

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

MARCUS VINICIUS CRAVEIRO

Síntese total diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

19/02/2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARCUS VINICIUS CRAVEIRO

Síntese total diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para
Obtenção do Título de Doutor em
Química (Química Orgânica)*

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

São Paulo

2009

MARCUS VINICIUS CRAVEIRO

“Síntese total diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A”

*Tese apresentada ao Instituto de Química
da Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em
Química Orgânica*

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Guerreira

Responsável

Amorosa

Zelosa

Inteligente

Elegante

Linda

Admirável....

Nem todas estas qualidades somadas chegariam perto do que você realmente é para mim!

Te amo!!!

À minha querida família: **Wilson, Cleide, Tati, Maria, Sandro e Roberta.**

Obrigado pelo amor, carinho e apoio.

Sem tudo isso, não conseguiria alcançar este objetivo.

Agradecimentos

Ao Luiz Fernando, meu orientador, que, pelos 6 anos de estrada (mestrado e doutorado), administrou meus erros, me direcionou quando eu saia dos trilhos (raramente necessário, claro!), enfim, me orientou!!! Obrigado por tudo que você me proporcionou com sua experiência, ter apostado em mim para desenvolver este projeto bastante desafiador que me trouxe muita experiência.

Gostaria de deixar um agradecimento, muito importante para mim, à Helena Ferraz. Mais do que agradecer, gostaria de registrar minha imensa admiração por ela, pela sua maneira humana de tratar as pessoas, sempre deixando o grupo com cara de "casa da gente". Tenho certeza que todos do grupo têm uma história inesquecível dela para contar. Além destas características pessoais, a Helena sempre foi uma fonte admirável de conhecimento que, infelizmente, não usufruí o quanto deveria. Foi uma honra.....Saudades!!!

À Érika e ao Evaldo, que me acolheram quando cheguei a São Paulo dando início a toda a saga! Vocês são as pessoas mais incríveis que já conheci, aceitando as pessoas de peito aberto, se tornando amigos desde o primeiro contato. Em especial, gostaria de agradecer à Erika pelos inúmeros momentos de descontração no trabalho, nos congressos da vida, festas do grupo, etc. Fora isso, tenho ainda que registrar minha admiração por você pelo seu amplo conhecimento químico e cultural!

À Bombom por todos os anos que compartilhamos na bancada, discutindo soluções (às vezes fora dos trilhos, como disse anteriormente!). Você é demais! Exemplo de simplicidade, perseverança e de bondade!

À Fernandinha pela amizade construída nesses anos dentro e fora do lab. Pelas discussões de trabalho e pelos desabafos quando as coisas saíam dos trilhos (É, está um pouco mais freqüente do que eu imaginava!).

Ao Luiz Sidney, meu amigão! Que prazer discutir reações, mecanismos e coisas da nossa rotina com você! Você sempre me inspirou em como ser competente com serenidade. Sem falar dos muitos (milhões?) de conselhos que você me deu no caminho do B6 para pegarmos um café ou indo até o B19. Foi muito bom ter convivido com você neste período.

À Andrea Aguiar agradeço pelas dicas e ajuda, pelas ótimas conversas tanto em festas, quanto no lab. Enfim, por tudo que você contribuiu nestes anos.

Ao Samir, que é a pessoa mais solícita que eu conheço! E muita gente vai concordar comigo! Você é o tipo de pessoa que faz a diferença em um grupo de pesquisa: Aquele que a gente pode contar. Você me ajudou muito, dando idéias originais e espontâneas, contribuindo muito nestes anos.

Ao Ramon que sempre arranjava um tempo para ajudar, além de transformar qualquer caneta em um aparato indispensável! Isso é outra coisa que muita gente vai concordar...

À Carlinha, que sempre trouxe descontração e alegria ao grupo. Quem conviveu com você no lab sentiu sua falta quando você saiu (rumo à Inglaterra, certo?)

Ao Joca, cara incrível! Conhecedor de tudo! O que seria do lab sem você? Nem consigo imaginar! Você torna várias coisas factíveis: experimentos que o grupo nunca fez, adaptando aqui, fazendo sempre o possível. Fora isso, a parte pessoal é tão importante quanto! Suas conversas são sempre interessantes com comentários (vez ou outra, ácidos) sempre pertinentes. Claro que houve alguns puxões de orelha. Ah, e a luta continua: o maníaco da válvula, etc... Fora tudo isso, sempre pudemos contar com você na organização das festas e em outra função muito importante: Ser o Chef do lab!

À Myrian que esteve presente durante este trabalho colaborando com sugestões e momentos de descontração.

Ao André Fogaça, meu IC, por ter me dado a oportunidade de transmitir (ou ter tentado) algum conhecimento durante nosso curto período no lab. Sempre foi muito legal trabalhar com você!

À Vânia, uma excelente companheira de bancada (muitas vezes no final de semana!).

À Íris que, apesar do curto convívio, mostrou-se uma amiga prestativa e atenciosa. Boa sorte na sua nova jornada.

À Alexandra (little) que conheci na sua segunda estada no grupo e que cativou a todos com seu jeito bem humorado e descontraído.

Aos ICs Eloísa e Bruno, que com o entusiasmo típico da faixa etária científica, nos contagiava.

Aos outros companheiros que já passaram: Felipe, Mário, Fabiana, Raquel, Natália e Tiago.

À Dona Rosa pela organização e cuidados nos "bastidores" do lab. Seu café faz uma falta...

Aos amigos do Lab. do Prof. Comasseto, pela ótima convivência e troca de informações, reagentes, vidrarias, etc.

À Profa Dra Liliana Marzorati, com quem tive o imenso prazer de trabalhar no PAE. Estava lá para ensinar e auxiliar, mas tenho certeza de que quem mais aprendeu com esse convívio fui eu.

Ao Prof. Leandro Andrade pela ajuda na separação de enantiômeros por CLAE.

Ao Prof. Massuo J. Kato, por disponibilizar a coluna SEPHADEX[®] e pela ajuda nas separações.

Ao meu amigo Giuliano Clososky pela amizade, apoio, dicas e conselhos durante todo "processo evolutivo". Por ter me acolhido em Munique e ter sido um amigo e tanto em diversos momentos.

Ao Prof. Andréas Pfaltz (Basel-Suíça) por ter me aceitado e recebido tão bem em seu grupo de pesquisa. Por ter acompanhado de perto (quando possível) os meus resultados, sugerindo alternativas e por ter disponibilizado seus catalisadores.

Ao doutorando Adnan Ganic, que se tornou um grande amigo e foi praticamente o guia turístico durante minha estada na Basiléia.

Ao doutorando Marcus Schrems pelo treinamento intensivo na execução dos experimentos nos primeiros dias no grupo.

À Marina Mambelli, secretária do grupo do Prof. Pfaltz, pela hospitalidade e pela ajuda durante o estágio na Suíça.

Aos amigos Paulo e Grazi, amigos de anos! Passamos ótimos momentos nos aventurando na gastronomia paulistana. Temos muito mais para nos aventurar.

Aos amigos Cleusa e Armando pelas ótimas festas e carinho nas nossas idas para Rio Preto.

Aos funcionários do IQ-USP, em especial ao pessoal da SPG e da Central Analítica.

Gostaria de agradecer à família da Grazi, principalmente ao Pércio e à Cida pelo amor. Aos cunhados Natália & Mário e Marina & Túlio por todos os momentos de lazer e descontração. Acrescento, ainda, os tios Izilda e Diamantino, Fábio e Rose. Aos primos Daniel e Lucas; Daniele, Felipe e Carolina e a avó Ângela.

Às minhas tias Ivete, Ivone, Ivorene e Irene e à minha avó Olívia (*in memoriam*) pelo amor.

Gostaria de agradecer imensamente ao time de TA/TT da Johnson&Johnson pela ótima receptividade, companherismo e profissionalismo. Dentro deste time, gostaria de agradecer à Márcia, ao Juan e ao Borys pela confiança depositada e pela oportunidade oferecida em uma fase *peremptória* da minha vida. Aos novos amigos: Anna, Ane, Amanda, Agnes, Bis, Carina, Celso, Daniela, Danielle, Eliane, Fernanda Espereta, Fernanda Lauretti, Gislaine, José Carlos, Katiúscia, Maurício, Samanta, Thaís e Walter.

À FAPESP pela bolsa concedida.

ÍNDICE

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Isolamento de triquentrininas e herbindóis	1
1.2. Síntese total das triquentrininas e dos herbindóis.....	3
1.2.1. Sínteses de MacLeod e col.	4
1.2.2. Sínteses de Natsume e col.	8
1.2.3. Sínteses de Kanematsu e col.	17
1.2.4. Síntese de Blechert.....	21
1.2.5. Sínteses de Boger e col.	24
1.2.6. Sínteses de Funk e col.....	27
1.2.7. Sínteses de Kerr e col.....	31
1.2.8. Síntese de Buszek e col.	37
2. OBJETIVOS	43
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
3.1. Planejamento sintético	44
3.2. Estudo da reação de indóis com TTN: Síntese de ciclopenta[<i>g</i>]indóis.....	46
3.3. Síntese da (\pm)- <i>trans</i> -triquentrina A	57
3.3.1. Preparação do indol 203	57
3.3.2. Reação de Heck.....	60
3.3.3. Reações de hidrogenação e hidrogenólise de 221	74
3.3.4. Preparação de 231 a partir do 4-bromo-3-nitroetilbenzeno (80)	76
3.3.5. Preparação do ácido carboxílico 247	79
3.3.6. Preparação do indol tricíclico 251	84
3.3.7. Preparação da olefina indólica tricíclica 254	87
3.3.8. Reação de 254 com TTN	89
3.3.9. Preparação da olefina indólica 263	91
3.3.10. Estudo modelo para a preparação da unidade <i>trans</i> -1,3-dimetilciclopentânica.	95
3.3.11. Finalização da síntese da (\pm)- <i>trans</i> -triquentrina A.....	102
3.4. Estudos visando à síntese da (+)- <i>trans</i> -triquentrina A.....	110
4. CONCLUSÕES.....	120
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	121
6. ESPECTROS DE RMN SELECIONADOS.....	175
7. REFERÊNCIAS	359

Resumo

Craveiro, M. V. "**Síntese total diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A**". 2009. (367p.). Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta tese descreve uma nova abordagem para a síntese de ciclopenta[*g*]indóis baseada na reação de contração de anel mediada por trinitrato de tálio (TTN) de uma olefina tricíclica, que contém uma unidade indólica. Foi possível encontrar condições reacionais em que o sal de tálio(III) mostrou-se quimiosseletivo, reagindo com a ligação dupla do anel cicloexênico, sem oxidar a ligação C₂-C₃ do anel indólico.

Utilizando-se a reação acima, pôde-se alcançar a primeira síntese diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A, que é um alcalóide indólico isolado de uma esponja marinha, em 20 etapas e com rendimento global de 2%. A etapa chave foi uma reação de contração de anel mediada por TTN em CH₃CN com redução *in situ* promovida por NaBH₄. Nestas condições o anel *trans*-1,3-dimetilciclopentânico da molécula alvo foi alcançado com excelente diastereosseletividade.

Tentativas de hidrogenação assimétrica do (*E*)-etil-3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)-but-2-enoato utilizando-se catalisadores de irídio foram realizadas, visando a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A.

Palavras-chave: (\pm)-*trans*-triquentrina A, tálio(III), contração de anel, ciclopenta[*g*]indóis

Abstract

Craveiro, M. V. "**Diastereoselective total synthesis of (\pm)-*trans*-trikentrin A**". 2009. (367p.). PhD Thesis – Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis presents a new approach toward the synthesis of cyclopenta[*g*]indoles using a ring contraction reaction mediated by thallium trinitrate (TTN) of a tricyclic olefin, bearing an indol unit. We could find reactional conditions where the thallium(III) salt was chemoselective, reacting on the cyclohexenic double bond without formation of C₂-C₃ indolic oxidation byproducts.

Using the reaction above, we could accomplish the first diastereoselective total synthesis of (\pm)-*trans*-trikentrin A, which is an indolic alkaloid isolated from a marine sponge, in 20 steps and 2% of global yield. The key-step was a ring contraction reaction mediated by TTN in CH₃CN with *in situ* reduction promoted by NaBH₄. Under this condition the *trans*-1,3-dimethylcyclopentane moiety of the target molecule was achieved with good diastereoselectivity.

The asymmetric hydrogenation of (*E*)-ethyl-3-(1-benzyl-4-ethyl-1*H*-indole-7-yl)-but-2-enoate was attempted using iridium catalysts were performed, aiming the synthesis of (+)-*trans*-trikentrin A.

Keywords: (\pm)-*trans*-trikentrin A, thallium(III), ring contraction, cyclopenta[*g*]indole

1. Introdução

1.1. Isolamento de triquentrinas e herbindóis

Em quase todas as culturas da humanidade desde os tempos remotos, a busca por compostos de origem natural contendo atividade biológica que propiciasse a cura ou alívio dos sintomas de diversas enfermidades foi sempre uma constante. Fontes naturais como plantas e organismos terrestres foram, e ainda são, intensamente estudadas objetivando o isolamento destes compostos. Mais recentemente, a química de produtos naturais de origem marinha tem tido um grande destaque, haja vista a grande diversidade de formas de vida e de ecossistemas encontrados. Dentre os organismos marinhos, as esponjas (porífero) e as ascídias (tunicado) estão entre os mais estudados por duas principais razões: i) facilidade de coleta (águas rasas, apesar de haver espécies de águas profundas); ii) por serem organismos sésseis (fixos), utilizam defesa química. Além destas razões, outra bastante motivadora é a diversidade e complexidade estrutural dos compostos isolados (compostos halogenados, policíclicos, etc.),¹⁻⁴ cuja formação, muitas vezes é correlacionada com a drasticidade do ambiente marinho (alta pressão, temperatura, concentração de sais, etc.).

Neste cenário, da esponja marinha *Trikentrion flabelliforme* coletada da costa australiana, Capon e seu grupo isolaram,⁵ em 1986, cinco novos alcalóides indólicos que foram denominados (+)-*trans*-triquentrina A (**1**), (+)-*cis*-triquentrina A, (-)-*trans*-triquentrina B, *cis*-triquentrina B e *iso-trans*-triquentrina B (Figura 1), sendo estes dois últimos isolados como uma mistura 3:2. Apesar de terem sido isolados na forma enantiomericamente pura, suas configurações absolutas não foram determinadas. Todos eles mostraram atividade antimicrobiana para culturas de *Bacillus subtilis*.

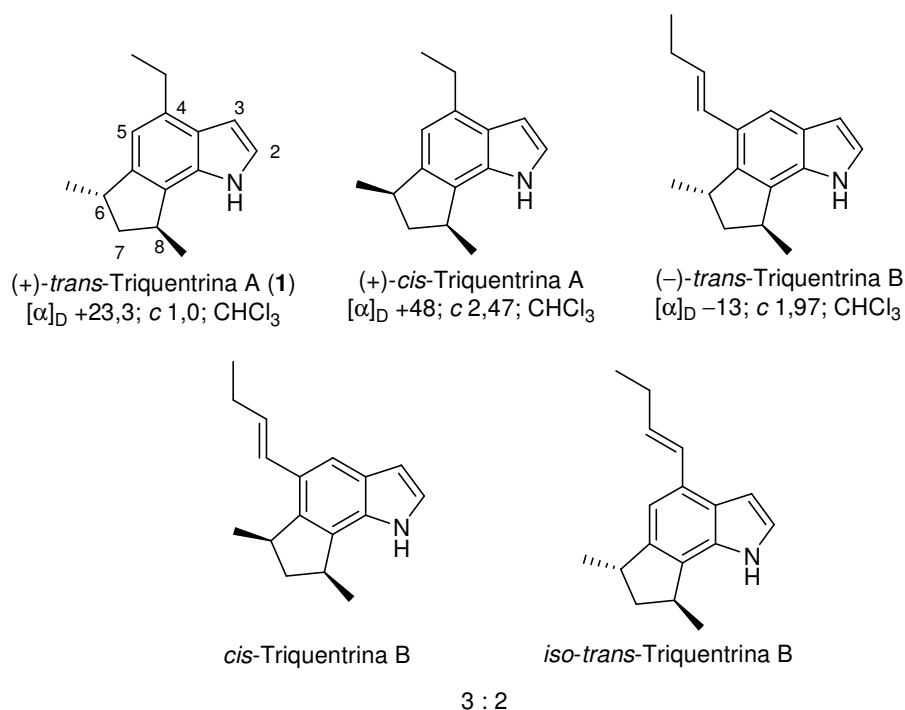


Figura 1. Estrutura das triquertrinas

De outra espécie de esponja, *Axinella sp.*, também da costa australiana, foram isolados outros três indóis com estrutura similar a das triquertrinas mostradas acima.⁶ Estes novos compostos foram o herbindol A, o herbindol B e o herbindol C. Todos mostraram ação citotóxica contra células KB (carcinoma nasofaríngeo), bem como atividade inibidora de apetite em peixes. Cabe ressaltar que, apesar de terem sido isolados na forma enantiomericamente pura, somente a configuração relativa *cis* entre os grupos metila foi atribuída. Adicionalmente, não foram medidos seus valores de [α]_D.

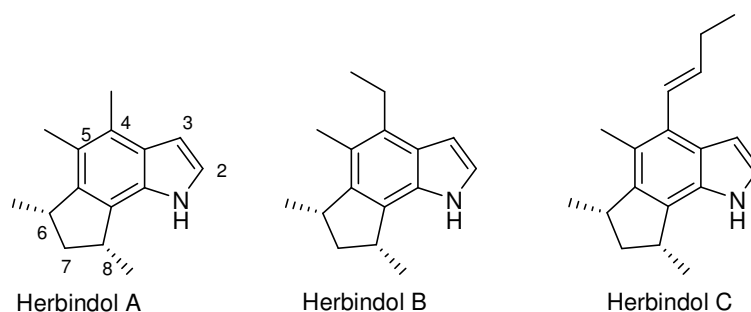


Figura 2. Estrutura dos herbindóis

Uma característica de todos estes alcalóides indólicos é a ausência de um substituinte na posição 3. Este fato incomum chama a atenção, pois, em sua maioria, alcalóides indólicos de origem natural possuem em sua biossíntese o aminoácido triptofano (Figura 3) como precursor (Ex. alcalóides tipo ergot, aspidorperma, stricno, carbazólicos, etc).⁷ Além disso, nota-se, tanto nas triquentrininas quanto nos herbindóis, a presença de uma unidade 1,3-dimetil-ciclopentânica fundida ao anel indólico e de um ou mais substituintes alquila no anel benzênico (vide Figura 1 e Figura 2).

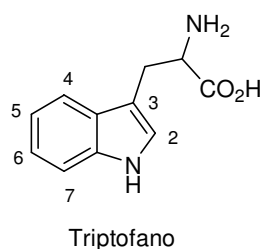


Figura 3. Estrutura do aminoácido triptofano

Dessa forma, a estrutura desafiadora e o fato de que outras propriedades biológicas poderiam ser descobertas para estes compostos impulsionaram diversos grupos de pesquisa a sintetizá-los. Assim, descreveremos nesta introdução, as sínteses realizadas até o momento para todas as triquentrininas e para todos os herbindóis.

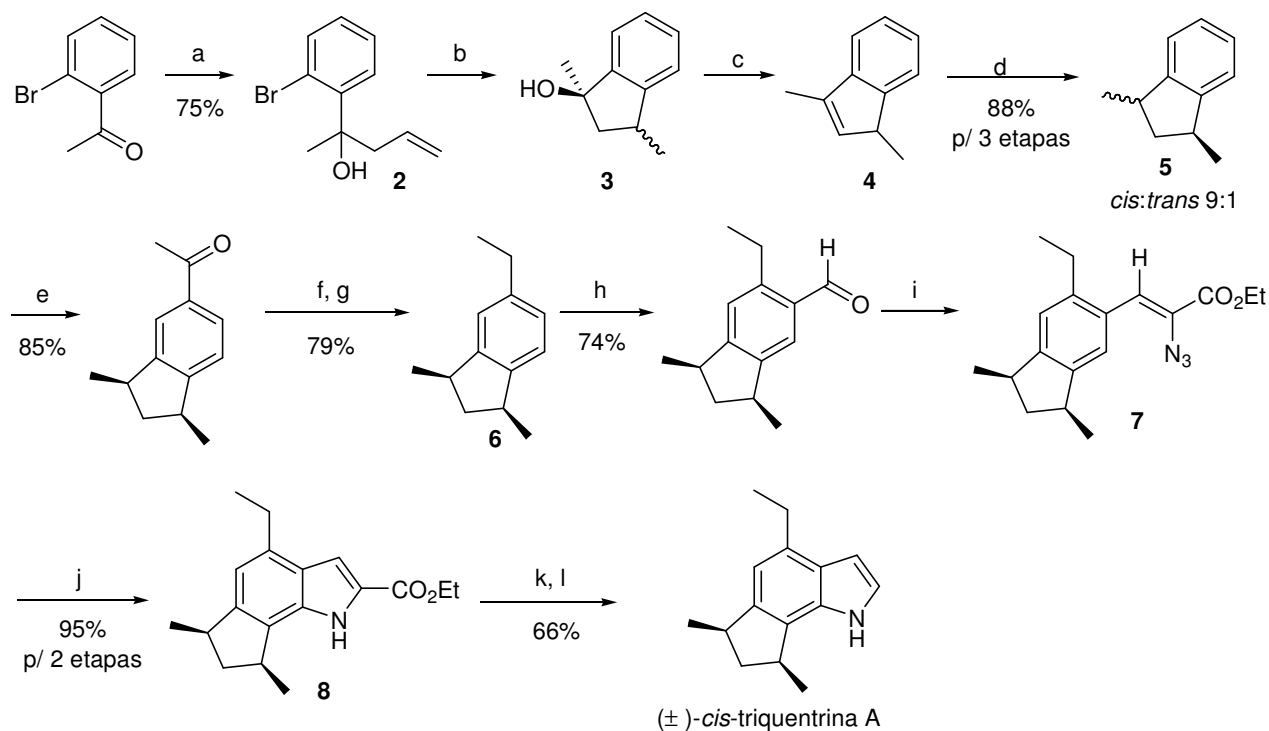
1.2. Síntese total das triquentrininas e dos herbindóis

Este item visa apresentar um panorama geral sobre as sínteses das triquentrininas e dos herbindóis realizadas até o presente momento. Dessa forma, para uma melhor apresentação, as sínteses foram divididas por grupo de pesquisa e, como consequência, por estratégia empregada: sínteses de MacLeod (ciclização radicalar), Natsume (indolização de pirróis), Kanematsu (Diels-Alder intramolecular de dienamidas alênicas), Blechert (acoplamento de Heck), Boger (Diels-Alder heteroaromática), Funk (acoplamento de Stille seguido de reação de fechamento eletrocíclico de anel) e Kerr (Diels-Alder de iminoquinonas).

1.2.1. Sínteses de MacLeod e col.

MacLeod e colaboradores utilizaram a reação de ciclização radicalar na síntese total de três membros das triquentrininas.⁸⁻¹⁰ A primeira delas, em 1988, foi a síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A concluída em 12 etapas (Esquema 1).⁸ Os autores racionalizaram a síntese na qual o esqueleto 1,3-dimetilindânico seria formado primeiramente à unidade indólica, através de uma ciclização radicalar. Assim, a 2-bromoacetofenona foi submetida à reação de adição nucleofílica com brometo de alilmagnésio gerando o álcool **2**. A reação de ciclização radicalar de **2** com AIBN levou a uma mistura *cis/trans* do indanol **3** (proporção não informada). A baixa seletividade na formação da unidade ciclopentânica foi parcialmente contornada com a desidratação do álcool **3** e posterior hidrogenação do indeno **4** que resultou no 1,3-dimetilindano **5**, como uma mistura 9:1 dos isômeros *cis:trans*, respectivamente. A acilação regioseletiva de **5**, seguida de duas reações de redução levaram ao etil-indano **6** que, por sua vez, foi formilado com Cl_2HCOMe e TiCl_4 e submetido a uma reação tipo Knoevenagel, formando a azida insaturada **7**. A construção do indol **8** foi obtida através da reação de termólise deste intermediário. Os autores descrevem que o isômero minoritário *trans* foi separado por coluna cromatográfica após esta etapa. O grupo éster foi hidrolisado e o ácido resultante foi descarboxilado através de uma reação de pirólise a vácuo. Cabe ressaltar que, apesar das condições drásticas, o rendimento obtido nesta última etapa foi de 89%.

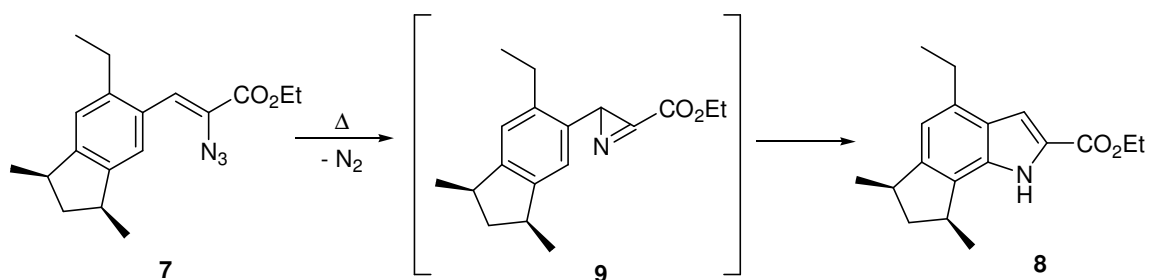
Esquema 1



Reagentes e condições: a) brometo de alilmagnésio, Et₂O; b) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆; c) H⁺, CHCl₃; d) H₂, Pd/C, CHCl₃; e) AcCl, AlCl₃, CH₂Cl₂; f) NaBH₄, MeOH; g) H₂, Pd/C, CHCl₃; h) Cl₂HCOCH₃, TiCl₄, CH₂Cl₂; i) N₃CH₂CO₂Et, NaOMe, EtOH; j) Δ; k) KOH, dioxano/H₂O; l) 800 °C, 0,003 mmHg.

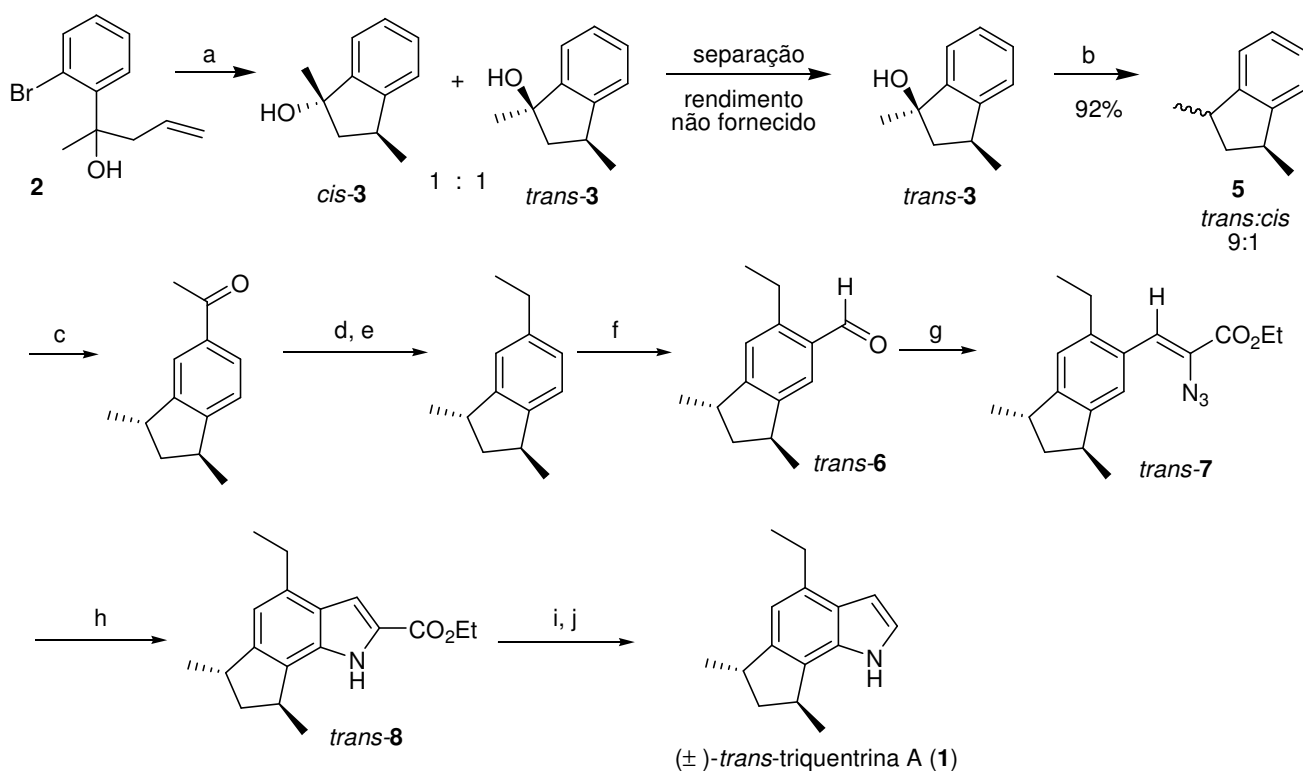
O mecanismo para a formação do indol **8** (síntese de Hemetsbeger) não está estabelecido.¹¹ No entanto, intermediários do tipo azirínicos, como **9**, foram isolados¹² (Esquema 2).

Esquema 2



Dois anos depois, em 1990, o mesmo grupo de pesquisa realizou a síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A⁹ utilizando a mesma sequência de reações da síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A, exceto quanto à preparação da porção indânica. Na síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A, o álcool **2** forneceu, após ciclização radicalar, uma mistura 1:1 dos indanóis *cis*-**3** e *trans*-**3**, que foram separados por coluna cromatográfica. O isômero *trans*-**3** foi submetido a uma reação de hidrogenólise com níquel de Raney fornecendo o indano **5**, como uma mistura 9:1 dos isômeros *trans*:*cis*, respectivamente. Este intermediário foi transformado na (\pm)-*trans*-triquentrina A segundo as mesmas reações mostradas no Esquema 1 (Esquema 3). Os rendimentos das etapas de c a j não foram informados pelos autores.

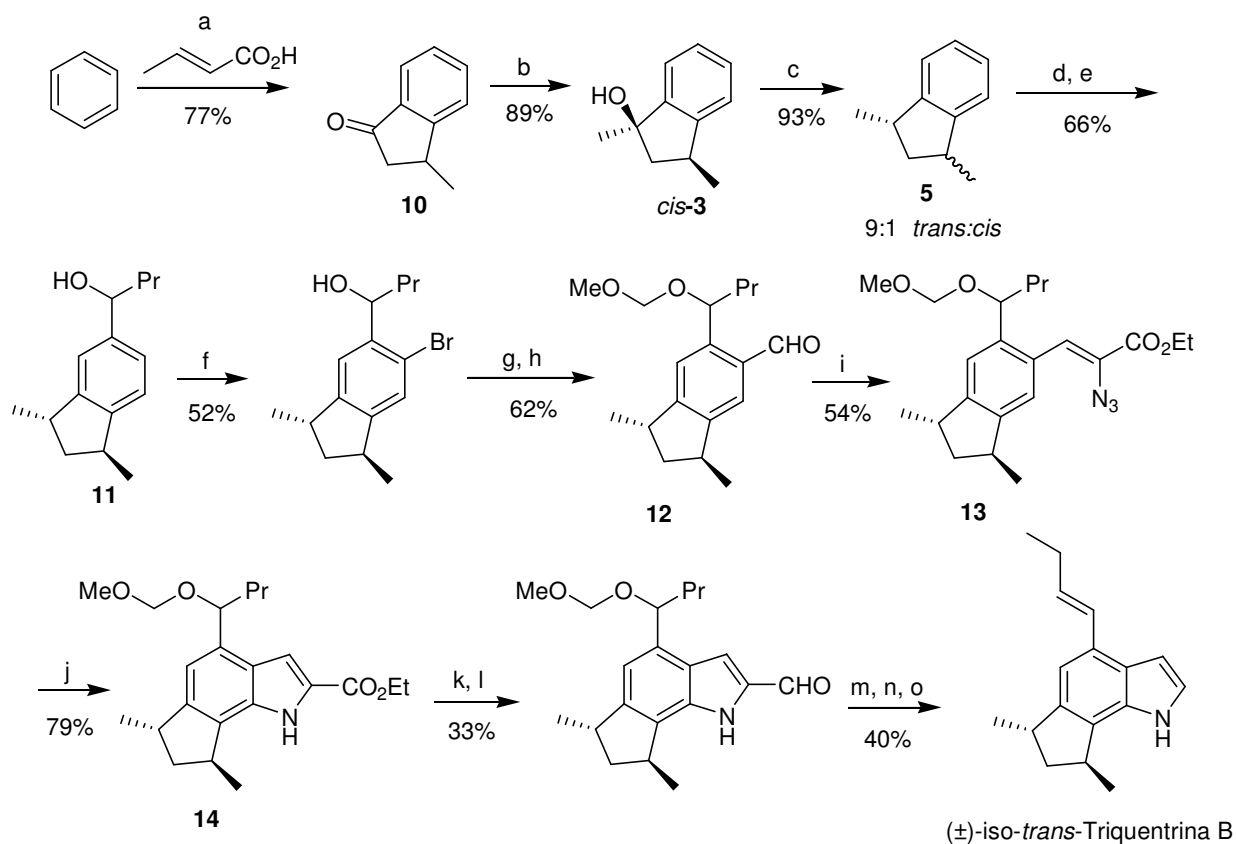
Esquema 3



Reagentes e condições: a) Bu_3SnH , AIBN, C_6H_6 ; b) Ni-Raney W₇; c) AcCl , AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; d) NaBH_4 , MeOH ; e) H_2 , Pd/C, CHCl_3 ; f) $\text{Cl}_2\text{HCOCH}_3$, TiCl_4 , CH_2Cl_2 ; g) $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaOMe , EtOH ; h) Δ ; i) KOH , dioxano/ H_2O ; j) 800 °C, 0,003 mmHg.

Alguns anos depois, em 1998, MacLeod concluiu a síntese total da (\pm)-*iso-trans*-triquentrina B em 15 etapas (Esquema 4).¹⁰ Nesta síntese, a preparação do *trans*-indano **5** foi feita a partir da 3-metil-1-indanona e não mais pela ciclização radicalar, já que esta reação mostrou-se pouco diastereosseletiva. A estratégia usada foi uma reação de Friedel-Crafts seguida de adição eletrofílica conjugada que, quando aplicadas ao benzeno e ao ácido crotônico, levaram à indanona **10**. Este intermediário foi reagido com iodeto de metilmagnésio levando ao álcool *cis*-**3** com boa seletividade. A posterior reação de hidrogenólise foi feita da mesma maneira que para a síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A mostrada no Esquema 3 gerando o indano **5**, também como uma mistura 9:1 dos isômeros *trans*:*cis*, respectivamente. A partir deste ponto, a seqüência de reações foi um pouco diferente das usadas nas sínteses anteriores, devido à necessidade de um substituinte diferente na posição 4 do esqueleto indólico. A acilação de Friedel-Crafts com cloreto de butirila e a redução da cetona levou ao álcool **11**. Este intermediário foi bromado e formilado gerando o aldeído **12** que, quando tratado com o β -azidoéster em condições básicas, levou ao intermediário **13**. O indol **14** foi obtido como nas outras sínteses sendo que a reação de descarbonilação foi realizada utilizando um catalisador de ródio, condições mais brandas que anteriormente (vide esquemas 1 e 2). O tratamento com brometo de dimetilboro e trietilamina permitiu a eliminação do éter benzílico levando à (\pm)-*iso-trans*-triquentrina B.

Esquema 4



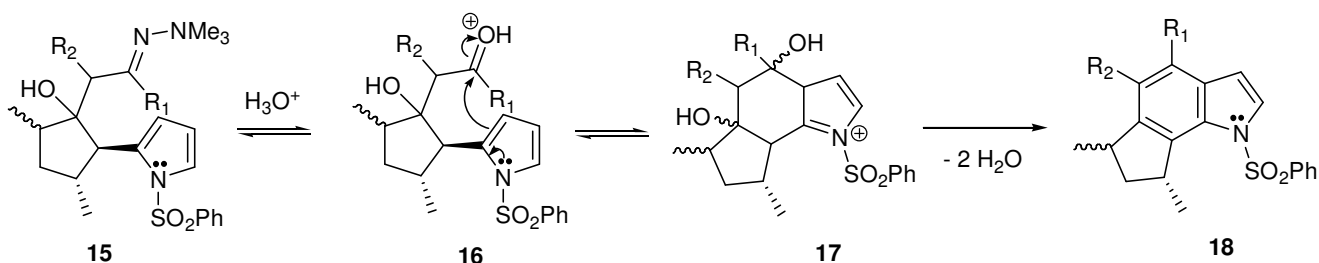
Reagentes e Condições: a) AlCl_3 , refluxo, 17 h; b) i) MeMgI , éter ii) HCl , H_2O ; c) Ni-Raney W_7 , EtOH , refluxo, 2 h; d) cloreto de butirila, AlCl_3 ; e) NaBH_4 , MeOH ; f) $t\text{-BuLi}$, CBr_4 , heptano; g) MeOCH_2Cl , DMAP , CH_2Cl_2 , $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$, ta, 17 h; h) heptano, $n\text{-BuLi}$, DMF ; i) $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, Na , EtOH ; j) tolueno, 135°C , 2 h; k) DIBAL-H , tolueno; l) MnO_2 ; m) cloreto de bis(trifenilfosfina)(carbonil)ródio(I), 1,3-bis(difenilfosfino)propano; n) Me_2BBr , CH_2Cl_2 , ta; o) Et_3N , ta.

1.2.2. Sínteses de Natsume e col. – Determinação da configuração absoluta de todas as triquentrinas e herbindóis.

Natsume e col. perceberam que, tanto as triquentrinas quanto os herbindóis poderiam ser preparados por uma reação de indolização de pirróis contendo os substituintes adequados, de acordo com a estrutura do produto natural desejado. Um exemplo representativo desta reação está mostrado no Esquema 5. O tratamento com ácido prótico de derivados pirrólicos como **15**, levaria à hidrólise da hidrazona que, por sua vez, ciclizaria intramolecularmente pelo ataque do

carbono da posição 3 do pirrol à carbonila de **16** protonada, formando o intermediário **17**, que sofreria aromatização pela desidratação dos grupos hidroxilas gerando o indol **18**.

Esquema 5

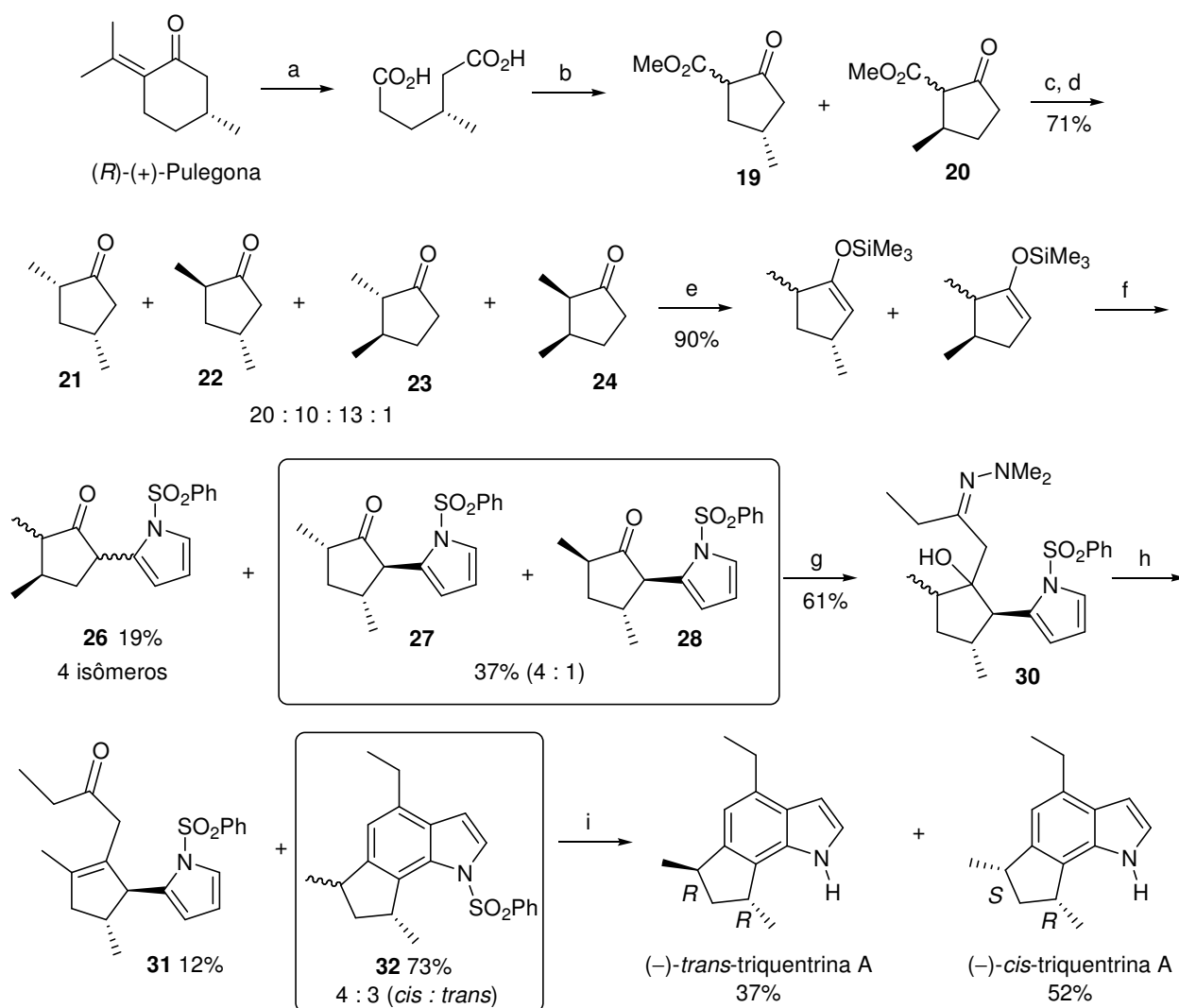


Como os derivados pirrólicos, como **15**, poderiam ser preparados enantiomericamente enriquecidos, esta estratégia foi utilizada na síntese assimétrica da (-)-*cis*-triquentrina A e (-)-*trans*-triquentrina A, ou seja, os antípodas dos produtos naturais.¹³

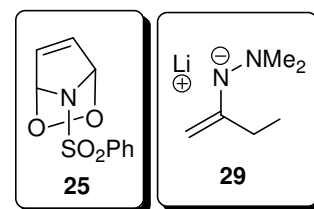
A síntese teve como material de partida o monoterpreno (*R*)-(+)-pulegona, o qual foi submetido às condições de clivagem oxidativa com KMnO_4 , levando ao ácido (*R*)-3-metiladípico. Este composto foi convertido em uma mistura inseparável das ciclopentanonas **19** e **20** através de esterificação e condensação de Dieckmann. Após α -metilação seguida de descarboxilação, as dimetilciclopentanonas isoméricas **21**, **22**, **23** e **24** foram obtidas na forma de uma mistura inseparável. A seguir, foram preparados os respectivos éteres enólicos de silício que foram condensados com **25** gerando, após separação cromatográfica, uma mistura de **27** e **28** (4:1, 37% de rendimento) e **26** (19% de rendimento, mistura de 4 isômeros). A mistura 4:1 de isômeros foi tratada com o aza-enolato **29**, obtendo-se **30** em 61% de rendimento, com recuperação de 32% da mistura de material de partida (11:1; **27**:**28**). Após o tratamento de **30** com ácido sulfúrico, o indol **32** foi formado como uma mistura (4:3 *cis*:*trans*) juntamente com o subproduto **31**. Após a reação de desproteção em meio básico de **32**, a (-)-*cis*-triquentrina A e a (-)-*trans*-triquentrina A foram obtidas em 52% e 37% de rendimento, respectivamente (Esquema 6). Como as triquentrinas sintetizadas (6*S*,8*R*)-*cis*-triquentrina A ($[\alpha]_D -68,6$; c 1,03, CHCl_3) e (6*R*,8*R*)-*trans*-triquentrina A ($[\alpha]_D -26,8$; c 0,68, CHCl_3) são levóginas, pôde-se atribuir a configuração absoluta dos produtos naturais (dextrógiros)⁵ como sendo (6*R*,8*S*)-*cis*-triquentrina A e (6*S*,8*S*)-*trans*-triquentrina A. A rota realizada foi pouco seletiva sendo que, em diversas etapas,

vários isômeros foram formados. Em contrapartida, a determinação da configuração absoluta destes compostos foi a grande contribuição destas sínteses.

Esquema 6



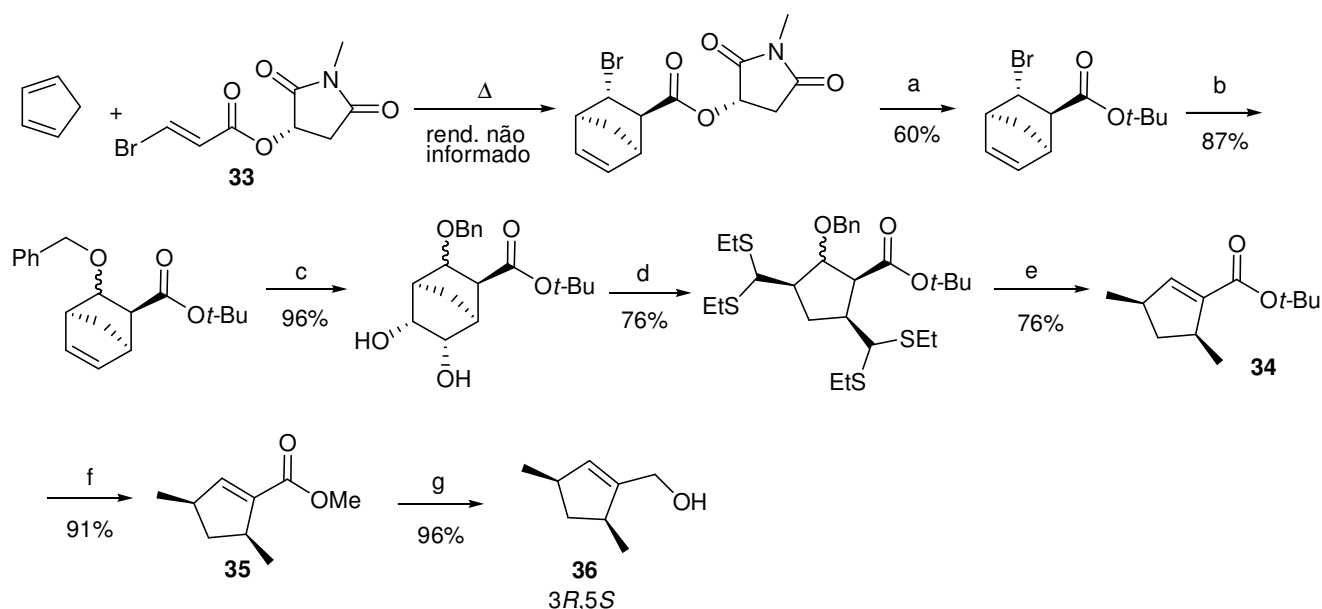
Reagentes e condições: a) KMnO_4 ; b) i) H^+ , MeOH; ii) NaNH_2 ; c) i) NaOMe, MeOH, $-18\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; ii) MeI, $-18\text{ }^\circ\text{C}$, 14,5 h; d) HBr (47%), $120\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h; e) LDA, THF, Me_3SiCl , $-80\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min; f) **25**, SnCl_2 , EtOAc, -40 a $-47\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, ta, 1,5 h; g) **29**, tolueno:Et₂O 1:1, $-75\text{ }^\circ\text{C}$ a $-65\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; h) H_2SO_4 6,5%, 2-propanol, refluxo, 14 h; i) KOH 20% em DME:MeOH:H₂O (1:1:1), 85 a $90\text{ }^\circ\text{C}$, 6,5 h.



Este mesmo grupo de pesquisa publicou a síntese assimétrica dos três membros restantes das triquintrinas^{14,15} atribuindo suas configurações absolutas. O material de partida das três sínteses foi o (3*R*,5*S*)-dimetilciclopenteno **36** que foi preparado em 8 etapas. A primeira delas foi

uma reação de Diels-Alder com o dienófilo assimétrico **33**. O aduto de Diels-Alder foi transesterificado e o átomo de bromo foi substituído pelo grupo benziloxila, seguido de di-hidroxilação com OsO₄. O diol foi clivado na presença de NaIO₄ formando um di-aldeído que, sem ser isolado, foi transformado no tio-acetal correspondente. Dessulfurilação reductiva com Ni-Raney seguida de eliminação promovida por *t*-BuOK gerou o éster α,β -insaturado **34**. A reação de redução do grupo éster com diversos hidretos mostrou-se ineficaz, sendo que uma transesterificação com MeOH anidro se fez necessária. Dessa forma, com a redução do grupo éster de **35** com DIBAL-H, o produto desejado **36** foi obtido (Esquema 7).

Esquema 7

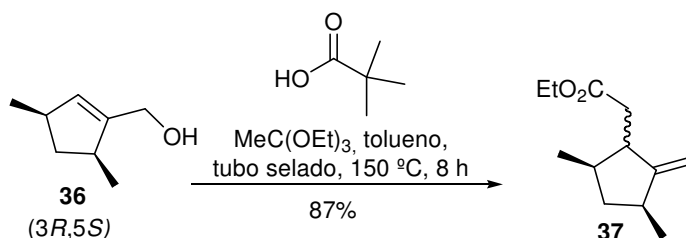


Reagentes e Condições: a) i) NaOH, DME, MeOH, 0 °C, 1 h; ii) CH₂Cl₂, H₂SO₄, isobuteno, -20 °C, 2 h e ta, 48 h; b) i) NaH, álcool benzílico, THF, 0 °C, 20 min; ii) 0 °C, 3 h; c) OsO₄, trietilamina *N*-óxido, ta, 15 h; d) i) NaIO₄, THF, H₂O, 0 °C, 1 h; ii) CH₂Cl₂, EtSH, BF₃.Et₂O, 0 °C, 18 h; e) i) Ni-Raney W-2, DME, refluxo, 2 h; ii) THF, *t*-BuOK, 0 °C, 1 h; f) H₂SO₄, MeOH, refluxo, 3 h; g) DIBAL-H, hexano, -65 °C.

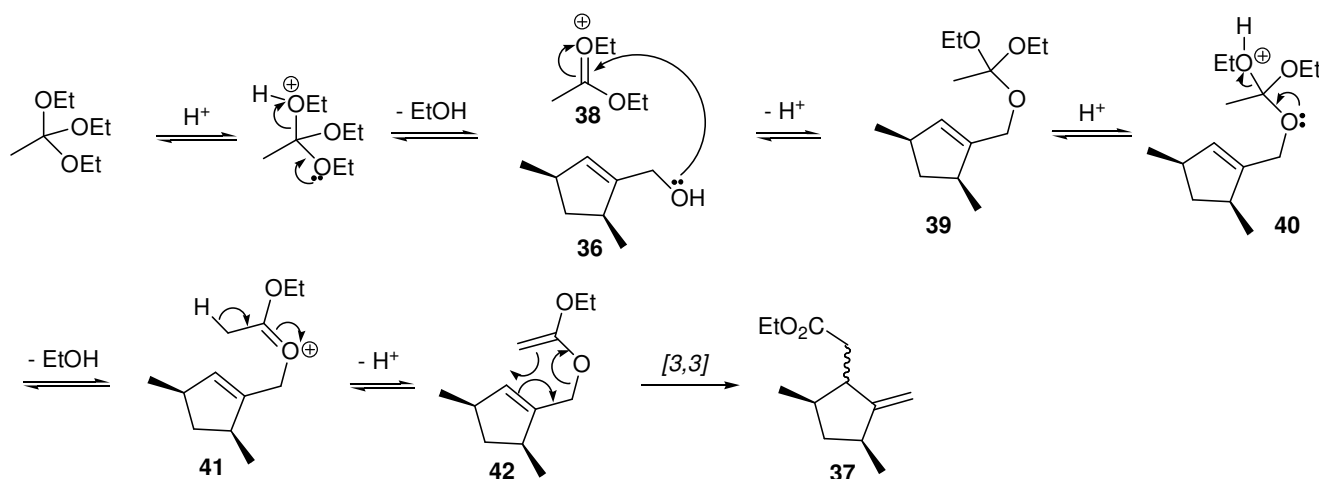
A seqüência sintética continua com o álcool **36** sendo transformado no composto **37** através de um rearranjo de Claisen (Esquema 8). O trietoxietano [MeC(OEt)₃] na presença de ácido píválico geraria o intermediário **38** pela perda de etanol. Este composto sofreria o ataque do álcool alílico **36** gerando o *orto*-éster **39**. Em meio ácido, **40** seria formado e, com a assistência do par de elétrons do átomo de oxigênio, mais uma molécula de etanol seria

eliminada formando **41**. Com a perda de um próton, o dieno **42** seria gerado que, nas condições reacionais, sofreria um rearranjo sigmatrópico [3,3] levando ao éster insaturado **37** (Esquema 9).

Esquema 8



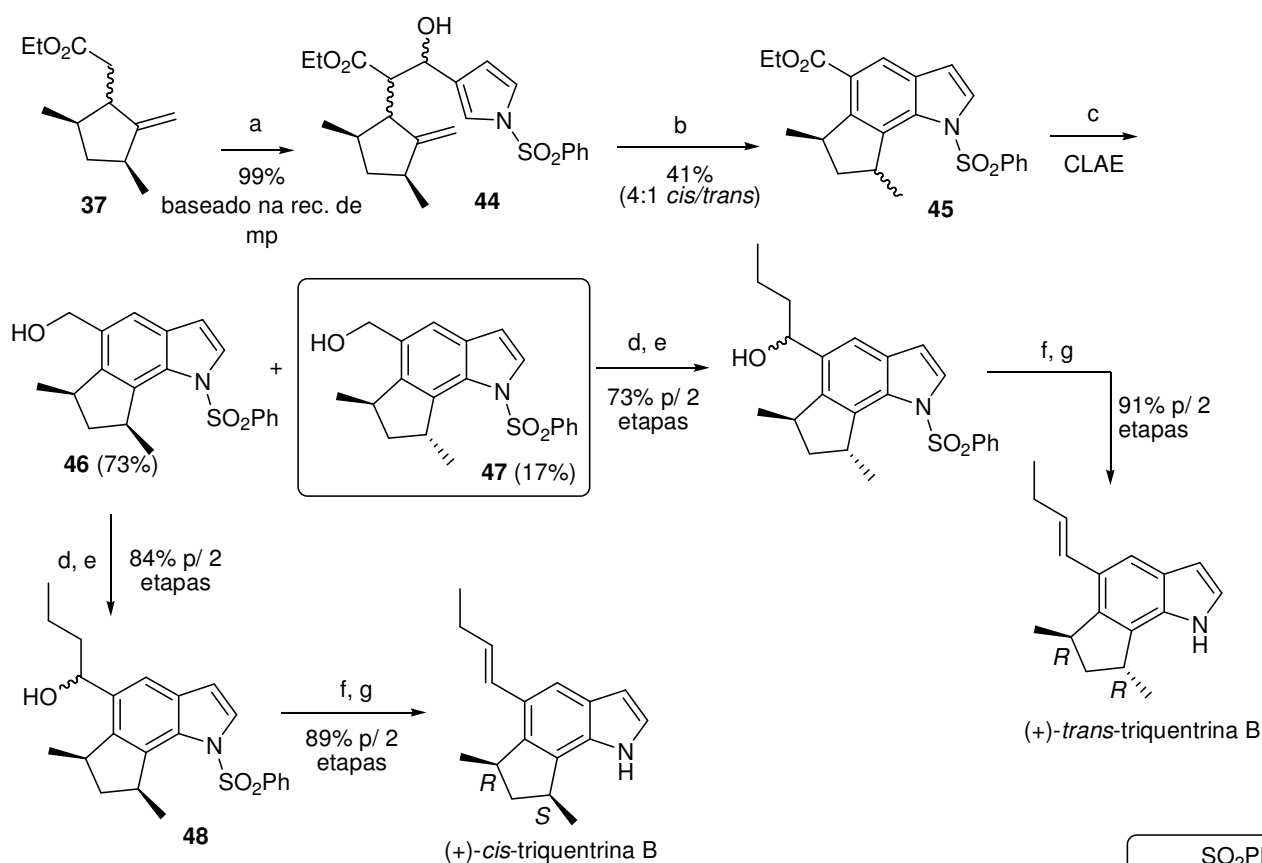
Esquema 9



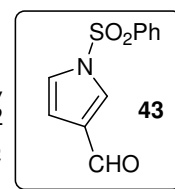
A partir de **37**, foram sintetizadas a (6R,8S)-*cis*-triquentrina B e (6R,8R)-*trans*-triquentrina B (Esquema 10). O produto do rearranjo **37** foi submetido à reação de adição nucleofílica com o formil-pirrol **43** formando **44**, em 99% de rendimento baseado na recuperação de material de partida. A clivagem oxidativa da ligação dupla exocíclica de **44** utilizando quantidades catalíticas de OsO_4 e NaIO_4 , formou a cetona correspondente que, após ciclização em meio ácido, gerou uma mistura inseparável de indóis (**45**). Esta mistura foi submetida à reação de redução do grupo éster gerando os álcoois **46** e **47** em 73 e 17% de rendimento, respectivamente, após separação por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência). A partir de **46** fez-se uma reação de oxidação do álcool primário com MnO_2 seguida da reação de adição nucleofílica do aldeído resultante com brometo de *n*-propilmagnésio. O álcool **48** foi desidratado

com APTS (ácido *p*-toluenossulfônico) e a subsequente desproteção do átomo de nitrogênio levou à (6*R*,8*S*)-(+)-*cis*-triquentrina B ($[\alpha]_D +102$, *c* 0,18, CHCl₃). A mesma seqüência de reações foi realizada a partir de **47** gerando a (6*R*,8*R*)-(+)-*trans*-triquentrina B ($[\alpha]_D +24,3$, *c* 0,078, CHCl₃). A comparação direta do sinal do valor de $[\alpha]_D$ da (6*R*,8*R*)-(+)-*trans*-triquentrina B com o da molécula natural ($[\alpha]_D -13$, *c* 1,97, CHCl₃)⁵ permitiu atribuir a esta a configuração absoluta (6*S*,8*S*)-(-)-*trans*-triquentrina B. Já para a (6*R*,8*S*)-*cis*-triquentrina B essa comparação não foi possível, já que esta molécula foi isolada como uma mistura 3:2 com o isômero *iso-trans*-triquentrina B.

Esquema 10



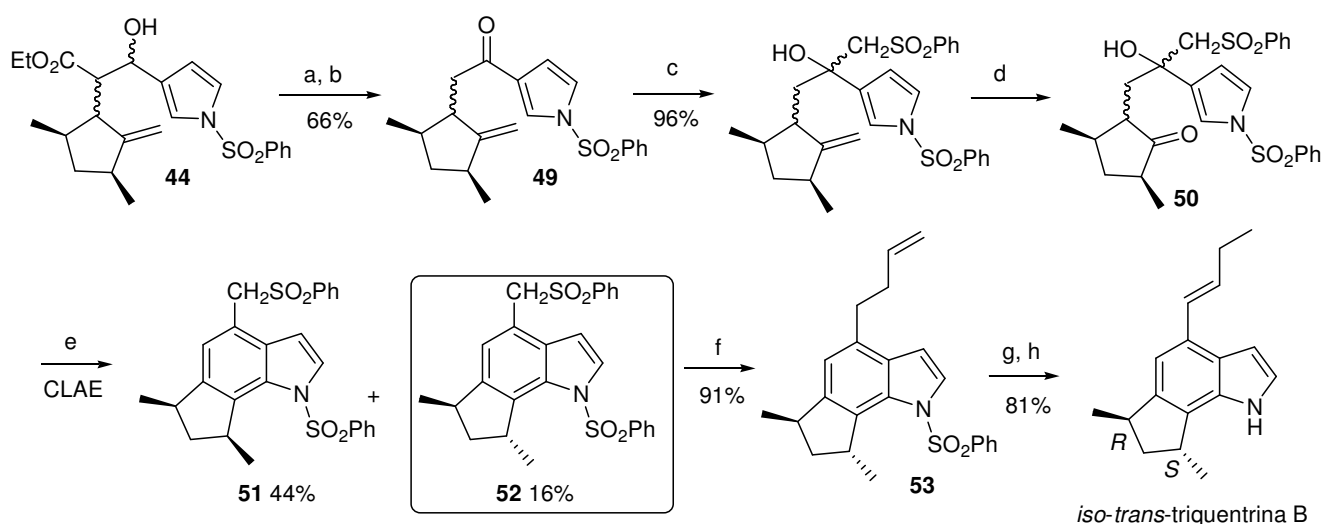
Reagentes e Condições: a) i) LDA, THF, -68 °C, 40 min; ii) **43**, -78 °C, 40 min; b) i) OsO₄, NaIO₄, THF, H₂O, ta, 18 h; ii) APTS, PhSH, reflux, 4 h; c) LiAlH₄, THF, -20 °C, 10 min, 0 °C, 2 h; d) MnO₂, CH₂Cl₂, ta, 1,5 h; e) *n*-PrMgBr, THF, -20 °C, 20 min; f) C₆H₆, APTS, refluxo, 0,5 h; g) KOH, DME-MeOH-H₂O (1:1:1), refluxo, 3 h.



Neste mesmo trabalho, os autores descrevem também a síntese da (6*R*,8*R*)-*iso-trans*-triquentrina B utilizando uma seqüência de reações similar à apresentada no Esquema 10. O

intermediário **44** foi transformado em **49** através de uma oxidação do álcool secundário e descarboxilação do grupo éster. Este composto, por sua vez, reagiu com o organolítio sulforilado seguido de clivagem oxidativa da ligação dupla exocíclica, levando à cetona **50**. Este intermediário sofreu ciclização em meio ácido gerando, após separação por CLAE, o *cis*-indol **51** e o *trans*-indol **52** em 44% e 16% de rendimento, respectivamente. O isômero *trans* foi tratado com alil-trimetilsilano levando ao indol **53** que teve sua ligação dupla terminal isomerizada com RhCl_3 . Após desproteção em meio básico, a (6*R*,8*R*)-*iso-trans*-triquentrina B ($[\alpha]_D^{20}$ 0, c 0,11, CHCl_3) foi obtida (Esquema 11).

Esquema 11



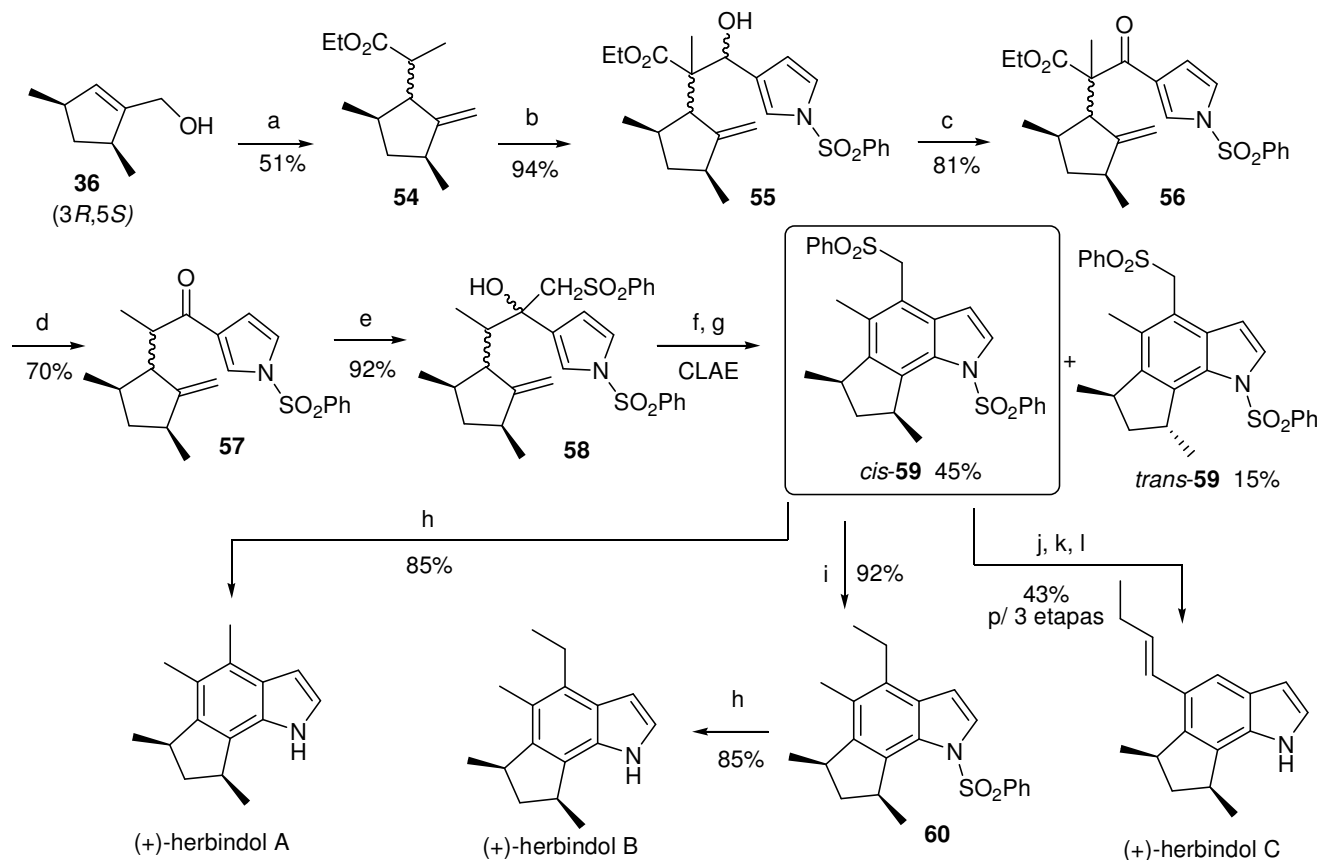
Reagentes e Condições: a) MnO_2 , refluxo, 2 h; b) i) NaOH , DME-MeOH- H_2O (1:2:1), refluxo, 3 h; ii) PhSO_2Cl , THF, DMF, NaH , 0 °C, 2 h; c) $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$, THF, BuLi , -73 °C, 20 min, -20 °C, 30 min; d) OsO_4 , NaIO_4 , THF, H_2O , ta, 19 h; e) PhCH_2SH , APTS, refluxo, 1,5 h; f) $\text{Al}(\text{SiMe}_3)_3$, EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , -20 °C; g) EtOH, RhCl_3 , tubo selado, 100 °C, 50 h; h) KOH , DME-MeOH- H_2O (1:1:1), refluxo, 3 h.

Tendo em mãos a (6*R*,8*R*)-*iso-trans*-triquentrina B e a (6*R*,8*S*)-(+)-*cis*-triquentrina B sintetizadas e uma amostra da mistura destes compostos obtida no isolamento por Capon, Kanematsu e col. fizeram a medida de dicroísmo circular da mistura natural e da mistura sintetizada. Como os gráficos obtidos não se sobrepunham, os autores geraram gráficos teóricos para as diferentes combinações das duas moléculas (os enantiômeros obtidos na síntese, os opostos e todas as combinações possíveis). O gráfico teórico que melhor se sobrepôs ao gráfico da mistura natural foi o da (6*S*,8*S*)-*iso-trans*-triquentrina B (configuração oposta à da molécula

sintetizada) e da (6*R*,8*S*)-(+)-*cis*-triquentrina B, sendo estas as configurações absolutas aceitas para estes alcalóides.

Os herbindóis também foram sintetizados enantiosseletivamente através desta mesma estratégia, permitindo a determinação de suas configurações absolutas.^{15,16} O composto **36**, sofreu rearranjo de Claisen com trietoxipropano [EtC(OEt)₃] de maneira análoga à mostrada no Esquema 8, gerando o intermediário **54**. Após formação do enolato e reação de adição nucleofílica com o derivado pirrólico **43**, o álcool **55** resultante sofreu reação de oxidação formando a cetona **56**. Este composto foi reagido com LiCl em HMPA promovendo a perda do grupo éster, obtendo-se o intermediário **57**. Após esta transformação, reagiu-se **56** com PhSO₂CH₂Li, levando ao álcool **58**. Reação de clivagem oxidativa com OsO₄ da ligação dupla exocíclica, seguida de ciclização em meio ácido, resultou no indol tricíclico **59**. Os isômeros *cis* e *trans* formados foram separados por CLAE, sendo obtidos em 45% e 15% de rendimento, respectivamente. Como os herbindóis possuem os grupos metila com estereoquímica *cis*, o isômero *cis*-**59** foi utilizado como intermediário comum para a preparação de todos os herbindóis (Esquema 12). A partir deste composto, uma reação de redução do grupo fenil-sulfonila com Mg metálico e concomitante desproteção do átomo de nitrogênio, resultaram no (6*R*,8*S*)-(+)-herbindol A. Para a síntese do (6*R*,8*S*)-(+)-herbindol B, *cis*-**59** sofreu uma reação de substituição benzílica com AlMe₃ formando **60** que foi desprotegido com Mg metálico. Já para o (6*R*,8*S*)-(+)-herbindol C, *cis*-**59** foi alquilado com alil-trimetilsilano e as subseqüentes reações de isomerização da ligação dupla e desproteção levaram ao produto natural.

Esquema 12



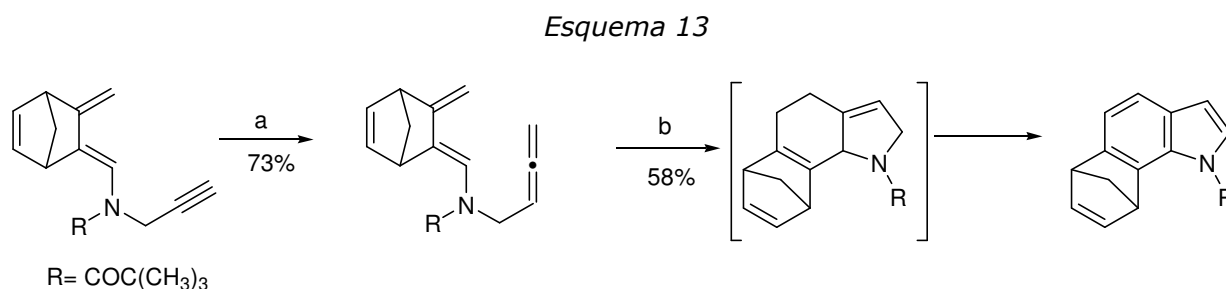
Reagentes e Condições: a) $\text{EtC}(\text{OEt})_3$, $t\text{BuCO}_2\text{H}$, tolueno, refluxo, 3 h; b) i) LDA, THF, -65°C , 40 min; ii) **43**, -78°C , 40 min; c) MnO_2 , CH_2Cl_2 , ta, 1,5 h; d) LiCl, HMPA- H_2O , 130°C , 24 h; e) $\text{PhSO}_2\text{CH}_2\text{Li}$, THF, BuLi, -73°C , 20 min, -20°C , 30 min; f) OsO_4 , NaIO_4 , THF, H_2O , ta, 19 h; g) APTS, PhSH, tolueno, refluxo 5 h; h) Mg, NH_4Cl , MeOH, ta, 2 h; i) AlMe_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 1 h; j) Alil-trimetilsilano, EtAlCl_2 , CH_2Cl_2 , -20°C , 20 min; k) RhI_3 , EtOH, 100°C , 50 h; l) KOH, DME-MeOH- H_2O (1:1:1), refluxo, 6 h.

A configuração absoluta dos herbindóis foi feita por comparação da rotação óptica do $(6R,8S)$ - $(+)$ -herbindol A sintetizado com uma amostra cedida pelo grupo que isolou os alcalóides. Cabe ressaltar que o grupo que os isolou não mediu os respectivos valores de $[\alpha]_D$. Como o composto sintetizado mostrou-se dextrógiro, enquanto que o isolado era levógiro, os autores atribuíram a configuração absoluta do produto natural como sendo: $(6S,8R)$ - $(-)$ -herbindol A. Como se presume que todos os herbindóis possuam a mesma rota biossintética, essa configuração foi extrapolada para os outros membros: $(6S,8R)$ - $(-)$ -herbindol B e $(6S,8R)$ - $(+)$ -herbindol C.

Além destas sínteses assimétricas, Natsume e col. publicaram a síntese de todas as triquentrinas racêmicas utilizando métodos semelhantes aos apresentados neste item, razão pela qual não foram aqui descritas.¹⁷

1.2.3. Sínteses de Kanematsu e col.

Em 1989, Kanematsu e Yasukouchi publicaram um estudo para a construção do esqueleto tricíclico das triquentrinas utilizando uma reação de Diels-Alder intramolecular de uma dienamida alênica (Esquema 13).¹⁸ Os autores não propuseram um mecanismo para formação da dienamida alênica, porém podemos supor que seja similar à homologação de Crabbe.¹⁹⁻²¹

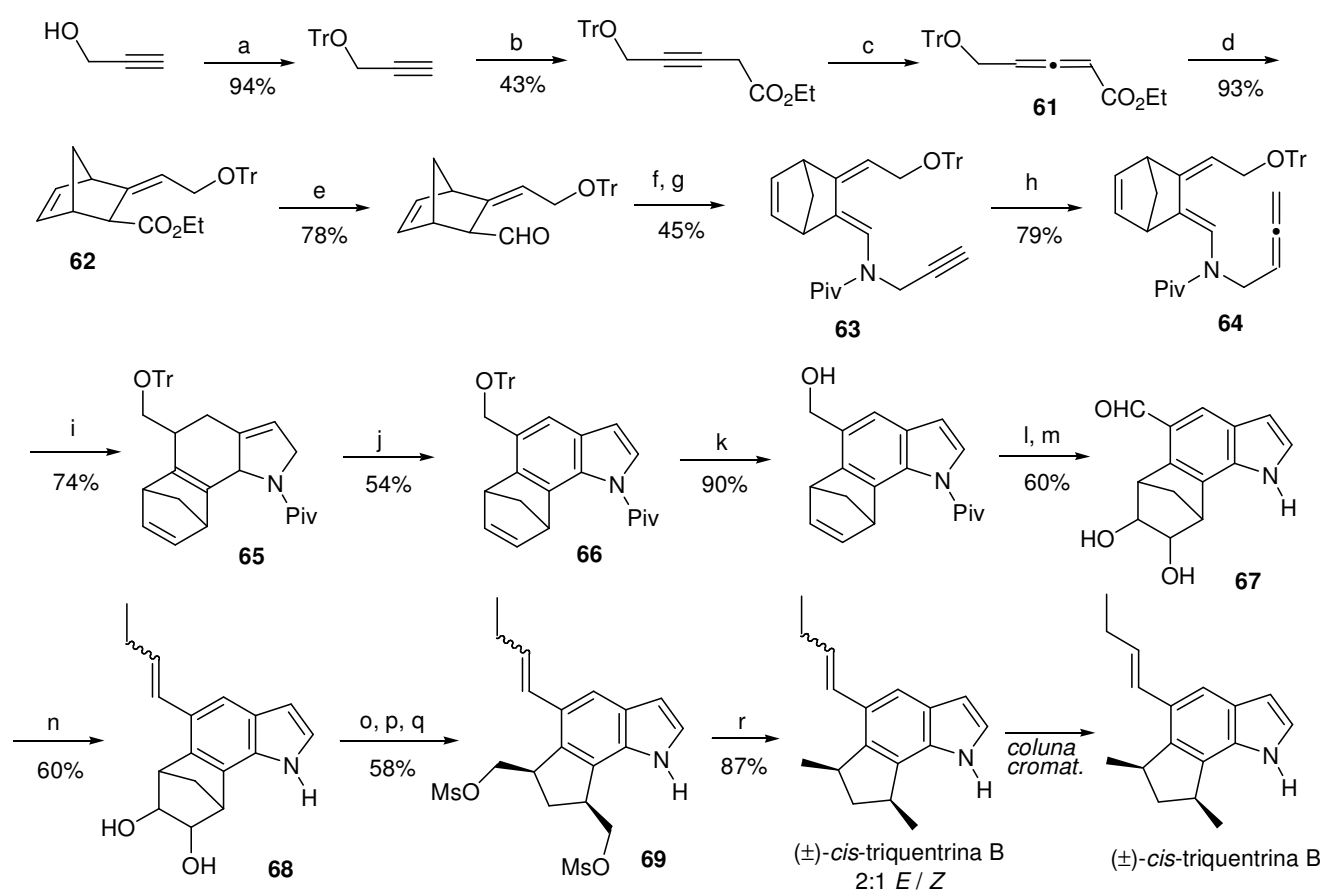


Reagentes e condições: a) HCHO, *i*-Pr₂NH, CuBr, dioxano, 101 °C, 5 h; b) cloroanil, tolueno, 110 °C.

Neste mesmo ano, este grupo de pesquisa realizou a síntese total da (\pm)-*cis*-triquentrina B utilizando esta estratégia (Esquema 14).²² A partir do álcool propargílico, os autores prepararam o aleno **61** que foi submetido à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno, gerando o aduto **62**. O grupo éster foi reduzido ao álcool e depois oxidado ao aldeído correspondente. O tratamento deste aldeído com propargilamina, seguido da reação com cloreto de pivaloíla, formou **63**. Assim como no estudo modelo, a reação de **63** com formaldeído, diisopropilamina e quantidades catalíticas de CuBr levaram à dienamida alênica **64**. Quando este composto foi aquecido a 160 °C, a reação de Diels-Alder intramolecular se processou gerando o aduto **65**, em 74% de rendimento, que foi subsequentemente aromatizado, formando **66**. O diol **67** foi preparado a partir de **66** através das reações de desproteção, de oxidação do álcool resultante para aldeído e di-hidroxilação da ligação dupla com OsO₄. A olefinação de Wittig em **67** formou

uma mistura isomérica *E/Z* 2:1 de **68**. A mistura de dióis sofreu clivagem oxidativa com NaIO_4 gerando o *cis*-dialdeído correspondente. A redução deste composto com DIBAL seguida de reação de mesilação do diol formado levou ao intermediário **69**. A redução de **69** foi feita utilizando-se o método de Fujimoto²³ que emprega NaI e Zn . Nestas condições, a (\pm)-*cis*-triquentrina B e seu isômero geométrico na proporção *E/Z*=2:1 foram obtidos em 87% de rendimento. A separação dos isômeros foi realizada por coluna cromatográfica em sílica gel da qual se obteve a (\pm)-*cis*-triquentrina B com pureza > 95% em rendimento não fornecido.

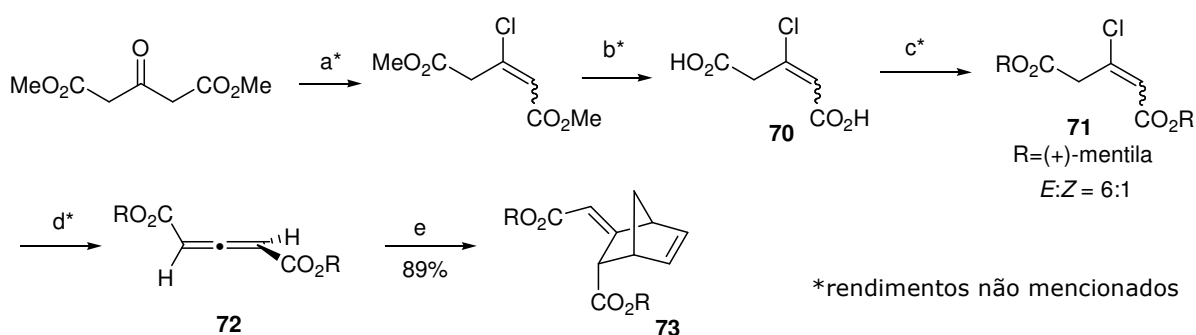
Esquema 14



Reagentes e condições: a) TrCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a $-20\text{ }^\circ\text{C}$; $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; c) Et_3N , CHCl_3 , ta, 7 h; d) ciclopentadieno, C_6H_6 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h; e) i) LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; ii) PCC , CH_2Cl_2 , 30 min; f) propargilamina, peneira mol. 4A, Et_2O ; g) i) NaH , $-18\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; ii) $(\text{CH}_3)_3\text{CCOCl}$, $-18\text{ }^\circ\text{C}$ a ta; h) HCHO , $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, CuBr , dioxano, $101\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h; i) tolueno, $160\text{ }^\circ\text{C}$, 2 h; j) cloroanil, tolueno, $110\text{ }^\circ\text{C}$; k) ac. canforssulfônico, MeOH , THF, ta, 10 h; l) PCC , CH_2Cl_2 ; m) OsO_4 , NMO , dioxano/ H_2O , ta, 10 h; NaOH , MeOH , H_2O , ta, 5 min; n) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$ a ta; o) NaIO_4 , THF, H_2O , ta, 5 h; p) DIBAL, tolueno, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; q) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; r) Zn , NaI , DME, 20 h.

Esta metodologia voltou a ser usada na síntese enantiosseletiva da (+)-*cis*-triquentrina B pelo mesmo grupo, em 1996.²⁴ Os autores partiram do biciclo oticamente ativo **73** preparado em 5 etapas como mostrado no Esquema 15.²⁵ Os rendimentos das etapas de a) a d) não foram mencionados pelos autores.²¹ O di-ácido **70** foi obtido a partir do 3-oxopentanodioato de metila pelo tratamento com pentacloreto de fósforo seguido pela hidrólise com HCl. A esterificação do di-ácido **70** com (+)-mentol gerou o di-éster **71**, como uma mistura *E:Z* = 6:1, determinada por RMN. De-hidrocloração de **71** por Et₃N em THF anidro levou ao aleno **72**, após recristalização em pentano. Cabe ressaltar que, até este ponto, os autores não mencionaram os rendimentos obtidos nas etapas. A reação de Diels-Alder do aleno **72** com ciclopentadieno formou o aduto **73**, em 89% de rendimento.

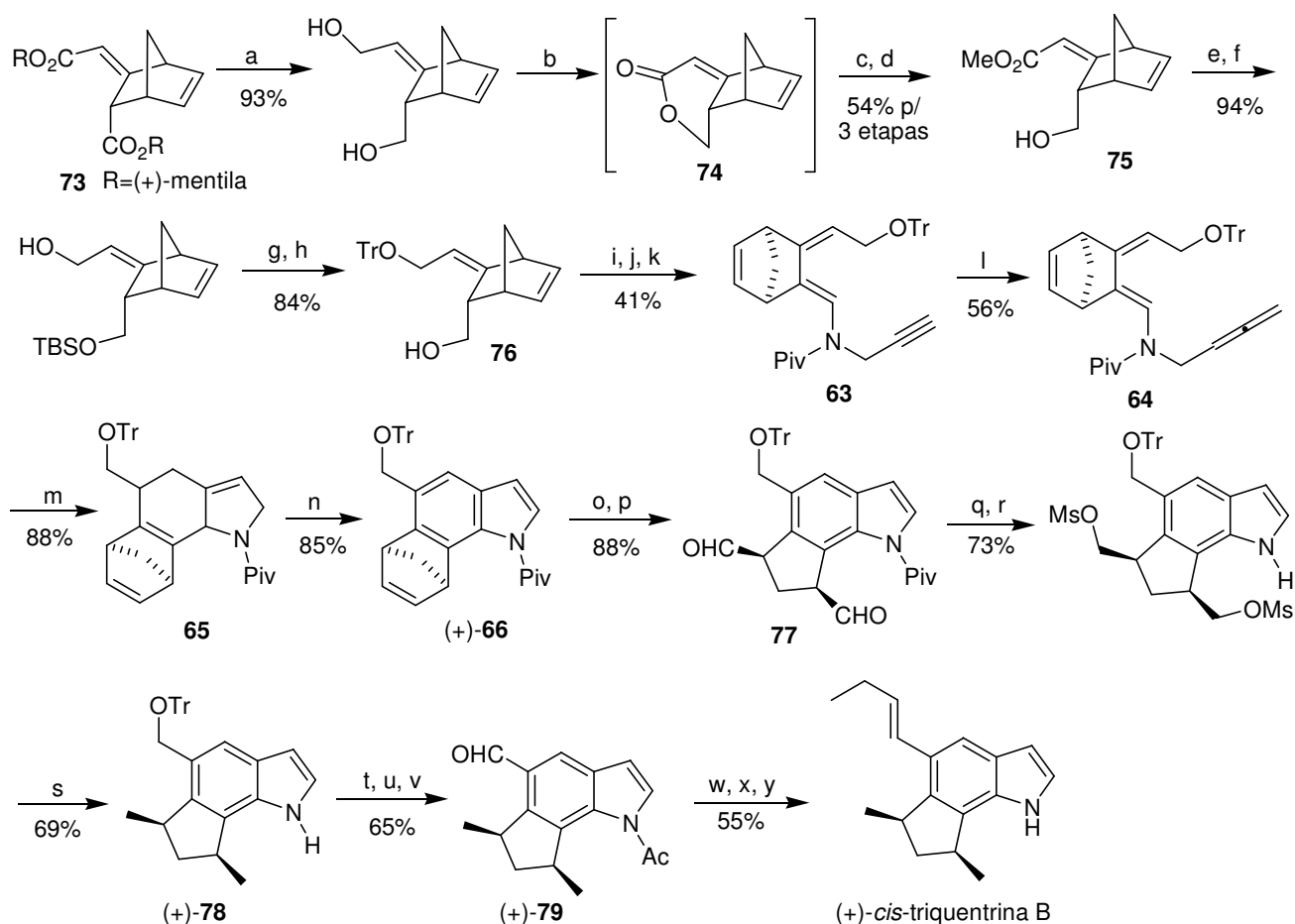
Esquema 15



Reagentes e Condições: a) PCl₅; b) 20% HCl, refluxo; c) (+)-mentol, H₂SO₄, C₆H₆, refluxo; d) Et₃N, THF, 0 °C, recrist. em pentano; e) ciclopentadieno, AlCl₃, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h.

Com o aduto **73** em mãos, foi realizada uma reação de redução,²⁶ sendo que o diol formado foi oxidado seletivamente na posição alílica levando ao ácido carboxílico correspondente. Com a presença do grupo hidroxila remanescente há uma ciclização intramolecular formando a lactona tricíclica **74**. Este intermediário foi submetido, sem isolamento, a hidrólise básica seguida de esterificação levando ao éster **75**.²⁷ Outras transformações de grupos funcionais permitiram que o composto **75** fosse transformado em **76**. A oxidação deste intermediário forneceu um aldeído que foi tratado com propargilamina, formando uma enamina, que, por sua vez, foi protegida na forma do pivaloato fornecendo **63**. O aleno **64** assimétrico, obtido pela alenilação homologativa de **63**, foi aquecido a 160 °C em tolueno levando ao tetraciclo **65** por reação de

Diels-Alder intramolecular. A subsequente reação de aromatização permitiu a obtenção do indol (+)-**66**. Após a di-hidroxilação mediada por tetróxido de ósmio em quantidades catalíticas, seguida de clivagem oxidativa com periodato de sódio, o di-aldeído **77** foi obtido. Este composto foi reduzido ao seu correspondente alceno em três etapas (redução para álcool, mesilação e redução do mesilato) levando a (+)-**78**. Mais três etapas – proteção do pirrol, desproteção e oxidação do álcool – forneceram o aldeído (+)-**79**. Subseqüentes reações de adição nucleofílica com brometo de *n*-propilmagnésio, seguida de eliminação do álcool benzílico formado com APTS e desproteção do indol com NaBH₄ forneceram a (6*R*,8*S*)-(+)-*cis*-triquentrina B ($[\alpha]_D +100,2$, *c* 0,5, CHCl₃) (Esquema 16).

Esquema 16[†]

Reagentes e Condições: a) DIBAL, CH₂Cl₂, -78-0 °C; b) Ag₂CO₃, celite, benzeno, refluxo; c) LiOH, THF, H₂O; d) TMSCHN₂, MeOH, benzeno; e) TBDMS-Cl, imidazol, DMAP, CH₂Cl₂; f) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; g) TrCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; h) Bu₄NF, THF, 84%; i) PCC, CH₂Cl₂; j) propargilamina, peneira molecular 4A, éter; k) cloreto de pivaloíla, 2,4,6-colidina, CH₂Cl₂, ta; l) HCHO, *i*-Pr₂NH, CuBr, 1,4-dioxano, refluxo; m) tolueno, 160 °C; n) MnO₂, CH₂Cl₂, ta; o) OsO₄, NMO, piridina, Et₂O, 1,4-dioxano; p) NaIO₄, THF, H₂O, ta; q) NaBH₄, MeOH, ta; r) MsCl, Et₃N, Et₂O, 0 °C; s) Zn, NaI, DME, refluxo; t) CH₃COCl, NaH, 18-crown-6, THF, ta; u) ác. canforssulfônico, MeOH, THF, ta; v) MnO₂, CH₂Cl₂, ta; w) *n*-PrMgBr, THF, -10 °C; x) *p*-TsOH, benzeno, 50 °C; y) NaBH₄, MeOH, ta.

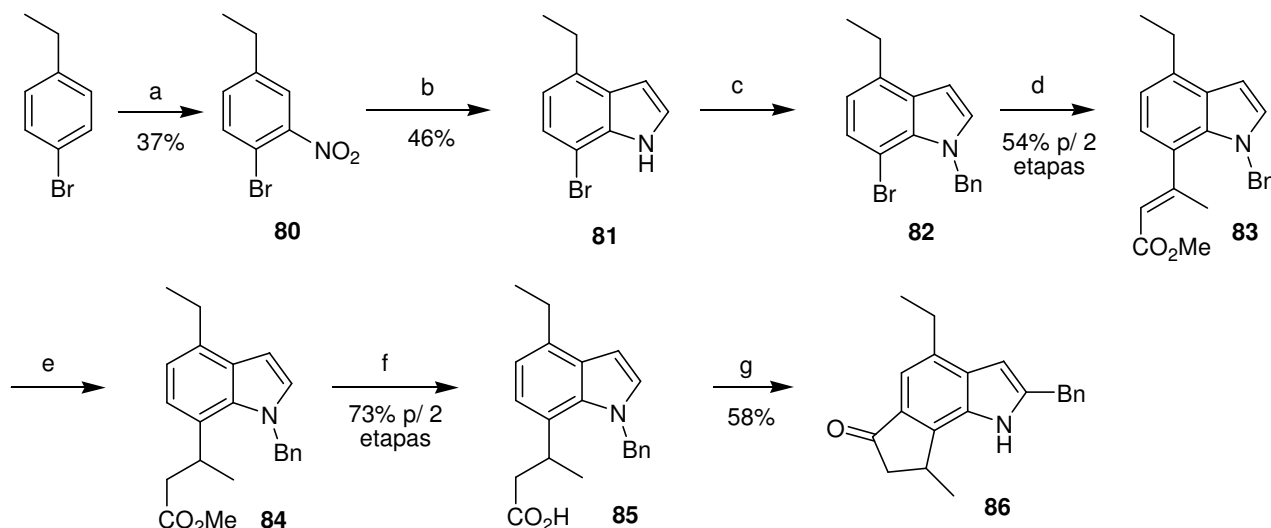
1.2.4. Síntese de Blechert

Em 1995, Blechert e colaboradores realizaram a síntese total da (±)-*cis*-triquentrina A utilizando um acoplamento de Heck intramolecular como etapa chave.²⁸

[†] O rendimento mostrado para a etapa a) é o da referência original²⁶ citada por Kanematsu.²⁰

No entanto, na primeira rota que foi testada, os autores partiram do 4-bromo-etilbenzeno que sofreu nitração gerando **80** em 37% de rendimento. Este intermediário foi submetido à reação de Bartoli, levando ao indol **81** em 46% de rendimento. O bromoindol **81** foi protegido com brometo de benzila levando a **82** que foi submetido a uma reação de Heck com crotonato de metila formando **83**. Este composto foi transformado em **84** através de uma reação de redução da ligação dupla com Mg/MeOH e foi submetido à reação de hidrólise do grupo éster gerando o ácido **85**. As tentativas de ciclização intramolecular de **85** levaram ao triciclo **86**, produto de ciclização com migração do grupo benzila para a posição 2 do esqueleto indólico (Esquema 17). Em vista destes resultados, esta rota foi abandonada.

Esquema 17

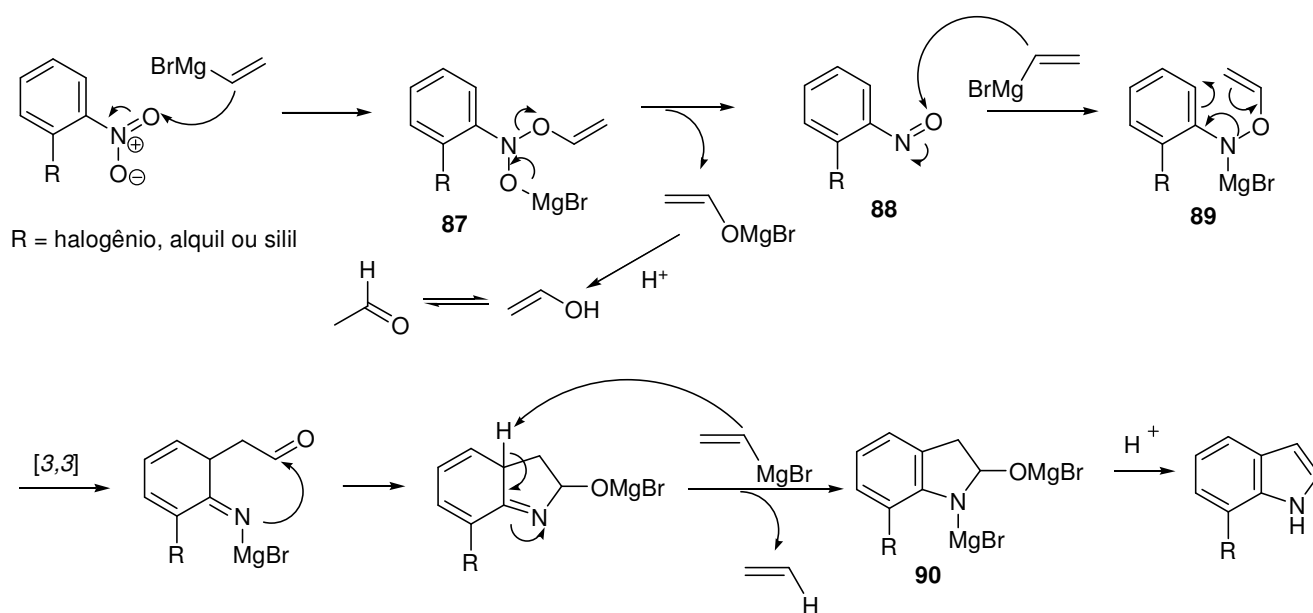


Reagentes e Condições: a) 100% HNO₃, 0 °C, 3 h; b) CH₂=CHMgBr, THF, -40 °C, 25 min; c) i) KOH, DMSO, ta, 1h; ii) BnBr, 0 °C; d) crotonato de metila, Pd(OAc)₂, P(*o*-tolil)₃, Et₃N, CH₃CN, 115 °C, 14 h; e) Mg, MeOH, 1,5 h; f) KOH, *t*-BuOH, H₂O, 90 °C, 3,5 h; g) ácido polifosfórico, 85 °C, 3,5 h.

O mecanismo da reação de Bartoli²⁹ indica que o primeiro equivalente do reagente de Grignard atacaria um átomo de oxigênio do grupo nitro. Este ataque não usual ao oxigênio ocorreria preferencialmente por questões estéricas. A presença obrigatória de um grupo R (tipicamente alquila ou halogênio) em *orto* ao grupo nitro dificultaria o ataque do brometo de vinilmagnésio ao átomo de nitrogênio, evitando a formação de uma mistura complexa de produtos. A perda de acetaldeído levaria ao composto nitroso **88**, que reagiria com o segundo equivalente de brometo de vinilmagnésio via adição 1,2, gerando o composto *N*-aril-O-

vinilidroxiaminomagnésio **89**. Este composto sofreria um rearranjo sigmatrópico [3,3], seguido de fechamento de anel e rearomatização promovida pelo terceiro equivalente de Grignard, que atua como base, formando **90**. Com a elaboração da reação, haveria a protonação do oxigênio e do nitrogênio, seguida de desidratação, levando ao indol substituído (Esquema 18).

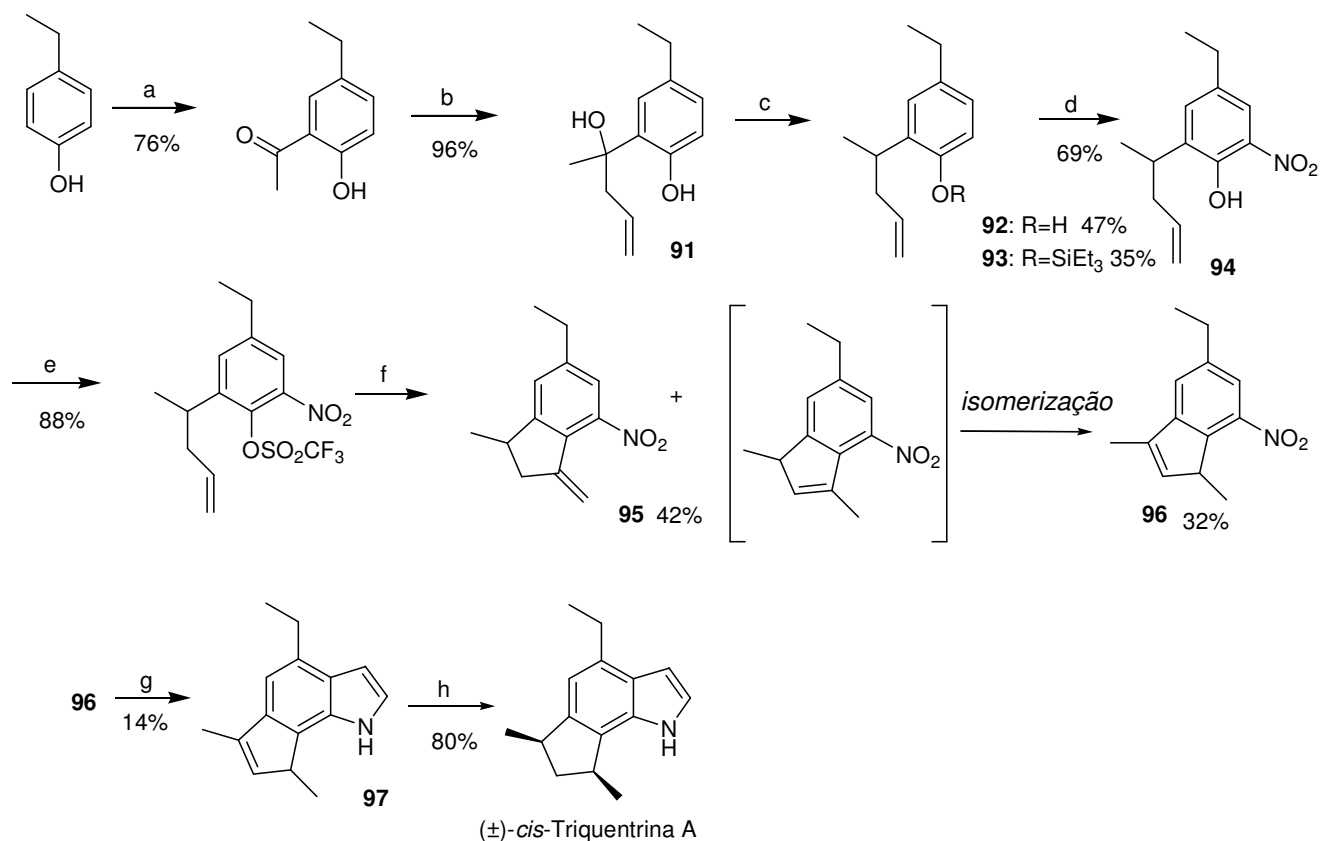
Esquema 18



Na segunda abordagem para a síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A, a formação da unidade indânica foi realizada através de uma reação de Heck intramolecular para posterior construção do indol (Esquema 19). Assim, o 4-etilfenol foi transformado no álcool homoalílico **91** através de uma reação de acilação seguida de reação de adição nucleofílica com cloreto de alilmagnésio. A reação de redução do álcool benzílico com hidreto de trietilsilano forneceu o produto desejado **92** e o éter de silício **93**. Estes compostos foram nitrados separadamente gerando o mesmo produto, os quais foram reunidos e purificados juntos, levando a **94** em 69% de rendimento. O composto fenólico **91** foi transformado no correspondente triflato para, então, ser submetido à reação de Heck intramolecular gerando os isômeros **95** e **96**. Provavelmente a formação de **96** se dá pela isomerização do produto secundário da β -eliminação de hidreto mediada por paládio. Após uma separação delicada por cromatografia em coluna, **96** foi indolizado através da reação de Bartoli, formando o indol **97** em 14% de rendimento. Como última etapa, foi realizada uma reação de

hidrogenação em **97** para a formação da unidade *cis*-dimetil-ciclopentânica, obtendo-se a (\pm)-*cis*-triquentrina A.

Esquema 19



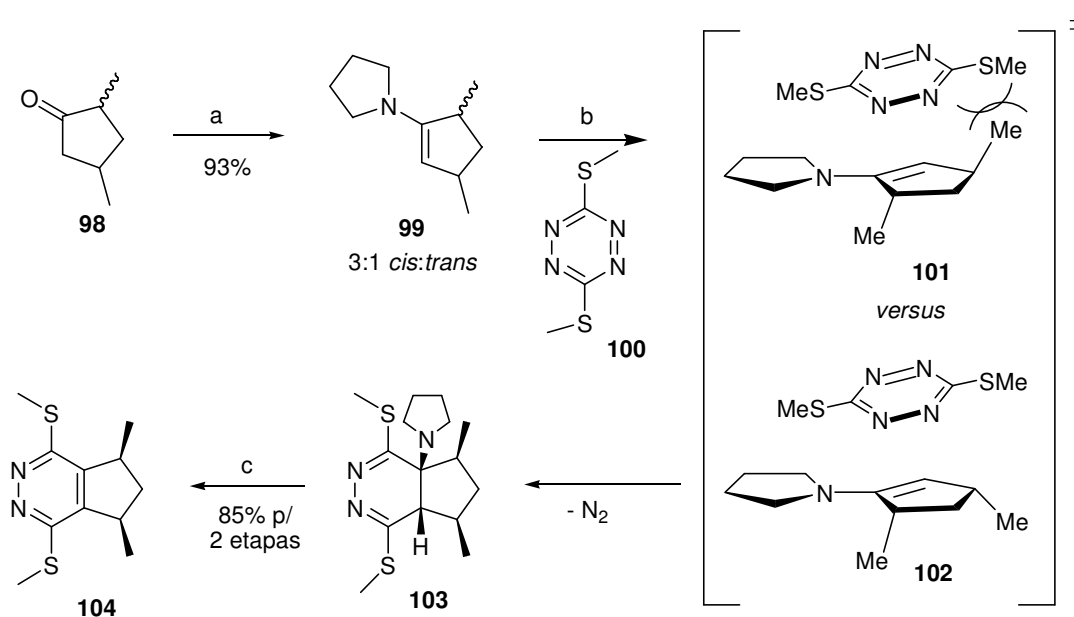
Reagentes e Condições: a) i) CH₃COCl, CF₃SO₃H (cat.), CH₂Cl₂, ta, 30 min; ii) AlCl₃, 140 °C, 15 min; b) CH₂=CHCH₂MgCl, THF, 0 a 65 °C, 25 min; c) Et₃SiH, CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, ta, 30 min; d) HNO₃ 65%, hexano (p/ **92**) ou AcOH (p/ **93**), ta, 2 h; e) (CF₃SO₂)₂O, 2,4,6-colidina, CH₂Cl₂, -20 °C, 2 h; f) Pd(OAc)₂, PPh₃, Et₄NCl, Et₃N, CH₃CN, H₂O, ta a 50 °C, 1 h; g) CH₂=CHMgBr, THF, -50 °C, 25 min; h) H₂, Pd/C, MeOH.

1.2.5. Sínteses de Boger e col.

Em alguns estudos de reações de Diels-Alder heteroaromáticas, Boger e col. verificaram a formação de indóis a partir de tetrazinas simétricas sulforiladas.³⁰ Em 1991, Boger e Zhang, publicaram a síntese total da (\pm)-*cis* e da (\pm)-*trans*-triquentrina A, utilizando essa estratégia.³¹ A síntese é bastante convergente e altamente seletiva para a formação da unidade *cis*-1,3-dimetilciclopentânica.

A síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A partiu da ciclopentanona **98** que foi transformada na enamina **99** (*cis:trans*=3:1). Este composto foi tratado com a tetrazina **100** gerando, diastereosseletivamente, o aduto **103**. A saída termodinamicamente favorável de nitrogênio molecular é a força motriz da reação, o que permite que esta ocorra em condições brandas. A subsequente eliminação de pirrolidina em meio ácido levou à diazina **104**, em 85% de rendimento para as duas etapas (calculado a partir de **100**). Os autores explicam a alta diastereosseletividade da reação de Diels-Alder através dos estados de transição **101**, gerado pelo isômero *trans*, e **102**, formado pelo isômero *cis*. Para o estado de transição **101**, o grupo metila causaria um claro impedimento estérico em ambas as faces do dienófilo, dificultando a necessária aproximação dos reagentes. Já para **102**, esta aproximação é favorecida, pois há uma face menos impedida (Esquema 20).

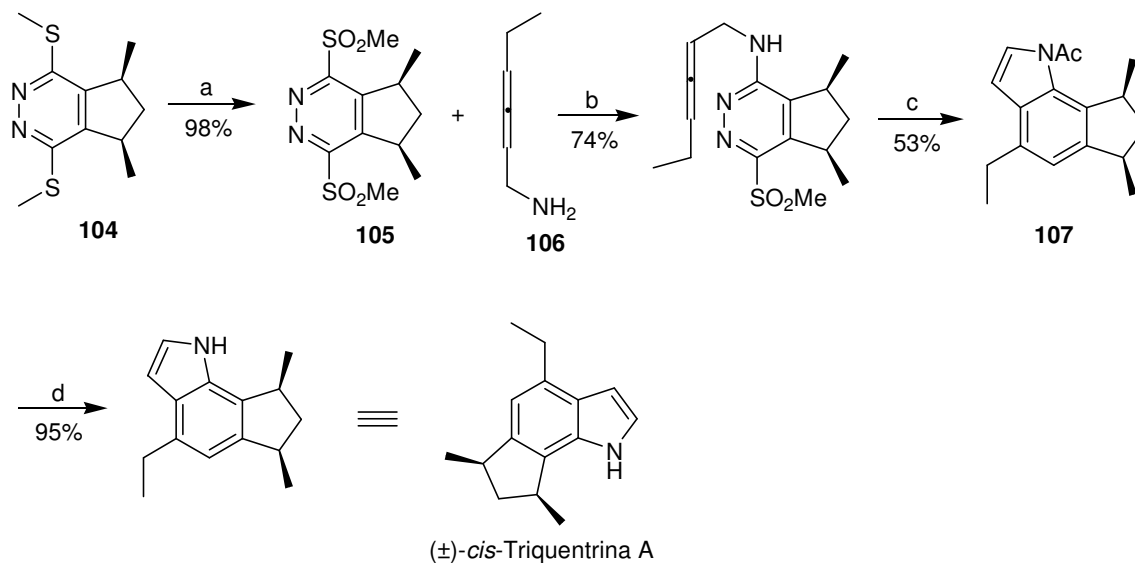
Esquema 20



Reagentes e condições: a) pirrolidina, C₆H₆, refluxo; b) **100**, C₆H₆, 0-25 °C, 1 h; c) C₆H₆, AcOH, 25 °C, 10 h.

Os grupos metilssulfetos de **104** foram oxidados a metanossulfonatos com *m*CPBA, formando o intermediário **105**. Este composto foi tratado com a amina alênica **106**, seguida de proteção do nitrogênio e posterior reação de Diels-Alder intramolecular levando ao indol **107**. A (\pm)-*cis*-triquentrina A foi obtida após a desproteção do nitrogênio com LiOH (Esquema 21).

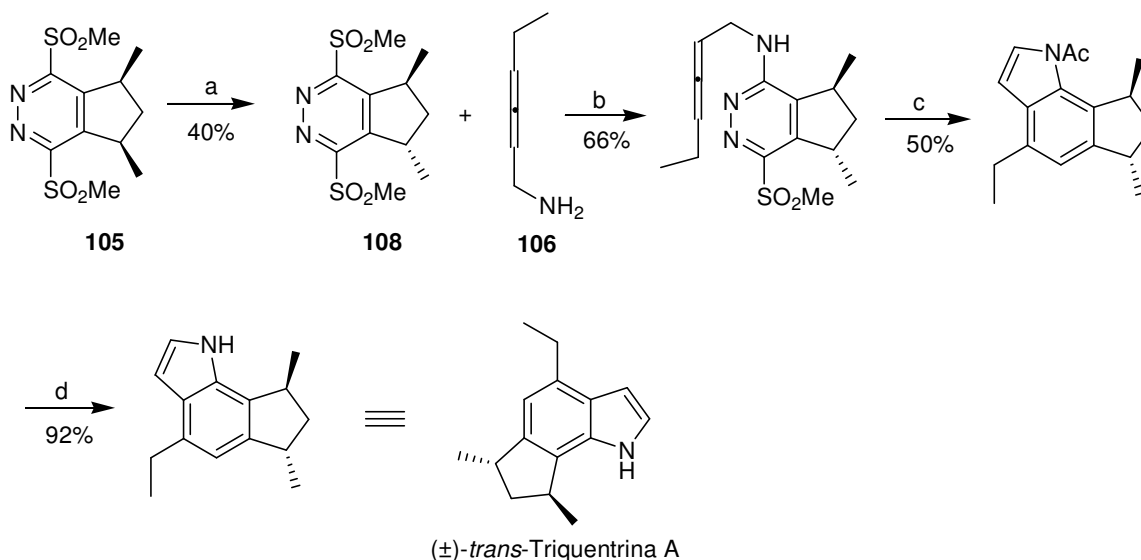
Esquema 21



Reagentes e condições: a) *m*CPBA, CH₂Cl₂, -20 °C, 23 h; b) CH₂Cl₂, 13 kbar, 25 °C, 4 dias; c) Ac₂O, NaOAc, 160 °C, 12 h; d) LiOH, H₂O/MeOH/THF, 25 °C, 1 h.

A síntese da (±)-*trans*-triquentrina A parte do intermediário **105** que possui os grupos metila com relação *cis*. Este composto foi epimerizado em meio básico formando **108** em 40% de rendimento com recuperação de 55% do material de partida, após separação por cromatografia do tipo "flash". A partir de **108**, a mesma seqüência de reações usadas na síntese da (±)-*cis*-triquentrina A foi utilizada, levando ao produto natural como mostrado no Esquema 22.

Esquema 22

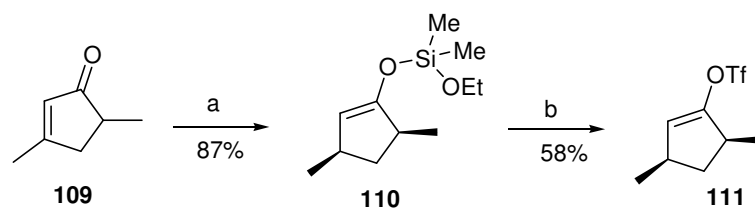


Reagentes e condições: a) Et₃N/THF, 65 °C, 60 h; b) CH₂Cl₂, 13 kbar, 25 °C, 2 dias; c) Ac₂O, NaOAc, 160 °C, 11 h; d) LiOH, H₂O/MeOH/THF, 25 °C, 1 h.

1.2.6. Sínteses de Funk e col.

Em 2006, Funk e Huntley publicaram a síntese total da (±)-*cis*-triquertrina A e da (±)-*cis*-triquertrina B utilizando um acoplamento de Stille seguido de reação de fechamento eletrocíclico de anel.³² O uso desta estratégia resultou em sínteses convergentes como discutiremos a seguir. O triflato ciclopentânico **111** foi preparado em 2 etapas a partir da ciclopentenona **109** (Esquema 23). A primeira etapa é uma adição 1,4 de hidreto mediada por um complexo de ródio,³³ seguida de triflação seguindo procedimento descrito por Corey e col.³⁴

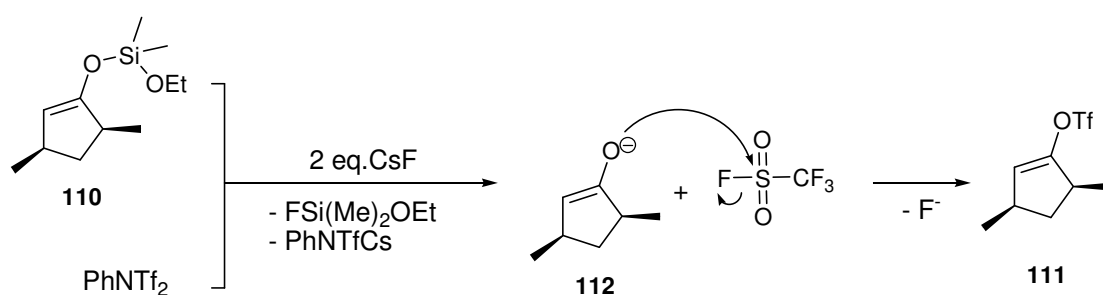
Esquema 23



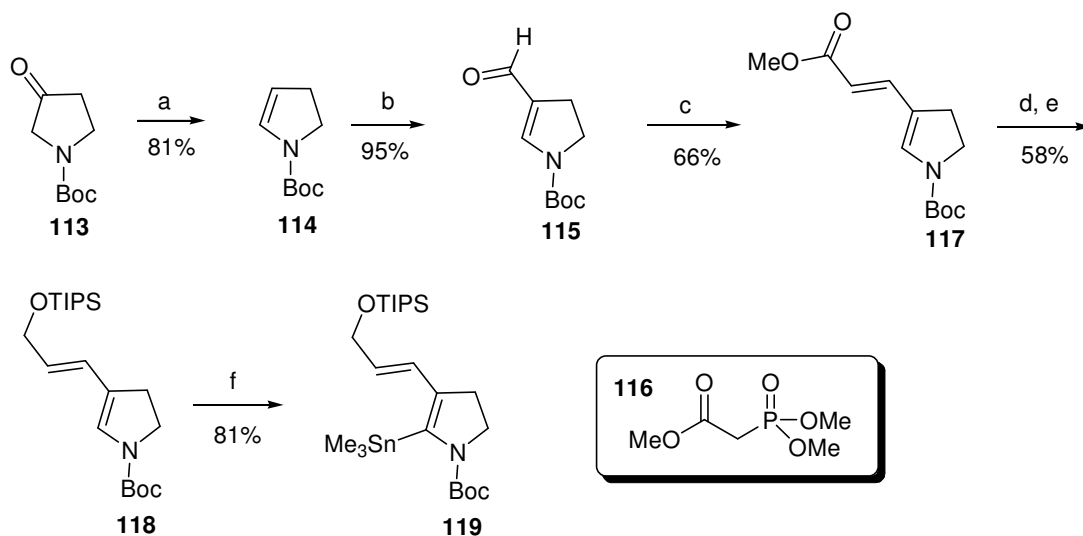
Reagentes e condições: a) 1,5 mol% [Rh(OH)(cod)], HMe₂SiOEt, -20 °C, 16 h; b) PhNTf₂, CsF, DME, ta.

Para a hidrosililação os autores não propuseram mecanismo, apesar de se tratar de uma adição 1,4 de hidreto com captura do enolato. Já para a reação de triflação de **110** os autores sugerem que no meio reacional seja formado o fluoreto de trifluorometanossulfonila (TfF) com a reação do PhNTf₂ e o primeiro equivalente de CsF. Este composto seria atacado pelo enolato **112**, proveniente da clivagem da ligação O-Si promovida pelo outro equivalente de CsF, formando o triflato **111** (Esquema 24).³⁴

Esquema 24



Os autores partiram para a síntese do outro fragmento, a estanana **119**, que foi preparada em 6 etapas a partir de **113**.^{35,36} A cetona de **113** foi reduzida e o álcool formado foi eliminado, formando **114**. Formilação de Vilsmeier-Haack de **114**, seguida de reação de olefinação com o fosfonato **116** levou a **117**. A subsequente redução do grupo éster de **117** gerou o álcool correspondente que foi protegido com grupo TIPS. A estanana **119** foi obtida em 81% de rendimento a partir do dieno **118**, via reação de metalação seguida de transmetalção (Esquema 25).

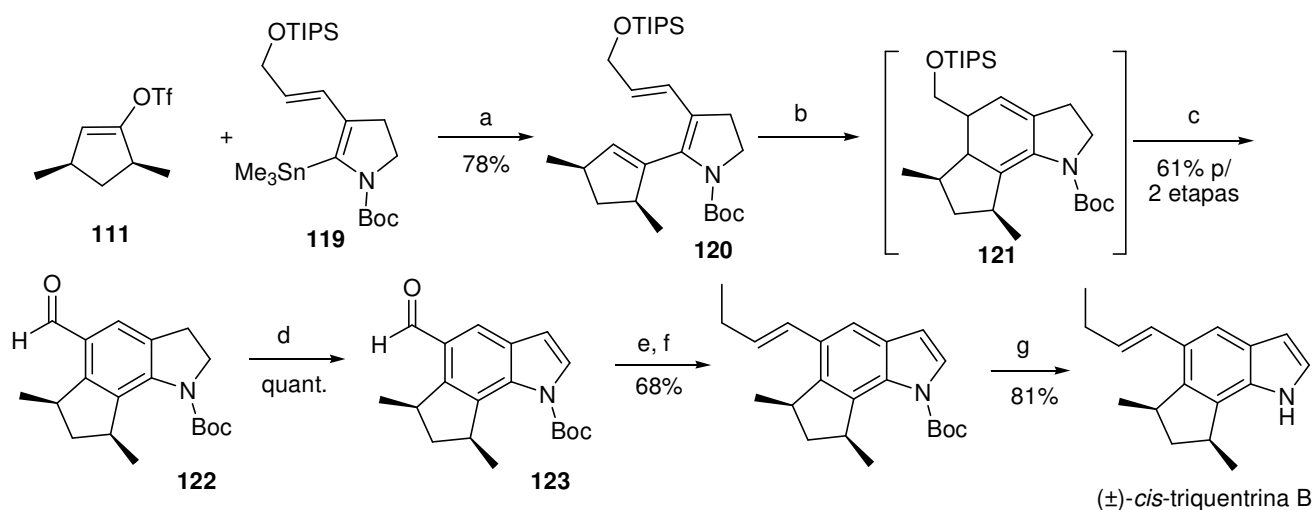
Esquema 25[†]

Reagentes e condições: a) i) LiBHET₃, tolueno, -70 °C, 30 min, ii) TFAA, DPEA, DMAP, ta, 2 h; b) cloreto de oxalila, DMF, CH₂Cl₂; c) **116**, CH₂Cl₂, 13 kbar, 25 °C, 2 dias; d) DIBAL-H, tolueno, -78 °C, 1 h; e) imidazol, TIPSCl, DMF; f) i) *n*-BuLi, THF; ii) Me₃SnCl, -30 °C, 1 h.

O acoplamento de Stille entre **111** e **119** formou o trieno **120** que, quando aquecido, sofreu a reação de fechamento eletrocíclico de anel gerando o triciclo **121**. Este intermediário foi aromatizado em condições oxidativas levando ao derivado indolínico **122** que, por sua vez, foi oxidado ao indol **123**. Após reação de Grignard com cloreto de *n*-propilmagnésio seguida de desidratação do álcool benzílico formado e desproteção do átomo de nitrogênio, os autores alcançaram a (±)-*cis*-triquentrina B (Esquema 26).

[†] O rendimento mostrado para a etapa a) é o da referência original³⁵ citada por Funk.³²

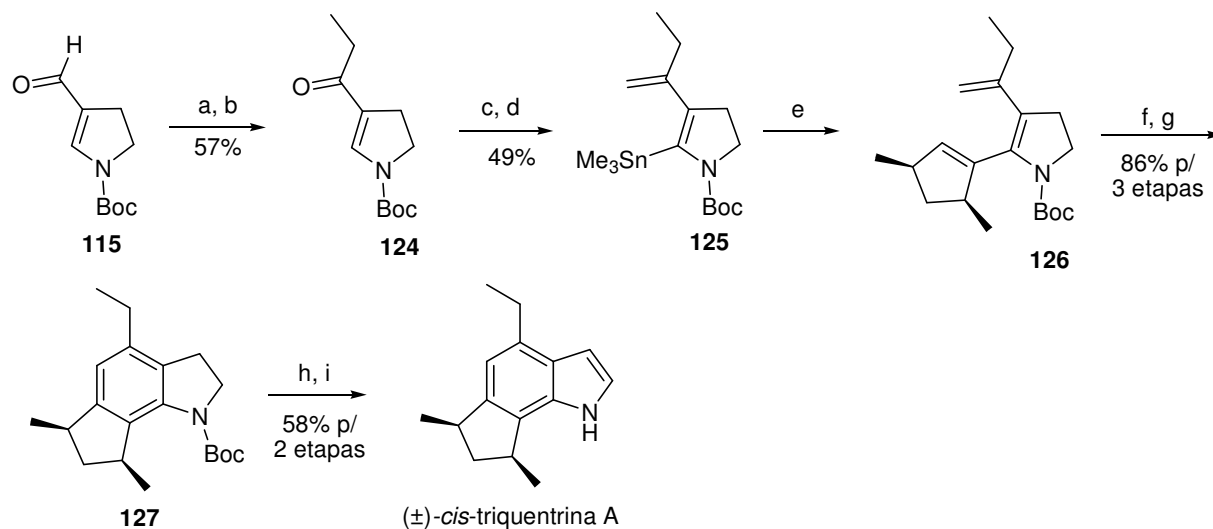
Esquema 26



Reagentes e condições: a) 10 mol% Pd(Ph₃)₄, CuI, DMF, ta, 30 min; b) xilenos, refluxo, 2 h; c) DDQ, 0 °C, 2 h; d) MnO₂, CH₂Cl₂; e) *n*-PrMgCl; f) 10 mol% APTS; g) 2,6-lutidina, TMSOTf.

A síntese da (±)-*cis*-triquentrina A foi alcançada em 9 etapas a partir do aldeído **115**. Após a reação com etil-lítio e oxidação do álcool formado, a cetona **124** foi obtida. Este composto sofreu olefinação de Wittig seguida de metalação, formando a estanana **125**. O acoplamento de Stille de **125** com o triflato **111** gerou o trieno **126** que, sob aquecimento, sofreu ciclização eletrocíclica. A aromatização em condições oxidativas com MnO₂ forneceu a indolina **127**. Com a reação de desproteção do átomo de nitrogênio com subsequente aromatização, os autores obtiveram a (±)-*cis*-triquentrina A (Esquema 27).

Esquema 27

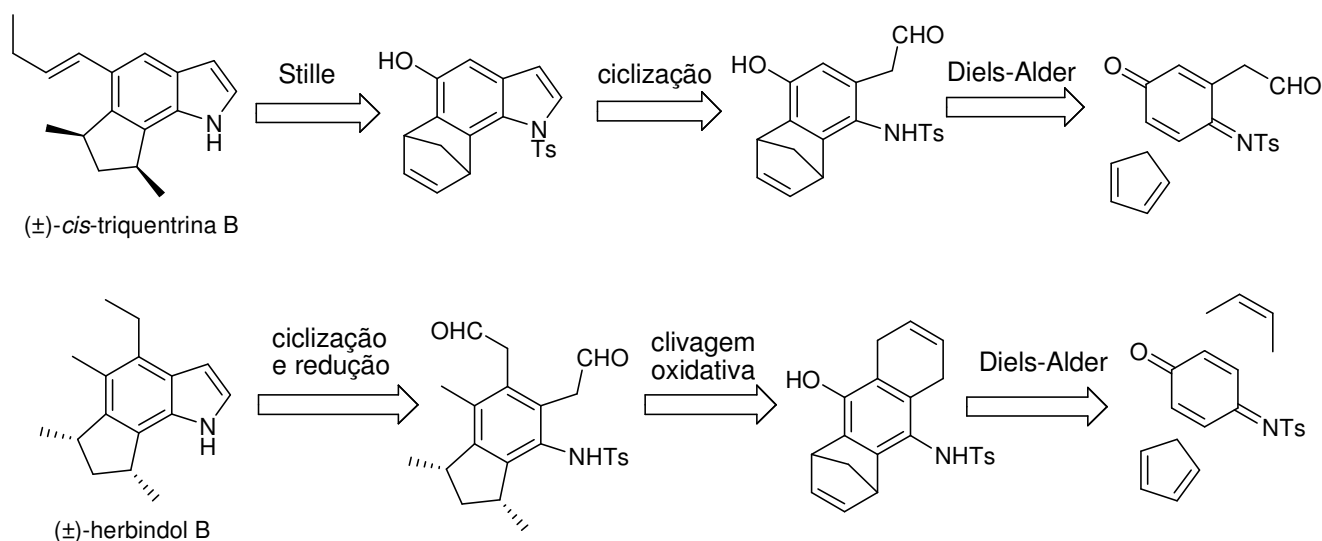


Reagentes e condições: a) EtLi, -78 °C; b) 10 mol% TPAP, NMO; c) Ph₃PMeBr, *n*-BuLi; d) i) *n*-BuLi, THF; ii) Me₃SnCl, -30 °C, 1 h; e) **111**, LiCl, 10 mol% Pd(Ph₃)₄, CuI, DMF, ta, 30 min; f) tolueno, 80 °C, 30 min; g) MnO₂, CH₂Cl₂, 0 °C; h) 2,6-lutidina, TMSOTf; i) 10 mol% Co(salen), O₂, MeOH.

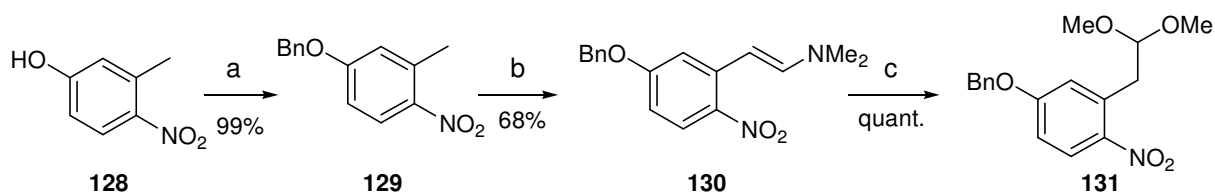
1.2.7. Sínteses de Kerr e col.

Em 2005, Kerr e col. publicaram a síntese total da (\pm)-*cis*-triquentrina B e do (\pm)-herbindol B utilizando como etapa chave uma reação de Diels-Alder de iminoquinonas, porém cada uma delas com materiais de partida distintos (Esquema 28).³⁷ Cabe ressaltar que a obtenção do grupo ciclopentila com estereoquímica *cis* entre os substituintes metila foi racionalizada e executada de maneira idêntica à estratégia utilizada por Kanematsu em suas sínteses (clivagem oxidativa da ligação dupla do aduto de Diels-Alder,^{22,24} vide Esquema 14 e Esquema 16).

Esquema 28



A síntese da (±)-*cis*-triquentrina B iniciou-se do composto **131** preparado em 4 etapas a partir do *p*-nitro-fenol **128** (Esquema 29) de acordo com procedimento descrito por Todd *et al.*³⁸

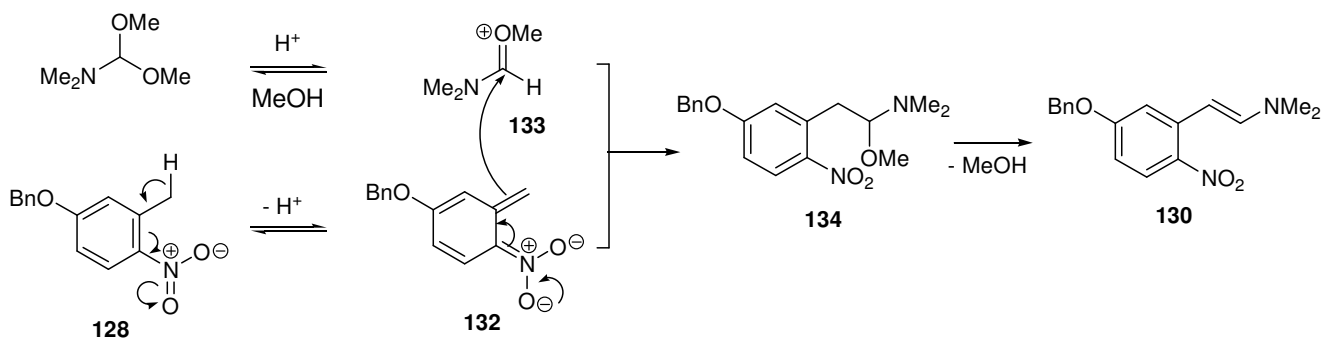
Esquema 29[†]

Reagentes e condições: a) BnBr, Cs₂CO₃, DMF, ta, 16h; b) Me₂NCH(OMe)₂, DMF, refluxo, c) ác. canforssulfônico, MeOH, refluxo, 16 h.

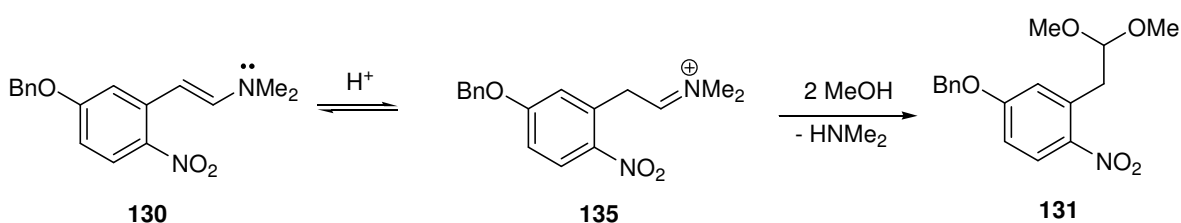
O mecanismo para a formação de **130** está mostrado no Esquema 30. A perda de um próton do grupo metila de **128** geraria o intermediário **132** que atacaria o oxônio **133** (formado pela perda de MeOH do di-metilamino acetal) gerando o composto **132**. Nas condições reacionais, a perda de MeOH de **134** levaria à enamina **130**. A formação do acetal **131** a partir de **130** se dá em meio ácido, formando-se **135** que seria atacado por duas moléculas de metanol com perda de dimetilamina (Esquema 31).

[†] Os rendimentos mostrados para as etapas de a) a c) são os da referência original³⁸ citada por Kerr.³⁷

Esquema 30

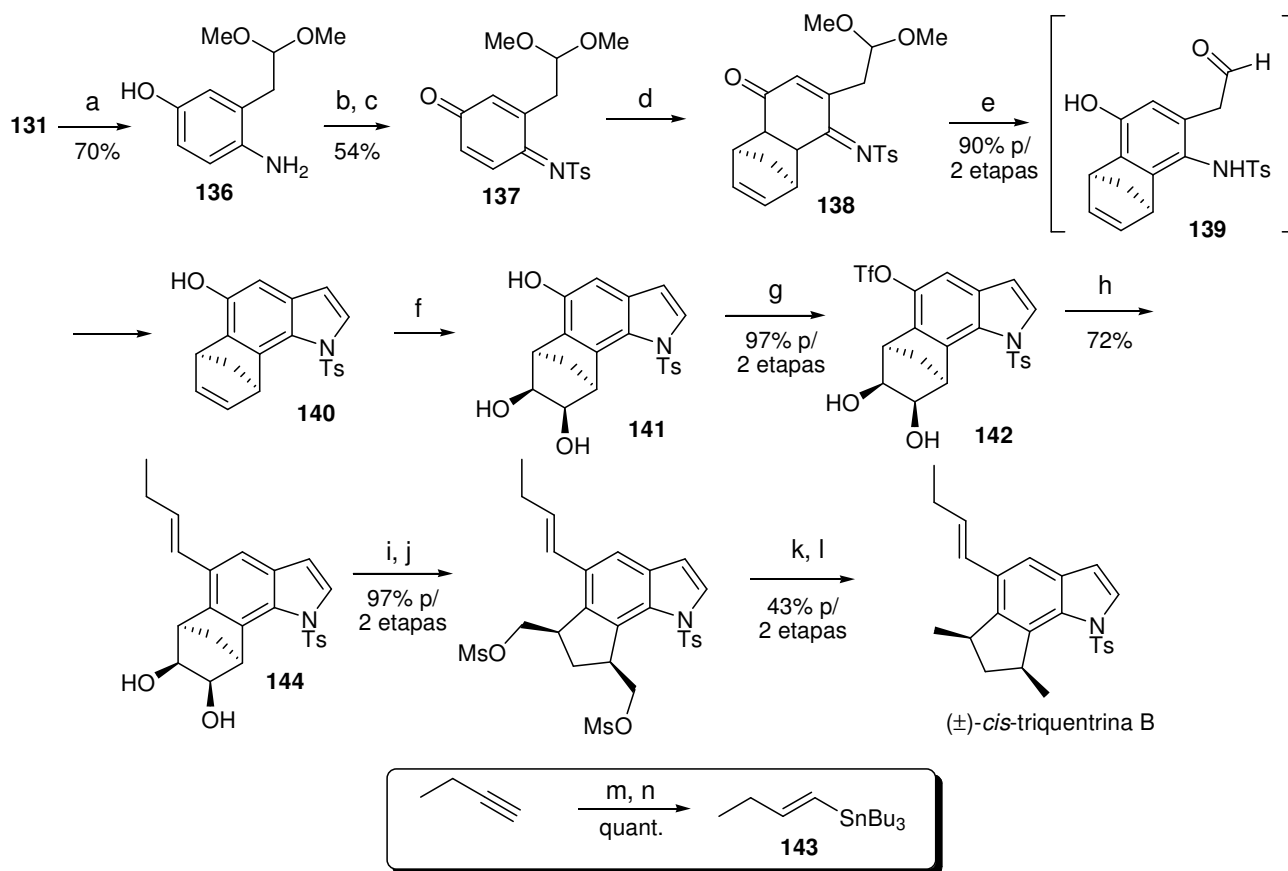


Esquema 31



A redução do grupo nitro de **131** gerou **136**. Após a *N*-tosilação e a subsequente reação de oxidação com DIB (diacetóxi-iodobenzeno), a iminoquinona **137** formada foi reagida com ciclopentadieno formando o aduto **138**. O tratamento de **138** com HCl permitiu a aromatização e a hidrólise do acetal, formando o aldeído **139**. Nestas condições, ocorreu a ciclização *in situ* gerando o indol tricíclico **140**, em 90% de rendimento para as duas etapas. Triflação da hidroxila de **136** e di-hidroilação da ligação dupla levaram ao diol **141**. A próxima etapa consistiu de um acoplamento de Stille entre o triflato **142** e a estanana **143** (preparada quantitativamente em duas etapas a partir do 1-butino) que resultou no diol **144**. Este composto sofreu clivagem oxidativa seguida de redução do di-aldeído formado nesta transformação. A subsequente mesilação, redução ao alcano correspondente e desproteção do átomo de nitrogênio, concluíram a síntese da (±)-*cis*-triquentrina B (Esquema 32).

Esquema 32

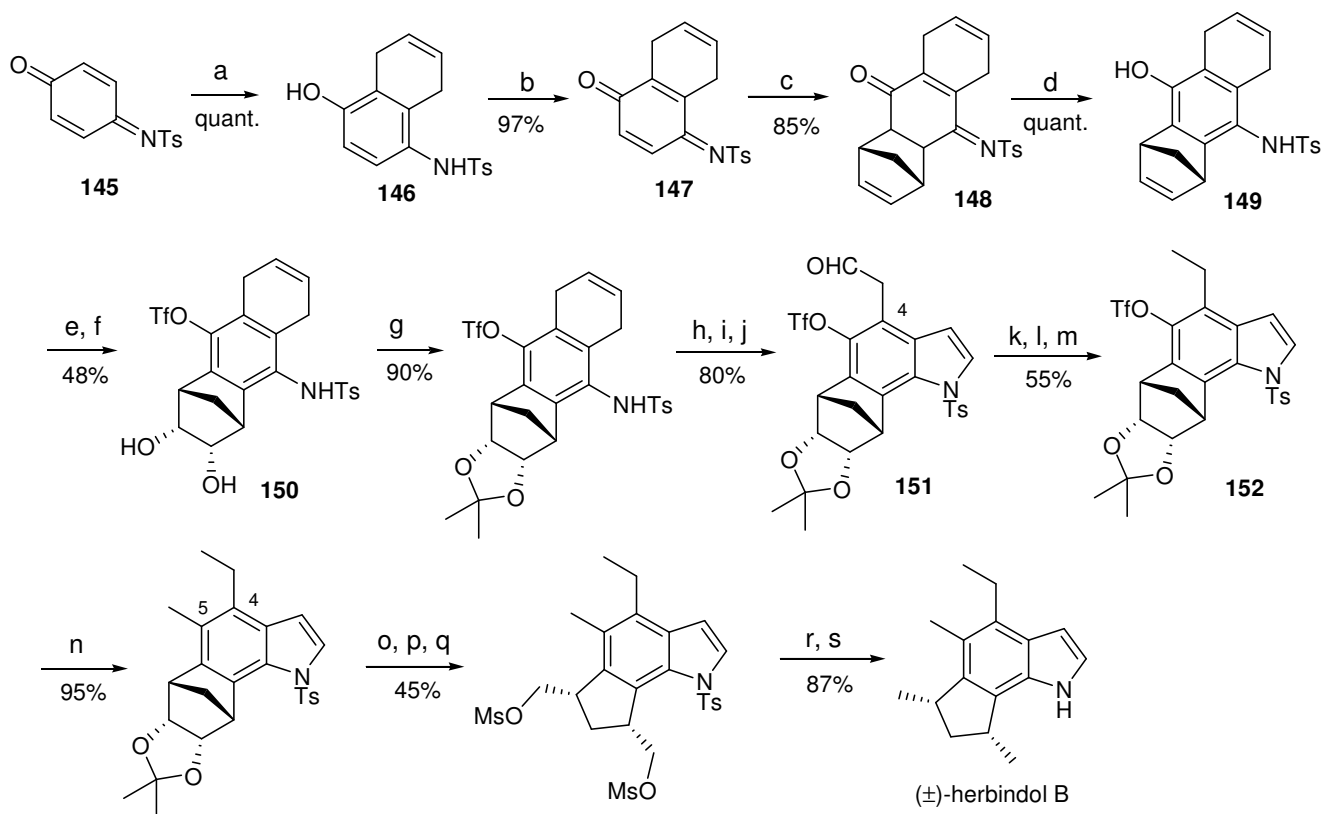


Reagentes e condições: a) Pd/C, H₂, EtOH, ta, 2 h; b) TsCl, piridina; c) DIB, CH₂Cl₂, 0 °C; d) ciclopentadieno, CH₂Cl₂, 0 °C; e) HCl, THF; f) OsO₄, NMO, THF, H₂O; g) Tf₂O, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C; h) **143**, Pd(PPh₃)₂Cl₂, LiCl, DMF, 140 °C; i) i) NaIO₄, THF, H₂O; ii) NaBH₄, 0 °C; j) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; k) NaI, Zn, DME, refluxo; l) TBAF, THF, refluxo; m) i) DIBAL-H, hexano, 50 °C; ii) I₂, THF, -50 °C a ta; n) i) *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C; ii) Bu₃SnCl, Et₂O, -78 °C a ta.

A síntese do (±)-herbindol B (Esquema 33) inicia-se com reação de Diels-Alder entre a iminoquinona **145** e o 1,3-butadieno. O aduto **146** foi oxidado ao composto **147** que, após reação com ciclopentadieno, levou ao tetracíclo **148** que, após rearomatização, formou o intermediário **149**. Após triflação e di-hidroxilação seletiva da ligação dupla do grupo benzo-norbornenila (explicada pela liberação de energia tensional da porção bicíclica) foi obtido o diol **150**. Após proteção do diol, a clivagem oxidativa da ligação dupla e da reação de ciclização em meio ácido, levou ao indol **151**. O grupo etila da posição 4 foi alcançado pela redução do aldeído ao álcool correspondente, que foi mesilado e reduzido ao alceno. O intermediário **152** foi submetido a um acoplamento de Stille com SnMe₄ para a inserção do grupo metila na posição 5.

Após a desproteção do diol, a seqüência de reações a partir deste intermediário é bastante semelhante à utilizada na síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina B (etapas l, m, n e o do Esquema 32).

Esquema 33

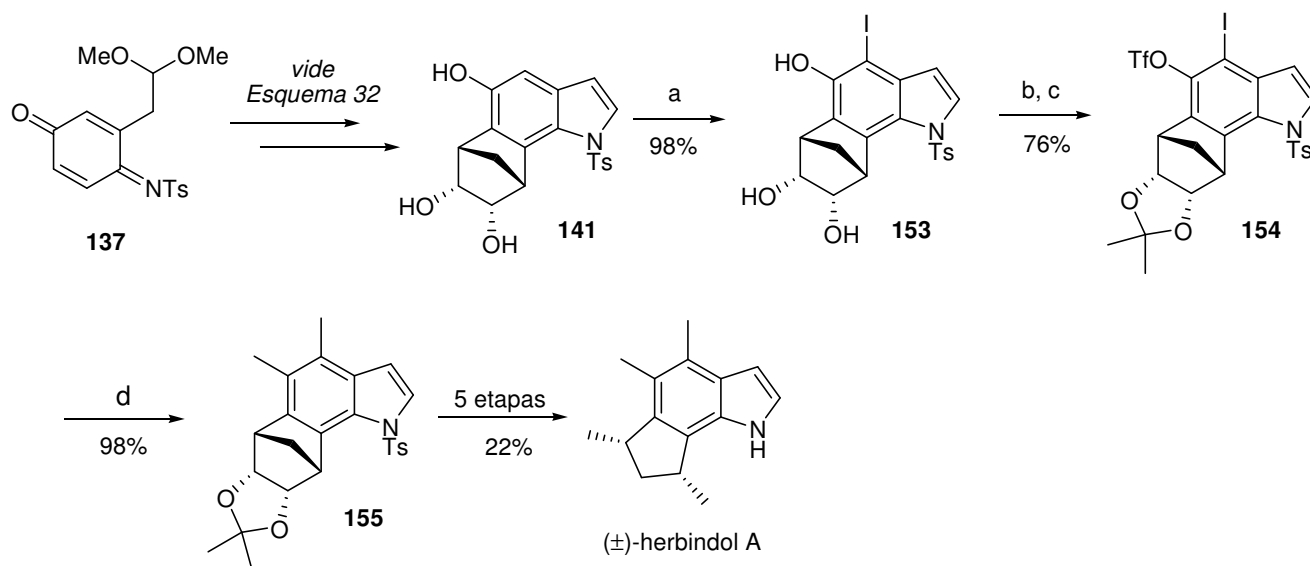


Reagentes e condições: a) i) 1,3-butadieno, CH_2Cl_2 , ta, 2 dias; ii) DBU, 0 °C; b) NaIO_4 , SiO_2 , CH_2Cl_2 ; c) ciclopentadieno, CH_2Cl_2 , 0 °C; d) MeLi, THF, -78 °C, H^+ ; e) Tf_2NPh , NaH, THF; f) OsO_4 , NMO, THF, H_2O ; g) 2-metóxi-propeno, APTS, DMF; h) OsO_4 , NMO, THF, H_2O ; i) NaIO_4 , THF, H_2O ; j) H_2SO_4 , THF; k) NaBH_4 , MeOH, 0 °C; l) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; m) NaI, Zn, DME, refluxo; n) SnMe_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, LiCl, DMF, 140 °C; o) AcOH, refluxo; p) i) NaIO_4 , THF, H_2O ; ii) NaBH_4 , 0 °C; q) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; r) NaI, Zn, DME, refluxo; s) TBAF, THF, refluxo.

Após dois anos, em 2007, o mesmo grupo publicou a síntese total da (\pm)-*cis*-triquentrina A, do (\pm)-herbindol A e novamente do (\pm)-herbindol B utilizando a mesma estratégia das sínteses de 2005.³⁹ A diferença, porém, é que o mesmo intermediário chave **153** foi utilizado na rota das três moléculas sintetizadas. Na primeira delas, a do (\pm)-herbindol A (Esquema 34), o composto **141** foi preparado como na síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina B (Esquema 32) e, a partir dele, foi feita uma iodação regioseletiva, obtendo-se o intermediário chave **153**. Após proteção do diol e triflação do grupo hidroxila, o composto **154** foi submetido ao acoplamento de Stille reagindo nos

dois sítios ativos, OTf e I, gerando o produto dimetilado **155**. A partir deste intermediário, a síntese continua com as mesmas etapas (o, p, q, r e s) do Esquema 33 obtendo-se o produto natural.

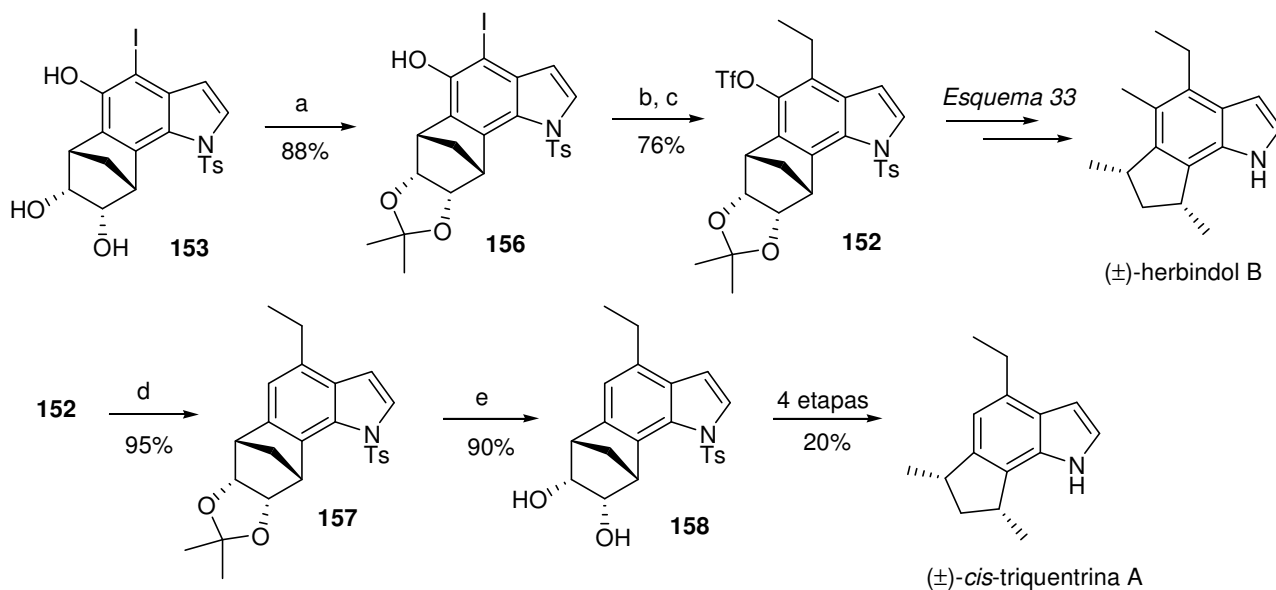
Esquema 34



Reagentes e condições: a) NIS, THF, 0 °C; b) 2-metóxi-propeno, APTS, DMF; c) Tf₂NPh, NaH, THF; d) SnMe₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, LiCl, DMF, 140 °C.

Partindo-se de **153**, foram preparados a (±)-*cis*-triquentrina A e o (±)-herbindol B. O indol **152** foi obtido a partir de **153** em 3 etapas (Esquema 35). O diol foi protegido e submetido à reação de acoplamento do iodeto com dietilzinco levando ao composto **156**. Após a inserção do grupo etila, a hidroxila foi transformada em triflato gerando **152**. Este intermediário é comum para as duas rotas, sendo que a síntese do (±)-herbindol B foi completada repetindo-se as 6 últimas etapas da síntese anteriormente descrita para este composto (Esquema 33, etapas n, o, p, q, r e s). Para a da (±)-*cis*-triquentrina A, o carbono C₅ (C-OTf) de **152** foi reduzido com formiato de amônio gerando **157** e a subsequente desproteção do diol formou **158**. A partir deste intermediário, as 4 últimas etapas usadas na síntese do (±)-herbindol B foram reproduzidas (Esquema 33, etapas p, q, r e s) chegando-se ao produto natural.

Esquema 35

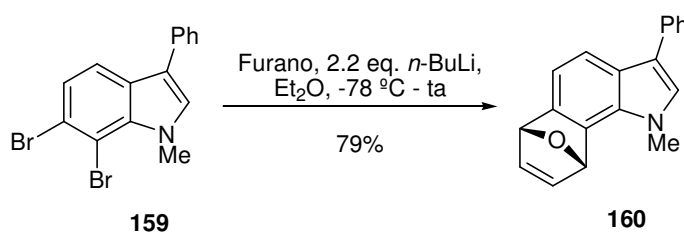


Reagentes e condições: a) 2-metóxi-propeno, APTS, 88%; b) Et_2Zn , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 1,4-dioxano, refluxo, 98%; c) Tf_2NPh , NaH, THF, 78%; d) NH_4CHO_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, LiCl, DMF, 140 °C, tubo selado, 95%; e) HCl, MeOH/ H_2O , refluxo.

1.2.8. Síntese de Buszek e col.

O trabalho mais recente sobre a síntese de triquentrinas e herbindóis foi feito por Buszek e col. Em 2007, este grupo de pesquisa realizou um estudo sobre a reação de cicloadição entre indóis di-bromados e furano como exemplificado no Esquema 36.⁴⁰

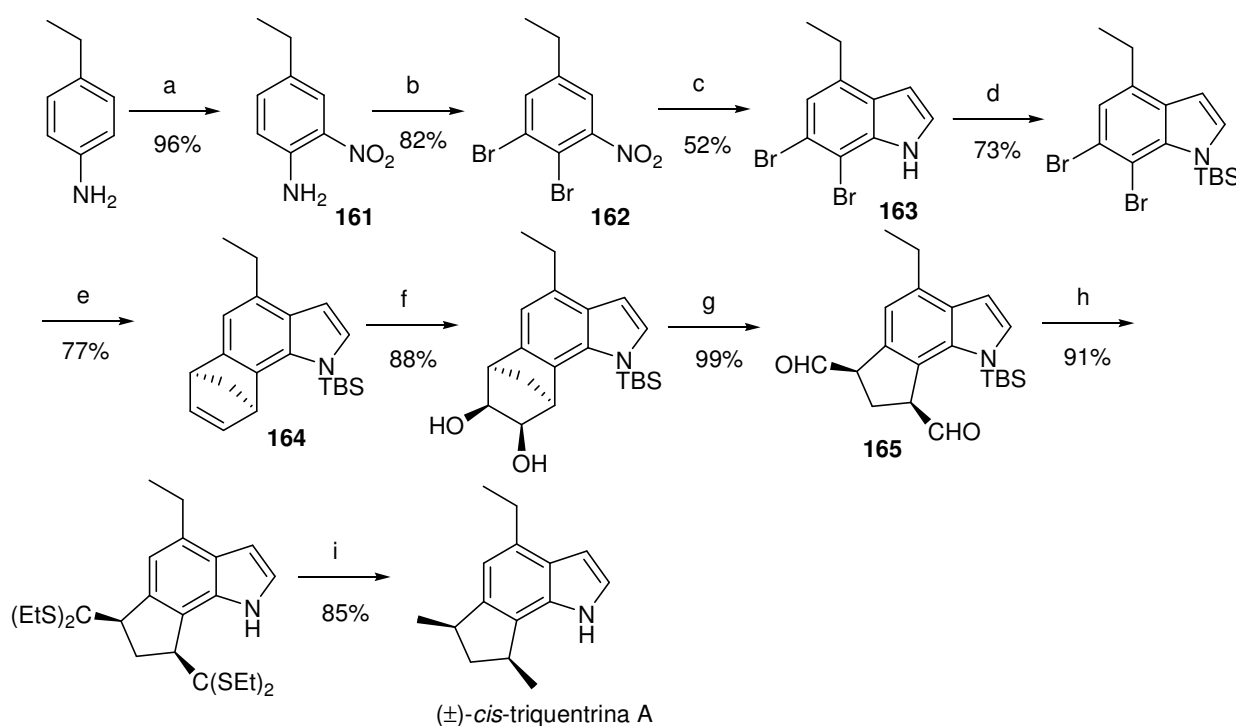
Esquema 36



Estes resultados inspiraram os autores a utilizar esta reação como etapa chave nas sínteses da (+)-*cis*-triquentrina A e do (+)-herbindol A.⁴¹ A síntese da (+)-*cis*-triquentrina A partiu

da etilanilina que foi nitrada em 96% de rendimento. A nitro-anilina **161** foi diazotizada com *t*-BuONO seguida de bromação catalisada por CuBr₂, fornecendo **162**. A subsequente reação de Bartoli gerou o indol **163** em 52% de rendimento. O grupo NH foi protegido com TBSOTf e, em seguida, a reação de cicloadição com o ciclopentadieno foi realizada levando a **164** em 56% de rendimento para as duas etapas. Di-hidroxilação com OsO₄ seguida de clivagem do diol levaram ao di-aldeído **165**. Este composto foi transformado no tiacetal correspondente que, por sua vez, foi reduzido com Ni-Raney levando a (±)-*cis*-triquentrina A (Esquema 37).

