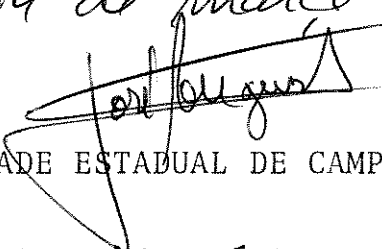


Este exemplar corresponde à redação final
da Tese defendida por Lidia Inês Verardo e
aprovada pela Comissão Julgadora.

Campinas, 04 de março de 1986.


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

PARTE I

REAÇÕES ENTRE INDÓIS E ACETILENO DICARBOXI
LATO DE DIMETILA CATALISADAS POR TRIFLUORE
TO DE BORO ETERATO. ESTUDO E CARACTERIZA
ÇÃO DE DÉRIVADOS.

LIDIA INÊS VERARDO

Tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr. José Augusto Rosário Rodrigues

CAMPINAS

- 1986 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

BANCA EXAMINADORA

Profs.Drs. José Augusto R. Rodrigues

Hans Viertler

José Tércio B. Ferreira

Roberto Rittner Neto

Pedro Faria dos Santos Filho

1º suplente Ronaldo Aloise Pilli

2º suplente Anita J. Marsaioli

Esta tese foi corrigida, após a defesa, de acordo com as sugestões da banca examinadora.

Dedico

A memória de

João Verardo (avô paterno)

e de

Catharina Briski Gallo

(avó materna)

AGRADECIMENTOS

A autora deseja expressar seus agradecimentos:

A direção do Instituto de Química da UNICAMP pela oportunidade e meios que dispôs para a realização deste trabalho.

A FAPESP, CNPq e CAPES pelas bolsas de estudo concedidas e apoio financeiro.

A Profa.Dra. Anita J. Marsaioli pela valiosa discussão sobre os espectros de RMN- ^{13}C .

Ao Prof.Dr. Fred Y. Fujiwara, a Profa.Dra. Anita J. Marsaioli e ao colega Carlos Kaiser pela aquisição dos espectros no aparelho XL-100.

A amiga Angela Ramalho Custódio pelo cálculo e discussão do sistema ABC do composto 309.

Ao Prof.Dr. Marco-Aurelio De Paoli pela disponibilidade concedida para o uso dos aparelhos JASCO A-202 e Spectronic-2000.

Aos Srs. Nelson Friguetto e José Carlos Moretti responsáveis pelas análises elementares do Centro de Pesquisas da Rhodia.

A Profa.Dra. Concetta Kascheres, ao colega Marcos Nogueira Eberlim e a colega Mércia Dêlia Atala pelos espectros de massa.

A Eliane Aparecida de Araujo pelo empenho e dedicação na execução dos desenhos.

A Ana Lúcia Dias pela colaboração efetiva na revisão desta dissertação.

A Marilza Vezehaci Roque pelo esmero e dedicação na execução datilográfica.

Aos amigos Luzia Koike, José Luiz Macedo Costa, Angela Ramalho Custódio e Clene Reis Rodrigues pelos incentivos e apoio.

Aos demais professores , colegas e funcionários deste Instituto que me dispensaram suas atenções, serviços e amizades.

em particular a aqueles que participaram mais intensamente,

meus pais (Maria e Angelo)

meus irmãos (Maria Darci, Antonio Bruno e Geraldo Francisco)

e meu orientador Prof. José Augusto R. Rodrigues pelos incentivos no início deste trabalho e pela paciente, abnegada e prestativa orientação durante toda a parte experimental e na elaboração desta dissertação

A todos

MUITO OBRIGADA.

Sabedoria escondida é tesouro invisível,
para que serve uma e outro?

Eclesiástico XX, 32.

ABREVIACÕES E SÍMBOLOS

Ac	= acetato
Bz	= benzeno
Bu	= butila
calc.	= calculado
cap.	= capítulo
c.c.d.	= cromatografia de camada delgada
cm	= centímetro
conc.	= concentrado
δ	= deslocamento químico
Δ	= aquecimento
$\Delta\nu$	= diferença nas frequências de estiramento de uma ligação.
d	= dubleto
DA	= desacoplamento alternado
DFL	= desacoplamento em faixa larga
DMAD	= acetilenodicarboxilato de dimetila
DMSO	= dimetilssulfóxido
ϵ	= coeficiente de extinção molar
E	= CO_2CH_3 (metoxicarbonila)
Et	= etila
eV	= elétron volt
exp.	= experimental
FDF	= Frequência de desacoplamento fora da faixa
fig.	= figura
g	= grama
h	= hora
Hex	= hexano

HMPA = hexametilfosforamida
HQ = hidroquinona
Hz = hertz
I.V. = infravermelho
J = constante de acoplamento
kcal = quilocalorias
 λ = comprimento de onda em nm
log = logarítmo decimal
m = multiplete
M = concentração molar
 M^+ = íon molecular
mâx = máximo
Me = Metila
m/e = massa dividida pela carga
min = minuto
ml = mililitro
mm = milimetro
mol = $6,023 \times 10^{23}$ unidades de átomos ou moléculas
mmol = milimol
 ν = frequência de estiramento de uma ligação (cm^{-1})
nm = manometro
obs. = observação
p.a. = produto analítico
pág. = página
p.e. = ponto de ebulição
p.f. = ponto de fusão
pH = logarítmo da concentração de hidrogênio [H^+]
Ph = fenila

pK = logarítmo decimal da constante de dissociação
PPA = ácido polifosfórico
ppm = parte por milhão
PTAD = 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona
q = quarteto
Q = quinona
ref. = referência
r.f. = razão entre a distância percorrida pelo eluido e a distância percorrida pelo eluente em um sistema cromatográfico, como placa de sílica.
RMN-¹³C = ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN-¹H = ressonância magnética nuclear de hidrogênio
Rto = rendimento
s = singleto
t-Bu = terbutila
t = tripleto
TCNE = tetracianoetileno
temp. = temperatura
TFBE = trifluoreto de boro eterato
THF = tetrahidrofurano
TMS = tetrametilsilano
U.V. = ultravioleta

ÍNDICE

VOLUME I	pág.
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO.....	1
1.1. As Reações de Indóis e DMAD.....	1
1.2. A cicloadição e a cicloreversão.....	9
1.3. Estudo de Carbazóis.....	17
1.4. Objetivos.....	20
CAPÍTULO 2	
REAÇÕES de INDÓIS com DMAD.....	22
2.1. Reação de 1,2,3-trimetilindol <u>11</u> e DMAD.....	22
2.2. Reação de 2,3-dimetilindol <u>149</u> e DMAD.....	35
2.3. Reação de 1,2-dimetilindol <u>2</u> e DMAD.....	56
2.4. Reação de 1,3-dimetilindol <u>7</u> e DMAD.....	60
2.5. Reação de 1-metil-2-fenilindol <u>168</u> e DMAD.....	64
2.6. Reação de 3-metilindol <u>173</u> e DMAD.....	70
2.7. Reação de 1-metilindol <u>5</u> e DMAD.....	85
2.8. Reação de outros indóis e DMAD.....	87
CAPÍTULO 3	
TIPOS de REAÇÕES entre INDÓIS e DMAD e suas CARACTERÍSTI- CAS e CARACTERIZAÇÃO dos DERIVADOS 3,4-benzo-2-azabicciclo [3.2.0]hepta-3,6-dienos.....	91
3.1. Tipos de Reações entre Indóis e DMAD.....	91
3.1.1. A adição de Michael.....	91
3.1.2. A ciclização com perda de massa.....	95
3.1.3. A cicloadição (2 + 2).....	95
3.2. A Escolha do Ácido de Lewis.....	107

	pág.
3.3. Efeito do Substituinte na Reação de Indóis.....	108
3.4. Caracterização dos Derivados 3,4-benzo-2-azabicclo	
[3.2.0]hepta-3,6-dienos: <u>92</u> , <u>150</u> , <u>151</u> , <u>153</u> e <u>163</u>	112
3.4.1. Determinação das estruturas dos derivados ci-	
clobutenílicos por espectroscopia de RMN- ¹³ C..	112
3.4.2. O espectro visível e ultravioleta dos deriva-	
dos ciclobutenílicos.....	131
3.4.3. Os espectros de massa dos derivados ciclobute-	
nílicos.....	135
CAPÍTULO 4	
O PROCESSO de CICLOREVERSÃO e CARACTERIZAÇÃO das BENZAZE-	
PINAS por RMN- ¹³ C.....	141
4.1. Abertura Térmica dos 3,4-benzo-2-azabicclo[3.2.0]hep	
tadieno <u>100</u>	141
4.2. Caracterização das Benzazepinas por Espectroscopia de	
RMN- ¹³ C.....	157
4.3. Espectros de massa das benzazepinas <u>86</u> , <u>87</u> , <u>157</u> , <u>172</u>	
e <u>166</u>	165
4.4. Conclusão.....	169
CAPÍTULO 5	
REAÇÕES das DIHIDROCARBAZONAS <u>12</u> e <u>152</u>	170
5.1. Tentativas de Isolar Compostos Homoaromáticos.....	170
5.2. Reações da Dihidrocarbazona <u>12</u>	172
5.2.1. Reação da dihidrocarbazona <u>12</u> com cloroformia-	
to de etila.....	172
5.2.2. Redução da dihidrocarbazona <u>12</u> com borohidreto	
de sódio.....	177

	pág.
5.2.3. Resolução do espectro do tetrahidrocarba- zol <u>309</u>	180
5.2.4. Redução da dihidrocarbazona <u>12</u> com borohidre- to de sódio na presença de cloreto de cério..	184
5.2.5. Redução da dihidrocarbazona <u>12</u> com hidreto de lítio e alumínio em piridina.....	184
5.3. Reações da Dihidrocarbazona <u>152</u>	185
5.3.1. Reação da dihidrocarbazona <u>152</u> com clorofor- miato de etila.....	185
5.3.2. Reação da dihidrocarbazona <u>152</u> com iodeto de trimetilsilano.....	187
5.3.3. Reação da dihidrocarbazona <u>152</u> com diazometa- no.....	189
5.3.4. Refluxo da dihidrocarbazona <u>152</u> com trietila- mina.....	190
5.3.5. Metilação da dihidrocarbazona <u>152</u>	191
5.4. Conclusões sobre as reações das dihidrocarbazonas...	191
5.5. A aromatização das dihidrocarbazonas <u>12</u> e <u>152</u>	194
CONCLUSÃO.....	203

VOLUME II

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL.....	205
6.1. Informações Gerais.....	205
6.2. Reação de 1,2,3-trimetilindol <u>11</u> com DMAD.....	207
6.3. Conversão do cicloaduto <u>140</u> na benzazepina <u>87</u>	209
6.4. Reação de 2,3-dimetilindol <u>149</u> com DMAD.....	209

6.5. Conversão dos cicloadutos <u>151</u> e <u>153</u> na benzazepina <u>157</u>	213
6.6. Acetilação do cicloaduto <u>150</u>	213
6.7. Termólise do cicloaduto <u>163</u>	214
6.8. Acetilação da benzazepina <u>158</u>	215
6.9. Reação de 1,2-dimetilindol <u>5</u> e DMAD.....	216
6.10. Reação de 1,3-dimetilindol <u>7</u> e DMAD.....	217
6.11. Conversão térmica do cicloaduto <u>92</u> na benzazepina <u>86</u>	218
6.12. Reação de 1-metil-2-fenilindol <u>168</u> e DMAD.....	219
6.13. Reação de 3-metilindol <u>173</u> e DMAD.....	220
6.14. Reação de 1-metilindol <u>5</u> e DMAD.....	222
6.15. Reação do 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a,9-dime- til-2-oxocarbazol <u>12</u> com cloroformiato de etila....	223
6.16. Hidrólise de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxycarbonil- -9-metilcarbazol <u>302</u>	224
6.17. Metilação de 2-hidroxi-4-carbometoxi-9-metilcarba- zol <u>303</u>	225
6.18. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a,9-dime- til-2-oxocarbazol <u>12</u> com cloroformiato de etila, se- guida de hidrólise e metilação.....	226
6.19. Metilação de 2-hidroxi-4-carboxi-9-metilcarbazol <u>304</u>	227
6.20. Redução de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-,9-dime- til-2-oxocarbazol <u>12</u>	227
6.21. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2- oxocarbazol <u>152</u> com cloroformiato de etila.....	230

	pág.
6.22. Hidrólise e metilação de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-etoxycarbonilcarbazol <u>311</u>	231
6.23. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol <u>152</u> e iodeto de trimetilsilano.....	231
6.24. Refluxo de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol <u>152</u> em trietilamina e clorofórmio..	232
6.25. Metilação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol <u>152</u>	233
APÊNDICE A	
SÍNTESE DE REAGENTES E COMPOSTOS CORRELACIONADOS.....	234
APÊNDICE B	
ESPECTROS DE RMN- ¹ H e I.V.....	277
APÊNDICE C	
ESPECTROS DE RMN- ¹³ C.....	311
BIBLIOGRAFIA.....	328

ÍNDICE DE TABELAS

	pág.
Tabela 1.....	9
Tabela 2.....	31
Tabela 3.....	54
Tabela 4.....	58
Tabela 5.....	63
Tabela 6.....	69
Tabela 7.....	84
Tabela 8.....	89
Tabela 9.....	90
Tabela 10.....	92
Tabela 11.....	97
Tabela 12.....	110
Tabela 13.....	110
Tabela 14.....	112
Tabela 15.....	113
Tabela 16.....	114
Tabela 17.....	117
Tabela 18.....	123
Tabela 19.....	131
Tabela 20.....	132
Tabela 21.....	142
Tabela 22.....	148
Tabela 23.....	149
Tabela 24.....	161
Tabela 25.....	182
Tabela 26.....	183

	pág.
Tabela 27.....	201
Tabela 28.....	202
Tabela 29.....	243
Tabela 30.....	247
Tabela 31.....	257
Tabela 32.....	258

RESUMO

Os indóis alquilados nas posições 1,2 e 3 foram submetidos a reações com acetilenodicarboxilato de dimetila na presença de trifluoreto de boro eterato. O método foi bem sucedido com altos rendimentos globais, não se encontrando na literatura outro método tão eficiente. Em solventes apolares estas reações produziram, predominantemente, os 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos (produtos de cicloadição (2 + 2)) e em solventes polares foram observadas a formação de adutos de Michael (isômeros fumaratos, maleatos e indolenina), de substâncias com perda de massa (dihidrocarbazonas e lactona), conjuntamente com produtos de cicloadição em menor proporção.

As condições brandas oferecidas pela catálise deste ácido de Lewis permitiu que se isolasse, pela primeira vez, derivados ciclobutenílicos em condições térmicas. Alguns derivados mais instáveis não puderam ser isolados, mas foram postulados pela formação das benzazepinas, respectivos produtos de conversão térmica. Além de possibilitar o isolamento destes produtos termicamente instáveis, favoreceu, também, a compreensão do processo de cicloadição, que era pressupostamente iônico. Nossos resultados mostraram que os indóis reagem como enaminas, em cicloadições com acetilenos ativados, através de processo aproximadamente sincronizado.

Os 2,4a-dihidrocarbazóis foram estudados com o objetivo de se isolar derivados anti-homoaromáticos (sistemas com 12 elétrons π). A aromatização foi favorecida, nas condições das reações, gerando carbazóis 2,4-dissubstituídos.

Na caracterização dos produtos empregou-se os vários mé todos espectroscópicos conhecidos, sendo a espectroscopia de Resonância Magnética Nuclear de Carbono-13 o que mais contribuiu na determinação das estruturas dos produtos de cicloadição (2 + 2) e das benzazepinas.

ABSTRACT

Indoles alkylated in positions 1,2 and 3 were submitted to reaction with dimethyl acethylenedicarboxylate in the presence of trifluoroboron etherate. The method was very successful with high overall yields better than those reported in the literature. In apolar solvents, these reactions produced predominantly 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienes (products of a 2 + 2 cycloaddition) and in polar solvents, the formation of Michael adducts (fumarate and maleate isomers and indolenine), and substances with a loss of mass (dihydrocarbazones and lactone) were observed together with cycloaddition products in lower proportions.

The mild conditions offered by this Lewis acid catalyst allowed, for the first time, the isolation of cyclobutenilic derivatives under thermal conditions some less stable derivatives could not be isolated but were postulated by the formation of benzazepines, respective products of a thermal conversion. In addition to the isolation of these thermally unstable products, this study was also useful in understanding the cycloaddition process which was previously thought to be ionic in nature. Our results showed that indoles react as enamines in cycloaddition with activated acetylenes by an approximately synchronized process.

The 2,4a-dihydrocarbazoles were studied in order to isolate anti-homoaromatic derivatives (12 π electron systems). An aromatization was favored by the reaction conditions, generating 2,4-disubstituted carbazoles.

Various spectroscopic methods were used to characterized the products including carbon-13 nuclear magnetic resonance which was the principal method used to determine the molecular structure of the cycloaddition products (2 + 2) and of the benzazepines.

VOLUME I

Cap. 1

Cap. 2

Cap. 3

Cap. 4

Cap. 5

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1

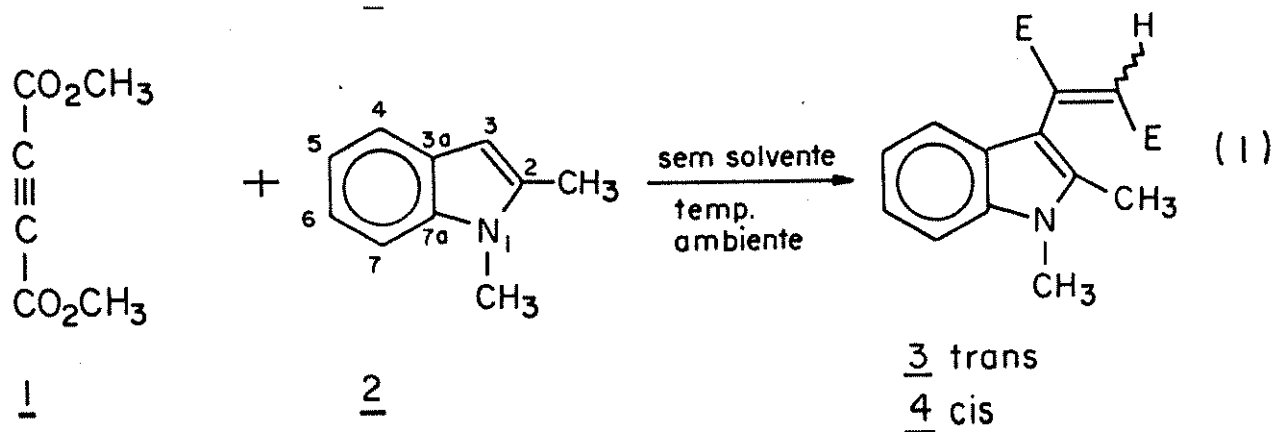
INTRODUÇÃO

1.1. As Reações de Indóis e DMAD

Uma variedade de produtos das reações de indóis com acetilenodicarboxilato de dimetila 1 (DMAD) tornou-se conhecida e foi revisada por Acheson¹ e ² que considerou os produtos altamente dependentes das condições experimentais.

Os indóis alquilados nas posições 1,2 e 3, simultaneamente ou alternadamente, foram os mais estudados nos últimos anos.³⁻¹¹

Diels, Alder e Lubbert iniciaram em 1931, esta série com a reação de 1,2-dimetilindol 2 e DMAD,¹² isolando apenas um aduto de Michael, que admitiram ser o isômero trans 3. Posteriormente Johnson¹³ obteve os isômeros cis e trans e contestou o produto de Diels e colaboradores, afirmando que a estrutura correta era o isômero cis 4.



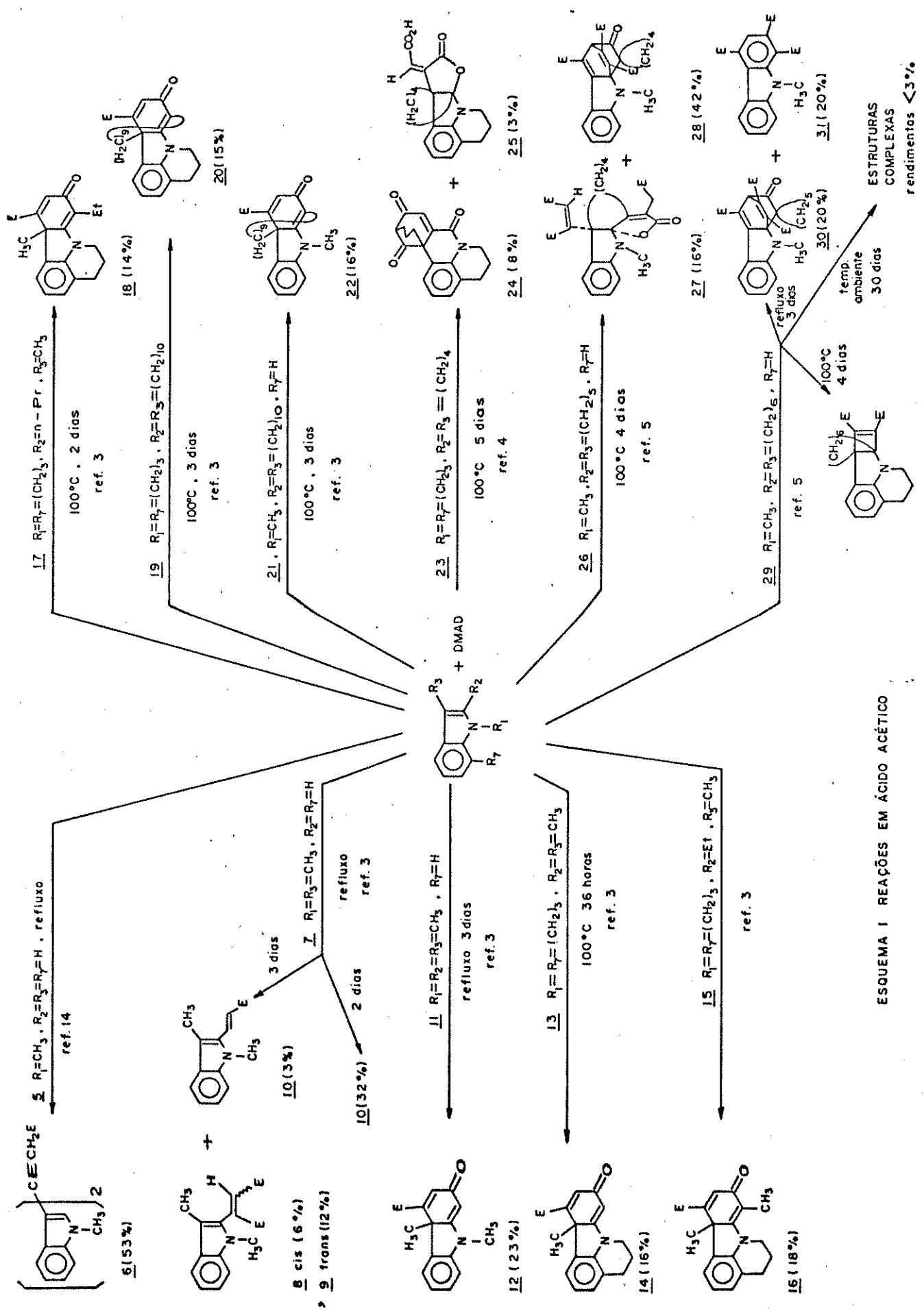
$\text{E} = \text{CO}_2\text{CH}_3$ em todas as fórmulas

As dihidrocarbazonas 12, 14, 16, 18, 20 e 22 (14-23%) foram os produtos frequentemente obtidos nas reações de indóis alquilados nas posições 2 e 3 com DMAD, em ácido acético. O 1-metilindol 5 e o 1,3-dimetilindol 7 nas mesmas condições deram preferencialmente adutos de Michael e os indóis com anéis de 4,5 e 6 grupos metilênicos (23, 26 e 29, respectivamente) formaram a fenantridona 24, as lactonas 25 e 27, os dihidrocarbazóis 28 e 30, o ciclobuteno 32 e outros compostos de rendimentos menores.

Em refluxo de acetonitrila os indóis e o DMAD originaram uma série de produtos na proporção de 2:1, a fenantrolina 37, o carbazol 38, a 2,5-dihidrobenzazepina 39 e as indolinas 46, 48, 50 e 51. Nestas mesmas reações foram isoladas, em maior proporção, a benzazepina 33, as lactonas 41 e 44, a indolina 46, os ciclobutenos 49 e 53 (16-32%). A 2,3-dihidrobenzazepina 36, os produtos da adição de Michael 34 e 35, e as lactonas 42 e 45 aparecem como produtos laterais. Aparentemente não há um produto comum nestas reações.

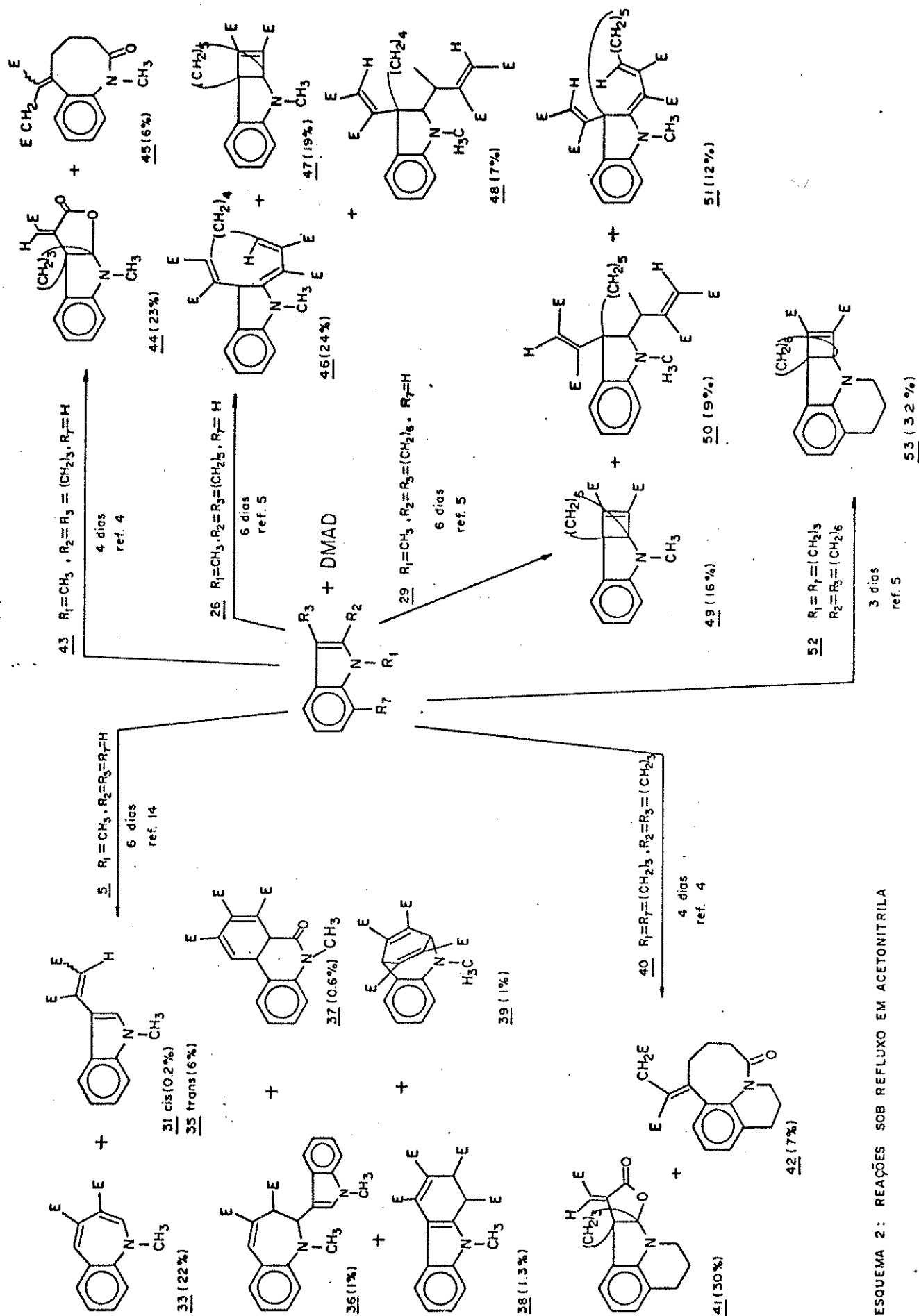
A lactona 61 (40%) e seu isômero 44 (16%), totalizando um rendimento de (56%), se destacam nas reações efetuadas em metanol, enquanto as demais lactonas (41, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 64, e 65) não foram isoladas com rendimentos consideráveis.

Os produtos de adição de Michael são comuns nas reações de DMAD com indóis, cujo substituinte nas posições 1 ou 2 ou 3 é o hidrogênio. A reação de DMAD com indol forneceu os compostos 72, 73 e 77; que com 1-metilindol 5 formaram 34 e 35; com 1,2-dimetilindol 2 formaram 3 e 4; com 1,3-dimetilindol 7 formaram 8 e 9; com 2-metilindol 68 formaram 69 e 70; com 2-etoxindol 78 formaram 79 e 80, etc.



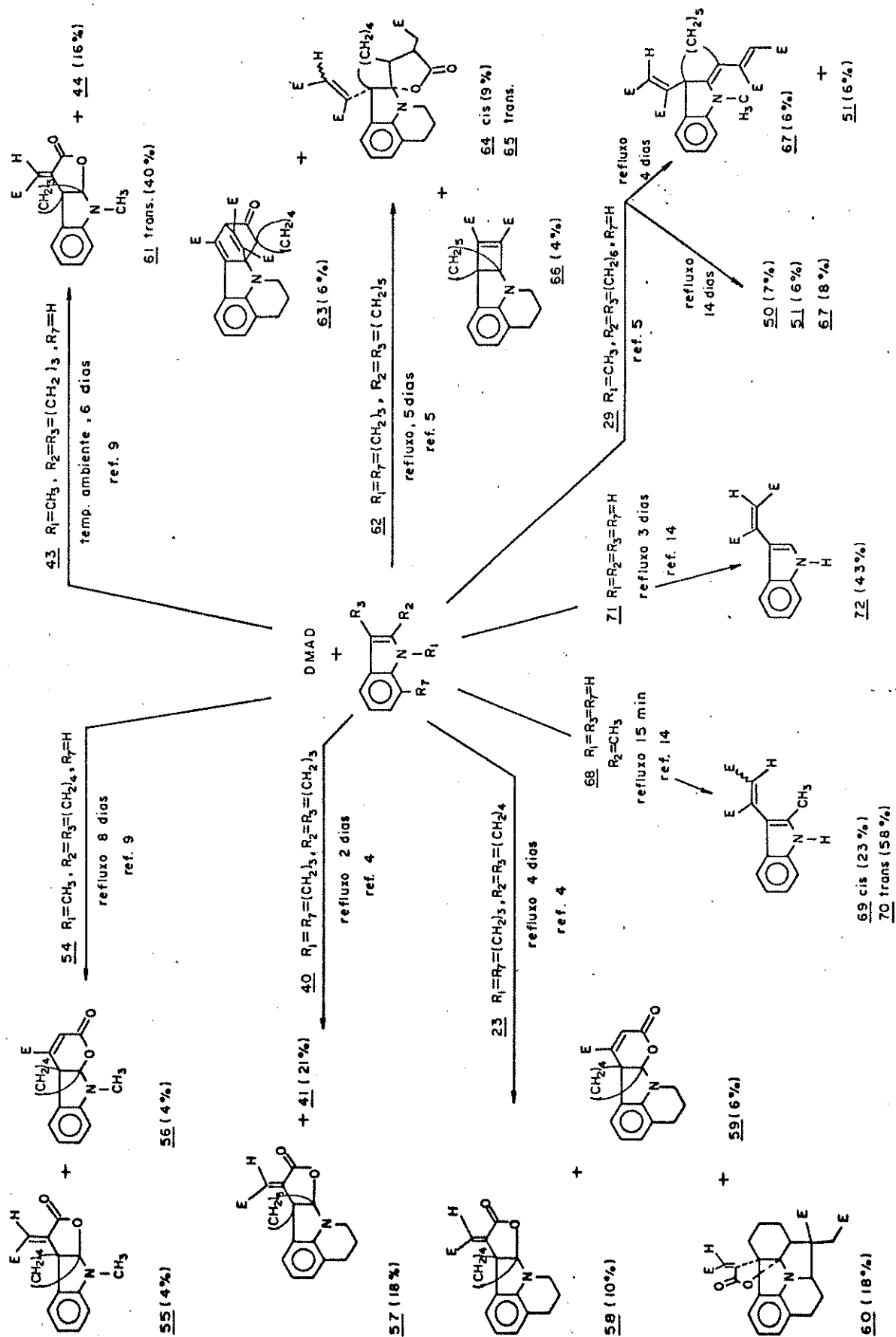
ESQUEMA I REAÇÕES EM ÁCIDO ACÉTICO

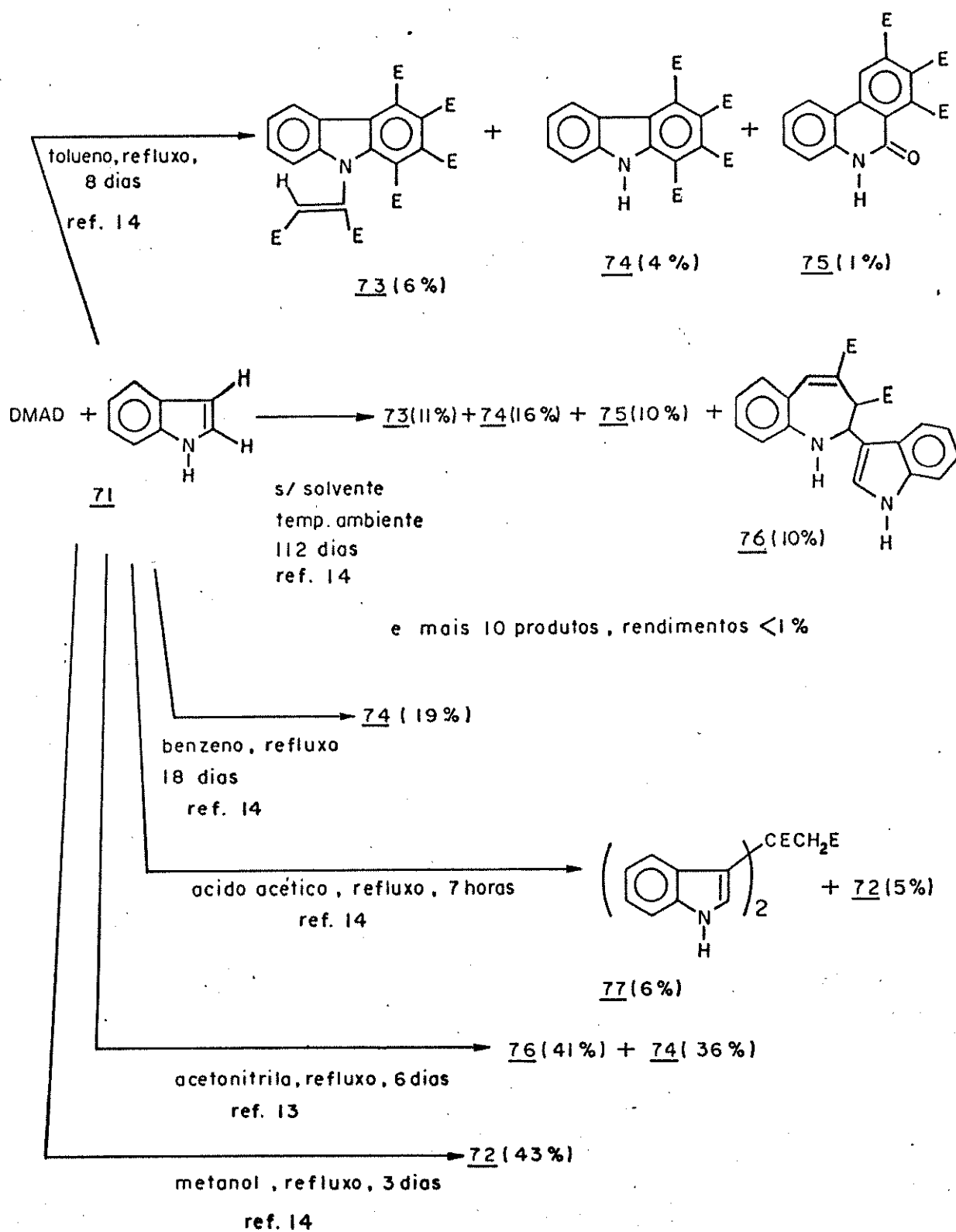
ESTRUTURAS COMPLEXAS rendimentos <3%



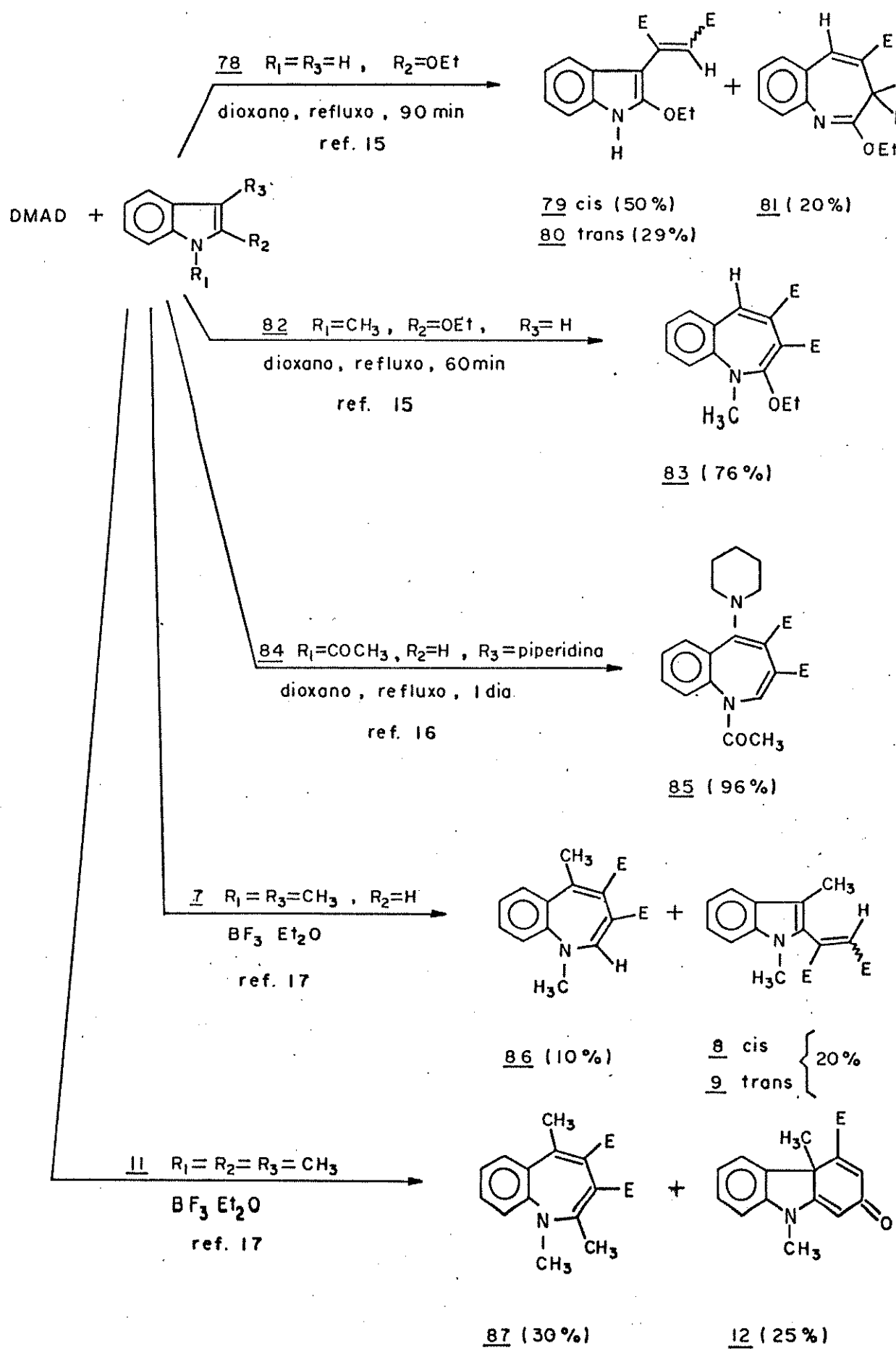
ESQUEMA 2: REAÇÕES SOB REFLUXO EM ACETONITRILA

ESQUEMA 3 REAÇÕES EM METANOL





ESQUEMA 4 : REAÇÕES DO INDOL NÃO SUBSTITUÍDO



ESQUEMA 5

O 1-metil-2-etoxindol 82 e o DMAD refluxados em dioxano resultaram na benzazepina 83 (76%). A partir de 1-acetil-3-piridinilindol 84 e DMAD foi obtida a benzazepina 85 (96%),¹⁵ e 16 mas a reação de 2-etoxindol 78 e DMAD resultou nos produtos de adição de Michael 79 (50%) e 80 (29%), e como subproduto a benzazepina 81 (20%).¹⁵

Fried, Taylor e Westwood utilizaram a catálise de trifluoreto de boro eterato (TFBE), pela primeira vez, em reações de indóis com DMAD.¹⁷ Seus resultados preliminares se tornaram conhecidos em uma comunicação que carece de detalhes experimentais e de dados físicos dos produtos isolados, além disso os rendimentos dos produtos 8, 9, 86, 87 e 12 foram baixos.

Atualmente são conhecidos vários compostos com estruturas 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]heptadienos, como os compostos 90-96,^{4,5,7,8} e 11 isolados de reações de indóis com DMAD, mas Davis e Neckers foram os primeiros a descreverem compostos deste tipo,²² isolados através de reações fotoquímicas. Posteriormente, divulgaram seus resultados com detalhes de estudos mecanísticos,⁷ e 8 e os rendimentos são mostrados na tabela 1.

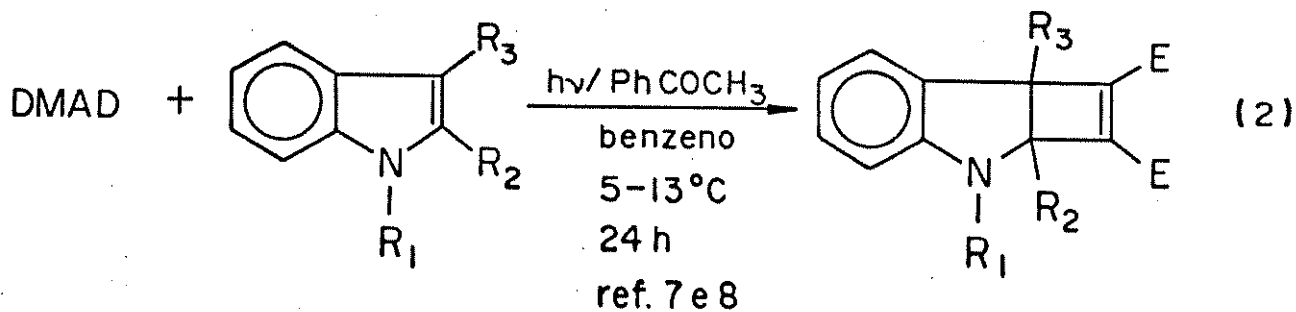


Tabela 1

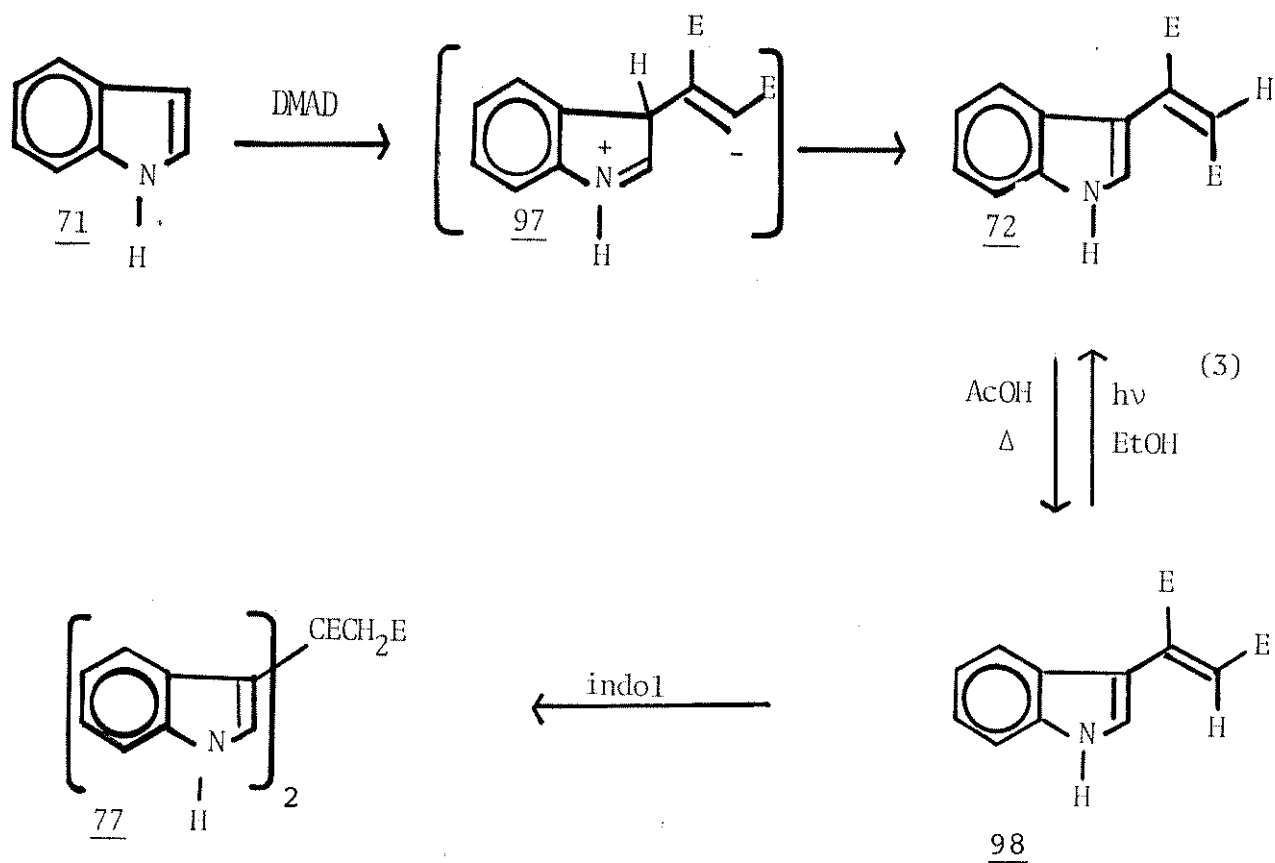
indol	R ₁	R ₂	R ₃	Produtos (Rto, %)
<u>2</u>	CH ₃	CH ₃	H	<u>90</u> (5)
<u>5</u>	CH ₃	H	H	<u>91</u> (72)
<u>7</u>	CH ₃	H	CH ₃	<u>92</u> (5)
<u>43</u>	CH ₃	— (CH ₂) ₃ —		<u>93</u> (25)
<u>54</u>	CH ₃	— (CH ₂) ₄ —		<u>94</u> (50)
<u>88</u>	CH ₃	H	t-Bu	<u>95</u> (40)
<u>89</u>	t-Bu	H	t-Bu	<u>96</u> (15)

Nas reações térmicas, anteriormente descritas, alguns fatos chamaram atenção. Os indóis sofrem autooxidação na presença de oxigênio²³ e a maioria das reações não foram conduzidas em atmosfera inerte. O tempo de reação foi muitas vezes excessivamente longo, por exemplo, a reação do indol 71 foi realizada a temperatura ambiente em 112 dias, da qual foram isolados 14 produtos, todos com baixo rendimento e rendimento global de 50%. Também as reações realizadas sob refluxo foram efetuadas durante vários dias. Em geral não foram seletivas e os rendimentos globais foram baixos. Para se conseguir isolar os compostos com baixo rendimento, foi necessário empregar reagentes em grande escala. Em nenhuma reação, em ácido acético, foram isoladas benzazepinas, provavelmente porque seriam hidrolisadas neste meio.¹⁸⁻²¹

1.2. A cicloadição e a cicloreversão

Acheson e Elmore² interpretaram as reações de indóis com

DMAD "partindo do ataque eletrofílico inicial à posição 3 para dar o "zwiterion" 97 que dependendo das condições sofrem reações posteriores". Desta forma explicaram que na reação em metanol o intermediário 97 sofre migração do hidrogênio dando o fumarato 72.



O fumarato 72 foi convertido no maleato 98, sob refluxo em ácido acético. O processo inverso desta conversão se deu, fotoquimicamente, em etanol. O maleato 98 reagiu com mais uma molécula do indol simples resultando na formação do succinato 77. Estes fatos estão em acordo com os resultados da reação de indol e DMAD, refluxados em ácido acético, cujos produtos principais foram os compostos 72 e 77.

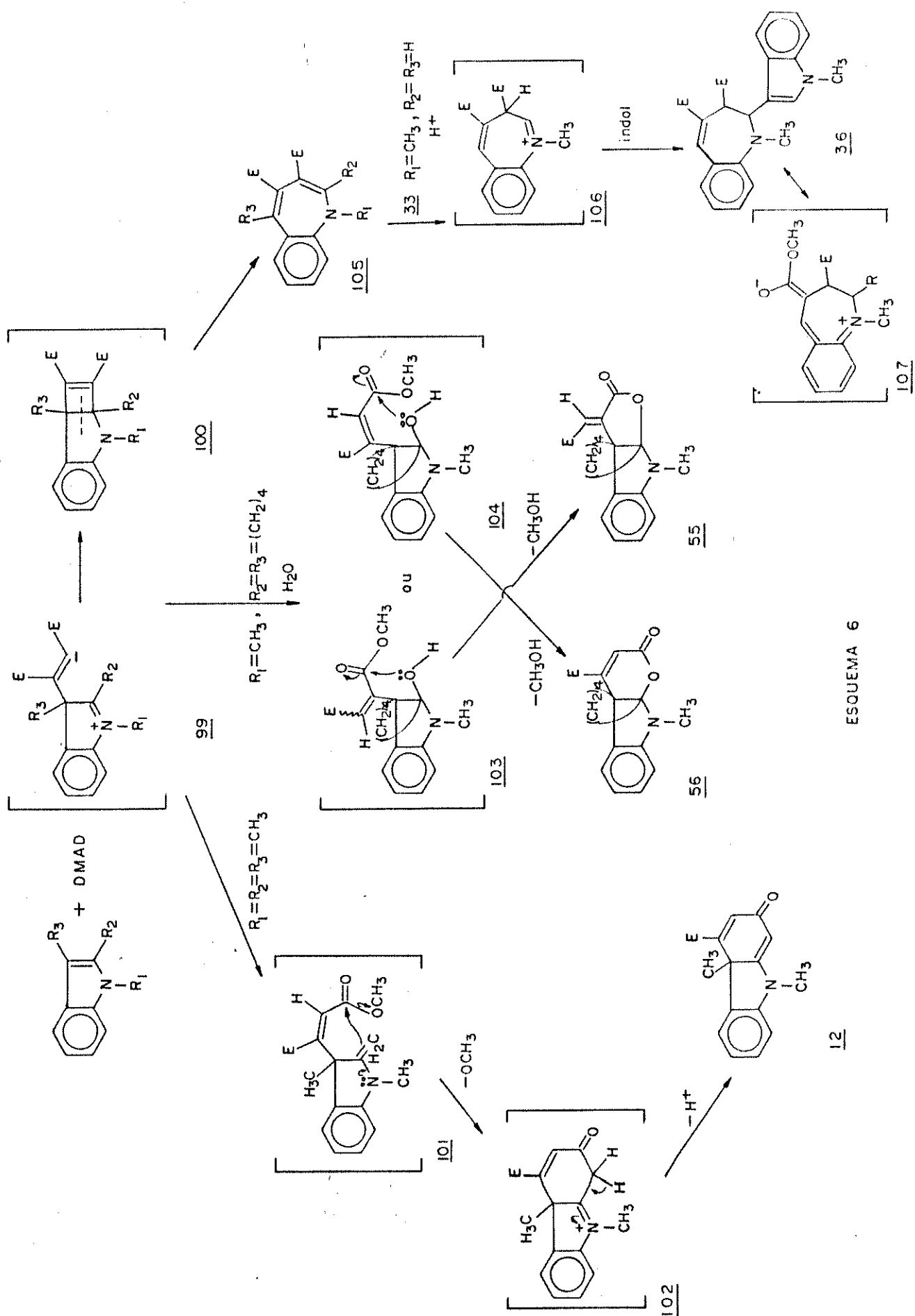
Os "zwitterion" de estrutura genérica 99 ciclizam formando os derivados ciclobutenílicos 100, cuja abertura térmica dos anéis de quatro membros conduz as benzazepinas correspondentes 105.² A benzazepina protonada 106 foi suficientemente reativa para a adição de mais uma molécula do indol formando 2,3-dihidrobenezazepina 36.

O intermediário 99 derivado do 1,2,3,4-tetrahidro-9-metilcarbazol 54 em condições não anidra, permitiu a adição de uma molécula de água e a posterior ciclização dos intermediários 103 ou 104 originaram as lactonas 55 e 56.⁹ Sem a participação de água ocorreu uma terceira ciclização originando as dihidrocarbazonas. Ao 1,2,3-trimetilindol 11 se adiciona o DMAD dando o "zwitterion" que ao ciclizar perde uma molécula de metanol originando a dihidrocarbazona 12.¹⁷

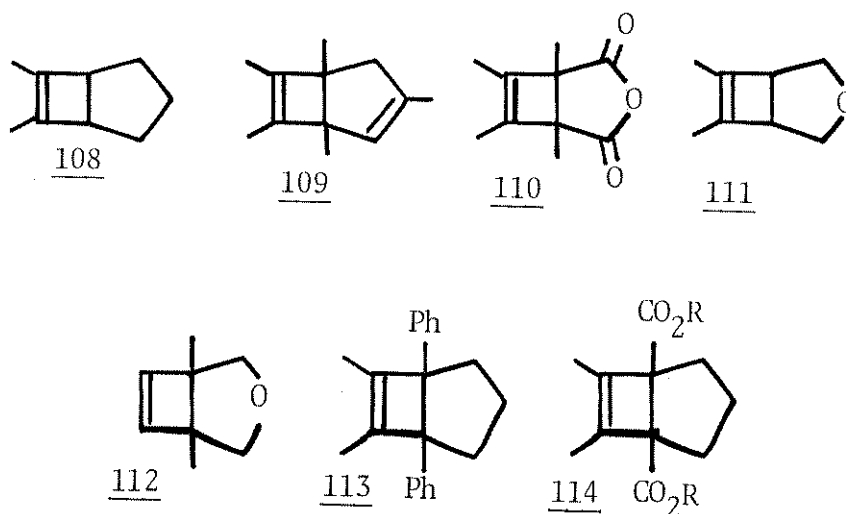
O processo de abertura eletrocíclica de anéis, especificamente no caso do intermediário 100 originando benzazepina, pode obedecer a "Teoria de Conservação de Simetria dos Orbitais" de Woodward-Hoffmann.²⁴ Esta teoria prevê no processo térmico o movimento conrotatório dos orbitais da ligação σ a ser quebrada e no processo fotoquímico o movimento disrotatório.

Em sistemas bicíclicos derivados do ciclobuteno com 4, 5 e 6 membros no segundo anel, Criegee e colaboradores observaram a relativa estabilidade térmica e discutiram o mecanismo de abertura destes anéis.²⁵

Os biciclo[3.2.0]heptenos 108-114 só podem estar condensados com a configuração cis sem demasiada tensão nos anéis. A abertura destes bicíclis pelo movimento conrotatório conduziria



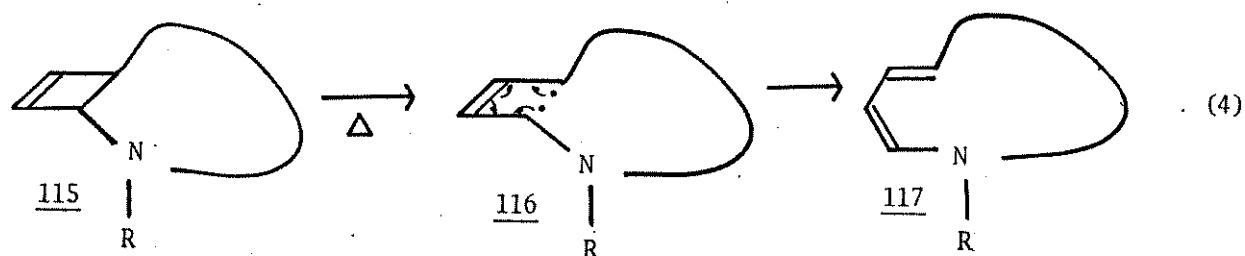
ESQUEMA 6



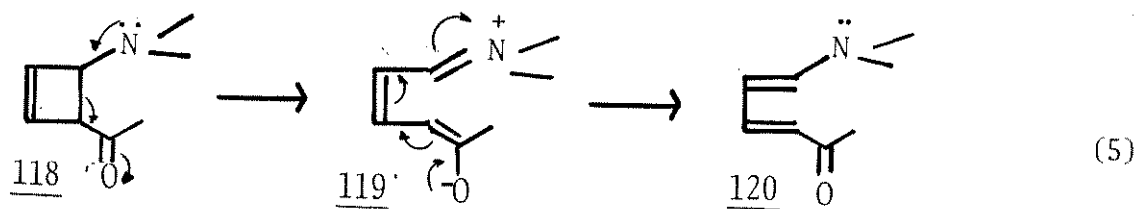
a produtos muito tensionados, devido as configurações cis e trans nas extremidades dos dienos formados, além disso o estado de transição para formar tais produtos seria altamente energético. Por estas razões admitiram que a abertura desses biciclos deve ocorrer por processo disrotatório, levando a produtos com as configurações cis e cis em relação as duplas ligações.

A possibilidade de ocorrer a conversão do ciclobuteno em dieno através de um intermediário diradicalar não deve ser negligenciada.

A ligação σ entre os carbonos α a dupla ligação em 115 pode sofrer uma clivagem homolítica resultando no 1,4-diradical 116. Os elétrons desemparelhados podem então interagir com os elétrons da ligação π e numa recombinação eletrônica formarem as duas ligações duplas em 117 (equação 4).

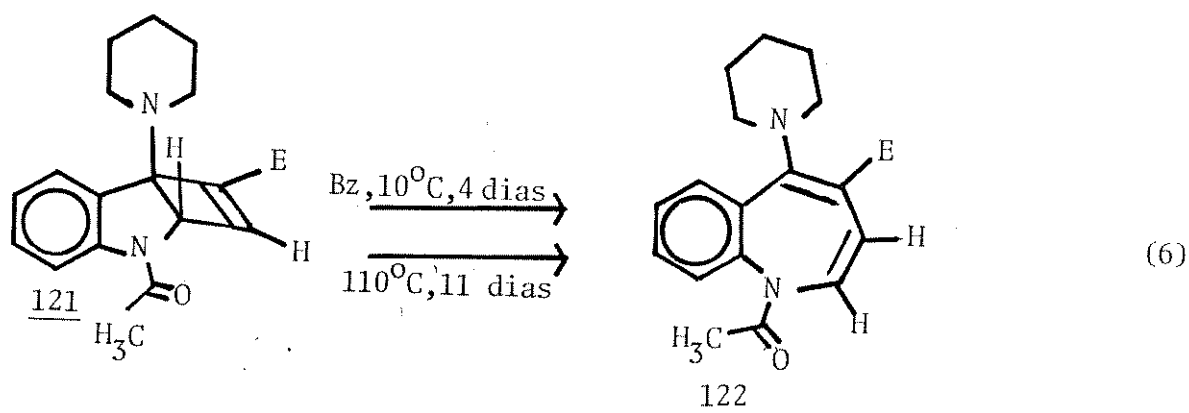


Os ciclobutenos, contendo grupos polares ligados aos carbonos da ponte, sofrem abertura em condições energéticas. Estes grupos podem participar na abertura do anel, com desenvolvimento de carga ou formação de intermediários iônicos num processo de mais de um passo (equação 5). Desta forma foi formulado o mecanismo em três passos para a abertura de ciclobutenos substituídos por nitrogênio em um dos carbonos da ponte e carbonila em outro carbono da ponte.



Reinhoudt explicou a rápida cicloreversão de ciclobutenos ligados a nitrogênio por uma ligação endocíclica.²⁶ O processo pode ser em etapas com a estabilização efetiva do intermediário pelo nitrogênio ou sincronizado segundo os conceitos desenvolvidos por Epiotis.²⁷ A presença de grupos polares, ligados aos carbonos da ligação σ nos ciclobutenos abaixa a energia de ativação tornando possível o processo disrotatório, proibido por simetria.

Lin e Snieckus¹⁶ foram bem sucedidos na conversão de 6-metoxycarbonil-2-acetil-5-piperidinil-3,4-benzo-2-azabicciclo [3.2.0]hepta-3,6-dieno 121 em 1-acetil-4-metoxycarbonil-5-piperidinil-6,7-benzo-1H-azepina 122, tanto na fotólise como na termólise, concordando com a teoria de Epiotis. Em ambos os processos há

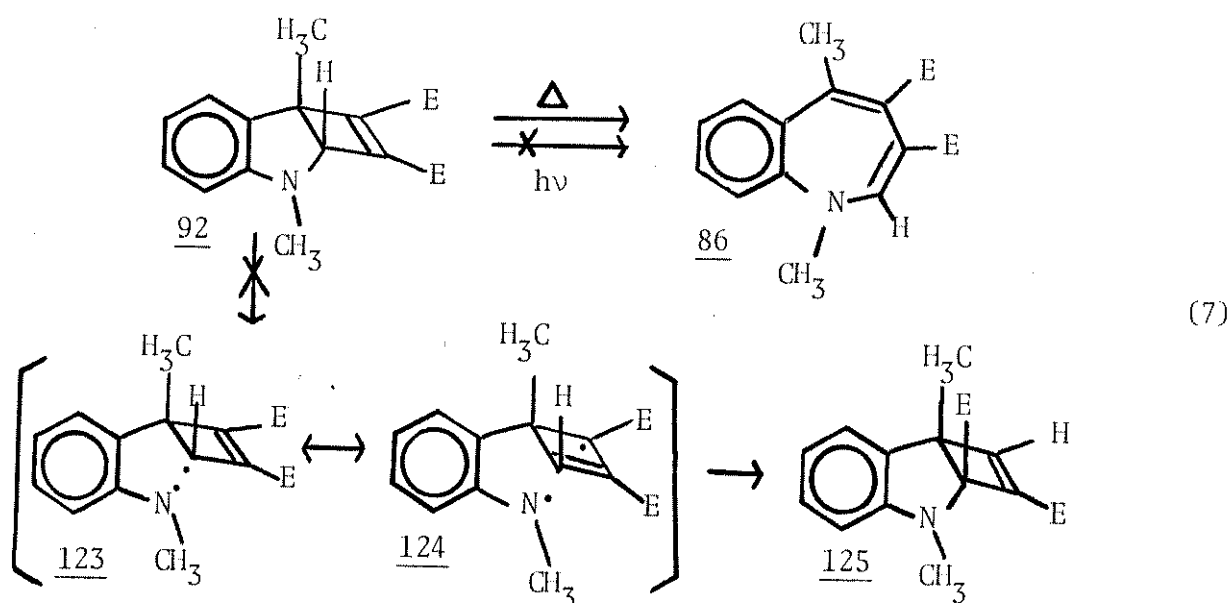


abaixamento da energia de ativação, devido a presença de grupos polares. A fotólise disrotatória já é esperada pela simetria permitida, enquanto a termólise pode, também, ocorrer por um mecanismo não sincronizado.

Davis e Neckers⁸ testaram ambos os processos na abertura do 6,7-bis(metoxycarbonil)-2,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicciclo

[3.2.0]hepta-3,6-dieno 92. A fotólise efetuada à temperatura de 10°C não converteu o composto 92 na respectiva 1,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)6,7-benzo-1H-azepina 86, mas por outro lado, a termólise ocorre a temperatura ambiente. Por sua vez a benzazepina se transforma em ciclobuteno à 10°C fotoquimicamente. Aparente contradição existe neste fato, pois a tentativa de abertura do anel é realizada nas mesmas condições do processo inverso.

A afirmação de que o processo de abertura deste ciclobuteno é térmico e não fotoquímico, foi argumentada por não haverem isolado subprodutos esperados na fotólise. No processo secundário da fotólise o rearranjo alílico do intermediário 123 levaria



ao diradical 124 e deste seria formado o produto 125.

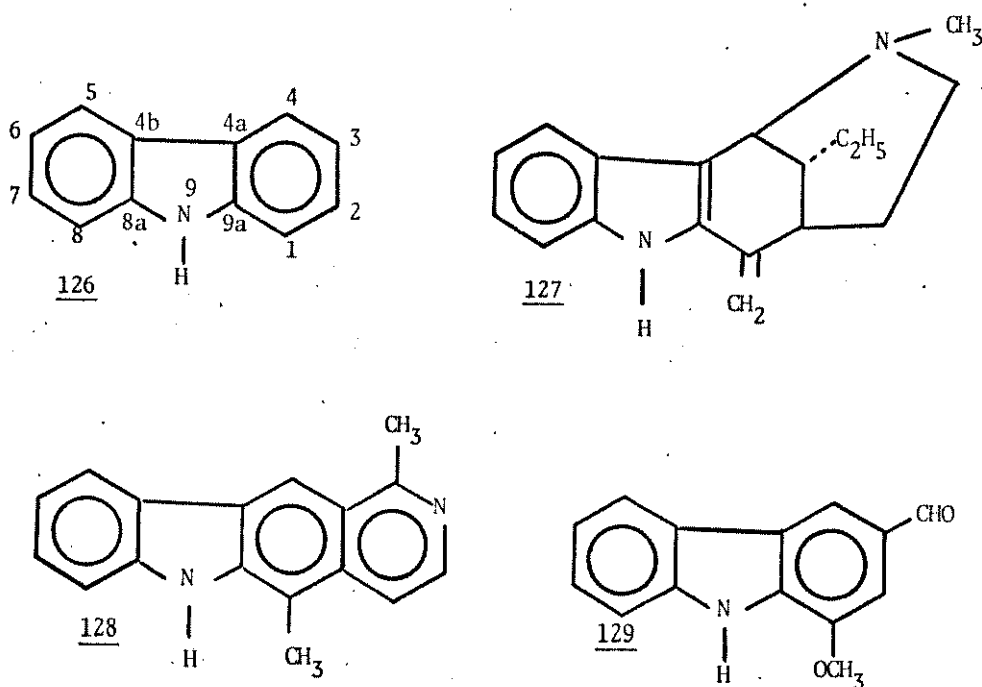
Em ambos os casos o mecanismo da conversão dos 2-azabi-

ciclo[3.2.0]hepta-6,7-dienos em benzazepinas não foi esclarecido.

O interesse na preparação de benzazepinas é decorrente do emprego farmacológico de vários derivados como tranquilizante, anticonvulsante, antiarrítmico, anti-inflamatório e analgésico.²⁸

1.3. Estudo de Carbazóis

Em 1872, Graebe e Glaser descobriram o carbazol 126 no carvão.²⁹ A química dos carbazóis teve maior desenvolvimento, somente, 50 anos depois de sua descoberta.³⁰ O emprego de seus derivados na indústria de corantes foi responsável por este desenvolvimento. O advento dos polímeros empreendeu a esta química novo impulso, com a polimerização de carbazóis vinílicos. Os pirido-

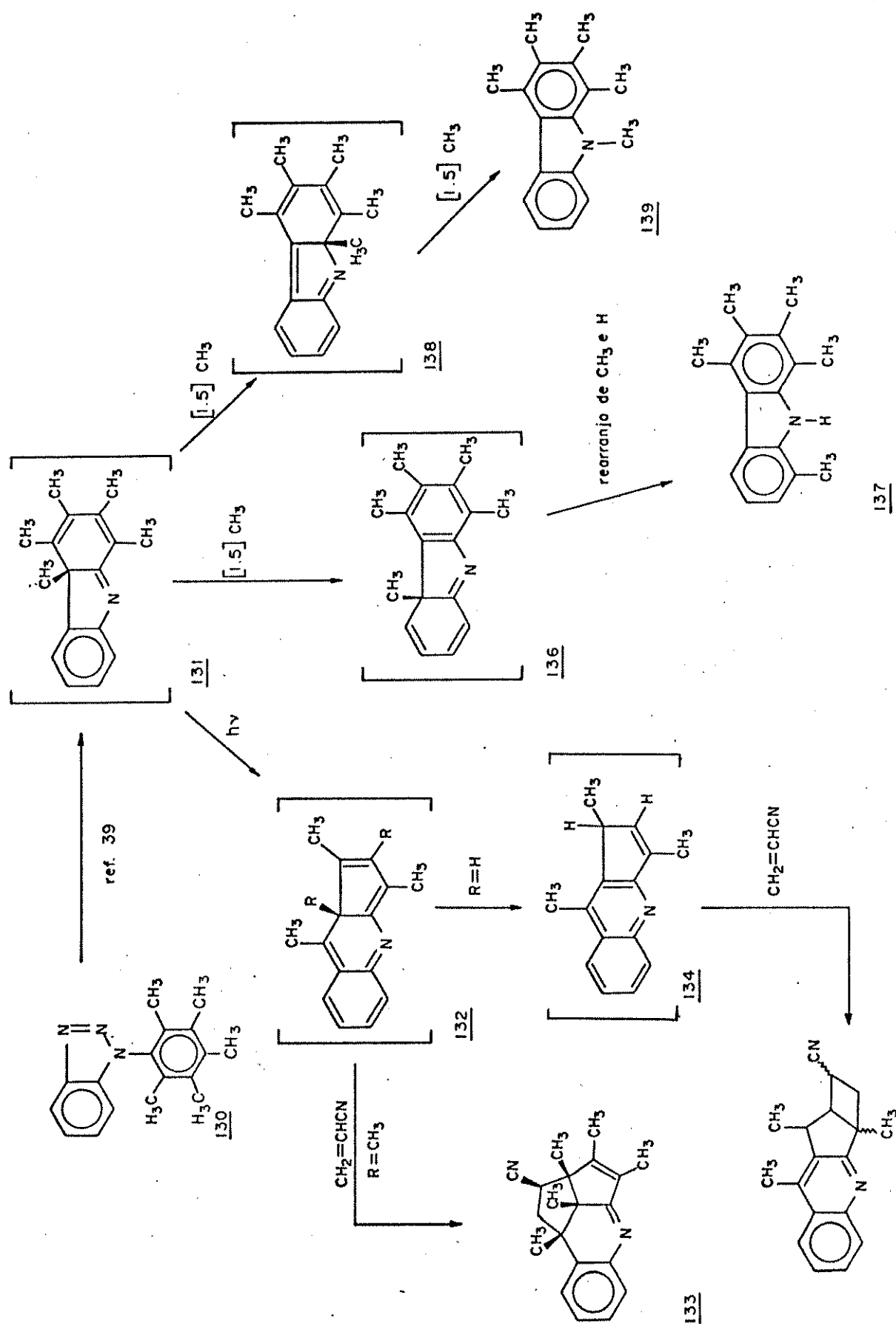


carbazóis, uleína 127 e olivicina 128 ^{31,32} foram isolados de plantas, no final dos anos 60. Até então os carbazóis eram conhecidos apenas como produtos de degradação da estricnina e da aspidospermina. A química destes alcalóides só alcançou considerável progresso, após a descoberta da murraianina 129.³³ Os derivados carbazólicos, com duas posições saturadas, oferecem interessante estudo de reatividade, com perspectivas de se gerar hidrocarbазóis como o intermediário 131, a partir de sistemas 9H-carbazóis. Os intermediários deste tipo são instáveis o que dificulta o isolamento.

Rees e colaboradores³⁴⁻⁴⁰ têm desenvolvido intensa pesquisa de sistemas cuja conjugação periférica é interrompida por um carbono sp³. Dentre estes sistemas encontram-se carbazóis, gerados a partir do benzotriazol 130.³⁹ O benzotriazol 130 gera, sob fotólise ou termólise, a 4aH-carbazol 131 que não pode ser isolado nas condições de reação. O intermediário 132 foi interceptado, dando a quinolina 133, enquanto o rearranjo do grupo metila fornece o aduto 134, cuja interceptação resulta no 135. No processo térmico os grupos metilas e o hidrogênio sofrem rearranjo gerando os pentametilcarbazóis 137 e 139.

As tentativas de se isolar intermediário deste tipo são úteis, tanto para esclarecer o mecanismo que envolve a formação de um determinado produto, como para interceptação dos intermediários que apontam novas vias sintéticas.

O interesse em sintetizar o composto 4-metoxycarbonil-2,4a-dihidro-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 12, levou-nos a repetir a reação de 1,2,3-trimetilindol 11 com DMAD, segundo Taylor e colaboradores.¹⁷ Nosso objetivo era testar as possibilidades de ge

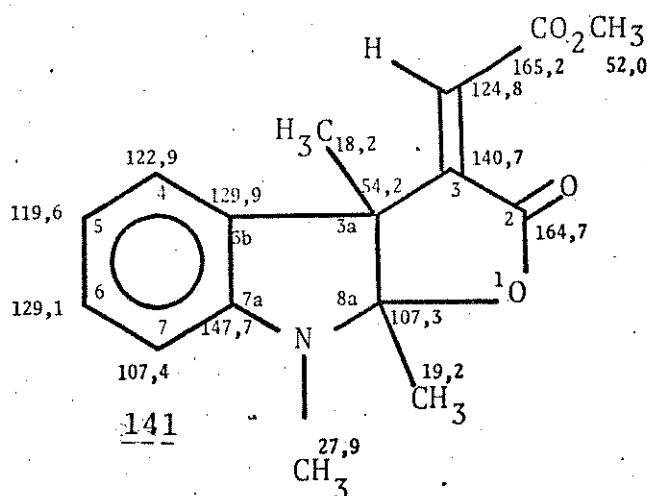


ESQUEMA 7 GERAÇÃO DE 4 OH - CARBAZOL

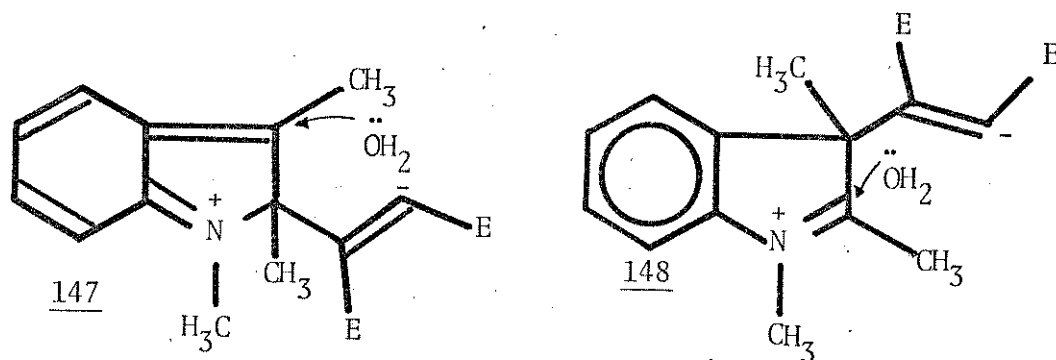
CAPÍTULO 2

bonos tem hibridação sp^2 assemelhando-se a estrutura 141. A estrutura 144 difere de 145 pela hibridação do C_α ao C_3 , e isto confere uma desproteção de 3 ppm em 145. Os deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos (em nosso espectro) são bastante próximos aos de 144 com exceção do C_{3a} , que pode ser interpretada como efeito dos substituintes. As carbonilas se distinguiram pela intensidade dos sinais, pois o sinal a 164,7 ppm apresenta-se menor. Isto é uma característica de carbono, mais distante de hidrogênio.

, ou seja, carbono com menor tempo de relaxação.⁵⁵ O sinal duplo a 124,8 ppm no espectro acoplado é mais fino que os demais sinais de C-H. Um singlete a 140,7 ppm, que tanto por exclusão como pela diferença dos valores esperados para os carbonos C_{3b} e C_{7a} , se atribuiu ao C_3 . Os quartetos a 52,0, 27,9, 19,2 e 18,3 ppm são frequências comuns em carbonos de grupos metoxilás, metilas ligados ao nitrogênio e metilas ligados a carbono respectivamente.⁵⁶⁻⁵⁸ A análise de todos os dados físicos levou a se propor a estrutura de 3a,8,8a-trimetilindol[2,3-b]3-(exo-carbometoxilidenil)furan-2-ona 141.



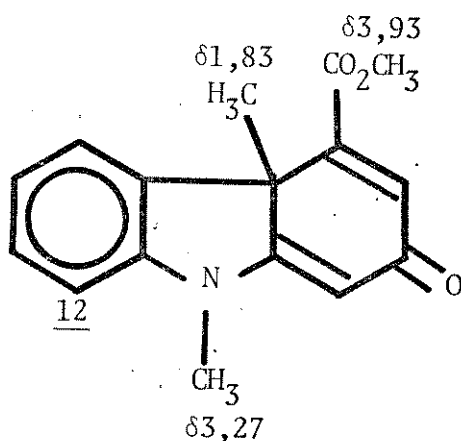
A racionalização de Acheson⁹ para a formação de γ e δ lactonas em reações de indóis e DMAD, compreende a participação de uma molécula de água para cada lactona formada, e propõe o ataque do nucleófilo, no caso a água, ao grupo imínio (esquema 6). Para formar lactona 142, se proporia um outro intermediário 147. A existência deste intermediário seria menos provável, pois o acetileno se adiciona mais facilmente na posição 3, de acordo com a reatividade dos indóis.⁵⁹ Por outro lado o grupo imínio é mais susceptível ao ataque do nucleófilo. Desta forma, também o mecanismo não favorece a existência de 142. O rendimento da lactona



141 foi de 10%.

O produto predominante nesta reação e terceiro na ordem de eluição é um sólido prismático laranja, cristalizado em éter etílico e hexano, com ponto de fusão 137-138°C. O espectro de massa mostrou um íon molecular de 269 unidades de massa correspondendo a perda de uma molécula de metanol em relação a soma das massas moleculares dos reagentes. A análise confirmou as percentagens para a fórmula mínima C₁₆H₁₅NO₃. No espectro infraver-

melho registrou-se um sinal a 1712 cm^{-1} correspondendo a uma carbonila de éster⁴⁵ e outro sinal a 1634 cm^{-1} relacionado a uma carbonila α,β -insaturada.⁶⁰ O espectro de RMN-¹H mostrou 3 singletos a 1,86, 3,27 e 3,93 ppm que são deslocamentos frequentemente encontrados em grupos metilas ligados a carbono sp^3 , nitrogênio e oxigênio,⁴⁴ dois dubletos a 5,68 e 6,89 ppm cuja constante de acoplamento é de 1,5 Hz e um multiplete entre 6,73-8,07 ppm totalizando 6 hidrogênios. As absorções na região de ultravioleta e visível entre 185-500 nm foram observadas a $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) em 238 (4,02), 274 (3,88) e 405 (3,81). Os dados parciais de Taylor¹⁷ e estes agora obtidos, são consistentes com a estrutura de 4-metoxycarbonil-2,4a-dihidro-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 12, seu rendimento nesta reação foi de 71%.



Uma série de reações foram realizadas com a finalidade de otimizar as condições de isolar com maior rendimento o cicloaluto 140. Na TABELA 2 estão resumidas as reações que melhor expressam os resultados desses experimentos. Todas as reações foram efetuadas na ausência de luz, atmosfera de nitrogênio e solventes anidro. Os produtos estão reunidos no esquema 8.

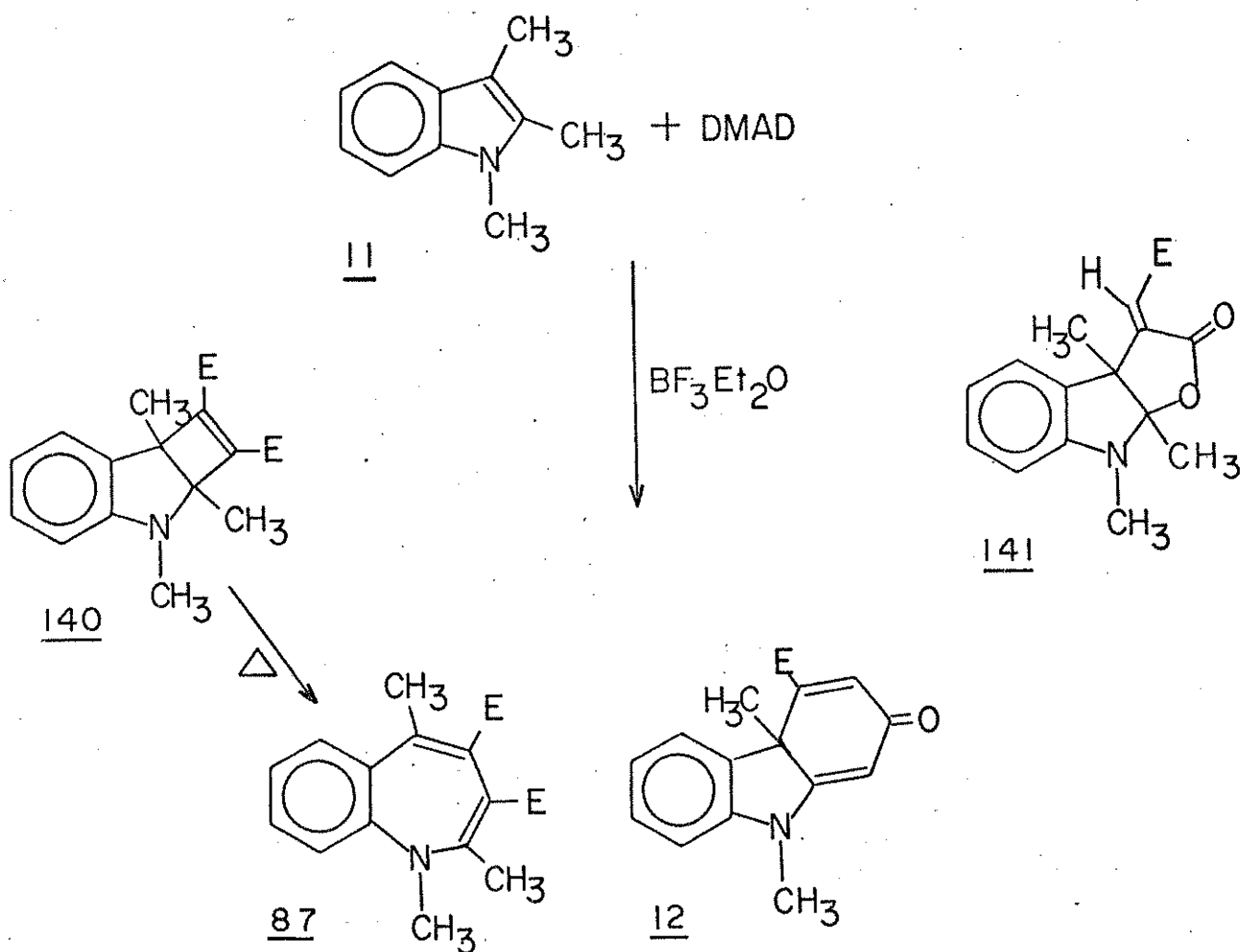
As reações 1 e 2 mostram o efeito da diluição. Na rea-

TABELA 2 - Reações de 1,2,3-trimetilindol 11 e DMAD

reação nº	indol 11 (mmol)	DMAD (mmol)	solvente (ml)	catalizador BF ₃ .Et ₂ O (gotas)	tempo (h)	temp. °C	resultados e rendimentos (%)
1	0,55	0,53	25;Bz	2	144	a	só reagentes
2	0,60	0,48	5;Bz	2	144	a	140 (50)
3	0,67	0,56	0,5;Bz	sem	120	a	reação incompleta
4	0,67	0,56	25;Bz	sem	30	b	só reagentes
5	0,53	0,54	sem	sem	144	a	só reagentes
6	0,61	0,61	10;CH ₃ CN	sem	16	b	só reagentes
8	1,05	1,01	0,5;Bz	3	21	0-4	140 (84)
9	0,84	1,04	0,5;Hex	3	22	20	140(13)
10	2,00	2,00	sem	15	24	a	reação incompleta
11	2,00	2,00	sem	5	36	0-27	140(50) e 12 (46)
12	1,00	1,00	sem	3	24	0-20	140(70), 87(6) e 12(8)
13	3,31	4,16	20;CH ₃ CN	30	16	0-25	140(6), 12 (71) e 141 (10)
14	2,40	2,50	10;acetona	40	72	0-25	formação de material polimérico
15	1,31	1,45	10;CH ₃ OH	15 15 30 d	90	0-25 c	só reagentes

a) temperatura ambiente; b) refluxo; c) resfriou-se em banho de gelo para adição do catalisador; d) foi adicionado mais catalisador, pois não se observava por c.c.d.nenhum produto formado.

ESQUEMA 8



2.2. Reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD*

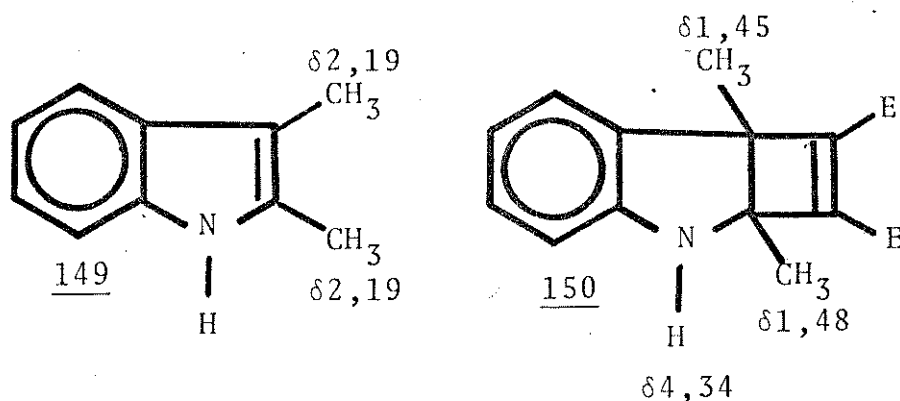
Reações de indóis não alquilados na posição 1 com DMAD são pouco estudadas,¹⁻¹⁷ ocorrendo simultaneamente a adição de Michael na posição 1 e cicloadição. As tentativas de reagir indóis

* Os dados físicos dos compostos isolados nesta reação se encontram nas TABELAS 8 e 9.

não alquilados na posição 1 com DMAD, pelo processo fotoquímico resultaram em material intratável.⁷

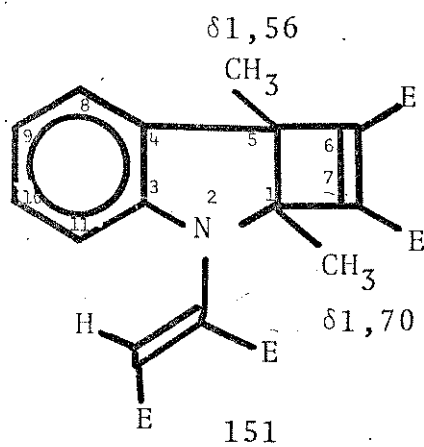
O 2,3-dimetilindol 149 e DMAD solubilizados em benzeno, sob atmosfera de nitrogênio, a temperatura entre 22-25°C, sob catalise de TFBE (30 gotas) em apenas 17 horas, originaram 4 produtos.

O primeiro produto eluído com éter de petróleo e éter etílico cristaliza-se no próprio eluente. O produto é um sólido cúbico de cor laranja e com ponto de fusão 101-103°C. A proporção de 1:1 dos reagentes na formação deste composto foi dada pelo íon molecular de 287 unidades de massa. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$. O espectro de RMN-¹H (E. 5) apresenta um sinal largo a 4,34 ppm, que desaparece sob tratamento com D₂O. Dois singletos com a proporção de 3 hidrogênios cada a 1,45 e 1,48 ppm, como no composto 140, são protegidos em relação aos sinais do indol reagente. O singleto a 3,71 ppm correspondeu a seis prótons metoxílicos e o multipeto entre 6,28-7,23 ppm, com integração proporcional a 4 hidrogênios, se referiu aos prótons aromáticos. O espectro de infravermelho (E.6) mostrou sinais de estiramento de ligação N-H⁶³ a 3265 cm⁻¹ e de C = O a 1726 e 1699 cm⁻¹.⁴⁵ O espectro visível e ultravioleta entre 185-500 nm mostrou absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) a 234 (3,94) e 400 (3,01). Por estes dados foi postulada a estrutura de 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicciclo [3.2.0]hepta-3,6-dieno 150 (10%).



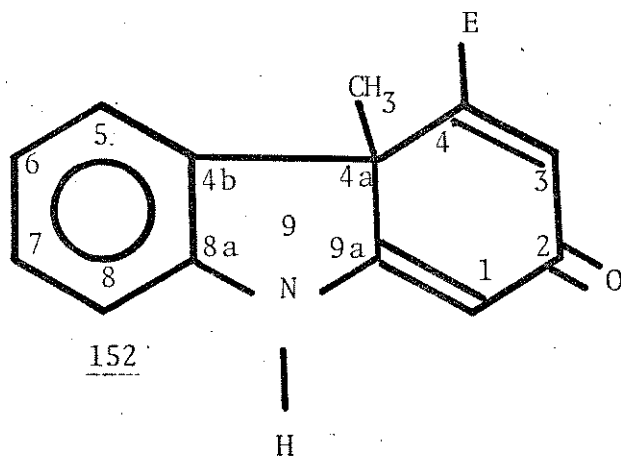
A segunda fração resultou num espectro de RMN- ^1H , um tanto confuso, e em c.c.d. uma mancha alongada que sugeriu ser mistura de produtos. A separação em placas preparativas de sílica resultou em uma faixa larga e a fronteira desta faixa continha a mistura inicial. A faixa final de coloração amarela, após a extração forma cristais prismáticos amarelo, com ponto de fusão 93-96°C, cristalizados em hexano e éter etílico. O espectro de massa registrou um íon molecular a 429 unidades de massa, equivalente a duas moléculas de DMAD para uma de indol. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima de $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_8$. O espectro de RMN- ^1H (E. 7) apresentou sinais simples a 3,79, 3,82 e 3,84 ppm, na proporção de 12 hidrogênios de grupos metoxilas.⁴⁴ Dois singletos a 1,56 e 1,70 ppm a campo mais alto em relação aos δ observados para os grupos metilas do indol reagente. Há um singlete com δ a 6,30 ppm, que é observado em hidrogênios de grupos vinílicos como o maleato.⁶⁴ O multiplete entre 6,65-7,46 ppm corresponde a 4 hidrogênios aromáticos. O espectro de infravermelho (E. 8) não mostrou

sinal de estiramento de grupo N-H,⁶³ indicando alteração neste grupo, presente no reagente. As frequências de carbonila de éster⁴⁵ foram observadas a 1745 e 1705 cm^{-1} . Os sinais das carbonilas são bem diferenciados entre si, o que é uma característica de derivados maleatos.⁴⁹ O espectro na região do ultravioleta mostrou absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) a 234 (4,15) e 335 (4,09). Estas características conduziram a estrutura de 2-(6,7-bis(metoxicarbonil)1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)maleato de dimetila 151. Posteriormente se isolou o terceiro produto desta reação, possibilitando os cálculos dos rendimentos.



O último produto eluído na separação cromatográfica, que é o quarto desta reação, é um sólido cúbico laranja. Este sólido se decompõe sob aquecimento acima de 168°C, cristalizado em benzeno. O espectro de massa registrou o íon molecular a 255 unidades de massa, que corresponde a perda de uma molécula de metanol a partir das massas moleculares dos reagentes. A análise elementar correspondeu as percentagens calculadas para a fórmula mínima $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. A perda de metanol também ocorreu na formação da dihi-

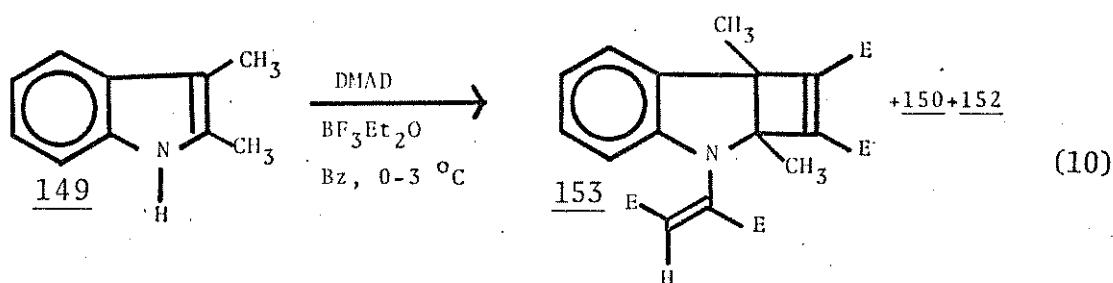
drocarbazona 12. Os espectros de RMN- ^1H (E. 9) deste composto e da dihidrocarbazona 12 são muito semelhantes. No composto 12 há uma metila com δ 3,27 ppm que não aparece nesta última substância isolada. O reagente não tem substituinte metila na posição 1 e o sinal largo a 8,60 ppm deve corresponder ao hidrogênio ligado a nitrogênio. O espectro de infravermelho (E. 10) mostrou estiramento de N-H⁶³ a 3425 cm^{-1} e estiramentos de carbonila de éster⁴⁵ a 1716 cm^{-1} e de carbonila com dupla insaturação⁶⁰ a 1630 cm^{-1} . O espectro visível e ultravioleta mostraram as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 238 (3,98), 272 (3,82) e 406 (3,82). Os seus dados físicos e a comparação com as características da dihidrocarbazona 12 induziram a postular a estrutura de 4-metoxicarbonil-2,4a-dihidro-4a-metil-2-oxocarbazol 152. O rendimento deste produto foi de 32%.



O 2,3-dimetilindol 149 e DMAD solubilizados em quantidade mínima de benzeno para dissolver o sólido, reagiram sob catálise de TFBE (11 gotas), durante 39 horas, sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura entre $0-3^{\circ}\text{C}$. A reação foi incompleta pois se recuperou 25% da massa bruta dos reagentes, em separação cromatográfica. A segunda fração forneceu 6% do cicloaduto 150. A fra-

ção seguinte depois de concentrada deu um óleo alaranjado que se separou do solvente. A este óleo solubilizado em éter etílico adicionou-se éter de petróleo, que induziu a cristalização lenta, em refrigerador (0-4°C). Estes cristais prismáticos laranja se fundem a 101-103°C. O espectro de massa com íon molecular a 429 unidades de massa mostrou o perfil de seus fragmentos semelhante ao composto 151, bem como a mesma massa molecular. A análise elementar de C, N e H confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{22}H_{23}NO_8$. O espectro de RMN- 1H (E. 11) mostrou sinais correlacionados ao espectro de 151, com duas significativas alterações: o próton vinílico aparece a 6,62 ppm, característica de isômero trans (fumaratos);⁶⁴ e o sinal a 3,40 ppm está em campo mais alto dos demais grupos metoxilas. Semelhante proteção foi observada por Cava e colaboradores,⁶⁵ em um derivado fumarato de aporfina.

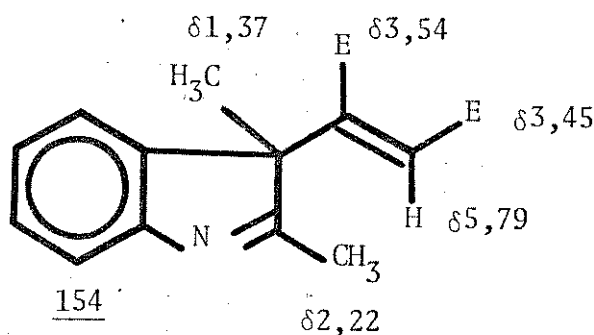
Neste derivado o grupo metoxila se aloja, espacialmente, sobre o anel benzênico, recebendo deste proteção anisotrópica. No espectro de infravermelho (E. 12) foram encontradas as absorções de grupo C=O de éster⁴⁵ a 1724 e 1706 cm^{-1} . O espectro de ultravioleta e visível mostrou as absorções de $\lambda_{m\acute{a}x}$ (log ϵ) a 328 (3,33) e 390 (3,35). As características deste composto comparadas ao composto 151 conduziram a determinação da estrutura de 2-(6,7-bis (metoxycarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)fumarato de dimetila 153. O rendimento desta substância nesta reação foi de 48%.



O terceiro produto isolado foi a dihidrocarbazona 152 (12%).

A reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD, em acetonitrila, sob catálise de TFBE (30 gotas), entre 0-25°C, em atmosfera de nitrogênio, ausência de luz, durante 114 horas formou 5 produtos. Na separação cromatográfica foi eluído, primeiramente, o cicloaduto 150 (10%), em seguida a mistura de 151 (6%) e 153 (7%) (as percentagens foram calculadas pela integração no espectro de RMN-¹H). O quarto produto eluído com éter etílico e acetato de etila (20%) formou cristais de coloração palha em solução de éter etílico e hexano. O ponto de fusão foi registrado a 90-92°C. O espectro de massa mostrou um sinal correspondendo ao íon molecular a 287 unidades de massa, com a proporção de 1:1 dos reagentes. A análise elementar confirmou as percentagens para a fórmula mínima de C₁₆H₁₇NO₄. O espectro de RMN-¹H (E. 13) mostrou 4 singletos na proporção de 3 prótons para cada sinal a 1,37, 2,22, 3,45 e 3,54 ppm. Os dois últimos podem corresponder aos hidrogênios dos grupos metoxilas⁴⁴ e os dois primeiros aos grupos metilas ligados a carbono sp³ e sp², respectivamente.⁴¹ O singlete a 5,79

ppm sugere a existência de um grupo vinílico e o multiplete entre 6,99-7,56 ppm corresponde a 4 hidrogênios aromáticos. O espectro de infravermelho (E. 14) não registrou sinais característicos de estiramento N-H, indicando alteração neste grupo existente no reagente. O estiramento da carbonila foi registrado a 1729 cm^{-1} e um sinal a 1641 cm^{-1} possibilitou a hipótese de haver uma ligação do tipo C=N.⁶⁶ O espectro do visível e ultravioleta registrou uma curva suave com apenas um $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) a 214 (4,43). Com base nestes dados foi proposta a estrutura de 2-(2,3-dimetil-3H-indol-3-il)maleato de dimetila 154. O rendimento deste produto nes-



ta reação foi de 25%. Porém a configuração dos grupos ésteres não pode ser determinada nem pelo espectro de RMN- ^1H , pois temos apenas um isômero,⁶⁴ nem pelo espectro de infravermelho, as carbonilas são idênticas.⁴⁹ Desta forma se recorreu à espectroscopia de RMN- ^{13}C . As magnitudes das constantes de acoplamentos entre as carbonilas dos ésteres e os hidrogênios vinílicos ($^3J_{\text{CO,H}}$) determinam a estereoquímica.^{54 e 70} O espectro totalmente desacoplado (figura 2) mostrou 14 sinais com sobreposição de dois carbonos a 120,0 e 52,0 ppm. O espectro totalmente acoplado permite distin-

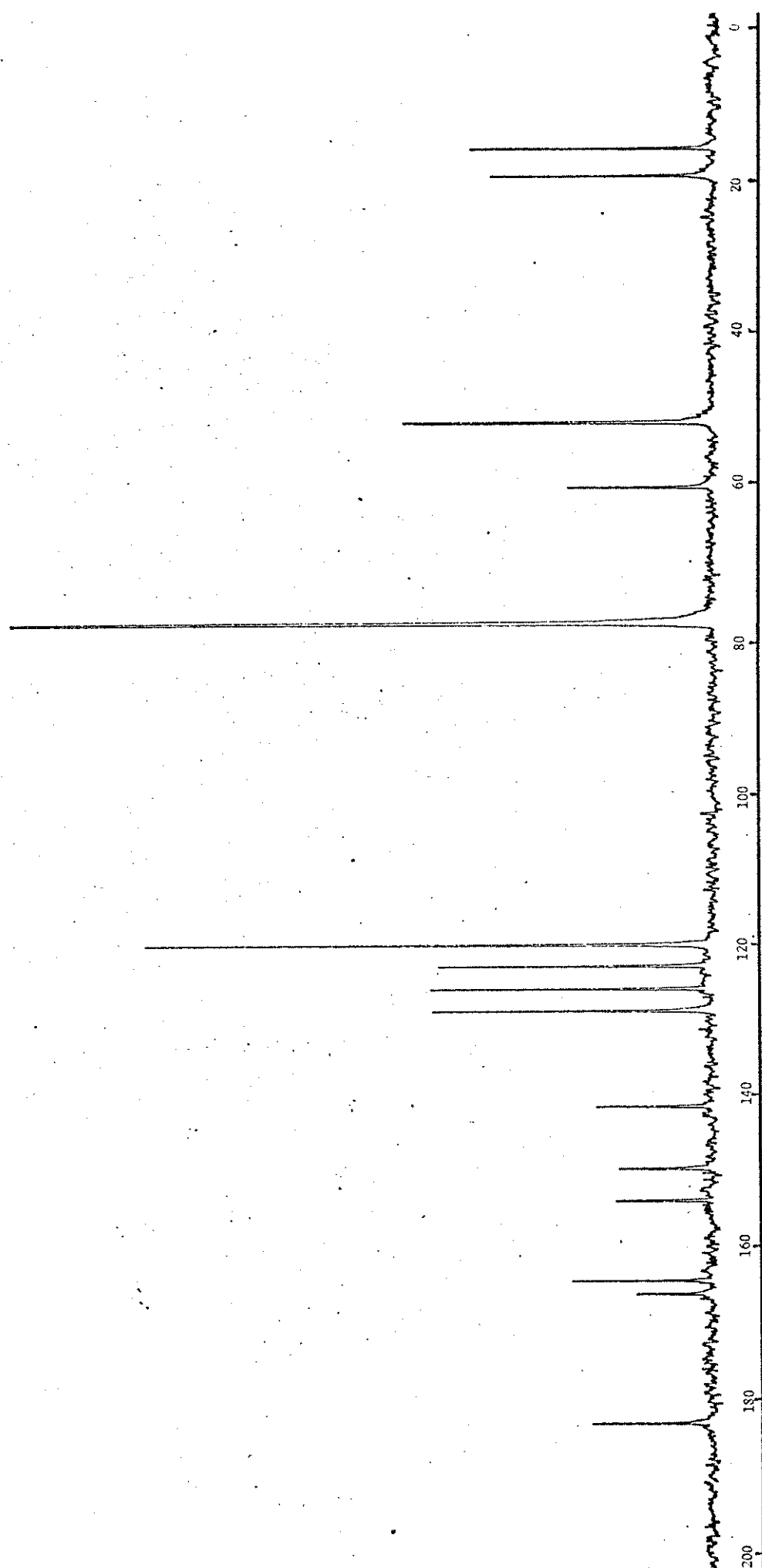


fig. 2 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm, DFL) da indolenina 154.

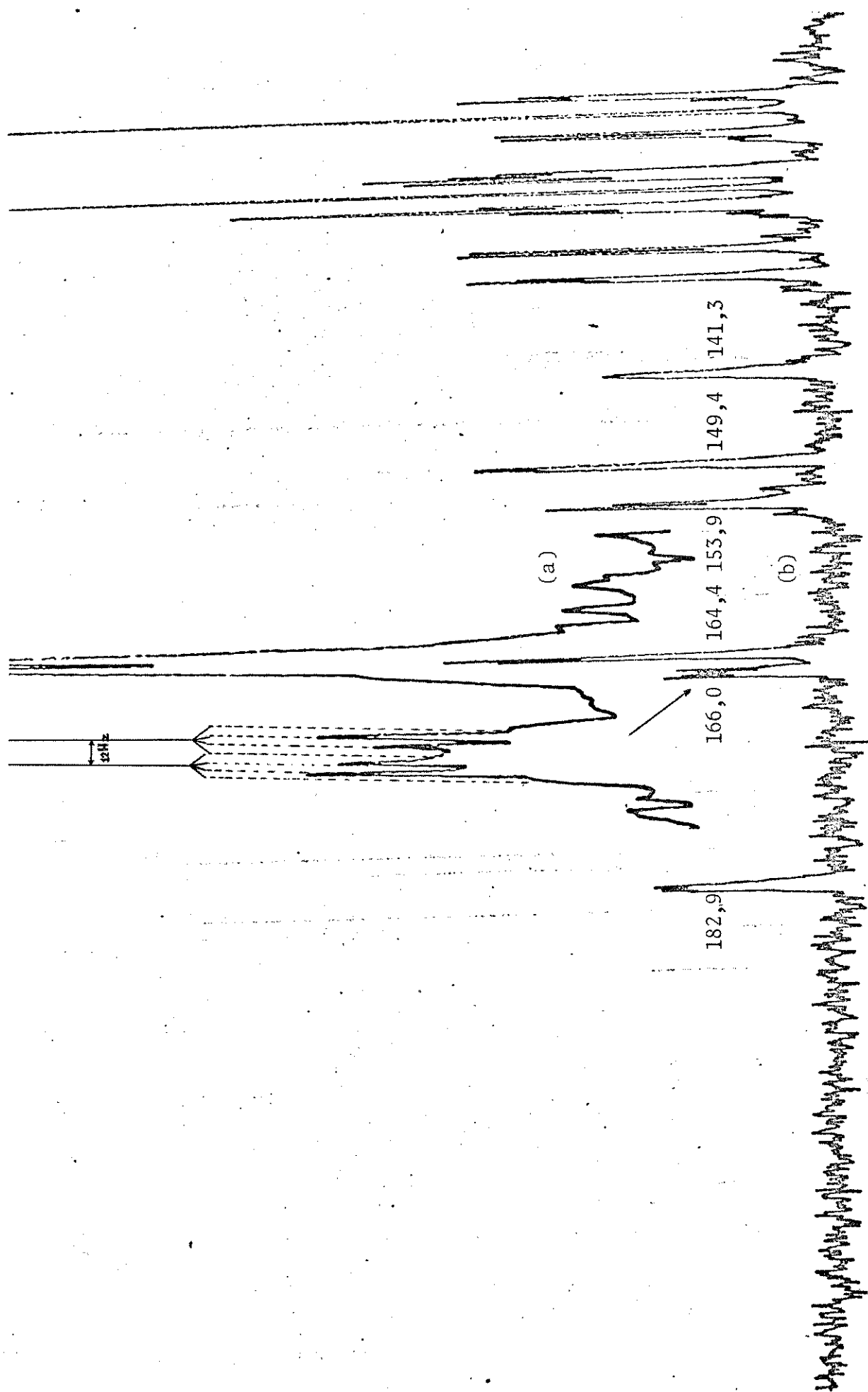
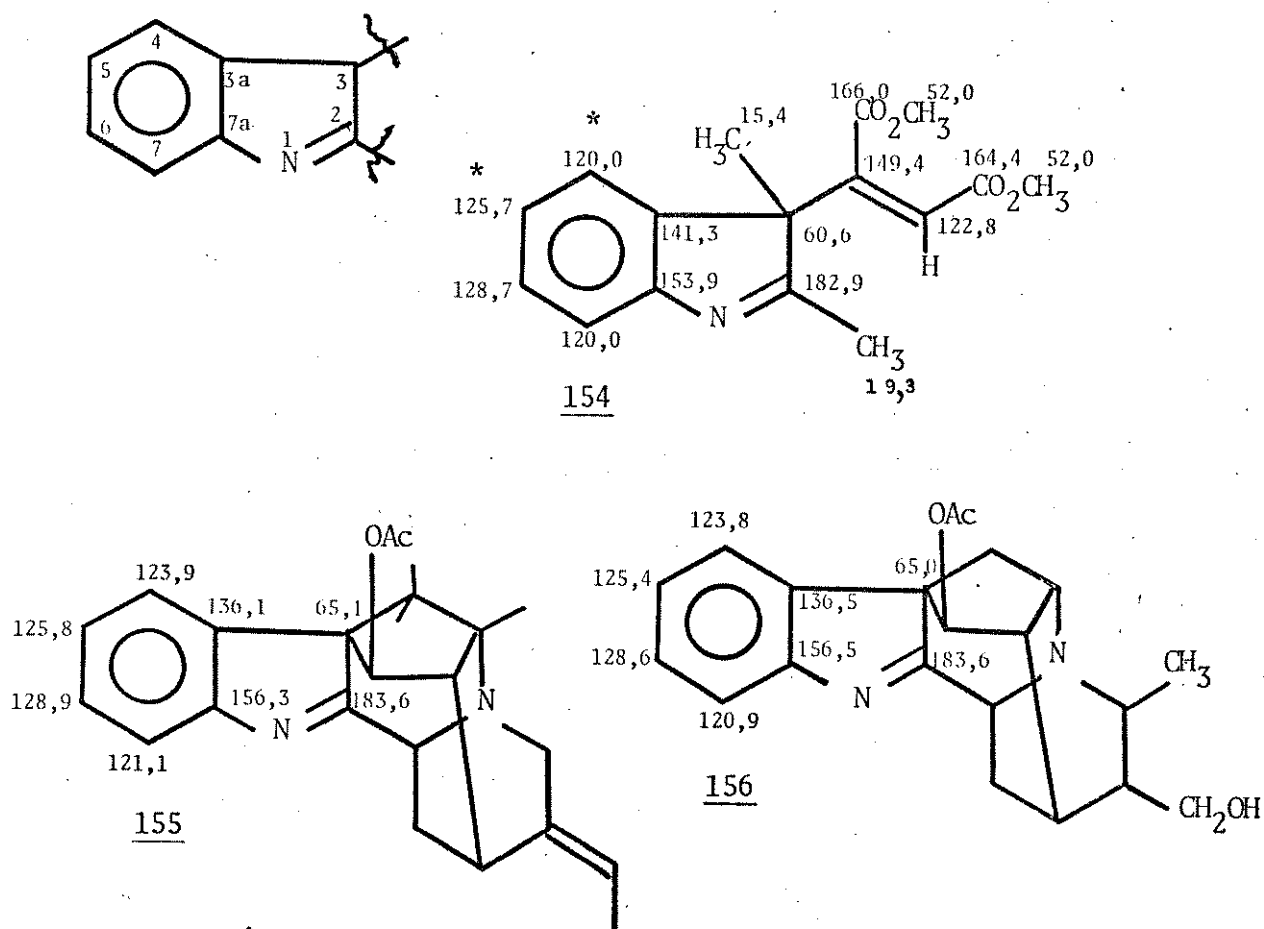


fig. 3 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) da indolenina 154 (DA). a) expansão dos sinais a 166,0 e 164,4 ppm, mostrando $^3J_{\text{CO,H}}$ 12Hz; b) espectro DA não expandindo.

guir os carbonos com acoplamentos a uma ligação. A expansão dos sinais a 166,0 e 164,4 ppm, atribuídos às carbonilas,⁵⁶⁻⁵⁸ possibilitou a leitura das constantes de acoplamentos a três ligações. A $^3J_{\text{CO,H}}$ de 12 Hz (lida na figura 3) é encontrada em derivados maleatos.⁵⁴ As atribuições dos carbonos foram feitas com base nos deslocamentos químicos esperados para carbonos sp^2 e sp^3 , grupos carbonílicos, grupo imínico, multiplicidade no espectro acoplado⁵⁶⁻⁵⁸ e com auxílio de modelos. Embora sejam conhecidos muito exemplos de alcalóides com o grupo imínico⁶⁷ são raros os exemplos estudados através de espectroscopia RMN- ^{13}C .^{68 e 69}

A vomelinina 155 e a raucafrinolina 156⁷¹ mostraram des

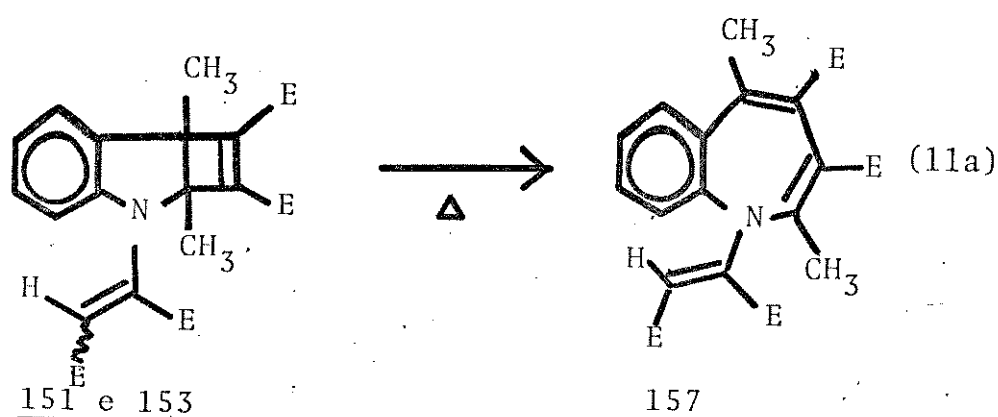


* está atribuição se encontra invertida em alcalóides descritos por Wenkert e colaboradores.²³⁴

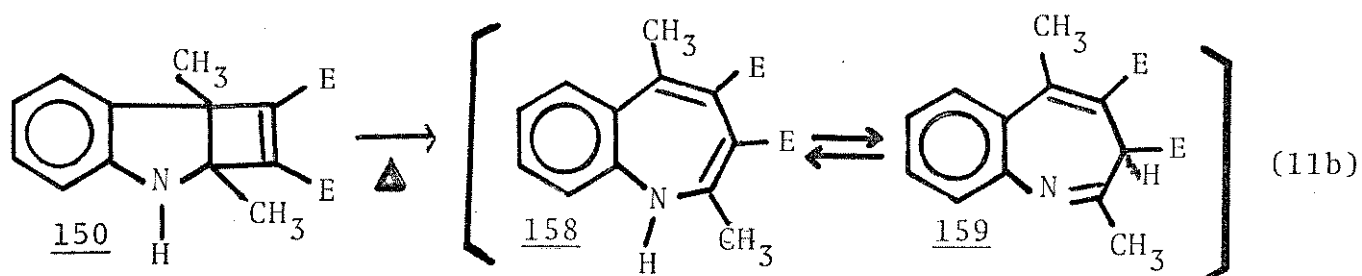
locamentos químicos no núcleo indólico muito próximos aos δ encontrados na indolenina 154. As divergências observadas recaíram sobre os carbonos mais influenciados pelo substituinte na posição 3, ou seja, C_α , C_β e C_γ (C_3 , C_{3a} , C_4 e C_{7a}). A vomelinina 155 e a raucafrinolina 156 têm estruturas rígidas, fixadas pelos anéis acoplados nas posições 2 e 3 do núcleo indólico e o C_3 em 154 é menos tensionado que em 155 e 156 sofrendo menos interações espaciais. O grupo metila na posição 3 desprotege a posição β (C_{3a}) e protege γ (C_4).⁷² O sinal 122,8 ppm é fino em relação aos demais carbonos ligados a um hidrogênio e o sinal a 149,4 ppm de carbono quaternário é atribuído ao outro carbono vinílico. A estereoquímica do carbono C_3 é considerada como tendo o grupo metila em posição axial porque este é o substituinte menos volumoso.⁷³ O quinto produto isolado foi a dihidrocarbazona 152 (36%).

A mistura dos adutos 151 e 153 refluxada em tetracloreto de carbono, durante 48 horas formou um único produto (83%). O cristal incolor em forma de agulha funde à 133-134°C, cristaliza em diclorometano e éter de petróleo. O espectro de massa registrou o íon molecular a 429 unidades de massa, ou seja, a mesma massa molecular dos adutos que lhe deram origem. A análise de C, H e N confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{22}H_{23}NO_8$. O espectro de RMN-¹H (E. 15) mostrou sinais simples a 2,47 e 2,62 ppm atribuídos a grupos metilas acoplados a carbonos sp^2 e a 3,65, 3,72 e 3,77 ppm atribuídos a grupos metoxilas.⁴⁴ O sinal simples a 4,89 ppm foi atribuído a hidrogênio de grupo vinila. Na região aromática⁴⁴ os sinais múltiplos correspondem a 4 hidrogênios. O espectro de infravermelho (E. 16) mostrou dois sinais atribuídos a grupos carbonilas a 1732 e 1703 cm^{-1} . A $\Delta\nu$ de

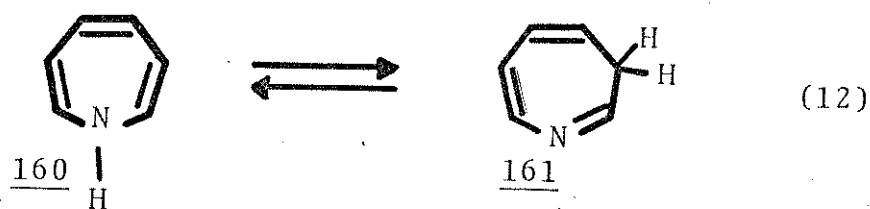
19 cm^{-1} é característica de derivado maleato.⁴⁹ O espectro de ultravioleta registrou $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) a 235 (4,15) e 263 (4,19). Os dados físicos são consistentes com o produto de cicloreversão dos adutos 151 e 153 o 2-(3,4-bis(metoxicarbonil)-2,5-dimetil-6,7-benzo-1H-azepinil)maleato de dimetila 157.



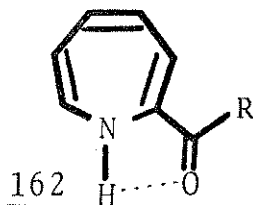
Os derivados ciclobutenílicos 140, 151 e 153 interconverteram-se em benzazepinas sob aquecimento. A cicloreversão de 150 para 158 foi esperada no refluxo em tetracloreto de carbono. Após 4 horas de refluxo se verificou por c.c.d. que a mancha correspondente a substância 150 não estava presente e assim se determinou o final do refluxo. Na solução resultante de coloração enegrecida um sólido incolor decantou-se. Várias tentativas de isolar o sólido, inicialmente por cristalização, depois por cromatografia em coluna ou placa preparativa de sílica, foram infrutíferas. Na cristalização a solução escurecia em poucos minutos, enquanto as frações cromatográficas resultavam em material idêntico ao de partida. A fração extraída tinha o mesmo espectro de RMN-¹H da mistura aplicada.



A instabilidade das azepinas sem substituinte na posição 1 foi reconhecida por Huisgen e colaboradores⁷⁴⁻⁷⁶ no final dos anos 50. Vogel e colaboradores⁷⁷ detectaram a forma enamínica 160 à -60°C , e somente a imina 161 à 32°C . Entretanto o derivado



2-oxo 162 é estável devido a ponte de hidrogênio entre o grupo N-H e a carbonila.⁷⁸ Estudos teóricos demonstraram que a ener

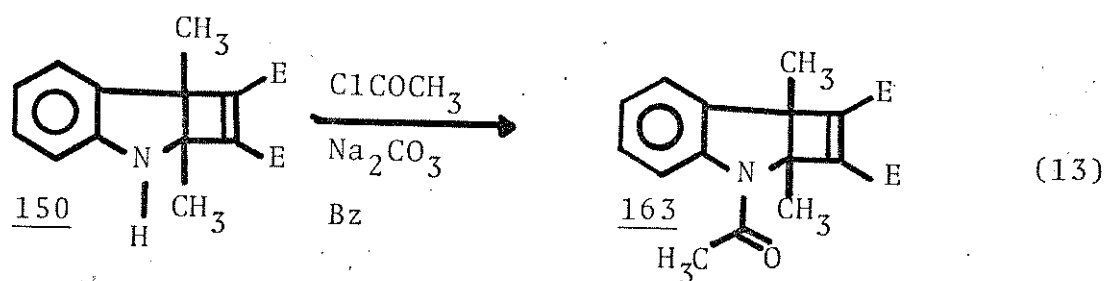


gia de ressonância de azepina ou benzazepina sem substituinte na posição 1 é relativamente baixa para superar a reatividade do grupo imino-enamínico.⁷⁹

Com vistas às dificuldades de isolar a benzazepina 158 foram seguidas duas alternativas ou substituir o hidrogênio por acetil em 150 ou acetilar a benzazepina 158 na mistura em decomposição.

O cicloaduto 150 foi tratado com cloreto de acetila e carbonato de sódio, em benzeno, à temperatura de 0-25°C, durante 2 horas. Filtrou-se e lavou-se o sólido com benzeno. Concentrou-se o filtrado e dissolveu-se em diclorometano e éter de petróleo. Nesta mistura de solventes se formaram cristais prismáticos incolores que se fundem à 130-131°C. O íon molecular registrado no espectro de massa é de 329 unidades de massa, correspondendo a substituição do hidrogênio pelo grupo acetila no reagente. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{18}H_{19}NO_5$. Os δ dos grupos metilas no espectro de RMN- 1H (E. 17) a 1,57 e 1,83 ppm⁴⁴ levantaram a dúvida de haver ocorrido simultaneamente a substituição e a cicloreversão. Outro

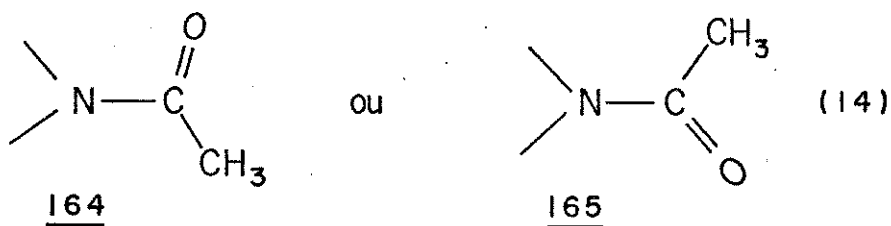
fato que reforçava esta hipótese é a coloração, pois os ciclobutenos até agora isolados são coloridos e este é incolor. A dúvida foi esclarecida com o auxílio do espectro de RMN- ^{13}C que será discutido conjuntamente com os espectros de RMN- ^{13}C dos demais ciclobutenos (3.4.1.). O espectro de RMN- ^1H mostrou sinais dos grupos metoxilas⁴⁴ a 3,77 e 3,84 ppm, do grupo acetila a 2,43 ppm e sinais múltiplos de 4 hidrogênios aromáticos entre 6,87-7,73 ppm. O espectro de infravermelho (E. 18) mostrou duas frequências de estiramento de carbonilas de ésteres⁴⁵ a 1736 e 1721 cm^{-1} e de uma carbonila de amida⁸⁰ a 1652 cm^{-1} . O ultravioleta não registrou máximos entre 185-360 nm, apenas uma curva suave (em etanol, acetonitrila ou CH_2Cl_2). Com estes dados se postulou a estrutura de 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-2-acetil-3,4-benzo-2-aza-



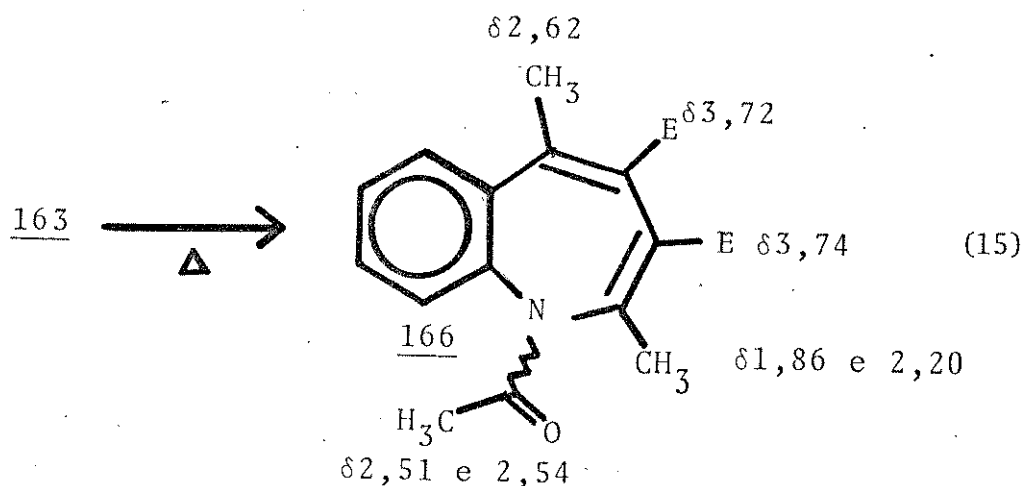
biciclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 163. O rendimento da acetilação foi de 82%.

O ciclobuteno 163 é muito estável termodinamicamente comparado aos compostos similares, isolados anteriormente. O cicloaduto 163 refluxado durante 48 horas em benzeno não se altera, mas o aquecimento sem solvente à 140-160°C no intervalo de 44 ho-

ras ou 3 minutos a 245°C originou outra substância. O cristal formado é amorfo e incolor com ponto de fusão $117-119^{\circ}\text{C}$, recristalizado em éter etílico e éter de petróleo. No espectro de massa foi registrado o íon molecular de 329 unidades de massa, não havendo perda de massa em relação ao aduto 163. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. O espectro de RMN- ^1H (E. 19) apresentou dois singletos a 1,86 e 2,20 ppm com integração proporcional a 3 hidrogênios, o mesmo ocorreu com os singletos a 2,51 e 2,54 ppm. Amidas podem mostrar, em solução, as duas possíveis formas conformacionais 164 e 165. Um mesmo grupo metila (integração 3 hidrogênios) exibindo deslocamentos químicos diferentes com



provaram a existência destes isômeros. O terceiro grupo metila apareceu a 2,62 ppm com um sinal simples. Os grupos metoxilas foram registrados a 3,72 e 3,74 ppm. O multipletto entre 7,20-7,80 ppm totalizaram 4 hidrogênios aromáticos.⁴⁴ No espectro de infravermelho (E. 20) foram observadas frequências de estiramento de carbonila de éster⁴⁵ a 1723 e de carbonila de amida⁸⁰ a 1671 cm^{-1} . O ultravioleta registrou as absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) a 227 (4,27)



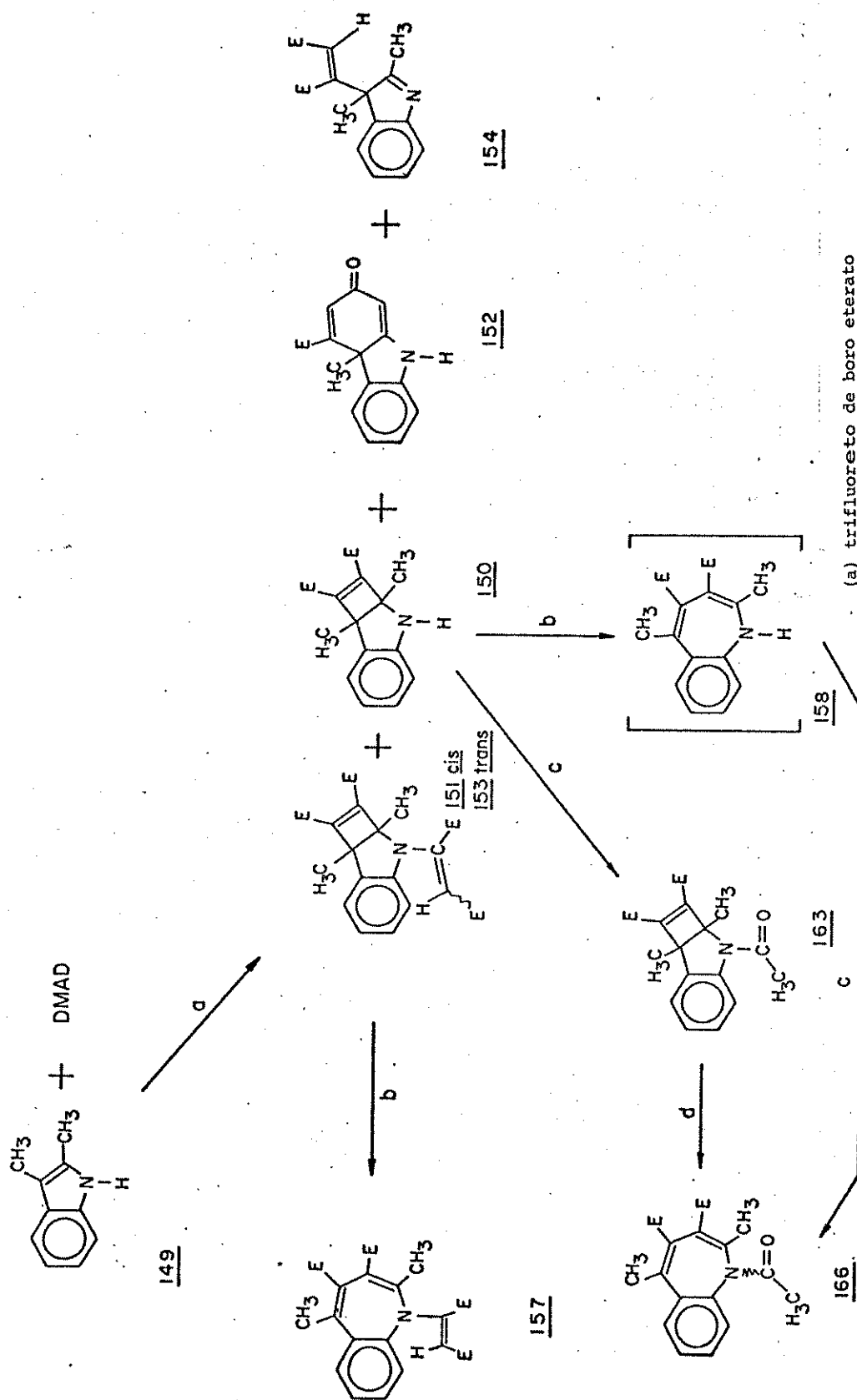
e 265 (3,87). Estes dados são consistentes com a estrutura de 1-acetil-2,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 166. Depois de purificado, o produto da termólise teve o rendimento calculado em 89%.

Alternativamente, testou-se a acetilação da benzazepina 158, tomando-se o material em decomposição e tratando-se com cloreto de acetila e carbonato de sódio em benzeno repetindo o procedimento da acetilação de 150. Pela acetilação da benzazepina 158 se formou o derivado acetilado 166. Devido as próprias condições iniciais do reagente o cálculo foi aproximado com rendimento inferior a 50%.

Sumário das reações entre 2,3-dimetilindol 149 e DMAD

A reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD forma 5 produ-

Esquema 9



- (a) trifluoreto de boro eterato
- (b) refluxo, tetra cloreto de carbono
- (c) benzeno, cloreto de acetila e carbonato de sódio
- (d) aquecimento à 245°C, sem solvente

Tabela 3 - Reações de 2,3-dimetilindol 149 com DMAD

reação nº	indol 149 (mmol)	DMAD (mmol)	solvente (ml)	catalisador BF ₃ ·Et ₂ O (gotas)	tempo (h)	temp. (°C)	resultado e rendimento (%)	Rto global (%)	Rto dos adutos (2+2) (%)
16	4,80	9,99	14;Bz	30	17	22-25	150(10), 151(39), 153(7), 152(32)	88	56
17	2,78	5,26	10;Bz	20 5 5	48	20	150(10), 151 e 153(60)	98	70
				(a)			152(28)		
18	3,50	3,70	40;Bz	30 3 3	144	20-25	150(48), 151 e 153(11)	87	59
				(a)			152(28)		
19	6,18	6,32	Bz para dissolver	11	39	0-3	150(6), 153 (48) e 152(12)	66	54
							reação incompleta		
20	3,84	5,47	5;CH ₃ CN	30	64	0-25	150(17), 151(4), 153(17)	69	38
							152(11), 154(20)		
							reação incompleta		
21	3,97	4,06	3;CH ₃ CN	30	114	0-25	150(10), 151(6), 153(7)	94	23
							152(36)e 154(25)		
22	0,99	1,47	5;Bz	sem	1440	20-25	não reagiu		
23	0,96	1,07	15;Bz	sem	24	refluxo	não reagiu		

(a) acompanhou-se o progresso da reação por c.c.d. e então adicionou-se mais catalisador.

tos (esquema 9). A escolha das condições para se obter um determinado produto pode ser auxiliada pela TABELA 3. A reação 16 em 17 horas levou ao rendimento global de 88%, e ainda foi recuperada alguma quantidade de reagente. A reação 17 com duração de 48 horas resultou em melhores rendimentos global e dos produtos de cicloadição. Na reação 18 a proporção de 1:1 dos reagentes em condições mais diluídas e consequentemente uma reação mais lenta levou a melhor rendimento do cicloaduto 150. O fumarato 153 só foi isolado na reação à temperatura entre 0-3°C (reação 19), mas a pouca quantidade de solvente utilizada conduziu à formação de uma pasta. O 2,3-dimetilindol 149 e seus derivados desta reação são sólidos dificultando a mobilidade dos reagentes, o que resultou em reação incompleta. Em 20 e 21 o solvente é acetonitrila e o comportamento é de uma reação lenta em relação as reações em benzeno. Os rendimentos dos produtos de cicloadição (2 + 2) são baixos em solvente polar e em condições mais concentradas, como na reação 21, o rendimento é ainda menor. Nos testes efetuados sob refluxo em benzeno durante 24 ou em benzeno à temperatura entre 20-25°C durante 60 dias não se formaram produtos nas reações 22 e 23.

Em éter etílico o rendimento é alto, mas a reação é lenta. O diclorometano seria o solvente ideal porque solubiliza melhor os produtos, porém a reação é lenta e a dihidrocarbazona 152 decompõe-se neste solvente. O emprego de excesso do indol em relação ao DMAD para proporcionar melhor rendimento dos produtos 1:1, não deu bom resultado. O indol excedente dificulta a determinação do final da reação por c.c.d. e a separação cromatográfica. Não foram testados nesta reação outros catalisadores.

A reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD catalisada por TFBE proporciona altos rendimentos globais e é relativamente rápida. Para se obter um meio homogêneo foi necessário empregar mais solvente do que a reação com 1,2,3-trimetilindol 11. Por esta razão adicionou-se mais catalisador o que causou a formação de produtos colaterais à cicloadição, apesar do solvente ser apolar. A ausência de um grupo alquila no nitrogênio possibilitou a adição de Michael simultaneamente à cicloadição e impossibilitou o isolamento da benzazepina 158. Por outro lado, isto pode levar a outros derivados, como a reação de acetilação de 150 produzindo 163. Este, sob aquecimento se isomeriza para a benzazepina 166. Deste modo pela primeira vez se fez uma reação com "ciclobuteno", obtendo-se derivados. Outras substâncias semelhantes poderão ser obtidas através de reações similares a acetilação.

2.3. Reação de 1,2-dimetilindol 2 e DMAD

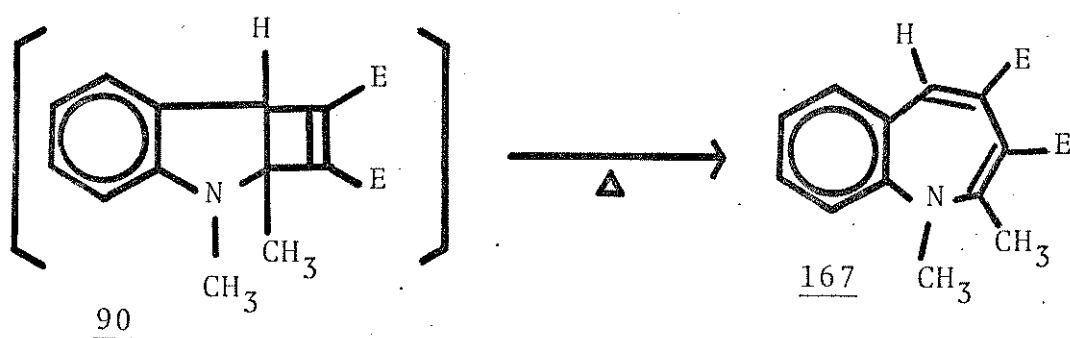
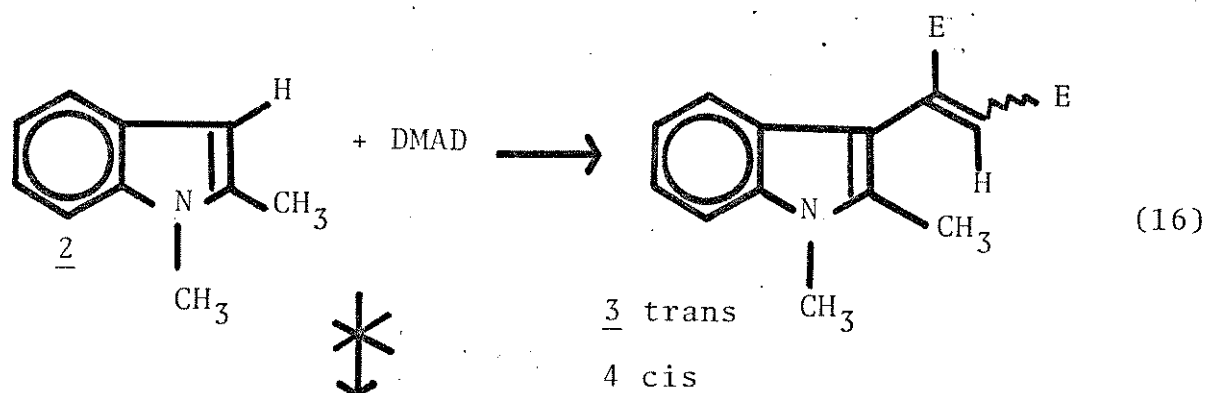
O 1,2-dimetilindol 2 e DMAD reagiram, sem solvente, em atmosfera de nitrogênio, ao abrigo da luz, à temperatura entre 0-4°C, durante 3 horas e sob catálise de TFBE (7 gotas), formando dois produtos. O espectro de massa de ambos os produtos tem o mesmo perfil e íon molecular de 287 unidades de massa. A análise elementar confirmou a mesma fórmula mínima calculada para os dois compostos $C_{16}H_{17}NO_4$. A primeira fração cromatográfica é enriquecida por um composto laranja que foi separado do segundo por sucessivas recristalizações, em metanol. O cristal dendrítico laranja funde-se a 129-130°C.¹² O espectro de RMN-¹H mostrou um sinal simples de hidrogênio de grupo vinílico a 7,05 ppm que é a

frequência encontrada em isômeros fumaratos.⁶⁴ Os demais singletos correspondem a grupos metilas e metoxilas⁴⁴ e um multiplete na região aromática com integração nas proporções esperadas para cada grupo. No infravermelho foram observadas duas frequências de estiramento de grupos carbonilas de éster⁴⁵ a 1725 e 1713 cm^{-1} . O ultravioleta mostrou as absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) a 223 (3,28), 281 (3,74) e 384 (3,30). Estes dados foram comparados com a do segundo produto que foi purificado também por recristalizações sucessivas, em metanol, sendo um cristal prismático amarelo pálido com ponto de fusão 136-137°C. A diferença entre o espectro de RMN-¹H deste composto e do composto anterior é o δ em campo mais alto do hidrogênio do grupo vinila a 6,13 ppm. As frequências das carbonilas neste composto se encontram mais diferenciadas, ou seja, a 1735 e 1713 cm^{-1} ($\Delta\nu = 22 \text{ cm}^{-1}$). O espectro de ultravioleta registrou os $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) a 222 (3,80), 274 (3,56) e 351 (3,76). Este conjunto de dados com hidrogênio do grupo vinila em campo mais alto,⁶⁴ diferença maior nas frequências das carbonilas,⁴⁹ ou transição eletrônica menos energética,⁸² coloração mais clara e ponto de fusão mais alto, caracterizam o isômero cis 4, e por esta comparação o primeiro produto é o composto trans 3. Estes compostos se encontram descritos, mas as dificuldades de acesso à literatura,⁸³ nos obrigou a coleccionar todos os dados físicos listados nas TABELAS 8 e 9.

Tabela 4 - Reações de 1,2-dimetilindol 2 com DMAD

reação nº	indol 2 (mmol)	DMAD (mmol)	solvente (ml)	catalisador BF ₃ ·Et ₂ O (gotas)	tempo (h)	temp. (°C)	resultados e rendimentos
24	0,56	0,57	0,1; CCl ₄ 0,4; Hex	03	23	0-4	4(6%), 3(37%) reação incompleta
25	0,46	0,41	0,4; Hex 0,4; Bz	03	38	0-4	reação incompleta, formação apenas de 4
26	0,50	0,50	0,6; Bz 0,2; CHCl ₃	04	120	-20	apenas reagentes
27	0,49	0,60	0,7; Et ₂ O 0,6; Hex	08	27	-24	apenas reagentes
28	0,52	0,63	0,4; CHCl ₃ 1,4; Hex	04	14	0-4	reação incompleta, formação de 3 e 4
29	3,35	3,64	6,0; CCl ₄	03	168	0-3	3 e 4 (73%)
30	1,0	1,2	sem	10	(a)	(b)	reação altamente exotérmica resultou uma pasta negra
31	1,23	1,63	sem	07	03	0-4	3 e 4 (78%)
32	2,20	2,12	5; Bz	60+30(c)	39	0-4	polimerização do indol
33	1,8	1,5	10; CH ₃ CN	06	48	0-25	3 e 4 (63%) reação incompleta

(a) instantânea; (b) temperatura ambiente; (c) 30 gotas adicionou-se depois de 24 horas



É conveniente notar que não houve coincidência nas comparações entre os dados físicos de 2-(1,2-dimetilindol-3-il)fumarato de dimetila 3 e 2-(1,2-dimetilindol-3-il)maleato de dimetila 4 com 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,2-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 90, e também com 1,2-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 167.⁷ Os dois últimos compostos eram esperados como produtos desta reação, mas apenas os compostos da adição de Michael foram isolados com rendimento de 78%.

Uma série de reações foram enumeradas ao longo da TABELA 4. Estes experimentos tiveram a finalidade de encontrar as condições onde o TFBE pudesse catalisar a reação do 1,2-dimetilindol

do 2 com DMAD resultando no produto de cicloadição 90, Devido à instabilidade térmica deste produto⁷ se esperava isolar a benzazepina 167, que é o produto termodinâmico. As misturas de hexano com outros solventes teve por finalidade tornar o meio homogêneo e pouco polar, mas as reações foram incompletas e foram isolados somente os produtos da adição de Michael. Nas reações testadas a temperaturas mais baixas (26 e 27) apenas se recuperam os reagentes. O prolongamento do tempo da reação 29, em tetracloreto de carbono, à temperatura entre 0-3°C, conduziu mais uma vez aos produtos da adição de Michael, (54% cis, 19% trans). A adição do catalisador a temperatura ambiente, na reação 30, sem solvente, resultou em uma pasta negra. O excesso de catalisador empregado na reação 32 polimerizou o indol. A reação 33 em acetonitrila é mais lenta, sendo incompleta ao final de 48 horas.

2.4. Reação de 1,3-dimetilindol 7 e DMAD*

Em apenas 16 horas o 1,3-dimetilindol 7 e o DMAD reagiram, solubilizados, em tetracloreto de carbono, sob atmosfera de nitrogênio, na ausência de luz, à temperatura entre 0-4°C e na presença de TFBE (30 gotas), formando quatro produtos.

A primeira fração cromatográfica continha uma mistura de dois produtos que se cristalizaram lentamente em etanol. Os cristais vermelhos e amarelos foram separados por catação. Ambos tiveram a mesma fragmentação e o mesmo íon molecular de 287 unidades, no espectro de massa, correspondendo à proporção de 1:1 dos

* Os dados físicos dos produtos desta reação se encontram nas TABELAS 8 e 9.

reagentes. A análise de C, N e H confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$. O cristal cúbico vermelho funde-se a 107-108°C. No espectro de RMN- 1H o sinal simples a 7,23 ppm sugere a presença de um hidrogênio vinílico, possivelmente de um isômero fumarato.⁶⁴ Neste mesmo espectro foram encontrados sinais simples correspondendo a dois grupos metoxilas⁴⁴ a 3,55 e 3,80 ppm, a um grupo metila a 2,14 ppm e sinais múltiplos entre 6,98-7,62 ppm de 4 hidrogênios aromáticos. Os estiramentos dos grupos carbonilas de éster⁴⁵ foram registrados a 1740 e 1716 cm^{-1} , no espectro de infravermelho. O espectro de ultravioleta registrou λ_{max} (log ϵ) a 225 (4,34) e 273 (4,34). Estes dados são característicos do 2-(1,3-dimetilindol-2-il)fumarato de dimetila 9.¹⁷ O sólido foliar amarelo claro com ponto de fusão 82-83°C, recristalizado em diclorometano e éter de petróleo foi então facilmente identificado como sendo o 2-(1,3-dimetil-indol-2-il)maleato de dimetila 8, pela comparação dos dados espectrais dos isômeros e informações bibliográficas.¹⁷ O rendimento dessas substâncias foi de 40%.

O terceiro produto eluído mostrou-se termicamente instável. O óleo vermelho alaranjado foi recromatografado em placa preparativa. Fez-se o espectro de RMN- 1H do material extraído da mancha principal. Este espectro mostrou os sinais simples 1,63, 3,00 e 3,77 ppm correspondendo a dois grupos metilas e dois grupos metoxilas. O singlete a 4,34 ppm corresponde a um hidrogênio e o multiplete entre 6,16-7,22 ppm totaliza 4 prótons aromáticos.⁴⁴ O espectro de massa registrou o íon molecular com 287 unidades de massa que corresponde a um produto com a participação 1:1 dos reagentes. A análise elementar confirmou as percenta-

gens calculadas para a fórmula $C_{16}H_{17}NO_4$. Estes dados físicos caracterizam o 6,7-bis(metoxycarbonil)-2,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 92.⁸ Este cicloaduto em solução de metanol ou acetonitrila e mantido por 16 horas a temperatura ambiente não foi mais detectado por c.c.d. Em metanol se formaram cristais prismáticos amarelo com ponto de fusão 84-87°C e já caracterizado, como a 1,5-dimetil-3,4-bis(metoxycarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 86.¹⁷

O quarto produto eluído na coluna é a benzazepina 86, pois o ciclobuteno havia se interconvertido parcialmente. O rendimento calculado pela soma destes dois produtos 86 e 92 foi de 38%.

O rendimento global desta reação catalisada por TFBE foi de 78% que é um excelente resultado comparado ao processo fotoquímico⁸ ou refluxo em ácido acético.³ No processo fotoquímico o rendimento global foi de 8% e do produto 92, 5%. Em refluxo de ácido acético os isômeros 8 e 9 foram isolados com rendimento de 18%.

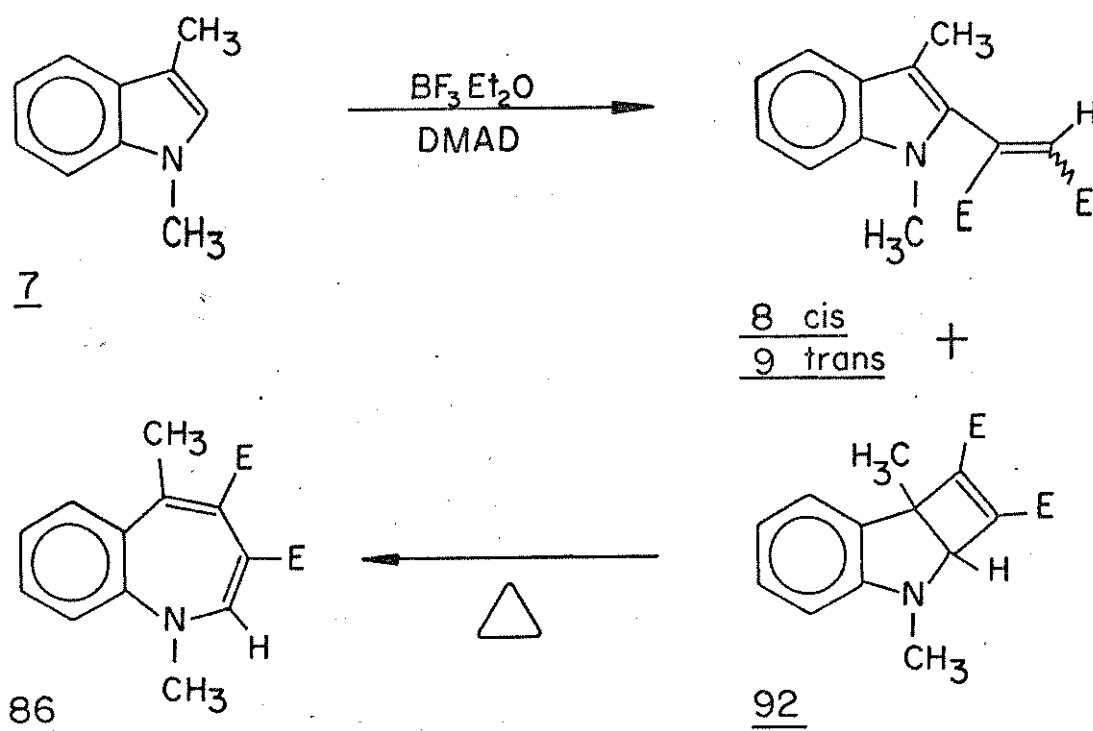
A reação de 1,3-dimetilindol 7 e DMAD é dificultada em soluções concentradas como a reação 36, pela formação dos produtos sólidos 8 e 9. A adição do catalisador a temperatura ambiente provoca a formação de outros compostos em pequenas quantidades diminuindo o rendimento dos produtos principais na reação 35, em benzeno. A situação é mais drástica em 34 quando se adiciona o catalisador a temperatura ambiente sem solvente, então é formada uma mistura contendo muitos produtos detectados em c.c.d. e através de RMN-¹H. As reações 38 e 39 indicam a demora do processo

Tabela 5 - Reações de 1,3-dimetilindol 7 com DMAD

reação nº	indol (mmol)	DMAD (mmol)	solvente (ml)	catalizador BF ₃ Et ₂ O (gotas)	tempo (h)	temp. (°C)	Resultados e rendimento (%)	Rto global (%)
34	1,16	1,03	sem	03	144	(a)	Mistura complexa	
35	1,65	1,60	6;Bz	30	72	22-25	92 (38), 8 e 9 (30)	68
36	5,67	6,78	11;Bz	24	96	0-4	92 (25), 8 e 9 (23)	
37	4,2	4,0	20; CCl ₄	30	16	0-4	92 (30), 8 e 9 (40), 86 (8)	78
38	4,00	3,87	20; CH ₃ CN	30	18	0-4	pouco produto formado	
39	4,24	3,77	20; CH ₃ CN	30+10 (b)	168	(c) (a)	92 e 86 (38), 9 e 8 (41)	79

(a) temperatura ambiente; (b) depois de 72 horas adicionou-se mais 10 gotas de catalizador; (c) resfriou-se a mistura reacional, em banho de gelo, para se adicionar o catalizador.

Esquema 10



em solvente polar. Por outro lado não houve predominância acentuada de algum produto em solvente polar ou apolar. A quantidade de catalisador, relativamente alta comparada à reação de 1,2,3-trimetilindol **11**, pode ter influenciado o resultado.

2.5. Reação de 1-metil-2-fenilindol **168** e DMAD*

O 1-metil-2-fenilindol **168** e DMAD reagiram em solução de

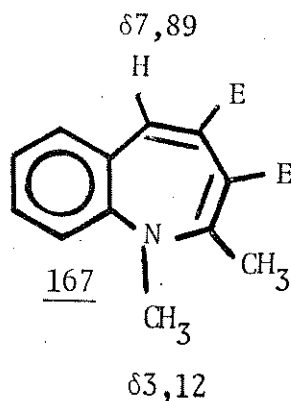
* Os dados físicos das substâncias isoladas nesta reação estão resumidos nas TABELAS 8 e 9.

tetracloreto de carbono, ausência de luz, sob atmosfera de nitrogênio, à temperatura entre 0-4°C, na presença do catalisador TFBE (7 gotas), durante 24 horas, originando 3 produtos.

A primeira fração eluída continha dois produtos detectados por c.c.d. O composto em maior proporção foi purificado por sucessivas cristalizações. Este produto é sólido de forma dendrítica, coloração laranja e com ponto de fusão de 123-124°C, recristalizado em diclorometano e hexano. A fração seguinte é enriquecida no segundo produto que é um sólido prismático amarelo pálido com ponto de fusão 109-110°C. Ambos, os sólidos, tem o mesmo perfil de fragmentos no espectro de massa e o íon molecular de 349 unidades de massa, correspondendo a proporção de 1:1 dos reagentes na formação destes produtos. Os espectros de RMN-¹H, mostraram um singlete a 6,25 ppm para o sólido amarelo (E. 21) e um singlete a 6,80 ppm para o laranja (E. 22), sinais encontrados em isômeros maleato e fumarato,⁶⁴ respectivamente. O mesmo espectro do composto amarelo mostrou singletos que foram atribuídos aos grupos metoxilas⁴⁴ a 3,51 e 3,71 ppm, ao metila a 3,41 ppm e aos 9 hidrogênios aromáticos entre 6,52-8,33 ppm. O espectro de infravermelho do sólido amarelo (E. 23) registrou frequências de estiramento de carbonilas a 1736 e 1710 cm⁻¹. As absorções no ultravioleta foram registradas a $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 232 (4,27), 277 (4,21) e 349 (4,14). O composto laranja tem sinais simples no espectro de RMN-¹H que foram atribuídos aos grupos metoxilas⁴⁴ a 3,44 e 3,71 ppm, ao grupo metila a 3,38 ppm e sinais múltiplos de 9 hidrogênios aromáticos entre 6,78-7,68 ppm. As frequências de estiramento de carbonilas (E. 24) foram registradas a 1728 e 1718 cm⁻¹, com $\Delta\nu = 10 \text{ cm}^{-1}$ e as absorções no ultravioleta $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) a

236 (4,23), 294 (4,08) e 372 (3,42). A comparação dos dados físicos dos dois compostos e com o conhecimento prévio de isômeros deste tipo (substâncias 3 e 4, 8 e 9, 151 e 153) levaram a postular a estrutura de 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)maleato de dimetila 169 (amarelo) e 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)fumarato de dimetila 170 (laranja). Estes foram isolados com rendimento de 8% (169) e 16% (170).

O terceiro produto eluído na separação cromatográfica é um sólido agulha amarelo, com ponto de fusão a 135-136°C. O íon molecular registrado no espectro de massa é de 349 unidades de massa, correspondendo a proporção de 1:1 dos reagentes. O espectro de RMN-¹H (E. 25) mostrou sinais simples de grupos metoxilas⁴⁴ a 3,42 e 3,80 ppm. Provavelmente o singlete a 2,75 ppm corresponde a um grupo N-CH₃ que é relativamente protegido em relação aos sinais dos grupos metilas em 169 e 170. As benzazepinas 86 e 87 mostraram igualmente proteção para o grupo N-CH₃ em relação aos indóis de origem. O singlete correspondendo a 1 hidrogênio a 7,87 ppm tem deslocamento químico comparável ao hidrogênio na posição 5 da 1,2-dimetil-3,4-bis(metoxycarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 167,⁷ a 7,89 ppm. No espectro de infravermelho (E. 26) foi

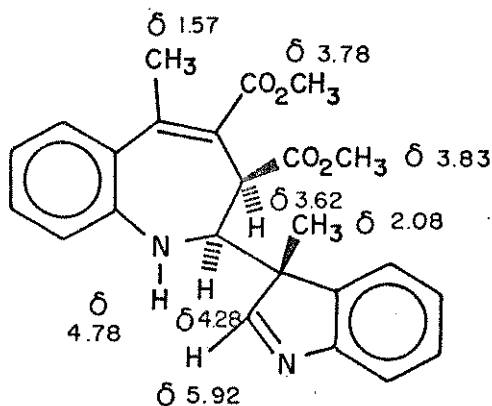


se a mancha de menor r.f. que continha a mistura inicial e a mancha de maior r.f. continha apenas um composto. Este cristal é prismático incolor com ponto de fusão 195-196°C, recristalizado em tetracloreto de carbono e ciclohexano. O espectro de massa registrou o íon molecular a 404 unidades, correspondendo a participação de uma molécula de DMAD e 2 do indol reagente, na formação deste produto. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{12}H_{12}NO_2$. O espectro de RMN- 1H (E. 29) é semelhante em todos os aspectos ao do composto 174, diferenciando-se nas constantes de acoplamento entre os hidrogênios ligados aos C_2 e C_3 . Esta constante no último composto isolado é de 12 Hz e os deslocamentos químicos desses hidrogênios foram observados a 3,38 e 4,28 ppm. O sinal largo a 4,50 desapareceu sob tratamento com D_2O . O sinal duplo a 2,12 ppm (1 Hz) teve, neste acoplamento, interpretação idêntica ao desdobramento do sinal a 2,08 ppm no composto 174, ou seja, orientação anti com relação ao hidrogênio acoplado. A irradiação dupla a 2,12 ppm simplificou o sinal a 4,28 ppm, de duplo quarteto para dubleto. Os singletos a 3,83 ppm, 1,73 ppm e 5,96 ppm correspondem, respectivamente, a 2 grupos metoxilas, um grupo metila e a um grupo vinílico.⁴⁴ Os hidrogênios aromáticos mostraram sinais múltiplos entre 6,45-7,72 ppm. O espectro de infravermelho (E. 30) mostrou sinais de estiramento de ligações N-H⁶³ a 3440 cm^{-1} e C=O⁴⁵ a 1738 cm^{-1} . O confronto dos dados físicos deste composto e de 174 sugeriu a proposição de dois isômeros, e foram denominados A e B (na ordem em que foram isolados). A estrutura de 174 tem 3 centros assimétricos e segundo a previsão para o número de diastereo-isômeros 2^n , são esperados 8 isômeros.⁸⁵ A probabilidade de formação de anti

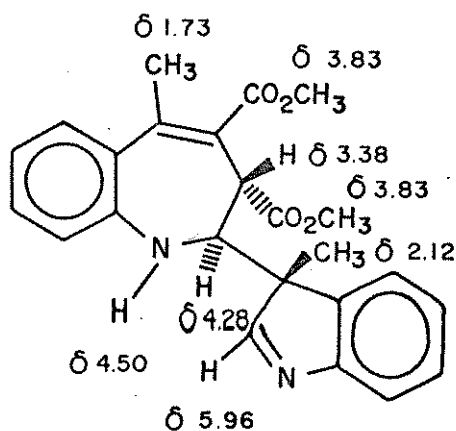
podas dextrógiros e levógiros, quando os centros assimétricos são gerados pela adição de grupos a uma dupla ligação, é igual.⁸⁶ Desta forma as configurações absolutas R e S⁸⁸⁻⁸⁹ devem estar igualmente distribuídas nestes isômeros.

Em compostos cíclicos os grupos se distribuem em duas posições equatorial ou axial, sendo a conformação preferida uma decorrência das interações com grupos vizinhos.

Os acoplamentos observados (1 Hz) entre o H(C₂) e CH₃ (C₃,) em ambos os compostos (A e B) definiram a orientação espacial dos grupos nestes dois carbonos: C₂ e C₃,. Esta configuração é coerente com o fato de que grupos volumosos adquirem, prefe



β 175



α 176

ferencialmente, a configuração equatorial.⁷³ Estabelecidas as configurações dos grupos em C_2 e C_3 , pode-se analisar as possíveis configurações dos substituintes em C_3 . A barreira energética para interconverter um grupo carbometoxi da configuração equatorial para axial é de 1 kcal/mol, enquanto um grupo fenila é de 2,6-3,1 kcal/mol,⁹¹ sendo também, por questão energética, mais favorável a interconversão axial-equatorial do grupo carbometoxi.* As construções dos modelos dos possíveis isômeros e a projeção de Newman (figura 6) auxiliaram a análise. A relação entre os ângulos diédricos (H-C-C-H) e constantes de acoplamentos estabelecida por

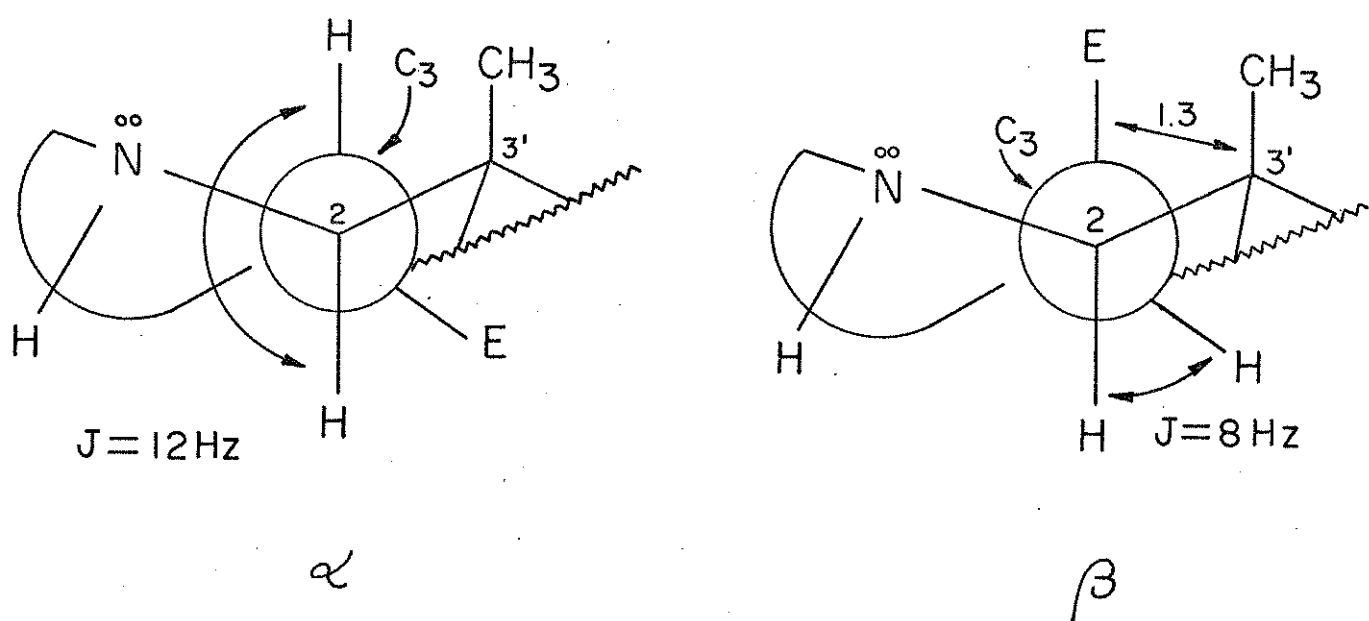
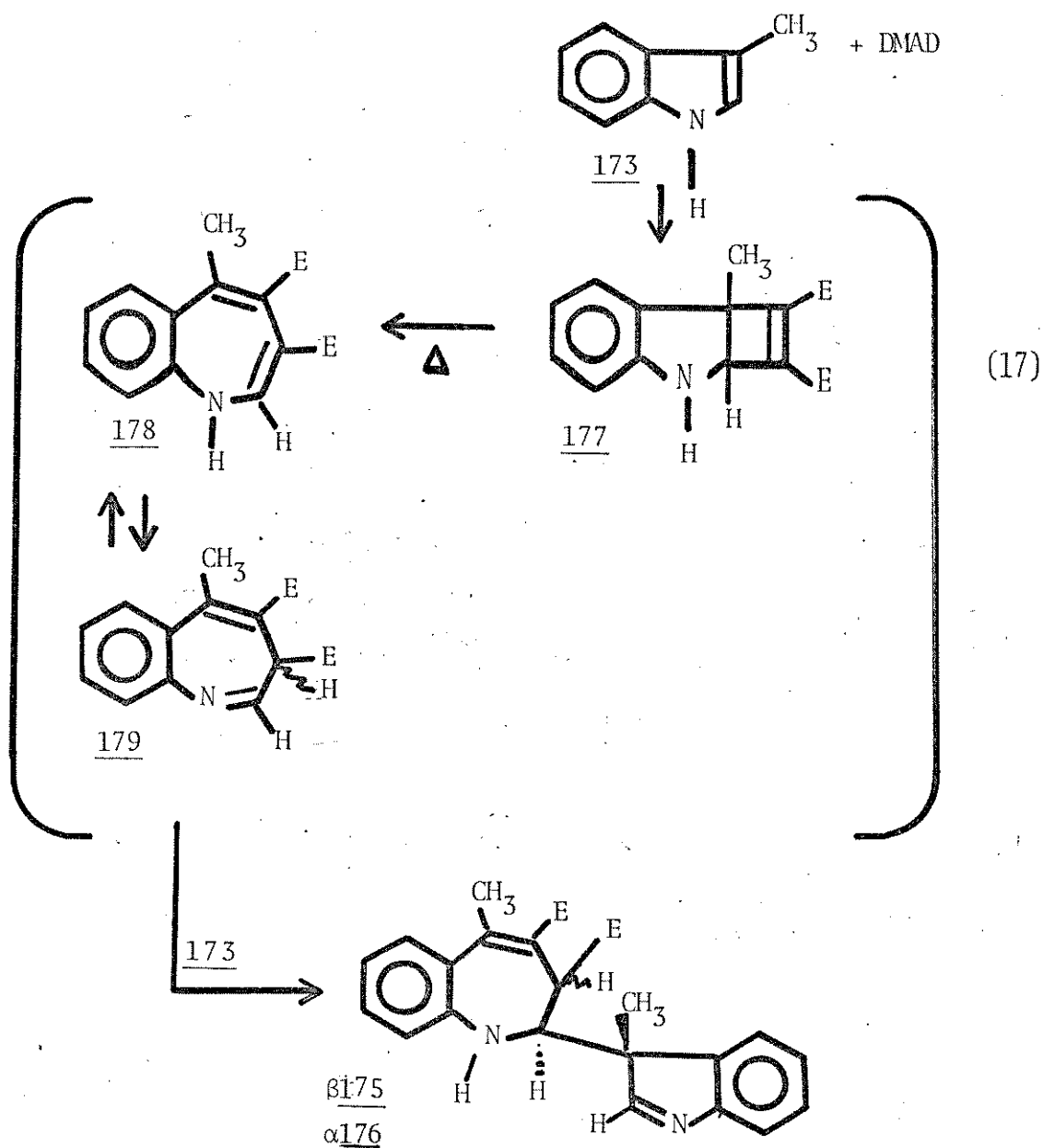


figura 6 - Projeção de Newman sobre o eixo da ligação C_2-C_3 das dihidrobenzazepinas 175 e 176

Karplus,⁹² previu o valor máximo para a constante de acoplamento com ângulo diédrico de 180° e mínima com ângulo diédrico de 90° .

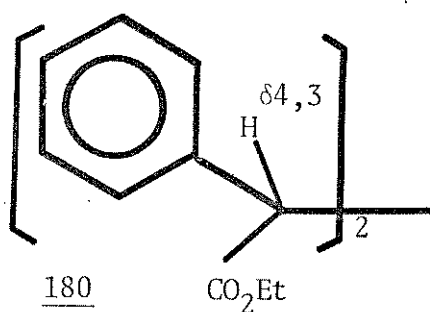
* Veja comentário na página 344.

Os valores diminuem de 180° para 90° e aumentam até 0° não atingindo o valor de 180° . Na projeção de Newman o ângulo diédrico entre as ligações dos hidrogênios é de aproximadamente 180° no isômero α ($J = 12$ Hz, composto B) e 60° no isômero β ($J = 8$ Hz, composto A). O primeiro isômero isolado é 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)-3 β ,4-bis(metoxicarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 175 e o segundo é 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)-3 α ,4-bis(metoxicarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 176. Os rendimentos dos isômeros foram estabelecidos pela integração no espectro de RMN- ^1H de ambos na mistura, inicialmente, eluída de coluna 175 (21%) e 176 (10%). Estes dois compostos 175 e 176 devem se comportar como misturas racêmicas porque tiveram origem na adição do 3-metilindol 173 a dupla ligação $\text{C}_2=\text{N}$ em 179 (equação 17). O 3-metilindol 173 ao reagir com DMAD deve gerar o 6,7-bis(metoxicarbonil)-5-metil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 177. O produto cinético se converte no próprio meio de reação na 3,4-bis(metoxicarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 178. As formas tautoméricas enamina 178 e imina 179 tendem a forma imina que é mais estável.⁹³ Nesta forma o C_2 é suficientemente eletrofílico para a adição de uma molécula de 3-metilindol 173, formando os isômeros 175 e 176. A proporção inicial de 175 na fração eluída da coluna é de 2:1 em relação a 176. Depois de 24 horas destes isômeros em solução de diclorometano e hexano evaporou-se o solvente e observou-se por RMN- ^1H igual proporção dos isômeros α e β . O terceiro produto eluído com hexano/éter etílico (50%) é um cristal in



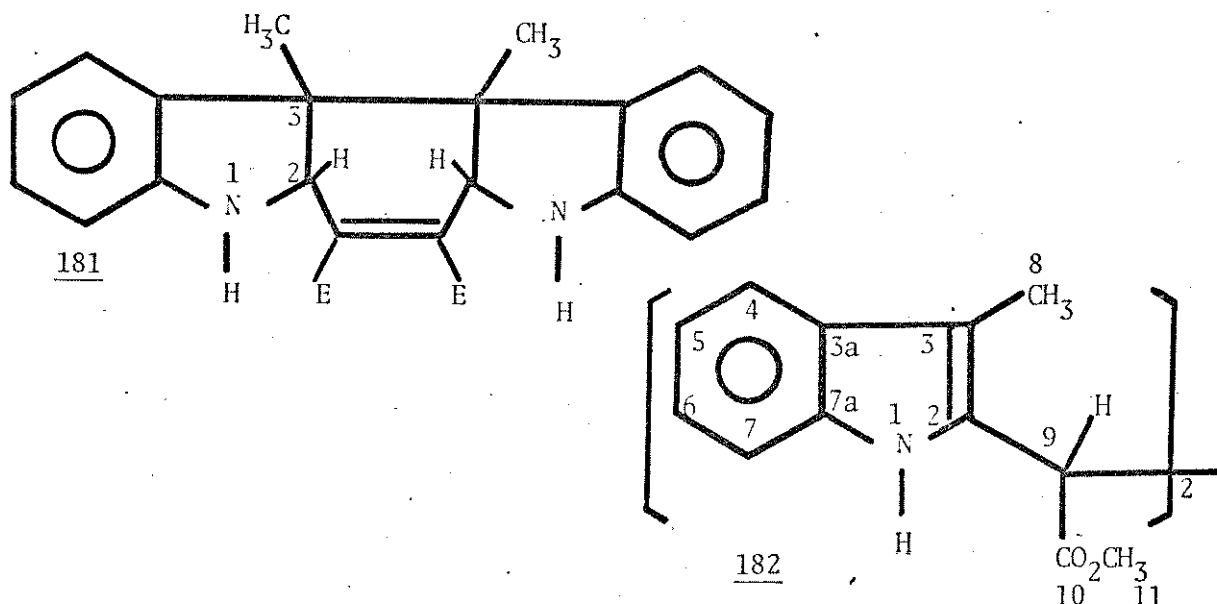
color amorfo que se decompõe entre 233-246°C formando uma pasta vermelha. O íon molecular a 404 unidades de massa indicou a participação de duas moléculas de indol 173 e uma do DMAD na forma-

ção deste produto. O pico base de 202 unidades de massa sugeriu a fragmentação simétrica. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{12}H_{12}NO_2$. O espectro de RMN- 1H (E. 31) apresentou um sinal de grupo metoxila⁴⁴ a 3,73 ppm, um sinal de grupo metila a 1,73 ppm, sinal largo a 8,37 ppm que pode corresponder a um grupo N-H, um multiplete a 6,85-7,54 ppm perfazendo 4 prótons aromáticos⁴⁴ e um singlete a 4,64 ppm que foi correlacionado ao hidrogênio do 1,2-difenil-1,2-bis(etoxi carbonil)etano 180. O espectro de RMN- 1H (em DMSO) do composto 180 registrou o deslocamento químico de um hidrogênio a 4,3 ppm.⁹⁴



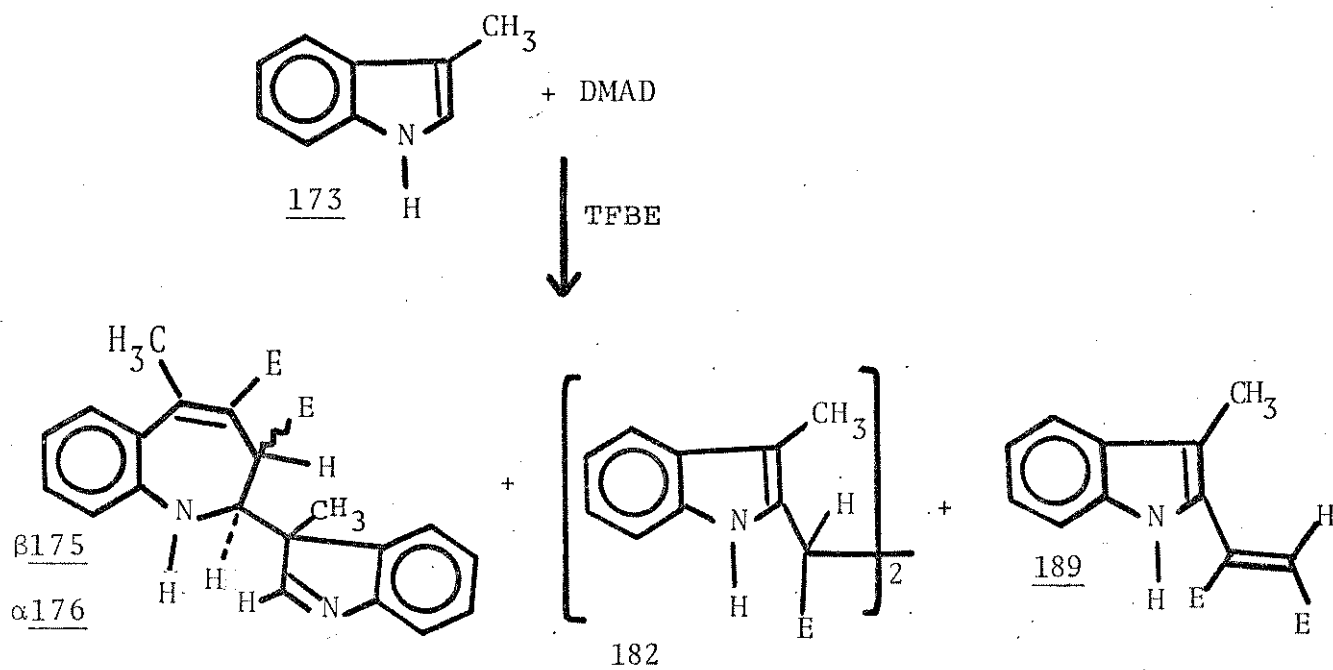
O espectro de RMN- 1H da substância analisada apresentou um fato importante que é a possível simetria da molécula. A integração correspondeu às proporções de 1:4:1:3:3 no total de 12 prótons, exatamente a metade dos hidrogênios da molécula. Os estiramentos da ligação N-H a 3395 cm^{-1} pode ser referido a este grupo em núcleo indólico,⁹⁵ e de C=O a 1709 cm^{-1} são encontrados frequentemente em grupos ésteres,⁴⁵ (E. 32). O espectro de ultravioleta mostrou as absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 224 (4,73), 285 (4,24) e 293 (4,20). Estas informações não determinaram, seguramente, nem

a estrutura 181 nem 182. A estrutura 182 possui um carbono com



hibridação sp^2 a mais, que a estrutura 181. Os δ dos carbonos em seu espectro de RMN- ^{13}C pode esclarecer esta questão.⁴⁶ O referido espectro totalmente desacoplado mostrou 12 sinais de carbonos concordando com a hipótese da simetria molecular. Cinco sinais não se desdobraram no espectro parcialmente acoplado sendo o sinal a campo mais alto a 108,7 ppm, um valor extremamente alto para o C_3 em 181. Como já foi discutido na estrutura 141 o δ esperado para este carbono é de aproximadamente 60 ppm. Com base nos desdobramentos de cada sinal no espectro parcialmente acoplado, nos deslocamentos químicos esperados para os carbonos carbonílicos, aromáticos e alifáticos,⁵⁶⁻⁵⁸ e nos modelos 149,⁹⁶ 183 e 184,⁹⁷ 185 e 186,⁹⁸ foi possível atribuir os deslocamentos químicos dos carbonos ao composto 1,2-bis(metoxycarbonil)-1,2-bis(3-metilindol-2-il)etano 182. O rendimento deste produto foi de 44%. A formação deste

ESQUEMA 12



Com o objetivo de melhorar o rendimento de 182 se efetuou a reação 48 dobrando-se a quantidade de indol em relação a DMAD. Ao contrário do que foi esperado diminuiu a proporção de 182 (34%) e aumentou a de 175 e 176 (45%). É importante frisar que diminuindo a concentração de DMAD o meio se torna menos polar, com consequente aumento do produto de cicloadição (2 + 2), 175 e 176.

Na reação 52 em acetonitrila era esperado melhor rendimento do maleato 189, ou mesmo o isolamento de seu isômero trans, mas isto não ocorreu. O que se observou foi a formação simultânea dos produtos de cicloadição (2 + 2) 175 e 176 e material poli

Tabela 7 - Reações de 3-metilindol 173 com DMAD

reação nº	indol 173 (mmol)	DMAD (mmol)	solvente (ml)	catalizador BF ₃ .Et ₂ O (gotas)	tempo (h)	temp.	resultados e Rto (%)	Rto Global (%)
47	4,90	5,28	5; Bz	25	19	0-4	175 e 176 (31)	
48	5,06	2,65	5; Bz	25	19	0-4	182(44) e 189(17) 175 e 176 (45) 182(34)	92 79
49	2,54	1,24	5; Bz	sem	32	refluxo	não reage	
50	2,48	1,19	5; Bz	sem	256	ambiente	não reage	
51	2,35	1,10	10; CH ₃ CN	sem	72	ambiente	não reage	
52	1,59	1,77	5; CH ₃ CN	20	72	0-4	175 e 176 (26) e material polimé- rico.	

mérico. O infravermelho deste material apresentou basicamente três bandas largas a 3000, 1600 e 800 cm^{-1} .

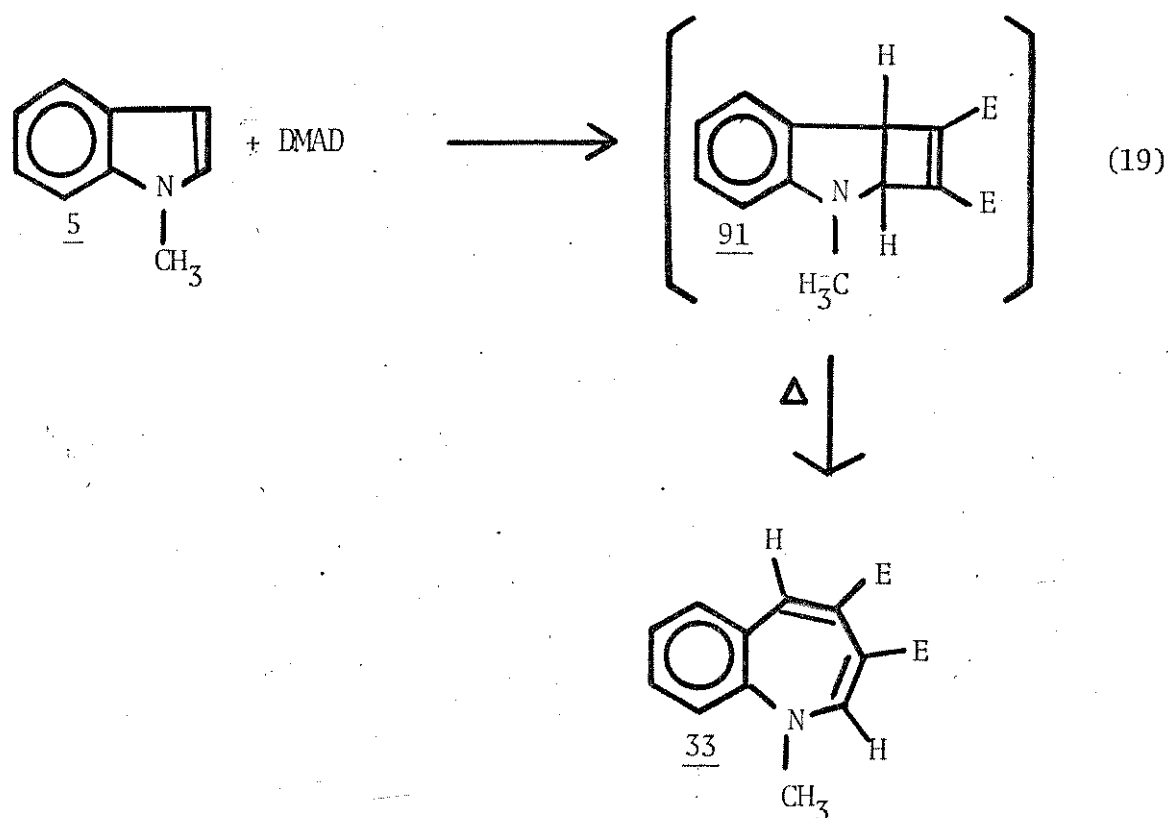
As reações 49-51 na ausência do TFBE, a temperatura ambiente ou refluxo em benzeno em acetonitrila, a temperatura ambiente, não se efetivaram.

O catalisador mostrou sua eficiência com rendimentos globais de 90%. Não se encontraram exemplos desta reação na literatura.

2.7. Reação de 1-metilindol 5 e DMAD

O 1-metilindol 5 e o DMAD reagiram, em solução de hexano anidro e tetracloreto de carbono anidro (25%, 4ml), sob catálise TFBE (4 gotas), em atmosfera de nitrogênio, ausência de luz, à 0°C, em apenas três horas. A reação foi incompleta e separou-se a mistura por c.c.d.. Extraiu-se a mancha principal dos produtos. O espectro de RMN- ^1H exibiu uma mistura de dois compostos já descritos,⁷ o 6,7-bis(metoxycarbonil)-2-metil-3,4-benzo-2-azabicyclo [3.2.0]hepta-3,6-dieno 91 e 1-metil-3,4-bis(metoxycarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 33, totalizando 36% de rendimento. O ciclobuteno 91 converte-se rapidamente na benzazepina 33 que cristalizada em etanol forma cristais prismáticos laranja com ponto de fusão 109-110°C.¹³

Várias tentativas de reações, alterando-se o solvente, a temperatura, o tempo, a quantidade de catalisador, substituindo-se este último por cloreto de alumínio, não lograram melhores resultados. A reação efetuada entre -6 e -2°C, durante 17 horas,



sob catálise TFBE não se completou. A cicloadição foi de 20%. Entre 0-25°C em solução benzênica, sob catálise de TFBE a reação resultou na formação de uma variedade de compostos com baixos rendimentos. Todas essas reações foram realizadas em pequena escala (0,5 - 1,0 mmol) dificultando a determinação de compostos em pequenas proporções.

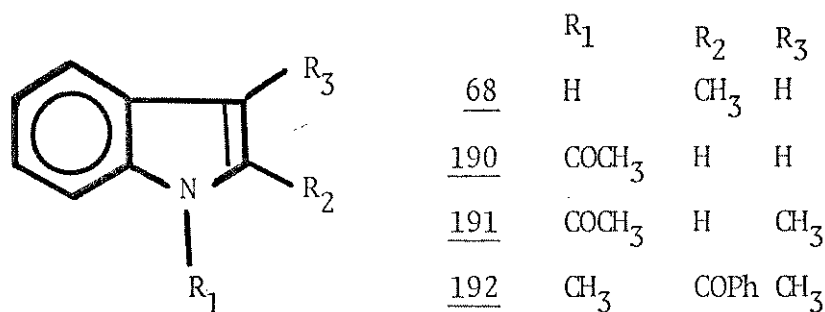
2.8. Reações de outros indóis e DMAD

fig. 8

Em solução benzênica, sob catálise de TFBE, em ausência de luz, atmosfera de nitrogênio, à temperatura de 0-25°C durante 24 horas, o indol 71 (sem substituintes) e o DMAD reagiram produzindo uma mistura complexa. A separação cromatográfica não teve êxito e o espectro de infravermelho, da fração mais pura, mostrou bandas largas a 3200, 1500 e 800 cm⁻¹, indicando a provável formação de material polimérico.

A reação de 2-metilindol 68 e DMAD, em solução de tetracloreto de carbono, ausência de luz, atmosfera de nitrogênio, sob catálise de TFBE, durante 20 horas, à temperatura em 0-22°C, resultou em material polimérico de tratamento difícil.

As poucas tentativas efetuadas com o indol simples 71 e com o 2-metilindol 68, conduziram a resultados semelhantes.

Um grupo aceptor de elétrons como o acetil no 1-acetilindol 190 e no 1-acetil-3-metilindol 191, deve desativar a porção

enamínica do indol. Nestes indóis o par de elétrons não compartilhado do nitrogênio deslocaliza-se competitivamente entre o grupo acetil e a dupla ligação entre os C_2 e C_3 . Nenhum produto se formou na reação destes indóis com DMAD, nem mesmo sob catálise de TFBE. Por outro lado, deve haver competição entre as carbonilas do éster e do indol na complexação com o catalisador.¹⁰⁰

Esta competição seria minimizada em 1,3-dimetil-2-benzilindol 192, pelo impedimento estérico da carbonila deste indol. A adição do TFBE torna a mistura reacional fortemente colorida, mas ao final recuperou-se os reagentes.

Tabela 8 - Dados físicos dos compostos isolados nas reações de indóis com DMAD e derivados

nº do composto	cor	solvente de cristalização	forma do cristal	p.f. (°C)	análise elementar em (%)				M ⁺ m/e	ultravioleta em etanol		ref.*
					C _{calc.}	C _{exp.}	H _{calc.}	H _{exp.}	N _{calc.}	N _{exp.}	λ_{max} (nm) e (log e)	
3	laranja	metanol	dendrito	129-130	66,89	66,93	5,96	5,96	4,87	4,91	223(3,28), 281(3,74), 384(3,30)	12
4	amarelo pálido	metanol	prisma	136-137	66,89	66,7	5,96	5,87	4,87	5,06	222(3,80), 274(3,56), 351(3,76)	
8	amarelo claro	diclorometano/éter de petróleo	folha	82-83	66,89	66,7	5,96	5,8	4,87	4,4	225(4,00), 257(3,73), 337(3,85)	17
9	vermelho	etanol	cubo	107-108	66,89	67,2	5,96	6,1	4,87	4,6	225(4,40), 273(4,34)	17
12	laranja	éter etílico/hexano	prisma	147-148	71,36	71,50	5,61	5,54	5,02	5,28	238(4,02), 274(3,88), 405(3,81)	17
33	laranja	etanol	prisma	109-110								13
86	amarelo	metanol	prisma	84-87	66,89	66,6	5,96	6,2	4,87	4,8	208(4,05), 245(4,03), 276(3,80), 306(3,71)	17
87	amarelo pálido	éter etílico/éter de petróleo	agulha	144-145	67,76	67,4	6,36	6,2	4,65	4,2	242(4,00), 281(3,70), 302(3,60)	
92	vermelho alva	óleo			66,89	66,90	5,96	5,99	4,87	4,90		8
	runjado											
140	vermelho	óleo			67,76	67,78	6,36	6,35	4,65	4,66	236(3,97), 304(3,30), 429(2,99)	
141	amarelo pálido	diclorometano/éter de petróleo	prisma	decompõe-se 91	66,87	66,67	5,96	5,92	4,87	4,86	249(3,99), 291(3,36), 321(3,21)	
150	laranja	éter etílico/hexano	cubo	101-103	66,89	66,94	5,96	6,04	4,87	4,78	234(3,94), 400(3,01)	
151	amarelo	éter etílico/hexano	prisma	93-96	61,53	61,54	5,40	5,43	3,26	3,01	234(4,15), 355(4,09)	
152	laranja	benzeno	cubo	decompõe-se 168	70,58	71,01	5,13	5,14	5,49	5,34	238(3,98), 272(3,82), 406(3,82)	
153	laranja	éter etílico/éter de petróleo	prisma	99-101	61,53	61,68	5,40	5,37	3,26	3,17	328(3,53), 390(3,35)	
154	palha	éter etílico/hexano	prisma	90-92	66,89	67,1	5,96	5,9	4,87	4,6	214(4,43)	
157	incolor	diclorometano/éter de petróleo	agulha	133-134	61,53	61,17	5,40	5,32	3,26	3,20	235(4,15), 263(4,19)	
163	incolor	diclorometano/éter de petróleo	prisma	130-131	65,64	65,78	5,81	5,76	4,25	4,16	não apresentou máximos	
166	incolor	éter etílico/éter de petróleo	amorfo	117-119	65,64	65,6	5,81	5,7	4,25	4,0	227(4,22), 265(3,87)	
169	amarelo pálido	diclorometano/éter de petróleo	prisma	109-110	72,19	72,24	5,48	5,47	4,01	3,97	232(4,27), 277(4,21), 349(4,14)	
170	laranja	diclorometano/hexano	dendrito	123-124	72,19	72,14	5,48	5,52	4,01	3,98	236(4,23), 294(4,08), 372(3,42)	
172	amarelo	diclorometano/ciclohexano	agulha	135-136	72,19	72,24	5,48	5,64	4,01	3,88	258(4,24)	
175	incolor	diclorometano/éter etílico	prisma	211-213	71,27	71,3	5,98	6,0	6,93	6,8	206(4,14), 226(4,31), 286(3,90), 294(3,88)	
176	incolor	ciclohexano/tetracloroto de carbono	prisma	195-196	71,27	70,9	5,98	6,0	6,93	6,8		
182	incolor	diclorometano/ciclohexano	amorfo	decompõe-se 232-246	71,27	70,9	5,98	6,0	6,93	6,7	224(4,73), 285(4,24), 293(4,20)	
189	amarelo claro	diclorometano/ciclohexano	prisma	142-143	65,93	66,1	5,53	5,5	5,13	5,0	212(4,40), 253(3,90), 352(4,37)	

* as substâncias sem referências bibliográficas não se encontram descritas.

CAPÍTULO 3

CAPÍTULO 3

TIPOS DE REAÇÕES ENTRE INDÓIS E DMAD E SUAS CARACTERÍSTICAS E CARACTERIZAÇÃO DOS DERIVADOS 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos

3.1. Resumiu-se os resultados das reações de indóis e DMAD catalisadas por TFBE na TABELA 10. Nestes experimentos verificou-se três tipos de reação:

- a) adição de Michael
- b) ciclização com perda de massa
- c) cicloadição (2+2)

A formação de um produto foi determinada pela reatividade dos indóis ou pelas condições de reação.

3.1.1. A Adição de Michael

Os indóis com H nas posições 1, 2 ou 3 formam de maneira geral adutos de Michael, nas reações com DMAD catalisadas por TFBE, com exceção do 1-metilindol 5 que formou, apenas, o produto de cicloadição (2 + 2), 2-metilindol 68 e indol 71 (sem substituinte) que formaram materiais poliméricos.

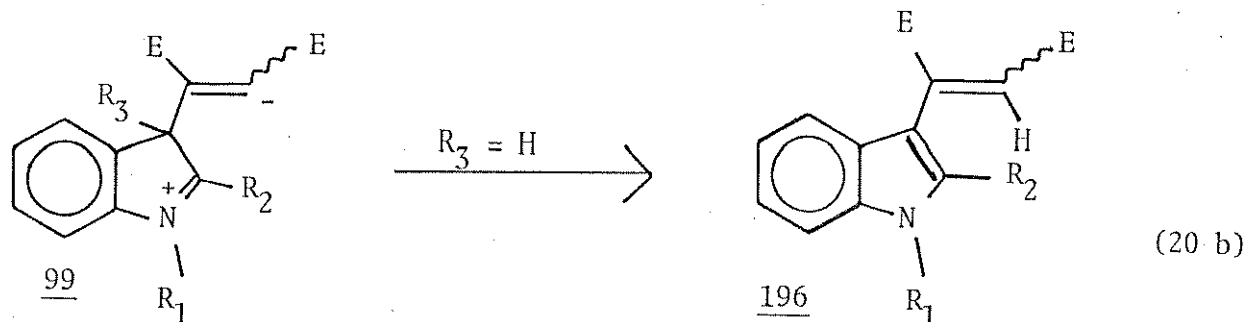
Compostos olefínicos conjugados com grupos aceptores como carbonila, ciano ou nitro são eletrófilos suficientemente fortes para reagir com indóis. A reação do tipo Michael ocorre pela formação da ligação do núcleo indólico com o carbono β aoceptor do composto olefínico. Em condição ácida ou neutra esta

Tabela 10 - Resumo das reações de indóis e DMAD catalisadas por TFBE

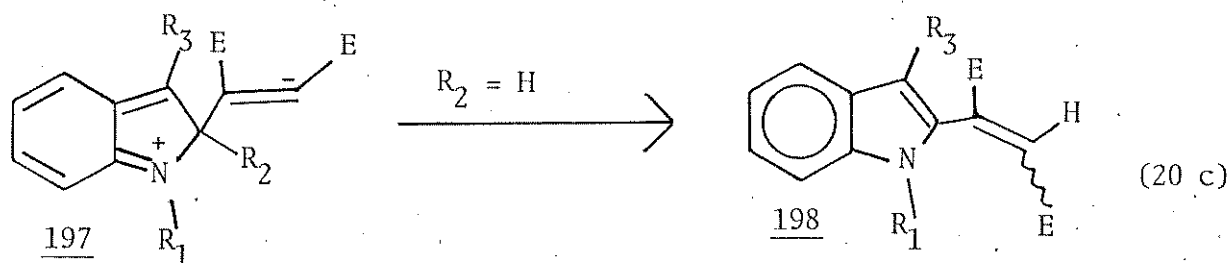
indol	R ₁	R ₂	R ₃	solvente	temperatura (°C)	tempo (h)	produto (2+2) (%)	produto Michael (%)	outros produtos e resultados (%)	Rto glo-bal (%)
<u>2</u>	CH ₃	H	H	sem	0-4	3		<u>3</u> e <u>4</u> (78)		78
<u>5</u>	CH ₃	H	H	hexano/ CCl ₄	0	3	<u>33</u> + <u>91</u> (36)			36
<u>7</u>	CH ₃	H	CH ₃	CCl ₄	0-4	16	<u>86</u> e <u>92</u> (38)	<u>8</u> e <u>9</u> (40)		78
<u>11</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃	sem	0-20	24	<u>140</u> (82)			82
<u>11</u>	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CN	0-25	16	<u>140</u> (6)		<u>12</u> (71) e <u>141</u> (10)	87
<u>149</u>	H	CH ₃	CH ₃	benzeno	20	48	<u>150</u> (10), <u>151</u> e <u>153</u> (60)	<u>151</u> e <u>153</u> (60)	<u>152</u> (28)	98
<u>149</u>	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CN	0-25	30	<u>150</u> (10) <u>151</u> (6) e <u>153</u> (7)	<u>151</u> (6) e <u>153</u> (7)	<u>152</u> (36) e <u>154</u> (25)	84
							<u>153</u> (7)			
<u>168</u>	H	Ph	H	CCl ₄	0-4	65	<u>172</u> (88)	<u>169</u> e <u>170</u> (2)		90
<u>168</u>	H	Ph	H	CH ₃ CN	0-4	112		<u>169</u> (65) e <u>170</u> (20)		85
<u>173</u>	H	H	CH ₃	benzeno	0-4	19	<u>175</u> e <u>176</u> (45)	<u>182</u> (34)		79
<u>173</u>	H	H	CH ₃	benzeno	0-4	19	<u>175</u> e <u>176</u> (31)	<u>182</u> (44) e <u>189</u> (17)*		92
<u>173</u>	H	H	CH ₃	CH ₃ CN	0-4	72	<u>175</u> e <u>176</u> (26)		material polimérico	26
<u>68</u>	H	CH ₃	H	CCl ₄	0-22	20			material polimérico	
<u>71</u>	H	H	H	benzeno	0-25	24			mistura complexa	
<u>187</u>	COCH ₃	H	H	benzeno	20	48			não reage	
<u>188</u>	COCH ₃	H	CH ₃	benzeno	0-25	20			não reage	
<u>189</u>	CH ₃	COPh	CH ₃	benzeno	0-25	19			não reage	

* nesta reação a proporção de indol para DMAD foi de 2:1 e na reação anterior 1:1.

conduzindo-o aos produtos de adição de Michael 196. A adição



na posição 2 é menos frequente envolvendo maior energia de ativação pela perda de aromaticidade do anel benzênico para formar o intermediário 197.¹⁰¹



Os intermediários iônicos são estabilizados em meio polar. Verificou-se na reação de 1-metil-2-fenilindol 168 a predominância da adição de Michael em acetonitrila. O 1,2-dimetilindol 2 (o mais reativo dos indóis considerados) resultou somente nos produtos da adição de Michael tanto em solvente polar, como apolar (TABELA 4), sendo mais importante, neste caso, a reati

vidade do indol.

3.1.2. A ciclização com perda de massa

A formação da dihidrocarbazona 12 também foi postulada pelo intermediário iônico dipolar 99 (esquema 6) e a estabilização do diíon em acetonitrila favorece o processo em passos. O aduto 99 precede a formação da enamina 101, a saída do grupo metoxi ocorre com a ciclização formando o imínio 102 e com a perda de um próton se forma a dihidrocarbazona 12.¹⁷ Uma molécula de água se adiciona ao grupo imínio do diíon 99, quando o solvente não é bem seco, e um dos hidrogênios é abstraído pelo ânion. A ciclização dos adutos 103 ou 104 permite a saída de uma molécula de metanol gerando as lactonas 55 ou 56.⁹

Pode-se estender este raciocínio para explicar a formação da dihidrocarbazona 152 e da lactona 141. A imina 154 deve ser formada da mesma forma que a dihidrocarbazona 152, sendo o intermediário análogo a 101 estabilizado pelo tautomerismo enamina-imina,⁹³ cessando, assim, o processo que produziria a dihidrocarbazona 152.

A formação destes compostos são consistentes com a formação do íon 1,4-dipolar 99, e observou-se melhores rendimentos destes produtos em solvente polar ou apenas se formaram neste demonstrando a estabilização neste meio.

3.1.3. A cicloadição (2 + 2)

Acheson e Elmore² propuseram que o aduto 3,4-benzo-2-

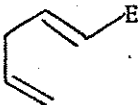
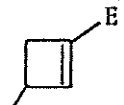
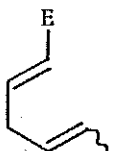
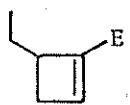
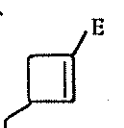
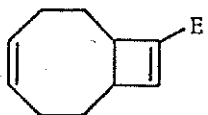
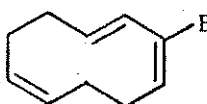
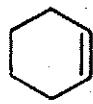
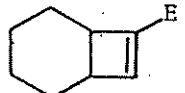
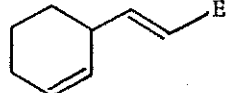
azabíciclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 100 se forma a partir do aduto 1,4-dipolar 99. Isto significa que a cicloadição de indóis a DMAD ocorre pelo processo 1,4-dipolar. Em todos os trabalhos realizados por Acheson e colaboradores^{1-6 e 9-10} as reações foram efetuadas em refluxo de benzeno, tolueno, metanol, acetonitrila e ácido acético. Nestas condições não seria possível observar a influência da polaridade do solvente, na formação dos produtos, pois produtos de baixa estabilidade térmica não seriam isolados e também a temperatura influencia os resultados.

