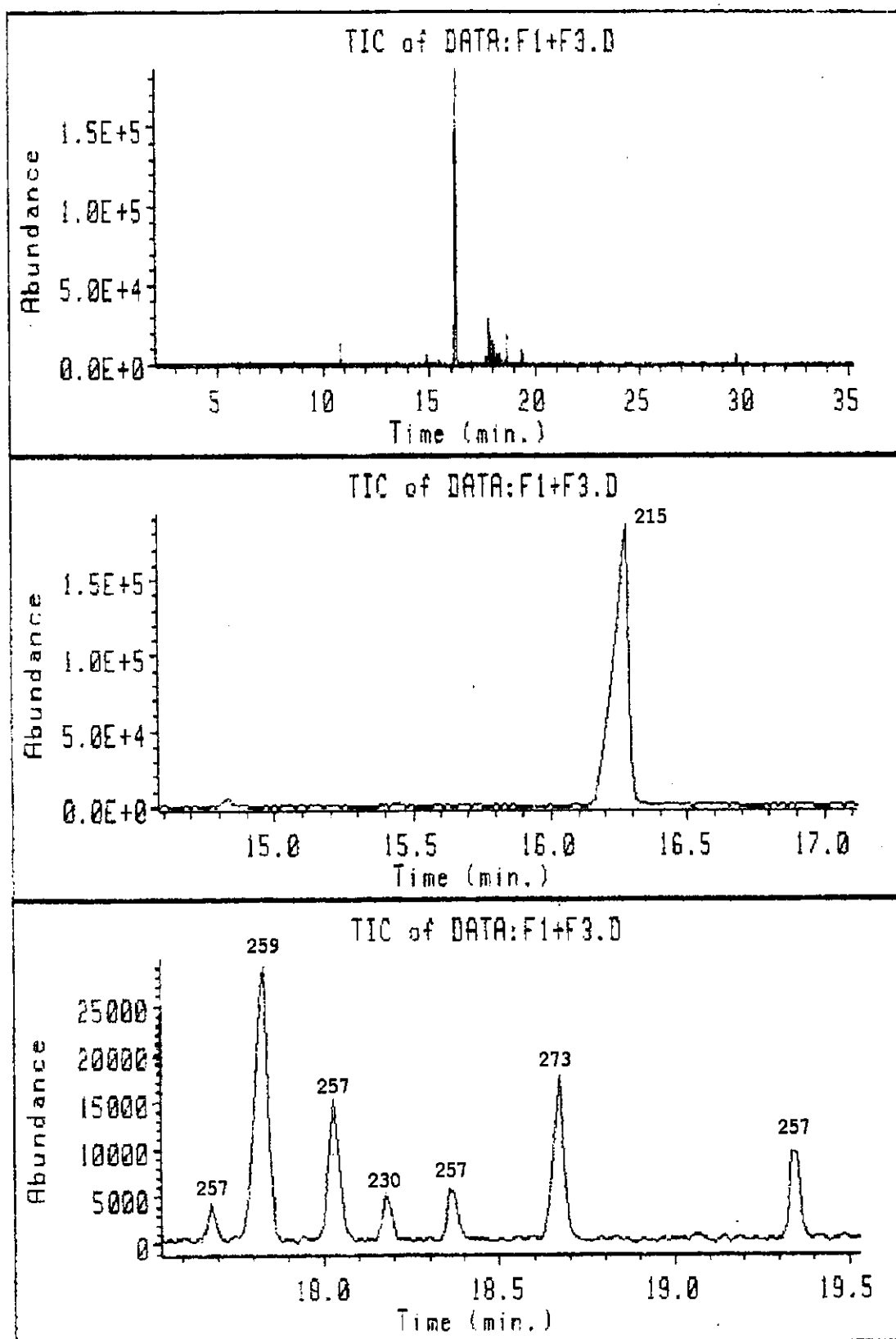
ANEXO I.20: ESPECTRO DE RMN H DE 18	XXV
ANEXO I.21: ESPECTRO DE RMN C DE 18	XXVI
ANEXO I.22: ESPECTRO DE DEPT DE 18	XXVII
ANEXO I.23: ESPECTRO DE RMN H DE 18B/11	XXVIII
ANEXO I.24: ESPECTRO DE RMN C DE 18B/11	XXIX
ANEXO I.25: ESPECTRO DE DEPT DE 18B/11	XXX
ANEXO I.26: ESPECTRO DE HETCOR DE 18B/11	XXXI
ANEXO I.27: ESPECTRO DE RMN H DE N-ACETIL-9/22/23	XXXII
ANEXO I.28: ESPECTRO DE RMN C DE N-ACETIL-9/22/23	XXXIII
ANEXO I.29: ESPECTRO DE DEPT DE N-ACETIL-9/22/23	XXXIV
ANEXO I.30: ESPECTRO DE HETCOR DE N-ACETIL-9/22/23	XXXV
ANEXO I.31: ESPECTRO DE RMN H DE 26	XXXVI

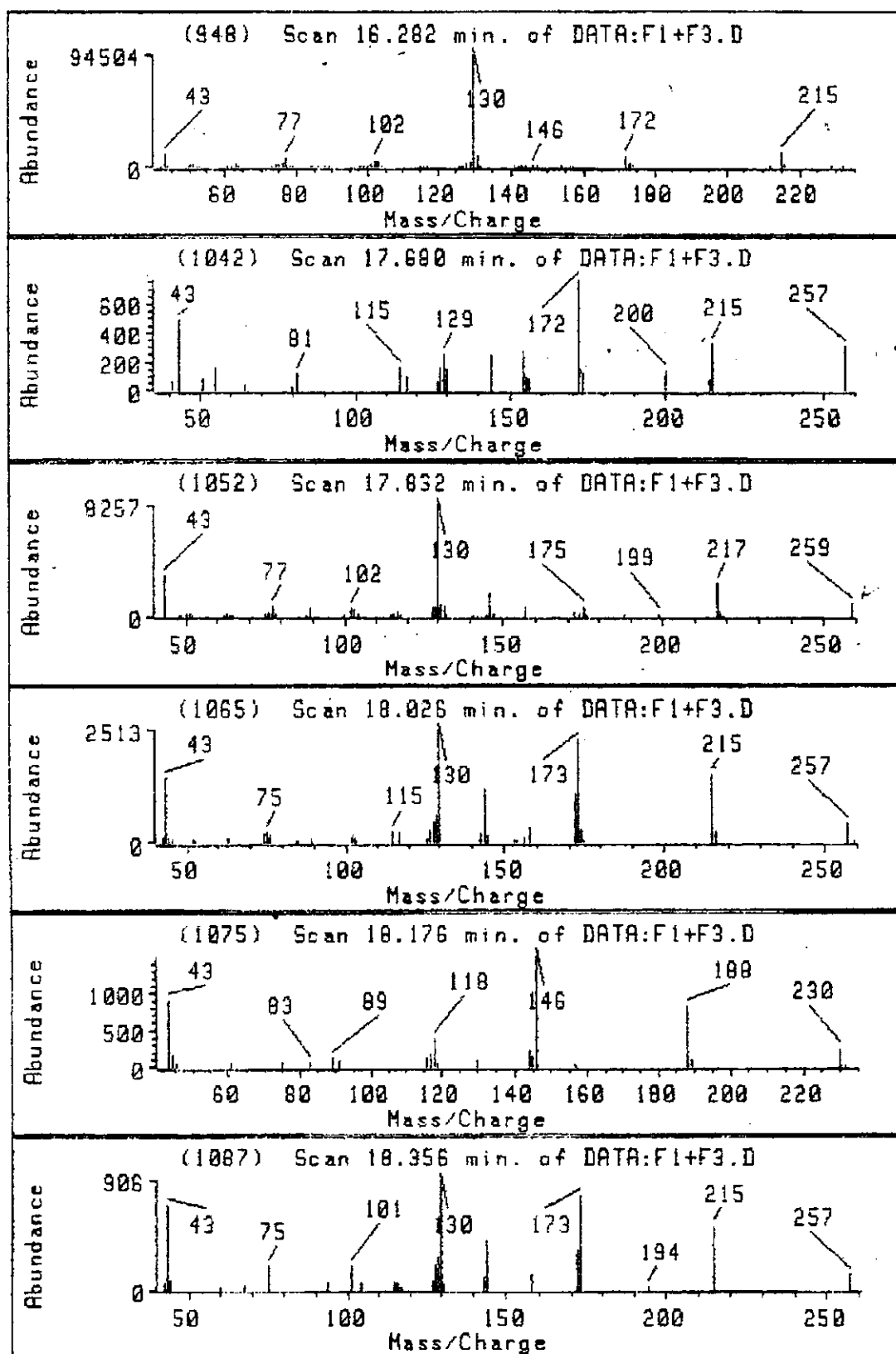
Anexos Capítulo I
Anexo I.1: Cromatograma CG/MS da Fração "F1"

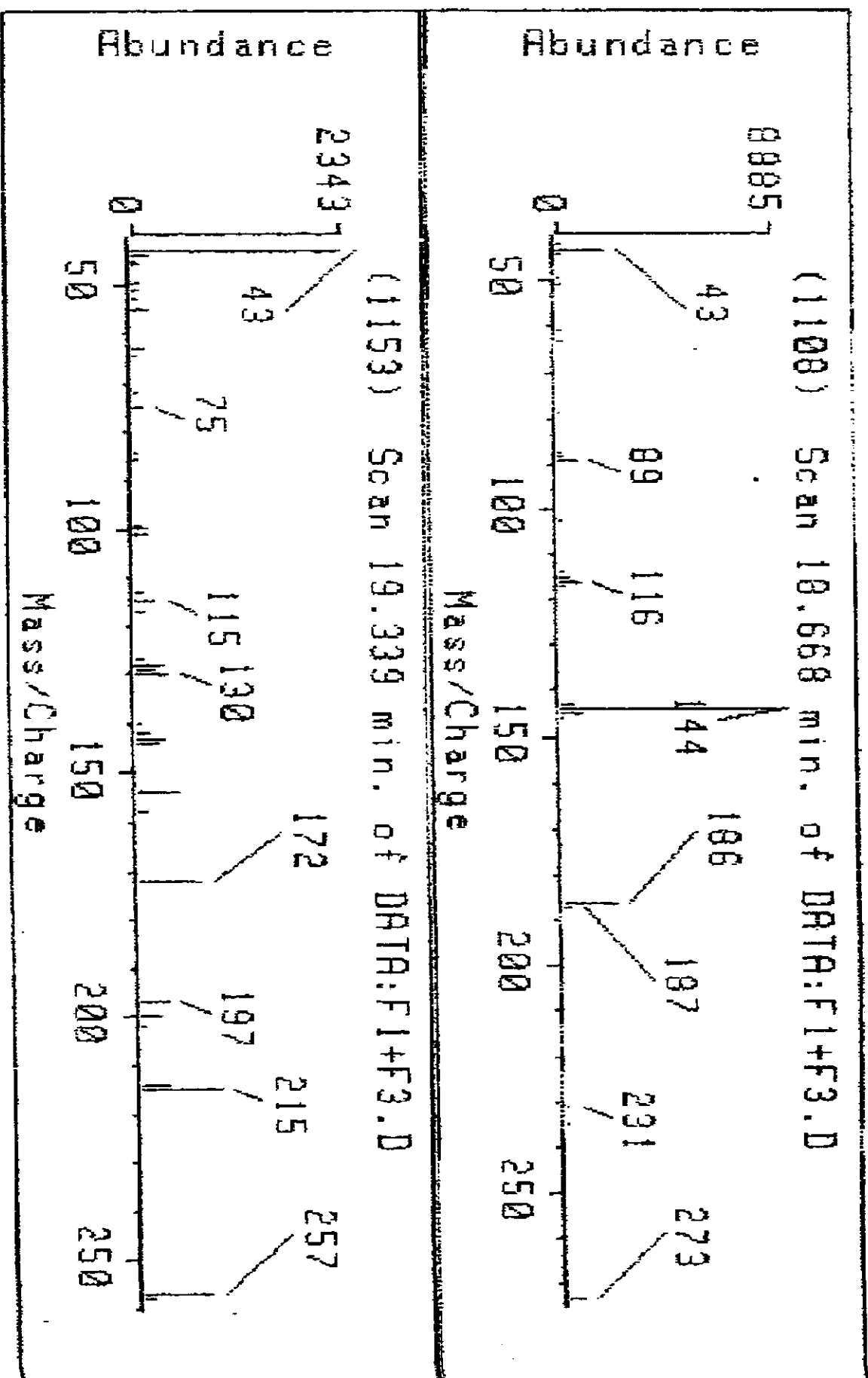
i

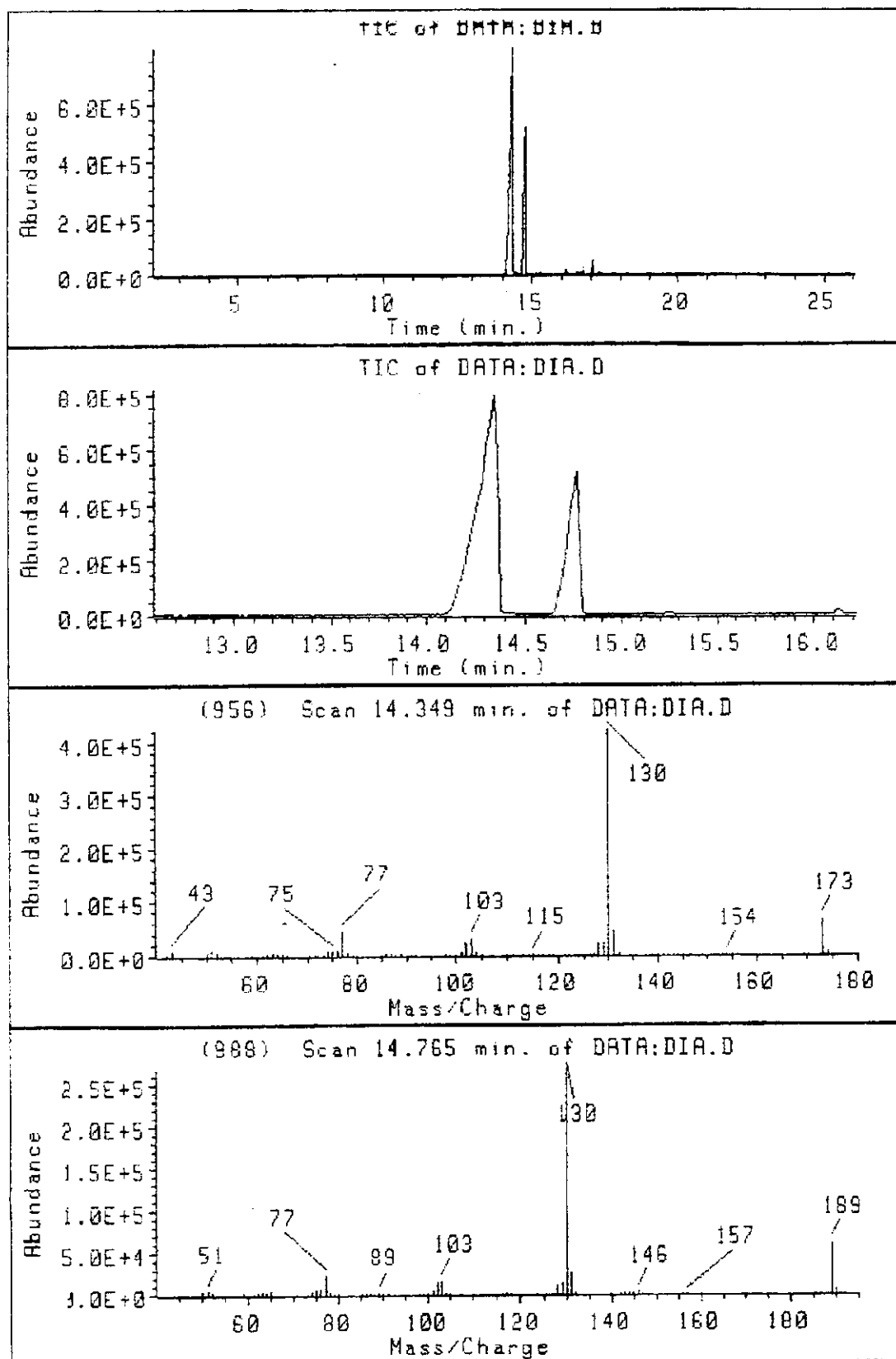






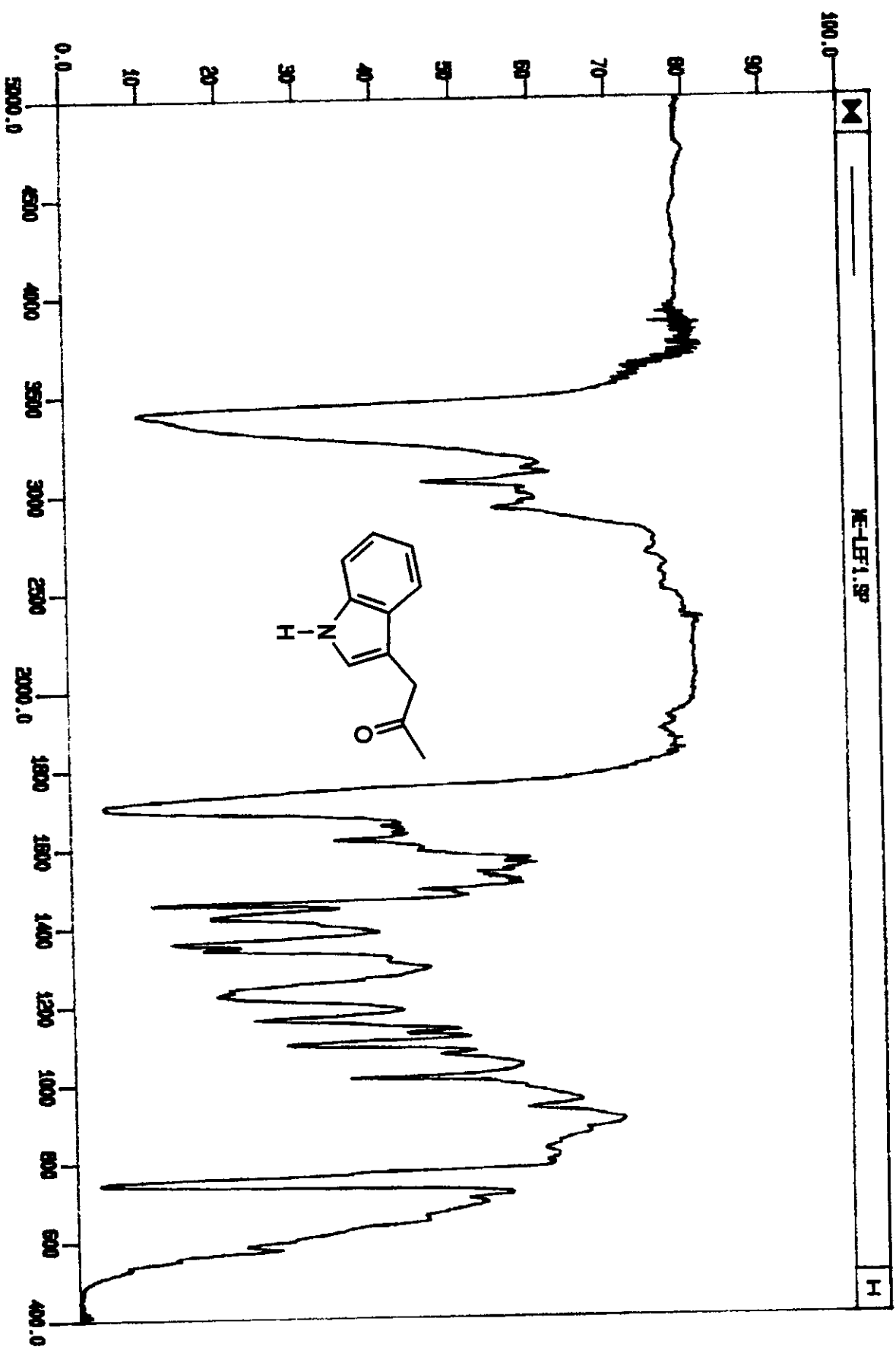






Anexo I.4: Espectro de IV (filme em KBr) de 9

vii



CM-1

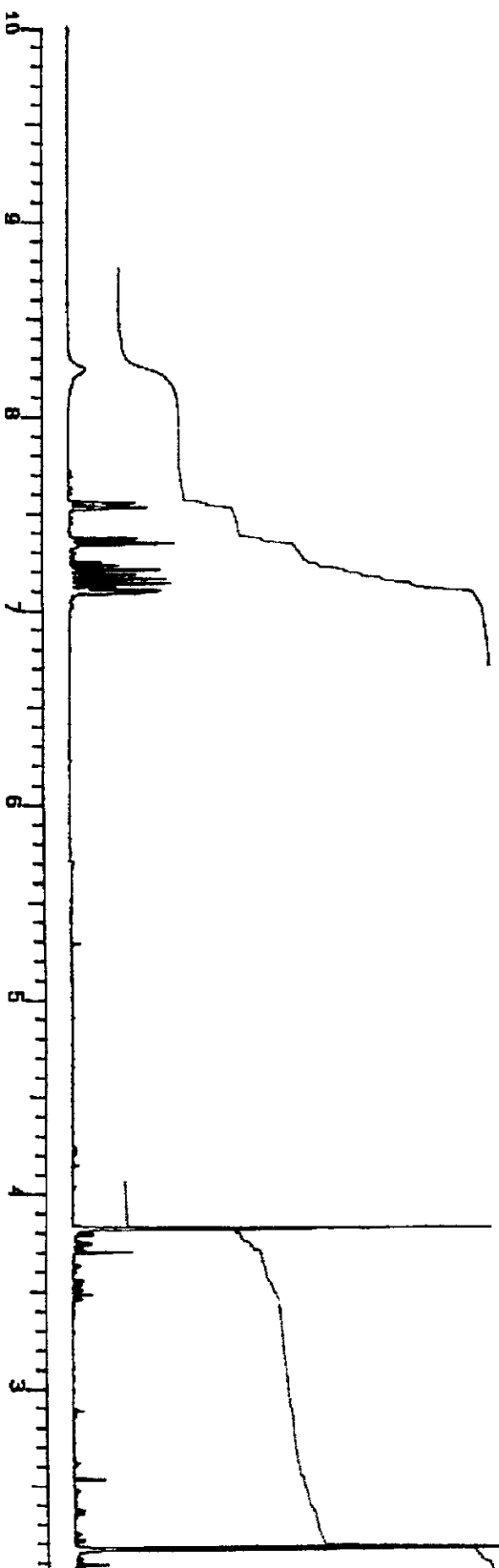
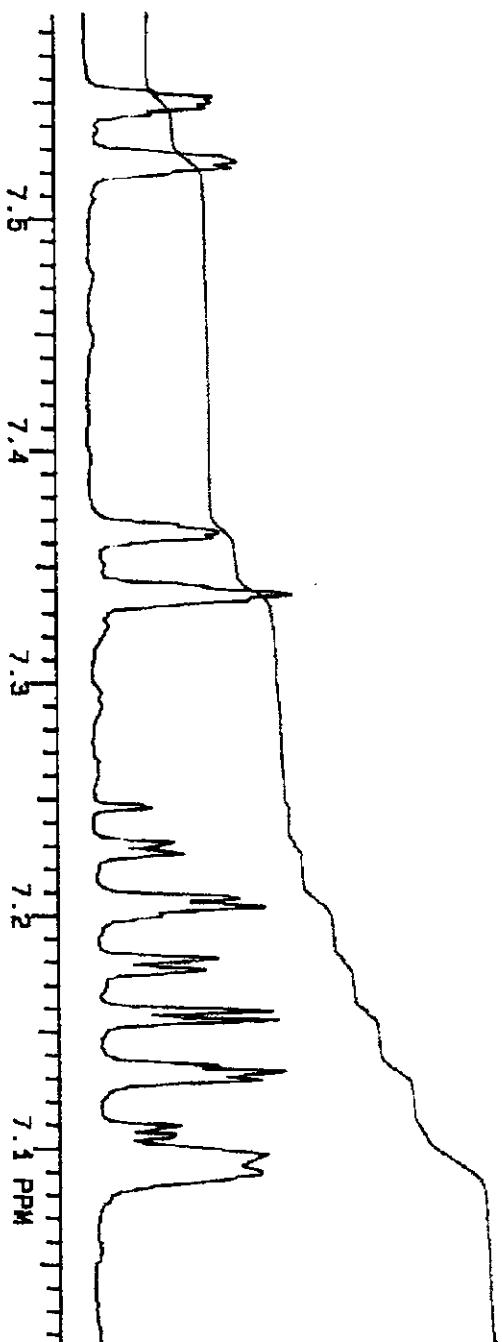
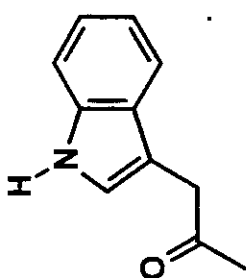
DATA DIA* CDCL3/TMS

EXP2 PULSE SEQUENCE: zgpg30

DATE 03-28-96

SOLVENT CDCL3

FILE H



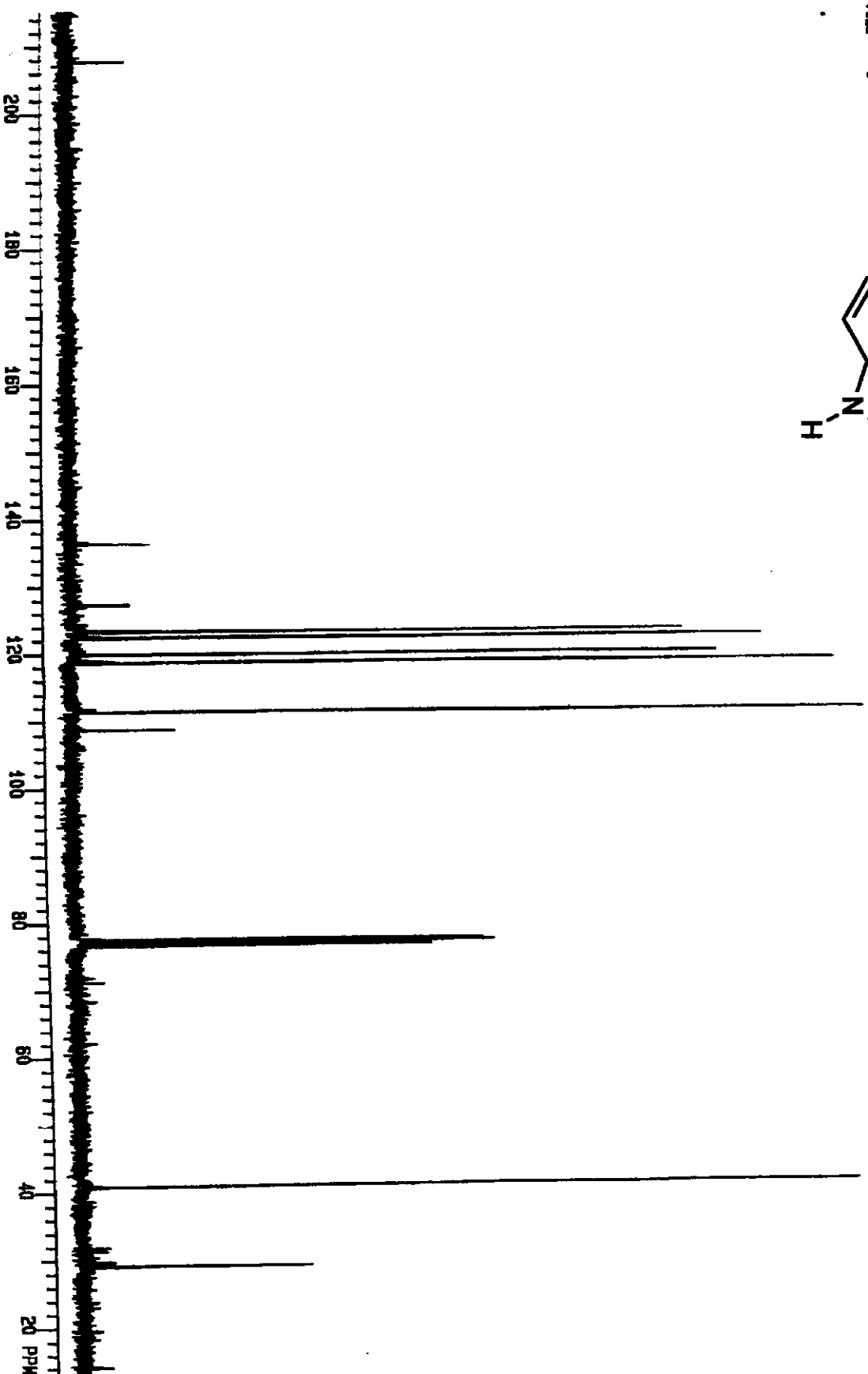
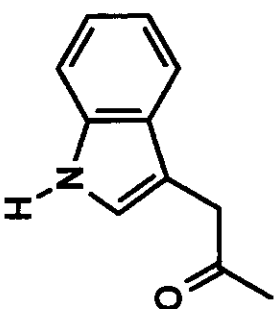
DAY 701A: MON 2/27/2006

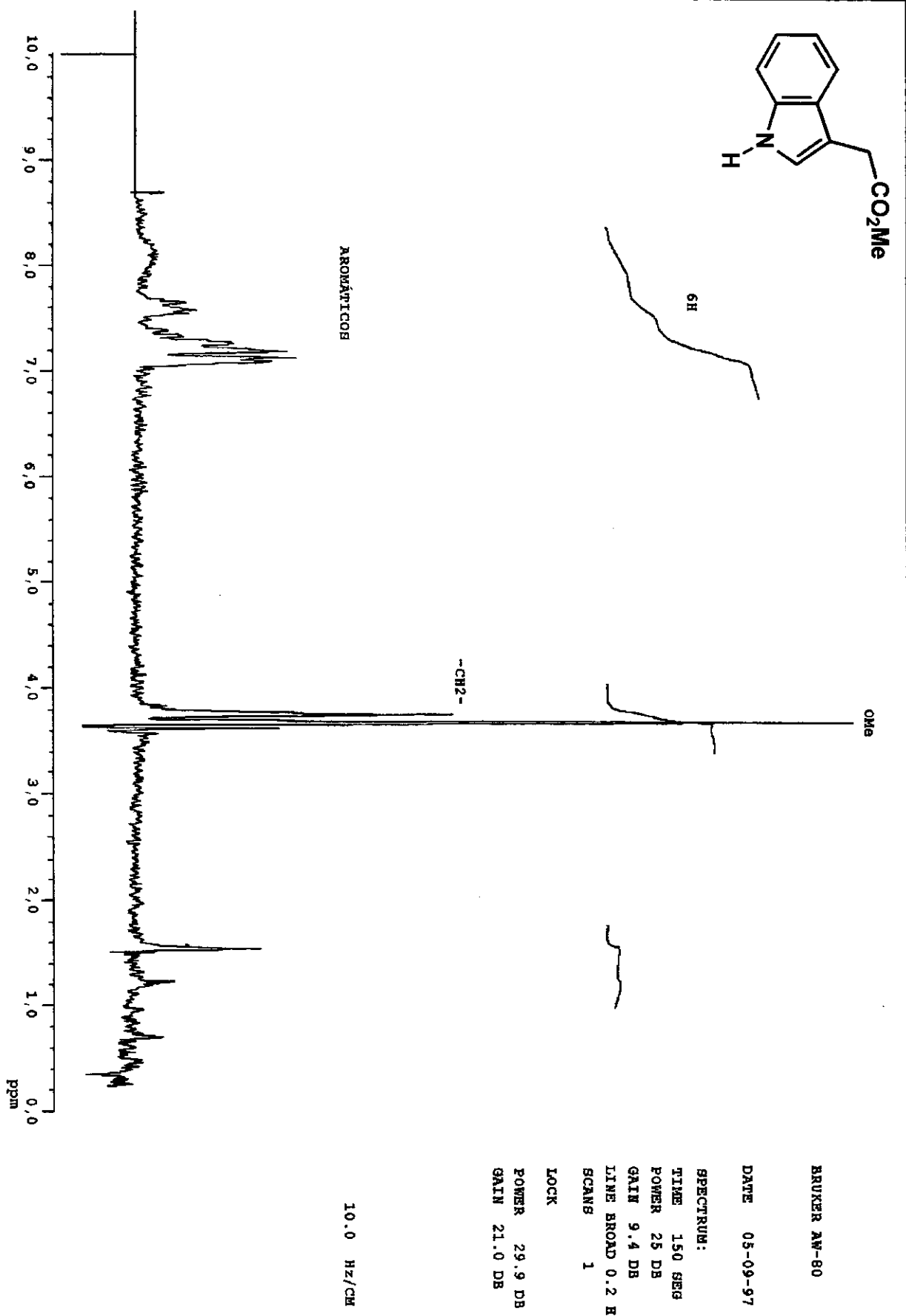
EXPANDED POLICE SERVICES: 2004

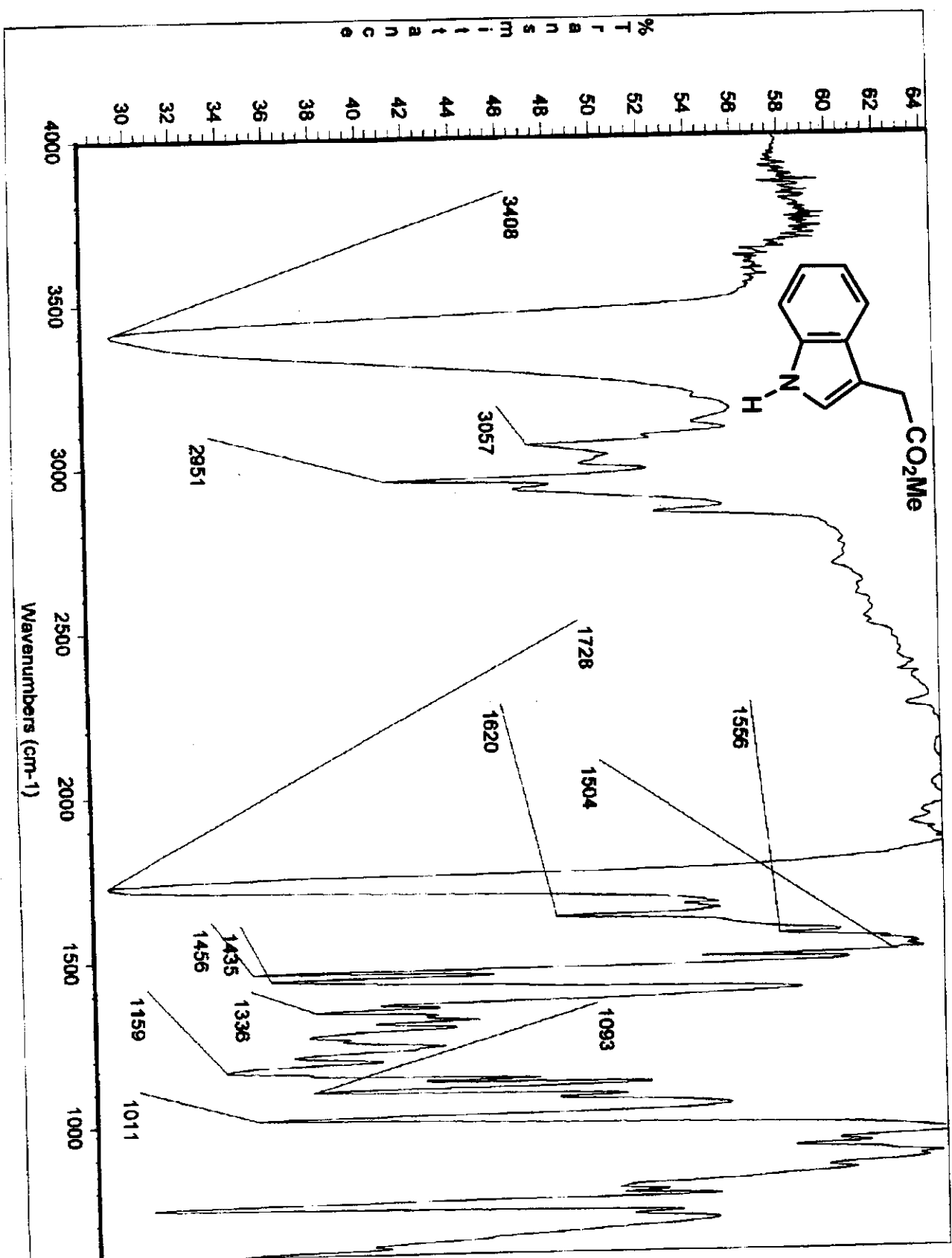
DATE 05-28-11

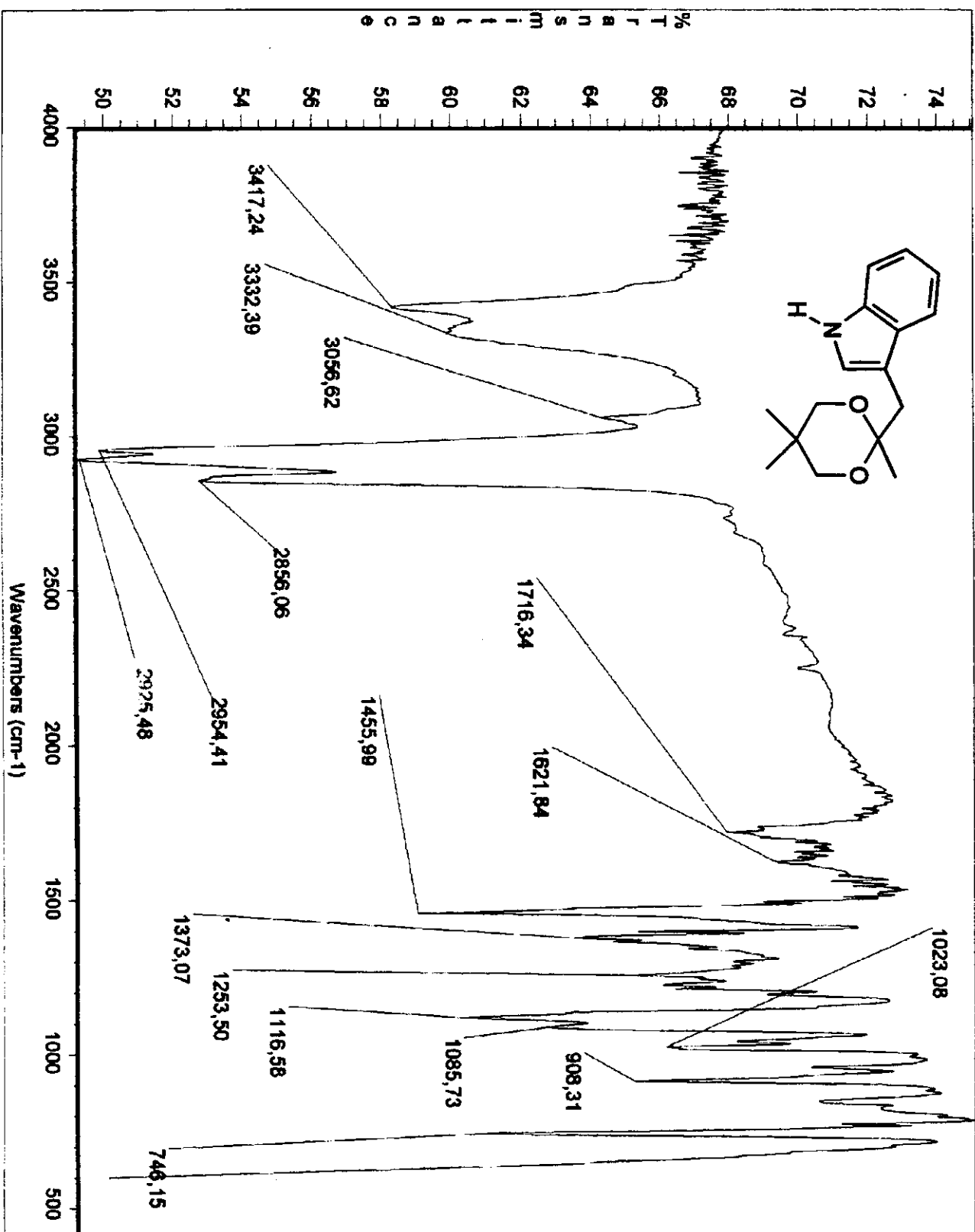
和合街 402,1

FILE





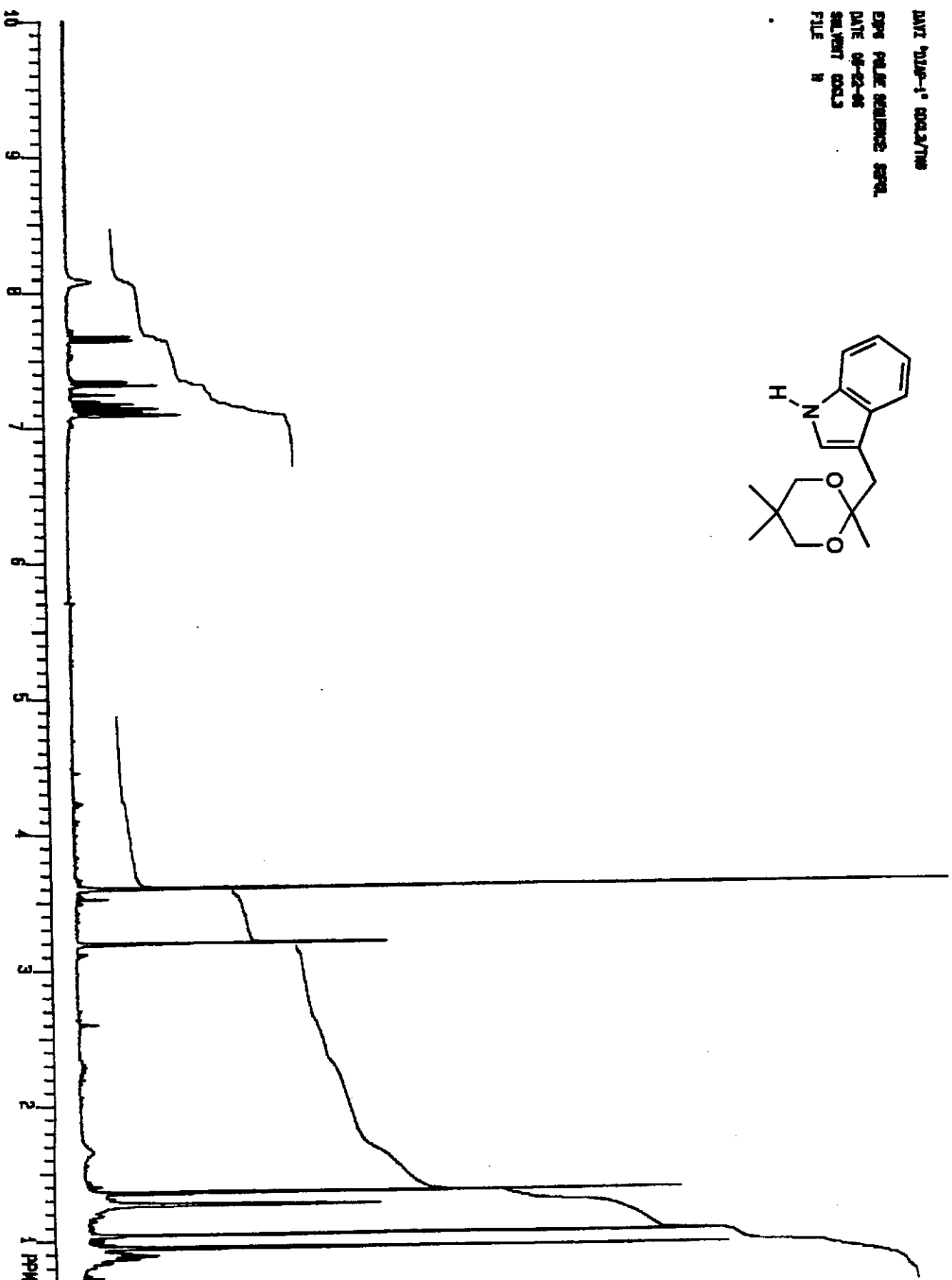
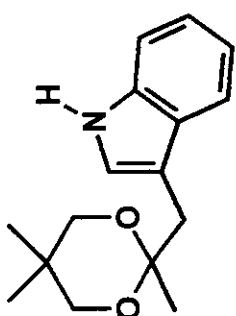




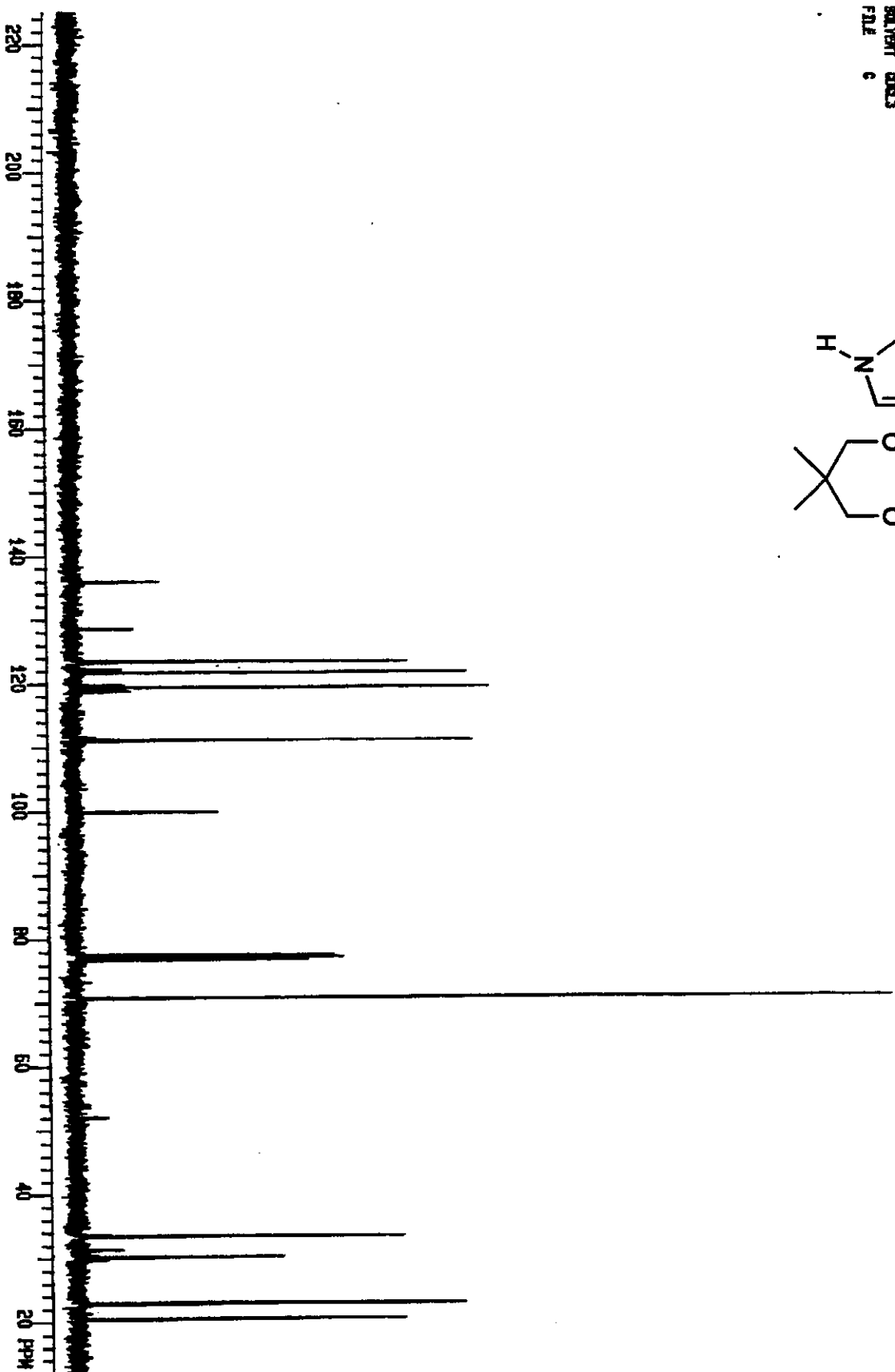
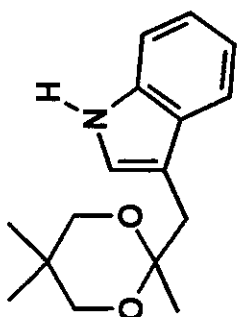
Anexo I.8: Espectro de RMN H (CDCl₃, 300 MHz) de 12

xiii

DATE 01/06-11 00:23/110
EXP# PULPAC SEQUENCE 0004
DATE 09-22-06
SOLVENT CDCL3
FILE 11



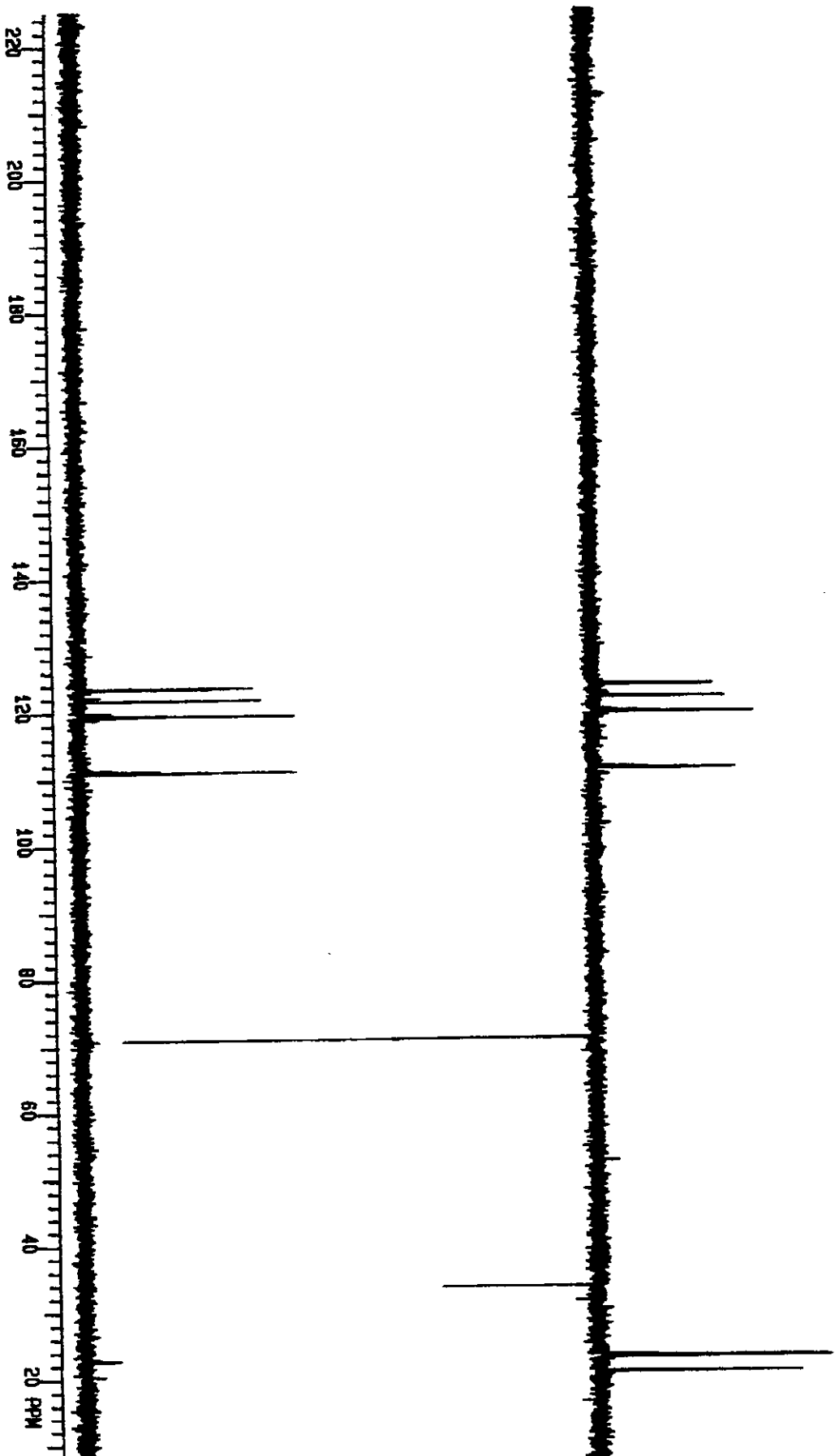
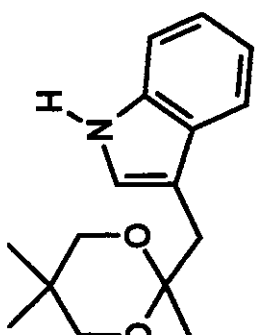
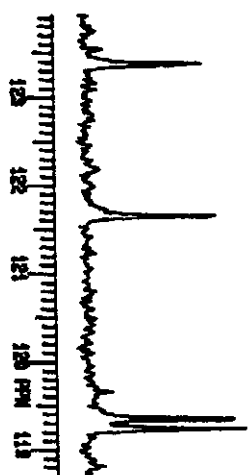
DATA 01/07/91 136/000.3
 EXP. FILE SEQUENCE 1271
 DATE 08-03-90
 SOLVENT 000.3
 FILE 6



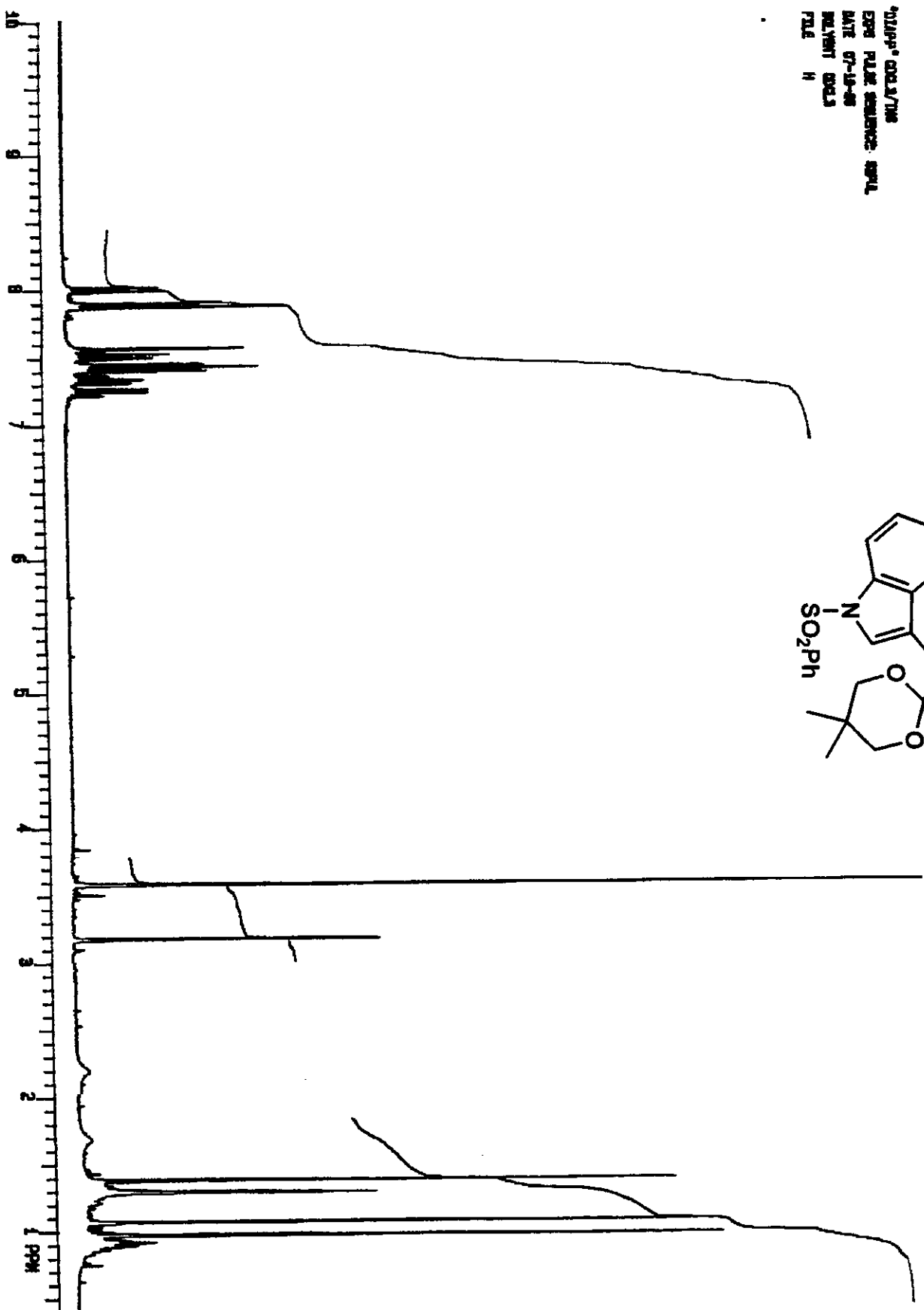
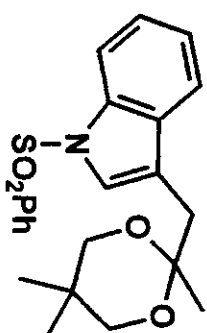
Anexo I.10: Espectro DEPT (CDCl₃, 75 MHz) de 12