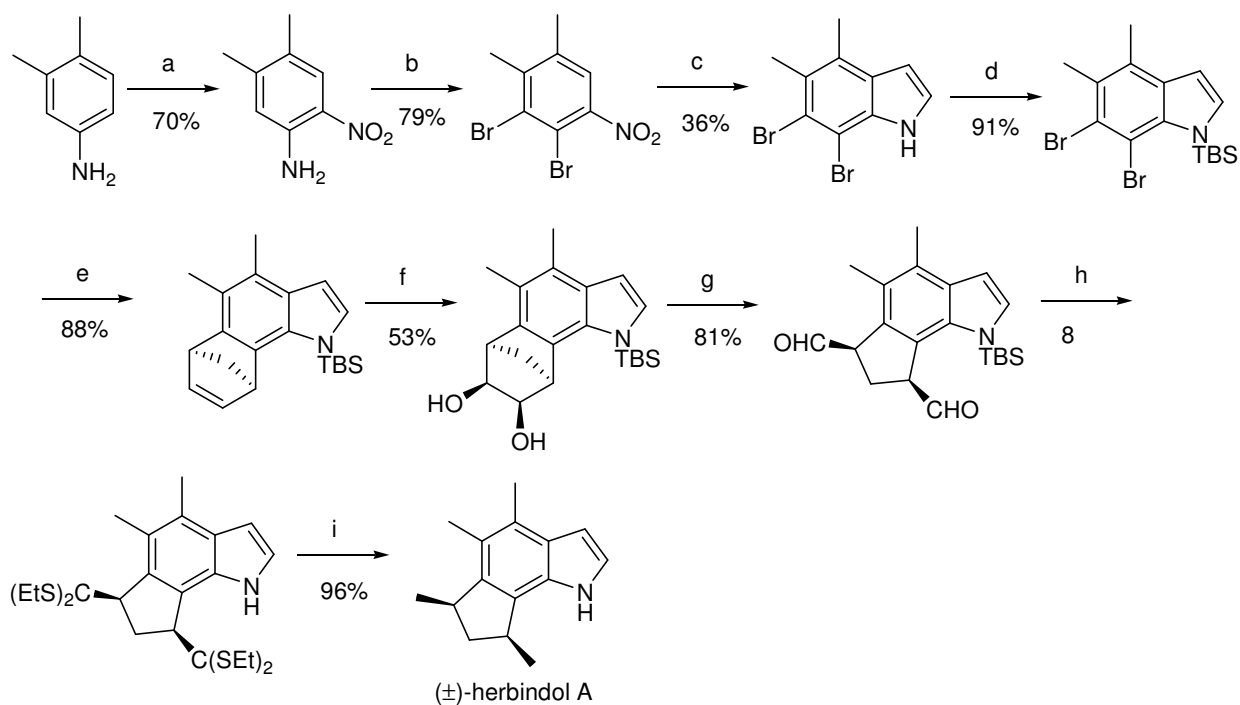
Esquema 37



Reagentes e condições: a) i) Ac₂O, CH₂Cl₂, 80 °C, 1 h, ii) 50 °C, HNO₃, 1 h, iii) NaOH, H₂O, ClCH₂CH₂Cl, 80 °C, 5 h; b) i) CuBr, Br₂, CH₃CN, 50 °C, 40 min, ii) *t*-BuONO, CH₃CN, 50 °C, 30 min; c) CH₂=CHMgBr, THF, -40 °C, 30 min; d) KHMDS, TBSOTf, THF, -78 °C, 30 min; e) i) ciclopentadieno, tolueno, ii) -78 °C, *n*-BuLi, 30 min, H⁺; f) OsO₄, NMO, THF/H₂O, 6 h; g) NaIO₄, THF/H₂O, ta, 1 h; h) EtSH, BF₃.Et₂O, -78 °C a ta; i) Ni-Raney, EtOH, refluxo, 20 min.

A síntese do (±)-herbindol A possui praticamente as mesmas reações diferenciando-se apenas quanto ao material de partida (Esquema 38).

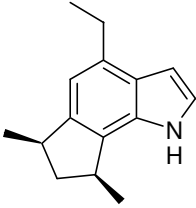
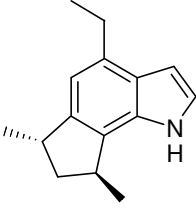
Esquema 38

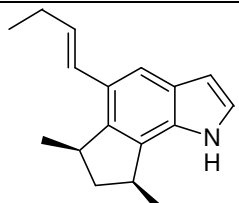
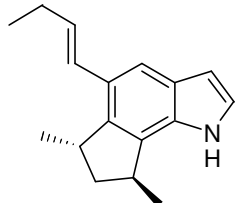
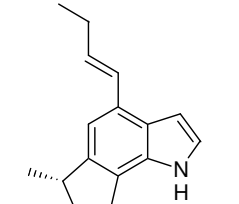
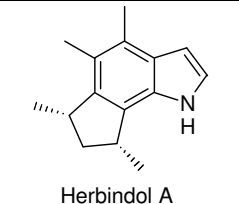
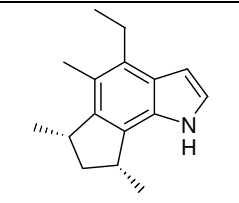


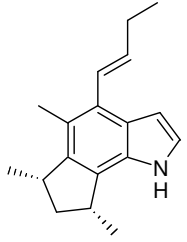
Reagentes e condições: a) i) Ac_2O , CH_2Cl_2 , 80 °C, 1 h, ii) 50 °C, HNO_3 , 1 h, iii) NaOH , H_2O , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 80 °C, 5 h; b) i) CuBr , Br_2 , CH_3CN , 50 °C, 30 min, ii) *t*-BuONO, CH_3CN , 50 °C, 30 min; c) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, THF, -40 °C, 30 min; d) KHMDs , TBSOTf, THF, -78 °C, 3 h; e) i) ciclopentadieno, tolueno, ii) -78 °C, *n*-BuLi, 30 min, H^+ ; f) OsO_4 , NMO, THF/ H_2O , 2 h; g) NaIO_4 , THF/ H_2O , ta, 2 h; h) EtSH, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, -78 °C a ta; i) Ni-Raney, EtOH, refluxo, 1,5 h.

Os trabalhos apresentados nesta introdução estão resumidos na Tabela 1. Pode-se notar uma maior seletividade nas sínteses dos compostos que possuem a unidade *cis*-1,3-dimetilciclopentânica. Cabe ressaltar ainda que os trabalhos mais recentes tratam da síntese dos produtos naturais que possuem esta estereoquímica.

Tabela 1. Sínteses de Triquentrininas e Herbindóis Realizadas.

Molécula	Sínteses ^a	Observações
 <p><i>cis</i>-Triquentrina A</p>	<p>1988; MacLeod;^{8,9} racêmica; 12 etapas</p> <p>1989; Natsume;¹³ assimétrica (não natural); 9 etapas</p> <p>1990; Natsume;¹⁷ racêmica; 6 etapas</p> <p>1991; Boger;³¹ racêmica; 7 etapas</p> <p>1994; Natsume;¹⁵ assimétrica (natural); 17 etapas</p> <p>1995; Blechert;²⁸ racêmica; 8 etapas</p> <p>2006; Funk;³² racêmica; 11 etapas</p> <p>2007; Kerr;³⁹ racêmica; 19 etapas</p> <p>2008; Buszek;⁴¹ racêmica; 9 etapas</p>	<p>Condições drásticas (800 °C) em uma etapa</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Baixo rendimento (até 10%) em algumas etapas</p> <p>Convergente e seletiva</p> <p>Possui intermediário comum com a síntese do herbindol A. Apesar de ter havido boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano, a estratégia já havia sido utilizada anteriormente por Kanematsu.</p> <p>Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano, porém com metodologia já utilizada. Todos os substituintes do anel benzênico são inseridos nas primeiras etapas</p>
 <p><i>trans</i>-Triquentrina A</p>	<p>1989; Natsume;^{13,17} assimétrica (não natural); 9 etapas</p> <p>1990; MacLeod;⁹ racêmica; 11 etapas</p> <p>1990; Natsume;¹⁷ racêmica; 6 etapas</p> <p>1991; Boger;³¹ racêmica; 8 etapas</p>	<p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Baixa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Baixa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano (40%). Rota sintética curta.</p>
	<p>1989; Kanematsu;²² racêmica; 18 etapas.</p> <p>1990; Natsume;¹⁷ racêmica; 7 etapas</p> <p>1993; Natsume;^{14,15} assimétrica (natural); 16 etapas</p>	<p>Baixa seletividade na formação da dupla (<i>E:Z</i>, 2:1) do substituinte do anel benzênico</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b</p>

 <p><i>cis</i>-Triquentrina B</p>	<p>1996; Kanematsu;²⁴ assimétrica (natural); 30 etapas</p> <p>2005; Kerr;³⁷ racêmica; 15 etapas</p> <p>2006; Funk;³² racêmica; 13 etapas</p>	<p>Grande número de etapas e boa seletividade</p> <p>Apesar da boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano, a estratégia já havia sido utilizada por Kanematsu</p> <p>Convergente e seletiva</p>
 <p><i>trans</i>-Triquentrina B</p>	<p>1990; Natsume;¹⁷ racêmica; 7 etapas</p> <p>1993; Natsume;^{14,15} assimétrica (não natural); 16 etapas</p>	<p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p>
 <p>iso-<i>trans</i>-Triquentrina B</p>	<p>1998; MacLeod;¹⁰ racêmica; 15 etapas</p> <p>1990; Natsume;¹⁷ racêmica; 6 etapas</p> <p>1993; Natsume;^{14,15} assimétrica (não natural); 18 etapas</p>	<p>Baixo rendimento global (< 1%).</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b</p> <p>Obtida juntamente com o isômero <i>cis</i>^b</p>
 <p>Herbindol A</p>	<p>1992; Natsume;^{15,16} assimétrica (não natural); 16 etapas</p> <p>2007; Kerr;³⁹ racêmico; 18 etapas</p> <p>2008; Buszek;⁴¹ racêmica; 9 etapas</p>	<p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano. Estratégia utilizada anteriormente por Kanematsu</p> <p>Todos os substituintes do anel benzênico são inseridos nas primeiras etapas. Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano</p>
 <p>Herbindol B</p>	<p>1992; Natsume;^{15,16} assimétrica (não natural); 17 etapas</p> <p>2005; Kerr;³⁷ racêmica; 19 etapas</p> <p>2007; Kerr;³⁹ racêmica; 19 etapas</p>	<p>Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i>^b. Formação de muitos isômeros durante a síntese.</p> <p>Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano. Bons rendimentos para a formação do esqueleto indólico.</p> <p>Boa seletividade na formação do 1,3-dimetilciclopentano. Bons rendimentos para a formação do esqueleto indólico.</p>

 <p>Herbindol C</p>	1992; Natsume; ^{15,16} assimétrica (não natural); 18 etapas	Formação de muitos isômeros durante a síntese. Obtida juntamente com o isômero <i>trans</i> ^b .
--	--	---

^a O número de etapas se refere à maior seqüência linear de reações.

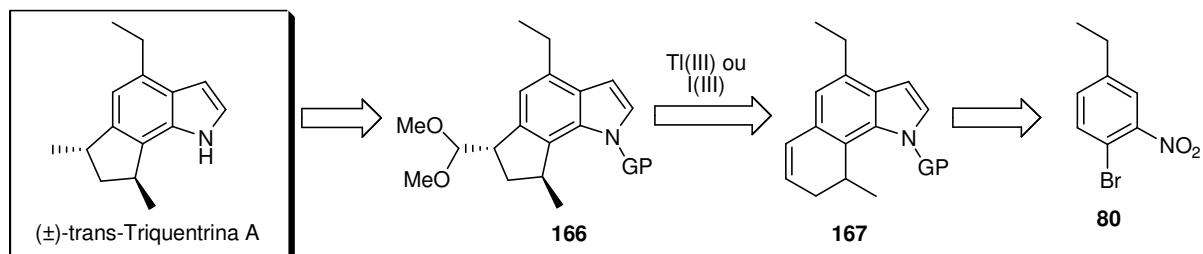
^b Separação dos isômeros por coluna cromatográfica ou CLAE.

2. Objetivos

O objetivo principal desta tese é a realização da síntese diastereosseletiva do alcalóide indólico (\pm)-*trans*-triquentrina A.

A rota sintética proposta baseia-se na obtenção da unidade *trans*-1,3-dimetilciclopentânica, presente na molécula alvo, a partir do acetal **166**. Este acetal seria formado diastereosseletivamente através de uma reação de contração de anel, mediada por tálio(III) ou por iodo(III), da olefina indólica tricíclica **167**. Diversas reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos foram desenvolvidas pelo nosso grupo de pesquisa,⁴²⁻⁵¹ sendo que esta estratégia foi empregada nas sínteses totais assimétrica⁵² e racêmica⁵³ do mutisiantol e (\pm)-indatralina⁵⁴. A olefina indólica tricíclica **167**, precursora de **166**, seria preparada a partir de **80** (Esquema 39).

Esquema 39

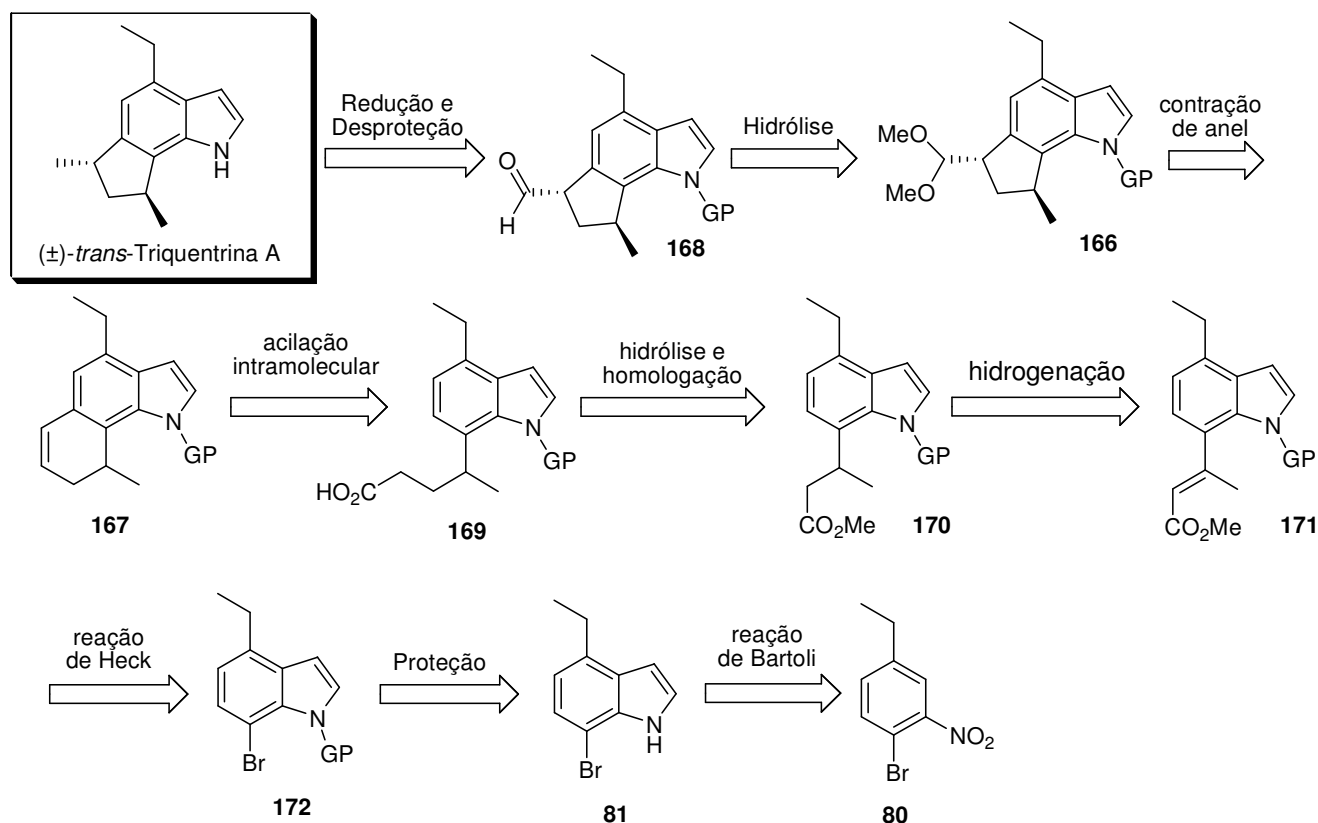


3. Resultados e Discussão

3.1. Planejamento sintético

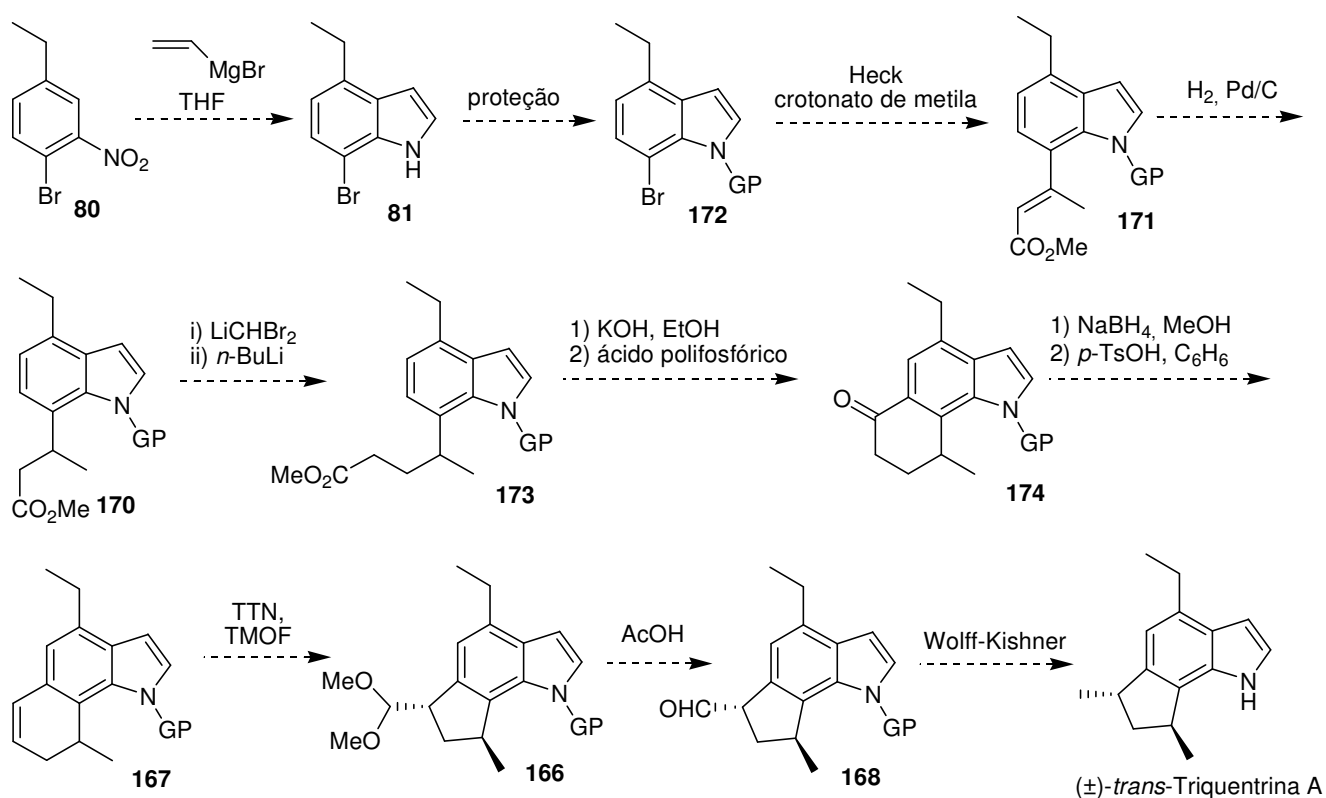
Nossa estratégia de síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A está mostrada no Esquema 40. A molécula alvo seria obtida através da redução do aldeído **168**, que seria formado pela hidrólise do acetal **166**. Este acetal seria preparado através da reação de contração de anel mediada por $Tl(III)$ ou $I(III)$ da olefina tricíclica **167** que, por sua vez, seria obtida por uma reação de ciclização intramolecular do ácido **169**. Este intermediário seria sintetizado a partir do éster **170** através de uma homologação. O éster **170** poderia ser preparado pela hidrogenação da ligação dupla do éster α,β -insaturado **171** proveniente de uma reação de Heck de **172** com o crotonato de etila. Por fim, o bromo-indol **81** seria sintetizado a partir do nitrobenzeno **80** através de uma reação de Bartoli.

Esquema 40



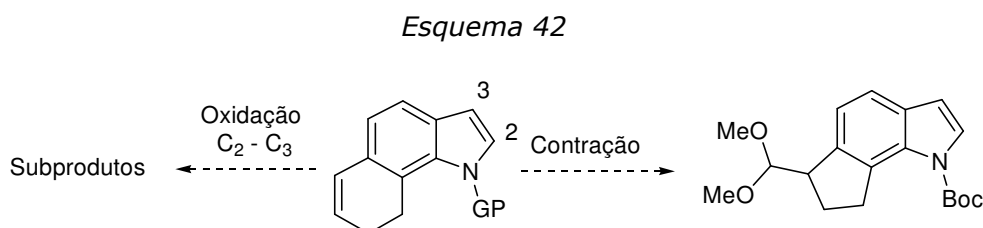
Com base nessa retrosíntese, uma rota sintética para a (\pm)-*trans*-triquentrina A foi proposta (Esquema 41). Partindo-se do nitrobenzeno **80**, produziríamos o bromo indol **81** através da reação de brometo de vinilmagnésio. Após a proteção do átomo de nitrogênio, este intermediário seria submetido a uma reação de Heck com crotonato de metila seguida de reação de hidrogenação da ligação dupla, formando **170**. Para a homologação deste intermediário, seria utilizado o protocolo de Kowalsky. O éster homologado **173** seria hidrolisado e o ácido carboxílico formado sofreria uma acilação intramolecular formando a cetona tricíclica **174**. A cetona seria reduzida e a subsequente reação de desidratação geraria a olefina desejada **167**. A reação de contração de anel mediada por TTN (trinitrato de tálio) formaria o acetal **166** e após hidrólise e redução de Wolff-Kishner, obteríamos a molécula alvo.

Esquema 41



Considerou-se prudente testar a reação de contração de anel em compostos estruturalmente semelhantes ao substrato que seria usado na síntese. Os testes seriam importantes para a determinação de condições reacionais nas quais a reação de contração de

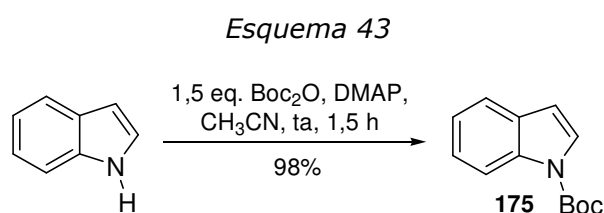
anel pudesse ocorrer sem haver reações laterais, principalmente na ligação dupla entre C₂-C₃ (Esquema 42). Esta ligação do indol é muito reativa frente a eletrófilos, sendo muito explorada na síntese de produtos naturais indólicos com substituintes nestas posições.



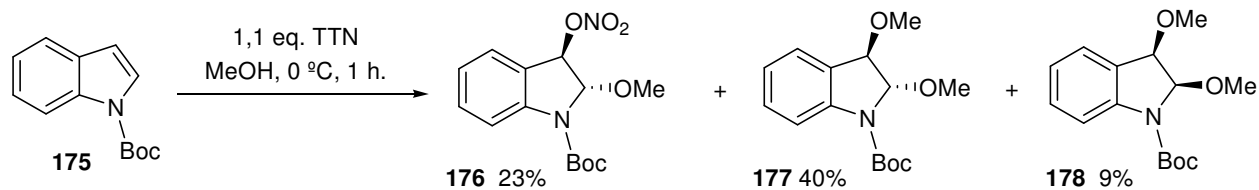
Os sais de tálio(III), tais como o tris-trifluoroacetato de tálio,⁵⁵⁻⁵⁷ o triacetato de tálio^{58,59} e o trinitrato de tálio (TTN),^{60,61} foram utilizados como eletrófilos em diversas funcionalizações de moléculas indólicas. Além disso, algumas metodologias para funcionalizações de indóis mediadas por I(III) também foram desenvolvidas. Podemos destacar reações de cianação,^{62,63} dimerização⁶⁴ e preparação de adutos C₂-C₃ de etilenoglicol.⁶⁵ No item a seguir, discutiremos os resultados deste estudo.

3.2. Estudo da reação de indóis com TTN: Síntese de ciclopenta[*g*]indóis

Antes de realizar os testes com moléculas mais complexas contendo maior semelhança com o intermediário sintético da (\pm)-*trans*-triquentrina A, iniciamos nossos estudos investigando a reatividade do *N*-Boc indol **175** com TTN usando condições padrão para a reação de contração de anel. Este indol foi preparado em 98% a partir do indol (Esquema 43). Os produtos formados na reação de **175** com TTN foram as indolinas **176**, **177** e **178** em 23%, 40% e 9% de rendimento, respectivamente (Esquema 44).



Esquema 44



A indolina **176** foi recristalizada e submetida à análise de difração de Raios-X.* Os dados obtidos mostraram uma configuração relativa *trans* entre os grupos nitrato e metoxila (Figura 4).

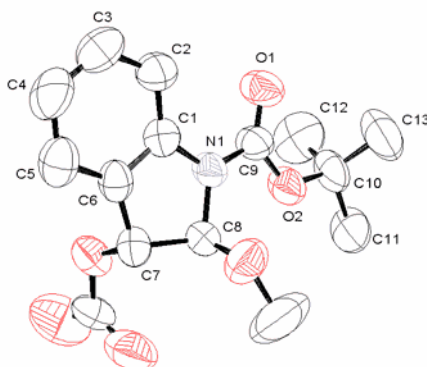


Figura 4. Diagrama ORTEP para **176**.

Assim, por analogia com os dados de RMN-¹H e de ¹³C do composto **176**, a configuração relativa dos derivados **177** e **178** puderam ser atribuídas. Os dados de RMN-¹H das indolinas **176** e **177** mostram que o sinal gerado por H_a em ambos aparece como um singlete largo. Diferentemente, para a indolina **178** este sinal aparece como um dubleto com constante de acoplamento de 5,1 Hz. Além disso, o deslocamento químico de H_a e H_b para o isômero *cis* **178** é desblindado quando comparado com os mesmos hidrogênios do isômero *trans* **177**, concordando com dados descritos na literatura para um composto análogo (Figura 5).⁶⁶

* Os dados de Raios-X foram coletados no aparelho Enrad-Nonius CAD4-Mach3 da Central Analítica do IQ-USP e foram analisados pela Prof^a Maria Teresa do Prado Gambardella do IQSC-USP.

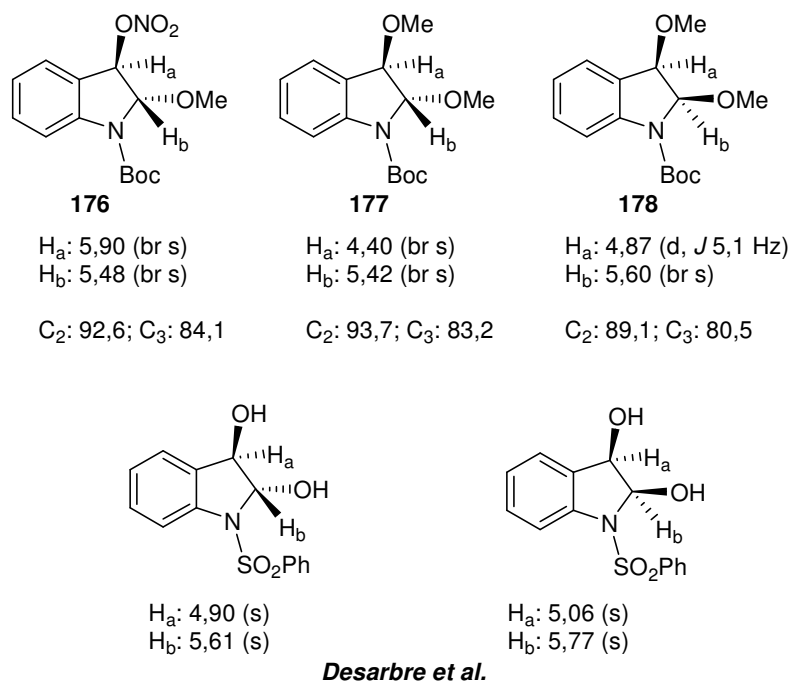


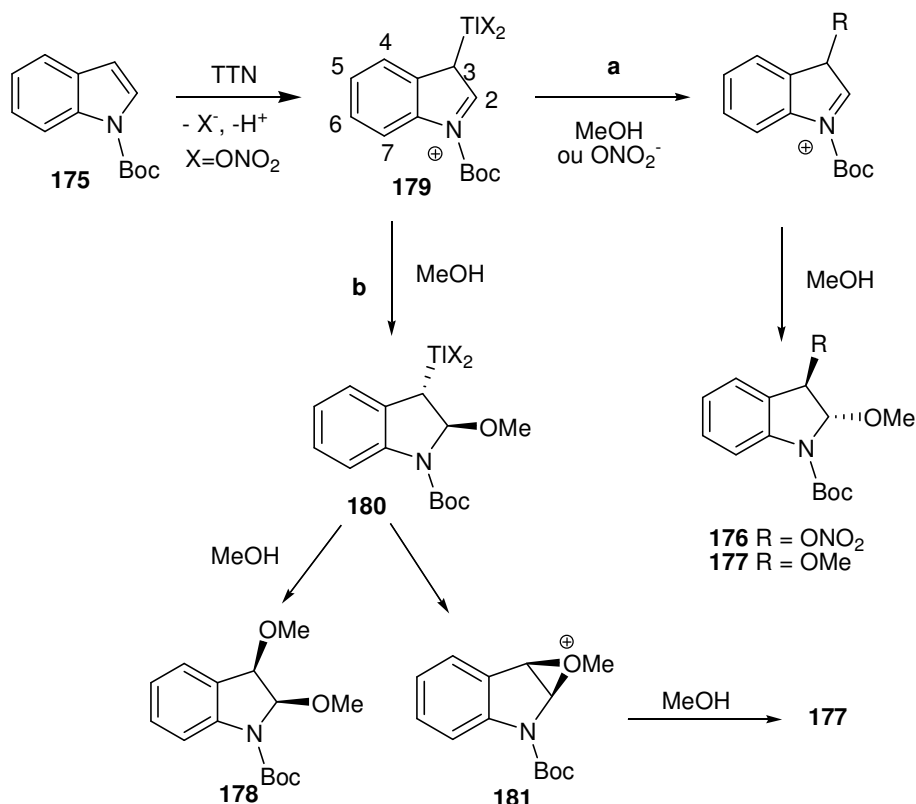
Figura 5. Dados selecionados de RMN de **176**, **177** e **178**.

Adicionalmente, foram obtidos os dados de espectrometria de massas de baixa e de alta resolução que confirmaram as estruturas propostas. Para a indolina **176**, no espectro de baixa resolução o pico do íon molecular com relação $m/z = 309$ não foi detectado, mas sim o sinal correspondente à estrutura com a perda de uma molécula de ácido nítrico ($m/z = 247$). Para esta mesma análise de **177** e **178** foram encontrados os valores $m/z = 279$ referente aos respectivos picos dos íons moleculares. No espectro de massas de alta resolução de **176**, foi encontrado o pico com $m/z = 333,1065$, referente ao aduto de sódio correspondente. Para a indolina **177** foi encontrado o pico do aduto de potássio com $m/z = 318,1093$ e o pico com $m/z = 302,1357$ para o aduto de sódio da indolina **178**.

A diastereosseletividade observada na oxidação do indol **175**, na qual os diastereoisômeros *trans* prevalecem frente ao *cis*, concorda com resultados anteriores⁴⁷ e pode ser explicada pelo mecanismo mostrado no Esquema 45.^{50,67,68} A adição eletrofílica da espécie de tálio(III) em C_3 de **175** levaria ao íon imínio **179**. Este íon poderia tanto sofrer um ataque nucleofílico em C_3 por MeOH quanto por um íon nitrato liberando tálio(I), levando, conseqüentemente, às indolinas **176** e **177**, após um segundo ataque de MeOH em C_2 (caminho a, Esquema 45). Outra possibilidade seria o ataque em C_2 de **179** por uma molécula de MeOH,

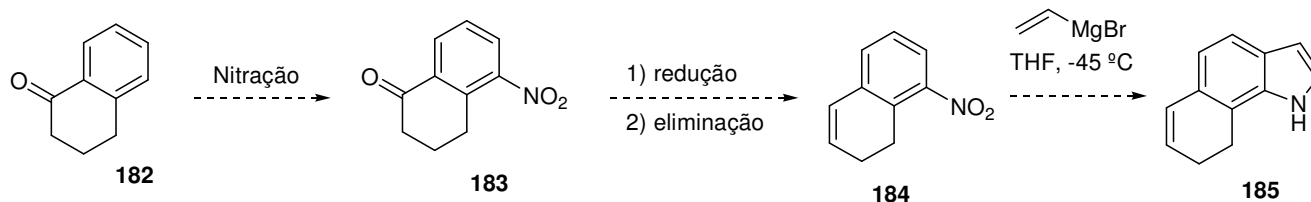
levando ao intermediário oxitaliado **180** (caminho b). Esta espécie organometálica poderia sofrer um ataque intramolecular liberando nitrato de tálio(I), gerando o íon oxônio **181**, que levaria à *trans* indolina **177**, pelo ataque de uma segunda molécula de solvente. Além disso, a saída de nitrato de tálio(I) em **180** por MeOH levaria à *cis* indolina **178**.

Esquema 45



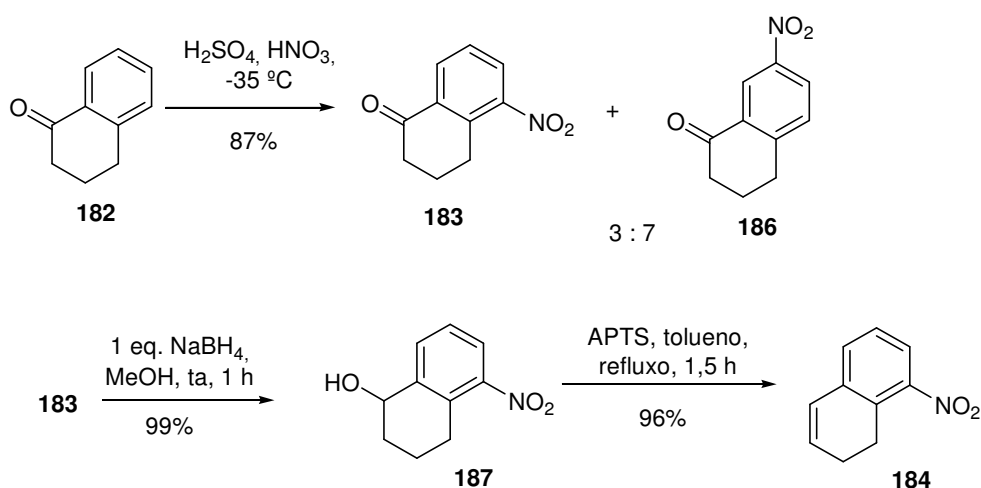
Mesmo com a obtenção de produtos de adição na reação de **175** com TTN em MeOH, decidimos sintetizar olefinas indólicas tricíclicas para encontrarmos condições reacionais ideais nas quais houvesse a quimiosseletividade do TTN em favor da contração de anel, havendo reação na dupla ligação do anel cicloexênico, e não na ligação dupla C_2-C_3 . O substrato necessário poderia ser preparado a partir da tetralona comercial **182**, como mostrado no Esquema 46.

Esquema 46



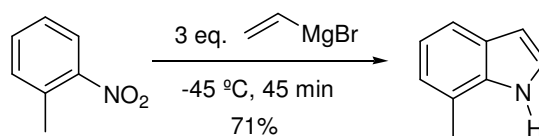
O di-hidronaftaleno **184** foi preparado a partir da tetralona **182** como mostrado no Esquema 47. A reação de nitração de **182** foi feita de acordo com o procedimento descrito por Zhang *et al.*,⁶⁹ levando aos isômeros **183** e **186** que foram separados por coluna cromatográfica do tipo "flash". O isômero minoritário sofreu redução com NaBH_4 em MeOH e desidratação com APTS em tolueno, formando o di-hidronaftaleno **184** em excelente rendimento (Esquema 47).

Esquema 47

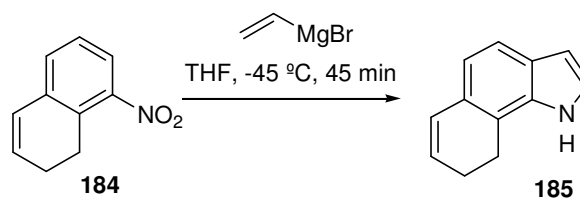


Dobbs *et al.*⁷⁰ realizaram variações da reação de Bartoli, utilizando como substrato nitrobenzenos substituídos, para verificar a influência da temperatura, da quantidade de brometo de vinilmagnésio e do tempo reacional no rendimento do produto indólico. Os resultados mostraram que com o aumento ou a diminuição da temperatura, o rendimento caía. O mesmo foi observado com os outros parâmetros, chegando a condições reacionais ótimas (Esquema 48).

Esquema 48



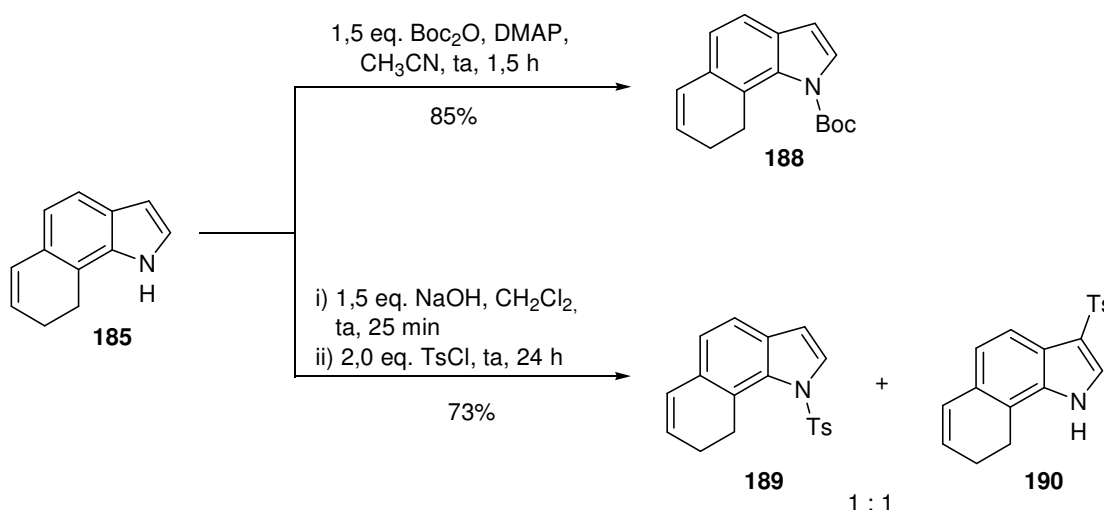
A reação da nitro-olefina **184** nas condições de Bartoli otimizadas (Esquema 48), forneceu a olefina indólica **185** em 14% de rendimento com recuperação de 45% de material de partida (Tabela 1, Entrada 1). Para confirmar o resultado, a reação foi refeita obtendo-se apenas 10% de **185** (Entrada 2). Como esta reação ainda não havia sido feita para nitroaromáticos com um anel fundido ao sistema, decidiu-se aumentar o número de equivalentes de reagente de Grignard. Pode-se observar que o rendimento foi diretamente proporcional ao aumento do número de equivalentes de Grignard utilizado (Entradas 3 e 4).

Tabela 1. Reação de Bartoli de **184**.

Entrada	eq. de brometo de vinilmagnésio	185 (%)	184 (%)
1	3	14	45
2	3	10	60
3	6	46	10
4	6	51	10

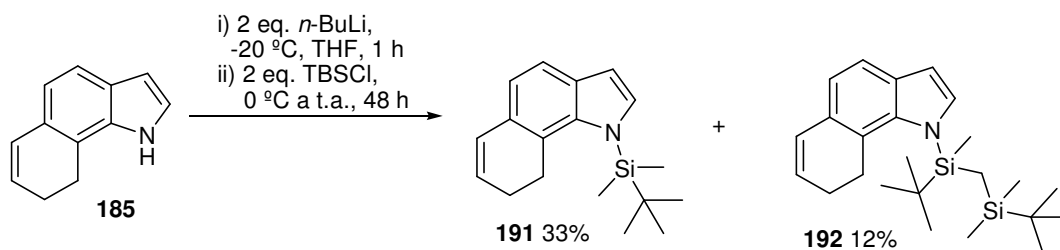
Iniciaram-se os testes de contração de anel mediada por tálio(III). Substratos contendo uma ligação *N-H* frequentemente geram misturas complexas quando tratados com tálio(III)^{47,71} e o mesmo foi observado quando **185** foi tratado com 1,1 eq. de TTN em MeOH a 0 °C. Como consequência, decidiu-se utilizar os grupos protetores Boc e tosil (Ts). A presença destes grupos protetores, com propriedade retiradora de elétrons, diminuiria a reatividade da ligação dupla C₂-C₃ frente ao TTN.⁷² A *N*-proteção com Boc₂O foi feita de acordo com procedimento descrito por Ghren,⁷³ levando ao indol **188**, em bom rendimento. A reação de **185** com TsCl usando procedimento descrito por Ottoni e col.⁷² formou uma mistura 1:1 dos isômeros, **189** e **190**, os quais foram separados por coluna cromatográfica (Esquema 49).

Esquema 49



Realizamos a proteção da olefina indólica tricíclica **185** com TBSCl utilizando 2 equivalentes de *n*-BuLi e de TBSCl. Desta reação obteve-se uma mistura bruta 2:1 de **191** e **192**. A separação destes produtos foi realizada através de duas colunas cromatográficas do tipo “flash” e uma separação por placa preparativa, o que permitiu a obtenção **191** e **192** em 33% e 12% de rendimento respectivamente (Esquema 50).

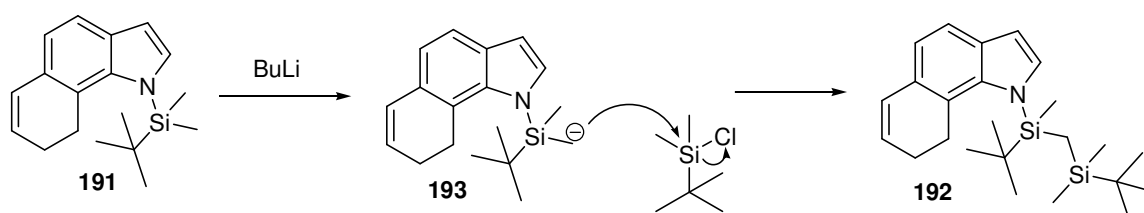
Esquema 50



O espectro de RMN-¹H do subproduto **192** mostra dois sinais atribuídos aos hidrogênios das metilas das duas *terc*-butilas em 0,84 ppm e 0,93 ppm. Há, também, os sinais dos hidrogênios metílicos em 0,65 ppm e em -0,12 ppm. Os hidrogênios metilênicos do carbono ligado aos dois átomos de silício geram o sinal em -0,33 ppm. A análise por espectrometria de massas mostrou o pico do íon molecular em $m/z=397$, esperado para este composto.

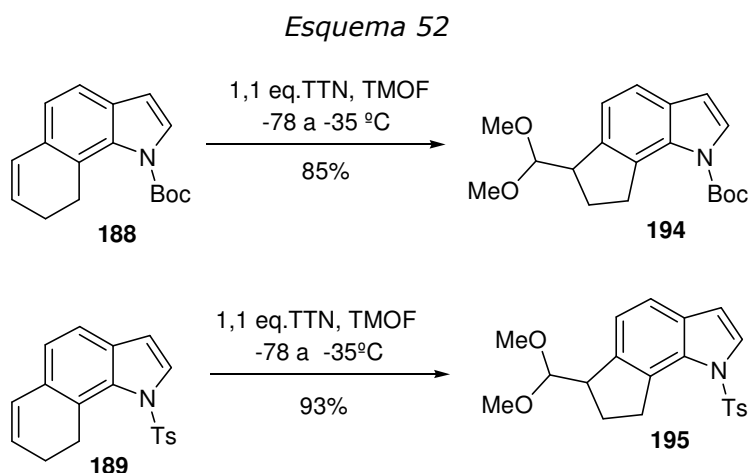
A formação do subproduto **192** pode ser atribuída pela abstração de um hidrogênio de uma das metilas em α ao átomo de silício de **191** pelo BuLi, levando ao ânion **193**. Este intermediário poderia atacar outra molécula de TBSCl gerando o produto secundário **192** (Esquema 51).

Esquema 51

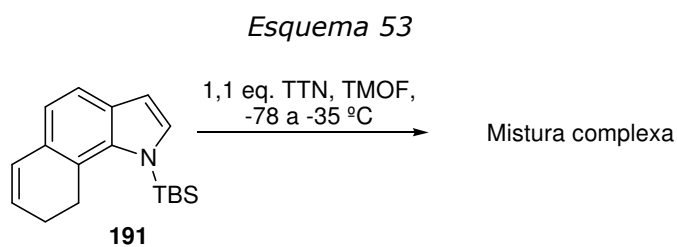


Na oxidação de 1,2-di-hidronaftalenos mediadas por tálio(III), abaixando-se a temperatura do meio reacional há um favorecimento da formação do produto de contração de anel em relação aos produtos de adição.^{43,74,75} Uma tendência similar foi observada quando o solvente MeOH é trocado por TMOF.⁴³ Assim, decidimos realizar a reação de **188** com TTN usando TMOF a temperatura baixa. A adição do TTN foi feita a -78 °C, sendo permitido o aumento gradual da temperatura. Observou-se através de CCD que a reação ocorreu de -50 a -35 °C.

Nestas condições, o único produto obtido foi **194**, formado a partir da contração de anel de **188**, em 85% de rendimento. A reação de **189** foi feita de maneira similar gerando o produto **195** em excelente rendimento (Esquema 52).

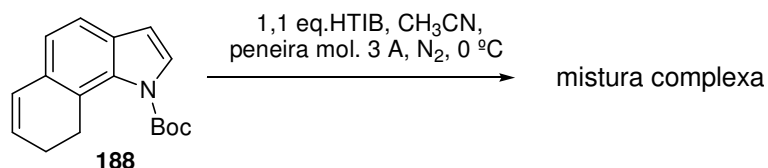


Mesmo com apenas poucos miligramas da olefina indólica *N*-silil-protetida **191**, fez-se a reação com trinitrato de tálio (TTN), havendo formação de uma mistura complexa de produtos, inviabilizando o uso deste grupo protetor para esta transformação (Esquema 53).



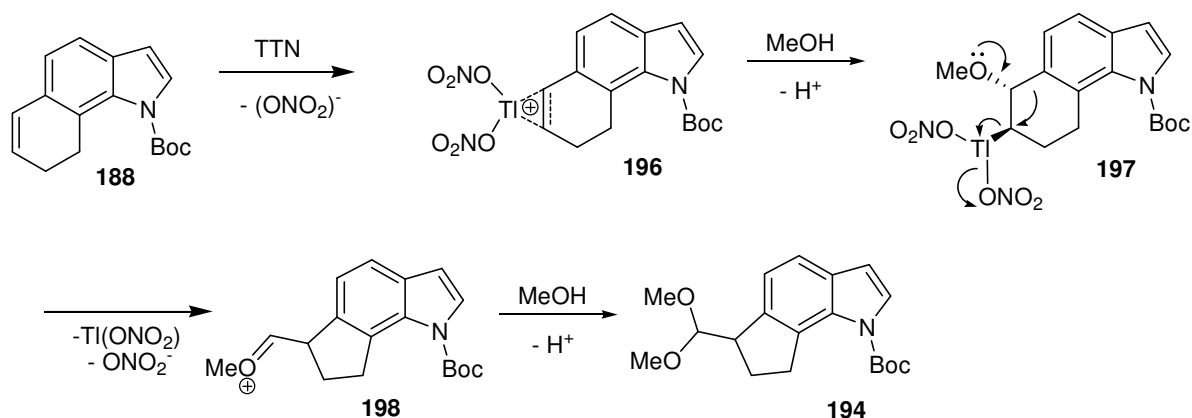
A reação de **188** com HTIB (hidróxi-tosilóxi-iodobenzeno), diferentemente do resultado obtido com TTN, resultou em uma mistura complexa (Esquema 54).

Esquema 54



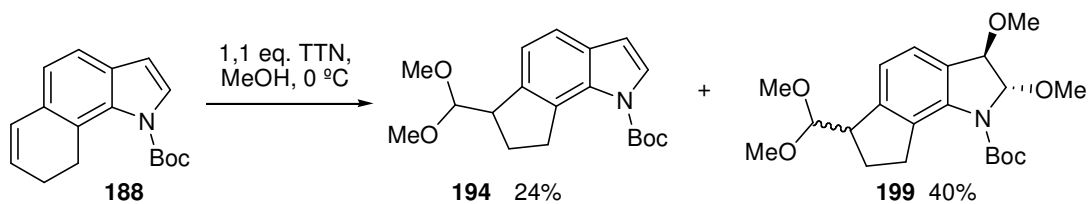
A formação do produto de contração de anel pode ser explicada pelo mecanismo mostrado no Esquema 55.^{47,50,66} A abertura *trans*-diaxial do íon talônio intermediário **196** geraria o aduto oxitaliado **197**. Após a contração de anel, o íon oxônio **198** seria convertido ao acetal **194** pela adição de uma segunda molécula de MeOH.

Esquema 55



As condições reacionais encontradas no Esquema 52 mostraram-se cruciais para a obtenção dos produtos de contração de anel desejados, já que, quando a oxidação de **188** com TTN foi realizada em MeOH a 0 °C, o produto de contração de anel **194** foi obtido em somente 24% de rendimento. Neste caso, o produto majoritário foi o derivado *trans*-indolínico **199**, isolado em 40% de rendimento (Esquema 56), que foi provavelmente formado pela adição eletrofílica à ligação dupla C₂-C₃ do esqueleto indólico, como discutido anteriormente (vide Esquema 45).

Esquema 56



A configuração relativa de **199** foi atribuída por comparação de seus dados de RMN-¹H e RMN-¹³C com o das indolinas **177** e **178**. Pode-se notar claramente que os dados de deslocamento químico e multiplicidade dos sinais dos hidrogênios e dos carbonos da porção 1,2-dimetóxi de **199**, assemelham-se com os obtidos para *trans*-indolina **177** (compare Figura 5 e Figura 6).

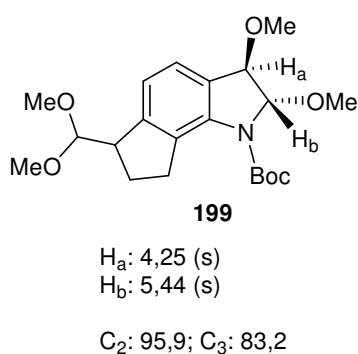


Figura 6. Dados de RMN-¹H e RMN-¹³C de **199**.

Considerando que os resultados de contração de anel da olefina indólica *N*-protegida com os grupos Boc e Ts foram altamente seletivos e permitiram alcançar o esqueleto tricíclico comum a todas as triquentrininas e herbindóis, decidimos abandonar os testes com outros grupos protetores e dar início à síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A.

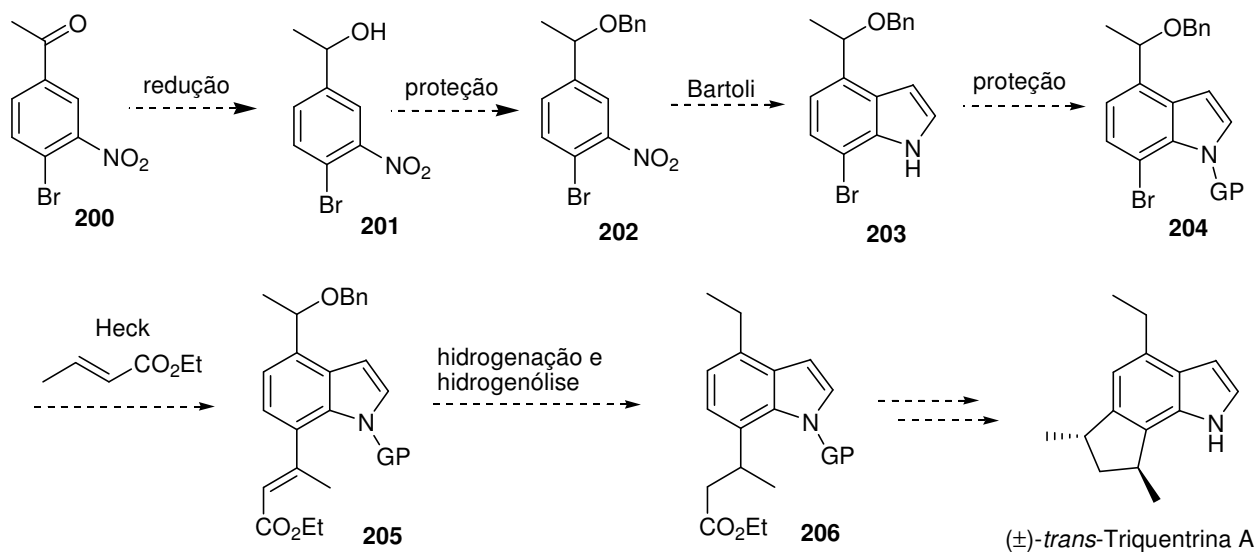
3.3. Síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A

3.3.1. Preparação do indol 203

Ao dar início à síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A, decidimos alterar a rota inicial mostrada no Esquema 41, visto que o único procedimento encontrado na literatura para a obtenção do material de partida, 4-bromo-3-nitroetilbenzeno, é o que foi realizado por Blechert e col. na síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A. Neste trabalho os autores preparam o 4-bromo-3-nitroetilbenzeno a partir do 4-bromoetilbenzeno em apenas 37% de rendimento através de uma reação de nitração (vide Esquema 17).²⁸

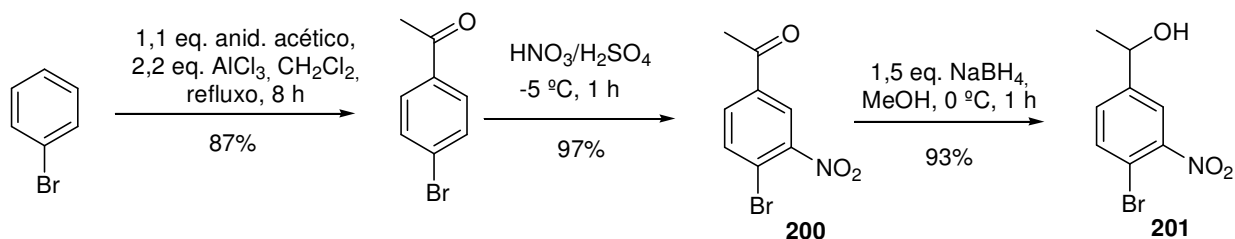
Reformulamos a rota sintética inicialmente proposta adiando a obtenção do grupo etila na posição 4 do esqueleto indólico. A redução da carbonila da 4-bromo-3-nitroacetofenona (**200**) com NaBH₄ levaria ao álcool benzílico **201**. Este álcool poderia ser convenientemente protegido com o grupo benzila gerando o composto **202**, que seria, então, submetido à reação de Bartoli formando o indol **203**. O acoplamento de **204** com o crotonato de etila, através de uma reação de Heck, levaria ao intermediário **205**. A etapa seguinte seria o tratamento de **205** com H₂/cat., que poderia realizar tanto a hidrogenação da ligação dupla, quanto a hidrogenólise do grupo *O*-benzila, gerando o intermediário **206** (Esquema 57.)

Esquema 57



A cetona **200**, disponível comercialmente, foi inicialmente preparada em 2 etapas (acilação de Friedel-Crafts e nitração) a partir do bromobenzeno em bons rendimentos. A redução de **200** com NaBH_4 em MeOH levou ao álcool benzílico **201** em 93% de rendimento (Esquema 58).

Esquema 58



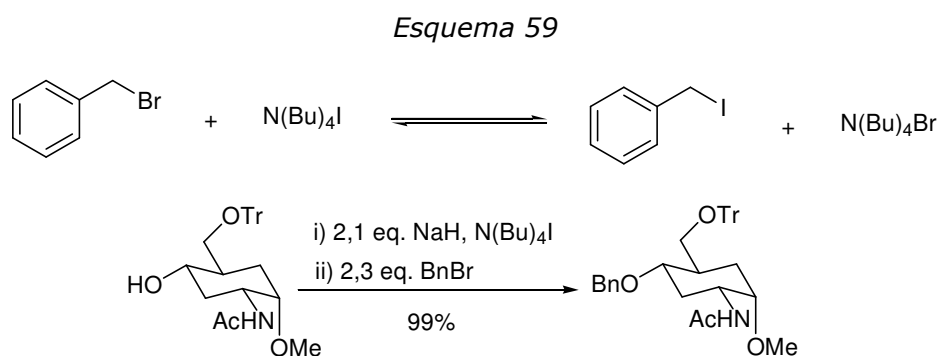
A proteção do grupo hidroxila com brometo de benzila, em condições clássicas (NaH em DMSO a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e depois a adição de BnBr) levou ao produto **202** em baixos rendimentos nas diversas tentativas realizadas (Tabela 2). Quando 2 eq. de NaH e 1,5 eq. de BnBr foram utilizados, somente material de partida foi recuperado (entrada 1). Mantendo-se a quantidade de base e aumentando-se para 2 eq. de BnBr, o produto desejado **202** foi obtido em 15% de rendimento (entrada 2). Dobrando-se a quantidade dos dois reagentes, houve o isolamento de

32% de **202**, com diminuição da porcentagem de material de partida recuperado (entrada 3). Quando 4 eq. de NaH e 1,2 eq. de BnBr foram empregados, **202** foi obtido em 38% de rendimento com recuperação de 40% de material de partida (entrada 4).

Tabela 2. Tentativas de proteção de **201**.

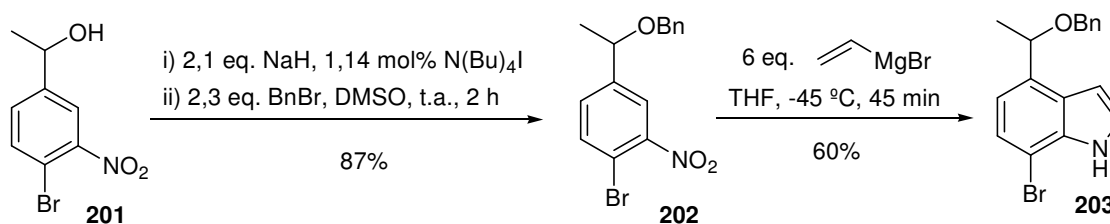
Entrada	NaH (eq.)	BnBr (eq.)	Produto
1	2	1,5	mp
2	2	2	202 (15%) + mp (70%)
3	4	4	202 (32%) + mp (55%)
4	4	1,2	202 (38%) + mp (40%)

Ogawa *et al.*⁷⁶ realizaram a proteção de álcoois estericamente impedidos com excelentes rendimentos, utilizando quantidades catalíticas de iodeto de tetrabutilamônio. Os autores propõem que este iodeto reagiria com o brometo de benzila gerando o iodeto de benzila que, por sua vez, é atacado pelo alcóxido formado pela reação com NaH (Esquema 59).



Utilizando este procedimento para a proteção do álcool benzílico **201**, um aumento significativo de rendimento foi obtido (de 38% para 87%). A subsequente reação de Bartoli foi realizada usando-se 6 eq. de brometo de vinilmagnésio, levando ao indol **203** desejado (Esquema 60).

Esquema 60



Dessa forma, iniciamos os testes para a reação de Heck, cujos resultados estão descritos a seguir.

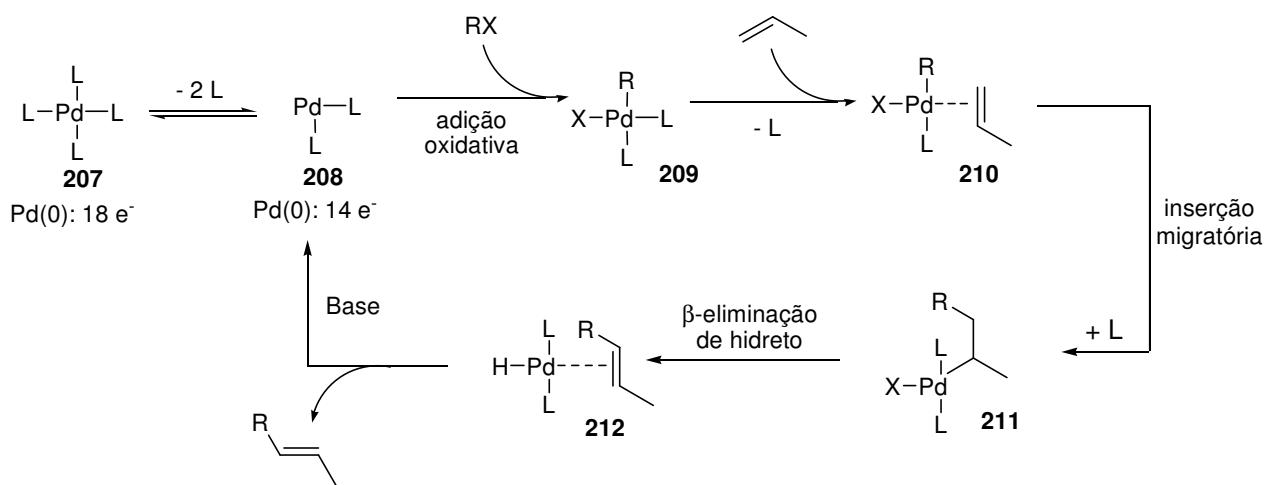
3.3.2. Reação de Heck

3.3.2.1. Considerações Gerais

A reação de Heck consiste de um acoplamento de um haleto ou triflato de arila, vinila ou alquila sem hidrogênios β em um carbono sp^3 , com uma olefina mono, di ou trissubstituída mediado por um sal de paládio(0). Esta reação tornou-se uma ferramenta sintética poderosa, sendo utilizada em diversas sínteses de produtos naturais.^{77,78}

O mecanismo geral da reação de Heck está descrito no Esquema 61. Inicialmente, há dissociação de ligantes (L) do complexo no meio reacional passando de um complexo de paládio (0) estável com 18 elétrons na camada de valência (**207**), para o complexo **208**, com 14 elétrons (espécie reativa). Na presença de um haleto ou triflato de arila (RX), ocorre a etapa de adição oxidativa, gerando **209**. Há a formação do complexo π com a olefina pela perda de mais um ligante L. A próxima etapa é a inserção migratória do grupo R na olefina (adição *sin*), levando ao intermediário **211**. Este organopaládio sofre β -eliminação de hidreto e após a abstração do próton de **212**, o complexo **208** é regenerado.

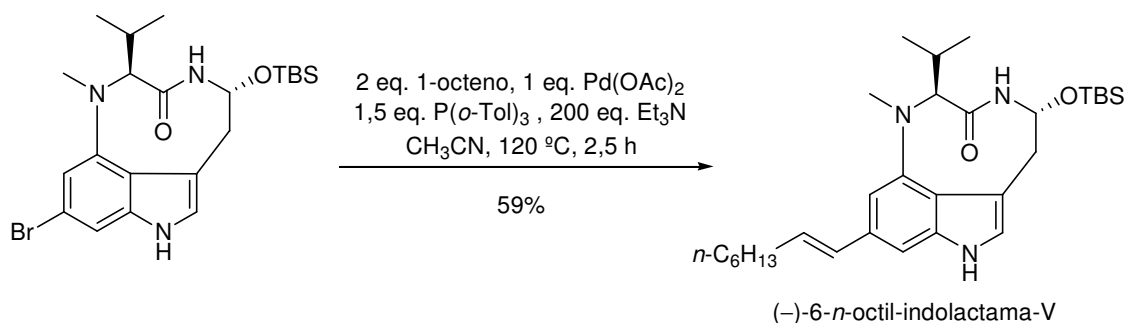
Esquema 61



Discutiremos, a seguir, alguns exemplos da Heck em compostos indólicos que serviram como inspiração para a resolução dos problemas encontrados durante a síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A.

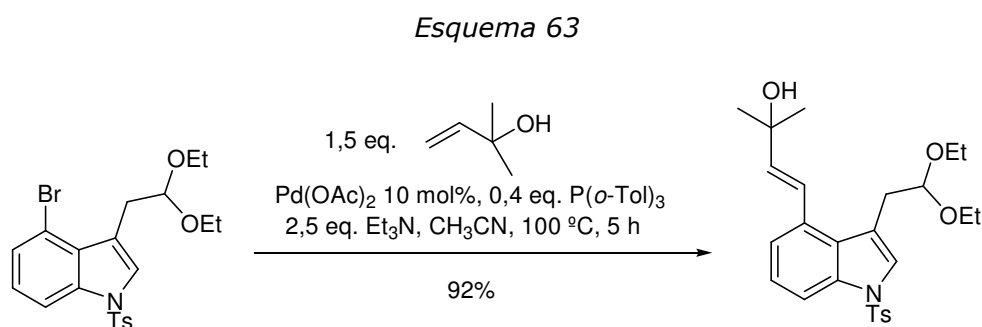
Hayashi *et al.*⁷⁹ realizaram o acoplamento de um dos intermediários da síntese da (-)-6-*n*-octil-indolactama-V com o 1-octeno, sem a proteção do átomo de nitrogênio da unidade indólica da molécula (Esquema 62). Cabe ressaltar dois aspectos negativos neste procedimento: um deles é a utilização não catalítica do sal de paládio (1 equivalente) e o outro é a possível dificuldade experimental pelo fato de que a reação foi realizada em tubo selado.

Esquema 62

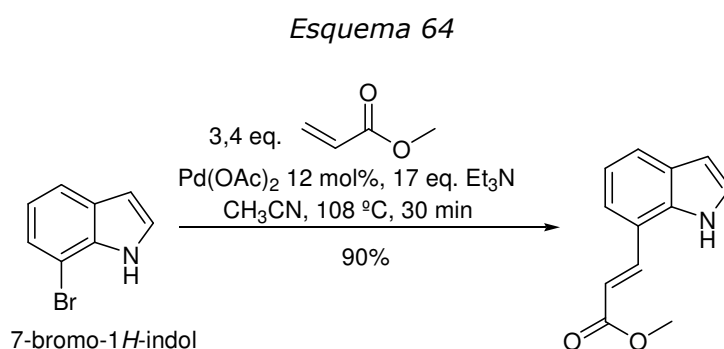


Hegedus e colaboradores⁸⁰ realizaram a reação de Heck catalisada por Pd(OAc)₂ (10 mol%) em excelente rendimento na síntese total da (\pm)-aurantioclavina. O grupo tosila foi

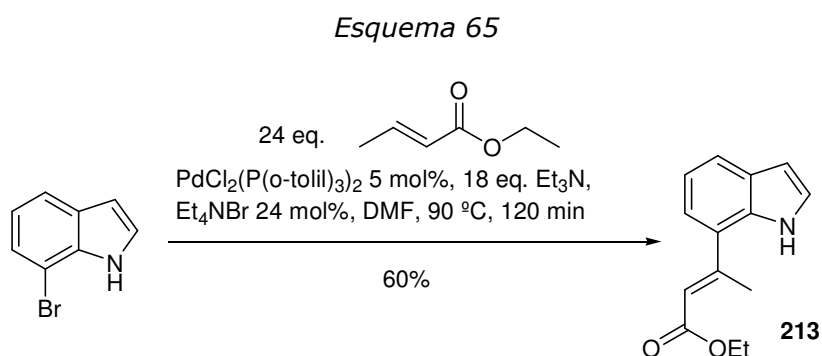
utilizado como grupo protetor do átomo de nitrogênio e a reação foi feita em tubo selado (Esquema 63).



Somei *et al.*⁸¹ realizaram o acoplamento do 7-bromo-1*H*-indol com acrilato de metila utilizando Pd(OAc)_2 (12 mol%), em um estudo objetivando a síntese de indóis substituídos na posição 7 (Esquema 64). Um ponto interessante neste procedimento é a ausência de fosfina e de grupo protetor, além de não ser necessário o uso de tubo selado.



Em 2004, Tonder e colaboradores obtiveram o indol **213**, em 60% de rendimento, através de uma reação de Heck do 7-bromo-1*H*-indol com crotonato de etila, utilizando-se $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolil})_3)_2$ e Et_4NBr (Esquema 65).



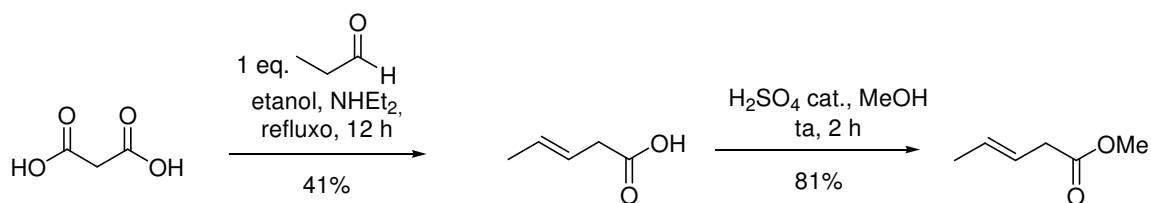
Nas sínteses das triquentrininas e dos herbindóis, somente Blechert *et al.* utilizaram esta reação em um intermediário indólico.²⁸ Na primeira tentativa de síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A, os autores realizam uma reação entre o bromo-indol **82** *N*-protegido com o grupo benzila, P(*o*-tolil)₃ e Pd(OAc)₂. Nestas condições, o produto de acoplamento foi obtido em 61% de rendimento (vide Esquema 17). Na segunda tentativa, uma reação de Heck novamente é feita, porém, em um intermediário não-indólico (vide Esquema 19).

3.3.2.2. Reações de Heck com *trans*-3-pentenoato de metila

Na proposta inicial, a olefina utilizada na reação de acoplamento Heck seria o crotonato de metila, seguida de uma reação de homologação, a fim de se obter o número de carbonos necessário para a formação posterior do anel de seis membros. Uma estratégia interessante, no entanto, seria realizar o acoplamento com uma olefina contendo o número de carbonos desejados, evitando a etapa de homologação. Com esta finalidade, realizou-se a síntese do *trans*-3-pentenoato de metila.

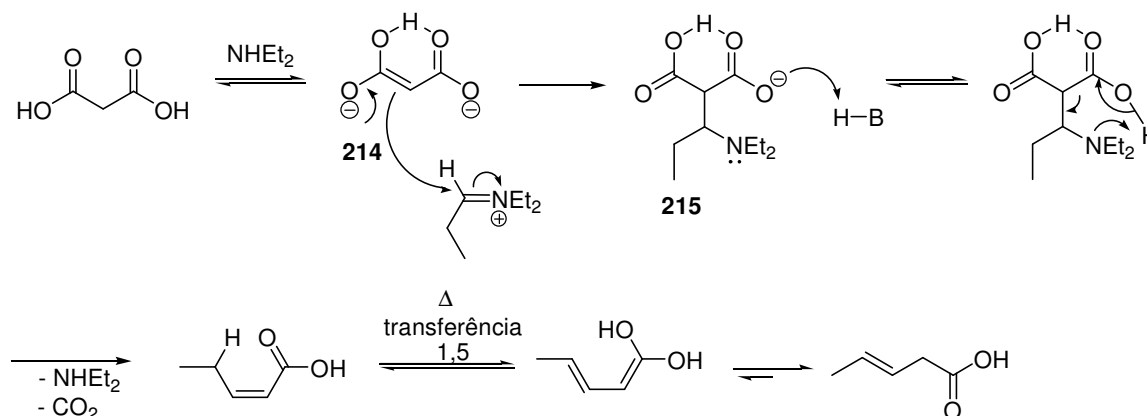
Cerfontain e van der Veen⁸², em um estudo de alquilação de ácidos e ésteres β,γ -insaturados, prepararam o ácido 3-pentenóico através de uma reação tipo Knoevenagel. Utilizando este procedimento, preparamos o ácido *trans*-3-pentenóico e, após esterificação, o *trans*-3-pentenoato de metila foi obtido (Esquema 66).

Esquema 66



O mecanismo proposto inicia-se com a base gerando o diânion **214**. Este diânion atacaria o íon imínio formado pela reação do propanal com a NH_4Et_2 , formando **215**. Uma das formas de equilíbrio deste ânion propiciaria a descarboxilação, gerando um ácido α,β -insaturado com regeneração da base. O ácido formado levaria ao ácido *trans*-3-pentenoico através de uma transferência 1,5 de hidrogênio⁸³ (Esquema 67).

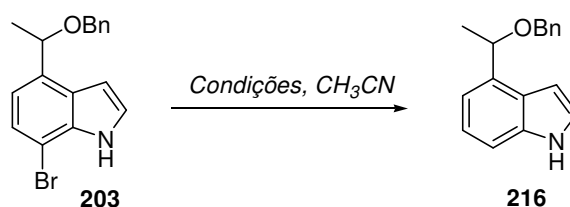
Esquema 67

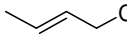


Passou-se, então, aos testes de acoplamento do indol **203**, sem grupo protetor, com o éster β,γ -insaturado sintetizado (Tabela 3). A condição usada por Somei⁸¹ (vide Esquema 64), que não utiliza fosfina, foi a primeira testada (entrada 1) já que não dispúnhamos, naquele momento, da tri-*o*-tolilfosfina (comumente utilizada para acoplamentos em indóis). Após 5 h, a reação foi interrompida resultando na recuperação do material de partida (28%) e isolamento do produto de redução **216**, pela troca do halogênio por hidrogênio, em 56% de rendimento. A segunda tentativa foi realizada com algumas modificações do procedimento descrito por Hegedus *et al.* (vide Esquema 63).⁸⁰ Ao invés da tri-*o*-tolilfosfina, utilizamos a PPh_3 , que também é uma fosfina

utilizada em reações de Heck. A reação foi ampolada e deixada na estufa a 110 °C por 5 h. A análise por CCD mostrou apenas a formação do produto de redução **216**, que foi isolado em 50 % de rendimento (entrada 2). Após estes testes, decidiu-se trocar o catalisador de Pd(OAc)₂ para PdCl₂. Nestas condições e após 4 dias de reação, o produto de redução **216** foi isolado em 59% de rendimento (entrada 3). Após a otimização desta etapa com o crotonato de etila (que será discutida no item 3.3.2.3.), decidiu-se testar tais condições reacionais com o *trans*-3-pentenoato de metila (entrada 4). Utilizando-se 16 equivalentes da olefina, PdCl₂ como catalisador e tri-*o*-tolilfosfina, o produto de redução **222** foi obtido em 50% de rendimento

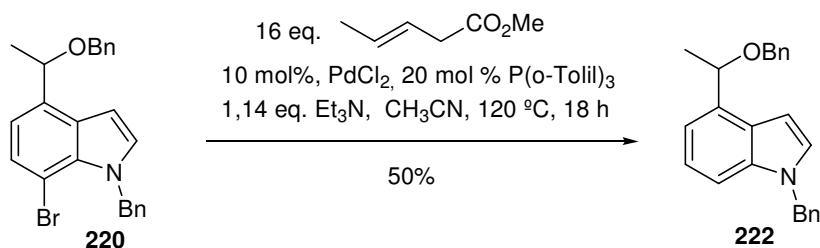
Tabela 3. Reação de Heck de **203** com *trans*-3-pentenoato de metila



Entrada	 CO ₂ Me	Catalisador (mol%)	Fosfina (mol%)	Et ₃ N (eq.)	T (°C)	Tempo	Produto (%)
1	3,4 eq.	Pd(OAc) ₂ (12 mol%)	-	20	110	5 h	216 (56%) + MP (28%)
2	4,5 eq.	Pd(OAc) ₂ (9 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	1,5	110	5 h	216 (50%)
3	3,4 eq.	PdCl ₂ (12 mol%)	PPh ₃ (20 mol%)	18	100	4 dias	216 (59%)

Após a otimização desta etapa com o crotonato de etila (que será discutida no item 3.3.2.3.), decidiu-se testar tais condições reacionais com o *trans*-3-pentenoato de metila. Utilizando-se 16 equivalentes da olefina, PdCl₂ como catalisador e tri-*o*-tolilfosfina, o produto de redução **222** foi obtido em 50% de rendimento (Esquema 68).

Esquema 68

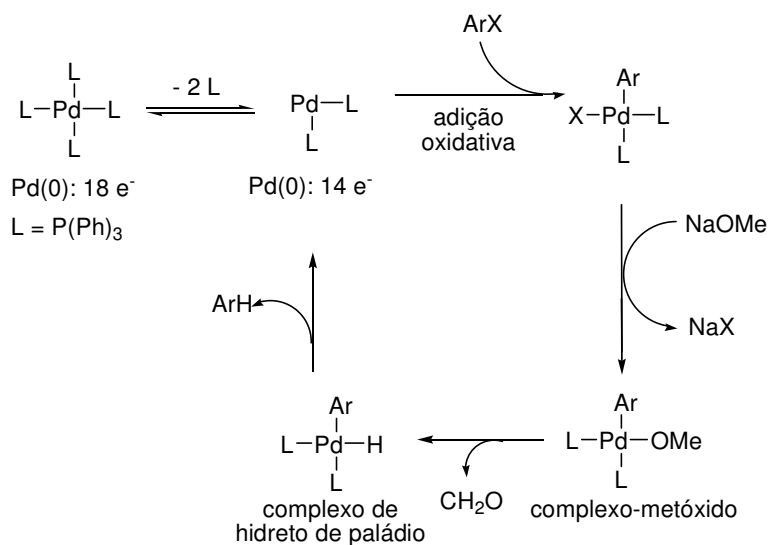


A formação do produto de redução **216** foi confirmada por RMN-¹H, onde a integração dos sinais indica a presença de 10 hidrogênios aromáticos. Além disso, no espectro de RMN-¹³C, há o desaparecimento do sinal do carbono quaternário ligado ao bromo em 103,7 ppm (para o mp) e o aparecimento do sinal em 110,3 ppm que, após análise por DEPT-135, foi atribuído ao C-H formado. A análise EM mostrou o pico do íon molecular com $m/z=251$, que confirma a perda do átomo de bromo e inserção de um átomo de hidrogênio.

A redução de haletos de arila utilizando catalisadores de paládio para produção de arenos é uma reação conhecida. Helquist e Zask⁸⁴, por exemplo, realizaram um estudo de redução de haloarenos (bromotoluenos, 4-bromobenzeno, bromonaftaleno, entre outros) utilizando Pd(PPh₃)₄, como catalisador, e metóxido de sódio, como base. Este método mostrou-se eficiente e compatível com diversos grupos funcionais. O mesmo grupo de pesquisa aperfeiçoou a metodologia utilizando formato de sódio ao invés de metóxido de sódio, ampliando, ainda mais, o número de grupos funcionais compatíveis com o método.⁸⁵

Um mecanismo provável para a redução de haletos de arila está mostrado no Esquema 69. Como primeira etapa, haveria a adição oxidativa do ArX à espécie de paládio(0), PdL₂. Na presença de NaOMe, o intermediário resultante (PdL₂(X)Ar) sofreria uma troca do haleto X por metóxido, formando o complexo-metóxido: PdL₂(OMe)Ar. Através da perda de uma molécula de formaldeído, haveria a formação do complexo de hidreto de paládio que, por sua vez, levaria ao produto de redução ArH com regeneração da espécie de PdL₂.

Esquema 69

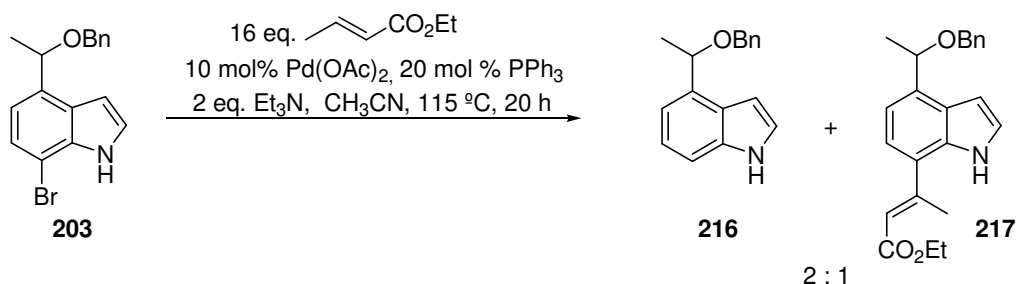


Como os testes realizados com o *trans*-3-pentenoato de metila não levaram ao resultado esperado, decidimos retornar à rota inicialmente proposta e iniciar os testes com crotonato de etila como olefina.

3.3.2.3. Reações de Heck com crotonato de etila

Blechert e colaboradores (vide Esquema 17) fizeram uso de Pd(OAc)_2 , como catalisador, e crotonato de metila em um substrato contendo o grupo protetor benzila.²⁸ No entanto, ainda tentando realizar a reação sem a proteção do nitrogênio, decidimos fazer algumas reações do indol **203** com crotonato de etila em condições similares. No primeiro teste, o produto isolado, após 20 h de reação, foi uma mistura inseparável 2:1 do produto de redução **216**, com o produto de acoplamento **217** (Esquema 70).

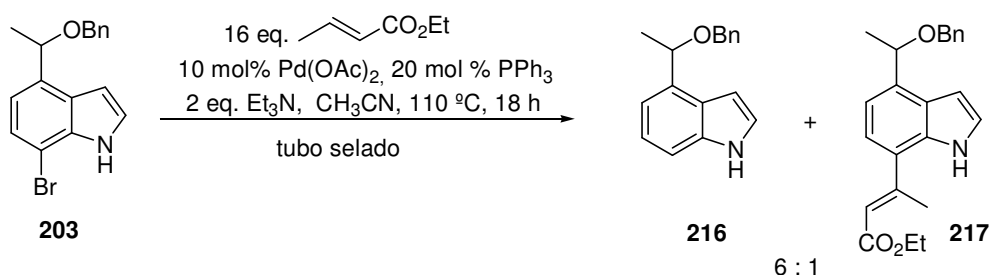
Esquema 70



O espectro de RMN-¹H da mistura mostra sinais em 2,68 ppm (d, $J=1,5$ Hz) para os hidrogênios da metila em β ao grupo éster, assim como os sinais do grupo etila do éster (1,34 ppm, t, $J=6,9$ Hz; 4,25 ppm, q, $J=6,9$ Hz). Observam-se dois sinais em 8,26 ppm e 8,54 ppm referentes ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do produto reduzido **216** e do produto de acoplamento **217**, respectivamente. No espectro de RMN-¹³C pode-se observar o sinal do carbono carbonílico do grupo éster em 166,8 ppm. Verifica-se, também, o sinal em 110,3 ppm atribuído ao carbono onde a troca halogênio-hidrogênio ocorreu.

A mistura do indol **217** com o produto de redução **216** também foi obtida para a reação em ampola selada (Esquema 71). Nota-se o aumento da proporção do produto de redução **216** quando comparado com a reação não ampolada (compare Esquema 70 e Esquema 71).

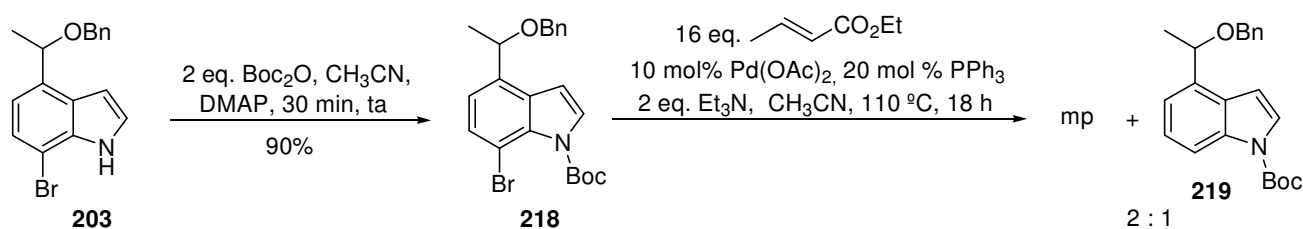
Esquema 71



Após estes testes, nos rendemos à utilização de um grupo protetor. Alguns exemplos de reações de Heck em indóis fazem uso de proteção do nitrogênio.^{28,80} Em nenhum deles, porém, há uma discussão sobre a relação do efeito da proteção no rendimento do produto de acoplamento, contendo, apenas, uma discussão da proteção visando uma transformação

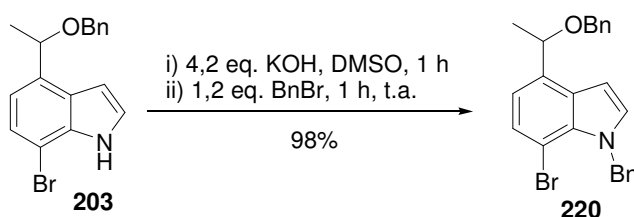
posterior. Portanto, como primeira tentativa decidiu-se proteger o nitrogênio com o grupo Boc⁷² para posterior reação de Heck. A reação de proteção de **203** levou ao indol **218** em 90% de rendimento. A reação de Heck de **218** com crotonato de etila e Pd(OAc)₂ resultou em uma mistura de material de partida e do produto de redução **219**, após 18 horas de reação (Esquema 72).

Esquema 72



Blechert *et al.*, na síntese da (\pm)-*cis*-triquentrina A,²⁸ utilizam o indol protegido com o grupo benzila na reação de Heck (vide Esquema 17). Adicionalmente, em um estudo de homologação de amino-ésteres quirais feito por Gallagher *et al.*⁸⁶ foi constatado que o melhor grupo protetor para a realização desta transformação é o grupo benzila. Visando também a etapa de homologação, fez-se a proteção do nitrogênio de **203** com o grupo benzila utilizando-se KOH como base e BnBr, gerando **220** em 98% de rendimento (Esquema 73).

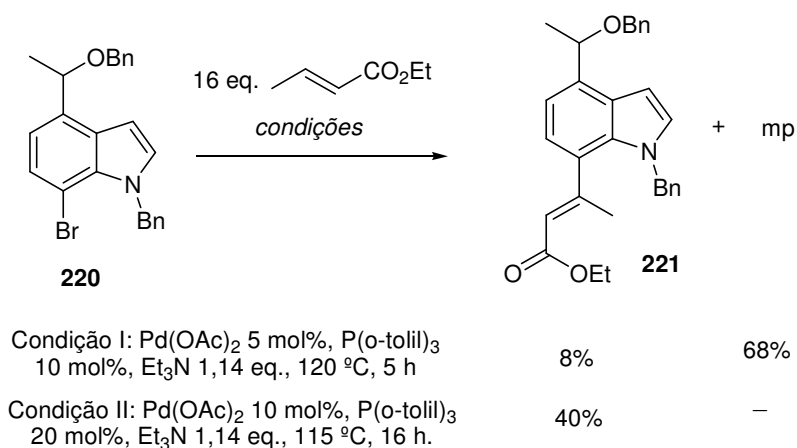
Esquema 73



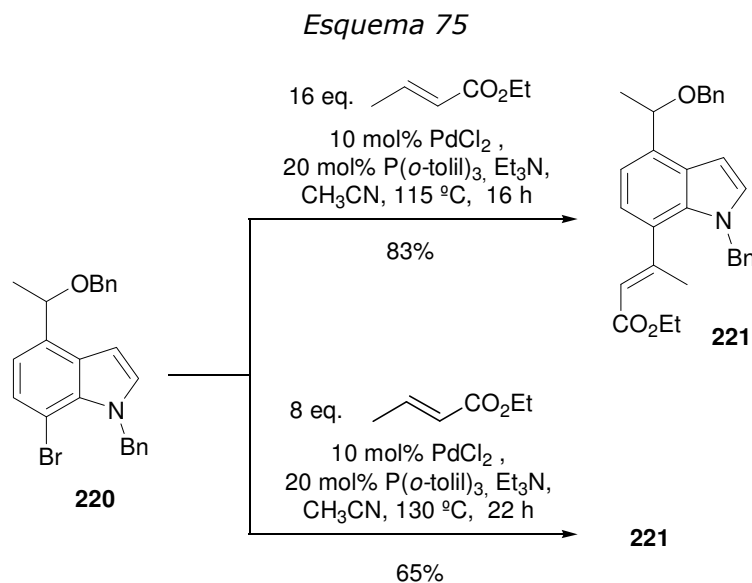
A reação de Heck com o indol **220** foi realizada utilizando-se Pd(OAc)₂ e tri-*o*-tolilfosfina em um frasco Schott® na estufa por 5 horas. Após a purificação, o produto desejado **221** foi obtido em apenas 8% de rendimento e 68% de material de partida foi recuperado (Condição I,

Esquema 74). A reação foi repetida, aumentando-se as porcentagens do catalisador de paládio e da fosfina, levando ao produto desejado **221** em 40% de rendimento (Condição II).

Esquema 74



Este resultado não muito eficiente, embora animador, nos motivou a tentar a troca do sal de paládio de Pd(OAc)₂ para PdCl₂. Com isso, foi observado um grande aumento no rendimento da formação de **221**. As várias repetições desta etapa mostraram que este procedimento possui uma boa reprodutibilidade, obtendo-se sempre rendimentos na faixa de 70 a 80%. Uma mudança desejável nas condições reacionais seria a diminuição do excesso de crotonato de etila. Foi testada, então, a reação de acoplamento utilizando-se 8 equivalentes da olefina. Entretanto, tal redução acarretou na diminuição do rendimento e no aumento do tempo reacional de 16 para 22 h (Esquema 75).



A atribuição *E* para a geometria da dupla ligação do produto de acoplamento foi feita através da comparação com dados da literatura.^{87,88} No espectro de RMN-¹H do produto **221**, observa-se o quarteto em 5,73 ppm ($J=1,5$ Hz) referente ao hidrogênio da ligação dupla. O desdobramento se deve ao acoplamento alílico com os hidrogênios da metila que, por sua vez, aparecem como um dubleto em 2,29 ($J=1,5$ Hz). Tanto os valores de deslocamento químico quanto o de multiplicidade destes sinais concordam plenamente com o descrito por Tonder e col. (Figura 7). A análise de RMN-¹³C, mostra o sinal em 166,3 ppm referente ao carbono carbonílico do grupo éster. Na região alifática do espectro, os sinais em 14,3 ppm e 21,8 ppm foram atribuídos aos carbonos das metilas do éster e da ligação dupla, respectivamente.

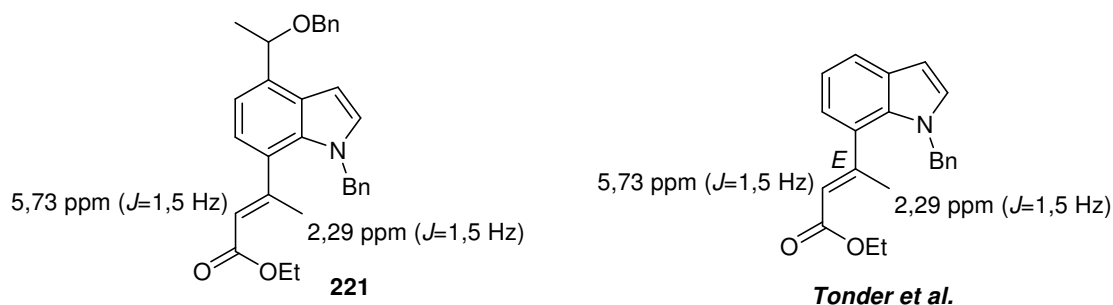
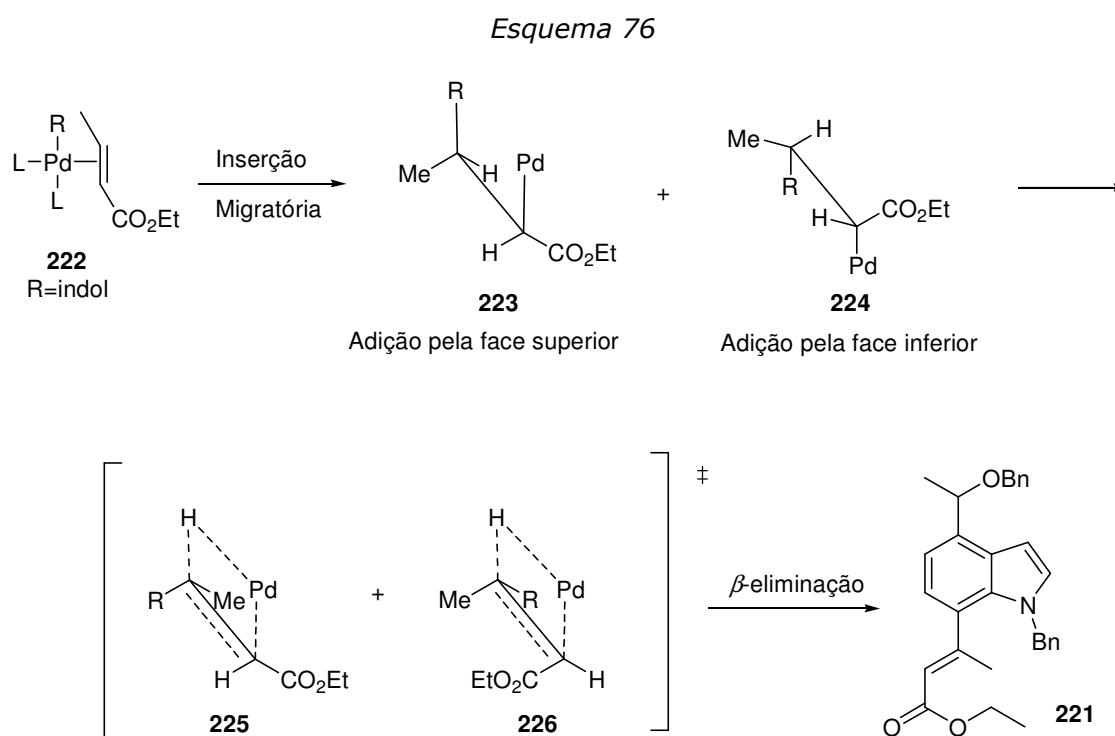


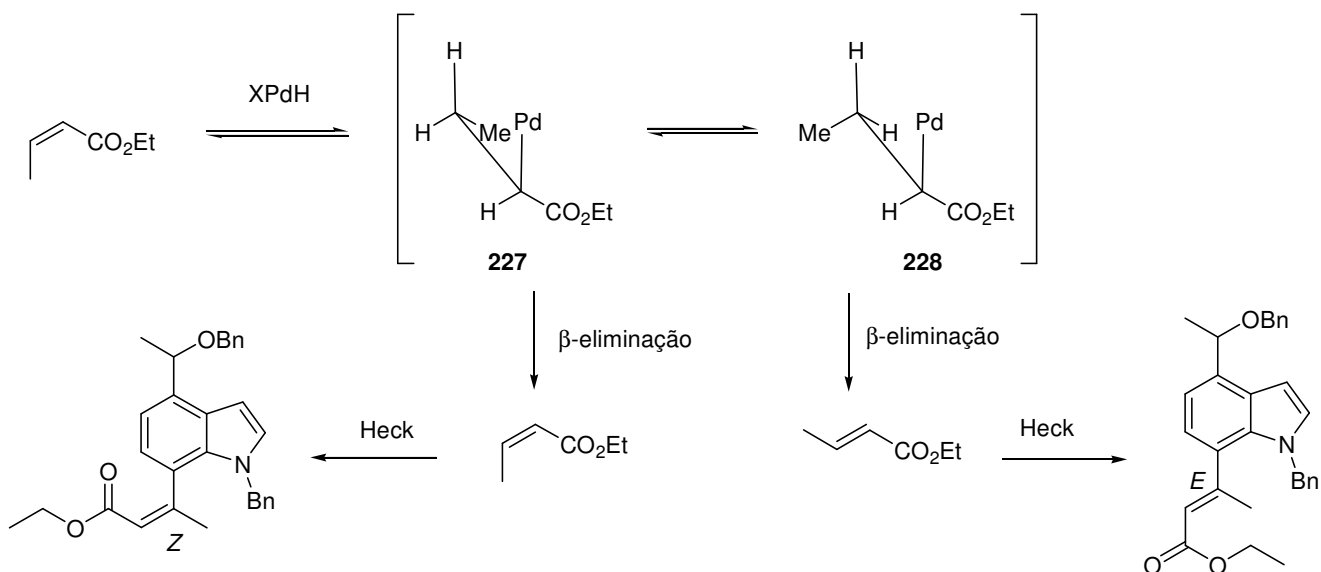
Figura 7. Comparação de deslocamentos químicos selecionados de **221**

A configuração *E* da ligação dupla concorda com o mecanismo da reação de Heck. A etapa da inserção migratória do indol na olefina se dá de maneira *sin*, fornecendo os intermediários **223** e **224**. Estas espécies de Pd, na etapa da β -eliminação de hidreto, gerariam, para atingir a conformação *sin* necessária, os estados de transição **225** e **226**, respectivamente. Assim, a conformação destes dois estados de transição coloca o grupo éster e o grupo indólico em posição *anti*, levando ao produto com a geometria da dupla ligação *E* (Esquema 76).



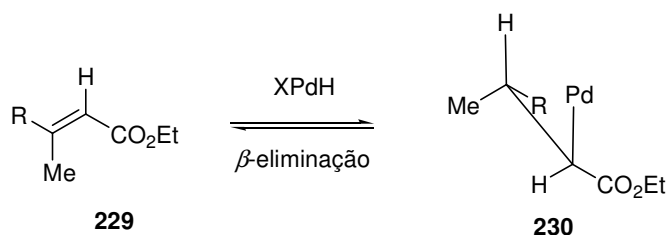
A utilização do *cis*-crotonato de etila poderia, portanto, levar ao produto com geometria *Z*. Porém, é descrito na literatura⁸⁹ que a formação do XPdH no meio reacional pode fazer com que ocorra a isomerização da dupla ligação do substrato. Este processo se dá pela inserção migratória do hidreto de paládio na olefina, gerando o intermediário **227** que, por um equilíbrio conformacional, gera o confômero **228**. Este confômero seria mais estável que **227**, por não possuir os grupos Me e CO₂Et eclipsados, favorecendo a isomerização da olefina *cis*. A β -eliminação de hidreto no confômero **227** retorna a olefina com geometria inicial. Já para o confômero **228** a eliminação levaria a olefina com geometria *E* (Esquema 77).

Esquema 77



Este processo de isomerização não ocorre no produto, pois se trata de uma olefina trissubstituída, cujo intermediário gerado pela inserção migratória de XPdH possui apenas o confôrmero **230** para a β -eliminação *sin*, o qual levaria ao composto inicial **229** (Esquema 78). Já para olefinas terminais este processo também é usado para explicar obtenção de misturas *E/Z* de produtos de acoplamento.^{87,89}

Esquema 78



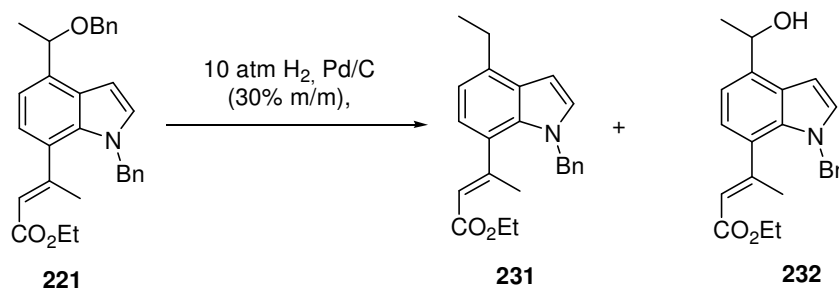
3.3.3. Reações de hidrogenação e hidrogenólise de **221**

A reação de hidrogenólise de éteres benzílicos é bastante comum em síntese orgânica, sendo necessário o emprego de catálise ácida. As condições testadas para a hidrogenólise de **221** estão apresentadas na Tabela 4. Como primeira tentativa fez-se a reação utilizando EtOH como solvente e HClO₄ catalítico⁹⁰ gerando o produto de hidrogenólise desejado **231**, em 68% de rendimento. Apesar do rendimento aceitável obtido nesta reação, não houve boa reprodutibilidade (entradas 1 e 2).

Mudando-se o solvente para acetato de etila e mantendo-se o HClO₄ em quantidades catalíticas,⁹¹ foi observada a decomposição do material de partida (entrada 3). O tempo reacional aumentou demasiadamente quando AcOH glacial catalítico e acetato de etila como solvente foram usados.⁹¹ Nestas condições o produto de hidrogenólise **231** foi obtido em rendimentos moderados juntamente com o produto de desproteção do álcool **232** e recuperação do material de partida (entradas 4 e 5).

Um grande aumento do rendimento isolado do produto de hidrogenólise **231** foi observado quando THF anidro foi usado como solvente na presença de quantidades catalíticas de HCl. Na primeira tentativa nestas condições, o tempo de consumo total do material de partida não foi determinado (entrada 6). Após 18 horas fez-se a elaboração da reação e foi verificada a formação de **231** em 86% de rendimento. Um acompanhamento mais apurado do progresso da reação mostrou que o material de partida é totalmente consumido após 8 horas, obtendo-se **231** em 85% de rendimento (entrada 7). No entanto, este procedimento mostrou-se irreprodutível, levando a misturas complexas de produtos ou mistura de **231** e **232**.

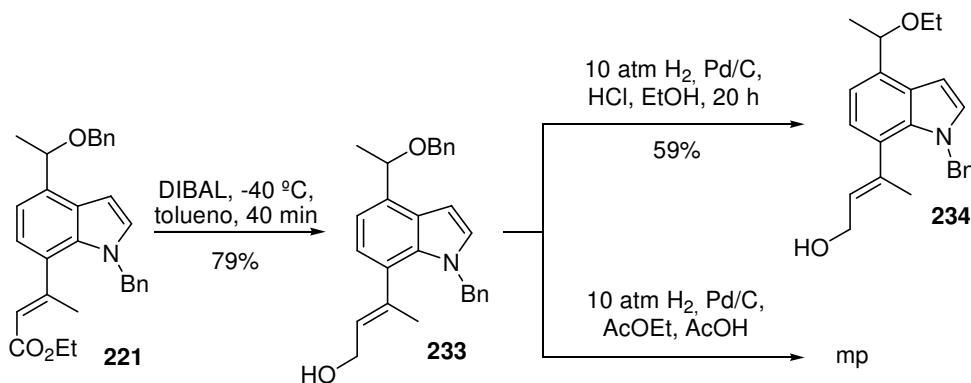
Na tentativa de contornar este problema, decidimos testar o uso de APTS catalítico em THF anidro. Nestas condições, bons rendimentos e reprodutibilidade foram obtidos em pequena escala (entrada 8). No entanto, quando tentamos fazer a reação em escala de 1 g, este procedimento levou a uma mistura complexa de produtos (entrada 9).

Tabela 4. Reação de hidrogenólise de **221**.

Entrada	Ácido	Solvente	Tempo	Produto
1	HClO ₄	EtOH	20 h	231 (68%)
2	HClO ₄	EtOH	48 h	231 (16%) + 232 (22%)
3	HClO ₄	AcOEt	24 h	mistura complexa
4	AcOH	AcOEt	3 dias	231 (42%) + 232 (24%) + mp (18%)
5	AcOH	AcOEt	6 dias	231 (53%) + 232 (20%) + mp (12%)
6	HCl	THF	18 h	231 (86%)
7	HCl	THF	8 h	231 (85%)
8	APTS	THF	16 h	231 (70 – 78%; escala < 100 mg)
9	APTS	THF	10 h	mistura complexa (escala ~ 1 g)

Cabe ressaltar que em todas as condições testadas, o produto de hidrogenação da ligação dupla não foi observado. Uma possibilidade para a baixa reatividade desta ligação poderia ser sua conjugação tanto com o grupo éster, quanto com o anel indólico. Para diminuir este efeito, foi feita a redução do éster α,β -insaturado de **221** com DIBAL-H, obtendo-se o álcool alílico **233**, em 79% de rendimento. O álcool alílico **233** foi submetido às condições de hidrogenólise e hidrogenação. Apenas o produto de substituição do grupo OBn pelo solvente **234** foi isolado. Quando uma mistura de AcOEt/AcOH foi usada nesta reação como solvente, apenas material de partida foi recuperado (Esquema 79).

Esquema 79

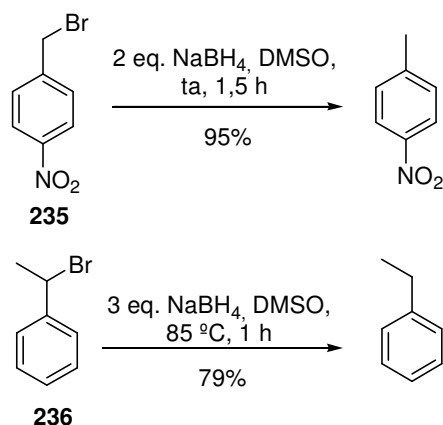


Diante da incapacidade de obtermos o indol **231** em quantidades suficientes para dar continuidade às próximas etapas, decidimos reestruturar nossa rota sintética de maneira que a reação de hidrogenólise fosse evitada.

3.3.4. Preparação de **231** a partir do 4-bromo-3-nitroetilbenzeno (**80**)

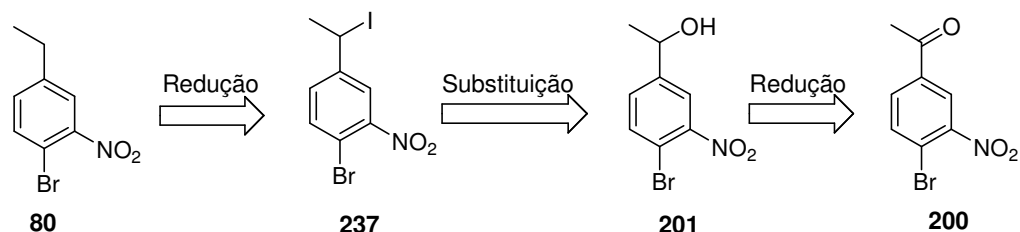
Neste ponto do trabalho decidimos que deveríamos iniciar a síntese a partir do 4-bromo-3-nitroetilbenzeno, como havia sido proposto inicialmente (vide Esquema 41). Como este composto não é comercial e o único procedimento para sua preparação possui baixo rendimento,²⁸ decidimos prepará-lo a partir da 4-bromo-3-nitroacetofenona (**200**) comercial. No entanto, reações clássicas de redução de cetonas para alcanos, como Wolff-Kishner e Clemmensen, não seriam adequadas para este substrato já que o substituinte nitro poderia ser reduzido. Na procura por reações com condições menos drásticas, encontramos um trabalho publicado em 1978 por Hutchings e col.⁹² Os autores realizaram um extenso estudo de redução de haloalcanos mediada por NaBH₄ em DMSO. No trabalho de Hutchings, dois substratos testados possuíam grande semelhança com o haleto idealizado por nós: um contendo o grupo nitro (**235**) e outro um haleto benzílico secundário (**236**) (Esquema 80).

Esquema 80



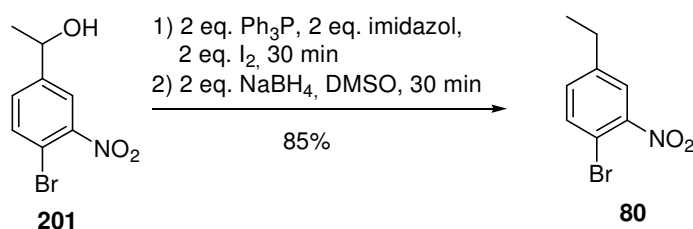
Dessa forma, planejou-se a preparação do 4-bromo-3-nitroetilbenzeno (**80**) a partir do iodeto **237**. Este composto seria proveniente de uma reação de substituição do álcool **201** que seria obtido a partir da 4-bromo-3-nitroacetofenona (**200**) (Esquema 81).

Esquema 81



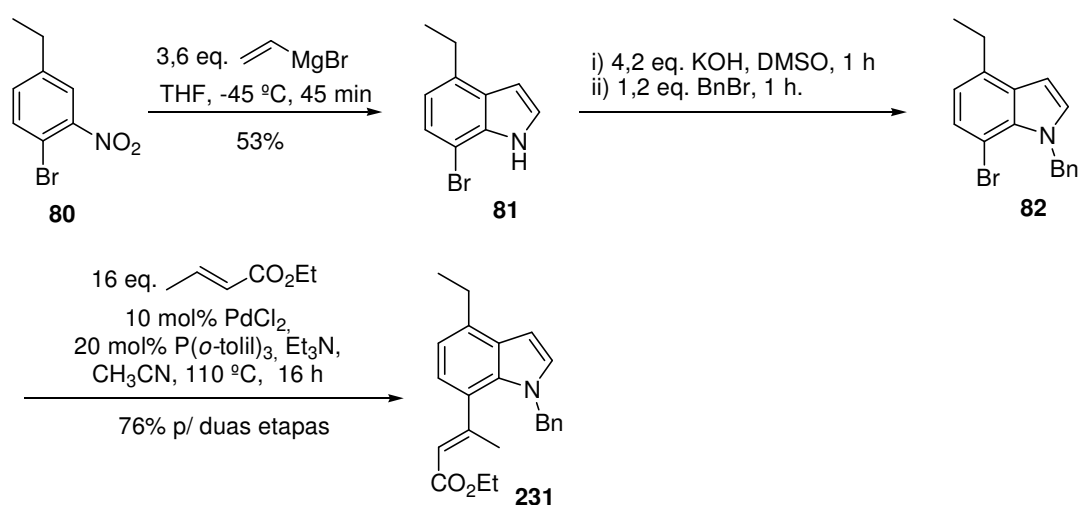
Seguindo-se esta seqüência, demos início à preparação de **80**. Como o álcool **201** estava disponível, fizemos a reação de substituição por iodo. O bruto da reação de iodação foi diretamente tratado nas condições que Hutchings e col. usaram para o brometo benzílico **235**, que possui o grupo nitro no anel aromático. Nestas condições, **80** foi obtido em 85% de rendimento para as duas etapas (Esquema 82).

Esquema 82



A subsequente reação de Bartoli de **80** levou ao indol **81** em 53% de rendimento. Cabe ressaltar que esta reação foi feita utilizando-se apenas 3,6 equivalentes de reagente de Grignard comercial e não mais os 6 equivalentes de reagente utilizados nos exemplos anteriores (vide Tabela 1 e Esquema 60). Vale enfatizar ainda que, segundo o mecanismo proposto (vide Esquema 18), 3 equivalentes deste reagente são necessários para que a reação ocorra. A proteção do nitrogênio com o grupo benzila forneceu **82**, cuja purificação por coluna cromatográfica “flash” se mostrou ineficiente, uma vez que o reagente BnBr, não consumido, contaminava o produto. Uma tentativa de destilação do produto bruto desta reação levou a produtos de decomposição. Desta forma, a reação de Heck nas condições otimizadas no item 3.3. foi realizada com o indol **82** e traços de brometo de benzila. Nestas condições, o éster α,β -insaturado **231** foi obtido em 76% de rendimento para as duas etapas (Esquema 83).

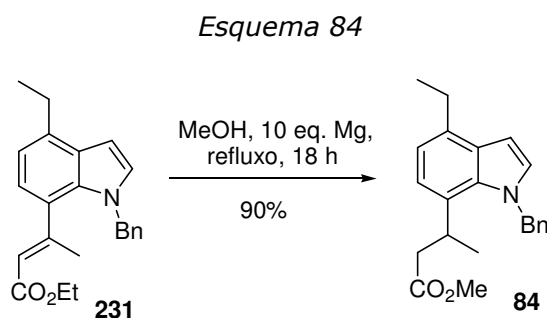
Esquema 83



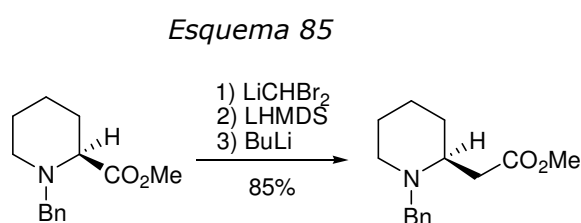
Todas as etapas foram reprodutíveis em pequena e em escala de multi-grama (> 5 g). Dessa forma, conseguimos obter o indol **231** em quantidades suficientes para dar continuidade às etapas posteriores.

3.3.5. Preparação do ácido carboxílico **247**

Tendo em mãos o indol **231**, a redução da ligação dupla foi realizada de acordo com o procedimento de Blechert *et al.* (vide Esquema 17), ou seja utilizando MeOH e raspas de magnésio.²⁸ O composto **84** obtido, em 90% de rendimento, é produto tanto da redução da ligação dupla, quanto de uma transesterificação (Esquema 84).



A reação de homologação do éster **84** poderia ser realizada de acordo com o protocolo de Kowalski, que foi utilizado na homologação de diversos ésteres,⁹³⁻⁹⁵ incluindo amino-ésteres enantiomericamente puros (Esquema 85).⁸⁶

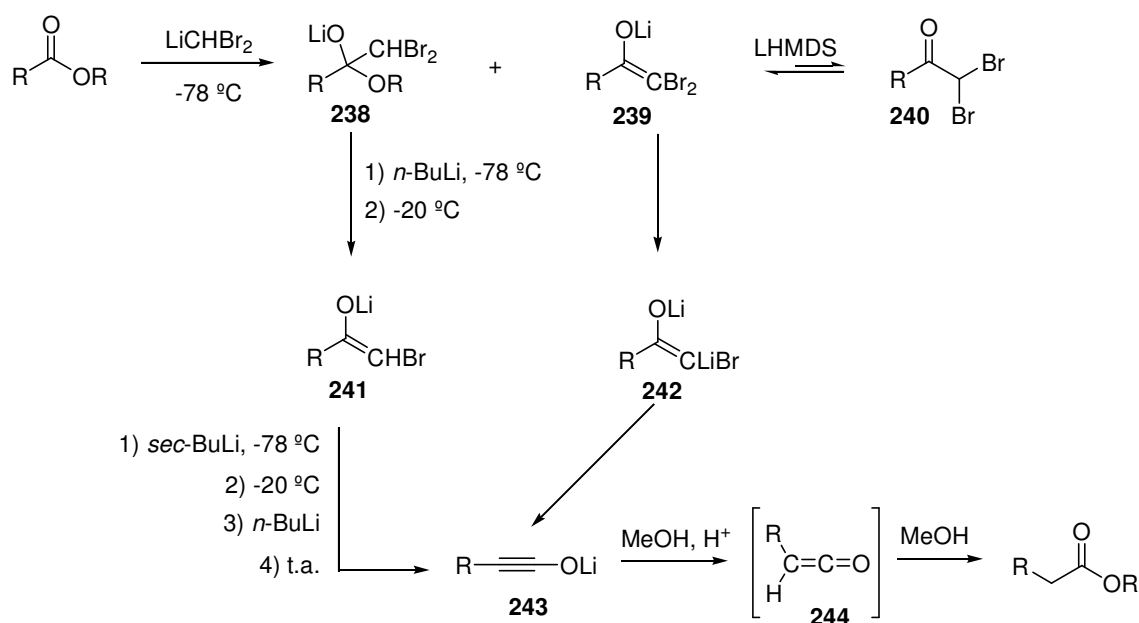


O processo reacional é bastante elaborado, consistindo em gerar a base LiCHBr₂ a partir do dibromo metano e da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina litiada (LTMP). A -78 °C esta base é adicionada ao éster, seguida da adição de hexametildisilazanato de lítio (LHMDS) e de *n*-BuLi. A

solução é aquecida até $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ao atingir esta temperatura, a mistura reacional é novamente resfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a adição de *sec*-BuLi e aquecida até $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, onde ocorre novamente adição lenta de *n*-BuLi. Neste ponto a mistura reacional é aquecida até a temperatura ambiente, sendo elaborada com a adição de uma solução MeOH:AcCl (5:1), recém preparada.

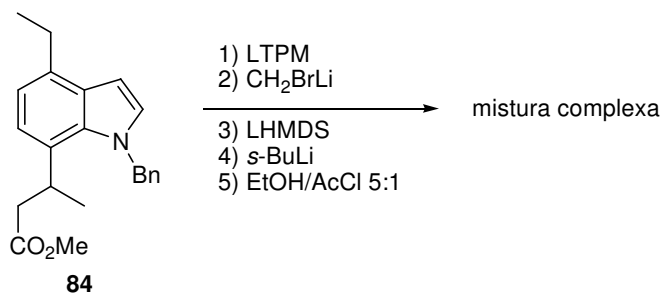
O mecanismo proposto^{96,97} sugere que a formação dos intermediários **238** e **239** ocorra pelo ataque de LiCHBr₂ ao éster. A protonação da espécie **239** no meio reacional levaria ao intermediário **240**. A adição de LHMDS desloca o equilíbrio na direção de **239**. Em seguida, com a adição de *n*-BuLi, seriam formadas as espécies **241**, pela eliminação de LiOR, e **242**, pela troca halogênio-Li. Após a adição de *sec*-BuLi e *n*-BuLi, o inolato **243** seria gerado pelo rearranjo de **241** e **242**. Este por sua vez, com a adição da solução alcoólica ácida, levaria ao intermediário cetênico **244** que formaria o éster homologado (Esquema 86).

Esquema 86



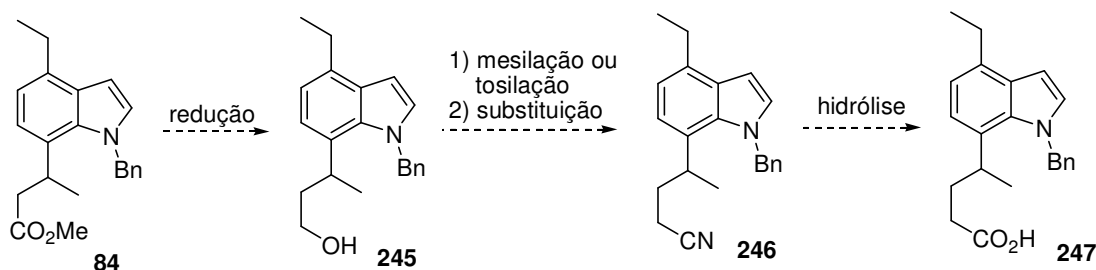
Foram realizadas duas tentativas de homologação de **84** utilizando este protocolo. Em ambas uma mistura complexa de produtos foi obtida (Esquema 87).

Esquema 87



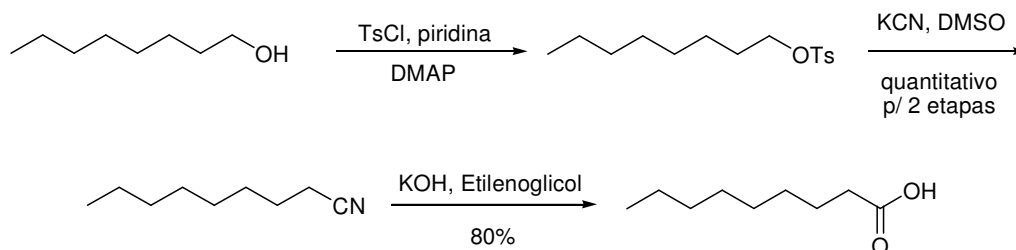
Outra possibilidade para a homologação do éster **84** está descrita no Esquema 88. Embora tenha duas etapas a mais, esta alternativa consiste de reações clássicas. A redução de **84** levaria ao álcool **245** que, por sua vez, seria submetido a uma reação de substituição por CN⁻. A hidrólise do grupo nitrila de **246** produziria o ácido carboxílico **247**, que seria utilizado na etapa de ciclização intramolecular.

Esquema 88



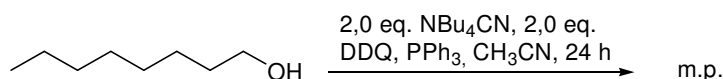
Antes, porém, julgou-se prudente realizar estas transformações em um composto modelo. O 1-octanol foi reagido com TsCl levando ao tosilato correspondente que, em seqüência, foi submetido à reação de substituição nucleofílica gerando, quantitativamente, a nitrila esperada. A subsequente reação de hidrólise em meio básico forneceu o ácido *n*-nonanóico em 80% de rendimento (Esquema 89).

Esquema 89



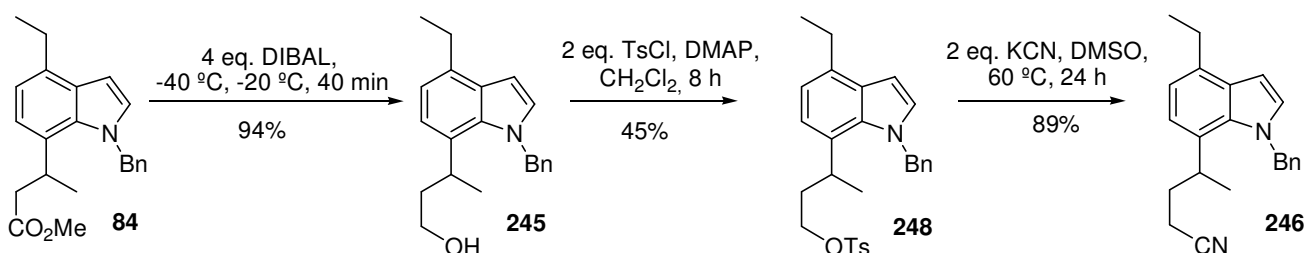
Recentemente, Iranpoor *et al.*⁹⁸ realizaram a reação de substituição de vários álcoois primários por cianeto utilizando-se cianeto de tetrabutilamônio. Este procedimento poderia ser usado no álcool **26** levando à nitrila diretamente. Porém, as tentativas realizadas no 1-octanol não funcionaram e, assim, não foram realizados testes no álcool **245** (Esquema 90).

Esquema 90



Após a otimização das etapas do Esquema 89 para o 1-octanol, passou-se à aplicação destas na síntese da molécula alvo. A redução de **84** com DIBAL (hidreto de di-*iso*-butilalumínio) em tolueno gerou o álcool desejado **245**, em 94% de rendimento. A hidroxila, então, foi transformada em um bom grupo de partida pela reação com TsCl. No entanto, o produto desejado **248** foi obtido em apenas 45% de rendimento. Este, por sua vez, foi submetido à reação de substituição nucleofílica usando-se KCN como fonte de cianeto levando à nitrila **246**, em 89% de rendimento (Esquema 91).

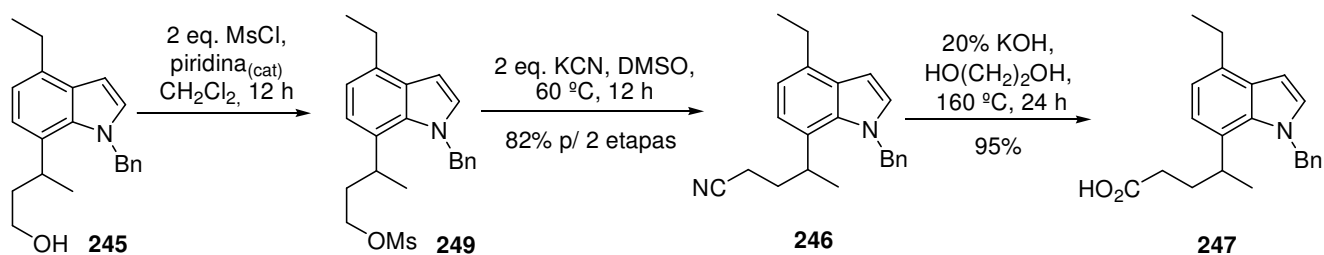
Esquema 91



O espectro de RMN-¹H da nitrila **246** mostra o multiplete referente aos hidrogênios metilênicos em α ao grupo CN (1,61-2,00 ppm). No espectro de RMN-¹³C nota-se o surgimento do sinal em 120,0 ppm referente ao carbono sp do grupo nitrila. Adicionalmente, na análise de espectrometria de massas de baixa resolução foi observado o pico do íon molecular esperado com $m/z = 316$. Para o espectro de massas de alta resolução foi encontrado o pico com $m/z = 358,1837$ atribuído ao aduto de sódio de **246**.

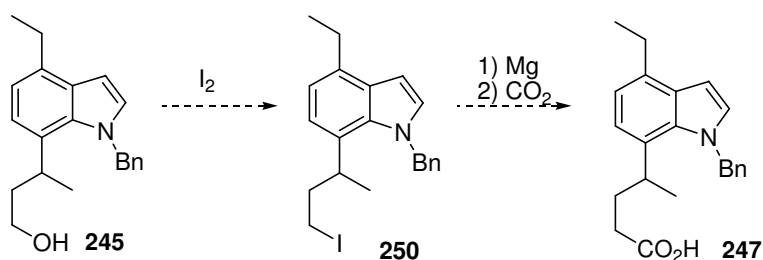
Na tentativa de melhorar o rendimento para as transformações descritas no Esquema 91, mudou-se o grupo toсила para o grupo mesila. A reação de mesilação formou como único produto o mesilato desejado **249**. Este mesilato foi submetido à reação de substituição nucleofílica com KCN. A nitrila **246** formada foi hidrolisada levando ao ácido **247**, em 95% de rendimento (Esquema 92).

Esquema 92



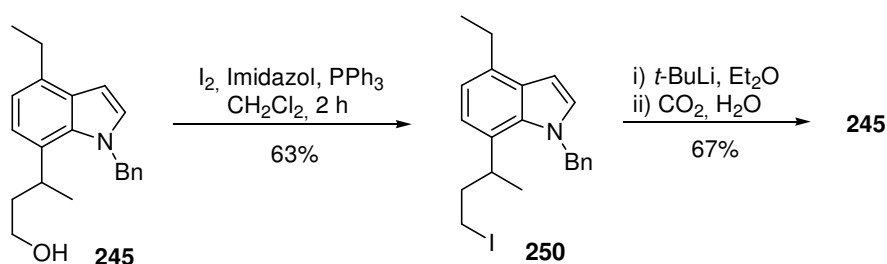
Com a finalidade de tentar diminuir o número de etapas da rota sintética, racionalizamos que poderíamos transformar o álcool **245** no respectivo iodeto (**250**) para posterior reação com Mg. O composto organometálico formado seria reagido com CO₂ levando ao ácido carboxílico **247** (Esquema 93).

Esquema 93



Desta forma, a substituição do álcool primário por iodo⁹⁹ gerou o iodeto **250** em rendimento moderado. Entretanto, a subsequente reação de **250** com magnésio não ocorreu. A alternativa utilizada foi o tratamento deste haleto com *t*-BuLi e posterior borbulhamento de CO_2 na solução reacional.¹⁰⁰ Entretanto, o único produto obtido foi o álcool de partida **245** (Esquema 94). Provavelmente não houve a reação de troca halogênio-Li, sendo que na elaboração da reação, com a adição de H_2O , houve a reação de substituição do iodeto. Não realizamos outros testes para otimizar esta reação e decidimos continuar a rota com as transformações já otimizadas.

Esquema 94



3.3.6. Preparação do indol tricíclico 251

A etapa de ciclização intramolecular foi investigada. Existem poucos exemplos na literatura sobre esta reação em sistemas indólicos por se tratar de uma reação que utiliza meio fortemente ácido. Nestas condições, indóis podem sofrer reações adversas, como por exemplo, a polimerização.¹⁰¹

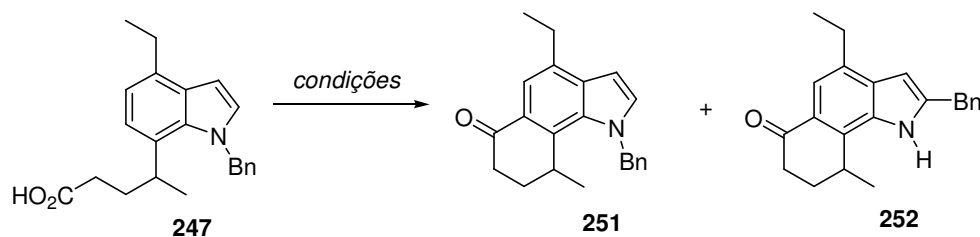
Inicialmente, utilizamos as condições descritas por Ferraz *et al.*, a qual utiliza uma mistura de TFA (1,1 eq.) e de TFAA (3,7 eq.).⁵³ Nestas condições, o produto de ciclização desejado **251** foi obtido em 38% de rendimento com recuperação de 30% do material de partida (Tabela 5, entrada 1). Um problema experimental que pode ter contribuído para este resultado foi a pequena escala utilizada no teste (0,47 mmol de **247** e 0,1 mL de mistura ácida) o que não permitiu a completa solubilização do substrato na mistura ácida.

Para evitar a recuperação de material de partida, mas sem aumentar o excesso da mistura ácida, fez-se uso de diclorometano (CH₂Cl₂) como solvente. Nestas condições, a cetona **251** foi obtida em 46% de rendimento (Tabela 5, entrada 2). Outra variável testada foi a temperatura. Em um novo teste fez-se a adição da mistura ácida a 0 °C e deixou-se aquecer até temperatura ambiente, observando-se a formação de uma mistura complexa de produtos (Tabela 5, entrada 3). Decidiu-se, então, aumentar o número de equivalentes da mistura ácida e não usar solvente. A reação do ácido **247** com excesso de uma mistura de ácido trifluoroacético (TFA) (11 equivalentes) e anidrido trifluoroacético (TFAA) (37 equivalentes) foi realizada. Nestas condições a cetona **251** foi obtida em 55% de rendimento (Tabela 5, entrada 4).

Uma das condições clássicas utilizadas para a ciclização intramolecular é a utilização de ácido polifosfórico e aquecimento.^{28,102} O tratamento de **247** com este ácido levou à formação da cetona **252**, a qual é o produto de ciclização intramolecular com concomitante migração do grupo benzila do nitrogênio para a posição 2 do esqueleto indólico (Tabela 5, entrada 5). Resultado semelhante havia sido observado por Blechert e colaboradores para um composto similar (vide Esquema 17).²⁸

Existem na literatura alguns relatos de uso de ácido sulfúrico concentrado como reagente para promover a ciclização intramolecular¹⁰³⁻¹⁰⁵ que nos motivaram a testar o uso deste ácido. Entretanto, a troca de ácido polifosfórico para ácido sulfúrico levou a uma mistura complexa de produtos (Tabela 5, entrada 6).

Frente aos resultados obtidos nos diferentes testes realizados para esta etapa, decidimos seguir a rota sintética utilizando as condições da entrada 4 da Tabela 5 para a preparação de **251**.

Tabela 5. Acilação de Friedel-Crafts intramolecular de **247**

Entrada	Mistura Ácida	Solvente	Tempo	T (°C)	Produto
1	1,1 eq. TFA, 3,7 eq. TFAA	-	10 min	0	251 (38%) + mp (30%)
2	1,1 eq. TFA, 3,7 eq. TFAA	CH ₂ Cl ₂	10 min	0	251 (46%)
3	1,1 eq. TFA, 3,7 eq. TFAA	CH ₂ Cl ₂	30 min	0 - ta	Mistura complexa
4	11 eq. TFA, 37 eq. TFAA	-	10 min	0	251 (55%)
5	Ácido polifosfórico	-	2 h	60	252 (53%)
6	H ₂ SO ₄	-	2 h	60	Mistura complexa

A obtenção da cetona tricíclica **251** foi confirmada através de RMN-¹H, ¹³C e por espectrometria de massas. Um sinal característico do produto obtido é o singlete em 7,76 ppm referente ao hidrogênio ligado ao anel benzênico do esqueleto indólico, indicando a ciclização. Notam-se, também, os dois sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos α -carbonílicos. O desdobramento destes sinais (ddd) se dá pelo acoplamento geminal e vicinal com hidrogênios diastereotópicos (Figura 8). No espectro de RMN-¹³C há o aparecimento do sinal em 198,3 ppm referente ao carbono carbonílico. Além disso, existem na região dos aromáticos 6 sinais de carbonos quaternários. No espectro no infravermelho observa-se a banda em 1640 cm⁻¹ gerada pela deformação axial da ligação C=O. Na análise de espectrometria de massas de baixa resolução foi observado o pico do íon molecular com $m/z = 317$. Para o espectro de massas de alta resolução foi encontrado o pico com $m/z = 358,1858$ atribuído ao aduto de potássio de **33**.

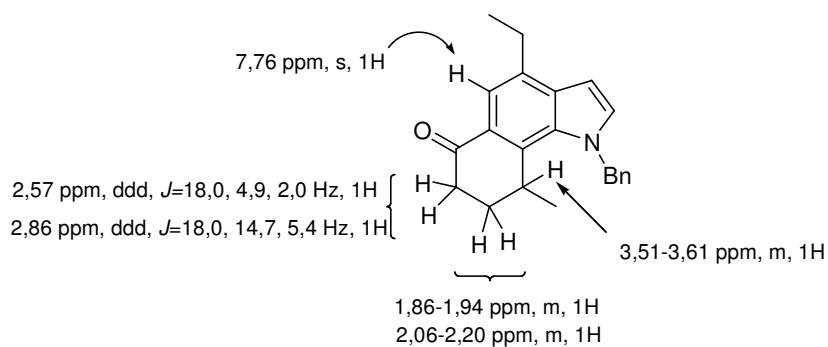


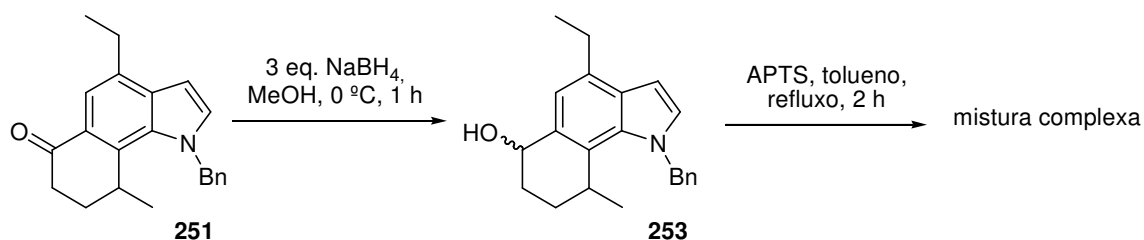
Figura 8. Dados selecionados de RMN-¹H de **251**

A formação de **252** foi confirmada pelas análises de RMN-¹H onde observam-se o singlete largo em 8,24 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, assim como o singlete em 4,20 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila que estão mais protegidos do que quando este grupo está ligado ao átomo de nitrogênio (5,4 ppm). Nota-se, também, que o sinal referente ao hidrogênio ligado ao carbono C₅ aparece como um singlete em 7,65 ppm, indicando a ciclização. No espectro de RMN-¹³C pode-se notar em 196,1 ppm o sinal do carbono carbonílico e também o sinal em 34,9 ppm gerado pelo carbono secundário do grupo benzila. No espectro no infravermelho observa-se a banda em 3268 cm⁻¹ e em 1641 cm⁻¹ formadas pela deformação axial das ligações N-H e C=O da cetona, respectivamente. Pelo espectro de massas de alta resolução foi observado o pico com $m/z = 318,1847$ referente ao aduto de hidrogênio correspondente. Adicionalmente, pelo espectro de massas de baixa resolução há o pico do íon molecular com $m/z = 317$ esperado.

3.3.7. Preparação da olefina indólica tricíclica **254**

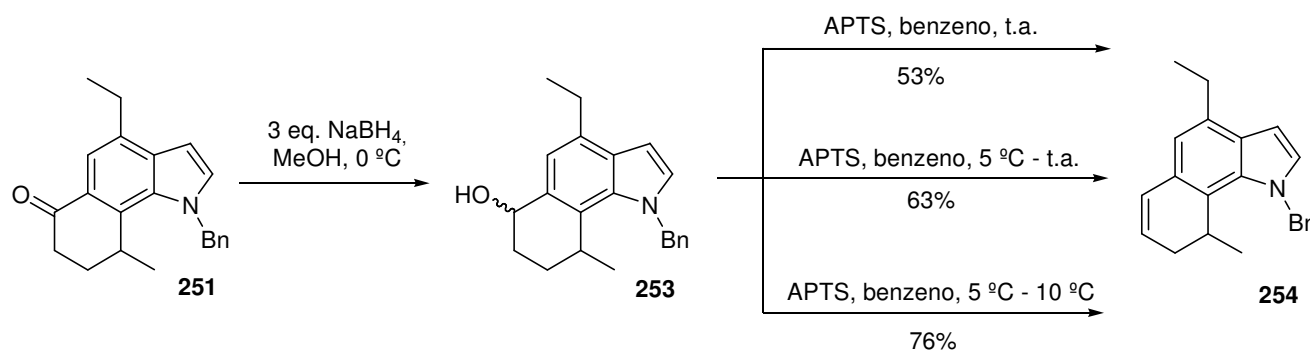
Para obtermos a olefina **254** realizamos a redução da cetona **251** com NaBH₄ sendo que o produto bruto desta reação foi submetido às condições de eliminação com ácido *p*-toluenosulfônico (APTS) em tolueno e refluxo. Nestas condições, houve a formação de uma mistura complexa de produtos (Esquema 95).

Esquema 95



Ao ser feita a reação de eliminação de **253** em benzeno e à temperatura ambiente observamos a formação da olefina desejada em 53% de rendimento para as duas etapas. Através deste teste percebemos uma tendência de que a diminuição da temperatura reacional poderia favorecer a obtenção de **254** em relação à formação de subprodutos. Sendo assim, realizamos duas reações em paralelo com APTS em benzeno. Ambas iniciando em $5\text{ }^\circ\text{C}$ e deixando-se aquecer. A primeira até a temperatura ambiente e em outra até $10\text{ }^\circ\text{C}$. Tais reações geraram a olefina em 63% e 76% de rendimento para as duas etapas respectivamente (Esquema 96).

Esquema 96

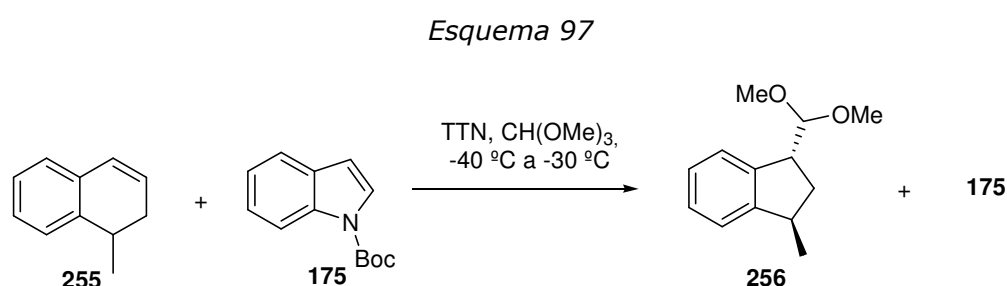


A formação do produto **254** foi confirmada por $\text{RMN-}^1\text{H}$, espectrometria de massas de alta e de baixa resolução. No espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ notam-se os sinais referentes aos hidrogênios olefínicos em 5,66-5,77 ppm (multiplete) e 6,50 ppm (dd, $J = 9,6$ e $3,1$ Hz). Através da análise do espectro de massas de alta resolução obtivemos o pico com $m/z = 302,1804$ correspondente ao seu aduto de hidrogênio. Adicionalmente, pelo espectro de massas de baixa resolução há o pico do íon molecular com $m/z = 301$ esperado.

3.3.8. Reação de 254 com TTN

Apesar de termos realizado um estudo prévio sobre a reação de contração de anel promovida por trinitrato de tálio (TTN) em olefinas indólicas tricíclicas,⁴⁹ onde uma condição reacional foi encontrada na qual a contração de anel ocorre preferencialmente às outras transformações no esqueleto indólico (vide Esquema 52), os exemplos estudados possuíam o átomo de nitrogênio protegido com grupos retiradores de elétrons (*N*-Boc e *N*-Ts). A presença destes grupos pode ter sido um dos fatores do sucesso da quimiosseletividade da reação. Como durante a execução da rota sintética houve a necessidade da *N*-proteção com o grupo benzila, que é doador de elétrons por efeito indutivo, poderíamos esperar que a posição C₃ do esqueleto indólico fosse ativada frente a um eletrófilo. Assim, antes de submetermos a olefina **254** às condições de contração de anel, decidimos realizar algumas reações competitivas entre indóis protegidos e o 1,2-di-hidronaftaleno **255** a fim de verificarmos, qualitativamente, qual função seria mais reativa em tais condições.

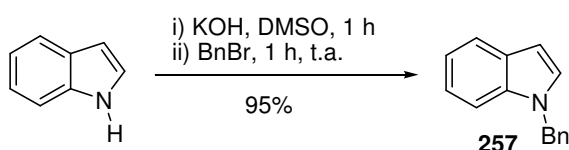
Decidimos realizar a reação competitiva entre o di-hidronaftaleno **255** e o indol **175** nas condições reacionais de contração de anel para derivados indólicos (vide Esquema 52). Esta reação levou à formação exclusiva do acetal **256** (produto de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno) sem haver produtos provenientes do indol **175** (Esquema 97).



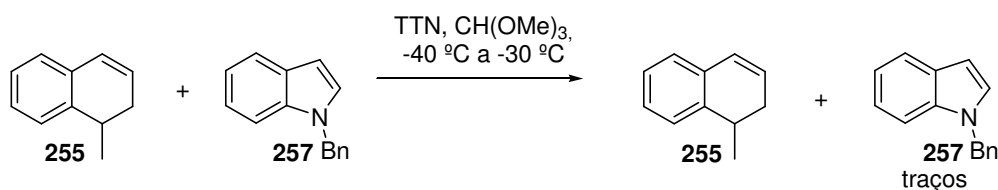
O indol **257**, que foi preparado segundo o apresentado no Esquema 98, e o 1,2-di-hidronaftaleno **255** foram submetidos às mesmas condições reacionais. Observou-se que a -40 °C o indol **257** começou a ser consumido, sendo que a -30 °C todo o indol havia reagido. Após a

elaboração da reação, observou-se que o produto bruto era composto pelo 1,2-di-hidronaftaleno **255** e apenas traços do indol **257** (Esquema 99). Este resultado mostra uma maior reatividade do indol *N*-protegido com o grupo benzila em relação ao 1,2-di-hidronaftaleno modelo. Adicionalmente, ao compararmos a reatividade dos indóis **175** e **257**, percebe-se a clara influência do grupo protetor nesta reação, já que **175** possui uma menor nucleofilicidade frente ao TTN em relação a **257**.

Esquema 98

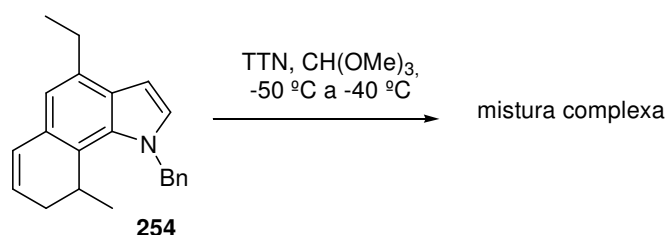


Esquema 99



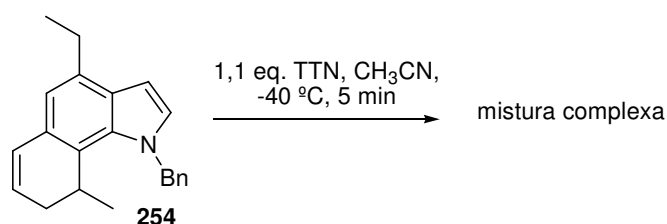
Seria conveniente encontrar uma condição reacional na qual **257** não reagisse com o TTN. Pode-se notar que a reação de **257** com TTN iniciou-se a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 99) e as olefinas indólicas tricíclicas contendo grupos retiradores de elétrons no átomo de nitrogênio, reagem na faixa de temperatura entre $-50\text{ }^\circ\text{C}$ e $-35\text{ }^\circ\text{C}$ (vide Esquema 52). Assim, o indol **257** foi reagido com TTN em TMOF por 1,5 h a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, recuperando-se 87% do substrato. Tal resultado nos motivou a reagir **254** nestas condições, porém uma mistura complexa de produtos foi obtida (Esquema 100).

Esquema 100



Algumas reações de 1,2-di-hidronaftalenos com TTN feitas em acetonitrila anidra a $0\text{ }^\circ\text{C}$ formaram produtos de contração de anel contendo um grupo aldeído.⁵¹ Decidiu-se testar esta condição com algumas modificações ($-40\text{ }^\circ\text{C}$ ao invés de $0\text{ }^\circ\text{C}$) no indol **254**. Estas condições levaram, também, a uma mistura complexa de produtos (Esquema 101).

Esquema 101

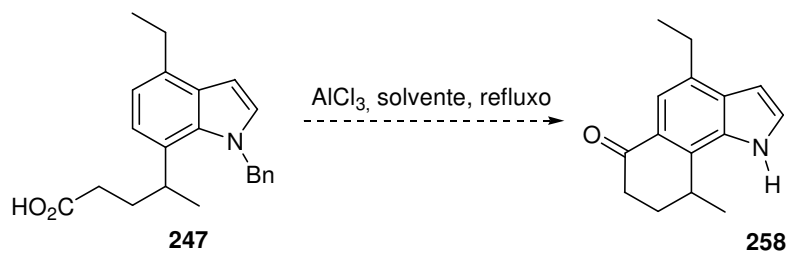


Neste ponto percebemos que, para que a síntese da molécula fosse finalizada com sucesso, seria necessária a troca do grupo protetor benzila por Boc ou Ts, a fim de obtermos o substrado adequado para a reação de contração de anel.

3.3.9. Preparação da olefina indólica 263

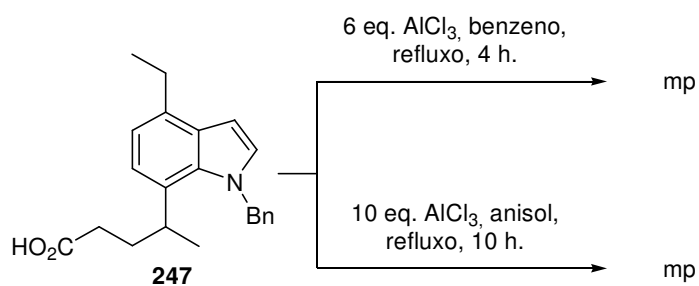
A primeira tentativa de desproteção foi testada no ácido carboxílico **247**, já que as condições clássicas para *N*-desproteção do grupo benzila de indóis utiliza AlCl_3 em refluxo e, assim, poderia ocorrer também a reação de ciclização intramolecular, gerando a cetona tricíclica desprotegia (Esquema 102).

Esquema 102



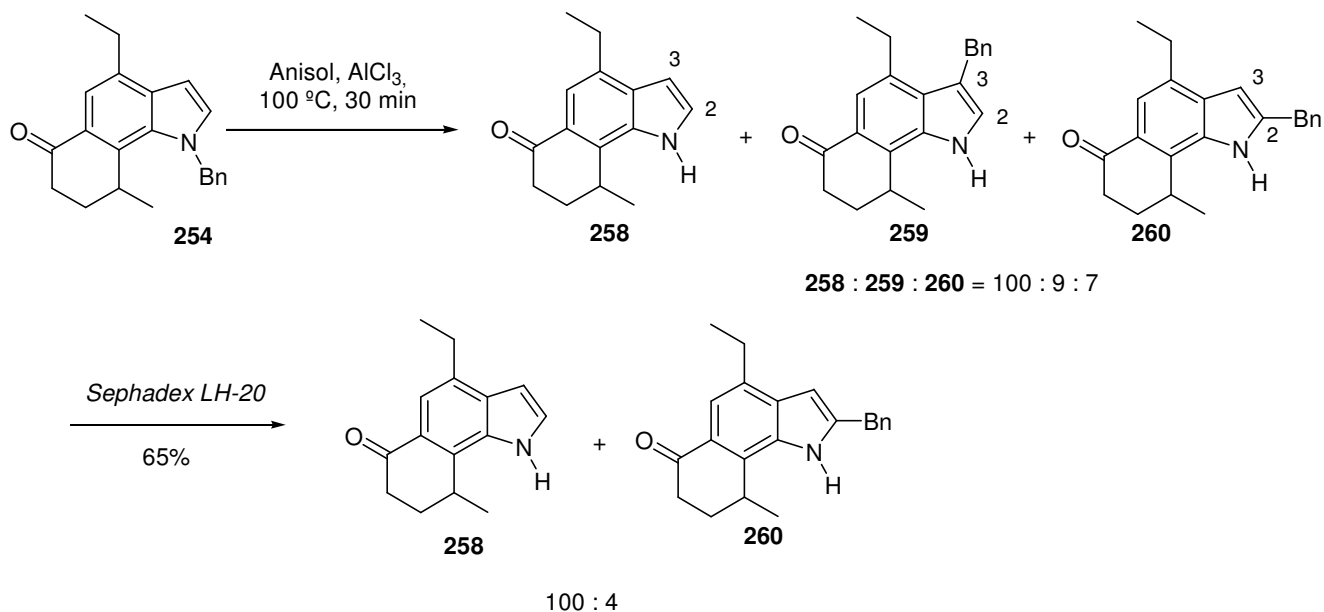
No entanto, as tentativas de desproteção e ciclização de **257** foram infrutíferas, nas duas condições reacionais testadas (Esquema 103).

Esquema 103



A desproteção de **254** com AlCl_3 em anisol¹⁰⁶ levou à formação do produto desejado **258** e também dos produtos isoméricos de migração da benzila para C_3 (**259**) e para C_2 (**260**) (Esquema 104).

Esquema 104



A proporção dos produtos **258**, **259** e **260** foi atribuída pelo espectro de RMN-¹H do produto bruto da reação. Os sinais dos hidrogênios aromáticos da mistura possuem deslocamento químico distintos, como pode ser verificado na Figura 9 para o grupo NH ($\delta = 8,40 - 8,80$) e para os hidrogênios C₂-H de **258** $\delta = 7,41$, C₂-H de **259** $\delta = 6,98$ e C₃-H de **260** $\delta = 6,40$.

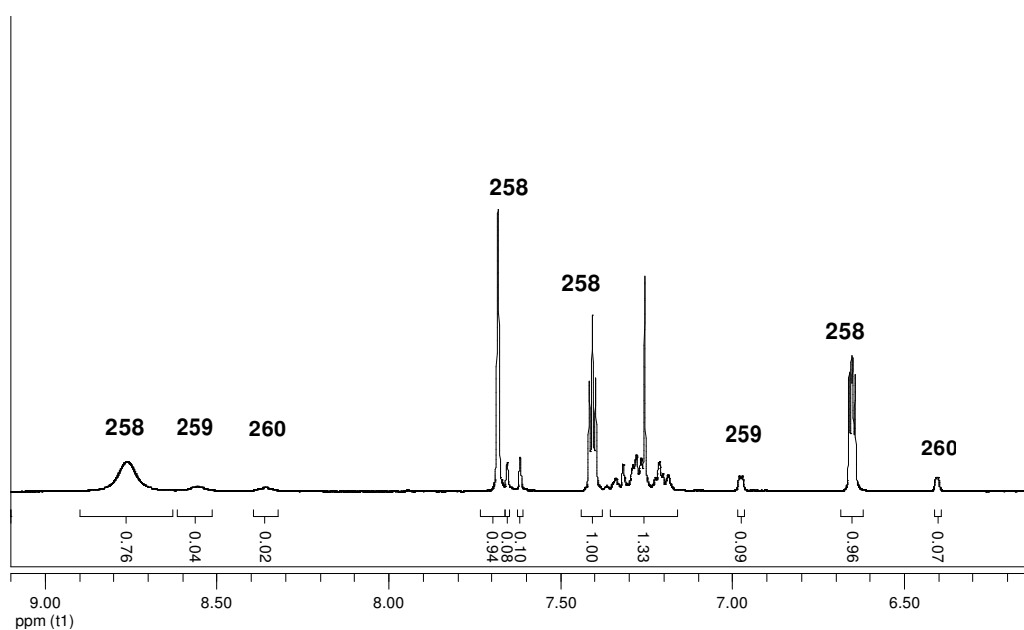
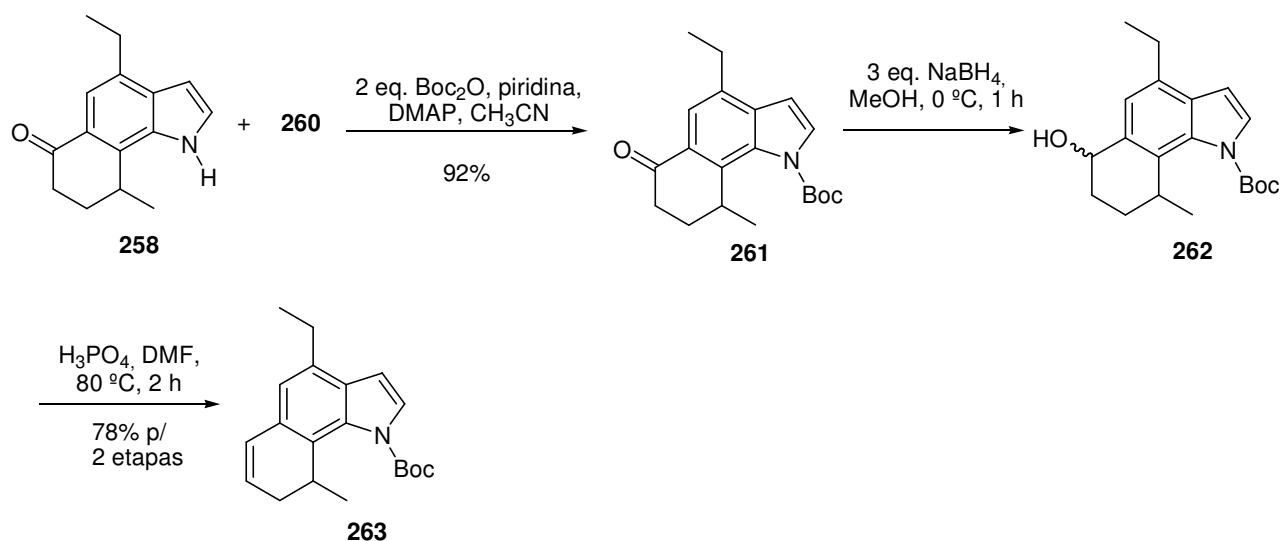


Figura 9. Espectro de RMN-¹H da mistura de **258**, **259** e **260**.