As reações do tipo Diels-Alder sob catálise de ácidos de Lewis são em geral interpretadas com parcial desenvolvimento de carga ou pelo menos com uma polarização mais acentuada do que em reação não catalisadas.¹⁰³

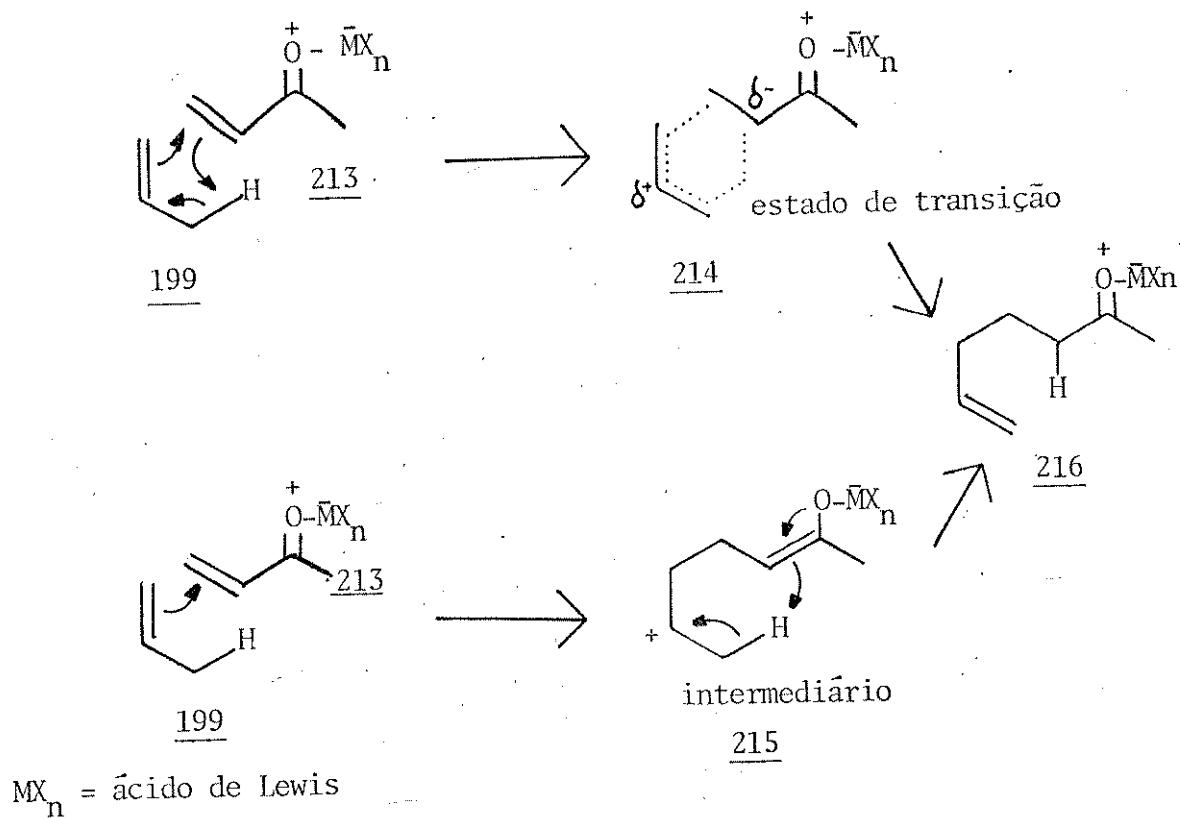
Dentre as reações de alcenos não ativados e ésteres acetilênicos, catalisadas por ácidos de Lewis, que Snider e colaboradores têm efetuado, encontram-se as reações do tipo eno e ao lado destas as cicloadições (2 + 2).¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Os compostos 199-202 quando submetidos a reação com propiolato de metila, sob catálise de cloreto de alumínio, formaram produtos de reação eno 203, 206, 210 e 212 e de cicloadição (2 + 2), 204, 205, 207, 208, 209 e 211. O mecanismo para ambas as reações pode ser uma competição entre o mecanismo dipolar em passos ou sincronizado.¹⁰⁶ Na reação eno, seguindo os dois possíveis mecanismos (esquema 13), foi sugerido que ambos são similares e que o abaixamento da energia do processo depende de eno, do enófilo e do catalisador.¹⁰⁴

A reação catalisada, por ácidos de Lewis, de propiolato de metila e etilenos 1,1-dissubstituídos, trissubstituídos e tetrassubstituídos produzem adutos eno (eq. 21a), 1,2-dissubsti-

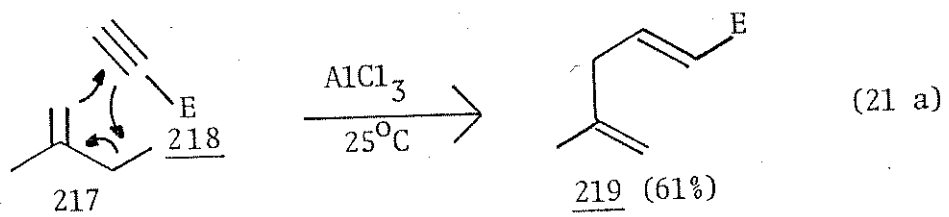
Tabela 11 - Reações de propiolato de metila com alcenos não ativados catalisadas por cloreto de Alumínio.^{104 e 106}

	% molar de AlCl_3 7 dias, benzeno		Rto (%)	
 <u>199</u>	80	 <u>203</u> (16)	 <u>204</u> (29)	 <u>205</u> (22)
 <u>200</u>	80	 <u>206</u> (10)	 <u>207</u> (22)	 <u>208</u> (17)
 <u>201</u>	49	 <u>209</u> (38)	 <u>210</u> (7)	
 <u>202</u>	86	 <u>211</u> (72)	 <u>212</u> (15)	

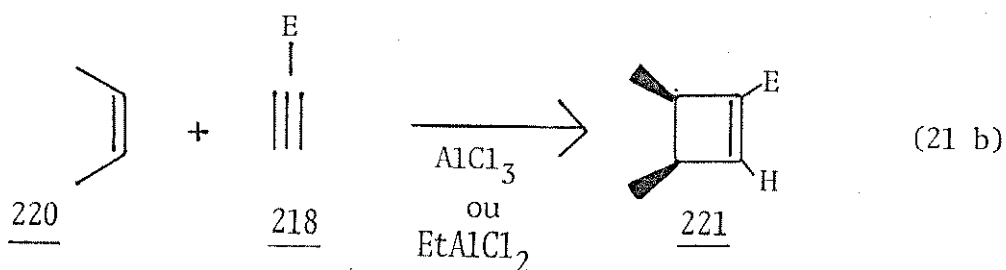
ESQUEMA 13



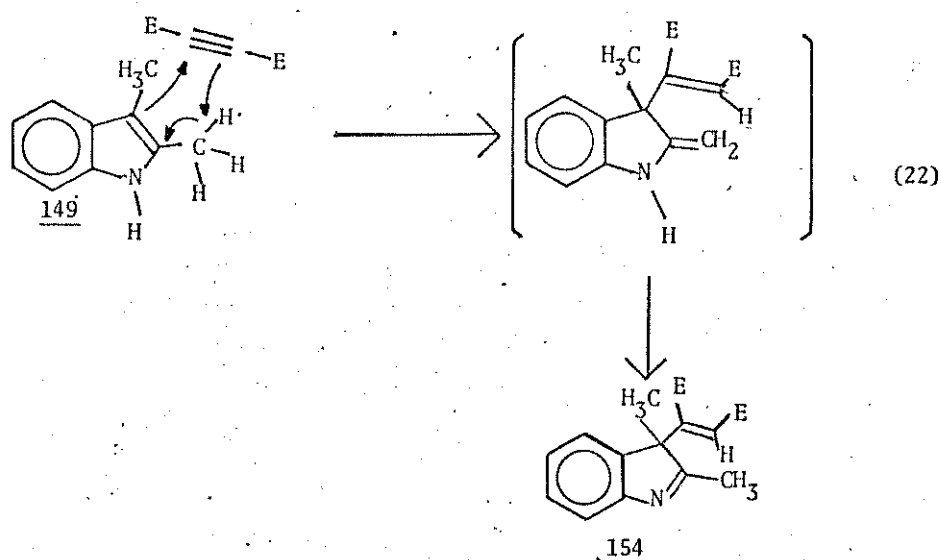
tuídos resultam, exclusivamente, na cicloadição estereoespecífica (eq. 21b) e monossustituídos formam uma mistura de adutos eno e



ciclobutenos. 106-108

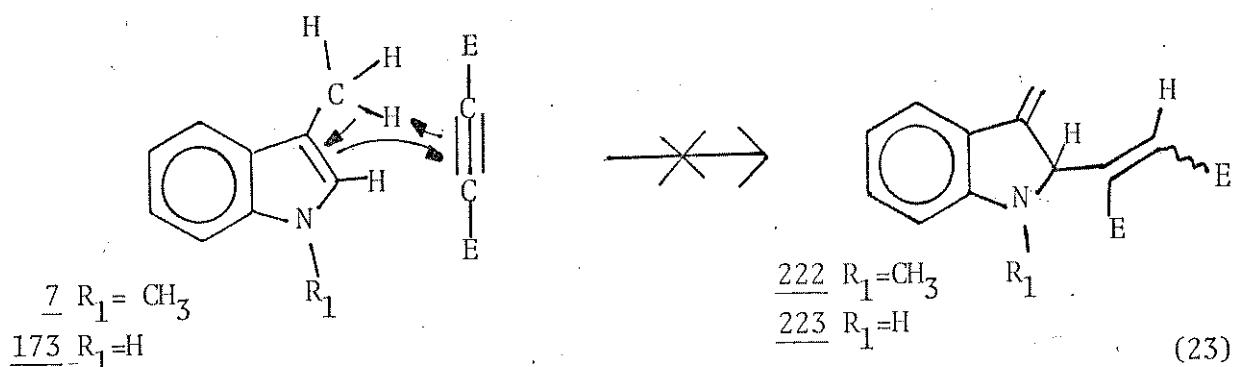


Como no mecanismo proposto por Snider, o intermediário 101 (esquema 6) pode se formar numa reação eno por mecanismo sin cronizado e a partir deste intermediário a perda do grupo metoxi produzindo o imínio 102, seria então favorecida em meio polar, para resultar predominantemente a dihidrocarbazona 12. Não se formaria o aduto 1,4-dipolar 99 desde que o primeiro passo fosse sincronizado.



A dihidrocarbazona 152 e a indolenina 154 poderiam ser formadas a partir de 2,3-dimetilindol e DMAD também pelo processo sincronizado (eq. 22), mas a indolenina 154 não envolveria nenhum intermediário polarizado na sua formação e no entanto este produto só foi isolado na reação em solvente polar.

Nas reações de 1,3-dimetilindol 7 e 3-metilindol 173 com DMAD não se isolou compostos similares a 12, 152 ou 154, que justificassem a passagem por adutos eno como 222 e 223. Este comportamento do indol pode indicar a regiospecificidade da reação, ou



seja, o nitrogênio ativa a posição β e o núcleo indólico age como uma enamina, sendo assim, a comparação da reação de indóis e DMAD com a de alcenos não ativados e ésteres acetilênicos pode levar a um raciocínio ambíguo.

Nossos resultados, nas reações de indóis com DMAD, mostram a nítida dependência da polaridade do meio de reação.

Os produtos de cicloadição 140 (reação 13, 6%), 150, 151 e 153 (reação 21, 23%), 92 (reação 39, 38%), 175 e 176 (reação 52, 26%), formaram-se em acetonitrila, isto indica que a cicloadição ocorre, mesmo em solvente polar, competindo com a formação de outros produtos.

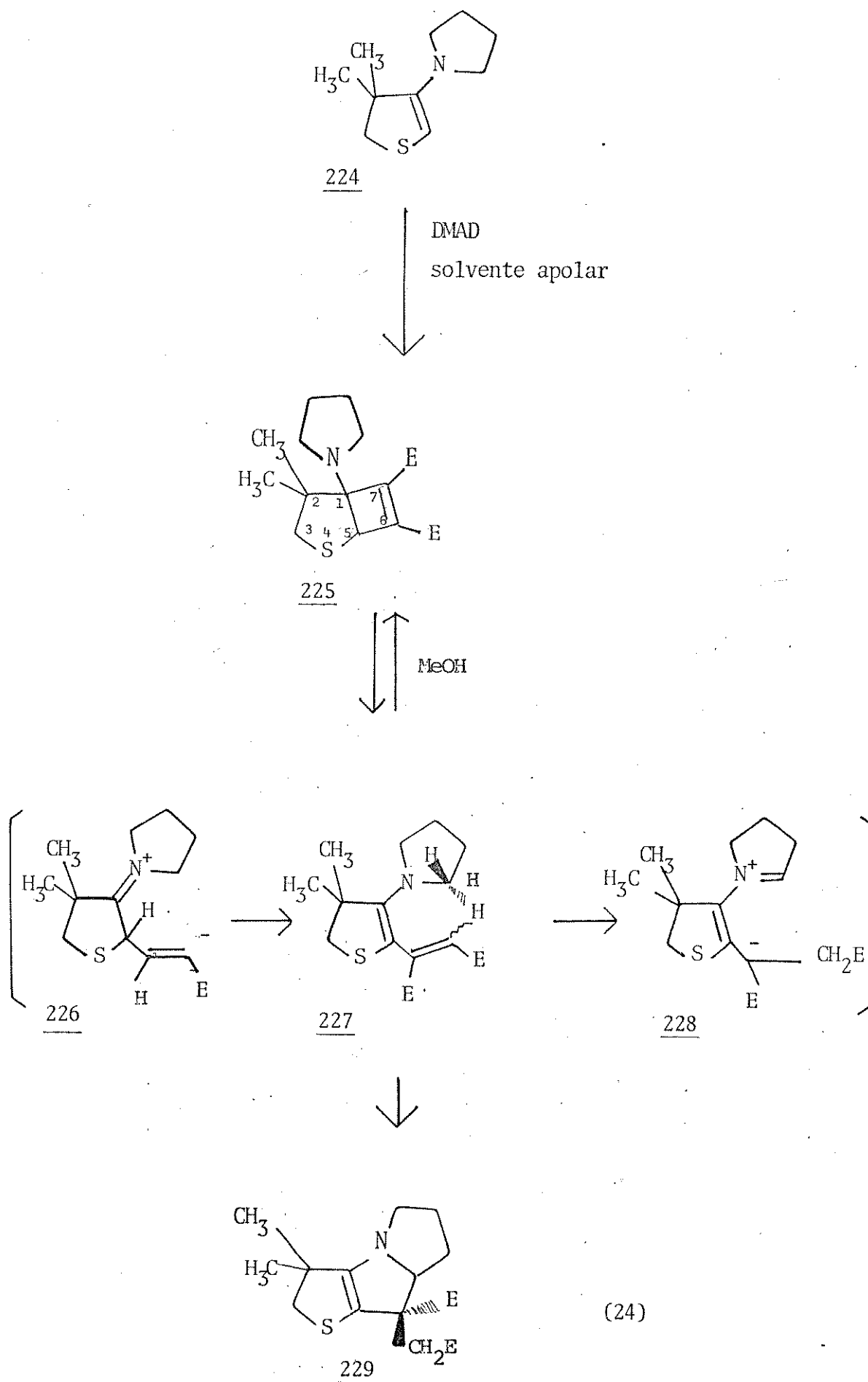
Não existem dúvidas quanto à estabilização de intermediários iônicos em meio polar. Por outro lado é característica do mecanismo sincronizado a independência da polaridade do meio¹⁰⁹

e assim a cicloadição deve ocorrer em solvente polar ou apolar in distintamente.

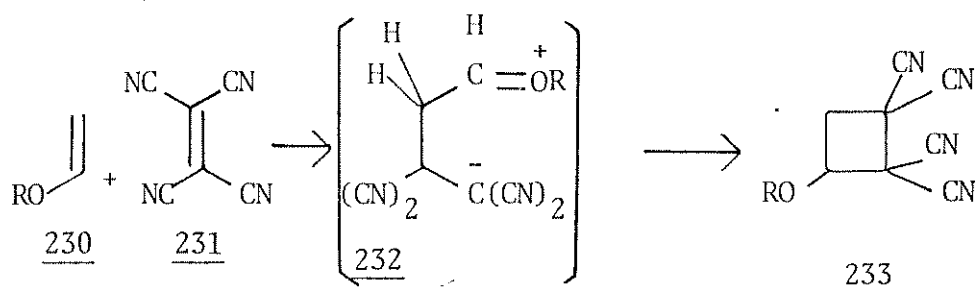
Com estes argumentos de que o intermediário iônico origina outros produtos e que a cicloadição é observada embora com rendimentos menores em acetonitrila, fica levantada a hipótese de que a cicloadição (2 + 2) de indóis a DMAD catalisada por TFBE se gue o processo sincronizado.

Reinhoudt e colaboradores¹¹⁰⁻¹¹⁵ realizaram uma série de estudos tentando explicar a dependência da polaridade do solvente em reações de enaminas e ésteres acetilênicos. Recentemente¹¹⁵ puderam concluir que o mecanismo da cicloadição de enaminas com DMAD, em meio apolar é sincronizado. O 2,3-dihidro-2,2-dimetil-3-pirrolidiniltiofeno 224 e o DMAD reagem em meio apolar produzindo 6,7-bis(metoxicarbonil)-1-pirrilidinil-2,2-dimetil-4-tia biciclo[3.2.0]hepta-6-eno 225. A evidência de que o mecanismo é sincronizado decorre do fato que 225 tratado em metanol se converte para o cis-2,3,6,7,7a-8-hexahidro-8-(metoxicarbonil)-3,3-dimetil-5H-tieno[2,3-b]pirrolizina-8-acetato de metila 229, a temperatura ambiente em apenas duas horas (eq. 24). A partir da observação deste resultado, nota-se que somente o mecanismo sincronizado pode justificar o isolamento de 225 no primeiro passo.

Contrariando este resultado, os enoléteres 230 e o tetracianoetileno 231 reagem até 10^4 vezes mais rapidamente em acetonitrila do que um tetracloreto de carbono (eq. 25) resultando nos ciclobutanos 233. A velocidade da reação, como função da polaridade do solvente, foi atribuída por Huisgen,¹¹⁶⁻¹¹⁷ ao caráter polar do intermediário 232, postulado no mecanismo 1,4-dipolar. A estabilização do intermediário iônico favorece o processo em



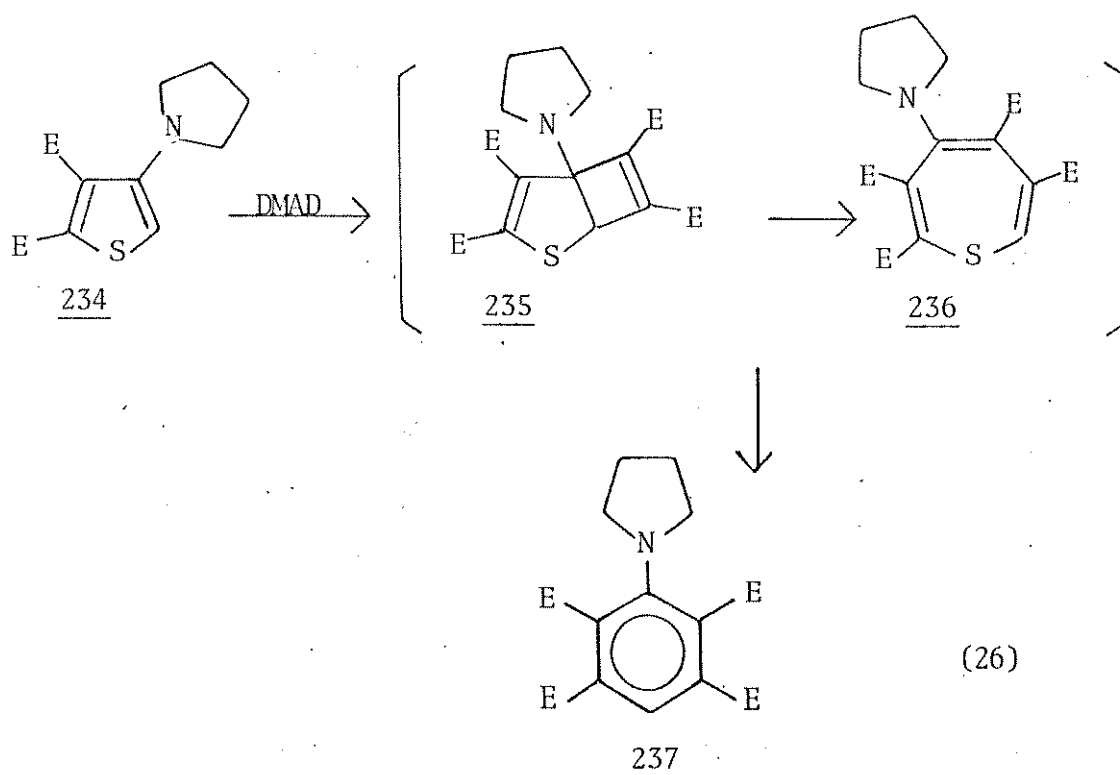
obs: embora se conteste a formação de 228 a partir de 227 com transferência de hidreto, isto não invalida a possibilidade da conversão iônica de 225 a 229.



(25)

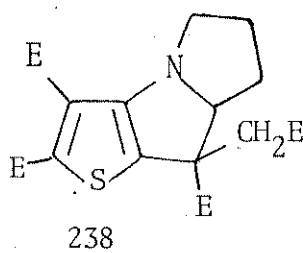
solvente polar. TCNE ou ésteres insaturados e enaminas reagem mais rapidamente em acetonitrila produzindo ciclobutanos.¹¹⁸

Em ambos os casos, com enaminas ou enolêteres, os produtos obtidos em solvente polar ou apolar foram os ciclobutanos (produtos de cicloadição (2 + 2)).



(26)

O tiofeno 234 reagiu com DMAD, de modo equivalente, em butanol ou tolueno. Em butanol foi isolado o derivado benzênico 237 com rendimento de 20%, e o melhor rendimento foi do composto 238 (45%). Este produto se formou através de intermediário iônico.¹¹⁰



A evidência do mecanismo sincronizado na equação 24, a dependência da polaridade do solvente nas reações de enolêteres e enaminas com TCNE e ésteres insaturados (mecanismo 1,4-dipolar), e a independência da velocidade de reação de 3-aminotiofenos com DMAD produzindo produtos de cicloadição em solvente polar e apolar (com formação simultânea de produtos 1,4-dipolar em butanol), podem ser confrontados com os nossos resultados.

Os produtos de cicloadição (2 + 2) 92, 140, 150, 151, 153, 175 e 176 foram isolados em reações com solventes polar e apolar. Em acetonitrila os produtos cuja formação é, reconhecidamente, através de intermediários iônicos ocorrem em maior proporção ou apenas, foram isolados nesta reação (as dihidrocarbazonas 12 e 152, a indolenina 154, a lactona 141 e os produtos da adi-

ção de Michael). O tempo de reação em acetonitrila é comparável ao da reação em benzeno entre 1,2,3-trimetilindol 11 e DMAD e chega a ser maior nas demais reações de indóis e DMAD. Esta alteração é inversa a observada no processo 1,4-dipolar das reações de enaminas. É necessário lembrar que os ácidos de Lewis se complexam com diferentes grupos como: éter, carbonilas, nitro, nitrila, etc.¹⁰⁰ Esta interação de BF_3 com o solvente pode retardar as reações em acetonitrila.

Nossas observações sugerem que a cicloadição (2 + 2) de indóis a DMAD catalisada por TFBE se dá pelo processo sincronizado.

Reinhoudt e colaboradores,¹¹⁴ em uma avaliação dos resultados de vários autores e também na análise de seus próprios resultados, concluíram que a reação, entre enaminas e DMAD em solvente apolar, não procede através de um intermediário 1,4-dipolar. O processo deve ser aproximadamente sincronizado com algum grau das ligações σ , sendo formadas no estado de transição, altamente polarizado. Em solvente polar o intermediário 1,4-dipolar com cargas separadas é formado preferencialmente com a solvatação pelas moléculas do solvente, sendo o processo dipolar mais favorável que o sincronizado.

O processo sincronizado (2 + 2) em condições térmicas é simetricamente proibido segundo a "Teoria de conservação da simetria de Woodward-Hoffmann".²⁴ Epiotis²⁷ considerou os efeitos dos substituintes em olefinas diferentes e mostrou que as diferenças de energia entre o LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia) e HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) "também chamados de orbitais de fronteira", são minimizadas por um

de um ácido de Lewis. O grupo aceptor aumenta o seu caráter de retirador de densidade eletrônica quando se associa ao ácido de Lewis,¹²⁰ abaixando a energia do LUMO. e a reação termicamente proibida é observada.

3.2. A Escolha do Ácido de Lewis

A origem deste trabalho, conforme foi descrito na "Introdução", foi a repetição da reação de 1,2,3-trimetilindol 11 e DMAD catalisada pelo TFBE, com resultado diferente do esperado da literatura.¹⁷ A idéia inicial foi estender a mesma catálise a uma série de indóis, pensou-se em variar o catalisador com o propósito de escolher o mais conveniente para as cicloadições.

As reações eno requerem catalisadores mais fortes ou ácidos de Lewis mais fortes que as reações Diels-Alder.¹⁰⁴ O dicloreto de etilalumínio foi empregado nas reações do tipo eno com a vantagem de que é solúvel em heptano e atua como um sorvedor de ácido clorídrico dando etano e cloreto de alumínio. Os resíduos de ácidos minerais são indesejáveis porque polimerizam as olefinas,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ mas o emprego deste catalisador requer maiores cuidados em seu manuseio do que TFBE, pois é inflamável, o custo é 2 vezes o do TFBE e requer ainda, um tratamento da mistura de reação com ácido mineral e base. Além de exigir um tratamento demorado, o emprego de ácido mineral certamente afetaria o resultado, atuando sobre os produtos.¹⁸⁻²¹

O complexo DMAD. AlCl_3 é insolúvel em benzeno,¹⁰⁰ afastando a possibilidade de seu uso em solvente apolar, o que limitaria o estudo da polaridade do meio.

em ácido acético resultou no succinato 6 (53%). Este succinato é formado por duas adições de Michael consecutivas, que podem ser favorecidas pela catálise ácida ou pela elevação de temperatura.

Em reação com nitroestireno¹⁰² o mesmo indol não sofre adição de Michael tão prontamente como 2-metilindol 68 e 1,2-di-metilindol 2.

Na reação de 1-metilindol 5 e DMAD, catalisada por TFBE, não se isolou produtos da adição de Michael. A cicloadição ocorreu em 36% e o indol restante não reagiu.

Em apenas 15 minutos de reação entre 2-metilindol 68 e DMAD, sob refluxo em metanol os isômeros maleato 69 e fumarato 70 se formaram em 81%. Em contraste com esta rápida adição o indol 71 sem substituinte produz apenas 43% do fumarato 72, em três dias de refluxo em metanol.¹⁴

A facilidade em que ocorre a substituição eletrofílica nos indóis pode ser atribuída ao caráter ácido do hidrogênio na posição onde ocorre a substituição.

O pK e a afinidade pela protonação dos indóis¹²⁹ são correlacionados com as substituições eletrofílicas verificadas experimentalmente. Os cálculos efetuados para uma série de indóis alquilados mostraram maior basicidade na posição 3 e que o aumento da basicidade é muito pequeno pela metilação da posição 1, mas é significativo na posição 2 (TABELA 12). A metilação na posição 3 diminuiu a basicidade da mesma, mas aumenta a basicidade na posição 2.

Na reação de indóis com nitroestireno¹⁰² a ordem de reatividade é:

2-Metil>1-Metil>3-Metilindol

Tabela 12 - Afinidade protônica dos indóis
(kcal/mol)¹²⁹

	N ₁	C ₂	C ₃
indol	189,6	154,8	210,3
1-metilindol	188,1	156,8	210,5
2-metilindol	192,3	151,1	216,6
3-metilindol	190,0	160,2	204,3

e concorda com os cálculos da basicidade. A substituição no indol mais básico é mais rápida.

A medida de pK (logarítimo decimal da constante de dissociação) dos indóis, Tabela 13, fornece a relação em que é esperada a substituição eletrofílica.

Tabela 13 - pK dos indóis.¹³⁰

indol	pK
1-metilindol	- 2,32
2-metilindol	- 0,28
3-metilindol	- 4,55
1,2-dimetilindol	+ 0,30
1,3-dimetilindol	- 3,3
2,3-dimetilindol	- 1,49

1,2-dimetil > 2-metil > 2,3-dimetil > 1-metil > 1,3-dimetil > 3-metil

A basicidade de 1,2-dimetilindol 2 explica a formação

dos adutos de Michael como únicos na reação com DMAD, catalisada por TFBE. Entretanto o 1-metil-2-fenilindol 168, que deveria ser ainda mais básico, pois o grupo fenila é um doador de elétrons, e ocorra simultaneamente a cicloadição e a adição de Michael. Os 2-arilindóis são considerados menos básicos do que os 2-metilindóis,¹⁰² pois o grupo fenila devido a condições estéricas não apresenta a conjugação esperada dos elétrons π do grupo fenila com o anel pirrólico.¹³¹

Há aparente contradição a respeito do 1-metilindol 5 que forma apenas produtos de cicloadição, enquanto 1,3-dimetilindol 7 e 3-metilindol 173 resultam na cicloadição e produtos de Michael.

O 1-metilindol 5 parece se comportar como 1,2,3-trimetilindol 11 em solvente apolar. A menor basicidade da posição 3 e maior basicidade da posição 2 parecem juntamente com substituintes menos volumosos, facilitar a cicloadição. Outro fator que ainda pode influir na cicloadição (2 + 2) é o abaixamento da energia do LUMO do DMAD, pela ativação de catalisador, pois caso contrário o 3-metilindol 173 não deveria fornecer produtos de adição de Michael e similarmente o 1-metilindol 5 deveria igualmente dar adição de Michael e cicloadição (2 + 2).

3.4. Caracterização dos Derivados 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos: 92, 150, 151, 153 e 163

3.4.1. Determinação das estruturas dos derivados ciclobutenílicos por espectroscopia de RMN- ^{13}C

A espectroscopia de RMN- ^1H foi considerada em princípio o melhor método para se averiguar a formação dos derivados ciclobutenílicos 100. Davis e Necker⁷ e ⁸ empregaram este método na identificação desses compostos. Os hidrogênios metílicos dos substituintes nas posições 2 e 3 indóis (TABELA 14) deslocaram-se para campo mais alto nos respectivos derivados ciclobutenílicos (TABELA 15).

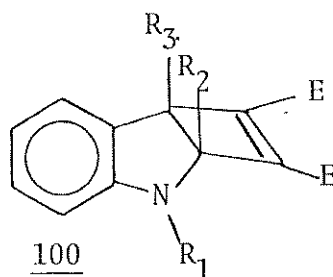
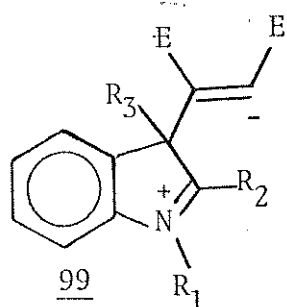
Tabela 14 - Valores dos deslocamentos químicos (ppm), e atribuições nos espectros de RMN- ^1H dos indóis

atribuição indol				
	N-CH ₃	C ₂ -CH ₃	C ₃ -CH ₃	aromáticos
indol				6,42 e 6,71-7,84
1-Me	3,72			6,12-7,84
2-Me		2,17		6,06,6,69-7,57 e 8,08
3-Me			2,33	6,74-7,73
1,2-diMe	3,57	2,37		6,17 e 6,79-7,21
1,3-diMe	3,72		2,35	6,73-7,77
2,3-diMe		2,19	2,19	6,76-7,45
1,2,3-diMe	3,23	2,23	2,11	6,46-7,45
1-Me-2Ph	3,67			6,42 e 6,71-7,59

Tabela 15 - Valores dos deslocamentos químicos (ppm), multiplicidade dos sinais e atribuições dos espectros de RMN-¹H dos derivados 3,4-benzo-2-aza-biciclo [3.2.0]hepta-3,6-dieno.

composto atribuições	92	140	150	151	153	163
CH ₃	1,63 s	1,24 s	1,45 s	1,56 s	1,50 s	1,57 s
		1,27 s	1,48 s	1,70 s	1,54 s	1,83 s
N-CH ₃	3,00 s	2,72 s				
COCH ₃						2,43 s
OCH ₃	3,77 s	3,49 s	3,71 s	3,79 s	3,40 s	3,77 s
	3,77 s		3,71 s	3,82 s	3,72 s	3,84 s
				3,84 s	3,72 s	
				3,84 s	3,75 s	
NH			4,34 largo			
CH	4,24 s					
vinílico				6,30 s	6,62 s	
aromáticos	6,16-	6,01 -	6,28-	6,65-	6,10-	6,87-
	7,22 m	6,97 m	7,23 m	7,46 m	7,40 m	7,73 m

Este fato é sem dúvida a evidência de uma modificação estrutural, mas não exclui a possibilidade de existir uma estrutura correspondente ao intermediário "zwitterion" (ou 1,4-dipolar) 99.



Os deslocamentos químicos entre 1,45-1,83 ppm, encontrados nos espectros de RMN- ^1H dos derivados ciclobutenílicos, podem ser atribuídos a hidrogênios metílicos acoplados a carbonos de hibridação sp^3 e sp^2 .⁴¹

Além disso, os espectros de infravermelho destes compostos (TABELA 16, figura 10) mostraram duas bandas correspondentes

Tabela 16 - Valores das frequências de estiramentos das carbonilas (cm^{-1}) nos espectros dos derivados 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos.

composto	$\nu \text{ C} = \text{O} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$	
<u>140</u>	1730	1710
<u>150</u>	1726	1699
<u>151</u>	1745	1705
<u>153</u>	1724	1706
<u>163</u>	1736	1721

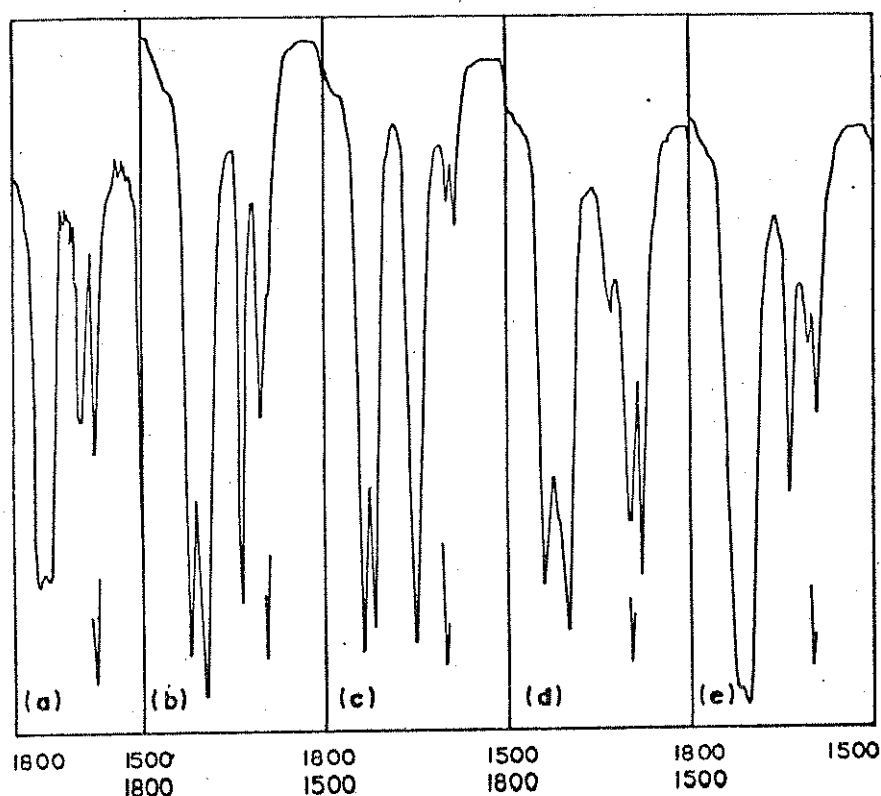


Fig. 10 - Absorções das carbonilas nos espectros de infravermelho dos derivados 2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno: (a) 140, (b) 150, (c) 163, (d) 151, (e) 153.

a estiramentos de carbonilas de ésteres,⁴⁵ reforçando a hipótese do intermediário "zwitterion" 99. Os produtos da adição de Michael 239, com estrutura semelhante a 99 mostram duas absorções de carbonilas especialmente os isômeros cis (TABELA 9).

ppm. A intensidade do sinal, em espectroscopia de RMN- ^{13}C , não é uma medida quantitativa⁵⁶⁻⁵⁸ mas é resultante do tempo de relaxação de cada carbono.⁵⁵ A relaxação dipolar através da ligação C-H é uma função da distância do núcleo de carbono ao núcleo de hidrogênio. O tempo de relaxação de um carbono mais distante de hidrogênio é maior e o sinal deste carbono se apresenta com menor intensidade no espectro, dependendo portanto do intervalo de tempo entre os pulsos aplicados na aquisição dos sinais. Nos derivados ciclobutenílicos 140, 150, 151 e 163, os carbonos mais distantes de hidrogênio são C_6 e C_7 . As intensidades dos carbonos quaternários sp^2 se distinguiram em todos os espectros desacoplados. Embora as diferenças de intensidades não se acentuaram tanto como no espectro do composto 163, as atribuições a C_6 e C_7 foram asseguradas (por exemplo o espectro de 150, fig. 13).

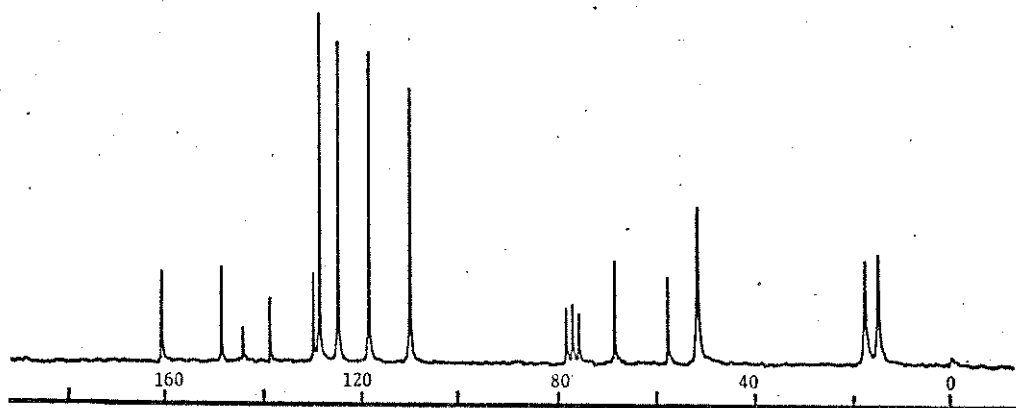


Fig. 13 - Espectro de RMN- ^{13}C DFL(CDCl_3 δ ppm) do composto 150.

No composto 92, ao contrário dos demais casos, o sinal a 134,8 ppm correspondendo a C_7 é mais intenso. Desta forma se confirma a correlação com o tempo de relaxação, pois este carbono tem um hidrogênio ligado a C_1 que lhe permite uma relaxação mais rápida entre os correspondentes C_7 .

O anel benzênico é composto por quatro dubletos (C_8 , C_9 , C_{10} e C_{11}) e dois singletos (C_3 e C_4). Os cicloadutos 92, 140 e 150 correspondem a uma anilina orto-substituída. A regra da aditividade dos efeitos dos substituintes pode ser empregada na previsão dos deslocamentos químicos, mas é necessário cautela na aplicação desta regra em benzeno substituído, na posição orto.⁵⁰

A inibição estérica da conjugação em anilinas orto-substituídas foi estudada através da espectroscopia de RMN- ^{13}C . Lauterbur¹³⁵ concluiu que os efeitos estéricos alteram a sobreposição dos orbitais π , diminuindo a conjugação entre os elétrons não compartilhados do nitrogênio e o anel benzênico. Os deslocamentos químicos foram interpretados como uma função da densidade eletrônica, que é modificada pelas interações estéricas.

Escolheu-se substituintes de maior similaridade possível para os cálculos dos deslocamentos químicos.¹³⁶ A dimetilamina substituiu-se em C_3 e t-butila em C_4 . A figura 14 apresenta os valores calculados a partir de 128,5 ppm para o carbono no benzeno não substituído e seus incrementos, segundo a TABELA 18.

Utilizou-se o t-butila como substituinte no C_4 e o acetilamino no C_3 para se estimar os deslocamentos químicos no composto 163. Estes valores estão subscritos na estrutura 248.

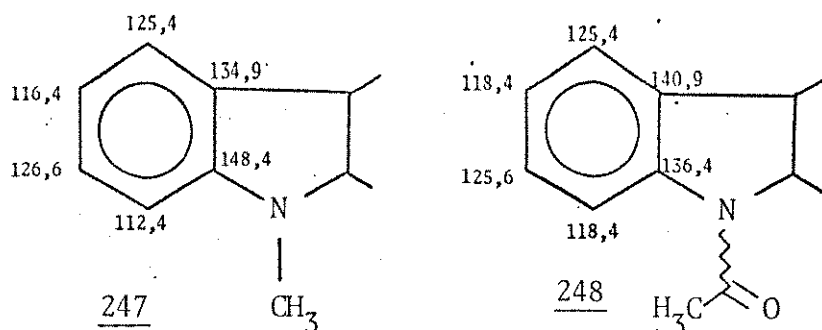
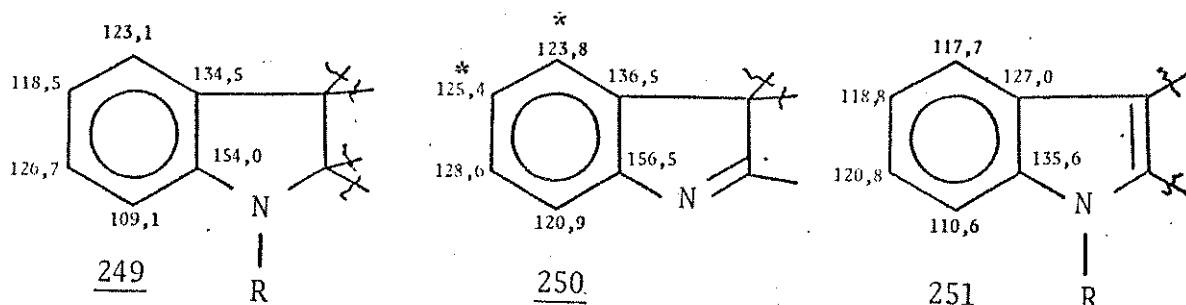


fig. 14

Tabela 18 - Valores dos incrementos (ppm) dos substituintes nas posições: ipso, orto, meta e para

R	C ₁	orto	meta	para
-C(CH ₃) ₃	+ 22,4	- 3,1	- 0,1	- 2,9
-N(CH ₃) ₂	+ 23	- 16	+ 1	- 12
-NHCOCH ₃	+ 11	- 10	0	- 6

Verpoorte e colaboradores⁶⁸ revisaram recentemente os dados espectroscópicos de RMN- ^{13}C em uma coletânea de aproximadamente 250 alcalóides. Propuseram nesta revisão uma generalização dos deslocamentos químicos para os núcleos benzênicos. Dentro desta generalização, os deslocamentos químicos dos carbonos benzênicos de uma indolina estariam próximos aos valores encontrados para a estrutura 249, de uma indolenina seriam comparados a 250, de indóis se aproximariam a 251 etc. etc.

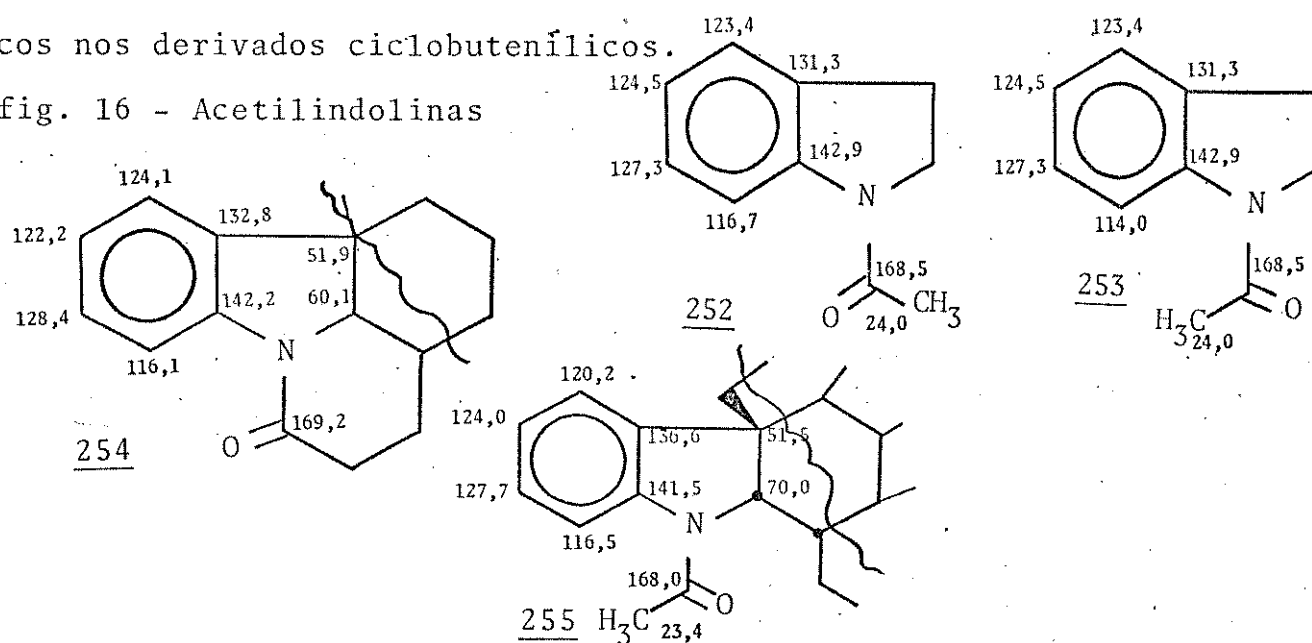


* Estes valores devem ser trocados segundo Wenkert e colaboradores.^{23 4}

fig. 15 - Os núcleos de alcalóides dos tipos: indolina, indolenina e indol.

As indolinas acetiladas tem sido objeto de várias publicações,^{51,137 e 138} havendo concordância entre estes autores com relação as atribuições nos carbonos do anel benzênico, figura 16. Estes modelos podem orientar as atribuições dos carbonos benzênicos nos derivados ciclobutenílicos.

fig. 16 - Acetilindolinas



Os deslocamentos químicos calculados (fig. 14) e os encontrados na literatura (fig. 15 e 16), são divergentes. As maiores diferenças ocorrem nos carbonos onde estão ligados os substituintes, chamados carbonos ipso. Estas divergências podem ocorrer principalmente por duas razões:

- (a) os substituintes empregados nos cálculos são diferentes daqueles dos compostos analisados.
- (b) os substituintes estão em posição orto entre si, formando um anel que diminui a flexibilidade dos mesmos.

Num exemplo típico para anilinas, o carbono na posição para ao substituinte tem seu sinal a 116,7, 126,5 e 126,1 ppm na N,N-dimetilanilina, N,N-2,3-tetrametilanilina e N,N-2,6-tetrametilani-lina, respectivamente.¹³⁵ A desproteção de 10 ppm é muito significativa na anilina orto-substituída, aproximando-se do deslocamento químico do benzeno não substituído, como uma consequência da inibição estérica à conjugação.

Os deslocamentos químicos mais próximos aos do anel benzênico não substituído mostram menor influência espacial e efeito de ressonância através do anel, sendo em geral atribuídos aos carbonos na posição meta,¹³⁶ (o C₁₀ nos derivados ciclobutenílicos).

Os sinais duplos, em campo mais alto, foram atribuídos aos C₁₁, havendo concordância entre os cálculos e os modelos. É notável a variação nos deslocamentos químicos de 106,3 ppm (em 140) a 115,8 ppm (em 163). Esta variação de 10 ppm foi considerada por Fritz⁵¹ como efeito δ do metila do grupo acetila sobre o C₁₁ do anel benzênico na acetilindolina. Ao efeito δ pode-se atribuir a desproteção de C₁₁ em 151, devido ao grupo maleato. Por sua vez o grupo metila acoplado ao nitrogênio em 92 e 140 oferece proteção γ ao C₁₁, comparado ao composto 150, que não possui este grupo.

Os carbonos na posição 9 (para ao nitrogênio), são os

mais influenciados por ressonância através do anel benzênico e seus deslocamentos químicos se aproximam dos valores encontrados em anilinas (116,5 - 118,4 ppm).¹³⁶ Nos compostos 92, 140 e 150 foram encontrados os sinais duplos a 116,0, 116,7 e 118,4 ppm, respectivamente, referidos aos C₉. Na acetanelida o sinal de C₄ é encontrado a 122,5 ppm e assim atribuiu-se ao C₉ os sinais a 121,5 ppm (em 151) e 123,5 (em 163).

Os sinais duplos entre 123,2-125,1 ppm foram atribuídos a C₈ pela concordância entre si e com os modelos 252-255.

Com base nestas atribuições, as distorções planares não devem ser acentuadas, apresentando o nitrogênio a hidridação sp². Desta maneira os sinais de carbonos quaternários sp², encontrados nos espectros de 92, 140 e 150 com valores próximos aos do carbono ipso na anilina foram atribuídos ao C₃. Comparação similar se fez para a atribuição de C₃ em 163 e 151, tomando-se a acetanelida como modelo.

Os sinais simples entre 128,6-131,6 ppm, diferenciando-se em apenas 3,0 ppm, mostraram pouca alteração com relação ao substituinte no nitrogênio, por isso se atribuiu a C₄.

Em heterociclos aromáticos, a introdução do grupo acetila é suficiente para gerar dois isômeros conformacionais. Vários métodos foram utilizados para a determinação dos isômeros, porém o mais eficiente até o momento é a espectroscopia de ressonância magnética nuclear.⁸¹

A conformação preferida, exo ou endo em relação ao anel benzênico, é em geral uma consequência das interações estéricas. Na N-formiltetrahydroquinolina e também na N-acetiltetrahydroquinolina, a carbonila prefere a conformação exo.¹³⁹ A flexibilidade

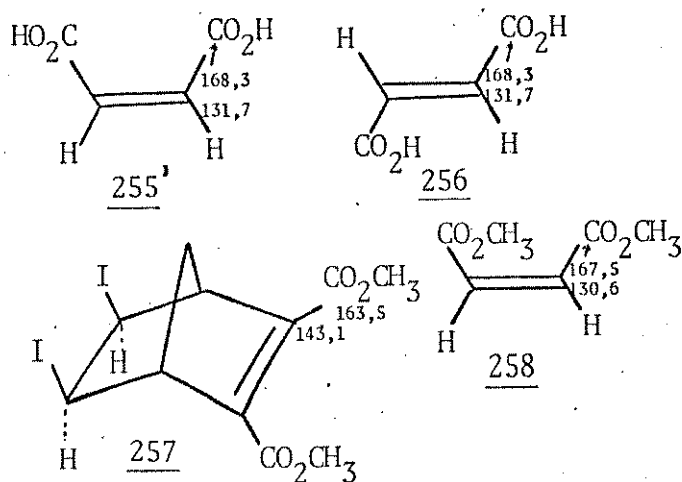
de do anel de seis membros permite ao grupo acetila ficar, consideravelmente, fora do plano. Com a conseqüente perda de flexibilidade, pela diminuição do tamanho do anel, as indolinas ganham maior coplanaridade e por fatores estéricos adquirem, preferencialmente, a conformação endo nas N-acetilindolinas.

Os hidrogênios na posição 7 da indolina e da acetilindolina (correspondendo ao hidrogênio na posição 11 dos derivados ciclobutenílicos) têm sinais no espectro de RMN- ^1H a 6,45 e 8,22 ppm.¹³⁹ A diferença de 1,77 ppm foi considerada como efeito anisotrópico do grupo carbonila, na conformação endo.

No espectro de RMN- ^1H do composto 163 não foram encontrados sinais correspondentes a um isômero endo, por volta de 8 ppm. Todos os sinais dos hidrogênios aromáticos foram deslocados para campo mais baixo em relação aos demais hidrogênios da série (TABELA 15). Este deslocamento para campo mais baixo pode ser simplesmente uma consequência do caráter aceptor do acetila, atingindo o valor máximo de 7,73 ppm. Por outro lado, as interações espaciais entre os grupos metilas da posição 1 e do grupo acetila afastam a possibilidade de existir o isômero endo.

Depois das assinalações dos carbonos do anel benzênico, de C_1 e C_5 , e da definição sobre a conformação do grupo acetila no composto 163, procurou-se argumentos que distinguíssem C_6 e C_7 entre si. Estes carbonos deveriam apresentar deslocamentos químicos idênticos ou pelo menos muito próximos, segundo os modelos.

255' - 258. 54,140 e 141



A construção dos modelos destas moléculas mostrou interações entre R_1 e o grupo carbometoxila na posição 7 e C_8 e o grupo carbometoxila na posição 6.

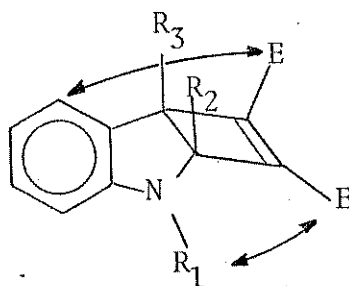


Fig. 17 - Interações espaciais dos substituintes nos derivados ciclobutenílicos.

Berger e Rieger¹⁴² estudaram uma série de quinonas por RMN- ^{13}C e mostraram que os deslocamentos químicos das carbonilas

e dos carbonos 2 e 3 se alteram com a substituição (fig. 18). O grupo volumoso tensiona a molécula desviando o plano das duplas

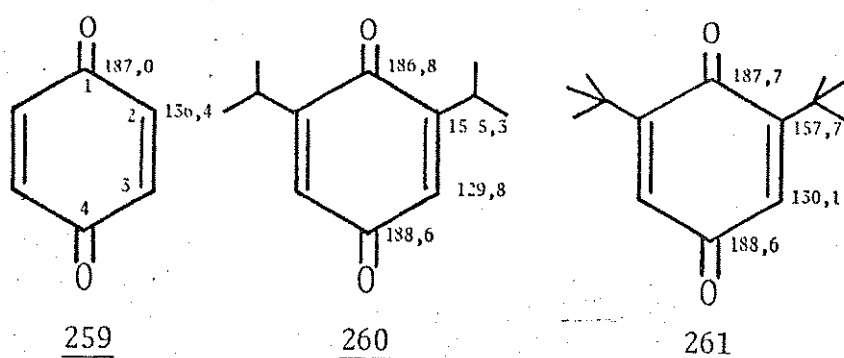


Fig. 18 - Deslocamentos químicos das quinonas.

ligações com as carbonilas. A sobreposição das duplas ligações é mais efetiva com a carbonila 4, verificando-se a desproteção nos carbonos 2 e 6 e proteção nos carbonos 3 e 5.

Analogamente, os desvios encontrados nos ciclobutenos foram associados às interações espaciais observadas nos modelos (fig. 17). Estas interações de origens estéricas e dipolares, forçam os grupos carbometoxilas a se desviarem da coplanaridade com a dupla ligação.

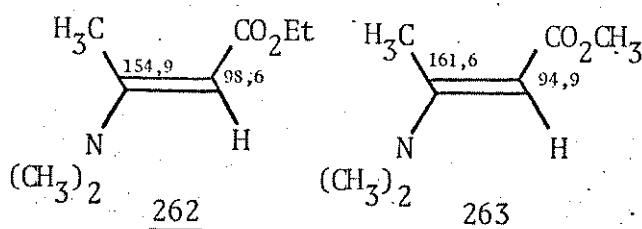
Nos compostos 151 e 163 são maiores as interações entre o grupo carbometoxila na posição 7 com R_1 do que entre o carbometoxila na posição 6 e C_8 . Nos compostos 92, 140 e 150 as interações se invertem numa correlação entre os volumes de R_1 . Seguindo estas interações e consequentes desvios da coplanaridade, do grupo carbometoxila com a dupla ligação, atribuiu-se os deslocamentos químicos a C_6 e C_7 .

Na atribuição dos sinais referentes às carbonilas, fo-

ram considerados as mais desprotegidas aquelas ligadas aos carbonos mais desprotegidos. Fez-se a mesma consideração para as assinalações dos grupos metoxilas, quando diferenciados.

Os sinais correspondentes aos carbonos, C_{18} em 92, 140 e 163 e C_{19} em 163, são frequentemente encontrados na literatura.⁵⁶⁻⁵⁸

Os grupos metilas acoplados a C_1 e C_5 em 140 são idênticos, o que possibilitou interpretar a desproteção de C_{17} em 150 como ausência de efeito γ do metila sobre nitrogênio. O C_{16} em 92 se ressentia da proteção γ observada em 140 e 150, oferecida por C_{17} . No cicloaduto 163 os metilas em C_1 e C_5 são quase idênticas, mas se atribuiu o sinal a campo mais baixo ao grupo com maior interação espacial e seguindo esta consideração se assinalou as metilas em 151, sendo importante considerar o efeito de R_1 . Os enaminoésteres 262 e 263 serviram de base para as atribuições dos carbonos C_{18} e C_{19} em 151. Notou-se que ambos os



carbonos em 151 são mais protegidos que nos enaminoésteres simples, mas no cicloaduto o par de elétrons não compartilhado deve se deslocar competitivamente entre o grupo maleato e o anel benzênico.

Os espectros de RMN- ^{13}C associados aos demais dados espectrais de RMN- ^1H e I.V., contribuíram para o esclarecimento final das estruturas dos 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos e a hipótese do intermediário 99 1,4-dipolar não encontrou argumentos que a sustentasse. Entretanto é necessário uma interpretação para a forte coloração encontrada nestes intermediários bicíclicos.

3.4.2. O espectro visível e ultravioleta dos derivados ciclobutenílicos

Todos os derivados 6,7-bis(metoxicarbonil)-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienos 100 conhecidos apresentam forte coloração com absorções na região do visível com exceção

Tabela 19

R_1	R_2	R_3	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ref.	cor
CH_3	H	H	375	22	vermelho alaranjado
CH_3	CH_3	H	427	22	laranja forte
CH_3	H	CH_3	435	22	vermelho alaranjado
CH_3	$-(\text{CH}_2)_3-$		438	22	vermelho
CH_3	$-(\text{CH}_2)_4-$		432	22	vermelho
CH_3	H	t-butil	411	22	vermelho
t-butil	H	t-butil	408	22	alaranjado escuro
CH_3	CH_3	CH_3	429		vermelho
H	CH_3	CH_3	400		alaranjado
diMe-fumarato	CH_3	CH_3	390		alaranjado
diMe-maleato	CH_3	CH_3	320		amarelo forte
COCH_3	CH_3	CH_3			incolor

do 2-acetil 163 (Tabela 19).

Uma banda de absorção no visível ou no ultravioleta é causada pela promoção de um elétron em um orbital (em geral no estado fundamental) para um orbital de maior energia. Normalmente a quantidade de energia necessária para promover esta transição depende, em grande parte, da natureza dos orbitais envolvidos e muito pouco do restante da molécula. Assim grupos funcionais simples (chamados cromóforos) absorvem na mesma região.¹⁴⁵

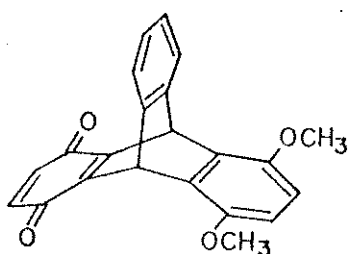
Tabela 20

cromóforo	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)
C=C	170
-C=O	280
N=N	340
C=N-	300
Ph	203
-C $\equiv$ C-	170
$\text{H}_2\ddot{\text{N}}\text{Ph}$	230

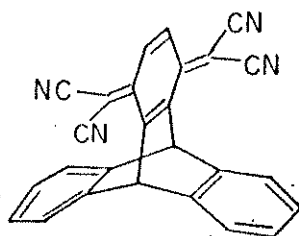
Pelas frequências de absorções no visível e ultravioleta é possível prever quais cromóforos estão presentes na molécula. No entanto, desvios das frequências, normalmente esperadas, são causados por interações intra e intermoleculares.¹⁴⁶

- (a) pontes de hidrogênio intra ou intermoleculares
- (b) geometria molecular
- (c) conjugação
- (d) transferência de carga

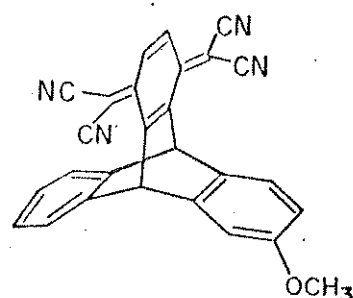
Os cromóforos existentes nos derivados ciclobutenílicos 100 (TABELA 19) não mostram transições acima de 440 nm. O prolongamento da conjugação entre o grupo anilina e o ciclobuteno é interrompido pela hibridação sp^3 dos C_1 e C_5 . A coloração observada nestes compostos é da substância pura, logo não depende de interações com solvente. Recentemente, Yamamura e colaboradores¹⁴⁷ evidenciaram um novo tipo de transferência de carga intramolecular, entre doador e aceptor não paralelos, em sistemas com arranjos espaciais rígidos 264,¹⁴⁸ e 265 e 266¹⁴⁷ com a conjugação entre doador e aceptor, interrompida por carbonos de hibridação sp^3 .



264 ($\lambda_{m\acute{a}x}$. 430 (ϵ 425))



265 ($\lambda_{m\acute{a}x}$. 409 ($\log \epsilon$ 4.66))
($\lambda_{m\acute{a}x}$. 535 ($\log \epsilon$ 3.40))

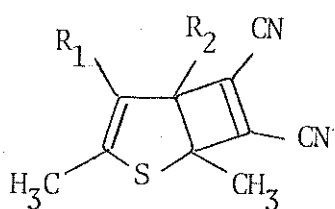


266 ($\lambda_{m\acute{a}x}$ 411 ($\log \epsilon$ 4.66))
($\lambda_{m\acute{a}x}$. 584 ($\log \epsilon$ 3.02))

Estas substâncias apresentam absorções fortes no visível e altamente dependentes da polaridade do solvente. Nos derivados 3,4-benzo-2-azabicilo[3.2.0]hepta-3,6-dienos 100 pode ser considerada similar a distribuição espacial dos grupos doador (anilina) e aceptor.

tor (ciclobuteno). O caráter doador da anilina foi inibido com a substituição pelo grupo acetil no composto 163. A coloração é bem menos intensa nos compostos 151 e 153, onde deve haver competição pelo par de elétrons do nitrogênio, entre o ciclobuteno e o grupo maleato ou fumarato. Desde que o composto 150 (de coloração alaranjado) é acetilado formando o composto 163 (incolor) e não restando dúvida a respeito de ambas as estruturas, especialmente dos dados de RMN- ^{13}C , pode se afirmar que este é um exemplo de transferência de carga intramolecular.

Nos espectros de ultravioleta e visível dos derivados de tiofeno 267 a 269 (coloração amarela) foram encontradas absorções a 377, 406 e 406 nm, respectivamente. Estas absorções foram atribuídas à transferência de carga.¹²²



	R_1	R_2	$\lambda_{\text{máx}}$	ϵ
<u>267</u>	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	377	2260
<u>268</u>	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	406	1660
<u>269</u>	$-(\text{CH}_2)_4-$		406	3180

A absorção a 320 nm do composto 151, provavelmente, é a transição do grupo maleato⁶⁴ e não de transferência de carga. Como não se observou uma transição a 400 nm, para este composto, acredita-se que a probabilidade desta transição deve ser muito pequena, pois o isômero trans 153 absorve a 390 nm. Além disso,

a coloração de 151 é muito forte, enquanto que em todos os isômeros maleatos isolados (TABELA 8), apresentaram coloração bastante clara. Davis e Neckers⁷ tentaram mostrar que os derivados ciclobutenílicos são coloridos por causa da transferência de carga intramolecular, registrando espectros de ultravioleta em diferentes concentrações. Julgavam que a transferência de carga intramolecular não se altera em relação ao meio. Yamamura¹⁴⁷ atribuiu a banda como banda de transferência de carga justamente pelo deslocamento da banda de 30-40 nm em solução de diclorometano para a solução em acetonitrila, contrariando o argumento de Davis e Neckers. A transferência intramolecular é mostrada, realmente, através das alterações na molécula de tal forma que possam ser diferenciados o doador e o aceptor, como provou Yamamura.¹⁴⁷

3.4.3. Os espectros de massa dos derivados ciclobutenílicos

Os derivados ciclobutenílicos 140, 150, 151, 153 e 163 mostraram a fragmentação em seus espectros de massa, com perda de 142 unidades de massa, correspondendo a uma molécula de DMAD. Nos diagramas 1-4 as respectivas fragmentações mostram em todos os casos o processo retro-Diels-Alder. Depois da perda de DMAD a fragmentação continua como nos indóis.¹⁴⁹⁻¹⁵²

Os dados dos espectros de massa mostraram que os ciclobutenos sofrem retro-Diels-Alder.

A proporção dos fragmentos ($M^+ - 142$) para M^+ de 3:1, observada nos ciclobutenos, estudados por Davis e Neckers, foi atribuída ao nitrogênio, pois em compostos análogos com enxofre

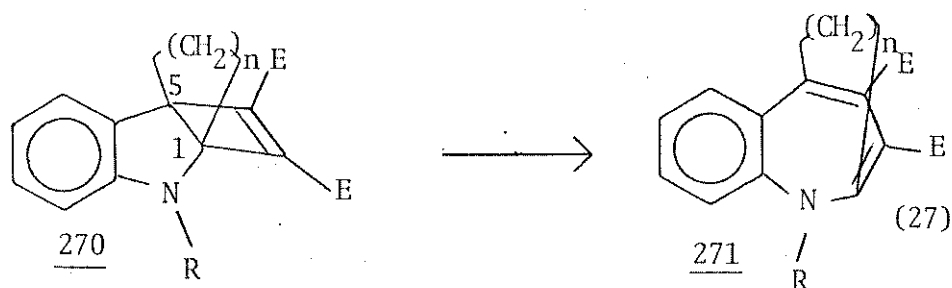


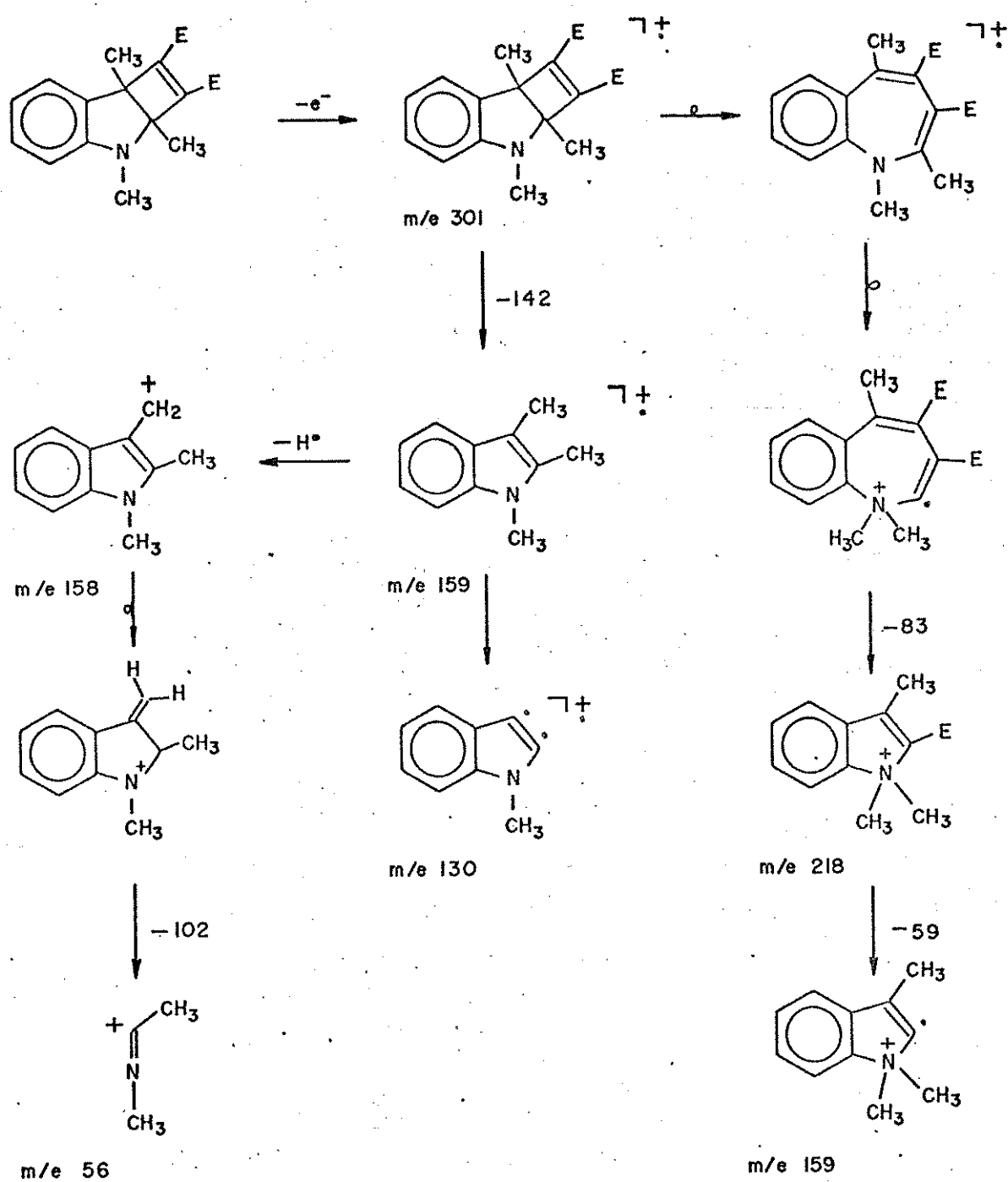
Fig. 19 - Os anéis metilênicos com $n=3$ ou 4 dificultam a expansão do anel.

ou oxigênio, a proporção destes fragmentos é $< 1^7$.

Nos fragmentos de 140 e 163 (diagramas 1 e 4) verificou-se a mesma relação de 3:1, enquanto os compostos 150, 151 e 153 (diagramas 2 e 3) apresentaram relações diversas. Desta forma nós concluímos que a retro-Diels-Alder na fragmentação do espectro de massa é uma função dos substituintes e não do heteroátomo.

Os derivados ciclobutenílicos 270, estudados pelos referidos autores,⁷ sofrem preferencialmente retro-Diels-Alder e esta preferência pode se atribuir a tensão do anel nas benzazepinas 271.

DIAGRAMA I. FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DO COMPOSTO 140



m/e	%
301	12
218	5
159	33
158	16
130	47
56	100

DIAGRAMA 2 - FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DO COMPOSTO 150

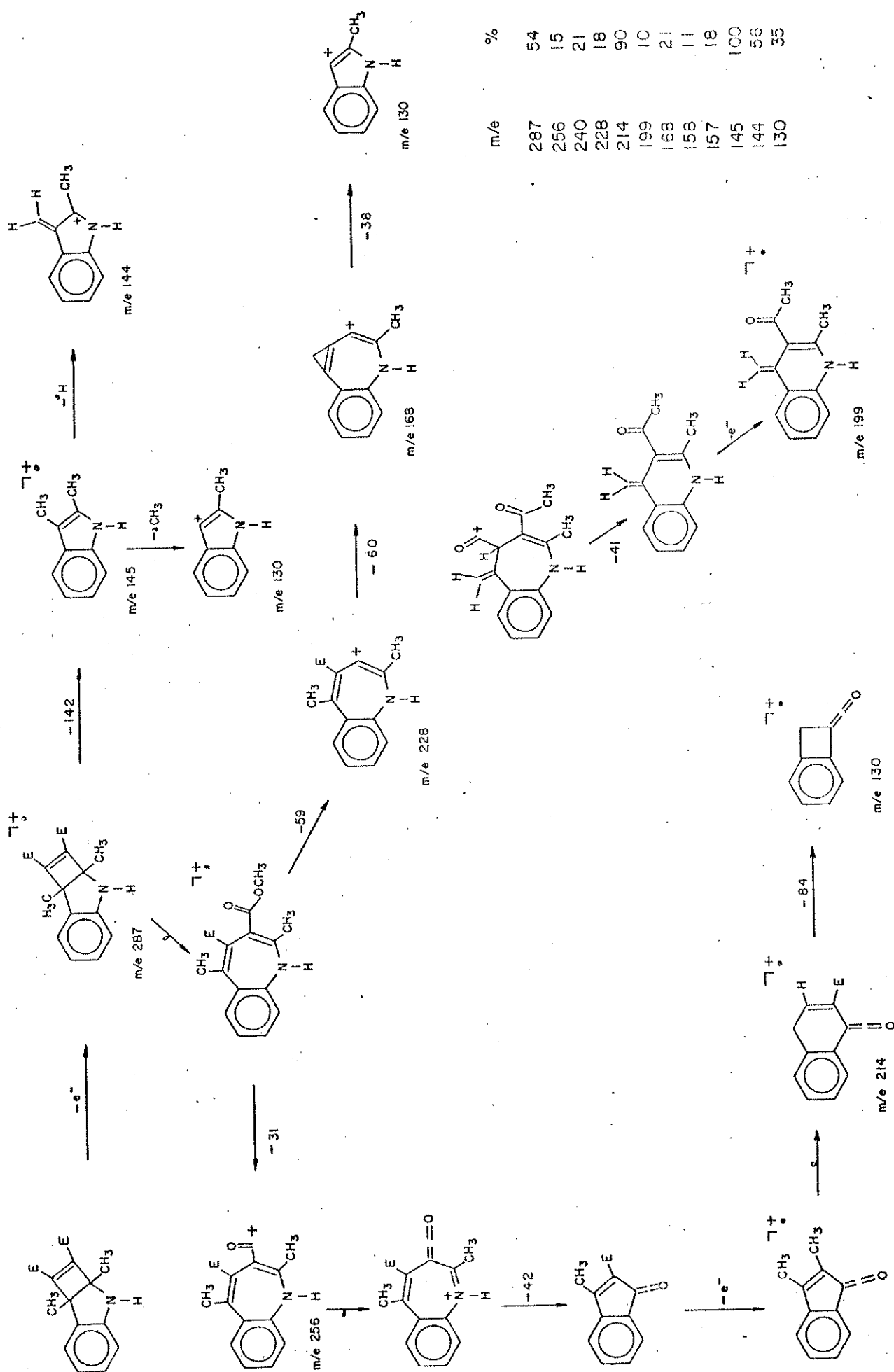


DIAGRAMA 3 - FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DOS COMPOSTOS :

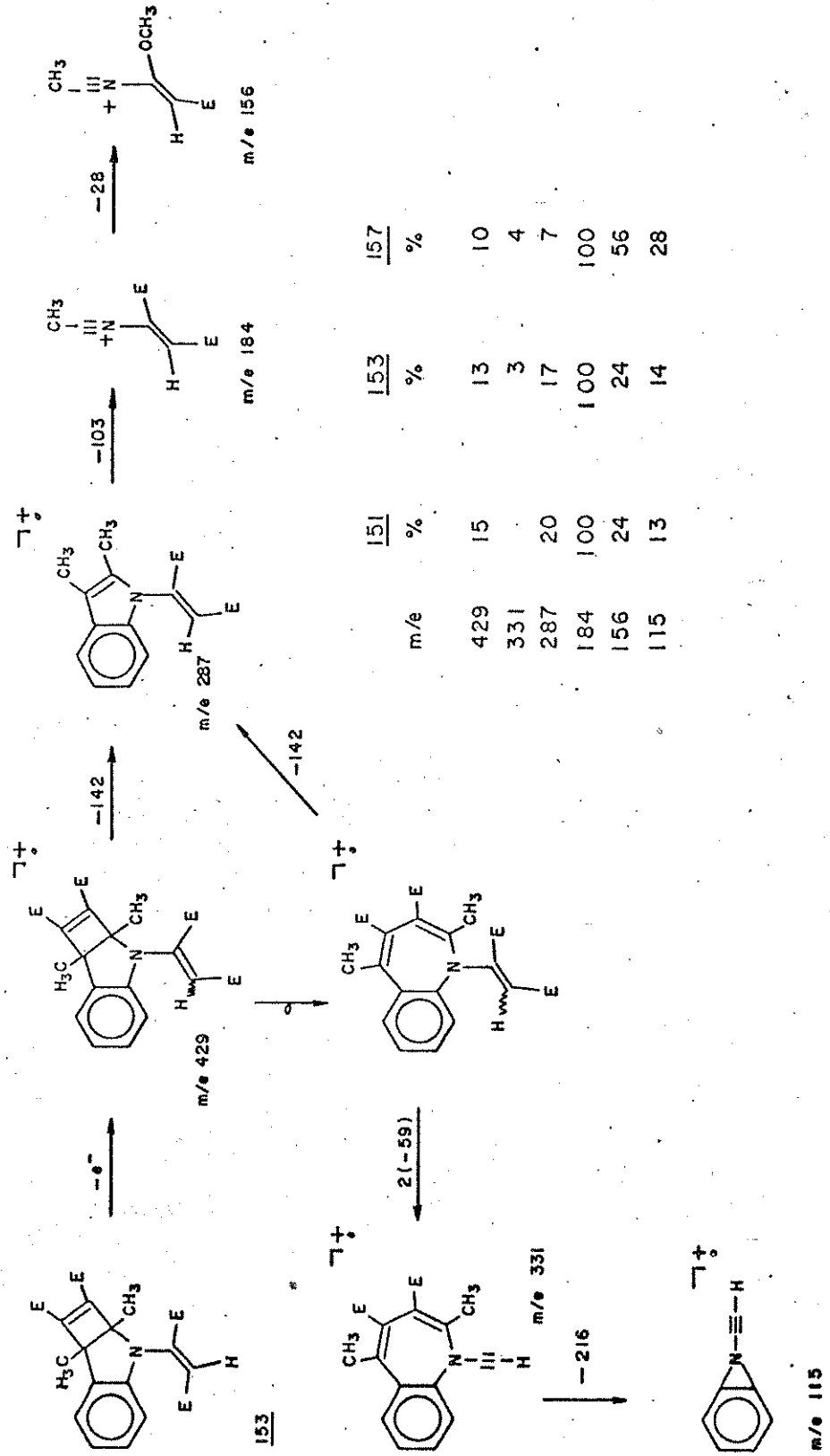
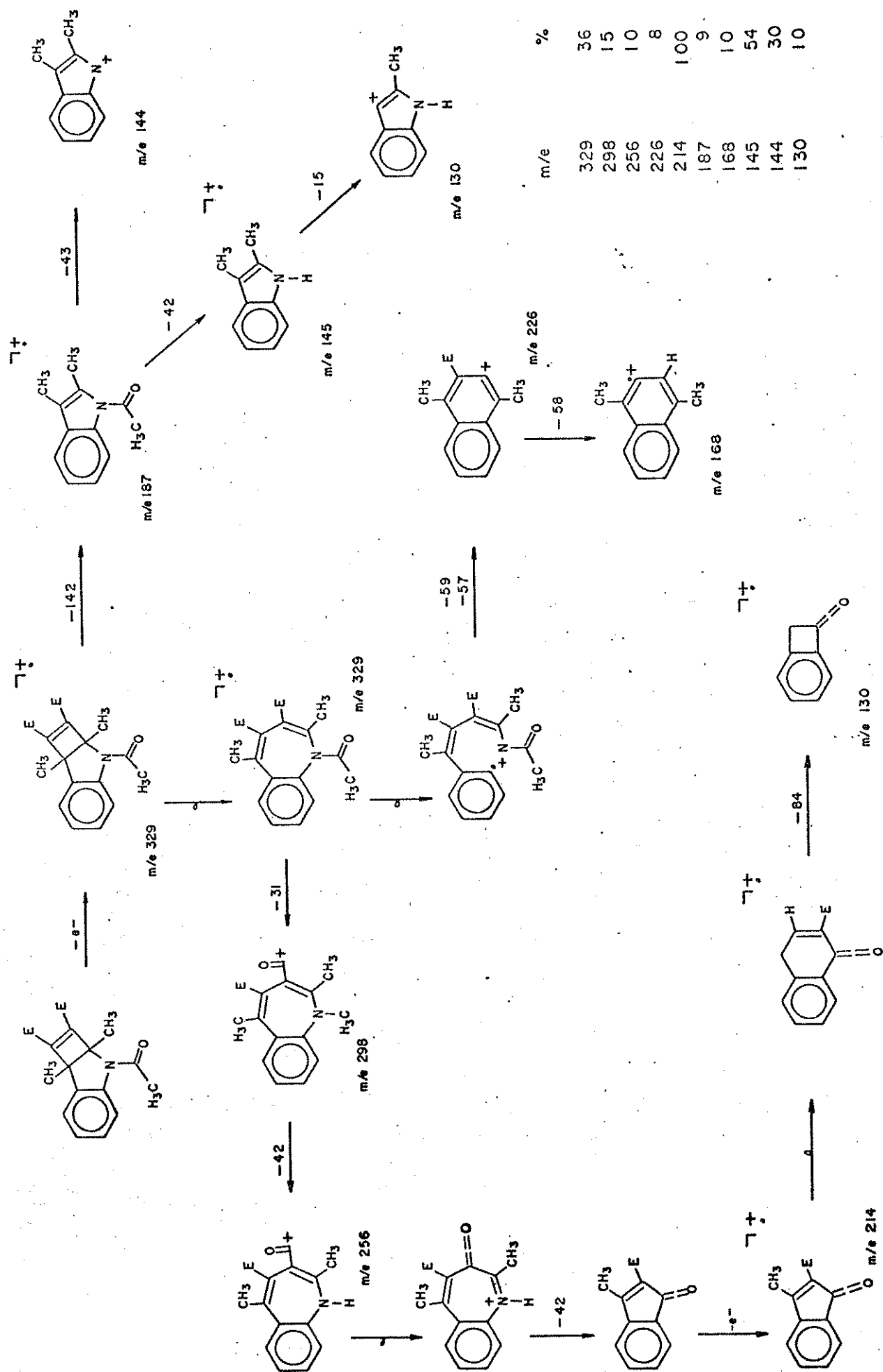


DIAGRAMA 4 FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DO COMPOSTO 163



CAPÍTULO 4

CAPÍTULO 4

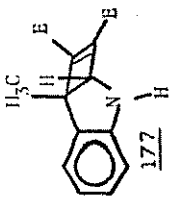
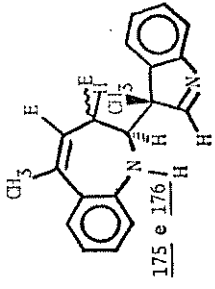
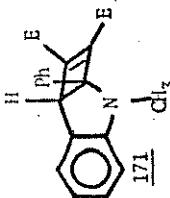
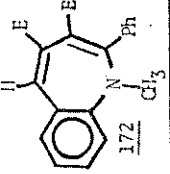
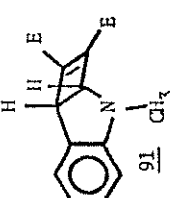
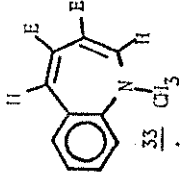
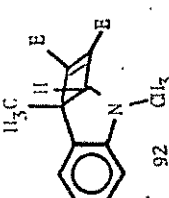
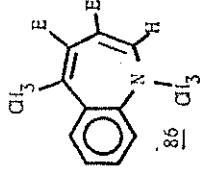
O PROCESSO DE CICLOREVERSÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS BENZAZEPINAS

4.1. Abertura Térmica dos 3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-
-dienos 100

A instabilidade térmica dos derivados ciclobutenílicos dificultou, ou impediu, o isolamento de alguns desses adutos. Enquanto o aduto 91 foi detectado por RMN-¹H na mistura com a benzazepina 33, o aduto 171 foi detectado apenas por c.c.d., e 177 foi proposto pelo fato de se haver isolado as benzazepinas 175 e 176.

Os dados empíricos sobre a estabilidade desses adutos (TABELA 21) oferecem uma idéia geral da importância das substituintes nas posições 1, 2 e 5. Os quatro primeiros cicloadutos desta tabela tem hidrogênio na posição 1 ou 5. Admitindo-se que a abertura do ciclobuteno se dê pelo processo conrotatório, simetricamente permitido,²⁴ é compreensível que grupos menos volumosos como hidrogênio tornem o estado de transição menos energético e o produto menos tensionado na configuração cis-trans 272, do que grupos mais volumosos como metila.

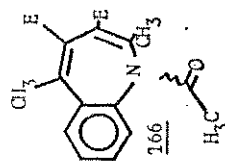
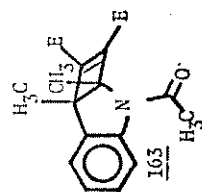
Tabela 21 - Dados empíricos sobre a estabilidade dos ciclobutenos

	- sua existência foi postulada pela formação das benzazepinas - não foi detectado por c.c.d	
	- foi observado em c.c.d. uma mancha, que desaparece com o surgimento de outra correspondendo a benzazepina	
	- foi detectado por RMN-¹H, conjuntamente com o produto termodinâmico - interconversão em 2-3 horas, em tetracloreto de carbono, temperatura ambiente.	
	- foi possível obter o espectro de RMN-¹H, mas o espectro de RMN-¹³C mostrou parcial conversão na benzazepina 86 - interconversão em 16 horas, em acetonitrila ou metanol, a temperatura ambiente.	

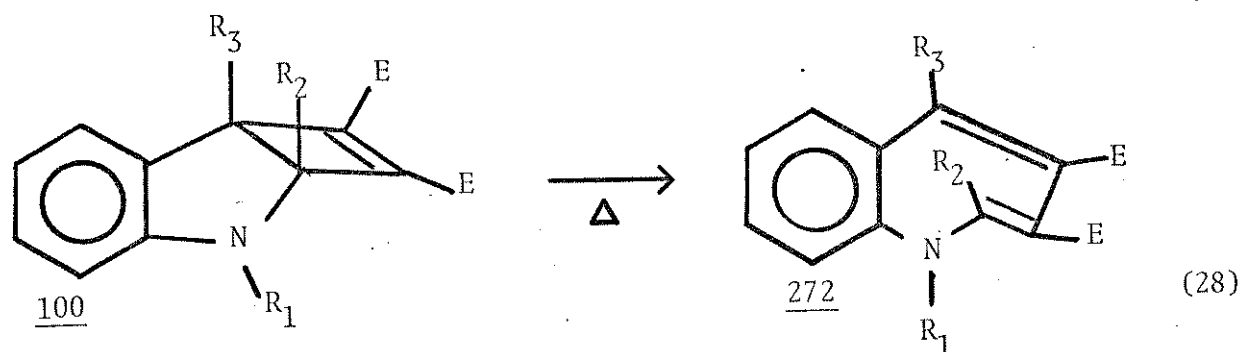
Continuação da tabela 21

	- o espectro de RMN-^{13}C mostrou parcial conversão na benzazepina - interconversão em 7 horas, em benzeno ou acetonitrila, sob refluxo	
	- o espectro de RMN-^{13}C não apresentou outros sinais que não fossem atribuídos ao próprio ciclobuteno. - não se pode considerar a interconversão devido a instabilidade da benzazepina - sua estabilidade permitiu a reação de substituição do hidrogênio (N-H) por acetila	
	- interconversão em 27 horas, em tetracloreto de carbono, sob refluxo	
	- interconversão em 46 horas, em metanol, sob refluxo	

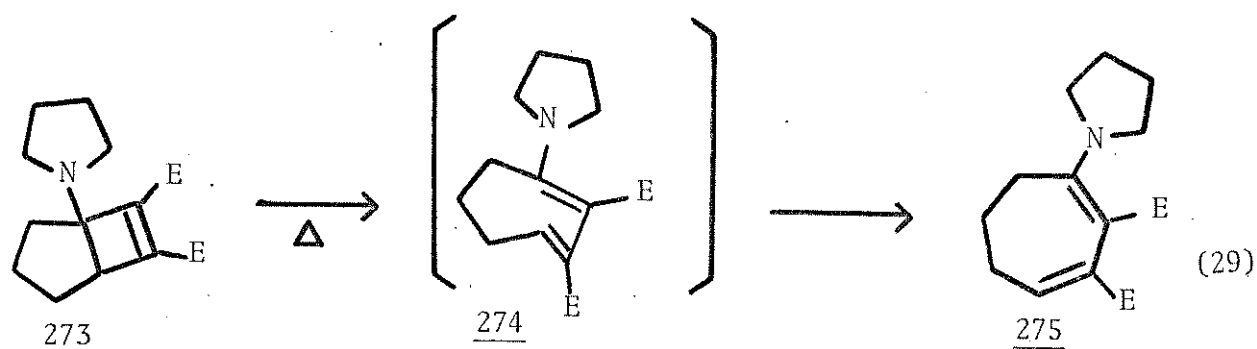
Continuação da tabela 21



- interconversão em 3 minutos (sem solvente) à 245° na benzazepina
- refluxado em benzeno durante 48 horas não se alterou



Reinhoudt e colaboradores¹¹⁵ evidenciaram durante a abertura do 1-pirrolindinil-6,7-bis(metoxycarbonil)biciclo[3.2.0]hepta-6-eno 273, através de monitoramento de RMN-¹H a formação do produto cis-trans 274, que se isomerizou dando ao final o produto de configuração cis-cis 275. A isomerização de ciclobutenos do tipo [4.2.0]

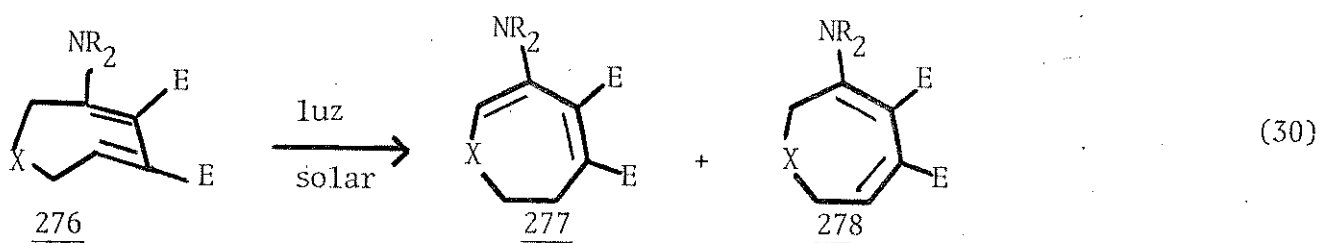


[5.2.0] e [6.2.0] (com anéis maiores) permitiu que fossem isolados os produtos cis-trans, resultantes no processo conrotatório.

A abertura destes biciclos, pelo processo conrotatório, comparada aos derivados ciclobutenílicos 140, 150, 151, 153, 163 tem duas vantagens: o substituinte de uma cabeça de ponte é o hi-

gênio e o resíduo anelar é formado somente por carbonos sp^3 , de tal maneira que tanto durante o processo, como no produto final, as tensões são menores nos compostos estudados por Reinhoudt e co laboradores.¹¹⁵

Estes mesmos pesquisadores estudaram a isomerização cis-trans para cis-cis destas substâncias. Cis-trans enaminoalcadienos 276 isomerizam-se sob ação da luz solar, no estado sólido ou mais rapidamente em solução. Esta isomerização é acompanhada de rearranjo e os produtos de isomerização 278, foram isolados em



proporções de 1:2 - 1:10 em relação aos produtos rearranjados 277. Assim se espera, nos processos conrotatórios que a isomerização seja acompanhada de rearranjo.

Escolheu-se, para o estudo da cicloreversão, os cicloadutos 140, 151 e 153 por suas relativas estabilidades térmicas.

O cicloaduto 140 foi submetido a refluxo em benzeno, metanol e acetonitrila (TABELA 22), tanto em benzeno como em acetonitrila a interconversão ocorreu em tempos iguais, porém em metanol (p.e. 65°C), em 5 horas a interconversão foi de 75%. No aquecimento sem solvente a mesma faixa de temperatura, 90% do cicloaduto se isomerizou em 6 horas. A participação do TFBE nessa inter

conversão foi testada, a temperatura ambiente, e durante 48 horas sob a ação do catalisador não se observou a formação da benzazepi na 87. Nestes testes (TABELA 22) notou-se a importância da temperatura no processo de isomerização. Nem a polaridade do solvente e nem mesmo o catalisador se sobrepuseram à ação do calor.

Os testes 59-61 (TABELA 23) foram acompanhados por espectroscopia no ultravioleta. A substância 151 permaneceu em solução de etanol durante 260 horas (11 dias), a temperatura ambiente, sem qualquer alteração. À 60°C o tempo necessário para a interconversão total foi de 120 horas (figura 20), mas em refluxo

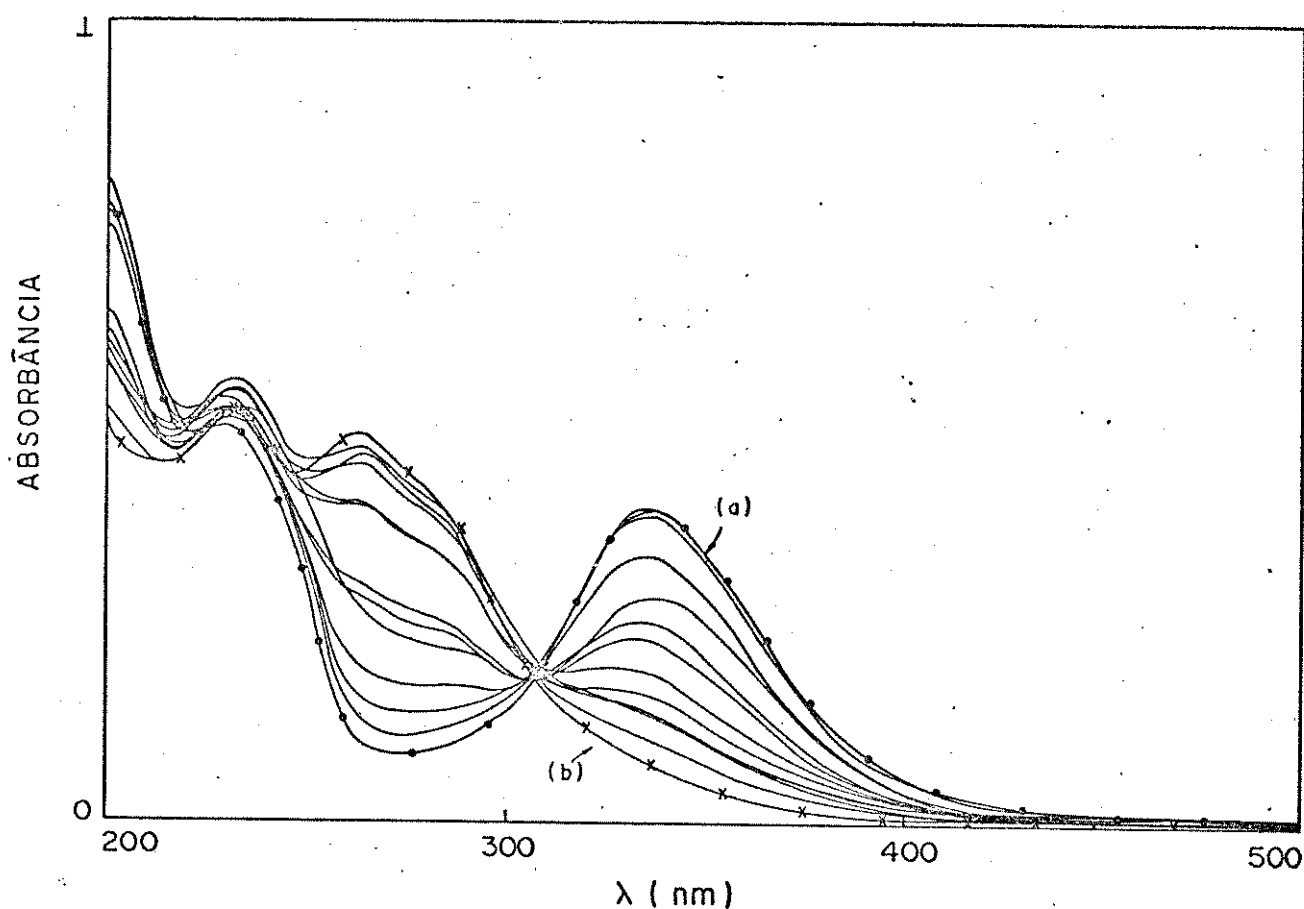


Fig. 20 - Absorções no ultravioleta da interconversão de 151 em 157, (etanol, à 60°C, durante 120 horas): a) início, b) final.

Tabela 22 - Interconversão do cicloaduto 140 na benzazepina 87

nº da reação	<u>140</u> (mg)	solvente (ml) *	temp. tempo (h)	Resultados
53	126	Bz (30)	refluxo (7)	interconversão total por c.c.d. (purificado rendeu 83% de <u>87</u>)
54	150	sem	70-80°C (6)	interconversão ~90% (~10% de <u>140</u> por RMN- ¹ H)
55	276	CH ₃ OH (10)	18-25°C (24)	não se interconver- teu
56	276	CH ₃ OH (10)	refluxo (5)	interconversão 75%
57	130	CH ₃ CN (10) 10 gotas de BF ₃ Et ₂ O	18-25°C (48)	não se interconver- teu
58	113	CH ₃ CN (10)	refluxo (7)	interconversão total por c.c.d.

* temperatura de ebulição de: Benzeno 79°C

Acetonitrila 81°C

Metanol 65°C

Tabela 23 - Interconversão dos cicloadutos 151 e 153 na benzazepina 157

nº da reação	Ciclobuteno	solvente	temp. tempo(h)	% de intercon- versão na benza- zepina <u>157</u>
59	<u>151</u>	etanol	ambiente(a) (260)	não se converteu
60	<u>151</u>	etanol	60°C 120	interconversão to- tal - fig. 2
61	<u>151</u>	etanol e HCl 10 ⁻² M	ambiente (500)	não formou a ben- zazepina fig. 3
62	<u>151</u>	CCl ₄	refluxo (27)	80% ^(b)
63	<u>151</u> + <u>153</u>	CCl ₄	refluxo (25)	75%
64	<u>151</u> + <u>153</u>	CCl ₄	refluxo (48)	83%
65	<u>153</u>	metanol	refluxo (46)	80% ^(b)
66	<u>153</u>	benzeno	refluxo (48)	85% ^(b)

(a) com máximas de até 36°C

(b) os rendimentos são calculados sobre as massas dos produtos pu-
rificados; no final do refluxo não se observou por c.c.d., as
manchas correspondentes aos cicloadutos 151 e 153.

de tetracloreto de carbono (p.e. 76°C) a isomerização realizou-se em 27 horas. O cicloaduto 153, tanto em benzeno como em metanol (reações 65 e 66), se interconverteu em tempo comparativamente igual.

