

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

Aline Utaka Scarassati

**Estudos visando a síntese total do Raputindol D e
alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos
com iodo hipervalente**

Versão Corrigida da Tese

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

04/09/2018

Aline Utaka Scarassati

**Estudos visando a síntese total do Raputindol D e
alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos
com iodo hipervalente**

*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 (*in memoriam*)

Orientador: Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

S285e Scarassati, Aline Utaka
Estudos visando a síntese total do Raputindol D e alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos com iodo hipervalente / Aline Utaka Scarassati. - São Paulo, 2018.
464 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.

Orientador: Baader, Josef Wilhelm

1. Raputindol D. 2. síntese: química orgânica. 3. alquinilação eletrofílica. 4. iodo hipervalente. I. T. II. Baader, Josef Wilhelm, orientador.

*Ao querido orientador Luiz Fernando,
cuja lembrança estará para sempre em nossos corações.*

*À minha querida família e ao
meu esposo Paulo,
pelo amor incondicional.*

Agradecimentos

Antes de tudo, gostaria de deixar registrado o meu eterno sentimento de gratidão ao Prof. Luiz Fernando. Pela oportunidade de ter trabalhado em seu grupo, por todos os seus ensinamentos e sua dedicação exemplar. Muito obrigada pela confiança e por ter sido um orientador presente que sempre me encorajava a dar o melhor de mim!

Aos meus pais que com todo o seu amor me proporcionaram um lar maravilhoso. Agradeço pela educação, incentivo e apoio incondicional em todas as fases de minha vida e também pelo exemplo de família unida que constituíram.

Aos meus irmãos, sobrinhos e cunhados, agradeço pela preocupação, carinho e pelo conforto de estarem sempre por perto.

Ao meu querido esposo Paulo, pelo companheirismo em todas as etapas de minha formação, desde a graduação até o doutorado. Sou muito feliz por termos percorrido essa caminhada junto e pelo crescimento mútuo que tivemos desde que nos conhecemos. Muito obrigada por tudo que já fez por mim e por me incentivar a ser uma pessoa melhor dia a dia.

Aos meus sogros que desde o primeiro dia me acolheram como se fosse uma filha. Agradeço pelo cuidado e afeição que sempre tiveram.

A todos os professores que de alguma maneira se dispuseram a ajudar os alunos do grupo Luiz Fernando nos momentos mais difíceis. Agradeço especialmente ao Thiago Paixão pela sua sensibilidade, paciência e preocupação; ao Erick Bastos pela atenção e pronta disponibilidade e ao Josef Baader (Willi), que aceitou me orientar na fase final do doutorado. Obrigada!

À Iris, que me supervisionou durante o trabalho na iniciação científica,

contribuindo para os meus primeiros passos em um laboratório de química orgânica sintética.

À Lívia, com quem tive o prazer de trabalhar no primeiro ano de doutorado e muito me ensinou com sua paciência, conhecimento e experiência.

À Eloisa, que com sua alegria contagiante sempre tornou o ambiente de trabalho mais leve e divertido. Muito obrigada pelas nossas conversas e pelo seu ombro amigo!

Ao Rogério e à Bruna, alunos de iniciação científica que tive a oportunidade de acompanhar. Agradeço especialmente à Bruna pela sua colaboração no projeto. Aos demais colegas e companheiros de laboratório: Andrea Faccio, Rafael, Siguara, Kishore, Anees, Fernando, Douglas, Rodrigo, Juliana Gallego, Alexandre, Natália, Juliana Lira, Bruno, Khan, Hèctor. Muito obrigada pelas discussões sempre produtivas e sugestões.

Ao Joaquim (Joca), por todo o suporte para que esse trabalho pudesse ser finalizado. Agradeço pela ajuda, palavras de incentivo e por tornar “tudo possível” no laboratório. Obrigada!

Ao Instituto de Química da USP pela infra-estrutura para a realização da pesquisa e a todos os docentes que contribuíram de alguma maneira para a minha formação.

A todos os funcionários do IQ-USP, em especial: à Dona Rosa por manter nosso ambiente de trabalho mais limpo e organizado; aos membros da Central Analítica Janaína e Márcio pela ajuda com os experimentos; ao Milton, da secretaria de pós-graduação e à equipe do almoxarifado e tratamento de solventes, David, Aline e Artur.

À Dra. Ana Lúcia Ruiz (CPQBA – Unicamp), pela realização do experimento de atividade antiproliferativa.

À FAPESP pela bolsa concedida.

Sumário

RESUMO	XIII
ABSTRACT	XV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XVII
PARTE 1: ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DO RAPUTINDOL D	19
1. INTRODUÇÃO.....	20
1.1. Alcaloides indólicos	20
1.1.1. Raputindóis: Nova classe de alcaloides bisindólicos.....	21
1.2. Estudos visando a síntese do núcleo ciclopenta[<i>f</i>]indólico do Raputindol A	27
1.2.1. Primeira abordagem: Ciclização de Nazarov.....	27
1.2.2. Segunda abordagem: Ciclização redutiva de Heck	29
1.2.3. Terceira abordagem: Ciclização de cátions alílicos	31
1.2.4. Quarta abordagem: Ciclização de acetatos propargílicos.....	35
1.3. Síntese de Lindel e colaboradores: Primeira síntese do (±)-Raputindol A	38
2. OBJETIVOS	40
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
3.1. Retrossíntese do Raputindol D.....	41
3.2. Estratégia para a síntese do fragmento nordeste.....	43
3.2.1. Estudo da reação de abertura de anel em substrato modelo	44
3.2.1.1. Preparação do alqueno oxabicíclico 78	44
3.2.1.2. Abertura de anel redutiva do alqueno oxabicíclico 78	48
3.2.2. Estudo da contração de anel com iodo(III) em substrato modelo.....	58

3.2.2.1	Preparação do 1,2-di-hidronaftaleno 89	58	
3.2.2.2	Contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno 89 com iodo(III).....	61	
3.2.3.	Estudos visando a síntese do fragmento nordeste	64	
3.2.3.1	Síntese do intermediário 68	64	
3.2.3.2	Síntese do precursor da reação de Diels-Alder 69	71	
3.2.3.3	Estudos da reação de Diels-Alder.....	83	
3.2.3.4	Diels-Alder regioseletiva: Síntese do intermediário 134	93	
3.2.3.5	Estudo da reação de abertura de anel redutiva do alqueno oxabíclico 134	98	
3.2.3.6	Estudo das etapas finais da síntese do fragmento nordeste	102	
3.3.	Síntese do fragmento sudoeste.....	110	
3.4.	Reação de α-alquilação: estudo da etapa-chave	116	
3.4.1.	Ensaio de atividade antiproliferativa	120	
4.	CONCLUSÕES	122	
PARTE 2: ALQUILAÇÃO ELETROFÍLICA DE CETONAS E ALDEÍDOS COM IODO			
HIPERVALENTE			125
5.	INTRODUÇÃO.....	126	
5.1.	α-Alquilação de compostos carbonílicos.....	126	
5.1.1.	Alquilação eletrofílica com reagentes de iodo hipervalente	128	
5.1.1.1	Síntese de sais de alquiniliodônio	129	
5.1.1.2	α -Alquilação com sais de alquiniliodônio.....	131	
5.1.1.3	Síntese de reagentes EtinilBenziodoXol(on)e (EBX)	138	
5.1.1.4	α -Alquilação com reagentes EBX.....	140	
6.	OBJETIVOS	149	
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	150	

7.1. Preparação de reagentes e substratos.....	150
7.1.1. Síntese do reagente de iodo hipervalente TMS-EBX (190b)	150
7.1.2. Preparação das cetonas 205a e 205b	151
7.1.3. Preparação dos aldeídos (\pm)- 177b e 177c	154
7.2. Alquilação de cetonas com iodo(III).....	155
7.3. Alquilação de aldeídos com iodo(III).....	163
8. CONCLUSÕES	169
9. PARTE EXPERIMENTAL	171
9.1. Considerações gerais	171
9.2. Lista das reações descritas	172
9.3. Estudos visando a síntese total do Raputindol D	183
9.3.1. Preparação de reagentes e substratos.....	183
9.3.1.1. Furano-2-metanol (74)	183
9.3.1.2. Furano-2-metil <i>terc</i> -butildimetilsilil éter (70)	183
9.3.1.3. 2-Iodofenil trifluorometanosulfonato (75).....	184
9.3.1.4. 1-[(<i>Terc</i> -butildimetilsiloxi)metil]-1,4-epóxi-1,4-di-hidronaftaleno (78)	185
9.3.1.5. Clorometil fenil seleneto (151).....	185
9.3.1.6. 2-Cloro-2-oxoacetato de metila (154).....	186
9.3.1.7. 1-Hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1 <i>H</i>)-ona (163).....	187
9.3.1.8. 1,2-Di-hidronaftaleno (174)	187
9.3.1.9. 2,3-Di-hidro-1 <i>H</i> -indeno-1-carbaldeído (177a)	188
9.3.2. Estudo da abertura de anel e contração de anel em substrato modelo.....	189
9.3.2.1. Procedimentos para a obtenção de 4-(((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2-di-hidro-naftalen-1-ol (81).....	189

9.3.2.2	4-((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (87)	191
9.3.2.3	3-(Bis(2,2,2-trifluoroetóxi)metil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)acetato de metila (93)... 192	
9.3.3.	Estudos visando a síntese do fragmento nordeste do Raputindol D	194
9.3.3.1	4-(Benzilóxi)-2-metil-1-nitrobenzeno (94)	194
9.3.3.2	(<i>E</i>)-2-(5-(Benzilóxi)-2-nitrofenil)- <i>N,N</i> -dimetiletenamina (99).....	195
9.3.3.3	4-(Benzilóxi)-2-(2,2-dimetóxi)etil)-1-nitrobenzeno (105).....	195
9.3.3.4	4-Amino-3-(2,2-dimetóxi)etil)fenol (106)	196
9.3.3.5	<i>N</i> -(2-(2,2-Dimetóxi)etil)-4-hidróxifenil)-4 metilbenzenosulfonamida (68).....	197
9.3.3.6	(3-(2,2-Dimetóxi)etil)-4-(4-metilfenilsulfonamida)fenil)carbonato de <i>terc</i> -butila (108)	198
9.3.3.7	3-Bromo-5-(2,2-dimetóxi)etil)-4-(4-metilfenilsulfonamido)fenila carbonato de <i>terc</i> - butila (109)	199
9.3.3.8	<i>N</i> -(5-Bromo-2-(2,2-dimetóxi)etil)-4-hidróxifenil)-4-metilbenzenosulfonamida (110) ..	199
9.3.3.9	1-Tosil-1 <i>H</i> -indol-5-ol (113)	200
9.3.3.10	4-Bromo-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-5-ol (115)	201
9.3.3.11	(2-(2,2-Dimetóxi)etil)-4-hidróxifenil)carbamato de <i>terc</i> -butila (118).....	202
9.3.3.12	(5-Bromo-2-(2,2-dimetóxi)etil)-4-hidróxifenil)carbamato de <i>terc</i> -butila (119).....	203
9.3.3.13	2-Bromo-4-((<i>terc</i> -butóxicarbonil)amino)-5-(2,2-dimetóxi)etil)feniltrifluorometano sulfonato (120)	203
9.3.3.14	2-Bromo-4-((<i>N</i> -(<i>terc</i> -butóxicarbonil)-4-metilfenil)sulfonamida)-5-(2,2-dimetóxi)etil) feniltrifluorometanosulfonato (69)	204
9.3.3.15	4-(((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetóxi)etil)-1,4-di-hidro-1,4-epoxinaftalen- 6-il)(tosil)carbamato de <i>terc</i> -butila (71) e (1-(((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetóxi)etil)- 1,4-di-hidro-1,4-epoxinaftalen-6-il)(tosil)carbamato de <i>terc</i> -butila (122)	205
9.3.3.16	6-Bromo-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-5-iltrifluorometanosulfonato (123)	208
9.3.3.17	8-(((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1 <i>H</i> -5,8-epoxibenzo[<i>f</i>]indol (124) e 5-(((<i>Terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1 <i>H</i> -5,8-epoxibenzo[<i>f</i>]indol (125)	209

9.3.3.18	4-Bromo-5-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol (135).....	210
9.3.3.19	4-(<i>Terc</i> -butildimetilsilil)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-5-ol (131)	211
9.3.3.20	6-Bromo-4-(<i>terc</i> -butildimetilsilil)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-5-ol (138)	212
9.3.3.21	6-Bromo-4-(<i>terc</i> -butildimetilsilil)-1-tosil-1 <i>H</i> -indol-5-il-4-metilbenzenosulfonato (133)	213
9.3.3.22	4-(<i>Terc</i> -butildimetilsilil)-8-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1 <i>H</i> -5,8- epoxibenzo[<i>f</i>]indol (134)	214
9.3.3.23	Procedimentos para a obtenção de 4-(<i>Terc</i> -butildimetilsilil)-8-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi)metil)-1-tosil-7,8-di-hidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]indol-8-ol (139).....	216
9.3.3.24	4-(<i>Terc</i> -butildimetilsilil)-8-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1 <i>H</i> -5,8- epoxibenzo[<i>f</i>]indol (146)	219
9.3.3.25	Procedimentos para a obtenção de 4-(<i>Terc</i> -butildimetilsilil)-8-(((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi)metil)-1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>]indol (157)	221
9.3.4.	Síntese do fragmento sudoeste do Raputindol D	223
9.3.4.1	5-((Trimetilsilil)etnil)-1 <i>H</i> -indol (166)	223
9.3.4.2	1-Tosil-5 -((trimetilsilil)etnil)-1 <i>H</i> -indol (162)	224
9.3.4.3	1-[(5-tosil-indol)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona (65)	225
9.3.5.	Reação de α -alquilação: estudo da etapa-chave	226
9.3.5.1	(1-((1-Tosil-1 <i>H</i> -indol-5-il)etnil)-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metanol (180)	226
9.4.	Alquilação eletrofílica de cetonas e aldeídos com iodo hipervalente.....	227
9.4.1.	Preparação de reagentes e substratos.....	227
9.4.1.1	1-[(Trimetilsilil)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona (190b) (TMS-EBX).....	227
9.4.1.2	4-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (202)	228
9.4.1.3	1-Metil-3,4-di-hidronaftalen-2(1 <i>H</i>)-ona (205a).....	229
9.4.1.4	1-(2,3-Di-hidro-1 <i>H</i> -inden-3-il)etanona (205b)	230
9.4.1.5	1-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (206)	231
9.4.1.6	3-Metil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -indeno-1-carbaldeído (\pm)- 177b	232

9.4.1.7	1,2,3,4-Tetra-hidronaftaleno-1-carbaldeído (177c)	232
9.4.2.	Alquinilação de cetonas com iodo(III)	233
9.4.2.1	Procedimento geral A (Monoalquinilação)	233
9.4.2.1.1	2-Etinil-2-metil-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (208c)	233
9.4.2.1.2	1-Etinil-1-metil-3,4-di-hidronaftalen-2(1 <i>H</i>)-ona (208a)	234
9.4.2.1.3	1-(1-Etinil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)etan-1-ona (208b)	235
9.4.2.2	Procedimento geral B (Dialquinilação)	236
9.4.2.2.1	2,2-Dietinil-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (210a)	236
9.4.2.2.2	1,1-Dietinil-3,4-di-hidronaftalen-2(1 <i>H</i>)-ona (210b)	237
9.4.2.2.3	2,2-Dietinil-5,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (210c)	237
9.4.2.2.4	2,2-Dietinil-5-metóxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (210d)	238
9.4.2.2.5	2,2-Dietinil-6,7-dimetóxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (210e)	239
9.4.2.2.6	7-Bromo-2,2-dietinil-3,4-di-hidronaftalen-1(2 <i>H</i>)-ona (210f)	240
9.4.2.2.7	5,5-Dietinil-6,7-di-hidrobenzofurano-4(5 <i>H</i>)-ona (210h)	241
9.4.2.2.8	3-Etinil-3-fenilpent-4-in-2-ona (210i)	241
9.4.3.	Alquinilação de aldeídos com iodo(III)	242
9.4.3.1	(1-Etinil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metanol (211a)	242
9.4.3.2	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Etinil-3-metil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metanol (±)- 211b ; ((1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-etinil-3-metil-2,3-di-hidro-1 <i>H</i> -inden-1-il)metanol (±)- 211b e (2-iodofenil)metanol (212)	243
9.4.3.3	(1-Etinil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metanol (211c)	245
10.	ESPECTROS DE RMN	246
11.	REFERÊNCIAS	452
12.	SÚMULA CURRICULAR	461

Resumo

Scarassati, A. U. **“Estudos visando a síntese total do Raputindol D e alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos com iodo hipervalente”**. 2018. (464 p.) Tese de Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Na primeira parte da tese foram abordadas diversas rotas sintéticas para a preparação dos fragmentos nordeste e sudoeste do alcaloide bisindólico Raputindol D, cuja síntese total nunca foi descrita.

A proposta inicial era obter o fragmento nordeste em 13 etapas a partir do composto comercial 3-metil-4-nitrofenol, utilizando como etapas-chave uma reação de Diels-Alder, uma abertura redutiva de anel e uma contração de anel com iodo(III). Empregando uma reação de Diels-Alder regioseletiva de um intermediário silil substituído, a construção de uma unidade tricíclica linear foi alcançada com a obtenção de um único regioisômero. Entretanto, todas as tentativas de abertura de anel do alqueno oxabícíclico resultaram apenas no regioisômero não desejado, apesar dos estudos prévios com compostos modelo terem revelado que essa proposta era viável. Assim, foi possível acessar um intermediário avançado em 13 etapas e 12% de rendimento global.

O fragmento sudoeste foi obtido em 3 etapas a partir do 5-bromoindol comercial, em rendimento global de 47% e empregando como etapas principais uma reação de Sonogashira e uma reação de acoplamento com 1-hidróxibenziodoxolone.

Na segunda parte da tese são apresentados os resultados referentes ao estudo da etapa-chave para a conexão dos fragmentos nordeste e sudoeste, através do desenvolvimento de uma nova metodologia de α -alquilação eletrofílica de compostos carbonílicos aromáticos não-ativados com o iodo hipervalente TMS-EBX. Empregando *t*-BuOK como base e TBAF como agente ativante, cetonas mono- e dialquiladas foram obtidas em ótimos rendimentos. A utilização de aldeídos como substratos também se mostrou viável, o que permitiu acessar derivados de álcoois homopropargílicos em rendimentos moderados após a redução dos produtos com NaBH₄ *in situ*.

Finalmente, a aplicação da metodologia desenvolvida foi demonstrada através da preparação de um intermediário de alquilação avançado. A atividade antiproliferativa desse composto foi investigada, mostrando-se apenas fracamente ativo com uma atividade mais pronunciada para células de carcinoma de ovário e leucemia.

Palavras-chave: Raputindol D, síntese total, abertura de anel, contração de anel, Diels-Alder regioseletiva, α -alquilação eletrofílica, iodo hipervalente.

Abstract

Scarassati, A. U. **“Studies towards total synthesis of Raputindole D and electrophilic alkynylation of ketones and aldehydes using hypervalent iodine”**. 2018. (464 p.) PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil.

In the first part of the thesis several synthetic routes for the preparation of the northeast and southwest fragments of the bisindolic alkaloid Raputindole D, whose total synthesis has never been described, were approached.

The initial proposal was to obtain the northeast fragment in 13 steps from the commercial compound 3-methyl-4-nitrophenol, using as key steps a Diels-Alder reaction, a reductive ring opening and a ring contraction with iodine(III). Employing a regioselective Diels-Alder reaction of a silyl substituted intermediate, the construction of a linear tricyclic unit was achieved with the obtainment of a single regioisomer. However, all attempts to ring opening of the oxabicyclic alkene only resulted in the undesired regioisomer, although previous studies with model compounds revealed that this proposal was feasible. Thus, it was possible to access an advanced intermediary in 13 steps and 12% overall yield.

The southwest fragment was obtained in 3 steps from commercial 5-bromoindole in 47% overall yield and employing as main steps a Sonogashira reaction and a coupling with 1-hydroxybenziodoxolone.

In the second part of the thesis are presented the results regarding the study of the key step for the connection of the northeast and southwest fragments, through the development of a new methodology for the electrophilic α -alkynylation of non-activated aromatic carbonyl compounds with the hypervalent iodine TMS-EBX. Employing *t*-BuOK as a base and TBAF as an activating agent, mono- and dialkynylated ketones were obtained in good yields. The use of aldehydes as substrates also proved to be possible, allowing to access homopropargylic alcohols derivatives in moderate yields after reduction *in situ* using NaBH₄.

Finally, the application of the developed methodology was demonstrated by the preparation of an advanced alkynylation intermediate. The antiproliferative activity of this compound was investigated, showing only weakly active with a more pronounced activity for ovarian carcinoma and leukemia cells.

Keywords: Raputindole D, total synthesis, ring opening, ring contraction, regioselective Diels-Alder, electrophilic alkynylation, hypervalent iodine.

Lista de abreviaturas e siglas

Acac	Acetilacetato
AIBN	Azobisisobutironitrila
Boc ₂ O	Di- <i>terc</i> -butildicarbonato
Bn	Benzila
CCD	Cromatografia de camada delgada
CSA	Ácido canforsulfônico
DMB	3,4-Dimetóxi benzila
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DBB	4,4- <i>terc</i> -butilbifenil
DBDMH	1,3-Dibromo-5,5-dimetilhidantoína
dppb	1,4-bis(difenilfosfino)butano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMAA	1,3-dimetilamilamina
DMAC	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMFDMA	<i>N,N</i> -Dimetilformamida dimetil acetal
DME	1,2-Dimetóxi etano
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
EMBR	Espectrometria de massas de baixa resolução
ee	Excesso enantiomérico
GP	Grupo protetor
GRE	Grupo retirador de elétrons
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HTIB	Hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno
HMPA	Hexametilfosforamida
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy (Coerência quântica heteronuclear única)

IBA	Ácido 2-iodosobenzóico
IES	Ionização por <i>Electron Spray</i>
LTBA	Hidreto de tri- <i>terc</i> -butoxialumínio de lítio
LDA	Di-isopropilamida de lítio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de lítio
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NOESY	Nuclear overhauser enhancement spectroscopy (Espectroscopia de efeito nuclear overhauser)
P.M	Peneira molecular
R _f	Fator de retenção
TMS-EBX	1-[(trimetilsilil)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona
TBAF	Fluoreto de tetrabutylamônio
TBAB	Brometo de tetrabutylamônio
TTN	Trinitrato de tálio
Tf	Triflato
TBSCI	Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TsCl	Cloreto de tolueno- <i>p</i> -sulfonila
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletilenodiamina
TFE	2,2,2-trifluoretanol
TEBAC	Cloreto de benziltriethylamônio
TFA	Ácido trifluoroacético

Parte 1

Estudos visando a síntese total do Raputindol D

1. Introdução

1.1. Alcaloides indólicos

Alcaloides indólicos compreendem uma das maiores classes de metabólitos na natureza e estão presentes em uma diversidade de plantas, animais e organismos marinhos.^{1,2} Essas moléculas são reconhecidamente ativas em estudos de citotoxicidade e constituem uma série de compostos biologicamente importantes, tais como a serotonina, um neurotransmissor responsável pelo controle de diversas atividades essenciais; o ácido indolacético, hormônio de crescimento em vegetais; e a reserpina, um alcaloide com funções anti-hipertensivas^{2,3} (Figura 1). Estruturalmente, os alcaloides indólicos possuem um anel benzênico fundido a um anel pirrólico e são reativos frente a eletrófilos, de modo que as posições 2 e 3 são normalmente substituídas (Figura 1).

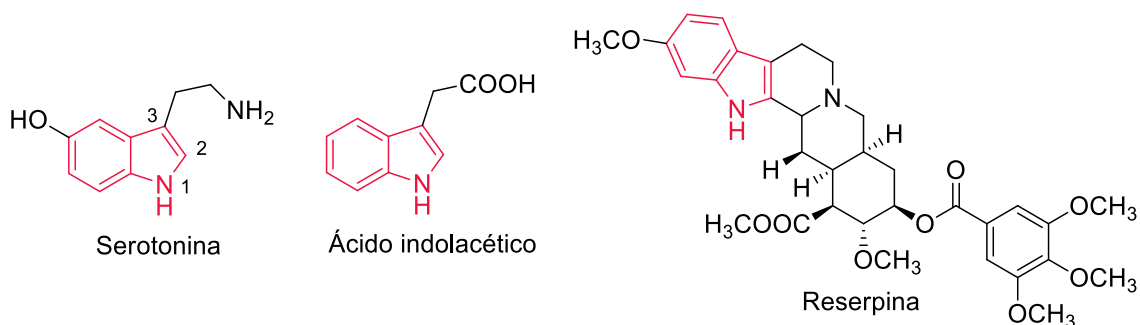


Figura 1. Exemplos de alcaloides indólicos de ocorrência natural.

Os alcaloides indólicos apresentam uma natureza molecular privilegiada, na qual variando-se os substituintes em torno do núcleo indólico obtêm-se moléculas com atividades biológicas diferenciadas.^{4,5} Devido a essa versatilidade, muitos derivados indólicos têm sido empregados no tratamento de doenças, tais como a vincristina, um alcaloide natural com propriedades antineoplásicas, e a fluvastatina, um alcaloide de

origem sintética utilizado no tratamento da hipercolesterolemia e prevenção de doenças cardiovasculares^{3,4} (Figura 2).

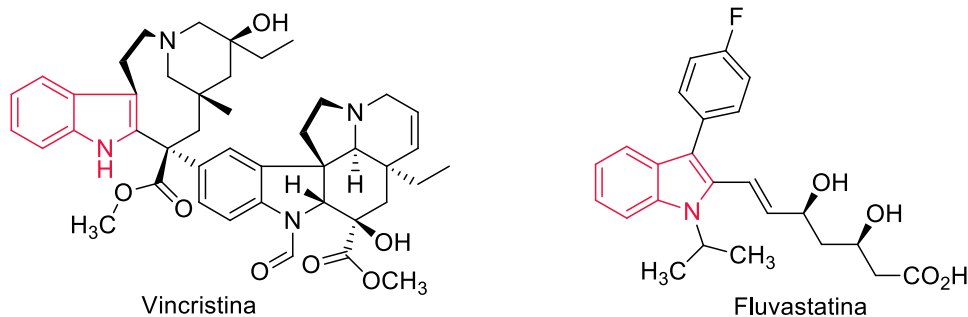


Figura 2. Exemplos de alcaloides indólicos em uso clínico.

Diante desse cenário, grande trabalho tem sido dedicado para a descoberta e a síntese de novas moléculas potencialmente bioativas, o que tem contribuído expressivamente para os avanços da química, medicina e biologia molecular. Nesse contexto, os alcaloides indólicos e seus derivados desempenham um papel promissor, o que justifica o grande interesse da comunidade científica no estudo desses compostos.

1.1.1. Raputindóis: Nova classe de alcaloides bisindólicos

Em 2010, Skaltsounis e col.⁶ isolaram das raízes e do caule da planta amazônica *Raputia Simulans* Kallunki (Rutacea), que foi coletada no Peru, uma nova classe de alcaloides bisindólicos, os quais denominaram Raputindóis A-D. Em 2011, da Silva e col.⁷ descreveram a elucidação estrutural de um outro membro dessa classe, o Deoxiraputindol C, a partir do caule da planta *Raputia praetermissa* (Figura 3). Esses produtos naturais foram isolados como enantiômeros dextrorrotatórios e até o momento apenas a configuração absoluta do Raputindol A⁸ foi determinada (conforme será discutido mais adiante no item 1.3).

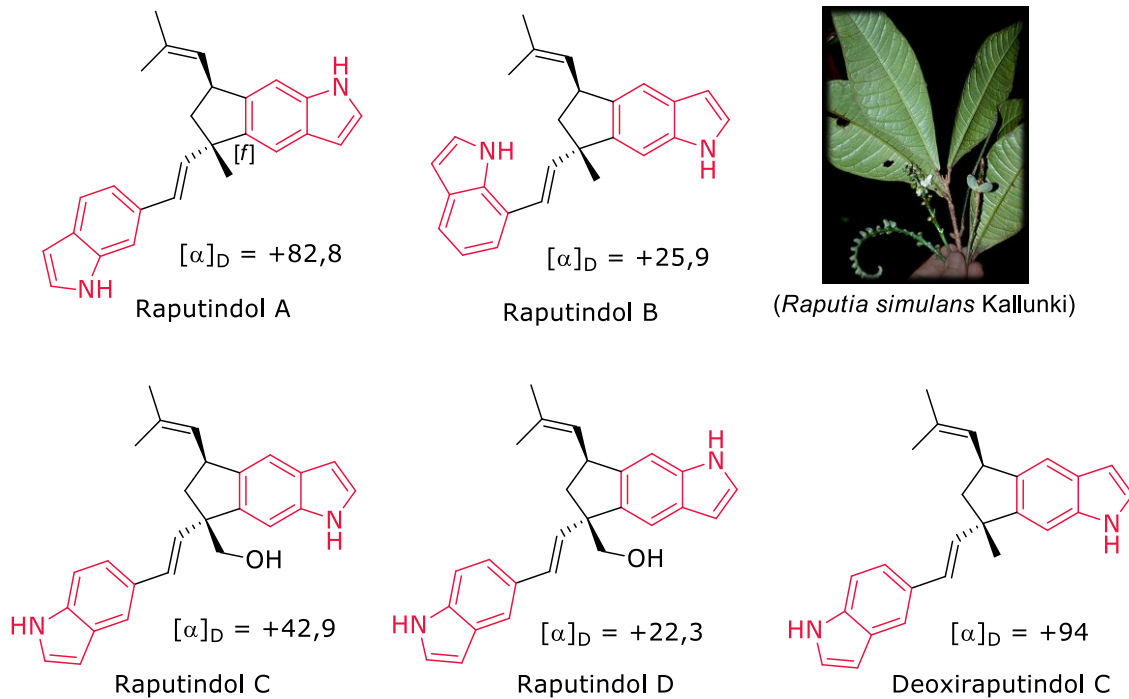


Figura 3. Estrutura dos Alcaloides Raputindóis A-D e Deoxiraputindol C.

Como características gerais, essas moléculas apresentam dois anéis indólicos não substituídos nas posições 2 e 3; uma estrutura parcial tricíclica do tipo ciclopenta[f]indólica e uma dupla exocíclica *trans* a um grupo isobuteno.^{6,7}

Apesar da diversidade e complexidade estrutural dos alcaloides bisindólicos presentes na natureza,⁹⁻¹³ há poucos exemplos de compostos 2,3-não substituídos, já que frequentemente a união dos fragmentos indólicos ocorre por essas posições através de uma variedade de grupos.¹⁴⁻¹⁷ Mesmo nos casos em que essa ligação se dá pelo nitrogênio ou pelo anel aromático, essas posições estão normalmente substituídas¹⁸⁻²¹ (Figura 4).

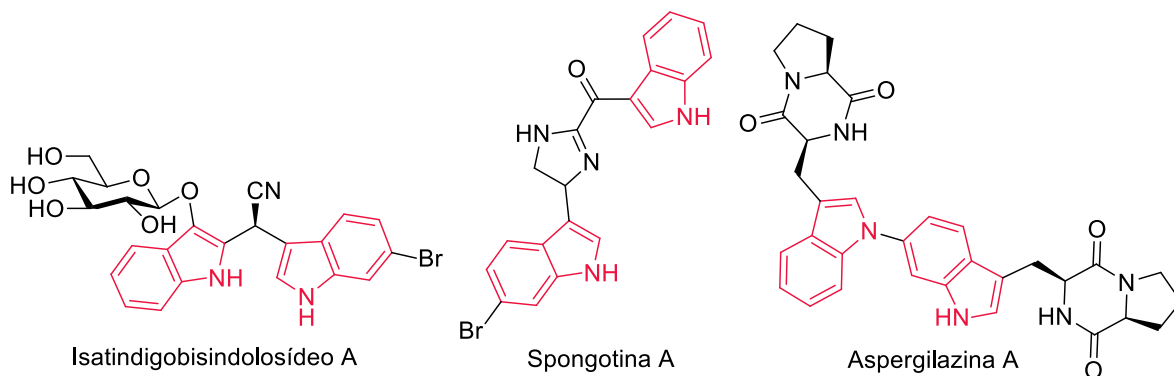


Figura 4. Exemplos de alcaloides bisindólicos 2,3-substituídos.

Nesse contexto, pode-se considerar que os Raputindóis são produtos naturais raros. Outros exemplos de alcaloides bisindólicos 2,3-não substituídos são os Caulindóis A e B, que foram isolados juntamente com os respectivos compostos 3-prenilados a partir da planta *Isolona cauliflora*, coletada na Tanzânia²² (Figura 5).

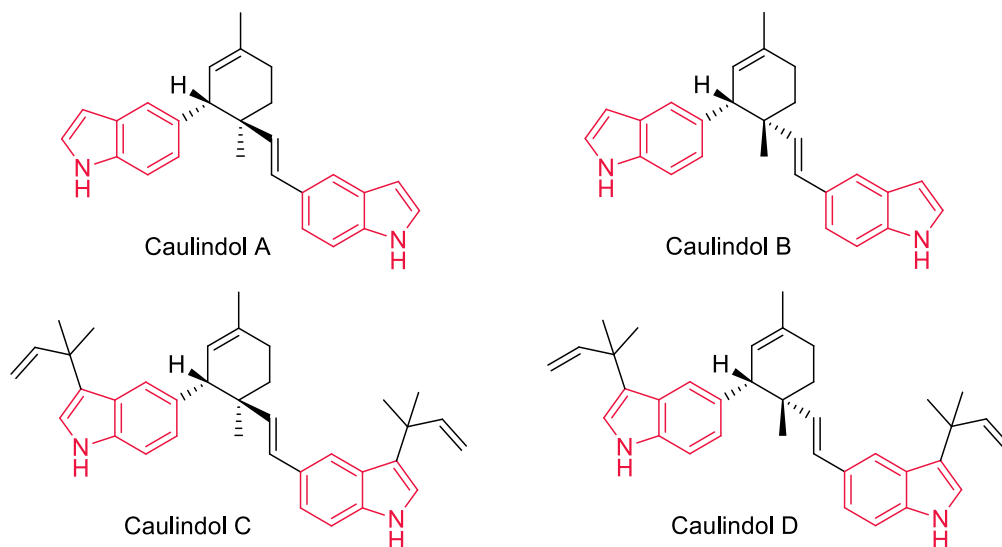


Figura 5. Caulindóis A e B e seus respectivos compostos C-3 prenilados.

Estruturalmente, um outro aspecto marcante dos Raputindóis é a presença de uma unidade ciclopentânica fundida ao anel benzênico em um arranjo tricíclico linear.

Os exemplos mais representativos e similares a esse tipo de estrutura são os ácidos nodulispóricos,²³⁻²⁵ shearininas^{26,27} e janthitrem²⁸ (Figura 6).

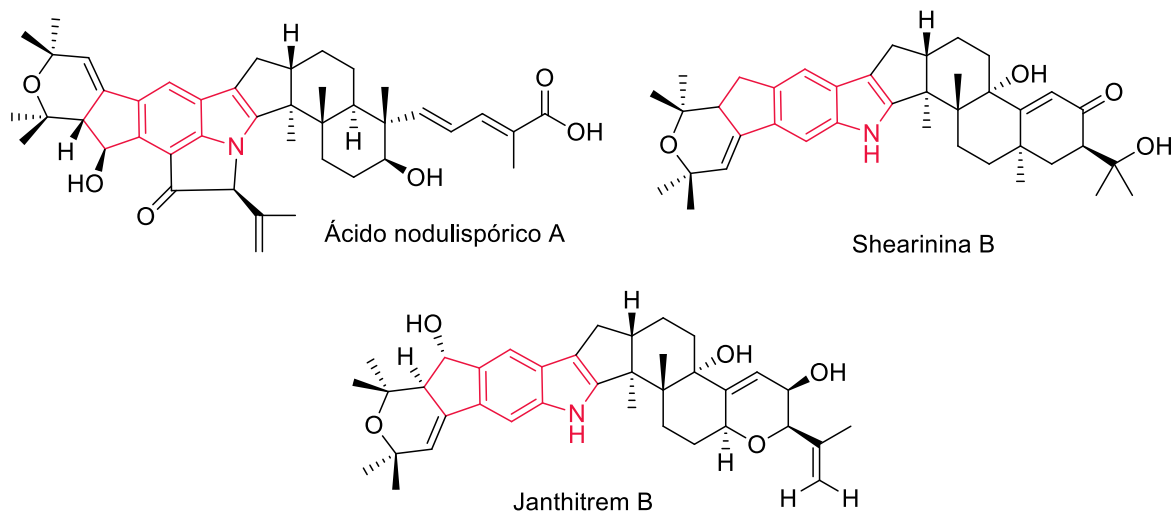


Figura 6. Estrutura ciclopenta[*f*]indólica do Ácido nodulispórico A, Shearinina B e Janthitrem B.

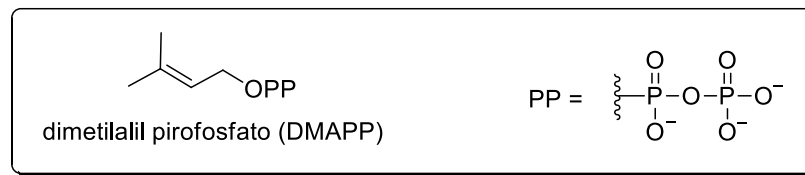
Na natureza, a biossíntese dos Raputindóis provavelmente origina-se da união de dois monômeros indólicos monoprenilados,^{6,29} conforme exemplificado para o Raputindol D (Esquema 1). Em alcaloides estruturalmente mais complexos, a prenilação do anel indólico ocorre geralmente nos primeiros estágios da sequência biossintética.³⁰ Os carbonos do grupo prenilo podem estar na periferia (para aumentar a lipofilicidade dos compostos) ou então estar inseridos como parte do núcleo carbônico na molécula final. Atualmente, enzimas que prenilam todas as posições possíveis do anel indólico já foram identificadas, sendo que a maioria delas utiliza dimetilalil pirofosfato (DMAPP) como substrato e transfere um grupo prenilo de cinco carbonos.³⁰

Assim, acredita-se que inicialmente ocorra a monoprenilação do indol **1** na posição C-6 via DMAPP, com a formação de **2a**, que após uma transferência de próton resulta

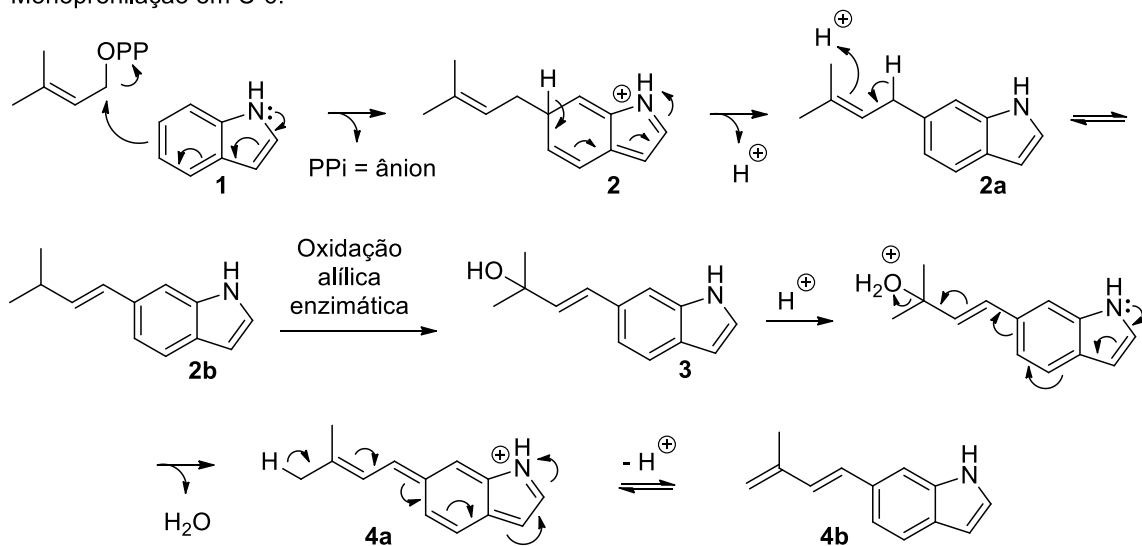
no isômero **2b**. A seguir, após uma oxidação alílica enzimática obtém-se o álcool **3**, que sob condições ácidas pode desidratar para a obtenção de **4a**. Por fim, após uma perda de próton gera-se o composto monoprenilado **4b**. Similarmente, a reação do indol **1** na posição C-5 com DMAPP resulta no composto monoprenilado **5b**. Na etapa subsequente, há um ataque nucleofílico de **5b** em **4b** e formação do intermediário catiônico **6**, que sofre uma ciclização pelo ataque nucleofílico do carbono benzênico do indol. Na etapa final, após uma perda de próton e hidroxilação de **7** obtém-se o Raputindol D. De acordo com a biossíntese proposta, a origem do grupo isobuteno e a contribuição para o final da unidade ciclopentânica pode ser a mesma em todos os casos, o que explica a presença da dupla exocíclica *trans*.

Finalmente, os Raputindóis A-D apresentaram uma atividade citotóxica moderada ($IC_{50} > 10 \mu M$) com respeito à inibição de algumas enzimas reguladoras do ciclo celular, tais como CDK2, GSK-3 β e DYRK1,⁶ mostrando-se assim como potenciais candidatos para o tratamento de doenças. Por todas essas características, esses produtos naturais constituem uma nova classe de alcaloides bisindólicos e foram mencionados na seção *Hot off the Press* do *Jornal Natural Products Report*.³¹ Apesar disso, ainda há poucos trabalhos na literatura descrevendo o estudo e/ou síntese desses compostos, limitando-se apenas ao grupo de Lindel e col. que publicaram as estratégias visando a formação do núcleo ciclopenta[f]indólico do Raputindol A³² e mais recentemente a síntese total dessa molécula.⁸ Até o momento os demais Raputindóis ainda não foram sintetizados.

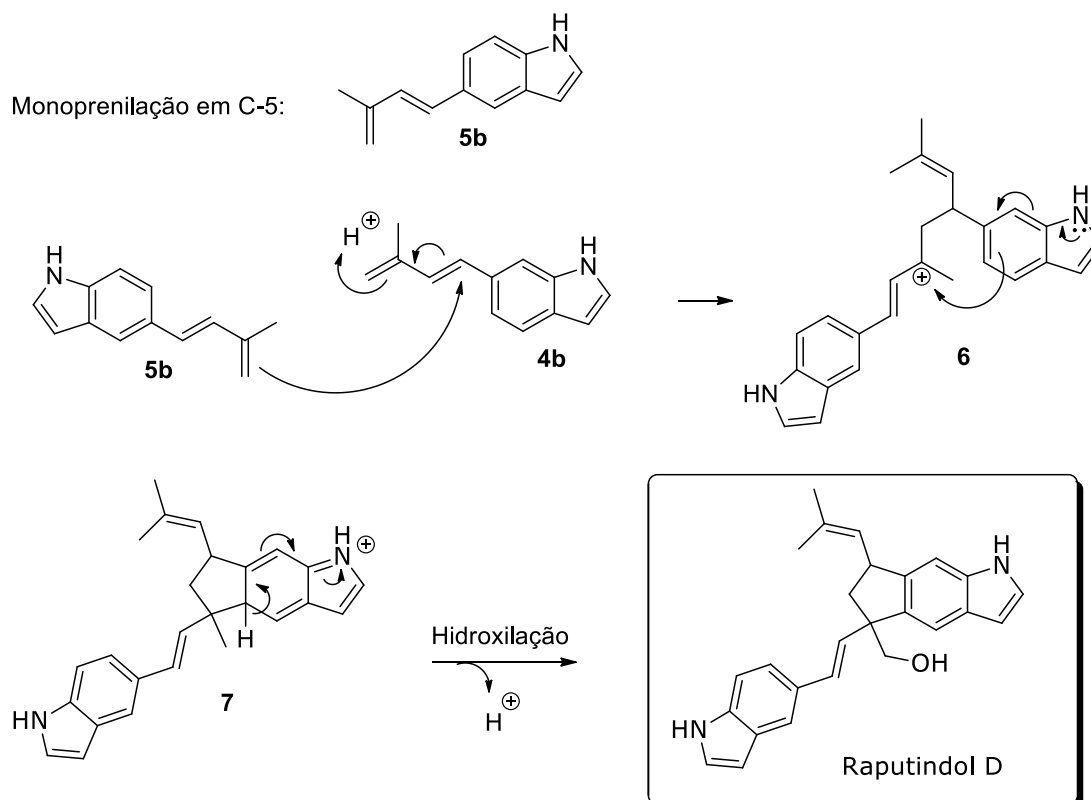
Esquema 1



Monoprenilação em C-6:



Monoprenilação em C-5:



1.2. Estudos visando a síntese do núcleo ciclopenta[*f*]indólico do Raputindol A

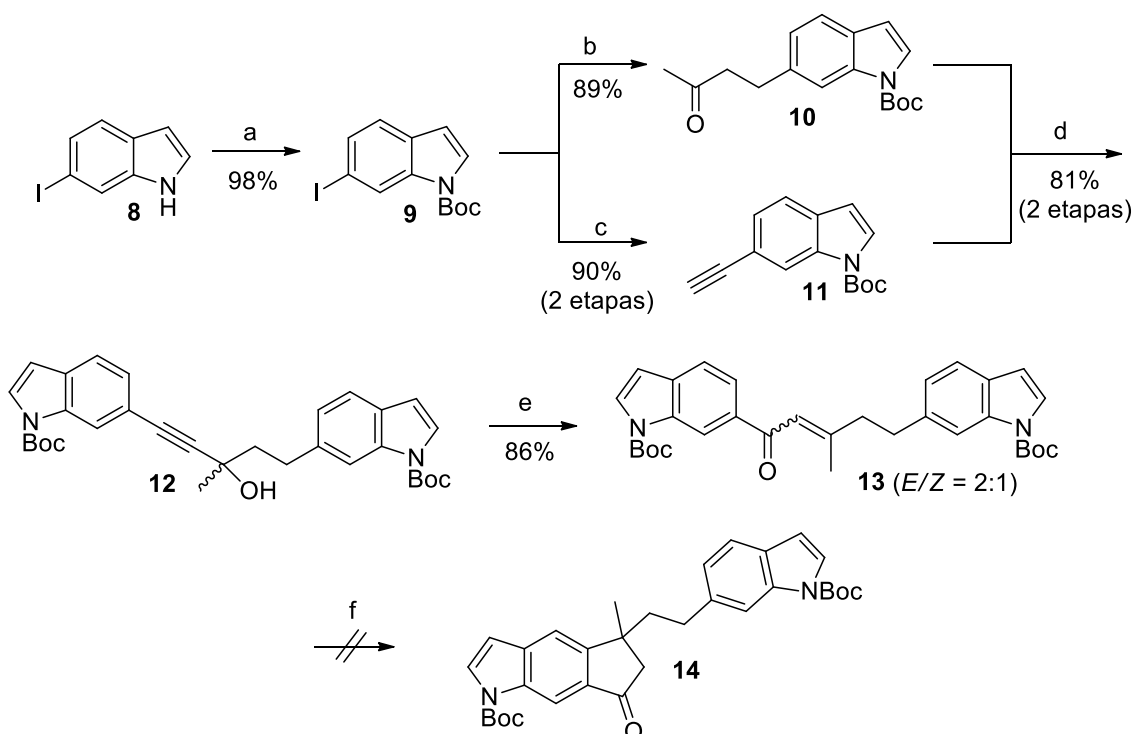
Conforme mencionado anteriormente, os Raputindóis constituem um grupo único de indóis 2,3-não substituídos com uma unidade ciclopentânica fundida ao anel benzênico em um arranjo tricíclico linear. Essa complexidade estrutural, aliada à pequena diversidade de métodos para a formação de núcleos ciclopenta[*f*]indólicos^{25,33,34} torna a síntese desses compostos desafiadora. Em 2016, Lindel e col.³² publicaram as diversas estratégias investigadas para acessar a unidade ciclopentânica do Raputindol A. Nesse trabalho, quatro abordagens diferentes foram estudadas: ciclização de Nazarov; ciclização redutiva de Heck; ciclização de cátions alílicos e ciclização de acetatos propargílicos. A seguir, cada uma delas será discutida em detalhes.

1.2.1. Primeira abordagem: Ciclização de Nazarov

A primeira rota desenvolvida por Lindel e col.,³² apresentada no Esquema 2, inicia-se com a proteção do 6-iodoindol **8** (que foi obtido pelo procedimento de Batcho-Leimgruber)³⁵ com o grupo Boc, obtendo-se **9**. Esse composto foi utilizado como precursor tanto para a preparação da cetona **10**, obtida via reação de Heck com 3-buten-2-ol, quanto para a síntese do alquinil indol **11**, obtido após uma reação de Sonogashira com TMS-acetileno seguido de desililação. A seguir, a conversão de **11** no acetileto de magnésio e reação de Grignard com **10** permitiu a obtenção do bisindol propargílico **12**, que foi utilizado na preparação da divinil cetona **13** através de um rearranjo 1,3 catalisado por molibdênio-ouro.³⁶ Por fim, submetendo **13** às condições da ciclização de Nazarov, o produto desejado **14** não foi observado e foi isolado apenas o produto de

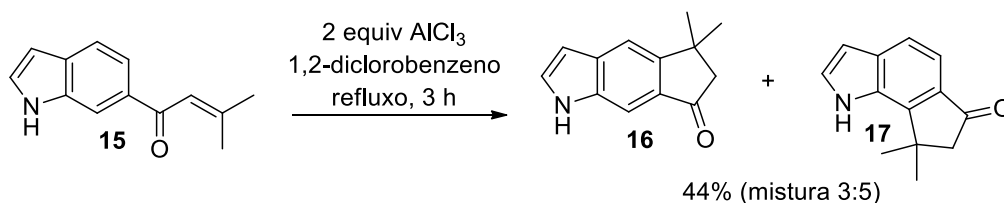
desproteção. A princípio, esse resultado foi inesperado considerando-se que a divinil cetona **15** reagiu sob condições similares,³⁵ obtendo-se uma mistura 3:5 das indanonas **16** e **17**, respectivamente (Esquema 3). Outras tentativas de ciclização de **13** também falharam.

Esquema 2



Reagentes e condições: a) Boc_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 12 h; b) 3-buten-2-ol, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, LiCl, NaOAc, H_2O , Et_3N , DMAC, 75°C , 2 h; c) i) TMS-acetileno, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI, Et_3N , 40°C , 2 h ii) TBAF, THF, ta, 10 min; d) i) **11**, iPrMgCl , THF, -78°C , 30 min ii) **10**, THF, -78°C a 0°C , 15 h; e) $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, AgOTf, tolueno, ta, 21 h; f) AlCl_3 , P.M. 4A, 1,2-diclorobenzeno, 150°C , 3 h.

Esquema 3



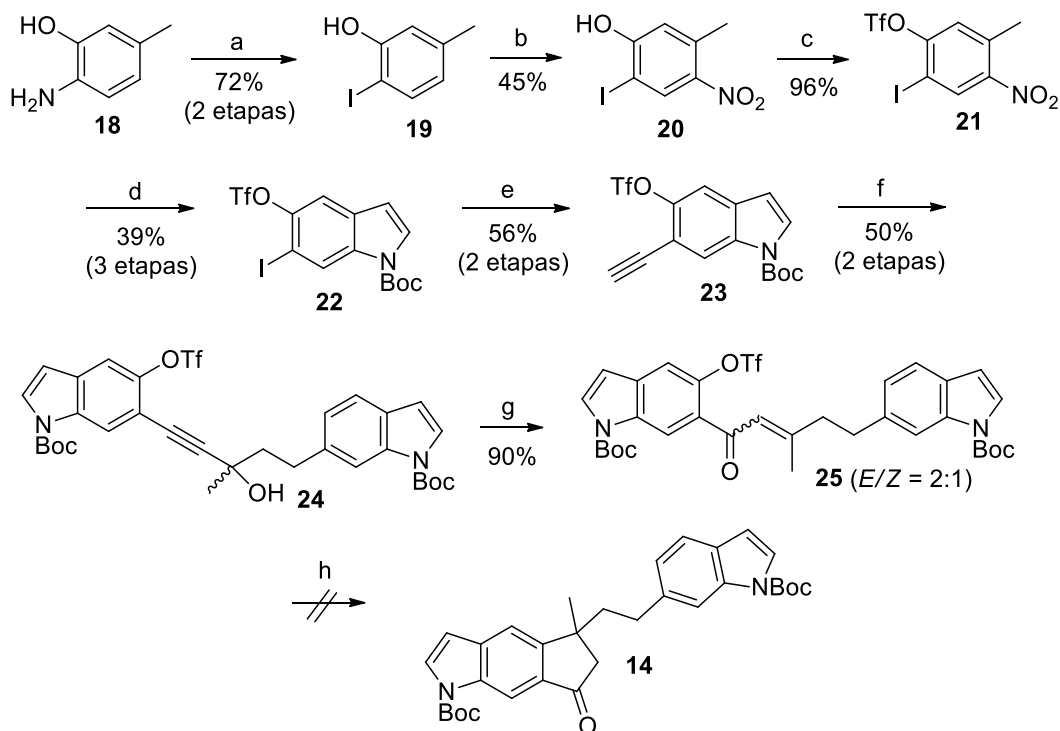
Lindel et al. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1700

1.2.2. Segunda abordagem: Ciclização redutiva de Heck

Visando à preparação do intermediário avançado **14**, Lindel e col.³² testaram uma rota alternativa baseada em uma ciclização redutiva catalisada por paládio como etapa-chave (Esquema 4). A construção de unidades cíclicas via reação intramolecular de cetonas α,β -insaturadas com aril triflatos já é conhecida na literatura e pode ser uma estratégia eficiente e diferenciada para a síntese de indanonas.^{37,38}

Empregando o aminofenol **18** como precursor, obteve-se via reação de Sandmeyer o iodofenol **19**, que foi então nitrado para a preparação de **20** em rendimento moderado. A seguir, efetuou-se a proteção do fenol com o grupo triflato para formação de **21**, que após ser submetido ao protocolo de Batcho-Leimgruber seguido de proteção com Boc permitiu a obtenção do indol **22**. Nesse contexto, o composto **25** foi preparado por uma rota análoga à descrita anteriormente para **13** (Sonogashira e desililação; reação de Grignard e rearranjo 1,3). No entanto, todas as tentativas de ciclização redutiva de Heck empregando a cetona **25** falharam e apenas misturas complexas foram obtidas. Em todos os casos a análise de RMN de ¹⁹F mostrou a presença do grupo triflato, indicando que a etapa de adição oxidativa com o catalisador de paládio não ocorreu.

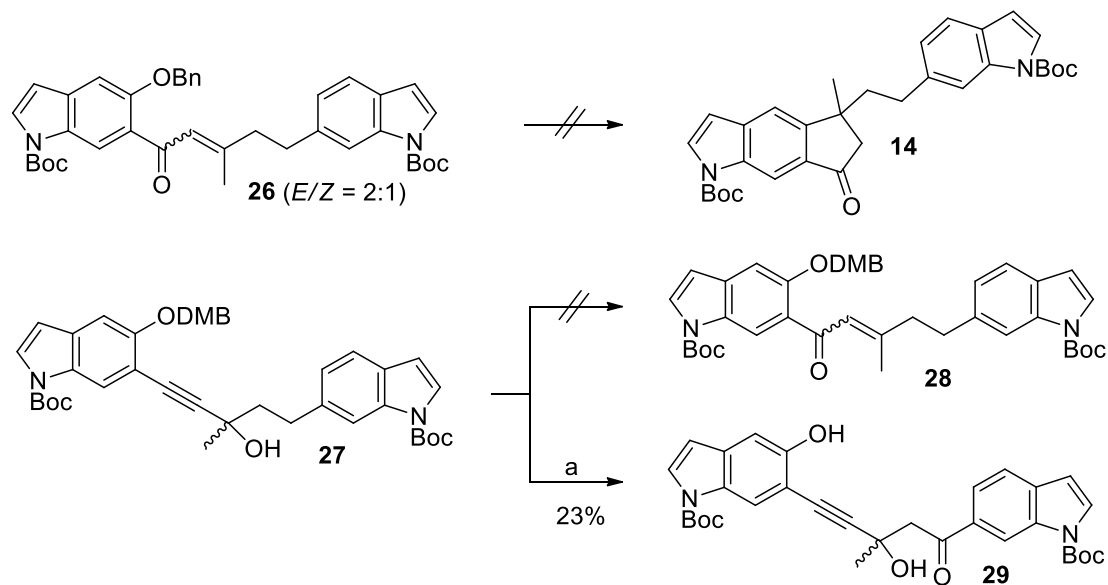
Esquema 4



Reagentes e condições: a) i) NaNO_2 , HCl , acetona, $< 0^\circ\text{C}$, 1 h ii) NaI , -10°C a ta, 19 h; b) HNO_3 , CH_2Cl_2 , ta, 23 h; c) Tf_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 1,5 h; d) i) DMFDMA , pirrolidina, DMF , 110°C , 4 h ii) NH_4OAc aq, TiCl_3 , HCl aq, 0°C , 45 min iii) Boc_2O , DMAP , CH_2Cl_2 , ta; e) 1) TMS -acetileno, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , ta, 23 h 2) TBAF , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (20:1), 0°C , 2 h; f) i) **23**, $i\text{PrMgCl}$, THF , 0°C , 10 min ii) **10**, THF , 0°C a ta, 21,5 h; g) $\text{MoO}_2(\text{acac})_2$, $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, AgOTf , tolueno, ta, 5,5 h; h) $\text{Pd}(\text{dba})_2$, QPhos , Et_3N , DMF , 100°C .

Nessas condições, a influência do grupo protetor do fenol foi também avaliada (Esquema 5). Protegendo-se com benzila, a tentativa de ciclização reductiva de **26** com paládio também falhou. Já na presença do grupo DMB, a reação para a preparação da cetona **28** via rearranjo 1,3 não sucedeu. Vale mencionar que o tratamento de **27** com DDQ resultou no produto de desproteção **29** contendo um grupo cetona na posição benzílica, o que poderia viabilizar posteriormente a formação da ligação dupla por uma sequência de redução-eliminação.

Esquema 5

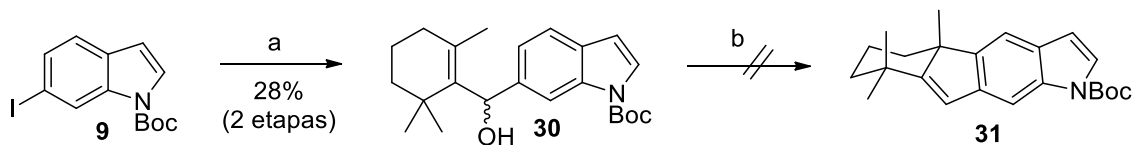


Reagentes e condição: a) DDQ, CH₂Cl₂/H₂O (10:1), ta, 25 h.

1.2.3. Terceira abordagem: Ciclização de cátions alílicos

Diante dos resultados obtidos, Lindel e col.³² investigaram a possibilidade de ciclização via cátions alílicos para acessar a estrutura ciclopenta[*f*]indólica do Raptundol A. Esse tipo de estratégia foi anteriormente empregada por Alvarez-Manzaneda e col.³⁹ na síntese total da Dicroanona e Taiwaninaquinona H, na qual arilvinilcarbinóis foram ciclizados na presença de SnCl₄ através de uma reação de alquilação de Friedel Crafts intramolecular. Inspirados por esse trabalho, inicialmente o indolvinilcarbinol **30** foi preparado utilizando o 6-iodoindol *N*-Boc-protetido **9** e β-ciclocitral como componente carbonílico. Nessas condições, o tratamento de **30** com SnCl₄ não forneceu nenhum traço do produto desejado **31** (Esquema 6).

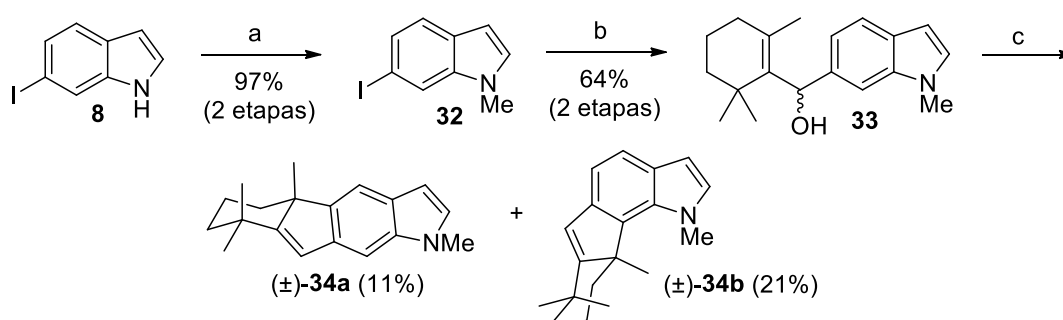
Esquema 6



Reagentes e condições: a) i) $i\text{PrMgCl}$, THF, ta, 2 h ii) beta-ciclocitral, ta; b) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , ta.

Substituindo-se o grupo protetor por metila, o indolvinilcarbinol **33** reagiu nas condições de ciclização com SnCl_4 em CH_2Cl_2 , obtendo-se a mistura de regioisômeros tetracíclicos **34a** e **34b** (Esquema 7).

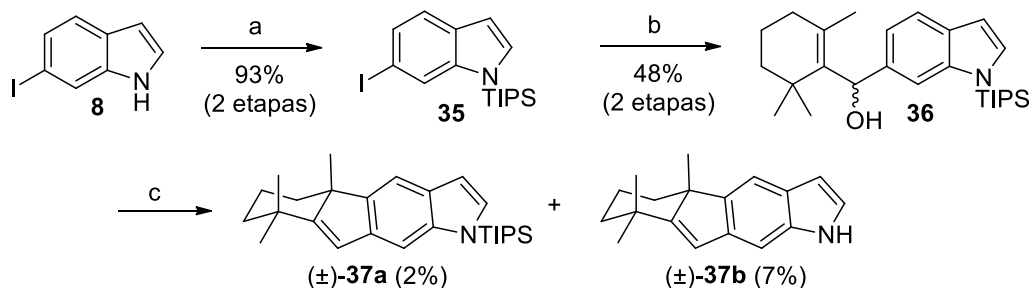
Esquema 7



Reagentes e condições: a) i) KOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ii) Me_2SO_4 , acetona, ta, 5 min; b) i) $i\text{PrMgCl}$, THF, ta, 2 h ii) beta-ciclocitral, ta, 4 h; c) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , ta, 1 h.

Empregando-se o derivado **36**, preparado a partir do indol *N*-TIPS-protetido **35**, apenas o composto **37a** foi obtido, juntamente com o seu correspondente desililado **37b** (Esquema 8). Nesse caso, a ausência do outro regioisômero deve-se provavelmente a um efeito de blindagem do grupo TIPS na posição 7 do indol, direcionando assim a regioseletividade da reação.

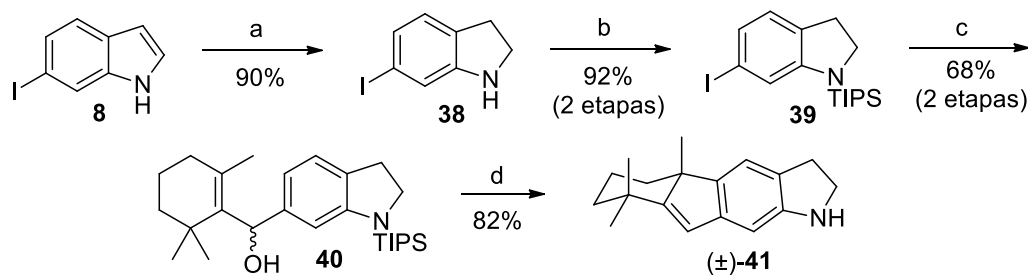
Esquema 8



Reagentes e condições: a) i) LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min ii) TIPSCI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min, ta, 1h; b) $i\text{PrMgCl}$, THF, ta, 2 h ii) beta-ciclocitral, ta, 12 h; c) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , ta, 4 h.

Considerando-se os baixos rendimentos obtidos na ciclização de indolvinilcarbinóis, a utilização de indolinas como precursores também foi investigada (Esquema 9). Partindo-se do indol **8**, a redução com cianoborohidreto de sódio seguido de proteção com TIPS resultou na indolina **39**, que foi empregada para a preparação do carbinol **40**. Nessas condições, a ciclização mediada por SnCl_4 permitiu obter o produto desprotegido **41** em ótimo rendimento.

Esquema 9

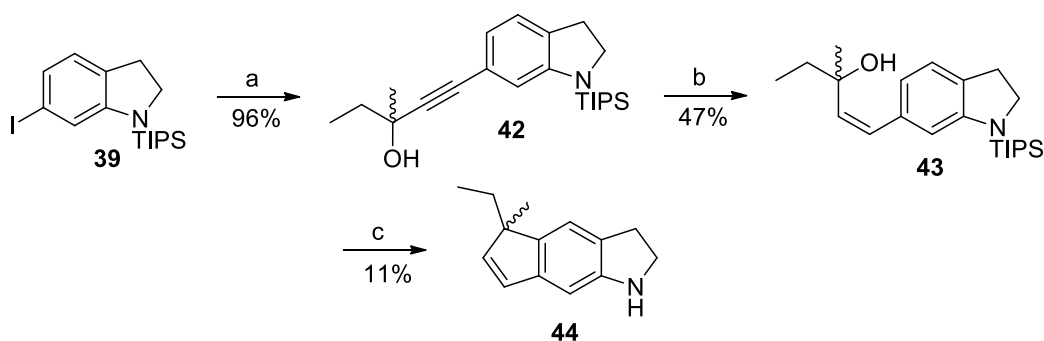


Reagentes e condições: a) NaBH_3CN , AcOH, ta, 3 h; b) LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min ii) TIPSCI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min, ta, 1h; c) $i\text{PrMgCl}$, THF, ta, 1 h ii) beta-ciclocitral, ta, 12 h; d) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , ta, 4 h.

Diante do resultado promissor obtido na ciclização de **40**, vislumbrou-se que a ciclopentaindolina tricíclica **44** poderia ser alcançada submetendo-se o (*Z*)-álcool alílico **43** na presença de SnCl_4 (Esquema 10). Assim, preparou-se o álcool propargílico **42** via

reação de Sonogashira de **39** com etil etinil metil carbinol, seguido por uma hidrogenação com catalisador de Lindlar. Como esperado, o tratamento de **43** com SnCl_4 resultou na ciclopenta[*f*]indolina **44**, porém com um rendimento muito mais baixo quando comparado a **40**.

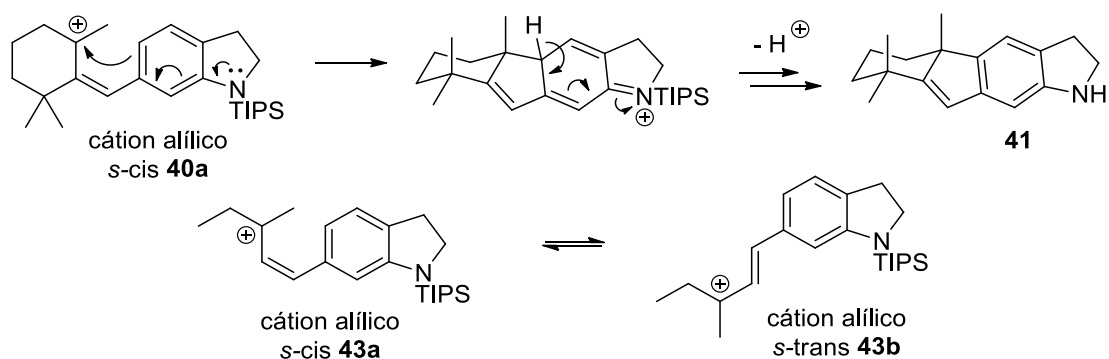
Esquema 10



Reagentes e condições: a) Etil etinil metil carbinol, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI , Et_3N , 40°C , 2 h; b) H_2 , Lindlar, K_2CO_3 , AcOEt , ta, 18 h; c) SnCl_4 , CH_2Cl_2 , ta, 4 h.

A explicação para o maior rendimento observado para o produto de ciclização **41** baseia-se possivelmente em uma maior restrição conformacional do cátion alílico formado, no qual a presença da unidade cicloexano contendo dois grupos metila geminais mantém o intermediário preferencialmente na conformação *s*-cis **40a**, que é necessária para que haja a ciclização (Esquema 11). Em contrapartida, no caso do cátion alílico derivado de **43**, a estrutura permite que haja um equilíbrio conformacional entre os cátions *s*-cis **43a** e *s*-trans **43b**, o que pode diminuir a efetividade da reação. Assim, apesar da melhora significativa substituindo-se o indol **36** pela correspondente indolina **40**, o baixo rendimento obtido na formação da ciclopenta[*f*]indolina **44** atestou a inviabilidade da ciclização mediada por SnCl_4 para o prosseguimento da síntese.

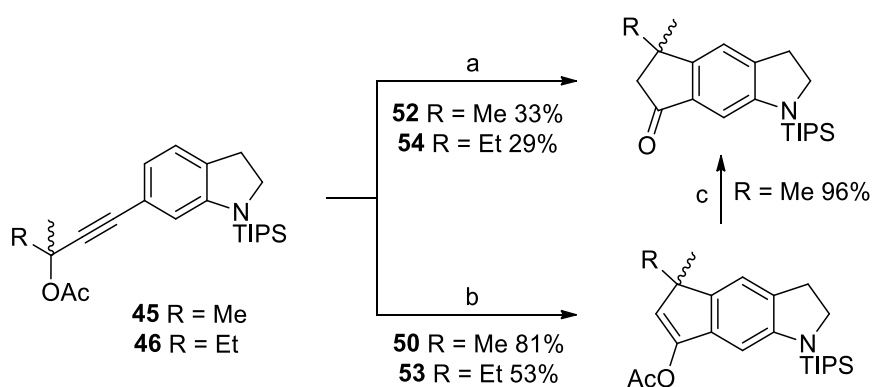
Esquema 11



1.2.4. Quarta abordagem: Ciclização de acetatos propargílicos

Em 2011, Xuegong She e col.⁴⁰ demonstraram que a reação de ésteres aril propargílicos catalisada por platina(II) leva à formação de derivados de indanonas. Assim, foi pressuposto que o rearranjo de acetatos propargílicos poderia resultar em ciclopenta[*f*]indolinonas (condição a, Esquema 12). Nessa circunstância, o tratamento de **45** e **46** com PtI₂ permitiu obter os compostos tricíclicos **52** e **54**, respectivamente.

Esquema 12



Reagentes e condições: a) PtI₂, CO, tolueno, 80 °C, 2 h; b) (R = Me) i) Au(PPh₃)Cl, AgClO₄, CH₂Cl₂, sonicação no escuro, filtração em celite ii) **45**, CH₂Cl₂, ta, 72 h; (R = Et) Au(PPh₃)₂Cl, AgBF₄, escuro, **46**, ta, 4 h; c) NaOMe (30% em MeOH), THF, ta, 1 h.

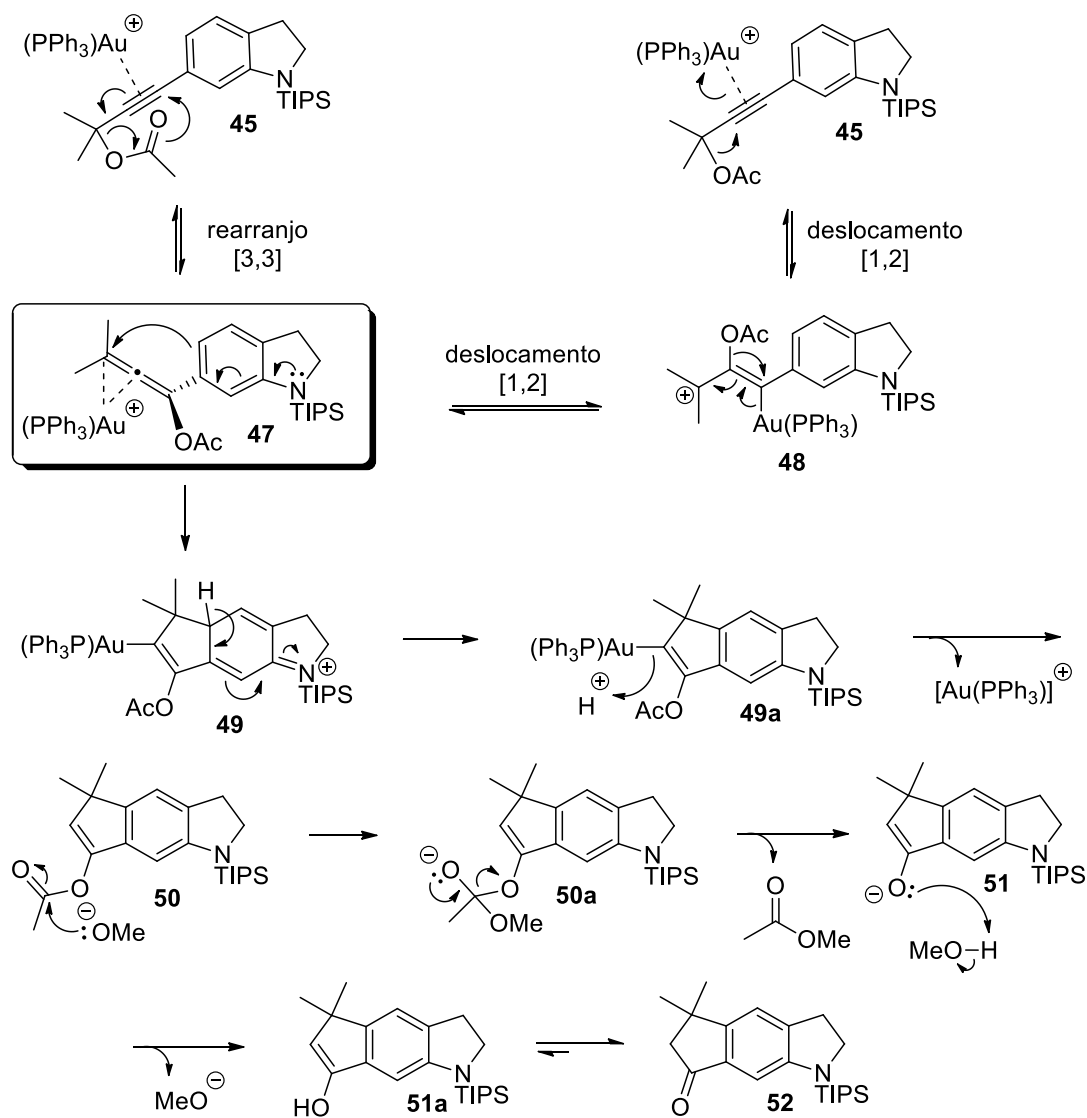
Estudos anteriores mostraram que a atmosfera de monóxido de carbono é fundamental para acelerar a velocidade dessa transformação.^{41,42} Em virtude de seu

caráter fortemente π -ácido, este ligante contribui para aumentar a eletrofilicidade do centro metálico e, portanto, o caráter catiônico do intermediário reativo. Além disso, é suficiente lábil de modo a não bloquear os sítios de coordenação necessários para o prosseguimento da reação.

Considerando os resultados moderados obtidos na ciclização com platina(II), Lindel e col.³² investigaram também o rearranjo de **45** e **46** empregando Au(PPh₃)Cl/AgCl₄ e Au(PPh₃)Cl/AgBF₄ como sistemas catalíticos (condição b, Esquema 12). Nesse contexto, após uma etapa sequencial de metanólise (condição c, Esquema 12), a correspondente ciclopenta[*f*]indolinona **52** foi isolada com uma expressiva melhora no rendimento.

Conforme apresentado no Esquema 13, o mecanismo proposto para a formação desses produtos envolve a participação chave de um alenil acetato. Estudos mecanísticos realizados por Cavallo, Nolan e col.⁴³ revelaram a possibilidade de dois caminhos distintos que resultam nesse intermediário. No primeiro deles, a ativação da ligação tripla de **45** pelo ouro catiônico gerado *in situ* e o subsequente ataque nucleofílico da carbonila produz o alenil acetato **47** através de um rearranjo [3,3].⁴⁴ Na outra proposta, um deslocamento [1,2] inicial do grupo acetóxi leva à formação do cátion alílico **48**, que pode sofrer um segundo deslocamento [1,2] para a obtenção de **47**.⁴⁵ A seguir, há ativação do aleno pelo ouro catiônico e uma ciclização tipo Nazarov⁴⁶ formando-se o composto tricíclico **49**, que após a perda do próton para restauração da aromaticidade e a protonação do alquênulo resulta no ciclopentenilacetato **50**. Finalmente, através de uma reação de metanólise obtém-se a ciclopenta[*f*]indolinona **52**.

Esquema 13



Como foi possível observar, a ciclização de acetatos propargílicos catalisada por ouro mostrou-se como a mais promissora para acessar o núcleo ciclopenta[*f*]indólico do Raputindol A. Nesse contexto, essa estratégia foi utilizada como uma das etapas-chave viabilizando a primeira síntese total dessa molécula, conforme será discutido a seguir.

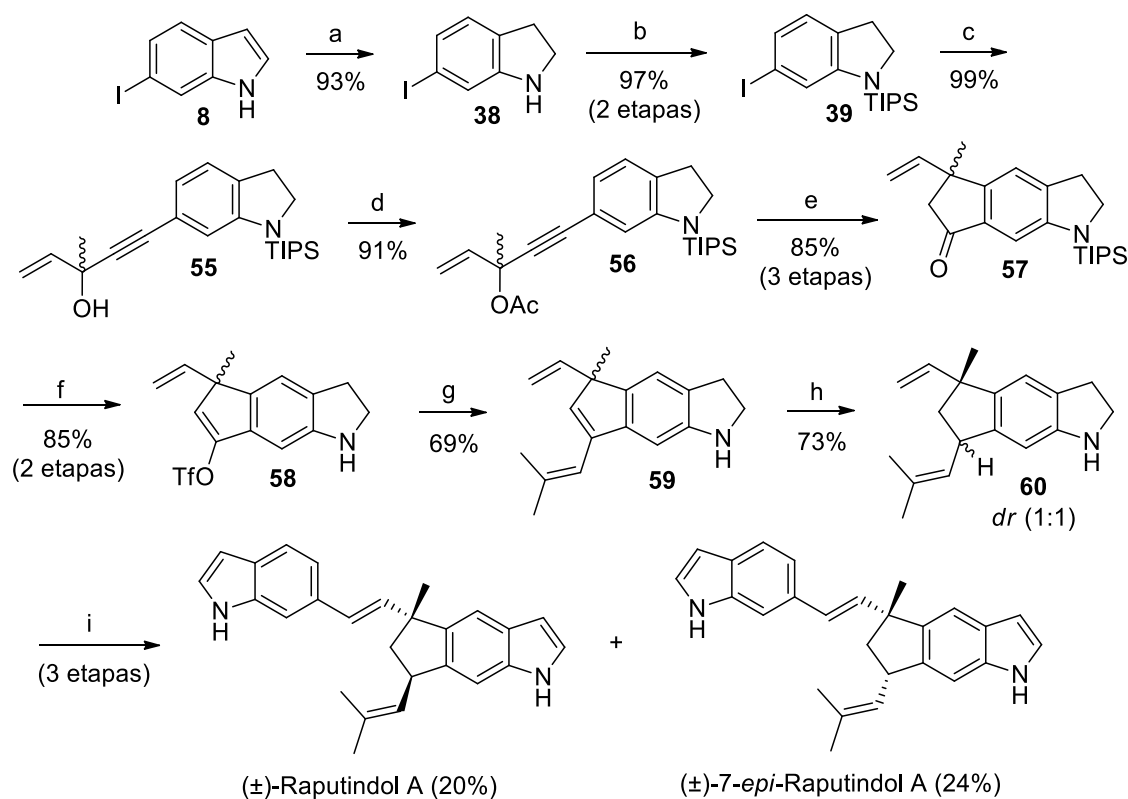
1.3. Síntese de Lindel e colaboradores: Primeira síntese do (±)-Raputindol A

Em 2017, Lindel e col.⁸ concluíram a primeira síntese total racêmica de um raputindol, o (±)-Raputindol A. O Esquema 14 apresenta a rota desenvolvida para essa síntese. Inicialmente, a redução do 6-iodoindol **8** seguido de proteção resultou na indolina *N*-TIPS-protégida **39**. A seguir, uma reação de Sonogashira com etinil metil vinil carbinol e subsequente acetilação do álcool **55** forneceu o acetato propargílico **56** em excelente rendimento. Promovendo-se a ciclização com ouro nas condições previamente otimizadas, seguido de uma etapa de metanólise, a ciclopenta[*f*]indolinona **57** foi obtida com completa regioseletividade. Visando a instalação do grupo isobuteno, o vinil triflato **58** foi preparado através da formação do enolato com bis(trimetilsilil)amida de lítio e trapeamento com fenil triflimida. Paralelamente, efetuou-se a desililação do nitrogênio em meio ácido. Na sequência, o acoplamento de Suzuki-Miyaura⁴⁷ de **58** com 2-metil-1-propeniltrifluorborato de potássio forneceu o trieno **59**, que foi então reduzido quimiosseletivamente nas condições adaptadas da reação de Birch^{48,49} para obtenção de **60** em uma razão diastereoisomérica 1:1. Nessa etapa, produtos de redução laterais também foram observados em pequeno rendimento. Por fim, uma reação de Heck com **8** permitiu a incorporação da unidade indólica. Curiosamente, houve uma oxidação espontânea da indolina ao indol durante a purificação em coluna cromatográfica. Nessas condições, obteve-se o (±)-Raputindol A em 9 etapas e 6,6% de rendimento global, juntamente com o seu epímero (±)-7-*epi*-Raputindol A.

Para determinação da configuração absoluta do produto natural, os enantiômeros do (±)-Raputindol A foram separados via coluna quiral HPLC semipreparativa. O valor da

rotação ótica obtida para o (+)-Raputindol A ($[\alpha]_D = +90,5$ (MeOH, $c = 0,105$)) está de acordo com o valor da literatura ($[\alpha]_D = +82,8$ (MeOH, $c = 0,105$)).⁶ Por fim, o cálculo químico-quântico do espectro de ECD (dicroísmo circular eletrônico) permitiu a determinação de sua configuração absoluta, assinalada como (5*R*, 7*R*).

Esquema 14



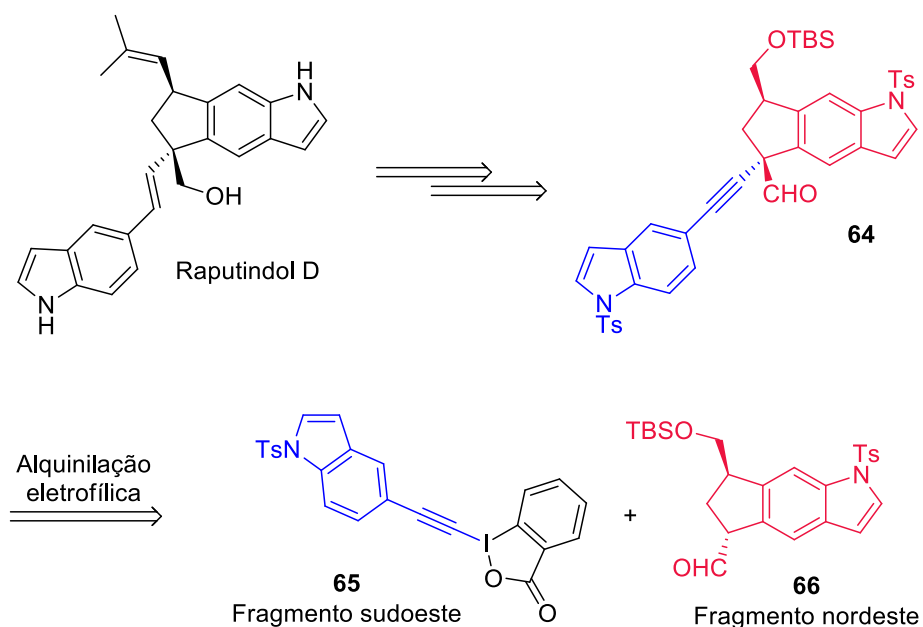
Reagentes e condições: a) NaBH_3CN , AcOH , ta, 4 h; b) LiHMDS , THF, -78°C , 20 min ii) TIPSCl , -78°C , 20 min a ta, 1 h; c) Metil etinil vinil carbinol, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$, CuI , Et_3N , 40°C , 1 h; d) Ac_2O , DMAP , piridina, ta, 72 h; e) i) $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$, AgClO_4 , CH_2Cl_2 , sonicação no escuro, ta, 10 min, filtração em celite ii) **56**, CH_2Cl_2 , ta, 24 h iii) NaOMe (30% em MeOH), THF, ta, 10 min; f) i) LiHMDS , PhNTf_2 , THF, -20°C , 30 min a ta, 1 h ii) HCl 2M, ta; g) 2-metil-1-propeniltrifluorborato de potássio, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Cs_2CO_3 , $\text{P}(\text{o-Tol})_3$, THF/ H_2O (10:1), 70°C , 2 h; h) Li^0 , DBB, 2,6-di-*terc*-butilfenol, -78°C , 10 min; i) i) **8**, NaOAc , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, TBAB, H_2O , DMAA, 100°C , 12 h ii) ar, SiO_2 iii) cromatografia repetida.

2. Objetivos

Esta parte do trabalho teve como objetivo a avaliação de rotas sintéticas para a obtenção dos fragmentos sudoeste **65** e nordeste **66**, que são intermediários-chave em uma potencial síntese total do Raputindol D (Esquema 15).

Planejou-se também a investigação da viabilidade da etapa de α -alquilação eletrofílica de um aldeído para a união desses fragmentos, através da aplicação de uma nova metodologia desenvolvida previamente com substratos modelo.

Esquema 15



3. Resultados e Discussão

Para auxiliar na discussão dos resultados este tópico foi dividido em quatro partes. Inicialmente, serão apresentados os aspectos gerais da proposta retrossintética para o Raputindol D. A seguir, serão discutidos os esforços realizados nas tentativas de síntese do fragmento **66** e os estudos com compostos modelo. Na sequência, serão examinadas as etapas que viabilizaram a síntese do fragmento **65**. Por fim, será demonstrada a aplicação da α -alquilação eletrofílica com iodo(III) na investigação da etapa-chave.

3.1. Retrossíntese do Raputindol D

A análise retrossintética da estrutura da molécula alvo levou à definição de duas regiões distintas, nomeadas de nordeste e sudoeste. Assim, vislumbrou-se que uma rota convergente poderia ser planejada através das desconexões desses fragmentos (Figura 7), o que inspirou a retrossíntese indicada no Esquema 16.

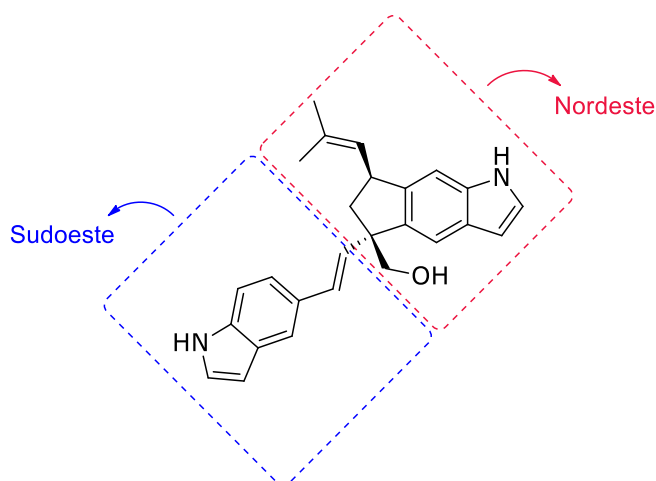
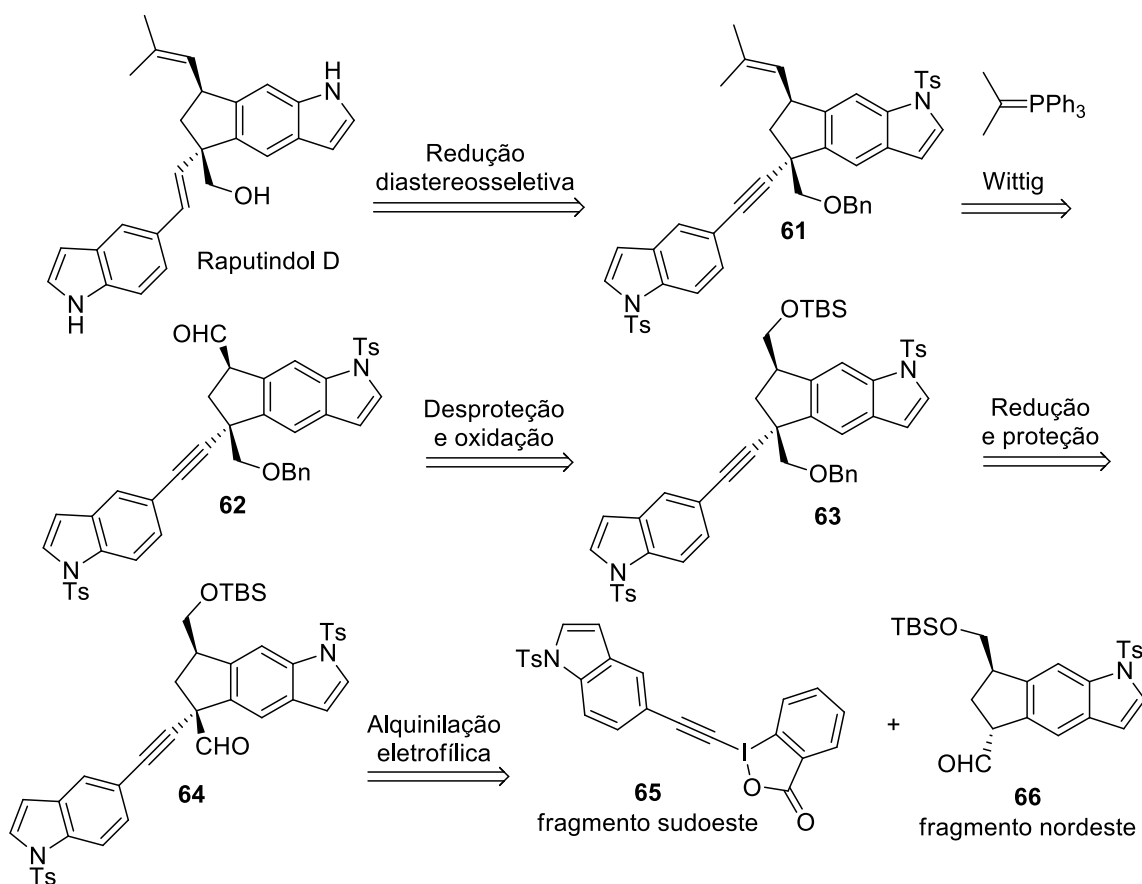


Figura 7. Raputindol D e seus fragmentos nordeste e sudoeste.

O Raputindol D poderia ser obtido a partir do precursor **61** através de uma redução diastereosseletiva do alquino empregando o sistema Li/NH₃, o que levaria à formação

da dupla exocíclica *trans* e simultaneamente à clivagem do grupo benzila⁵⁰ e dos grupos toсила de ambos os indóis.⁵¹ O substituinte isobuteno poderia ser instalado por uma reação de Wittig entre o ílide de fósforo e o aldeído **62**, que por sua vez seria preparado pela desproteção do grupo TBS com TBAF seguido da oxidação do álcool primário com peridionana de Dess-Martin (DMP).^{52,53} O composto **63** poderia ser alcançado pela redução do aldeído **64** e subsequente proteção do álcool com o grupo benzila. Por fim, o intermediário **64** seria preparado por uma reação de α -alquilação eletrofílica entre o iodo hipervalente **65** e o aldeído **66**. Este acoplamento conectaria os fragmentos nordeste e sudoeste e pode ser considerado a etapa-chave da síntese.

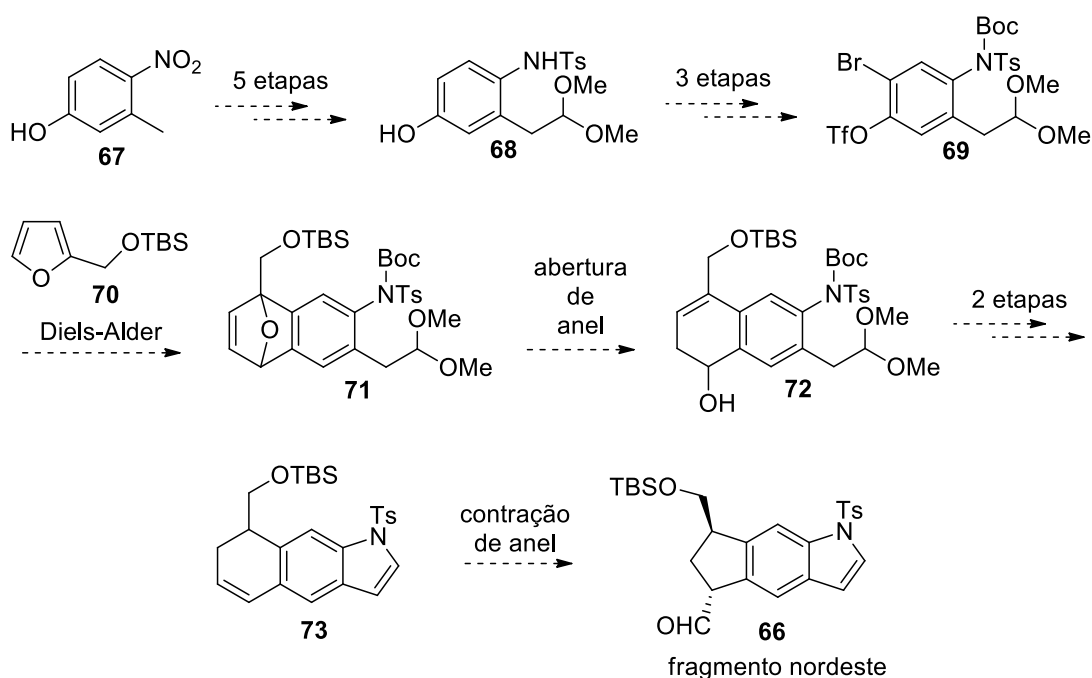
Esquema 16



3.2. Estratégia para a síntese do fragmento nordeste

O Esquema 17 apresenta resumidamente a estratégia planejada para a síntese do fragmento **66**, com destaque para os intermediários mais relevantes. A rota inicia-se com o derivado benzênico **67**, que seria convertido ao composto **68** por uma sequência de 5 etapas já descritas na literatura.^{54,55} Esse intermediário seria então convertido ao benzeno tetrasubstituído **69**, que após uma reação de Diels-Alder com o dieno **70** resultaria em **71**. A seguir, com a abertura de anel reductiva do alqueno oxabicclico formaria-se o di-hidronaftaleno **72**, que após uma etapa de hidrogenação seguida de desidratação em meio ácido resultaria no indol **73**. Por fim, uma reação de contração de anel com iodo(III) permitiria a formação de **66**.

Esquema 17

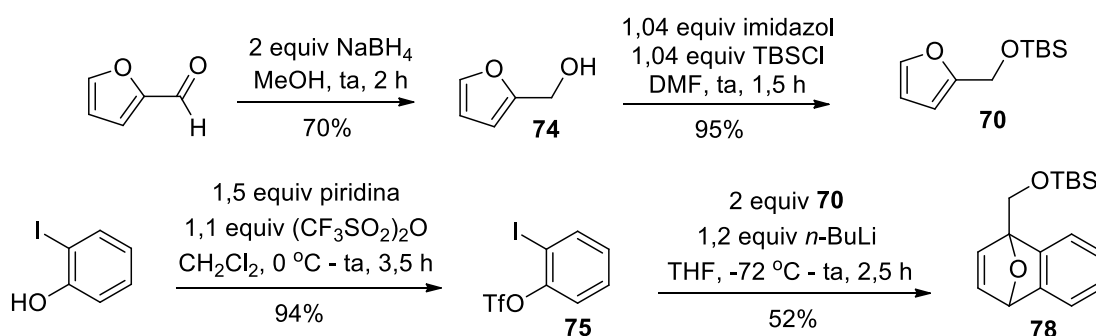


3.2.1. Estudo da reação de abertura de anel em substrato modelo

3.2.1.1 Preparação do alqueno oxabícíclico 78

Diante da importância da reação de abertura de anel reductiva do alqueno oxabícíclico **71** para a obtenção do cicloalquenol funcionalizado **72**, decidiu-se investigar a viabilidade dessa transformação previamente em um substrato modelo. É conhecido na literatura que em moléculas substituídas a natureza do grupo ligado à ponte do sistema oxabícíclico pode influenciar diretamente os rendimentos e os tipos de produtos formados.⁵⁶⁻⁵⁸ Nesse contexto, elegeu-se o composto **78** como um substrato modelo adequado considerando a sua similaridade em relação ao intermediário da síntese e a facilidade de sua preparação por uma reação de Diels-Alder, conforme apresentado no Esquema 18.

Esquema 18



Inicialmente, efetuou-se a síntese do derivado furânico **70** pela redução do furfural com NaBH_4 e subsequente proteção de **74** com o grupo TBS.⁵⁹ A formação do álcool **74** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H no qual observou-se o aparecimento de um dubleto em δ 4,61 referente aos hidrogênios metilênicos e um singlete alargado em δ 1,78 correspondente à hidroxila (Figura 8). Por sua vez, a

obtenção do éter de sílcio **70** foi constatada pelos sinais em δ 0,91 e δ 0,08 pertencentes ao grupo *terc*-butila e às duas metilas do TBS, respectivamente, e pelo surgimento de um singlete em δ 4,64 atribuído aos hidrogênios vicinais ao oxigênio (Figura 8).

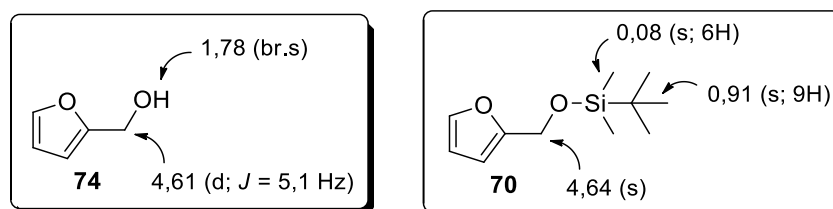


Figura 8. Dados selecionados de RMN de ^1H de **74** e **70**.

Visando a obtenção de um composto precursor de benzino, efetuou-se a proteção do 2-iodofenol com triflato,⁶⁰ o que permitiu obter **75** em excelente rendimento (Esquema 18). A presença do grupo triflato foi confirmada pelo espectro de RMN de ^{13}C no qual verificou-se o aparecimento de um quarteto em δ 118,7 referente ao acoplamento heteronuclear C-F (Figura 9).

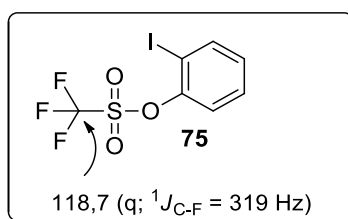


Figura 9. Dado selecionado do espectro de RMN de ^{13}C de **75**.

De posse dos compostos **70** e **75**, prosseguiu-se com a reação de Diels-Alder tratando-se a mistura reacional com uma solução de *n*-BuLi.⁶¹ Nessa condição, obteve-se o produto de cicloadição **78** em 52% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 18).

Na reação de Diels Alder descrita o intermediário benzino **77** atua como o dienófilo da reação (Figura 10). O benzino é uma espécie que possui uma ligação tripla carbono-carbono, na qual há uma ligação normal do tipo π formada pela sobreposição de dois orbitais p dentro do anel e uma ligação anormal π decorrente da sobreposição de dois orbitais sp^2 fora do anel. Sendo assim, o benzino possui um orbital LUMO de baixa energia (π^* da ligação tripla), o que torna a ligação externa fraca e faz com que esse composto seja uma molécula eletrofílica instável para ser isolada.

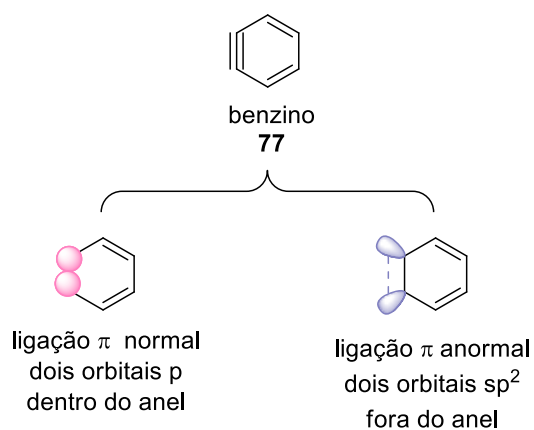
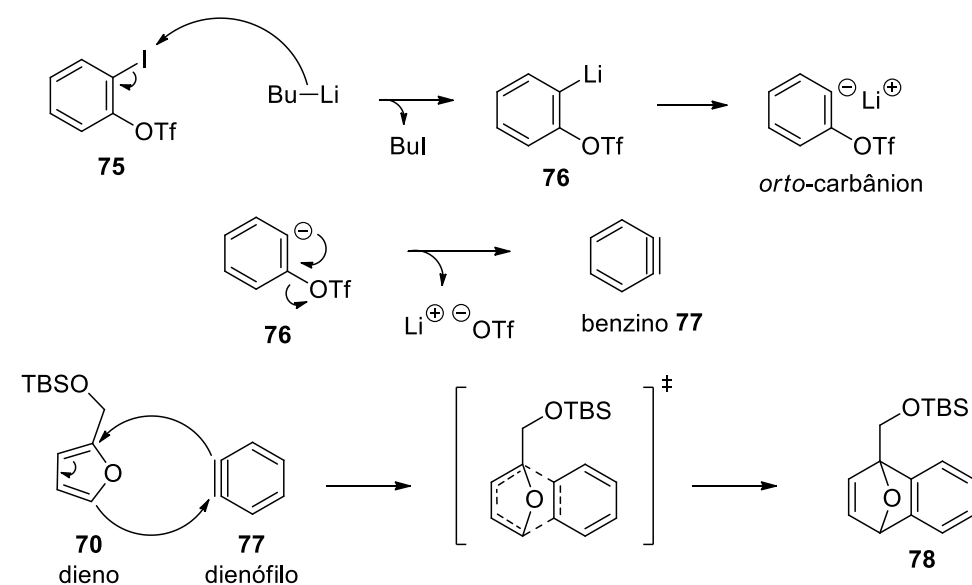


Figura 10. Orbitais π do benzino **77**.

O mecanismo de formação do benzino e da reação de Diels-Alder encontram-se no Esquema 19. Inicialmente, ocorre uma reação de troca halogênio-metal com a remoção do iodo de **75** pelo reagente *n*-BuLi, levando à formação da espécie **76**. Essa reação de troca ocorre porque o composto litiado que é formado é menos básico do que o reagente organolítio inicial e, portanto, mais estável. O composto **76** pode ser considerado como um *orto*-carbânion devido à alta concentração de carga negativa no carbono decorrente da eletropositividade do metal. Por fim, com a eliminação do grupo de partida triflato forma-se *in situ* o benzino **77**. Na presença do dieno **70** ocorre então

a reação de Diels-Alder em um processo concertado no qual o estado de transição possui seis elétrons deslocalizados e um caráter aromático. Ao final do processo, cuja força motriz está na formação de duas ligações sigma, obtém-se o alqueno oxabícíclico **78**.

Esquema 19



A formação de **78** foi confirmada por RMN de ^1H e de ^{13}C por comparação com os dados da literatura (Figura 11).⁶² No espectro de RMN de ^1H observou-se a presença dos sinais em δ 7,02 referente a um dos hidrogênios olefínicos; em δ 5,68 atribuído ao hidrogênio benzílico e em δ 4,47 e δ 4,31 correspondentes aos dois hidrogênios diastereotópicos. Nesse último caso, o valor da constante de acoplamento obtida $^2J_{\text{H-H}} = 11,2$ Hz é típico para o acoplamento geminal em sistemas alifáticos acíclicos. No espectro de RMN de ^{13}C os principais indícios que confirmaram a formação de **78** foram a presença de oito carbonos na região δ 150,6-119,8 referente a seis aromáticos e dois olefínicos; um sinal em δ 92,7 pertencente ao carbono quaternário benzílico e dois sinais

em δ 82,1 e δ 61,5 atribuídos ao carbono metilênico e ao metínico benzílico, respectivamente.

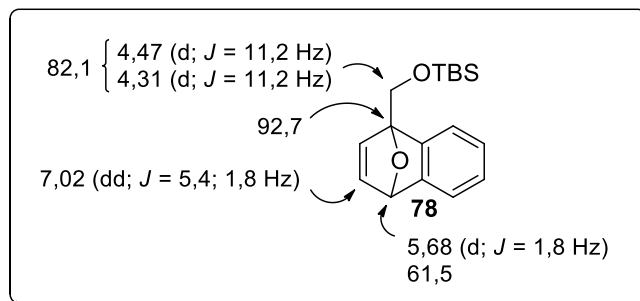
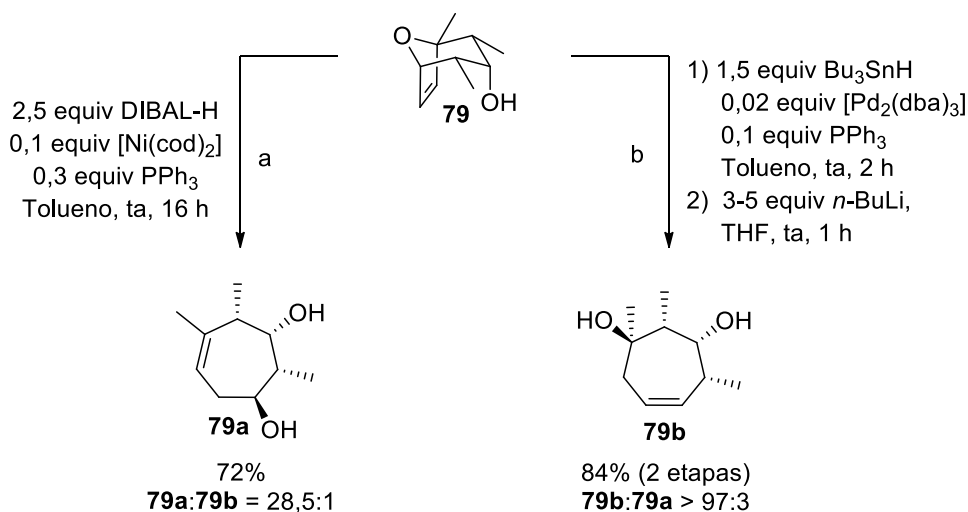


Figura 11. Dados de RMN selecionados do alqueno oxabícíclico **78**.

3.2.1.2 Abertura de anel redutiva do alqueno oxabícíclico **78**

De posse do alqueno oxabícíclico **78**, os testes para a abertura de anel redutiva foram iniciados. Os métodos já descritos na literatura para esse tipo de transformação apresentam como uma das etapas principais uma reação de hidrometalização, na qual uma variedade de agentes redutores, ligantes e catalisadores metálicos podem ser empregados.^{56,58,63-68} No entanto, na maioria desses trabalhos a questão da regioseletividade é pouco explorada. Nesse contexto, a contribuição mais significativa foi realizada por Lautens e col. com os estudos da hidroaluminação^{56,64} e hidroestanição⁶⁵ catalisada por metais. Nesses trabalhos, foi observado que na reação de alquenos oxabícíclicos com DIBAL-H e catálise por níquel na presença de fosfina há formação preferencial de um regioisômero, conforme exemplificado para o substrato **79** (condição a, Esquema 20). Por sua vez, na reação com Bu_3SnH catalisada por paládio seguido de uma transmetalização com $n\text{-BuLi}$ /eliminação forma-se majoritariamente o outro produto regioisomérico (condição b, Esquema 20).

Esquema 20



a) Lautens et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 532.

b) Lautens et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1996**, 35, 442.

Considerando a regioseletividade desejada na abertura redutiva do intermediário **71** (substituinte e OH em carbonos distintos), conforme apresentado anteriormente no Esquema 17, optou-se como estratégia o estudo dessa reação nas condições da hidroaluminação catalisada por níquel. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 1. Como considerações gerais, tem-se que em todas as reações a quantidade de catalisador e o tempo reacional foram mantidos constantes, variando-se principalmente a quantidade de PPh₃ e de DIBAL-H. Nas reações em que se utilizou NiBr₂.DME, o agente promotor *n*-BuLi foi adicionado para gerar a espécie de Ni⁰ *in situ*. Empregando o catalisador de Ni⁰ estável ao ar [Ni(P(OPh)₃)₄], que já havia sido previamente relatado por Lautens e col.⁶⁶ em um de seus trabalhos, na presença de 0,21 equivalentes de PPh₃ e 1,5 equivalentes de DIBAL-H em THF à temperatura ambiente, apenas material de partida foi recuperado (Entrada 1). Substituindo-se a espécie catalítica para NiBr₂.DME, obteve-se o produto de abertura desejado **81** em 5% de

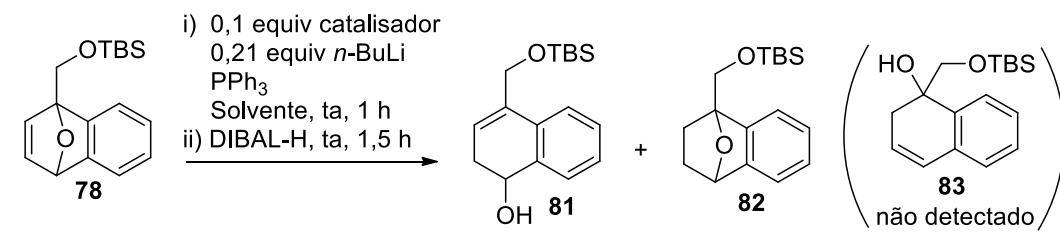
rendimento juntamente com 10% do produto de hidrogenação **82** (Entrada 2). Quando a razão ligante/níquel foi 3:1 e 2,3 equiv de DIBAL-H foram utilizados, uma mistura de **81** e **82** foi obtida em 24% e 36% de rendimento, respectivamente (Entrada 3). Esse acréscimo do produto de hidrogenação deve-se provavelmente à ampliação na quantidade de agente redutor. Mantendo-se os mesmos parâmetros e diminuindo a quantidade de DIBAL-H, o rendimento de ambos os produtos diminuiu quase pela metade (Entrada 4). Resultado similar foi obtido empregando-se o solvente tolueno (Entrada 5). Aumentando-se a razão ligante/níquel para 4:1, somente **78** foi recuperado apesar do uso de um grande excesso de DIBAL-H (Entrada 6). Por fim, realizando-se a adição de DIBAL-H a 0 °C (Entrada 7), praticamente o mesmo resultado foi obtido quando comparado à temperatura ambiente (Entrada 3).

Os resultados obtidos indicam que há uma razão ligante/metal mais adequada para essa transformação. Dentre os parâmetros testados, concluiu-se que a proporção 3:1 foi a mais apropriada para estabilizar a espécie de Ni⁰ formada *in situ* e não bloquear os sítios de coordenação necessários para o prosseguimento da reação. Deve-se destacar que em todas as condições o produto regioisomérico **83** não foi observado.

A regioseletividade dessa reação pode ser explicada de acordo com a proposta mecanística apresentada no Esquema 21. A formação preferencial de **81** na presença de fosfinas pode ser explicada por um mecanismo de aluminoniquelação,⁵⁶ que posiciona o dialquilalumínio próximo ao substituinte -CH₂OTBS e o hidridofosfino-níquel mais volumoso na posição menos impedida estericamente, formando **80**. Na sequência, após uma eliminação redutiva seguida de β-eliminação obtém-se o produto **81**. Esse

mecanismo está de acordo com a observação de Lautens de que os ligantes influenciam diretamente na regioselectividade da reação.

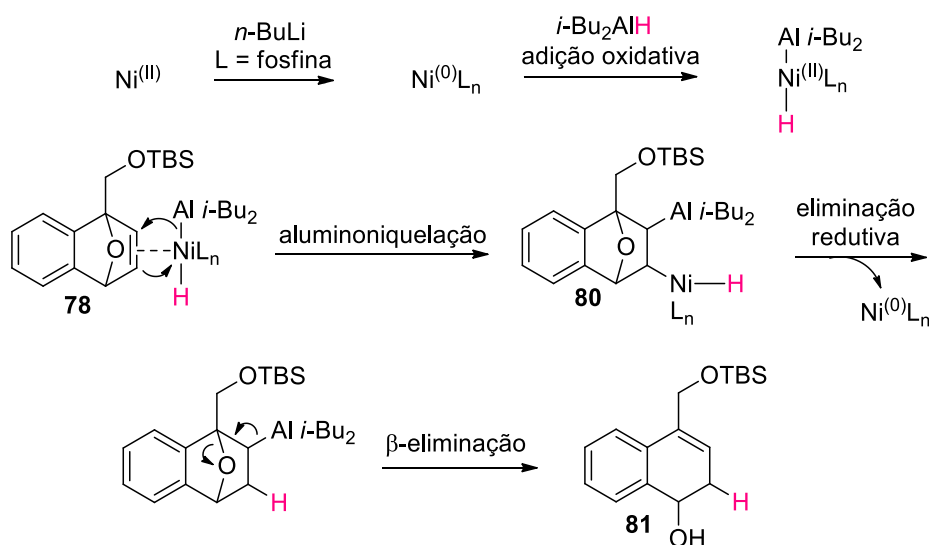
Tabela 1. Testes para a abertura de anel redutiva de **78** por hidroaluminação



Entrada	Catalisador	Equiv PPh ₃	Solvente	Equiv DIBAL-H	Rend 81	Rend 82
1	Ni[P(OPh) ₃] ₄ ^[a]	0,21	THF	1,5	0% ^[b]	0%
2	NiBr ₂ .DME	0,21	THF	1,5	5%	10%
3	NiBr ₂ .DME	0,3	THF	2,3	24%	36%
4	NiBr ₂ .DME	0,3	THF	1,7	10%	18%
5	NiBr ₂ .DME	0,3	Tolueno	2,3	12%	20%
6	NiBr ₂ .DME	0,4	THF	3,5	0% ^[b]	0%
7	NiBr ₂ .DME	0,3	THF	2,7	21% ^[c]	38%

[a] *n*-BuLi não foi utilizado [b] **78** recuperado [c] Adição de DIBAL-H a 0 °C.