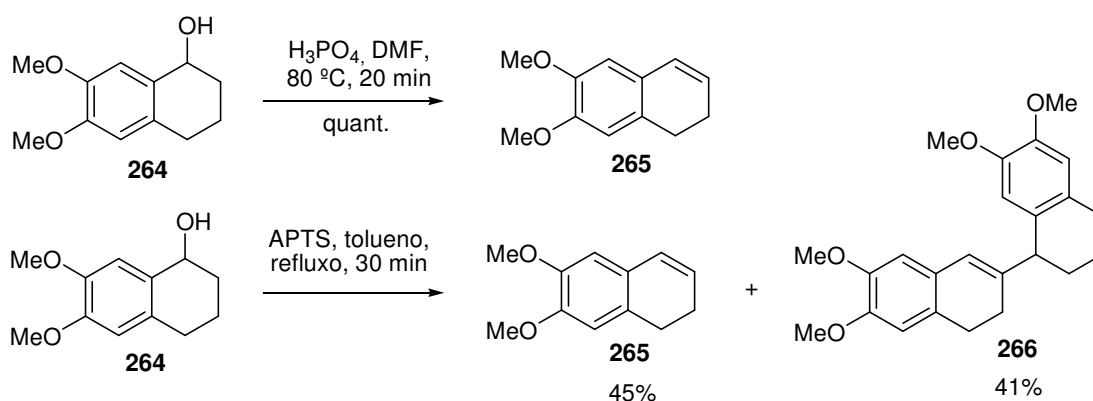
A separação dos compostos foi um desafio, pois eles possuem o mesmo Rf em sílica flash. Percebemos que o produto desejado **258** possuía uma estrutura espacial mais esférica que os outros componentes da mistura **259** e **260**, os quais são mais elípticos. Neste caso, uma separação por SEPHADEX[®] seria possível. Essa fase estacionária é composta de um polissacarídeo (dextrana) suportado, havendo diferentes poros e/ou canais na superfície das partículas. Optamos pela SEPHADEX[®] LH-20, que é indicada para separação de moléculas com baixa massa molar. A mistura foi purificada em coluna de 80 cm a pressão ambiente tendo como eluente MeOH. Nestas condições, o produto desejado **258** foi obtido em 65% de rendimento, juntamente com 4% de **260**, baseado no espectro de RMN-¹H da mistura (Esquema 104).

*A mistura de **258** + **260** sofreu reação de proteção com Boc₂O gerando **261**, em 92% de rendimento. O composto **261** foi reduzido com NaBH₄, formando o álcool **262** (Esquema 105). Por termos enfrentado algumas dificuldades na desidratação de **253** (Esquema 95 e Esquema 96), buscamos outras condições de desidratação para serem aplicados em **262**. Em 2003, foi publicado por Yu e col. a preparação de moléculas com possível atividade anti-câncer.¹⁰⁷ Neste estudo, foi feita a desidratação do tetralol **264** utilizando H₃PO₄ em DMF, obtendo-se o dihidronaftaleno **265** quantitativamente. Quando APTS e tolueno foram empregados sob refluxo, o tetralol **264** levou a formação de **265** e do dímero **266** em 45% e 41% de rendimento, respectivamente (Esquema 106).¹⁰⁸ A reação com H₃PO₄ em DMF pareceu-nos mais vantajosa, já que havia fornecido excelentes resultados na desidratação de um tetralol conhecido como problemático para este tipo de reação. Desta forma, decidimos empregar essa condição diretamente na desidratação de **262**. Assim, a olefina indólica **263** foi obtida em 78% de rendimento para as 2 etapas (Esquema 105).*

Esquema 105



Esquema 106

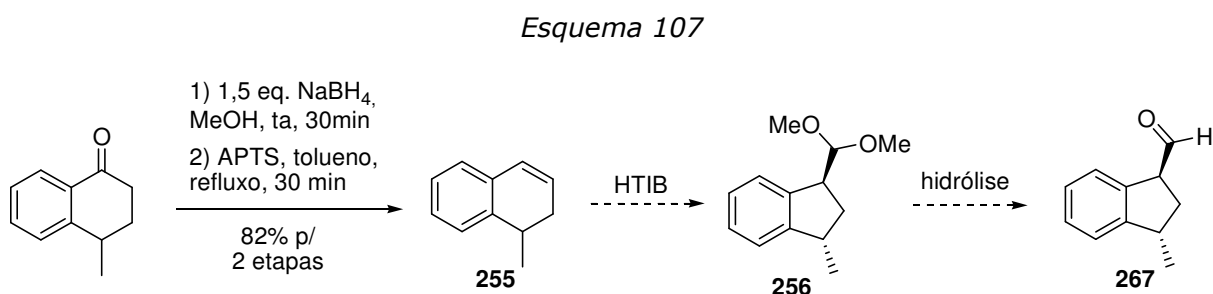


3.3.10. Estudo modelo para a preparação da unidade *trans*-1,3-dimetilciclopentânica.

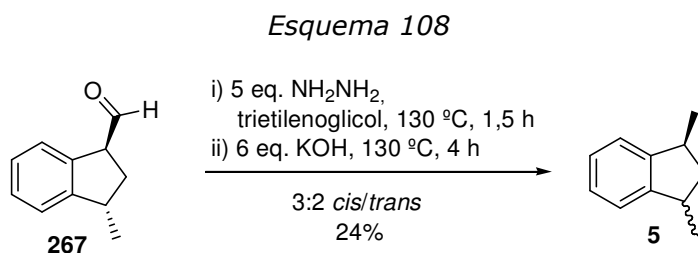
Antes de realizar a reação de contração de anel na olefina **263**, um estudo preliminar para a formação da unidade *trans*-1,3-dimetilciclopentânica foi feito.

Neste ponto, porém, decidiu-se testar a redução de Wolff-Kishner no aldeído **267** para verificarmos a aplicabilidade desta reação como última etapa da síntese. Para isso, a olefina **255** foi preparada a partir da redução da 4-metil-1-tetralona seguida da eliminação do 1-tetralol formado. Esta olefina sofreria uma reação de contração de anel utilizando-se um composto de

iodo hipervalente (HTIB) levando ao acetal **256**,⁵⁴ que após ser hidrolisado geraria o aldeído modelo **267** (Esquema 107).



Havia disponível no laboratório uma pequena quantidade do aldeído **267** que foi submetido às condições da reação de Wolff-Kishner. O 1,3-dimetil-indano foi obtido em 24% de rendimento na forma de uma mistura 3:2 *cis/trans*. O meio reacional fortemente básico foi, provavelmente, o responsável pela epimerização.



A atribuição *cis/trans* de **5** foi feita por comparação dos dados de RMN-¹H obtidos com os descritos na literatura (Figura 10).¹⁰⁹ Para o isômero *trans*, os hidrogênios metilênicos e metílicos geram, respectivamente, um tripleto em 1,89 ppm e um dubleto em 1,23 ppm. Já para o *cis*, os hidrogênios metilênicos geram dois duplos tripletos: em 1,16 ppm e em 2,48 ppm. Para os metílicos, o dubleto gerado encontra-se em 1,31 ppm. Comparando-se os hidrogênios metílicos dos isômeros, pode-se perceber que os do *cis* são mais desprotegidos em relação ao *trans*.⁵³

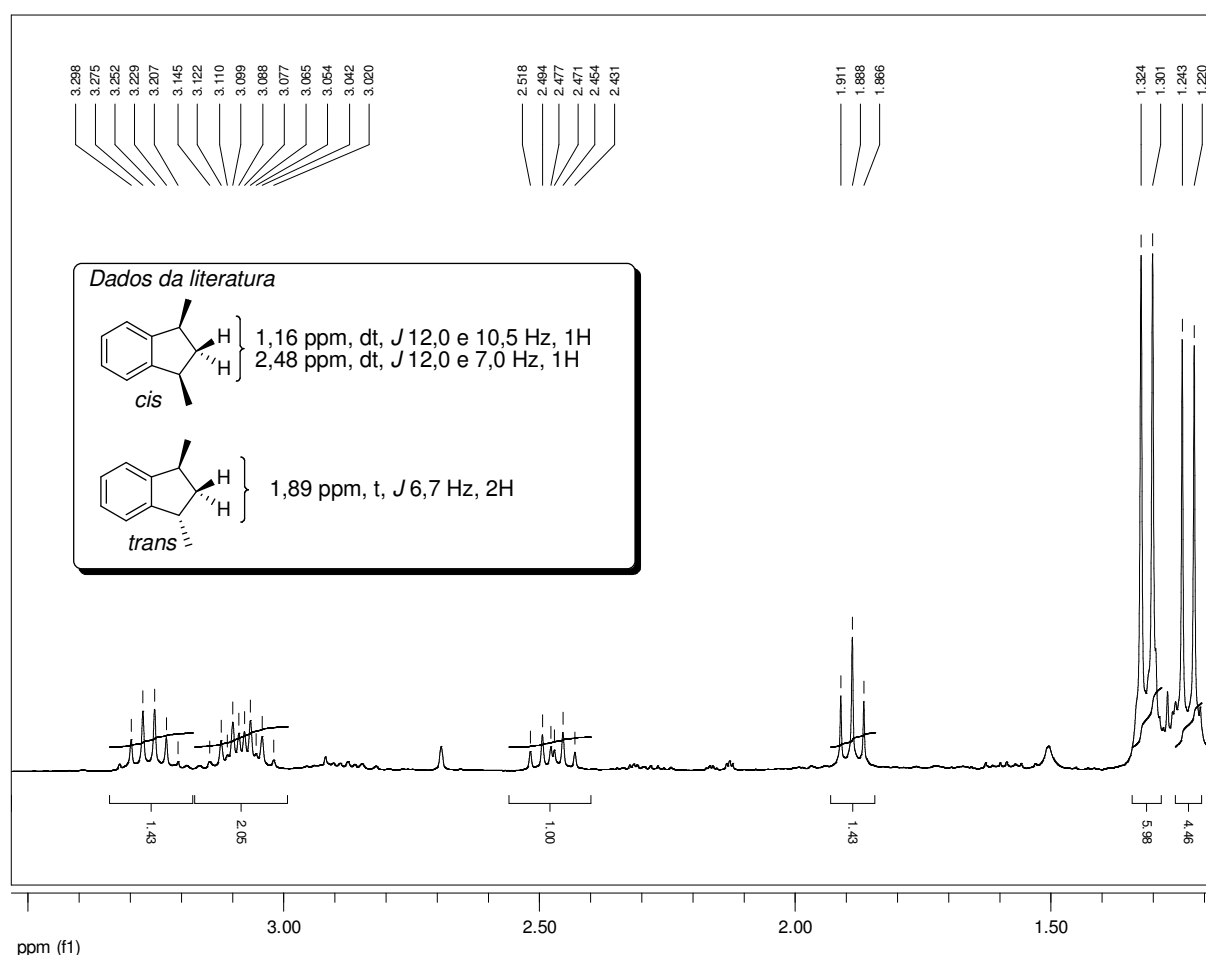
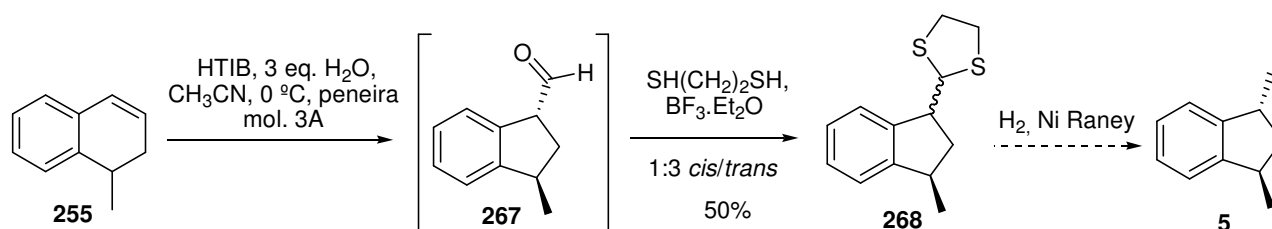


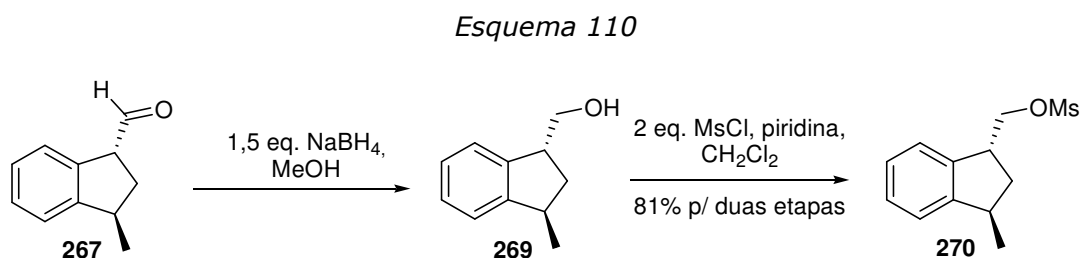
Figura 10. Expansão do espectro de RMN- ^1H do 1,3-dimetilindano **5**.

A obtenção de **5** poderia ser feita pela redução do tioacetal **268** com Ni-Raney.¹¹⁰⁻¹¹² Dessa forma, preparamos **268** a partir do 1,2-di-hidronaftaleno **255** através de uma reação de contração de anel promovida por HTIB em acetonitrila e 3 equivalentes de água.⁵² O aldeído **267** obtido foi reagido, sem purificação, com etanoditiol e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ gerando o tioacetal **268**, em 50% de rendimento para as duas etapas na forma de uma mistura *cis/trans* 1:3 (Esquema 109). Por ter ocorrido a isomerização, a subsequente reação de redução com Ni Raney não foi testada.

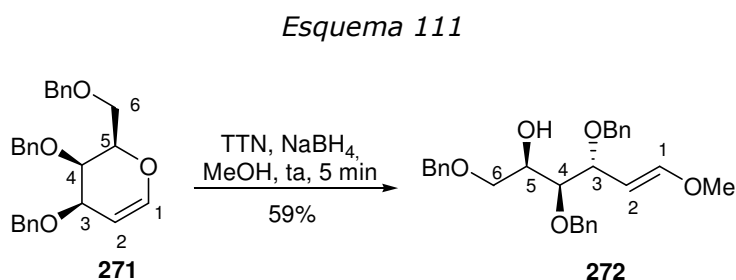
Esquema 109



A redução de mesilatos usando super-hidreto (Super-H[®], trietilboro-hidreto de lítio) ou LiAlH₄ é uma transformação bem estabelecida.¹¹³⁻¹¹⁵ Assim, o aldeído **267** foi reduzido ao álcool **269** que, sem purificação, foi mesilado gerando o composto **270**, em 81% de rendimento para as duas etapas (Esquema 110).

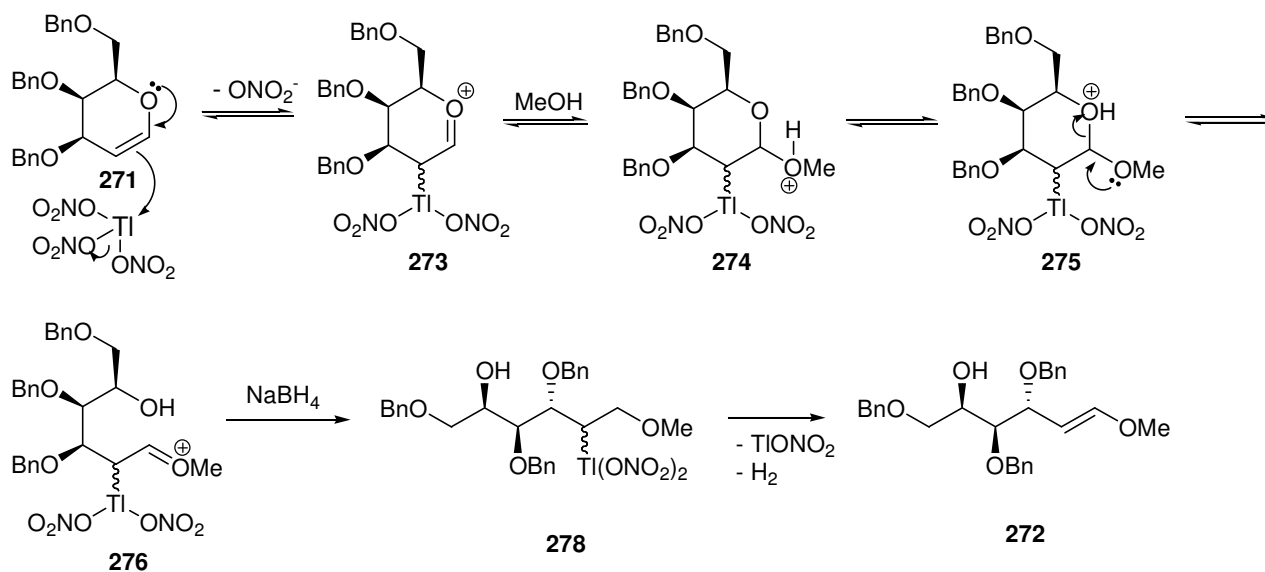


A preparação de **269** também foi realizada seguindo-se o procedimento descrito por Passacantilli¹¹⁶ que descreve a abertura de éteres enólicos cíclicos, como **271**, utilizando TTN e NaBH₄ em metanol. Este autor faz a adição do sal de tálio(III) ao meio reacional e, depois de alguns instantes, adiciona o hidreto gerando *in situ* o produto de clivagem **272** (Esquema 111).



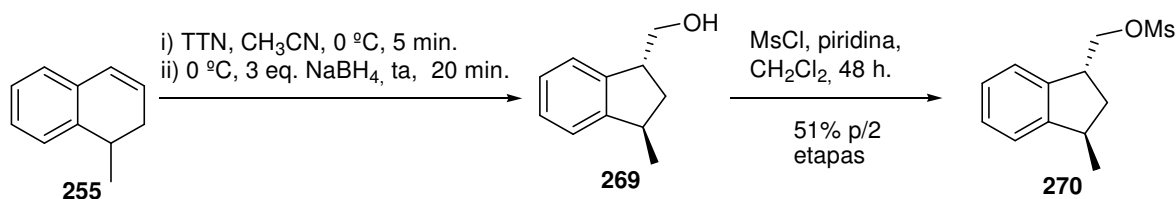
Não há um mecanismo proposto para clivagem, mas acredita-se que o TTN sofreria um ataque nucleofílico da ligação dupla do éter **271** com a assistência do par de elétrons, gerando o íon oxônio **273**. Este íon sofreria o ataque de uma molécula de MeOH, formando **274**. Após prototropismo, haveria a clivagem do anel de **275** formando o íon oxônio taliado **276**. Os autores comentam que a adição de NaBH₄ é feita antes da precipitação do TlONO₂ e, portanto, com a adição do hidreto, **278** seria gerado. Como última etapa, haveria uma eliminação de TlONO₂ com formação de H₂, levando ao composto **272** (Esquema 112).

Esquema 112



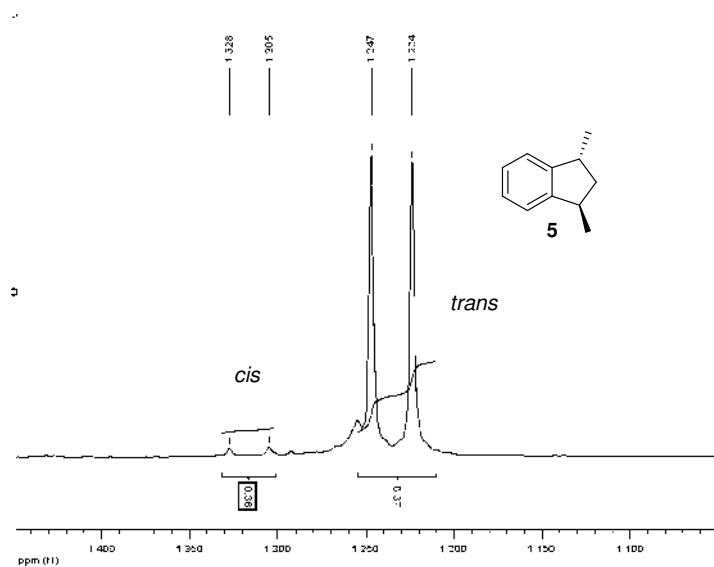
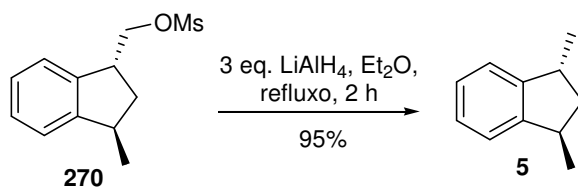
A reação de 1,2-di-hidronaftalenos com TTN em CH_3CN como solvente leva aos produtos de contração de anel contendo um grupo aldeído.⁵¹ Realizou-se a reação de **255** com TTN e CH_3CN , levando ao aldeído correspondente. Com a adição de NaBH_4 no meio reacional, o álcool **269** foi obtido e utilizado sem purificação, na etapa de mesilação. Nestas condições, o mesilato **270** foi preparado em 51% de rendimento para as 2 etapas (Esquema 113).

Esquema 113



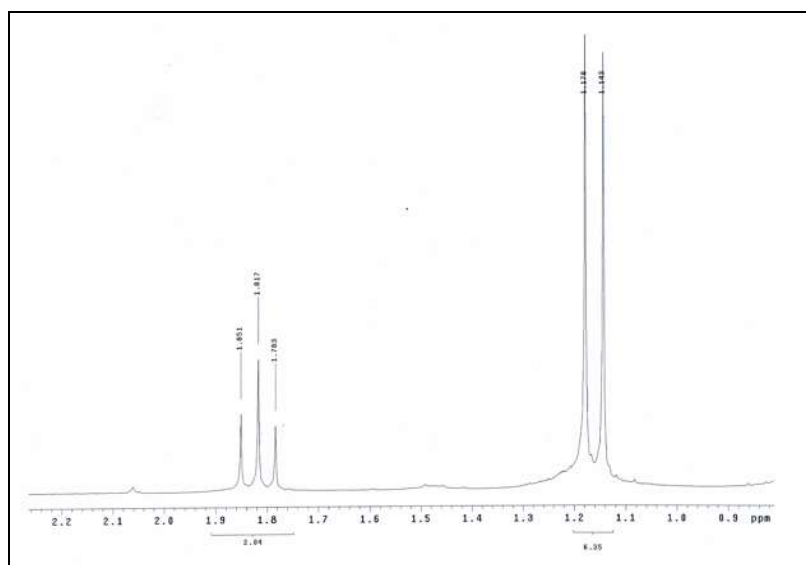
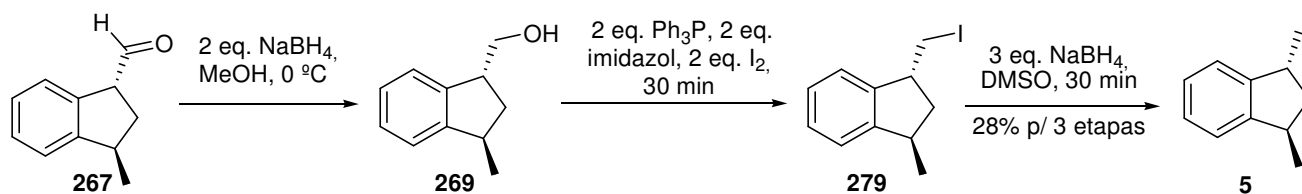
Após algumas tentativas de redução de **270** super-hidreto (LiEt_3H) e NaI e Zn em pó em dimetóxi-etano (DME)³⁹ sem sucesso, observamos que o uso de LiAlH_4 levou ao produto de redução **5** como uma mistura 18:1 *trans:cis*, em 95% de rendimento. Esta proporção foi calculada comparando-se as integrais dos dubletos referentes aos hidrogênios das metilas em 1,24 ppm para o isômero *trans* e 1,32 ppm para o isômero *cis* (Figura 11).

Esquema 114

Figura 11. Espectro de RMN^{-1}H de **5**.

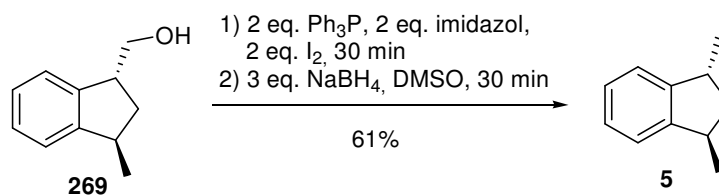
Mesmo com este bom resultado testou-se mais uma alternativa. O aldeído **267** foi reduzido com NaBH_4 gerando o álcool **269**. Este composto foi transformando no respectivo iodeto com I_2 , PPh_3 e imidazol seguido de redução para o alcano com NaBH_4 e DMSO em, 28% de rendimento para as três etapas (Esquema 115). Este procedimento permitiu chegar ao indano **5** sem epimerização (Figura 12). Pode-se notar na expansão do espectro de RMN^{-1}H de **5** que não há o dubleto em 1,31 ppm referente aos hidrogênios metílicos do isômero *cis*.

Esquema 115

Figura 12. Espectro de RMN-¹H de **5**.

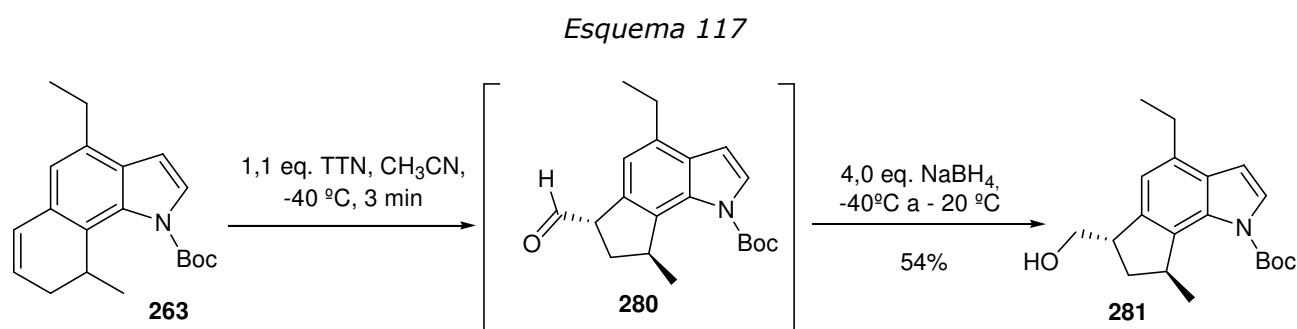
Quando a sequência de reações foi feita a partir de **269**, um aumento no rendimento foi observado (Esquema 116).

Esquema 116



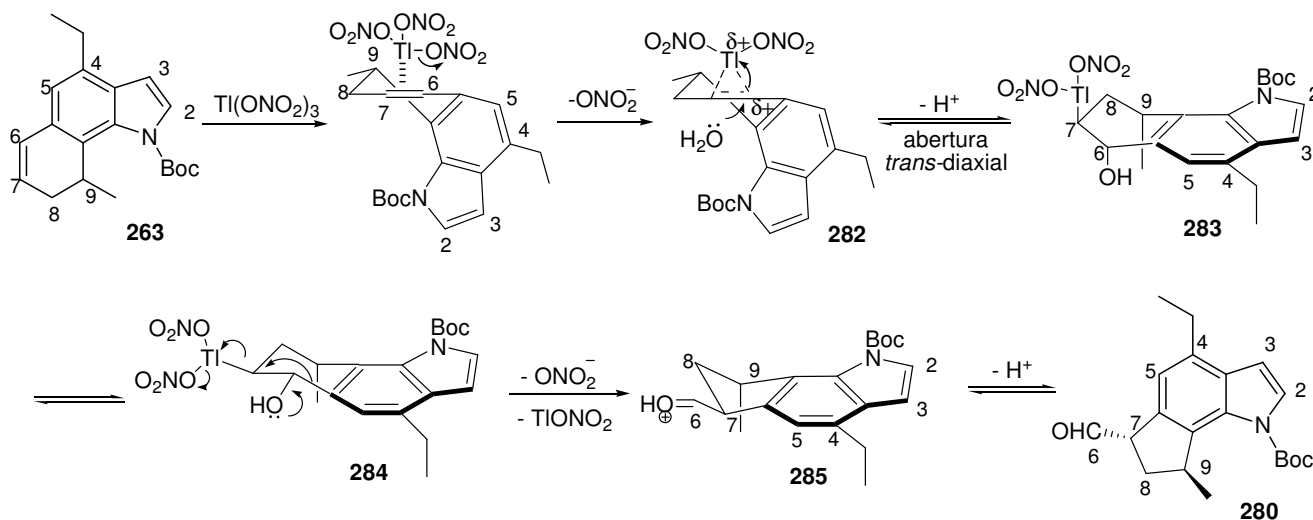
3.3.11. Finalização da síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A

Com a otimização das etapas de contração de anel e redução para o composto modelo **255**, decidiu-se aplicar tais procedimentos na síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A. A reação de contração de anel mediada por Tl(III) da olefina indólica tricíclica **263** com redução *in situ* com NaBH₄ foi feita. Após a adição de TTN, deixou-se reagir por 3 minutos verificando-se por CCD o consumo total **263**, indicando a formação do aldeído **280**. Após este período, adicionou-se NaBH₄ ainda a -40 °C permitindo que a temperatura subisse lentamente. Quando a temperatura atingiu -20 °C, a reação foi interrompida e, nestas condições, o produto desejado **281** foi obtido em 54% de rendimento (Esquema 117).



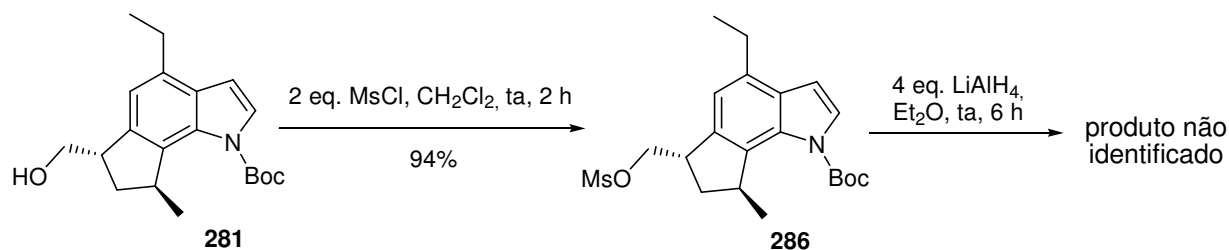
O mecanismo para a formação de **280** está descrito no Esquema 118. O ataque nucleofílico da dupla ligação de **263** ao tálio(III) do TTN com a saída de um grupo nitrato, geraria o íon talônio **282**. Este íon sofreria uma abertura *trans*-diaxial pelo ataque de uma molécula de água (proveniente do meio reacional), formando o aduto oxitaliado **283**. Com o equilíbrio conformacional de **283**, a anti-periplanaridade necessária para o rearranjo se estabelece. O rearranjo ocorreria com a migração da ligação com assistência do par de elétrons do oxigênio de **284**, promovendo a saída de TlONO₂. O íon oxônio **285** formado seria desprotonado formando o aldeído **280**.

Esquema 118



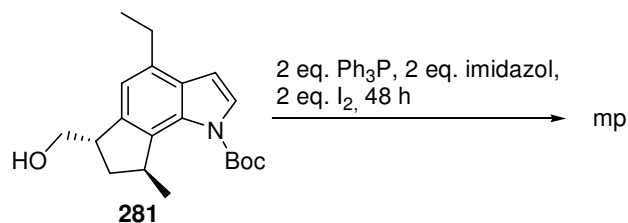
O álcool **281** reagido com MsCl gerou o mesilato **286**. Este composto foi submetido à reação de redução com LiAlH_4 , gerando, um produto que se mostrou instável, não permitindo sua caracterização (Esquema 119).

Esquema 119



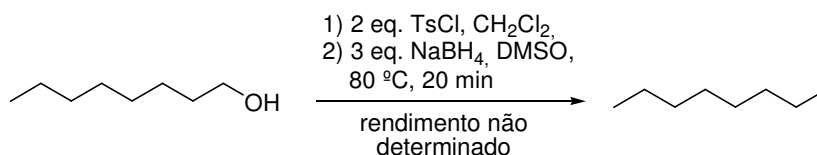
Decidiu-se realizar a iodação de **281** com I_2 , PPh_3 e imidazol seguida de redução do iodeto correspondente com NaBH_4 em DMSO como realizado no Esquema 115. No entanto, o álcool **281** mostrou-se inerte à iodação (Esquema 120).

Esquema 120



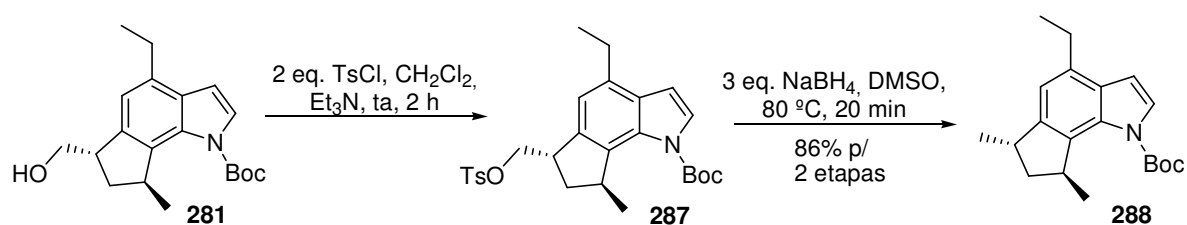
No trabalho publicado por Hutchings que descreve a redução de haletos por NaBH_4 em DMSO^{92} (vide Esquema 80), também continha a redução de alguns tosilatos. Dessa forma, testou-se qualitativamente a redução do tosilato do 1-octanol. Acompanhou-se a reação por CCD e luz UV e, após 20 minutos de reação, observou-se o consumo total do tosilato formando, presumidamente, octano (Esquema 121).

Esquema 121



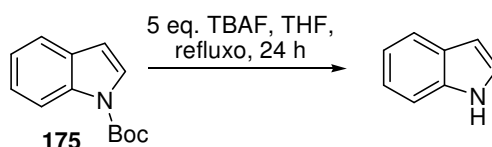
Assim, o álcool **281** foi tosilado gerando **287** que foi tratado com NaBH_4 em DMSO nas condições determinadas para o 1-octanol. Desta maneira, o composto **288** foi obtido em 86% de rendimento.

Esquema 122



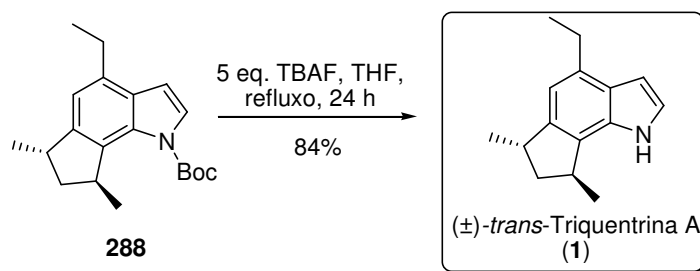
A remoção do grupo Boc em condições brandas utilizando excesso de TBAF e refluxo,¹¹⁷ foi testada no indol **175** antes de ser empregada no indol **288**. Nestas condições, houve conversão total de **175** no indol (verificada por CG e CCD).

Esquema 123



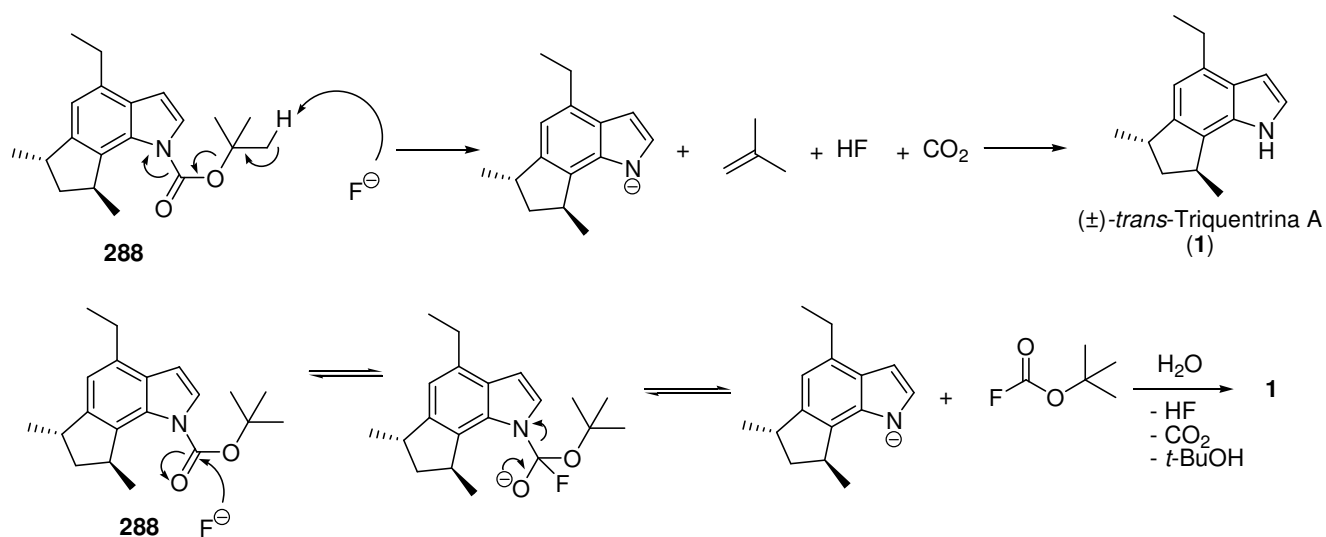
Após este teste qualitativo, submetemos o indol **288** às condições de desproteção com TBAF. Após 24 h de reação a (\pm)-*trans*-triquentrina A foi obtida em 84% de rendimento (Esquema 124).

Esquema 124

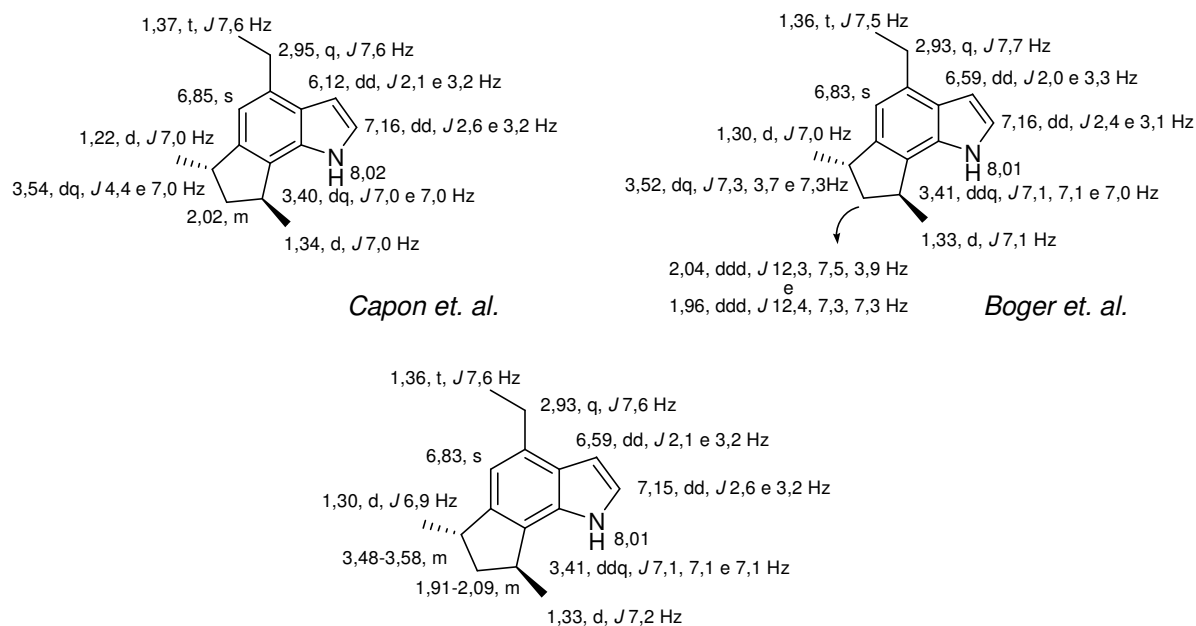


O mecanismo desta etapa poderia ocorrer por dois caminhos, como mostrado no Esquema 125. No primeiro, o fluoreto proveniente do TBAF abstrairia um próton de uma das metilas do grupo Boc fazendo com que ocorra a sua decomposição em HF, CO₂ e 2-metil-1-propeno. Com isso, **288** é transformado no ânion correspondente que é protonado na presença de HF, gerando **1**.¹¹⁸ O segundo caminho seria o ataque nucleofílico do fluoreto na carbonila do grupo Boc. Nestas condições, seriam formados o ânion estabilizado de **288** e o F-Boc. Com a hidrólise, F-Boc seria decomposto em HF, CO₂ e *terc*-butanol e a (\pm)-*trans*-triquentrina A seria obtida.¹¹⁹⁻¹²¹

Esquema 125



Os dados de RMN-¹H da molécula sintetizada mostraram-se idênticos aos dados descritos para o produto natural⁵ com exceção do valor de deslocamento químico do sinal referente ao hidrogênio em C₃ do produto natural. No entanto, este valor já havia sido corrigido por Boger *et. al.*³¹ (Figura 13 e Figura 14).

Figura 13. Comparação dados de RMN-¹H da *trans*-triquentrina A sintética com a natural.

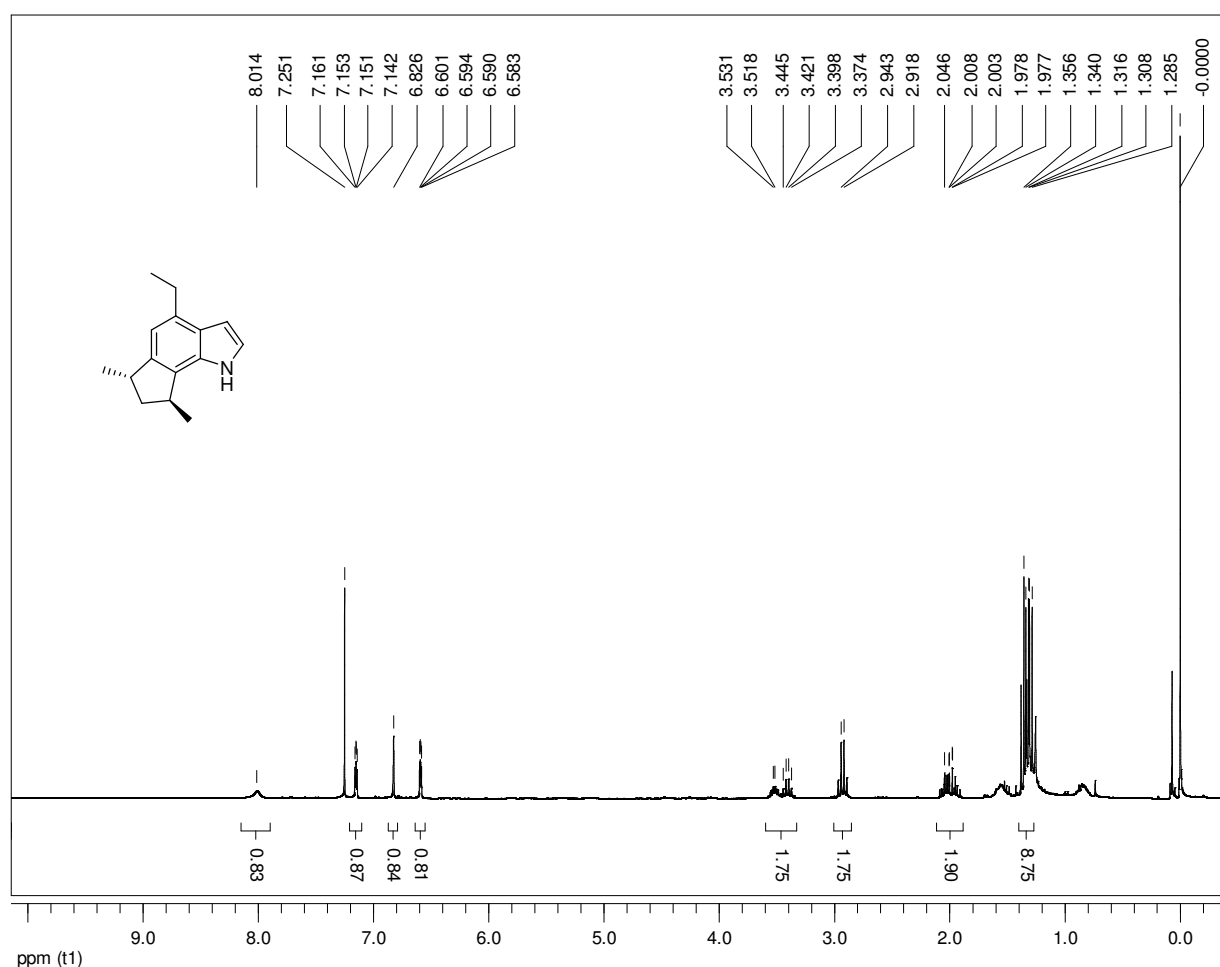


Figura 14. Espectro de RMN-¹H da *trans*-triquentrina A.

Os dados de RMN-¹³C da molécula sintetizada mostraram-se idênticos aos dados descritos para o produto natural^{5,31} (Figura 15 e Figura 16).

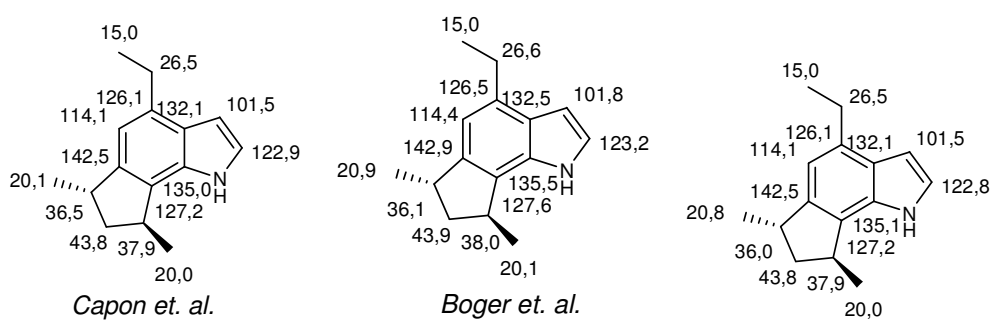


Figura 15. Comparação dos dados de RMN-¹³C da *trans*-triquentrina A sintética com a natural.

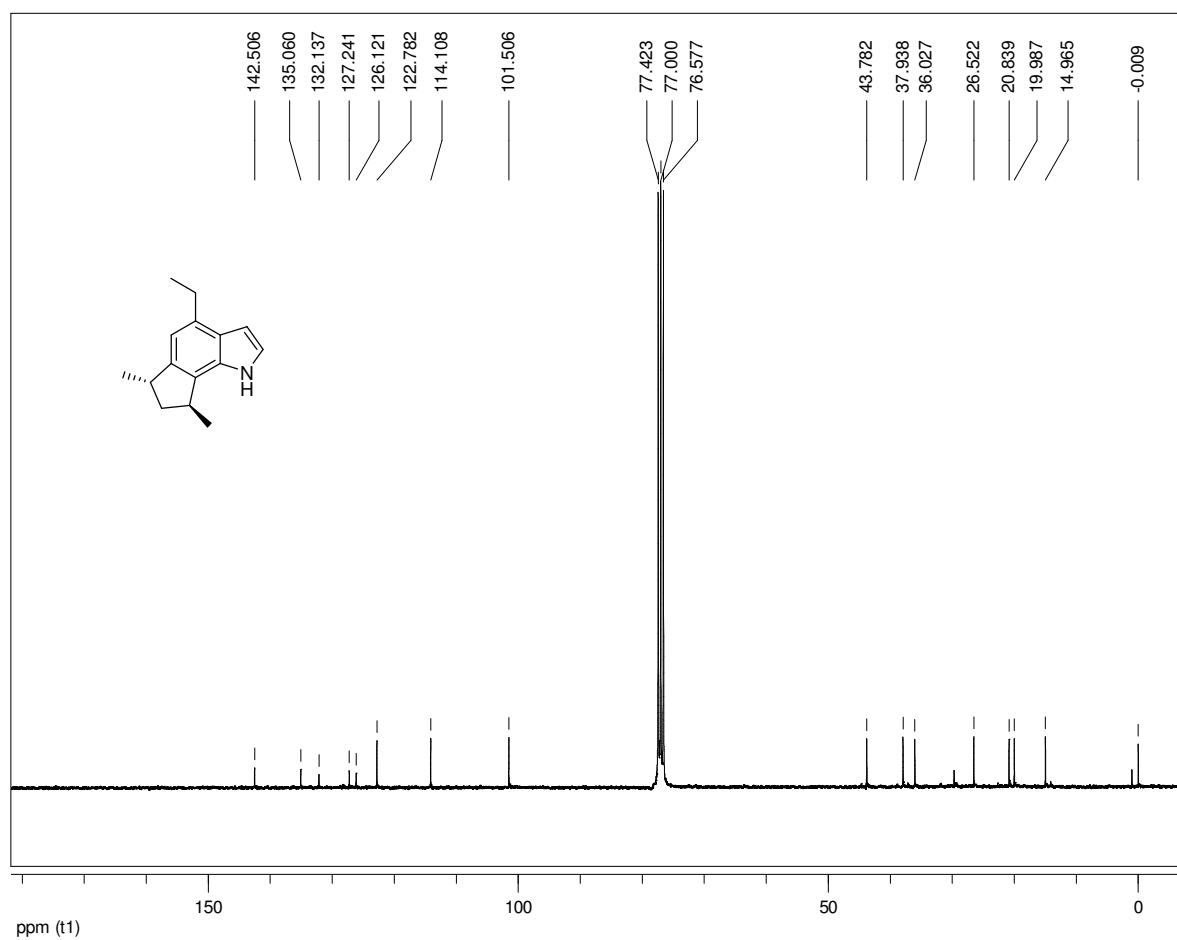
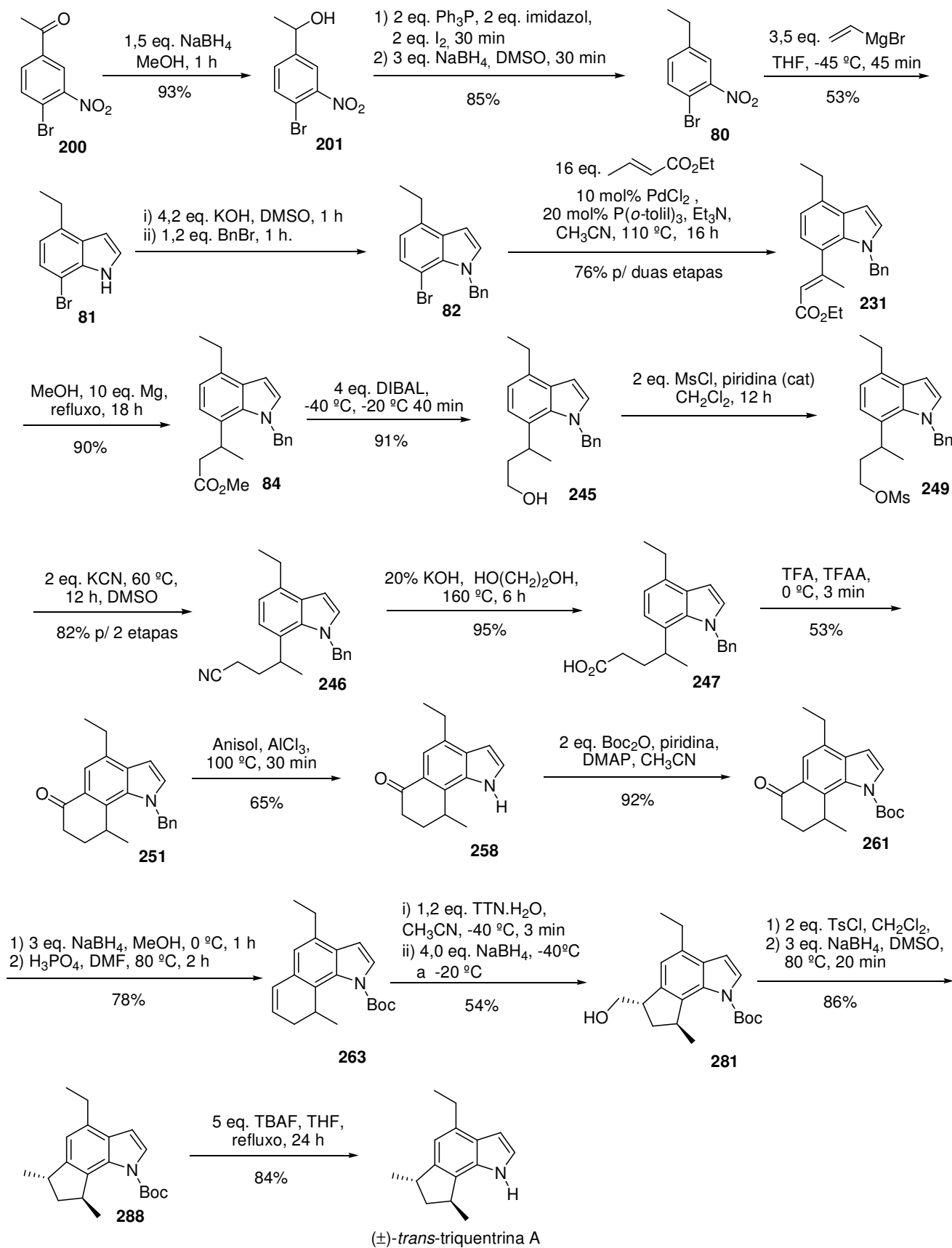


Figura 16. Espectro de RMN- ^{13}C da (\pm) -*trans*-triquentrina A obtida.

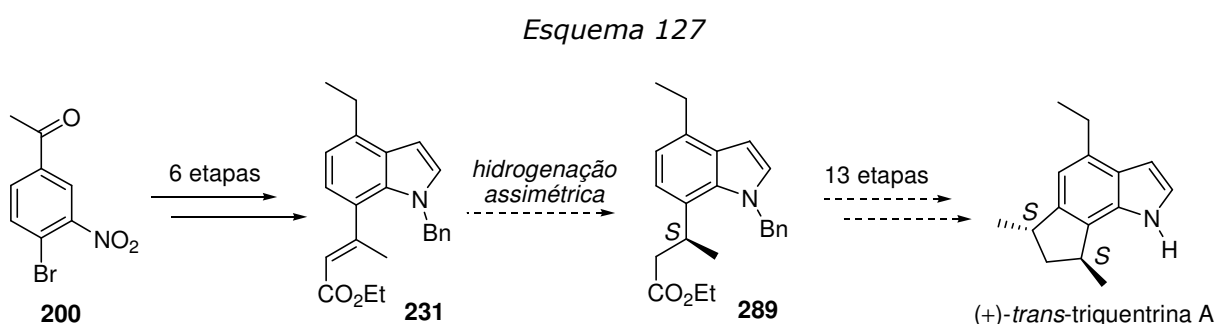
O Esquema 126 apresenta a rota sintética completa da (\pm) -*trans*-triquentrina A, que foi alcançada em 20 etapas com rendimento global de 2%. A etapa chave foi a contração de anel de **263** mediada por TTN em CH₃CN com redução *in situ* do *trans*-aldeído formado.

Esquema 126



3.4. Estudos visando à síntese da (+)-*trans*-triquentrina A.

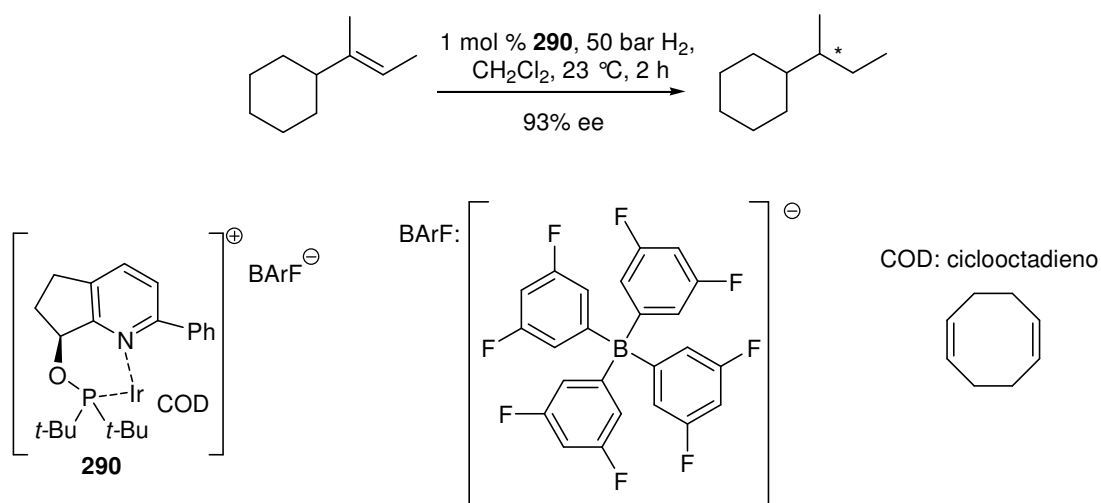
A rota concluída da síntese da (\pm)-*trans*-triquentrina A poderia ser utilizada para a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A. Para isso, uma reação de hidrogenação assimétrica seria realizada no intermediário **231**, levando ao éster **289** opticamente ativo (Esquema 127). Esta reação é muito utilizada para a criação de centros estereogênicos a partir de ligações duplas tri e tetrassubstituídas.¹²²⁻¹²⁹



O grupo do Prof. Andreas Pfaltz tem ampla experiência na síntese de diversos catalisadores de irídio com a finalidade de promover a hidrogenação assimétrica de olefinas tri e tetrassubstituídas.¹³⁰⁻¹³³ Recentemente, o catalisador **290** foi utilizado em uma hidrogenação assimétrica de uma olefina completamente não funcionalizada com sucesso (Esquema 128).^{134,135} Tal transformação foi considerada um marco nesta área. Uma olefina não funcionalizada é considerada aquela que não possui um grupo polar ou heteroátomo vizinho ou próximo à ligação dupla. Em olefinas funcionalizadas a enantiosseletividade dos catalisadores, de uma maneira geral, depende da interação destes com heteroátomos ou grupos polares presentes nos substratos gerando intermediários energeticamente distintos.

Em vista do amplo conhecimento deste grupo na área de hidrogenação assimétrica, estabelecemos uma colaboração que propiciou que os testes de hidrogenação assimétrica fossem realizados na Suíça, onde permanecemos por 2 meses.

Esquema 128



A hidrogenação enantiosseletiva da ligação dupla de ésteres α,β -insaturados havia sido realizada com sucesso, utilizando-se tanto catalisadores de irídio^{135,136} quanto cobalto-semicorrinas¹²³. A escolha dos catalisadores que seriam usados foi feita levando-se em consideração a estrutura do substrato, um indol contendo um éster α,β -insaturado, e a quantidade dos catalisadores disponível no laboratório do Prof. Pfaltz (Figura 17). Cabe notar que o catalisador **293** é aquiral e sua utilização teve como objetivo a obtenção de um padrão racêmico do produto.

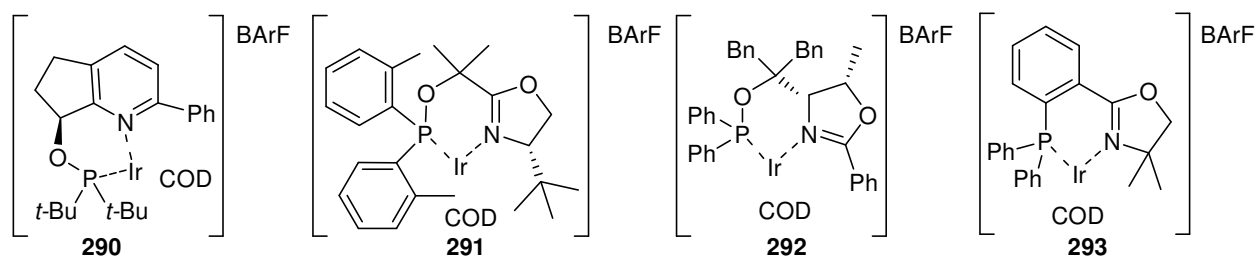
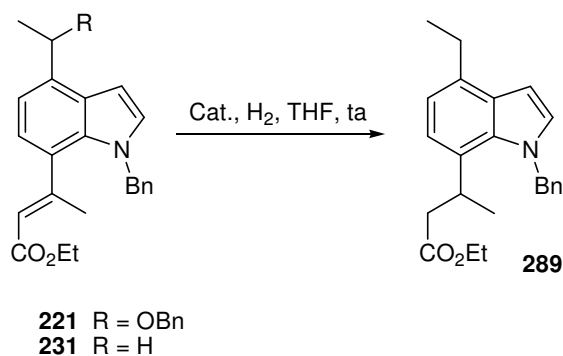


Figura 17. Estrutura dos catalisadores de irídio utilizados

Antes de iniciarmos os testes com os catalisadores assimétricos, decidimos tentar realizar algumas reações com catalisador de Pd/C a pressões bem superiores às testadas até então (Tabela 6). Com o objetivo de obtenção do produto de hidrogenação e hidrogenólise, reagiu-se o

éster **221** com catalisador de Pd/C e 100 bar de H₂ sendo observado, após 2 horas, somente material de partida (entrada 1). Nas mesmas condições foi feita a tentativa de hidrogenação da ligação dupla do éster **231**, o qual não possui o grupo OBn, sendo que, após 2 h, a reação não havia ocorrido (entrada 2). O produto de hidrogenólise **231** e o de hidrogenação e hidrogenólise **289** foram obtidos quando **221** foi submetido à reação com Pd/C e quantidades catalíticas de APTS (entrada 3). Dispúnhamos do catalisador Pd(OH)₂/C,¹³⁷⁻¹³⁹ que foi testado frente à reação de hidrogenação do éster **231**. Esta reação gerou uma mistura contendo material de partida e o produto desejado **289** (entrada 4). Estes resultados mostraram que a hidrogenação da ligação dupla do éster **231** seria desafiadora.

Tabela 6. Tentativas de hidrogenação e hidrogenólise a 100 bar.

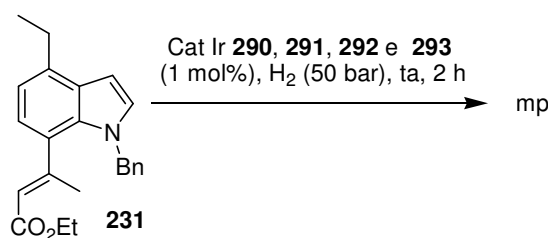


Entrada	Substrato	Cat. (mol%)	P (bar)	T (h)	Produto
1	221	Pd/C (10)	100	2	mp
2	231	Pd/C (10)	100	2	mp
3	221	Pd/C (10) + APTS	100*	14	231 + 289 (16:1)
4	231	Pd(OH) ₂ /C (10)	100*	14	mp + 289 (2:1)

* A pressão caiu para 30 bar devido a um vazamento no reator.

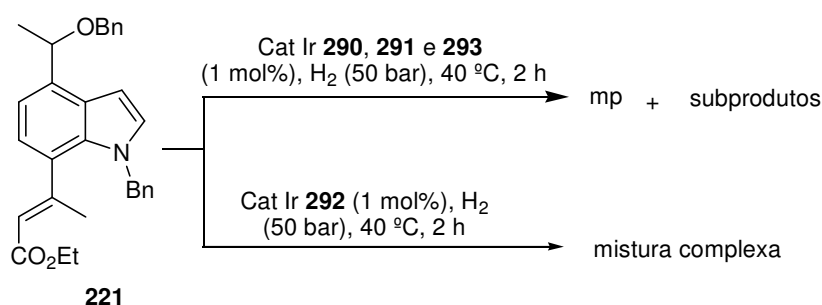
Iniciamos os testes com os catalisadores de irídio (1 mol%) tendo como substrato o éster **231**. Para todos os catalisadores, após duas horas, a 50 bar e temperatura ambiente, somente material de partida foi recuperado (Esquema 129).

Esquema 129



Não há registros na literatura de que catalisadores de irídio possam promover a reação de hidrogenólise em éteres benzílicos. Com o intuito de verificar se essa transformação seria viável com os catalisadores de irídio, decidimos usar o éster **221** como substrato e reagir com 50 bar de H₂. Ao mesmo tempo, para tentar obter alguma conversão nas reações, aumentamos a temperatura reacional para 40 °C. Para os catalisadores **289**, **290** e **292** foram observados, após 14 h de reação, material de partida e formação de produtos que não puderam ser identificados. A reação de **221** com o catalisador **291** levou a uma mistura complexa de produtos. Este resultado, embora infrutífero, mostrou que a conversão foi total.

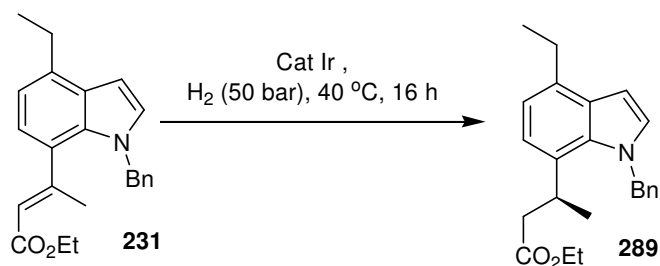
Esquema 130



Ao repetirmos estas condições para o éster **231**, obtivemos o produto de hidrogenação com todos os catalisadores (Tabela 7). Porém, foram observadas conversões baixas, sendo que o catalisador **292** (entrada 3) mostrou-se ligeiramente mais reativo que os outros (entradas 1, 2 e 4). É importante salientar que o material de partida e o produto hidrogenado **289** formam uma mistura inseparável por cromatografia do tipo flash, impossibilitando sua re-utilização em novos

testes. A análise de excesso enantiomérico não foi feita neste teste, pois a faríamos quando tivéssemos maiores conversões.

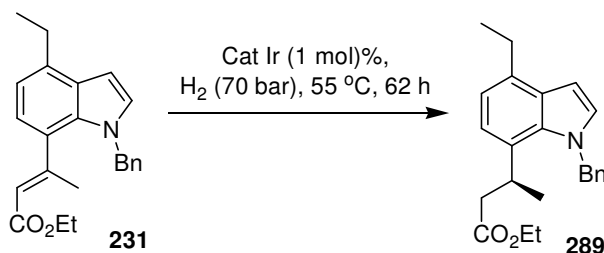
Tabela 7. Tentativas de hidrogenação assimétrica de **231** a 40 °C.



Entrada	Cat. (mol%)	Conversão (%)*
1	290 (1)	10
2	291 (1)	9
3	292 (1)	16
4	293 (2)	9

*Calculado por CGMS

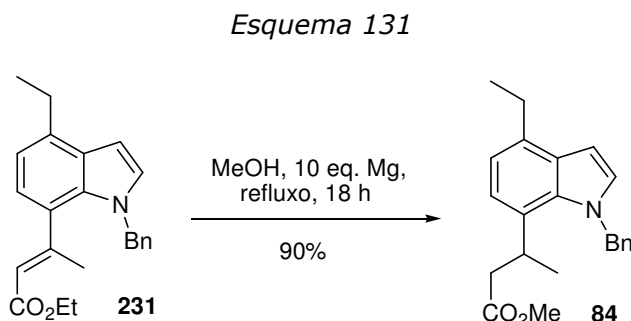
Resolvemos testar uma condição mais drástica, reagindo-se o éster **231** a 70 bar e 55 °C (Tabela 8), mas os resultados de conversão foram praticamente idênticos aos da Tabela 7. A partir destes resultados, iniciamos as análises de excesso enantiomérico por CLAE com fase estacionária quiral. Nas entradas 1, 2 e 4, a conversão foi de 10%. Já com relação aos ee, foram obtidos para os catalisadores **290** e **291**, um valor de 24%. Para o catalisador **292**, o ee foi de 30%.

Tabela 8. Tentativas de hidrogenação assimétrica de **231** a 55 °C.

Entrada	Cat. (mol%)	Conversão (%)*	ee (%)
1	290 (1)	10	24
2	291 (1)	10	24
3	292 (1)	15	30
4	293 (2)	10	-

*Calculado por CGMS

Para a determinação do excesso enantiomérico utilizamos o éster **84** racêmico obtido em condições aquirais como padrão racêmico (Esquema 131).



Inicialmente testamos sem sucesso três diferentes tipos de coluna quiral (α , β e γ -ciclodextrinas) na técnica de cromatografia gasosa. Além de não ter havido separação, estas colunas quirais possuem uma temperatura de trabalho (especificada pelo fabricante) relativamente baixa (até 180 °C), fazendo com que as corridas sejam demasiadamente longas ($t > 1$ h) devido à alta massa molecular do substrato. Variações de pressão e fluxo de gases não alteraram estas inconveniências nas análises. Passou-se às tentativas de separação por CLAE fazendo uso de coluna quiral OD-H que possui como fase estacionária um derivado de celulose. A

fase móvel (eluente) ideal foi uma mistura de hexano:isopropanol na proporção 99:1, respectivamente. Nestas condições houve uma separação enantiomérica eficiente (Figura 18).

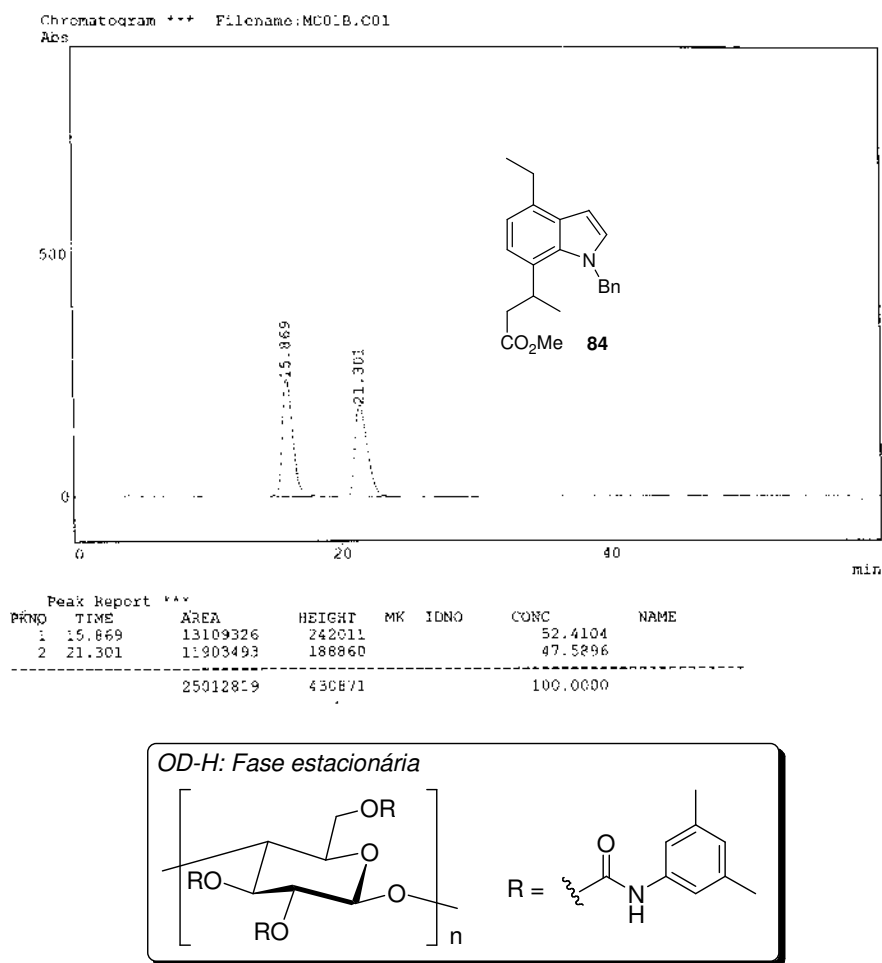
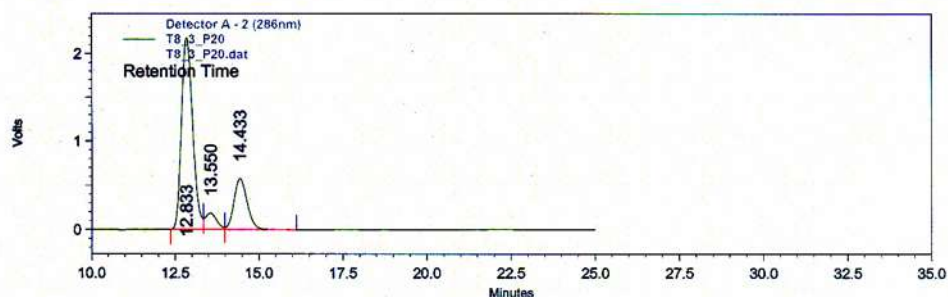


Figura 18. Cromatograma de **84** por CLAE com coluna quiral OD-H e com eluente 99:1 (hexano:isopropanol).

Quando iniciamos as análises dos excessos enantioméricos de **289**, nos deparamos com um problema: o analito era formado por uma mistura de material de partida **231** e produto de hidrogenação **289** sendo que **231**, nas condições ótimas para a separação enantiomérica, gera um pico que se sobrepõe ao pico do enantiômero de **289** que tem tempo de retenção menor (Figura 19). Assim, os valores apresentados nas tabelas são considerados imprecisos, pois a leitura da integral dos picos referentes aos enantiômeros foi prejudicada pelo pico do material de partida.

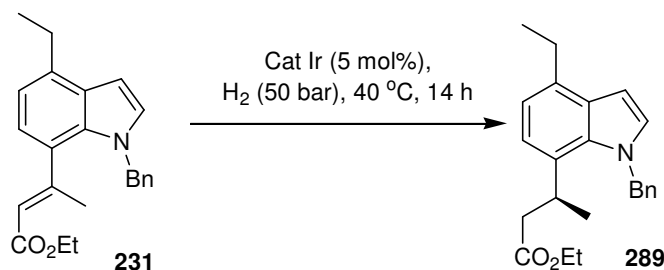


Detector A - 2 (286nm)			
Retention Time	Area	Area Percent	
12.833	50639537	71.70	
13.550	4334957	6.14	
14.433	15647671	22.16	
Totals		70622165	100.00

Figura 19. Cromatograma de **231** com **289** em coluna OD-H com eluente 9:1 (hexano:isopropanol).

Ainda assim, deu-se continuidade aos testes de hidrogenação assimétrica visando conversões mais elevadas. Concluímos que uma variável a ser testada deveria ser a quantidade de catalisador. Aumentamos a quantidade de catalisador de 1 mol% para 5 mol%, mantendo a temperatura a 40 °C. Cabe ressaltar que o valor de 5 mol% é considerado, pelo grupo do Prof. Pfaltz, como limítrofe para que a reação seja considerada catalítica. Os valores para a conversão e para os excessos enantioméricos obtidos foram maiores, mas ainda insatisfatórios (Tabela 9).

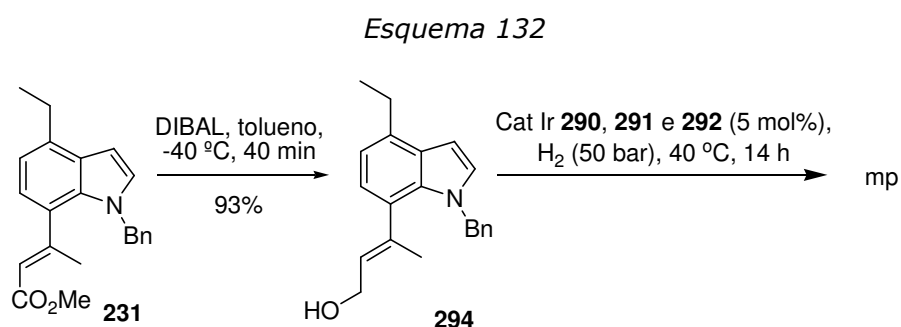
Tabela 9. Tentativas de hidrogenação de **231** com 5 mol% de catalisador.



Entrada	Cat.	Conversão (%)*	ee (%)
1	290	10	36
2	291	15	6
3	292	23	57

*Calculado por CGMS

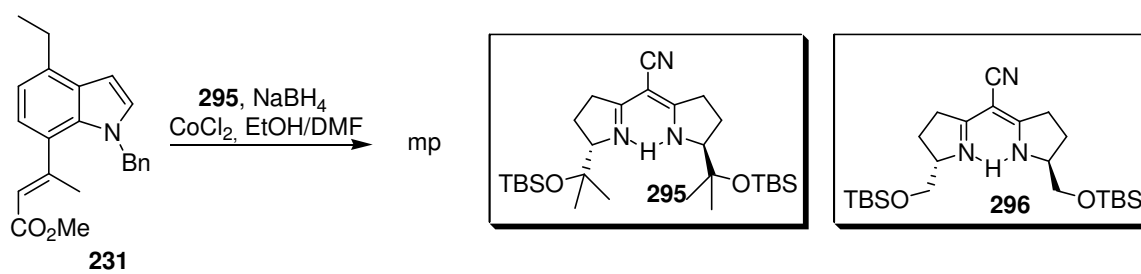
A ligação dupla a ser hidrogenada está conjugada tanto com um heterociclo aromático, quanto com um grupo éster. Acreditamos que este fator pudesse ser a causa da sua reatividade baixa. A fim de diminuir o efeito da conjugação, preparamos o álcool alílico **24** pela redução do éster **1** e o submetemos às condições de hidrogenação. Somente material de partida foi observado para todos os catalisadores (Esquema 132).



Com sua ampla experiência nas reações com os catalisadores de irídio, Pfaltz sugeriu duas explicações para a alta estabilidade da ligação dupla nas condições testadas. A primeira seria um impedimento estérico do grupo benzila ligado ao átomo de nitrogênio, que impediria o complexo ligante-Ir-H₂ de se aproximar dos elétrons π para a transferência do hidrogênio. A segunda é a troca, no meio reacional, do ligante do catalisador pelo substrato indólico através da coordenação do átomo de irídio na sua extensa nuvem π .

Além dos catalisadores de irídio, testamos a redução enantiosseletiva mediada pelo complexo de cobalto, proveniente de CoCl₂, com aemicorrina **295**. Esta emicorrina possui estrutura similar a **296**, que foi utilizada por Pfaltz e col. na redução enantiosseletiva de ésteres α,β -insaturados.^{123,140} Nesta condição, mesmo após 48 h não houve reação (Esquema 133).

Esquema 133



Frente a todos estes resultados insatisfatórios, tanto de conversão quanto de excesso enantiomérico, decidimos abandonar a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A por esta rota.

4. Conclusões

Uma nova abordagem para a síntese de ciclopenta[*g*]indóis foi estabelecida baseada na reação de contração de anel mediada por TTN de uma olefina indólica tricíclica. Durante os estudos pudemos encontrar condições reacionais em que o sal de tálio(III) mostrou-se quimiosseletivo, reagindo preferencialmente com a dupla ligação do anel cicloexênico à ligação C₂-C₃ do esqueleto indólico.⁴⁹

Alcançamos com sucesso a primeira síntese diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A, em 20 etapas e com rendimento global de 2%.¹⁴¹ A etapa chave é a reação de contração de anel mediada por TTN em CH₃CN com redução *in situ*. Nestas condições o anel *trans*-1,3-dimetilciclopentânico da molécula alvo foi alcançado com excelente diastereosseletividade. Nas sínteses anteriores da *trans*-triquentrina A, o isômero *trans* não foi o majoritário (*cis:trans* 1:1,⁹ 4:3^{13,17} e 11:8³¹), necessitando de uma separação de diastereoisômeros *cis/trans* em algum momento da síntese.

As tentativas de hidrogenação assimétrica utilizando catalisadores de irídio não apresentaram resultados satisfatórios tanto na conversão, quanto no excesso enantiomérico. Fatores eletrônicos e/ou estéricos podem ter influenciado na baixa reatividade do substrato **231**, cujo melhor resultado levou a formação de **289** com 24% de conversão e 57% de excesso enantiomérico. Estes resultados inviabilizaram a síntese da (+)-*trans*-triquentrina por esta rota sintética.

5. Parte experimental

5.1. Informações gerais

HTIB e $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ foram usados como recebidos. 1-(4-Bromo-3-nitro-fenil)-etanona (**200**) é disponível comercialmente. THF e Et_2O anidros foram usados após secagem com sodio/benzofenona. Os solventes CH_2Cl_2 e CH_3CN anidros foram utilizados após destilação com CaH_2 . O MeOH foi refluxado com raspas de magnésido e destilado antes de sua utilização. A Et_3N foi refluxada com CaH_2 e destilada. Brometo de vinilmagnésio utilizado foi proveniente da Aldrich ou preparado a partir do brometo de vinila e raspas de magnésio.¹⁴² Raspas de magnésio foram tratadas com solução HCl 10% por 3 vezes, lavadas com EtOH e secas em estufa antes do uso. Coluna cromatográfica foi feita usando-se sílica gel 200-400 Mesh. As análises de CCD foram feitas em folhas de sílica gel 60 (0,2 mm com indicador de fluorescência F_{254}), usando UV, I_2 em sílica ou soluções de *p*-anisaldeído e vanilina para visualização. As análises de RMN- 1H e RMN- ^{13}C foram realizadas em espectrometros Bruker ou Varian. Análises no infravermelho foram medidas em um aparelho Perkin-Elmer 1750-FT. As análises de cromatografia gasosa foram feitas em um cromatógrafo HP-6890 serie II e/ou Shimadzu-2010 com coluna capilar HP-5 (não polar, empacotada com 5% difenil e 95% dimetilpolisiloxano (30 m x 0,32 mm x 0,25 μm)). Pontos de fusão foram medidos em um aparelho Büchi Melting Point B-545 e não são corrigidos. Os espectros de massas (baixa resolução) foram realizados em um aparelho Finnigan-MAT INCOS 50B acoplado a um CG Varian 3400. As Análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) foram realizadas em um aparelho Bruker Daltonics Microtof Eletrospray.

Nas reações realizadas no grupo de pesquisa do Prof. Andreas Pfaltz, Basiléia-Suíça, foram utilizados os seguintes aparelhos: HPLC Shimadzu systems com detector UV-vis (286 nm) com coluna quiral Chiracel OD-H (250 mm x 4,6 mm) da Daicel Chemical Ind. Ltda. O eluente utilizado foi uma mistura 9:1 (hexano:isopropanol) com fluxo de 0,5 mL/min. As hidrogenações foram feitas em sistemas de autoclaves da Premex AG, Lengnau, Suíça. O gás hidrogênio utilizado com pureza >99,995% (Carbagas Switzerland). As reações foram preparadas em uma "Glove Box" com atmosfera inerte (N_2 , $H_2O < 1$ ppm e $O_2 < 2$ ppm).

5.2. Lista das reações descritas

	Reação efetuada	Página
1	<p>1,5 eq. Boc₂O, DMAP, CH₃CN, ta, 1,5 h 98%</p> <p>175 Boc</p>	131
2	<p>1,1 eq. TTN MeOH, 0 °C, 1 h.</p> <p>175 Boc</p> <p>176 23%</p> <p>177 40%</p> <p>178 9%</p>	131
3	<p>H₂SO₄, HNO₃, -35 °C 87%</p> <p>182</p> <p>183</p> <p>3 : 7</p> <p>186</p>	133
4	<p>1 eq. NaBH₄, MeOH, ta, 1 h</p> <p>183</p> <p>187</p> <p>APTS, tolueno, refluxo, 1,5 h 95% p/ 2 etapas</p> <p>184</p>	134
5	<p>6 eq. $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ THF, -45 °C, 45 min 51%</p> <p>184</p> <p>185</p>	135
6	<p>1,5 eq. Boc₂O, DMAP, CH₃CN, ta, 1,5 h 85%</p> <p>185</p> <p>188</p>	136
7	<p>i) 1,5 eq. NaOH, CH₂Cl₂, ta, 25 min ii) 2,0 eq. TsCl, ta, 24 h 73%</p> <p>185</p> <p>189</p> <p>190</p> <p>1 : 1</p>	137
8	<p>i) 2 eq. <i>n</i>-BuLi, -20 °C, THF, 1 h ii) 2 eq. TBSCl, 0 °C a.t.a., 48 h</p> <p>185</p> <p>191 33%</p> <p>192 12%</p>	138

	Reação efetuada	Página
9	<p>1,1 eq. TTN, TMOF -78 a -35 °C 85%</p> <p>188 → 194</p>	139
10	<p>1,1 eq. TTN, TMOF -78 a -35 °C 93%</p> <p>189 → 195</p>	140
11	<p>1.1 eq. TTN, MeOH, 0 °C</p> <p>188 → 194 24% + 199 40%</p>	141
12	<p>1,1 eq. anid. acético, 2,2 eq. AlCl₃, CH₂Cl₂, refluxo, 8 h 87%</p>	141
13	<p>HNO₃/H₂SO₄ -5 °C, 1 h 97%</p> <p>200</p>	142
14	<p>1,5 eq. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h 93%</p> <p>200 → 201</p>	143
15	<p>i) 2,1 eq. NaH, N(Bu)₄I 1,14 mol% ii) 2,3 eq. BnBr, DMSO, t.a., 2 h 87%</p> <p>201 → 202</p>	143
16	<p>6 eq. $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ THF, -45 °C, 45 min 60%</p> <p>202 → 203</p>	144

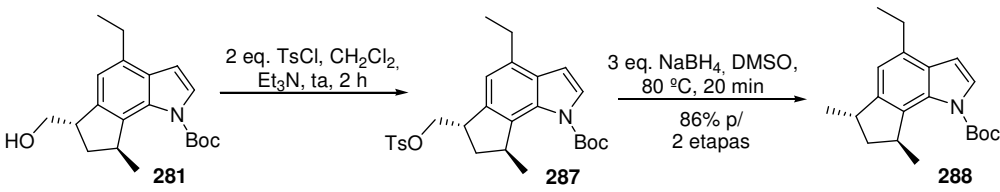
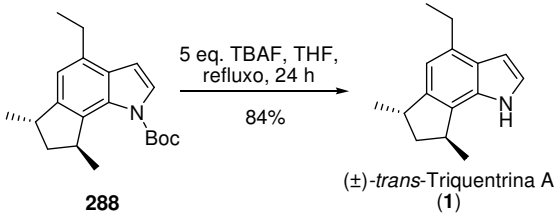
	Reação efetuada	Página
17	<p>1 eq. crotonaldehyde etanol, NHEt₂, refluxo, 12 h 41%</p>	145
18	<p>H₂SO₄ cat., MeOH ta, 2 h 81%</p>	145
19	<p>4,5 eq. ethyl acrylate 9 mol%, Pd(OAc)₂, 10 mol % PPh₃ 1,5 eq. Et₃N, CH₃CN, 110 °C, 5 h 50%</p>	146
20	<p>3,4 eq. ethyl acrylate 12 mol%, PdCl₂, 20 mol % PPh₃ 18 eq. Et₃N, CH₃CN, 100 °C, 4 dias 59%</p>	147
21	<p>2 eq. Boc₂O, CH₃CN, DMAP, 30 min, ta 90%</p>	147
22	<p>i) 4,2 eq. KOH, DMSO, 1 h ii) 1,2 eq. BnBr, 1 h, t.a. 98%</p> <p>16 eq. ethyl acrylate 10 mol% PdCl₂, 20 mol% P(o-tolil)₃, Et₃N, CH₃CN, 115 °C, 16 h 83%</p>	148
23	<p>10 atm H₂, THF HCl, 8 h</p> <p>MeOH, 10 eq. Mg refluxo 63% (2 etapas)</p>	149
24	<p>DIBAL, -40 °C, tolueno, 40 min 79%</p>	150

	Reação efetuada	Página
25	<p>10 atm H₂, Pd/C, HCl, EtOH, 20 h 59%</p>	151
26	<p>1) 2 eq. Ph₃P, 2 eq. imidazol, 2 eq. I₂, 30 min 2) 2 eq. NaBH₄, DMSO, 30 min 85%</p>	151
27	<p>3,6 eq. $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ THF, -45 °C, 45 min 53%</p>	152
28	<p>i) 4,2 eq. KOH, DMSO, 1 h ii) 1,2 eq. BnBr, 1 h 16 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 10 mol% PdCl₂, 20 mol% P(o-tolil)₃, Et₃N, CH₃CN, 110 °C, 16 h 76% p/ duas etapas</p>	153
29	<p>MeOH, 10 eq. Mg, refluxo, 18 h 90%</p>	154
30	<p>4 eq. DIBAL, -40 °C, -20 °C 40 min 94%</p>	155
31	<p>1) 3 eq. TsCl, piridina, DMAP, CH₂Cl₂, 3 h 2) 2 eq. KCN, DMSO, 6 h quantitativo p/ 2 etapas KOH, etilenoglico, 160 °C, 4 h 80%</p>	155

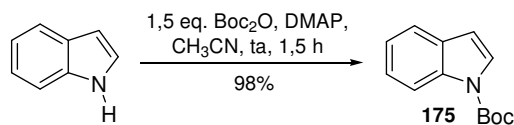
	Reação efetuada	Página
32	<p>2 eq. TsCl, DMAP cat, CH₂Cl₂, 8 h 45%</p> <p>245 → 248</p>	156
33	<p>2 eq. KCN, DMSO, 60 °C, 24 h 89%</p> <p>248 → 246</p>	157
34	<p>2 eq. MsCl, piridina (cat) CH₂Cl₂, 12 h</p> <p>245 → 249</p> <p>2 eq. KCN, DMSO, 60 °C, 12 h 82% p/ 2 etapas</p> <p>249 → 246</p>	158
35	<p>I₂, Imidazol, PPh₃ CH₂Cl₂, 2 h 63%</p> <p>245 → 250</p>	158
36	<p>20% KOH, HO(CH₂)₂OH, 160 °C, 24 h 95%</p> <p>246 → 247</p>	159
37	<p>TFA, TFAA, 0 °C, 3 min 55%</p> <p>247 → 251</p>	160
38	<p>Ác. polifosfórico, 60 °C, 2 h 53%</p> <p>247 → 252</p>	161

	Reação efetuada	Página
39	<p>3 eq. NaBH₄, MeOH, 0 °C</p> <p>APTS, benzeno, 5 °C - 10 °C</p> <p>76% p/ 2 etapas</p>	161
40	<p>i) Anisol, AlCl₃, 100 °C, 30 min</p> <p>ii) Sephadex LH-20</p> <p>65%</p> <p>100 : 4</p>	162
41	<p>2 eq. Boc₂O, piridina, DMAP, CH₃CN</p> <p>92%</p>	163
42	<p>3 eq. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h</p> <p>H₃PO₄, DMF, 80 °C, 2 h</p> <p>78% p/ 2 etapas</p>	164
43	<p>1) 1,5 eq. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1,5 h</p> <p>2) Tolueno, APTS, 75 °C, 1 h</p> <p>82%</p>	165
44	<p>i) KOH, DMSO, 1 h</p> <p>ii) BnBr, 1 h, t.a.</p> <p>95%</p>	166
45	<p>TTN, CH(OMe)₃, -40 °C a -30 °C</p>	166
46	<p>TTN, CH(OMe)₃, -40 °C a -30 °C</p> <p>traços</p>	167

	Reação efetuada	Página
47	<p> <chem>CC1=CC=C2C=CC=CC12</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 0\text{ }^\circ\text{C}, \text{ peneira mol. 3A}]{\text{HTIB, 3 eq. H}_2\text{O}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=O)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}]{\text{SH(CH}_2)_2\text{SH}}$ <chem>CC1=CC=C2C(S1CCS)C=C12</chem> </p> <p>255 \rightarrow 267 \rightarrow 268 (1:3 <i>cis/trans</i>, 50%)</p>	167
48	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=O)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{triethilenoglicol, 130 }^\circ\text{C, 1,5 h}]{\text{i) 5 eq. NH}_2\text{NH}_2}$ $\xrightarrow[\text{24\%}]{\text{ii) 6 eq. KOH, 130 }^\circ\text{C, 4 h}}$ <chem>CC1=CC=C2C=C1C=C2</chem> </p> <p>267 \rightarrow 5 (3:2 <i>cis/trans</i>, 24%)</p>	168
49	<p> <chem>CC1=CC=C2C=CC=CC12</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 0\text{ }^\circ\text{C, 5 min.}]{\text{i) TTN}}$ $\xrightarrow[\text{ta, 20 min.}]{\text{ii) 3 eq. NaBH}_4, 0\text{ }^\circ\text{C}}$ <chem>CC1=CC=C2C(O)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 48\text{ h.}]{\text{MsCl, piridina}}$ <chem>CC1=CC=C2C(OC(=O)S)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, refluxo, 2 h}]{\text{3 eq. LiAlH}_4}$ <chem>CC1=CC=C2C=C1C=C2</chem> </p> <p>255 \rightarrow 269 \rightarrow 270 (51% p/2 etapas) \rightarrow 5 (95%)</p>	169
50	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=O)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{MeOH}, 0\text{ }^\circ\text{C}]{\text{2 eq. NaBH}_4}$ <chem>CC1=CC=C2C(O)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{30 min}]{\text{2 eq. Ph}_3\text{P, 2 eq. imidazol, 2 eq. I}_2}$ <chem>CC1=CC=C2C(I)C=C12</chem> $\xrightarrow[\text{DMSO, 30 min}]{\text{3 eq. NaBH}_4}$ <chem>CC1=CC=C2C=C1C=C2</chem> </p> <p>267 \rightarrow 269 \rightarrow 279 \rightarrow 5 (28% p/ 3 etapas)</p>	170
51	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=O)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> $\xrightarrow[\text{-40 }^\circ\text{C, 3 min}]{\text{1,1 eq. TTN, CH}_3\text{CN}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=O)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> $\xrightarrow[\text{-40 }^\circ\text{C a -20 }^\circ\text{C}]{\text{4,0 eq. NaBH}_4}$ <chem>CC1=CC=C2C(O)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> </p> <p>263 \rightarrow 280 \rightarrow 281 (54%)</p>	170
52	<p> <chem>CC1=CC=C2C(O)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ ta, 2 h}]{\text{2 eq. MsCl, DMAP}}$ <chem>CC1=CC=C2C(OC(=O)S)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> </p> <p>281 \rightarrow 286 (94%)</p>	171
53	<p> <chem>CCCCCCCCO</chem> $\xrightarrow[\text{80 }^\circ\text{C, 20 min}]{\text{1) 2 eq. TsCl, CH}_2\text{Cl}_2, \text{ 2) 3 eq. NaBH}_4, \text{ DMSO}}$ <chem>CCCCCCCC</chem> </p> <p>rendimento não determinado</p>	172
55	<p> <chem>C1=CC=C2C(=O)C=C1C2C3=CC=CC=C3N(C)C(=O)OC(C)(C)C</chem> $\xrightarrow[\text{refluxo, 24 h}]{\text{5 eq. TBAF, THF}}$ <chem>C1=CC=C2C=CC=CC12</chem> </p> <p>rendimento não determinado</p>	172

	Reação efetuada	Página
54	 <p>281 $\xrightarrow[Et_3N, ta, 2 h]{2 eq. TsCl, CH_2Cl_2}$ 287 $\xrightarrow[86\% p/ 2 etapas]{3 eq. NaBH_4, DMSO, 80\ ^\circ C, 20 min}$ 288</p>	173
56	 <p>288 $\xrightarrow[84\%]{5 eq. TBAF, THF, refluxo, 24 h}$ (±)-<i>trans</i>-Triquentrina A (1)</p>	174

5.3. Preparação do *t*-Butil-1*H*-indol-1-carboxilato (**175**)

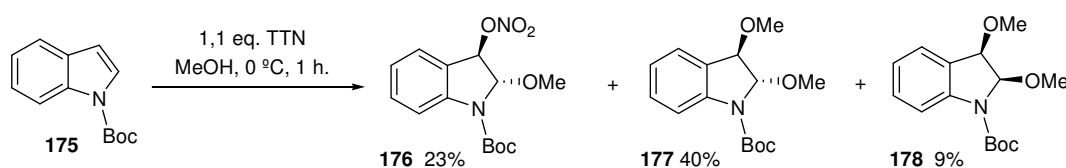


A uma solução do 1*H*-indol (0.240 g; 2,05 mmol), H₃CCN anidra (6 mL) e DMAP (cat) em um balão de duas bocas, adicionou-se BOC₂O (0.672 g; 3,08 mmol; 1,5 eq.). Liberação de CO₂ foi observada. Depois de 1,5 h, adicionou-se H₂O e a mistura foi extraída com Et₂O e a fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaHCO₃, NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a evaporação do solvente o resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (Eluição isocrática, Hexano/AcOEt 8:2), obtendo-se **175**⁷³ (0.436 g; 2,01 mmol; 98%), como um óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,67 (s, 9H); 6,56 (dd, *J* = 3,7 e 0,7 Hz, 1H); 7,18-7,24 (m, 1H); 7,28-7,33 (m, 1H); 7,55 (ddd, *J* = 7,8, 0,7 e 1,3 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 8,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 28,2; 83,6; 107,3; 115,2; 120,9; 122,6; 124,2; 125,9; 130,6; 135,2 e 149,8.

5.4. Reação do *t*-butil-1*H*-indol-1-carboxilato (**175**) com TTN em MeOH a 0 °C



A uma solução resfriada (0 °C) contendo **175** (0,469 g; 2,16 mmol) em MeOH anidro (14 mL), adicionou-se TI(NO₃)₃.3H₂O (1,06 g; 2,37 mmol; 1,1 eq.). Depois de 10 min um precipitado branco foi formado e a mistura foi filtrada através de uma coluna de sílica gel (10 cm; 70-230 Mesh) usando CH₂Cl₂ como eluente (150 mL). A Solução resultante foi lavada com H₂O, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1) obtendo-se **176** (0,157 g; 0,635 mmol; 23%), **177** (0,243 g; 0,871 mmol; 40%) e **178** (0,0528 g; 0,189 mmol; 9%).

- ***t*-Butil *trans*-2-metóxi-3-nitrato-indolinil-1-carboxilato (176)**

Sólido branco.

p.f. 97-98 °C.

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2984, 2938, 1708, 1644, 1394, 1274, 1150.

EM m/z (%): 247 (9) [$M^{+} - \text{HNO}_3$], 57 (100).

EMAR [ESI(+)]: calcd. para [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{Na}$]⁺ 333,1063. Encontrado: 333,1065.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,60 (s, 9H), 3,58 (s, 3H), 5,48 (br s, 1H), 5,90 (s, 1H), 7,08 (dt, $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,86 (br s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 28,3, 57,0, 82,7, 84,1, 92,6, 116,3, 122,3, 123,5, 127,3, 132,1, 144,0, 151,7.

- ***t*-Butil *trans*-2,3-dimetóxi-indolinil-1-carboxilato (177)**

Óleo amarelo claro.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2978, 2934, 1710, 1482, 1392, 1168, 1062.

EM m/z (%): 279 (6) [M^{+}], 57 (100).

EMAR [ESI(+)]: calcd. para [$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{K}$]⁺ 318,1108. Encontrado: 318,1093.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,58 (s, 9H), 3,43 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,40 (s, 1H), 5,42 (br s, 1H), 7,03 (dt, $J = 7,2$ e $0,9$ Hz, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,80 (br s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 28,3, 56,0, 56,1, 81,9, 83,2, 93,7, 116,3, 122,8, 126,3, 128,3, 130,3, 142,7, 152,5.

- ***t*-Butil *cis*-2,3-dimetóxi-indolinil-1-carboxilato (178)**

Óleo amarelo claro.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2978, 2934, 1710, 1482, 1392, 1168, 1062.

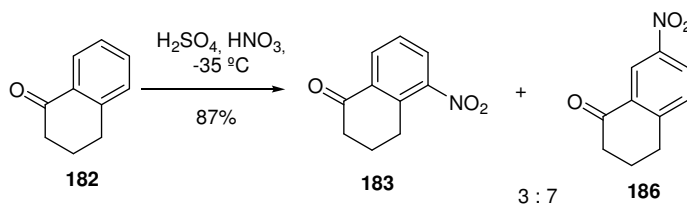
EM m/z (%): 279 (6) [M^{+}], 57 (100).

EMAR [ESI(+)]: calcd. para [$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{Na}$]⁺ 302,1368. Encontrado: 302,1357.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,59 (s, 9H), 3,50 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,87 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 5,60 (br s, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 2H), 7,60 (br s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 28,3, 56,6, 58,7, 80,5, 81,8, 89,1, 115,7, 123,3, 124,0, 128,9, 130,4, 140,0, 152,6.

5.5. Reação de nitração da tetralona **182**



A um balão de 3 bocas provido de agitador mecânico, adicionou-se a 1-tetralona **182** (1,64 g; 11,2 mmol) e abaixou-se a temperatura do meio reacional para $-15\text{ }^\circ\text{C}$, através de banho com gelo seco e EtOH. Adicionou-se H_2SO_4 (4,0 mL), também resfriado, observando mudança na coloração da solução de amarela para marrom. A seguir reduziu-se a temperatura entre $-35\text{ }^\circ\text{C}$ e a esta solução adicionou-se, com cuidado e durante 15 min, uma solução de HNO_3 (1,2 mL) e H_2SO_4 (2,0 mL) previamente resfriada. Após a adição do agente nitrante, deixou-se agitar por 15 min. Adicionou-se ao meio reacional uma mistura de gelo e H_2O (10 mL), em pequenas porções e com agitação, sendo formado um sólido amarelo o qual foi, a temperatura ambiente, filtrado em funil de buchner. Fez-se extração com AcOEt e o prouto bruto foi purificado por coluna cromatográfica "flash" utilizando como eluente uma mistura de [hexano:(AcOEt:Et₂O)] [9:(0,5:0,5)], obtendo-se a 5-nitro-1-tetralona **183**⁶⁹ (0,570 g; 0,249 mmol; 8%) e a 7-nitro-1-tetralona **184**⁶⁹ (1,320 g; 2,05 mmol; 65%).

- **5-nitro-1-tetralona (183)**

RMN ¹H (300 MHz; δ): 2,14-2,22 (m, 2H); 2,73 (dd, $J = 6,4$ e $J = 6,8$, 2H); 3,21 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H); 7,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); 8,08 (dd, $J = 8,0$ e $J = 1,4$ Hz, 1H); 8,34 (dd, $J = 1,4$ e $J = 7,8$ Hz, 1H).

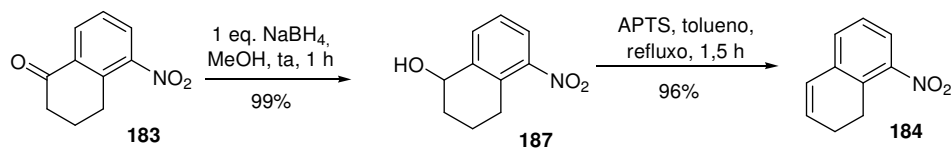
RMN ¹³C (75 MHz; δ): 22,2; 26,3; 38,1; 127,0; 128,8; 132,0; 134,4; 138,4; 149,3; 195,8.

- **7-nitro-1-tetralona (184)**

RMN ¹H (300 MHz; δ): 2,17-2,25 (m, 2H); 2,74 (m; 2H); 3,09 (dd, $J = 6,3$ e $J = 6,0$ Hz, 2H); 7,47 (dd, $J = 8,4$ e $J = 0,3$ Hz, 1H); 8,30 (dd, $J = 8,1$ e $J = 2,4$ Hz, 1H); 8,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz; δ): 22,5; 29,7; 38,6; 122,5; 127,1; 130,2; 133,4; 138,4; 150,9; 195,9.

5.6. Preparação do 1,2-Di-hidro-8-nitronaftaleno (187)



Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo uma solução resfriada (0 °C) da cetona **187** (0,426 g; 2,22 mmol) em MeOH anidro (10 mL), adicionou-se NaBH₄ (0,0830 g; 2,23 mmol). A mistura foi agitada por 1 h. Após este período, adicionou-se H₂O seguida de neutralização com solução de HCl (10%). Após extração com AcOEt, a fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. O solvente foi evaporado levando ao 1,2,3,4-tetraidro-5-nitronaftalen-1-ol (0,425 g; 2,19 mmol; 99%), como um óleo marrom, o qual foi usado na próxima etapa sem purificação. Uma amostra analítica foi obtida para a caracterização.

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3183, 2947, 1525, 1352, 1056.

EM m/z (%): 193 (2) [M⁺], 158 (100).

Anal. Elem. (%): calcd. para C₁₀H₁₁NO₃: C, 62,17; H, 5,74; N, 7,25. Encontrado: C, 61,83; H, 5,64; N, 7,01.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,80-2,04 (m, 4H), 2,38 (br s, 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 18,1, 26,0, 31,2, 67,7, 123,5, 126,4, 131,9, 133,4, 141,6, 149,5.

A uma solução do 1,2,3,4-tetraidro-5-nitronaftalen-1-ol (0,605 g; 3,12 mmol) em tolueno (15 mL), adicionou-se alguns cristais de *p*-TsOH. A mistura foi refluxada em um aparelho Dean-Stark por 1,5 h. Após este período, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) foi adicionada. Extração foi feita com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a remoção do solvente, o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se **11** (0,527 g; 2,99 mmol; 96%), como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3044, 2956, 1513, 1347.

EM m/z (%): 175(63) [M^{+}], 128 (100).

Anal. Elem. (%): Calcd. para $C_{10}H_9NO_2$: C, 68,56; H, 5,18; N, 8,00. Encontrado: C, 68,54; H, 5,25; N, 7,76.

RMN- 1H (300 MHz; δ): 2,29-2,36 (m, 2H), 3,03-3,06 (m, 2H), 6,16 (dt, $J = 9,6$ e $4,4$ Hz, 1H), 6,50 (dt, $J = 9,6$ e $1,9$ Hz, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 7,3$ e $2,1$ Hz, 1H).

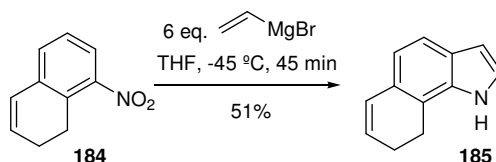
RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 22,2, 23,0, 122,5, 126,7, 126,7, 129,9, 130,1, 130,7, 136,3, 149,2.

5.7. Preparação do 8,9-Di-hidro-1H-benzo[*g*]indol (185)

5.7.1. Preparação do brometo de vinilmagnésio¹⁴²

A um balão de três bocas em banho de gelo seco e etanol equipado com um dedo frio (etanol e gelo seco), nitrogênio, septo de borracha e agitação magnética contendo 5 mL de THF anidro, condensou-se brometo de vinila (5,21 g; 3,50 mL; 49,0 mmol). Em um outro sistema, previamente seco, contendo um balão de três bocas equipado com um dedo frio (etanol e gelo seco), nitrogênio, septo e agitação magnética contendo raspas de magnésio (1,20 g, 49,2 mmol) adicionou-se THF anidro (30 mL). Logo após, fez-se a lenta adição da solução de brometo de vinila observando um brando refluxo. Ao término da adição foi feito refluxo no sistema até que todo o magnésio fosse consumido. A mistura reacional foi deixada resfriar a temperatura ambiente.

5.7.2. Reação de Bartoli



A um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, agitação magnética e banho de gelo seco e etanol (-45 °C) contendo a olefina **184** (1,44 g; 8,20 mmol) adicionou-se 15 mL de THF anidro. A esta solução adicionou-se, de uma vez, a solução de brometo de vinilmagnésio (6,42 g; 49,0 mmol; 6 eq.) havendo mudança na coloração de amarela para marrom. Após 45 minutos adicionou-se, ainda a -45 °C, solução saturada de NH_4Cl deixando aquecer lentamente até a

temperatura ambiente. Extração foi realizada com Et₂O com posterior lavagem da fase orgânica com NH₄Cl, H₂O e solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Hexano:AcOEt; gradiente: 9:1 a 8:2), obtendo-se o material de partida (0,144 g; 0,819 mmol; 10%) e o indol **185** (0,638 g; 3,77 mmol; 51%), como um sólido branco que torna-se amarelo com estocagem.

p.f. 94-96 °C.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3520, 3026, 2924, 1431, 1318.

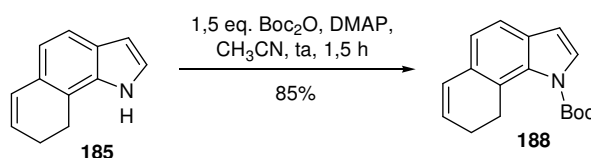
EM m/z (%): 169 (97.5) [M⁺], 168 (100), 39 (62).

Anal. Elem. (%): calcd. para C₁₂H₁₁N: C, 85,17; H, 6,55; N, 8,28. Encontrado: C, 85,03; H, 6,52; N, 7,89.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 2,34-2,42 (m, 2H), 2,84 (t, $J = 8,5$, 2H), 5,92 (dt, $J = 9,6$ e 4,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,0$ e 3,2 Hz, 1H), 6,56 (dt, $J = 9,6$ e 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 1,5$ e 3,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,0$ e 0,6 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 21,9, 22,6, 103,1, 116,9, 118,1, 119,5, 124,6, 125,0, 127,5, 127,7, 128,5, 134,2.

5.8. Preparação do *t*-Butil-8,9-di-hidrobenzo[*g*]indol-1-carboxilato (**188**)



A um balão de duas bocas equipado tubo secante e agitação magnética contendo o indol **185** (0,196 g; 1,16 mmol), H₃CCN anidra (5 mL) e DMAP (alguns cristais) adicionou-se BOC₂O (0,381 g; 1,74 mmol; 1,5 eq.). Após a adição, observou-se pronta liberação de CO₂ do meio reacional. Após 1,5 h, fez-se a extração com Et₂O seguida de lavagem da fase orgânica com água destilada e com as soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Hexano:AcOEt; gradiente: 9:1 a 8:2) obtendo-se o *N*-Boc-indol **188** (0,265 g; 0,986 mmol; 85%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3455, 3031, 2971, 1739, 1336, 1150.

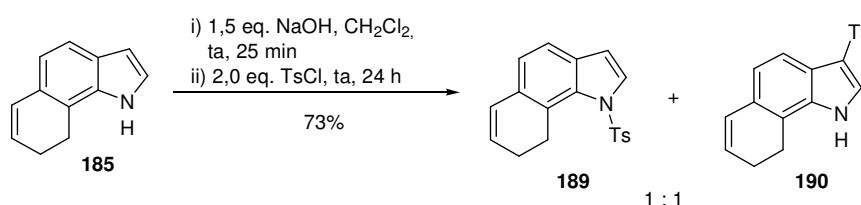
EM m/z (%): 169 (74) [$M^{+} - \text{Boc}$], 168 (100).

Anal. Elem. (%): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 75,81; H, 7,11; N, 5,20. Encontrado: C, 76,04; H, 7,54; N, 4,92.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,61 (s, 9H), 2,23-2,31 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 6,01 (dt, $J = 9,5$ e $4,4$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,57 (dt, $J = 9,5$ e $1,7$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 23,0, 25,8, 28,1, 83,3, 107,6, 118,5, 122,7, 122,9, 127,0, 128,8, 128,9, 131,4, 131,5, 134,1, 149,9.

5.9. Reação do 8,9-di-hidro-1H-benzo[g]indol (185) com cloreto de tosil



Em um balão equipado com um tubo secante e agitação magnética contendo o indol **185** (0,090 g; 0,53 mmol) e CH_2Cl_2 (5 mL) adicionou-se NaOH (0,032 g; 0,80 mmol; 1,5 eq.) deixando-se reagir por 25 min. Após este período, TsCl (0,202 g; 1,06 mmol; 2,0 eq.) foi adicionado. Após 24 h a mistura reacional foi lavada com água destilada e seca com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Hexano:AcOEt; gradiente: 9:1 a 8:2), seguida de purificação por placa preparativa (Hexano:AcOEt 8:2), obtendo-se o N-Tosil-indol **189** (67,1 mg; 0,210 mmol; 38%) e **190** (60,1 mg; 0,190 mmol; 35%), ambos como um líquido marrom.

- **8,9-Di-hidro-1-tosil-1H-benzo[g]indol (189)**

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3034, 2928, 1355, 1173;

EM m/z (%): 323 (17) [M^{+}], 168 (100), 167 (60).

EMAR [ESI(+)]: calcd. para $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}]^{+}$ 323,0980. Encontrado: 323,0982.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 2,11-2,19 (m, 2H), 2,34 (br s, 3H), 3,17 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,98 (dt, $J = 9,5$ e $4,4$ Hz, 1H), 6,48 (dt, $J = 9,5$ e $1,7$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,8$

Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 21,6, 22,8, 24,6, 109,6, 119,6, 122,8, 123,5, 126,5, 127,5, 128,6, 129,7, 130,6, 131,9, 132,5, 134,6, 136,3, 144,5.

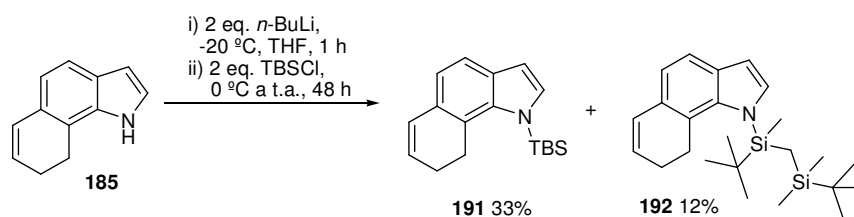
- **8,9-Di-hidro-3-tosil-1H-benzo[g]indol (190)**

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3169, 3039, 2935, 1595, 1372, 1174.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 2,14-2,21 (m, 2H), 2,35 (br s, 3H), 3,19 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,03 (dt, $J = 9,5$ e $4,4$ Hz, 1H), 6,49 (dt, $J = 9,5$ e $1,7$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,67 (s, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 21,6, 22,7, 24,5, 114,7, 116,8, 123,4, 124,0, 126,4, 126,7, 128,4, 128,4, 129,8, 130,0, 133,1, 134,1, 135,5, 144,9.

5.10. Reação de proteção de 185 com TBSCl



A um balão de duas bocas contendo o indol **185** (0,116 g; 0,685 mmol) e THF anidro (3 mL) resfriados a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se *n*-BuLi (0,70 mL; 1,34 mmol; 2 eq.), deixando-se reagir por 1 h. Após este período, TBSCl (0,208 g; 1,38 mmol; 2 eq.) dissolvido em THF anidro (2 mL) foi adicionado. Permitiu-se que a temperatura reacional atingisse a temperatura ambiente, deixando-se reagir por 48 h. Adicionou-se água destilada e a extração foi feita com Et_2O . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Hexano), obtendo-se uma mistura 2:1 de **191** e **192**. Esta mistura foi purificada novamente por coluna cromatográfica (Hexano) seguida de purificação por placa preparativa (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o *N*-silyl-indol **191** (0,0639 g; 0,226 mmol; 33%) e **192** (0,032 g; 0,081 mmol; 12%), ambos como um óleo amarelo.

- **1-(*t*-butildimetilsil)-8,9-di-hidrobenzoindol (191)**

IV (Filme, cm^{-1}): 3106; 3033; 2857; 1270; 817.

EM m/z (%): 283 (100, M^+); 226 (93).

RMN- 1H (500 MHz; δ): 0,61 (s; 6H); 0,98 (s; 9H); 2,28-2,31 (m; 2H); 3,07 (t; $J=8,0$ Hz; 2H); 5,95 (dt; $J=9,0$ e $J=4,5$ Hz; 1H); 6,56 (d; 1H; $J=4,5$ Hz); 6,59 (dt; $J=7,8$ Hz e $J=4,5$ Hz; 1H); 6,89 (d, $J=7,8$ Hz); 7,28 (d; $J=3,6$ Hz; 1H); 7,42 (d; $J=7,8$ Hz, 1H).

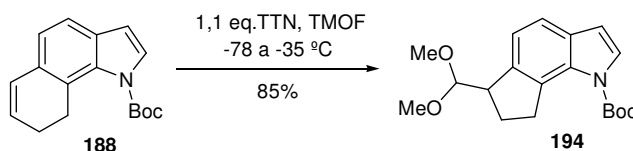
RMN- ^{13}C (125 MHz; δ): 0,0; 19,8; 22,5; 26,1; 26,6; 104,9; 117,8; 119,2; 120,0; 124,4; 128,1; 129,2; 132,0; 133,4 e 139,5.

• **1-(*t*-butil(*t*-butildimetilsilil)-(metil)-metil)-silil)-8,9-di-hidro-1*H*-benzoindol (192)**

EM m/z (%): 397 (40, M^+); 73 (100).

RMN- 1H (300 MHz; δ): -0,33 (s; 2H); -0,12 (s; 3H); 0,65 (s; 3H); 0,87 (s; 9H); 0,93 (s; 9H); 1,26 (s; 3H); 2,25-2,30 (m; 2H); 3,00-3,16 (m; 2H); 5,95 (dt; $J=9,6$ e $J=4,2$ Hz; 1H); 6,56-6,61 (m; 2H); 6,89 (d, $J=8,1$ Hz; 1H); 7,25 (d; $J=3,9$ Hz; 1H); 7,41 (d; $J=8,1$ Hz, 1H).

5.11. Preparação do *t*-Butil-7,8-di-hidro-6-(dimetóximetil)-ciclopenta[*g*]indol-1(6*H*)-carboxilato (194)



Em um balão provido de tubo secante e banho de gelo seco e etanol (-78 °C) contendo indol **188** (0,0726 g; 0,270 mmol) e TMOF (3 mL), foi adicionado $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ (0,133 g; 0,290 mmol; 1,1 eq.). Deixou-se reagir acompanhando a evolução da reação por CCD a cada 10 °C de aumento da temperatura reacional. Foi observado então que o material de partida foi consumido entre as temperaturas de -50 °C a -35 °C. Um precipitado branco foi formado e a mistura reacional foi filtrada através de uma coluna de sílica gel (70-230 mesh, 10 cm) usando-se diclorometano, como eluente. A solução foi lavada com H_2O , solução saturada de NaCl e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi evaporado e produto bruto purificado por coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano/AcOEt 9:1), obtendo-se o acetal **194** (76,0 mg; 0,230 mmol; 85%), como um líquido incolor.

IV (Filme, ν_{max}/cm^{-1}): 2977, 1746, 1337, 1160, 1099, 1059.

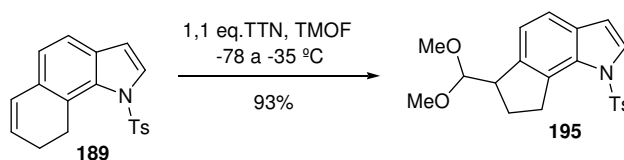
EM m/z (%): 331 (2) [M^+], 200 (9), 75 (100).

Anal. Elem. (%): calcd. para $C_{19}H_{25}NO_4$: C, 68,86; H, 7,60; N, 4,23. Encontrado: C, 68,47; H, 7,31; N, 4,29.

RMN- 1H (300 MHz; δ): 1,63 (s, 9H), 1,98-2,26 (m, 2H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 2H), 4,35 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,49 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 27,4, 28,2, 33,3, 47,9, 53,0, 54,6, 83,2, 107,4, 107,6, 118,9, 120,9, 126,7, 130,4, 130,7, 132,4, 140,7, 149,3.

5.12. Preparação do 1,6,7,8-tetrahidro-6-(dimetóximetil)-1-tosilciclopenta[g]indol (194)



A reação foi realizada como para **188**, mas utilizando **189** (0,125 g; 0,389 mmol), TMOF (3 mL) e $Tl(NO_3)_3 \cdot 3H_2O$ (0,182 g; 0,410 mmol; 1,1 eq.). A solução foi lavada com H_2O , solução saturada de NaCl e seca com $MgSO_4$ anidro. O solvente foi evaporado e produto bruto purificado por coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano/AcOEt 7:3), obtendo-se **195** (0,140 g; 0,362 mmol; 93%), como um óleo incolor.

IV (Filme, ν_{max}/cm^{-1}): 3150, 2936, 1360, 1170, 1126, 1061.

EM m/z (%): 353 (74) [$M^+ - MeOH$], 75 (100).

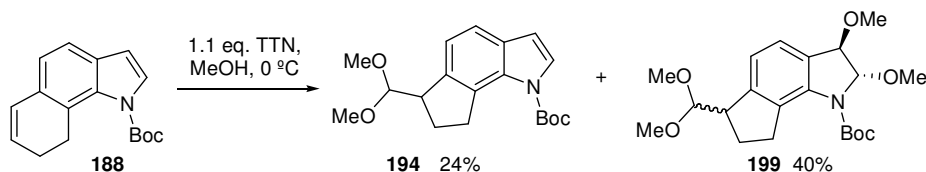
Anal. Elem. (%): calcd. para $C_{21}H_{23}NO_4S$: C, 65,43; H, 6,01; N, 3,63. Encontrado: C, 65,76; H, 5,69; N, 3,47.

RMN- 1H (300 MHz; δ): 1,92-2,21 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 3,7$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 21,5, 27,4, 31,9, 47,9, 53,2, 54,5, 107,5, 108,8, 119,5, 121,5, 126,5, 128,3, 129,7, 131,5, 136,9, 141,2, 144,5.

5.13. Reação do *t*-butil-8,9-di-hidrobenzo[*g*]indol-1-carboxilato (**188**) em MeOH

a 0 °C.



A reação foi feita como para **175**, mas utilizando **188** (0,0910 g; 0,340 mmol) em MeOH anidro (2 mL), $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,165 g; 0,370 mmol; 1,1 eq.) e o tempo reacional foi de 5 min. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se **194** (0,0268 g; 0,0810 mmol; 24%) e **199** (0,0540 g; 0,137 mmol; 40%), ambos como óleos incolores.

t-Butil-2,3-dimetóxi-6-(dimetóximetil)-1,2,3,6,7,8-hexa-hidrociclopenta[*g*]indol-1(6*H*)-carboxilato (**199**)

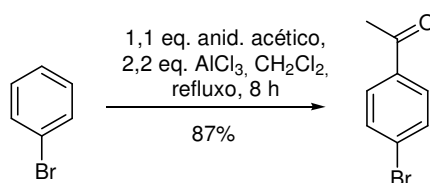
IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2934, 2829, 1721, 1455, 1374, 1198, 1062.

EM m/z (%): 393 (2) [M^+], 75 (100).

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,55 (s, 18H), 1,71-1,82 (m, 1H), 2,06-2,28 (m, 3H), 2,63-2,82 (m, 2H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 3H), 3,366 (s, 6H), 3,374 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,30 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,438 (s, 1H), 5,443 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,26 (dd, $J = 7,6$ e 0,9 Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 27,3, 28,3, 28,4, 31,5, 31,7, 47,2, 48,2, 52,7, 52,9, 53,5, 55,0, 55,6, 55,77, 55,81, 55,83, 81,6, 81,7, 83,1, 83,2, 95,8, 95,9, 106,7, 107,0, 120,7, 122,1, 124,37, 124,42, 128,5, 128,6, 134,0, 134,1, 138,99, 139,02, 146,9, 147,0, 152,9, 153,0.

5.14. Preparação da 4-bromoacetofenona

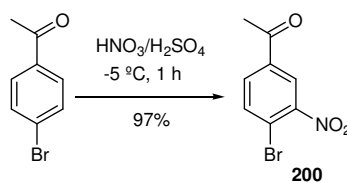


Em um balão de 2 bocas provido de condensador de refluxo contendo bromobenzeno (3,0 mL; 4,5 g; 28 mmol) e anidrido acético (1,11 eq.; 3,19 g; 31,3 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL), adicionou-se vagarosamente o AlCl₃ (2,24 eq.; 8,36 g; 62,7 mmol) a 0 °C. Após a adição, agitação é feita aquecendo-se a mistura reacional até o refluxo por 8 horas. Após este período, a mistura é resfriada com um banho de gelo e HCl 6M foi adicionado gota a gota. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi destilado em pressão reduzida (110 °C, 4 atm), obtendo-se a 4-bromoacetofenona¹⁴³ (4,93 g; 24,8 mmol, 87%), como um sólido cristalino.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 2,59 (sl, 3H); 7,56-7,62 (m, 2H); 7,79-7,84 (m, 2H)

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 26,5; 128,3; 129,8; 131,9; 135,8 e 197,0.

5.15. Preparação da 4-bromo-3-nitroacetofenona (200)

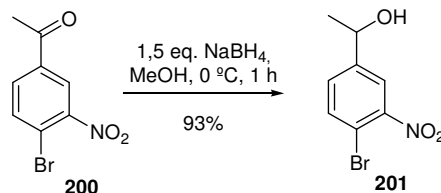


A um balão de 3 bocas provido de agitador mecânico, adicionou-se a 4-bromoacetofenona (8,61 g; 43,3 mmol) e abaixou-se a temperatura do meio reacional para -10 °C, através de banho com gelo seco e EtOH. Adicionou-se H₂SO₄ (17,0 mL), também resfriado, observando mudança na coloração da solução para marrom. A esta solução adicionou-se, com cuidado e durante 15 min, uma solução de HNO₃ (7,0 mL) e H₂SO₄ (7,0 mL) previamente resfriada. Após a adição do agente nitrante, deixou-se agitar por 1 h mantendo-se a temperatura entre -5 °C e -10 °C. Após este período, adicionou-se ao meio reacional uma mistura de gelo e H₂O (30 mL), em pequenas porções e com agitação. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. Com a evaporação do solvente obteve-se, sem posterior purificação, a 4-bromo-3-nitroacetofenona¹⁴³ (10,2 g; 41,9 mmol; 97%), como um sólido amarelo.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 2,65 (sl, 3H); 7,88 (d, *J*=8,4 Hz, 1H); 7,99 (dd, *J*=8,4 Hz e *J*=2,0 Hz, 1H); 8,37 (d, *J*=2,0 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 26,6; 119,7; 125,1; 132,0; 135,7; 137,0; 150,0 e 194,7.

5.16. Preparação do 1-(4-bromo-3-nitrofenil)-etanol (**201**)



A uma solução da 4-bromo-3-nitroacetofenona (2,01 g; 8,24 mmol) em MeOH anidro (40 mL) adicionou-se, sob agitação magnética e em banho de gelo, NaBH₄ (0,468 g; 12,3 mmol; 1,50 eq.). Deixou-se reagir durante 1 h e, após este período, adicionou-se H₂O. Extraiu-se com AcOEt, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 7:3), obtendo-se o álcool **201** (1,88 g; 7,66 mmol; 93%), como um sólido marrom.

p.f.: 75-76 °C

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3309; 2982; 2924; 1531; 1090.

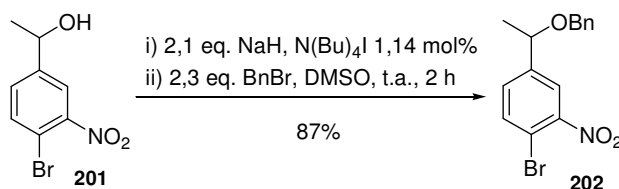
EM m/z (%): 245 (8) [M⁺], 43 (100).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₈H₈BrNO₃ + Na]⁺ 267,9585. Encontrado: 267,9579.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,50 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); 2,42 (sl, 1H); 4,96 (q, $J=6,5$ Hz, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 7,85 (d, $J=2,0$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 25,2; 68,7; 112,6; 122,4; 130,1; 134,9; 147,0 e 149,7.

5.17. Preparação do 1-((1-(4-bromo-3-nitrofenil)-etóxi)-metil)-benzeno (**202**)



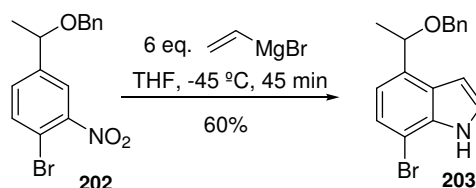
Em balão de 3 bocas sob atmosfera inerte (N₂) com agitação magnética contendo o NaH (50,4 mg; 2,1 mmol), previamente lavado com hexano anidro, e DMF (3,0 mL) adicionou-se o álcool **201** (0,246 g; 1,00 mmol) dissolvido em DMF (1 mL). A seguir, a solução reacional foi resfriada a 0 °C seguido da adição de BnBr (2,3 eq.; 0,25 mL; 0,39 g; 2,3 mmol) e de N(Bu)₄I

(4,2 mg; 0,0114 mmol; 1,14 mol%). A solução foi agitada por 1,5 h e após este período, adiciona-se H₂O gota a gota. Extraíu-se com éter etílico, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (gradiente: Hexano puro a Hexano:AcOEt; 9:1), obtendo-se o éter **202** (0,292 g; 0,870 mmol; 87%) como um óleo levemente amarelado.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,47 (d, *J*=6,6 Hz, 3H); 4,34-4,49 (m, 2H); 4,54 (q, *J*=6,6 Hz, 1H); 7,28-7,37 (m, 5H); 7,42 (m, 1H); 7,71 (d, *J*=8,1 Hz, 1H); 7,82 (d, *J*=2,1 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 23,7; 70,8; 75,6; 112,8; 123,2; 127,6; 127,7; 128,4; 130,8; 135,1; 137,6; 145,3 e 149,8.

5.18. Preparação do 4-(1-(benziloxi)-etil)-7-bromo-1H-indol (**203**)



A um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, agitação magnética e banho de gelo seco e etanol (-45 °C) contendo o éter **202** (0,222 g; 0,662 mmol) adicionou-se 15 mL de THF anidro. A esta solução adicionou-se, de uma vez, a solução de brometo de vinilmagnésio¹⁴² (4,0 mmol; 6,0 eq.). Após 45 minutos adicionou-se, ainda a -45 °C, solução saturada de NH₄Cl deixando aquecer até a temperatura ambiente. Extração foi realizada com Et₂O com posterior lavagem da fase orgânica com NH₄Cl, H₂O e solução saturada NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o 4-(1-(benziloxi)etil)-7-bromo-1H-indol **203** (0,115 g; 0,350 mmol; 60%), como um óleo marrom.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3423; 3030; 2975; 2864; 1333; 1136.

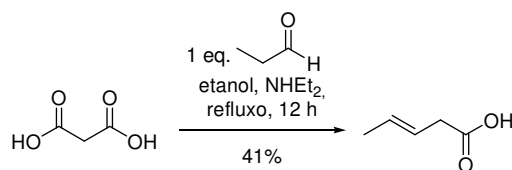
EM *m/z* (%): 329 (2) [M⁺], 91 (100).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₁₇H₁₆BrNO + Na]⁺ 352,0313. Encontrado: 352,0306.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,59 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 4,28-4,49 (m, 2H); 4,85 (q, $J=6,6$ Hz, 1H); 6,80 (dd; $J=2,2$ Hz; $J=3,2$ Hz; 1H); 7,01 (dd; $J=0,5$ Hz; $J=7,8$ Hz; 1H); 7,23-7,35 (m, 7H); 8,38 (sl, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 23,2; 70,5; 76,1; 102,7; 103,7; 118,6; 124,3; 126,6; 127,4; 128,1; 128,3; 128,6; 134,8; 135,2 e 138,7.

5.19. Preparação do ácido *trans*-3-pentenóico

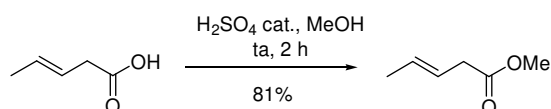


A um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo e agitação magnética contendo etanol anidro (40 mL), adiciona-se o propanal (5,23 mL; 4,21 g; 79,5 mmol), ácido malônico (8,27 g; 79,5 mmol) e algumas gotas de NHEt_2 . Refluxo é mantido por 12 h e após este período a mistura reacional é vertida em uma solução de Na_2CO_3 (2 N). Extraíu-se com éter etílico e fez-se destilação do produto bruto para retirada do etanol. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o ácido *trans*-3-pentenóico⁸² (3,26 g; 32,6 mmol; 41%), como um líquido incolor.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,71-1,73 (m, 3H); 3,07-3,10 (m, 2H); 5,48-5,69 (m, 2H); 10,99 (sl, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 17,8; 37,7; 121,9; 130,0 e 178,8.

5.20. Preparação do ácido *trans*-3-pentenoato de metila



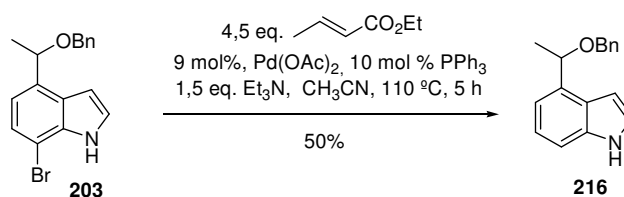
A um balão de duas bocas equipado com tubo secante e agitação magnética contendo metanol anidro (10 mL) e o ácido *trans*-3-pentenóico (1,00 g; 10,0 mmol) adiciona-se H_2SO_4 (0,4 mL). A mistura reacional é agitada por 6 h a t.a. Após este período a uma solução de NaHCO_3 é adicionada lentamente até a neutralização do meio reacional. Extraíu-se com CH_2Cl_2 . A fase

orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seco com MgSO₄ anidro. A mistura foi concentrada à pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o *trans*-3-pentenoato de metila⁸² (0,923 g; 8,10 mmol; 81%), como um líquido incolor.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,69-1,71 (m, 3H); 3,02-3,04 (m, 2H); 3,68 (s, 3H); 5,48-5,65 (m, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 17,8; 37,8; 51,7; 122,6; 129,4 e 172,6.

5.21. Preparação do 4-(1-(benziloxi)etil)-1H-indol (216) utilizando Pd(OAc)₂



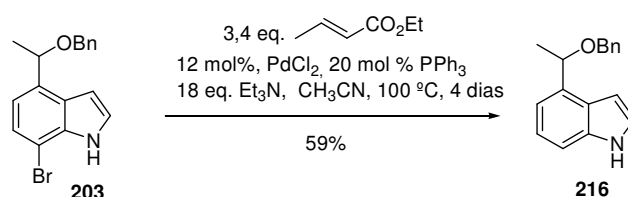
Em uma ampola selada contendo o indol **203** (0,060 g; 0,182 mmol), crotonato de etila (0,093 g; 0,82 mmol; 4,5 eq.), CH₃CN (0,5 mL), NEt₃ (38 μL; 27,6 mg; 0,27 mmol; 1,5 eq.) e PPh₃ (9,6 mg; 0,036 mmol; 20 mol%), adiciona-se Pd(OAc)₂ (3,6 mg; 0,0358 mmol; 9 mol%). A ampola foi colocada em um béquer, envolta por areia e aquecida em estufa a 110 °C por 5 h. Após este período a mistura foi resfriada e diluída com CH₂Cl₂ e colocada em um funil de separação. Extração é feita com CH₂Cl₂ seguida de lavagem com H₂O, solução saturada de NaCl, secagem com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o indol **216** (0,023 g; 0,091 mmol; 50%), como um óleo levemente amarelo.

EM m/z (%): 251 (16, M⁺); 91 (100).

RMN-¹H (500 MHz; δ): 1,63 (d, J=6,6 Hz, 3H); 4,31-4,51 (m, 2H); 4,91 (q, J=6,6 Hz, 1H); 6,74 (m; 1H); 7,13-7,34 (m; 9H); 8,22 (sl, 1H).

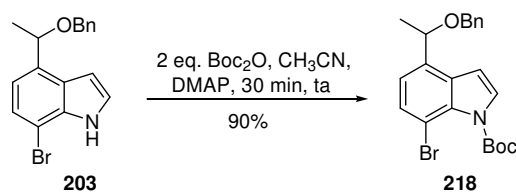
RMN-¹³C (75 MHz; δ): 23,2; 70,4; 76,6; 101,4; 110,3; 117,3; 122,0; 123,9; 125,5; 127,3; 127,8; 128,3; 135,6; 136,3 e 139,0.

5.22. Preparação do 4-(1-(benziloxi)etil)-1H-indol (216) utilizando PdCl₂



O procedimento foi realizado como no item **5.19.**, porém utilizando o indol **203** (55,0 mg; 0,167 mmol), crotonato de etila (64,8 mg; 0,568 mmol; 3,4 eq.), CH₃CN (0,5 mL), NEt₃ (0,42 mL; 0,3 g; 3,00 mmol; 1,5 eq.), PPh₃ (8,8 mg; 33,4 μmol; 20 mol%) e Pd(OAc)₂ (3,54 mg; 20,0 μmol; 12 mol%). A ampola foi colocada em um béquer, envolta por areia e aquecida em estufa a 100 °C por 4 dias. Após este período a mistura foi resfriada e diluída com CH₂Cl₂ e colocada em um funil de separação. Extração é feita com CH₂Cl₂ seguida de lavagem com H₂O, solução saturada de NaCl, secagem com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o indol **216** (24,7 mg; 0,098 mmol; 59%), como um óleo levemente amarelo.

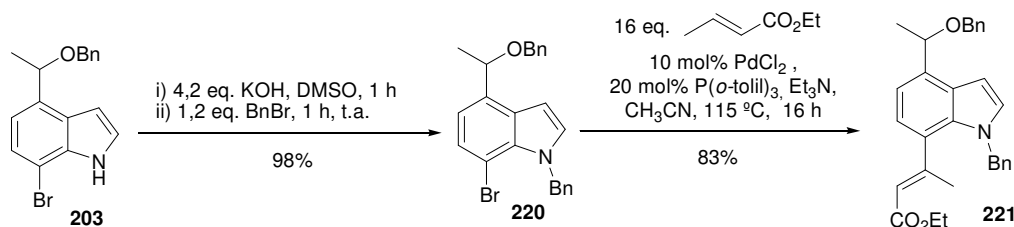
5.23. Preparação do *t*-butil-4-(1-(benziloxi)etil)-7-bromo-1H-indol-1-carboxilato (218)



A uma solução do indol **203** (24,2 mg; 0,073 mmol), H₃CCN anidra (1 mL) e DMAP (cat) em um balão de duas bocas, adicionou-se Boc₂O (24,0 mg; 0,11 mmol; 1,5 eq.). Liberação de CO₂ foi observada. Depois de 1,5 h, adicionou-se H₂O e a mistura foi extraída com Et₂O e a fase orgânica foi lavada com H₂O, solução saturada de NaHCO₃, NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após a evaporação do solvente o resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano/AcOEt 8:2), obtendo-se **218** (28,4 mg; 0,066 mmol; 90%), como um óleo amarelo.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,59 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 1,61 (s, 9H), 4,23-4,48 (m, 2H); 4,82 (q, $J=6,6$ Hz, 1H); 6,81 (d; $J=3,2$ Hz; 1H); 7,03 (dd; $J=0,5$ Hz; $J=7,8$ Hz; 1H); 7,23-7,30 (m, 7H).

5.24. Preparação do (*E*)-etil-3-(1-benzil-4-(1-(benziloxi)-etil)-1*H*-indol-7-il)-but-2-enoato (**221**)



Em um balão equipado com tubo secante contendo uma suspensão de KOH (0,121 mg; 2,14 mmol; 4,2 eq.) em DMSO (5 mL), adicionou-se o indol **203** (0,169 g; 0,514 mmol) dissolvido em DMSO (1 mL). A mistura é agitada por 1 h a t.a. observando-se mudança na coloração de amarela para marrom. Em seguida, a mistura é resfriada a 0 °C e adiciona-se BnBr (67 μ L; 0,105 g; 0,617 mmol; 1,2 eq.). A mistura reacional é aquecida a t.a. e agitada por 1 h. Após este período adiciona-se H₂O e faz-se extração com éter etílico, seguida de lavagem com solução saturada de NaCl, secagem com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se o indol-*N*-protegido **220** (0,231 g; 0,504 mmol; 98%), como um óleo levemente amarelo.

Em um balão de duas bocas previamente seco, sob atmosfera inerte (N₂) provido de condensador de refluxo e agitação magnética contendo o indol **220** (0,690 g; 1,64 mmol) em H₃CCN anidra (5 mL) foram adicionados na seguinte ordem o crotonato de etila (3,3 mL; 3,0 g; 26,2 mmol; 16 equiv.), P(*o*-Tolil)₃ (100 mg; 0,328 mmol; 20 mol%), PdCl₂ (29,1 mg; 0,164 mmol; 10 mol%) e NEt₃ (0,30 mL; 189 mg; 1,87 mmol; 1,14 eq.). A mistura reacional foi refluxada a 115 °C por 16 h. Após este período a mistura é resfriada e diluída com CH₂Cl₂ e transferida para um funil de separação. Extração foi feita com CH₂Cl₂ seguida de lavagem com H₂O, solução saturada de NaCl, secagem com MgSO₄ anidro e evaporação do solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se o éster **221** (0,617 g; 1,36 mmol; 83%), como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3423; 3030; 2975; 2864; 1333; 1136.

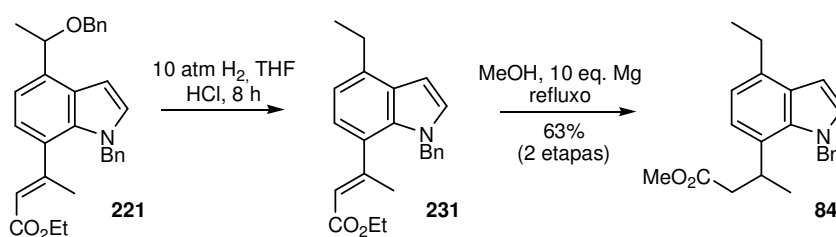
EM m/z (%): 329 (2) [M^{+}], 91 (100).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO} + \text{Na}$] $^{+}$ 352,0313. Encontrado: 352,0306

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,64 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 2,29 (d, $J=1,5$ Hz, 3H); 4,16 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 4,34-4,55 (m, 2H); 4,93 (q, $J=6,6$ Hz, 1H); 5,37 (sl, 2H); 5,73 (q, $J=1,5$ Hz, 2H); 6,77 (d; $J=3,3$ Hz; 1H); 6,83-6,89 (m; 3H); 7,10-7,13 (m, 2H); 7,20-7,34 (m, 8H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,3; 21,8; 23,1; 52,0; 59,7; 70,5; 76,1; 100,9; 116,7; 120,4; 121,7; 126,3; 127,3; 127,3; 127,4; 127,7; 127,8; 128,3; 128,6; 130,4; 132,2; 135,4; 138,1; 138,9; 155,6 e 166,3.

5.25. Preparação do 3-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)-butanoato de metila (**84**)



Em um sistema de autoclave com agitação magnética contendo o éster **221** (0,069 g; 0,153 mmol) diluído em THF (3 mL) foram adicionados Pd/C 10% (0,028 g; 40% em massa) e HCl (3 gotas). Introduziu-se hidrogênio até que a pressão do sistema fosse igual a 10 atm. Estas condições foram mantidas por 8 horas, quando então o sistema foi aberto e o resíduo filtrado em sílica gel, lavando-se com diclorometano. O produto bruto foi concentrado e transferido para um balão equipado com um condensador de refluxo e tubo secante. Adicionou-se MeOH anidro (4 mL) e raspas de Mg (37,0 mg; 1,53 mmol; 10 eq.) previamente tratado. A mistura reacional foi refluxada por 6 h observando-se que o magnésio é consumido aos poucos e a solução torna-se leitosa. Após este período, solução de HCl 10% é adicionada e extração foi feita com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o éster metílico **84**²⁸ (32,3 mg; 0,0964mmol; 63%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3027; 2963; 2929; 1734; 1166; 725.

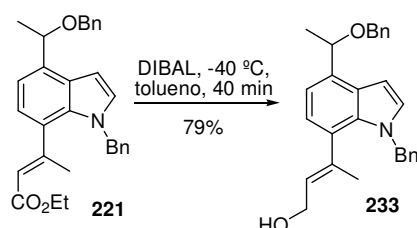
EM m/z (%): 335 (43) [M^+], 262 (60), 234 (15), 212 (7), 170 (7), 154 (8), 115 (5), 91 (100) e 65 (13).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [$C_{22}H_{25}NO_2 + Na$] $^+$ 358,1783. Encontrado: 358,1776

RMN- 1H (200 MHz; δ): 1,04 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); 1,36 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 2,45 (dd, $J=15,6$ e 9,0 Hz, 1H); 2,61 (dd, $J=15,6$ e 5,5 Hz, 1H); 2,93 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,77-3,91 (m, 1H); 5,53 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 5,78 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 6,62 (d, $J=3,5$ Hz, 1H); 6,93-6,97 (m, 4H); 7,12 (d, $J=3,1$ Hz, 1H); 7,21-7,31 (m, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,5; 21,7; 25,8; 29,7; 43,1; 51,5; 53,2; 100,0; 118,3; 119,6; 125,8; 127,2; 127,7; 128,7; 129,8; 131,0; 132,8; 134,5; 139,1 e 173,0.

5.26. Preparação do (*E*)-3-(1-benzil-4-(1-(benziloxi)etil)-1*H*-indol-7-il)but-2-en-1-ol (**233**)

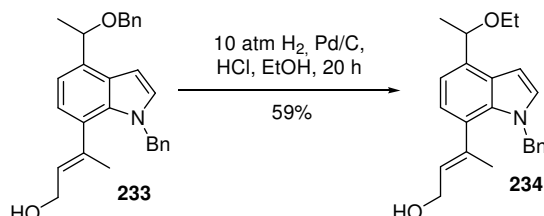


Em um balão de duas bocas com agitação magnética e sob atmosfera inerte (N_2) contendo uma solução resfriada a -55 °C do éster **221** (0,0631 g; 0,140 mmol) em tolueno (3 mL), adicionou-se vagarosamente uma solução 1,5 M de DIBAL (0,40 mL; 0,60 mmol; 4,3 eq.). Deixou-se a mistura reacional aquecer até 5 °C e, nesta temperatura, agitou-se por 2 h até o consumo total do material de partida verificado por CCD. Após este período, adicionou-se MeOH anidro (1 mL) e H_2O (3 mL). Fez-se extração com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com $MgSO_4$ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o álcool alílico **233** (45,5 mg; 0,111 mmol; 79%), como um óleo incolor.

RMN- 1H (200 MHz; δ): 1,45 (sl, 1H); 1,65 (d, $J=6,1$ Hz, 3H); 1,83 (s, 3H); 4,15 (d, $J=7,0$ Hz, 2H); 4,30 (d, $J=11,4$ Hz, 1H); 4,54 (d, $J=11,4$ Hz, 1H); 4,94 (q, $J=6,4$ Hz, 1H); 5,39-5,47 (m, 3H); 6,76 (d, $J=3,5$ Hz; 1H); 6,84-6,87 (m, 3H); 7,05-7,12 (m, 2H); 7,19-7,37 (m, 8H).

RMN-¹³C (50 MHz; δ): 19,6; 21,1; 51,4; 59,4; 70,4; 76,1; 100,7; 116,7; 122,4; 125,8; 126,2; 127,2; 127,3; 127,6; 127,8; 128,2; 128,5; 128,6; 129,3; 130,0; 134,3; 136,8; 138,9 e 139,1.

5.27. Preparação do (*E*)-3-(1-benzil-4-(1-etoxietil)-1*H*-indol-7-il)but-2-en-1-ol (234)

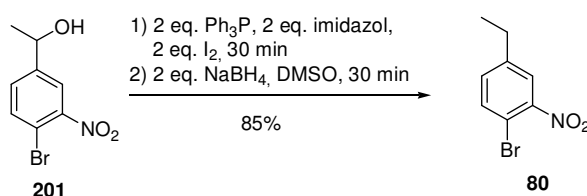


Em um sistema de autoclave com agitação magnética contendo o álcool alílico **233** (0,0712 g; 0,173 mmol) diluído em EtOH (4 mL) foram adicionados Pd/C 10% (0,025 g; 35 % em massa) e HCl (3 gotas). Introduziu-se hidrogênio até que a pressão do sistema fosse igual a 10 atm. Estas condições foram mantidas por 20 horas, quando então o sistema foi aberto e o resíduo filtrado em sílica gel, lavando-se com diclorometano. O produto bruto foi purificado por coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 7:3), obtendo-se o álcool **234** (35,6 mg; 0,102 mmol; 59%), como um óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,22 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,60 (d, *J*=6,3 Hz, 3H); 1,83 (s, 3H); 3,40-3,50 (m, 2H); 4,16 (d, *J*=6,0 Hz, 2H); 4,86 (q, *J*=6,6 Hz, 1H); 5,40-5,50 (m, 3H); 6,76 (d, *J*=3,5 Hz; 1H); 6,84-6,87 (m, 3H); 7,04-7,07 (m, 2H); 7,19-7,28 (m, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 15,5; 19,6; 23,2; 51,5; 59,5; 63,9; 76,3; 100,6; 116,3; 122,5; 125,8; 126,3; 127,2; 127,6; 128,3; 128,6; 129,9; 134,9; 137,0 e 139,1.

5.28. Preparação do 1-bromo-4-etil-2-nitrobenzeno (80)



A uma solução do álcool **201** (4,55 g; 18,5 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL) foram adicionados nesta ordem, sob agitação magnética e em banho de gelo, imidazol (1,89 g; 27,8 mmol; 1,5 eq.), PPh₃ (7,28 g; 27,8 mmol; 1,5 eq.) e I₂ (7,06 g; 27,8 mmol; 1,5 eq.). Deixou-se reagir

durante 30 min e então adicionou-se H₂O destilada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente.

O iodeto **237** resultante foi diluído em DMSO (50 mL) e adicionou-se pouco a pouco NaBH₄ (1,41 g; 37,0 mmol; 2,0 eq.). Reagiu-se por 30 min e após este período adicionou-se H₂O destilada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o etil-benzeno **80** (3,61 g; 15,7 mmol; 85%), como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3067; 2971; 2876; 1536; 1356.

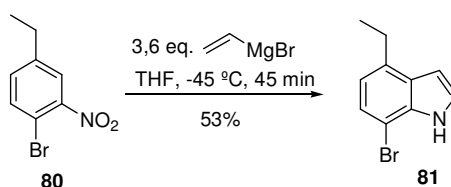
EM m/z (%): 230 (6) [M⁺], 216 (32), 214 (37), 104 (100), 77 (96).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₈H₉BrNO₂ + H]⁺ 229,9817. Encontrado: 229,9817.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,27 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); 2,70 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 7,27 (dd, $J=8,4$ e 2,1 Hz, 1H); 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J=2,1$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,9; 28,0; 111,1; 124,8; 132,9; 134,7; 145,2 e 149,7.

5.29. Preparação do 7-bromo-4-etil-1H-indol (**81**)



A um balão de duas bocas sob atmosfera inerte, agitação magnética e banho de gelo seco e etanol (-45 °C) contendo o etil-benzeno **80** (3,50 g; 15,2 mmol) adicionou-se 50 mL de THF anidro. A esta solução adicionou-se a solução de brometo de vinilmagnésio (55 mL; 55 mmol; 3,6 eq.). A reação foi acompanhada por CCD e após 45 minutos adicionou-se, ainda a -45 °C, solução saturada de NH₄Cl deixando aquecer até a temperatura ambiente. Extração foi realizada com Et₂O com posterior lavagem da fase orgânica com NH₄Cl, H₂O e solução saturada NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o bromo-indol²⁸ **81** (1,91 g; 8,52 mmol; 53%), como um óleo marrom.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3407; 2965; 2926; 1336; 728.

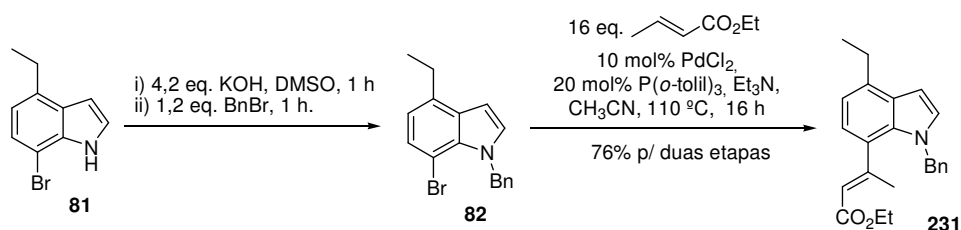
EM m/z (%): 223 (59) [M^+], 208 (100), 144 (18), 115 (27), 72 (16).

EMAR [ESI(+)] calcd. para $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN} + \text{H}]^+$ 224,0075. Encontrado: 224,0062.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,33 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 2,89 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 6,65 (dd, $J=2,1$ e 3,3 Hz, 1H); 6,83 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,22-7,24 (m, 1H); 7,27 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 8,32 (sl, 1H)..

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,8; 26,0; 101,9; 102,2; 119,5; 124,0; 124,3; 128,1; 134,2; 136,0.

5.30. Preparação do (*E*)-etil-3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)-but-2-enoato (231)



Em um balão equipado com tubo secante contendo uma solução do bromo-indol **81** (0,343 g; 1,53 mmol) em DMSO (10 mL) adicionou-se KOH (0,340 mg; 6,12 mmol; 4,0 eq.). A mistura foi agitada por 20 min a t.a. observando-se mudança na coloração de amarela para marrom. Em seguida, adicionou-se BnBr (67 μL ; 0,105 g; 0,617 mmol; 1,2 eq.) e a mistura reacional foi agitada por 30 min. Após este período adicionou-se H_2O e fez-se extração com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com H_2O e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se o indol *N*-protegido **82** (0,466 g), como um óleo levemente amarelo. Este composto foi transferido para um balão de duas bocas previamente seco, sob atmosfera inerte (N_2) provido de condensador de refluxo e agitação magnética. Adicionou-se na seguinte ordem H_3CCN anidra (6 mL), crotonato de etila (3,0 mL; 2,70 g; 23,7 mmol; 16 eq.), $\text{P}(o\text{-Tolil})_3$ (90,1 mg; 0,296 mmol; 20 mol%), PdCl_2 (26,2 mg; 0,148 mmol; 10 mol%) e NEt_3 (0,3 mL). A mistura reacional foi refluxada a 120 $^\circ\text{C}$ por 16 h. Após este período a mistura foi resfriada, diluída com CH_2Cl_2 e transferida para um funil de separação. Extração foi feita com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com H_2O e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna

cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o éster **231** (403,5 mg; 1,16 mmol; 76% para as duas etapas), como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3030; 2966; 2930; 1714; 1158.

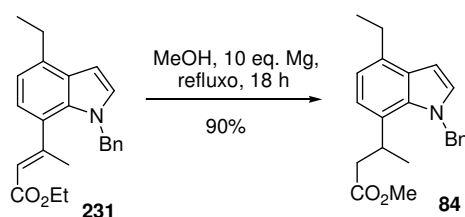
EM m/z (%): 347 (5) [M^+], 260 (6); 196 (9); 167 (10); 91 (100), 65 (20).

EMAR [ESI(+)] calcd. para $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ 348,1964. Encontrado: 348,1954.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,37 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); 2,26 (d, $J=1,5$ Hz, 3H); 2,95 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 4,16 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 5,35 (sl, 2H); 5,70 (q, $J=1,5$ Hz, 1H); 6,65 (d, $J=3,3$ Hz; 1H); 6,81-6,84 (m; 3H); 6,90-6,93 (m, 2H); 7,08 (d, $J=3,3$ Hz; 1H); 7,19-7,22 (m, 2H).