XV

DATA DIAPY 130/0012.3
 EXP3 PULSE SEQUENCE: DEPT
 DATE 06-08-98
 SOLVENT CDCl₃
 FILE DEPT

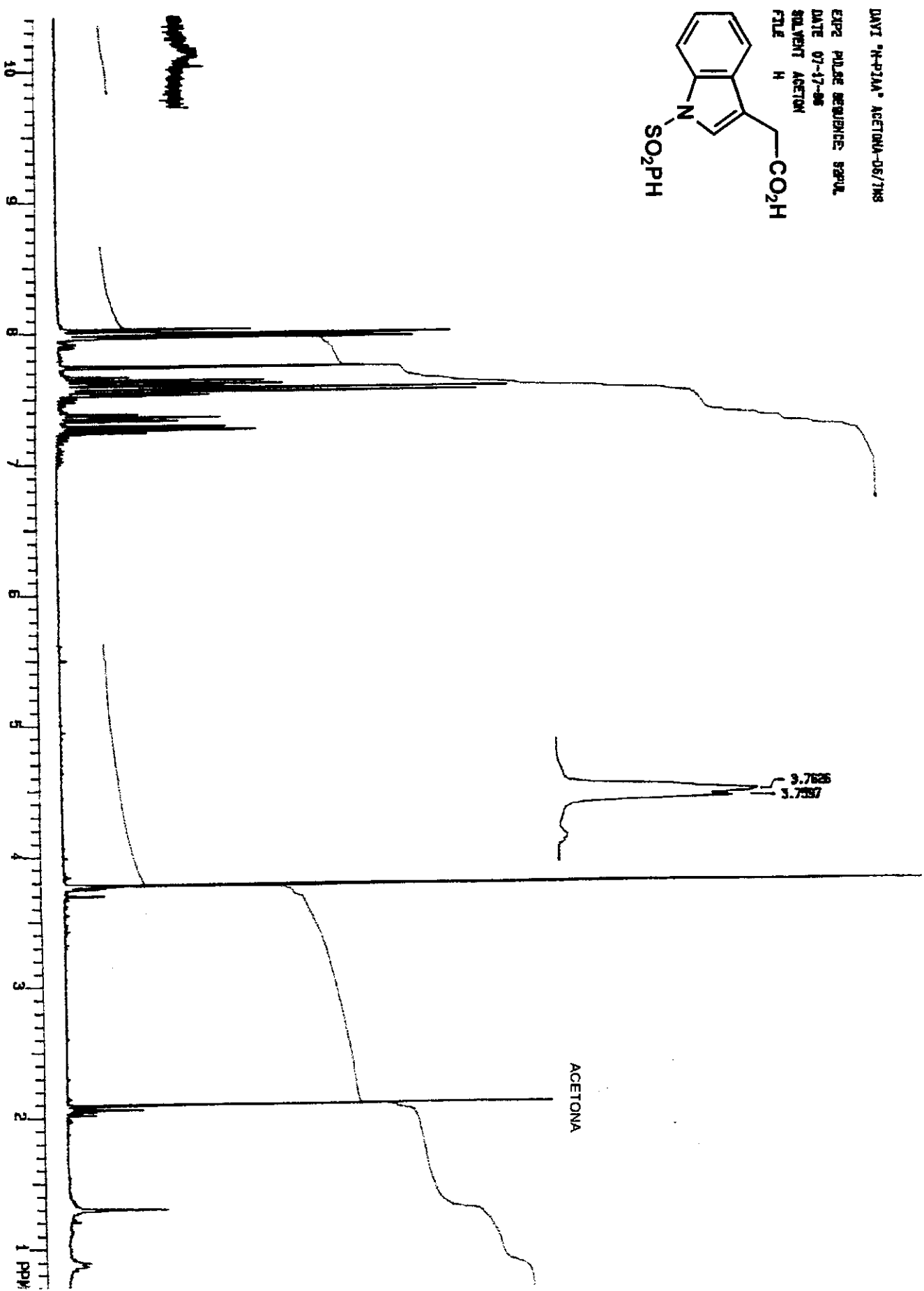


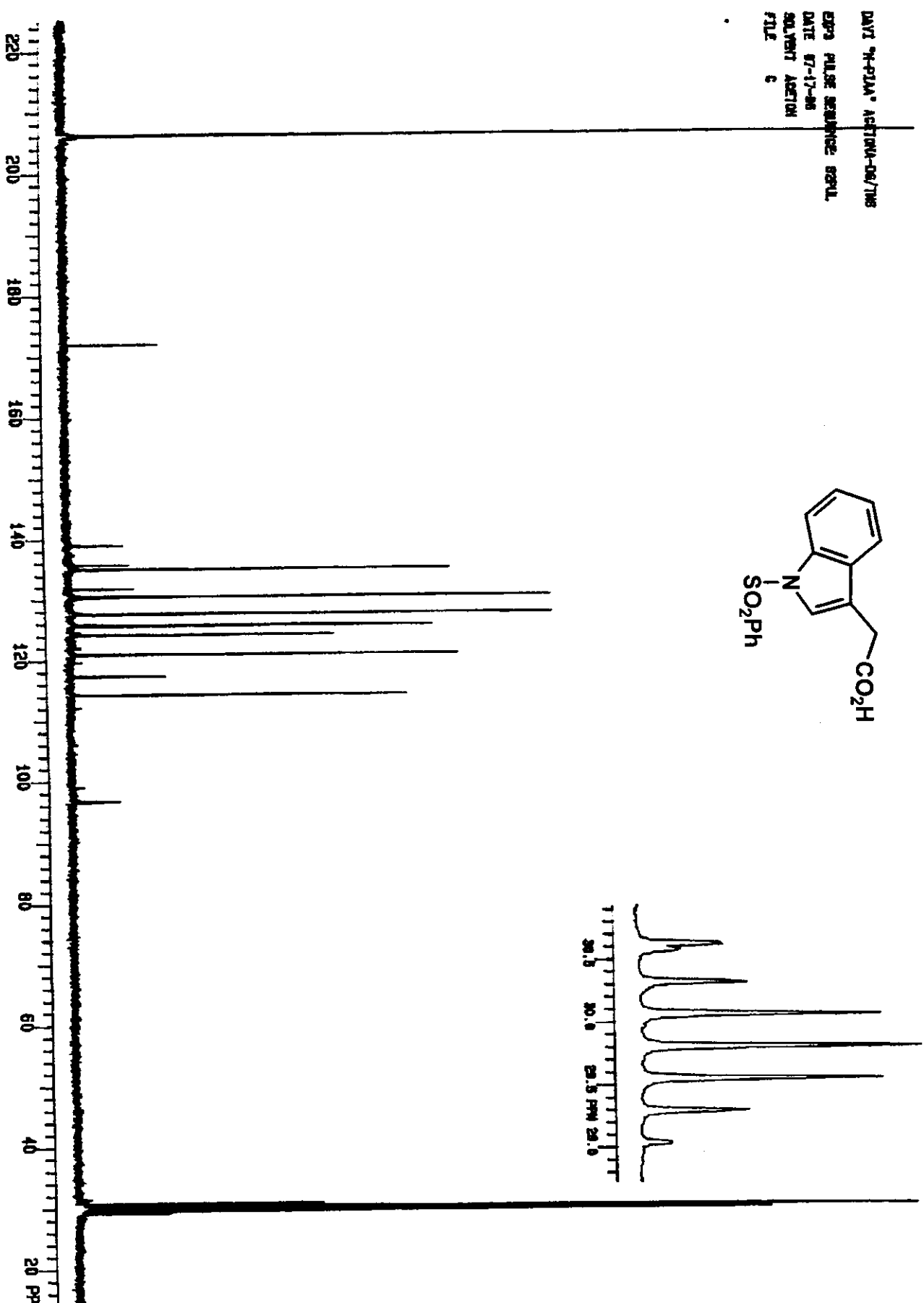
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)
 Date: 07-10-08
 Name: [illegible]
 File: [illegible]



Anexo I.12: Espectro de RMN H (acetona-*d*₆, 300 MHz) de 14a

xvii

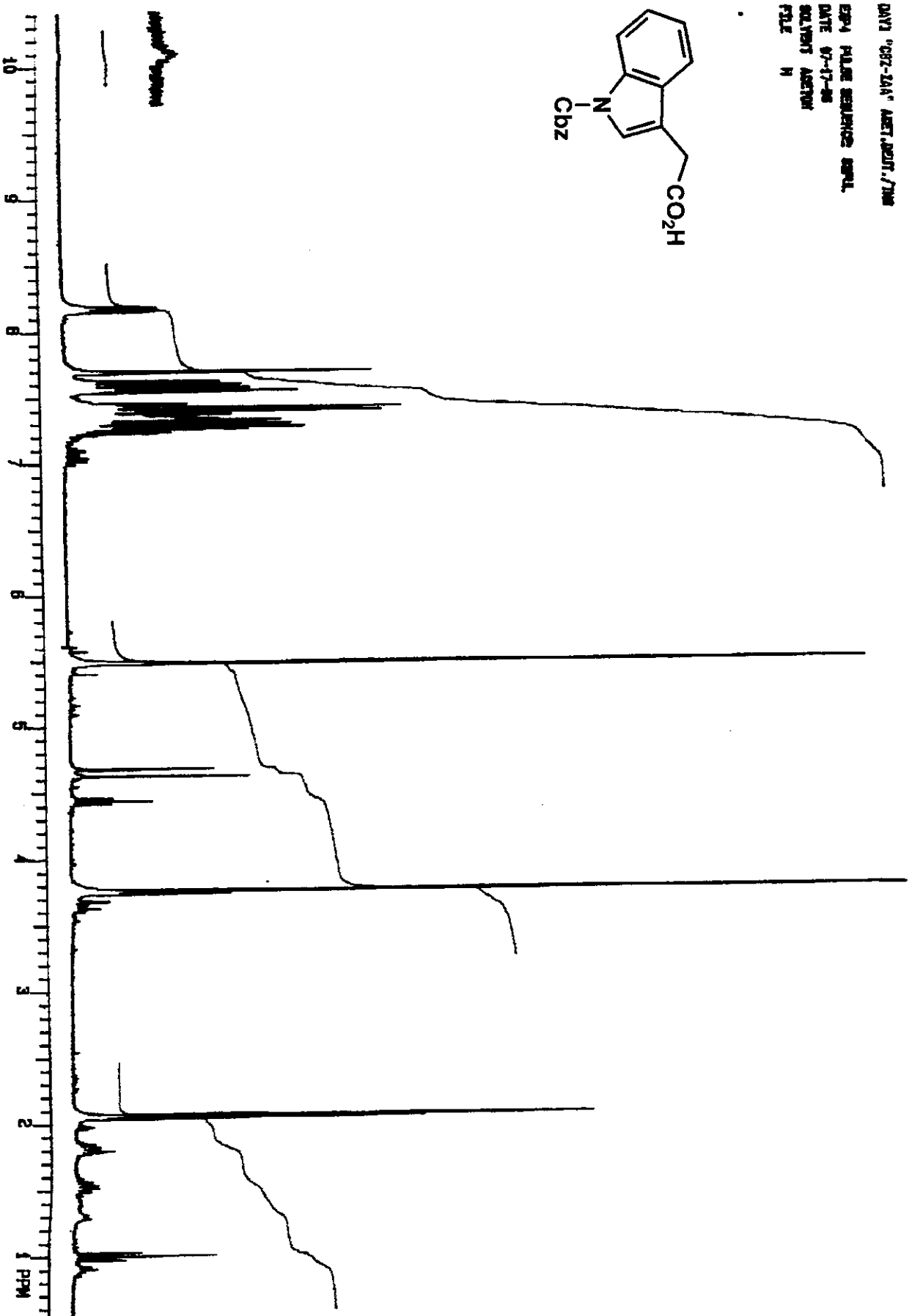
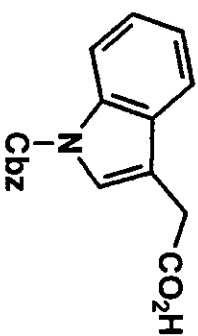




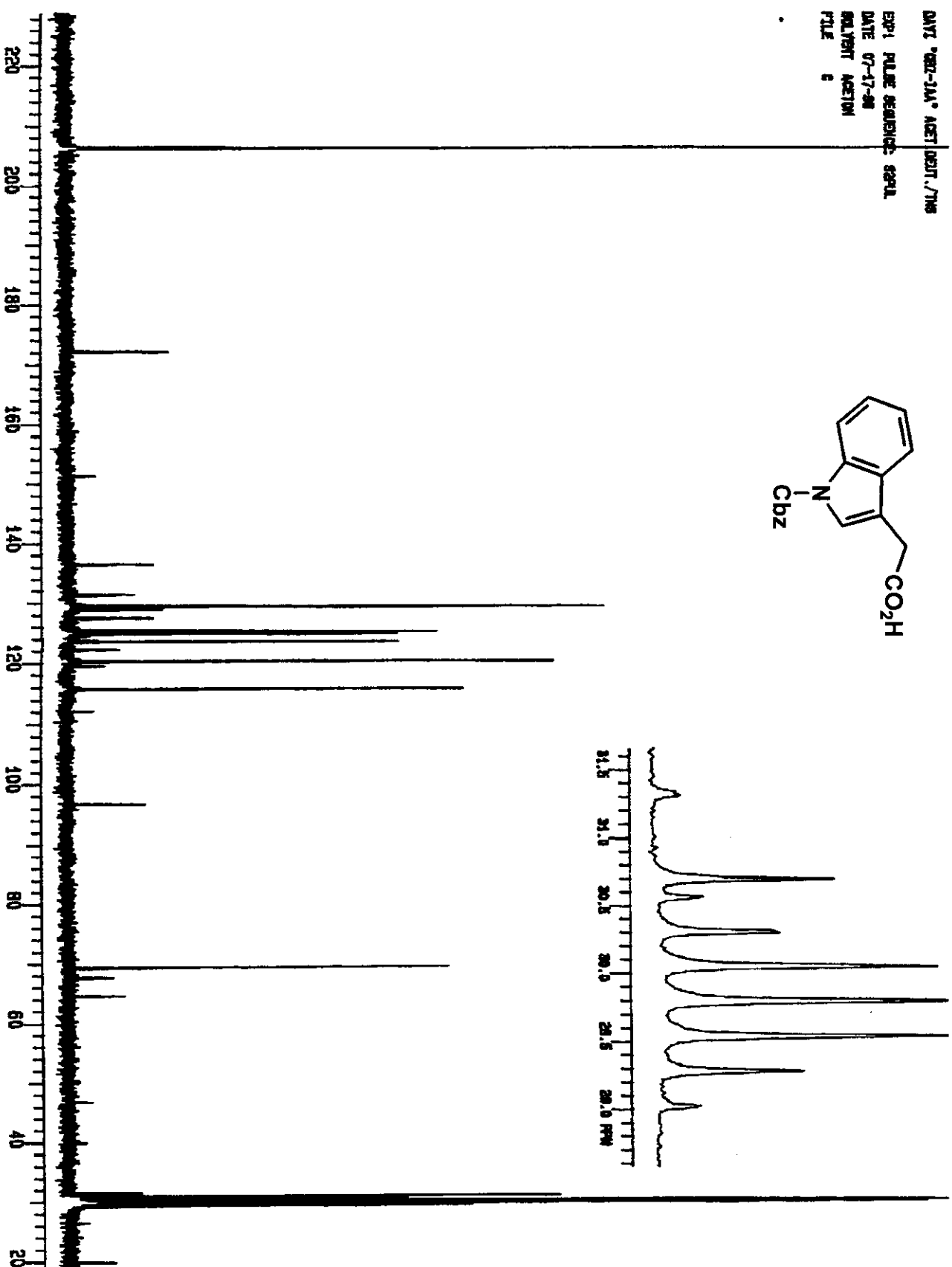
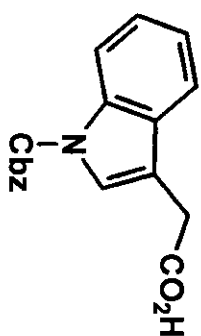
Anexo I.14: Espectro de RMN H (acetona-d₆, 300 MHz) de 14b

xix

DATA "08Z-14A" ACET.D2017.7100
EXP4 FID.RS SEQUENCE 0001L
DATE 07-17-00
SOLVENT ACETON
FILE N



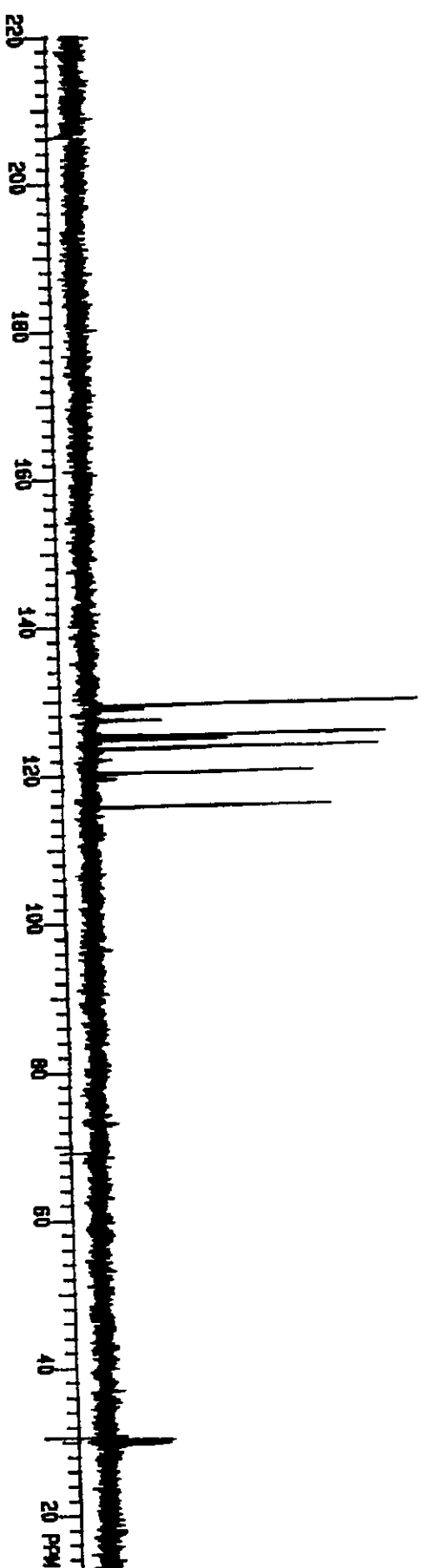
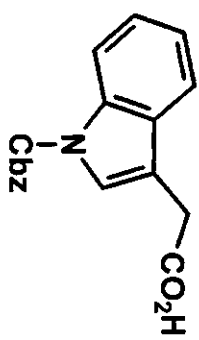
DATA: 08-02-2006 ACET D2O 17106
 EXP: 1 PULS: 80000000
 DATE: 07-17-98
 SOLVENT: ACETON
 FILE: 6

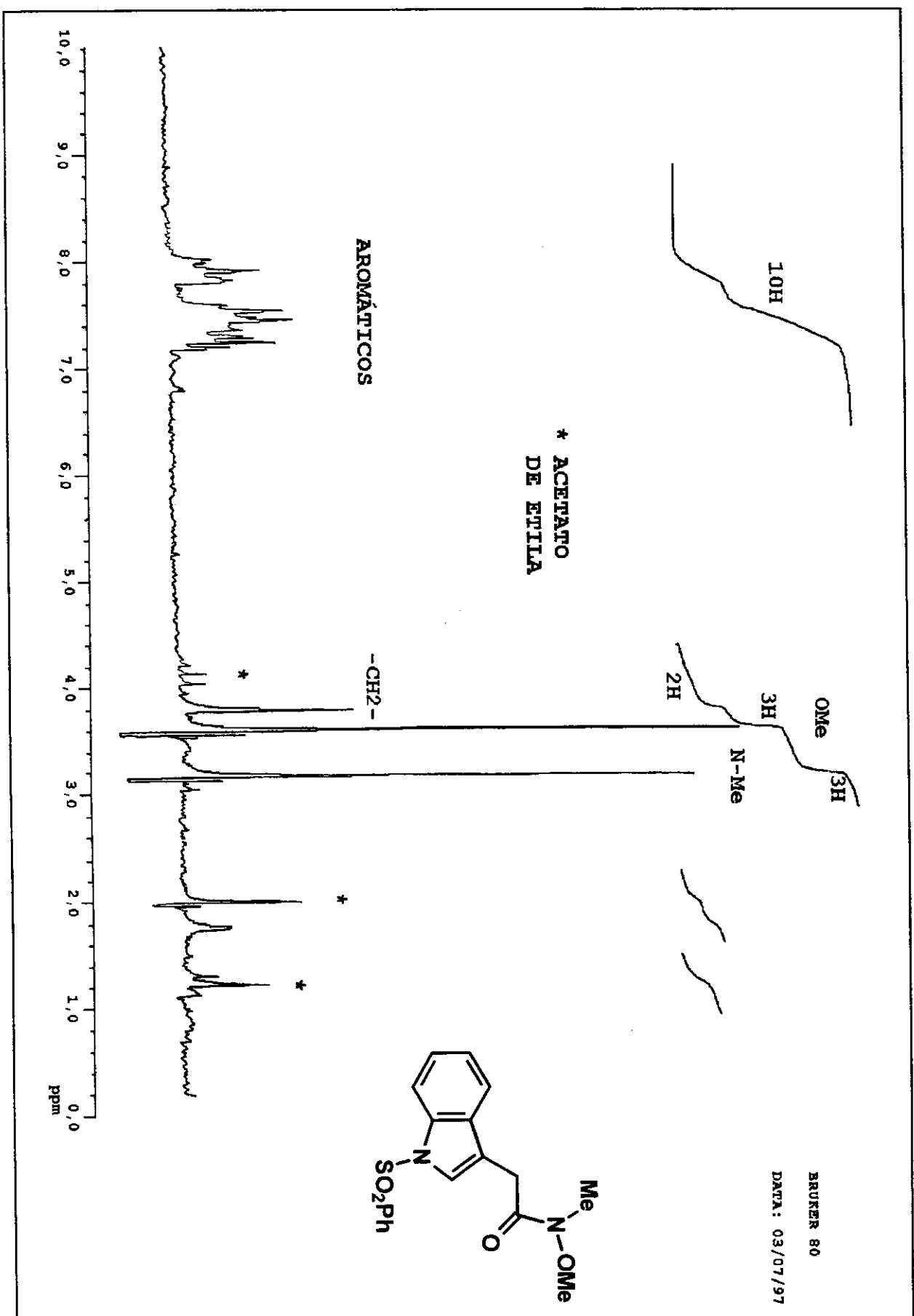


Anexo I.16: Espectro de DEPT (acetona-*d*₆, 75 MHz) de 14b

xxi

DATA 08-14-07 ACET.D2T1.TMS
 EXP2 PULPROG DEPT
 DATE 07-17-08
 SOLVENT ACETON
 FILE DEPT

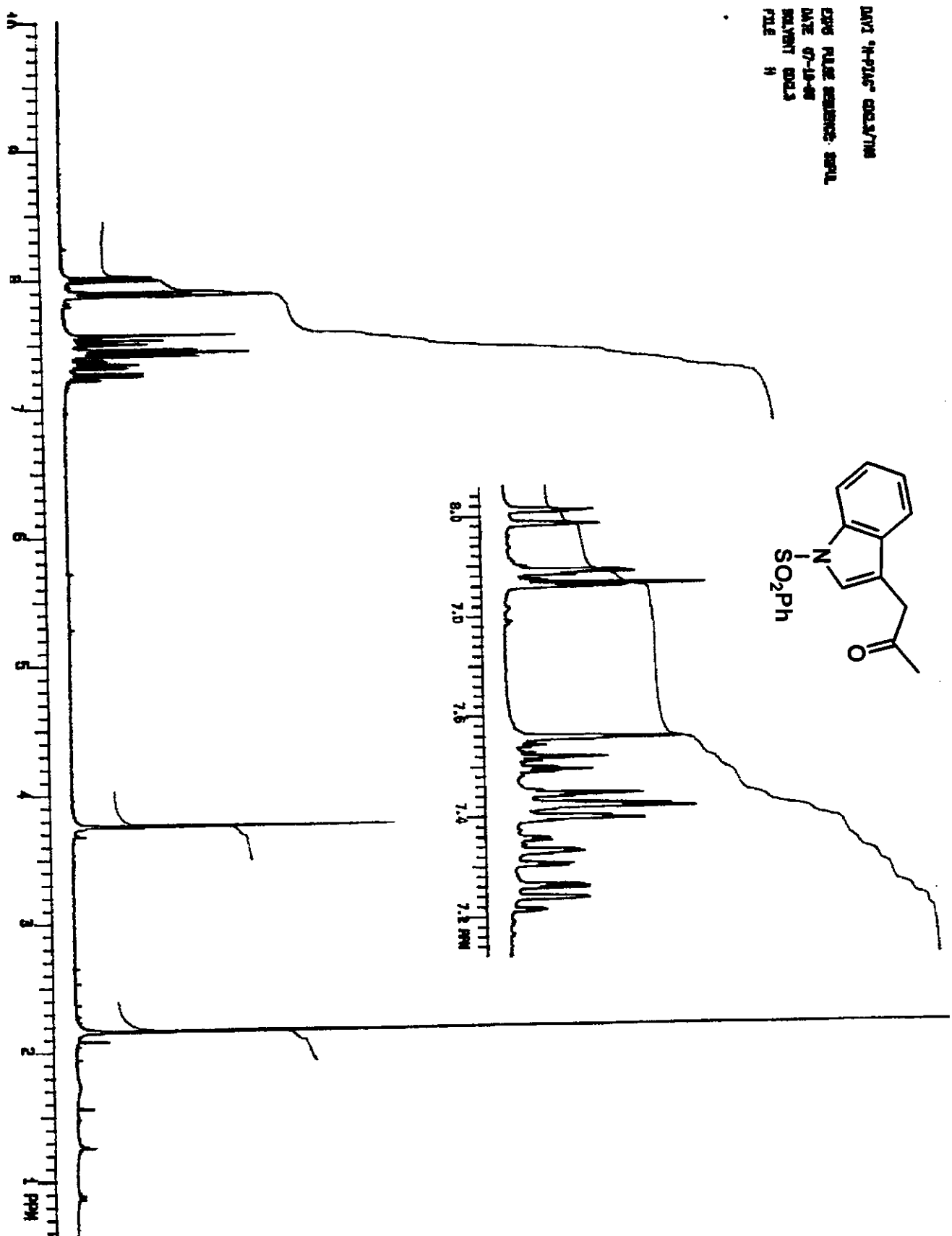




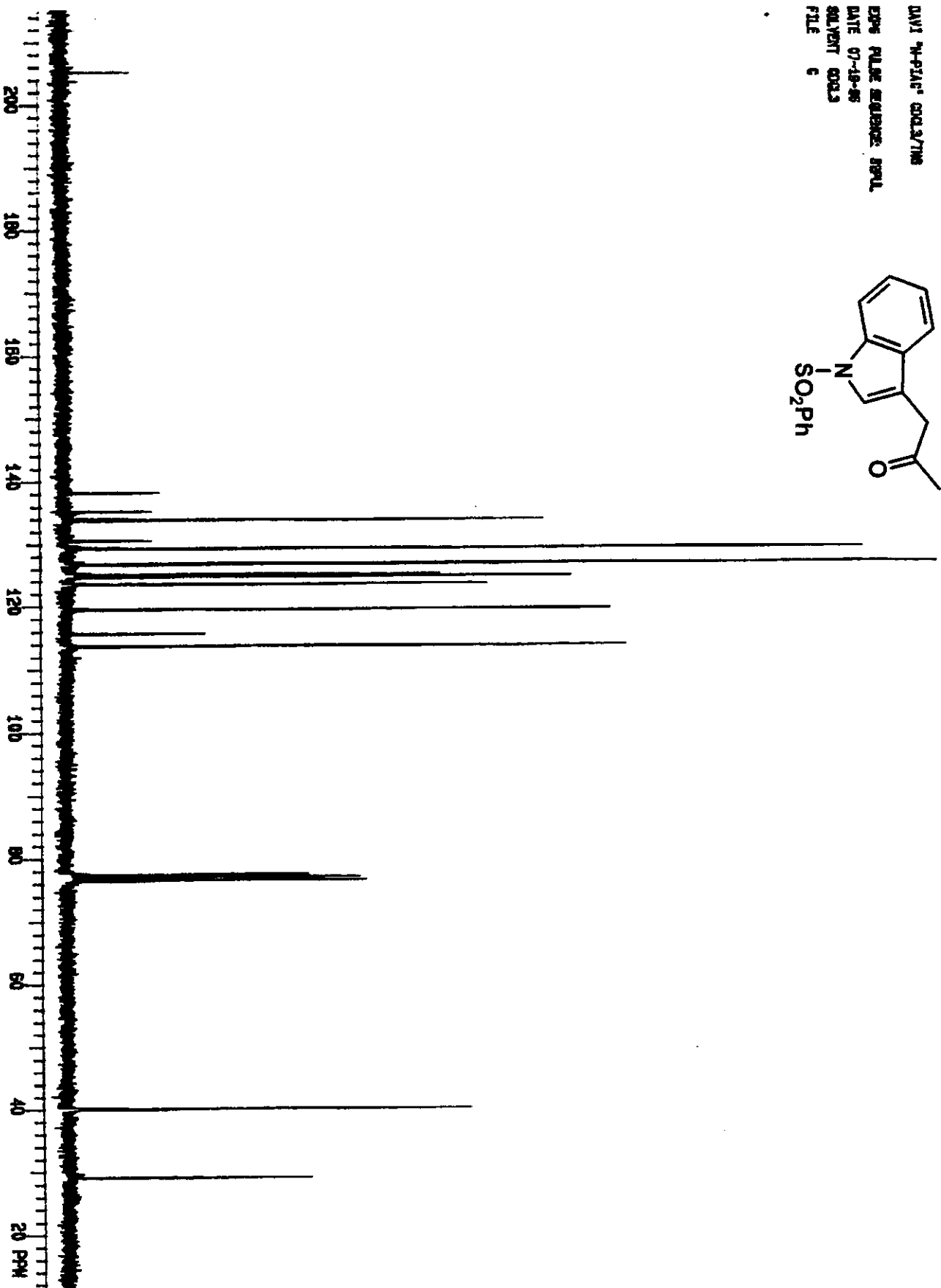
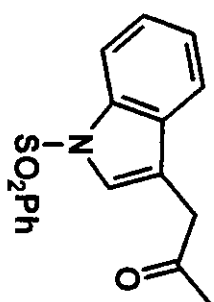
Anexo I.18: Espectro de RMN H (CDCl₃, 300 MHz) de 11

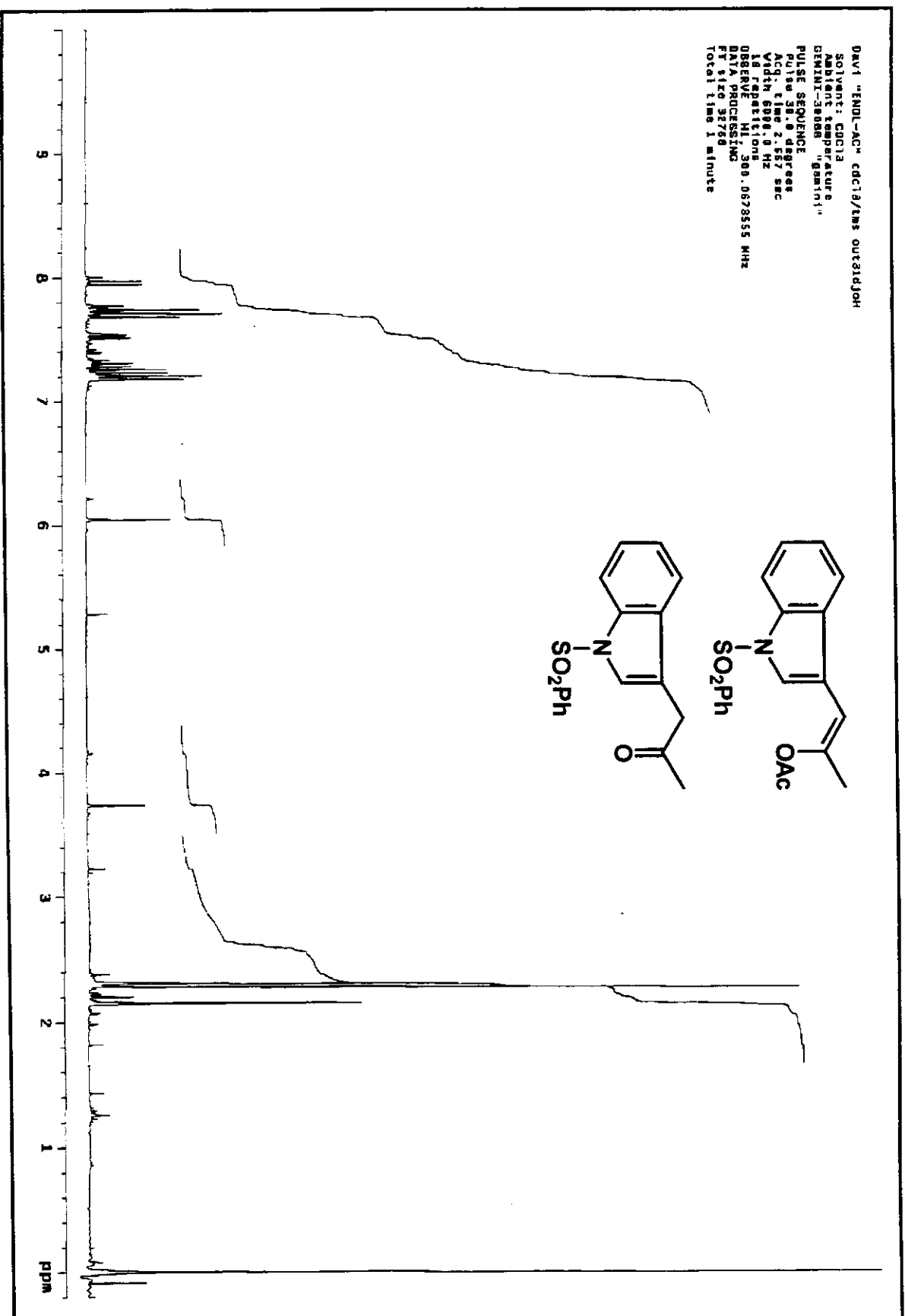
xxiii

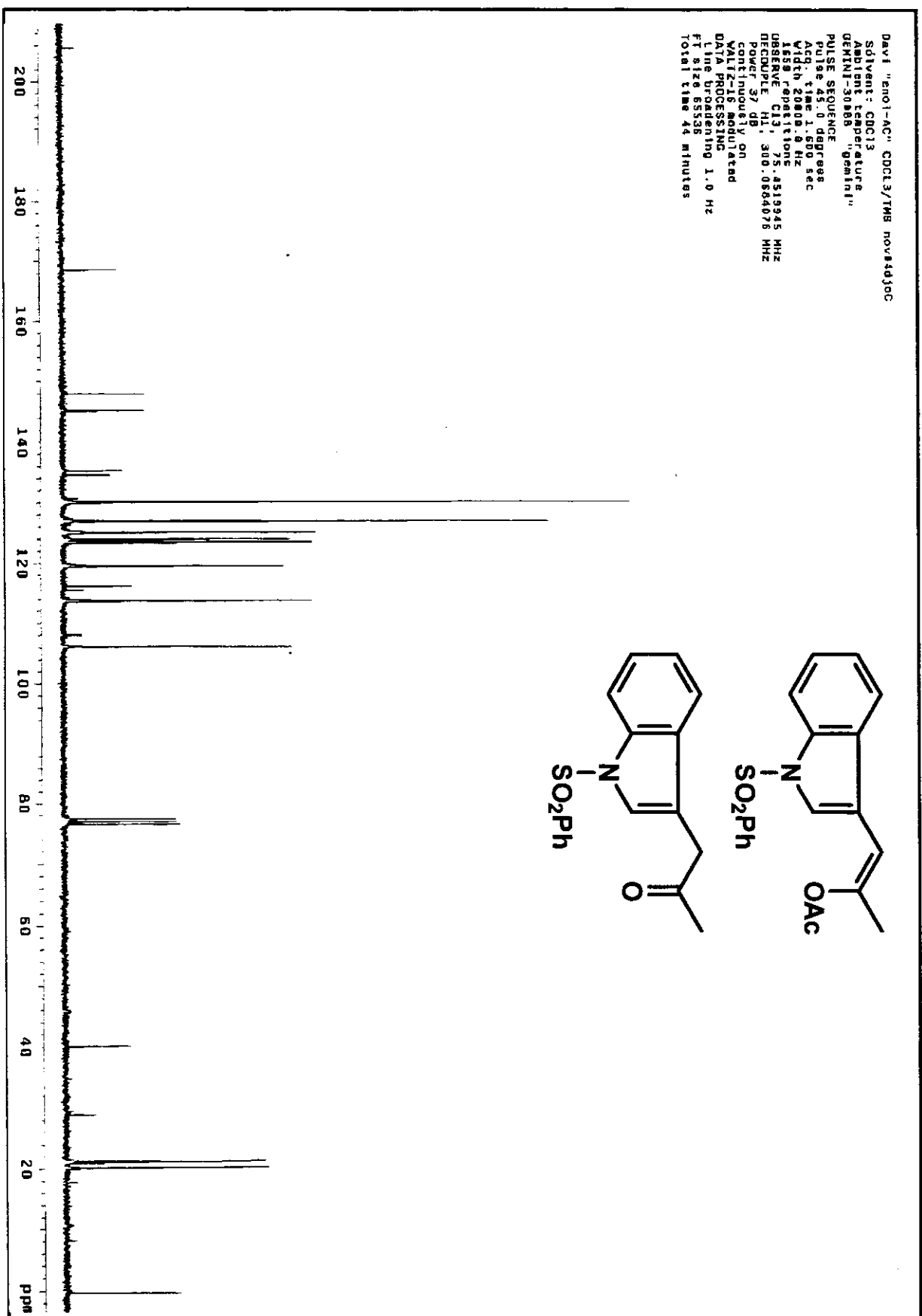
DATA "H-13C" 0003.710
EXPT PULSE SEQUENCE: zgpg30
DATE 07-10-00
SOLVENT CDCl₃
FILE H

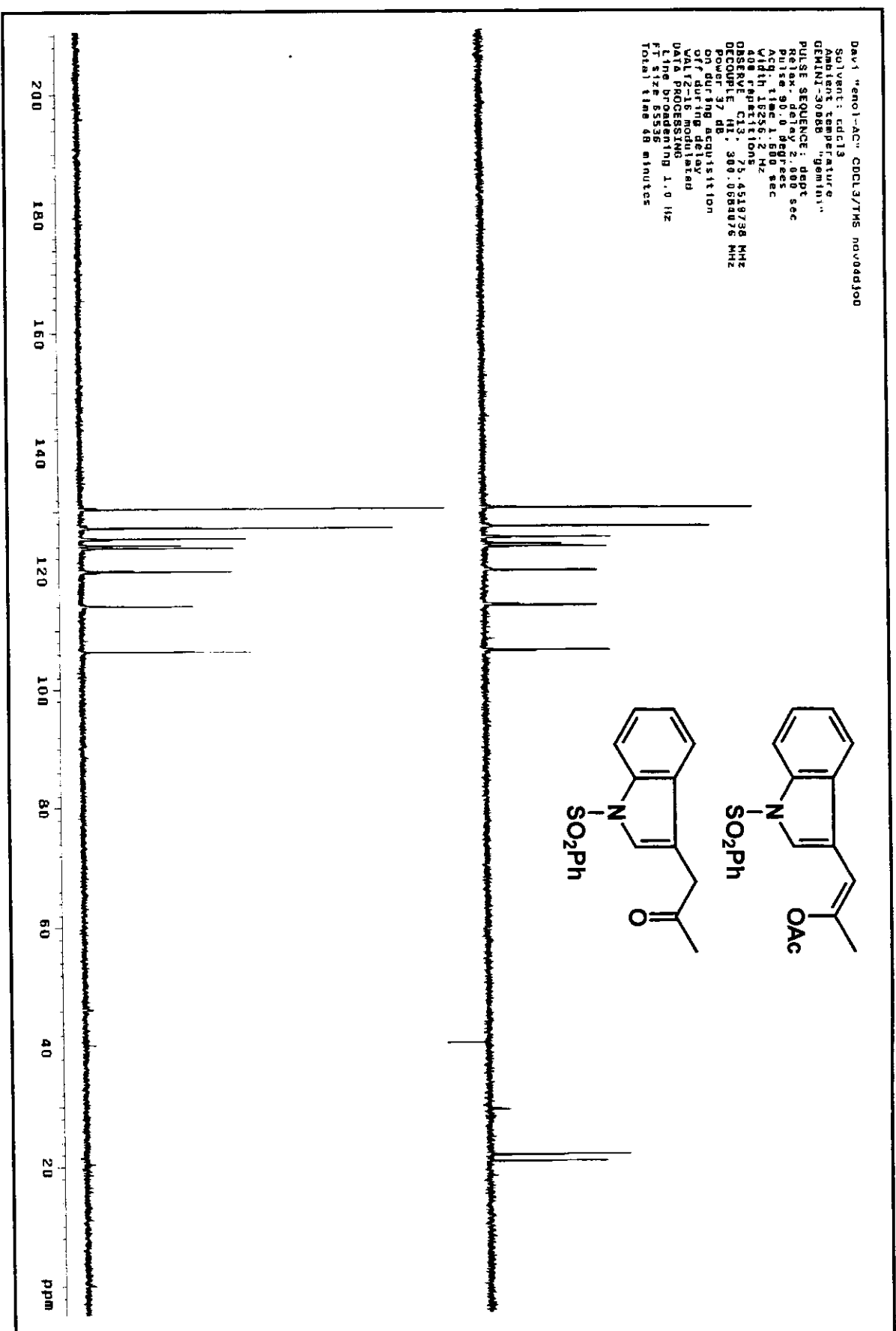


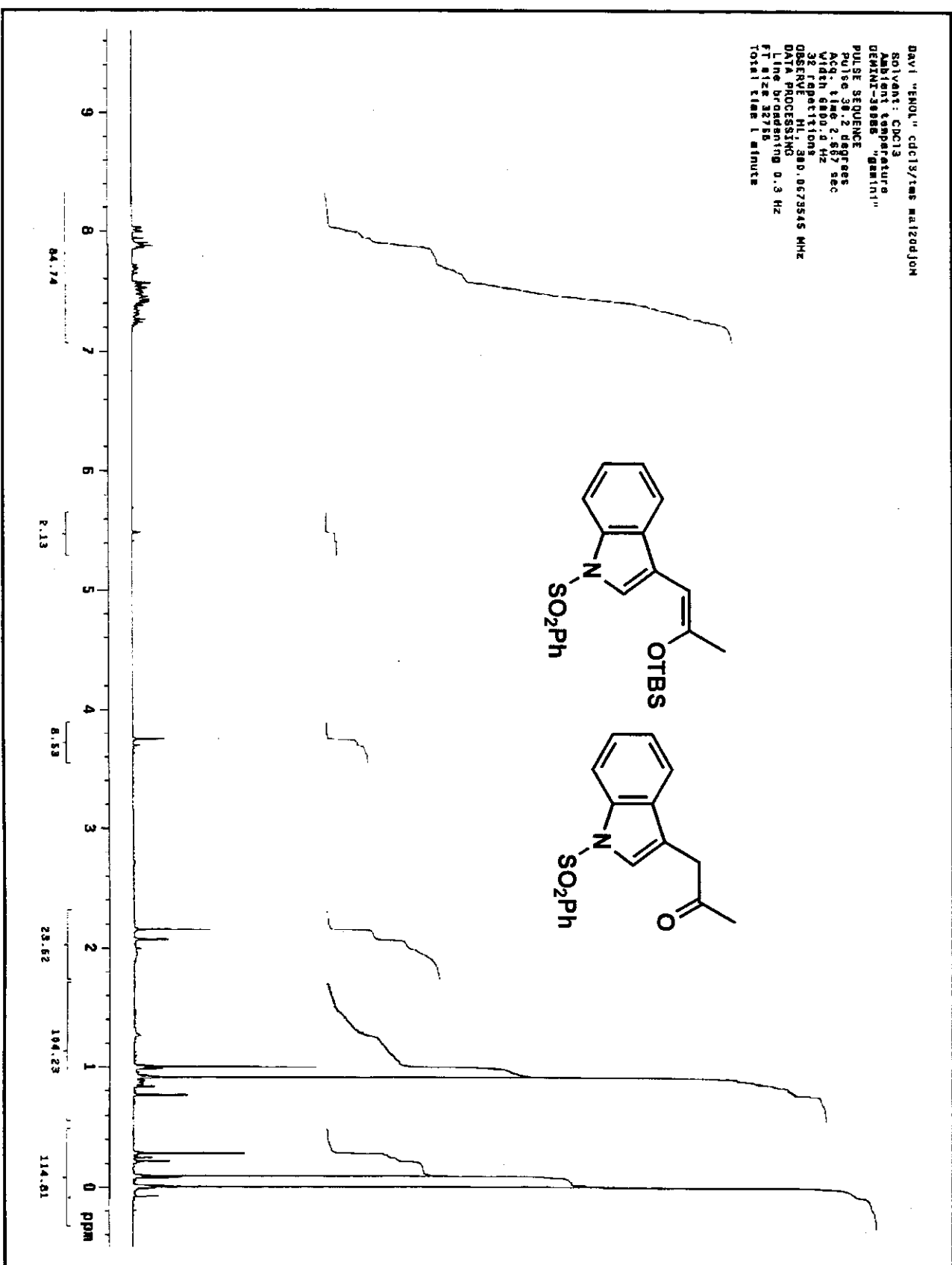
NAME "4-PIAC" C003/7106
 EXP# PULSE SEQUENCE: zgpg30
 DATE 07-18-99
 SOLVENT C0033
 FILE C



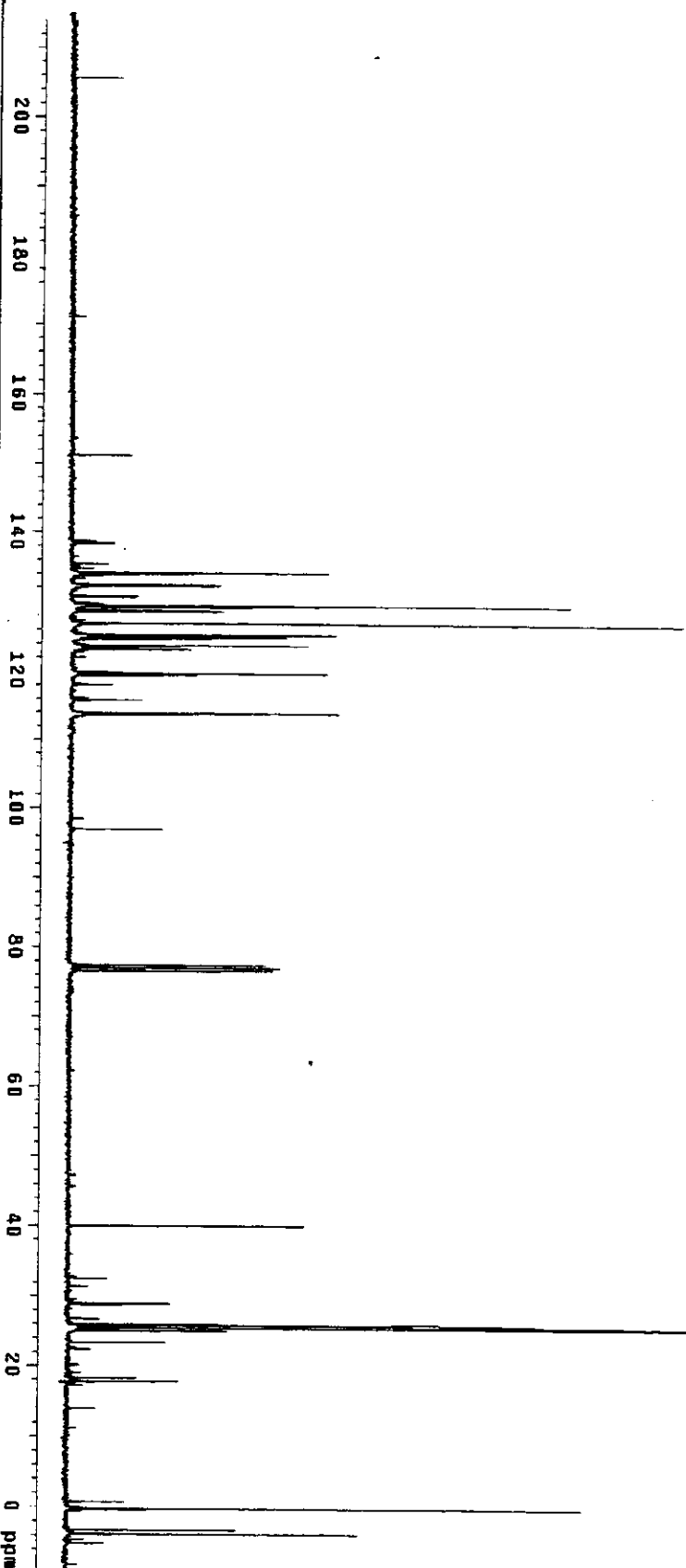
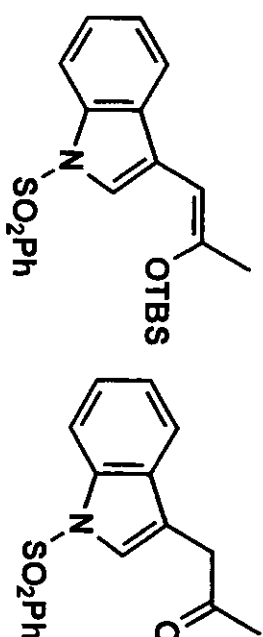




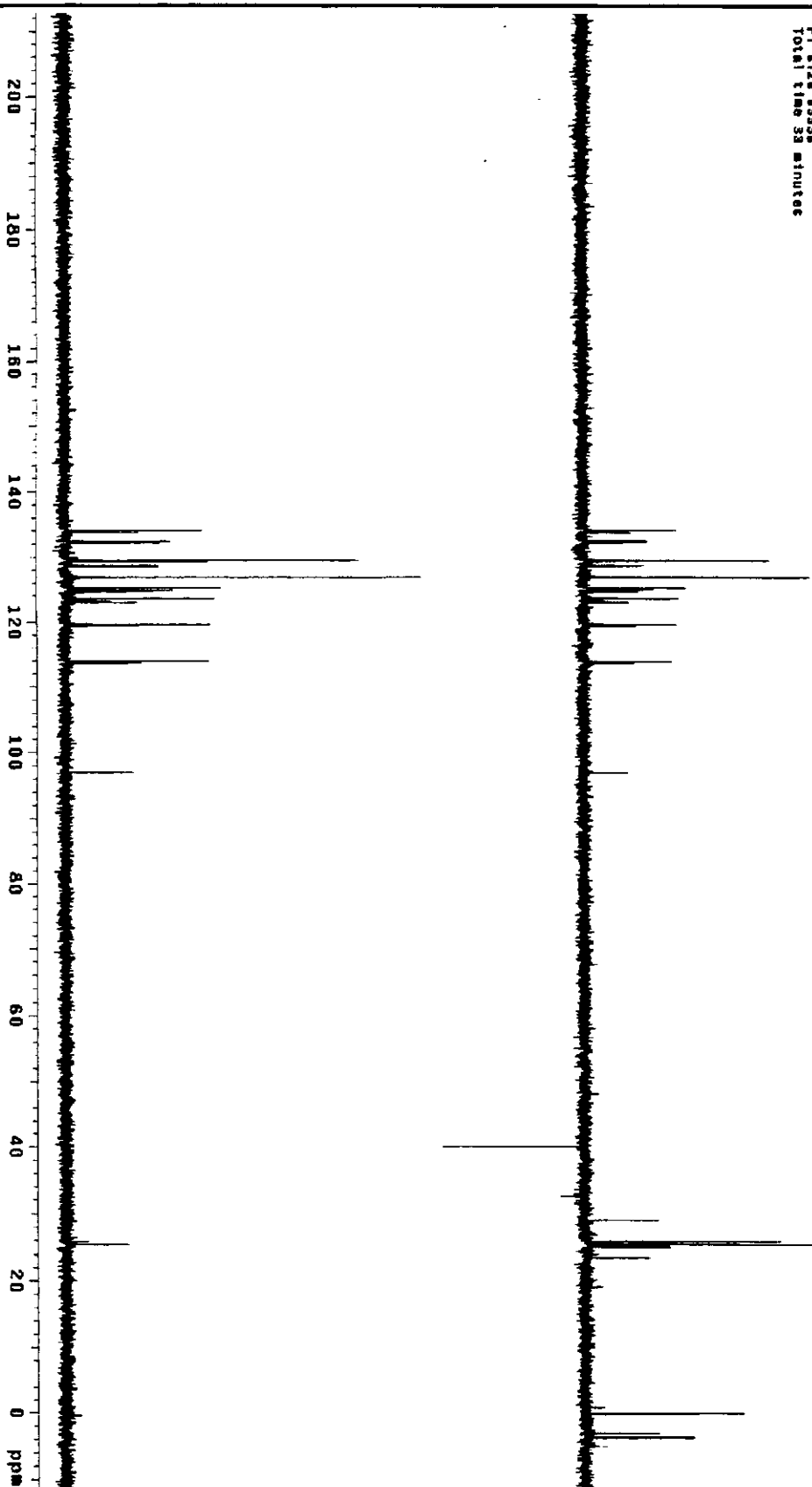
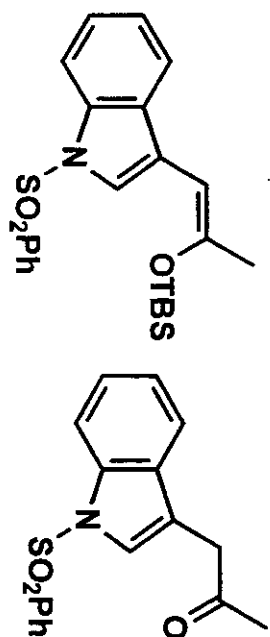




Davi "EMOL" cdc13/tms na1200joc
 Solvent: CDC13
 Ambient temperature
 GENI-30086 "geni14"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.800 sec
 Width 2800.0 Hz
 6400 repetitions
 OBSERVE C13 75.451928 MHz
 DECOUPLE H1 800.868478 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.4 Hz
 FT size 65536
 Total time 2.8 hours



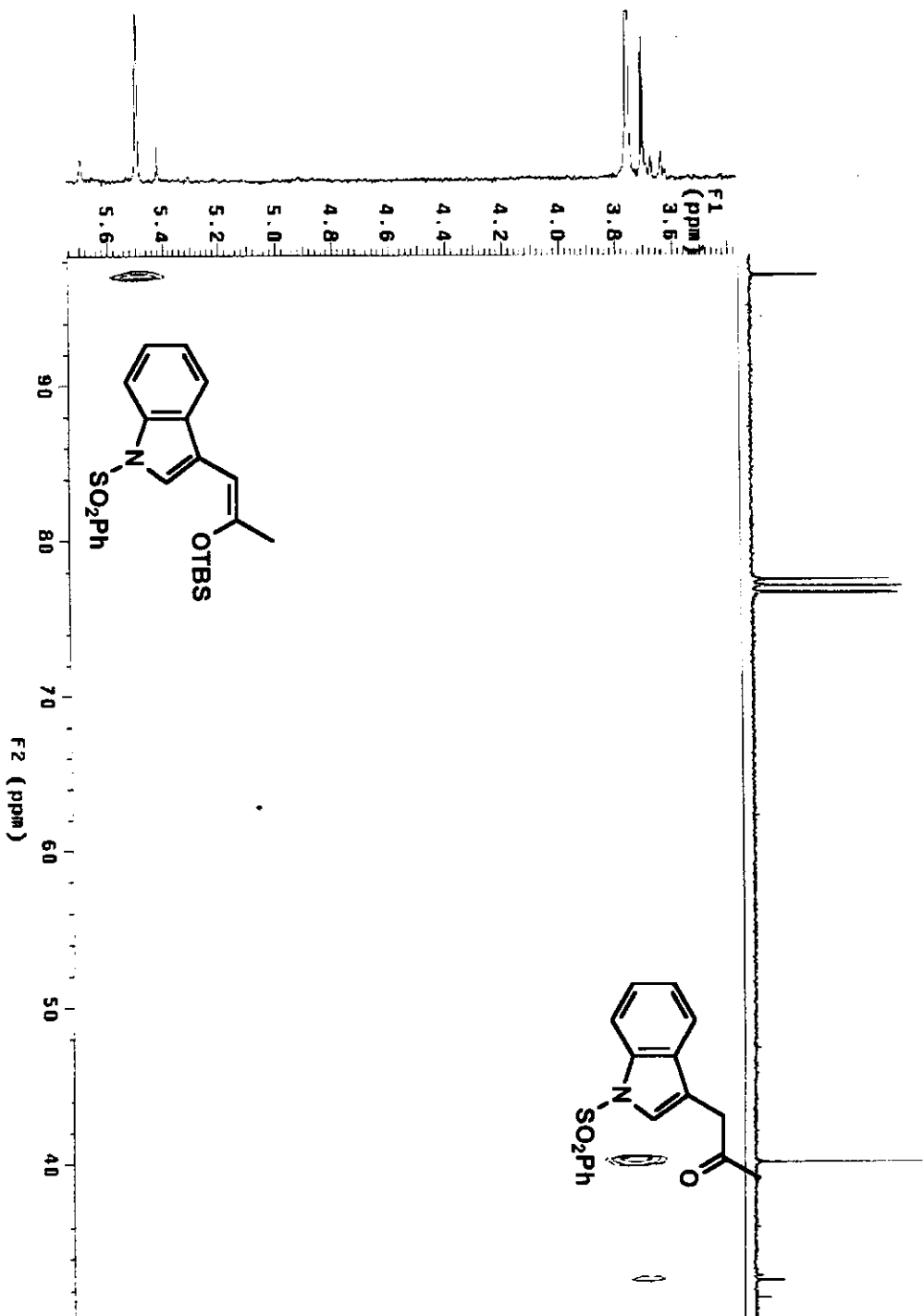
Davi "ENOL" cdcl3/tms nat20djob
 Solvent: cdcl3
 Sample Name: 11/18b
 GENI: 300000 "000001"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse: 90.0 degrees
 Acq. time: 1.000 sec
 Width: 20000.0 Hz
 SSI: repetitions
 OBSERVE: C13, 75.451976 MHz
 DECOUPLE: H1, 300.1404678 MHz
 Power: 37 dB
 on during acquisition
 off during delay
 VOLTAGE: 100.000 V
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 1.0 Hz
 FT size: 65536
 Total time: 33 minutes