Esquema 21



As principais evidências para a formação de **81** foram obtidas pelo espectro de RMN de ^1H no qual observou-se a existência de apenas um hidrogênio olefínico em δ 6,07; um sinal em δ 4,75 referente ao hidrogênio benzílico vizinho ao oxigênio e um singlete em δ 4,58 pertencente aos dois hidrogênios metilênicos. A análise do espectro de DEPT 135 confirmou a obtenção de **81** ao mostrar que o sinal em δ 68,0 era correspondente a um um carbono metínico (Figura 12). Caso o outro regioisômero tivesse sido formado, haveria a presença de um carbono quaternário nessa região.

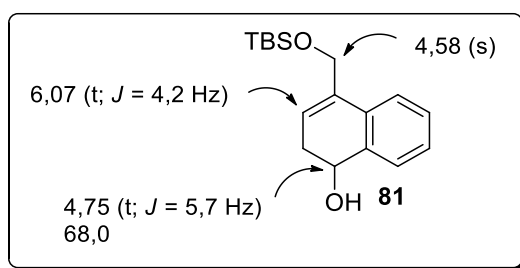


Figura 12. Dados de RMN selecionados de **81**.

Por sua vez, a formação do produto de hidrogenação **82** foi confirmada pelo aparecimento dos sinais na região δ 2,23-1,36, referentes aos quatro hidrogênios alifáticos e um dubleto em δ 5,37 pertencente ao hidrogênio benzílico. Esses valores estão em concordância com os sinais relatados por Linde e Cramer⁶⁹ para o composto correspondente desprotegido **84**, conforme indicado na Figura 13.

Embora o produto **81** tenha sido obtido, os baixos rendimentos observados nas condições da hidroaluminação catalisada por níquel motivaram a continuidade dos estudos da reação de abertura de anel.

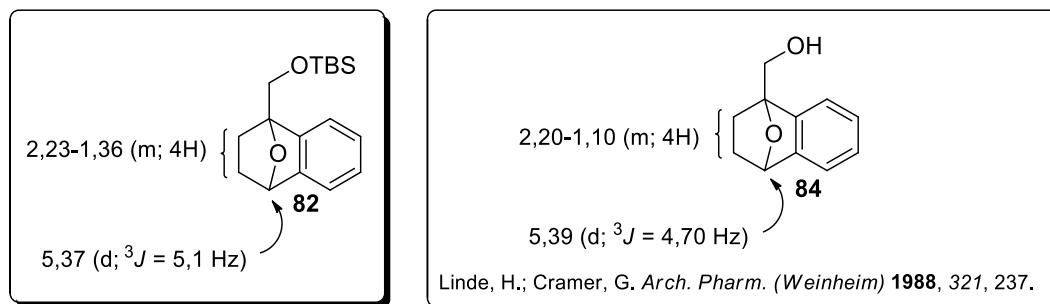
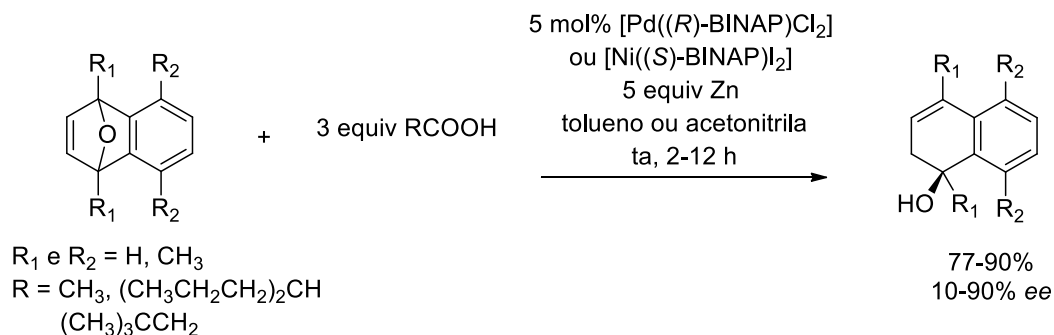


Figura 13. Dados de RMN de ^1H selecionados para **82** e o composto relacionado **84**.

Em 2003, Cheng e col.⁷⁰ desenvolveram um método para a abertura reductiva de sistemas oxabíclicos empregando catalisadores quirais de níquel e paládio na presença de zinco metálico e ácidos orgânicos (Esquema 22). Inspirados por esse trabalho, no qual os produtos de abertura foram obtidos em ótimos rendimentos, decidiu-se testar essa metodologia em condições adaptadas e verificar a viabilidade dessa transformação.

Esquema 22

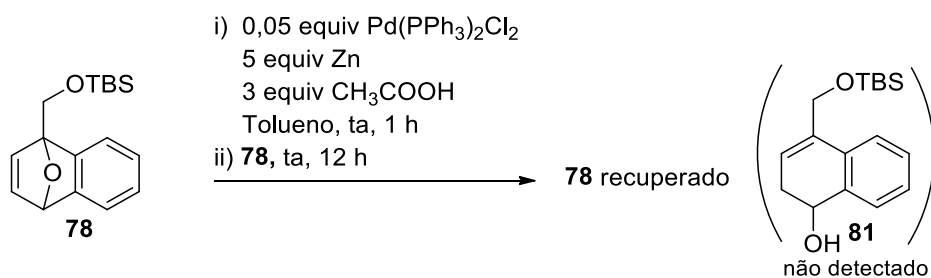


Cheng et al. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1621.

Efetuada-se a reação com um catalisador de paládio(II) alternativo, Pd(PPh₃)₂Cl₂, na presença de 5 equivalentes de Zn e 3 equivalentes de ácido acético em tolueno à temperatura ambiente, nenhum produto foi observado e somente material de partida foi recuperado mesmo após 12 horas (Esquema 23). A adição de excesso de reagentes

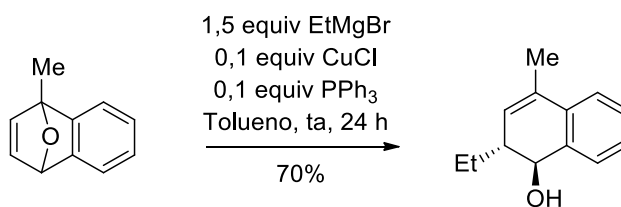
e o aquecimento da reação a uma temperatura de 70 °C não foram suficientes para que se observasse alguma conversão de **78**.

Esquema 23



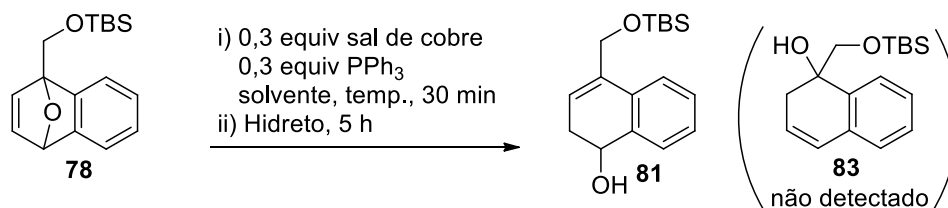
Em 2006, Arrayás, Carretero e col.⁷¹ desenvolveram um protocolo para a abertura estereosseletiva de compostos oxa e aza-bicíclicos com reagentes de Grignard na presença de quantidades catalíticas de cobre. Em um de seus exemplos, é descrita a abertura de um alqueno metil substituído com uma regioseletividade semelhante à desejada para o composto modelo (Esquema 24). Nesse contexto, vislumbrou-se que um novo método poderia ser desenvolvido empregando-se uma fonte de hidreto em substituição ao reagente de Grignard, considerando que a existência de complexos de hidreto/cobre como agentes redutores já é conhecida na literatura.⁷²⁻⁷⁴ Os resultados obtidos nesse estudo encontram-se na Tabela 2.

Esquema 24



Arrayás, Carretero et al. *Synthesis* **2006**, 1205.

Os testes foram iniciados empregando-se hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) e super-hidreto (LiBHET_3) em condições similares à apresentada no Esquema 24. Em ambas as reações apenas material de partida foi recuperado (Entradas 1 e 2). Aumentando-se o número de equivalentes de LiBHET_3 e aquecendo-se a reação a $70\text{ }^\circ\text{C}$ foi possível isolar **81** em 16% de rendimento (Entrada 3). Substituindo-se o tolueno por THF obteve-se o mesmo produto em rendimento semelhante (Entrada 4). Por sua vez, a reação em MeCN foi levemente prejudicada (Entrada 5). A seguir, a influência dos sais de cobre foi investigada. Na presença de CuI e CuBr novamente **81** foi isolado (Entradas 6 e 7). Entretanto, efetuando-se a reação com $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ nenhum produto foi formado (Entrada 8). Nesse momento, embora CuCl e CuBr tenham fornecido resultados quase correspondentes (Entradas 4 e 7), optou-se em prosseguir os testes com CuCl por se tratar de um reagente mais barato. Dobrando-se a quantidade de equivalentes de LiBHET_3 houve uma ligeira melhora na reação, o que permitiu obter **81** em 20% de rendimento (Entrada 9). Na ausência de sal de cobre apenas **78** foi recuperado (Entrada 10), indicando que esse metal desempenha um papel crucial na reação de abertura. Já a ausência PPh_3 não comprometeu a ocorrência da reação, apesar de uma considerável queda no rendimento (Entrada 11). Por fim, investigou-se a viabilidade da reação na presença de um agente redutor mais forte, tal como o L-selectride (Entradas 12-14). O melhor resultado foi obtido empregando-se 1,5 equivalentes de $\text{sec-Bu}_3\text{LiBH}$ com 0,3 equiv de CuCl e PPh_3 em tolueno à temperatura ambiente, que forneceu o produto em 23% de rendimento (Entrada 13). Apesar desse resultado ser similar ao obtido anteriormente com LiBHET_3 em THF (Entrada 9), pode-se considerar que houve um progresso diante das condições reacionais mais brandas empregadas.

Tabela 2. Testes para a abertura de anel redutiva de **78** com o sistema hidreto/cobre

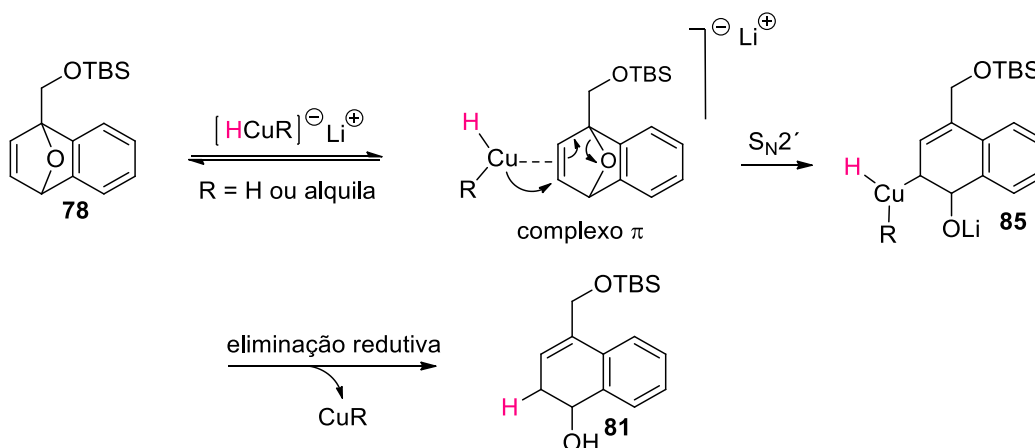
Entrada	Equivalentes de hidreto	Sal de cobre	Solvente	Temperatura	Rendimento
1	1,5 equiv LiAlH ₄	CuCl	Tolueno	ta	0% (78 recuperado)
2	1,5 equiv LiBHEt ₃	CuCl	Tolueno	ta	0% (78 recuperado)
3	3 equiv LiBHEt ₃	CuCl	Tolueno	70 °C	16% ^[a]
4	2,5 equiv LiBHEt ₃	CuCl	THF	70 °C	17%
5	2,5 equiv LiBHEt ₃	CuCl	MeCN	70 °C	9%
6	2,5 equiv LiBHEt ₃	CuI	THF	70 °C	10%
7	2,5 equiv LiBHEt ₃	CuBr	THF	70 °C	15%
8	2,5 equiv LiBHEt ₃	Cu(OTf) ₂	THF	70 °C	0% (78 recuperado)
9	5,0 equiv LiBHEt ₃	CuCl	THF	70 °C	20% ^[b]
10	5,0 equiv LiBHEt ₃	-	THF	70 °C	0% (78 recuperado)
11	5,0 equiv LiBHEt ₃	CuCl	THF	70 °C	11% ^{[a][c]}
12	1,5 equiv L-selectride	CuCl	THF	ta	14%
13	1,5 equiv L-selectride	CuCl	Tolueno	ta	23%
14	1,5 equiv L-selectride	CuCl	Tolueno	0 °C	9%

[a] 24 h [b] 3 h [c] sem PPh₃

A formação do produto **81** foi racionalizada de acordo com a proposta mecanística apresentada no Esquema 25. Inicialmente, deve haver a formação de um complexo hidreto/cobre que em princípio pode ser LiCuH₂,⁷² LiCuHR (R = Et, *sec*-Bu)⁷³ ou [(PPh₃)CuH]₆.⁷⁴ A formação desses complexos foi proposta baseando-se em trabalhos anteriores nos quais a capacidade redutora dessas espécies já foi comprovada.⁷²⁻⁷⁴ Na sequência, há a complexação do cobre(I) na ligação dupla, seguido de uma S_N2' na qual

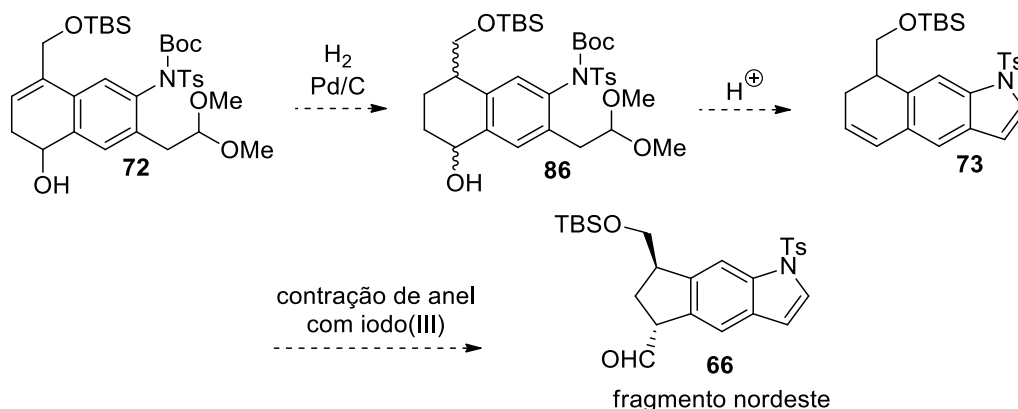
o ataque do cobre ocorre na posição menos impedida da molécula, formando o σ -complexo alílico de cobre(III) **85**. Essa etapa é determinante para explicar a regioseletividade da reação. Por fim, com uma eliminação redutiva obtém-se **81**.⁷¹

Esquema 25



Diante da impossibilidade de otimizar a reação de abertura nas condições testadas, decidiu-se dar prosseguimento ao estudo das etapas seguintes com o substrato modelo. De acordo com a rota proposta para a síntese do fragmento nordeste, as etapas subsequentes à abertura de anel redutiva são a redução da ligação dupla através de uma hidrogenação catalítica para a geração da tetralina substituída **86**; desidratação para obtenção do 1,2-di-hidronaftaleno **73** e finalmente a contração de anel com iodo(III) (Esquema 26). Assim, de posse do composto **81**, a viabilidade dessas etapas foi investigada, conforme será discutido a seguir.

Esquema 26

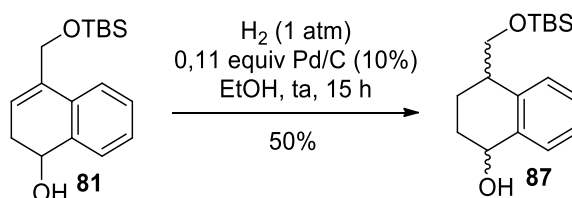


3.2.2. Estudo da contração de anel com iodo(III) em substrato modelo

3.2.2.1 Preparação do 1,2-di-hidronaftaleno 89

Visando à obtenção do intermediário precursor da reação de contração de anel, efetuou-se inicialmente a hidrogenação catalítica de **81** empregando Pd/C em EtOH à temperatura ambiente, de acordo com um procedimento adaptado da literatura.⁵⁴ Nessas condições, a ligação dupla trissubstituída foi reduzida com sucesso e a tetralina **87** foi obtida em 50% de rendimento (Esquema 27). Considerando as próximas etapas, a configuração relativa de **87** é irrelevante.

Esquema 27



A principal evidência para a formação de **87** foi o desaparecimento do hidrogênio olefínico em δ 6,07 no espectro de RMN de 1H e o aparecimento de seis hidrogênios na região δ 3,00-2,92 e δ 2,12-1,87 referentes aos quatro alifáticos, à hidroxila e ao

benzílico vizinho ao éter de silício. A presença de dois duplos dubletos correspondentes aos hidrogênios diastereotópicos do substituinte $-\text{CH}_2\text{OTBS}$ também confirmaram a formação do produto (Figura 14).

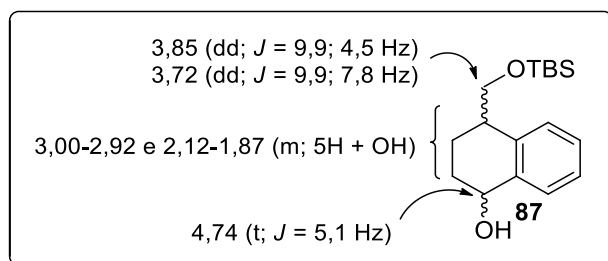
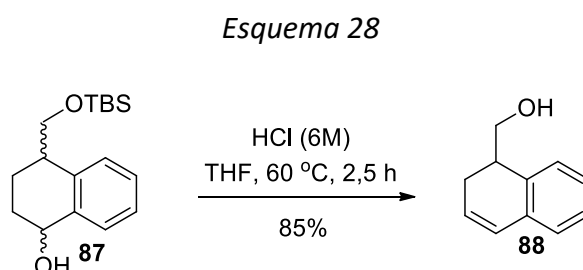


Figura 14. Dados de RMN selecionados da tetralina **87**.

Dando continuidade aos estudos, a desidratação de **87** foi realizada submetendo-se esse composto a um tratamento com ácido. Efetuando-se a reação com uma solução de HCl 6M a 60 °C em THF, o álcool desprotegido **88** foi obtido em 85% de rendimento (Esquema 28).



A formação de **88** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H no qual verificou-se o desaparecimento do sinal em δ 4,74 referente ao hidrogênio benzílico e o surgimento de dois sinais em δ 6,42 e em δ 5,98-5,85 referente aos hidrogênios olefínicos. A desproteção foi confirmada devido à ausência dos sinais em δ 0,87 e em δ 0,02 referentes aos nove hidrogênios da *tert*-butila e aos seis das duas metilas do grupo

-TBS, respectivamente, e o aparecimento de um singlete alargado em δ 1,59 atribuído ao hidrogênio do álcool (Figura 15).

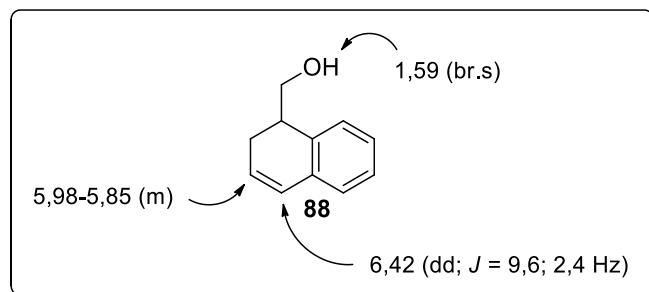
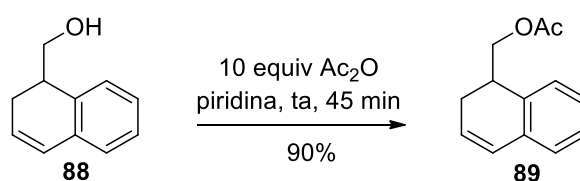


Figura 15. Dados de RMN de ^1H selecionados de **88**.

Considerando a desproteção ocorrida na condição reacional empregada, decidiu-se pela proteção do álcool antes da reação de contração de anel para evitar possíveis reações intramoleculares indesejadas.⁷⁵ Pelo fato de não haver exemplos na literatura com compostos oxigenados desse tipo, a escolha do grupo protetor acetato foi feita baseando-se nos bons resultados obtidos pelo nosso grupo em reações de contração de anel com iodo(III) para outros substratos.⁷⁶ Assim, empregando-se anidrido acético em piridina, o álcool protegido **89** foi preparado em 90% de rendimento (Esquema 29).

Esquema 29



A proteção com o grupo acetato foi confirmada pelo desaparecimento do sinal em δ 1,59 e o surgimento de um singlete em δ 2,05 pertencente aos hidrogênios metílicos (Figura 16).

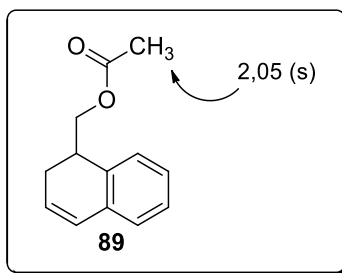


Figura 16. Dado de RMN de ¹H selecionado de **89**.

3.2.2.2 Contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **89** com iodo(III)

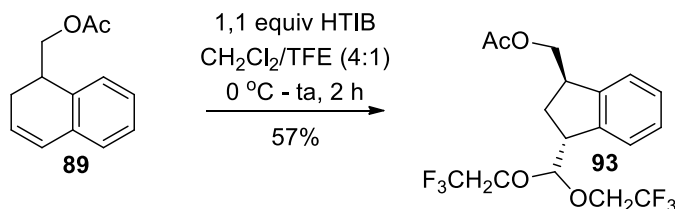
De acordo com a proposta apresentada no Esquema 26, a última etapa da síntese do fragmento nordeste é uma contração de anel para a obtenção do aldeído **66** que seria posteriormente utilizado em uma reação de α -alquilação eletrofílica.

O estudo das reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos com tálio(III)⁷⁷ e iodo(III)^{76,78} já foi muito bem explorado pelo nosso grupo de pesquisa, permitindo a obtenção de indanos *trans*-1,3-dissubstituídos com boa seletividade. Diferentes condições reacionais são conhecidas, sendo que a natureza do solvente influencia diretamente o tipo de produto formado. Para a obtenção de aldeídos deve-se empregar solventes com baixa nucleofilicidade, tais como HFIP ou uma mistura CH₂Cl₂/HFIP (4:1).⁷⁸ Já na presença de solventes nucleofílicos, tais como TFE ou CH₂Cl₂/TFE (4:1), acetais podem ser formados.⁷⁸

Considerando a melhor estabilidade dos acetais quando comparados a aldeídos e o fato de que eles podem ser facilmente convertidos por uma hidrólise em meio ácido, decidiu-se investigar a reação de contração de anel do 1,2-di-hidronaftaleno **89** pela preparação de um acetal. Nessas condições, empregando-se o reagente de iodo

hipervalente HTIB em uma mistura $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFE}$ 4:1, o indano *trans*-1,3-disubstituído **93** foi obtido em 57% de rendimento (Esquema 30).

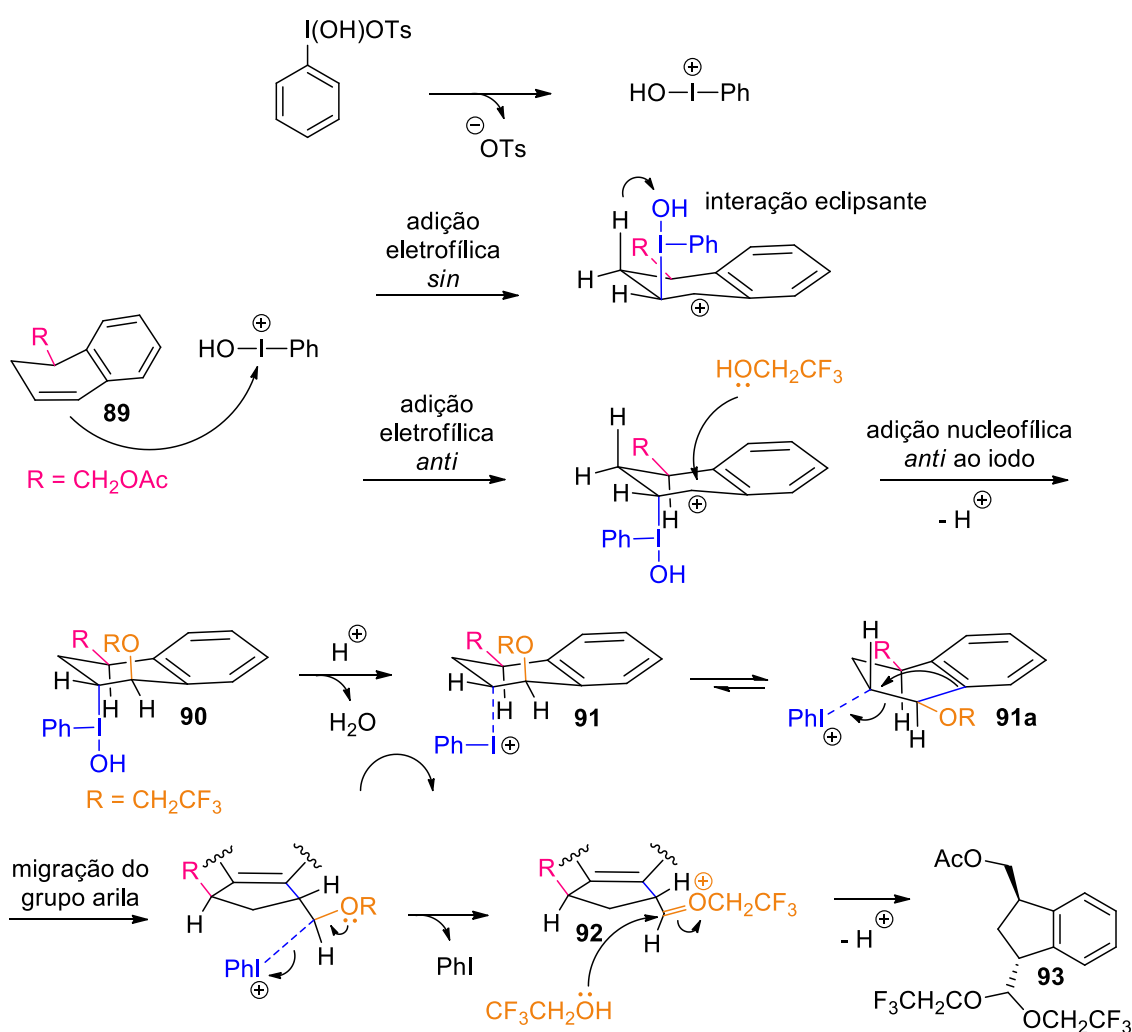
Esquema 30



O mecanismo de formação de **93** (Esquema 31) foi proposto baseando-se em um trabalho recente de colaboração de nosso grupo⁷⁹ no qual métodos computacionais foram empregados para investigar a reação de contração de anel de 1,2-dihidronaftalenos com iodo(III). Inicialmente ocorre a ionização do HTIB com a liberação do ânion tosilato e do cátion PhIOH^+ . A formação dessas espécies é consistente com o dado experimental de que o comprimento da ligação I-OTs é maior, o que representa uma ligação mais fraca quando comparada às demais.⁷⁹ A seguir, ocorre a adição eletrofílica do PhIOH^+ à ligação dupla, que em princípio pode ser *sin* ou *anti* ao substituinte. Na adição *sin* há uma interação eclipsante desfavorável entre um dos hidrogênios alílicos e a ligação C-I, o que aumenta a magnitude da tensão torsional na molécula. Essa mesma interação não ocorre na adição *anti*. Logo, a aproximação do eletrófilo ocorre pela face oposta ao grupo $-\text{CH}_2\text{OAc}$, o que é determinante para a estereosseletividade da reação. Na sequência, há um ataque nucleofílico do solvente TFE ao carbocátion benzílico formando-se **90**. Nessa etapa a aproximação ocorre pela face oposta ao iodo já que esse átomo volumoso bloqueia um dos lados do anel por impedimento estérico. Com a protonação da hidroxila e eliminação de H_2O obtém-se

91, que possui uma ligação C-I mais fraca. Esse intermediário equilibra ao seu isômero conformacionalmente mais estável **91a**, no qual a *anti*-periplanaridade necessária ao rearranjo é alcançada. A seguir, há migração do grupo arila seguido de uma eliminação de iodobenzeno, formando-se o oxônio **92**. Por fim, com um segundo ataque nucleofílico do TFE obtém-se o *trans*-indano acetal **93**.

Esquema 31



A formação do produto de contração de anel foi confirmada por espectro de RMN de ^1H no qual observou-se o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios olefínicos e o surgimento de um dubleto em δ 4,68 com uma constante de acoplamento

de $J = 8,0$ Hz que é característica de acetais. A presença de dois conjuntos de hidrogênios diastereotópicos em δ 4,23 e δ 4,12 e em δ 2,25 e δ 2,05 também foi outra evidência importante para confirmar a estrutura de **93** (Figura 17). No espectro de RMN de ^{13}C a obtenção do acetal foi constatada pelo surgimento de dois conjuntos de quartetos em δ 124,0 ($^1J = 276$ Hz) e δ 123,9 ($^1J = 276$ Hz) e em δ 63,9 ($^2J = 34,9$ Hz) e δ 62,2 ($^2J = 34,9$ Hz) atribuídos ao acoplamento heteronuclear C-F.

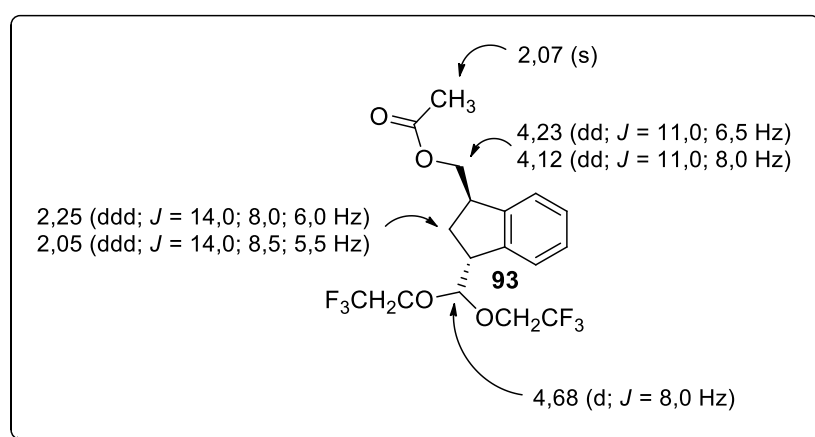


Figura 17. Dados de RMN selecionados do indano *trans*-1,3-disubstituído **93**.

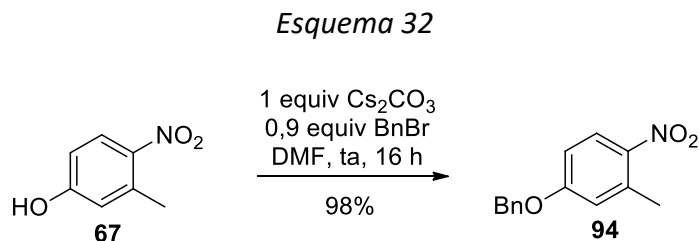
3.2.3. Estudos visando a síntese do fragmento nordeste

Considerando a aparente viabilidade das etapas propostas para a obtenção do fragmento nordeste, prosseguiu-se com os estudos de sua síntese de acordo com a rota apresentada no Esquema 17. A seguir, serão discutidas a preparação de alguns intermediários e também as abordagens testadas em cada caso.

3.2.3.1 Síntese do intermediário 68

A síntese do intermediário **68** foi realizada baseando-se em procedimentos já descritos na literatura para essa mesma molécula.^{54,55} Nesse contexto, foi possível obter esse composto em uma sequência de cinco etapas partindo-se do derivado benzênico

67. Essa rota iniciou-se com a proteção do fenol com o grupo benzila,⁵⁴ formando-se o produto **94** em 98% de rendimento (Esquema 32).



As principais evidências para formação de **94** no espectro de RMN de ^1H foram o aparecimento de um singlete em δ 5,13 atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila e oito hidrogênios na região δ 8,09-6,85 referentes aos hidrogênios aromáticos (Figura 18).

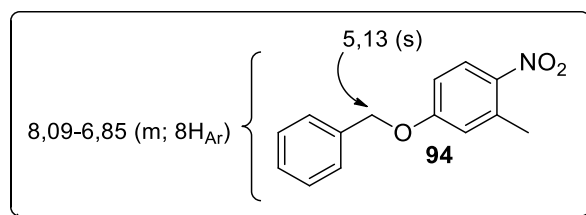
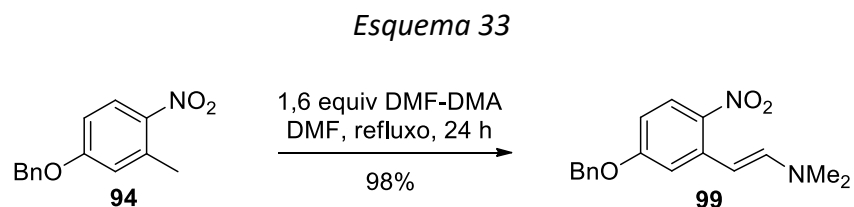


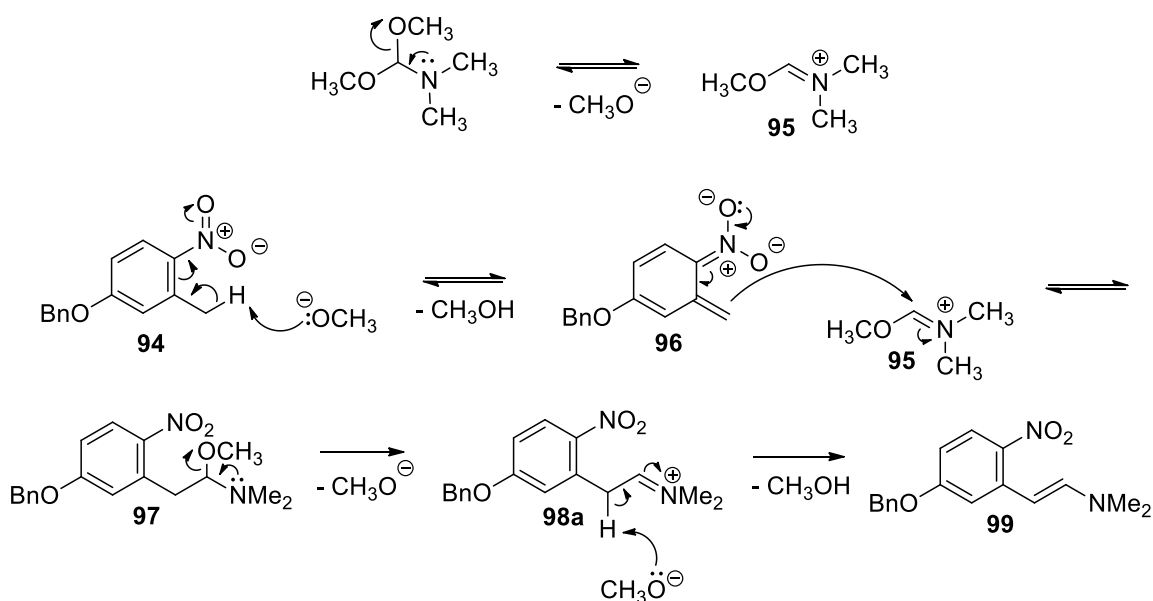
Figura 18. Dados de RMN de ^1H selecionados de **94**.

De posse do composto **94**, a etapa subsequente consistiu na formação da enamina **99** pela reação com DMF-DMA ($\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$),⁵⁴ o que permitiu obter o produto em excelente rendimento (Esquema 33).



No mecanismo proposto para a formação de **99** (Esquema 34), presume-se que inicialmente haja uma eliminação de metóxido a partir do reagente DMF-DMA e geração do íon imínio **95**, o eletrófilo da reação. O ânion metóxido atua então como base removendo o próton mais ácido de **94** (o próton adjacente ao grupo nitro é consideravelmente ácido devido à estabilização da base conjugada pelo efeito retirador de elétrons desse grupo). Nessa etapa há liberação de metanol e formação de **96**, o nucleófilo da reação. A seguir, com o ataque nucleofílico de **96** ao íon imínio **95** forma-se o intermediário **97**, que após uma eliminação de metóxido resulta na formação da espécie **98a**. Por fim, com a remoção do próton benzílico obtém-se a enamina **99**.

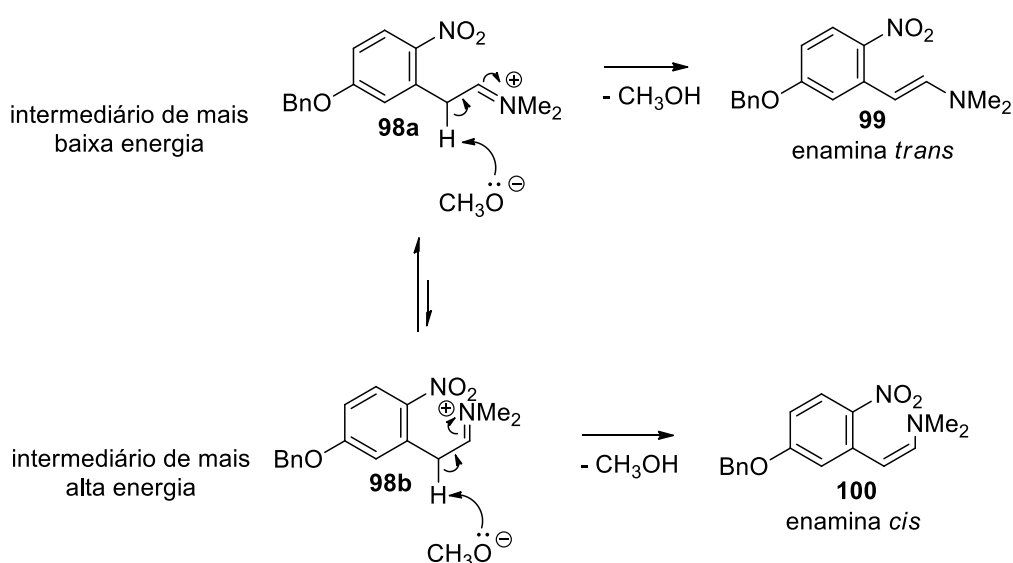
Esquema 34



A reação descrita é um exemplo de reação estereosseletiva porque há formação preferencial de um estereoisômero, a enamina *trans*. A determinação de qual produto é formado pode ser prevista baseada na conformação em torno da ligação carbono-carbono no momento de eliminação do próton (Esquema 35). Na espécie **98a** os grupos

-NMe₂ e -NO₂ estão afastados um do outro, o que torna esse intermediário de mais baixa energia e, portanto, mais estável. Já na espécie **98b**, obtida pela rotação em torno da ligação carbono-carbono, observa-se um impedimento estérico devido à proximidade desses grupos. Assim, a eliminação do próton benzílico a partir da espécie intermediária mais estável justifica porque apenas a enamina *trans* **99** é formada.

Esquema 35



A estrutura de **99** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ¹H que revelou a presença de um singlete em δ 2,91 pertencente aos hidrogênios metílicos ligados ao nitrogênio e de dois dubletos em δ 6,86 e em δ 6,06 atribuídos aos dois hidrogênios olefínicos. O valor da constante de acoplamento obtida ($J = 13,5$ Hz) confirma se tratar de uma interação *trans* (Figura 19).

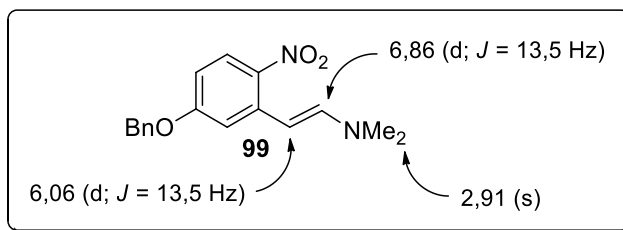
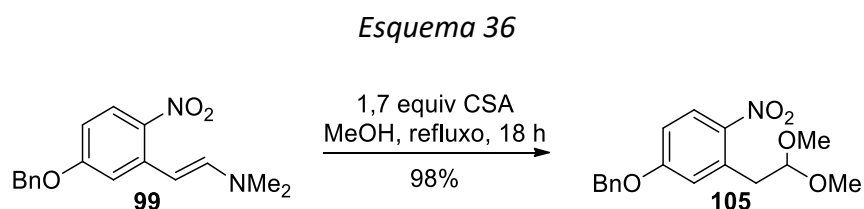


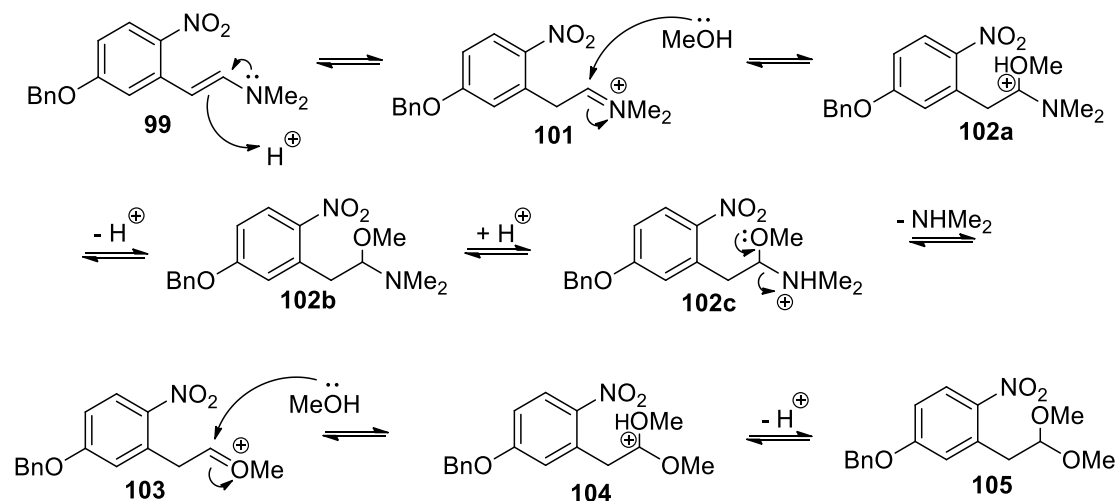
Figura 19. Dados de RMN de ^1H selecionados da enamina *trans* **99**.

Dando prosseguimento à síntese, reagiu-se a enamina **99** com metanol sob condições ácidas e refluxo,⁵⁴ o que possibilitou a obtenção do acetal **105** em 98% de rendimento (Esquema 36).



O mecanismo proposto para a formação do acetal **105** encontra-se no Esquema 37. Na primeira etapa há formação do íon imínio **101**, que sofre um ataque nucleofílico do metanol, formando o intermediário **102a**. A perda de um próton resulta na carbinolamina neutra **102b**, que está em equilíbrio em duas formas protonadas. A eliminação de dimetilamina de **102c** resulta na formação do oxônio **103**, que sofre um ataque nucleofílico do metanol para a formação da espécie **104**. Por fim, após a perda do próton obtém-se o acetal **105**. Embora todas as etapas descritas sejam reversíveis, a formação do acetal ocorre porque o excesso de metanol (que é usado como solvente na reação) desloca o equilíbrio em direção ao produto.

Esquema 37



No espectro de RMN de ^1H os principais sinais que confirmaram a obtenção do acetal **105** foram a presença de um tripleto em δ 4,58 referente ao hidrogênio adjacente às duas metoxilas; um singleto em δ 3,35 correspondente aos seis hidrogênios das metoxilas e um dubleto em δ 3,24 atribuído aos hidrogênios benzílicos (Figura 20).

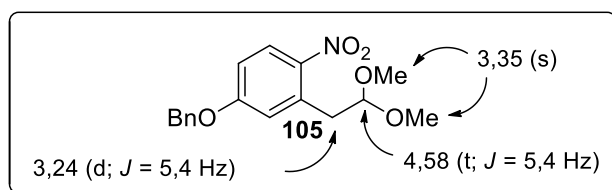
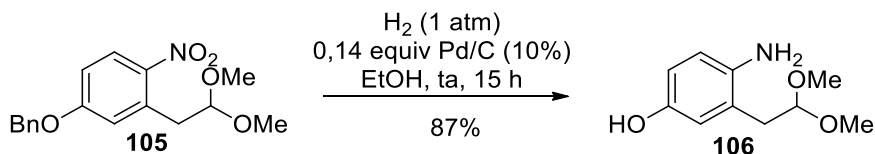


Figura 20. Dados de RMN de ^1H selecionados do acetal **105**.

Após a preparação do acetal, a etapa subsequente consistiu na remoção da benzila e redução do grupo nitro à amina através da hidrogenação catalítica.⁵⁴ Nessas condições, obteve-se o produto **106** em 87% de rendimento (Esquema 38).

Esquema 38



No espectro de RMN de ^1H a principal evidência para a estrutura de **106** foi o aparecimento de um singleto alargado em δ 4,28 referente aos dois hidrogênios da amina e o desaparecimento dos sinais do grupo protetor benzila. O sinal do hidrogênio fenólico não foi observado no espectro (Figura 21).

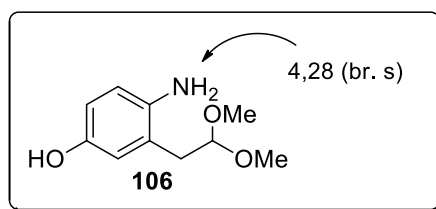
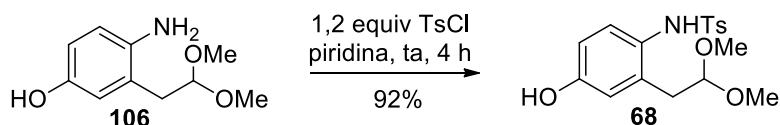


Figura 21. Dado de RMN de ^1H de **106**.

Por fim, reagindo-se **106** com cloreto de tosila em piridina,⁵⁵ o intermediário aminoprotetido **68** foi obtido em 92% de rendimento (Esquema 39).

Esquema 39



A formação de **68** foi confirmada por comparação dos dados de RMN com a literatura,⁵⁵ que revelaram a presença de apenas um hidrogênio em δ 5,73 atribuído à amina e a presença dos sinais característicos da tosila em δ 7,19 e δ 7,53 para os hidrogênios metínicos e em δ 2,38 para a metila (Figura 22).

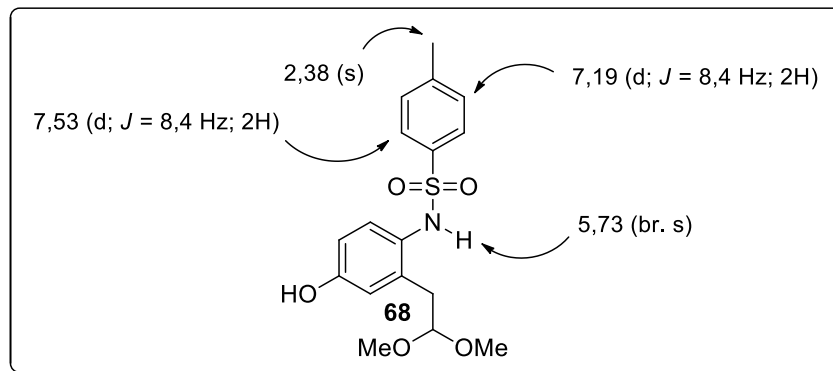
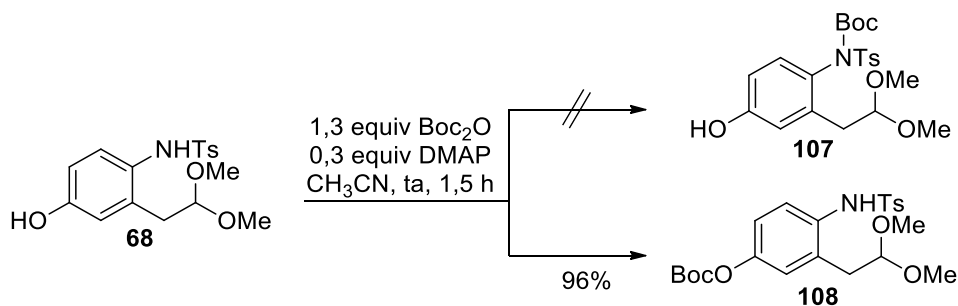


Figura 22. Dados de RMN selecionados do composto **68**.

3.2.3.2 Síntese do precursor da reação de Diels-Alder **69**

Visando a obtenção do intermediário tetrasubstituído **69**, que seria utilizado na reação de Diels-Alder, investigou-se inicialmente a proteção de **68** com o grupo Boc. Comparando-se a reatividade de um grupo fenólico com um grupo NH_2 frente a um eletrófilo, espera-se que o nitrogênio seja mais básico e nucleofílico em decorrência da sua menor eletronegatividade, o que está de acordo com o resultado obtido anteriormente na proteção seletiva do nitrogênio com o grupo tosila. Na presença de um grupo retirador de elétrons no nitrogênio, por sua vez, a reatividade de um grupo OH e um grupo NHT_5 torna-se mais próxima, de modo que é mais difícil prever em qual desses pontos uma segunda reação de proteção pode ocorrer. Efetuando-se a reação de proteção de **68** com Boc_2O na presença de quantidades catalíticas de DMAP em MeCN à temperatura ambiente, observou-se a completa conversão do material de partida com a formação de apenas um único produto. Nessas condições, a análise conjunta do espectro de RMN de ^1H e de NOESY 1D revelaram que o produto formado foi o composto *O*-Boc protegido **108** e não o composto *N*-Boc protegido **107** (Esquema 40).

Esquema 40



No experimento de RMN NOESY 1D é possível verificar correlações entre átomos que estão espacialmente próximos, irradiando-se um hidrogênio específico conhecido. A resposta é obtida de maneira que o sinal do hidrogênio irradiado fica no eixo positivo, enquanto que todos os hidrogênios que possuem interação com ele apresentam um sinal negativo, conforme pode ser observado na Figura 23. Em princípio, o hidrogênio irradiado (δ 8,28) poderia corresponder tanto ao hidrogênio do fenol quanto da amina. No entanto, analisando-se conjuntamente com os dados de RMN de ^1H desse composto (Figura 24), foi possível concluir que o sinal em δ 8,28 pertence à amina. Pela análise da Figura 23 pode-se observar que há uma interação do hidrogênio irradiado com o hidrogênio em δ 7,53 do anel aromático (d; $J = 8,5$ Hz). Além disso, verifica-se também uma correlação com os sinais da tosila em δ 7,58 (d; $J = 8,5$ Hz); do acetal em δ 4,34 (t; $J = 5,5$ Hz); das metoxilas em δ 3,33 (s) e dos hidrogênios benzílicos em δ 2,37 (d; $J = 5,5$ Hz), confirmando assim que a amina está desprotegida e o grupo Boc está, portanto, no oxigênio. Caso o produto formado fosse o fenol desprotegido **107**, esperaria-se uma correlação com os hidrogênios aromáticos em δ 7,05 (dd; $J = 8,5; 3$ Hz) e em δ 6,88 (d; $J = 3$ Hz), o que não foi observado.

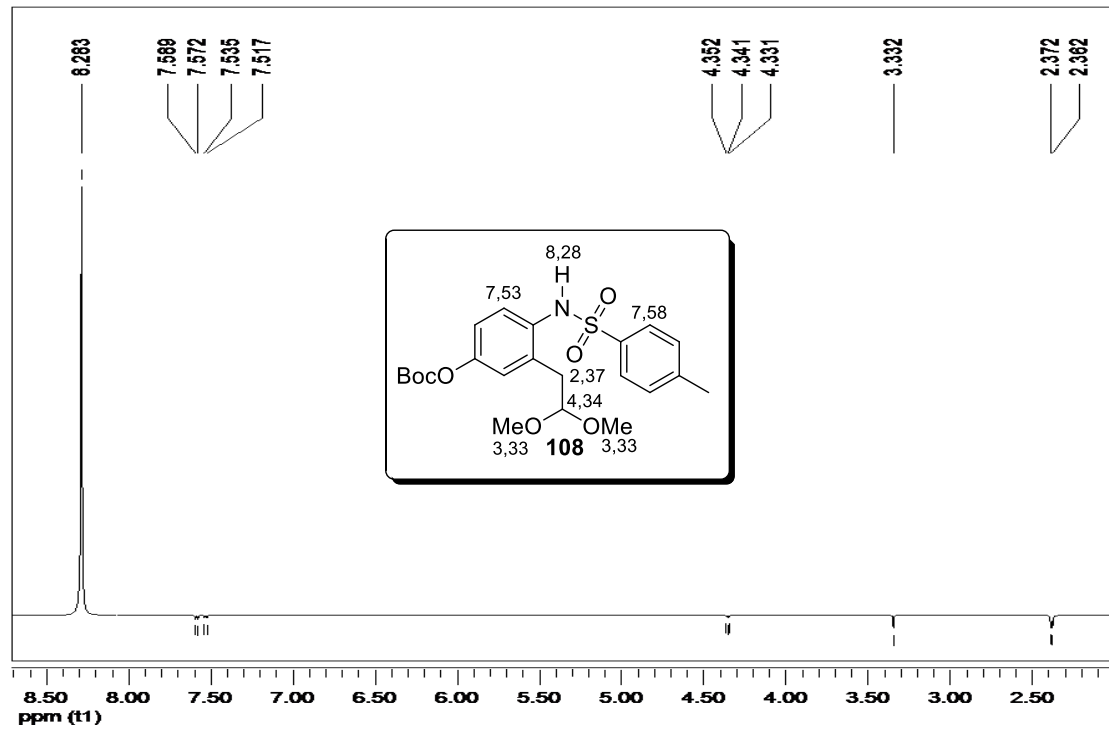


Figura 23. Espectro de RMN NOESY 1D de **108**.

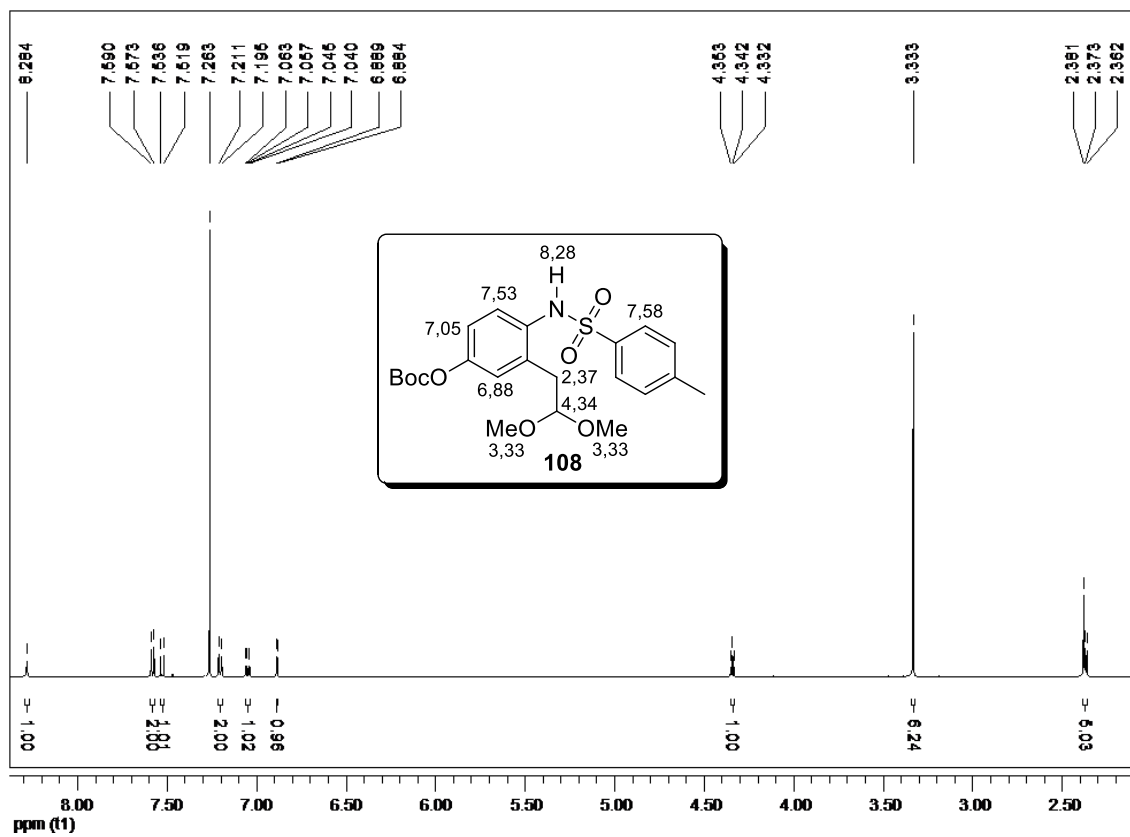


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **108**.

A presença do grupo Boc foi confirmada pelo aparecimento de um singlete em δ 1,55 referente aos hidrogênios metílicos e de sinais em δ 83,7 e em δ 151,6 no espectro de RMN de ^{13}C pertencentes ao carbono quaternário e à carbonila, respectivamente (Figura 25).

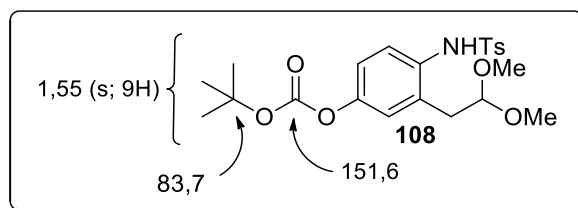
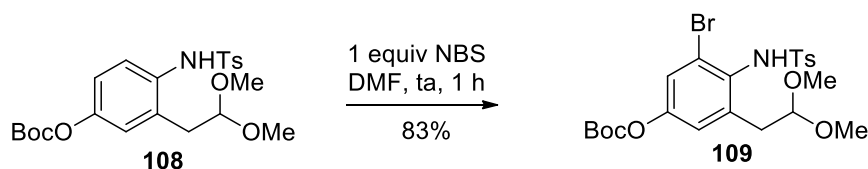


Figura 25. Dados de RMN selecionados de **108**.

Empregando-se o composto *O*-Boc protegido **108**, a regioseletividade da reação de bromação com NBS foi investigada. Nessa condição, apenas o composto monobromado **109** foi obtido em 83% de rendimento (Esquema 41).

Esquema 41



A obtenção do regioisômero **109** foi constatada pela análise das constantes de acoplamento dos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN de ^1H , no qual verificou-se a presença de dois dubletos em δ 7,33 e em δ 7,10 com valores de $J = 2,6$ Hz, característicos de uma interação em *meta* (Figura 26). A formação de **109** pode ser compreendida considerando a menor disponibilidade dos pares de elétrons do oxigênio na presença do grupo eletroatraente Boc, o que implica em um menor efeito dirigente.

Esse fato, aliado à maior eletronegatividade do oxigênio comparado ao nitrogênio, são responsáveis pela regioseletividade observada na reação de S_EAr .

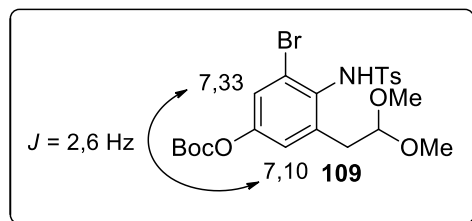
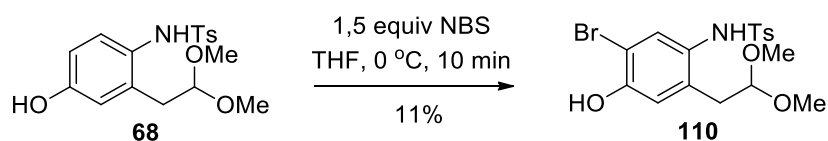


Figura 26. Constante de acoplamento dos hidrogênios em *meta* de **109**.

Diante desses resultados, estratégias alternativas foram investigadas considerando a necessidade do desenvolvimento de uma etapa de *orto*-bromação do fenol. Efetuando-se a reação de bromação direta do intermediário **68** com 1,5 equivalentes de NBS, o produto *orto*-bromado **110** foi isolado, porém em apenas 11% de rendimento (Esquema 42). Nessa condição, apreciável decomposição durante a purificação em coluna cromatográfica foi observada. Diversas tentativas de otimização foram realizadas investigando-se a influência da temperatura, solvente e equivalentes de NBS, mas em todas elas não se obteve sucesso.

Esquema 42



A estrutura do composto **110** foi confirmada pelo espectro de RMN de 1H , no qual notou-se um singlete em δ 8,70 referente ao hidrogênio aromático vizinho ao bromo e um tripleto em δ 6,81 correspondente ao hidrogênio adjacente ao grupo OH. Esse

padrão tripleto é decorrente do acoplamento alílico ($^4J = 0,9$ Hz) com os dois hidrogênios benzílicos (Figura 27).

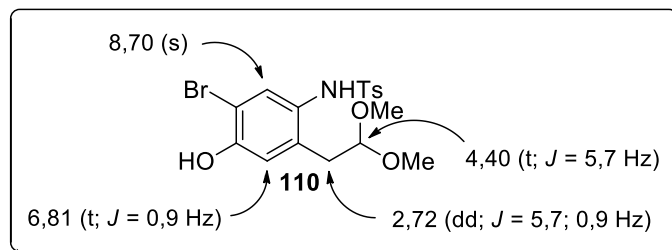
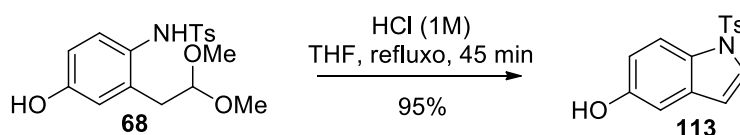


Figura 27. Dados de RMN selecionados do composto **110**.

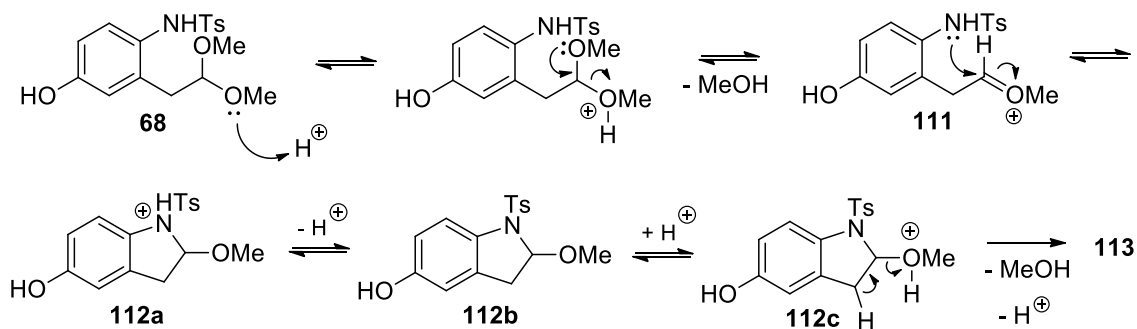
Paralelamente, investigou-se a viabilidade da indolização seguida de bromação, o que permitiria a construção direta de um dos anéis adicionais da molécula e evitaria a etapa de proteção com Boc. Efetuando-se a reação de **68** com HCl em THF sob refluxo, foi possível obter o composto indólico **113** em excelente rendimento (Esquema 43).

Esquema 43



O mecanismo para a formação do indol encontra-se no Esquema 44. Em meio ácido, há uma protonação inicial do oxigênio do acetal e eliminação de metanol para a obtenção do oxônio **111**, que sofre um ataque nucleofílico intramolecular gerando **112a**, que após uma sequência de desprotonação do nitrogênio/protonação do oxigênio forma **112c**. Por fim, com a eliminação de metanol para a formação da dupla e a perda de próton obtém-se **113**. Apesar das etapas descritas serem reversíveis, a reação é deslocada em direção ao produto devido à geração de um composto aromático estável e ao aumento de entropia do sistema.

Esquema 44



A formação de **113** foi confirmada pelo espectro de RMN de 1H com o surgimento de dois dubletos em δ 7,51 e em δ 6,53 referentes aos hidrogênios indólicos (Figura 28).

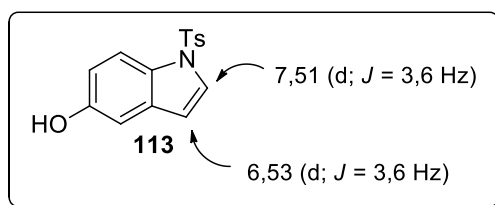
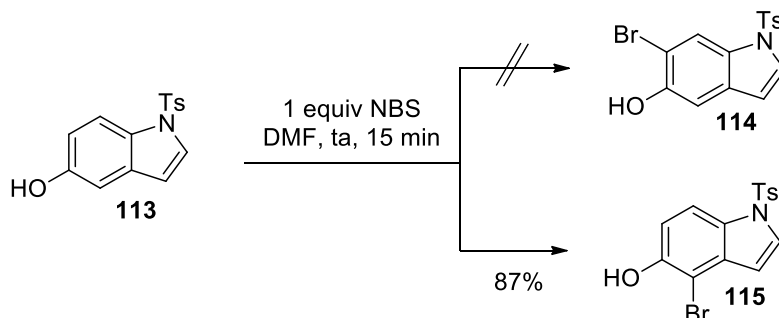


Figura 28. Dados de RMN de 1H selecionados do indol **113**.

É descrito na literatura que em reações de S_EAr de indóis contendo grupos retiradores de elétrons na posição N(1), o núcleo indólico é desativado para o ataque eletrofílico; por sua vez, a existência de um grupo oxigenado ativante, tal como o OH, favorece a substituição da unidade benzênica especialmente nas posições *orto* a esse grupo.⁸⁰ Promovendo-se a reação de **113** com NBS em DMF, obteve-se como único produto o composto bromado em C-4 **115**, que foi isolado em 87% de rendimento em apenas 15 min de reação. Nenhum traço do produto bromado em C-6 **114** foi observado (Esquema 45).

Esquema 45



A estrutura do produto formado foi confirmada pela magnitude da constante de acoplamento obtida para os hidrogênios do anel benzênico, que se apresentaram como dubletos com um valor de $J = 9\text{ Hz}$, característicos de uma interação em *orto* (Figura 29).

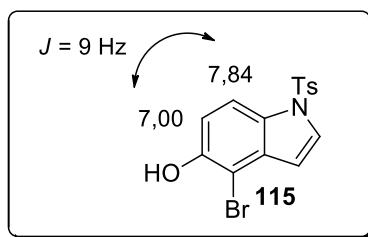
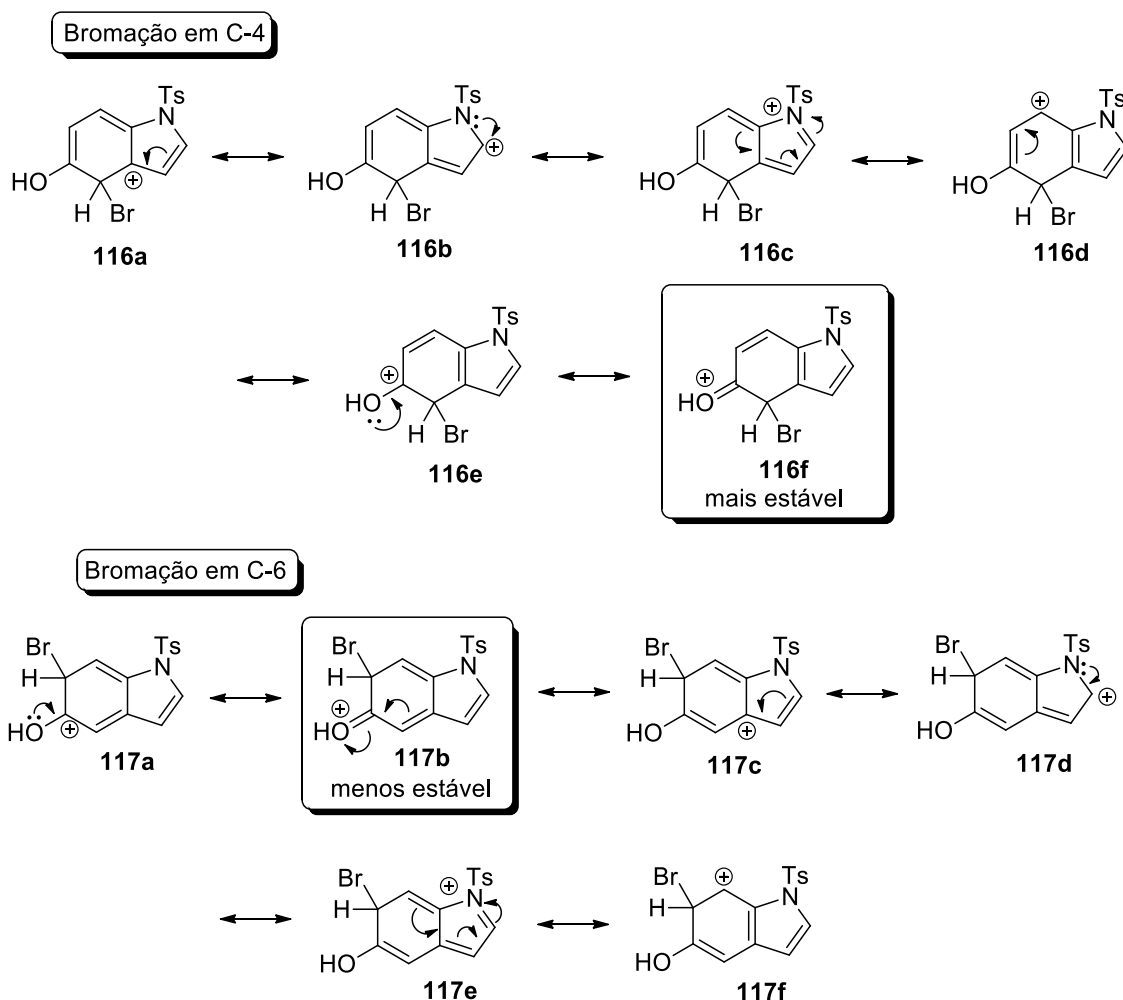


Figura 29. Constante de acoplamento dos hidrogênios *orto* de **115**.

Uma possível explicação para essa bromação regioseletiva está baseada na estabilização relativa dos intermediários de reação, conforme apresentado no Esquema 46. A análise das estruturas de ressonância dos carbocátions formados na bromação das posições C-4 e C-6 do indol **113** revela que em ambos os casos tanto o nitrogênio quanto o oxigênio são capazes de estabilizar por ressonância a carga positiva dos intermediários. Na substituição em C-4 a estrutura **116f** pode ser considerada a mais estável, na qual todos os átomos possuem octeto completo e a aromaticidade no pirrol é preservada. Já a estrutura análoga **117b**, obtida por substituição em C-6, apesar de possuir o octeto completo não preserva a aromaticidade no anel pirrólico, sendo,

portanto, menos estável. Logo, a substituição eletrofílica preferencial em C-4 deve resultar dessa diferença de estabilidade.

Esquema 46

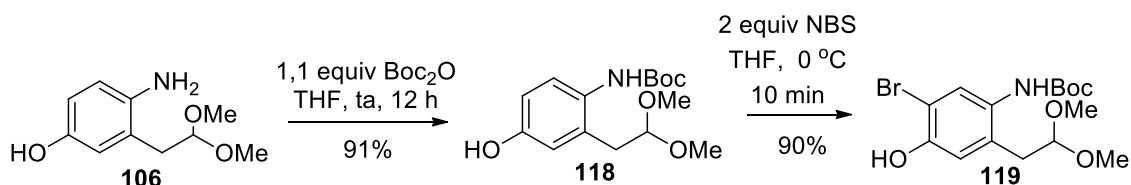


Assim, a regioseletividade observada na bromação do indol **113** demonstrou que a etapa de bromação deve necessariamente preceder à indolização; logo, essa rota foi inicialmente descartada.

Diante dos resultados obtidos, investigou-se também a reação de bromação do composto *N*-Boc-protegido **118**, preparado a partir da proteção seletiva do

intermediário **106**. Nessas condições, empregando-se 2 equivalentes de NBS em THF a 0 °C o produto **119** foi obtido em 90% de rendimento (Esquema 47).

Esquema 47



De maneira semelhante ao observado no espectro de RMN de ^1H de **110**, houve o surgimento de um singleto em δ 7,34 e de um tripleto em δ 6,78 devido ao acoplamento alílico (Figura 30).

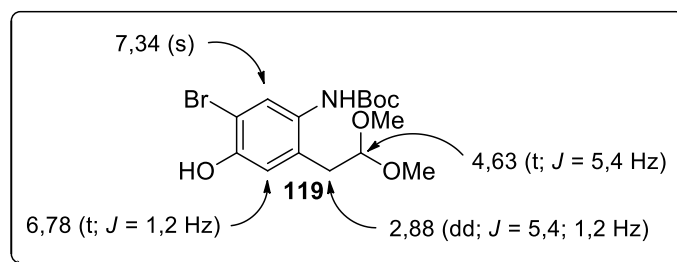


Figura 30. Dados de RMN de ^1H selecionados do produto *orto*-bromado **119**.

De posse do composto **119**, testes para a proteção do fenol foram realizados, empregando-se o reagente fenil triflimida como fonte de triflato e MeCN como solvente. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3. Empregando 2,1 equivalentes de Et_3N como base (pK_{aH} em H_2O = 10,75) o produto desejado **120** foi obtido em 21% de rendimento após 2 horas de reação (Entrada 1). Na presença de uma base um pouco mais forte, tal como o DBU (pK_{aH} em H_2O = 13,5), observou-se o completo consumo do material de partida em apenas 10 minutos, mas nesse caso o produto **120** foi isolado em apenas 5% de rendimento, de modo que uma decomposição quase completa foi

observada (Entrada 2). Empregando uma base mais fraca, como o DMAP (pK_{aH} em $H_2O = 9,2$), somente material de partida foi recuperado mesmo após um período de 23 horas (Entrada 3). Com a utilização de DIPEA, uma base similar em força à Et_3N porém estericamente impedida (pK_{aH} em $H_2O = 10,7$), observou-se uma expressiva melhora na reação e o produto foi isolado em 71% de rendimento após 16 horas (Entrada 4). Por fim, os resultados mostraram que o emprego de uma quantidade quase estequiométrica de base (1,1 equiv de DIPEA) foi suficiente para a conversão completa do material de partida, indicando que o hidrogênio do fenol é preferencialmente o mais ácido. Nessas condições, o produto **120** foi obtido em 86% de rendimento após 15 horas de reação (Entrada 5).

Tabela 3. Testes para a proteção de **119** com $PhNTf_2$.

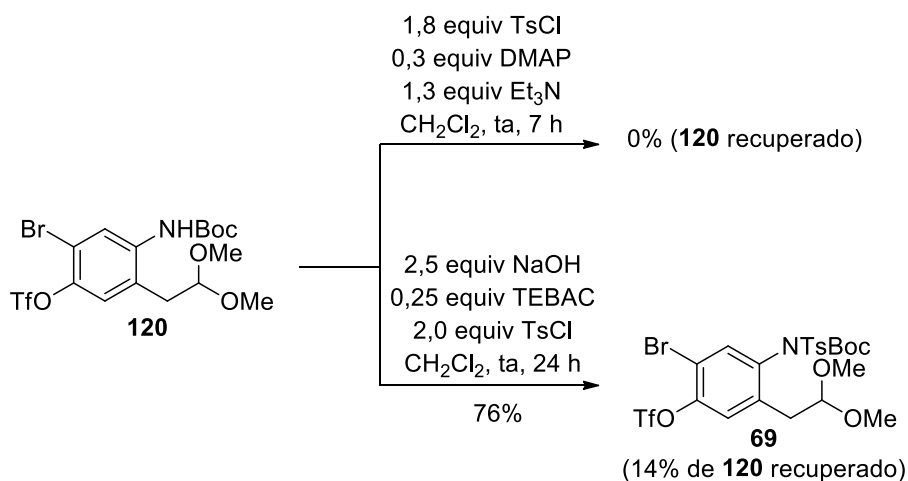
Entrada	Base	Tempo	Rendimento
1	Et_3N	2 h	21% ^[a]
2	DBU	10 min	5% ^[a]
3	DMAP	23 h	0% (119 recuperado)
4	DIPEA	16 h	71%
5	DIPEA ^[b]	15 h	86%

[a] decomposição [b] 1,1 equiv

A última etapa para a síntese do intermediário **69** foi alcançada efetuando-se uma reação de proteção do nitrogênio de **120** com o grupo tosila (Esquema 48). Para esses testes apenas bases relativamente fortes e pouco volumosas foram utilizadas,

considerando que há certo impedimento estérico na região em que deve ocorrer a desprotonação. Empregando Et₃N como base e DMAP como catalisador nucleofílico, apenas material de partida foi recuperado. Utilizando uma base mais forte, tal como o NaOH (pK_{aH} em H₂O = 15,7) e quantidades catalíticas de TEBAC,⁸¹ o produto desejado **69** foi obtido em 76% de rendimento após coluna cromatográfica. Nessa reação a utilização do catalisador de transferência de fase é fundamental, considerando que o hidróxido de sódio possui uma baixa solubilidade na fase orgânica.

Esquema 48



No espectro de RMN de ¹H de **69**, além dos sinais característicos da tosila, notou-se também que as duas metoxilas apresentaram deslocamentos químicos ligeiramente diferentes, o que pode ser explicado pelo aumento do impedimento estérico com a introdução da tosila, que limita a rotação da ligação carbono-carbono (Figura 31).

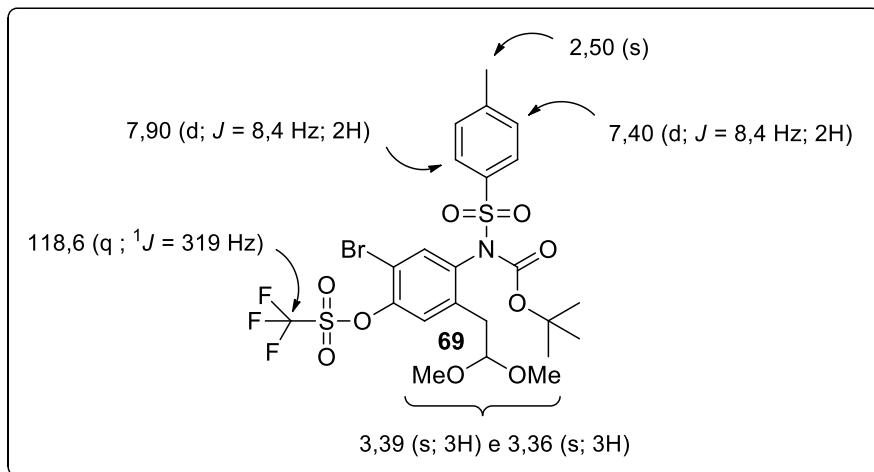
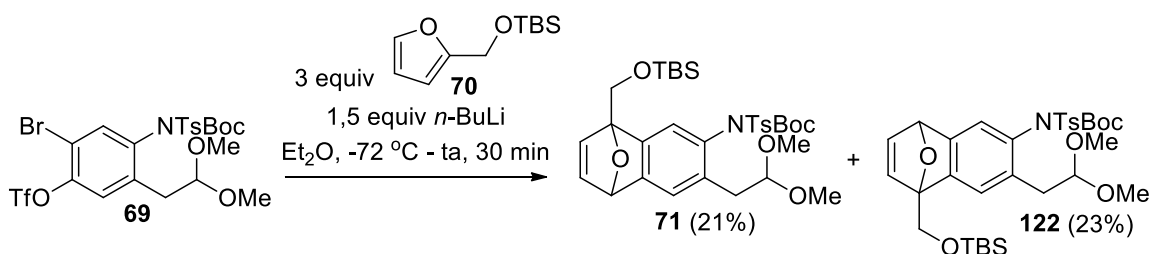


Figura 31. Dados de RMN selecionados de **69**.

3.2.3.3 Estudos da reação de Diels-Alder

De posse do intermediário **69**, os testes para a reação de Diels-Alder foram iniciados. Efetuando-se a reação com o derivado furânico **70** na presença de *n*-BuLi em Et₂O como solvente, obteve-se o produto desejado **71** juntamente com o seu regioisômero **122** em uma proporção de aproximadamente 1:1 (Esquema 49). Nesse caso a existência de dois grupos volumosos no anel benzênico não foi suficiente para induzir uma aproximação seletiva entre o dieno e o dienófilo, o que explica a formação dos dois regioisômeros observados.

Esquema 49



A análise dos espectros de RMN desses compostos revelou que para cada um dos regioisômeros o padrão de sinais é duplicado e dois produtos estão presentes (Figura 32), provavelmente devido à presença de rotâmeros em decorrência da rotação restrita em torno do nitrogênio.

A identificação de cada um dos regioisômeros foi efetuada através de experimentos de RMN NOESY 1D, conforme exemplificado para **71** na Figura 33. Irradiando-se o hidrogênio benzílico ligado ao oxigênio em δ 5,69-5,68, observou-se interação espacial com os hidrogênios da dupla em δ 7,05-6,92 e com um singlete em δ 7,35, que foi atribuído ao hidrogênio vizinho do anel aromático. Irradiando-se os hidrogênios benzílicos em δ 3,02-2,62, notou-se interação com os hidrogênios do acetal em δ 4,58-4,52; com as metoxilas em δ 3,37-3,32 e com o hidrogênio em δ 7,35, confirmando a estrutura de **71**. Caso o espectro de RMN correspondesse ao regioisômero **122** essa última interação não seria observada.

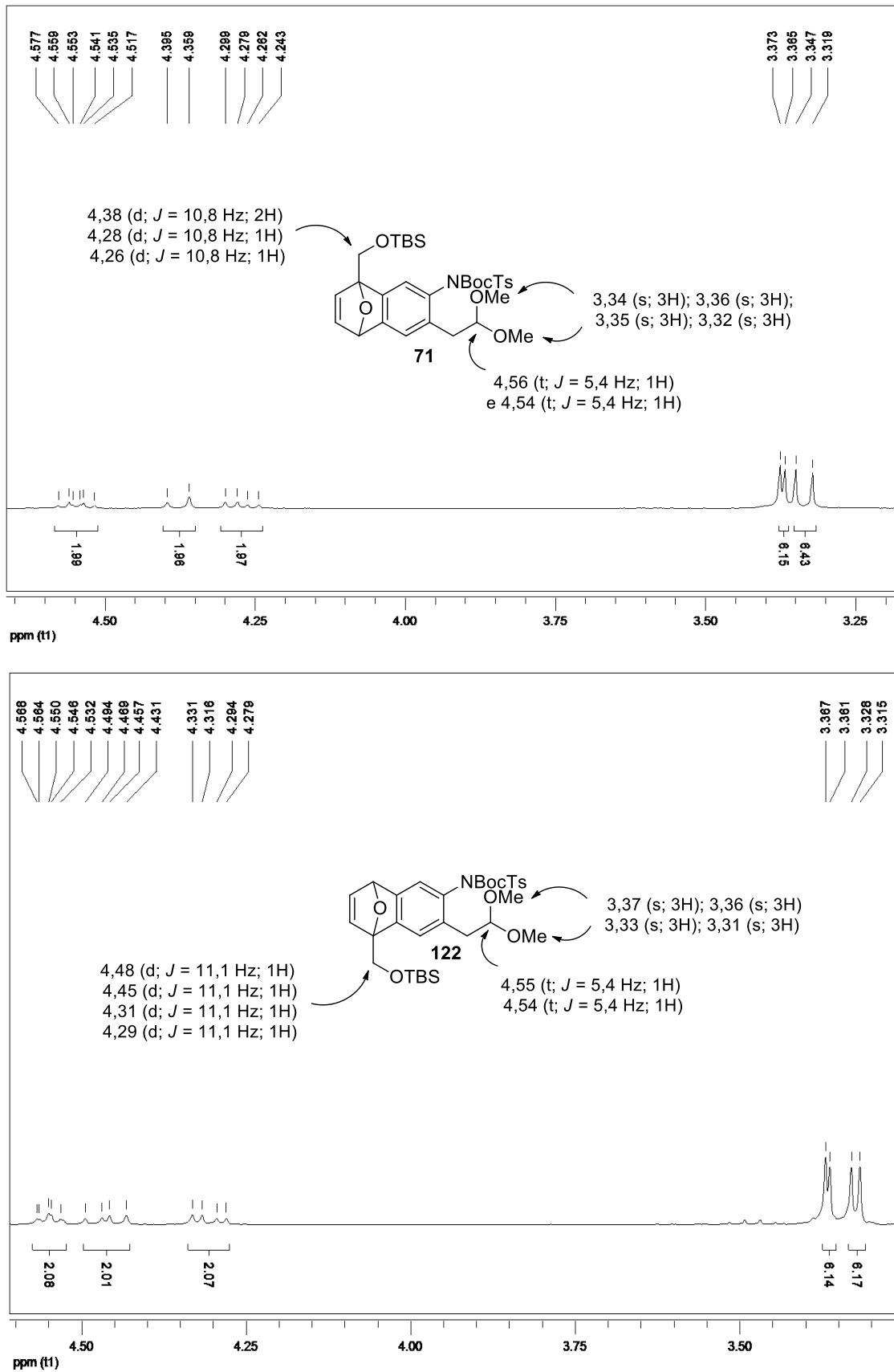


Figura 32. Expansão dos espectros de RMN de ^1H dos regioisômeros **71** e **122**.

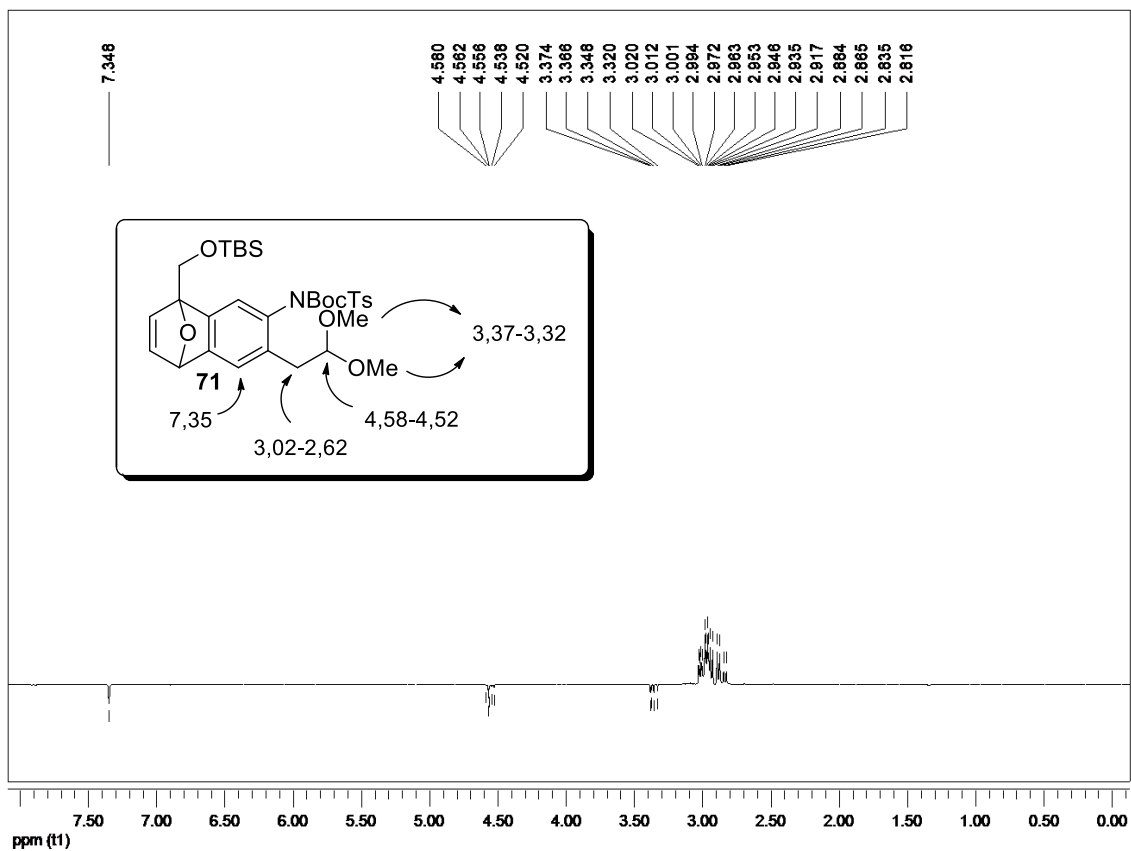
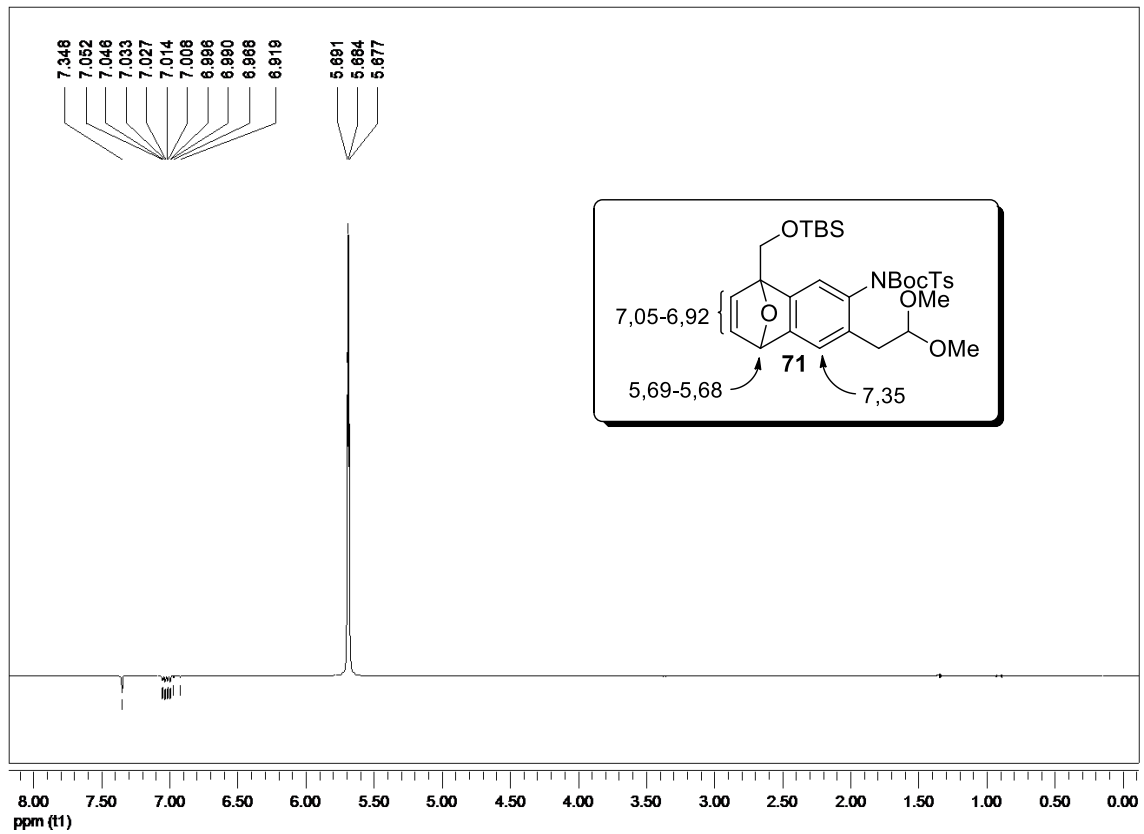
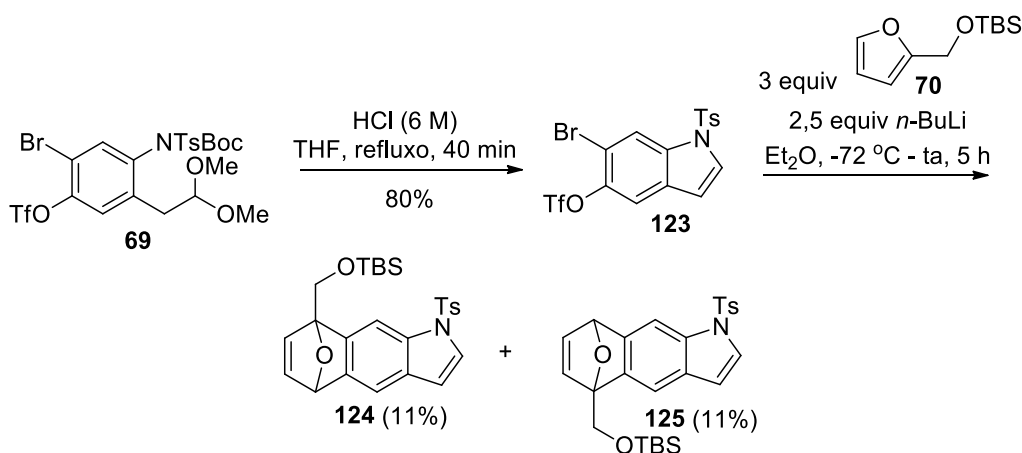


Figura 33. Espectros de RMN NOESY 1D do regioisômero **71**.

Considerando a baixa regioseletividade observada na reação de Diels-Alder com o intermediário **69**, investigou-se também a reação de cicloadição empregando o indol **123** como substrato, que foi preparado a partir da desproteção do grupo Boc em meio ácido seguido de indolização. Reações de Diels-Alder empregando indóis como substratos podem representar uma estratégia interessante na síntese total de produtos naturais.^{82,83} Apesar dessa importância, o número de trabalhos que descrevem esse tipo de transformação é escasso e todos se restringem à utilização de dibromo indóis como precursores. Efetuando-se a reação de Diels-Alder com o bromo triflato **123**, uma mistura regioisomérica 1:1 dos compostos **124** e **125** foi obtida em baixo rendimento (Esquema 50).

Esquema 50



A identificação de cada um dos regioisômeros foi realizada novamente através de experimentos de RMN NOESY 1D, conforme apresentado na Figura 35 e Figura 36. Irradiando-se o hidrogênio benzílico ligado ao oxigênio em δ 5,68, observou-se acoplamento com os hidrogênios da ligação dupla na região δ 7,01-6,96 e também com um singlete em δ 7,29 atribuído ao hidrogênio do anel aromático. Em um segundo

experimento, irradiando-se o hidrogênio em δ 7,29 verificou-se a existência de um acoplamento com o hidrogênio em δ 6,53, que corresponde ao H-3 do anel indólico. Esse resultado possibilitou a identificação da estrutura de **124** (Figura 35). Realizando-se os mesmos experimentos com o outro regioisômero verificou-se que ao irradiar o hidrogênio do anel benzênico em δ 7,85 não houve acoplamento com o hidrogênio indólico e apenas com o benzílico em δ 5,73, confirmando então se tratar do regioisômero **125** (Figura 36).

Diferentemente dos regioisômeros **71** e **122**, os espectros de RMN dos produtos **124** e **125** não apresentaram sinais duplicados. A formação do anel de seis membros em ambos os compostos foi confirmada pelo aparecimento dos hidrogênios diastereotópicos na região δ 4,49-4,29; dos hidrogênios benzílicos em δ 5,68 e 5,73 e dos hidrogênios da dupla em δ 7,02-6,94 no espectro de RMN de ^1H (Figura 34).

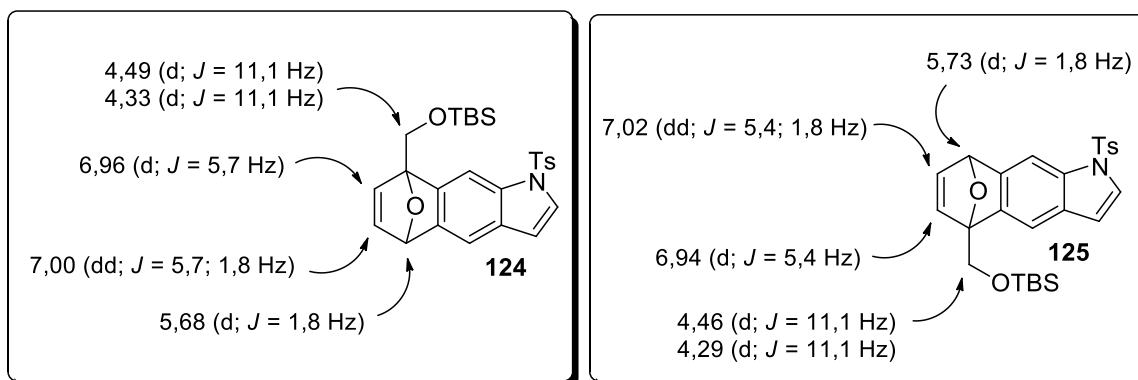


Figura 34. Dados de RMN de ^1H selecionados dos regioisômeros **124** e **125**.

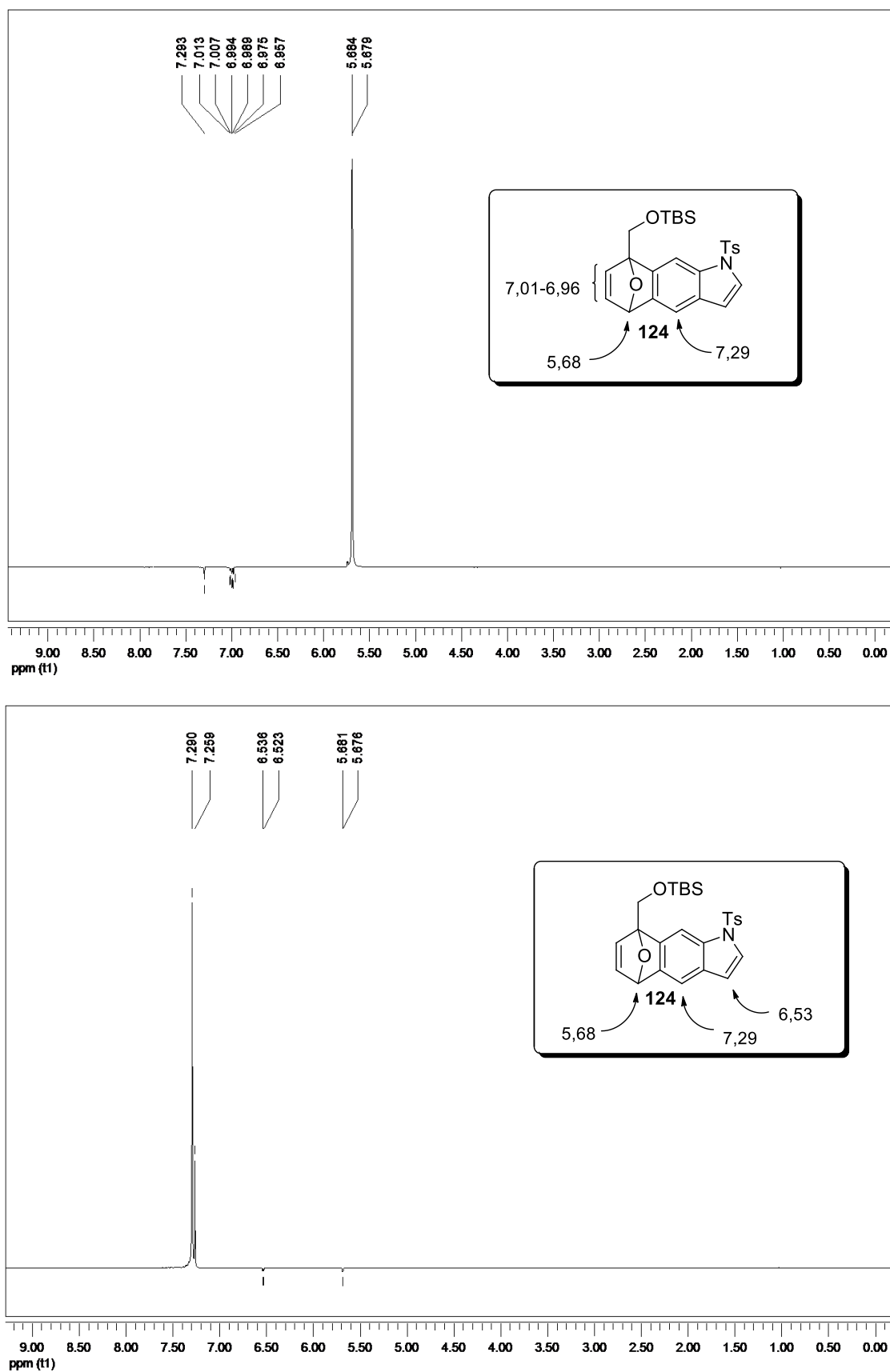


Figura 35. Espectros de RMN NOESY 1D do regioisômero **124**.

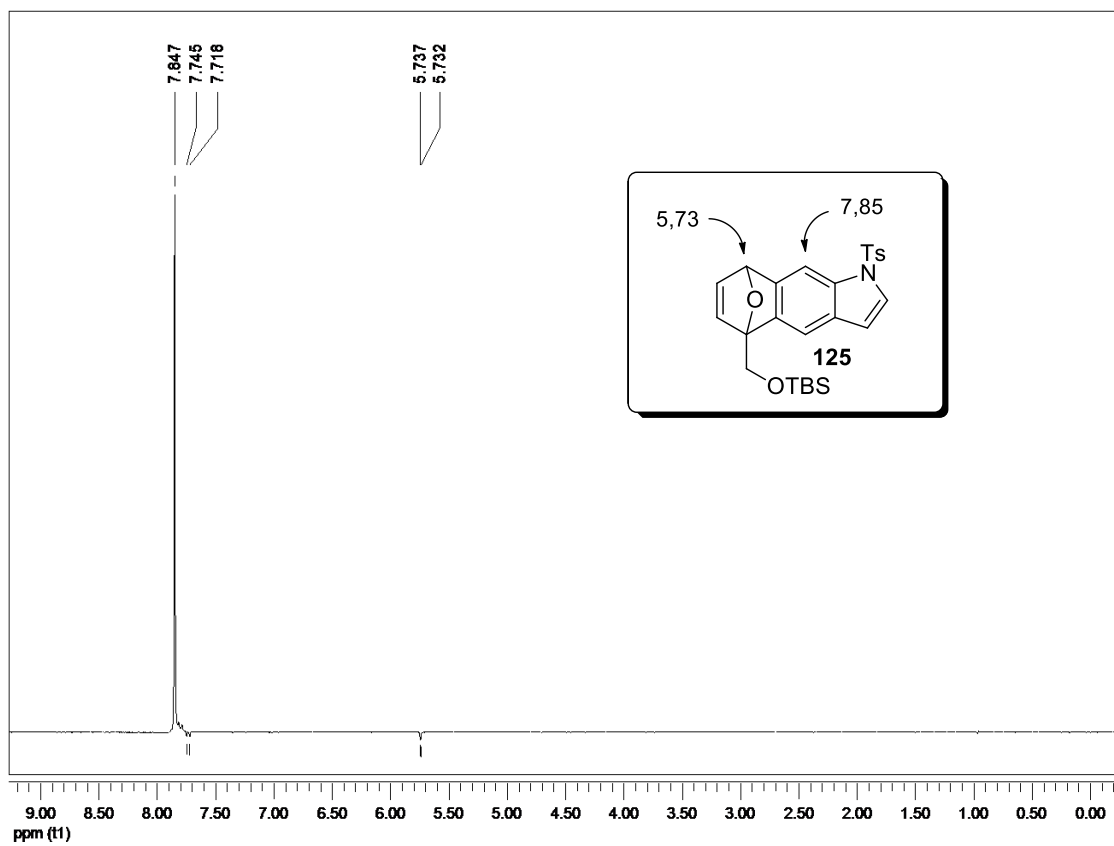
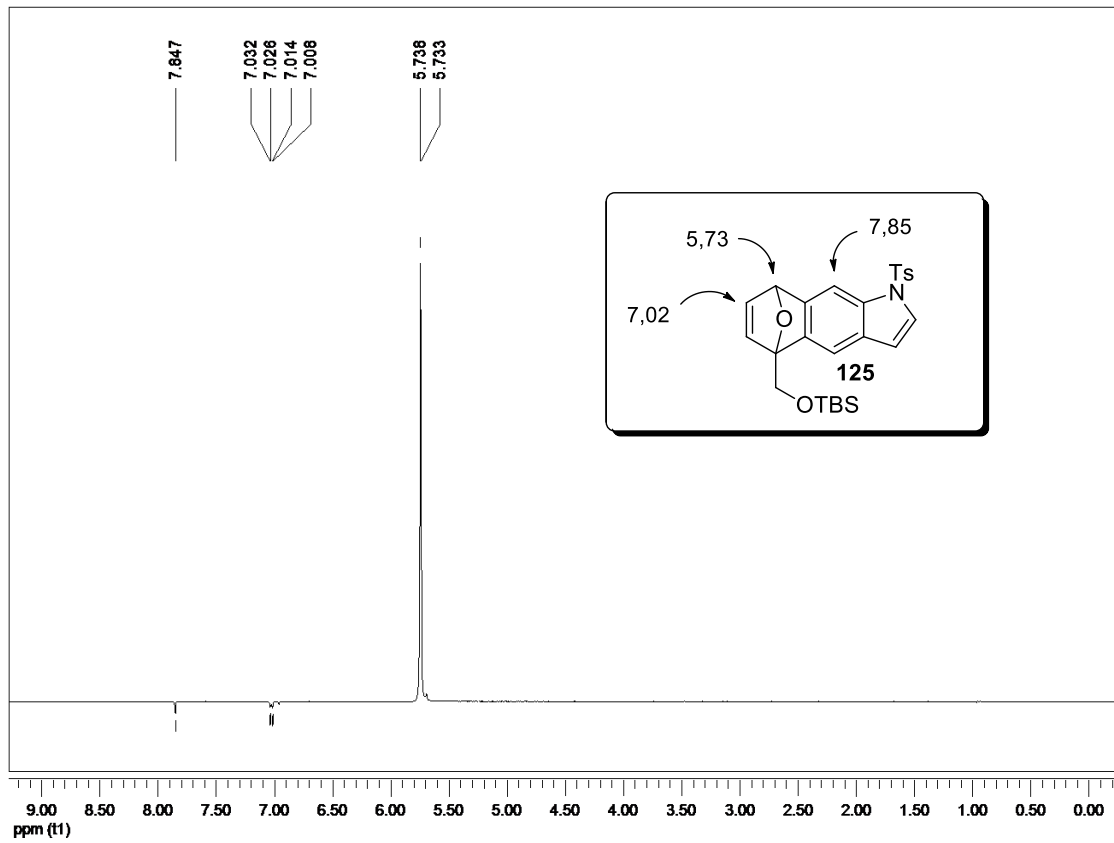
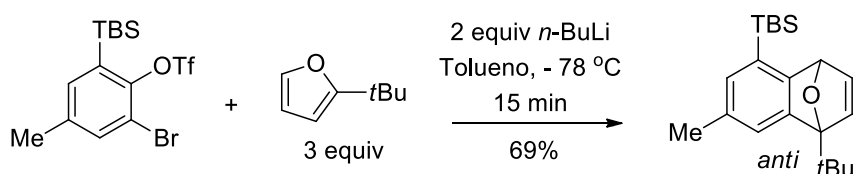


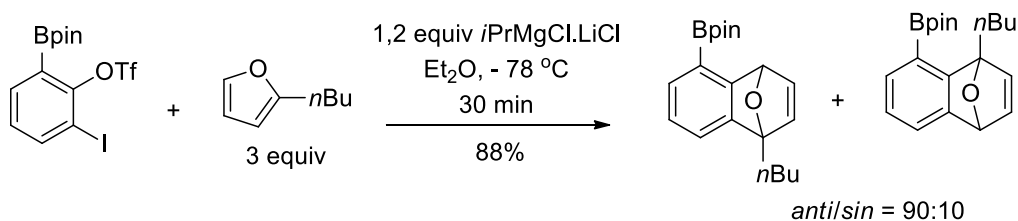
Figura 36. Espectros de RMN NOESY 1D do regioisômero **125**.

Diante dos baixos rendimentos e regioseletividades insatisfatórias obtidas nas reações de Diels-Alder, mudanças na rota inicialmente planejada (Esquema 17) mostraram-se necessárias. Na literatura é conhecido que grupos do tipo *tert*-butildimetilsilil⁸⁴ e pinacolboril⁸⁵ favorecem reações de Diels-Alder regioseletivas entre benzenos não simetricamente substituídos e derivados furânicos, de modo que o regioisômero *anti* é preferencialmente obtido (Esquema 51). Nesse contexto, supôs-se que uma transformação análoga poderia ser alcançada inserindo-se um grupo volumoso específico *orto* ao fenol, cuja remoção poderia ser realizada posteriormente.

Esquema 51



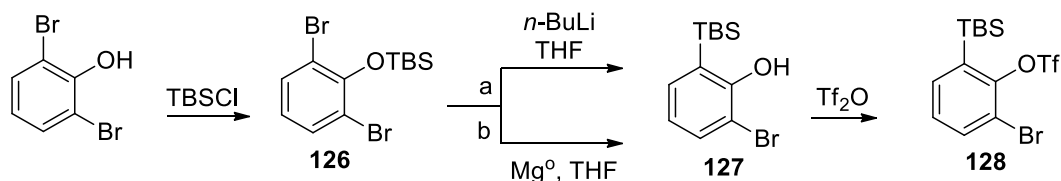
Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7673.



Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5563.

No caso da preparação de substratos silil substituídos, tal como **128**, a inserção do grupo TBS ocorre tipicamente a partir de um 2,6-dibromofenol como precursor (Esquema 52).^{84,86} Após a obtenção do silil éter **126**, o rearranjo do grupo silício pode ser mediado por *n*-BuLi ou magnésio metálico, formando **127**, seguido finalmente por uma etapa de proteção com um reagente adequado.

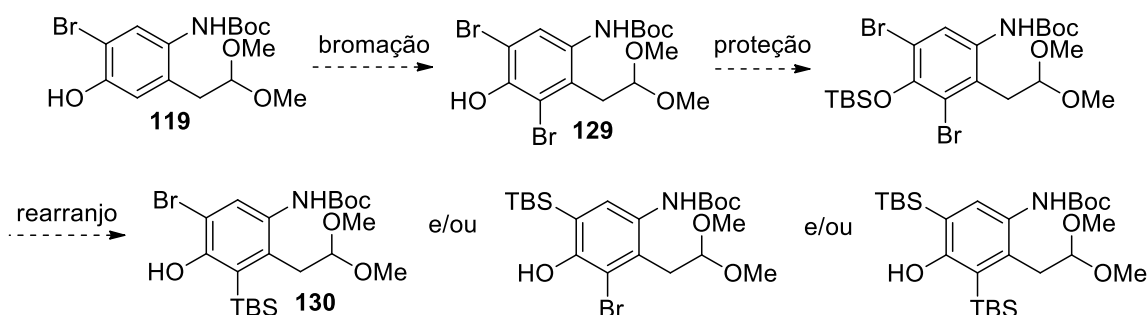
Esquema 52



a. Akai et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7673.
 b. Hasegawa et al. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 455.

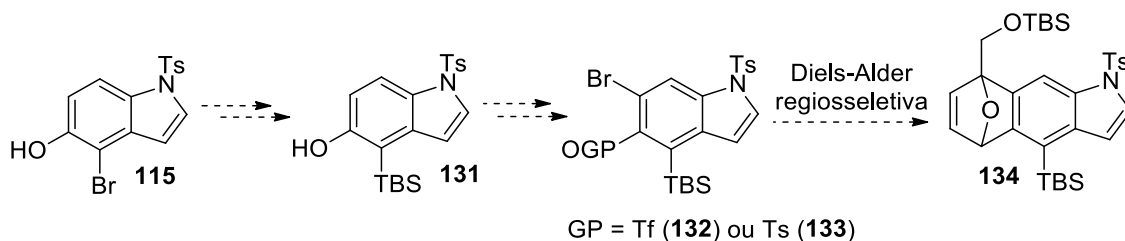
Nesses trabalhos, todos os exemplos restringem-se somente a substratos dibromados simétricos, de modo que aspectos de seletividade do rearranjo não são explorados. Assim, presumiu-se que a preparação de um precursor dibromado como **129** não seria viável, considerando as prováveis dificuldades de se controlar a reação para se obter apenas o produto **130** desejado (Esquema 53).

Esquema 53



Nesse contexto, vislumbrou-se que o intermediário monobromado **115**, obtido anteriormente na reação de bromação do indol **113**, pudesse ser utilizado para inserir seletivamente o grupo TBS formando **131** (Esquema 54). Na sequência, uma segunda etapa de bromação seguida de proteção permitiria obter os precursores **132** ou **133**, que após uma reação de Diels-Alder regioseletiva poderia resultar em **134**, conforme será discutido em detalhes a seguir.

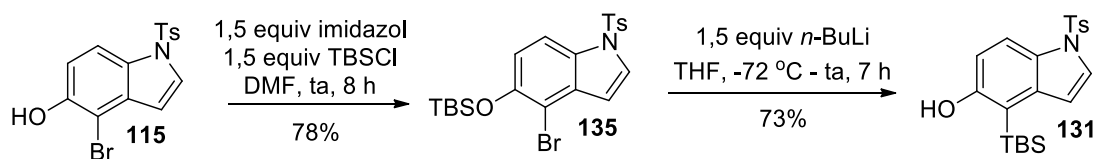
Esquema 54



3.2.3.4 Diels-Alder regioseletiva: Síntese do intermediário 134

Inicialmente, reagiu-se **115** com imidazol e TBSCl em DMF, obtendo-se o éter de silício **135**, que foi então utilizado na etapa de rearranjo com *n*-BuLi para a preparação do silil indol **131** em 73% de rendimento (Esquema 55).