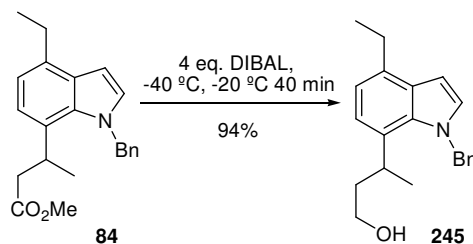
RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,3; 14,5; 21,8; 26,0; 52,0; 59,7; 100,6; 117,7; 120,2; 121,8; 126,3; 127,3; 128,6; 129,4; 130,1; 131,7; 136,4; 138,3; 155,9 e 166,4.

5.31. Preparação do 3-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)butanoato de metila (**84**)



Em um balão equipado com um condensador de refluxo e tubo secante contendo o éster **231** (0,126 g; 0,362 mmol) e MeOH anidro (4 mL) adicionou-se raspas de Mg (87,3 mg; 3,64 mmol; 10 eq.) previamente tratado. A mistura reacional foi refluxada por 18 h observando-se que o magnésio é consumido aos poucos e a solução torna-se leitosa. Após este período, solução de HCl 10% é adicionada e extração foi feita com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o éster metílico **84**²⁸ (0,109 g; 0,326 mmol; 90%), como um óleo incolor.

5.32. Preparação do 3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)butan-1-ol (245)



Em um balão de duas bocas com agitação magnética e sob atmosfera inerte (N_2) contendo uma solução resfriada a $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ do composto **84** (1,99 g; 5,94 mmol) em tolueno (30 mL) adicionou-se vagarosamente uma solução 1,5 M de DIBAL (16 mL; 24,0 mmol; 4,0 eq.). Deixou-se a mistura reacional aquecer até $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ e, nesta temperatura, agitou-se por 40 min até o consumo total do material de partida verificado por CCD. Após este período, adicionou-se MeOH anidro (10 mL) e H_2O (10 mL). Houve formação de emulsão que foi quebrada pela adição HCl 10% (20 mL). Fez-se extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o álcool **245** (1,71 g; 5,58 mmol; 94%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3367; 2963; 2929; 1502; 1048; 727.

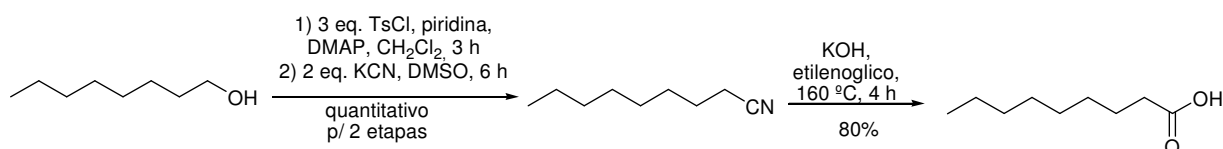
EM m/z (%): 307 (21) [M^+], 262 (25), 234 (9), 154 (11), 91 (100) e 65 (21).

EMAR [ESI(+)] calcd. para $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{Na}]^+$ 330,1834. Encontrado: 318,1811.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,08 (d, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H); 1,37 (t, $J=7,7 \text{ Hz}$, 3H); 1,66-1,97 (m, 3H); 2,93 (q, $J=7,7 \text{ Hz}$, 2H); 3,21-3,43 (m, 3H); 5,45-5,72 (m, 2H); 6,62 (d, $J=3,0 \text{ Hz}$; 1H); 6,89-6,96 (m; 4H); 7,08 (d, $J=3,5 \text{ Hz}$, 1H); 7,21-7,35 (m, 3H).

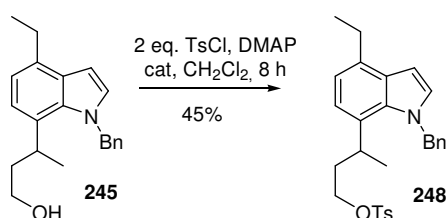
RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 13,5; 22,1; 24,8; 27,9; 39,6; 52,1; 59,9; 99,0; 117,4; 118,6; 124,4; 126,3; 127,5; 127,8; 128,6; 129,8; 132,3; 132,9; 138,4.

5.33. Preparação do ácido nonânico



Em um balão contendo o octanol (0,50 g, 3,85 mmol) em CH₂Cl₂ (3mL), adicionou-se, sob atmosfera inerte (N₂), piridina (1 mL), DMAP (alguns cristais) e TsCl (2,19 g; 11,5 mmol; 3 eq.). Manteve-se a temperatura reacional constante (30 °C) com banho de água por 3 h. Após este período, adicionou-se, a 0 °C, HCl 10% (5 mL) e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi transferido para um balão contendo um condensador de refluxo, tubo secante e agitação magnética. A esta solução, adicionou-se KCN (0,50 mg; 7,7 mmol; 2 eq.) e aqueceu-se a 60 °C por 6 h. . Após este período, adicionou-se H₂O e fez-se extração com AcOEt obtendo-se a nonanonitrila quantitativamente. O produto foi transferido para um balão onde adicionou-se etilenoglicol (10 mL) e KOH (2 g; solução 20%). Agitou-se por 4 h a 160 °C e após este período o meio reacional foi acidificado com solução de HCl 10% (~5 mL) e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, obtendo-se o ácido nonanóico (0,487 mg; 3,08 mmol; 80%), como um líquido incolor.

5.34. Preparação do 3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)butil 4-metilbenzenosulfonato (**248**)

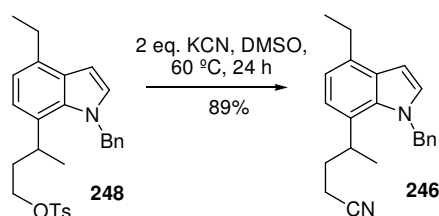


Em um balão contendo o álcool **245** (31,1 mg, 0,101 mmol) em CH₂Cl₂ (3mL) adicionou-se, sob atmosfera inerte (N₂), piridina (1 mL), DMAP (alguns cristais) e TsCl (58,0 mg; 0,304 mmol; 3 eq.). Manteve-se a temperatura reacional constante (30 °C) com banho de água por 48 h. Após este período, adicionou-se, a 0 °C, HCl 10% (5 mL) e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o tosilato **248** (14,9 mg; 0,0323 mmol; 45%) como um óleo incolor e material de partida **245** (9,2 mg; 0,03 mmol; 30%).

RMN-¹H (300 MHz; δ): 0,88 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,35 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); 1,77-2,04 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 2,91 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 2,38 (q, *J*=7,1 Hz, 1H); 3,60 (dt, *J*=9,7 e 6,7 Hz, 1H); 3,85 (dt, *J*=9,8 e 6,3 Hz, 1H); 5,42 (d, *J*=17,3 Hz, 1H); 5,65 (d, *J*=17,3 Hz, 1H); 6,61 (d; *J*=3,2 Hz; 1H); 6,84 (d, *J*=6,0 Hz; 2H); 6,89-6,93 (m; 2H); 7,08 (d, *J*=3,2 Hz; 1H); 7,19-7,35 (m, 4H); 7,56-7,59 (m, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,5; 21,6; 22,2; 25,8; 28,8; 37,2; 53,2; 69,0; 99,9; 118,4; 119,4; 125,7; 127,3; 127,8; 128,8; 129,7; 129,8; 131,0; e 138,9.

5.35. Preparação da 4-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)pentanonitrila (**246**) a partir do tosilato **248**.



Em um balão equipado com condensador de refluxo e sob atmosfera inerte (N₂) contendo o tosilato **248** (15,0 mg, 0,033 mmol) e DMSO (0,5 mL) adicionou-se KCN (4,3 mg, 0,066 mmol, 2 eq.). A temperatura reacional foi mantida a 60 °C por 24 h. Após este período adicionou-se H₂O gelada (1 mL) e fez-se extração com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a nitrila **246** (9,3 mg, 0,029 mmol, 89%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2959; 2928; 2254; 1035; 728.

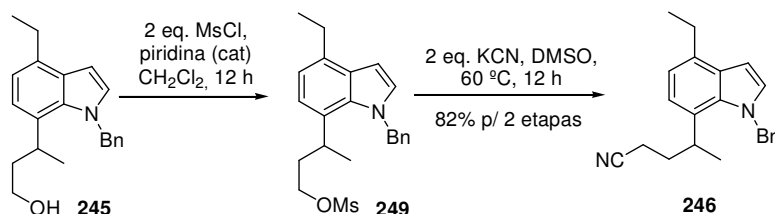
EM *m/z* (%): 316 (33) [M⁺], 301 (4), 262 (24), 172 (10), 156 (5), 144 (5), 91 (100) e 65 (10).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₂H₂₄N₂ + Na]⁺ 339,1837. Encontrado: 339,1837.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,36 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); 1,61-2,00 (m, 4H); 2,94 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 3,25-3,35 (m, 1H); 5,48 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 5,64 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 6,63 (d; *J*=3,3 Hz; 1H); 6,87-6,95 (m, 4H); 7,12 (d, *J*=3,3 Hz, 1H); 7,21-7,32 (m, 3H).

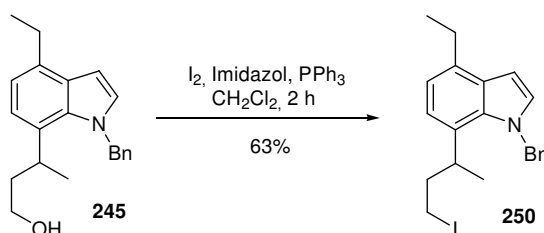
RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,4; 15,0; 22,9; 25,8; 32,1; 33,4; 53,5; 100,0; 118,6; 119,1; 120,0; 125,6; 126,4; 127,5; 128,9; 130,0; 131,2; 133,2; 134,6 e 138,9.

5.36. Preparação da 4-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)pentanonitrila (**246**) através do mesilato **249**



Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo o álcool **245** (1,46 g; 4,74 mmol) em CH_2Cl_2 (20 mL), adicionou-se piridina (1,5 mL), DMAP (cat) e MsCl (0,8 mL; 1,18 g; 10,3 mmol; 2,2 eq.). A solução foi agitada por 12 h e após este período adicionou-se H_2O e fez-se a extração com CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o mesilato **249** (1,54 g; 3,98 mmol), como um óleo amarelo. Este óleo foi dissolvido em DMSO (20 mL) e transferido para um balão contendo um condensador de refluxo, tubo secante e agitação magnética. A esta solução, adicionou-se KCN (517,0 mg; 7,96 mmol; 2 eq.) e aqueceu-se a $60\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 h. Após este período, adicionou-se H_2O e fez-se extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a nitrila **246** (1,23 g; 3,89 mmol; 82% para as duas etapas), como um óleo incolor.

5.37. Preparação do 1-benzil-4-etil-7-(4-iodobutan-2-il)-1H-indol (**250**)



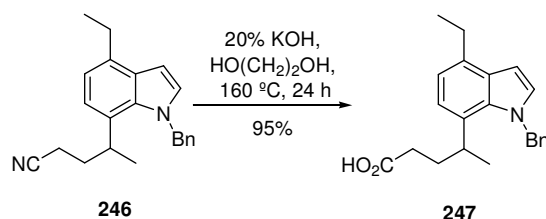
Em um balão de duas bocas equipado com tubo secante e agitação magnética contendo o álcool **245** (70,3 mg; 0,230 mmol) e CH_2Cl_2 (1 mL), foram adicionados PPh_3 (73,4 mg; 0,280

mmol; 1,2 eq.), imidazol (19,1 mg; 0,281 mmol; 1,2 eq.) e I₂ (70,1 mg; 0,280 mmol; 1,2 eq.). Agitou-se por 2 h a t.a. e após este período adicionou-se H₂O. A extração foi feita com CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se o iodeto **250** (61,1 mg; 0,151 mmol; 63%), como um óleo amarelo.

RMN-¹H (400 MHz; δ): 0,97 (d, *J*=6,8 Hz, 3H); 1,36 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); 1,97-2,06 (m, 1H); 2,18-2,27 (m, 1H); 2,70-2,76 (m, 1H); 2,83-2,89 (m, 1H); 2,93 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 3,32 (sexteto, 1H); 5,49 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 5,73 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 6,62 (d, *J*=3,3 Hz; 1H); 6,91-6,93 (m; 4H); 7,08 (d, *J*=3,3 Hz, 1H); 7,20-7,29 (m, 3H).

RMN-¹³C (100 MHz; δ): 4,8; 14,4; 22,4; 25,8; 33,7; 41,9; 53,4; 99,9; 118,5; 119,5; 125,6; 127,3; 127,4; 128,8; 129,8; 130,9; 133,3; 134,2; 138,8.

5.38. Preparação do ácido 4-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)-pentanóico (**247**)



Em um balão equipado com condensador de refluxo, tubo secante e agitação magnética contendo a nitrila **246** (203 mg; 0,640 mmol) em etilenoglicol (10 mL), adicionou-se de KOH (2 g; solução 20%). Agitou-se por 4 h a 160 °C e após este período o meio reacional foi acidificado com solução de HCl 10% (~5 mL) e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 7:3), obtendo-se **247** (192 mg; 0,609 mmol; 95%) como um sólido marrom.

p.f. = 96-98 °C

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3446; 2959; 2928; 1694; 1037; 718.

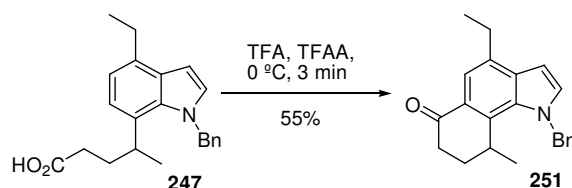
EM *m/z* (%): 335 (39) [M⁺], 262 (75), 234 (12), 156 (10), 91 (100), 65 (21) e 41 (14).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₂H₂₅NO + H]⁺ 336,1964. Encontrado: 336,1964.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 1,37 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); 1,70-2,10 (m, 4H); 2,93 (q, *J*=7,5 Hz, 2H); 3,18-3,28 (m, 1H); 5,48 (d, *J*=17,6 Hz, 1H); 5,56 (d, *J*=17,6 Hz, 1H); 6,62 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); 6,87-6,95 (m, 4H); 7,08 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); 7,20-7,26 (m, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,5; 23,1; 25,8; 31,8; 32,1; 32,3; 53,3; 100,1; 118,5; 119,4; 125,5; 127,4; 127,8; 128,9; 129,7; 130,8; 133,4; 134,2; 139,1; 179,4.

5.39. Preparação da 1-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1*H*-benzo[*g*]indol-6(7*H*)-ona (251)



Em um balão sob atmosfera inerte (N₂) e em banho de gelo contendo o ácido **247** (19,4 mg; 0,058 mmol) adicionou-se gota a gota uma solução de TFA (0,1 mL) e TFAA (0,3 mL). Com a adição, a mistura reacional ficou escura e foi agitada por 3 minutos. Após este período adicionou-se cuidadosamente uma solução saturada de Na₂CO₃ desaparecendo a coloração escura. Fez-se extração com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se a cetona **251** (9,8 mg; 0,032 mmol; 55%) como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3268, 2963, 2929, 1642, 1541, 1336.

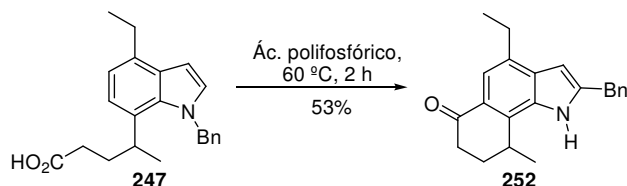
EM *m/z* (%): 317 (49) [M⁺], 302 (26), 274 (5), 167 (4), 92 (8), 91 (100) e 65 (10).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₂H₂₄NO + H]⁺ 318,1858. Encontrado: 318,1858.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,35-1,43 (m, 6H); 1,86-1,94 (m, 1H); 2,06-2,20 (m, 1H); 2,57 (ddd, *J*=18,0, 4,9 e 2,0 Hz, 1H); 2,86 (ddd, *J*=18,0, 14,7 e 5,4 Hz, 1H); 2,91-2,99 (m, 2H); 3,51-3,58 (m, 1H); 5,55 (d, *J*=17,1 Hz, 1H); 5,68 (d, *J*=17,1 Hz, 1H); 6,68 (d, *J*=3,2 Hz, 1H); 6,90-6,93 (m; 2H), 7,25-7,34 (m, 4H); 7,76 (s, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,3; 20,8; 25,8; 27,2; 29,1; 29,7; 32,9; 52,9; 101,2; 117,4; 125,3; 126,6; 127,6; 129,0; 132,1; 133,4; 133,7; 134,1; 134,6; 138,7; 198,3.

5.40. Preparação da 2-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[g]indol-6(7H)-ona (252)



Aqueceu-se a 85 °C por 30 min um balão equipado com um condensador de refluxo e tubo secante contendo o ácido **247** (40,8 mg; 0,121 mmol) em H₃PO₄ (4 mL). Após este período, adicionou-se H₂O gelada (3 mL) e fez-se extração com éter etílico e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se a cetona **252** (19,7 mg; 0,0640 mmol; 53%), como um óleo amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3268, 2962, 2929, 1641, 1540, 1336, 726.

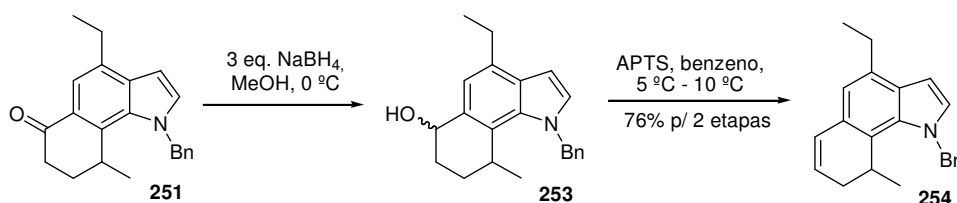
EM m/z (%): 317 (100) [M⁺], 302 (62), 274 (16), 246 (13), 168 (13), 115 (16) e 91 (37).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₂H₂₃NO + H]⁺ 318,1858. Encontrado: 318,1847.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,32 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,39 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,97-2,05 (m, 1H); 2,29-2,42 (m, 1H); 2,57 (m, 1H); 2,77-2,90 (m, 3H); 3,27-3,37 (m, 1H); 4,20 (s, 1 Hz, 2H); 6,40-6,41 (m, 1H); 7,25-7,37 (m; 5H); 7,65 (s, 1H); 8,24 (sl, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 14,5; 18,9; 26,0; 27,9; 29,4; 33,4; 34,9; 101,2; 125,1; 126,9; 128,7; 128,8; 131,0; 132,1; 133,0 134,0; 138,0; 141,2; 198,1.

5.41. Preparação do 1-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[g]indol (254)



Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo a cetona **251** (32,6 mg; 0,101 mmol) e MeOH anidro (1 mL), adicionou-se, a 0 °C, NaBH₄ (12,1 mg; 0,330

mmol; 3,1 eq.). O banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada por 1 h. Após este período adicionou-se H₂O e fez-se extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi diluído em benzeno (1 mL) e resfriado a 5 °C. Adicionaram-se alguns cristais de APTS e a solução foi deixada aquecer a 10 °C. Após agitação por 20 min nesta temperatura, adicionou-se H₂O e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a olefina **254** (23,5 mg; 0,0781 mmol; 76%), como um óleo incolor.

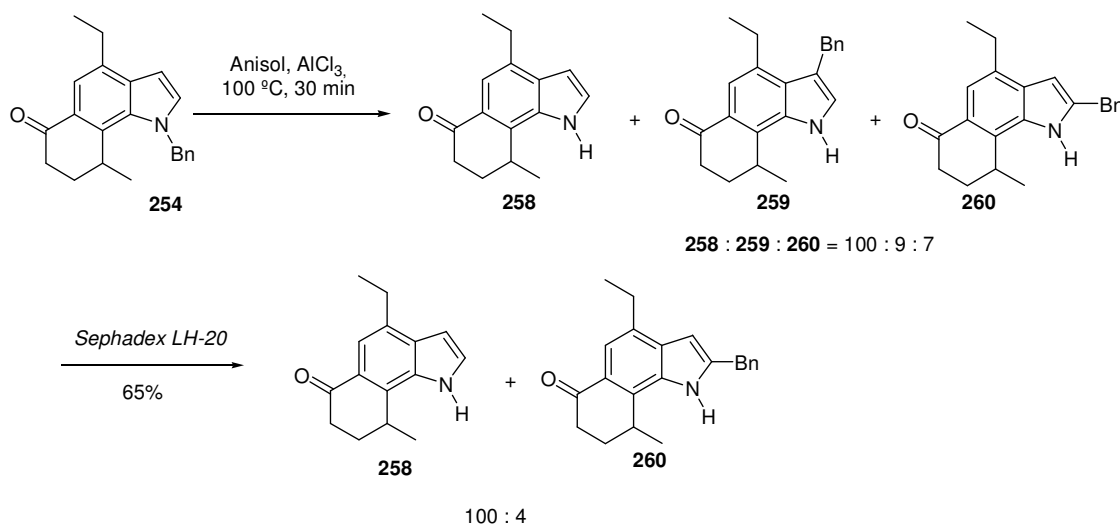
IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3031; 2962; 2925; 2860; 1454; 728.

EM m/z (%): 301 (34) [M^+], 286 (21), 194 (7), 180 (15), 91 (100) e 65 (8).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₂H₂₃N + H]⁺ 302,1909. Encontrado: 302,1904.

RMN-¹H (200 MHz; δ): 1,11 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,36 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,97-2,08 (m, 1H); 2,27-2,40 (m, 1H); 2,90 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 3,22-3,37 (m, 1H); 5,43 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 5,62 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 5,68-5,77 (m, 1H); 6,50 (dd, $J=9,6$ e 3,1 Hz, 1H); 6,57 (d, $J=3,1$ Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,95-7,04 (m; 3H); 7,17-7,36 (m, 3H).

5.42. Reação de desproteção da 1-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[*g*]indol-6(7H)-ona (**258**)



Em um balão equipado com condensador de refluxo e tubo secante contendo uma solução da cetona **254** (75,2 mg; 0,29 mmol) em anisol (3 mL), adicionou-se AlCl₃ (182 mg; 1,37 mmol;

6,0 eq.). Com esta adição, a solução reacional tornou-se esverdeada. Esta solução foi aquecida a 100 °C por 30 min. Após este período adicionou-se solução de HCl 10% e fez-se a extração com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 7:3), obtendo-se a mistura de **258** + **259** + **260** (100 : 9 : 7). Essa mistura foi purificada por coluna SEPHADEX[®] LH-20 (60 x 3 cm; intumescida em MeOH anidro por 24 h antes do uso) tendo como eluente MeOH. Após análise das frações por cromatografia gasosa (CG) e reunião das frações de interesse, obteve-se **258** (42,8 mg; 0,188 mmol; 65%) contaminado com 4% de **260**.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3302, 2963, 2931, 1649, 1604, 1192.

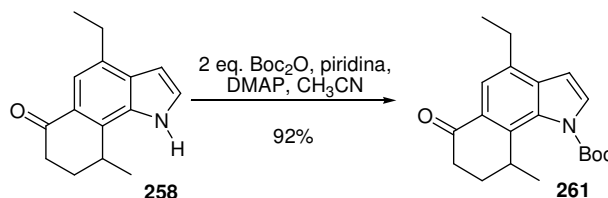
EM m/z (%): 227 (91) [M^{+}], 212 (100), 184 (48), 167 (23), 154 (46), 77 (38) e 55 (86).

EMAR [ESI(+)] calcd. para $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO} + \text{H}]^{+}$ 228,1388. Encontrado: 228,1377.

RMN-¹H (200 MHz; δ): 1,35 (t, $J=7,5$, 3H); 1,47 (d, $J=7,2$, 3H); 2,02-2,14 (m, 1H); 2,42 (dddd, $J=13,9$, 13,9, 4,8 e 4,8 Hz, 1H); 2,63 (ddd, $J=17,4$, 4,4 e 2,8 Hz, 1H); 2,80-2,98 (m, 3H); 3,38-3,52 (m, 1H); 6,66 (dd, $J=3,2$ e 2,0 Hz, 1H); 7,41 (dd, $J=2,8$ e 2,8 Hz, 1H); 7,68 (s, 1H); 8,61 (sl, 1H).

RMN-¹³C (50 MHz; δ): 14,5; 18,9; 26,1; 28,1; 29,5; 33,5; 102,3; 116,5; 125,7; 127,2; 131,3; 131,6; 132,8; 134,8 e 198,2.

5.43. Preparação da *terc*-butil 4-etil-6,7,8,9-tetra-hidro-9-metil-6-oxobenzo[*g*]indol-1-carboxilato (**261**)



Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo a cetona **258** (60,3 mg; 0,266 mmol) em CH₃CN (2 mL), adicionou-se piridina (0,5 mL) e Boc₂O (116,1 mg; 0,532 mmol; 2 eq.). Agitou-se esta solução por 2 h e após este período adicionou-se H₂O e fez-se extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna

cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a cetona **261** (80,1 mg; 0,245 mmol; 92%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2966, 2932, 1745, 1679, 1137.

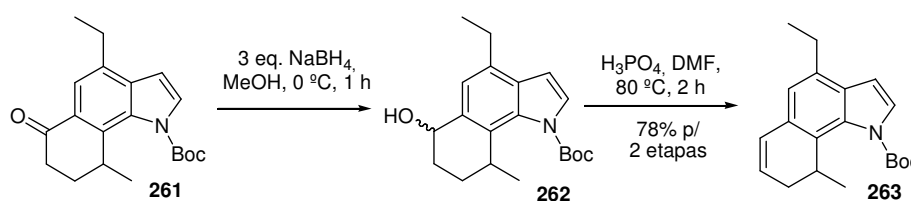
EM m/z (%): 227 (88) [$M^{+} - \text{Boc}$], 212 (100), 184 (70), 167 (30), 156 (93), 115 (47) e 55 (85).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}$] $^{+}$ 328,1913. Encontrado: 328,1916.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,22 (d, $J=6,9$, 3H); 1,32 (t, $J=7,5$, 3H); 1,66 (s, 9H); 1,86-1,96 (m, 1H); 2,32-2,44 (m, 1H); 2,64 (ddd, $J=16,8$, 7,1 e 7,8 Hz, 1H); 2,73-2,91 (m, 3H); 4,18-4,28 (m, 1H); 6.64 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 7,88 (s, 1H).

RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,6; 20,4; 25,6; 28,0; 29,4; 29,7; 34,9; 84,1; 105,5; 121,2; 128,4; 129,3; 131,3; 132,7; 134,4; 135,7; 149,4; 199,0.

5.44. Preparação do *terc*-butil 4-etil-8,9-di-hidro-9-metilbenzo[*g*]indole-1-carboxilato (**263**)



A uma solução da cetona **261** (54,2 mg; 0,166 mmol) em MeOH anidro (2 mL) foi adicionado, sob agitação magnética e em banho de gelo, NaBH_4 (12,6 mg; 0,332 mmol; 2 eq.). Deixou-se reagir durante 1 h a 0 °C e então adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt, lavou-se com água destilada, com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro. Após a evaporação do solvente, o resíduo resultante foi diluído em DMF (4 mL) e transferido para um balão equipado com tubo secante e agitação magnética. A esta solução, adicionou-se H_3PO_4 85% (0,4 mL) e agitou-se a 80 °C por 2 h. A reação foi acompanhada por CCD e após a verificação do consumo do material de partida, verteu-se a solução em um funil de separação contendo AcOEt (20 mL) e H_2O . Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a olefina **263** (40,3 mg; 0,129 mmol; 78% para as duas etapas), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3032, 2965, 2927, 1744, 1330, 1137.

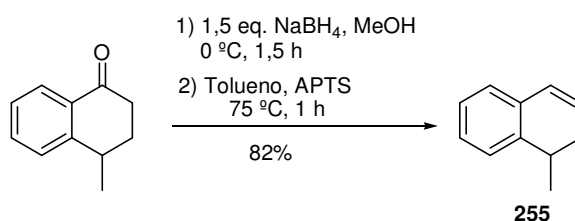
EM m/z (%): 211 (90) [$M^{+} - \text{Boc}$], 196 (100), 180 (28), 167 (84) e 90 (24).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{H}$] $^{+}$ 312,1964. Encontrado: 312,1954.

RMN- ^1H (300 MHz; δ): 1,07 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 1,29 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,63 (s, 9H); 2,21 (ddd, $J=17,4$, 6,3 e 1,5 Hz, 1H); 2,62-2,85 (m, 3H); 4,09-4,18 (m, 1H); 5,83-5,89 (m, 1H); 6,51 (dd, $J=9,6$ e 3,3 Hz, 1H); 6,56 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,51 (d, $J=3,6$ Hz, 1H).

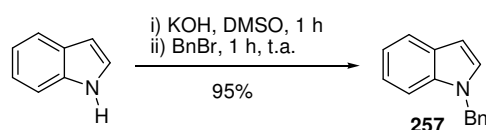
RMN- ^{13}C (75 MHz; δ): 14,8; 20,0; 25,6; 27,0; 28,1; 30,8; 83,2; 105,4; 122,4; 124,5; 125,8; 128,2; 128,6; 130,1; 130,7; 133,2; 133,8; 149,9.

5.45. Preparação do 1-metil-1,2-di-hidronaftaleno (255)



Em um balão de 2 bocas munido de agitação magnética e sob $\text{N}_{2(g)}$, contendo uma solução da 4-metil-1-tetralona (10 mmol; 1,6 g) em MeOH anidro (50 mL) anidro, adicionou-se NaBH_4 (15 mmol; 0,57 g; 1,5 eq.) em pequenas porções e a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Agitou-se por 10 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e por 1,5 h acompanhando-se a reação por CCD. Adicionou-se H_2O para interromper a reação e extraiu-se com AcOEt. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro e o solvente removido à pressão reduzida. O óleo amarelo claro obtido foi imediatamente submetido à desidratação; diluindo-o em tolueno (50 mL) com alguns cristais de APTS. A reação foi mantida em refluxo em um aparelho Dean-Stark por 1 h. Acompanhou-se a formação do produto por CCD. A reação foi interrompida pela adição de sol. de NaHCO_3 5% e a extração foi realizada com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com sol. sat. de NaCl, seca com MgSO_4 anidro e o solvente removido à pressão reduzida. O óleo incolor obtido foi purificado por coluna "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), fornecendo **36**¹⁴⁴ (1,2 g; 8,2 mmol; 82%), como um óleo incolor.

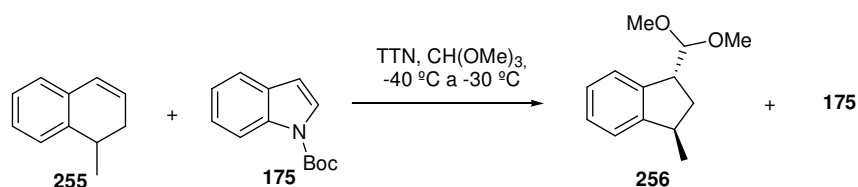
5.46. Preparação do 1-benzil-1H-indol (257)



Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo 1-*H*-indol (1,00 g, 8,55 mmol) em DMSO (40 mL) adicionou-se KOH (1,91 g, 34,1 mmol, 4 eq.). Após agitar esta solução por 1 h, adicionou-se BnBr (2,92 g, 1,90 mL, 17,1 mmol, 2 eq.) vagarosamente. Agitou-se por mais 1 h e após este período adicionou-se H₂O e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se **257**¹⁴⁵ (1,66 g, 8,04 mmol, 95%), como um óleo amarelo.

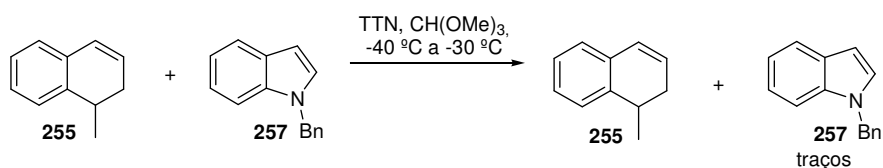
RMN-¹H (200 MHz; δ): 5,81 (s, 2H); 6,55 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); 6,90-7,01 (m; 3H); 7,09 (d, *J*=3,1 Hz, 1H); 7,22-7,35 (m, 5H); 7,57 (d, *J*=7,9 Hz, 1H).

5.47. Reação competitiva com TTN entre 255 e 175



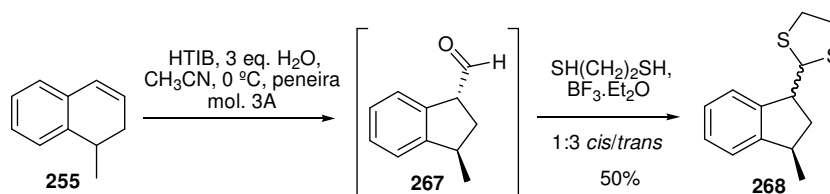
Em um balão equipado com agitação magnética e atmosfera inerte contendo a olefina **255** (100 mg; 0,46 mmol), o indol **175** (66,4 mg; 0,46 mmol) e CH₃CN (3 mL), adicionou-se a -40 °C o Ti(NO₃)₃·3H₂O (205 mg; 0,46 mmol, 1,0 eq.). A mistura reacional foi aquecida gradualmente e a reação foi acompanhada por CCD. Quando a temperatura atingiu -30 °C a reação foi interrompida com adição de H₂O (20 mL). Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, obtendo-se uma mistura do acetal **256**⁴³ e do indol **175**.

5.48. Reação competitiva com TTN entre **255** e **257**



O procedimento foi feito como no item 5.45. usando-se, porém, a olefina **255** (49,0 mg; 0,34 mmol) e o indol **257** (70,0 mg, 0,34 mmol), CH₃CN (3 mL) e Tl(NO₃)₃·3H₂O (150 mg; 0,34 mmol; 1,0 eq.). A mistura reacional foi aquecida gradualmente e a reação foi acompanhada por CCD. Quando a temperatura atingiu -30 °C a reação foi interrompida com adição de H₂O (20 mL). Fez-se a extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, obtendo-se uma mistura da olefina **255** e traços do indol **175**.

5.49. Preparação do 2-(*trans*-2,3-di-hidro-1-metil-1*H*-inden-3-il)-1,3-ditiolano (**268**)



Em um balão de duas bocas sob atmosfera inerte (N₂) contendo o composto **255** (144 mg, 1,00 mmol), CH₃CN (5 mL), H₂O (54 μL, 3 eq.) adicionou-se a 0 °C o HTIB (430,2 mg, 1,1 mmol, 1,1 eq.). O banho de gelo foi retirado e a solução agitada por 40 min. Após este período adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ e fez-se extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi diluído em CH₂Cl₂ (3 mL) e a solução foi resfriada a 0 °C. Adicionou-se o etanoditiol (0,2 mL, 225 mg, 2,40 mmol, 2,4 eq.) e BF₃·Et₂O (0,1 mL, 112 mg, 0,790 mmol, 0,8 eq.). Retirou-se o banho de gelo e deixou-se reagir por 40 min. Após este período adicionou-se H₂O e fez-se extração com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se **268** (106 mg, 0,450

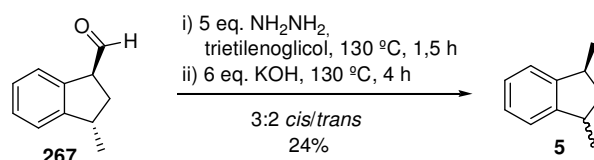
mmol, 45%) como uma mistura impura de isômeros (1:3 *cis/trans*) e recuperação de **255** (14,8 mg, 0,10 mmol; 10%).

RMN-¹H (200 MHz; δ): 1,25 (d, *J*=6,6 Hz, 3H, *trans*); 1,54-1,66 (m, 1H, *cis*); 1,90 (dt, *J*=13,2 Hz, 1H, *trans*); 2,24-2,42 (m, 1H, *trans*); 2,48-2,64 (m, 1H, *cis*), 3,02-3,29 (m, 6H); 3,33-3,59 (m, 2H); 4,77 (d, *J*=7,5 Hz, 1H, *trans*); 5,01 (d, *J*=7,5 Hz, 1H, *cis*); 7,12-7,26 (m, 4 H. *trans*); 7,42-7,47 (m, 4H, *cis*).

RMN-¹³C (50 MHz; δ): 20,1; 37,2; 38,6; 38,7; 40,3; 50,5; 58,6; 123,3; 125,1; 126,1; 127,5; 144,0; 149,0.

5.50. Redução de Wolff-Kishner do 2,3-di-hidro-3-metil-1*H*-indeno-1-carbaldeído

(5)



Em um balão equipado com condensador de refluxo contendo uma solução do aldeído **267** (0,160 g; 1,0 mmol) em trietilenoglicol (2 mL) adiciona-se NH_2NH_2 (0,25 mL; 0,25 mg; 5,0 mmol; 5 eq.). A solução é refluxada a 130 °C por 1,5 hr. Após este período, adicionou-se o KOH (0,336 g; 6,0 mmol; 6 eq.) e manteve-se a temperatura a 130 °C por 4 h. Adicionou-se H_2O (3 mL) e extraiu-se com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água destilada, com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Evaporou-se o solvente e o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o indano **5**¹⁰⁹ (34,8 mg; 0,24 mmol; 24%), como um óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz; δ):

trans-**5**: 1,23 (d, *J*=6,9 Hz, 3H); 1,89 (t, *J*=6,8 Hz, 2H).

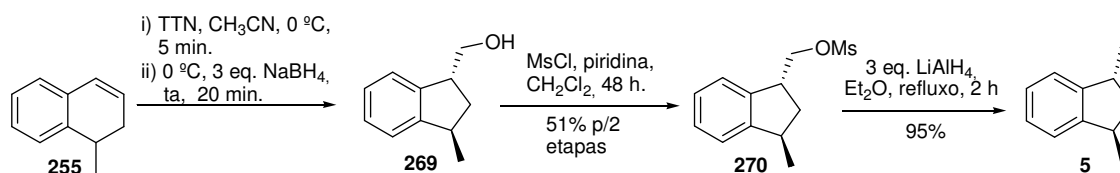
cis-**5**: 1,31 (d, *J*=6,9 Hz, 3H); 2,47 (dt, *J*=12,0 e 7,2 Hz, 1H);

trans-**5** + *cis*-**5**: 2,85-3,35 (m, 4H); 7,17-7,21 (m, 8H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ):

trans-**5**: 20,6; 37,7; 43,0; 123,4; 126,4 e 148,3.

cis-**5**: 19,4; 38,1; 45,1; 122,8; 126,2 e 148,5.

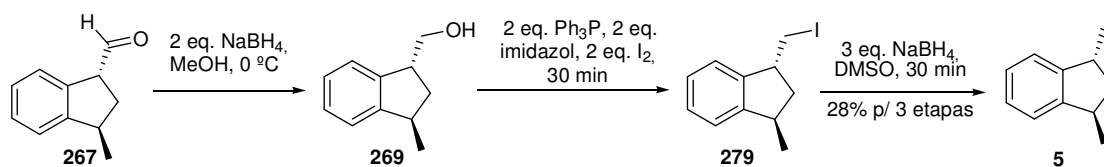
5.51. Obtenção do *trans*-1,3-dimetilindano (**5**). Metodo A: através do mesilato**270.**

A uma solução de **255** (382 mg, 2.65 mmol) em CH₃CN (10 mL) adicionou-se Ti(NO₃)₃·3H₂O (1,94 g, 2,91 mmol; 1,1 eq). Uma abundante precipitação ocorreu. Após 5 min, NaBH₄ (302 mg; 7,95 mmol; 3 eq.) foi adicionado a 0 °C. O banho de gelo foi retirado. A mistura reacional foi agitada por 20 min e, após este período, H₂O foi adicionada. Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. A evaporação do solvente com pressão reduzida resultou no álcool bruto **269**, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

O álcool **269** foi diluído em CH₂Cl₂ (3 mL). A esta solução, adicionou-se piridina (algumas gotas), DMAP (alguns cristais) e MsCl (0,4 mL; 592 mg; 5,3 mmol; 2 eq.). A solução foi agitada por 24 h e H₂O foi adicionada. Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o mesilato **270** (326 mg; 1,36 mmol; 51% para as duas etapas), como um óleo amarelo.

A uma mistura do mesilato **270** (53,4 mg; 0,22 mmol) em Et₂O anidro (1 mL) adicionou-se LiAlH₄ (32,1 mg; 0,65 mmol; 3 eq.). A solução foi refluxada por 2 h e uma solução de H₂SO₄ (10%, 2 mL) foi adicionada. A mistura foi agitada por 5 min e adicionou-se H₂O (2 mL). Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o indano **5**¹⁰⁹ (31,5 mg; 0,21 mmol; 95%; 18:1 *trans*:*cis*), como um óleo incolor.

5.52. Obtenção do *trans*-1,3-dimetilindano (**5**). Metodo B: através do iodeto **279**.

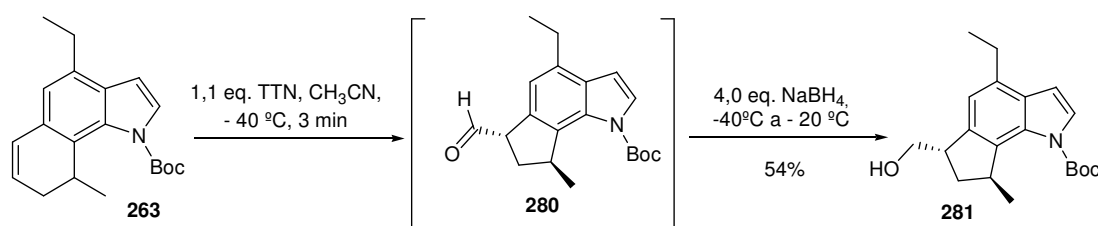


A uma solução do aldeído **267** (0,102 g; 0,637 mmol) em MeOH anidro (4 mL), adicionou-se NaBH₄ (48,5 mg; 1,27 mmol; 2,0 equiv) a 0 °C. A mistura foi agitada por 1 h e H₂O foi adicionada. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente.

A uma solução do álcool bruto **269** e CH₂Cl₂ (8 mL) foram adicionados nesta ordem, sob agitação magnética e em banho de gelo, imidazol (65,0 mg; 9,56 mmol; 1,5 eq.), PPh₃ (250 mg; 9,56 mmol; 1,5 equiv) e I₂ (243 mg; 9,56 mmol; 1,5 equiv). Deixou-se reagir durante 1 h e então adicionou-se H₂O destilada gelada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente, fornecendo o iodeto **279** bruto, que foi usado na próxima etapa sem purificação.

O iodeto **279** resultante foi diluído em DMSO (5 mL) e adicionou-se pouco a pouco NaBH₄ (48,4 g; 12,7 mmol; 2,0 eq.). Reagiu-se por 1,5 h min e após este período adicionou-se H₂O destilada. Extraíu-se com CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com água destilada e com solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 95:5), obtendo-se o indano **5**¹⁰⁹ (26,0 mg; 0,178 mmol; 28% para as 3 etapas), como um óleo incolor.

5.53. Preparação do *tert*-butil 4-etil-7,8-di-hidro-6-(hidroximetil)-8-metilciclopenta[*g*]indol-1(6*H*)-carboxilato (**281**)



Em um balão sob N₂ contendo uma solução do indol **263** (51,6 mg; 0,166 mmol) em CH₃CN (4 mL), adicionou-se a -40 °C o Ti(NO₃)₃·3H₂O (81,6 mg; 1,84 mmol; 1,1 eq.). Após 3 min, adicionou-se NaBH₄ (26,2 mg; 0,689 mmol; 4,1 eq.) e o banho de etanol/CO₂ foi deixado aquecer. A reação foi acompanhada por CCD e quando todo o aldeído **280** foi consumido (~ -20 °C), adicionou-se H₂O. Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o álcool **281** (29,7 mg; 90,3 μmol; 54%), como um óleo incolor.

IV (Filme, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3382, 2965, 2931, 1746, 1336, 1140.

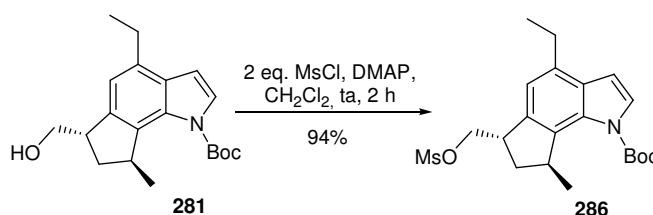
EM m/z (%): 229 (19) [M⁺ - Boc], 198 (100), 169 (28) e 154 (13).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₂₀H₂₇NO₃ + Na]⁺ 352,1889. Encontrado: 318,1878.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,13 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 1,30 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,63 (s, 9H); 1,90 (ddd, $J=12,6, 7,8$ e 3,0 Hz, 1H); 2,21 (ddd, $J=12,6, 8,2$ e 8,2 Hz, 1H); 2,86 (q, $J=7,8$ Hz, 2H); 3,49-3,56 (m, 1H); 3,87 (dd, $J=5,4$ e 2,4 Hz, 2H); 4,18-4,26 (m, 1H); 6,60 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 7,02 (s, 1H); 7,50 (d, $J=3,9$ Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 15,0; 22,0; 26,0; 28,1; 36,9; 38,7; 46,1; 66,6; 83,1; 105,7; 117,9; 126,3; 128,4; 129,9; 133,2; 135,1; 140,4; 149,1.

5.54. Preparação do ((6S,8S)-1-(*t*-butoxicarbonil)-4-etil-1,6,7,8-tetra-hidro-8-metilciclopenta[*g*]indol-6-il)metil metanesulfonato (**286**)



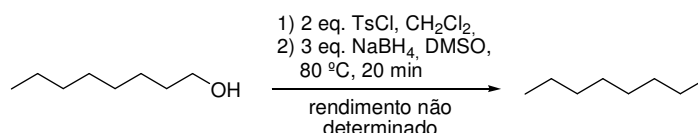
O álcool **281** (20,3 mg; 62 μmol) foi diluído em CH₂Cl₂ (0,5 mL). A esta solução, adicionou-se piridina (0,1 mL), DMAP (alguns cristais) e MsCl (9,0 mL; 14,2 mg; 5,3 μmol; 2 eq.). A solução foi agitada por 2 h e, após este período, H₂O foi adicionada. Fez-se a extração com AcOEt e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash"

(Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 8:2), obtendo-se o mesilato **286** (25,7 mg; 58 μ mol; 94%), como um óleo amarelo.

RMN-¹H (200 MHz; δ): 1,14 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,30 (t, $J=7,4$ Hz, 3 H); 1,64 (s, 9H); 1,93-2,05 (m, 1H); 2,18 (dt, $J=12,8$ e 7,8 Hz, 12H); 2,86 (q, $J=7,4$ Hz, 2H); 2,69 (s, 3H); 3,67-3,82 (m, 1H); 4,17-4,35 (m, 2H); 4,54 (dd, $J=9,6$ e 5,6Hz, 1H); 6,60 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 7,51 (d, $J=3,8$ Hz, 1H).

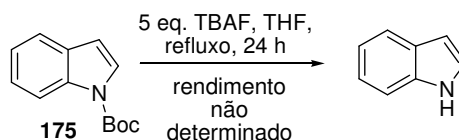
RMN-¹³C (50 MHz; δ): 15,0; 21,9; 25,9; 28,1; 37,2; 37,4; 38,5; 43,3; 73,7; 83,3; 105,7; 118,0; 126,6; 128,4; 130,2; 132,9; 135,4; 138,6 e 149,0.

5.55. Redução do octil-4-metilbenzenosulfonato preparado a partir do octanol



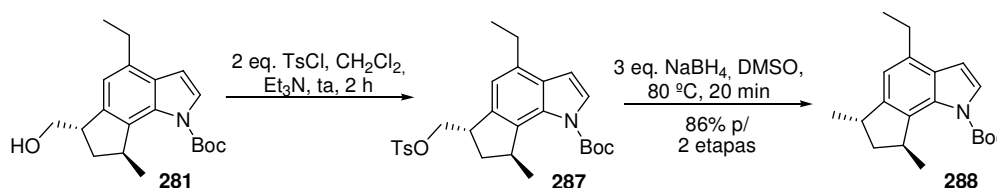
A preparação do octil-4-metilbenzenosulfonato foi feita como para a obtenção de **248**, porém utilizando-se octanol (0,50 g, 3,85 mmol) em CH_2Cl_2 (3mL), adicionou-se, sob atmosfera inerte (N_2), piridina (1 mL), DMAP (alguns cristais) e TsCl (1,46 g; 7,7 mmol; 2 eq). Agitou-se por 2 h acompanhando-se por CCD. Após este período, adicionou-se H_2O e fez-se a extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi transferido para um balão contendo tubo secante. Adicionou-se DMSO (10 mL) e NaBH_4 (439,0 mg; 11,5 mmol; 3 eq.). Agitou-se por 2 h verificando-se, por CCD, o consumo total do tosilato.

5.56. Desproteção de **175** com TBAF



Em um balão equipado com condensador de refluxo e atmosfera inerte contendo o indol **175** (0,10 g; 0,46 mmol) em THF anidro (10 mL), adicionou-se TBAF 1M (0,54 mL; 0,54 mmol; 5,4 eq.). A mistura foi refluxada e o consumo do mp foi acompanhado por CCD e CG. Após 24 horas, verificou-se o consumo total de **175** formando o 1-*H*-indol.

5.57. Preparação do *terc*-butil 4-etil-7,8-di-hidro-6,8-dimetilciclopenta[*g*]indol-1(6*H*)-carboxilato (**288**)

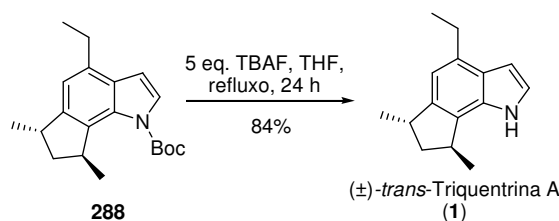


Em um balão equipado com tubo secante e agitação magnética contendo o álcool **281** (17,8 mg; 54 μmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) adicionou-se Et₃N (0,5 mL) e TsCl (20,6 mg; 0,108 mmol; 2 eq.). Agitou-se por 2 h acompanhando-se por CCD. Após este período, adicionou-se H₂O e fez-se a extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o tosilato correspondente (24,9 mg), como um óleo incolor. Este composto foi transferido para um balão equipado com condensador de refluxo e diluído em DMSO (2 mL). A esta solução adicionou-se NaBH₄ (6,0 mg; 0,154 mmol; 3 eq.) e aqueceu-se a 80 °C por 40 min. Após este período, adicionou-se H₂O e fez-se a extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o indol **288** (14,5 mg; 46,3 μmol; 86% para as duas etapas), como um óleo incolor.

RMN-¹H (200 MHz; δ): 1,12 (d, *J*=7,0 Hz, 3H); 1,26-1,34 (m, 6H); 1,63 (s, 9H); 1,84-2,09 (m, 2H); 2,86 (q, *J*=7,8 Hz, 2H); 3,30-3,42 (m, 1H); 4,18-4,26 (m, 1H); 6,59 (d, *J*=4,0 Hz, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,49 (d, *J*=3,9 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz; δ): 15,1; 20,6; 21,4; 26,0; 28,1; 37,4; 38,6; 43,1; 82,9; 105,6; 117,5; 126,0; 128,4; 128,5; 132,1; 134,8; 145,7.

5.58. Preparação da (±)-*trans*-triquentrina A



Em um balão equipado com condensador de refluxo e atmosfera inerte contendo o indol **288** (14,5 mg; 46,3 μmol) em THF (2 mL), adicionou-se TBAF 1M (0,25 mL; 0,25 mmol; 5,4 eq.). A mistura foi refluxada por 18 horas e, após este período, adicionou-se H₂O e fez-se a extração com AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com MgSO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica "flash" (Eluição isocrática, Hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se a (±)-*trans*-triquentrina A^{5,31} (8,3 mg; 39,0 μmol ; 84%), como um óleo levemente amarelo.

IV (Filme, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3416, 2957, 2926, 2867, 1454, 1096.

EM m/z (%): 213 (36) [M⁺], 197 (100), 274 (5), 167 (64), 154 (56), 91 (43) e 77 (37).

EMAR [ESI(+)] calcd. para [C₁₅H₁₉N + H]⁺ 214,1596. Encontrado: 214,1588.

RMN-¹H (300 MHz; δ): 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,36 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); 1,91-2,09 (m, 2H); 2,86 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 3,41 (ddq, $J=7,1, 7,1$ e $7,1$ Hz, 1H); 3,48-3,58 (m, 1H); 6,59 (dd, $J=2,1$ e $3,2$ Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 7,15 (dd, $J=2,6$ e $3,1$ Hz, 1H).

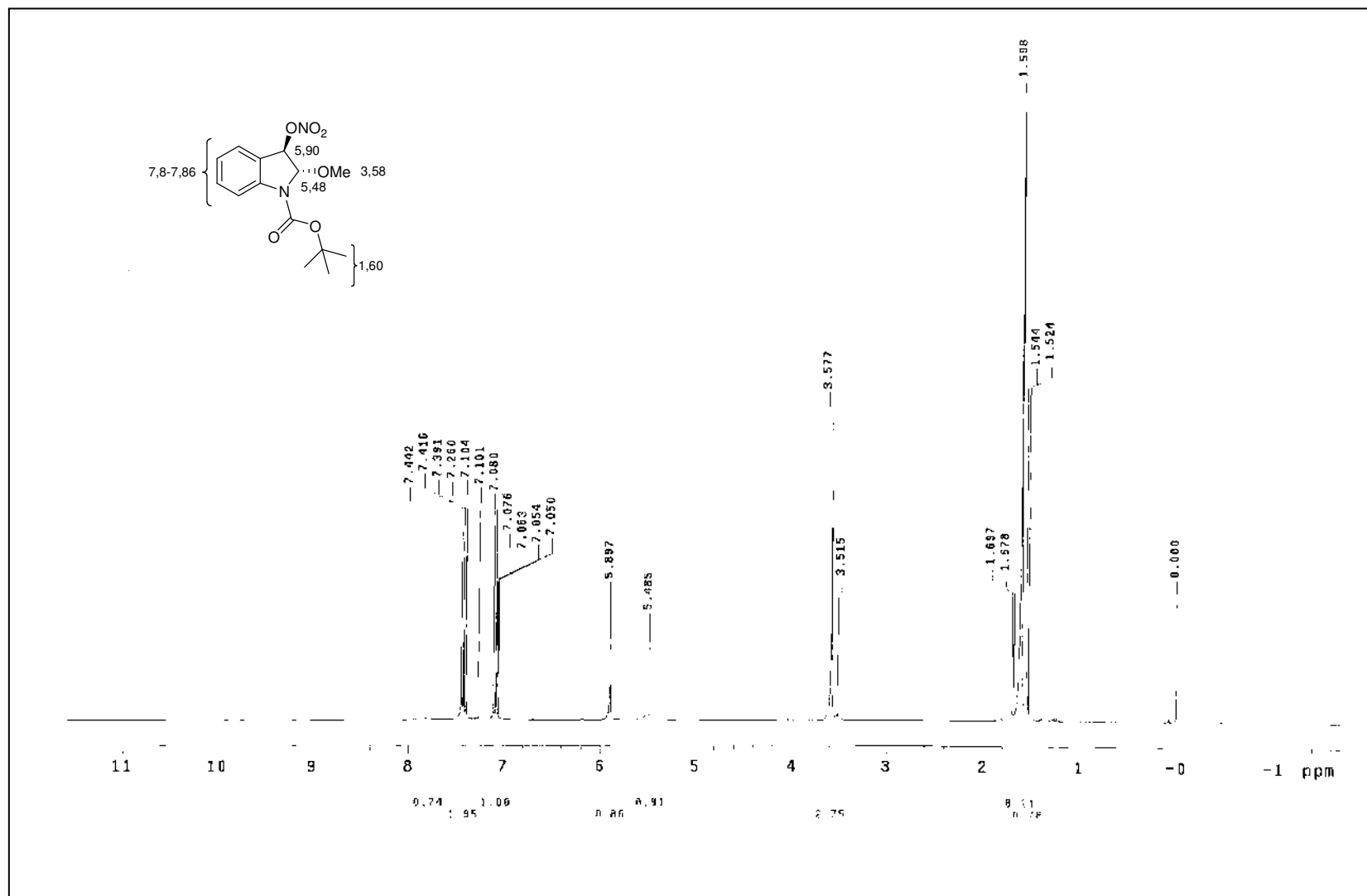
RMN-¹³C (75 MHz; δ): 15,0; 20,0; 20,8; 26,5; 36,0; 37,9; 43,8; 101,5; 114,1; 122,8; 126,1; 127,2; 132,1; 135,1; 142,5.

5.59. Procedimento geral para as reações de hidrogenação com catalisadores de irídio.

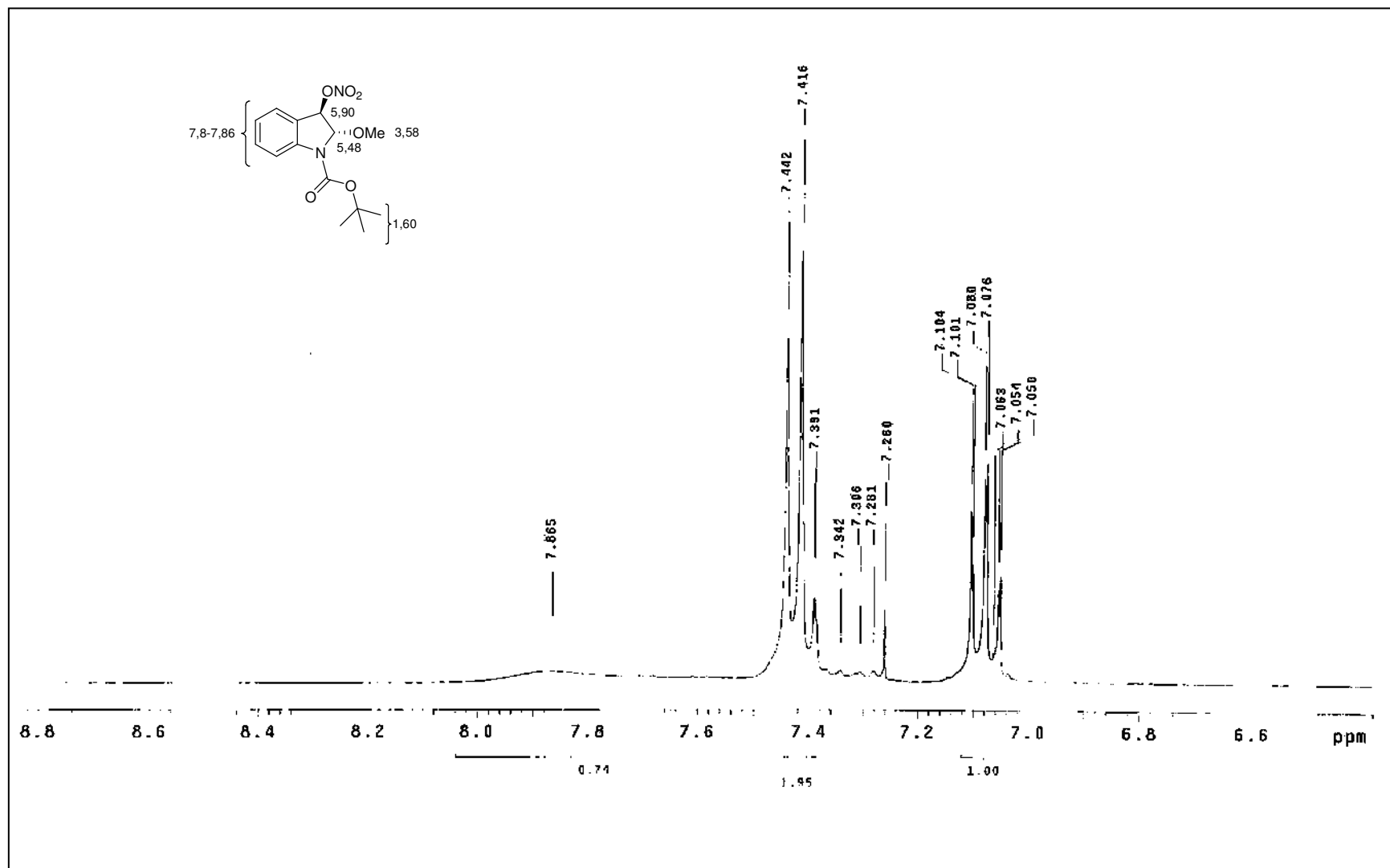
Os reagentes e os equipamentos foram manuseados em um compartimento selado com atmosfera inerte ("glove box"). Os catalisadores (1 mol% ou 5 mol%) foram transferidos para 4 pequenos frascos tarados. Em um balão contendo o éster **231** (139 mg; 0,40 mmol) foi adicionado CH₂Cl₂ (2 mL). Após completa solubilização a solução foi dividida igualmente nos 4

frascos pequenos (0,5 mL em cada) contendo os catalisadores de irídio e uma barra magnética. Os frascos foram colocados dentro de um reator que foi fechado e retirado da atmosfera inerte. O gás hidrogênio foi conectado ao reator e foi feita a pressão de 50 bar. Purgou-se o reator 3 vezes com gás hidrogênio e agitou-se pelo número de horas indicado no texto. Quando houve necessidade de aquecimento, o reator foi colocado em um agitador contendo um banho de óleo com a temperatura controlada eletronicamente. Após o período de reação, a pressão foi liberada e as soluções foram concentradas separadamente passando-se um fluxo contínuo de N₂. O bruto de cada frasco foi filtrado em sílica gel (pentano:AcOEt 9:1). As soluções foram analisadas por CGMS (temp. inicial = 100 °C; rampa 10 °C/min; temp. final = 270; coluna SiMe₂), para obtenção da conversão, e por CLAE (coluna OD-H; eluição isocrática, Hexano:*iso*-prOH 9:1), para a obtenção dos valores de ee.

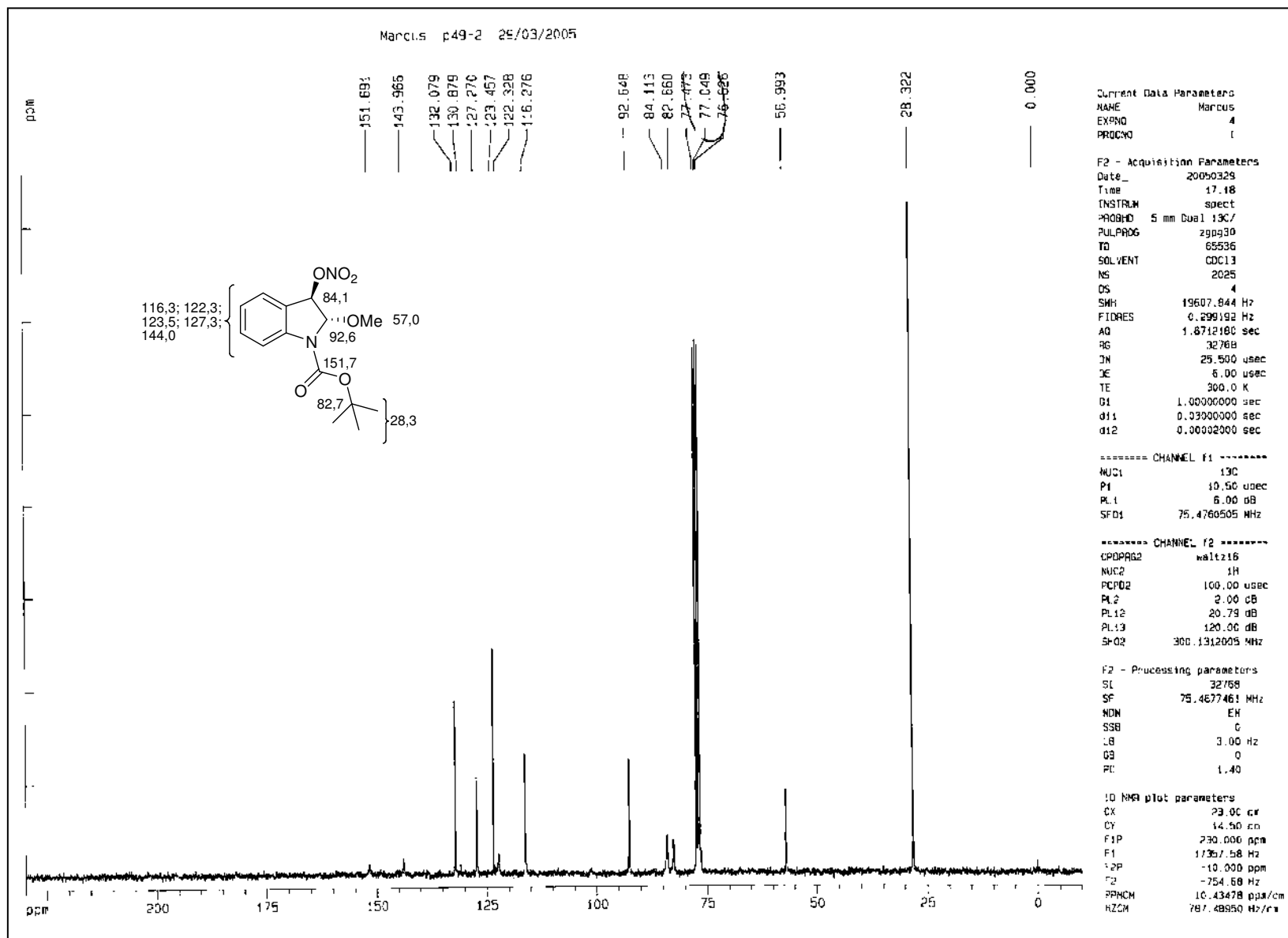
6. Espectros de RMN seleccionados



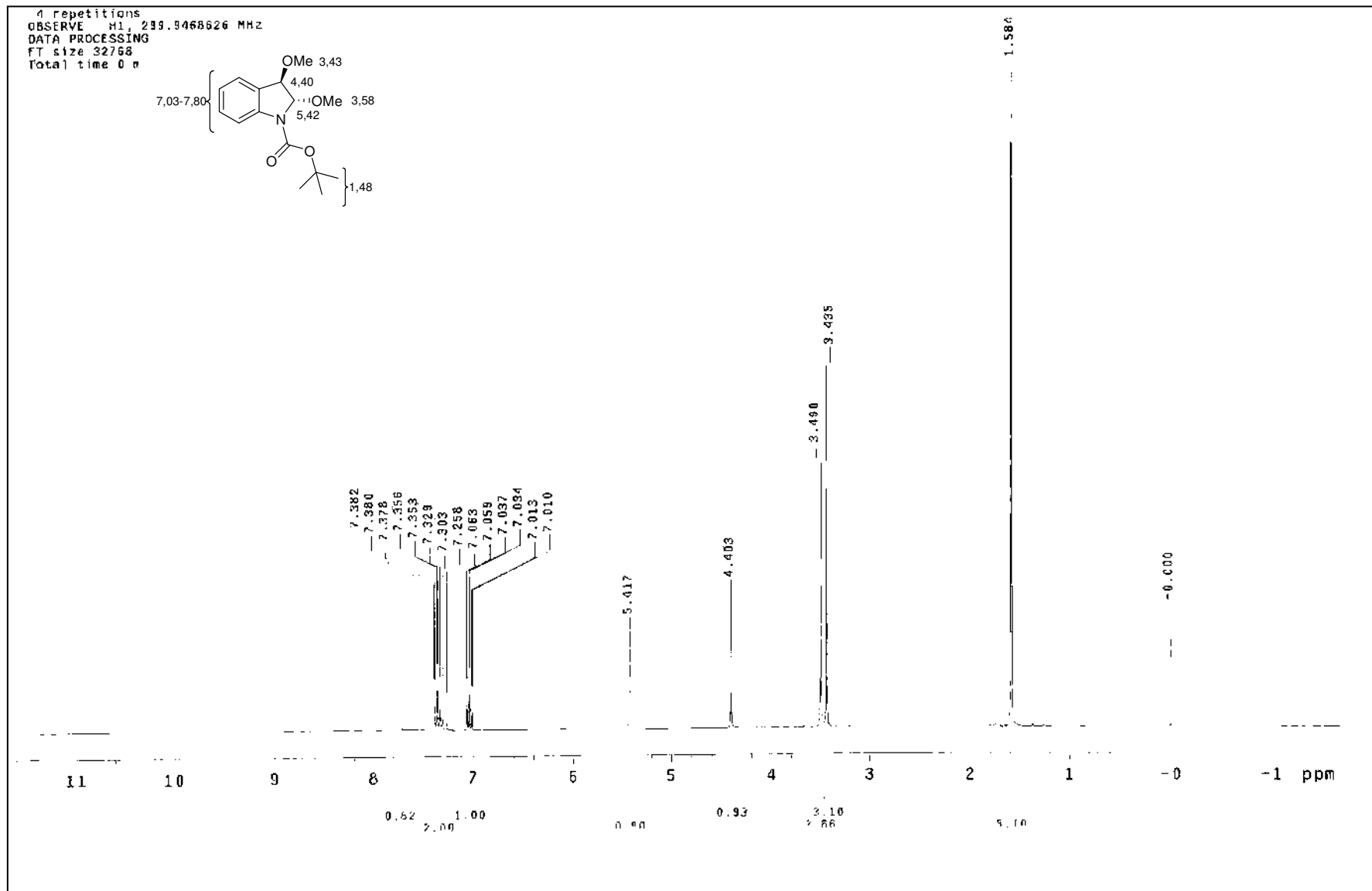
RMN-¹H (300 MHz) de **176**, TMS, CDCl₃



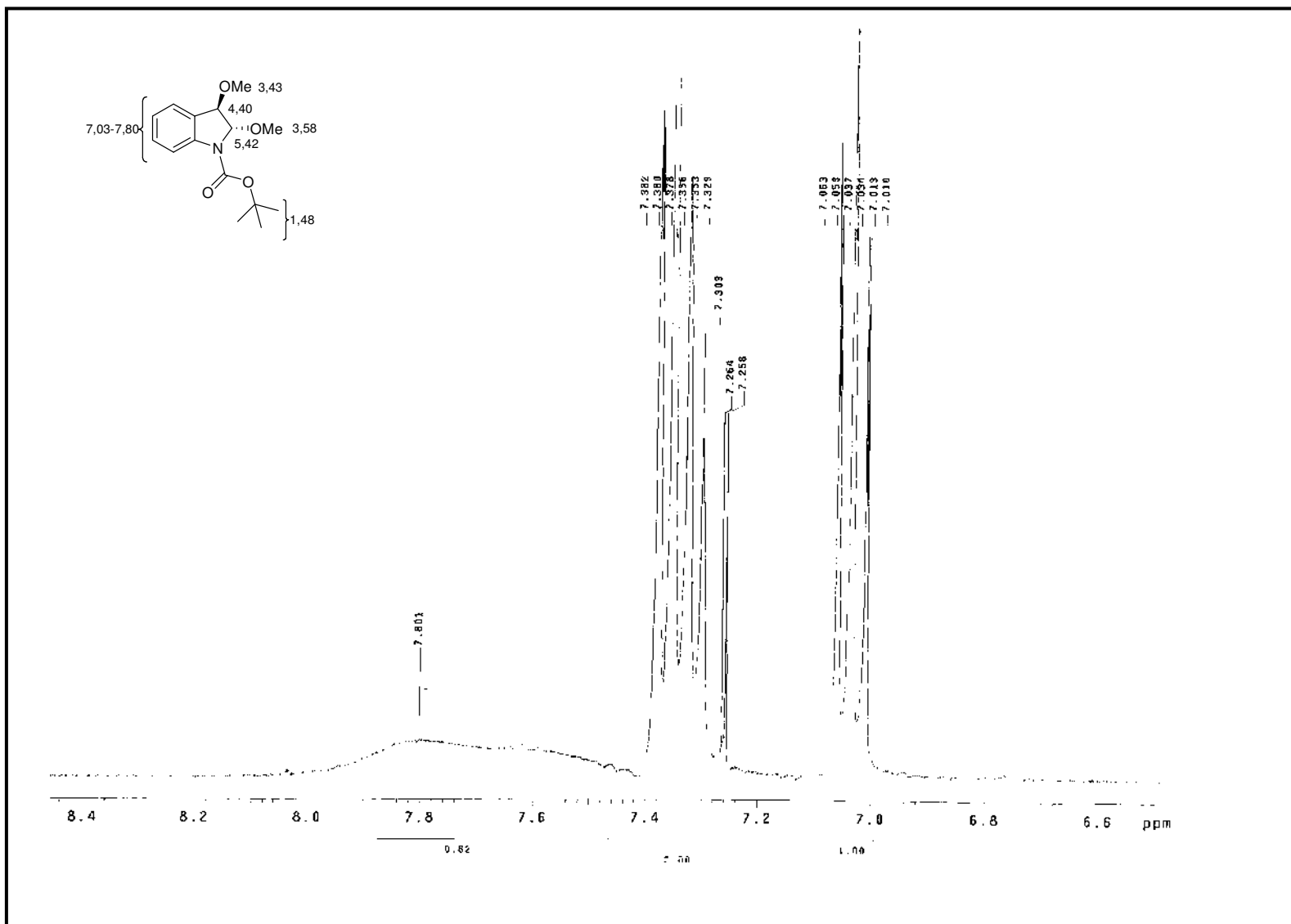
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **176**, TMS, CDCl₃



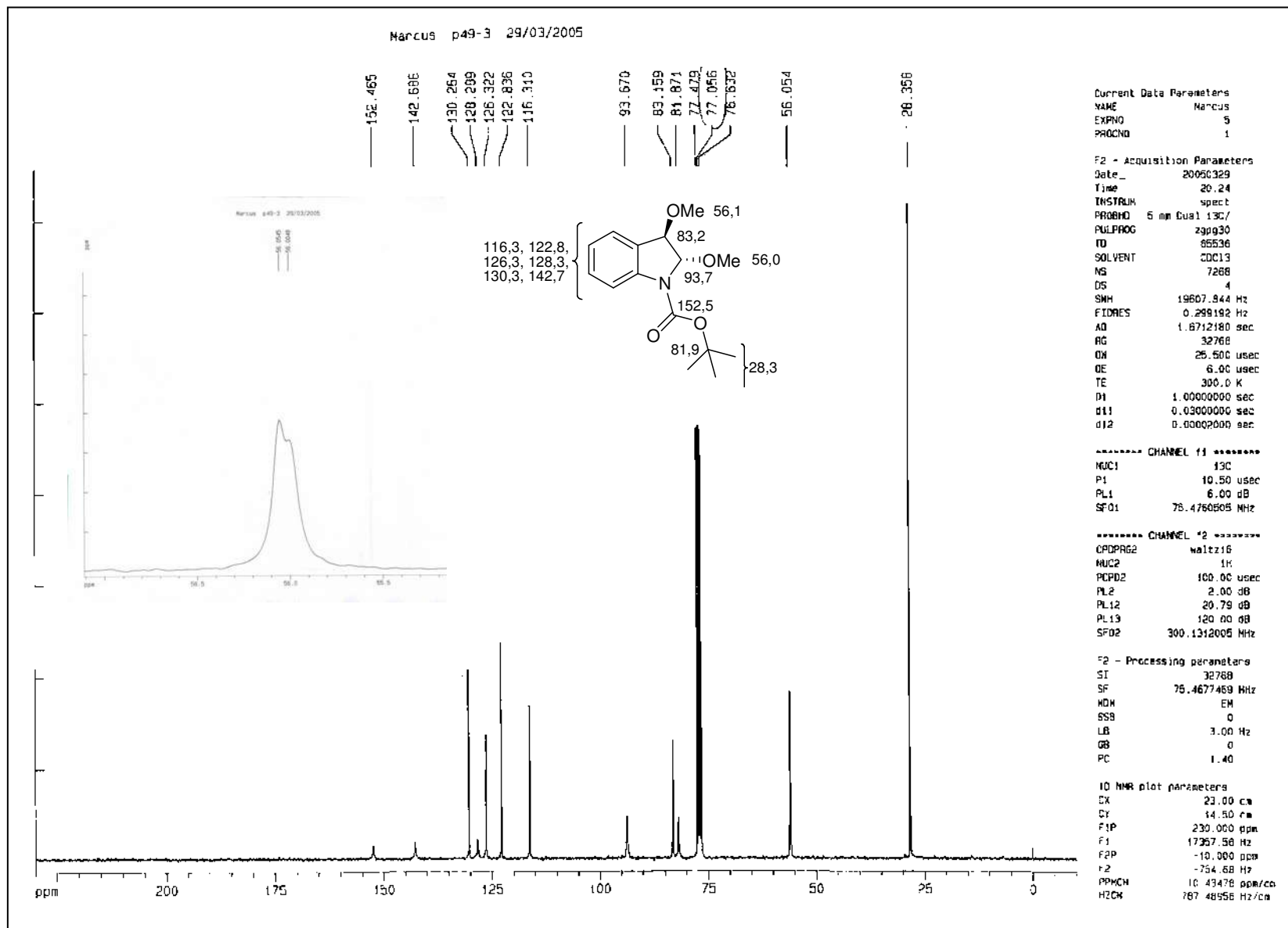
RMN-¹³C (75 MHz) de 176, TMS, CDCl₃



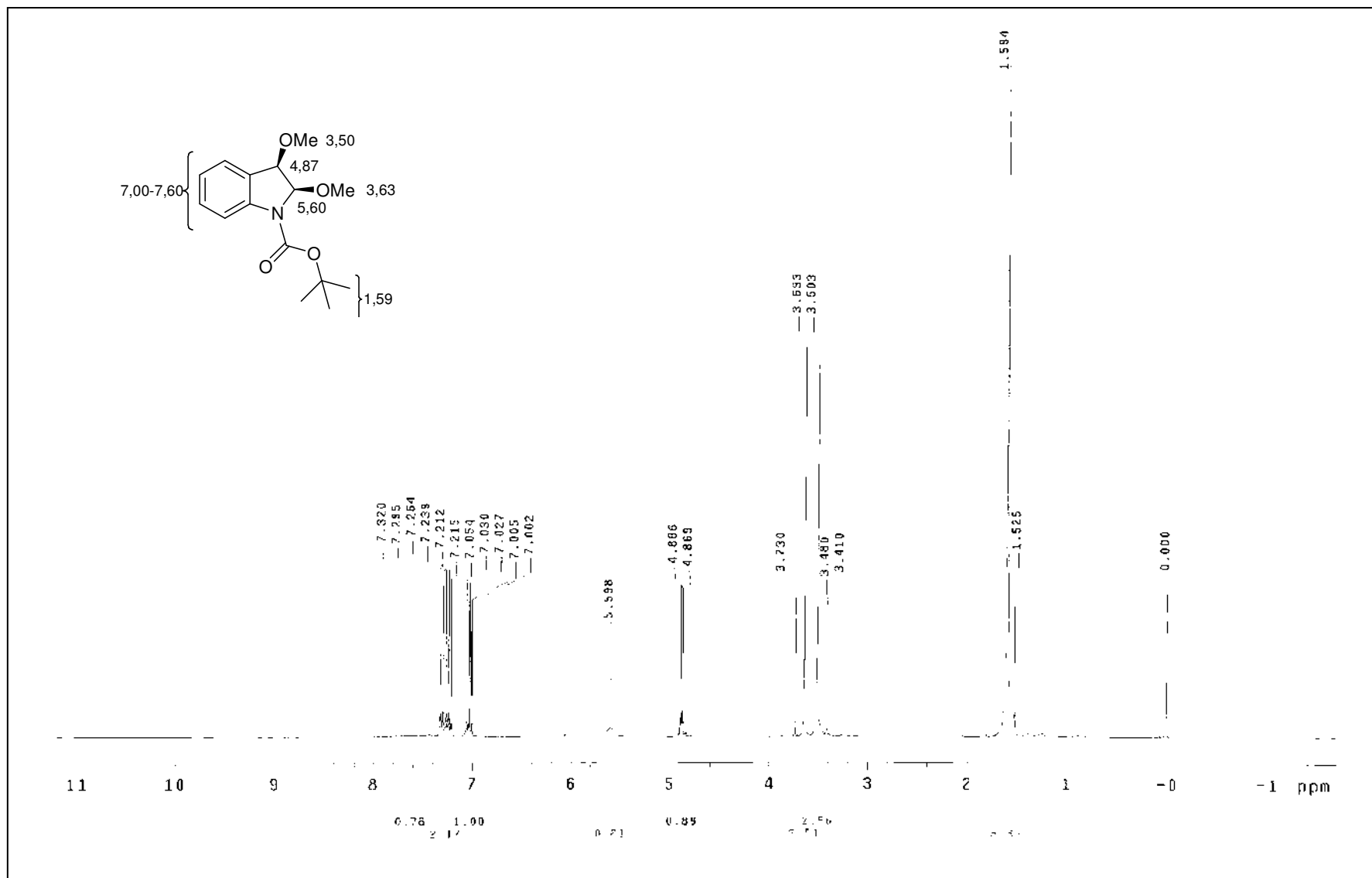
RMN-¹H (300 MHz) de **177**, TMS, CDCl₃



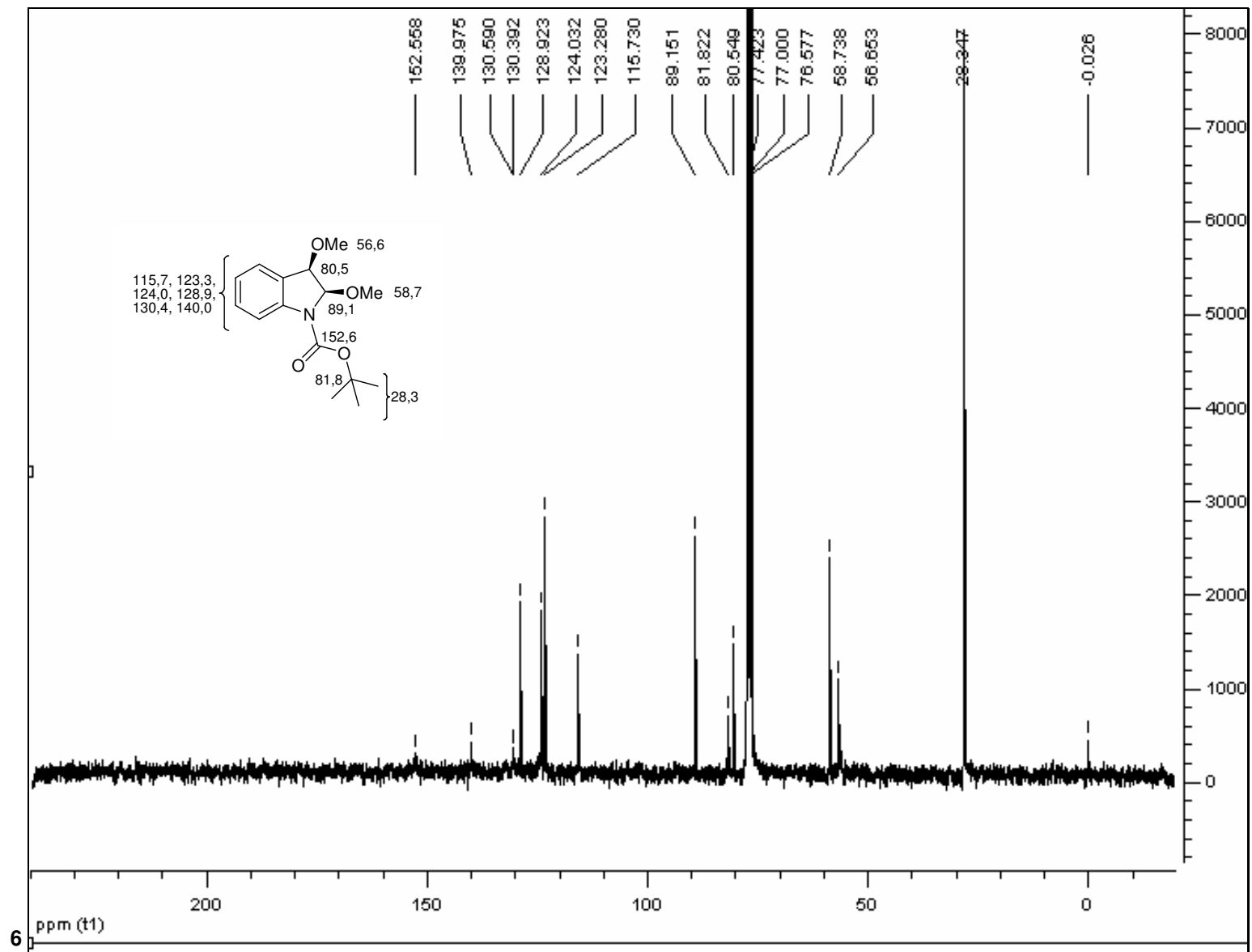
Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **177**, TMS, CDCl_3



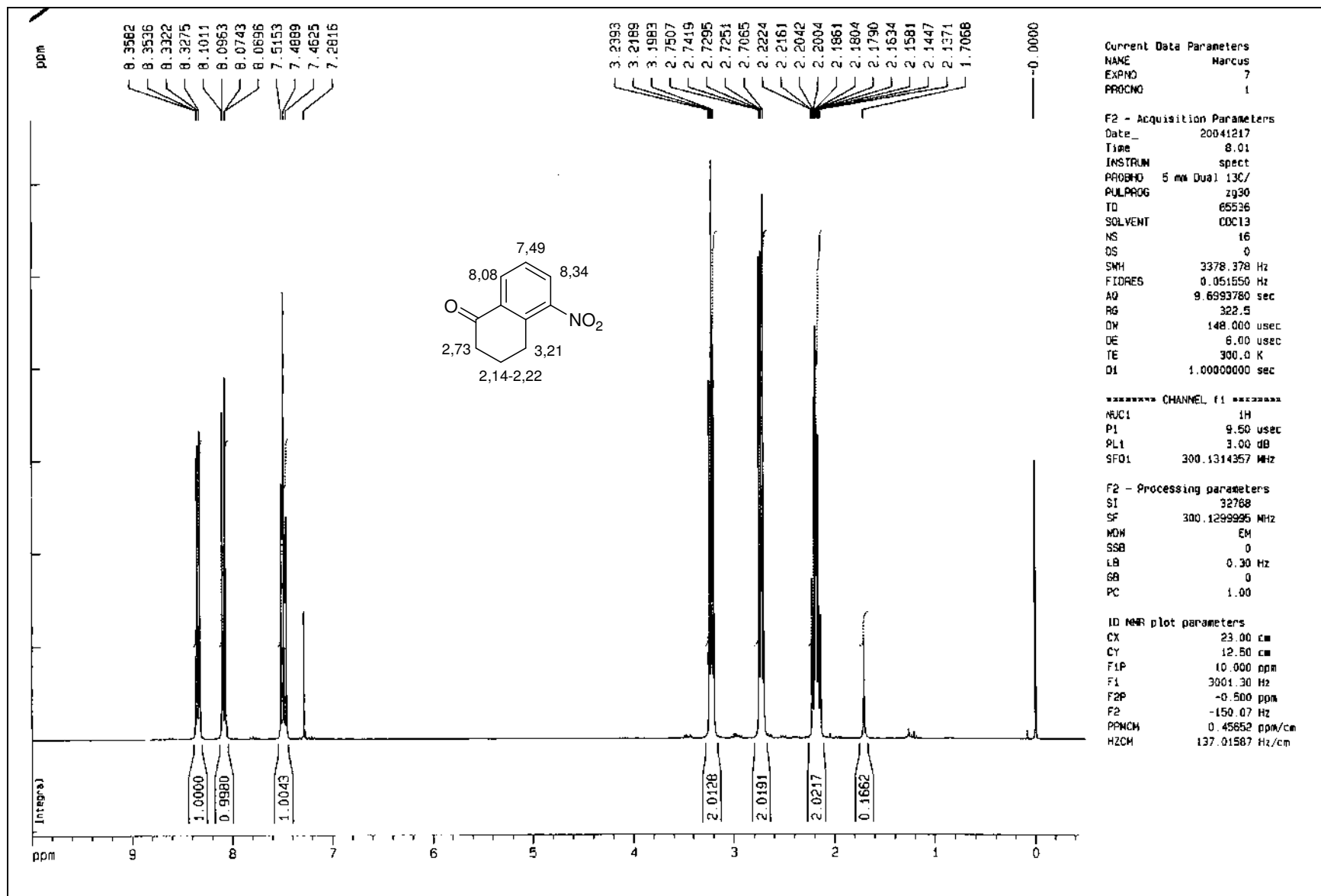
RMN-¹³C (75 MHz) de 177, TMS, CDCl₃



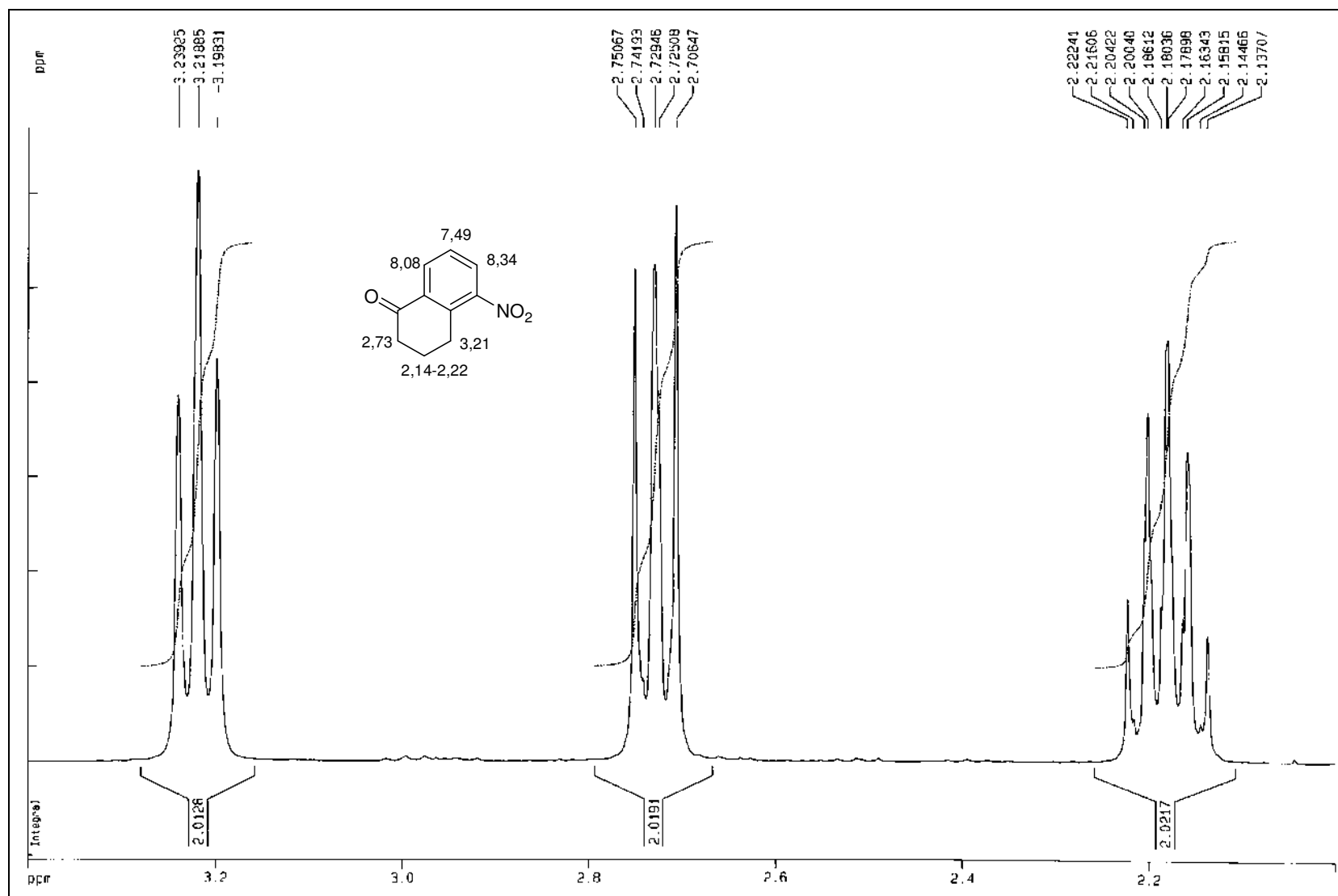
RMN- ^1H (300 MHz) de **178**, TMS, CDCl_3



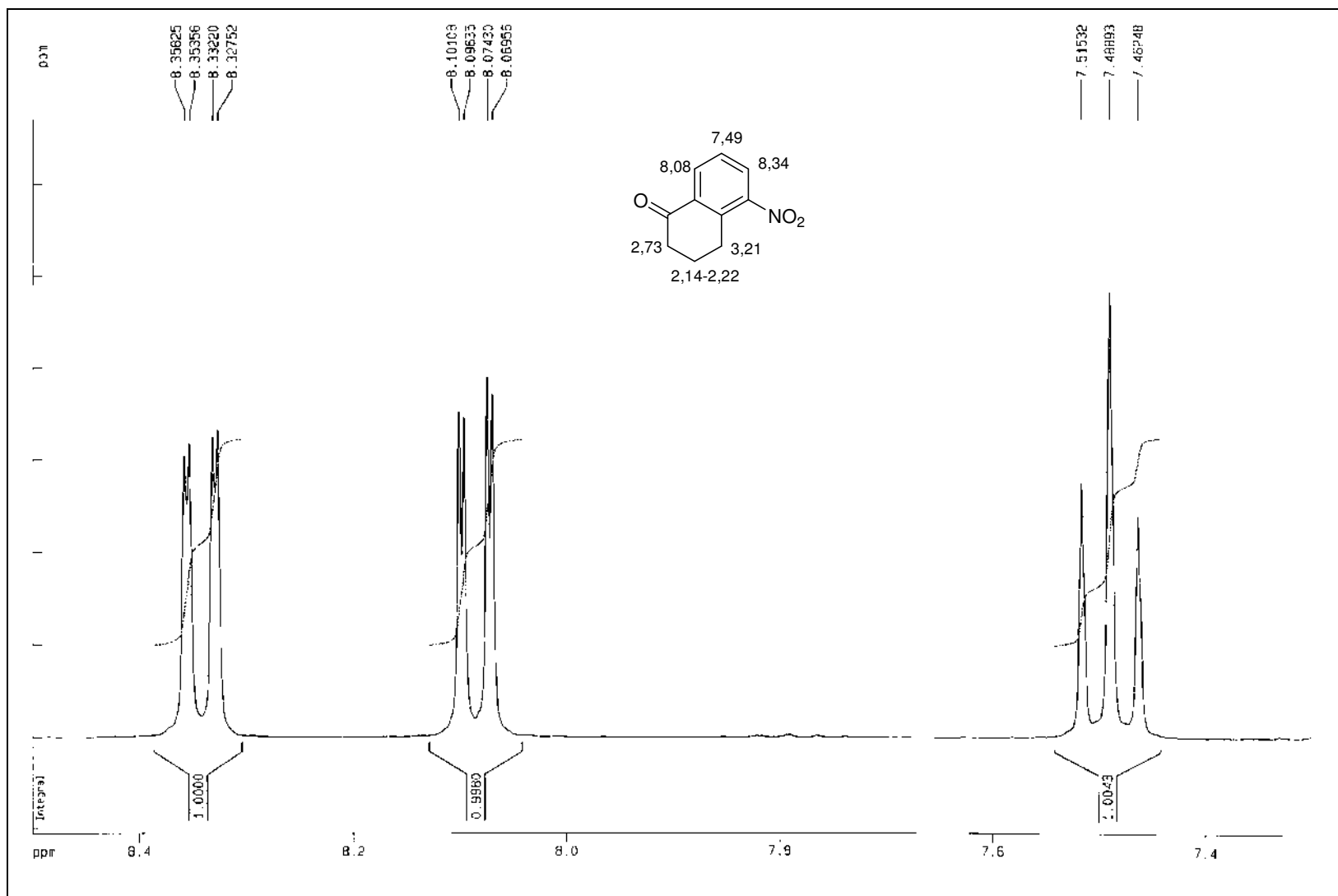
RMN- ^{13}C (75 MHz) de 178, TMS, CDCl_3



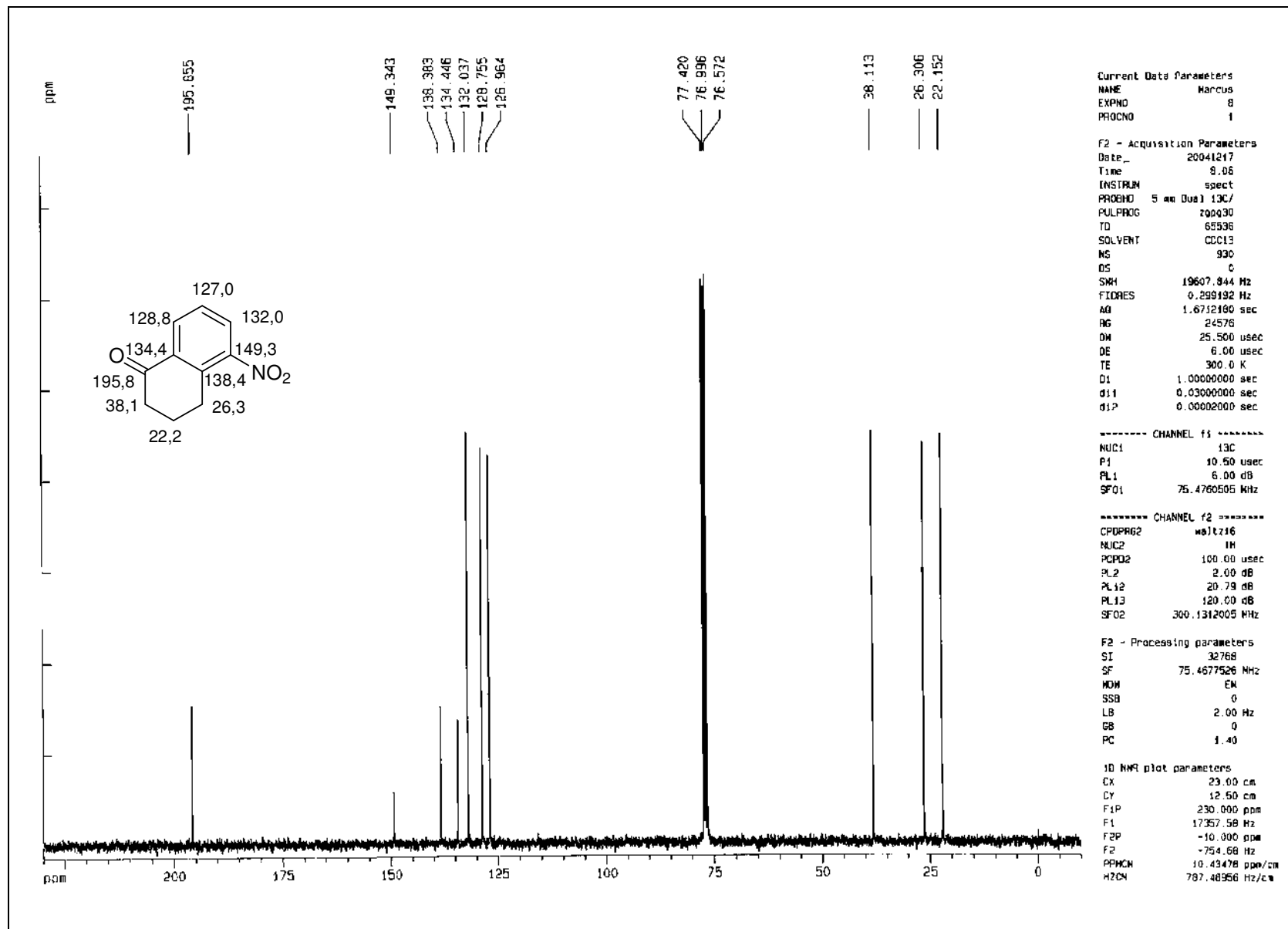
RMN-¹H (300 MHz) de **183**, TMS, CDCl₃



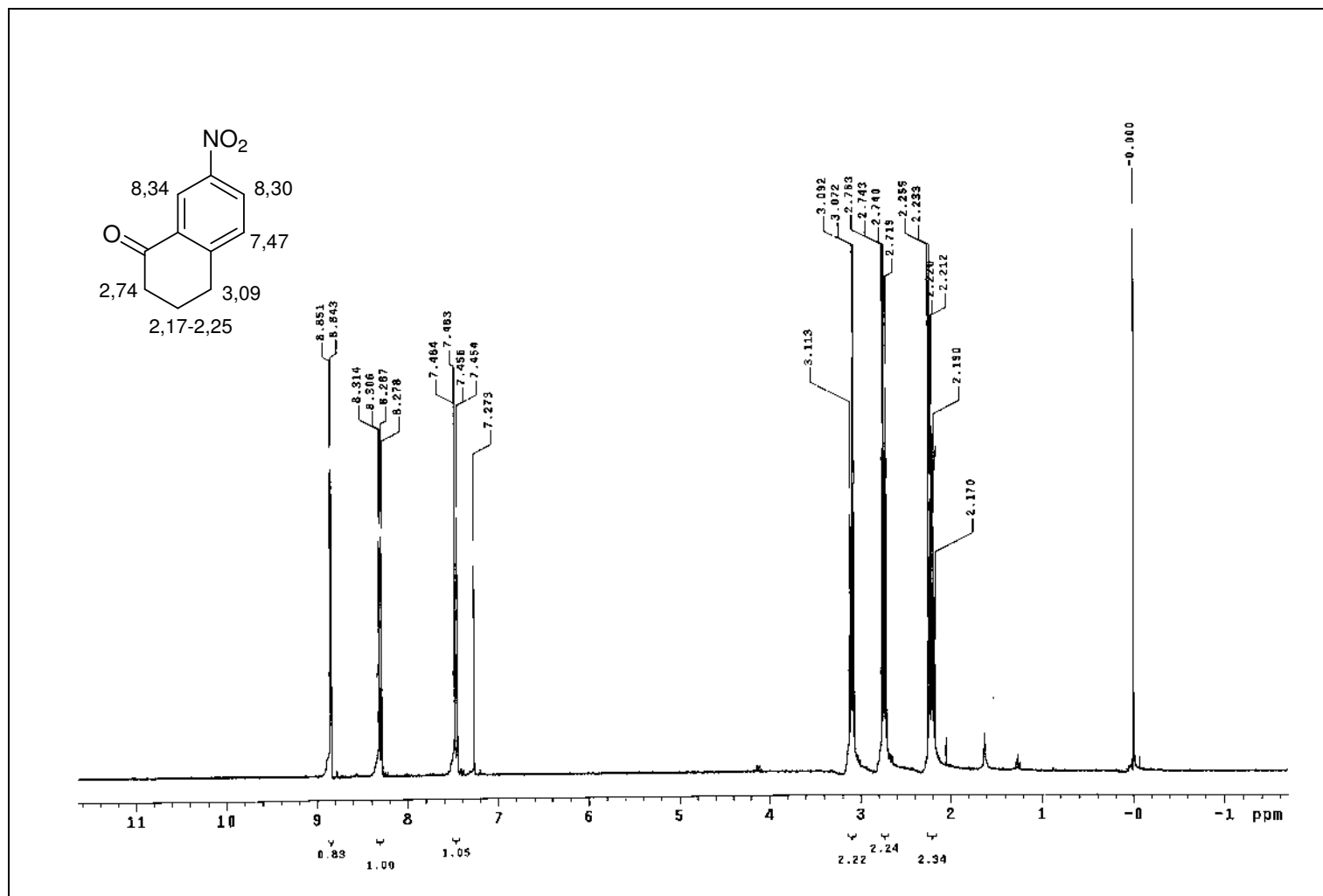
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **183**, TMS, CDCl₃



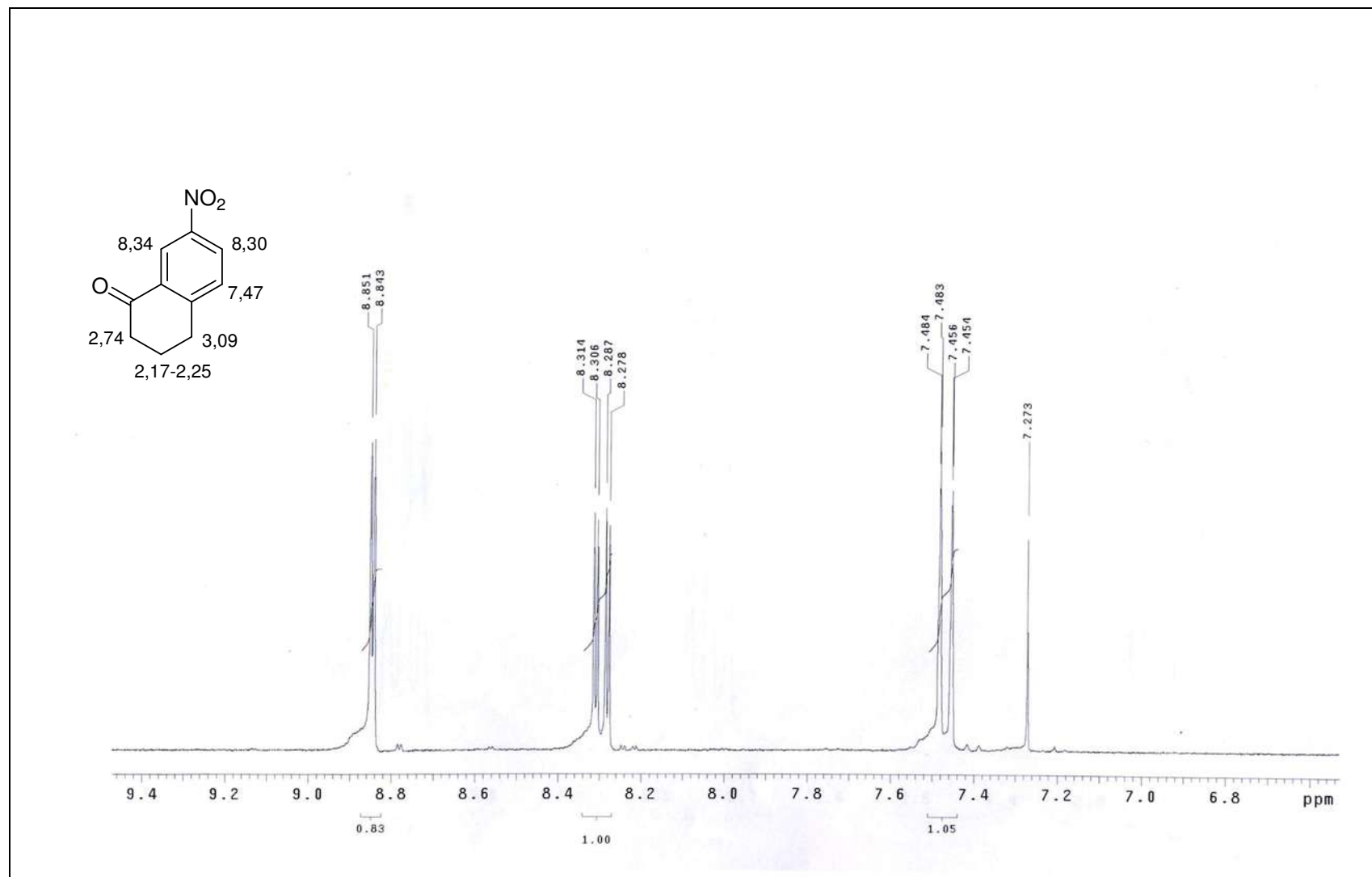
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **183**, TMS, CDCl₃



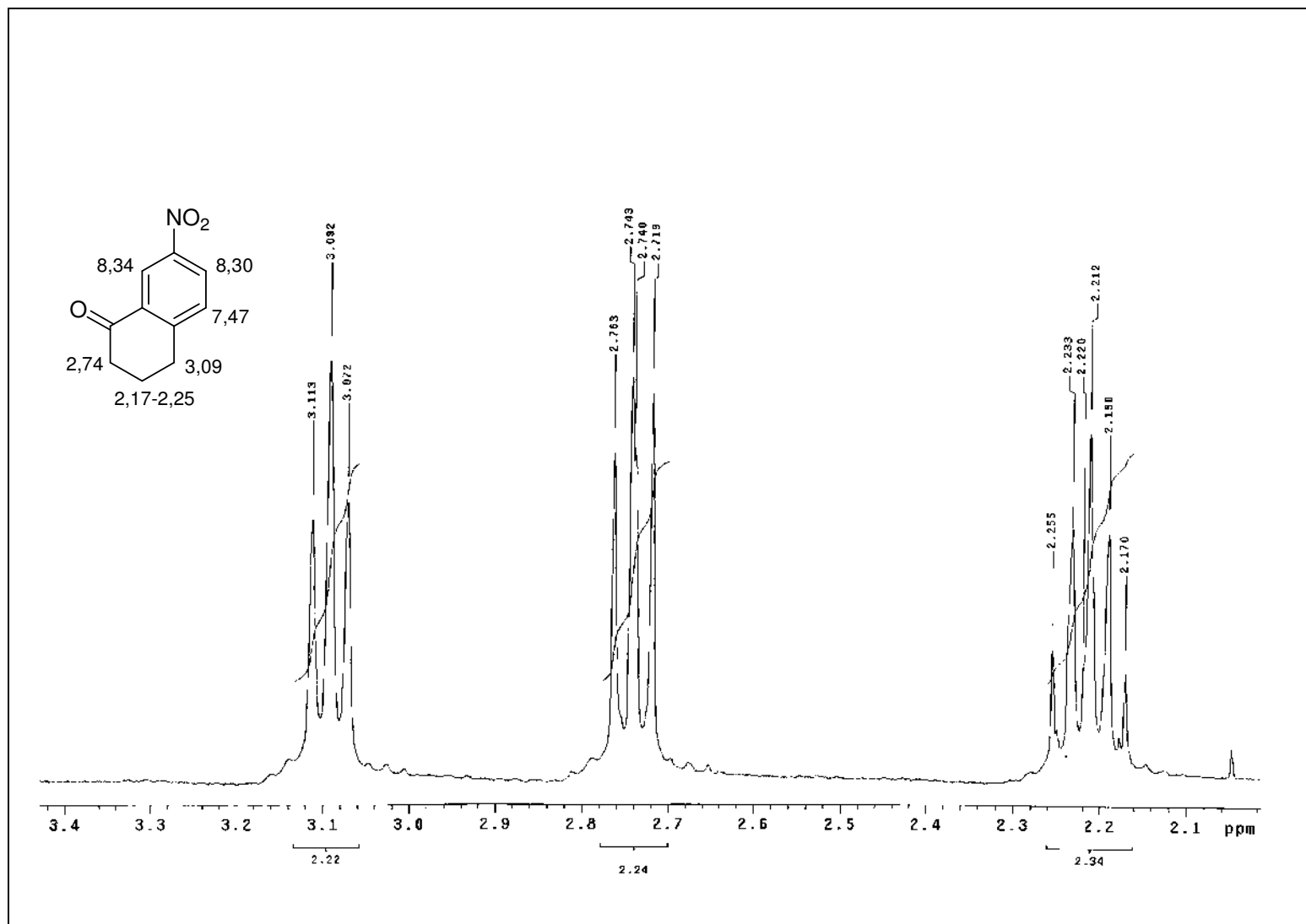
$\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (75 MHz) de **183**, TMS, CDCl_3



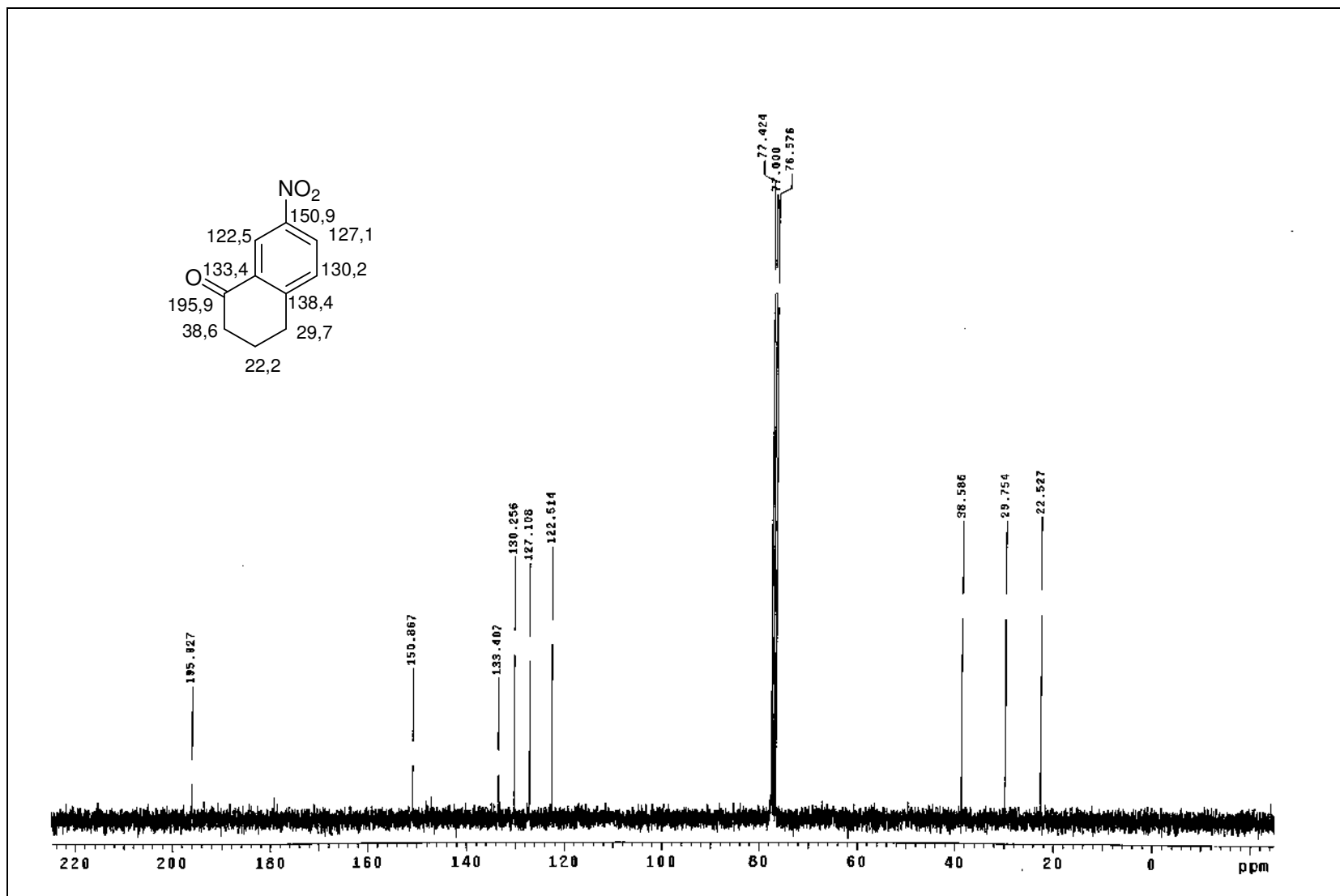
RMN-¹H (300 MHz) de **184**, TMS, CDCl₃



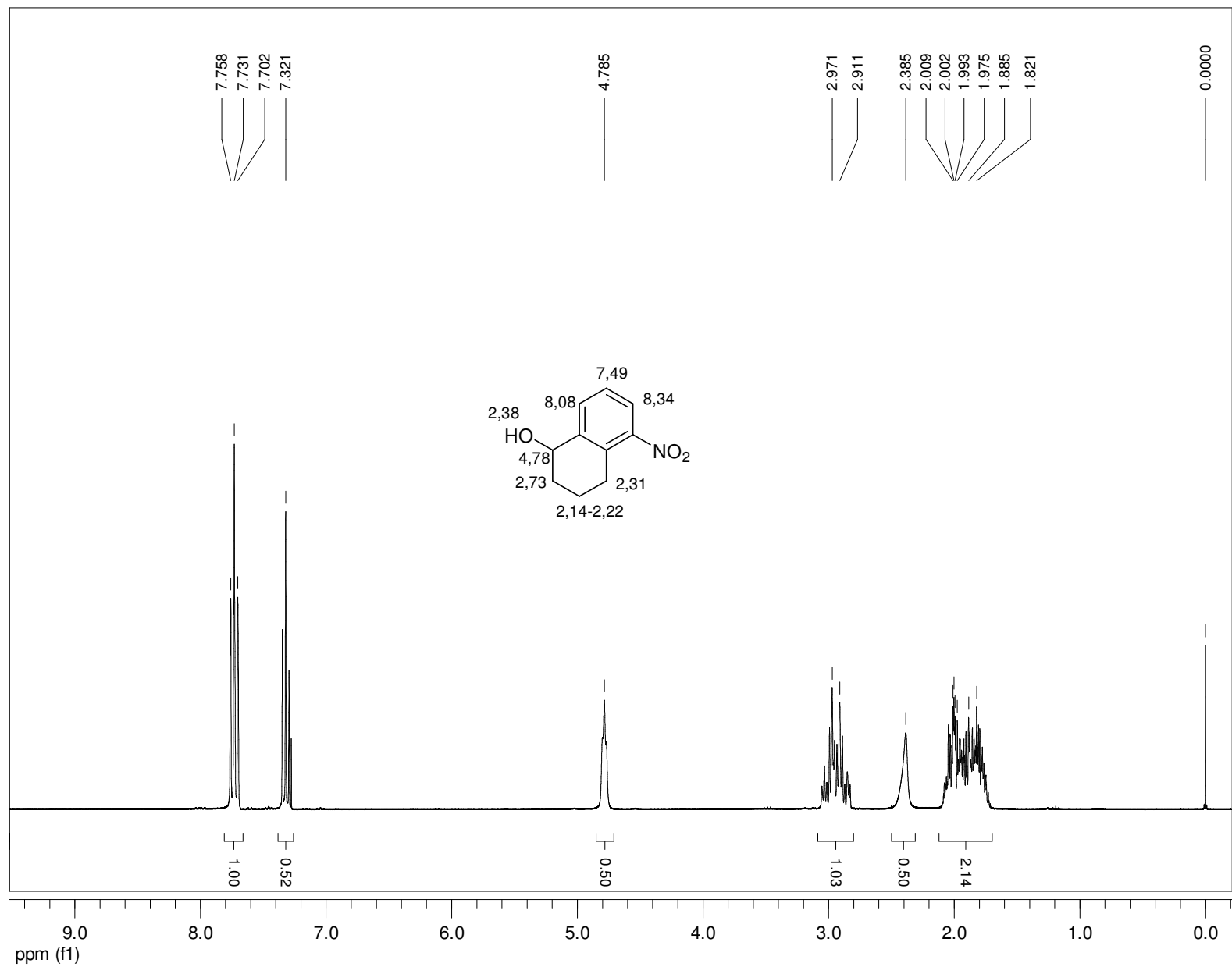
Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **184**, TMS, CDCl_3

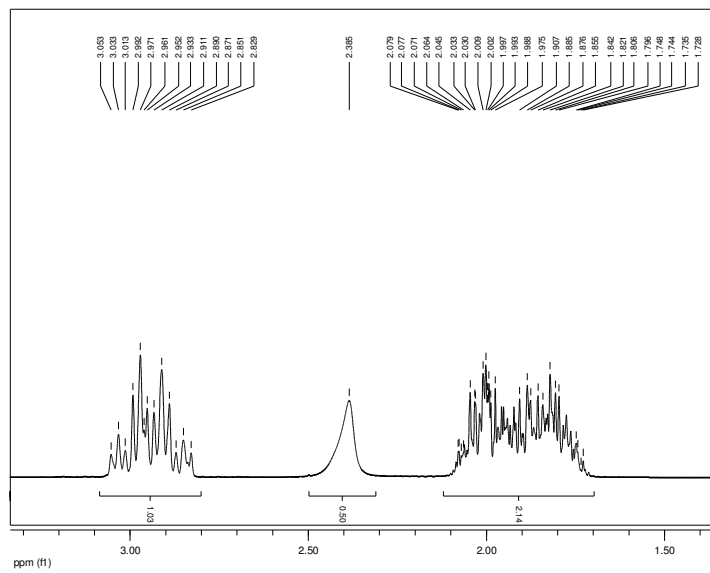
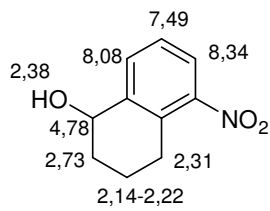
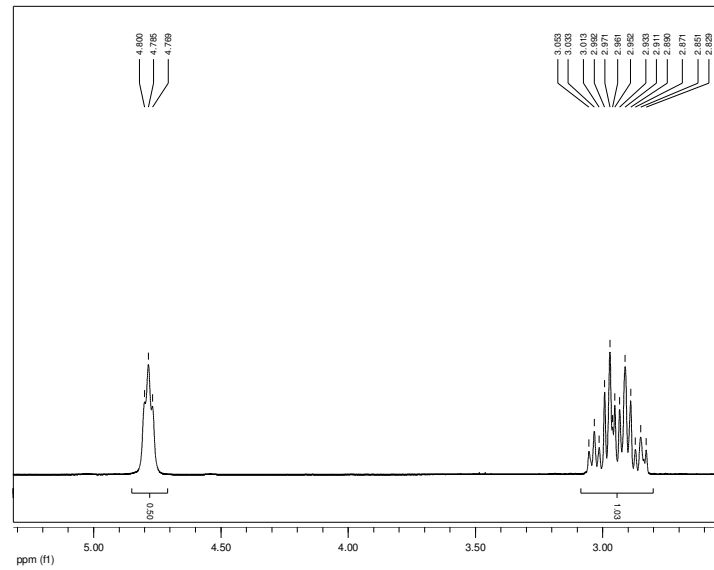
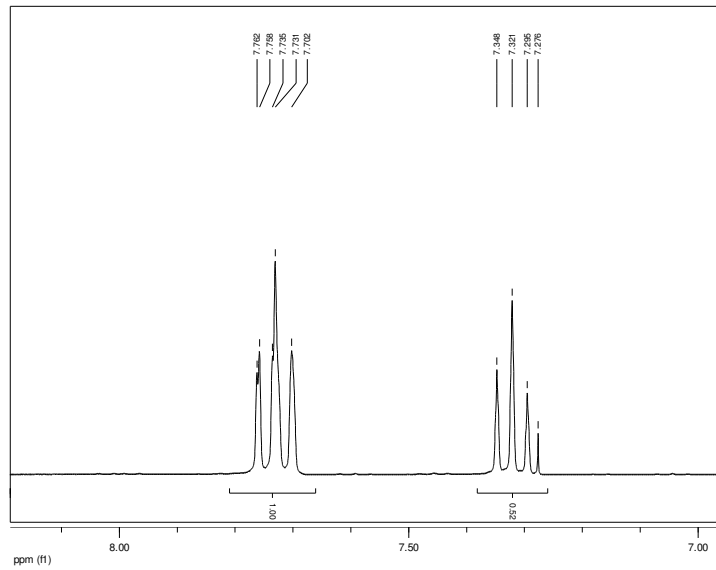


Expansão do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz) de **184**, TMS, CDCl_3

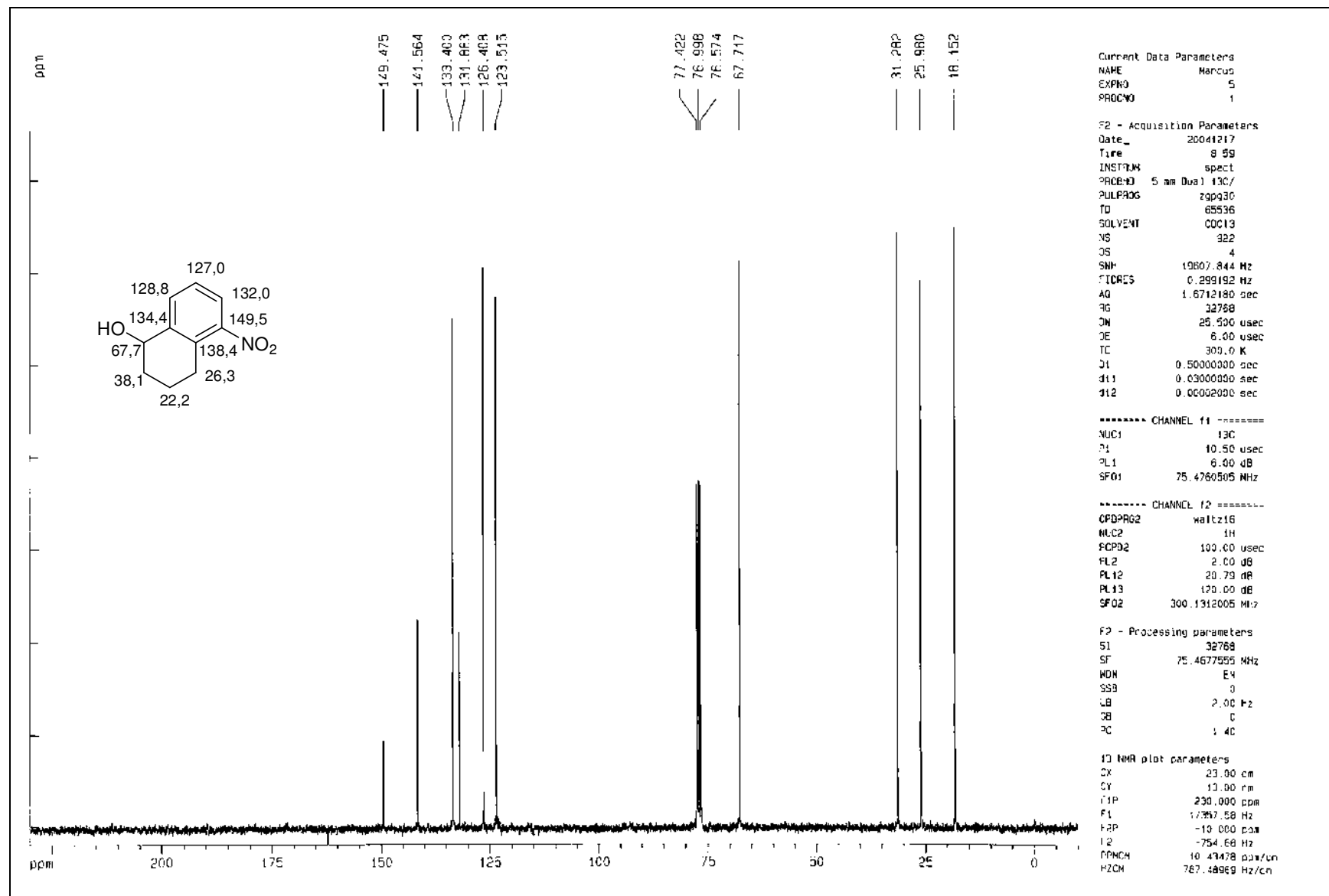


*Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de **184**, TMS, CDCl_3*

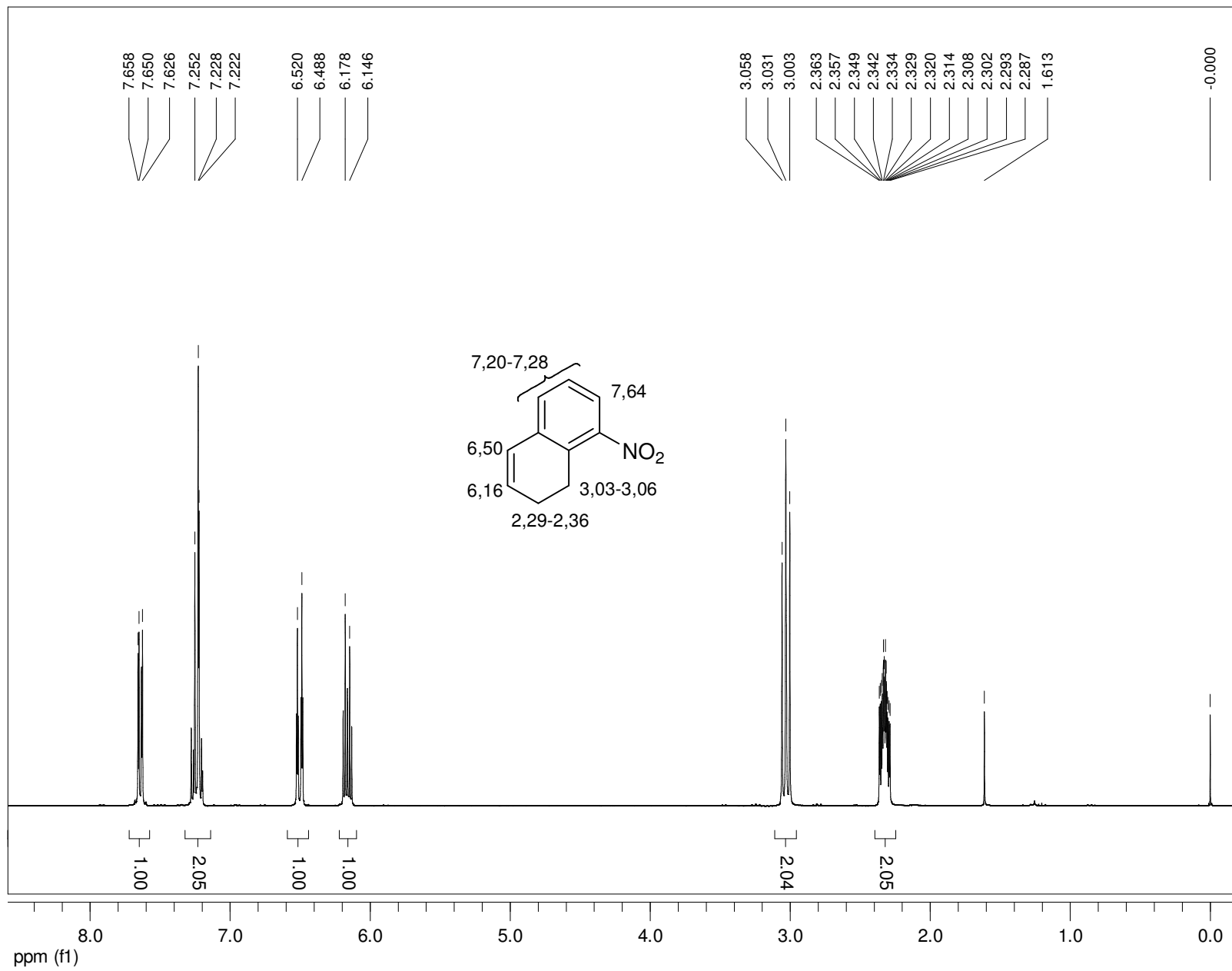




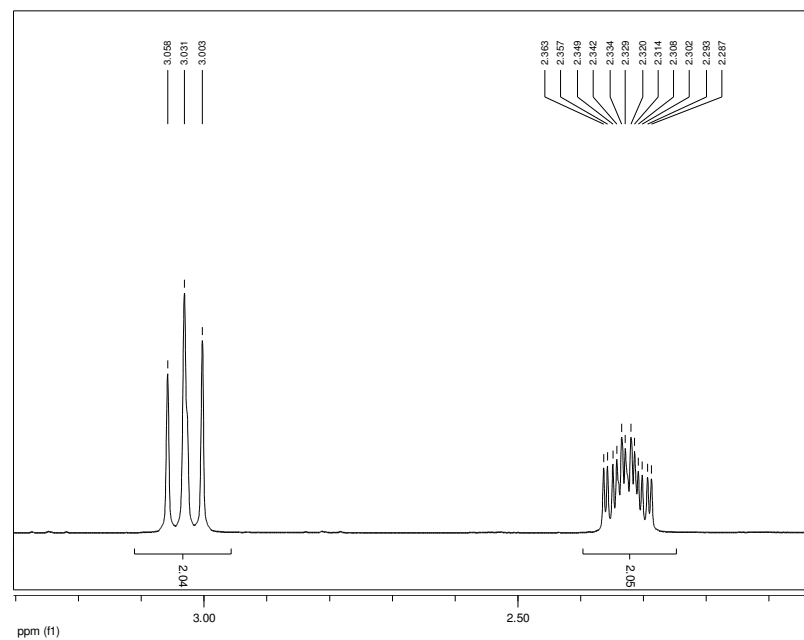
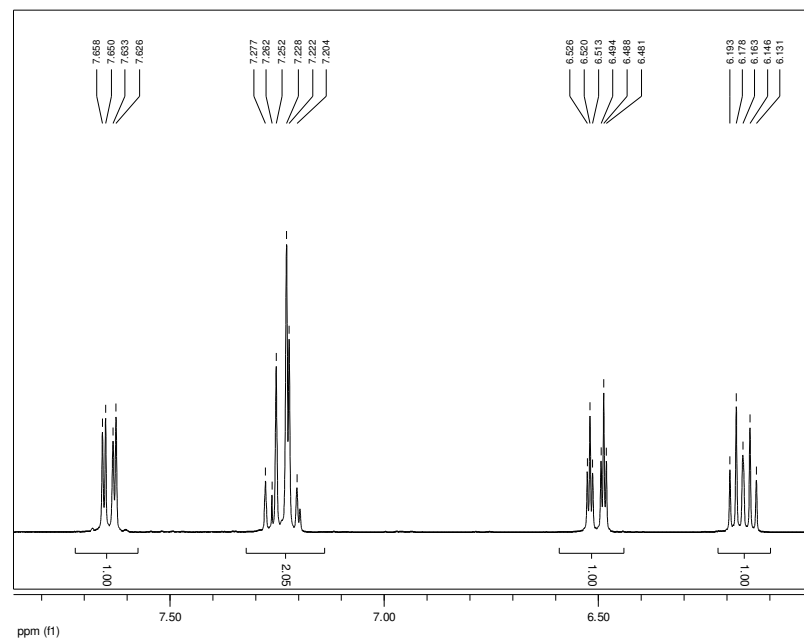
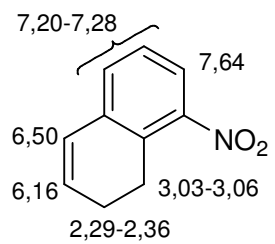
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **187**, TMS, CDCl₃

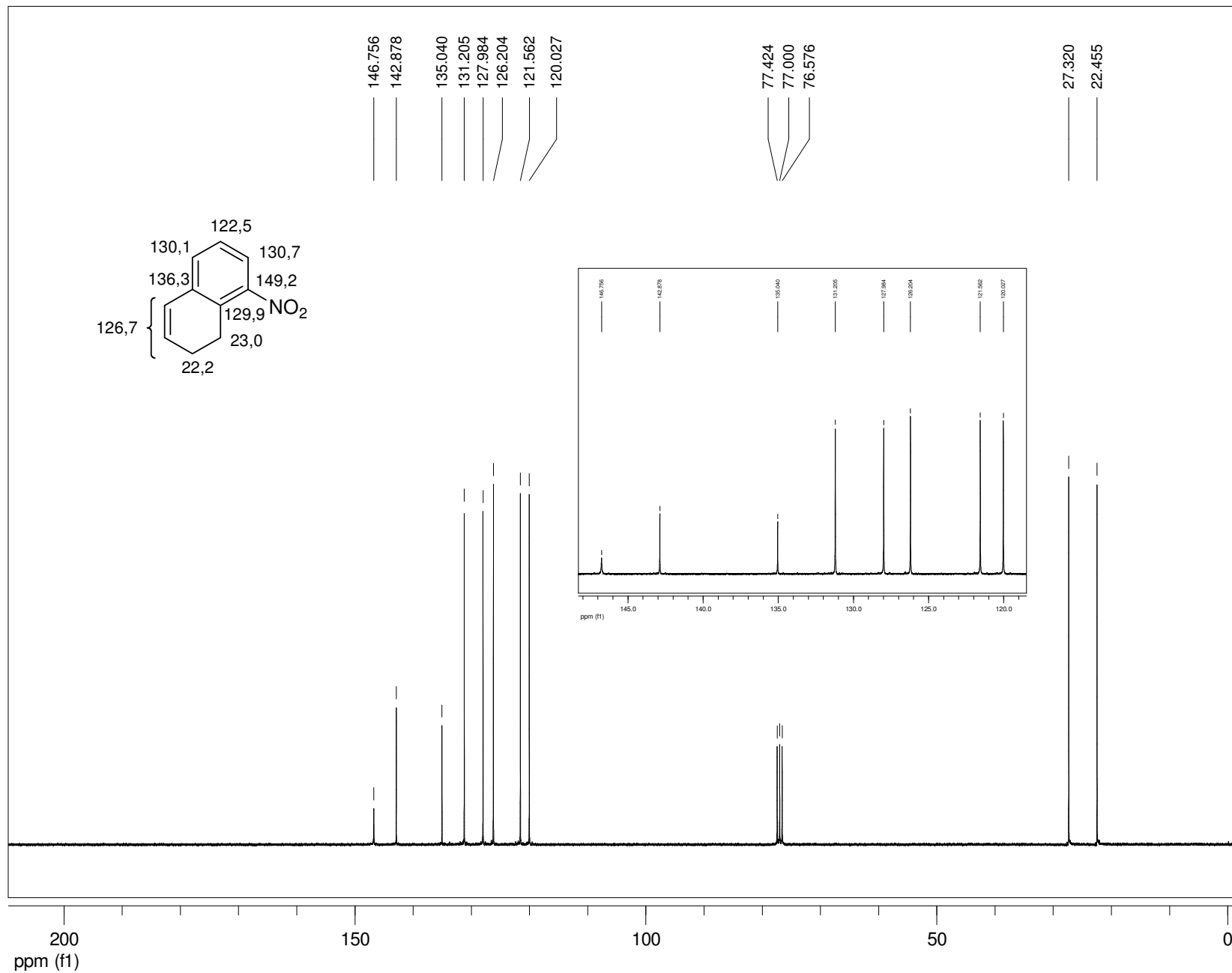


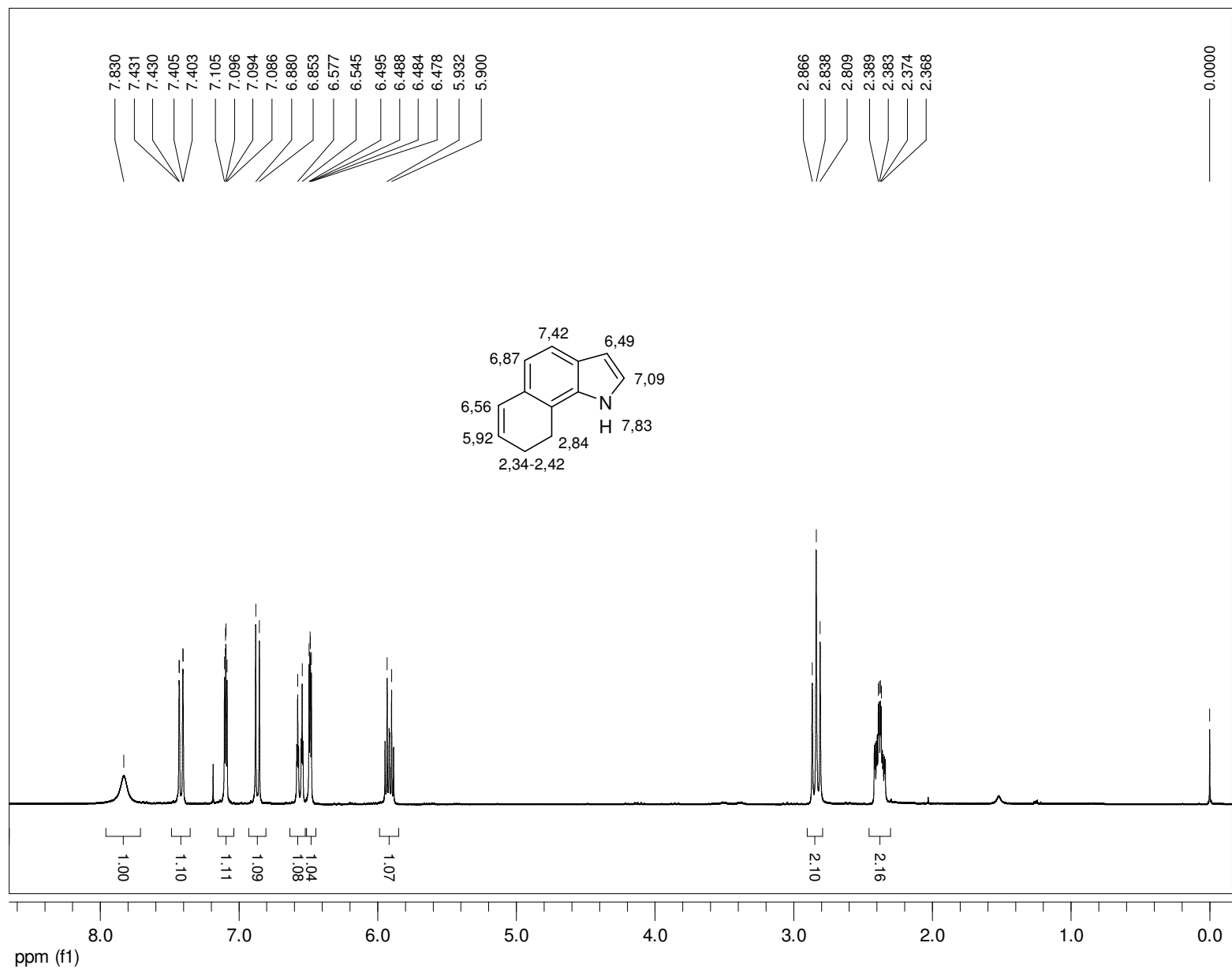
RMN-¹³C (75 MHz) de 187, TMS, CDCl₃



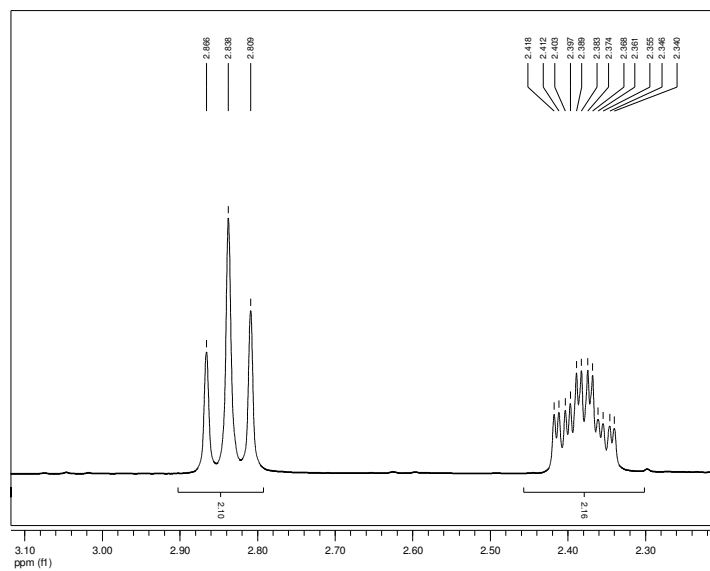
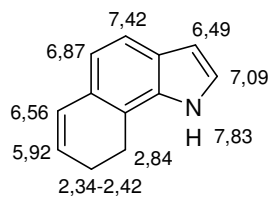
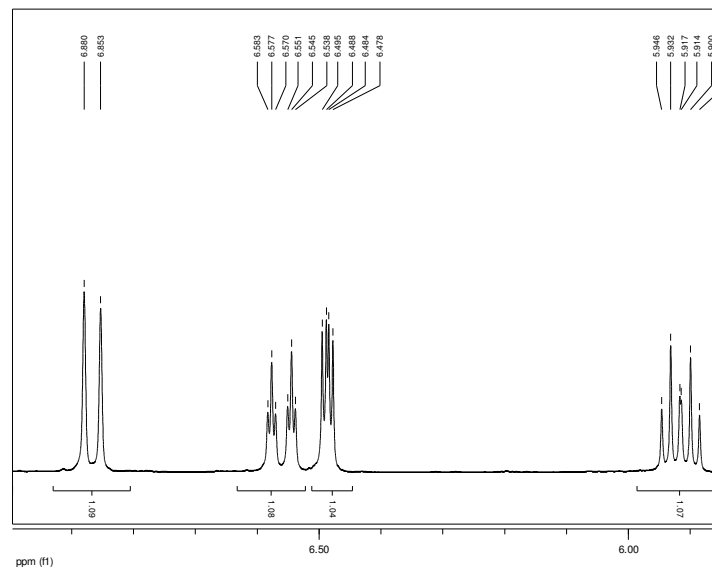
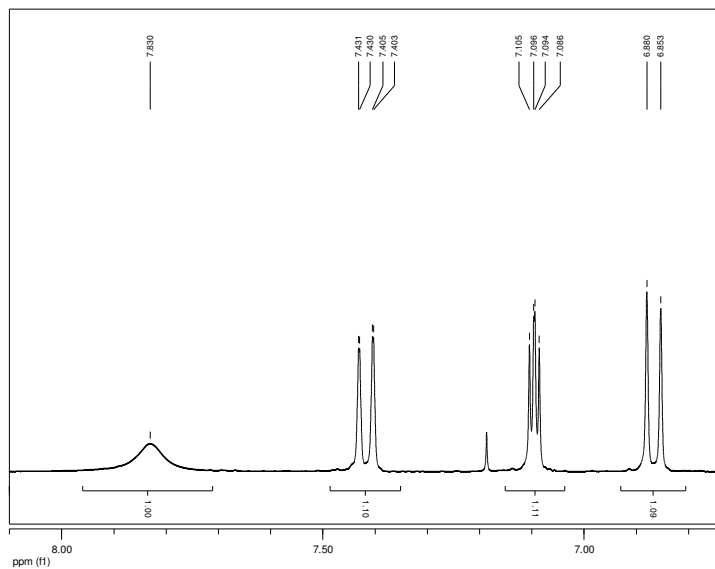
RMN-¹H (300 MHz) de **184**, TMS, CDCl₃



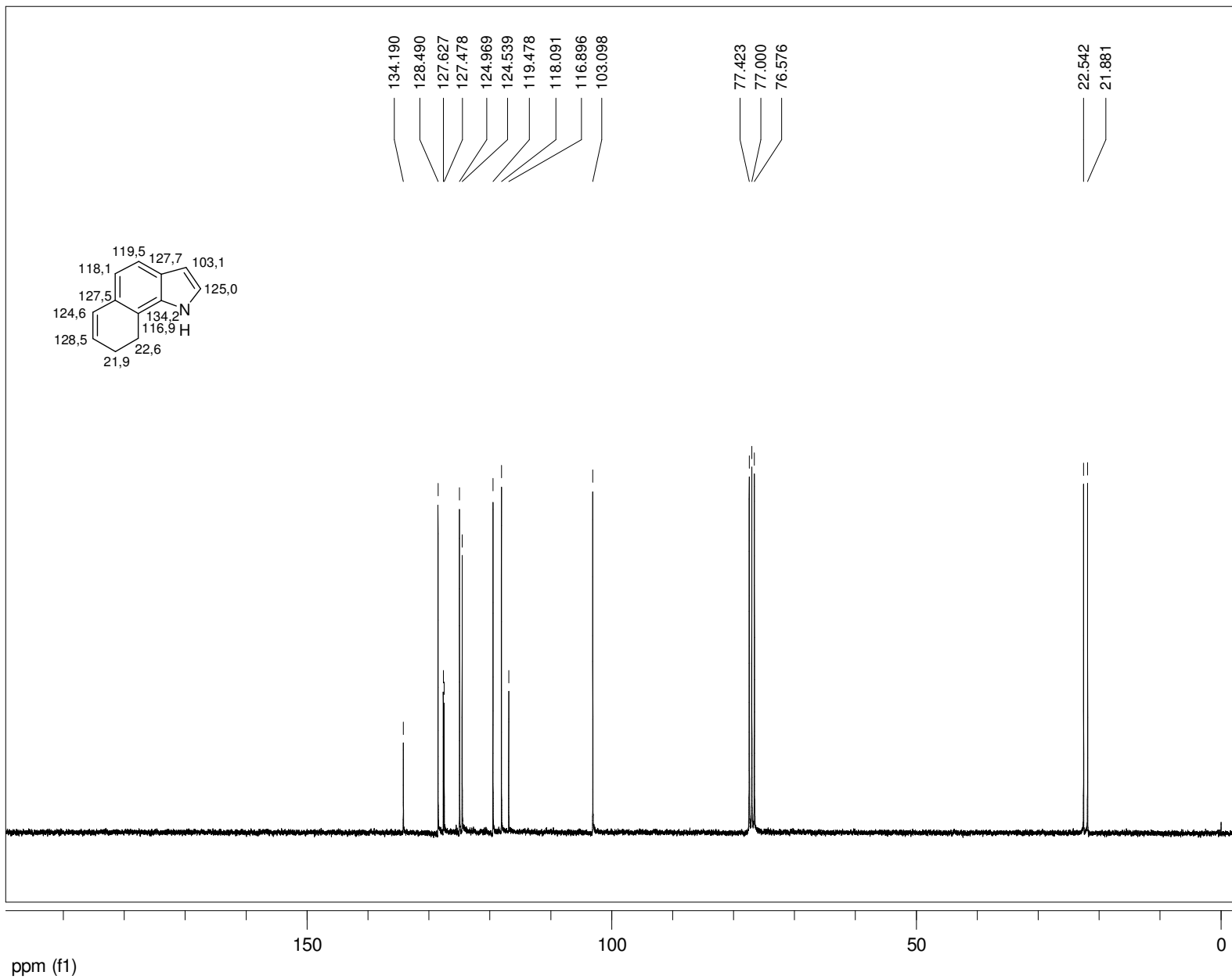




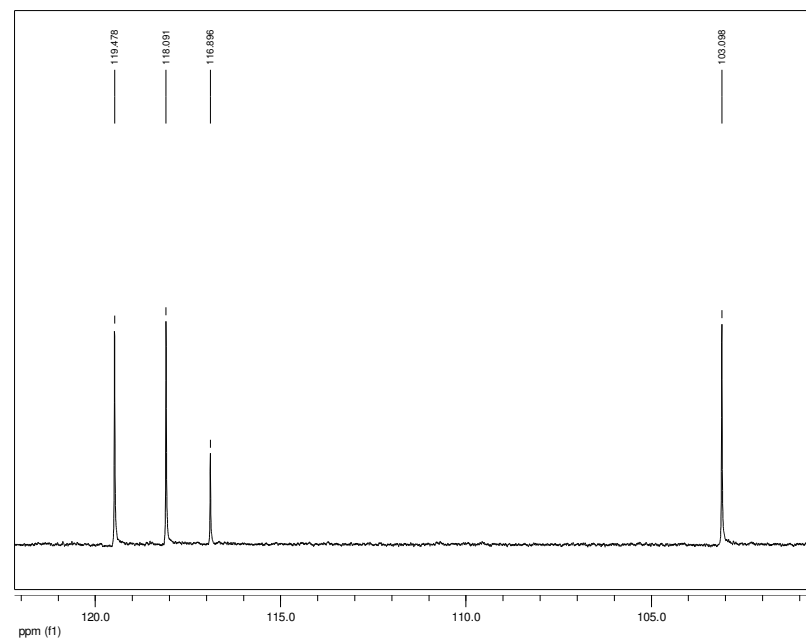
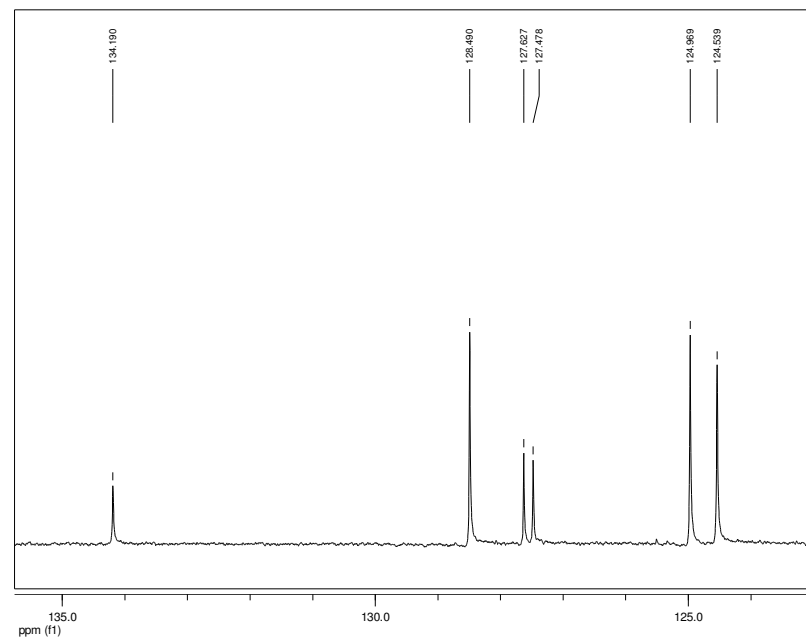
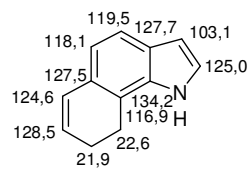
RMN-¹H (300 MHz) de **185**, TMS, CDCl₃