Acompanhou-se por espectroscopia no ultravioleta, a transformação do ciclobutenno em etanol e ácido clorídrico 10^{-2}M durante 500 horas (21 dias). Na figura 21 estão descritas as linhas registradas durante esta transformação que difere qualitati-

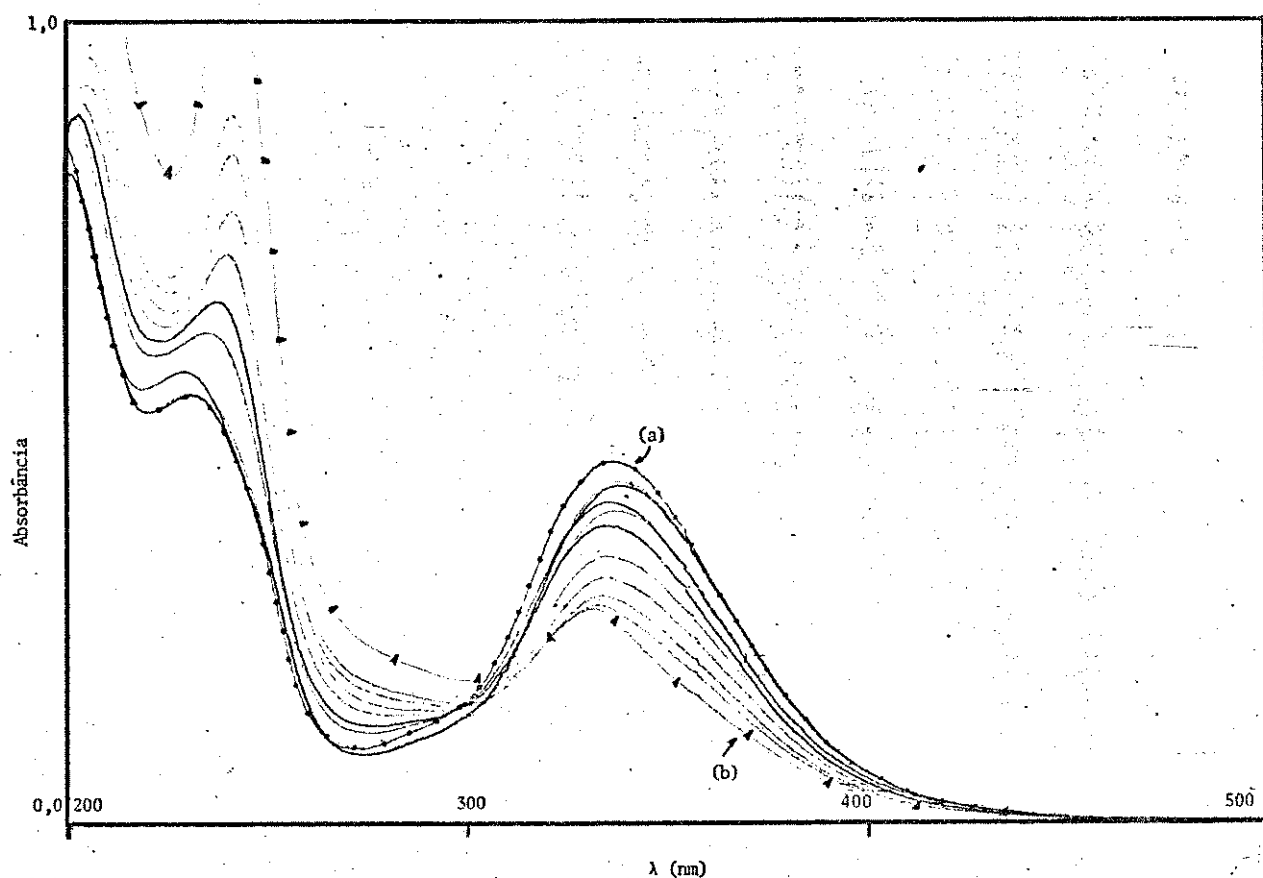


Fig. 21 - As absorções no ultravioleta da transformação do aduto 151, em solução de $\text{HCl } 10^{-2}\text{M}$ (em etanol), durante 21 dias. a) início, b) final.

vamente da figura 20. Na figura 22 aparecem as linhas correspondentes as absorções do cicloaduto 151 e da benzazepina 157, na mesma concentração ácida, e a linha correspondente ao produto de 151 após 11 dias em meio ácido. Isto prova que neste meio não se obtém a benzazepina.

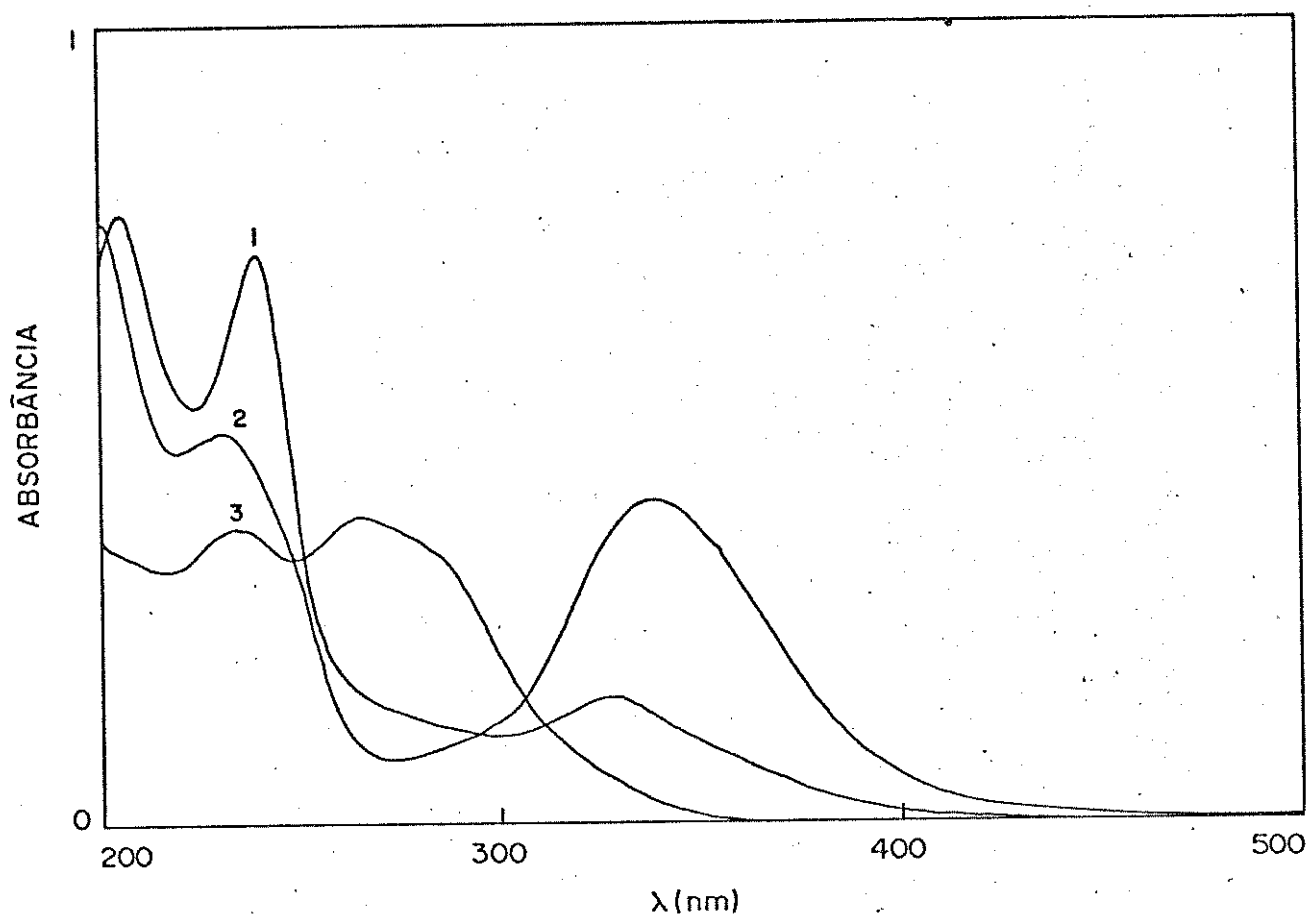
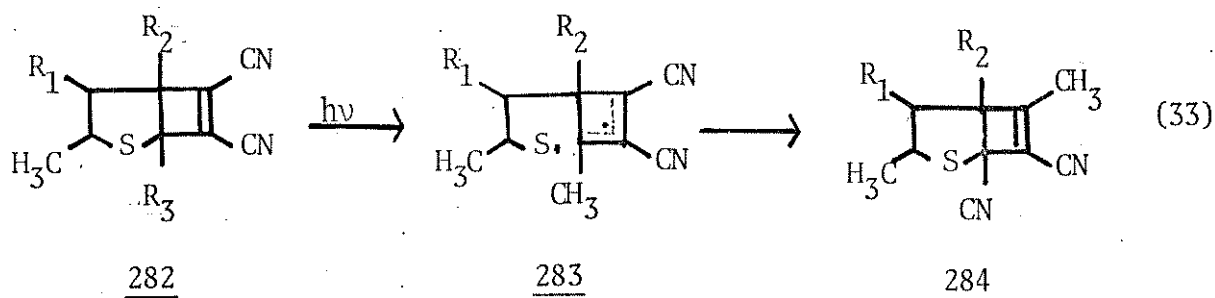
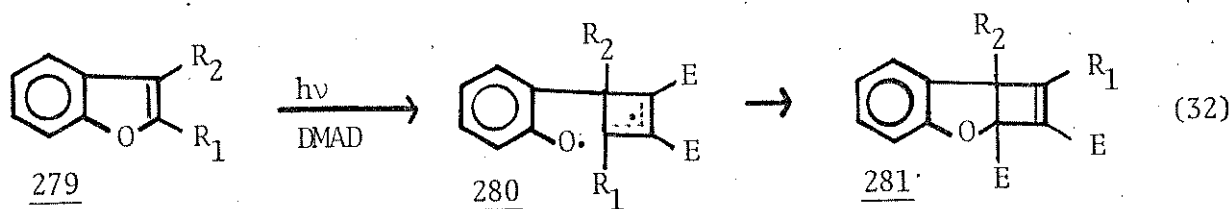
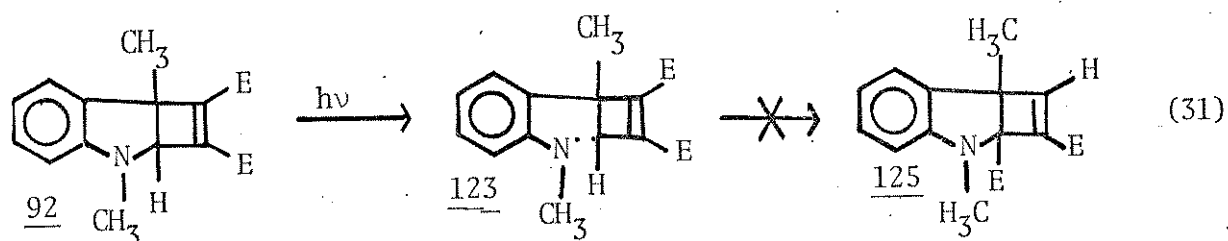
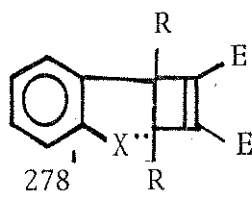


Fig. 22 - Absorções no ultravioleta em solução de HCl 10^{-2} M em etanol de: 1) produto de 151 depois de 21 dias a temperatura ambiente; 2) ciclobuteno 151; 3) benzazepina 157.

A aparente independência da polaridade do solvente diminuiu a probabilidade de que a cicloreversão, dos derivados clobutenílicos, ocorra pelo processo iônico.

Esperou-se (ou foram verificados) produtos de rearranjos moleculares (equações 31-33), em intermediários diradicalares do



tipo 278¹, postulados na reação fotoquímica dos benzofuranos 279¹ com DMAD,¹⁵³ na irradiação de derivados do tiofeno 282,¹⁵⁶ ou na irradiação do derivado indólico 92.⁷

Os produtos 281 e 284 foram isolados, confirmando os rearranjos dos intermediários diradicalares 280 e 283, respectivamente. Na irradiação de 92 não se formou o aduto 125 como produto lateral à benzazepina 86. Frente a este resultado, Davis, Neckers e Blount⁸ concluíram que a interconversão de 92 em 86 se efetua pelo processo térmico.

No processo fotoquímico um elétron do orbital n do heteroátomo é promovido para o orbital π^* , pela incidência de luz, originando o intermediário diradicalar 278¹. Em geral, numa molécula, as transições $n \rightarrow \pi^*$ são menos energéticas que as demais transições eletrônicas.¹⁵⁴ A ligação C-X deve ser clivada como consequência da transição eletrônica $n \rightarrow \pi^*$ e forma-se provavelmente 278¹.

No processo térmico tanto a ligação C-C (82,6 Kcal/mol)¹⁵⁵ como a ligação C-N (72,8 Kcal/mol) podem ser clivadas. A clivagem térmica da ligação C₁-C₅ nos derivados 282 foi considerada possível¹⁵⁶ e, a ligação C-S (65 Kcal/mol) é mais fraca que C-N. A diferença energética entre as ligações C-C e C-N é pequena e a ligação C₁-C₅ nestes anéis de quatro membros é bastante tensionada. O diradical formado entre C-C ou C-N pode sofrer rearranjos ou reagir com o solvente empregado no refluxo (benzeno ou tetracloreto de carbono).¹⁵⁷ Após os refluxos dos derivados ciclobutenílicos não se encontrou outros produtos além das respectivas benzazepinas. Os rendimentos foram altos, acima de 80%, com exceção da benzazepina 158 que é instável e não pode ser isolada.

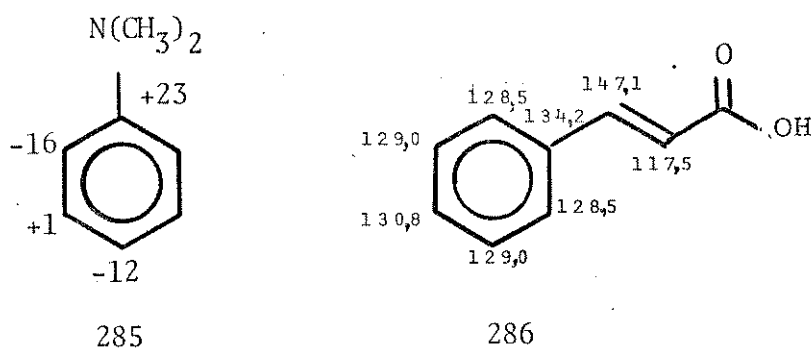
bem definidas, em vista das possibilidades de rearranjos. Estes rearranjos originariam-se por processo de interconversão diverso do sincronizado e disrotatório.

4.2. Caracterização das Benzazepinas por Espectroscopia de RMN-¹³C

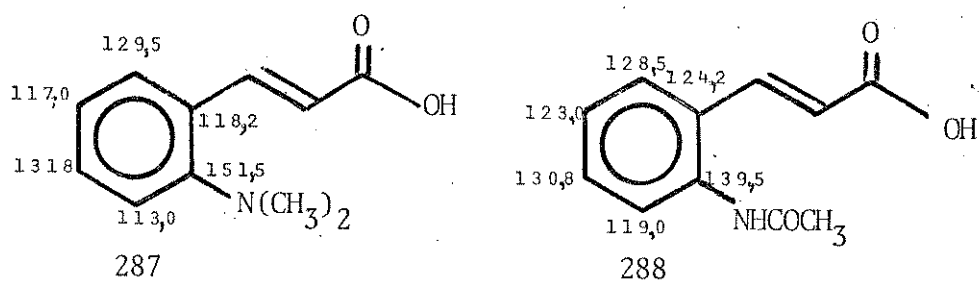
Devido a instabilidade térmica dos ciclobutenos 92 e 140, seus espectros de RMN-¹³C apresentaram simultaneamente os sinais das respectivas benzazepinas. Posteriormente foram obtidos os espectros das benzazepinas e, pela sobreposição dos espectros, se identificou os sinais dos ciclobutenos. O ciclobuteno 171, não foi isolado, apenas detectado por c.c.d. É importante definir o produto termodinâmico quando o cinético não pode ser caracterizado, além da possibilidade de se formar outros produtos na ciclo reversão ou talvez benzazepinas, com rearranjo dos substituintes, através de mecanismo radicalar. Julgou-se, então, que a caracterização das benzazepinas isoladas reforçaria os argumentos usados na definição estrutural.

Inicialmente, as benzazepinas podem ser consideradas como um anel benzênico dissubstituído. A previsão dos deslocamentos químicos pode ser feita somando-se os efeitos dos substituintes, ou pela adição dos efeitos de um substituinte a um modelo criteriosamente escolhido.¹³⁶

Adicionou-se os efeitos da substituição do grupo dimetilamina 285¹³⁶ ao ácido cinâmico 286.¹⁵⁸ Desta adição resultaram os valores subscritos na estrutura 287. Quando se substituiu a



posição orto do ácido cinâmico 286 por uma amida, foram encontra-



dos os deslocamentos químicos da estrutura 288.

Os deslocamentos previstos de $113,0$ ppm (posição orto) e de $117,0$ ppm (posição para) comparados com os encontrados nos compostos 86, 87 e 172 de $119,4$, $117,6$ e $116,1$ ppm (posição orto) e $123,7$, $123,1$ e $123,8$ (posição para), respectivamente, são divergentes. A desproteção observada assegura que nas benzazepinas o par de elétrons do nitrogênio não se deslocaliza, através do anel benzênico, como nas anilinas.¹³⁵ A mesma comparação, entre os deslocamentos calculados e os encontrados nos compostos 157 e 166, leva a diferenças mais acentuadas. Em ambos os casos o par de elé-

trons não compartilhado do nitrogênio pode se deslocar para os carbonos C_2 , C_3 e para a carbonila na posição 3. O nitrogênio, os C_2 , C_3 e a carbonila correspondem a uma enaminona,²¹ se esta porção da molécula puder ser considerada como uma enaminona, então a análise das benzazepinas é simplificada pela "divisão" da molécula em duas partes: o derivado do ácido cinâmico e a enaminona, figura 24.

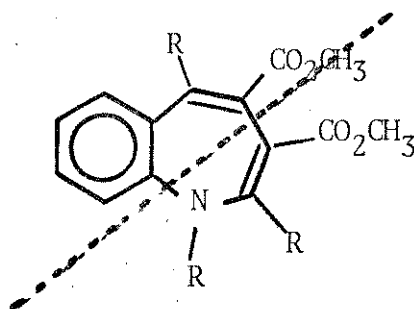
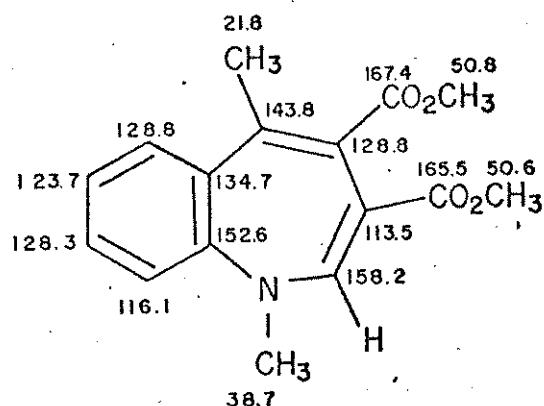
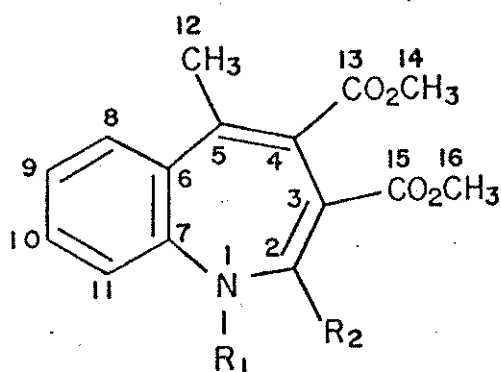
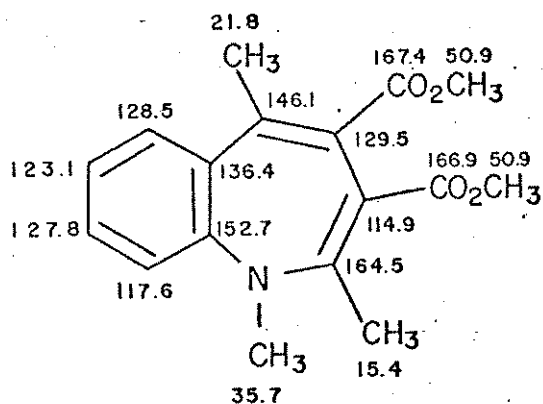
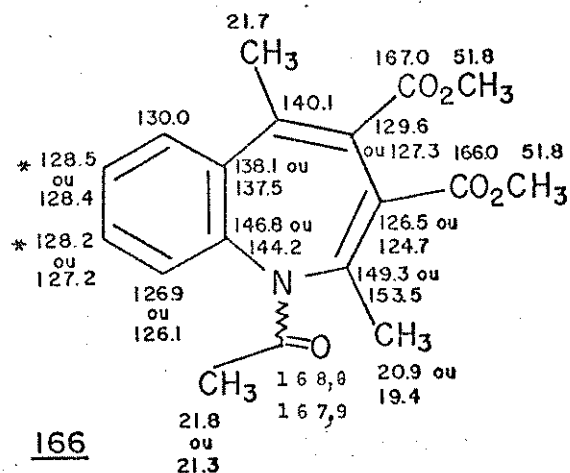
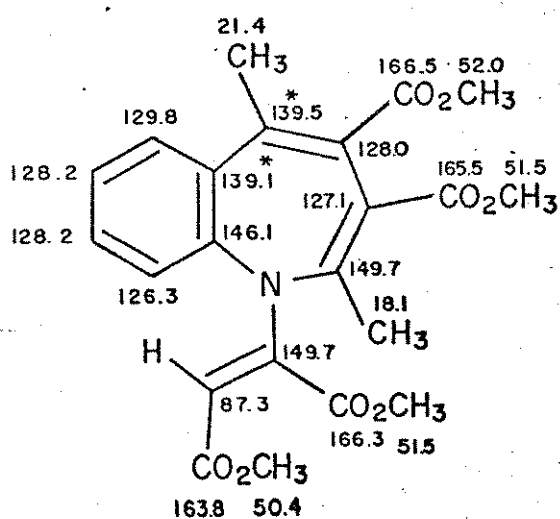
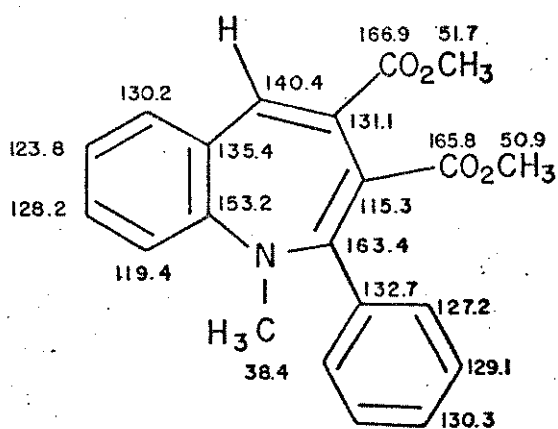


fig. 24

A análise dos espectros de RMN-¹³C das benzazepinas 86, 87, 157, 166 e 172 foi baseada: nos deslocamentos químicos obtidos nos espectros desacoplados; nas intensidades dos sinais; nas multiplicidades dos sinais nos espectros acoplados; nos deslocamentos químicos esperados para os diferentes tipos de carbono;⁵⁶⁻⁵⁸ nos modelos encontrados na literatura; no mapeamento dos deslocamentos químicos pela comparação dos espectros entre si.

A benzazepina 166 mostrou 28 sinais em seu espectro de RMN-¹³C, mas esta molécula contém 18 carbonos. Esta multiplicidade de sinais é causada pelo equilíbrio em solução dos dois conformeros (endo e exo) do grupo amida, já discutidos no espectro de

8687166157172

obs. Os sinais dos C carbonílicos e dos grupos metoxilas podem estar trocados com os seus correspondentes.

Tabela 24 - Valores dos deslocamentos químicos (δ ppm), multiplicidades e atribuições dos ^{13}C das benzazepinas:

composto carbono	<u>86</u>	<u>87</u>	<u>172</u>	<u>157</u>	<u>166</u>
2	158,2 d	164,5 s	163,4 s	149,7 s	153,5 s, 149,3 s
3	113,5 s	114,9 s	115,3 s	127,1 s	126,5 s, 124,7 s
4	128,8 s	129,5 s	131,1 s	128,0 s	129,6 s, 127,3 s
5	143,8 s	146,1 s	140,4 d	139,5 s	140,1 s
6	134,7 s	136,4 s	135,4 s	139,1 s	138,1 s, 137,5 s
7	152,6 s	152,7 s	153,2 s	146,1 s	146,8 s, 144,2 s
8	128,8 d	128,5 d	130,2 d	129,8 d	130,0 d
9	123,7 d	123,1 d	123,8 d	128,2 d	128,5 d, 128,4 d
10	128,3 d	127,8 d	128,2 d	128,2 d	128,2 d, 127,2 d
11	116,1 d	117,6 d	119,4 d	126,3 d	126,9 d, 126,1 d
12	21,8 q	21,8 q		21,4 q	21,7 q
13	167,4 s	167,4 s	166,9 s	166,5 s	167,0 s
14	50,8 q	50,9 q	51,7 q	52,0 q	51,8 q
15	165,5 s	166,9 s	165,8 s	165,5 s	166,0 s
16	50,6 q	50,9 q	50,9 q	51,5 q	51,8 q
N-CH ₃	38,7 q	35,7 q	38,4 q		
C ² -CH ₃		15,4 q		18,1 q	20,9 q, 19,4 q
CO-CH ₃					21,8 q, 21,3 q

Obs.: Os demais sinais estão subscritos nas estruturas correspondentes.

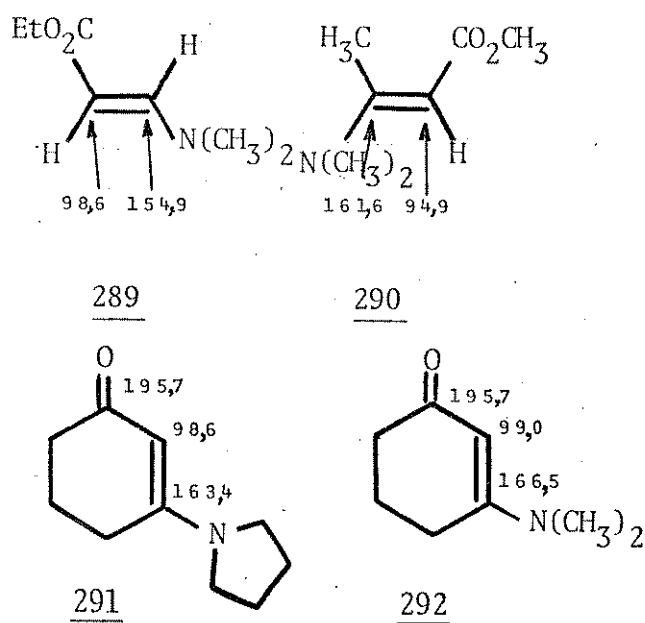
RMN- ^{13}C dos ciclobutenos. Na leitura do espectro foram consideradas as intensidades dos sinais e a maior ou menor influência da conformação sobre o carbono analisado.

As carbonilas dos grupos ésteres nas benzazepinas 86, 87, 166 e 172 mostraram uma diferença de deslocamentos químicos de 0,5-1,9 ppm, uma média de 1,0 ppm. Por esta diferença a atribuição dos sinais a 166,5 e 165,5 ppm no composto 157, foram para as carbonilas nas posições 3 e 4. Os outros dois sinais simples a 166,3 e 163,8 ppm, com maior diferença entre si, assemelham-se as diferenças geralmente encontradas nos grupos maleatos.⁷⁰ Os sinais em campo mais baixo no espectro de 166 (168,0 e 167,9 ppm) foram atribuídos a carbonila da amida.⁵⁶⁻⁵⁸

O dubleto a 158,2 ppm no espectro da benzazepina 86 orientou a determinação do C_2 em 86, 87 e 172. Nos dois últimos compostos os deslocamentos químicos a 164,5 e 163,4 ppm mostraram desproteção devida aos substituintes. Nos modelos 289 e 290¹⁴³ foi observada semelhante desproteção, com a substituição de um grupo metila na posição 2 da enaminona. Em 157 e 166 os sinais correspondentes ao C_2 aparecem em campo mais alto 149,7, 153,5 e 149,3 ppm, respectivamente, que são os sinais mais desprotegidos, seguidos das carbonilas: (Os sinais 153,5 e 149,3 ppm correspondem ao C_2 nas duas conformações possíveis para a amida, nota-se que este carbono sofre maior influência do efeito conformacional). A proteção do C_2 é causada pelo grupo na posição 1. Nas benzazepinas 157 e 166 o par de elétrons não compartilhado do nitrogênio pode-se deslocar através do maleato ou da acetila. A deslocação pela porção enaminômica da molécula, nestas duas benzazepinas, é menos acentuada que em 86, 87 e 172.

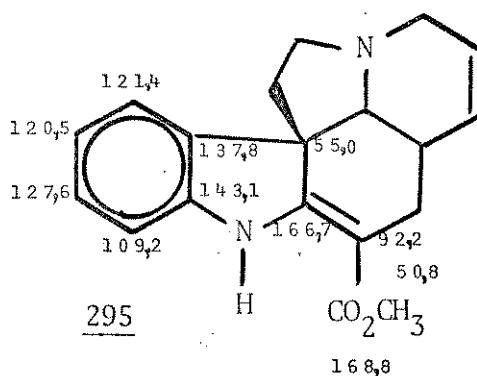
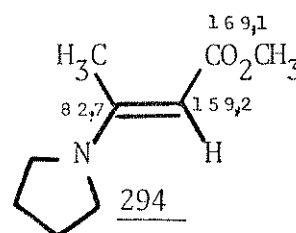
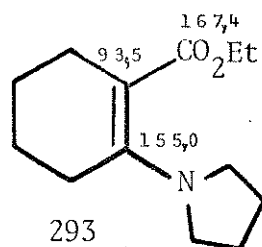
A atribuição ao C_5 foi baseada no desdobramento em dubleto do sinal a 140,4 ppm no espectro acoplado de 172. O grupo metila desprotege, de 3,4 e 5,7 ppm, este carbono nos compostos 86 e 87. No espectro de 166 o singlete a 140,1 ppm é duas vezes mais intenso que os demais sinais simples. A sobreposição dos sinais dos dois confôrmeros significa que este carbono está mais afastado da posição 1 e não sofre influências das conformações do grupo acetila. Por isso se atribuiu este sinal ao C_5 e, por analogia, a este deslocamento, o singlete a 139,5 ppm, foi atribuído a C_5 no composto 157.

O C_7 deveria, assim como o C_2 , ser um dos carbonos mais desprotegidos. Desta forma se atribuiu aos sinais 152,6 (86), 152,7 (87), 153,2 (172), 146,1 (157) e 146,8 e 144,2 (166) ppm aos C_7 .



Os sinais simples mais protegidos foram atribuídos aos C_3 , correspondendo aos carbonos da posição β nas enaminonas 289 e 290,¹⁴³ 291 e 292,¹⁵⁹ 293 e 294¹⁶⁰ e tabersonina 295.¹⁶¹

Os C_4 e C_5 podem ser correlacionados com os carbonos α e β no ácido cinâmico 286. Os sinais mais próximos a 134,2 ppm são atribuídos aos C_6 . O $C\alpha$ no ácido cinâmico tem deslocamento químico a 117,5 ppm, mas nas benzazepinas o carbono correspondente sofre desproteção dos substituintes e os valores encontrados estão entre 127,3-131,3 ppm.



No espectro da 1-acetilbenzazepina 166 o sinal duplo mais intenso é o mais desprotegido e o carbono que deve sofrer menos influência da conformação do grupo amida é o C_8 . Por analogia se atribuiu os sinais duplos mais desprotegidos ao C_8 , nas demais benzazepinas.

A posição meta (C_{10}) é a que sofre menor influência do substituinte no anel benzênico,¹³⁶ por isso são esperados para esta posição os deslocamentos químicos próximos ao do benzeno. A posição orto é a mais protegida, mas o efeito δ^{72} dos grupos acetila e maleato elevam os deslocamentos de 113,5, 114,9 e 115,3 ppm (em 86, 87 e 172) para 126,1 e 126,9 em (157 e 166).

Os quartetos entre 50,4-52,0 ppm foram atribuídos aos grupos metoxilas.⁵⁶⁻⁵⁸ As metilas mais protegidas foram correlacionadas a grupos na posição 2, seguidas das metilas na posição 5 e entre 35,7-38,7 ppm foram encontrados os deslocamentos químicos das metilas na posição 1.

Os deslocamentos químicos do grupo fenila na posição 2 da benzazepina 172 foram correlacionados com os valores do ácido cinâmico 286.

O dubleto a 87,3 e o singlete a 149,7 ppm foram correlacionados aos carbonos do grupo maleato na estrutura 166, seguindo os modelos das enaminonas 289 e 290.

4.3. Espectros de massa das benzazepinas 86, 87, 157, 172 e 166

O espectro de massa da benzazepina 166 é muito semelhante ao espectro do ciclobuteno, que lhe deu origem, com exceção dos fragmentos do processo retro-Diels-Alder (m/e 187) e os subsequentes (diagrama 4).

Os fragmentos da benzazepina 157, por sua vez são coincidentes com os observados na fragmentação dos cicloadutos 151 e 153, diagrama 3.

Estes espectros de 157 e 166 e os demais de 86 (diagrama-

DIAGRAMA 5 — FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DA BENZAZEPINA 86

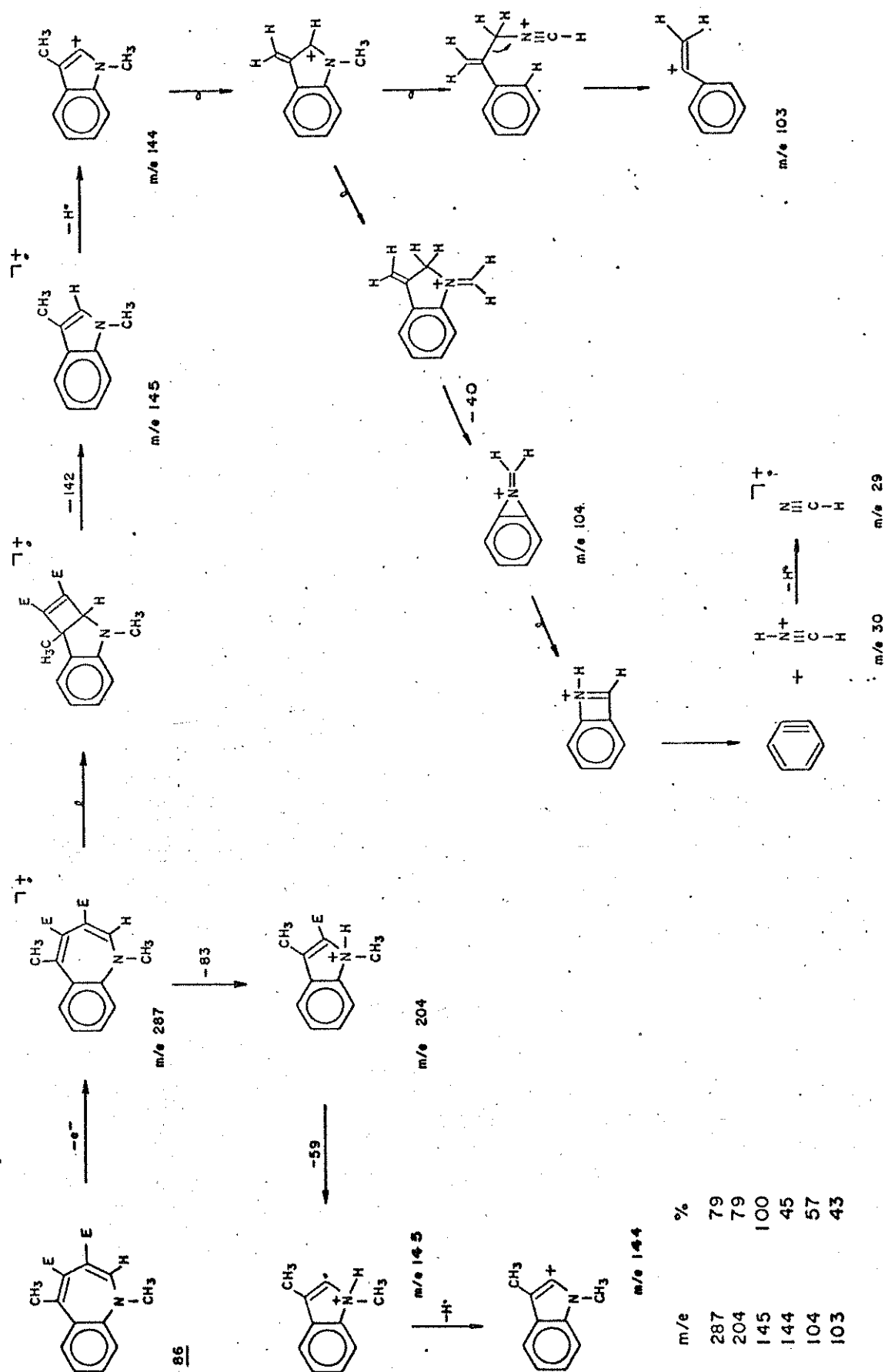


DIAGRAMA 6 — FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA DA BENZAZEPINA 87

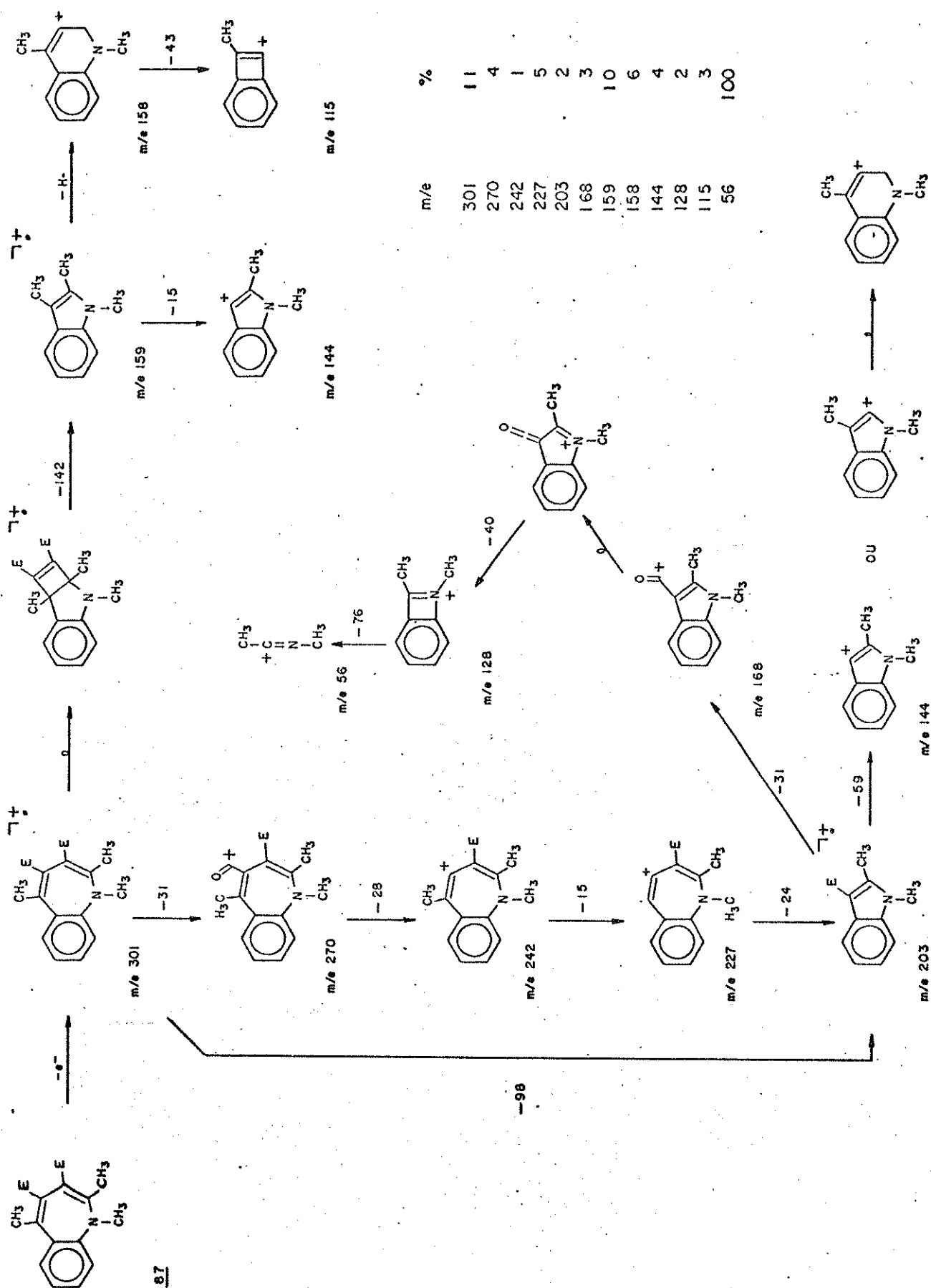
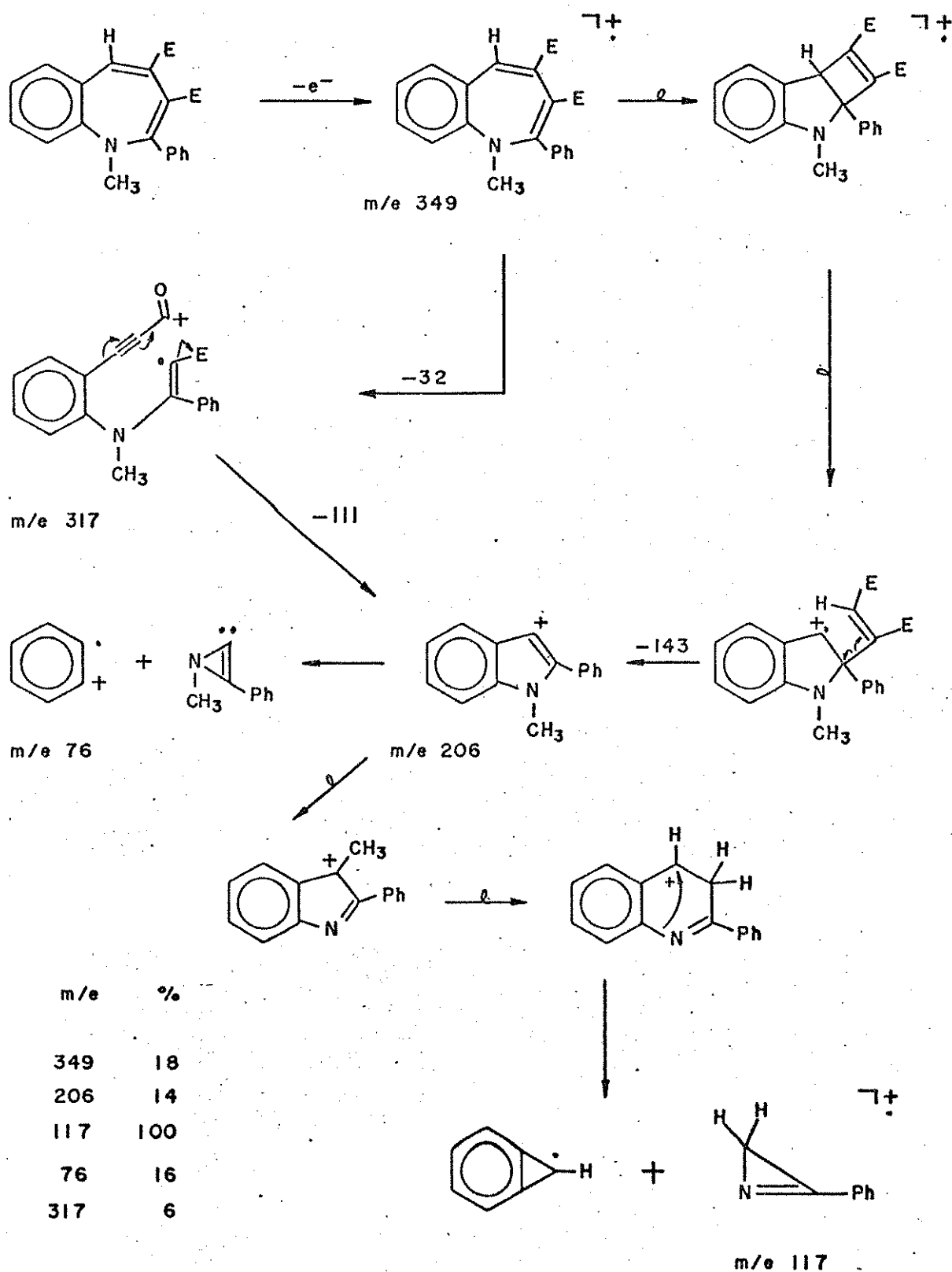


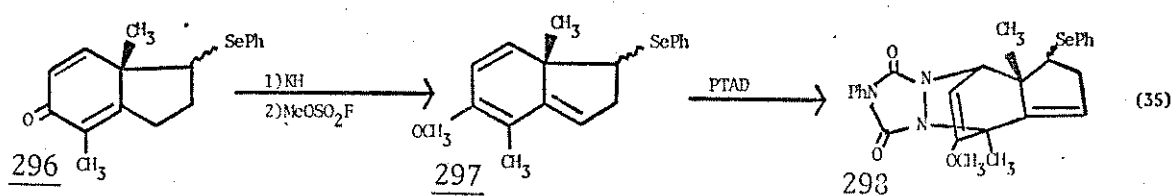
DIAGRAMA 7_ FRAGMENTAÇÃO NO ESPECTRO DE MASSA
DA BENZAZEPINA 172



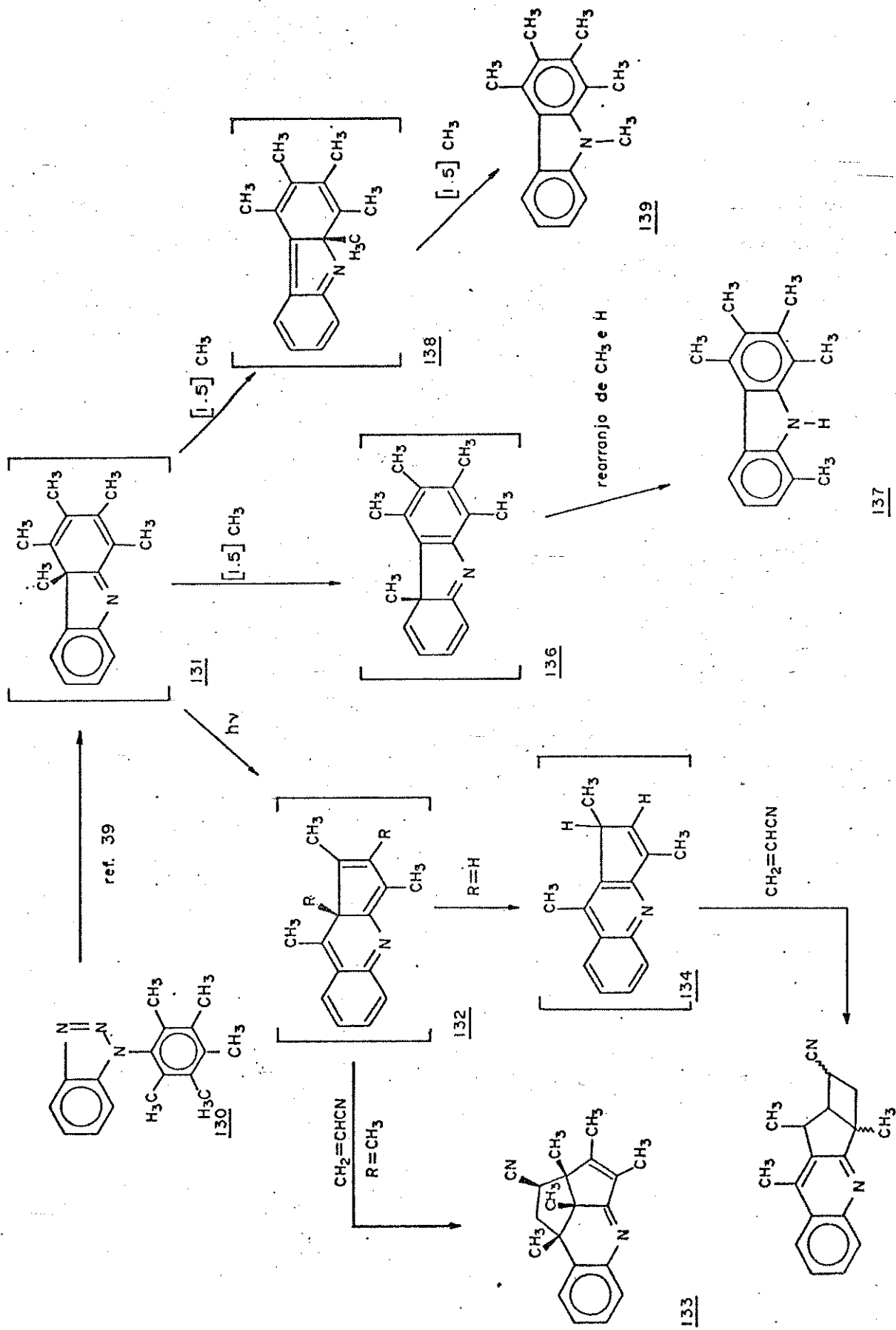
CAPÍTULO 5*

REAÇÕES DAS DIHIDROCARBAZONAS 12 e 1525.1. Tentativas de Isolar Compostos Homoaromáticos

As tentativas para isolar compostos (homoaromáticos) com a conjugação periférica interrompida por um carbono de hibridação sp^3 mencionadas na "Introdução",³⁴⁻⁴⁰ vêm recebendo de Rees e colaboradores contínua atenção.¹⁶²⁻¹⁶⁷ Estes estudos estão direcionados, especialmente, para alternativas sintéticas. Em geral os intermediários (homoaromáticos) com conjugação periférica interrompida por um carbono de hibridação sp^3 são muito instáveis e difíceis de isolar. A dienona 296 foi enolizada sob a ação de hidreto de potássio e metilada com fluoreto de metanossulfonila. O aduto 297 foi interceptado pelo dienófilo 4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona (PTAD), originando o produto Diels-Alder 298.¹⁶³ Na "Introdução" foi mostrada a interceptação do 4aH-carbazol 132 por outro dienófilo, o acrilonitrila. Estas interceptações confir-



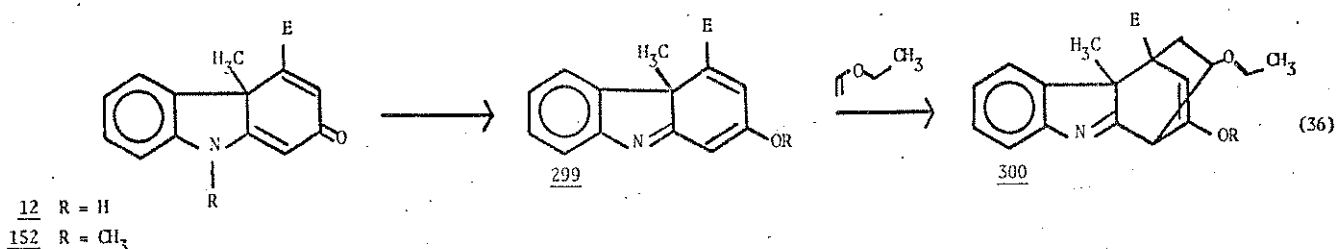
* Os dados físicos dos compostos isolados e descritos neste capítulo encontram-se resumidos nas TABELAS 27 e 28.



ESQUEMA 7 GERAÇÃO DE 4-CH-CARBAZOL

mam a passagem pelos intermediários de conjugação periférica interrompida por carbono de hibridação sp^3 .

As dihidrocarbazonas 12 e 152, a exemplo da dienona 296, oferecem a possibilidade de deslocar o equilíbrio ceto-enólico e formar 4aH-carbazóis 299.



Uma série de reações foi efetuada, com ambas dihidrocarbazonas, investigando as possibilidades de de isolar ou interceptar 299. A interceptação do intermediário 299 com o viniletiléter levaria a compostos com a estrutura 300.

5.2. Reações da dihidrocarbazona 12

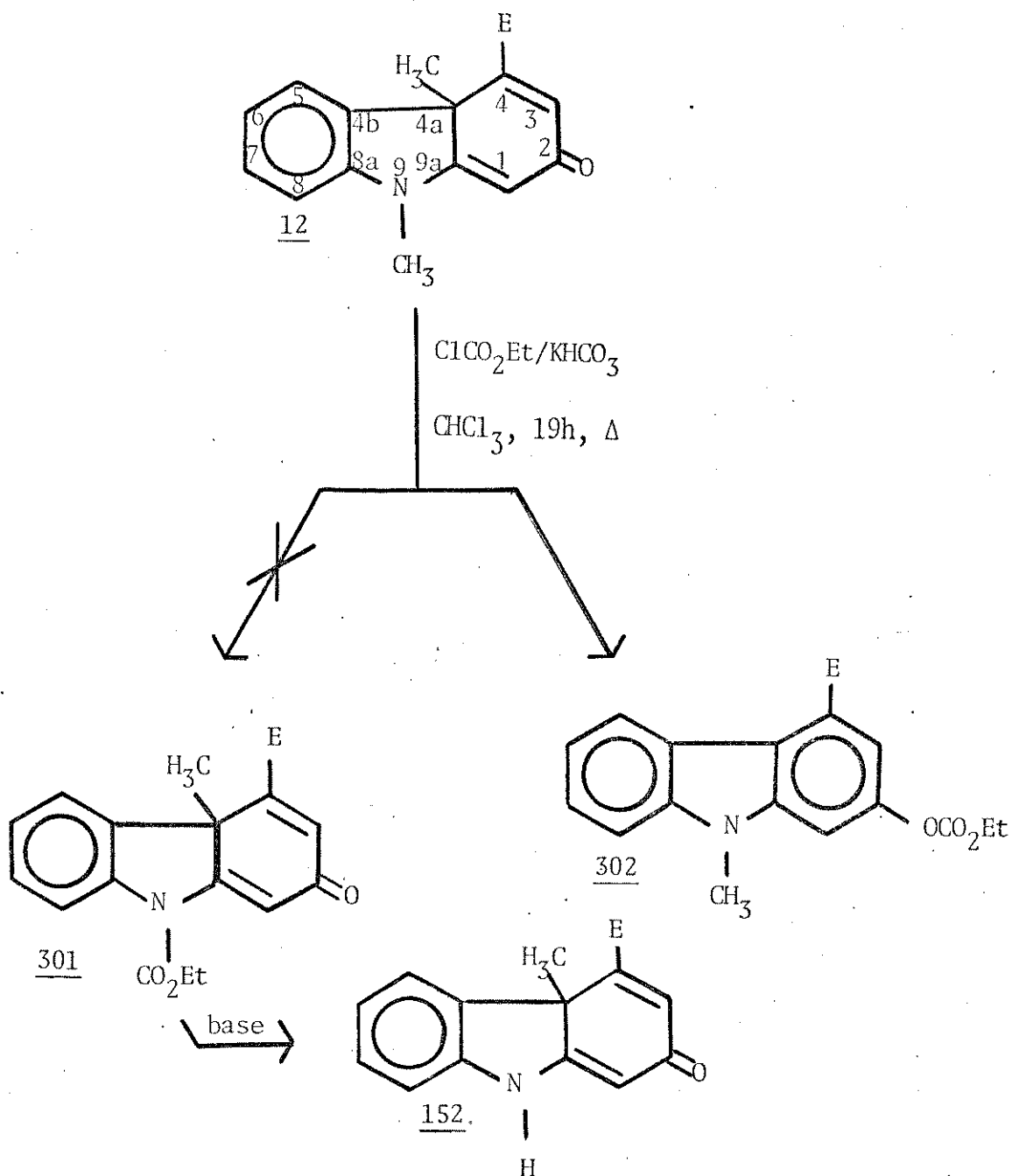
5.2.1. Reação da dihidrocarbazona 12 com cloroformiato de etila

Com o objetivo de desmetilar a posição 9, submeteu-se a dihidrocarbazona 12 ao tratamento com cloroformiato de etila,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ e bicarbonato de potássio, em clorofórmio. Refluxou-se a mistura

de reação durante 19 horas. O produto isolado foi um sólido foliular de coloração creme e ponto de fusão 143-145°C, recristalizado em diclorometano e éter de petróleo. O espectro de massa registrou o íon molecular com 327 unidades de massa, correspondendo a saída de um metila e entrada de um formiato de etila. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{18}H_{17}NO_5$. O espectro de infravermelho (E.35) mostrou uma banda de estiramento de carbonila a 1769 cm^{-1} , que é uma frequência não esperada para uretana,⁴⁵ mas é característica de carbonato aromático.¹⁷¹ A segunda banda de estiramento de carbonila a 1721 cm^{-1} , foi observada na faixa comum dos ésteres alifáticos.⁴⁵ No espectro de RMN- ^1H (E.36) foram registrados: um tripleto a 1,86 ppm (8 Hz) e um quarteto a 4,42 ppm (8 Hz) correspondendo aos hidrogênios do grupo etila; um singlete a 3,86 ppm referido ao grupo metila da posição 9;¹⁷² outro singlete a 4,10 ppm atribuído ao grupo metoxila;⁴⁴ e sinais múltiplos entre 7,40-7,82 e 8,90-9,04 ppm totalizando 6 hidrogênios aromáticos.⁴⁴ No ultravioleta foram registradas as absorções $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ): 220 (4,25); 252 (4,02), 272 (4,08) e 318 (3,74). Estes dados físicos não são consistentes com a estrutura do produto esperado, a uretana 301, mas podem ser interpretados como da estrutura do 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-metilcarbazol 302. A uretana 301 seria, posteriormente, hidrosilada em meio básico para dar a dihidrocarbazona 152, isolada na reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD. A busca de uma via mais rentável de 152 levou a tentativa de desmetilação de 12.

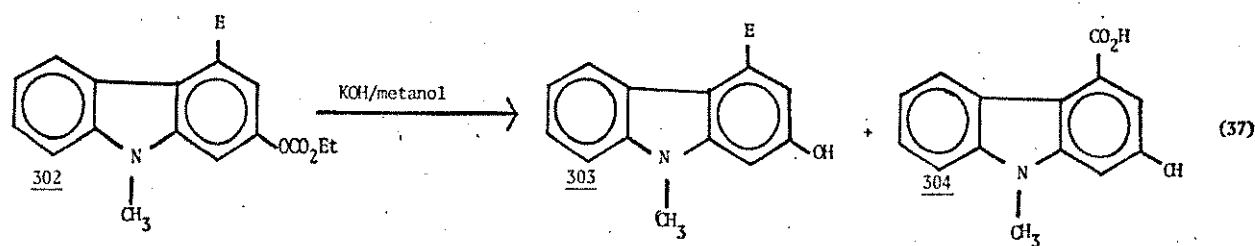
A confirmação do grupo carbonato no carbazol 302 poderia ser efetuada através da hidrólise básica¹⁷³ e posterior metilação com diazometano ou sulfato de dimetila.³⁰

ESQUEMA 14



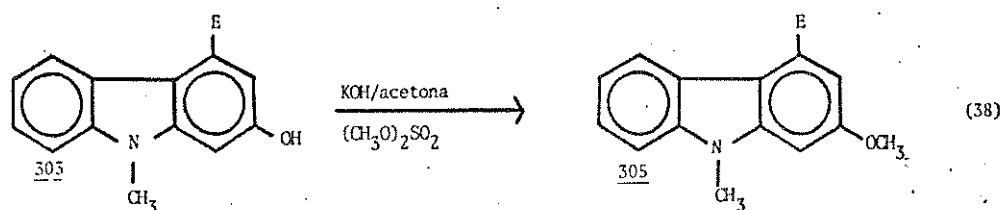
Efetuuou-se a hidrólise de 302 com hidróxido de potássio, à temperatura máxima de 30°C , em duas horas. Separou-se a mistura bruta desta hidrólise, em coluna de sílica. A primeira fração continha o carbonato 302 não hidrolisado (14%). A segunda fração

eluída com diclorometano e hexano continha um material que se cristalizou em éter etílico e éter de petróleo formando cristais agulha de coloração palha, com ponto de fusão 177-178°C. O espectro de massa registrou o íon molecular a 255 unidades de massa, correspondendo a perda do formiato de etila e a substituição por um hidrogênio. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{15}H_{13}NO_3$. No espectro de infravermelho (E.37) foram registrados sinais de estiramento de O-H fenólico¹⁶⁸ a 3376 cm^{-1} , e de carbonila de éster,⁴⁵ a 1695 cm^{-1} . O espectro de RMN- ^1H (E.38) mostrou dois sinais simples a 3,08 ppm referido ao grupo metila da posição 9,¹⁷² e 4,08 ppm, atribuído ao grupo metoxila,⁴⁴ e sinais múltiplos entre 7,07-7,62 e 8,78-8,92 ppm totalizando 7 hidrogênios aromáticos.⁴⁴ Registrou-se no ultravioleta as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 223 (4,64), 270 (4,30) e 337 (4,00). Na análise conjunta desses dados físicos se postulou a estrutura de 2-hidroxi-4-metoxycarbonil-9-metilcarbazol 303, isolado com rendimento de 32%. Eluiu-se com éter etílico mais um composto que se cristalizou em éter etílico e hexano. O sólido em forma de agulha e coloração palha decompõe-se à 205°C. O espectro de massa registrou o íon molecular a 241 unidades de massa, correspondendo a perda dos grupos formiato de etila e metoxi e en



trada de dois hidrogênios. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{14}H_{11}NO_3$. O espectro de infravermelho (E.39) mostrou um sinal de estiramento a 3204 cm^{-1} característico de grupos OH de fenóis,¹⁷⁴ um sinal largo a 3044 cm^{-1} que são em geral encontrados em ácidos carboxílicos,¹⁷⁵ e sinal correspondendo a um grupo carbonila de ácido carboxílico,¹⁷⁶ a 1675 cm^{-1} . Registrou-se no ultravioleta as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 232 (4,53), 268 (4,30) e 326 (3,90). Estes dados físicos confirmaram a hidrólise do éster na posição 4 e do grupo formiato de etila na posição 2 do carbazol 302 originando o 2-hidroxi-4-carboxi-9-metilcarbazol 304 que foi isolado em 17%.

Efetuuou-se a metilação do 2-hidroxicarbazol 303 com sulfato de dimetila em acetona, sob catálise básica. O produto isolado foi um cristal prismático incolor com ponto de fusão a $126-127^{\circ}\text{C}$, cristalizado em diclorometano e tetracloreto de carbono. O espectro de massa registrou o íon molecular a 269 unidades de massa, correspondendo a substituição de hidrogênio pela metila. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $C_{16}H_{15}NO_3$. O espectro de RMN- ^1H (E. 40) mostrou 3 singletos a 3,63, 3,87 e 4,01 ppm, que foram referidos aos grupos Me da posição 9, do grupo metoxi na posição 2 e do grupo carbometoxi na posição 4, respectivamente. O mesmo espectro mostrou multipletos a 6,87-7,63 e 8,60-8,92 ppm, correspondendo aos hidrogênios aromáticos. O espectro de infravermelho (E. 41) apresentou uma banda característica de carbonila de ésteres,⁴⁵ a 1714 cm^{-1} . As absorções no ultravioleta foram observadas a $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 223 (4,59), 272 (4,23) e 335 (3,95). Por estes dados físicos se postulou a estrutura de 2-metoxi-4-metoxycarbonil-9-metilcarbazol 305. O rendi



mento desta metilação foi de 84%.

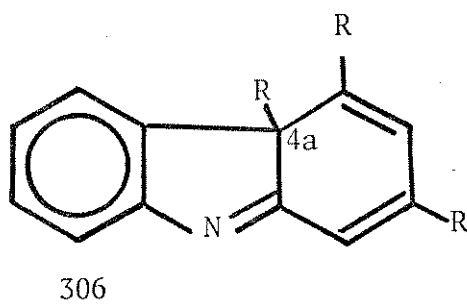
O ácido 304 foi duplamente metilado com diazometano em solução etérea. O produto desta metilação foi o carbazol 305 (83%).

O carbazol 305 também foi isolado diretamente da reação da dihidrocarbazona 12 com cloroformiato de etila, seguida de hidrólise básica e metilação (esquema 15), sem purificação dos intermediários 302 e 303. O rendimento calculado sobre a massa da dihidrocarbazona de partida foi de 75%.

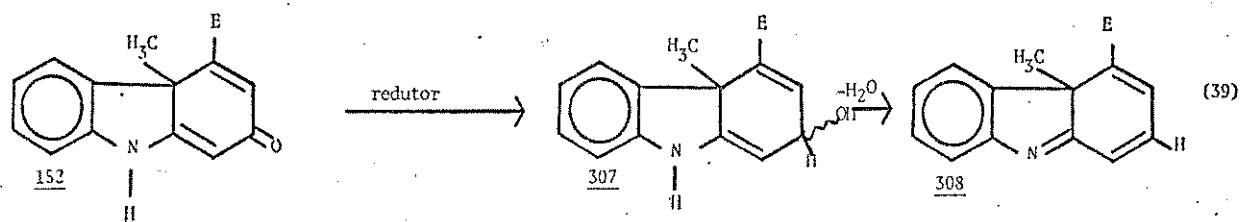
A aromatização da dihidrocarbazona 12 no tratamento, com cloroformiato de etila, ocorre também a temperatura ambiente, com rendimento equivalente ao da reação sobre refluxo.

5.2.2. Redução da dihidrocarbazona 12 com borohidreto de sódio

Uma das reações propostas para a obtenção de 4aH-carbázóis 306 foi a redução da carbonila (2-oxo) da dihidrocarbazona

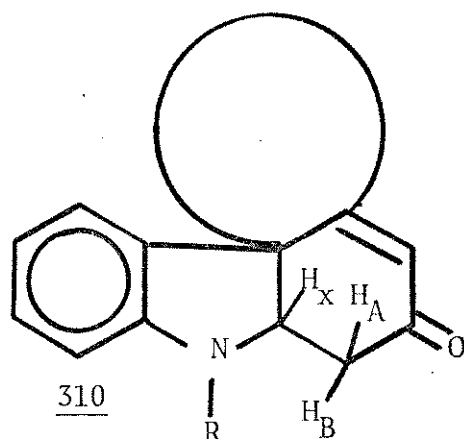


152. O álcool 307 por desidratação resultaria no 4aH-carbazol 308.



Isolou-se, com melhor rendimento, a dihidrocarbazona 12 em relação a dihidrocarbazona 152 (TABELA 10) e assim se escolheu a substância mais facilmente obtida para os testes de redução.

Tratou-se a dihidrocarbazona 12 com borohidreto de sódio em metanol, durante 17 horas, à temperatura entre 0-25°C. Isolou-se desta reação um sólido prismático de coloração palha, e ponto de fusão 137-140°C, recristalizado em éter etílico e ciclo-hexano. O espectro de massa registrou o íon molecular a 271 unidades de massa, correspondendo a 2 unidades a mais do reagente. O



servadas experimentalmente (TABELA 25). Na figura 25(a) ilustra-se o espectro obtido experimentalmente e em 25 (b) o histograma do espectro calculado. Pela comparação visual, verifica-se que as intensidades são compatíveis.

O número de linhas determinadas através dos cálculos foram 13. A primeira é de baixa intensidade (242,3 Hz), quase não aparece no espectro experimental. A sétima linha (290,2 Hz) é pouco intensa em relação a oitava (290,7 Hz) com frequências muito próximas e no espectro experimental aparece como uma única linha. A décima terceira linha encontra-se superposta ao sinal do grupo metila à 325 Hz. As intensidades das linhas no espectro experimental e no calculado divergem apenas nas quintas e sextas linhas, contudo elas estão muito próximas e certamente uma delas está contribuindo para a intensidade da outra.

O histograma (figura 25 (b)) foi calculado a partir dos dados de entrada da TABELA 26. Esta mesma tabela mostra os respectivos valores calculados, ficando assim determinados os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamentos para o composto 309.

Tabela 25 - Valores das frequências (Hz) e intensidades das linhas do sistema

ABC do tetrahydrocarbazol 309

NUMBER	CALC. FREQ.	OBS. FREQ.	ERROR	INTENSITY
1	242.250	0.000	0.000	0.015
2	255.350	255.000	0.350	0.254
3	260.750	261.000	-0.250	0.445
4	271.750	272.000	-0.250	1.341
5	277.150	277.000	0.150	1.593
6	279.200	279.000	0.200	1.241
7	290.250	0.000	0.000	0.354
8	290.700	291.000	-0.300	2.046
9	307.100	307.000	0.100	1.050
10	308.700	309.000	-0.300	1.658
11	314.100	314.000	0.100	1.099
12	320.200	320.000	0.200	0.393
13	325.600	0.000	0.000	0.509

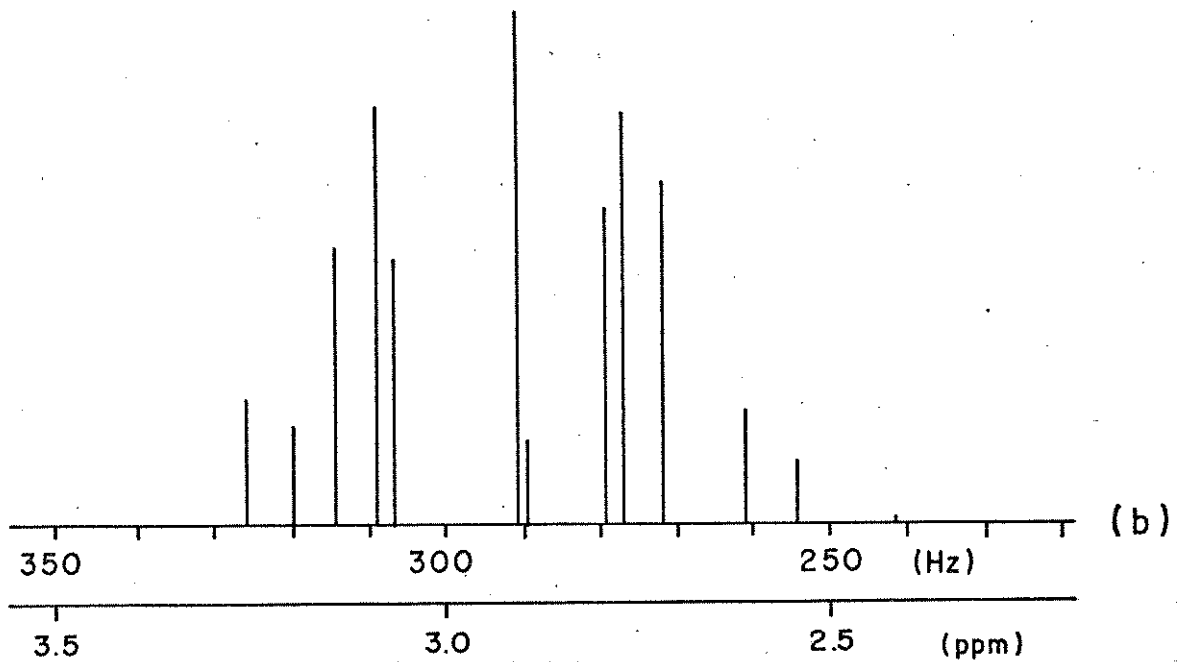
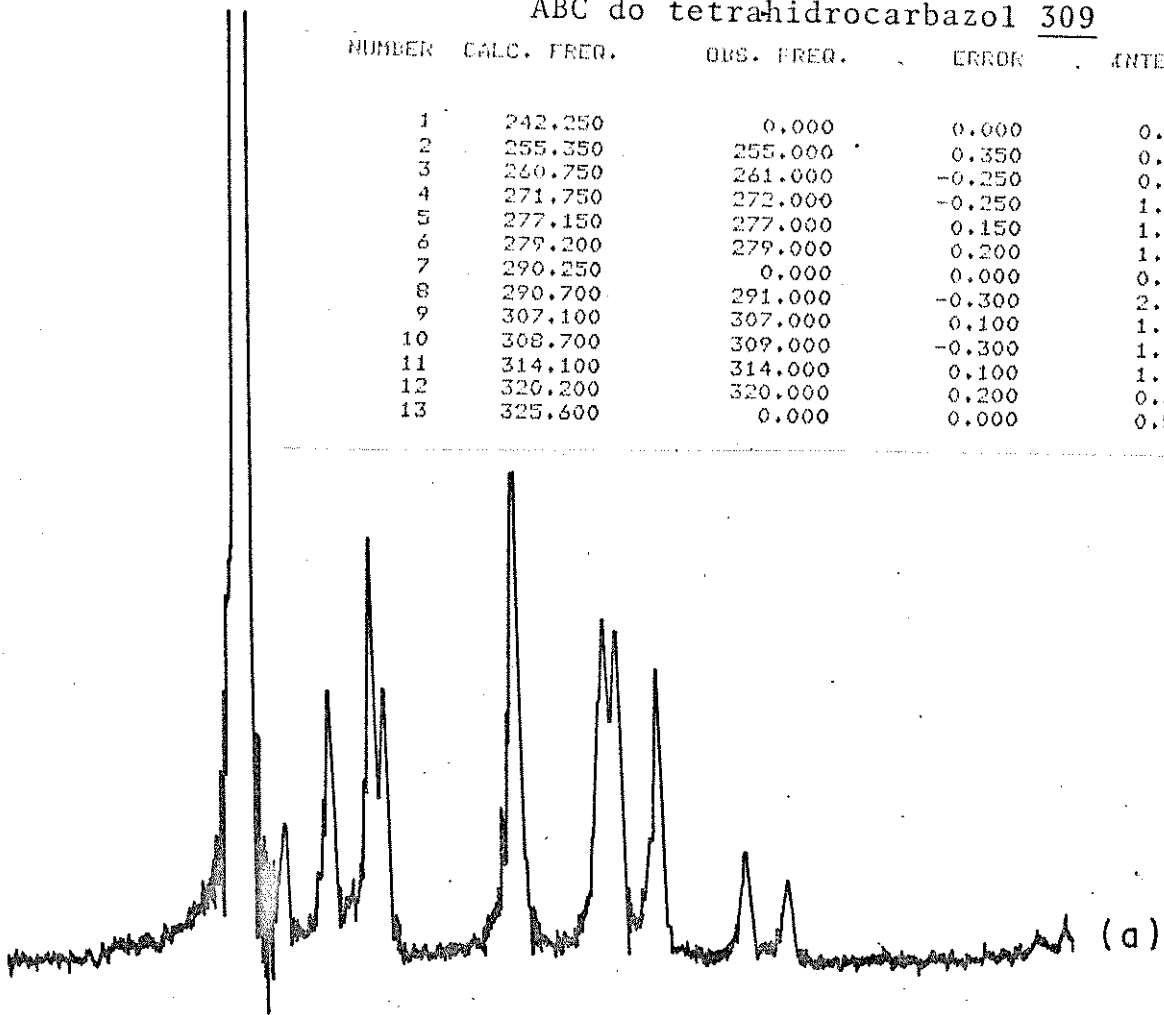


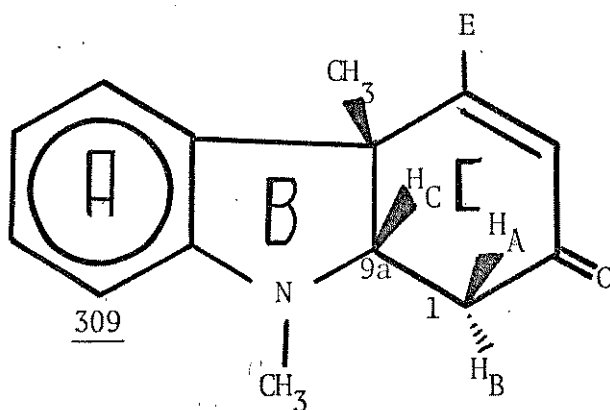
Figura 25 - a) espectro experimental de RMN- ^1H (entre 230-350 Hz) do tetrahydrocarbazol 309.

b) histograma do espectro calculado pelo programa UEAITR.¹⁷⁸

TABELA 26 - Deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos (Hz), dados de entrada para os cálculos e respectivos valores obtidos nos cálculos.

Dados de entrada (Hz)	Calculados
δ_A 270	270
δ_B 290	292
δ_C 330	314
J_{AB} 18	- 18
J_{AC} -3	5
J_{BC} -6	13

A análise do modelo da molécula mostra que a fusão trans dos anéis BC é muito tensionada e a configuração cis na fusão destes anéis concorda com o resultado dos cálculos, pois a projeção de Newman dos carbonos C_1 e C_{9a} mostra menor ângulo diédrico entre as ligações $H_C-C_{9a}-C_1-H_A$ do que $H_C-C_{9a}-C_1-H_B$. Segundo o diagrama de Karplus,⁸⁷ o menor ângulo diédrico está correlacionado com a menor constante de acoplamento, ($J_{AC} < J_{BC}$). O sinal da



constante J_{AB} encontra muitos exemplos similares na literatura,¹⁸¹ e é explicado como função dos sinais dos spins em núcleos vizinhos.¹⁸⁰

A tetrahydrocarbazona 309 deve ser produzida no meio de reação como uma mistura racêmica,⁸⁶ ou seja, o produto isolado não deve apresentar atividade óptica.

5.2.4. Redução da dihydrocarbazona 12 com borohidreto de sódio na presença de cloreto de cério

A redução com borohidreto em metanol resultou na redução da dupla ligação entre a carbonila e a amina, sem reduzir a carbonila desejada.¹⁷⁹

Carbonilas com insaturação α , β são reduzidas com borohidreto de sódio em metanol na presença de cloreto de cério.¹⁸²

A uma solução de cloreto de cério e dihydrocarbazona 12 em metanol, resfriada em banho de gelo, se adicionou o borohidreto de sódio. Depois de 15 minutos tratou-se a mistura de reação e isolou-se o mesmo produto da redução com borohidreto em metanol, o tetrahydrocarbazol 309 (61%).

5.2.5. Redução da dihydrocarbazona 12 com hidreto de lítio e alumínio em piridina

O complexo de $LiAlH_4$ com piridina reduz, seletivamente, carbonilas aromáticas, sem reduzir carbonilas alifáticas presentes na mesma molécula.¹⁸³ Seguiu-se o procedimento da literatura, gerando o complexo e depois adicionando o substrato (dihydrocarba

zona 12). Ao final do tratamento da mistura de reação se isolou novamente o tetrahydrocarbazol 309 (54%).

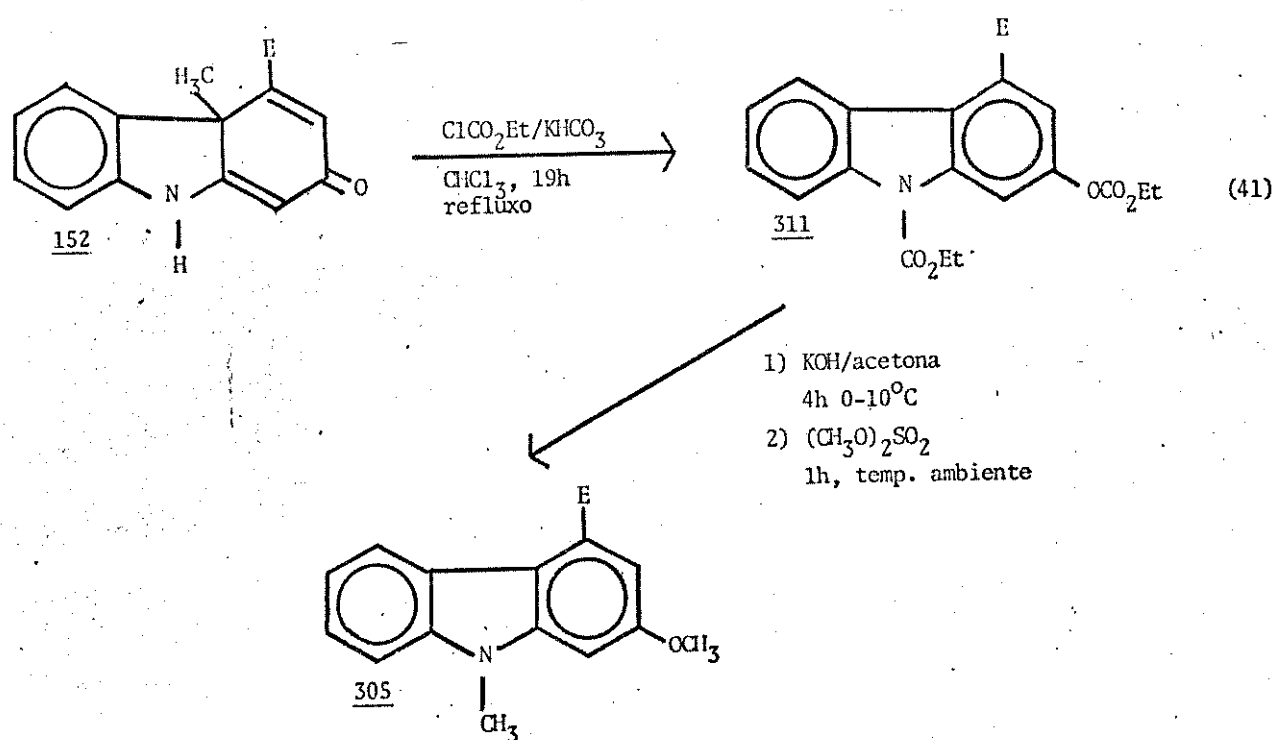
Nestas reduções a dihydrocarbazona 12 se comportou como uma enaminona, pois a redução numa variedade de compostos contendo este grupo mostraram a tendência de se reduzir mais facilmente a dupla ligação em relação à carbonila.^{21,160,184-186}

5.3. Reações da dihydrocarbazona 152

5.3.1. Reação da dihydrocarbazona 152 com cloroformiato de etila

Aplicou-se à dihydrocarbazona 152 o tratamento com cloroformiato de etila e bicarbonato de potássio, em clorofórmio. Sob este tratamento o composto análogo 12 (metilado na posição 9) se aromatizou. Era de interesse saber se ambas dihydrocarbazonas aromatizavam nestas condições. O produto resultante da reação de 152 com cloroformiato de etila é um sólido prismático incolor com ponto de fusão 96-98°C, recristalizado em diclorometano e éter de petróleo. O espectro de massa registrou um íon molecular com 385 unidades de massa, equivalente a entrada de duas unidades de formiato de etila e perda de CH₄. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima C₂₀H₁₉NO₇. O espectro de RMN-¹H (E. 44) mostrou-se muito similar ao do composto 302. Dois sinais triplos se sobrepuseram a 1,43 e 1,58 ppm (J = 7 Hz) e dois quartetos a 4,51 e 4,62 ppm (J = 7 Hz) correspondendo a dois grupos etila. Na região aromática⁴⁴ destacaram-se dois doublets a 7,72 e 8,49 ppm (J = 2 Hz) entre os sinais múltiplos a 7,15-8,84 ppm. No espectro de infravermelho (E. 45) foram regis-

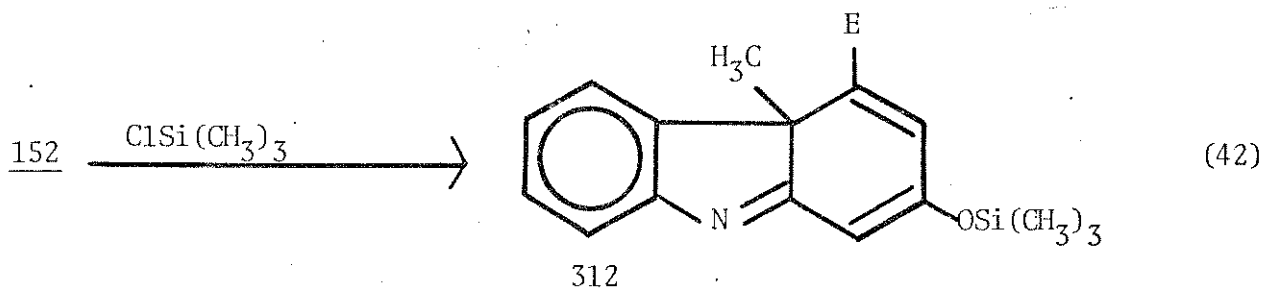
tradas duas bandas de estiramento de carbonilas a 1760 e 1730 cm^{-1} , sinais referidos a carbonato aromático¹⁷¹ e éster alifático,⁴⁵ respectivamente. O mesmo espectro não apresentou banda de estiramento N-H, mostrando a substituição deste grupo, presente no reagente. Registrou-se no ultravioleta as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 226 (4,47) e 304 (3,93). Estes dados físicos mostraram que além de aromatização houve a substituição de N-H formando o 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-etoxicarbonilcarbazol 311, isolado com rendimento de 67%. A hidrólise básica poderia levar a mistura de 8 compostos (3 grupos que poderiam ser alternadamente ou totalmente hidrolisados). Acompanhou-se por c.c.d. esta hidrólise e se observou quatro manchas ao final de 4 horas. Adicionou-se o sulfato de dimetila a esta mistura e se observou a formação de um produto principal. Este produto depois de isolado apresentou todos os mesmos dados característicos do 2-metoxi-4-metoxi carbonil-2-metilcarbazol 305, isolado nesta reação com rendimento de 50%.



É interessante observar que a dihidrocarbazona 152, nas mesmas condições de reação com cloroformiato de etila, não se altera na ausência do bicarbonato de potássio.

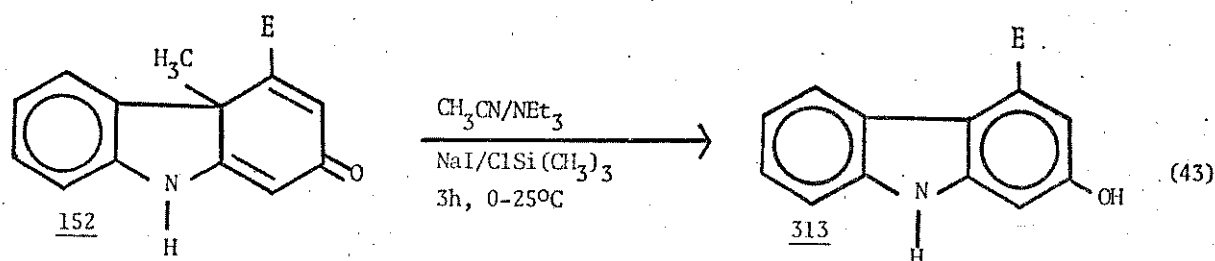
5.3.2. Reação da dihidrocarbazona 152 com iodeto de trimetilsilano

A O-sililação da dihidrocarbazona 152, seria uma via alternativa para se chegar ao 4aH-carbazol 312. Procedeu-se a ten-

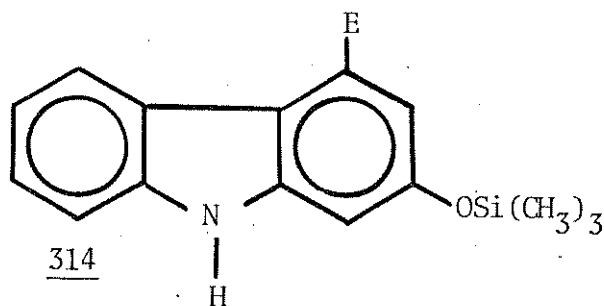


tativa de O-sililação, gerando in situ o iodeto de trimetilsilano.¹⁸⁷ Utilizou-se acetonitrila como solvente e trietilamina como base.¹⁸⁸ Isolou-se desta reação um sólido prismático de coloração palha e ponto de fusão 172-173°C, recristalizado em diclorometano e éter de petróleo. O espectro de massa registrou o íon molecular com 241 unidades de massa, correspondendo a perda de CH₂ em relação a massa molecular do reagente. O espectro de infravermelho (E. 46) mostrou bandas de estiramento de N-H⁶³ a 3440 cm⁻¹ de OH¹⁷⁴ a 3380 cm⁻¹. O espectro de RMN-¹H (E. 47) é

muito semelhante ao espectro do carbazol 303, notando-se a ausência do sinal a 3,63 ppm, que corresponde ao grupo N-CH₃. Registrou-se no ultravioleta as absorções de $\lambda_{\text{máx}}$ e (log ϵ) a 223 (4,57) 269 (4,27) e 342 (4,02). Com estes dados físicos se postulou a estrutura de 2-hidroxi-4-metoxycarbonilcarbazol 313. O rendimento deste composto foi de 88%.



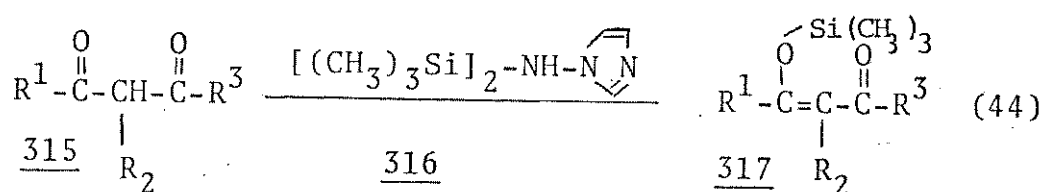
O composto sililado 312 não foi isolado, mas provavelmente se formou no meio de reação o produto sililado 314. A liga



ção O-Si pode ser clivada em meio básico, na presença de sais de amônio,¹⁸⁹ e existe a possibilidade de se haver formado o iodeto

de trietilmetilamônio. Desta forma, no tratamento em meio aquoso da mistura poderia ocorrer a hidrólise da ligação Si-O. Esta ligação com insaturação α,β , também, é rapidamente clivada em meio aquoso.¹⁹⁰ Nestes casos é conveniente isolar compostos sililados por destilação.

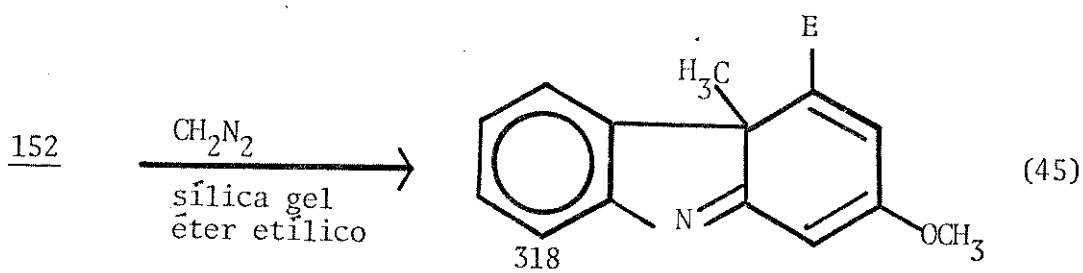
A O-sililação de compostos carbonílicos é possível pelo tratamento com hexametildisilazano e imidazol. O agente sililante 316 deve ser gerado in situ (equação 44).¹⁹¹ Procedeu-se como



na literatura, utilizando como substrato a dihidrocarbazona 152 e apenas se recuperou o reagente. Este procedimento teria o inconveniente de usar refluxo, pois intermediários do tipo 4aH-carbazol devem ser instáveis sob aquecimento.

5.3.3. Reação da dihidrocarbazona 152 com diazometano

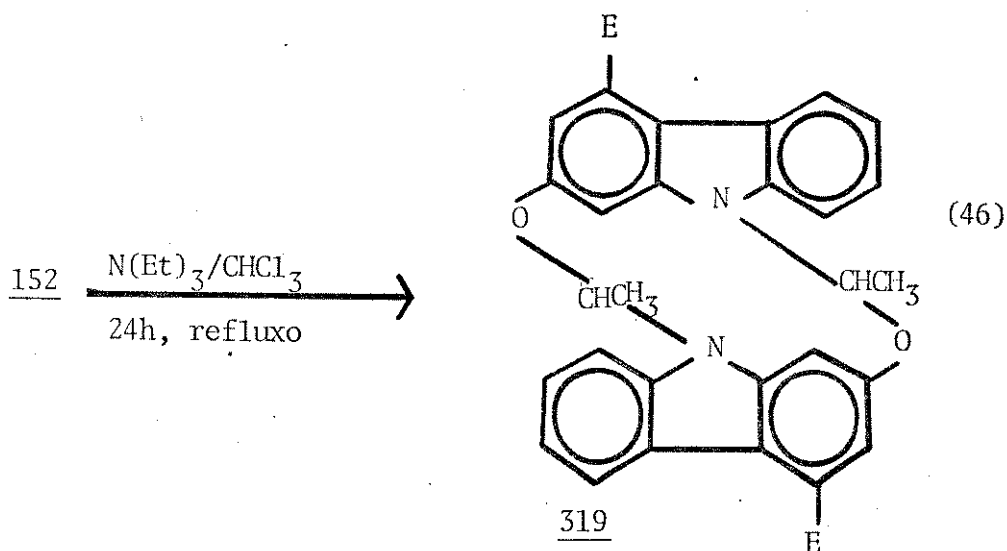
A metilação de álcoois com diazometano pode ser catalisada por ácidos de Lewis, mas a catálise por sílica gel é uma forma branda e neutra.¹⁹² Adsorveu-se na sílica a dihidrocarbazona 152 e juntou-se uma solução etérea de diazometano, mas ao final se recuperou o reagente. Acredita-se que a baixa solubilidade do reagente em éter etílico tenha dificultado a metilação. Esperava-se, nesta metilação, a formação de 4aH-carbazol 318, sendo mais provável o isolamento deste composto em condições brandas ou mesmo



a sua interceptação com um enófilo.

5.3.4. Refluxo da dihidrocarbazona 152 com trietilamina

Refluxou-se a dihidrocarbazona 152 em trietilamina e clorofórmio para se testar a possibilidade de deslocar o equilíbrio cetoenólico através da porção enaminônica. Após 24 horas de refluxo se isolou um sólido prismático de coloração laranja com ponto de fusão 249-250°, cristalizado em diclorometano e éter de petróleo. O espectro de massa registrou íon molecular com 534 unidades de massa, correspondendo a duas unidades de reagente e mais 24 unidades. O espectro de RMN-¹H (E. 48) mostrou um dubleto a 1,65 ppm (8 Hz), um quarteto a 4,67 ppm (8 Hz), um singletto a 3,94 ppm e sinais múltiplos entre 6,77-8,10 ppm. O espectro de infravermelho (E. 49) mostrou banda de estiramento de carbonila a 1716 cm⁻¹. Com estes dados físicos encontrou-se relativa dificuldade na determinação estrutural do produto, para o qual se sugeriu a estrutura do dímero 319.



Tanto a dihidrocarbazona 152 como 12 refluxadas com trietilamina em benzeno não se alteram. Acredita-se que o clorofórmio atue na formação de 319.

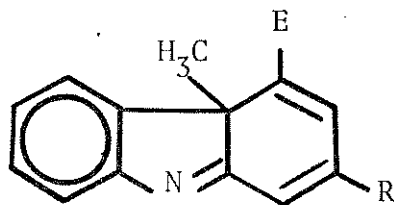
5.3.5. Metilação da dihidrocarbazona 152

A dihidrocarbazona 152 tratada com iodeto de metila e carbonato de potássio, em acetonitrila, durante 24 horas, à temperatura entre 0-25°C, forneceu a 9-metildihidrocarbazona 12 (98%). Nesta metilação a dihidrocarbazona reagiu como uma enaminona, dando N-alquilação.^{21 e 186}

5.4. Conclusões sobre as reações das dihidrocarbazonas

Nas três vias testadas não se isolou ou interceptou, os 4aH-carbazóis 308, 312 ou 318, mas foram isolados produtos que so

freram aromatização. Deste fato se pode deduzir que um interme-



308 R = H

312 R = OSi(CH₃)₃

318 R = OCH₃

diário 4aH-carbazol pode se formar no meio de reação, mas se aromati-
tiza devido a sua baixa estabilidade.³⁹ A aromatização parece bas-
tante favorecida, pois a reação muito usada para a desmetilação de
aminas cíclicas, com cloroformiato de etila,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ leva à aromati-
zação da dihidrocarbazona 12.

A dihidrocarbazona 12 se comporta como uma enaminona nas
reações de redução.^{21,160,184-186} Estes resultados desestimularam
o prosseguimento, por esta via.

O produto da reação, a tetrahidrocarbazona 309, apresen-
tou o espectro de RMN-¹H de forma complexa obrigando o uso de cál-
culos para seu total esclarecimento. O programa de computação
UEAITR,¹⁷⁸ forneceu um espectro calculado, bastante próximo ao es-
pectro real.

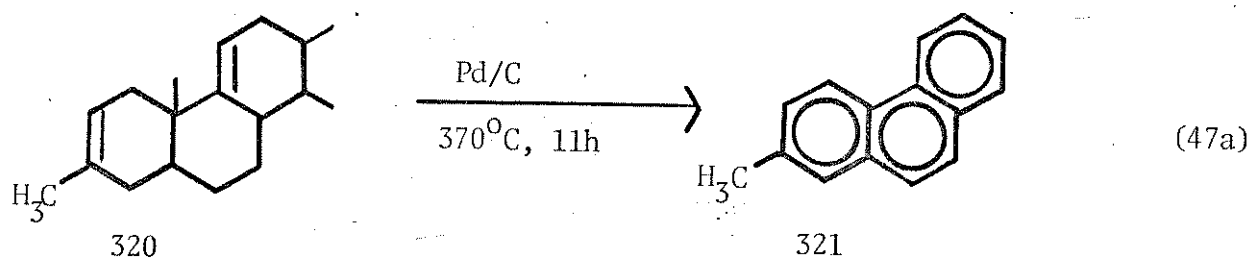
O objetivo de isolar, ou interceptar, 4aH-carbazóis não
foi alcançado, mas estas tentativas levaram a uma nova via sintéti

ca de carbazóis 2,4-dissubstituídos.³⁰

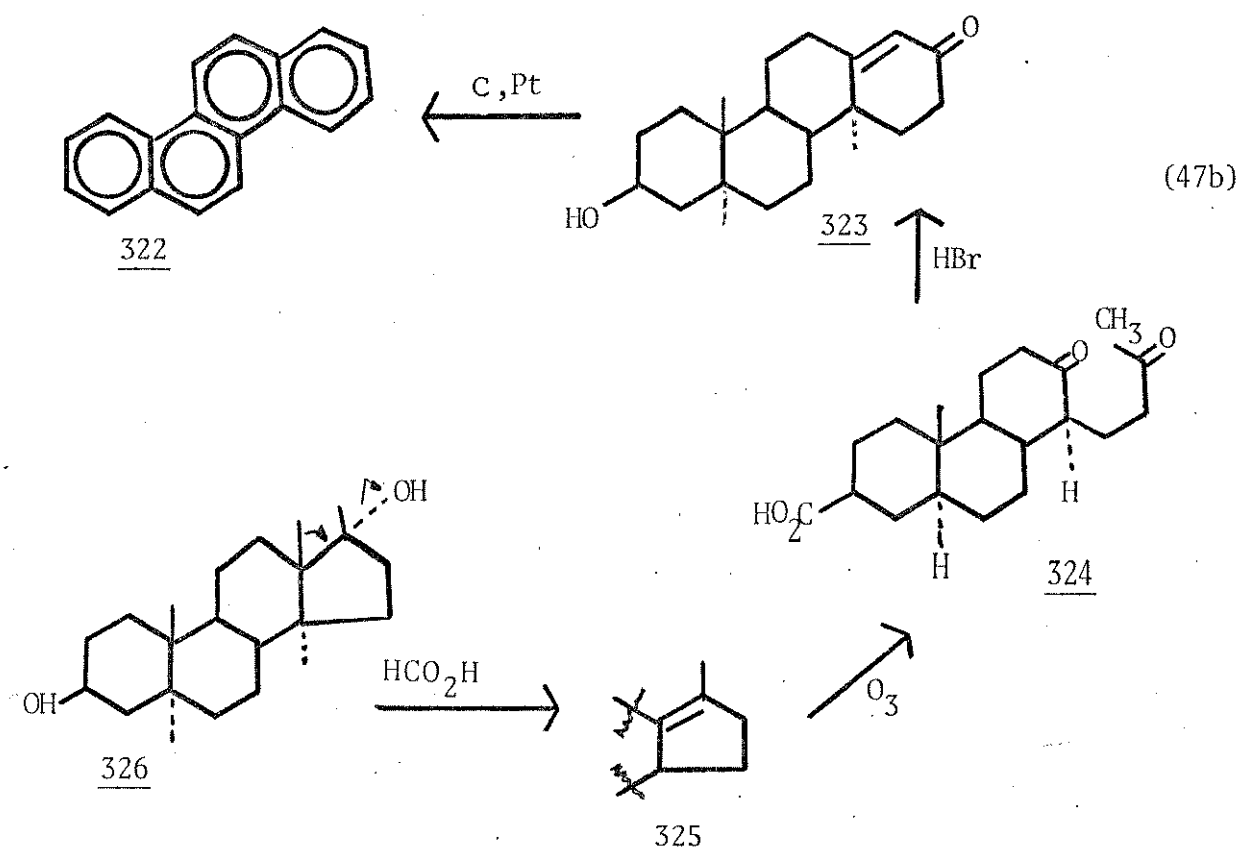
O aspecto mais interessante das reações das dihidrocarbazonas 12 e 152 (Esquema 15), é a aromatização com perda do grupo metila em condições brandas.