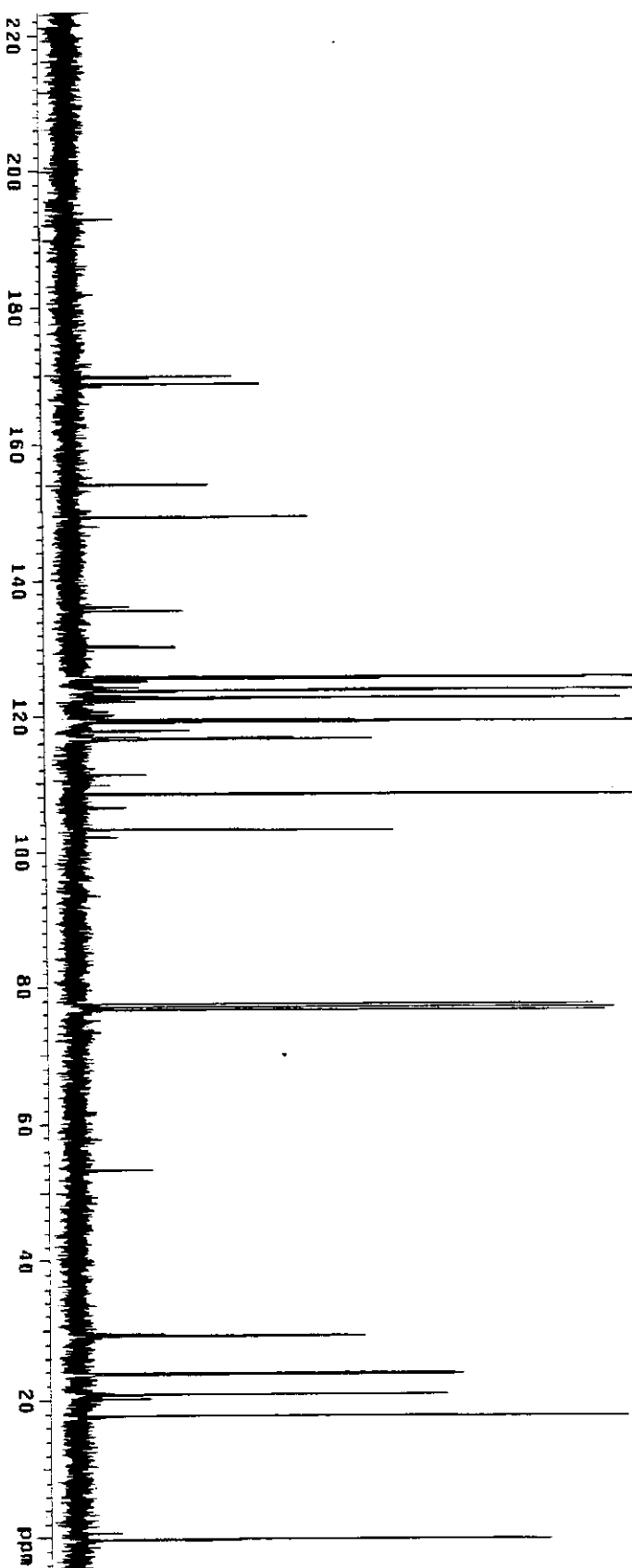
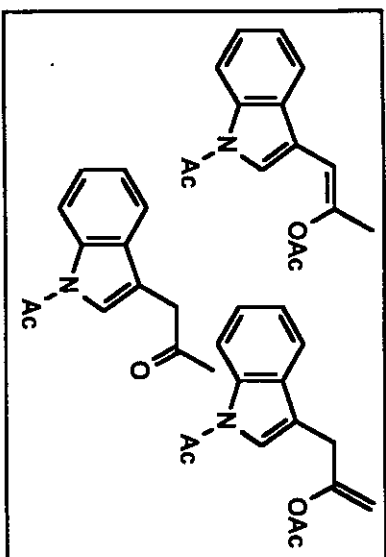
```

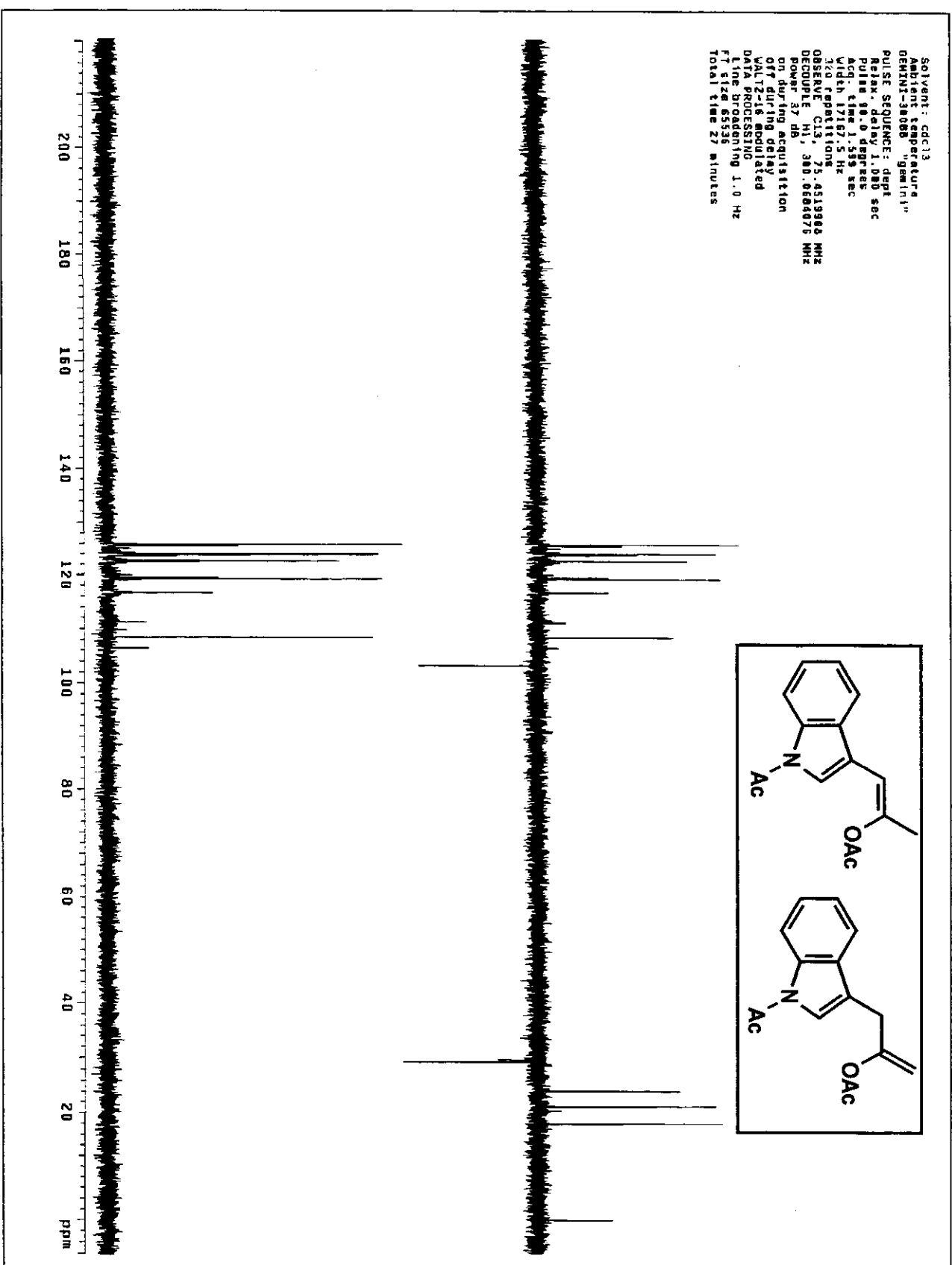
davi "ENOI" cdc13/7cas m2azd2johetcor
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
DEMI1-3000B "dgami1"
PULSE SEQUENCE: haccor
Relax: delay 1.000 sec
Acq: time 0.600 sec
Width 17000.3 Hz
20 Width 2700.0 Hz
64 repetitions
256 increments
OBSERVE C13, 75.451000 MHz
DECOUPLE H1, 300.600520 MHz
power 37 db
on during acquisition
off during delay
VOLTAGE modulated
DATA PROCESSING
Sine gain 0.600 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine gain 0.600 sec
F1 size 2240 x 1120
Total time 5.0 hours

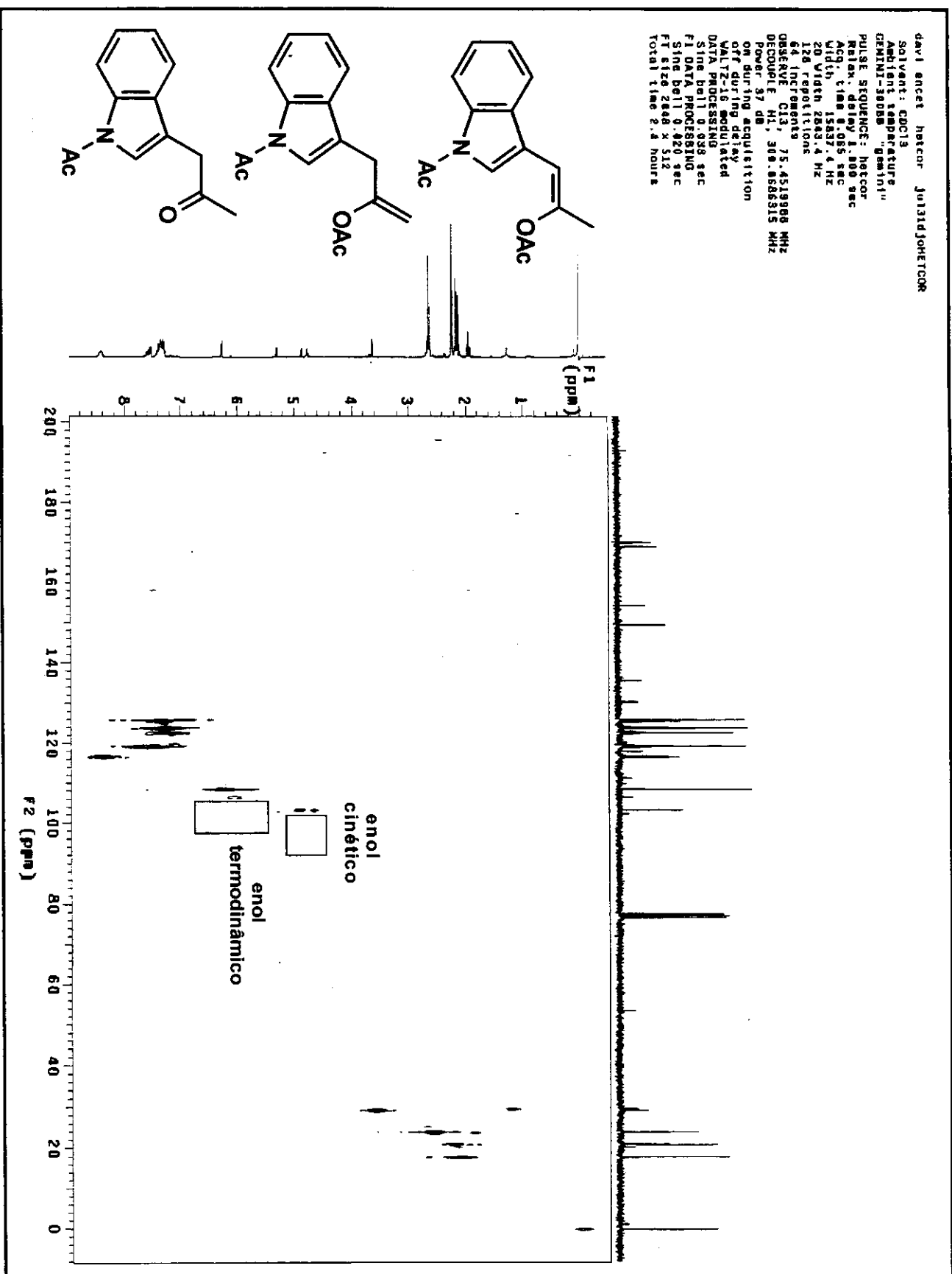
```



dave1 anacet 13c/cdcl3 ju125d1oc
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 OEMINI-300B8 "gemin1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 44.6 degrees
 Acq. time 1.500 sec
 Width 2000.0 Hz
 513 repetitions
 OBSERVE C13: 75.451948 MHz
 DECOUPLE H1: 300.6504076 MHz
 Power 37 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 22 minutes







ÍNDICE DE ESPECTROS DA SEGUNDA ESTRATÉGIA

ESPECTROS DOS DERIVADOS INDÓLICOS

ANEXO II.1:	ESPECTRO DE IV DE 34	I
ANEXO II.2:	ESPECTRO DE RMN H DE 34	II
ANEXO II.2A:	ESPECTRO DE RMN C DE 34	III
ANEXO II.2B:	ESPECTRO DE MASSAS DE 34	IV
ANEXO II.3:	ESPECTRO DE IV DE 35	V
ANEXO II.4:	ESPECTRO DE RMN H DE 35	VI
ANEXO II.4A:	ESPECTRO DE RMN C DE 35	VII
ANEXO II.4B:	ESPECTRO DE MASSAS DE 35	VIII
ANEXO II.5:	ESPECTRO DE IV DE 36	IX
ANEXO II.6:	ESPECTRO DE RMN H DE 36	X
ANEXO II.6A:	ESPECTRO DE RMN C DE 36	XI
ANEXO II.6B:	ESPECTRO DE MASSAS DE 36	XII
ANEXO II.7:	ESPECTRO DE RMN H DE 37	XIII
ANEXO II.7A:	ESPECTRO DE IV DE 37	XIV
ANEXO II.8:	ESPECTRO DE RMN C DE 37	XV

ESPECTROS DOS DERIVADOS PIROGLUTAMATOS

ANEXO II.9:	ESPECTRO DE IV DE 39	XVI
ANEXO II.10:	ESPECTRO DE RMN H DE 39	XVII
ANEXO II.11:	ESPECTRO DE RMN C DE 39	XVIII
ANEXO II.11A:	ESPECTRO DE MASSAS DE 39	XIX
ANEXO II.12:	ESPECTRO DE IV DE 40	XX
ANEXO II.13:	ESPECTRO DE RMN H DE 40	XXI
ANEXO II.14:	ESPECTRO DE RMN C DE 40	XXII
ANEXO II.14A:	ESPECTRO DE MASSAS DE 40	XXIII
ANEXO II.15:	ESPECTRO DE RMN H DE 41	XXIV
ANEXO II.15A:	ESPECTRO DE IV DE 41	XXV
ANEXO II.16:	ESPECTRO DE RMN C DE 41	XXVI
ANEXO II.16A:	ESPECTRO DE MASSAS DE 41	XXVII
ANEXO II.17:	ESPECTRO DE IV DE 42	XXVIII
ANEXO II.18:	ESPECTRO DE RMN H DE 42	XXIX
ANEXO II.19:	ESPECTRO DE RMN C DE 42	XXX
ANEXO II.20:	ESPECTRO DE MASSAS DE 42	XXXI
ANEXO II.21:	ESPECTRO DE RMN H DE 43	XXXII
ANEXO II.21A:	ESPECTRO DE IV DE 43	XXXIII

ESPECTROS DA ALQUILAÇÃO DE 42 E 43

ANEXO II.22:	ESPECTRO DE IV DE 44	XXXIV
ANEXO II.23:	ESPECTRO DE RMN H DE 44 <i>TRANS</i>	XXXV
ANEXO II.24:	ESPECTRO DE RMN H DE 44 <i>CIS</i>	XXXVI
ANEXO II.24A:	ESPECTRO DE RMN H DE 44 <i>CIS</i> (EXP.)	XXXVII
ANEXO II.25:	ESPECTRO DE COSY DE 44 <i>TRANS</i>	XXXVIII
ANEXO II.26:	ESPECTRO DE COSY DE 44 <i>CIS</i>	XXXIX
ANEXO II.27:	ESPECTRO DE RMN C DE 44 <i>TRANS</i>	XL
ANEXO II.28:	ESPECTRO DE DEPT DE 44 <i>TRANS</i>	XLI
ANEXO II.29:	ESPECTRO DE HETCOR DE 44 <i>TRANS</i>	XLII
ANEXO II.30:	ESPECTRO DE FRAG. DE MASSAS DE 44	XLIII
ANEXO II.31:	ESPECTRO DE IV DE 45	XLIV

ÍNDICE DE ESPECTROS DA SEGUNDA ESTRATÉGIA

ANEXO II.32: ESPECTRO DE RMN H DE 45 <i>TRANS</i>	XLV
ANEXO II.32A: ESPECTRO DE RMN H DE 45 <i>TRANS</i> (EXP.)	XLVI
ANEXO II.33: ESPECTRO DE RMN H DE 45 <i>CIS</i>	XLVII
ANEXO II.34: ESPECTRO DE COSY DE 45 <i>TRANS</i>	XLVIII
ANEXO II.34A: ESPECTRO DE COSY DE 45 <i>TRANS</i> (EXP.)	XLIX
ANEXO II.35: ESPECTRO DE RMN C DE 45	L
ANEXO II.36: ESPECTRO DE HETCOR DE 45	LI
ANEXO II.37: ESPECTRO DE FRAG. DE MASSAS DE 45	LII

ESPECTROS DA OXIDAÇÃO DE 42

ANEXO II.38: ESPECTRO DE IV DE 47	LIII
ANEXO II.39: ESPECTRO DE RMN H DE 47	LIV
ANEXO II.40: ESPECTRO DE COSY DE 47	LV
ANEXO II.40A: ESPECTRO DE COSY (EXPANDIDO) DE 47	LVI
ANEXO II.41: ESPECTRO DE NOESY 1D (4,23 PPM) DE 47	LVII
ANEXO II.42: ESPECTRO DE NOESY 1D (5,62 PPM) DE 47	LVIII
ANEXO II.43: ESPECTRO DE RMN C DE 47	LIX
ANEXO II.44: ESPECTRO DE DEPT DE 47	LX
ANEXO II.45: ESPECTRO DE FRAG. DE MASSAS DE 47	LXI

ESPECTROS DA ALQUILAÇÃO DE 47

ANEXO II.46: CROMATOGRAMA DE HPLC DE 48	LXII
ANEXO II.47: ESPECTRO DE IV DE 48	LXIII
ANEXO II.48: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃) DE 48	LXIV
ANEXO II.49: ESPECTRO DE RMN H (BENZENO-D ₆) DE 48	LXV
ANEXO II.50: ESPECTRO DE RMN C DE 48	LXVII
ANEXO II.51: ESPECTRO DE COSY DE 48	LXVIII
ANEXO II.52: ESPECTRO DE DEPT DE 48	LXIX
ANEXO II.53: ESPECTRO DE HETCOR DE 48	LXX
ANEXO II.54A: ESPECTRO DE NOESY 1D (2,48 PPM, CDCL ₃) DE 48	LXXI
ANEXO II.54B: ESPECTRO DE NOESY 1D (3,40 PPM, CDCL ₃) DE 48	LXXII
ANEXO II.54: ESPECTRO DE NOESY 1D (3,60 PPM, BENZENO-D ₆) DE 48	LXXIII
ANEXO II.55: ESPECTRO DE NOESY 1D (2,43 PPM, BENZENO-D ₆) DE 48	LXXIV
ANEXO II.56: ESPECTRO DE NOESY 1D (2,70 PPM, BENZENO-D ₆) DE 48	LXXV
ANEXO II.57: ESPECTRO DE FRAGMENTAÇÃO DE MASSAS DE 48	LXXVI

ESPECTROS DAS HIDRÓLISES E OXIDAÇÕES DE 48, 49 E 50

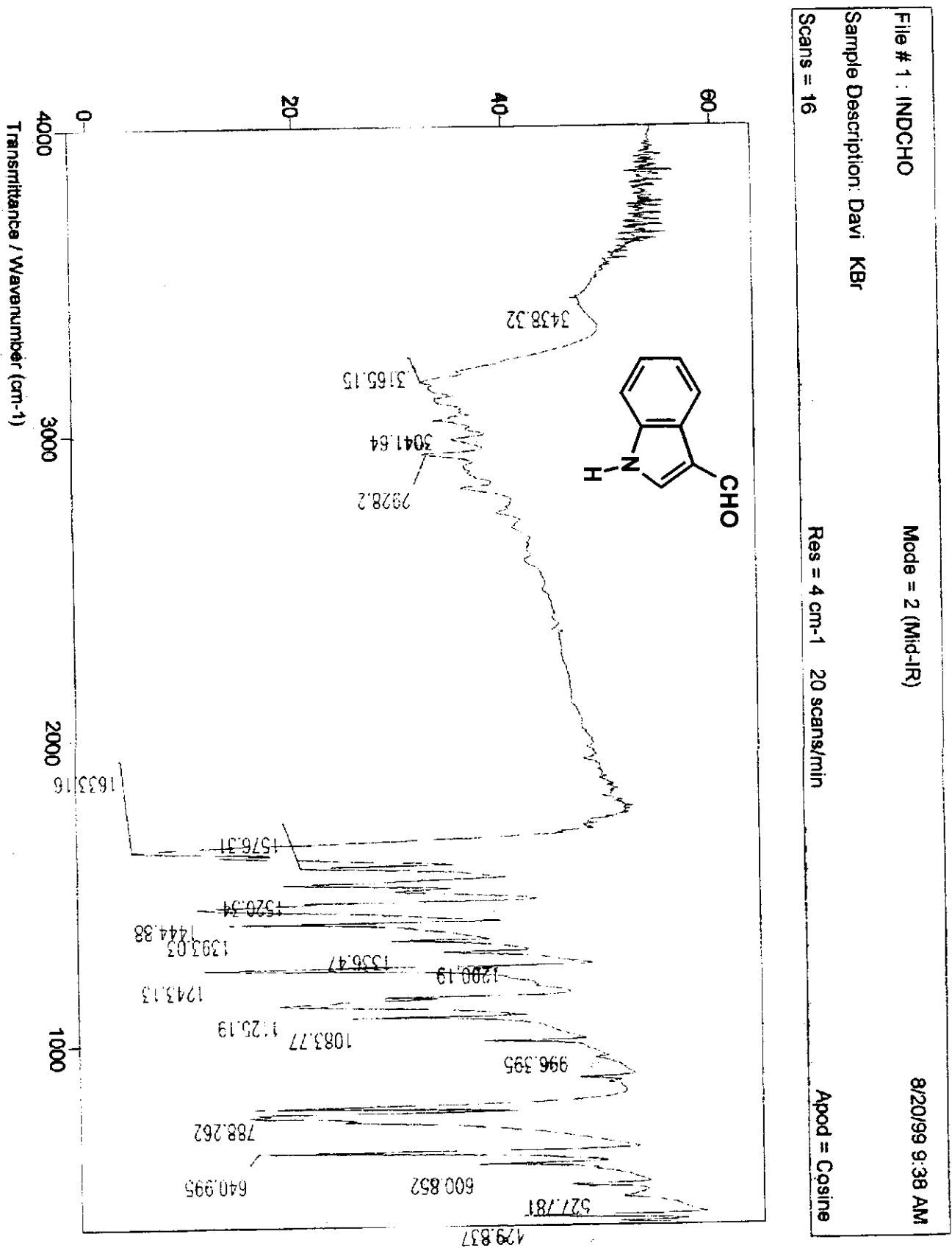
ANEXO II.58: ESPECTRO DE IV DE 49	LXXVII
ANEXO II.59A: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /T.A) DE 49	LXXVIII
ANEXO II.59B: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /30) DE 49	LXXIX
ANEXO II.59C: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /35) DE 49	LXXX
ANEXO II.59D: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /40) DE 49	LXXXI
ANEXO II.59E: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /45) DE 49	LXXXII
ANEXO II.59F: ESPECTRO DE RMN H (CDCL ₃ /50) DE 49	LXXXIII
ANEXO II.60A: ESPECTRO DE RMN H (DMSO-D ₆ /70) DE 49	LXXXIV
ANEXO II.60B: ESPECTRO DE RMN H (DMSO-D ₆ /70) DE 49 (EXPANDIDO)	LXXXV
ANEXO II.61: ESPECTRO DE RMN C (DMSO-D ₆ /70) DE 49	LXXXVI
ANEXO II.62: ESPECTRO DE FRAGMENTAÇÃO DE MASSAS DE 49	LXXXVII
ANEXO II.63: ESPECTRO DE IV DE 50	LXXXVIII

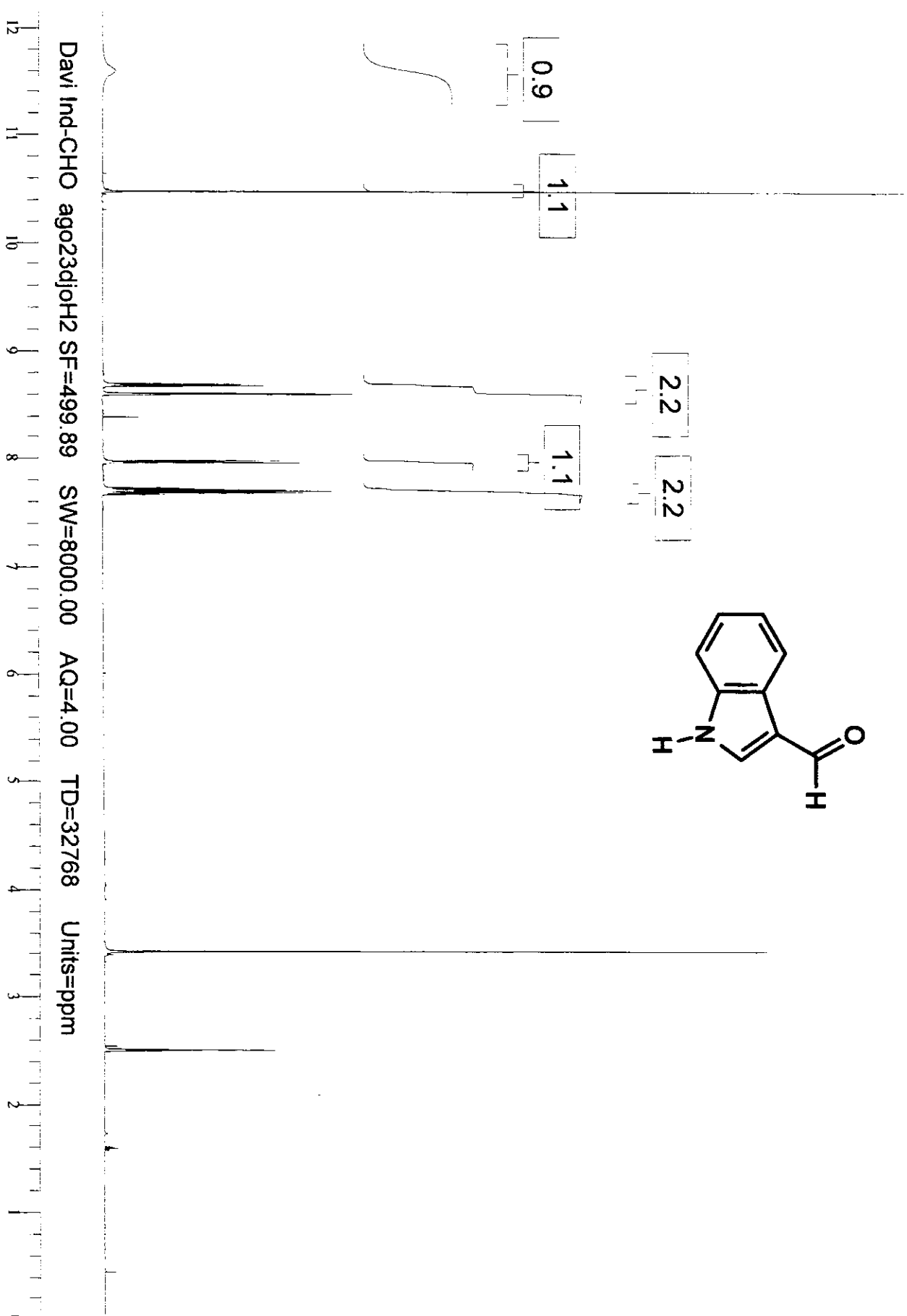
ÍNDICE DE ESPECTROS DA SEGUNDA ESTRATÉGIA

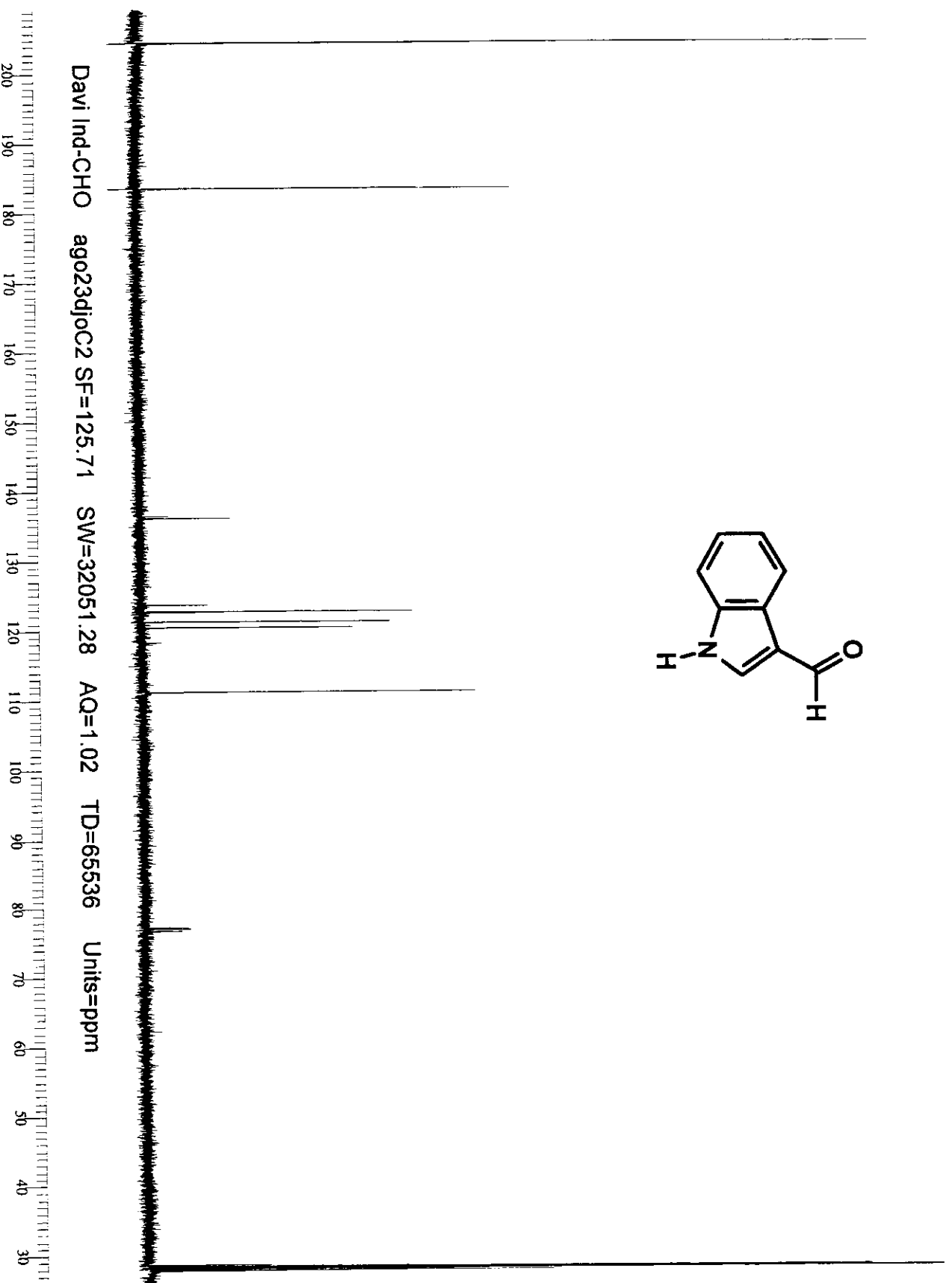
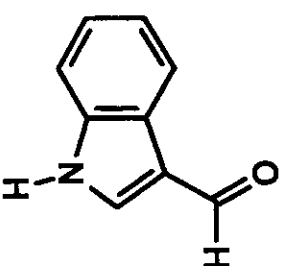
ANEXO II.64: ESPECTRO DE RMN H (ACETONA-D6/T.A) DE 50	LXXXIX
ANEXO II.65: ESPECTRO DE RMN H (METANOL-D4/60) DE 50	XC
ANEXO II.65A: ESPECTRO DE RMN H (METANOL-D4/60) DE 50 (EXP.)	XCI
ANEXO II.66: ESPECTRO DE FRAGMENTAÇÃO DE MASSAS DE 50	XCII
ANEXO II.67: ESPECTRO DE RMN H DA MISTURA (ÁCIDOS&ALDEÍDOS)	XCIII
ANEXO II.68: ESPECTRO DE RMN H DE 50C	XCIV
ANEXO II.68A: ESPECTRO DE RMN H DE 50C (EXPANDIDO)	XCV

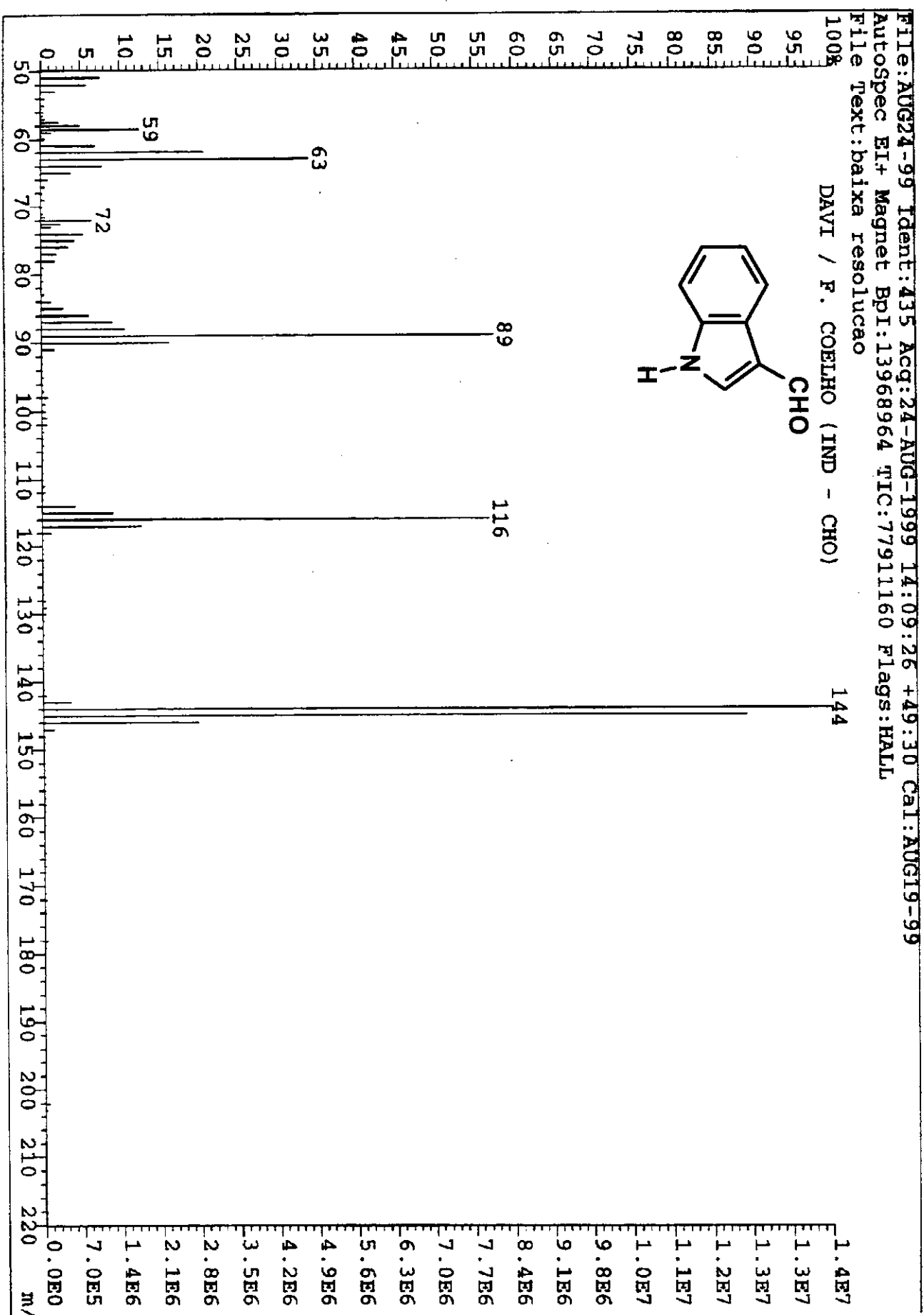
Anexo II.1: Espectro de IV (filme de KBr) de 34

i









Anexo II.3: Espectro de IV (filme de KBr) de 35

V

File # 1 : INBOCCHO

Mode = 2 (Mid-IR)

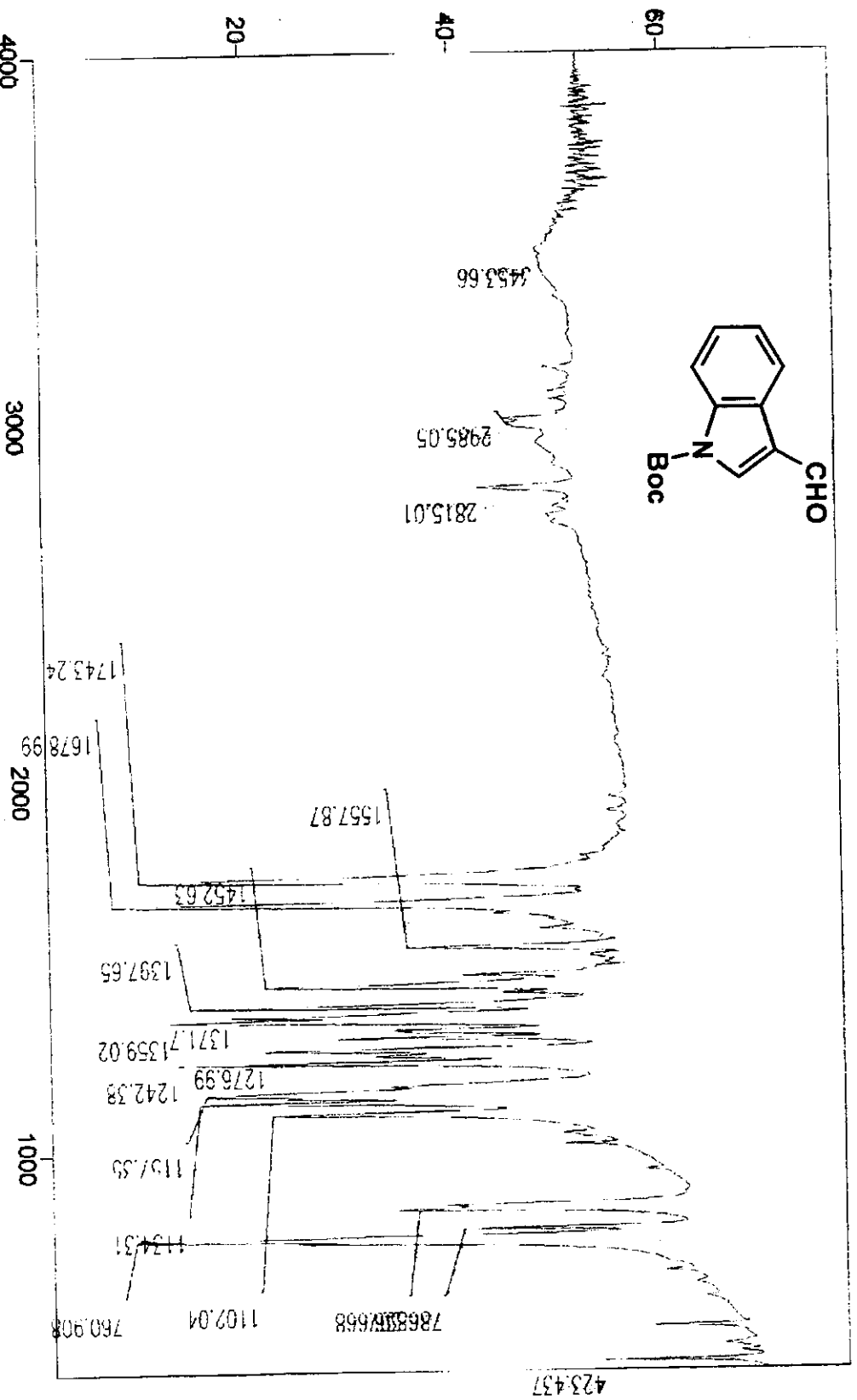
8/20/99 9:42 AM

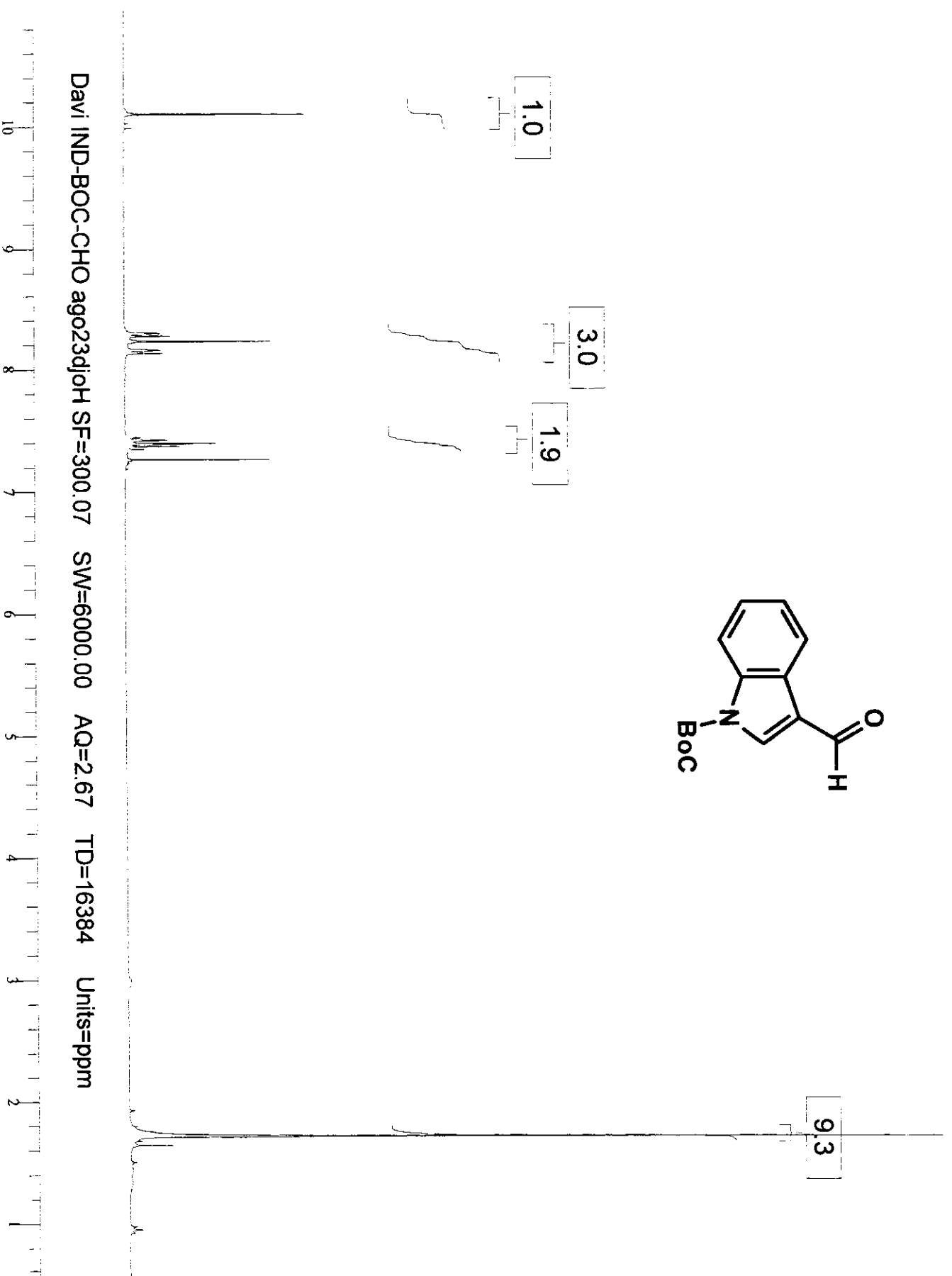
Sample Description: Davi KBr

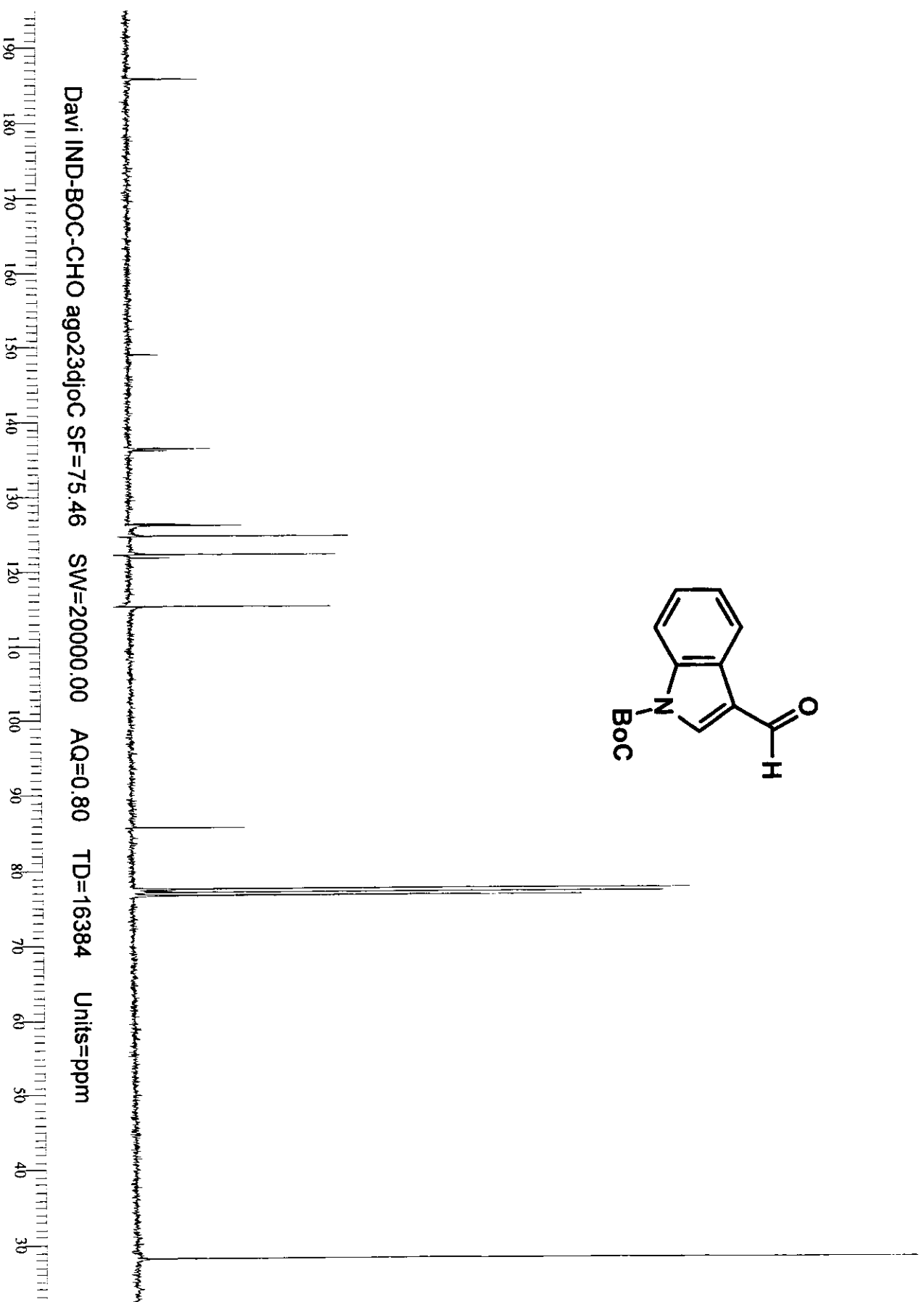
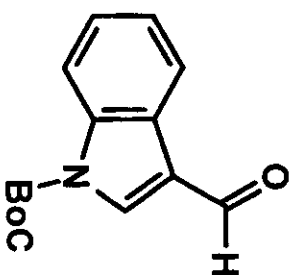
Res = 4 cm⁻¹ 20 scans/min

Apod = Cosine

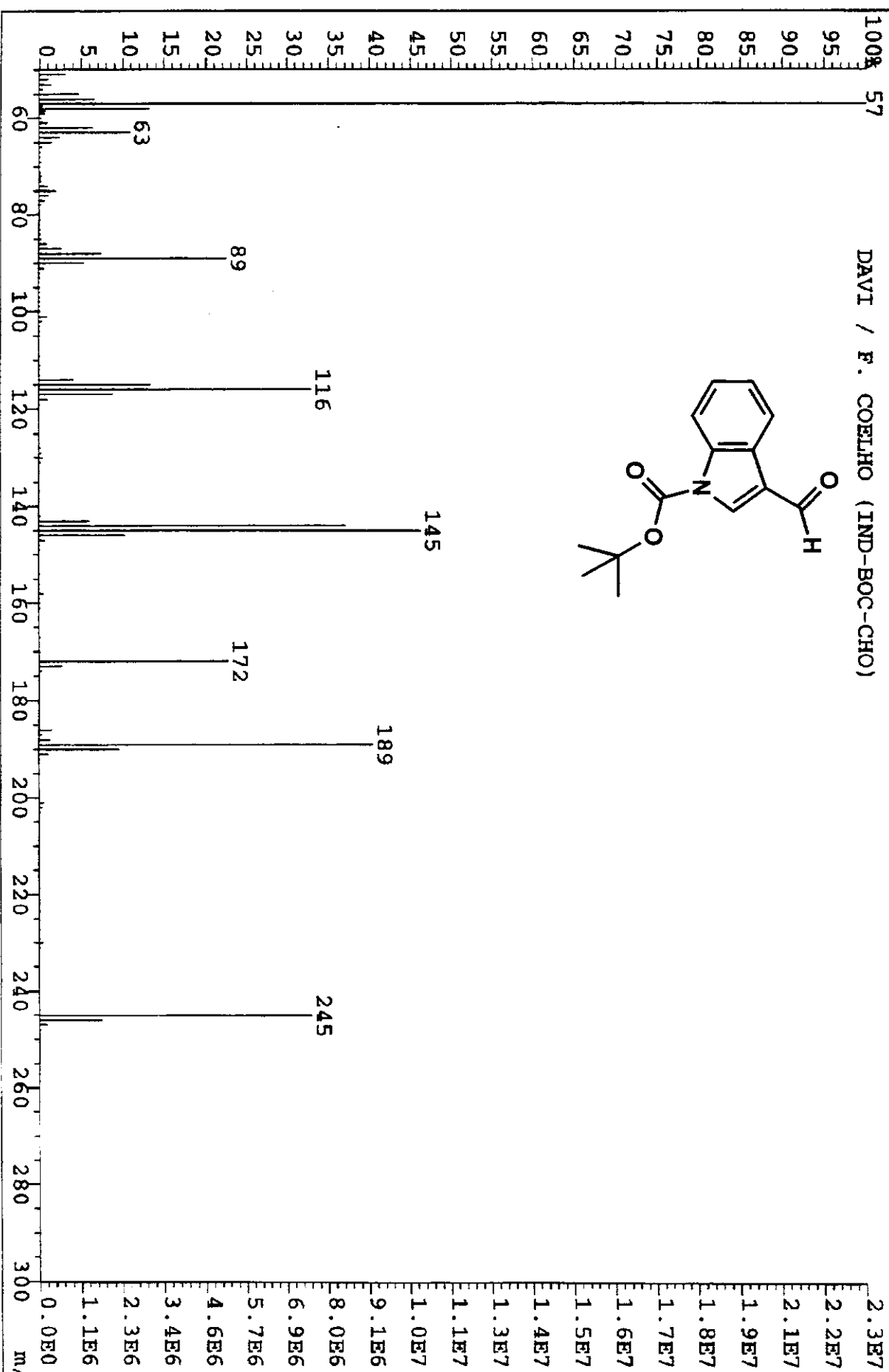
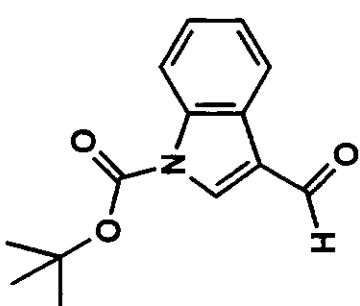
Scans = 16

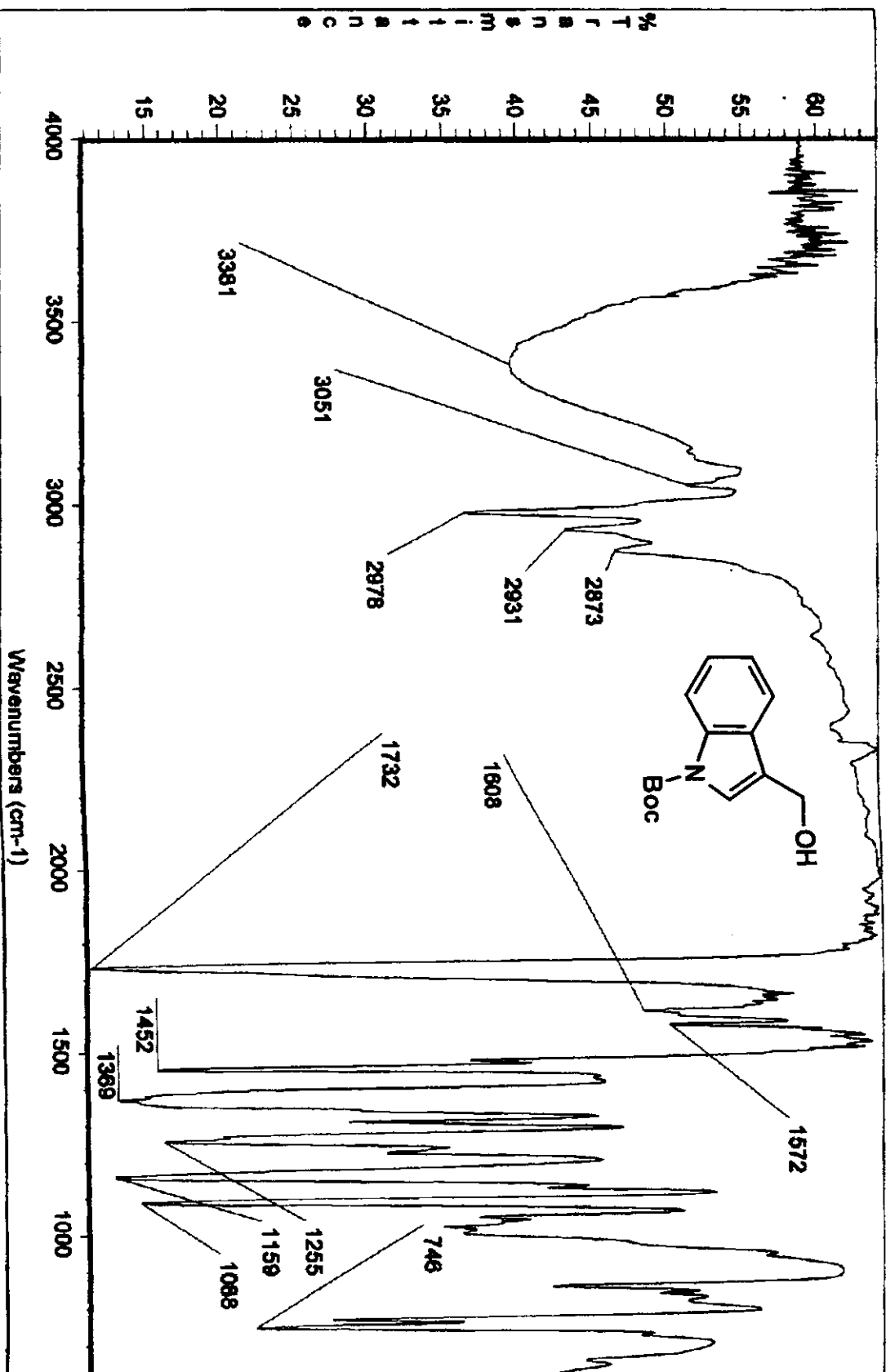






File: AUG24-99 Ident: 262 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +29:51 Cal: AUG19-99
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 22869552 TIC: 111894416 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucao
 100% 57 DAVI / F. COELHO (IND-BOC-CHO)



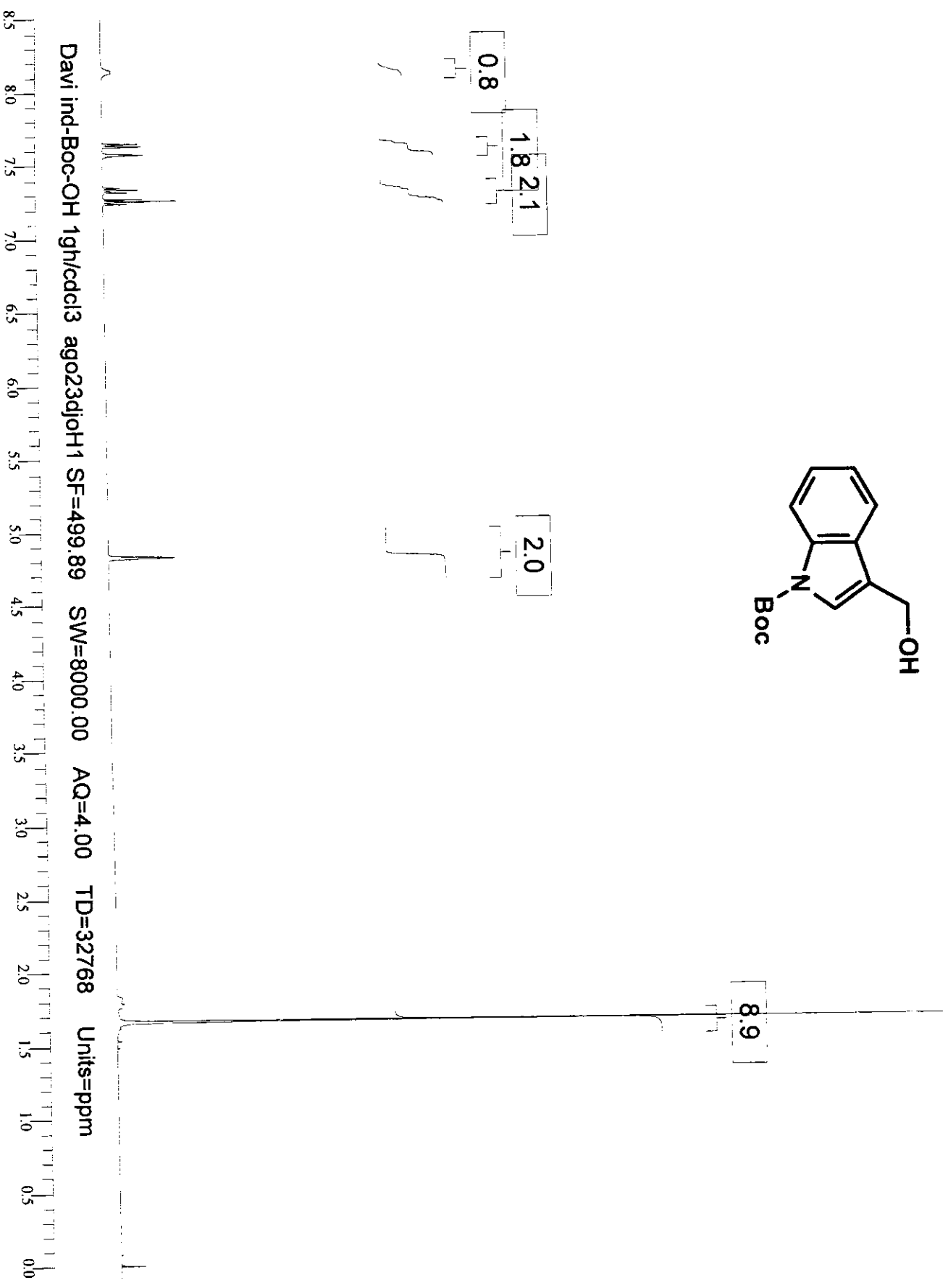
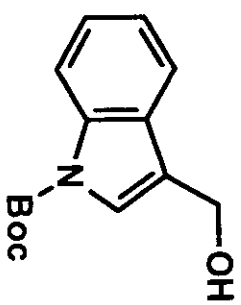


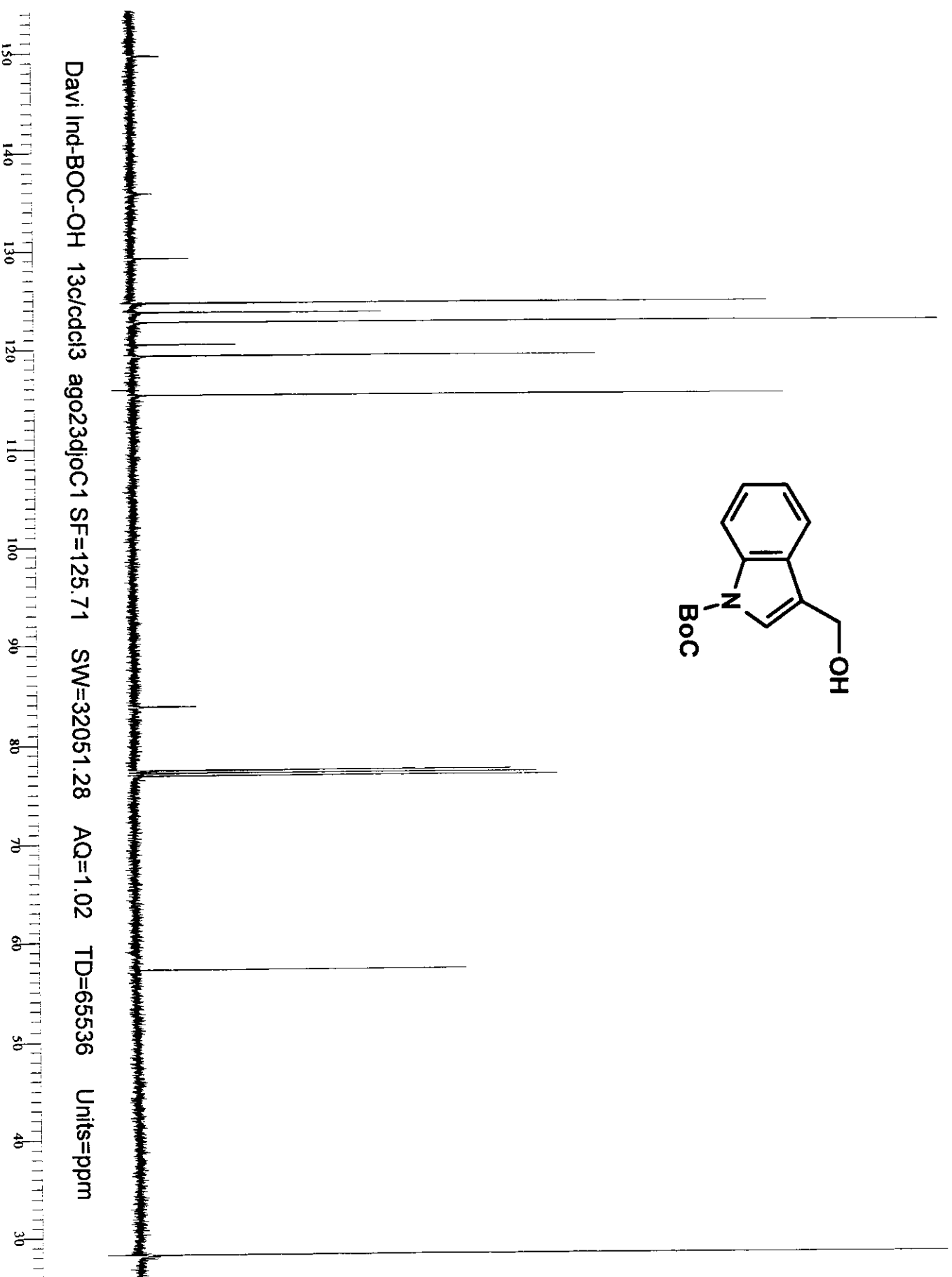
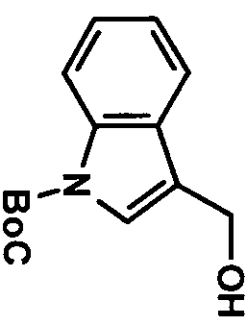
Date: Thu Mar 04 16:02:04 1999