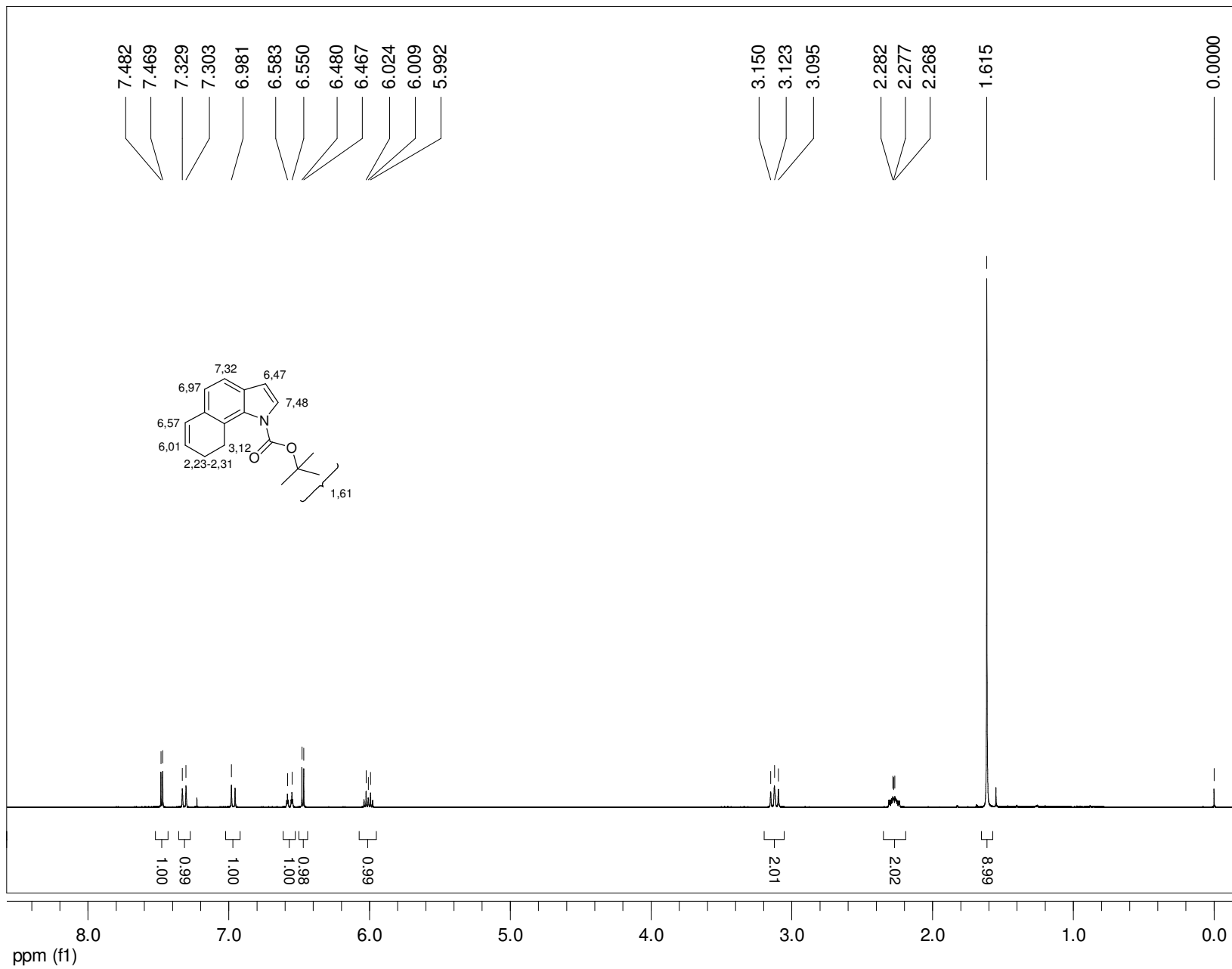
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **185**, TMS, CDCl₃



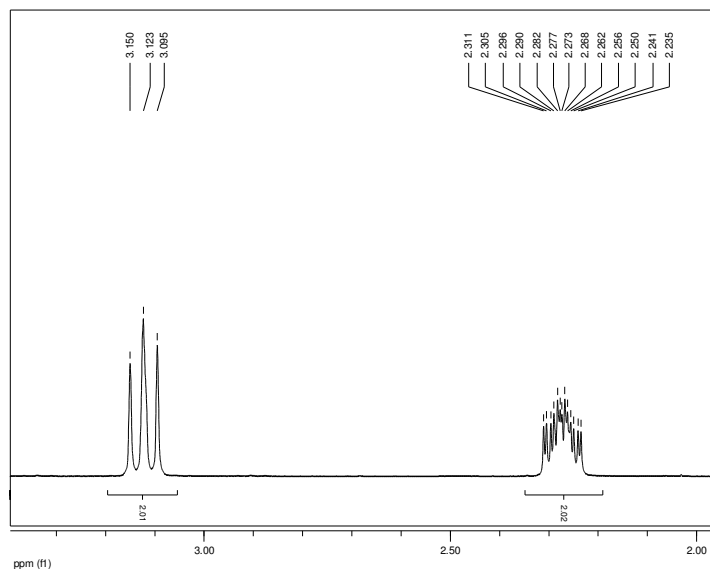
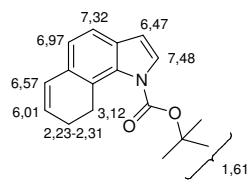
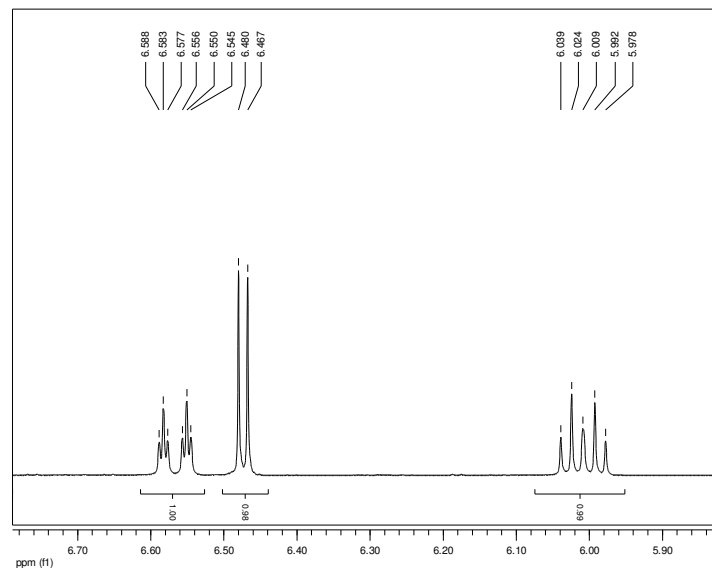
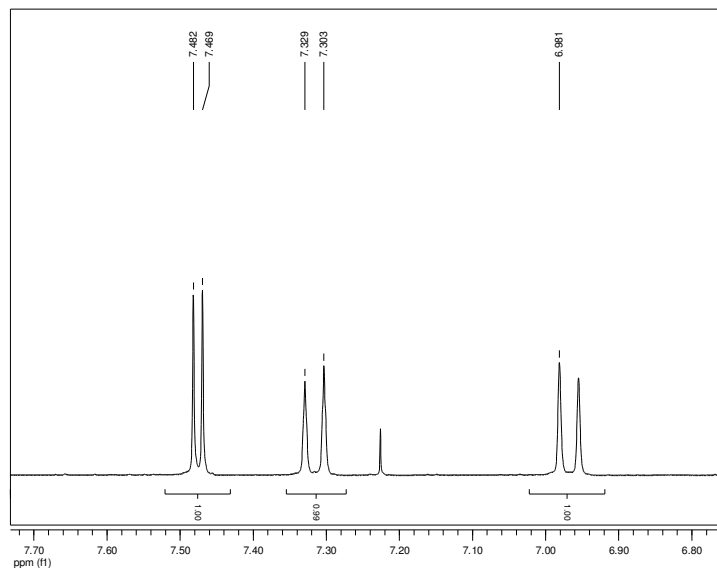
RMN-¹³C (75 MHz) de **185**, TMS, CDCl₃



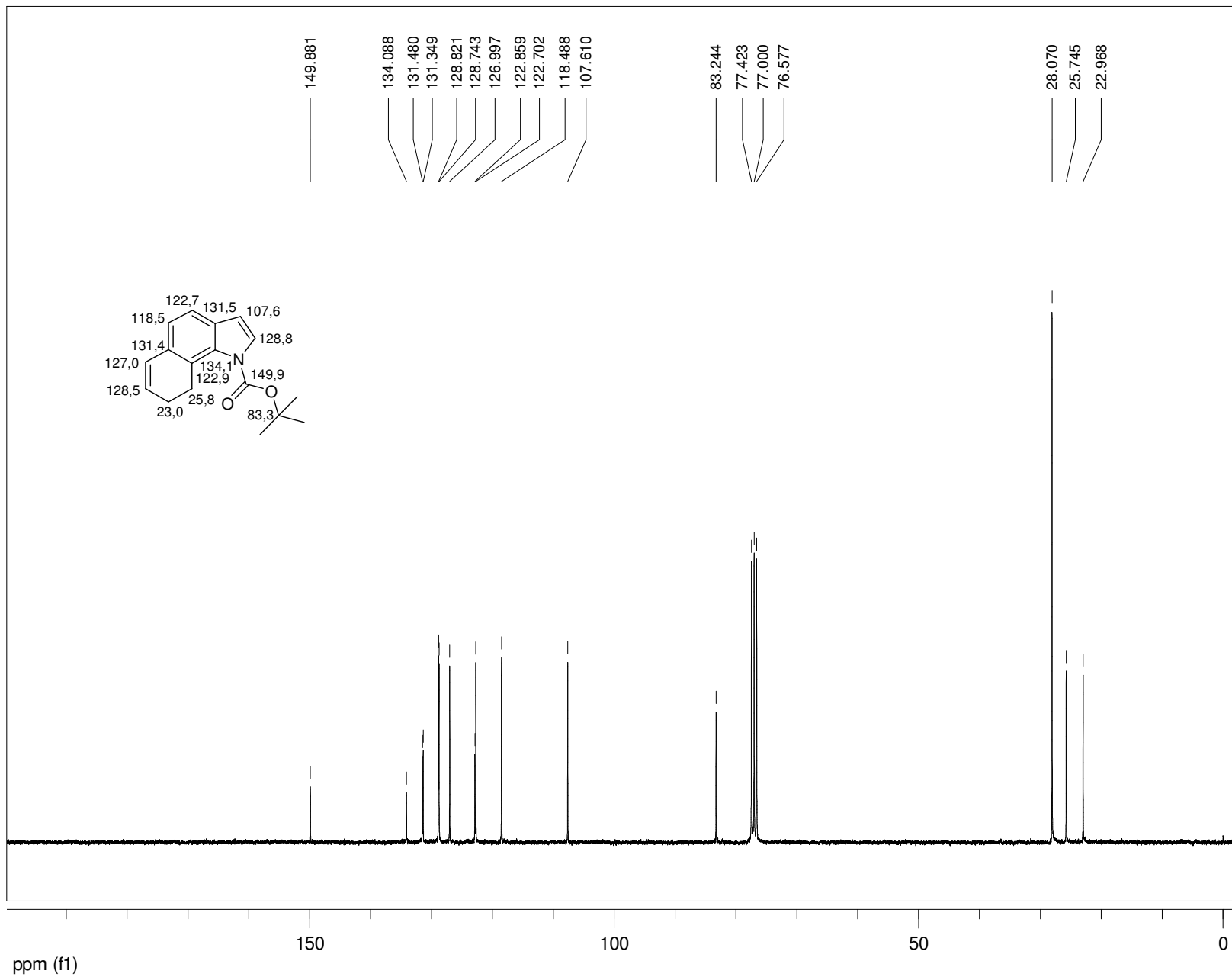
Expansões do espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de **185**, TMS, CDCl_3

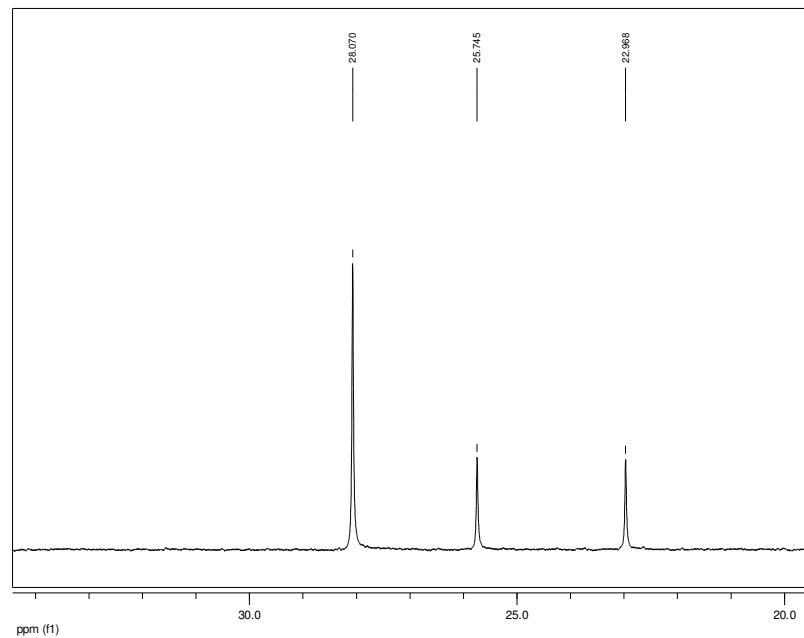
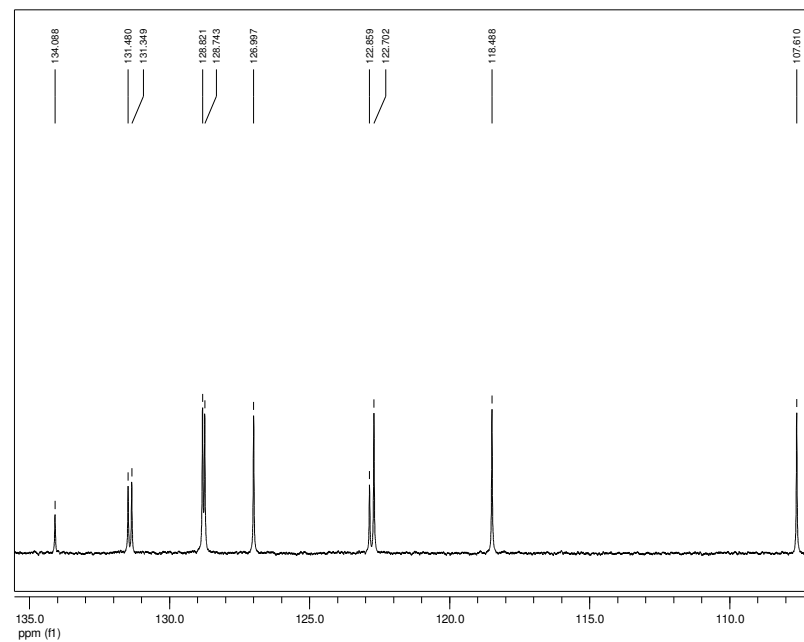
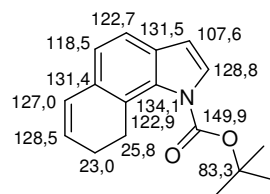


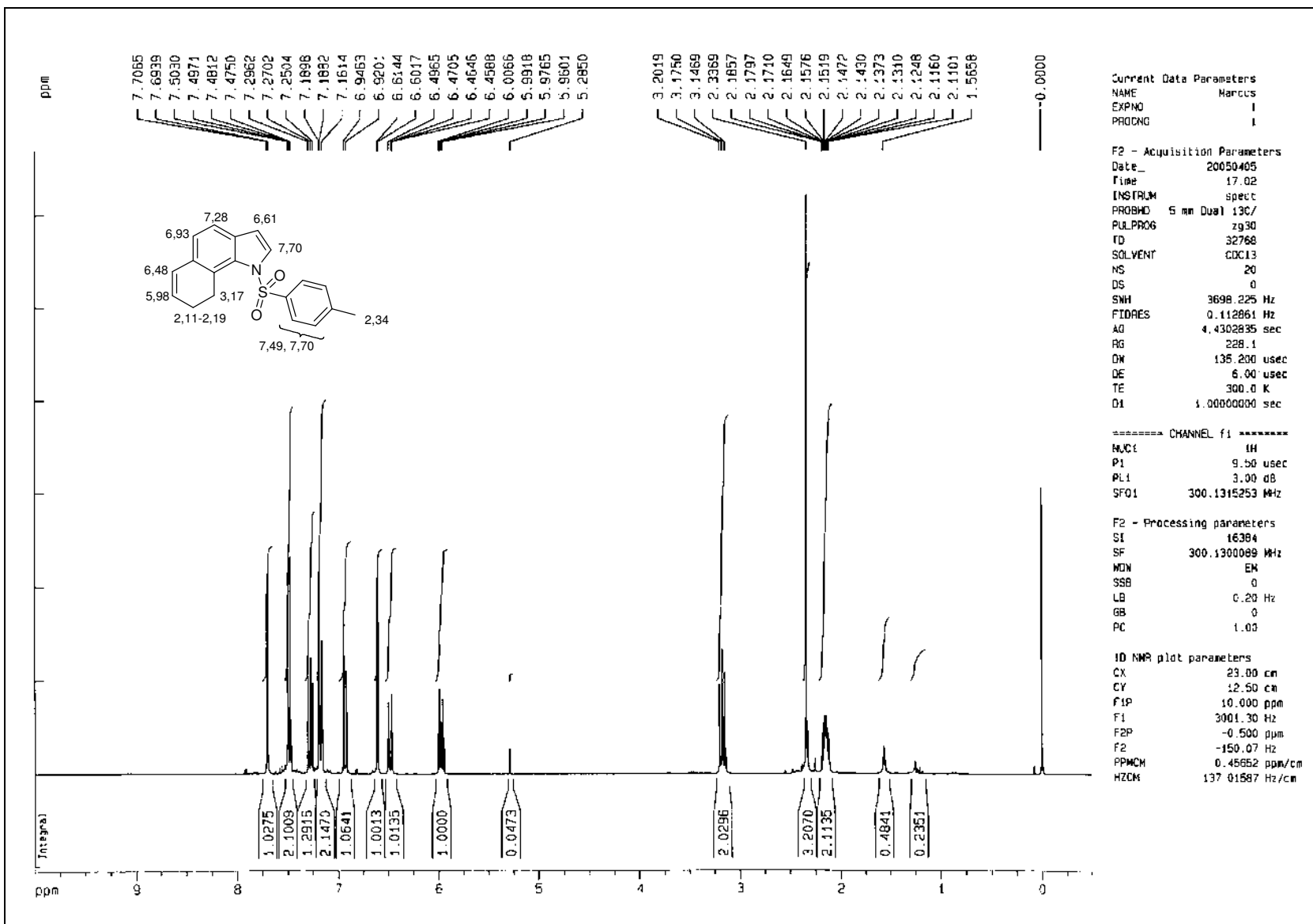
RMN-¹H (300 MHz) de **188**, TMS, CDCl₃



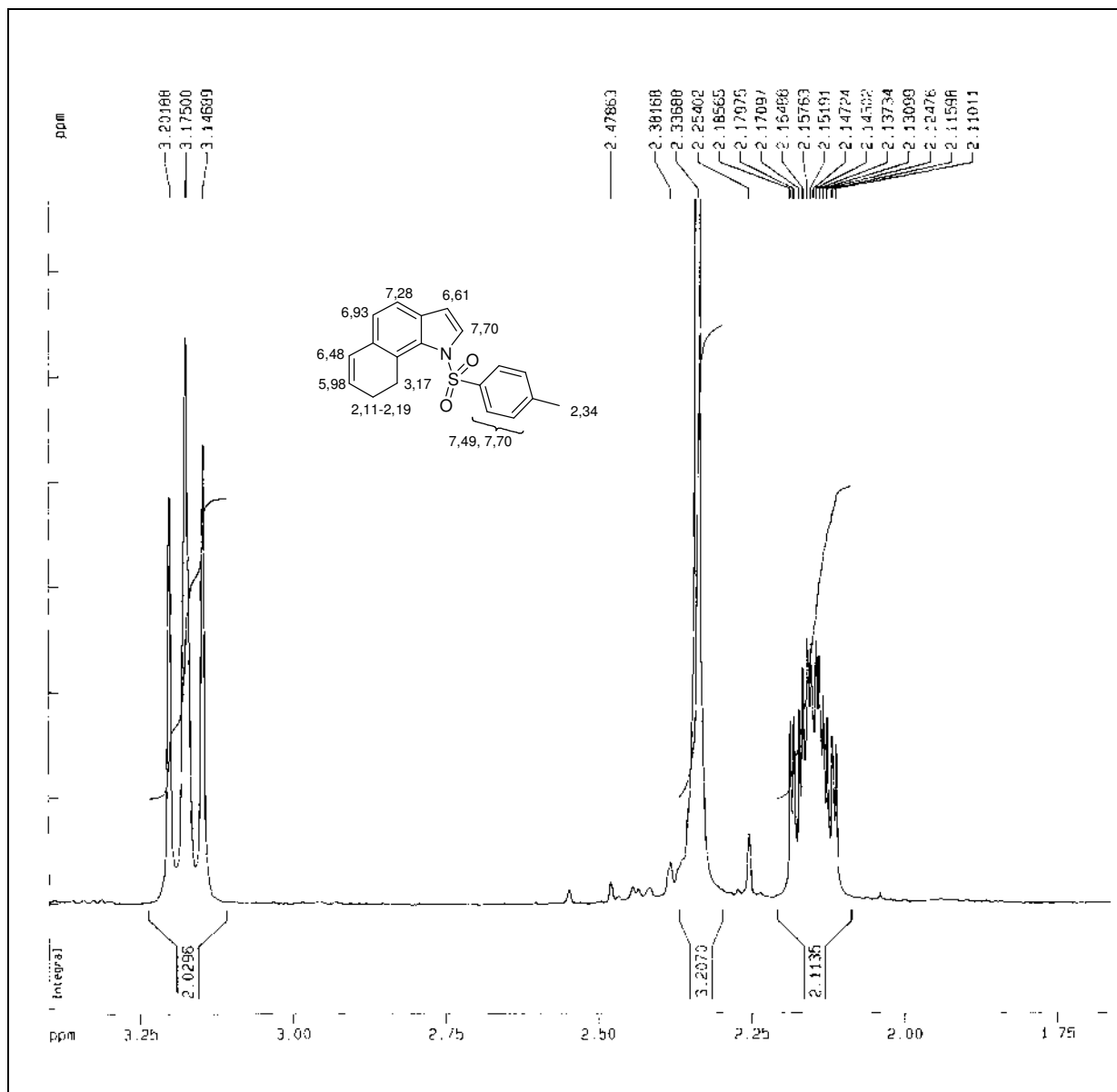
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **188**, TMS, CDCl₃



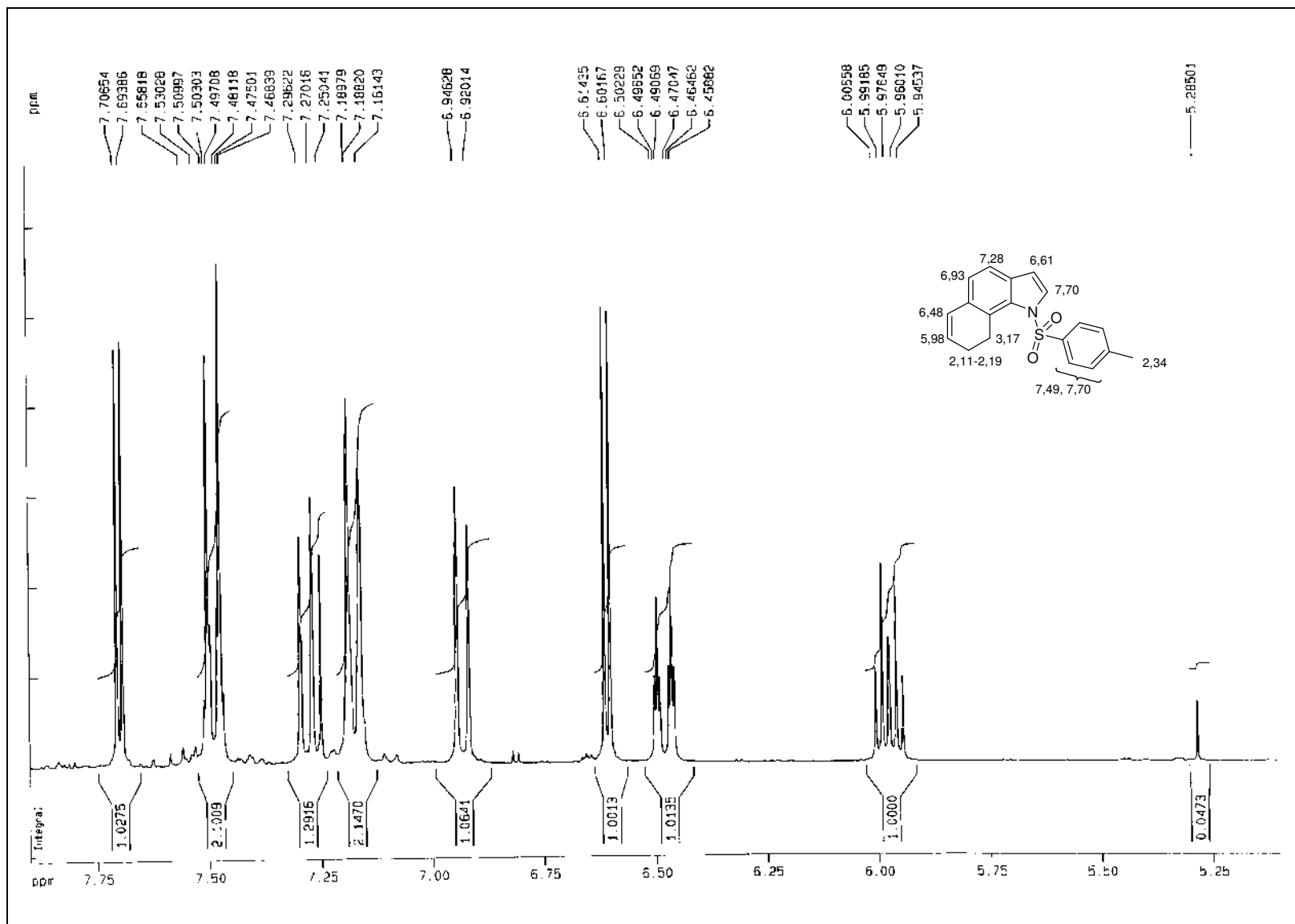




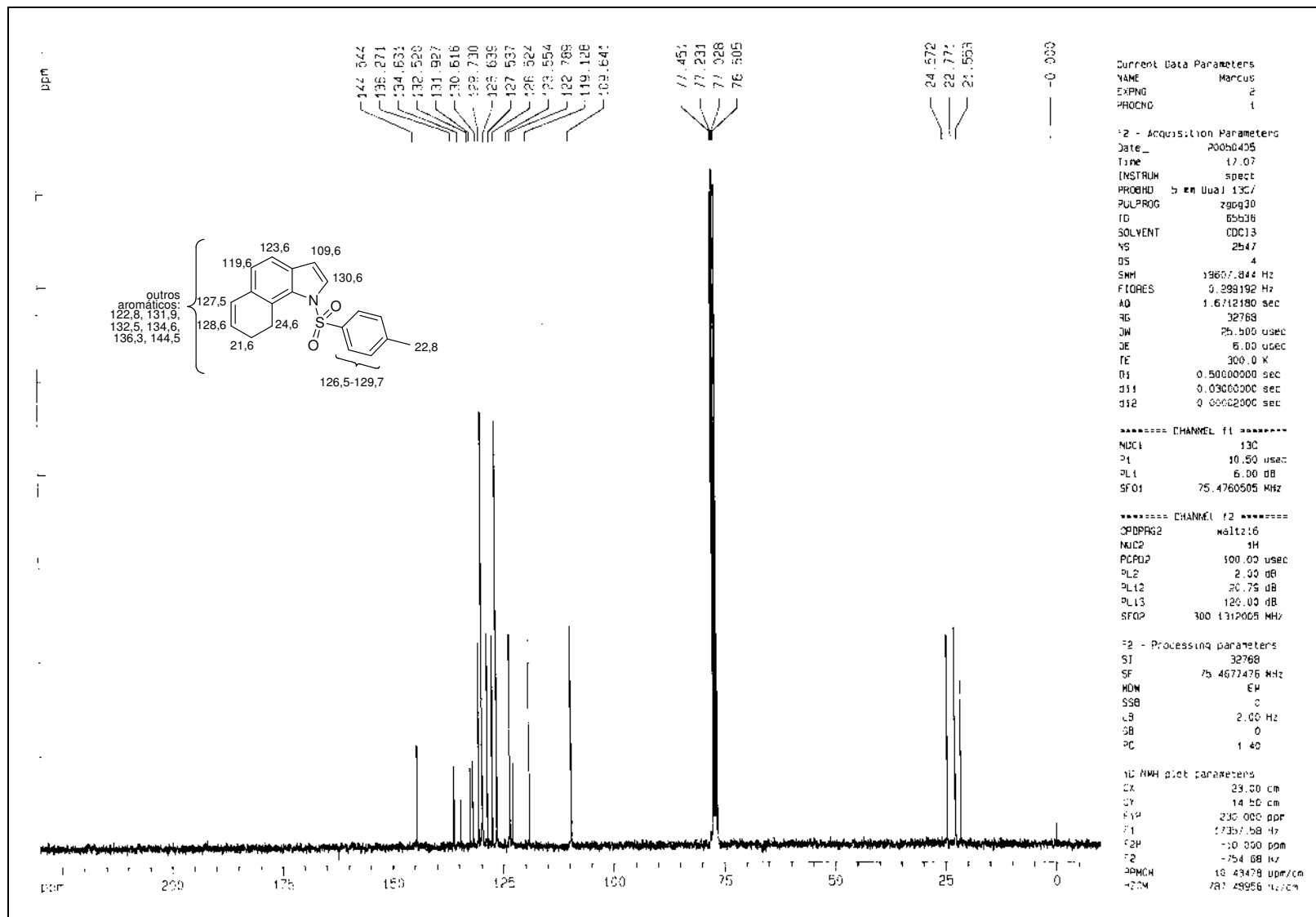
RMN-¹H (300 MHz) de **189**, TMS, CDCl₃



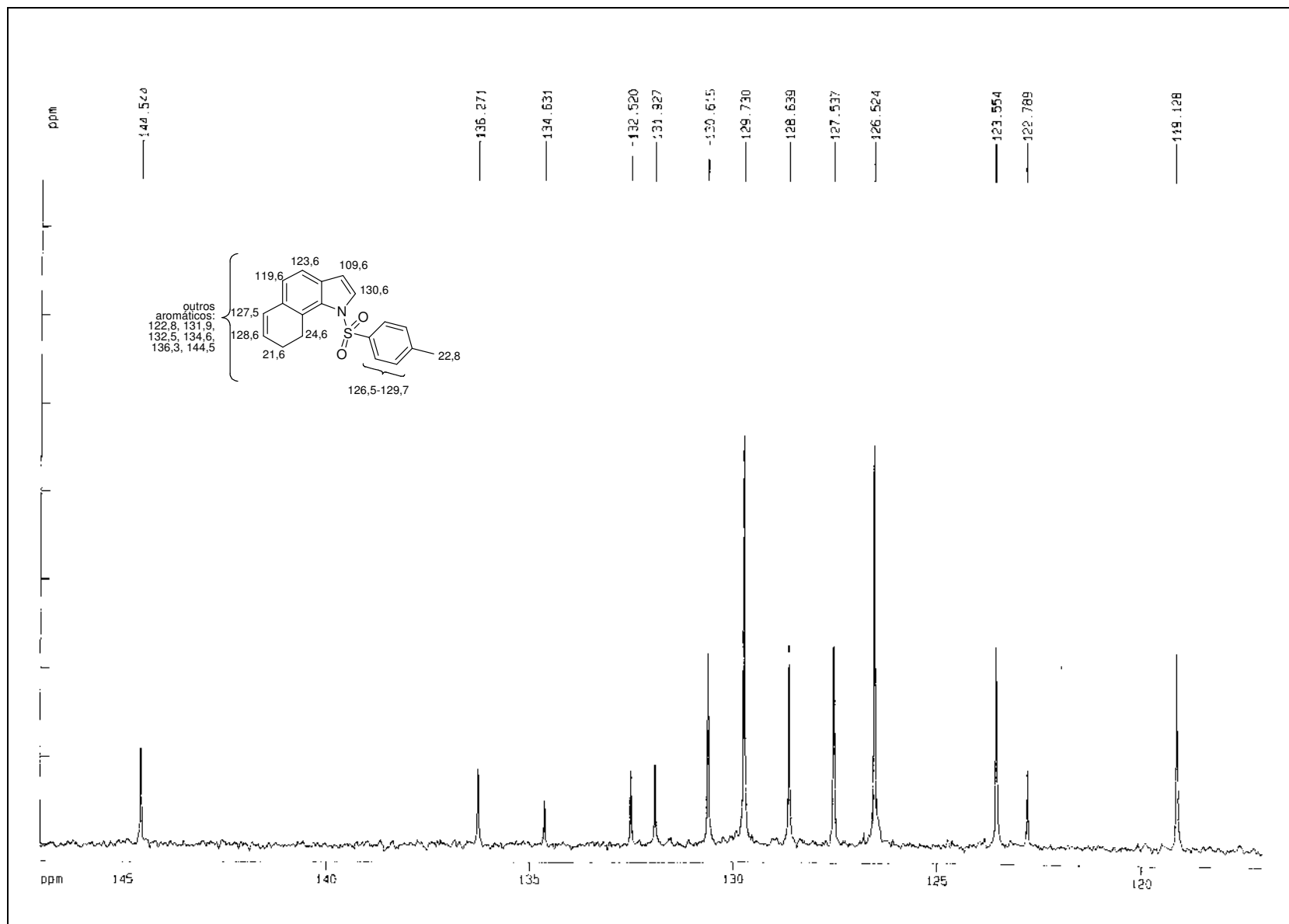
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **189**, TMS, CDCl₃



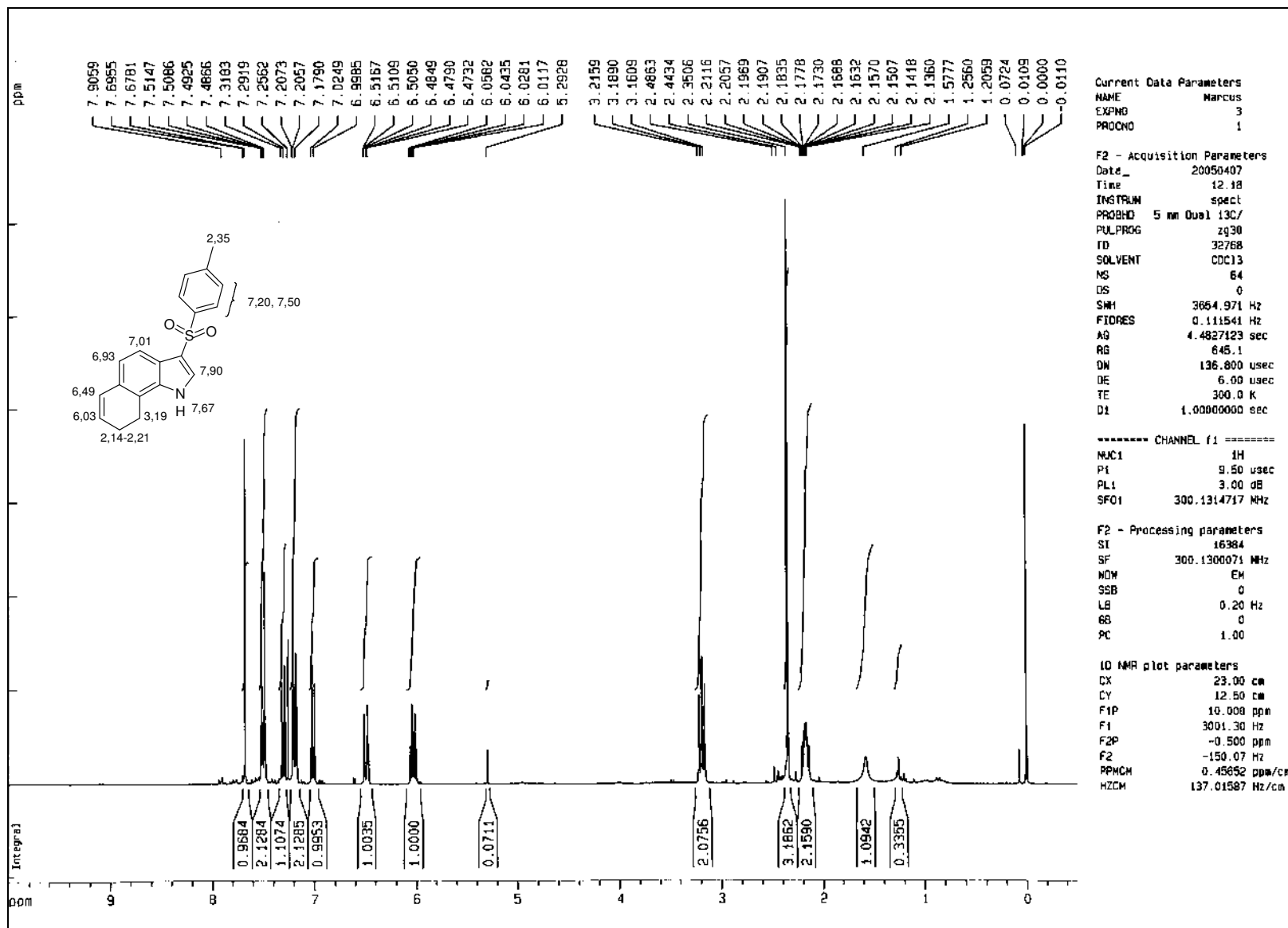
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **189**, TMS, CDCl₃



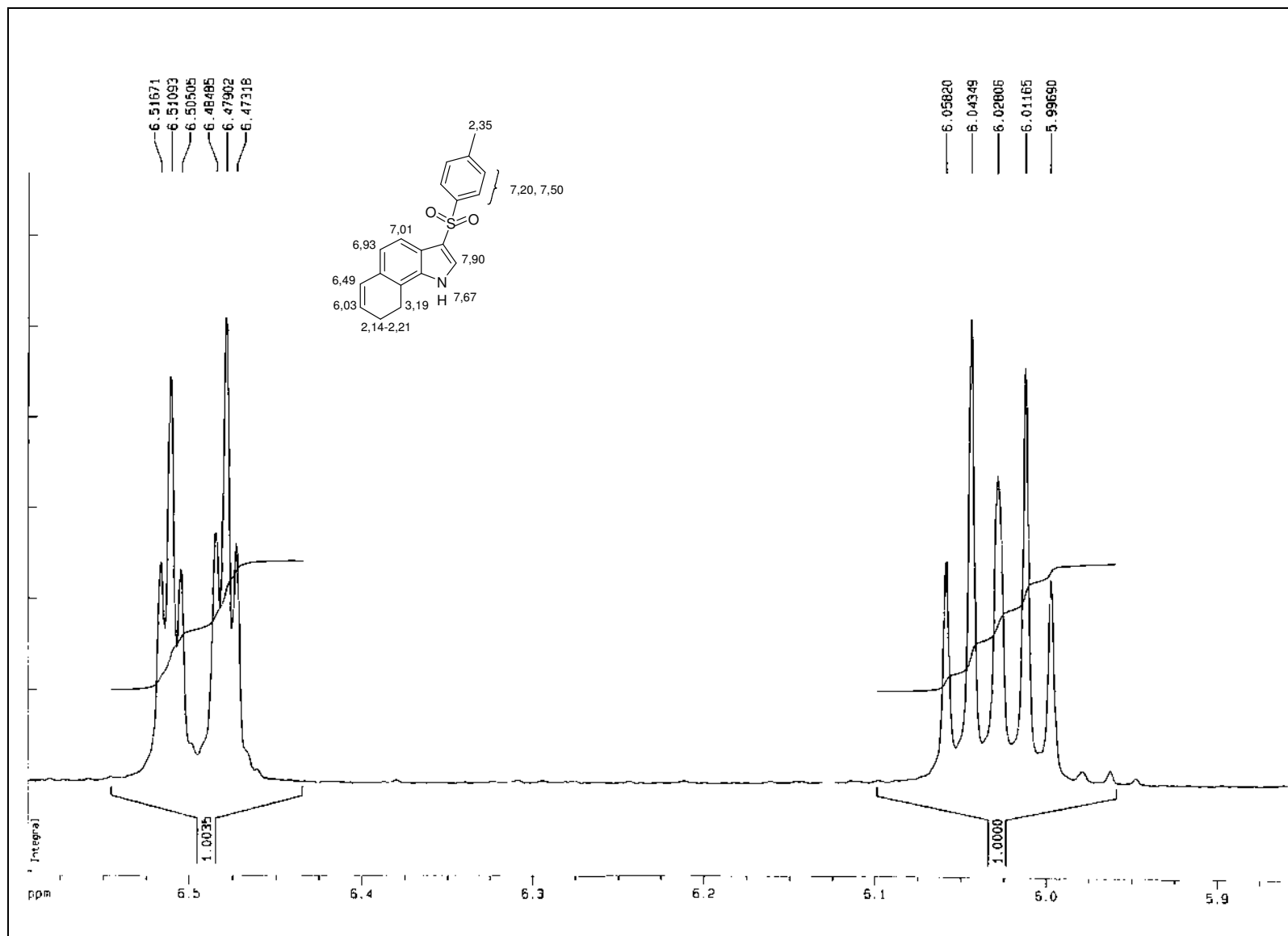
RMN-¹³C (75 MHz) de 189, TMS, CDCl₃



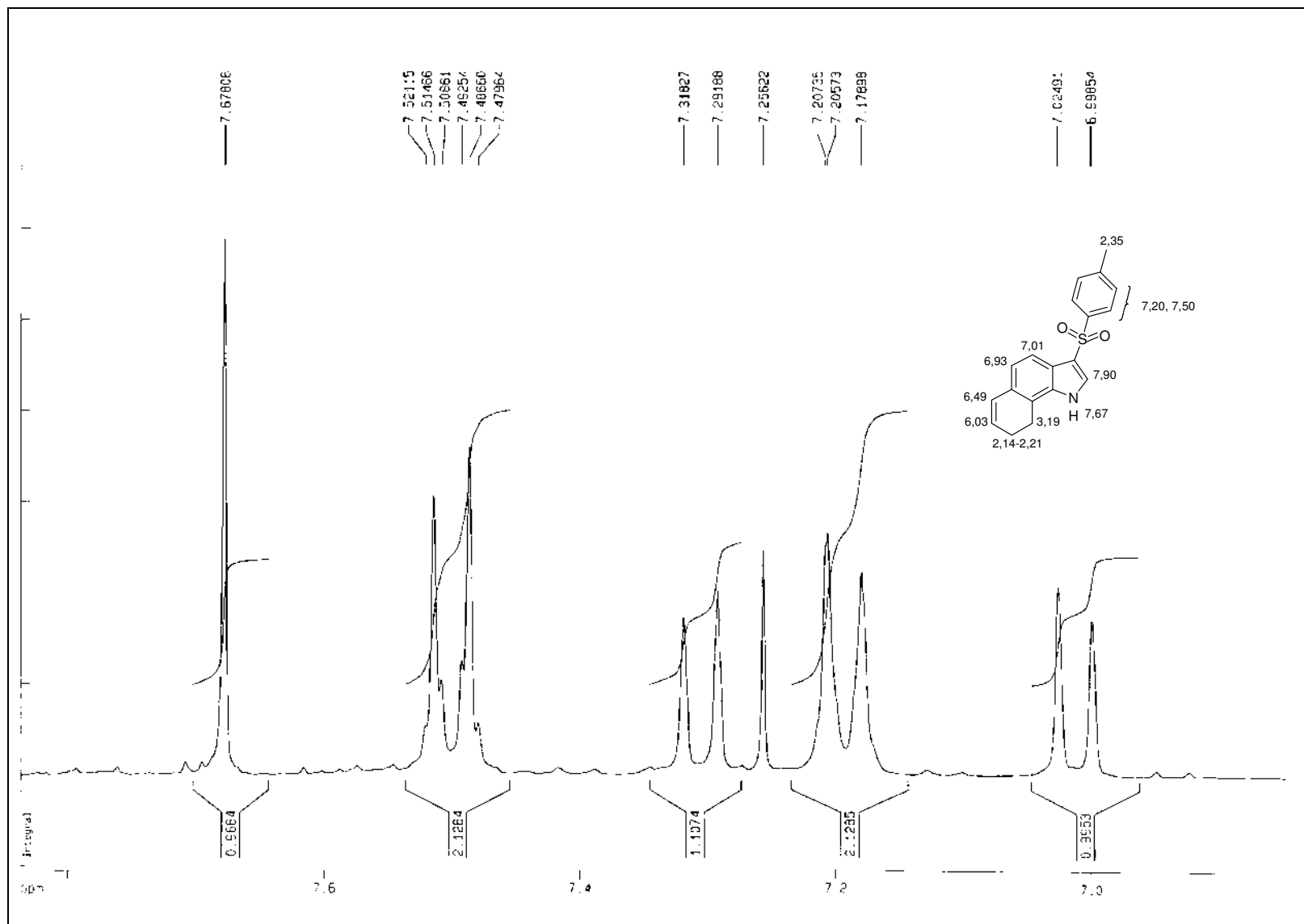
Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de **189**, TMS, CDCl_3



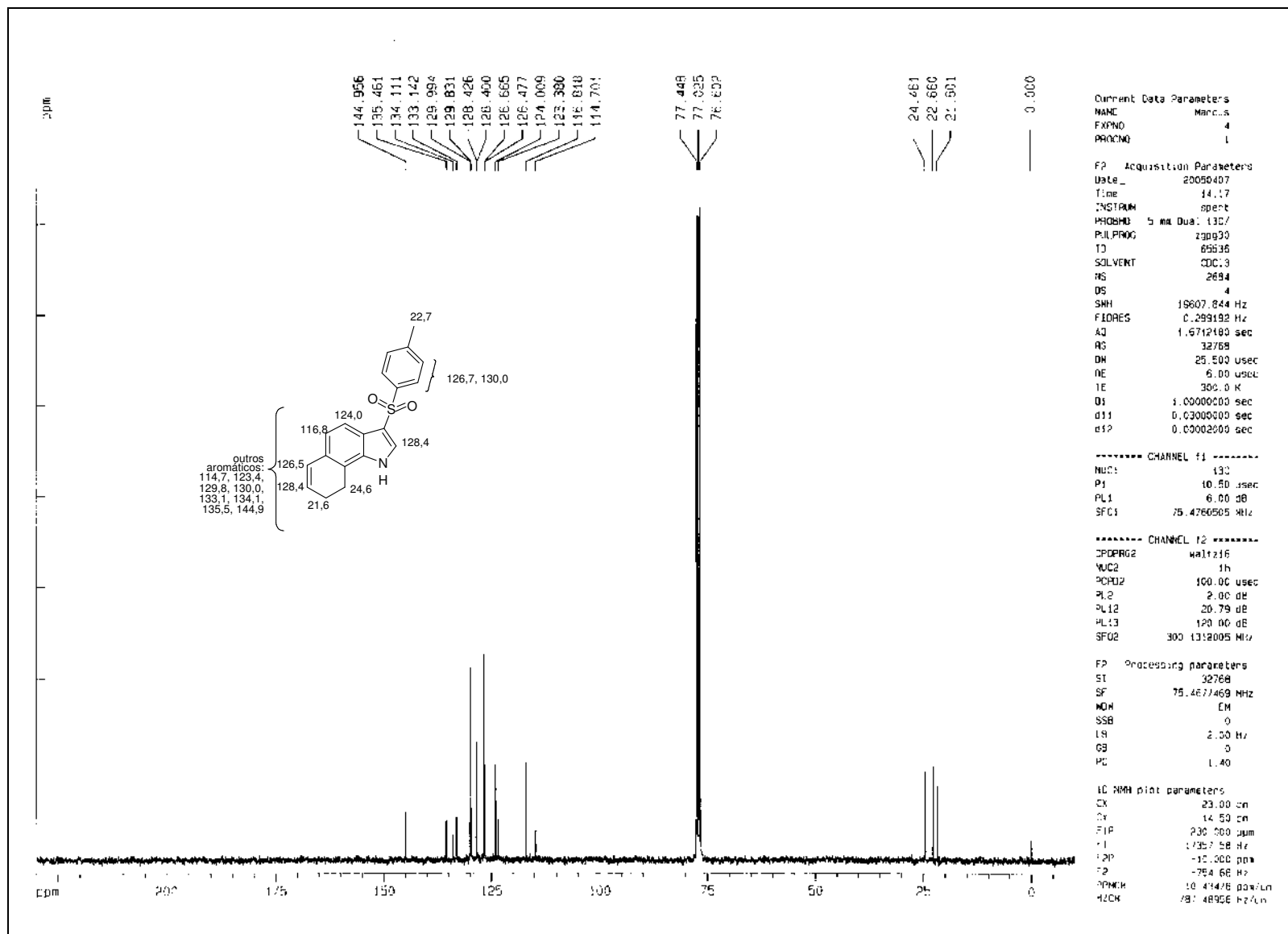
RMN-¹H (300 MHz) de 190, TMS, CDCl₃



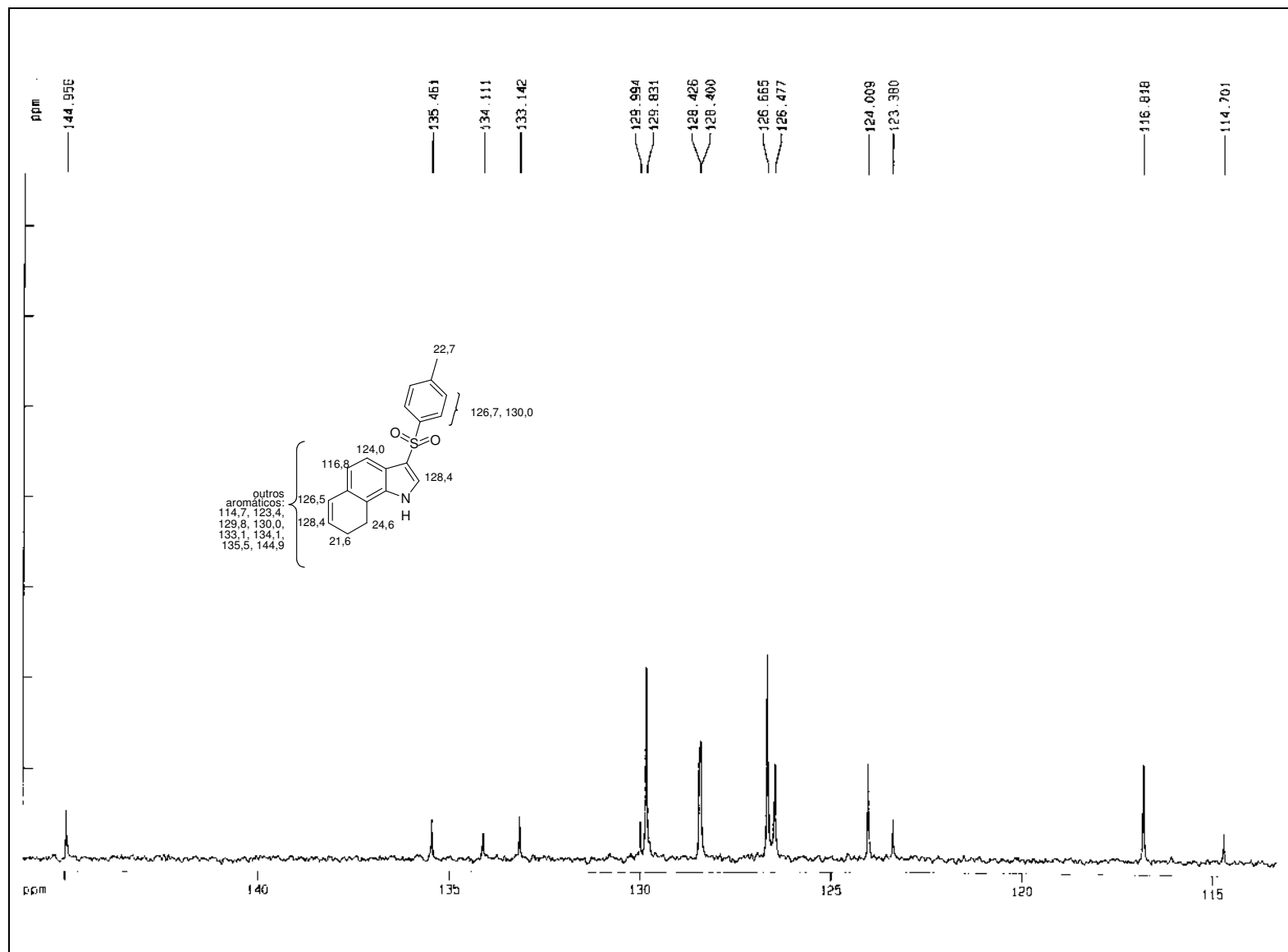
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **190**, TMS, CDCl₃



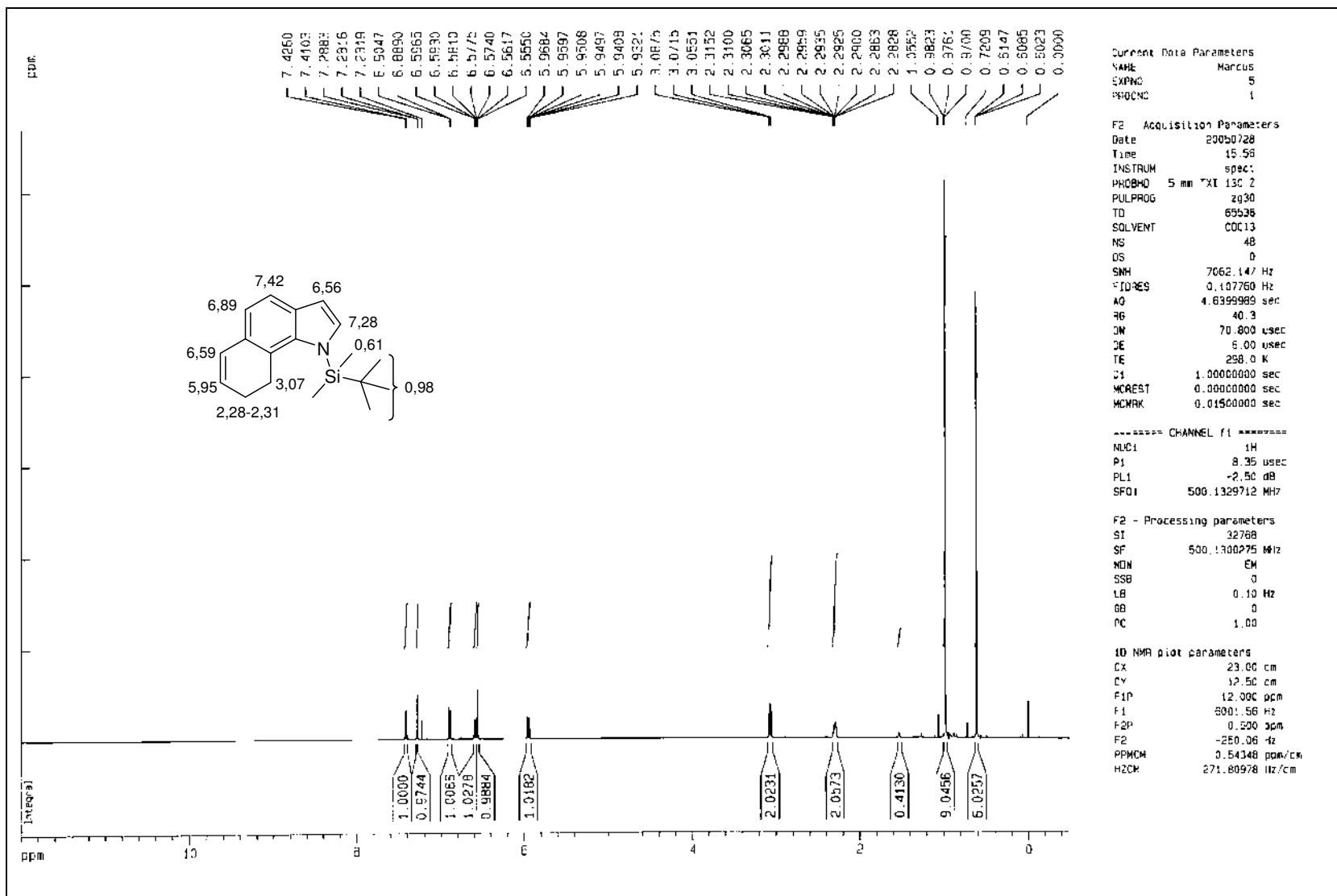
Expansão do espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz) de **190**, TMS, CDCl_3



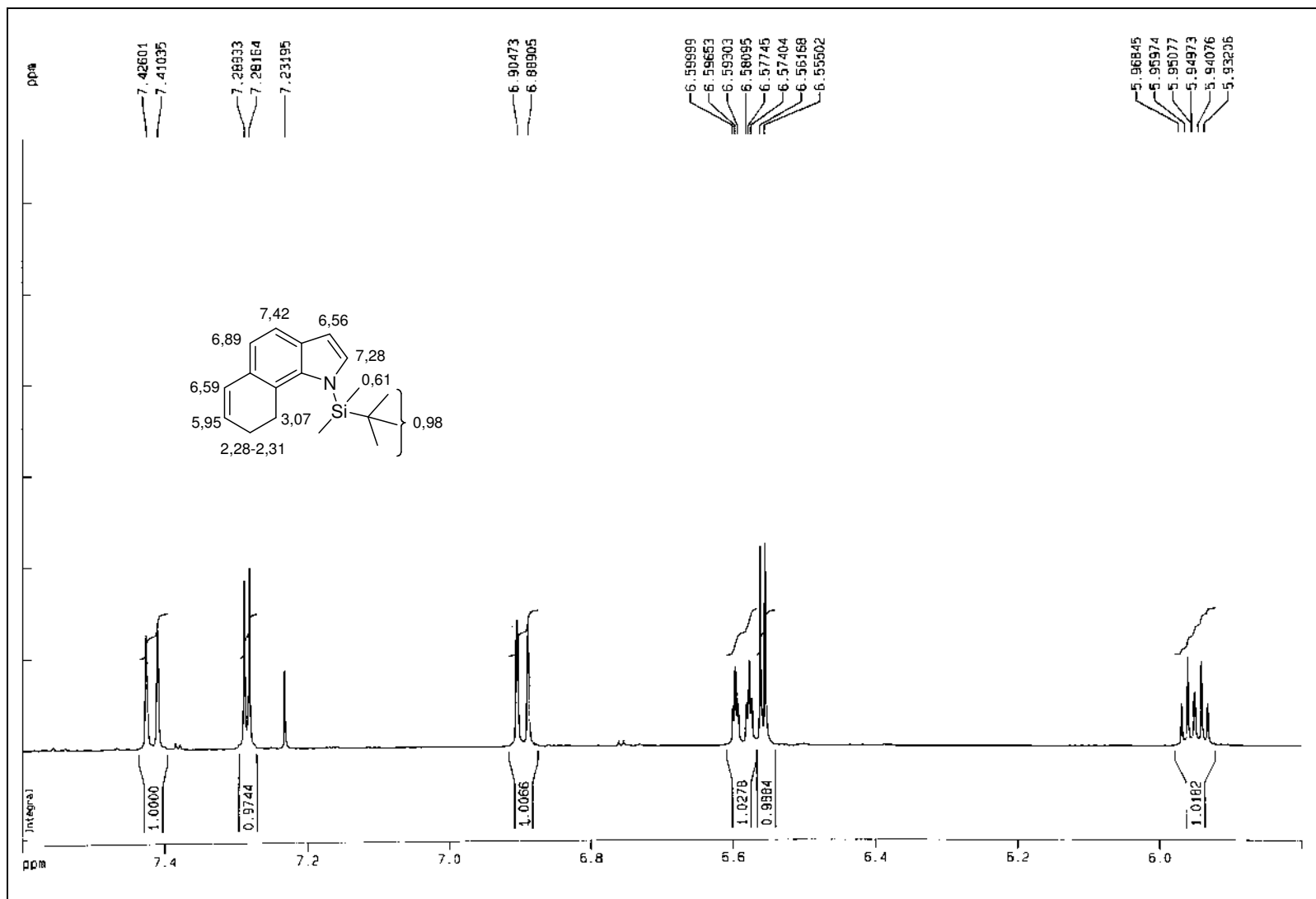
RMN-¹³C (75 MHz) de 190, TMS, CDCl₃



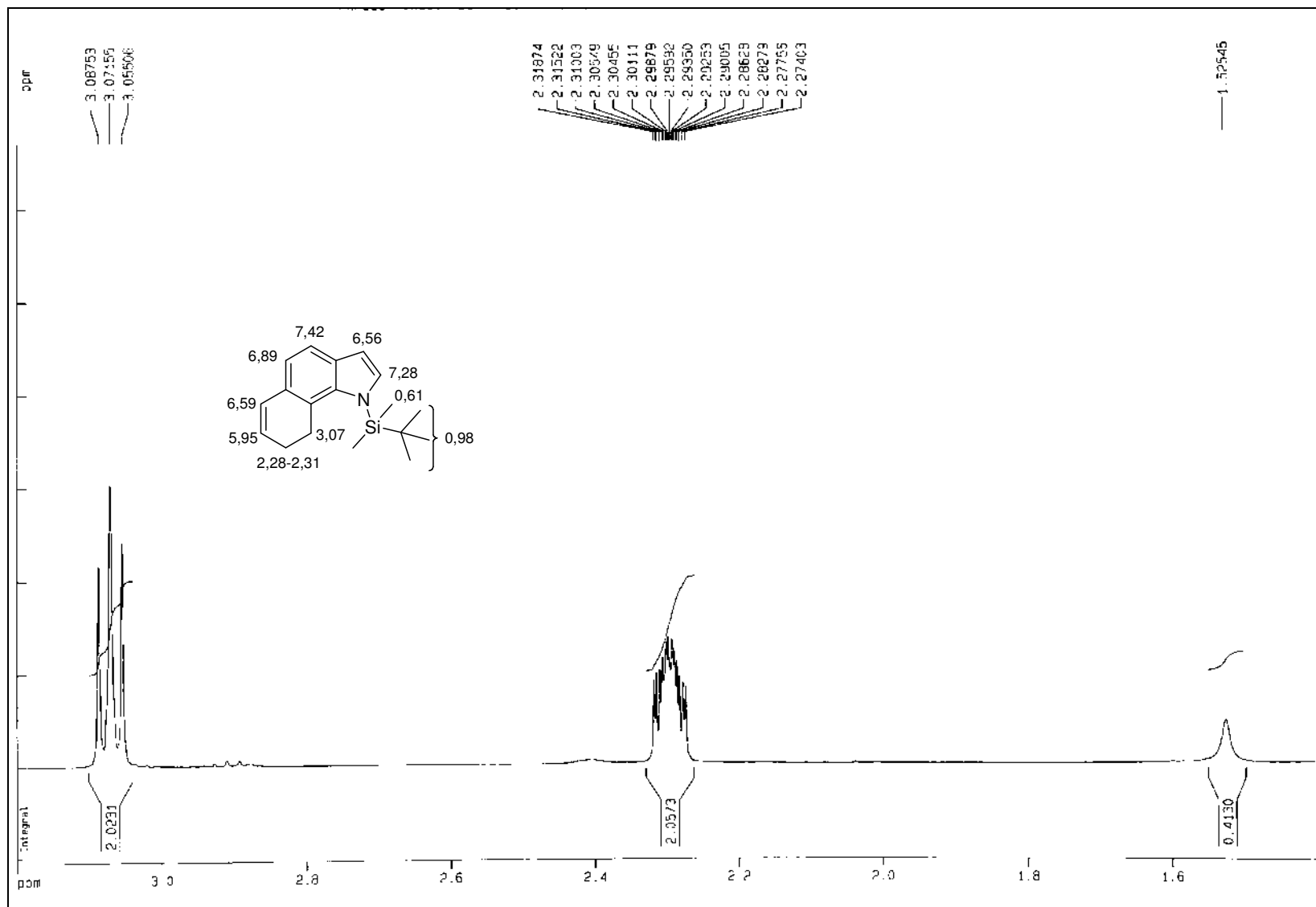
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **190**, TMS, CDCl₃



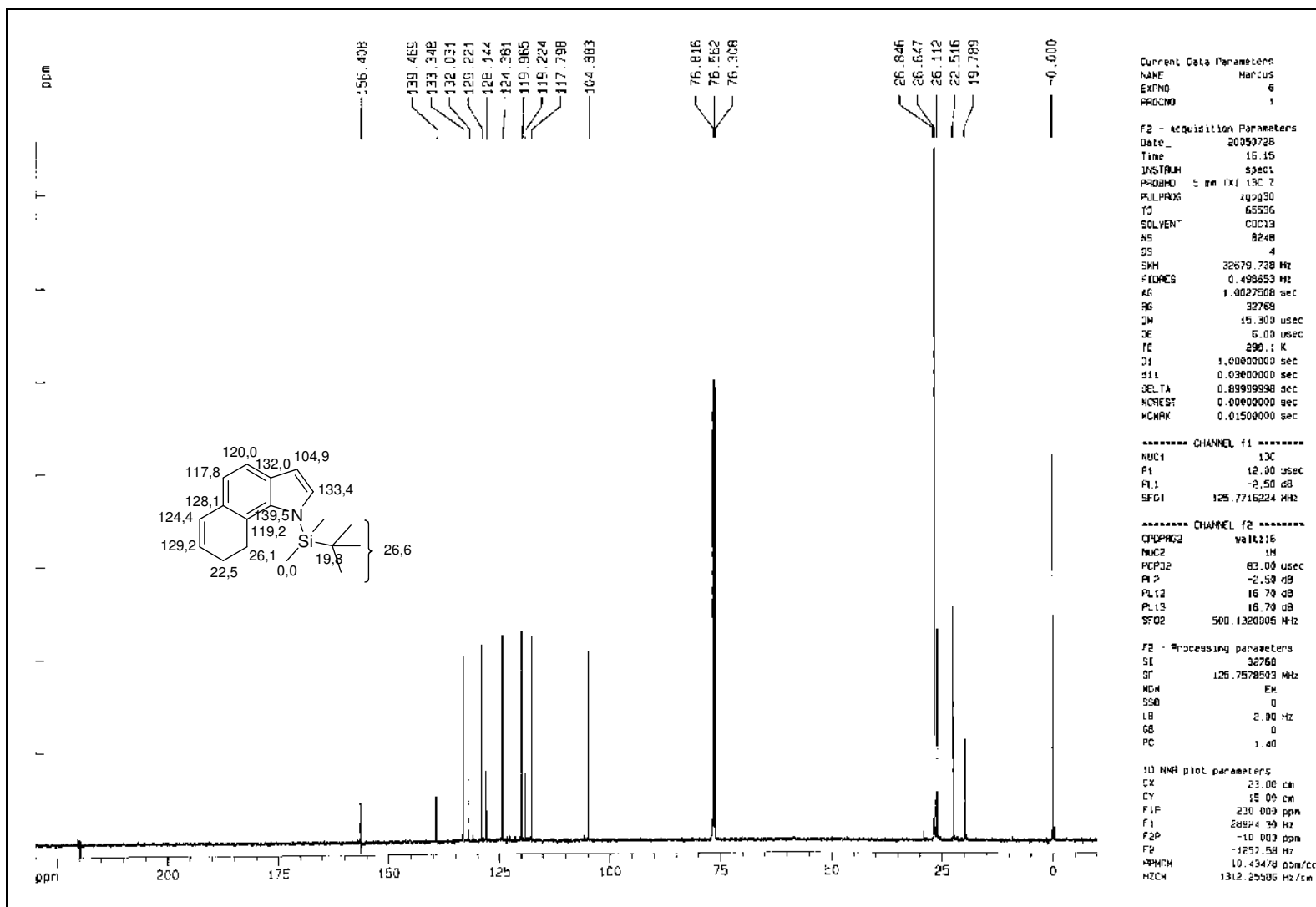
RMN-¹H (300 MHz) de 191, TMS, CDCl₃



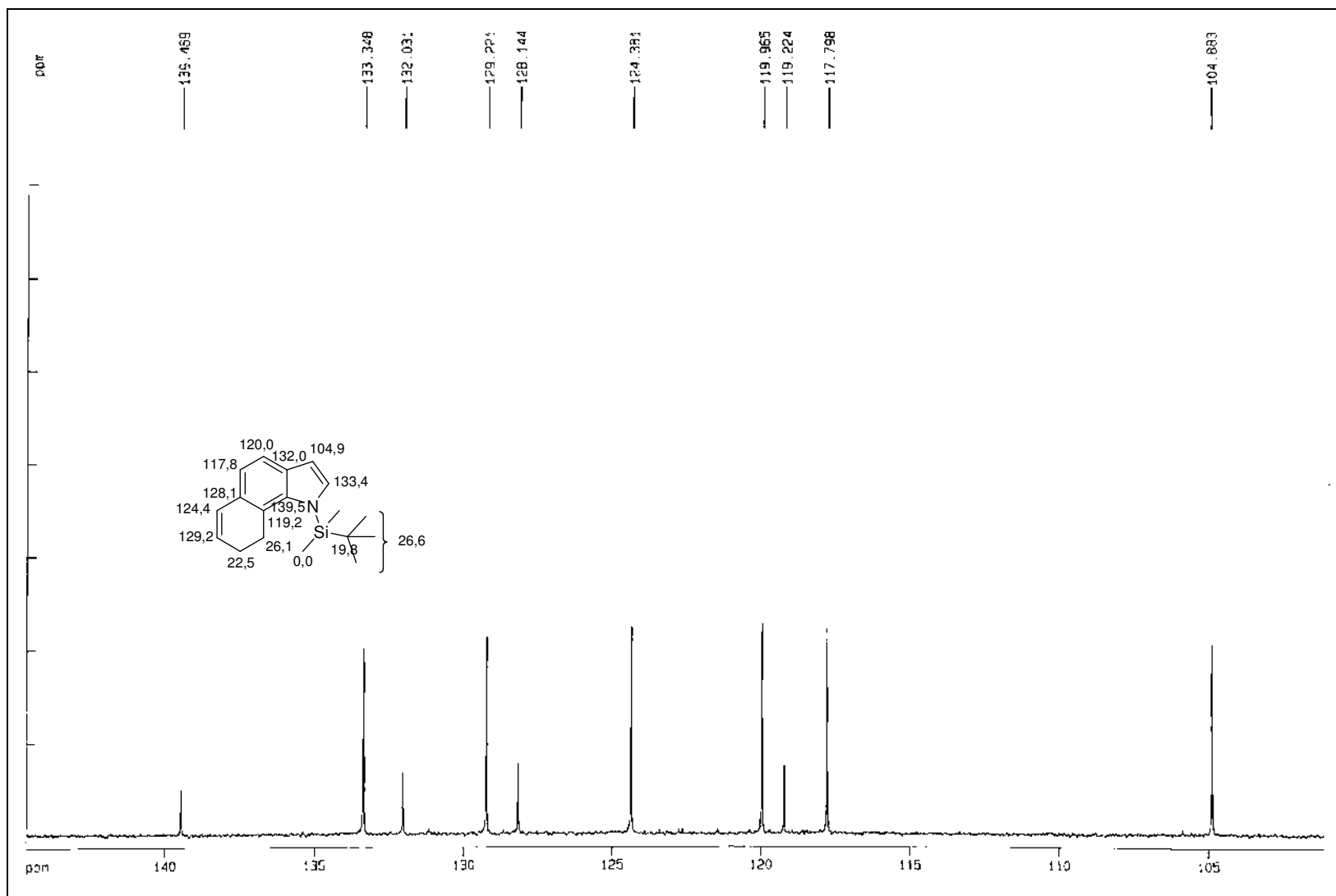
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **191**, TMS, CDCl₃



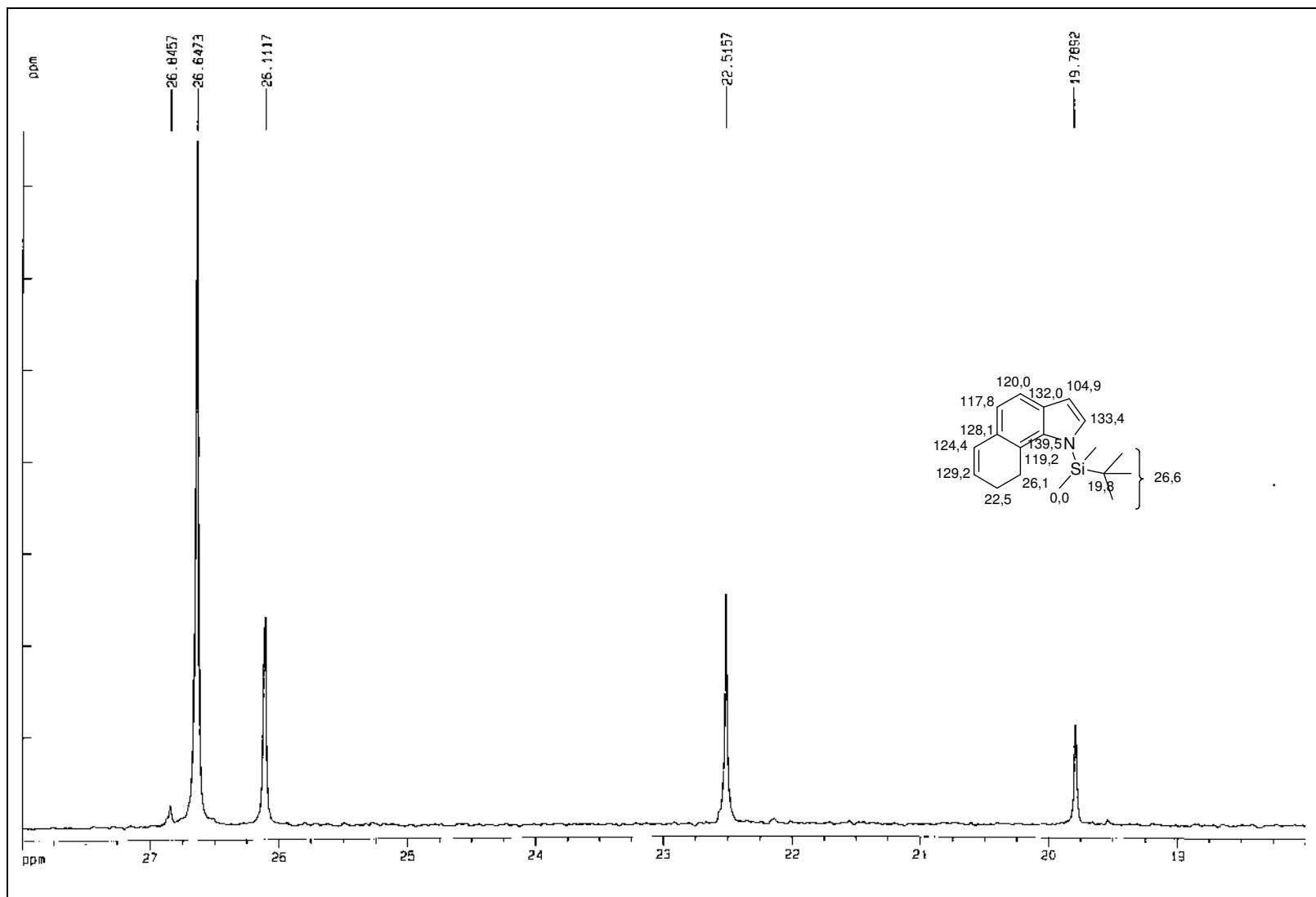
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **191**, TMS, CDCl₃



RMN-¹³C (125 MHz) de **191**, TMS, CDCl₃



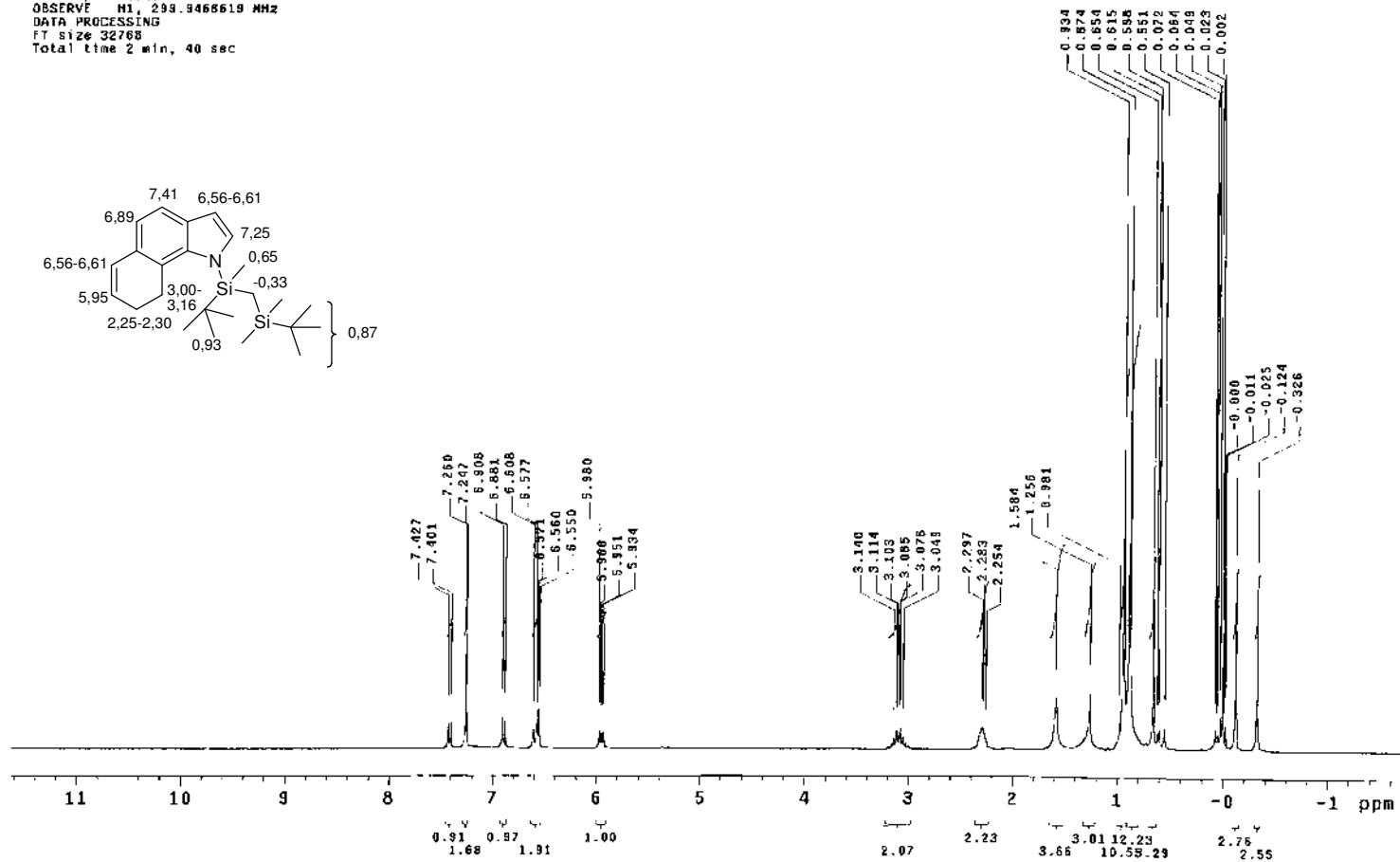
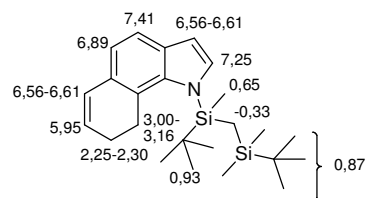
Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz) de **191**, TMS, CDCl_3



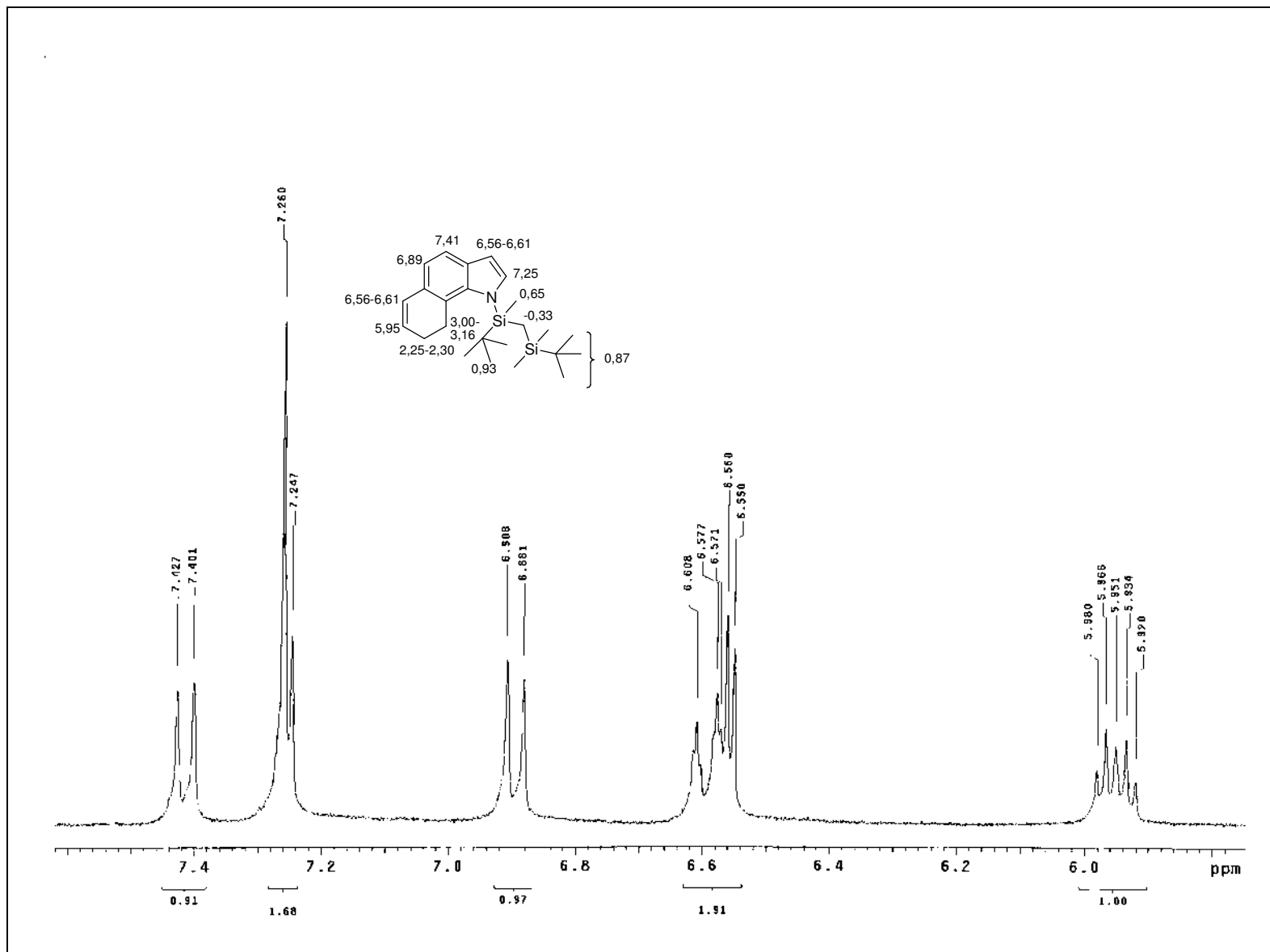
Expansão do espectro de RMN-¹³C (125 MHz) de **191**, TMS, CDCl₃

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 INOVA-300 "inova1"

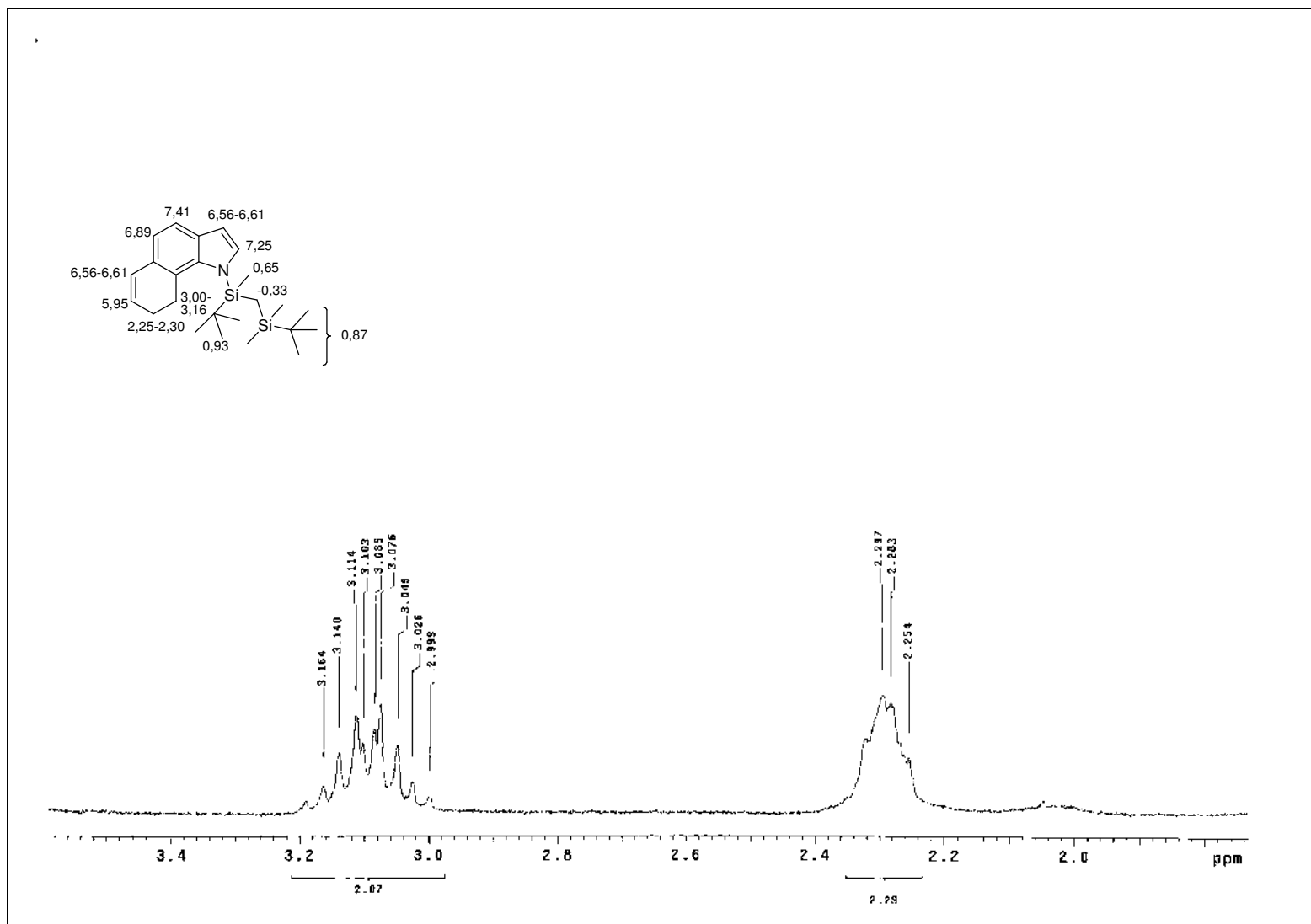
 Relax. delay 0.904 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 4.096 sec
 Width 4000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9466619 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 2 min, 40 sec



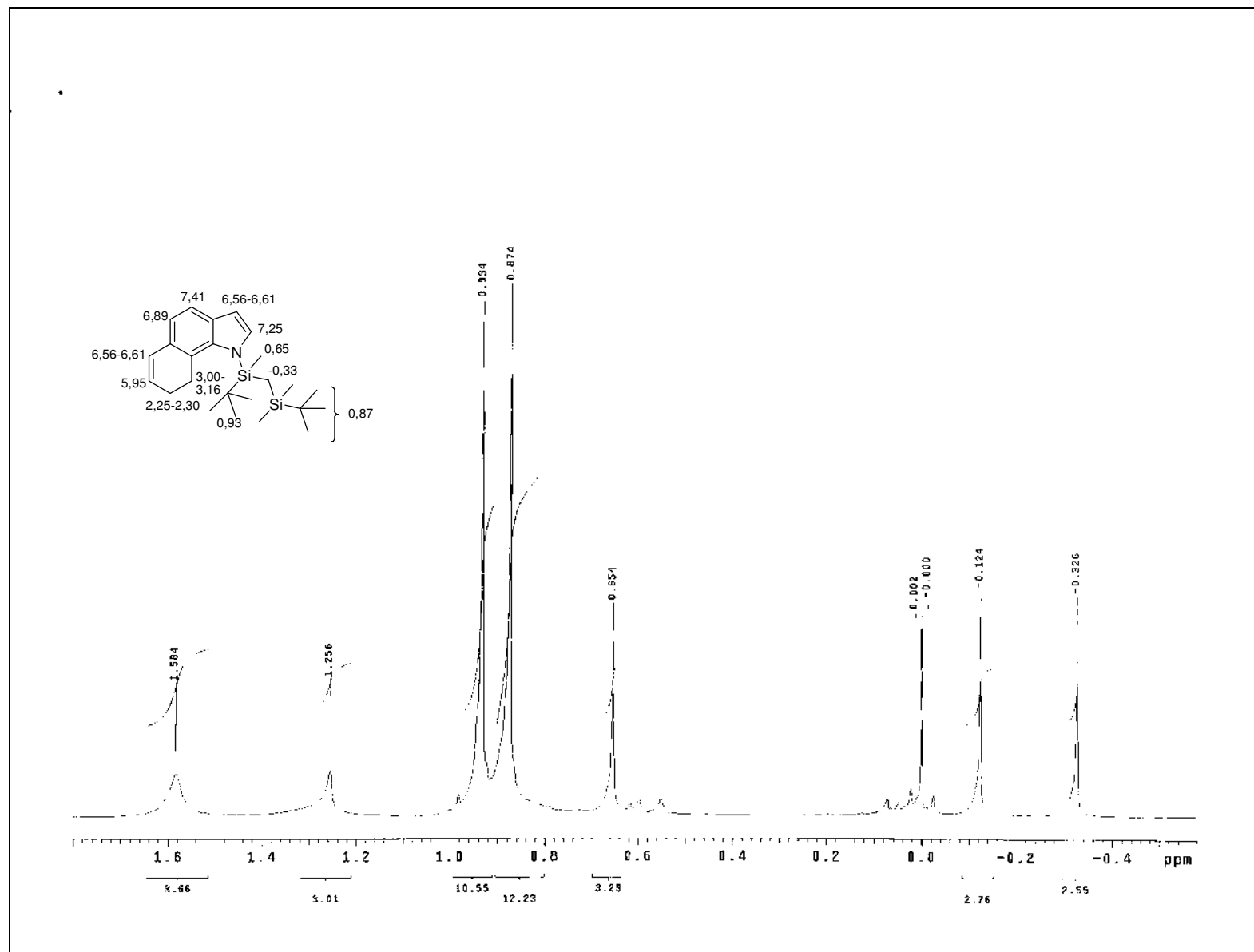
RMN-¹H (300 MHz) de **192**, TMS, CDCl₃



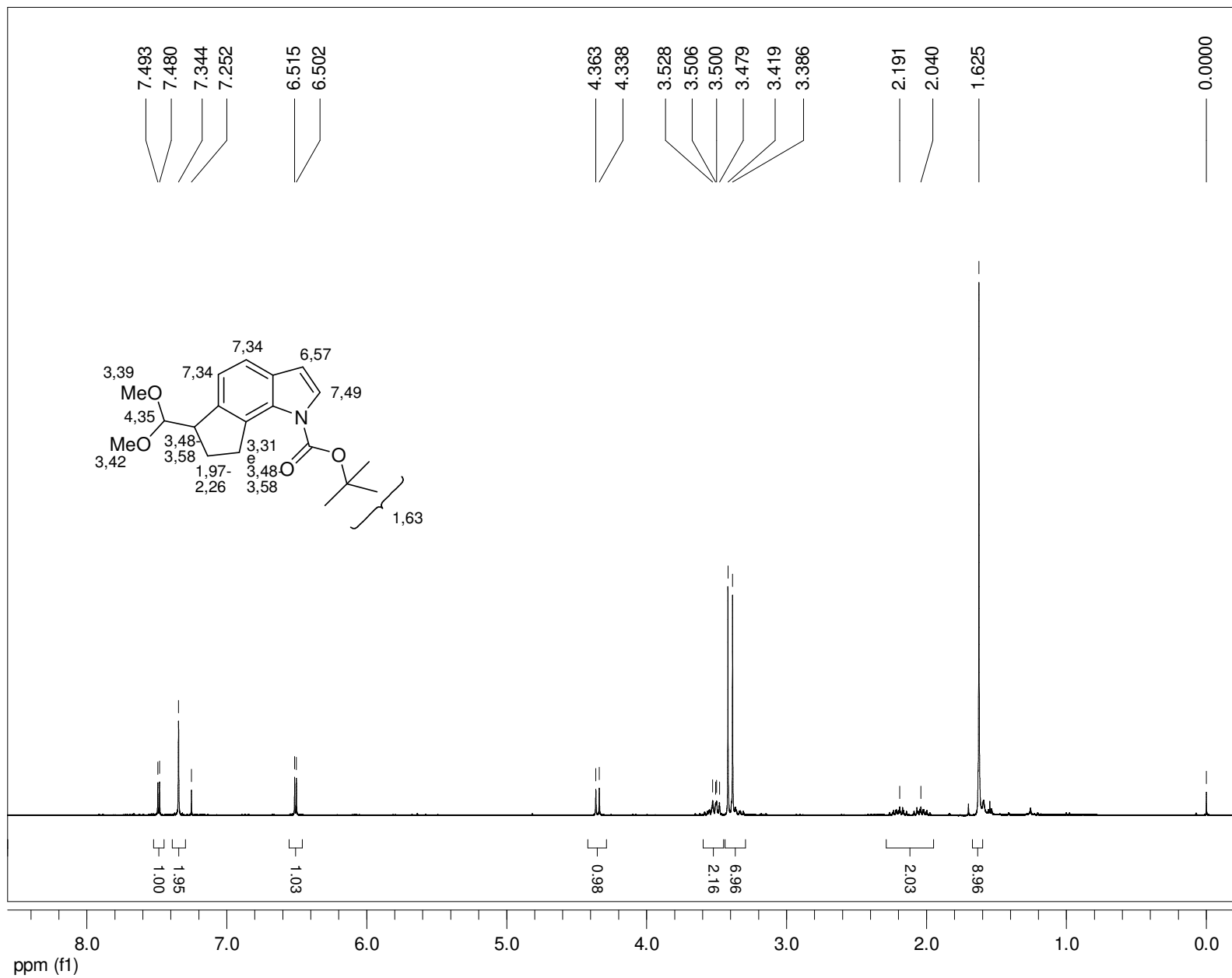
Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **192**, TMS, CDCl_3



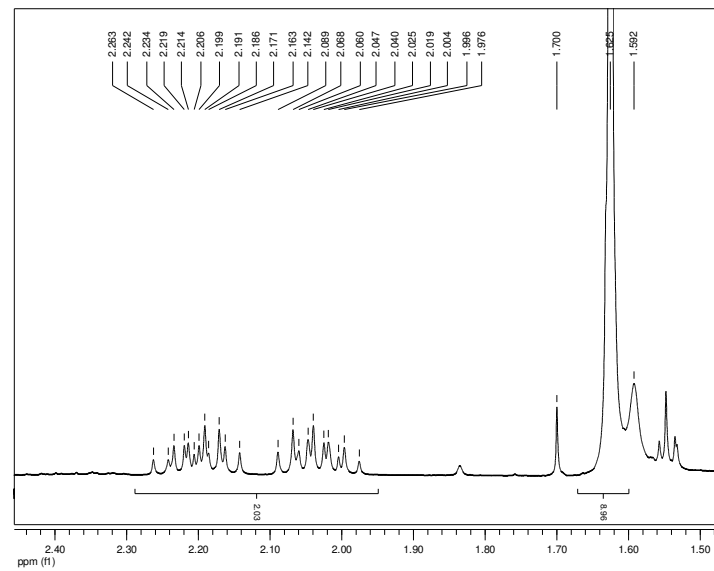
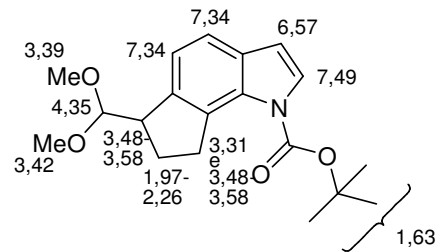
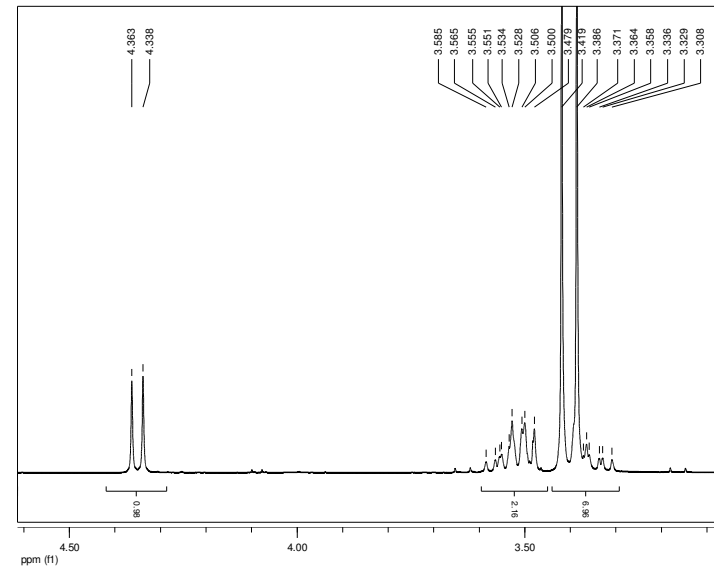
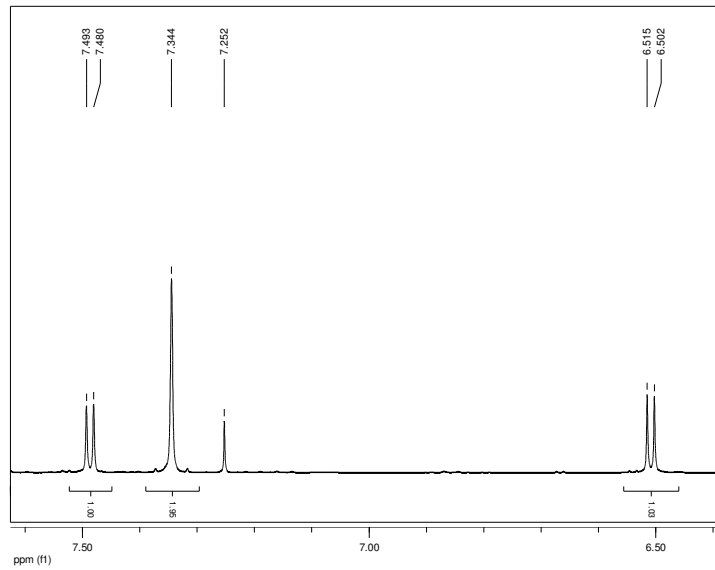
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **192**, TMS, CDCl₃



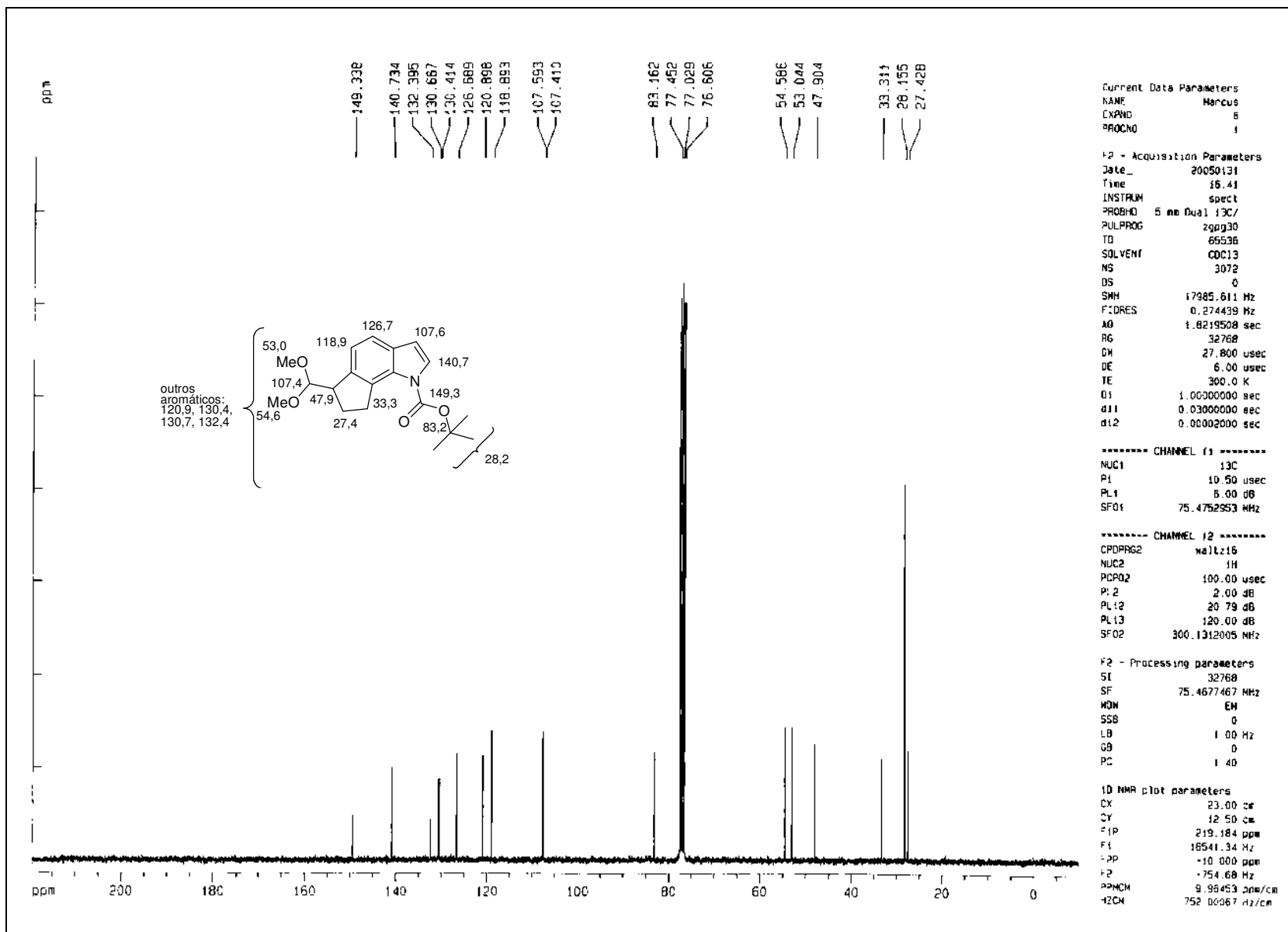
Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **192**, TMS, CDCl_3



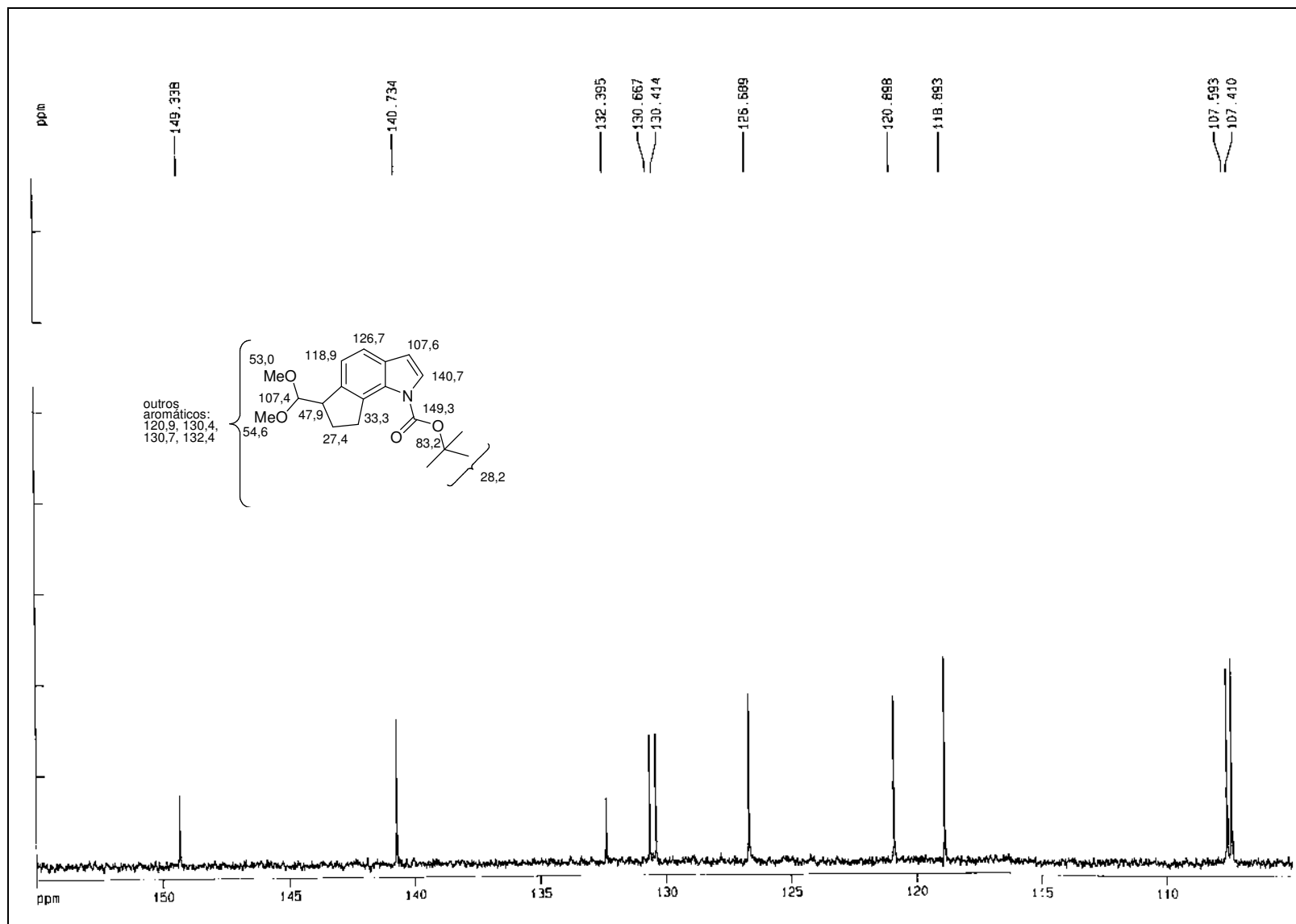
RMN-¹H (300 MHz) de **194**, TMS, CDCl₃



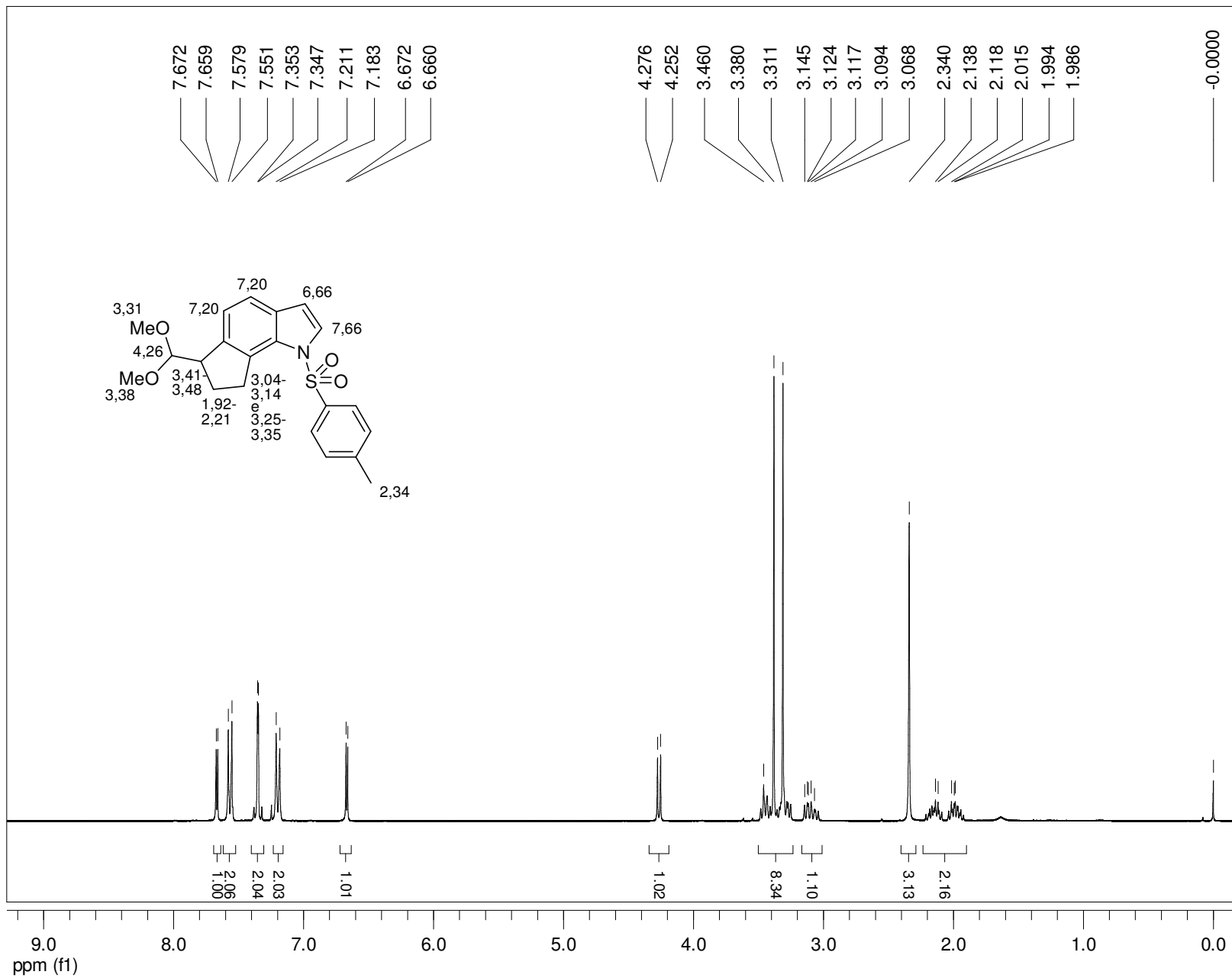
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **194**, TMS, CDCl₃



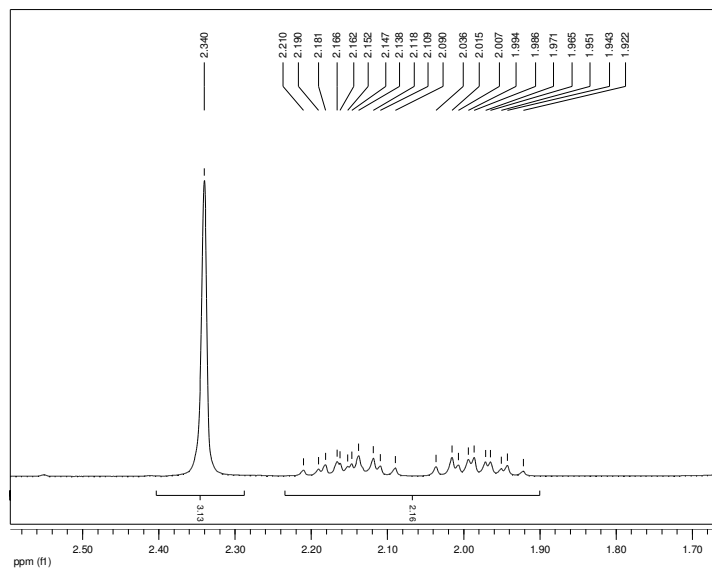
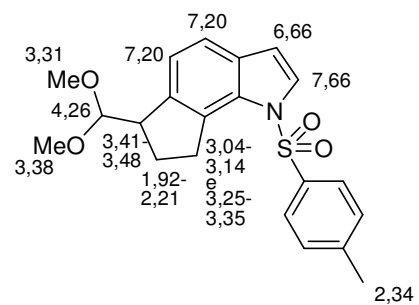
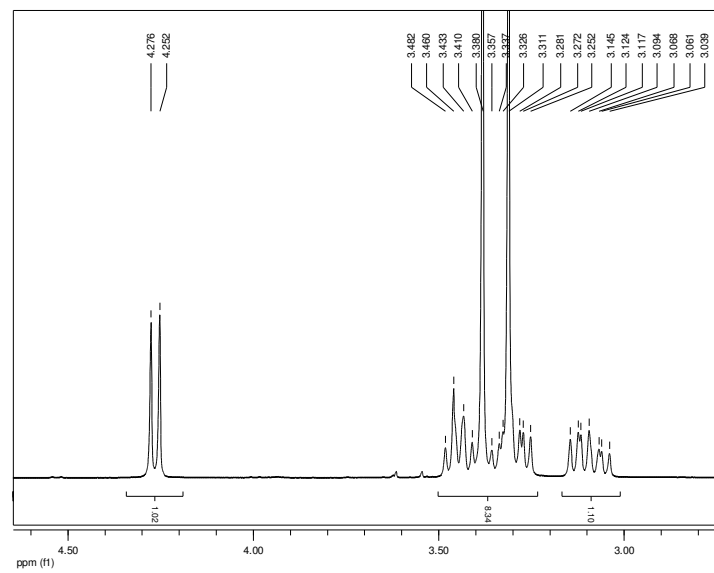
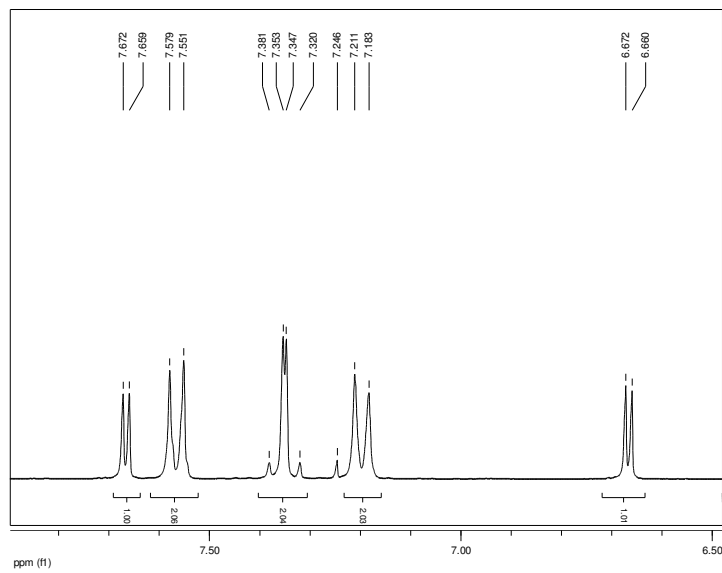
RMN-¹³C (75 MHz) de 194, TMS, CDCl₃



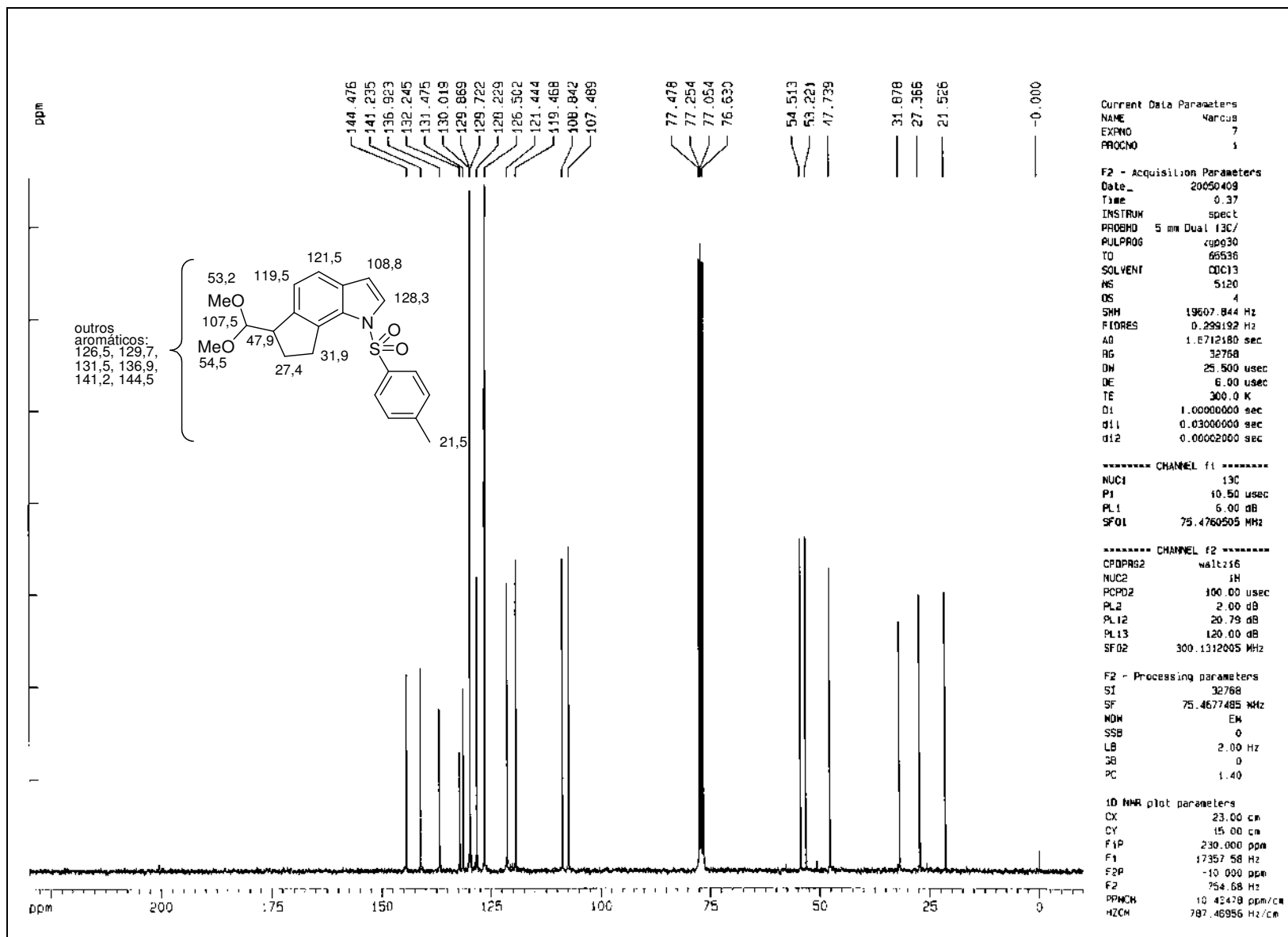
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **194**, TMS, CDCl₃



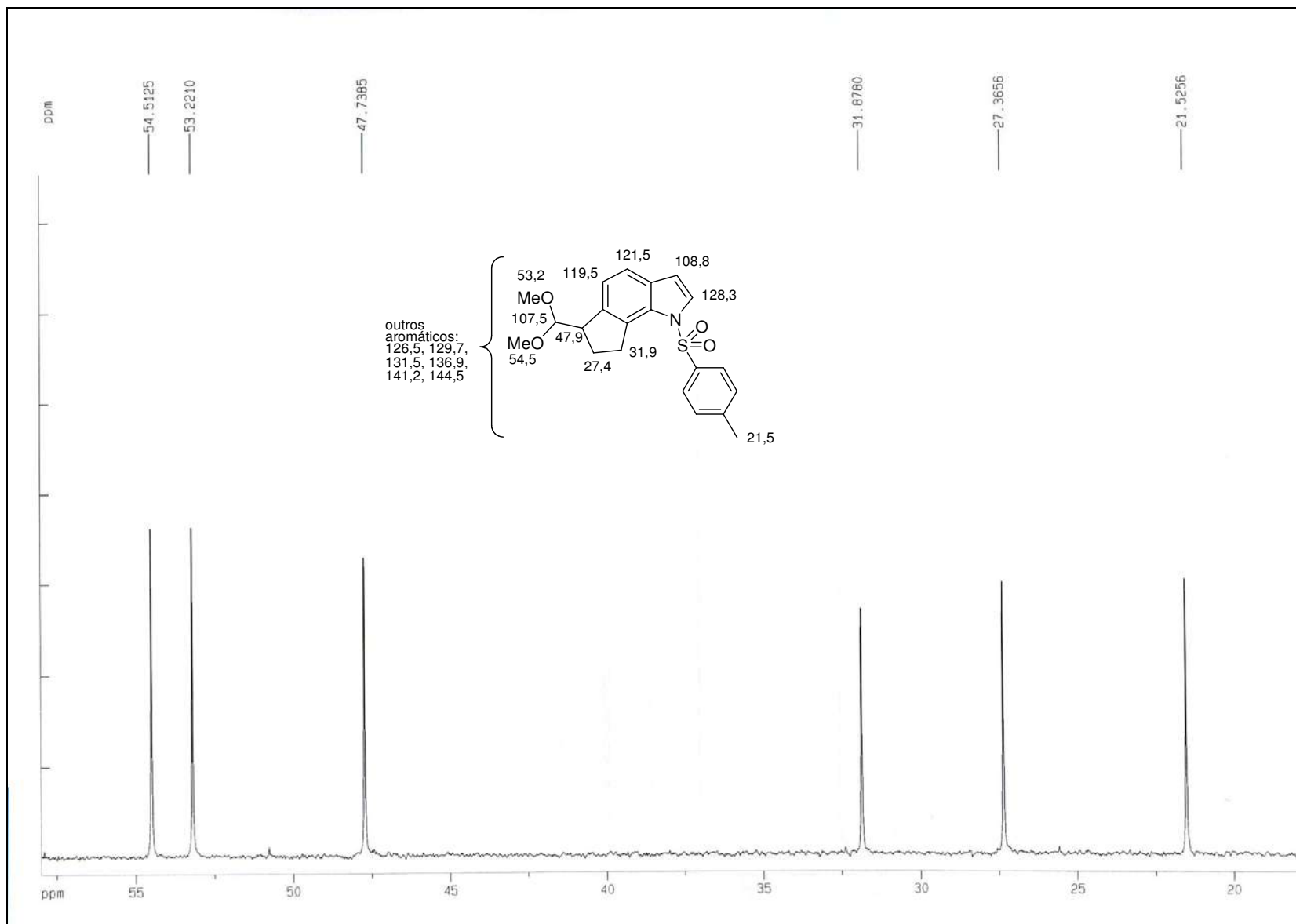
RMN-¹H (300 MHz) de **195**, TMS, CDCl₃



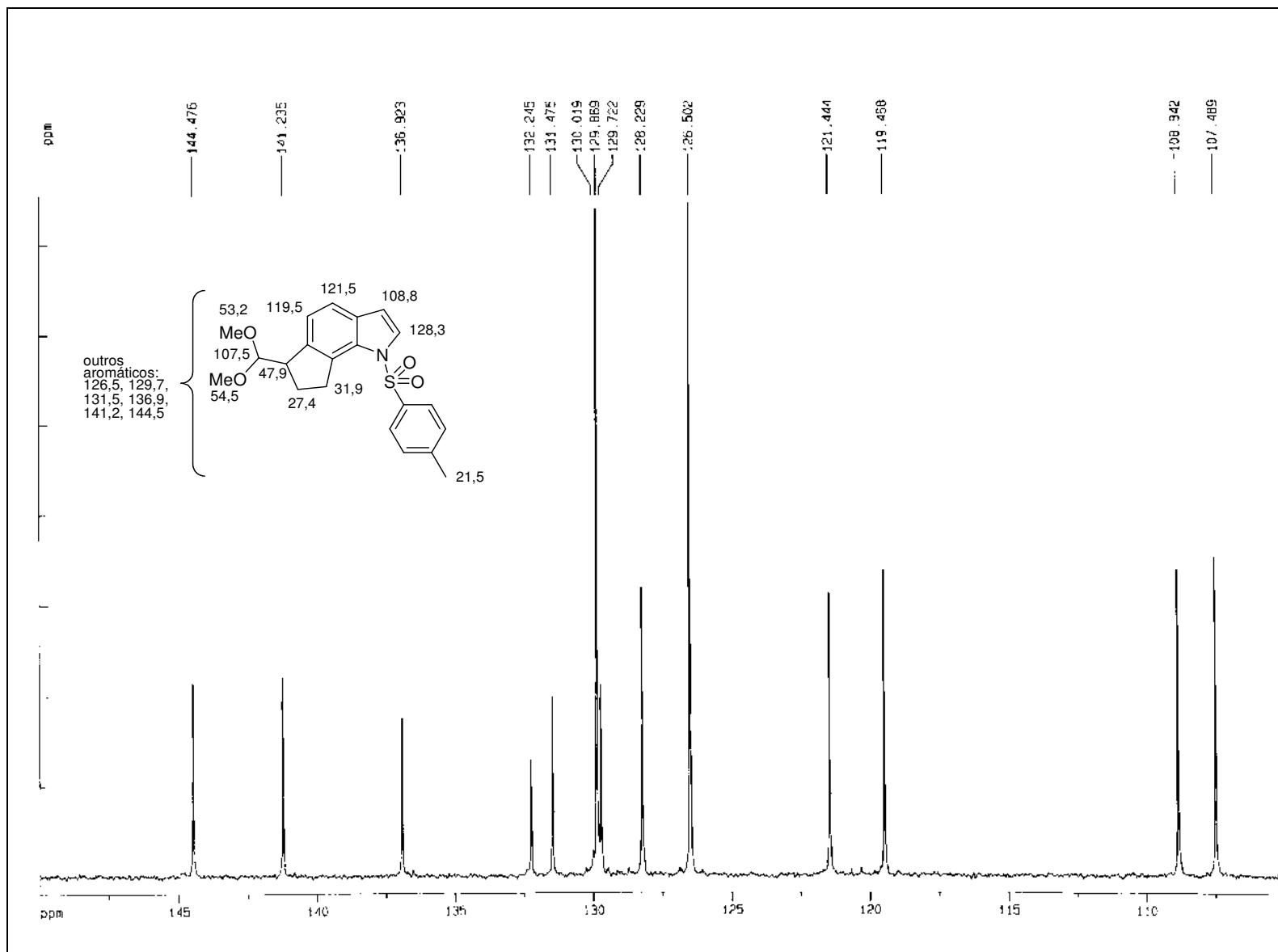
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **195**, TMS, CDCl₃



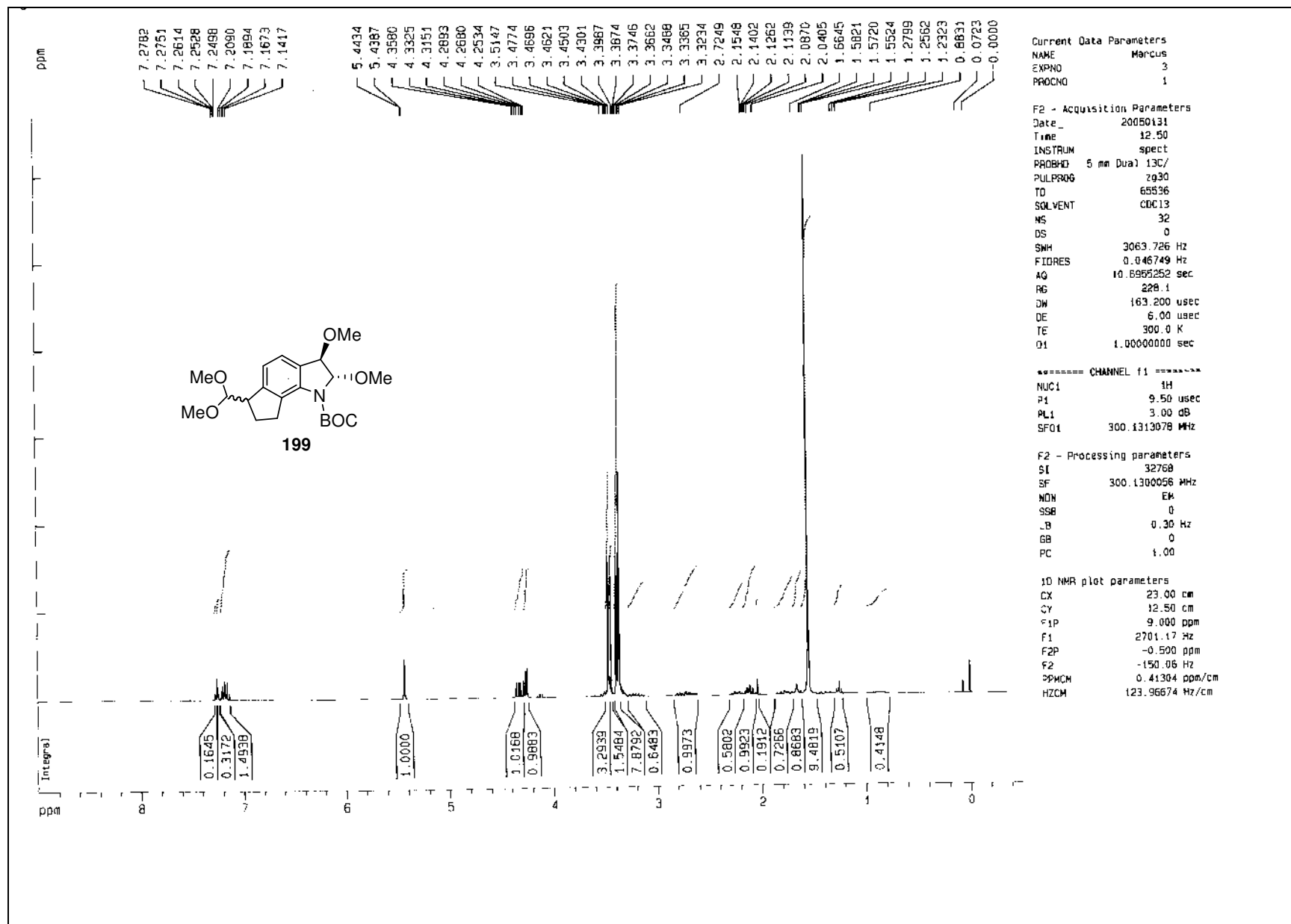
RMN-¹³C (75 MHz) de **195**, TMS, CDCl₃



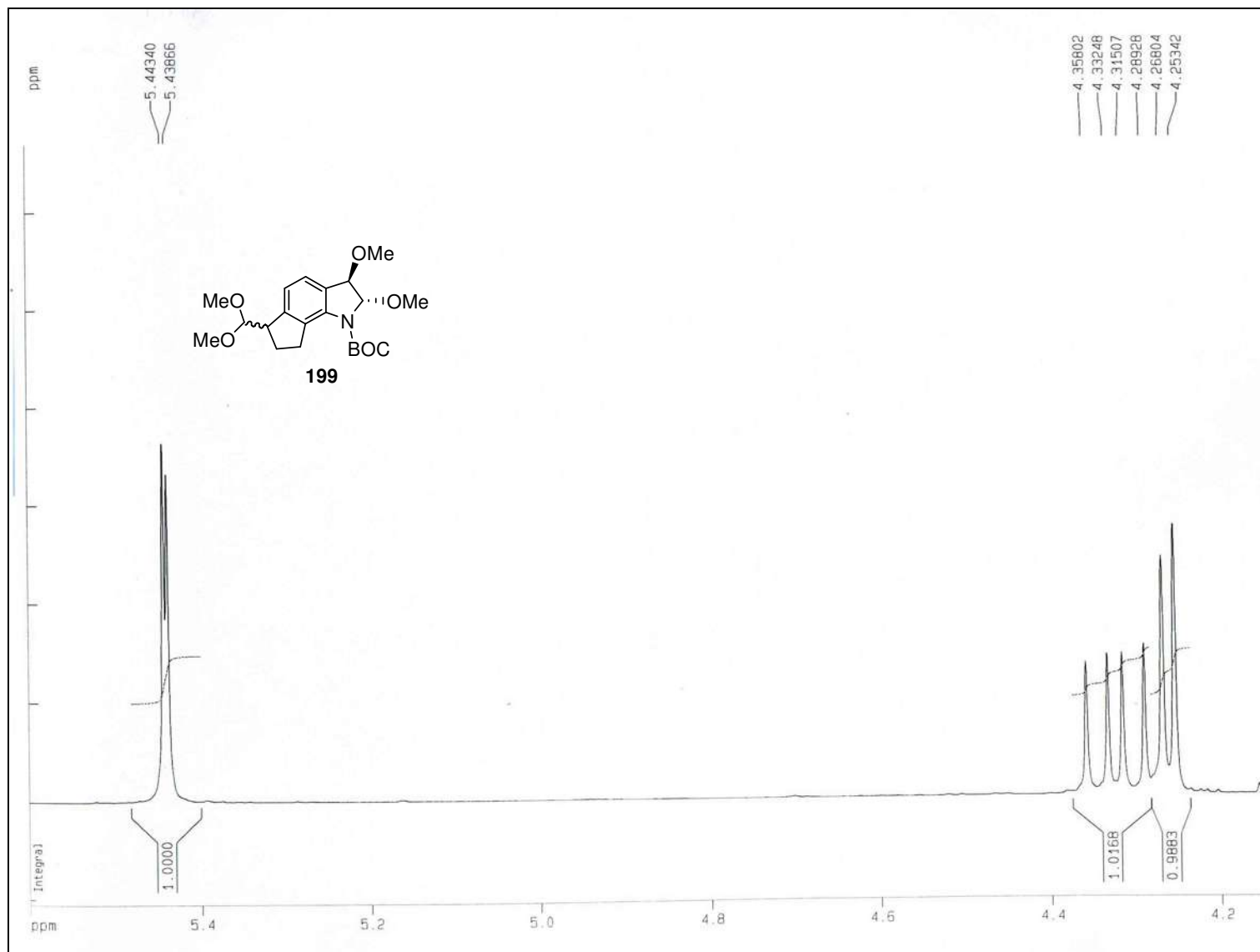
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **195**, TMS, CDCl₃



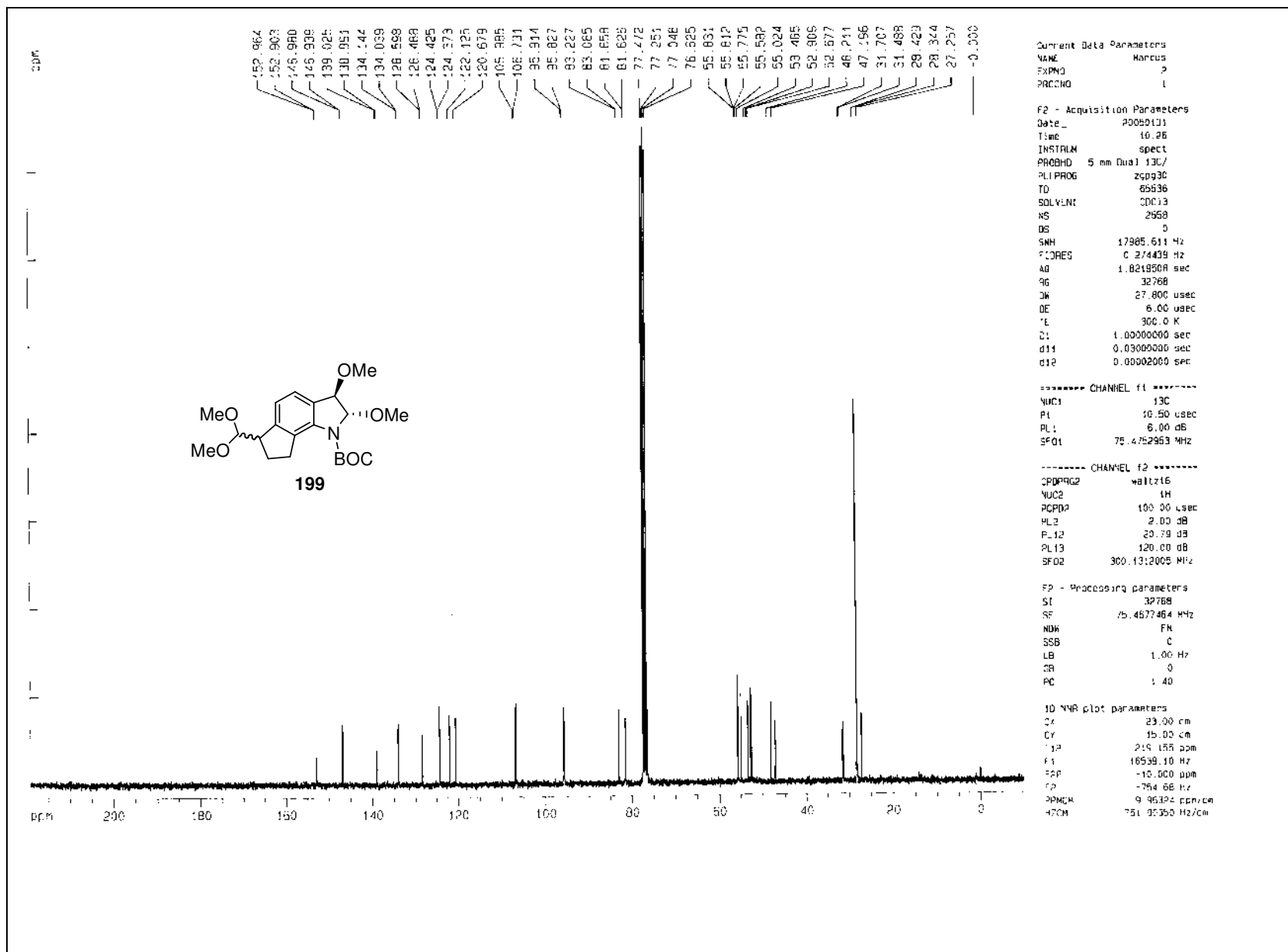
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **195**, TMS, CDCl₃



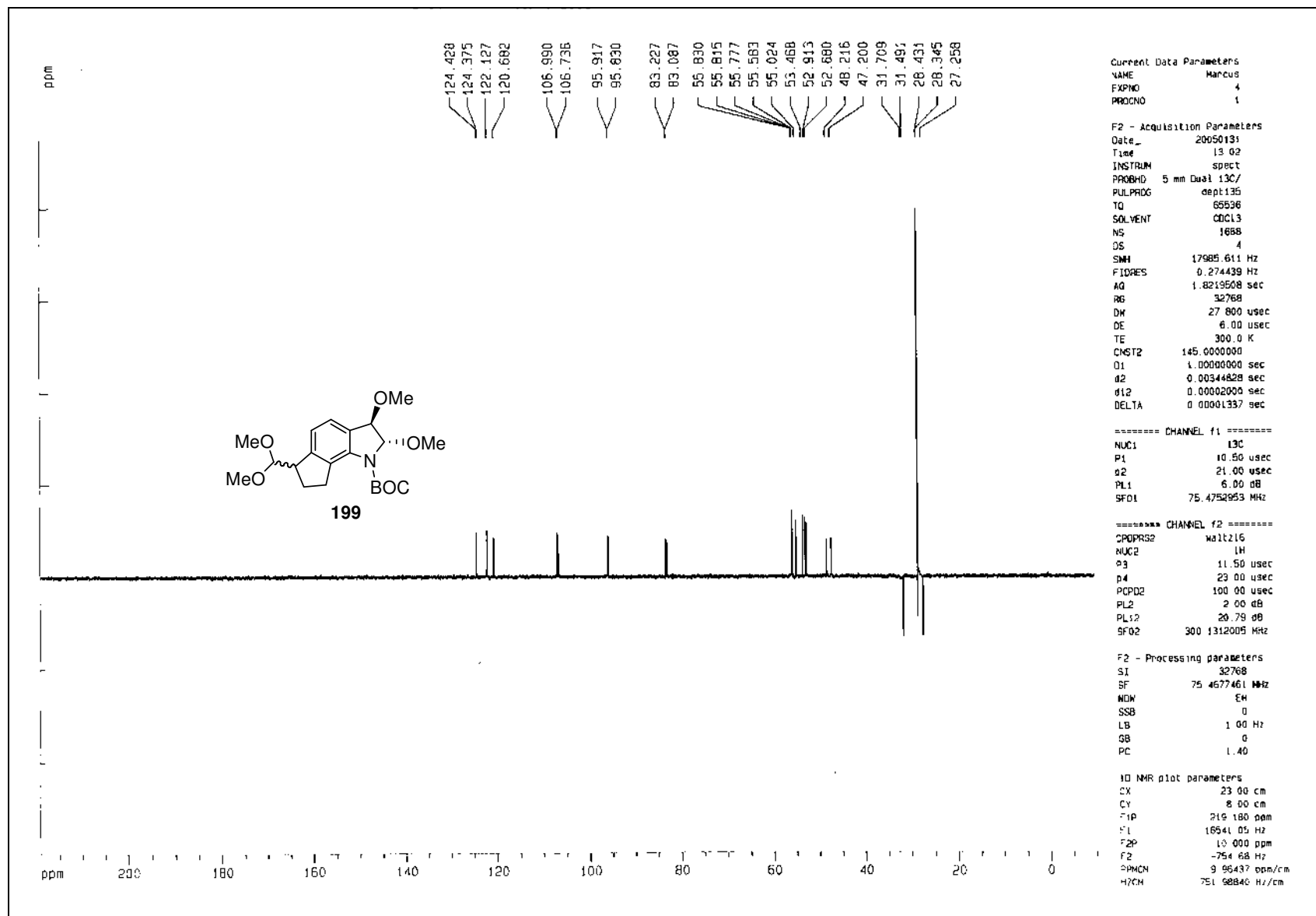
RMN-¹H (300 MHz) de **199**, TMS, CDCl₃



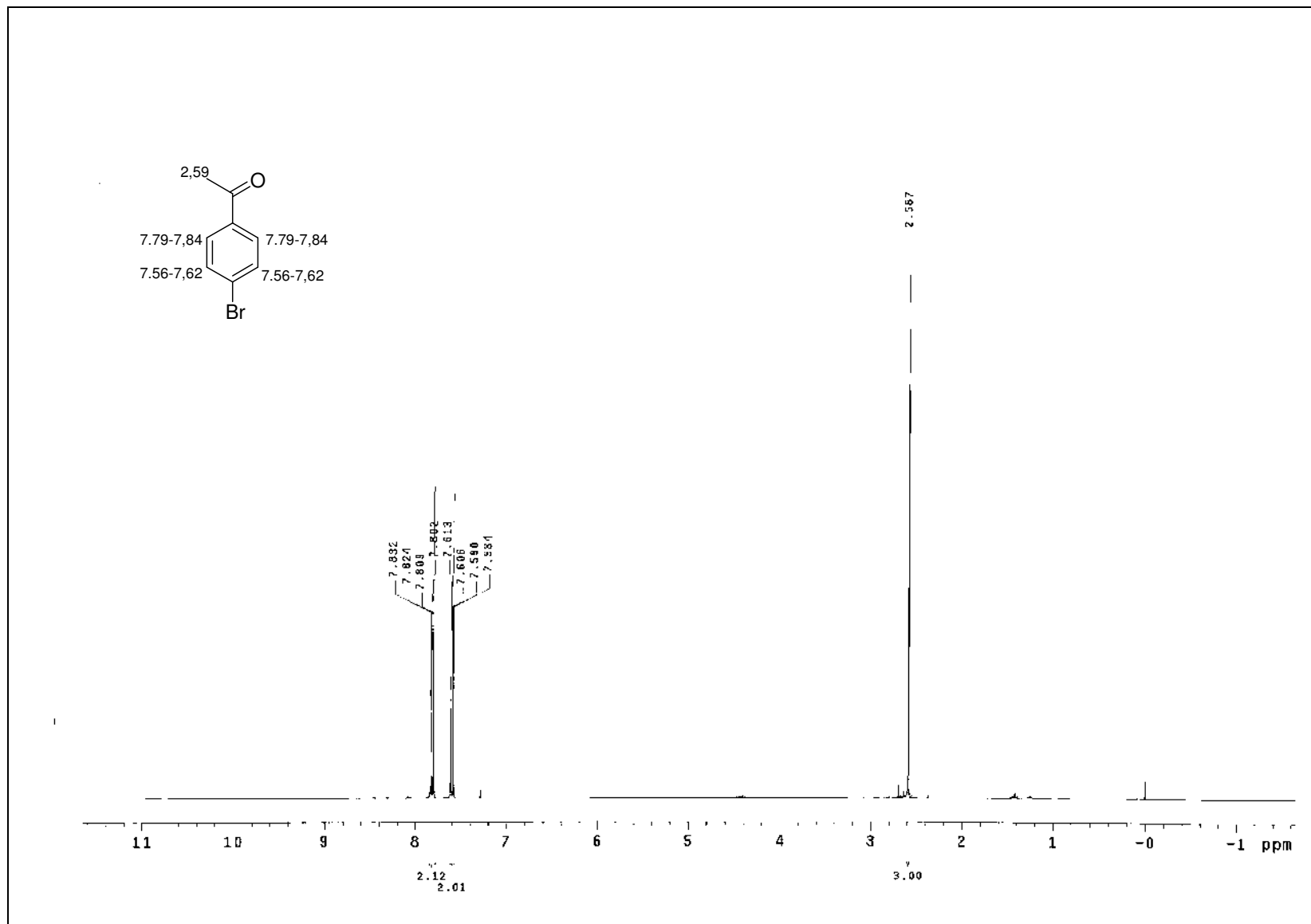
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **199**, TMS, CDCl₃



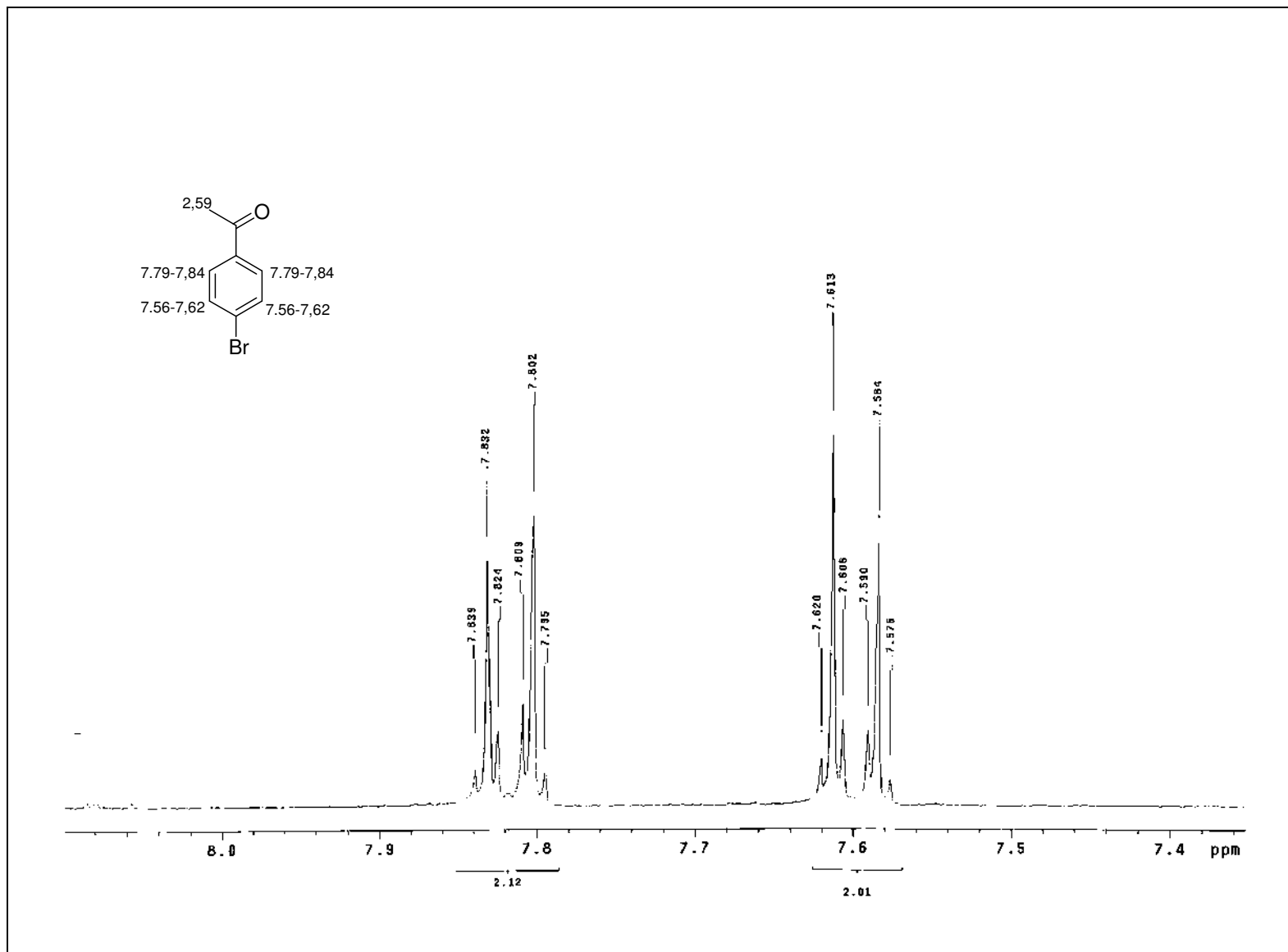
RMN-¹³C (75 MHz) de **199**, TMS, CDCl₃



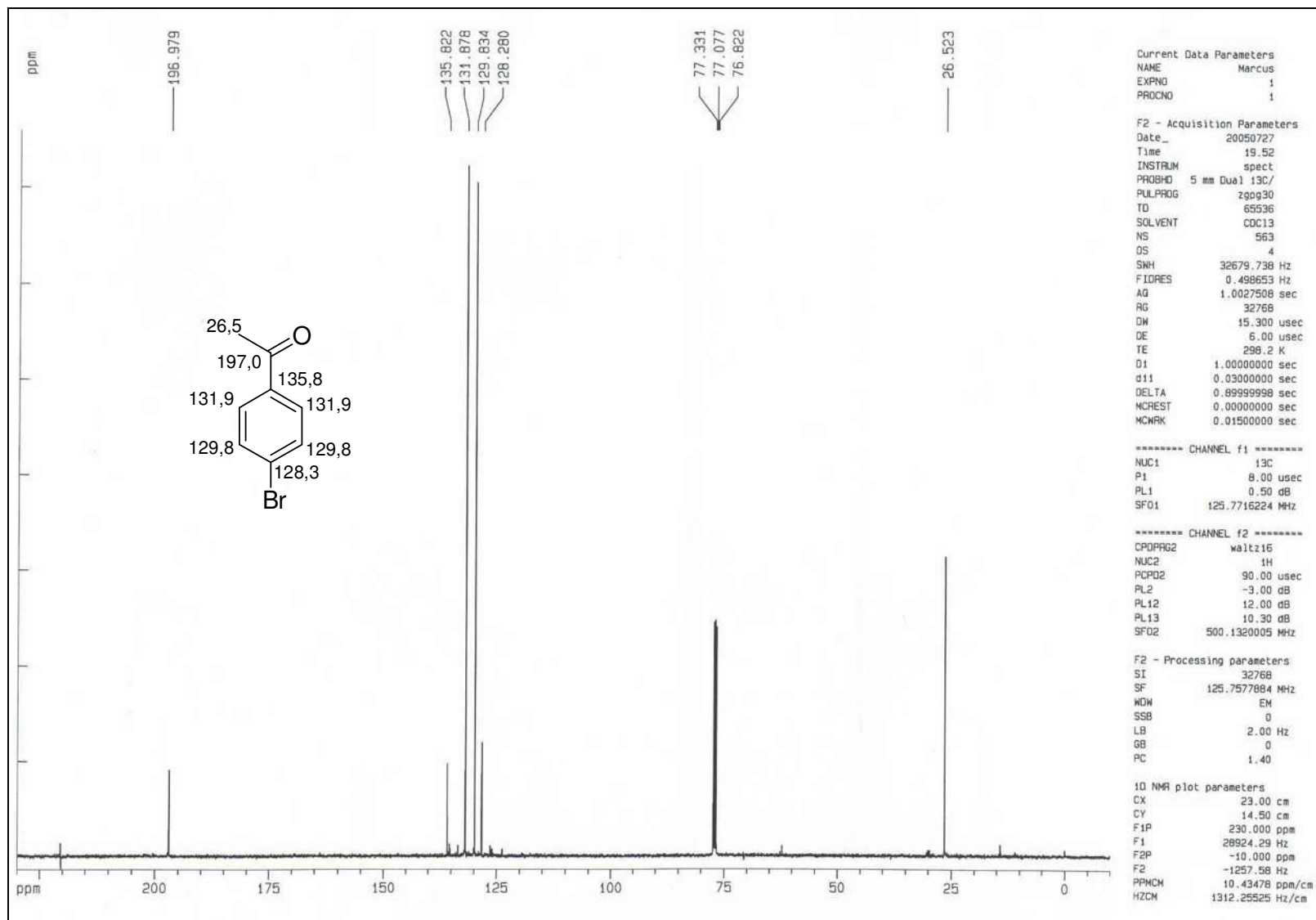
RMN-DEPT135 (75 MHz) de **199**, TMS, CDCl₃



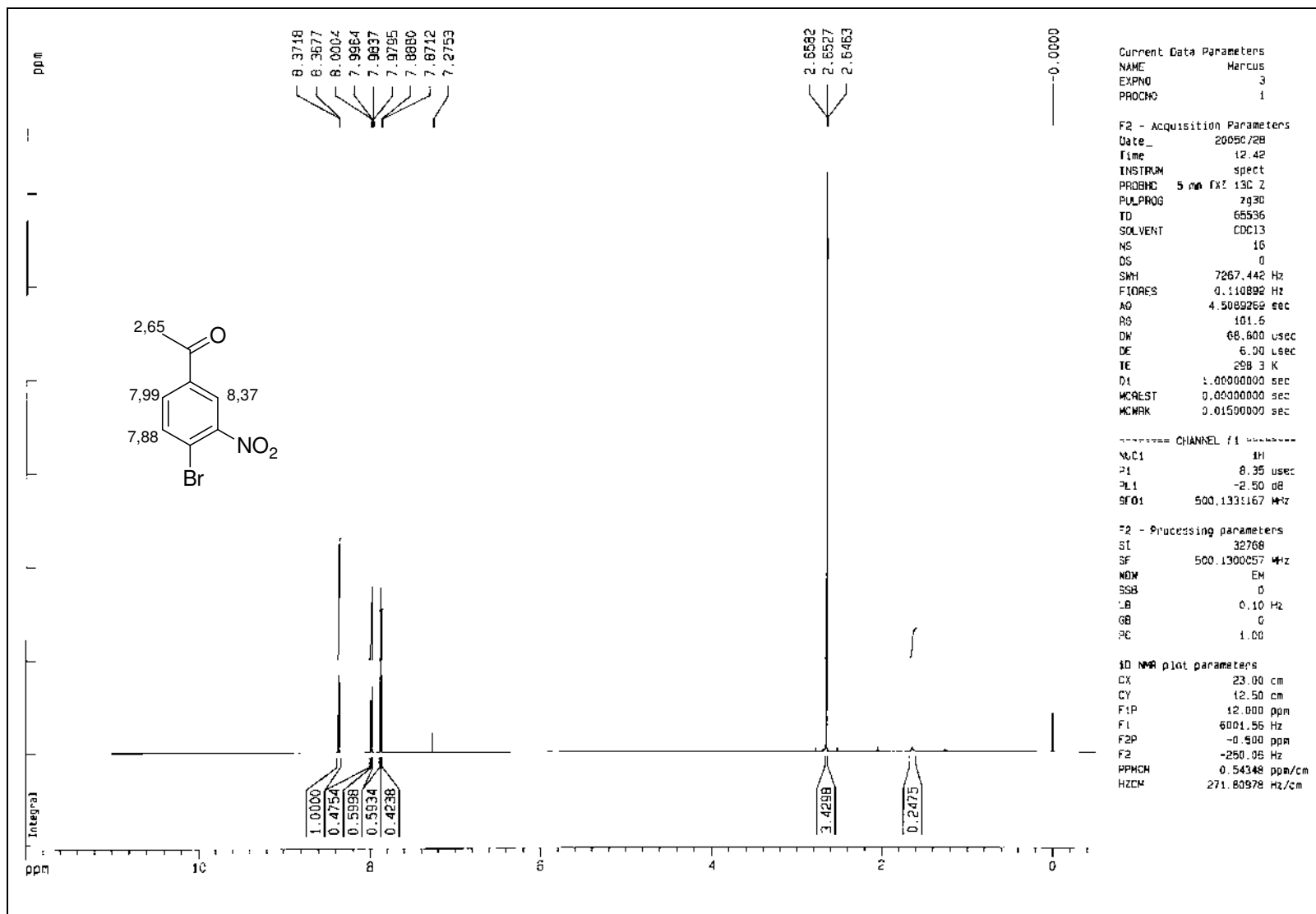
RMN- ^1H (300 MHz) da 4-bromo-acetofenona, TMS, CDCl_3