Esquema 55



A formação do produto **131** foi confirmada pelo desaparecimento do sinal em δ 106,3 pertencente ao carbono ligado ao bromo e a presença dos sinais em δ 0,89 e em δ 0,43 referente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila e aos metílicos do TBS, respectivamente, e de um sinal em δ 4,81 atribuído à hidroxila (Figura 37).

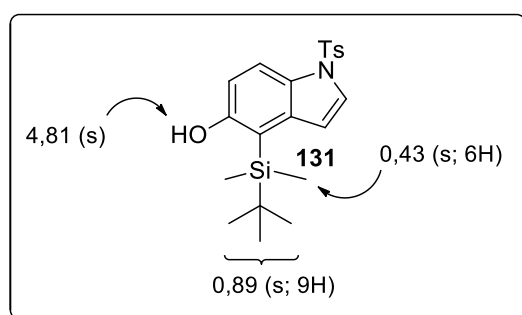
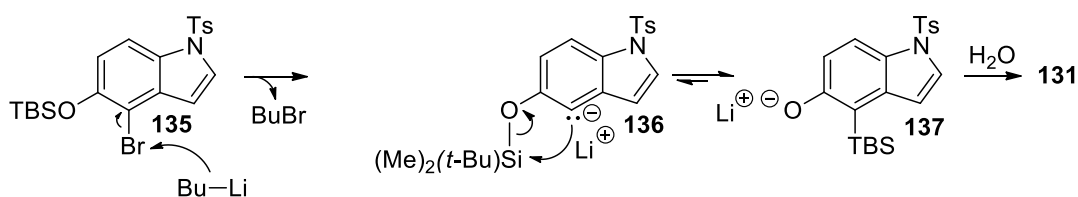


Figura 37. Dados de RMN de ^1H selecionados de **131**.

O mecanismo para a formação de **131** encontra-se no Esquema 56. Inicialmente há formação do trialquililóxi carbânion **136**, após uma reação de troca halogênio-metal de **135** mediada pelo reagente *n*-BuLi. A espécie **136** está em equilíbrio com o ânion trialquilil fenóxido **137**, cuja formação é favorecida em baixas temperaturas.⁸⁷ Por fim, com uma etapa de protonação obtém-se **131**.

Esquema 56



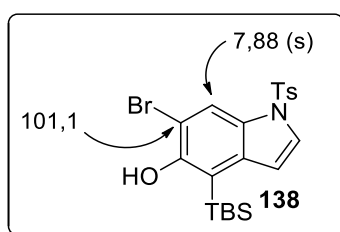
De posse do composto **131**, a reação de *orto*-bromação do fenol foi investigada (Tabela 4). Empregando-se 1,1 equivalentes de NBS em $CHCl_3$ à temperatura ambiente, o produto **138** foi obtido em 27% de rendimento (Entrada 1). Substituindo-se o reagente de bromação por DBDMH,⁸⁸ o mesmo produto foi obtido em 72% em um menor tempo reacional (Entrada 2). Diminuindo-se a quantidade de DBDMH para 0,6 equivalentes, a reação não foi prejudicada e **138** foi isolado em 90% de rendimento (Entrada 3). Efetuando-se essa transformação em CH_2Cl_2 como solvente o produto foi obtido em 58% (Entrada 4). Por fim, com o decréscimo da temperatura para 0 °C o rendimento diminuiu significativamente (Entrada 5). Logo, o melhor resultado foi obtido empregando-se DBDMH em $CHCl_3$ à temperatura ambiente (Entrada 3).

Tabela 4. Testes para a bromação de **131**.

Entrada	Reagente	Solvente	Temperatura	Tempo	Rendimento
1	NBS ^[a]	CHCl ₃	ta	1 h	27%
2	DBDMH ^[a]	CHCl ₃	ta	0,5 h	72%
3	DBDMH ^[b]	CHCl ₃	ta	1,5 h	90%
4	DBDMH ^[b]	CH ₂ Cl ₂	ta	1 h	58%
5	DBDMH ^[b]	CHCl ₃	0 °C	2 h	45%

[a] 1,1 equiv [b] 0,6 equiv

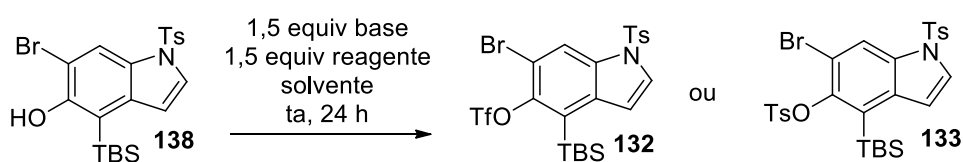
Comparando-se o espectro de RMN de ¹H de **138** com o de seu precursor **131** notou-se o desaparecimento dos dubletos referentes aos dois hidrogênios aromáticos e o surgimento de um singlete em δ 7,88. No espectro de RMN de ¹³C a presença de um sinal em δ 101,1 atribuído ao carbono quaternário ligado ao bromo também confirmou a formação do produto (Figura 38).

**Figura 38.** Dados de RMN selecionados de **138**.

Visando a obtenção do precursor da Diels-Alder, testes para a proteção da hidroxila de **138** com os grupos triflato e tosila foram realizados. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 5. Empregando-se DIPEA, Et₃N e *t*-BuOK como bases na

presença de Tf_2O somente material de partida foi recuperado (Entradas 1-3). Substituindo-se o reagente de proteção por PhNTf_2 praticamente o mesmo resultado foi observado, sendo que em alguns casos observou-se também um pouco de decomposição (Entradas 4-6). Efetuando-se a reação com o sistema NaOH/TEBAC , obteve-se a completa degradação do material de partida (Entrada 7). Nesses testes, apesar da utilização de bases relativamente fortes, nenhum traço do produto protegido **132** foi observado, indicando uma provável baixa reatividade dos reagentes de proteção com triflato. Essa ideia foi confirmada substituindo-se Tf_2O por TsCl , que forneceu o produto desejado **133** com excelente rendimento em apenas duas horas de reação (Entrada 8).

Tabela 5. Testes para a proteção de **138** com triflato e tosila.

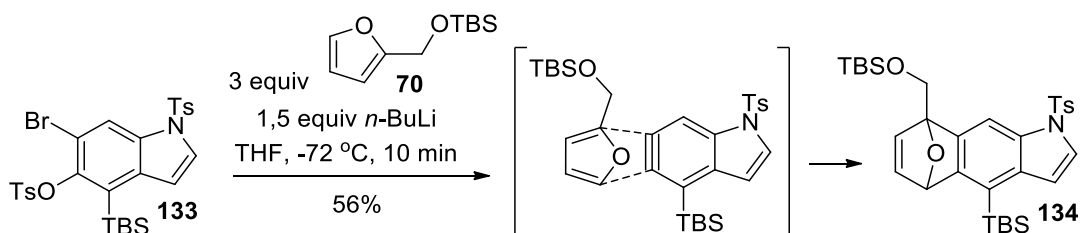


Entrada	Base	Reagente	Solvente	Rendimento
1	DIPEA	$\text{Tf}_2\text{O}^{[a]}$	CH_2Cl_2	0% (138 recuperado)
2	Et_3N	$\text{Tf}_2\text{O}^{[a]}$	CH_2Cl_2	0% (138 recuperado)
3	<i>t</i> -BuOK ^[b]	$\text{Tf}_2\text{O}^{[a]}$	THF	0% (138 recuperado)
4	DIPEA	PhNTf_2	CH_2Cl_2	0% (138 recuperado)
5	Et_3N	PhNTf_2	CH_2Cl_2	0% (138 recuperado)
6	<i>t</i> -BuOK ^[b]	PhNTf_2	THF	0% (138 recuperado/ decomposição)
7	$\text{NaOH}^{[b][c]}$	PhNTf_2	CH_2Cl_2	0% (decomposição)
8	<i>t</i> -BuOK ^[b]	$\text{TsCl}^{[d]}$	THF	91% de 133

[a] Adição a 0 °C [b] 2 equiv [c] 0,3 equiv TEBAC [d] 1,8 equiv e 2 h.

Por fim, submetendo **133** às condições da Diels-Alder previamente utilizadas com outros substratos, a reação procedeu com completa regioseletividade obtendo-se o produto *anti* **134** em 56% de rendimento (Esquema 57).

Esquema 57



A estrutura de **134** foi confirmada por RMN NOESY 1D, no qual irradiando-se o hidrogênio benzílico ligado ao oxigênio em δ 5,85 observou-se interação com o hidrogênio da dupla em δ 7,06 e com os do -TBS em δ 0,89; δ 0,39 e δ 0,35 (Figura 39).

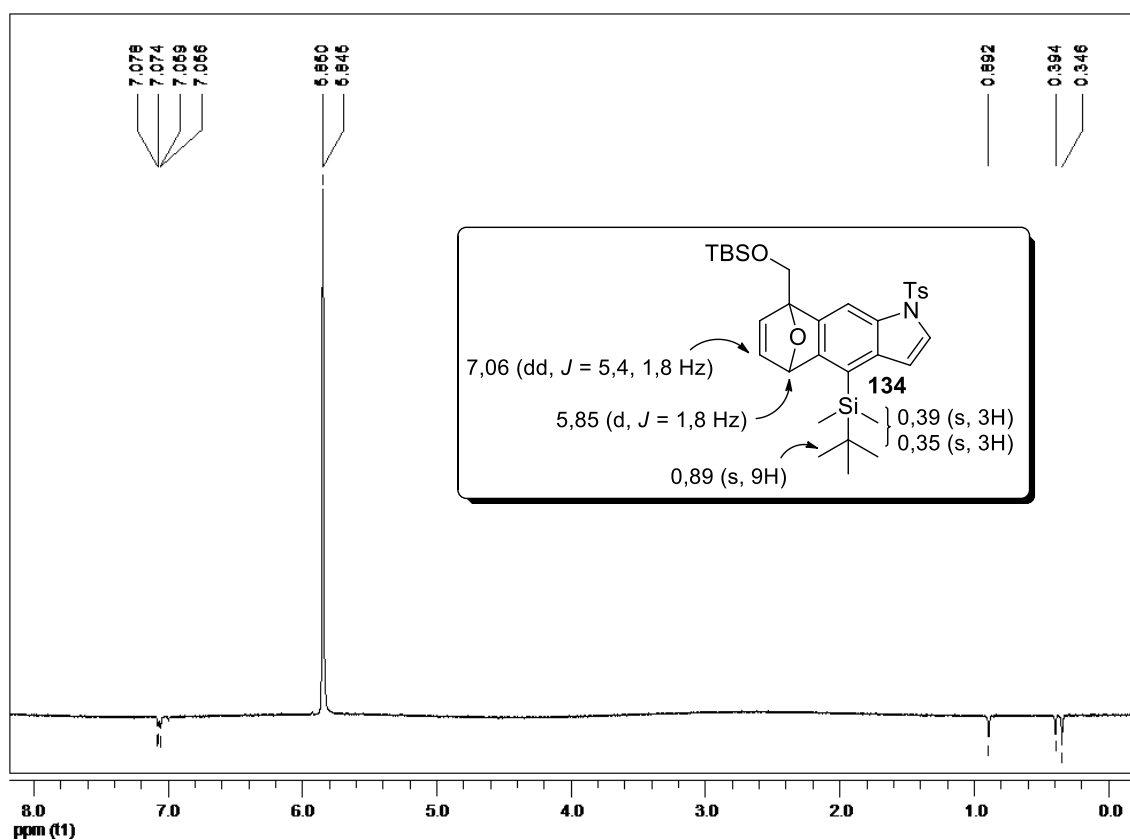
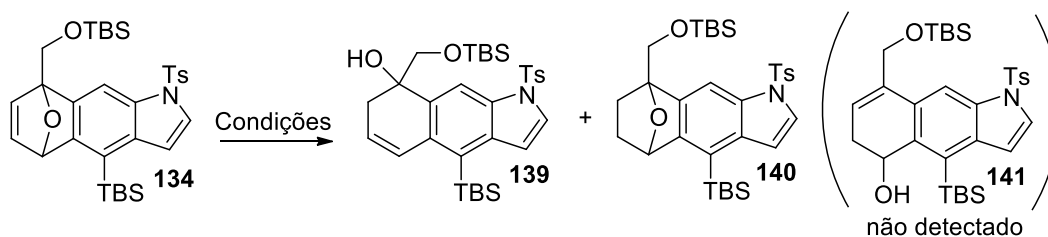


Figura 39. Espectro de RMN NOESY 1D do regioisômero *anti* **134**.

3.2.3.5 Estudo da reação de abertura de anel redutiva do alqueno oxabicíclico **134**

De posse do intermediário **134**, condições para a abertura de anel redutiva foram investigadas, baseando-se nos métodos previamente testados com o composto modelo. Os resultados encontram-se na Tabela 6. Inicialmente, a viabilidade da transformação empregando o sistema hidreto/cobre foi avaliada. Efetuando-se a reação com o agente redutor LiBHET_3 somente material de partida foi recuperado (Entrada 1). Já na presença de $\text{sec-Bu}_3\text{LiBH}$ uma mistura complexa de produtos não identificados foi formada (Entrada 2). Promovendo-se a reação com $\text{NiBr}_2\cdot\text{DME}/\text{DIBAL-H}^{56,66}$ observou-se a completa conversão de **134**, porém sem nenhum traço do produto desejado **141**. Nessa reação isolou-se 10% do seu regioisômero **139** juntamente com 29% do produto de hidrogenação **140** (Entrada 3). Substituindo-se o catalisador por $\text{Ni}[\text{P}(\text{OPh})_3]_4$ e o ligante por dppb^{56} o produto **139** foi obtido em 20% de rendimento (Entrada 4). Efetuando-se a reação com o sistema $\text{Pd}(\text{BINAP})\text{Cl}_2$ e zinco na presença de ácido acético à temperatura ambiente, exatamente como desenvolvido por Cheng e col.,⁶⁷ apenas material de partida foi recuperado (Entrada 5). Por fim, modificando-se esse método descobriu-se que o aumento nas quantidades de catalisador e ácido acético na presença de THF como solvente, seguido do aquecimento da segunda etapa de reação a 75 °C em um tubo selado são capazes de fornecer o produto de abertura **139** em 72% de rendimento (Entrada 6).

Tabela 6. Testes para a abertura de anel redutiva de anel de **134**.

Entrada	Condições	Rendimento
1	i) 0,3 equiv CuCl 0,3 equiv PPh ₃ THF, 70 °C, 30 min ii) 2 equiv LiBHET ₃ , 5 h	0% (134 recuperado)
2	i) 0,3 equiv CuCl 0,3 equiv PPh ₃ THF, ta, 30 min ii) 2 equiv L-selectride, 5 h	Mistura complexa
3	i) 0,1 equiv NiBr ₂ .DME 0,3 equiv PPh ₃ 0,3 equiv <i>n</i> -BuLi, THF, ta, 1 h ii) 8 equiv DIBAL-H, ta, 1,5 h	10% de 139 e 29% de 140
4	i) 0,15 equiv Ni[P(OPh) ₃] ₄ 0,36 equiv dppb THF, ta, 30 min ii) 5 equiv DIBAL-H, 70 °C, 24 h	20% de 139
5	i) 0,05 equiv Pd(BINAP)Cl ₂ 5 equiv Zn 3 equiv ácido acético tolueno, ta, 1 h ii) 134 , ta, 5 h	0% (134 recuperado)
6	i) 0,2 equiv Pd(BINAP)Cl ₂ 5 equiv Zn 4 equiv ácido acético THF, ta, 1 h ii) 134 , 75 °C, 7 h	72% de 139

A obtenção do regioisômero **139** foi confirmada pelo espectro de RMN de ¹H com o aparecimento de um singlete em δ 3,10 atribuído à hidroxila; dos sinais em δ 5,85 e em δ 6,72 referentes aos hidrogênios olefínicos e de dois sinais em δ 2,67 e em δ 2,42

correspondentes aos alifáticos. Nesse último caso algumas constantes de acoplamento menores que eram esperadas não foram observadas, provavelmente devido aos sinais alargados. No espectro de RMN de ^{13}C a presença de um sinal quaternário em δ 76,4 pertencente ao carbono ligado à hidroxila também confirmou a estrutura do produto formado (Figura 40).

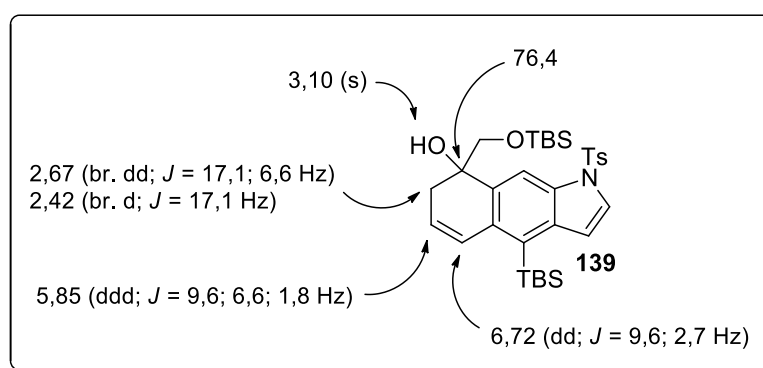
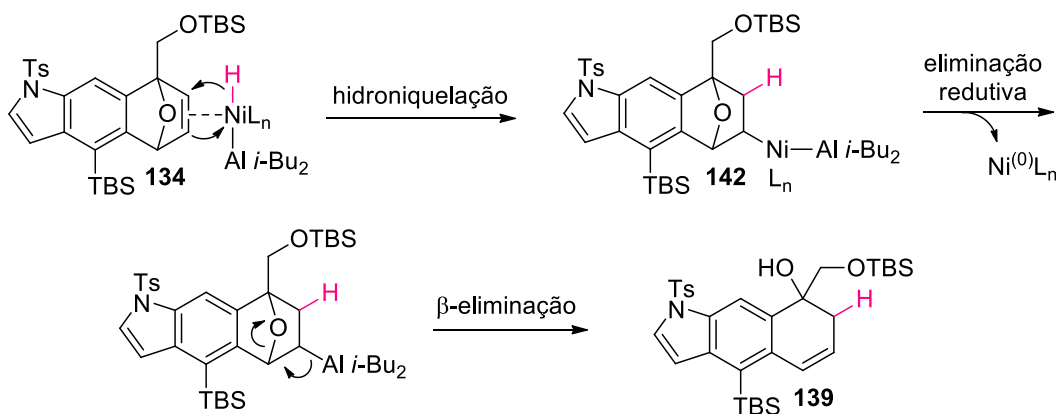


Figura 40. Dados de RMN selecionados do regioisômero **139**.

De acordo com a regiosseletividade obtida na abertura de anel do composto modelo, a formação exclusiva do regioisômero **139** na reação do intermediário **134** sob catálise de níquel foi inesperada. Baseado nesses resultados, pôde-se inferir que o núcleo indólico e/ou o grupo siliil devem exercer algum tipo de efeito direto na etapa inicial de hidrometalação. Durante os estudos do mecanismo dessa reação, Lautens e col.⁵⁶ propuseram que além da aluminoniquelação (que já foi abordada anteriormente), uma etapa de hidroniquelação também seria possível para explicar aspectos de regiosseletividade, o que inspirou a proposta mecanística da formação de **139** apresentada no Esquema 58. Inicialmente, há uma etapa de hidroniquelação que posiciona o níquel e seus ligantes na posição mais afastada do substituinte $-\text{CH}_2\text{OTBS}$

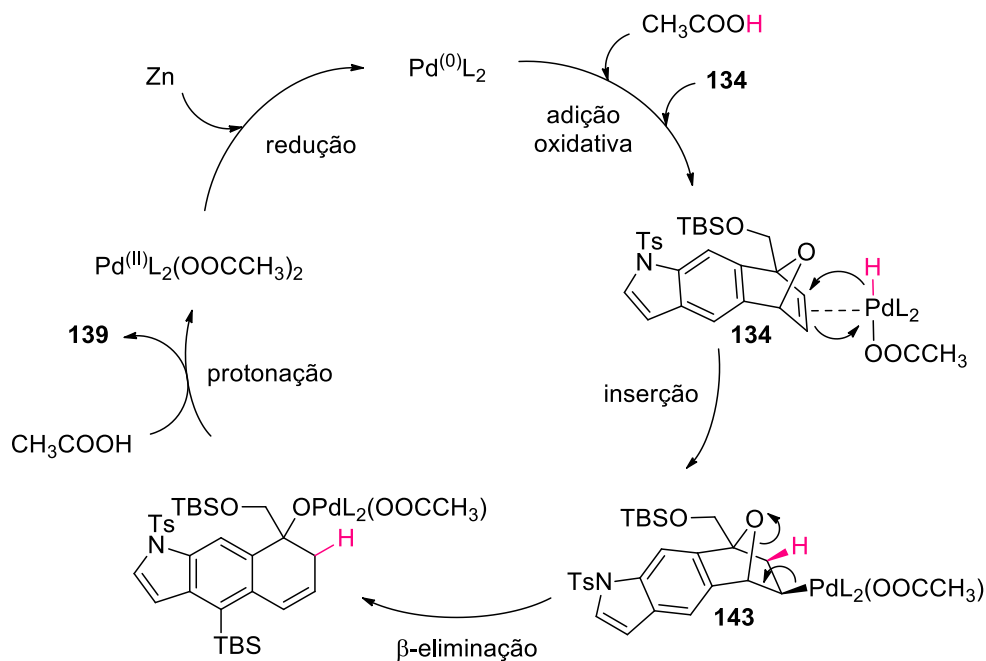
ligado à ponte, formando **142**. A seguir, com uma etapa de eliminação redutiva seguida de β -eliminação obtém-se o produto **139**.

Esquema 58



O mecanismo que explica a regioseletividade observada na reação de abertura de anel de **134** catalisada por paládio encontra-se no Esquema 59. O ciclo catalítico inicia-se com a redução do Pd^{II} a $\text{Pd}^{(0)}$ pelo zinco. A seguir, com a adição oxidativa do ácido orgânico forma-se a espécie hidreto de Pd^{II} , que após uma coordenação com a ligação dupla de **134** pela face *exo* e uma reação de inserção resulta no intermediário **143**. Por fim, com uma β -eliminação de heteroátomo seguida por uma etapa de protonação obtém-se **139**. Assim como nos casos anteriores, a etapa de inserção da ligação dupla na espécie metálica via posição menos impedida da molécula é o que parece direcionar a regioseletividade da reação.

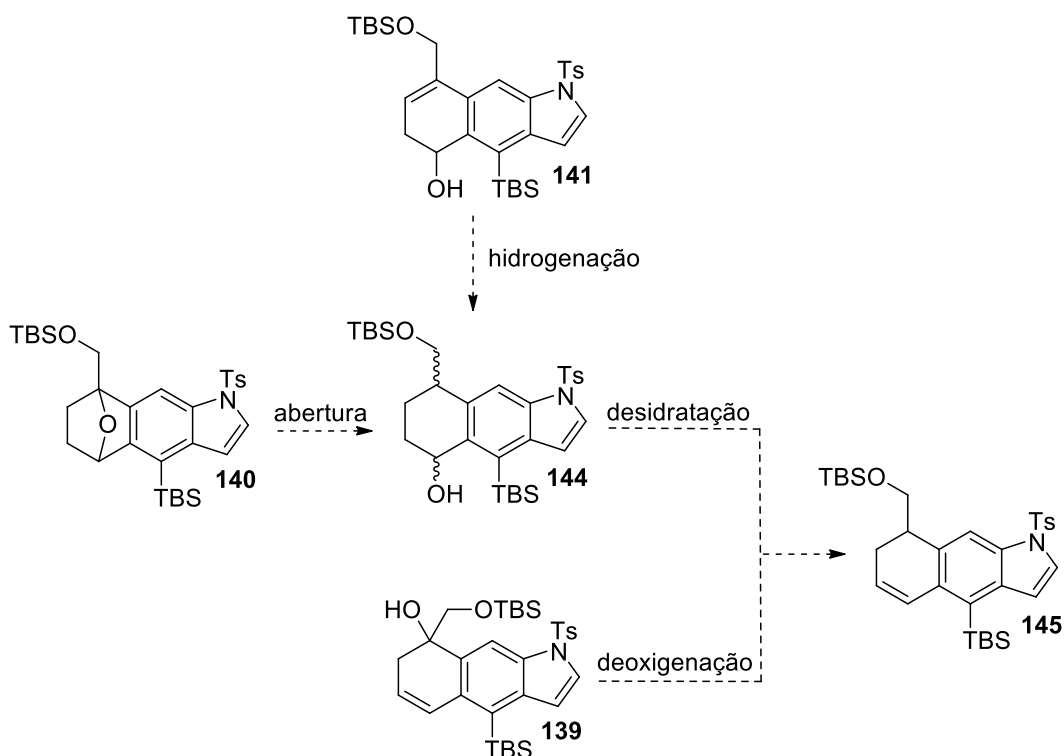
Esquema 59



3.2.3.6 Estudo das etapas finais da síntese do fragmento nordeste

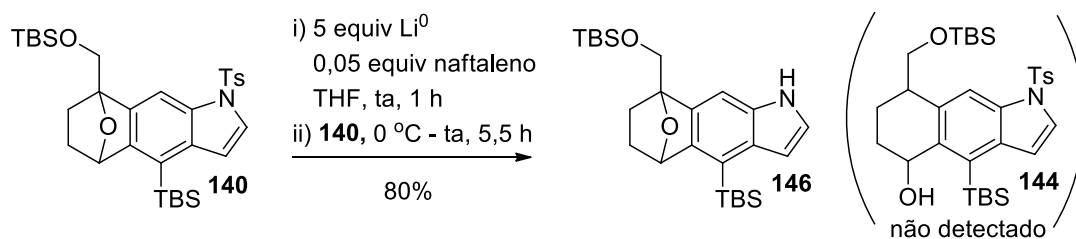
Diante dos resultados obtidos nos testes de abertura de anel redutiva de **134**, decidiu-se investigar a viabilidade dos intermediários **139** e **140** para as etapas finais da síntese do fragmento nordeste (Esquema 60). Caso o regioisômero **141** tivesse sido obtido, a etapa subsequente seria uma hidrogenação catalítica para obtenção da tetralina **144**, que posteriormente seria desidratada para formar o 1,2-di-hidronaftaleno **145**. Assim, vislumbrou-se que uma abertura redutiva do epóxi bicíclico **140** poderia também resultar em **144**. Por sua vez, a desoxigenação do álcool terciário **139** poderia fornecer o produto **145** diretamente em uma única etapa.

Esquema 60



Na literatura, é conhecido que o emprego de lítio e quantidades catalíticas de naftaleno podem levar à clivagem reductiva de epóxidos regioselectivamente.⁸⁹ De posse do composto **140**, a tentativa de abertura de anel nas condições acima não resultou na clivagem da ligação carbono-oxigênio, de modo que apenas o produto de desproteção do indol foi isolado (Esquema 61).

Esquema 61



O espectro de RMN de ^1H confirmou a desproteção do indol pelo desaparecimento dos sinais referentes ao grupo tosila e o surgimento de um singlete alargado em δ 8,19 pertencente à amina, assim como dois sinais em δ 7,23 e em δ 6,61 atribuídos aos hidrogênios indólicos (Figura 41).

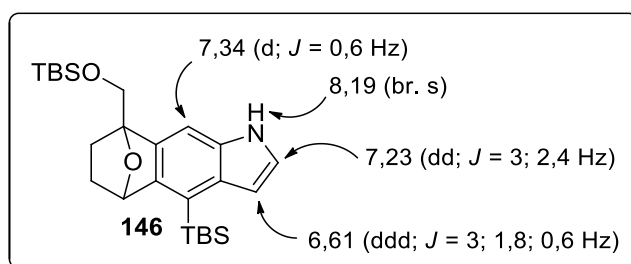
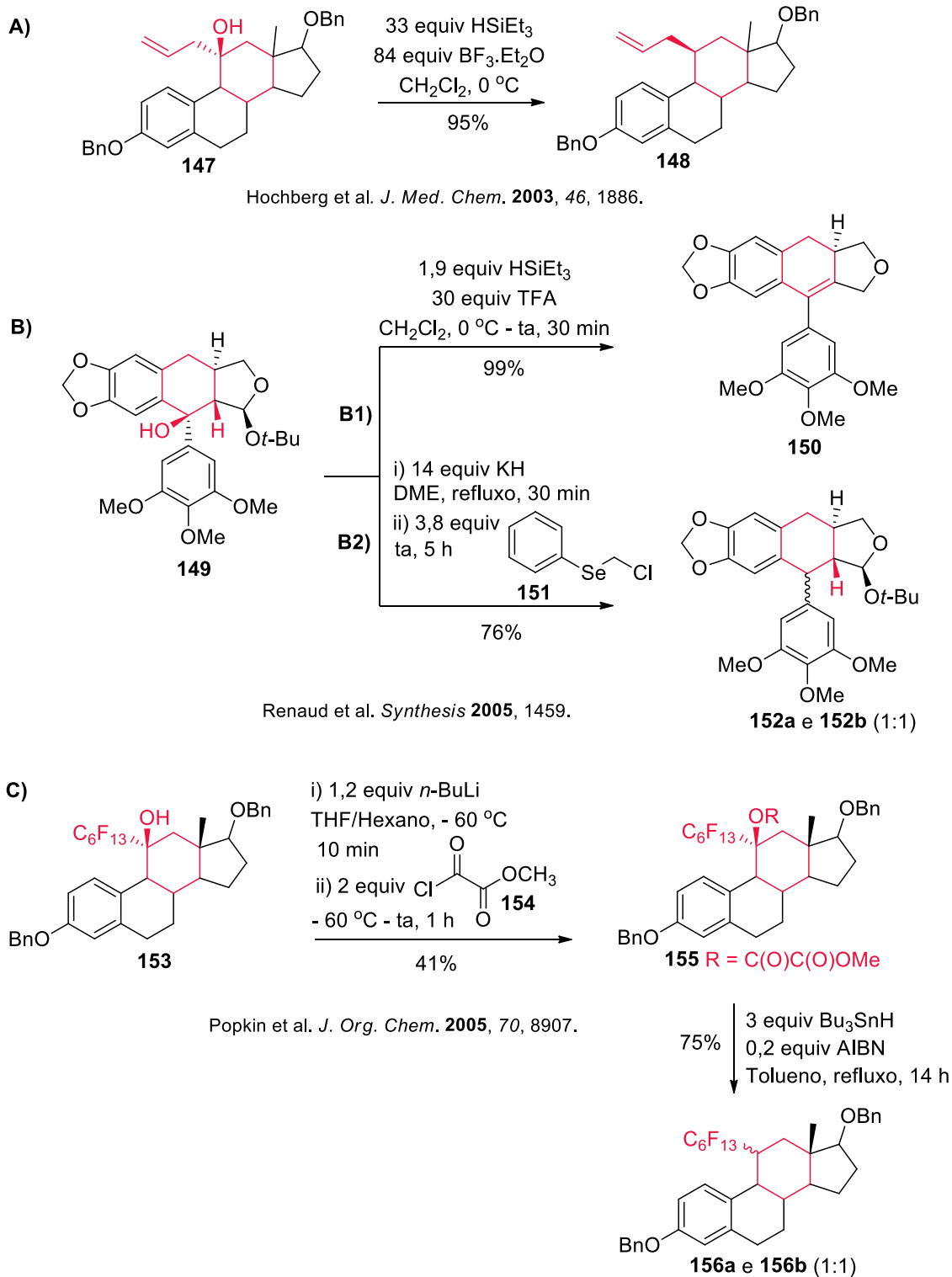


Figura 41. Dados de RMN selecionados de **146**.

Por fim, tentativas de desoxigenação de **139** foram investigadas. Embora a desoxigenação de álcoois terciários seja um processo mais complicado quando comparado a substratos primários e secundários, é possível encontrar exemplos na literatura em que essa transformação foi alcançada mesmo em moléculas estruturalmente complexas, conforme demonstrado no Esquema 62.⁹⁰⁻⁹² No primeiro caso, a desoxigenação do álcool terciário **147** foi realizada com completa inversão de configuração mediante uma redução iônica empregando HSiEt_3 e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, que forneceu o produto **148** em excelente rendimento. No segundo exemplo, o emprego de uma condição similar para o álcool **149** na presença de TFA resultou apenas no produto de eliminação **150**. Alternativamente, o tratamento do mesmo substrato com KH na presença do reagente de selênio **151** permitiu obter a mistura diastereoisomérica de **152a** e **152b** em uma proporção 1:1. No último exemplo uma mistura dos produtos

deoxigenados **156a** e **156b** foi obtida efetuando-se a ativação do grupo OH de **153** via formação do oxalato seguido de uma etapa de redução radicalar com Bu_3SnH e AIBN.

Esquema 62



Inspirados por esses trabalhos, condições reacionais semelhantes foram testadas para o álcool terciário **139**. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 7. Efetuando-se a redução iônica (Entradas 1 e 2) observou-se a completa conversão do material de partida em apenas 5 minutos, sendo que em ambas as reações foi obtido unicamente o produto de eliminação **157**. Na presença de KH e clorometil fenil seleneto somente **139** foi recuperado (Entrada 3). Finalmente, a tentativa de proteção com metil clorooacetato falhou, isolando-se 13% de **157** com a total decomposição do substrato (Entrada 4). Em todos os casos nenhum traço do produto desejado **145** foi observado. Devido à presença da ligação dupla de **139**, uma reação de eliminação permite a aromatização do anel de seis membros, o que deve explicar a formação exclusiva do produto **157**.

A formação de **157** foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H com o aparecimento de três sinais na região dos aromáticos em δ 8,13; 7,69 e 7,44 com constantes de acoplamento características de interações *orto* e de um singlete em δ 5,29 referente aos hidrogênios metilênicos adjacentes ao grupo -OTBS (Figura 42).

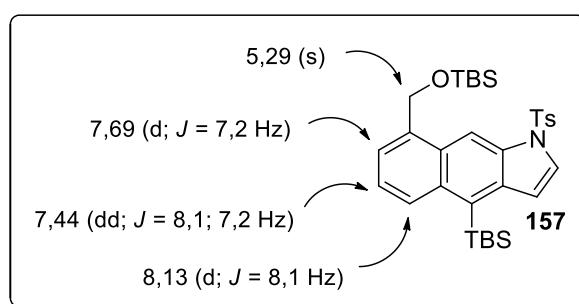


Figura 42. Dados de RMN de ^1H selecionados de **157**.

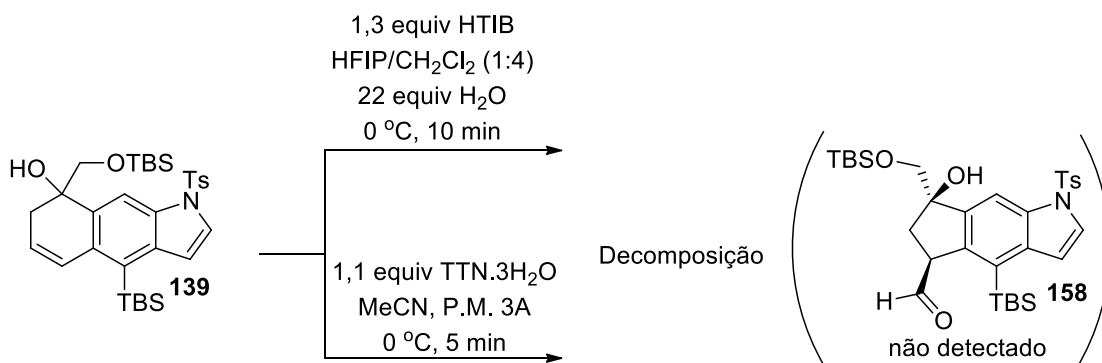
Tabela 7. Testes para a desoxigenação do álcool terciário **139**.

Entrada	Condições	Rendimento
1	1,1 equiv Et ₃ SiH 1,1 equiv BF ₃ ·OEt ₂ CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 5 min	59%
2	5 equiv TFA 1,1 equiv Et ₃ SiH CH ₂ Cl ₂ , 0 °C - ta, 5 min	68%
3	i) 14 equiv KH DME, refluxo, 30 min ii) 3,8 equiv PhSeCH ₂ Cl ta, 12 h	0% (139 recuperado)
4	i) 1,2 equiv <i>n</i> -BuLi THF, - 35 °C, 10 min ii) 2 equiv 3 equiv Bu ₃ SnH 0,2 equiv AIBN, tolueno, refluxo	13% ^[a]

[a] isolado na etapa de proteção

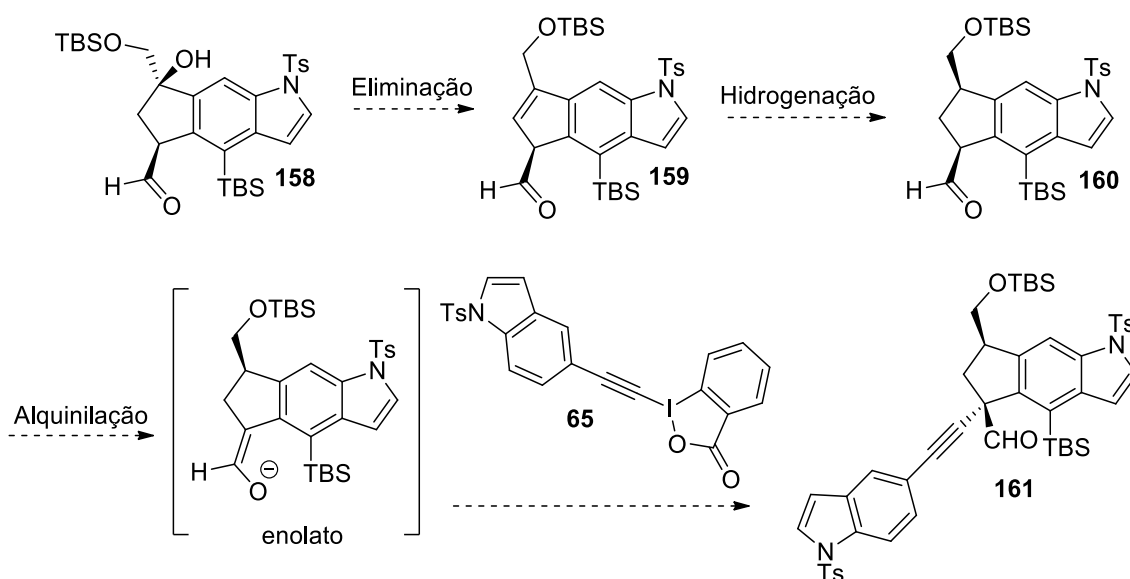
Diante da impossibilidade de se hidrogenar seletivamente a dupla trissubstituída na presença da dissustituída nas condições da hidrogenação catalítica, concluiu-se que a utilização de **157** não seria viável. Sendo assim, testou-se a última etapa da síntese proposta para o fragmento nordeste, efetuando-se a reação de contração de anel de **139** mediada por iodo(III)⁷⁸ e também por tálio(III)⁷⁷ (Esquema 63). Infelizmente, a análise de RMN de ¹H do bruto em ambas as reações revelou completa decomposição do material de partida e nenhum sinal do aldeído **158** foi detectado.

Esquema 63



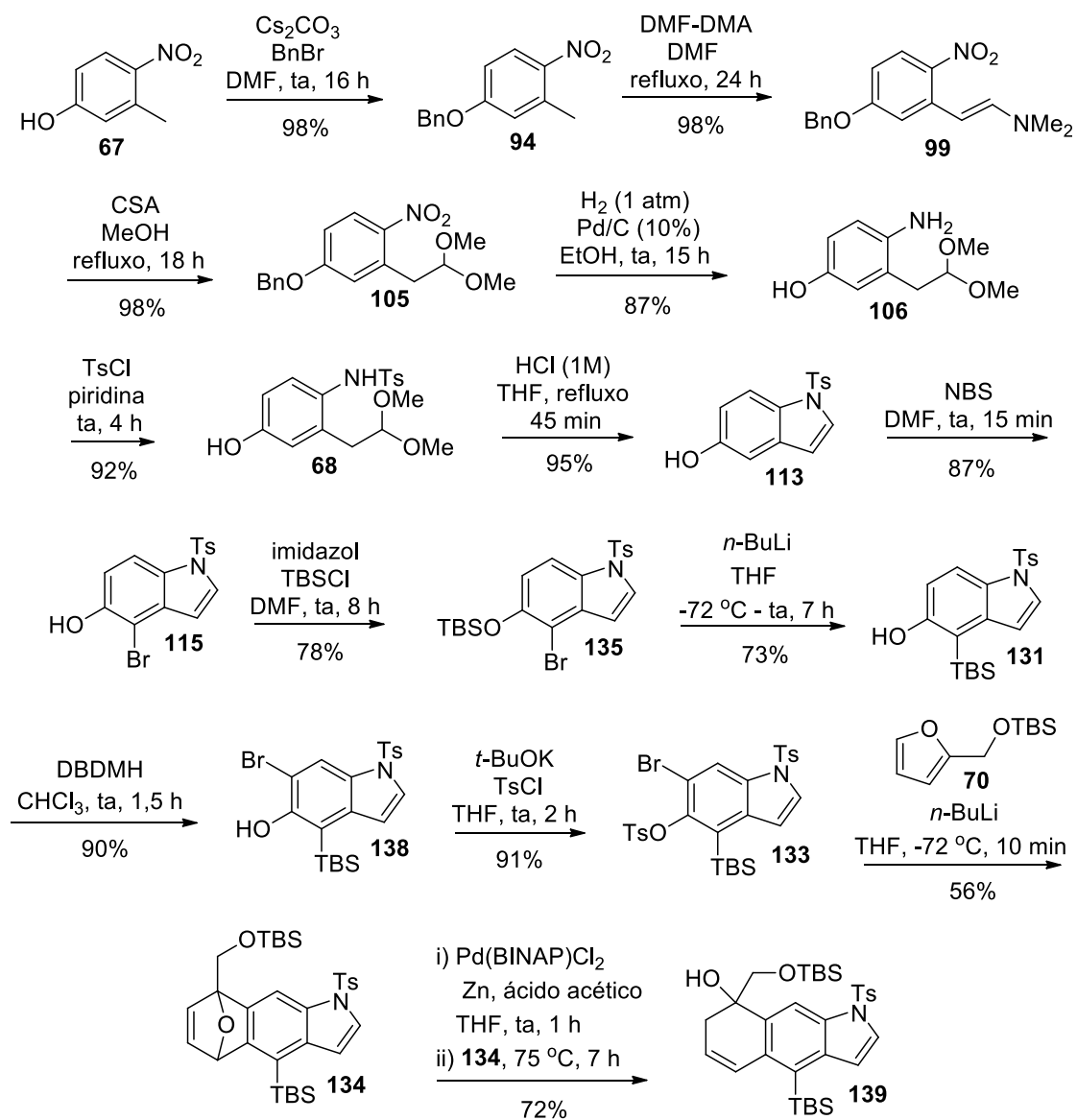
A contração de anel de **139** foi testada porque a formação de **158** tornaria possível desoxigenar o álcool terciário em uma etapa subsequente sem o comprometimento da estereoquímica da reação de alquinição (Esquema 64). Efetuando-se a eliminação da hidroxila, formaria-se o composto **159**, que após uma hidrogenação da ligação dupla resultaria no intermediário *cis* **160**. A seguir, com a formação do enolato e reação de α -alquinição com **65** pela face menos impedida da molécula obteria-se o produto **161** com a configuração relativa *trans* desejada.

Esquema 64



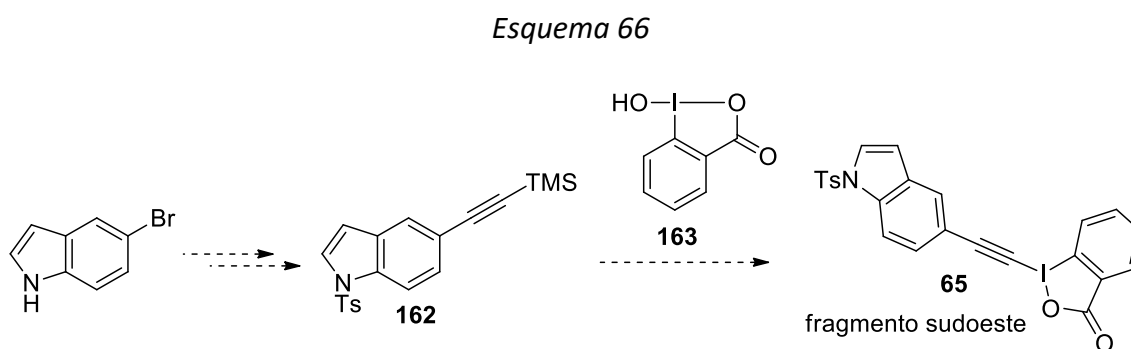
Assim, o Esquema 65 apresenta um resumo das principais etapas realizadas para a obtenção do fragmento nordeste, no qual o intermediário avançado **139** foi obtido em 13 etapas e 12% de rendimento global.

Esquema 65

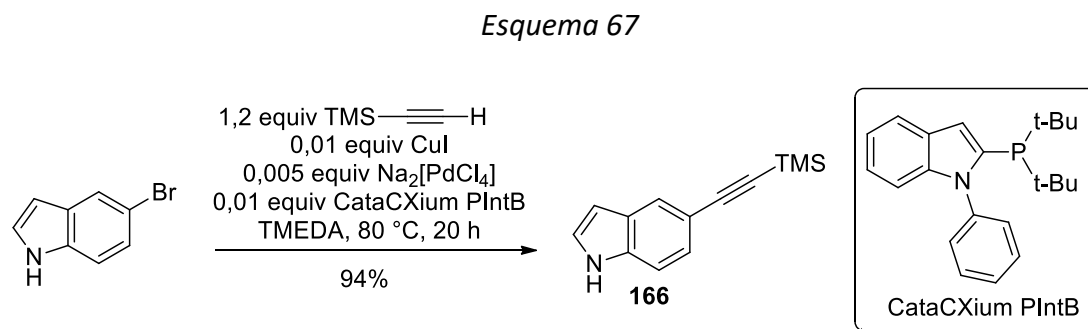


3.3. Síntese do fragmento sudoeste

O Esquema 66 apresenta a estratégia planejada para a obtenção do fragmento sudoeste. Utilizando o 5-bromoindol como precursor, a rota sintética envolve uma sequência de três etapas: instalação da ligação tripla e proteção para a formação do alquinil indol **162**, seguido de uma reação de acoplamento com **163** para a formação do iodo hipervalente **65**.

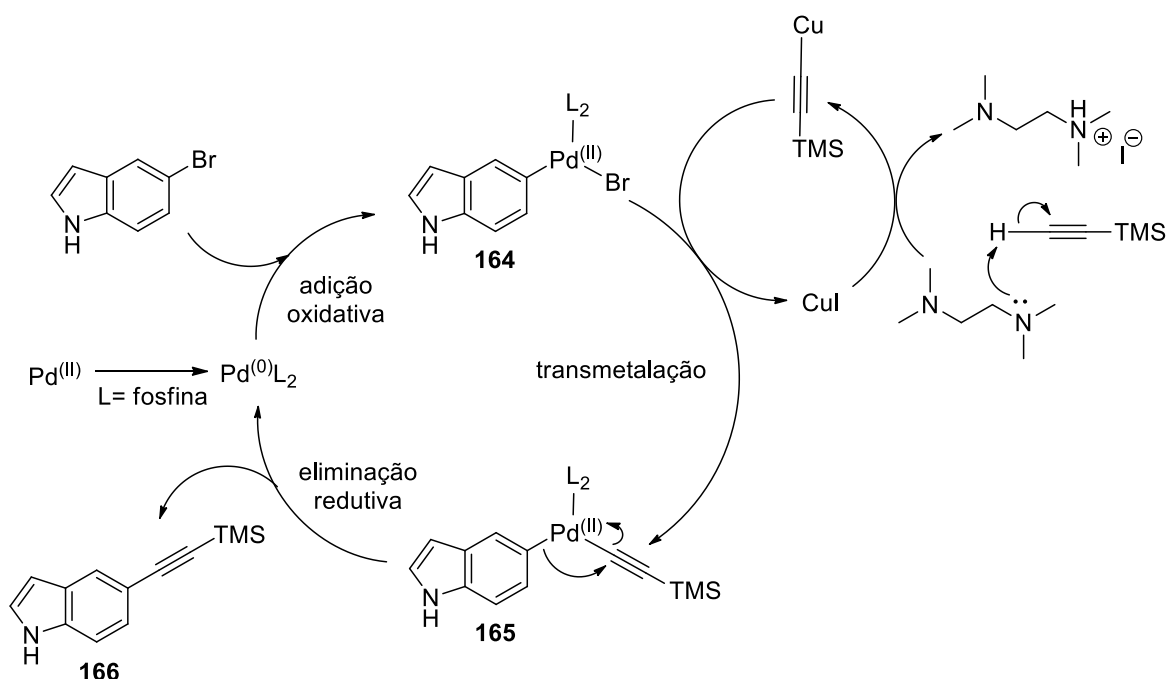


Na primeira etapa, efetuou-se a reação de Sonogashira de acordo com procedimento descrito na literatura para esse mesmo substrato.⁹³ Nessa condição, empregando-se $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ como precursor de paládio na presença da fosfina CataCXium PIntB e TMEDA como solvente e base, o produto **166** foi obtido em 94% de rendimento (Esquema 67).



A reação de acoplamento cruzado de Sonogashira é um método muito eficiente para a formação de ligações carbono-carbono empregando um haleto de arila e um alquino terminal (Esquema 68). O ciclo catalítico tem início com a adição oxidativa do haleto indólico ao composto de Pd⁽⁰⁾, formado *in situ* após a redução do Pd^(II) com o redutor fosfina, obtendo-se o intermediário **164**. A seguir, ocorre a etapa de transmetalção com o alquínil cobre (formado pela desprotonação do hidrogênio terminal do alquino na presença da base TMEDA) gerando a espécie **165**. Por fim, com a etapa de eliminação redutiva obtém-se o produto de acoplamento **166** e a regeneração do catalisador.

Esquema 68



A instalação da ligação tripla em C-5 foi confirmada por RMN com o aparecimento do sinal em δ 0,26 referente aos hidrogênios do grupo trimetilsilil, bem como o sinal em δ 0,16 pertencente aos correspondentes carbonos metílicos. A presença de dois sinais

em δ 91,1 e em δ 106,9 atribuídos aos carbonos da ligação tripla também confirmaram a formação de **166** (Figura 43).

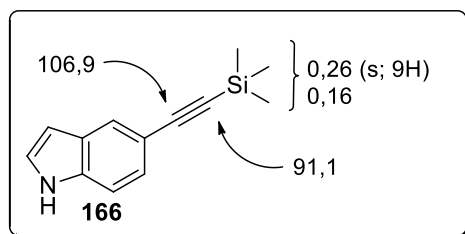
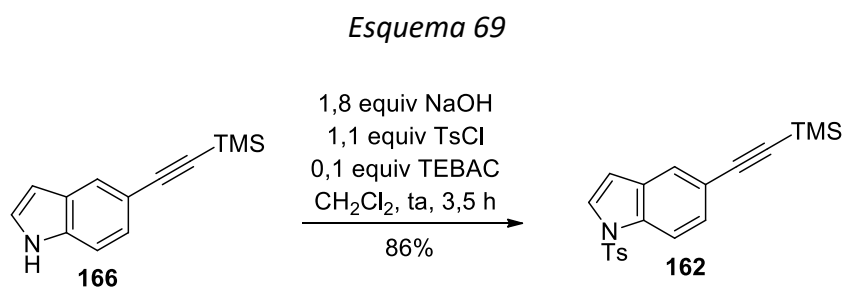


Figura 43. Dados de RMN selecionados de **166**.

Na etapa seguinte a proteção do nitrogênio indólico com toсила foi realizada, o que permitiu acessar o alquil indol **162** em ótimo rendimento (Esquema 69).



A obtenção do composto protegido foi confirmada pelo RMN de ^1H no qual observou-se o desaparecimento do sinal em δ 8,18 referente ao hidrogênio da amina e o aparecimento de dois dubletos em δ 7,73 e δ 7,21 e um singlete em δ 2,34 correspondentes aos quatro hidrogênios metínicos e aos três metílicos do grupo toсила, respectivamente (Figura 44).

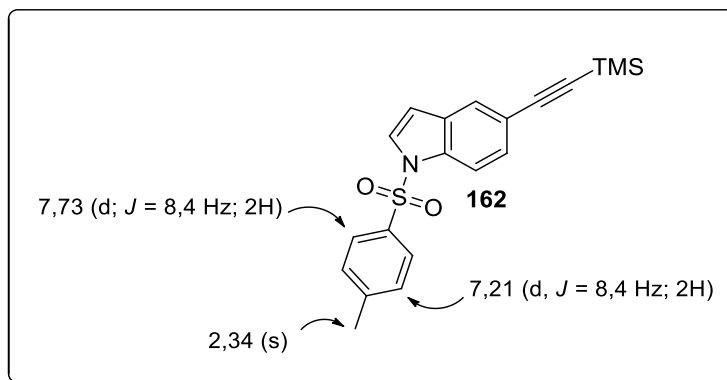
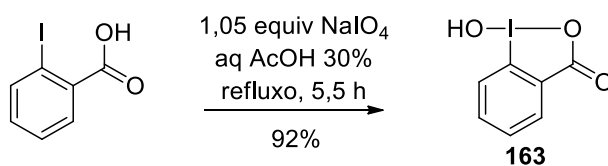


Figura 44. Dados de RMN selecionados de **162**.

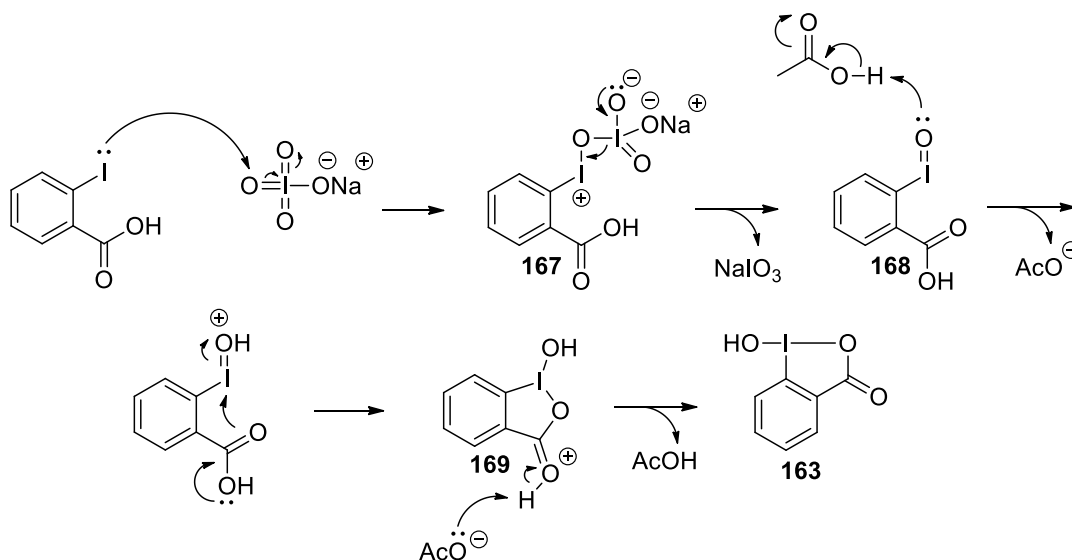
Visando a síntese do iodo hipervalente **65**, inicialmente efetuou-se a preparação do composto 1-hidróxibenziodoxolone **163** através da oxidação do ácido 2-iodobenzóico com NaIO_4 sob refluxo⁹⁴ (Esquema 70).

Esquema 70



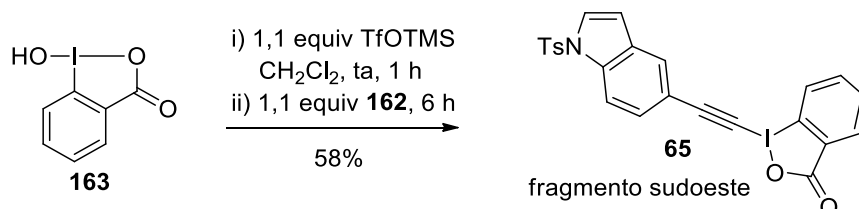
O mecanismo proposto para essa transformação encontra-se no Esquema 71. Inicialmente, há o ataque nucleofílico do iodo ao oxigênio com a formação do intermediário **167**, que após uma eliminação de NaIO_3 resulta na espécie **168**. Nessa etapa ocorre a oxidação do iodo a iodo(III) e a redução do NaIO_4 a NaIO_3 . A seguir, a protonação do oxigênio ligado ao iodo e posterior ciclização resulta em **169**. Por fim, com a perda de um próton obtém-se o produto **163**. A formação desse composto foi confirmada por comparação dos dados de RMN⁹⁴ e de ponto de fusão⁹⁵ com a literatura.

Esquema 71



Finalmente, efetuando-se a reação de **163** com o alquinil indol **162** a última etapa da síntese do fragmento sudoeste foi alcançada, obtendo-se o iodo hipervalente **65** em 58% de rendimento (Esquema 72).

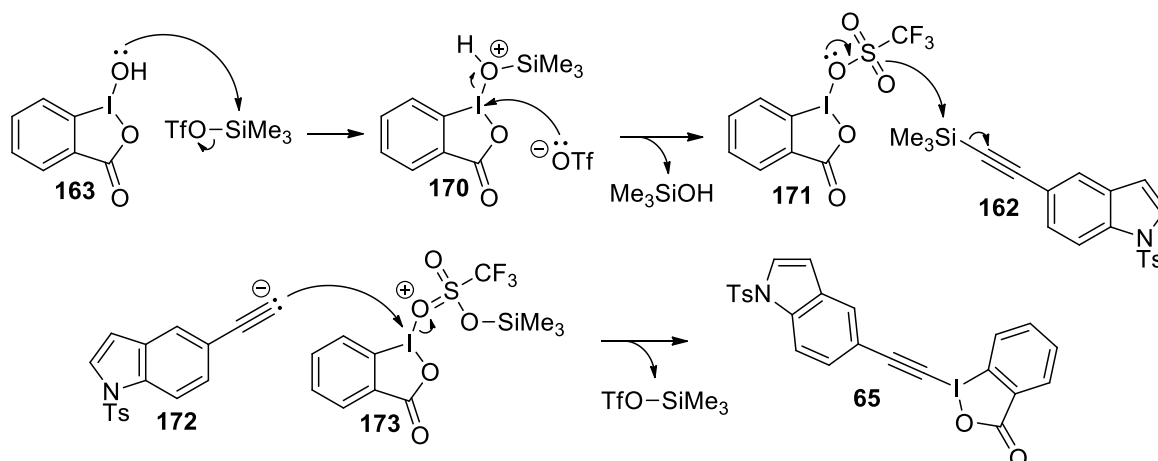
Esquema 72



O mecanismo proposto para a formação de **65** encontra-se no Esquema 73. Na primeira etapa, há o ataque do oxigênio ao silício em uma reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ e eliminação do grupo de partida triflato com a formação de **170**. Nessa etapa o grupo hidroxila é convertido em um melhor grupo de saída, que é então eliminado com o ataque do triflato ao iodo, formando **171**. Em seguida, um novo ataque do oxigênio ao

silício do alquinil indol **162** resulta no ânion acetileto **172**, que após um ataque nucleofílico ao iodo de **173** e liberação de trimetilsilil triflato resulta no produto **65**.

Esquema 73



A formação de **65** foi confirmada pelo desaparecimento do singlete em δ 0,24 correspondente aos hidrogênios metílicos do TMS e a presença de treze hidrogênios na região δ 8,42-6,69, referente a onze aromáticos e dois indólicos. No espectro de RMN de ^{13}C a presença de dois sinais em δ 49,1 e δ 107,2 referentes aos carbonos da ligação tripla α e β , respectivamente, também atestaram a obtenção de **65** (Figura 45). Esses valores foram atribuídos considerando-se o efeito de blindagem que átomos pesados, tais como o iodo, causam nos carbonos aos quais estão ligados.⁹⁶ Por fim, a análise do composto por EMAR (Figura 46) resultou em um valor de m/z igual a 541,9906 $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{INO}_4\text{S}+\text{H}]^+$, divergindo em 2 ppm do valor calculado (m/z 541,9917) para essa estrutura.

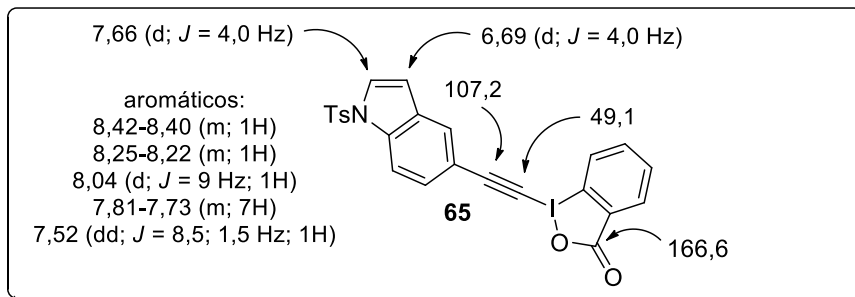


Figura 45. Dados de RMN selecionados do iodo hipervalente **65**.

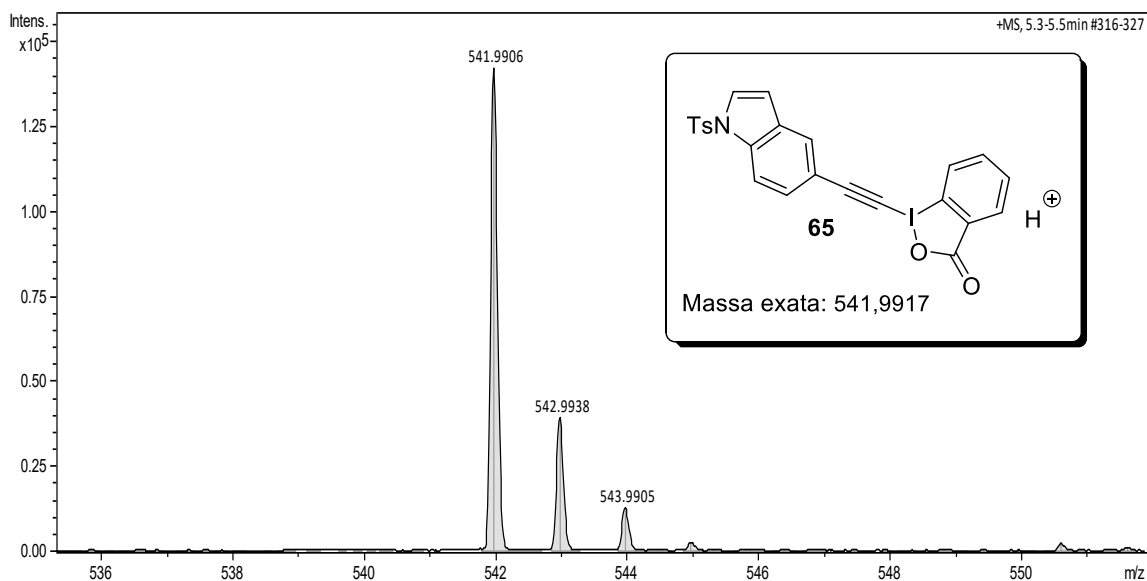


Figura 46. Espectrometria de massas de alta resolução do iodo hipervalente **65**.

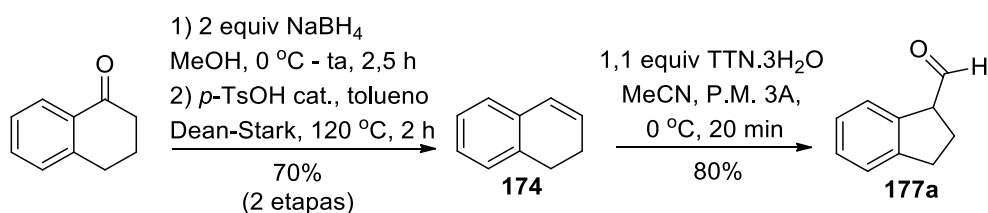
3.4. Reação de α -alquilação: estudo da etapa-chave

Na rota sintética proposta para o Raputindol D vislumbrou-se que a união dos fragmentos nordeste e sudoeste poderia ser realizada através de uma reação de α -alquilação eletrofílica. Considerando que esse tipo de transformação nunca havia sido descrita efetivamente com aldeídos, desenvolveu-se uma nova metodologia empregando reagentes de iodo(III), cujos resultados serão apresentados na segunda parte dessa tese.⁹⁷ Assim, utilizando-se as mesmas condições previamente estabelecidas para o aldeído **177a**, que foi escolhido como modelo devido à presença

da unidade indânica e semelhança com a estrutura do fragmento nordeste, investigou-se também a viabilidade da etapa-chave empregando o iodo hipervalente **65**.

O aldeído **177a** foi preparado a partir da α -tetralona, efetuando-se inicialmente a redução da carbonila ao álcool seguida de uma desidratação, obtendo-se o 1,2-dihidronaftaleno **174**, que foi então submetido a uma etapa de rearranjo oxidativo (Esquema 74). A princípio, tentou-se preparar esse aldeído utilizando o reagente de iodo(III) HTIB. No entanto, decomposição do produto foi observada durante a purificação em coluna cromatográfica. Baseado na experiência prévia do grupo, sabe-se que o reagente TTN.3H₂O⁷⁷ é capaz de promover esse rearranjo sem a necessidade da etapa de purificação, já que os resíduos da reação podem ser facilmente eliminados durante a extração. Assim, embora os sais de tálio(III) possuam uma certa toxicidade e sempre que possível devem ser substituídos por outros reagentes menos tóxicos, tais como os de iodo(III), optou-se pelo uso de TTN nessa reação porque o uso de HTIB não viabilizou a obtenção do produto desejado.

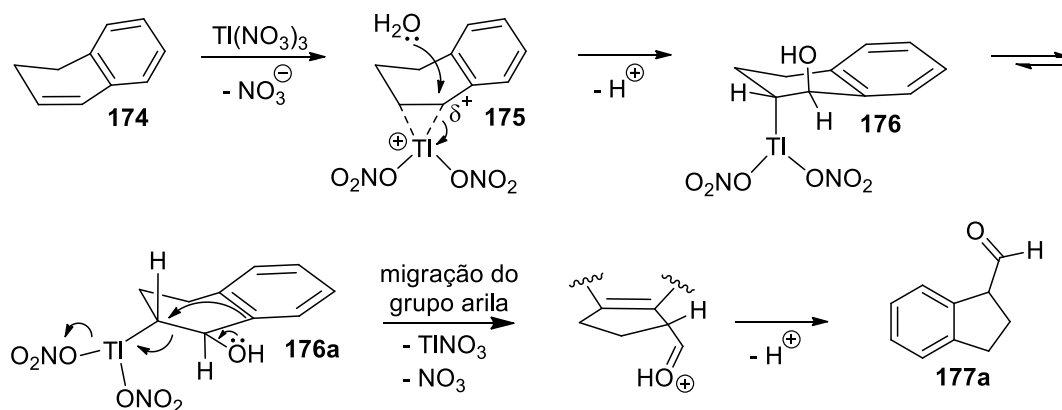
Esquema 74



O mecanismo proposto para a formação do aldeído **177a** encontra-se no Esquema 75.⁷⁷ A primeira etapa consiste na complexação do tálio com a ligação dupla de **174** e formação do íon talônio **175**. Em seguida, um ataque da água no carbono que possui caráter de carbocátion benzílico resulta no intermediário *trans* oxitaliado **176**, que

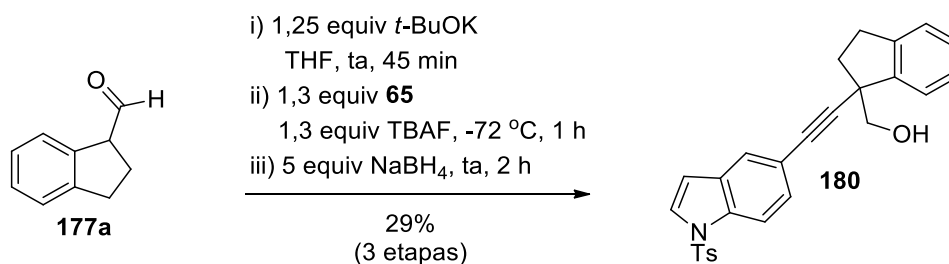
equilibra ao seu isômero conformacionalmente mais estável **176a**, no qual o requisito de anti-periplanaridade necessário para a migração do grupo arila é alcançado. Por fim após a perda de próton o produto de contração de anel **177a** é formado.

Esquema 75



De posse do aldeído **177a**, procedeu-se ao estudo da reação de α -alquinilação eletrofílica. Nessas condições, o álcool homopropargílico **180** foi obtido em 29% de rendimento após redução com NaBH_4 *in situ*, conforme apresentado no Esquema 76.

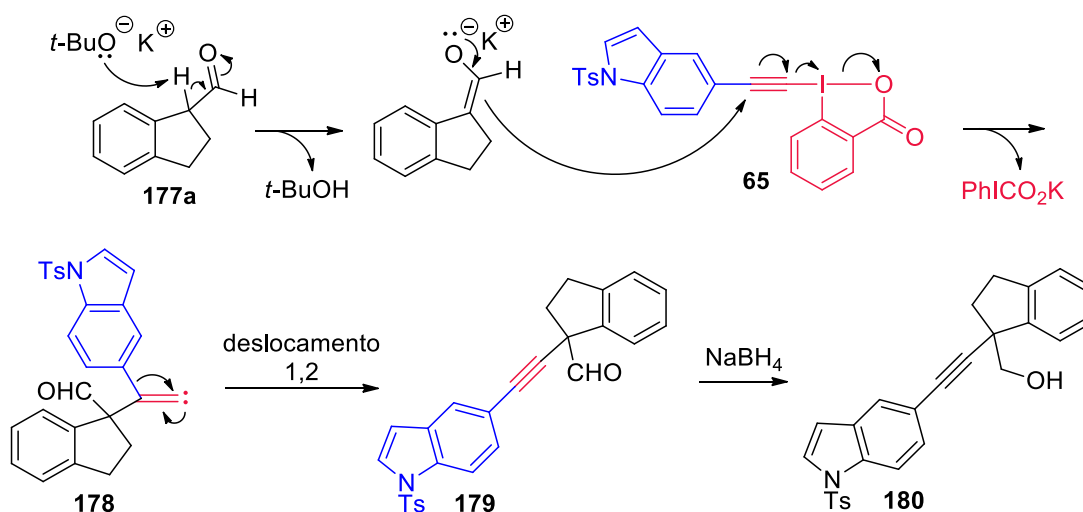
Esquema 76



Uma das possíveis propostas mecanísticas para a formação de **180** encontra-se no Esquema 77. Inicialmente há formação do enolato pela reação do aldeído com *t*-BuOK. A seguir, ocorre a adição conjugada ao carbono β do alquino de **65** seguida de uma reação de eliminação, com a formação do carbeno **178**. Por fim, após um deslocamento

1,2 do indol gera-se o aldeído alquinilado **179**, que foi reduzido com NaBH_4 *in situ* para a obtenção do produto **180**. Evidências para esse mecanismo baseiam-se em experimentos de ^{13}C e de formação do intermediário carbeno,^{94,98} conforme será discutido em detalhes na parte 2.

Esquema 77



Deve-se ressaltar que a obtenção do álcool *in situ* seria uma vantagem interessante considerando que a etapa subsequente à reação de alquinilação consistiria na redução do aldeído seguida de proteção (Esquema 16).

Comparando-se o espectro de RMN de ^1H de **177a** com o produto **180**, notou-se o desaparecimento do duplete em δ 9,67 pertencente ao aldeído e do sinal em δ 3,95 correspondente ao α -carbonílico. Por sua vez, observou-se um total de treze hidrogênios na região δ 7,90-6,59 referentes aos dois indólicos e onze aromáticos, além da presença dos dubletos em δ 3,71 e δ 3,67 pertencentes aos hidrogênios metilênicos ligados ao oxigênio e do singlete em δ 1,95 atribuído à hidroxila. No espectro de RMN

de ^{13}C o aparecimento de dois sinais quaternários em δ 83,3 e δ 91,3 correspondentes aos carbonos da ligação tripla também confirmaram a formação de **180** (Figura 47).

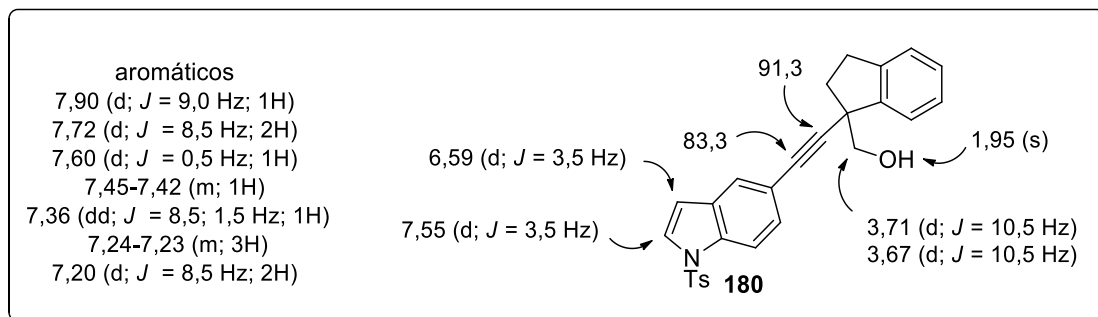


Figura 47. Dados de RMN selecionados do produto de alquinição **180**.

3.4.1. Ensaio de atividade antiproliferativa

Por fim, decidiu-se investigar a atividade antiproliferativa do composto indólico **180** frente a cultura de células tumorais humanas. O ensaio biológico foi realizado pela pesquisadora Dra. Ana Lúcia Tasca Gois Ruiz (CPQBA – Unicamp). Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 8. A partir dos dados de GI_{50} , que mede a concentração necessária de um determinado composto para inibir 50% do crescimento celular (50% *growth inhibition*), avaliou-se a potência da atividade biológica utilizando como critério o valor de $MeanLogGI_{50}$, de acordo com a seguinte classificação proposta por Fouche e col.:⁹⁹

$MeanLogGI_{50} < 0 =$ atividade potente

$0 < MeanLogGI_{50} < 1,1 =$ atividade moderada

$1,1 < MeanLogGI_{50} < 1,5 =$ atividade fraca

$MeanLogGI_{50} > 1,5 =$ inativo

O parâmetro $MeanLogGI_{50}$ foi obtido calculando-se o logaritmo de GI_{50} para cada célula testada e efetuando-se a seguir a média aritmética desses valores. De acordo com esse resultado, pôde-se verificar que o composto **180** mostrou-se apenas fracamente ativo, com uma atividade mais pronunciada contra células de carcinoma de ovário e leucemia.

Tabela 8. Dados de atividade antiproliferativa (GI_{50} , $\mu\text{g.mL}^{-1}$)^[a] para o composto **180**.

Doxo^[b]

180

U251	<0,025	16,7
UACC-62	<0,025	42,5
MCF-7	0,025	21,2
NCI-ADR/RES	0,10	>250
786-0	21,8	>250
NCI-H460	<0,025	26,1
PC-3	<0,025	31,5
OVCAR-03	0,053	2,9
HT-29	0,19	71,5
K562	0,16	2,9
HaCaT	0,034	41,4
<i>MeanLogGI₅₀</i>	- 0,79	1,48

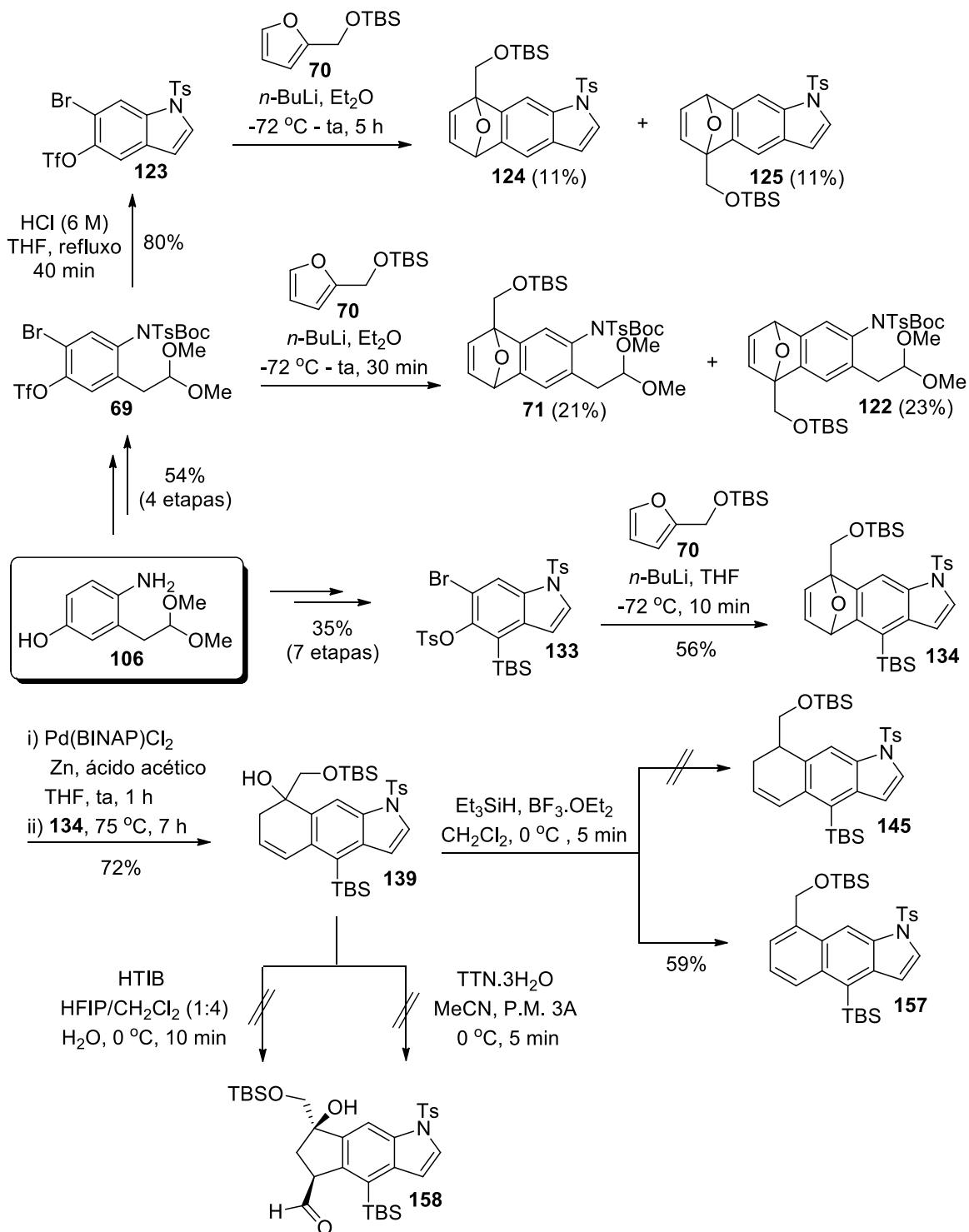
Linhas tumorais humanas [a] U251: glioma; UACC-62: melanoma; MCF-7: mama; NCI-ADR/RES: ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos; 786-0: rim; NCI-H460: pulmão, tipo não pequenas células; PC-3: próstata; OVCAR-03: ovário; HT-29: cólon; K562: leucemia; HaCaT: célula não tumoral humana, queratinócito imortalizado. [b] Doxorubicina: quimioterápico de referência.

4. Conclusões

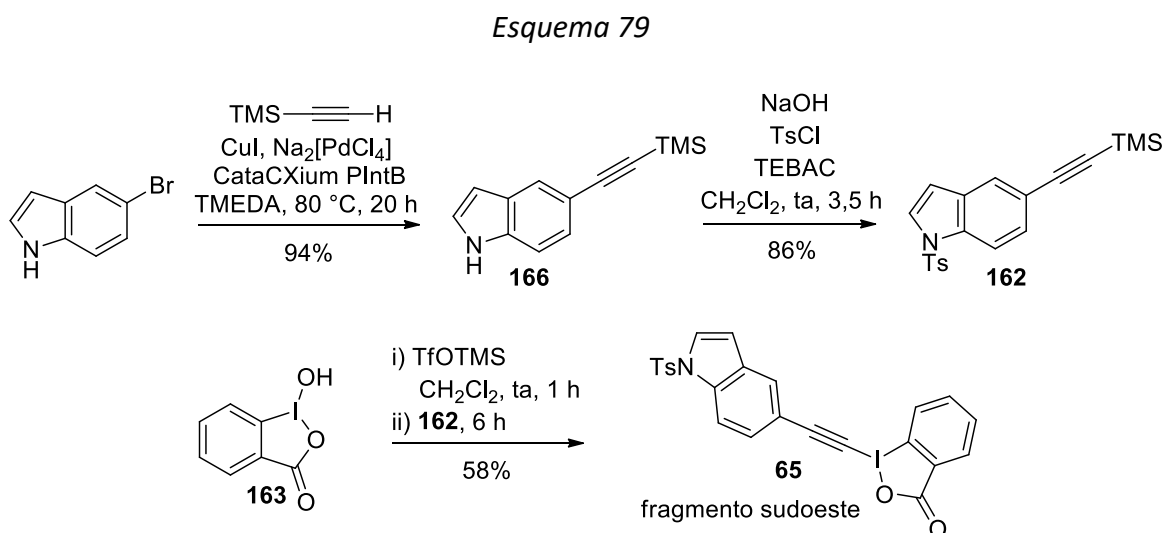
A viabilidade de diversas rotas sintéticas para a obtenção do fragmento nordeste do Raputindol D foi investigada. A proposta inicial, que se baseava em uma reação de Diels-Alder do derivado benzênico **69** para a construção da unidade tricíclica linear mostrou-se insatisfatória, devido à formação de uma mistura regioisomérica em baixos rendimentos. Os mesmos resultados foram obtidos empregando o derivado indólico **123**. Esses problemas foram contornados através de uma reação de Diels-Alder regioseletiva do intermediário silil substituído **133**, o que permitiu obter seletivamente apenas o regioisômero **134**.

Embora o estudo com substratos modelo tenha revelado que a reação de abertura de anel redutiva era viável, todas as tentativas de abertura do alqueno oxabíclico **134** resultaram apenas no regioisômero **139**. Visando o estudo das etapas finais para a síntese do fragmento nordeste, vislumbrou-se que a desoxigenação do álcool terciário **139** poderia ser uma estratégia interessante para se acessar o 1,2-dihidronaftaleno **145**, que seria um precursor adequado para a reação de contração de anel. Entretanto, todos os testes mostraram-se infrutíferos uma vez que apenas o produto de eliminação **157** foi isolado. A tentativa final de se promover a etapa de contração diretamente com o composto **139** também não viabilizou a formação do produto desejado (Esquema 78). Esses resultados sugerem que uma reformulação da rota sintética para a preparação do fragmento nordeste provavelmente será necessária em uma futura síntese total do Raputindol D.

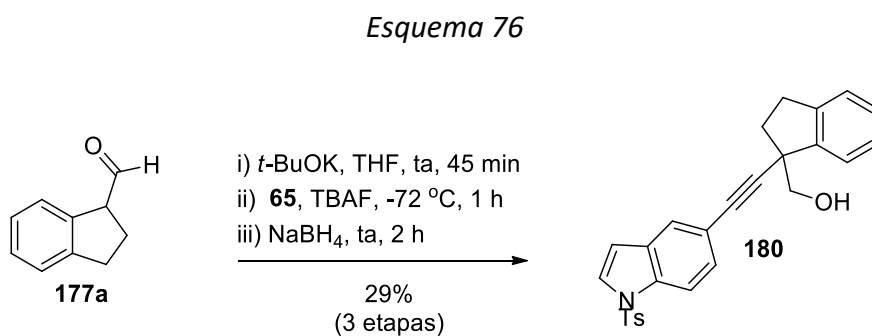
Esquema 78



Por sua vez, verificou-se que a estratégia proposta para a síntese do fragmento sudoeste é viável, o que permitiu acessar o iodo hipervalente **65** em 47% de rendimento global após três etapas (Esquema 79).



Empregando a metodologia de α -alquinição eletrofílica desenvolvida, que será apresentada na parte 2 dessa tese, a etapa-chave proposta para a síntese do Raptindol D foi investigada através da reação do aldeído modelo **177a** e o iodo hipervalente **65**, o que possibilitou isolar o alquinil indol **180** em 29% de rendimento após redução com NaBH_4 *in situ* (Esquema 76). Esse composto teve sua atividade antiproliferativa contra células tumorais testada e mostrou-se apenas fracamente ativo, destacando-se a maior atividade para linhagens celulares de carcinoma de ovário e leucemia.



Parte 2
Alquilação eletrofílica de cetonas e aldeídos
com iodo hipervalente

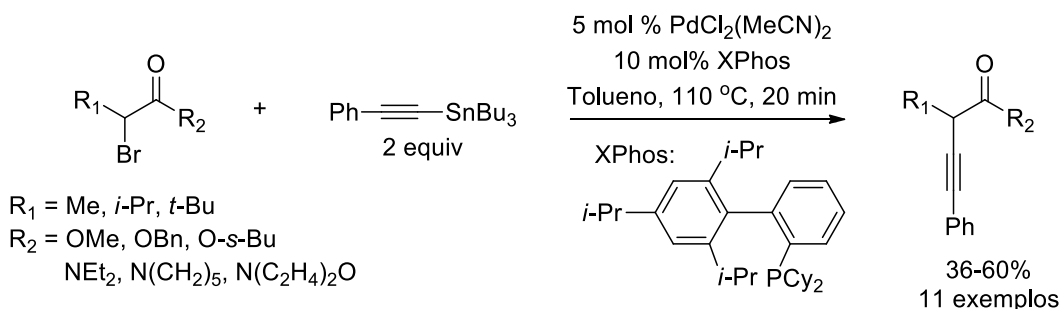
5. Introdução

5.1. α -Alquilação de compostos carbonílicos

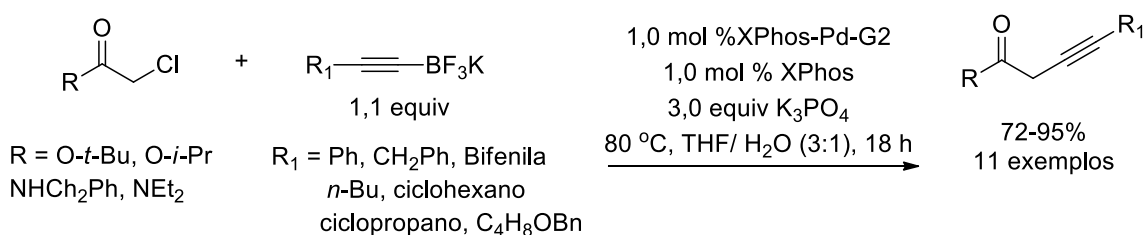
Alquinos possuem uma reatividade peculiar e propriedades eletrônicas únicas que os tornam grupos funcionais extremamente interessantes em química orgânica sintética. A versatilidade da ligação tripla e os diversos métodos de funcionalização permitem que esses compostos sejam utilizados como intermediários na construção de uma grande variedade de estruturas complexas.¹⁰⁰⁻¹⁰² A potencial aplicabilidade dos alquinos em outras áreas, tais como química biológica e ciência de materiais,^{103,104} também contribui para que o desenvolvimento de novos métodos para sua síntese torne-se cada vez mais necessário.

A maioria dos métodos clássicos para se acessar alquinos através da transferência de uma ligação tripla está baseada na alquilação nucleofílica. Pelo fato de alquinos terminais serem facilmente desprotonados, como consequência da acidez acentuada da ligação C-H decorrente da hibridização *sp*, a adição de ânions acetiletos a eletrófilos¹⁰⁵ e as reações de acoplamento cruzado estão entre as mais utilizadas.¹⁰⁶ No contexto da α -alquilação de compostos carbonílicos, reações de acoplamento entre α -halogeno ésteres e amidas com reagentes alquilantes nucleofílicos^{107,108} são alguns exemplos (Esquema 80). Essas reações catalisadas por metais de transição estão restritas ao tipo de substrato e frequentemente resultam na formação de produtos de homoacoplamento, o que tem diminuído a aplicação desses métodos em muitos processos sintéticos.

Esquema 80



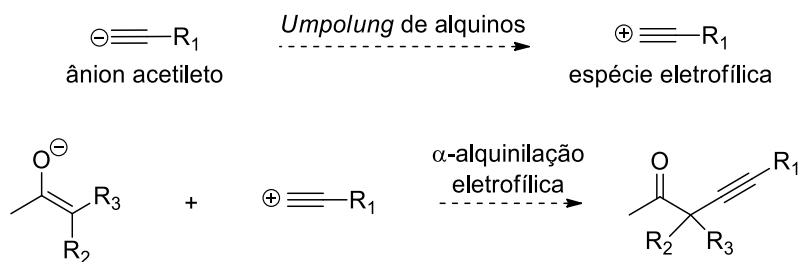
Kang, J. Y.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6856.



Molander, G. A.; Traister, K. M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5052.

Nos últimos anos, uma abordagem desafiadora que tem sido cada vez mais explorada consiste no uso de espécies alquinilantes eletrofílicas. Nesses casos, a inversão do padrão de reatividade clássica dos alquinos através do *umpolung* é requerido,¹⁰⁹ o que tem possibilitado a adição de alquinos a uma grande variedade de nucleófilos. A reação de α -alquinilação de enolatos¹¹⁰ é um exemplo (Esquema 81), que permite acessar estruturas moleculares que não poderiam ser obtidas pelos métodos clássicos. Esse tipo de transformação tem o potencial de tornar a síntese de alquinos muito mais flexível, possibilitando a formação de novas ligações carbono-carbono e centros quaternários.

Esquema 81



5.1.1. Alquilação eletrofílica com reagentes de iodo hipervalente

Dentre os diversos reagentes que podem ser utilizados na reação de α -alquilação eletrofílica, tais como os halogeno alquinos, reagentes de enxofre e alquinos terminais na presença de um agente oxidante,^{109,110} as espécies de iodo hipervalente¹¹¹⁻¹¹⁴ são particularmente promissoras devido à baixa toxicidade, fácil preparação e manuseio, alta reatividade e por serem uma alternativa conveniente aos metais.

O caráter eletrofílico desses compostos pode ser explicado com base no tipo de ligação formada entre o átomo de iodo e seus ligantes, conforme apresentado na Figura 48. Os reagentes de iodo(III) apresentam um total de 10 elétrons na camada de valência e uma geometria bipirâmide trigonal distorcida, na qual o ligante de carbono R₂ menos eletronegativo e os pares de elétrons ocupam as posições equatoriais e o ligante R₁ juntamente com o grupo X ocupam as posições axiais.¹¹³ No modelo hipervalente, o orbital não hibridizado 5p do iodo é utilizado para formar a ligação R₁IX, que é do tipo 3 centros 4 elétrons. Essa ligação é altamente polarizada e mais fraca quando comparada a uma ligação covalente regular, sendo a responsável pela reatividade eletrofílica.¹¹³

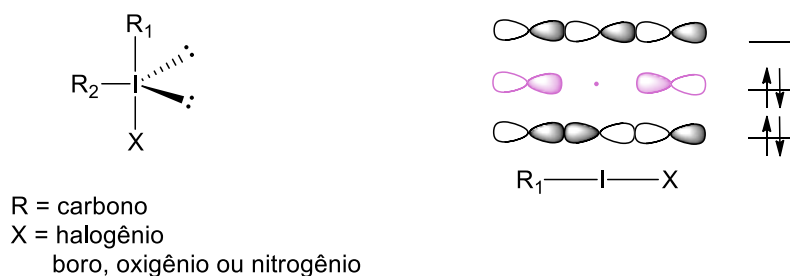


Figura 48. Geometria dos reagentes de iodo hipervalente e orbitais na ligação hipervalente.

Existem duas classes principais de reagentes de iodo(III) em reações de α -alquilação eletrofílica: os sais de alquiniliodônio e os compostos cíclicos do tipo EBX (EtililBenziodoXol(on)e)^{109,110} (Figura 49). A seguir, cada uma delas será explorada em mais detalhes.

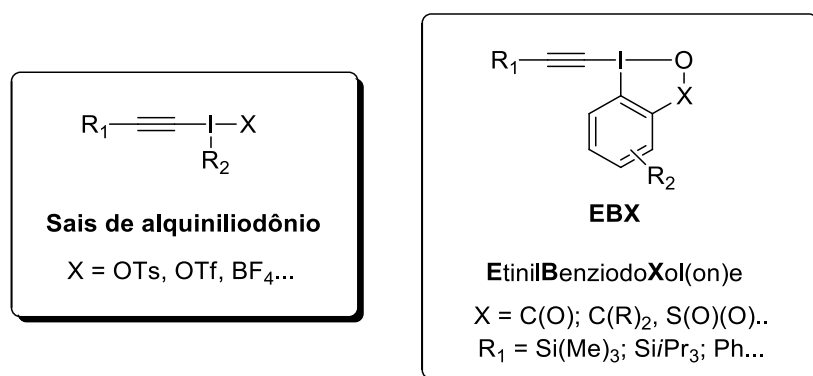


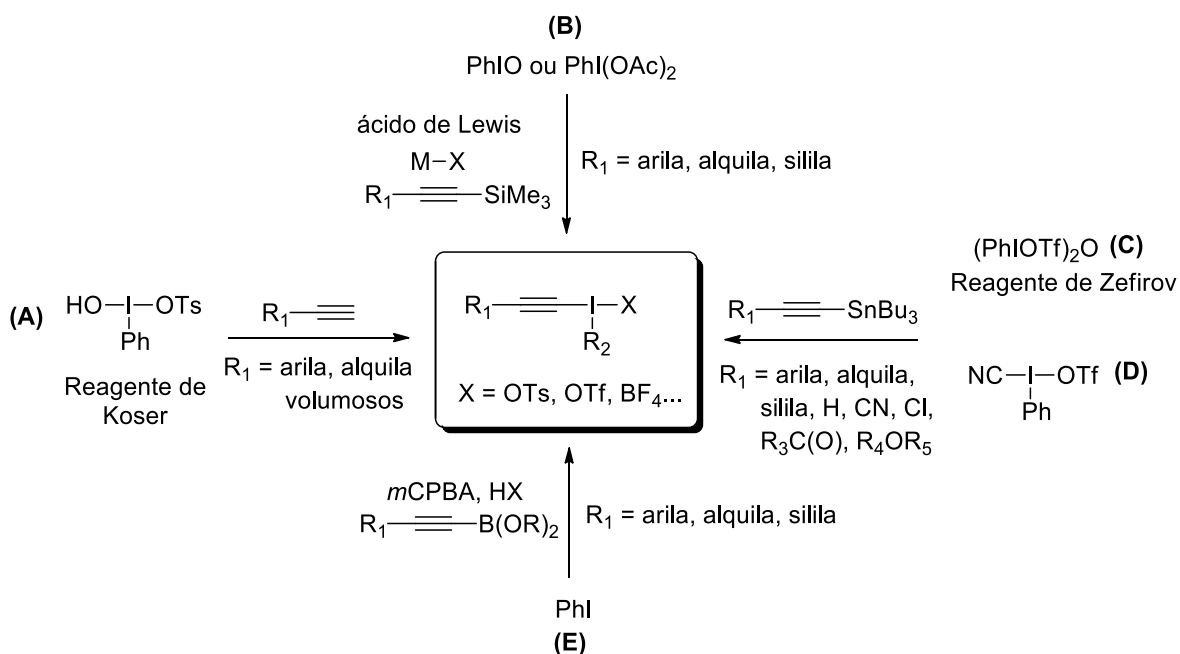
Figura 49. Reagentes de iodo hipervalente para α -alquilação eletrofílica.

5.1.1.1 Síntese de sais de alquiniliodônio

Ao longo dos anos, diversas abordagens foram desenvolvidas para a síntese de alquiniliodônios a partir de uma variedade de precursores de iodo (Esquema 82). A reação entre alquinos terminais com o reagente de Koser (Hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno) é um dos métodos mais antigos¹¹⁵⁻¹¹⁸ (Condição A). Apesar de sua importância, esses procedimentos apresentam algumas limitações já que frequentemente a formação dos

produtos é acompanhada também das espécies vinílicas relacionadas, o que diminui o rendimento e dificulta a etapa de purificação. Nessas reações os melhores resultados são obtidos apenas quando grupos arila e alquila volumosos são utilizados. Métodos mais gerais foram desenvolvidos pela reação entre iodossilbenzeno com alquinilsilanos na presença de ácidos de Lewis e sais metálicos^{119,120} (Condição B). Protocolos alternativos empregando o reagente diacetoxiidobenzeno também são relatados.¹²¹ Uma considerável ampliação do escopo de substratos foi alcançada através do reagente de Zefirov^{122,123} (Condição C) e de ciano(fenil)iodônio triflatos^{124,125} (Condição D), com a desvantagem do uso de alquinilestananas mais tóxicas. Por fim, um protocolo *one-pot* de oxidação/alquinilação utilizando iodobenzeno e alquinilboronatos¹²⁶ (Condição E) também foi recentemente desenvolvido para acessar esse tipo de estrutura.

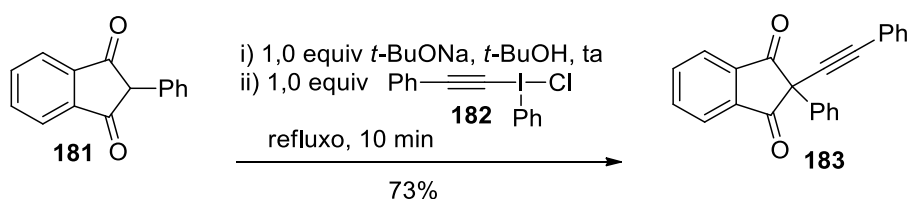
Esquema 82



5.1.1.2 α -Alquinilação com sais de alquiniliodônio

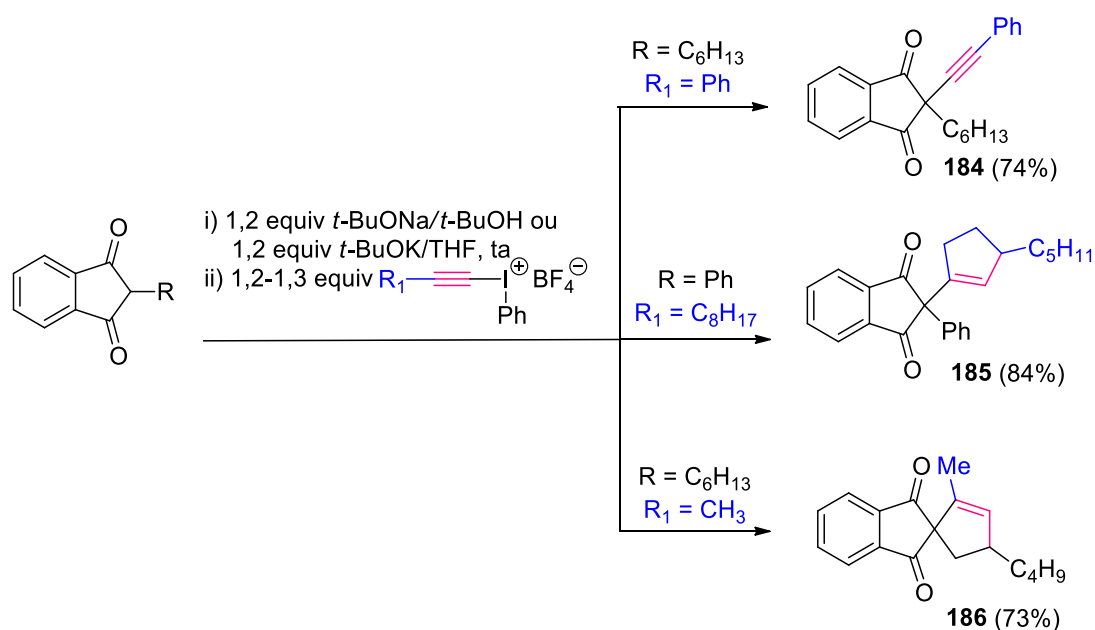
O potencial dos sais de alquiniliodônio foi primeiramente relatado em um trabalho de Beringer e Galton¹²⁷ na década de 60, no qual foi descrita a α -alquinilação de um composto dicarbonílico. Efetuando-se a reação entre a dicetona **181** e o reagente acetilênico **182**, preparado a partir de dicloreto de iodobenzeno e fenilacetileto de lítio, o produto de alquinilação **183** foi obtido em 73% de rendimento (Esquema 83). Devido à instabilidade desse sal de iodônio e espontânea decomposição ao correspondente cloroalquino, o potencial desse reagente não foi mais explorado.

Esquema 83



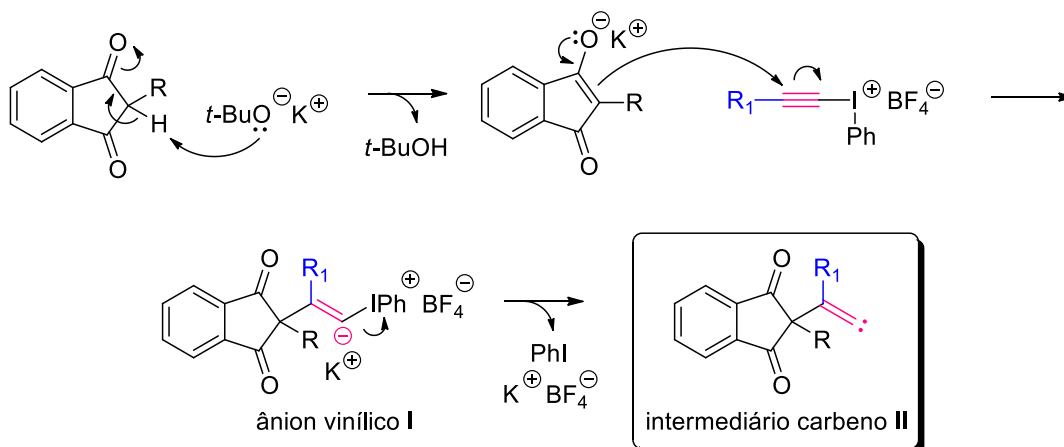
Em 1986, Ochiai e col.⁹⁸ reinvestigaram esse tipo de transformação empregando reagentes de iodo(III) mais estáveis como os alquiniliodônios tetrafluorboratos. Nesses trabalhos foi demonstrado que o tipo de produto formado é altamente dependente dos substituintes do reagente: para R_1 = fenila obtém-se o produto de alquinilação **184**; já para cadeias alifáticas a formação de ciclopentenos tais como **185** e **186** é observada (Esquema 84).

Esquema 84

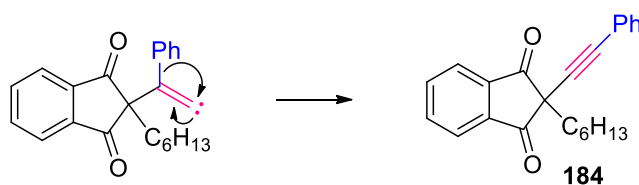


Baseado nesses resultados, foi elaborada a primeira proposta mecanística para esse tipo de reação⁹⁸ (Esquema 85). Diferentemente de outras transformações com reagentes de iodo hipervalente, há um ataque inicial do nucleófilo na posição β do reagente acetilênico, com a formação do ânion vinílico I, que após uma etapa de α -eliminação de iodobenzeno gera o intermediário carbeno II. Quando o substituinte adjacente tem uma forte aptidão migratória, como é o caso da fenila, um deslocamento 1,2 resulta no produto de alquinição. Por sua vez, na presença de grupos alquílicos, cuja migração é mais lenta, uma inserção 1,5 C-H intramolecular de carbeno leva à formação dos produtos de ciclização.

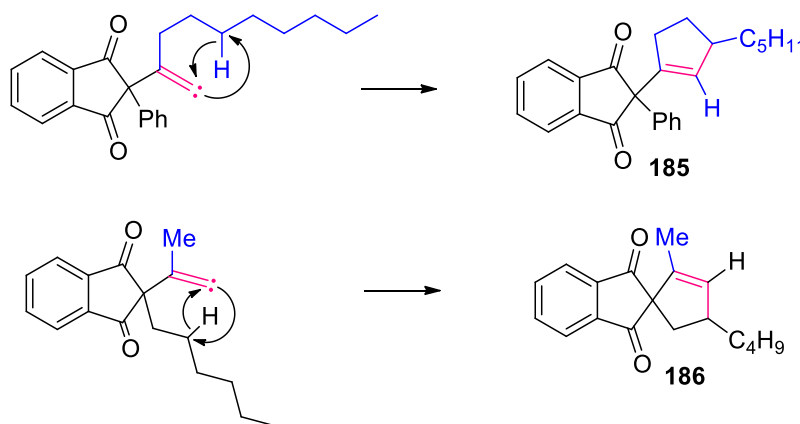
Esquema 85



Deslocamento 1,2:



Inserção 1,5 C-H de carbeno:



A partir dessas descobertas, o potencial da reação de α -alquinição mediada por sais de alquiniliodônio foi cada vez mais investigado. Em um trabalho posterior, Ochiai e col.¹²⁸ sintetizaram o sal etinil(fenil)tetrafluorborato **187** e aplicaram esse método não somente a dicetonas mas também a outros substratos, tais como β -ceto ésteres, malonatos e nitrocicloexano (Figura 50). Nessas reações somente os produtos de

alquinilação foram isolados, o que está de acordo com a observação de que a migração do hidrogênio β de um carbeno é um processo rápido.¹²⁹

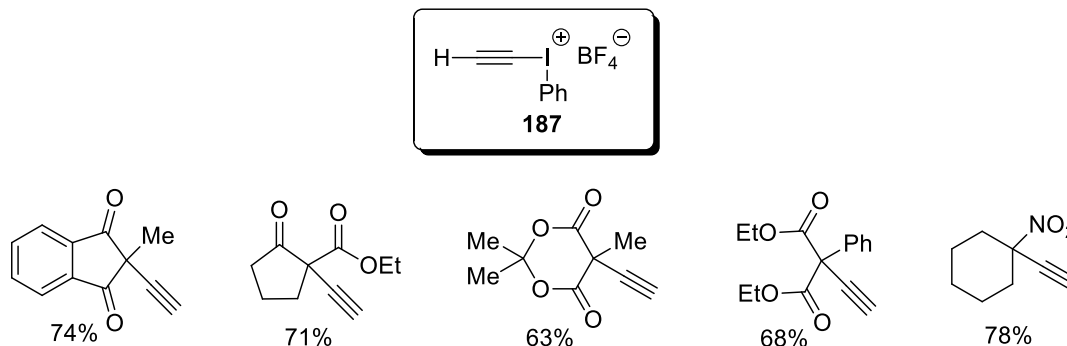
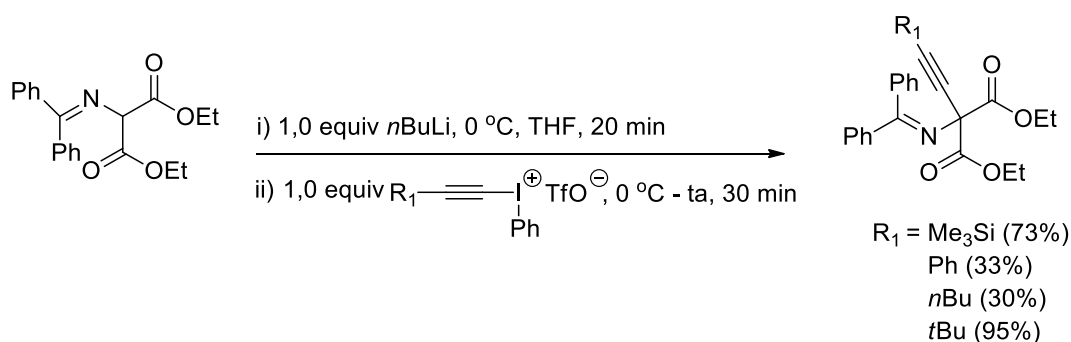


Figura 50. α -Alquinilação com o sal etinil(fenil)tetrafluorborato **187**.

Uma interessante extensão do trabalho de Ochiai foi proposta em 1991 por Stang e col.,¹²² no qual alquiniliodônios triflatos foram empregados na α -alquinilação de malonatos amino-substituídos, o que permitiu obter uma série de aminas propargílicas terciárias (Esquema 86).

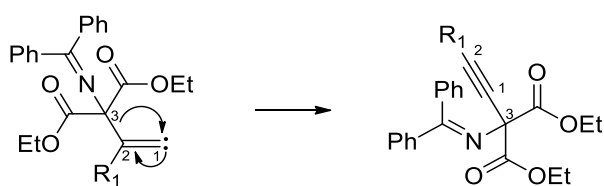
Esquema 86



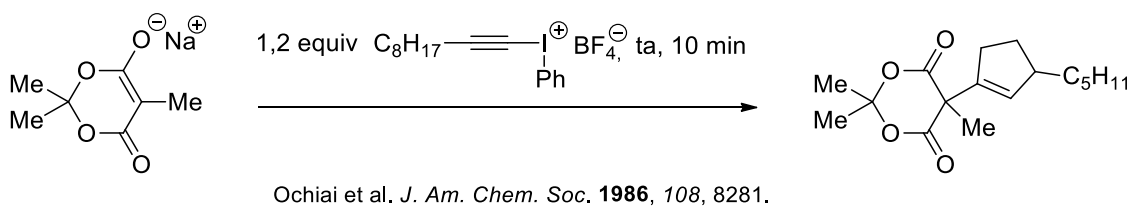
A formação dos produtos de alquinilação foi observada até mesmo no caso de acetilenos substituídos com grupos alquila e diferentemente das dicetonas não foi isolado nenhum traço de produto de ciclização. Os autores atribuíram esses resultados à boa habilidade migratória do grupo amino malonato, decorrente da alta

deslocalização de carga que facilita a clivagem da ligação C₂-C₃ (Esquema 87). Deve-se ressaltar que a contribuição do substituinte (difenilmetileno)amino para a aptidão migratória parece ser de primordial importância, pois a reação de um substrato análogo α -substituído com o grupo metila não resultou no produto de alquinição mas apenas no ciclopenteno correspondente⁹⁸ (Esquema 88).

Esquema 87

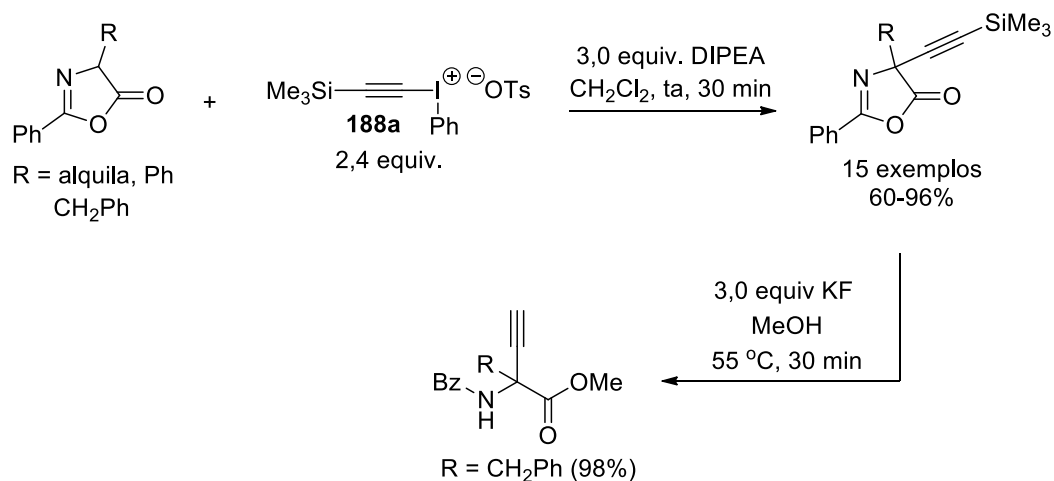


Esquema 88



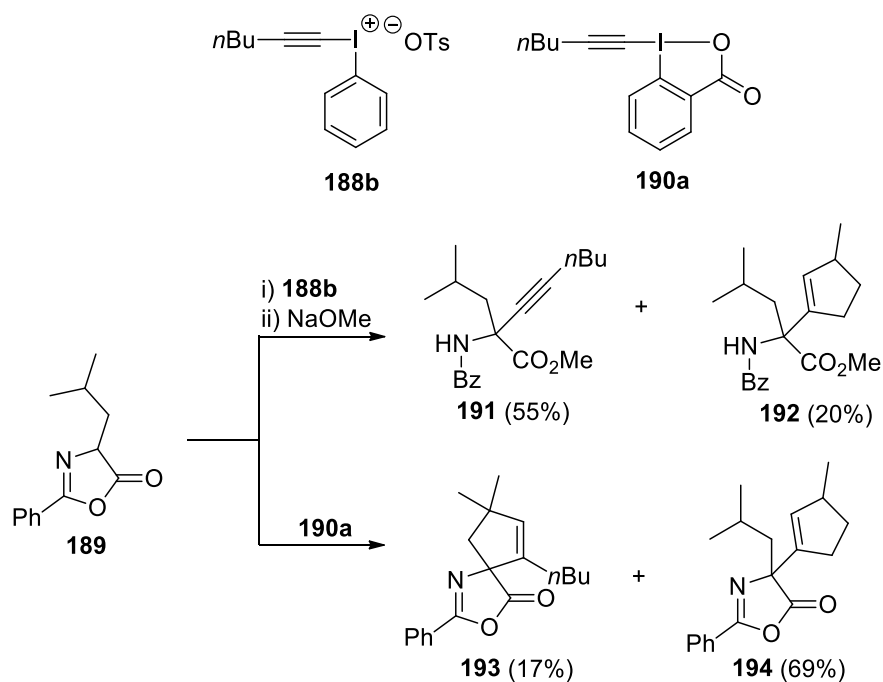
Em 2014, Nachtsheim and col.¹³⁰ descreveram a alquinição de azalactonas com o sal trimetilsilil(fenil) tosilato **188a**, o que permitiu o acesso aos correspondentes compostos α -alquinilsubstituídos (Esquema 89). Essas estruturas foram utilizadas como precursores versáteis para a síntese de uma série de derivados de aminoácidos, obtidos por uma sequência de abertura de anel seguida de desproteção (Esquema 89).