Thu Mar 04 16:01:13 1999

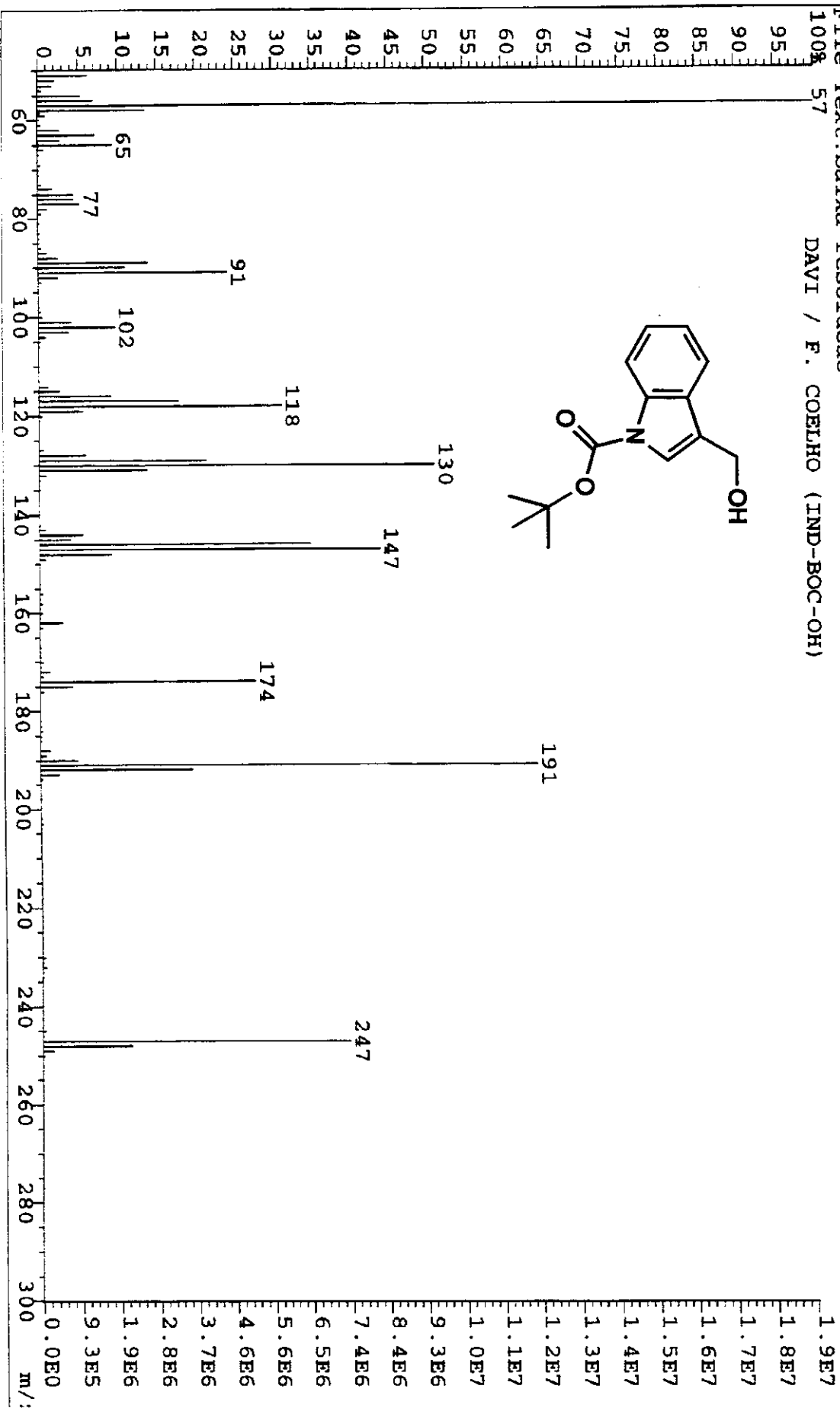
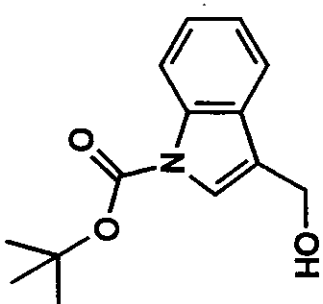
Scans: 32

Resolution: 4,000



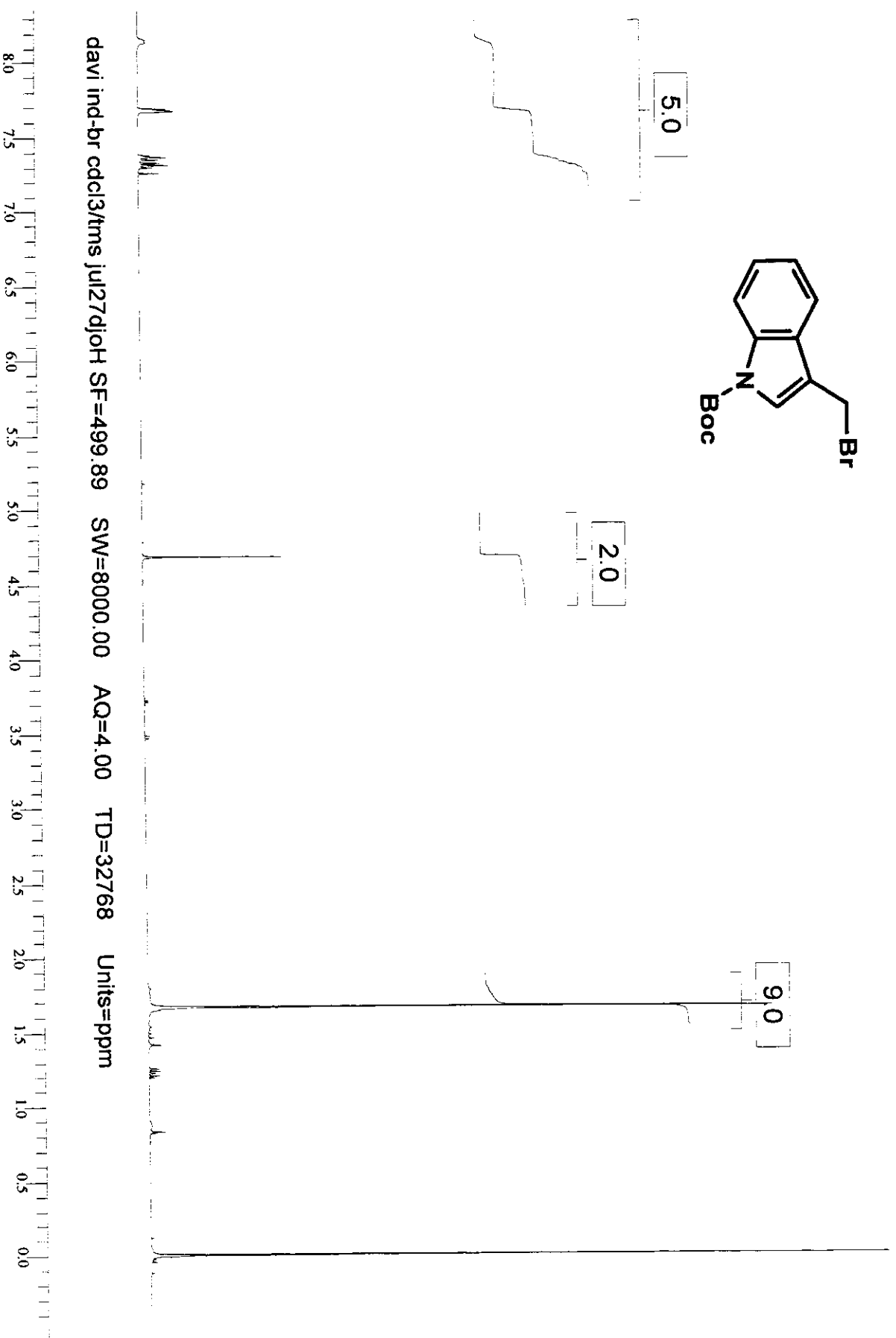


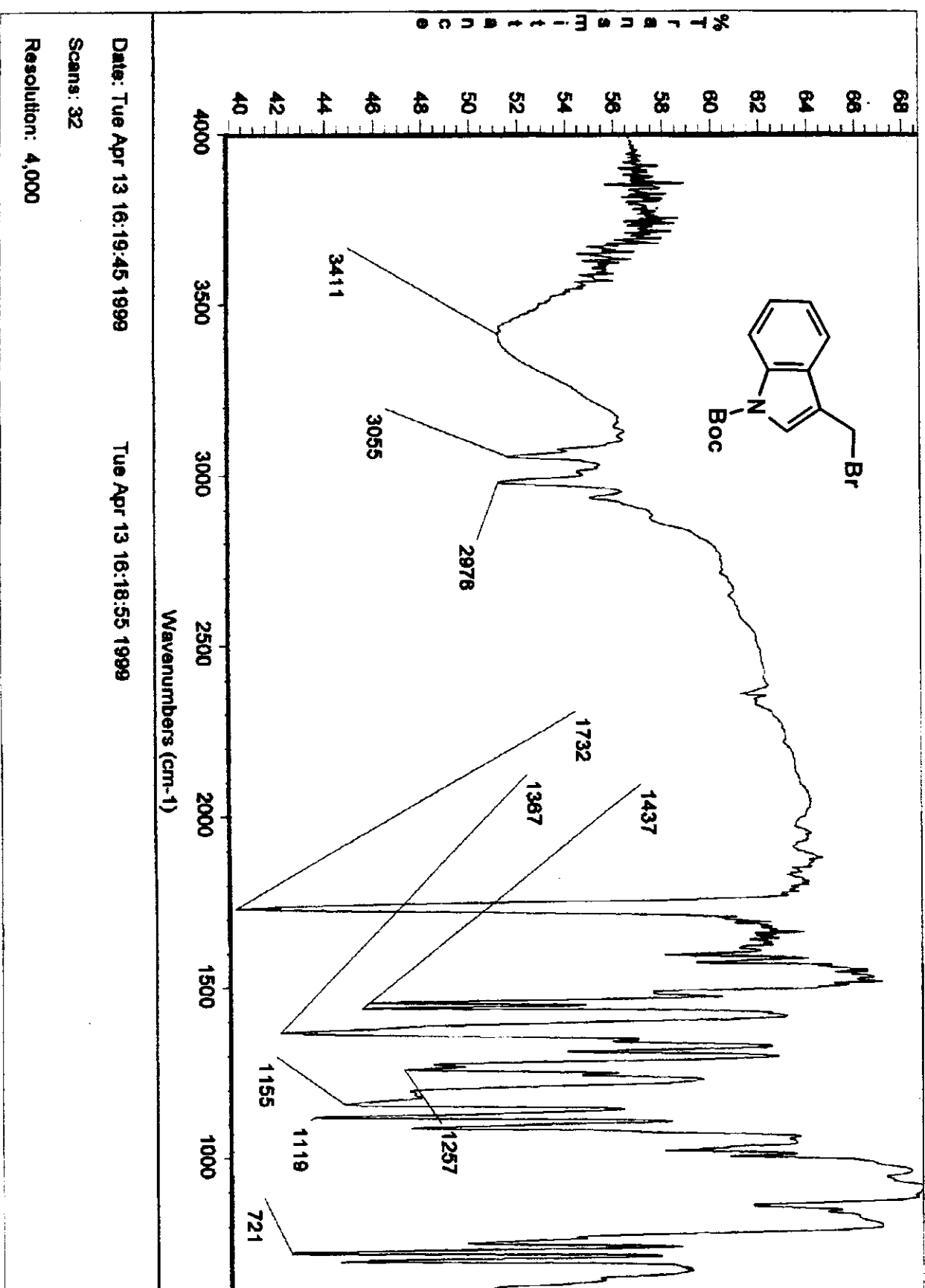
File: AUG24-99 Ident: 218 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +24:52 Cal: AUG19-99
 AutoSpec EI+ Magnet BPI: 18578142 TIC: 130513208 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucao
 100% 57 DAVI / F. COELHO (IND-BOC-OH)



Anexo II.7: Espectro de RMN H (CDCl₃, 500 MHz) de 37

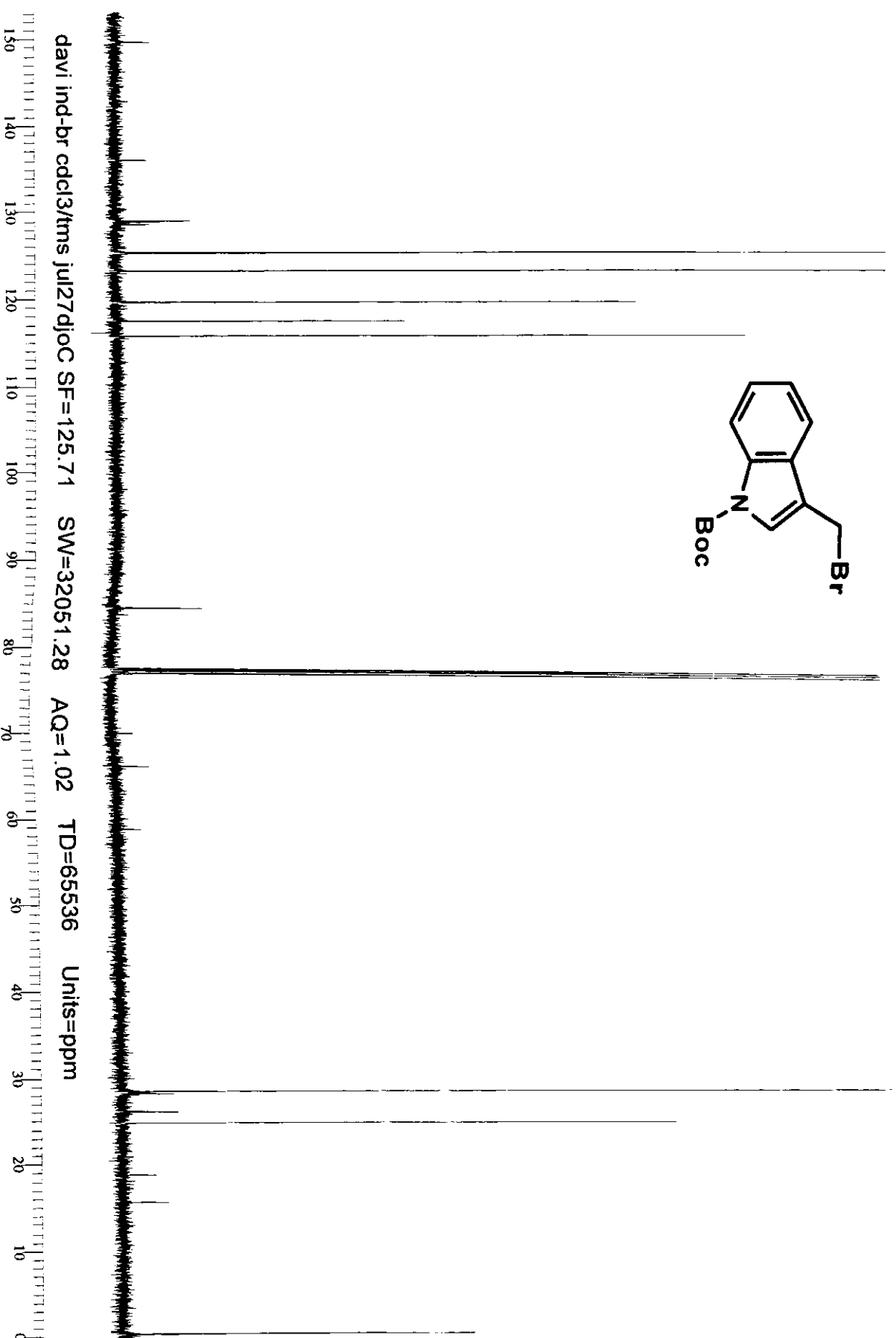
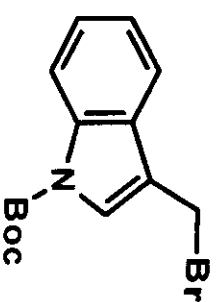
xiii

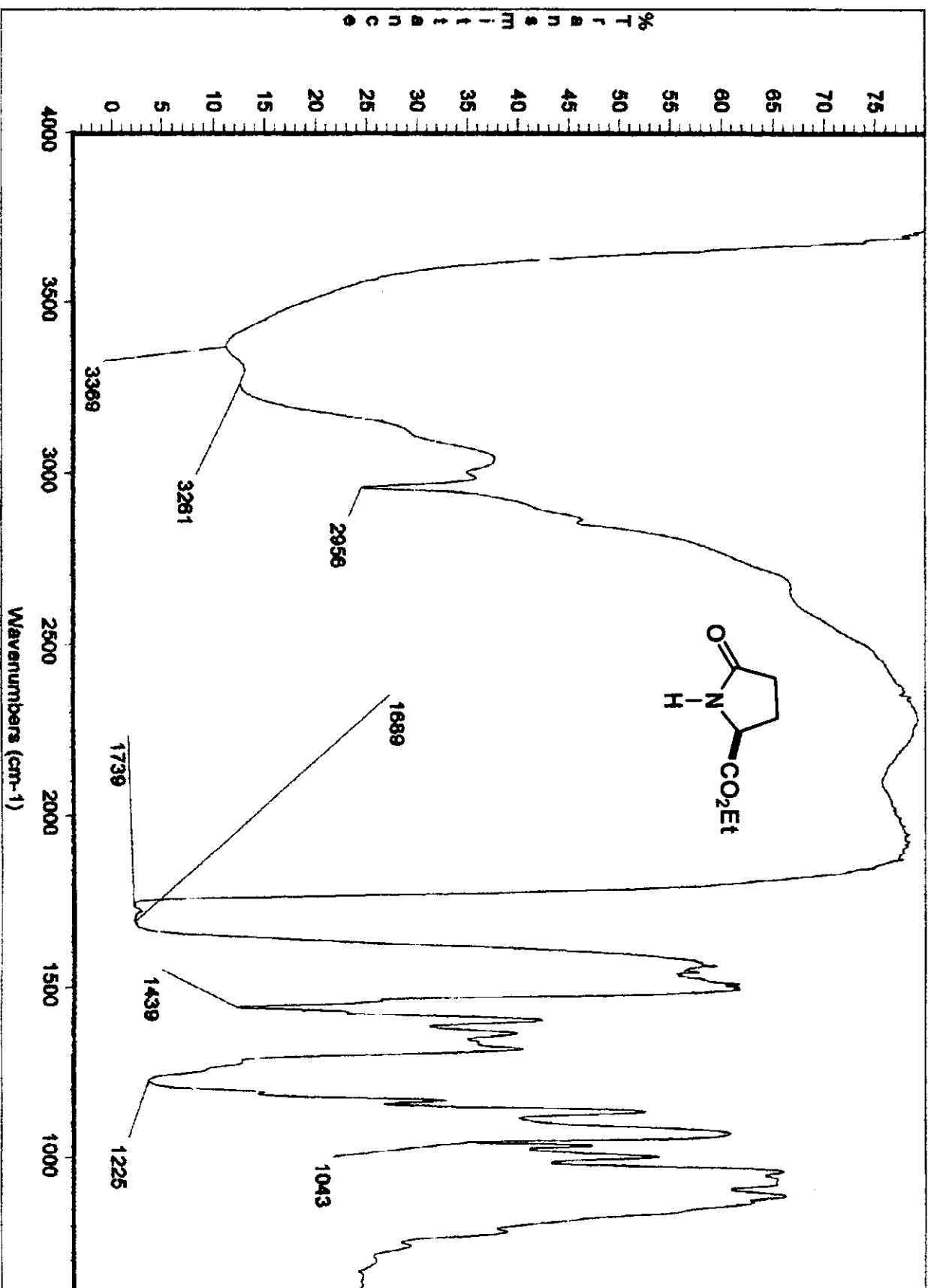


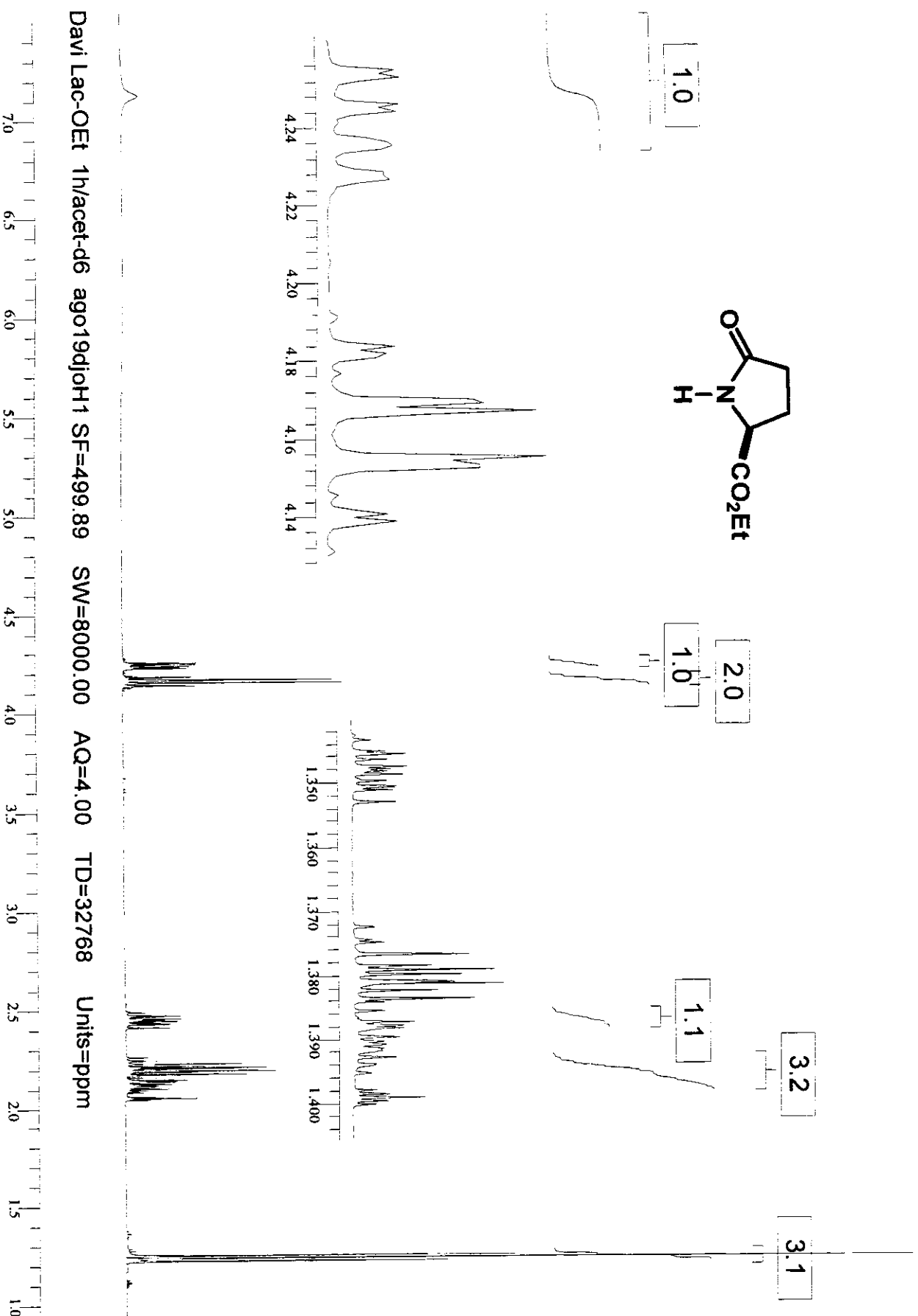
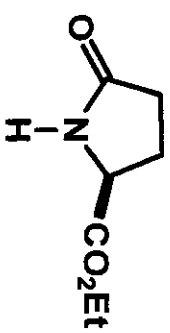


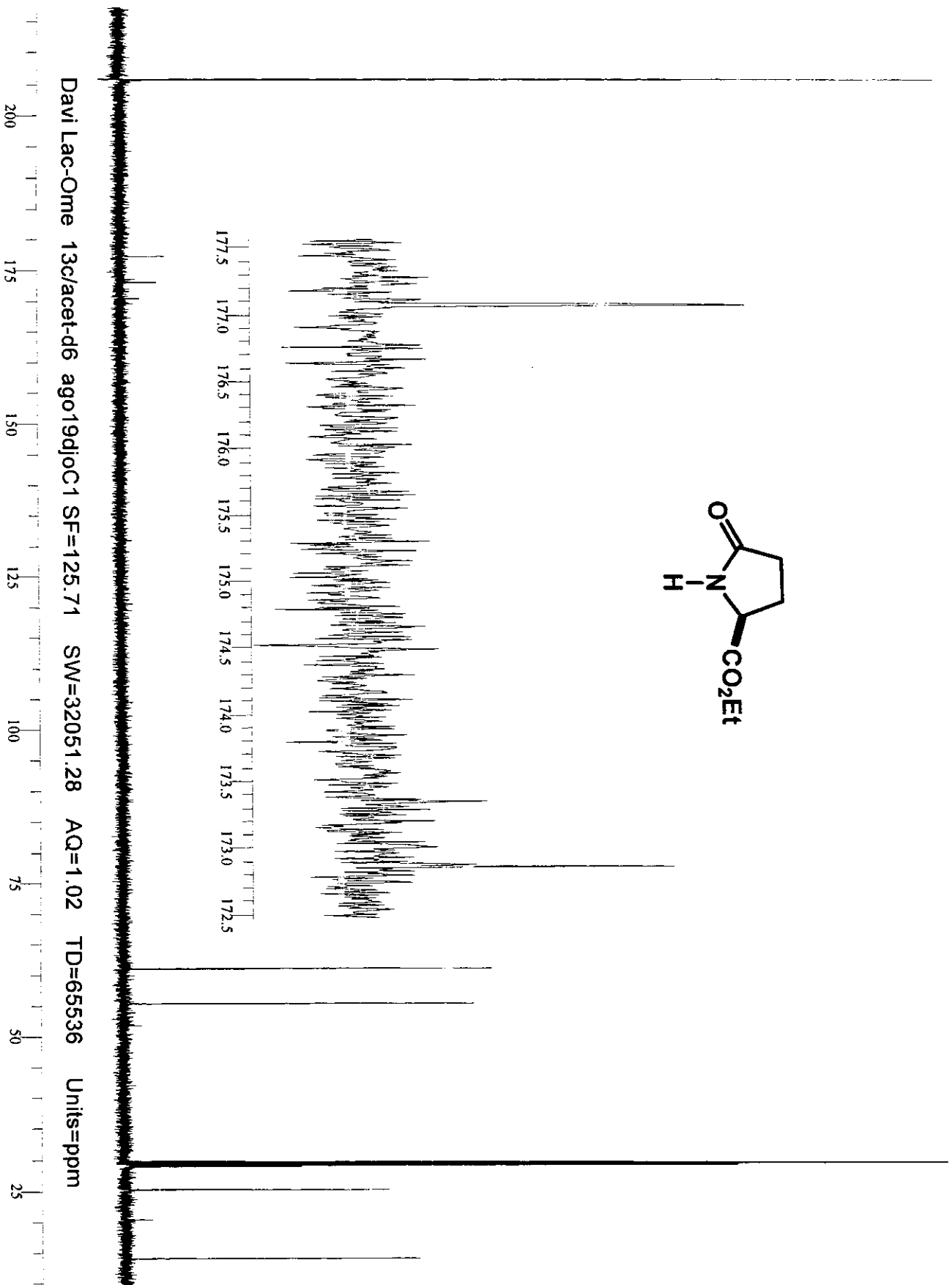
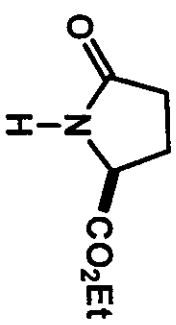
Anexo II.8: Espectro de RMN C (CDCl₃, 125 MHz) de 37

xv



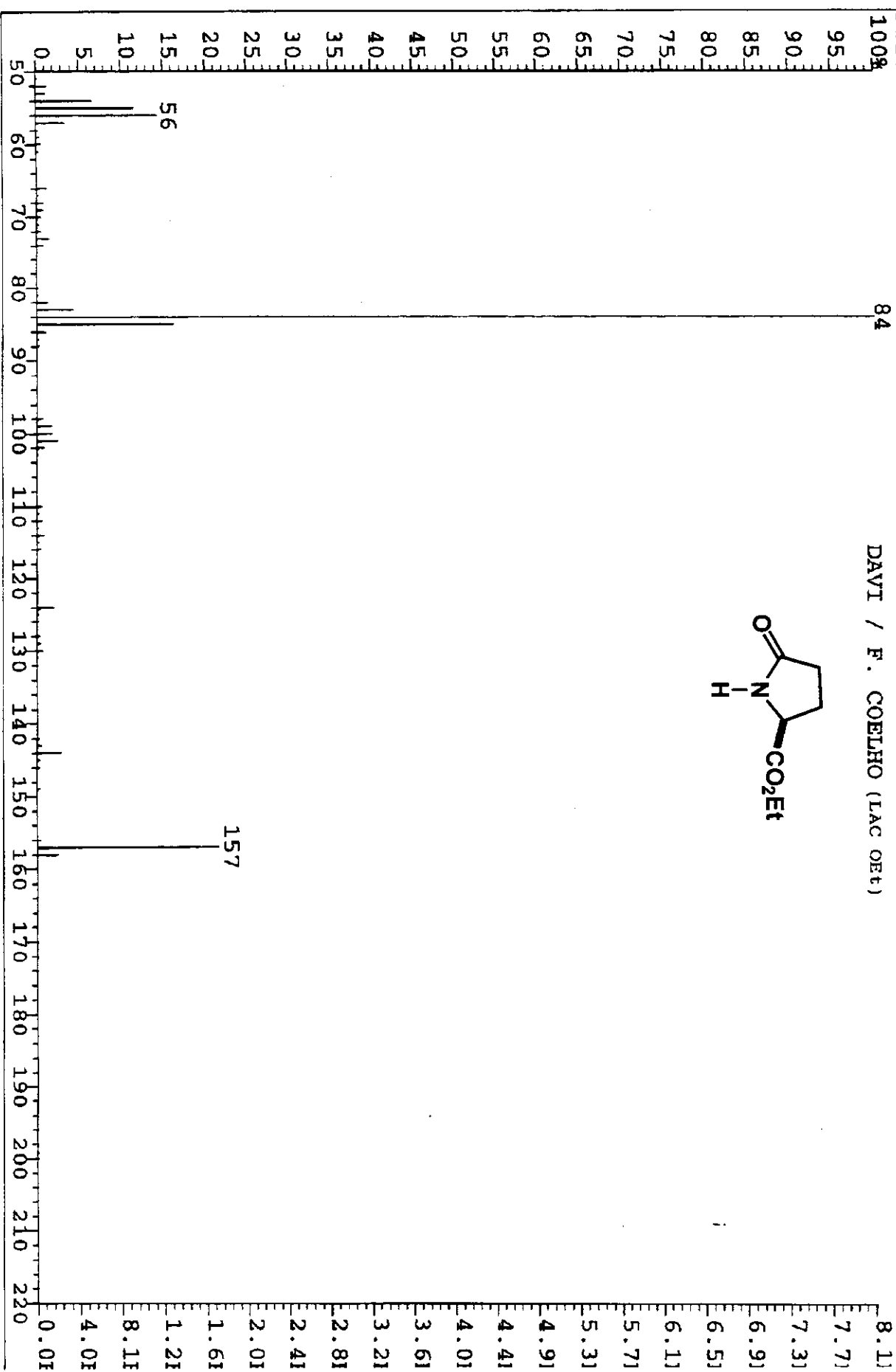
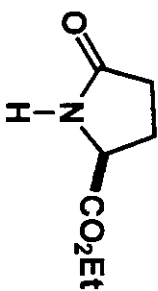


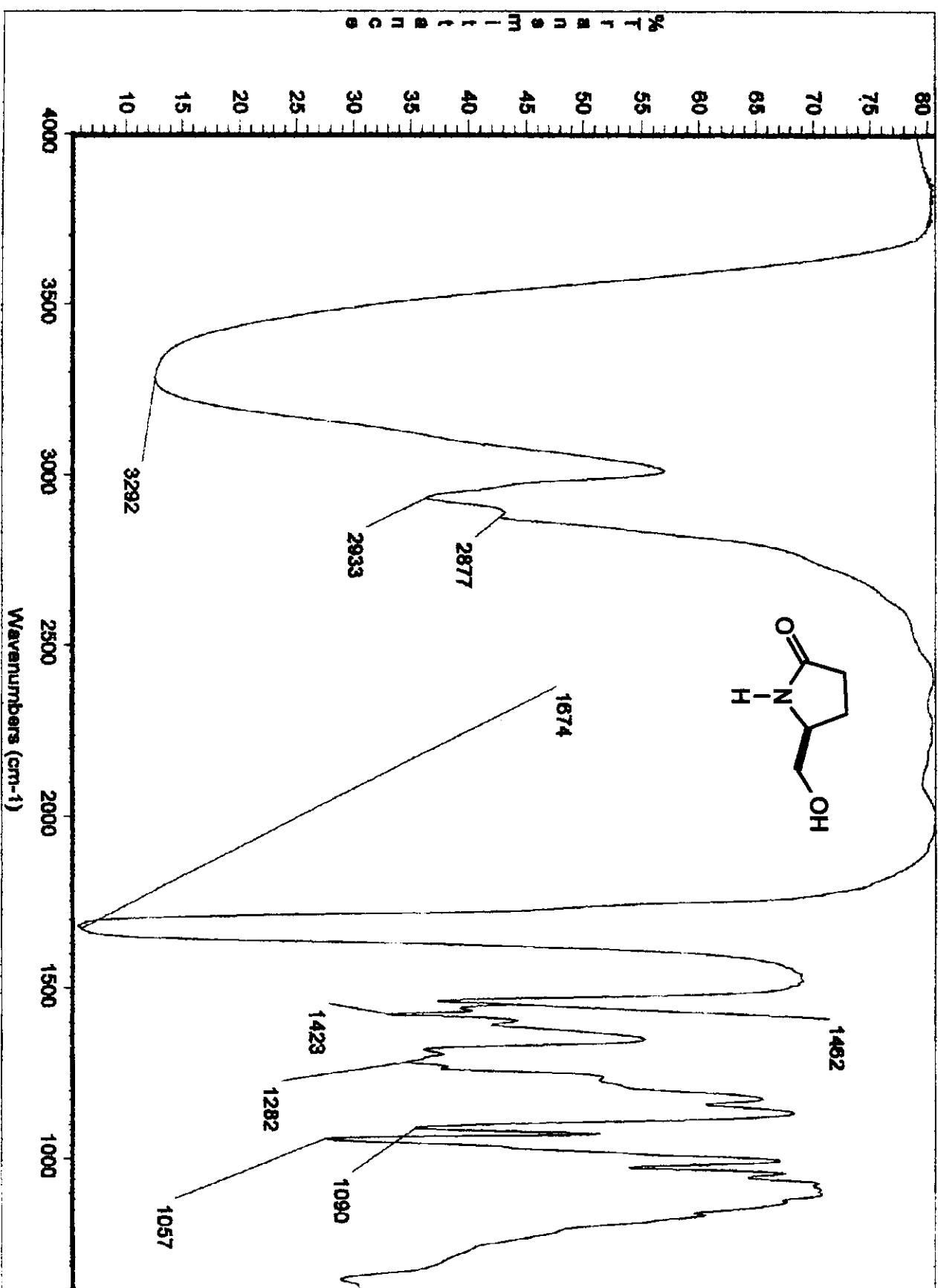


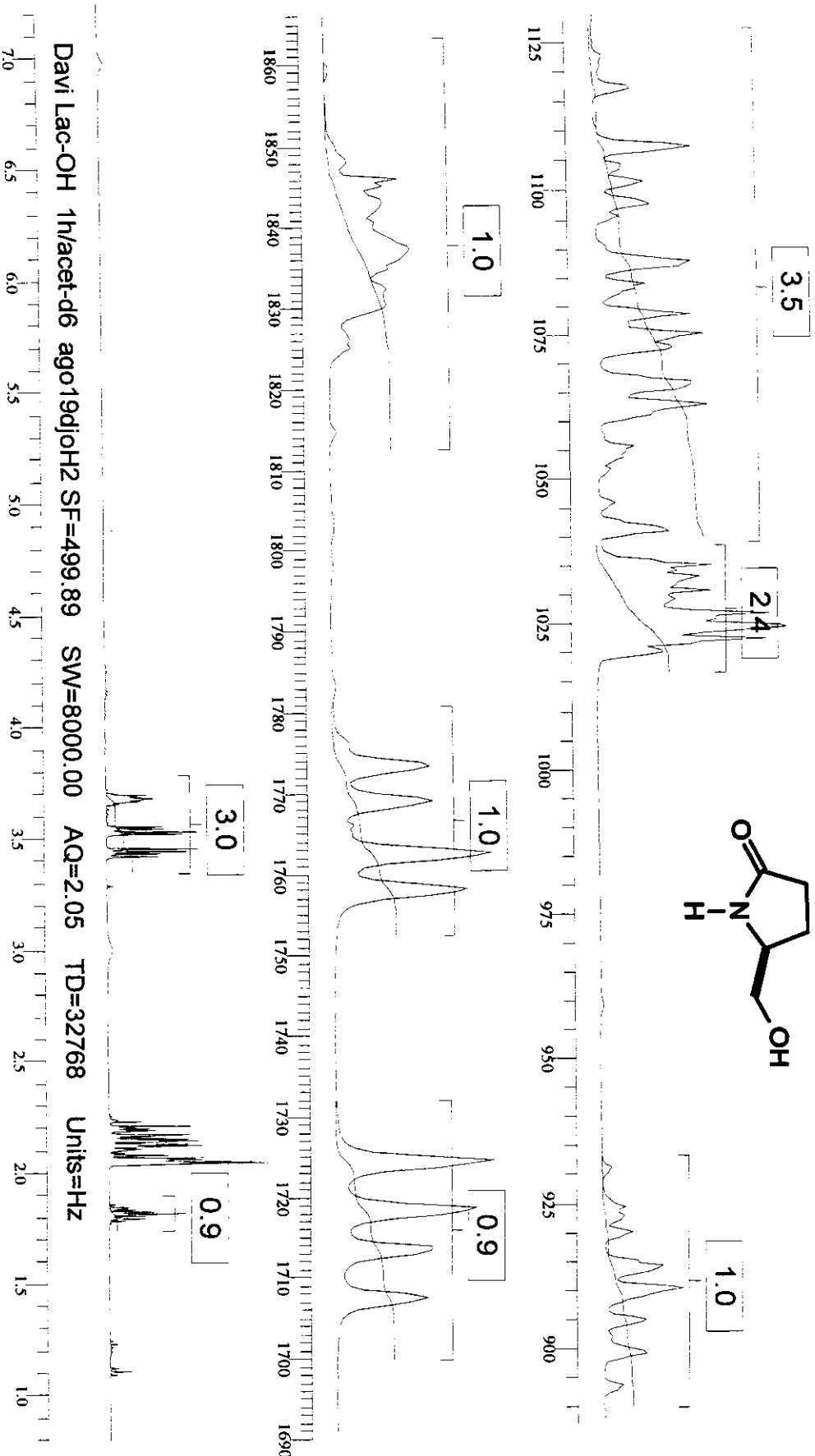


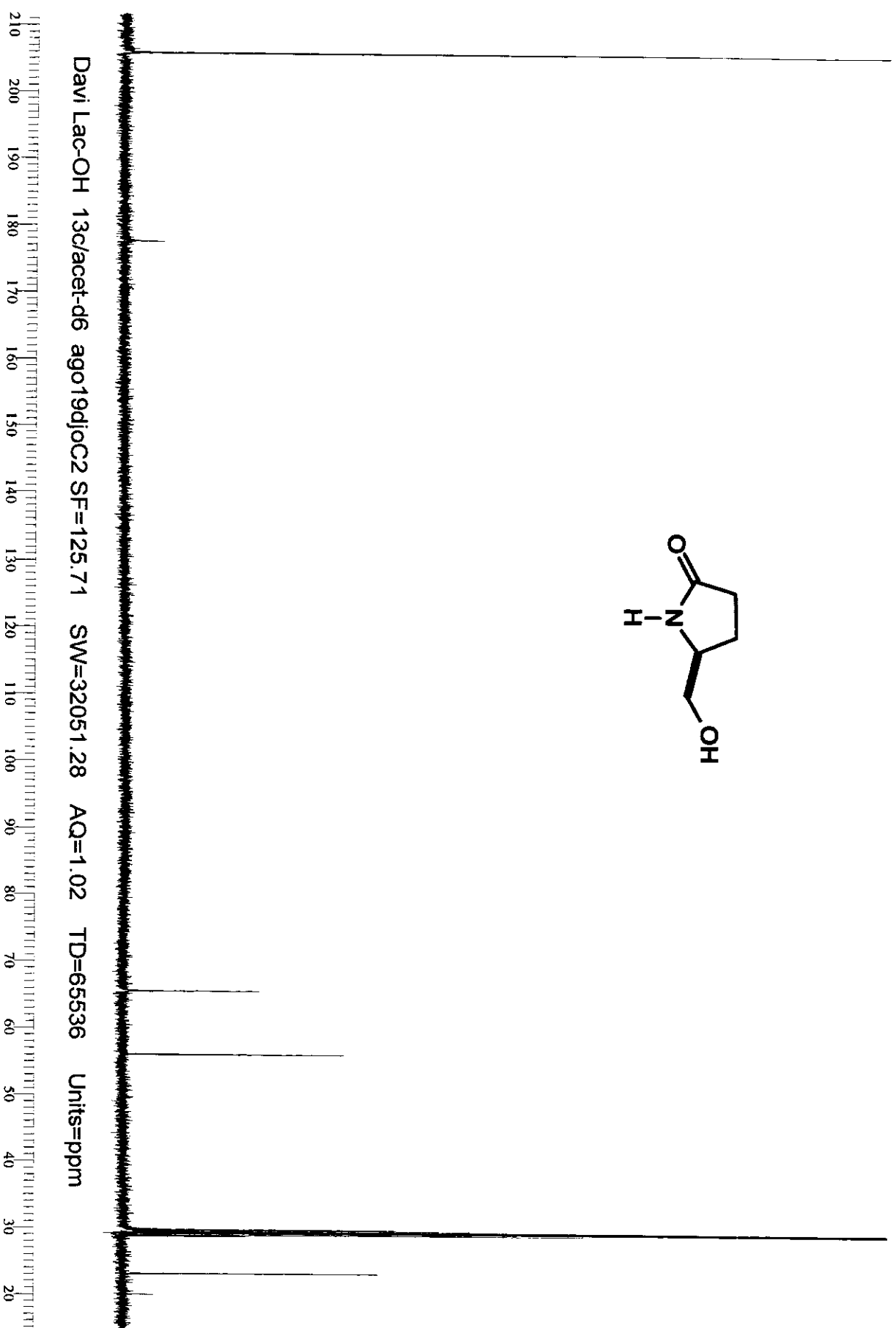
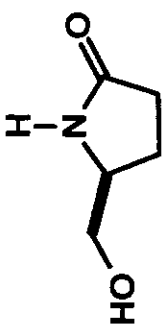
File: AUG24-99 Ident: 366 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +41:40 Cal: AUG19-99
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 80915584 TIC: 201479264 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucão

DAVI / F. COELHO (LAC OEt)



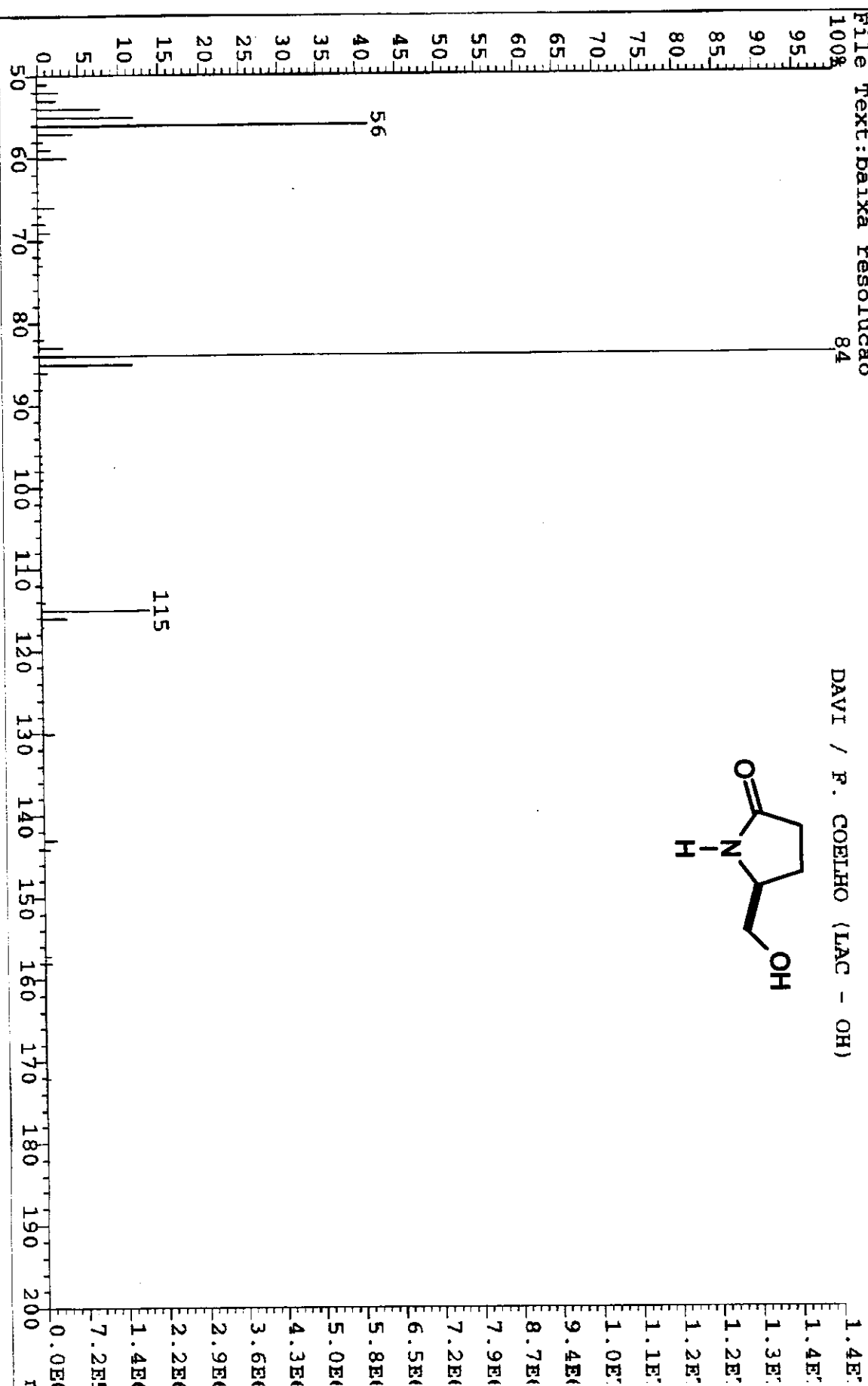
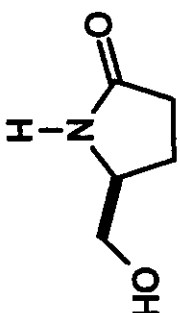


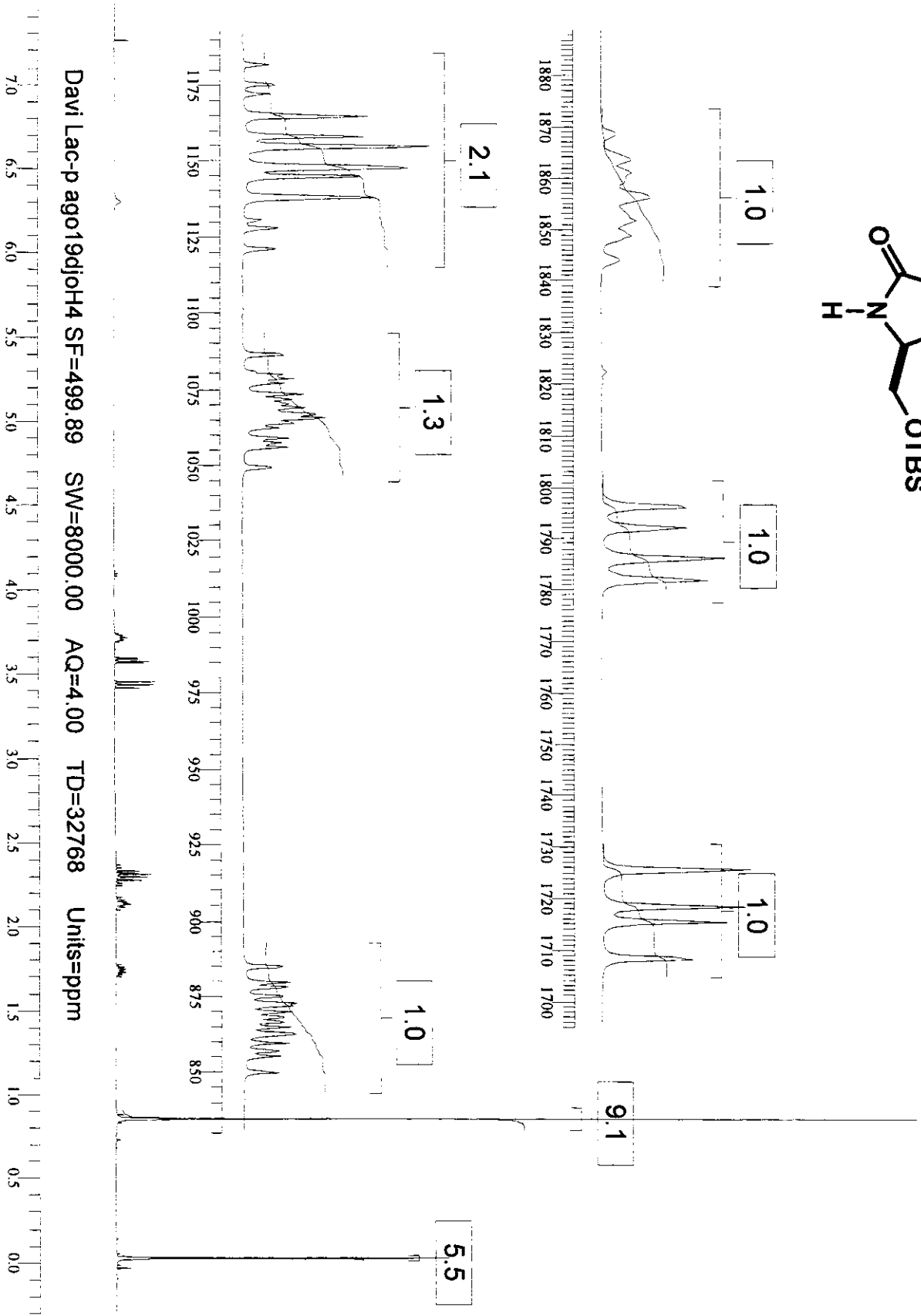
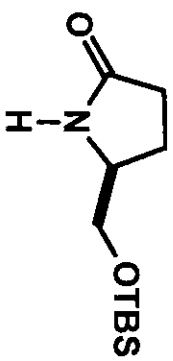


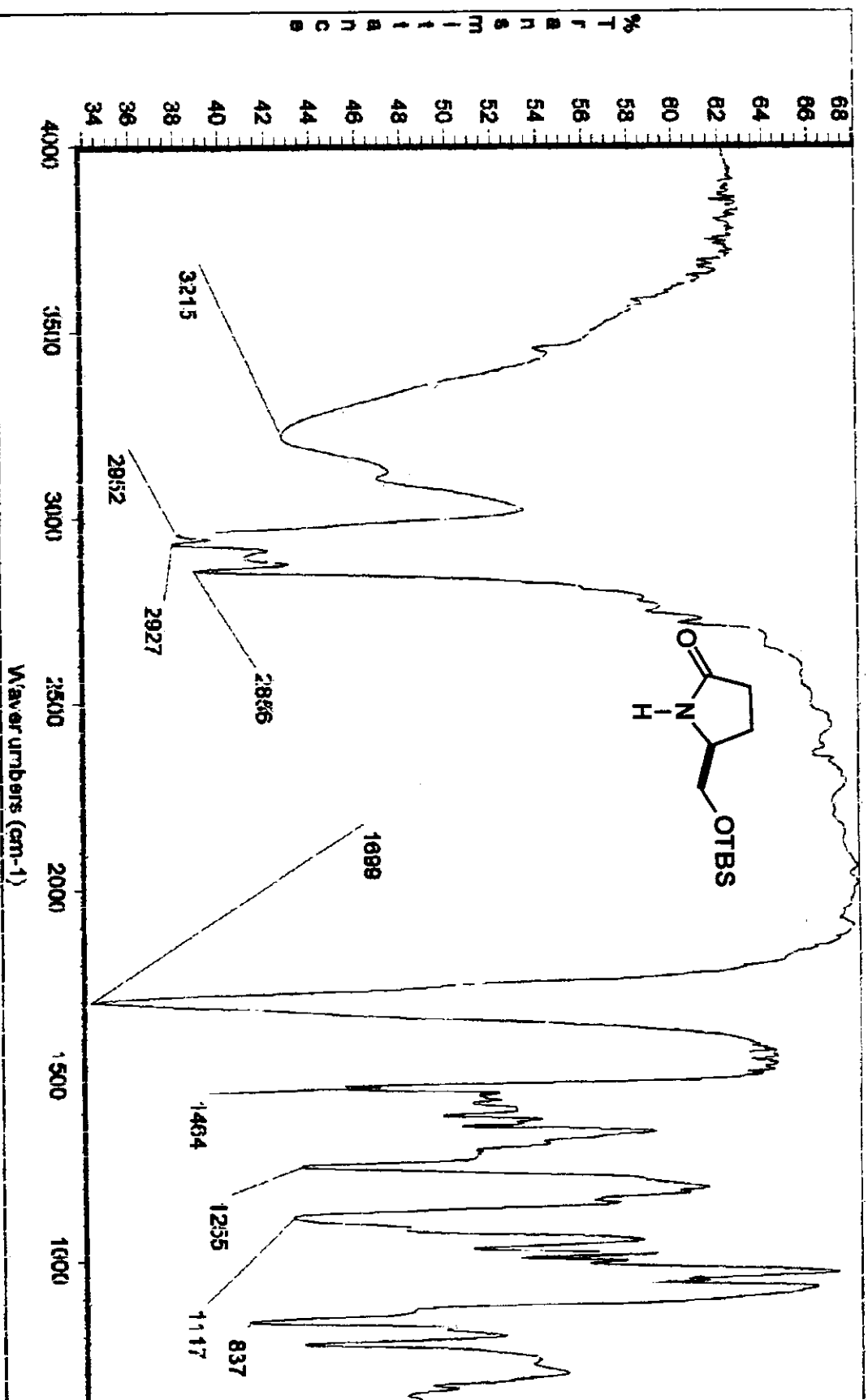


File: AUG24-99 Ident: 104 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +11:55 Cal: AUG19-99
 Autospec EI+ Magnet BpI: 14423243 TIC: 33057408 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucao

DAVI / F. COELHO (LAC - OH)





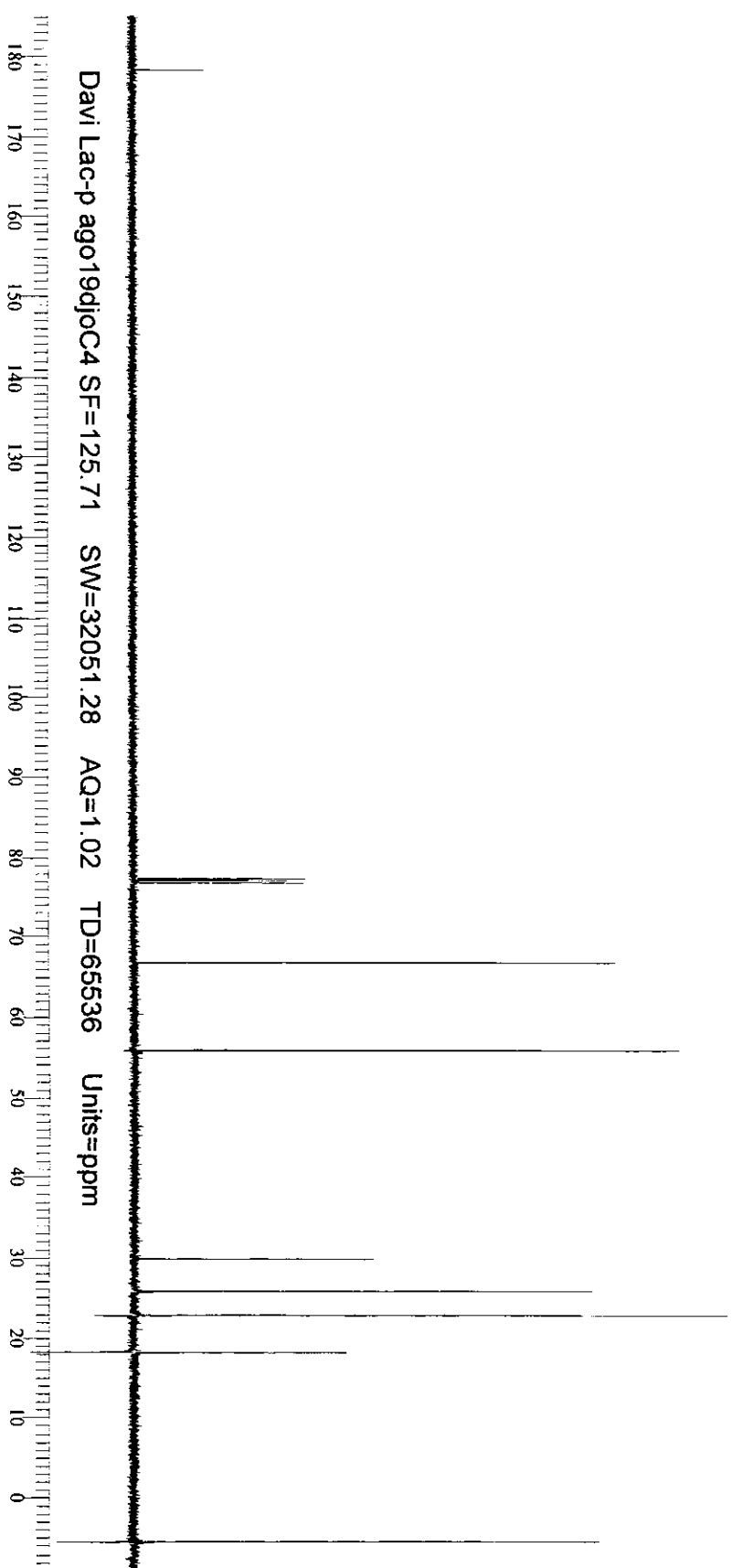
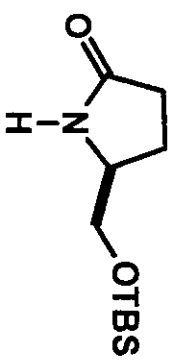