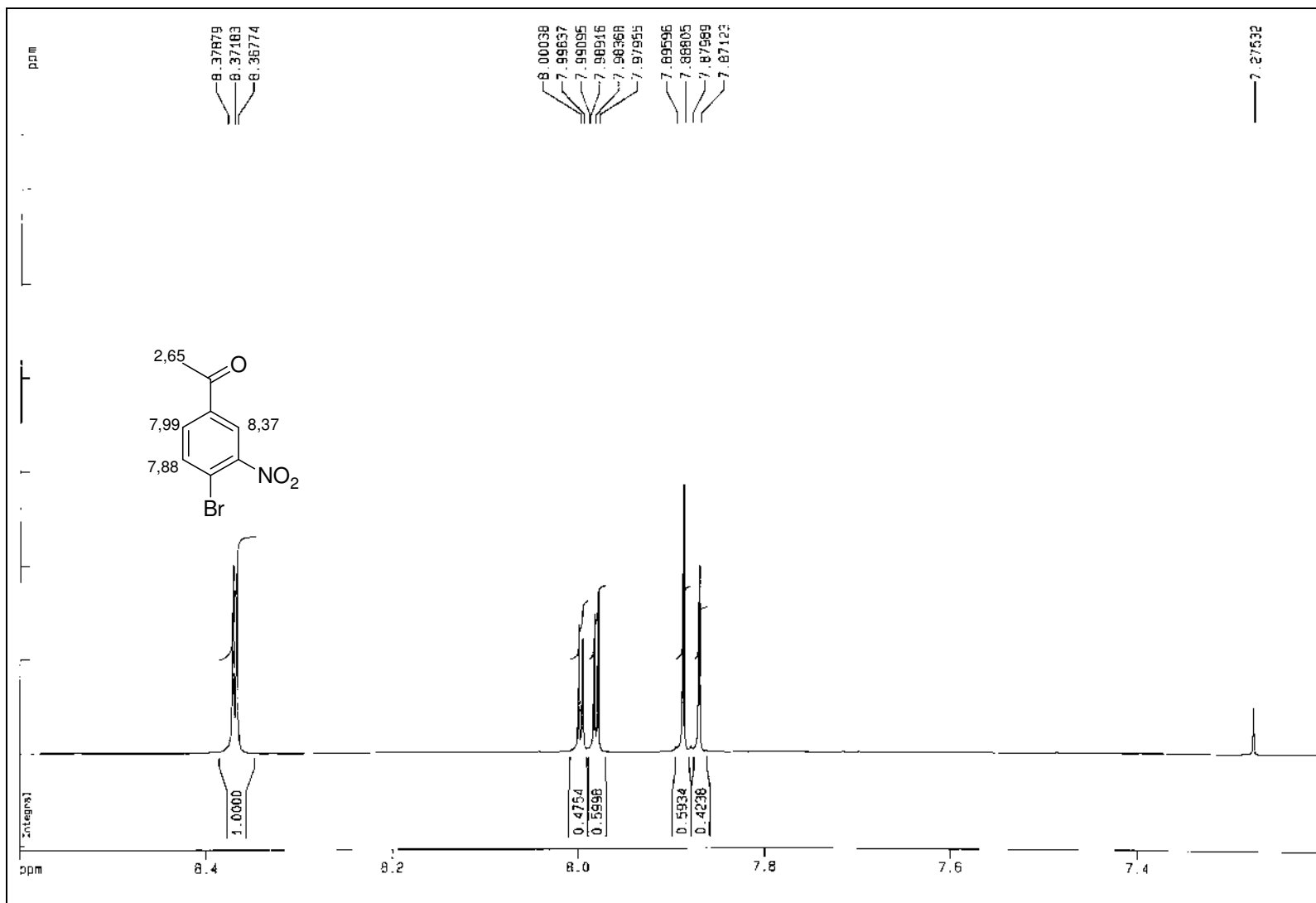


Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) da 4-bromo-acetofenona, TMS, CDCl_3

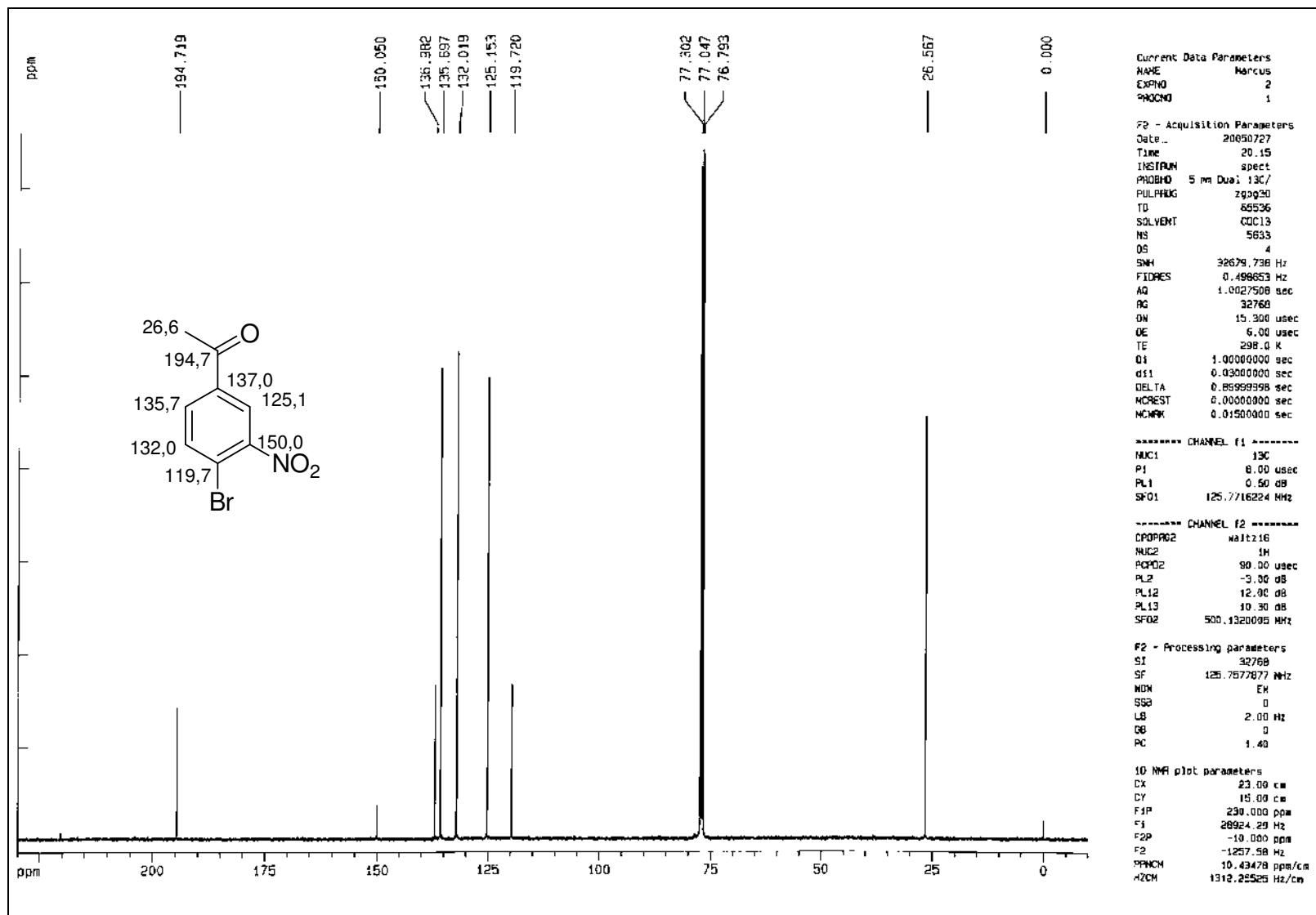


RMN-¹H (125 MHz) da 4-bromo-acetofenona, TMS, CDCl₃

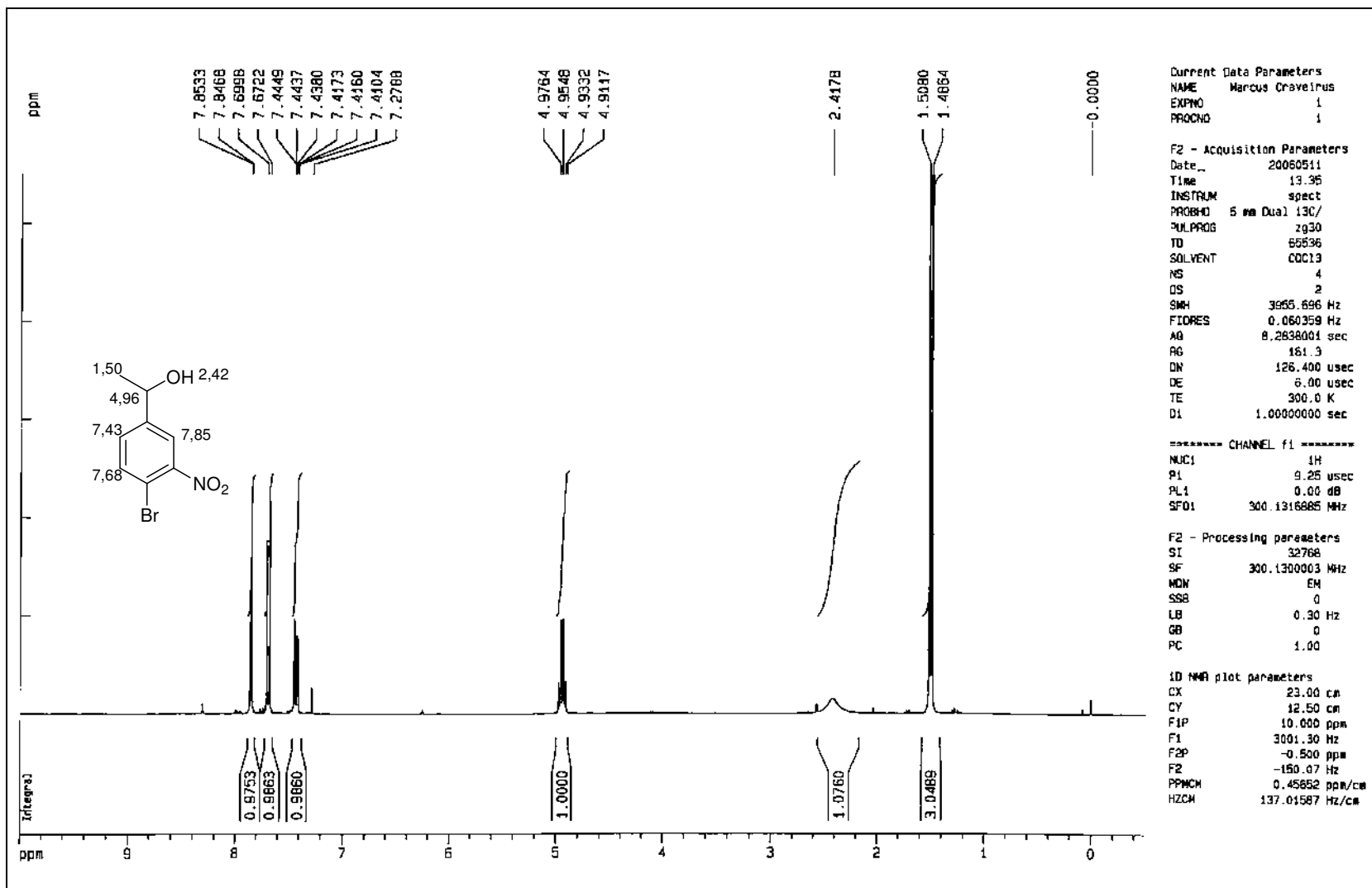




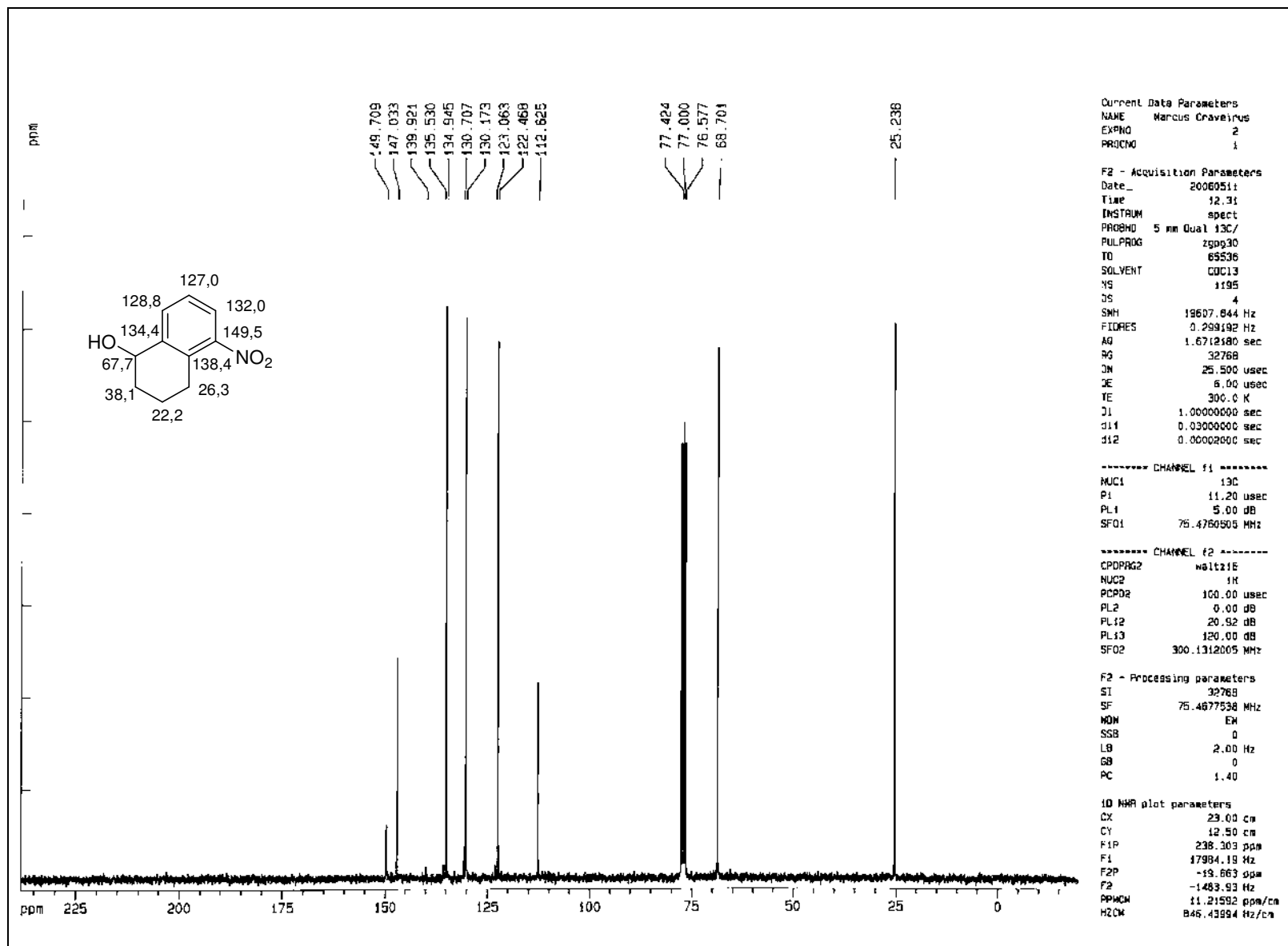
Expansão do espectro de RMN- ^1H (500 MHz) da 4-bromo-3-nitroacetofenona, TMS, CDCl_3



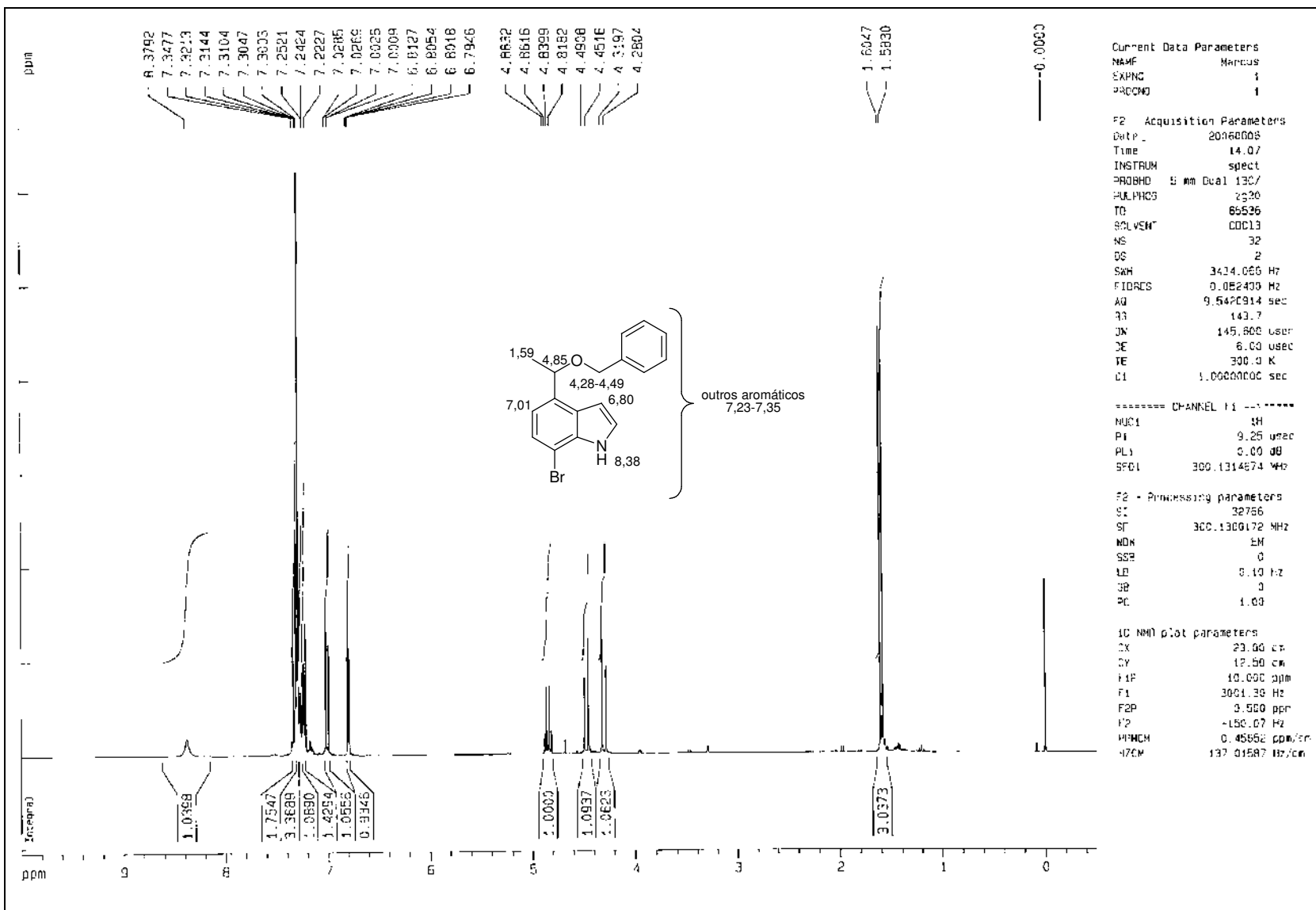
RMN-¹³C (125 MHz), TMS, CDCl₃



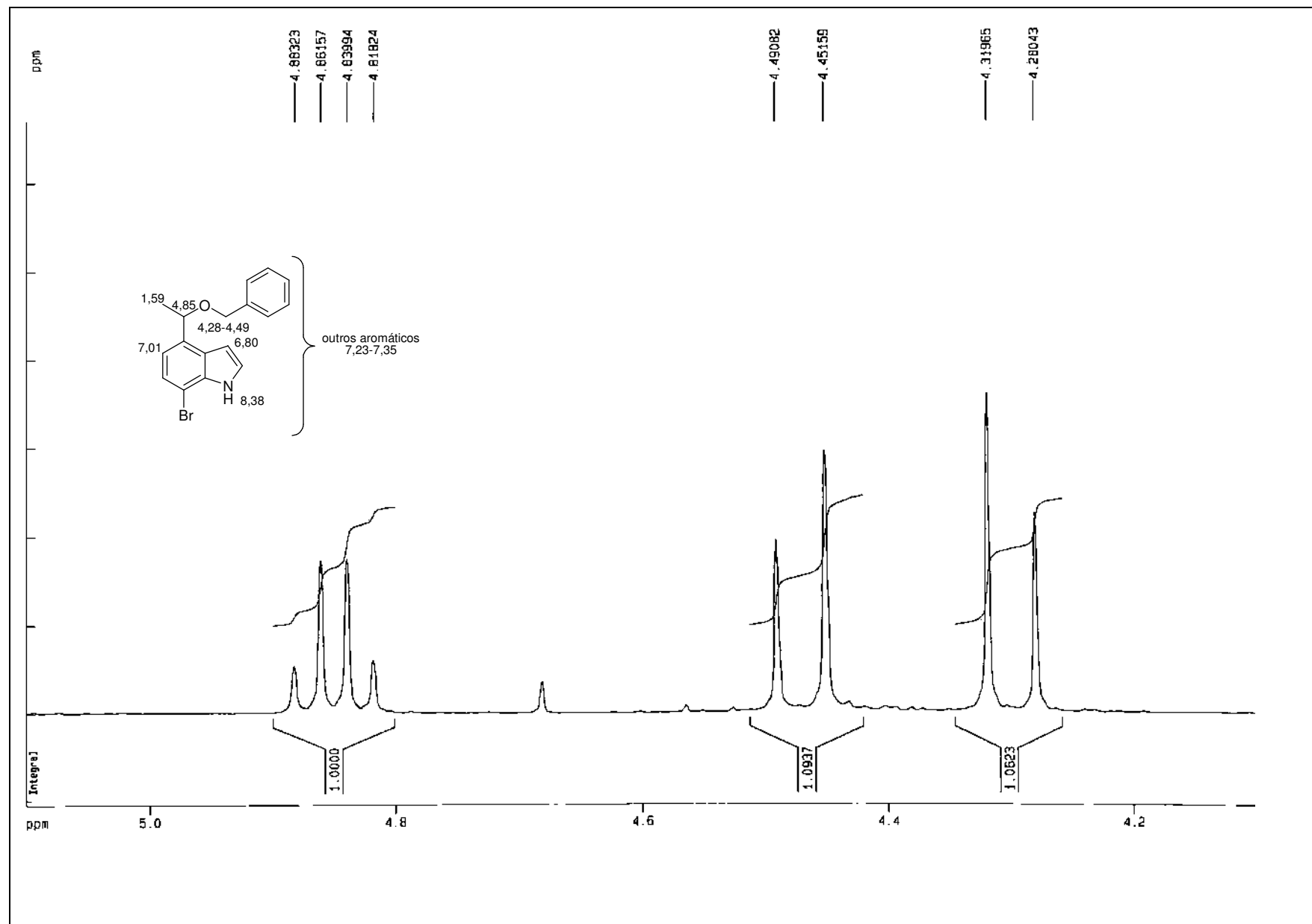
RMN-¹H (300 MHz) de 201 TMS, CDCl₃



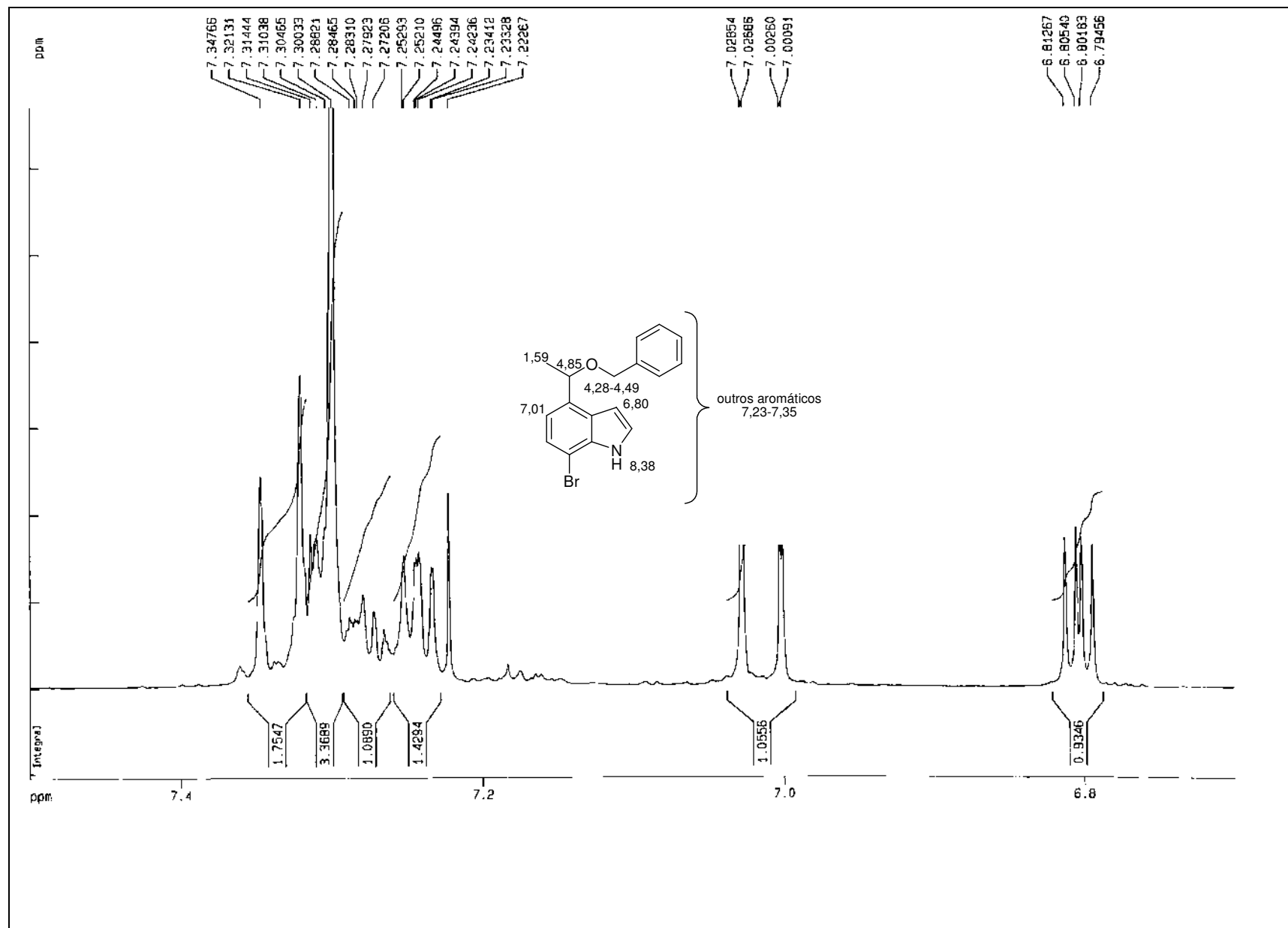
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **201**, TMS, CDCl₃

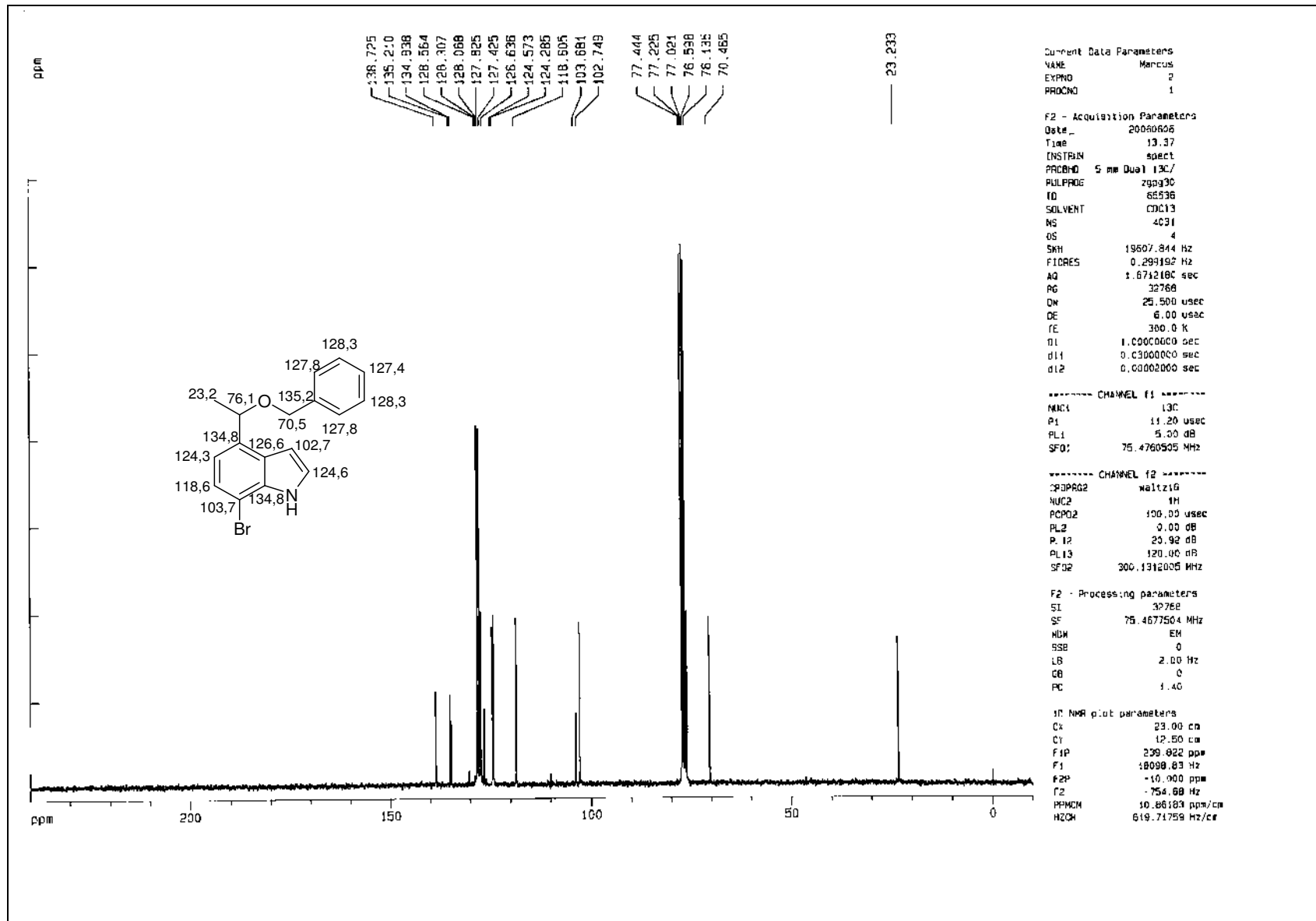


RMN-¹H (300 MHz) de **203**, TMS, CDCl₃

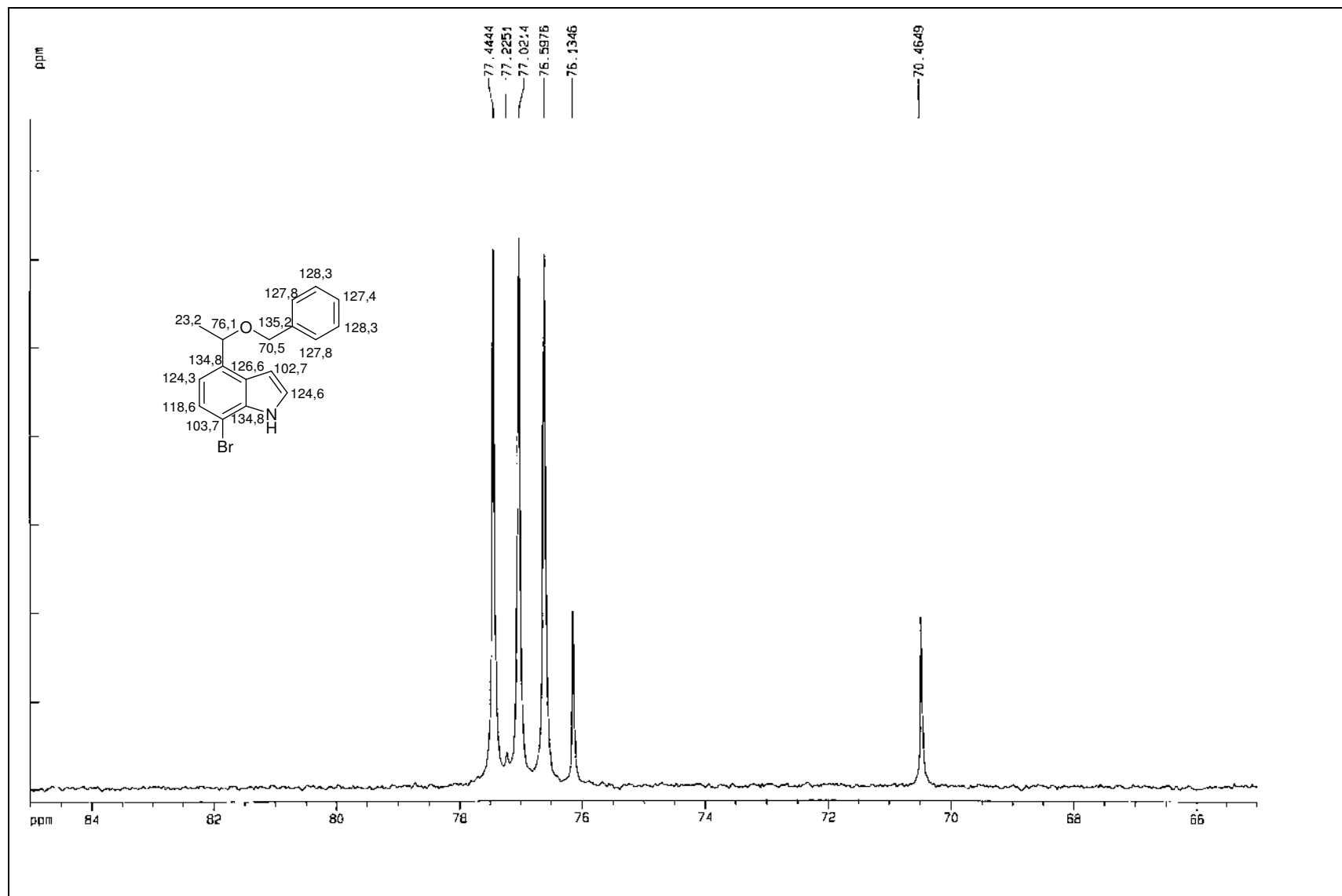


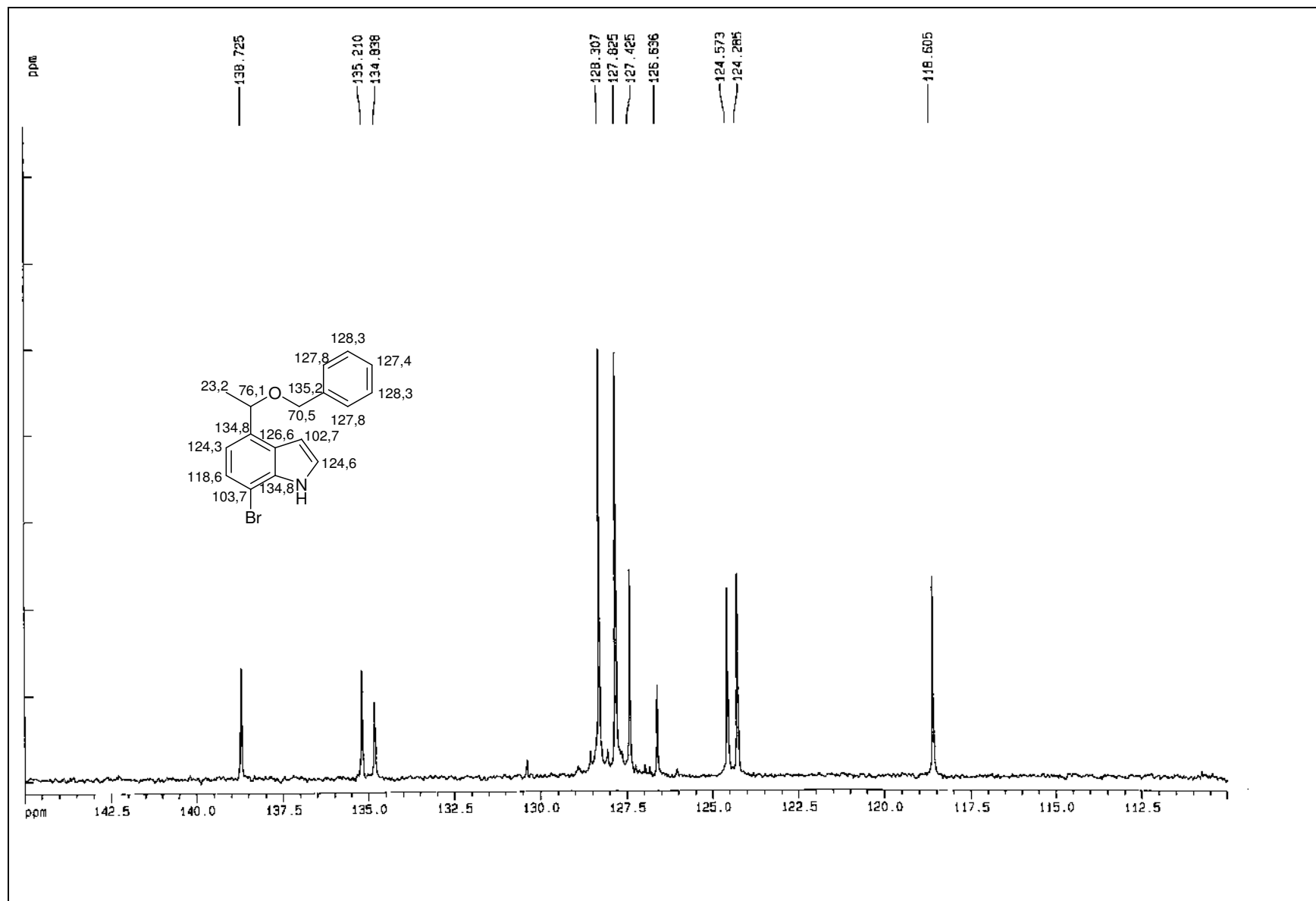
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **203**, TMS, CDCl₃





RMN-¹³C (75 MHz) de **203**, TMS, CDCl₃

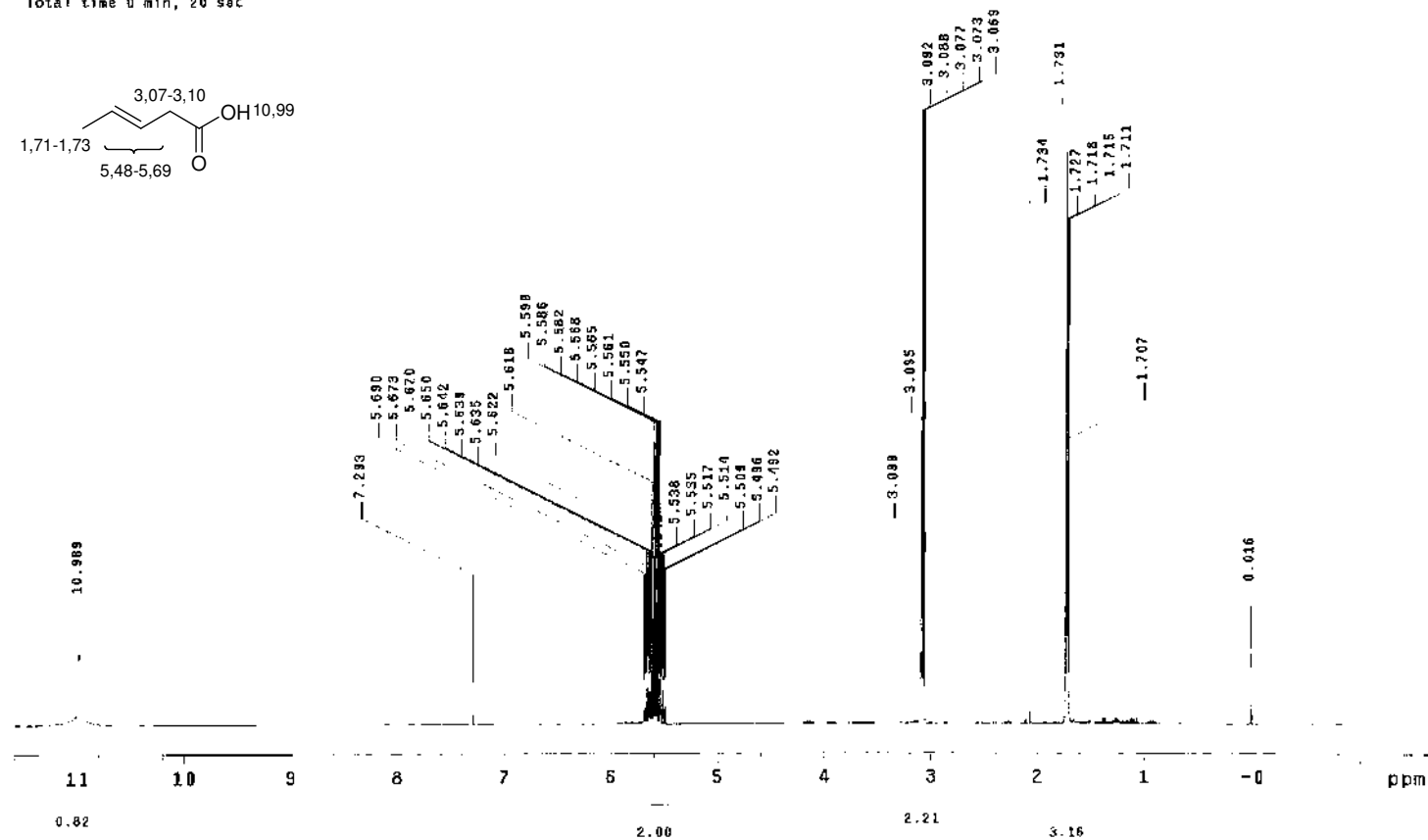
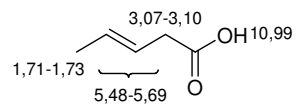




Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz), TMS, CDCl_3

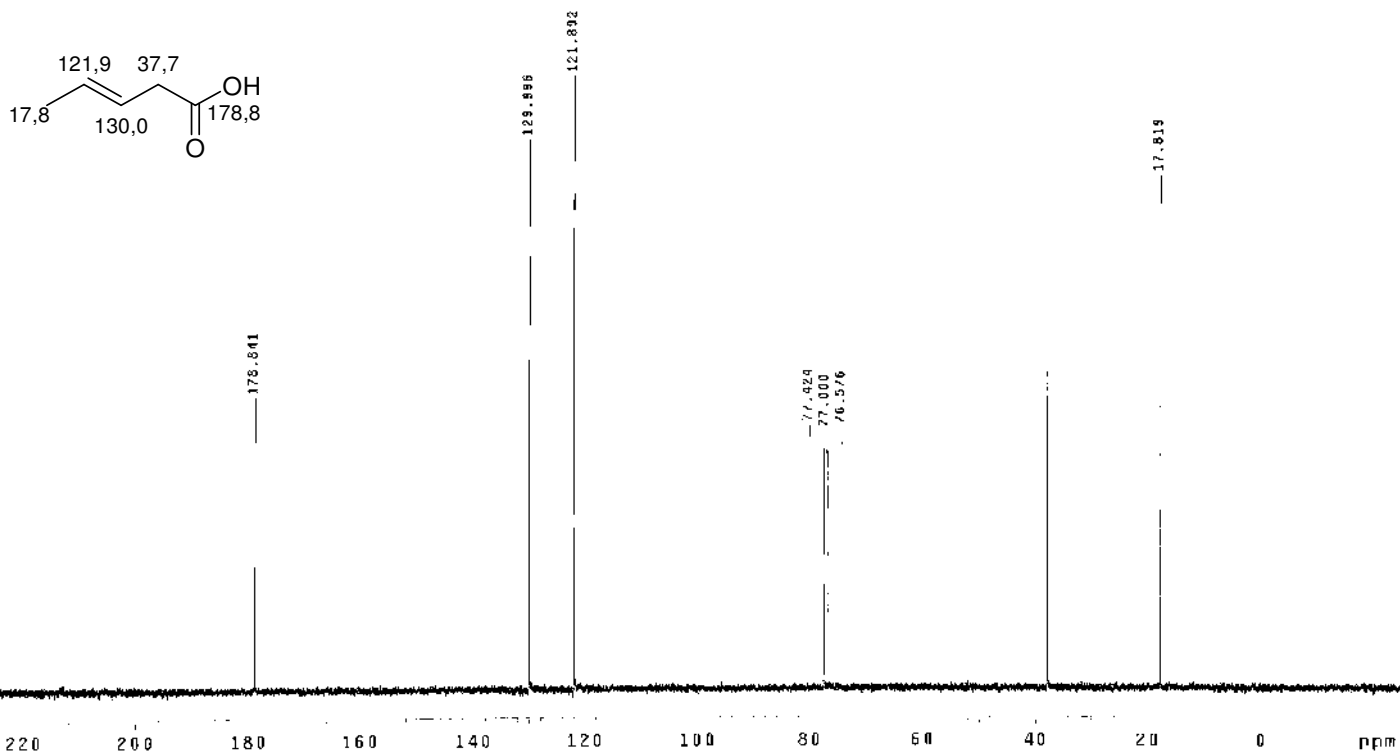
ácido 3-penténico
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 INOVA-300 "Inova1"

 Relax. delay 0.904 sec
 Pulse 15.0 degrees
 Acq. time 4.056 sec
 Width 4000.0 Hz
 4 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9468517 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 20 sec

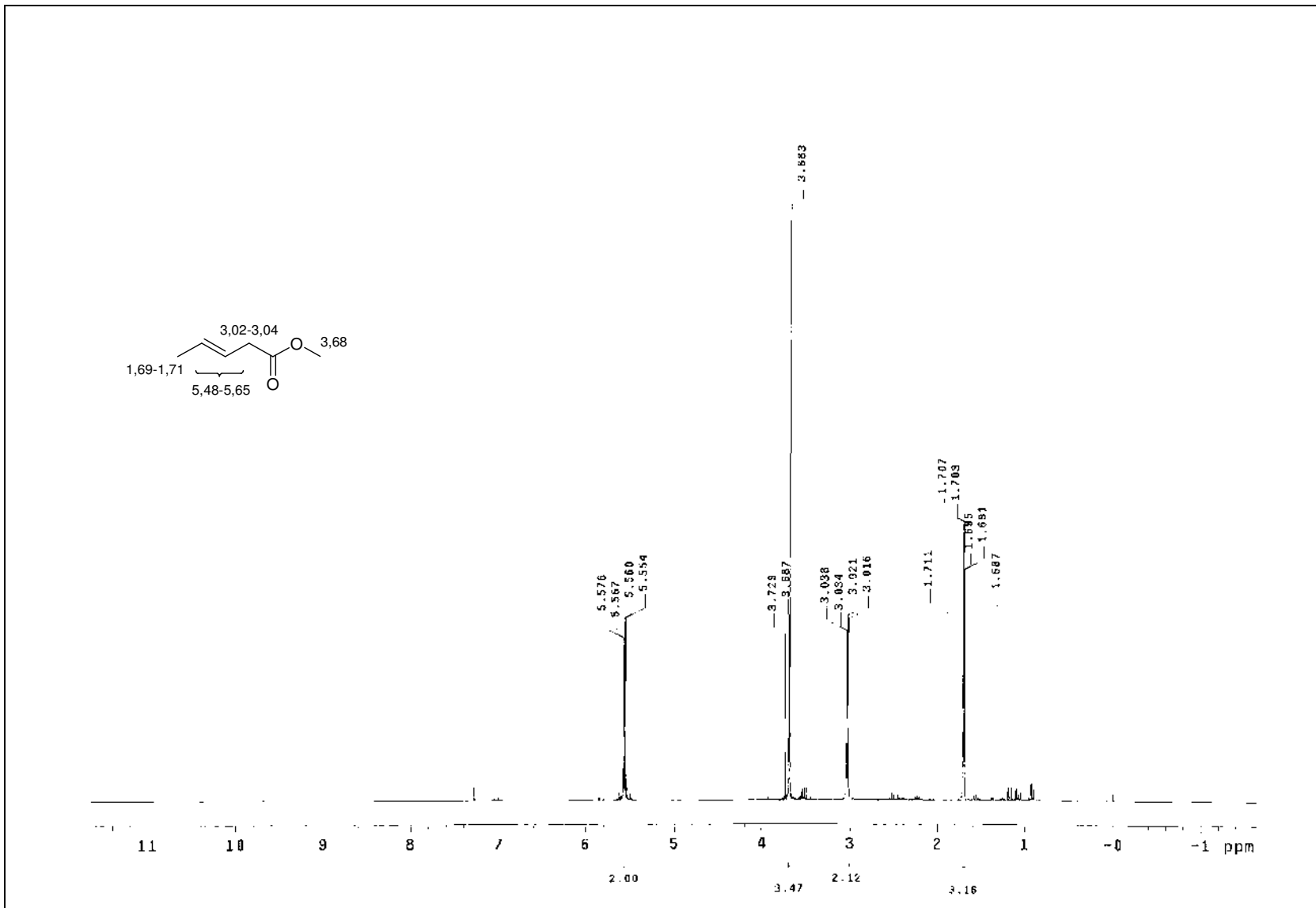


RMN-¹H (300 MHz) do ácido 3-penténico, TMS, CDCl₃

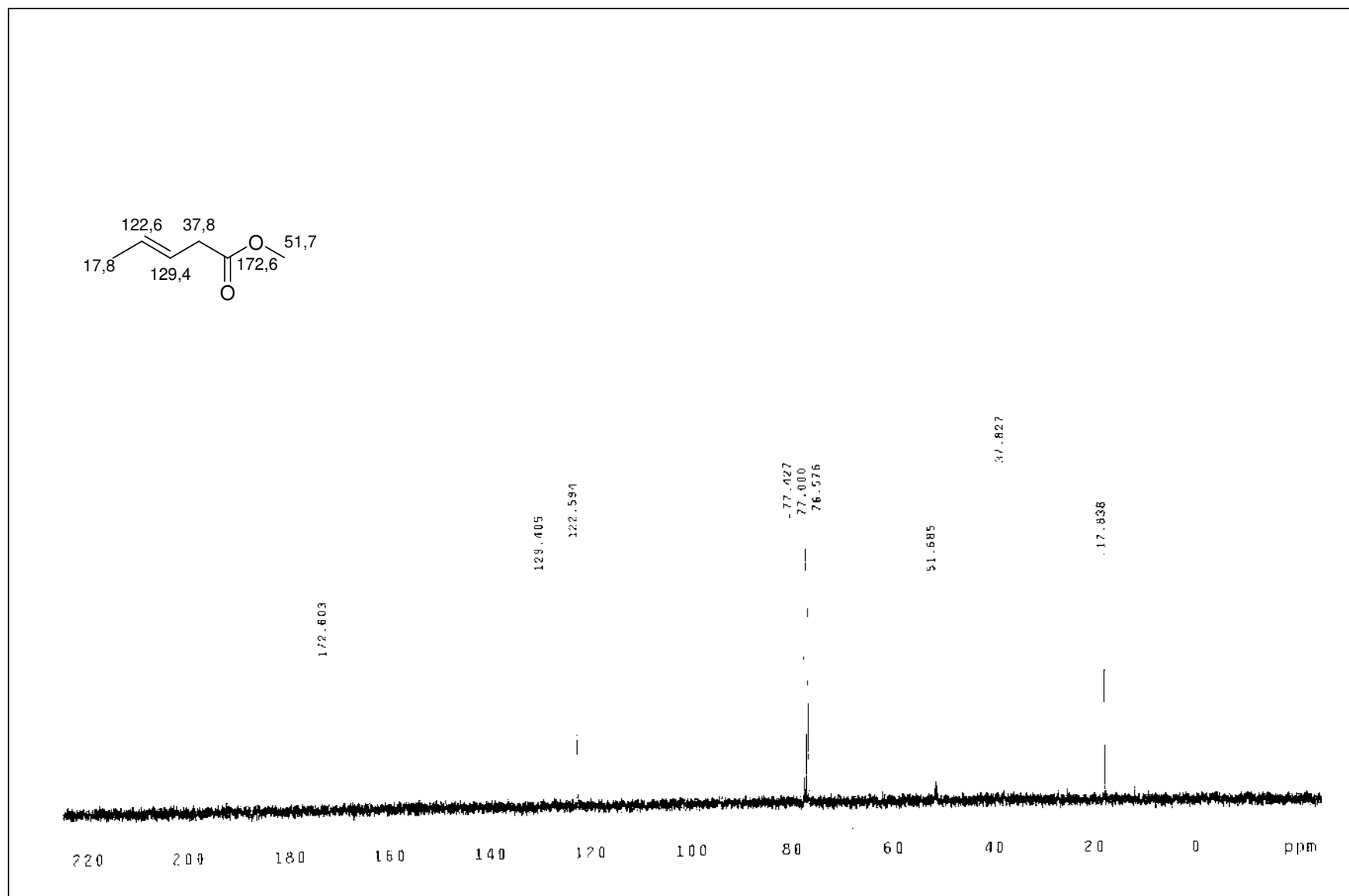
ácido 3-pentenóico
Pulse Sequence: s2pu'
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
INOVA-300 "inova1"
Relax. delay 0.235 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.765 sec
Width 18855.0 Hz
368 repetitions
OBSERVE C13, 75.4217008 MHz
DECUPLE H1, 299.9483515 MHz
Power 35 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 1310/2
Total time 1 hr, 40 min, 26 sec



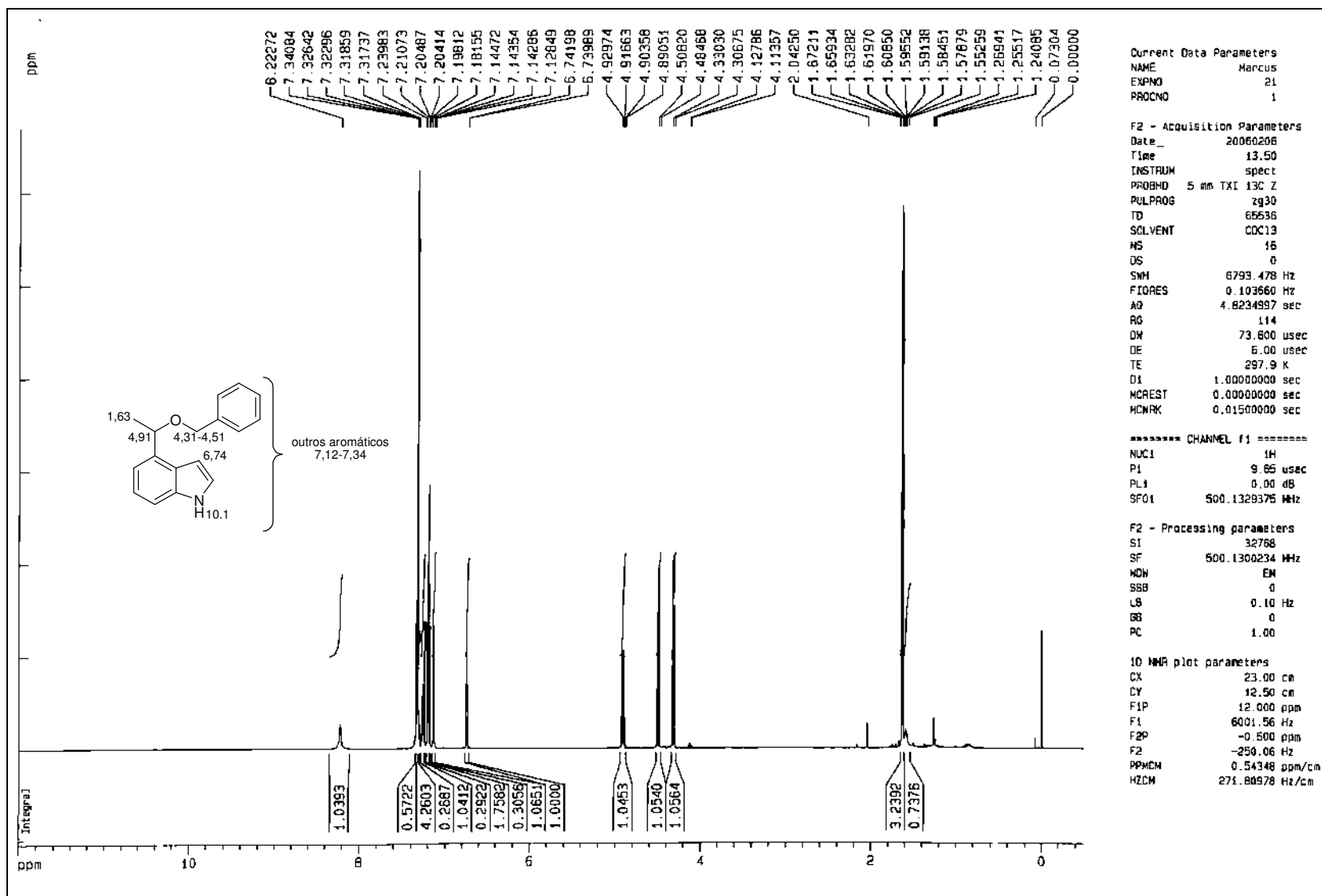
RMN-¹³C (75 MHz) do ácido 3-pentenóico, TMS, CDCl₃



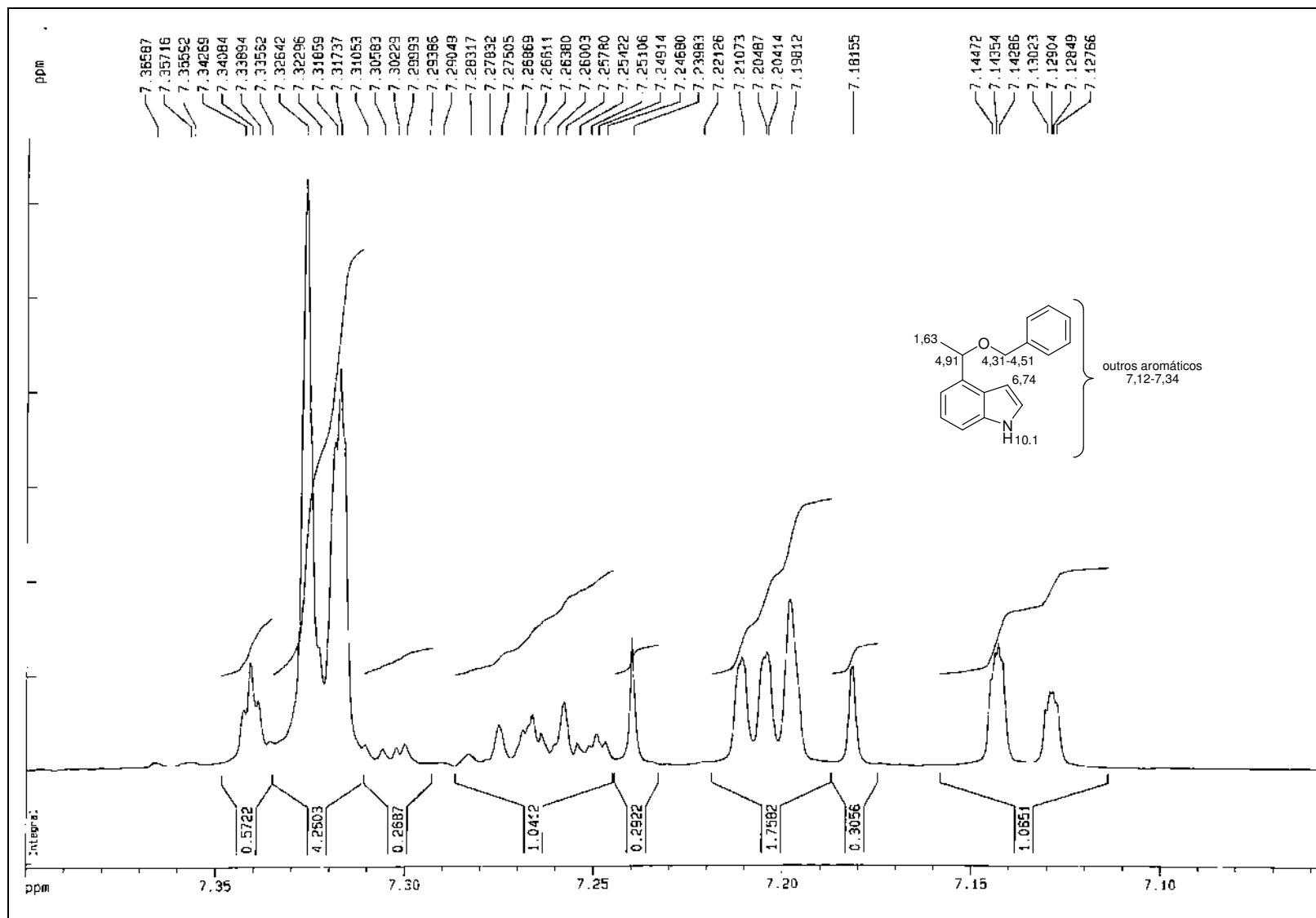
RMN-¹H (300 MHz) do 3-pentenoato de metila, TMS, CDCl₃



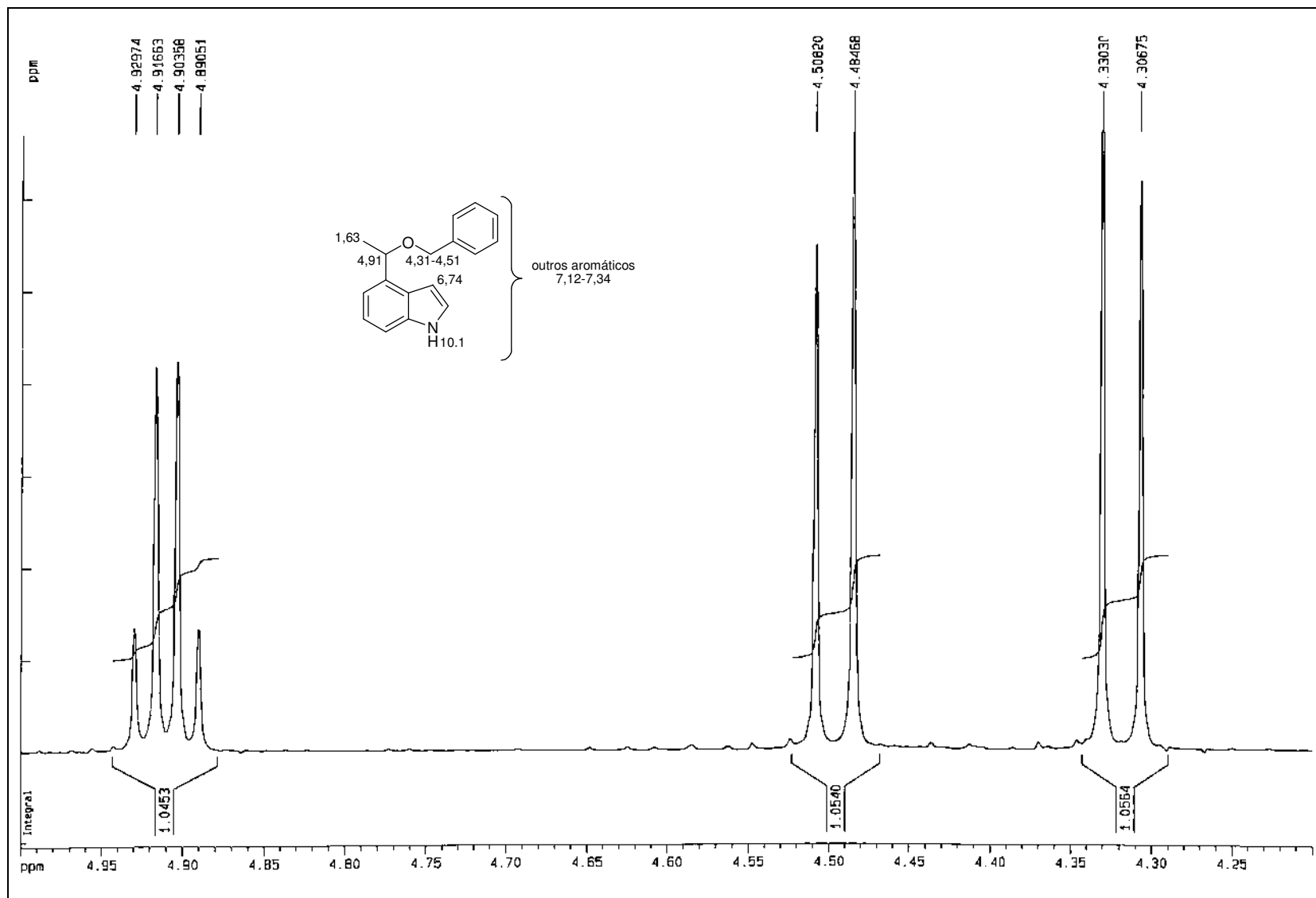
RMN- ^{13}C (75 MHz) do 3-pentenoato de metila, TMS, CDCl_3



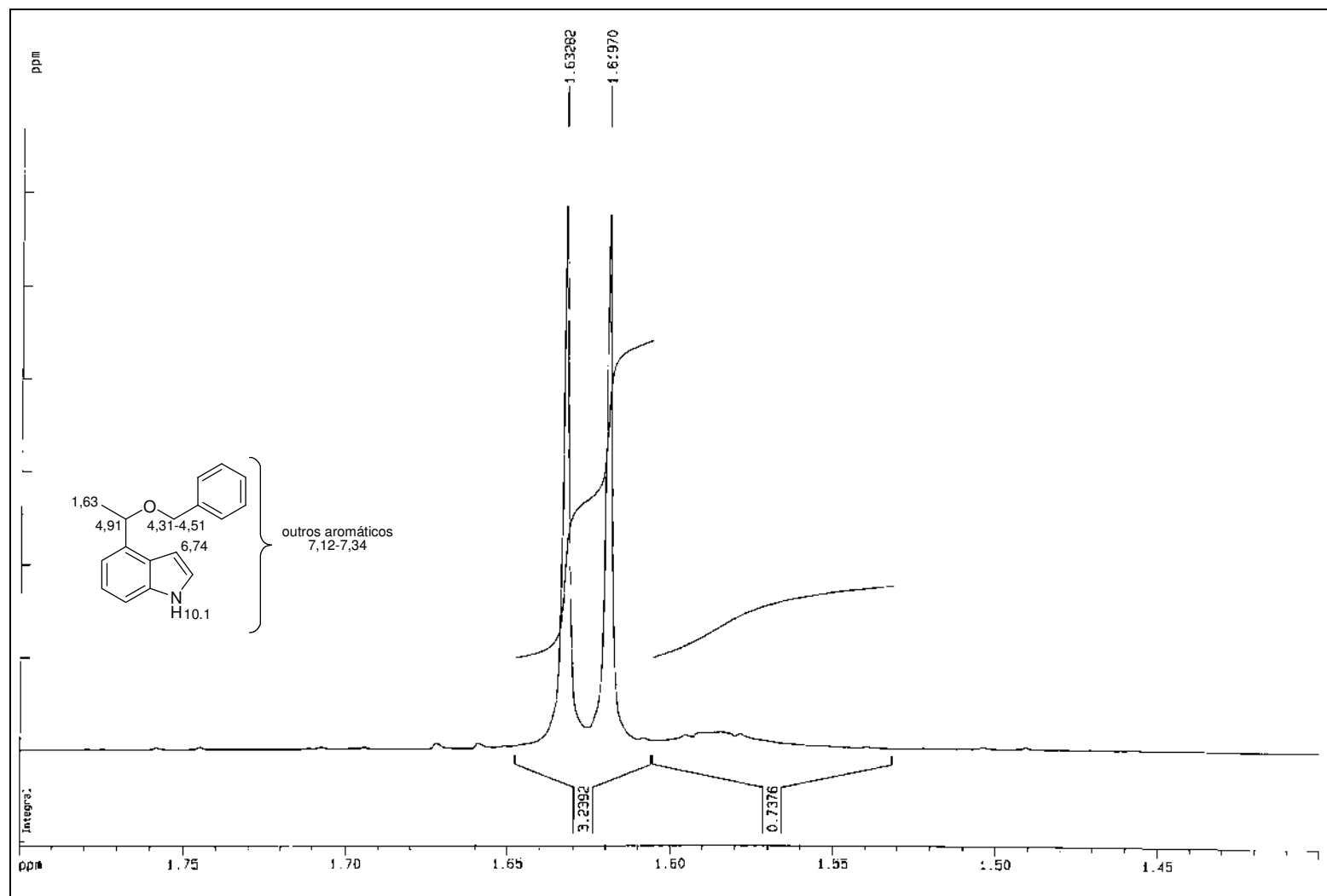
RMN-¹H (300 MHz) de **216** TMS, CDCl₃



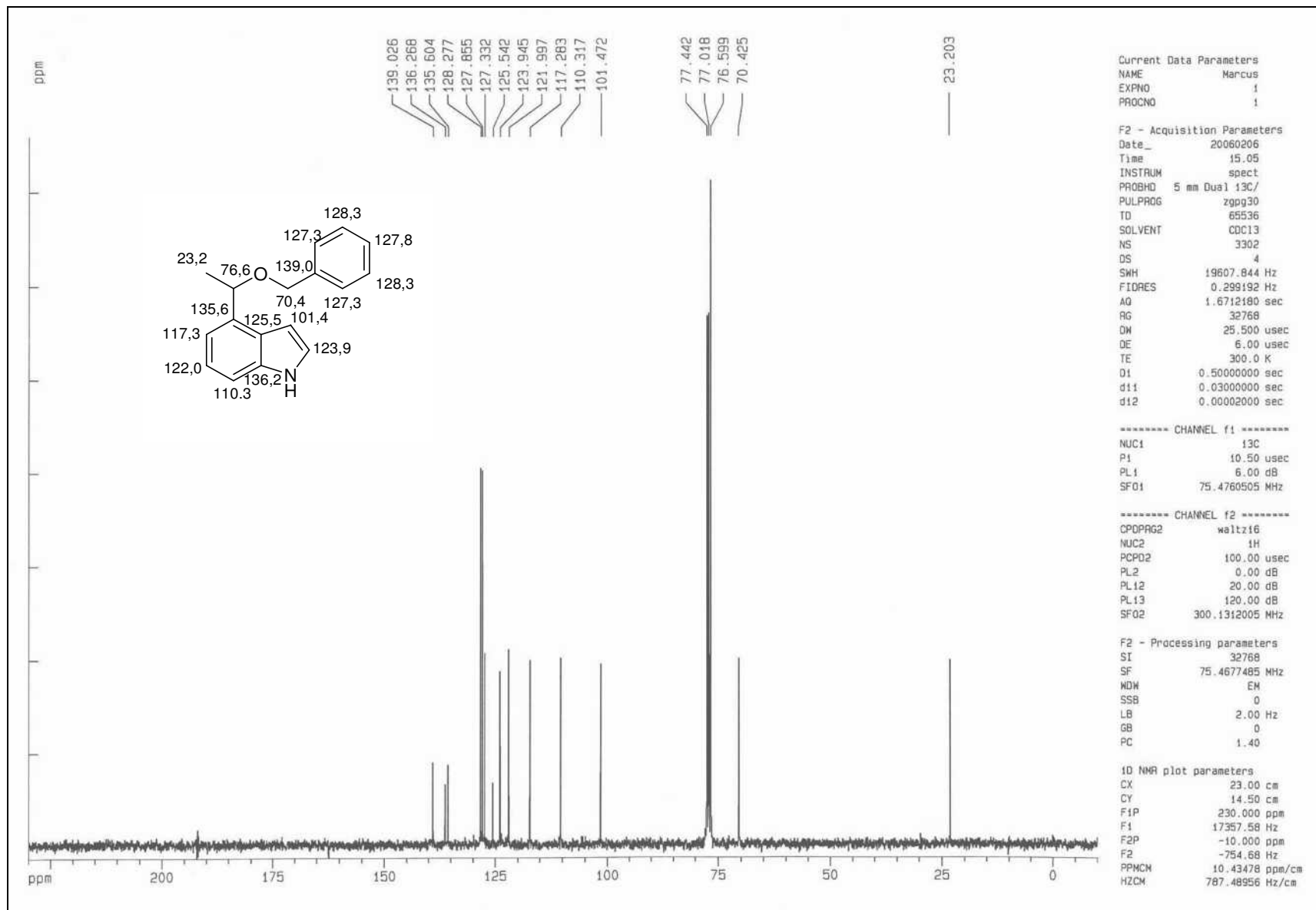
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **216**, TMS, CDCl₃



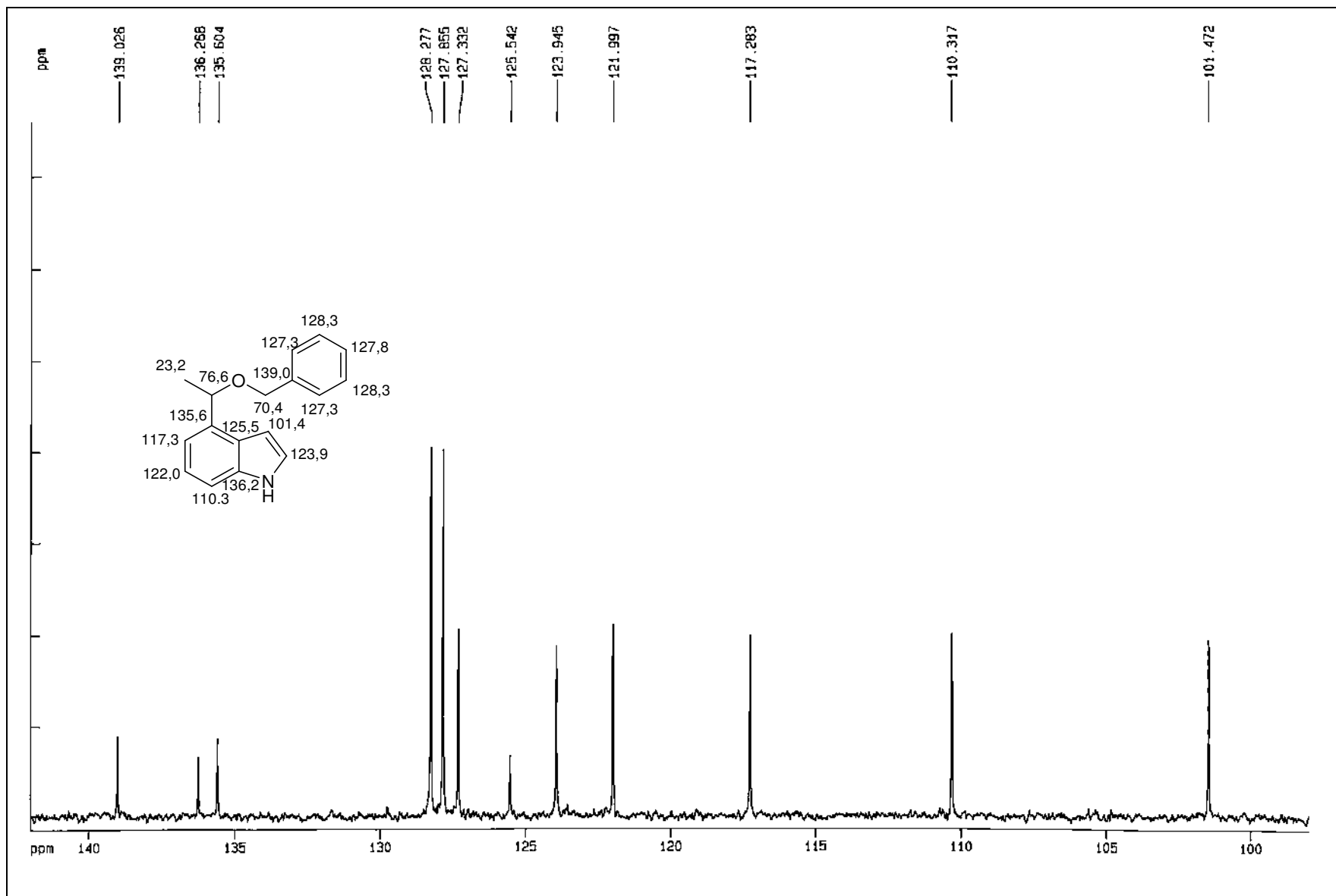
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **216**, TMS, CDCl₃



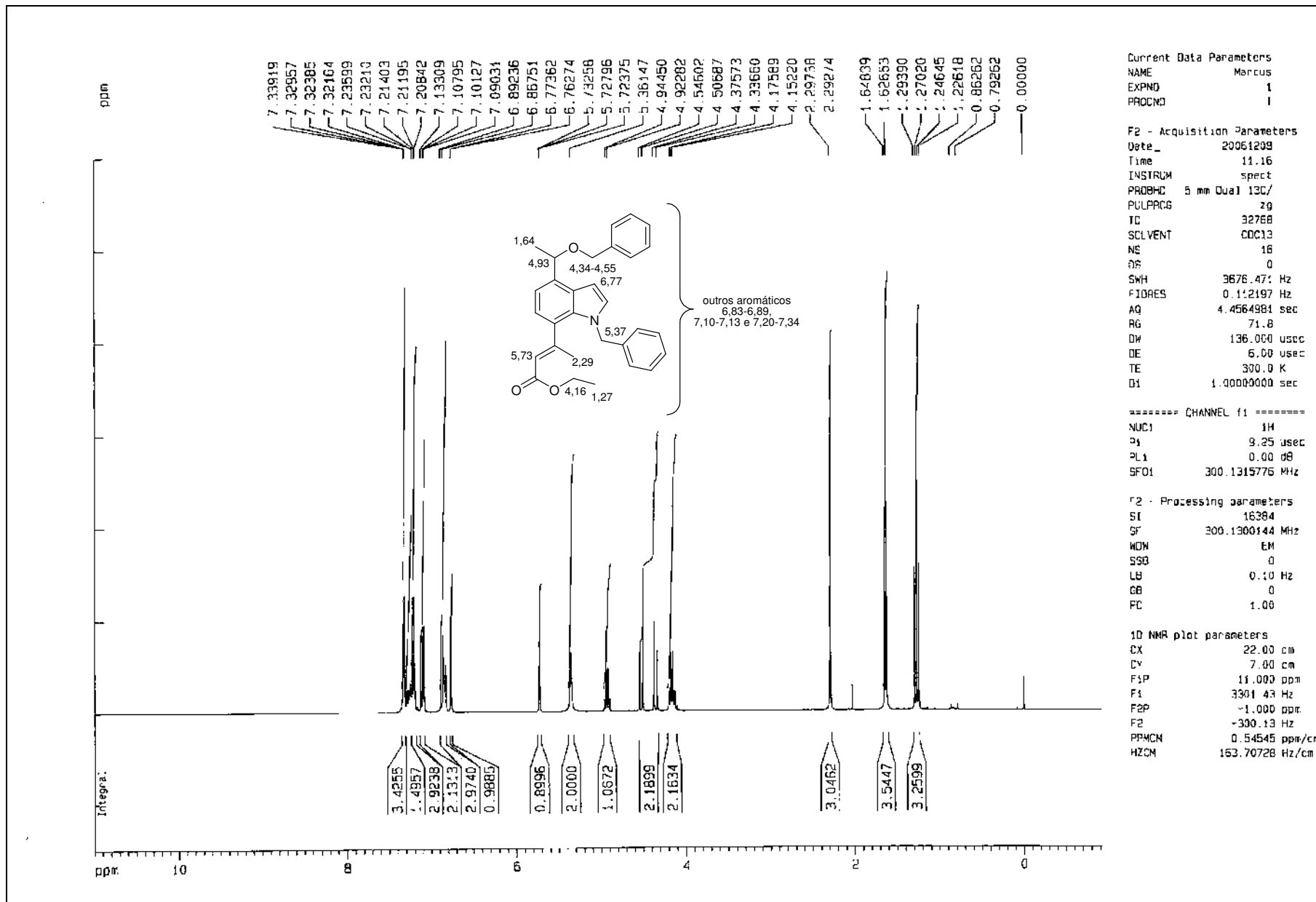
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **216**, TMS, CDCl₃



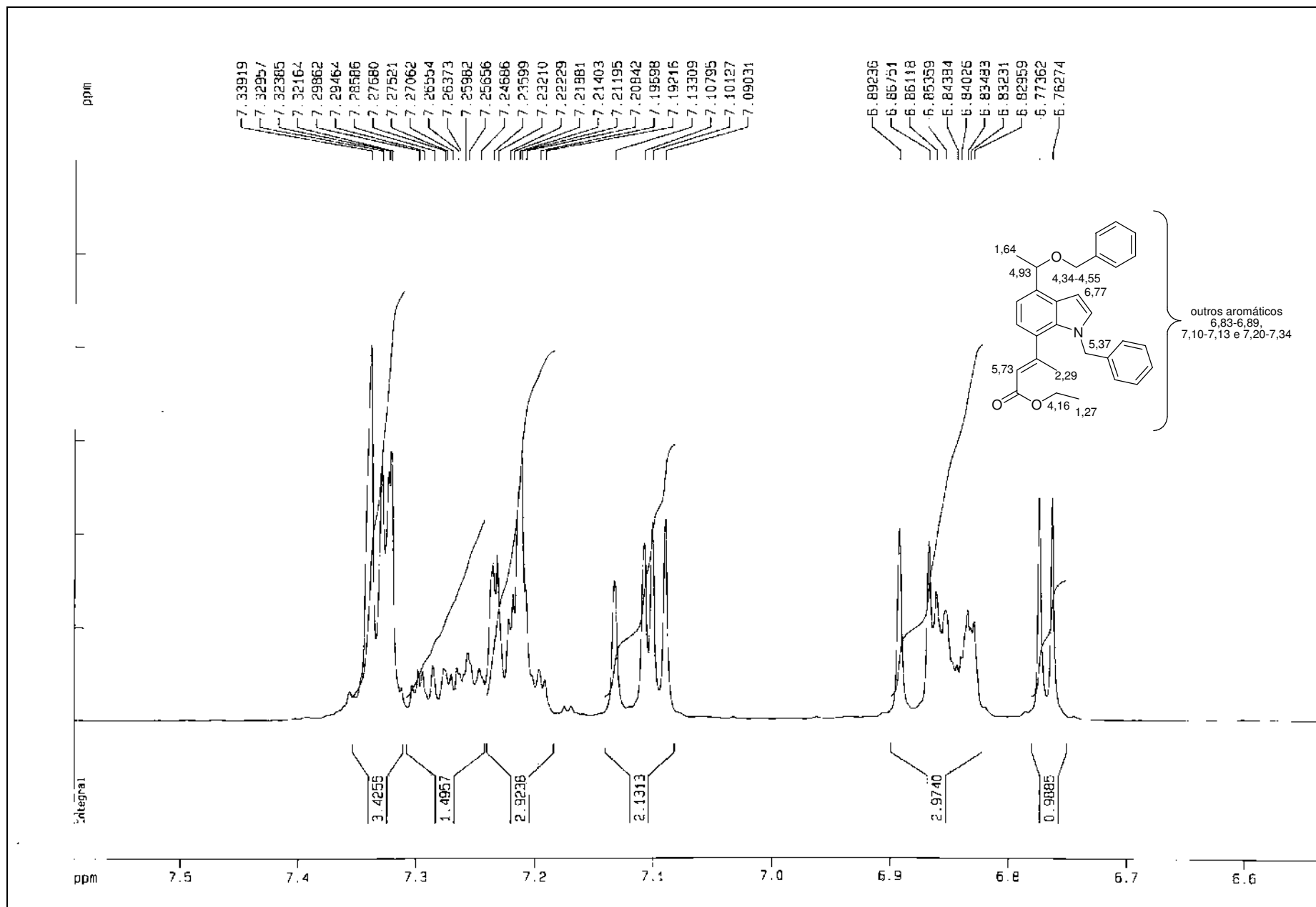
RMN-¹³C (75 MHz) de **216**, TMS, CDCl₃



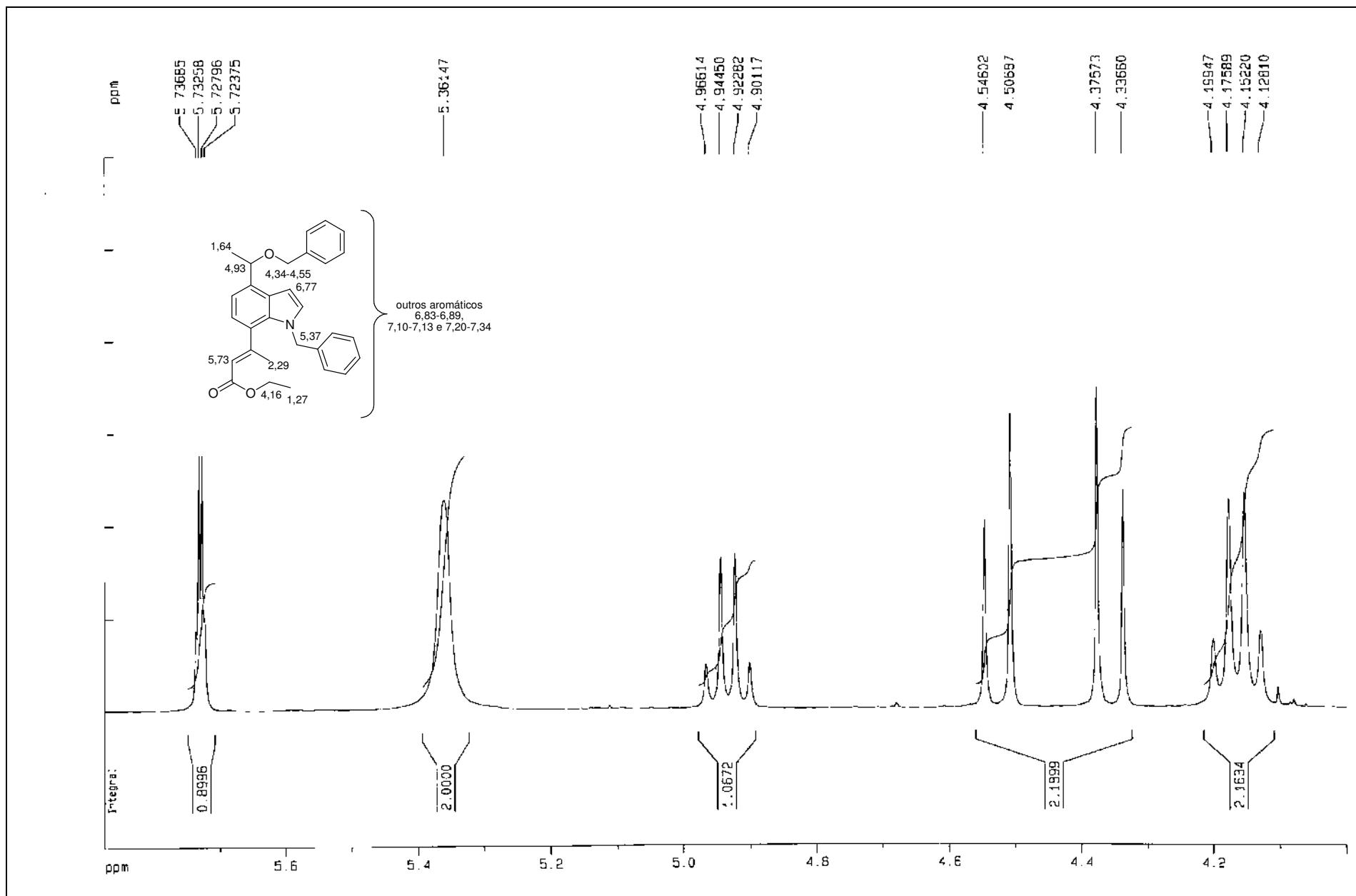
Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de **216**, TMS, CDCl_3



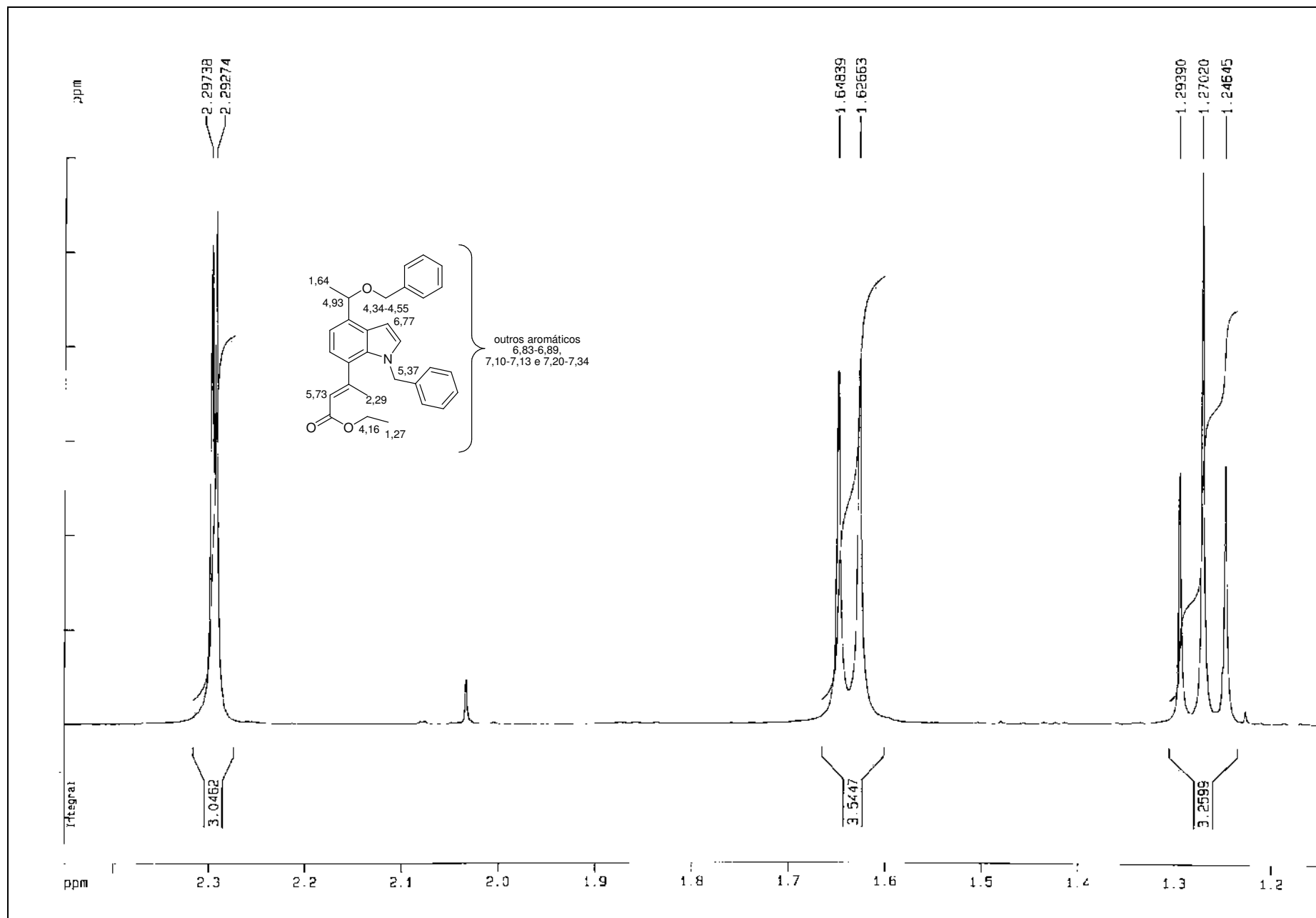
RMN-¹H (300 MHz) de 217, TMS, CDCl₃



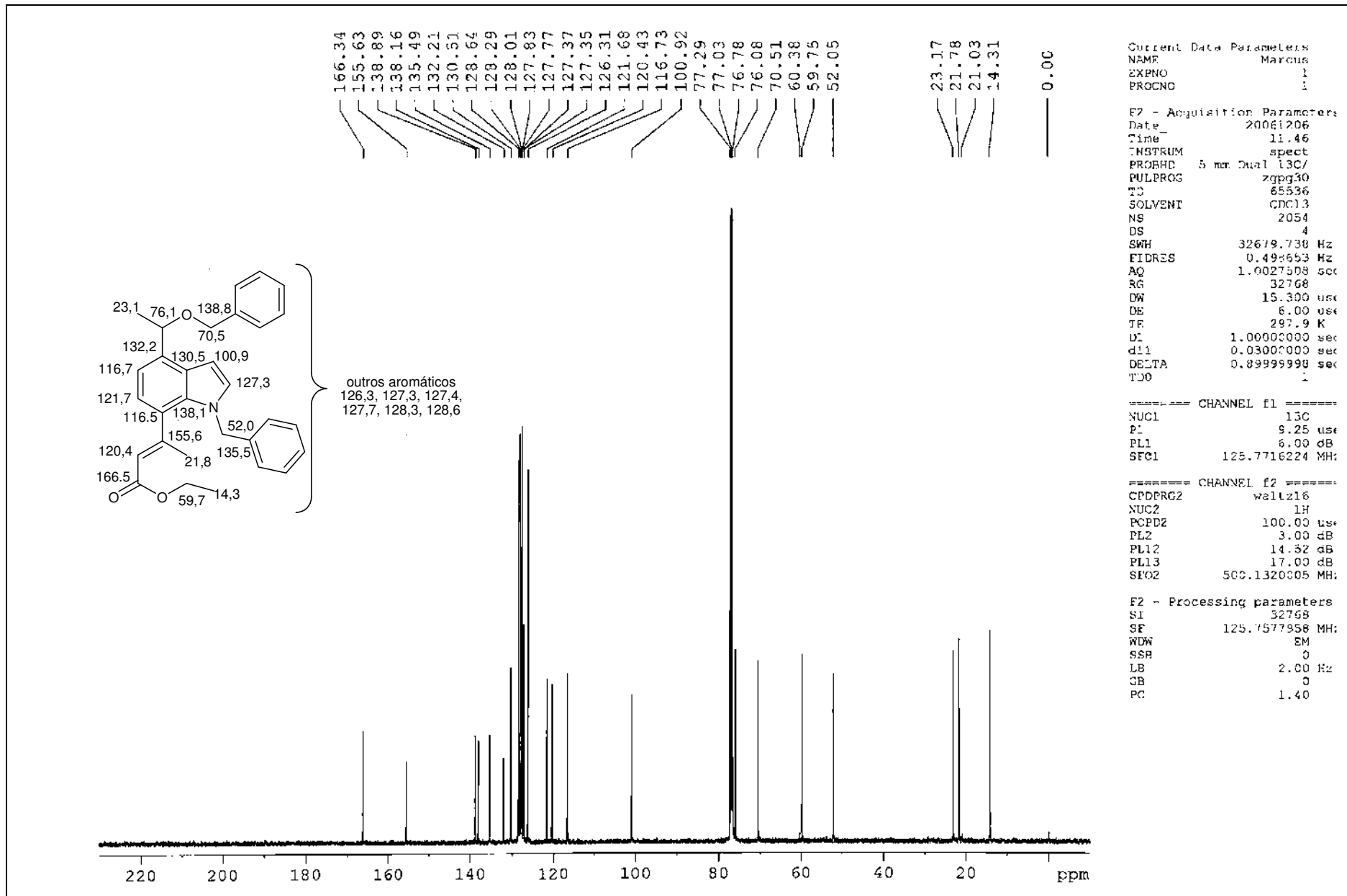
Expansão do espectro de RMN^{-1}H (300 MHz) de **217**, TMS, CDCl_3



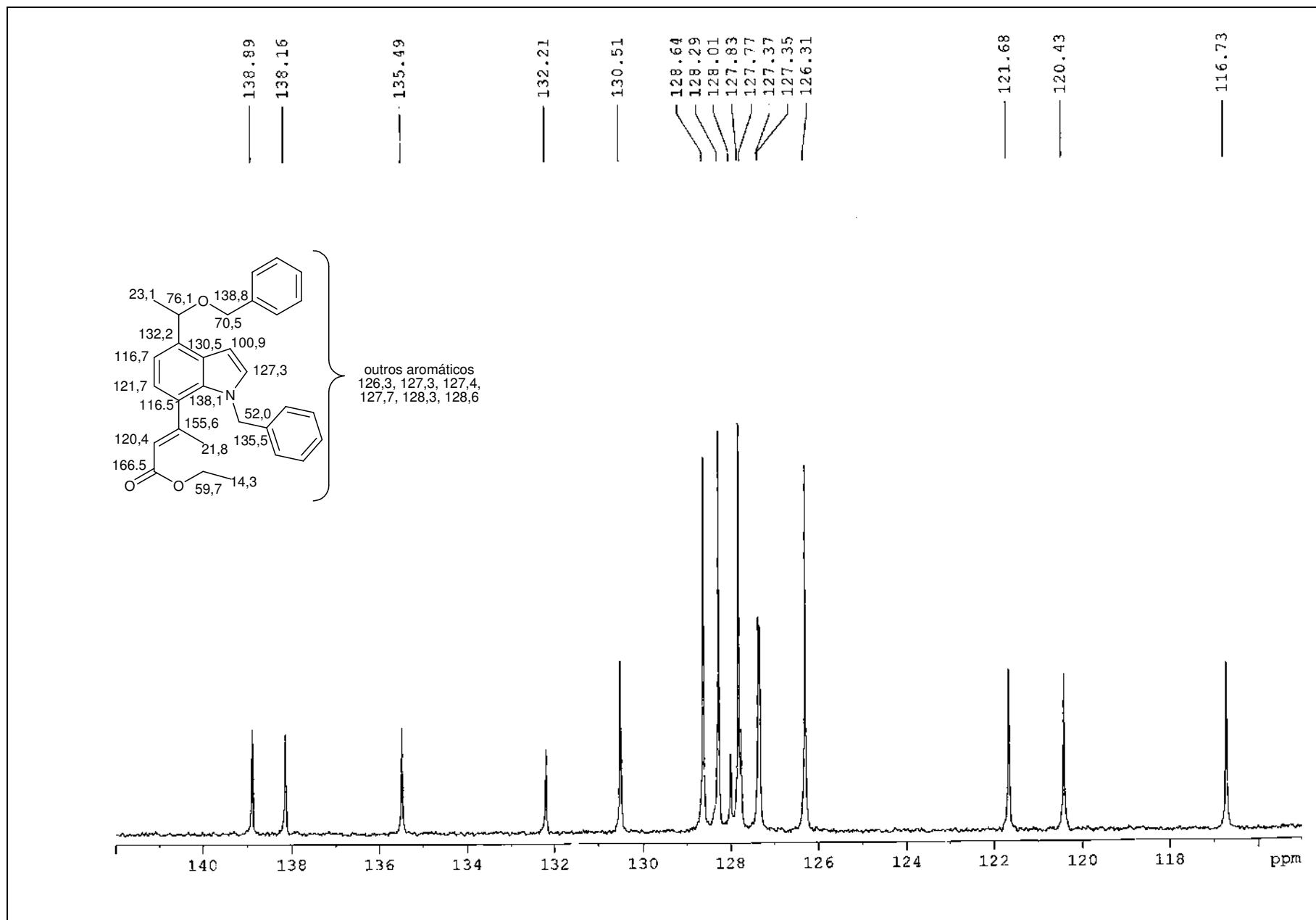
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **217**, TMS, CDCl₃

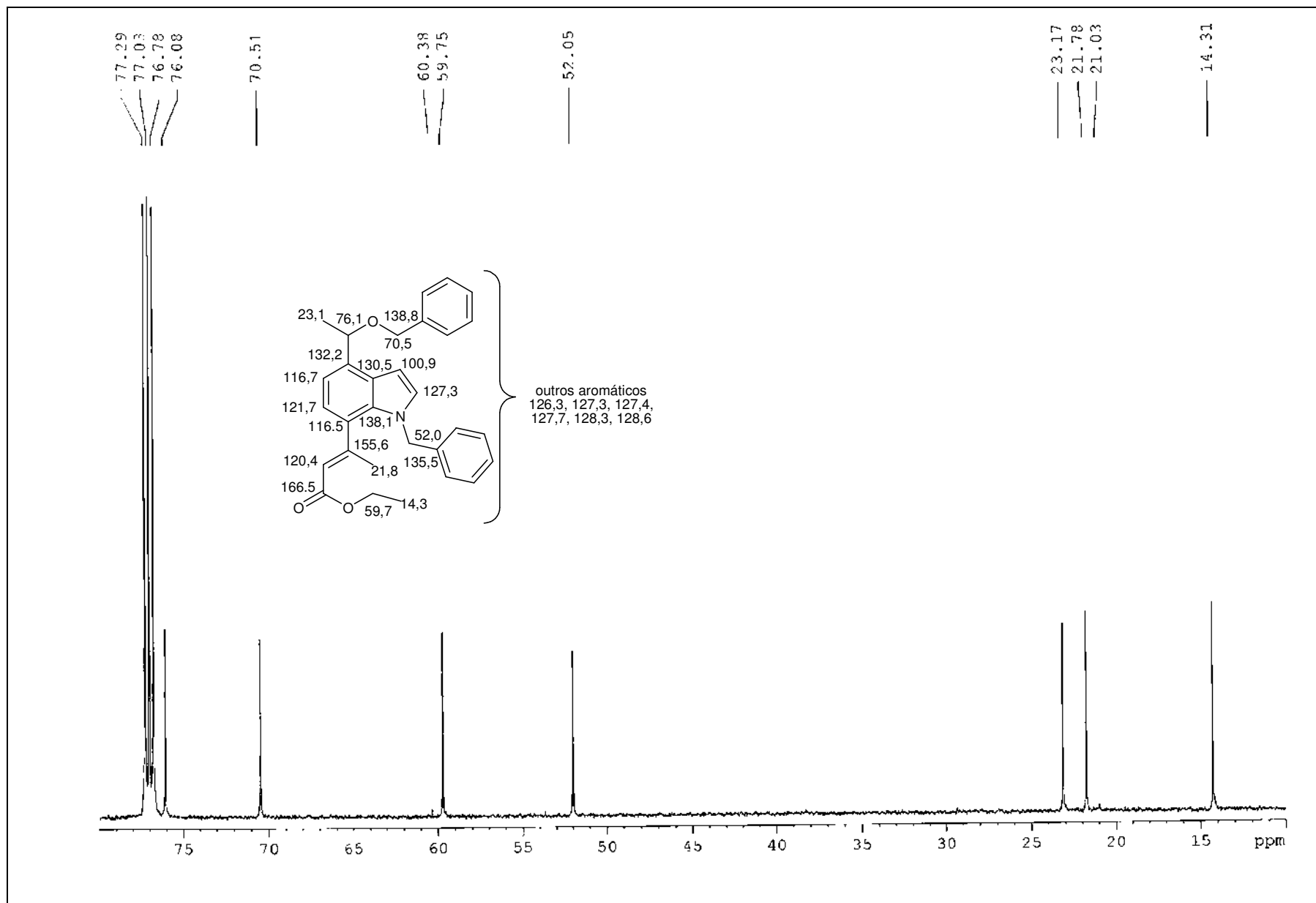


Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **217**, TMS, CDCl_3

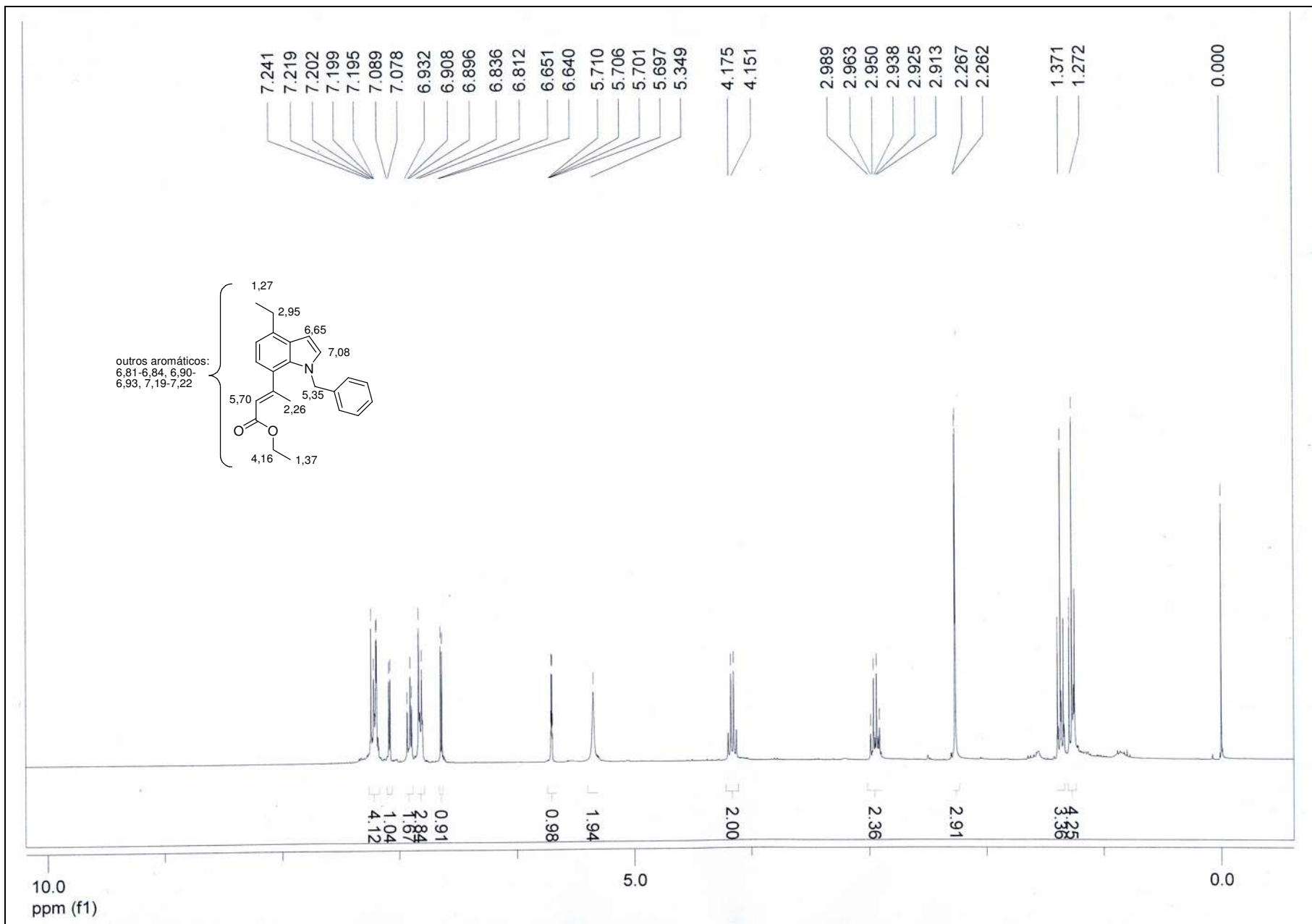


RMN-¹³C (75 MHz) de 217, TMS, CDCl₃

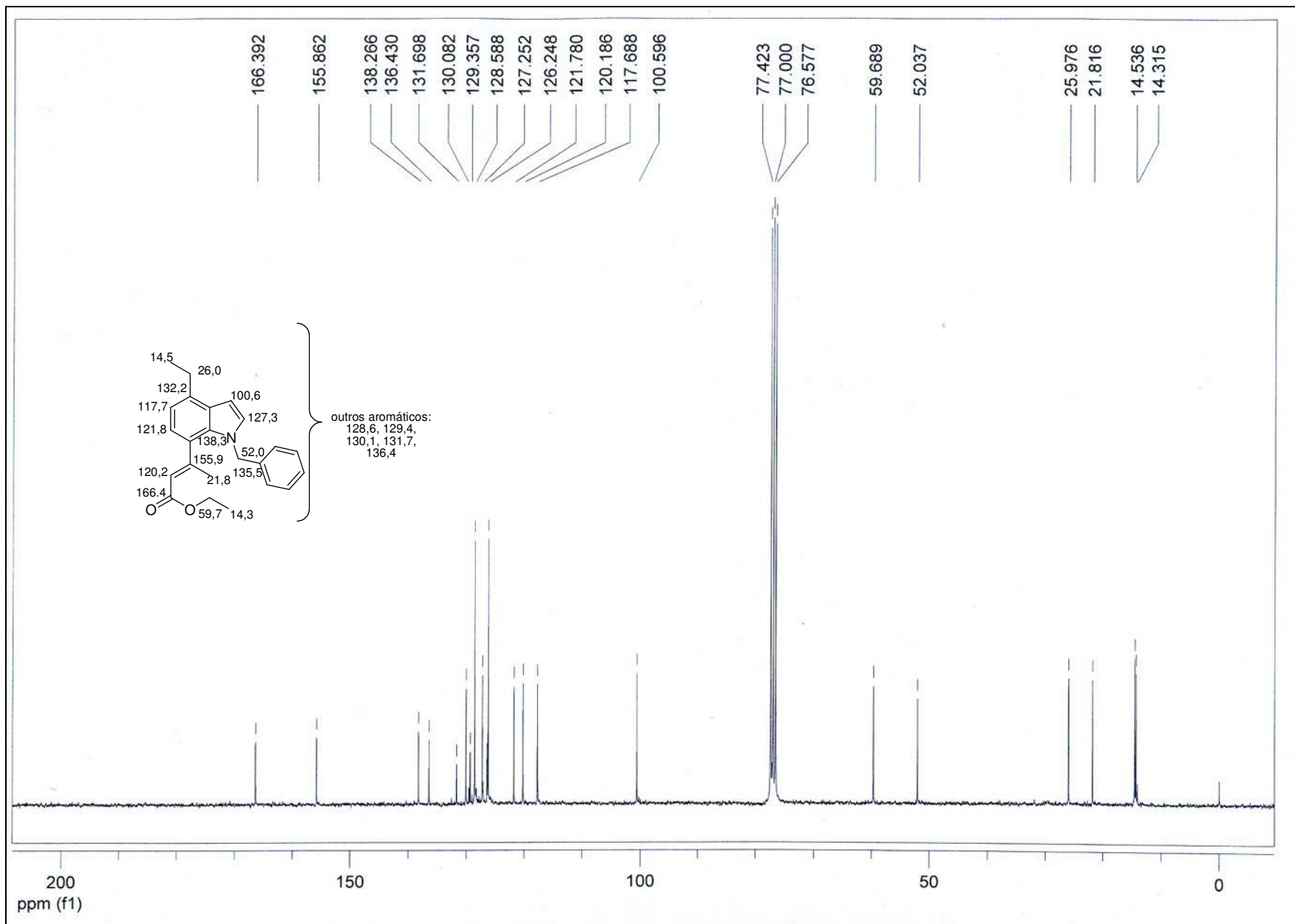




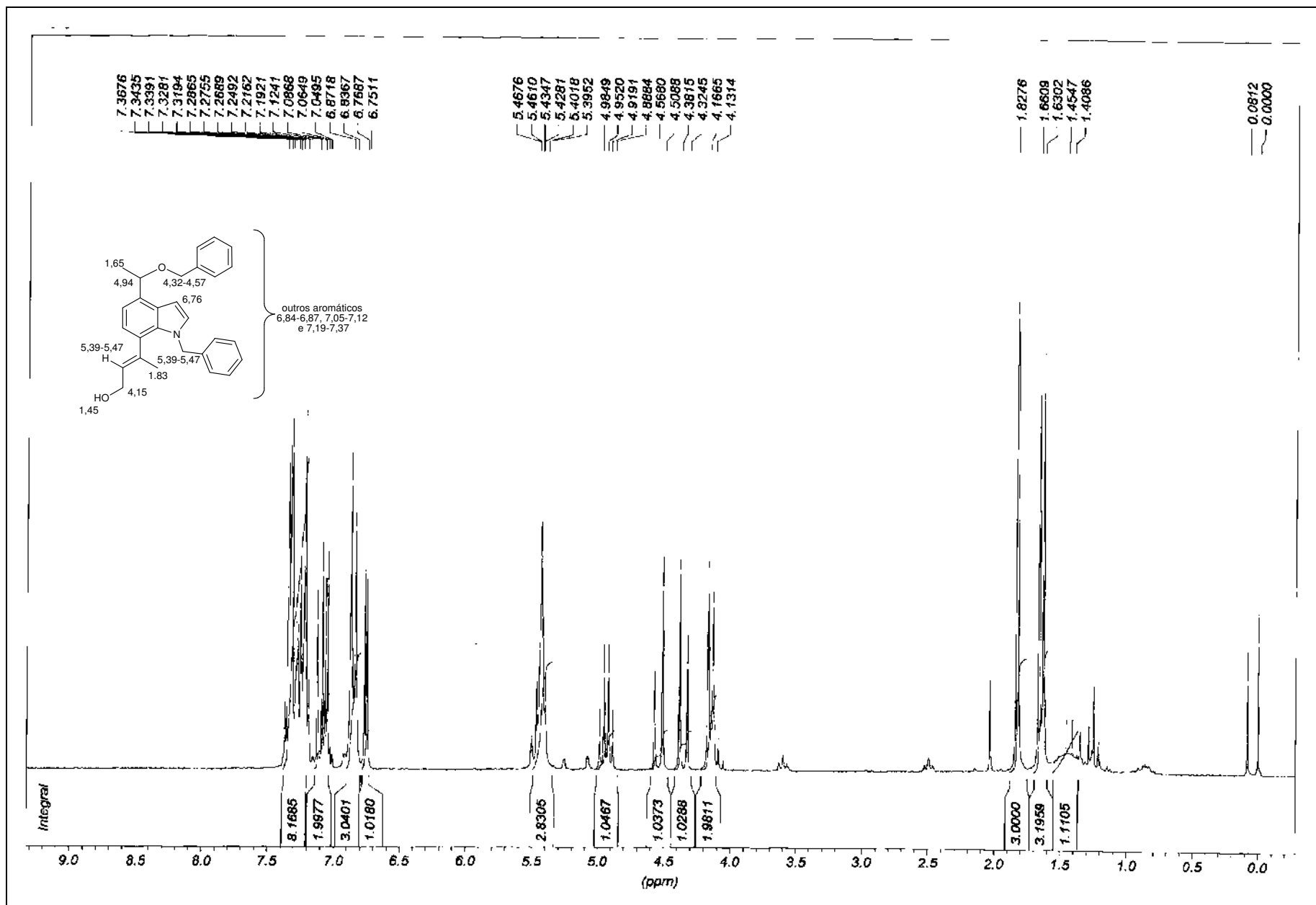
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **217**, TMS, CDCl₃



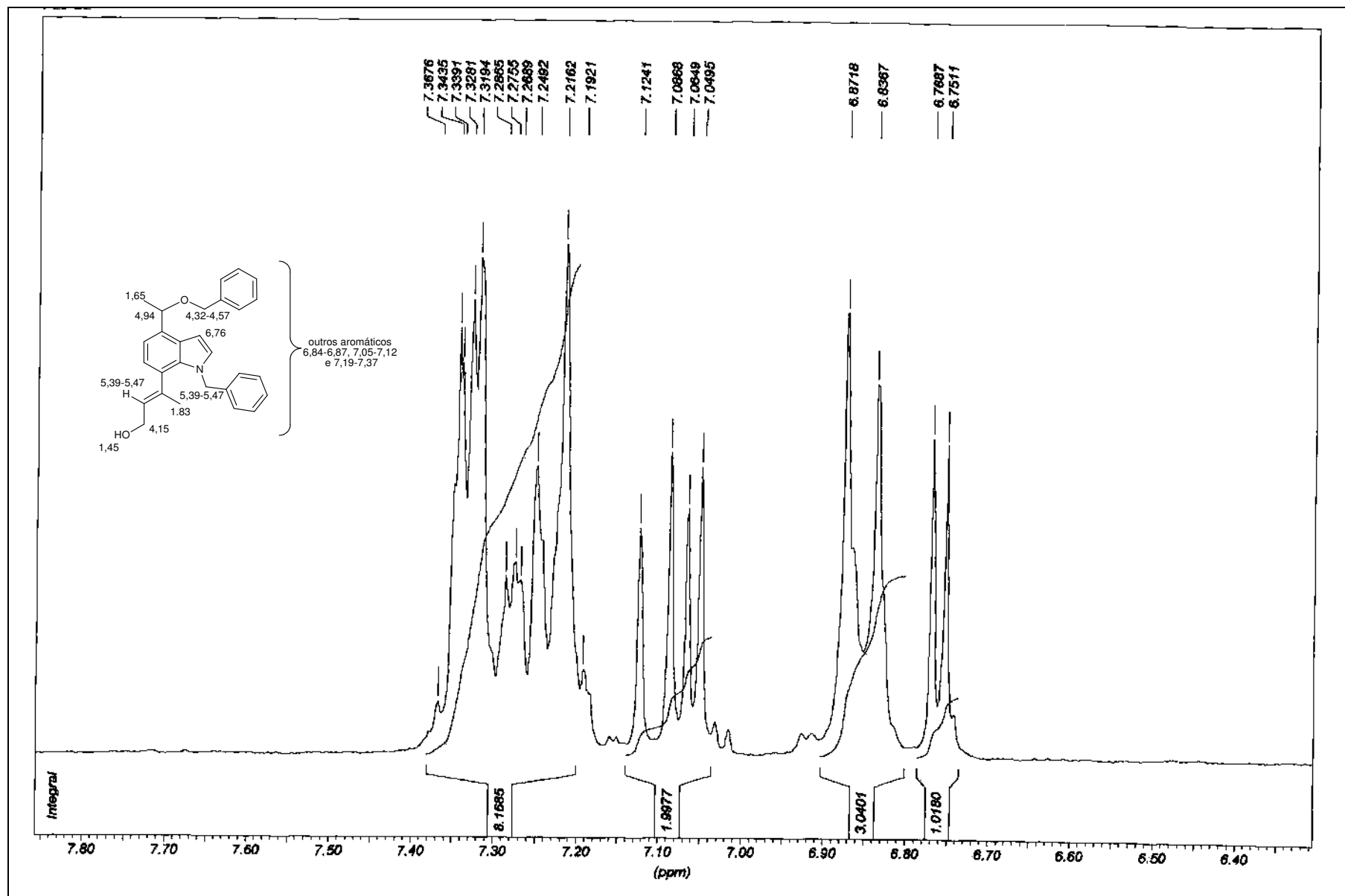
RMN-¹H (300 MHz) de **231**, TMS, CDCl₃



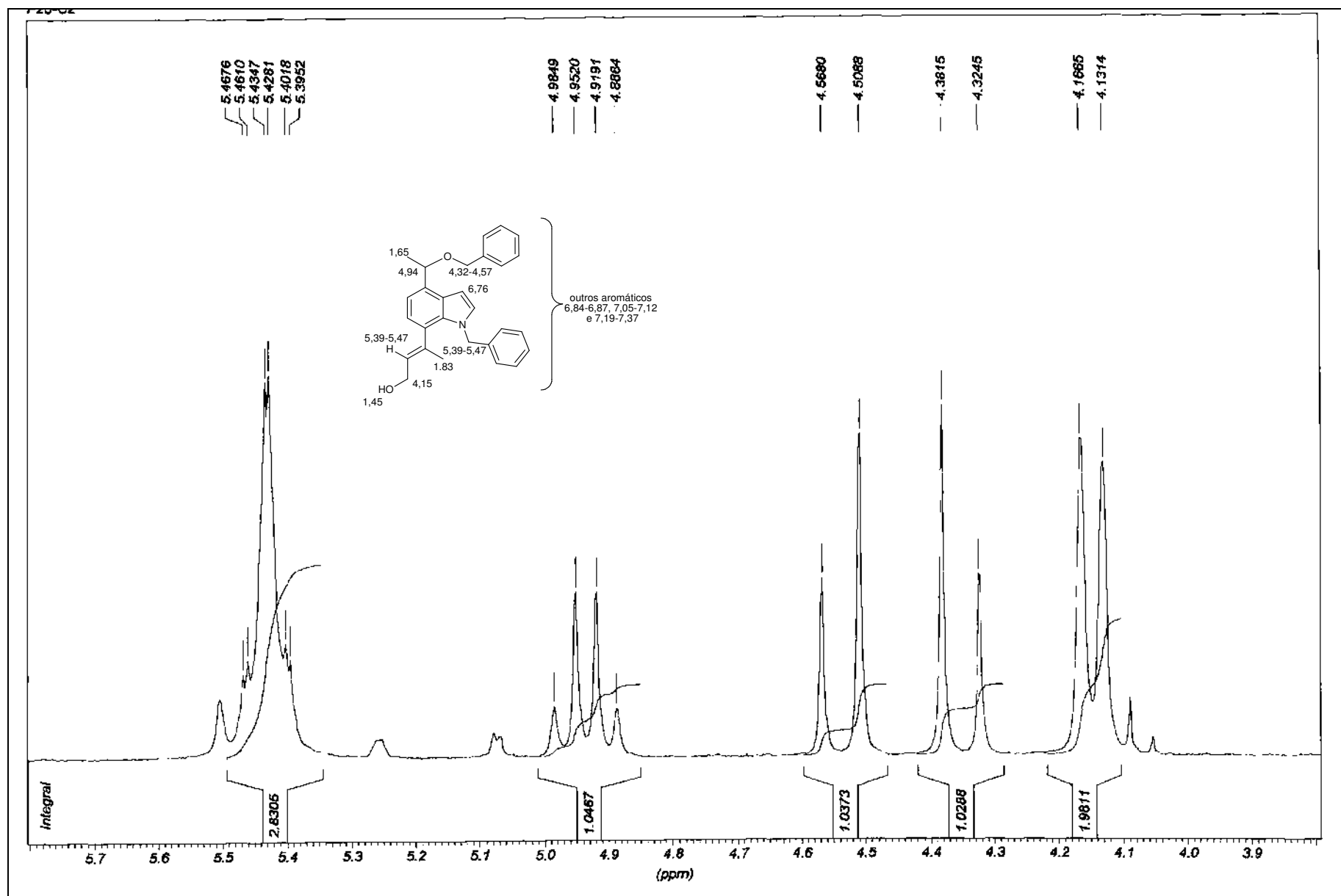
RMN-¹³C (75 MHz) de **231**, TMS, CDCl₃



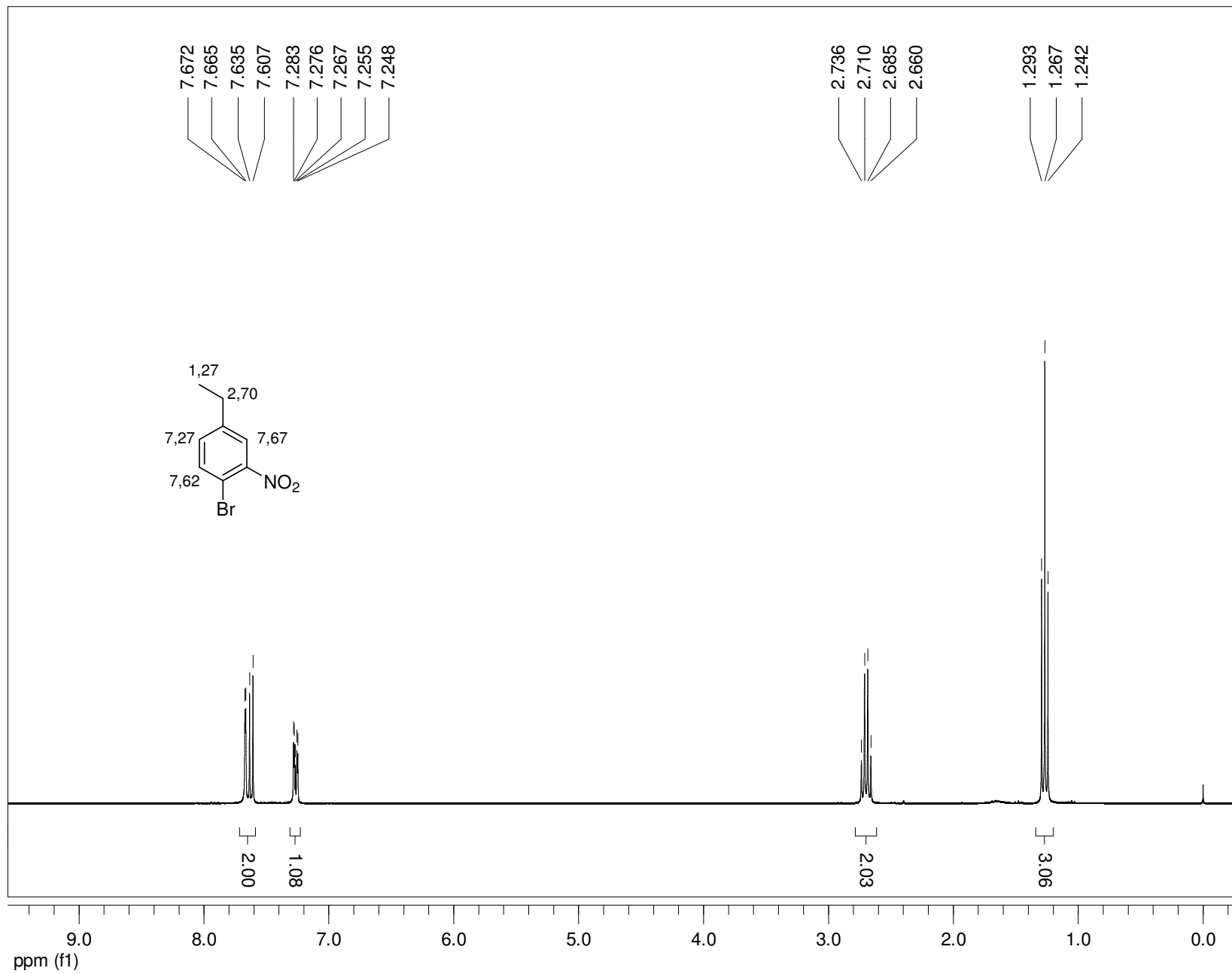
RMN-¹H (200 MHz) de **233**, TMS, CDCl₃

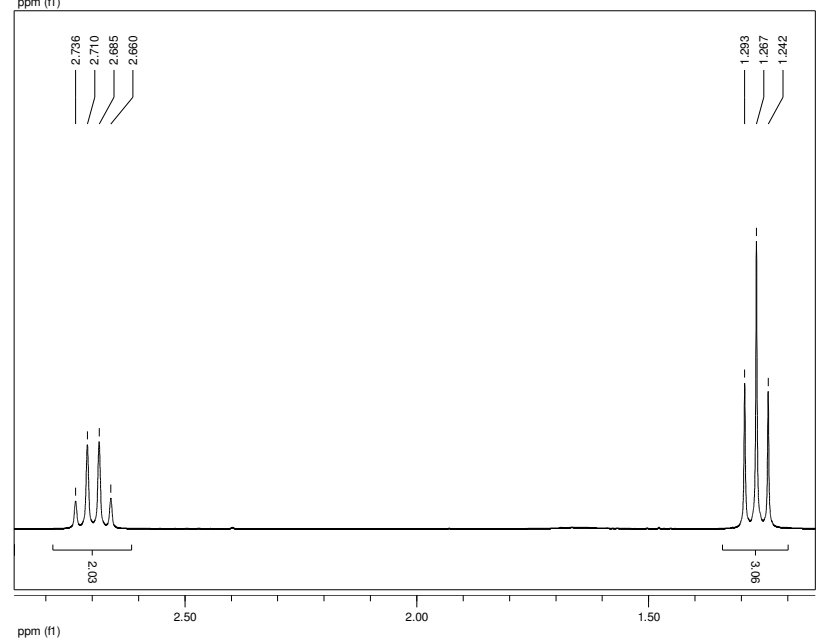
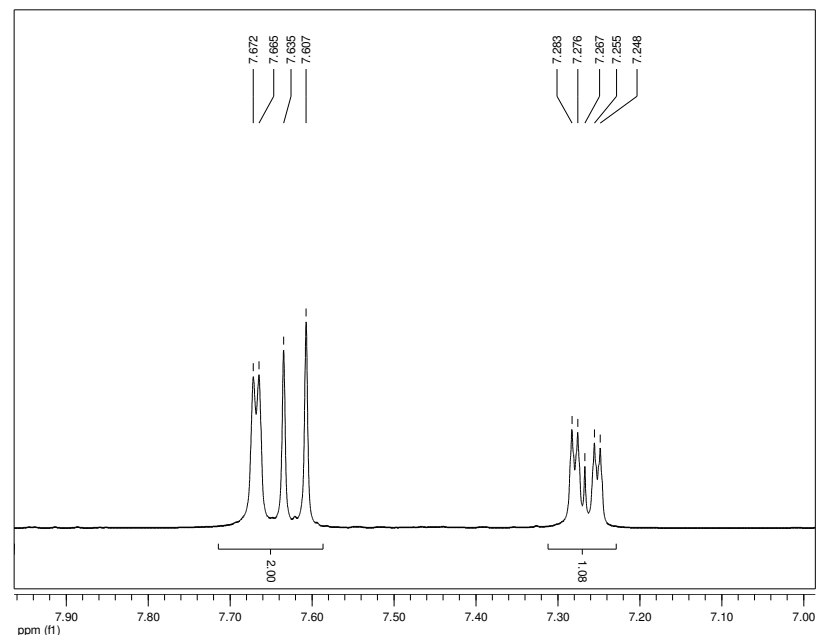
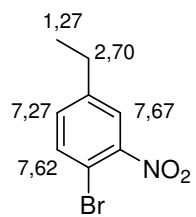


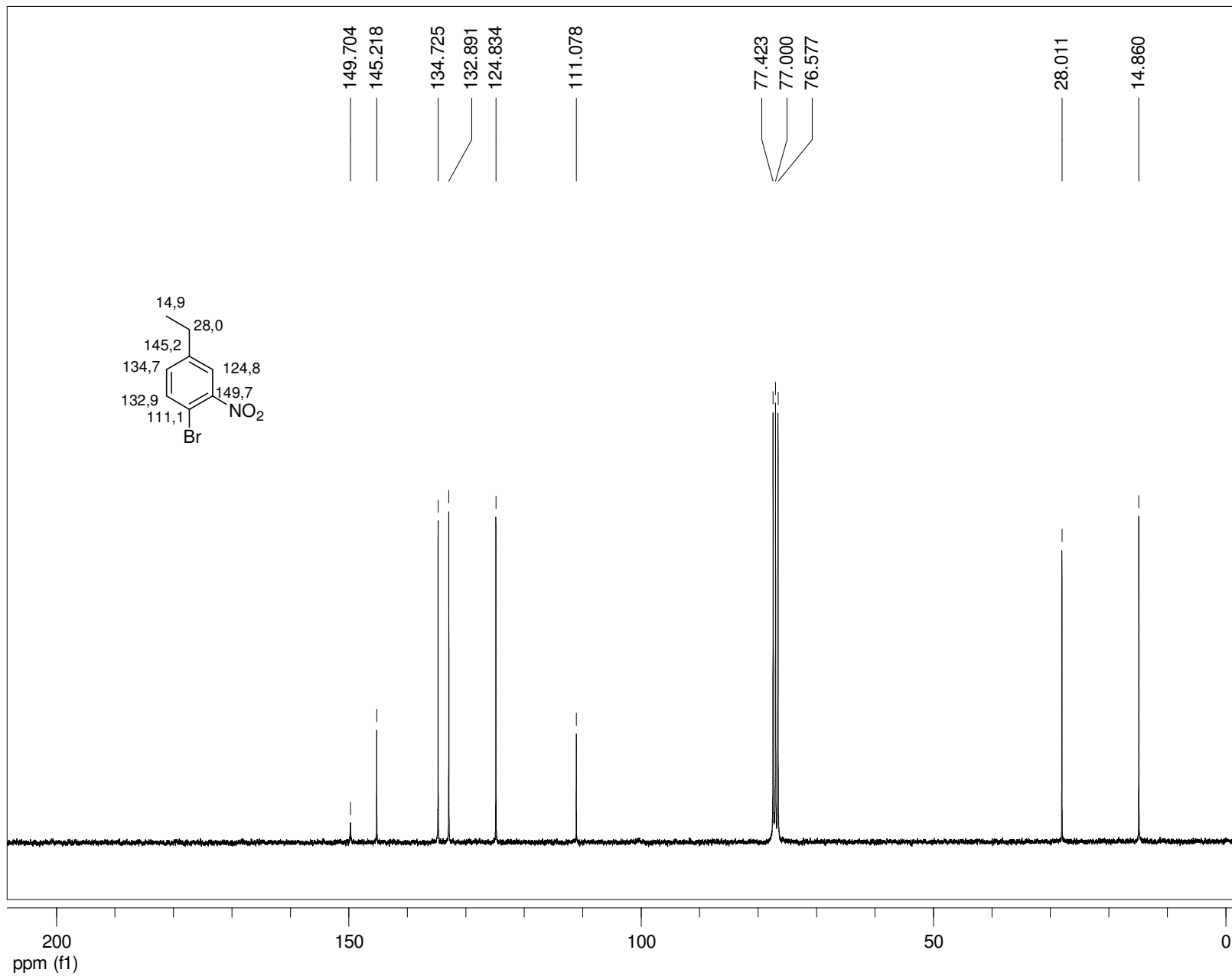
Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **233**, TMS, CDCl₃

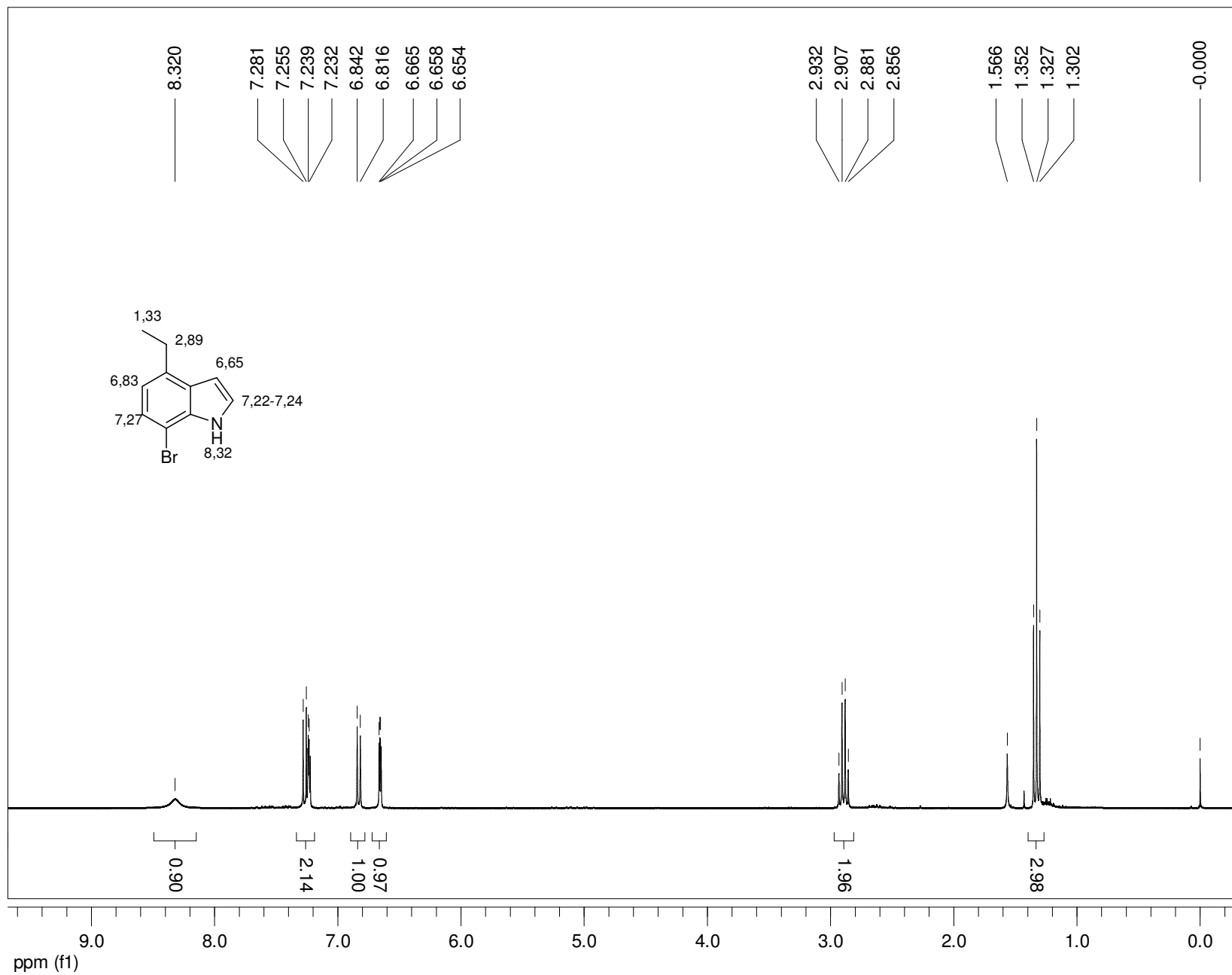


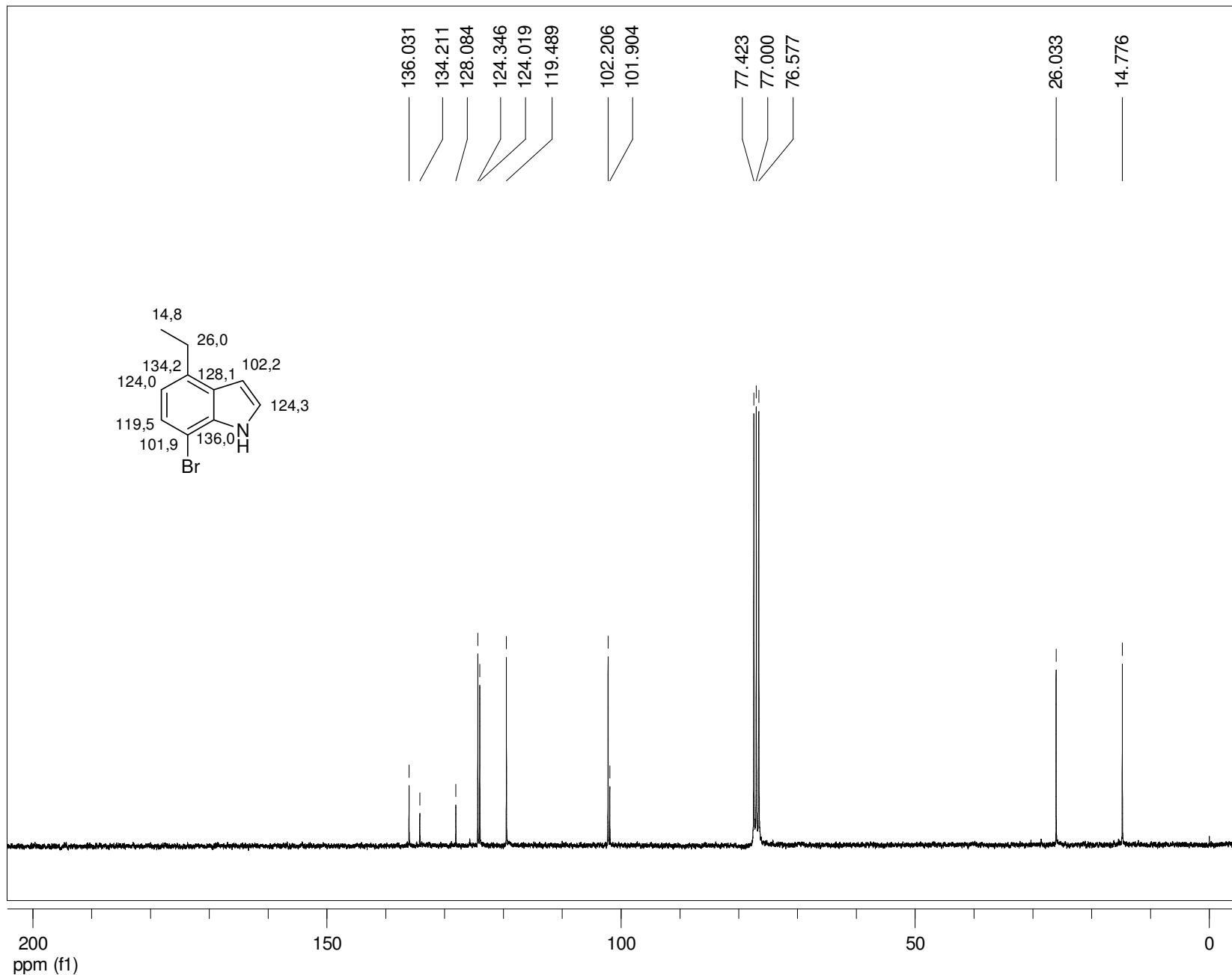
Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **233**, TMS, CDCl₃

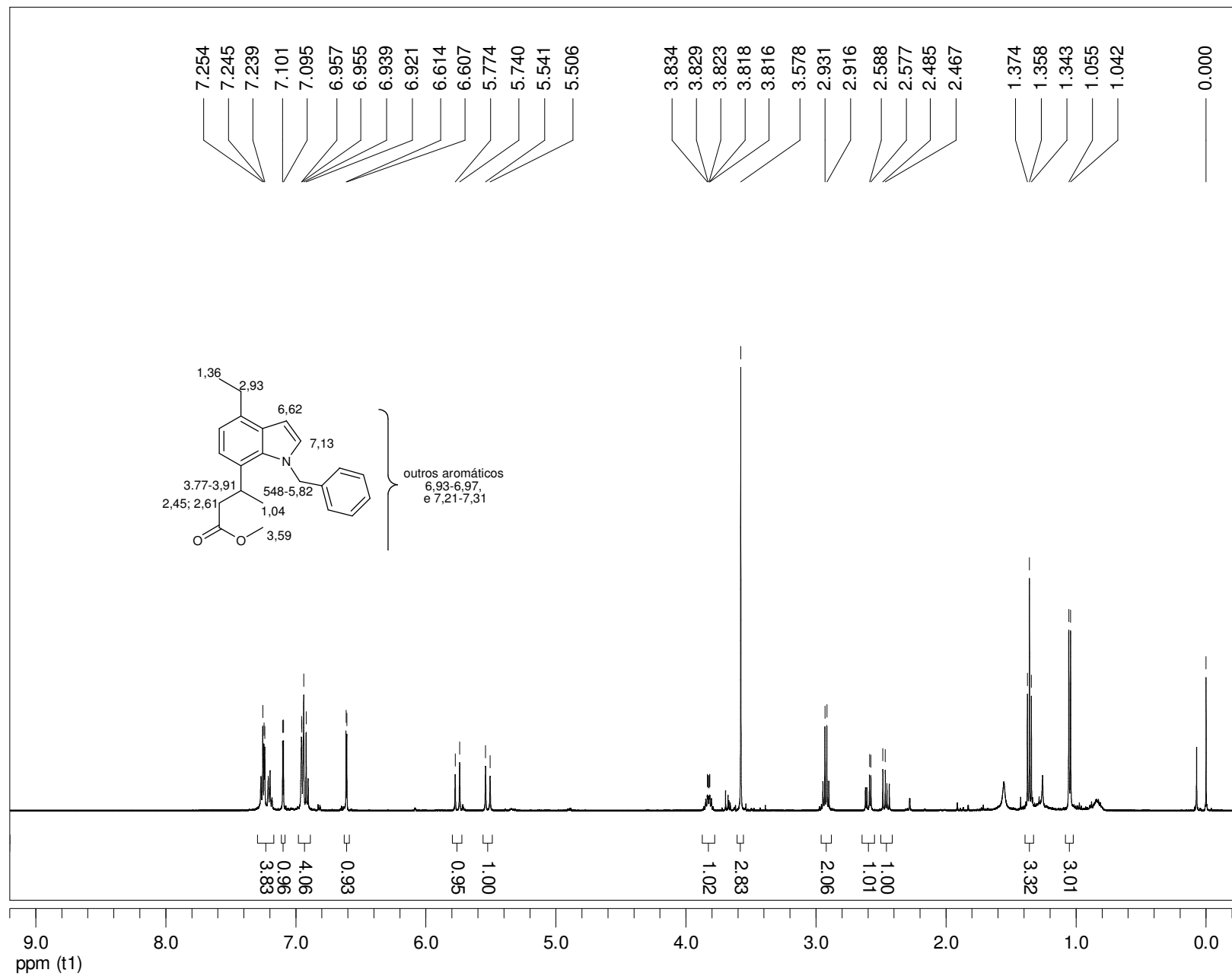


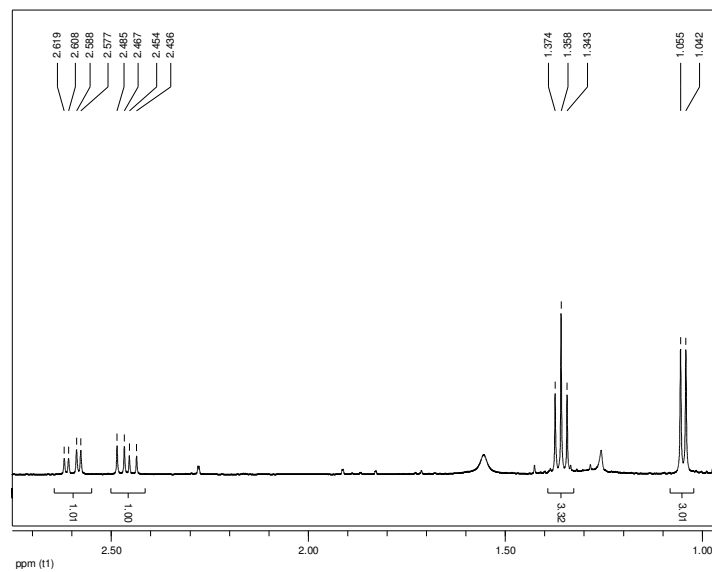
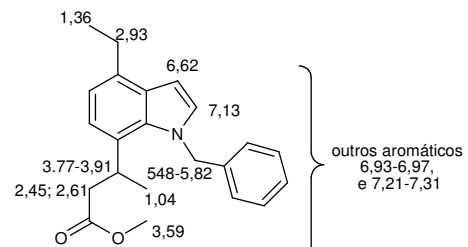
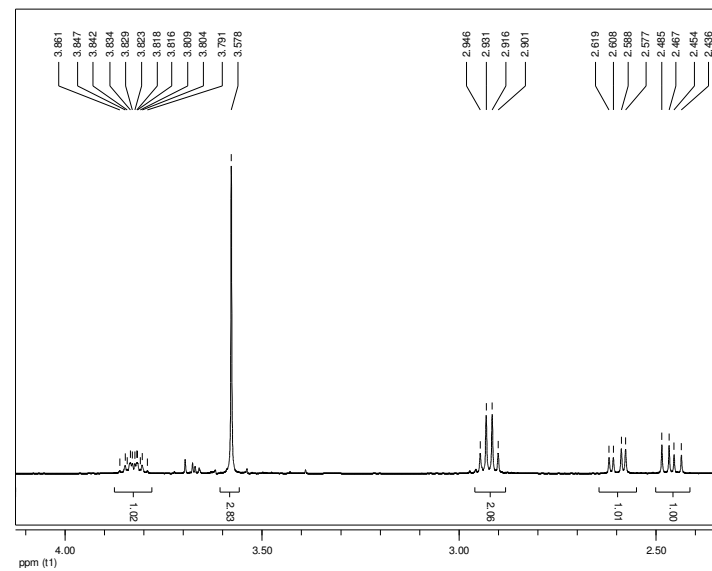
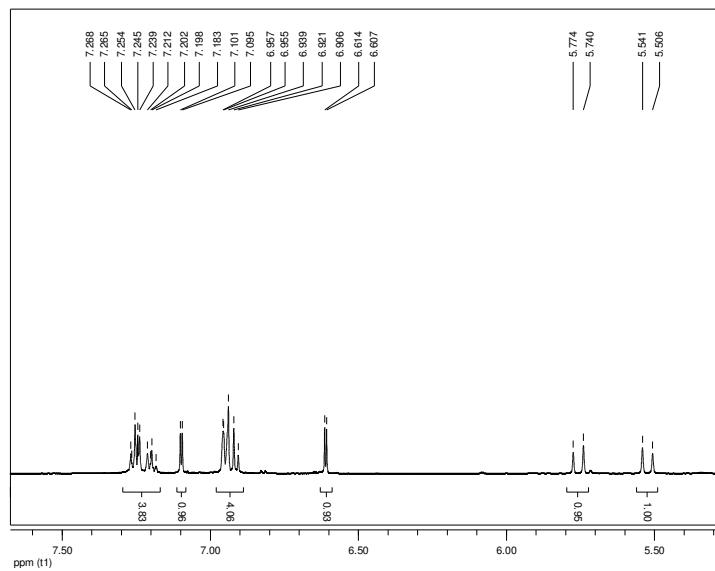




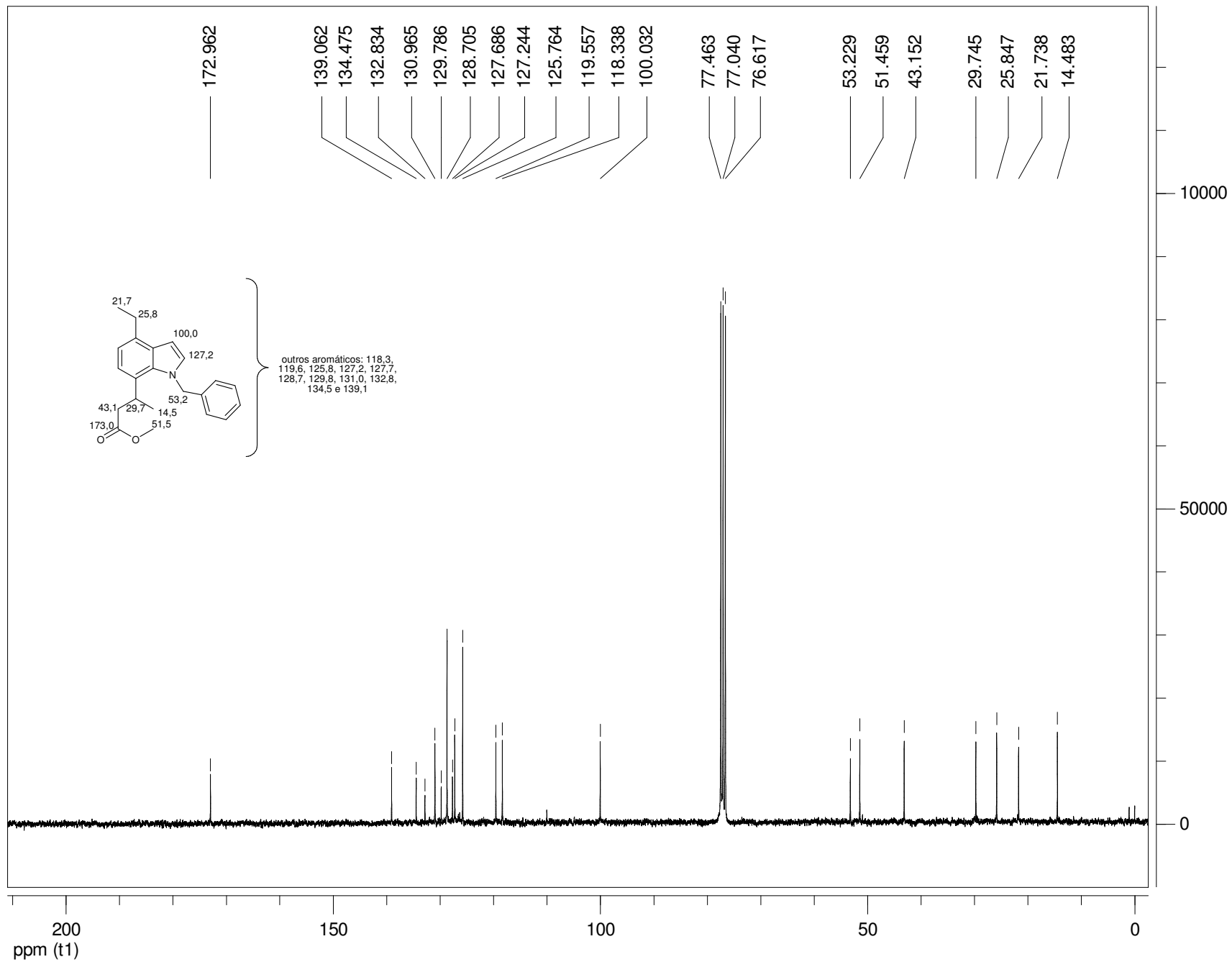


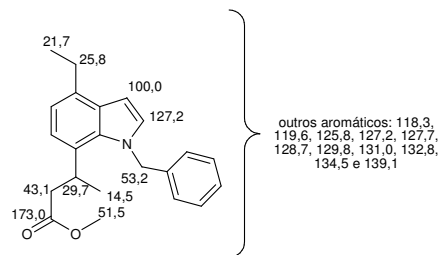




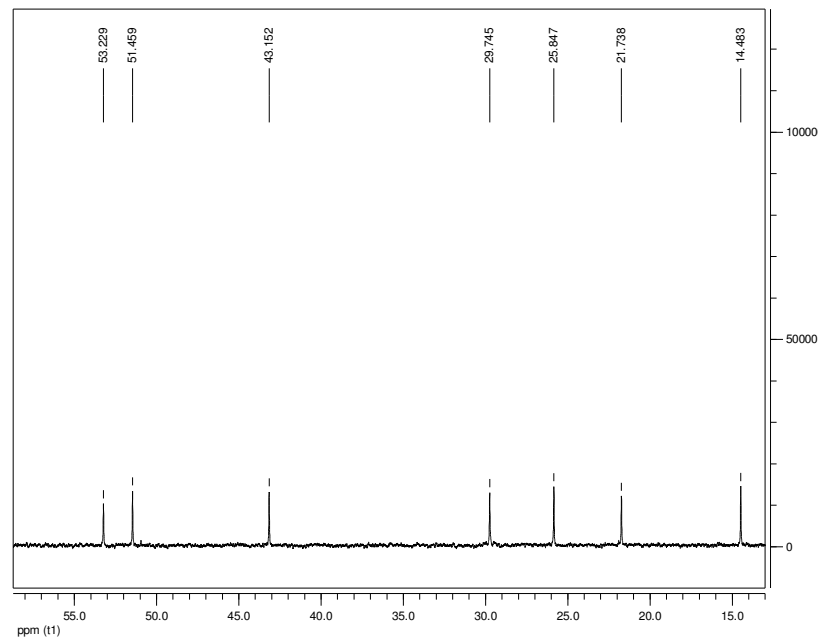
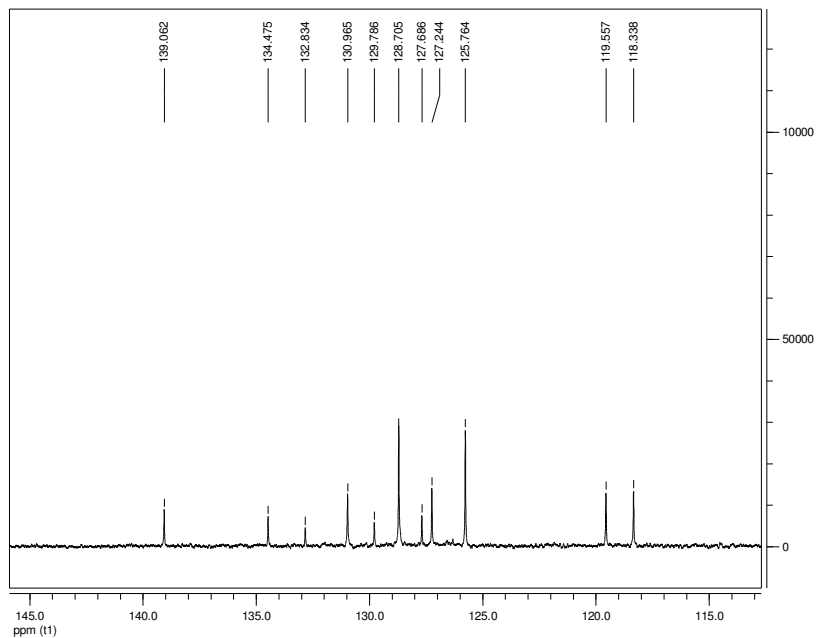


Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **84**, TMS, CDCl₃

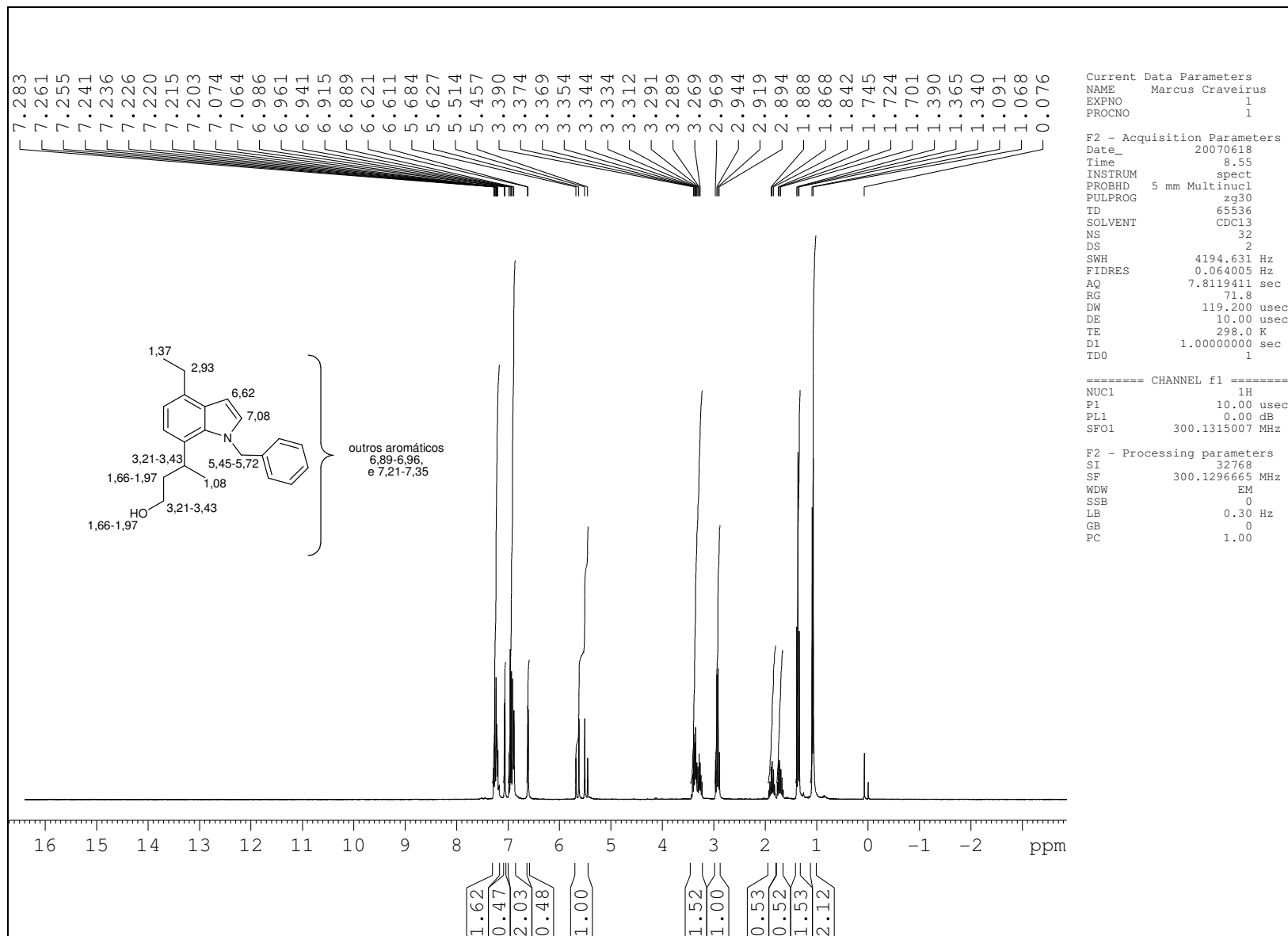




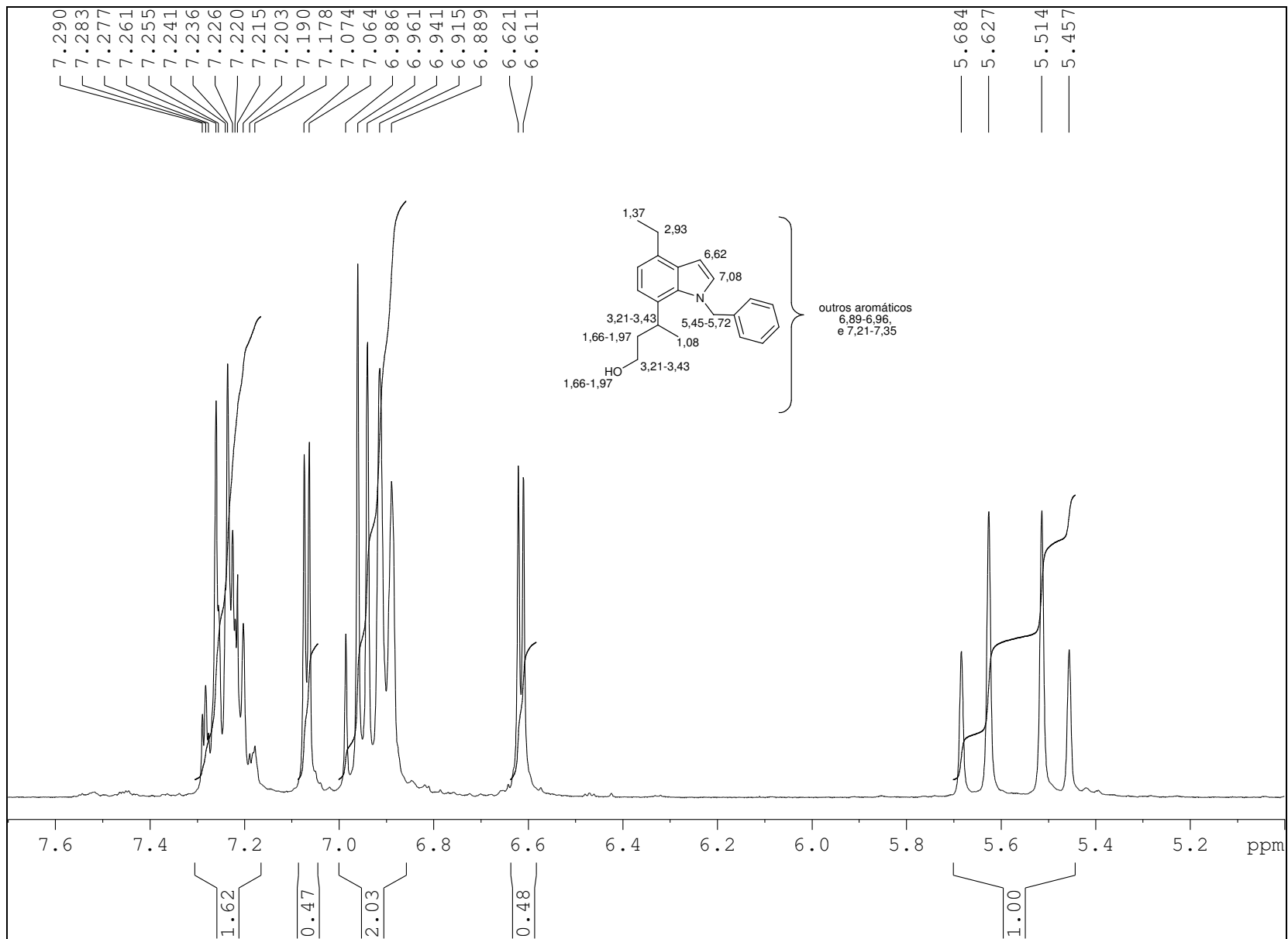
outros aromáticos: 118,3,
 119,6, 125,8, 127,2, 127,7,
 128,7, 129,8, 131,0, 132,8,
 134,5 e 139,1



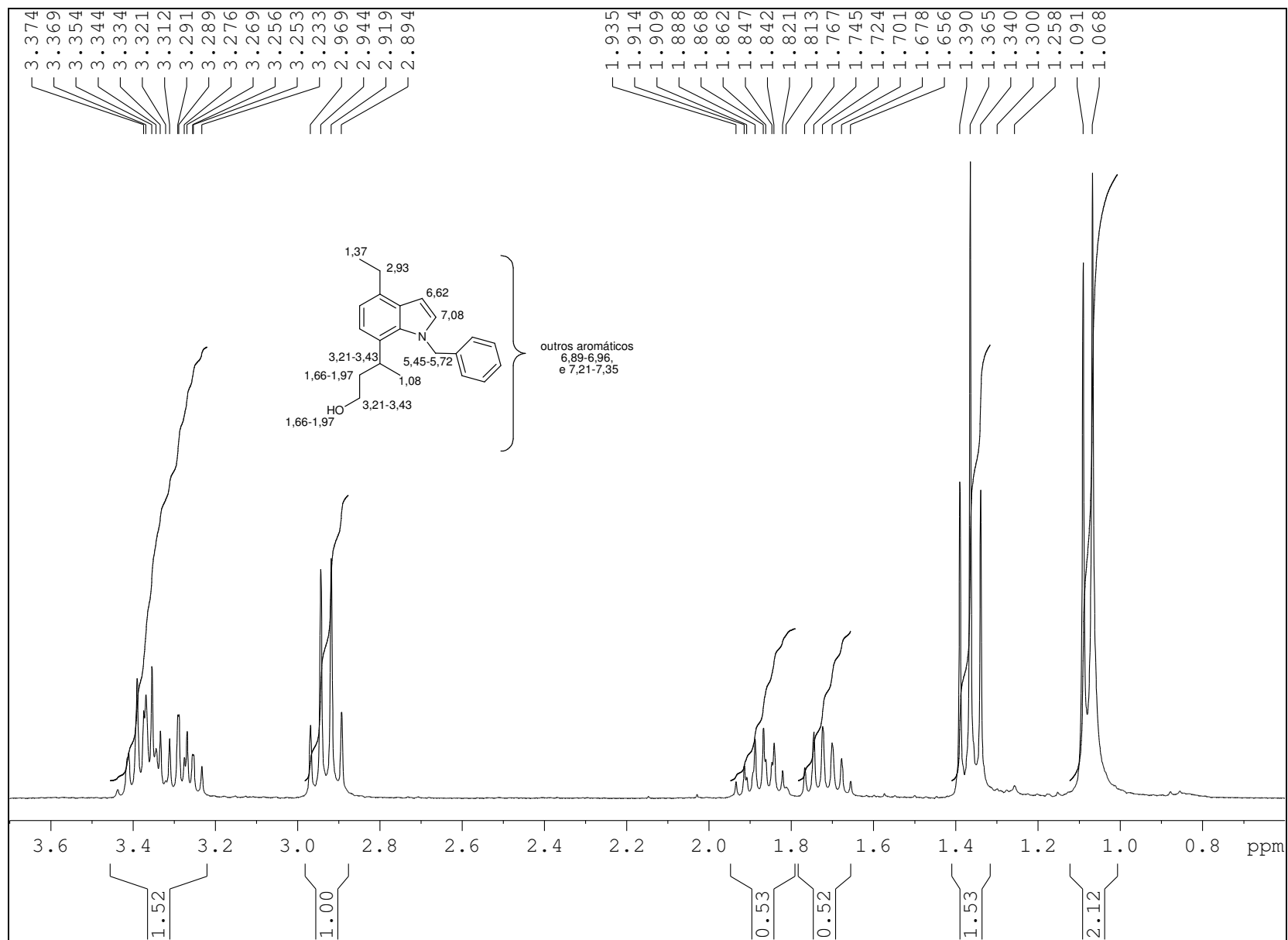
Expansões do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **84**, TMS, CDCl₃



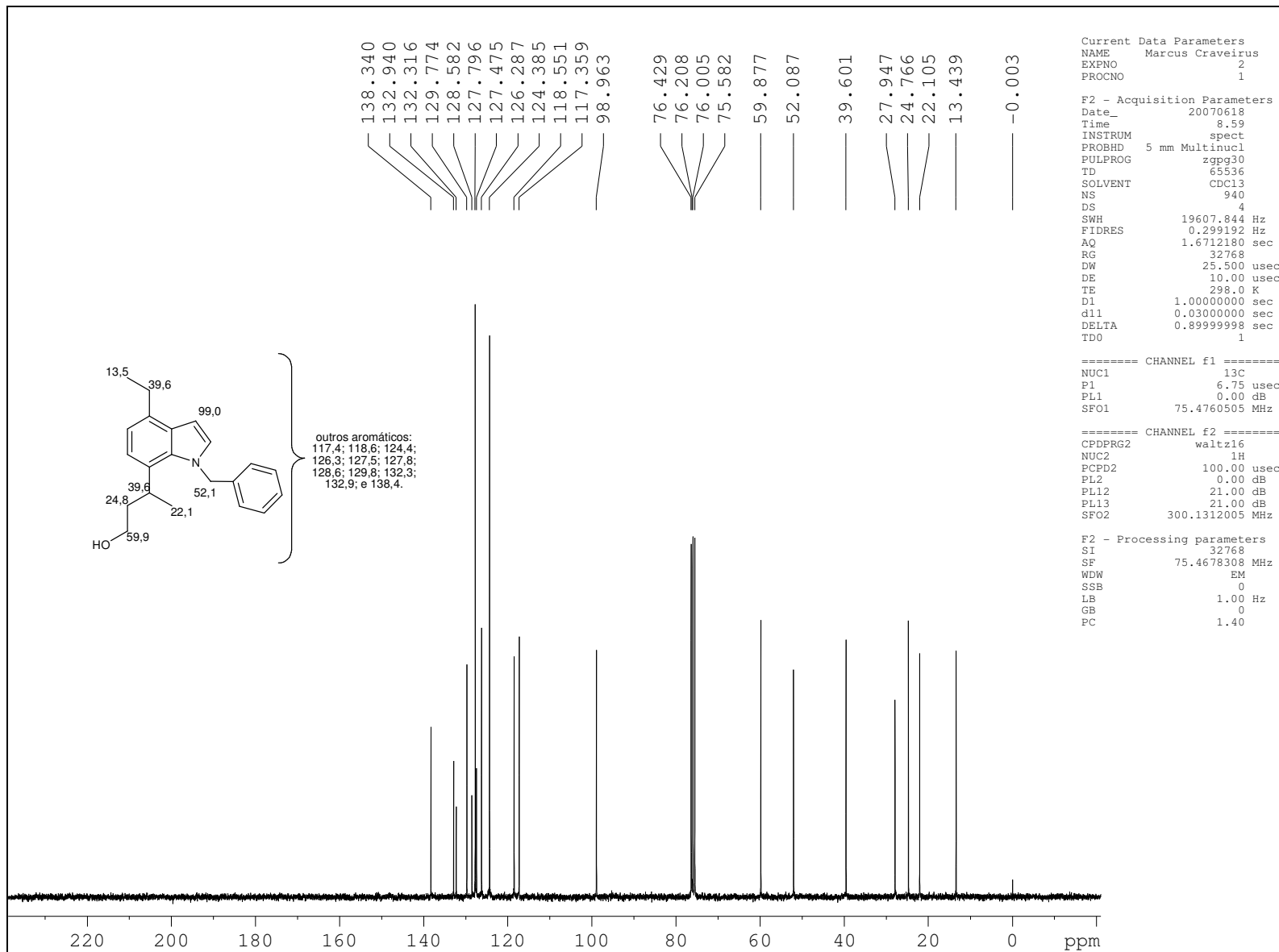
RMN-¹H (300 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃



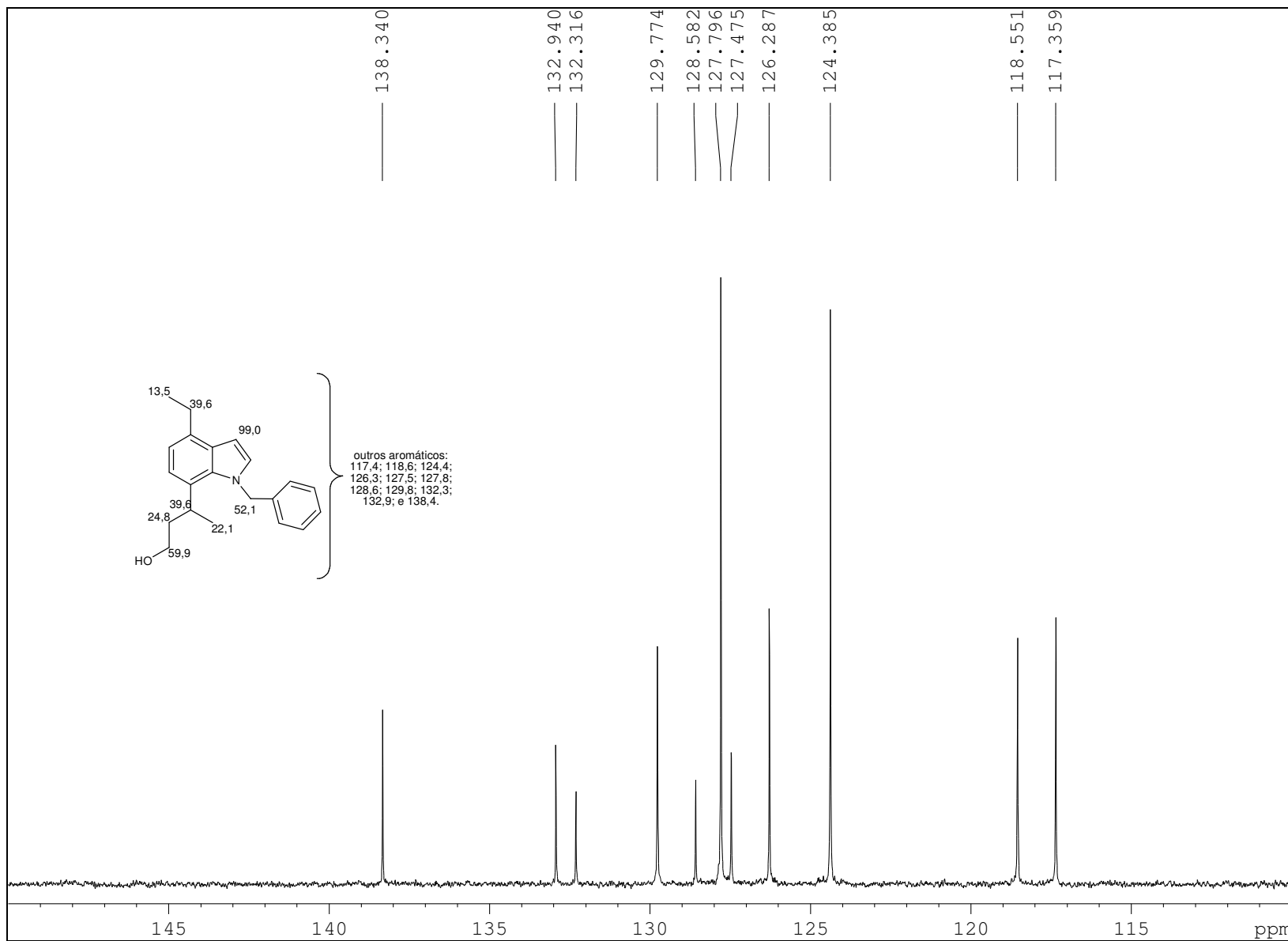
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃



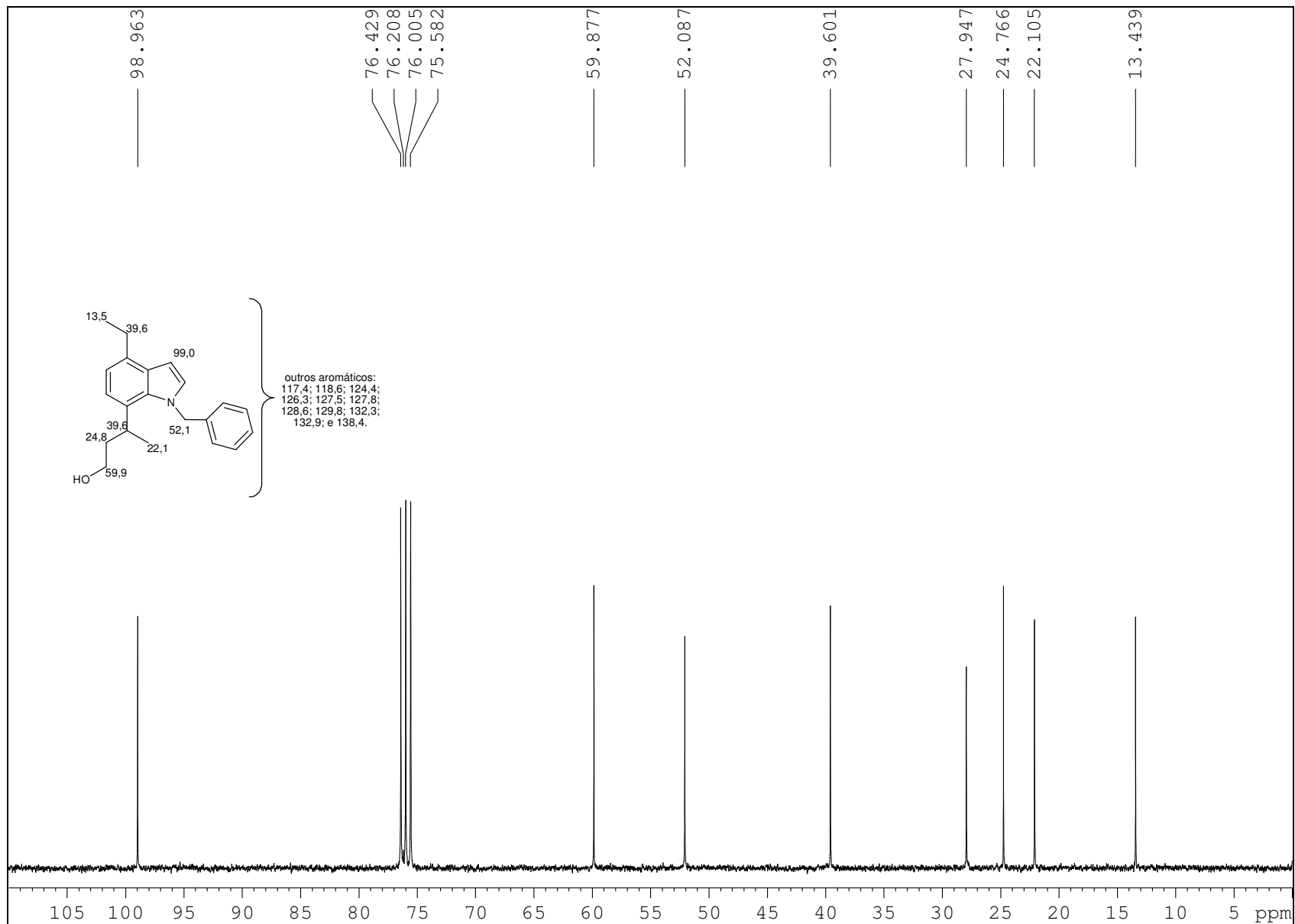
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃



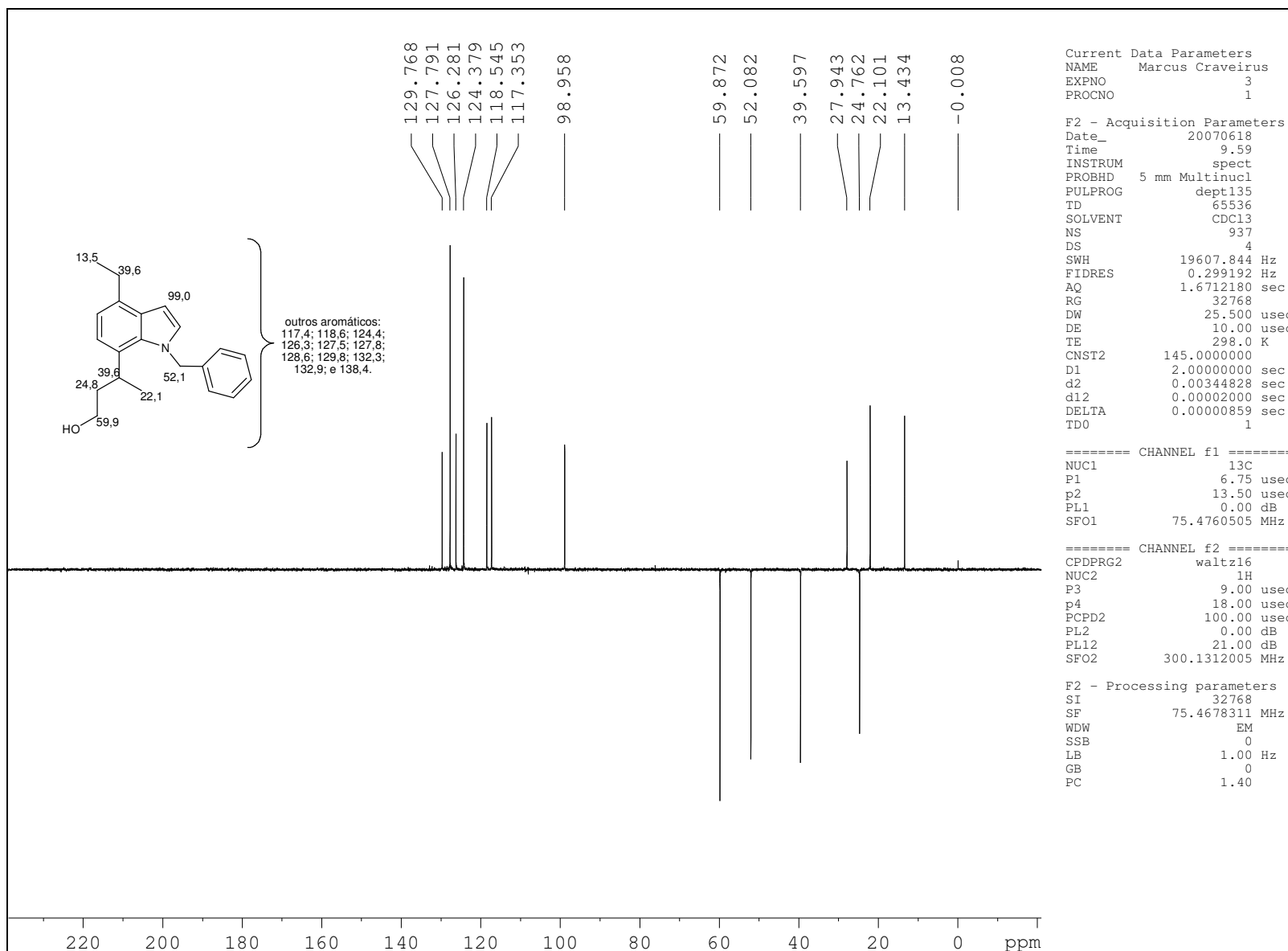
RMN-¹³C (75 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃



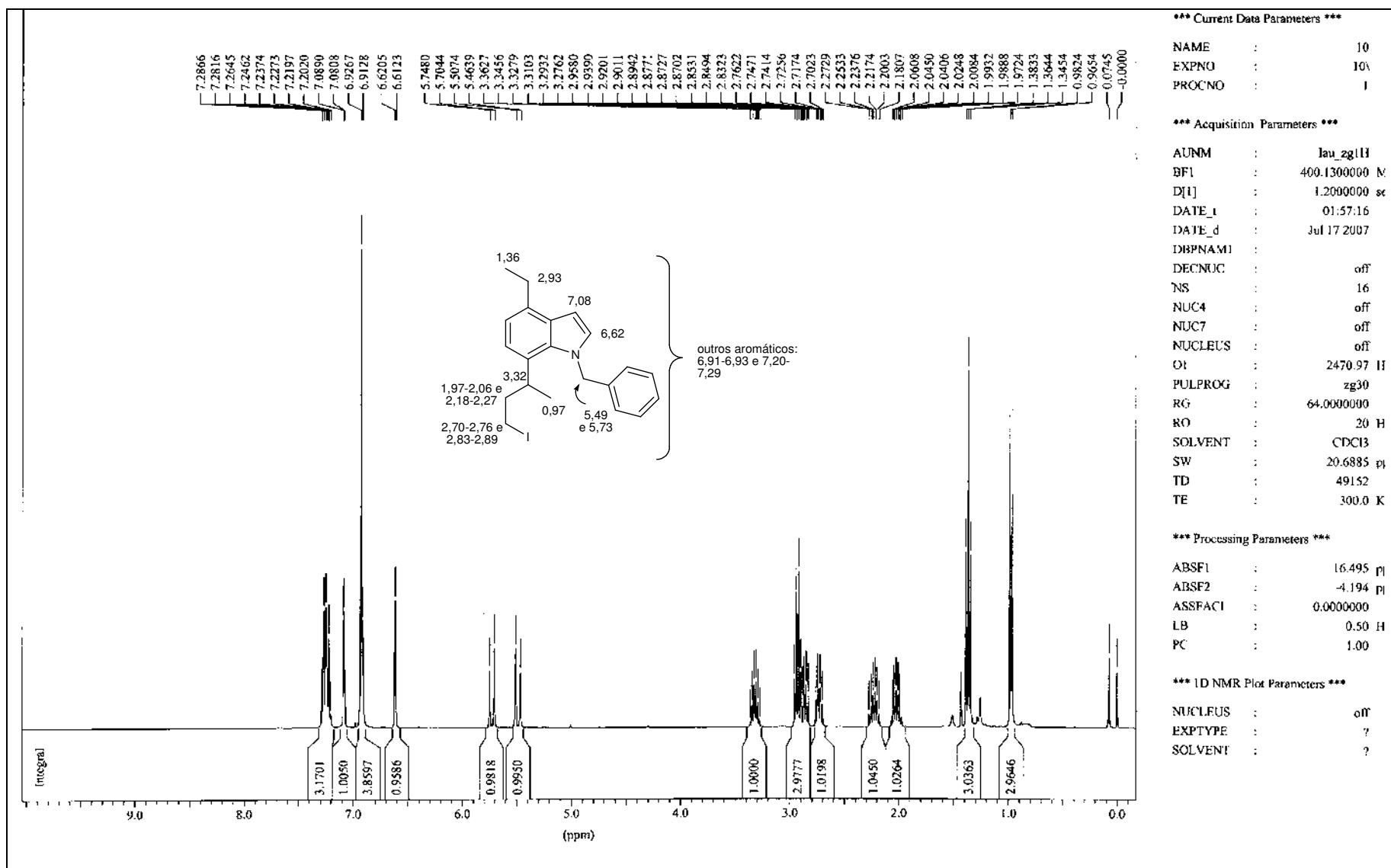
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃



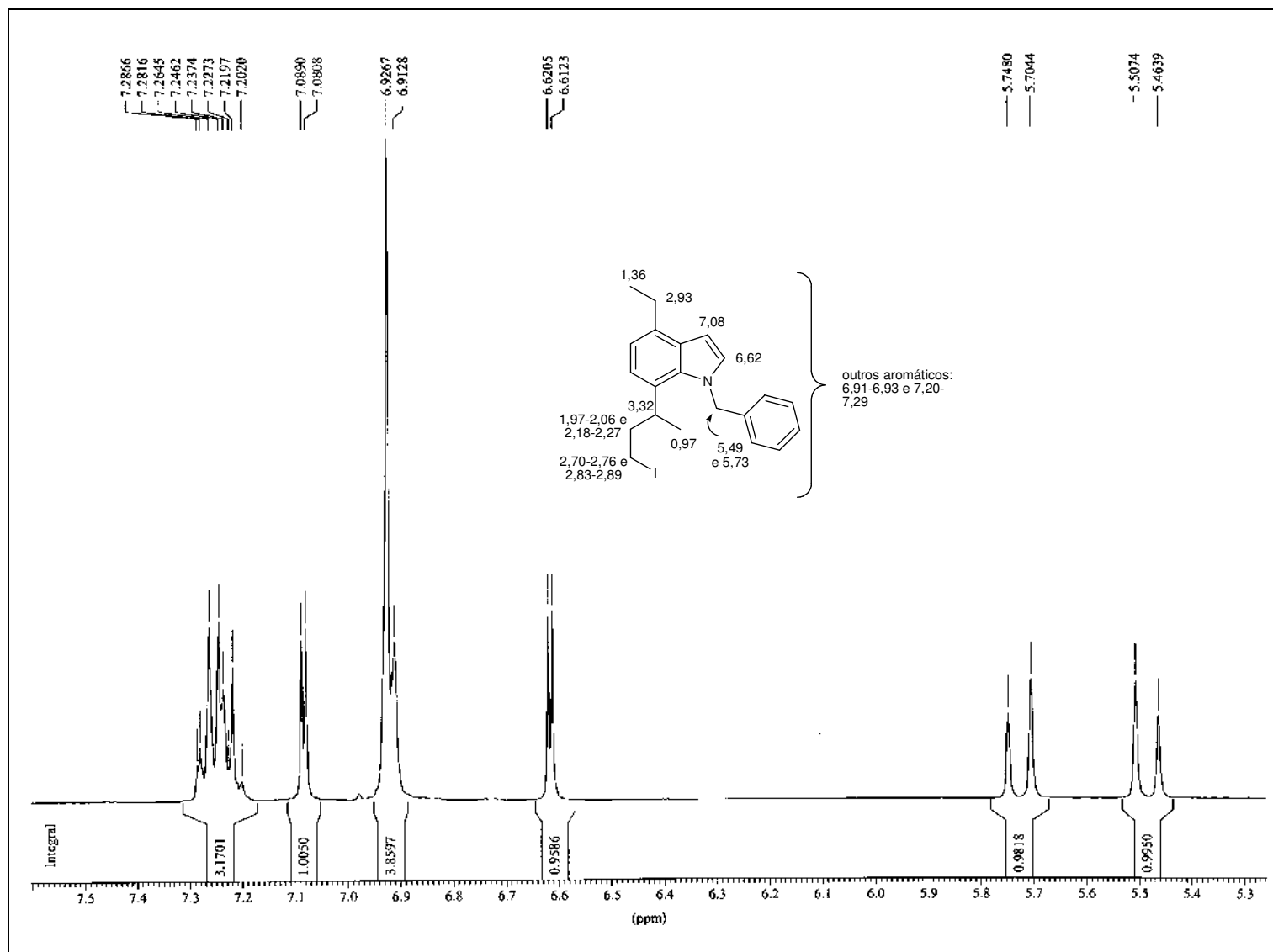
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃

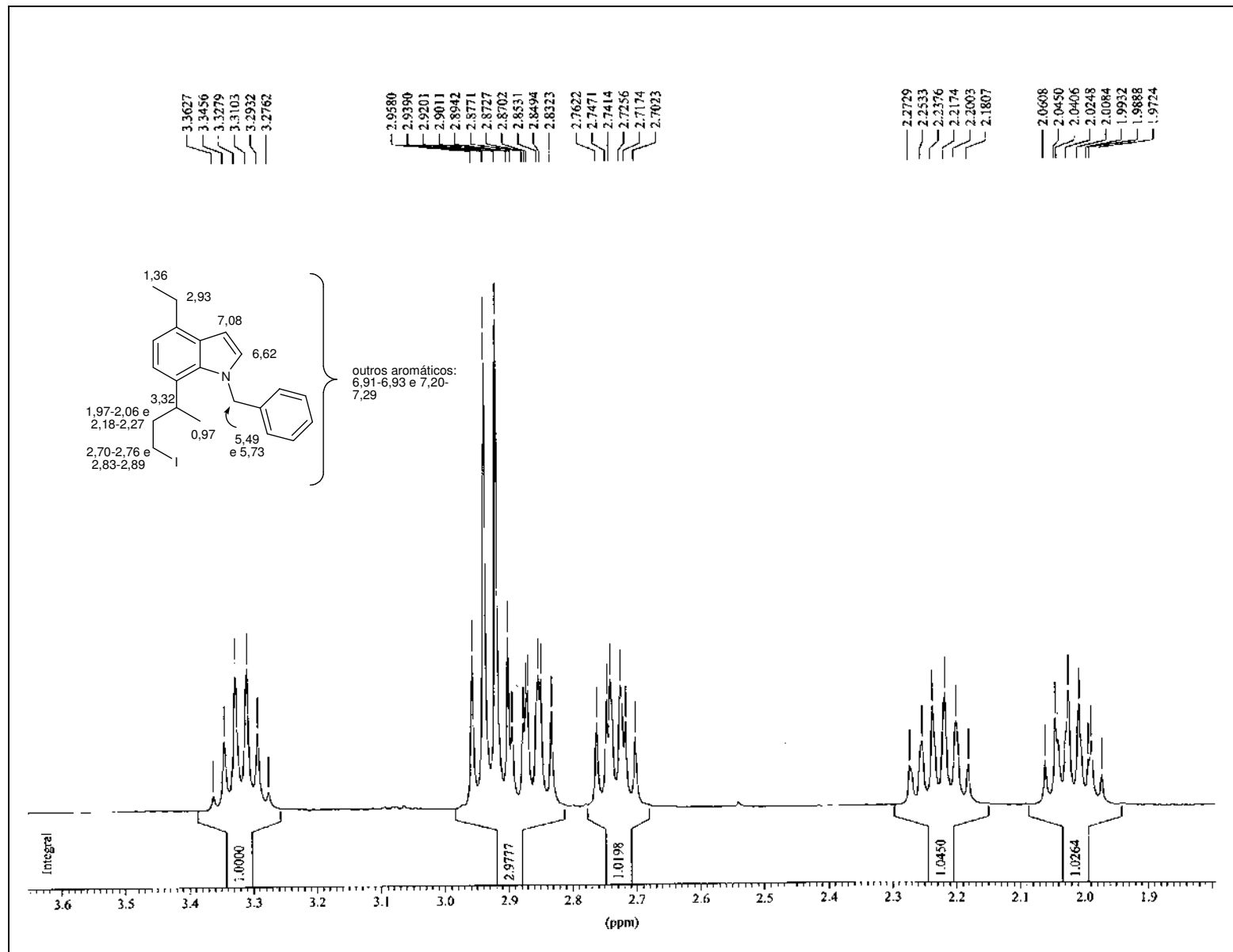


RMN-DEPT135 (75 MHz) de **245**, TMS, CDCl₃

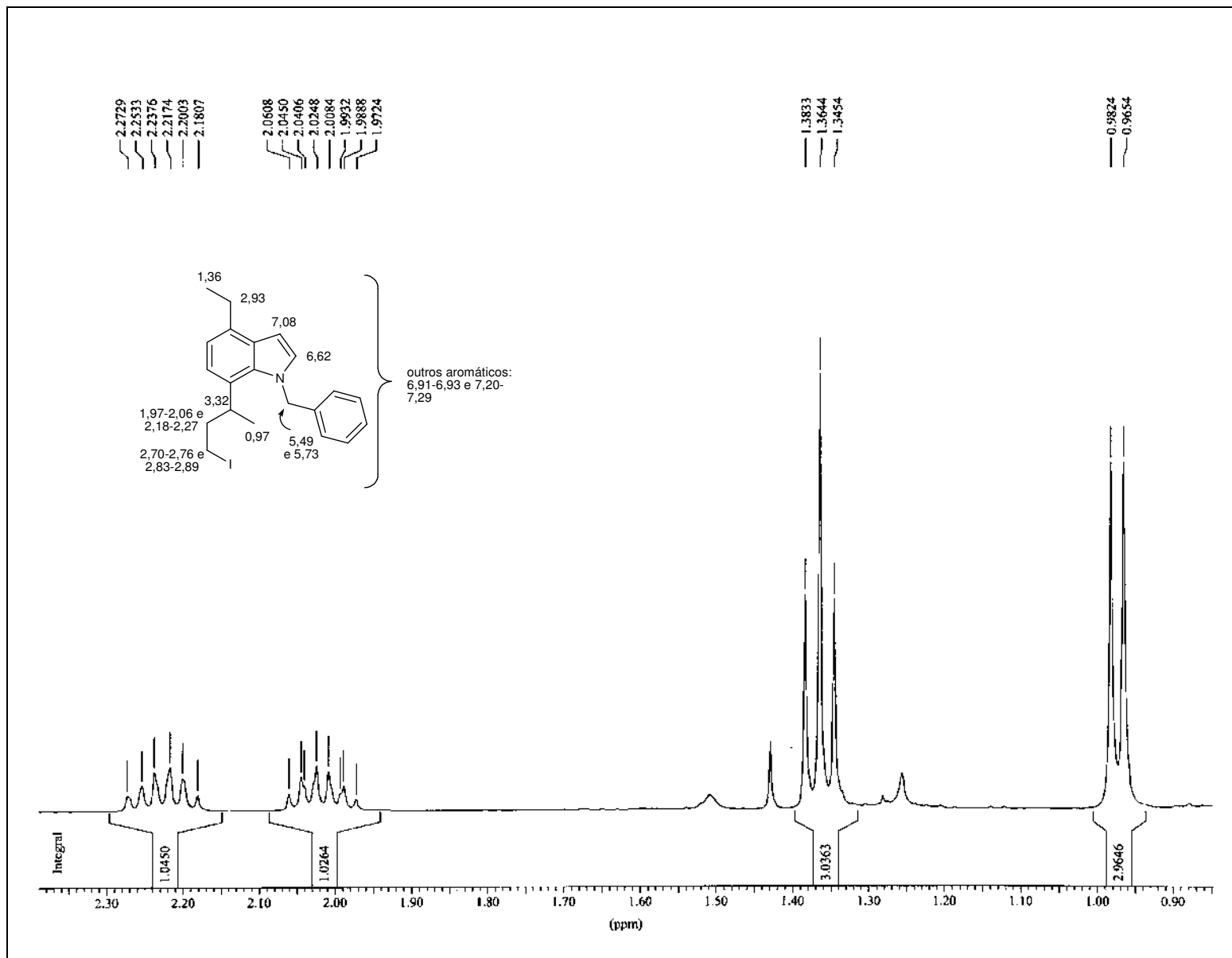


RMN-¹H (400 MHz) de **250**, TMS, CDCl₃

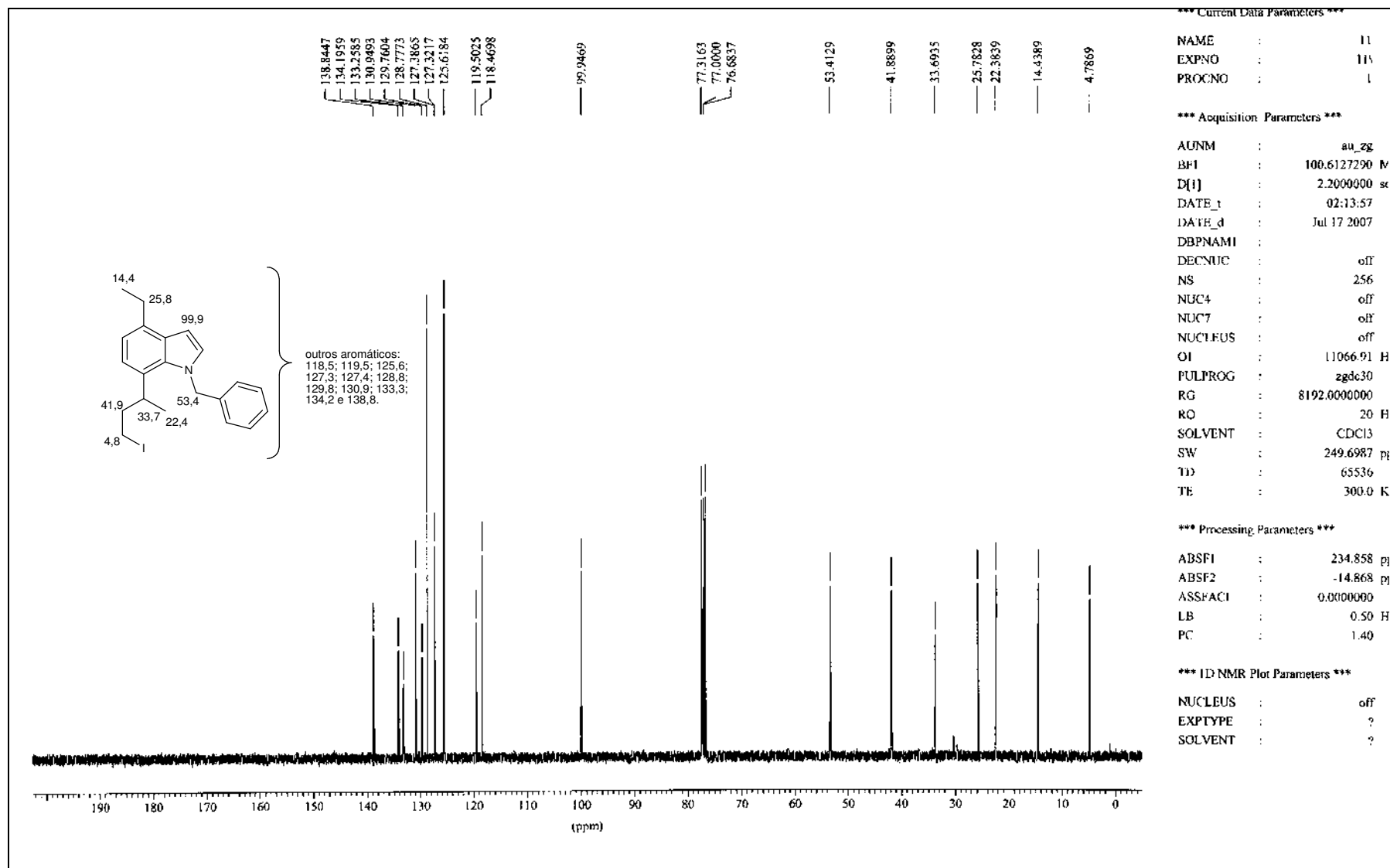


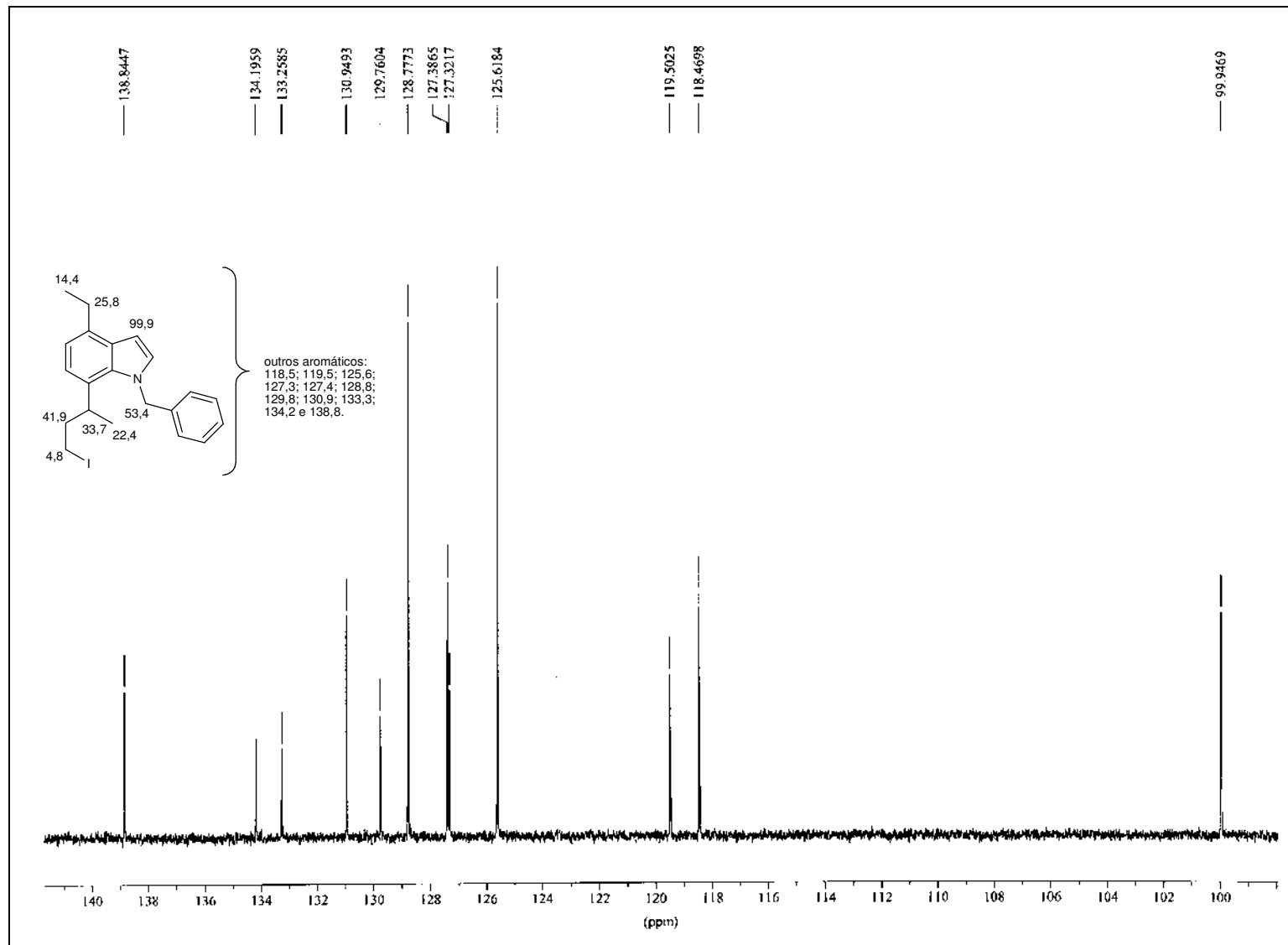


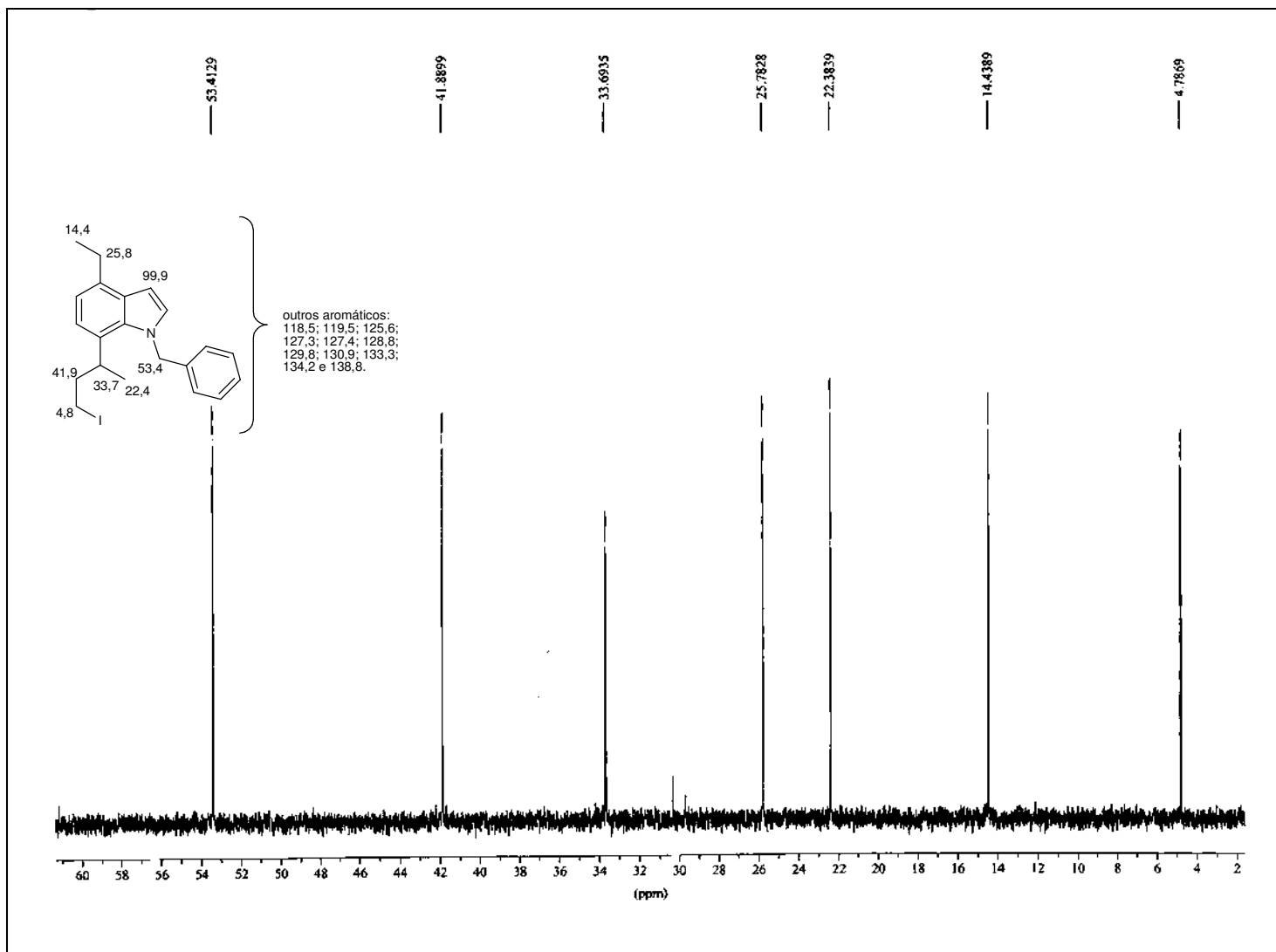
Expansão do espectro de RMN-¹H (400 MHz) de **250**, TMS, CDCl₃

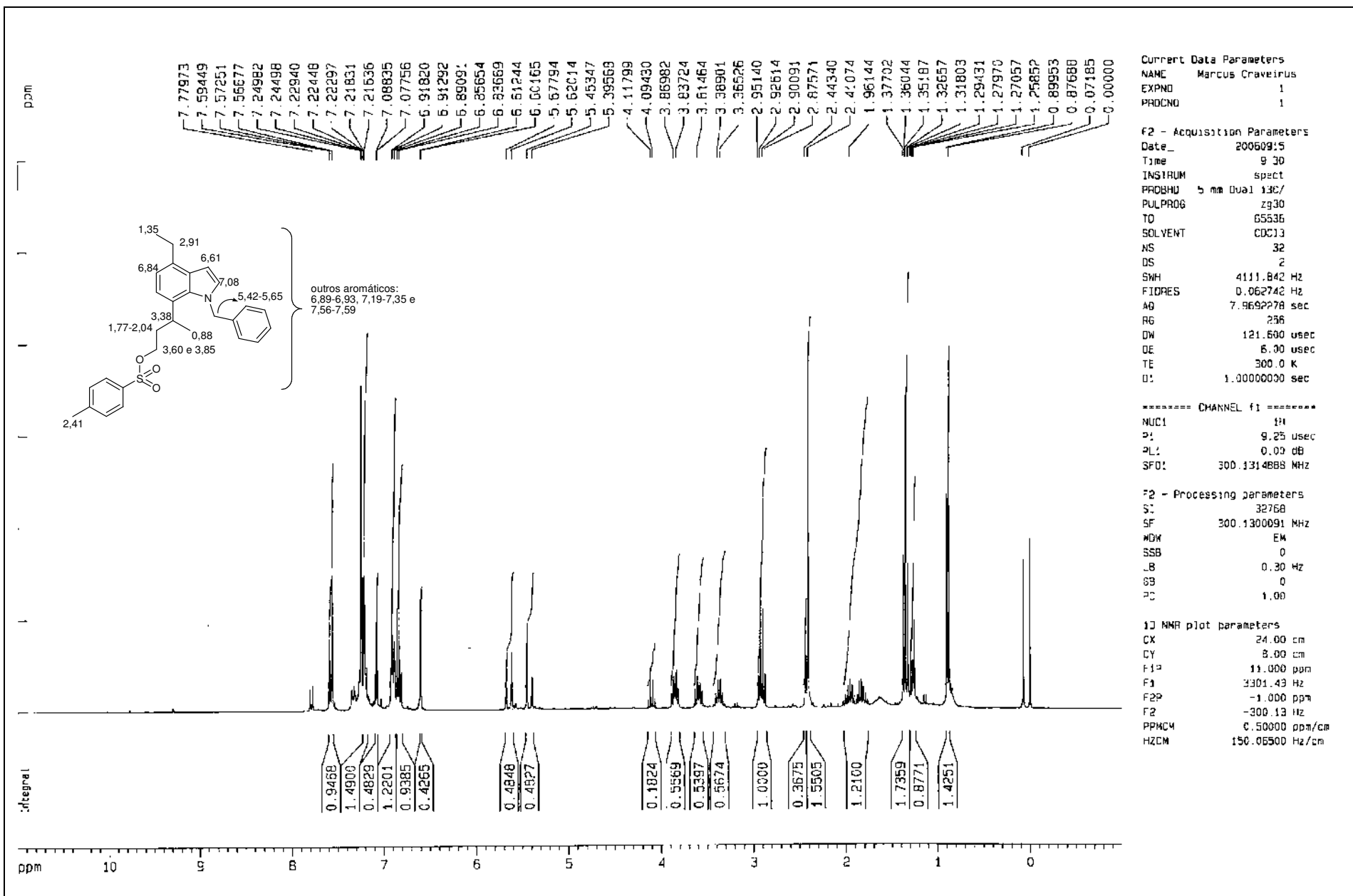


Expansão do espectro de RMN-¹H (400 MHz) de **250**, TMS, CDCl₃

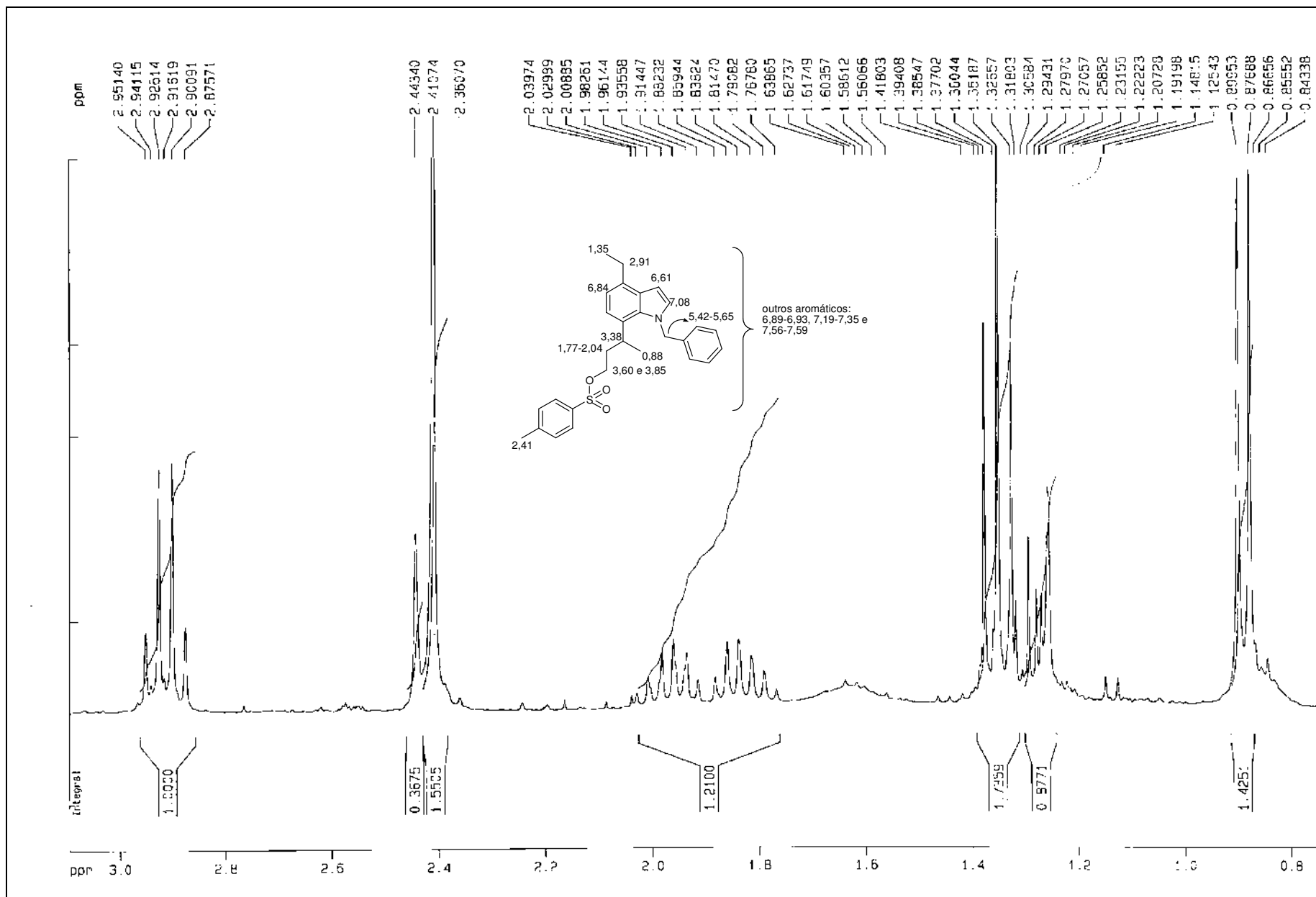




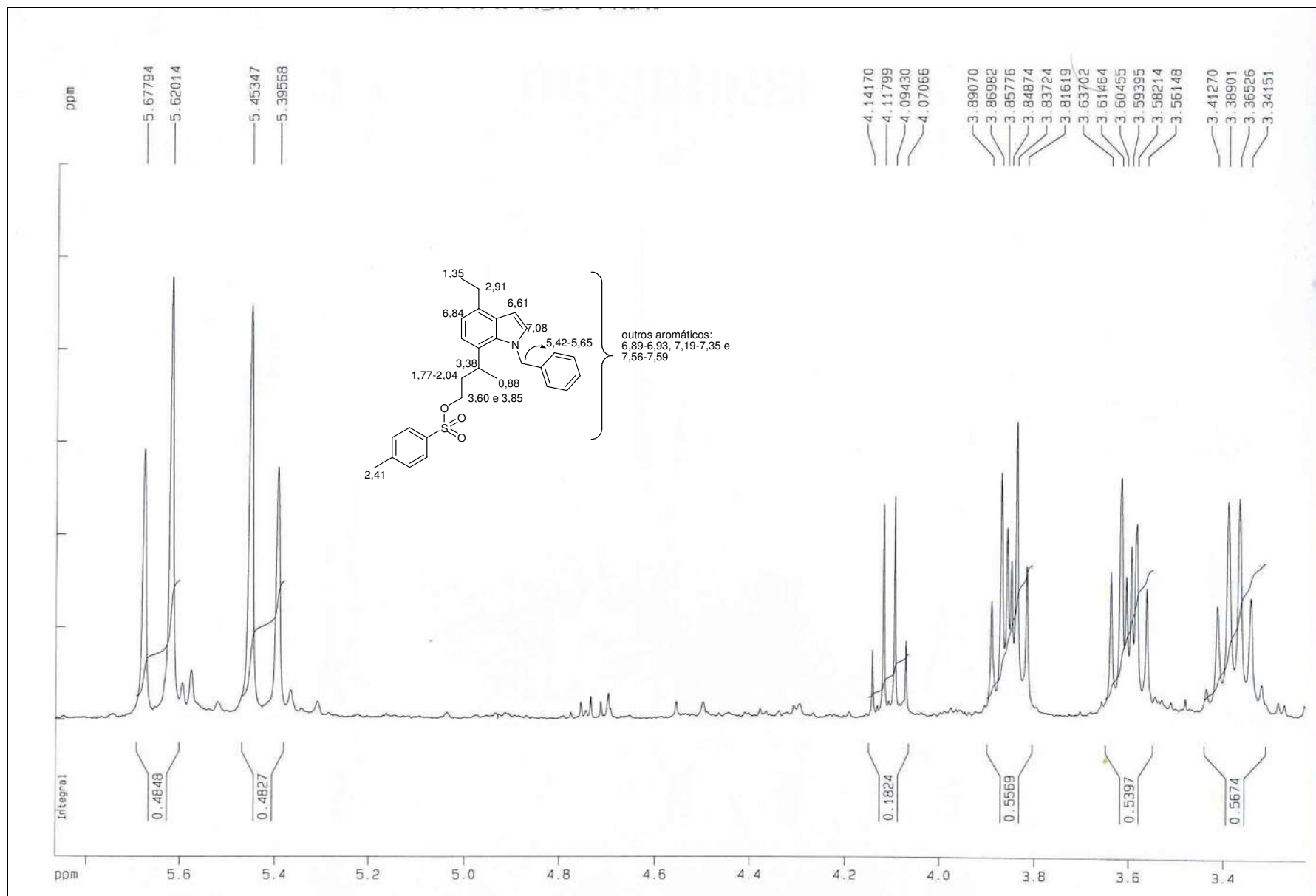




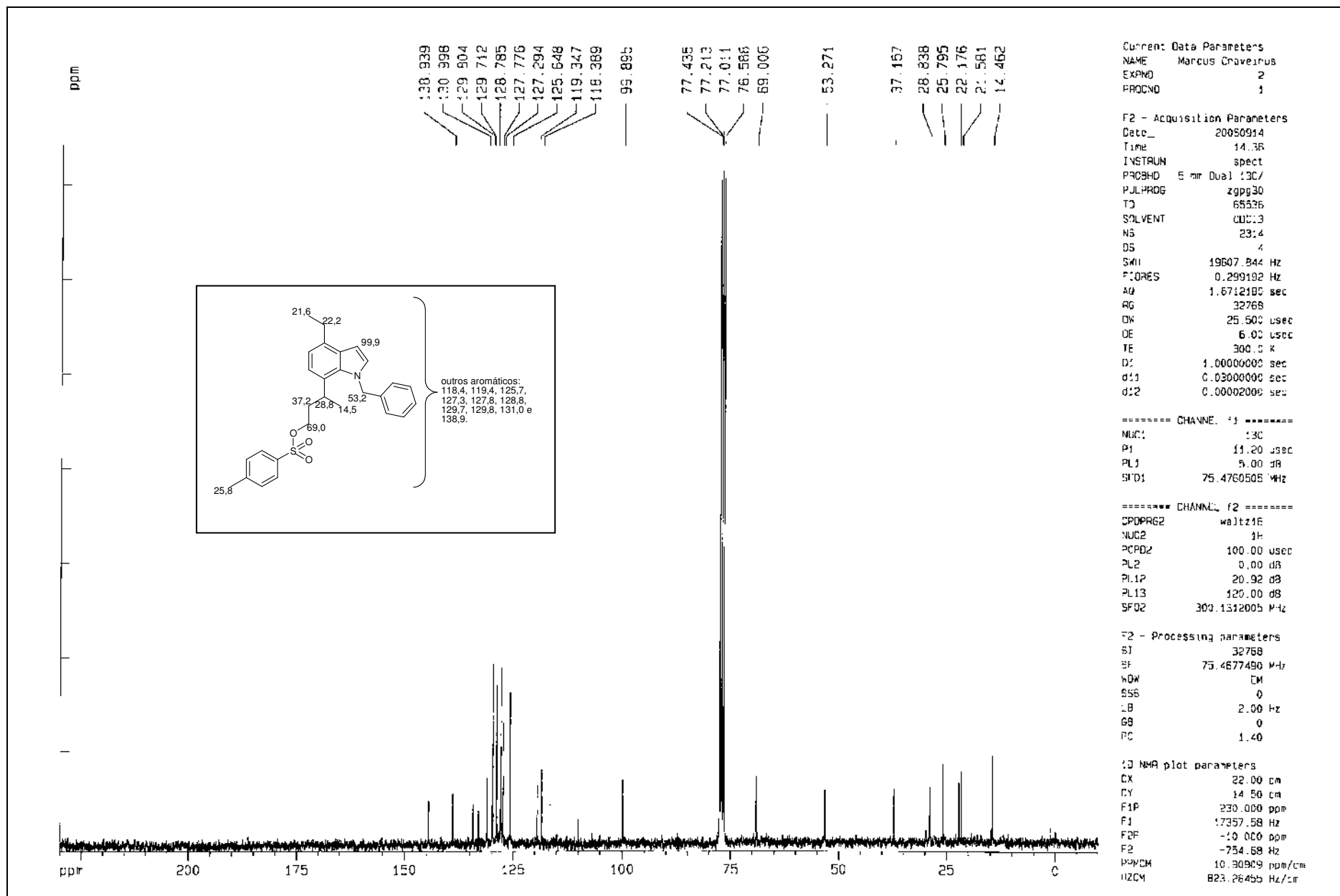
RMN-¹H (300 MHz) de 248, TMS, CDCl₃



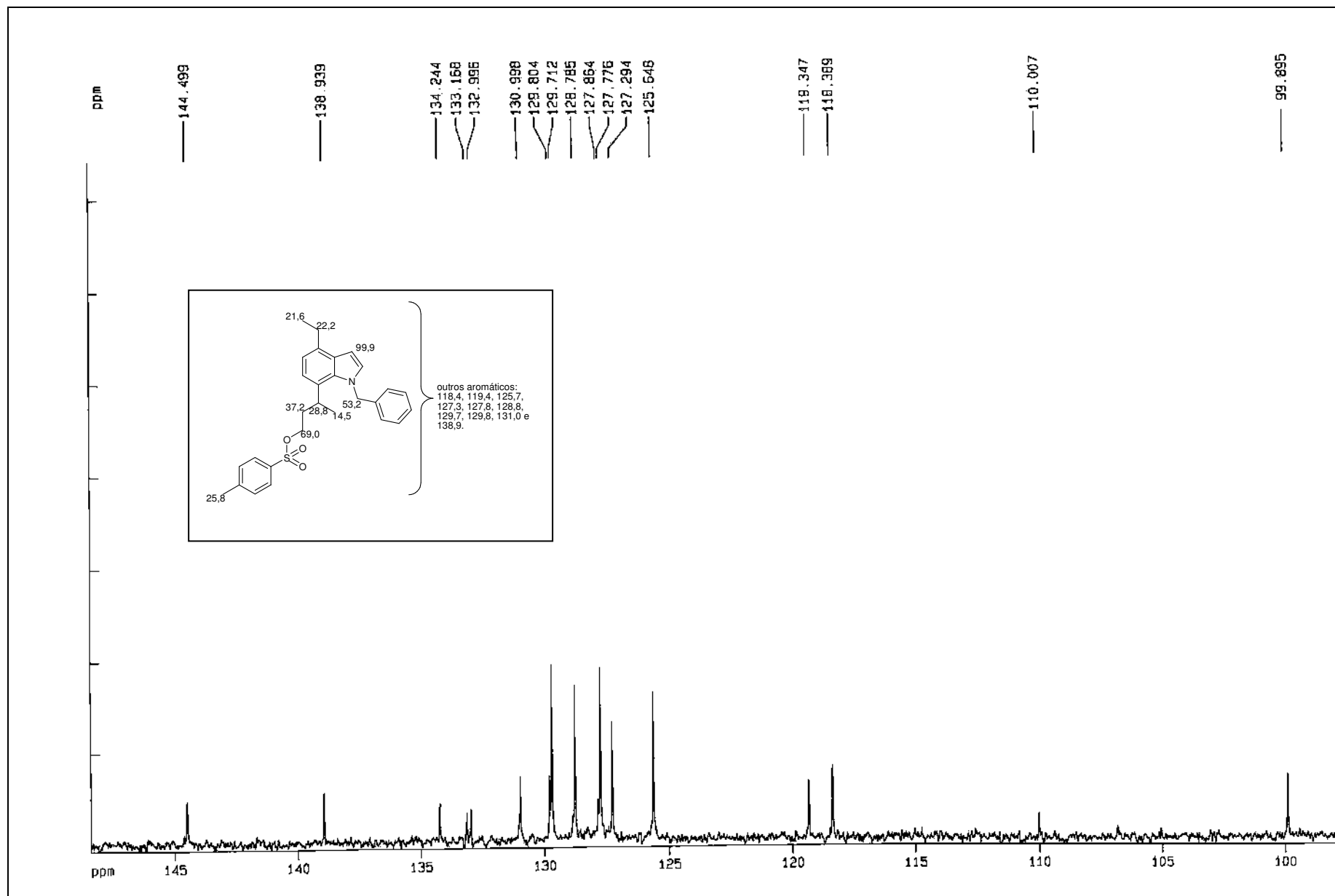
Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **248**, TMS, CDCl_3



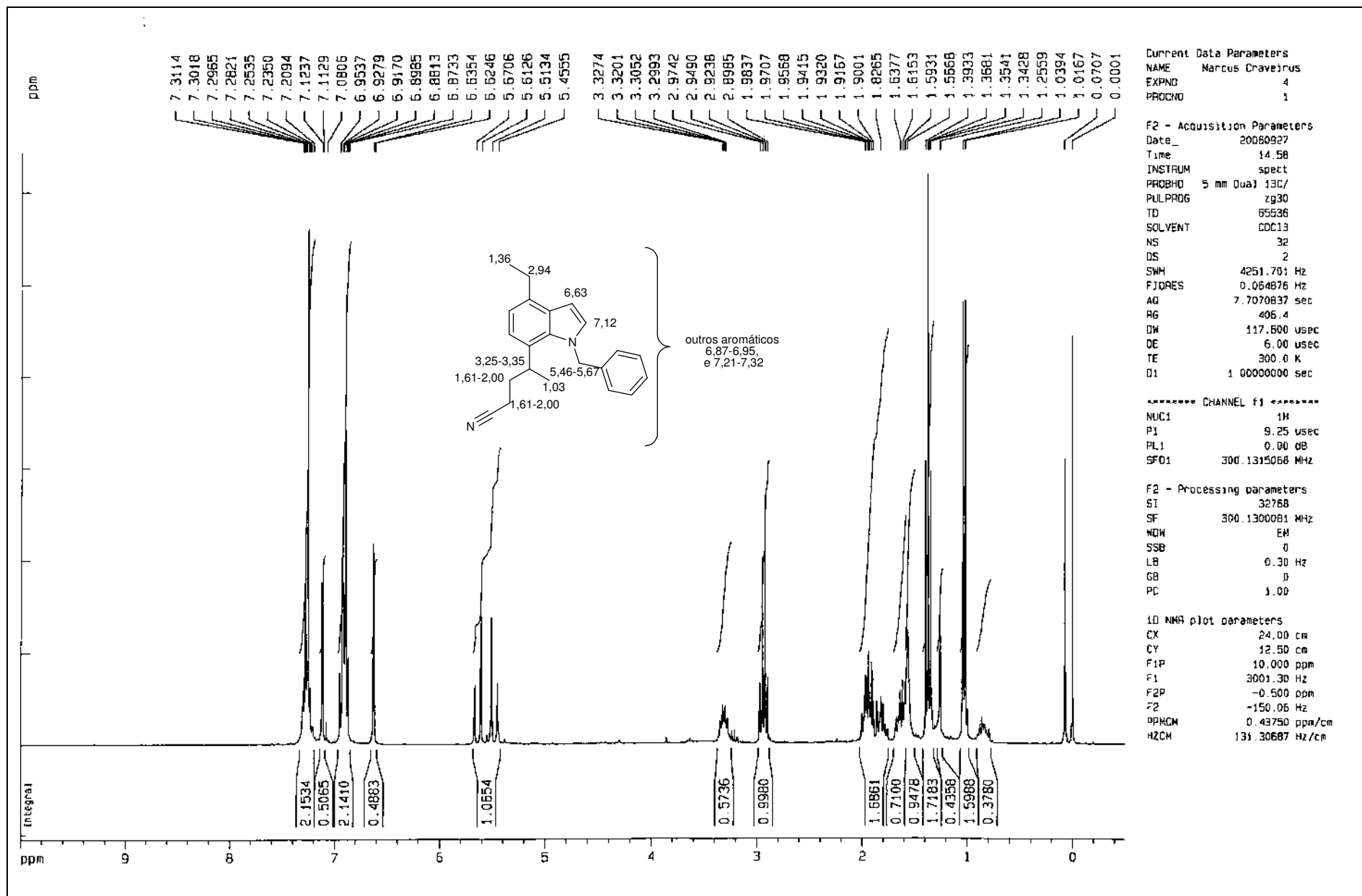
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **248**, TMS, CDCl₃



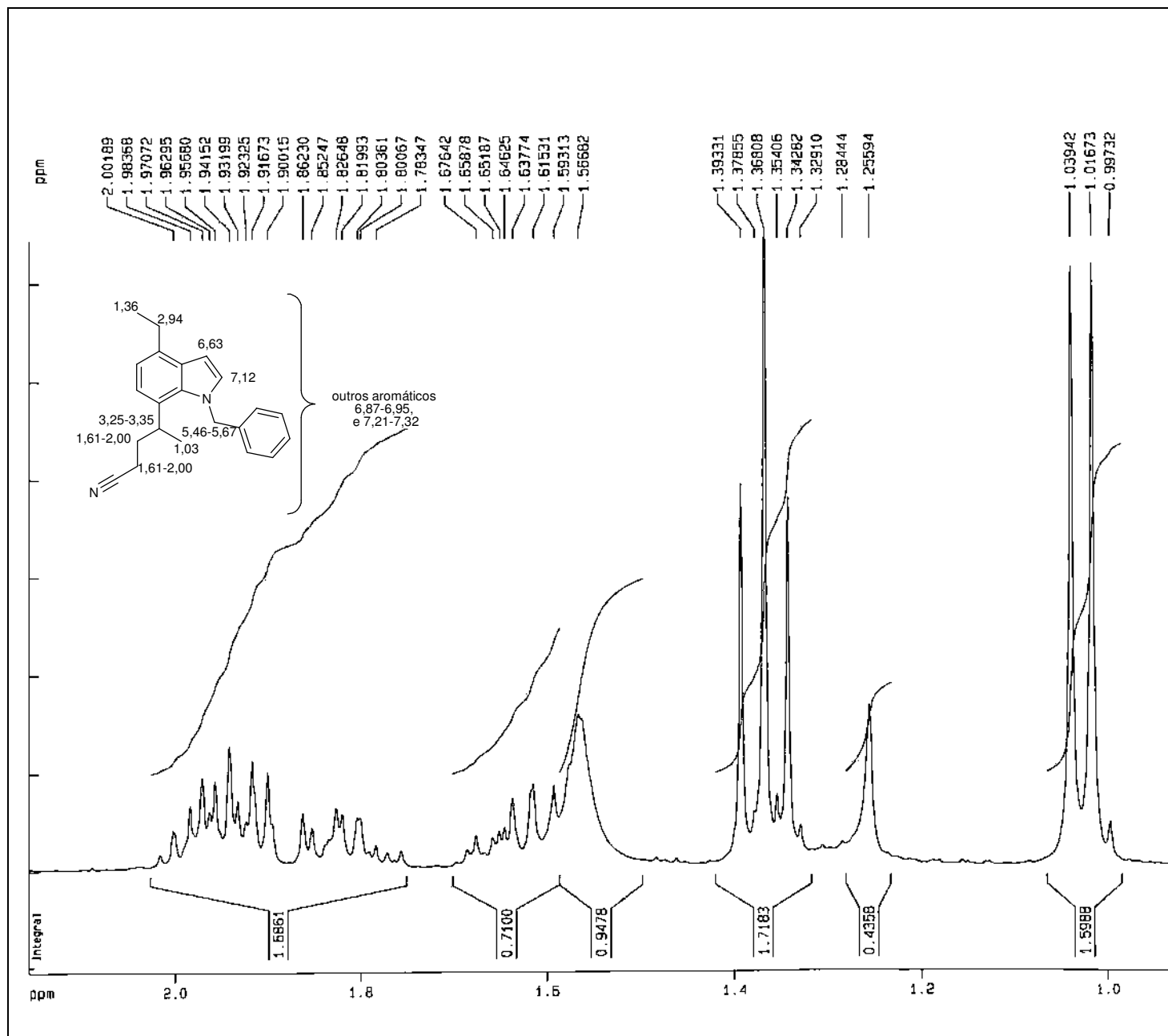
RMN-¹³C (75 MHz) de 248, TMS, CDCl₃



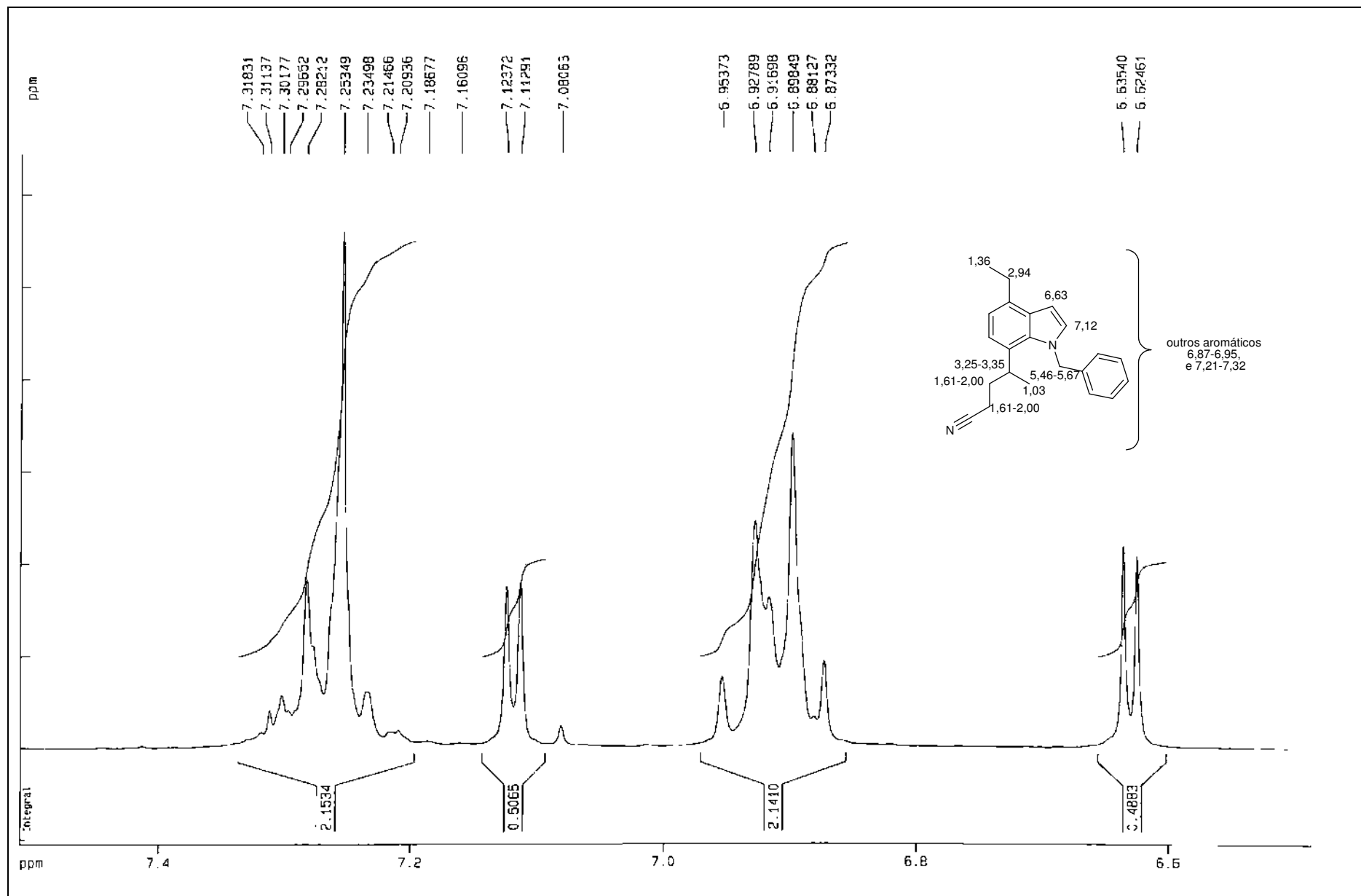
Expansão do espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz) de **248**, TMS, CDCl_3



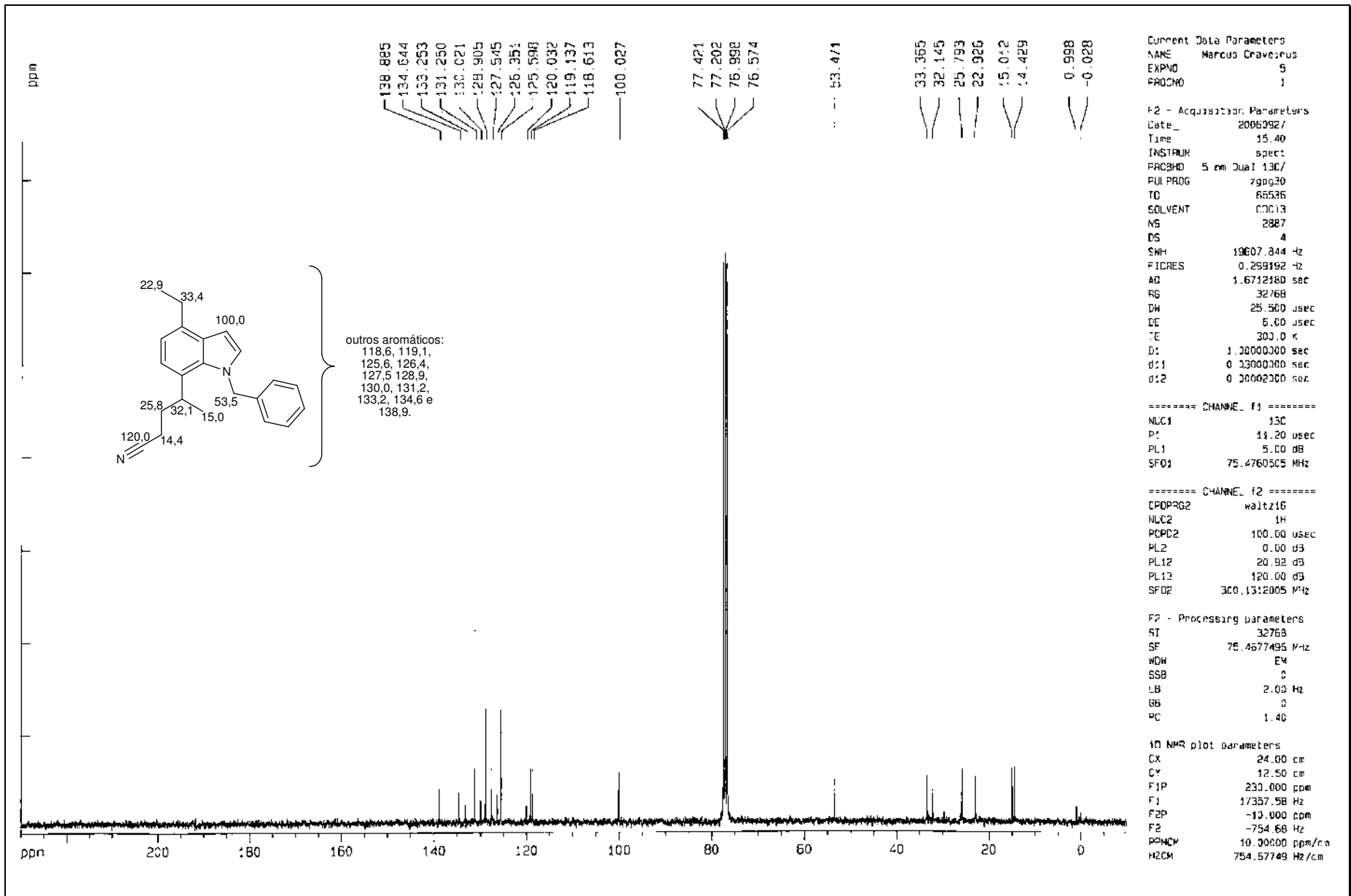
RMN-¹H (300 MHz) de **246**, TMS, CDCl₃



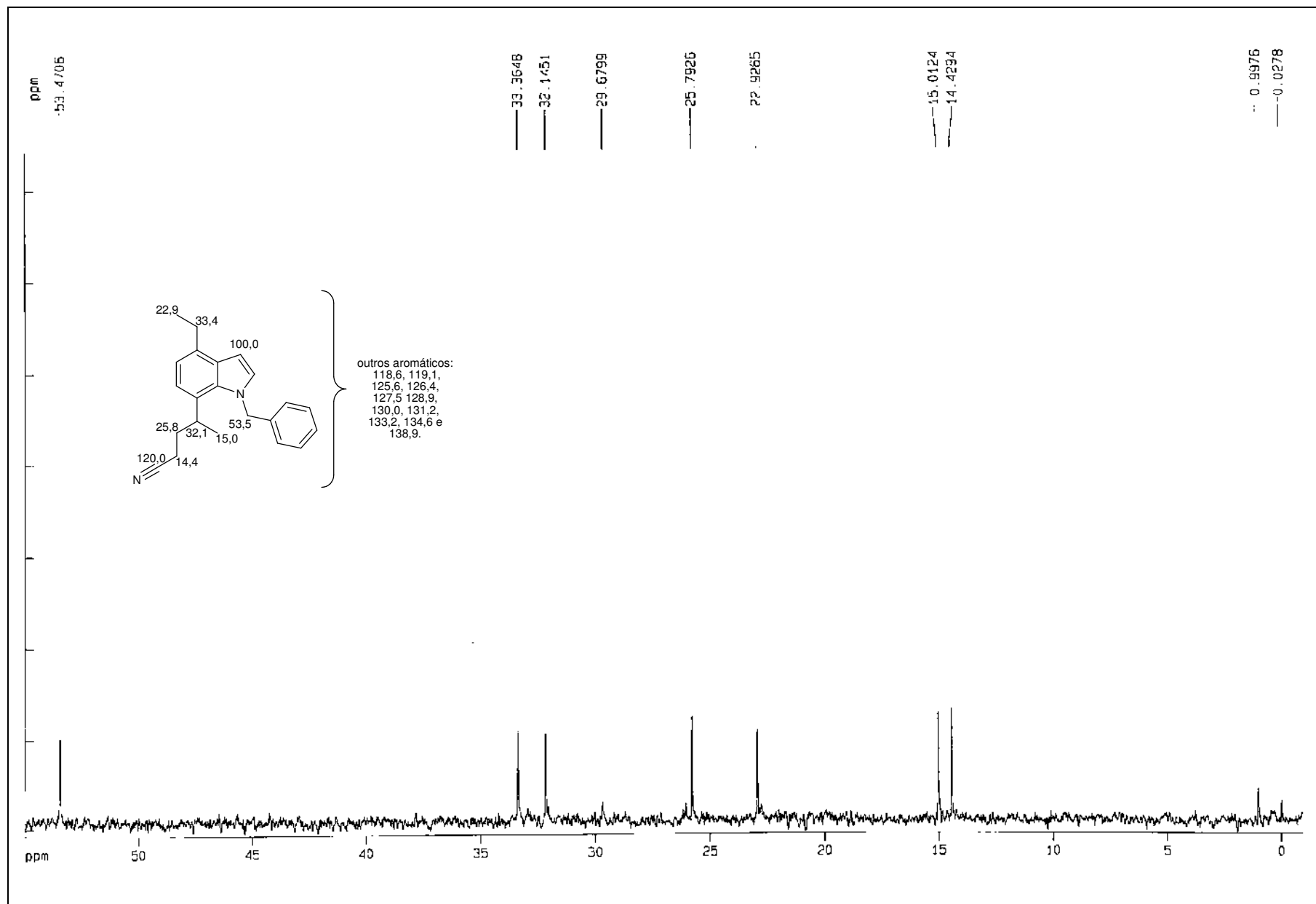
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **246**, TMS, CDCl₃

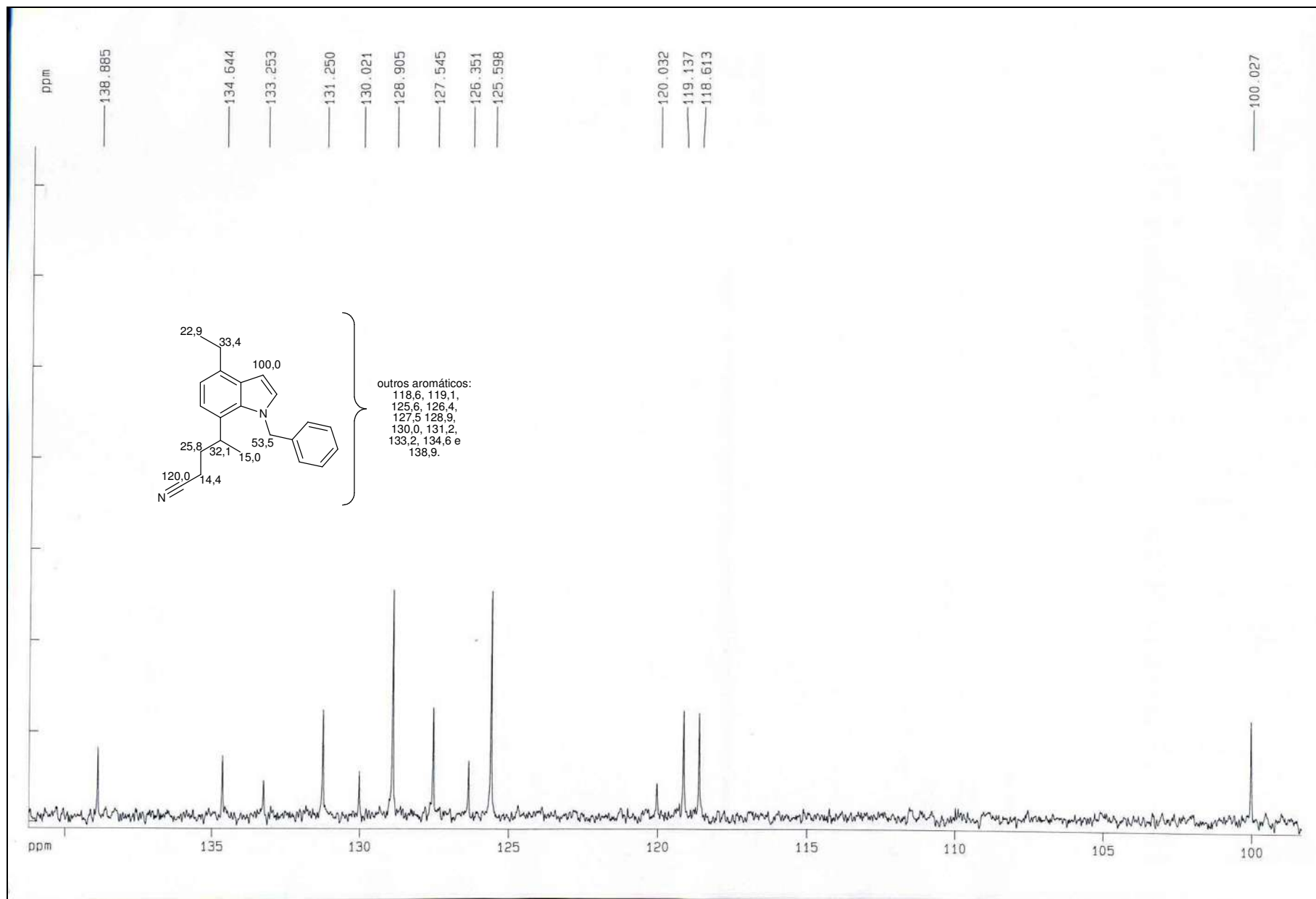


Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **246**, TMS, CDCl₃



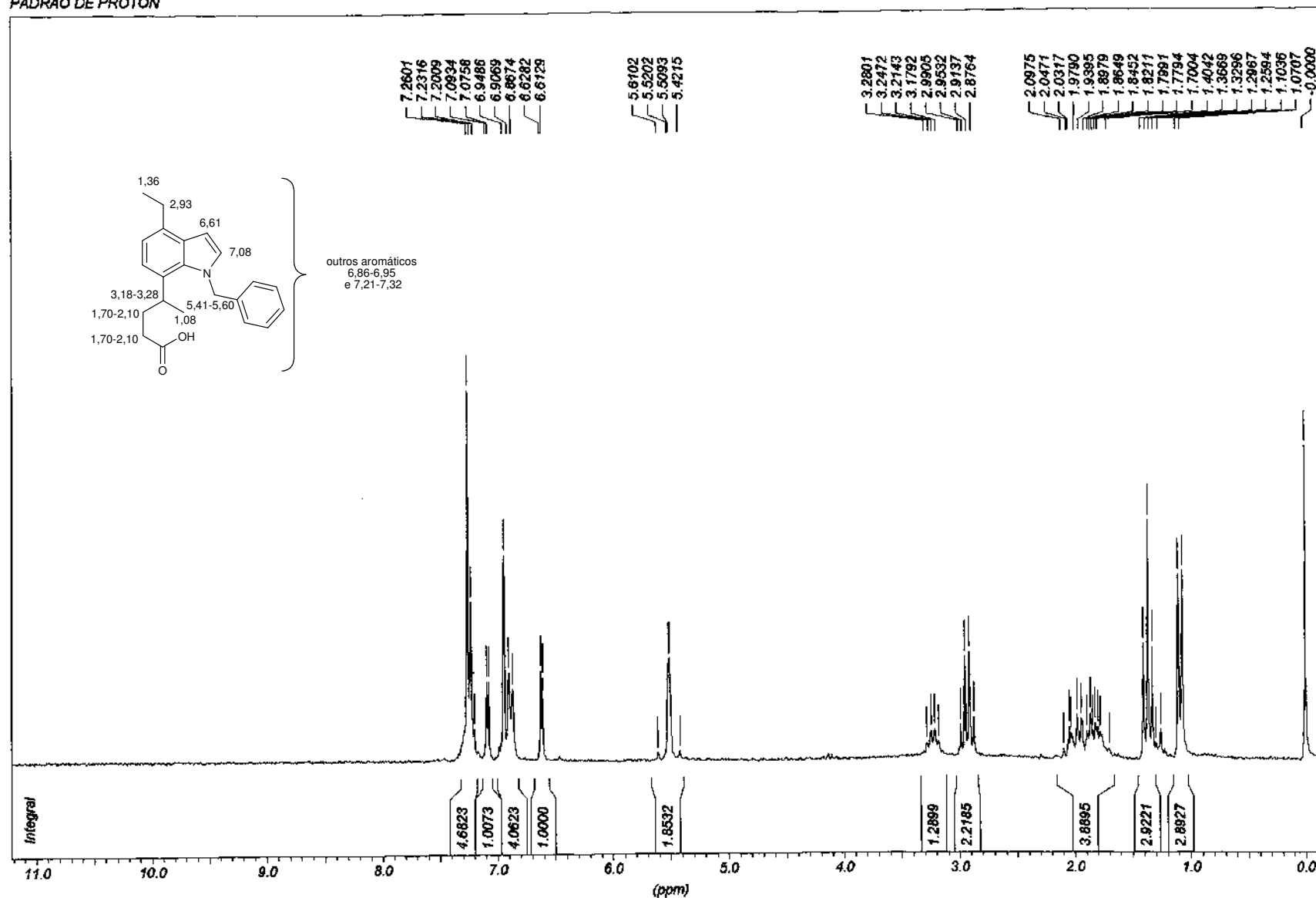
RMN-¹³C (75 MHz) de **246**, TMS, CDCl₃



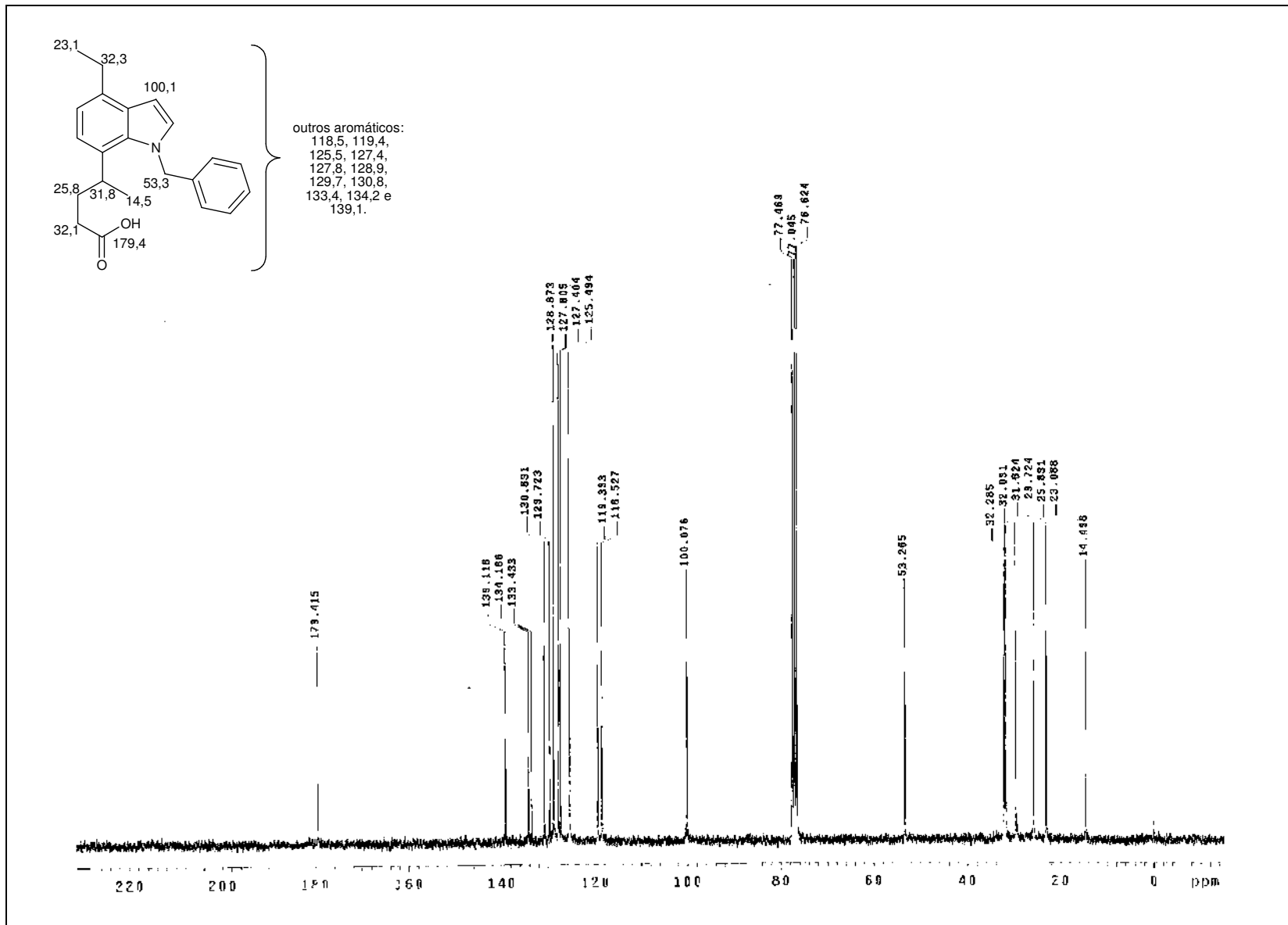


Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **246**, TMS, CDCl₃

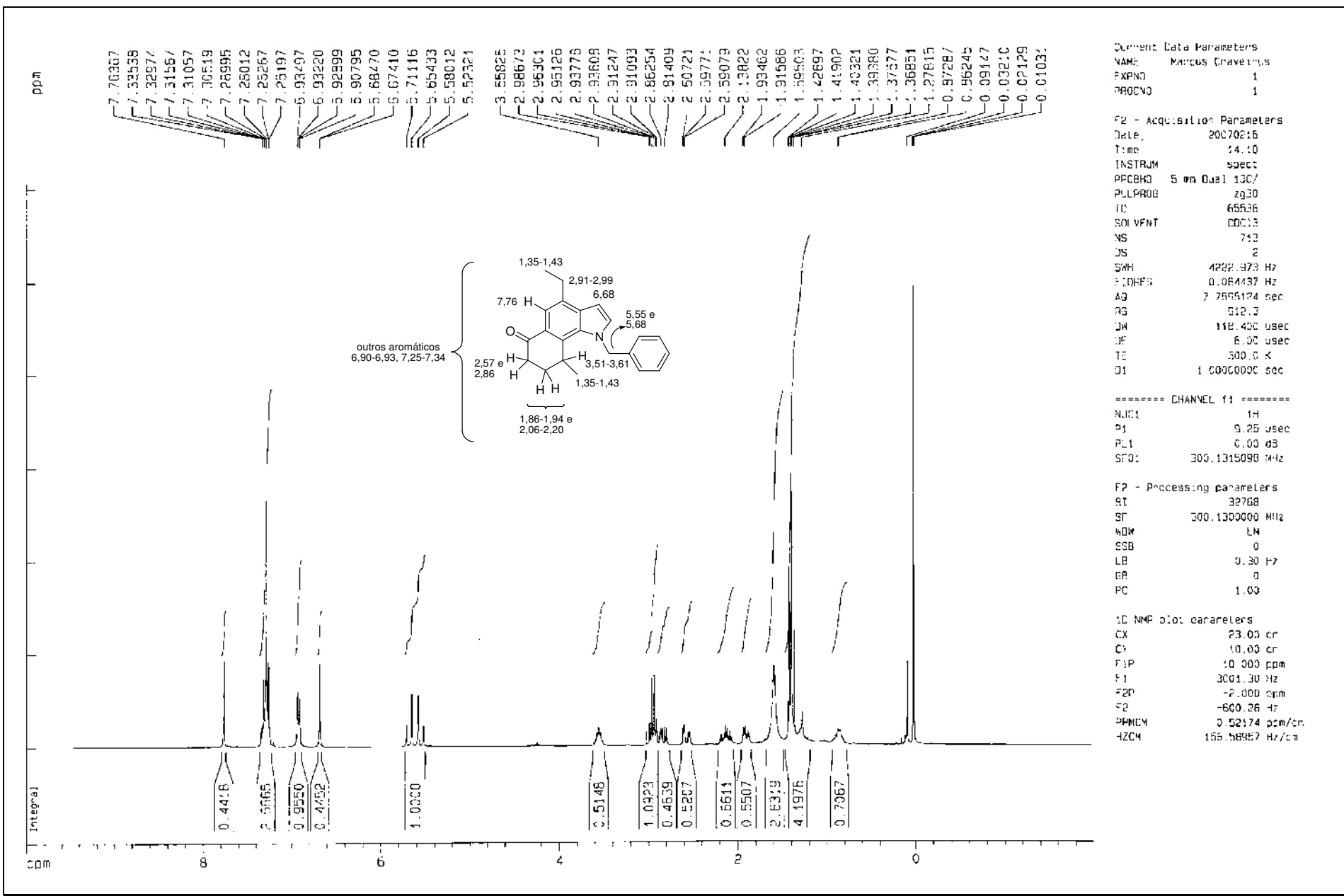
PADRAO DE PROTON



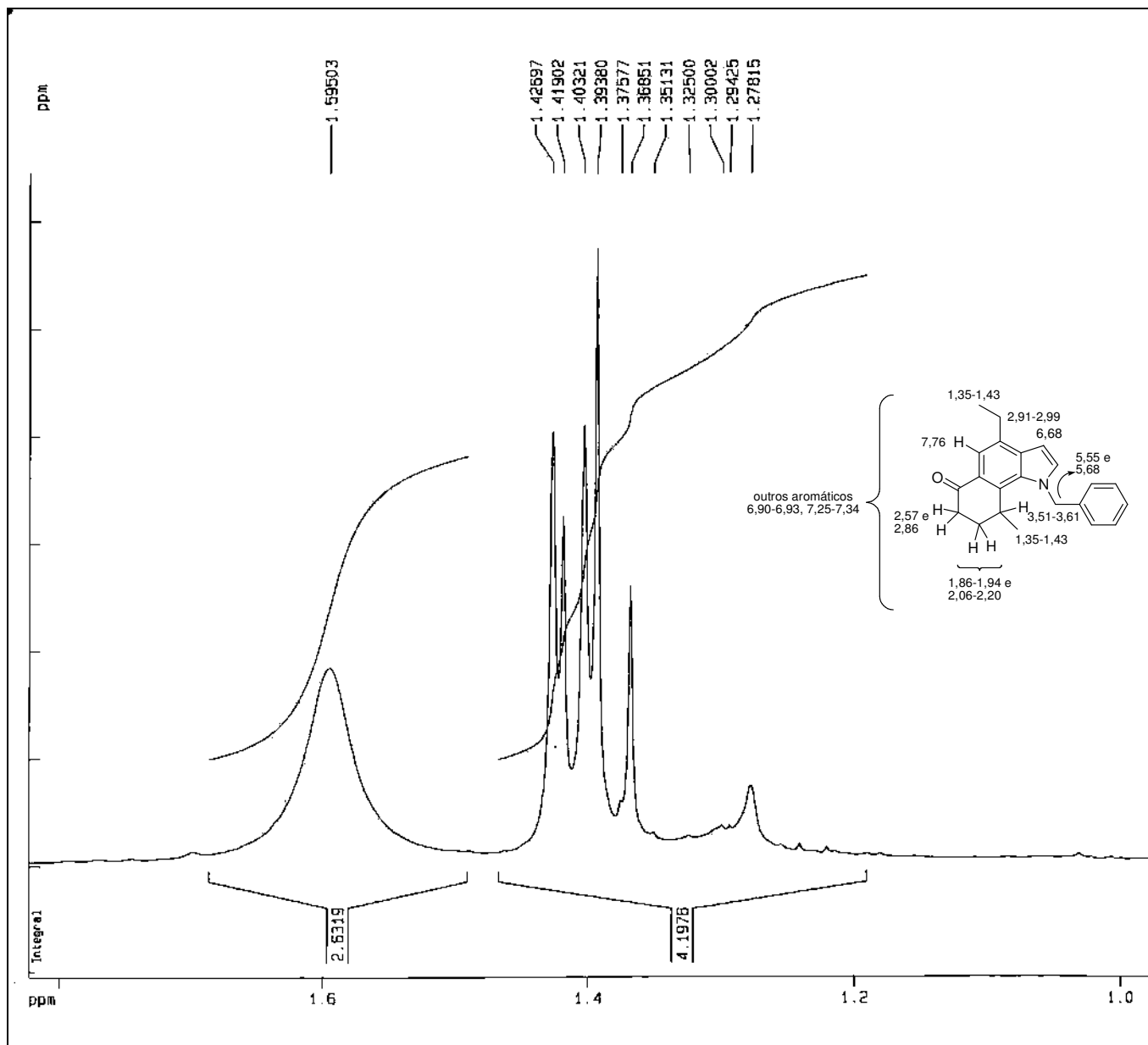
RMN-¹H (300 MHz), TMS, CDCl₃



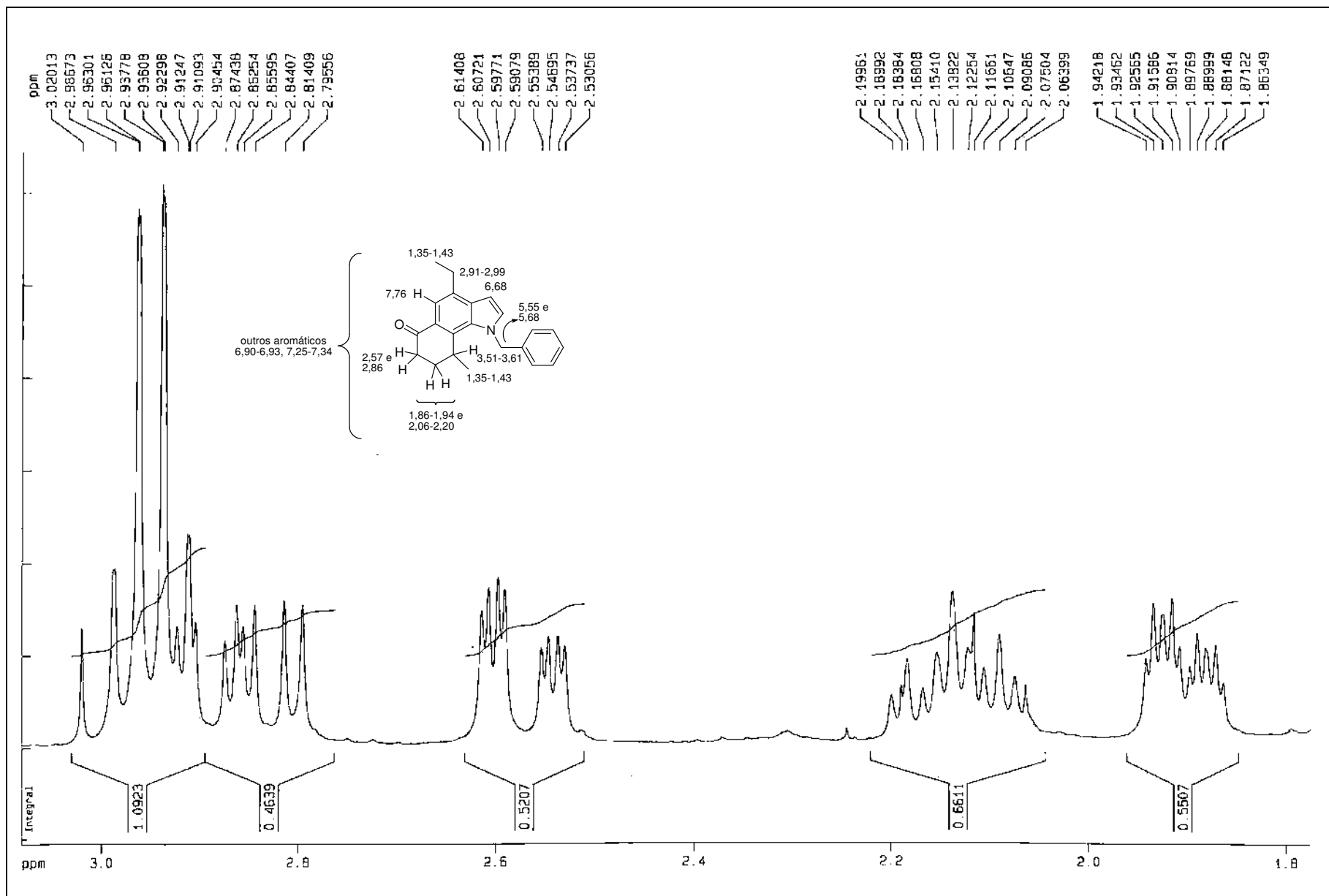
RMN-¹³C (75 MHz), TMS, CDCl₃

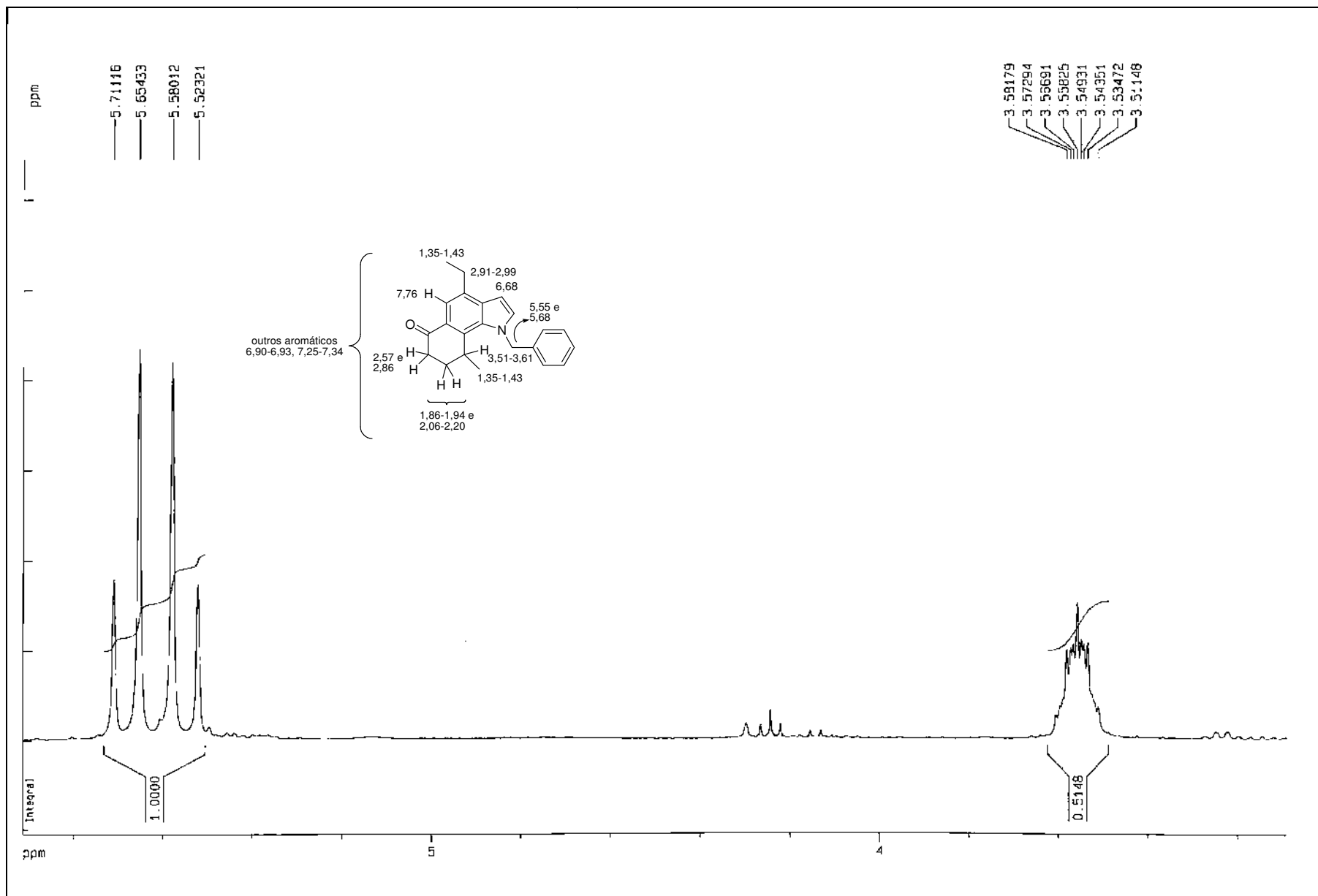


RMN-¹H (300 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃

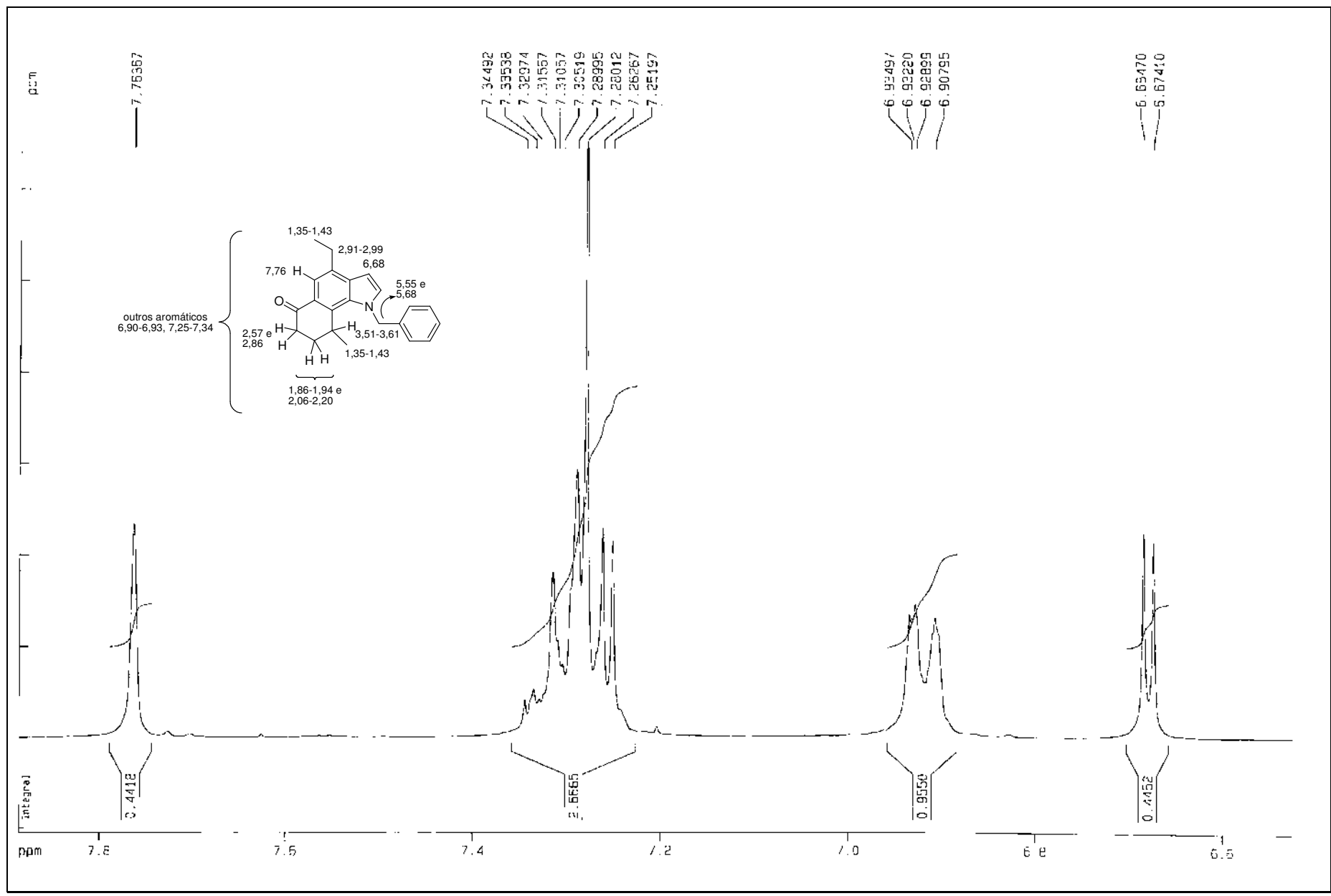


Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃

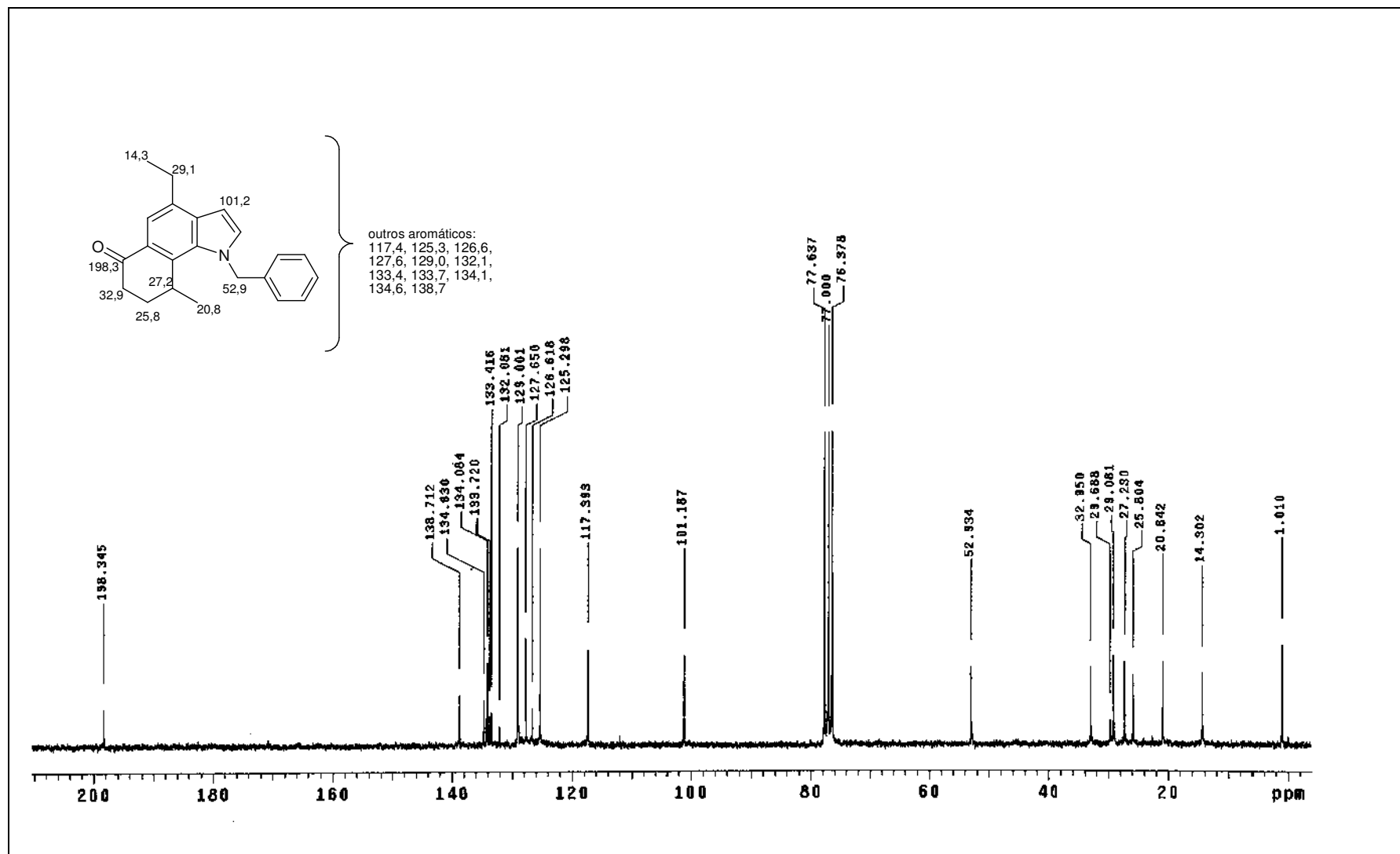




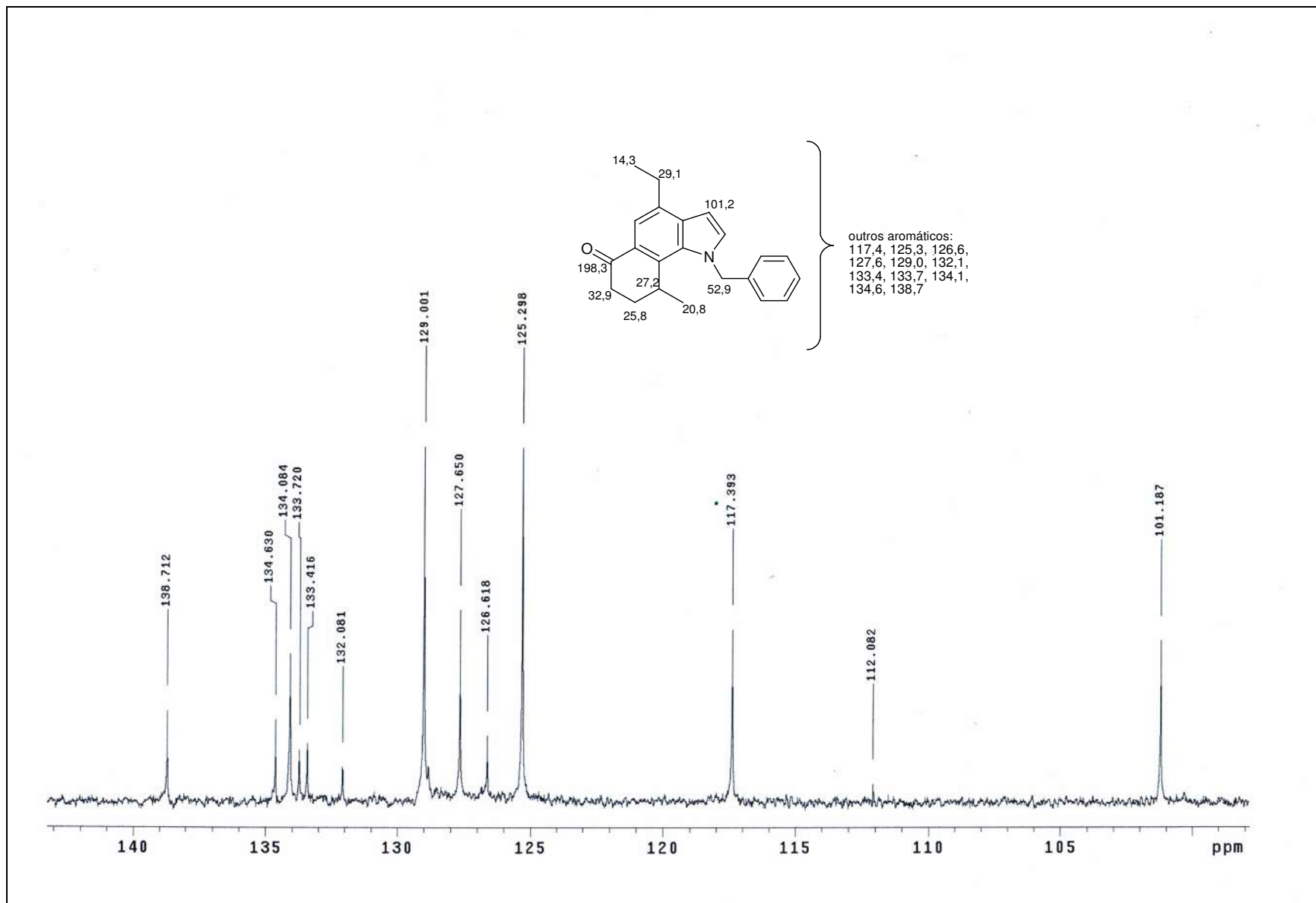
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃



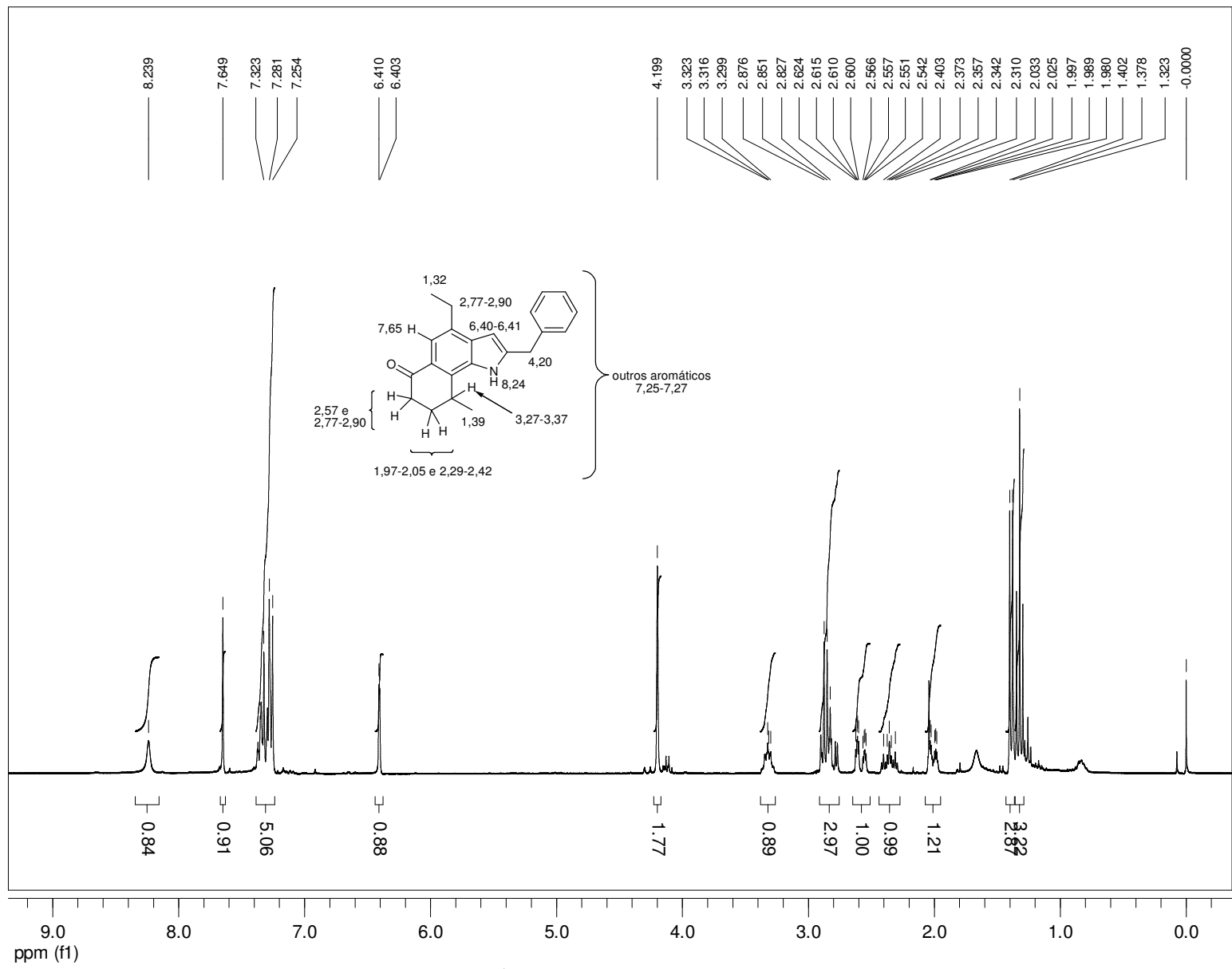
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃



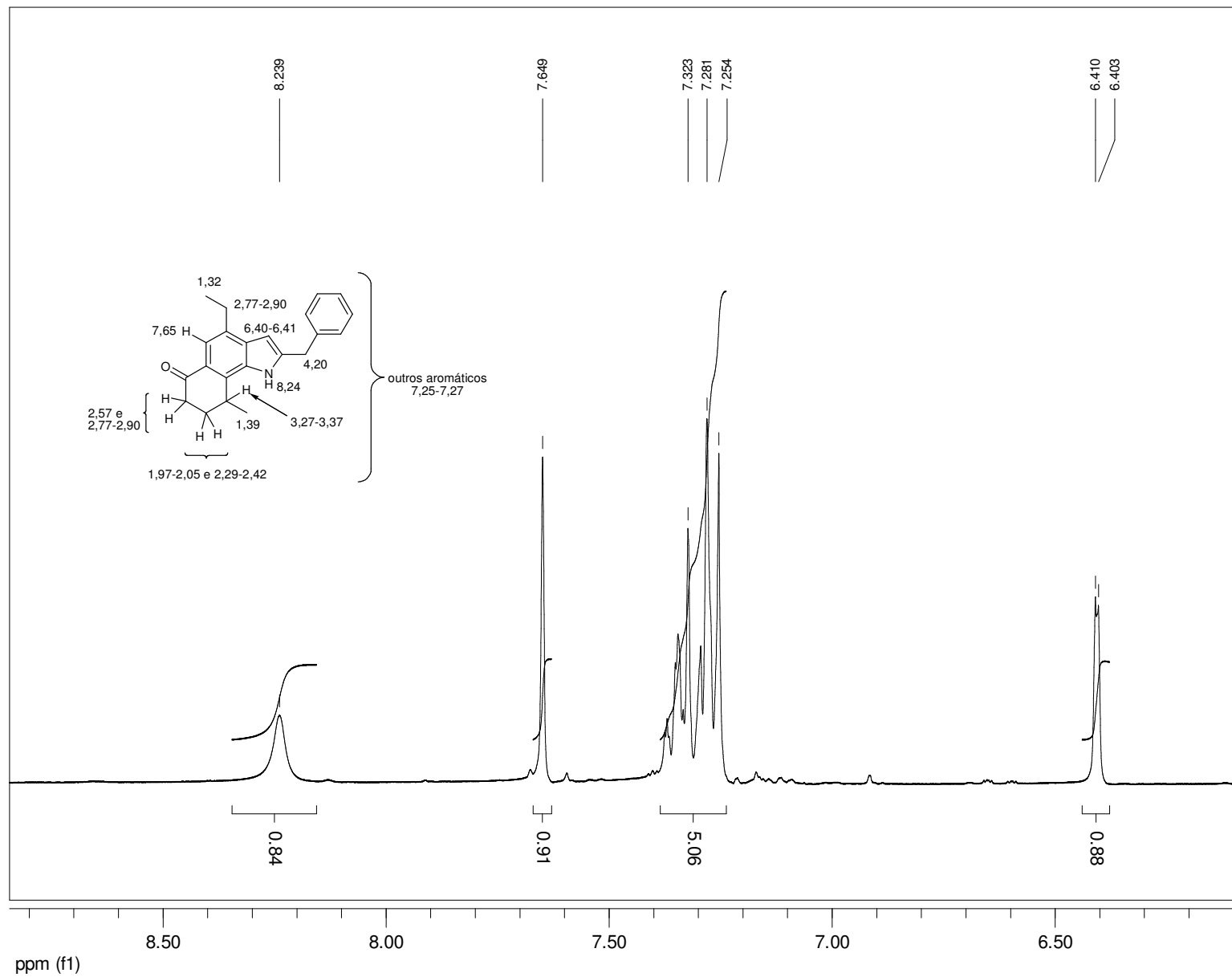
RMN-¹³C (50 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃



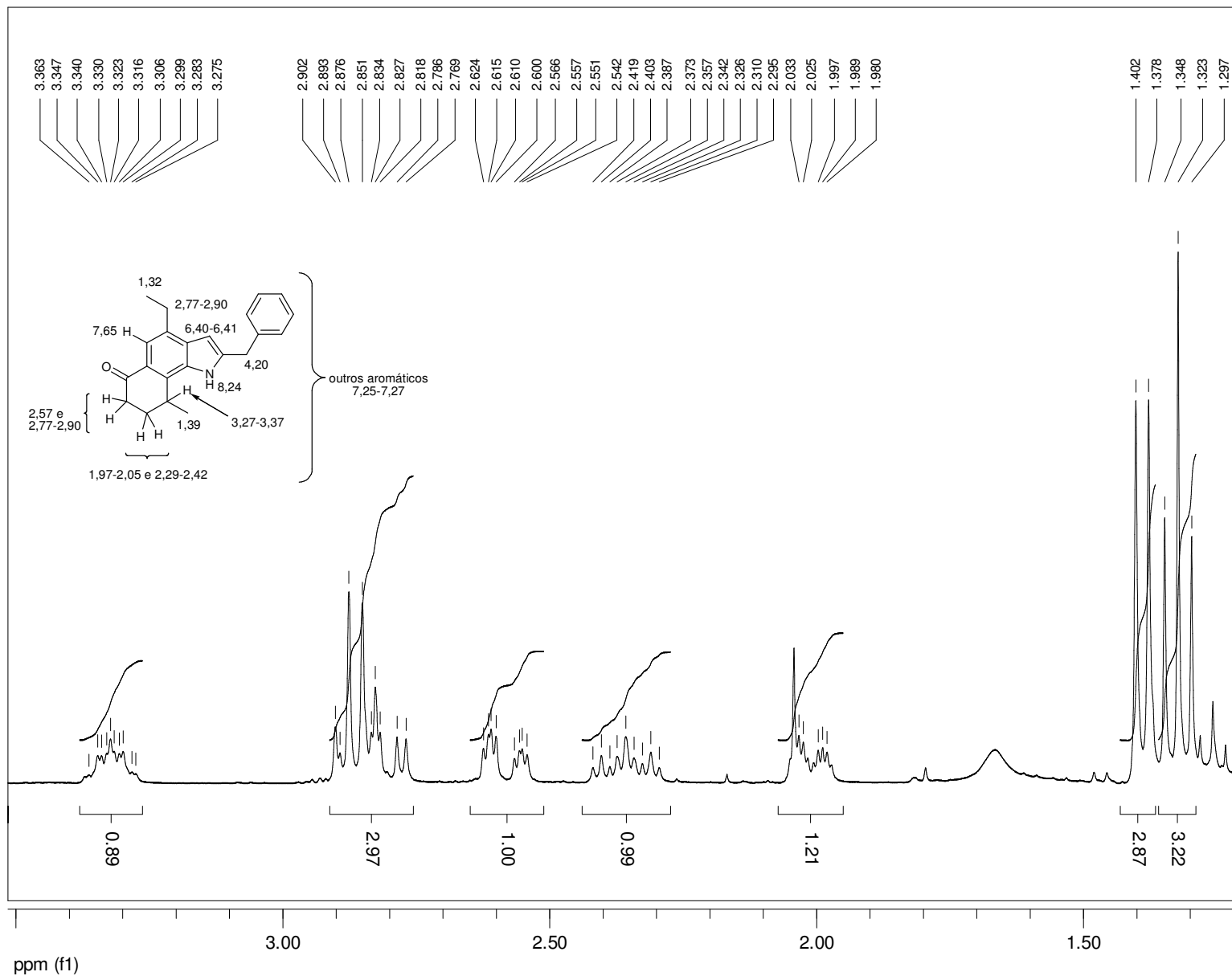
Expansão do espectro de RMN-¹³C (50 MHz) de **251**, TMS, CDCl₃



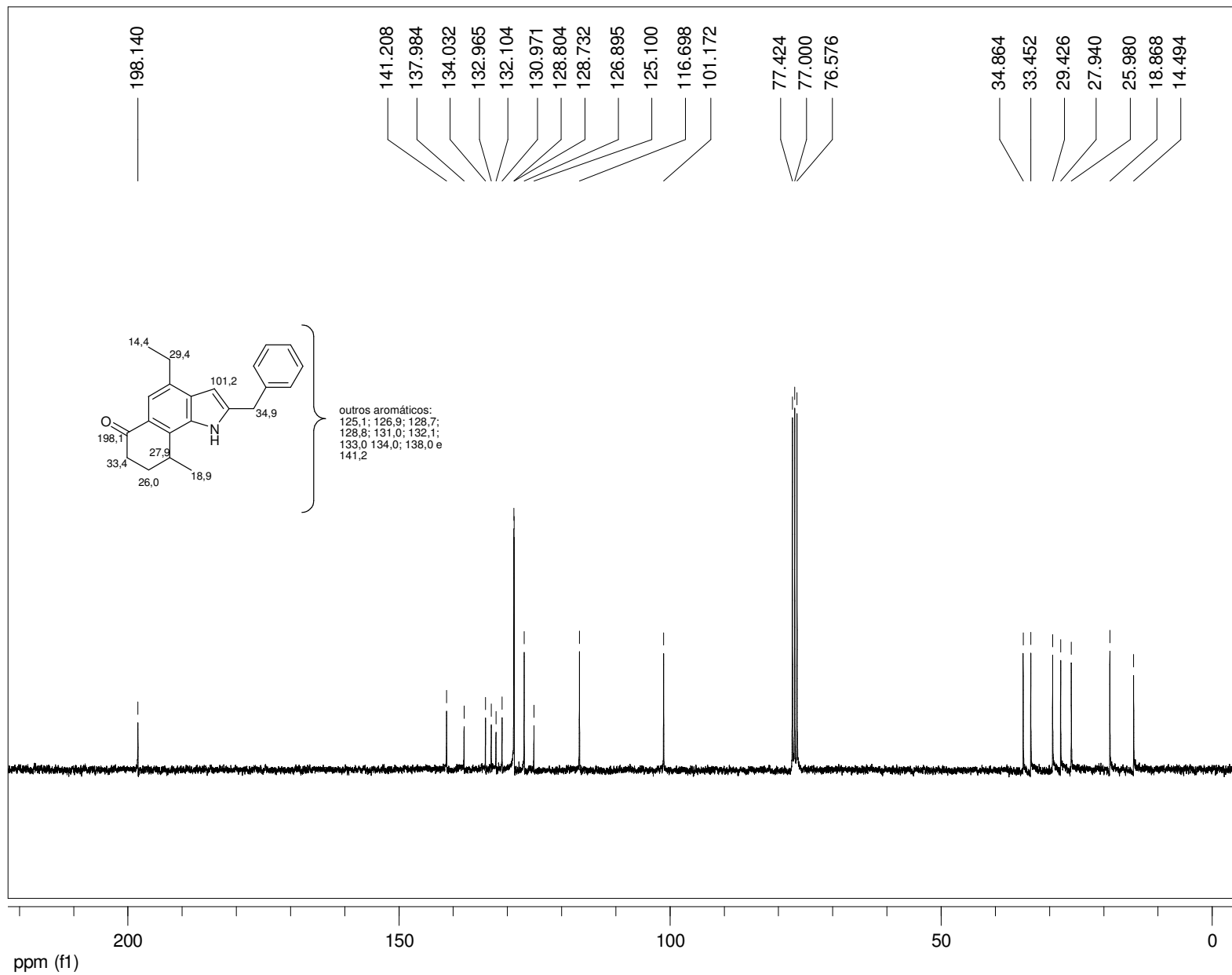
RMN-¹H (300 MHz) de **252**, TMS, CDCl₃



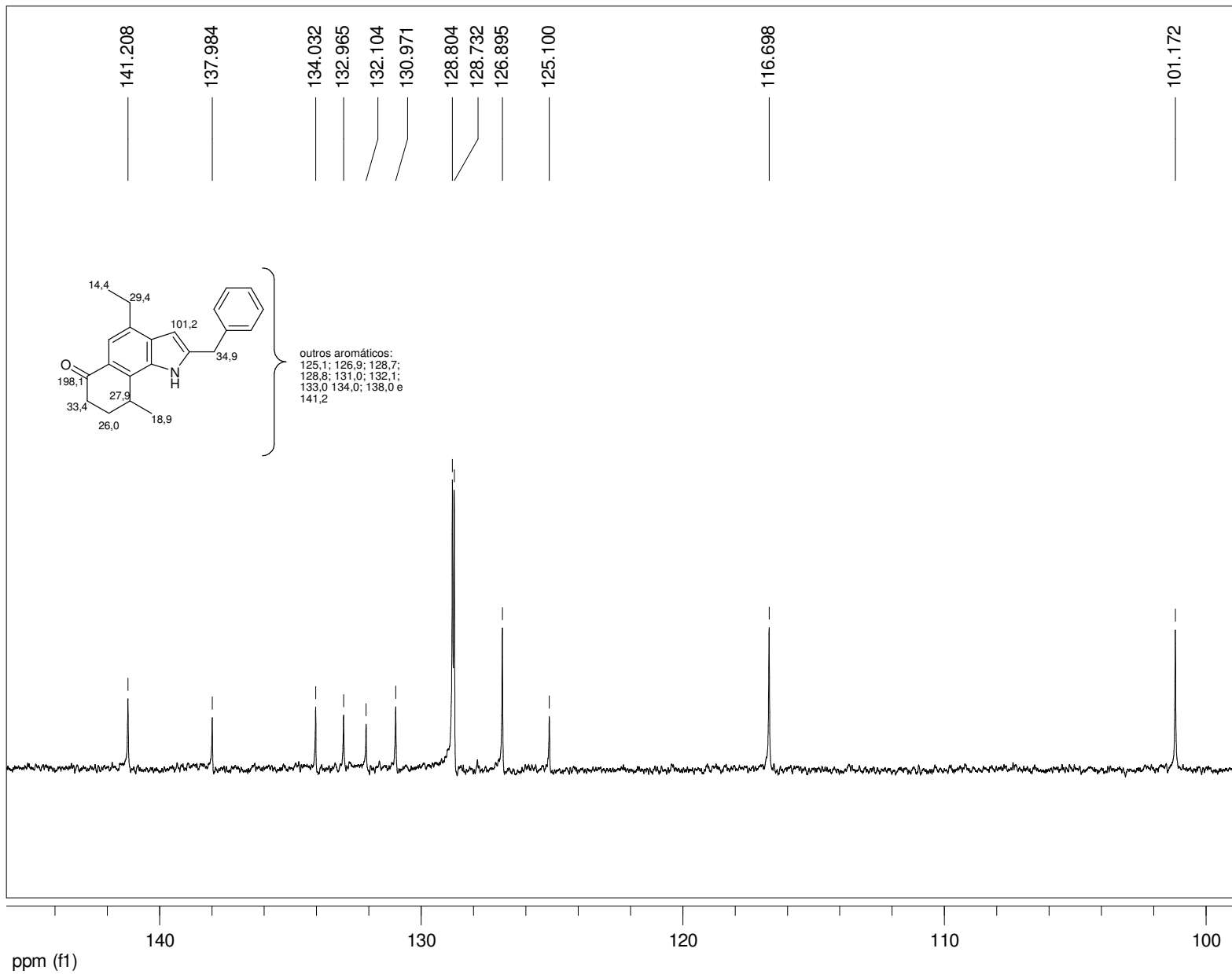
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **252**, TMS, CDCl₃



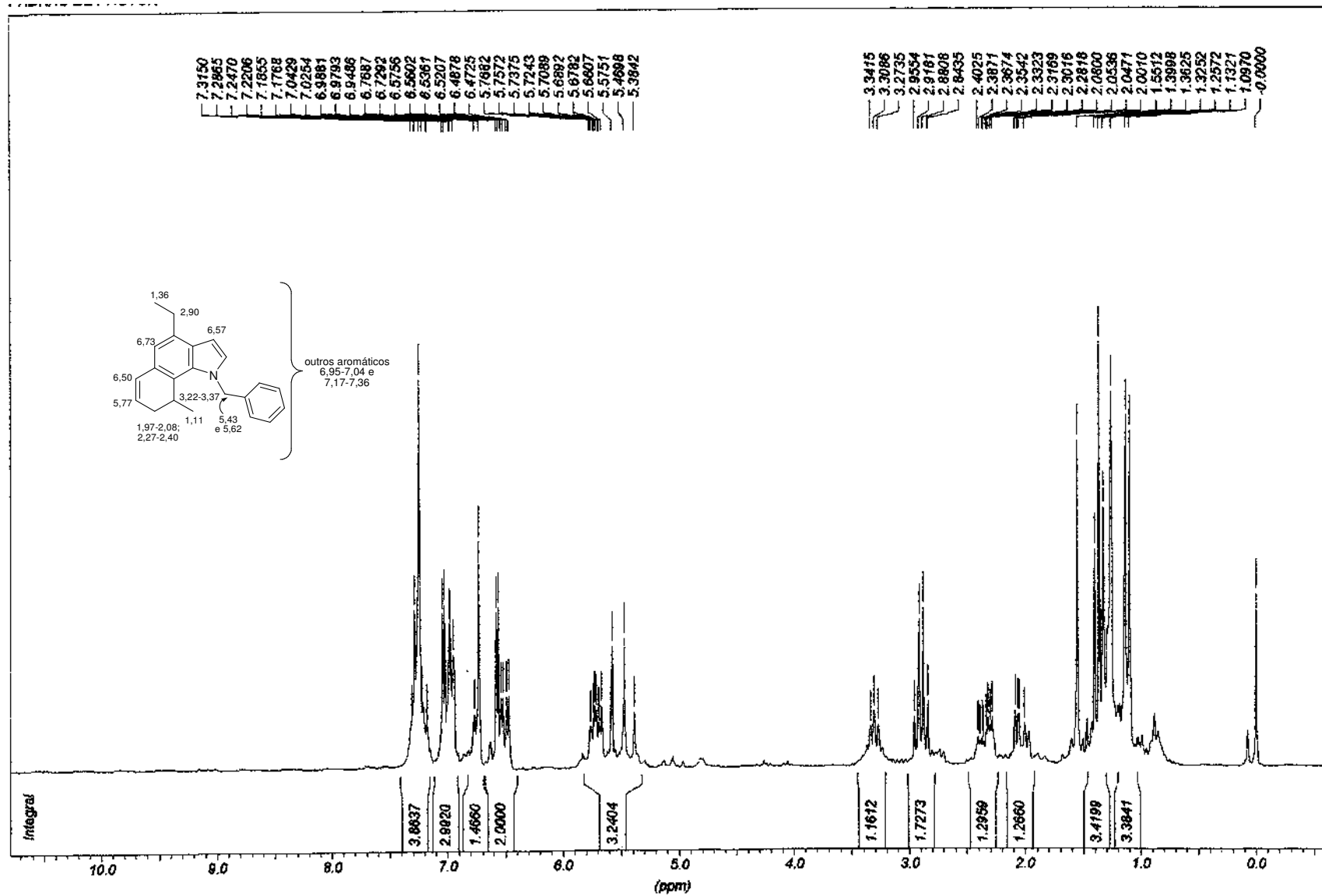
Expansão do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **252**, TMS, CDCl₃