Esquema 89



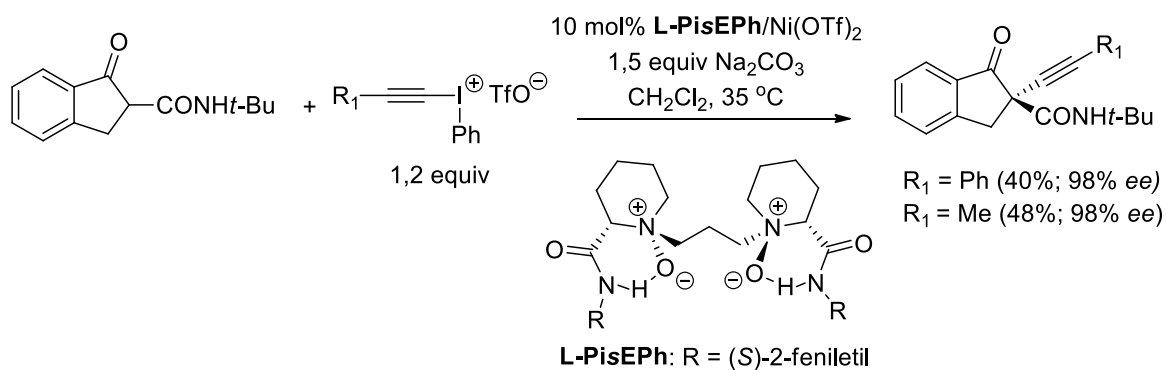
Nesse trabalho, foi verificado que para acetilenos substituídos com grupos alquílicos a espécie de iodo hipervalente influencia diretamente no tipo de produto formado, conforme exemplificado no Esquema 90. Efetuando-se a reação da azalactona **189** com o sal de alquiniliodônio **188b** uma mistura inseparável de produtos foi formada; no entanto, após uma abertura com metóxido de sódio *in situ* o produto de α -alquinição **191** foi isolado juntamente com o ciclopenteno **192** em 55% e 20% de rendimento, respectivamente. Em contraste, a reação de **189** com o correspondente reagente cíclico **190a** forneceu exclusivamente os produtos de inserção C-H **193** e **194**, indicando que provavelmente o mesmo intermediário não foi formado em ambas as reações.

Esquema 90



Em 2016, Feng e col.¹³¹ descreveram a α -vinilação enantiosseletiva de β -ceto ésteres e amidas catalisada por complexos de níquel(II) com reagentes de iodo hipervalente. Embora em poucos exemplos, esse mesmo sistema catalítico foi estendido também a reações de α -alquinilação, o que permitiu obter os produtos em rendimentos moderados com excelentes enantiosseletividades (Esquema 91).

Esquema 91

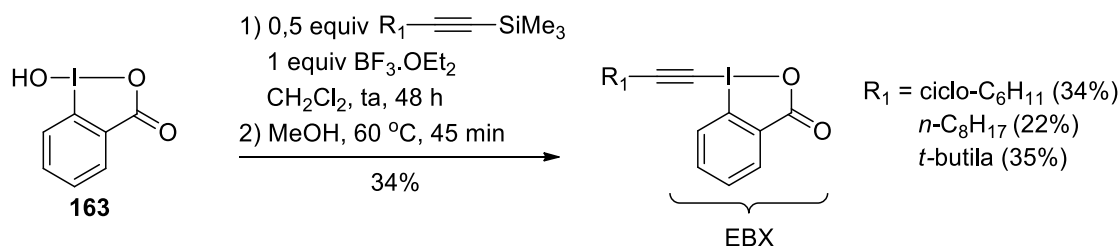


5.1.1.3 Síntese de reagentes EtilBenziodoXol(on)e (EBX)

Uma estratégia clássica para se aumentar a estabilidade dos reagentes de iodo hipervalente é incorporar o átomo de iodo em uma estrutura cíclica fundida a um anel aromático, tipicamente o benzeno.¹³² Através de uma estrutura mais rígida, a sobreposição de orbitais entre os pares de elétrons do iodo com os orbitais π do anel benzênico é melhorada, o que permite um aumento na estabilização. Uma outra vantagem desses reagentes cíclicos é que a esfera em torno do iodo pode ser finamente modulada, o que permite alcançar um equilíbrio entre reatividade e estabilidade.¹³³

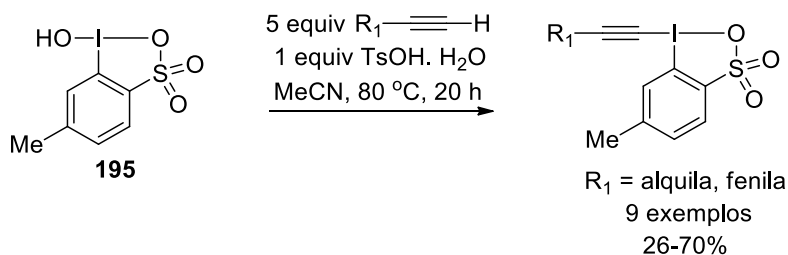
Os primeiros exemplos de reagentes de iodo hipervalente cíclicos do tipo EBX foram relatados em 1991 por Ochiai e col.¹³⁴ pela reação entre o composto 1-hidróxibenziodoxolone **163** e alquiniltrimetilsilanos na presença de eterato de trifluoreto de boro (Esquema 92).

Esquema 92



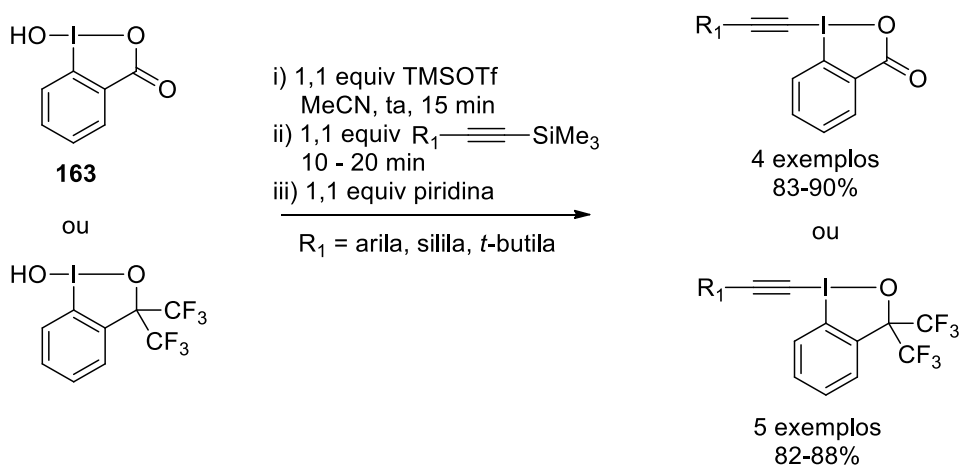
Em 1993, Koser e col.¹³⁵ descreveram o potencial do composto **195**, um análogo cíclico do HTIB, para a preparação de alquinilsulfonatos na presença de alquinos terminais e ácido *p*-toluenossulfônico como ativante (Esquema 93).

Esquema 93



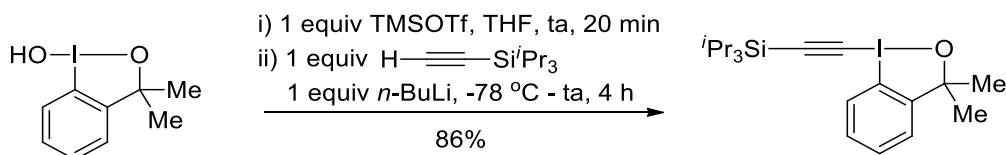
Em 1996, Zhdankin e col.¹³⁶ melhoraram significativamente a síntese dos reagentes EBX com a ampliação do escopo e aumento dos rendimentos pelo uso de trimetilsilil triflato como ativante (Esquema 94). Esse protocolo foi especialmente eficiente no caso de acetilenos substituídos com arila e silila e também se mostrou útil para acessar derivados benziodoxole bis-trifluormetil substituídos (Esquema 94).

Esquema 94



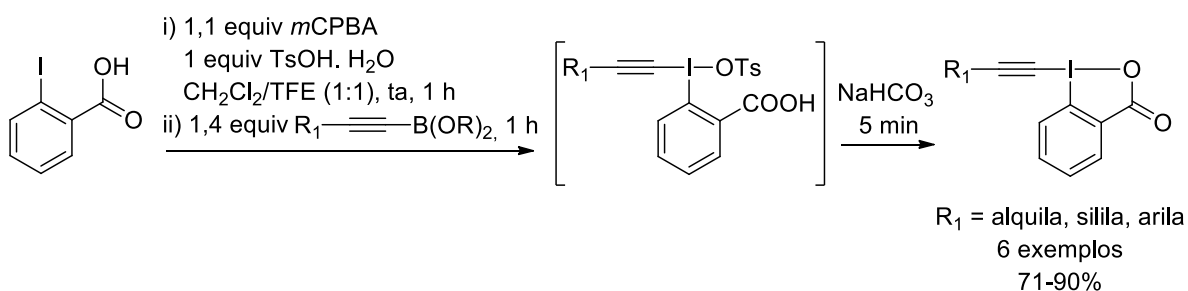
Recentemente, Waser e col.^{137,138} adaptaram esse procedimento para a preparação de uma série de análogos modificados no anel benzênico e reagentes EBX silil-substituídos em larga escala (aproximadamente 40 gramas de produto). No caso da síntese de benziodoxoles dimetil-substituídos, o emprego de um acetileno de lítio mais reativo como reagente de alquilação foi requerido (Esquema 95).

Esquema 95



Por fim, em 2012 Bouma e Olofsson¹²⁶ desenvolveram a primeira síntese *one-pot* de reagentes EBX utilizando ácido 2-iodobenzóico como precursor (Esquema 96). Empregando *m*CPBA como agente oxidante e alquinilboronatos como fontes de alquino, derivados de benziodoxolones foram obtidos em bons rendimentos após um simples *work-up* com bicarbonato de sódio.

Esquema 96

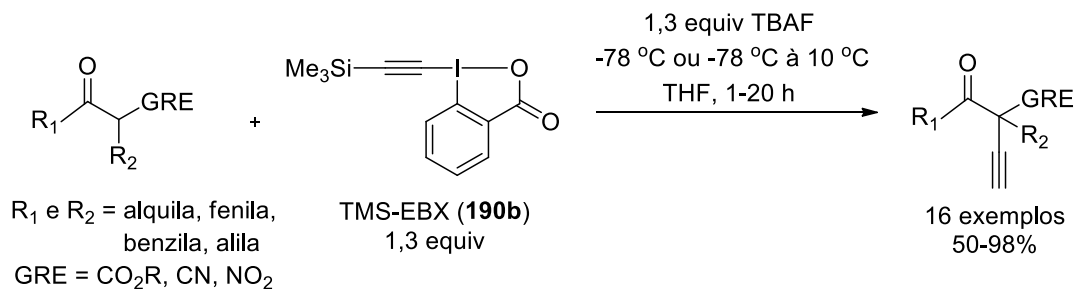


5.1.1.4 α-Alquinilação com reagentes EBX

Embora a primeira síntese de um reagente do tipo EBX tenha sido descrita no início da década de 90, até o ano de 2009 não havia nenhum relato das aplicações desse tipo de composto na literatura. Em 2010, Waser e col.¹³⁹ foram os primeiros a reconhecer o grande potencial dessa classe de iodo hipervalente em reações de transferência de alquinos. Empregando TMS-EBX (**190b**) como reagente alquinilante e TBAF como agente ativante e base, a α-alquinilação de uma série de substratos carbonílicos ativados foi investigada (Esquema 97). Nesse trabalho apenas moléculas como ceto, nitro e ciano

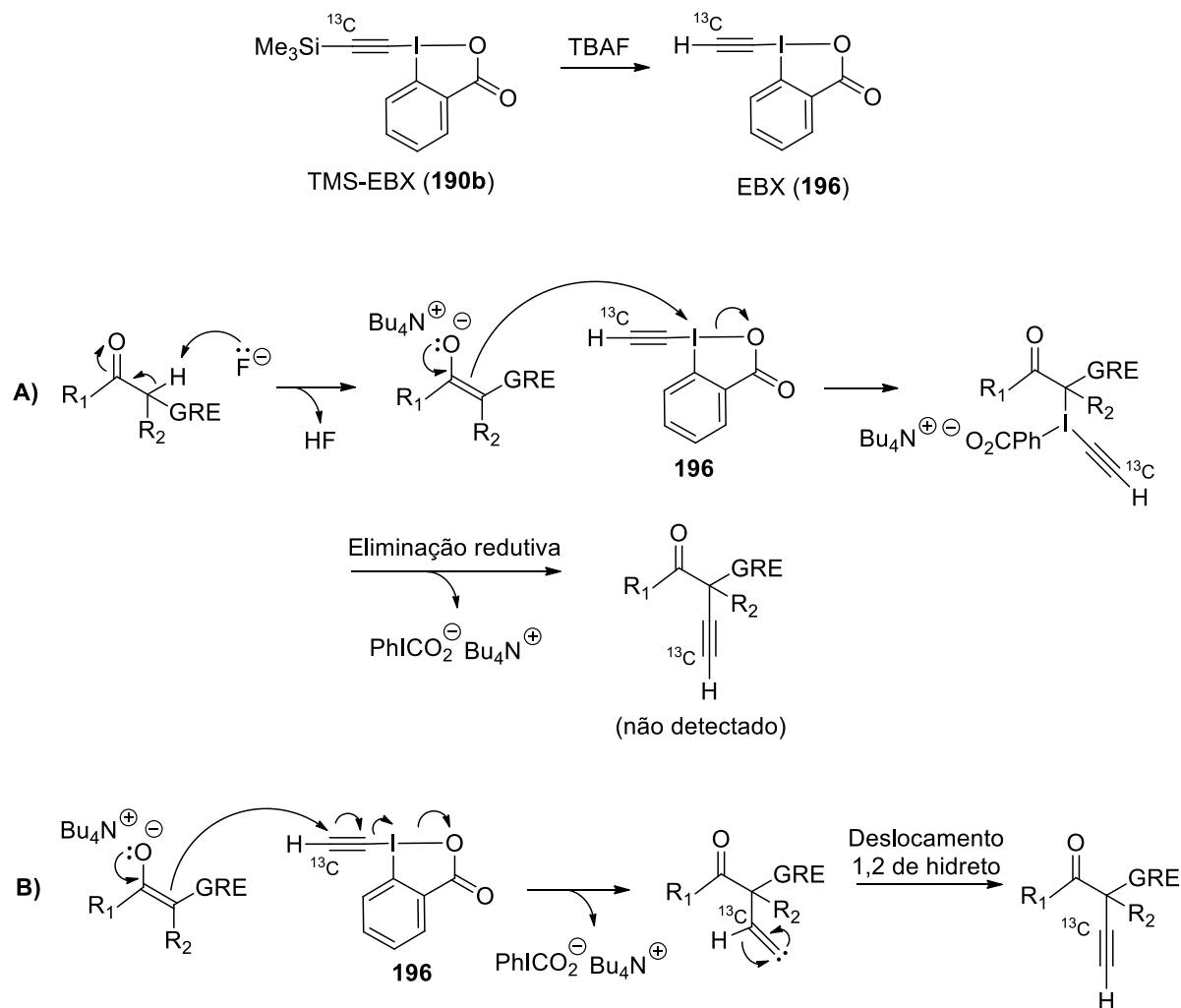
éster foram utilizadas e os produtos foram obtidos na forma de alquinos terminais em ótimos rendimentos.

Esquema 97



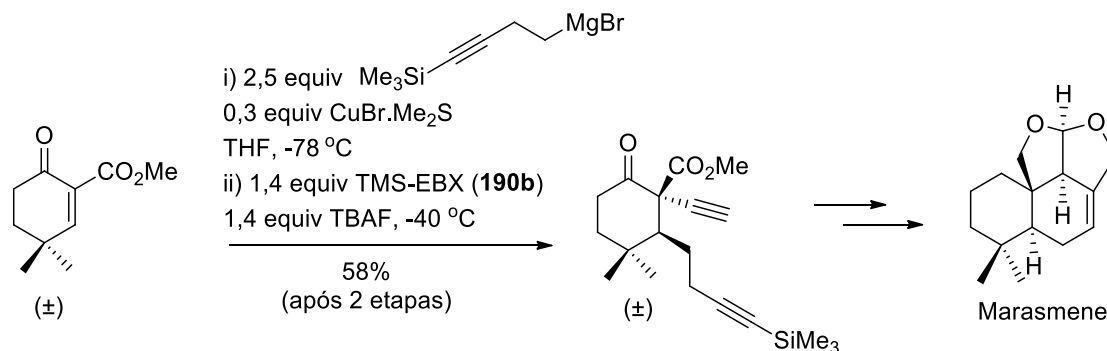
Durante a otimização da reação, Waser e col. especularam que o reagente ativo seria o EBX (**196**), formado a partir da desproteção do TMS-EBX (**190b**) com TBAF, o que foi confirmado pelo monitoramento da formação dessa espécie através de RMN de ^1H e de ^{13}C a baixa temperatura.¹³⁹ Em princípio, dois mecanismos possíveis poderiam ser previstos para essa transformação (Esquema 98): (A) adição do enolato ao iodo seguido por uma eliminação redutiva ou (B) adição conjugada ao alquino, eliminação e deslocamento 1,2 de hidreto. A constatação de que essa transformação prossegue via adição conjugada e formação de carbeno (caminho B) foi realizada após um experimento de marcação isotópica no qual apenas o produto com ^{13}C ligado diretamente na posição alfa foi obtido, sendo assim consistente com a primeira proposta mecanística de Ochiai.⁹⁸

Esquema 98

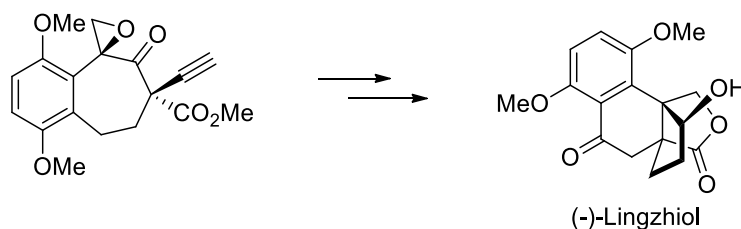


A aplicabilidade do método desenvolvido por Waser foi demonstrada por Yang e col.,¹⁴⁰⁻¹⁴² que o utilizaram na primeira síntese total racêmica do sesquiterpenóide Marasmene. Nesse caso, o ceto éster requerido foi obtido após adição conjugada de um organocuprato a uma enona (Esquema 99). Posteriormente, essa metodologia também foi empregada na preparação de intermediários usados na síntese total do produto natural (-)-Lingzhiol e de um fragmento da 11-*epi*-Azadiractina I (Esquema 99).

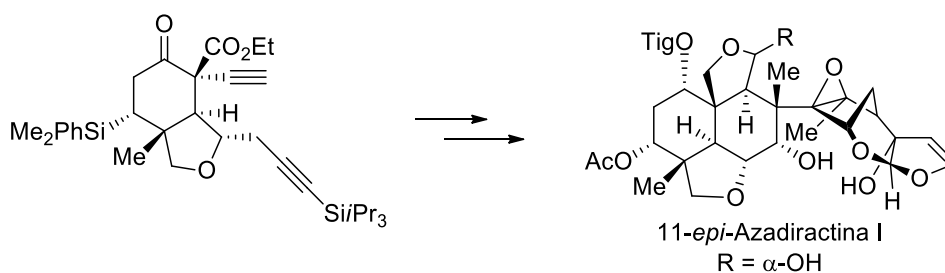
Esquema 99



Yang et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14944.



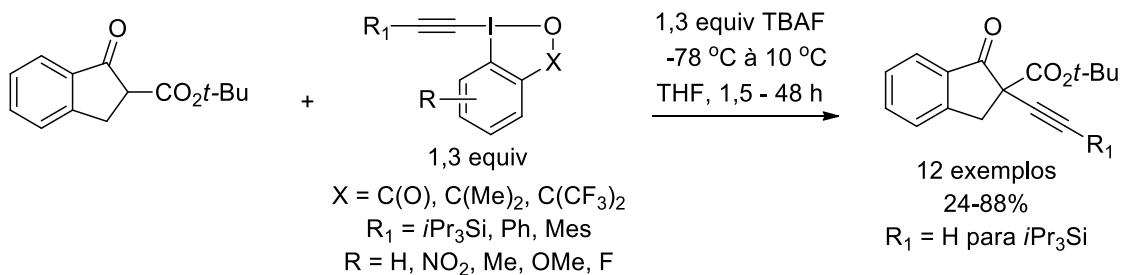
Yang et al. *Nat. Commun.* **2014**, 5, doi: 10.1038/ncomms6707



Yang et al. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2342.

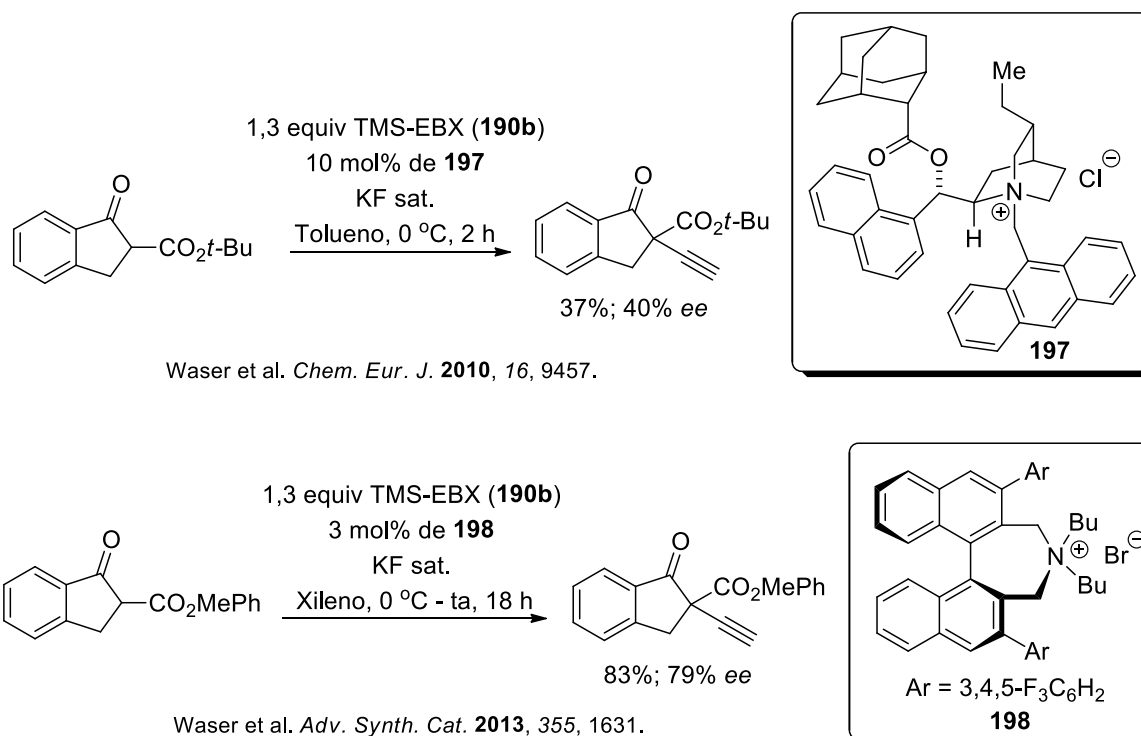
Em 2013, Waser e col.¹⁴³ investigaram em mais detalhes a influência dos substituintes na reatividade do iodo hipervalente (Esquema 100). Reagentes benziodoxol(on)e contendo grupos retiradores e doadores de elétrons mostraram-se eficazes e a transferência de acetilenos também pôde ser estendida a alquinos aromáticos.

Esquema 100



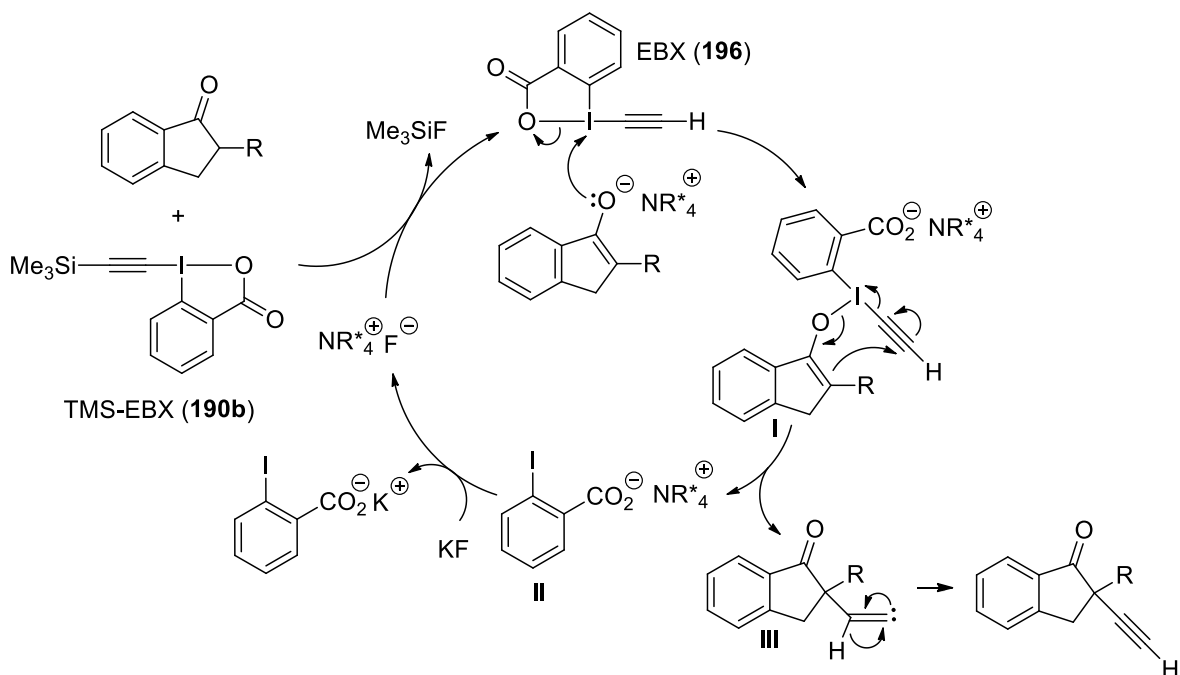
A efetividade dos reagentes EBX em transformações assimétricas também foi demonstrada através da α -alquinição enantiosseletiva em condições de transferência de fase,^{139,143} que permitiu obter produtos contendo centros propargílicos quaternários em moderadas enantiosseletividades (Esquema 101). Curiosamente, utilizando sais de alquiniliodônio apenas produtos racêmicos foram observados, destacando a superioridade dos EBX sobre os reagentes de alquinição convencionais.

Esquema 101



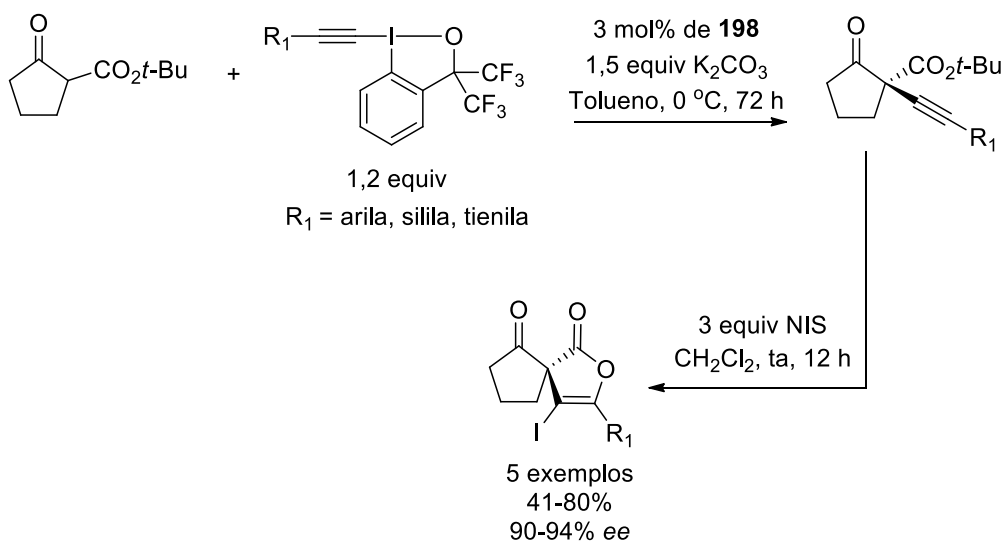
Baseados nesses resultados, um mecanismo alternativo foi racionalizado por Waser para explicar a enantiosseletividade da α -alquinição de compostos carbonílicos com EBX em condições de transferência de fase¹⁴³ (Esquema 102). Inicialmente, propõe-se o ataque do oxigênio do enolato ao átomo de iodo do reagente EBX (**196**) com a formação do intermediário **I**. Nessa etapa o catalisador quiral pode permanecer ligado ao substrato, o que torna possível uma indução assimétrica durante a subsequente formação da ligação carbono-carbono. O composto **I** pode então reagir intramolecularmente para obtenção do carboxilato **II** e do intermediário carbeno **III**, que após um deslocamento 1,2 de hidreto resulta no produto de alquinição. No caso dos reagentes do tipo alquiniliodônio, o ataque do oxigênio ao iodo resulta em um intermediário neutro e conseqüente desprendimento do catalisador, justificando assim a ausência de enantiosseletividade.

Esquema 102



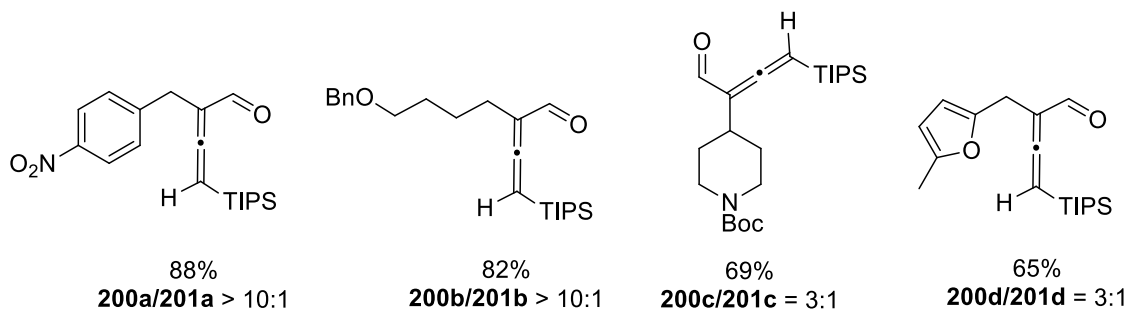
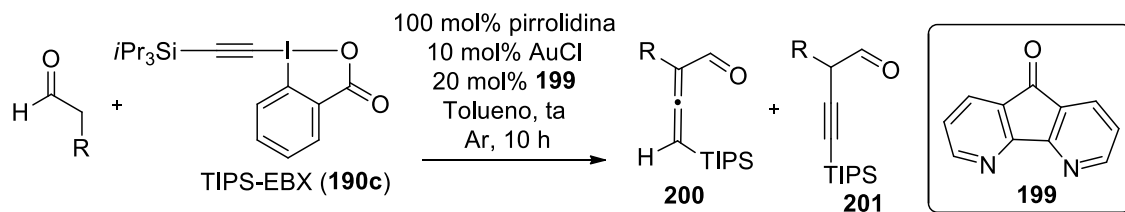
Em 2014, Maruoka e col.¹⁴⁴ desenvolveram uma eficiente síntese enantiosseletiva de espiro-furanonas através da α -alquinição de β -ceto ésteres cíclicos com alquinilbenziodoxoles seguido por uma etapa de ciclização eletrofílica (Esquema 103).

Esquema 103



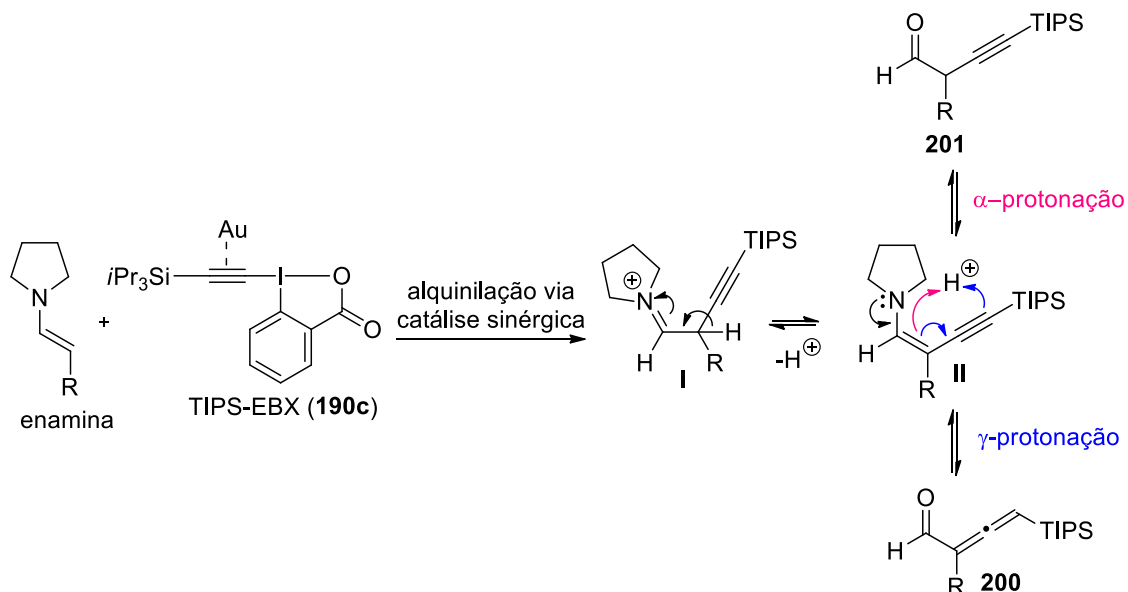
Visando ampliar o escopo da α -funcionalização carbonílica, em 2013 Huang e col.¹⁴⁵ investigaram a reação de aldeídos com o reagente TIPS-EBX (**190c**) (Esquema 104). Empregando uma amina secundária e um complexo de ouro como catalisador, alenos foram obtidos como produtos majoritários e os aldeídos alquinilados foram observados apenas em pequena proporção.

Esquema 104



A formação dos produtos pode ser explicada a partir de uma alquinição via catálise sinérgica entre a enamina e o complexo ouro/EBX para obtenção do intermediário **I**, que pode rapidamente isomerizar ao composto **II** totalmente conjugado (Esquema 105). Finalmente, a hidrólise de **II** poderia resultar em dois produtos: o produto alquinilado **201** (protonação em α) e o alenil aldeído **200** (protonação na posição γ). Nesse caso, espera-se que essa última seja favorável considerando tanto os efeitos estéricos quanto eletrônicos, o que justifica a formação favorecida do aleno.

Esquema 105



Como pode ser observado pelos exemplos acima, a aplicação de reagentes de iodo hipervalente em α -alquinição eletrofílica tem se mostrado uma estratégia bastante promissora em química orgânica sintética. Ao longo dos anos, ótimos resultados têm sido alcançados empregando uma variedade de substratos carbonílicos ativados, preferencialmente contendo grupos retiradores de elétrons na posição alfa.

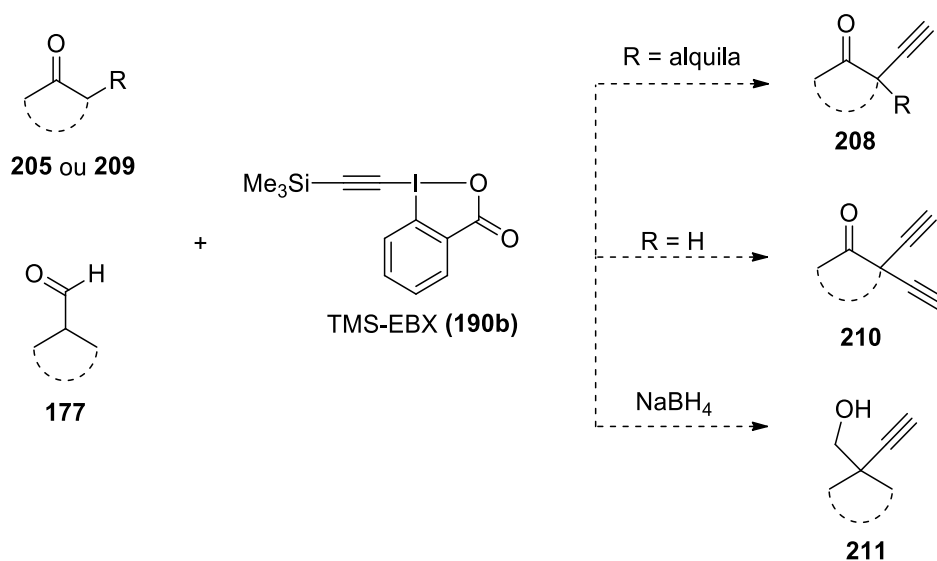
Em contrapartida, a utilização de substratos não ativados é um desafio e ainda não foi muito explorada, sendo desconhecidos exemplos de α -alquinição com iodo hipervalente. Os poucos métodos já descritos empregam cloroalquinos como componente acetilênico na presença de LDA/HMPA¹⁴⁶ ou trialquilgálio¹⁴⁷ para gerar o enolato. Nesse contexto, pode-se considerar que o desenvolvimento de novos protocolos abrangentes e flexíveis é altamente desejável, de modo a ressaltar a versatilidade desse tipo de transformação.

6. Objetivos

Diante da importância da α -alquilação eletrofílica de um aldeído na síntese total do Raputindol D e o fato de que no início do projeto não havia nenhuma condição efetiva para essa reação, essa parte do trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de uma nova metodologia que pudesse viabilizar essa etapa-chave.

Baseado na excepcional reatividade e ótimos resultados descritos na literatura com o iodo hipervalente TMS-EBX (**190b**), esse reagente foi selecionado como um agente alquilante adequado utilizando cetonas e aldeídos não-ativados como substratos (Esquema 106).

Esquema 106



7. Resultados e Discussão

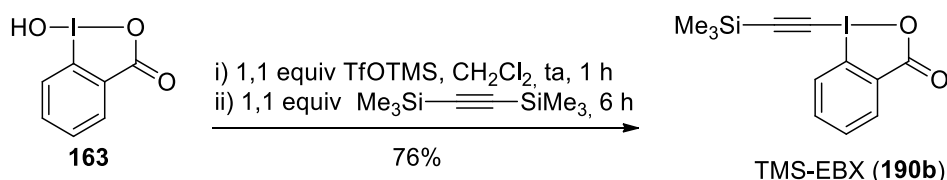
Inicialmente serão discutidos os procedimentos utilizados na preparação do reagente de iodo hipervalente e também de alguns substratos. Em seguida, serão apresentados os resultados obtidos na α -alquinição eletrofílica de cetonas com iodo(III). Por fim, o estudo da viabilidade do método desenvolvido na α -alquinição de aldeídos também será demonstrado.

7.1. Preparação de reagentes e substratos

7.1.1. Síntese do reagente de iodo hipervalente TMS-EBX (190b)

A espécie de iodo hipervalente TMS-EBX (**190b**), que foi empregada como reagente de alquinição nesse estudo, foi preparada de acordo com procedimento já descrito na literatura.^{139,143} Inicialmente efetuou-se a oxidação do ácido 2-iodobenzóico, de acordo com as condições já apresentadas no Esquema 70, para obtenção do composto 1-hidróxibenziodoxolone **163**. Visando a preparação do reagente TMS-EBX (**190b**), efetuou-se a reação de **163** com bis(trimetilsilil)acetileno e trimetilsilil triflato como ativante, obtendo-se o produto desejado em 76% de rendimento após recristalização (Esquema 107).

Esquema 107



A identificação estrutural do produto foi realizada através dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, nos quais foi observado um singlete em δ 0,33 correspondente aos nove

hidrogênios do grupo trimetilsilil e o aparecimento dos sinais em δ 64,1 e 115,4 referentes aos carbonos quaternários α e β da porção acetilênica, respectivamente (Figura 51). O ponto de fusão obtido também foi próximo ao já descrito para esse mesmo composto (P.F. = 144-146 °C; Lit.⁹⁴ = 143-145 °C), confirmando a formação do TMS-EBX (**190b**).

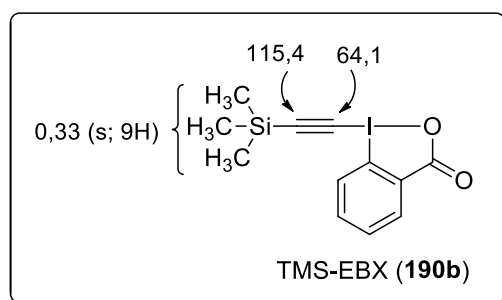


Figura 51. Dados de RMN selecionados do reagente TMS-EBX (**190b**).

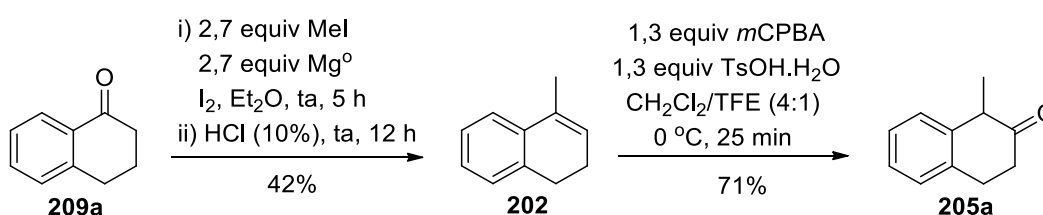
7.1.2. Preparação das cetonas **205a** e **205b**

Embora a motivação para o desenvolvimento de uma nova metodologia fosse o estudo da viabilidade de síntese do Raputindol D utilizando a α -alquilação eletrofílica de um aldeído, decidiu-se investigar essa reação primeiramente com cetonas devido à maior disponibilidade desses substratos, estabilidade e facilidade de manuseio.

Conforme mencionado anteriormente, a reação de alquilação eletrofílica de cetonas com iodo hipervalente já foi extensivamente explorada para substratos ativados, ou seja, com grupos retiradores de elétrons na posição alfa. Sendo assim, buscou-se por substratos que fossem não ativados, contendo substituintes alquílicos nessa posição. A maior parte das cetonas utilizadas nesse estudo são comercialmente disponíveis, com exceção dos compostos **205a** e **205b** que foram preparados de acordo com procedimentos já testados em nosso grupo.^{78,148,149}

A cetona **205a** foi preparada em duas etapas a partir da α -tetralona comercial **209a** (Esquema 108). Inicialmente efetuou-se a reação de Grignard seguida por uma desidratação *in situ* para a obtenção do 1,2-di-hidronaftaleno **202** em 42% de rendimento.¹⁴⁸

Esquema 108



A formação do alqueno trissubstituído **202** foi confirmada pelo RMN de ¹H com o aparecimento dos sinais em δ 2,05 referentes aos hidrogênios metílicos e em δ 5,85 atribuído ao olefínico (Figura 52). A constante de acoplamento $J = 3,2$ Hz corresponde à interação entre esses hidrogênios.

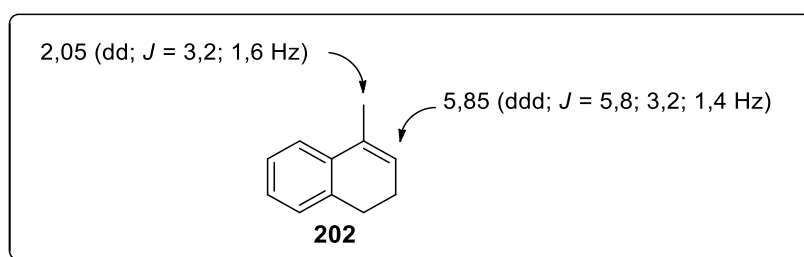
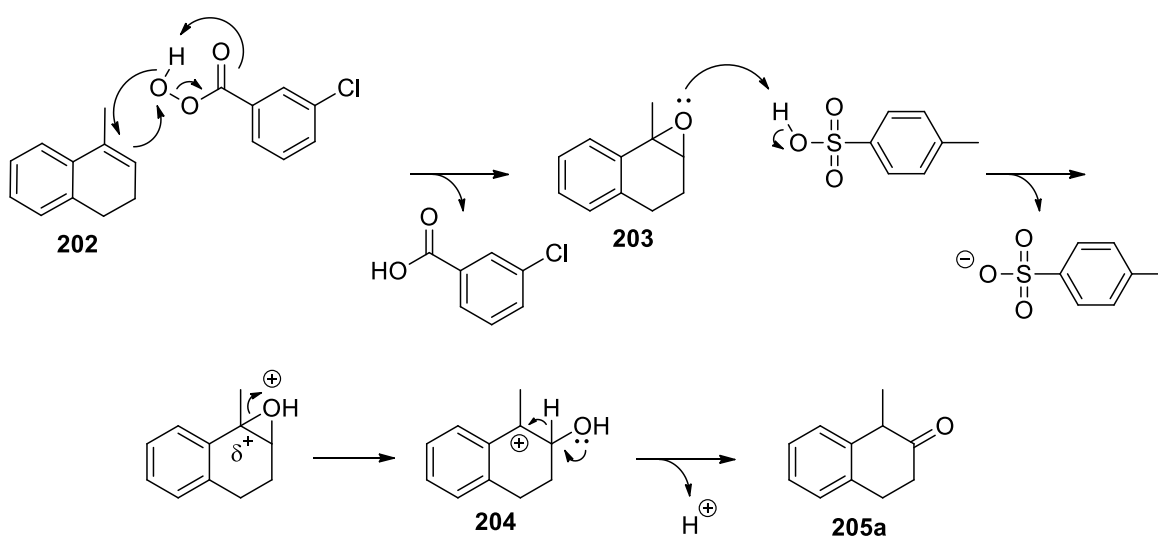


Figura 52. Dados de RMN de ¹H selecionados de **202**.

De posse do composto **202**, a próxima etapa consistiu no rearranjo oxidativo com *m*CPBA, que permitiu obter a cetona metil substituída **205a** em 71% de rendimento (Esquema 108).¹⁴⁸

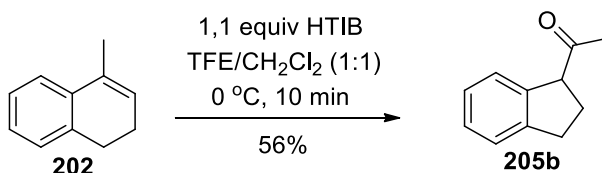
O mecanismo para a formação da cetona inicia-se com o ataque nucleofílico do alqueno ao oxigênio eletrofílico do *m*CPBA com a geração do epóxido **203** (Esquema 109). A seguir, a protonação do oxigênio pelo ácido *p*-toluenossulfônico seguido de uma abertura de anel no carbono mais substituído resulta no carbocátion benzílico **204**. Por fim, com um deslocamento 1,2 de hidreto obtém-se **205a**.

Esquema 109



O composto **202** também foi utilizado na preparação da cetona **205b**, empregando-se uma reação de contração de anel mediada por HTIB^{78,148,149} (Esquema 110).

Esquema 110



A identificação estrutural de ambos os produtos foi realizada pela análise dos espectros de RMN de ¹H nos quais notou-se o desaparecimento do sinal olefínico em δ

5,85 e o surgimento de sinais referentes aos hidrogênios α -carbonílico benzílicos e metílicos. No espectro de RMN de ^{13}C o aparecimento de sinais característicos da carbonila também atestaram a formação das cetonas (Figura 53).

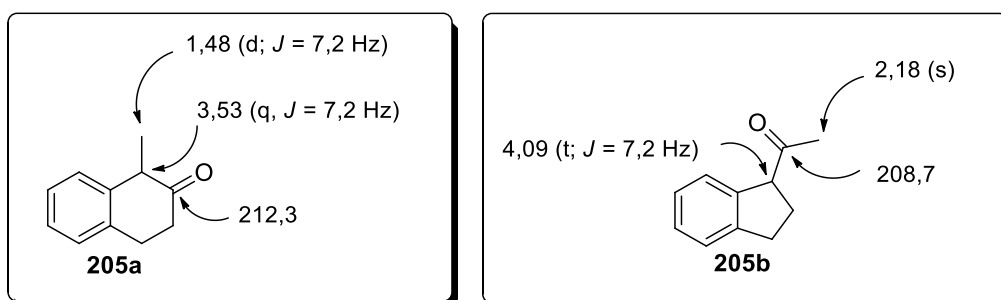


Figura 53. Dados de RMN selecionados das cetonas **205a** e **205b**.

7.1.3. Preparação dos aldeídos (\pm)-**177b** e **177c**

Considerando que o intermediário aldeído na síntese do Raputindol D possui uma subunidade indânica *trans*-1,3-dissubstituída, foram selecionados como modelos adequados os aldeídos **177a**, cuja preparação já foi descrita anteriormente no Esquema 74 e o aldeído (\pm)-**177b**, que possui um grupamento *trans* metila. Visando estudar a viabilidade da reação também com outros substratos, a alquilação do composto **177c** foi investigada (Figura 54).

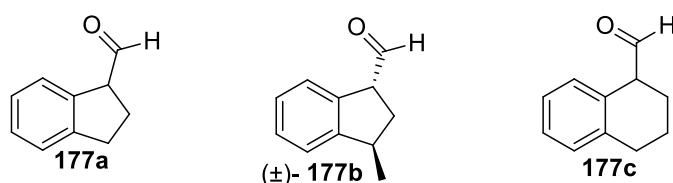
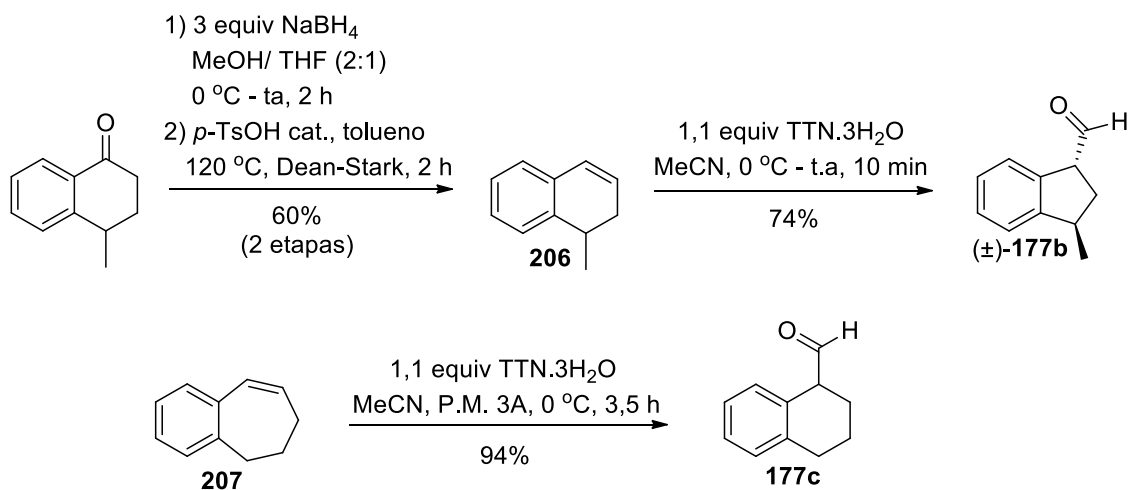


Figura 54. Aldeídos modelo para o estudo da α -alquilação eletrofílica.

O aldeído (\pm)-**177b** foi obtido por uma reação de contração de anel com tálio(III)^{77,150} do 1,2-di-hidronaftaleno **206**,¹⁵¹ preparado previamente a partir da redução da 4-metil-1-tetralona com NaBH_4 seguido por uma desidratação (Esquema

111). Por fim, de posse do substrato olefínico **207**, que foi cedido por um aluno do grupo, o mesmo procedimento forneceu o aldeído **177c**.

Esquema 111



A formação dos produtos foi confirmada pelos espectros de RMN com o aparecimento de dubletos desprotegidos característicos dos hidrogênios do aldeído; dos sinais correspondentes aos α -carbonílicos benzílicos e dos sinais referentes às carbonilas (Figura 55).

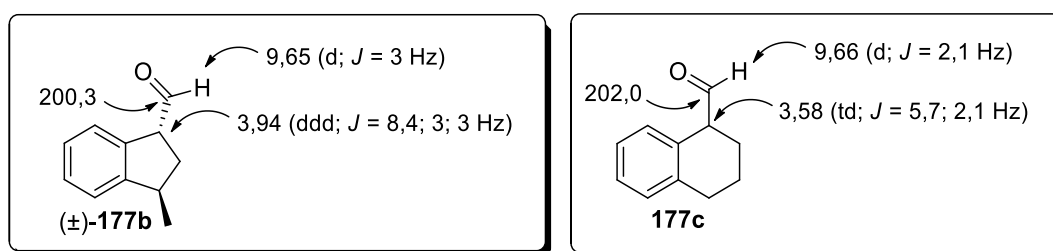


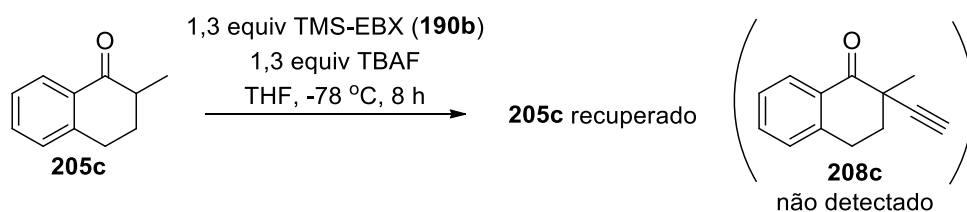
Figura 55. Dados de RMN selecionados dos aldeídos **(±)-177b** e **177c**.

7.2. Alquinilação de cetonas com iodo(III)

Os estudos iniciais foram conduzidos de acordo com o procedimento desenvolvido por Waser e col.^{139,143} para a alquinilação de compostos carbonílicos ativados.

Submetendo a cetona modelo **205c** na presença da espécie alquinilante TMS-EBX (**190b**) e TBAF como agente ativante e base, apenas material de partida foi recuperado mesmo após um longo período de reação (Esquema 112).

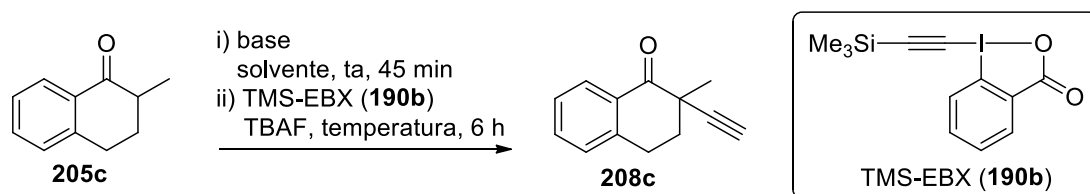
Esquema 112



Considerando a diferença de pK_a entre β -ceto ésteres e cetonas, outras bases foram testadas. Os resultados obtidos na otimização das condições reacionais via cromatografia gasosa, realizada em colaboração com a Dra. Lívia N. Cavalcanti, encontram-se na Tabela 9. Empregando CsF e K_2CO_3 como bases nenhum traço de produto foi observado (Entradas 1 e 2). Na presença de uma base mais forte, tal como o NaH, foi possível isolar o produto de alquilação **208c** em 41% de rendimento, juntamente com outros não identificados (Entrada 3). Felizmente, uma melhora significativa foi alcançada com LiHMDS e *t*-BuOK (Entradas 4 e 5). Nesse ponto, optou-se pela continuidade dos testes com *t*-BuOK considerando a sua maior acessibilidade e facilidade de manipulação. Efetuando-se a reação com outros solventes verificou-se que tanto o uso de Et_2O quanto o de CH_2Cl_2 resultaram em uma piora no rendimento quando comparado ao THF (Entradas 6 e 7). Por fim, com o aumento da temperatura a formação de produtos laterais também foi observada, diminuindo a eficiência da transformação (Entradas 8 e 9). Em resumo, o melhor resultado foi obtido empregando-se *t*-BuOK em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Entrada 5). Deve-se ressaltar a importância da ordem de adição dos

reagentes para o sucesso da reação, já que a formação prévia do enolato à temperatura ambiente mostrou-se essencial para evitar a decomposição do iodo hipervalente e viabilizar a formação do produto de α -alquinição.

Tabela 9. Otimização da reação de α -alquinição^[a]

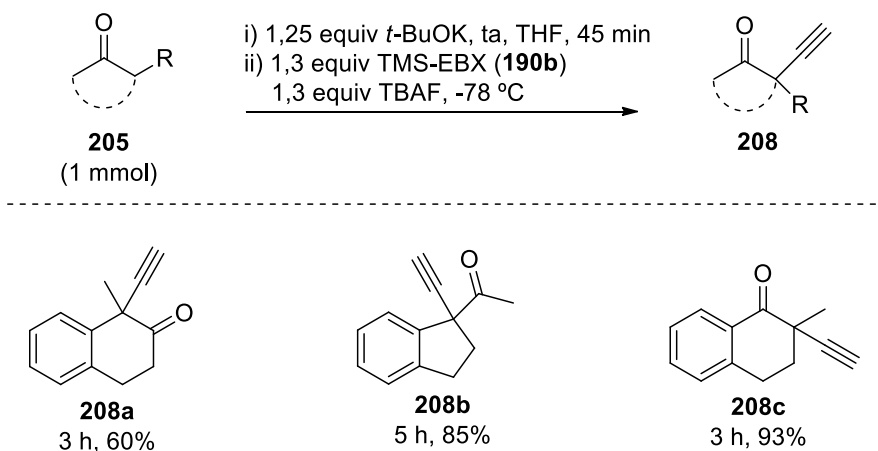


Entrada	Base	Solvente	Temp (°C)	Rend (%) ^[b]
1	CsF	THF	-78	0 ^[c]
2	K ₂ CO ₃	THF	-78	0 ^[c]
3	NaH	THF	-78	41 ^[d]
4	LiHMDS	THF	-78	79
5	<i>t</i> -BuOK	THF	-78	89
6	<i>t</i> -BuOK	Et ₂ O	-78	73
7	<i>t</i> -BuOK	CH ₂ Cl ₂	-78	50 ^[d]
8	<i>t</i> -BuOK	THF	0	68 ^[d]
9	<i>t</i> -BuOK	THF	ta	30 ^[d]

[a] Condições reacionais: i) 0,100 mmol de **205c**, 0,125 mmol de base, solvente 0,100 M. ii) 0,130 mmol de TMS-EBX (**190b**), 0,130 mmol de TBAF. [b] Determinado usando dodecano como referência. [c] Material de partida recuperado. [d] Formação de outros produtos.

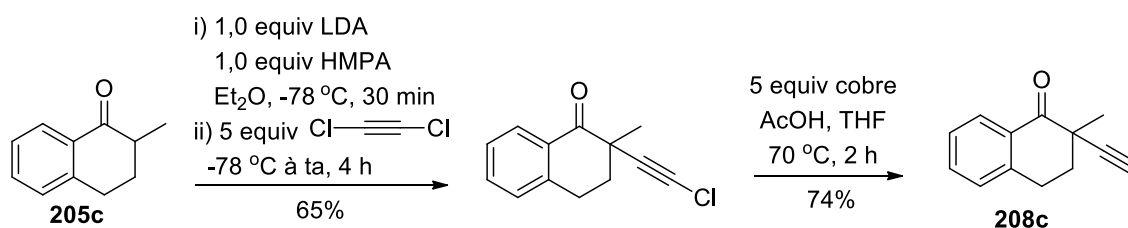
De posse das condições reacionais otimizadas, prosseguiu-se com a ampliação do escopo de substratos empregando-se primeiramente cetonas aromáticas α -alquil substituídas (Esquema 113). Em uma escala de 1mmol, o produto de alquinição **208c** foi obtido em 93% de rendimento em apenas 3 horas de reação. Bons resultados também foram observados com as cetonas **205a** e **205b**, cujos produtos foram obtidos em 60% e 85%, respectivamente.

Esquema 113



Conforme mencionado anteriormente, há poucos métodos disponíveis para a alquilação de substratos não ativados. Em um desses trabalhos a síntese do composto **208c** já foi relatada,¹⁴⁶ mas nesse caso excesso de dicloroacetileno é requerido e uma etapa final de declorinação é necessária para se obter o alquino terminal (Esquema 114), evidenciando a superioridade do reagente TMS-EBX (**190b**) em relação a outras espécies alquilantes.

Esquema 114



Kende et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3551.

A formação dos produtos de monoalquilação foi confirmada pelos sinais característicos nos espectros de RMN e de IV. No espectro de RMN de ¹H observou-se em todos os casos um singlete na região δ 2-3 correspondente ao hidrogênio do alquino e no espectro de RMN de ¹³C dois sinais próximos ao clorofórmio na região δ 70-90

atribuídos aos dois carbonos da ligação tripla (Figura 56). No espectro de IV o aparecimento das bandas na região 3270-3300 cm^{-1} (estiramento $\text{C}_{\text{sp}}\text{-H}$) e 2800-2950 cm^{-1} (estiramento $\text{C}_{\text{sp}}\text{-C}_{\text{sp}}$) também confirmaram a presença do grupo acetilênico.

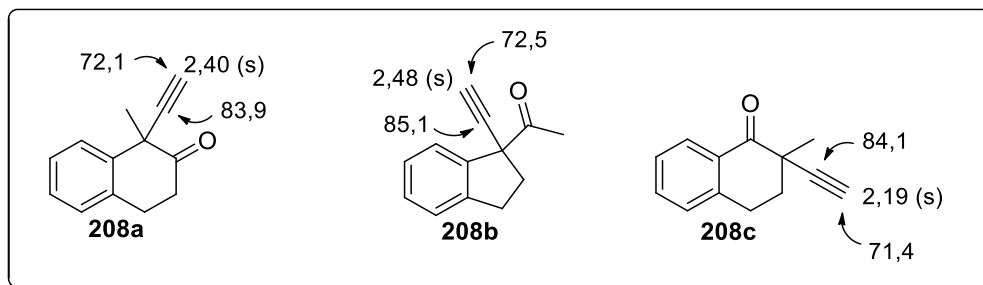


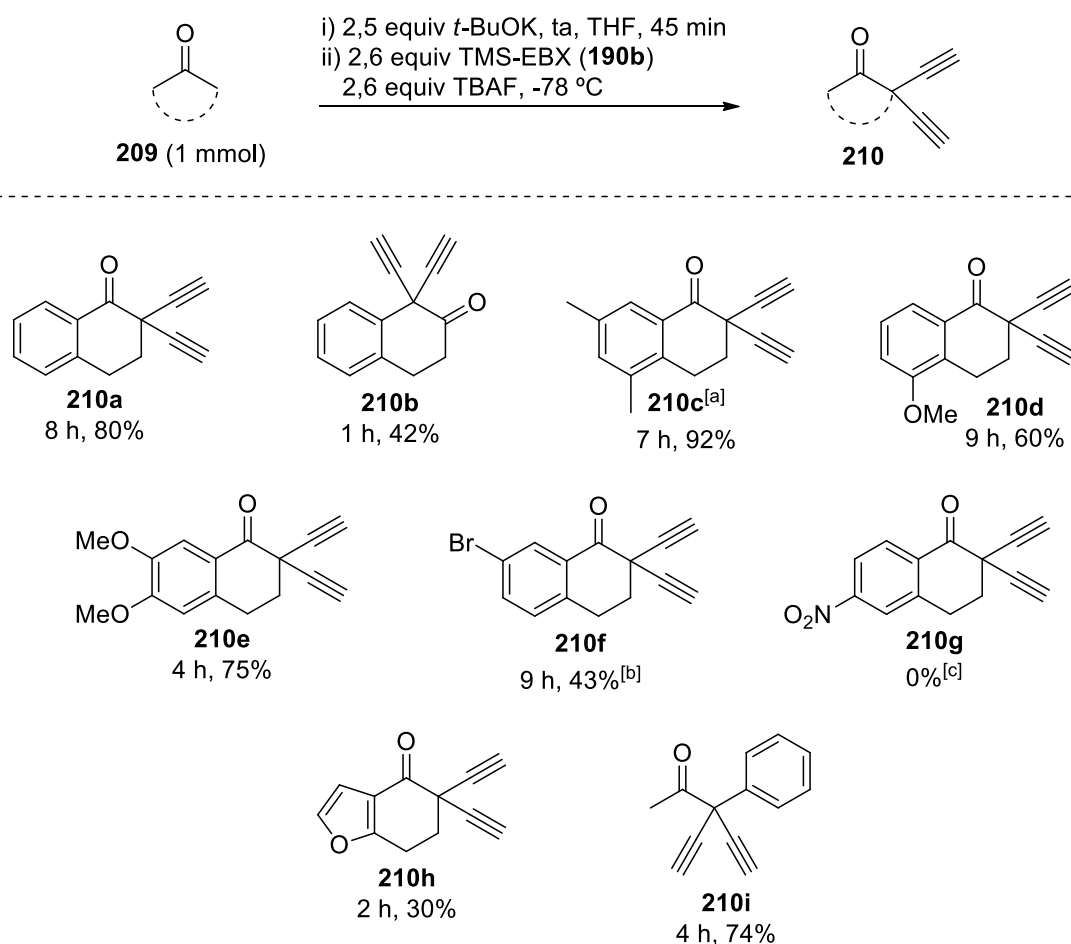
Figura 56. Dados de RMN selecionados dos produtos de monoalquinição **208a-208c**.

Diante dos resultados satisfatórios obtidos com cetonas cíclicas α -alquil substituídas, vislumbrou-se que o mesmo método pudesse ser aplicado para cetonas não-substituídas, nas quais dois grupos alquiniла poderiam ser inseridos (Esquema 115). Nesse caso, para que houvesse a conversão completa do substrato o dobro de equivalentes de base e iodo hipervalente foram necessários. Pode-se observar que a reação tolerou diferentes grupos funcionais e que os produtos foram formados em rendimentos variáveis. O melhor resultado foi obtido para a cetona **210c**, o que é interessante considerando-se que a reação de anéis aromáticos metil substituídos com reagentes de iodo hipervalente pode ser problemática.⁷⁸ Na presença de um grupo nitro apenas material de partida foi recuperado e não houve nenhum traço do produto de alquinição. Empregando-se as condições desenvolvidas um derivado do furano também foi alquiniado. Como esperado, a alquinição do anel heterocíclico não foi observada, já que essa transformação ocorre apenas na presença de catalisadores

metálicos.¹⁵² Por fim, esse método também foi eficiente para se obter o produto acíclico **210i**, que foi obtido a partir da correspondente cetona em ótimo rendimento.

Assim, pelos dados experimentais pode-se concluir que substituintes doadores de elétrons parecem favorecer a reação, provavelmente por um acréscimo de densidade eletrônica que facilita o ataque nucleofílico do enolato à espécie eletrofílica de iodo hipervalente.

Esquema 115



[a] 3 equiv *t*-BuOK. [b] 0,3 mmol de **209f**. [c] recuperação de **209g**.

De maneira similar ao descrito para as cetonas α -substituídas, os produtos de dialquilação foram identificados pelos mesmos sinais característicos nos espectros de

RMN, sendo que nesses casos um singlete correspondente a dois hidrogênios foi observado (Figura 57).

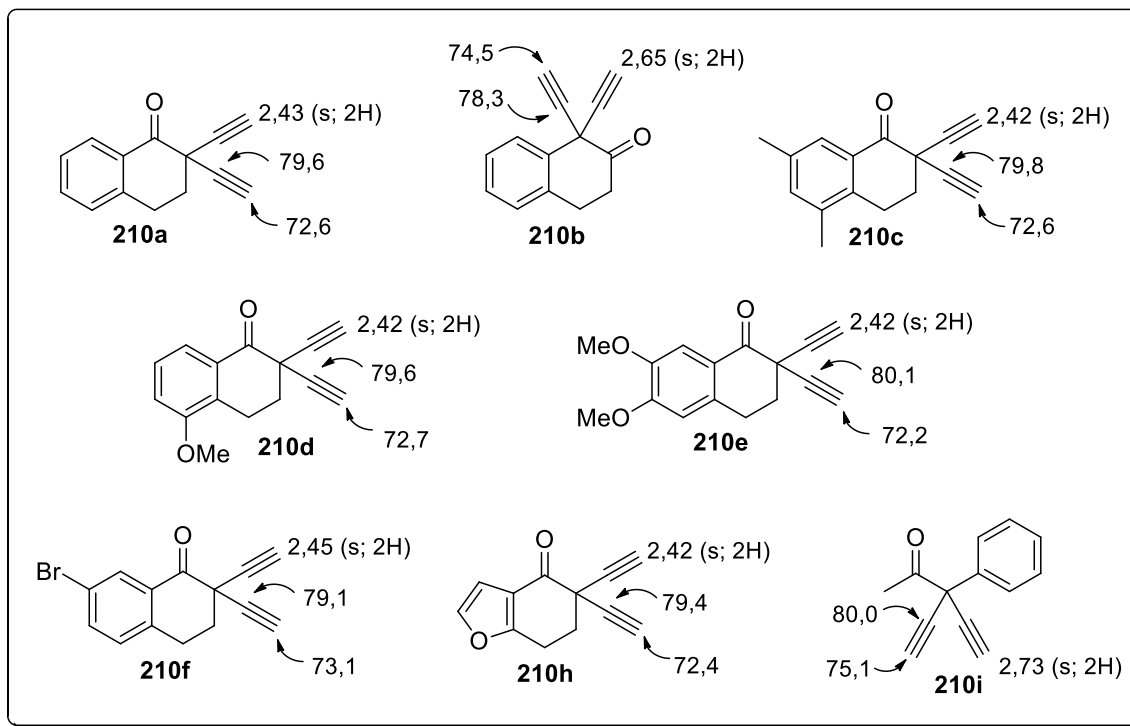
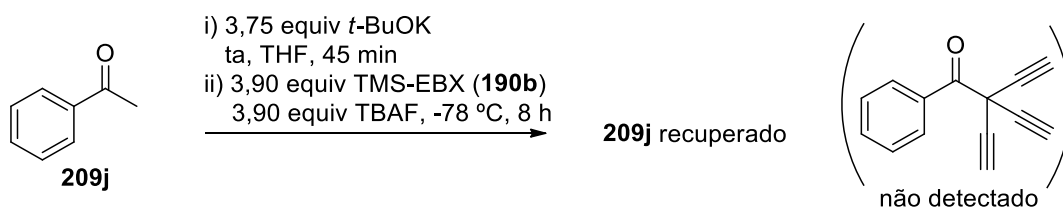


Figura 57. Dados de RMN característicos dos produtos de dialquinilação **210a-210i**.

A viabilidade de uma trialquinilação empregando-se a acetofenona **209j** como substrato também foi investigada (Esquema 116). No entanto, aplicando-se condições reacionais similares apenas material de partida foi recuperado.

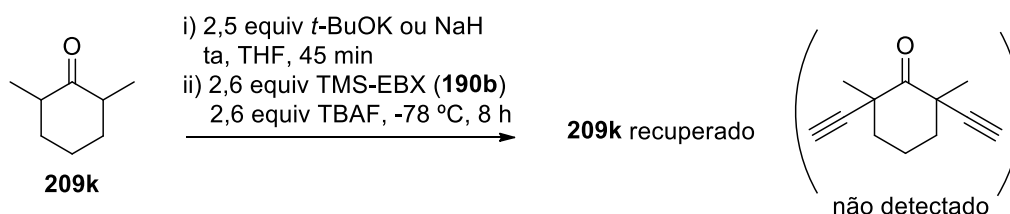
Esquema 116



Por fim, a alquinilação da cetona não-aromática **209k** também foi avaliada, empregando-se tanto *t*-BuOK quanto NaH como bases (Esquema 117). Em ambos os

casos o substrato mostrou-se não reativo e nenhum sinal do produto alquinilado foi observado.

Esquema 117



Dentre os parâmetros que podem ser considerados para se tentar explicar esses resultados, a análise dos valores de pK_a das bases e dos substratos é sem dúvida um dos mais intuitivos (Figura 58). Como esperado, as cetonas aromáticas possuem um valor de pK_a mais baixo do que a alifática, já que o anel benzênico estabiliza melhor a base conjugada, o que por sua vez aumenta a acidez do hidrogênio alfa. Comparando-se esses valores com o pK_{aH} da base utilizada, verifica-se que o *t*-BuOK ($pK_{aH} = 29$ em DMSO e 17 em H_2O) é uma base forte o suficiente para desprotonar as cetonas aromáticas e formar os seus correspondentes enolatos. No entanto, para a cetona não-aromática **209k**, os valores de pK_a estão mais próximos de modo que o equilíbrio ácido-base não deve estar muito deslocado no sentido de formação do enolato. Logo, esperaria-se que na presença de uma base mais forte como o NaH ($pK_{aH} = 35$ em H_2O) a alquinilação fosse viabilizada, o que por sua vez não foi experimentalmente observado.

Um outro exemplo de que a formação do enolato não é o fator determinante para o sucesso da reação é que embora o pK_a da acetofenona **209j** seja similar ao da α -tetralona **209a**, apenas esse último composto reagiu nas condições utilizadas. Assim, pode-se inferir que a não acessibilidade da α -alquinilação para alguns substratos está

associada provavelmente com a segunda etapa de reação, como por exemplo uma baixa velocidade reacional em consequência da baixa temperatura empregada, imprescindível para a reação com TMS-EBX (**190b**). Nesse sentido, a utilização de um reagente eletrofílico com maior tolerância de temperatura pode ser uma alternativa viável, conforme foi constatado posteriormente em um trabalho do nosso grupo.¹⁵³

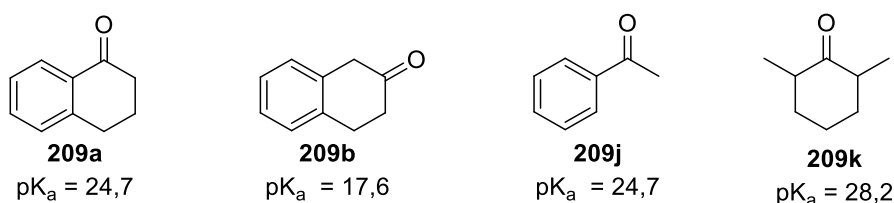
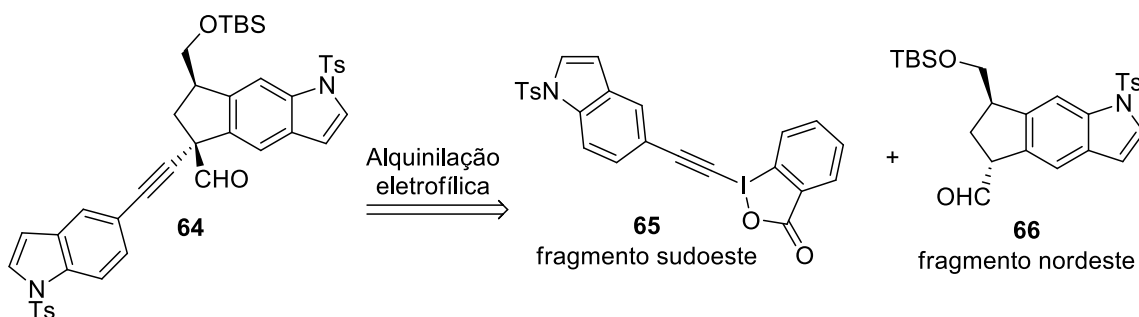


Figura 58. Valores de pK_a de cetonas em DMSO.

7.3. Alquilação de aldeídos com iodo(III)

Visando o estabelecimento de uma metodologia para a etapa-chave da síntese do Raputindol D (Esquema 118), a reação de α -alquilação de aldeídos foi avaliada empregando-se a mesma condição desenvolvida para as cetonas.

Esquema 118



Os resultados obtidos nesse estudo encontram-se na Tabela 10. Devido à instabilidade dos aldeídos alquilados durante a purificação por coluna cromatográfica, efetuou-se a redução aos correspondentes álcoois homopropargílicos com NaBH_4 *in situ*

imediatamente após a etapa de alquinilação. Empregando o derivado indânico **177a** o produto foi obtido em 50% de rendimento após três etapas (Entrada 1). Esse exemplo constituiu o primeiro relato efetivo de α -alquinilação de um aldeído na literatura.⁹⁷

Considerando que na síntese proposta sugeriu-se que o enolato deve reagir com o iodo hipervalente pela face menos impedida da molécula, obtendo-se assim o produto com configuração relativa *trans*, a estereosseletividade dessa reação foi investigada empregando-se o aldeído (\pm)-**177b** (Entrada 2). Nesse caso, uma mistura inseparável de diastereoisômeros na proporção 1:2 foi obtida, juntamente com o álcool benzílico iodado **212**. A atribuição dos produtos diastereoisoméricos foi realizada baseando-se apenas no mecanismo da reação (Esquema 119), considerando-se que não foi possível realizar experimentos que pudessem comprovar a configuração relativa. Sendo assim, é coerente esperar que o diastereoisômero majoritário seja aquele em que a metila e a tripla estejam em uma posição relativa *trans*.

Por fim, a alquinilação do aldeído **177c** também foi estudada, obtendo-se o correspondente álcool homopropargílico em 30% de rendimento (Entrada 3).

Esquema 119

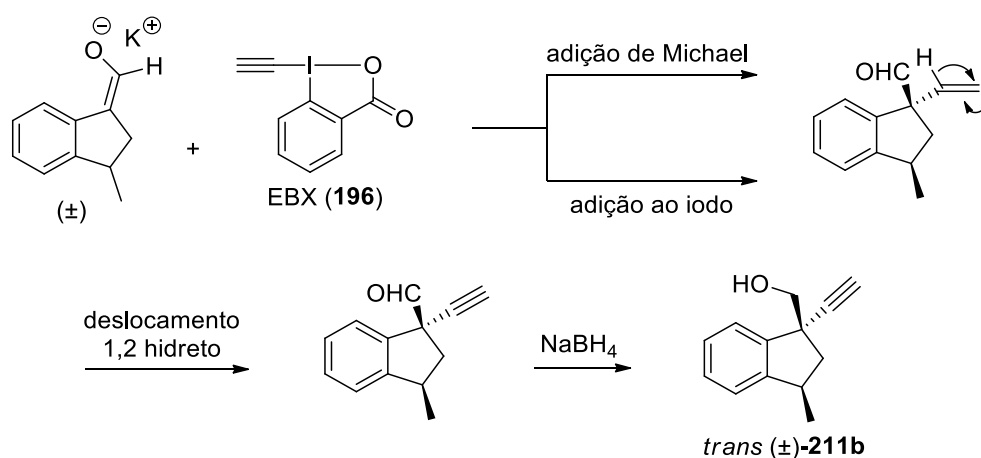
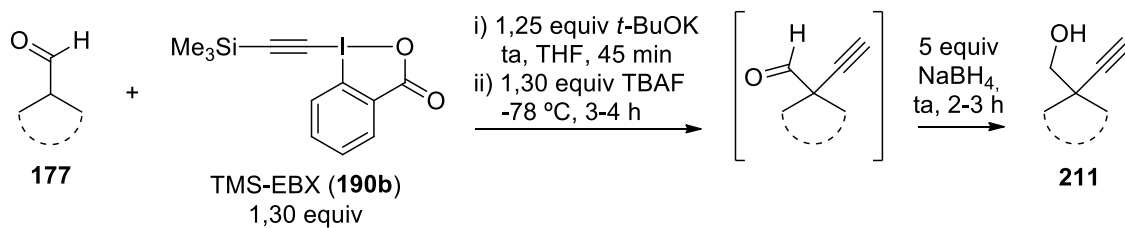


Tabela 10. α -Alquinilação de aldeídos com TMS-EBX (**190b**).

Entrada	Substrato	Produtos (Rendimento)
1		 211a (50%)
2		 (±)-211b (32%) 212 (5%) (diastereoisômeros na proporção 1:2) } mistura inseparável
3		 211c (30%)

No espectro de RMN de ^1H desses compostos a presença dos hidrogênios diastereotópicos vicinais ao oxigênio foi confirmada pelo aparecimento de duplos dubletos na região 3,5-3,9, com exceção do produto **211c** no qual esse sinal revelou-se como um singlete alargado (Figura 59). Notou-se também o surgimento da hidroxila do álcool em δ 1,8-2,4 e o singlete referente ao alquino em δ 2,2-2,4. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a ausência da carbonila e o aparecimento dos sinais na região δ 70-

90 atribuídos à ligação tripla, assim como em δ 40-50 correspondentes aos carbonos benzílicos quaternários.

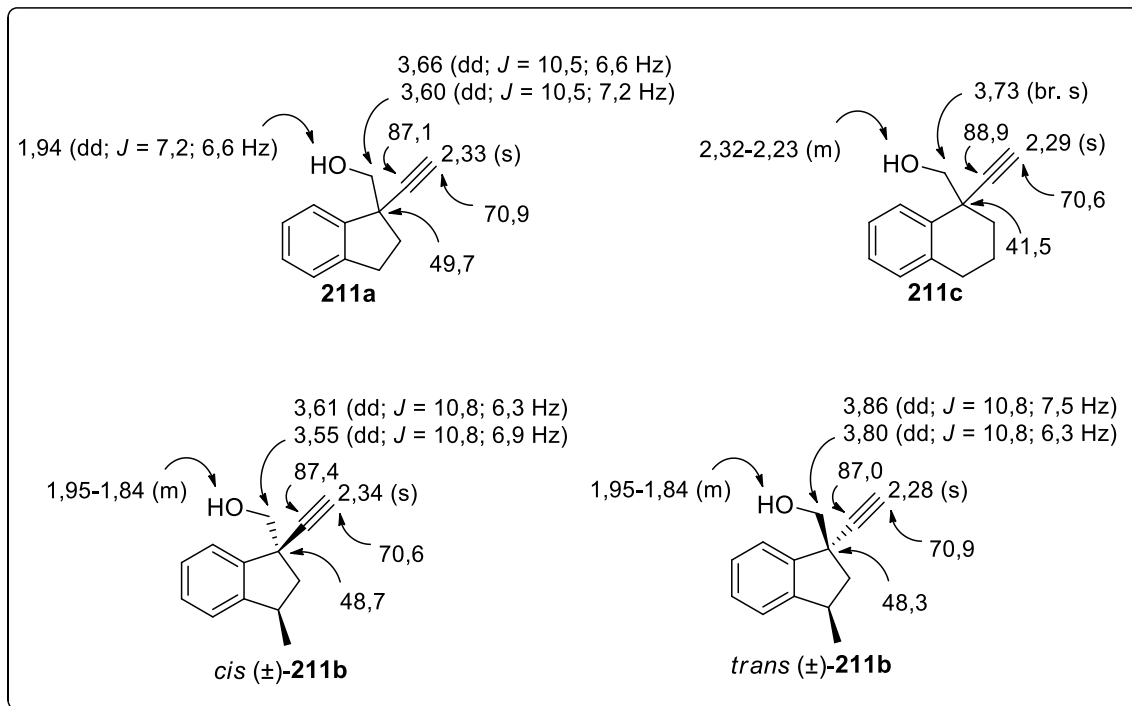
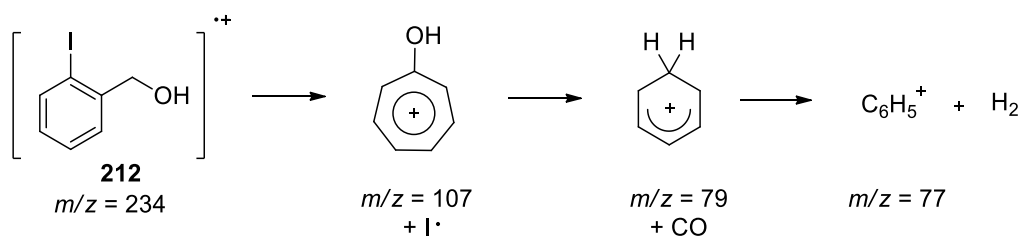


Figura 59. Dados de RMN característicos dos produtos de alquilação **211a-211c**.

A presença de **212** na mistura de diastereoisômeros foi confirmada pela análise de EMBR (Figura 60), na qual foram observados como principais modos de fragmentação a perda do iodo a partir do íon molecular com a formação do íon hidroxitropílio ($m/z = 107$); a perda de monóxido de carbono para formar o cátion ciclohexadienil ($m/z = 79$) e a perda de hidrogênio para formar o cátion fenil ($m/z = 77$) (Esquema 120).

Esquema 120



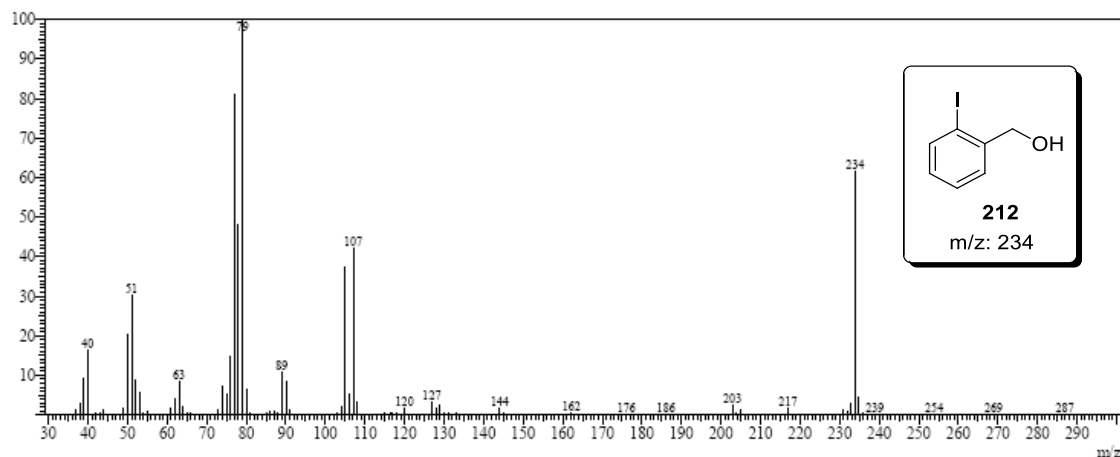


Figura 60. Espectrometria de massas de baixa resolução de **212**.

A identificação do álcool iodado **212** também foi realizada por comparação dos dados de RMN de ^1H com a literatura¹⁵⁴ (Figura 61), no qual observou-se a presença de quatro hidrogênios aromáticos em δ 7,83-7,00; um dubleto em δ 4,68 referente aos dois benzóicos e um tripleto em δ 1,98 atribuído à hidroxila. Por fim, no espectro de RMN de ^{13}C o aparecimento de um sinal em δ 69,1 pertencente ao carbono quaternário ligado ao iodo confirmou a estrutura do produto formado. Assim, embora o álcool **212** tenha sido detectado, sua formação não era esperada considerando que o NaBH_4 é tipicamente um agente redutor fraco para reduzir um carboxilato.

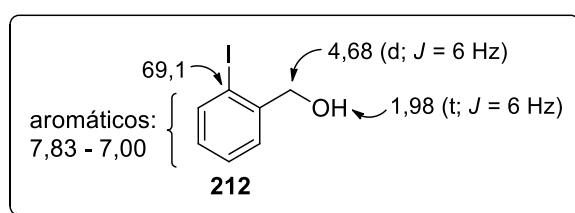
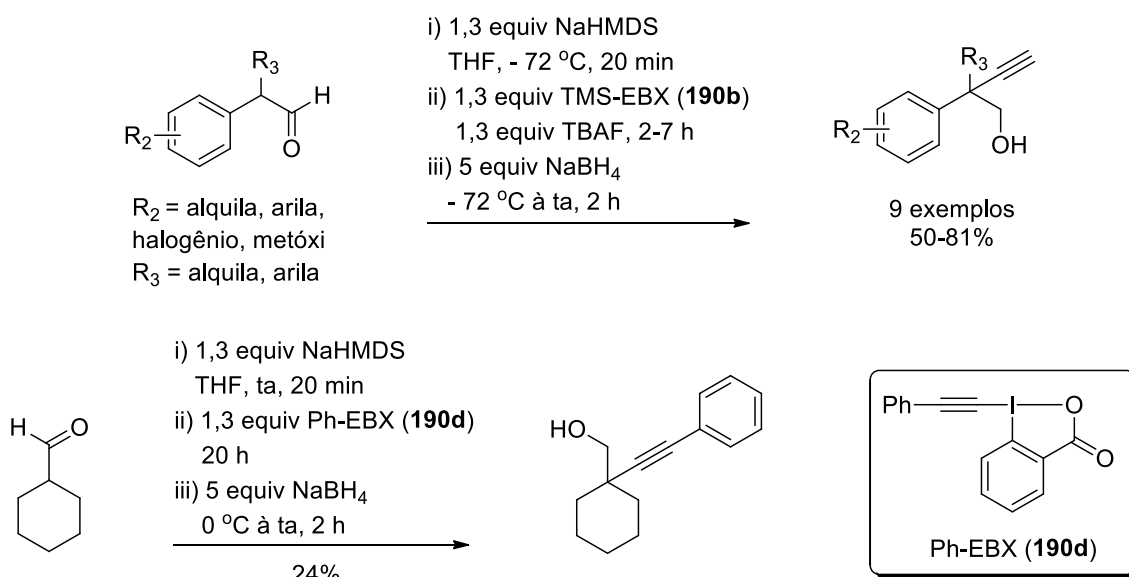


Figura 61. Dados de RMN selecionados do álcool benzílico **212**.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa¹⁵³ confirmou o grande potencial da α -alquilação de aldeídos com reagentes de iodo hipervalente através da expansão do escopo dessa reação para uma série de substratos acíclicos aromáticos (Esquema 121).

Empregando NaHMDS como base e TMS-EBX (**190b**) como componente acetilênico, álcoois homopropargílicos foram obtidos em ótimos rendimentos e ampla escalabilidade. Nesse trabalho, a efetividade do reagente Ph-EBX (**190d**) também foi demonstrada através do primeiro exemplo de α -alquilação de um aldeído alifático, obtido em 24% de rendimento sob condições modificadas (Esquema 121). Diferentemente das reações com TMS-EBX (**190b**) que devem ser realizadas a baixas temperaturas, as reações com Ph-EBX (**190d**) podem ser conduzidas a temperaturas maiores, entre 0 °C e 25 °C. Essa diferença de estabilidade é uma vantagem que pode ser explorada para se ampliar a diversidade estrutural de substratos nessa transformação.

Esquema 121



Teodoro, B. V. M.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11787.

8. Conclusões

Como resultado dos estudos com substratos modelo, desenvolveu-se uma nova metodologia para a α -alquinição eletrofílica de cetonas e aldeídos aromáticos não-ativados com o reagente de iodo hipervalente TMS-EBX (**190b**)⁹⁷ (Figura 62).

Empregando *t*-BuOK como base e TBAF como agente ativante, compostos carbonílicos α -alquil substituídos foram monoalquilados em ótimos rendimentos. Dobrando-se a quantidade de equivalentes de base e de espécie alquilante, o método também se mostrou aplicável a uma série de cetonas não-substituídas, nas quais dois grupos acetilênicos poderiam ser inseridos. Moléculas contendo grupos doadores de elétrons foram eficientemente dialquiladas, sendo o melhor resultado obtido para uma cetona metil-substituída no anel aromático. A α -alquinição de um composto heterocíclico e de uma cetona acíclica também foram alcançadas. Por sua vez, cetonas aromáticas com substituintes retiradores de elétrons e cetonas alifáticas não se mostraram reativas nas condições otimizadas. A tentativa de trialquinição da acetofenona também não se mostrou acessível, sugerindo que uma reformulação do método deve ser realizada para se investigar essas classes de compostos.

Felizmente, a estratégia desenvolvida revelou-se igualmente extensível a aldeídos aromáticos, o que consistiu no primeiro exemplo efetivo de α -alquinição desse tipo de substrato. Efetuando-se a redução dos produtos com NaBH₄ *in situ*, álcoois homopropargílicos foram isolados em rendimentos moderados.

Logo, os resultados obtidos mostraram que a proposta de α -alquinição de um aldeído para se conectar os fragmentos nordeste e sudoeste do Raputindol D é viável. Conforme já apresentado na parte 1 dessa tese, essa metodologia foi empregada com

sucesso no estudo da reação entre o aldeído modelo **177a** e o reagente de iodo hipervalente **65**. Dessa forma, ainda que uma investigação mais profunda e a otimização das condições reacionais sejam necessárias em uma futura síntese total do Raputindol D, os avanços obtidos certamente representam uma contribuição importante para o conhecimento em química orgânica sintética.

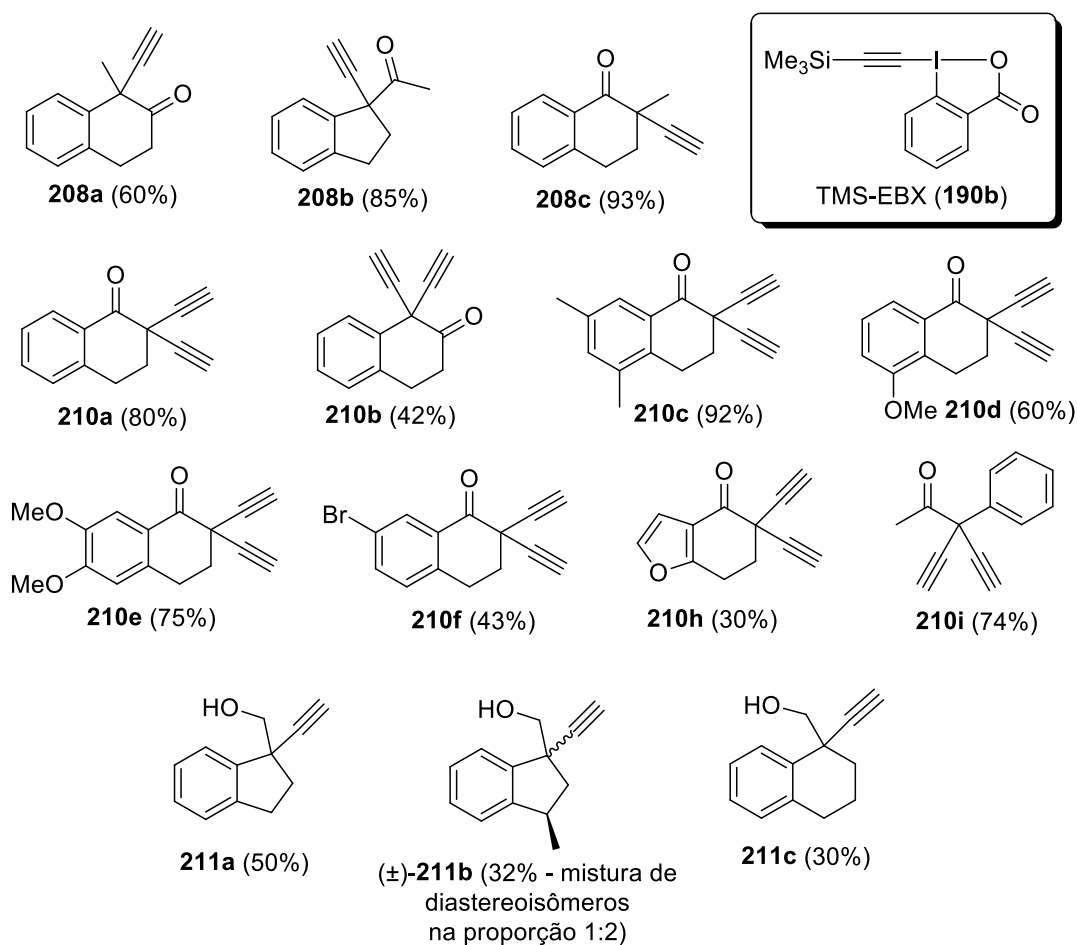



Figura 62. Escopo da reação de α -alquilação eletrofílica de cetonas e aldeídos aromáticos não-ativados com TMS-EBX (**190b**).

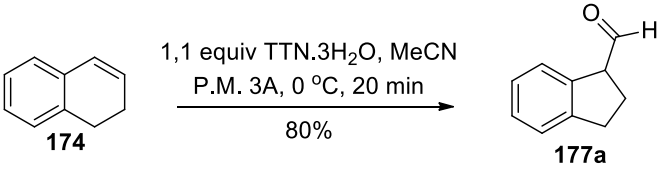
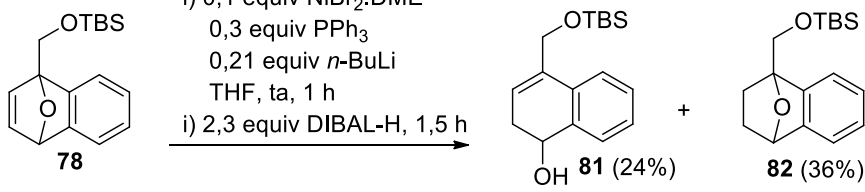
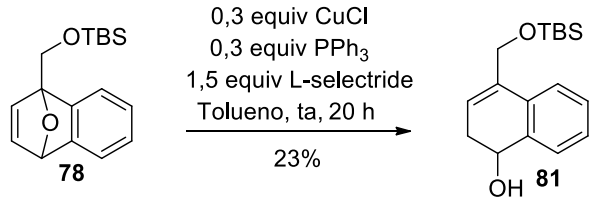
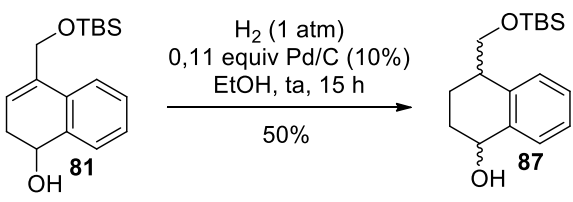
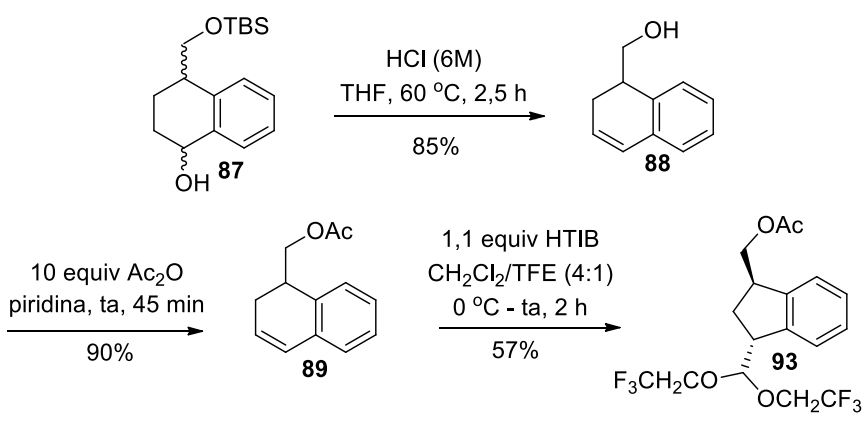
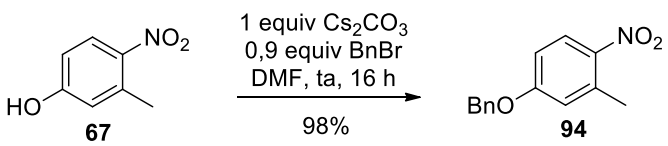
9. Parte Experimental

9.1. Considerações gerais

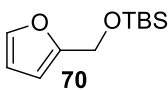
Todos os compostos conhecidos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C , ponto de fusão (para os sólidos) e comparados com dados da literatura. Os compostos inéditos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C , IV, EMAR, EMBR e ponto de fusão (para os sólidos). Os reagentes e solventes foram tratados e/ou secos, quando necessário, conforme os métodos usuais.¹⁵⁵ As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram feitas empregando-se placas de sílica gel Merck do tipo 60-F₂₅₄ sobre alumínio, com detecção por luz ultravioleta (254 nm) e reveladas com solução de ácido fosfomolibdico, vanilina ou *p*-anisaldeído. As purificações em coluna cromatográfica *flash* foram feitas utilizando-se sílica gel 200-400 Mesh ou alumina neutra 150 Mesh. As análises de cromatografia gasosa foram feitas em um cromatógrafo a gás modelo Shimadzu GC-2010 equipado com coluna Rtx-5MS empacotada com 5% de difenil e 95% de dimetilpolisiloxano (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm) acoplado a um CGMS-QP2010 equipado com o mesmo tipo de coluna. Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Büchi B-545 e não foram corrigidos. Os espectros de ressonância magnética nuclear foram realizados em espectrômetros Bruker ou Varian e as amostras foram preparadas utilizando-se CDCl_3 ou $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ como solvente. Os espectros de IV foram realizados em um equipamento Perkin-Elmer 1750-FT. As análises de EMAR foram feitas em um Bruker Daltonics Microtof Eletrospray e as de EMBR foram realizadas em um equipamento QP 2010 Ultra – Shimadzu.