Date: Tue Aug 17 14:02:07 1999

Tue Aug 17 14:01:36 1999

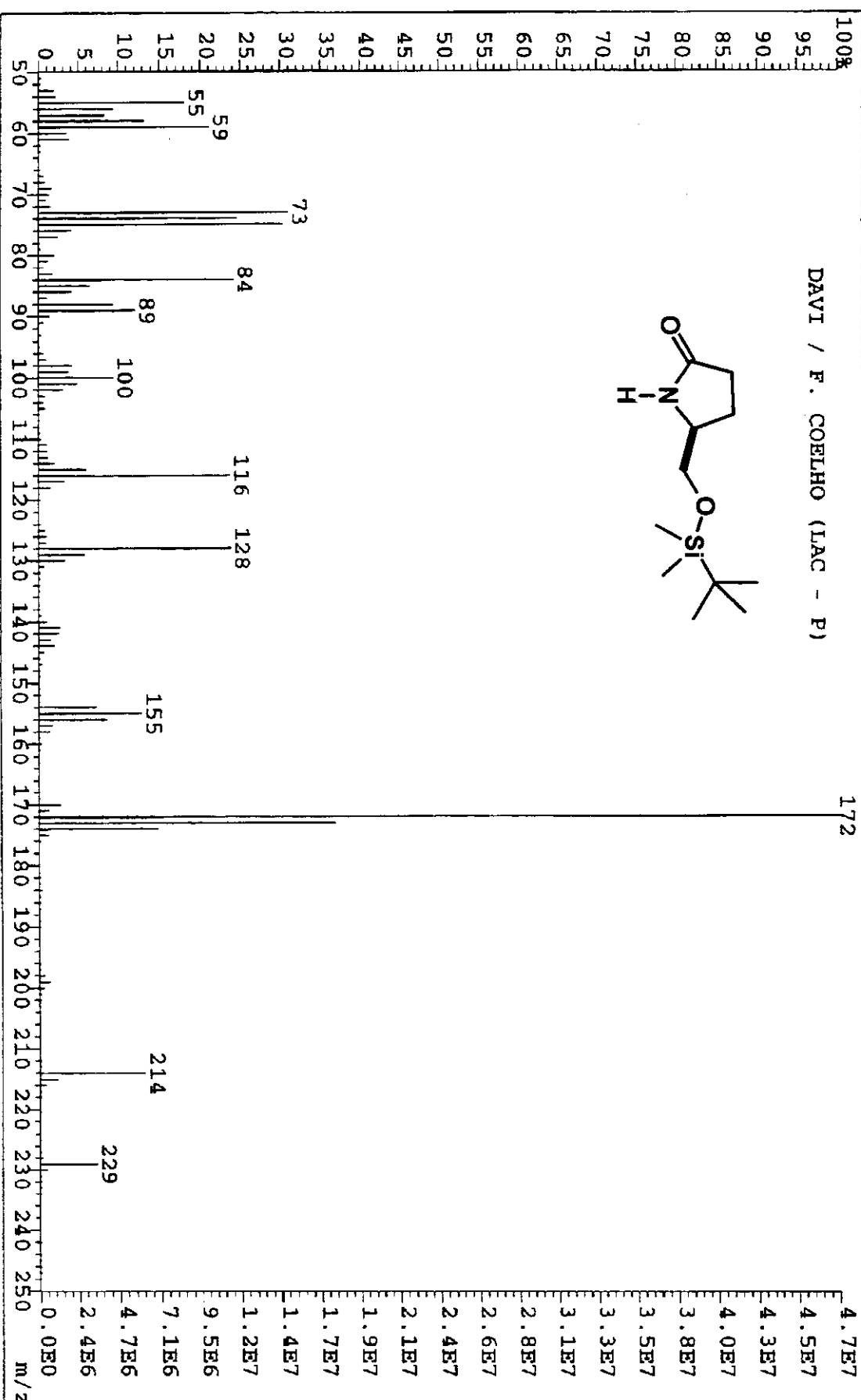
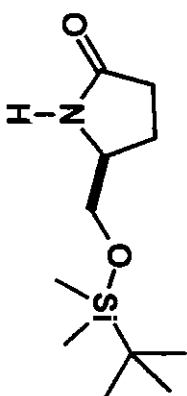
Scans: 32

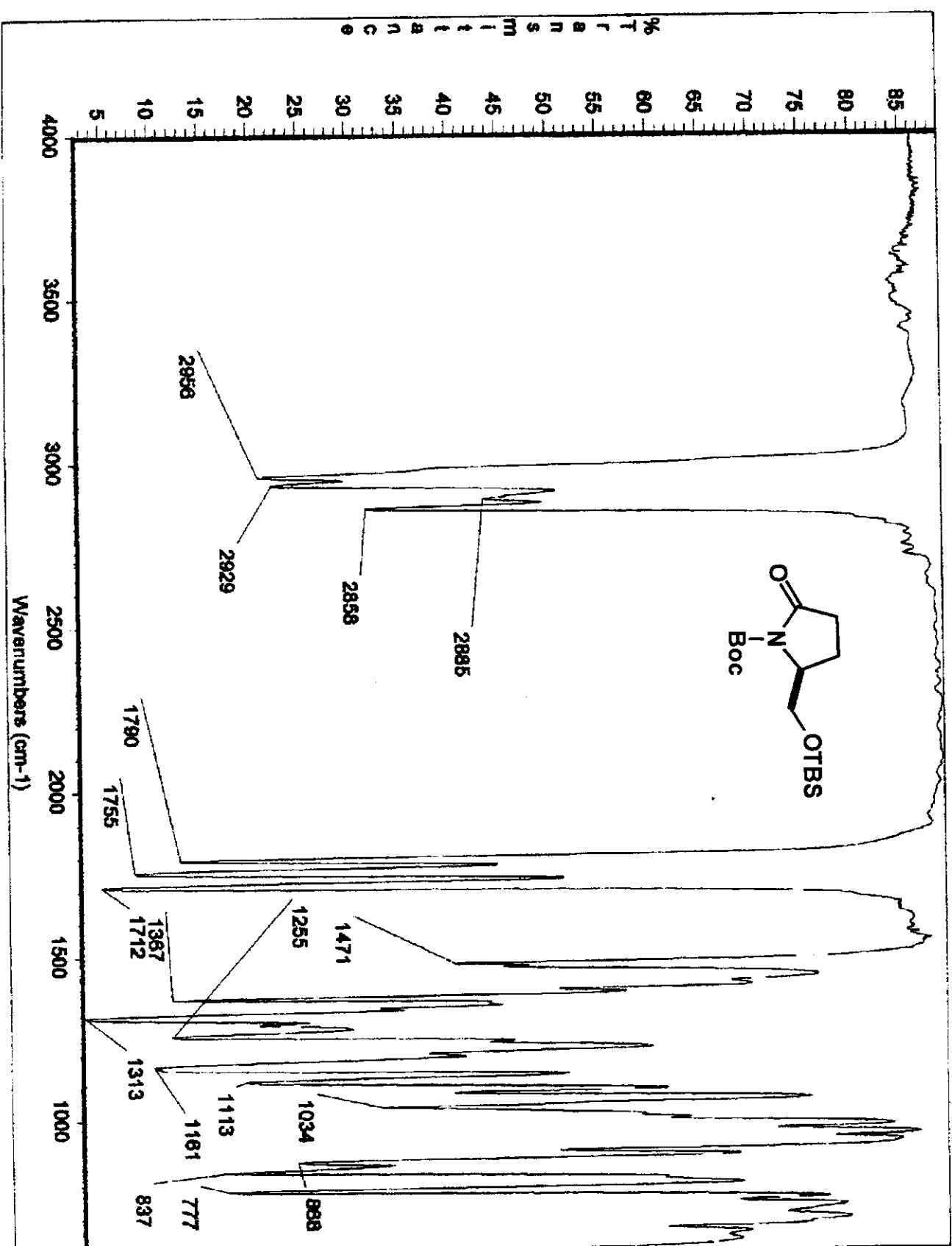
Resolution: 4.003

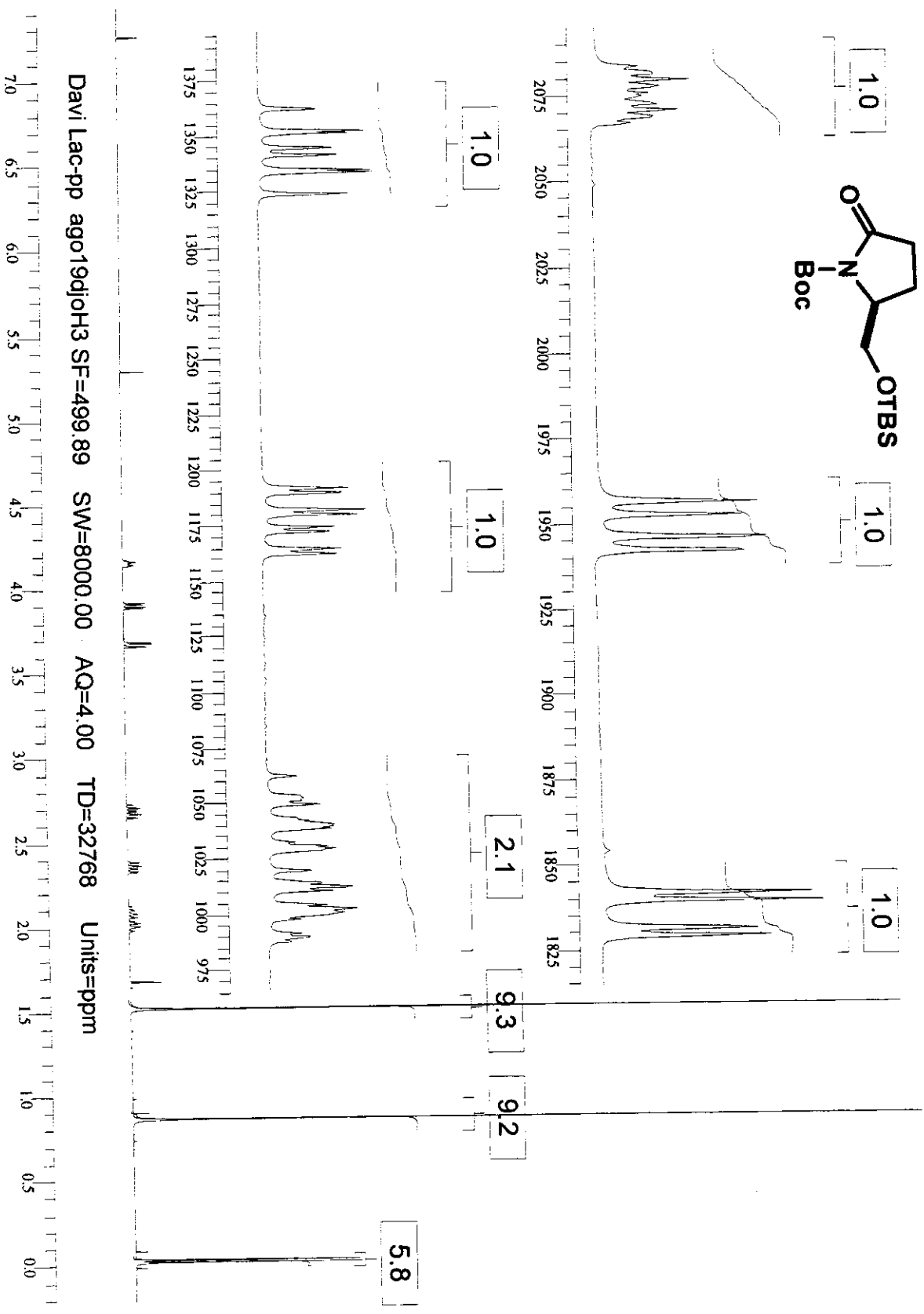


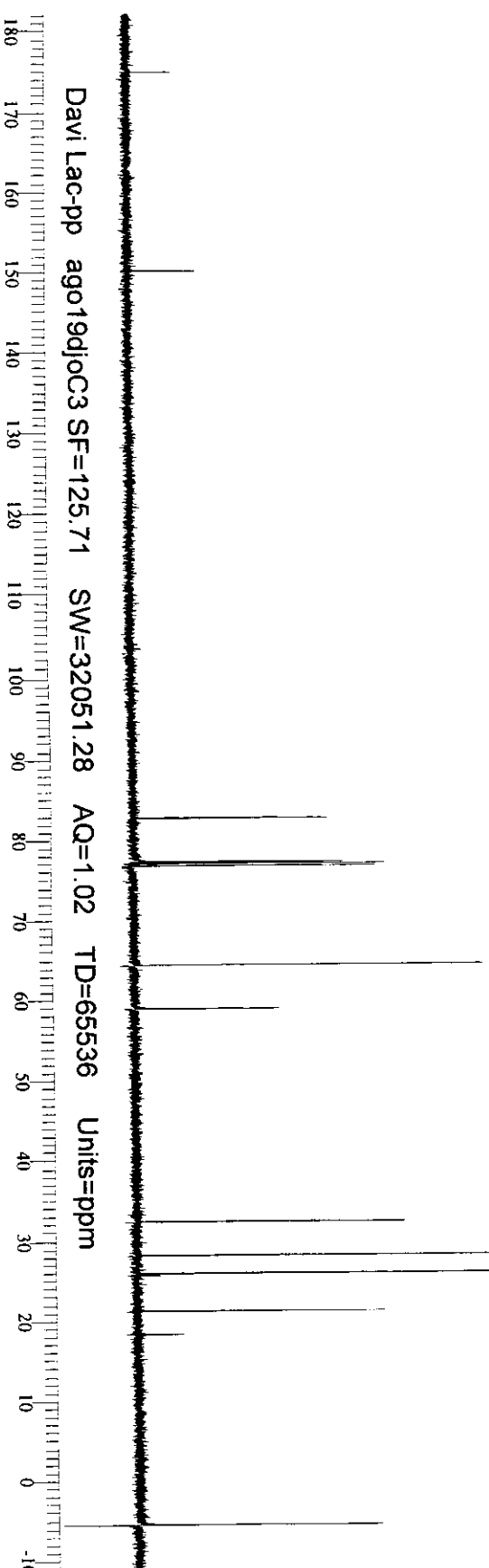
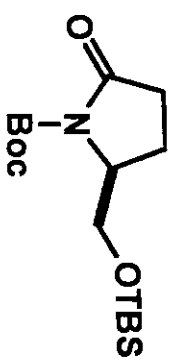
File: AUG24-99 Ident: 154 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +17:36 Cal: AUG19-99
 Autospec EI+ Magnet BpI: 47286040 TIC: 291485760 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucao

DAVI / F. COELHO (LAC - P)



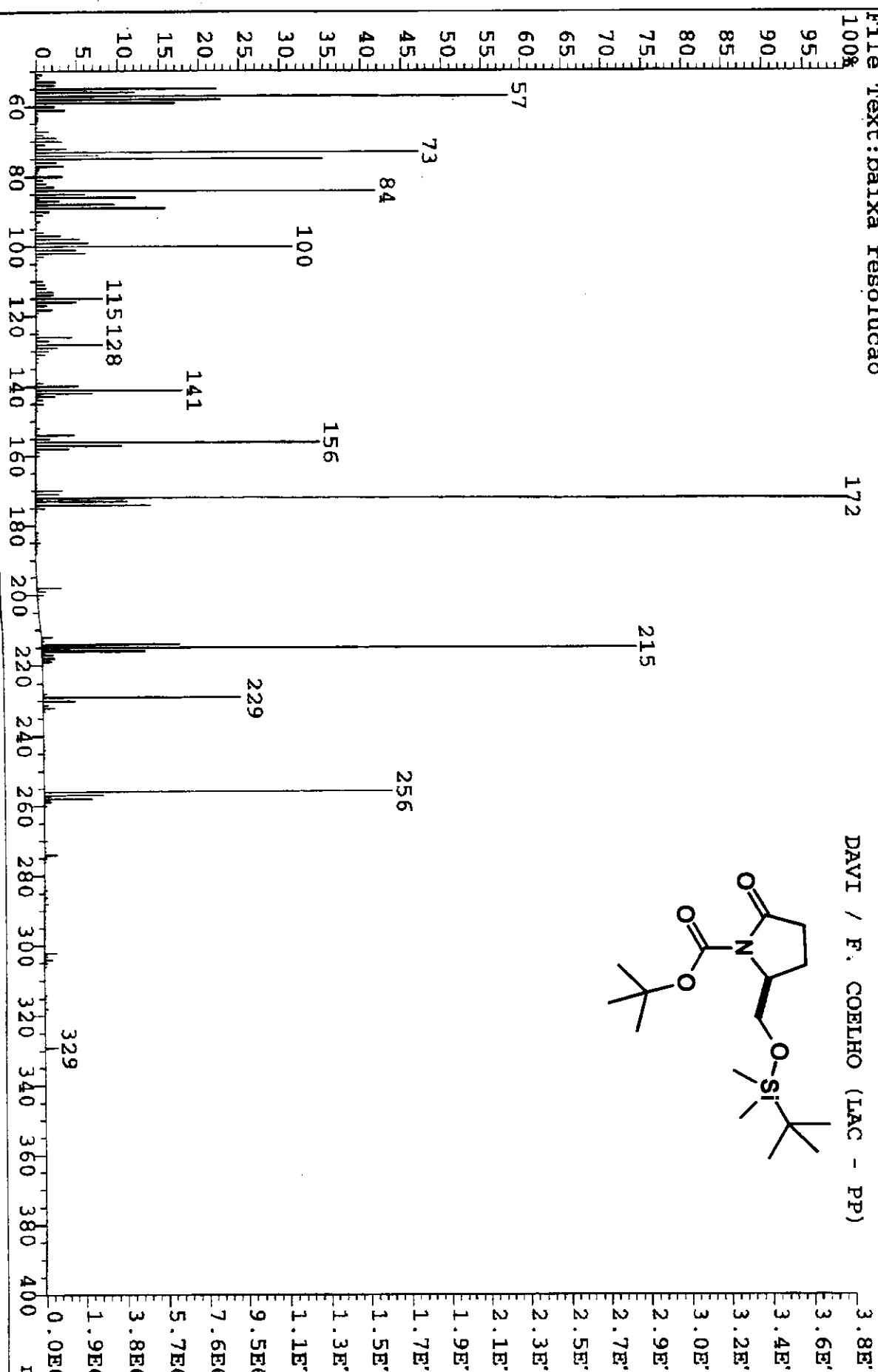
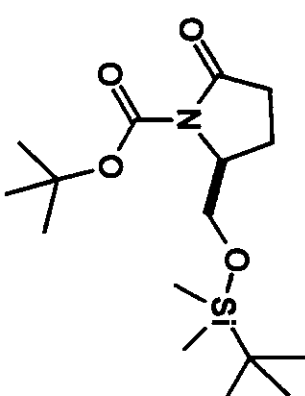


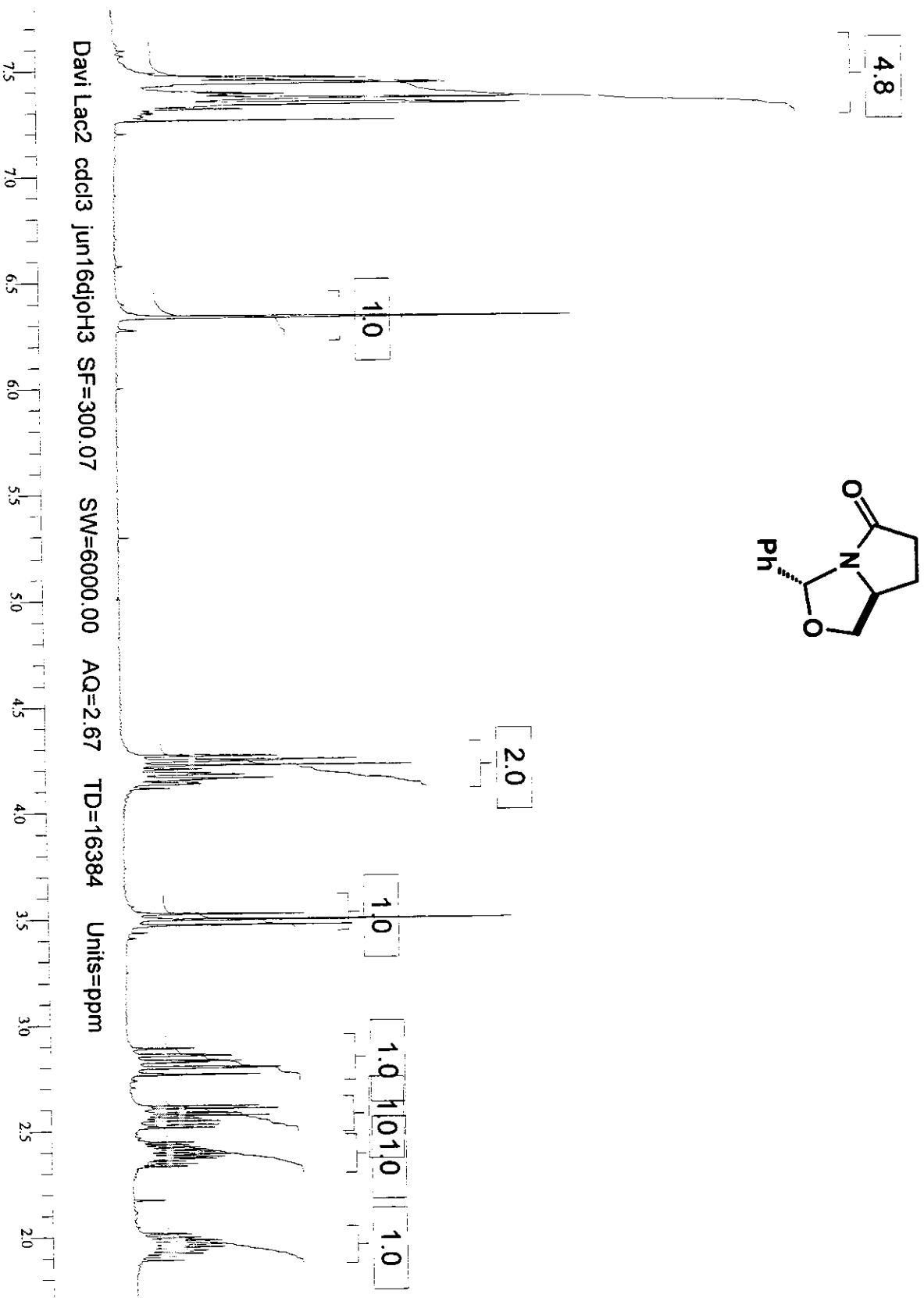




File: AUG24-99 Ident: 304 Acq: 24-AUG-1999 14:09:26 +34:37 Cal: AUG19-99
 AutoSpec EI+ Magnet BpI: 38024444 TIC: 408916768 Flags: HALL
 File Text: baixa resolucão

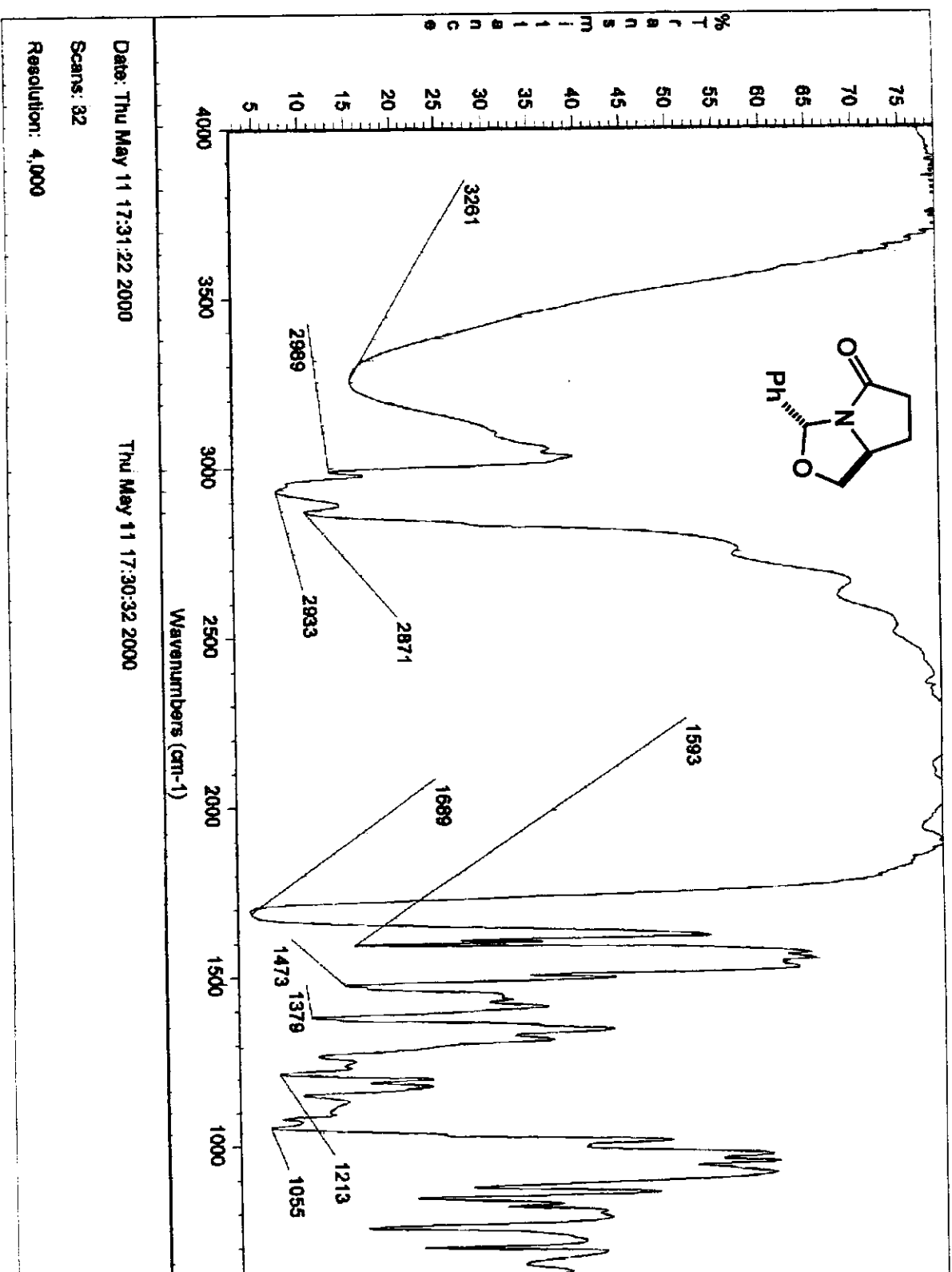
DAVI / F. COELHO (LAC - PF)

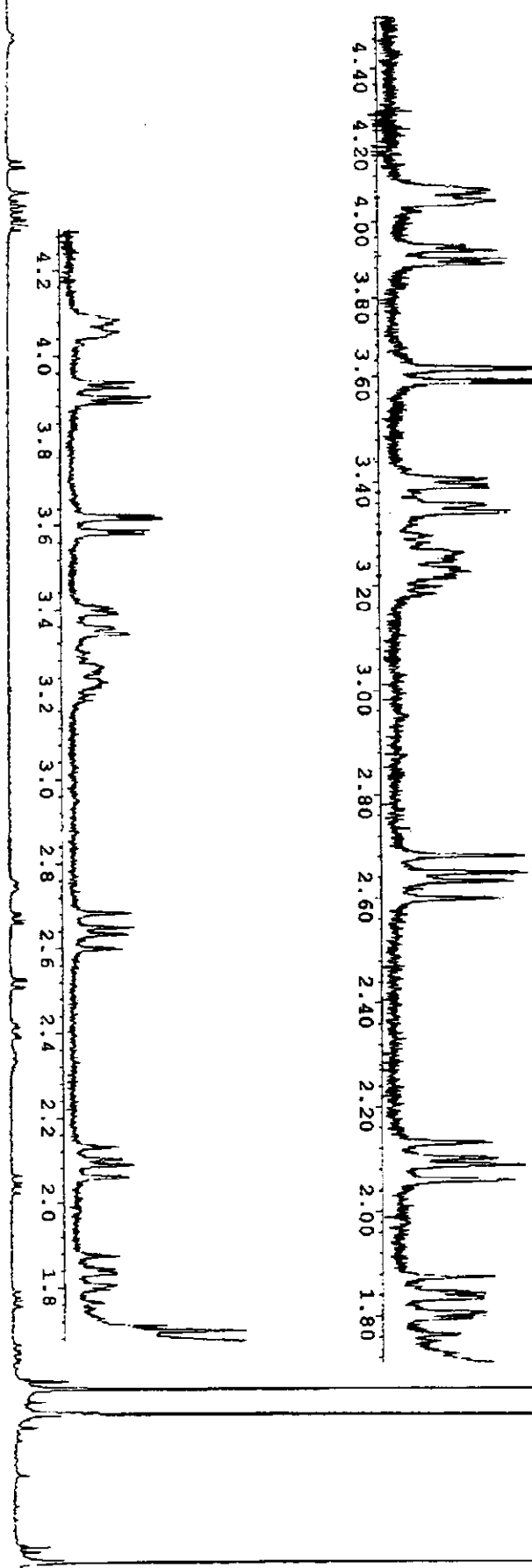
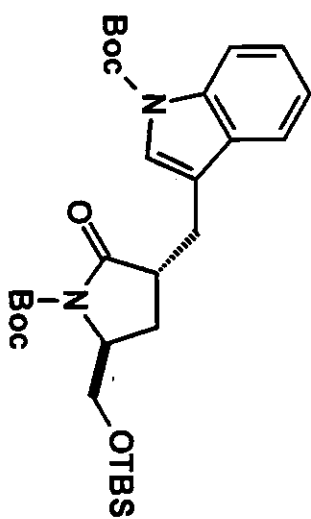




Anexo II.21A: Espectro IV(filme líquido) de 43

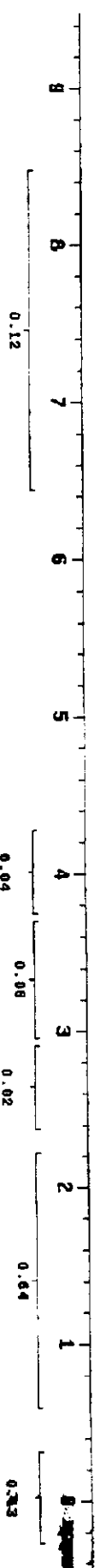
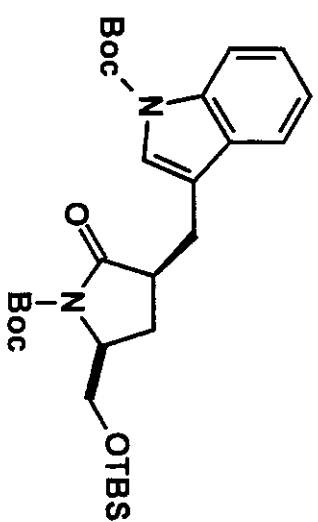
xxxiii



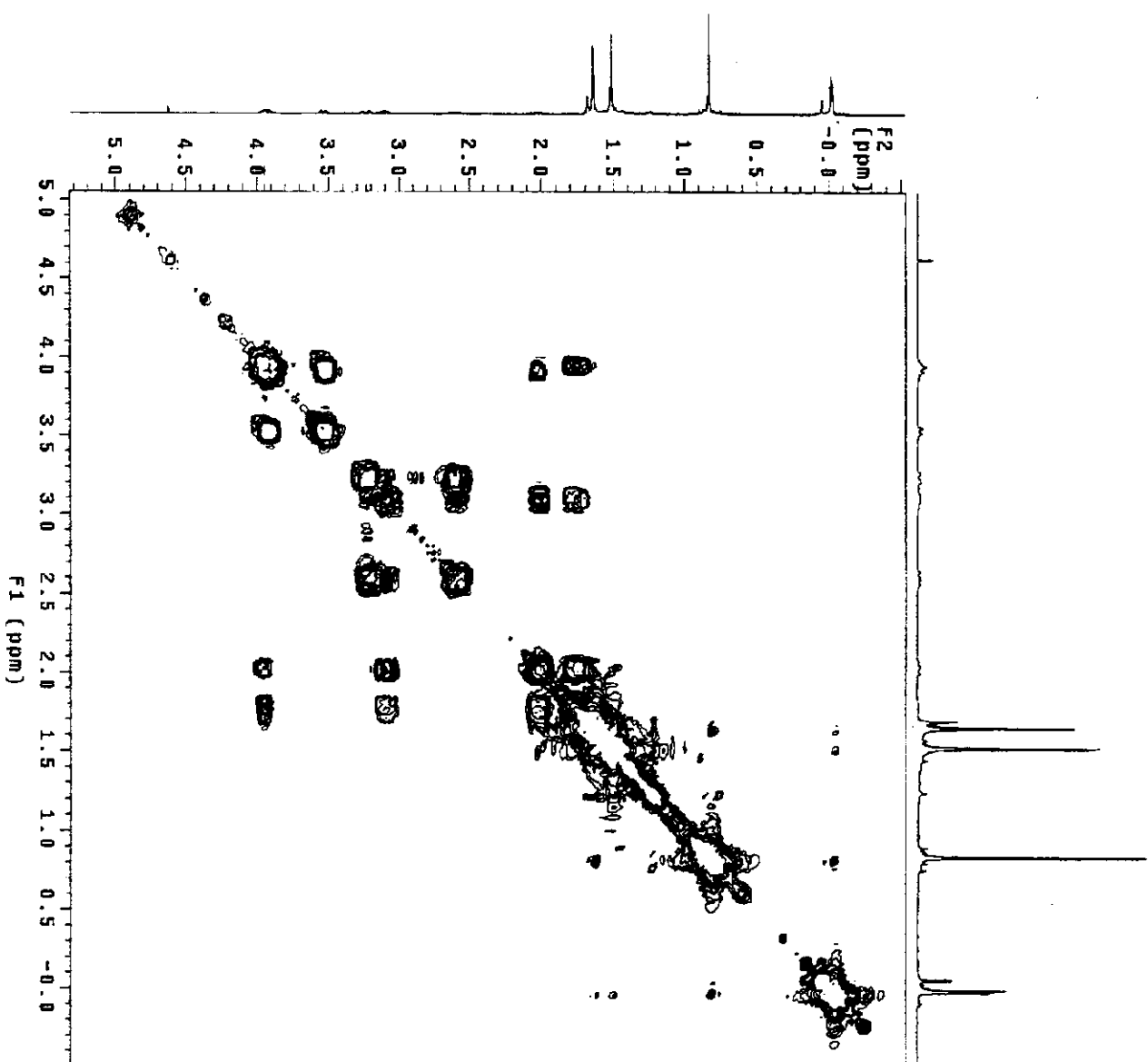
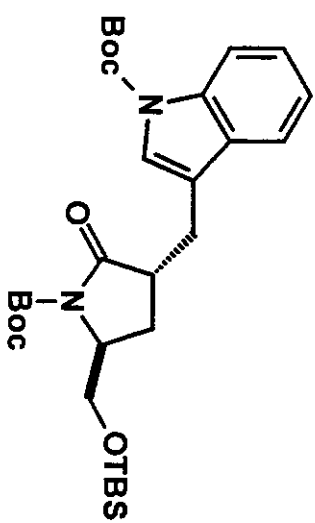


SF: 300.07 MHz SW: 4500.45 Hz AQ: 3.56 seconds TD: 32768 points Scale units: ppm

DAVI DMON 1(1) 1h/cc14/d2o jundadion
 Pulse Sequence: w2pu1
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 File: jundadion
 INOVA-600 "marcum"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 43.8 degree
 Acq. time 2.587 sec
 Width 6000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1 380.0681965 MHz
 DATA PROCESSING
 FT 4129 32768
 Total time 1 minute



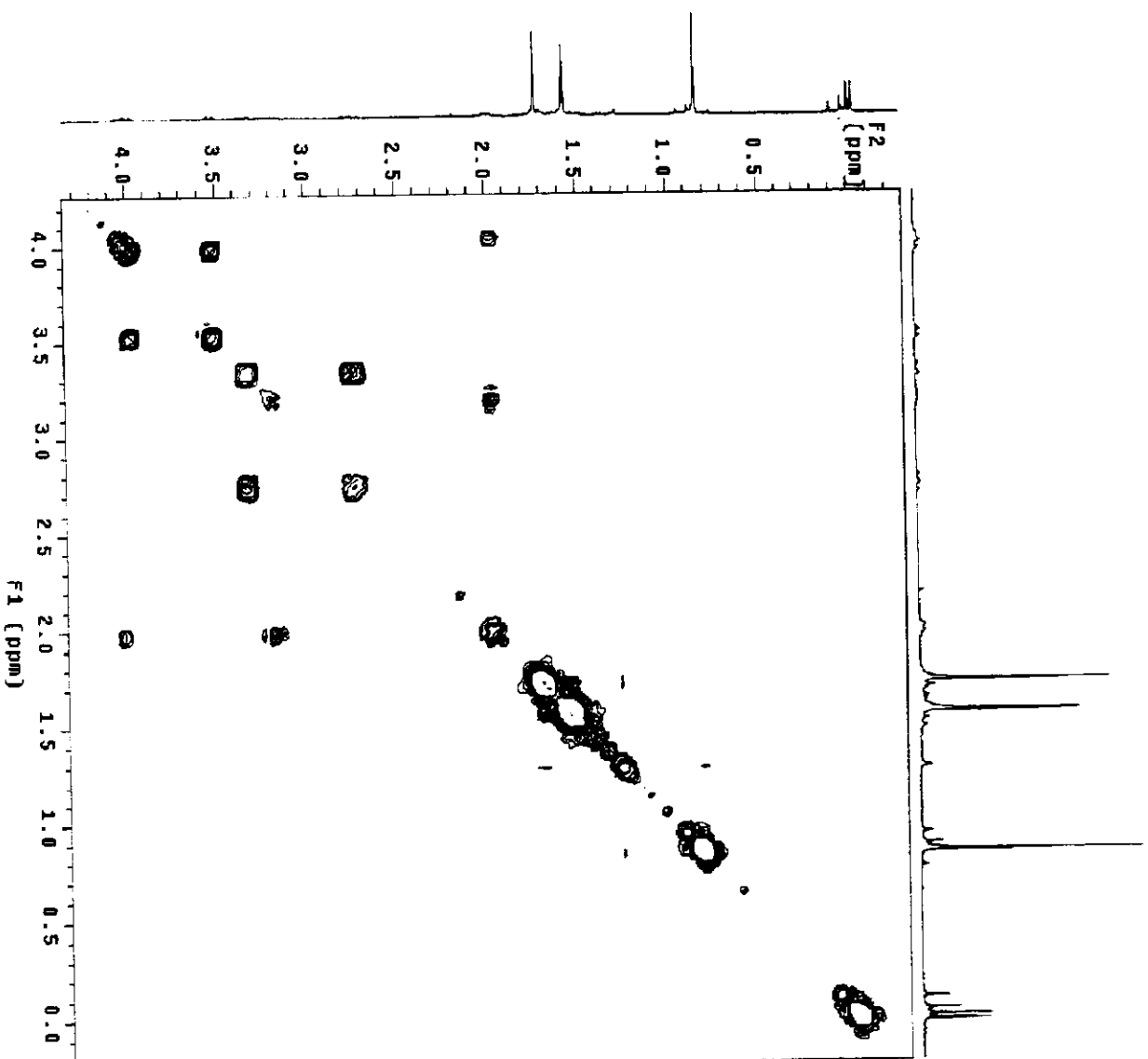
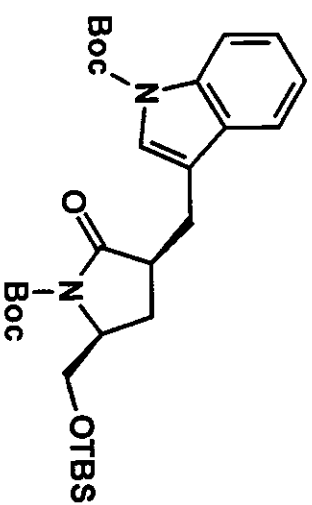
Dev1 "PMON1(2)" ccl4/d2o Jun19d4c005v2
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 GENI1-300B3 "geni1"
 PULSE SEQUENCE: zgpg30
 Relax: delay 1.600 sec
 COSY: 90-180
 Acq: time 0.156 sec
 Width 3280.8 Hz
 2D Width 8280.8 Hz
 16 repetitions
 128 increments
 OBSERVE H1 300.0861361 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 DATA PROCESSING
 F1 size 1024 x 1024
 Total time 46 minutes

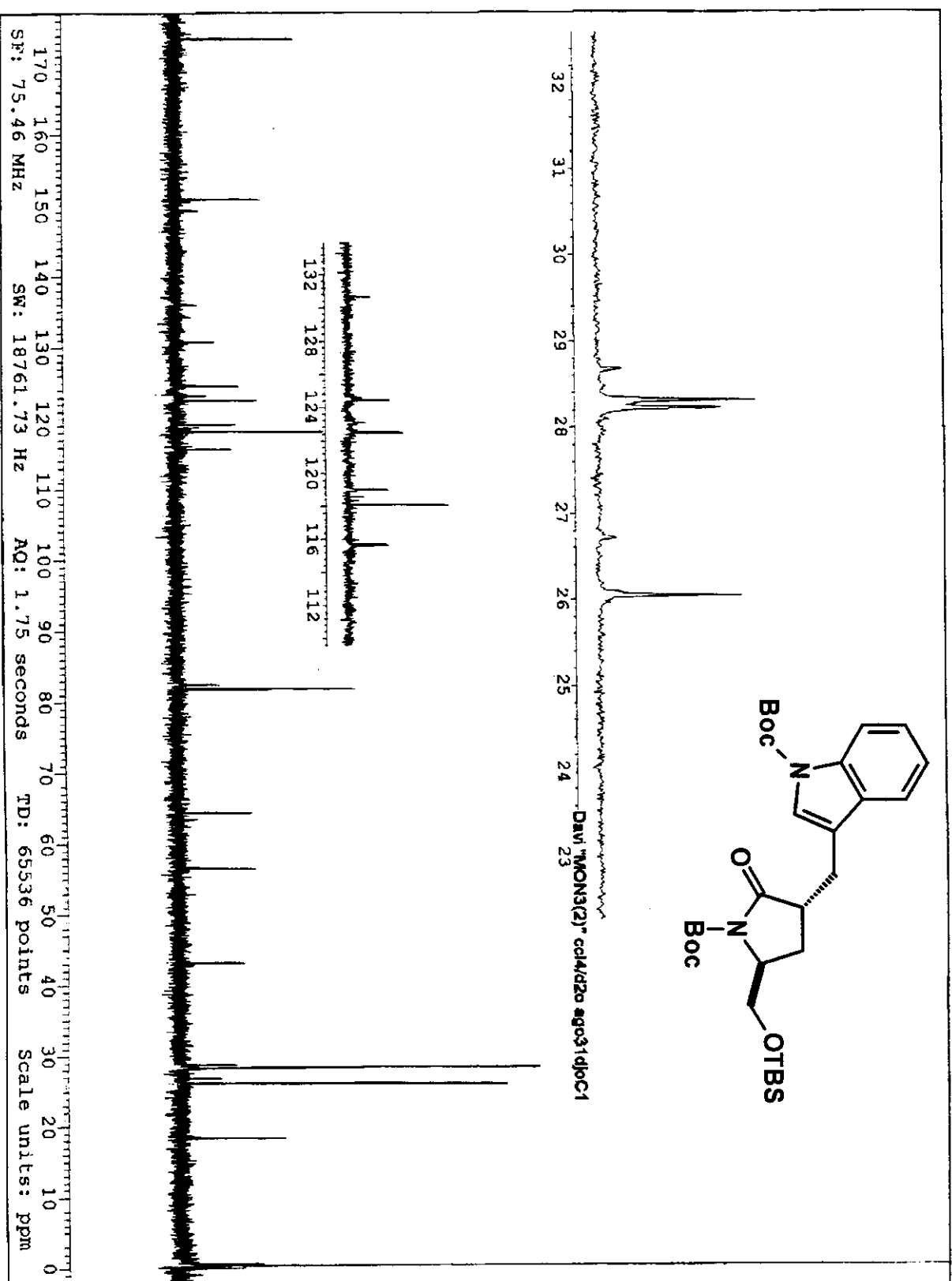


Anexo II.26: Espectro de COSY (CCl₄, 300 MHz) de 44cis

xxxix

Davi "DMSO(d₆)" ccl4/d2o Jun18d1008Y1
 Solvent: D2O
 Ambient temperature
 QMINT-50000 "gmsini"
 PULSE SEQUENCE: rlayvH
 Relax. delay 1.000 sec
 COSY 90-180
 Acq. time 0.178 sec
 Width 2880.8 Hz
 2D Width 2880.8 Hz
 18 repetitions
 128 increments
 OBSERVE H1, 300.0801237 MHz
 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.088 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.033 sec
 FT size 1024 x 1024
 Total time 41 minutes

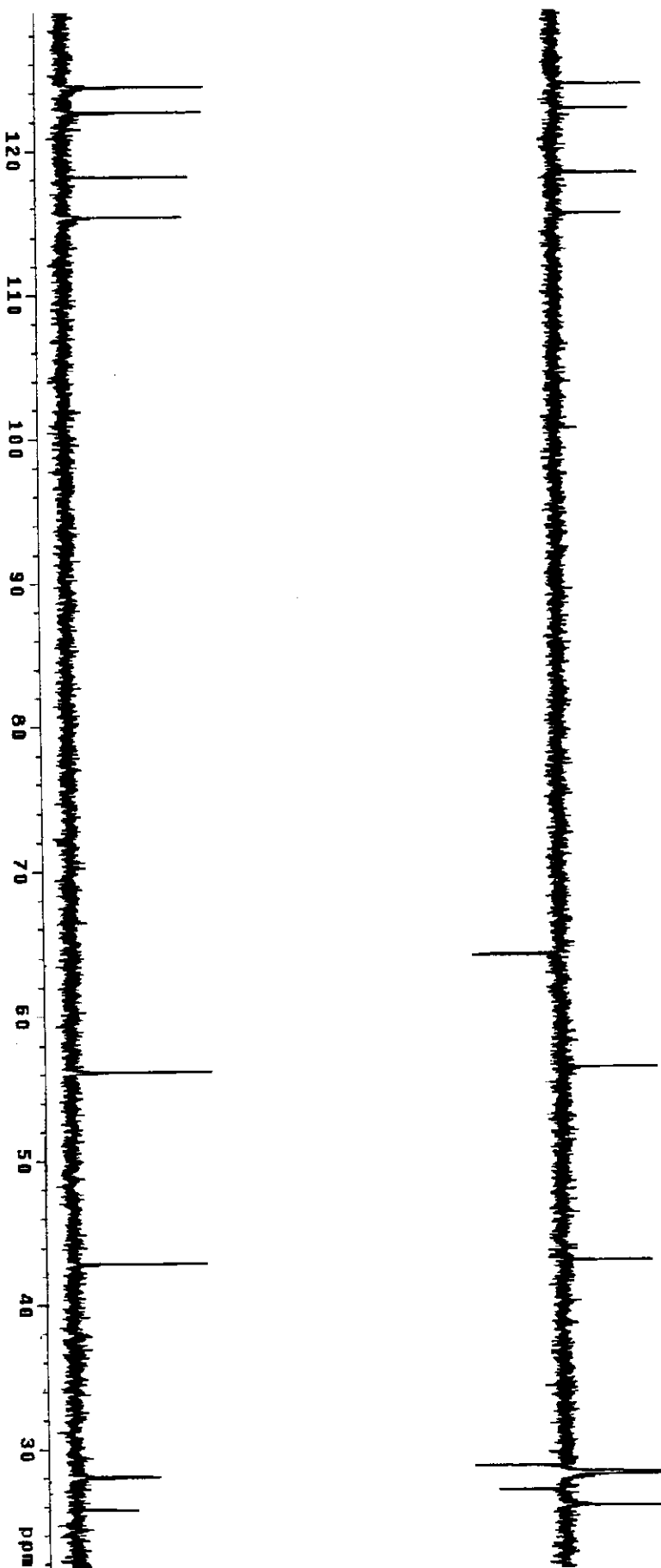
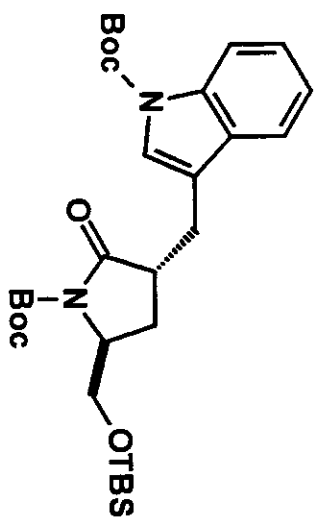


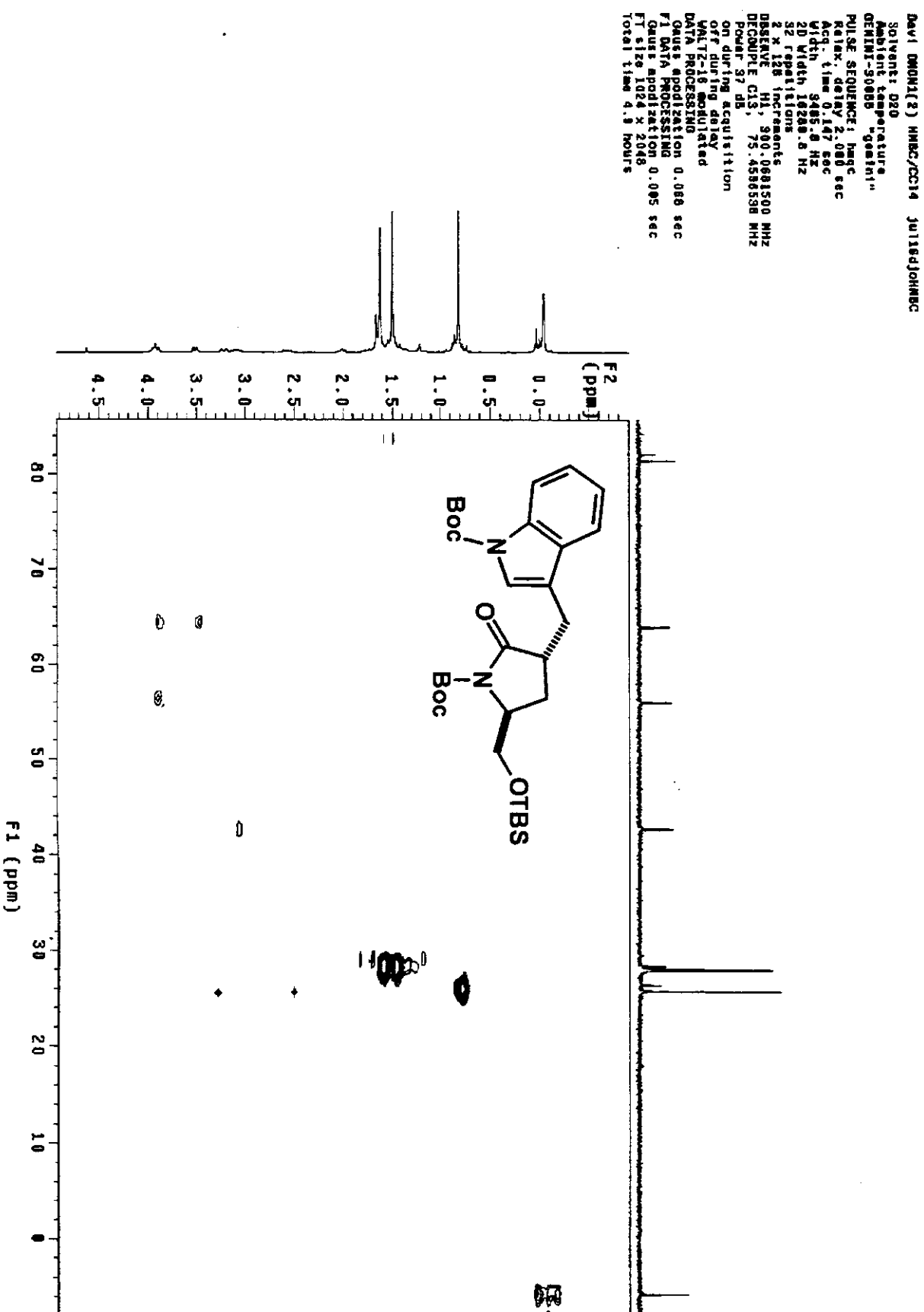


Anexo II.28: Espectro de DEPT (CDCl₃, 75 MHz) de 44trans

xlii

DAVI OMN I(1) dept June4d10d
 Pulse Sequence: dept
 Solvent: cdcl3
 Solvent Temperature
 File: June4d10d
 INOVA-500 "nucsun"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 99.0 degrees
 Acq. time 1.740 sec
 Width 17923.1 Hz
 SSBW 4000.0 Hz
 OBSERVE C13: 75.4582882 MHz
 OBSERVE H1: 360.088576 MHz
 Decouple H1: 360.088576 MHz
 Power 37 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FI size 65536
 Total time 0.7 hours

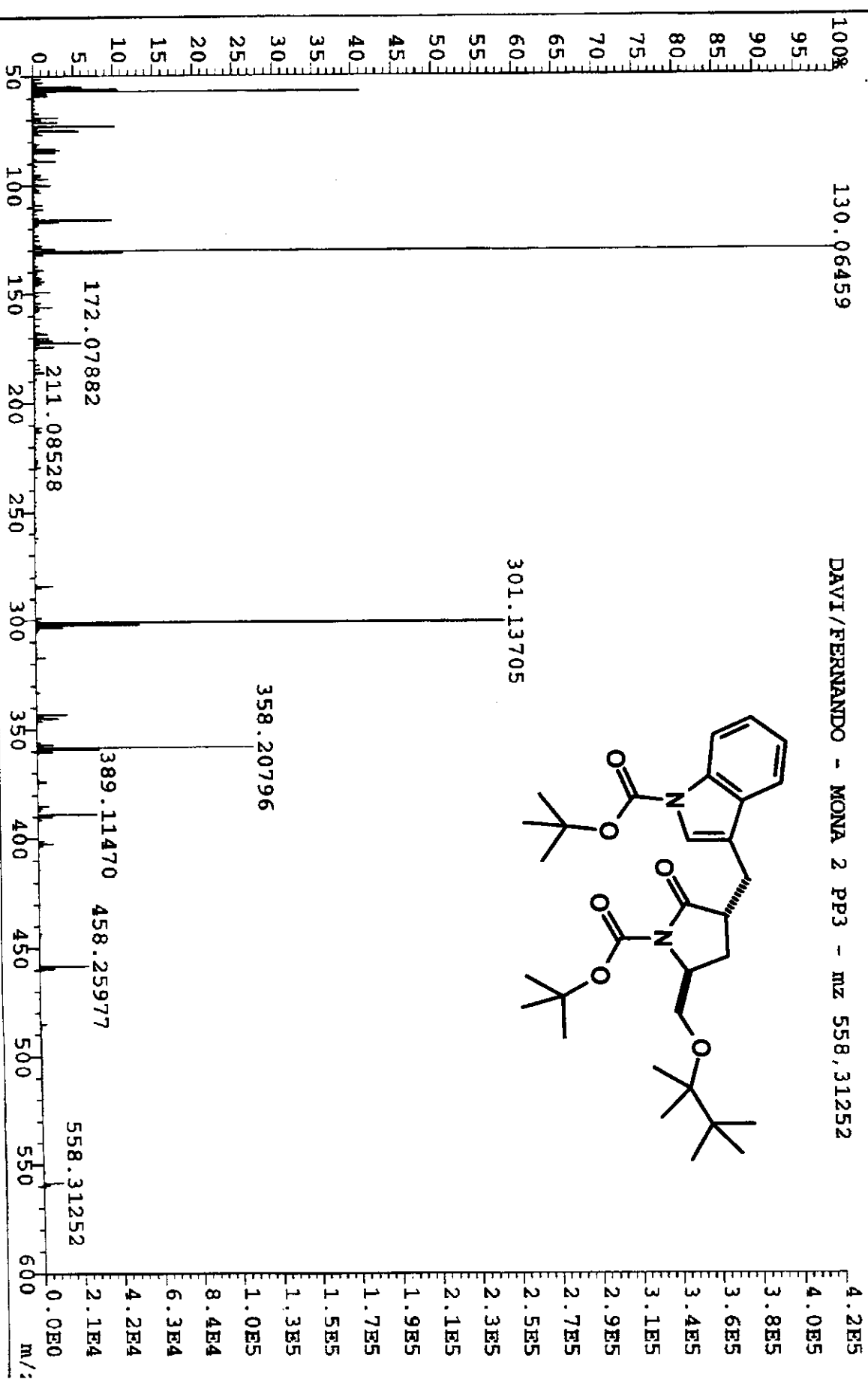


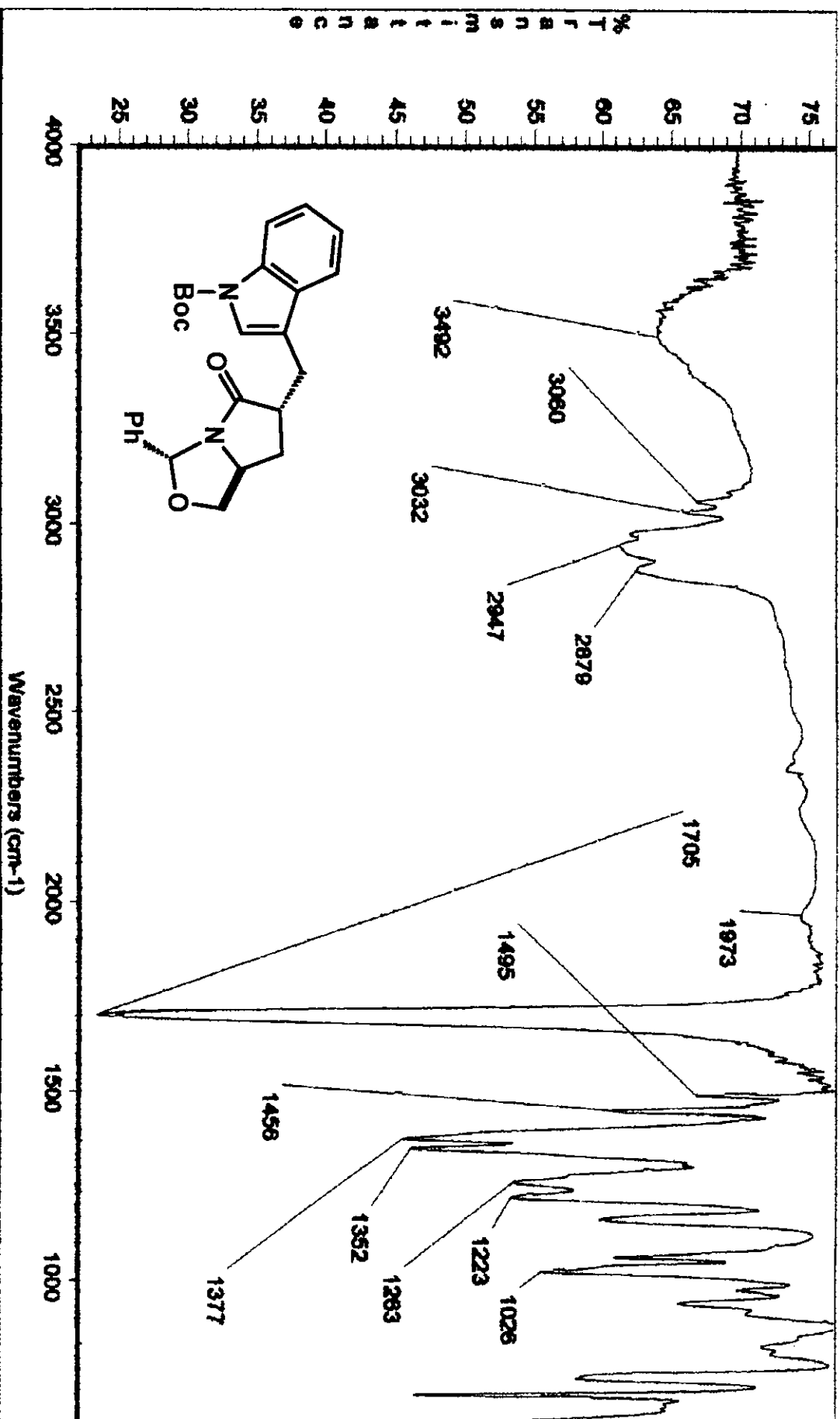


Anexo II.27: Espectro de fragmentação de massas (EI) de 4*trans*

xliii

File: MAR23B Ident: 242 Acq: 23-MAR-1999 15:59:46 +32:46 Cal: MAR23B
Autospec EI+ Magnet BpI: 419519 TIC: 2053517 Flags: HALL