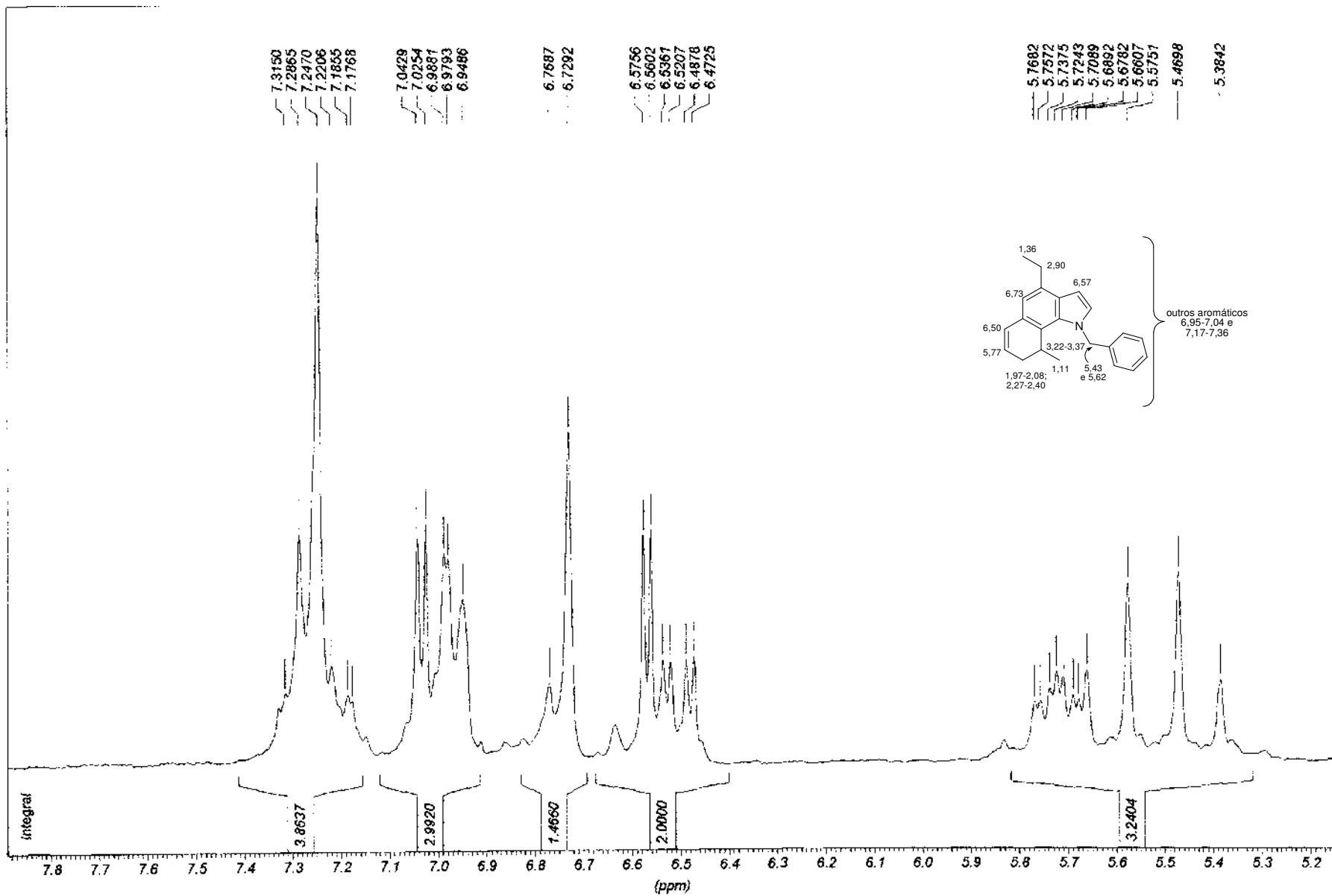
RMN-¹³C (75 MHz) de **252**, TMS, CDCl₃



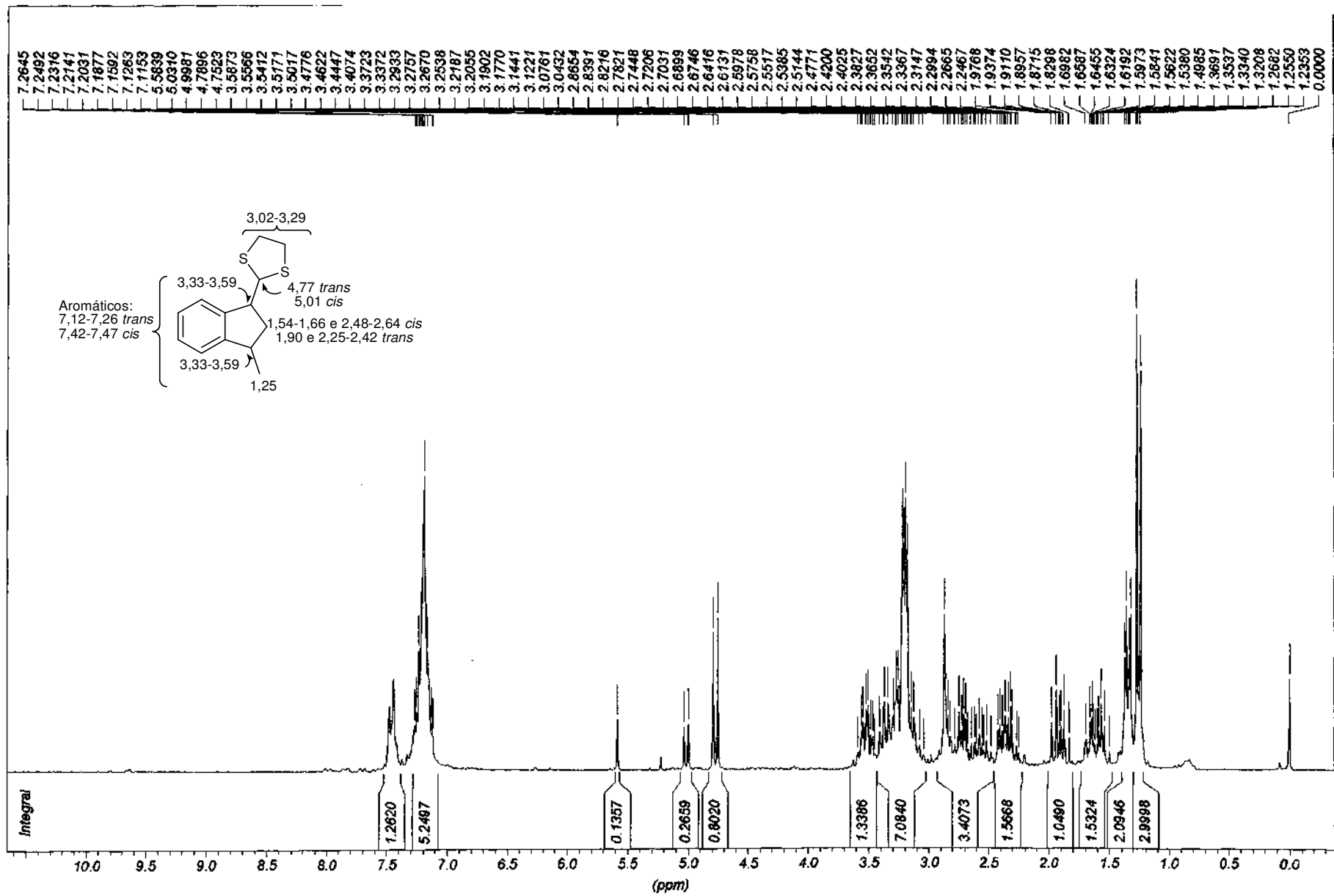
Expansão do espectro de RMN-¹³C (75 MHz) de **252**, TMS, CDCl₃



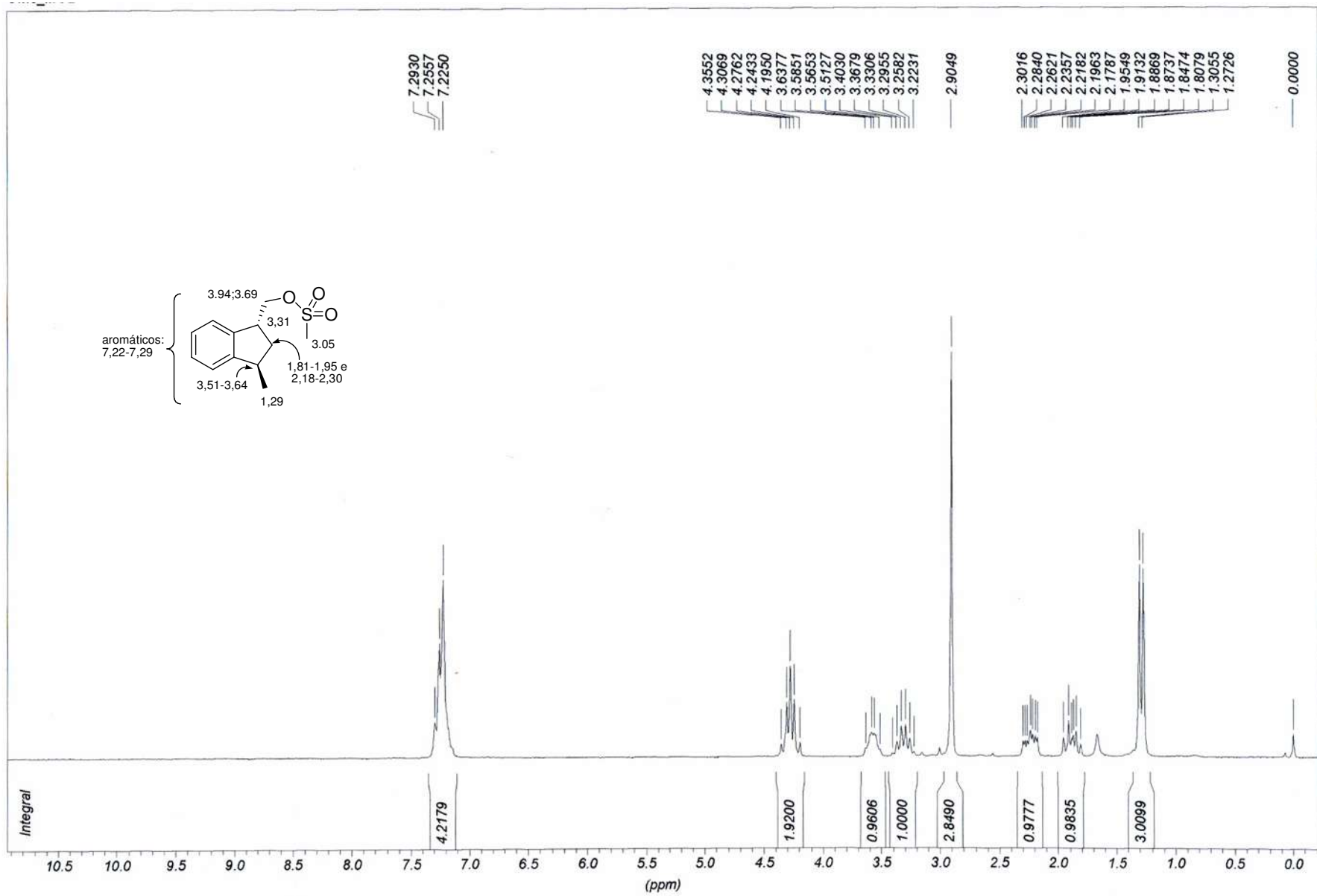
RMN-¹H (200 MHz) de 254, TMS, CDCl₃



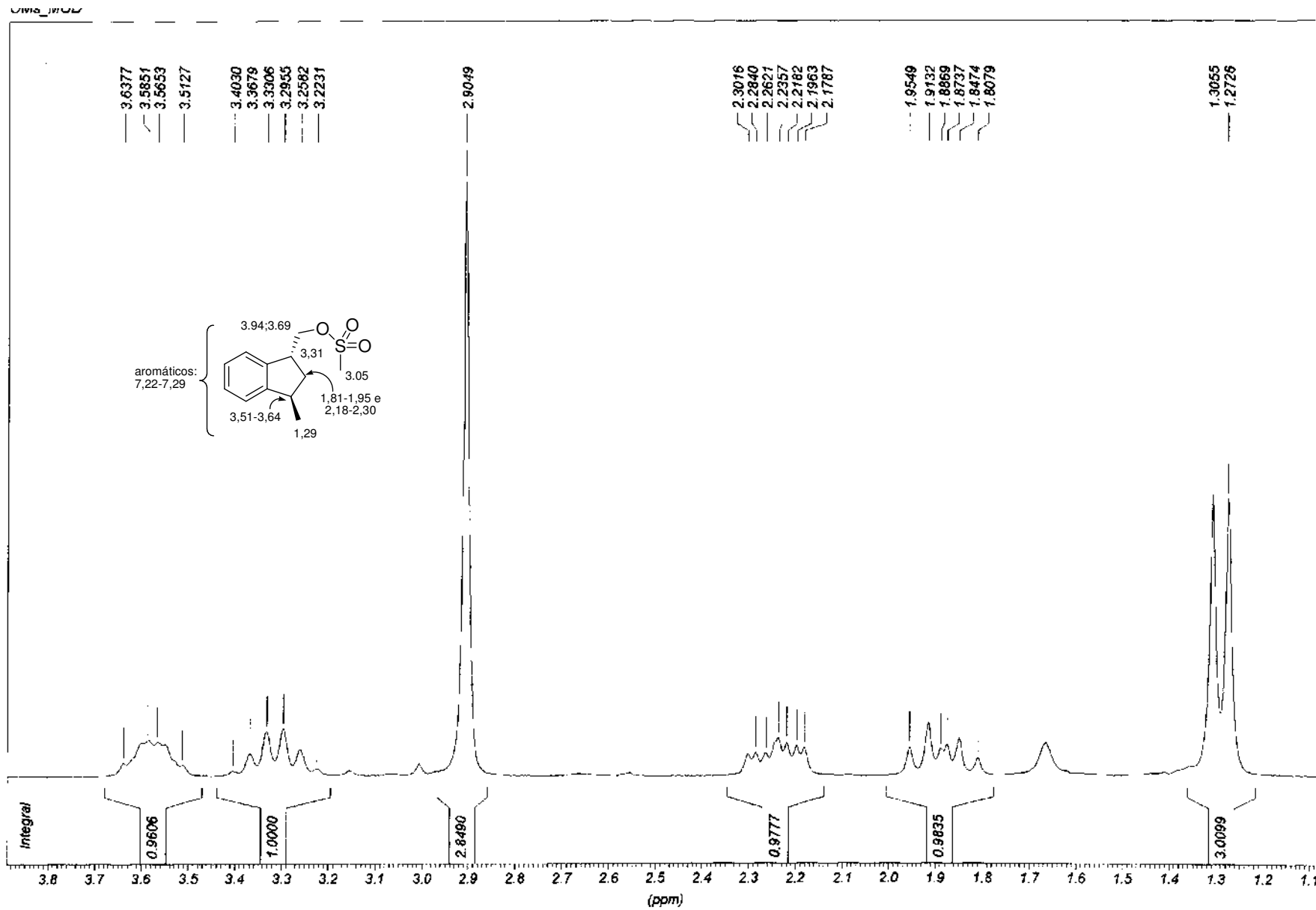
Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **254**, TMS, CDCl₃



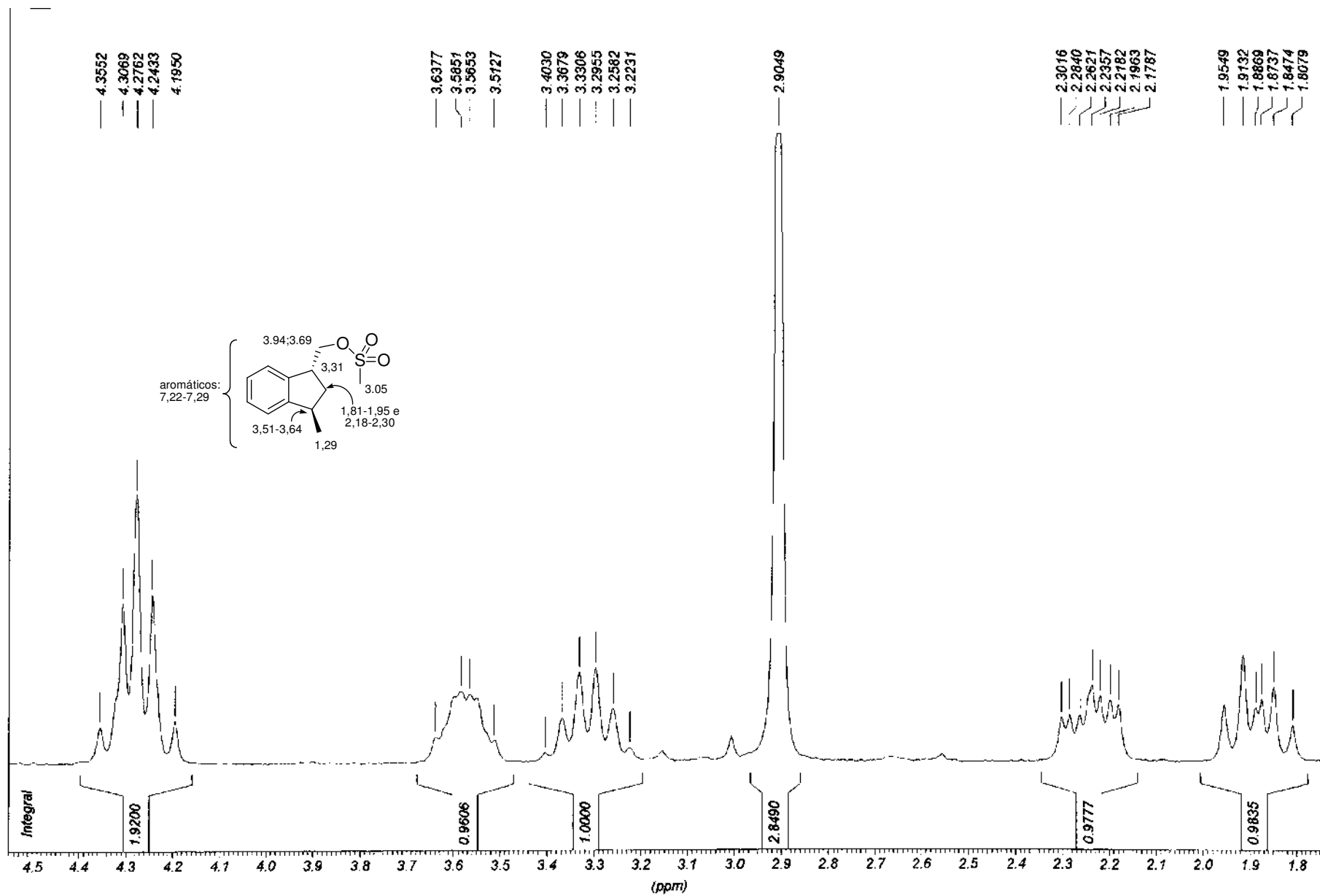
RMN-¹H (200 MHz) de **268**, TMS, CDCl₃



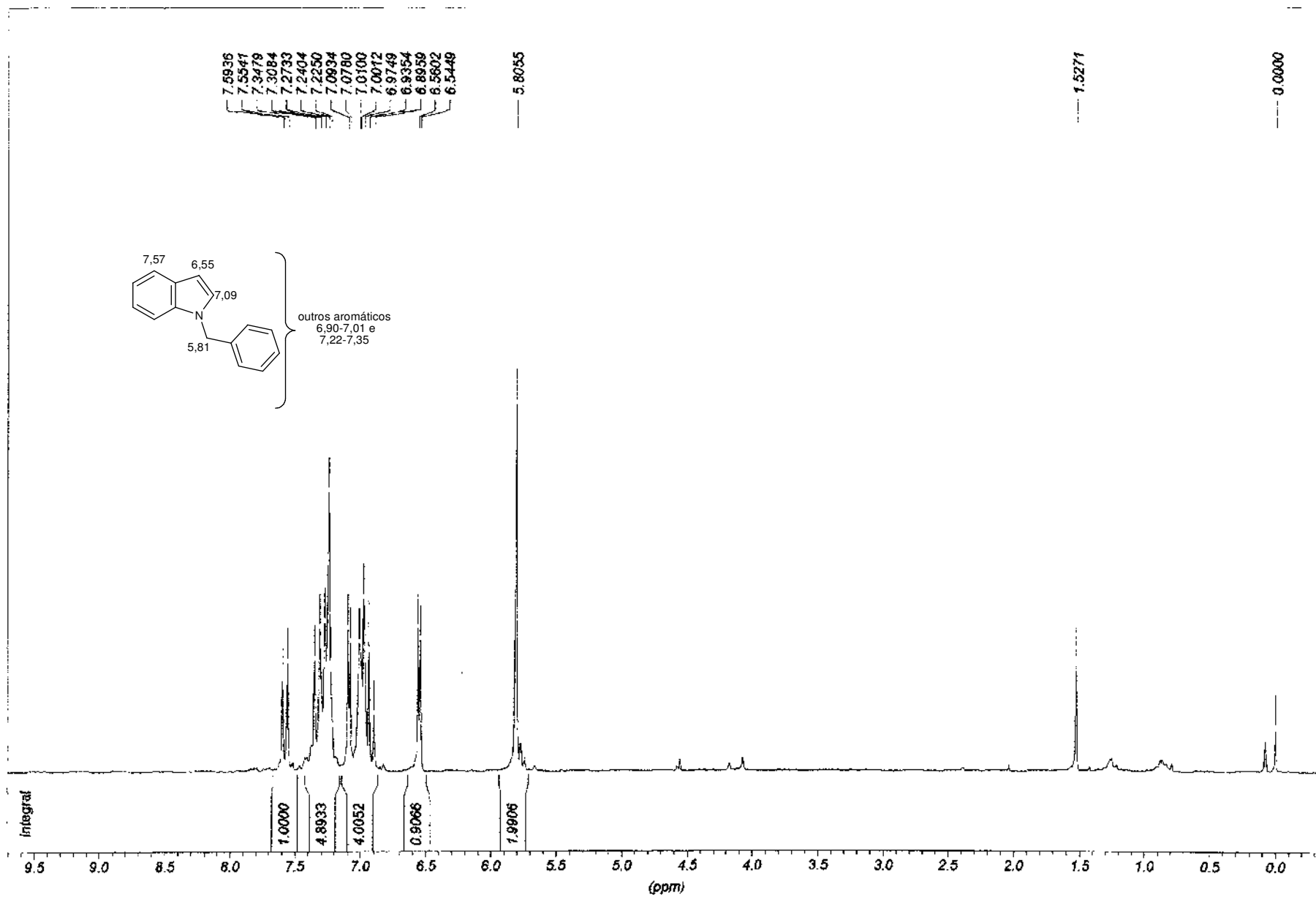
RMN-¹H (200 MHz) de **270**, TMS, CDCl₃



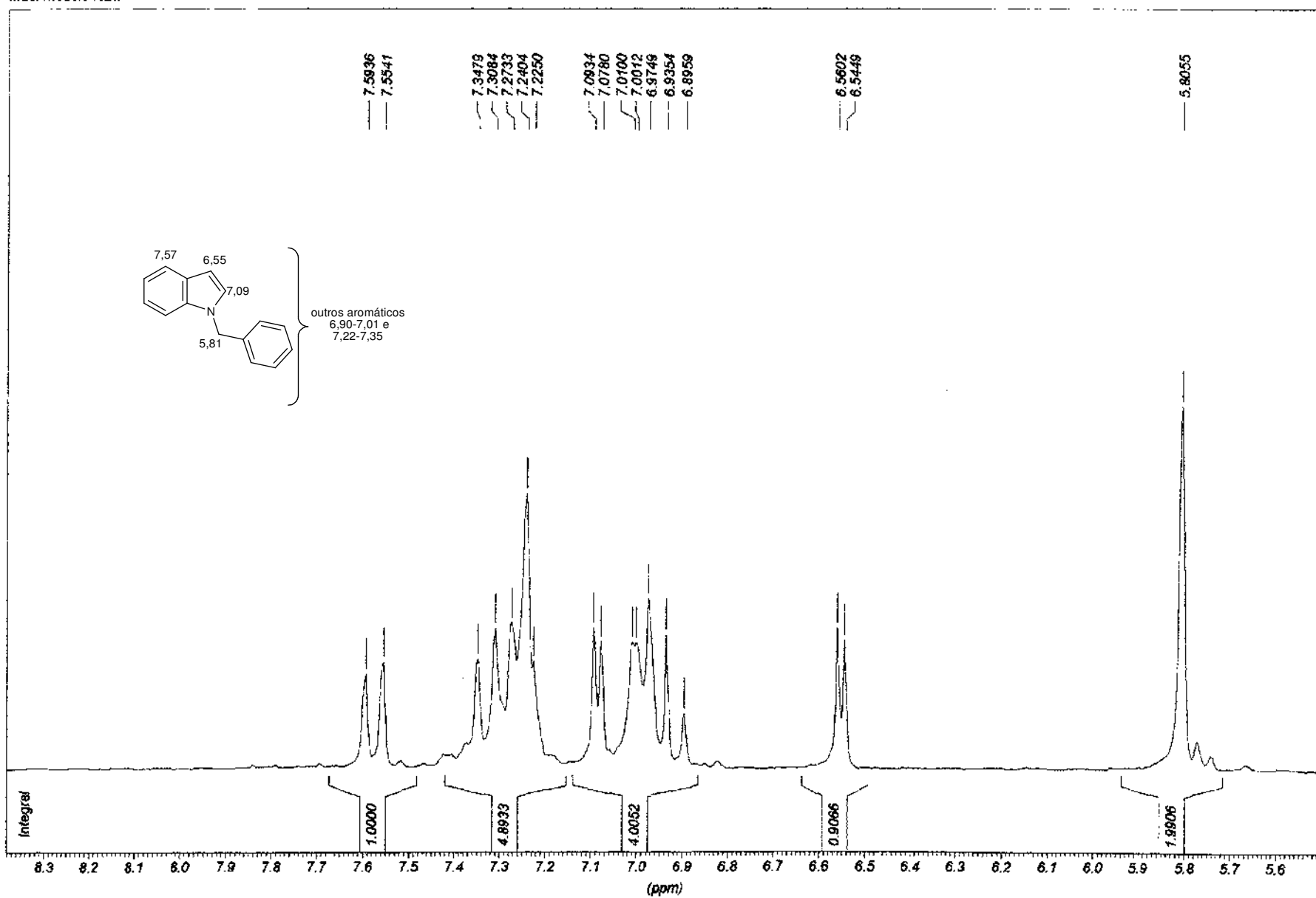
Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **270**, TMS, CDCl₃



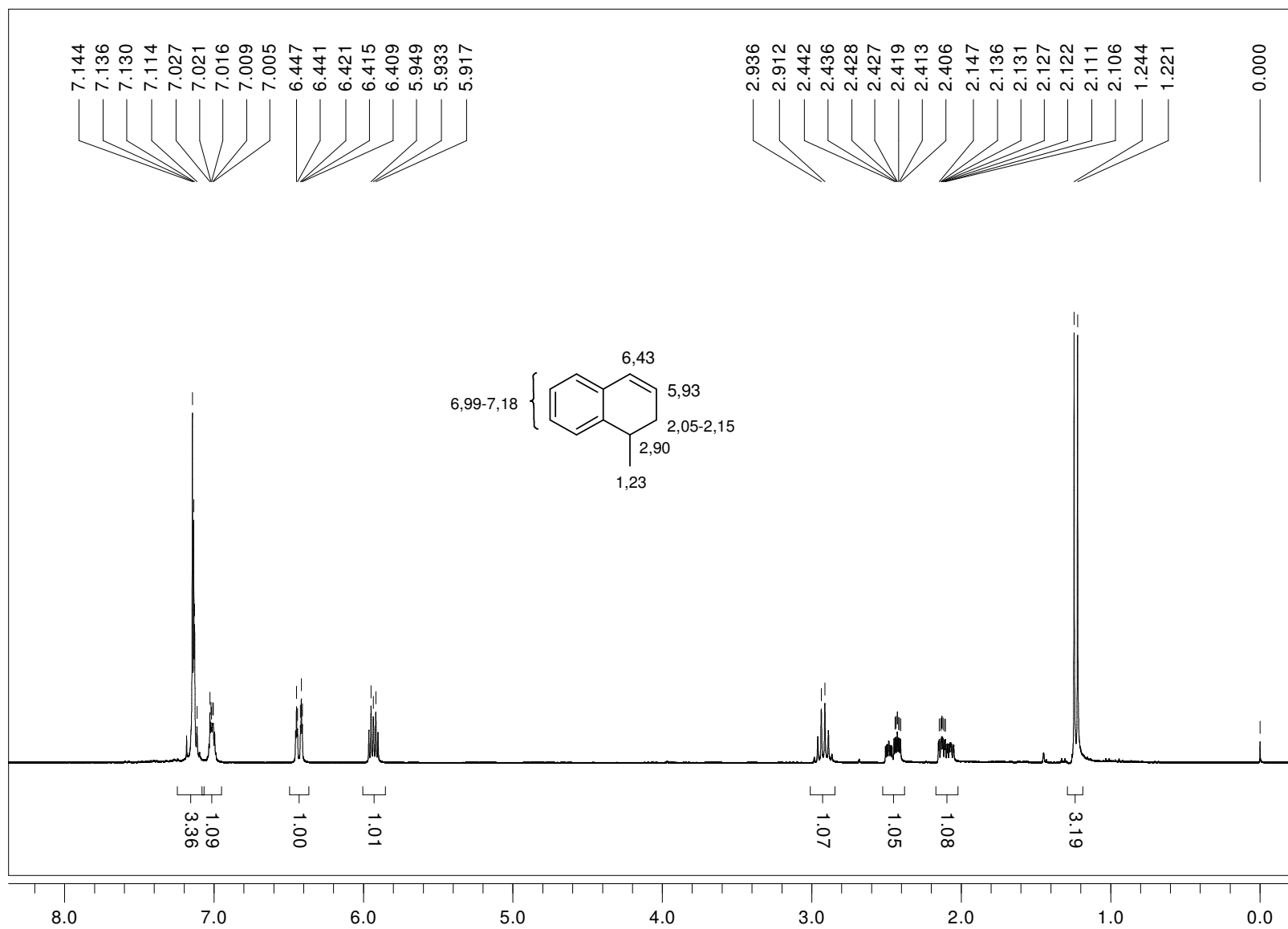
Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **270**, TMS, CDCl₃



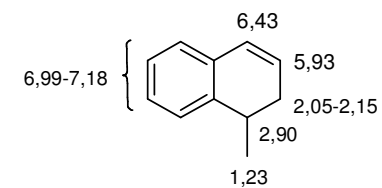
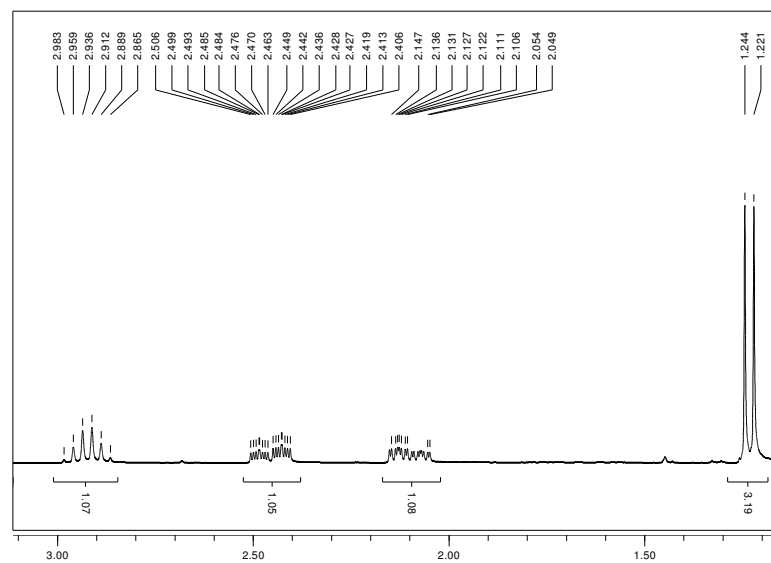
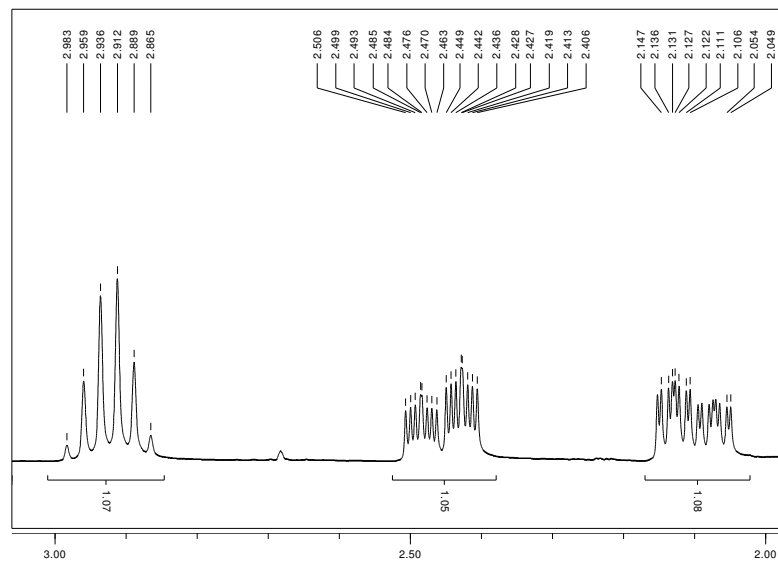
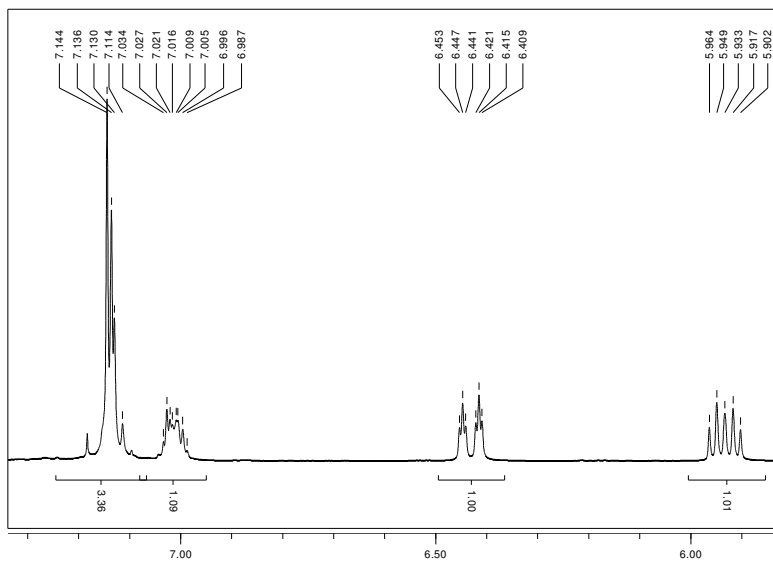
RMN-¹H (200 MHz) de **257**, TMS, CDCl₃

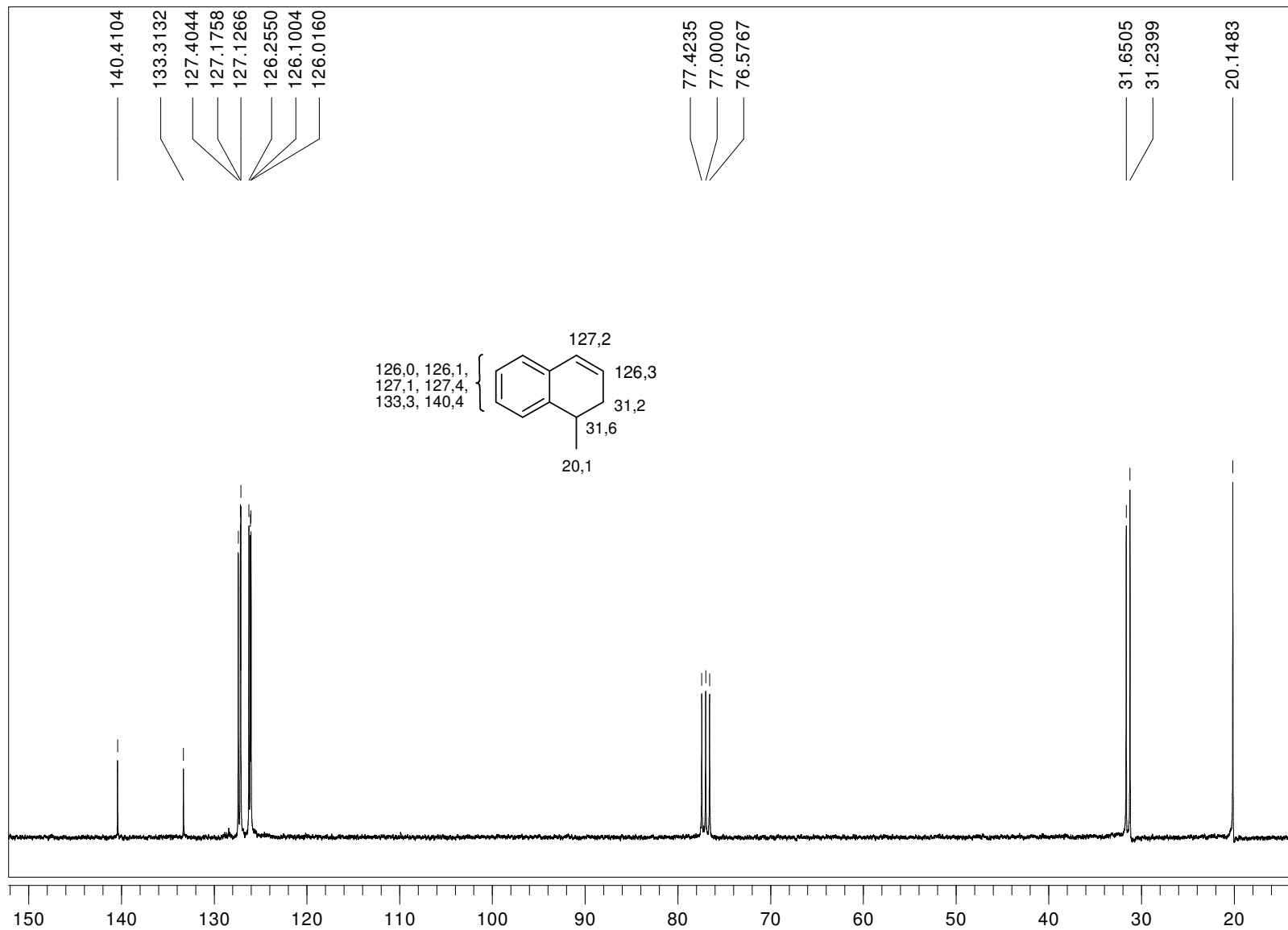


Expansão do espectro de RMN-¹H (200 MHz) de **259**, TMS, CDCl₃

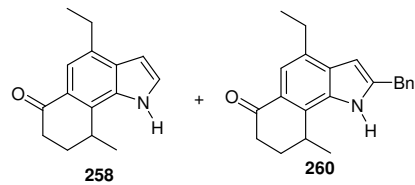


RMN- ^1H (300 MHz) de **255**, TMS, CDCl_3

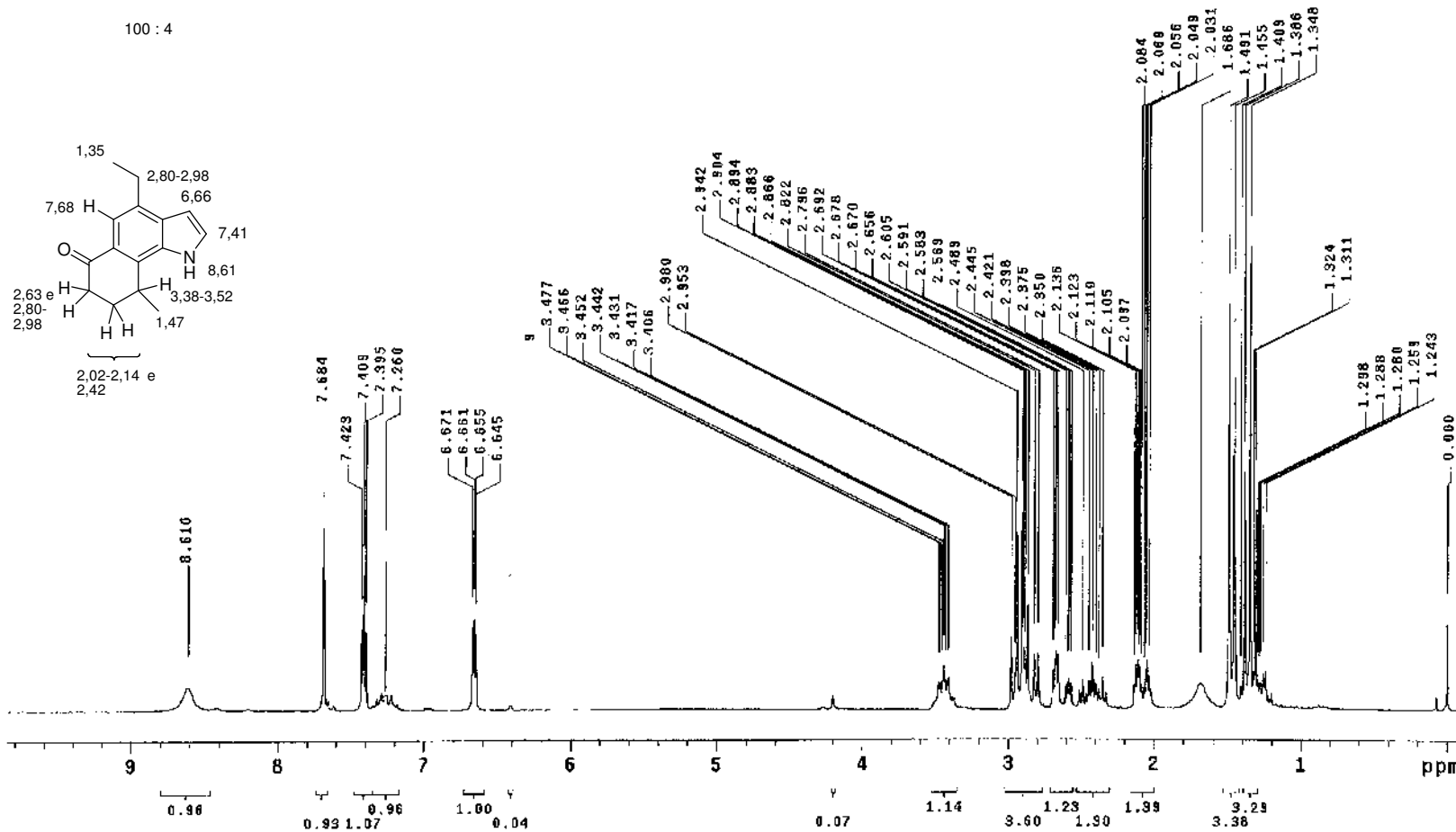
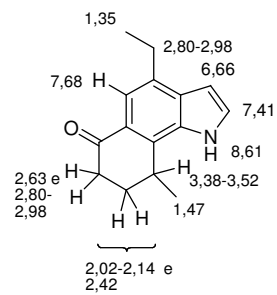




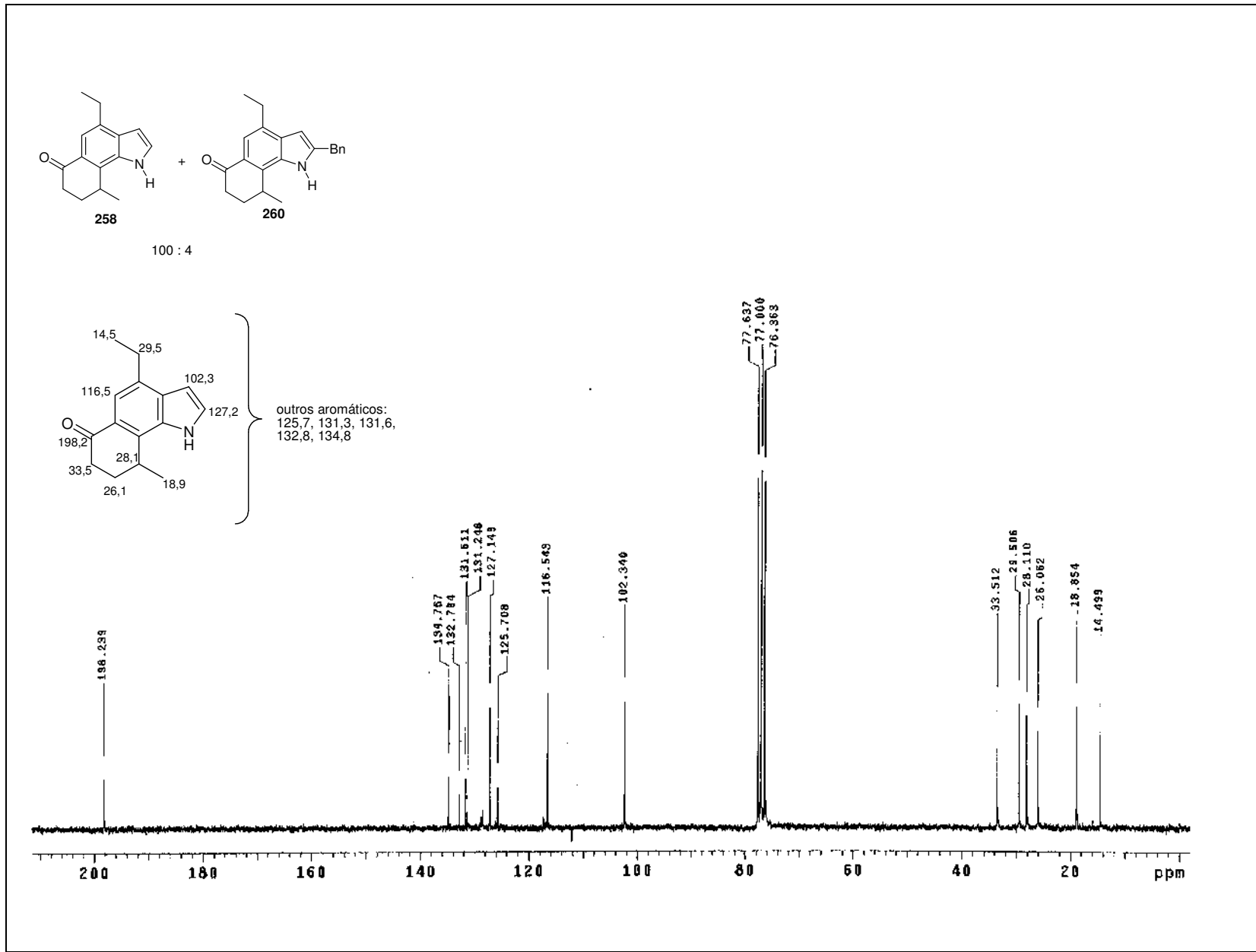
RMN-¹³C (75 MHz) de **255**, TMS, CDCl₃



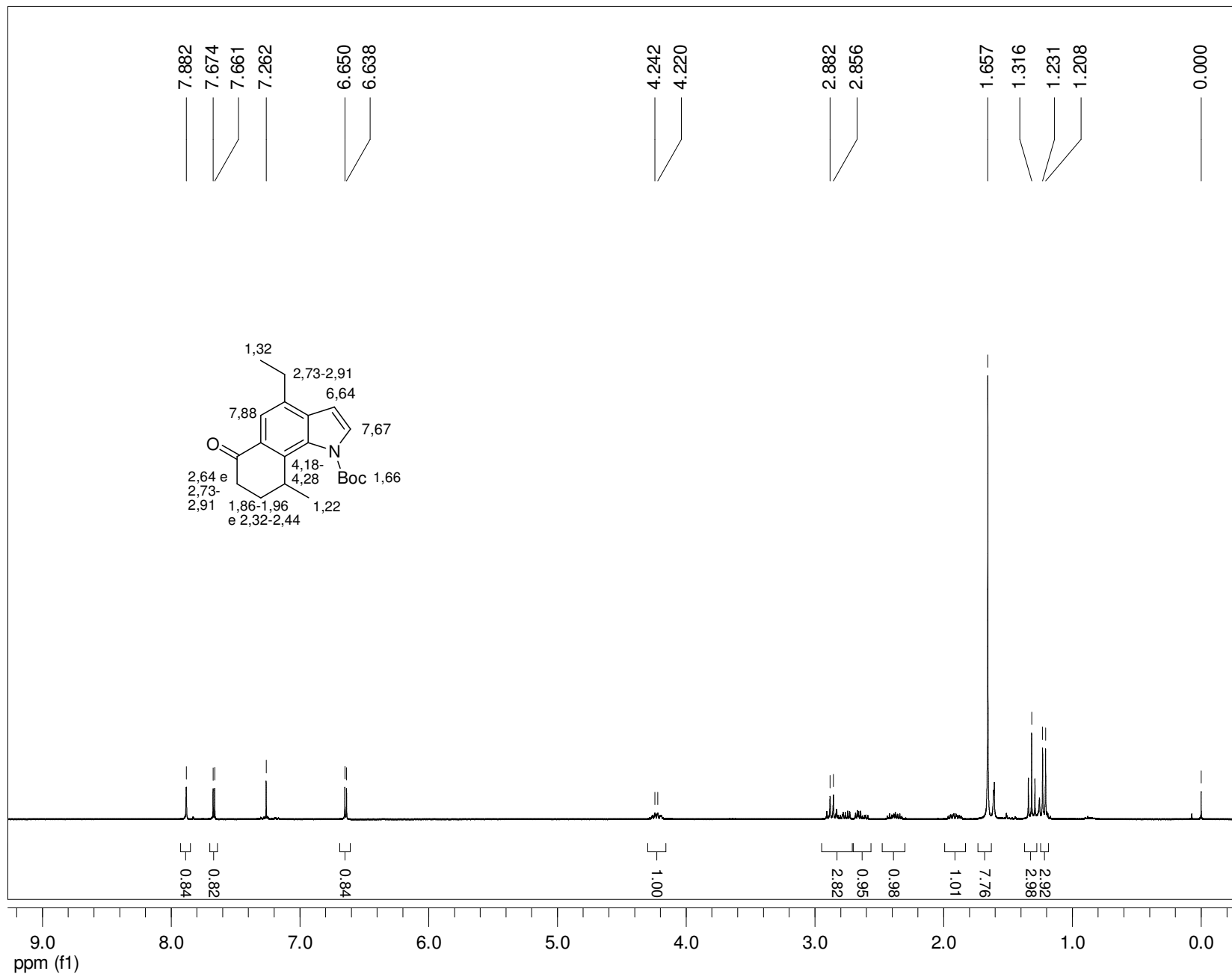
100 : 4

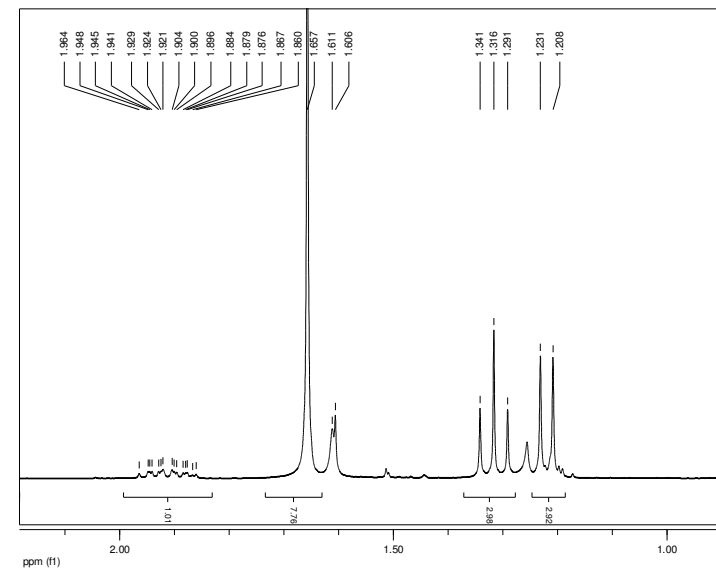
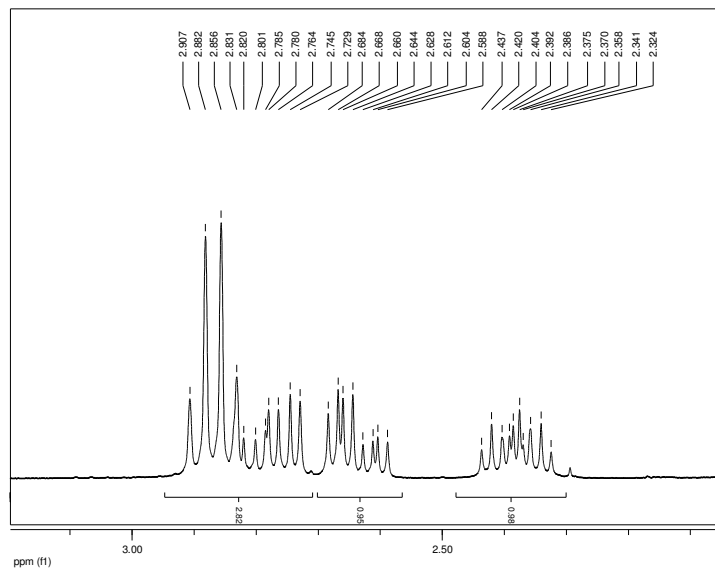
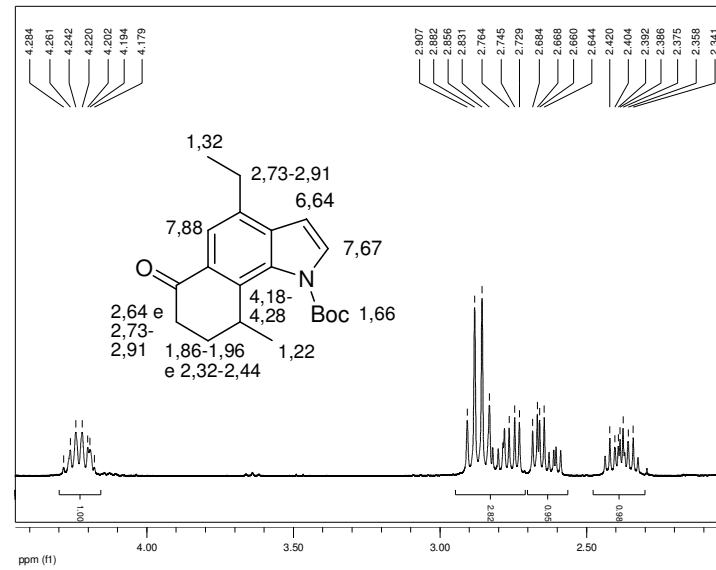
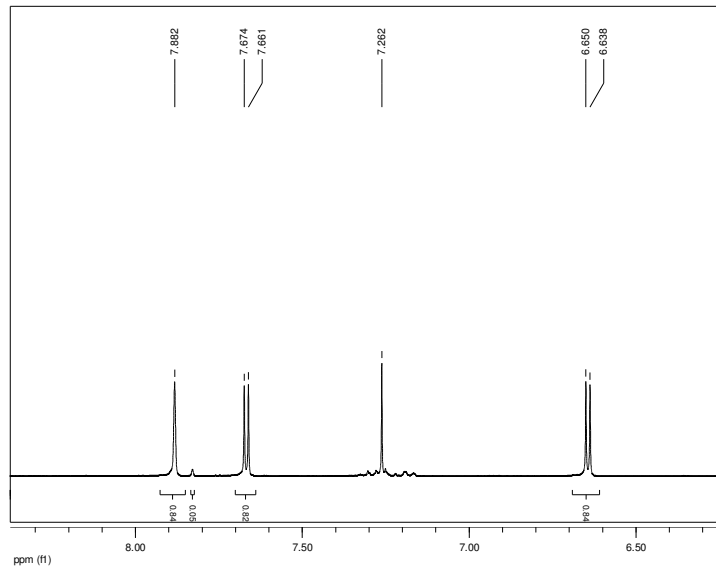


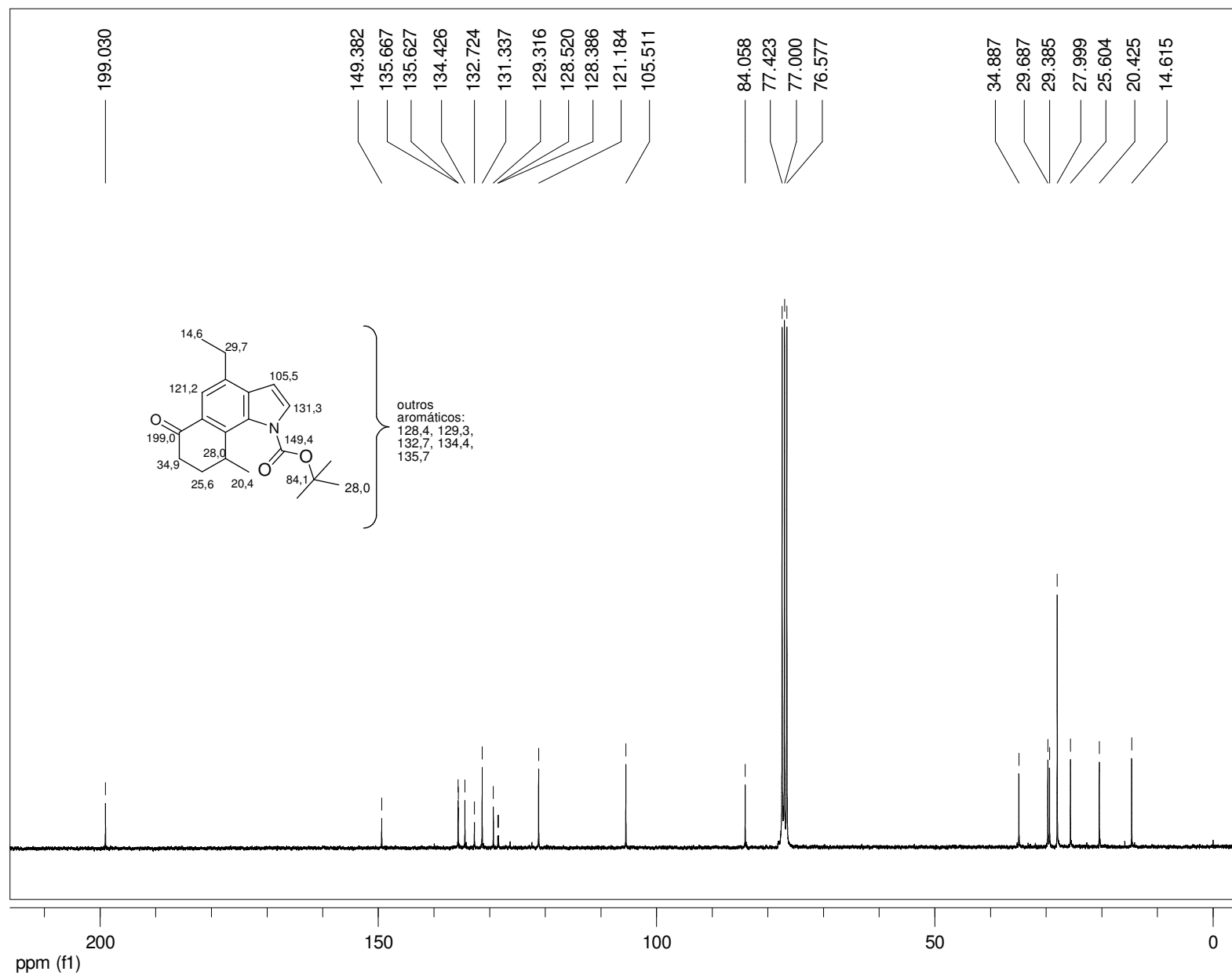
RMN-¹H (300 MHz) de **258**, TMS, CDCl₃



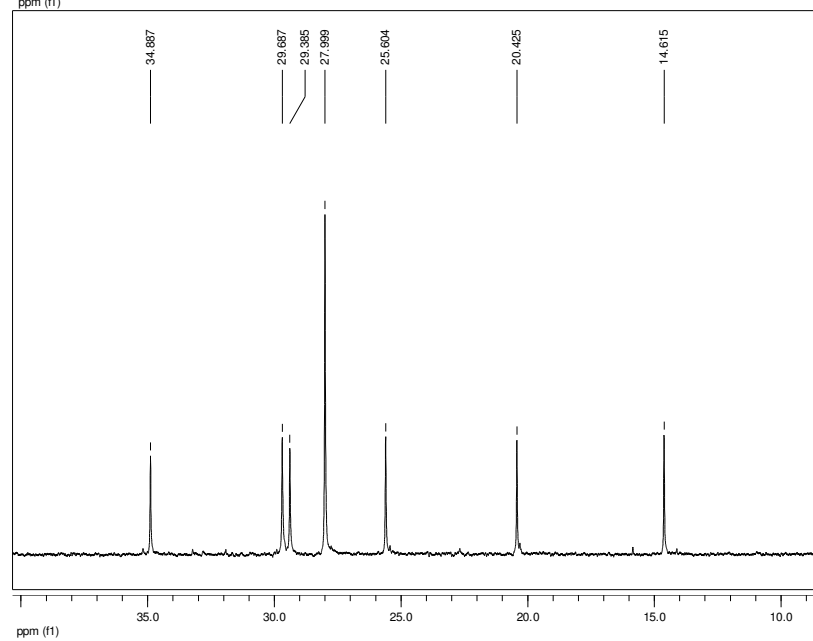
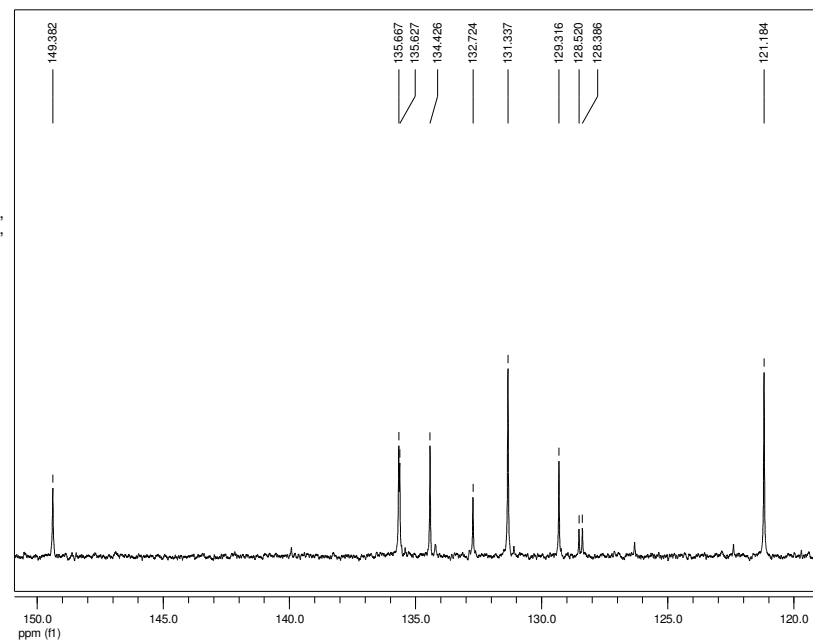
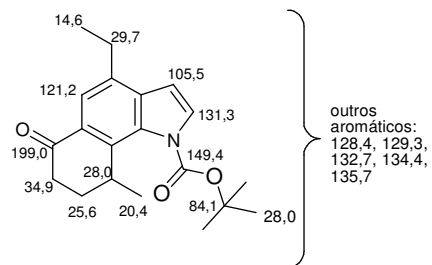
RMN-¹³C (75 MHz) de **258**, TMS, CDCl₃



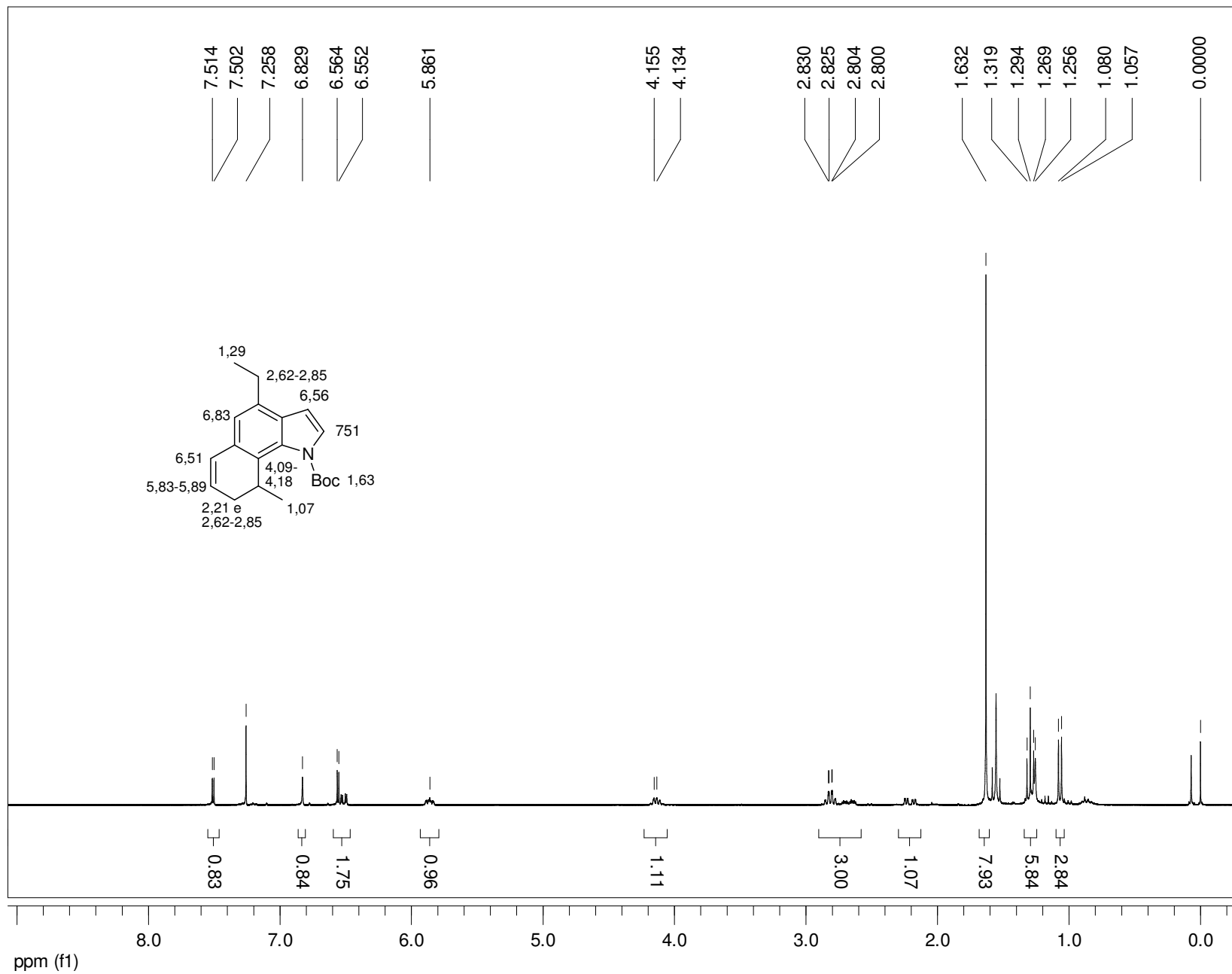


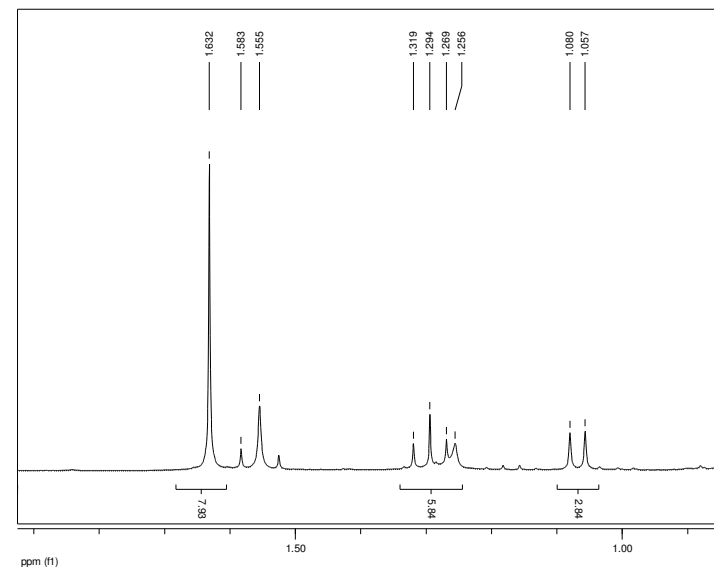
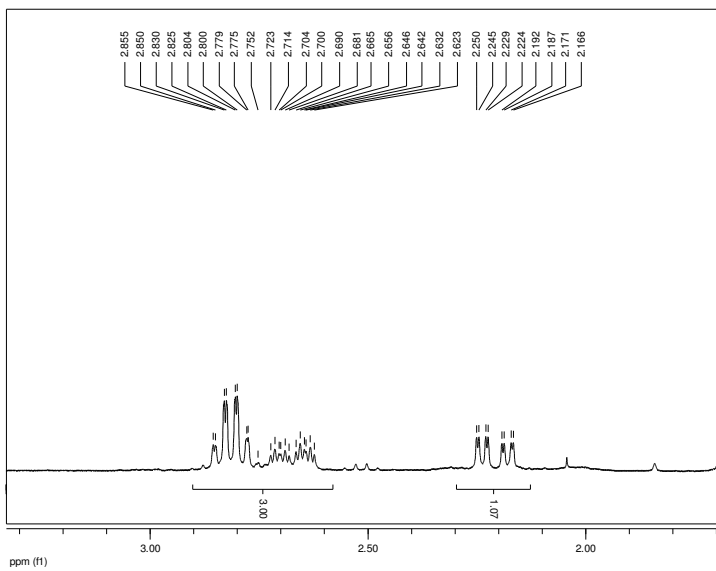
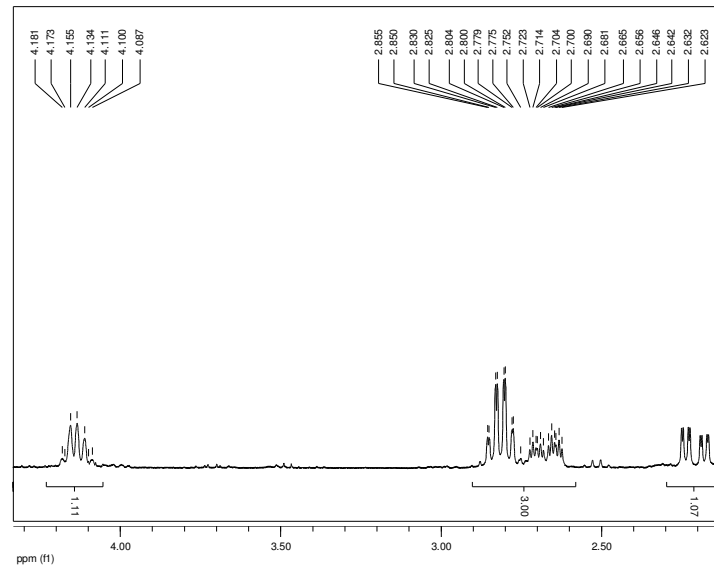
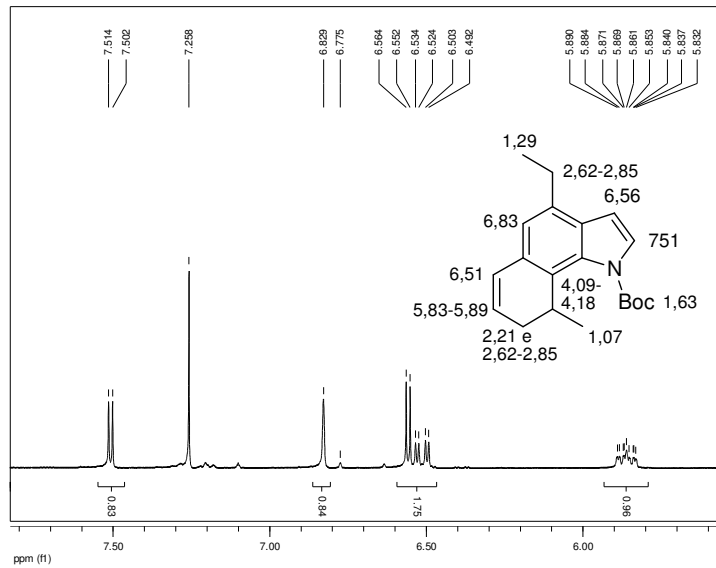


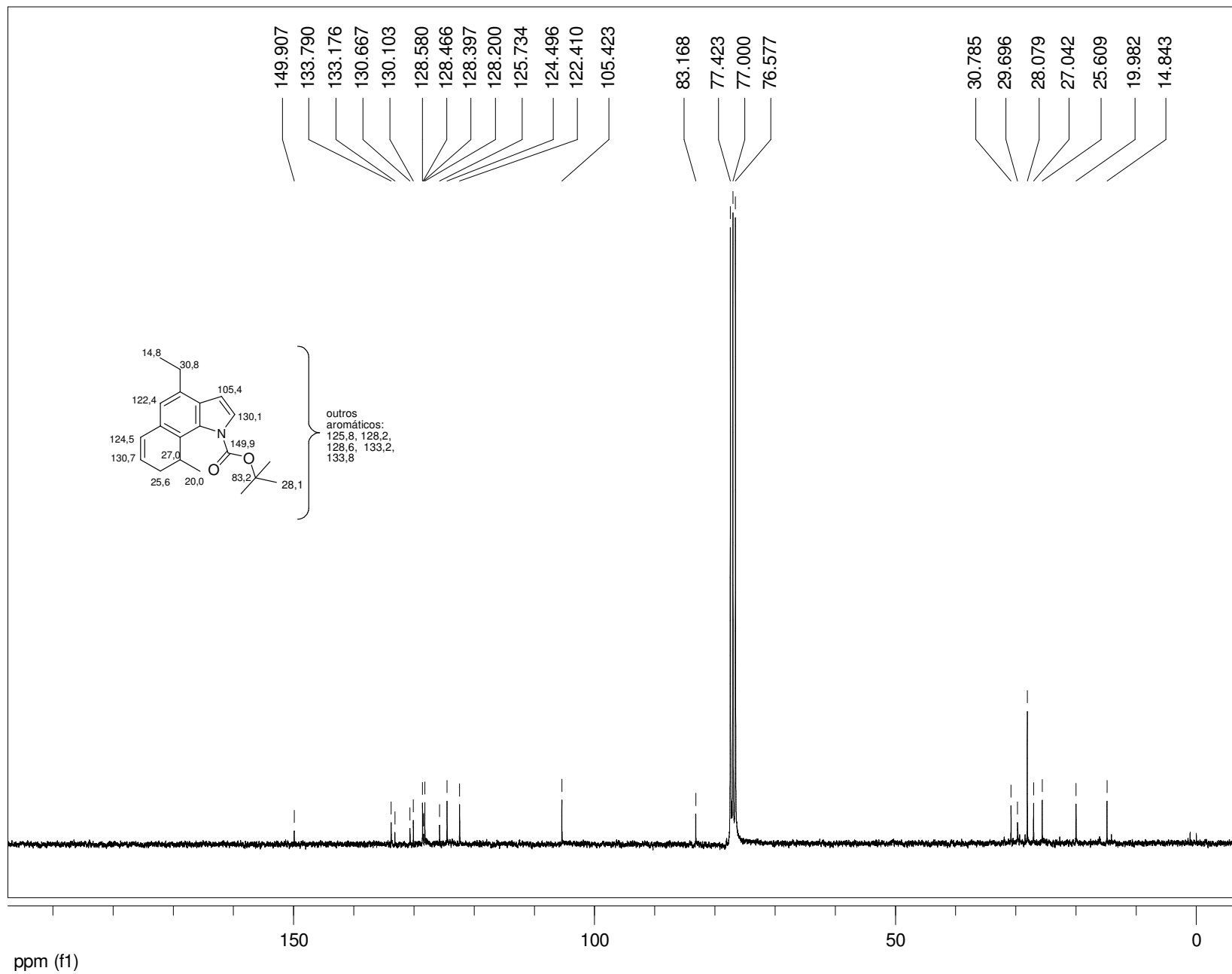
RMN-¹³C (75 MHz) de **261**, TMS, CDCl₃

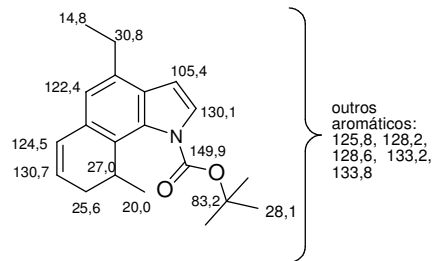


Expansões do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) de **261**, TMS, CDCl_3

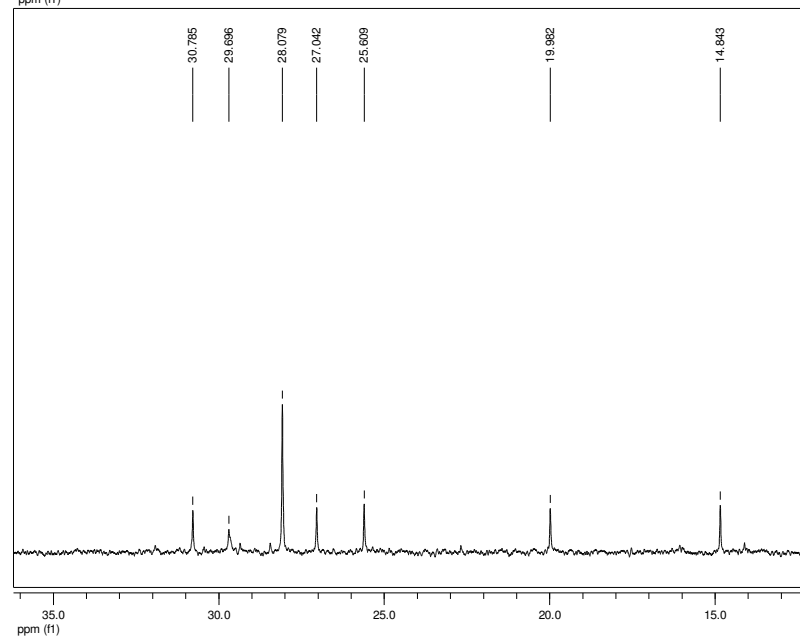
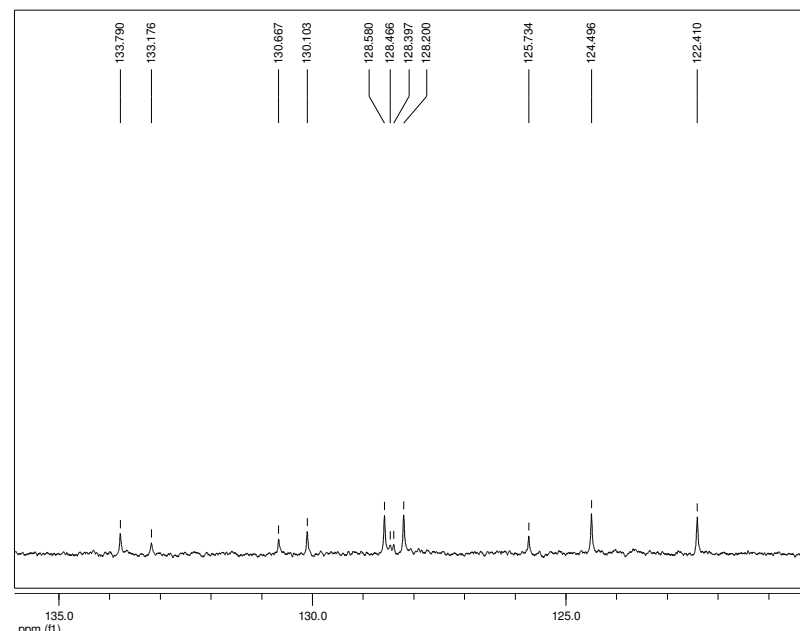


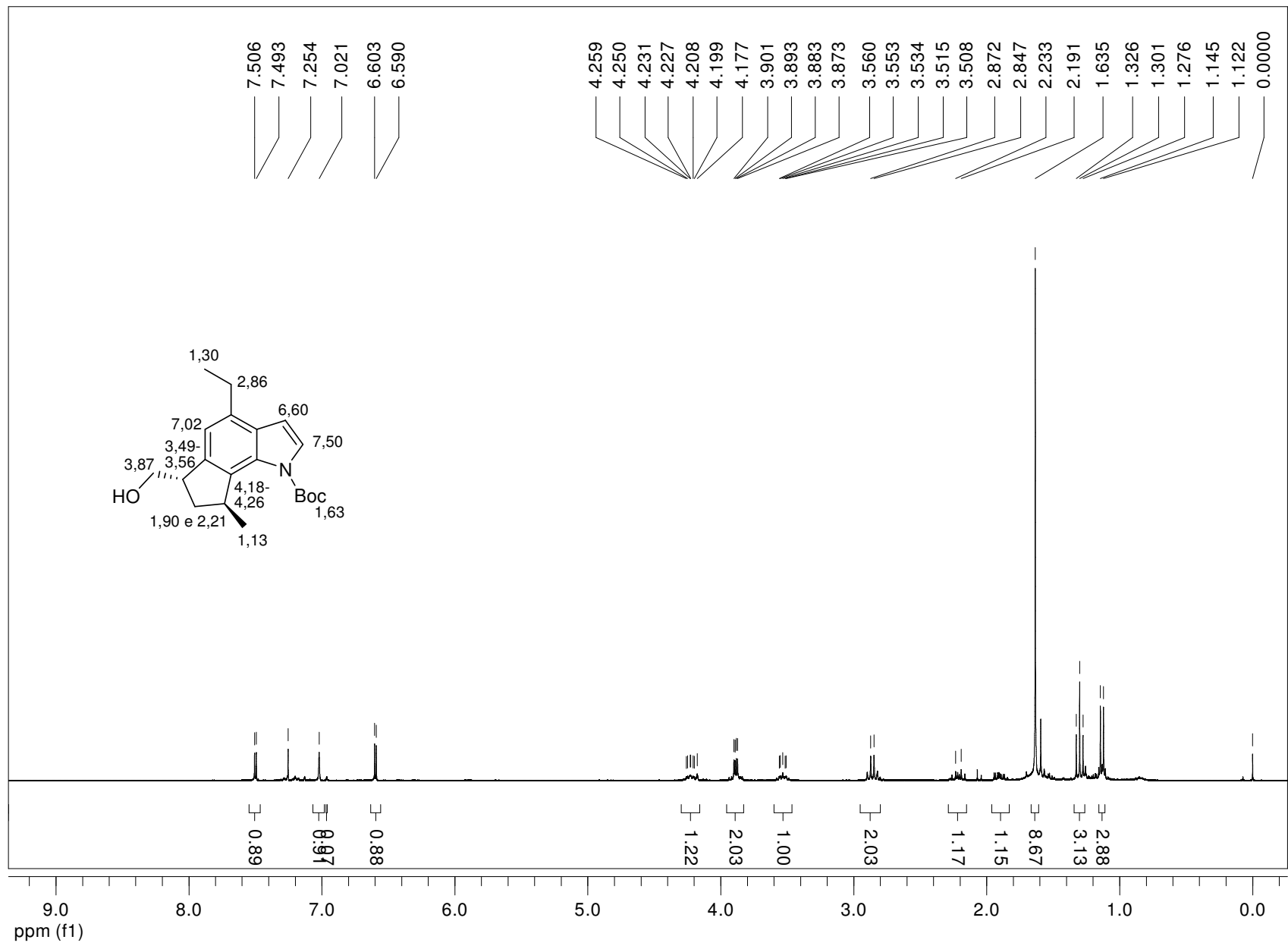


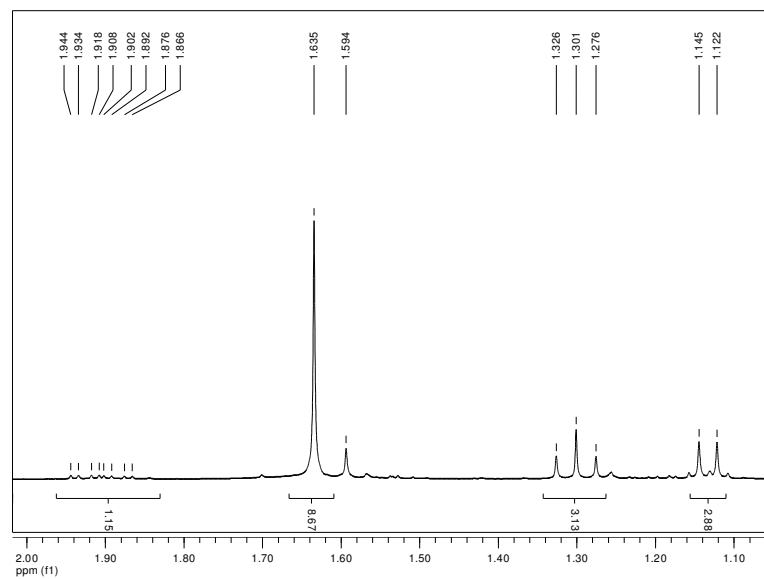
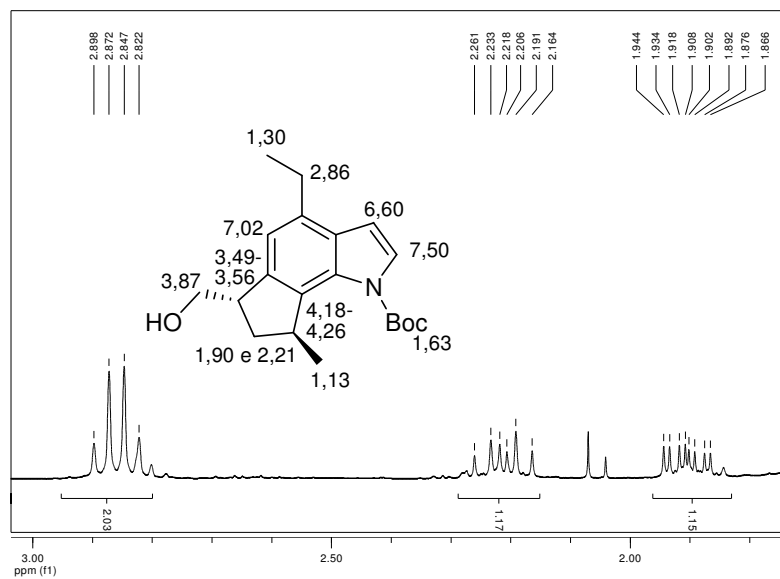
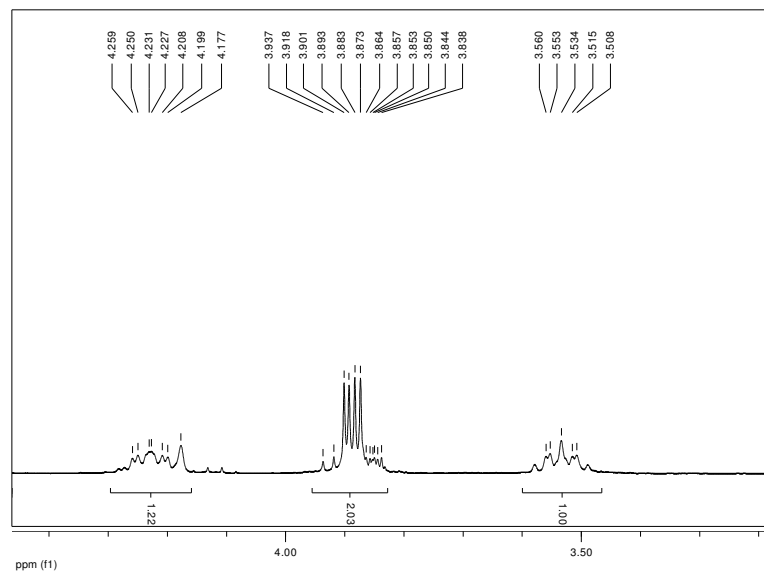
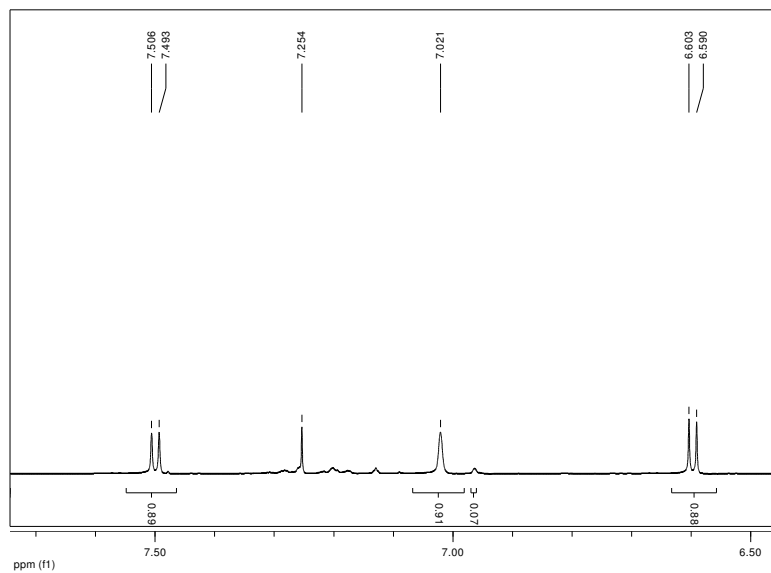




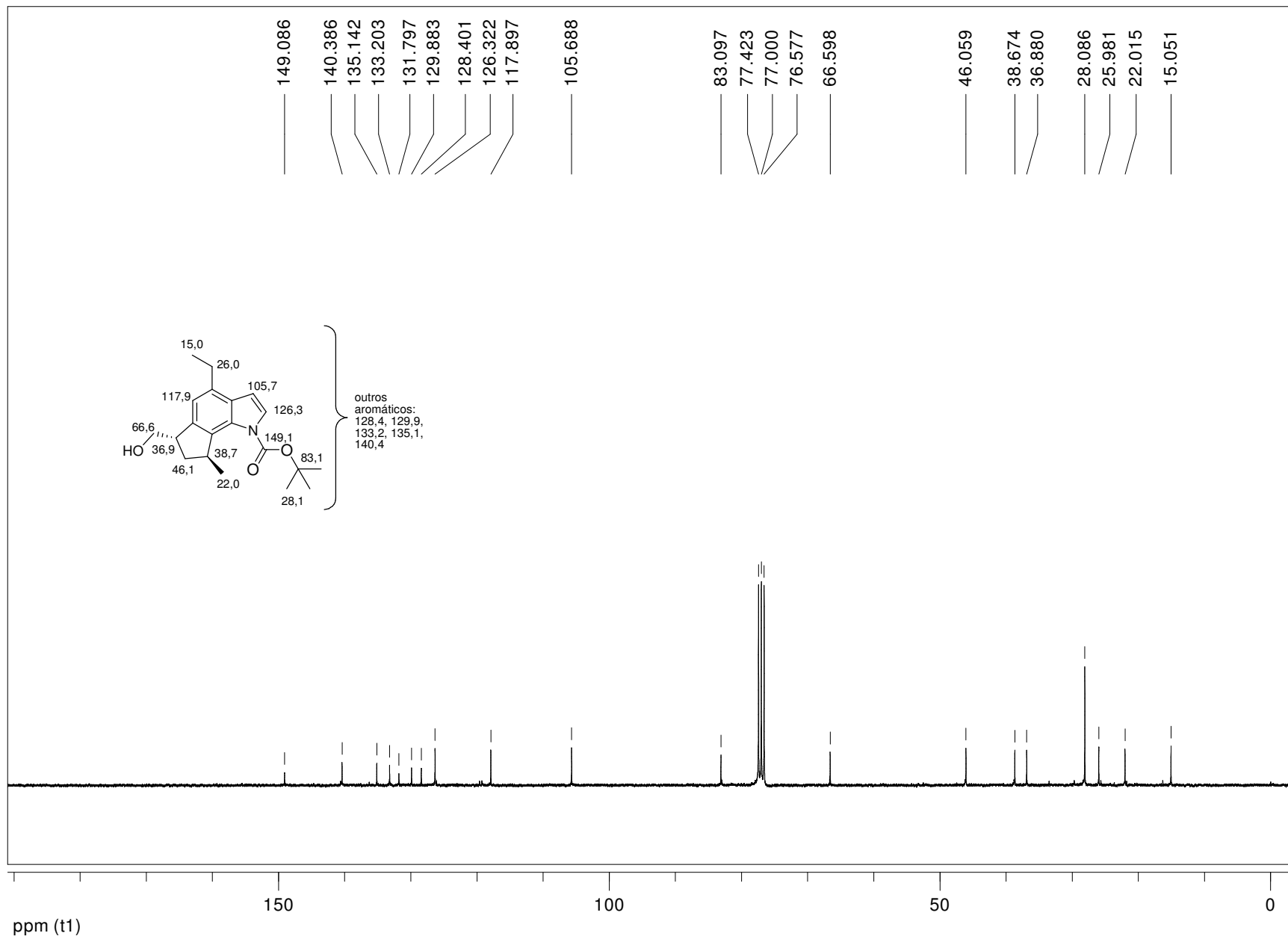
outros aromáticos:
125.8, 128.2,
128.6, 133.2,
133.8



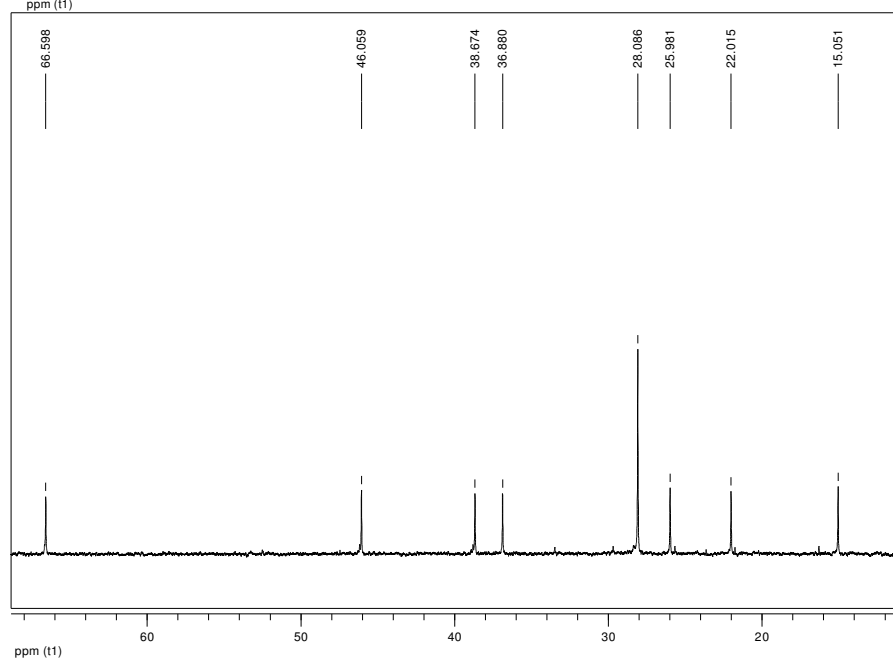
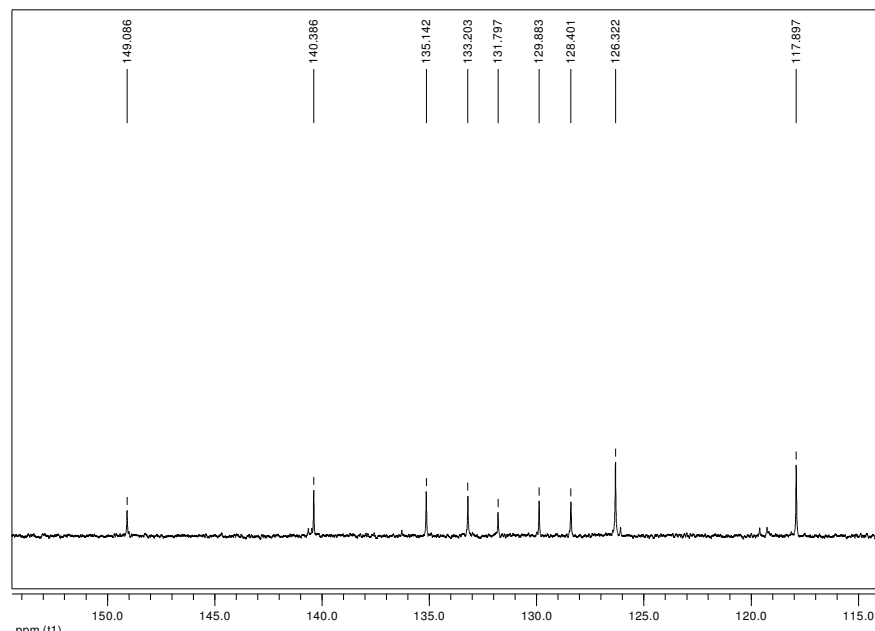
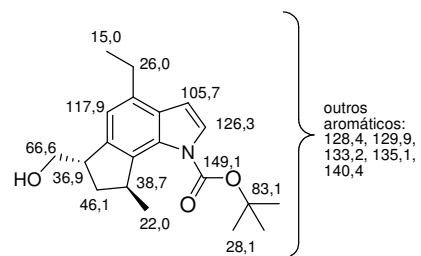


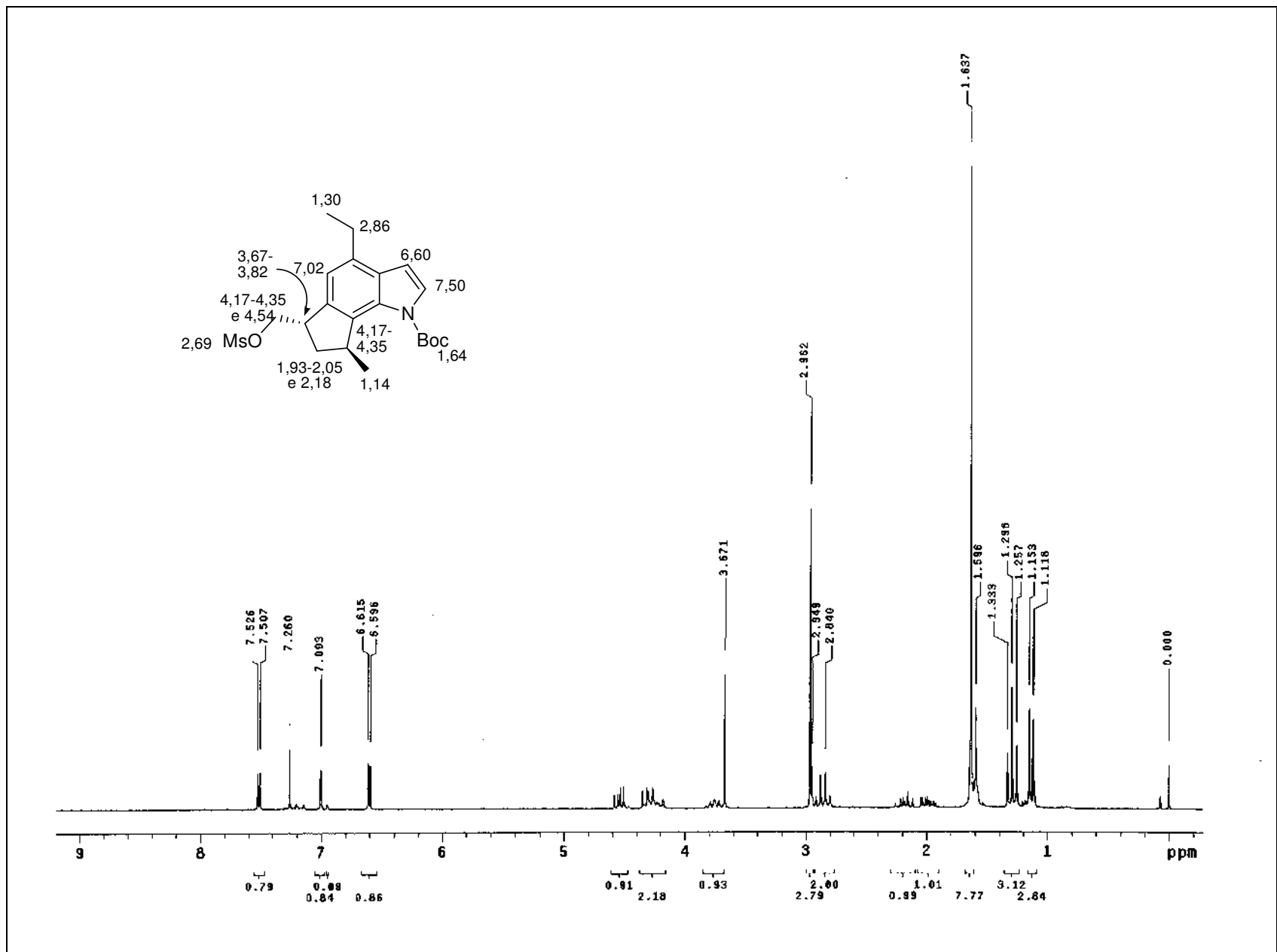


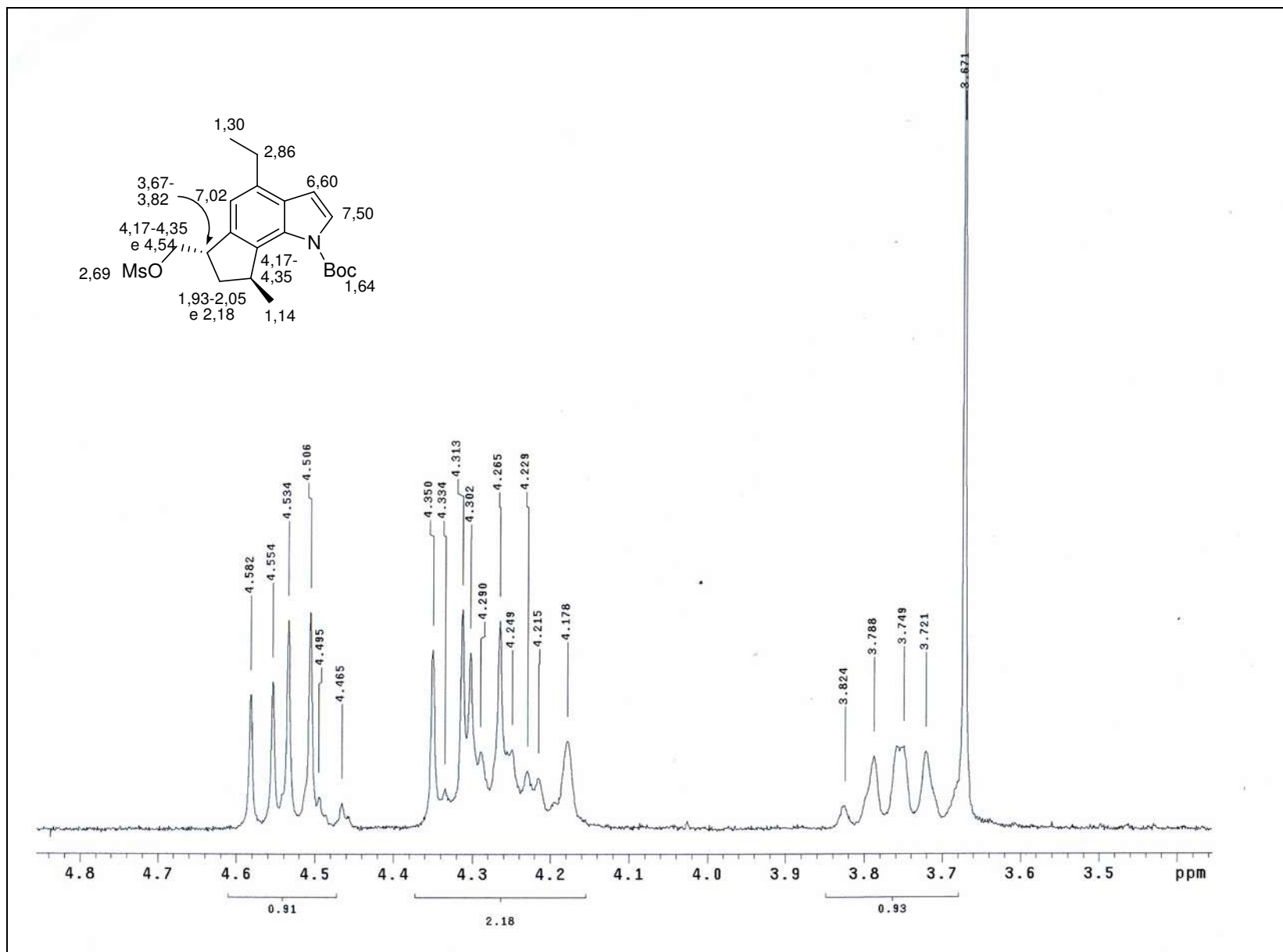
Expansões do espectro de RMN-¹H (300 MHz) de **281**, TMS, CDCl₃



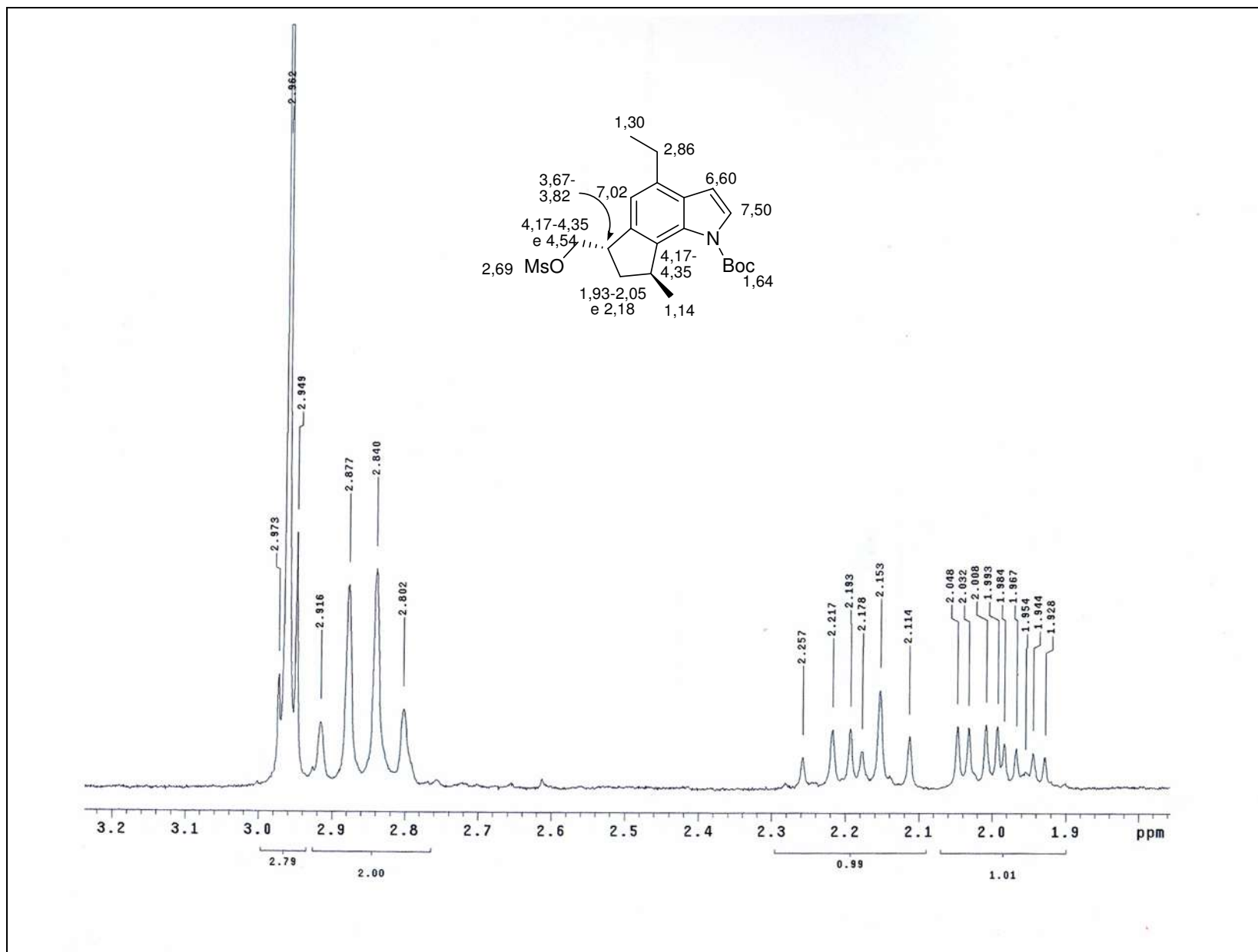
RMN-¹³C (75 MHz) de **281**, TMS, CDCl₃



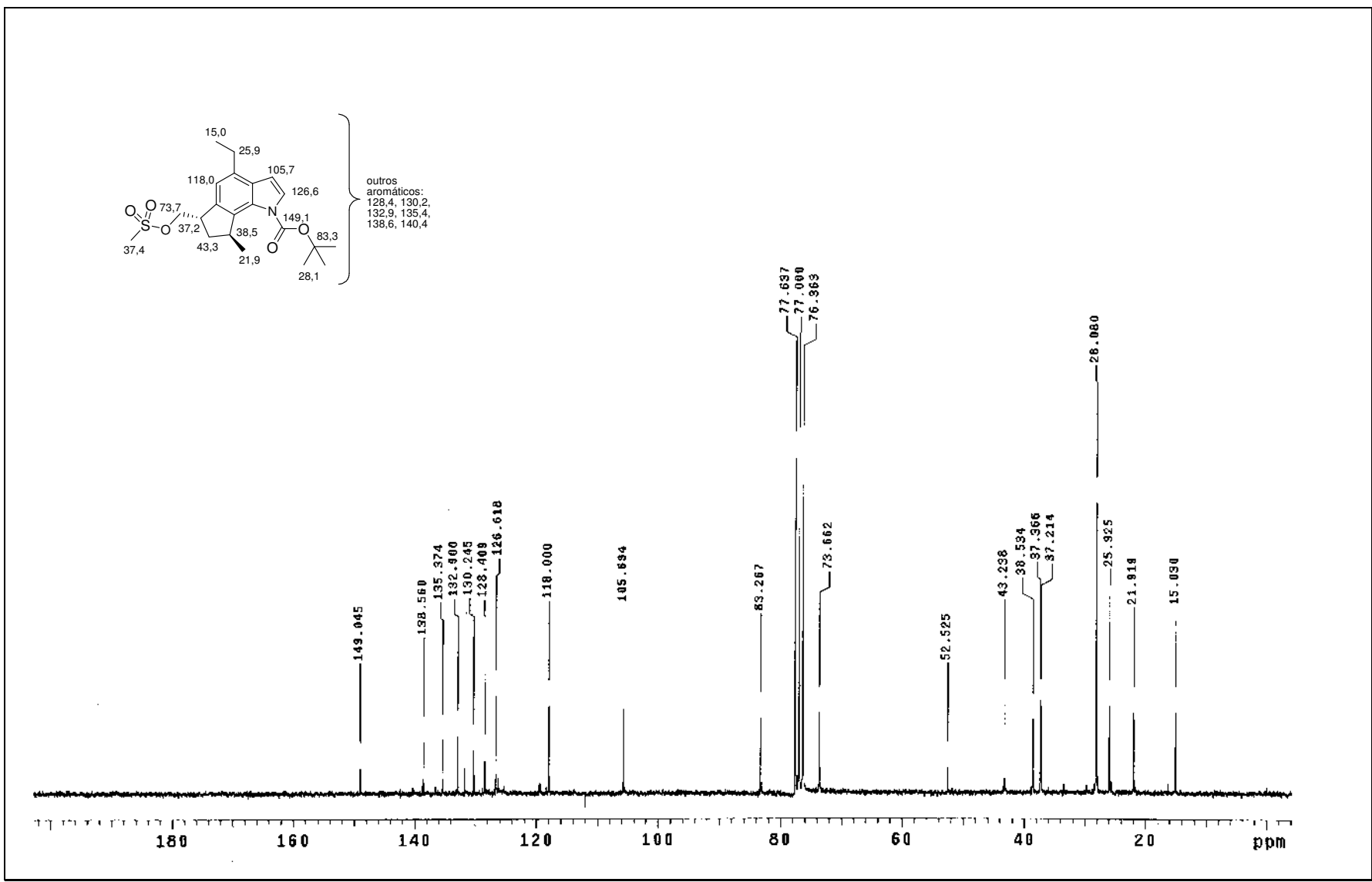


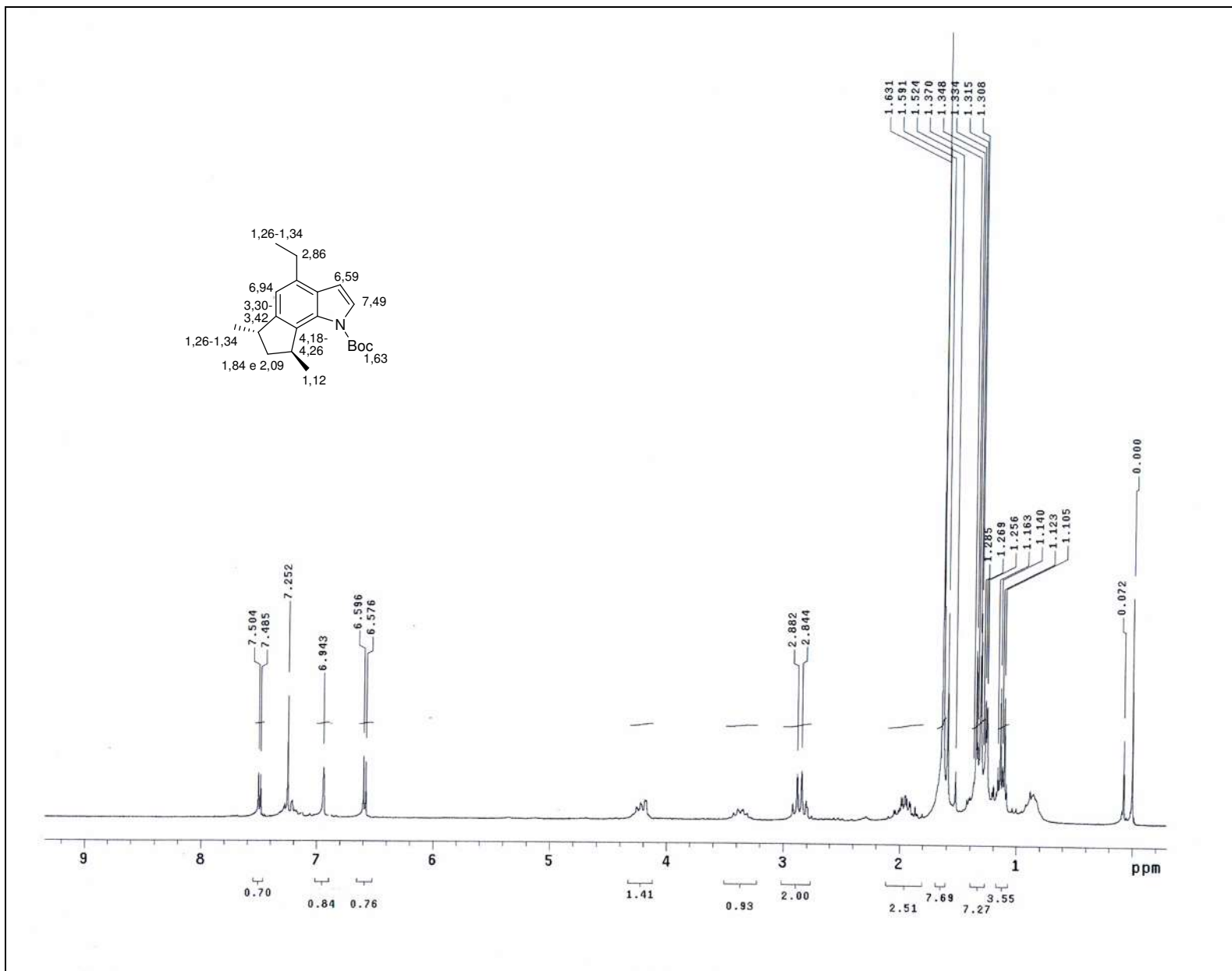


Expansão do espectro de RMN- ^1H (200 MHz) de **286**, TMS, CDCl_3

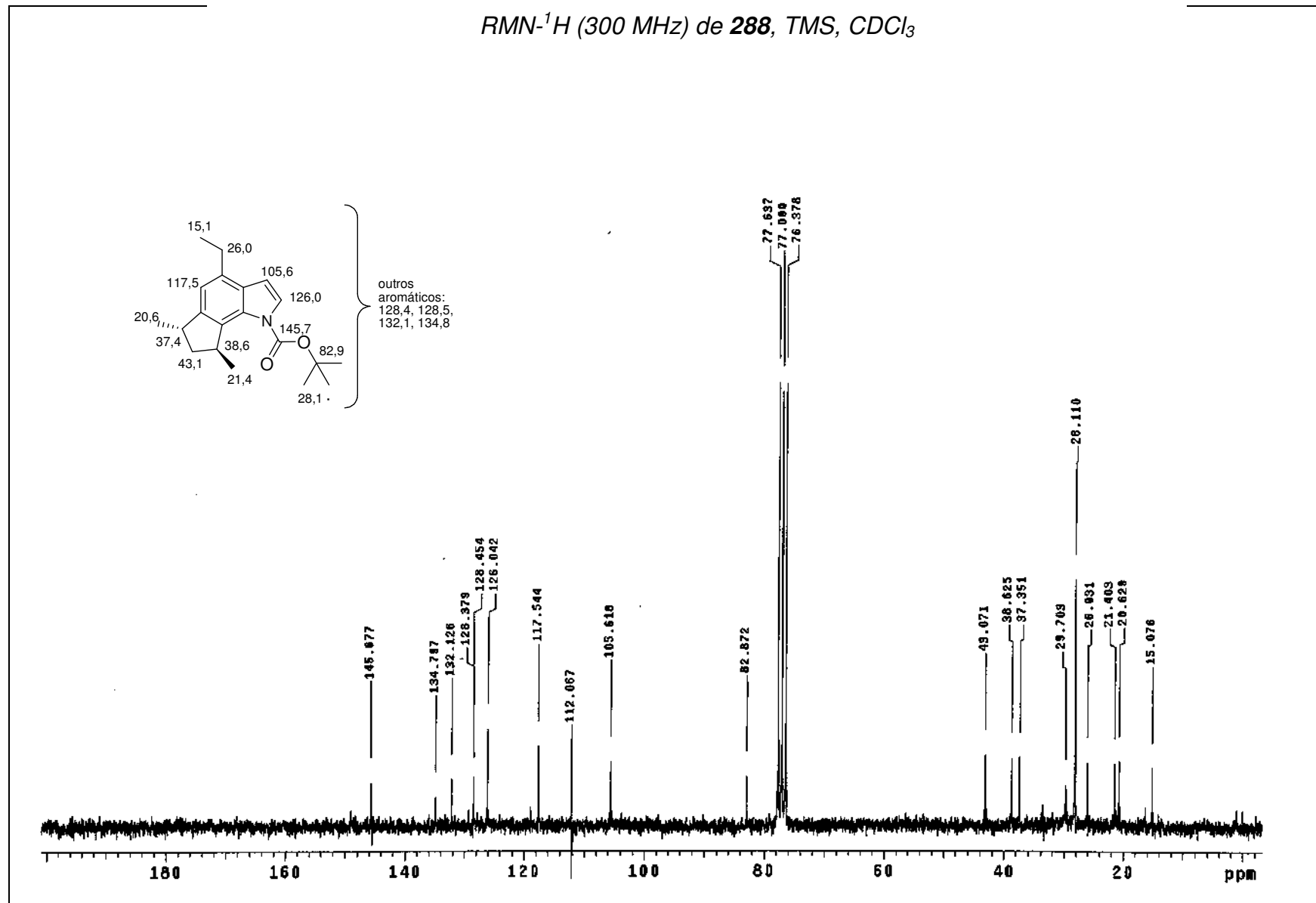


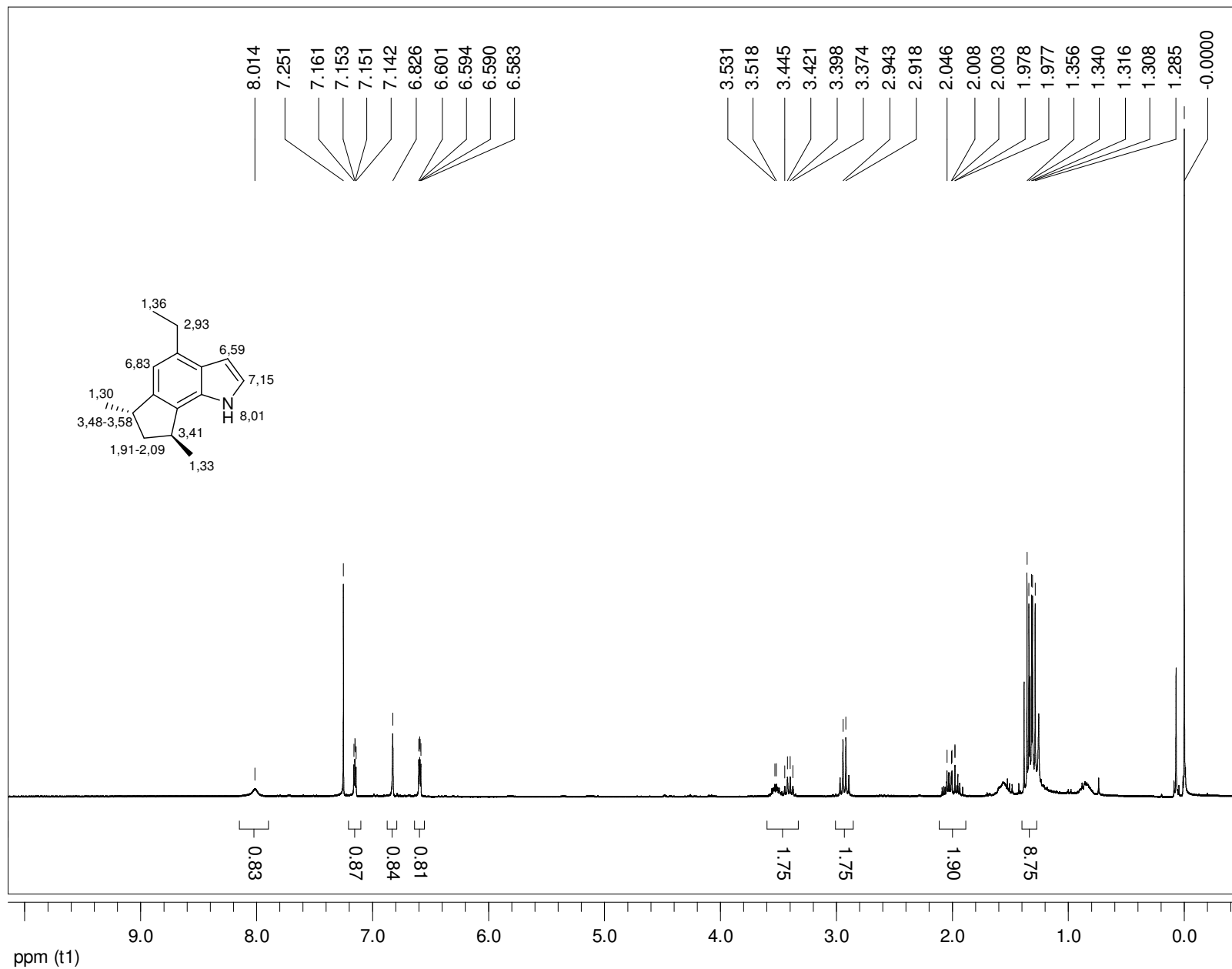
Expansão do espectro de RMN- ^1H (200 MHz) de **286**, TMS, CDCl_3



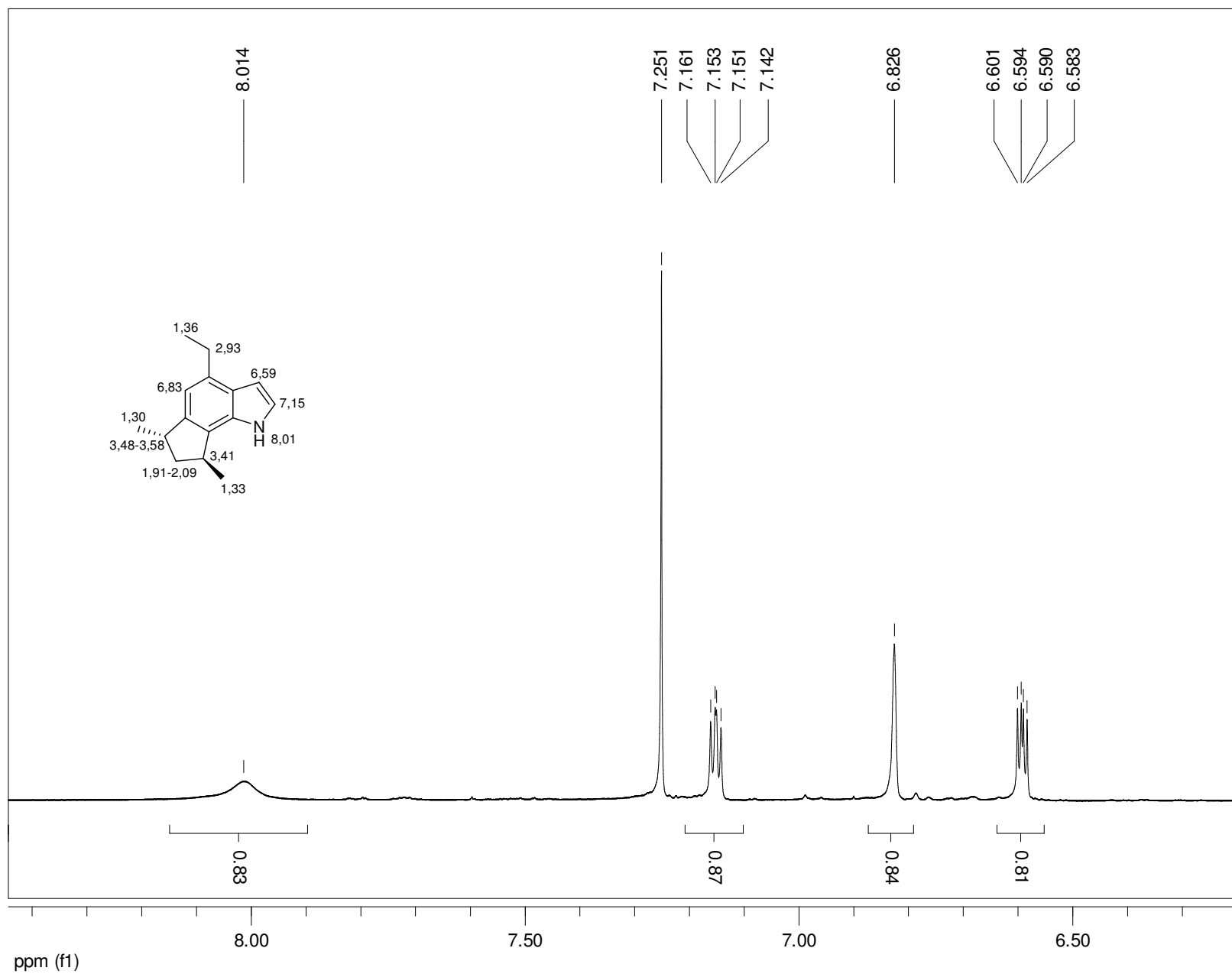


RMN-¹H (300 MHz) de **288**, TMS, CDCl₃

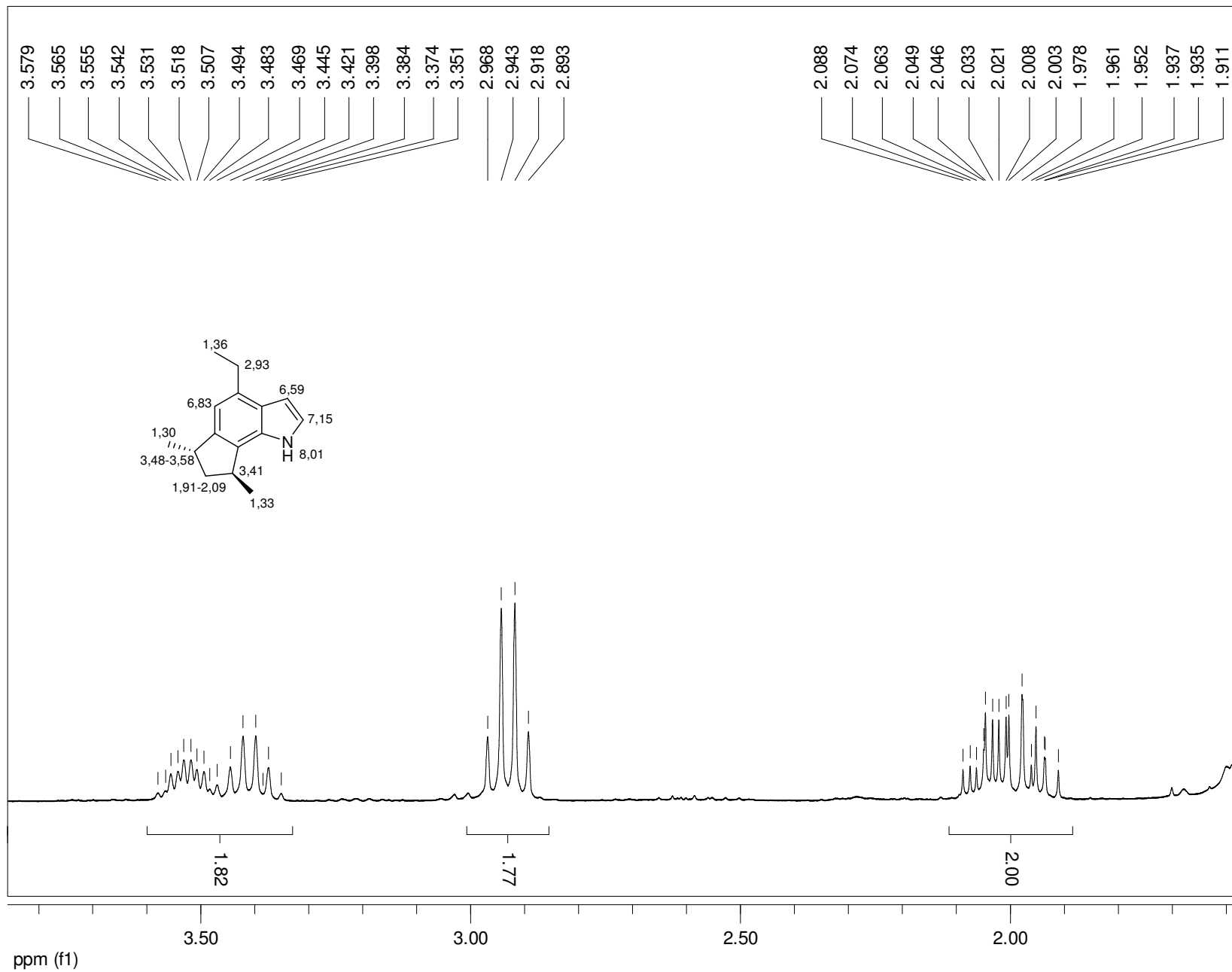


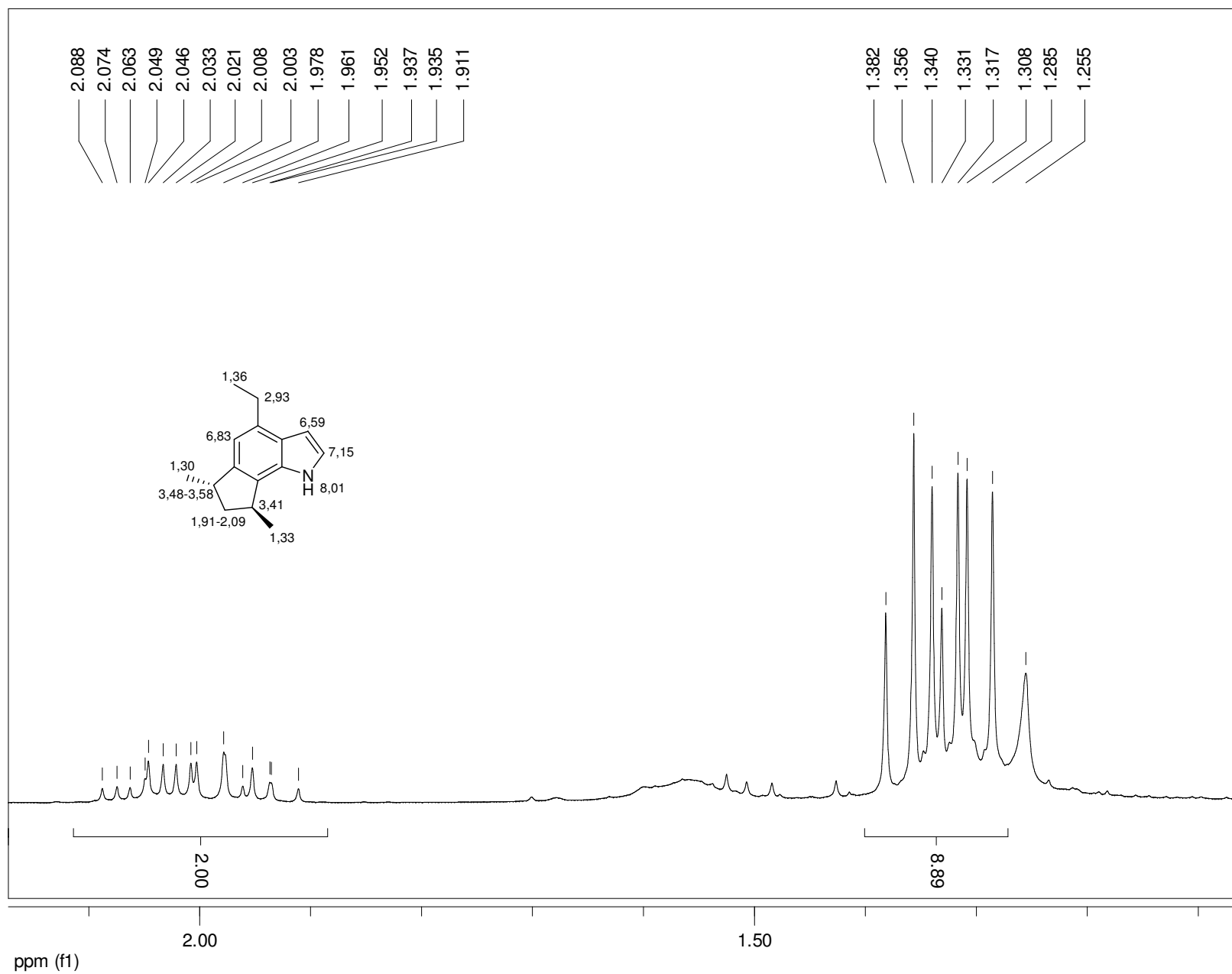


RMN-¹H (300 MHz) da (±)-trans-triquentrina A, TMS, CDCl₃

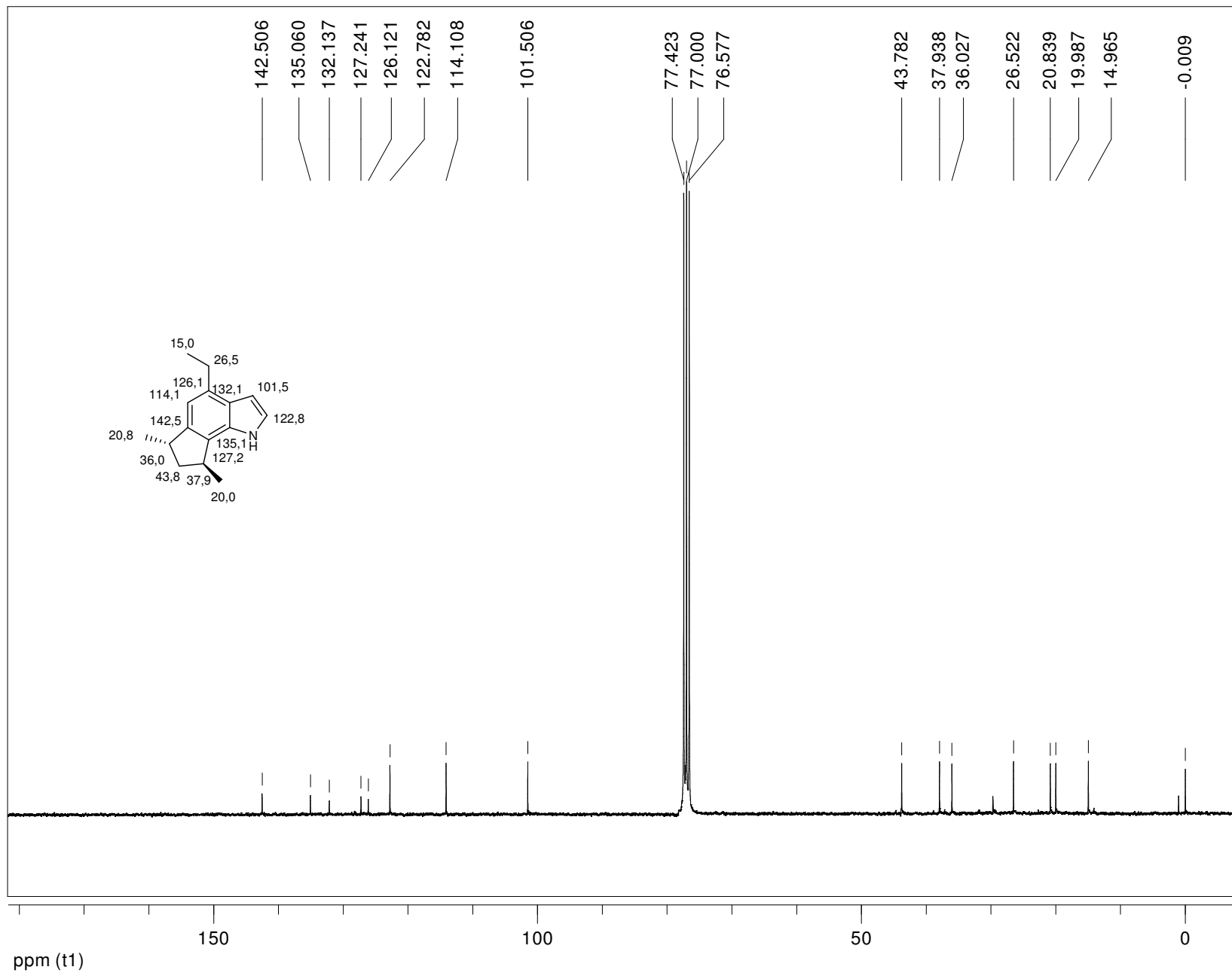


Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) da (\pm) -trans-triquentrina A, TMS, CDCl_3





Expansão do espectro de RMN- ^1H (300 MHz) da (\pm) -trans-triquentrina A, TMS, CDCl_3



7. Referências

- (1) Lebar, M. D.; Heimbegner, J. L.; Baker, B. J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 774.
- (2) Saleem, M.; Ali, M. S.; Hussain, S.; Jabbar, A.; Ashraf, M.; Lee, Y. S. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1142.
- (3) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 35.
- (4) Morris, J. C.; Phillips, A. J. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 95.
- (5) Capon, R. J.; MacLeod, J. K.; Scammels, P. J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6545.
- (6) Herb, R.; Carroll, A. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Paul, V. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3089.
- (7) Cordell, G. A. *Introduction to Alkaloids: A Biogenetic Approach*; Wiley and Sons: New York, 1981.
- (8) MacLeod, J. K.; Monahan, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 391.
- (9) MacLeod, J. K.; Monahan, L. C. *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 329.
- (10) MacLeod, J. K.; Ward, A.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 177.
- (11) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1045.
- (12) Gilchrist, T. L. *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 51.
- (13) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5771.
- (14) Muratake, H.; Seino, T.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4815.
- (15) Muratake, H.; Mikawa, A.; Seino, T.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 854.
- (16) Muratake, H.; Mikawa, A.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4595.
- (17) Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4179.
- (18) Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 953.
- (19) Crabbe, P.; Fillion, H.; André, D.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1979**, *19*, 859.
- (20) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M.-T. R.; Tran, P. T.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 747.
- (21) Winkler, J. D.; Ragains, J. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4031.
- (22) Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6559.
- (23) Fujimoto, Y.; Tatsuno, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *37*, 3325.
- (24) Lee, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Mori, S.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3406.
- (25) Aso, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5787.
- (26) Ikeda, I.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 453.
- (27) Balog, V.; Fetizon, M.; Golfier, M. *J. Org. Chem.* **1971**, *39*, 1339.

- (28) Wiedenau, P.; Monse, B.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1167.
- (29) Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Palmieri, G.; Marcantoni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2757.
- (30) Boger, D. L.; Skya, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1415.
- (31) Boger, D. L.; Zhang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4230.
- (32) Huntley, R. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3403.
- (33) Mori, A.; Kato, T. *Synlett.* **2002**, 1167.
- (34) Mi, Y.; Schreiber, J. V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11290.
- (35) Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hieryl, E.; Mudryk, B. M. L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.
- (36) Oliveira, D. F.; Miranda, P. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.
- (37) Jackson, S. K.; Banfield, S. c.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1215.
- (38) Todd, M. H.; Oliver, S. F.; Abell, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1149.
- (39) Jackson, S. K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1405.
- (40) Buszek, K. R.; Luo, D.; Kondrashov, M.; Brown, N.; Vander-Velve, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4135.
- (41) Buszek, K. R.; Brown, N.; Luo, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 201.
- (42) Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. de O. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 751.
- (43) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
- (44) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
- (45) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2002**, 1033.
- (46) Ferraz, H. M. C.; Longo, L. S., Jr.; Zucherman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
- (47) Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (48) Silva, L. F., Jr.; Pedroso, E. C.; Ferraz, H. M. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 200.
- (49) Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V.; Gambardella, M. T. P. *Synthesis* **2007**, 3851.
- (50) Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **2007**, 355.
- (51) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2009**, 385.
- (52) Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costa, A. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, no prelo.
- (53) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- (54) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedroso, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.
- (55) Somei, M.; Hasegawa, T.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1983.
- (56) Somei, M.; Yamada, F.; Kunimoto, M.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1984**, *22*, 797.
- (57) Somei, M.; Amari, H.; Makita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3971.

- (58) Banerji, A.; Nandi, G. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1221.
- (59) Tholander, J.; Bergman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12595.
- (60) Ohnuma, T.; Kimura, Y.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4969.
- (61) Ohnuma, T.; Kasuya, H.; Kimura, Y.; Ban, Y. *Heterocycles* **1982**, *17*, 3146.
- (62) Dohi, T.; Morimoto, K.; Kiyono, Y.; Tohma, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 537.
- (63) Dohi, T.; Morimoto, K.; Takenaga, N.; Goto, A.; Maryyama, A.; Kiyono, Y.; Tohma, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 109.
- (64) Ishikawa, H.; Takayama, H.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5637.
- (65) Takayama, H.; Misawa, K.; Okada, N.; Ishikawa, H.; Kitajima, M.; Hatori, Y.; Murayama, T.; Wongseripipatana, S.; Tashima, K.; Matsumoto, K.; Horie, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5705.
- (66) Desarbre, E.; Savelon, L.; Cornec, O.; Mérour, J. Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2983.
- (67) Anderson, C. B.; Winstein, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 605.
- (68) Abley, P.; Byrd, J. E.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2591.
- (69) Zhang, M.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4852.
- (70) Dobbs, A. P.; Voyle, M.; Whittall, N. *Synthesis* **1999**, *10*, 1594.
- (71) Michael, J. P.; Nkwelo, M. M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2549.
- (72) Ottoni, O.; Cruz, R.; Alves, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13915.
- (73) Ghren, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 296.
- (74) Lee, J. B.; Price, M. J. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 1017.
- (75) Sekizaki, H.; Ito, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 2439.
- (76) Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *60*, 1529.
- (77) Beletshkaya, I., P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (78) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
- (79) Nakagawa, Y.; Irie, K.; Nakamura, Y.; Ohigashi, H.; Hayashi, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1998**, *62*, 1568.
- (80) Hegedus, L. S.; Toro, J. L.; Miles, W. H.; Harrington, P. *J. Org. Chem.* **1978**, *52*, 3319.
- (81) Somei, M.; Saida, Y.; Funamoto, T.; Ohta, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3146.
- (82) van der Veen, R. H.; Cerfontain, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 342.
- (83) McGreer, D. E.; Chiu, N. W. K. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2225.
- (84) Zask, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1619.
- (85) Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1913.
- (86) Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4849.
- (87) Tonder, J. E.; Turner, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6937.
- (88) Katritzky, A. R.; Feng, D.; Lang, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 715.
- (89) Mazet, C.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1161.
- (90) Enders, D.; Lausberg, V.; Signore, G.; Berner, O. M. *Synthesis* **2002**, *4*, 515.

- (91) Khan, A. M.; McQuillin, F. J.; Jardine, I. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *24*, 2649.
- (92) Hutchins, R. O.; Kandasamy, D.; Dux III, F.; Maryanoff, C. A.; Rotstein, D.; Goldsmith, B.; Burgoyne, W.; Cistone, F.; Dalessandro, J.; Puglis, J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2259.
- (93) Kowalski, C. J.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194.
- (94) Kowalski, C. J.; Lal, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5356.
- (95) Kowalski, C. J.; Lal, G. S.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7127.
- (96) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429.
- (97) Reddy, R. E.; Kowalski, C. J. *Org. Synth.* **1998**, *9*, 146.
- (98) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Akhlaghinia, B.; Nowrouzi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2562.
- (99) Lu, J.; Xie, X.; Chen, B.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1435.
- (100) Schlosser, M.; Mangano, G.; Leroux, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1014.
- (101) Ishii, H.; Sakurada, E.; Murakami, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2387.
- (102) Birch, A. J.; Jaeger, R.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1945**, 582.
- (103) Kloetzel, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1708.
- (104) Boulton, L. T.; Lennon, I. C.; McCague, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1094.
- (105) Okubo, T.; Yoshikawa, R.; Chaki, S.; Okuyama, S.; Nakazato, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 3569.
- (106) Wada, Y.; Nagasaki, H.; Tokuda, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2008.
- (107) Yu, Y.; Singh, S. K.; Liu, A.; Li, T.; Liu, L. F.; LaVoie, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1475.
- (108) Silva, L. F., Jr.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilár, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (109) Bailey, W. F.; Mealy, M. J.; Wiberg, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 791.
- (110) Srikrishna, A.; Ravi, G.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 73.
- (111) Srikrishna, A.; Satyanarayana, G. *Tetrahedron* **2007**, *61*, 8855.
- (112) Hu, T.; Zorumski, C. F.; Covey, D. F. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3958.
- (113) Holder, R. W.; Maturro, B. G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2166.
- (114) Suginome, H.; Nakayama, Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7771.
- (115) Yang, T.; Chao, H.; Lu, Y.; Tsai, C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8827.
- (116) Passacantilli, P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5349.
- (117) Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 589.
- (118) Coutant, C.; HJacquinet, J.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, *1*, 1575.
- (119) Moughamir, K.; Atmani, A.; Mestdagh, H.; Rolando, C.; Francesch, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7305.
- (120) Soon, H. W.; Parker, M. H.; Ploypradith, P.; Northrop, J.; Posner, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1533.

- (121) Dang, V. A.; Olofson, R. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1851.
- (122) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
- (123) Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- (124) Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473.
- (125) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
- (126) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- (127) Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569.
- (128) Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- (129) Powell, M. T.; Hou, D.-R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878.
- (130) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- (131) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgraf, R.; Hörmann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schönleber, M.; Smidt, S. P.; Wüstenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33.
- (132) Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 178.
- (133) Schrems, M. G.; Neumann, E.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8274.
- (134) Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Thomas, N.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642.
- (135) Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5195.
- (136) Smidt, S. P.; Menges, F.; Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2023.
- (137) Pearlman, W. M. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *17*, 1663.
- (138) Garcia, J. G.; Voll, R. J.; Younathan, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *39*, 5273.
- (139) Mori, Y.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1571.
- (140) Leutenegger, U.; Madin, A.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 60.
- (141) Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5417.
- (142) Seyferth, D. *Org. Synth.* **1963**, *Coll. Vol. 4*, 258.
- (143) Quian, W.; Jin, E.; Bao, W.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 556.
- (144) Heimgartner, H.; Ulrich, L.; Hansen, H.-J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 2313.
- (145) Harayama, T.; Hori, A.; Abe, H.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1611.

Curriculum Vitae

Marcus Vinicius Craveiro

Data de nascimento: 18 de setembro de 1978

Local de nascimento: São José do Rio Preto – São Paulo

1. Formação Acadêmica/Titulação

- 07/2004 - atual Doutorado em Química Orgânica
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Síntese Total diastereosseletiva da (\pm)-*trans*-triquentrina A.
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.
Bolsa: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)
- 08/2002 – 07/2004 Mestrado em Química Orgânica.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Estudos Visando à Síntese Assimétrica de Indanos Através da Reação de Contração de Anel Promovida por Sais de Tálho(III).
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.
Bolsas:
08/2002 – 09/2002: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)
09/2002 – 07/2004: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo)
- 03/1998 – 07/2002 Graduação em Bacharelado em Química.
Universidade de São Paulo, USP, São Carlos/SP, Brasil
- 07/1999 – 07/2001 Iniciação Científica, Estágio Científico
Universidade de São Paulo, USP, São Carlos/SP, Brasil

Laboratório de Química Orgânica de Produtos Naturais

Orientador: Prof. Dr. Roberto G. S. Berlinck

Bolsista do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico)

01/2002 – 06/2002 Iniciação Científica, Estágio Científico

Universidade de São Paulo, USP, São Carlos/SP, Brasil

Laboratório de Bioquímica e Biomateriais

Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria de Guzzi Pleppis

2. Participações no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino – PAE

1º Semestre/2003 QFL 3101 - Introdução às Transformações Químicas – IQ-USP - matéria ministrada aos alunos do curso de Química.

Profs.(as) Drs.(as) ministrantes: Liliana Marzoratti, Neyde Y. M. Iha, Luiz Fernando da Silva Jr., Carmen Fernandez

Supervisora: Prof^a Dr^a Liliana Marzoratti

1º Semestre/2005 QFL 306 - Química Orgânica I- IQ-USP – matéria ministrada aos alunos do curso de Farmácia

Supervisora e ministrante: Profa. Dra. Liliana Marzorati

3. Estágios no Exterior

08/2001 a 10/2001 Estágio por intercâmbio na University of Bergen – Noruega.

Laboratório de Síntese Orgânica

Supervisor: Prof. Dr. Leiv Sydnnes

07/2007 a 08/2007 Estágio na University of Basel – Suíça.

Laboratório de Catálise Assimétrica

Supervisor: Prof. Dr. Andreas Pfaltz.

4. Atuação Profissional

Julho 2008 – atual: Johnson & Johnson
Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento – Technical Assurance / Technical Transfer
Franquias: Neutrogena, Roc, Clean&Clear, Sundown, KY e Listerine.

5. Artigos completos publicados em periódicos

1. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. A diastereoselective total synthesis of *trans*-trikentrin A: A ring contraction approach. *Organic Letters* **2008**, *10*, 5417.
2. Silva, L. F., Jr.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. M. Y.; Ferraz, H. M. C. Rearrangement of homallylic alcohols with thallium(III): Diastereoselective synthesis of indans bearing a β -hidroxy ketone moiety. *Synthesis*, **2007**, 355.
3. Santos, K. O.; Craveiro, M. V.; Berlinck, R. G. S. Desenvolvimento de Abordagem Objetivando a Síntese da 3-Desoxi-4-metóxitubastrina. *Química Nova*, **2007**, *30*, 1892.
4. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V.; Gambardella, M. T. P. Synthesis of Polyalkylated Indoles Using a Thallium(III)-Mediated Ring Contraction Reaction. *Synthesis*, **2007**, 3851.
5. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. Reaction of Thallium(III) Salts with Homoallylic Alcohols: Ring Contraction vs Dimethoxylation. *Molecules*, **2005**, *10*, 1419.
6. Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. Síntese de Indanos: Uma Seleção de Métodos Gerais e Eficientes. *Química Nova*, **2005**, *28*, 703.
7. Prado, M. P.; Torres, Y. R.; Berlinck, R. G. S.; Desidera, C.; Sanchez, M. A.; Craveiro, M. V.; Hajdu, E.; Rocha, R. M.; Machado-Santelli, G. M. Effects of marine organisms extracts on microtubule integrity and cell cycle progression in cultured cells. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, **2004**, *313*, 125.

6. Trabalhos resumidos publicados em anais de evento

1. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V.; Gambardella, M. T. P. Synthesis of Cyclopenta[g]indole Derivatives Using a Thallium(III)-Mediated Ring Contraction Reaction. In: 8th Tetrahedron Symposium, **2007**, Berlim – Alemanha.
2. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. Studies Towards a Diastereoselective Total Synthesis of (+/-)-trans Triketrin A. In: 12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2007**, Itapema – SC.
3. Silva, L. F., Jr.; Vieira, F. M. Y.; Craveiro, M. V.; Ferraz, H. M. C. Formação de Indanos a partir da Contração de Anel de Álcoois Homoalílicos Primários promovida por Trinitrato de Tálho (TTN). 28^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2005**, Águas de Lindóia – SP.
4. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. Estudo da Reatividade de Novos Sais de Talio(III). 26^o Congresso Latinoamericano de Química / 27^a Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química, **2004**, Salvador – BA.
5. Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. Preparation and Reactivity of Thallim(III) Salts. 10th BMOS - Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2003**, Águas de São Pedro – SP.
6. Craveiro, M. V.; Plepis, A. M. G. Caracterização e obtenção de Beta Quitina e Beta Quitosana tendo como fonte gládio de cefalópodo. CEBRATEC III, **2001**, Poços de Caldas – MG.

7. Outras produções bibliográficas

1. Iha, N. Y. M.; Corio, P.; Espósito, B. P.; Fernandez, C.; Silva, L. F., Jr.; Bianco, G. G.; Craveiro, M. V.; Winnischofer, H.; Frin, K. P. M.; Toma, S. H. *QFL-3101- Introdução às Transformações Químicas - Livro de Experimentos*. São Paulo-SP, **2005**.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)