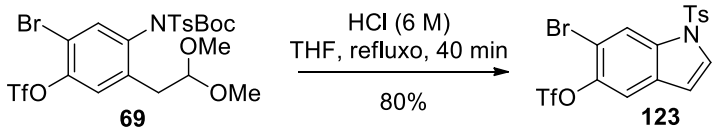
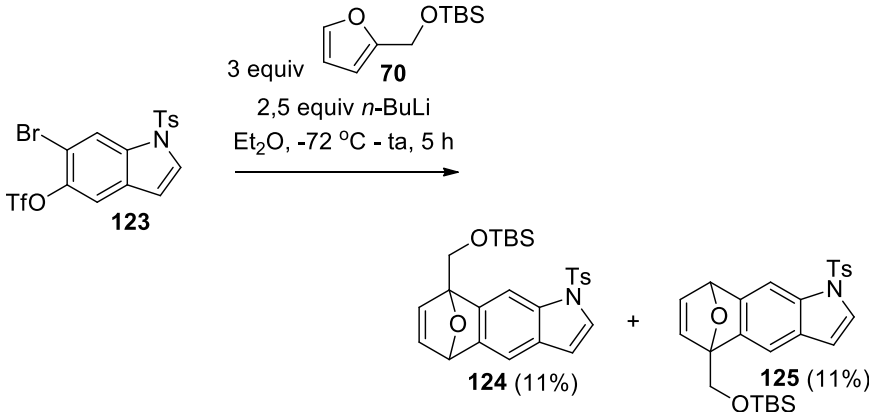
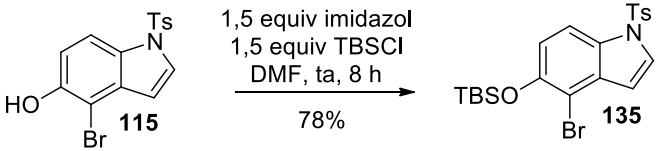
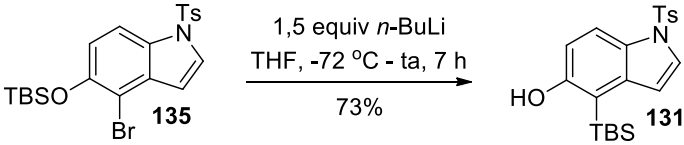
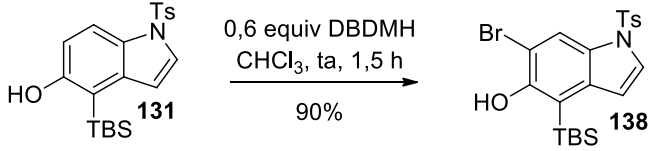
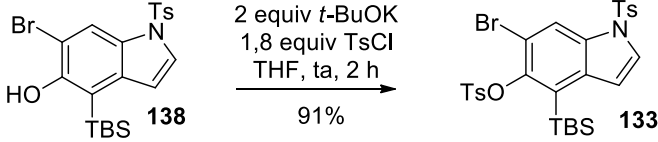
9.2. Lista das reações descritas

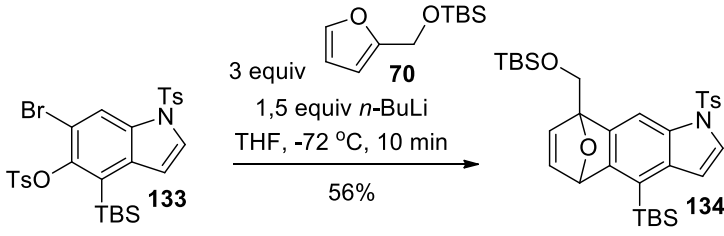
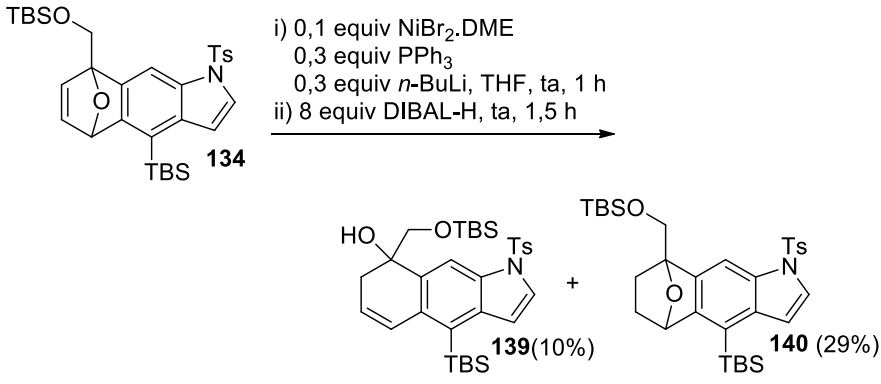
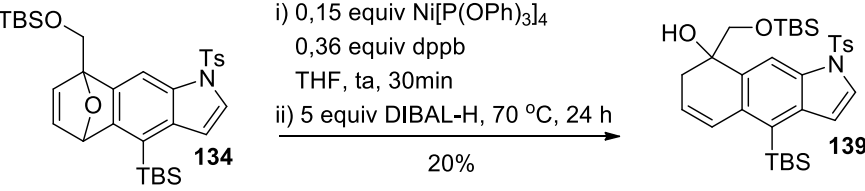
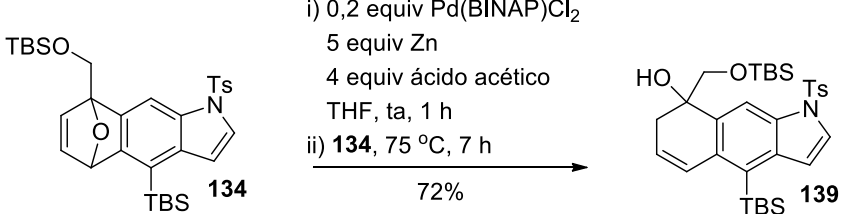
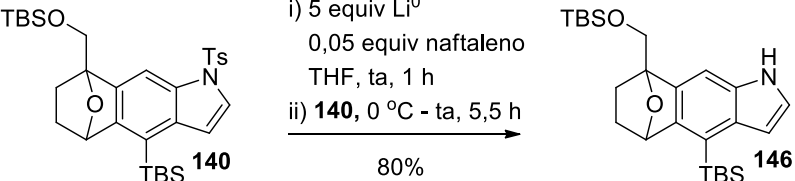
Entrada	Reação efetuada	Página
1	<p>2 equiv NaBH₄ MeOH, ta, 2 h 70%</p>	183
2	<p>1,04 equiv imidazol 1,04 equiv TBSCl DMF, ta, 1,5 h 95%</p>	183
3	<p>1,5 equiv piridina 1,1 equiv (CF₃SO₂)₂O CH₂Cl₂, 0 °C - ta, 3,5 h 94%</p>	184
4	<p>2 equiv  1,2 equiv <i>n</i>-BuLi THF, -72 °C - ta, 2,5 h 52%</p>	185
5	<p>2,5 equiv NaBH₄ EtOH/CH₂Cl₂ refluxo, 12 h 92%</p>	185
6	<p>0,95 equiv MeOH 0 °C, 2 h 40%</p>	186
7	<p>1,05 equiv NaIO₄ aq AcOH 30% refluxo, 5,5 h 92%</p>	187
8	<p>2 equiv NaBH₄ MeOH 0 °C - ta, 2,5 h</p> <p><i>p</i>-TsOH cat., tolueno 120 °C, Dean-Stark, 2 h 70% (2 etapas)</p>	187

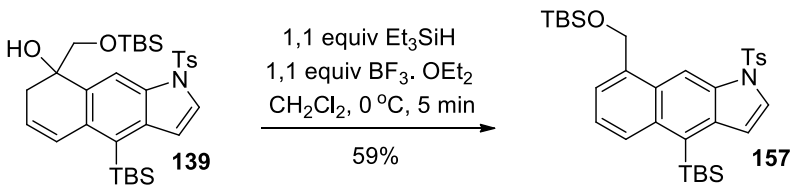
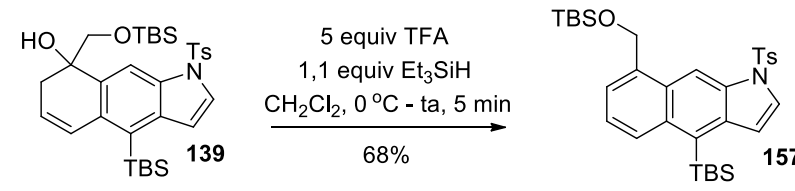
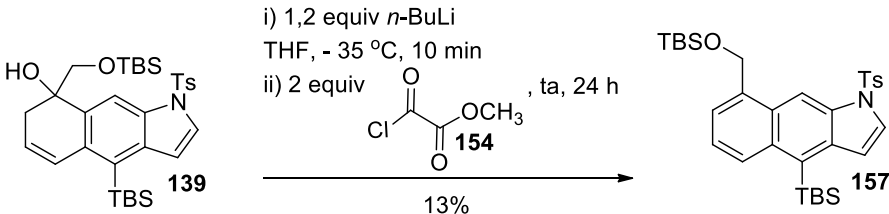
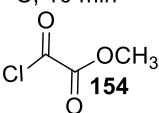
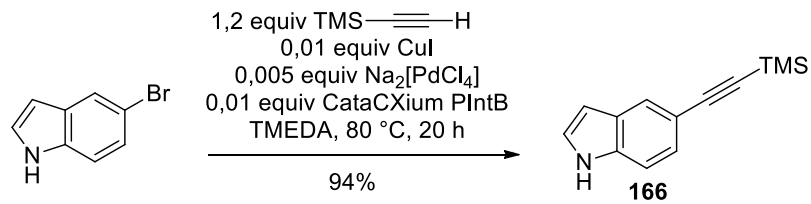
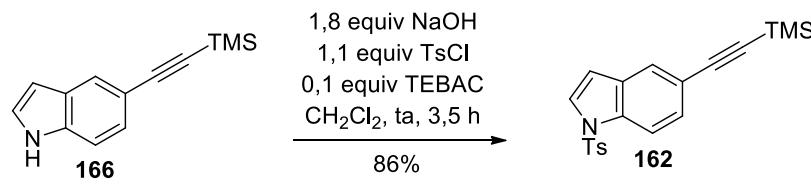
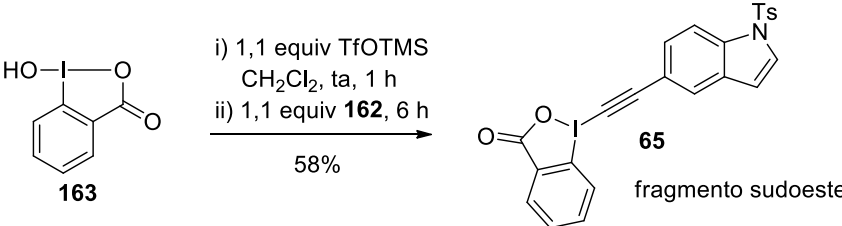
Entrada	Reação efetuada	Página
9	 <p>1,1 equiv TTN.3H₂O, MeCN P.M. 3A, 0 °C, 20 min 80%</p>	188
10	 <p>i) 0,1 equiv NiBr₂.DME 0,3 equiv PPh₃ 0,21 equiv <i>n</i>-BuLi THF, ta, 1 h ii) 2,3 equiv DIBAL-H, 1,5 h</p> <p>81 (24%) + 82 (36%)</p>	189
11	 <p>0,3 equiv CuCl 0,3 equiv PPh₃ 1,5 equiv L-selectride Tolueno, ta, 20 h 23%</p>	191
12	 <p>H₂ (1 atm) 0,11 equiv Pd/C (10%) EtOH, ta, 15 h 50%</p>	191
13	 <p>HCl (6M) THF, 60 °C, 2,5 h 85%</p> <p>10 equiv Ac₂O piridina, ta, 45 min 90%</p> <p>1,1 equiv HTIB CH₂Cl₂/TFE (4:1) 0 °C - ta, 2 h 57%</p>	192
14	 <p>1 equiv Cs₂CO₃ 0,9 equiv BnBr DMF, ta, 16 h 98%</p>	194

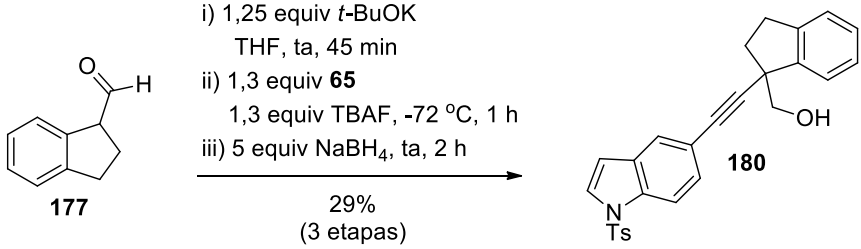
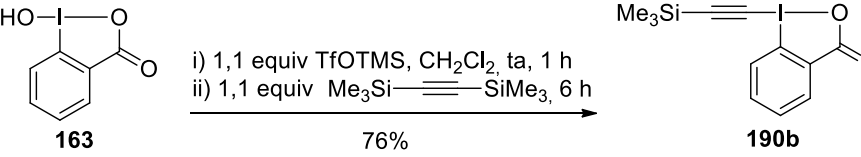
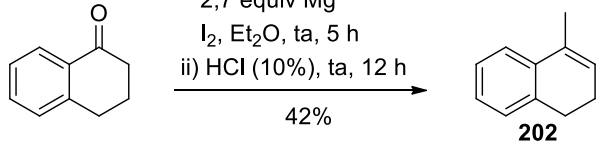
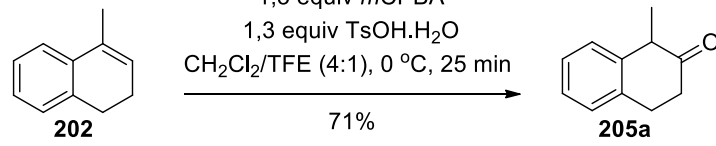
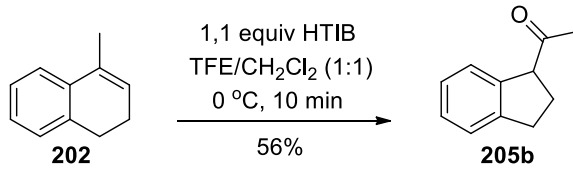
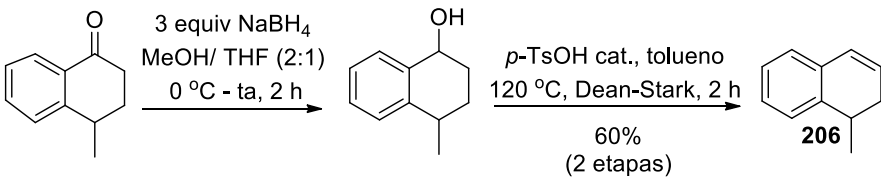
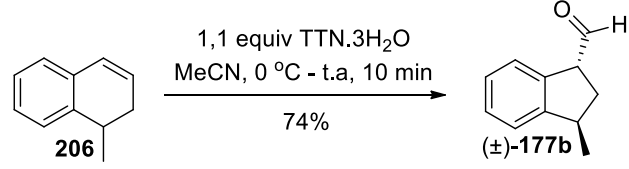
Entrada	Reação efetuada	Página
15	<p>1,6 equiv DMF-DMA DMF, refluxo, 24 h 98%</p>	195
16	<p>1,7 equiv CSA MeOH, refluxo, 18 h 98%</p>	195
17	<p>H₂ (1 atm) 0,14 equiv Pd/C (10%) EtOH, ta, 15 h 87%</p>	196
18	<p>1,2 equiv TsCl piridina, ta, 4 h 92%</p>	197
19	<p>1,3 equiv Boc₂O 0,3 equiv DMAP CH₃CN, ta, 1,5 h 96%</p>	198
20	<p>1 equiv NBS DMF, ta, 1 h 83%</p>	199
21	<p>1,5 equiv NBS THF, 0 °C, 10 min 11%</p>	199
22	<p>HCl (1M) THF, refluxo 45 min 95%</p>	200

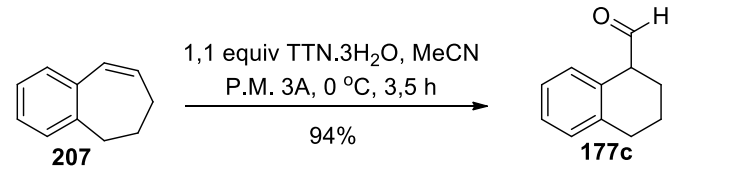
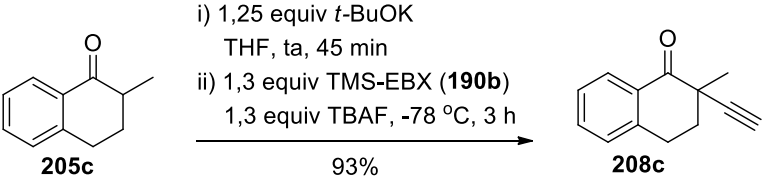
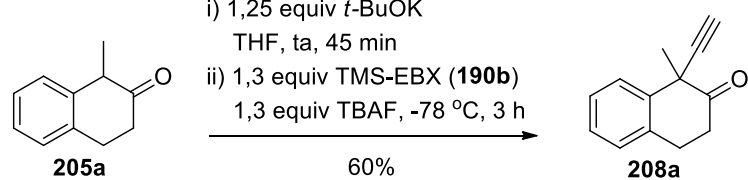
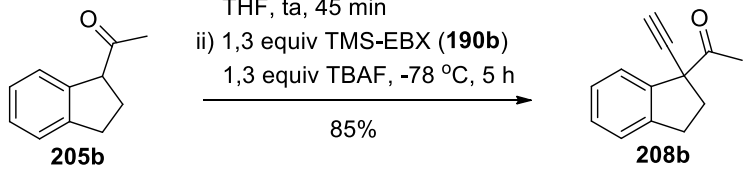
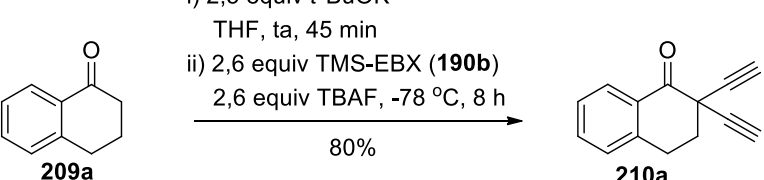
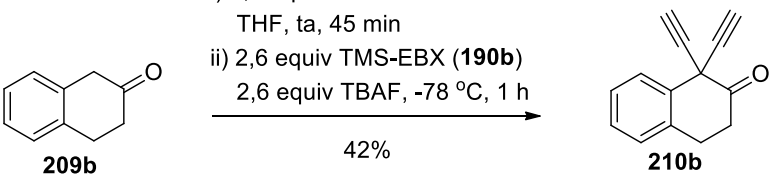
Entrada	Reação efetuada	Página
23	<p>1 equiv NBS DMF, ta, 15 min 87%</p>	201
24	<p>1,1 equiv Boc₂O THF, ta, 12 h 91%</p>	202
25	<p>2 equiv NBS THF, 0 °C, 10 min 90%</p>	202
26	<p>1,1 equiv PhNTf₂ 1,1 equiv DIPEA MeCN, 0 °C - ta 86%</p>	203
27	<p>2,5 equiv NaOH 0,25 equiv TEBAC 2,0 equiv TsCl CH₂Cl₂, ta, 24 h 76%</p>	204
28	<p>3 equiv  70 1,5 equiv <i>n</i>-BuLi Et₂O, -72 °C - ta, 30 min</p> <p>71 (21%) + 122 (23%)</p>	205

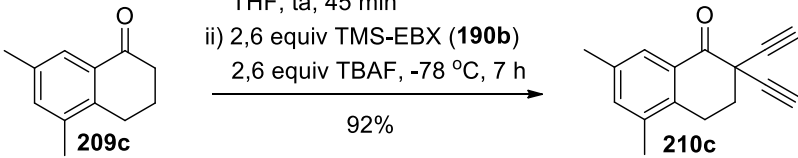
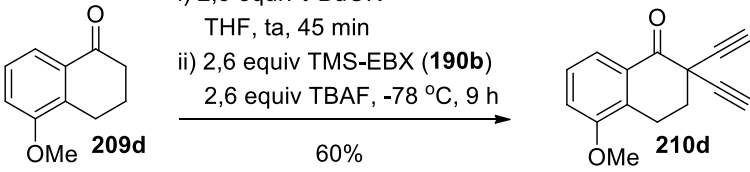
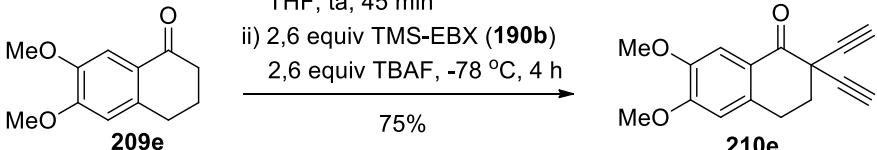
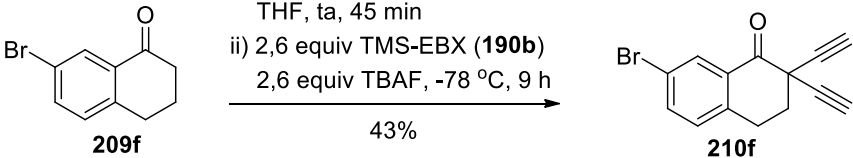
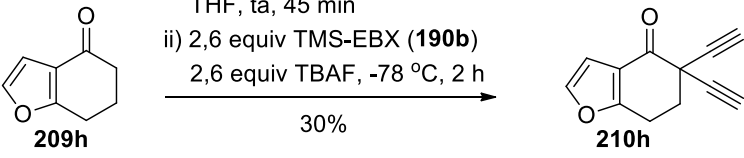

Entrada	Reação efetuada	Página
29	 <p>HCl (6 M) THF, refluxo, 40 min 80%</p>	208
30	 <p>3 equiv 70 2,5 equiv <i>n</i>-BuLi Et₂O, -72 °C - ta, 5 h</p> <p>124 (11%) + 125 (11%)</p>	209
31	 <p>1,5 equiv imidazol 1,5 equiv TBSCl DMF, ta, 8 h 78%</p>	210
32	 <p>1,5 equiv <i>n</i>-BuLi THF, -72 °C - ta, 7 h 73%</p>	211
33	 <p>0,6 equiv DBDMH CHCl₃, ta, 1,5 h 90%</p>	212
34	 <p>2 equiv <i>t</i>-BuOK 1,8 equiv TsCl THF, ta, 2 h 91%</p>	213

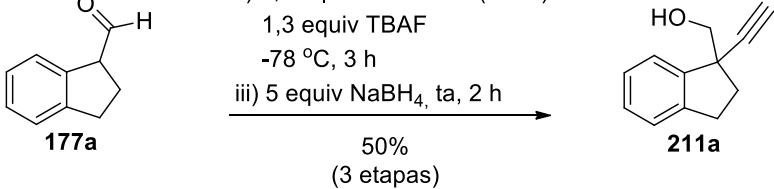
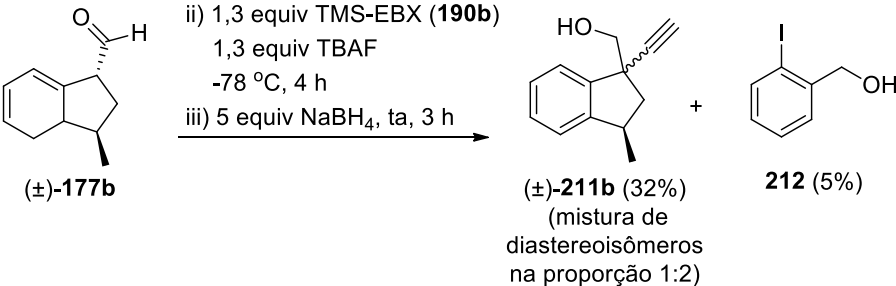
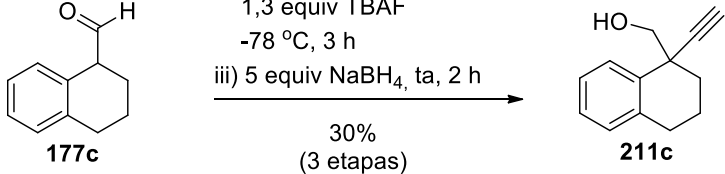
Entrada	Reação efetuada	Página
35	 <p>3 equiv 70 1,5 equiv <i>n</i>-BuLi THF, -72 °C, 10 min 56%</p>	214
36	 <p>i) 0,1 equiv NiBr₂.DME 0,3 equiv PPh₃ 0,3 equiv <i>n</i>-BuLi, THF, ta, 1 h ii) 8 equiv DIBAL-H, ta, 1,5 h</p> <p>139(10%) + 140(29%)</p>	216
37	 <p>i) 0,15 equiv Ni[P(OPh)₃]₄ 0,36 equiv dppb THF, ta, 30min ii) 5 equiv DIBAL-H, 70 °C, 24 h</p> <p>20%</p>	218
38	 <p>i) 0,2 equiv Pd(BINAP)Cl₂ 5 equiv Zn 4 equiv ácido acético THF, ta, 1 h ii) 134, 75 °C, 7 h</p> <p>72%</p>	219
39	 <p>i) 5 equiv Li⁰ 0,05 equiv naftaleno THF, ta, 1 h ii) 140, 0 °C - ta, 5,5 h</p> <p>80%</p>	219

Entrada	Reação efetuada	Página
40	 <p>1,1 equiv Et_3SiH 1,1 equiv $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ CH_2Cl_2, 0 °C, 5 min 59%</p>	221
41	 <p>5 equiv TFA 1,1 equiv Et_3SiH CH_2Cl_2, 0 °C - ta, 5 min 68%</p>	222
42	 <p>i) 1,2 equiv <i>n</i>-BuLi THF, - 35 °C, 10 min ii) 2 equiv , ta, 24 h 13%</p>	222
43	 <p>1,2 equiv $\text{TMS}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 0,01 equiv CuI 0,005 equiv $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ 0,01 equiv CataCXium PlntB TMEDA, 80 °C, 20 h 94%</p>	223
44	 <p>1,8 equiv NaOH 1,1 equiv TsCl 0,1 equiv TEBAC CH_2Cl_2, ta, 3,5 h 86%</p>	224
45	 <p>i) 1,1 equiv TfOTMS CH_2Cl_2, ta, 1 h ii) 1,1 equiv 162, 6 h 58%</p>	225

Entrada	Reação efetuada	Página
46	 <p>i) 1,25 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 1,3 equiv 65 1,3 equiv TBAF, -72 °C, 1 h iii) 5 equiv NaBH₄, ta, 2 h</p> <p>29% (3 etapas)</p>	226
47	 <p>i) 1,1 equiv TfOTMS, CH₂Cl₂, ta, 1 h ii) 1,1 equiv Me₃Si—C≡C—SiMe₃, 6 h</p> <p>76%</p>	227
48	 <p>i) 2,7 equiv MeI 2,7 equiv Mg⁰ I₂, Et₂O, ta, 5 h ii) HCl (10%), ta, 12 h</p> <p>42%</p>	228
49	 <p>1,3 equiv <i>m</i>CPBA 1,3 equiv TsOH.H₂O CH₂Cl₂/TFE (4:1), 0 °C, 25 min</p> <p>71%</p>	229
50	 <p>1,1 equiv HTIB TFE/CH₂Cl₂ (1:1) 0 °C, 10 min</p> <p>56%</p>	230
51	 <p>3 equiv NaBH₄ MeOH/ THF (2:1) 0 °C - ta, 2 h</p> <p><i>p</i>-TsOH cat., tolueno 120 °C, Dean-Stark, 2 h</p> <p>60% (2 etapas)</p>	231
52	 <p>1,1 equiv TTN.3H₂O MeCN, 0 °C - t.a, 10 min</p> <p>74%</p>	232

Entrada	Reação efetuada	Página
53	 <p>1,1 equiv TTN.3H₂O, MeCN P.M. 3A, 0 °C, 3,5 h 94%</p>	232
54	 <p>i) 1,25 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 1,3 equiv TMS-EBX (190b) 1,3 equiv TBAF, -78 °C, 3 h 93%</p>	233
55	 <p>i) 1,25 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 1,3 equiv TMS-EBX (190b) 1,3 equiv TBAF, -78 °C, 3 h 60%</p>	234
56	 <p>i) 1,25 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 1,3 equiv TMS-EBX (190b) 1,3 equiv TBAF, -78 °C, 5 h 85%</p>	235
57	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 8 h 80%</p>	236
58	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 1 h 42%</p>	237

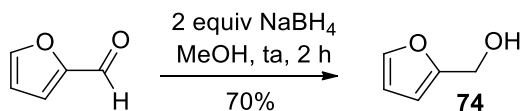
Entrada	Reação efetuada	Página
59	 <p>i) 3,0 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 7 h</p> <p>92%</p>	237
60	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 9 h</p> <p>60%</p>	238
61	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 4 h</p> <p>75%</p>	239
62	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 9 h</p> <p>43%</p>	240
63	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 2 h</p> <p>30%</p>	241
64	 <p>i) 2,5 equiv <i>t</i>-BuOK THF, ta, 45 min ii) 2,6 equiv TMS-EBX (190b) 2,6 equiv TBAF, -78 °C, 4 h</p> <p>74%</p>	241

Entrada	Reação efetuada	Página
65	<p>  </p>	242
66	<p>  </p>	243
67	<p>  </p>	245

9.3. Estudos visando a síntese total do Raputindol D

9.3.1. Preparação de reagentes e substratos

9.3.1.1 Furano-2-metanol (**74**)

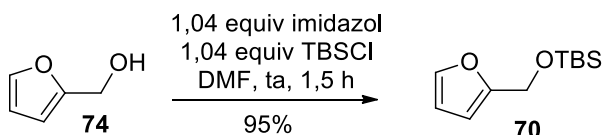


A uma solução do furfural (3,84 g; 40,0 mmol) em MeOH (100 mL), mantida a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ (3,15 g; 80,0 mmol). Deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Com o término da reação, adicionou-se H₂O destilada (40 mL) e extraiu-se com AcOEt (4x50 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (50 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (10-45% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o álcool **74**¹⁵⁶ (2,78 g; 28,0 mmol; 70%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (dd, *J* = 1,8; 0,6 Hz; 1H); 6,34 (dd, *J* = 3,3; 1,8 Hz; 1H); 6,29 (dd; *J* = 3,3; 0,6 Hz; 1H); 4,61 (d; *J* = 5,1 Hz; 2H); 1,78 (br. s; 1H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 153,9; 142,6; 110,3; 107,7; 57,5.

9.3.1.2 Furano-2-metil *terc*-butildimetilsilil éter (**70**)



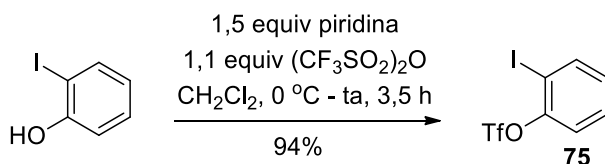
A uma solução do álcool **74** (2,94 g; 30,0 mmol) em DMF (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se imidazol (2,12 g; 31,2 mmol) e TBSCl (4,70 g; 31,2 mmol). Agitou-se durante 1,5 horas. Com o término da reação, diluiu-se com Et₂O (50 mL), lavou-se

com H₂O destilada (3x20 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto **70**⁵⁹ (6,05 g; 28,5 mmol; 95%) como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (dd; *J* = 1,8; 0,9 Hz; 1H); 6,32 (dd; *J* = 1,8; 3,3 Hz; 1H); 6,22 (dd; *J* = 3,3; 0,9 Hz; 1H); 4,64 (s; 2H); 0,91 (s; 9H); 0,08 (s; 6H).

RMN - ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 154,3; 142,0; 110,1; 107,2; 58,2; 25,9; 18,4; -5,3.

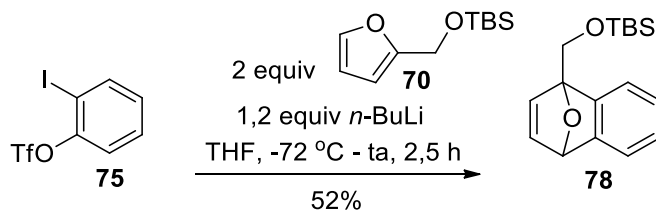
9.3.1.3 2-Iodofenil trifluorometanosulfonato (**75**)



A uma solução do 2-iodofenol (6,59 g; 30,0 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (40 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se piridina (3,60 mL; 45,0 mmol) e (CF₃SO₂)₂O (5,60 mL; 33,0 mmol) gota a gota. Após a adição, deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e agitou-se durante 3,5 horas. Com o término da reação, diluiu-se em Et₂O (100 mL) e adicionou-se H₂O destilada (20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-30% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **75**¹⁵⁷ (9,93 g; 28,2 mmol; 94%) com um óleo levemente amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (ddd; *J* = 7,8; 1,5; 0,3 Hz; 1H); 7,43 (ddd; *J* = 8,4; 7,5; 1,5 Hz; 1H); 7,33 (dd; *J* = 8,4 Hz; 1,5 Hz; 0,3 Hz; 1H); 7,11 (ddd; *J* = 7,8; 7,5; 1,5 Hz; 1H).

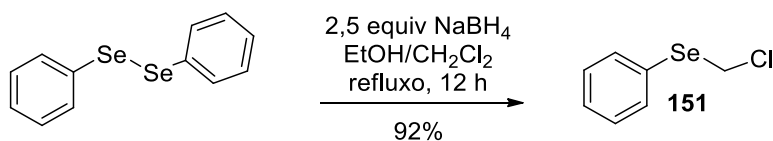
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 150,2; 140,8; 130,0; 129,6; 122,1; 118,7 (q; *J* = 319 Hz); 89,1.

9.3.1.4 1-[(*Terc*-butildimetilsiloxi)metil]-1,4-epoxi-1,4-di-hidronaftaleno (**78**)

A um balão *Schlenk* adicionou-se o substrato **75** (0,809 g; 2,30 mmol). O balão foi evacuado (3 ciclos vácuo/N₂) e THF anidro foi adicionado (25 mL). A mistura reacional foi resfriada a -72 °C e o furano **70** foi adicionado (0,978 g; 4,60 mmol). Em seguida, uma solução de *n*-BuLi foi adicionada gota a gota (1,69 M em hexanos; 1,70 mL; 2,80 mmol). Após agitação por 2,5 horas à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (30 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (30 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (2% AcOEt/ Hexanos), obteve-se o produto **78**⁶² (0,346 g; 1,20 mmol; 52%) como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,19 (m; 2H); 7,02 (dd; *J* = 5,4; 1,8 Hz; 1H); 6,97-6,94 (m; 3H); 5,68 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 4,47 (d; *J* = 11,2 Hz; 1H); 4,31 (d; *J* = 11,2 Hz; 1H); 0,95 (s; 9H); 0,15 (s; 6H).

RMN - ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 150,6; 149,4; 143,8; 143,1; 124,9; 124,8; 119,9; 119,8; 92,7; 82,1; 61,5; 25,9; 18,4; -5,4.

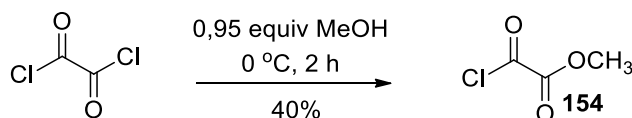
9.3.1.5 Clorometil fenil seleneto (**151**)

A um balão de 3 bocas sob atmosfera de N₂ dissolveu-se NaBH₄ (0,0942 g; 2,49 mmol) em EtOH (10 mL) e CH₂Cl₂ (10 mL). Agitou-se vigorosamente e então uma solução de disseleneto de difenila (0,312 g; 1,00 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) foi adicionada lentamente. Aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo e manteve-se durante 12 horas. Com o término da reação, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (3x10 mL), extraiu-se com AcOEt (3x10 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (1% AcOEt/Hexanos), o produto **151**¹⁵⁸ (0,189 g; 0,920 mmol; 92%) foi obtido como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65-7,62 (m; 2H); 7,36-7,33 (m; 3H); 4,93 (s; 2H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 133,5; 129,3; 128,6; 128,3; 40,4.

9.3.1.6 2-Cloro-2-oxoacetato de metila (**154**)



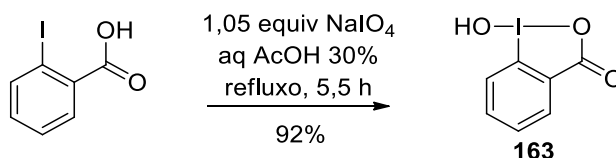
A uma solução de cloreto de oxalila (8,60 mL; 100 mmol) em Et₂O anidro (10 mL) a 0 °C adicionou-se cuidadosamente uma solução de MeOH (3,90 mL; 95,0 mmol) em Et₂O (5 mL). A mistura reacional foi agitada por 2 horas a 0 °C. O bruto foi purificado por destilação fracionada, obtendo-se o produto **154**¹⁵⁹ (4,65 g; 38,0 mmol; 40%) como um líquido incolor.

P.E. = 112 °C; **Lit.**¹⁵⁹ = 116 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 4,00 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 160,8; 156,1; 54,9.

9.3.1.7 1-Hidróxi-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (163)



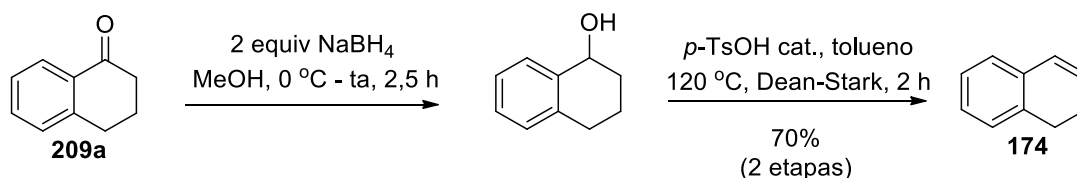
A uma mistura de ácido 2-iodobenzóico (4,07 g; 16,4 mmol) e NaIO₄ (3,65 g; 17,1 mmol) adicionou-se uma solução aquosa 30% (v/v) de AcOH (25 mL). A suspensão resultante foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente e posteriormente mantida sob refluxo durante 5 horas. A mistura reacional foi então diluída em H₂O destilada fria (90 mL) e mantida sob repouso, protegida da luz com papel alumínio. Após 1 hora, realizou-se uma filtração a vácuo e o sólido foi lavado com H₂O fria (20 mL) e acetona (20 mL). Após secagem em um dessecador sob vácuo, obteve-se o produto **163**⁹⁴ (4,00 g; 15,1 mmol; 92%) como um sólido branco.

P.F. = 225-227 °C; Lit.⁹⁵ = 223-225 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ 8,05 (s; 1H); 8,01 (dd; *J* = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 7,97-7,94 (m; 1H); 7,84 (d; *J* = 7,8 Hz; 1H); 7,70 (td; *J* = 7,8; 1,2 Hz; 1H).

RMN - ¹³C (50 MHz, (CD₃)₂SO): δ 167,6; 134,4; 131,4; 131,0; 130,3; 126,2; 120,3.

9.3.1.8 1,2-Di-hidronaftaleno (174)



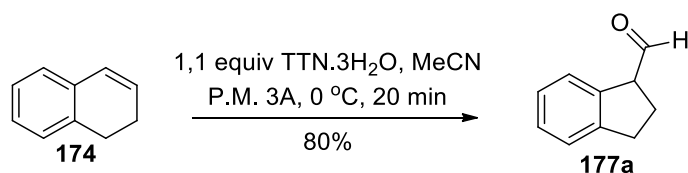
A uma solução da cetona **209a** (1,46 g; 10,0 mmol) em MeOH (20 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ lentamente (0,766 g; 20,0 mmol). A mistura reacional foi

agitada durante 5 minutos e posteriormente por 2,5 horas à temperatura ambiente. Com o término da reação, adicionou-se H₂O destilada (20 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x30 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (20 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Em seguida, dissolveu-se o produto bruto em tolueno (50 mL), adicionou-se alguns cristais de *p*-TsOH e aqueceu-se sobre refluxo (120 °C) empregando um Dean-Stark. Após 2 horas, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (100% Hexanos), obtendo-se **174**¹⁶⁰ (0,911 g; 7,00 mmol; 70%) como um óleo incolor.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,07 (m, 3H); 7,02-6,99 (m; 1H); 6,46 (dt, *J* = 9,6; 1,8 Hz, 1H); 6,02 (dt, *J* = 9,6; 4,2 Hz, 1H); 2,79 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H); 2,31 (tdd; *J* = 8,1; 4,2; 1,8 Hz; 2H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 135,4; 134,1; 128,6; 127,7; 127,5; 126,8; 126,4; 125,8; 27,4; 23,1.

9.3.1.9 2,3-Di-hidro-1*H*-indeno-1-carbaldeído (**177a**)



A uma mistura da olefina **174** (0,226 g; 1,74 mmol) e peneira molecular 3A (0,142 g) em MeCN anidra (10 mL), mantida a 0 °C, foi adicionado TTN.3H₂O (0,841 g; 1,89 mmol). Deixou-se agitar durante 20 minutos. Com o término da reação, a mistura

reacional foi filtrada em uma coluna de sílica usando CH₂Cl₂ (100 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto **177a**¹⁶¹ (0,204 g; 1,40 mmol; 80%) como um óleo amarelo.

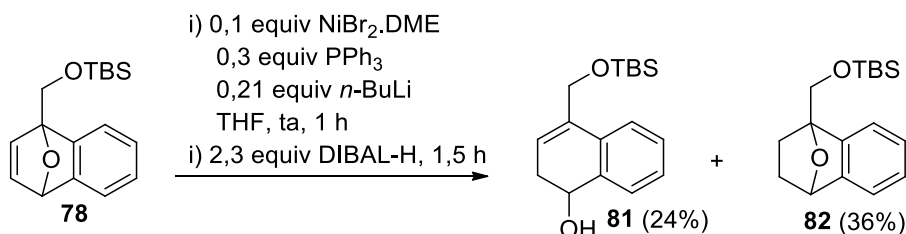
RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,67 (d, *J* = 2,7 Hz; 1H); 7,31-7,21 (m, 4 H); 3,95 (ddd; *J* = 8,7; 6; 2,7 Hz, 1H); 3,11-2,93 (m; 2H); 2,50-2,27 (m, 2H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 200,6; 168,5; 144,8; 127,9; 126,7; 125,1; 124,9; 57,9; 31,8; 25,4.

9.3.2. Estudo da abertura de anel e contração de anel em substrato modelo

9.3.2.1 Procedimentos para a obtenção de 4-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2-di-hidro-naftalen-1-ol (**81**)

Condição a)



A um balão previamente seco em estufa anidra adicionou-se o catalisador NiBr₂.DME (0,0061 g; 0,020 mmol) e o ligante PPh₃ (0,016 g; 0,060 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/N₂) e THF anidro foi adicionado (2 mL), formando uma solução esverdeada. A seguir, uma solução de *n*-BuLi (1,36M em hexanos; 0,030 mL; 0,042 mmol) foi adicionada à temperatura ambiente. Deixou-se agitar durante 1 hora e nesse período a reação tornou-se amarelo clara. Uma solução do substrato **78** (0,057 g; 0,20

mmol) em THF (1 mL) foi então adicionada, seguida da adição de DIBAL-H (1M em tolueno; 0,45 mL; 0,45 mmol) em porções durante 1,5 horas, resultando na mudança de coloração da reação para marrom escuro. Com o término da reação, adicionou-se H₂O destilada (2 mL), uma solução NaOH 1M (3 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-20 % AcOEt/Hexanos), obtendo-se **81** (0,014 g; 0,048 mmol; 24%) e o produto de Diels-Alder hidrogenado **82** (0,021 g; 0,072 mmol; 36%) como óleos levemente amarelos.

4-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2-di-hidronaftalen-1-ol (81)

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,41 (m; 1H); 7,34-7,27 (m; 3H); 6,07 (t; *J* = 4,2 Hz; 1H); 4,75 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 4,58 (s; 2H); 2,63-2,58 (m; 2H); 1,75 (br. s; 1H); 0,93 (s; 9H); 0,11 (s; 3H); 0,10 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 137,1; 134,9; 132,2; 128,2; 127,5; 126,9; 123,0; 121,4; 68,0; 63,4; 32,3; 25,9; 18,4; -5,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3369; 2954; 2928; 2856; 1471; 1109; 837.

EMAR (IES) calculado para [C₁₇H₂₆O₂Si + Na]⁺: 313,1594. Encontrado: 313,1596.

EMBR - *m/z* (%): 215(41) [M⁺ - 75]; 141(100).

Terc-butildimetil((1,2,3,4-tetra-hidro-1,4-epoxinaftalen-1-il)metoxi)silano (82)

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,14 (m; 4H); 5,37 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 4,37 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 4,26 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 2,23-1,95 (m; 2H); 1,48-1,36 (m; 2H); 0,94 (s; 9H); 0,13 (s; 6H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 146,5; 145,9; 126,4; 126,3; 118,6; 118,5; 88,4; 78,7; 63,2;

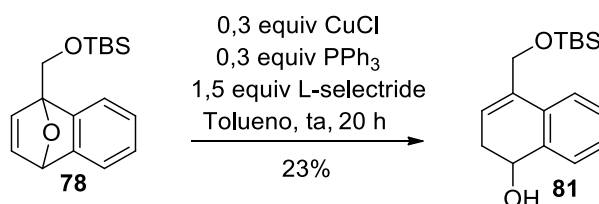
28,5; 28,0; 25,9; 18,4; -5,4.

IV (filme, cm^{-1}): 2953; 2929; 1255; 1109; 839; 753.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: 291,1775. Encontrado: 291,1763.

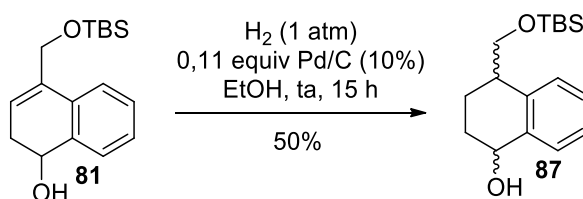
EMBR - m/z (%): 262(3) [$\text{M}^+ - 28$]; 205(14); 131(17); 75(100).

Condição b)



A um balão adicionou-se o substrato **78** (0,058 g; 0,20 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/ N_2) e tolueno anidro foi adicionado (3 mL), seguido de CuCl (0,0060 g; 0,060 mmol) e PPh_3 (0,016 g; 0,060 mmol), obtendo-se uma solução esverdeada. Posteriormente, L-selectride (1M em THF; 0,30 mL; 0,30 mmol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente. Nesse período, a reação adquiriu coloração castanha. Após 5 horas, adicionou-se H_2O destilada (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (10-20 % AcOEt /Hexanos), obteve-se o produto **81** (0,0,13 g; 0,045 mmol; 23%).

9.3.2.2 4-((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (**87**)



A um balão de 2 bocas previamente evacuado adicionou-se Pd/C (10%) (0,0303 g; 0,0285 mmol) e EtOH (15 mL). A mistura foi vigorosamente agitada e o substrato **81** (0,0780 g; 0,270 mmol) foi adicionado em porções. O balão foi submetido a 5 ciclos vácuo/N₂ e em seguida a 5 ciclos vácuo/H₂. Deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 15 horas com uma bexiga de H₂. Com o término da reação, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna de celite empregando EtOH como eluente (70 mL) e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (15-20% AcOEt/ Hexanos), obtendo-se **87** (0,0392 g; 0,134 mmol; 50%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,49-7,44 (m; 1H); 7,24-7,20 (m; 3H); 4,74 (t; *J* = 5,1 Hz; 1H); 3,85 (dd; *J* = 9,9; 4,5 Hz; 1H); 3,72 (dd; *J* = 9,9; 7,8 Hz; 1H); 3,00-2,92 (m; 1H); 2,12-1,87 (m; 5H); 0,87 (s; 9H); 0,04 (s; 3H); 0,010 (s; 3H).

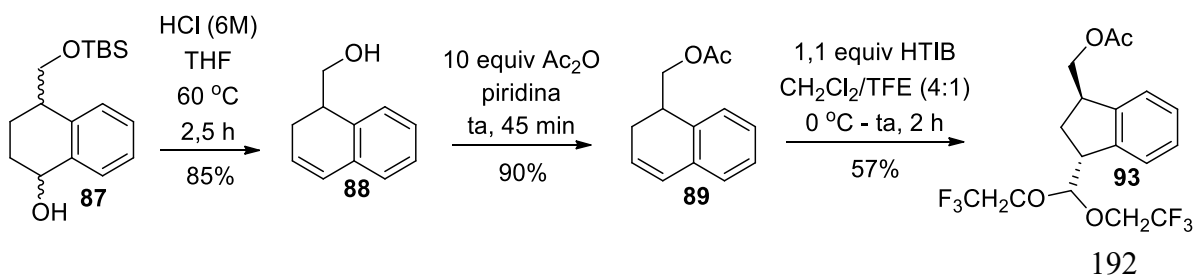
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140,2; 137,3; 128,7; 127,8; 127,5; 126,5; 68,9; 67,7; 39,8; 29,4; 25,9; 20,8; 18,4; -5,4; -5,5.

IV (filme, cm⁻¹): 2960; 1423; 1092; 450.

EMAR (IES) calculado para [C₁₇H₂₈O₂Si + Na]⁺: 315,1751. Encontrado: 315,1749.

EMBR - *m/z* (%): 217(5) [M⁺ - 75]; 143 (100).

9.3.2.3 3-(Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)metil)-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)acetato de metila (**93**)



A uma solução de **87** (0,0392 g; 0,134 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se HCl 6M (2 mL). Aqueceu-se até a temperatura de 60 °C e manteve-se durante 2 horas. Com o término da reação, neutralizou-se com solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (10 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (15-20% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o álcool desprotegido **88** (0,0184 g; 0,114 mmol; 85%) como um óleo amarelo. Dissolveu-se **88** (0,0168 g; 0,105 mmol) em piridina (1 mL) e adicionou-se Ac₂O (0,100 mL; 1,00 mmol). Agitou-se por 45 minutos à temperatura ambiente e o solvente foi evaporado (após adição de 1 mL de tolueno), obtendo-se o correspondente produto acetilado **89** (0,0191 g; 0,0944 mmol; 90%) como um óleo amarelo. Dissolveu-se **89** em TFE/CH₂Cl₂ (1:4 mL), resfriou-se a 0 °C e adicionou-se HTIB (0,0407 g; 0,100 mmol). Deixou-se agitar por 2 horas à temperatura ambiente. Com o término da reação, neutralizou-se com solução saturada de NaHCO₃, extraiu-se com AcOEt (3x5 mL), lavou-se com solução de NaCl (10 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o acetal **93** (0,0217 g; 0,0542 mmol; 57%) como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,40 (m; 1H); 7,29-7,24 (m; 3H); 4,68 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 4,23 (dd; *J* = 11,0; 6,5 Hz; 1H); 4,12 (dd; *J* = 11,0; 8,0 Hz; 1H); 4,05-3,88 (m; 4H); 3,57-3,51 (m; 2H); 2,25 (ddd; *J* = 14,0; 8,0; 6,0 Hz; 1H); 2,07 (s; 3H); 2,05 (ddd; *J* = 14,0; 8,5; 5,5 Hz; 1H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 171,4; 143,8; 140,9; 123,7 (q; *J* = 276 Hz); 123,6 (q; *J* = 276 Hz); 127,9; 127,6; 125,8; 124,5; 105,3; 67,2; 63,5 (q; *J* = 34,7 Hz); 61,9 (q; *J* = 34,7 Hz);

45,8; 42,6; 30,7; 20,9.

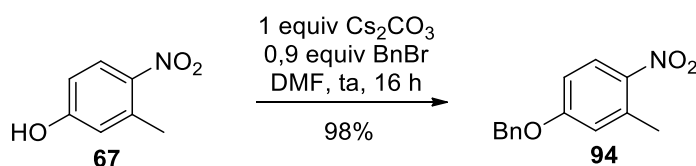
EMAR (IES) calculado para $[C_{17}H_{18}F_6O_4 + Na]^+$: 423, 1001. Encontrado: 423,0998.

IV (filme, cm^{-1}): 2951; 1740; 1281; 1166; 1078; 759.

EMBR - m/z (%): 340(6) [$M^+ - 60$]; 240(38); 211(100).

9.3.3. Estudos visando a síntese do fragmento nordeste do Raputindol D

9.3.3.1 4-(Benzilóxi)-2-metil-1-nitrobenzeno (**94**)



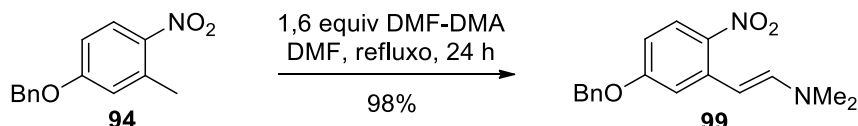
A uma solução do substrato **67** (7,65 g; 50,0 mmol) em DMF (40 mL) adicionou-se em porções Cs_2CO_3 (16,3 g; 50,0 mmol). A esta suspensão, vigorosamente agitada, adicionou-se BnBr (5,35 mL; 45,0 mmol) gota a gota. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e nesse período uma suspensão cor de mostarda foi formada. Diluiu-se a reação com tolueno (50 mL) e uma solução de NaOH 1M (50 mL) foi adicionada. Extraiu-se com tolueno (5x50 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução de HCl 1M (50 mL), H_2O (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). Secou-se com $MgSO_4$ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. A recristalização do bruto (sólido amarelo) com MeOH (40 mL) forneceu o produto **94**⁵⁴ (10,7 g; 44,0 mmol; 98%) como um sólido creme.

P.F. = 70,5-71,5 °C; **Lit.**⁵⁴ = 68-70 °C.

RMN - 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09-8,07 (m; 1H); 7,42-7,34 (m; 5H); 6,88-6,85 (m; 2H); 5,13 (s; 2H); 2,63 (s; 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 162,1; 142,3; 137,0; 135,6; 128,7; 128,3; 127,5; 127,4; 118,3; 112,5; 70,4; 21,6.

9.3.3.2 (E)-2-(5-(Benzilóxi)-2-nitrofenil)-N,N-dimetilettenamina (99)



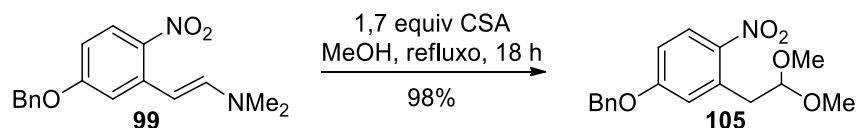
A uma solução de **94** (12,2 g; 50,0 mmol) em DMF (80 mL) adicionou-se DMF-DMA (10,6 mL; 80,0 mmol). Acoplou-se ao balão uma coluna *Vigreux* e aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo durante 24 horas. Com o término da reação, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **99**⁵⁴ (14,6 g; 49,0 mmol; 98%) como um sólido vermelho.

P.F. = 92-94 °C; Lit.⁵⁴ = 91-93 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d; J = 9,3 Hz; 1H); 7,43-7,40 (m; 5H); 6,92 (d; J = 2,7 Hz; 1H); 6,86 (d; J = 13,5 Hz; 1H); 6,56 (dd; J = 9,3; 2,7 Hz; 1H); 6,06 (d; J = 13,5 Hz; 1H); 5,12 (s; 2H); 2,91 (s; 6H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 161,8; 144,9; 138,9; 138,8; 136,1; 128,7; 128,3; 128,2; 127,5; 109,7; 108,9; 92,3; 70,2; 40,7.

9.3.3.3 4-(Benzilóxi)-2-(2,2-dimetóxietil)-1-nitrobenzeno (105)



A uma solução de **99** (16,4 g; 55,0 mmol) em MeOH (100 mL) adicionou-se CSA (21,7 g; 93,5 mmol) e aqueceu-se a mistura reacional sob refluxo durante 18 horas. Com

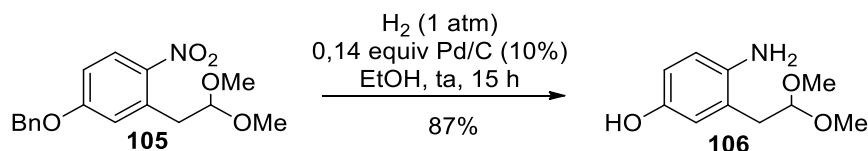
o término da reação, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x100 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (100 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Após recristalização do bruto (sólido marrom) com MeOH (150 mL), obteve-se o acetal **105**⁵⁴ (17,1 g; 54,0 mmol; 98%) como um sólido laranja.

P.F. = 88-90 °C; **Lit.**⁵⁴ = 88-90 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 7,43-7,37 (m; 5H); 6,95 (d; *J* = 2,7 Hz; 1H); 6,91 (dd; *J* = 9,0; 2,7 Hz; 1H); 5,14 (s; 2H); 4,58 (t; *J* = 5,4 Hz; 1H); 3,35 (s; 6H); 3,24 (d; *J* = 5,4 Hz; 2H).

RMN - ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 161,8; 142,7; 135,6; 135,0; 128,7; 128,4; 127,5; 127,3; 119,3; 113,4; 104,5; 70,4; 54,3; 37,9.

9.3.3.4 4-Amino-3-(2,2-dimetóxi)etilfenol (**106**)



A um balão de 2 bocas adicionou-se Pd/C (10%) (0,741 g; 0,700 mmol) e EtOH (35 mL). A mistura foi vigorosamente agitada e o substrato **105** (1,58 g; 5,00 mmol) foi adicionado em porções. O balão foi submetido a 5 ciclos vácuo/N₂ e em seguida a 5 ciclos vácuo/H₂. Deixou-se agitar durante 15 horas à temperatura ambiente com uma bexiga de H₂. Com o término da reação, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna de celite utilizando EtOH como eluente (100 mL) e o filtrado foi concentrado sob pressão

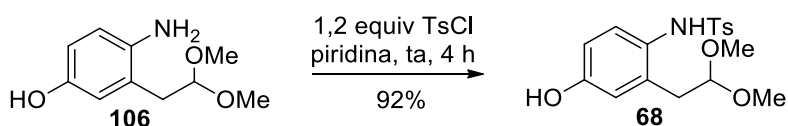
reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (Hexanos/AcOEt 1:1), obtendo-se o produto **106**⁵⁴ (0,856 g; 4,34 mmol; 87%) como um sólido marrom.

P.F. = 66-68 °C; Lit.⁵⁴ = 69-70 °C.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6,60-6,51 (m; 3H); 4,47 (t; *J* = 5,4 Hz; 1H); 4,28 (br. s; 2H); 3,35 (s; 6H); 2,79 (d; *J* = 5,4 Hz; 2 H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 149,1; 138,3; 124,4; 118,2; 117,9; 114,7; 106,3; 53,9; 36,3.

9.3.3.5 N-(2-(2,2-Dimetóxietil)-4-hidróxifenil)-4 metilbenzenosulfonamida (**68**)

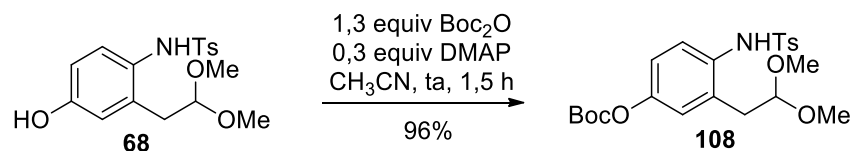


A uma solução de **106** (0,786 g; 4,00 mmol) em piridina (20 mL) à temperatura ambiente adicionou-se TsCl (0,916 g; 4,80 mmol). Deixou-se agitar durante 4 horas. Com o término da reação, diluiu-se a reação em Et₂O (30 mL), lavou-se com H₂O (30 mL), solução de HCl 10% (30 mL), H₂O (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), respectivamente. Secou-se a fase orgânica com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (20-50% AcOEt/Hexanos), obtendo-se **68**⁵⁵ (1,29 g; 3,67 mmol; 92%) como um óleo laranja viscoso.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s; 1H); 7,53 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,31 (d; *J* = 8,6 Hz; 1H); 7,19 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,69 (dd; *J* = 8,6; 2,8 Hz; 1H); 6,53 (d; *J* = 2,8 Hz; 1H); 5,73 (br. s; 1H) 4,30 (t; *J* = 5,4 Hz; 1H); 3,30 (s; 6H); 2,38 (s; 3H); 2,24 (d; *J* = 5,4 Hz; 2H).

RMN - ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 154,2; 143,4; 137,3; 132,7; 129,5; 128,4; 128,3; 126,9; 117,8; 114,8; 106,2; 54,1; 36,2; 21,5.

9.3.3.6 (3-(2,2-Dimetóxi-1-propil)-4-(4-metilfenilsulfonamida)fenil)carbonato de *tert*-butila (**108**)



A uma solução de **68** (0,228 g; 0,800 mmol) em MeCN (8 mL) adicionou-se DMAP (0,0294 g; 0,240 mmol) e Boc₂O (0,250 mL; 1,04 mmol). Deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Extraiu-se com Et₂O (3x10 mL), lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e NaCl (20 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra, obtendo-se **108** (0,347 g; 0,768 mmol; 96%) como um sólido levemente laranja.

P.F. = 98,5-99,5 °C.

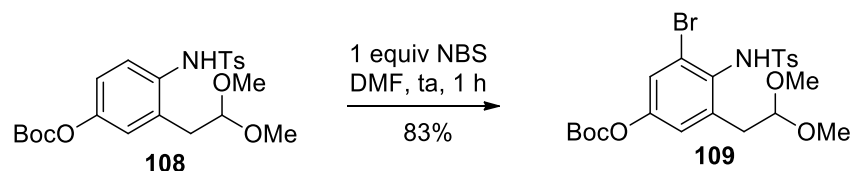
RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,28 (s; 1H); 7,58 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,53 (d; *J* = 8,5 Hz; 1H); 7,20 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,05 (dd; *J* = 8,5; 3,0 Hz; 1H); 6,89 (d; *J* = 3,0 Hz; 1H); 4,34 (t; *J* = 5,5 Hz; 1H); 3,33 (s; 6H); 2,38 (s; 3H); 2,37 (d; *J* = 5,5 Hz; 2H); 1,55 (s; 9H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 151,6; 148,5; 143,5; 137,3; 133,5; 131,2; 129,6; 126,8; 126,5; 123,7; 120,7; 105,9; 83,7; 54,2; 36,5; 27,7; 21,5.

IV (filme, cm⁻¹): 3248; 2936; 2980; 1758; 1278; 1252; 1163; 1146; 1092; 566.

EMAR (IES) calculado para [C₂₂H₂₉NO₇S + Na]⁺ : 474,1557. Encontrado: 474,1572.

9.3.3.7 3-Bromo-5-(2,2-dimetóxietil)-4-(4-metilfenilsulfonamido)fenila carbonato de *terc*-butila (109)

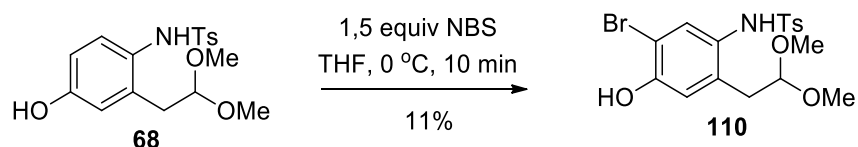


A uma solução de **108** (0,105 g; 0,230 mmol) em DMF (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *N*-bromosuccinimida (0,0417 g; 0,230 mmol) Deixou-se agitar durante 1 hora. Com o término da reação, evaporou-se o solvente e o resíduo foi filtrado em uma coluna de alumina neutra. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra (15-20% AcOEt/Hexanos), obtendo-se **109** (0,0987 g; 0,190 mmol; 83%) como um óleo alaranjado viscoso.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,33 (d; *J* = 2,6 Hz; 1H); 7,26 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,16 (s; 1H); 7,10 (d; *J* = 2,6 Hz; 1H); 4,46 (t; *J* = 5,4 Hz; 1H); 3,32 (s; 6H); 2,95 (d; *J* = 5,4 Hz; 2H); 2,43 (s; 3H); 1,56 (s; 9H).

RMN - ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 150,1 ; 149,6 ; 143,8 ; 138,8 ; 137,5 ; 131,7 ; 129,5 ; 127,5 ; 124,7 ; 124,4 ; 123,2 ; 105,0 ; 84,1 ; 53,6 ; 36,7 ; 27,6 ; 21,5.

9.3.3.8 *N*-(5-Bromo-2-(2,2-dimetóxietil)-4-hidróxifenil)-4-metilbenzeno sulfonamida (110)



A uma solução de **68** (0,415 g; 1,18 mmol) em THF anidro (10 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se NBS (0,322 g; 1,80 mmol). Deixou-se agitar durante 10 minutos e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra (2-10% AcOEt/Hexanos), obtendo-se **110** (0,0543 g; 0,126 mmol; 11%) como um óleo castanho.

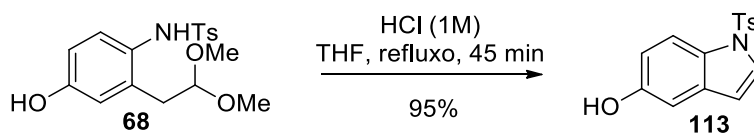
RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s; 1H); 7,89 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,38 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,81 (t; *J* = 0,9 Hz; 1H); 4,40 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 3,21 (s, 6H); 2,72 (dd; *J* = 5,7; 0,9 Hz; 2H); 2,47 (s; 3H).

RMN - ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 178,3; 161,6; 147,4; 145,0; 136,8; 136,5; 134,3; 132,0; 129,8; 127,5; 102,6; 53,6; 34,2; 21,7.

IV (filme, cm⁻¹): 3901; 2918; 1660; 1160; 957.

EMAR (IES) calculado para [C₁₇H₂₀BrNO₅S + Na]⁺: 452,0138. Encontrado: 452,0106.

9.3.3.9 1-Tosil-1*H*-indol-5-ol (**113**)



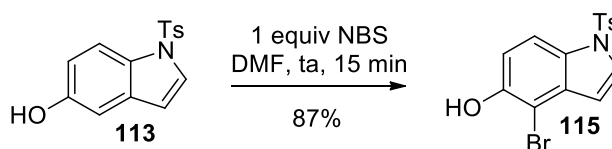
A uma solução do substrato **68** (0,0700 g; 0,200 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se HCl 1M (5 mL). Aqueceu-se a mistura reacional a aproximadamente 80 °C e manteve-se a reação sob refluxo durante 45 minutos. Com o término da reação, neutralizou-se com uma solução NaOH 1M e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (15 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **113**¹⁶² (0,0546 g; 0,190 mmol; 95%) como um sólido creme.

P.F. = 162-164°C; Lit.¹⁶² = 160-161 °C.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d; J = 8,8 Hz; 1H); 7,72 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 7,51 (d; J = 3,6 Hz; 1H); 7,21 (d; J = 8,2 Hz; 2H); 6,91 (d; J = 2,4 Hz; 1H); 6,83 (dd; J = 8,8; 2,4 Hz; 1H); 6,53 (d; J = 3,6 Hz; 1H); 4,76 (br. s; 1H); 2,34 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,0; 144,8; 135,2; 132,0; 129,8; 129,7; 127,4; 126,7; 114,5; 113,6; 108,9; 106,3; 21,5.

9.3.3.10 4-Bromo-1-tosil-1H-indol-5-ol (115)



A uma solução de **113** (0,629 g; 2,19 mmol) em DMF (3 mL) à temperatura ambiente adicionou-se NBS (0,389 g; 2,19 mmol). Agitou-se durante 15 minutos. Com o término da reação, evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra (10-50% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **115** (0,695 g; 1,90 mmol; 87%) como um sólido amarelo.

P.F. = 108-109 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (dd; J = 9,0; 0,9 Hz; 1H); 7,73 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,58 (dd; J = 3,9; 0,9 Hz; 1H); 7,23 (d; J = 8,4; Hz; 2H); 7,00 (dd; J = 9,0; 0,9 Hz; 1H); 6,61 (dd; J = 3,9; 0,9 Hz; 1H); 5,40 (s; 1H); 2,35 (s; 3H).

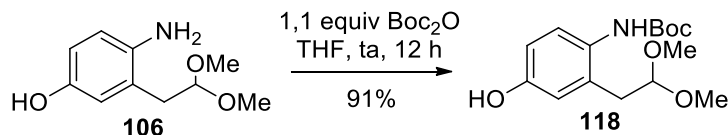
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 149,0; 145,2; 134,9; 131,7; 129,9; 129,2; 127,7; 126,7; 113,8; 113,6; 108,6; 100,8; 21,5.

IV (filme, cm⁻¹): 3469; 1371; 1166; 677; 600.

EMAR (IES) calculado para [C₁₅H₁₂BrNO₃S + Na]⁺: 387,9613. Encontrado: 387,9615.

EMBR - m/z (%): 365(35) [M^+]; 367(35) [$M^+ + 2$]; 210 (29); 155(53); 91(100).

9.3.3.11 (2-(2,2-Dimetóxi)etil)-4-hidróxifenil)carbamato de *terc*-butila (**118**)



A uma solução de **106** (0,891 g; 4,50 mmol) em THF (30 mL) à temperatura ambiente adicionou-se Boc_2O (1,10 g; 5,04 mmol). Deixou-se agitar durante 12 horas. Com o término da reação, evaporou-se o solvente e o produto foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra (20-90% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **118** (1,23 g; 4,10 mmol; 91%) como um sólido levemente rosa.

P.F. = 128,6-129,6 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,44 (s; 1H); 6,66 (dd; $J = 8,4$; 3,0 Hz; 1H); 6,62 (d; $J = 3,0$ Hz; 1H); 5,02 (br. s; 1H); 4,41 (t; $J = 5,4$ Hz); 3,40 (s; 6H); 2,84 (d; $J = 5,4$ Hz; 2H); 1,51 (s; 9H).

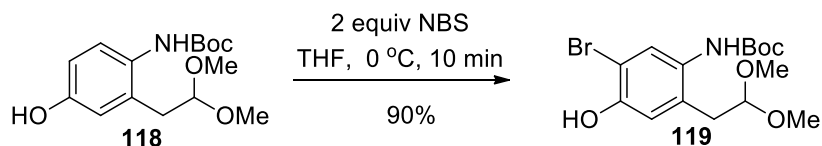
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 154,7; 152,9; 130,4; 129,6; 125,7; 117,5; 114,6; 106,8; 80,0; 54,5; 36,7; 28,4.

IV (filme, cm^{-1}): 3350; 2977; 1723; 1692; 1519; 1164.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$: 320, 1468. Encontrado: 320,1471.

EMBR - m/z (%): 297(3) [M^+]; 192(4); 133(21); 75(100).

9.3.3.12 (5-Bromo-2-(2,2-dimetóxiel)-4-hidróxifenil)carbamato de *terc*-butila (119)



A uma solução de **118** (0,149 g; 0,500 mmol) em THF anidro (5 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se NBS (0,177 g; 1,00 mmol). Deixou-se agitar durante 10 minutos e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por coluna cromatográfica com alumina neutra (2% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **119** (0,169 g; 0,450 mmol; 90%) como um óleo laranja.

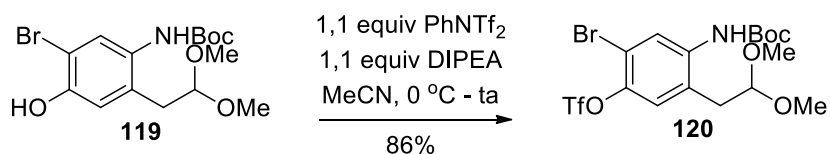
RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (s; 1H); 6,78 (t; *J* = 1,2 Hz; 1H); 4,63 (t; *J* = 5,4 Hz; 1H); 3,35 (s; 6H); 2,88 (dd; *J* = 5,4; 1,2 Hz; 2H); 1,62 (s; 9H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,6; 160,3; 155,9; 147,5; 134,2; 133,1; 131,9; 102,4; 84,7; 53,4; 33,9; 28,1.

IV (filme, cm⁻¹): 3306; 2929; 1723; 1659; 1249; 1150; 1115.

EMAR (IES) calculado para [C₁₅H₂₂BrNO₅ + Na]⁺: 398,0574. Encontrado: 398,0576.

9.3.3.13 2-Bromo-4-((*terc*-butóxicarbonil)amino)-5-(2,2-dimetóxiel)feniltrifluoro metanosulfonato (120)



A uma solução de **119** (0,192 g; 0,510 mmol) em MeCN (5 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se PhNTf₂ (0,200 g; 0,560 mmol) e DIPEA (97 μL; 0,56 mmol). Deixou-se agitar

à temperatura ambiente durante 14 horas. Com o término da reação, neutralizou-se com uma solução de HCl 10% e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (20 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% AcOEt/Hexanos), obtendo-se **120** (0,223 g; 0,440 mmol; 86%) como um sólido amarelo.

P.F. = 105-107 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (s; 1H); 8,11 (s; 1H); 7,09 (s; 1H); 4,45 (t; *J* = 5,1 Hz; 1H); 3,44 (s; 6H), 2,88 (d; *J* = 5,1 Hz; 2H); 1,52 (s; 9H).

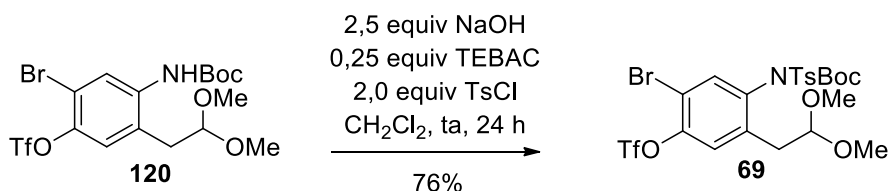
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,9; 141,8; 138,7; 127,3; 126,4; 124,8; 118,6 (q; *J* = 319 Hz); 114,2; 105,9; 80,9; 54,9; 37,1; 28,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3307; 1731; 1428; 1214; 1158; 854; 607.

EMAR (IES) calculado para [C₁₆H₂₁BrF₃NO₇S + Na]⁺: 530,0066. Encontrado: 530,0064.

EMBR - *m/z* (%): 507(0,1) [M⁺]; 509(0,1) [M⁺ + 2]; 402(0,8); 344(1,3); 210(4); 75(100).

9.3.3.14 2-Bromo-4-((*N*-(*terc*-butóxicarbonil)-4-metilfenil)sulfonamida)-5-(2,2-dimetóxi)etil)feniltrifluorometanosulfonato (**69**)



A uma solução de **120** (0,396 g; 0,780 mmol) em CH₂Cl₂ (8 mL) à temperatura ambiente adicionou-se TEBAC (0,0456 g; 0,200 mmol), NaOH (0,0785 g; 1,95 mmol) e TsCl (0,298 g; 1,56 mmol). Agitou-se por 24 horas e após esse período adicionou-se H₂O

destilada (10 mL), neutralizou-se com solução de HCl 10% e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (20 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-15% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **69** (0,391 g; 0,590 mmol; 76%) como um sólido levemente amarelo.

P.F. = 114,9-116,9 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,61 (s; 1H); 7,40 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,35 (s; 1H); 4,54 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 3,39 (s; 3H); 3,36 (s; 3H); 2,95 (d; *J* = 5,7 Hz; 2H); 2,50 (s; 3H); 1,38 (s; 9H).

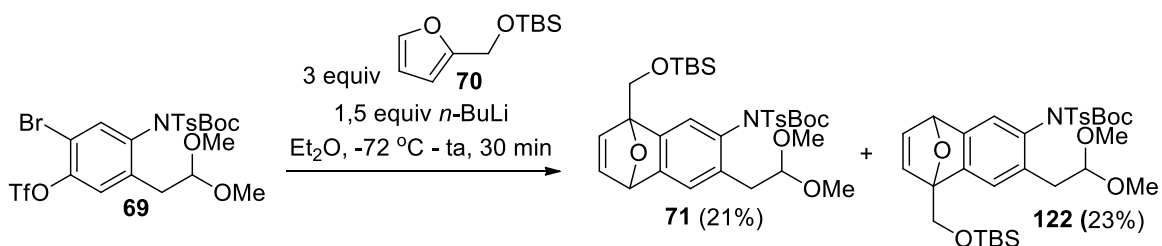
RMN - ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 150,1; 146,9; 145,4; 139,9 ; 136,2; 135,9; 134,2; 129,6; 128,9; 125,4 ; 118,6 (q ; *J* = 319 Hz); 113,5; 103,7; 85,5; 54,4; 53,9; 34,8; 27,8; 21,7.

IV (filme, cm⁻¹): 1738; 1429; 1215; 1142; 580.

EMAR (IES) calculado para [C₂₃H₂₇BrF₃NO₉S₂ + Na]⁺: 684,0155. Encontrado: 684,0142.

EMBR - *m/z* (%): 528(0,8) [M⁺ - 133]; 396(5); 210(21); 91(58); 75(100).

9.3.3.15 (4-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetoxietil)-1,4-di-hidro-1,4-epoxinaftalen-6-il)(tosil)carbamato de *terc*-butila (71**) e (1-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetoxietil)-1,4-di-hidro-1,4-epoxinaftalen-6-il)(tosil)carbamato de *terc*-butila (**122**))**



A um balão *Schlenk* previamente seco em estufa anidra adicionou-se o substrato **69** (0,406 g; 0,610 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/N₂) e Et₂O anidro foi adicionado (10 mL). A mistura reacional foi resfriada a -72 °C e o furano substituído **70** (0,388 g; 1,83 mmol) foi adicionado. A seguir, uma solução de *n*-BuLi foi adicionada gota a gota (1,19 M em hexanos; 0,800 mL; 0,910 mmol). Após agitação por 30 minutos a -72 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-30% AcOEt/Hexanos), obtendo-se os regioisômeros **71** (0,0839 g; 0,130 mmol; 21%) e **122** (0,0906 g; 0,140 mmol; 23%) como óleos viscosos amarelos.

(4-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetoxietil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftalen-6-il)(tosil)carbamato de *terc*-butila (71**)**

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d; *J* = 8,4 Hz; 4H); 7,35 (s; 2H); 7,34 (d; *J* = 8,4 Hz; 4H); 7,04 (dd; *J* = 5,4; 1,8 Hz; 1H); 7,00 (dd; *J* = 5,4; 1,8 Hz; 1H); 6,96 (d; *J* = 5,4 Hz; 1H); 6,94 (s; 1H); 6,91 (d; *J* = 5,4 Hz; 1H); 6,90 (s; 1H); 5,69 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 5,68 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 4,56 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 4,54 (t; *J* = 5,7 Hz; 1H); 4,38 (d; *J* = 10,8 Hz; 2H); 4,28 (d; *J* = 10,8 Hz; 1H); 4,26 (d; *J* = 10,8 Hz; 1H); 3,34 (s; 3H); 3,36 (s; 3H); 3,35 (s; 3H); 3,32 (s; 3H); 2,99 (dd; *J* = 14,7; 5,7 Hz; 1H); 2,98 (dd; *J* = 14,7; 5,7 Hz; 1H); 2,90 (dd; *J* = 14,7; 5,7 Hz; 1H); 2,85 (dd; *J* = 14,7; 5,7 Hz; 1H); 2,47 (s; 6H); 1,33 (s; 18H); 0,91 (s; 9H); 0,87 (s; 9H); 0,14 (s; 3H); 0,13 (s; 3H); 0,12 (s; 3H); 0,10 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75MHz, CDCl₃): δ 151,2; 151,0; 150,8; 148,8; 148,5; 144,5; 143,7; 143,5; 142,9; 142,8; 136,8; 136,7; 134,4; 134,2; 131,9; 131,6; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 122,8;

122,6; 120,6; 120,5; 104,7; 104,5; 92,6; 92,0; 84,3; 84,2; 82,0; 81,9; 61,5; 61,4; 54,2;
54,1; 53,8; 53,4; 35,3; 35,2; 27,8; 27,7; 25,9; 25,7; 21,6; 18,4; 18,2; -5,39; -5,45; -5,50.

IV (filme, cm^{-1}): 2954; 2930; 1734; 1359; 1287; 1151; 839; 584.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{SSi} + \text{Na}]^+$: 668,2684. Encontrado: 668,2663.

EMBR - m/z (%): 513(0,3) $[\text{M}^+ - 132]$; 456(2); 269(13); 75(100).

**(1-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-(2,2-dimetoxietil)-1,4-dihidro-1,4-epoxinafta-
len-6-il)(tosil)carbamato de *terc*-butila (122)**

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,01 (d; $J = 8,4$ Hz; 4H); 7,40 (s; 2H); 7,35 (d; $J = 8,4$ Hz; 4H); 7,04 (dd; $J = 5,4$; 1,5 Hz; 1H); 6,96 (d; $J = 5,4$ Hz; 1H); 6,95 (s; 2H); 6,86 (d; $J = 10,8$ Hz; 2H); 5,66 (s; 1H); 5,64 (d; $J = 1,5$ Hz; 1H); 4,55 (t; $J = 5,4$ Hz; 1H); 4,54 (t; $J = 5,4$ Hz; 1H); 4,48 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 4,45 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 4,31 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 4,29 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 3,37 (s; 3H); 3,36 (s; 3H); 3,33 (s; 3H); 3,31 (s; 3H); 2,99 (d; $J = 9$; 5,4 Hz; 1H); 2,94 (d; $J = 9$; 5,4 Hz; 1H); 2,88 (d; $J = 9,3$; 5,4 Hz; 1H); 2,85 (d; $J = 9,3$; 5,4 Hz; 1H); 2,47 (s; 6H); 1,35 (s; 9H); 1,34 (s; 9H); 0,97 (s; 9H); 0,95 (s; 9H); 0,18 (s; 3H); 0,17 (s; 3H); 0,16 (s; 6H).

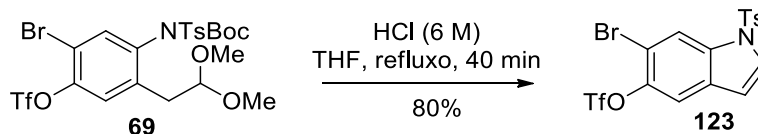
RMN - ^{13}C (75MHz, CDCl_3): δ 151,0; 150,8; 150,2; 150,1; 149,6; 144,6; 144,5; 143,7; 143,5; 142,9; 142,8; 136,7; 136,7; 134,5; 134,2; 131,7; 131,6; 129,3; 128,9; 122,9; 122,8; 120,3; 120,2; 104,7; 104,6; 92,6; 92,5; 84,4; 84,3; 81,7; 81,6; 61,3; 61,2; 54,2; 54,1; 53,7; 53,6; 35,4; 35,3; 27,8; 25,9; 25,8; 21,7; 18,4; 18,3; -5,40; -5,42.

IV (filme, cm^{-1}): 2955; 2927; 1732; 1369; 1287; 1151; 838; 584.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{SSi} + \text{Na}]^+$: 668,2684. Encontrado: 668,2642.

EMBR - m/z (%): 513(0,9) $[\text{M}^+ - 132]$; 456(13); 269(10); 75(100).

9.3.3.16 6-Bromo-1-tosil-1H-indol-5-iltrifluorometanosulfonato (123)



A uma solução de **69** (0,100 g; 0,150 mmol) em THF (5 mL) adicionou-se HCl 6M (3 mL). Aqueceu-se a mistura reacional a 80 °C e manteve-se sob refluxo por 40 minutos. Com o término da reação, neutralizou-se com solução NaOH 1M e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (10 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-15% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o indol **123** (0,0594 g; 0,120 mmol; 80%) como um sólido amarelo.

P.F. = 139-140,5 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (d; *J* = 0,6 Hz; 1H); 7,78 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,66 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,52 (s; 1H); 7,30 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,67 (dd; *J* = 3,9; 0,6 Hz; 1H); 2,39 (s; 3H).

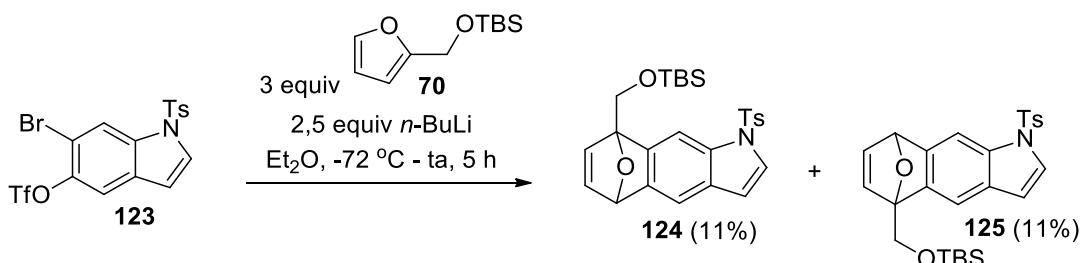
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,9; 142,9; 134,6; 133,8; 130,4; 130,3; 128,9; 126,9; 118,6 (q; *J* = 319 Hz); 118,5; 114,9; 111,6; 108,5; 21,7.

IV (filme, cm⁻¹): 1426; 1213; 1129; 860; 668.

EMAR (IES) calculado para [C₁₆H₁₁BrF₃NO₅S₂ + Na]⁺: 519,9106. Encontrado: 519,9092.

EMBR - *m/z* (%): 497(2) [M⁺]; 499(2) [M⁺ + 2]; 364(5); 155(70); 91(100).

9.3.3.17 8-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1H-5,8-epoxibenzo[f]indol (124) e 5-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1H-5,8-epoxibenzo[f]indol (125)



A um balão *Schlenk* previamente seco em estufa anidra adicionou-se o indol **123** (0,0998 g; 0,200 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/ N_2) e Et_2O anidro foi adicionado (5 mL). A mistura reacional foi resfriada a $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e o furano substituído **70** (0,127 g; 0,600 mmol) foi adicionado. A seguir, uma solução de *n*-BuLi foi adicionada gota a gota (1,19 M em hexanos; 0,42 mL; 0,50 mmol). Após agitação por 1 hora a $-72\text{ }^\circ\text{C}$ e à temperatura ambiente durante 4 horas, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com $MgSO_4$ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (15-25% AcOEt/Hexanos), obtendo-se os regioisômeros **124** (0,0105 g; 0,0220 mmol; 11%) e **125** (0,0105 g; 0,0220 mmol; 11%) como óleos viscosos amarelos.

8-(((Terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1H-5,8-epoxibenzo[f]indol (124)

RMN - 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,94 (s; 1H); 7,71 (d; $J = 8,4\text{ Hz}$; 2H); 7,49 (d; $J = 3,6\text{ Hz}$; 1H); 7,29 (s; 1H); 7,20 (d; $J = 8,4\text{ Hz}$; 2H); 7,00 (dd; $J = 5,7, 1,8\text{ Hz}$; 1H); 6,96 (d; $J = 5,7\text{ Hz}$;

1H); 6,53 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 5,68 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H); 4,49 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 4,33 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 2,35 (s; 3H); 1,01 (s; 9H); 0,24 (s; 3H); 0,20 (s; 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 146,3; 145,2; 144,9; 143,6; 142,9; 135,5; 132,2; 129,8; 127,6; 126,7; 126,0; 112,8; 109,2; 106,9; 92,4; 81,9; 61,6; 25,9; 21,5; 18,4; -5,3; -5,4.

IV (filme, cm^{-1}): 2955, 2926, 1365; 1098; 1169; 839; 779; 586.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{H}]^+$: 482,1816. Encontrado: 482,1810.

EMBR - m/z (%): 481(3) $[\text{M}^+]$; 424(22); 269(45); 195(13); 75(100).

5-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-di-hidro-1*H*-5,8-epoxibenzo[*f*]indol

(125)

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,85 (s; 1H); 7,73 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,50 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 7,35 (s; 1H); 7,22 ($J = 8,4$ Hz; 2H); 7,02 (dd; $J = 5,4$; 1,8 Hz; 1H); 6,94 (d; $J = 5,4$ Hz; 1H); 6,54 (d; $J = 3,6$; 1H); 5,73 (d; $J = 1,8$ Hz; 1H); 4,46 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 4,29 (d; $J = 11,1$ Hz; 1H); 2,35 (s; 3H); 0,94 (s; 9H); 0,15 (s; 3H); 0,14 (s; 3H).

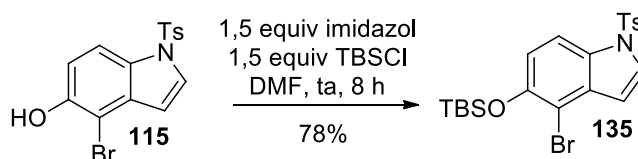
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 147,2; 145,0; 144,1; 143,5; 142,8; 135,3; 131,9; 129,9; 127,7; 126,7; 125,8; 112,9; 109,3; 106,7; 92,3; 82,1; 61,6; 25,9; 21,5; 18,4; -5,4.

IV (filme, cm^{-1}): 2955; 2929; 1363; 1209; 1168; 839; 587.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{SSi} + \text{H}]^+$: 482,1816. Encontrado: 482,1812.

EMBR - m/z (%): 481(5) $[\text{M}^+]$; 424(40); 269(81); 268(100).

9.3.3.18 4-Bromo-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-1-tosil-1*H*-indol (135)



A uma solução de **115** (0,733 g; 2,00 mmol) em DMF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se imidazol (0,204 g; 3,00 mmol) e TBSCl (0,452 g; 3,00 mmol). Agitou-se durante 8 horas. Com o término da reação, neutralizou-se com HCl 10% e extraiu-se com AcOEt (3x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (5% Et₂O, 35% Hexanos em CH₂Cl₂), obteve-se o produto **135** (0,749 g; 1,56 mmol; 78%) como um sólido amarelo.

P.F. = 92,5-94,5 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d; J = 9 Hz; 1H); 7,73 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 7,55 (d; J = 3,9 Hz; 1H); 7,22 (d; J = 8,4 Hz; 2H); 6,86 (d; J = 9 Hz; 1H); 6,66 (d; J = 3,9 Hz; 1H); 2,34 (s; 3H); 1,04 (s; 9H); 0,23 (s; 6H).

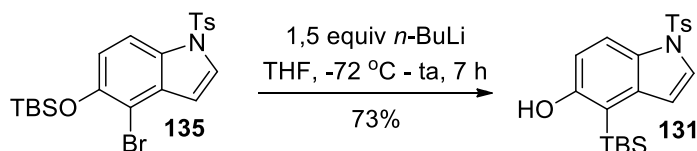
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 148,9; 145,1; 135,0; 132,9; 129,9; 129,6; 127,4; 126,8; 117,6; 112,8; 109,4; 106,3; 25,7; 21,6; 18,3; -4,2.

IV (filme, cm⁻¹): 2928; 1462; 1264; 1371; 1165; 881.

EMAR (IES) calculado para [C₂₁H₂₆BrNO₃SSi + H]⁺: 480,0659. Encontrado: 480,0653.

EMBR - *m/z* (%): 479(6) [M⁺]; 481(6) [M⁺ + 2]; 422(100).

9.3.3.19 4-(*Terc*-butildimetilsilil)-1-tosil-1*H*-indol-5-ol (**131**)



Um balão previamente seco em estufa anidra contendo o substrato **135** (0,369 g; 0,770 mmol) foi evacuado (3 ciclos vácuo/N₂). A seguir, THF anidro foi adicionado (5 mL).

A mistura reacional foi resfriada a -72 °C e uma solução de *n*-BuLi foi adicionada gota a

gota (1,83 M em hexanos; 0,63 mL; 1,2 mmol). Agitou-se por 30 minutos a $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ e posteriormente à temperatura ambiente por 6,5 horas. Com o término da reação, adicionou-se H_2O (15 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (10-15% AcOEt/Hexanos), obteve-se o produto **131** (0,224 g; 0,560 mmol; 73%) como um sólido amarelo.

P.F. = 155-157 $^{\circ}\text{C}$.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (dd; $J = 9; 0,6$ Hz; 1H); 7,73 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,52 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 7,22 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,71 (dd; $J = 3,9; 0,6$ Hz; 1H); 6,68 (d; $J = 9$ Hz; 1H); 4,81 (s; 1H); 2,34 (s; 3H); 0,89 (s; 9H); 0,43 (s; 6H).

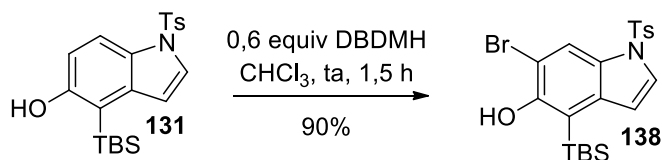
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 157,5; 144,7; 137,2; 135,4; 129,8; 129,2; 126,8; 126,6; 115,5; 113,7; 113,3; 110,9; 26,7; 21,6; 18,6; -1,9.

IV (filme, cm^{-1}): 3488; 2925; 1399; 1355; 1167; 811; 600.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{SSi} + \text{Na}]^+$: 424,1373. Encontrado: 424,1363.

EMBR - m/z (%): 401(40) $[\text{M}^+]$; 344(100).

9.3.3.20 6-Bromo-4-(*terc*-butildimetilsilil)-1-tosil-1*H*-indol-5-ol (**138**)



A uma solução de **131** (0,574 g; 1,43 mmol) em CHCl_3 (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se DBDMH (0,245 g; 0,858 mmol). Após agitação por 1,5 horas, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia

flash (10-15% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **138** (0,620 g; 1,29 mmol; 90%) como um sólido laranja.

P.F. = 186-188 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s; 1H); 7,72 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,58 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 7,20 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,57 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 5,58 (s; 1H); 2,34 (s; 3H); 0,89 (s; 9H); 0,38 (s; 6H).

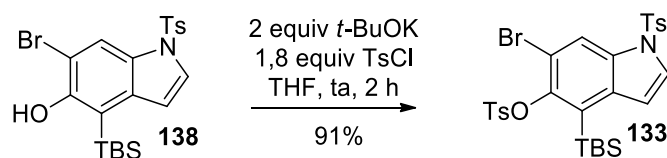
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 152,6; 145,2; 134,8; 132,7; 129,9; 129,2; 127,9; 126,9; 121,9; 120,1; 108,4; 101,1; 26,9; 21,6; 17,7; -4,6.

IV (filme, cm^{-1}): 3494; 2921; 1409; 1368; 1165; 1139; 810; 602.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3\text{SSi} + \text{H}]^+$: 480,0659. Encontrado: 480,0649.

EMBR - m/z (%): 479(4) $[\text{M}^+]$; 481(4) $[\text{M}^+ + 2]$; 422(100).

9.3.3.21 6-Bromo-4-(*terc*-butildimetilsilil)-1-tosil-1*H*-indol-5-il-4-metilbenzeno sulfonato (**133**)



A uma solução de **138** (0,893 g; 1,86 mmol) em THF (10 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *t*-BuOK (0,417 g; 3,72 mmol) e TsCl (0,638 g; 3,35 mmol). Agitou-se durante 2 horas. Com o término da reação, adicionou-se H_2O destilada (10 mL), neutralizou-se com HCl 10% e extraiu-se com AcOEt (3x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (10-20% AcOEt em Hexanos), obtendo-se o produto **133** (1,08 g; 1,70 mmol; 91%) como um sólido laranja.

P.F. = 136-138 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s; 1H); 7,80 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,76 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,65 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 7,32 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,26 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,61 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 2,46 (s; 3H); 2,37 (s; 3H); 0,86 (s; 9H); 0,53 (s; 6H).

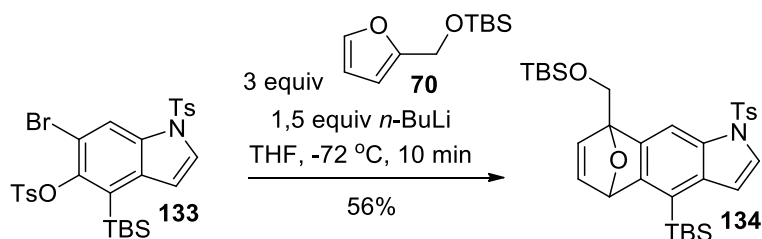
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 146,9; 145,6; 145,1; 134,8 (2 quat); 133,7; 132,3; 131,2; 130,1; 129,6; 128,8; 128,3; 126,9; 120,2; 109,5; 109,2; 27,2; 21,8; 21,6; 18,2; -3,3.

IV (filme, cm^{-1}): 2956; 2926; 1378; 1171; 813; 672.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrNO}_5\text{S}_2\text{Si} + \text{Na}]^+$: 656,0567. Encontrado: 656,0549.

EMBR - m/z (%): 618(3) [$\text{M}^+ - 15$]; 578(100).

9.3.3.22 4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,8-dihidro-1*H*-5,8-epoxibenzo[*f*]indol (**134**)



A um balão *Schlenk* previamente seco em estufa anidra adicionou-se o silil indol **133** (0,175 g; 0,275 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/ N_2) e THF anidro foi adicionado (3 mL). A mistura reacional foi resfriada a -72 °C e o furano substituído **70** (0,175 g; 0,825 mmol) foi adicionado. A seguir, uma solução de *n*-BuLi foi adicionada gota a gota (1,83 M em hexanos; 0,22 mL; 0,41 mmol). Após agitação por 10 minutos a

-72 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto **134** (0,0917 g; 0,154 mmol; 56%) como um sólido amarelo.

P.F. = 142,5-144,5 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,67 (d; *J* = 0,6 Hz; 1H); 7,56 (d; *J* = 3,6 Hz; 1H); 7,17 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,06 (dd; *J* = 5,4; 1,8 Hz; 1H); 6,98 (d; *J* = 5,4 Hz; 1H); 6,76 (dd; *J* = 3,6; 0,6 Hz; 1H); 5,85 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 4,57 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 4,36 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 2,33 (s; 3H); 0,89 (s; 18H); 0,39 (s; 3H); 0,35 (s; 3H); 0,14 (s; 3H); 0,09 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,5; 145,0; 144,8; 143,0; 141,3; 134,8; 133,0; 129,7; 127,9; 127,0; 125,7; 125,2; 115,0; 107,1; 93,3; 83,6; 61,7; 26,5; 25,9; 21,5; 18,3; 17,3; -4,2; -4,7; -5,2; -5,3.

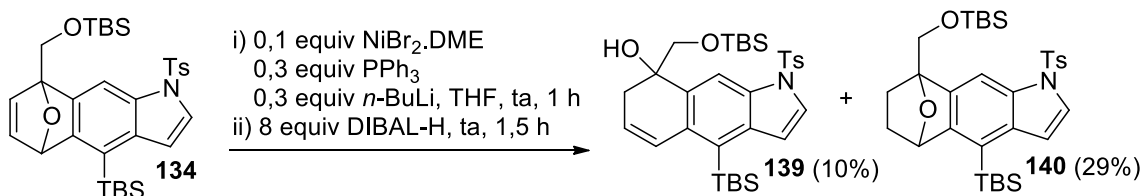
IV (filme, cm⁻¹): 2954; 2928; 1372; 1172; 1146; 1091; 836; 669.

EMAR (IES) calculado para [C₃₂H₄₅NO₄SSi₂ + Na]⁺: 618,2500. Encontrado: 618,2480.

EMBR - *m/z* (%): 595(0,3) [M⁺]; 538(4); 383(41); 268(100).

9.3.3.23 Procedimentos para a obtenção de 4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil) oxi)metil)-1-tosil-7,8-di-hidro-1*H*-benzo[*f*]indol-8-ol (**139**)

Condição a)



A um balão previamente seco em estufa anidra adicionou-se o catalisador NiBr₂.DME (0,0028 g; 0,0085 mmol) e o ligante PPh₃ (0,0069 g; 0,026 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/N₂) e THF anidro foi adicionado (2 mL), formando uma solução esverdeada. A seguir, uma solução de *n*-BuLi (1,83M em hexanos; 0,014 mL; 0,026 mmol) foi adicionada à temperatura ambiente. Deixou-se agitar durante 1 hora e nesse período a reação tornou-se amarelo clara. Uma solução do substrato **134** (0,051 g; 0,085 mmol) em THF (1 mL) foi então adicionada, seguida da adição de DIBAL-H (1M em tolueno; 0,68 mL; 0,68 mmol) lentamente, resultando na mudança de coloração da reação para marrom escuro. Após agitação por 1,5 horas, adicionou-se H₂O destilada (3 mL), uma solução NaOH 1M (5 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (10-15 % AcOEt/Hexanos), obteve-se o produto de abertura de anel **139** (0,0051g; 0,0085 mmol; 10%) juntamente com o produto de Diels-Alder hidrogenado **140** (0,015 g; 0,025 mmol; 29%), ambos como sólidos levemente alaranjados.

4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-7,8-di-hidro-1*H*-benzo[*f*]indol-8-ol (139)

P.F. = 127-129 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (s; 1H); 7,76 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,54 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,29 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,19 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 6,72 (dd; *J* = 9,6; 2,7 Hz; 1H); 5,85 (ddd; *J* = 9,6; 6,6; 1,8 Hz; 1H); 3,65 (d; *J* = 9,9 Hz; 1H); 3,41 (d; *J* = 9,9 Hz; 1H); 3,10 (s; 1H); 2,67 (br. dd; *J* = 17,1; 6,6 Hz; 1H); 2,42 (br. d; *J* = 17,1 Hz; 1H); 2,34 (s; 3H); 0,89 (s; 3H); 0,89 (s; 9H); 0,86 (s; 3H); 0,86 (s; 9H); 0,43 (s; 3H); 0,42 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 144,8; 135,1; 134,4; 134,3; 131,3; 129,9; 129,7; 129,4; 129,1; 127,0; 126,3; 123,7; 120,4; 110,4; 76,4; 65,4; 32,8; 26,9; 25,9; 21,5; 18,3; 18,1; -2,5; -2,7; -5,5; -5,4.

IV (filme, cm⁻¹): 3556; 2954; 2927; 1374; 1172; 1087; 836.

EMAR (IES) calculado para [C₃₂H₄₇NO₄SSi₂ + Na]⁺: 620,2657. Encontrado: 620,2628.

EMBR - *m/z* (%): 579(9) [M⁺ - 18]; 522(100).

4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-5,8-epoxibenzo[*f*]indol (140)

P.F. = 154,6-155,6 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (d; *J* = 0,6 Hz; 1H); 7,72 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,59 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,17 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,79 (dd; *J* = 3,9; 0,6 Hz; 1H); 5,50 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 4,46 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 4,32 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 2,32 (s; 3H); 2,20-2,10 (m; 1H); 1,99-1,90 (m; 1H); 1,41-1,31 (m; 2H); 0,90 (s; 9H); 0,83 (s; 9H); 0,40 (s; 3H); 0,34 (s; 3H); 0,11 (s; 3H); 0,01 (s; 3H).

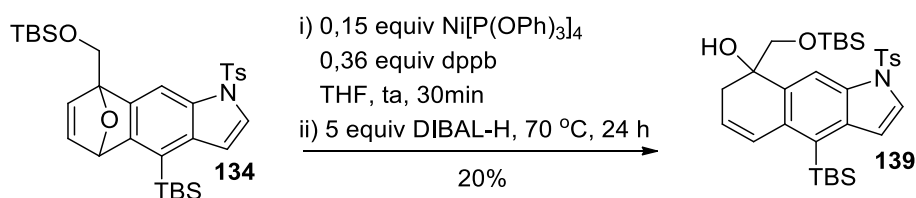
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 147,7; 144,8; 137,0; 134,9; 133,9; 129,7; 127,2; 126,9; 123,9; 123,8; 117,7; 107,6; 89,1; 79,8; 63,4; 28,6; 27,8; 26,6; 25,8; 21,5; 18,3; 17,5; -3,9; -4,8; -5,3; -5,4.

IV (filme, cm^{-1}): 2953; 2928; 1373; 1170; 835; 670.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{SSi}_2 + \text{Na}]^+$: 620,2657. Encontrado: 620,2627.

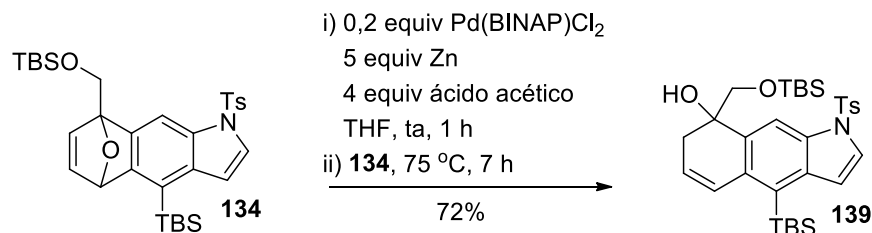
EMBR - m/z (%): 569(73) [$\text{M}^+ - 28$]; 512(42); 448(100).

Condição b)



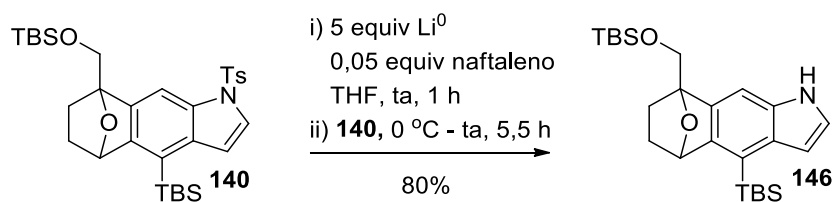
A um tubo selado foi adicionado o catalisador $\text{Ni}[\text{P}(\text{OPh})_3]_4$ (0,0098 g; 0,0075 mmol) e o ligante dppb (0,0077 g; 0,018 mmol). Evacuou-se o sistema (3 ciclos vácuo/ N_2) e THF anidro foi adicionado (1 mL). Agitou-se por 30 minutos à temperatura ambiente, obtendo-se uma solução amarelo clara. Após esse período, uma solução do substrato **134** (0,029 g; 0,050 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada, seguida da adição de DIBAL-H (1M em tolueno; 0,25 mL; 0,25 mmol). Aqueceu-se a mistura reacional a aproximadamente 70 °C e manteve-se sob agitação durante 24 horas. Com o término da reação, adicionou-se H_2O destilada (2 mL), uma solução NaOH 1M (2 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (10-15 % AcOEt/Hexanos), obteve-se o produto **139** (0,0062 g; 0,010 mmol; 20%).

Condição c)



A um tubo selado contendo o catalisador Pd(BINAP)Cl₂ (0,014 g; 0,018 mmol), Zn em pó (0,029 g; 0,46 mmol) e ácido acético (0,021 mL; 0,37 mmol) adicionou-se THF anidro (2 mL). Deixou-se agitar por 1 horas à temperatura ambiente e nesse período a reação adquiriu coloração roxa. A seguir, uma solução do substrato **134** (0,054 g; 0,092 mmol) em THF (1 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi aquecida a aproximadamente 75 °C. Após 7 horas, filtrou-se a reação em uma coluna com celite empregando CH₂Cl₂ como eluente (20 mL). Após purificação por cromatografia *flash* (5-10 AcOEt/Hexanos), obteve-se o produto **139** (0,039 g; 0,066 mmol; 72%).

9.3.3.24 4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6,7,8-tetra-hidro-1*H*-5,8-epoxibenzo[*f*]indol (**146**)



A um balão previamente seco em estufa anidra adicionou-se, sob atmosfera de N₂, lítio metálico (0,0265 g; 1,15 mmol; 30% em óleo mineral). Após lavagem com THF (3x5 mL), suspendeu-se o metal em 2 mL de THF e naftaleno foi adicionado (0,0014 g; 0,012 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora

até o aparecimento de uma coloração verde escura. Após esse período, resfriou-se a 0 °C e uma solução do substrato **140** (0,138 g; 0,230 mmol) em THF (2 mL) foi adicionada, ocasionando a mudança imediata de cor da reação para amarelada. Após 5,5 horas, adicionou-se H₂O destilada (5 mL) e extraiu-se com Et₂O (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (10-15 % AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto desprotegido **146** (0,0822 g; 0,185 mmol; 80%) como um sólido levemente amarelo.

P.F. = 56-58 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (br. s; 1H); 7,34 (d; *J* = 0,6 Hz; 1H); 7,23 (dd; *J* = 3; 2,4 Hz; 1H); 6,61 (ddd; *J* = 3; 1,8; 0,6 Hz; 1H); 5,57 (d; *J* = 4,5 Hz; 1H); 4,68 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 4,43 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H); 2,24-2,05 (m; 2H); 1,44-1,33 (m; 2H); 0,95 (s; 9H); 0,93 (s; 9H); 0,35 (s; 3H); 0,33 (s; 3H); 0,16 (s; 3H); 0,15 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 144,2; 136,2; 135,7; 125,2; 120,9; 120,8; 115,6; 100,7; 89,3; 80,1; 63,4; 29,3; 27,2; 26,8; 26,0; 18,5; 17,5; -3,7; -4,7; -5,2; -5,3.

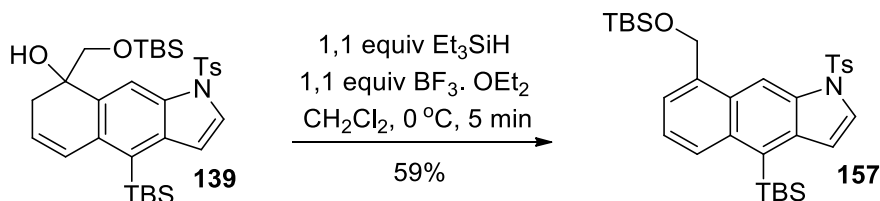
IV (filme, cm⁻¹): 3400; 2953; 2927; 2855; 1103; 1462; 834.

EMAR (IES) calculado para [C₂₅H₄₁NO₂Si₂ + Na]⁺: 466,2568. Encontrado: 466,2546.

EMBR - *m/z* (%): 443(0,2) [M⁺]; 415(58); 284(45); 73(100).

9.3.3.25 Procedimentos para a obtenção de 4-(*Terc*-butildimetilsilil)-8-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-tosil-1*H*-benzo[*f*]indol (**157**)

Condição a)



A uma solução de **139** (0,016 g; 0,027 mmol) em CH₂Cl₂ (1 mL) adicionou-se Et₃SiH (5,0 μL; 0,030 mmol). Resfriou-se a 0 °C e BF₃.OEt₂ foi adicionado (4,0 μL; 0,030 mmol), resultando em uma coloração forte amarelada. Após 5 minutos, neutralizou-se com NaHCO₃ (2 mL), adicionou-se H₂O destilada (2 mL) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (5% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto de eliminação **157** (0,0090 g; 0,016 mmol; 59%) como um sólido levemente amarelo.

P.F. = 181,5-182,5°C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,41 (s; 1H); 8,13 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,77 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 7,74 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,69 (d; *J* = 7,2 Hz; 1H); 7,44 (dd; *J* = 8,1; 7,2 Hz; 1H); 7,32 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,18 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 5,29 (s; 2H); 2,30 (s; 3H); 0,93 (s; 9H); 0,92 (s; 9H); 0,56 (s; 6H); 0,10 (s; 6H).

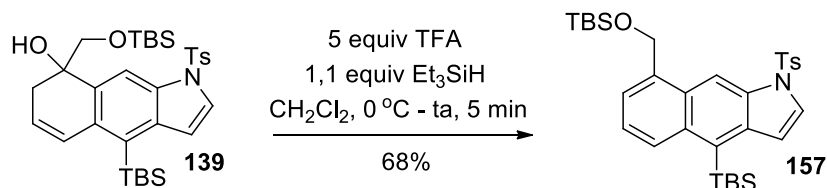
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 145,0; 137,2; 135,3; 135,2; 134,1; 131,9; 129,8 (2 CH); 126,9; 126,3; 125,7; 125,2; 124,7; 123,5; 122,2; 111,5; 65,7; 27,4; 25,9; 21,5; 18,4; 18,3; -2,4; -5,1.

IV (filme, cm^{-1}): 2955; 2927; 1376; 1169; 836; 589.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SSi}_2 + \text{Na}]^+$: 602,2551. Encontrado: 602,2536.

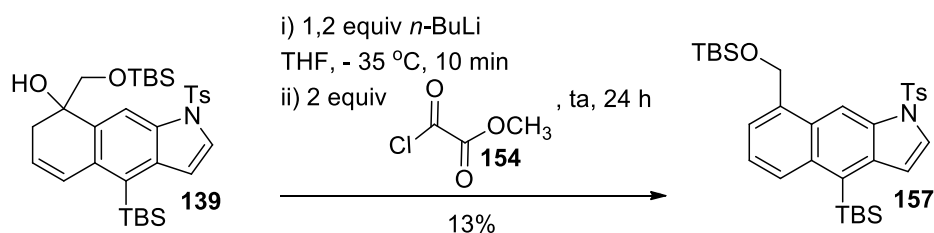
EMBR - m/z (%): 579(10) $[\text{M}^+]$; 522(100).

Condição b)



A uma solução de **139** (0,018 g; 0,031 mmol) em CH_2Cl_2 (1 mL) adicionou-se Et_3SiH (6,0 μL ; 0,034 mmol) e TFA (12 μL ; 0,16 mmol) a 0 °C. Deixou-se agitar por 5 minutos à temperatura ambiente. Com o término da reação, neutralizou-se com uma solução de NaHCO_3 e extraiu-se a fase orgânica com CH_2Cl_2 (3x5 mL). Após purificação em cromatografia *flash* (5% AcOEt /Hexanos) o produto **157** (0,012 g; 0,021 mmol; 68%) foi obtido.

Condição c)

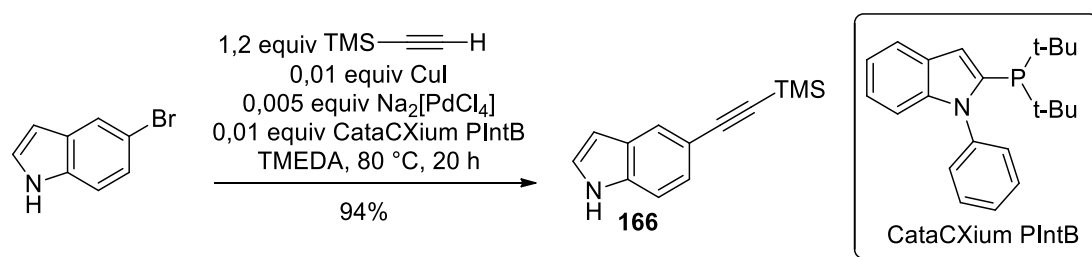


A uma solução de **139** (0,020 g; 0,034 mmol) em THF (0,5 mL) a -35 °C adicionou-se $n\text{-BuLi}$ (1,83 M em hexanos; 0,022 mL; 0,041 mmol). Agitou-se por 10 minutos nessa temperatura e o reagente **154** foi adicionado (6,0 μL ; 0,068 mmol). Deixou-se a mistura reacional atingir a temperatura ambiente e após 24 horas diluiu-se com CH_2Cl_2 (3 mL) e

H₂O destilada (2 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com H₂O (1 mL) e solução saturada de NaCl (5 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (5% AcOEt/Hexanos) o produto **157** (0,0025 g; 0,0043 mmol; 13%) foi obtido.

9.3.4. Síntese do fragmento sudoeste do Raputindol D

9.3.4.1 5-((Trimetilsilil)etnil)-1H-indol (**166**)



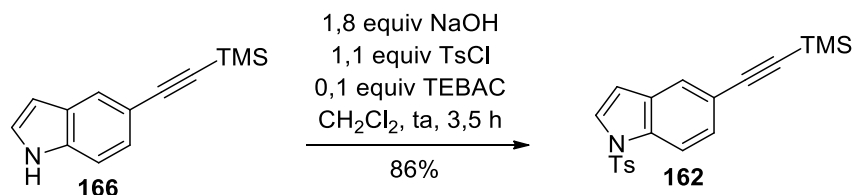
A um tubo selado adicionou-se o substrato 5-bromoindol (0,588 g; 3,00 mmol), CuI (0,0059 g; 0,031 mmol), Na₂[PdCl₄] (0,0044 g; 0,015 mmol), o ligante CataCXiumPIntB (0,0105 g; 0,0311 mmol), TMEDA (4 mL) e trimetilsililacetileno (0,50 mL; 3,6 mmol). Aqueceu-se a mistura reacional a 80 °C e agitou-se durante 20 horas, período no qual a coloração mudou de amarela para marrom. Com o término da reação, adicionou-se H₂O destilada (15 mL) e extraiu-se com Et₂O (3x30 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (30 mL), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (5-10% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto de Sonogashira **166**⁹³ (0,601 g; 2,82 mmol; 94%) como um óleo castanho.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (br. s; 1H); 7,81 (dt; *J* = 1,5; 0,7 Hz; 1H); 7,30 (dd; *J* = 8,4; 1,5 Hz; 1H); 7,26 (dt; *J* = 8,4; 0,7 Hz; 1H); 7,17 (dd; *J* = 3,3 Hz; 2,7 Hz; 1H); 6,50 (ddd;

$J = 3,3; 1,8; 0,7$ Hz; 1H); 0,26 (s; 9H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 135,5; 127,5; 125,9; 125,1; 125,0; 114,1; 110,9; 106,9; 102,8; 91,1; 0,16.

9.3.4.2 1-Tosil-5-((trimetilsilil)etininil)-1H-indol (162)



A uma solução de **166** (0,152 g; 0,712 mmol) em CH_2Cl_2 (7 mL) à temperatura ambiente adicionou-se TEBAC (0,0162 g; 0,0712 mmol), NaOH (0,0510 g; 1,28 mmol) e TsCl (0,149 g; 0,783 mmol). Agitou-se por 3,5 horas e nesse período a coloração da reação mudou de avermelhada para amarela. Com o término da reação, adicionou-se H_2O destilada, neutralizou-se com solução de HCl 10% e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3x5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (10% AcOEt/Hexanos), obteve-se o produto **162** (0,224 g; 0,609 mmol; 86%) como um óleo viscoso amarelo.

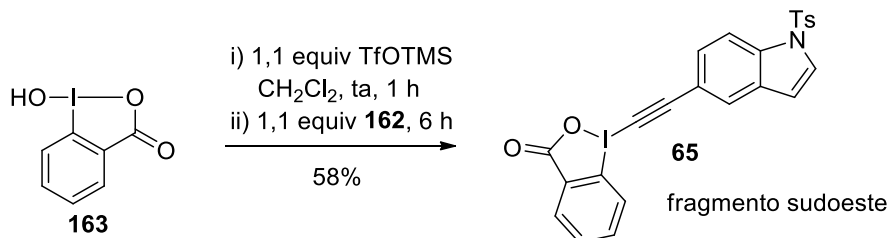
RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d; $J = 8,4$ Hz; 1H); 7,73 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 7,65 (dd; $J = 1,5; 0,6$ Hz; 1H); 7,56 (d; $J = 3,6$ Hz; 1H); 7,40 (dd; $J = 8,4$ Hz; 1,5 Hz; 1H); 7,21 (d; $J = 8,4$ Hz; 2H); 6,60 (dd; $J = 3,6; 0,6$ Hz; 1H); 2,34 (s; 3H); 0,24 (s; 9H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 145,1; 134,9; 134,4; 130,6; 129,9; 128,3; 127,2; 126,7; 125,2; 118,1; 113,4; 108,9; 105,2; 93,2; 21,5 ; -0,02.

IV (filme, cm^{-1}): 2153; 1455; 1375; 1127; 859.

EMAR (IES) calculado para $[C_{20}H_{21}NO_2SSi + H]^+$: 368,1135. Encontrado: 368,1152.

9.3.4.3 1-[(5-tosil-indol)etnil]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (**65**)



A uma solução de **163** (0,488 g; 1,85 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (8 mL) adicionou-se, sob atmosfera de N₂, TfOTMS (0,370 mL; 2,03 mmol). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e nesse período a reação adquiriu coloração amarelada e aspecto leitoso. A seguir, uma solução do alquinil indol **162** (0,747 g; 2,02 mmol) em CH₂Cl₂ (7 mL) foi adicionada gota a gota. Agitou-se durante 6 horas e observou-se a mudança de cor da reação para marrom e perda do aspecto leitoso. Após esse período, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3x20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5), obteve-se o iodo hipervalente **65** (0,579 g; 1,07 mmol; 58%) como um sólido amarelo.

P.F. = 162-164 °C.

RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 8,42-8,40 (m; 1H); 8,25-8,22 (m; 1H); 8,04 (d; J = 9 Hz; 1H); 7,81-7,73 (m; 7H); 7,66 (d; J = 4,0 Hz; 1H); 7,52 (dd; J = 8,5; 1,5 Hz; 1H); 6,69 (d; J = 4,0 Hz; 1H); 2,37 (s; 3H).

RMN - ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 166,6; 145,5; 135,5; 134,9; 134,8; 132,5; 131,6; 131,3;

130,7; 130,1; 128,8; 127,9; 126,8; 126,7; 126,2; 116,2; 115,2; 113,9; 108,6; 107,2; 49,1; 21,6.

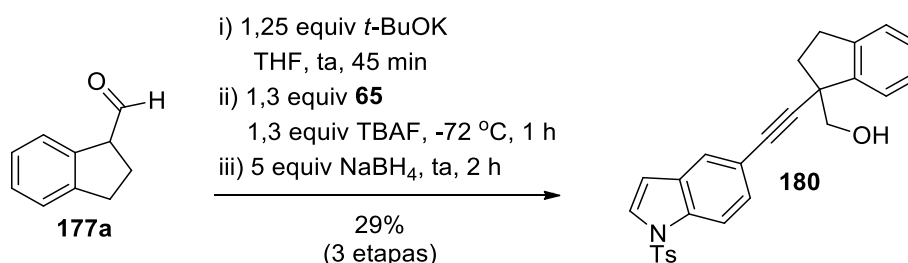
IV (filme, cm^{-1}): 1648; 1623; 1173; 1127; 674.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{INO}_4\text{S} + \text{H}]^+$: 541,9917. Encontrado: 541,9906.

EMBR - m/z (%): 295(65) $[\text{M}^+ - 246]$; 140(29); 91(100).

9.3.5. Reação de α -alquinilação: estudo da etapa-chave

9.3.5.1 (1-((1-Tosil-1H-indol-5-il)etnil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metanol (**180**)



A uma solução do aldeído **177a** (0,0979 g; 0,670 mmol) em THF anidro (8 mL) à temperatura ambiente adicionou-se *t*-BuOK (0,0943 g; 0,840 mmol). Com a adição de base houve alteração imediata de cor da reação, que mudou de amarela para laranja. Após 45 minutos de agitação, resfriou-se o sistema a -72 °C e o iodo hipervalente **65** foi adicionado (0,470 g; 0,868 mmol), seguido da adição de TBAF (1M em THF; 0,90 mL; 0,90 mmol). Após 1 hora de reação, NaBH₄ (0,126 g; 3,35 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada durante 2 horas. Com o término da reação, adicionou-se 10 mL de H₂O destilada e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash*

(20% AcOEt/Hexanos), obtendo-se o produto de alquinilação **180** (0,0847 g; 0,192 mmol; 29%) como um sólido amarelo.

P.F. = 74-76 °C.

RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 7,72 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,60 (d; *J* = 0,5 Hz; 1H); 7,55 (d; *J* = 3,5 Hz; 1H); 7,45-7,42 (m; 1H); 7,36 (dd; *J* = 8,5; 1,5 Hz; 1H); 7,24-7,23 (m; 3H); 7,20 (d; *J* = 8,5 Hz; 2H); 6,59 (d; *J* = 3,5 Hz; 1H); 3,71 (d; *J* = 10,5 Hz; 1H); 3,67 (d; *J* = 10,5 Hz; 1H); 3,01-2,98 (m; 2H); 2,52 (ddd; *J* = 13; 7; 5 Hz; 1H); 2,42 (dt; *J* = 13; 9 Hz; 1H); 2,33 (s; 3H); 1,95 (s; 1H).

RMN - ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 145,1; 144,1; 143,3; 135,0; 134,2; 130,7; 129,9; 128,2; 127,9; 127,2; 126,8; 126,7; 124,9 (2 CH); 124,2; 118,1; 113,5; 108,8; 91,3; 83,3; 68,8; 50,6; 36,2; 30,2; 21,5.

IV (filme, cm⁻¹): 3413; 2929; 1372; 1173; 760.

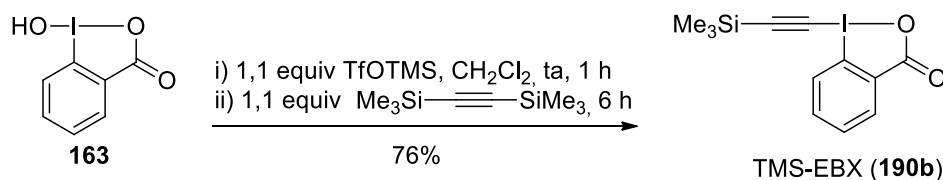
EMAR (IES) calculado para [C₂₇H₂₃NO₃S + Na]⁺: 464,1291. Encontrado: 464,1268.

EMBR - *m/z* (%): 441(13) [M⁺]; 314(24); 155(43); 91(100).

9.4. Alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos com iodo hipervalente

9.4.1. Preparação de reagentes e substratos

9.4.1.1 1-[(Trimetilsilil)etinin]-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (**190b**) (TMS-EBX)



A uma solução de **163** (6,63 g; 25,0 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (85 mL) adicionou-se, sob atmosfera de N₂, TfOTMS (5 mL). A mistura foi agitada durante 1 hora à temperatura

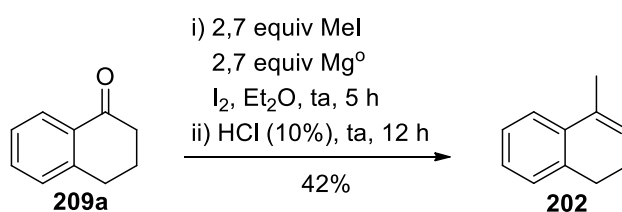
ambiente e após esse período uma solução de bis(trimetilsililacetileno) (6,3 mL) foi adicionada gota a gota. A suspensão resultante foi agitada durante 6 horas e a formação de um sólido branco foi observada. Uma solução saturada de NaHCO₃ foi então adicionada (50 mL) e a mistura foi vigorosamente agitada até completa solubilização do sólido. Extraíu-se com CH₂Cl₂ (3x30 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (60 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. A recristalização do bruto (sólido creme) com MeCN (15 mL) forneceu o produto **190b**⁹⁴ (6,56 g; 19,0 mmol, 76%) como um sólido branco cristalino.

P.F. = 144-146 °C; Lit.⁹⁴ = 143-145 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,44-8,41 (m; 1H); 8,21-8,18 (m; 1H); 7,82-7,73 (m; 2H); 0,33 (s; 9H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,4; 134,8; 132,4; 131,5; 131,3; 126,1; 117,0; 115,4; 64,1; -0,5.