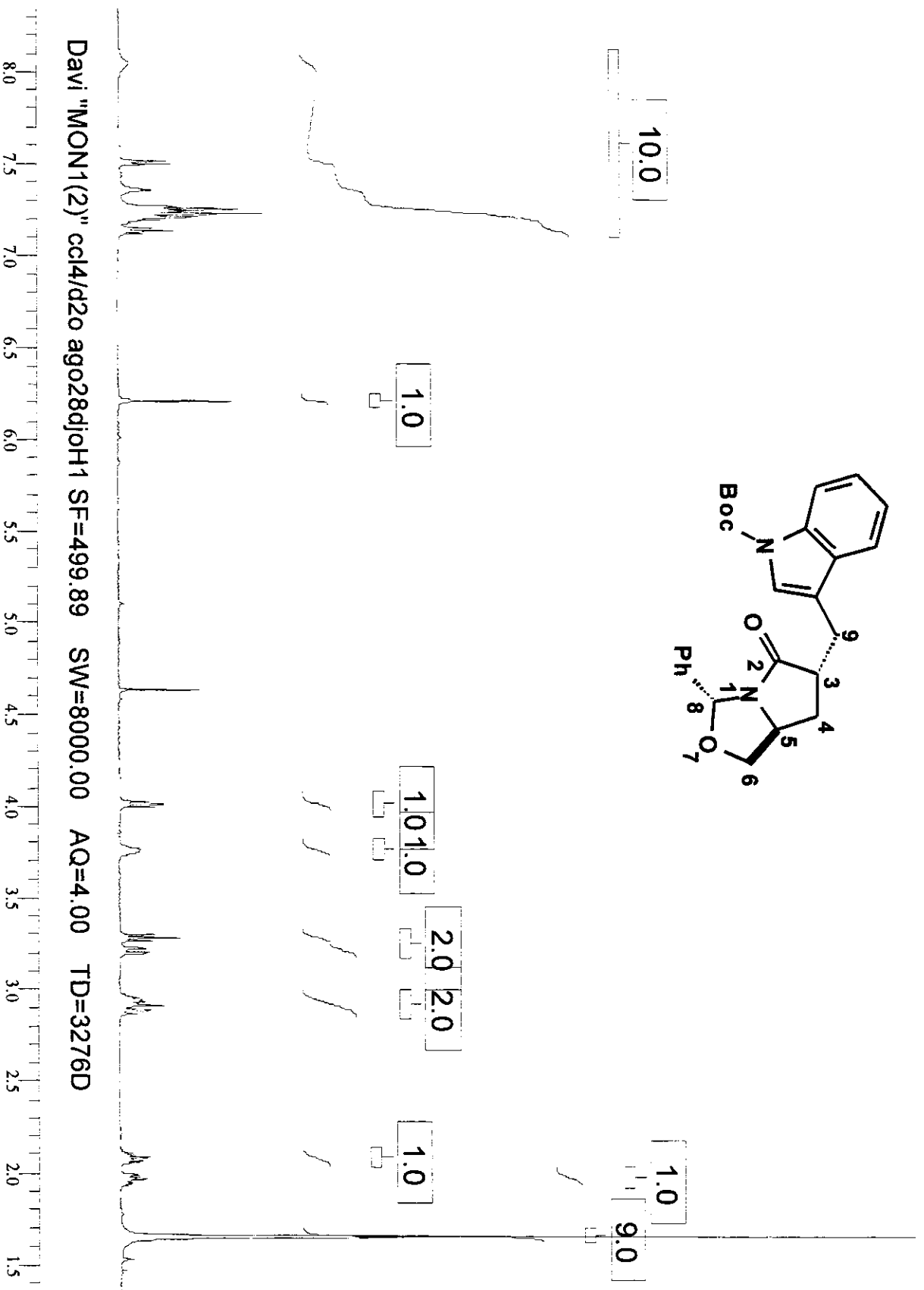
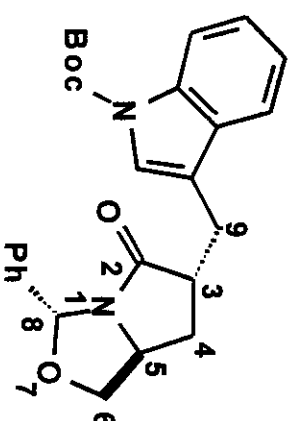


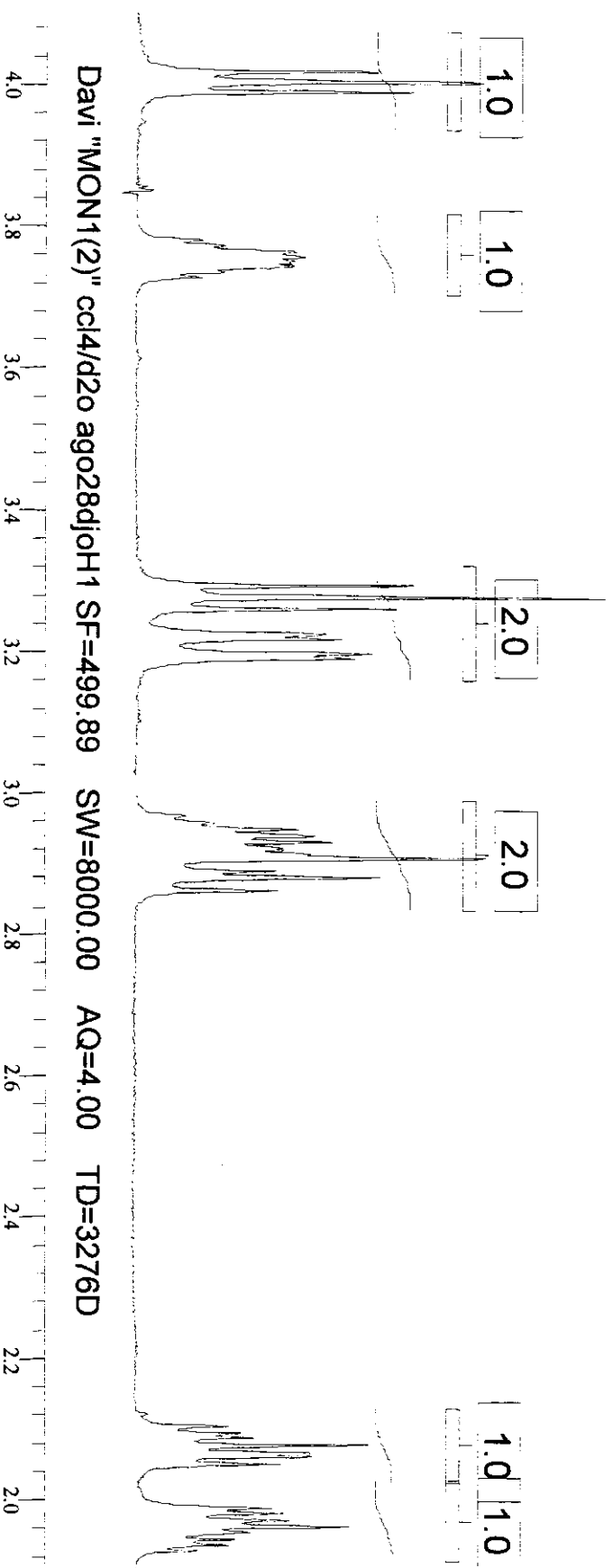
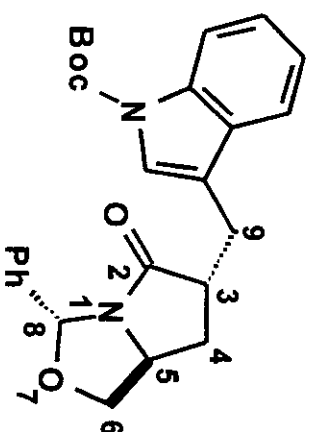
Date: Tue Jun 09 22:08:00 1998

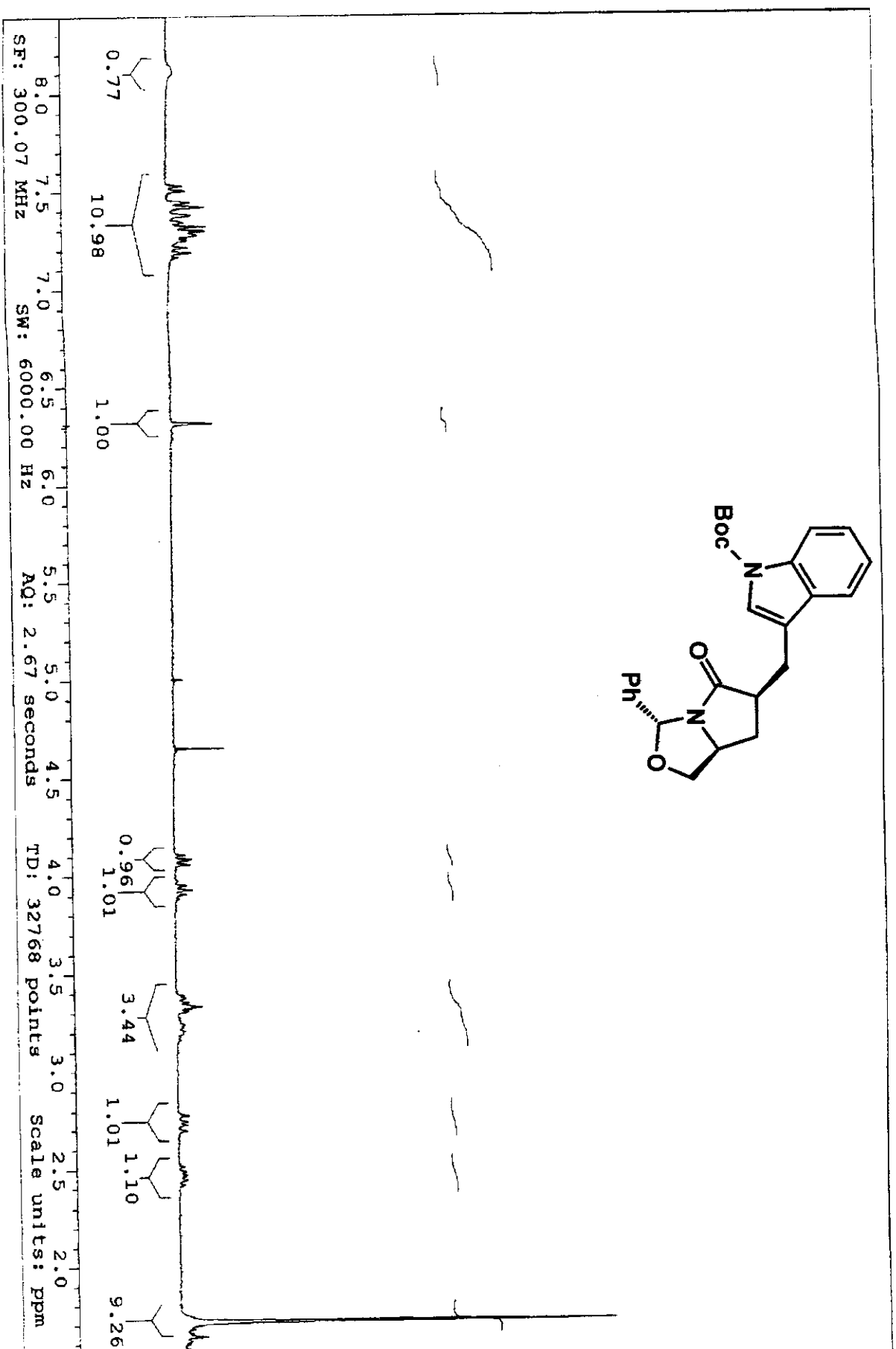
Tue Jun 09 22:07:10 1998

Scans: 32

Resolution: 4,000



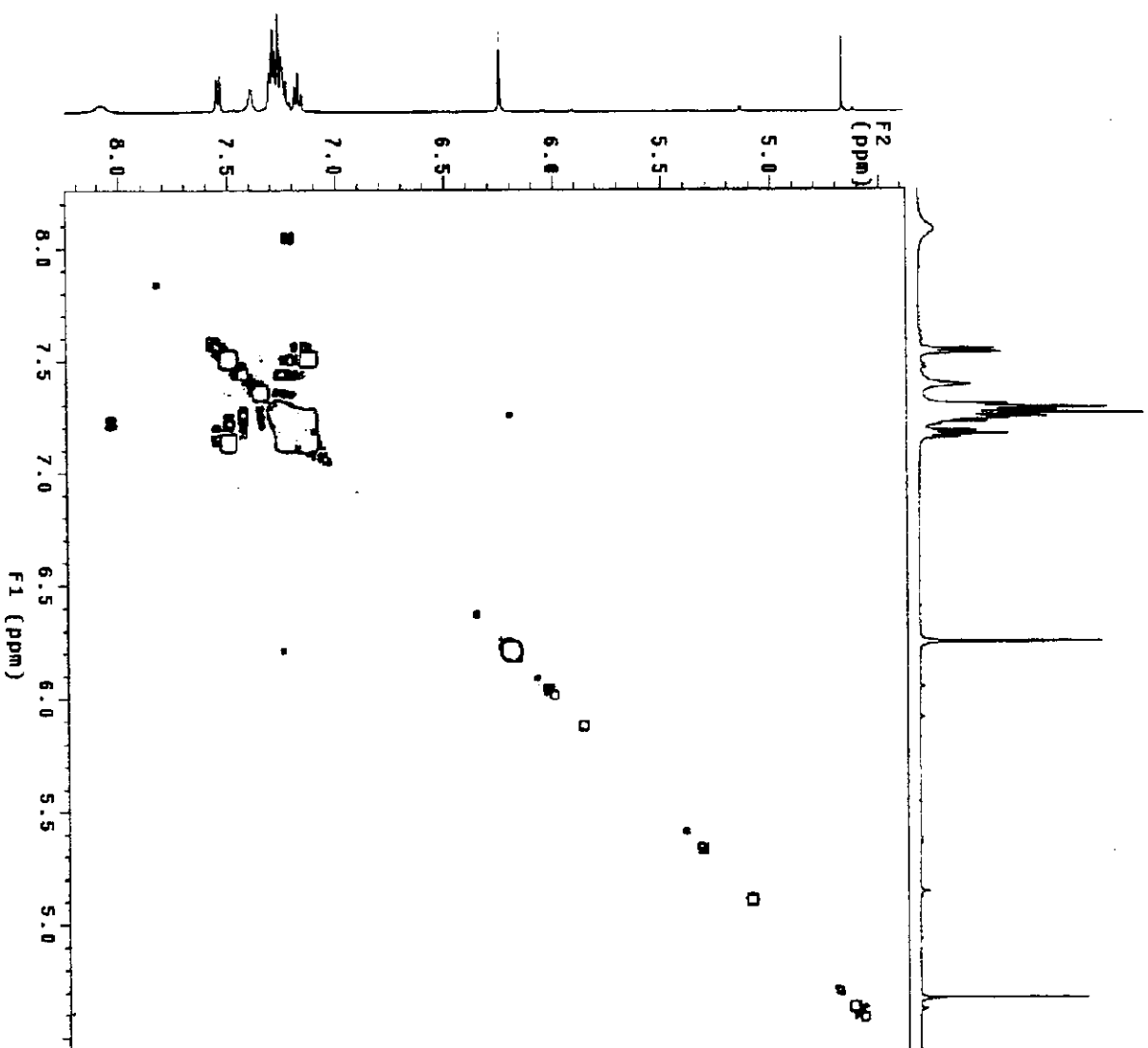
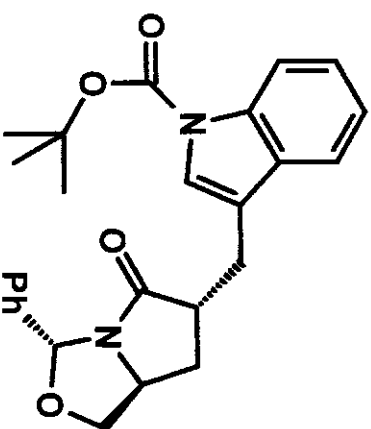




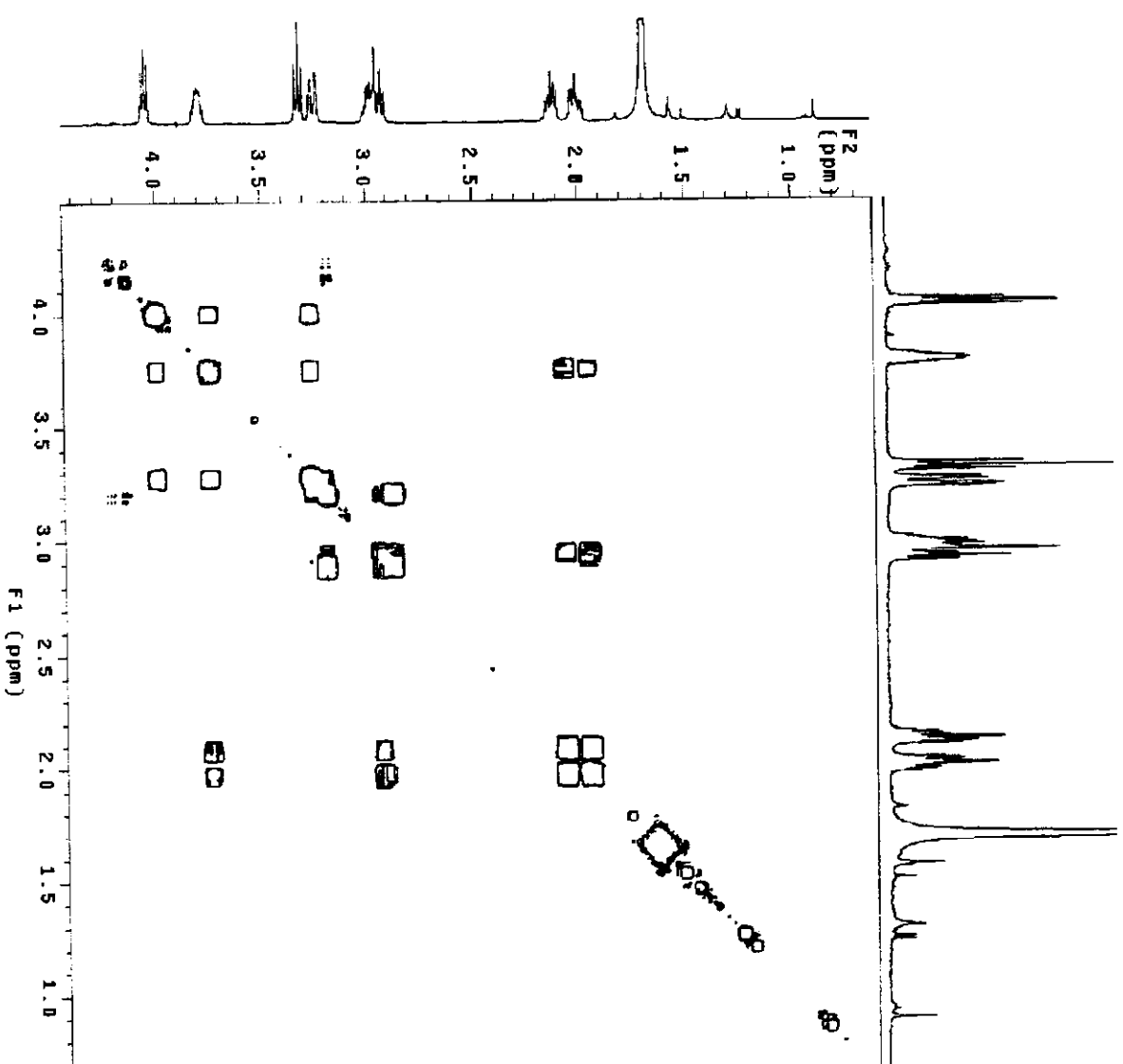
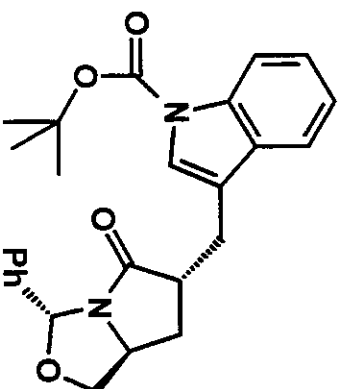
Anexo II.34: Espectro de COSY (CDCl₃, 500 MHz) de 45*trans* (expandido)

xlviii

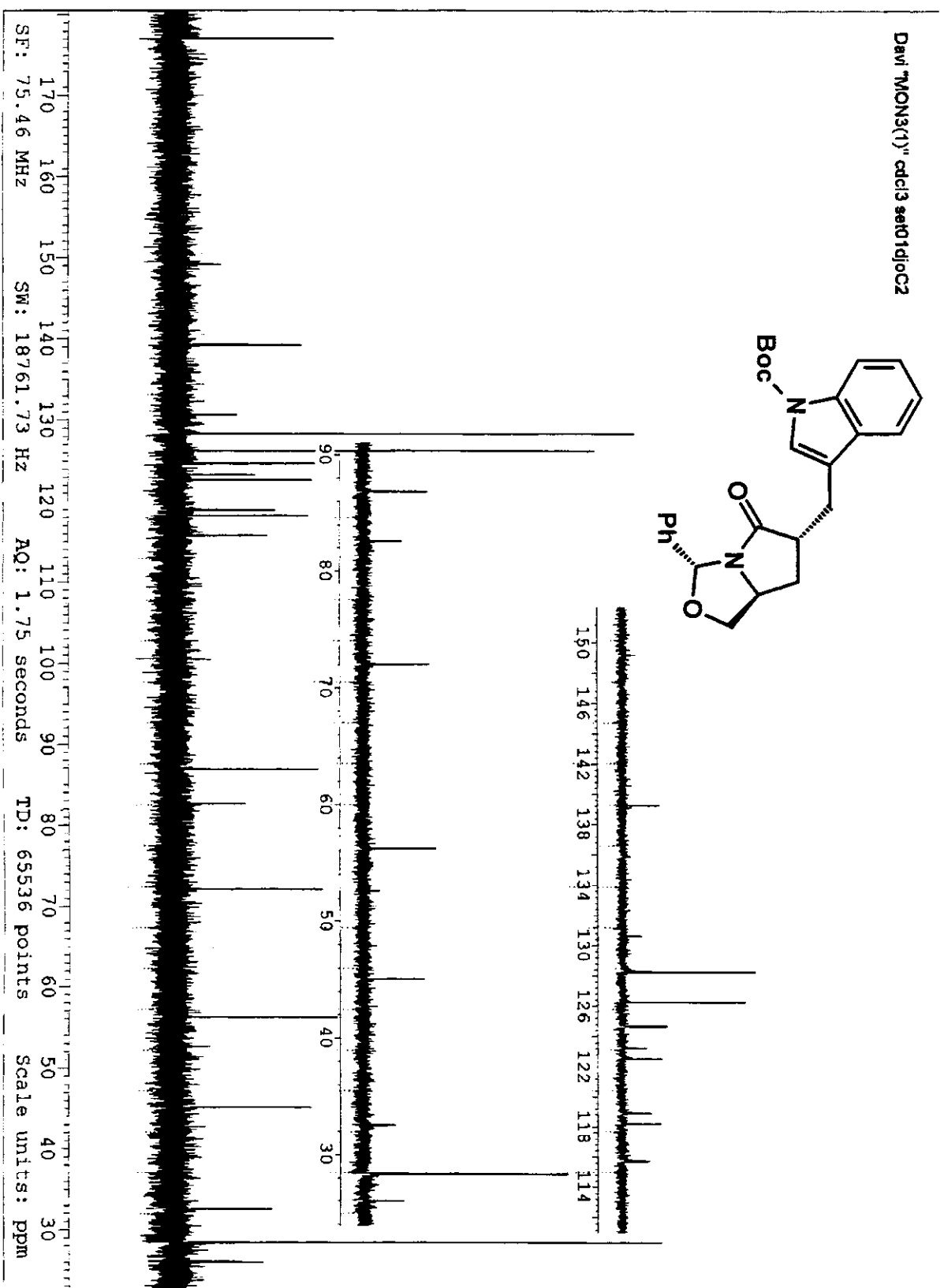
NAME: "MONI(2)" cdc13 ap026ujgpcosy
 Pulse Sequence: gpcosy
 Solvent: D2O
 Acquisition Temperature: 300.2 K
 INOVA-500 INOVA500
 PULSE SEQUENCE: gpcosy
 Relax. delay: 2.000 sec
 Acq. time: 6.216 sec
 Width: 4739.1 Hz
 ZD Width: 4739.1 Hz
 4 repetitions
 4 scans per point
 OBSERVED: 419.8540608 MHz
 DATA PROCESSING
 Sd sine bell 0.168 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sd sine bell 0.027 sec
 FI size 2048 x 2048
 Total time 19 minutes



Davi "MDM(2)" cdc13 ago28d4jgcosy
 Pulse Sequence: gcosy
 Solvent: D2O
 Ambient Temperature
 INOVA-500 "INOVAS90"
 PULSE SEQUENCE: gcosy
 Relax delay: 2.00 sec
 Acq. time: 0.216 sec
 Width: 4798.1 Hz
 F2 width: 4798.1 Hz
 4 repetitions
 128 increments
 OBSERVE: H1, 498.884808 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell: 0.108 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell: 0.027 sec
 F1 size: 2048 x 2048
 Total time: 19 minutes



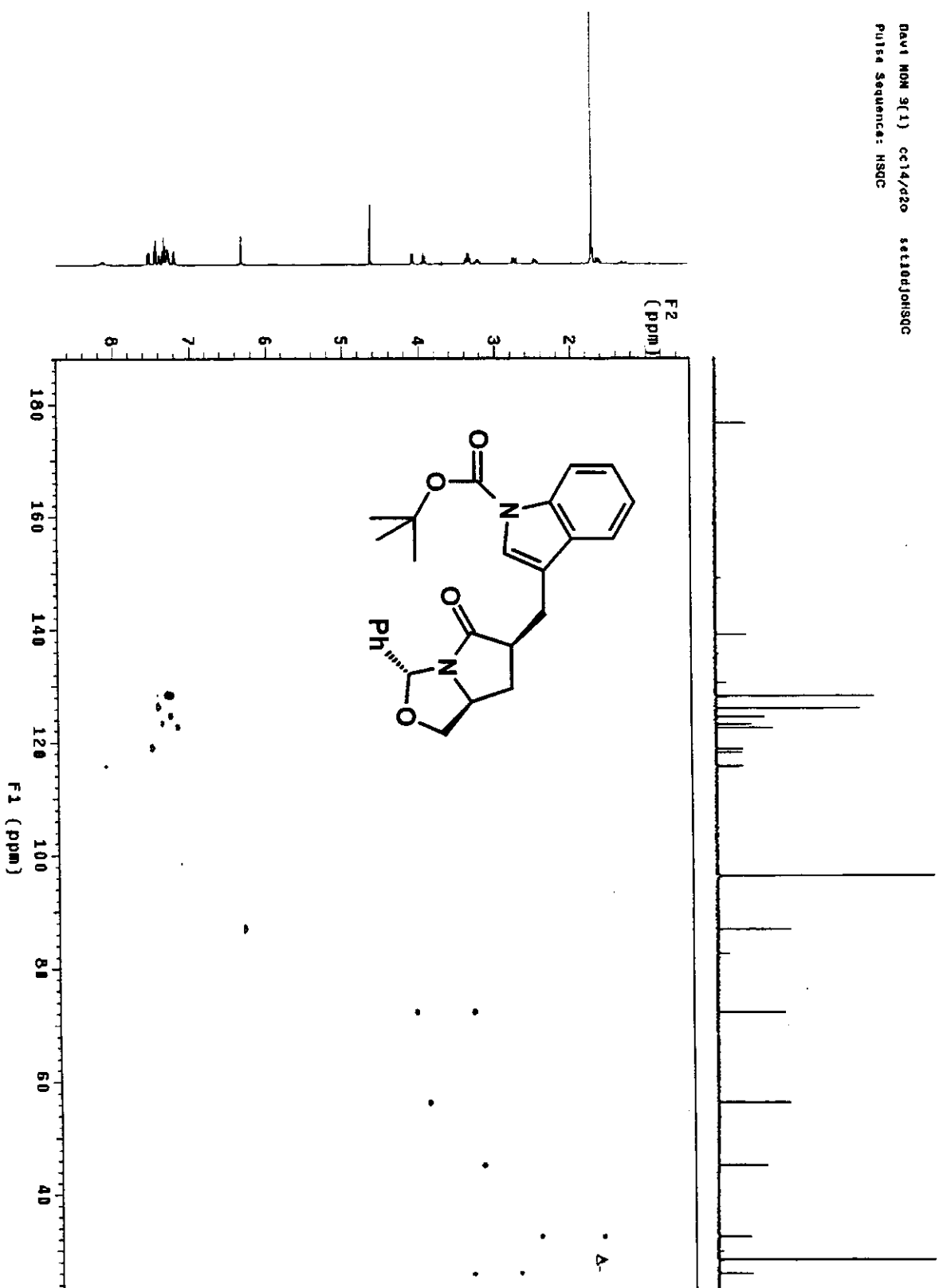
Anexo II.35: Espectro de RMN C (CDCl₃, 75 MHz) de 45*trans*

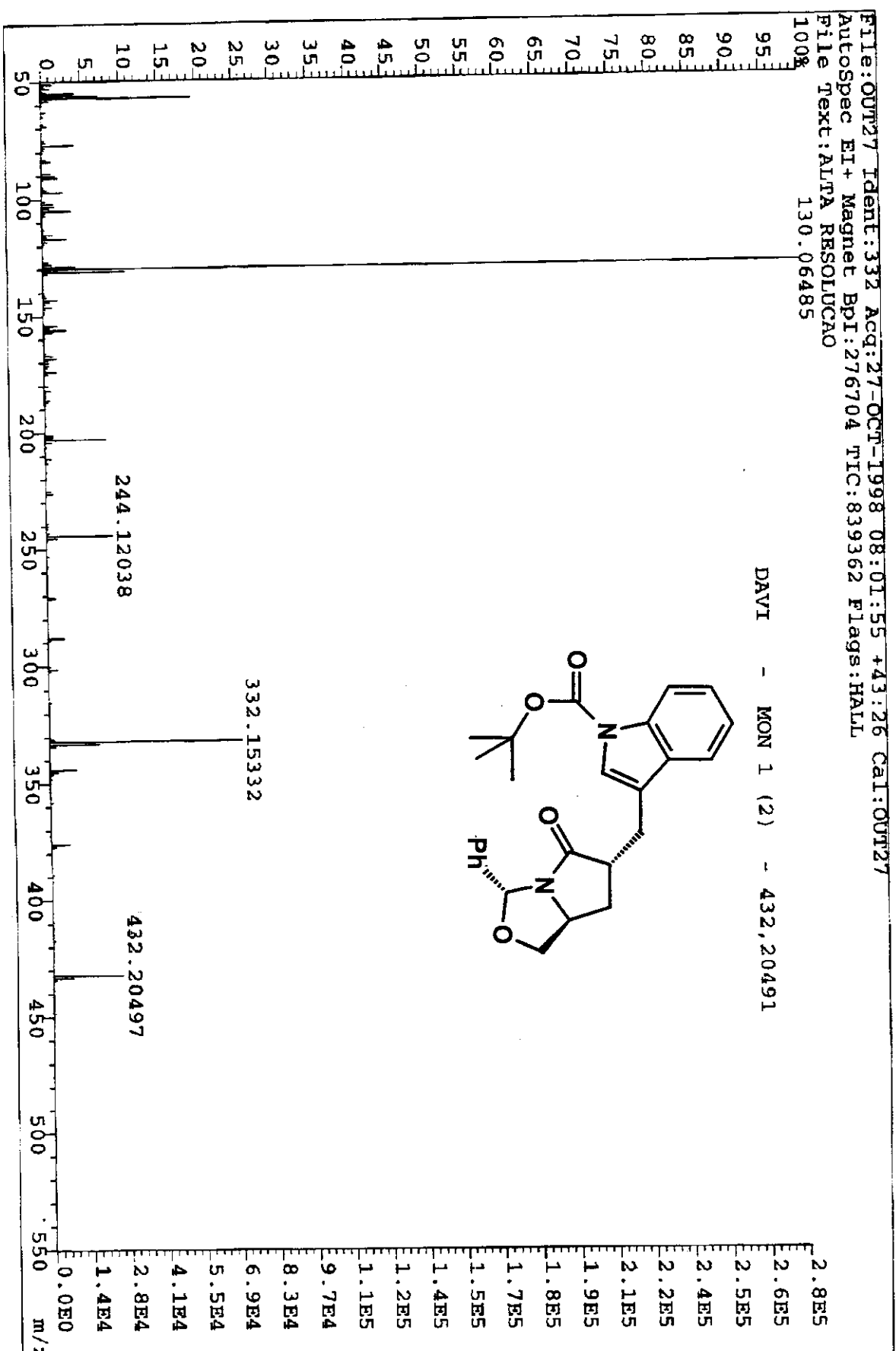


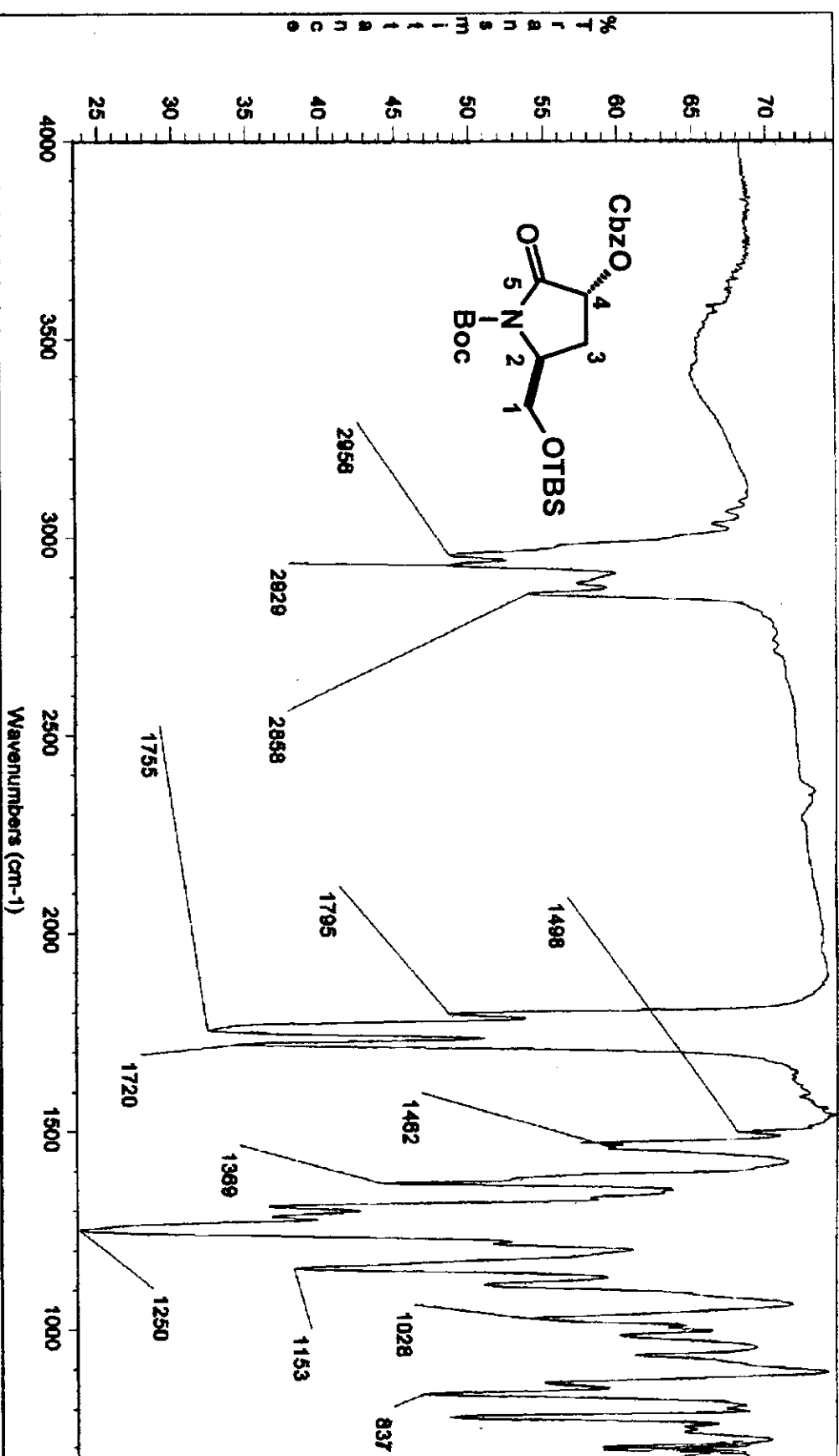
Anexo II.36: Espectro de HETCOR (CCl₄/D₂O, 75 e 300 MHz) de 45

II

NAME: MDN 3(1) CCl₄/D₂O set1040HSQC
Pulse Sequence: HSQC





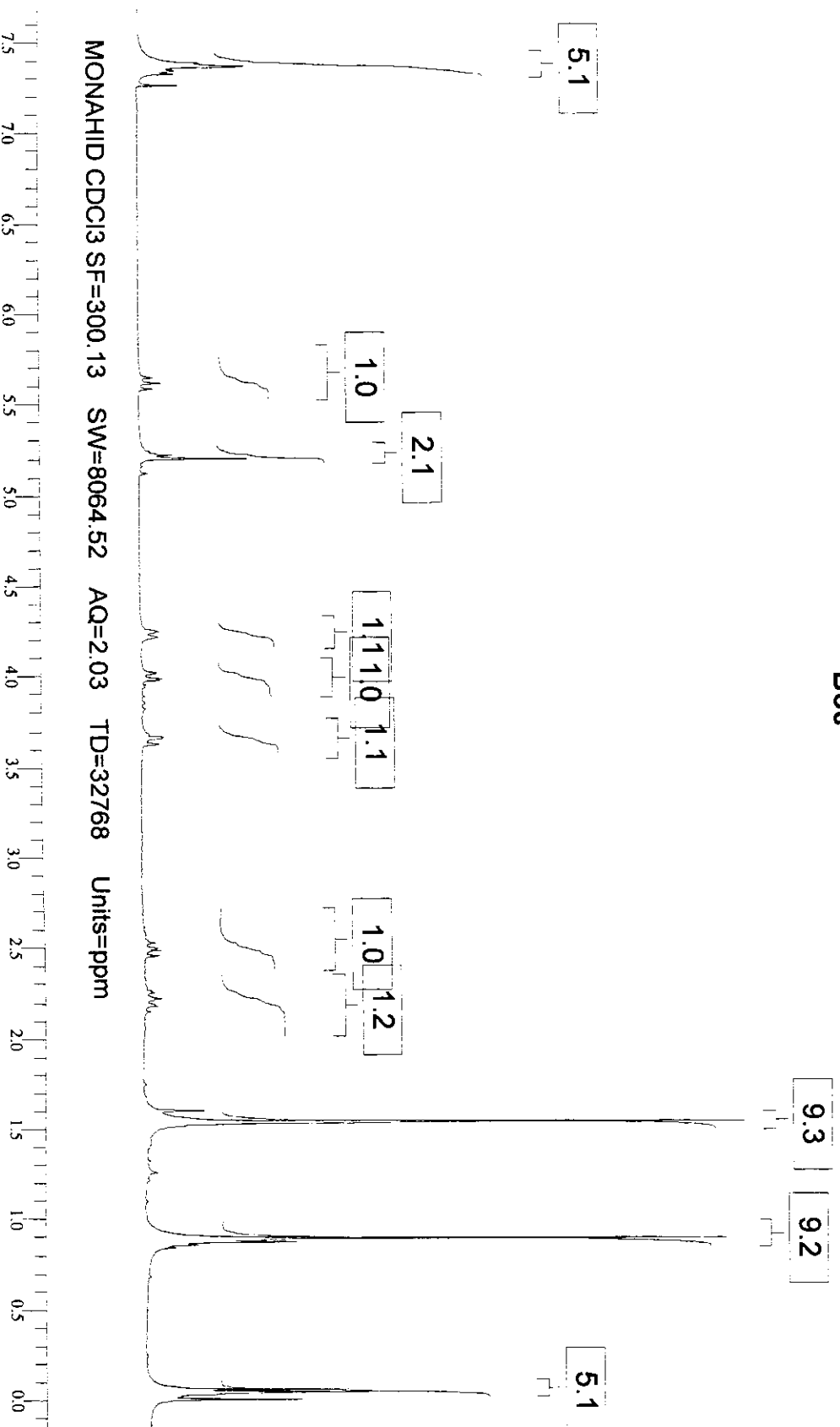
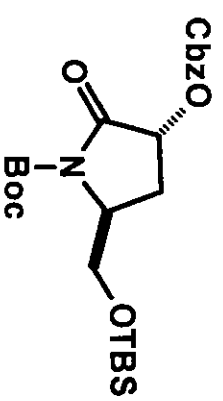


Date: Wed Feb 21 17:04:35 2001

Wed Feb 21 17:04:03 2001

Scans: 32

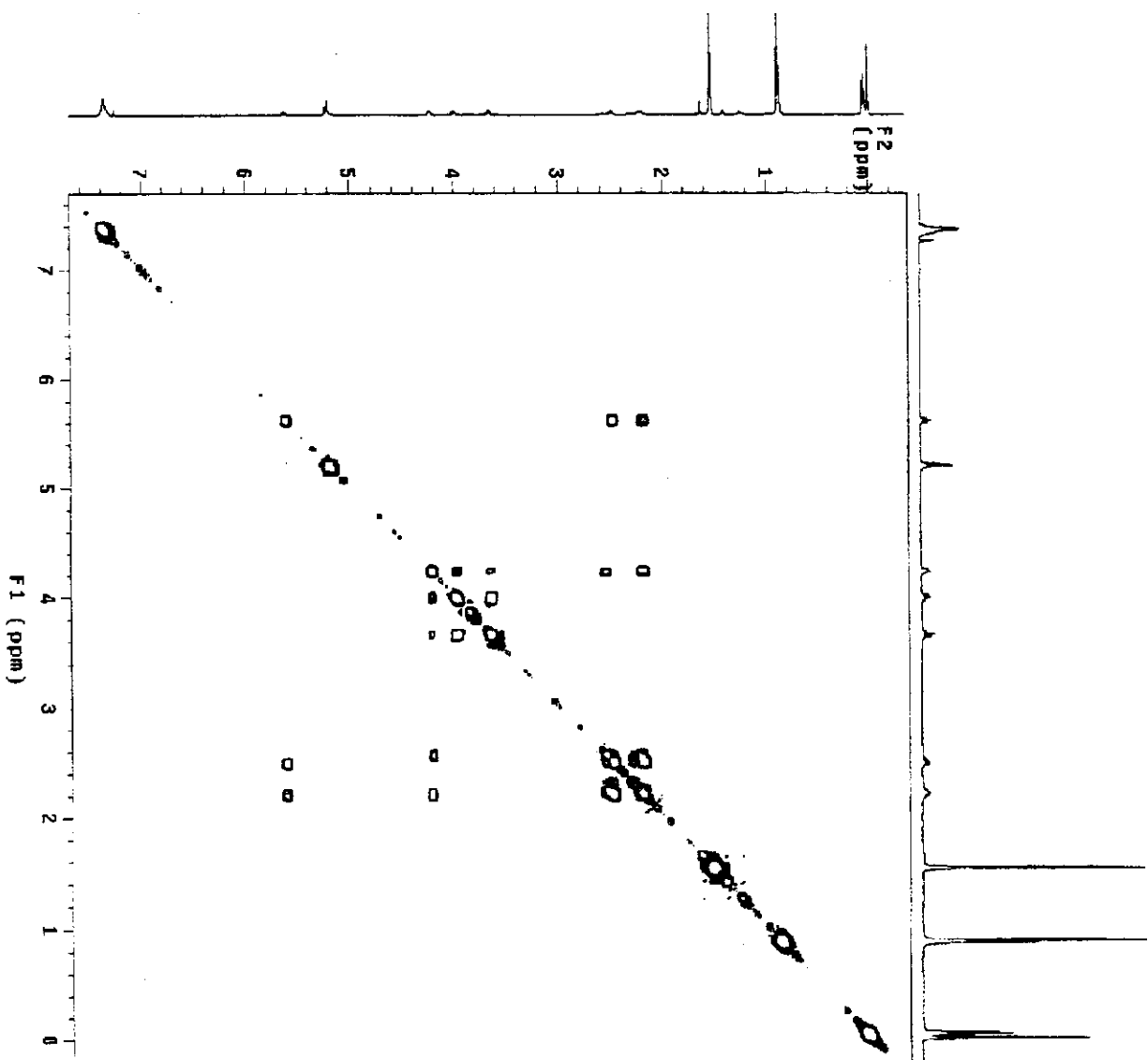
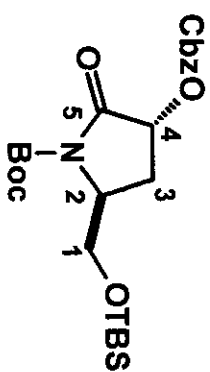
Resolution: 4,000



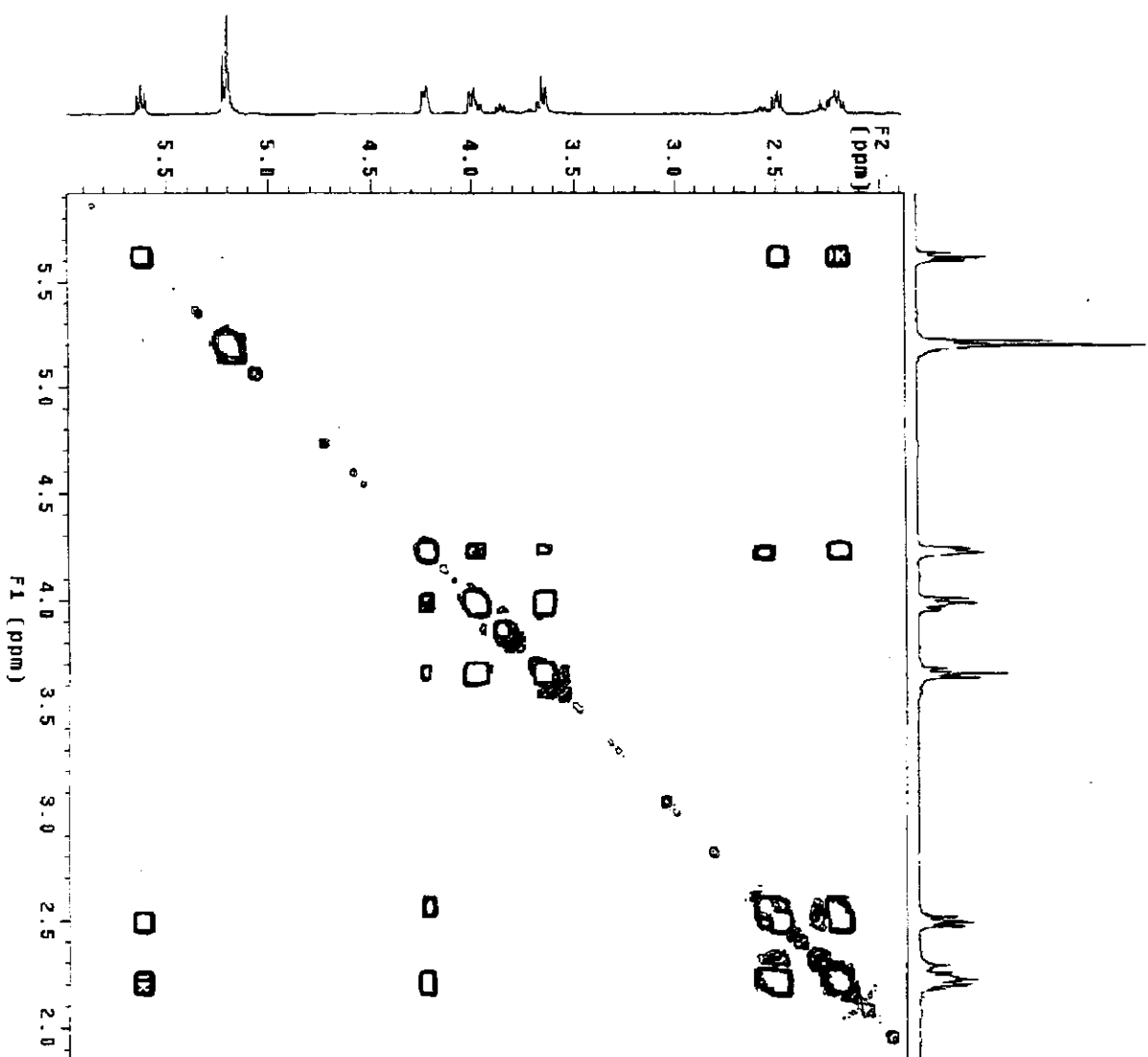
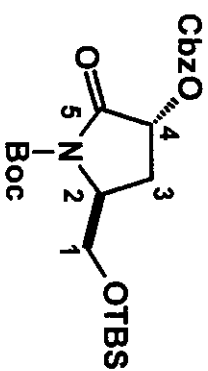
Anexo II.40: Espectro de COSY (CDCl₃, 500 MHz) de 47

lv

Osvi Monahid2 set2d4joc05v
 Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: set2d4joc05v
 INOVA-500 "mmsun"
 PULSE SEQUENCE: gCOSY
 Relax: 1.00 sec
 Acq: 1.00 sec
 Width: 5518.0 Hz
 2D Width: 5518.0 Hz
 32 repetitions
 128 increments
 OBSERVE: H1, 499.862599 MHz
 DATA PROCESSING
 Ss: sine bell 0.083 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.023 sec
 F1 size 2048 x 2048
 Total time 1 hr, 22 min, 55 sec



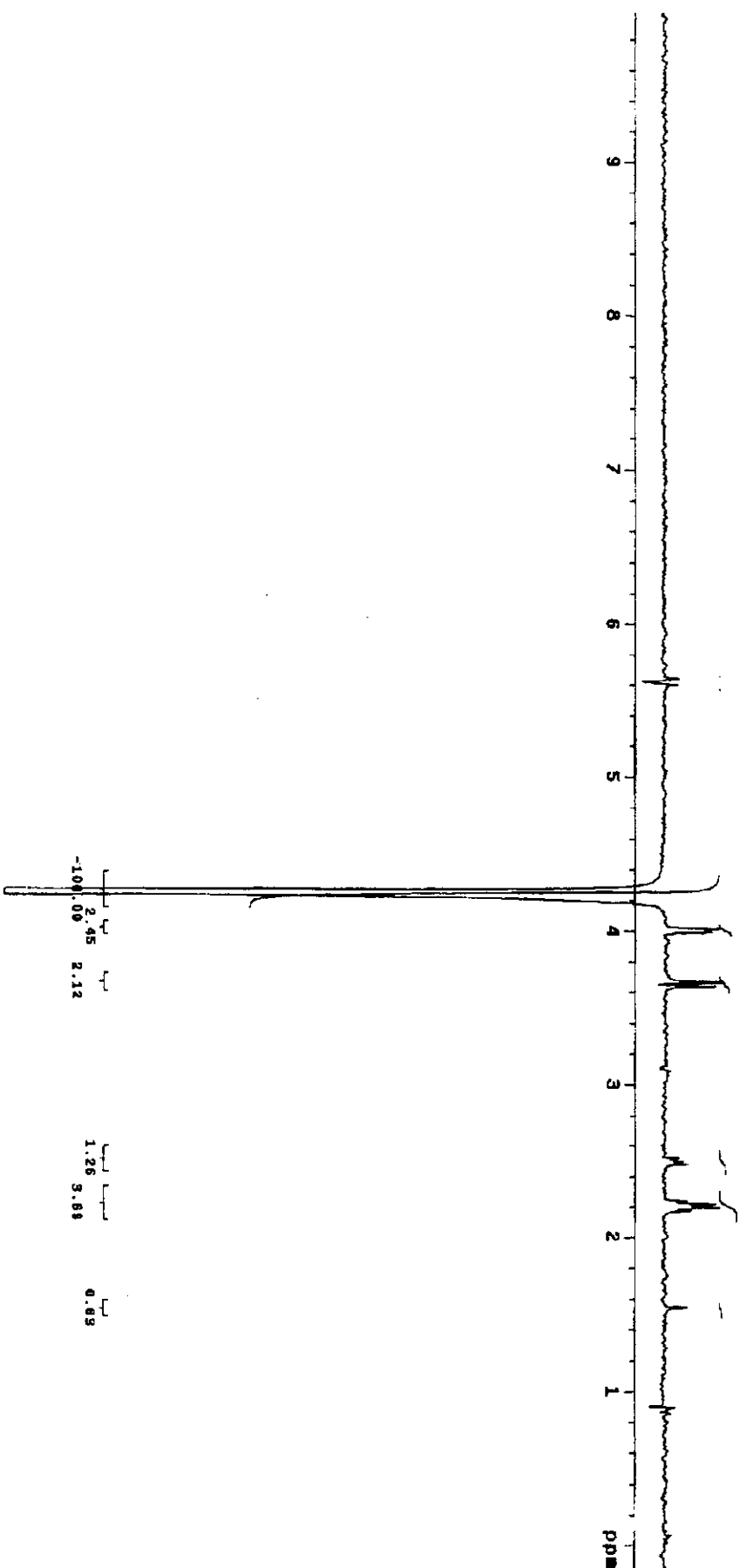
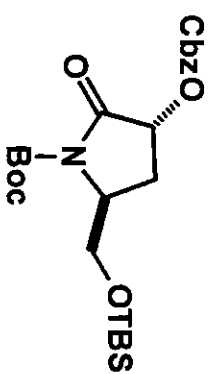
DAVI Monelli02 set2dlogcosy
 Pulse Sequence: gcosy
 Solvent: CDCl₃
 Ambient Temperature
 File: set2dlogcosy
 IMOVA-500 "martsun"
 PULSE SEQUENCE: gcosy
 Relax. delay: 1.000 sec
 Acq. time: 0.186 sec
 Width: 5516.0 Hz
 20 Width 5516.0 Hz
 32 repetitions
 128 increments
 OBSERVE: H1, 499.862589 MHz
 DATA PROCESSING: 0.493 sec
 F1: DATA PROCESSING
 Sine de 114.925048
 F1 size 2048 X 2048
 Total time 1 hr, 22 min, 55 sec



```

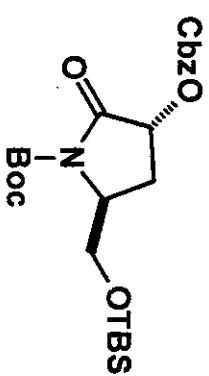
DAVI MWMH1D NOE a 4.23pm          setidjonoESY1D
Pulse Sequence1 NOESY1D
SOLVENT: DMS-D
Temp. 27.0 C / 300.1 K
INNOVA-500 "INNOVA500"
PULSE SEQUENCE: NOESY1D
Relax. delay 2.000 sec
Mixing 0.500 sec
Acq. time 4.000 sec
Width 6000.0 Hz
416 F1 resolution
RESOLVE H1 488.0027604 MHz
Data Processing
F1 size 65536
Total time 2 hr, 2 sec

```

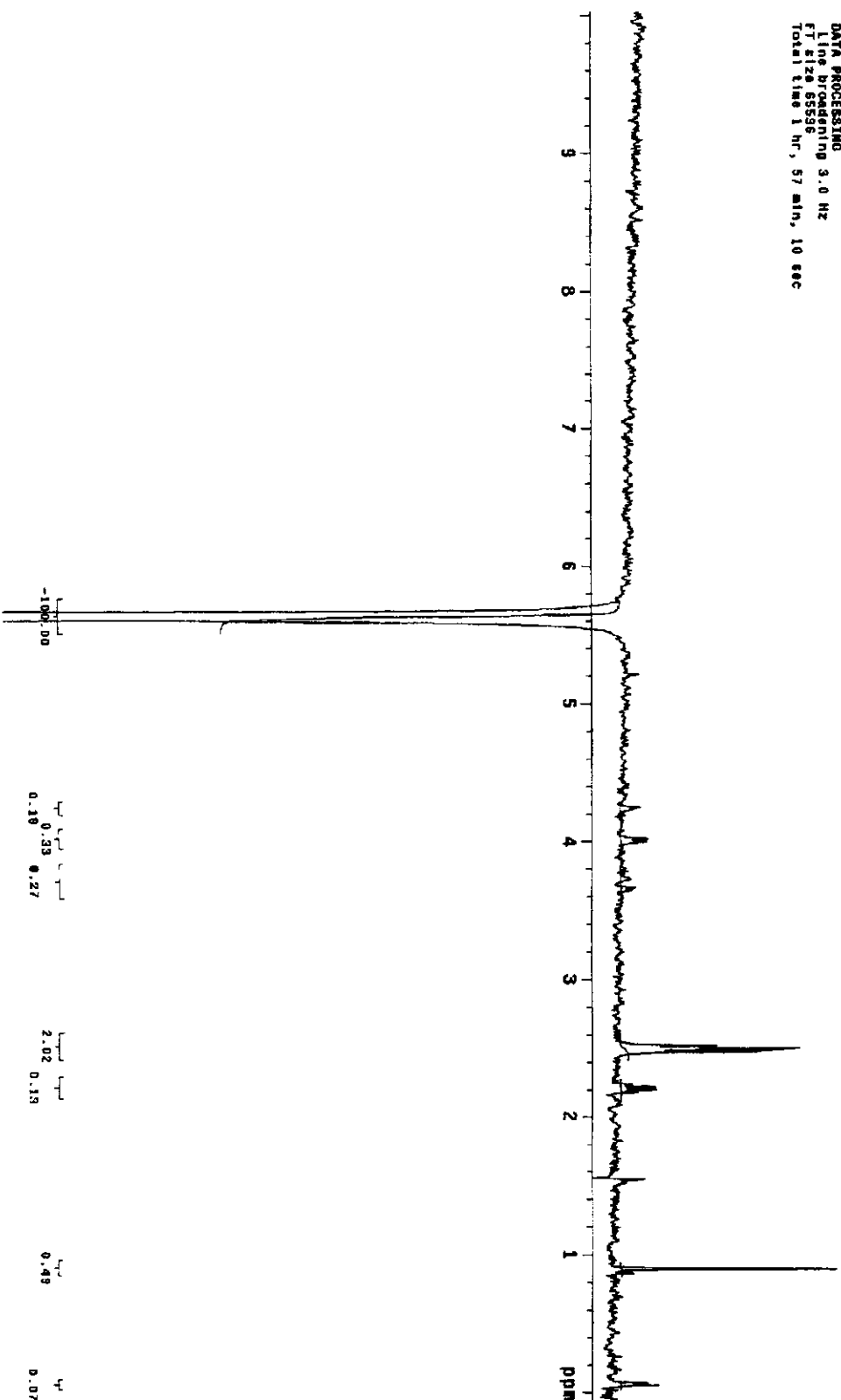


Anexo II.42: Espectro de NOESY 1D (5,62 ppm, CDCl₃, 500 MHz) de 47

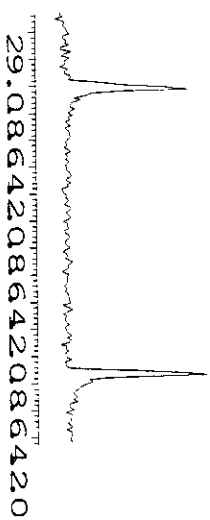
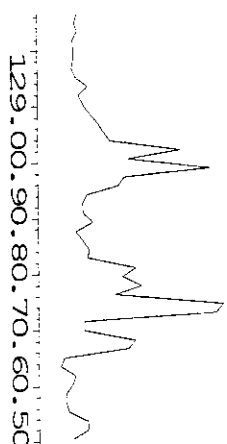
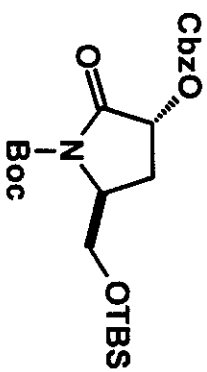
lviii