5.5. A aromatização das dihidrocarbazonas 12 e 152

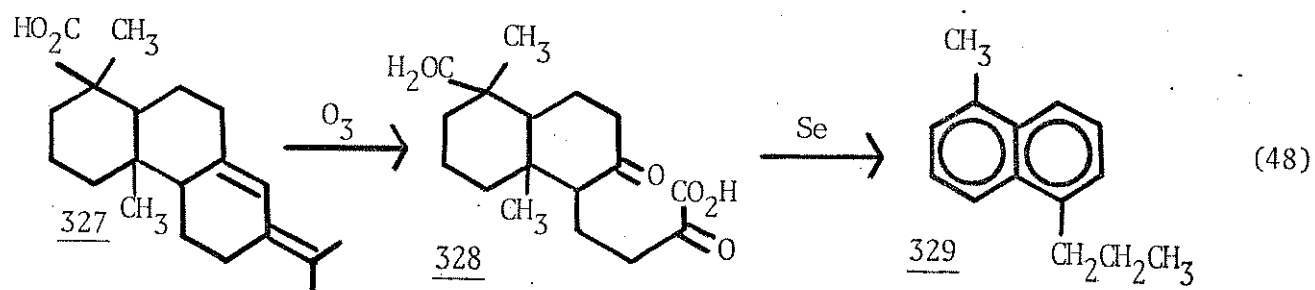
A aromatização de compostos é muito empregada na química de produtos naturais para a determinação de estruturas, pela



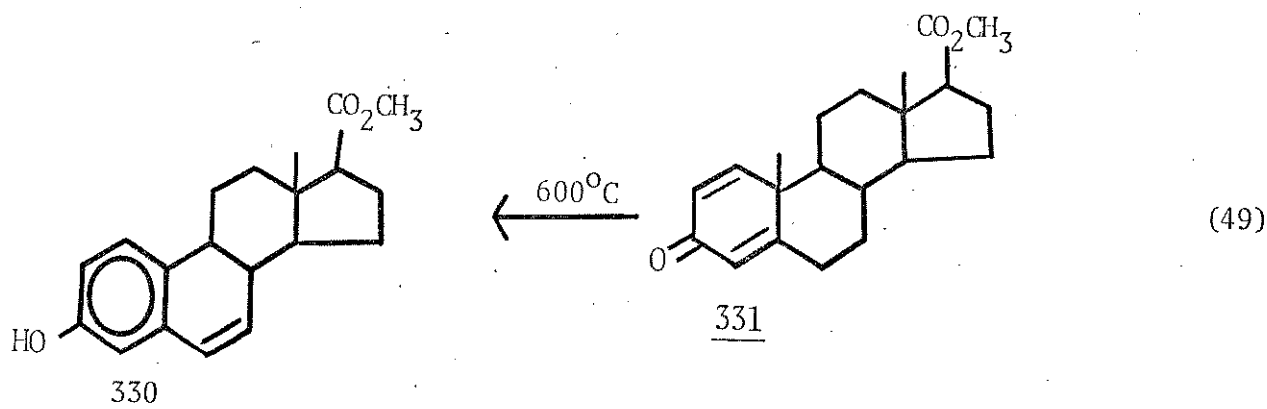
formação de substâncias conhecidas.¹⁹³ O decahidrofenantreno 320 se aromatiza à 370°C , sob tratamento com paládio e carbono, por 11 horas. O produto da aromatização é o 2-metilfenantreno 321. O criseno 322 é o produto de degradação do esteróide 326, na sequência descrita na equação (47 b).¹⁹⁴ Um terceiro exemplo de determinação estrutural, chegando a composto aromático conhecido é ozonólise



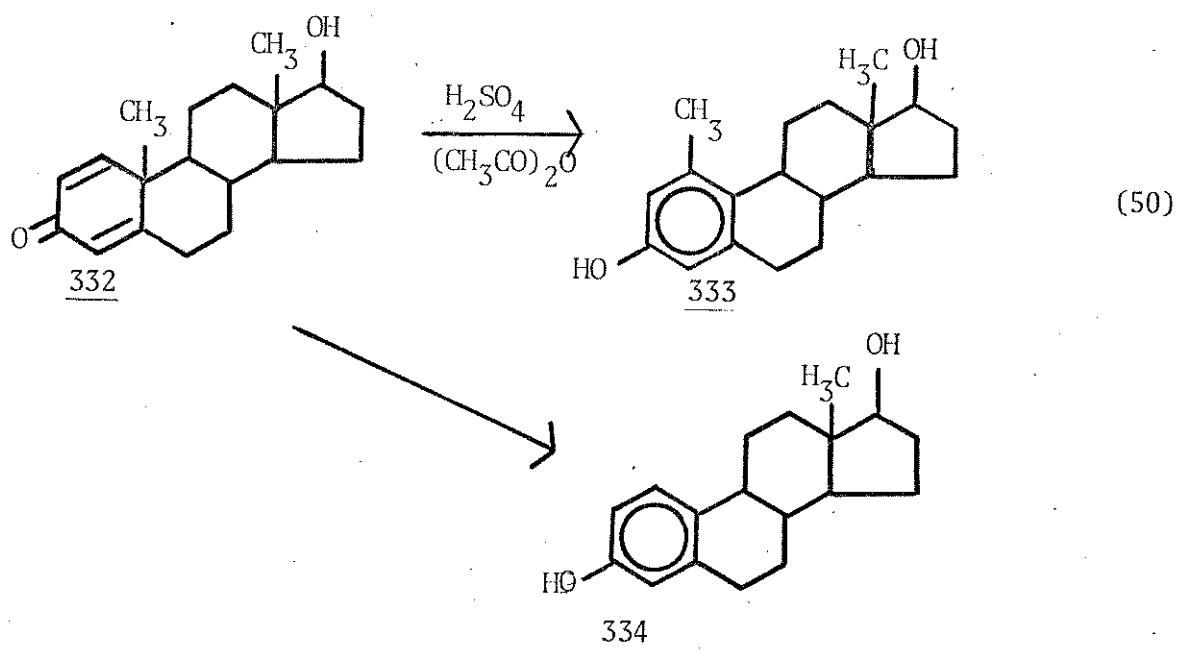
se do ácido neabiático 327 seguida de tratamento com selênio produzindo o 1-metil-5-n-propilnaftaleno 329.¹⁹⁵ Na química dos produtos naturais se emprega a aromatização não apenas em degrada



ções, mas também nas sínteses. A última etapa na síntese do dihidroestradiol 330 é a aromatização da dienona 331, à 600°C .¹⁹⁶ A dienona 332 se aromatiza por dois diferentes processos, sob trata

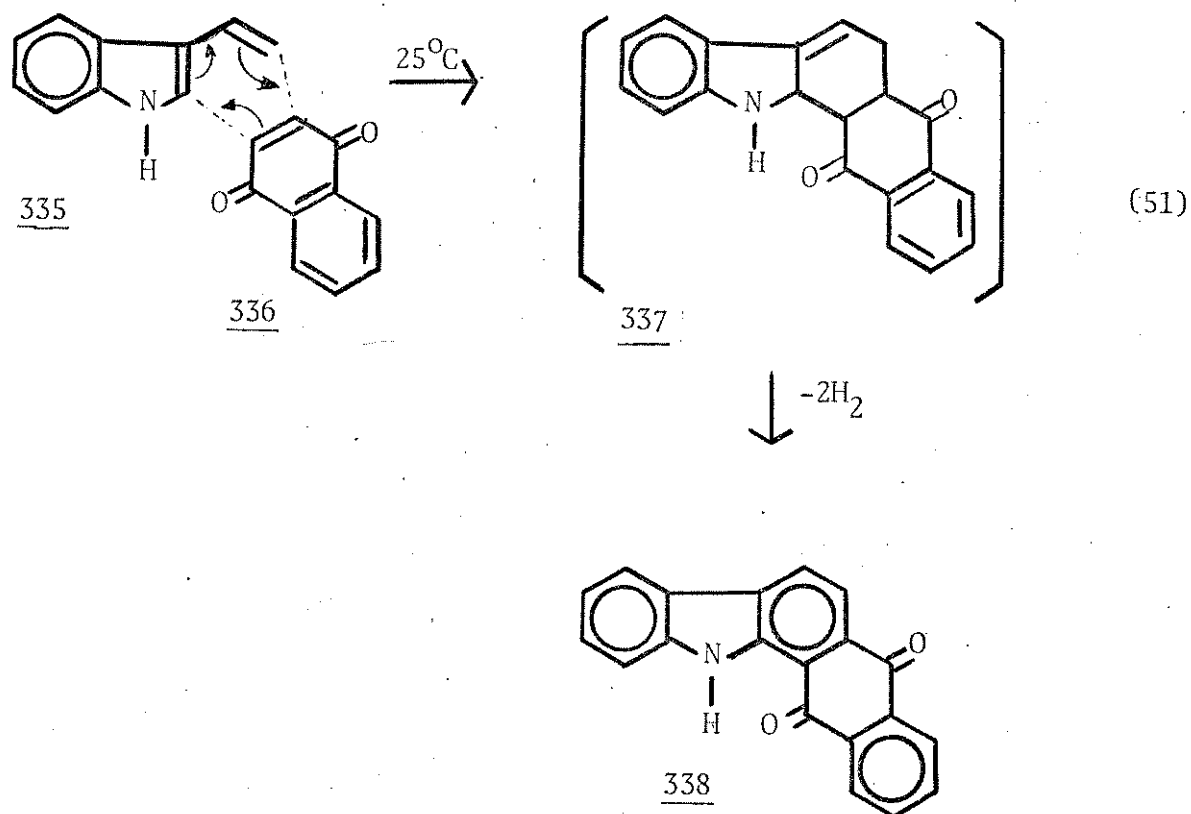


tamento com anidrido acético e ácido sulfúrico, a temperatura ambiente ou sob aquecimento à 380°C . O rearranjo do grupo metila a temperatura ambiente em condições ácidas fornece o esteróide 333, e sob aquecimento o produto obtido é o α -estradiol 334.¹⁹⁷ Nestes processos de aromatização a saída de grupos alquilas ocorre a alta

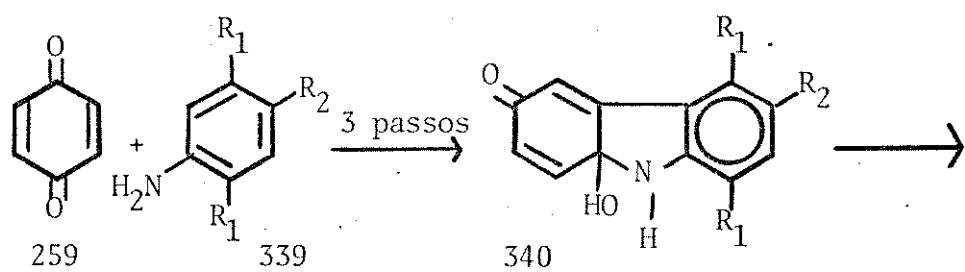


temperatura e em condições menos drásticas estes grupos sofrem rearranjos. Perda de grupos hidroxilas e hidrogênios ou rearranjos de grupos alquilas são frequentes na aromatização de alcalóides.¹⁹⁸

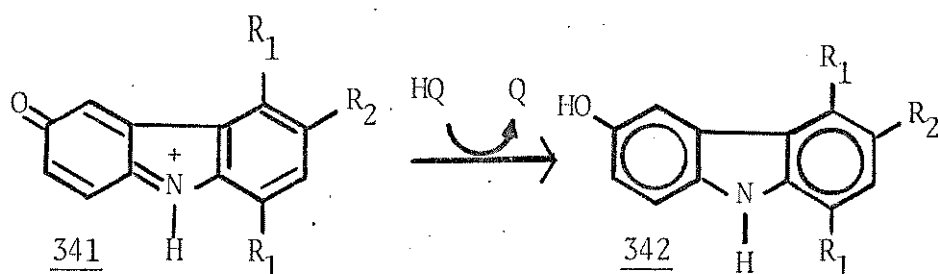
O tetrahydrocarbazol 337 foi proposto como intermediário na reação entre 3-vinylcarbazol 335 e quinona 336. O intermediário 337 perde duas moléculas de hidrogênio para dar o carbazol 338.¹⁹⁹



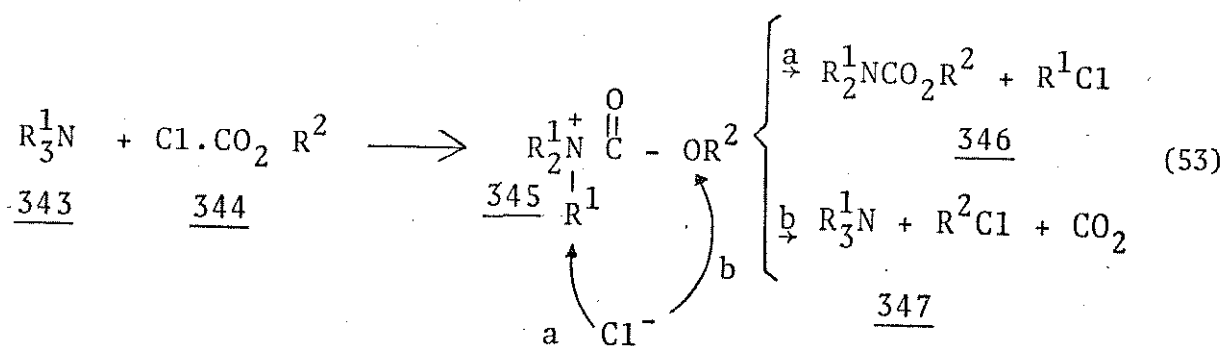
A condensação da quinona 259 e anilinas 339 gera carbazóis 342, e na sequência de formação dos derivados carbazólicos ocorre aromatização, sob ação de hidroquinona, proveniente de um dos passos da ciclização.



(52)



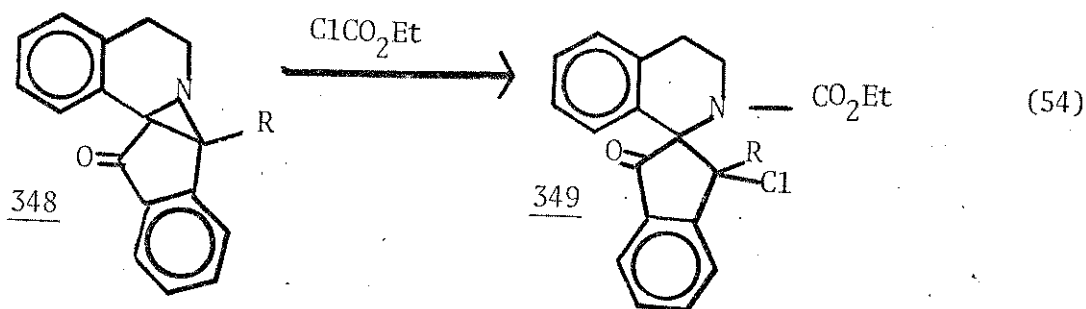
As publicações envolvendo aromatização de compostos são frequentes e numerosos,^{37-40,162-167,193-201} porém, nestes casos, sem que o grupo metila seja abandonador, em condições brandas. Por outro lado as reações de cloroformiato com aminas terciárias pode ocorrer por dois modos diferentes (a) ou (b) (equação 53).²⁰² O ataque do cloro a R^1 resulta na formação da



uretana e do cloreto de alquila, enquanto na via (b) é regenerada a amina terciária, forma-se outro haleto de alquila e dióxido de carbono.

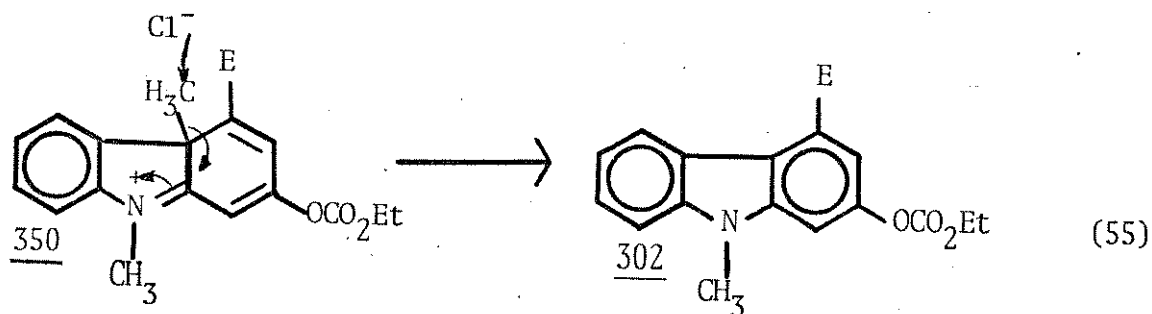
Quando a amina terciária não é regenerada, é evidente que o cloro participa na formação do cloreto de alquila, como na reação do cloroformiato de etila e a isoquinolina 348.

Neste sistema a energia da ligação quebrada C-N(69-75



kcal/mol) é compensada pela energia da ligação formada C-Cl (79 kcal/mol) e mais energia de ressonância entre N-C-O.²⁰⁴

A aromatização da dihidrocarbazona 12 pode ser analisada de forma análoga. O cloro ataca o carbono do grupo metila, na po-



sição 4a, do intermediário 350, formando uma ligação C-Cl (79 kcal/mol). A ligação quebrada C-C (83 kcal/mol) deve ser superada pela energia ganha na formação de C-Cl e na aromatização dos dois ciclos 108,6 kcal/mol.²⁰⁵ A energia ganha de aproximadamente 26 kcal/mol, na formação de carbazol 302 torna possível a aromatização. Este raciocínio pode ser estendido, seguramente, para a aromatização de 152, tanto na formação de 311 como na de 313.

Tabela 27 - Dados físicos dos produtos das reações das dihidrocarbazonas e derivados (esquema 15)

nº do composto	cor	solvente de cristalização	forma do cristal	ponto de fusão(°C)	análise elementar em (%)						M+	ultravioleta	Ref.*
					C _{calc.}	C _{exp.}	H _{calc.}	H _{exp.}	N _{calc.}	N _{exp.}	m/e	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) e (log ϵ)	
<u>302</u>	creme	diclorometano/ éter de petróleo	folha	143-145	66,05	65,7	5,23	5,0	4,28	4,4	327	220(4,25), 252(4,02), 272(4,08), 318(3,74)	
<u>303</u>	palha	éter etílico/ éter de petróleo	agulha	177-178	70,57	70,8	5,13	5,3	5,49	5,6	255	224(4,64), 270(4,30), 337(4,00)	
<u>304</u>	palha	éter etílico/ hexano	agulha	decompõe-se 205	69,70	70,1	4,60	4,7	5,81	5,6	241	232(4,53), 268(4,30), 326(3,90)	
<u>305</u>	incolor	diclorometano/ tetracloreto de carbono	agulha	126-127	71,36	71,7	5,61	5,6	5,20	5,2	269	223(4,59), 272(4,23), 335(3,95)	
<u>309</u>	palha	éter etílico/ ciclohexano	prisma	137-140	70,83	70,8	6,32	6,3	5,16	4,9	271	235(4,20), 296(3,91), 338(4,38)	
<u>311</u>	incolor	diclorometano/ éter de petróleo	prisma	96-98	62,34	62,6	4,97	5,0	3,63	3,8	385	226(4,47), 304(3,93)	
<u>313</u>	palha	diclorometano/ éter de petróleo	prisma	172-173	69,48	69,7	4,91	4,6	5,79	5,5	241	223(4,57), 269(4,27), 342(4,02)	
<u>319</u>	laranja	diclorometano/ éter de petróleo	prisma	249-250							534		

* as substâncias sem referências bibliográficas não se encontram descritas.

Tabela 28 - Frequências no I.V. (cm^{-1}) e RMN- ^1H (δ , ppm), desdobramentos, constante de acoplamentos e atribuições dos produtos das reações das dihidrocarbazonas e derivados (esquema 15)

infravermelho		RMN- ¹ H					Ref.*		
N-H	O-H	C=O	solvente	CH ₃	N-CH ₃	O-CH ₃	vinílico	aromáticos	outros
302		1769	CDCl ₃ /TMS	1,46t(8Hz)	3,86s	4,10s		7,40-7,82 m	4,42 CH ₂ q (8Hz)
		1721						8,90-9,04 dd (8 e 2Hz)	
303	3376	1695	CDCl ₃ /TMS		3,80s	4,08s		7,07-7,62 m	
								8,78-8,92 d,t(10 e 1Hz)	
304	3204	1675							
	3044								
305	1714	CDCl ₃ /TMS			3,63s	4,01s		6,87-7,63, 8,60-8,92 m	
309	1724	CDCl ₃ /TMS	1,57 s	5,36 s	3,25s	3,85s		6,78-7,48 m	sistema ABC H _A (2,70) H _B (2,92) H _C (3,14) J _{AB} (-18Hz), J _{AC} (5Hz), J _{BC} (13Hz)
311	1760	CDCl ₃ /TMS	1,43t(7Hz)		4,05s			7,15-8,84m	4,51 e 4,62
	1730		1,58t(7Hz)						2CH ₂ q (7Hz)
313	3440	3380	DMSO/TMS		4,00			6,89-7,47 e 8,41-8,68m	9,19 s
319	1716	CDCl ₃ /TMS			3,94s			6,77-8,10 m	1,65 d(8Hz) e 4,67 q (8Hz)

* As substâncias sem referências bibliográficas não se encontram descritas.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A catálise de TFBE, nas reações de indóis com DMAD, apresentou basicamente duas vantagens em relação aos processos térmicos anteriormente descritos: a reação é seletiva e os rendimentos globais são altos.

Os esquemas 1,2,3,4 e 5, na Introdução, mostraram em síntese todos os sistemas térmicos descritos para as reações entre indóis e DMAD apresentando, em geral, baixos rendimentos e baixa seletividade.

Na TABELA 10 resumimos nossos resultados, que indicam rendimentos globais altos, onde condições escolhidas favorecem a formação de um produto determinado. Em solvente apolar os produtos de cicloadição (2 + 2) foram isolados exclusivamente ou em maior proporção.

A catálise de TFBE possibilitou o estudo da reação em vários solventes, o que nos levou a postular que as reações de indóis com DMAD são análogas às reações de enaminas com acetilenos ativados, ocorrendo a cicloadição (2 + 2) por processo aproximadamente sincronizado.

Acheson em seus estudos dessas cicloadições postulou o intermediário "zwitterion" na cicloadição e nós isolamos e caracterizamos os intermediários ciclobutenílicos através de espectros-

copia de RMN- ^{13}C contrariando a proposição do citado autor. A forte coloração dos adutos ciclobutenílicos foi atribuída a transferência de carga intramolecular.

A conversão térmica dos cicloadutos nas respectivas benzazepinas efetuaram-se com altos rendimentos sem que se isolasse outros produtos laterais, que confirmariam a passagem por intermediários iônicos ou radicalares. Com estes resultados e com a confirmação das estruturas das benzazepinas acreditamos que a cicloreversão dos derivados ciclobutenílicos ocorre através do processo sincronizado e disrotatório. Os polienos cíclicos conjugados, nos quais a insaturação periférica é interrompida por um átomo de carbono sp^3 na junção do anel, oferecem alguns aspectos de interesse:

- a) em princípio há a possibilidade de estabilização homoaromática ou desestabilização do sistema de elétrons π .
- b) são potencialmente excelentes substratos para a investigação de migração sigmatrópica de grupos.
- c) várias possibilidades para reações de cicloadição, incluindo as nas extremidades do sistema conjugado.

Os 2,4a-dihidrocarbazóis se mostraram bastante reativos e nos sistemas estudados não foi possível isolar os 4aH-carbazóis, devido a forte tendência para a aromatização, mas as evidências da formação de um intermediário deste tipo motivaram-nos a dar continuidade a estas investigações.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

PARTE II

REAÇÕES ENTRE INDÓIS E ACETILENO DICARBOXI
LATO DE DIMETILA CATALISADAS POR TRIFLUORE
TO DE BORO ITERATO. ESTUDO E CARACTERIZA
ÇÃO DE DERIVADOS.

LIDIA INÊS VERARDO

Tese de Doutorado

Orientador: Prof.Dr. José Augusto Rosário Rodrigues

CAMPINAS

- 1986 -

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

VOLUME II

Cap. 6

Apêndice A

Apêndice B

Apêndice C

cristalizados ou sublimados de acordo com as condições necessárias a seu uso, ou sintetizados conforme descrito no apêndice A.

As reações de indóis e DMAD foram efetuadas em ausência de luz, atmosfera de nitrogênio, e solventes anidro. A adição do catalisador TFBE não obedeceu os rigores de temperatura e orifício da pipeta de Pasteur para se obter o mesmo volume das gotas.

6.2. Reação de 1,2,3-trimetilindol 11 com DMAD

(a) em hexano e benzeno:

Dissolveu-se o 1,2,3-trimetilindol 11 (170 mg, 1,05 mmol, sintetizado conforme descrito no Apêndice A), e o DMAD (143 mg, 1,01 mmol, recém destilado), em benzeno anidro (0,5 ml) e hexano anidro (0,5 ml). Borbulhou-se nitrogênio gasoso através da solução, resfriou-se em banho de gelo e gotejou-se a TFBE (4 gotas, Aldrich). Manteve-se o frasco de reação vedado, ao abrigo da luz, por 21 horas, à temperatura entre 0-4°C. Separou-se a mistura de reação em coluna cromatográfica de sílica gel (15 g, Merck), e eluiu-se com hexano/éter etílico (10%)* 6,7-bis(metoxycarbonil)-1,2,5-trimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno (249 mg, 84%) 140. Óleo vermelho a temperatura ambiente; U.V.(etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 236(3,97, 304(3,30) e 429(2,99), I.V. (filme/NaCl) 1717 e 1706 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,24 e 1,27 (2s, 6H), 2,72(s, 3H), 3,49 (s; 6H) e 6,01-6,97 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 55°C) M^+ 301; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ em (%): C (67,76), H (6,36) e N (4,65), encon-

* a percentagem refere-se ao último solvente

trou-se experimentalmente: C(67,78), H(6,35) e N(4,66).

(b) em acetonitrila

Dissolveu-se em acetonitrila (20 ml, secada com hidreto de cálcio, destilada e estoqueada sob peneira molecular) o 1,2,3-trimetilindol 11 (526 mg, 3,31 mmol, sintetizado como descrito no apêndice A) e DMAD (591 mg, 4,16 mmol, recém destilado). Borbulhou-se nitrogênio gasoso pela solução, resfriou-se em banho de gelo e gotejou-se o catalisador TFBE (30 gotas, Aldrich), vedou-se o frasco de reação e deixou-se ao abrigo da luz por 16 horas, à temperatura entre 0-25°C. Separou-se a mistura de reação por cromatografia de coluna de sílica gel (50g, Merck) e eluiu-se: com hexano/éter etílico (10%) o cicloaduto 140 (60 mg, 6%), e com éter etílico o 3a,8,8a-trimetilindol[2,3-b]3-exocarbometoxilidenil)furan-2-ona 141 (95 mg, 10%). Cristal prismático amarelo pálido; decompõe-se à 91°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 249 (3,99), 291 (3,36) e 321 (3,21); I.V. (KBr) 1720 e 1748 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,41, 1,68, 2,99 e 3,86 (4s, 12H), 6,39-7,40 e 6,48 (m, s, 5H); espectro de massa (70 eV, 80°C) M^+ 287; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ em (%): C (66,87), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,67), H (5,92) e N (4,86). O terceiro produto eluiu-se com éter etílico/acetato de etila (20%) o 4-metoxicarbonil-2,4a-dihidro-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 12 (632 mg, 71%). Cristal prismático laranja; p.f. 147-148°C (éter etílico/hexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 238 (4,02), 274 (3,88) e 405 (3,81); I.V. (KBr) 1634 e 1712 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,86, 3,27 e 3,93 (3s, 9H), 5,68 (d, 2Hz, 1H) 6,73-8,07 e 6,89 (m, d, 2Hz, 5H); espectro de massa (70 eV, 85°C) M^+ 269 calculou-

se para a fórmula mínima $C_{16}H_{15}NO_3$ em (%) C (71,36), H (5,61) e N(5,02), encontrou-se experimentalmente: C (71,50), H (5,54) e N (5,28).

6.3. Conversão do cicloaduto 140 na benzazepina 87

Refluxou-se o cicloaduto 140 (220 mg, 0,73 mmol, isolado na reação acima), em benzeno (10 ml), durante 10 horas. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em éter etílico, e adicionou-se éter de petróleo. Nesta solução cristalizou-se a 3,4-bis(metoxicarbonil)-1,2-5-trimetil-6,7-benzo-1H-azepina 87 (183 mg, 83%). Cristal agulha amarelo pálido; p.f. 144-145°C (éter etílico/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 242 (4,00), 281 (3,70) e 302 (3,60); I.V. (KBr) 1708 e 1719 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) 2,37, 2,49, 3,12, 3,59 e 3,74 (5s, 15H) e 6,83-7,50 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 117°C) M^+ 301; calculou-se para a fórmula mínima $C_{17}H_{19}NO_4$ em (%) C (67,76), H (6,36) e N (4,65), encontrou-se: C (67,4), H (6,2) e N (4,2), Literatura.¹⁷

6.4. Reação de 2,3-dimetilindol 149 com DMAD

(a) em benzeno a temperatura ambiente.

Dissolveu-se o DMAD (1,42 g, 9,99 mmol, recém destilado) e 2,3-dimetilindol 149 (696 mg, 4,80 mmol, sintetizado como descrito no Apêndice A), em benzeno anidro (14 ml). Borbulhou-se

nitrogênio gasoso através da solução e adicionou-se o TFBE (30 gotas, Aldrich). A mistura de reação permaneceu ao abrigo da luz, por 17 horas, à temperatura entre 22-25°C. Separou-se os produtos em coluna de sílica gel (100 g Merck) e eluiu-se com éter de petróleo/éter etílico (15%) o 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 150 (138 mg, 10%). Cristal cúbico laranja; p.f. 101-103°C (éter etílico/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 234 (3,94) e 400 (3,01); I.V. (KBr) 1699, 1726 e 3265 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,45, 1,48 e 3,71 (3s, 12H), 4,34 (sinal largo, 1H, que desapareceu sob tratamento com D_2O), 6,28-7,23 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 48°C) M^+ 287; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ em (%); C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,94), H (6,04) e N (4,78). Eluiu-se com éter de petróleo/éter etílico (20%) uma mistura de 2-(6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)maleato de dimetila 151 e 2-(6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)fumarato de dimetila 153 (968 mg, 46%). Aplicou-se a mistura dos isômeros em placas preparativas para c.c.d. (20 cm x 20 cm) de sílica (GF, Merck) e faixa de aplicação de sílica (gurrh, Merck), e eluiu-se com hexano/éter etílico (30%, 5 vezes). Nas placas se obteve uma mancha larga de fronteira alaranjada e final amarelada. Extraíu-se separadamente a fronteira e o final com éter etílico. A fronteira continha a mistura de isômeros e o final apenas o isômero cis 151. Cristal prismático amarelo intenso, p.f. 93-96°C (hexano/éter etílico); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 234 (4,15) e 335 (4,09); I.V. (KBr) 1705 e 1745 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) 1,56,

1,70, 3,79, 3,82 e 3,84 (5s, 18H), 6,30 (s, 1H), e 6,65-7-46 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 92°C) M^+ 429; calculou-se para a fórmula mínima $C_{22}H_{23}NO_8$ em (%): C (61,53), H (5,40) e N (3,26), encontrou-se experimentalmente: C (61,54), H (5,43) e N (3,01). Eluiu-se o quarto produto desta reação com éter etílico/acetato de etila (20%), o 2,4a-dihidro-4-metoxicarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol 152 (408 mg, 32%). Cristal cúbico laranja; decompõe-se à 168°C (benzeno); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 238 (3,98), 272 (3,82) e 406 (3,82); I.V. (KBr) 1630, 1716 e 3425 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,90 e 3,91 (2s, 6H), 5,84 e 6,90, 6,75-7,28 e 7,72-8,10 (2d(1,6 Hz), m, 6H), e 8,50 (sinal largo, 1H); espectro de massa (70 eV, 120°C) M^+ 255; calculou-se para a fórmula mínima $C_{15}H_{13}NO_3$ em (%): C (70,58), H (5,13) e N (5,49), encontrou-se experimentalmente: C (71,01), H (5,14) e N (5,34).

(b) em benzeno à temperatura entre 0-3°C

Juntou-se o DMAD (897 mg, 6,32 mmol, recém destilado) e o 2,3-dimetilindol 149 (896 mg, 6,18 mmol sintetizado como descrito no Apêndice A). Dissolveu-se os reagentes em benzeno anidro (quantidade suficiente para dissolvê-los ~ 2 ml). Resfriou-se a mistura em banho de gelo, borbulhou-se nitrogênio gasoso e gotejou-se o catalisador TFBE (11 gotas, Aldrich). Vedou-se o frasco de reação e manteve-se em refrigerador por 39 horas à temperatura entre 0-3°C. Isolou-se por cromatografia de coluna como descrita na reação acima o cicloaduto 150 (91 mg, 6%), o cicloaduto 153 (651 mg, 48%). Cristal prismático de cor alaranjado; p.f. 99-101°C (éter etílico/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$

(log ϵ) 328 (3,33) e 3,90 (3,35); I.V. (KBr) 1706 e 1724 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 1,50, 1,54, 3,40, 3,72 e 3,75 (5s, 18 H), 6,62 e 6,10-7,40 (s, m, 5H); espectro de massa (70 eV, 85°C) M^+ 429; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_8$ em (%): C(61,53), H(5,40) e N (3,26), encontrou-se experimentalmente: C (61,68), H (5,37) e N (3,17). O último produto eluído foi a dienona 152 (189 mg, 12%).

(c) em acetonitrila

Dissolveu-se em acetonitrila (3 ml, secada com hidreto de cálcio, destilada, e estocada sob peneira molecular), o 2,3-dimetilindol 149 (576 mg, 3,97 mmol), e o DMAD (577 mg, 4,06 mmol). Resfriou-se a mistura em banho de gelo, borbulhou-se nitrogênio gasoso, e adicionou-se o TFBE (30 gotas, Aldrich). Vedou-se o frasco e reservou ao abrigo da luz por 114 horas, à temperatura máxima de 25°C. Separou-se os produtos em coluna de sílica gel (60 g, Merck). O primeiro produto eluído, com éter de petróleo/éter etílico (15%), foi o cicloaduto 150 (114 mg, 10%). A fração eluída com éter de petróleo/éter etílico (20%) continha os isômeros 151 (6%) e 153 (7%), (a proporção dos isômeros em 113 mg foi calculada pela integração do espectro de RMN- ^1H da mistura de ambos). O quarto produto foi eluído com éter etílico/acetato de etila (20%), sendo identificado como o 2-(2,3-dimetil-3H-indol-3-il)maleato de dimetila 154 (285 mg, 25%). Cristal prismático pa lha; p.f. 90-92°C (éter etílico/hexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 214 (4,43); I.V. (KBr) 1729 e 1641 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 1,37, 2,22, 3,45 e 3,64 (4s, 12H), 5,79 (s, 1H) e 6,99-7,56 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 60°C) M^+ 287; calculou-se para a fórmula

mínima $C_{16}H_{17}NO_4$ em (%): C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se: C (67,1), H (5,9) e N (4,6). O último produto eluído foi a dihidrocarbazona 152 (364 mg, 36%).

6.5. Conversão dos cicloadutos 151 e 153 na benzazepina 157

Refluxou-se os cicloadutos 151 e 153 (232 mg, 0,54mmol, isolados na reação acima), em tetracloreto de carbono (p.a.) durante 48 horas. Evaporou-se o solvente, adicionou-se diclorometano e éter de petróleo. O 2-(3,4-bis(metoxicarbonil)-2,5-dimetil-6,7-benzo-1H-azepinil)maleato de dimetila 157 (193 mg, 83%) cristalizou-se nesta solução. Cristal incolor agulha; p.f. 133-134°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 235 (4,15) e 263 (4,19); I.V. (KBr) 1703 e 1732 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,47, 2,62, 3,65, 3,72 e 3,77 (5s, 18H), 4,89 (s, 1H) e 7,16-7,79 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 132°C) M^+ 429; calculou-se para a fórmula mínima $C_{22}H_{23}NO_8$ em (%): C (61,53), H (5,40) e N (3,26), encontrou-se experimentalmente; C (61,17), H (5,32) e N (3,20).

6.6. Acetilação do cicloaduto 150

Solubilizou-se o ciclobuteno 150 (112 mg, 0,39 mmol, isolado na reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD) em benzeno anidro (1,5 ml), e juntou-se o carbonato de sódio anidro (100 mg, 0,94 mmol, Reagen). Resfriou-se a mistura em banho de gelo, gotejou-se uma solução de cloreto de acetila (1,0 ml, 1,1 g, 14

co 163 (107 mg, 0,33 mmol, isolado na reação de acetilação do cicloaduto 150). Filtrou-se o resíduo enegrecido em uma coluna de sílica gel (6 g, Merck) com eluente diclorometano. Evaporou-se o solvente e adicionou-se éter etílico e éter de petróleo. Nesta solução se formaram os cristais de 1-acetil-2,5-dimetil-3,4-bis (metoxycarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 166 (95 mg, 89%). Cristal amorfo incolor; p.f. 117-119°C (éter etílico/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 227 (4,22), 265 (3,87); I.V. (KBr) 1671 e 1723 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) 1,86 e 2,20 (2s, 3H), 2,51 e 2,54 (2s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,72 e 3,74 (2s, 6H) e 7,20-7,80 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 100°C) M^+ 329; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ em (%): C (65,64), H(5,81) e N(4,25), encontrou-se experimentalmente C (65,6), H (5,7) e N (4,0).

6.8. Acetilação da benzazepina 158

O ciclobuteno se transforma sob refluxo em tetracloreto de carbono durante 4 horas, em um material de espectro de RMN- ^1H diferente do espectro do cicloaduto 150. Tomou-se 200 mg deste material enegrecido e dissolveu-se em benzeno anidro (3 ml), juntou-se carbonato de sódio (100 mg, 0.94 mmol, Reagen). Resfriou-se esta mistura em banho de gelo e adicionou-se uma solução de cloreto de acetila (1,0 ml, 14 mmol, recém destilado) e benzeno anidro (3 ml). Terminada a adição do cloreto de acetila se adicionou mais carbonato de sódio (100 mg, 0,94 mmol, Reagen) e depois de 30 minutos se repetiu a última adição. Deixou-se sob agitação, a temperatura ambiente por 4 horas, filtrou-se a solução, lavou-se o sólido com benzeno e se desprezou. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (3 vezes, 20 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O resíduo (80 mg) cristalizou-se em diclorome

tano e éter de petróleo. Os dados físicos deste produto são os da benzazepina 166 (isolada na termólise do composto 163). O rendimento desta acetilação foi inferior a 50%.

6.9. Reação de 1,2-dimetilindol 2 e DMAD

Juntou-se 1,2-dimetilindol 2 (179 mg, 1,23 mmol, Aldrich) e DMAD (232 mg, 1,68 mmol, recém destilado), resfriou-se em banho de gelo, borbulhou-se nitrogênio gasoso e adicionou-se o TFBE (7 gotas, Aldrich). Vedou-se o frasco de reação e deixou-se em um refrigerador (0-3°C) por 3 horas. Adicionou-se dicloro metano e aplicou-se em coluna de sílica gel (25g, Merck). Eluiu-se com hexano/éter etílico (20%) os isômeros 2'-(1,2-dimetilindol-3-il) fumarato de dimetila 3 e 2'-(1,2-dimetilindol-3-il) maleato de dimetila 4 (275 mg, 78%). Os isômeros foram separados por sucessivas recristalizações das frações enriquecida em cada um deles. O fumarato 3 é um cristal dendrítico alaranjado; p.f. 129-130°C (metanol); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 223 (3,28), 281(3,74), 384 (3,30); I.V. (KBr) 1713 e 1725 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,76, 3,60, 3,66 e 3,78 (4s, 12H), 7,05 e 6,96-7,40 (s, m, 5H); espectro de massa (70 eV, 60°C) M^+ 287; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ em (%): C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,93), H (5,96) e N (4,91). O maleato 4 é um cristal prismático amarelo pálido; p.f. 136-137°C (metanol); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 222 (3,80), 274 (3,56) e 351 (3,76); I.V. (KBr) 1713 e 1735 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,40, 3,56, 3,76 e 3,89 (4s, 12H), 6,13 (s, 1H) e 6,98-7,83 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 80°C) M^+ 287; calculou-se para

a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$ em (%) C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,7), H (5,87) e N (5,06). Não se pode consultar a literatura onde se encontram os dados físicos de ambos os compostos.⁸³

6.10. Reação de 1,3-dimetilindol 7 e DMAD

Dissolveu-se 1,3-dimetilindol 7 (609 mg, 4,2 mmol, obtido na metilação de 3-metilindol 173, Apêndice A) e DMAD (565 mg, 4,0 mmol, recém destilado) em tetracloreto de carbono anidro (20 ml), borbulhou-se nitrogênio gasoso pela solução, resfriou-se em banho de gelo e adicionou-se TFBE (30 gotas, Aldrich). Deixou-se em frasco vedado, ao abrigo da luz, à temperatura de 0-4°C, por 16 horas. Evaporou-se o solvente e aplicou-se em coluna cromatográfica de sílica para cromatografia rápida (55g, 9385 Merck). Eluiu-se com diclorometano/éter de petróleo (60%) os isômeros 2-(1,3-dimetilindol-2-il)fumarato de dimetila 9 e 2-(1,3-dimetilindol-2-il)maleato de dimetila 8. O fumarato 9 é sólido cúbico vermelho; p.f. 107-108°C (etanol); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 225 (4,40) e 273 (4,34); I.V. (KBr) 1716 e 1740 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 2,14, 3,55 e 3,80 (3s, 12H), 7,23 e 6,98-7,62 (s, m, 5H); espectro de massa (70 eV, 75°C) M^+ 287; calculou-se para a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$ em (%) C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (67,2), H (6,1) e N (4,6). O maleato é cristal folicular amarelo claro: p.f. 82-83°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ 225 (4,00), 257 (3,73) e 337 (3,85); I.V. (KBr) 1704 e 1726 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 2,32, 3,68 e 3,80 (3s, 12H), 6,33 (s,

1H) e 6,98-7,83 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 45°C) M^+ 287 calculou-se para a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$ em (%): C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,7), H (5,8) e N (4,4). O terceiro produto eluído com diclorometano/éter de petróleo (50%) foi o 6,7-bis(metoxicarbonil)-2,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicciclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 92 (344 mg, 30%). Óleo vermelho alaranjado; RMN- 1H (CCl_4 /TMS) 1,63, 3,00 e 3,77 (3s, 12H) 4,34 (s, 1H) e 6,16-7,22 (m, 4H), Literatura.⁸ Eluiu-se por último com diclorometano 1,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 86 (92 mg, 8%). Cristal prismático amarelo; p. f. 84-87°C (metanol); U.V. (etanol) $\lambda_{m\acute{a}x}$ (log ϵ) 208 (4,05), 245 (4,03), 276 (3,80) e 306 (3,71); I.V. (KBr) 1700 e 1728 cm^{-1} ; RMN- 1H (CCl_4 /TMS) δ (ppm) 2,28, 3,09, 3,60 e 3,68 (4s, 12H) e 6,69-7,38 (m, 5H); espectro de massa (70 eV, 60°C) M^+ 287 calculou-se para a fórmula mínima $C_{16}H_{17}NO_4$ em (%): C (66,89), H (5,96) e N (4,87), encontrou-se experimentalmente: C (66,6), H (6,2) e N (4,8).¹⁷

6.11. Conversão térmica do cicloaduto 92 na benzazepina 86

O cicloaduto 92 (180 mg, 0,63 mmol) solubilizado em metanol (10 ml, Merck) se transformou quantitativamente na benzazepina 86. Evaporou-se quase totalmente o metanol, onde se cristalizou a 1,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 86 (180 mg, 100%). Caracterizada com os dados apresentados nas tabelas 8 e 9, literatura.¹⁷

6.12. Reação de 1-metil-2-fenilindol 168 e DMAD

Juntou-se 1-metil-2-fenilindol 168 (593 mg, 2,86 mmol, sintetizado como descrito no Apêndice A) DMAD (498 mg, 3,51 mmol, recém destilado), e tetracloreto de carbono anidro (7 ml). O indol não se dissolveu totalmente. Resfriou-se em banho de gelo, borbulhou-se nitrogênio gasoso, gotejou-se o TFBE (7 gotas, Aldrich), vedou-se o frasco de reação e levou-se ao refrigerador. A mistura de reação permaneceu durante 24 horas à temperatura entre 0-4°C. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e aplicou-se a mistura em coluna para cromatografia de sílica gel (50 g, Merck). Eluiu-se com hexano/diclorometano (20%) os isômeros 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)maleato de dimetila 169 e 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)fumarato de dimetila 170 (240 mg, 24%). Separou-se os isômeros por sucessivas recristalizações, em diclorometano e éter de petróleo, das frações enriquecidas, em cada um deles. O maleato 169 é um cristal prismático amarelo pálido; p.f. 109-110°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 232 (4,27), 277 (4,21) e 349 (4,14); I.V. (KBr) 1710 e 1736 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 3,41, 3,51 e 3,71 (3s, 9H), 6,25 (s, 1H), 6,52-8,33 (m, 9H); espectro de massa (70 eV, 90°C) M^+ 349; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ em (%): C (72,19), H (5,48) e N (4,01) encontrou-se experimentalmente: C (72,24), H (5,47) e N (3,98). O fumarato é um cristal dendrítico alaranjado; p.f. 123-124°C (diclorometano/hexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 236 (4,23), 294 (4,08) e 372 (3,42); I.V. (KBr) 1718 e 1728 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 3,38, 3,44 e 3,71 (3s, 9H), 6,80 e 6,78-7,68 (s, m, 10H); espectro de massa (70 eV,

75°C) M^+ 349; calculou-se para a fórmula mínima $C_{21}H_{19}NO_4$ em (%): C (72,19), H (5,48) e N (4,01), encontrou-se experimentalmente: C (72,14), H (5,52) e N (3,98). Os rendimentos dos isômeros separadamente foram calculados pela integração do espectro de RMN- 1H da mistura de ambos. O terceiro produto eluiu-se com hexano/diclorometano (50%) e identificou-se como 1-metil-2-fenil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 172 (210 mg, 21%). Cristal agulha amarelo; p.f. 135-136°C (diclorometano/ciclohexano); U.V. (etanol) λ_{max} (log ϵ) 258 (4,24); I.V. (KBr) 1712 e 1733 cm^{-1} ; RMN- 1H ($CDCl_3$ /TMS) δ (ppm) 2,74, 3,42 e 3,80 (3s, 9H), 6,82-7,66 (m, 9H) e 7,87 (s, 1H); espectro de massa (70 eV, 105°C); M^+ 349; calculou-se para a fórmula mínima $C_{21}H_{19}NO_4$ em (%): C (72,19), H (5,48) e N (4,01), encontrou-se experimentalmente: C (72,24), H (5,64) e N (3,88).

6.13. Reação de 3-metilindol 173 e DMAD

Dissolveu-se 3-metilindol 173 (642 mg, 4,90 mmol, Aldrich) e DMAD (750 mg, 5,28 mmol, recém destilado) em benzeno anidro (5 ml). Borbulhou-se nitrogênio gasoso, resfriou-se em banho de gelo e gotejou-se TFBE (25 gotas, Aldrich); vedou-se o frasco de reação, que permaneceu em um refrigerador durante 19 horas, à temperatura de 0-4°C. Cromatografou-se a mistura em coluna de sílica gel (40 g, Merck). Eluiu-se com hexano/éter etílico (20%) os isômeros 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)3,4-bis(metoxicarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 175 e 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)-3 α ,4-bis(metoxicarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 176 (307 mg, 31%, a proporção dos isômeros eluí

dos foi de 2 (175): 1 (176). A isômero β (65 mg) cristalizou-se da mistura solubilizada em diclorometano e éter etílico. O sólido incolor prismático; p.f. 211-213°C (diclorometano/éter etílico); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 226 (4,31), 286 (3,90) e 294 (3,88); I.V. (KBr) 1666, 1745 e 3422 cm^{-1} ; RMNH- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,57 (s, 3H), 2,08 (d, 1Hz, 3H), 3,62 (d, 8Hz, 1H), 3,67 e 3,78 (2s, 6H), 4,28 (dq, 8 e 1Hz, 1H), 4,78 (sinal largo troca com D_2O , 1H), 5,92 (s, 1H) e 6,50-7,63 (m, 8H); espectro de massa (70 eV, 165-175°C) M^+ 404; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ em (%): C (71,27), H (5,98) e N (6,93), encontrou-se experimentalmente: C (71,3), H (6,0) e N (6,8). Aplicou-se o sobrenadante da cristalização de 175 (240 mg) em 5 placas preparativas para c.c.d. (20 x 20 cm) de sílica (GF, Merck) e faixa de aplicação de sílica (Guhr, Merck). Eluiu-se 7 vezes com benzeno e extraiu-se duas manchas principais com éter etílico. A mancha de menor r.f. continha a mistura de α e β (160 mg) e a de maior r.f. continha o isômero α (40 mg). Cristal prismático incolor; p.f. 195-196°C (ciclohexano/tetracloroeto de carbono); U.V. (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 228 (4,52), 284 (4,06) e 294 (4,06); I.V. (KBr) 1609, 1738 e 3440; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,73 (s, 3H), 2,12 (d, 1Hz, 3H), 3,38 (d, 12Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 4,28 (dq, 12 e 1Hz, 1H), 4,50 (sinal largo, troca com D_2O , 1H), 5,96 (s, 1H) e 6,45-7,72 (m, 8H); espectro de massa (70 eV, 175°C) M^+ 404; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ em (%): C (71,27), H (5,98) e N (6,93), encontrou-se experimentalmente: C (70,9), H (6,0) e N (6,8). Eluiu-se na coluna o terceiro produto com hexano/éter etílico (50%) o 1,2-bis(metoxycarbonil)-1,2,3-metilindol-2-il)etano 182 (436 mg, 44%). Cristal amorfo incolor; decom

põe-se entre 233-246°C formando uma pasta vermelha; U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 224 (4,73), 285 (4,24) e 293 (4,29); I.V. (KBr) 1709 e 3395 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,73 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 6,85-7,54 (m, 4H) e 8,37 (sinal largo, 1H); espectro de massa (70 eV, 200°C) M^+ 404; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ em (%): C (71,27), H (5,98) e N (6,93) encontrou-se experimentalmente: C (70,9), H (6,0) e N (6,7). Eluiu-se com éter etílico o 2-(3-metilindol-2-il)maleato de dimetila 189 (227 mg, 17%). Cristal prismático amarelo claro; p.f. 142-143°C (diclorometano/ciclohexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 212 (4,40), 253 (3,90) e 352 (4,37); I.V. (KBr) 1699 e 3386 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,35, 3,73 e 3,97 (3 s, 9H), 6,18 (s, 1H), 6,92-7,67 (m, 4H) e 8,43 (sinal largo, 1H); espectro de massa (70 eV, 115°C) M^+ 273; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ em (%): C (65,93), H (5,63) e N (5,13), encontrou-se: C (66,1), H (5,5) e N (5,0).

6.14. Reação de 1-metilindol 5 e DMAD

Solubilizou-se 1-metilindol 5 (92 mg, 0,7 mmol, Aldrich) e DMAD (119 mg, 0,84 mmol, recém destilado) em CCl_4 anidro (0,1 ml). Adicionou-se hexano anidro (0,3 ml), resfriou-se em banho de gelo e gotejou-se o TFBE (3 gotas, Aldrich). Manteve-se sob atmosfera de nitrogênio, ao abrigo da luz e a 0 °C durante 3 horas. Aplicou-se em 3 placas para c.c.d. (20 x 20 cm), (GF Merck). Eluiu-se com diclorometano e extraiu-se a mancha de coloração vermelha, com éter etílico. O espectro de RMN- ^1H (CCl_4/TMS) do material extraído da placa mostrou ser a mistura do

6,7-bis(metoxycarbonil)-2-metil-3,4-benzo-2-azabicclo [3.2.0]heptadieno 91 e 1-metil-3,4-bis(metoxycarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 33 (69 mg 36%). O cicloaduto apresentou um duplo dubleto centrado a 4,70 ppm (literatura quarteto AB a 4,66 ppm).²² Esta mistura de 33 e 91 permaneceu em solução etanólica onde se formou um cristal prismático laranja com ponto de fusão 109-110°C (105-107°C (metanol))¹³ e seu espectro de RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm) 3,04, 3,70 e 3,77 (3s, 9H) e 6,61-7,44 (m, 6H). Nesta reação não foram isolados outros produtos, apenas recuperou-se os reagentes restantes.

6.15. Reação do 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 12 com cloroformiato de etila.¹⁷⁰

Deixou-se secar em um dessecador a dihidrocarbazona 12 por 48 horas. Juntou-se o bicarbonato de potássio (1,50 g, 15,0 mmol, Carlo Erba), a dihidrocarbazona 12 (220 mg, 0,82 mmol, sintetizada na reação de 1,2,3-trimetilindol e DMAD em acetonitrila), o clorofórmio (18 ml, previamente secado e destilado e por último o cloroformiato de etila (1,5 ml, 1,7 g, 16 mmol, Aldrich). Re fluxou-se e agitou-se a mistura de reação por 19 horas. Houve descoloração da solução ao final da reação. Filtrou-se o sólido, lavou-se com clorofórmio (5 ml, 3 vezes), lavou-se a fase orgânica com água destilada (10 ml, 4 vezes), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e juntou-se éter de petróleo. O 2-etilcarbonildioxi-4-metoxycarbonil-9-metilcarbazol 302 cristalizou-se (260 mg, 97%). Cristal folicular creme; p.f. 143-145°C

(diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 220 (4,25), 252 (4,02), 272 (4,08) e 318 (3,74); I.V. (KBr) 1721 e 1769 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,46 (t, 8Hz, 3H) 3,86 e 4,10 (2s, 6H), 4,42 (q, 8Hz, 2H), 7,40-7,82 e 8,90-9,04 (m, dd, 8 e 2Hz, 6H); espectro de massa (70 eV, 135°C) M^+ 327; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ em (%): C (66,05), H (5,23) e N (4,28), encontrou-se experimentalmente: C (65,7), H(5,0) e N (4,4). Observação: esta reação efetuada a temperatura ambiente em condições idênticas, resultou no mesmo rendimento de 302.

6.16. Hidrólise de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-metilcarbazol 302.¹⁷³

Dissolveu-se em metanol (10 ml, Merck), o carbanato 302 (392 mg, 1,10 mmol, sintetizado como descrito no ítem anterior). Resfriou-se a solução em banho de gelo e sob agitação se adicionou hidróxido de potássio (700 mg, 19,4 mmol, Queel). Deixou-se sob agitação adquirir a temperatura ambiente. Ao final de duas horas, resfriou-se novamente a mistura em banho de gelo e neutralizou-se com ácido clorídrico (1 M, em metanol). Evaporou-se o solvente e o resíduo sólido cromatografou-se em coluna de sílica gel (10 g Merck). Eluiu-se com hexano/diclorometano (50%) 42 mg (14%) do reagente não hidrolizado, e em seguida o 2-hidroxí-4-metoxicarbonil-9-metilcarbazol 303 (90 mg, 32%). Cristal agulha de coloração palha; p.f. 177-178°C (éter etílico/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 224 (4,64), 270 (4,30) e 337 (4,00); I.V. (KBr) 1695 e 3376 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 3,80 e 4,08 (2s, 6H), 7,07-7,62 e 8,76 (m, dt, 10 e 1Hz, 7H);

espectro de massa (70 eV; 150°C); M^+ 255 calculou-se para a fórmula mínima $C_{14}H_{13}NO_3$ em (%) C (70,57), H (5,13) e N (5,49) encontrou-se experimentalmente: C (70,8), H (5,3) e N (5,6). Eluiu-se com éter etílico o 2-hidroxi-4-carboxi-9-metilcarbazol 304 (45 mg, 17%). Cristal agulha de coloração palha; decompõe-se a 205°C; U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 232 (4,53), 268 (4,30) e 326 (3,90); I.V. (KBr) 1675, 3044 e 3204 cm^{-1} ; espectro de massa (70 eV, 200°C) M^+ 241; calculou-se para a fórmula mínima $C_{14}H_{11}NO_3$ em (%) C (69,70), H (4,60) e N (5,81) encontrou-se experimentalmente C (70,1), H (4,7) e N (5,6).

6.17. Metilação de 2-hidroxi-4-carbometoxi-9-metilcarbazol 303

Solubilizou-se 2-hidroxicarbazol 303 (240 mg, 0,94 mmol, obtido na hidrólise de 302), em acetona (7 ml, p.a. Carlo Erba). Resfriou-se a solução em banho de gelo, sob agitação adicionou-se hidróxido de potássio (1,6 g, 27 mmol, Merck, tritura-do) e sulfato de dimetila (0,4 ml, 532 mg, 4,22 mmol, Carlo Erba). Extraíu-se com éter etílico (10 ml, 4 vezes). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo (305 mg) aplicou-se em 3 placas de c.c.d. (20 x 20 cm) em sílica (GF, Merck). Eluiu-se com hexano/acetato de etila (5%, 2 vezes) e com hexano/acetato de etila (10%, 1 vez). Extraíu-se uma mancha principal com diclorometano/metanol (5%). O produto extraído foi 2-metoxi-4-metoxicarbonil-9-metilcarbazol 305 (213 mg, 84%). Cristal agulha incolor; p.f. 126-127°C (diclorometano/tetracloreto de carbono); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 223 (4,59), 272 (4,23) e 335 (3,95); I.V. (KBr) 1714 cm^{-1} ;

RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 3,63, 3,87 e 4,01 (3s, 9H), 6,87-7,63 e 8,60-8,92 (m, 6H); espectro de massa (70 eV, 135°C) M^+ 269; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ em (%): C (71,36), H (5,61) e N (5,20), encontrou-se experimentalmente: C (71,7), H (5,6) e N (5,2).

6.18. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol **12** com cloroformiato de etila, seguida de hidrólise e metilação

Juntou-se a dihidrocarbazona **12** (230 mg, 0,85 mmol, sintetizada na reação de 1,2,3-trimetilindol **11** e DMAD, secada em dessecador por 48 horas), bicarbonato de potássio (1,0 g, 12,5 mmol, Carlo Erba), clorofórmio (6 ml, secado com cloreto de cálcio e destilado), e por último o cloroformiato de etila (1,00 ml, 1,13 mg, 10,4 mmol, Aldrich). A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 20 horas. Filtrou-se o sólido, lavou-se com diclorometano e evaporou-se o solvente. Dissolveu-se o resíduo sólido em acetona (5 ml, p.a. Carlo Erba), resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se hidróxido de potássio (1,4 g, 25 mmol, Merck). A hidrólise foi acompanhada por c.c.d., mantendo-se em banho de gelo. Depois de duas horas do início se adicionou o sulfato de dimetila (0,3 ml, 399 mg, 3,17 mmol, Carlo Erba). A metilação acompanhada por c.c.d completou-se minutos após a adição do sulfato de dimetila. A temperatura da reação foi mantida entre $0-10^\circ\text{C}$. Extraíu-se com hexano/éter etílico (20%, 10 ml, 4 vezes). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. O resí-

duo (295 mg) aplicou-se em 4 placas preparativas de sílica (20 x 20 cm, GF Merck). Eluiu-se 2 vezes com hexano/acetato de etila (5%) e uma vez com hexano/acetato de etila (10%). Extraíu-se duas manchas, com diclorometano/metanol (5%). A primeira apenas 8 mg que não se identificou. A segunda foi o 2-metoxi-4-metoxi-carbonil-9-metilcarbazol 305 (172 mg, 75%), descrito no item 6.17.

6.19. Metilação de 2-hidroxi-4-carboxi-9-metilcarbazol 304

O composto 304 (20 mg, 0,08 mmol, isolado na hidrólise de 302) foi dissolvido em éter etílico (5 ml). Resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se uma solução etérea de diazometano (O diazometano foi produzido pela reação de nitroso metilurêia em meio básico e coletado em éter etílico sob banho de acetona e dióxido de carbono). Deixou-se evaporar o éter etílico e diazometano, o resíduo redissolveu-se em éter etílico e filtrou-se em coluna de sílica gel (5 g, Merck). Isolou-se o 2-metoxi-4-metoxycarbonil-9-metilcarbazol 305 (18 mg, 83%), identificado por c.c.d., RMN-¹H e I.V. conforme descrito no item 6.17.

6.20. Redução de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 12

(a) com borohidreto de sódio.¹⁷⁹

Solubilizou-se a dihidrocarbazona 12 (118 mg, 0,44 mmol, sintetizada na reação de 1,2,3-trimetilindol 11 e DMAD em

acetonitrila) em metanol (5 ml, Merck). Resfriou-se a solução em banho de gelo e sob agitação se adicionou rapidamente uma solução de borohidreto de sódio (640 mg, 17 mmol, Carlo Erba) em metanol (5 ml, Merck). A solução que era laranja, rapidamente se descorou (5-10 minutos), deixou-se sob agitação, à temperatura ambiente 17 horas. Adicionou-se uma solução de cloreto de amônio (500 mg, Ecibra) em água destilada (10 ml). Acidificou-se com ácido acético até pH 5. Diluiu-se com água destilada (10 ml). Extraíu-se com acetato de etila (10 ml, 3 vezes). Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Cromatografou-se em sílica gel (6 g Merck). Eluiu-se com acetato de etila o 1,2,4a,9a-tetrahidro-4-carbometoxi-4a-9-dimetil-2-oxocarbazol 309 (57 mg, 48%). Cristal prismático de coloração palha; p.f. 137-140°C (éter etílico/ciclohexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 235 (4,20), 296 (3,91) e 338 (4,38); I.V. (KBr) 1724 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,57, 3,25, 3,85 (3s, 9H), 5,36 (s, 1H), 6,78-7,48 (m, 4H) e o sistema ABC: H_A (2,70), H_B (2,92), H_C (3,14), J_{AB} (-18 Hz), J_{AC} (5 Hz) e J_{BC} (13 Hz), calculado pelo programa UEAITR;¹⁷⁸ espectro de massa (70 eV, 100°C) M^+ 271; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ em (%): C (70,83), H (6,32) e N (5,16), encontrou-se experimentalmente: C (70,8), H (6,3) e N (4,9).

(b) com borohidreto de sódio na presença de cloreto de
cério¹⁸²

Dissolveu-se a dihidrocarbazona 12 (118 mg, 0,44 mmol) e o cloreto de cério heptahidratado (372 mg, 1,00 mmol, Merck),

em metanol (2,5 ml, Merck). Resfriou-se a solução em banho de gelo e adicionou-se borohidreto de sódio (68 mg, 1,78 mmol, Carlo Erba, em pequenas porções, num intervalo de 5 minutos) sob agitação. A solução tornou-se incolor após 10 minutos de início da adição de borohidreto. Completados 15 minutos do início da reação, adicionou-se uma solução de cloreto de amônio (200 mg, Carlo Erba) em metanol (5 ml, Merck). Adicionou-se água destilada (20 ml), transferiu-se para um funil de separação e extraiu-se com acetato de etila (10 ml, 5 vezes). Secou-se a solução orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente e cromatografou-se como no item (a). Isolou-se o tetra-hidrocarbazol 309 (72 mg, 61%).

(c) com hidreto de lítio e alumínio em piridina¹⁸³

À piridina (2 ml, secada com óxido de bário e recém destilada) se juntou o hidreto de lítio e alumínio (58 mg, 1,53 mmol, Merck, em pequenas proporções) sob agitação e resfriamento em banho de gelo. Juntou-se mais 2 ml de piridina e adicionou-se a dihidrocarbazona 12 (123 mg, 0,45 mmol, sintetizada na reação de 1,2,3-trimetilindol 11 e DMAD em acetonitrila). A mistura adquiriu a temperatura ambiente e permaneceu sob agitação durante 3 horas. Adicionou-se ácido clorídrico (3,5 ml, 5 M) sendo resfriada a mistura em banho de gelo. Juntou-se um pouco de éter etílico e aqueceu-se à 60°C, por alguns minutos. Transferiu-se para um funil de separação e extraiu-se com acetato de etila (10 ml, 5 vezes). Separou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O resí

duo foi cromatografado como no ítem (a) e isolou-se a tetrahydro carbazona 309 (66 mg, 54%).

6.21. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol 152 com cloroformiato de etila

Juntou-se a dihidrocarbazona 152 (177 mg, 0,69 mmol, sintetizada na reação de 2,3-dimetilindol e DMAD e secada em dessecador durante 48 horas), bicarbonato de potássio (1,51 g, 15,1 mmol, Carlo Erba) e clorofórmio (16 ml, secado com cloreto de sódio anidro e destilado). Resfriou-se a mistura em banho de gelo, adicionou-se cloroformiato de etila (1,00 ml, 1,13 g, 10,4 mmol, Aldrich) e refluxou-se durante 19 horas. Após resfriar a mistura se filtrou em coluna de sílica gel (5 g, Merck) com eluente diclorometano. Evaporou-se o solvente e recristalizou-se o produto 2-etilcarbonildioxi-4-metoxycarbonil-9-etoxycarbonilcarbazol 311 (179 mg, 67%). Cristal prismático incolor; p.f. 96-98°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 226 (4,47) e 304 (3,93); I.V. (KBr) 1730 e 1760 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,43 e 1,58 (2 t, 7Hz, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,51 e 1,58 (2 q, 7Hz, 4H), 7,15-8,84 (m, 6H); espectro de massa (70 eV, 125°C) M^+ 385; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ em (%): C (62,34), H(4,97) e N (3,63), encontrou-se experimentalmente: C (62,6), H (5,0) e N (3,8).

6.22. Hidrólise e metilação de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-etoxycarbonilcarbazol 311

Dissolveu-se a uretana 311 (58 mg, 0,15 mmol, isolada como descrito no ítem 6.21) em acetona (5 ml, Carlo Erba). Resfriou-se a solução em banho de gelo e se adicionou hidróxido de potássio (1,3 g, 23 mmol, Merck). A hidrólise (monitorada por c.c.d.) prolongou-se por 4 horas e a temperatura máxima foi de 10°C. Resfriou-se novamente em banho de gelo e adicionou-se sulfato de dimetila (0,2 ml, 266 mg, 2,46 mmol, Carlo Erba). Manteve-se sob agitação e banho de gelo durante uma hora. Filtrou-se o sólido, lavou-se com diclorometano e desprezou-se. O filtrado foi concentrado e o solvente evaporado totalmente. Filtrou-se o resíduo em coluna de sílica gel (8g, Merck) e eluiu-se o carbazol 305 (20 mg, 50%) com diclorometano. A cromatografia c.c.d., da mistura final da reação, mostrou 5 manchas sendo a de maior proporção correspondente ao carbazol 305. Os demais produtos foram desprezados, dada a pequena quantidade.

6.23. Reação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol 152 e iodeto de trimetilsilano¹⁸⁸

Solubilizou-se o iodeto de sódio (964 mg, 6,43 mmol, Merck, secado por 8 horas à 120°C) em acetonitrila (12 ml, secada com hidreto de cálcio e recém destilada). Juntou-se a esta solução o cloreto de trimetilsilano (1,0 ml, 856 mg, 7,93 mmol, Alfa Inorganic Ventron). Formou-se, imediatamente, um sólido branco (provavelmente o cloreto de sódio).¹⁸⁷ Adicionou-se a di

-hidrocarbazona 152 (248 mg, 0,96 mmol, isolada na reação de 2,3-dimetilindol 149 com DMAD e secada em dessecador por 24 horas) e por último a trietilamina (0,7 ml, 508 mg, 5,03 mmol, secada com hidróxido de potássio e recém destilada). Deixou-se a temperatura ambiente e sob agitação durante 3 horas. Evaporou-se o solvente, transferiu-se para um funil de separação, juntou-se água destilada e acetato de etila, extraiu-se com acetato de etila (30 ml, 4 vezes), secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se novamente o solvente. O resíduo dissolveu-se em éter etílico e aplicou-se em 4 placas para c.c.d. de sílica (20 x 20 cm, GF Merck). Eluiu-se com diclorometano duas vezes e mais duas com diclorometano em atmosfera de amônia. Extraíu-se a mancha principal com diclorometano/metanol (5%). O produto isolado foi o 2-hidroxi-4-metoxicarbonilcarbazol 313 (204 mg, 88%). Cristal prismático palha; p.f. 172-173°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 223 (4,57), 269 (4,27) e 342 (4,02); I.V. (KBr) 1679, 3380 e 3440 cm^{-1} ; RMN- ^1H (DMSO/TMS) δ (ppm) 4,00 (s, 3H), 6,89-7,47 (m, 6H) 8,41-8,68 (m, 1H), 9,19 (s, 1H); espectro de massa (70 eV, 150°C) M^+ 241; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ em (%): C (69,48), H (4,91) e N (5,79), encontrou-se experimentalmente: C (69,7), H (4,6) e N (5,5).

6.24. Refluxo de 2,4a-dihidro-4-metoxicarbonil-4a-metil-2-oxo-carbazol 152 em trietilamina e clorofórmio

Refluxou-se a dihidrocarbazona 152 (180 mg, 0,71 mmol, sintetizado na reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD) em cloro-

fórmio (5 ml, Merck) e trietilamina (5 ml, Carlo Erba), durante 24 horas. Evaporou-se o solvente e aplicou-se o resíduo em uma coluna cromatográfica de sílica gel (8 g, Merck). Eluiu-se com hexano/diclorometano (50%) o composto com a estrutura provável, ou seja, o biscardazol 319 (94 mg, 50%). Cristal prismático laranja; p.f. 249-250°C (etanol); I.V. (KBr) 1716 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 1,65 (d, 8 Hz) 3,94 (s, 3H), 4,67 (q, 8Hz, 1H), 6,77-8,10 (m, 4H); espectro de massa (70 eV, 220°C) M^+ 534.

6.25. Metilação de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxo-carbazol 152

Juntou-se a dihidrocarbazona 152 (117 mg, 0,46 mmol, isolada na reação de 2,3-dimetilindol 149 e DMAD), acetonitrila (10 ml, secada com hidreto de cálcio e destilada), carbonato de potássio (607 mg, 4,40 mmol, Merck), resfriou-se em banho de gelo e adicionou-se iodeto de metila (1,0 ml, 2,3 g, 16 mmol, Carlo Erba). Deixou-se a mistura sob agitação e à temperatura máxima de 25°C, durante 24 horas. Filtrou-se e lavou-se o sólido com acetonitrila, desprezou-se o sólido e evaporou-se o solvente. Filtrou-se em coluna de sílica gel (8g, Merck) com eluente éter etílico/acetato de etila (20%). O produto metilado foi identificado por RMN- ^1H , I.V. e ponto de fusão como sendo a dihicarbazona 12 (121 mg, 98%).

APÊNDICE A

APÊNDICE A*

SÍNTESE DE REAGENTES E COMPOSTOS CORRELACIONADOS

A.1. Introdução

A síntese de indóis é constantemente explorada, pois o núcleo indólico se encontra em numerosos alcalóides.²⁰⁶ Alguns métodos de síntese são bem conhecidos como Fischer, Bischler, Madelung, Nenitzescu, etc.,²⁰⁷ por outro lado são publicados frequentemente novos métodos preparativos e modificações dos já existentes.²⁰⁸

As substituições no anel indólico têm recebido considerável atenção,²⁰⁹ e podem levar a novos compostos como aqui são descritos.

A.2. Reação de 3-metilindol 173 e cloreto de benzoila 351

Com o interesse de se estender nossos estudos a outros indóis, pensou-se nos indóis com grupo benzila na posição 2. Inicialmente, propôs-se a alquilação do 3-metilindol 173 com cloreto de benzila catalisada por cloreto de alumínio, mas os primeiros experimentos não foram animadores. A segunda alternativa proposta foi a reação de 3-metilindol 173 com cloreto de benzoila 351 sob catálise de um ácido de Lewis, e posterior redução da carbonila.

* Os dados físicos dos compostos sintetizados e descritos neste Apêndice se encontram nas TABELAS 31 e 32.

A.2.1. Método A (Reação catalisada por AlCl_3 a 0°C).

Reagiu-se o 3-metilindol 173 com cloreto de benzoila 351, em dissulfeto de carbono, na presença de cloreto de alumínio a 0°C , por um período de 5 horas. O tratamento da mistura reacional e separação cromatográfica levaram ao isolamento de dois produtos sólidos. O primeiro isolado é um cristal agulha amarelo pálido com ponto de fusão $142-144^\circ\text{C}$, recristalizado em metanol. O espectro de massa registrou o íon molecular de 235 unidades de massa, correspondendo a substituição de um hidrogênio no reagente pelo grupo benzoila. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$. O espectro de infravermelho registrou sinais correspondendo a estiramento da ligação N-H^{63} a 3320 cm^{-1} e ligação C=O^{210} a 1606 cm^{-1} . O espectro de RMN- ^1H mostrou um sinal a 2,28 ppm correspondendo a um grupo metila e um multiplete entre 7,02-7,92 ppm correspondendo a 12 hidrogênios aromáticos⁴⁴ e registrou-se no ultravioleta as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 212 (4,09), 246 (4,02) e 323 (4,05). Estes dados físicos concordam com aqueles apresentados por Shafiee e Sattari para o 2-benzoil-3-metilindol 352²¹⁰ e o rendimento deste produto foi de 72%. O segundo produto isolado (160 mg) é um cristal agulha de coloração amarelo pálido, com ponto de fusão a $193-194^\circ\text{C}$, cristalizado em clorofórmio e hexano. O íon molecular foi registrado a 339 unidades de massa, correspondendo a substituição no reagente de dois hidrogênios por dois grupos benzoilas. A análise elementar confirmou as percentagens calculadas para a fórmula mínima $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. O espectro de infravermelho (E.50) mostrou fre

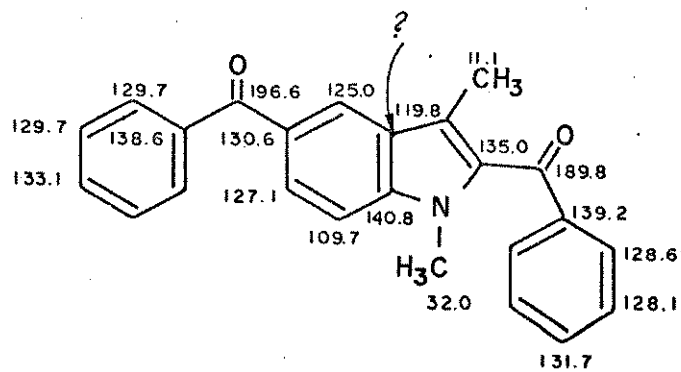
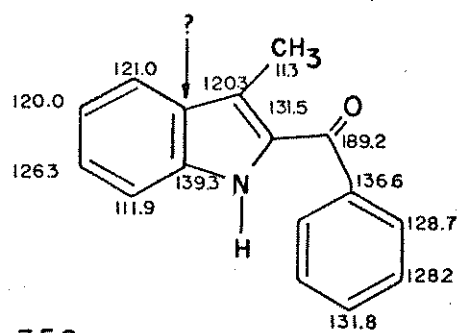
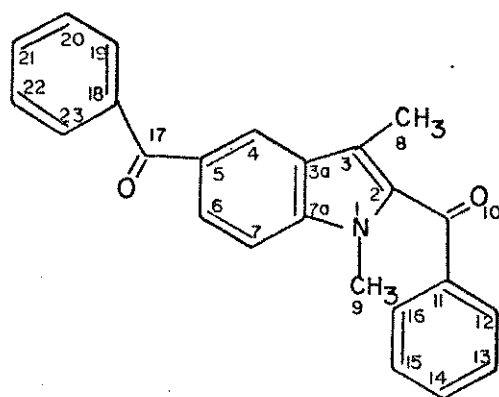
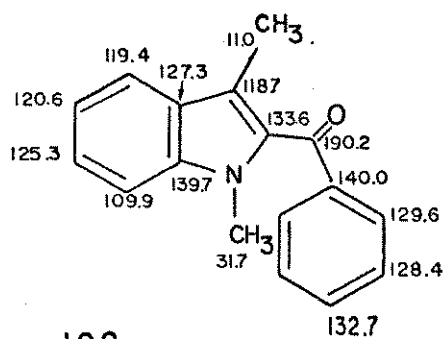


Tabela 30 - Valores dos deslocamentos químicos (ppm) dos espectros de RMN- ^{13}C , multiplicidade e atribuições dos benzoilindóis:

composto carbono	<u>353</u>	<u>352</u>	<u>355</u>	<u>192</u>
2	132,8 s	131,5 s	135,0 s	133,6 s
3	121,3 s	120,3 s	119,8 s	118,7 s
3a				127,3 s
4	125,0 d	121,0 d	125,0 d	119,4 d
5	130,6 s	120,0 d	130,6 s	120,6 d
6	126,8 d	126,3 d	127,1 d	125,3 d
7	111,7 d	111,9 d	109,7 d	109,9 d
7a	139,2 s	139,3 s	140,8 s	139,7 s
8	10,0 q	11,3 q	11,1 q	11,0 q
9			32,0 q	31,7 q
10	189,2 s	189,2 s	189,8 s	190,2 s
11	138,6 s	136,6 s	139,2 s	140,0 s
12	127,9 d	128,7 d	128,6 d	129,6 d
13	127,6 d	128,2 d	128,1 d	128,4 d
14	131,4 d	131,8 d	131,7 d	132,7 d
15	127,6 d	128,2 d	128,1 d	128,4 d
16	127,9 d	128,7 d	128,6 d	129,6 d
17	197,4 s		196,6 s	
18	138,0s		138,6 s	
19	129,1 d		129,7 d	
20	128,2 d		129,7 d	
21	131,7 d		133,1 d	
22	128,2 d		129,7 d	
23	129,1 d		129,7 d	

campo mais baixo (196,4 ppm).

Segundo os modelos 358 e 359 os sinais encontrados nos espectros de 352 e 192 foram atribuídos a C_2 , C_3 , C_{3a} , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_{7a} , com ligeira discrepância em C_{7a} e os carbonos dos grupos benzoilas puderam ser atribuídos com base na benzofenona 357. A partir dos deslocamentos encontrados para os carbonos nos compostos 352 e 192 pode se estender as atribuições aos outros derivados 353 e 355. Levou-se em consideração os efeitos da substituição do grupo benzoila no anel benzênico encontrados na benzofenona 357.

As atribuições dos carbonos 12, 13, 15, 16, 19, 20, 22 e 23, dos carbonos 4 e 6, dos carbonos 5, 11, 18 e 7a e dos carbonos 14 e 21 nos indóis 353 e 355 podem ser trocadas entre si, porém admitiu-se o seguimento dos modelos. O mesmo se pode dizer dos carbonos 4 e 5, dos carbonos 12, 13, 15 e 16 e dos carbonos 11 e 7a nos indóis 352 e 192.

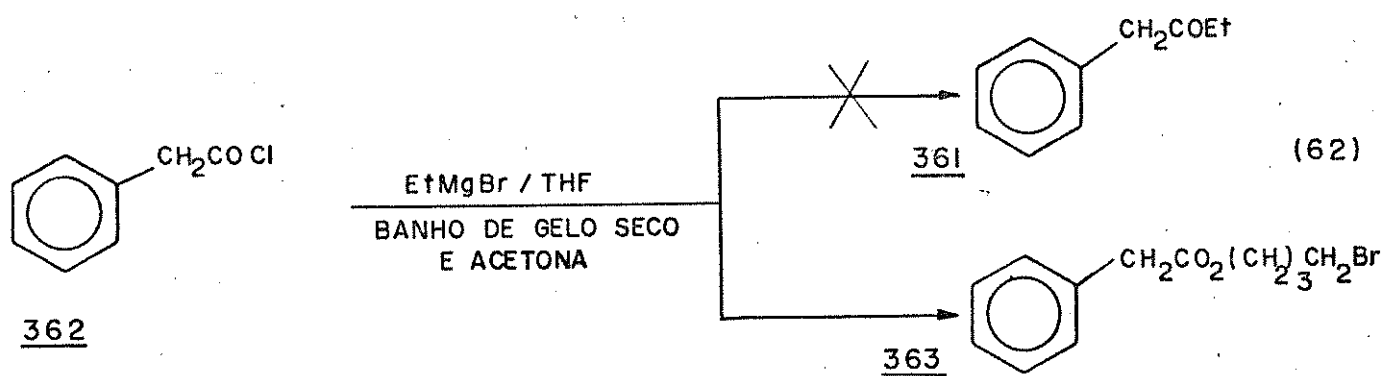
Nos espectros acoplados ou desacoplados dos indóis 352, 353 e 355, devido a sobreposição de sinais, não se pode detectar um sinal simples esperado entre 126,0-128,0 ppm correspondendo aos C_{3a} , enquanto no espectro de 192 o sinal encontrado foi a 127,3 ppm.

O emprego da espectroscopia de RMN- ^{13}C logrou mostrar que a substituição eletrofílica de 1,3-dimetilindol 7 e 3-metilindol 173, nas condições Friedel Crafts, ocorre na posição 5 do anel benzênico.

A.5. Redução de 2-benzoil-3-metilindol 352

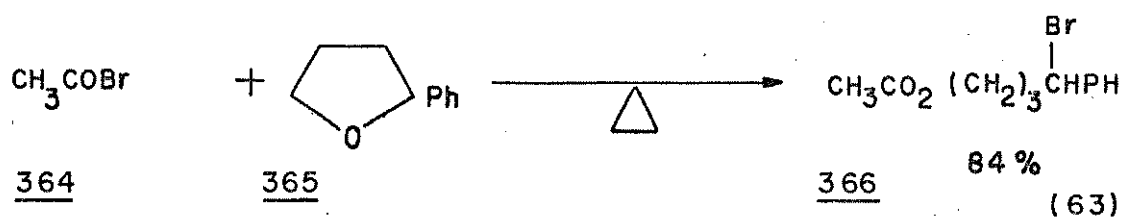
Procedeu-se a redução de 2-benzoil-3-metilindol 352 com

depois a perda de C_4H_8 seguida de CO_2 e o pico base correspondeu ao fragmento CH_2Ph (m/e 91). A análise elementar de C e H confirmou as percentagens para a fórmula mínima $C_{12}H_{15}O_2Br$. O espectro de infravermelho (E. 60) mostrou sinal de carbonila de éster⁴⁵ a 1734 cm^{-1} . O espectro de RMN- 1H (E. 61) mostrou um multiplo a 1,73 ppm correspondendo a 4 hidrogênios, 2 tripletos mal resolvidos a 3,28 e 4,06 ppm na proporção de 4 hidrogênios, um singlete a 3,51 ppm correspondendo a 2 hidrogênios e mais 5 hidrogênios aromáticos com sinal simples a 7,23 ppm (este espectro pode ser correlacionado com o espectro de benzoato de 4-clorobutila,²¹⁸ porque se assemelham no fragmento 4-halogenobutila). No ultravioleta se registrou as absorções a $\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon$) 205 (3,81) e 267 (3,31). Estes dados físicos permitiram postular a estrutura de fenilacetato de 4-bromobutila 363, e seu rendimento nesta reação foi 65%.



Ao contrário do que foi esperado, não se formou a etilbenzilacetona 361, mas houve clivagem do anel furano com a participação do solvente na formação do éster 363. Semelhante cliva-

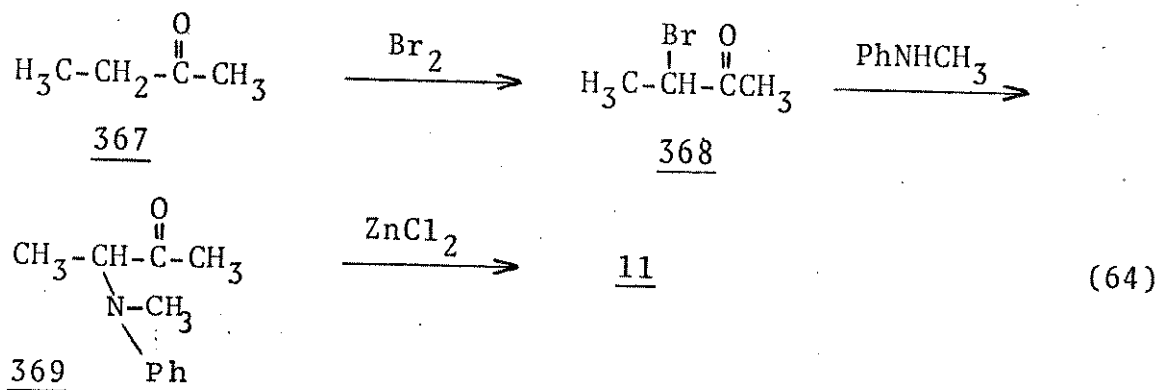
gem de feniltetrahidrofurano, ocorreu quando este foi tratado com brometo de acetila e formou o éster acetato de 4-bromo-4-fenilbu



tila 366 (84%).²¹⁹

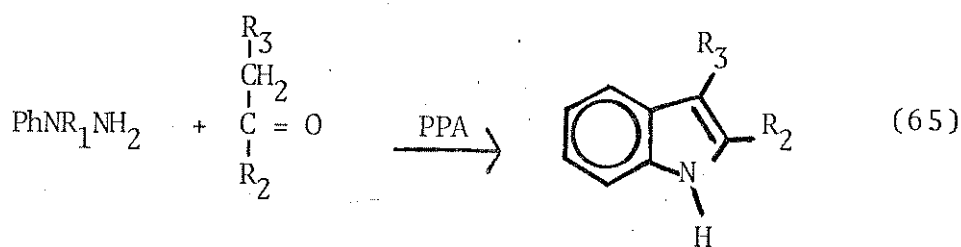
A.7. Síntese de 1,2,3-trimetilindol 11

Na síntese de 1,2,3,-trimetilindol 11 seguiu-se o método de Bischler,²²⁰ bromou-se a butanona 367 (equação 64) reagiu-se a 2-bromobutanona 368 com metilfenilamina e ciclizou-se a 2(metilfenilamino)butanona 369 em presença de cloreto de zinco anidro. O produto desta ciclização é o 1,2,3-trimetilindol 11 (90%).



A.8. Síntese de 2,3-dimetilindol 149, 2-fenilindol 370, 2-benzil-3-metilindol 360 e 2-etil-3-fenilindol 371

O método de Fischer foi empregado para síntese de 2,3-dimetilindol 149 (71%), 2-fenilindol 370 (90%), 2-benzil-3-metilindol 360 (12%) e 2-etil-3-fenilindol 371 (61%). Esta síntese consiste da reação de fenilhidrazina com a acetona apropriada em meio ácido (equação 65).



	R ₂	R ₃
<u>149</u>	CH ₃	CH ₃
<u>360</u>	CH ₂ Ph	CH ₃
<u>370</u>	Ph	H
<u>371</u>	Et	Ph

É comumente empregado nesta síntese o ácido polifosfórico (PPA).²²¹

No caso da acetona ser a etilbenzilacetona 361, o produto desta reação é a mistura dos isômeros 2-benzil-3-metilindol 360 e 2-etil-3-fenilindol 371 e esta mistura foi separada por cromatografia em coluna de sílica, em eluição lenta com hexano. O 2-fenilindol 370 é muito instável ao ar, oxidando-se rapidamente,²²² por isso se procedeu a metilação do material bruto da reação. A identificação destes produtos foram feitas com base nos dados encontrados na literatura: 2,3-dimetilindol 149,²²¹ e ²²³ 2-fenilindol 370,²²² e ²²⁴ 2-benzil-3-metilindol 360 e 2-etil-3-fenilindol 371.²¹⁴

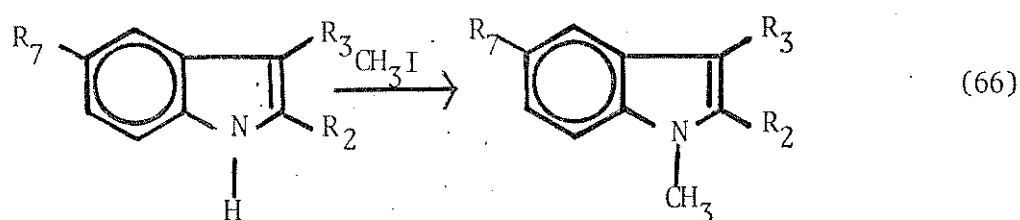
A.9. Metilação de 3-metilindol 173, 2-fenilindol 370 e 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353

Procedeu-se a metilação de 3-metilindol 173 para obtenção de 1,3-dimetilindol 7, seguindo-se dois métodos diferentes. No primeiro empregou-se o solvente hexametilfosforamida (HMPA), a base hidreto de sódio, iodeto de metila, atmosfera inerte e o tempo total da reação foi de 24 horas.²²⁵ Isolou-se, nesta metilação, o 1,3-dimetilindol 7 (95%). A identificação do produto se fez através de seus dados físicos e de seu picrato.²²⁶

Recentemente, Kikugawa e Miayake²²⁷ publicaram um método mais simples para a metilação de indóis. A base utilizada é hidróxido de potássio, o solvente a acetona e o agente metilante é o iodeto de metila, porém não se emprega atmosfera inerte e o tempo de reação é reduzido a 30 minutos. Neste caso o rendimento é bom e melhora estendendo-se o tempo de reação por 1 ou 2 horas.

Empregou-se este método na metilação de 3-metilindol 173,

2,5-dibenzoil-3-metilindol 353 e 2-fenilindol 360. Os redimentos dos produtos metilados foram, respectivamente, 1,3-dimetilindol 7 (88%), 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355 (73%) e 1-metil-2-fenilindol 168 (82%). Deste último produto apenas se encontrou na literatura o ponto de fusão.²²¹



	R_2	R_3	R_7
<u>173</u>	H	CH_3	H
<u>353</u>	COPh	CH_3	COPh
<u>360</u>	Ph	H	H

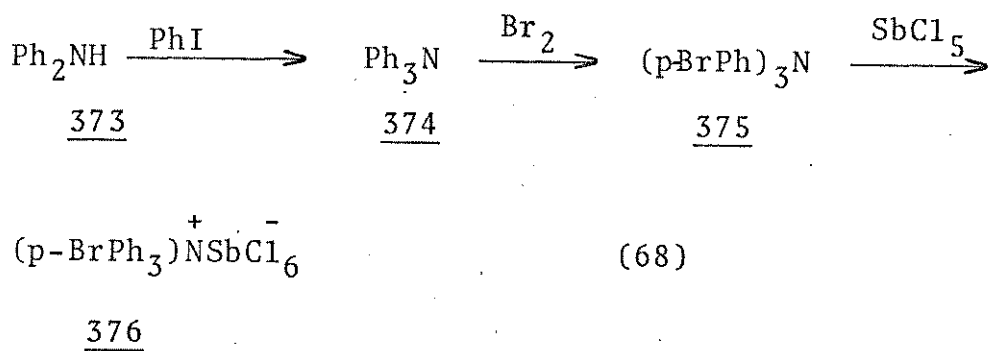
A.10. Acetilação do indol 71 e 3-metilindol 173

A N-acetilação de indóis pode ocorrer pelo tratamento dos indóis com anidrido acético e acetatos.²²⁸ Seguindo este processo empregou-se o acetato de potássio na acetilação do indol 71 (sem substituinte) e 3-metilindol. Os produtos acetilados tiveram

de infravermelho mostrou uma banda característica de carbonila de amida⁸⁰ a 1690 cm^{-1} . O espectro de RMN-¹H mostrou dois singletos a 2,17 e 2,39 ppm, correspondendo a dois grupos metilas e dois multipletos totalizando 5 hidrogênios aromáticos⁴⁴ entre 6,84-7,47 e 8,08-8,44 ppm.

A.11. Síntese do complexo hexacloroantimoniato de tris(p-bromofenil)amônio 376

Para se testar o complexo hexacloroantimoniato de tris(p-bromofenil)amônio foi necessário sintetizá-lo e sua síntese ocorreu em três etapas: (a) reação de difenilamina 373 com iodeto de fenila;²³¹ (b) bromação de trifetilamina;²³² (c) complexação de trifetilamina com pentacloreto de antimônio.²³³



A.12. Conclusão

Estas sínteses ampliaram os tipos de reações e reagentes dentro deste trabalho e mostraram que métodos bem conhecidos proporcionam novos resultados como as reações de Friedel Crafts, empregadas na substituição eletrofílica de indóis e reação do reagente de Grignard que formou o éster 363.

A.13. PARTE EXPERIMENTAL*

A.13.1. Reação de 3-metilindol 173 com cloreto de benzoila 351

Método A

Dissolveu-se 3-metilindol 173 (740 mg, 5,64 mmol, Aldrich) em dissulfeto de carbono anidro (10 ml). Adicionou-se o cloreto de benzoila 351 (840 mg, 5,97 mmol, recém destilado). Resfriou-se a mistura de reação em banho de gelo e sob agitação adicionou-se o cloreto de alumínio (800 mg, 5,68 mmol, recém sublimado). Depois de 5 horas juntou-se gelo picado, extraiu-se com diclorometano (4 vezes, 50 ml), lavou-se a fase orgânica com água destilada até pH neutro, secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se por evaporação sob pressão reduzida. Adsorveu-se o resíduo em alumina e aplicou-se em coluna de alumina (40 g, Merck). Eluiu-se com hexano/diclorometano (10%), 50 mg do indol reagente. O 2-benzoil-3-metilindol 352 foi eluído com diclorometano (956 mg, 72%). Cristal prismático amarelo pálido; p.f. 142-144°C (metanol); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 212(4,09), 246 (4,02) e 323 (4,05); I.V. (KBr) 3320 e 1606 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,28 (s, 3H) e 7,02-7,91 (m, 10H); espectro de massa (70 eV, 50°C) M^+ 235; calculou-se para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$ em (%): C (81,68), H (5,57) e N (5,95) encontrou-se experimentalmente C (81,49), H (5,74) e N (5,76). Estes dados concordam com os dados da literatura.²¹⁰ Por último se eluiu o 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353 com diclorometano/éter etílico (50%) (160 mg, Rto 8%). Este produto é um cristal agulha amarelo pálido; p.f. 193-

* são válidas aqui as informações gerais do item 6.1.

194°C (clorofórmio/hexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 203 (4,28), 251(4,23) e 298 (4,37); I.V. (KBr) 3295, 1647 e 1627 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,27 (s, 3H) e 7,01-8,38 (m, 1H); espectro de massa (70 eV, 80°C) M^+ 339; calculou-se para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ em (%): C (81,40), H (5,05) e N (4,13), encontrou-se experimentalmente C (80,9), H (5,0) e N (3,6).

Método B

Dissolveu-se 3-metilindol 173 (510 mg, 3,89 mmol, Aldrich), em dissulfeto de carbono anidro (10 ml), adicionou-se cloreto de benzoila (720 mg, 5,12 mmol, recém destilado) e cloreto de alumínio (1,00 g, 7,49 mmol, recém sublimado e triturado), a temperatura ambiente. Refluxou-se por 19 horas, extraíu-se com clorofórmio (50 ml, 3 vezes) e lavou-se a fase orgânica com água destilada até pH neutro. Secou-se com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente e separou-se o resíduo sólido (900 mg) em coluna de alumina (40 g, Merck), eluiu-se (118 mg) do indol reagente com hexano/diclorometano (10%). O 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353 (520 mg, 60%), foi eluído com diclorometano/éter etílico (50%). Este produto foi identificado na reação anterior.

Método C

Dissolveu-se 3-metilindol 173 (214 mg, 1,63 mmol) em dissulfeto de carbono anidro (5 ml), resfriou-se em banho de gelo a mistura, adicionou-se o cloreto de benzoila (264 mg, 1,87 mmol recém destilado) e gotejou-se o TFBE (15 gotas, Aldrich). A

mistura permaneceu em balão fechado com cloreto de cálcio, a temperatura ambiente por 21 horas. Extraíu-se com diclorometano (50 ml, 3 vezes), lavou-se a fase orgânica com água destilada (20 ml, 3 vezes), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente, cromatografou-se o resíduo (pasta de coloração azul escuro) em alumina (30 g, Merck). A primeira fração se eluiu com hexano/diclorometano (10%), algumas miligramas do indol reagente. A segunda fração (222 mg) se eluiu com diclorometano, que apresentou, em placa de c.c.d., duas manchas principais, após 3 eluição com hexano/acetato de etila (1%). Separou-se então esta fração em 3 placas para cromatografia de camada delgada, 20 cm x 20 cm, com sílica (GF, Merck) e faixa de aplicação sílica (gurh, Merck). Eluiu-se com hexano/acetato de etila (5%), 6 vezes. Extraíu-se com éter etílico duas faixas principais. A primeira (48 mg, 12%), 2-benzoil-3-metilindol 352 e a segunda (41 mg) é um sólido incolor prismático que se decompõe a 197°C (diclorometano/éter de petróleo); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 208,222 e 269; I.V. (KBr) 3224, 1627 e 1589 cm^{-1} ; RMN- ^1H δ (ppm) 1,38 e 1,57 (2s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 5,59 (d, 3Hz, 1H) e 6,94-8,08 (m, 14H); espectro de massa (70 eV, 160°C) M^+ (366); encontrou-se experimentalmente as percentagens (%) C (82,3), H (4,2) e N (7,4). A estrutura de 354 não foi determinada, e com base em seu peso molecular seu rendimento é de 7%.