9.4.1.2 4-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (**202**)



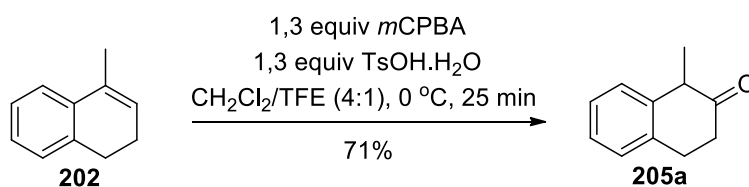
A um balão equipado com condensador de refluxo foi adicionado, sob atmosfera de N₂, Mg⁰ (1,46 g; 60,8 mmol) e alguns cristais de iodo. O balão foi aquecido até o desprendimento de um vapor violeta. Adicionou-se Et₂O anidro (12 mL) e MeI (3,80 mL; 60,8 mmol) gota a gota. Manteve-se a mistura sob agitação e aquecimento brando durante 2,5 horas. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se gota

a gota uma solução da cetona **209a** (3,30 g; 22,5 mmol) em Et₂O (13 mL), mantendo-se a agitação por 5 horas. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se HCl 10% (até obtenção de pH=3). A agitação foi mantida à temperatura ambiente durante 12 horas. A fase orgânica foi extraída com Et₂O (3x30 mL), lavada com solução saturada de Na₂S₂O₅ (25 mL) e NaCl (25 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (100% Hexanos), obteve-se o produto **202**¹⁶³ (1,37 g; 9,50 mmol; 42%) como um óleo incolor.

RMN - ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,17 (m; 2H); 7,14-7,11 (m; 2H); 5,85 (ddd; *J* = 5,8; 3,2; 1,4 Hz; 1H); 2,76 (t; *J* = 8,4 Hz; 2H); 2,29-2,19 (m; 2H); 2,05 (dd; *J* = 3,2; 1,6 Hz; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 136,3; 135,8; 132,1; 127,3; 126,6; 126,3; 125,4; 122,7; 28,3; 23,2; 19,3.

9.4.1.3 1-Metil-3,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona (205a)

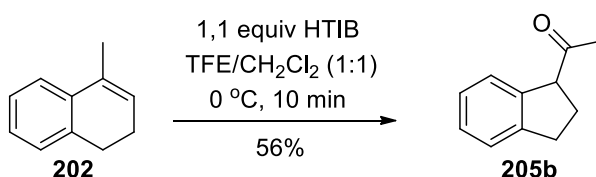


A uma solução de **202** (0,288 g; 2,00 mmol) em CH₂Cl₂/TFE (10:2,5 mL), mantida a 0 °C, adicionou-se *m*CPBA (0,649 g; 2,60 mmol) e TsOH.H₂O (0,499 g; 2,60 mmol). Com o término da reação, adicionou-se solução saturada de NaHCO₃ (10 mL) e extraiu-se com AcOEt (4x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (7-10% AcOEt em Hexanos), obtendo-se o produto **205a**¹⁶⁴ (0,228 g; 1,42 mmol; 71%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,20 (m; 4H); 3,53 (q, $J = 7,2$ Hz; 1H); 3,17-3,01 (m; 2H); 2,64 (dt; $J = 17,7$; 6 Hz; 1H); 2,49 (ddd; $J = 17,7$; 8,7; 6,3 Hz; 1H); 1,48 (d; $J = 7,2$ Hz; 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 212,3; 137,9; 136,8; 127,4; 126,9; 126,6; 126,1; 47,4; 37,2; 27,9; 14,1.

9.4.1.4 1-(2,3-Di-hidro-1H-inden-3-il)etanona (205b)

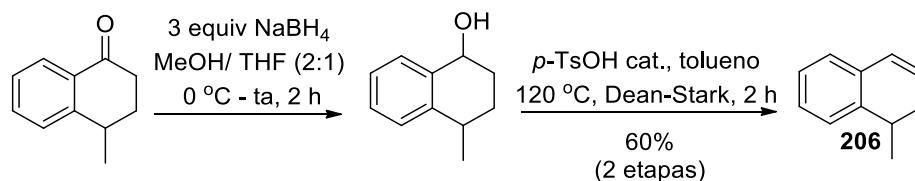


A uma solução de **202** (0,289 g; 2,00 mmol) em TFE/ CH_2Cl_2 (6:6 mL), mantida a 0 °C, adicionou-se HTIB (0,900 g; 2,29 mmol). Agitou-se por 10 minutos nessa temperatura. Com o término da reação, adicionou-se uma solução saturada de NaHCO_3 (10 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x25 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO_4 anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* (5-7% AcOEt em Hexanos), obtendo-se o produto **205b**¹⁴⁹ (0,178 g; 1,11 mmol; 56%) como um óleo amarelo.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,18 (m; 4H); 4,09 (t; $J = 7,2$ Hz; 1H); 3,09 (dt; $J = 15,9$; 7,5 Hz; 1H); 2,94 (dt; $J = 15,9$; 7,2 Hz; 1H); 2,37-2,29 (m; 2H); 2,18 (s; 3H).

RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 208,7; 144,4; 140,7; 127,5; 126,4; 124,8; 124,7; 58,8; 31,8; 28,5; 27,6.

9.4.1.5 1-Metil-1,2-di-hidronaftaleno (206)

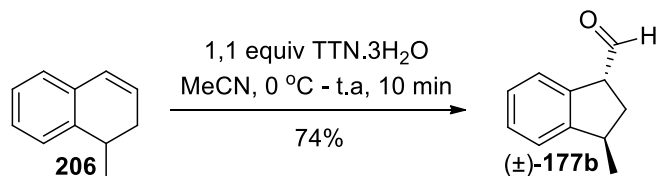


A uma solução da 4-metil-1-tetralona (1,69 g; 11,0 mmol) em THF/MeOH (25:50 mL), resfriada a 0 °C, adicionou-se NaBH₄ lentamente (1,25 g; 33,0 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 5 minutos e posteriormente por 2 horas à temperatura ambiente. Com o término da reação, adicionou-se H₂O destilada (50 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x50 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (40 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Em seguida, dissolveu-se o produto bruto em tolueno (70 mL), adicionou-se alguns cristais de *p*-TsOH e aqueceu-se sobre refluxo (120 °C) empregando um Dean-Stark. Após 2 horas, a mistura reacional foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com solução saturada de NaHCO₃ (30 mL) e de NaCl (30 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia *flash* (100% Hexanos), obteve-se o produto **206**¹⁵¹ (0,948 g; 6,60 mmol; 60%) como um óleo incolor.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,13 (m; 3H); 7,06-7,00 (m; 1H); 6,44 (dt; *J* = 9,6; 1,8 Hz; 1H); 5,95 (dt; *J* = 9,6; 4,2 Hz; 1H); 2,94 (ddq; *J* = 7,5; 6,9; 6,9 Hz; 1H); 2,47 (dddd; *J* = 17,1; 6,9; 4,2; 1,8 Hz; 1H); 2,12 (dddd; *J* = 17,1; 7,5; 4,2; 1,8 Hz; 1H); 1,24 (d; *J* = 6,9 Hz, 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 140,4; 133,3; 127,4; 127,2; 127,1; 126,3; 126,1; 126,0; 31,6; 31,2; 20,2.

9.4.1.6 3-Metil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-carbaldeído (±)-177b

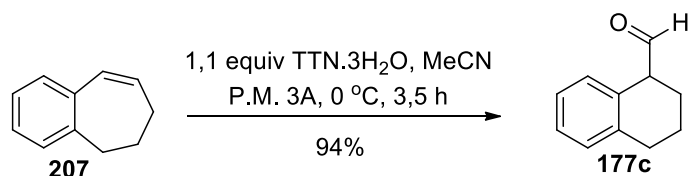


Uma solução de **206** (0,339 g; 2,35 mmol) em MeCN anidra foi agitada a 0 °C durante 2 minutos. Adicionou-se TTN.3H₂O e manteve-se a agitação por mais 1 minuto. Removeu-se o banho de gelo e agitou-se por 7 minutos. Com o término da reação, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna de sílica usando CH₂Cl₂ como eluente (100 mL), lavada com H₂O destilada (2x10 mL) e solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se o produto bruto (±)-**177b**¹⁵¹ (0,278 g; 1,74 mmol; 74%) como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,65 (d; *J* = 3 Hz; 1H); 7,32-7,20 (m; 4H); 3,94 (ddd; *J* = 8,4; 3; 3 Hz; 1H); 3,33 (ddq; *J* = 7,8; 7,5; 6,9 Hz; 1H); 2,70 (ddd, *J* = 13,2; 7,8; 3 Hz, 1H); 1,89 (ddd, *J* = 13,2; 8,4; Hz; 7,5 Hz; 1H); 1,31 (d; *J* = 6,9 Hz; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 200,3; 149,4; 137,8; 128,2; 126,9; 125,0; 124,1; 56,9; 38,4; 34,6; 20,5.

9.4.1.7 1,2,3,4-Tetra-hidronaftaleno-1-carbaldeído (177c)



A uma mistura da olefina **207** (0,365 g; 2,53 mmol) e peneira molecular 3A (0,202 g) em MeCN anidra (15 mL), mantida a 0 °C, foi adicionado TTN.3H₂O (1,23 g; 2,77

mmol). Agitou-se nessa temperatura durante durante 3,5 horas. Com o término da reação, a mistura reacional foi filtrada em uma coluna de sílica usando CH₂Cl₂ (100 mL) como eluente. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (50 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto **177c**¹⁶⁵ (0,380 g; 2,37 mmol; 94%) como um óleo amarelo.

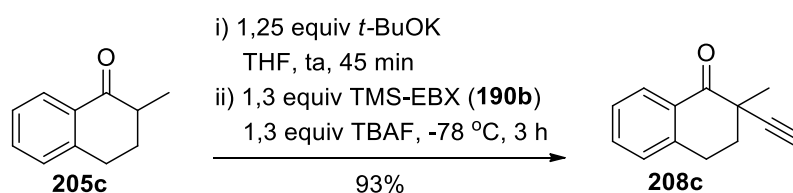
RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,66 (d; *J* = 2,1 Hz; 1H); 7,24-7,13 (m; 4H); 3,58 (td; *J* = 5,7; 2,1 Hz; 1H); 2,78 (t; *J* = 6,3 Hz; 2H); 2,27-2,17 (m; 1H); 1,98-1,87 (m; 1H); 1,85-1,73 (m; 2H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 202,0; 137,9; 130,8; 129,7; 129,5; 127,1; 126,1; 51,6; 29,1; 22,9; 20,4.

9.4.2. Alquinilação de cetonas com iodo(III)

9.4.2.1 Procedimento geral A (Monoalquinilação)

9.4.2.1.1 2-Etinil-2-metil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (208c)



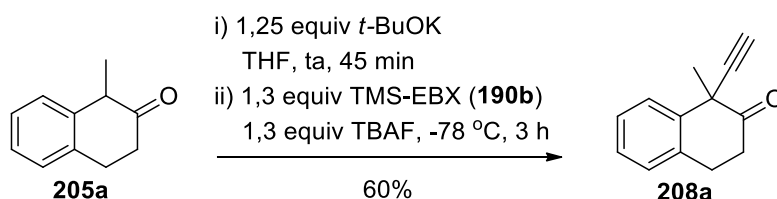
A uma solução da cetona **205c** (0,161 g; 1,00 mmol) em THF anidro (0,100 M; 10 mL) foi adicionado *t*-BuOK (0,141 g; 1,25 mmol). Deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 45 minutos. Resfriou-se a -78 °C e adicionou-se o reagente TMS-EBX (**190b**) (0,450 g; 1,31 mmol), seguida pela adição de TBAF (1M em THF; 1,30 mL; 1,30 mmol) após 5 minutos. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e/ ou CG. Com o término da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reacional e o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,6$; 15% AcOEt em Hexanos), obtendo-se (**208c**)^{97,146} (0,171 g; 0,930 mmol; 93%) como um óleo incolor.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (dd; $J = 7,5$; 1,5 Hz; 1H), 7,49 (td; $J = 7,5$; 1,5 Hz; 1H); 7,32 (t; $J = 7,5$ Hz; 1 H); 7,25 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 3,40 (ddd; $J = 17,1$; 11,4; 4,5 Hz; 1H); 2,91 (dt, $J = 17,1$; 4,5 Hz; 1H); 2,29 (dt; $J = 13,2$; 4,5 Hz; 1H); 2,19 (s; 1H); 2,07 (ddd; $J = 13,2$; 11,4; 4,5 Hz; 1H), 1,54 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 195,0; 143,7; 133,5; 130,7; 128,7; 128,5; 126,7; 84,1; 71,4; 42,2; 36,4; 26,4; 23,7.

9.4.2.1.2 1-Etínil-1-metil-3,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona (**208a**)



O procedimento geral A foi empregado usando a cetona **205a** (0,160 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 10% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **208a**⁹⁷ (0,110 g; 0,597 mmol; 60%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (ddd; $J = 7,2$; 1,8; 0,6 Hz; 1H); 7,31 (td; $J = 7,2$; 1,8 Hz; 1H); 7,26 (td; $J = 7,2$; 1,8 Hz; 1H); 7,21 (ddd; $J = 7,2$; 1,8; 0,6 Hz; 1H); 3,36 (dt; $J = 15,6$; 7,2 Hz; 1H); 3,08 (dt; $J = 15,6$; 6,6 Hz; 1H); 2,87 (ddd; $J = 16,8$; 7,2; 6,6 Hz; 1H); 2,67 (ddd; $J = 16,8$; 7,2; 6,6 Hz; 1H); 2,40 (s, 1H), 1,73 (s, 3H).

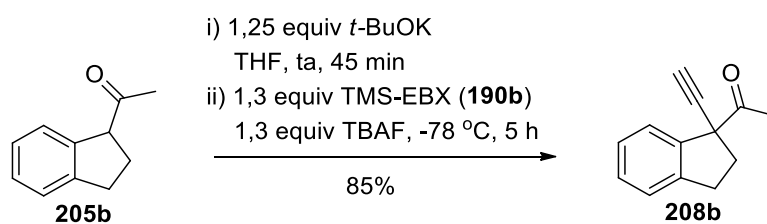
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 206,5; 138,5; 135,4; 128,1; 127,5; 127,3; 126,5; 83,9; 72,1; 47,7; 35,9; 27,9; 25,1.

IV (filme, cm^{-1}) 3287, 2937, 1726, 1453, 760.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O} + \text{Na}]^+$: 207,0780. Encontrado: 207,0785.

EMBR - m/z (%): 184(0,3) $[\text{M}^+]$; 141(100).

9.4.2.1.3 1-(1-Etínil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)etan-1-ona (**208b**)



O procedimento geral A foi empregado usando a cetona **205b** (0,160 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 5% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **208b**⁹⁷ (0,157 g; 0,852 mmol; 85%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,47 (m; 1H); 7,27-7,24 (m; 3H); 3,10-2,93 (m; 2H); 2,87 (ddd; $J = 12,6; 7,8; 2,7$ Hz; 1H); 2,48 (s; 1H); 2,41-2,31 (m, 1H); 2,38 (s; 3H).

RMN - ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 203,1; 143,8; 141,9; 128,4; 126,9; 125,1; 124,5; 85,1; 72,5; 59,6; 37,5; 31,0; 25,4.

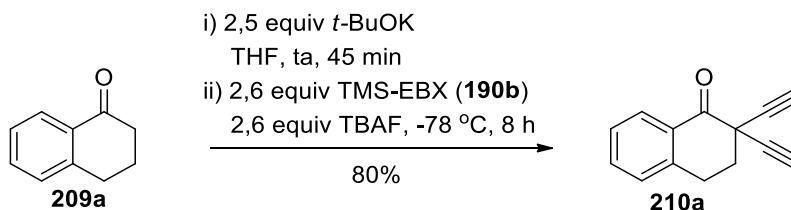
IV (filme, cm^{-1}) 3290, 2948, 1715, 1354, 1168, 769, 648.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O} + \text{H}]^+$: 185,0961. Encontrado: 185,0969.

EMBR - m/z (%): 184(6,5) $[\text{M}^+]$; 141(100).

9.4.2.2 Procedimento geral B (Dialquinilação)

9.4.2.2.1 2,2-Dietinil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (210a)



A uma solução da cetona **209a** (0,146 g; 1,00 mmol) em THF anidro (0,100 M; 10 mL) foi adicionado *t*-BuOK (0,286 g; 2,50 mmol). Deixou-se agitar à temperatura ambiente durante 45 minutos. Resfriou-se a reação a -78 °C e adicionou-se o reagente TMS-EBX (**190b**) (0,900 g; 2,60 mmol), seguida pela adição de TBAF (1 M em THF; 2,60 mL; 2,60 mmol) após 5 minutos. O progresso da reação foi acompanhado por CCD e/ ou CG. Com o término da reação, adicionou-se sílica gel à mistura reacional e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,5$; 20% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210a**⁹⁷ (0,155 g; 0,798 mmol; 80%) como um sólido amarelo.

P.F. = 71-73 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (dd; $J = 7,5$; 1,2 Hz; 1H); 7,52 (td, $J = 7,5$; 1,2 Hz; 1H); 7,35 (t; $J = 7,5$ Hz; 1H), 7,25 (d; $J = 7,5$ Hz; 1H); 3,20 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,53 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,43 (s; 2H).

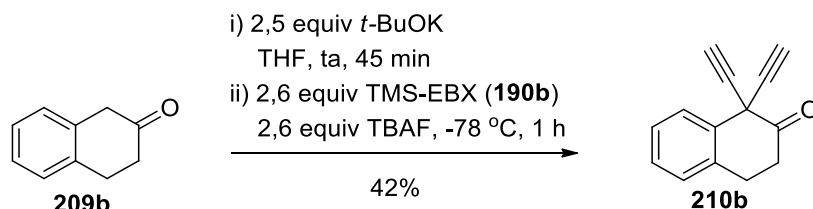
RMN - ¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 188,5; 143,0; 134,1; 129,6; 129,2; 128,7; 127,0; 79,6; 72,6; 42,5; 36,3; 25,8.

IV (filme, cm⁻¹) 3252, 2931, 1698, 1455, 1223, 741, 666.

EMAR (IES) calculado para [C₁₄H₁₀O + Na]⁺: 217,0624. Encontrado: 217,0627.

EMBR - m/z (%): 194(9) [M^+]; 165(58); 118(100).

9.4.2.2.2 1,1-Dietinil-3,4-di-hidronaftalen-2(1H)-ona (210b)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209b** (0,149 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,5$; 20% AcOEt em Hexanos, obtendo-se **210b**⁹⁷ (0,0807 g; 0,416 mmol; 42%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84-7,81 (m; 1H); 7,35-7,32 (m; 2H); 7,26-7,23 (m; 1H); 3,32 (t; $J = 6,5$ Hz; 2H); 2,83 (t; $J = 6,5$ Hz; 2H); 2,65 (s; 2H).

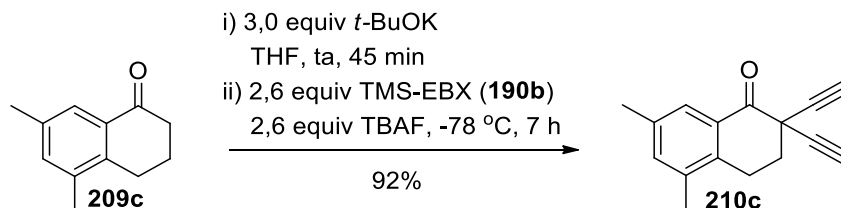
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 198,8; 135,7; 133,9; 128,7; 128,3; 127,6; 127,3; 78,3; 74,5; 48,6; 34,4; 27,4.

IV (filme, cm^{-1}) 3288, 2919, 1738, 1455, 1147, 759, 666.

EMAR (IES) calculado para. [$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O} + \text{H}$] $^+$: 195,0804. Encontrado: 195,0810.

EMBR - m/z (%): 194(0,5) [M^+]; 165(26); 152(100).

9.4.2.2.3 2,2-Dietinil-5,7-dimetil-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (210c)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209c** (0,180 g; 1,00 mmol) e *t*-BuOK (0,345 g; 3,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,5$; 10% AcOEt em Hexanos, obtendo-se **210c**⁹⁷ (0,204 g; 0,920 mmol; 92%) como um sólido amarelo.

P.F. = 111-113 °C.

RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (s; 1H); 7,23 (s; 1H); 3,01 (t; *J* = 6 Hz; 2H); 2,52 (t; *J* = 6 Hz; 2H); 2,42 (s; 2H); 2,34 (s; 3H); 2,29 (s; 3H).

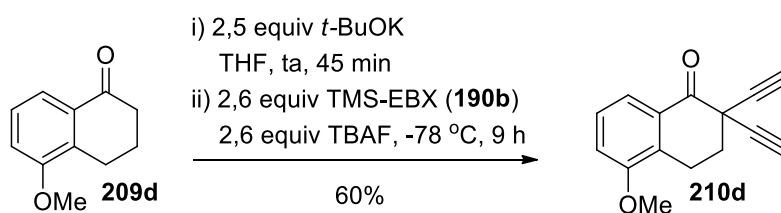
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 189,2; 138,4; 136,6; 136,2; 136,1; 129,5; 127,0; 79,8; 72,6; 42,1; 35,7; 22,9; 20,8; 19,2.

IV (filme, cm⁻¹) 3268, 2922, 1688, 1478, 1226, 682.

EMAR (IES) calculado para [C₁₆H₁₄NO + Na]⁺: 245,0937. Encontrado: 245,0940.

EMBR - *m/z* (%): 222(39) [M⁺]; 179(49); 146(70); 118(100).

9.4.2.2.4 2,2-Dietinil-5-metóxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (**210d**)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209d** (0,182 g; 1,03 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 7% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210d**⁹⁷ (0,138 g; 0,616 mmol; 60%) como um sólido amarelo.

P.F. = 114-116 °C.

RMN - ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (dd; *J* = 8,0; 1,0 Hz; 1H); 7,31 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H), 7,06

(dd; $J = 8,0; 1,0$ Hz; 1H); 3,88 (s; 3H); 3,09 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,51 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,42 (s; 2H).

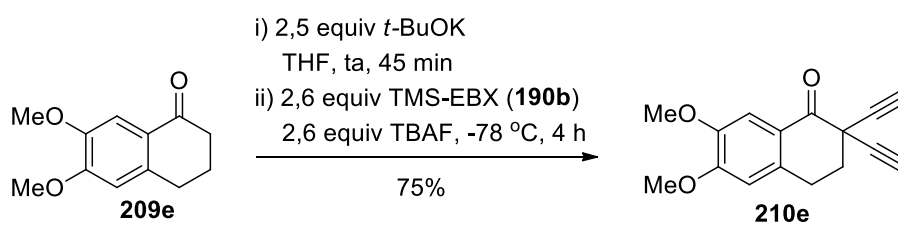
RMN - ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 188,8; 156,4; 132,1; 130,5; 127,3; 120,6; 114,8; 79,6; 72,7; 55,7; 42,2; 35,6; 19,8.

IV (filme, cm^{-1}) 3290, 2937, 1699, 1473, 1263, 748, 656.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 225,0910. Encontrado: 225,0913.

EMBR - m/z (%): 224(53) $[\text{M}^+]$; 120(94); 90(100).

9.4.2.2.5 2,2-Dietinil-6,7-dimetóxi-3,4-di-hidronaftalen-1(2H)-ona (210e)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209e** (0,212 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 30% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210e**⁹⁷ (0,190 g; 0,750 mmol; 75%) como um sólido amarelo.

P.F. = 166-168 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (s; 1H); 6,66 (s; 1H); 3,95 (s; 3H); 3,92 (s; 3H); 3,12 (t; $J = 6,1$ Hz; 2H); 2,52 (t; $J = 6,1$ Hz; 2H); 2,42 (s; 2H).

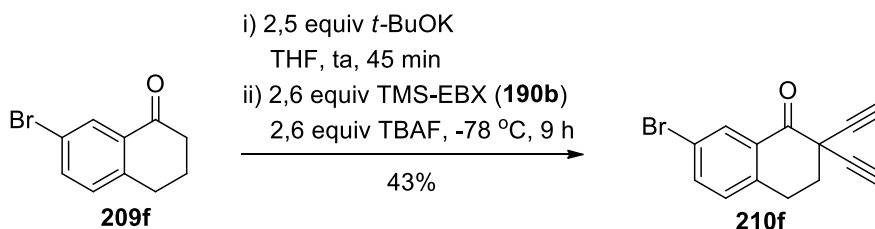
RMN - ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 187,4; 154,2; 148,3; 138,2; 122,5; 110,1; 109,9; 80,1; 72,2; 56,1; 56,0; 42,0; 36,8; 25,7.

IV (filme, cm^{-1}): 3281, 2849, 1668, 1455, 1275, 649.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{Na}]^+$: 277,0835. Encontrado: 277,0832.

EMBR - m/z (%): 254(45) [M^+]; 150(100).

9.4.2.2.6 7-Bromo-2,2-dietinil-3,4-di-hidonaftalen-1(2H)-ona (210f)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209f** (0,0680 g; 0,300 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,3$; hexano/ 10% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210f**⁹⁷ (0,0348 g; 0,128 mmol; 43%) como um sólido levemente amarelo.

P.F. = 133-135 °C.

RMN - ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (d; $J = 2,1$ Hz; 1H); 7,63 (dd; $J = 8,1$; 2,1 Hz; 1H); 7,15 (d; $J = 8,1$ Hz; 1H); 3,15 (t; $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,52 (t; $J = 6,0$ Hz; 2H); 2,45 (s; 2H).

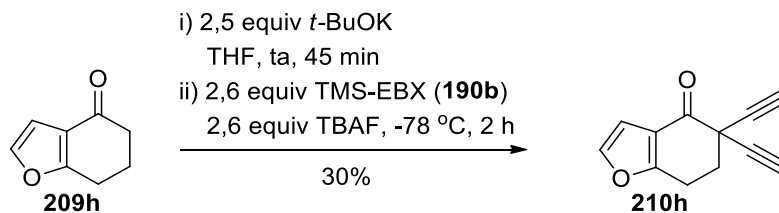
RMN - ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 187,4; 141,7; 136,9; 131,8; 131,1; 130,5; 121,0; 79,1; 73,1; 42,3; 35,9; 25,4.

IV (filme, cm^{-1}): 3278, 2926, 1695, 1475, 1215, 666.

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO} + \text{H}]^+$: 272,9910. Encontrado: 272,9904.

EMBR - m/z (%): 272(2) [M^+]; 274(2) [$M^+ + 2$]; 193(51); 165(100).

9.4.2.2.7 5,5-Dietinil-6,7-di-hidrobenzofurano-4(5H)-ona (210h)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209h** (0,140 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 10% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210h**⁹⁷ (0,0552 g; 0,300 mmol; 30%) como um sólido amarelo.

P.F. = 127-129 °C.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 6,74 (d; *J* = 1,8 Hz; 1H); 3,09 (t; *J* = 6,0 Hz; 2H); 2,56 (t; *J* = 6,0 Hz; 2H); 2,42 (s; 2H).

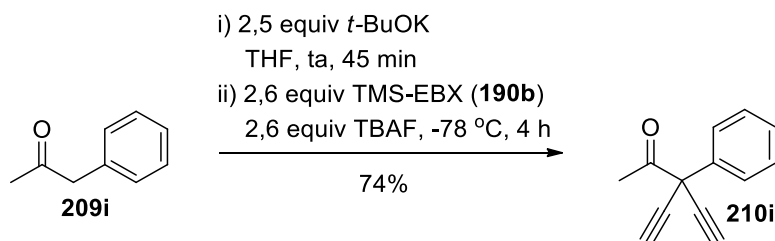
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 184,2; 165,5; 143,3; 118,1; 107,7; 79,4; 72,4; 42,2; 36,4; 21,1.

IV (filme, cm⁻¹): 3239, 2850, 1698, 1431, 1213, 659.

EMAR (IES) calculado para [C₁₂H₈O₂ + H]⁺: 185,0524. Encontrado: 185,0602.

EMBR - *m/z* (%): 184(8) [M⁺]; 155(23); 128(81); 80(100).

9.4.2.2.8 3-Etinil-3-fenilpent-4-in-2-ona (210i)



O procedimento geral B foi empregado usando a cetona **209i** (0,135 g; 1,00 mmol). O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,5$; 20% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **210i**⁹⁷ (0,135 g; 0,742 mmol; 74%) como um óleo amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,70-7,66 (m; 2H); 7,44-7,33 (m; 3H); 2,73 (s; 2H); 2,26 (s; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 197,5; 135,5; 128,9; 128,6; 126,9; 80,0; 75,1; 53,5; 24,4.

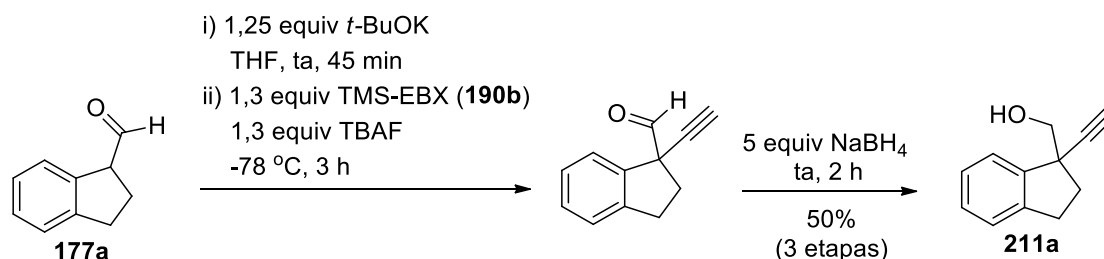
IV (filme, cm⁻¹): 3290, 2121, 1734, 1489, 1449, 1356, 698.

EMAR (IES) calculado para [C₁₃H₁₀O + Na]⁺ : 205,0624. Encontrado: 205,0628.

EMBR - *m/z* (%): 182(1) [M⁺]; 139(23); 43(100).

9.4.3. Alquinilação de aldeídos com iodo(III)

9.4.3.1 (1-Etínil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanol (**211a**)



O procedimento geral A foi empregado usando o aldeído **177a** (0,148 g; 1,00 mmol). Após 2 horas de reação, NaBH₄ (0,190 g; 5,00 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se 10 mL de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,1$; 10% AcOEt em Hexanos), obtendo-se **211a**⁹⁷ (0,0866 g; 0,500 mmol; 50%) como um óleo levemente amarelo.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,41-7,37 (m; 1H); 7,24-7,22 (m; 3H); 3,66 (dd; *J* = 10,5; 6,6 Hz; 1H); 3,60 (dd; *J* = 10,5; 7,2 Hz; 1H); 3,00-2,94 (m; 2H); 2,45 (ddd; *J* = 12,9; 6,9; 5,1 Hz; 1H); 2,40-2,29 (m; 1H); 2,33 (s; 1H); 1,94 (dd; *J* = 7,2; 6,6 Hz; OH).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 143,6; 143,2; 127,9; 126,8; 124,9; 124,0; 87,1; 70,9; 68,6; 49,7; 35,9; 30,1.

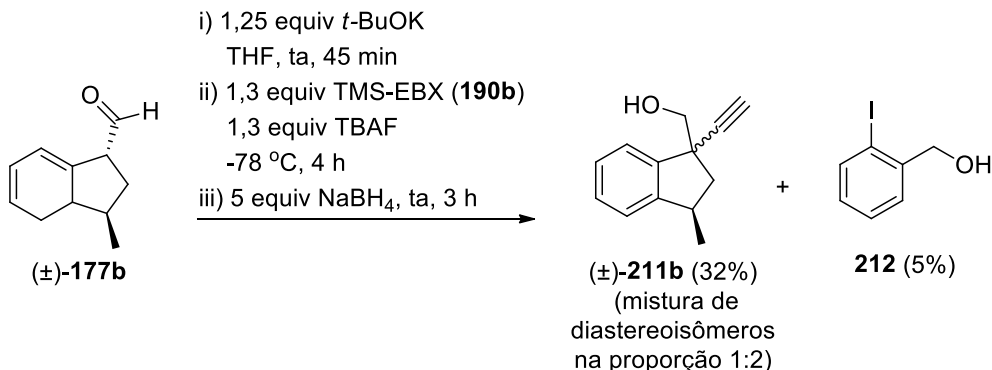
IV (filme, cm⁻¹) 3545; 3401; 3291; 2943; 1477; 1457; 1072; 1049; 759; 648.

EMAR (IES) calculado para [C₁₂H₁₂O + Na]⁺: 195,0780. Encontrado: 195,0781.

EMBR - *m/z* (%): 172(2,20) [M⁺]; 141(100).

9.4.3.2 ((1*R*,3*R*)-1-Etínil-3-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanol (±)-**211b**;

((1*S*,3*R*)-1-etínil-3-metil-2,3-di-hidro-1*H*-inden-1-il)metanol (±)-**211b** e (2-iodofenil)metanol (**212**)



O procedimento geral A foi empregado usando o aldeído (±)-**177b** (0,163 g; 1,02 mmol). Após 4 horas de reação, NaBH₄ (0,194 g; 5,10 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionou-se 10 mL de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3x15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (R_f = 0,3; 25% Hexanos em CH₂Cl₂), obtendo-se a

mistura de diastereoisômeros (\pm)-**211b** (0,0609 g; 0,327 mmol; 32%) na proporção aproximada 1:2 e o álcool **212**¹⁵⁴ (0,0125 g; 0,0534 mmol; 5%) como um óleo amarelo.

((1R,3R)-1-Etínil-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metanol (\pm)-211b e ((1S,3R)-1-etínil-3-metil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metanol (\pm)-211b

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto majoritário (\pm)-**211b**: δ 7,40-7,19 (m; 4H); 3,86 (dd; J = 10,8; 7,5 Hz; 1H); 3,80 (dd; J = 10,8; 6,3 Hz; 1H); 3,42 (ddq; J = 8,1; 7,8; 6,9 Hz; 1H); 2,59 (dd; J = 12,9; 7,8 Hz; 1H); 2,28 (s; 1H); 1,95-1,84 (m; OH); 1,87 (dd; J = 12,9; 8,1 Hz; 1H); 1,34 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto majoritário (\pm)-**211b**: δ 148,2; 143,2; 128,1; 127,0; 123,8; 123,3; 87,0; 70,9; 69,4; 48,3; 45,1; 37,0; 19,9.

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃) do produto minoritário (\pm)-**211b**: δ 7,40-7,19 (m; 4H); 3,61 (dd; J = 10,8; 6,3 Hz; 1H); 3,55 (dd; J = 10,8; 6,9 Hz; 1H); 3,24 (tq; J = 7,5; 6,9 Hz; 1H); 2,69 (dd; J = 12,9; 7,5 Hz; 1H); 2,34 (s; 1H); 1,95-1,84 (m; OH); 1,95-1,84 (m; 1H); 1,34 (d; J = 6,9 Hz; 3H).

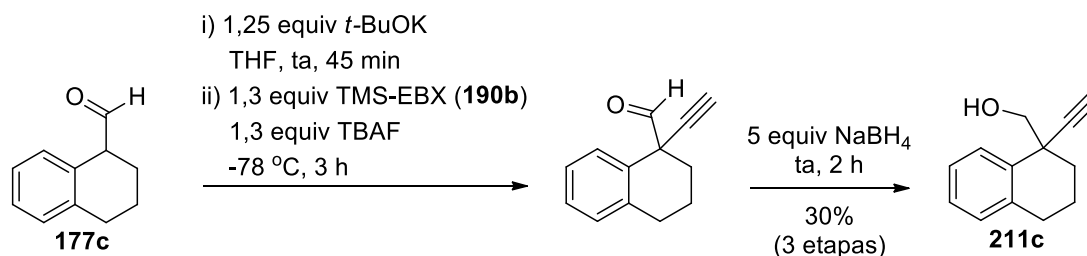
RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do produto minoritário (\pm)-**211b**: δ 147,4; 143,3; 128,1; 126,9; 124,0; 123,5; 87,4; 70,6; 68,6; 48,7; 45,1; 36,6; 19,5.

EMBR - m/z (%) da mistura: 186(9) [M^+]; 155(100).

(2-Iodofenil)metanol (212)

RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (dd, J = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 7,46 (dd; J = 7,8; 1,2 Hz; 1H), 7,40-7,36 (m; 1H); 7,00 (td; J = 7,8; 1,2 Hz; 1H); 4,68 (d; J = 6 Hz; 2H); 1,98 (t; J = 6 Hz; OH).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 142,6; 139,1; 129,1; 128,3; 128,4; 97,3; 69,1.

9.4.3.3 (1-Etínil-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-1-il)metanol (**211c**)

O procedimento geral A foi empregado usando o aldeído **177c** (0,160 g; 1,00 mmol). Após 3 horas de reação, NaBH₄ (0,192 g; 5,00 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionou-se 10 mL de NaHCO₃ e extraiu-se com AcOEt (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia *flash* ($R_f = 0,4$; 100% CH₂Cl₂) obtendo-se **211c** (0,0550 g; 0,300 mmol; 30%) como um óleo levemente amarelo.

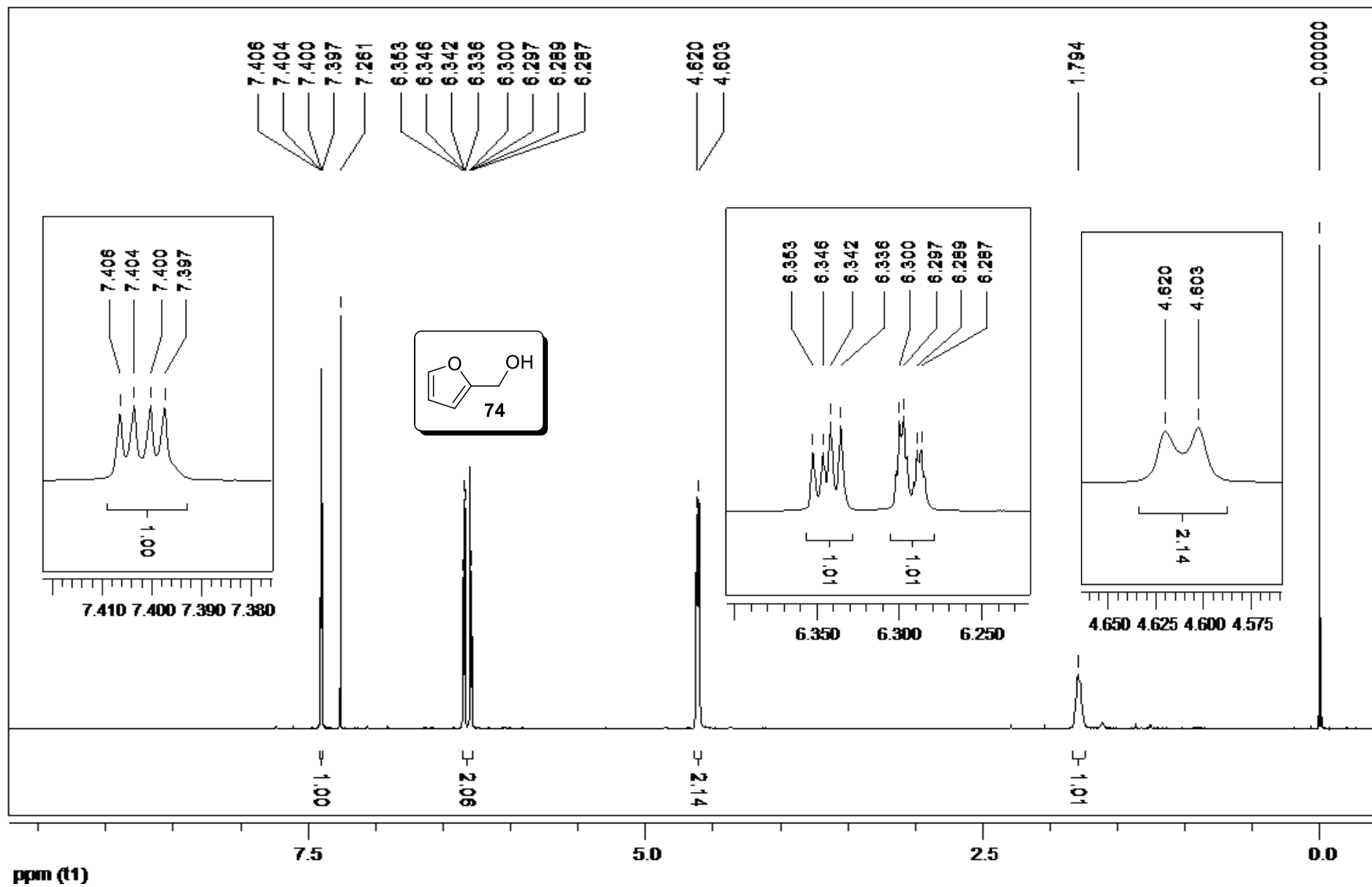
RMN - ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,53-7,50 (m; 1H); 7,23-7,07 (m; 3H); 3,73 (br. s; 2H); 2,85-2,75 (m; 2H); 2,29 (s; 1H); 2,32-2,23 (m; 1H); 2,06-1,97 (m; 2H); 1,91-1,81 (m; 2H).

RMN - ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 136,9; 136,1; 129,4; 128,3; 127,1; 126,2; 88,9; 70,6; 69,7; 41,5; 31,8; 29,5; 18,9.

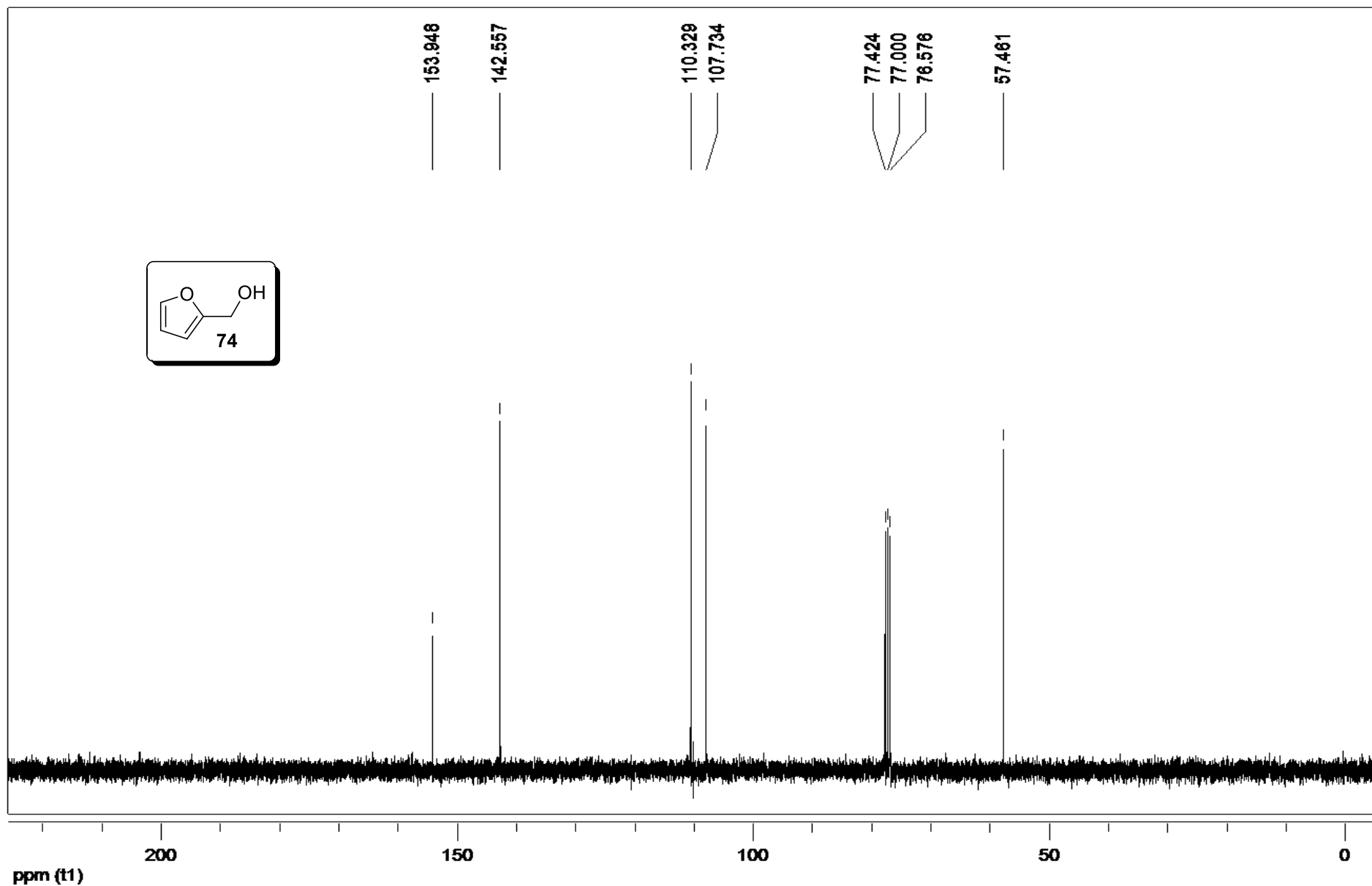
IV (filme, cm⁻¹) 3400, 3291; 2936; 1488; 1449; 1049; 1018; 758; 642.

EMAR (IES) calculado para [C₁₃H₁₄O + Na]⁺: 209,0937. Encontrado: 209,0931.

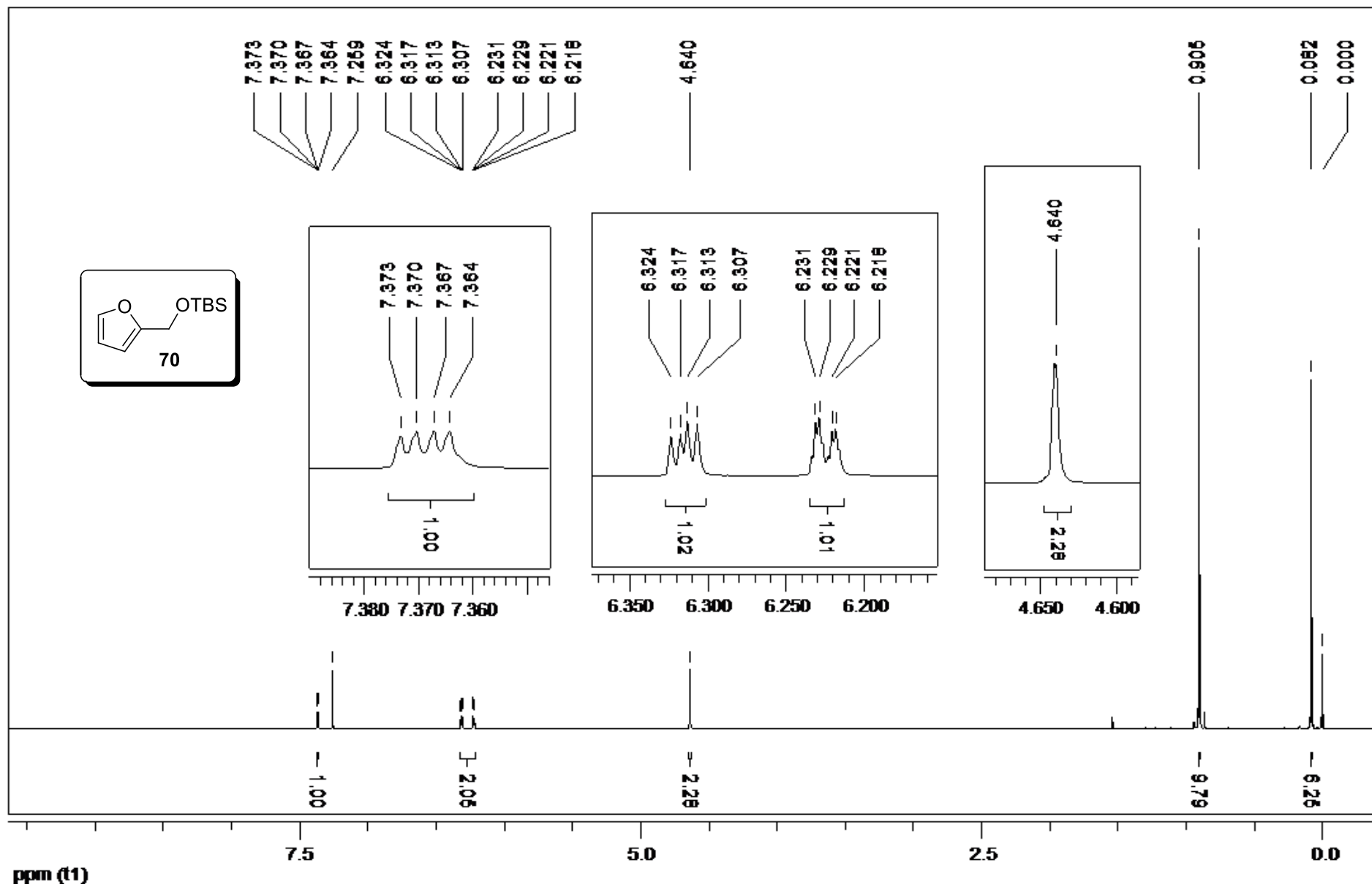
10. Espectros de RMN



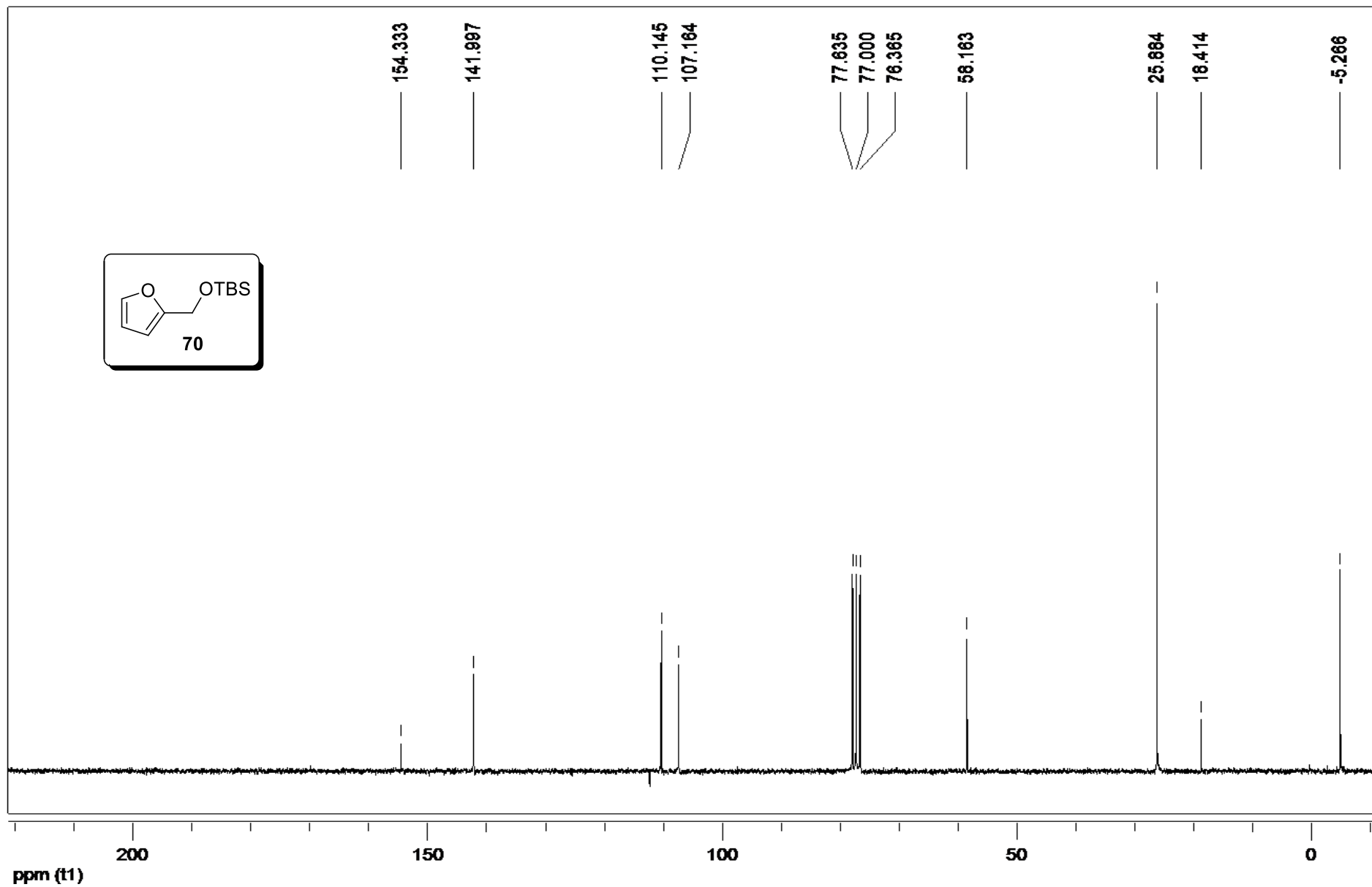
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **74**.



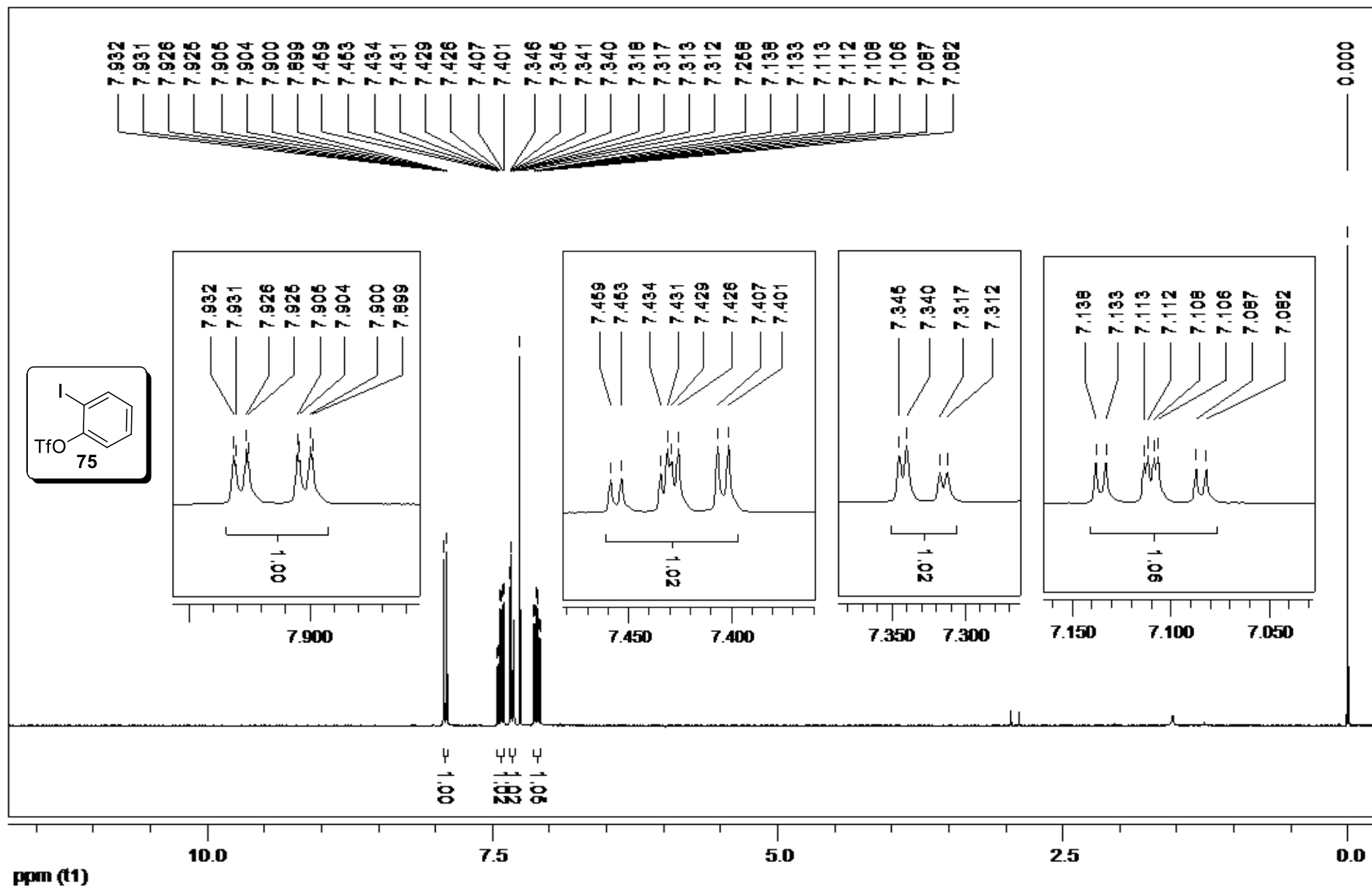
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **74**.



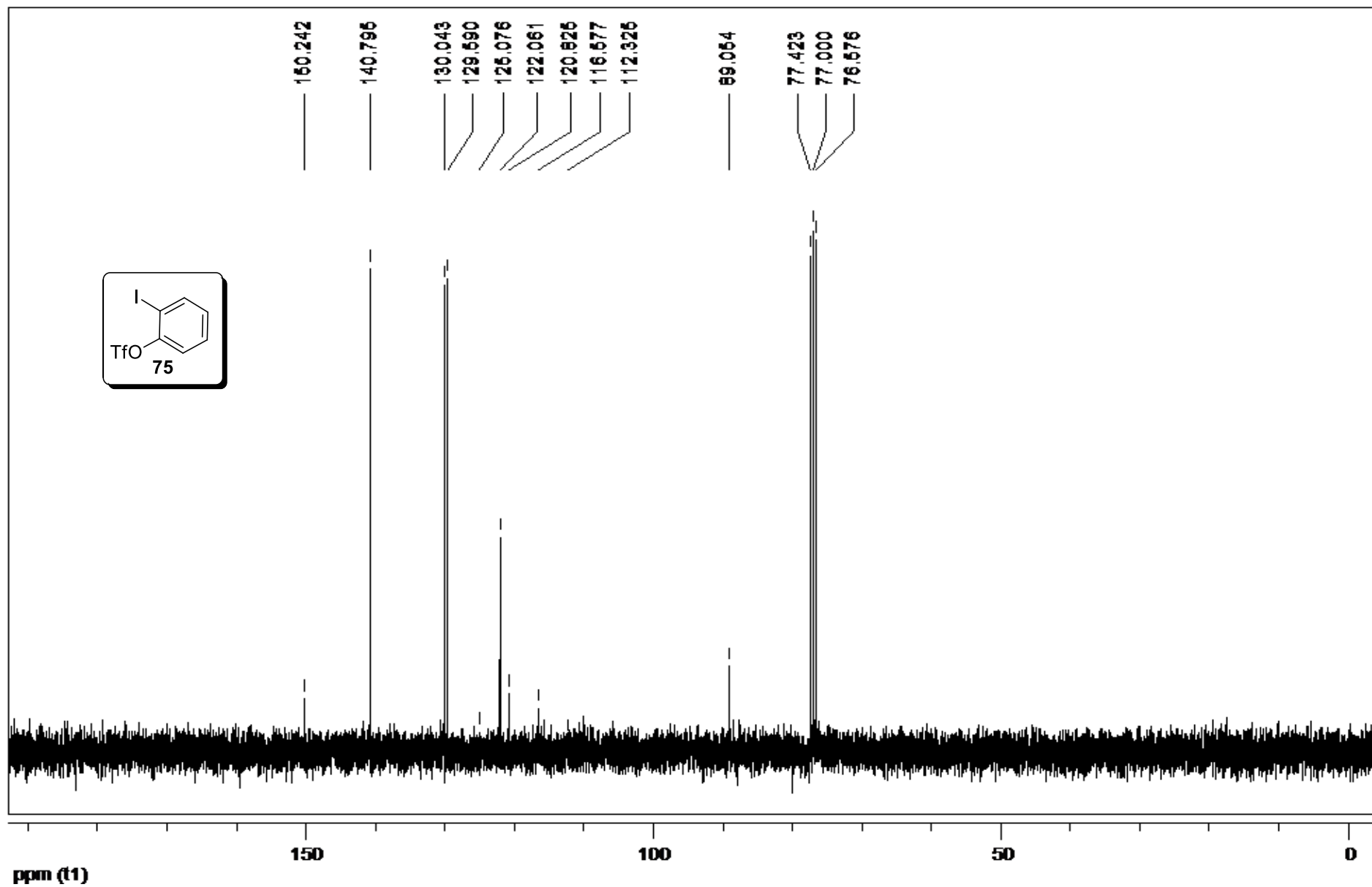
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **70**.



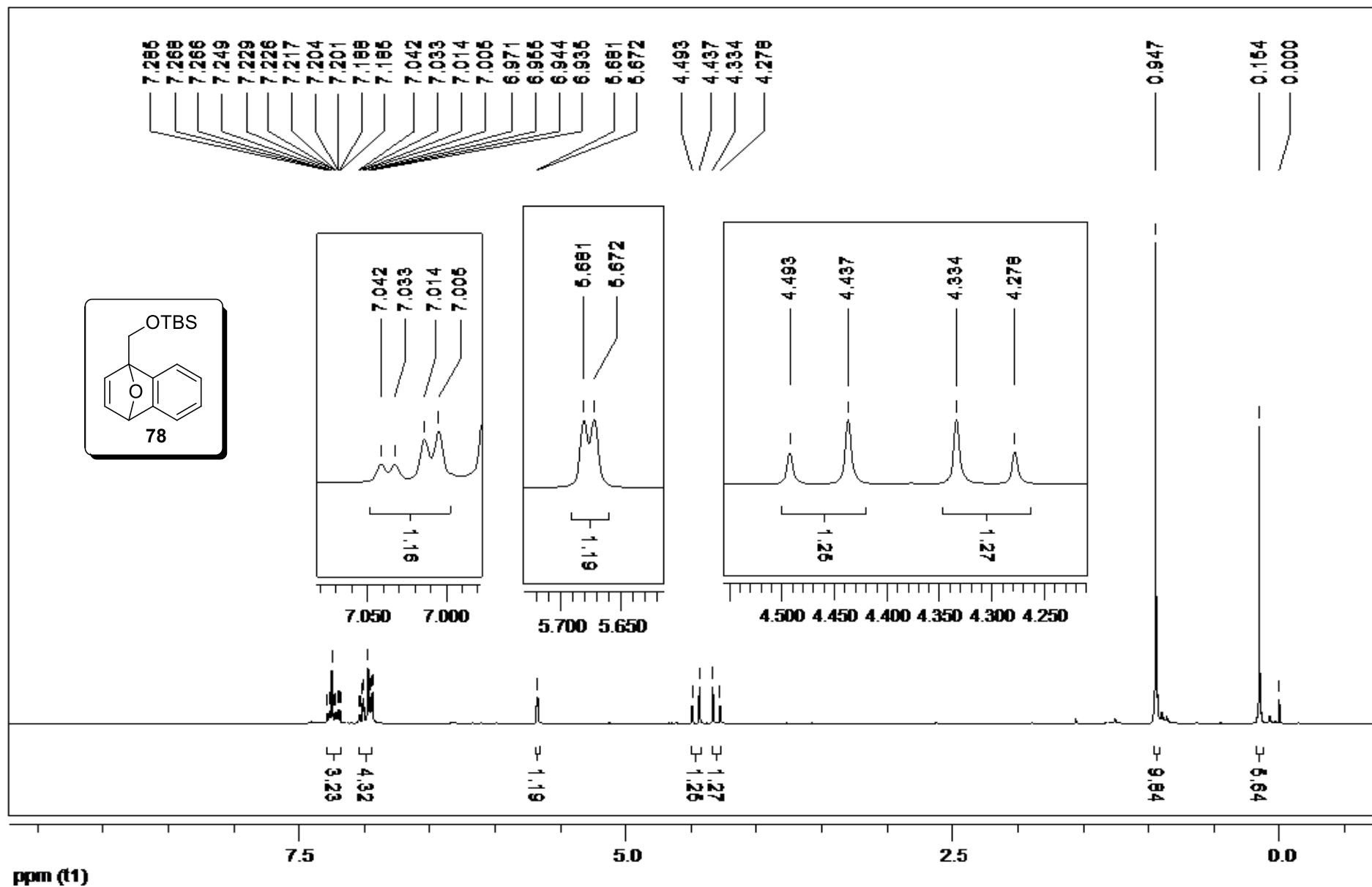
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **70**.



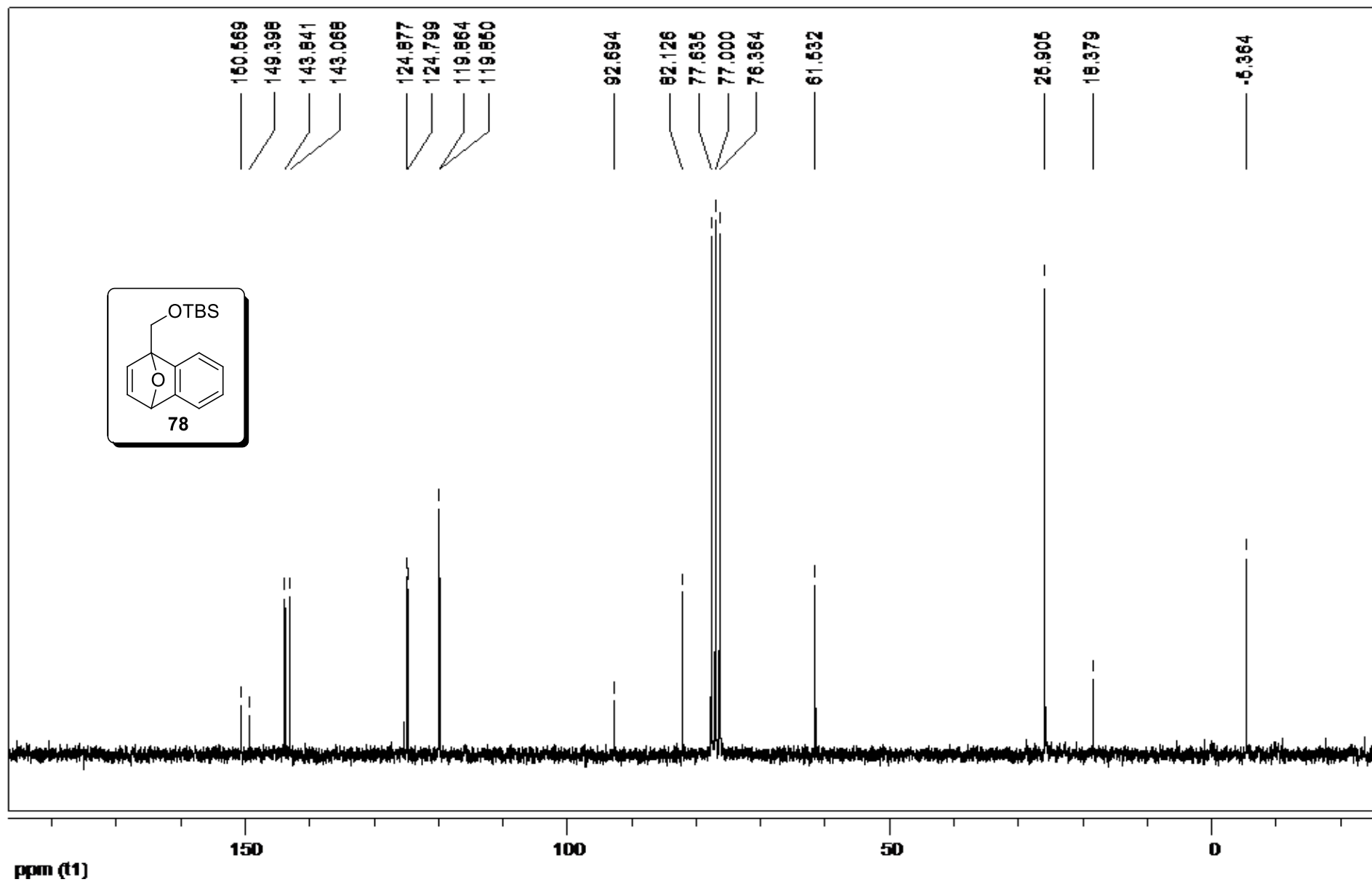
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 75.



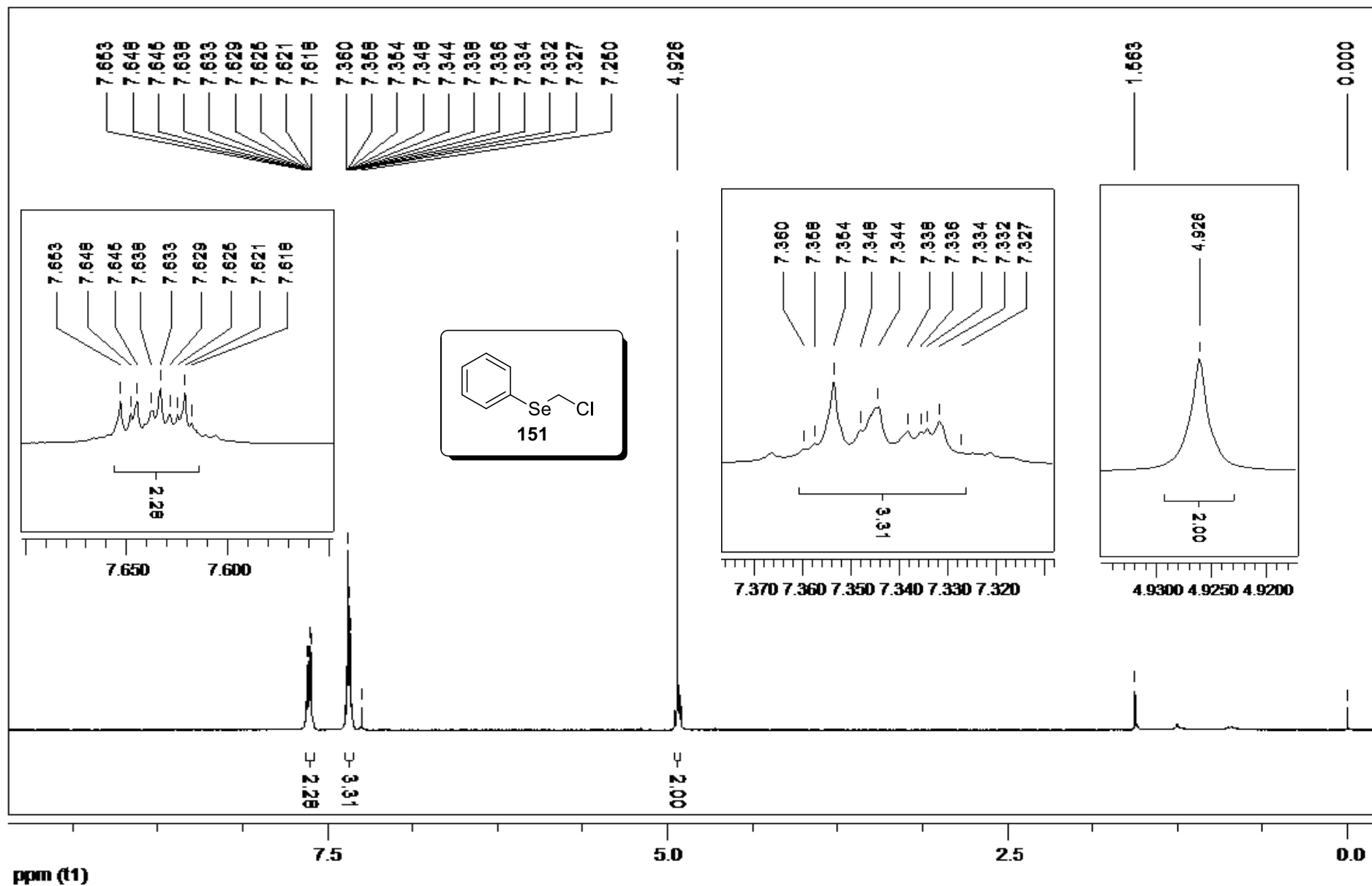
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 75.



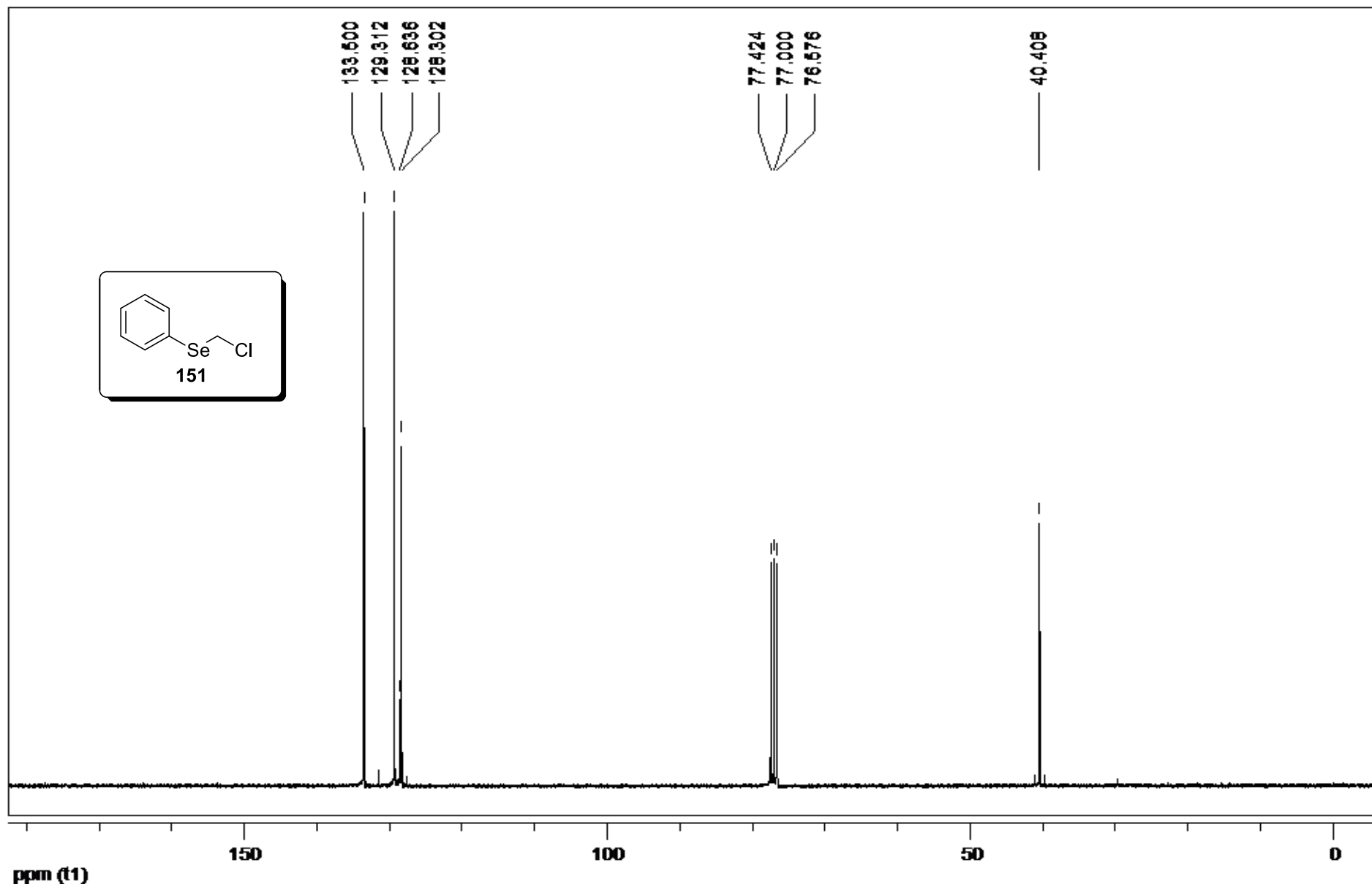
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **78**.



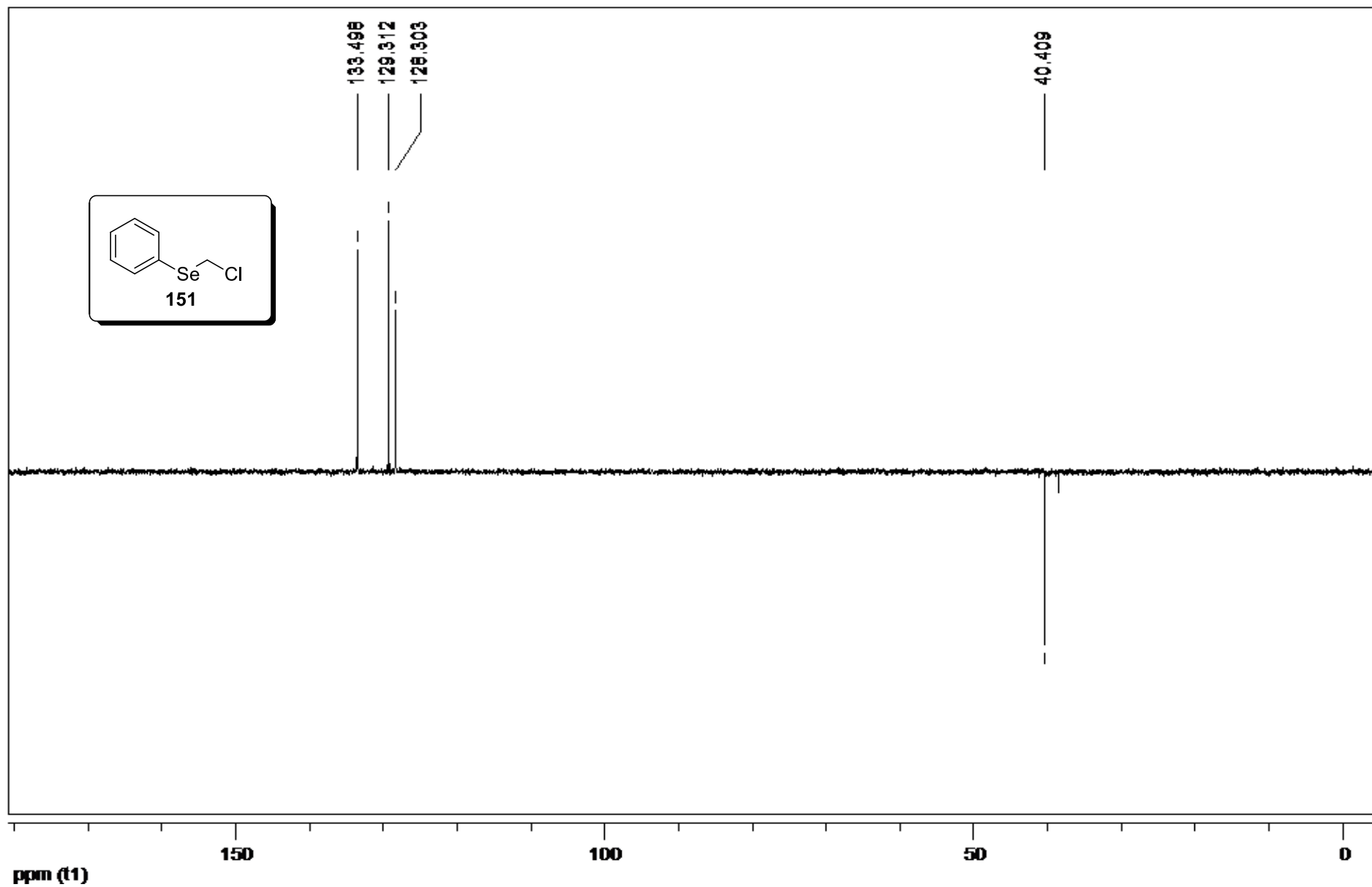
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **78**.



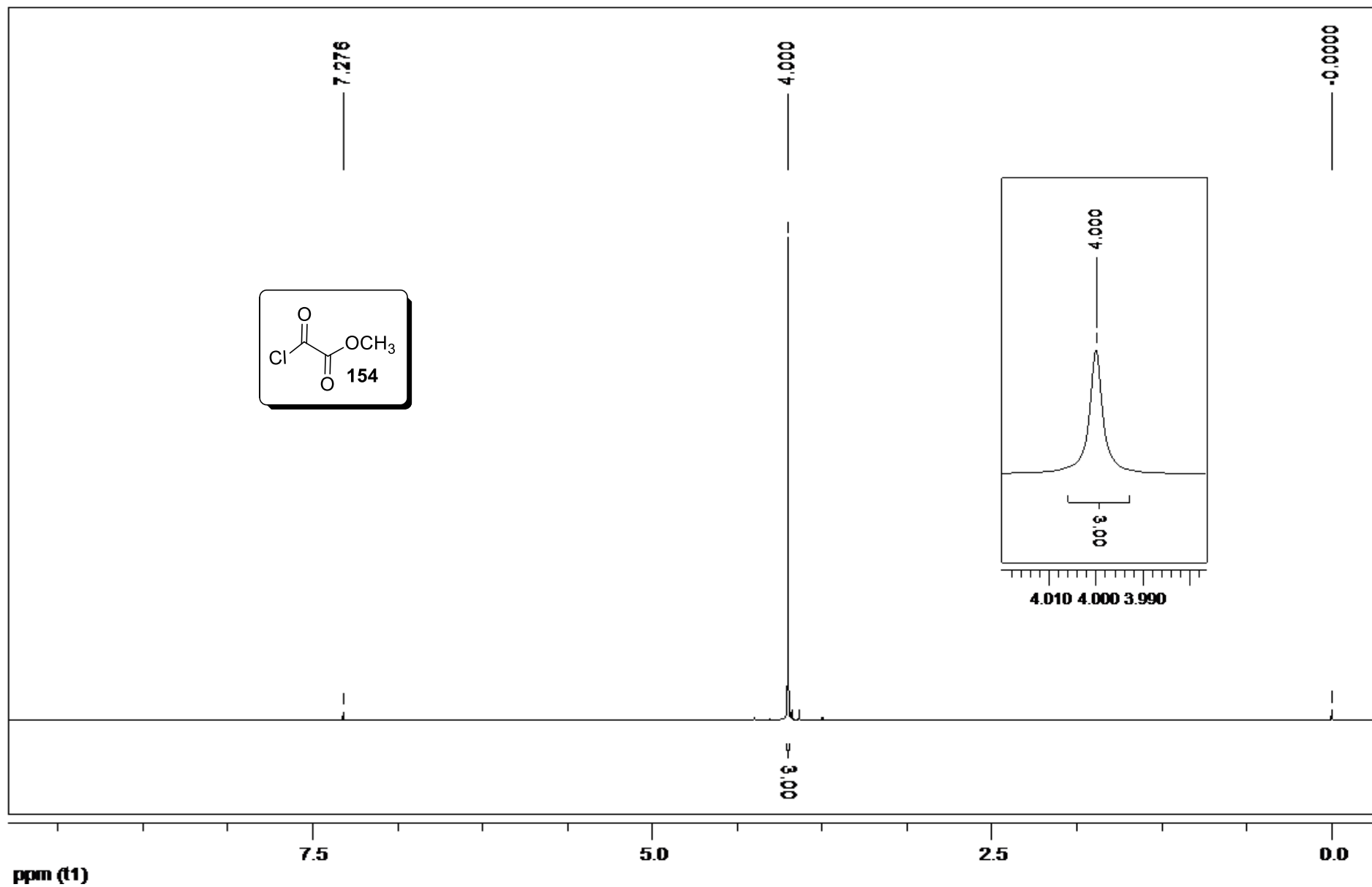
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **151**.



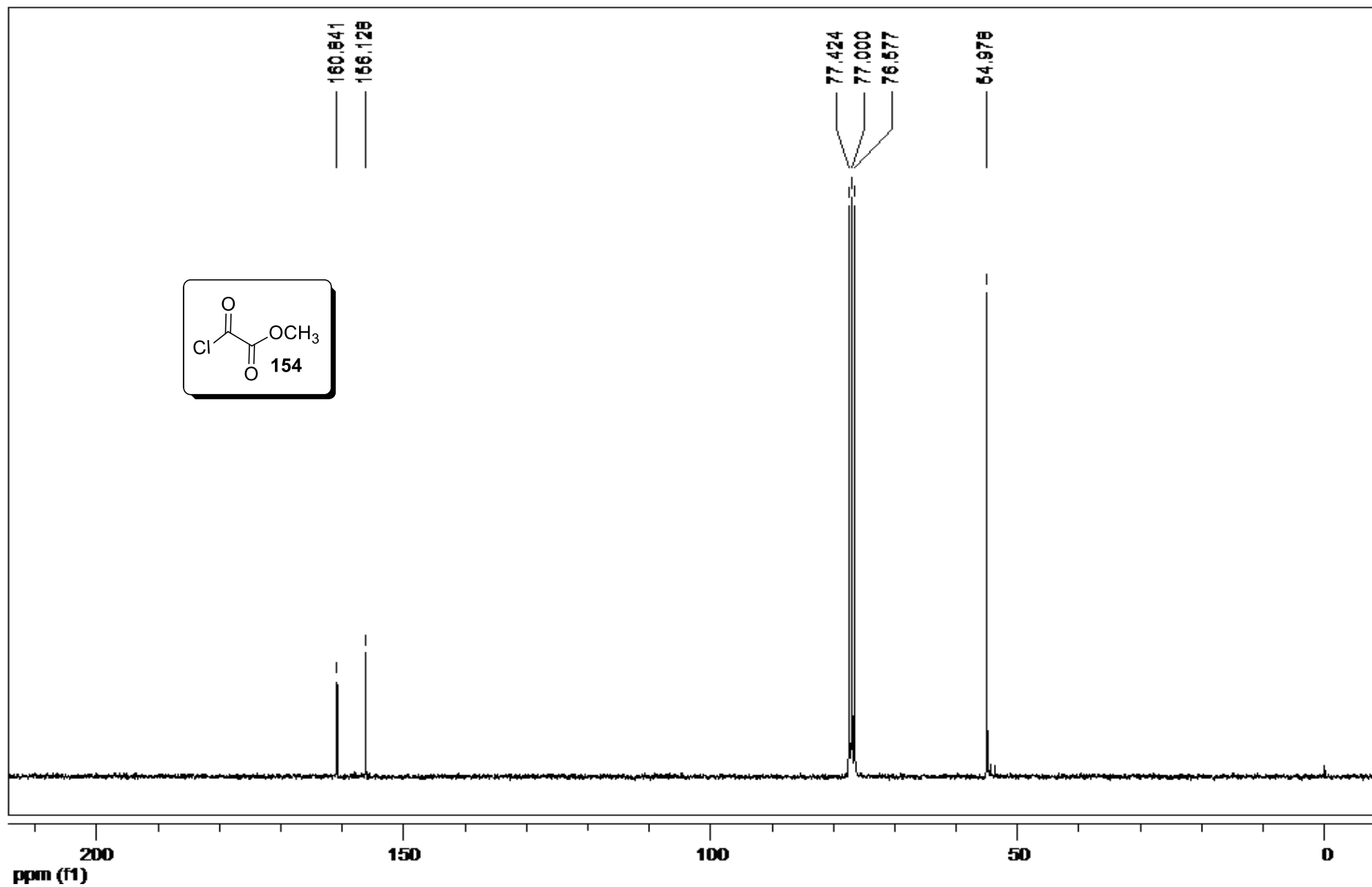
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **151**.



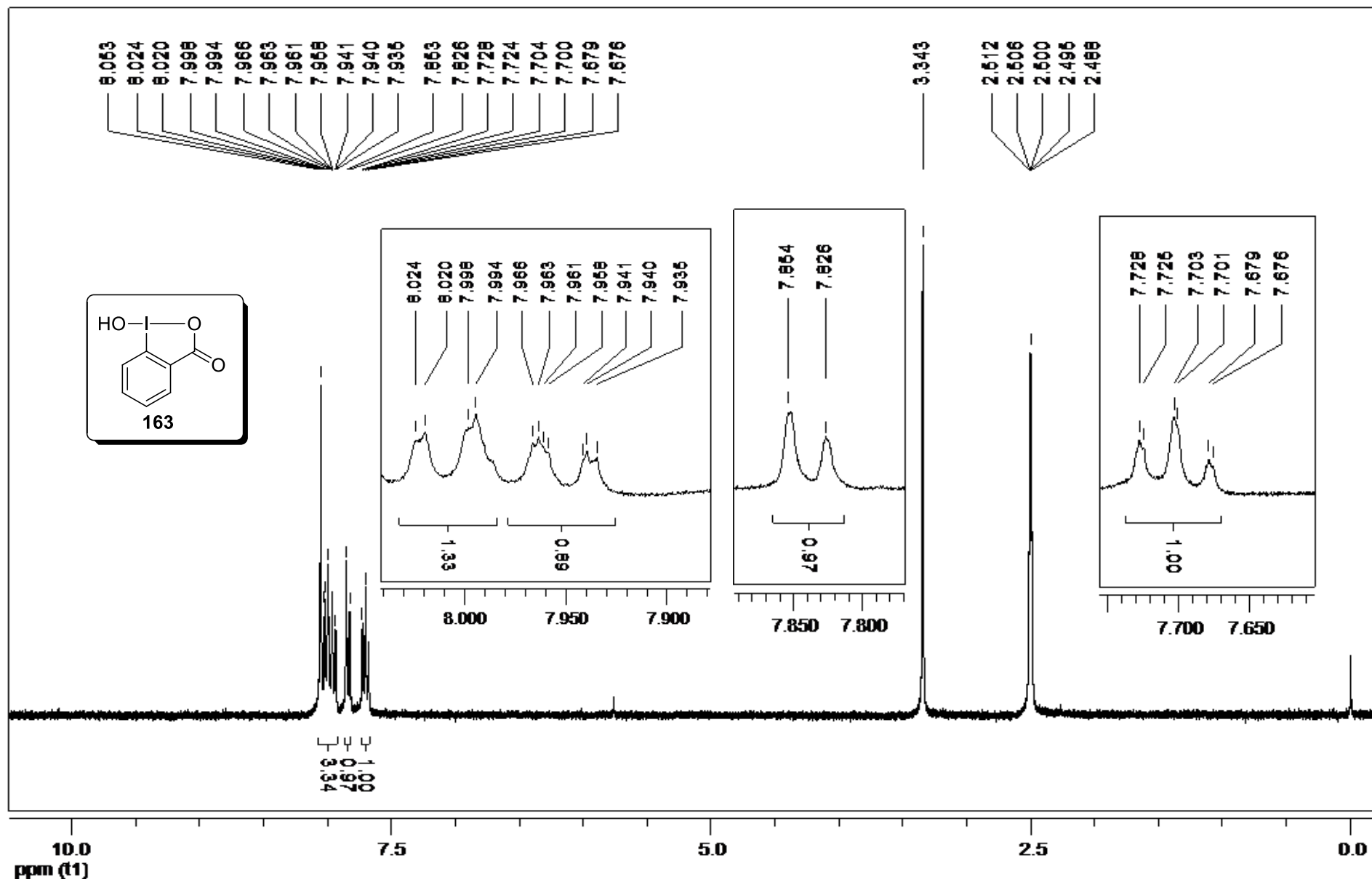
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **151**.



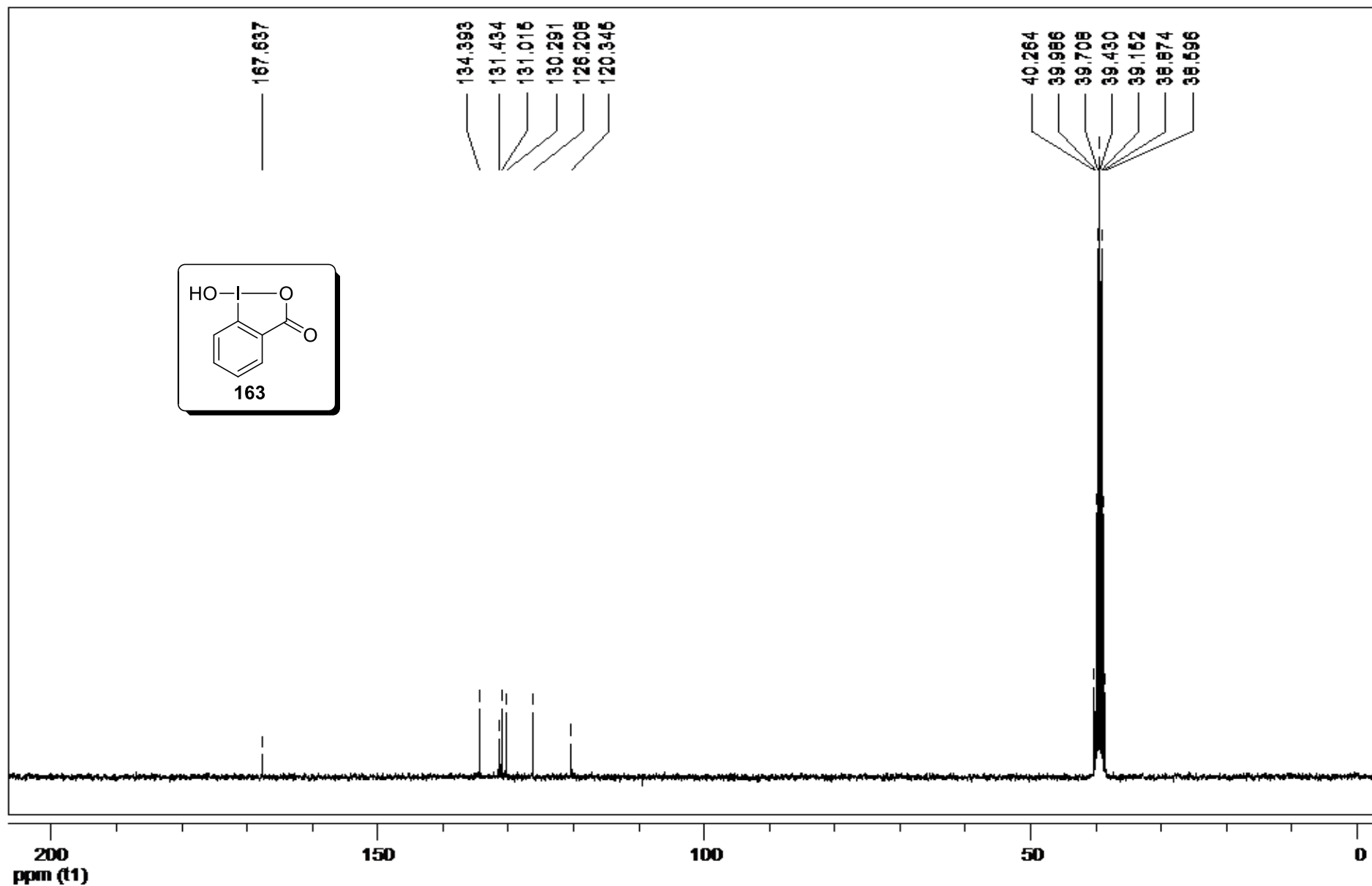
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **154**.



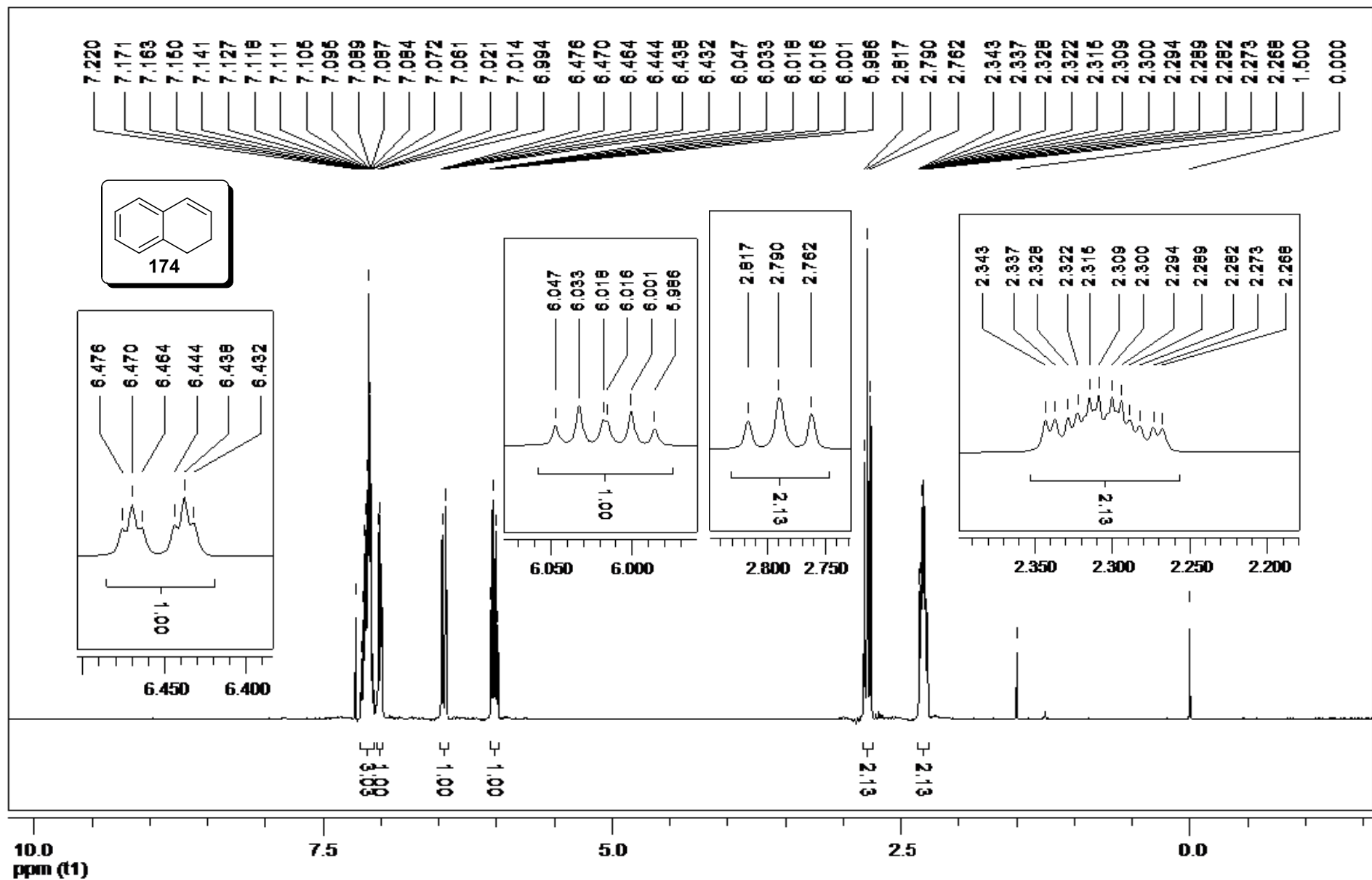
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 154.



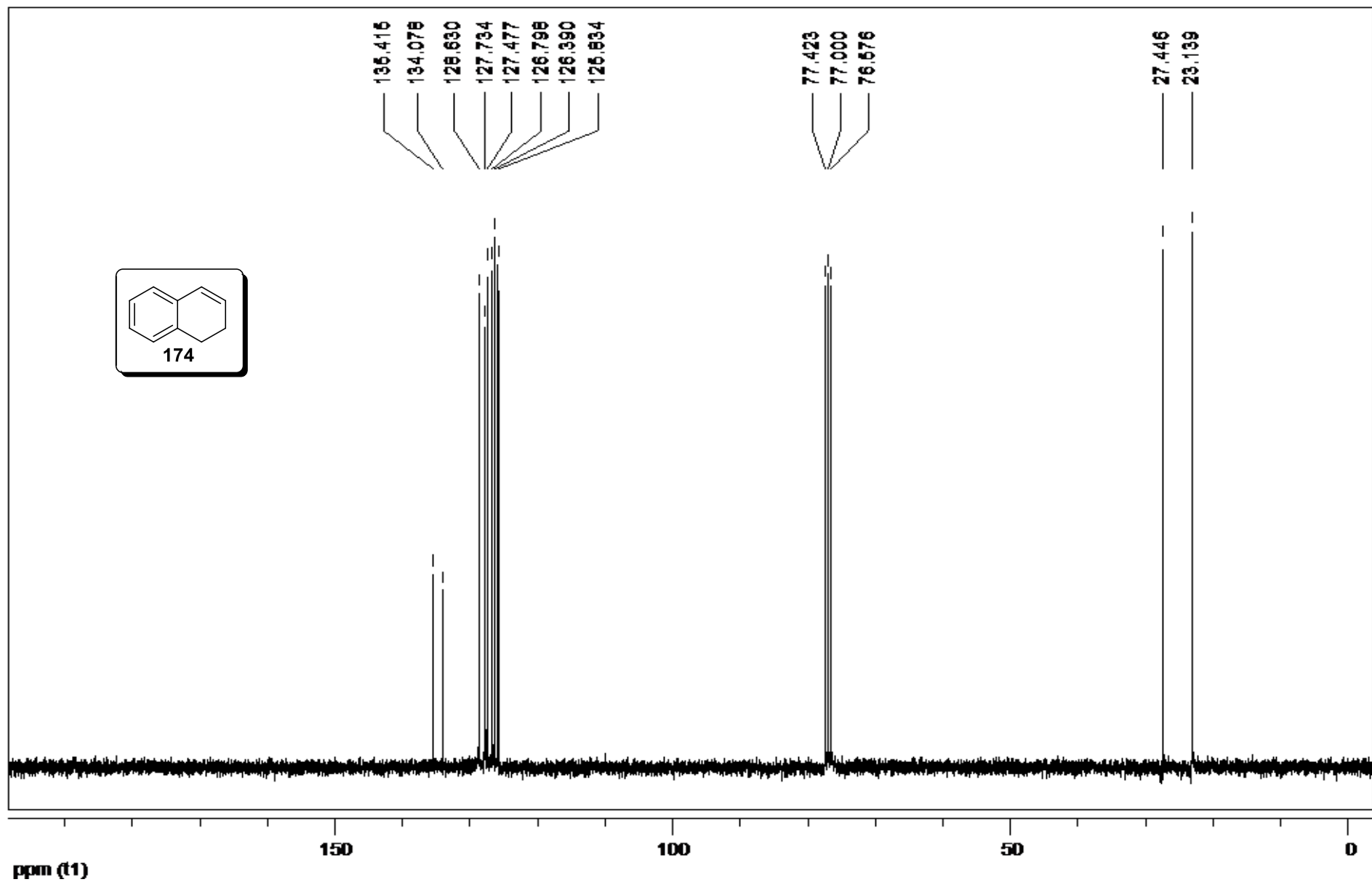
RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 MHz) de 163.



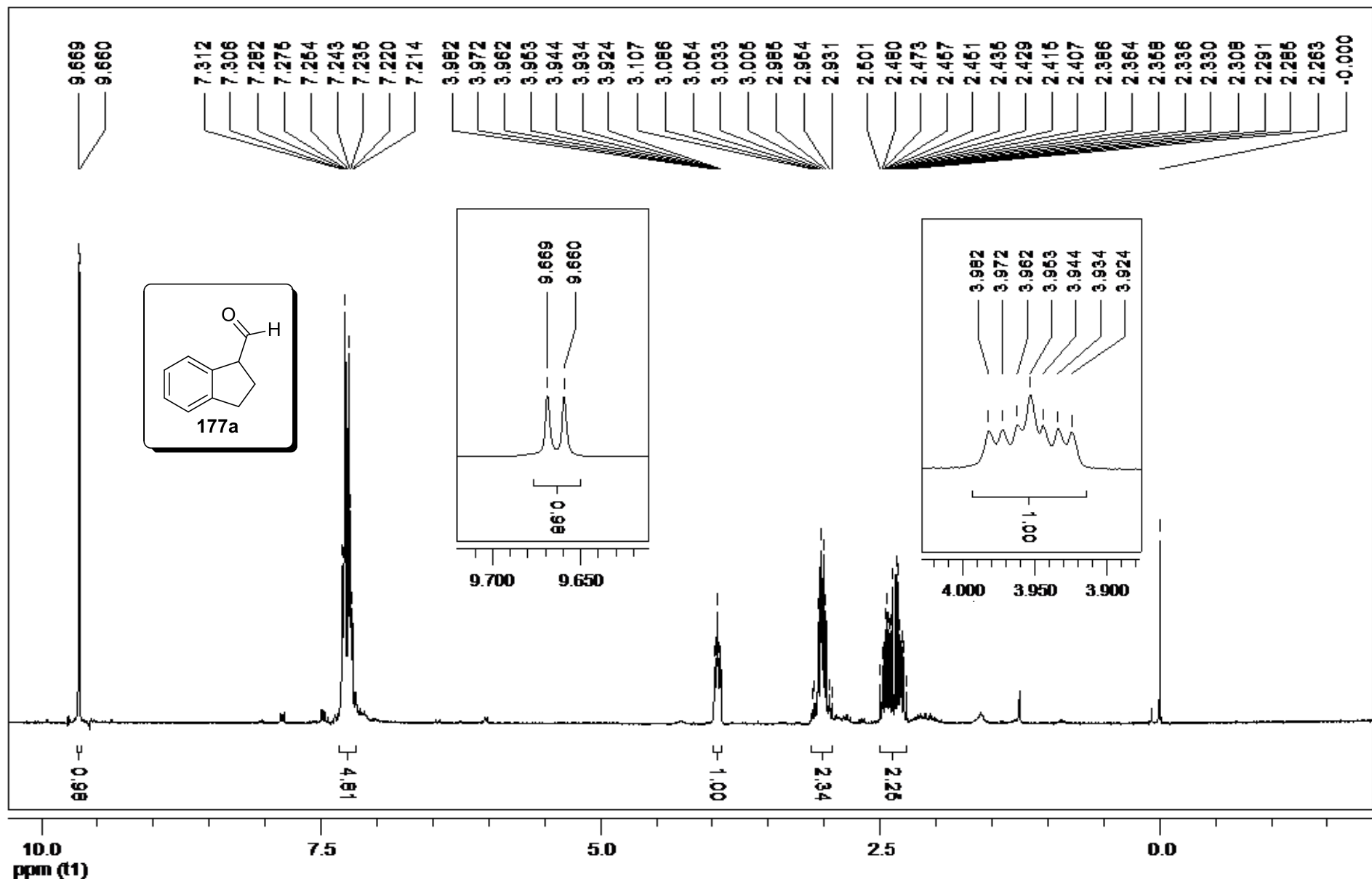
RMN de ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 75 MHz) de **163**.



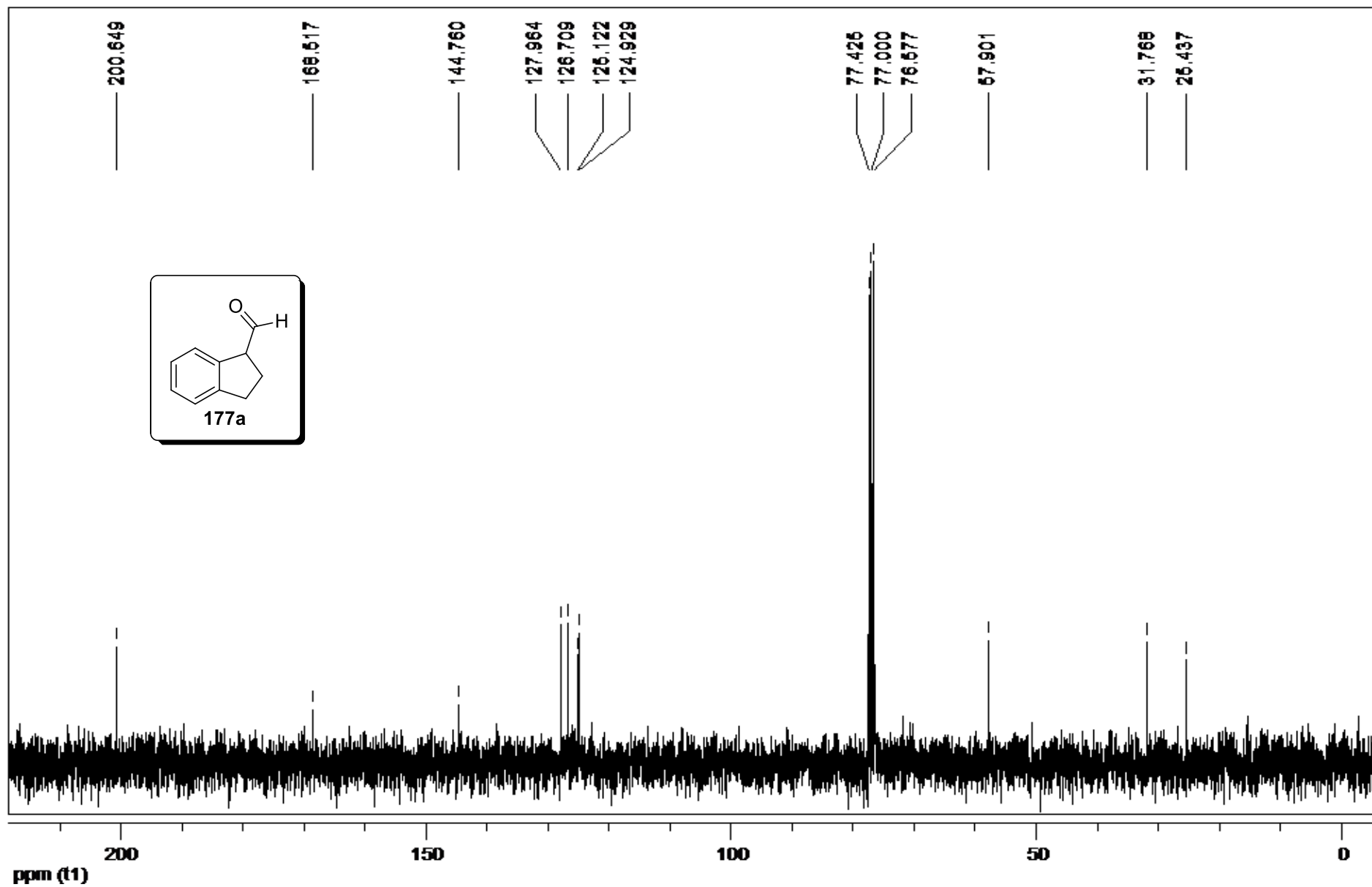
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 174.



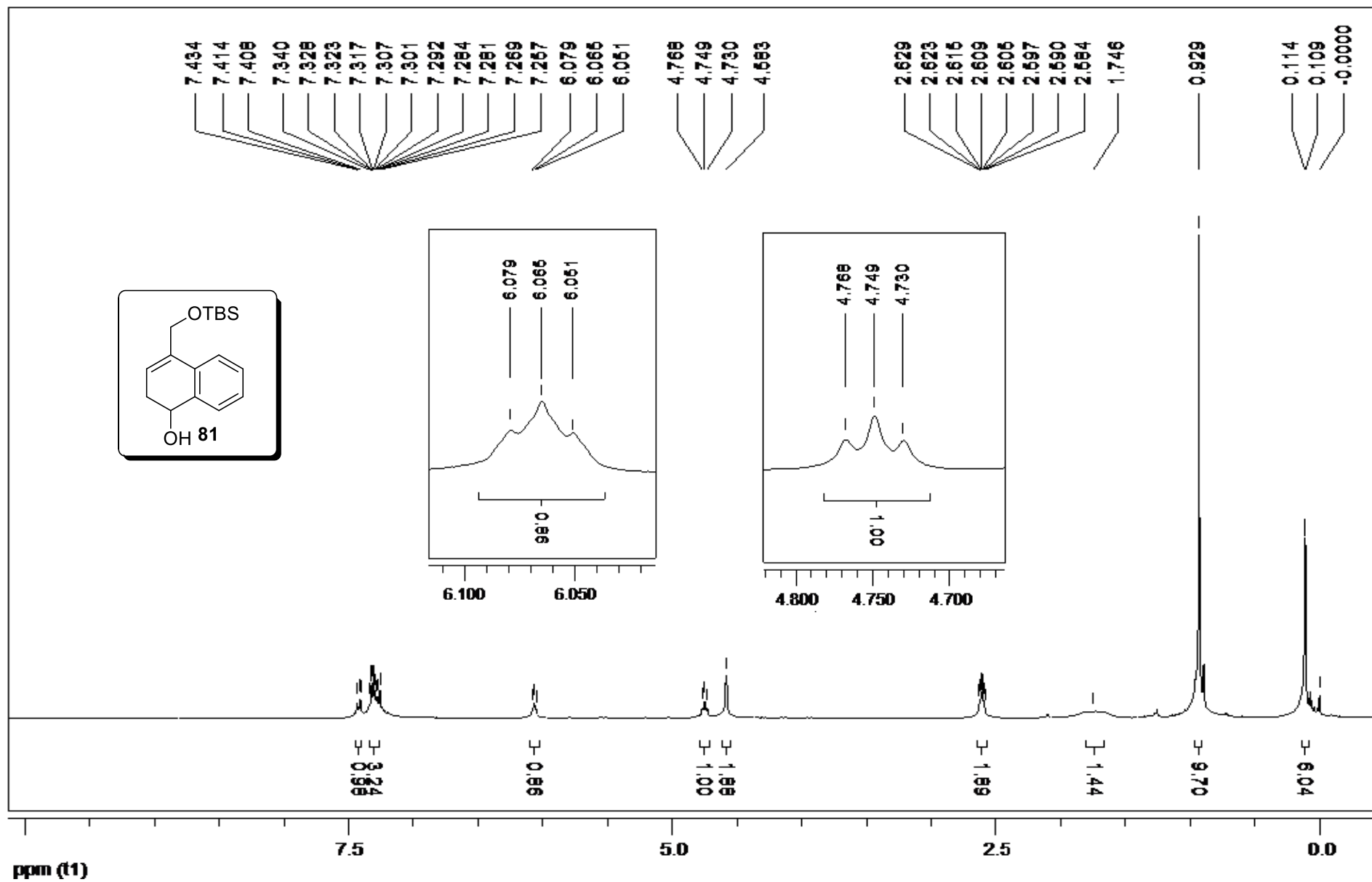
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **174**.