DAVI MONAMID NOE a 5.62ppm sel1d1joneesy1d1
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: CDCl3
 Temp: 27.0 C / 340.1 K
 1H NMR-500 1hnuv500
 PULSE SEQUENCE: NOESY1D
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 80.0 degrees
 Mixing 8.500 sec
 Acq. time 4.800 sec
 Sweep 8000.0 Hz
 32K repetitions
 OBSERVE H1 498.8827804 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 57 min, 10 sec



Davi HIDMONA-1 jun16djc1



SF: 75.46 MHSW: 20000.00AQ: 0.80 secTD: 32768 poscale units

DATA MONAHID-1 dept jun25djod

Pulse sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: jun25djod

INOVA-500 "nucrun"

PULSE SEQUENCE: dept

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

512 repetitions

OBSERVE C13, 75.4521350 MHz

DECOUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 41 dB

on during acquisition

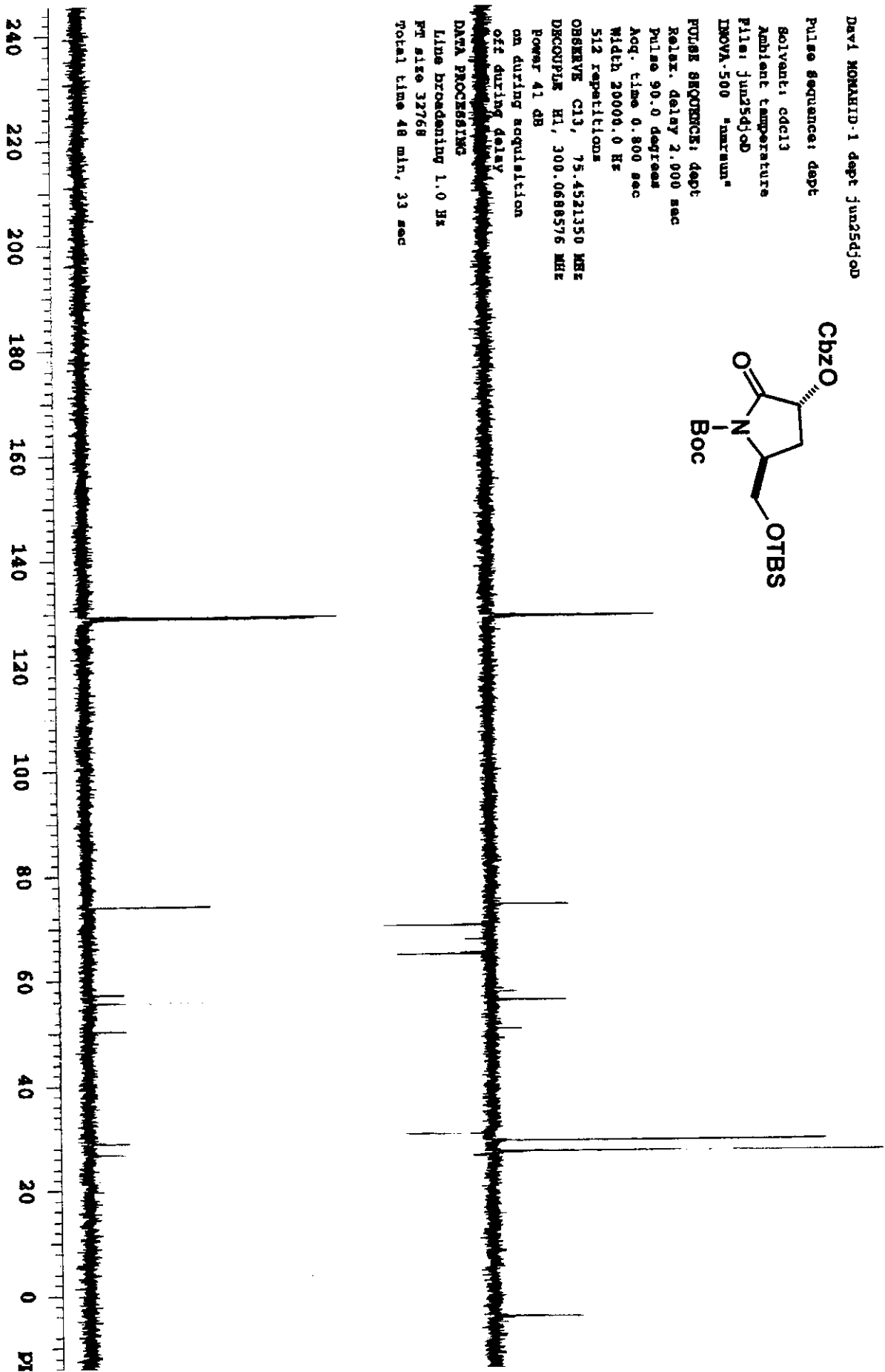
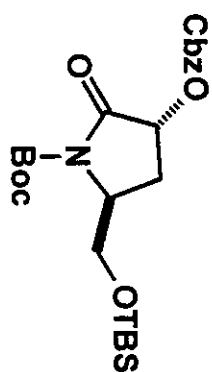
off during delay

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

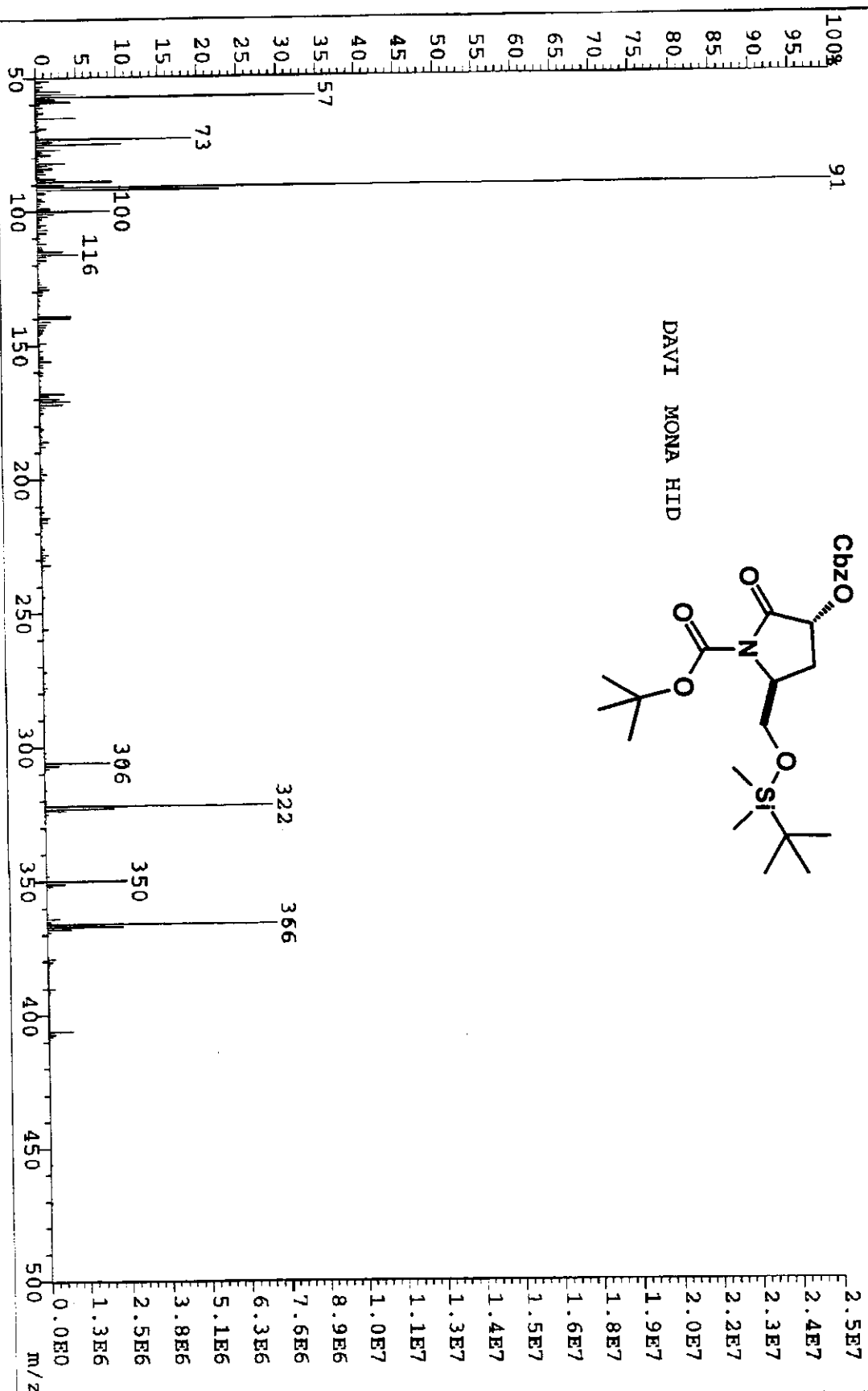
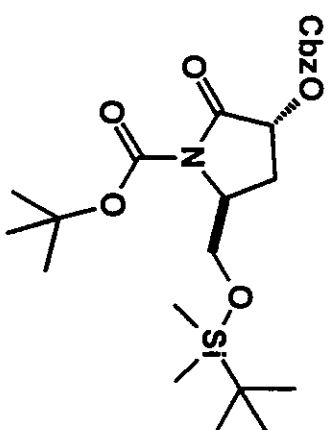
Total time 48 min, 33 sec



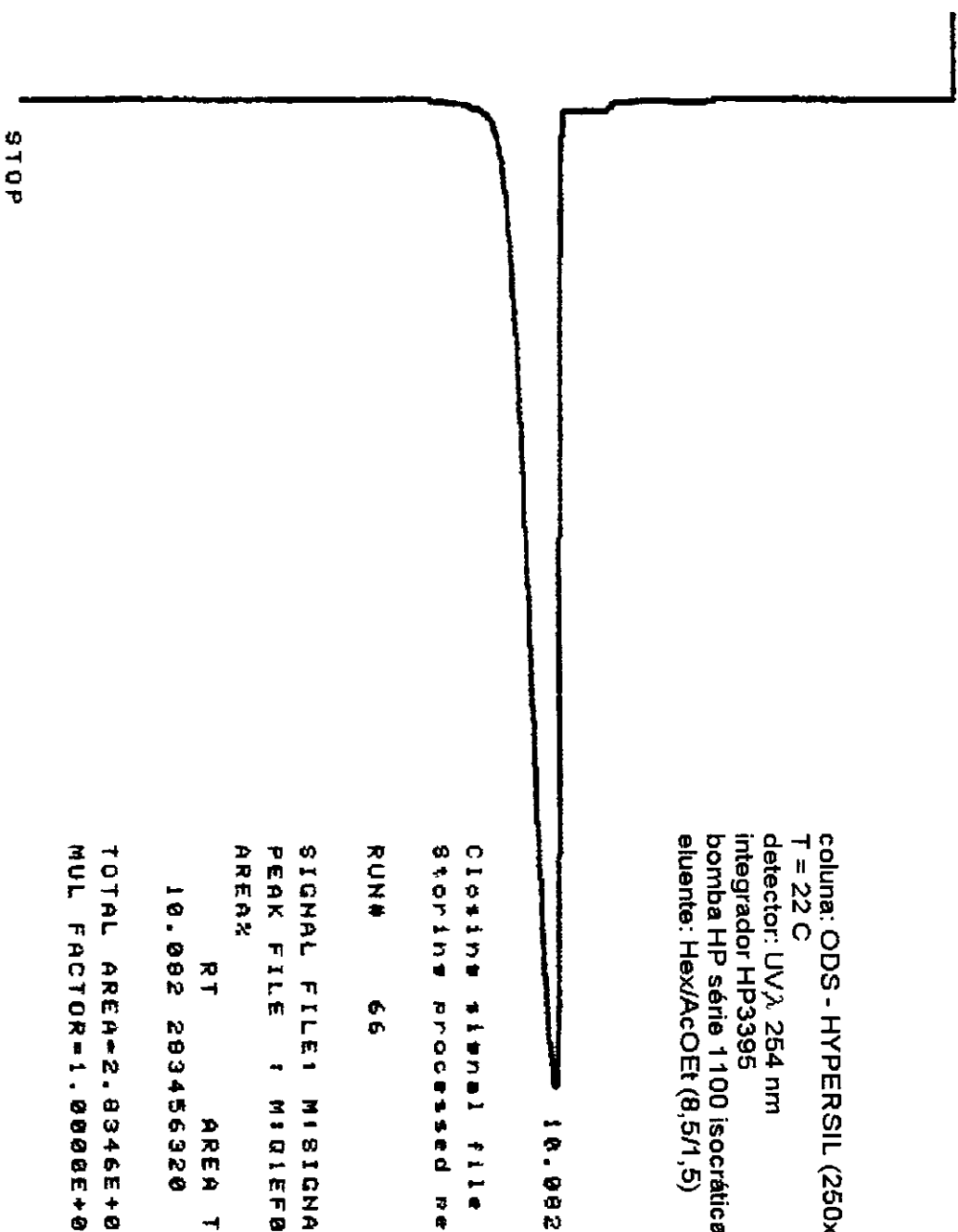
Anexo II.45: Espectro de fragmentação de massas (EI) de 47

lxi

File:JUN30 Ident:288_326 Win 1000PPM Acq:30-JUN-1999 09:24:46 +30:22 Cal:JUN30
Autospec EI+ Magnet BPM:91 BpI:25299416 TIC:119103392 Flags:HALT



* ATT 2~ 10 0
*
* RUN # 66
START



coluna: ODS - HYPERASIL (250x4 mm) $\lambda = 254 \text{ nm}$
 $T = 22 \text{ C}$ $\phi = 0,5 \text{ ml/min}$
 detector: UV λ 254 nm $C = 2 \text{ mg/ml}$
 integrador HP3395 $P = 10 \text{ bar}$
 bomba HP série 1100 isocrática
 eluente: Hex/AcOEt (8,5/1,5)

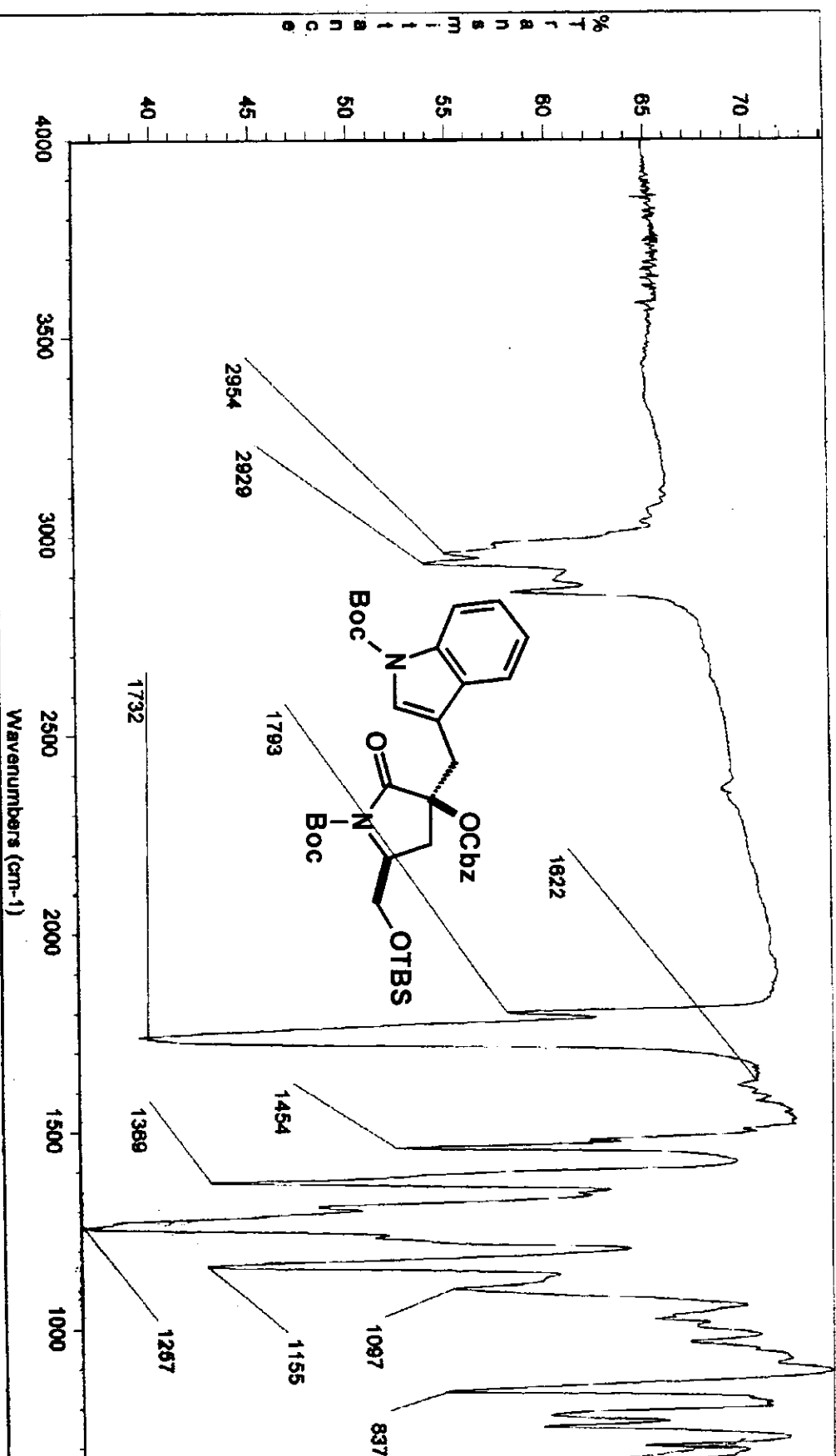
Closing signal file MISIGNAL.BNC
 Starting processed peaks to M101EF036F.PRO

RUN# 66

SIGNAL FILE1 MISIGNAL.BNC
 PEAK FILE 1 M101EF036F.PRO

AREA#	RT	AREA TYPE	WIDTH	AREA%
10.002	203456320	VB	.014	100.00000

TOTAL AREA=2.8346E+08
 MUL FACTOR=1.0000E+00

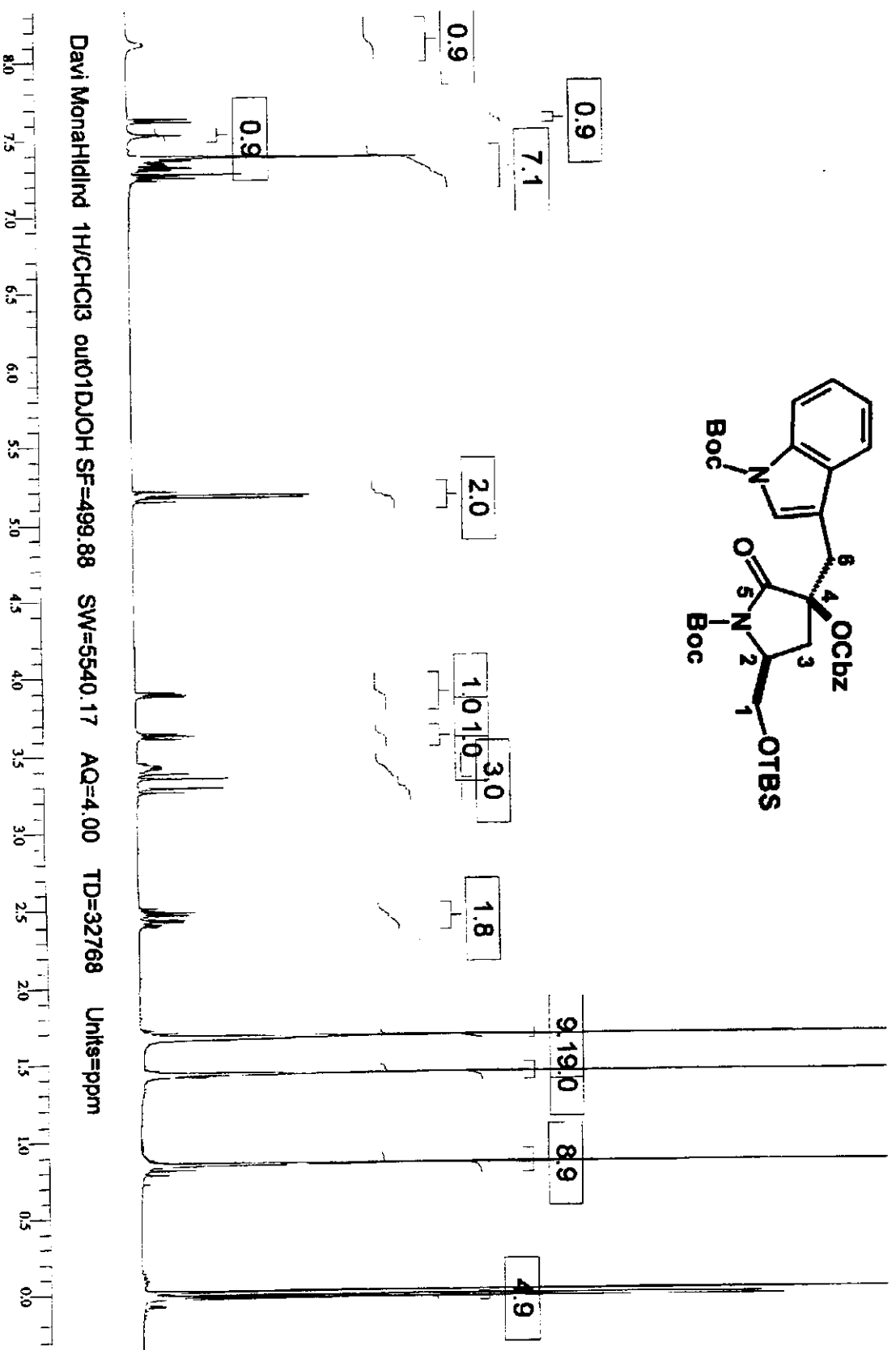
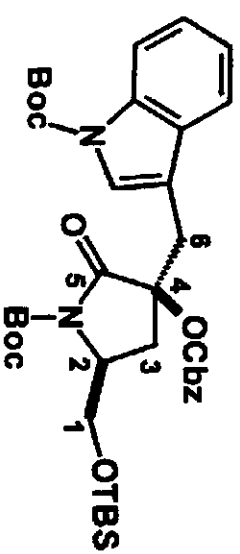


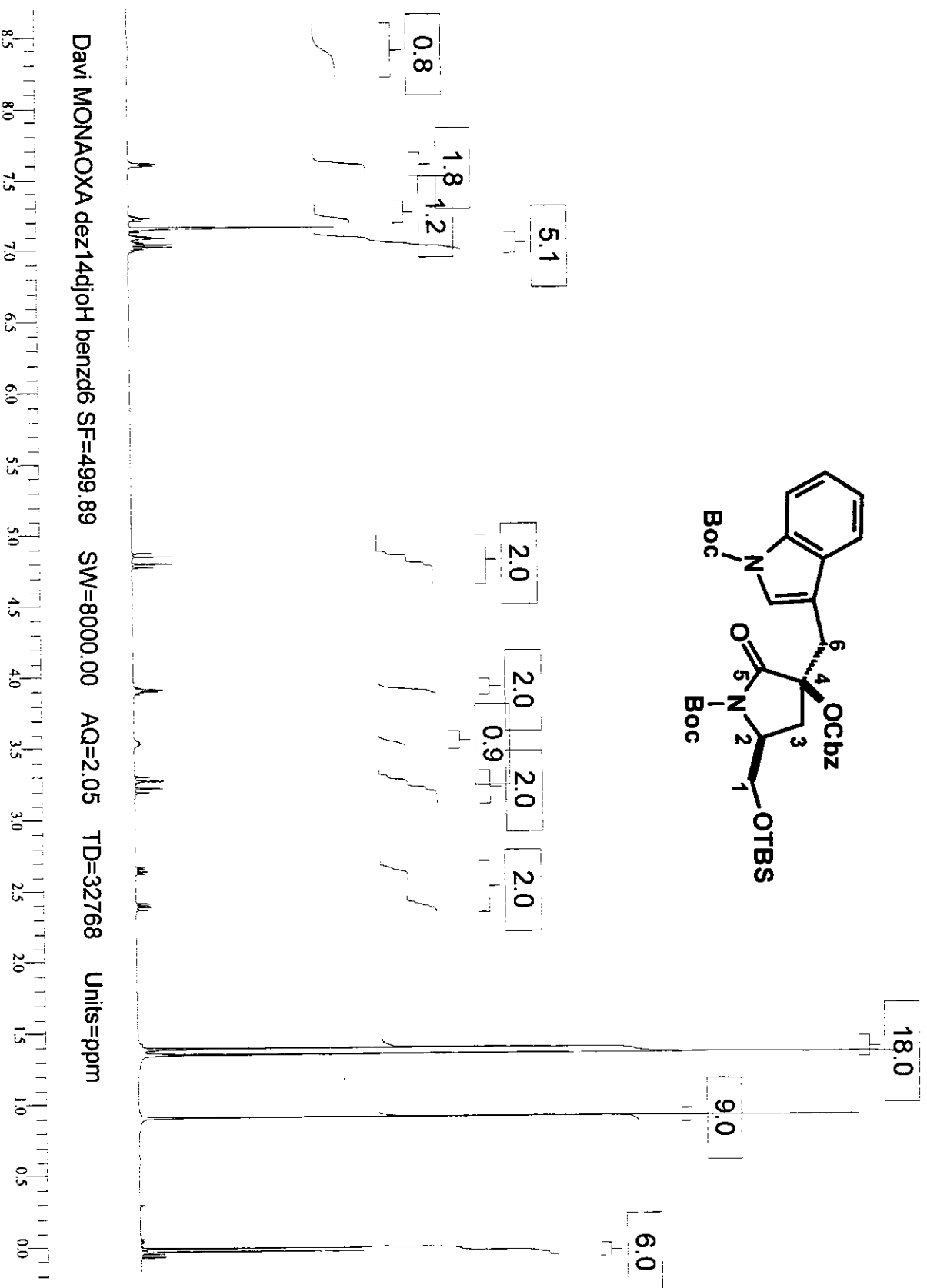
Date: Wed Feb 21 16:55:51 2001

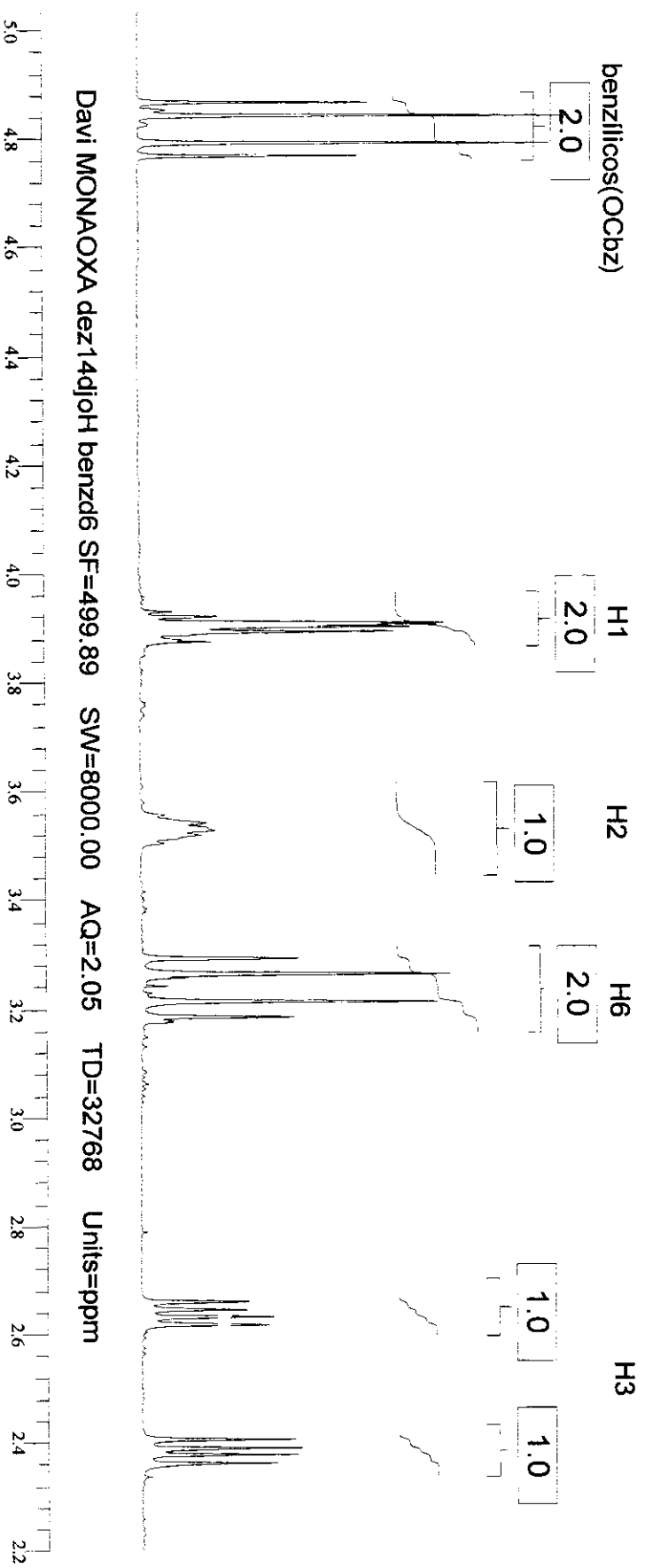
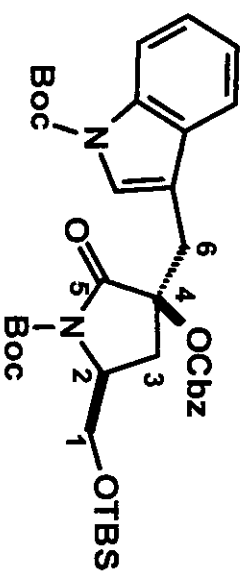
Wed Feb 21 16:55:20 2001

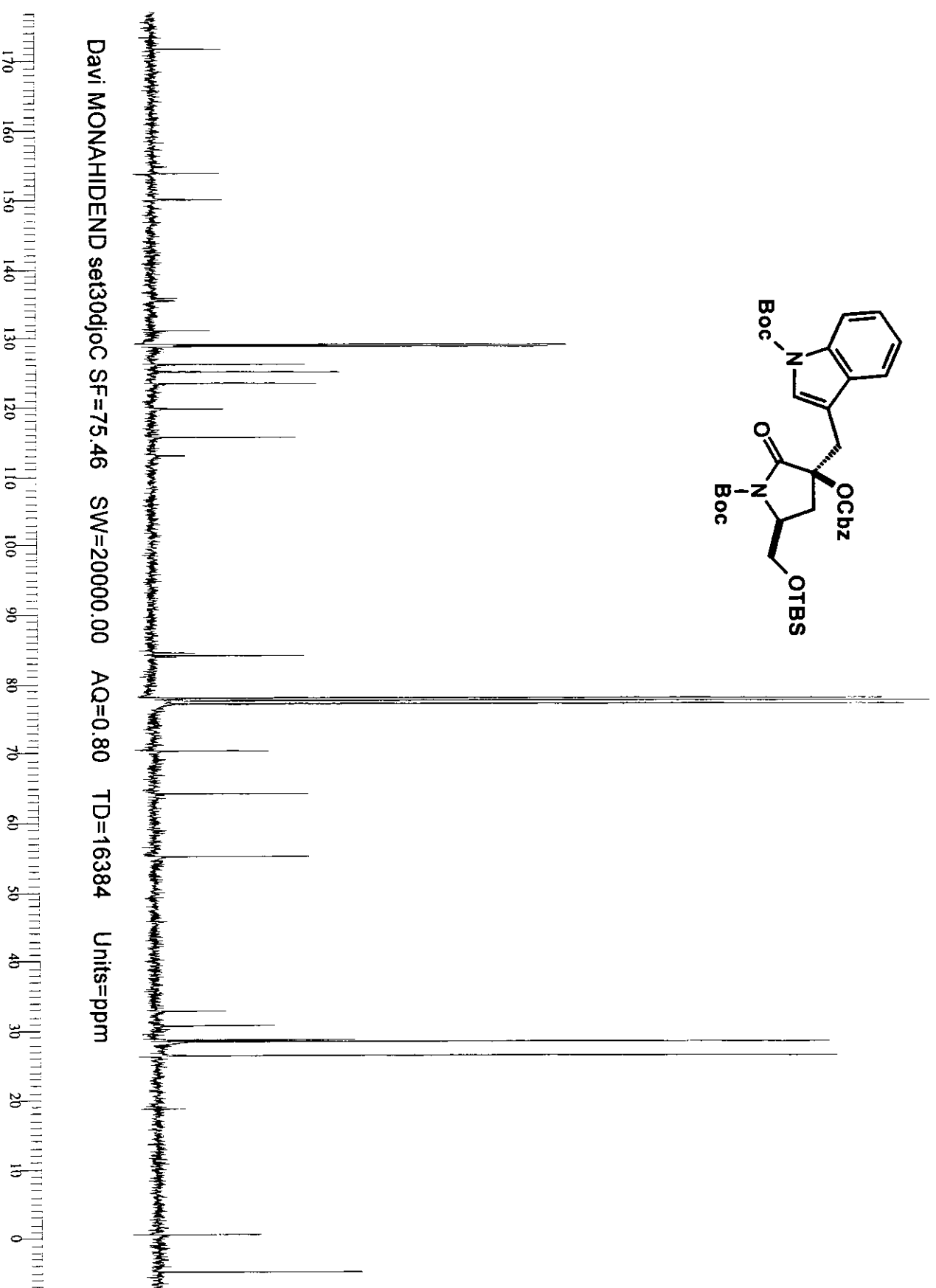
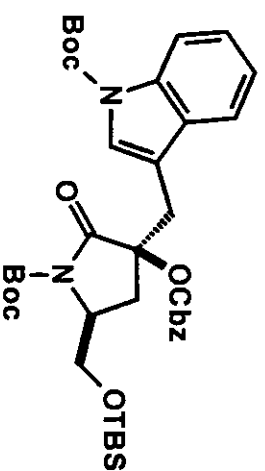
Scans: 32

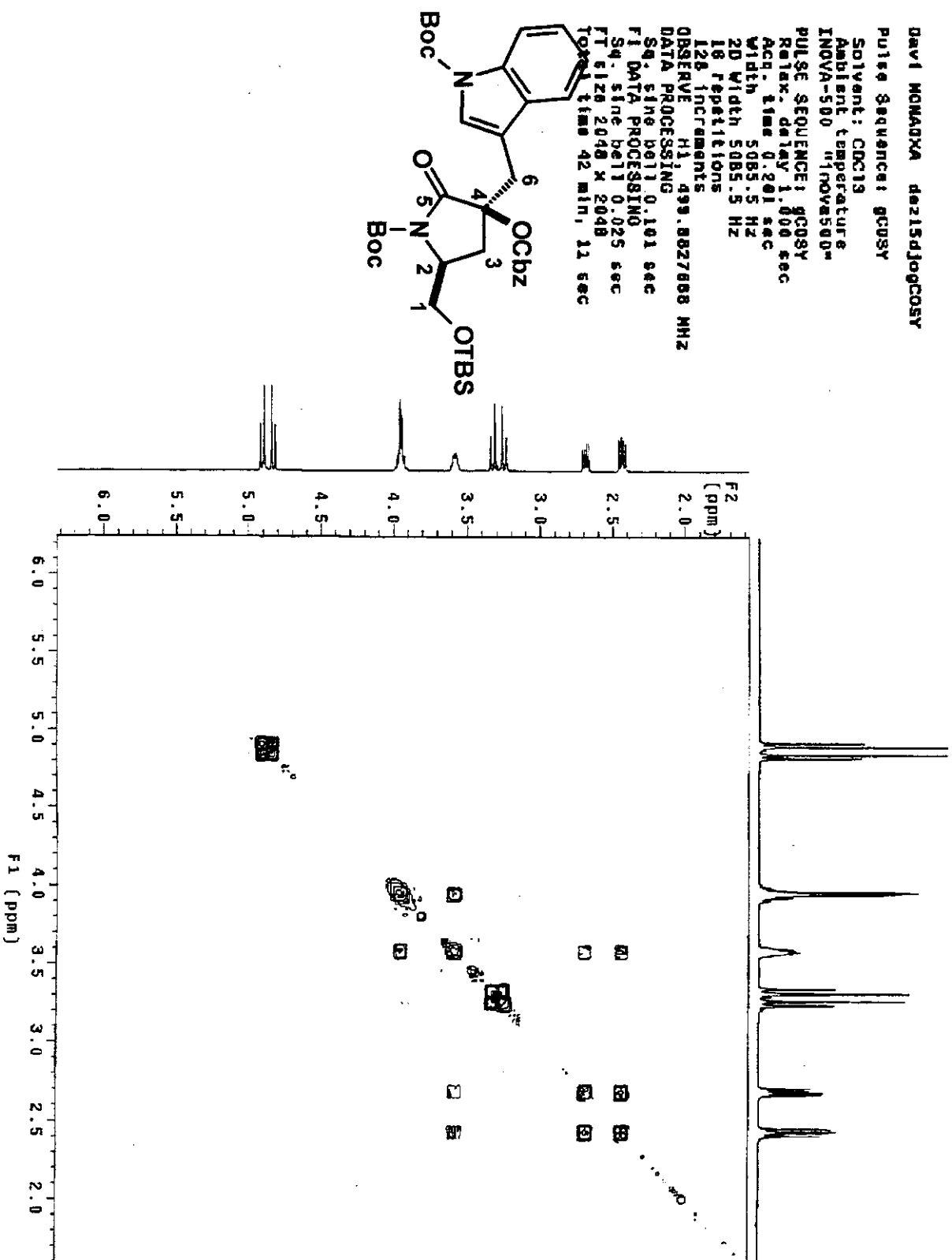
Resolution: 4,000

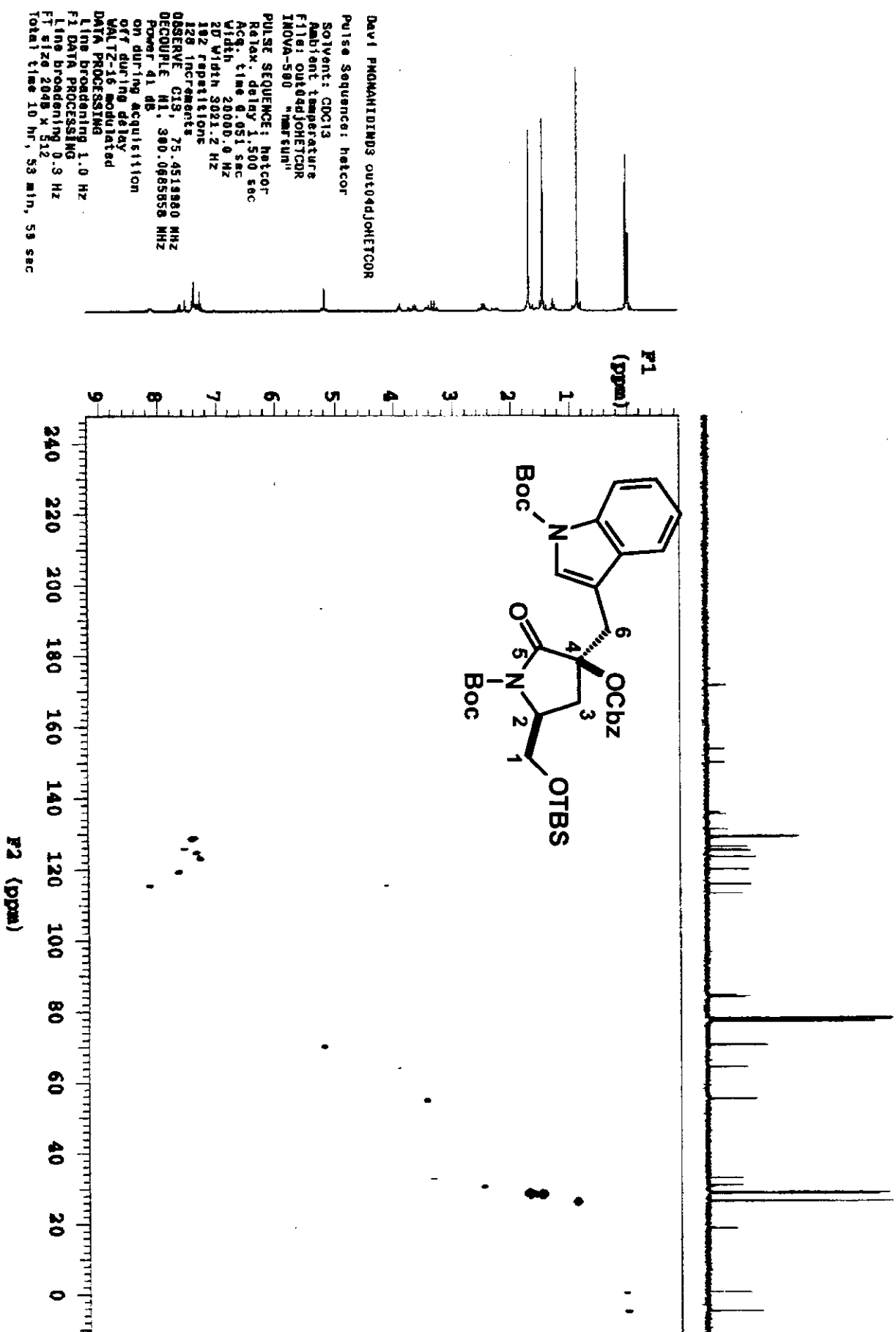








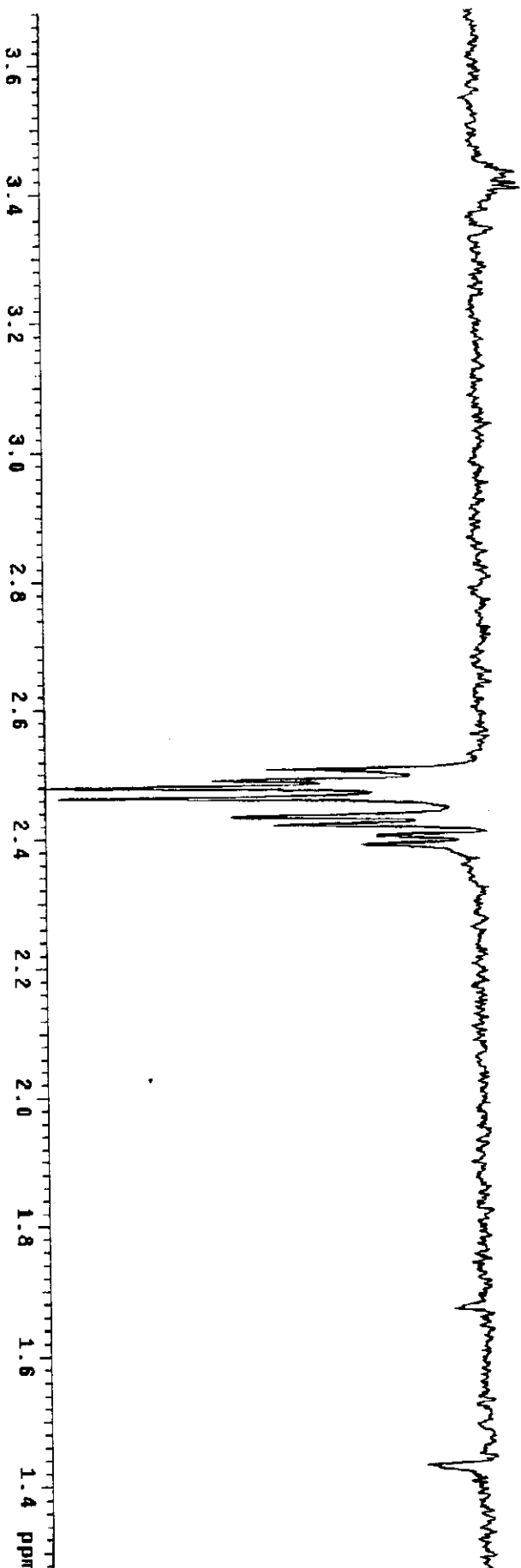
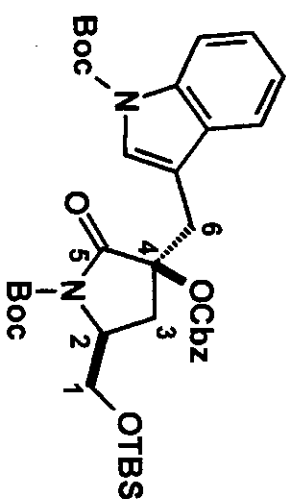




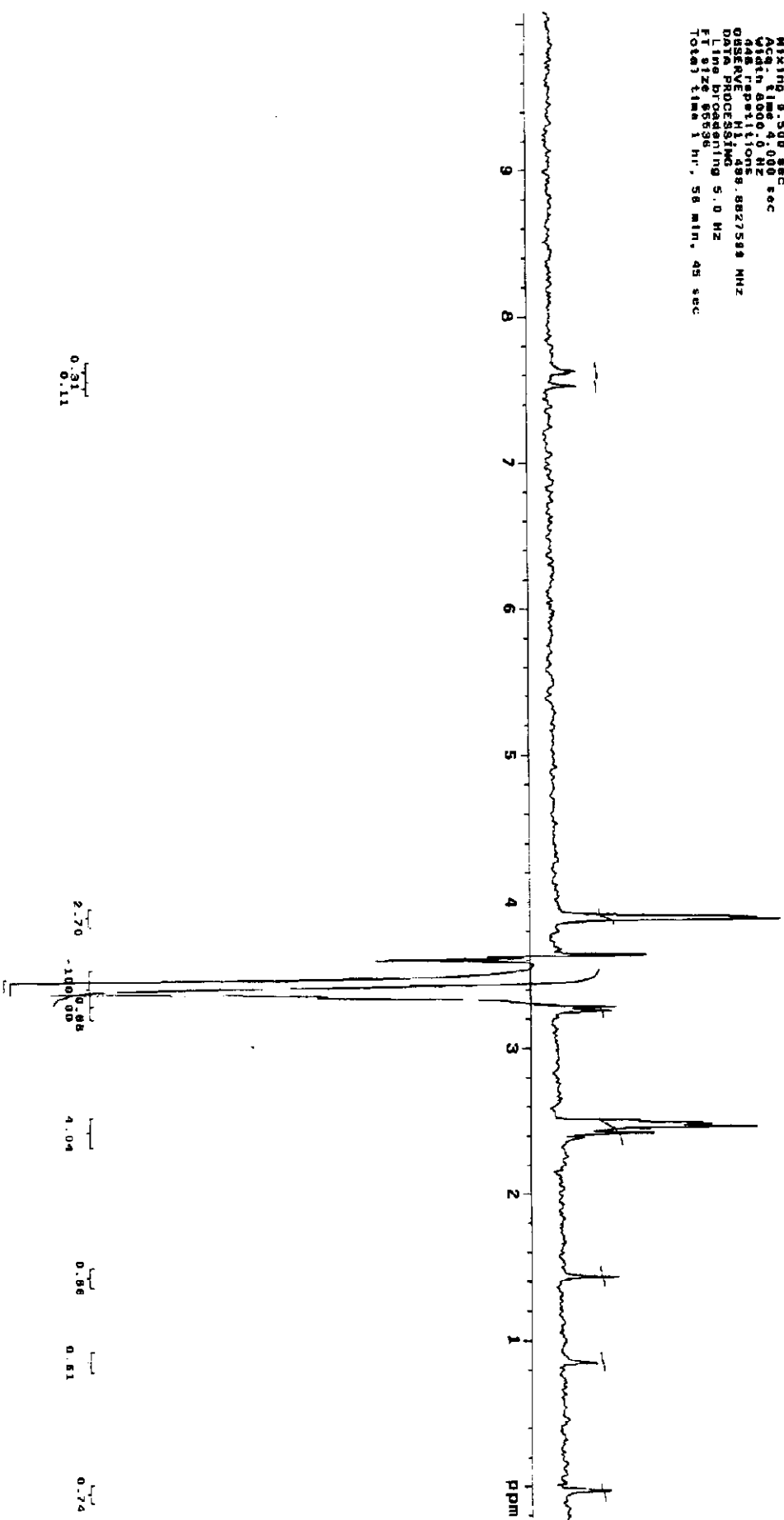
Anexo II.54A: Espectro de NOESY 1D (2,48 ppm, CDCl₃, 500 MHz) de 48

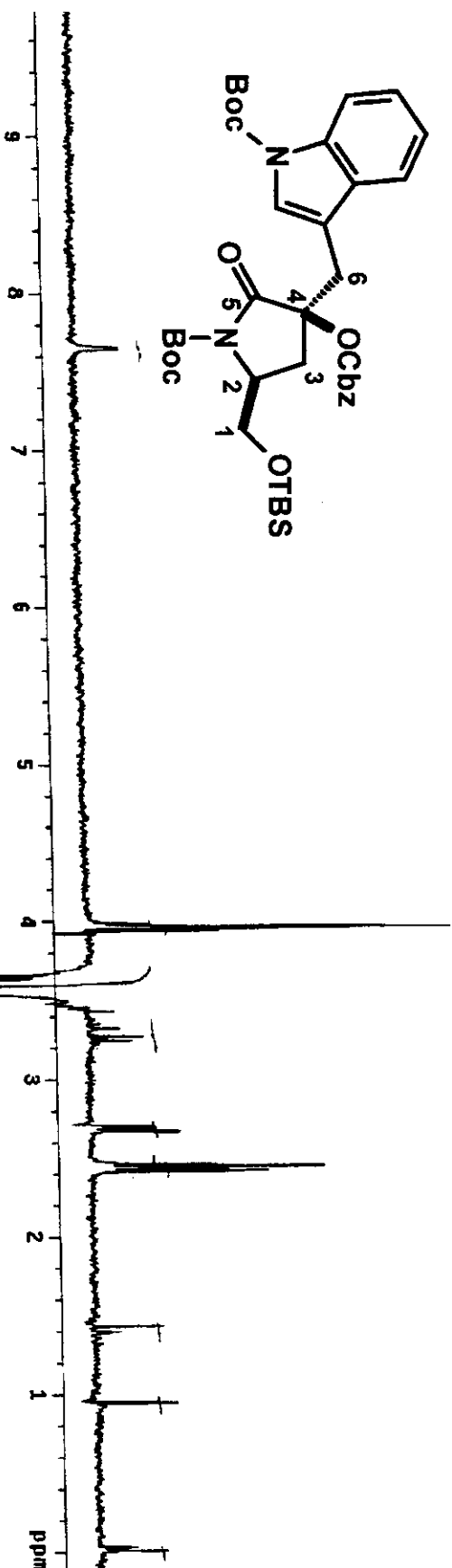
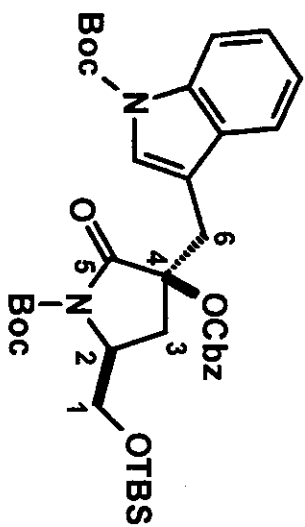
lxxi

Davi MONAMIDINDS/2.48 out05dJONDESY1D1
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 INOVA-500, "1NOV500"
 PULSE SEQUENCE: NOESY1D
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 99.0 degrees
 Mixing 0.500 sec
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 499.8027598 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 85356
 Total time 1 min, 8 sec



DAVI NOMA1B1D1NDS/3.4 out056JONDESY1DS
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: CDCl₃
 Ambient Temperature
 INOVA-500 "INOVA500"
 PULSE SEQUENCE: NOESY1D
 Relax. delay 2.080 sec
 Pulse: 90.00 deg
 Relaxing time 4.000 sec
 Acq. time 4.000 sec
 Width 8000.0 Hz
 448 repetitions
 OBSERVE H1 488.8827588 MHz
 DATA PROCESSING
 F1 size 65536
 F2 size 65536
 Total time 1 hr, 58 min, 45 sec





DAVI MONOMMA/3.60 de220d10NOESY1D9
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: Benzene
 Temp: 25.8 C / 288.1 K
 F1: 500.136 MHz
 F2: 500.136 MHz
 INOVA-500 "INOVAS100"
 PULSE SEQUENCE: NOESY1D
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 90.0 degree
 Mixing 0.500 sec
 acq. time 4.000 sec
 width 6000.0 Hz
 256 Repetitions
 OBSERVE H1 488.8827893 MHz
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65598
 Total time 28 min, 31 sec

0.58

8.98
 -100.00
 0.68

0.78
 2.95

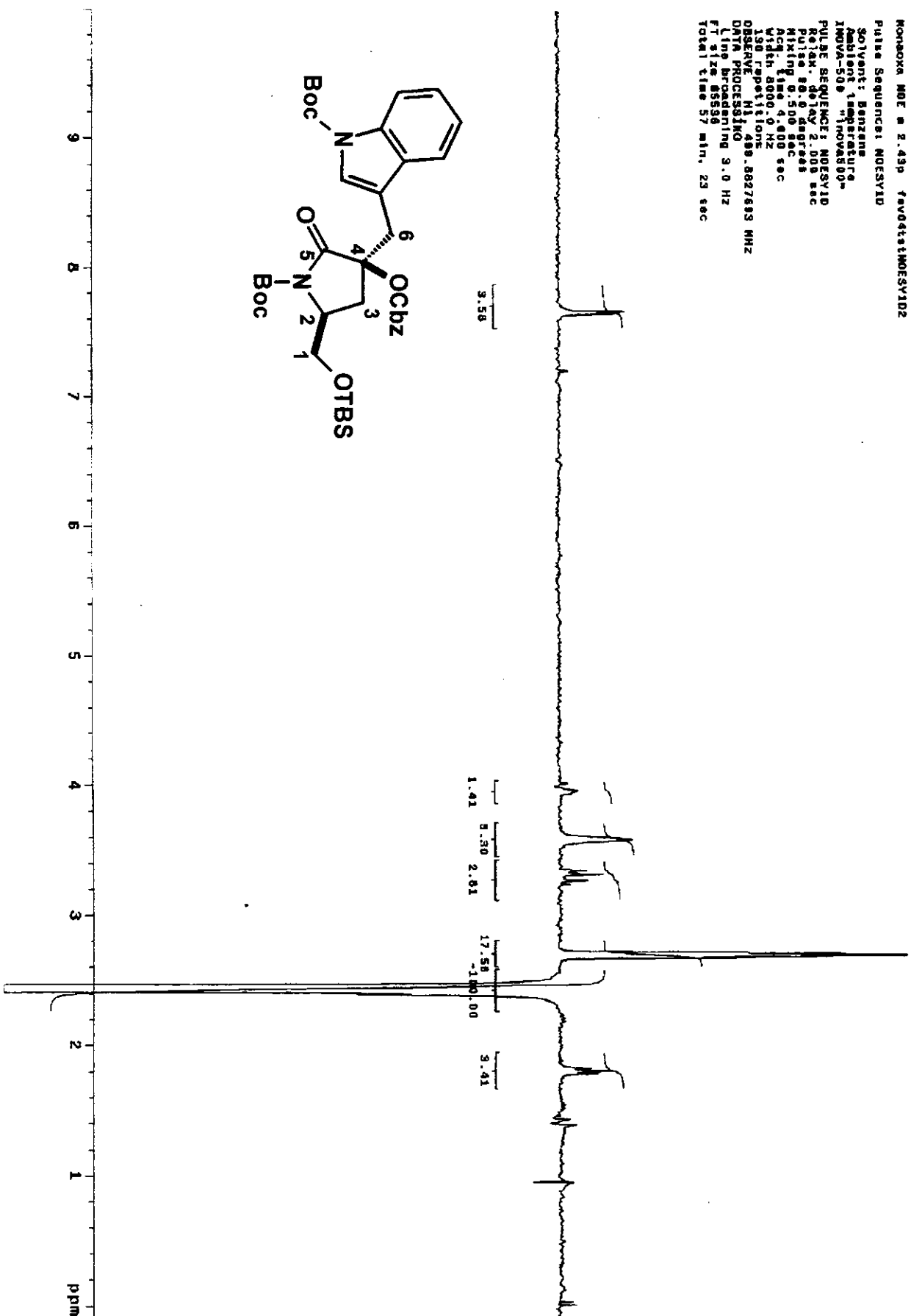
0.33
 0.38

0.56

```

MONODORA.MDE n 2.43p 7e0d0412MDESY1D2
Pulse Sequence: MDESY1D
Solvent: Benzene
Ambient temperature
INNOVA-500 "NOV800-
Pulse Sequence: MDESY1D
Pulse delay 2.000 sec
Pulse width 2.000 sec
Mixing time 2.000 sec
Acq time 4.000 sec
Width 8000.0 Hz
130 repetitions
OBSERVE H1 489.8837683 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 65536
Total time 57 min, 23 sec

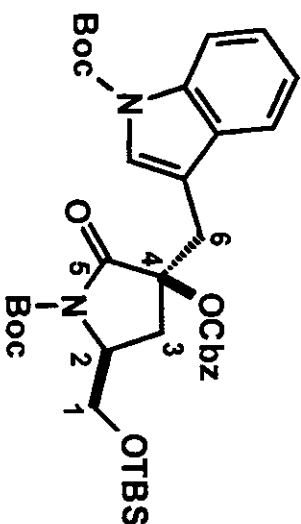
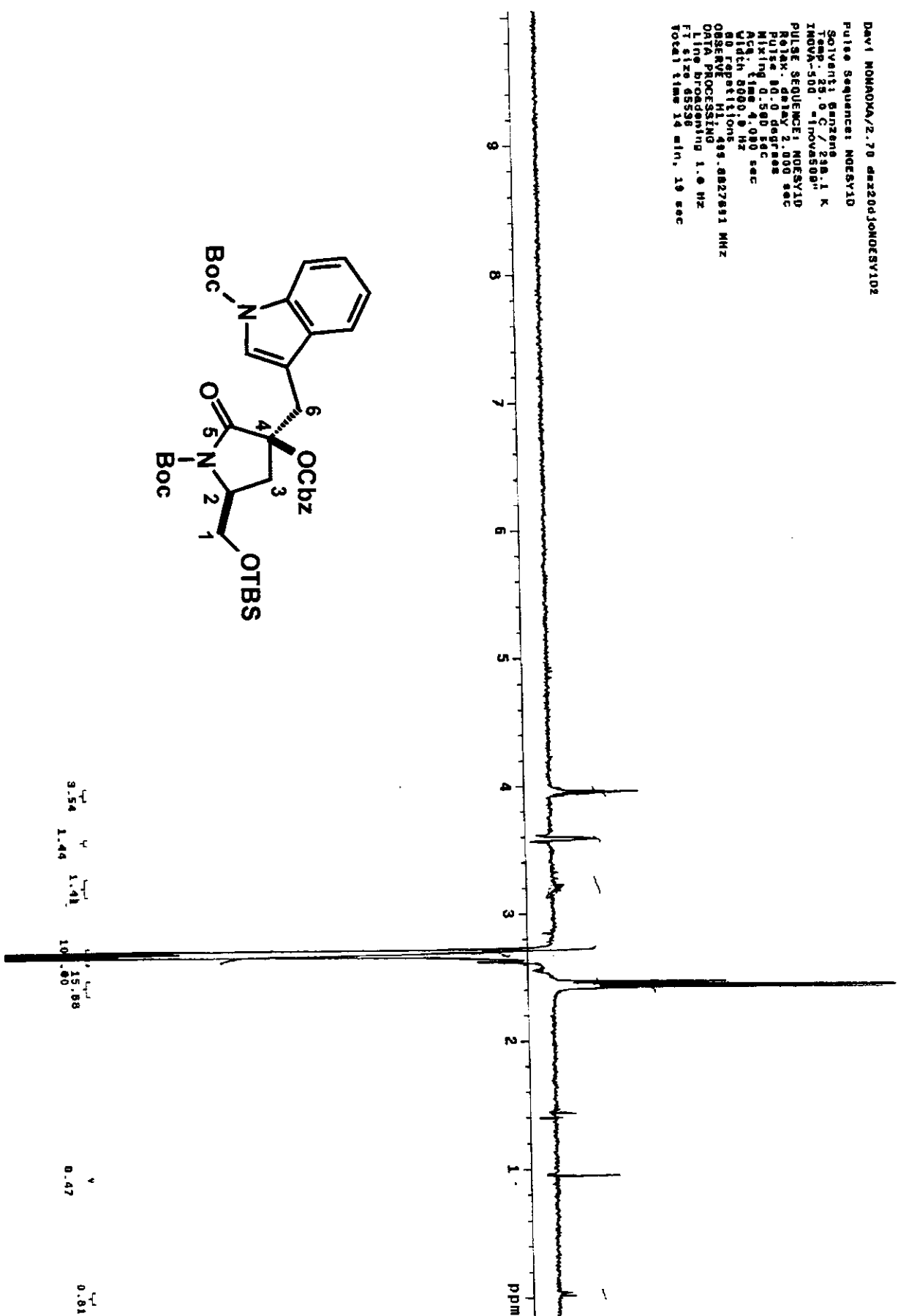
```