Método D

Juntou-se 3-metilindol 173 (131 mg, 1,00 mmol) e cloreto de benzoila 351 (240 mg, 1,7 mmol, recém destilado). Refriou-

se a mistura sob banho de gelo e gotejou-se TFBE (5 gotas, Aldrich). Depois de 72 horas à temperatura entre 0-4°C, adicionou-se gelo picado e tratou-se a mistura como no método C. Desta reação se isolou apenas o composto de estrutura indeterminada 354. O rendimento (148 mg, 81%) foi calculado considerando-se o peso molecular fornecido pelo íon molecular no espectro de massa (M^+ 366).

A.13.2. Reação do 1,3-dimetilindol 7 e cloreto de benzoila 351

Método B

Reagiu-se o 1,3-dimetilindol 7 e cloreto de benzoila segundo o método B empregado anteriormente na reação do 3-metilindol 173 e cloreto de benzoila. Dissolveu-se em dissulfeto de carbono anidro (10 ml) 1,3-dimetilindol 7 (529 mg, 3,65 mmol, obtido na metilação de 3-metilindol), adicionou-se o cloreto de benzoila (720 mg, 5,12 mmol recém destilado) e o cloreto de alumínio (1,0 g, 5,12 mmol, recém sublimado e triturado), a temperatura ambiente. Refluxou-se por 19 horas, extraiu-se com clorofórmio (50 ml, 3 vezes), lavou-se a fase orgânica com água destilada até pH neutro. Secou-se com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente e separou-se o resíduo sólido (1,36 g) em coluna de alumina (40 g, Merck), A primeira fração (232 mg) eluída com hexano/diclorometano (5%), identificou-se como sendo o indol reagente, a segunda fração (616 mg, 68%), se eluiu com hexano/diclorometano (50%), 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355. Cristal agulha amarelo pálido, p.f. 116-117°C (diclorometano/hexano); U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 304 (3,22) 258 (3,19); I.V. (KBr): 1641 e 1603 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CCl_3/TMS) δ (ppm)

2,06 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) e 7,13-8,08 (m, 13H); espectro de massa, (70 eV, 130°C) M^+ 353; calculou-se para a fórmula mínima $C_{24}H_{19}NO_2$ em %: C (81,57), H (5,42), N (3,96), encontrou-se experimentalmente: C (81,39), H (5,54) e N (3,67).

Método F

Dissolveu-se 1,3-dimetilindol 7 (555 mg, 3,82 mmol) em dissulfeto de carbono anidro (15 ml), adicionou-se o cloreto de benzoila (720 mg, 512 mmol, recém destilado) e o cloreto férrico (880 mg, 5,42 mmol, recém sublimado), a temperatura ambiente. Refluxou-se por 19 horas, juntou-se clorofórmio (100 ml) e filtrou-se em alumina, evaporou-se o solvente, e o resíduo sólido (809 mg), cromatografou-se como na reação com cloreto de alumínio, e eluiu-se com hexano/diclorometano (50%) (560 mg, 62%) do indol 355.

Método C

Juntou-se o 1,3-dimetilindol 7 (444 mg, 3,06 mmol, obtido na metilação de 3-metilindol), cloreto de benzoila (605 mg, 4,30 mmol, recém destilado), e TFBE (20 gotas, Aldrich). Deixou-se em um balão fechado com cloreto de cálcio, a temperatura ambiente 17 horas. Extraíu-se com éter etílico (20 ml, 3 vezes), secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente. Cromatografou-se em alumina (40 mg, Merck) e eluiu-se com hexano/diclorometano (20%), 274 mg (36%) de 1,3-dimetil-2-benzoilindol 192. Cristal prismático amarelo pálido; p.f. 57-59°C U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 219 (4,31), 251 (4,12) e 321 (4,03); I.V.

(KBr) 1662 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,05 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) e 6,94-7,99 (m, 9H); espectro de massa (70 eV, 75°C) M^+ 249 ; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$ em (%): C(81,90) H(6,06) e N (5,62), encontrou-se experimentalmente C (82,3) H (6,3) e N (5,5). Na separação cromatográfica recuperou-se 50 % do indol reagente.

Método G

Solubilizou-se os reagentes 1,3-dimetilindol 7 (406 mg, 2,80 mmol, obtido na metilação do 3-metilindol) e cloreto de benzoila (480 mg, 3,41 mmol, recém destilado), em benzeno anidro (5 ml), gotejou-se o TFBE (30 gotas, Aldrich), e refluxou-se durante 20 horas. Adsorveu-se a mistura em alumina e cromatografou-se em coluna de alumina (40 g, Merck) e eluiu-se com diclorometano/hexano (5%) 23 mg do indol de partida. A segunda fração continha 92 mg (13%) do 1,3-dimetil-2-benzoilindol 192 e foi eluída com diclorometano/hexano (20%). A terceira fração eluída com diclorometano/hexano (40%) (250 mg, 36%) de 1,3-dimetil-5-benzoilindol 356. Óleo viscoso de coloração amarela; U.V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 227 (4,36), 270 (4,37) e inflexão a 295 nm; I.V. (filme/NaCl) 1643 e 1605 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,31 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 6,99-8,24 e 6,85 (m,s, 9H); espectro de massa (70 eV, 100°C) M^+ 249; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ em %: C (81,90), H (6,06) e N (5,62) encontrou-se experimentalmente C (81,5), H (6,2) e N (5,4). O último produto eluído com diclorometano/hexano (50%) foi o 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355 (157 mg, 16%).

A.13.3. Redução de 2-benzoil-3-metilindol 352

Dissolveu-se o borohidreto de sódio (65 mg, 0,28 mmol, Carlo Erba), em ácido trifluoroacético (3 ml, Carlo Erba), sob banho de gelo e sobre esta solução, ainda em banho de gelo e sob agitação, gotejou-se uma solução de 2-benzoil-3-metilindol³⁵² (58 mg, 0,25 mmol, preparado na reação de 3-metilindol¹⁷³ com cloreto de benzoila). Deixou-se a mistura agitando a temperatura ambiente por 19 horas. Juntou-se diclorometano (10 ml) e sob banho de gelo se gotejou uma solução saturada de bicarbonato de sódio, até pH neutro. Extraiu-se com diclorometano (10 ml, 3 vezes). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Filtrou-se o resíduo em alumina, com eluente éter de petróleo/éter etílico (5%). Evaporou-se o solvente, quase que totalmente. Desta solução se cristalizaram 38 mg (61%) de 2-benzil-3-metilindol³⁶⁰. Cristal amorfo incolor; p.f. 91-94°C (éter etílico /éter de petróleo); I.V. (KBr) 3406 e 1601 cm^{-1} ; RMN-¹H (CCl_4 /TMS) δ (ppm) 2,29 (s, 3H), 4,05 (s, 2H) e 6,77-7,96 (m, 10H). Literatura.²¹⁴

A.13.4. Reação de cloreto de ácido fenilacético com o reagente Grignard de brometo de etila 216

Em balão de 350 ml, com 3 bocas, se acoplou um condensador de bolas, utilizou-se a outra boca para adicionar os materiais e a terceira boca para a passagem de nitrogênio gasoso seco. Colocou-se tetrahidrofurano anidro (60 ml), juntou-se o brometo de etila (20 ml, 29,2 g, 0,27 mol, Carlo Erba). sobre magnésio metálico

(1,8 g, 74 mmol, Carlo Erba), por último se adicionou alguns cristais de iodo. A formação do Grignard se deu imediatamente após a adição do iodo, depois de todo o magnésio se haver consumido, refluxou-se por 3 horas. Resfriou-se a temperatura ambiente e borbulhou-se nitrogênio gasoso. Sob banho de gelo seco e acetona adicionou-se o cloreto do ácido fenilacético 362, gota-a-gota (12,3 g, 79,6 mmol, preparado por aquecimento do ácido fenilacético com pentacloreto de fósforo e destilado sob pressão reduzida). A mistura atingiu a temperatura ambiente lentamente e permaneceu nestas condições mais 10 horas. A solução tornou-se um pouco turva e amarelada. Extraíu-se com éter etílico (30 ml, 5 vezes), lavou-se com solução de hidróxido de sódio 1M (50 ml), secou-se com sulfato de magnésio, filtrou-se, evaporou-se o solvente e então destilou-se o produto a pressão reduzida. Um líquido de coloração rosa que por purificação com carvão ativo resultou em 13 g, Rto 65% do éster 363. Líquido incolor a temperatura ambiente; U. V. (etanol) $\lambda_{\text{máx}}$ (log ϵ) 205 (3,81) e 267 (3,31); I.V. (filme/NaCl) 1734 cm^{-1} . RMN- ^1H (CCl_4/TMS) δ (ppm) 1,73 (m, 4H), 3,28 e 4,06 (2t, 4H), 3,51 e 7,23 (2s, 2 e 5H); espectro de massa M^+ 270, M^++2 272; calculou-se para a fórmula mínima $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{OBr}$ em (%): C (53,15) e H (5,58) e encontrou-se experimentalmente: C (53,6) e H (5,6).

A.13.5. Síntese de 1,2,3-trimetilindol 11.²²⁰

A butanona (216 g, 3 mol, Merck), juntou-se água destilada (750 ml) e aqueceu-se à 60°C . Adicionou-se o bromo (480 g, 3 mol, Merck), sob aquecimento e agitação. A adição do bromo deve

ser lenta (gota-a-gota, deixando desaparecer a coloração do bromo para adicionar outra gota). A adição do bromo demorou 4 horas. Um óleo se separou na mistura de reação. Lavou-se este óleo com água destilada, solução saturada de bicarbonato de sódio e novamente com água destilada. Secou-se com cloreto de cálcio anidro e destilou-se a pressão reduzida em coluna de Vigreux (50 cm). Obteve-se 225 g (50%) da 2-bromobutanona 368. Misturou-se metilfenilamina (48,2 g, 0,45 mol, Merck), bicarbonato de sódio (50 g, 0,60 mol) e etanol (240 ml, 96%, Carlo Erba). Adicionou-se a esta mistura 2-bromobutanona 368 (60,4 g, 0,40 mol), sob agitação, à temperatura máxima de 50°C, num período de 3 horas. Deixou-se sob aquecimento à 50°C por mais 30 minutos e destilou-se o etanol. Ao resíduo frio adicionou-se ácido clorídrico concentrado gelado até total dissolução. Juntou-se éter etílico e neutralizou-se o meio com solução de hidróxido de sódio. Extraíu-se com éter etílico (50 ml, 4 vezes). Evaporou-se o éter etílico e destilou-se sob pressão reduzida um óleo levemente amarelo (49,1 g, 69%) da aminobutanona 369 (49,1, 69%). Esta aminobutanona (40 g, 0,34 mol) foi aquecida em presença de cloreto de zinco (1,5 g, 11,0 mmol, Fischer), à temperatura entre 170-180°C, sob atmosfera de nitrogênio, por 2 horas. Resfriou-se a mistura e o óleo vermelho escuro foi dissolvido, com ácido clorídrico concentrado (100 ml, Merck). Extraíu-se com éter etílico (50 ml, 5 vezes). Lavou-se a solução etérea com ácido clorídrico (1 N, 50 ml, 2 vezes) e depois com água destilada (100 ml, 2 vezes), secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o éter etílico e destilou-se à 135-143°C (18 mm Hg) o 1,2,3-trimetilindol 11 (36 g, 90%). Óleo amarelado; I.V. (filme/NaCl) 1479 cm⁻¹; RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm)

2,11, 2,23 e 3,23 (3s, 9H) e 6,46-7,45 (m, 4H). Literatura.²²⁰

A.13.6. Síntese de indóis pelo método de Fischer

Síntese de 2,3-dimetilindol 149²²¹

Preparação do ácido polifosfórico: em erlenmeyer de 125 ml, juntou-se o ácido fosfórico (12,0 g, Carlo Erba) e o pentóxido de fósforo (12,0 g, Queel, em pequenas porções e sob agitação), aqueceu-se até formar uma calda viscosa, por 1 hora. Depois de resfriado o ácido polifosfórico, adicionou-se fenilhidrazina (11,0 g, Carlo Erba), e etilmetilacetona (7,2 g, Reagen). Levou-se a mistura a aquecimento em banho de areia à temperatura 180-200°C, por 6 horas. Extraíu-se o produto da reação com éter etílico e hexano (100 ml de éter etílico, 50 ml de hexano). Lavou-se a fase orgânica até pH neutro, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente a pressão reduzida, cromatografou-se o resíduo sólido (10,8 g) em coluna de sílica gel (40 g, Merck). Eluiu-se com hexano/éter etílico (1%) 10,3 g (71%) do 2,3-dimetilindol 149. Cristal laminar incolor; p.f. 100-102°C (hexano/éter etílico); I.V.(KBr) 3390, 1459 e 1296 cm⁻¹; RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm) 2,19 (s, 6H) e 6,76-7,45 (m, 5H). Literatura.²²³

Síntese de 2-fenilindol 370²²¹

Em um erlenmeyer (250 ml), juntou-se ao ácido fosfórico (12 g, Carlo Erba), o pentóxido de fósforo (12 g, Queel, em peque

nas porções), sob aquecimento e agitação. Depois de resfriada esta mistura, juntou-se a fenilhidrazina (6,6 g, 61 mmol, Carlo Erba) e a acetofenona (6,2 g, 51 mmol, J.T. Baker). Aqueceu-se esta mistura em banho de areia, a 200°C , por 5 horas. Extraíu-se o produto com éter etílico (100 ml, 4 vezes). Lavou-se a fase orgânica com água destilada, até pH neutro. Secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente, sob pressão reduzida. Cromatografou-se a mistura bruta, em coluna de sílica gel (69 g, Merck), com eluente hexano/diclorometano (1%), o 2-fenilindol 370 (8,88 g, 90%). Cristal agulha incolor (hexano/éter etílico) p.f. $186-190^{\circ}\text{C}$; I.V. (KBr) 3430, 1445, 1351 e 1297 cm^{-1} . ²²¹

Síntese de 2-benzil-3-metilindol 360 e 2-etil-3-fenilindol 371.²²¹

Em um erlenmeyer de 250 ml misturou-se o ácido fosfórico (10 ml, Carlo Erba) e o pentóxido de fósforo (13 g, Queel, em pequenas porções) sob agitação e aquecimento. Aqueceu-se a mistura adicionalmente por 30 minutos. Sob banho de gelo juntou-se a esta mistura a fenilhidrazina (5,2 ml, 5,7 g, 53 mmol, Baker) e a benziletilacetona (7,5 ml, 7,5 g, 51 mmol, Merck). Fechou-se o erlenmeyer com rolha de cortiça perfurada por um tubo de vidro, permitindo a saída de gases. Ao aquecimento a mistura reacional tornou-se momentaneamente violenta, sendo necessário se resfriar e se aquecer repetidas vezes, até a sua normalização. Deixou-se agitar e aquecer, por 5 horas, em banho de areia, a temperatura de $180^{\circ}\text{C} \pm 20^{\circ}\text{C}$. Resfriou-se a mistura de reação, adicionou-se

100 ml de água e extraiu-se com hexano/éter etílico (50%, 100 ml, 8 vezes). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. A mistura bruta foi filtrada em coluna de sílica gel (80 g, Merck). Eluiu-se, com hexano/éter etílico (5%), 8,2 g da mistura de 2-benzil-3-metilindol 360 e 2-etil-3-fenilindol 371 (com rendimento de 73% na proporção de 1:5 respectivamente). A separação destes indóis se tornou possível por cromatografia em sílica (80 g, Merck), eluídos lentamente, com hexano. O 2-benzil-3-metilindol 360, é um cristal incolor que se oxida facilmente ao ar, formando uma pasta verde escura; I.V. (KBr) 3406 e 1601 cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CCl_4/TMS) δ (ppm) 2,29 (s, 3H), 4,05 (s, 2H) e 6,77-7,96 (m, 10H). O 2-etil-3-fenilindol 371 é um óleo incolor viscoso a temperatura ambiente; I.V. (filme/NaCl) 3430 e 1601 cm^{-1} ; $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CCl_4/TMS) δ (ppm) 1,29 (t, 8 Hz, 3H), 2,85 (q, 8 Hz, 2H) e 6,74-7,86 (m, 10H), literatura.²¹⁴

A.13.7. Metilação de indóis

Metilação de 3-metilindol 173, segundo Rubotton e Chabala.²²⁵

Em um balão de 3 bocas (100 ml), acoplado a um condensador de bolas em cuja extremidade superior se colocou um tubo em U emergindo em óleo. Em um tubo preenchido com sílica secante se fez passar nitrogênio gasoso e pela terceira boca se adicionou os reagentes. Dissolveu-se o 3-metilindol (2,75 g, 20 mmol, Aldrich) em HMPA (20 ml, Merck, previamente secada sob peneira molecular

por 48 horas). A esta solução, sob banho de gelo e agitação constante, se adicionou o hidreto de sódio. (Lavou-se 1,3 g da emulsão do hidreto de sódio com hexano duas vezes (5 ml) e adicionou-se em pequenas porções). A temperatura se elevou gradativamente até 25°C e deixou-se ainda mais 5 horas sob agitação. Então se resfriou a mistura em banho de gelo e adicionou-se rapidamente e sem agitação o iodeto de metila (4,56 g, 32 mmol, Carlo Erba). Novamente a temperatura se elevou para 25°C e permaneceu sob agitação por mais 16 horas. Adicionou-se água destilada (50 ml) e extraiu-se com éter etílico (30 ml, 4 vezes). Lavou-se com água destilada (30 ml, 3 vezes) e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente e destilou-se sob pressão reduzida (141-144°C, 10 mm Hg). O destilado identificou-se como sendo o 1,3-dimetilindol 7 (2,89 g, 95%). Óleo incolor; I.V. (filme/NaCl) 2910, 1469 e 1323 cm^{-1} ; RMN- ^1H (CDCl_3/TMS) δ (ppm) 2,35 e 3,72 (2s, 6H), e 6,73-7,77 (m, 5H); seu picrato preparado por aquecimento do indol e ácido pícrico em etanol fundiu a 142-144°C.²²⁶

Metilação de 3-metilindol 173, segundo Kikugawa e Miyake.²²⁷

Em um balão de fundo redondo (250 ml), dissolveu-se o 3-metilindol 173 (5,4 g, 41 mmol, Aldrich) em acetona (120 ml, Carlo Erba). Juntou-se o hidróxido de potássio (12,5 g, 0,22 moles, triturado, Queel), agitou-se por 15 minutos em banho de gelo, e então adicionou-se o iodeto de metila (6,0 ml, 13,7 g, 96 mmol, Carlo Erba). A mistura adquiriu a temperatura ambiente gradualmente. Depois de 2 horas, se adicionou éter etílico (50 ml). Ex-

traiu-se com éter etílico (50 ml, 3 vezes), lavou-se a solução etérea até pH neutro. Secou-se com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente, destilou-se o 1,3-dimetilindol 7 (5,26 g, 88%), que foi identificado como na reação anterior.

Metilação de 2-fenilindol 370

Dissolveu-se o 2-fenilindol 370 (1,6 g, 8,1 mmol, que se preparou conforme descrito no item A.13.6), em acetona (13,0 ml, Carlo Erba), juntou-se o hidróxido de potássio (2,2 g, 39 mmol, Queel, triturado), deixou-se agitando em banho de gelo. Depois de adquirida a temperatura do banho, se adicionou o iodeto de metila (2,0 ml, 4,56 g, 32 mmol, Carlo Erba). A mistura adquiriu a temperatura ambiente totalizando 1 hora de reação. Adicionou-se benzeno (90 ml) filtrou-se, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), secou-se com sulfato de magnésio anidro, evaporou-se o solvente e purificou-se o resíduo sólido em coluna de sílica gel (60 g, Merck). Eluiu-se com hexano/diclorometano (10%). O 1-metil-2-fenilindol 168 (1,4 g, 82%). Cristal prismático incolor; p.f. 98-101°C (éter etílico/éter de petróleo). ²²¹I.V.(KBr) 1606 e 1472 cm⁻¹. RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm) 3,67 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,77-7,59 (m, 9H); calculou-se para a fórmula mínima C₁₅H₁₃N em %: C(86,92), H (6,32) e N (6,76), encontrou-se experimentalmente C (86,8), H (6,4) e N(6,3).

Metilação de 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353

Em um balão de 50 ml se dissolveu 2,5-dibenzoil-3-metil-

indol (116 mg, 0,34 mmol, da reação de 3-metilindol 173 com cloreto de benzoila) em acetona (10 ml, Carlo Erba). Juntou-se hidróxido de potássio (1,1 g, 20 mmol, Queel, triturado). Deixou-se agitar por alguns minutos em banho de gelo e adicionou-se iodeto de metila (1,1 ml, 2,5 g, 18 mmol, Carlo Erba). A mistura de reação atingiu a temperatura ambiente. Ao final de 2 horas se filtrou a mistura e lavou-se o sólido retido no filtro com acetona. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e filtrou-se em uma coluna de alumina (5 g, Merck). Evaporou-se o solvente e cristalizou-se o produto da metilação 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355 (88 mg, 73%), que se identificou como na reação de 1,3-dimetilindol e cloreto de benzoila.

A.13.8. Acetilação de indóis

Acetilação de indol 71

Em balão de 100 ml, acoplado a um condensador e tubo com cloreto de cálcio em sua extremidade, juntou-se acetato de potássio (1,0 g, 10 mmol, Carlo Erba, previamente secado a 120°C, por 4 horas), e anidrido acético (30 ml, Carlo Erba) e indol (1,0 g, 8,5 mmol, Merck). Deixou-se refluxar 23 horas. Extraíu-se com diclorometano (50 ml, 3 vezes), lavou-se até pH neutro, secou-se com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se, evaporou-se o solvente e cromatografou-se em coluna de sílica gel (60 g, Merck) eluiu-se com hexano/diclorometano (23%) o 1-acetilindol 191. Um óleo incolor (970 mg, 70% de rendimento) I.V. (filme, NaCl), 3140 cm⁻¹, 1707 cm⁻¹ e 1603 cm⁻¹. Literatura, ²²⁹ RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm) 2,56 (s, 3H), 6,53 (d,

1H), 7,15-7,59 (m, 4H) e 8,36-8,51 (m, 1H) e seu picrato p.f. 100-102°C (benzeno), diferindo dos picratos de 3-acetilindol p.f. 188-189°C e de 1,3-diacetilindol, p.f. 143-146°C.²³⁰ O picrato de N-acetilindol 372 foi caracterizado no: I.V. (KBr) 1700, 1640 e 1610 cm⁻¹; e RMN-¹H (CDCl₃/TMS) δ (ppm) 2,67 (3H), 6,67 (d, 4Hz, 1H), 7,23-7,65 e 8,37-8,55 (2m, 5H) e 9,19 (s, 2H).

Acetilação de 3-metilindol 173²²⁸

Em um balão de 100 ml, acoplado a um condensador de re-fluxo e tubo secante com cloreto de cálcio, juntou-se o 3-metilindol 173 (1,5 g, 11,4 mmol, Aldrich), o acetato de potássio (2,0 g, 20 mmol, Carlo Erba, previamente secado na estufa por 5 horas a 120°C), e o anidrido acético (4,0 g, 39 mmol, Carlo Erba). Refluu-se sob agitação 2 horas. A mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente mais 16 horas. Extraíu-se com éter etílico (50 ml, 5 vezes). Lavou-se a fase etérea com água destilada até pH neutro. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente quase totalmente. Aplicou-se em coluna de sílica gel (70 g, Merck), eluiu-se com hexano/diclorometano (15%) o 1-acetil-3-metilindol 191 (1,3 g, 72%). Cristal agulha amarelo pálido; p.f. 65-66°C (éter etílico/hexano); I.V. (KBr) 1690 cm⁻¹; RMN-¹H (CCl₄/TMS) δ (ppm) 2,17 e 2,39 (2s, 6H), 6,84-7,47 e 8,08-8,44 (2m, 5H).

A.13.9. Síntese de hexacloroantimoniato de tris(p-bromofenil)amônio 376

Síntese de trifenilamina 374.²³¹

Juntou-se em balão de 100 ml a difenilamina (3,5 g, 21 mmol, Carlo Erba), o nitrobenzeno (20 ml, tratado com carbonato de potássio e bidestilado, estocado sob peneira molecular) o carbonato de potássio anidro (3,2 g, 23 mmol, Carlo Erba), o iodeto de fenila (4,6 g, 23 mmol, Carlo Erba, que se secou sob peneira molecular por 20 horas), e por último o cobre metálico em pó (40 mg, 0,63 mmol, Carlo Erba). Aqueceu-se em banho de areia, à temperatura de 220°C, por 31 horas. Eliminou-se o nitrobenzeno por arraste a vapor. Adicionou-se benzeno (20 ml), filtrou-se a mistura de duas fases, em placa porosa. Extraíu-se com benzeno (20 ml, 2 vezes), secou-se com sulfato de magnésio a fase orgânica. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se acetato de etila e metanol ao resíduo, e nesta solução se cristalizou 1,39 g (27%) de trifenilamina 374. Cristal incolor agulha; p.f. 124-129°C (acetato de etila/metanol); I.V. (KBr) 1581 e 1488 cm^{-1} .²³¹

Bromação de trifenilamina 375.²³²

Em um balão de 100 ml, dissolveu-se a trifenilamina 374 (1,0 g, 4,1 mmol, preparada como se descreveu anteriormente) em clorofórmio (10 ml). A esta solução se gotejou uma solução de

bromo (3,0 g, 19 mmol, Carlo Erba). Deixou-se agitar por 18 horas para eliminar o bromo em excesso. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se em etanol a quente, que se cristalizou a frio, 1,8 g (92%) de 375. Cristal incolor agulha, p.f. 142-144°C, I.V. (KBr) 1581 e 1488 cm^{-1} .²³²

Síntese de hexacloroantimoniato de tris(p-bromofenil)amônio 376.²³³

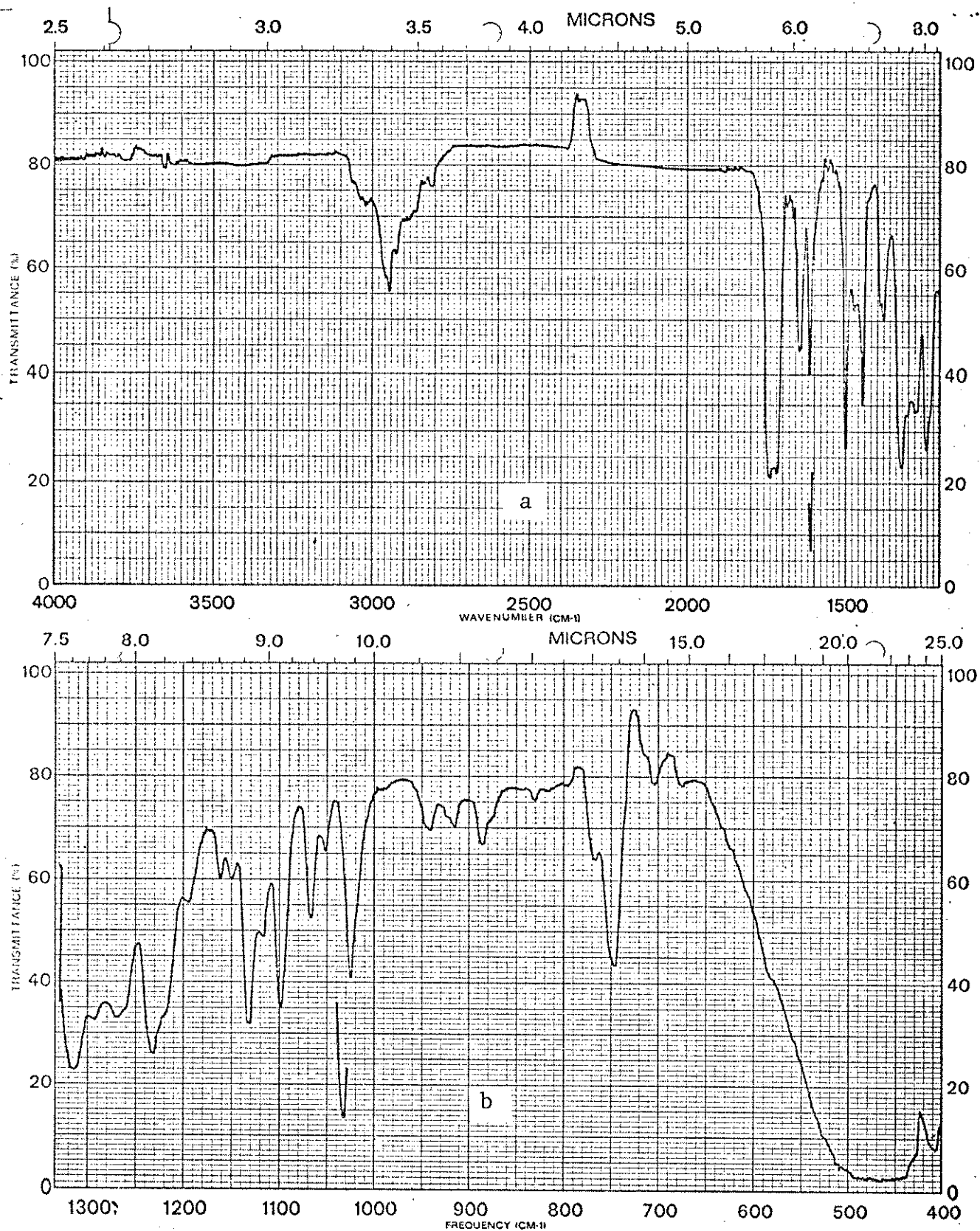
Em balão de três bocas (100 ml), se adaptou uma entrada para nitrogênio gasoso anidro e acoplou-se um funil equalizador de pressão para a adição da solução de pentacloroantimônio. Dissolveu-se em diclorometano anidro (10 ml), a tris-4-bromofenilamina (1,7 g, 3,5 mmol, preparada como se descreveu anteriormente). Borbulhou-se nitrogênio gasoso pela solução e então gotejou-se a solução de pentacloroantimônio (2,0 g, 6,7 mmol, Merck), em diclorometano anidro (10 ml) sob agitação. Depois de uma hora se adicionou éter etílico anidro (10 ml) e deixou-se em repouso para decantar o precipitado formado. Filtrou-se sob atmosfera de nitrogênio e ausência de umidade. Lavou-se os cristais com éter etílico (10 ml, 4 vezes), 2,0 g (69%) do complexo hexacloroantimoniato de tris(p-bromofenil)amônio 376. Cristal prismático azul pavão; decompõe-se à 140°C (diclorometano); I.V.(KBr) 1547 e 1262 cm^{-1} .²³³

APÊNDICE B

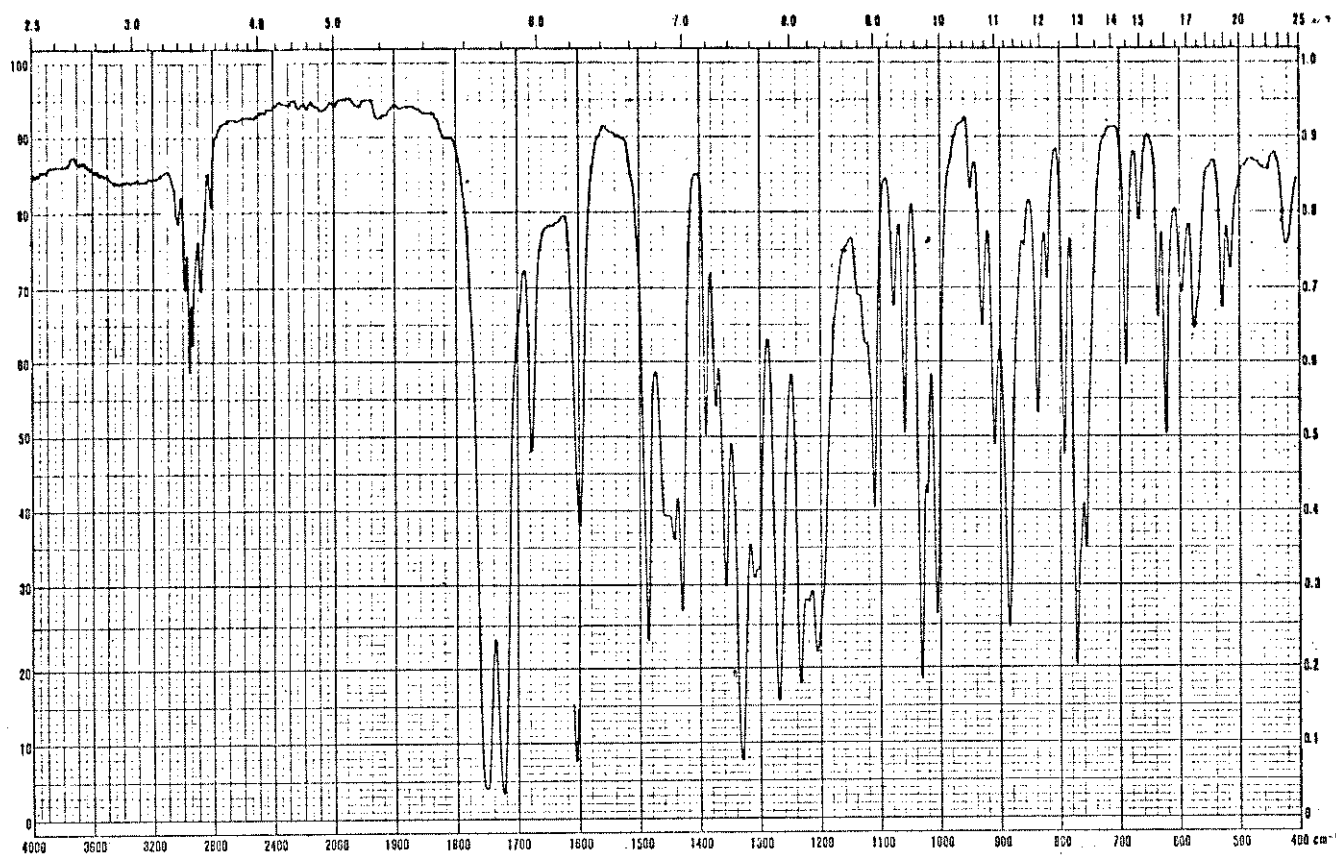
APÊNDICE B

ESPECTROS DE RMN- ^1H e I.V.

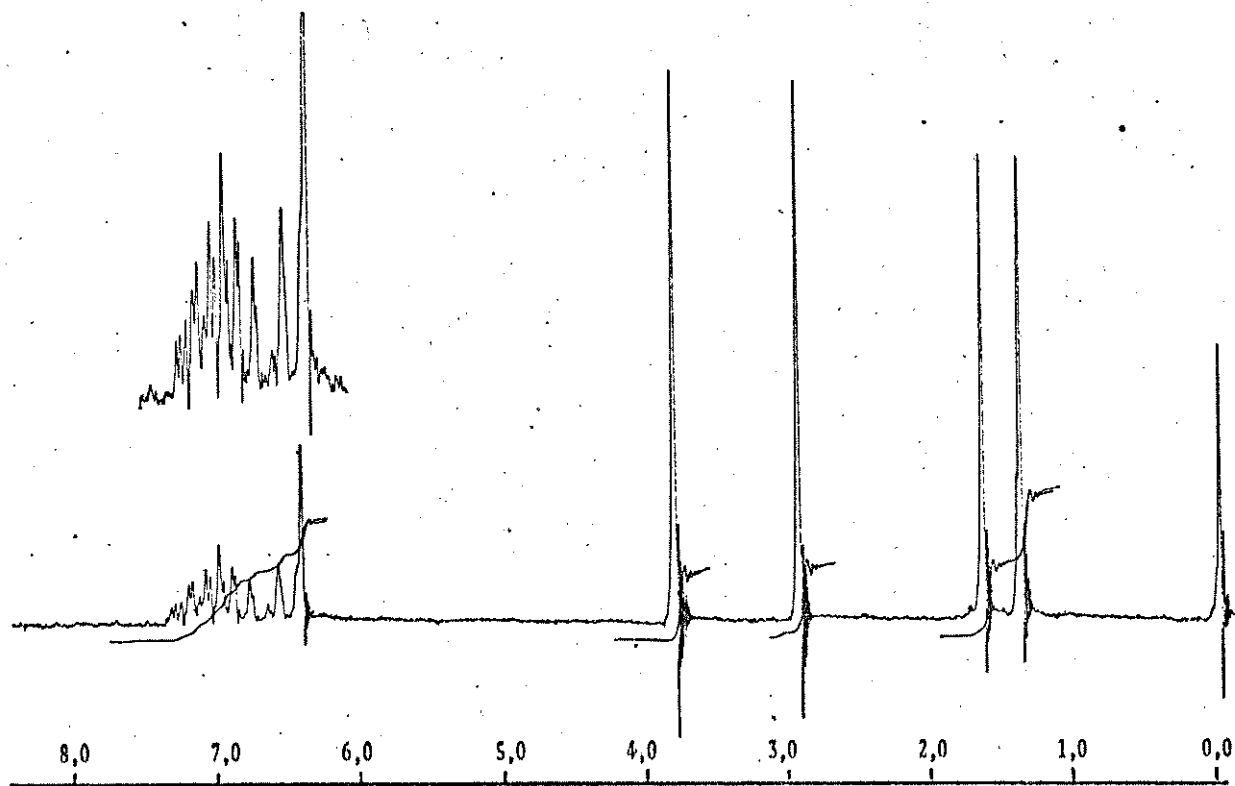
E.1. - Espectro de RMN- ^1H (CCl_4/TMS , δ ppm) de 6,7-bis(metoxycarbonil)-1,2,5-trimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 140



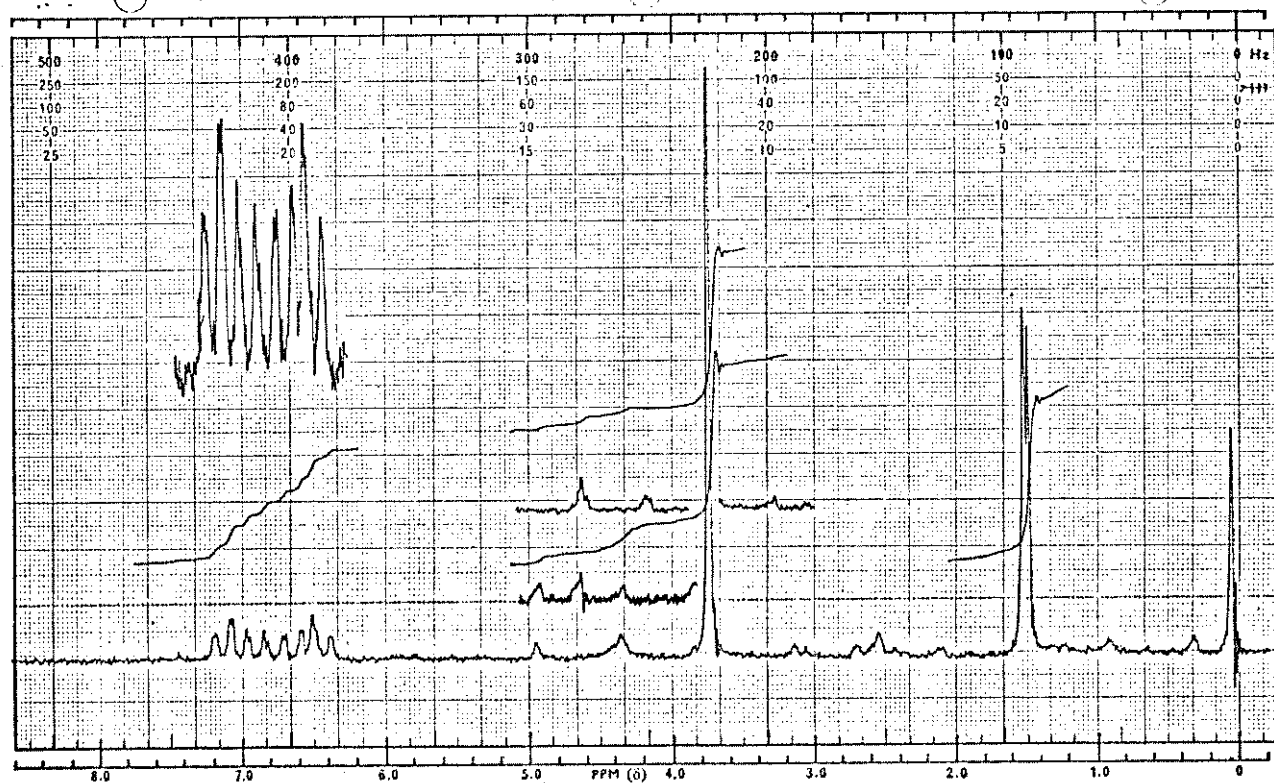
E.2- Espectro de infravermelho (filme/NaCl, cm^{-1}) de 6,7-bis(metoxycarbonil)-1,2,5-trimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0.]hepta-3,6-dieno 140. a) de 1200-4000 cm^{-1} e b) de 400-1300 cm^{-1} .



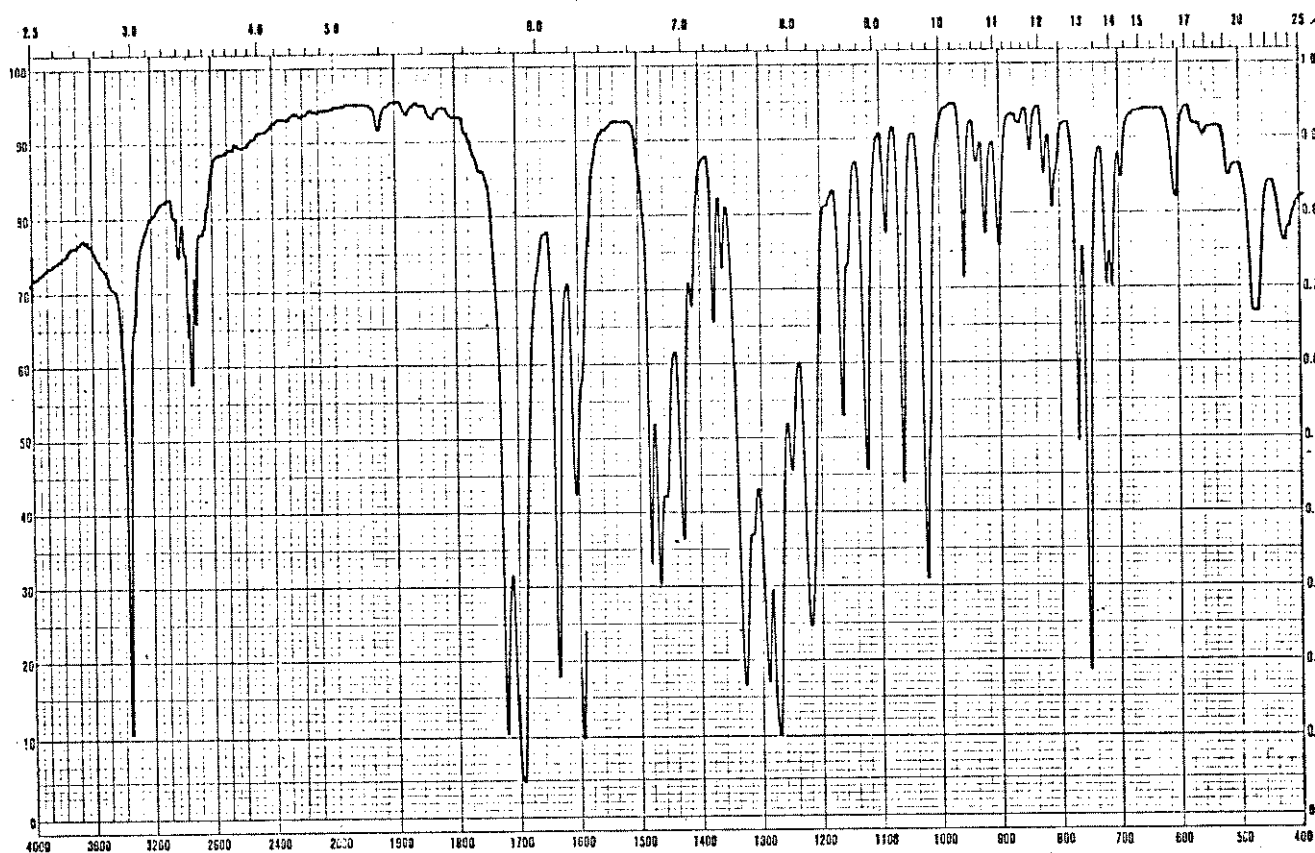
E.3- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 3a,8,8a-trimetilindol[2,3-b]3-(exo-carbometoxilidenil-furan-2-ona) 141.



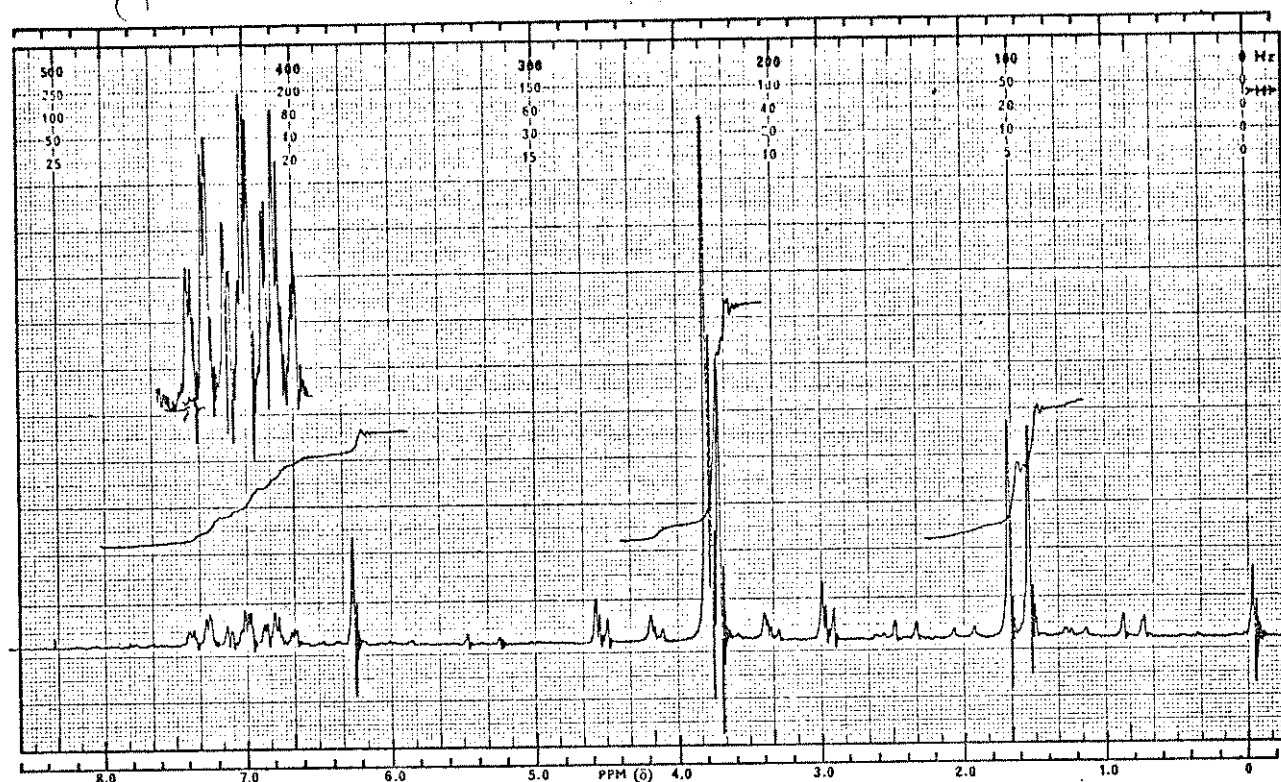
E.4-Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 3a,8,8a-trimetilindol[2,3b]3-(exo-carbometoxilidenil)-furan-2-ona 141



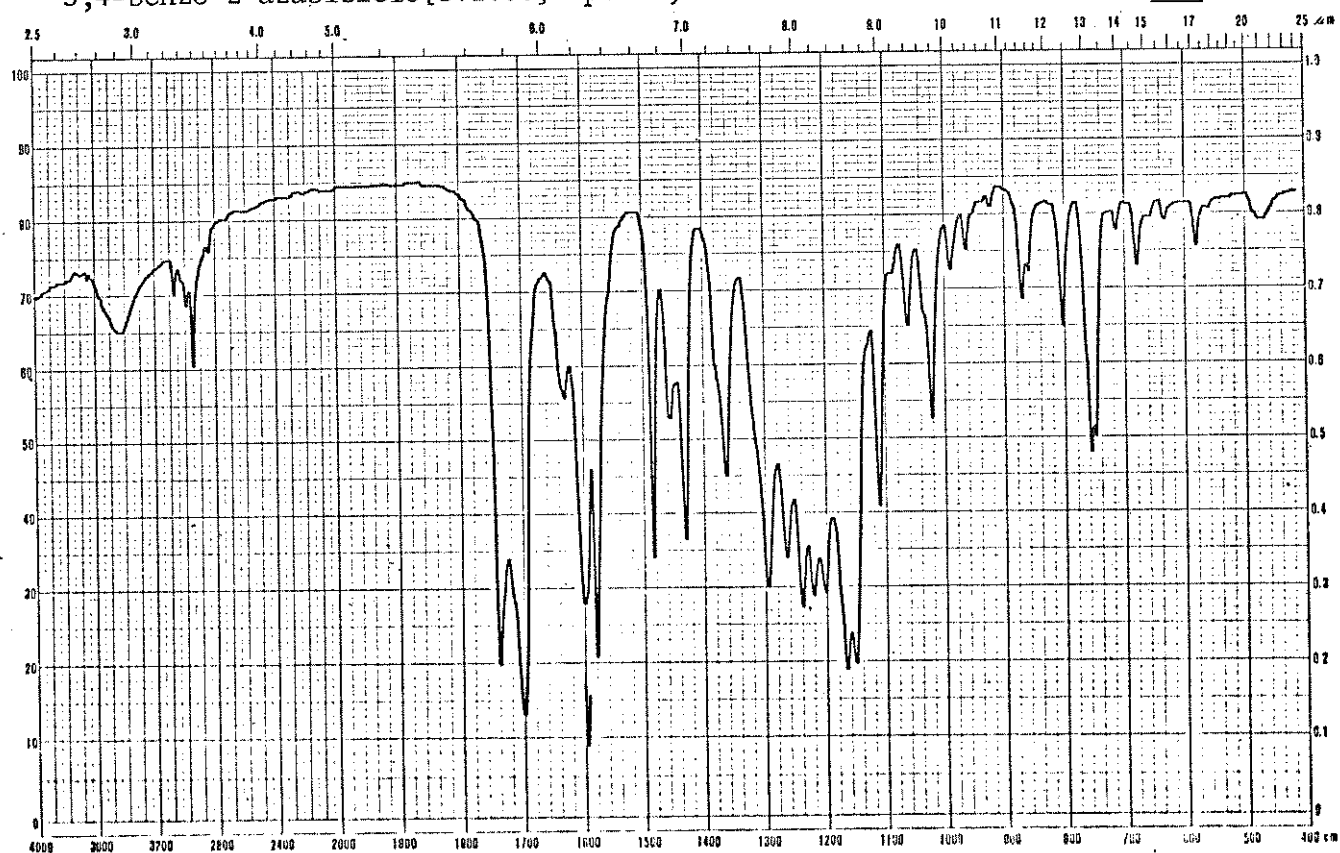
E.5- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) de 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 150 (obs. troca com D_2O).



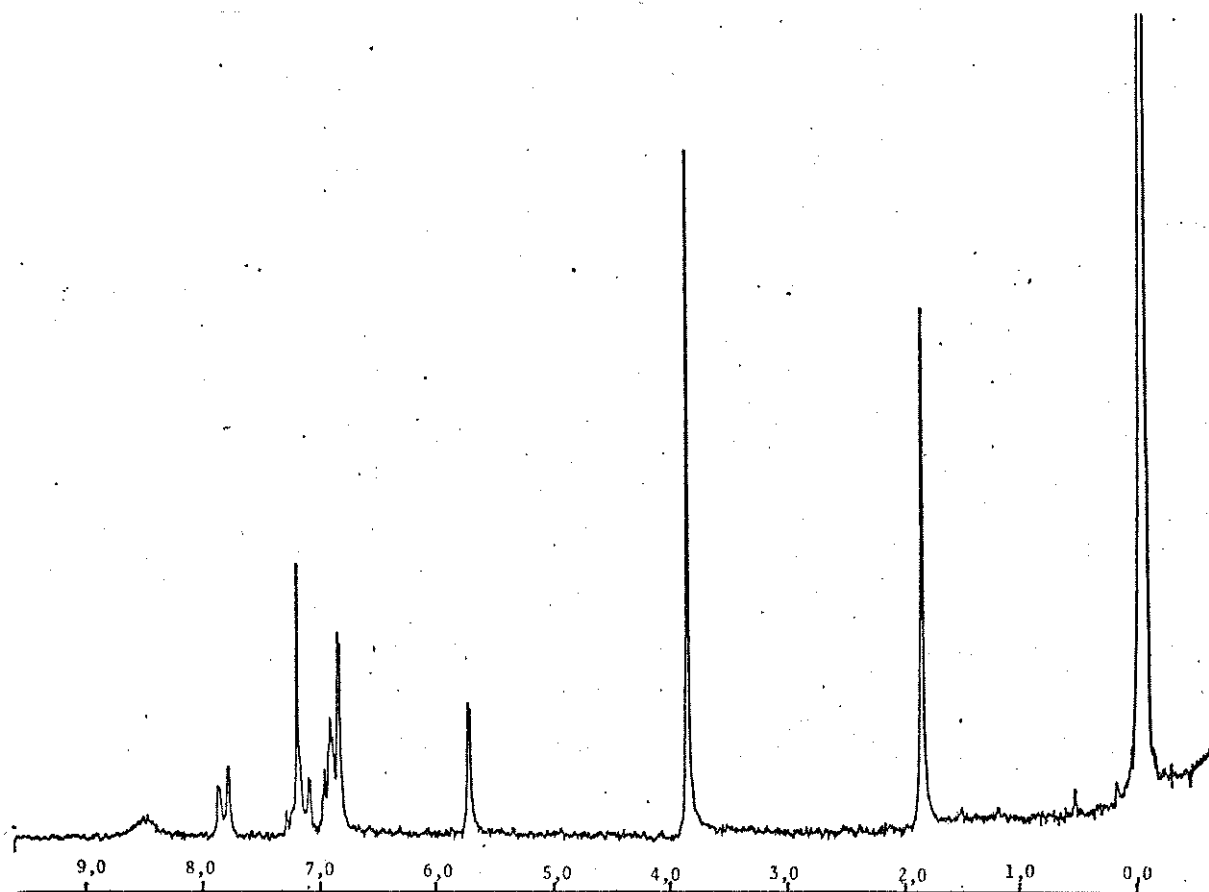
E.6- Espectro de infravermelho(KBr, cm^{-1}) de 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 150.



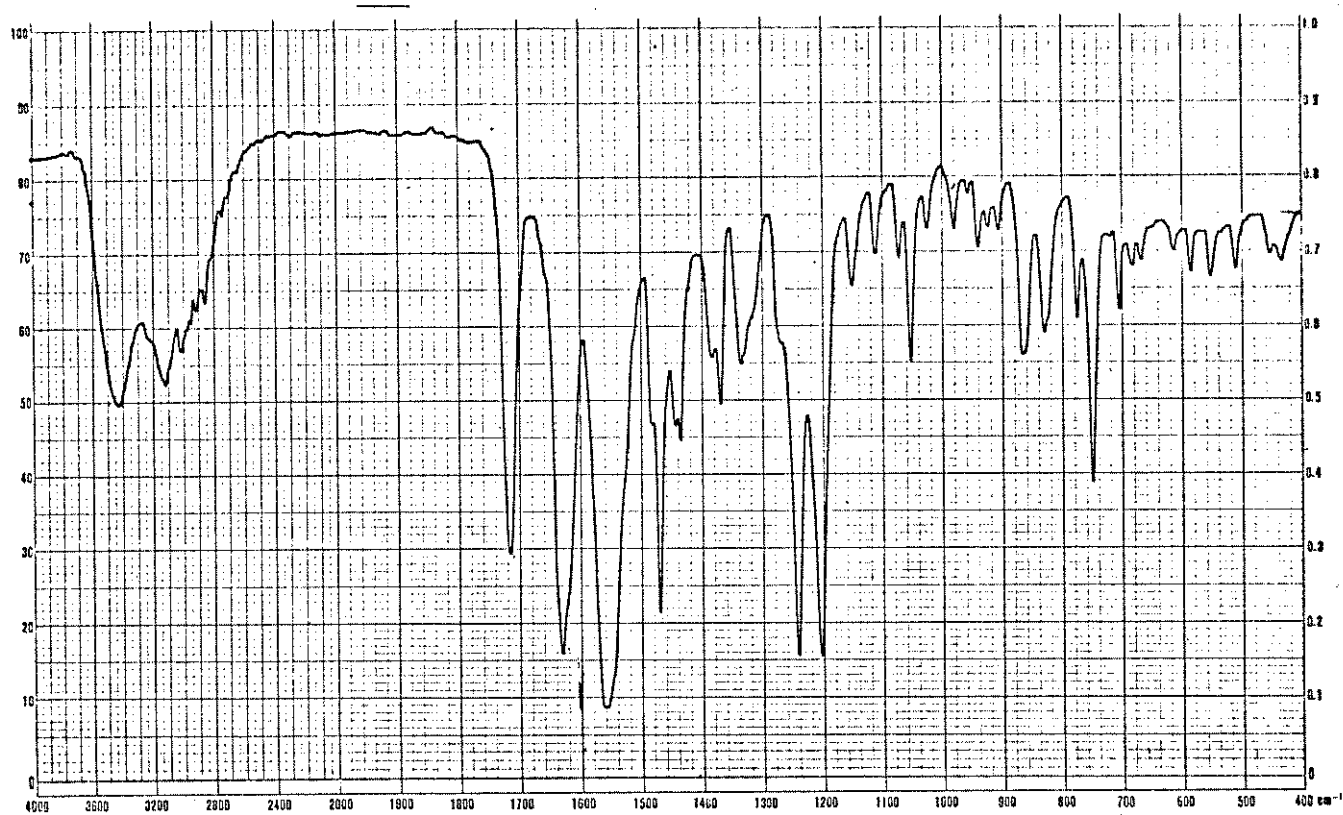
E.7- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 /TMS δ ppm) de 2-(6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0.]hepta-3,6-dienil)maleato de dimetila 151



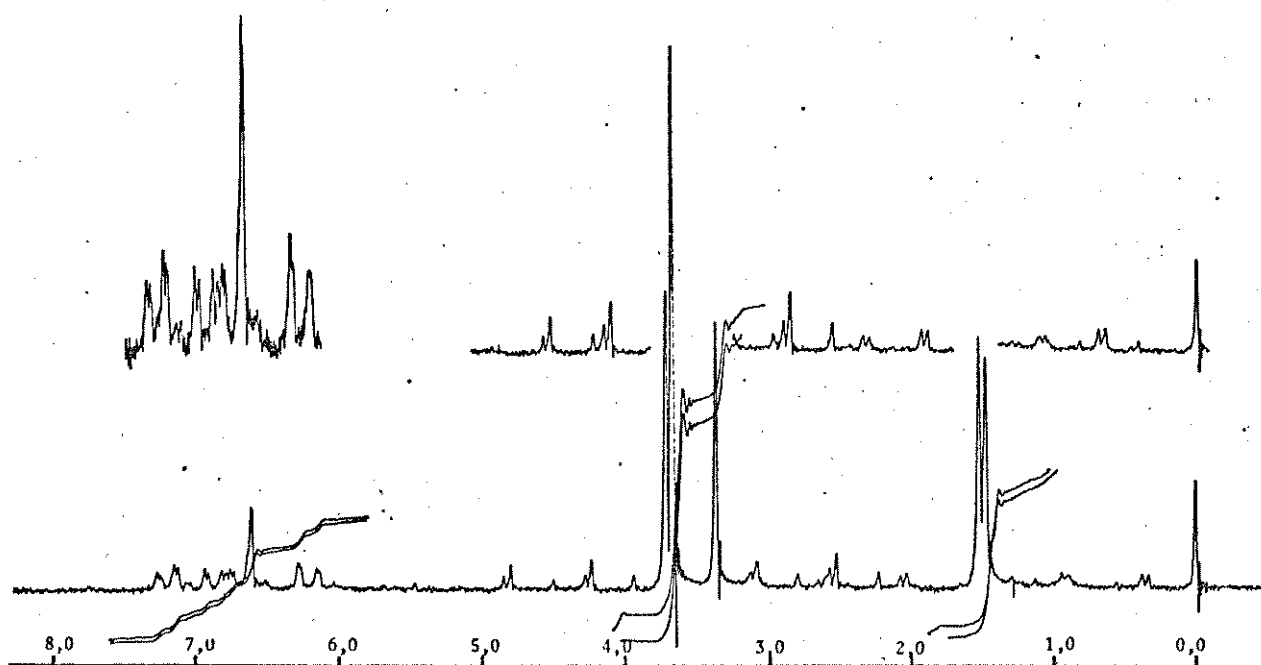
E.8- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-(6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0.]hepta-3,6-dienil) maleato de dimetila 151.



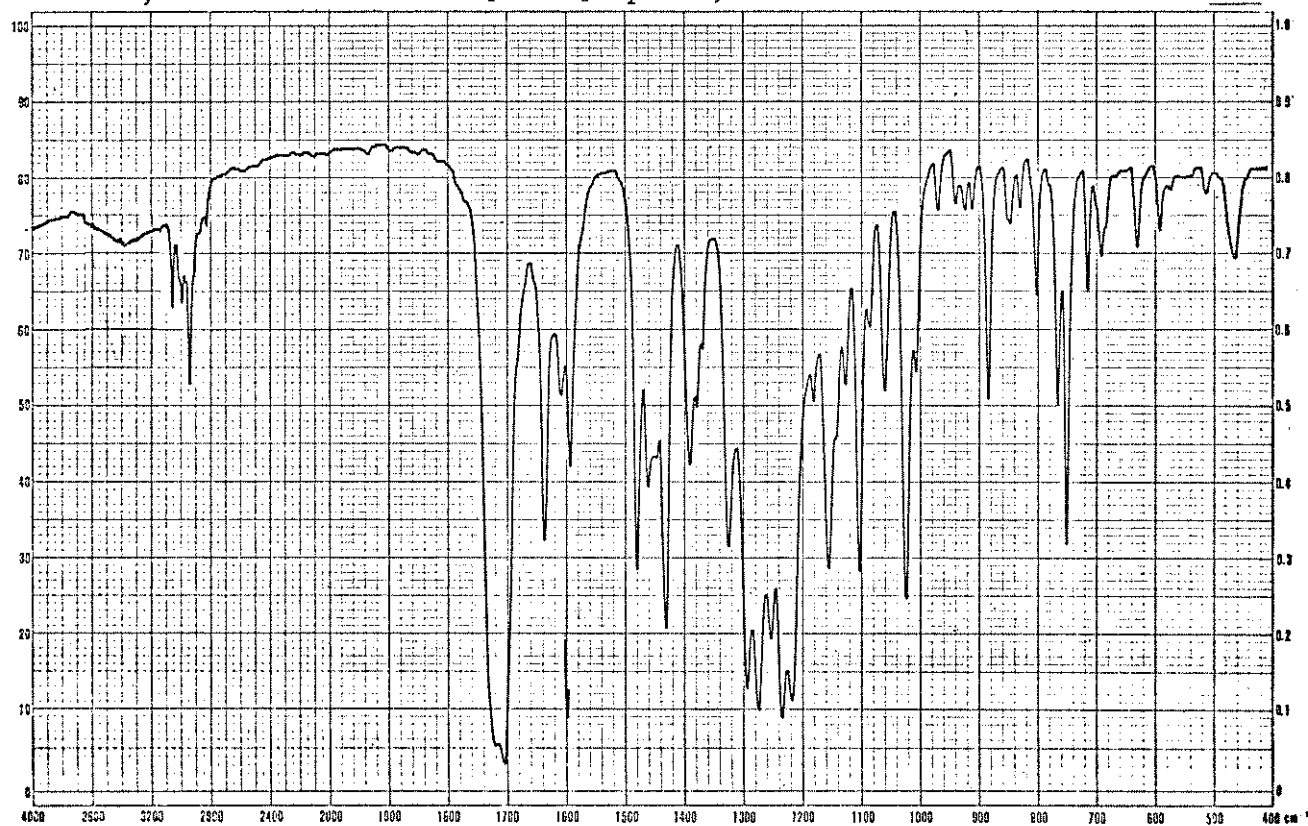
E.9- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3 /TMS δ ppm) de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol 152.



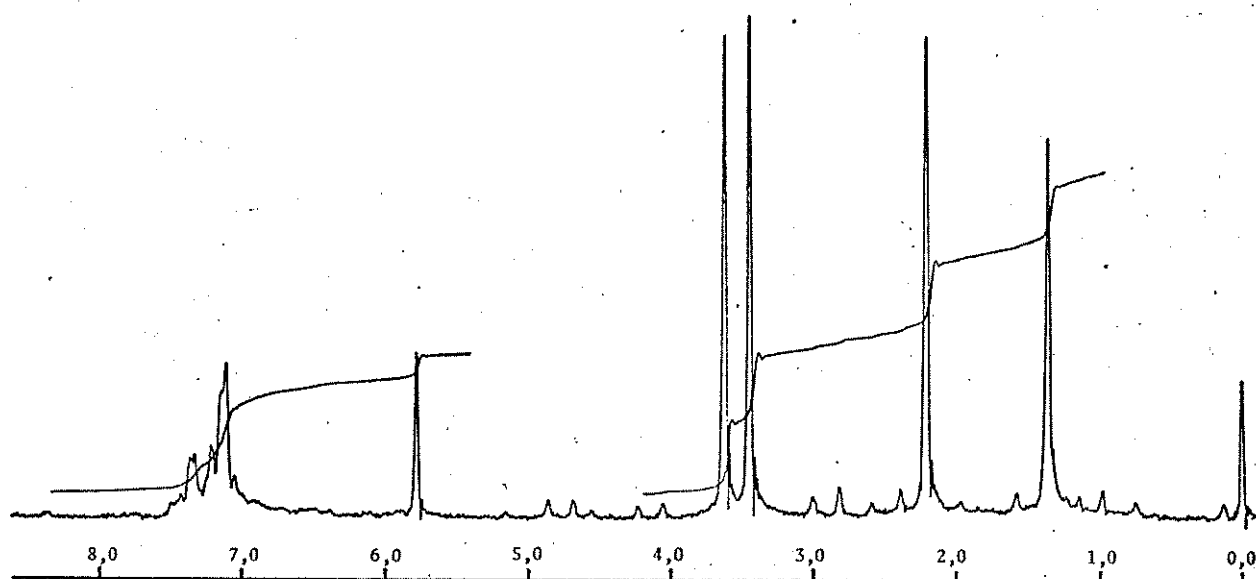
E.10- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2,4a-dihidro-4-metoxycarbonil-4a-metil-2-oxocarbazol 152.



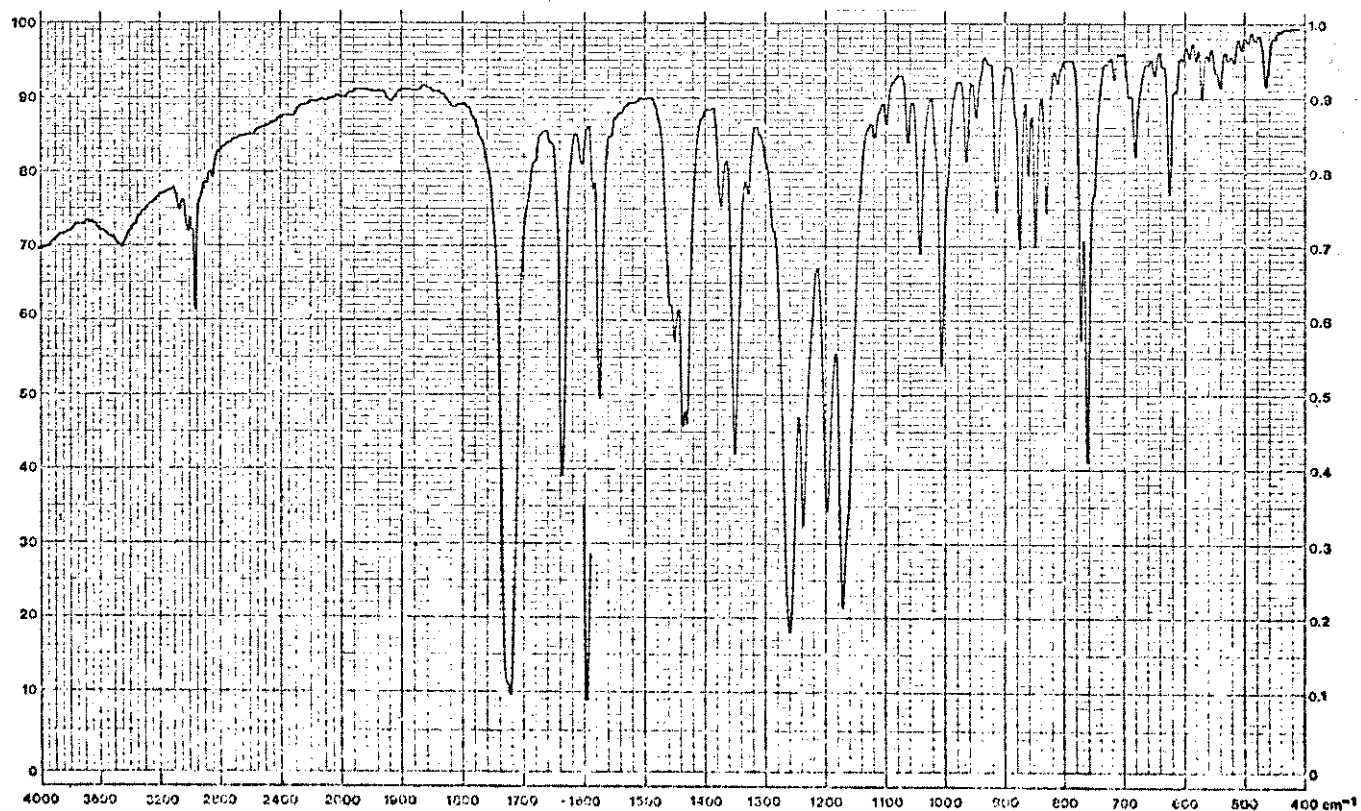
E.11- Espectro de RMN- ^1H (CCl_4/TMS δ ppm) de 2-(6,7-bis(metoxycarbonil)1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)fumarato de dimetila 153.



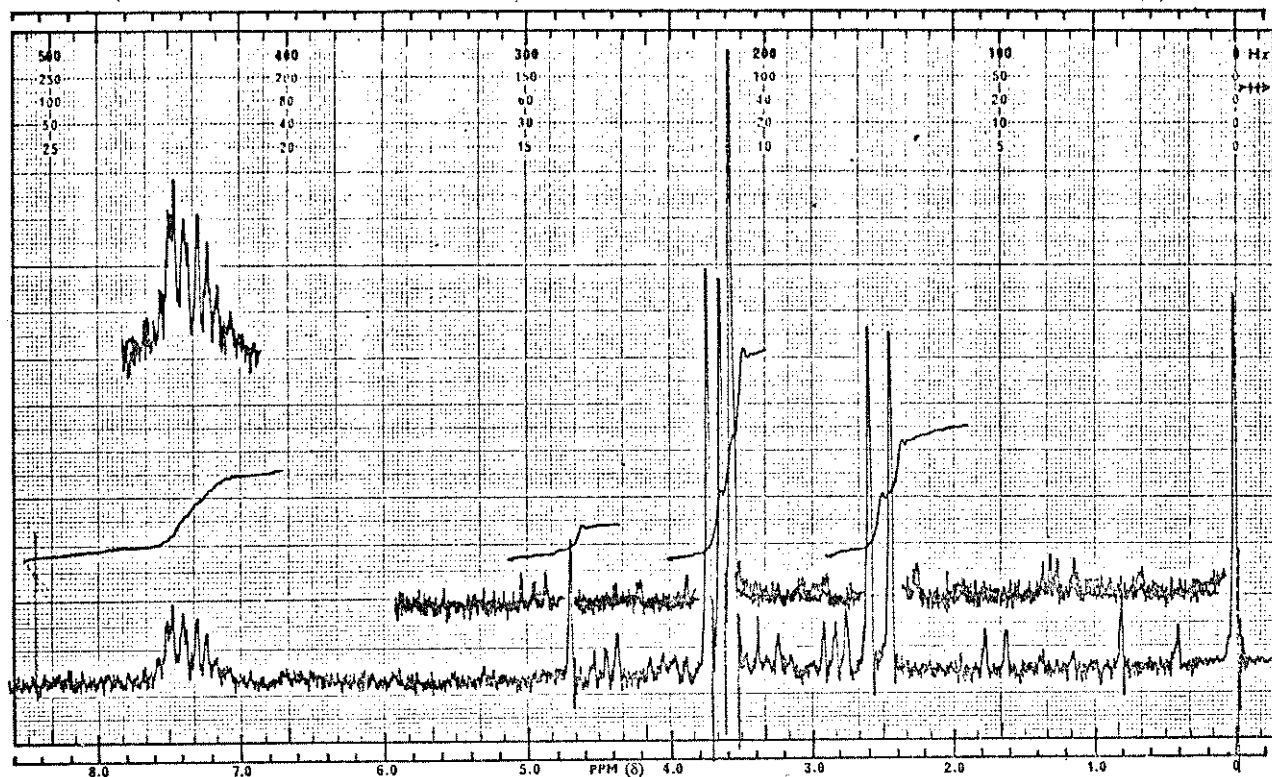
E.12- Espectro de infravermelho(KBr, cm^{-1}) de 2-(6,7-bis(metoxycarbonil)1,5-dimetil-3,4-benzo-2-azabicyclo[3.2.0]hepta-3,6-dienil)fumarato de dimetila 153.



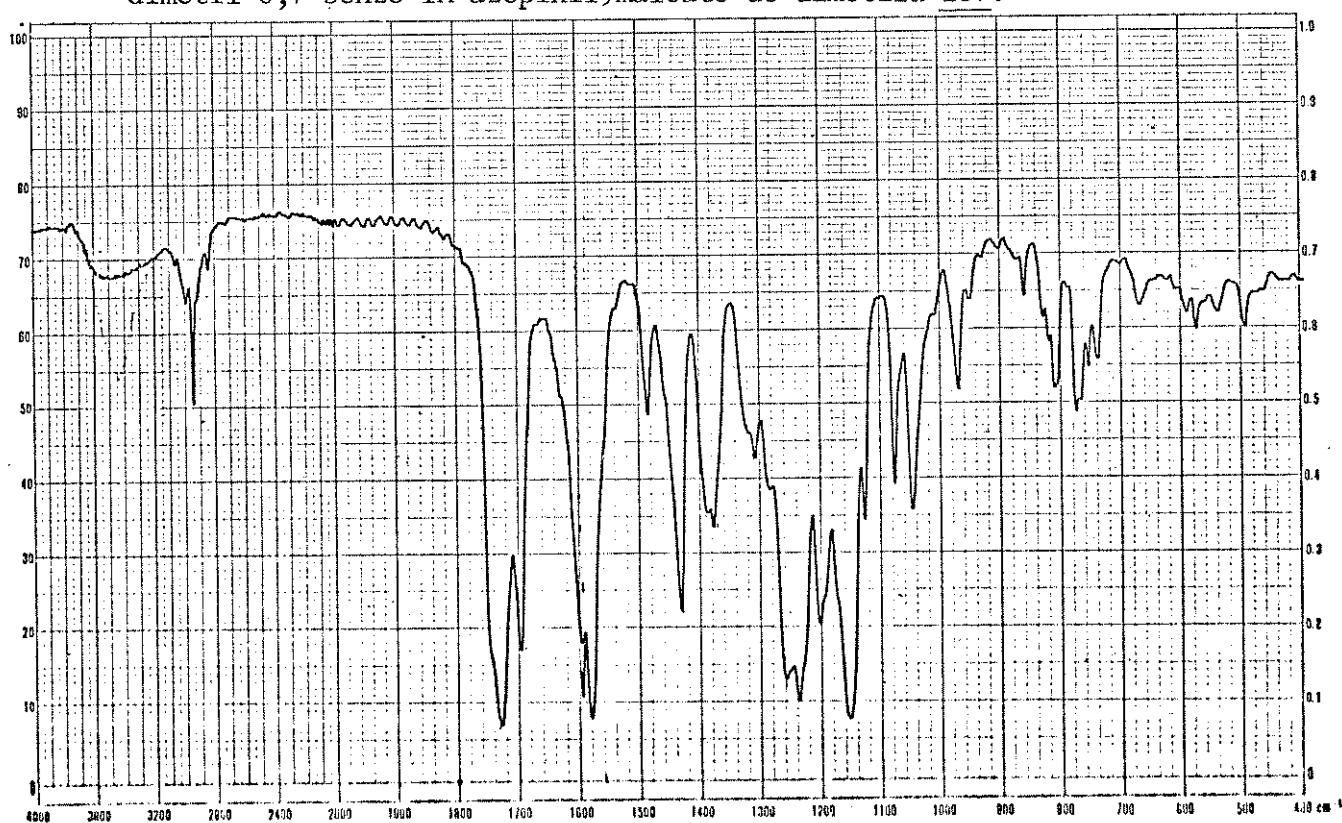
E.13- Espectro de RMN- ^1H (CCl_4/TMS , δ ppm) de 2-(2,3-dimetil-3H-indol-3-il) maleato de dimetila 154.



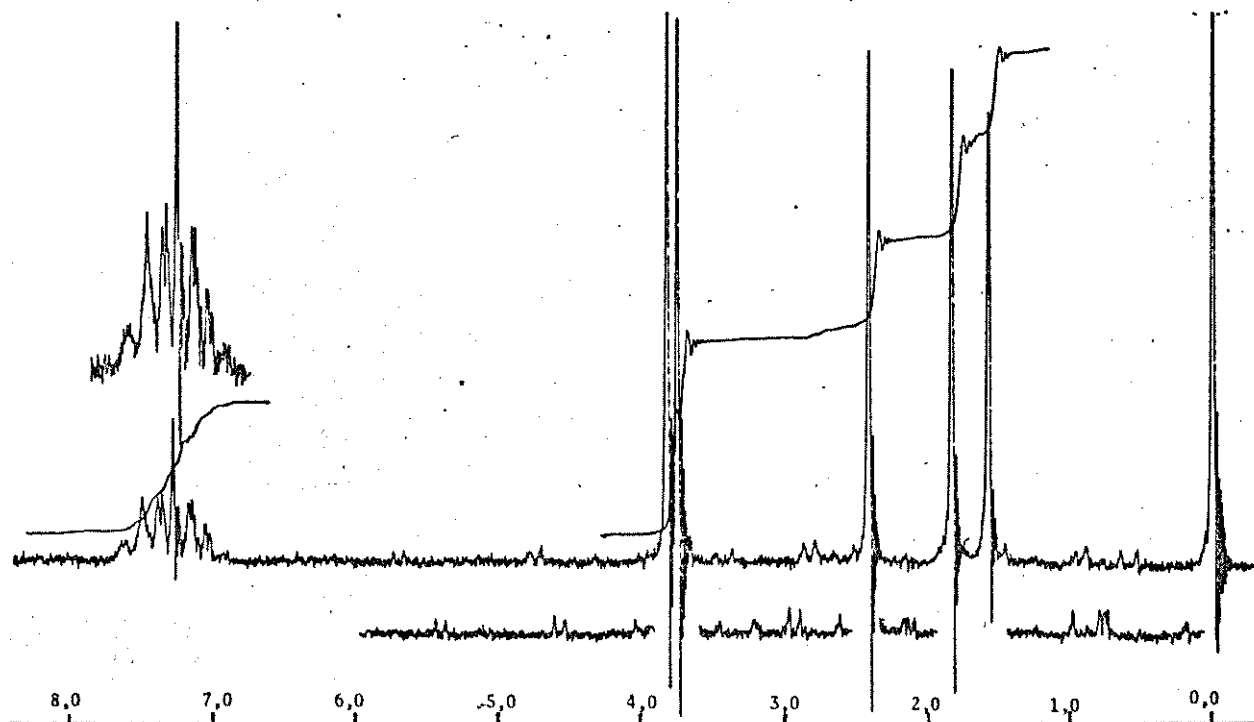
E.14- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-(2,3-dimetil-3H-indol-3-il) maleato de dimetila 154.



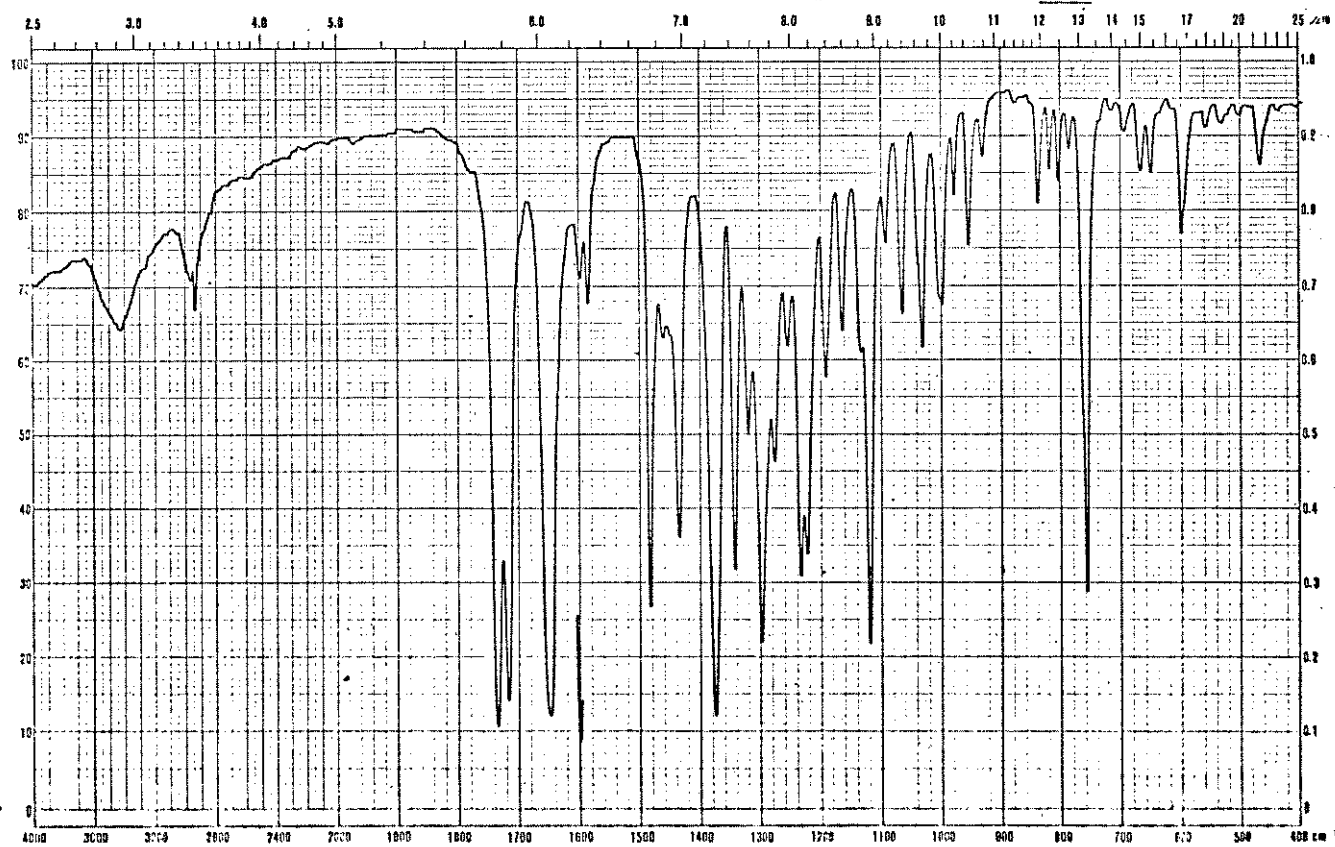
E.15 - Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) de 2'-(3,4-bis(metoxycarbonil)-2,5-dimetil-6,7-benzo-1H-azepinil)maleato de dimetila 157.



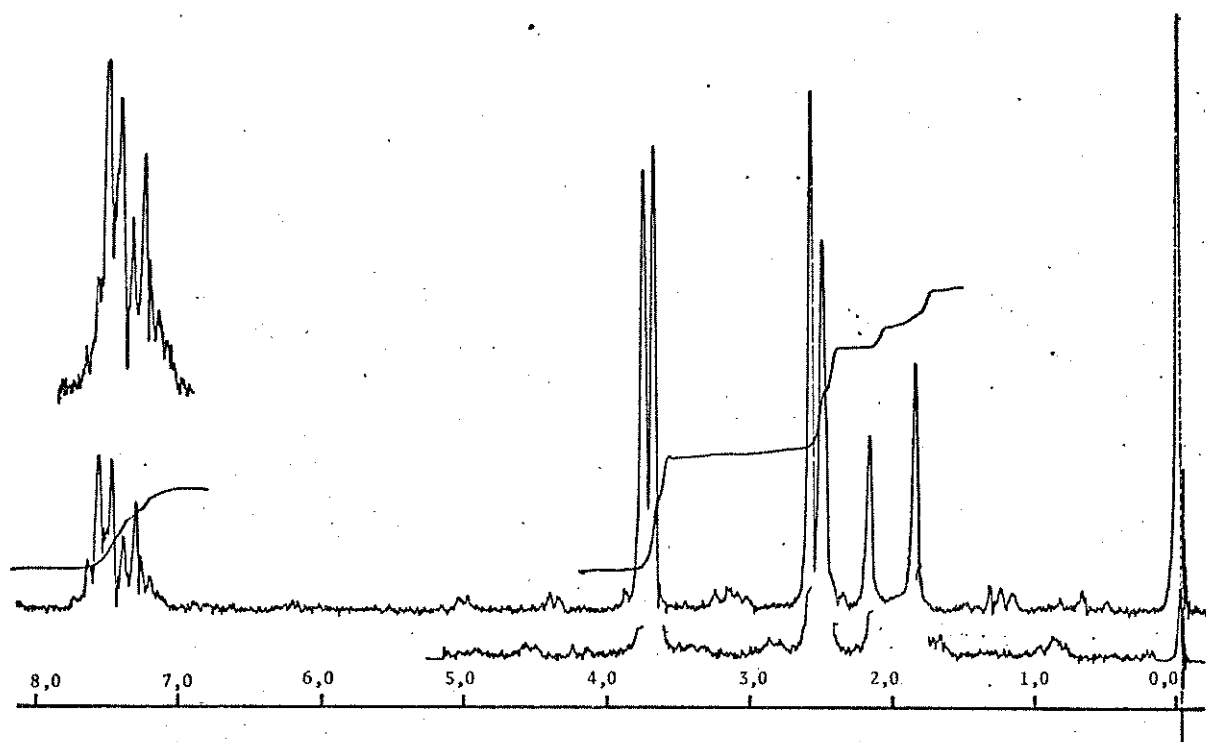
E.16- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2'-(3,4-bis(metoxycarbonil)-2,5-dimetil-6,7-benzo-1H-azepinil)maleato de dimetila 157..



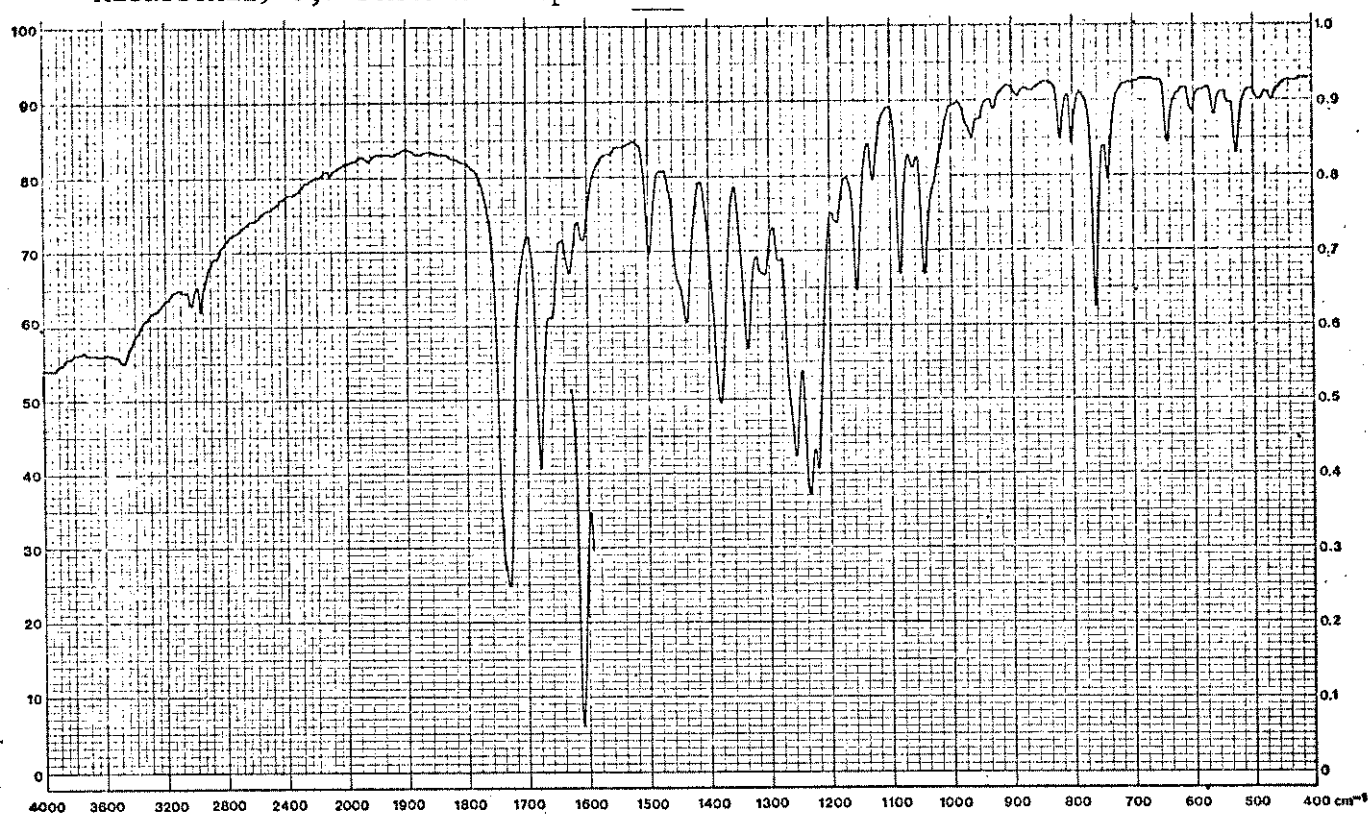
E.17 - Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) de 6,7-bis(metoxicarbonil)1,5-dimetil-2-acetil-3,4-benzo-2-azabicclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 163.



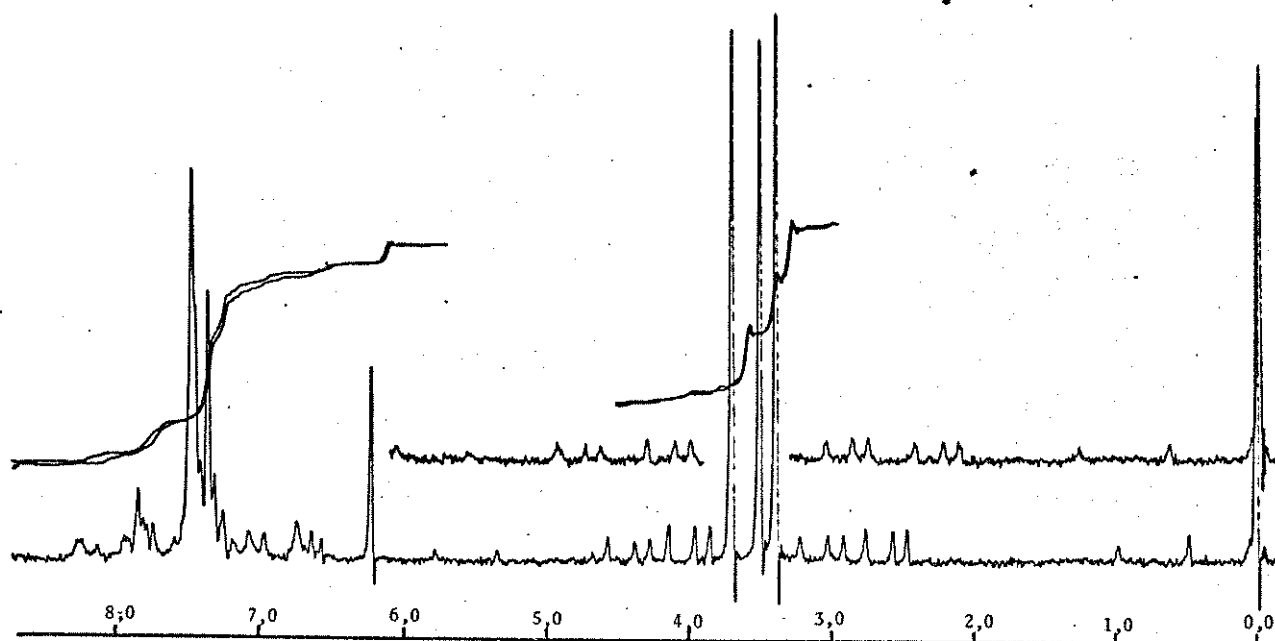
E.18- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 6,7-bis(metoxicarbonil)-1,5-dimetil-2-acetil-3,4-benzo-2-azabicclo[3.2.0]hepta-3,6-dieno 163.



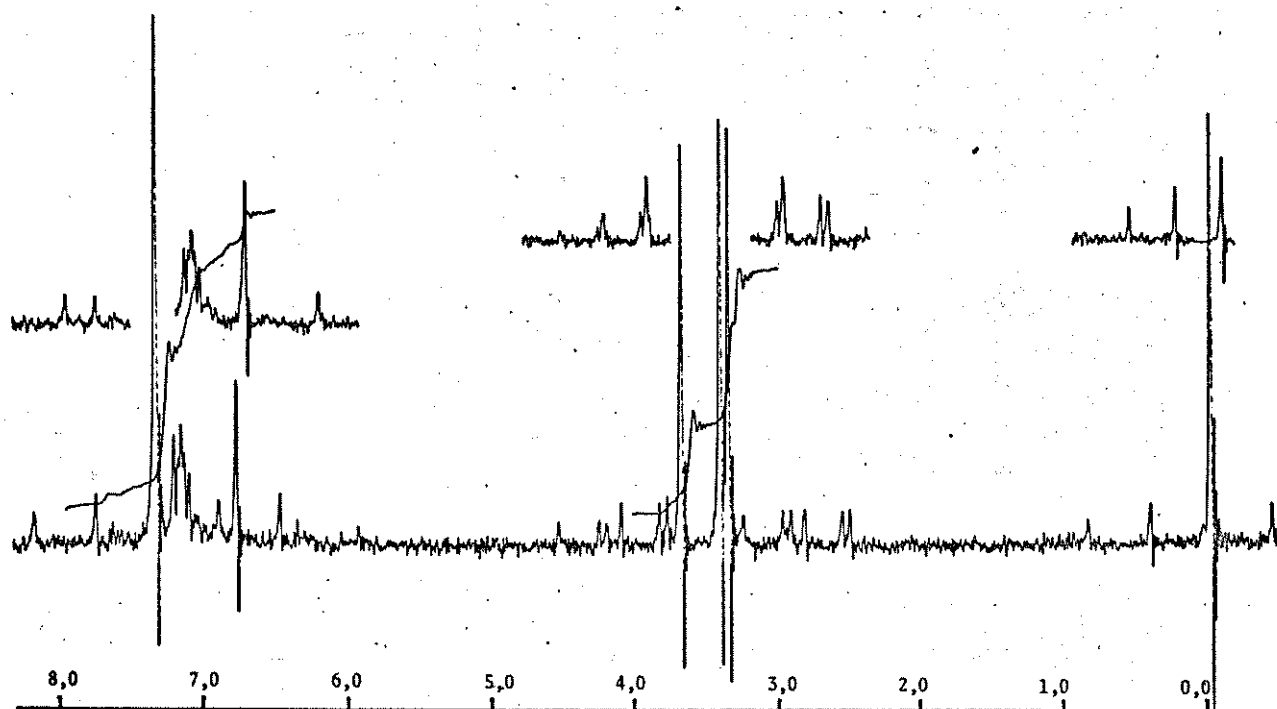
E.19- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) de 1-acetil-2,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 166.



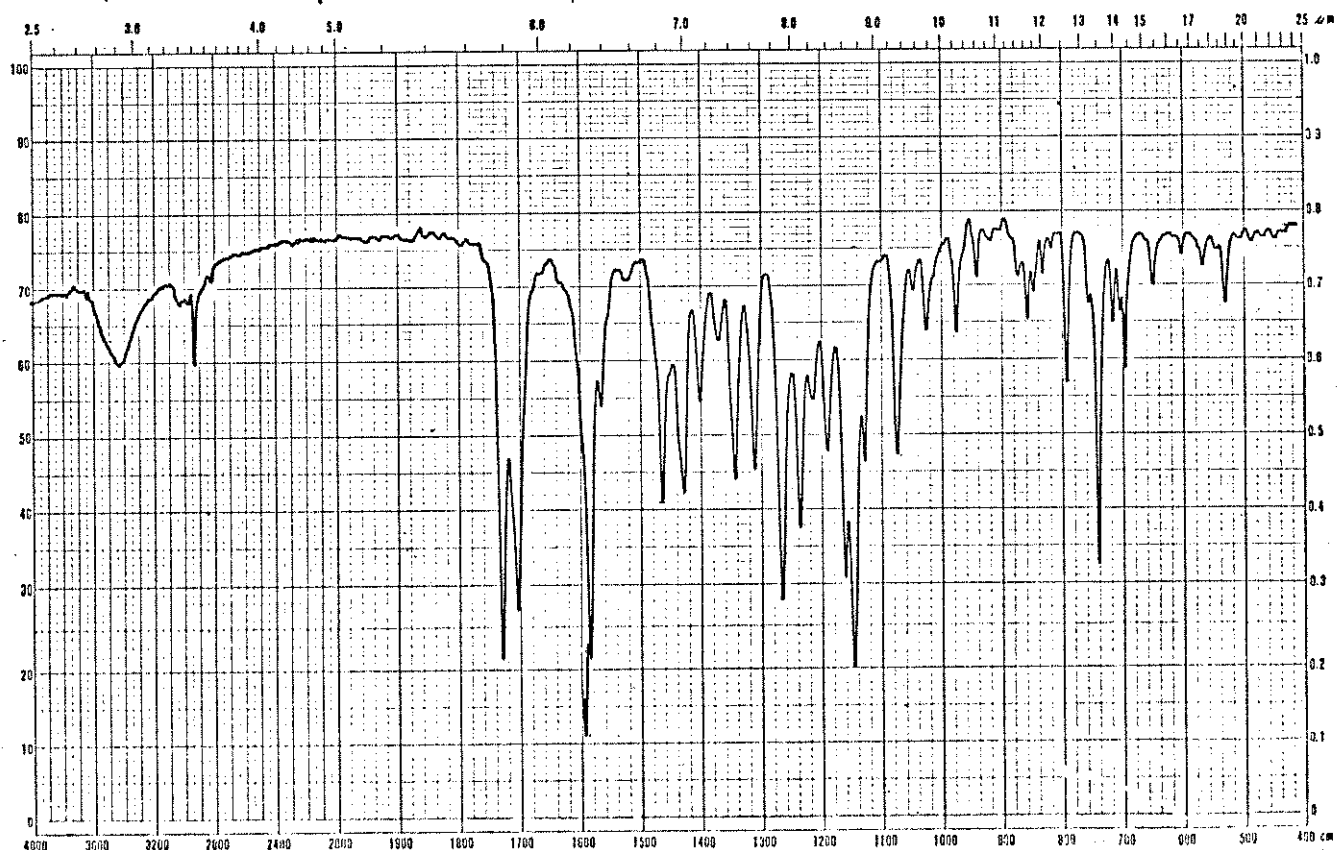
E.20- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de 1-acetil-2,5-dimetil-3,4-bis(metoxicarbonil)-6,7-benzo-1H-azepina 166.