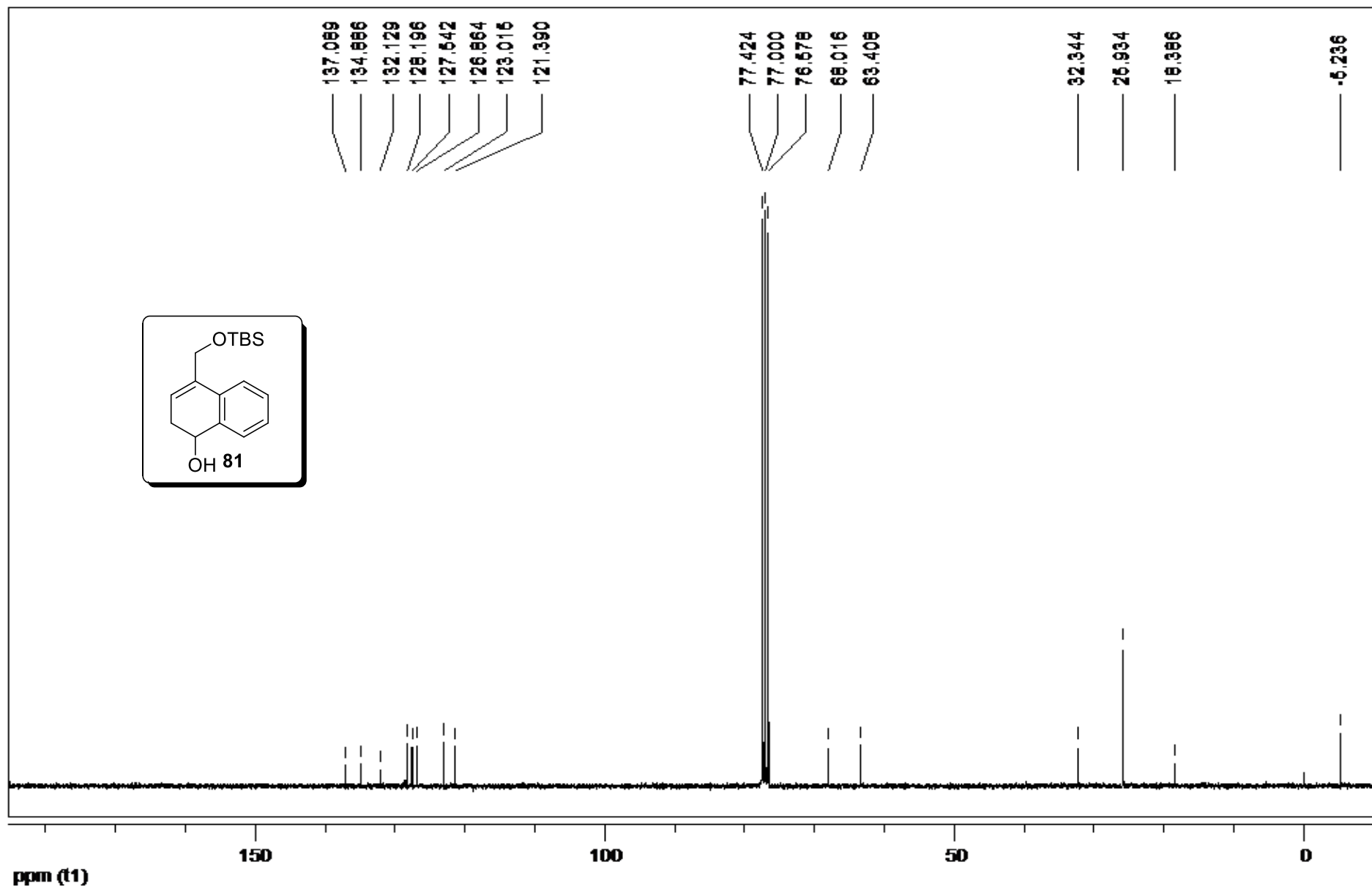
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 177a.



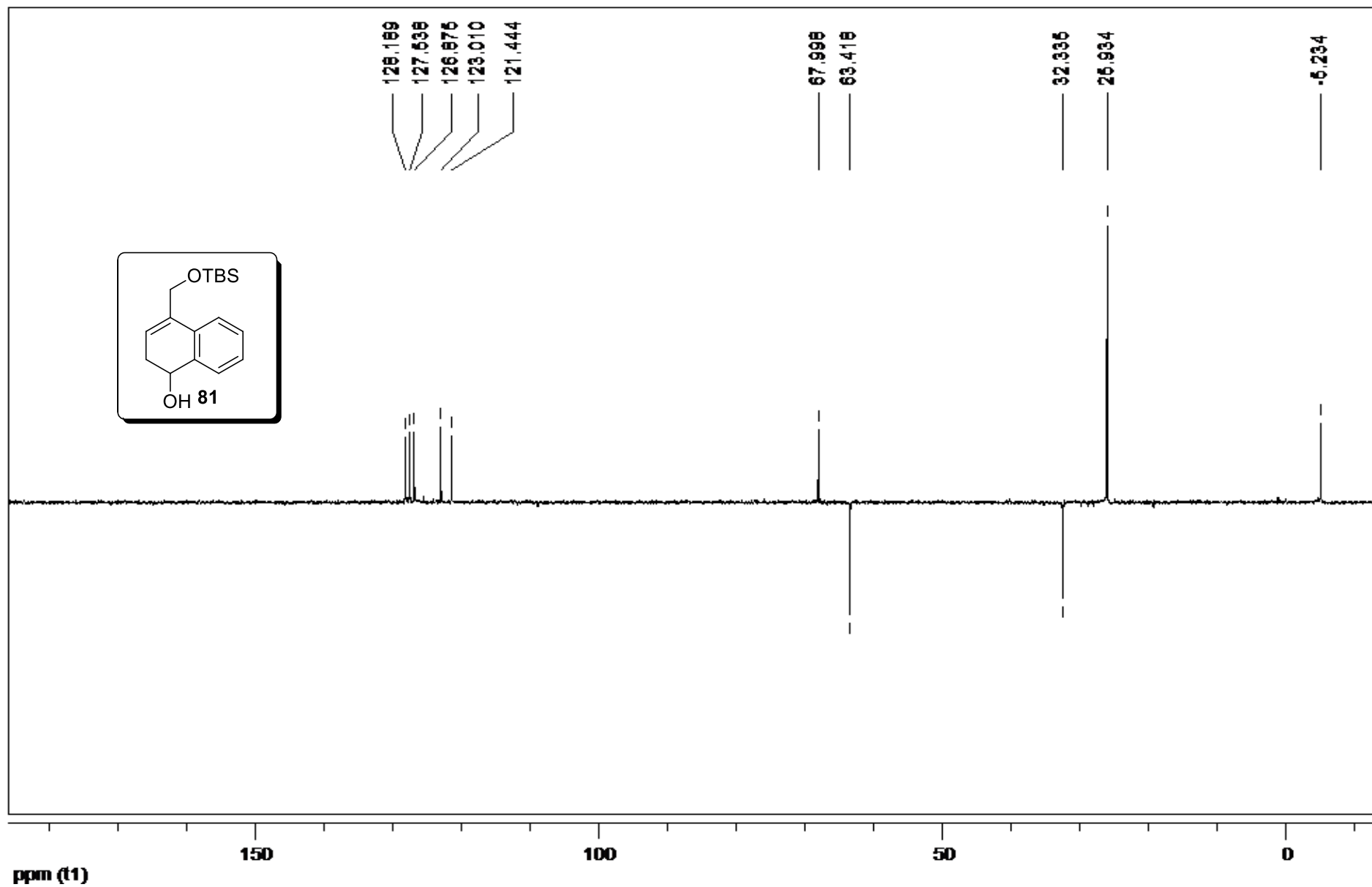
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **177a**.



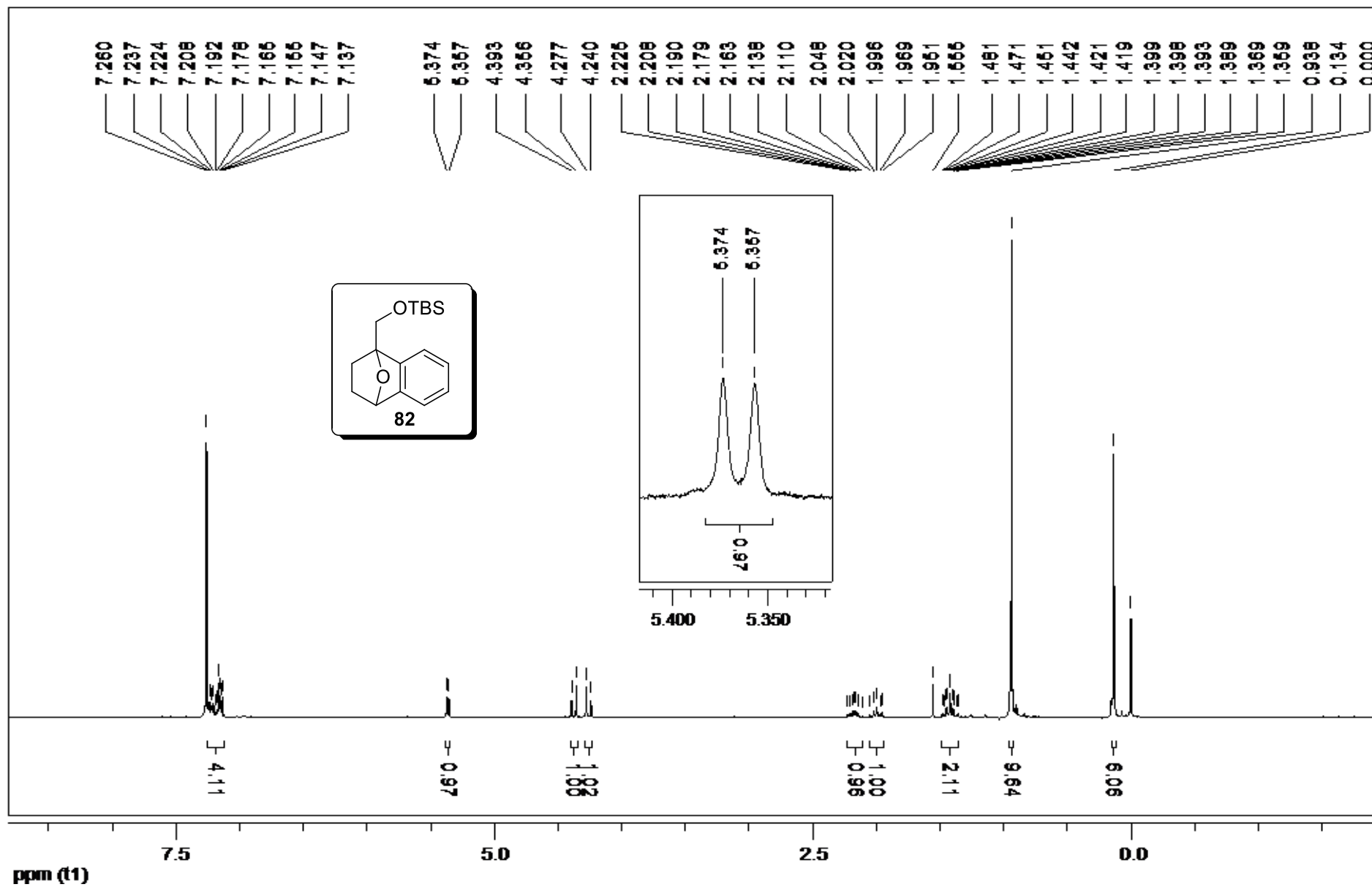
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **81**.



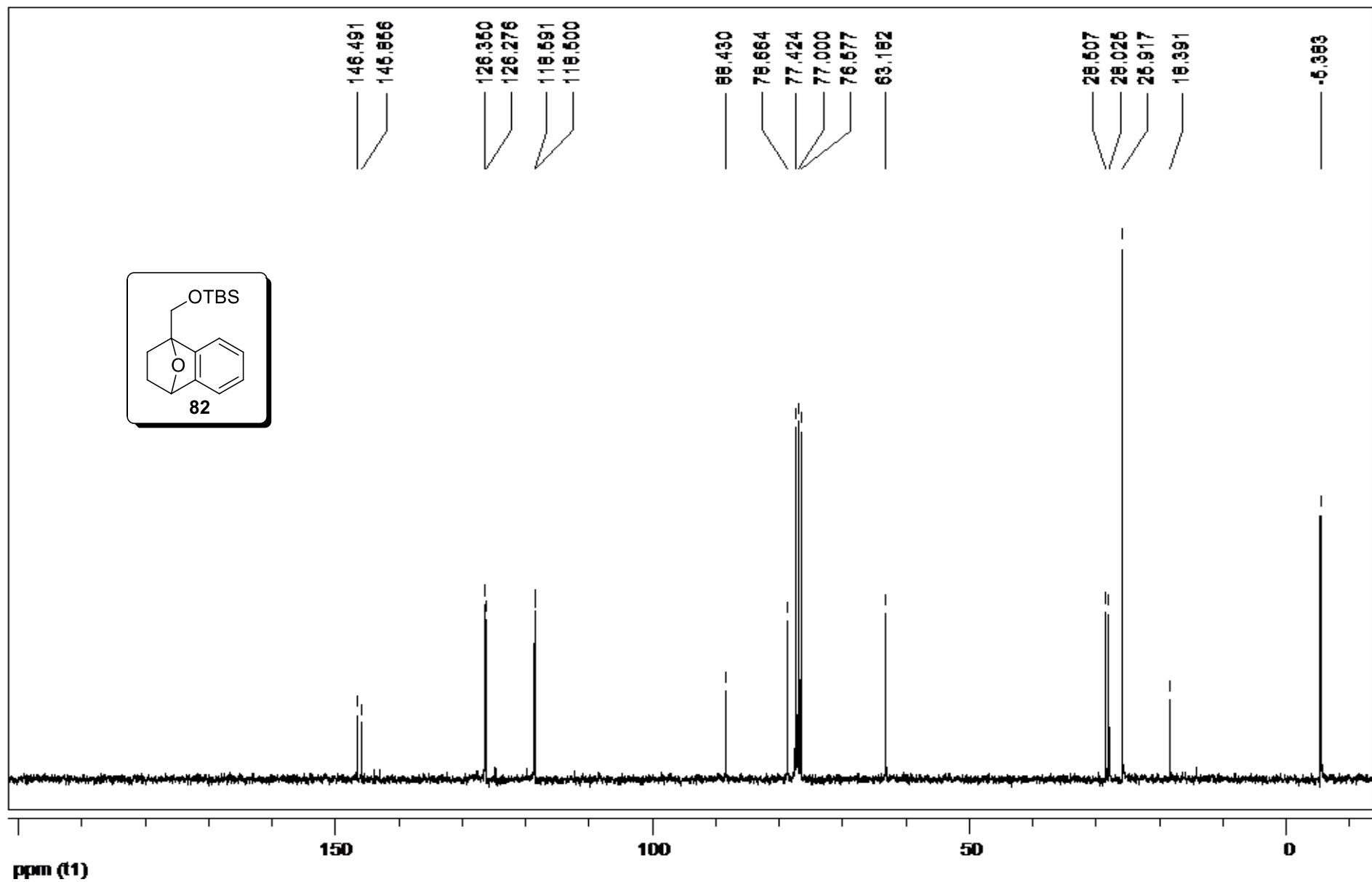
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de **81**.



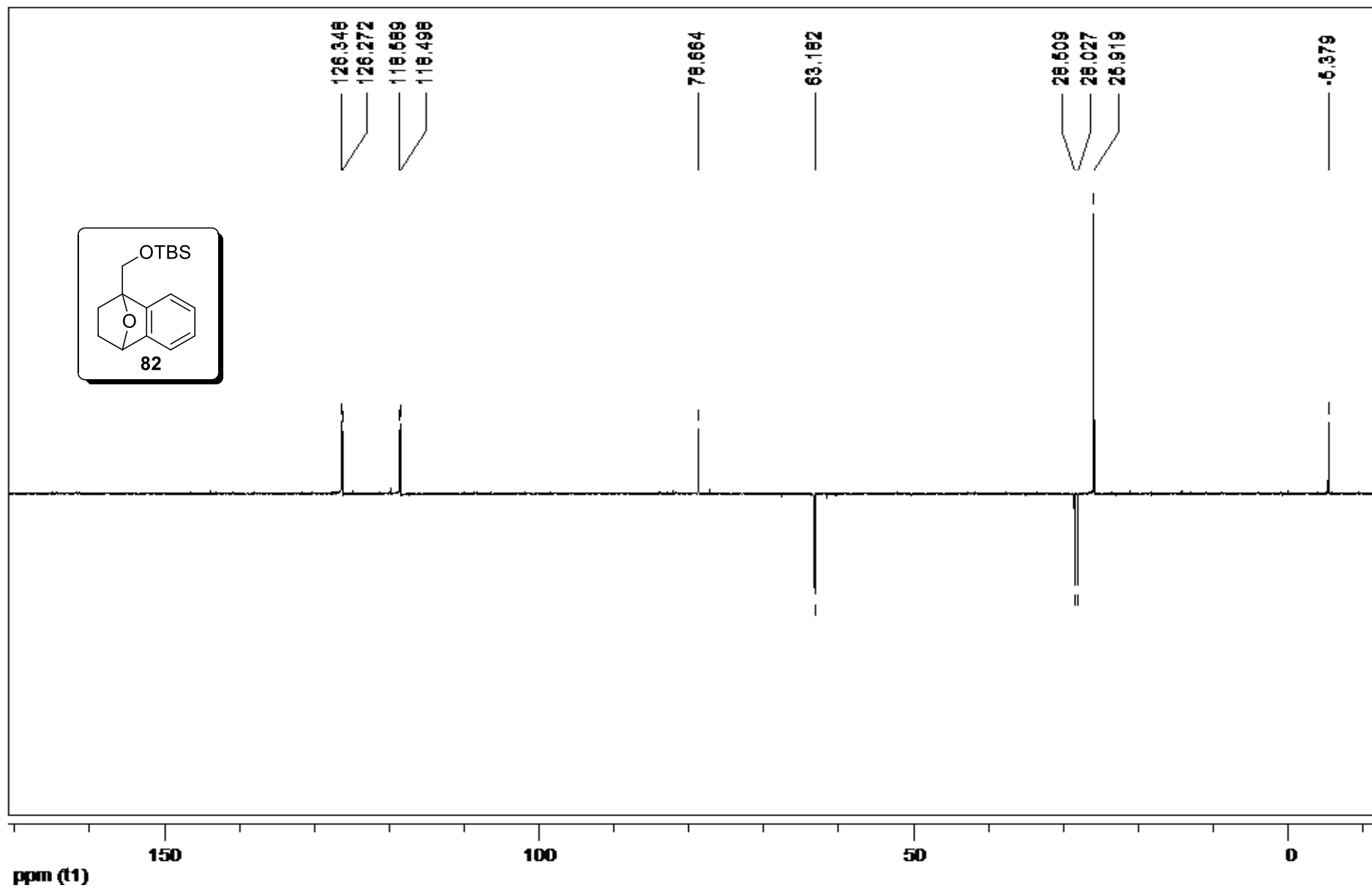
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **81**.



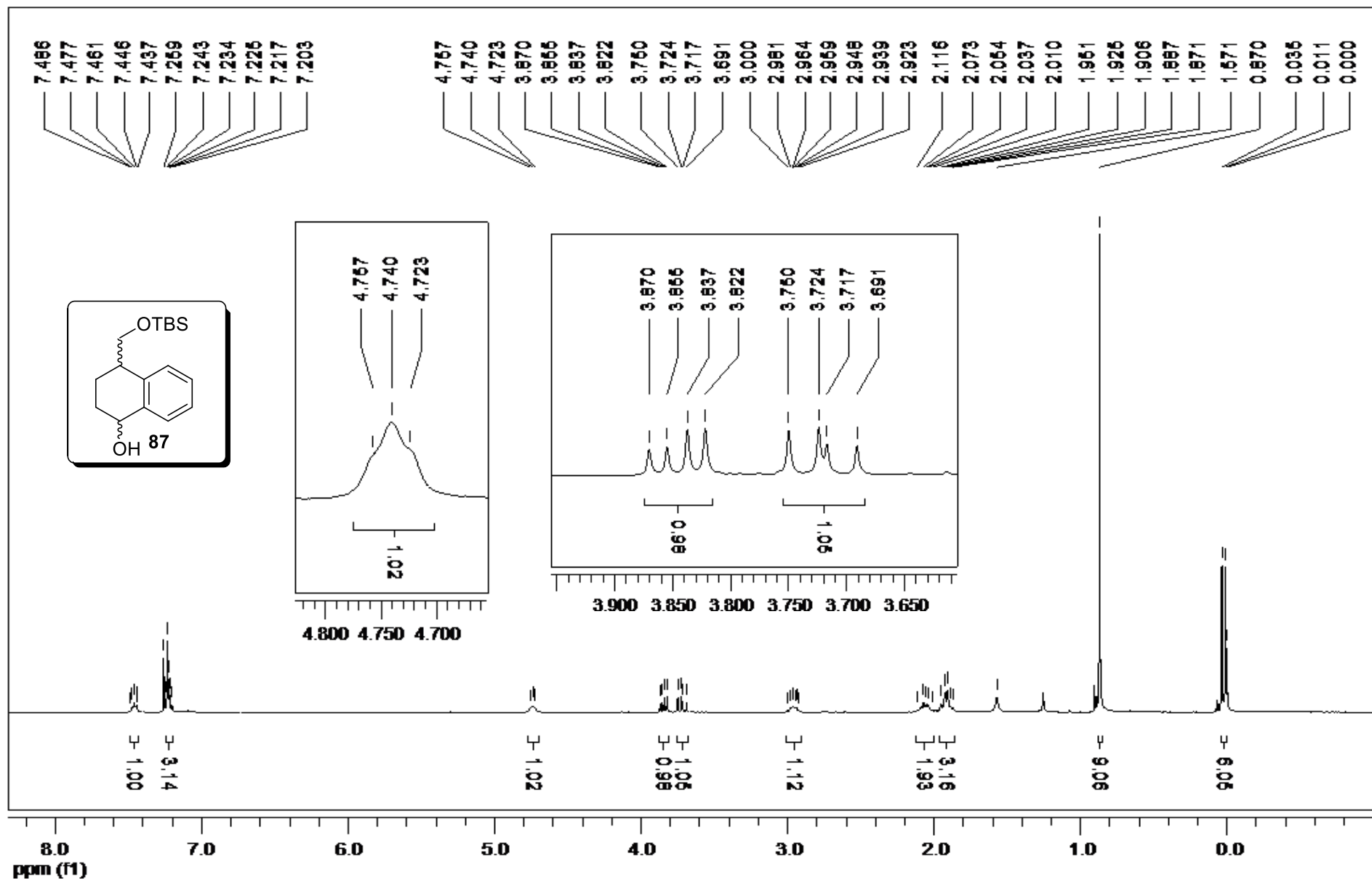
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **82**.



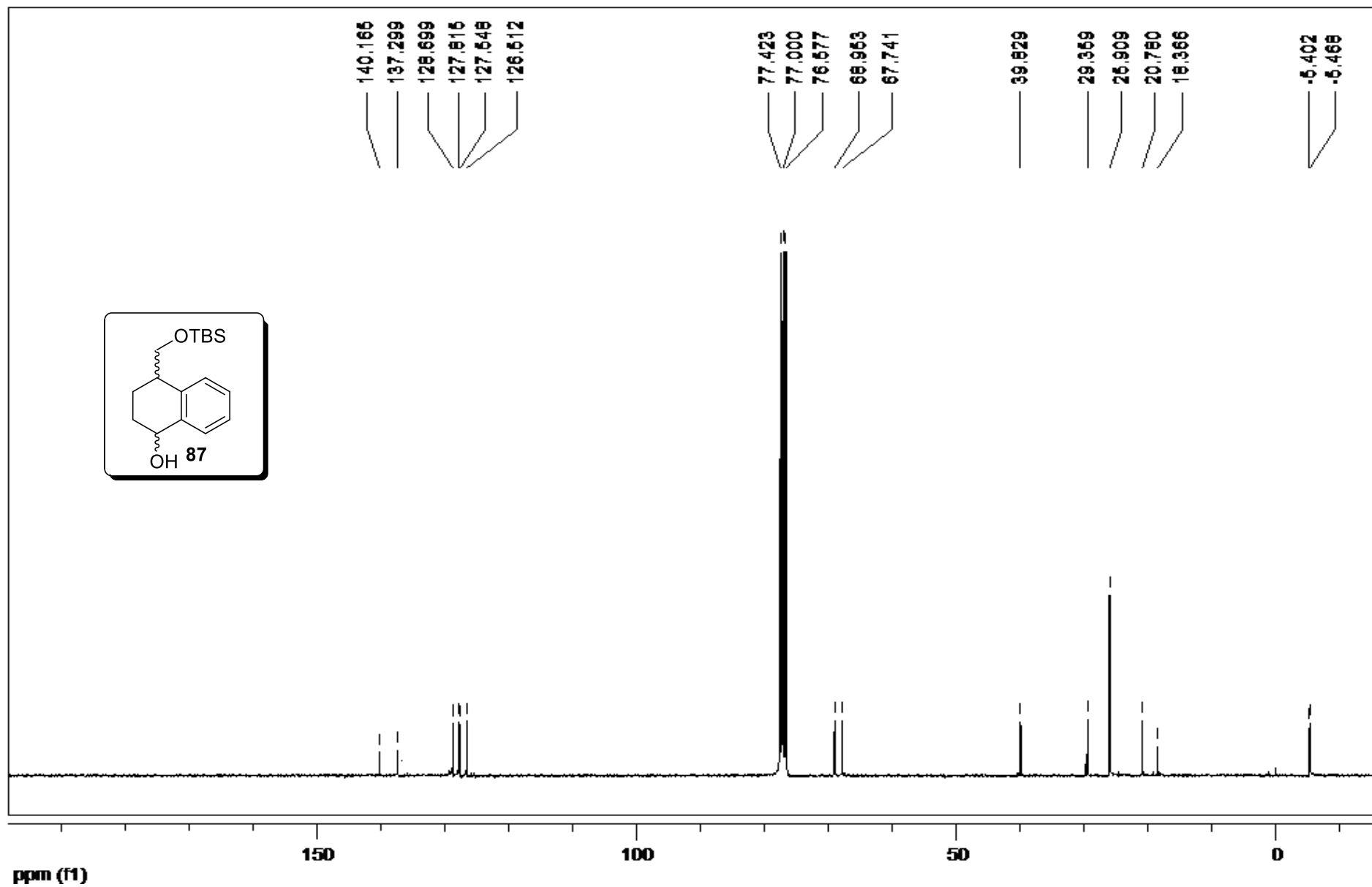
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **82**.



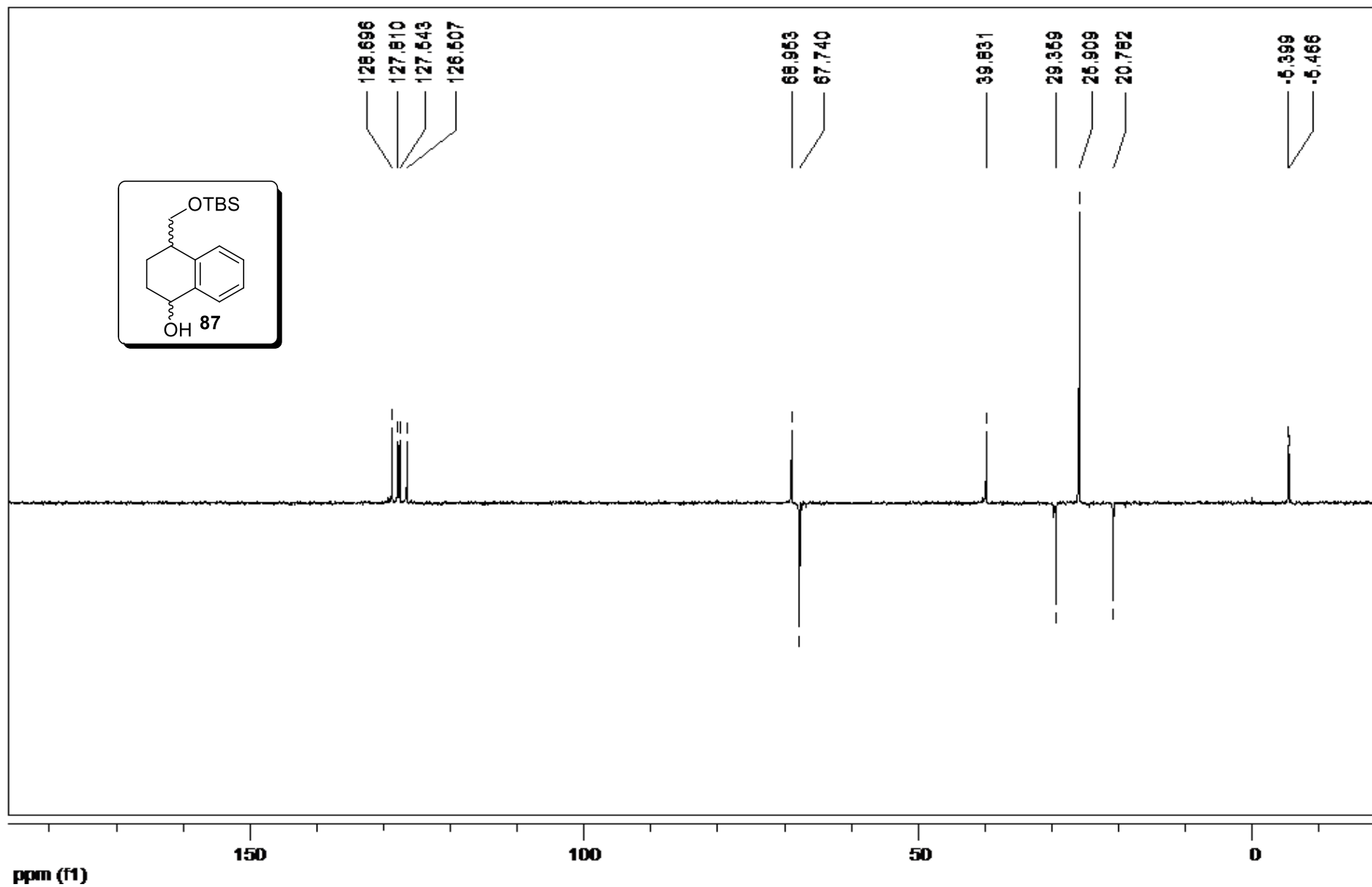
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **82**.



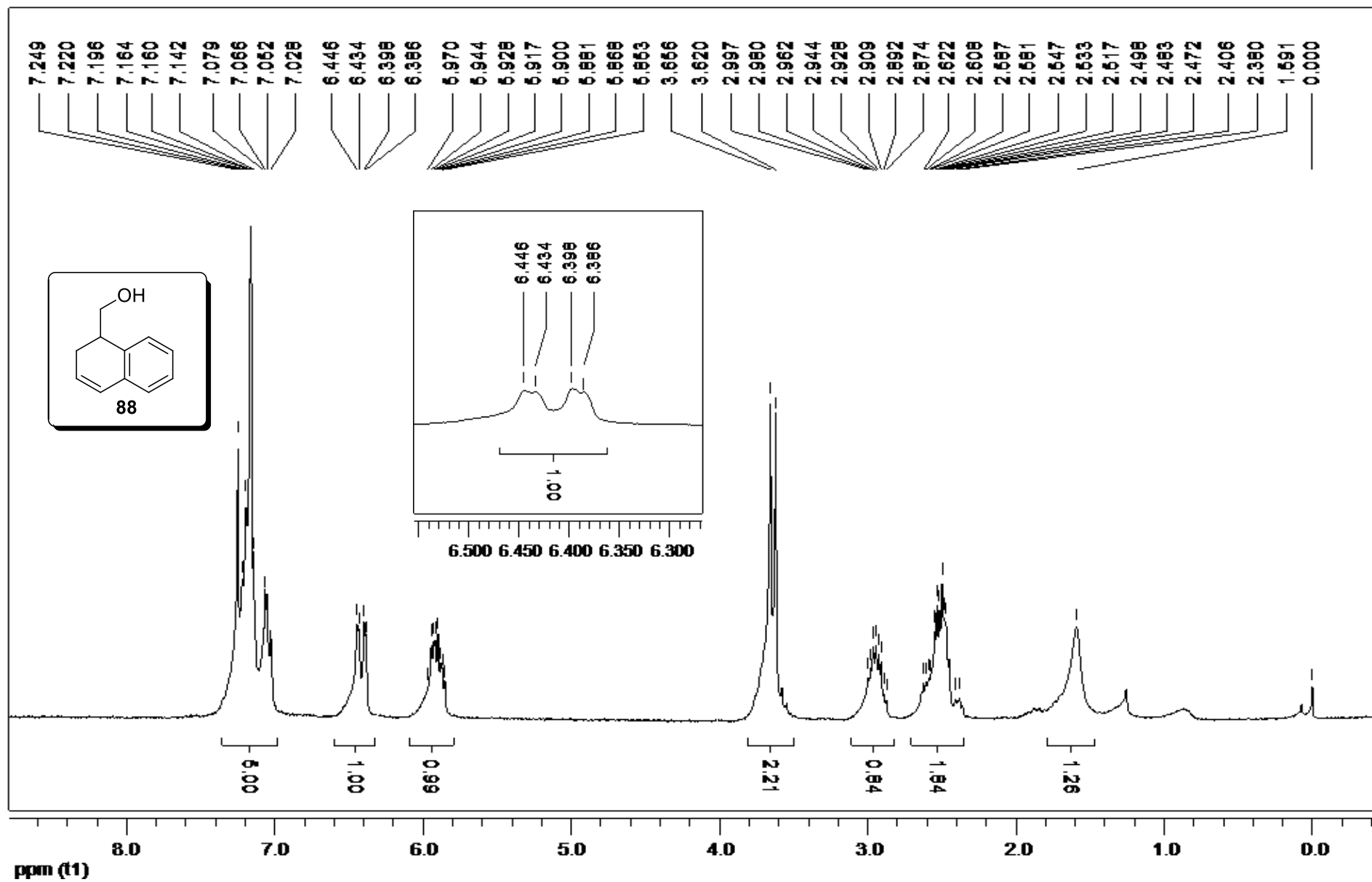
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **87**.



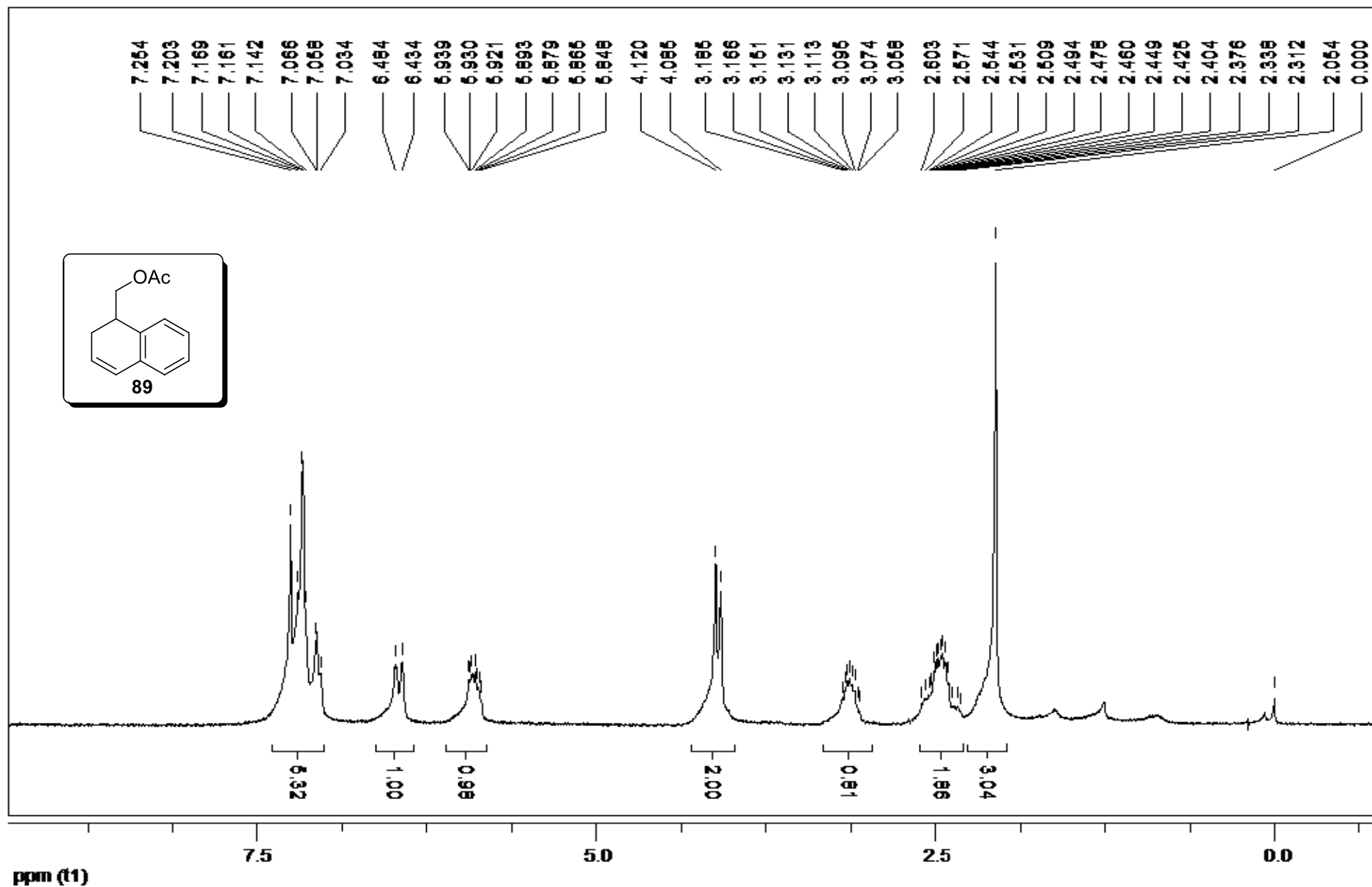
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **87**.



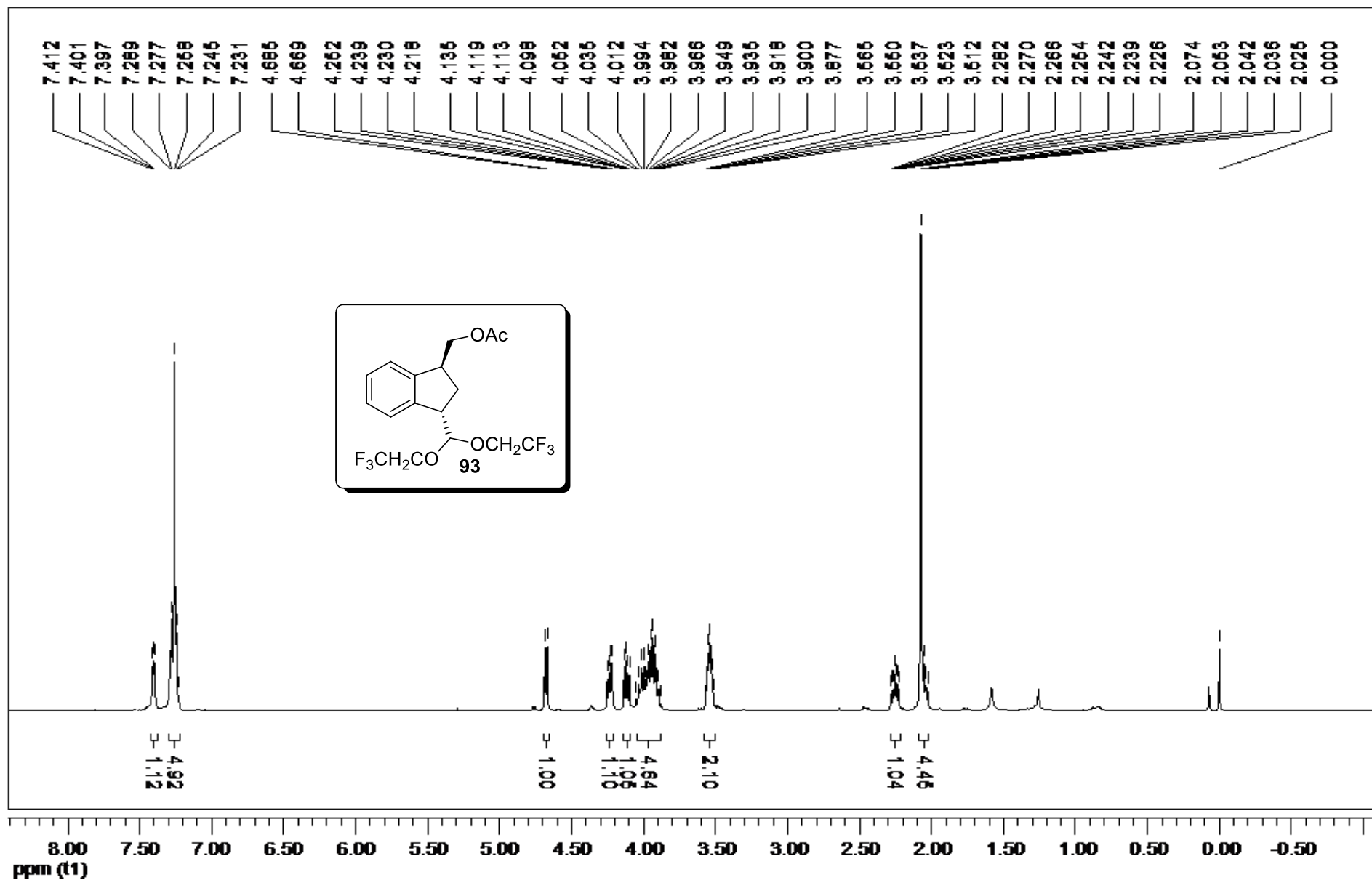
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **87**.



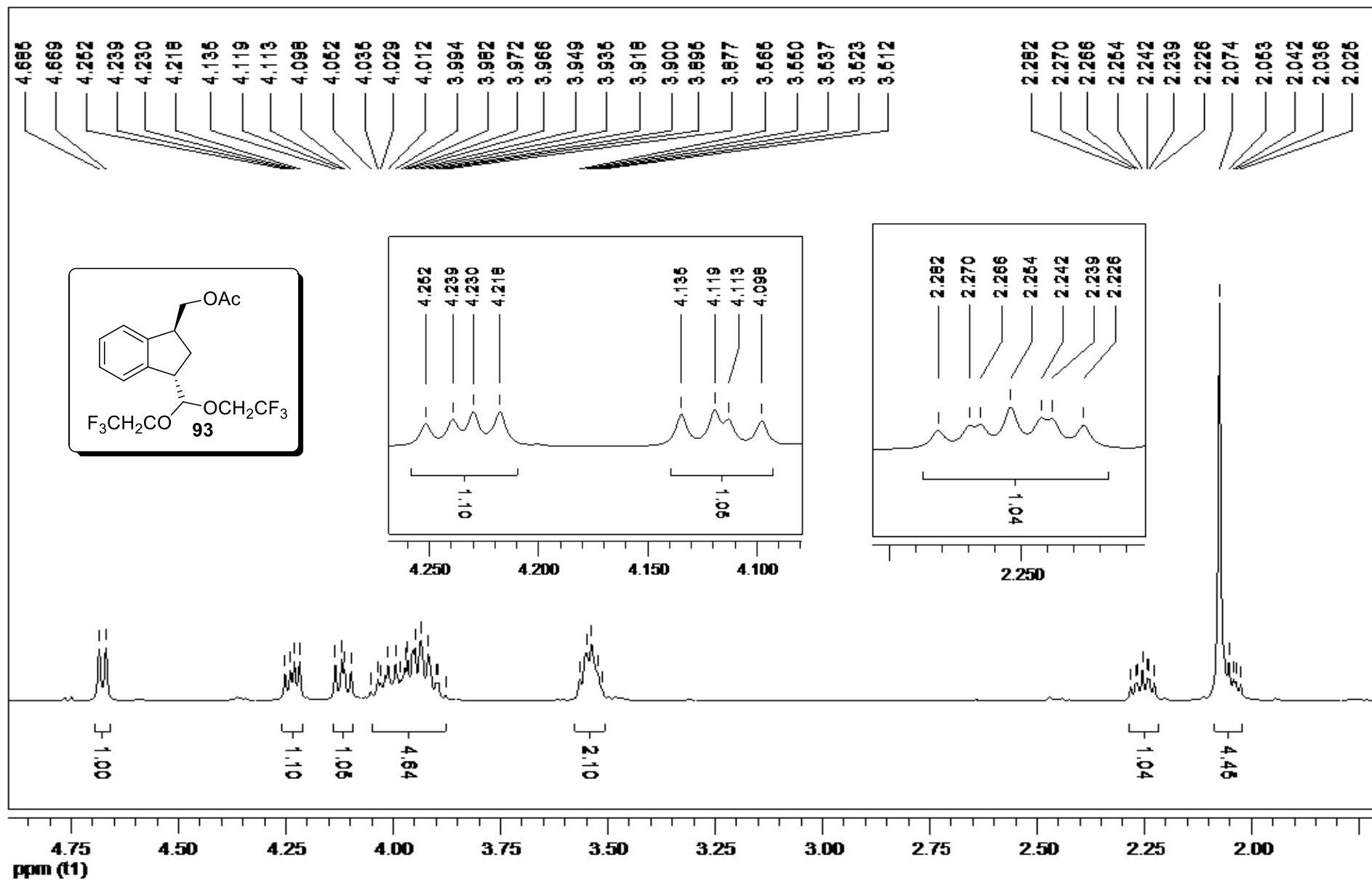
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **88**.



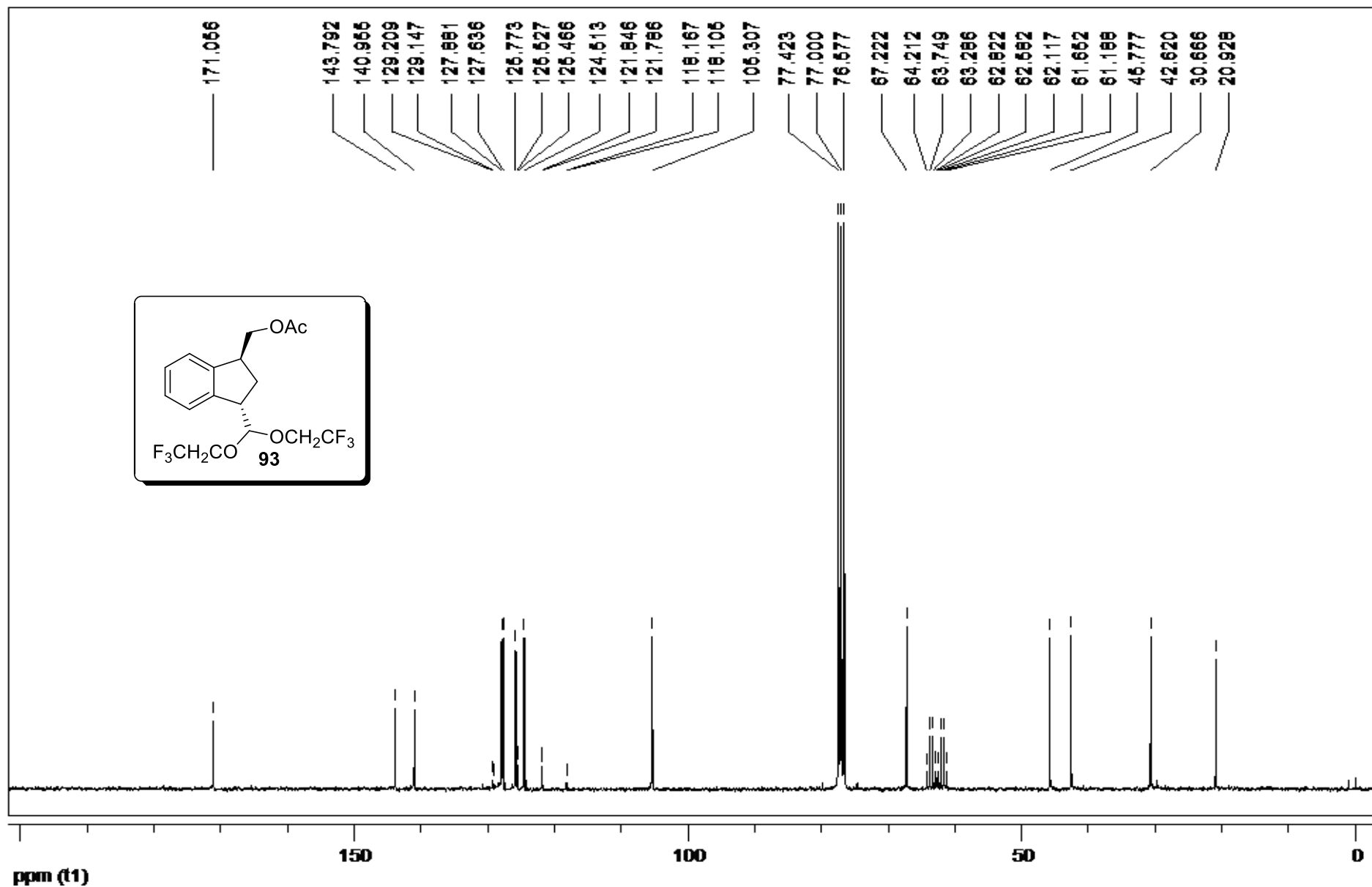
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de 89.



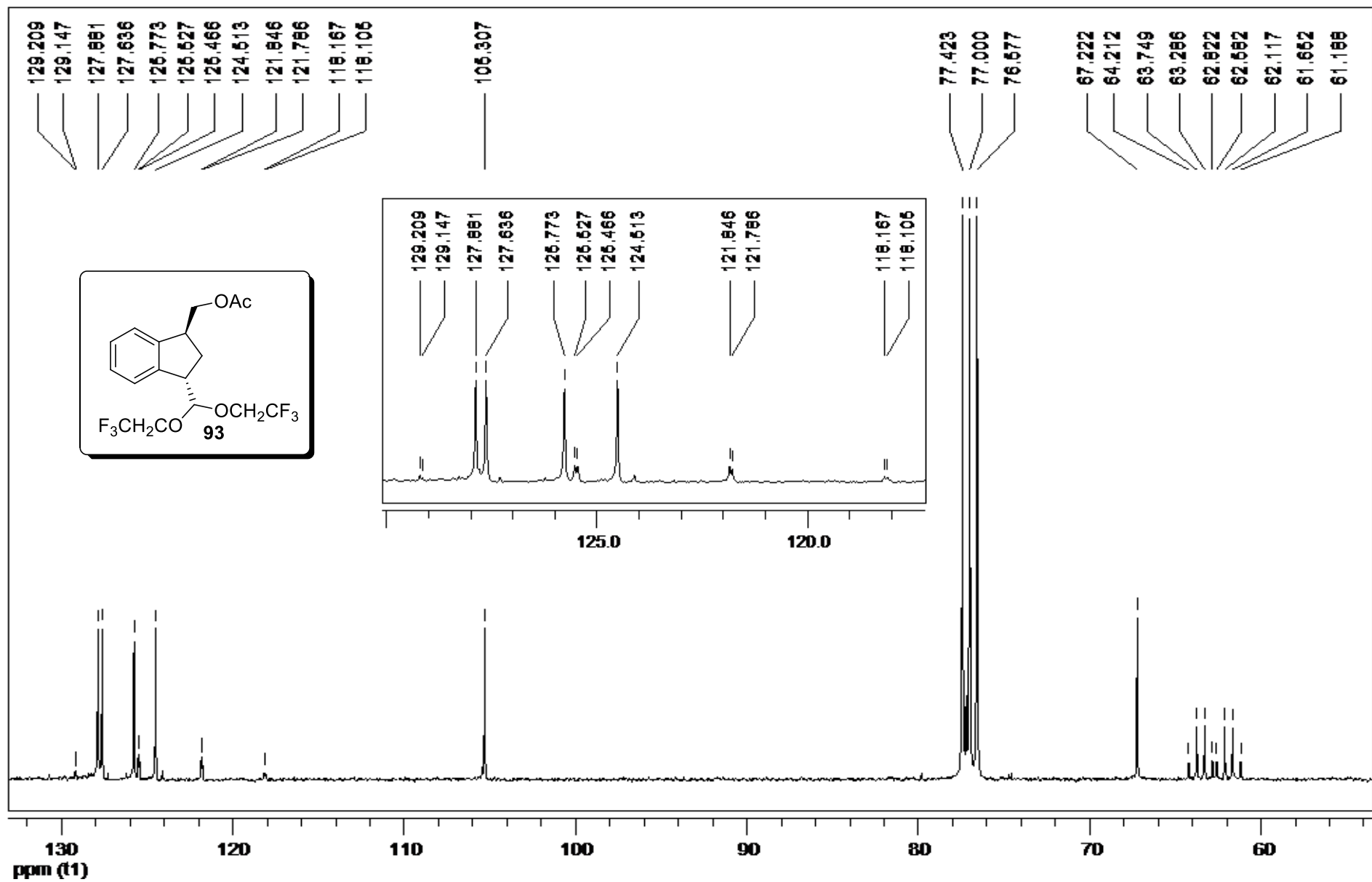
RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de 93.



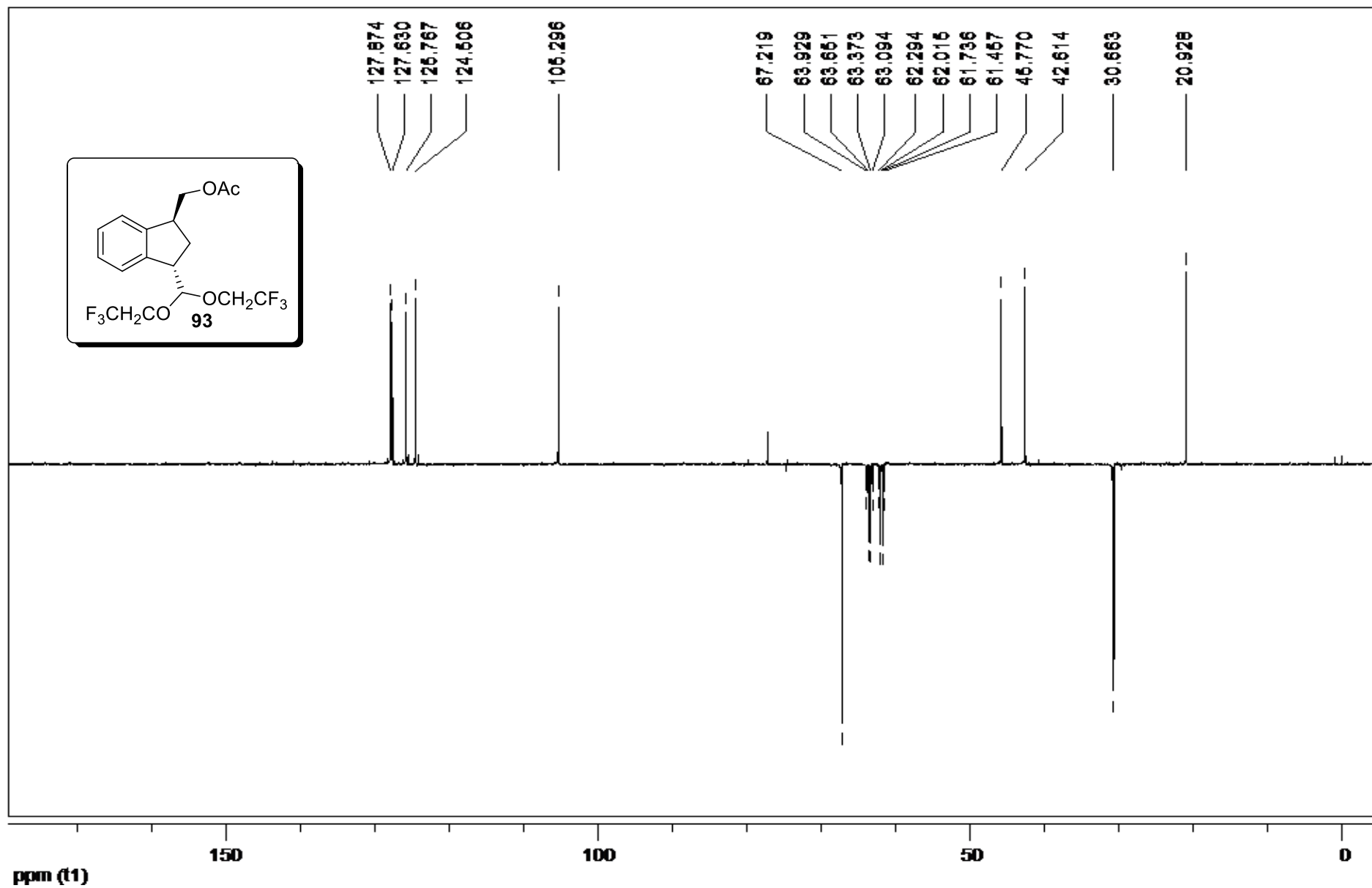
Expansão do RMN de ^1H (CDCl₃, 500 MHz) de **93**.



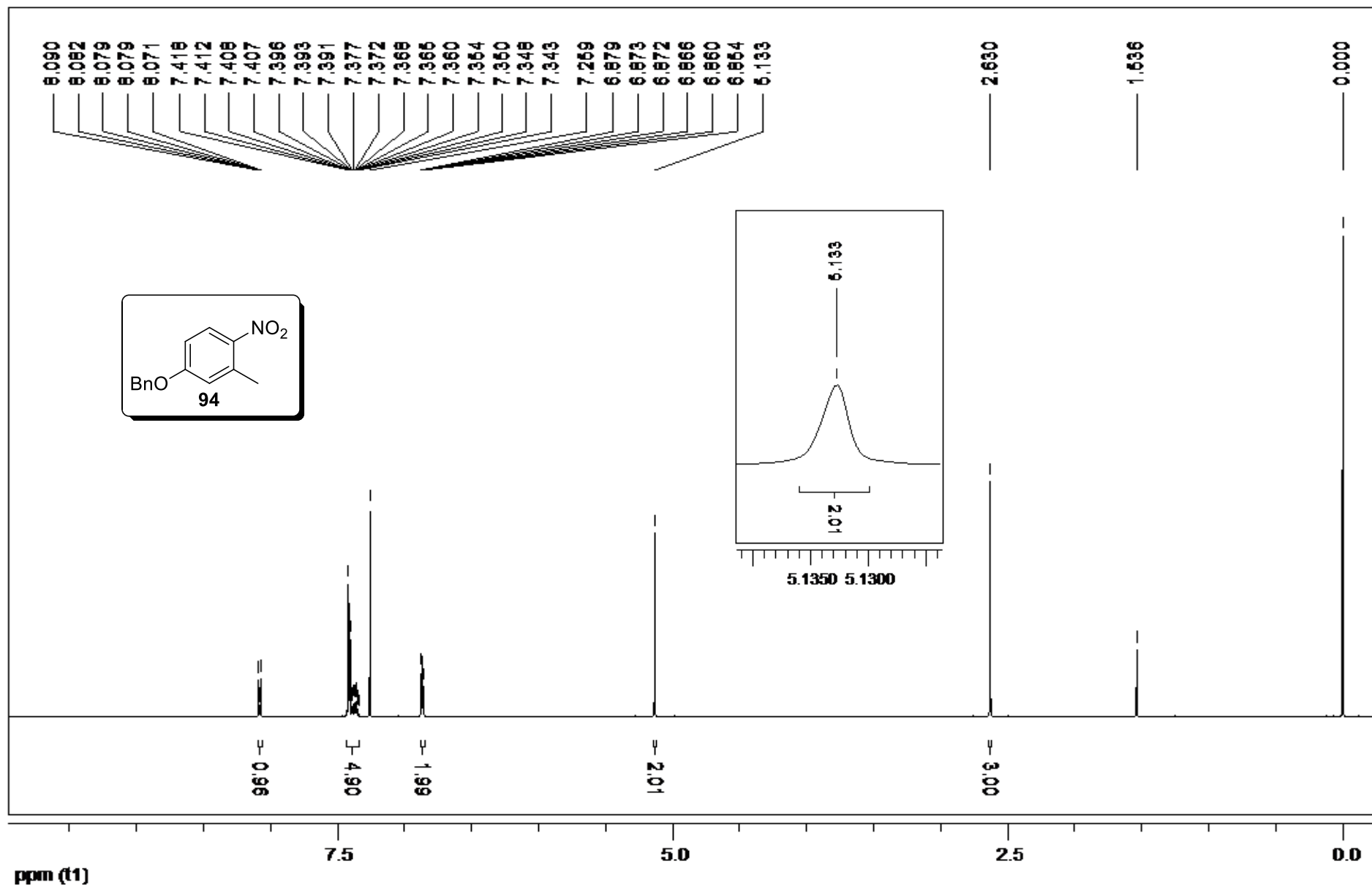
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 93.



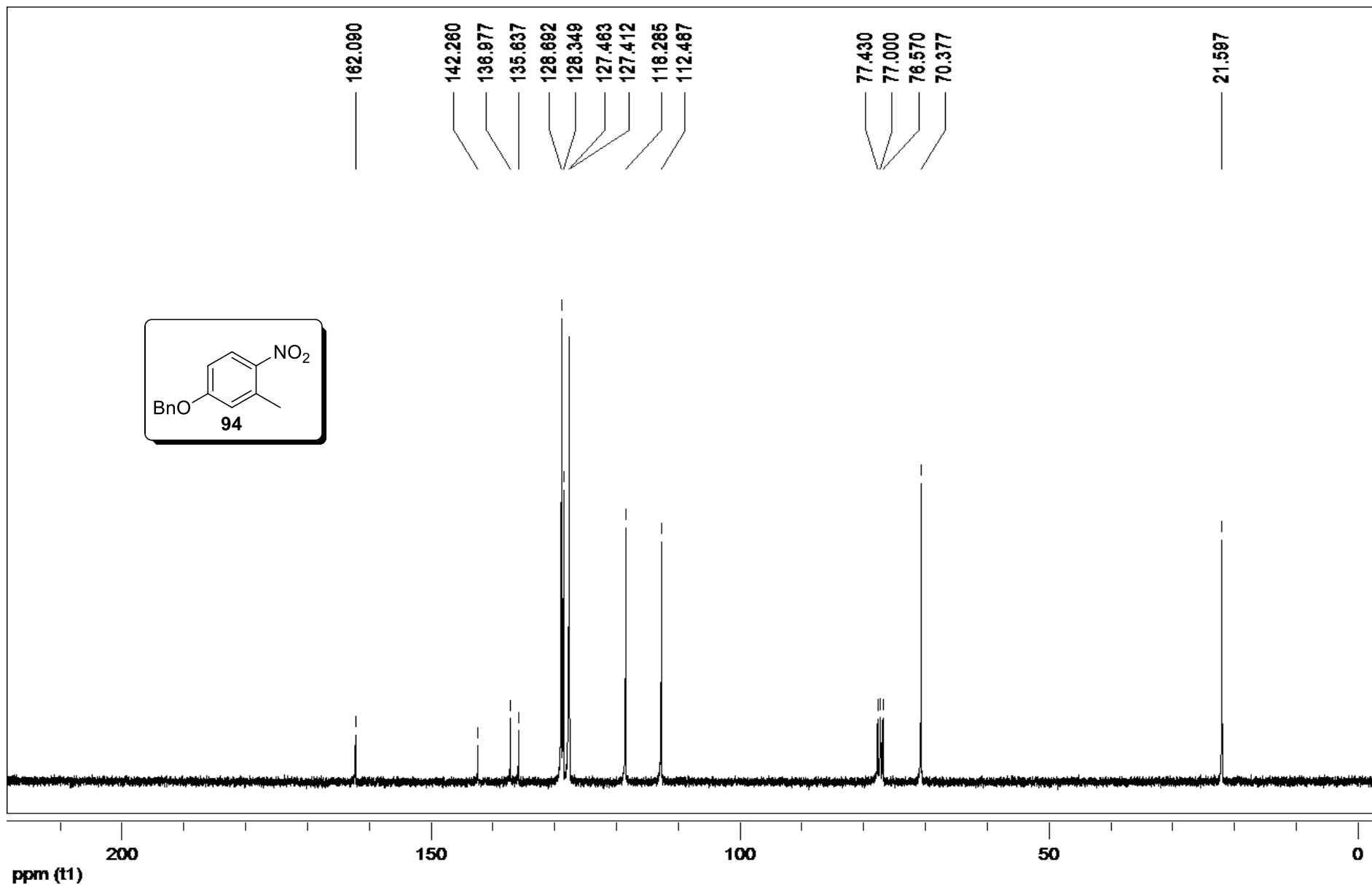
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **93**.



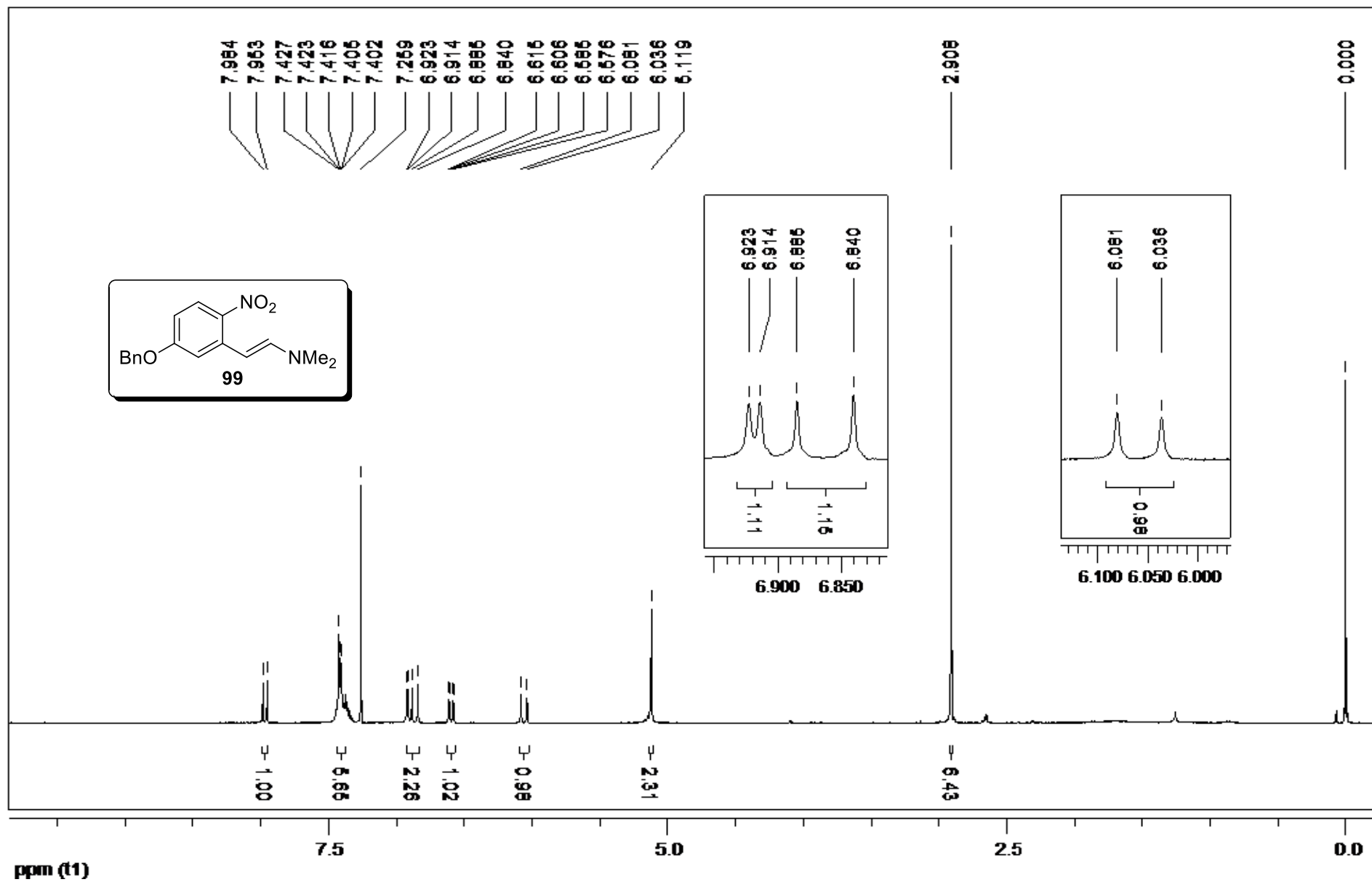
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) de **93**.



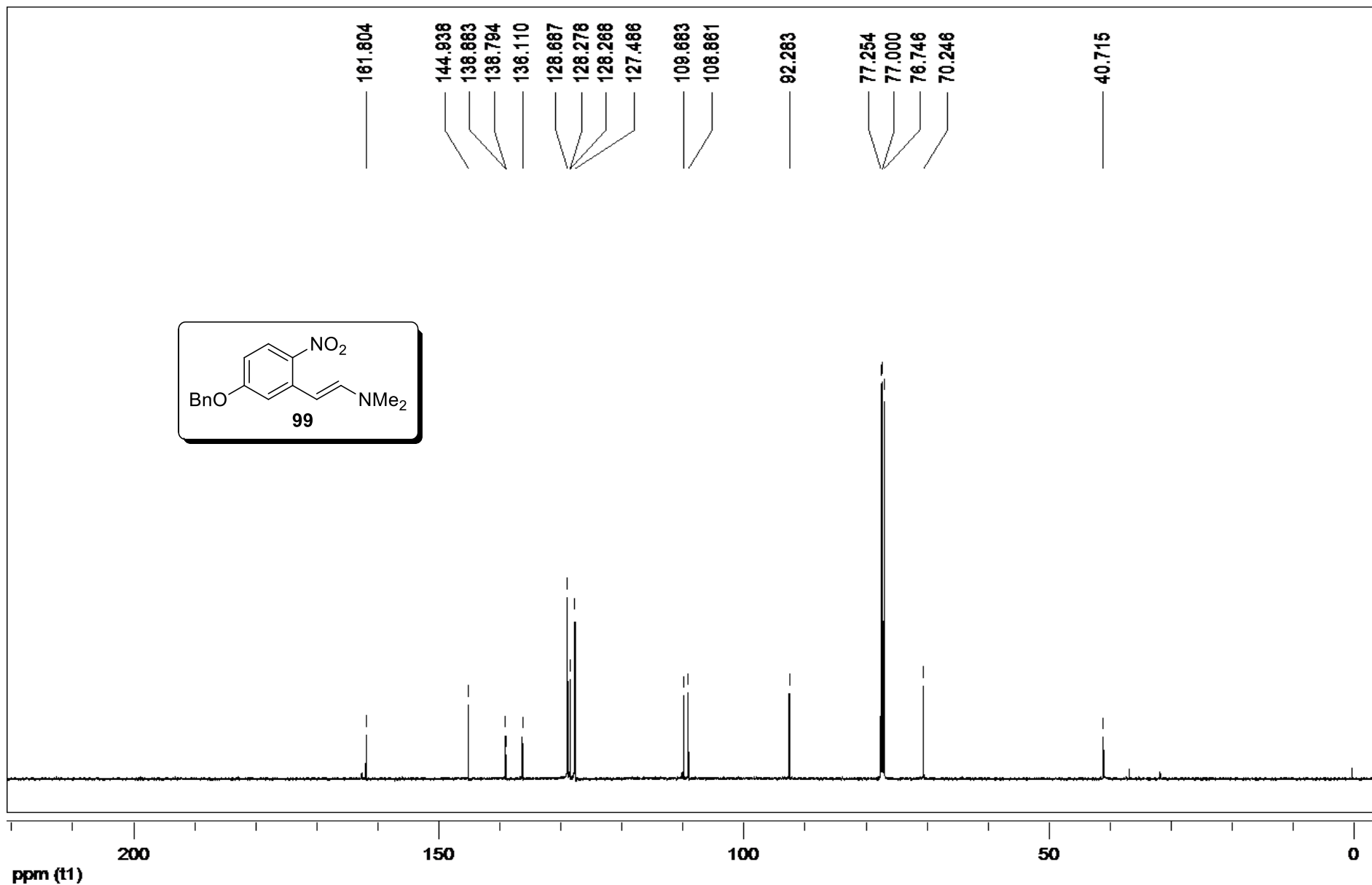
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **94**.



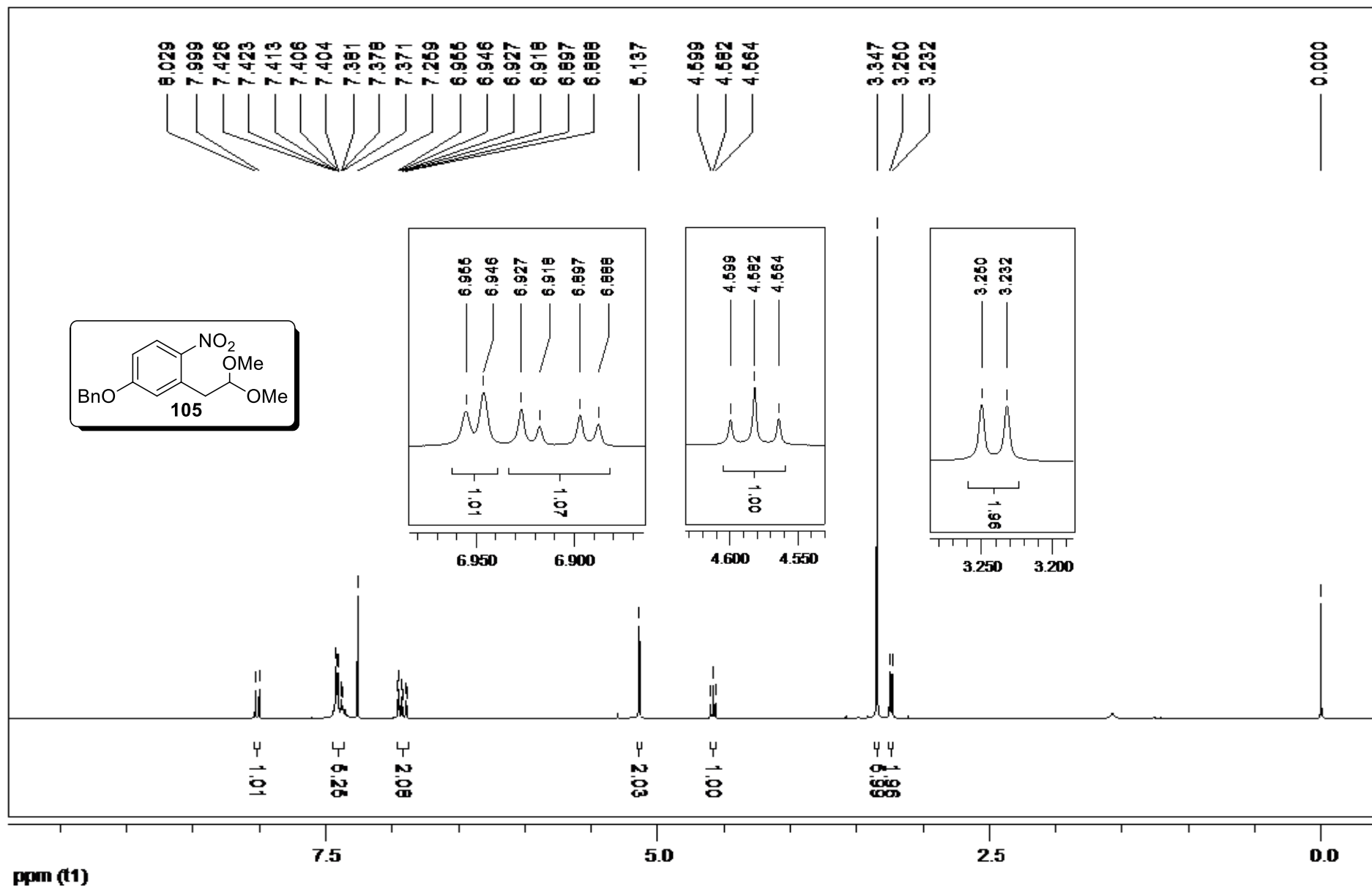
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 94.



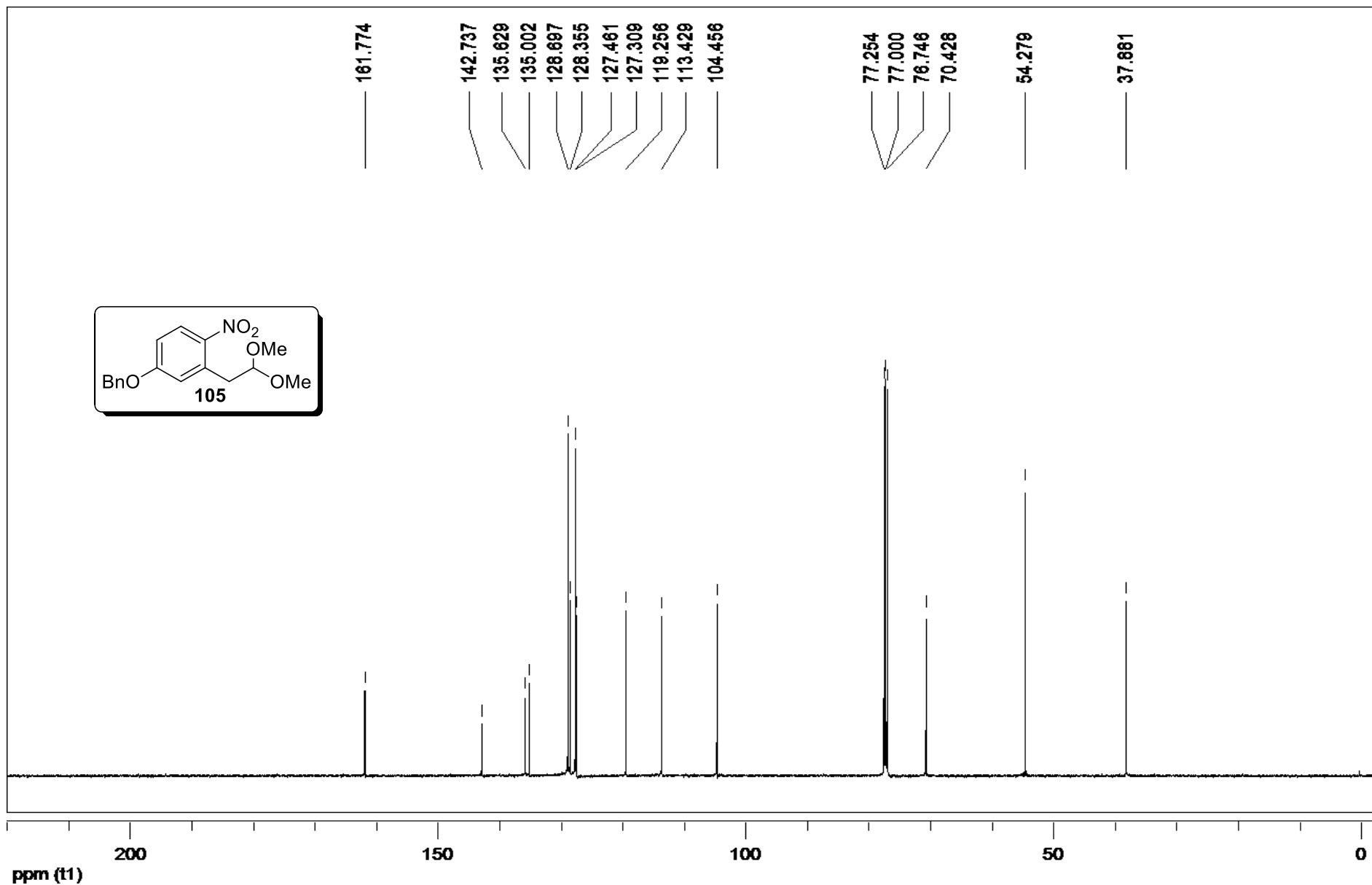
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 99.



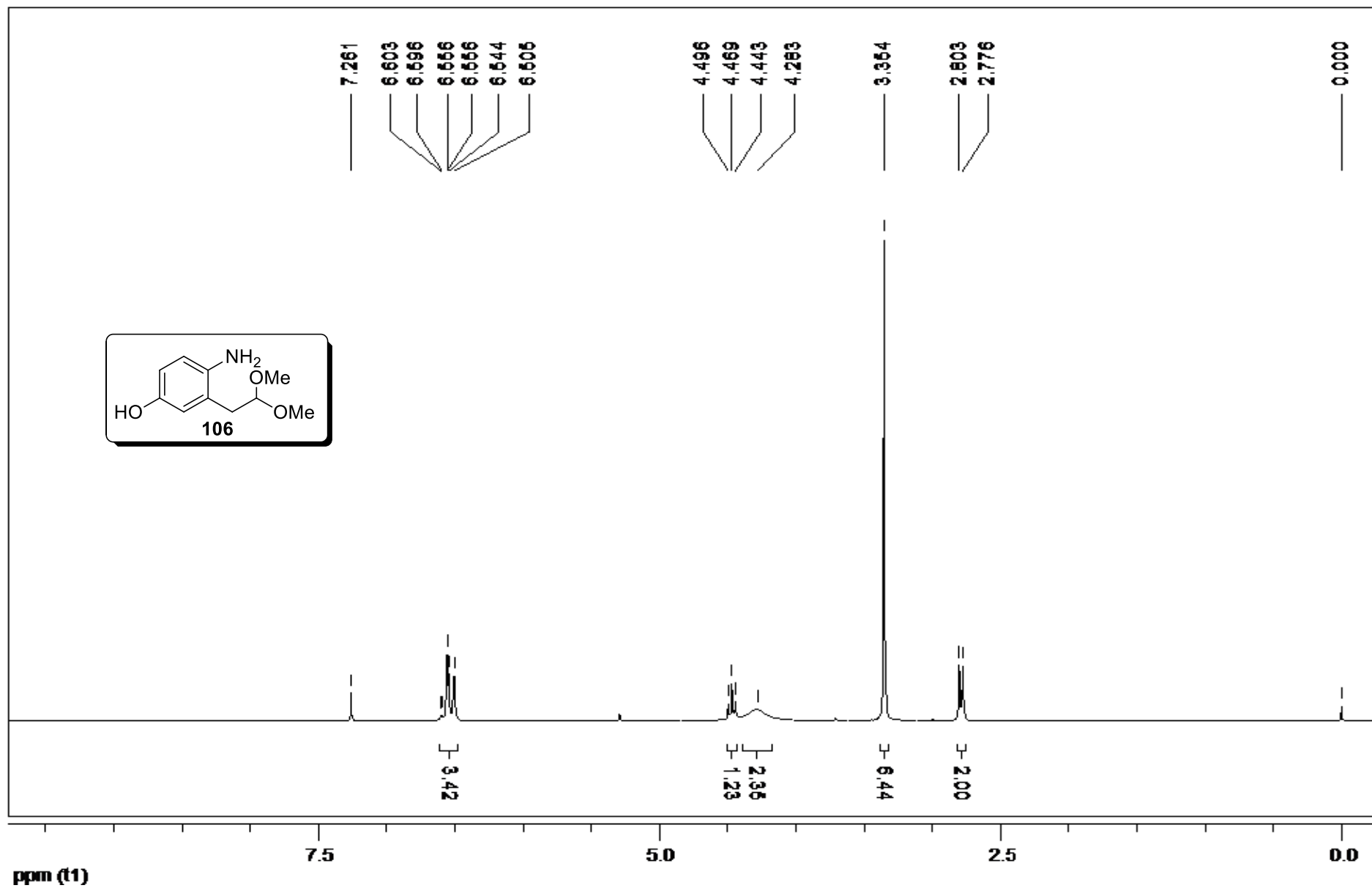
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 99.



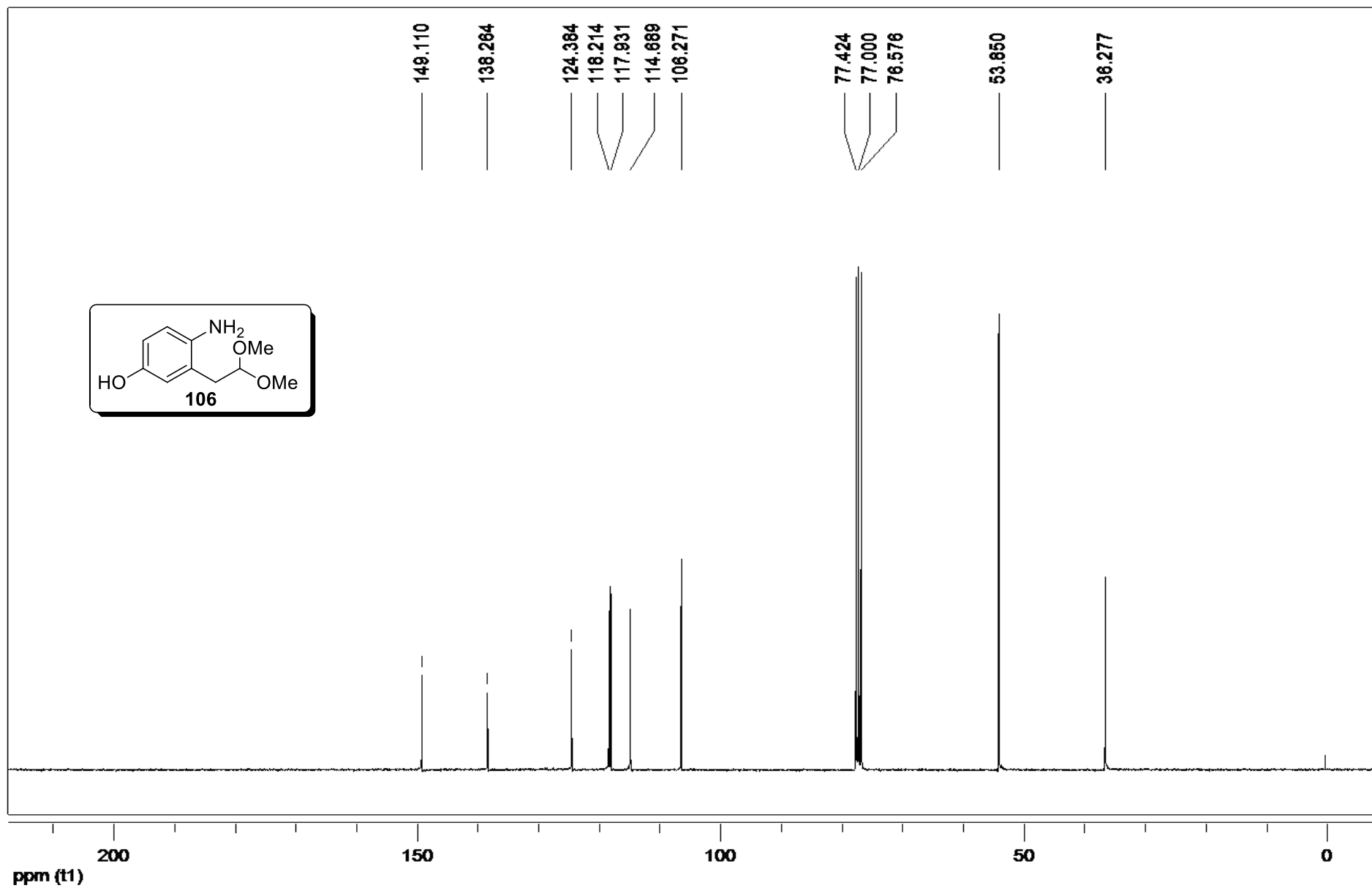
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **105**.



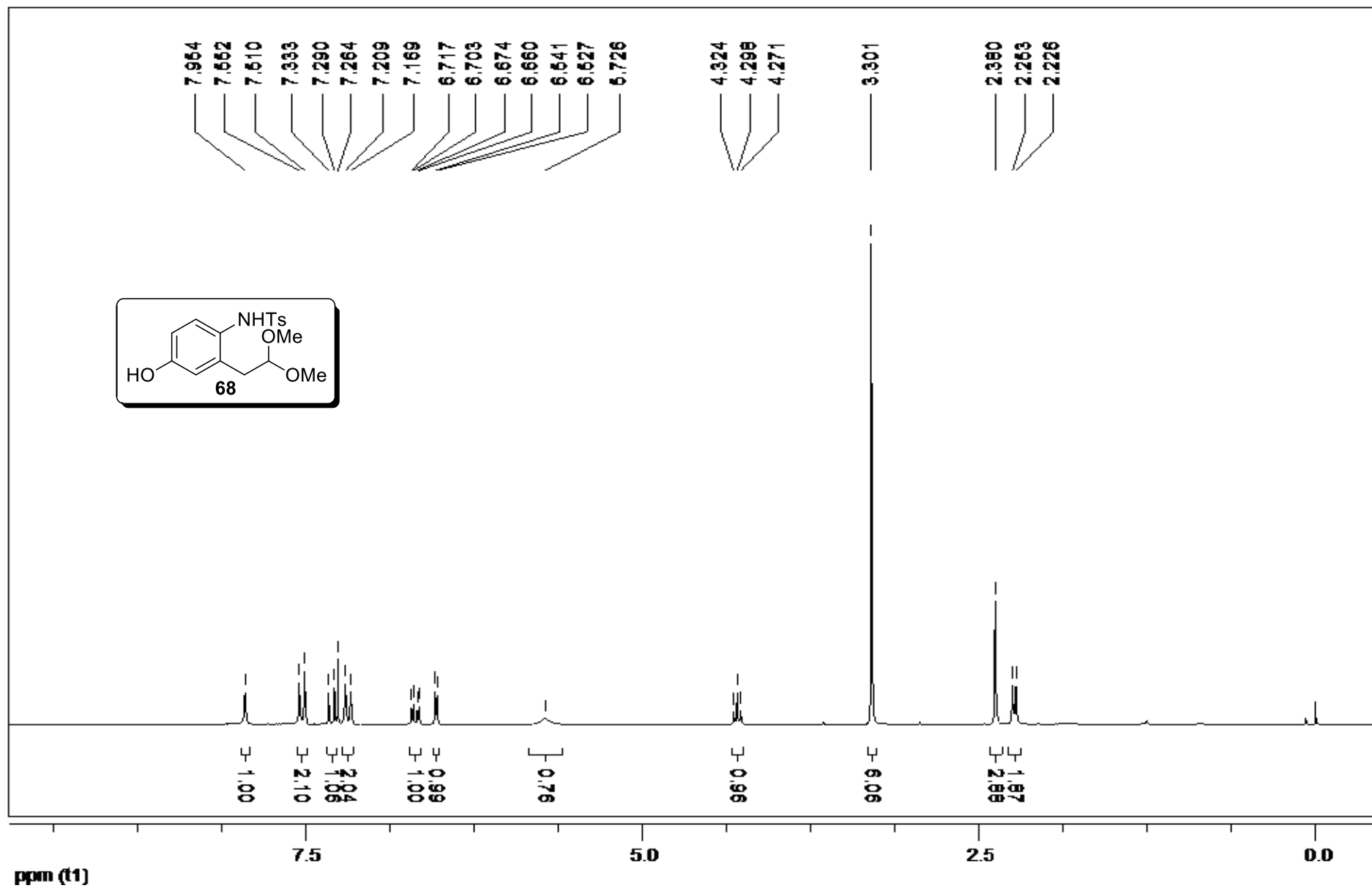
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **105**.



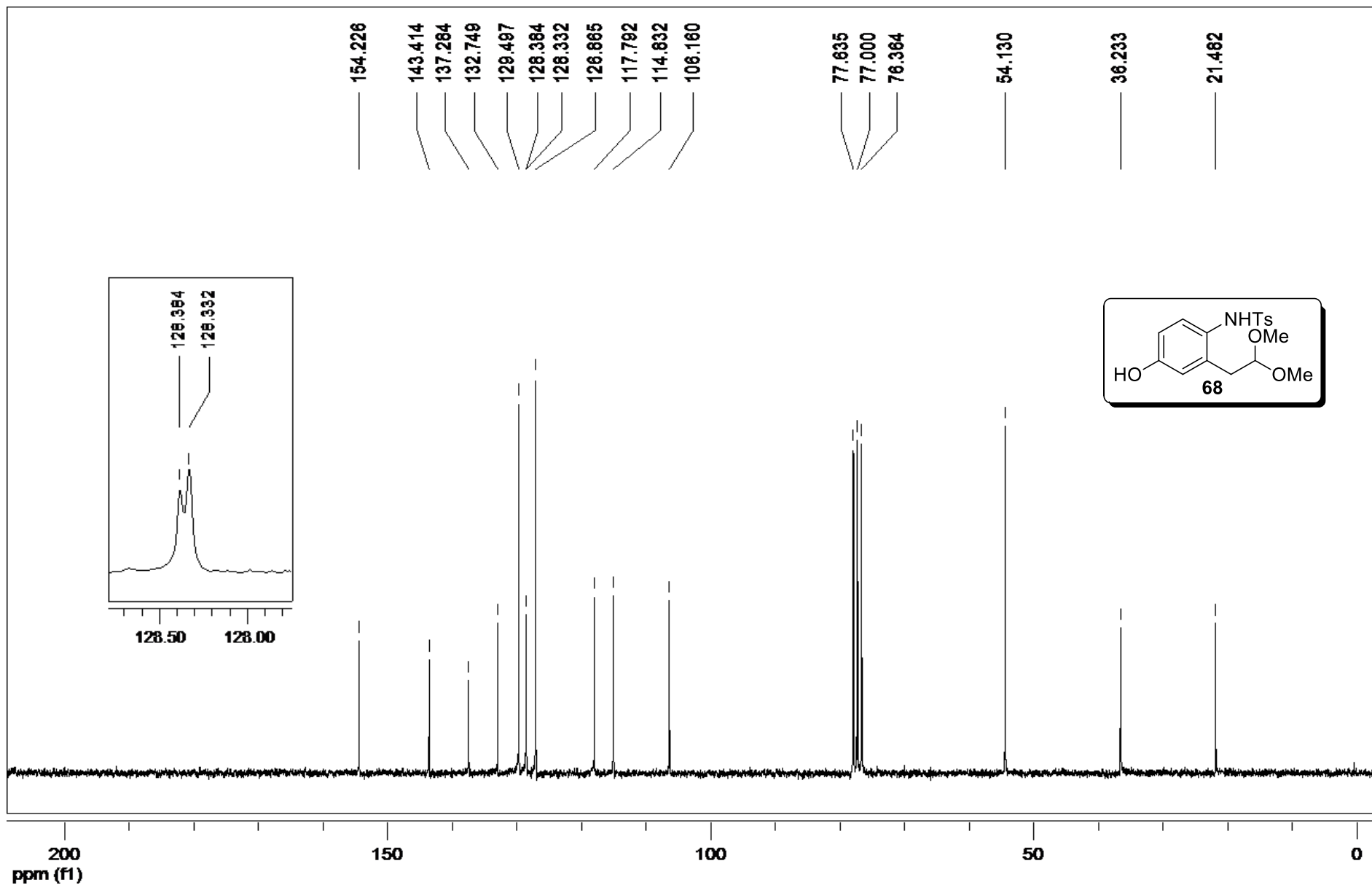
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **106**.



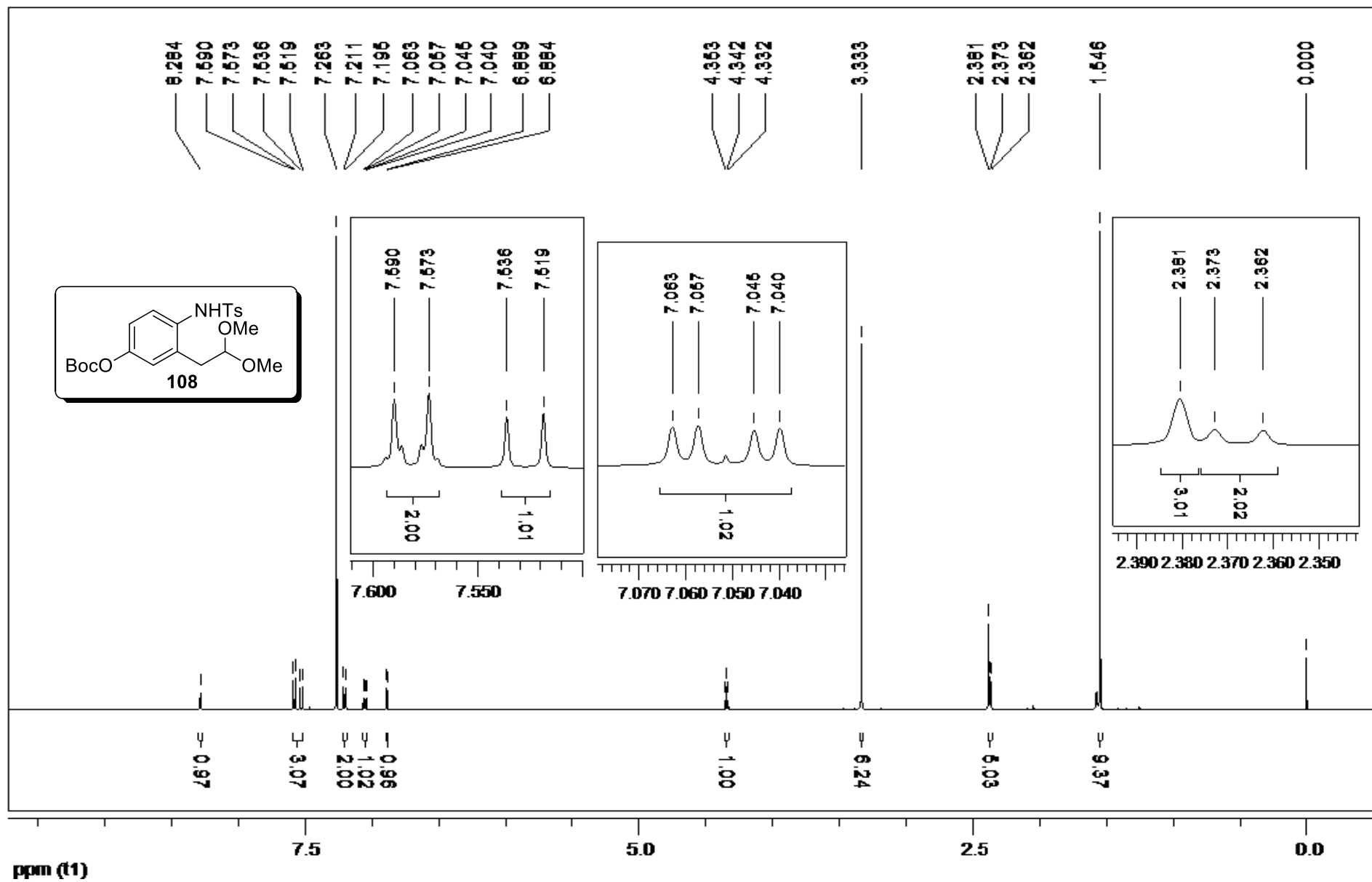
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **106**.



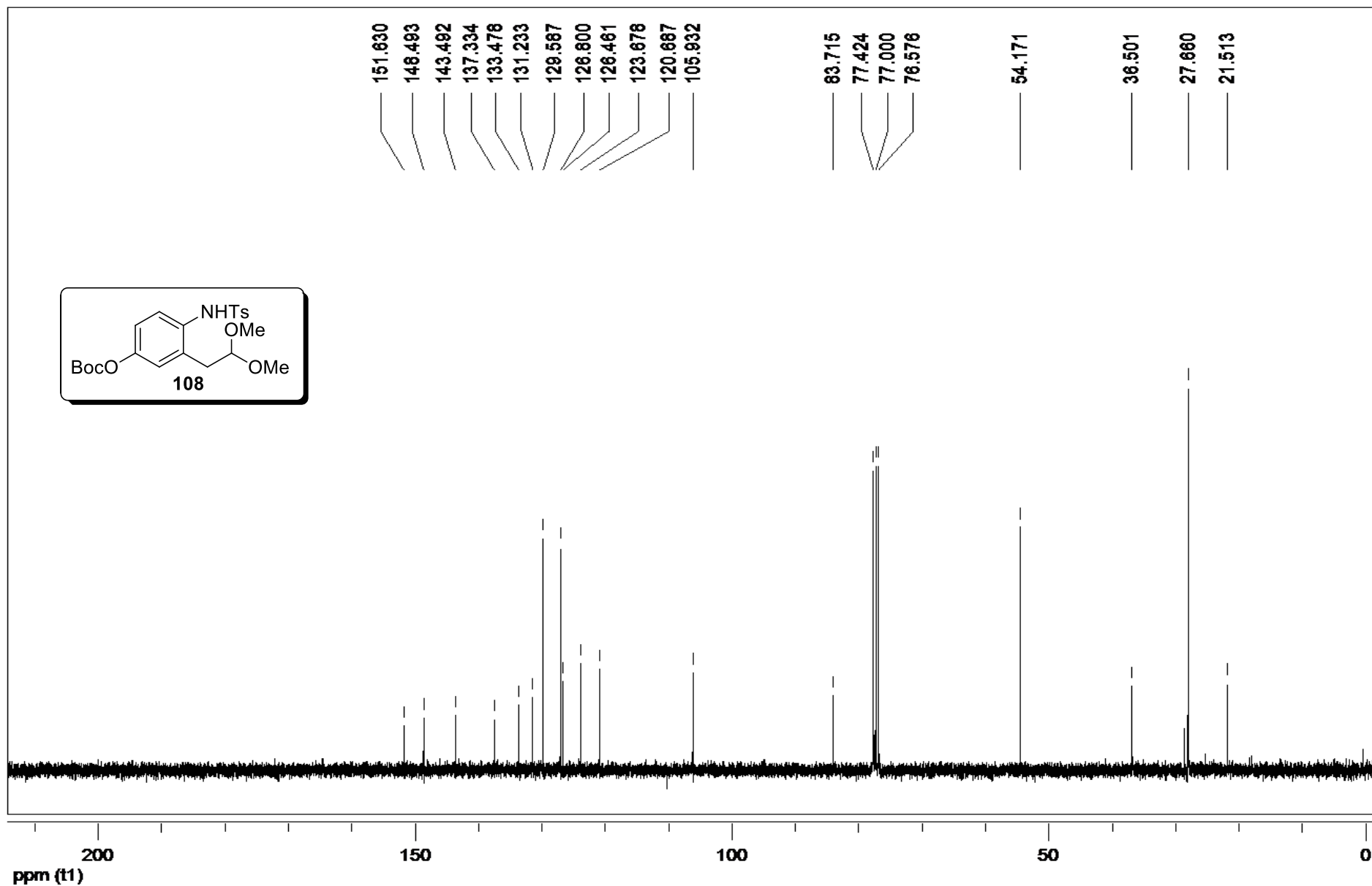
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **68**.



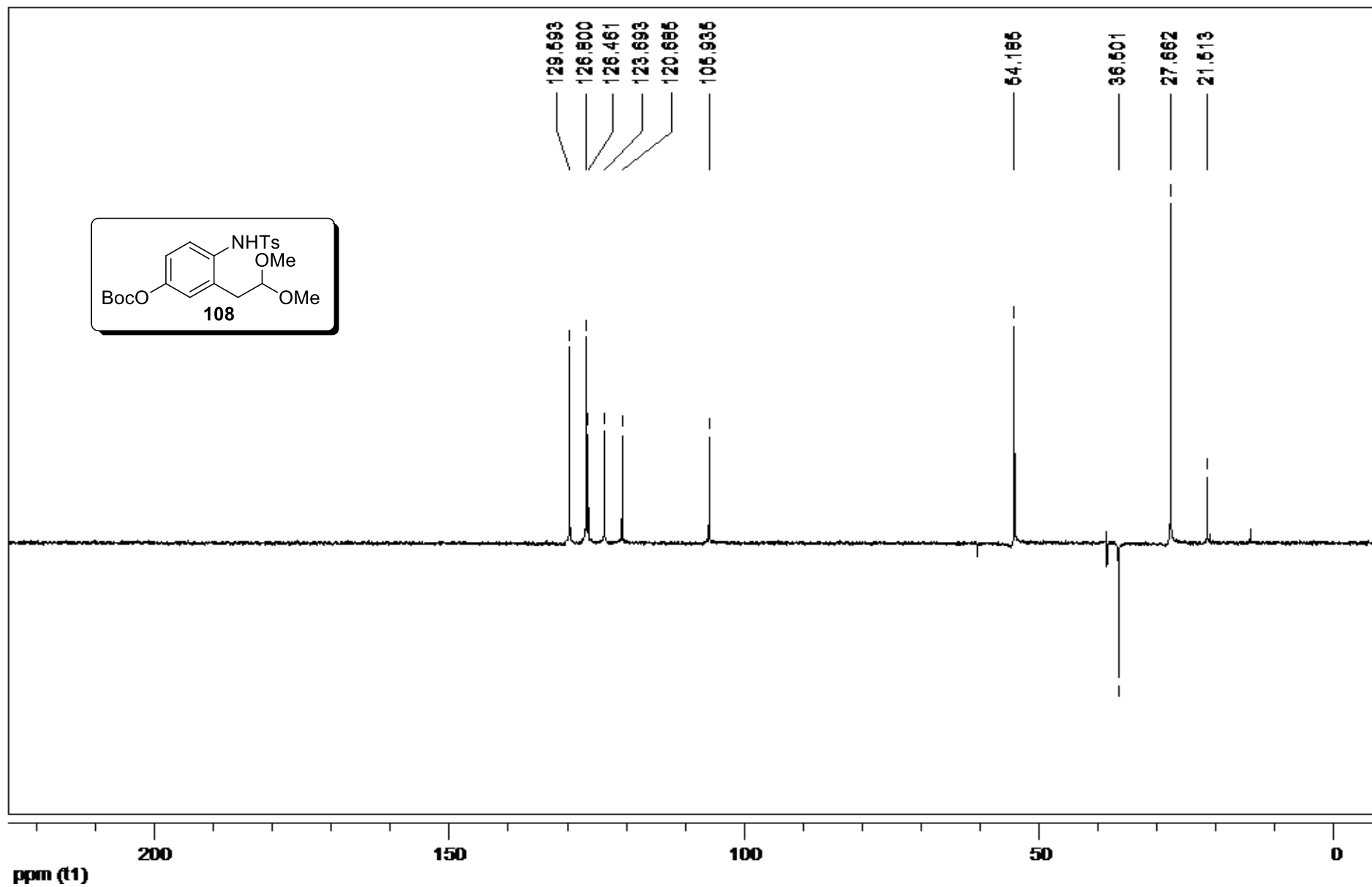
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) de **68**.



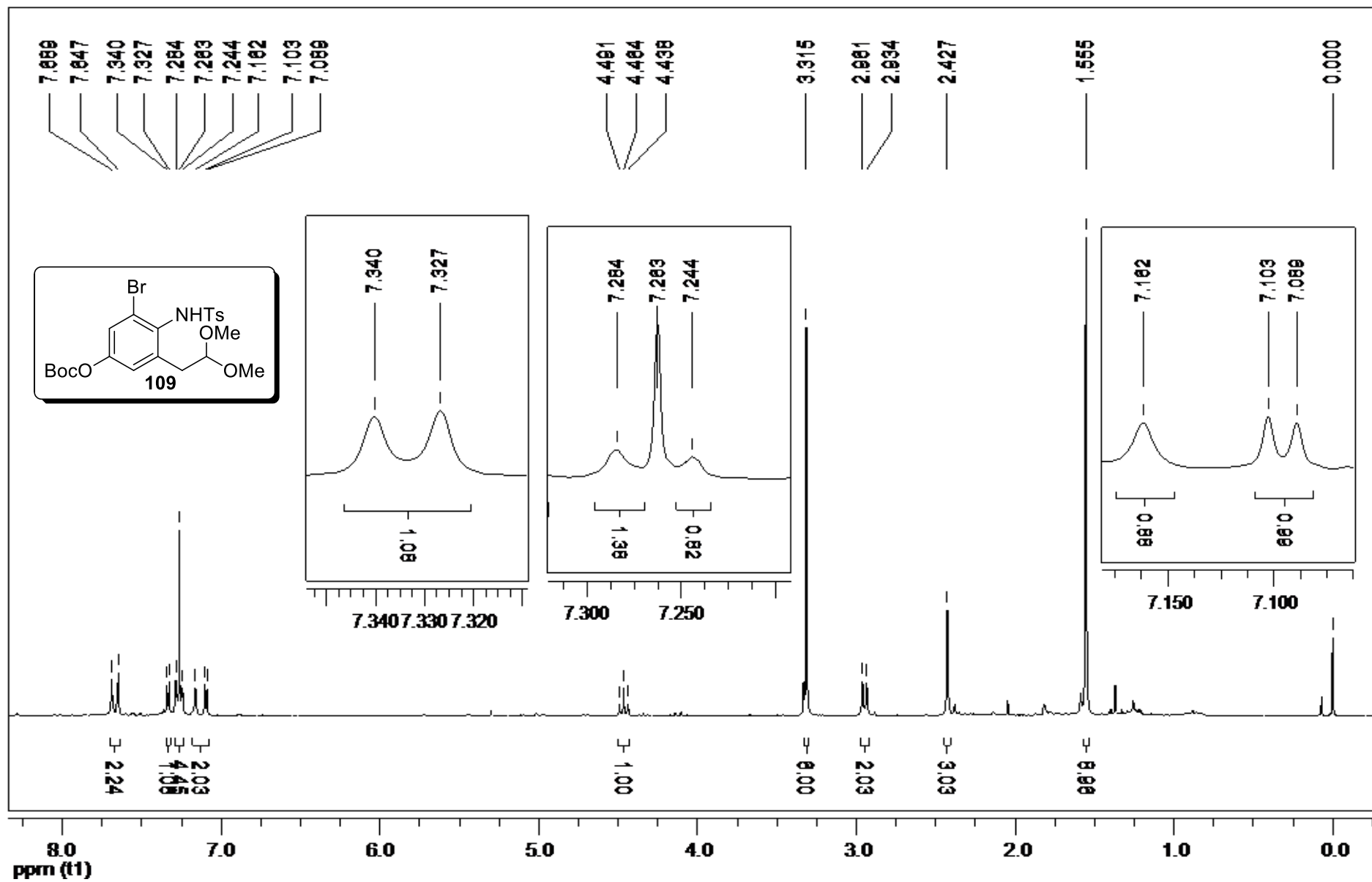
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **108**.



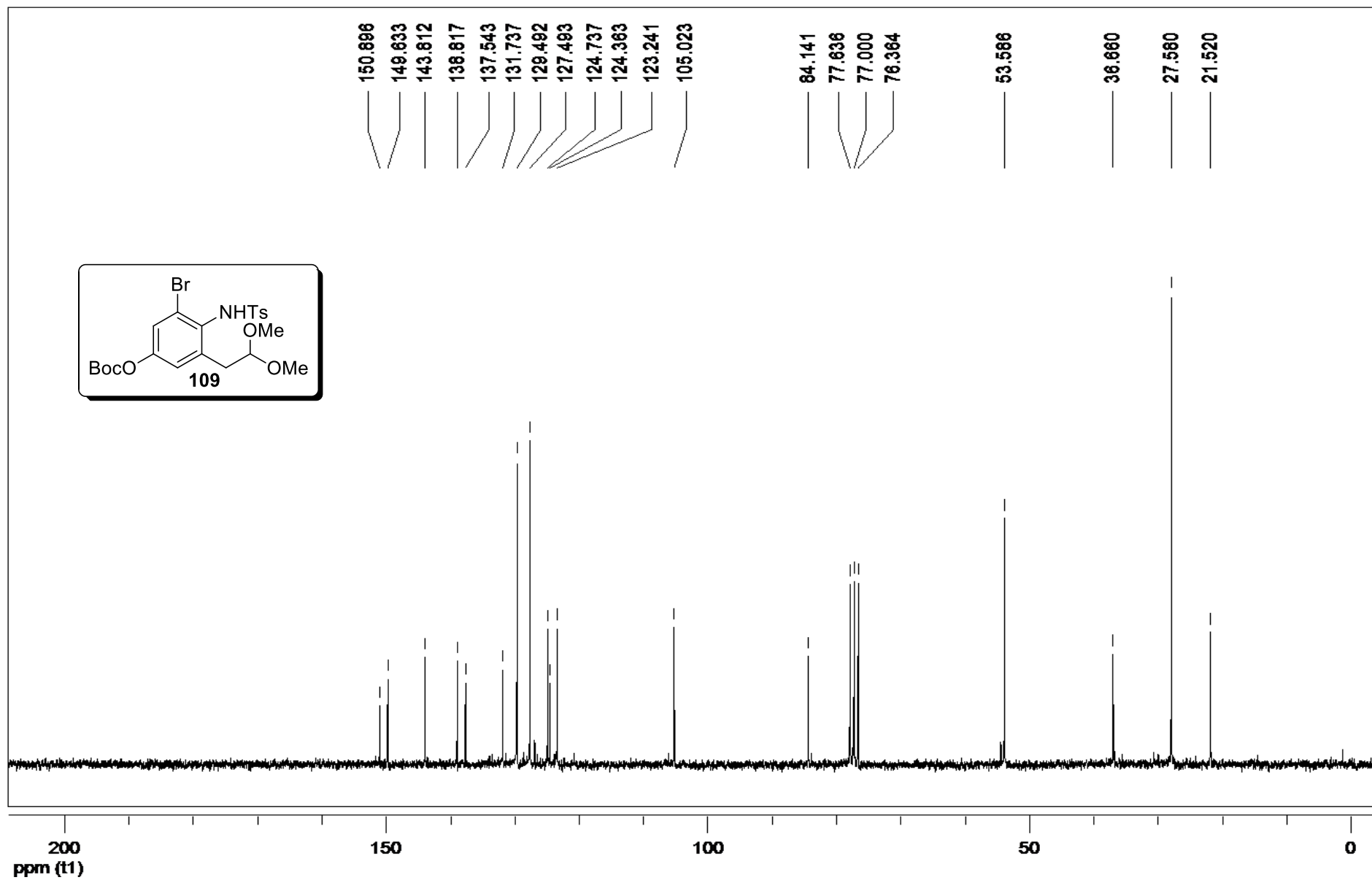
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **108**.