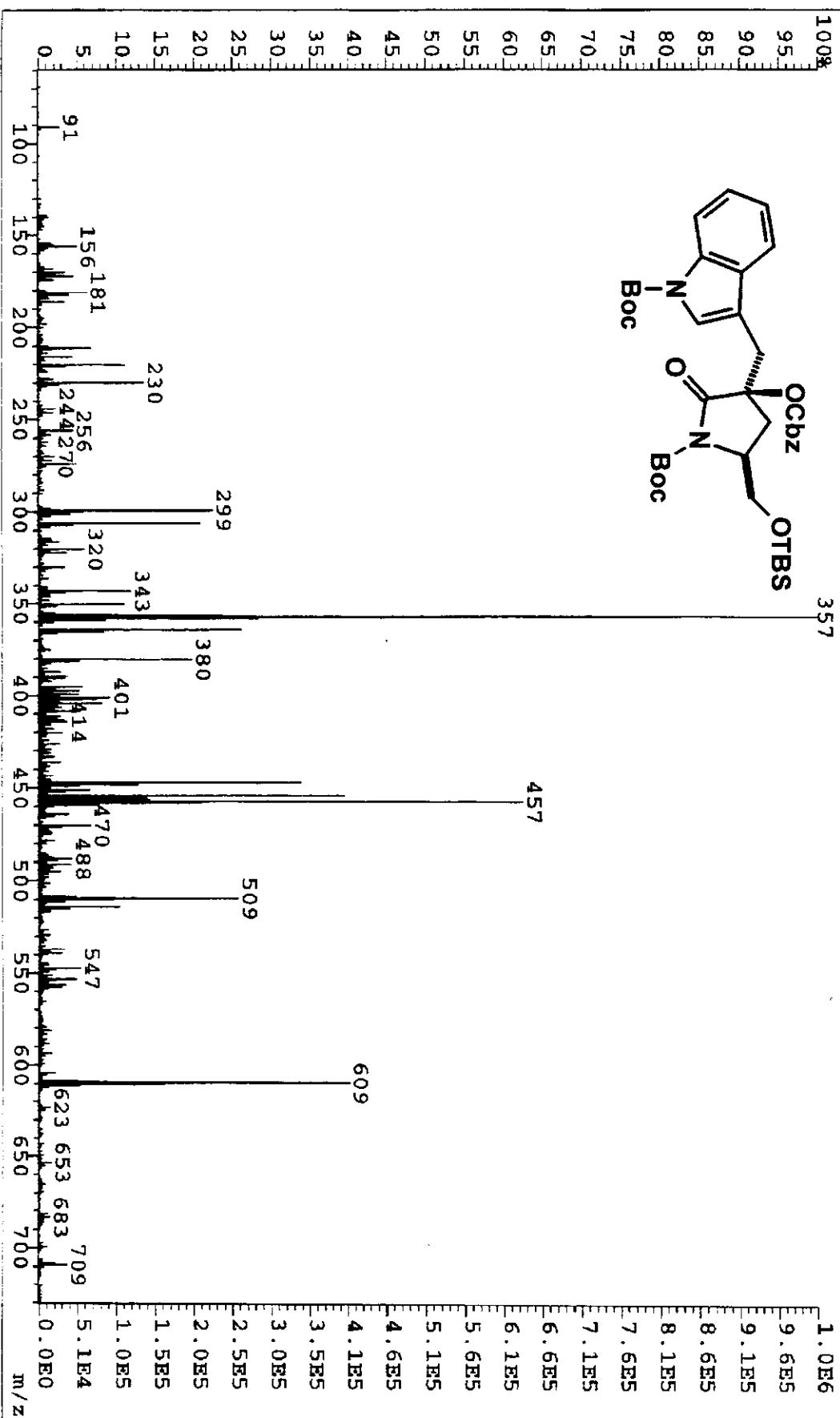
Anexo II.56: Espectro de NOESY 1D (2.70 ppm, benzeno-*d*₆, 500 MHz) de 48

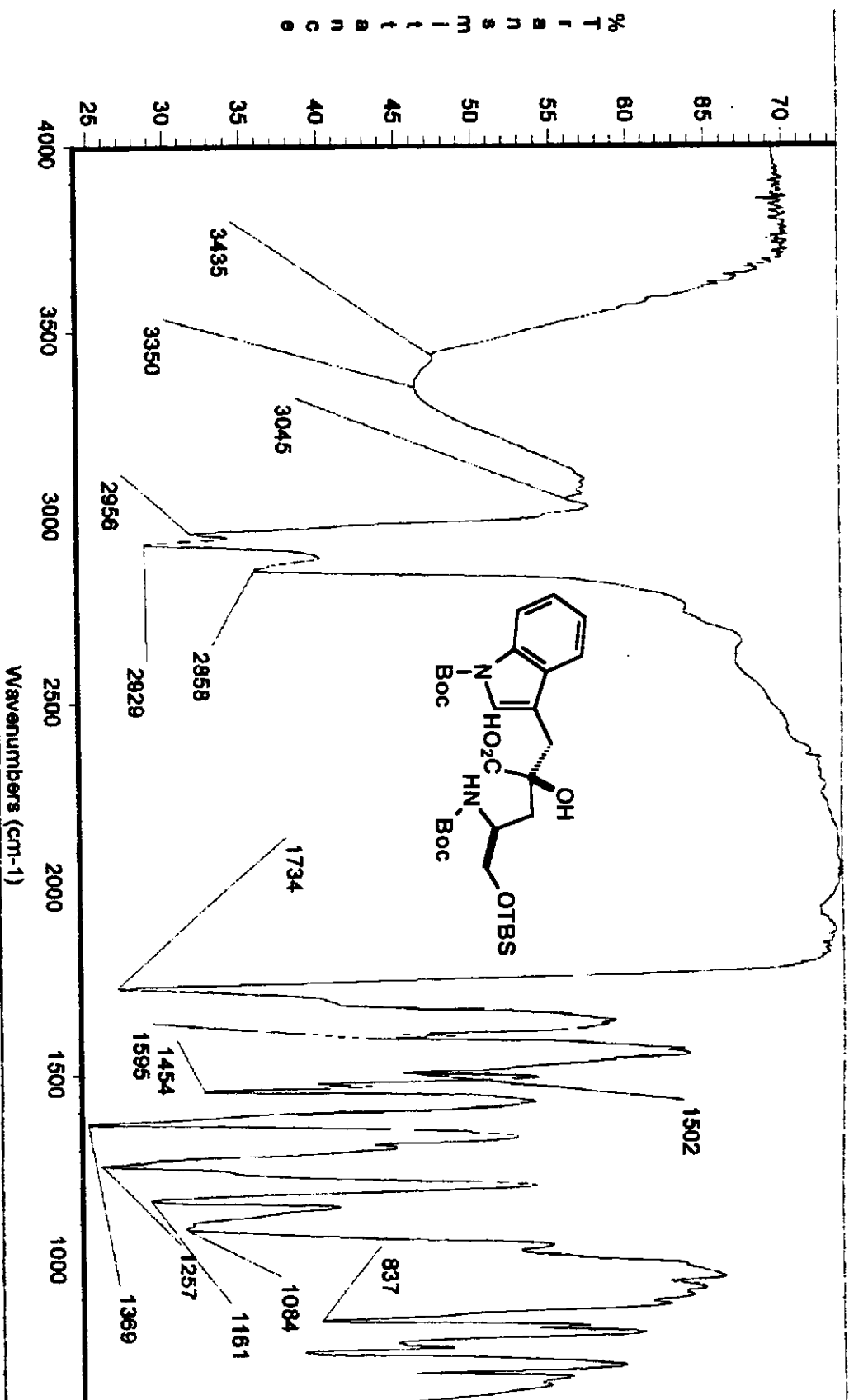
lxxv

Davi MOMAKA/2.70 da2206JONCESY102
 Pulse Sequence: NOESY1D
 Solvent: benzene
 Temp: 25.0 °C / 298.1 K
 INOVA-500 - INOVA500
 PULSE SEQUENCE: NOESY1D
 Relax delay: 2.000 sec
 Pulse: 90.0 degrees
 Mixing: 0.500 sec
 Acq. time: 4.000 sec
 Width: 8000.0 Hz
 60 repetitions
 OBSERVED F1: 499.8827891 MHz
 DATA PROCESSING
 F1: 499.85536
 Total time: 14 min, 19 sec



File: NOV1999 Ident: 140 Acq: 19-NOV-1999 14:32:49 +15:24 Cal: NOV1999
 AutoSpec CI+ Magnet BpI: 1671713 TIC: 14132407 Flags: HALL





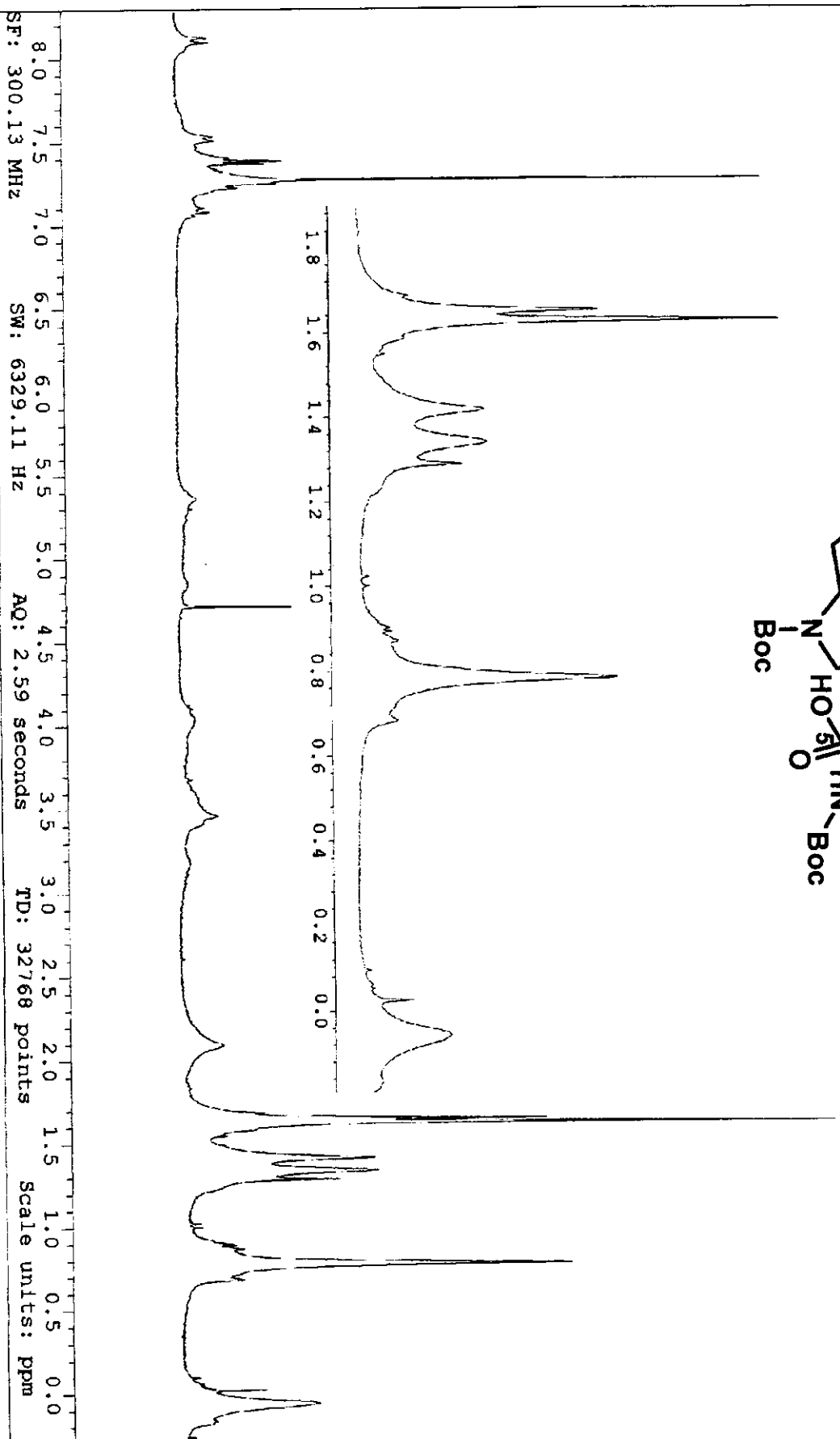
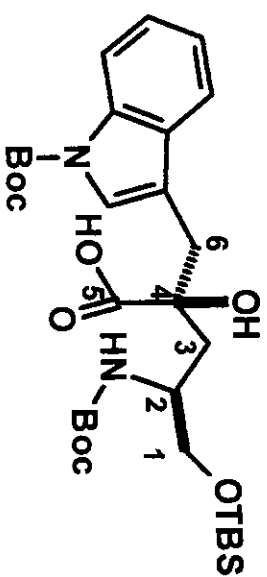
Date: Fri Mar 24 12:27:43 2000

Fri Mar 24 12:26:58 2000

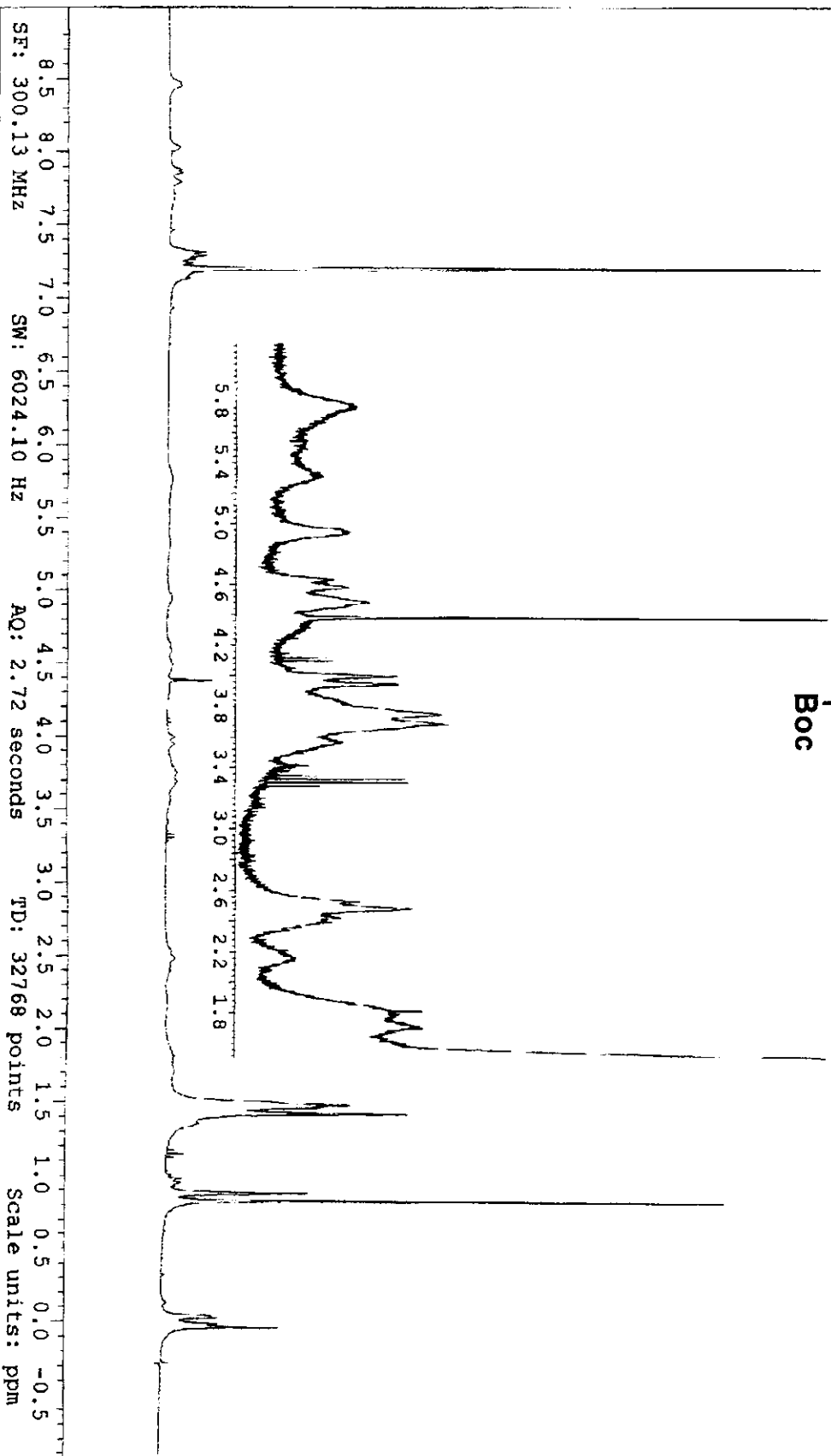
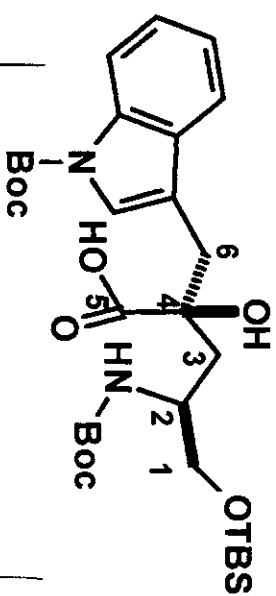
Scans: 32

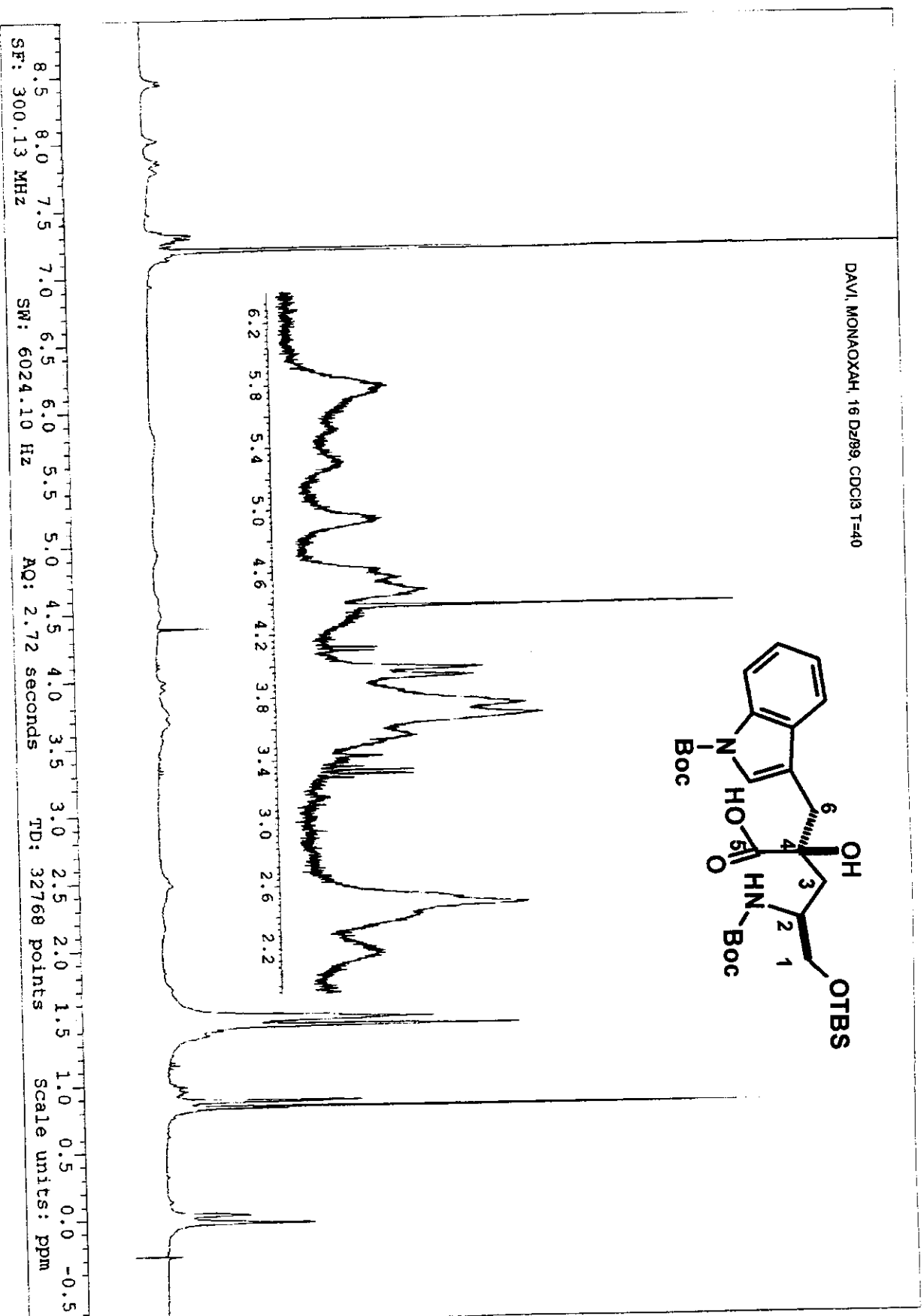
Resolution: 4,000

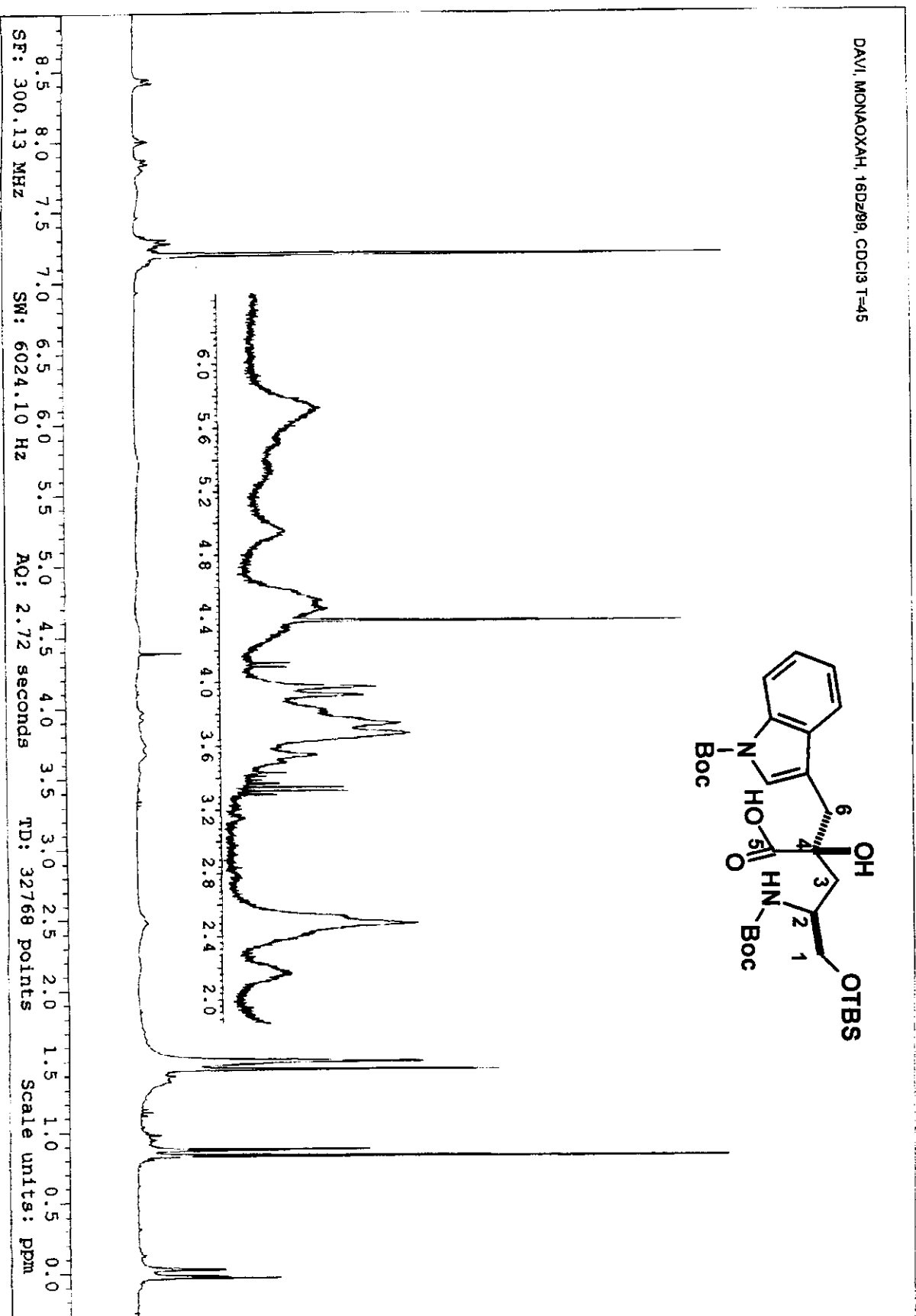
DAVI-MONAOXAH, 16Dz/89, CDCl₃ T=30



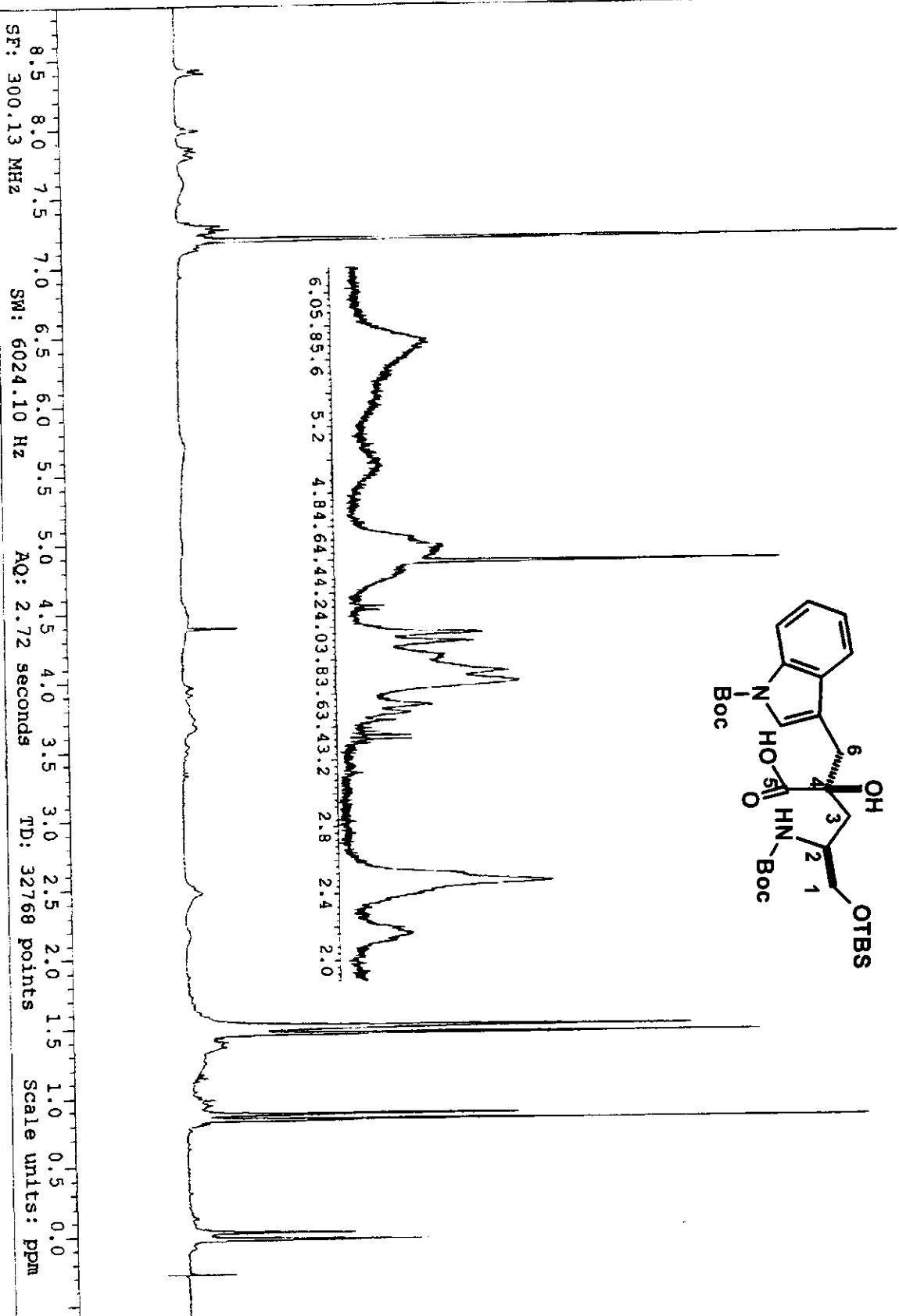
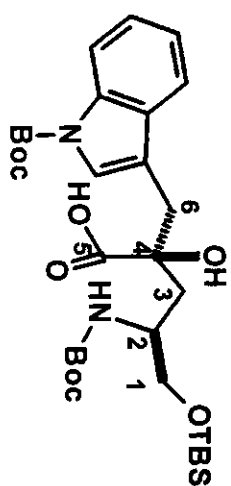
DAVI, MONAOXAH, 16 D289, CDCl₃, T=35

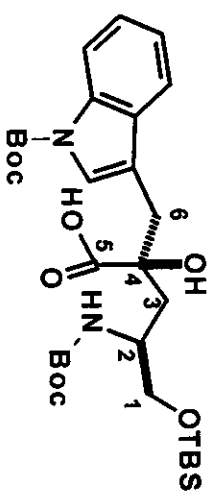






DAVI, MONAOXAH, 16D298, CDCl₃ T=50



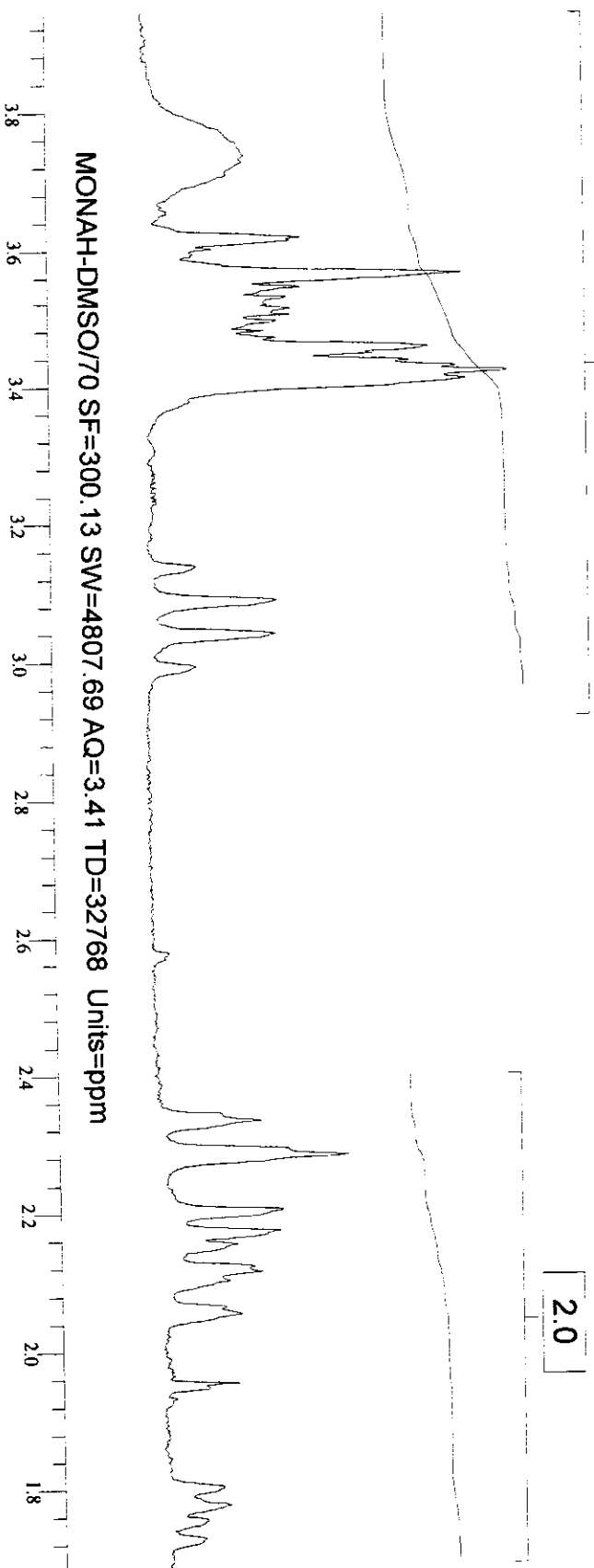


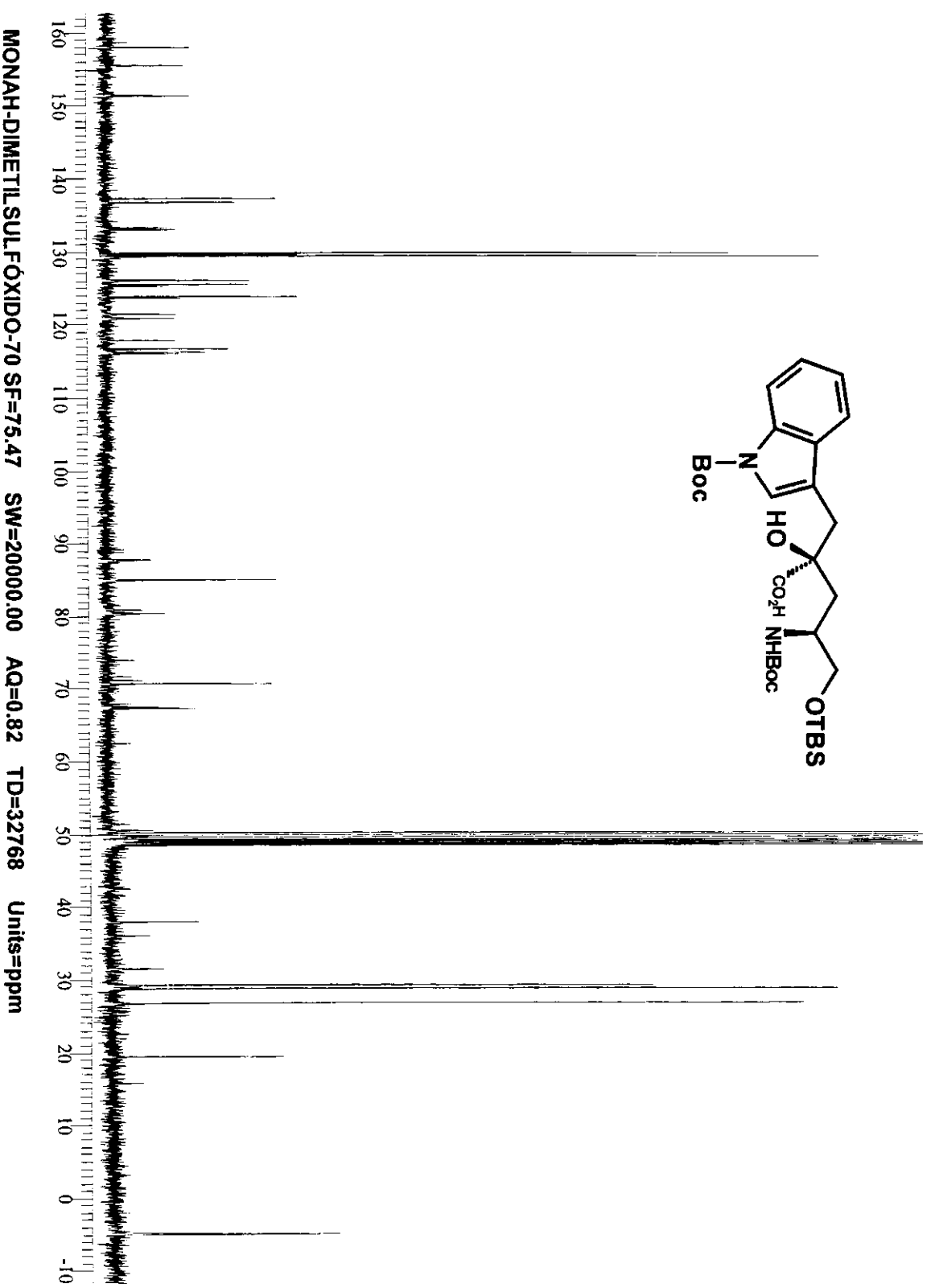
OH, H₁, H₂ e H₆

6.0

H₃

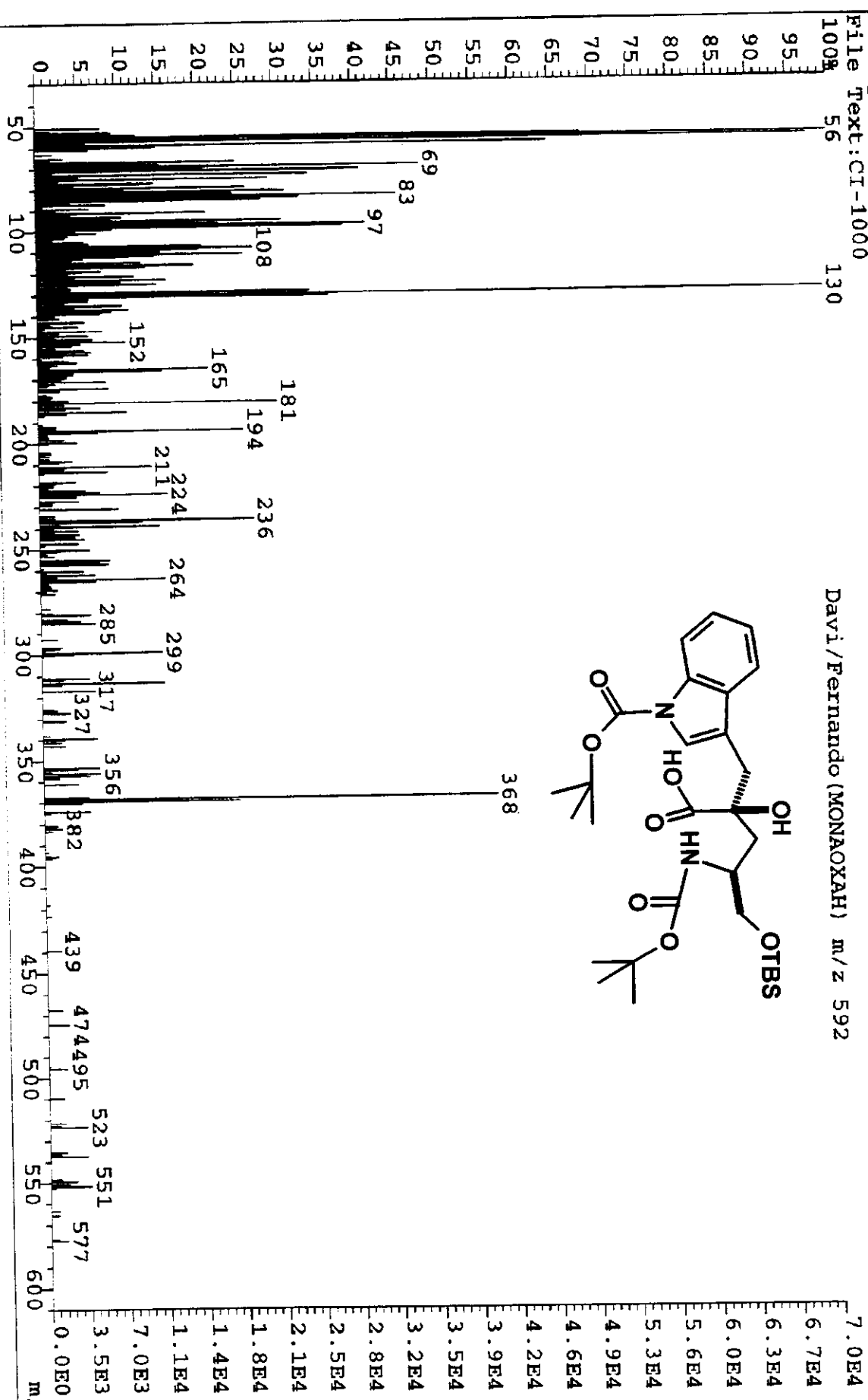
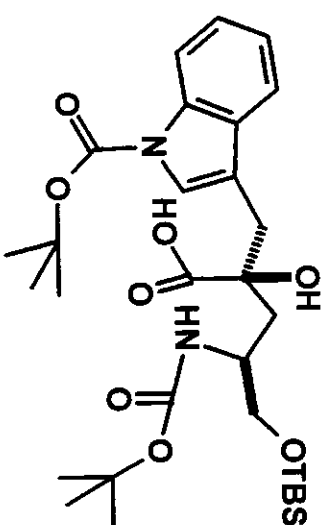
2.0

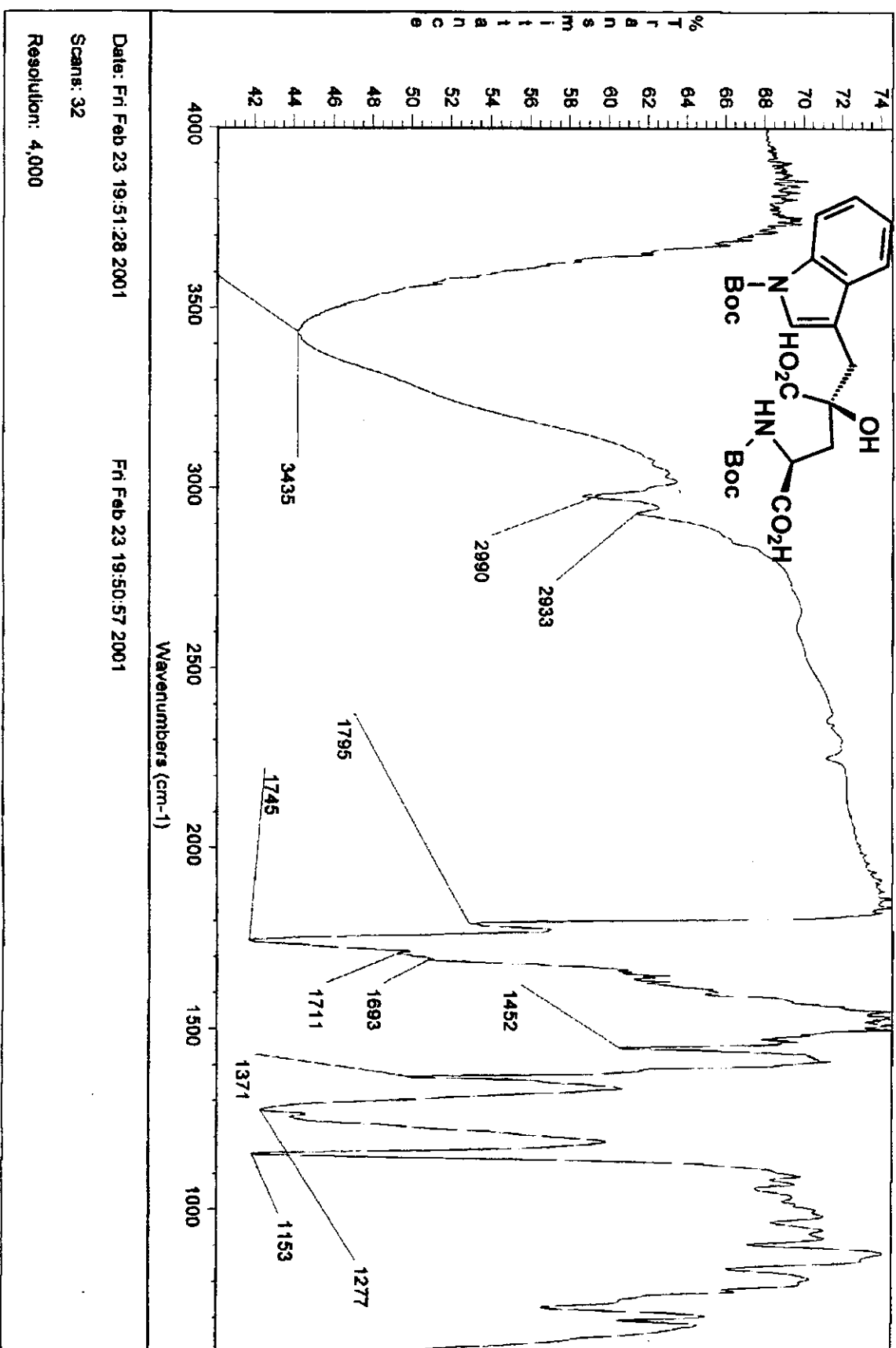


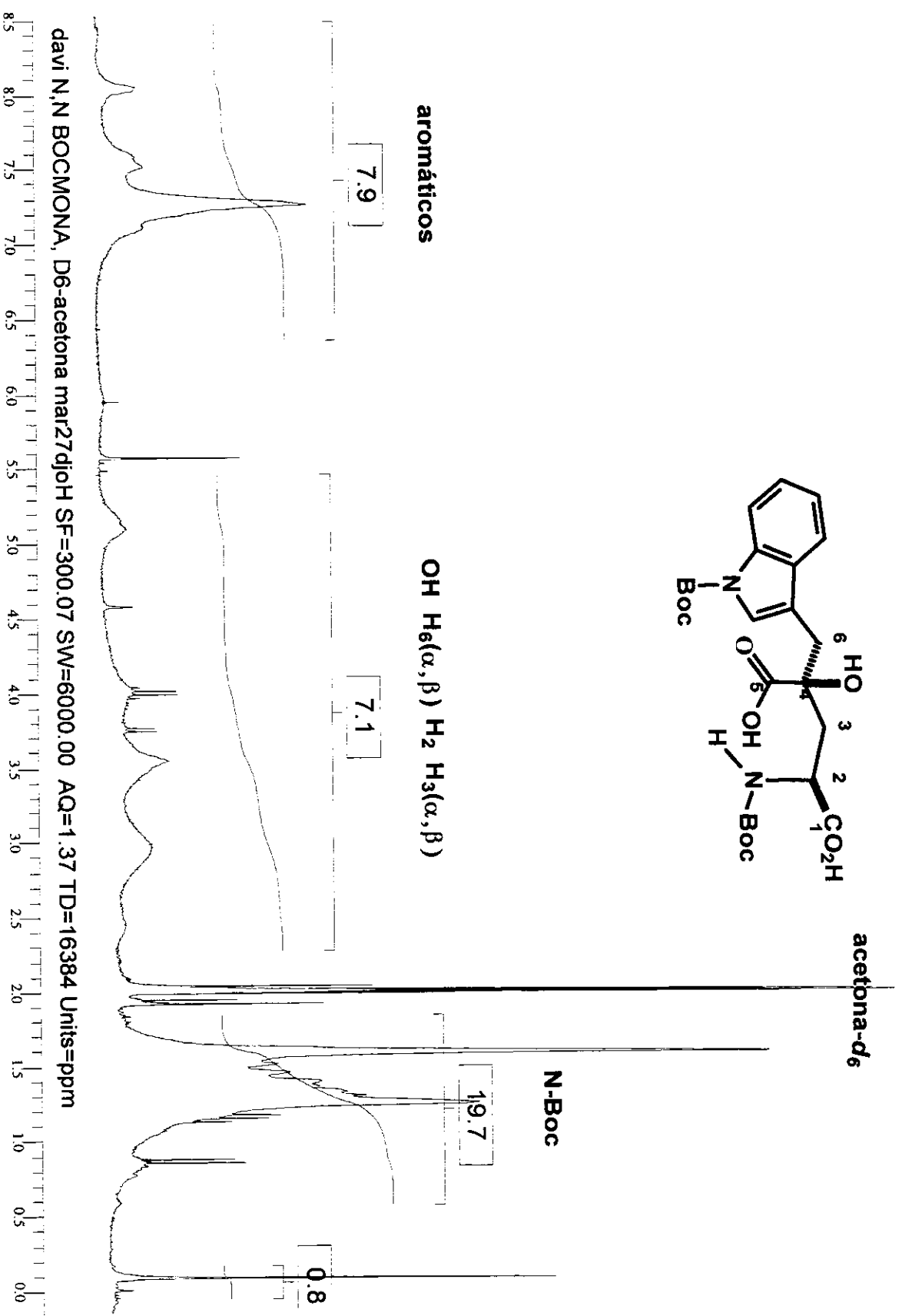


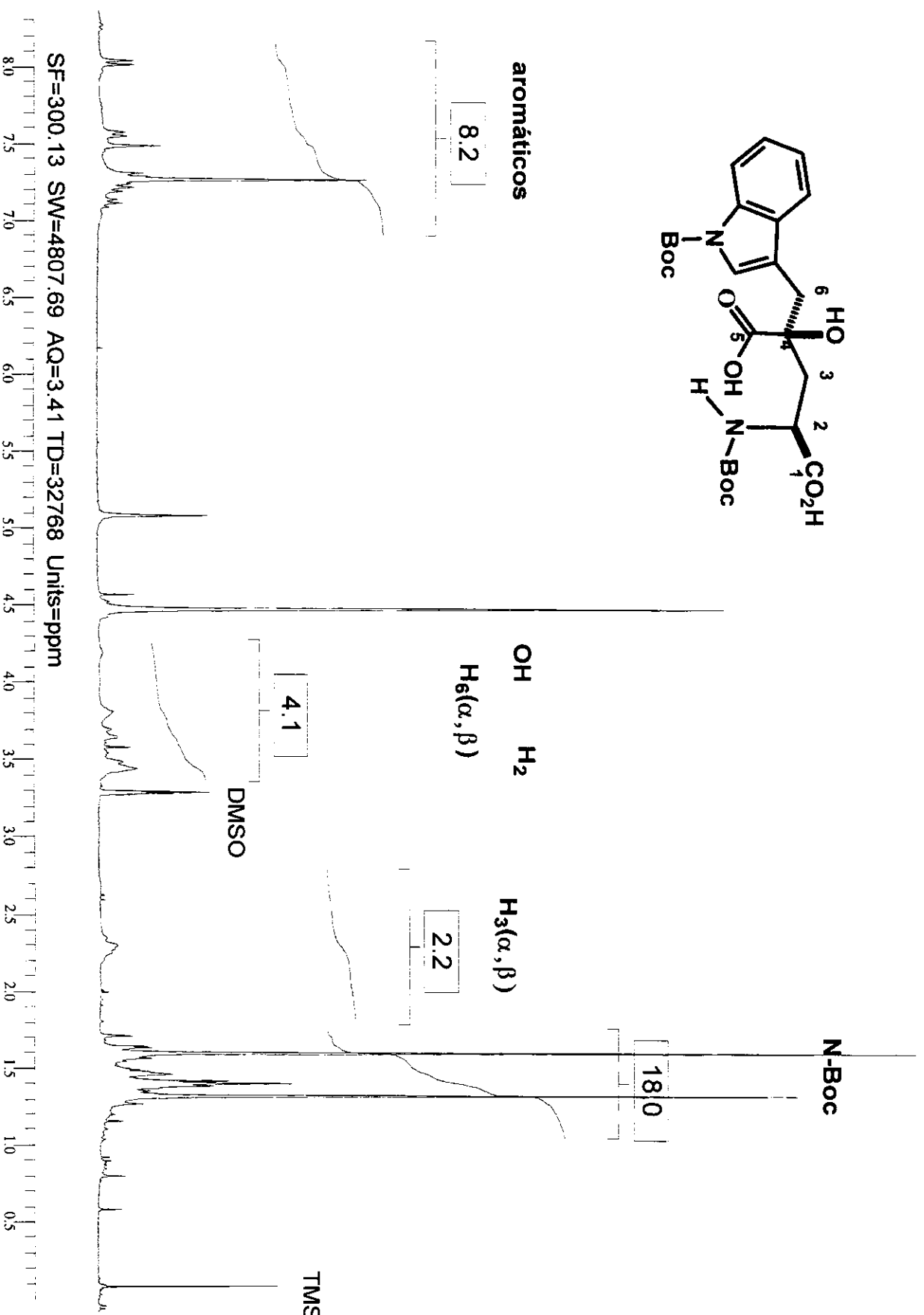
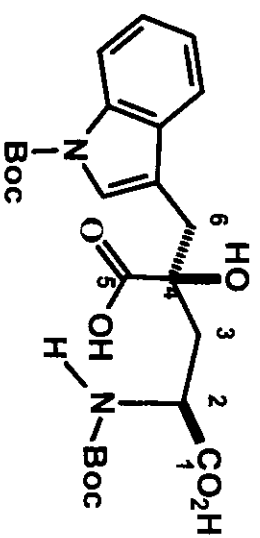
File: ABR2701A Ident: 103-82 Win 1000PEM Acq: 27-APR-2001 15:36:48 Cal: ABR2701A
 Autospec: CI+ Magnet Bpm: 56 BpI: 70376 TIC: 1812236 Flags: HALL
 File Text: CI-1000

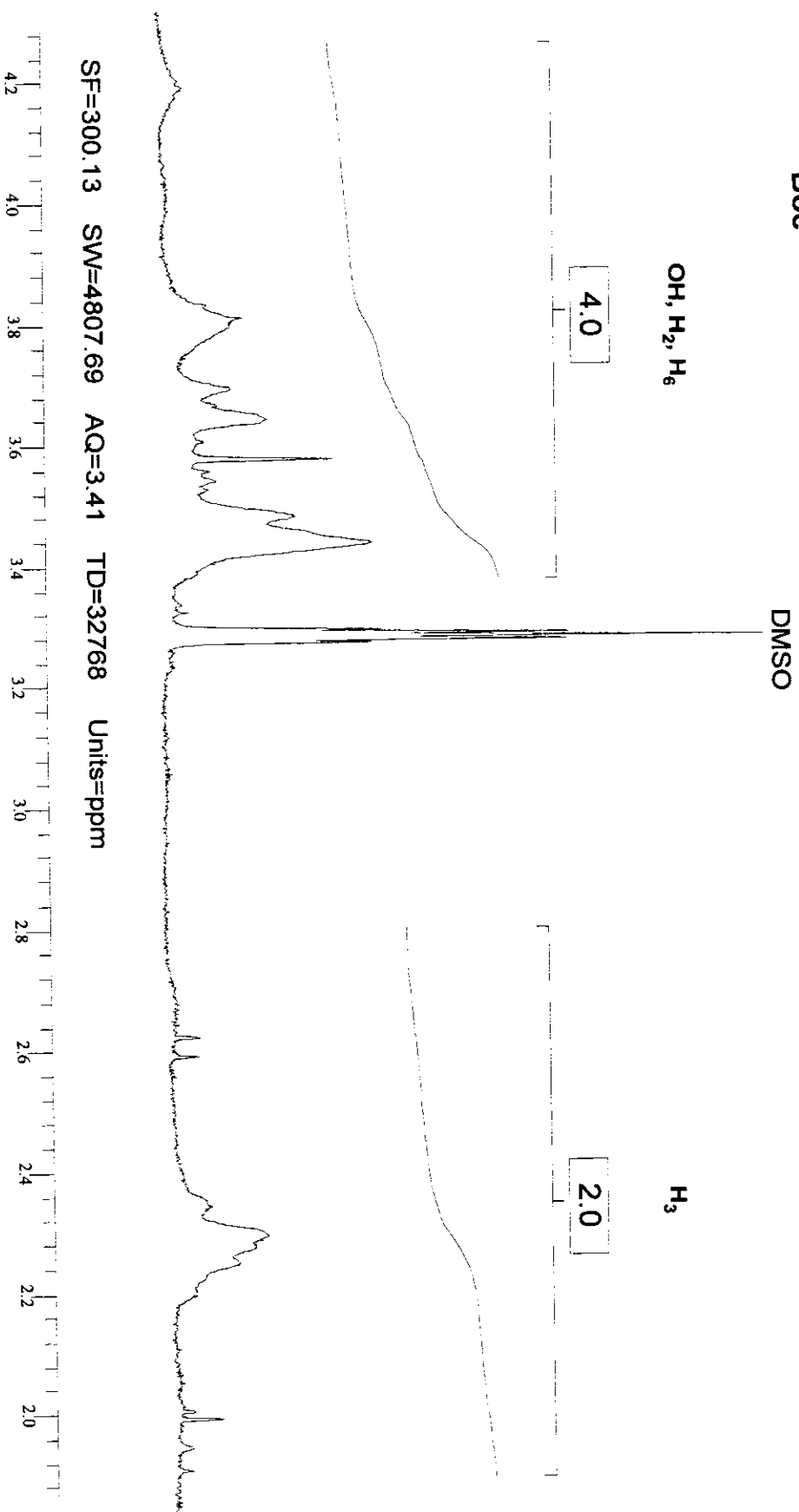
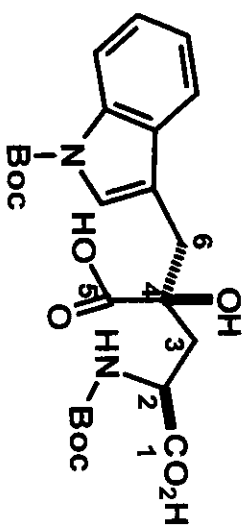
Davi/Fernando (MONAOXAH) m/z 592











Anexo II.66: Espectro de fragmentação de massas (EI) de 50

xcii

File: MAT1101 Ident: 41-10 Win 1000PPM Acq: 14 MAY-2001 15:08:05 Cal: MAT1101
 AutoSpec EI+ Magnet Bpm: 91 BpI: 882944 TIC: 9076591 Flags: HALT
 File Text: Alta Resolucao EI-10.000
 91.05786

DAVI / F. COELHO (BOCMONA) m/z 492.2106