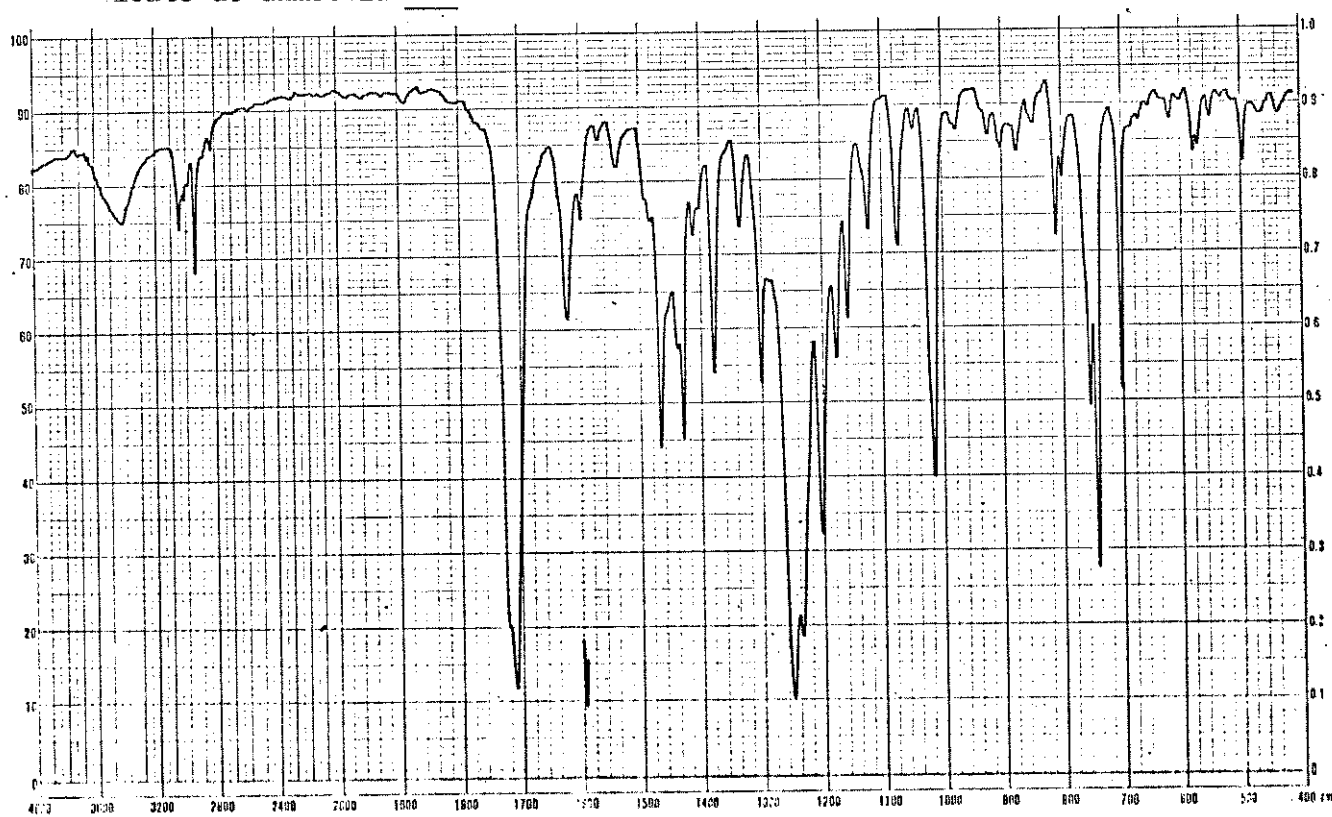
E.21- Espectro de RMN-¹H (CCl₄/TMS δ ppm) de 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il) maleato de dimetila 169.



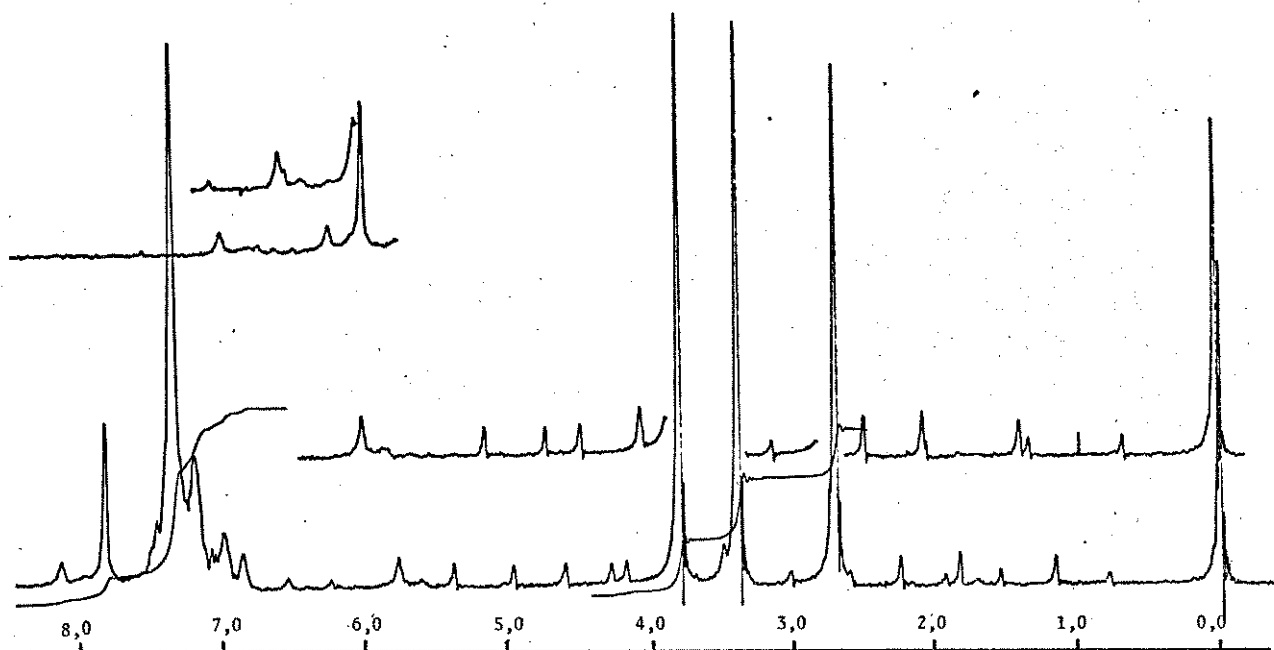
E.22- Espectro de RMN-¹H (CCl₄/TMS, δ ppm) de 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il) fumarato de dimetila 170



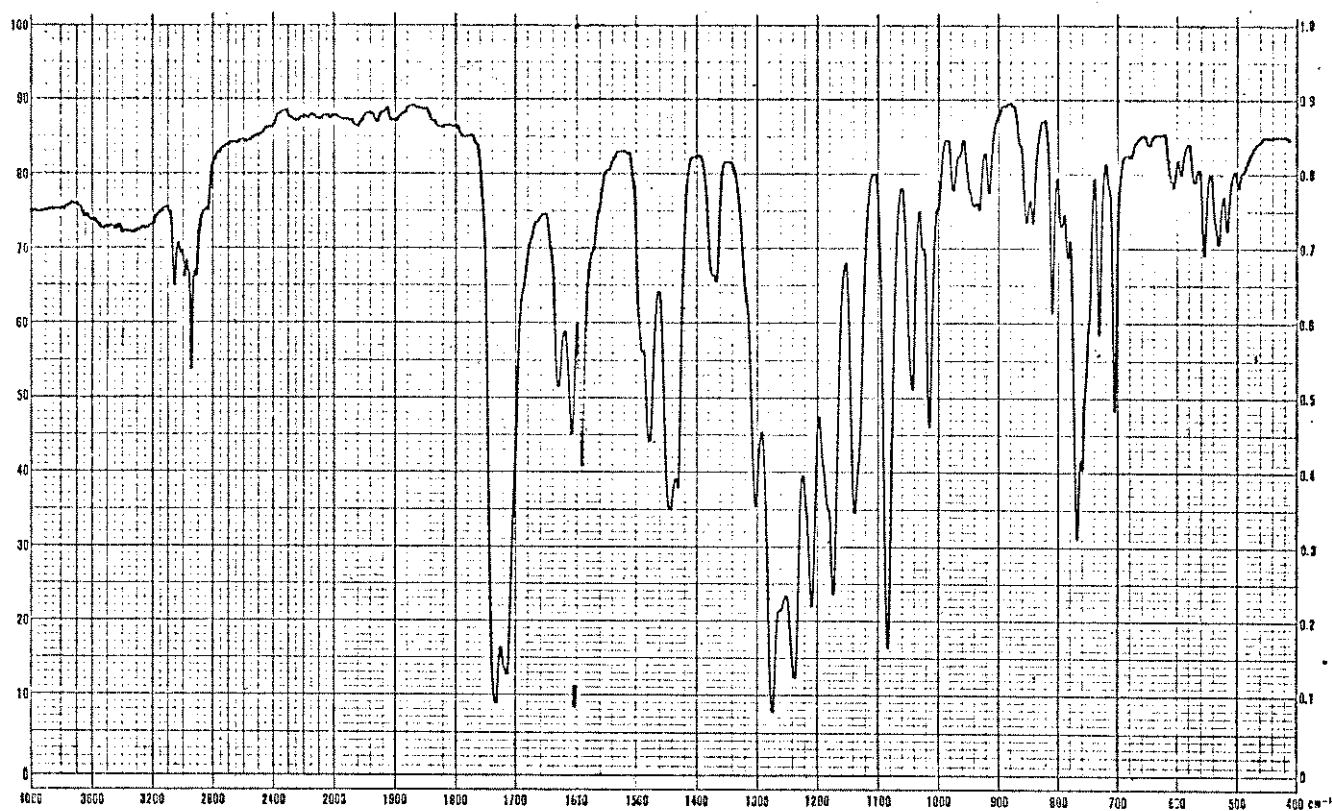
E.23- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)ma
leato de dimetila 169.



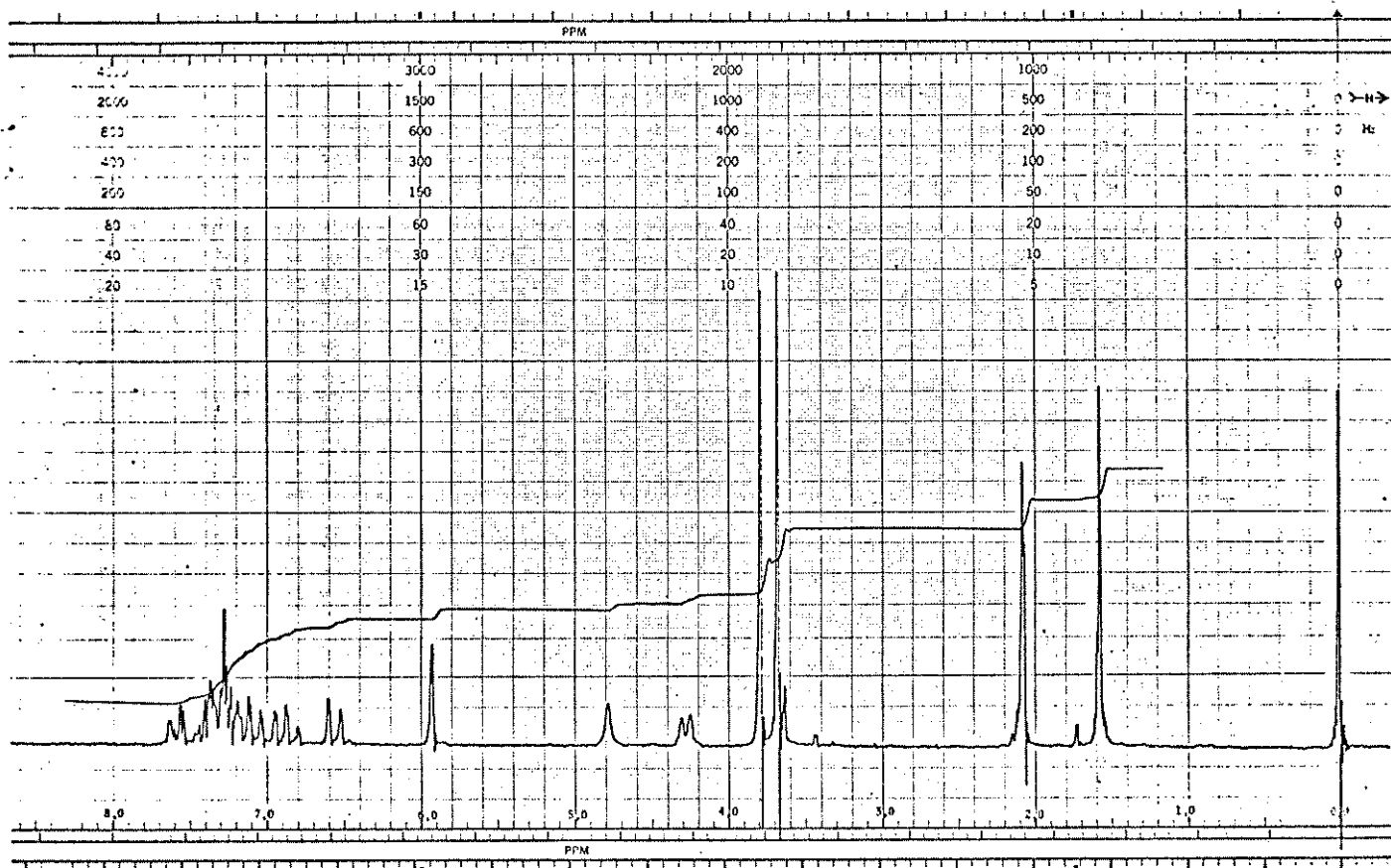
E.24- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-(1-metil-2-fenilindol-3-il)fu
marato de dimetila 170.



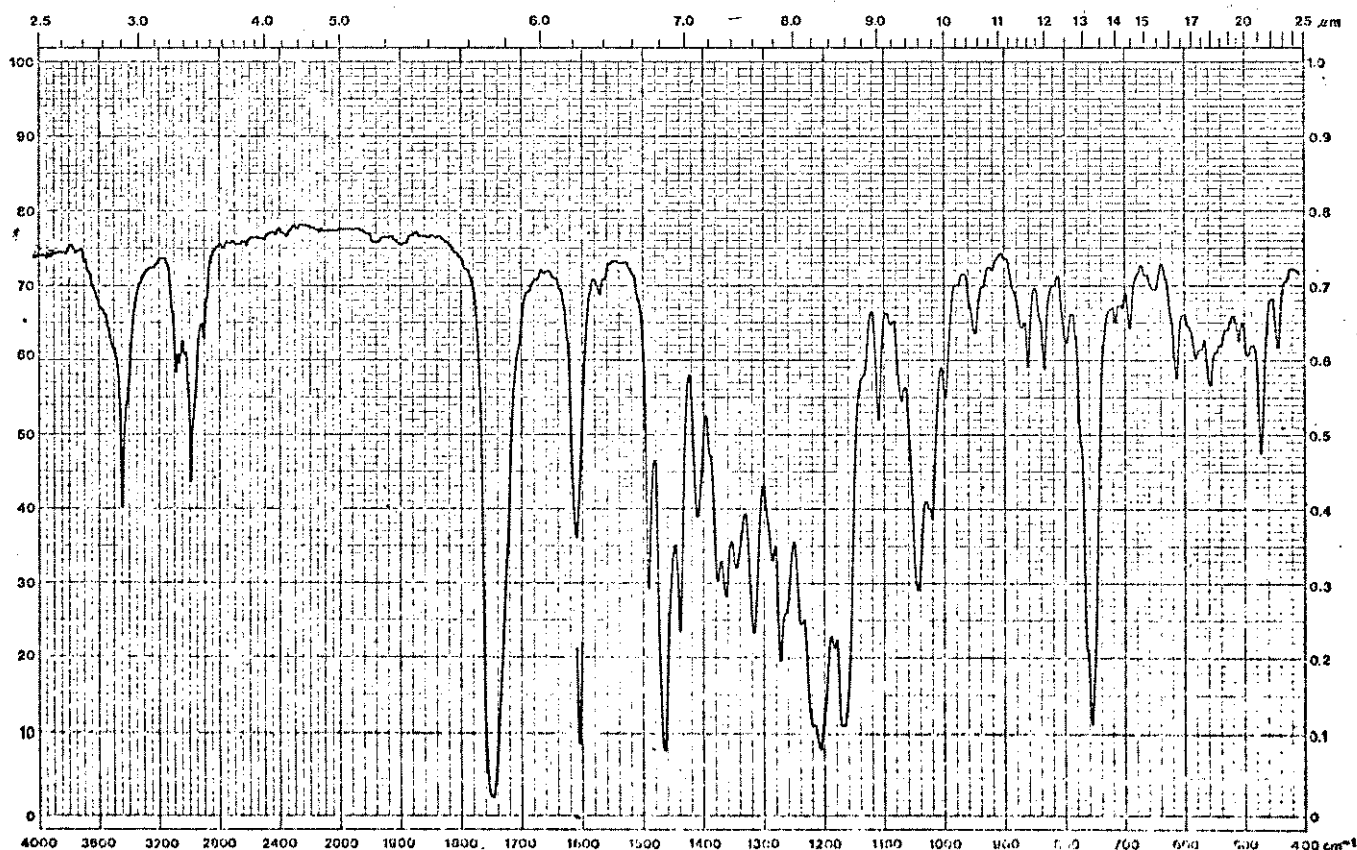
E.25- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 1-metil-2-fenil-3,4-bis(metoxicarbonyl)-6,7-benzo-1H-azepina 172.



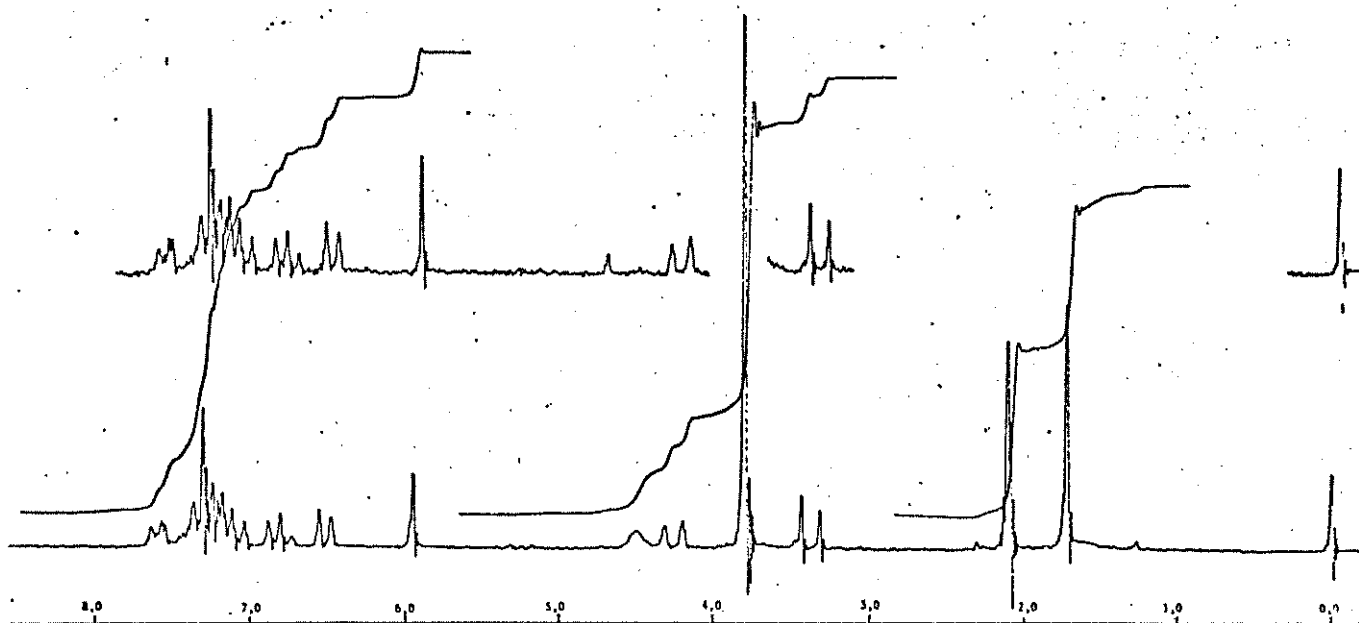
E.26- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 1-metil-2-fenil-3,4-bis(metoxicarbonyl)-6,7-benzo-1H-azepina 172.



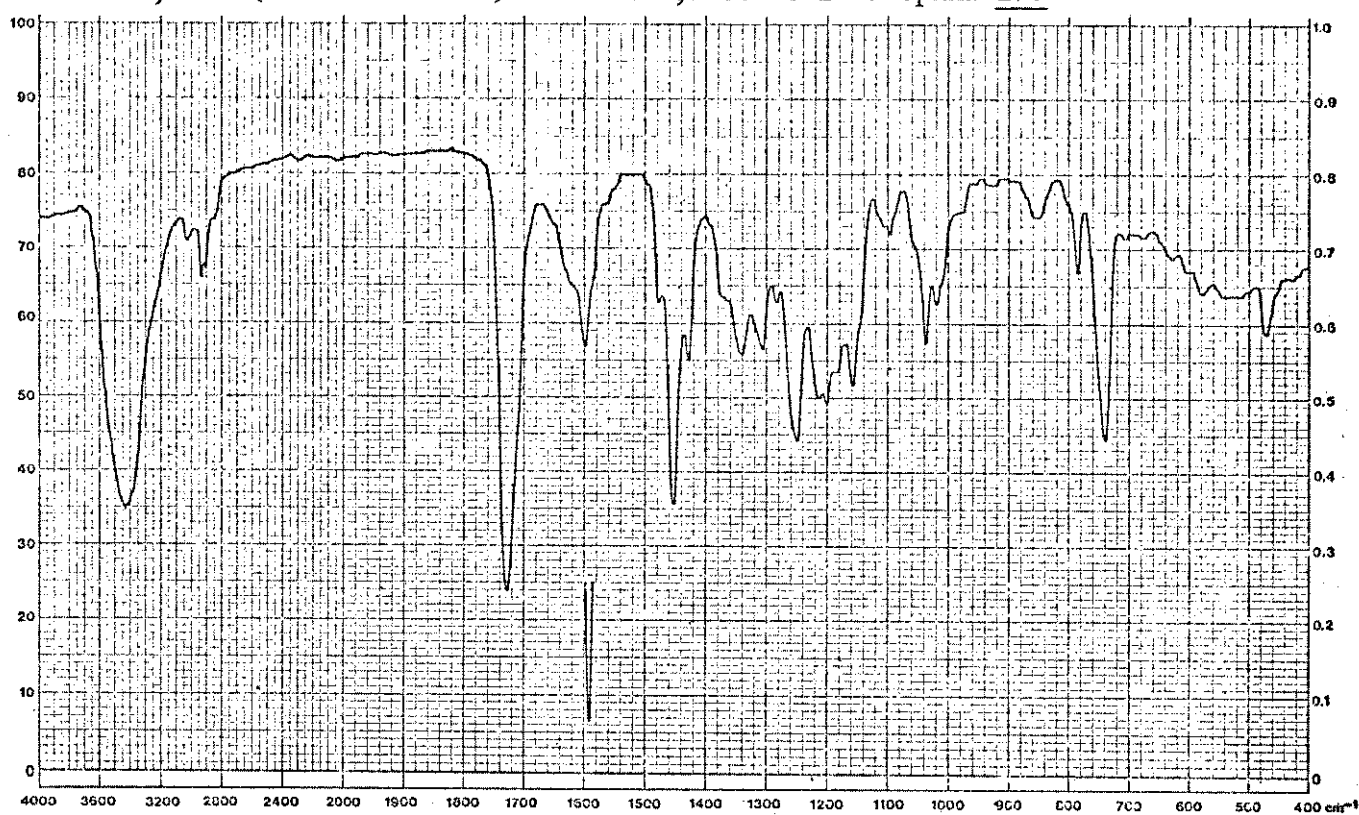
E.27- Espectro de RMN-¹H (CDCl₃/TMS, δ ppm) de 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)-3,4-bis(metoxycarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 175



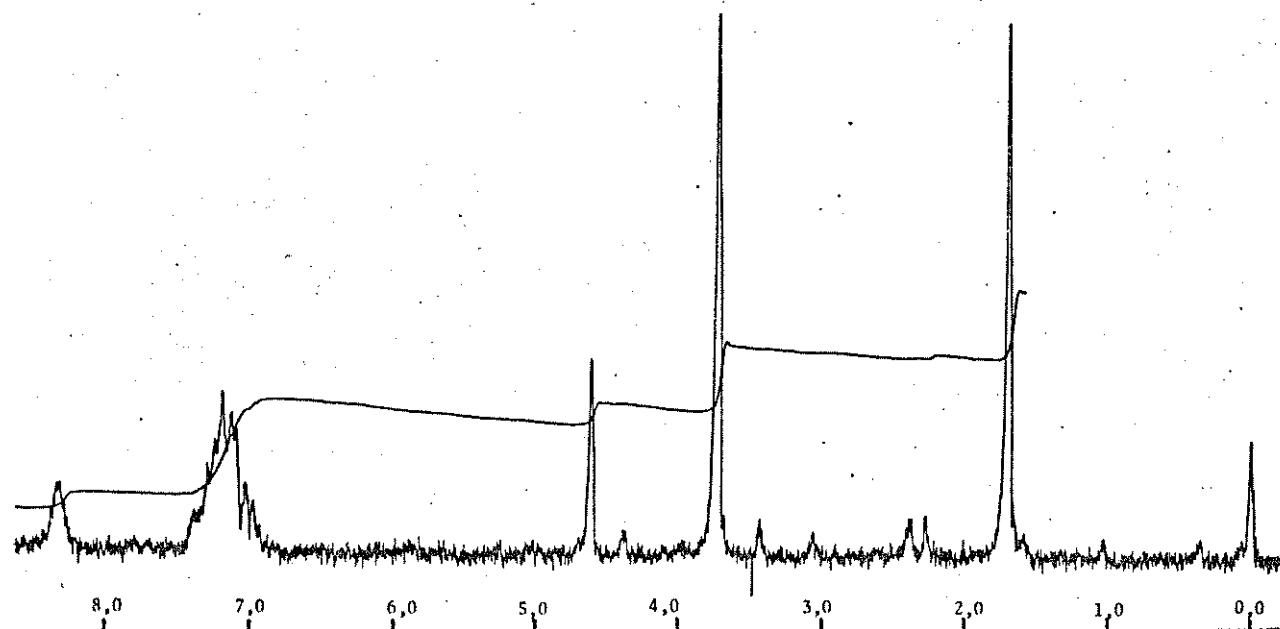
E.28- Espectro de infravermelho (KBr, cm⁻¹) de 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)-3,4-bis(metoxycarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 175.



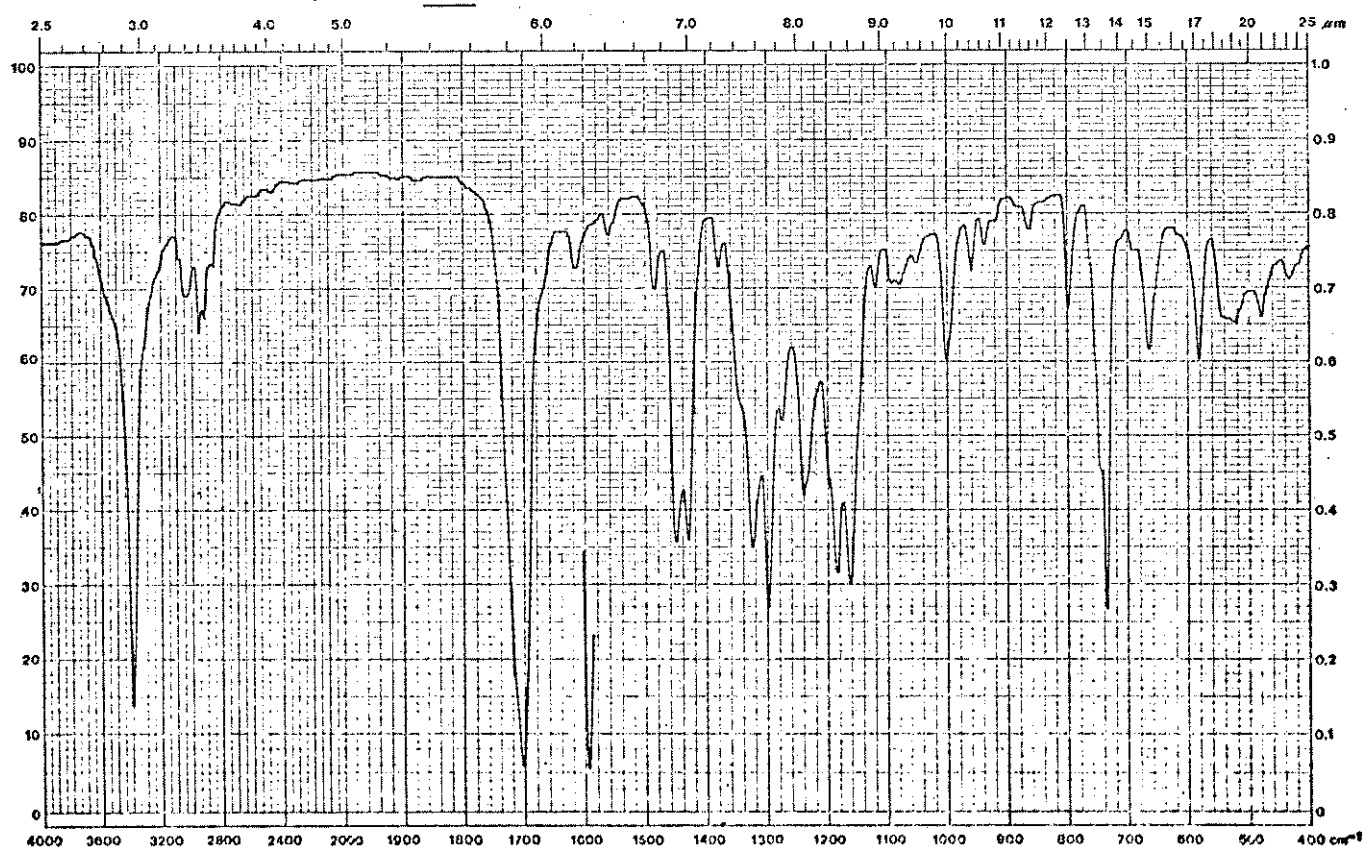
E.29- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)- $-3\alpha,4$ -bis(metoxycarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 176



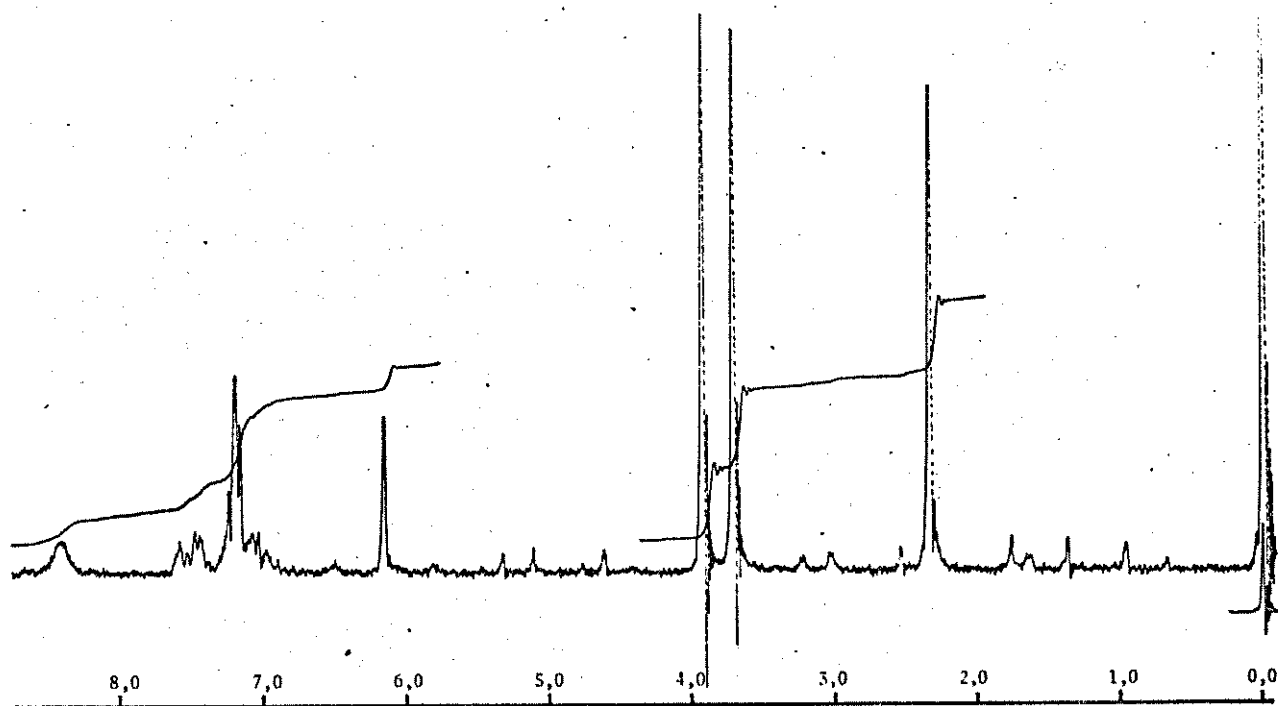
E.30- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de 2,3-dihidro-2-(3'-metilindol-3'-il)- $-3\alpha,4$ -bis(metoxycarbonil)-5-metil-6,7-benzo-1H-azepina 176.



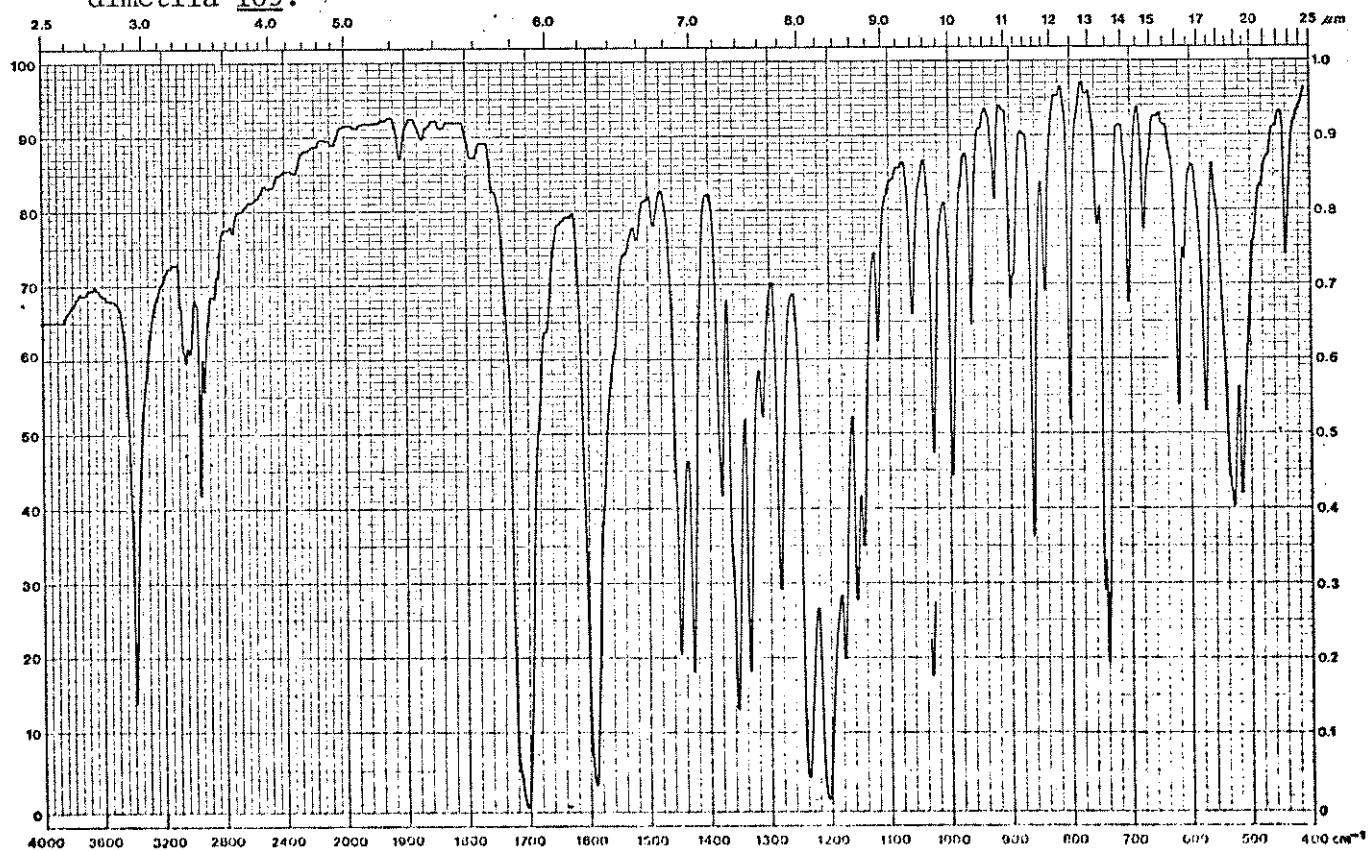
E.31- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 1,2-bis(metoxycarbonil)-1,2- bis- β -metilindol-2-il)etano 182.



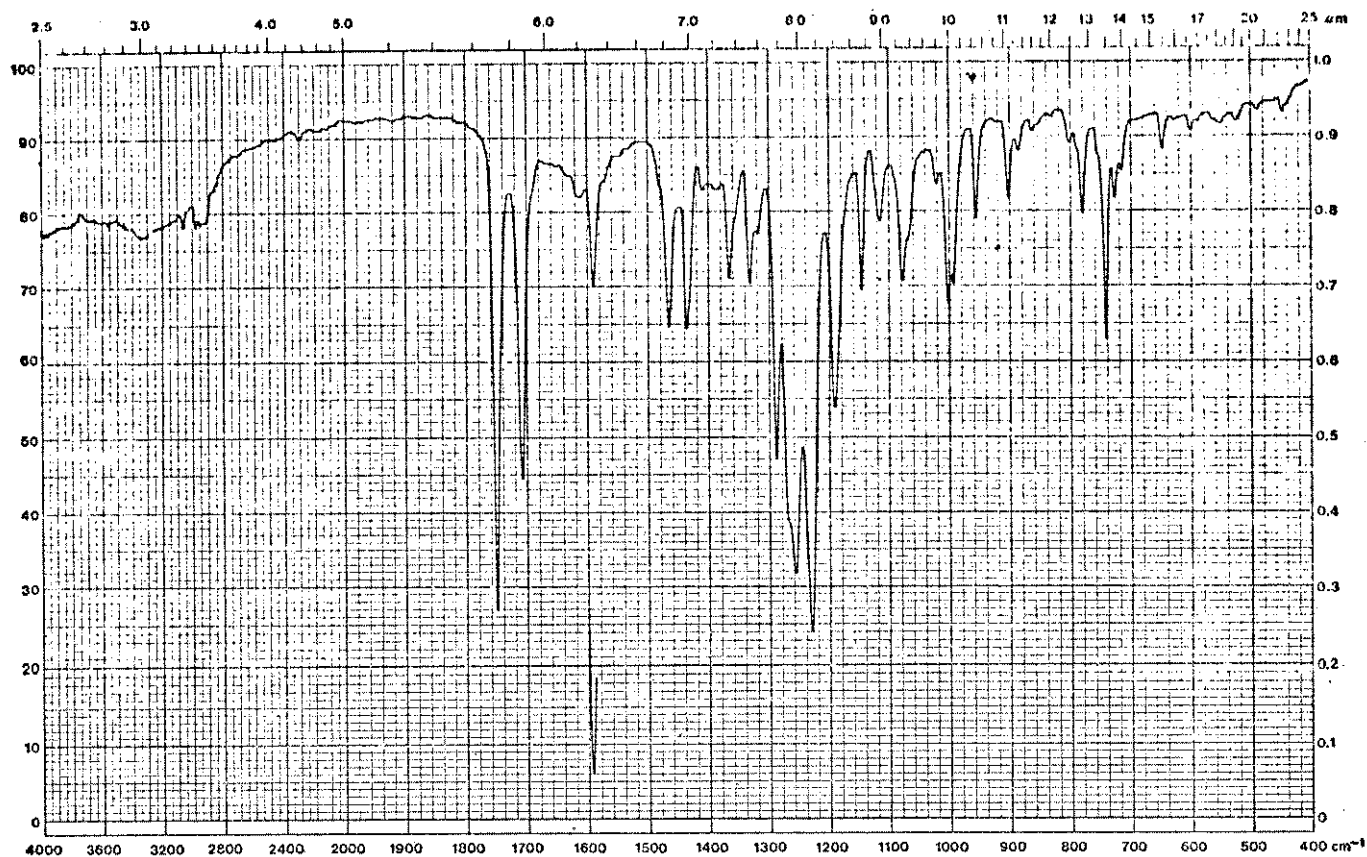
E.32- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de 1,2-bis(metoxycarbonil)-1,2- bis- β -metilindol-2-il)etano 182.



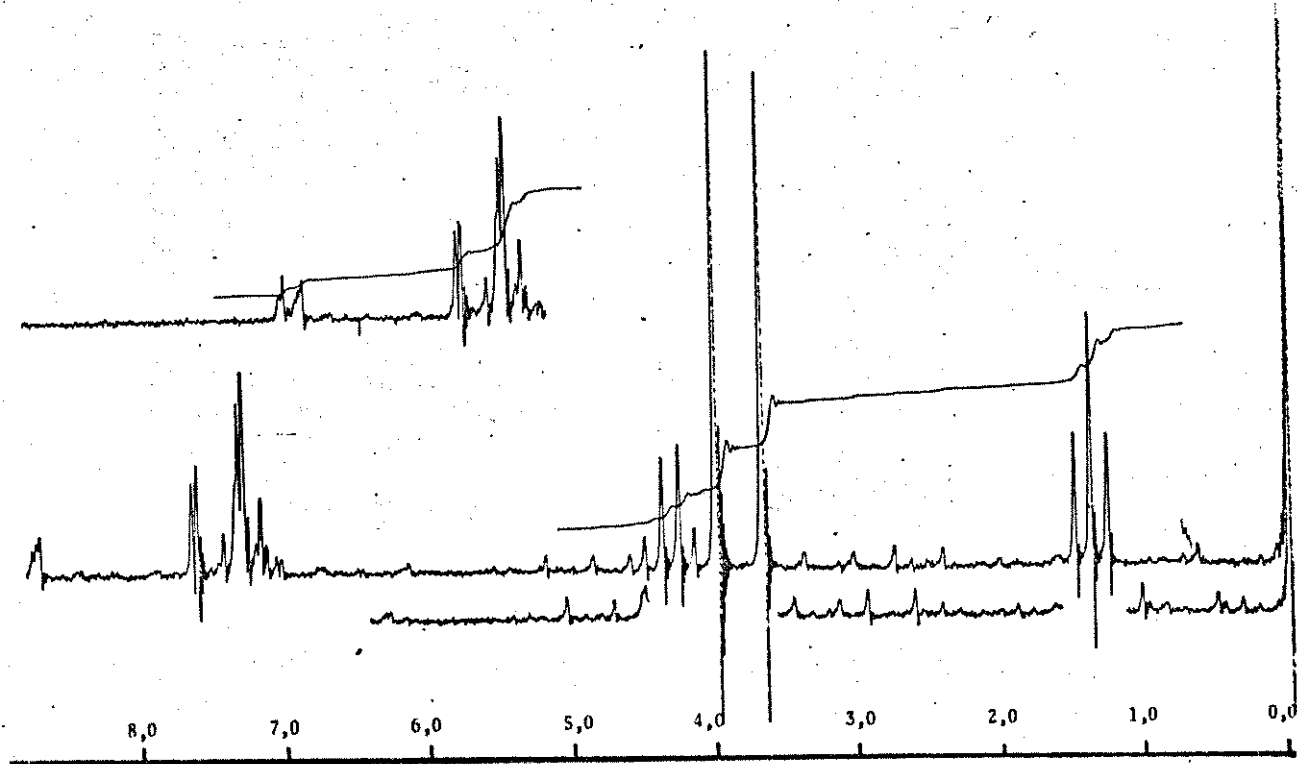
E.33- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 2-(3-metilindol-2-il)maleato de dimetila 189.



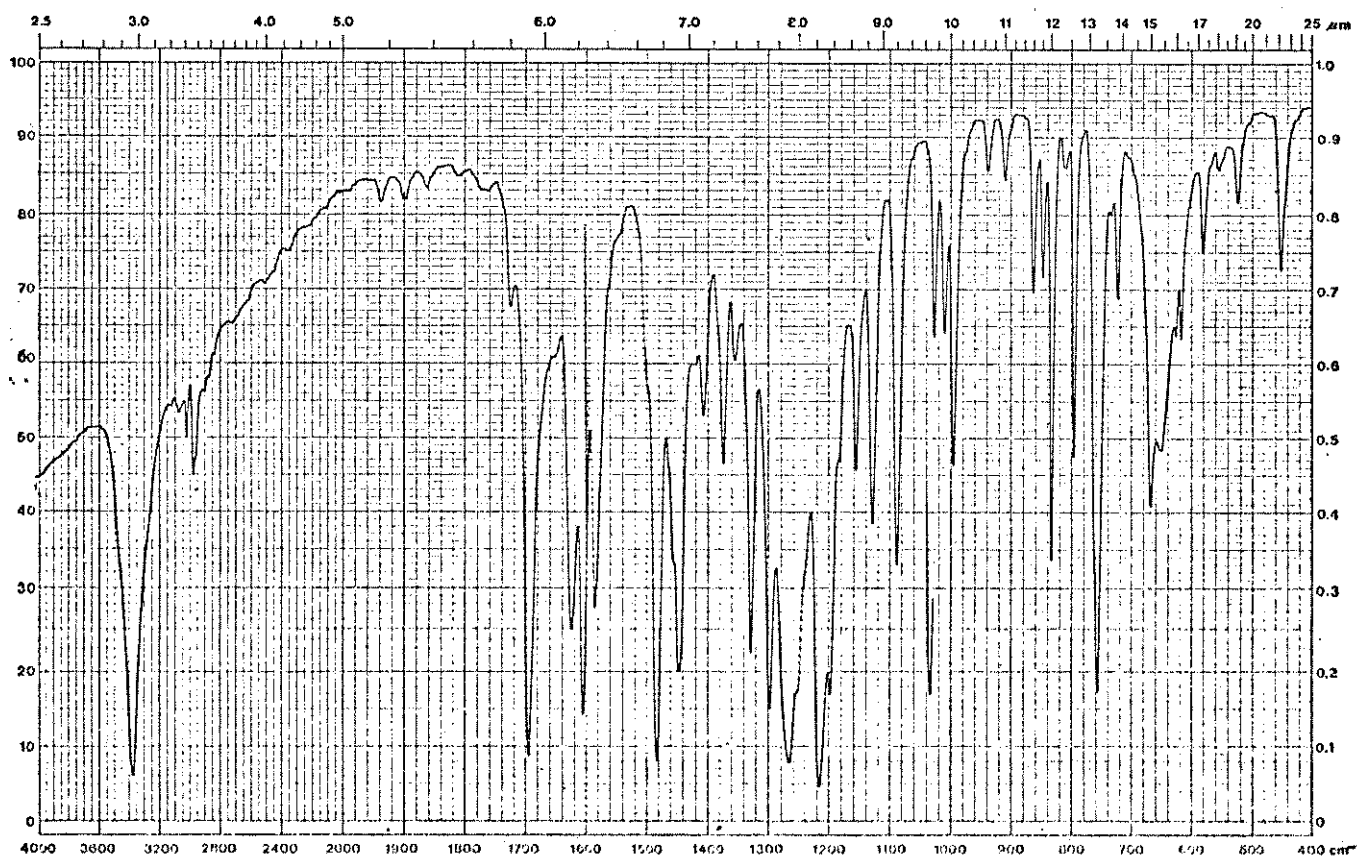
E.34- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de 2-(3-metilindol-2-il)maleato de di-
metila 189.



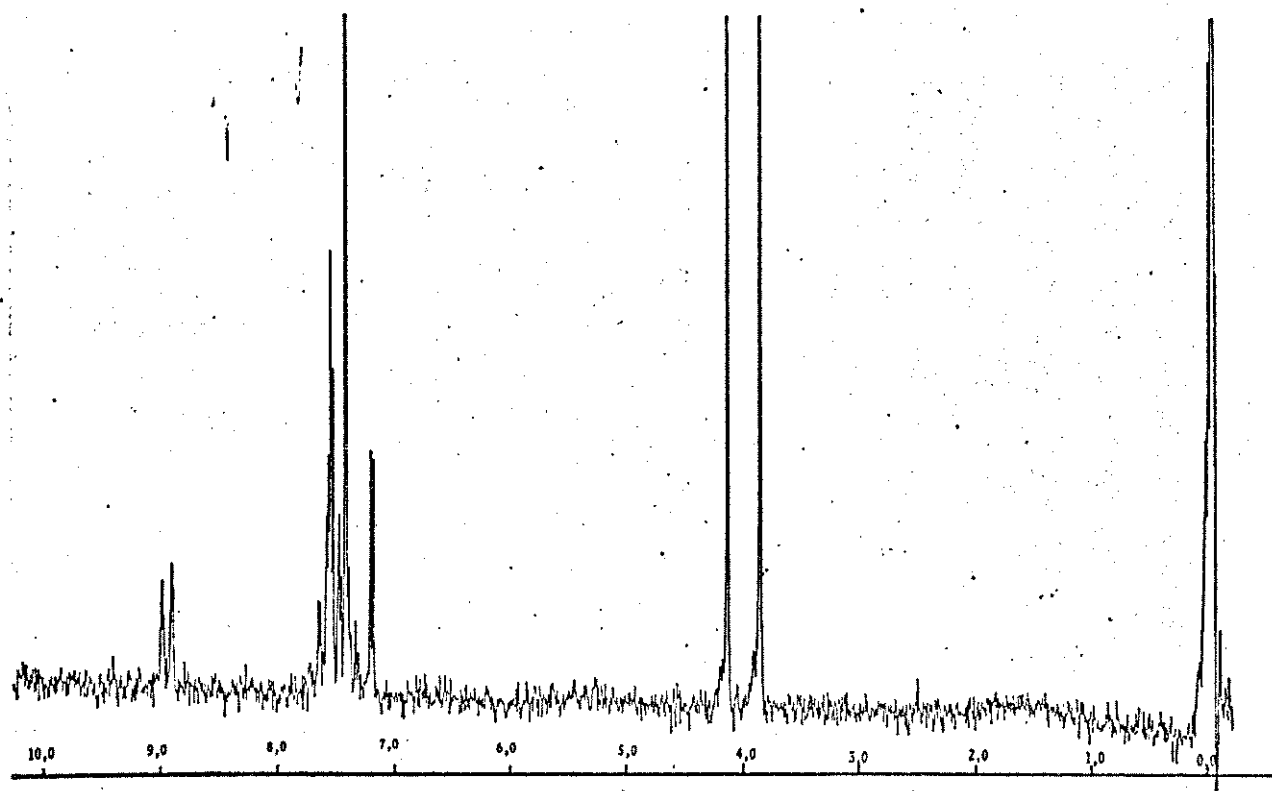
E.35- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbo nil-9-metilcarbazol 302.



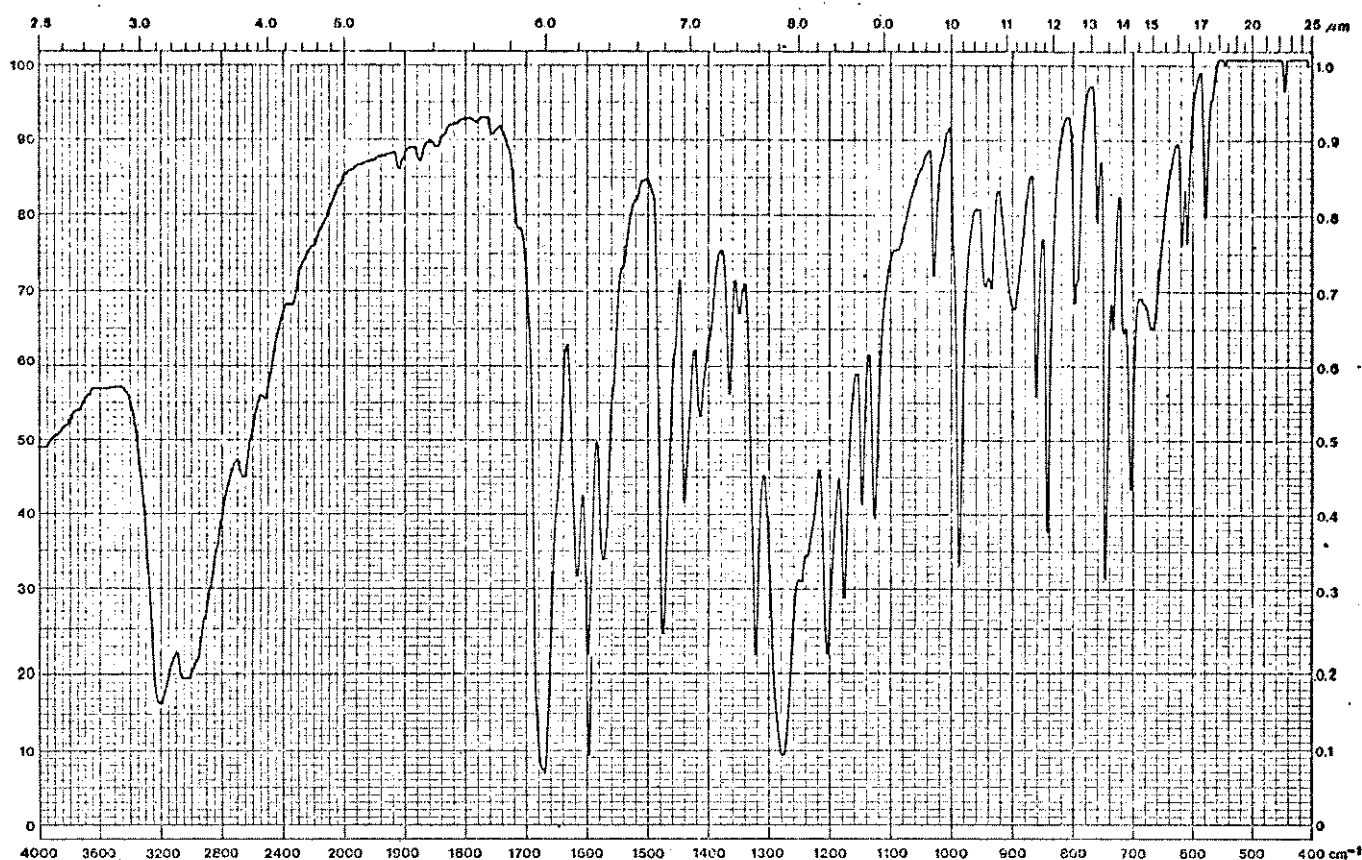
E.36- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δppm) de 2-etilcarbonildioxi-4-metoxicarbo nil-9-metilcarbazol 302.



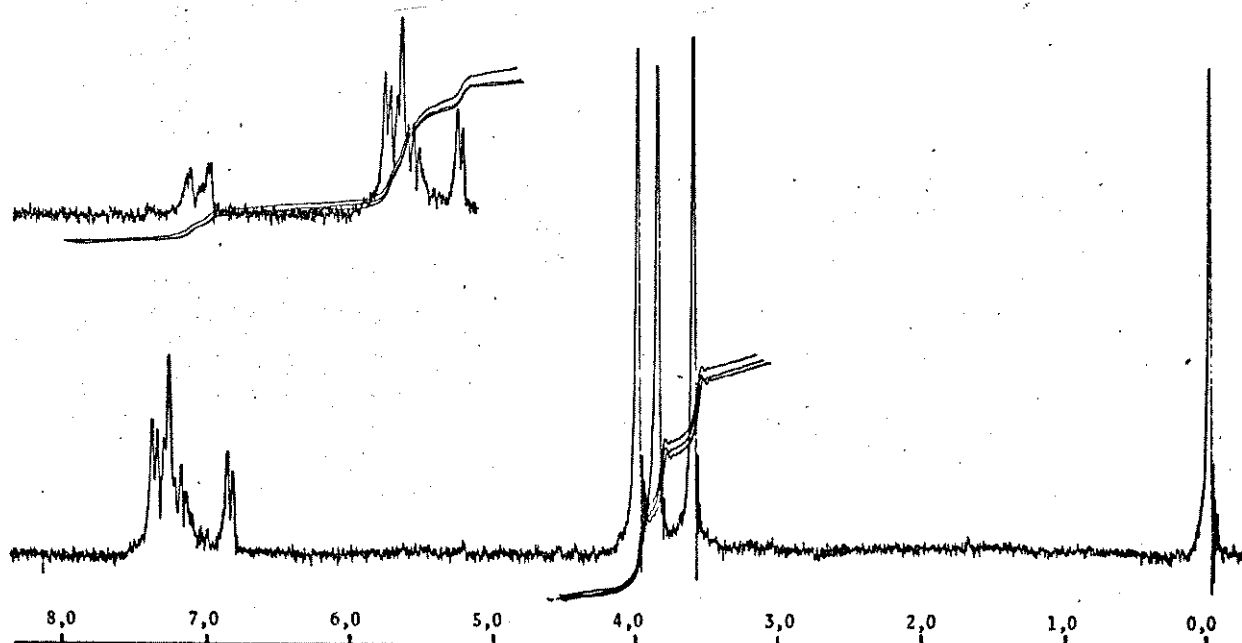
E.37- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-hidroxi-4-metoxicarbonil-9-metil-carbazol 303.



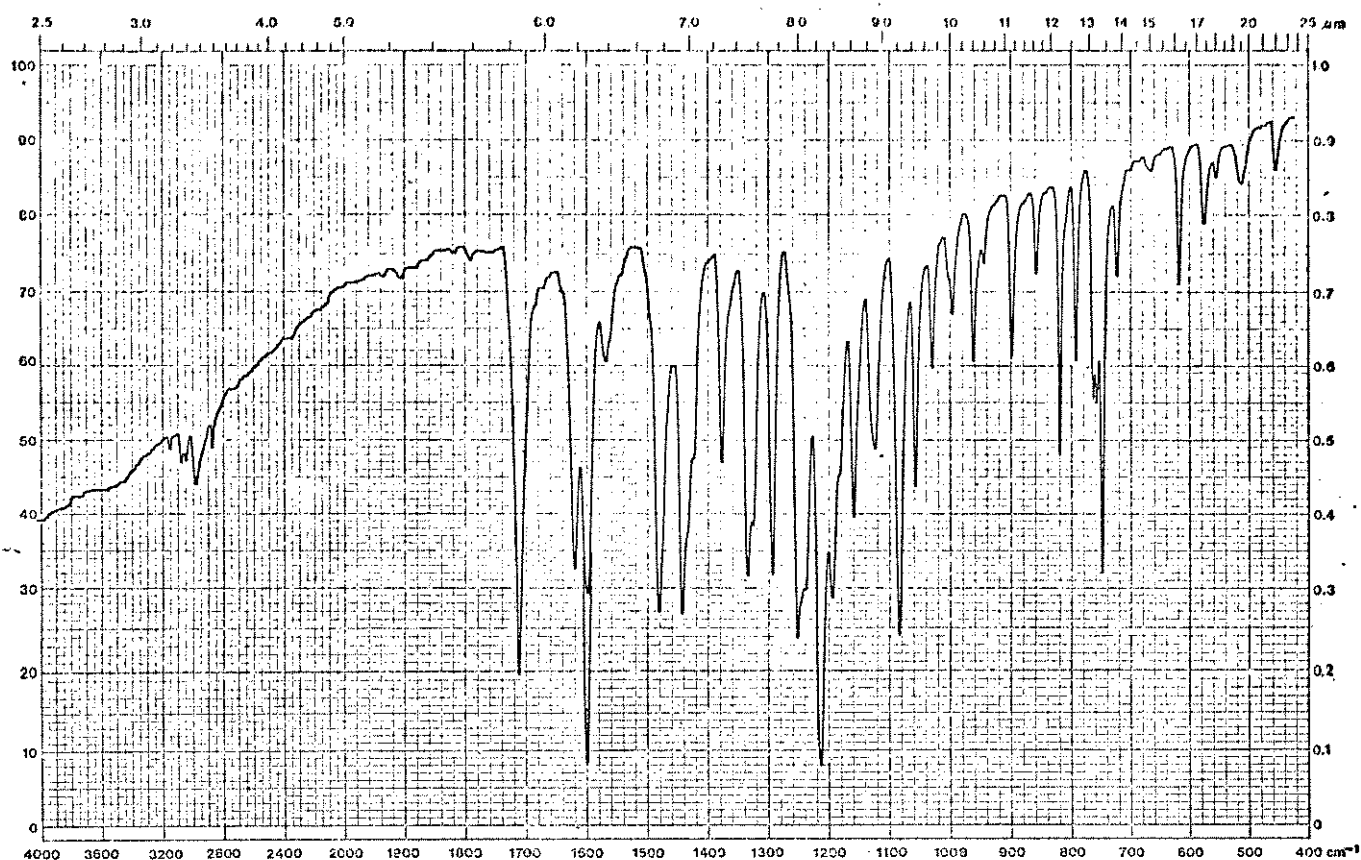
E.38- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 2-hidroxi-4-metoxicarbonil-9-metil-carbazol 303.



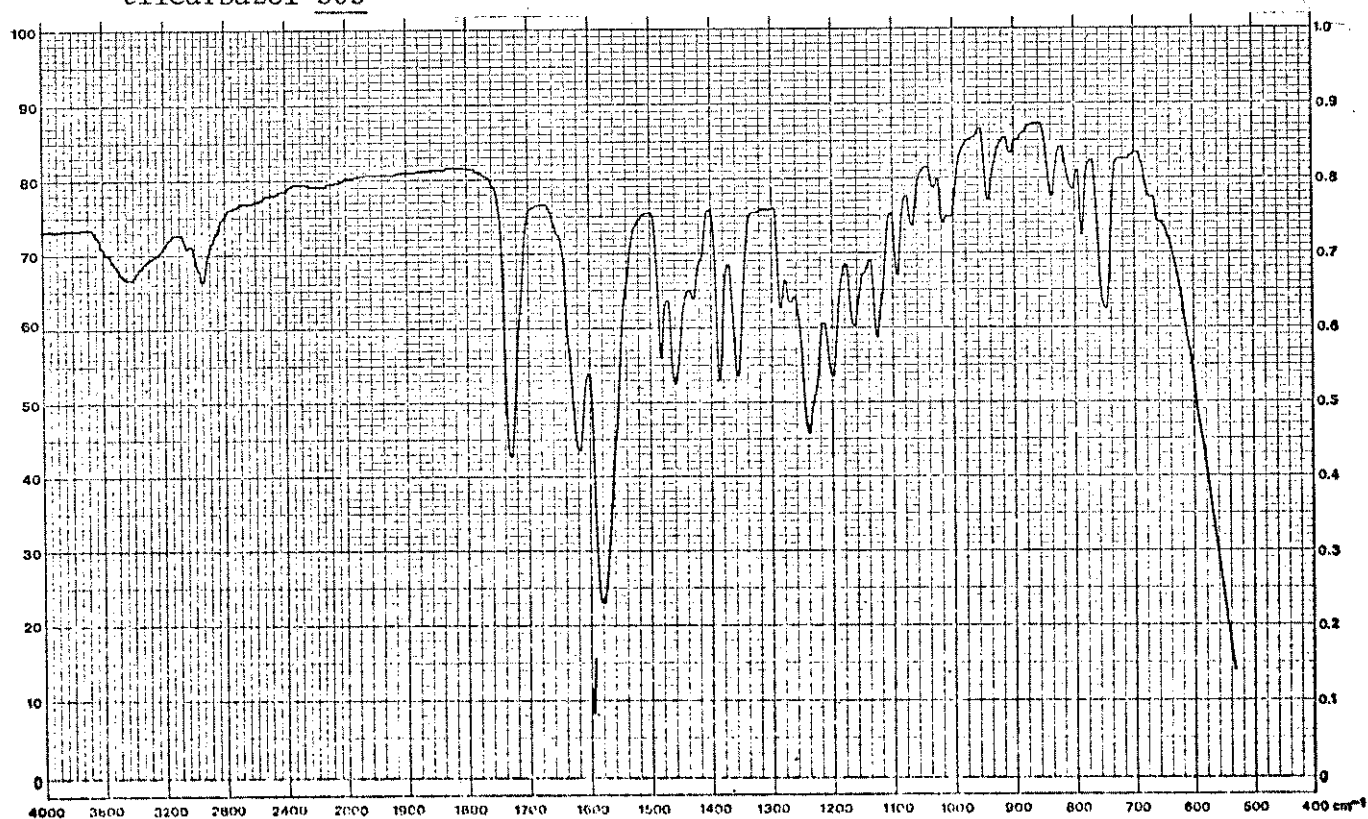
E.39- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-hidroxi-4-carboxi-9-metilcarbazol 304.



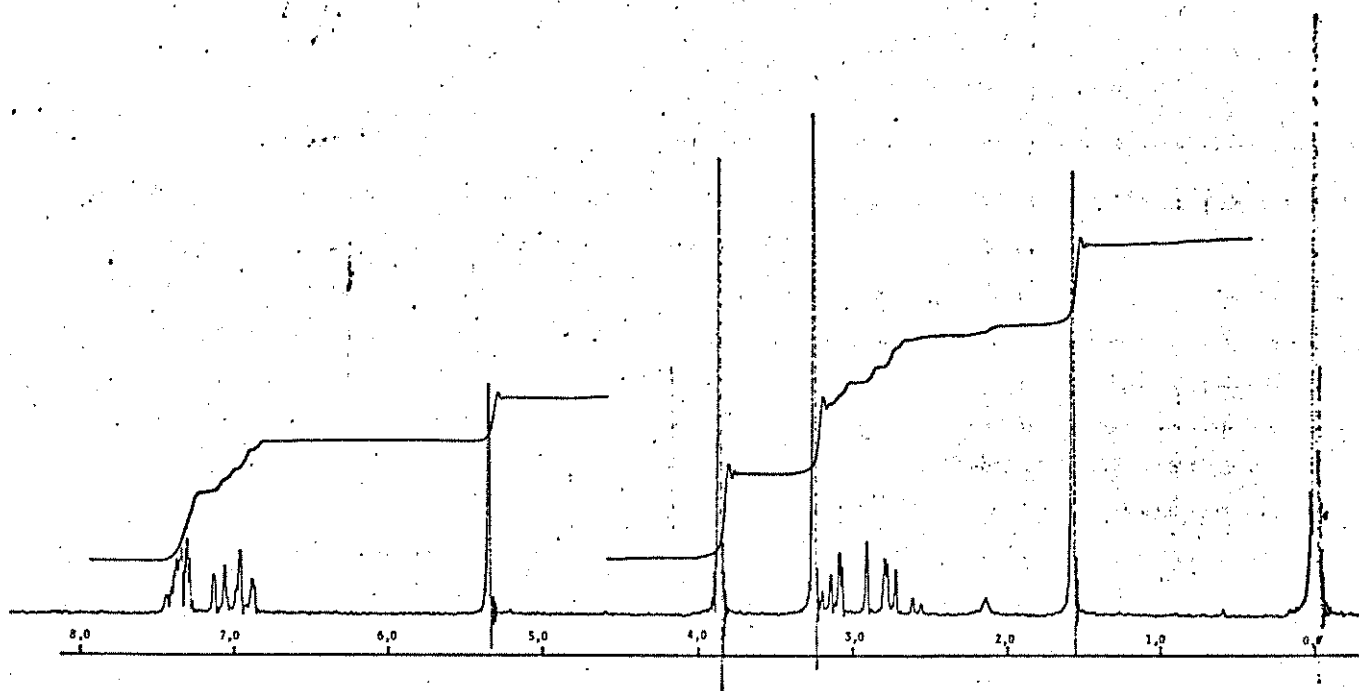
E.40 - Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 2-metoxi-4-metoxicarbonil-9-metilcarbazol 305.



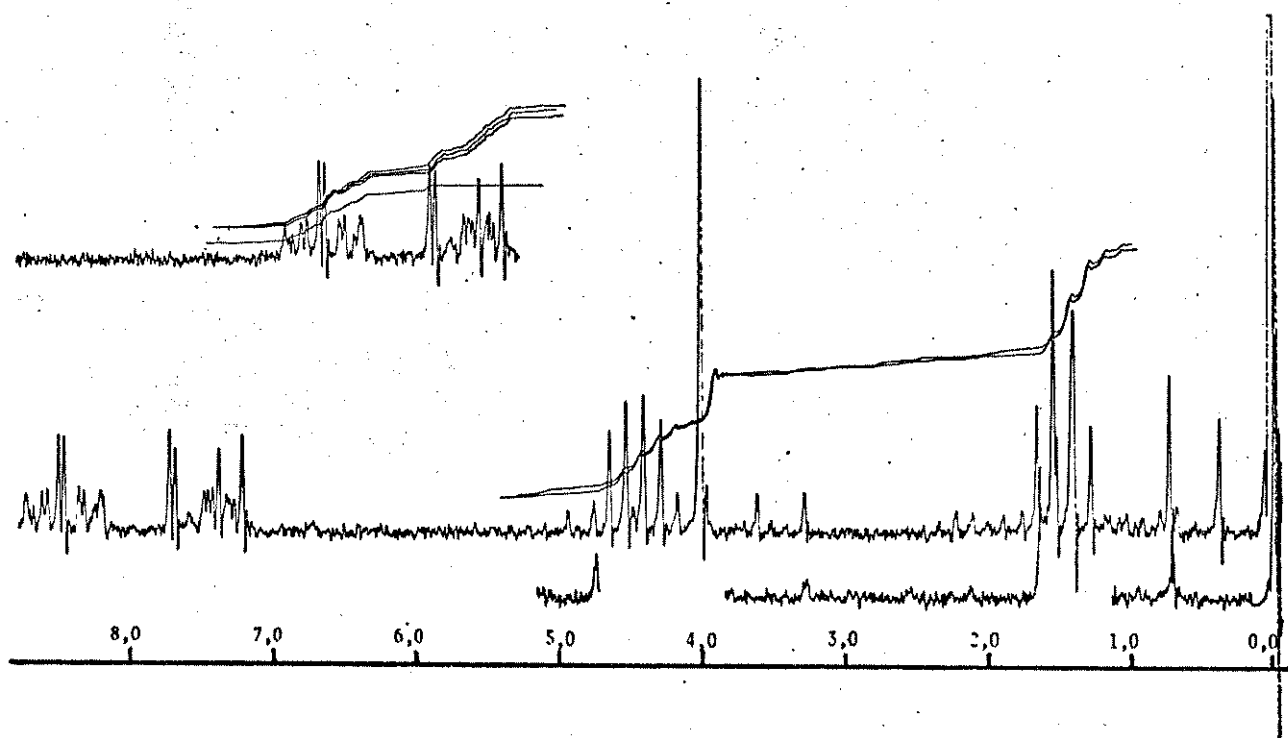
E.41- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-metoxi-4-metoxycarbonil-9-metilcarbazol 305



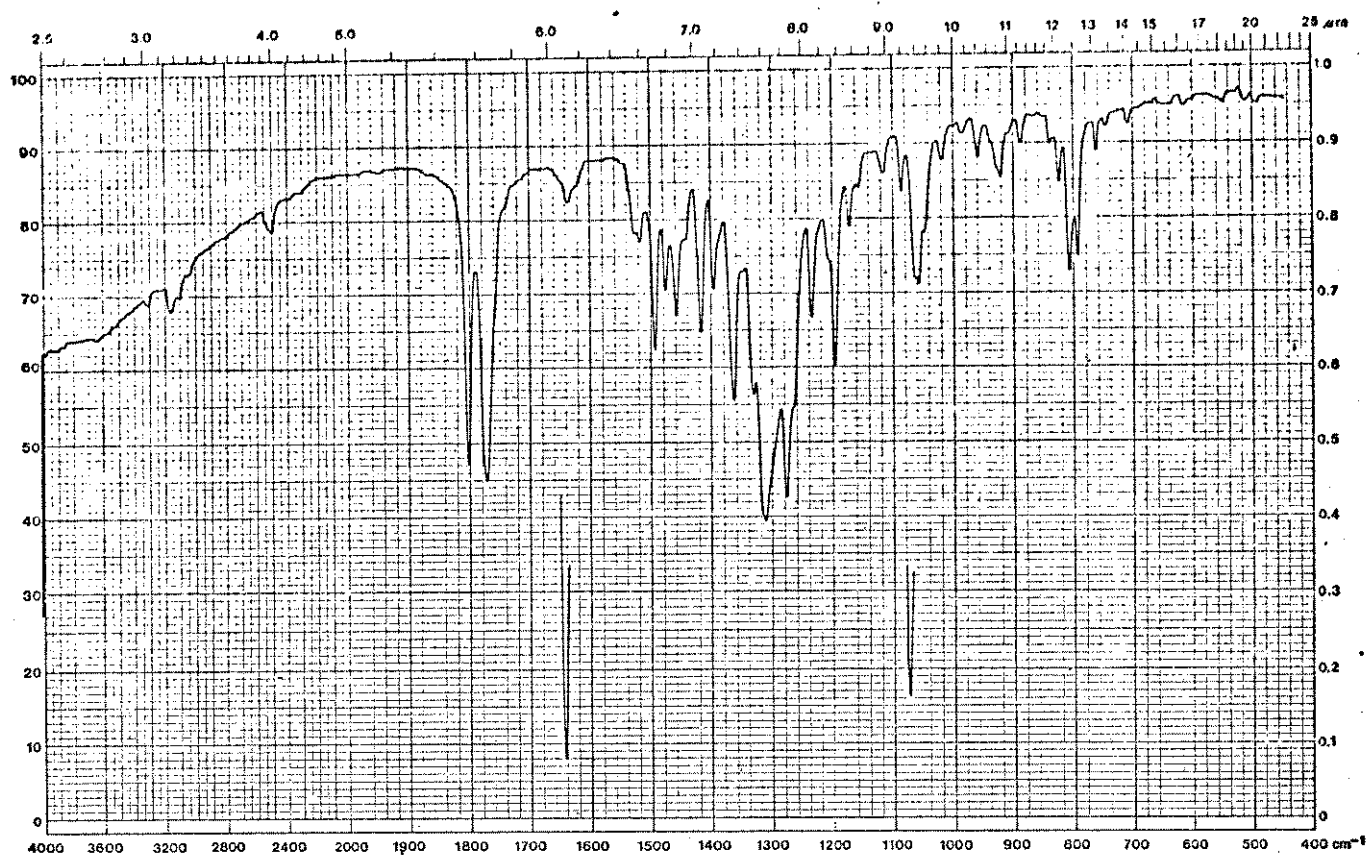
E.42- Espectro de infravermelho (NaCl , cm^{-1}) de 1,2,4a,9a-tetrahydro-4-carbomethoxy-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 309.



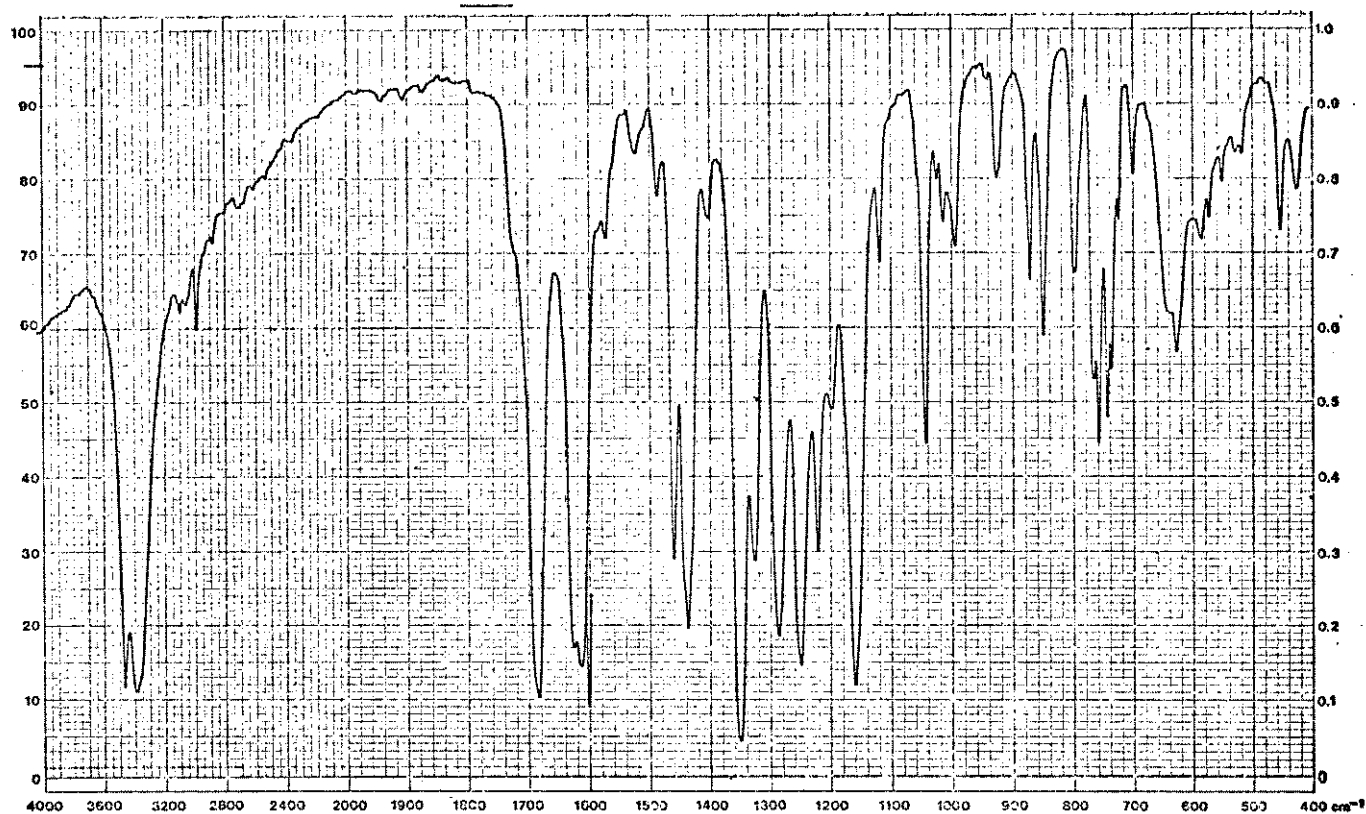
E.43- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 1,2,4a,9a,-tetrahidro-4-carbometo_xi-4a,9-dimetil-2-oxocarbazol 309. (obs. O sistema ABC foi discutido no texto).



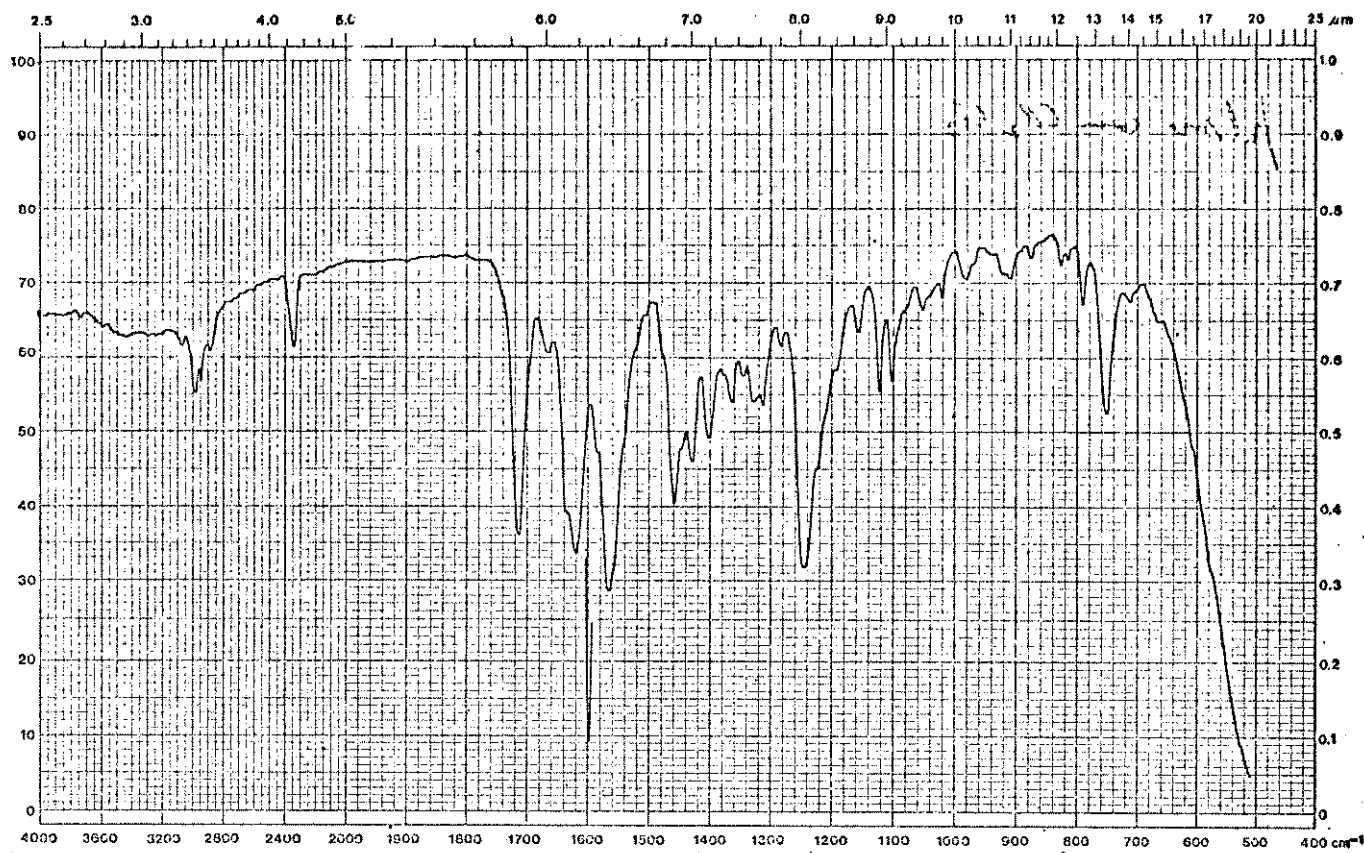
E.44- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) 2-etil-carbonildioxi-4-metoxycarbo_nil-9-etoxycarbonil 311.



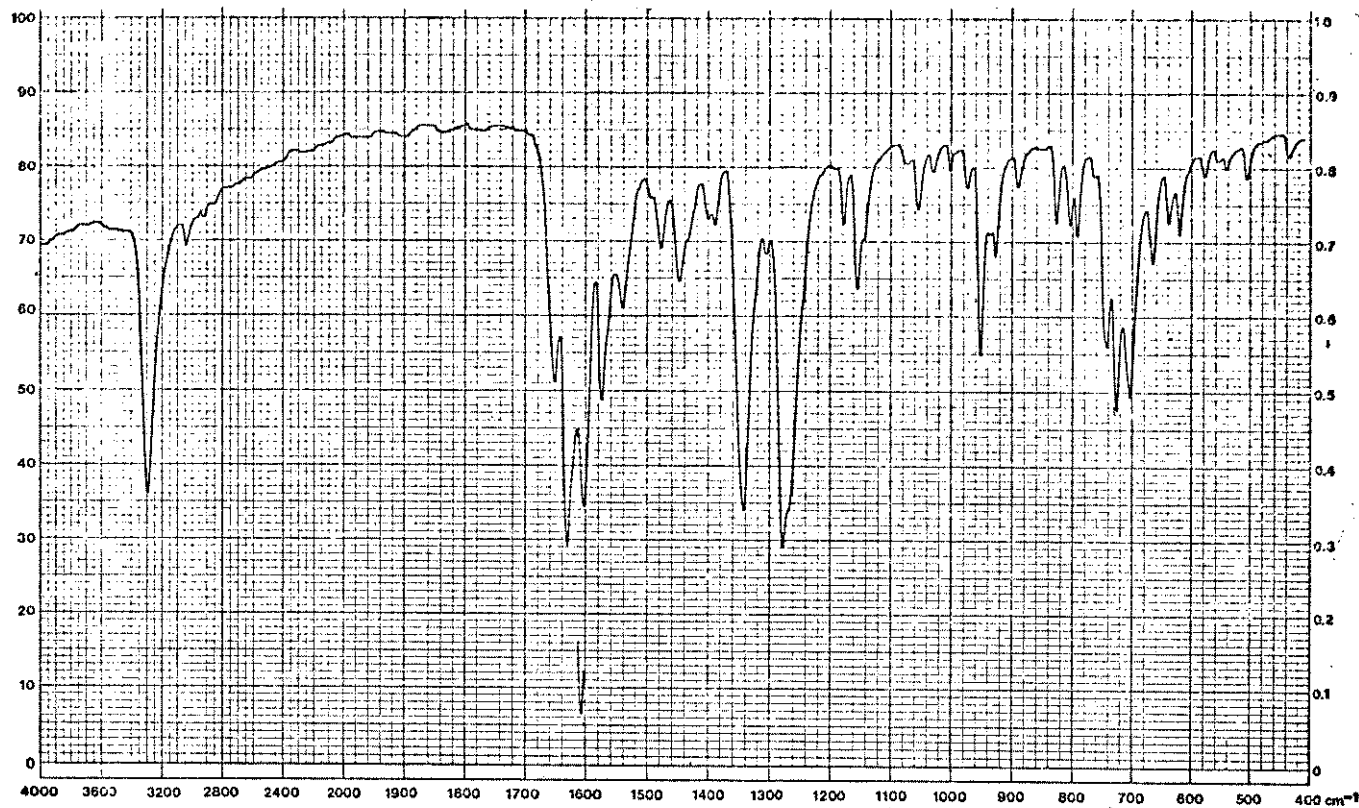
E.45- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-etil-carbonildioxi-4-metoxicarbonil-9-etoxycarbonil 311.



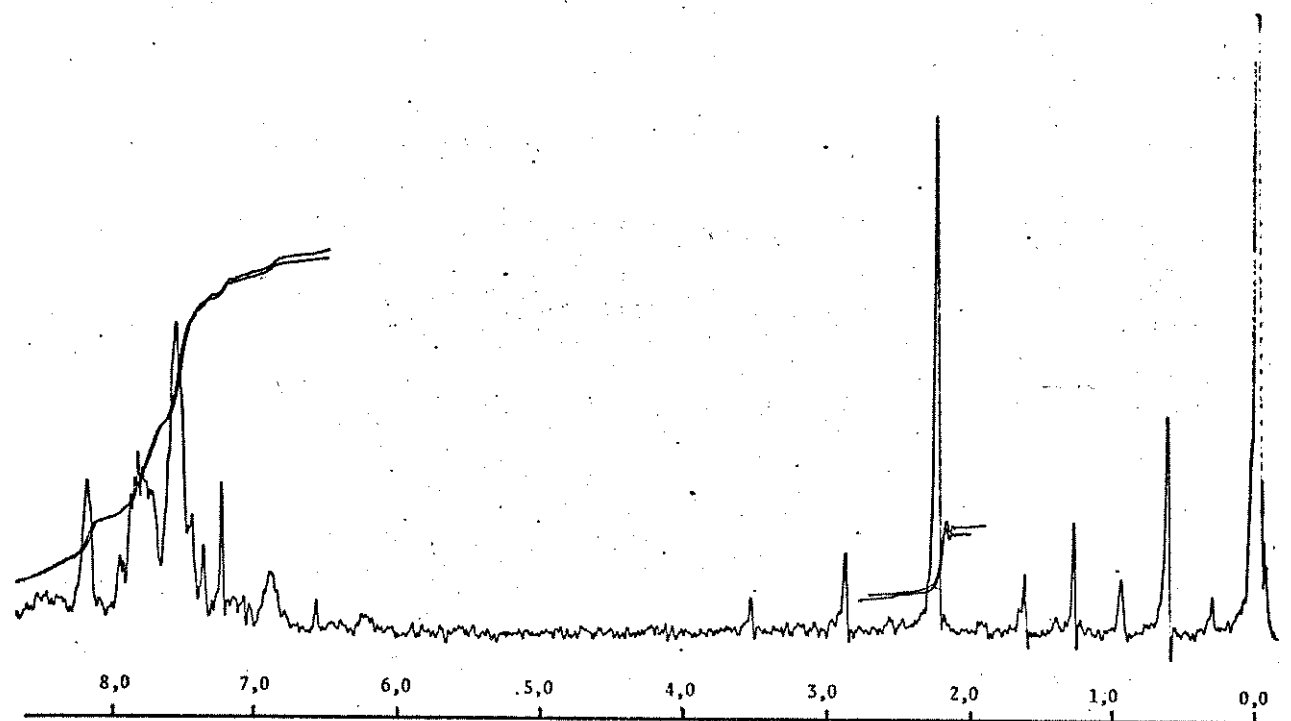
E.46- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2-hidroxi-4-metoxycarbonilcarbazonil 313.



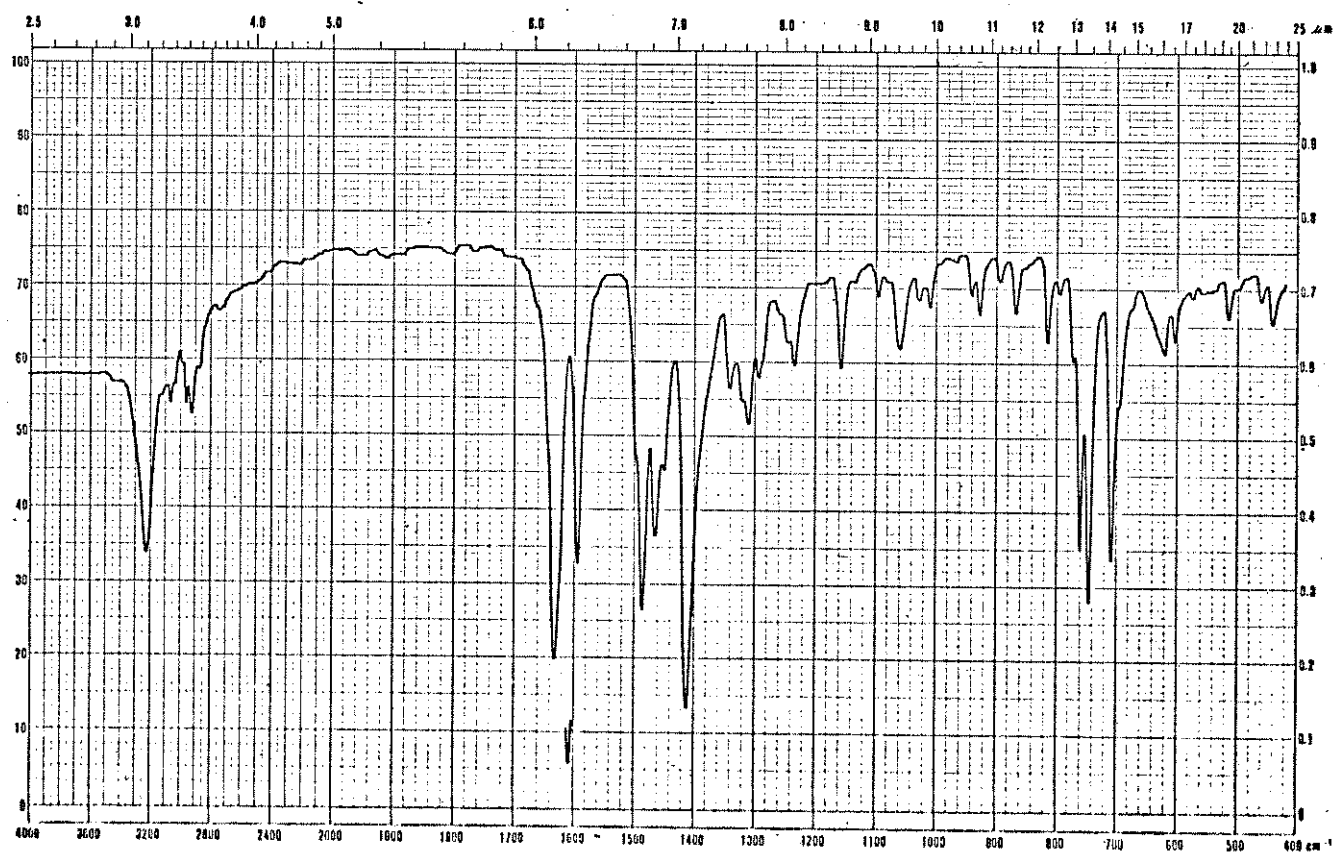
E.49 - Espectro de infravermelho (filme com clorofórmio/NaCl, cm^{-1}) do bis-carbazol 319



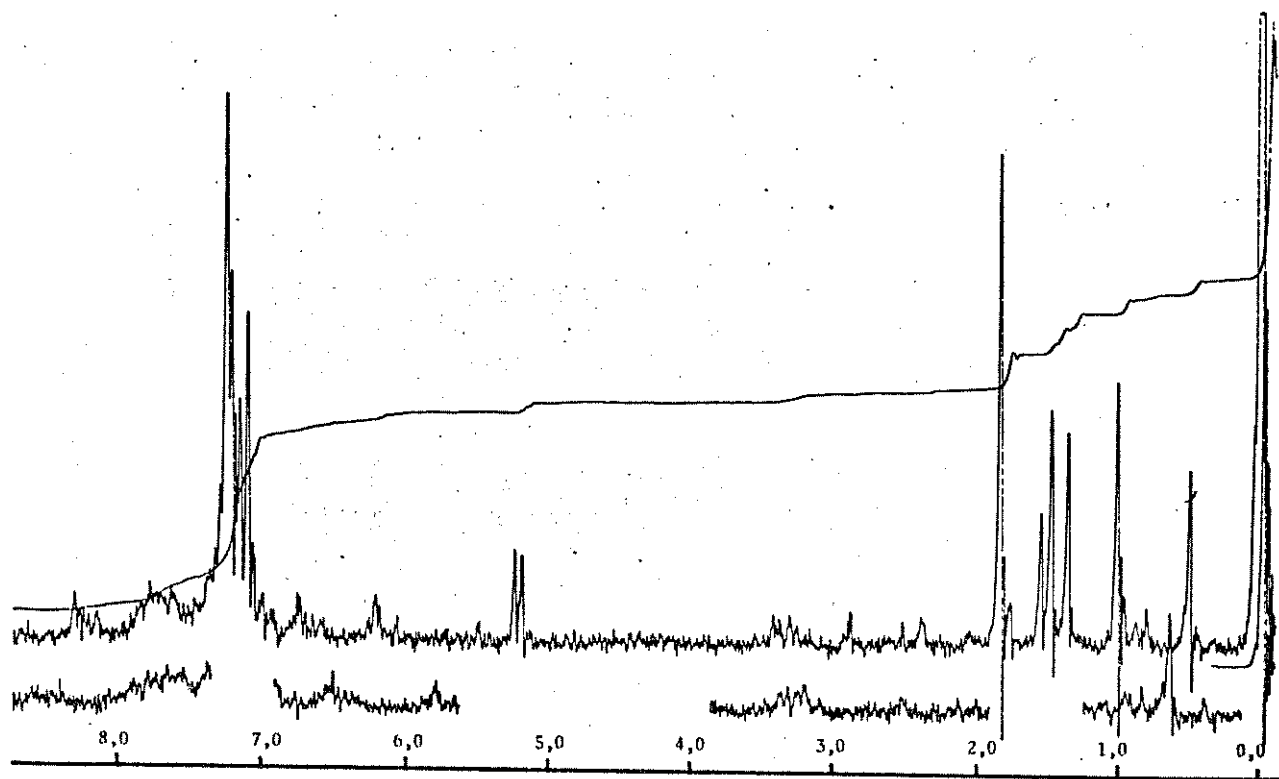
E.50- Espectro de infravermelho (KBr, cm^{-1}) de 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353.



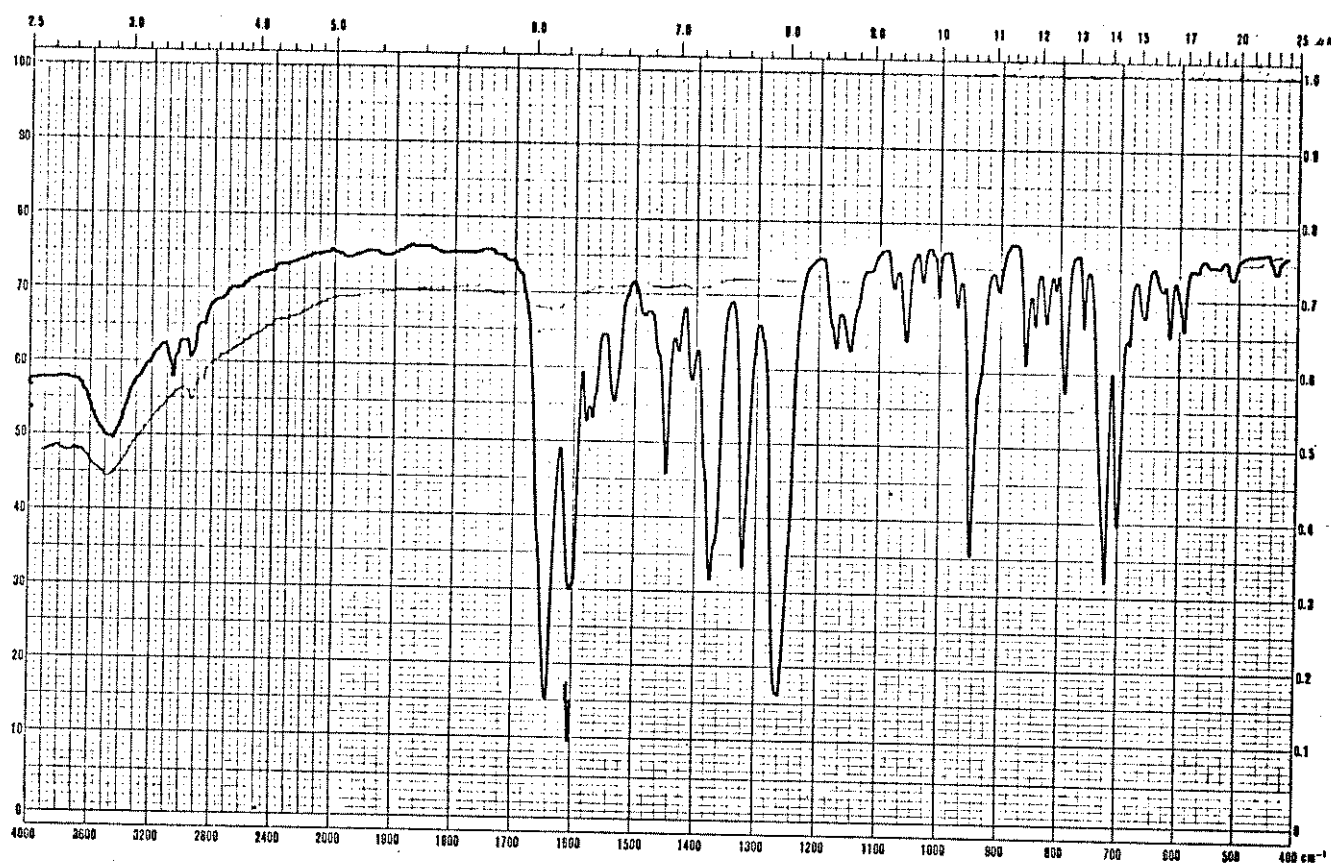
E.51- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) de 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353.



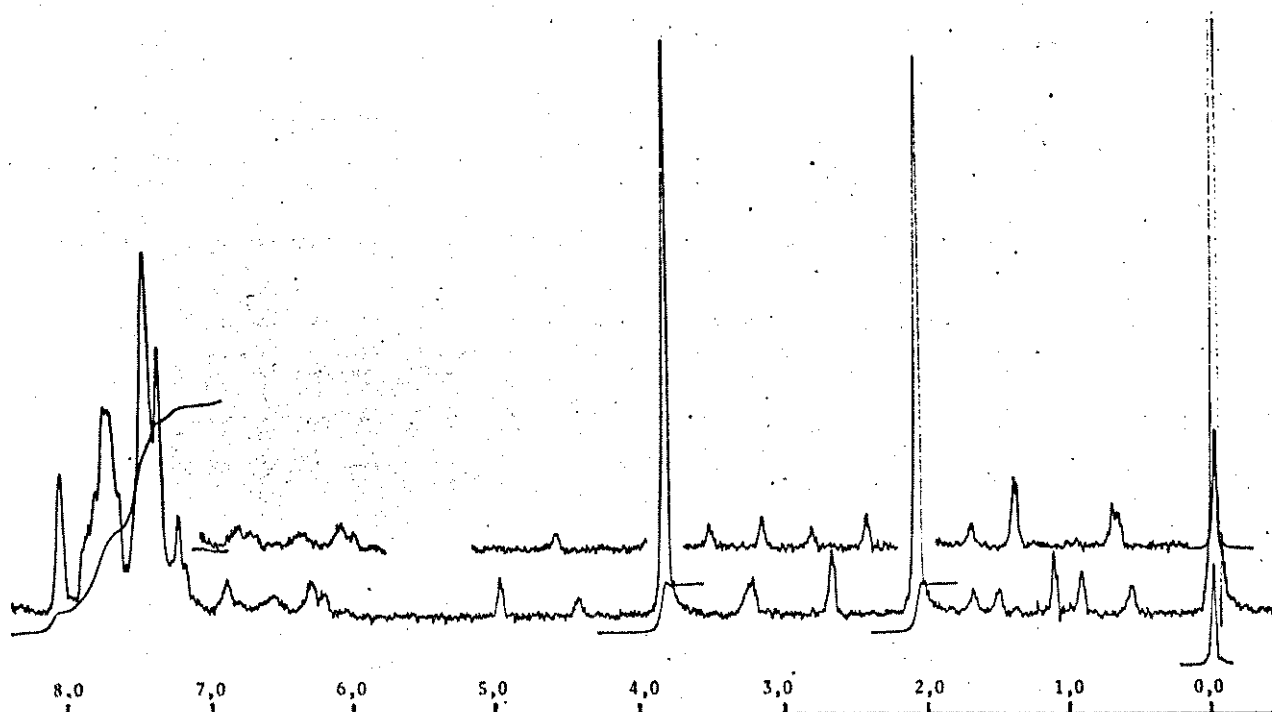
E.52- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) do composto 354.



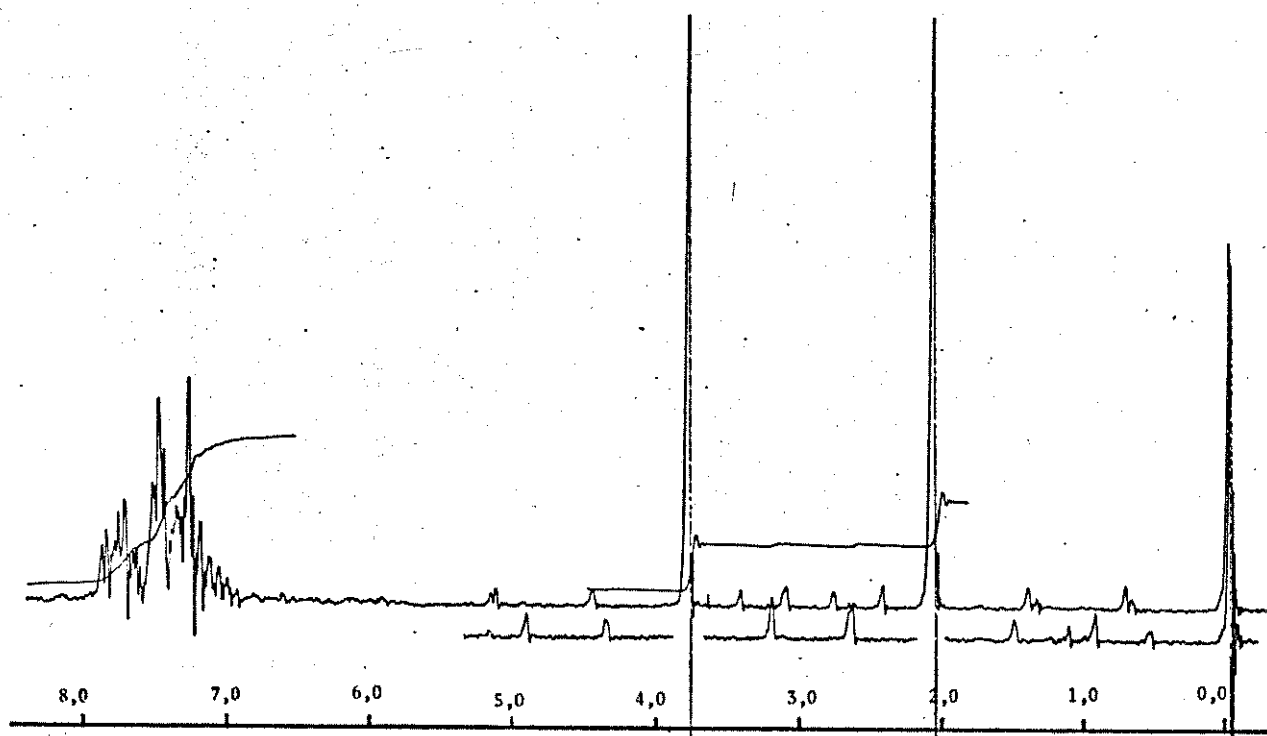
E.53- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) do composto 354.



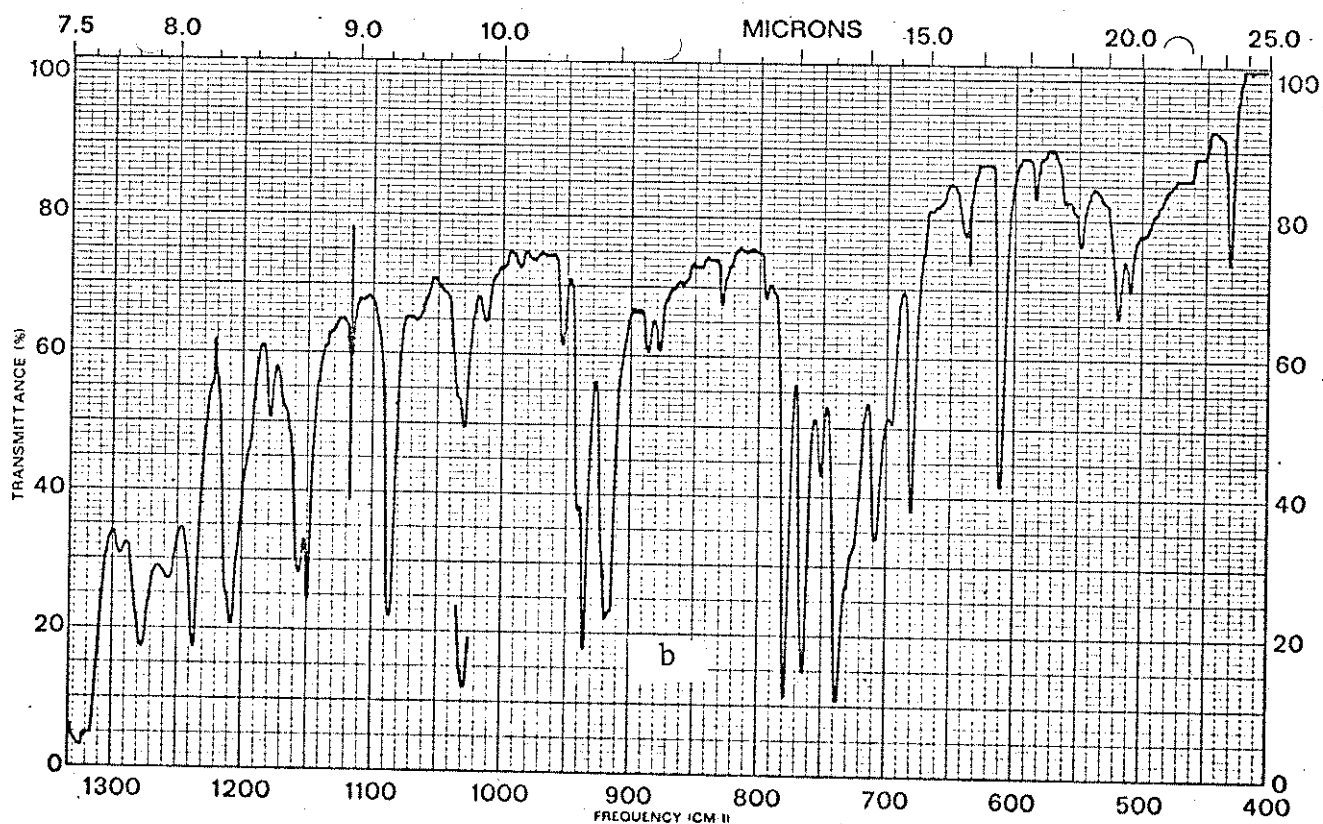
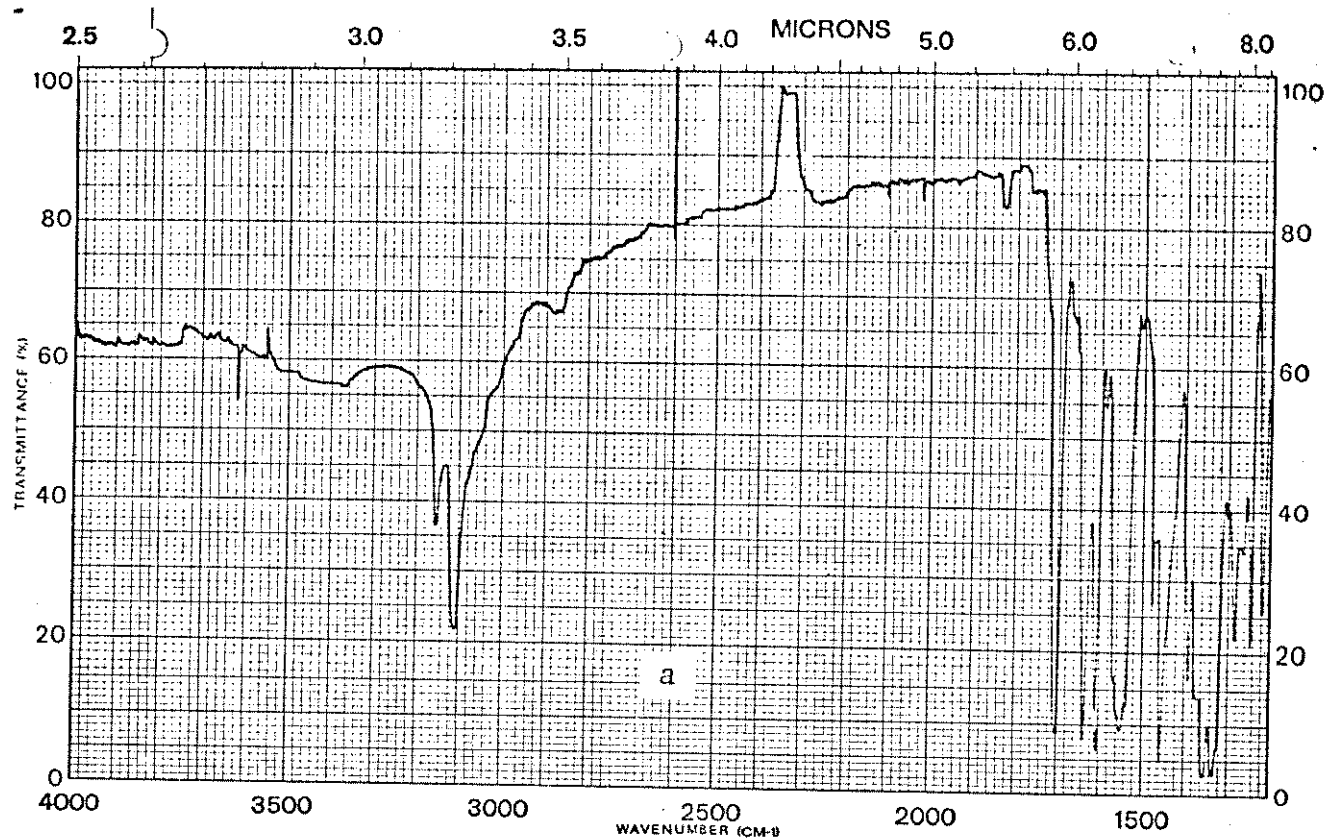
E.54- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) de 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355.



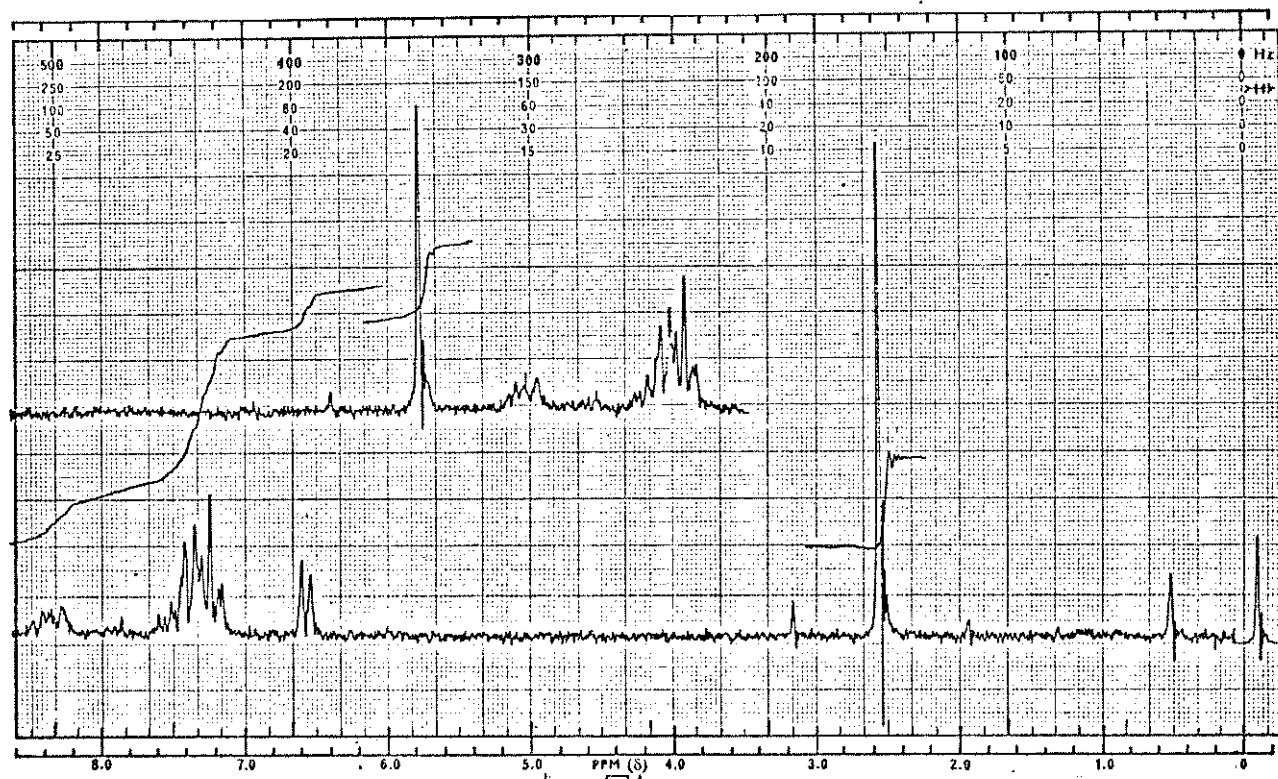
E.55- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) do 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355.



E.56- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS δ ppm) de 1,3-dimetil-2-benzoilindol 192

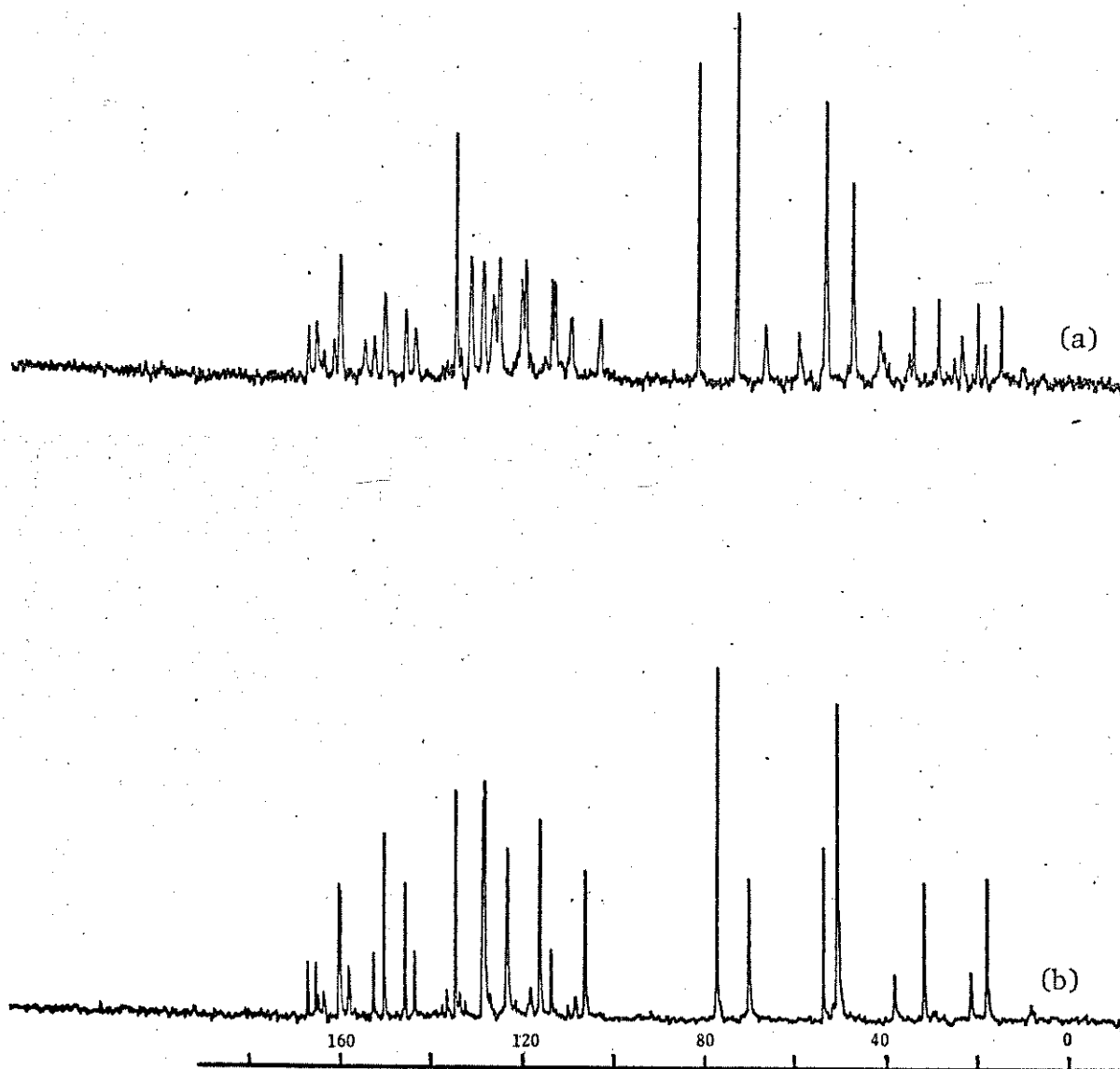


E.62- Espectro de infravermelho (KBr , cm^{-1}) do picrato de 1-acetilindol 372, a) de 1300-1400 cm^{-1} e b) de 400-1300 cm^{-1} .

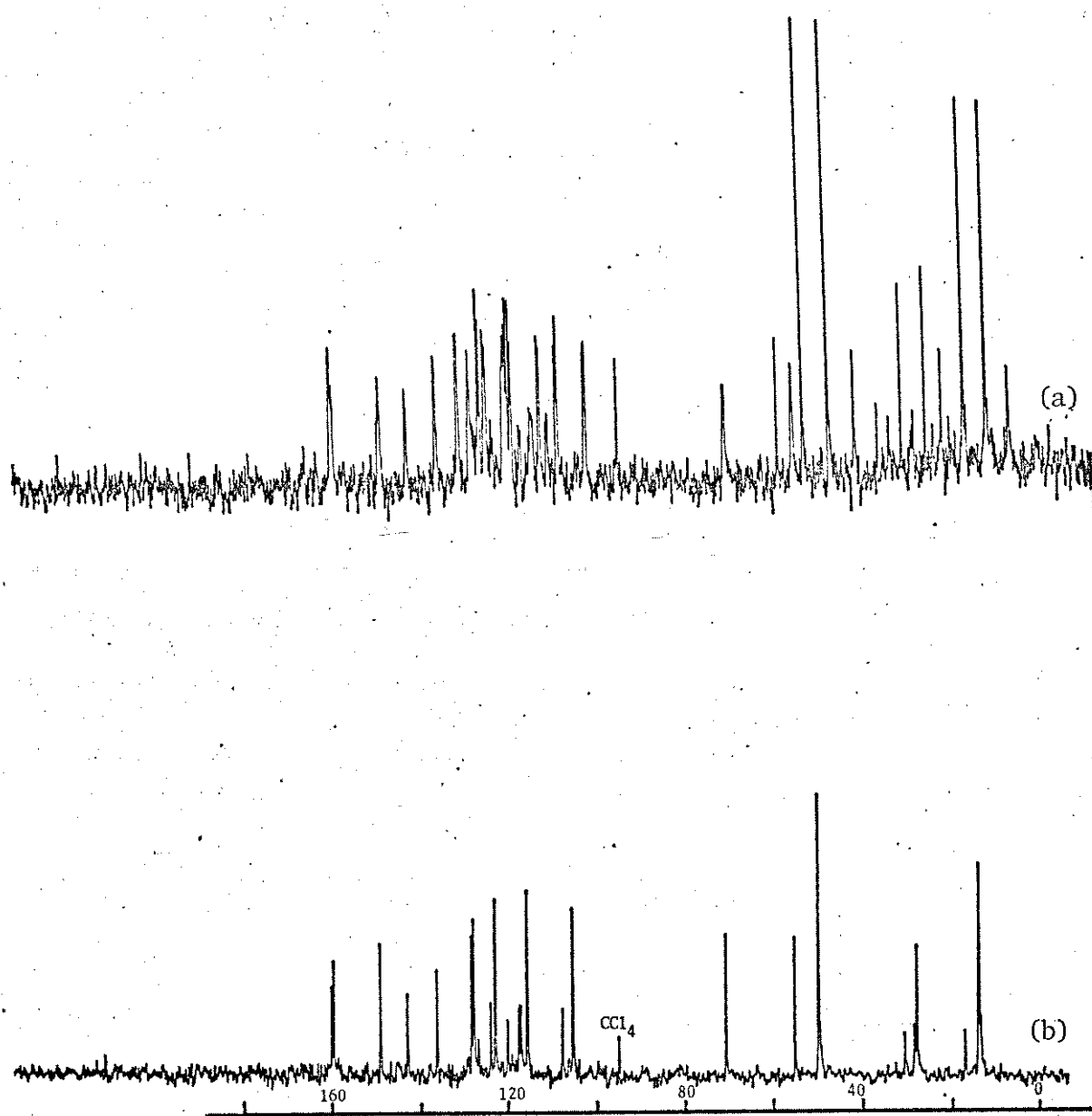


E.63- Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , δ ppm) do picrato de 1-acetilindol 372.

APÊNDICE C

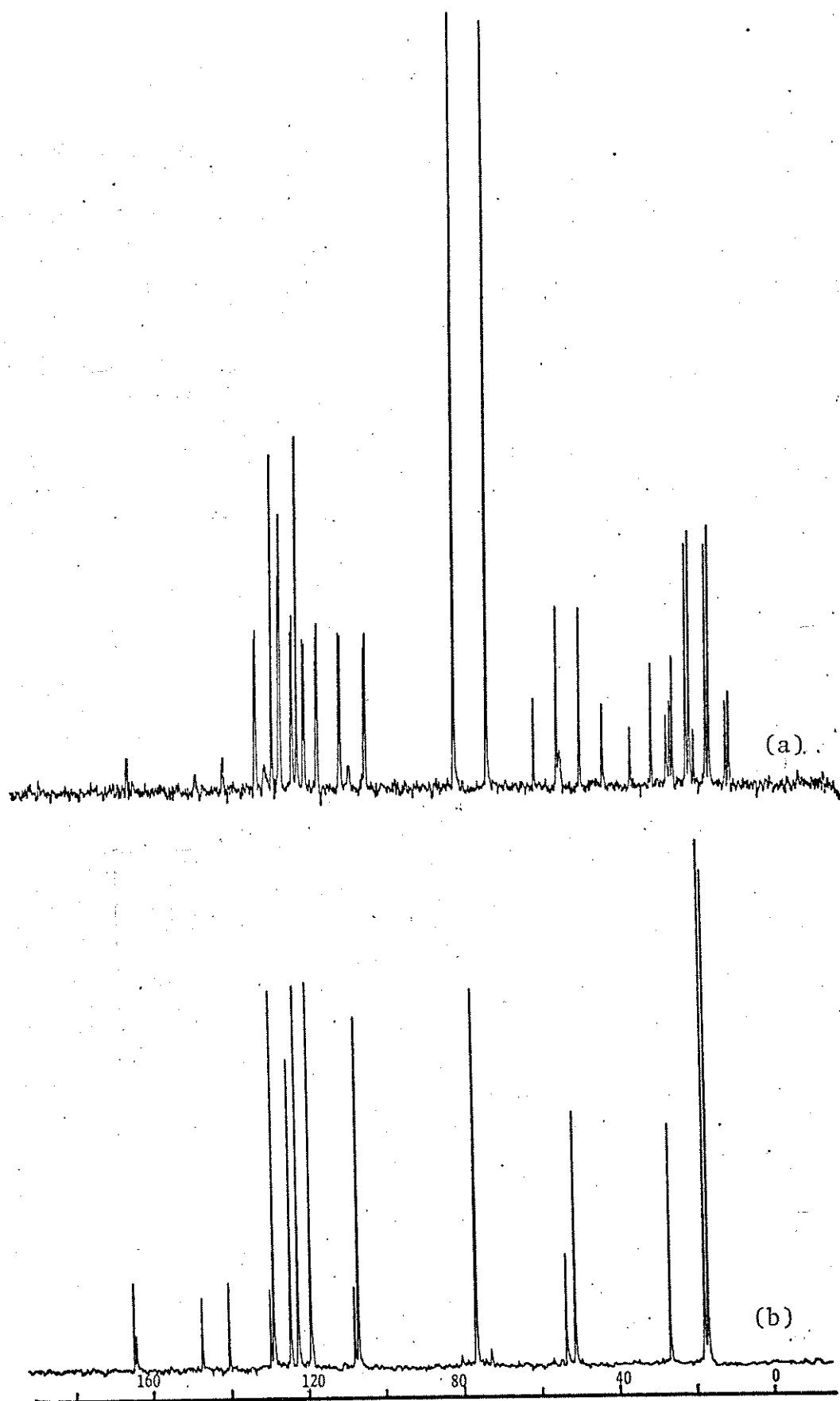


E. 65 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) do cicloaduto 92. a) DA; b) DFL.
obs.: Neste espectro estão sobrepostos os sinais da benzazepina 86.

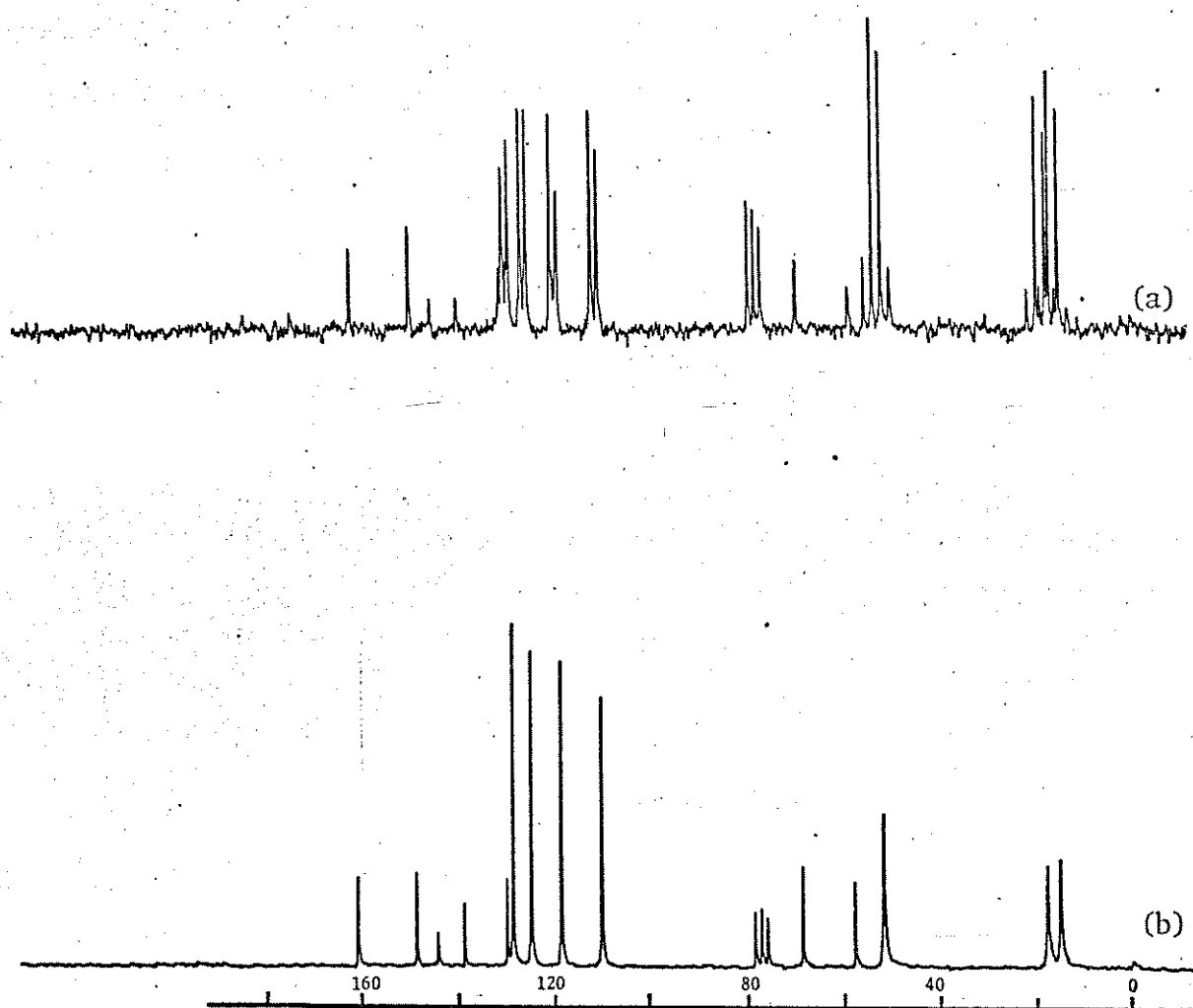


E. 66 - Espectro de RMN- ^{13}C (CCl_4 , δ ppm) do cicloaduto 140. a) DA; b) DFL.

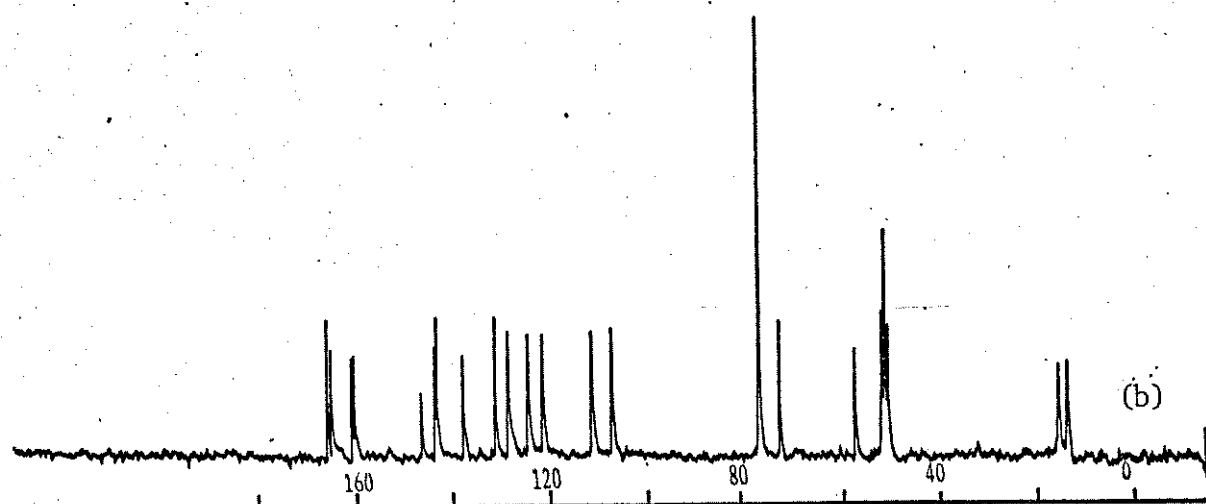
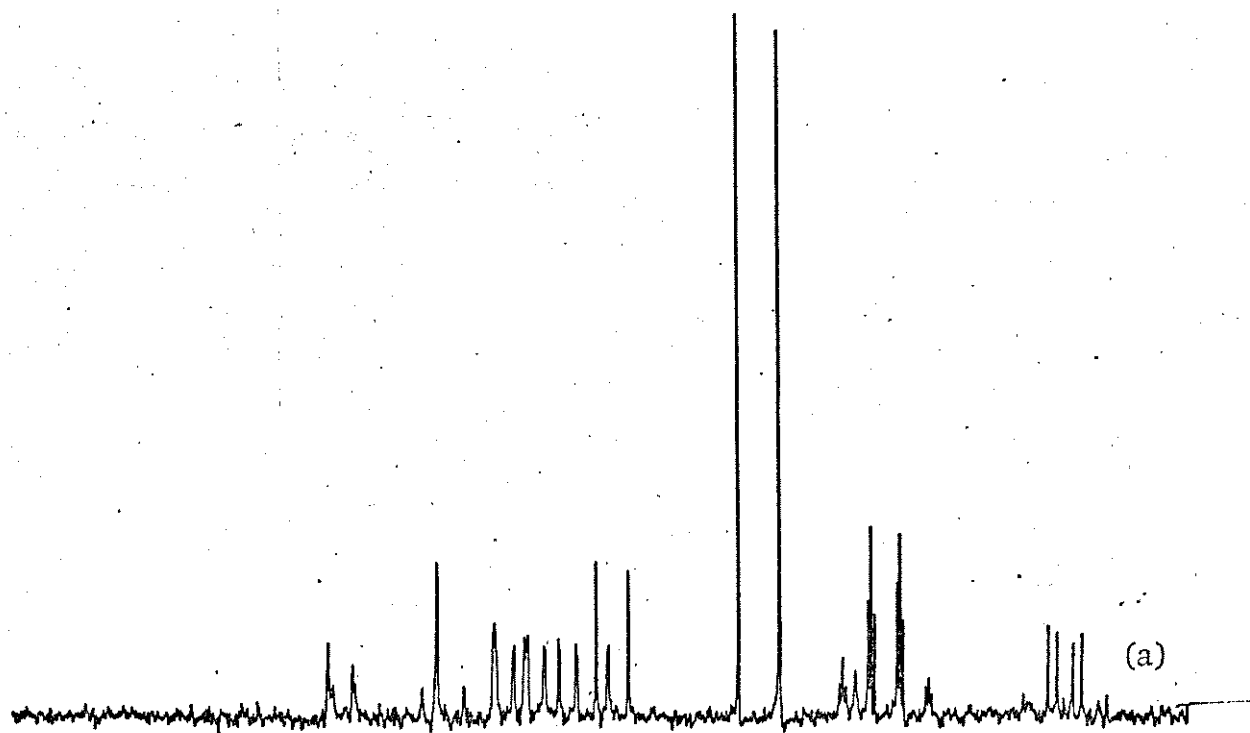
obs.: Neste espectro estão sobrepostos os sinais da bezazepina 87.



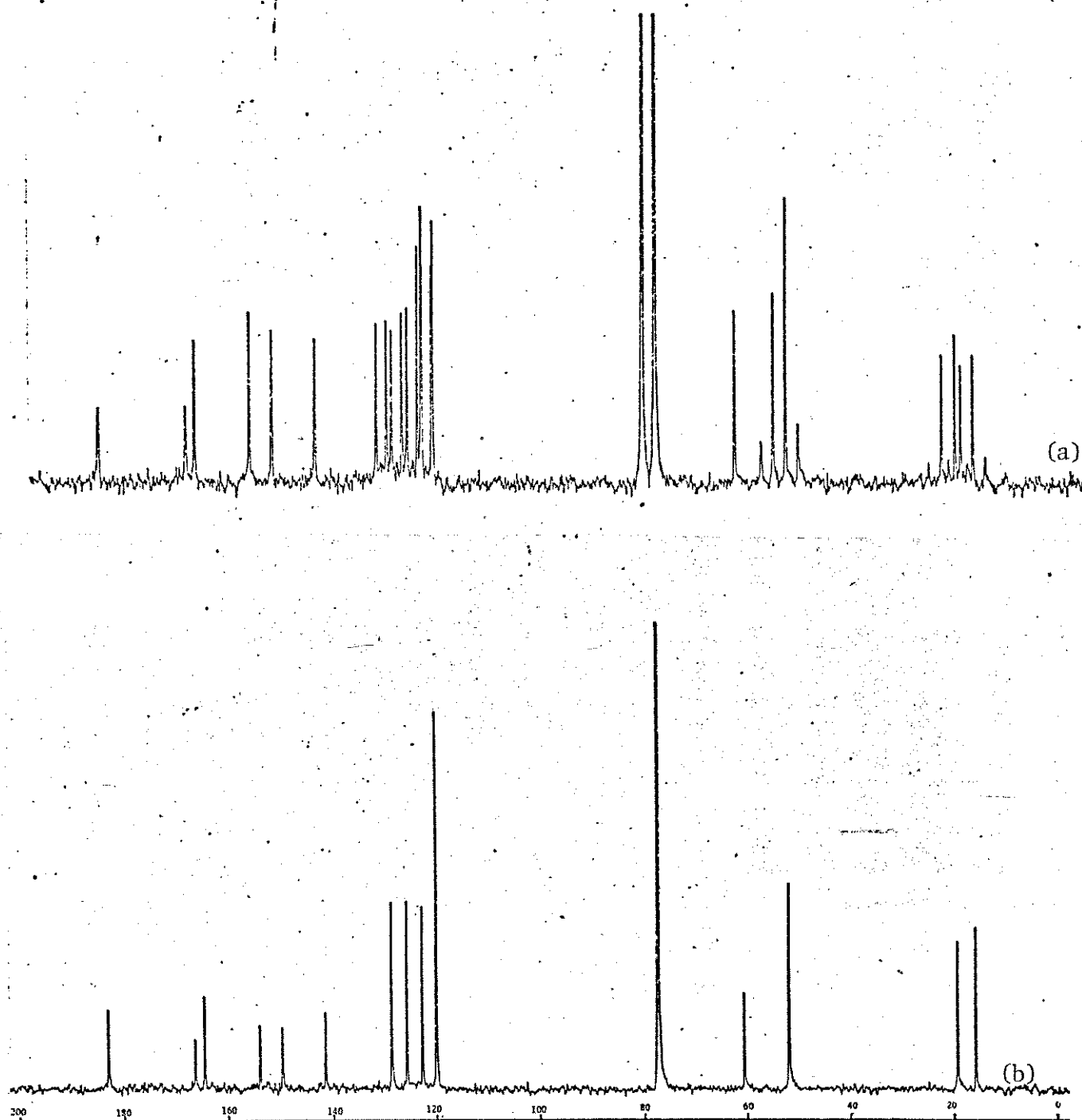
E.67 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) da lactona 141.
a) DA; b) DFL.



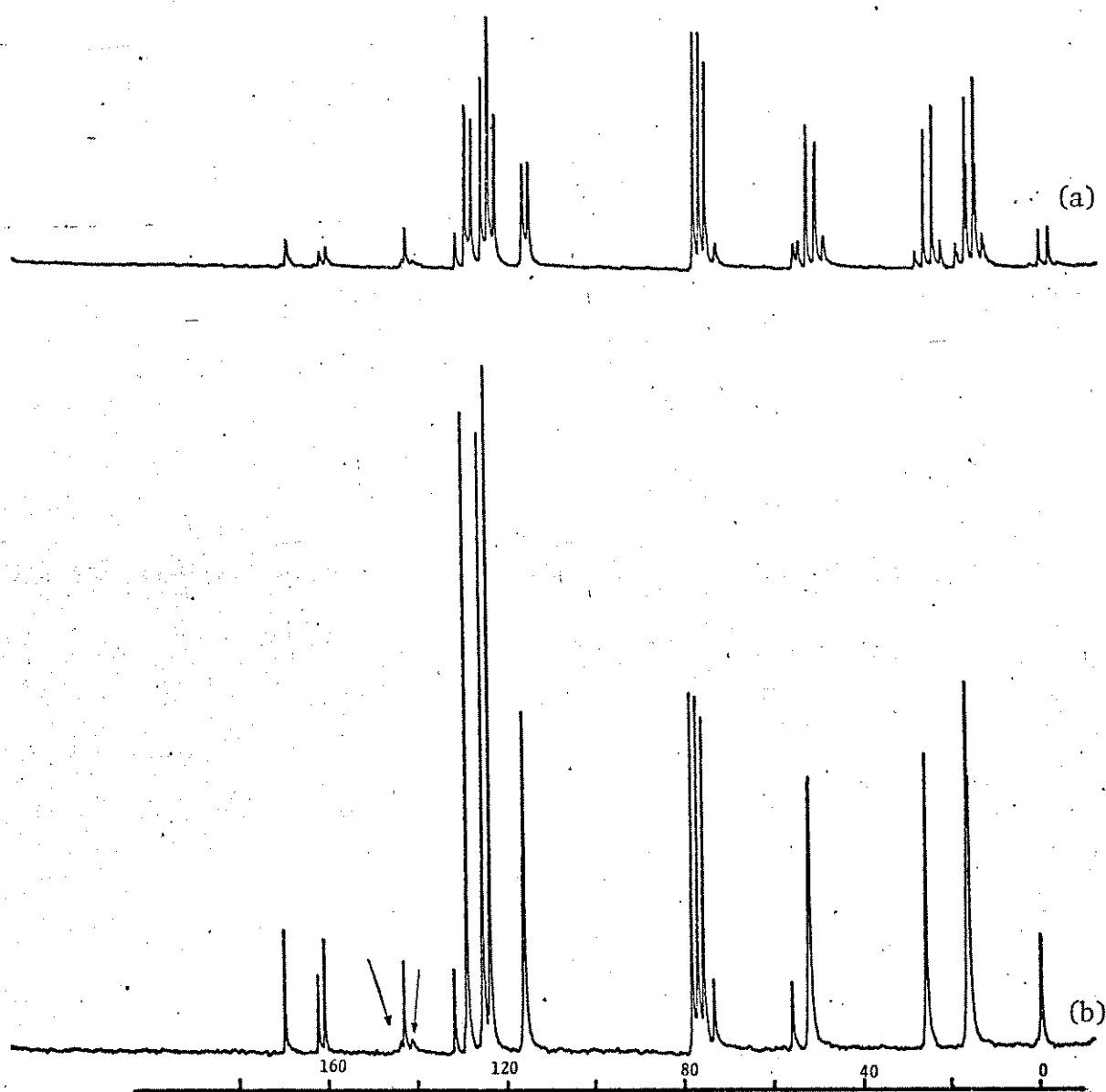
E. 68 - Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) do cicloaduto 150. a) FDFD; b) DFL.



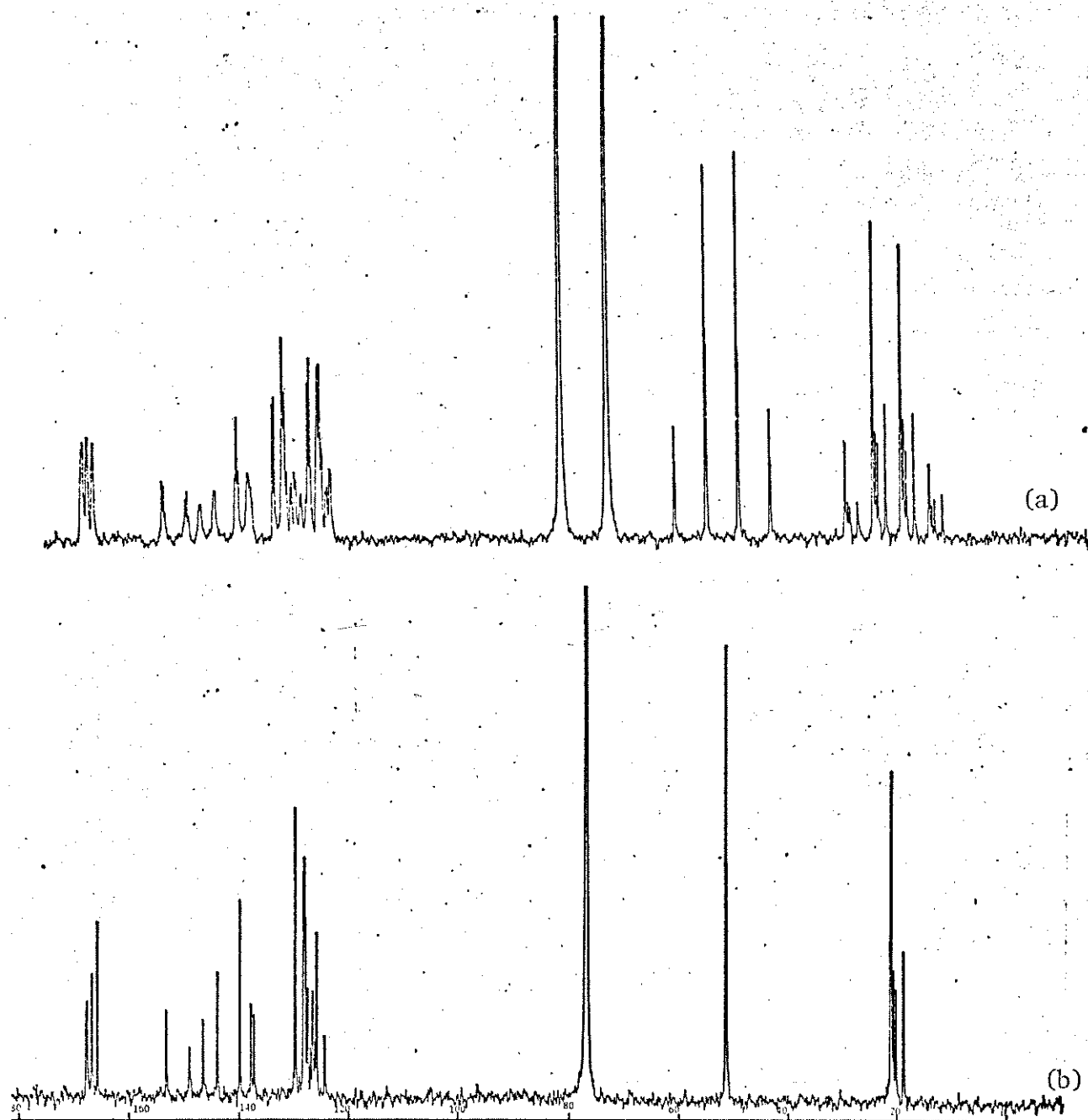
E. 69 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) do cicloaduto 151. a) DA; b) DFL.



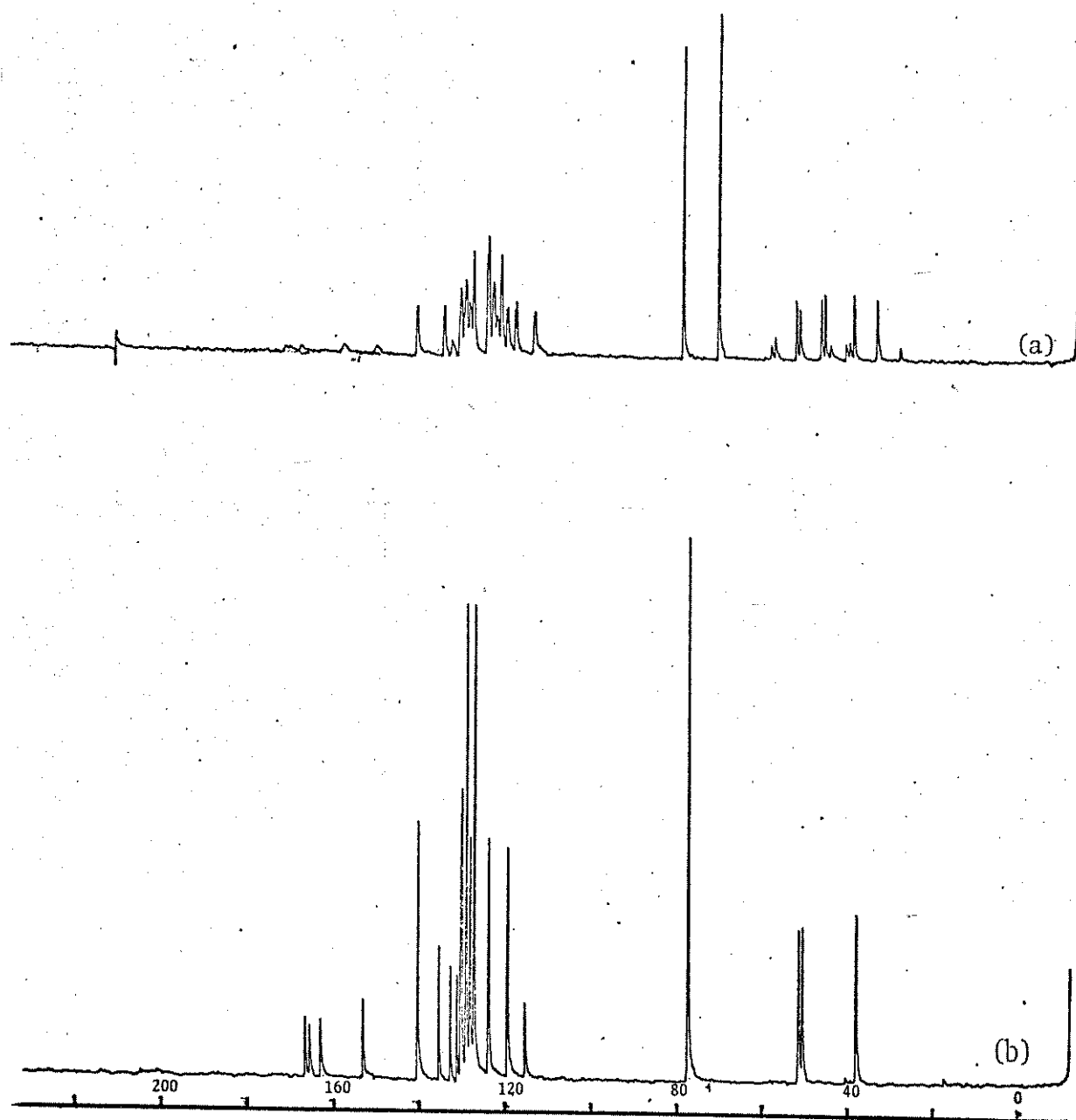
E.70 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) da indolenina 154. a) FDFF; b) DFL.



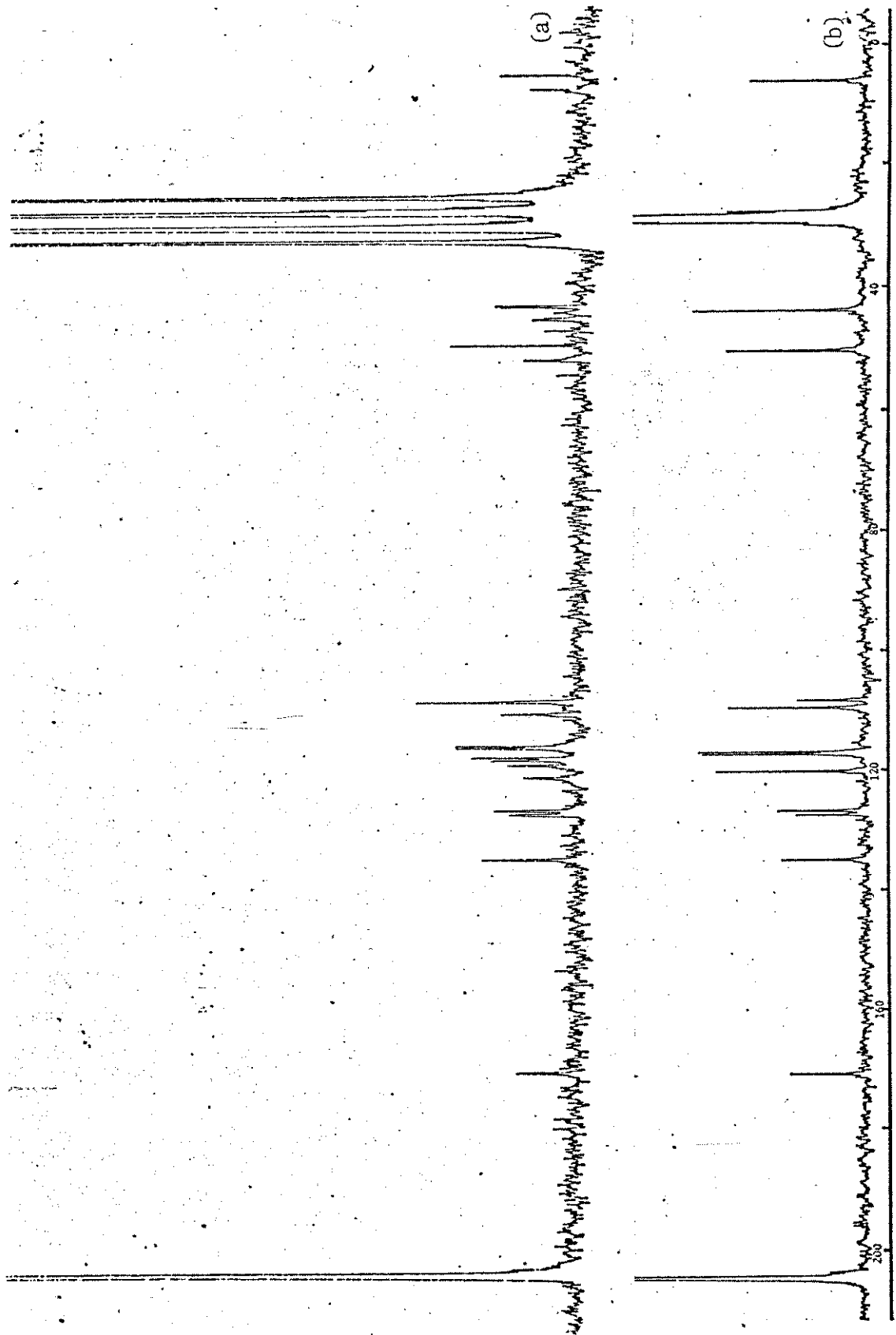
E. 72 - Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm) do cicloaduto 163. (a) FDFP; b) DFL.



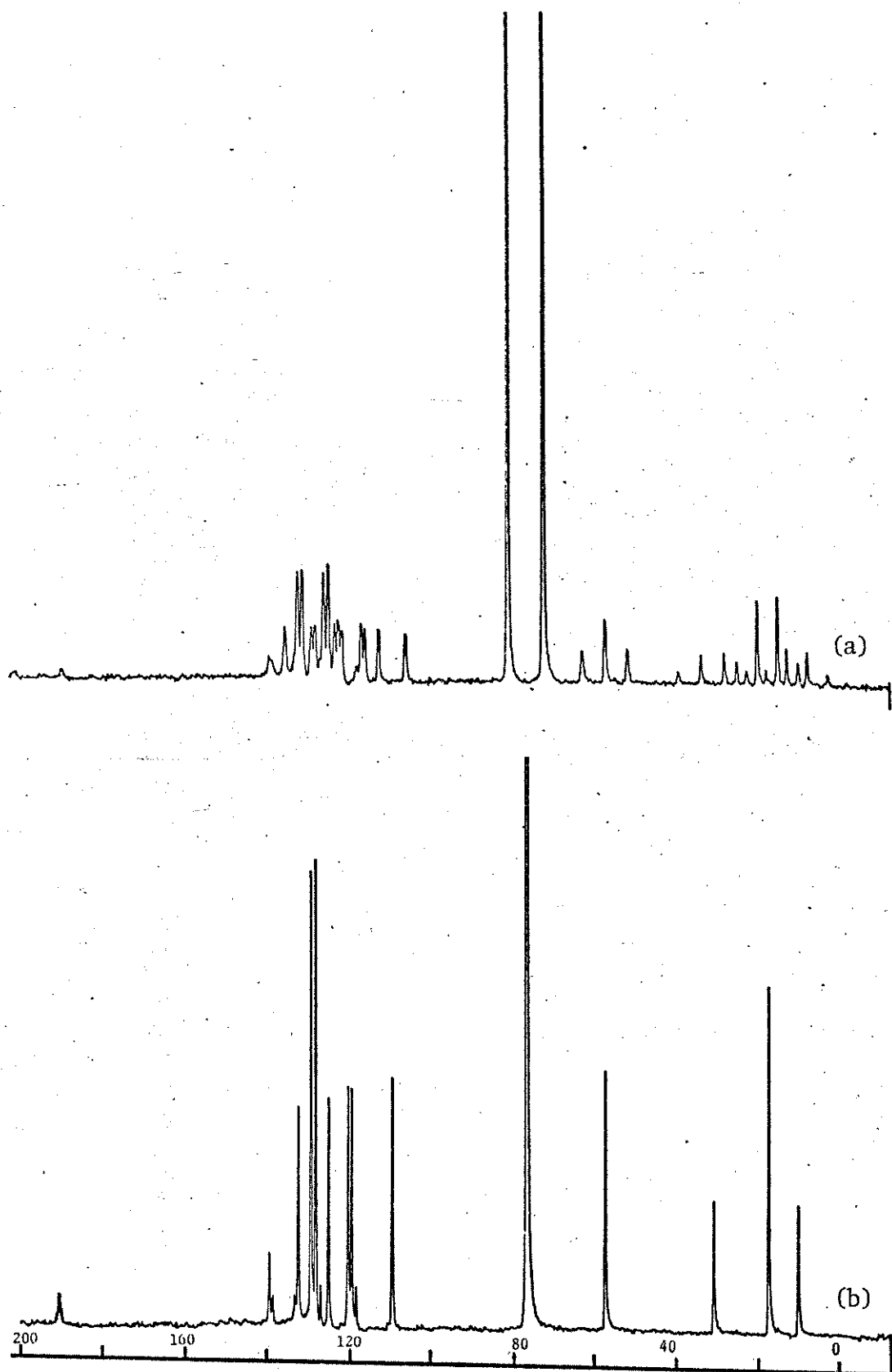
E. 73 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) da benzazepina 166. a) DA; b) DFL.



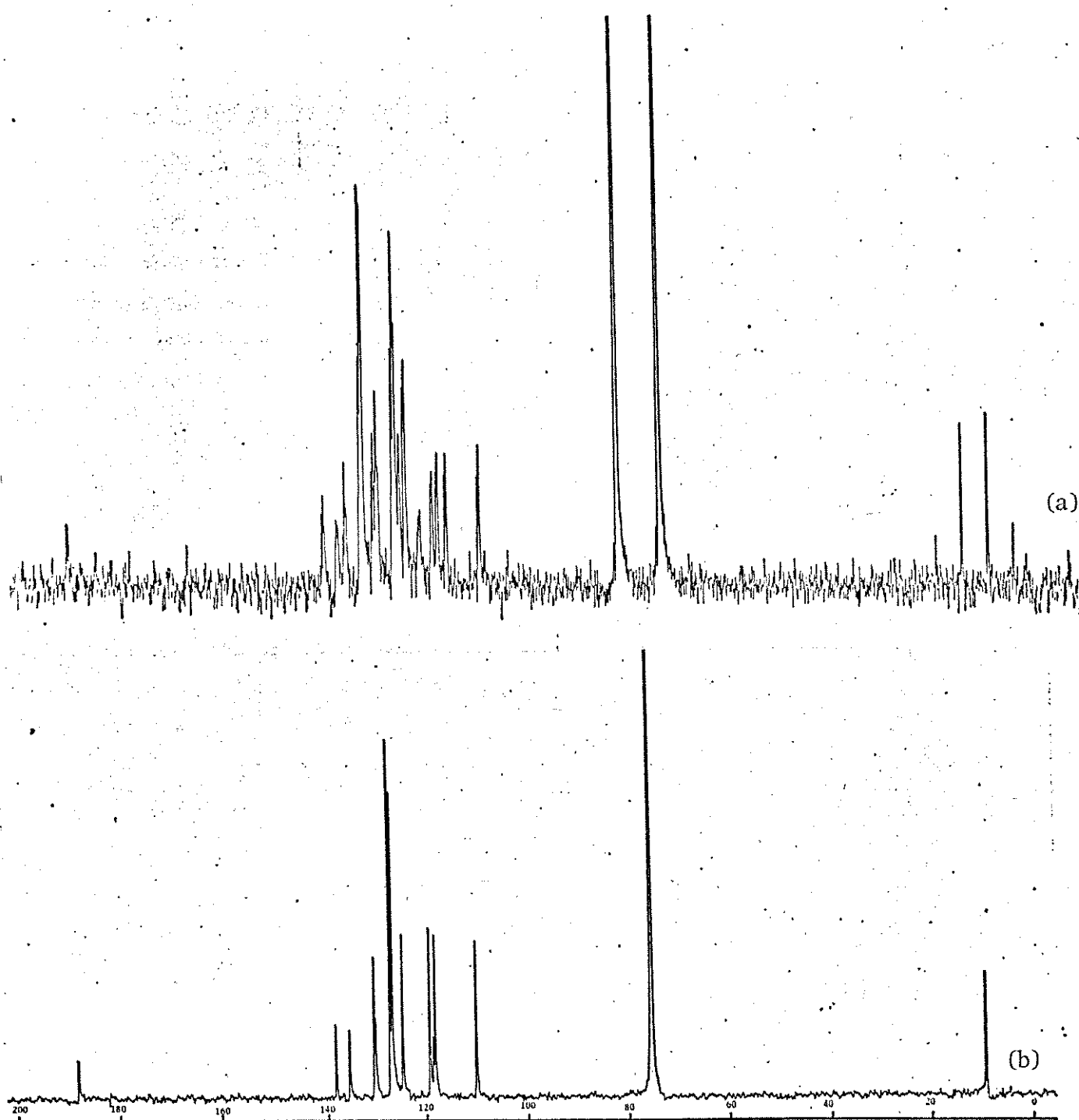
E. 74 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) da benzazepina 172. a) DA; b) DFL.



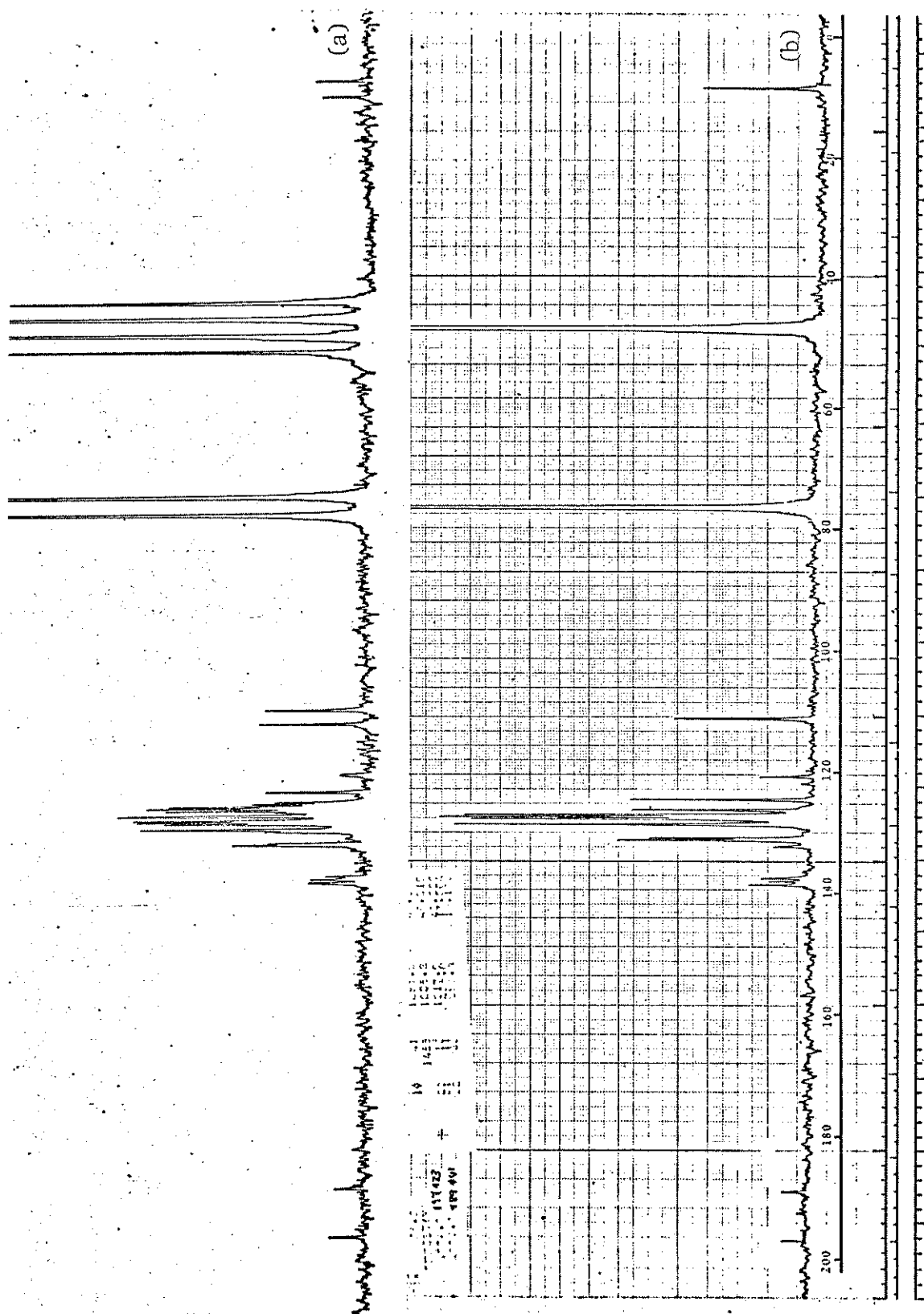
E. 75 - Espectro de RMN- ^{13}C (acetona, δ ppm) do succinato 182. a) FDFP; b) DFL.



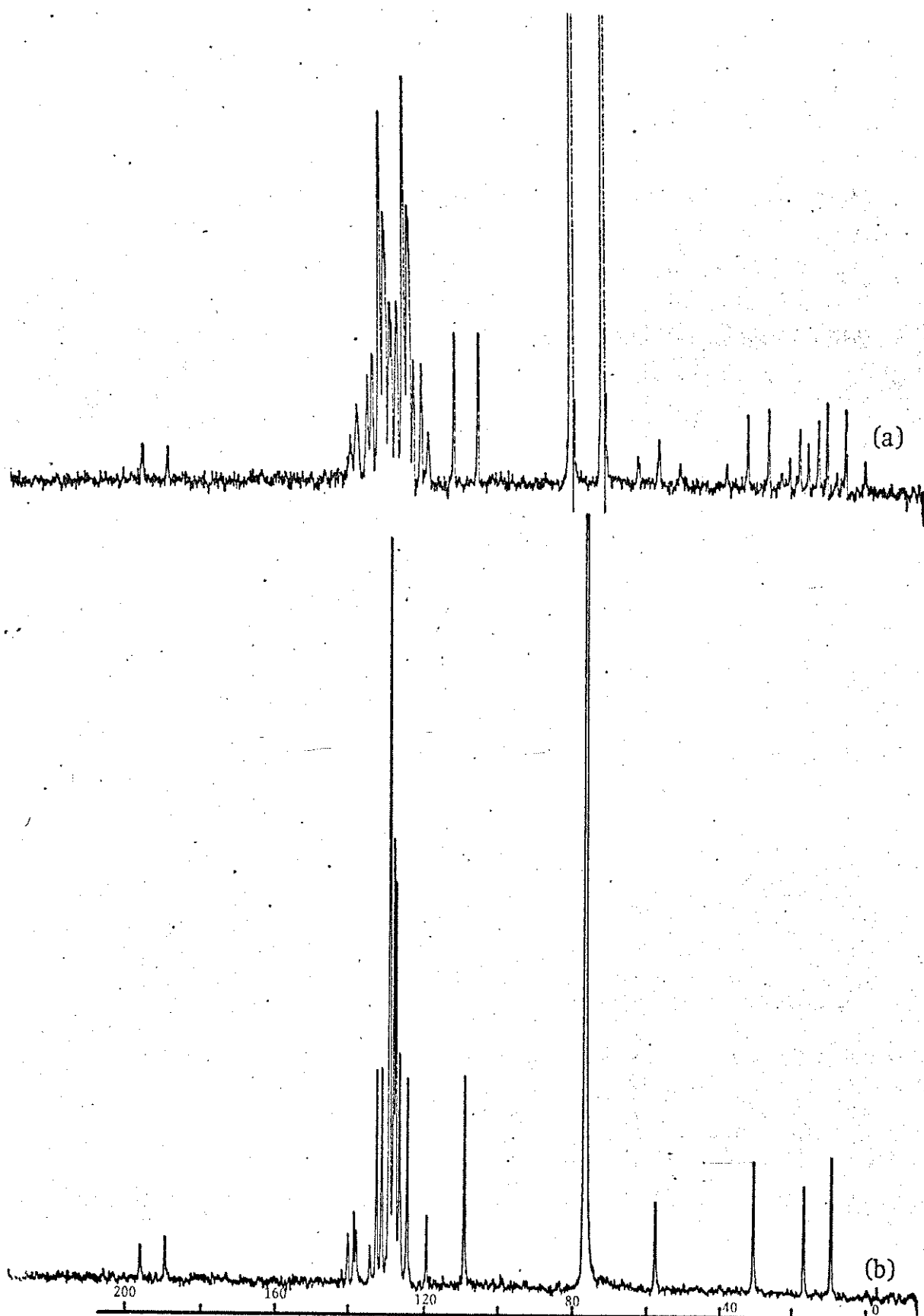
E. 76 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 e etanol, δ ppm) de 1,3-dimetil-
-2-benzoilindol 192. a) DA; b) DFL.



E.77 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 , δ ppm) de 2-benzoil-3-metilindol 352. a) DA;
b) DFL.



E. 78 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 e CH_3OH , δ ppm) de 2,5-dibenzoil-3-metilindol 353. a) DA; b) DFL.



E. 79 - Espectro de RMN- ^{13}C (CHCl_3 e etanol, δ ppm) de 1,3-dimetil-2,5-dibenzoilindol 355. a) DA; b) ^3DFL .

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Acheson, R.M., "Adv. Heterocycl.Chem.", 1963, 1, 125.
2. Acheson, R.M. e Elmore, N.F., "Adv. Heterocycl.Chem.", 1978, 23, 320.
3. Letcher, R.M., Choi, M.C.K., Acheson, R.M., Prince, R.J., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, 501.
4. Letcher, R.M., Choi, M.C.K., Mak, T.C.W., Acheson, R.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, 505
5. Letcher, R.M., Choi, M.C.K., Acheson, R.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, 515.
6. Letcher, R.M., Lai, F.-T., Cheung, K.-K., Choi, M.C.K. e Mak, T.C.W., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1983, 2175.
7. Davis, P.D. e Neckers, D.C., J. Org. Chem., 1980, 45, 456.
8. Davis, P.D., Neckers, D.C. e Blount, J.R., J. Org. Chem., 1980, 45, 462.
9. Acheson, R.M., Choi, M.C.K. e Letcher, R.M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1981, 3141
10. Matsumoto, K., Nakamura, S. e Acheson, R.M., Heterocycles, 1980, 14, 1959.
11. Rodrigues, J.A.R. e Verardo, L.I., J. Heterocycl. Chem., 1983, 20, 1263.
12. Diels, O., Alder, K. e Lubbert, W., Annalen, 1931, 490, 277.
13. Acheson, R.M., Bridson, J.N. e Cameron, T.S., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 968.(cita o original de Johnson ref.83).
14. Acheson, R.M., Bridson, J.N., Cecil, T.R. e Hands, A.R., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1971, 1569.
15. Wild, D. e Pleininger, H., Chem. Ber., 1966, 99, 3070.

16. Lin, M.S. e Snieckus, V., J. Org. Chem., 1971, 36, 645.
17. Fried, F., Taylor, J.B. e Westwood, R., Chem. Commun. 1971, 1226.
18. Hickmott, P.W., Tetrahedron, 1982, 38, 1975.
19. Brannock, K., Burpitt, R.D., Goodlett, V.W. e Thweatt, J.G., J. Org. Chem., 1964, 29, 818.
20. Berchtold, G.A. e Uhlig, G.F., J. Org. Chem., 1963, 28, 1459.
21. Greenhill, J.V., Chem. Soc. Rev., 1977, 6, 277.
22. Davis, D.P. e Neckers, D.C., Tetrahedron Lett., 1978, 2979.
23. Sundberg, R.J., "The Chemistry of Indoles", Academic Press, U.S.A., 1970, 282.
24. Woodward, R.B. e Hoffmann, R., "The Conservation of Orbital Symmetry" Verlag Chemie GmbH Academic Press Inc., Alemanha, 1971.
25. Criegee, R., Seebach, D., Winter, R.E., Børretzen, B. e Brunne, H.-A., Chem. Ber, 1965, 98, 2339.
26. Reinhoudt, D.N., "Adv. Heterocyclic Chem." 1977, 21, 253.
27. Epiotis, N.D., Angew. Chem. Internat. Edit., 1974, 13, 751-780.
28. Vejřek, Z., Svátek, E., Holubek, J., Metys, J., Bartošová e Protiva, M., Collection Czechoslovak Chem. Commun. 1981, 46, 148.
29. Graebe, C. e Glaser C., Ber., 1872, 5 12.
30. Chakraborty, D.P., "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 34, Springer-Verlag, Viena, 1977, 300.
31. Bertolo, G.B.M., Schmutz, J., Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 2146.
32. Schmutz, J., Hunzicker, F. e Hirt, R., Helv. Chim. Acta, 1957, 40, 1189.

- S.A., 1971, 273.
47. ref. 45, pág. 262.
48. Pavia, D.L., Lampmann, G.M. e Krig.Jr.: G.S., "Introduction to Spectroscopy", Sannders College Publishing, U.S.A. 1979, 59.
49. Walton, W.L. e Hughes, R.B., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3985.
50. Breitmaier, E. e Voelter, W., "¹³C NMR Spectroscopy Methods and Applications", 2ª edição, Verlag Chimie, Alemanha, 1978, 131 e 208.
51. Fritz, H. e Winkler, T., Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 903.
52. Lewin, G. e Poisson, J., Bull. Soc. Chim. Fr. 1980, II, 400.
53. Omote, Y., Harada, K., Tomatake, A. e Kashima, C., J. Heterocyclic Chem., 1984, 21, 1841.
54. Vogeli, V. e von Philipsborn, W., Org. Magn. Reson., 1975, 7, 617-627.
55. Wehrli, F.W. e Wirthlin, T., "Interpretation of Carbon NMR Spectra", Heyden, Londres, 1978, 248.
56. Abraham, R.J. e Loftus, P., "Proton and Carbon-13 NMR Spectroscopy an integrated approach", Heyden & Son Ltd., Inglaterra, 1979.
57. Cooper, J.W., "Spectroscopic Techniques for Organic Chemists", John Wiley & Sons, U.S.A., 1980.
58. Breitmaier, E. e Voelter, W., "¹³C NMR Spectroscopy Methods and Applications", 2ª edição, Verlag Chimie, Alemanha, 1978.
59. Acheson, R.M., "An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds", Third Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1976, U.S.A., 191.

60. Avram, M., Matescu, D.G.H. "Infrared Spectroscopy. Appl. in Organic Chemistry, Wiley Interscience, Bucureste, 1972, 366.
61. March, J., "Advanced Organic Chemistry", second edition, McGraw-Hill Inc., Japan, 1977, 442.
62. Belville, D.J., Wirth, D.D. e Bauld, N.L., J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 718-720.
63. ref. 60, pág. 315.
64. a) Jackman, L.M. e Wiley, R.H., J. Chem. Soc., 1960, 2881.
b) Varian Associetes, "Varian High Resolution N.M.R. Catalog", Spectra nº 212 e 213, California, U.S.A., 1962.
65. Menachery, M.O., Saã, J.M. e Cava, M.P., J. Org. Chem., 1981, 46, 2584.
66. ref. 44, pág. 123.
67. Ingham, J.L., Koskinen, A. e Lounasmaa, M., "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Vol. 43, Springer-Verlag, Viena, 1983, 275.
68. Verpoorte, T.A. van B., Riegman, R.L.M., Hylands, P.J. e Bisset, N.G., Org. Magn. Reson., 1984, 22, 328.
69. Broadbent, T.A. e Paul, E.G., Heterocycles, 1983, 20, 863-980.
70. Letcher, R.M. e Acheson, R.M., Org. Magn. Reson., 1981, 16 316.
71. Libot, F., Kunesh, N. e Poisson, J., Phytochemistry, 1980, 989.
72. ref. 55, pág. 36.
73. Hanack, M., "Conformation Theory", Organic Compounds, Vol. 3, Second Edition, Academic Press, U.S.A., 1972, 6.
74. Huisgen, R. e Appl, M., Chem. Ber., 1958, 91, 12.
75. Appl, M., e Huisgen, R., Chem. Ber., 1959, 92, 2961.

76. Huisgen, R., Vossius, D. e Appl., M., Chem. Ber., 1958, 91, 1.
77. Vogel, E., Altenbach, H.-J., Drossard, J.-M., Schmickler, H. e Stegelmeier, H., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980, 19, 1016.
78. Ayyangar, N.R., Purohit, A.K. e Tilak, B.D., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981, 399.
79. Dewar, M.T.S. e Trinajstić, N., Tetrahedron, 1970, 26, 4269.
80. ref. 60, pág. 448.
81. Sheinker, V.N., Garnovskii, A.D., e Osipov, O.A., Russ. Chem. Rev., 1981, 50, 336-352.
82. Jaffé, H.H. e Orchin, M. "Theory and Applications of Ultra-violet Spectroscopy", John Wiley and Sons Inc., U.S.A. 1962, 209.
83. Johnson, D.C., Diss. Abs., 1962, 23, 834.
84. Barfield, M., J. Chem. Phys. 1964, 41, 3825.
85. ref. 73, pág. 6.
86. Potapov, V.M., "Stereochemistry", Mir Publishers, Espanha, 1978, 49.
87. Morrison, R.T. e Boyd, R.N., "Química Orgânica", 5ª edição, Fundação Calouste Gulben Kian Lisboa, 1972, 102.
88. ref. 61, pág. 98.
89. ref. 86, pág. 63.
90. ref. 87, pág. 328.
91. ref. 73, pág. 103.
92. ref. 57, pág. 84.
93. ref. 61, pág. 74.
94. Sadtler Standart Spectra, Sadtler Research Laboratories, Inc., U.S.A., 1972, Spectra (N.M.R.) nº 18178.

95. Houlihan, W.J., Remers, W.A. e Brown, R.K., "Indoles Part one". *The Chemistry of Heterocycles Compounds*, Wiley-Interscience & Sons, Inc., U.S.A., 1972, 16.
96. Breitmaier, E., Haas, G. e Voelter, W., "Atlas of Carbon-13 NMR Data", Heydon, & Sons Ltd, Inglaterra, 1975, nº 778.
97. Cox, R.E. e Holker, J.S.E., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1976, 2077.
98. James, D.E., Hines, L.F. e Stille, J.K., J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1806.
99. ref. 61, pág. 104.
100. Snider, B.B., Roush, D.M. Rodini, D.J., Gonzalez, D. e Spindell, D., J. Org. Chem., 1980, 45, 2773.
101. a) ref. 95, pág. 100, b) Alder, K. e von Brachel, H., Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 651, 141.
102. Noland, W.E. e Lange, R.F., J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 1203.
103. Branchadell, V., Oliva, A. e Bertran, J., Chem. Phys. Letters, 1985, 113, 197.
104. Snider, B.B., Acc. Chem. Res., 1980, 13, 426.
105. Snider, B.B., J. Org. Chem., 1974, 39, 255.
106. Snider, B.B., Rodini, D.J., Conn. R.S.E. e Sealfon, S., J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 5283.
107. Snider, B.B., J. Org. Chem., 1976, 41, 3061.
108. Feinemann, H. e Hoffmann, H.M.R., J. Org. Chem. 1979, 44, 2802.
109. ref. 61, pág. 766.
110. Reinhoudt, D.N., Bull. Soc. Chim. Belg., 1981, 90, 633.
111. Reinhoudt, D.N., Geevers, J., Trompenaars, W.P., Harkema, S. e van Hummel, G.J., J. Org. Chem., 1981, 46, 424.

112. Visser, G.W., Verboom, W., Trompenaars, W.P. e Reinhoudt, D.N., Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1217.
113. Reinhoudt, D.N., Visser, G.W., Verboom, W., Benders, P.H. e Pennings, M.L.M., J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 4775.
114. Verboom, W., Visser, G.W., Trompenaars, W.P., Reinhoudt, D.N., Harkema, S. e van Hummel, G.J., Tetrahedron, 37, 1981, 3525.
115. Reinhoudt, D.N., Verboom, W., Visser, G.W., Trompenaars, W. P., Harkema, S. e van Hummel, G.J., J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 1341.
116. Huisgen, R., Acc. Chem. Res., 1977, 10, 117.
117. Huisgen, R., Acc. Chem. Res., 1977, 10, 199.
118. Brannock, K.C., Bell, A., Burpitt, R.D. e Kelly, C.A., J. Org. Chem., 1964, 29, 801.
119. Houk, K.N., J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 4092.
120. Fleming, I., "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", John Wiley & Sons, Londres, 1976, 161.
121. Heathcock, C.H., Kiyooka, S. e Blumenkopf, T.A., J. Org. Chem. 1984, 49, 4214.
122. Hall, R.H., den Hertog, Jr., H.J. e Reinhoudt, D.N., J. Org. Chem. 1982, 47, 967.
123. Jackson, A.C., Goldman, B.E. e Snider, B.B., J. Org. Chem. 1984, 49, 3988.
124. Snider, B.B. e Roush, D.M., J. Org. Chem. 1979, 44, 4229.
125. Bianchi, G.E., Centini, F. e Re, L., J. Org. Chem. 1976, 41, 1648.
126. Arnoldi, A., Synthesis, 1984, 856.
127. Bocchi, V. e Palla, G., Tetrahedron, 1984, 40, 3251.

128. Banerji, J., Sahe, R., Patra, A., Manna, S., Shoolery, J.N., Prange, T. e Pascard, C., Ind. J. Chem. 1982, 21B, 1982.
129. Catalán, J., Pérez, P. e Yáñez, M., Tetrahedron, 1982, 38, 3693.
130. ref. 95, pág. 12.
131. Kamlet, M.J. e Dacons, J.C., J. Org. Chem. 1961, 26, 220.
132. Rosoanaivo, P. e Lukas, G., J. Org. Chem., 1976, 41, 3123.
133. Wenkert, E., Cheung, H.T.A. e Gottlieb, H.E., J. Org. Chem., 1978, 43, 1099.
134. ref. 46, pág. 272.
135. Lanterbur, P.C., J. Chem. Phys., 1963, 38, 1415.
136. ref. 55, pág. 45.
137. Gontarel, R., Pais, M., Gottlieb, H.E. e Wenkert, E., Tetrahedron Lett., 1978, 1235.
138. Srinivasan, P.R. e Lichter, R.L., Org. Magn. Reson., 1976, 8, 198.
139. Garner, G.V. Meth-Cohn, O. e Suschitzky, H., J. Chem. Soc. (C), 1971, 1234.
140. McCulloch, A.W., McInnes, A.G., Smith, D.G. e Walter, J.A., Can. J. Chem., 1976, 54, 2013.
141. Lippmaa, K. e Rappe, C., Org. Magn. Reson., 1970, 2, 109.
142. Berger, S. e Rieger, A., Tetrahedron, 1972, 28, 3123.
143. Braun, S., Frey, G. e Bachmann, M., Org. Magn. Reson. 1975, 7, 199.
144. ref. 61, pág. 208.
145. Olsen, E.D., "Modern Optical Methods of Analysis", McGraw-Hill Book Company, U.S.A., 1975, 88 e 97.
146. ref. 145, pág. 91-108.

147. Yamamura, K., Nakazawa, T. e Murata, I., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 543.
148. Iwamura, H. e Makino, K., Chem. Commun., 1978, 720.
149. Budzikiewicz, H., Djerassi, C. e Williams, D.H., "Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds", Holden-Day, Inc., U.S.A., 1964, 251.
150. Beynon, J.H., "Mass Spectrometry and its applications to Organic Chemistry", Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1960, 397.
151. Spiteller, G., "Physical Methods in Heterocyclic Chemistry", Vol. III, editado por Katrizky, A.R., Academic Press, Inc., U.S.A., 1971, 245.
152. Porter, Q.N. e Baldas, J., "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds", Wiley-Interscience, a Division of John Wiley & Sons, Inc., U.S.A., 1971, 343.
153. Tinnemans, A.H.A. e Neckers, D.C., J. Org.Chem., 1977, 42, 2374.
154. Dyer, J.R., "Aplicações da espectroscopia de absorção aos compostos orgânicos", Editora Edgard Blücher Ltda., São Paulo, 1969, 7.
155. Huheey, J.E., "Inorganic Chemistry principles of structure and reactivity", Harper & Raw, Publishers, Londres, 1975, Apêndice F.
156. Hall, R.H., den Hertog, H.J. e Reinhoudt, D.N. J. Org. Chem. 1982, 47, 972.
157. ref. 61, pág. 830.
158. ref. 55, pág. 175.
159. Tourwé, D., Van Binst, G., De Graaf, S.A.G. e Pandit, V.K.,

- Org. Magn. Reson., 1975, 7, 433.
160. Carlsson, S. e Lawesson, S.-O., Tetrahedron, 1982, 38, 415.
 161. Wherli, F.W. e Nishuda, T. "Fortschritte d. Chem. Org. Naturst.", Springer-Verlag, Viena 1979, 36, 128.
 162. Foster, S.J., Rees, C.W. e Williams, D.J., *ibid*, 1985, 711.
 163. Foster, S.J. e Rees, C.W., *ibid*, 1985, 719.
 164. Gibbard, H.C., Moody, C.J. e Rees, C.W., *ibid*, 1985, 723.
 165. *ibid*, *ibid*, 1985, 731..
 166. *ibid*, *ibid*, 1985, 735.
 167. Lider, Z., McCague, R., Moody, C.J. e Rees, C.W., , 1985, 383.
 168. Daum, S.J., Martini, C.M., Kulnig, R.K. e Clarke, R.L., J. Org. Chem., 1972, 37, 1665.
 169. Kraiss, E. e Nádor, K. Tetrahedron Lett., 1971, 57.
 170. Rice, K.C. e May, E.L., J. Heterocyclic Chem., 1977, 14, 665.
 171. ref. 60, pág. 464.
 172. Oikawa, Y. e Yonemitsu, O., J. Org. Chem. 1976, 41, 1118.
 173. Haslam, E., Haworth, R.D. e Makinson, G.K., J. Chem. Soc., 1961, 5153.
 174. ref. 60, pág. 278 e ref. 30.
 175. ref. 60, pag. 390.
 176. ref. 60, pág. 392.
 177. ref. 45, pág. 78-95.
 178. Ferriti, J.A., Harris, R.K., Johannen, R.B., J. Magn. Reson. 1970, 3, 84.
 179. Teuber, H.-J., Gholami, A. e Reinehr, V., Leibigs. Ann. Chem., 1981, 152.

180. ref. 45, pag. 56.
181. Batterham, T.J. "NMR Spectra of Simple Heterocycles", editores: Taylor, E.C. e Weissberger, A., John Wiley & Sons, U.S.A. 1973, 206.
182. Lucche, J. -L., -Hahn, R.L. e Crabbé, P., J. C.S. Chem. Comm., 1978, 601.
183. Lansbury, P.T. e Peterson, J.O., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2236.
184. Seki, K., Ohnuma, T., Oishi, T. e Ban, Y., Tetrahedron Lett., 1975, 723.
185. Watanabe, T., Nakashita, Y., Katayama, S. e Yamauchi, M., Heterocycles, 1980, 14, 1433.
186. Onda, M., Sugama, Y. e Yabuki, R., Heterocycles, 1985, 23, 111.
187. Olah, G.A., Narang, S.C., Gupta, B.G.B. e Malhotra, Synthesis, 1979, 61.
188. Cazeau, P., Moulines, F., Laporte, O. e Duboudin, F., J. Organometal. Chem., 1980, 201, C (9).
189. Corey, E.J. e Venkateswarlu, A., J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6190.
190. Stork, G. e Hudrlik, P.F., J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 4462.
191. Torkelson, S. e Ainsworth, C., Synthesis, 1976, 722.
192. Ohno, K., Nishiyama, H. e Nagase, H., Tetrahedron Lett., 1979, 4405.
193. Skvarchenko, V.R., Russ. Chem. Review., 1963, 32, 571.
194. Miescher, K. e Kagi, H., Helv. Chim. Acta, 1949, 32, 761.
195. Pinder, A.R., "The chemistry of the Terpenes", Chapman & Hall Ltd., Londres, 1960, 170.

196. Djerassi, C., Rosenkranz, G., Romo, J., Kaufmann, St. e Pakti, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 4534.
197. Djerassi, C. e Wilds, A.L., J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2125.
198. Taylor, W.I. e Battersby, A.R., "Oxidative Coupling of Phenols", Marcel Dekker, Inc., New York, 1967, cap. 3.
199. Noland, W.E. e Wann, S.R., J. Org. Chem., 1979, 44, 4402.
200. no nº 12 do J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, são encontrados nada menos que 6 exemplos: págs. 2827, 2831, 2877, 2895, 2919 e 2937.
201. a) Hewlins, M.J.E., -Campos, A.-M.-O. e Shannon, P.V.R., Synthesis, 1984, 289; b) Neunhoeffter, H. e Bachmann, M., Liebigs Ann. Chem., 1985, 1263; c) El-Sawi, E., Moti, F.A., e El-Messary, S., Bull. Soc. Chim. Belg., 1985, 94, 69; d) Staunton, J. e Abell, C., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1984, 1005.
202. Hobson, J.D. e McCluskey, J.G., J. Chem. Soc. (C), 1967, 2015.
203. Hanaoka, M., Sakurai, S., Sato, Y. e Mukai, C., Heterocycles, 1982, 19, 2263.
204. ref. 61, pág. 26-38.
205. Dewar, M.J.S. e Gleicher, G.J., J. Chem. Phys., 1966, 44, 759.
206. a) Manske, R.H.F. e Rodrigo, R.G.A. "The Alkaloids", "Volume XVII" Academic Press, Inc. U.S.A. 1979, 296; b) Koskinen, A. e Lounasmaa, M., "Progress in the Chemistry of Organic Natural Products", Volume 43, Springer-Verlag, Viena-Nova York,

- 1983, 318; c) Oppolzer, W., Grayson, J.I., Wegmann, H. e Urrea, M., Tetrahedron, 1983, 39, 3695.
207. Sundberg, R.J., "The Chemistry of Indoles", Academic Press, U.S.A. 1970, 142.
208. a) Bard, R.R. e Bunnett, J.F., J. Org. Chem., 1980, 45, 1546; b) Odle, R., Blevins, B., Ratdiff, M. e Hegedus, L.S., J. Org. Chem., 1980, 45, 2709; c) Raucher, S. e Koolpe, G. A., J. Org. Chem., 1983, 48, 2066; d) Heugartner, V., J. Org. Chem., 1979, 44, 3748; e) Ito, Y., Kobayashi, K. e Saegusa, T., J. Org. Chem., 1979, 44, 2030; f) Wender, P.A. e White, A.W., Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1475; g) Kozikowski, A.P., Greco, M.N. e Springer, J.P., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 7623; h) Le Corre, M., Hercouet, A. e LeBaron, H., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981, 14.
209. a) ref. 95, pág. ; b) Achenson, R.M., Prince, R.J. e Procter, G., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1979, 595; Chatterjee, A., Pandit, V.K. e Sarkar, S., J. Indian Chem. Soc., 1982, 59, 523; Zaugg, H.E., Synthesis, 1984, 85 .
210. Shafiee, A. e Sattari, S., J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 227.
211. Cohen, L.A., Doly, J.W., Kny, H. e Witkop, B., J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 2184.
212. ref. 58, pág. 187.
213. Wenkert, E., Michelotti, E.L. e Pyrek, J.St., J. Org. Chem. 1984, 49, 1832.
214. Jackson, A.H. e Smith, A.E., Tetrahedron, 1965, 21, 989.
215. a) Donetti, A., Bonardi, O. e Ezhaya, A., Synthesis, 1980, 1009.

- b) Brown, H.C. e Basavaiah, O., J. Org. Chem., 1982, 47, 754.
- c) Anaka, M., Matsuoka, Y. e Mukaiyama, T., Chem. Letters, 1981, 531.
- d) Cooke, M.P. Jr. e Burman, D.L., J. Org. Chem., 1982, 47 4955.
- e) Huet, F., Emptoz, G. e Jubier, A., Tetrahedron, 1973, 29, 479.
- f) Sato, T., Naruse, K., Enokiya, M. e Fujiwara, T., Chem. Letters, 1981, 1135.
- g) Stevens, R.V., Chopman, K.T. e Weller, H.N., J. Org. Chem., 1980, 45, 2030.
- h) Hegedus, L.S., Kendall, P.M., Lo, S.M. e Sheats, J.R., J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 5448.
- i) Newman, M.S. e Smith, A.S., J. Org. Chem., 1948, 13, 592.
- j) Kimura, Y., Tourita, Y. e Nakanishi, S., Chem. Letters, 1979, 321.
- k) Darzens, G. e Rost, H., C.A., 1912, 6, 227.
- l) Stovell, J.C., J. Org. Chem., 1976, 41, 560.
- m) Percival, W.C., Wagner, B.R. e Cook, M.C., J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 3731.
- n) Dubois, J. -E, Boussu, M. e Lion, C., Tetrahedron Lett., 1971, 829.
216. Sato, F., Inove, M., Ogure, K. e Sato, M., Tetrahedron Lett. 1979, 4303. Eberle, M.K. e Kahle, G.G., Tetrahedron Lett., 1980, 2303.
217. McLafferty, F.W., "Interpretation of Mass Spectra, W.A. Benjamin, Inc., U.S.A., 1966, 20.

218. Sadtler Standard Spectra, Sadtler Research Laboratories, Inc., U.S.A., 1972, Spectra (N.M.R.) n° 9844M.
219. Ispiryan, R.M., Belenku, L.I., Gold'dfarb, Y.L., C.A., 1968, 69, 66866^t.
220. Janetzky, E.F. e Verkade, P.E., Rec. Trav. Chim., 1946, 65, 691.
221. Kissman, H.M., Farnsworth, D.W., Witkop, B., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 3948.
222. Pollock, J.R.A. e Stevens, R., "Dictionary of Organic Compounds", Volume 4: J-Phloi, Eyre & Spottiswoode Publishers Ltd., London, 1965, 2710.
223. ref. 218, Spectra (Grating) n° 33538.
224. ref. 218, Spectra (Grating) n° 21251.
225. Rubotton, G.M. e Chabala, J.C., "Organic Synthesis", Second Edition, Jonh Wiley & Sons Inc., U.S.A., 1974, 54, 60.
226. Marion, L. e Oldfield, C.W., Can. J. Res., 1947, 25B, 5.
227. Kikugawa, Y. e Miyake, Y., Synthesis, 1931, 461.
228. a) Barsodi, A. e Ruff F., Magy Kem. Foly, 1969, 75, 251. C.A. 71: 49691^e; b) Foti, A. e Ruff, F., Magy Kem. Foly, 1967, 73, 138. C.A., 67: 32544^e.
229. ref. 218. Spectra (Prism) n° 21265.
230. Magima, R. e Kotaka, M., Ber. 1922, 55, 387.
231. Piccard, J. e Krarash, J., J. Am. Chem. Soc., 1917, 40, 1077.
232. a) Baker, T.N., Doherty, W.P., Kelly, W.S., Newmeyer, W., Rogers, J.E., Jr., Spalding, R.E. e Walter, R.J., J. Org. Chem., 1965, 30, 3714; b) Wieland, H., Ber. Chim., 1907, 4278.
233. Bell, F.A., Leddith, A. e Sherrington, D.C., J. Chem. Soc. C., 1979, 2719.

234. Wenkert, E., Porter, B., Simmons, D.P., Ardisson, J., Kunesch, N. e Poisson, J., J.Org.Chem., 1984, 49, 3733.
235. Os dados apresentados na página 75 são encontrados na interconversão dos epímeros derivados do ciclohexano, considerando que grupos volumosos requerem maior energia para a epimerização é necessário considerar a diferença no tamanho do anel. Anéis de 7 membros e com insaturações devem ser analisados cautelosamente em suas particularidades; Webb, G.A., "Nuclear Magnetic Resonance", 1983, 12, 265, e referências citadas.
236. Enquanto no composto 92 a atribuição dos C_6 e C_7 foi definida pela intensidade do sinal, mostrando-se um carbono com melhor relaxação correspondendo a C_7 , estes carbonos não puderam ser diferenciados experimentalmente nos demais cicloalifáticos. Desta forma, a atribuição feita com base nas interações estéricas, especialmente de 151 e 163, pode estar interpretada erroneamente e assim é possível seguir a mesma atribuição de 92 com inversão dos valores em 151 e 163.