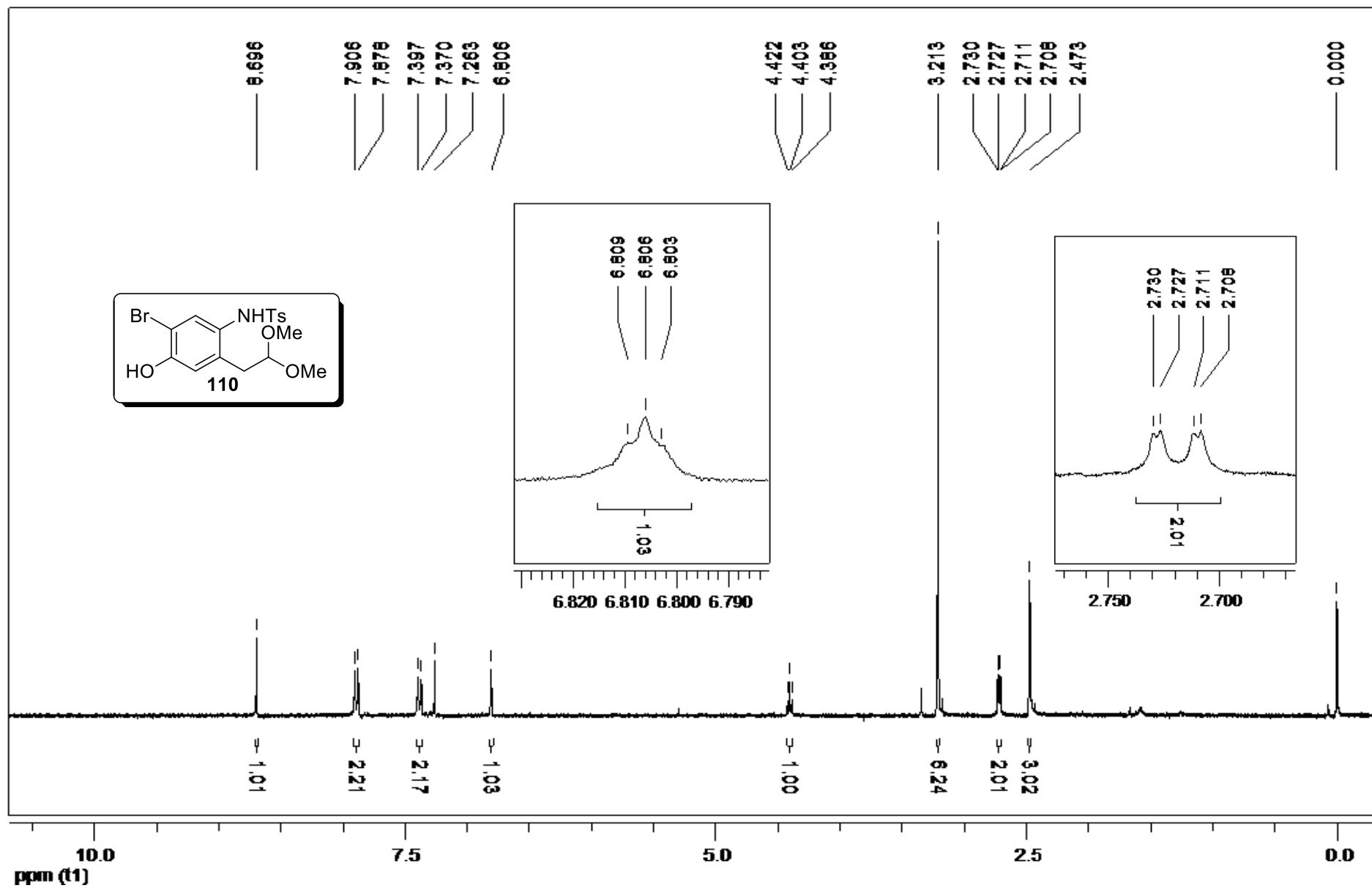
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **108**.



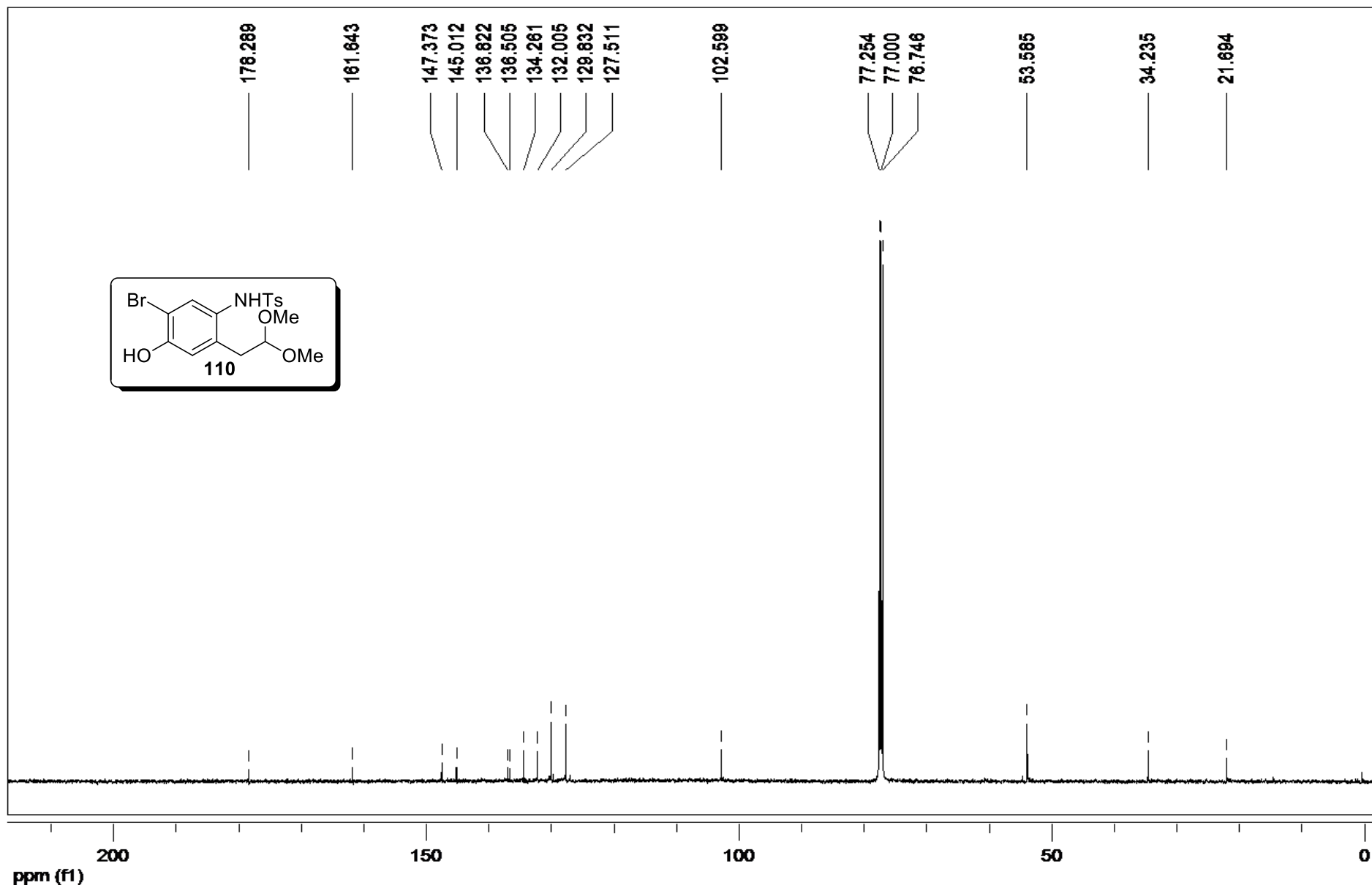
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **109**.



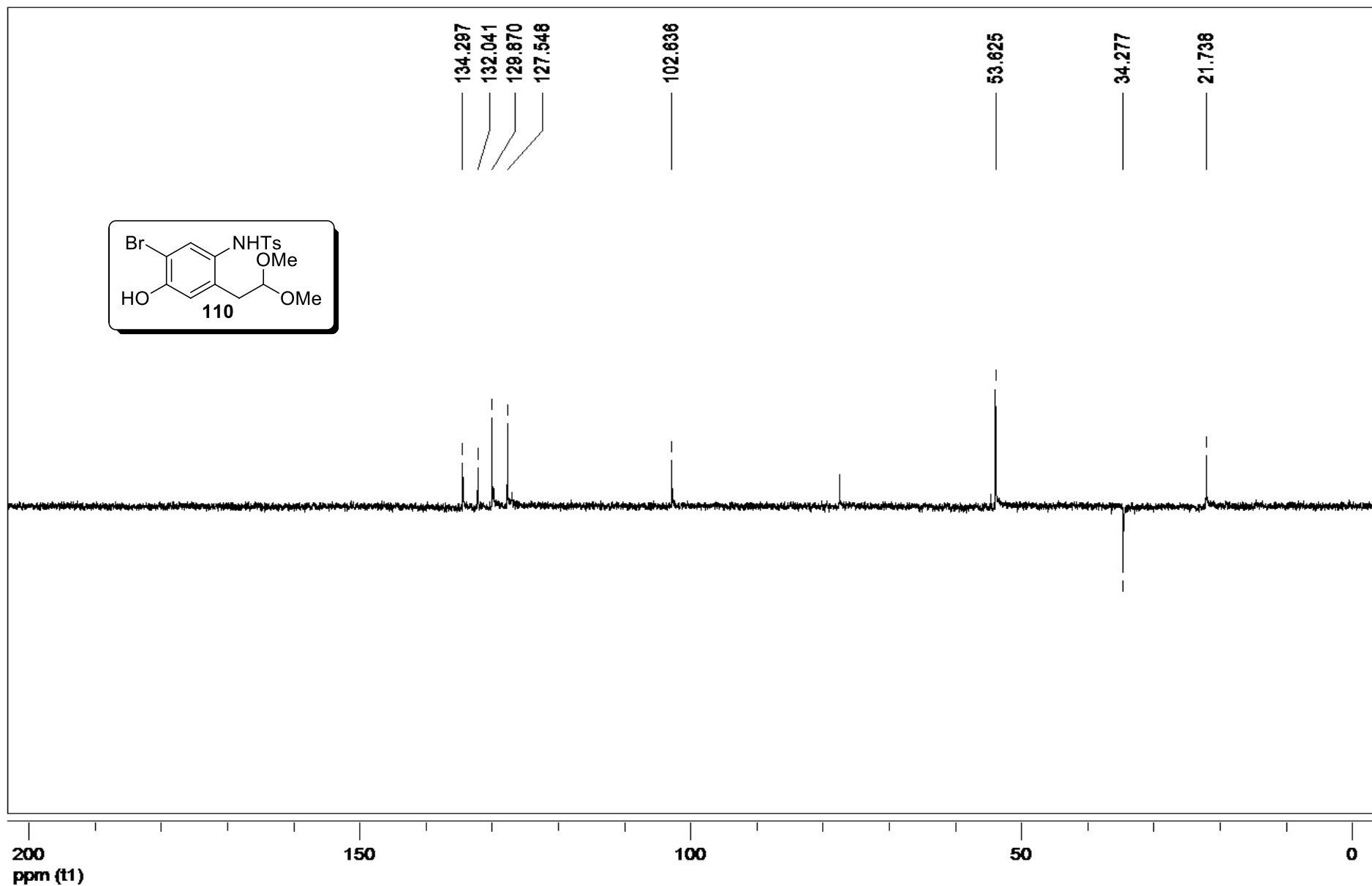
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **109**.



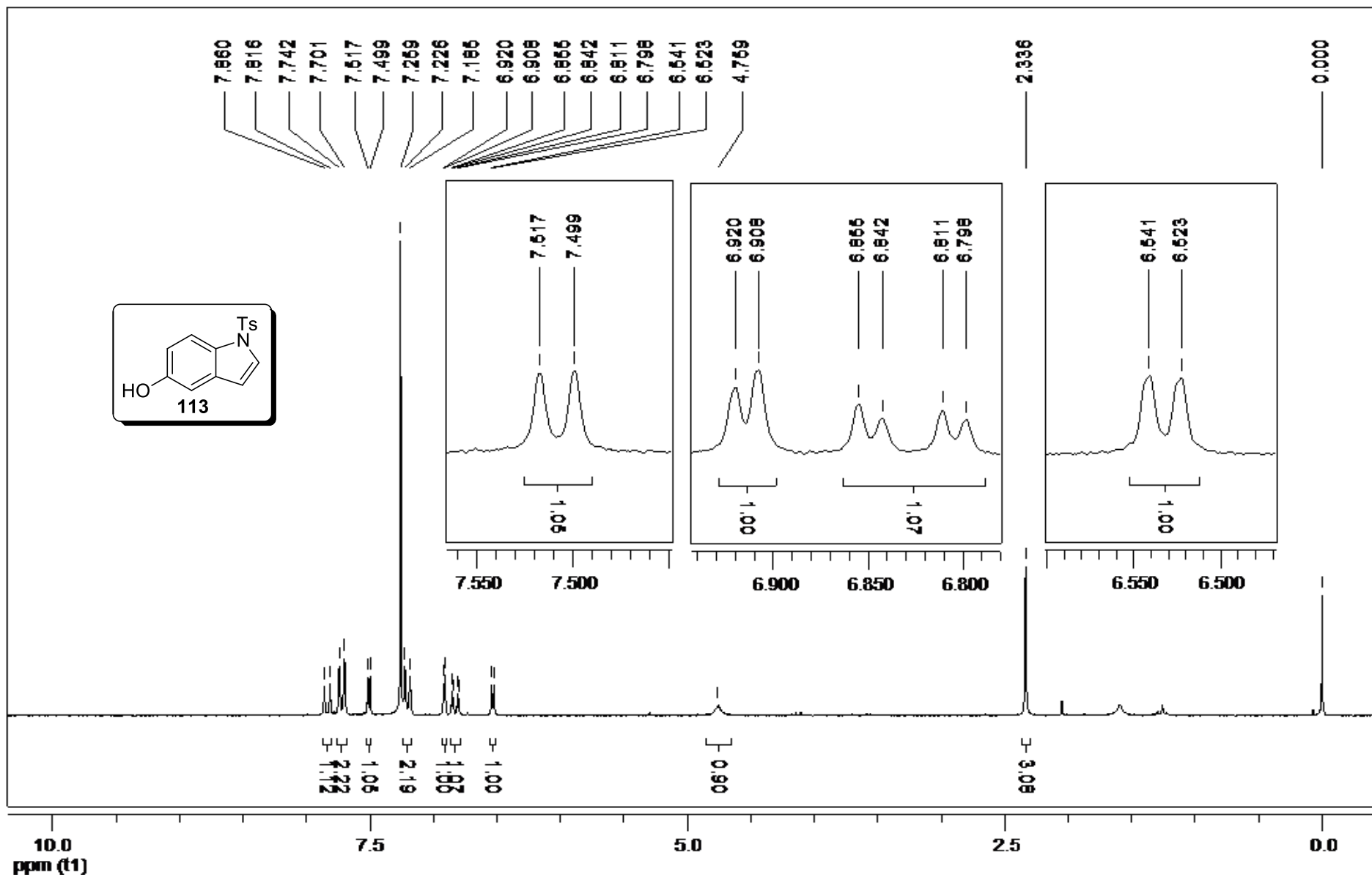
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **110**.



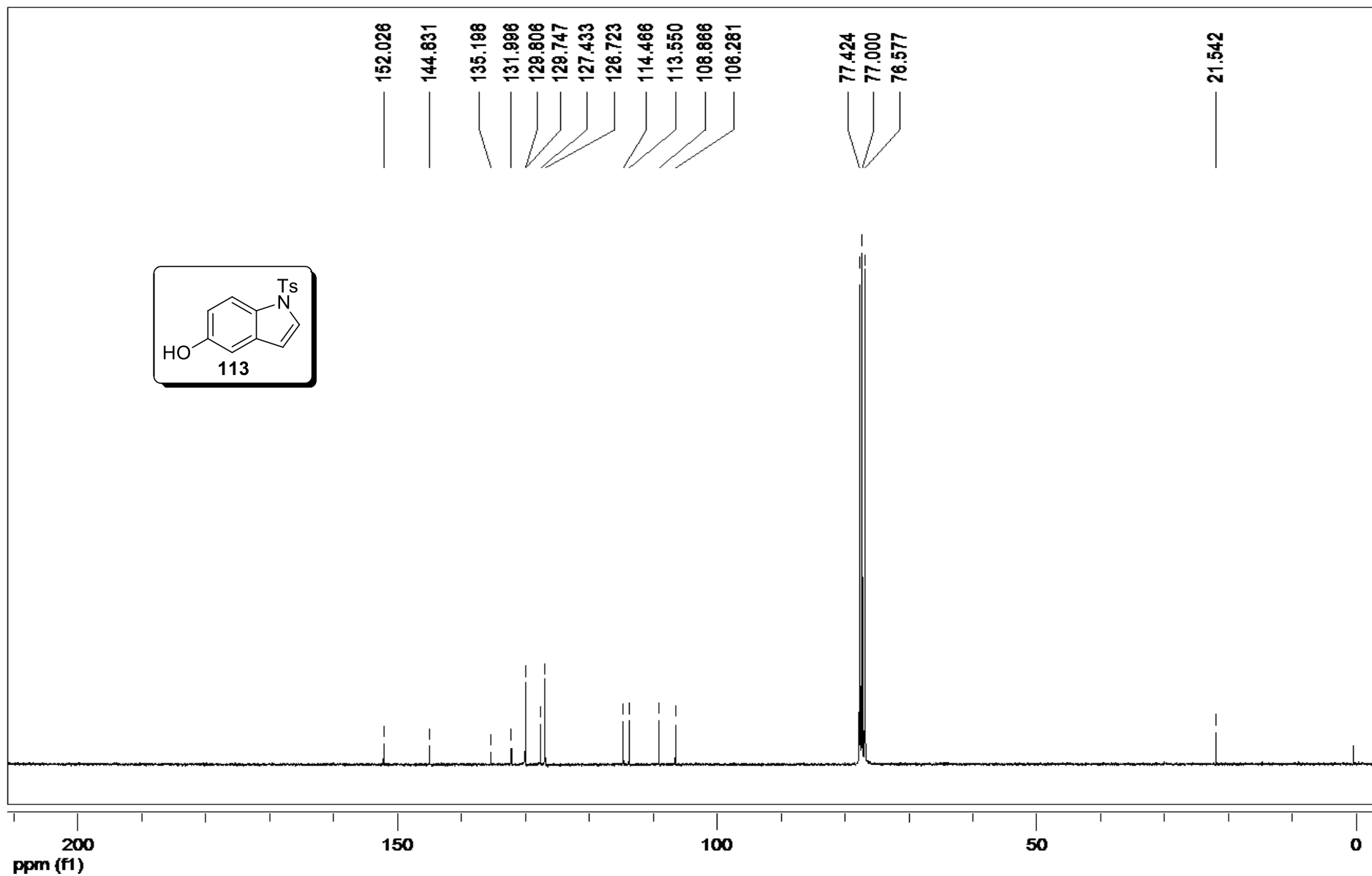
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **110**.



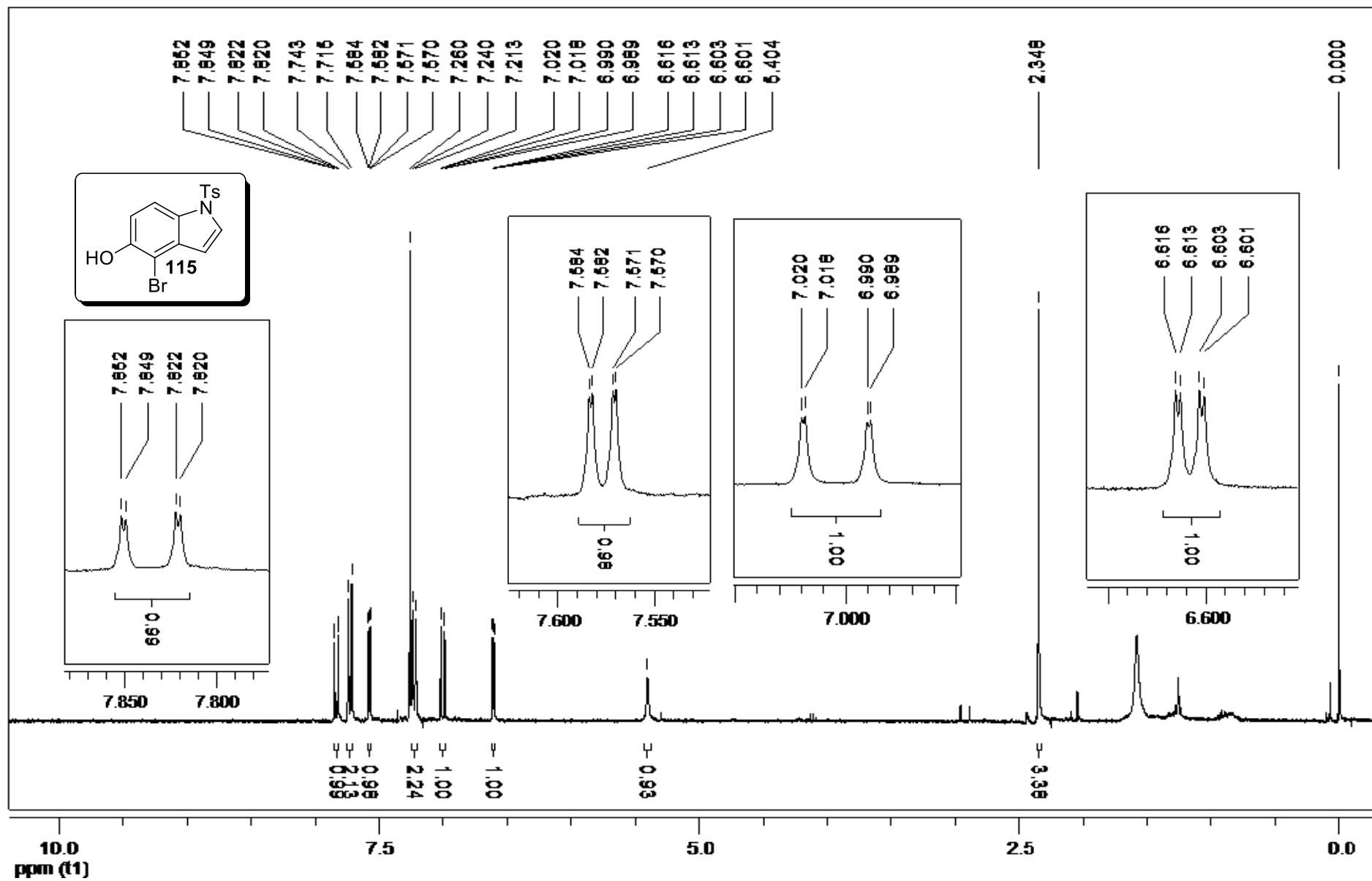
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **110**.



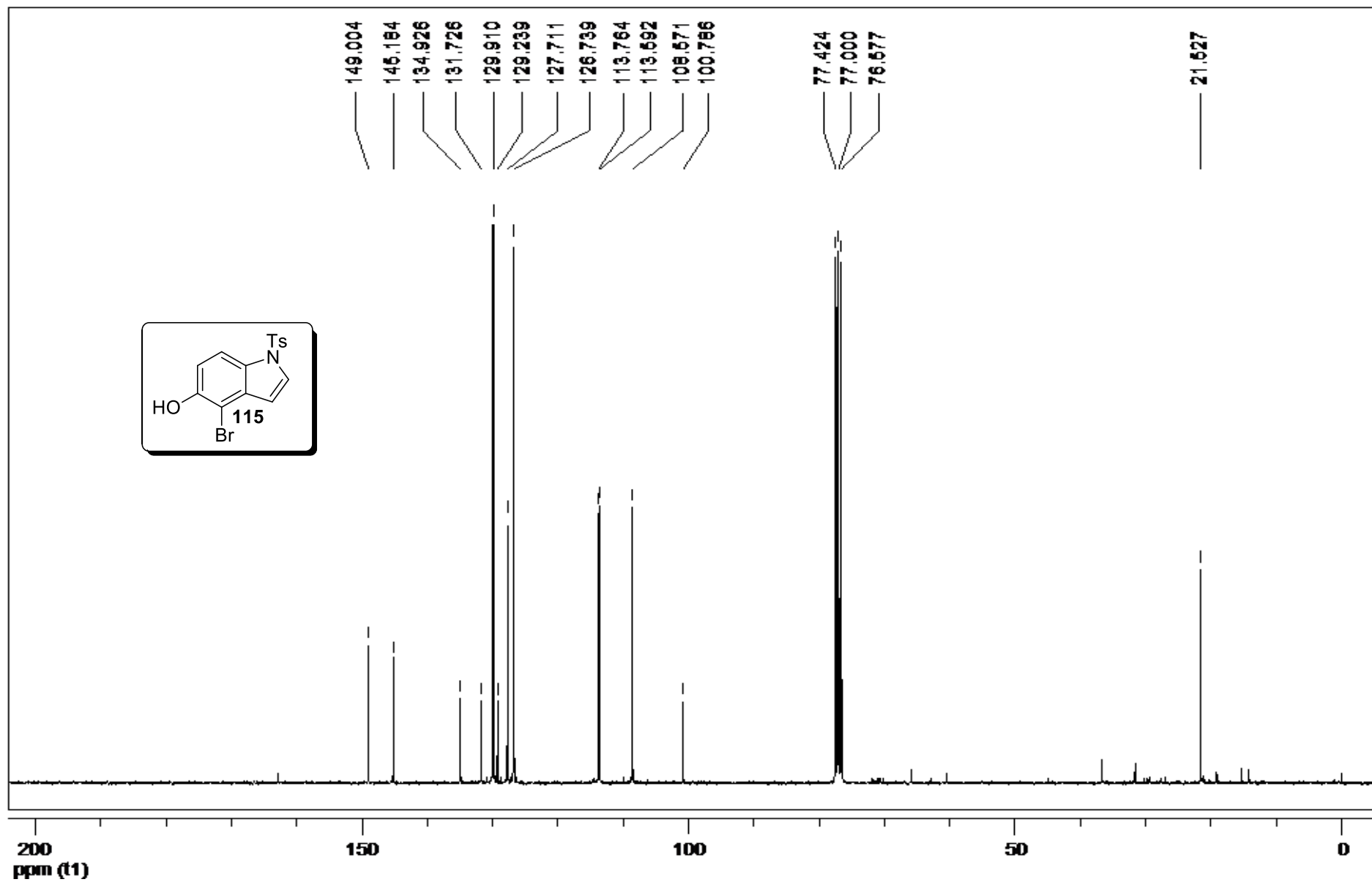
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **113**.



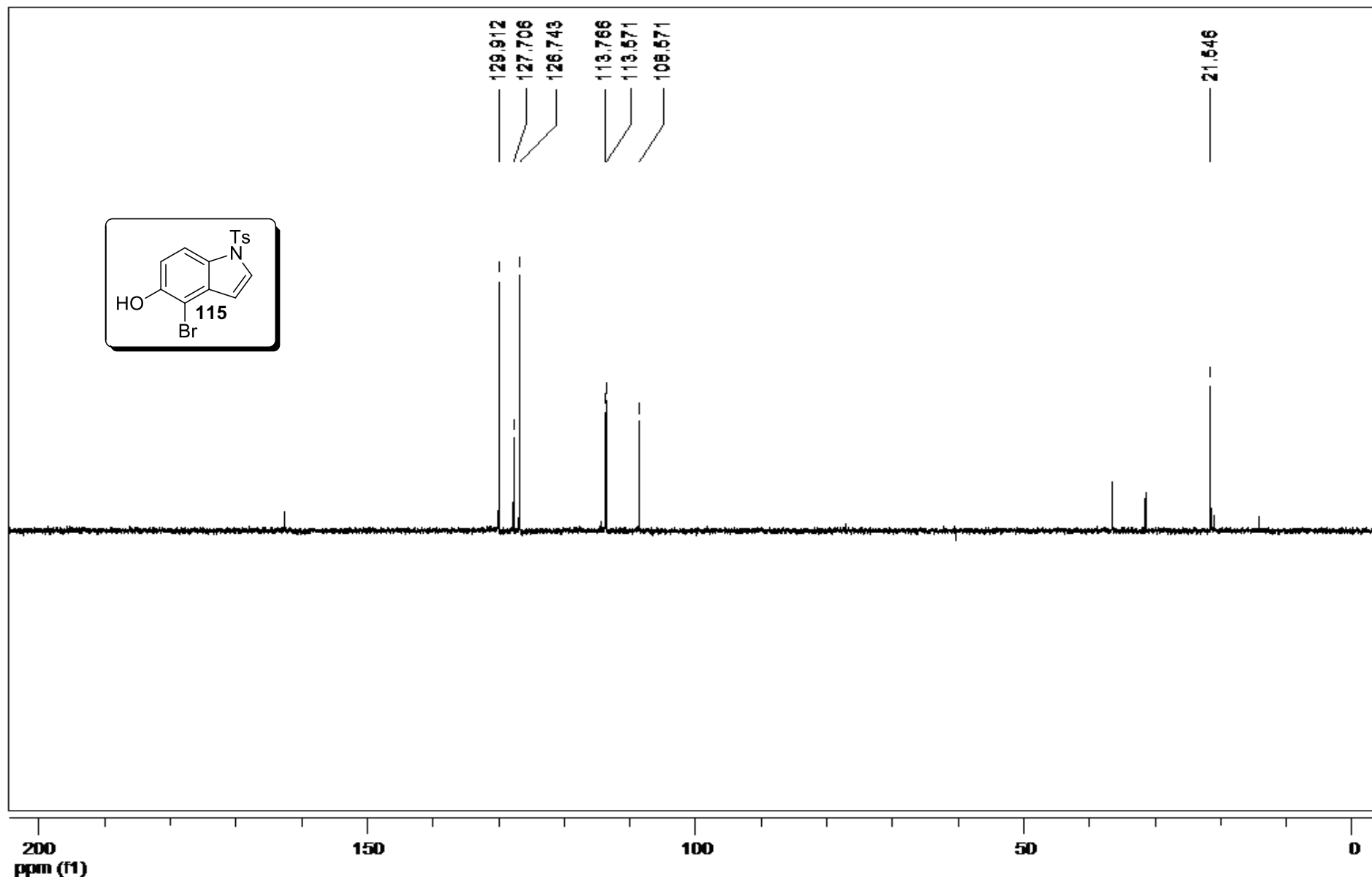
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **113**.



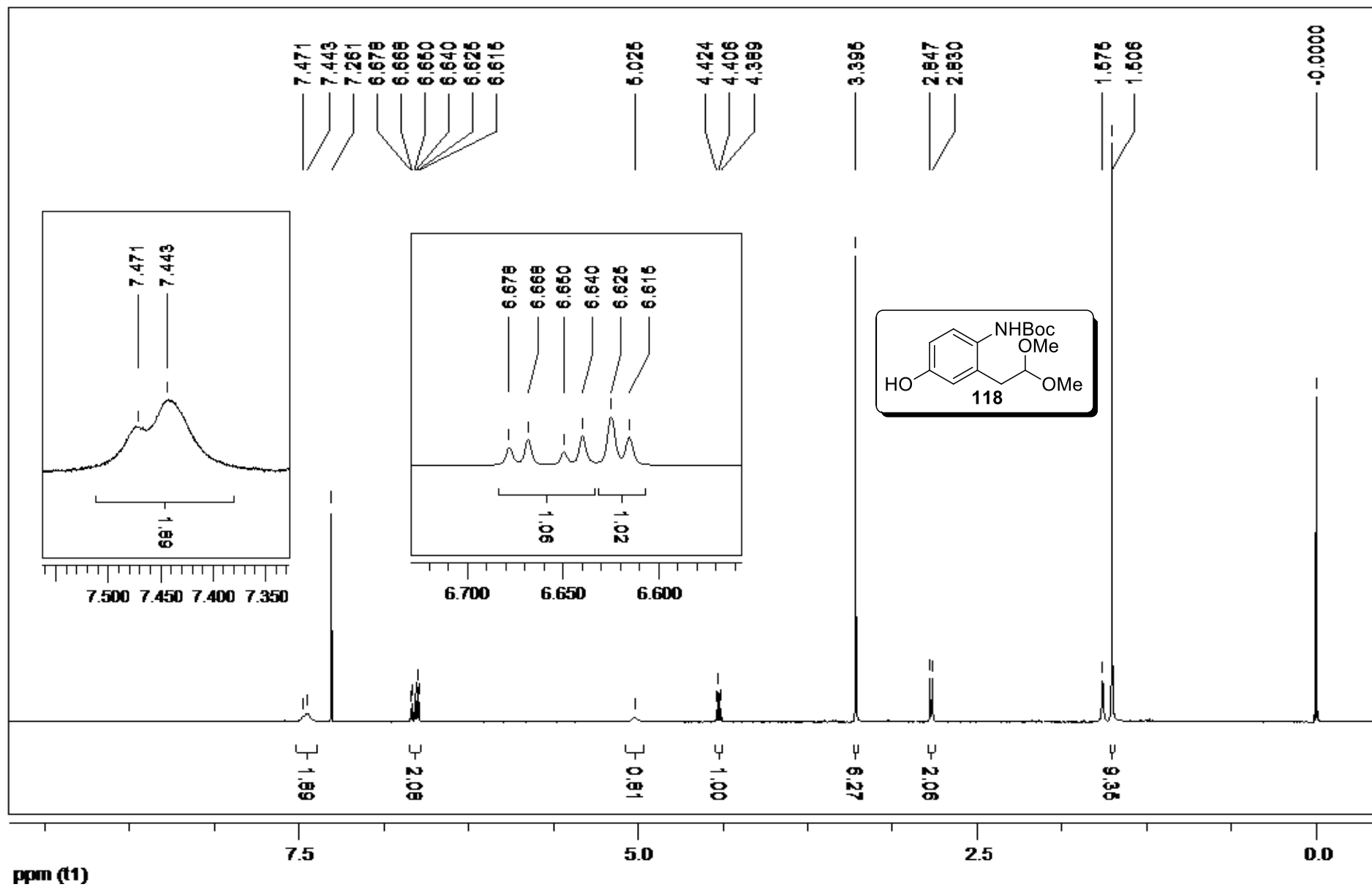
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 115.



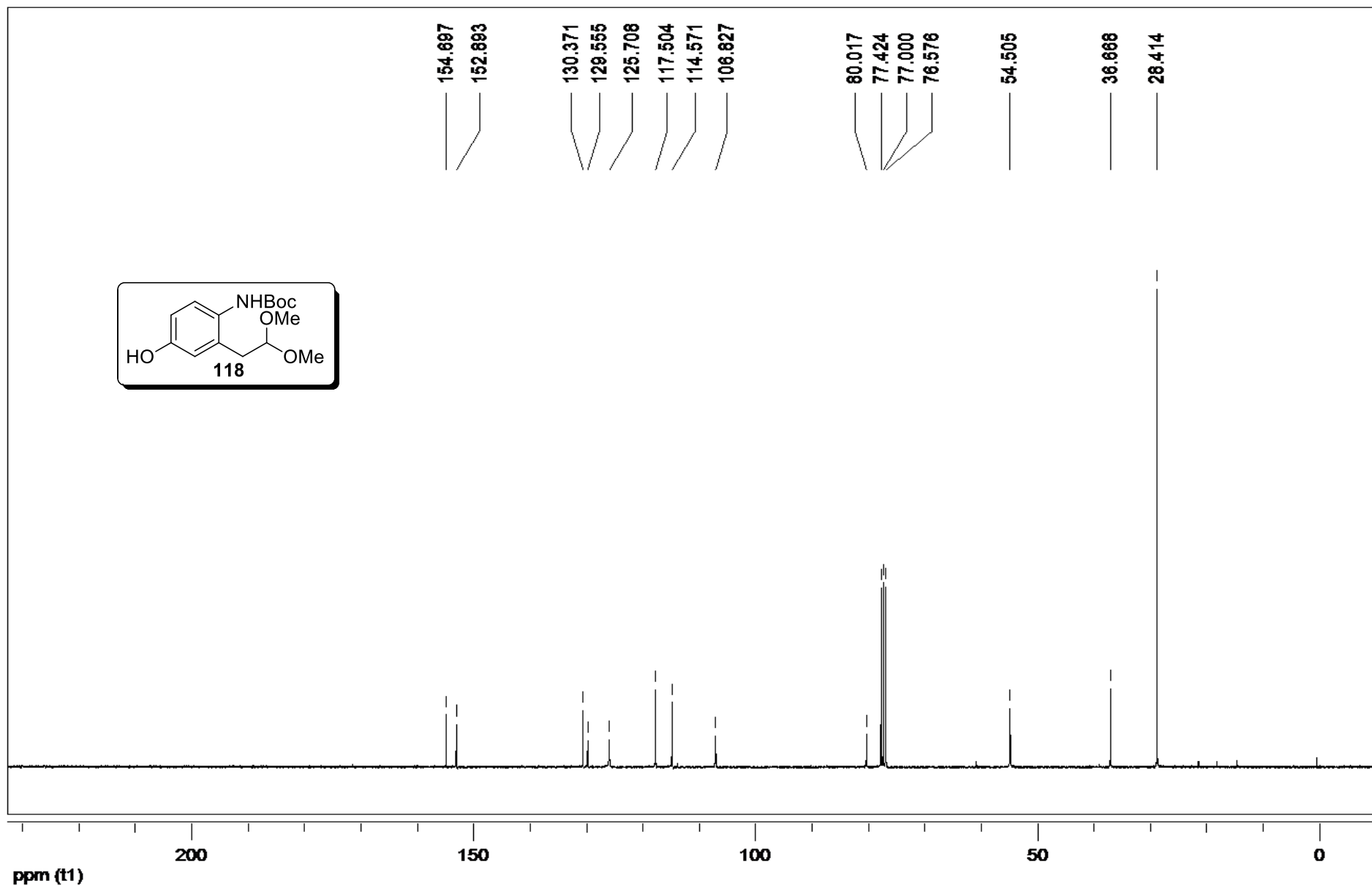
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 115.



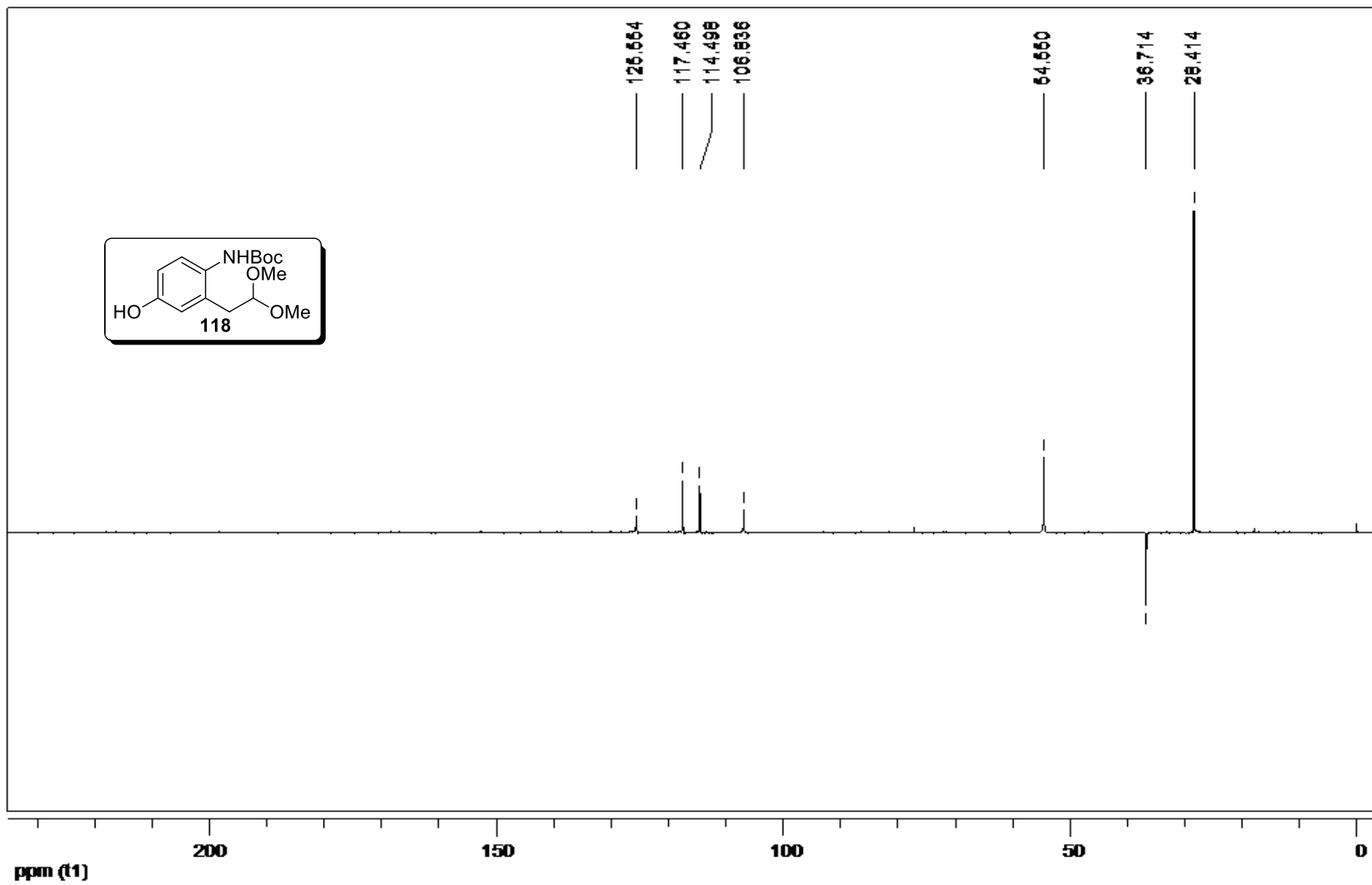
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **115**.



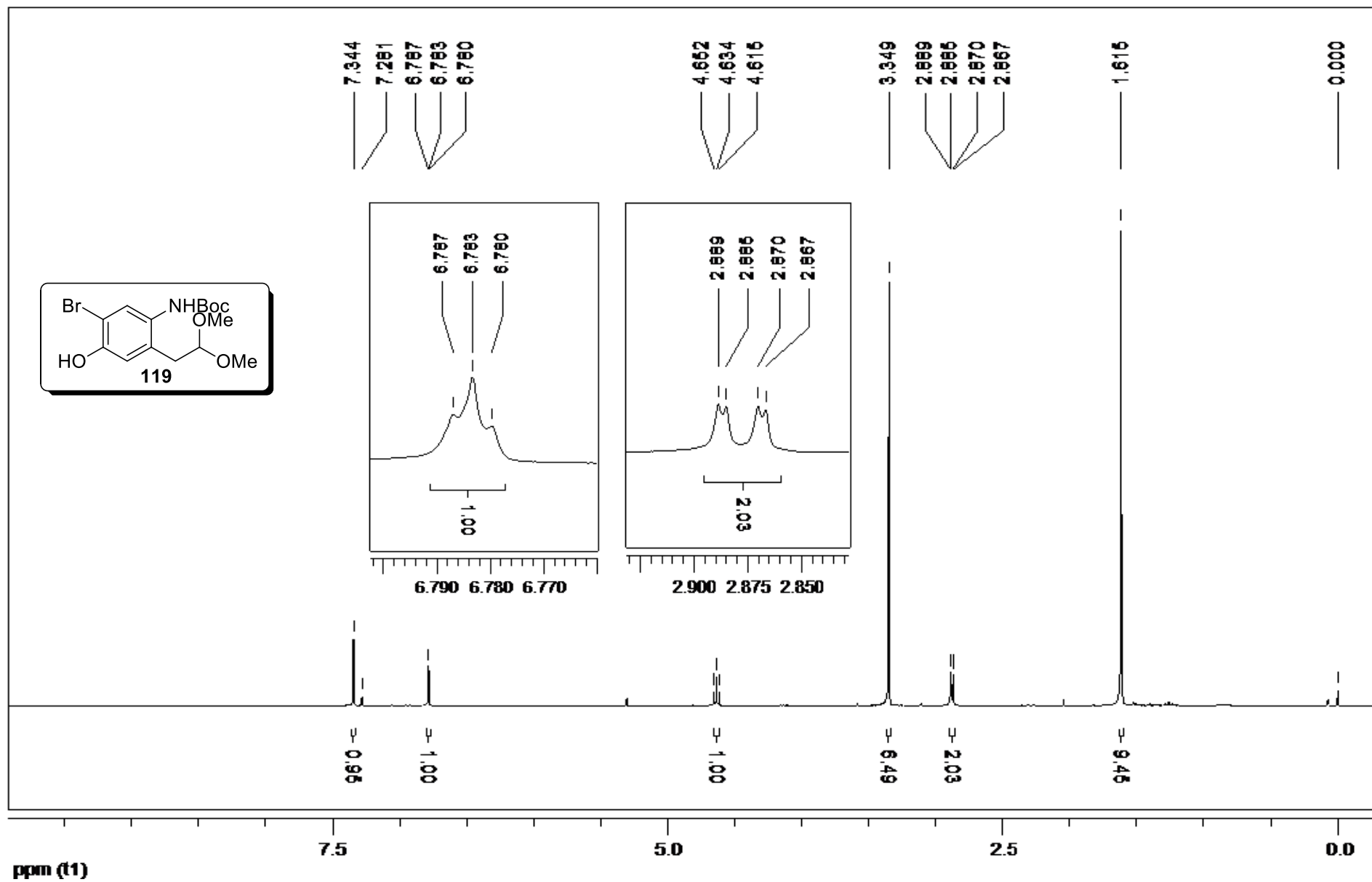
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **118**.



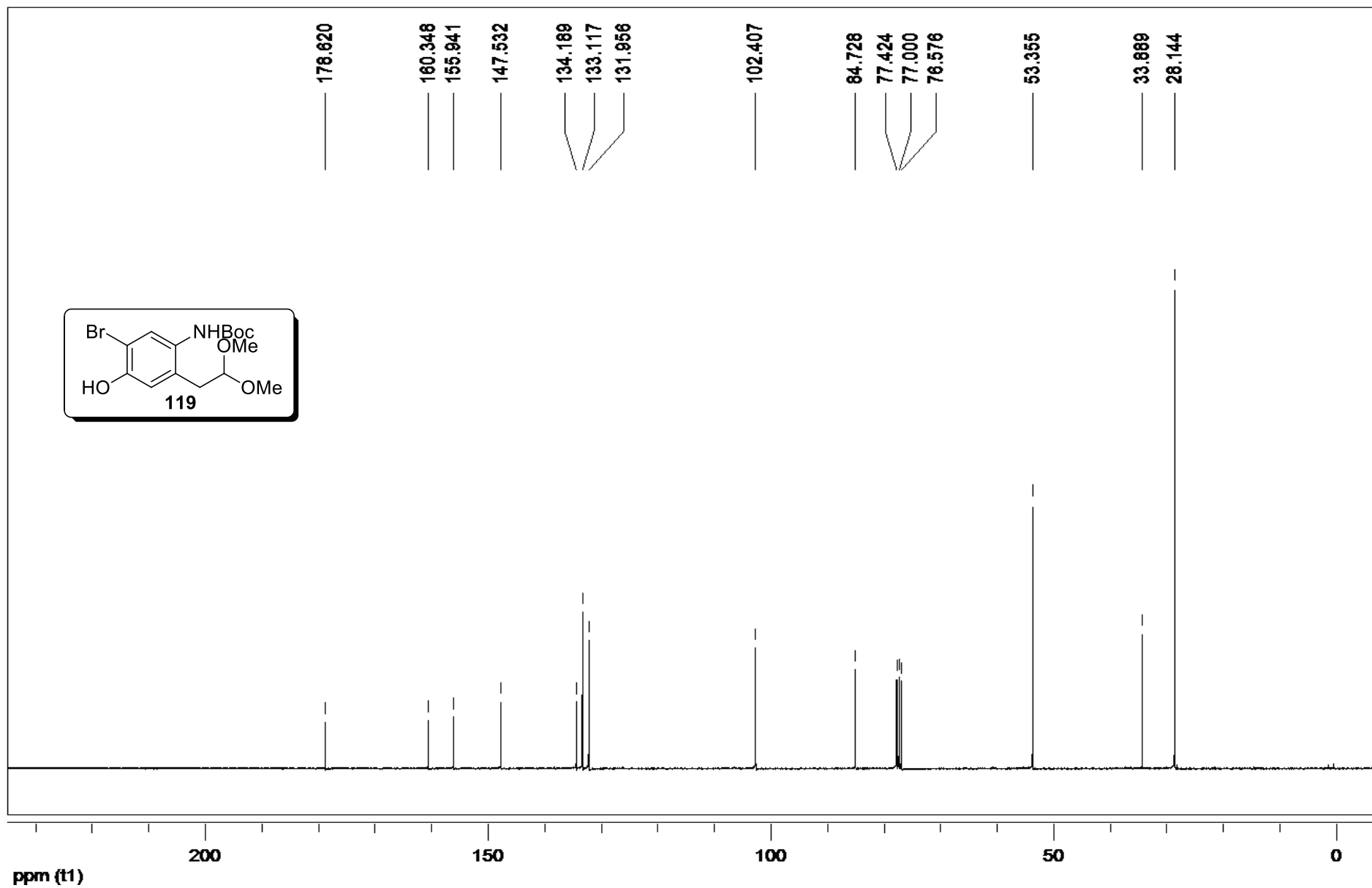
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **118**.



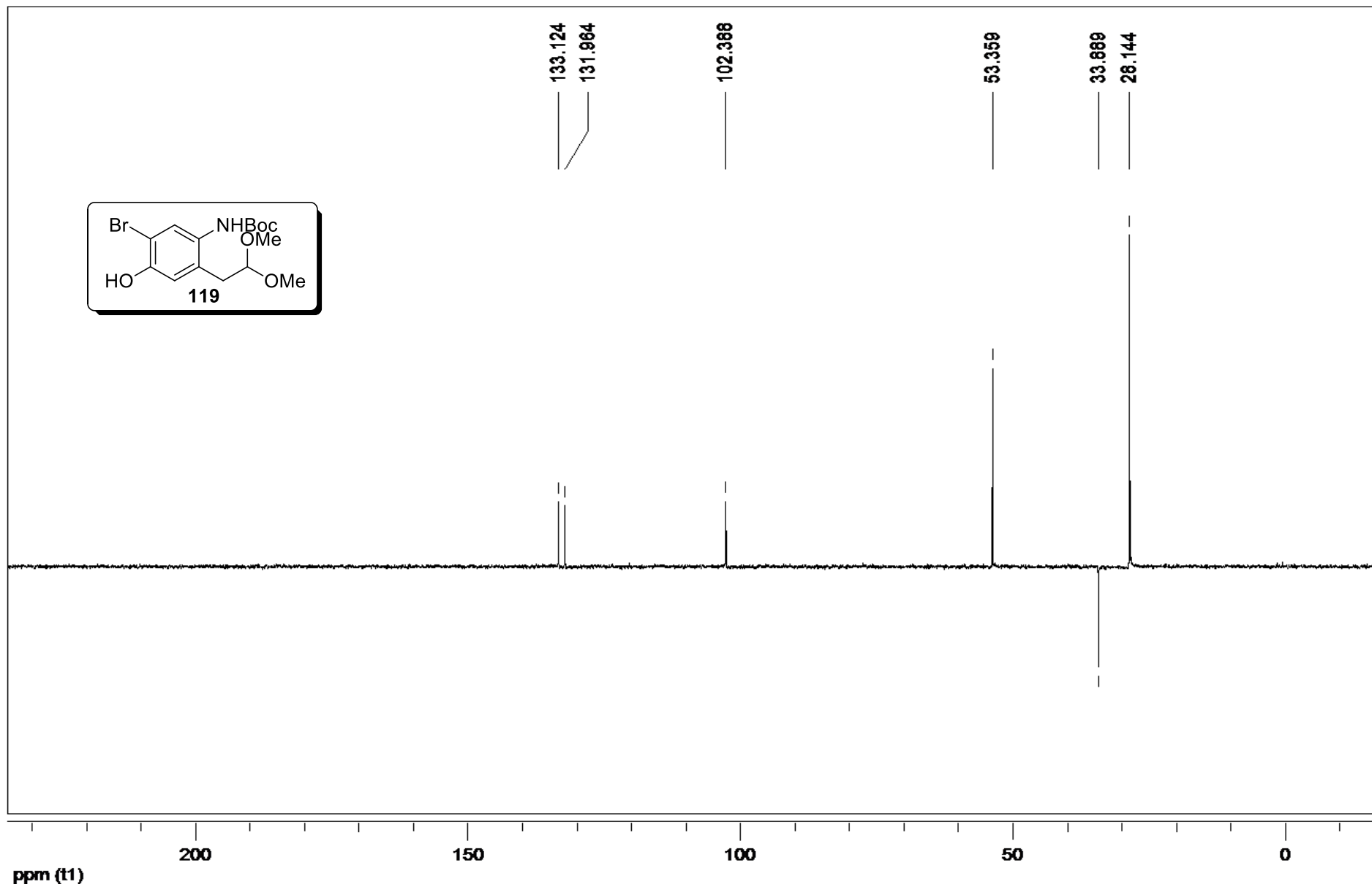
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **118**.



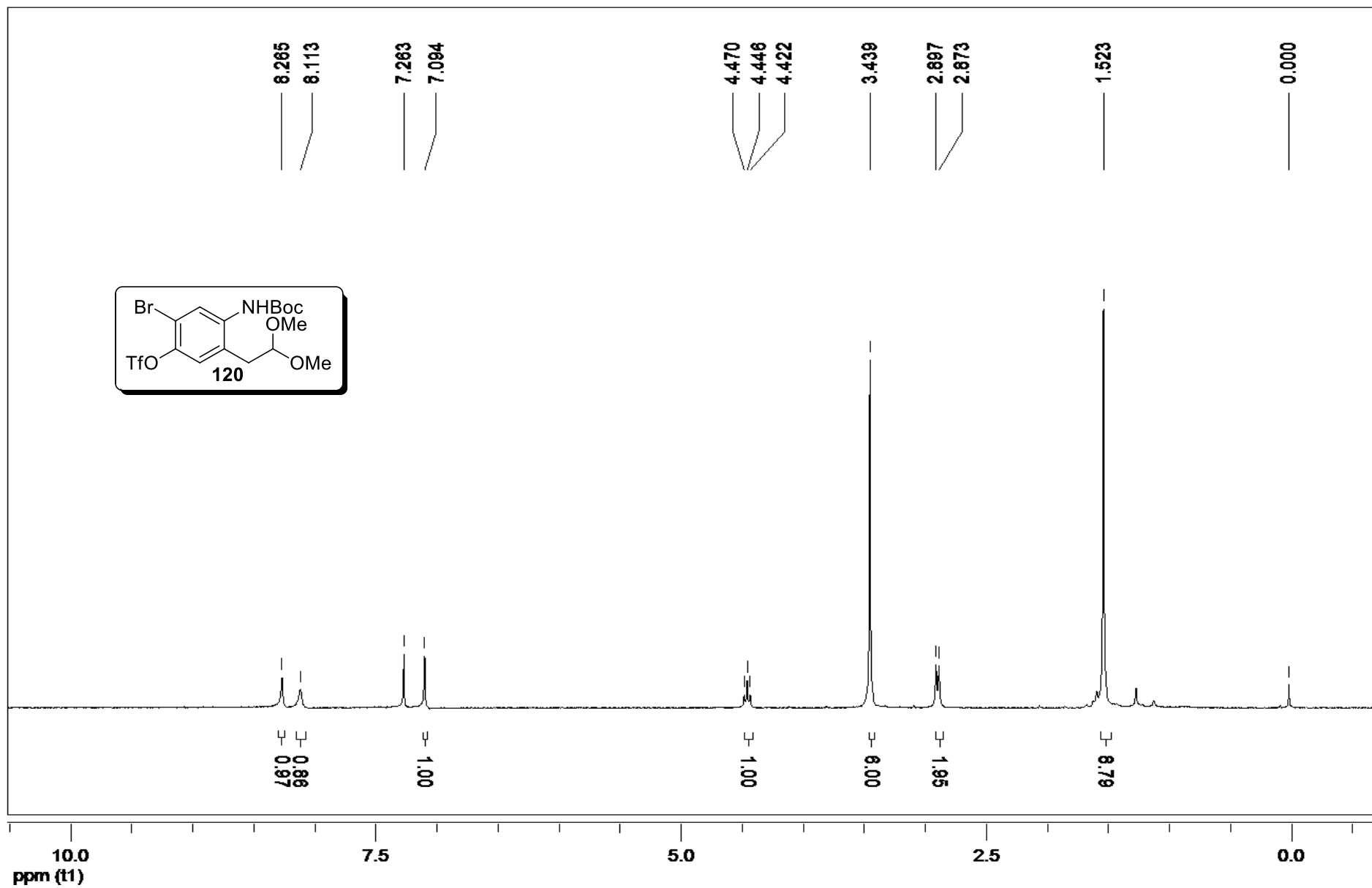
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **119**.



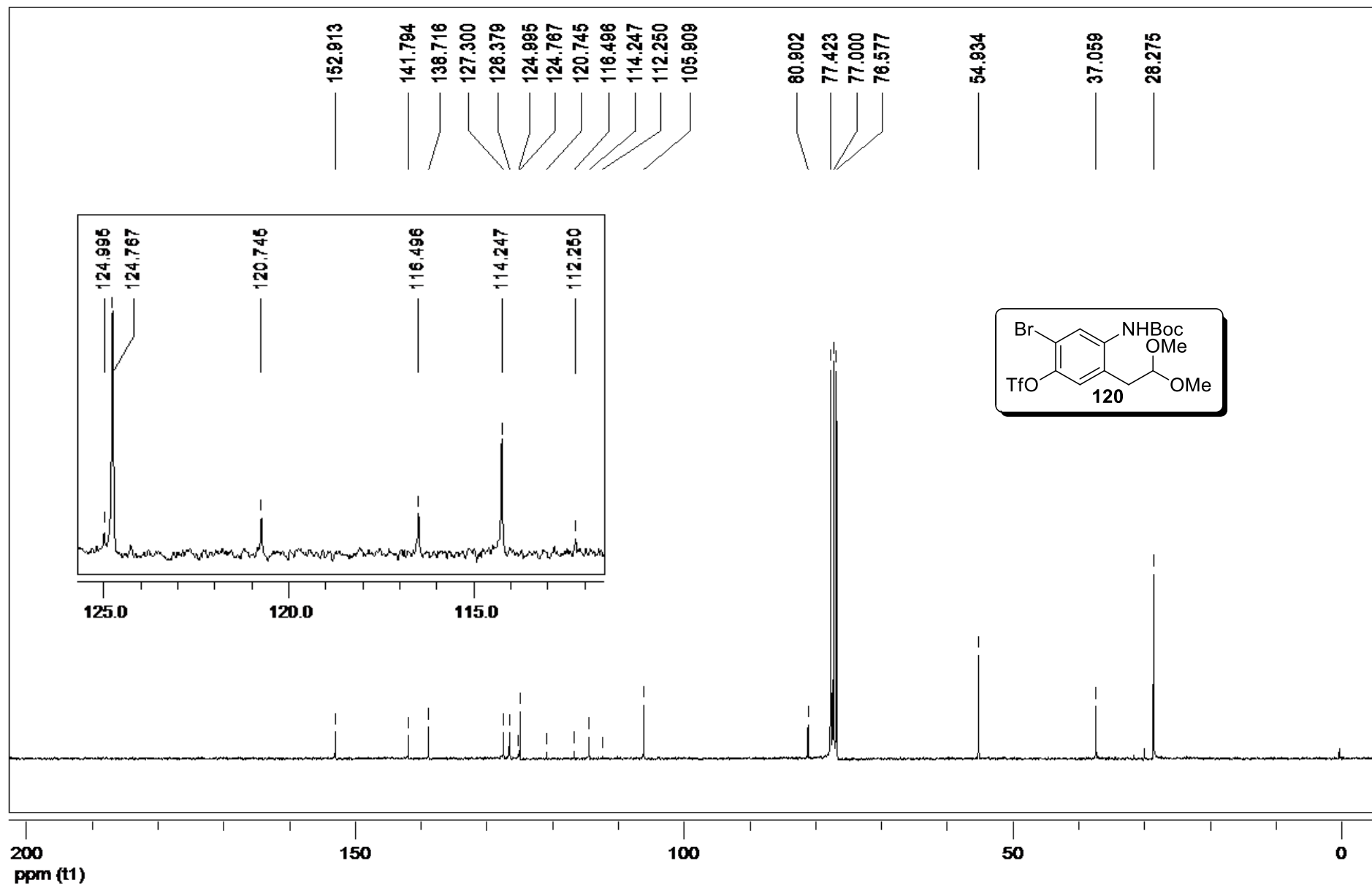
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **119**.



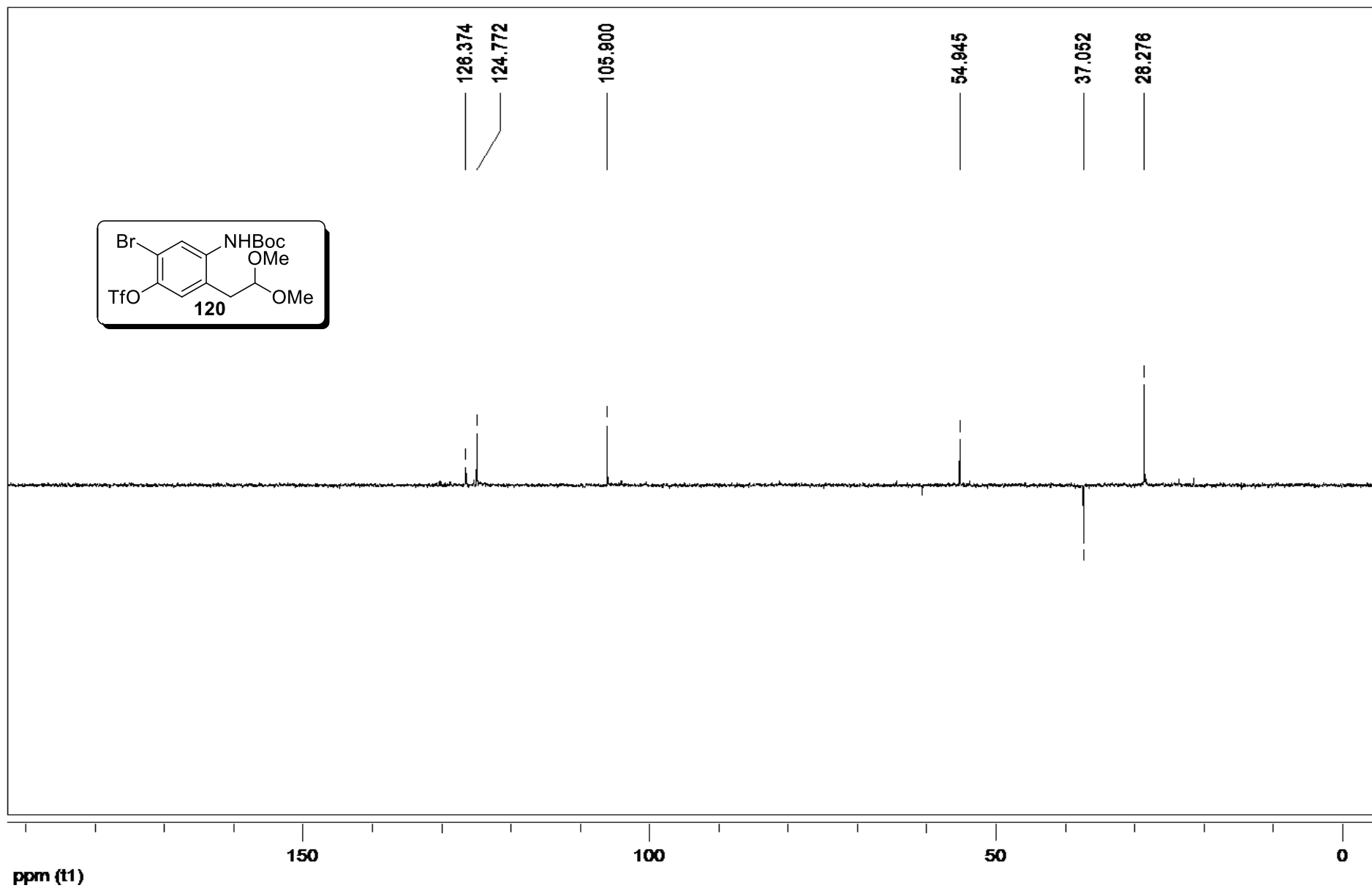
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **119**.



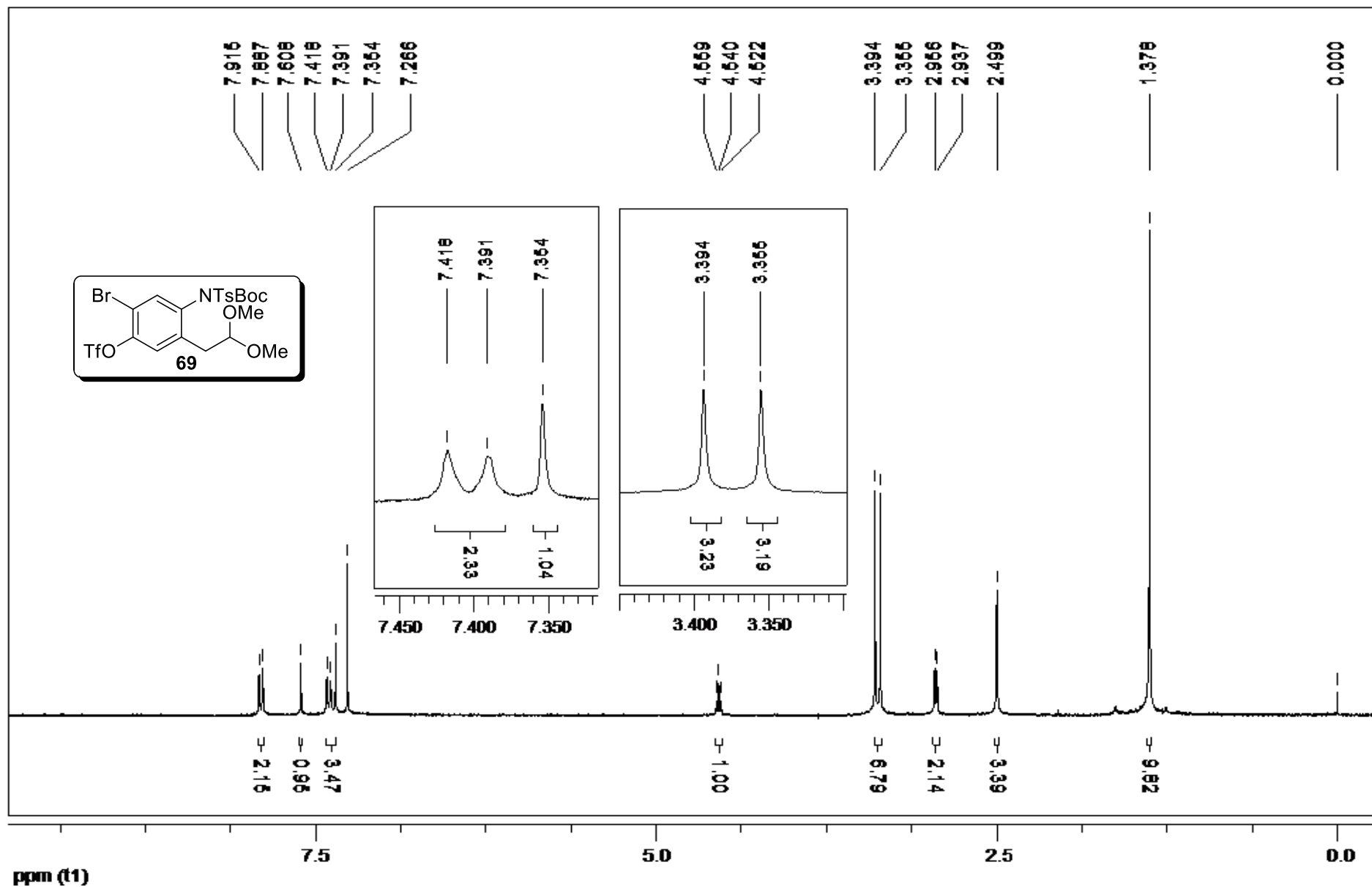
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **120**.



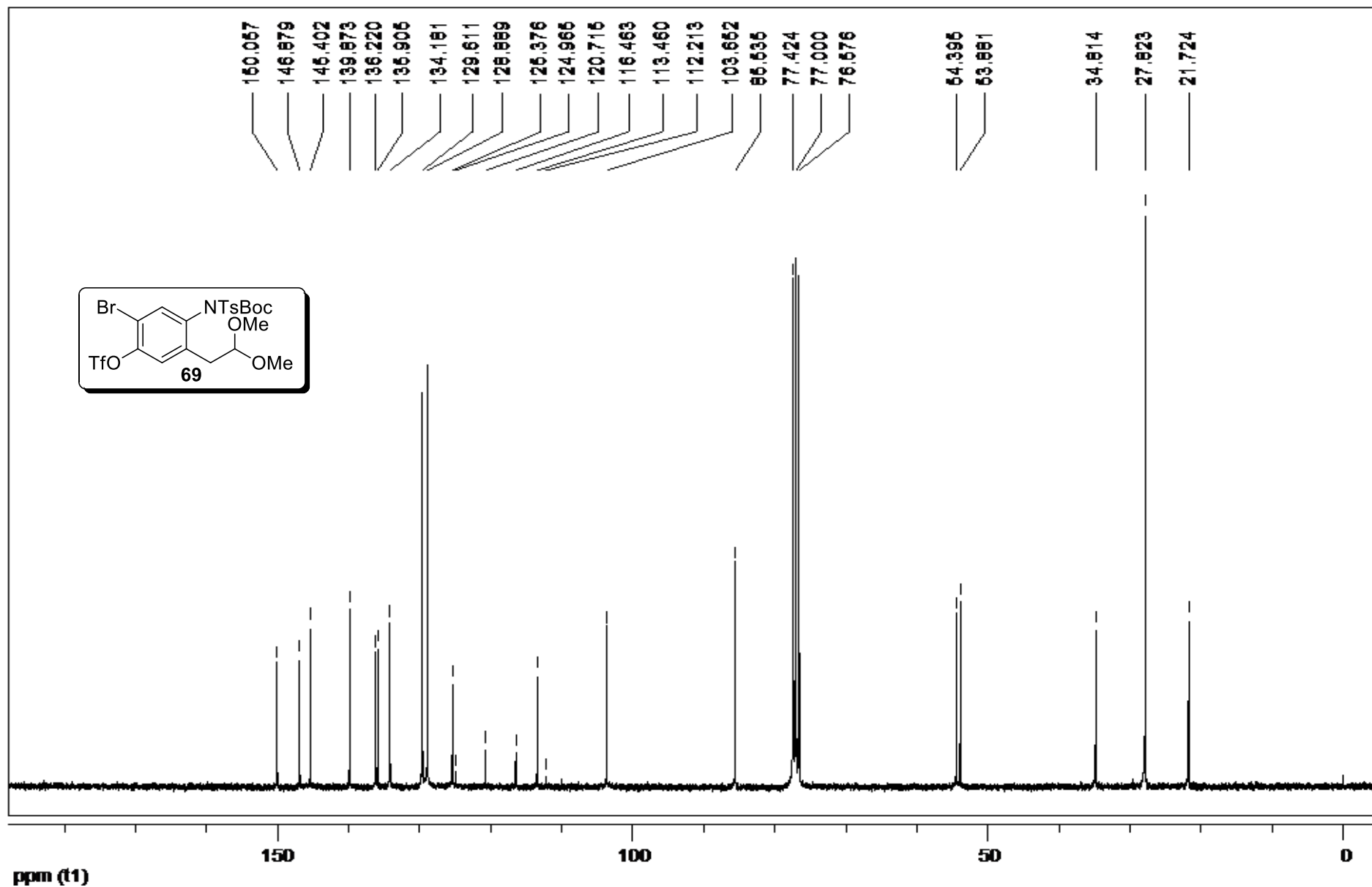
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **120**.



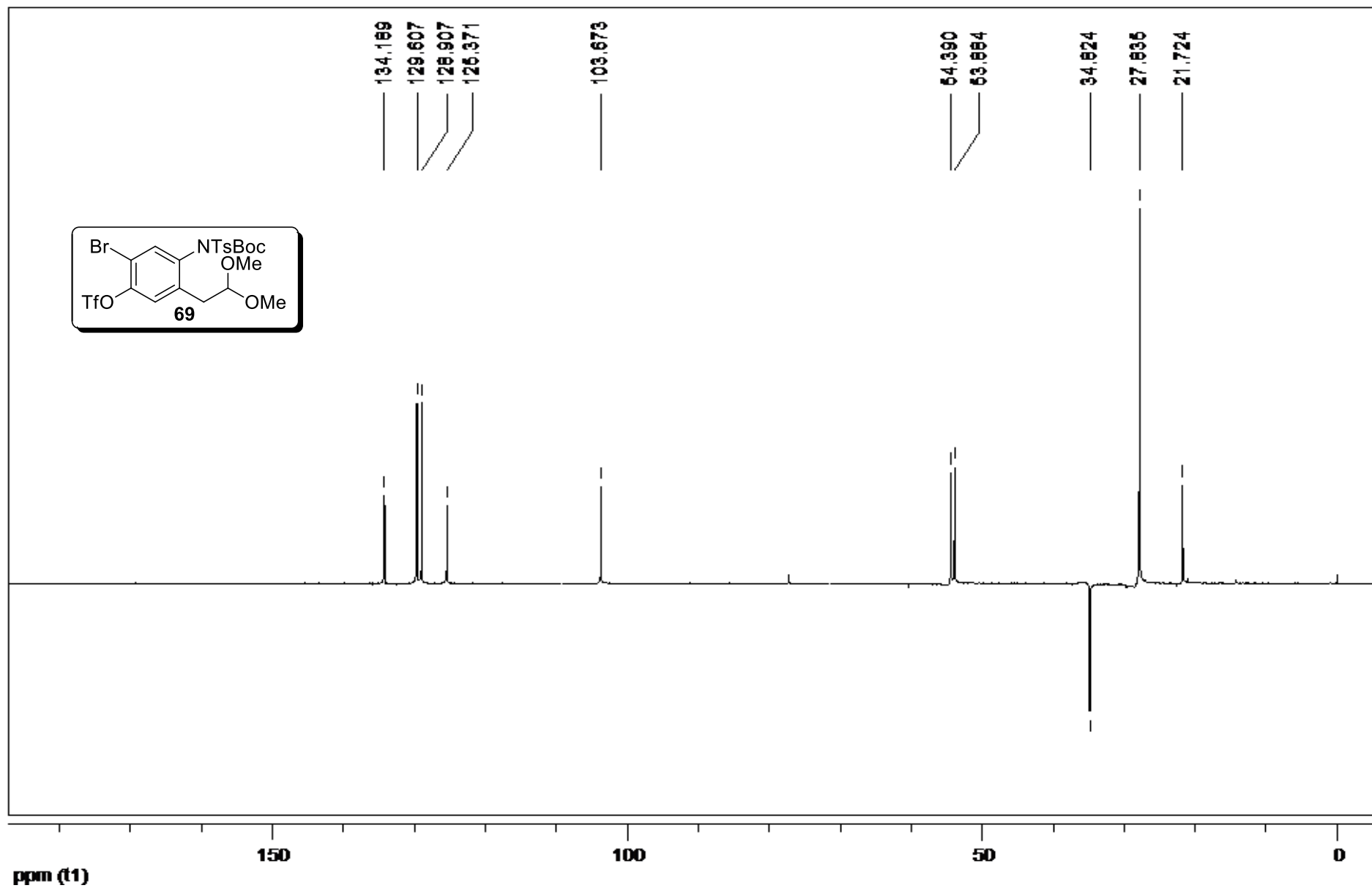
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **120**.



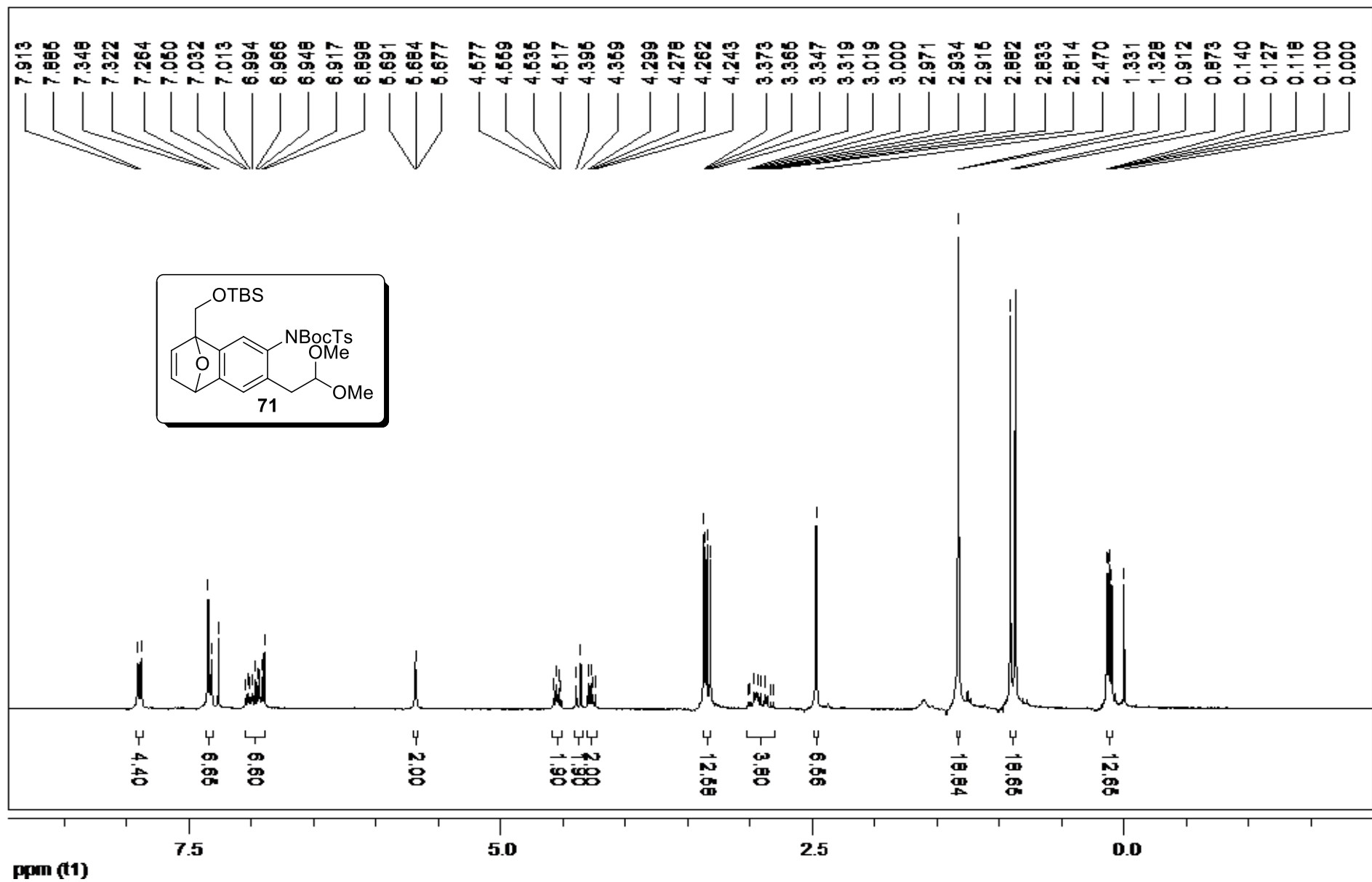
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 69.



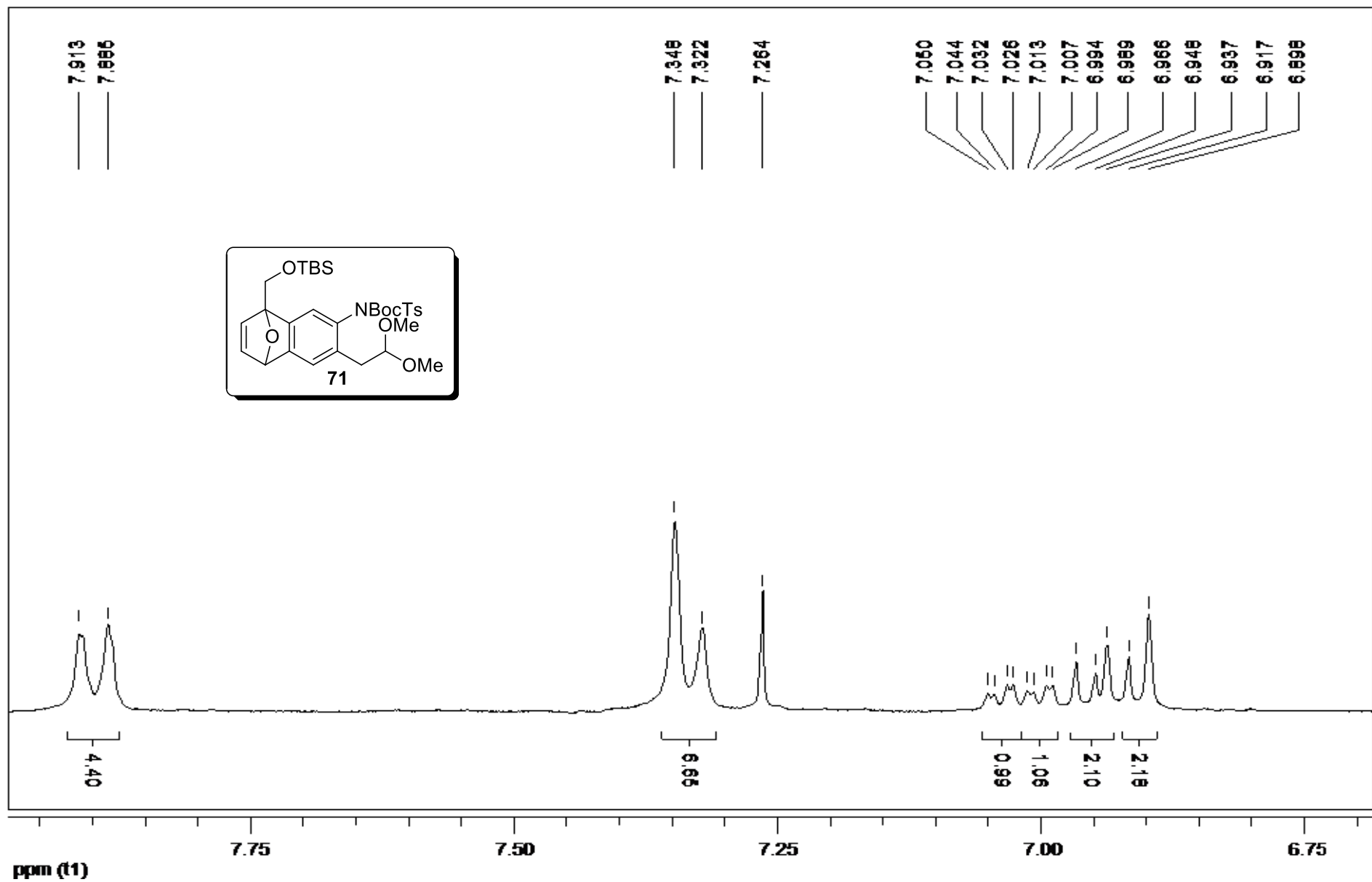
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **69**.



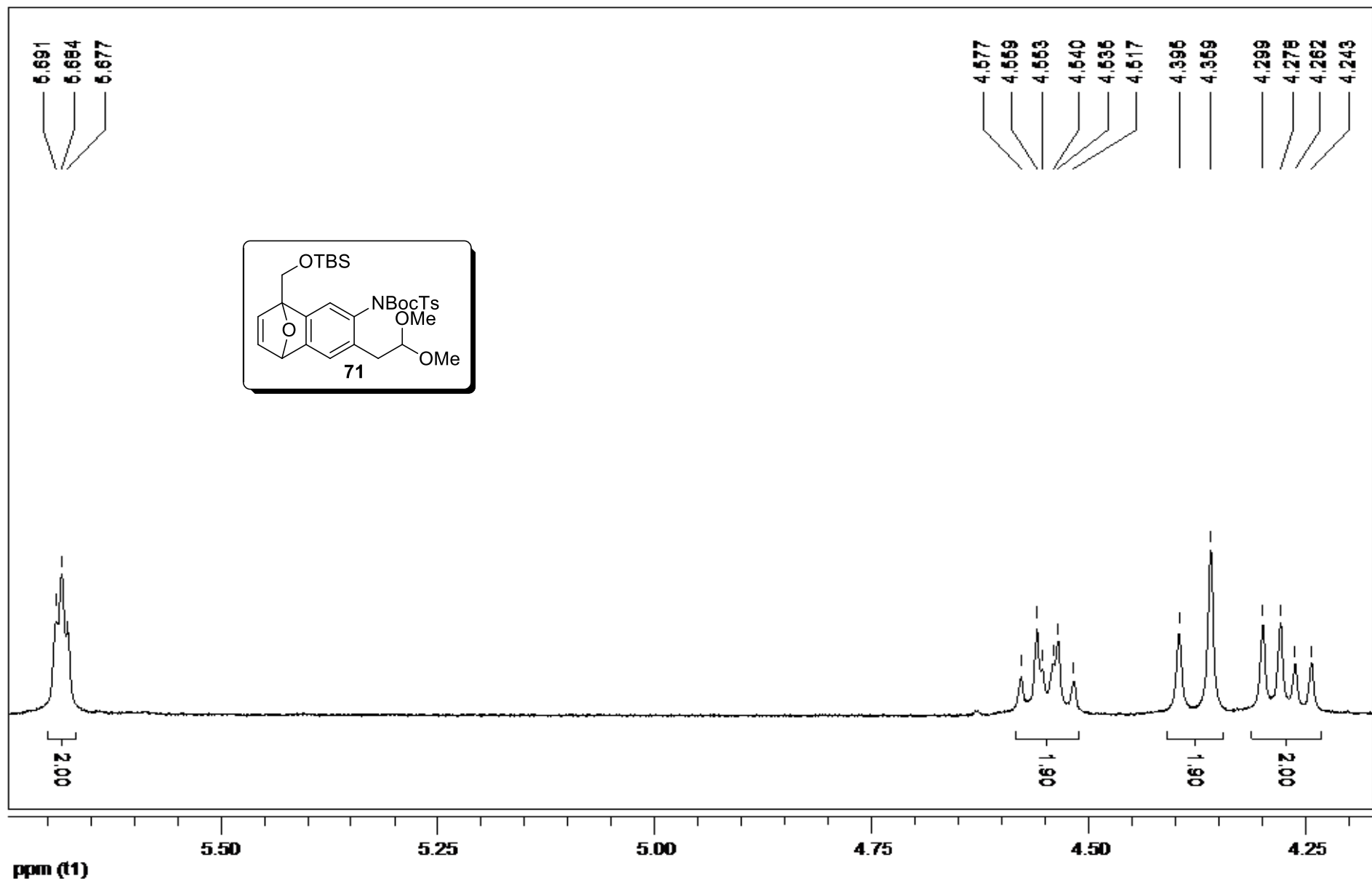
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) de **69**.



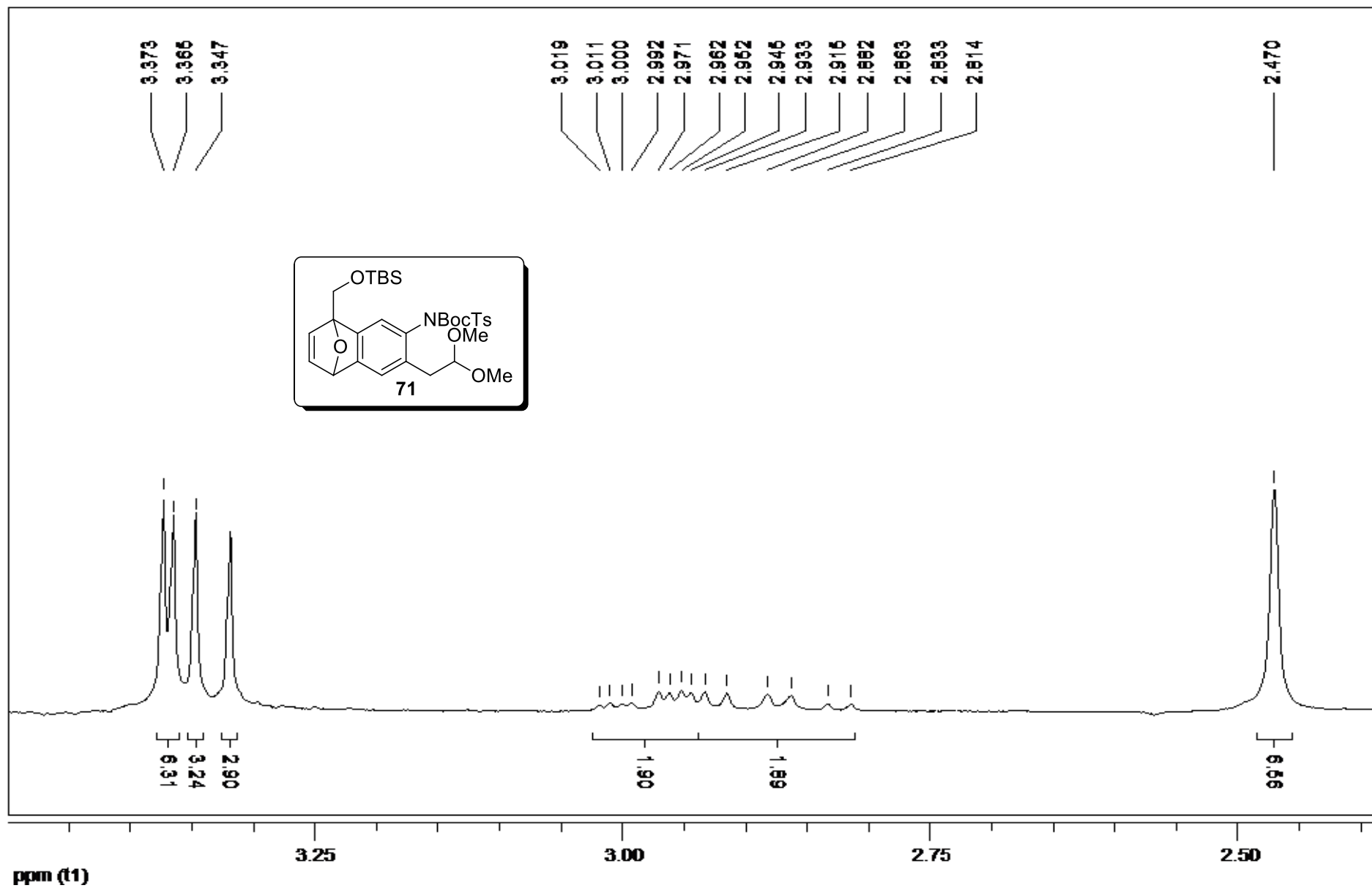
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **71**.



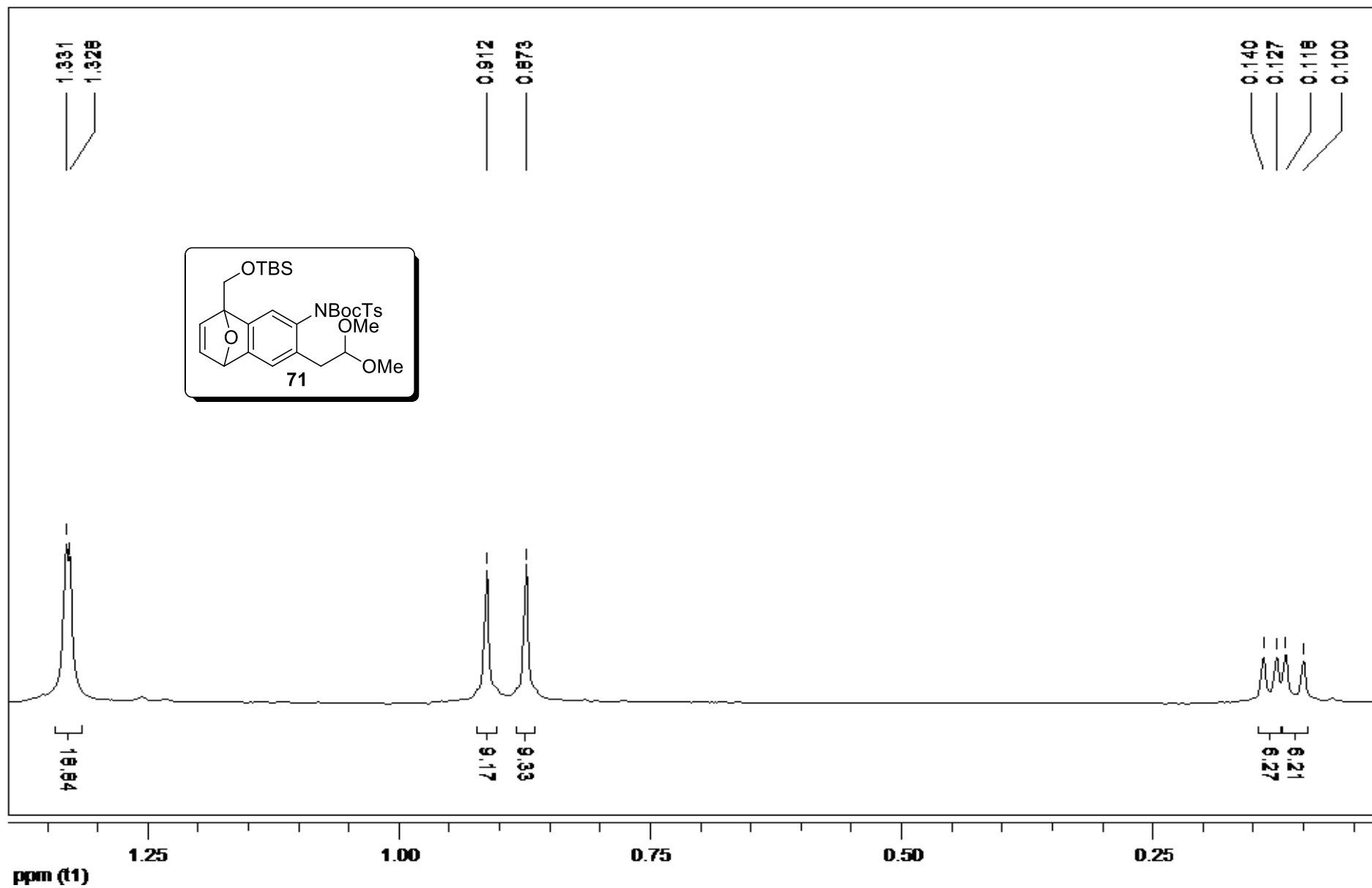
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **71**.



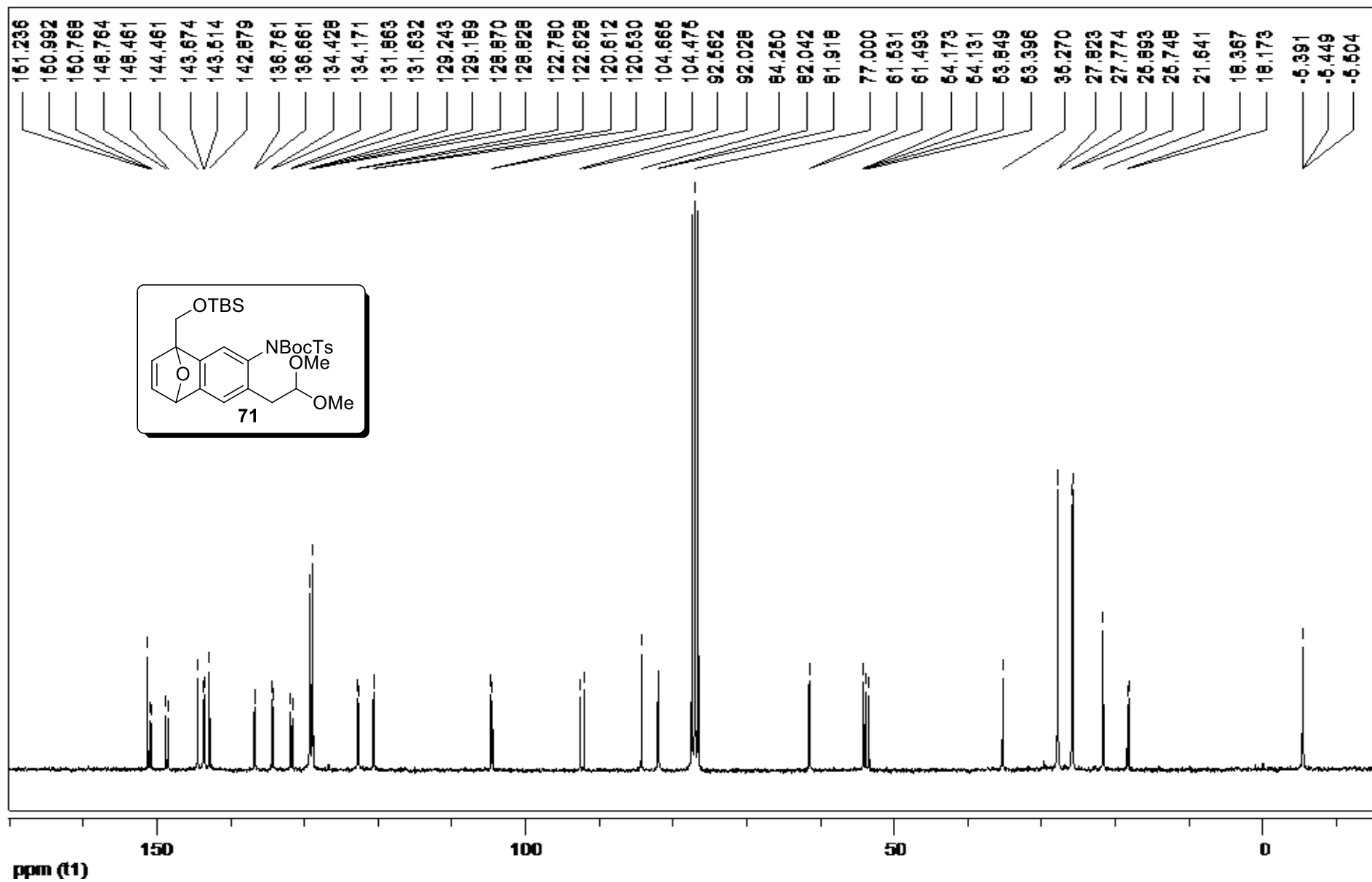
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **71**.



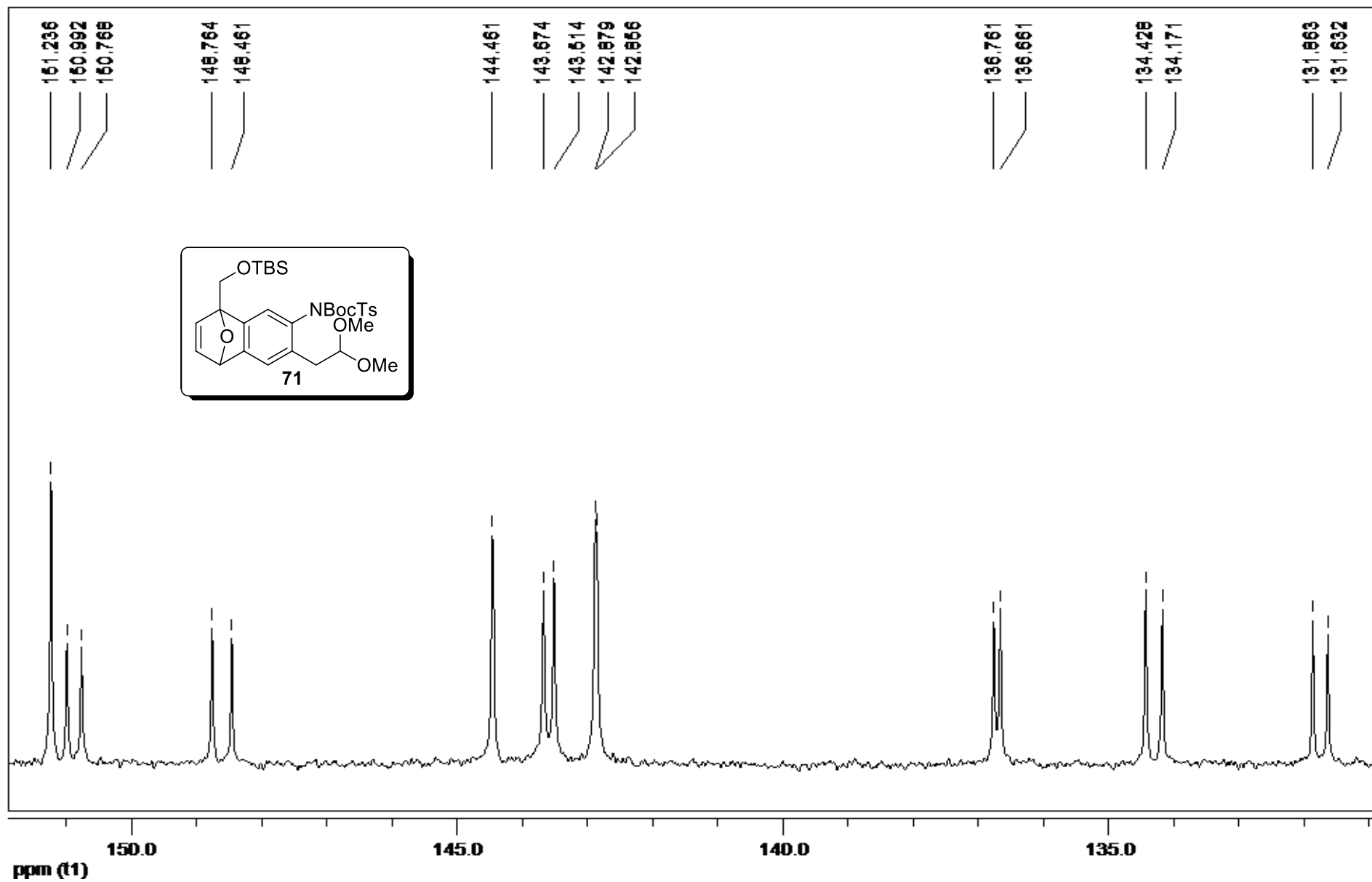
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **71**.



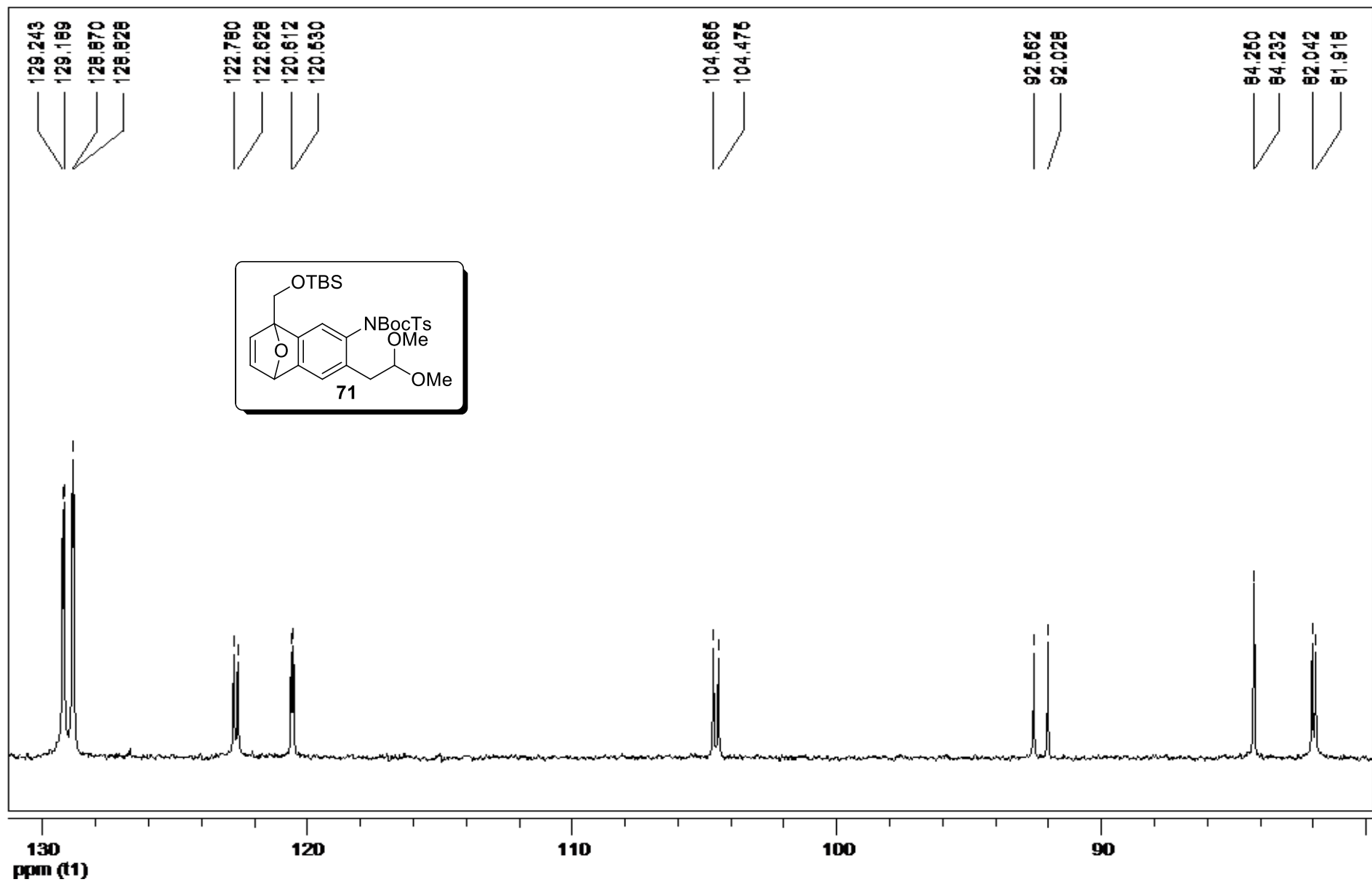
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **71**.



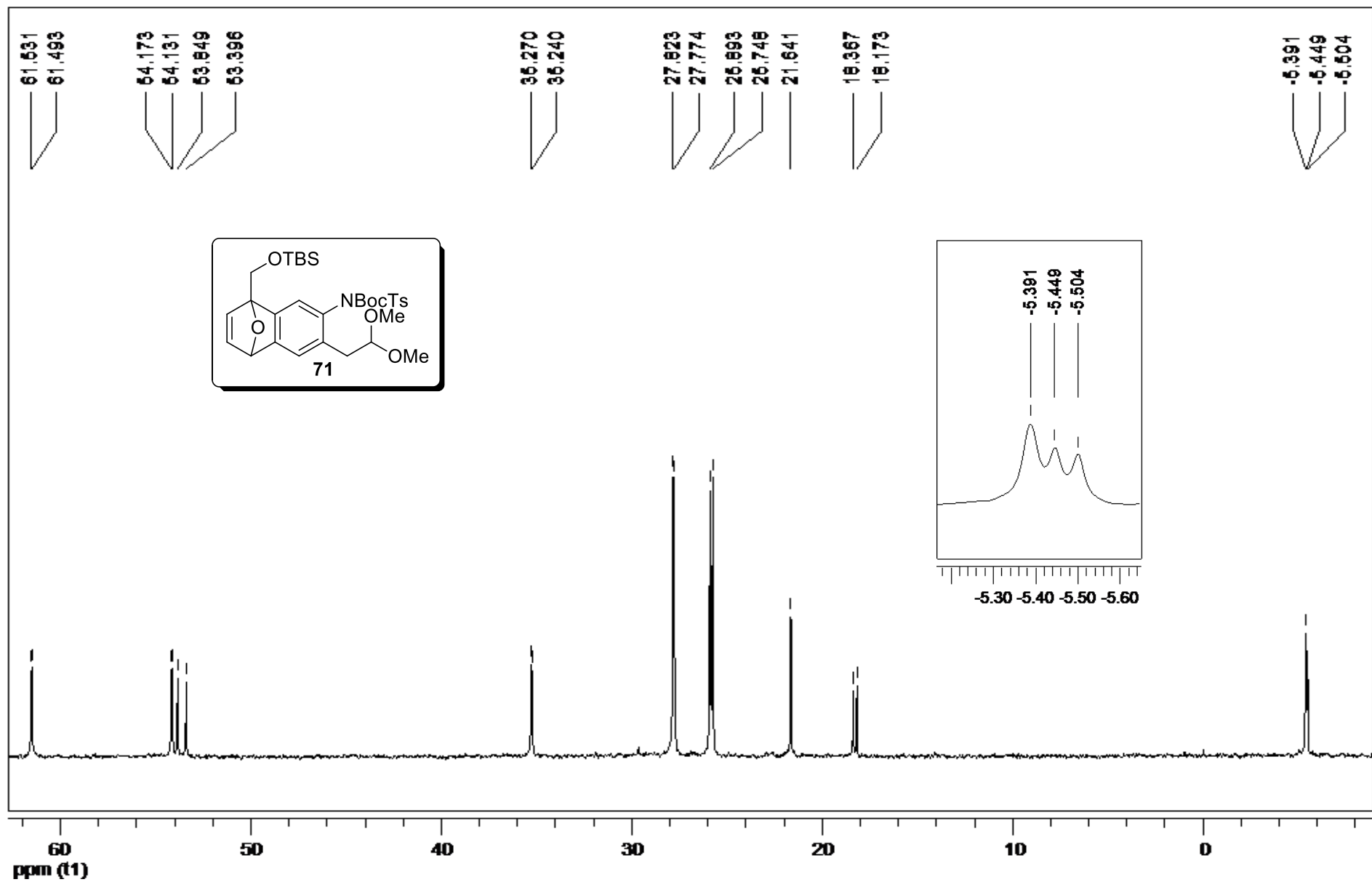
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 71.



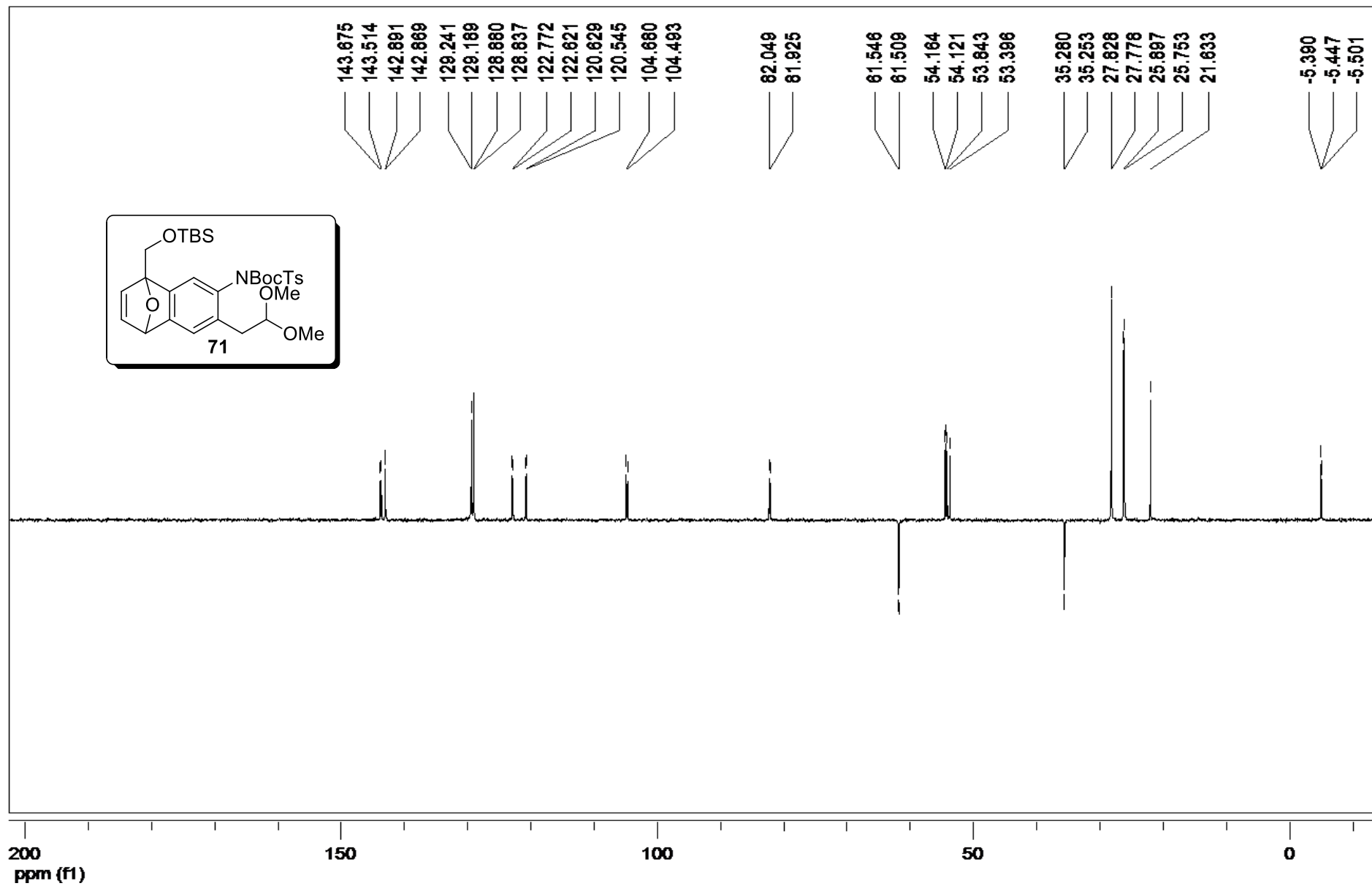
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **71**.



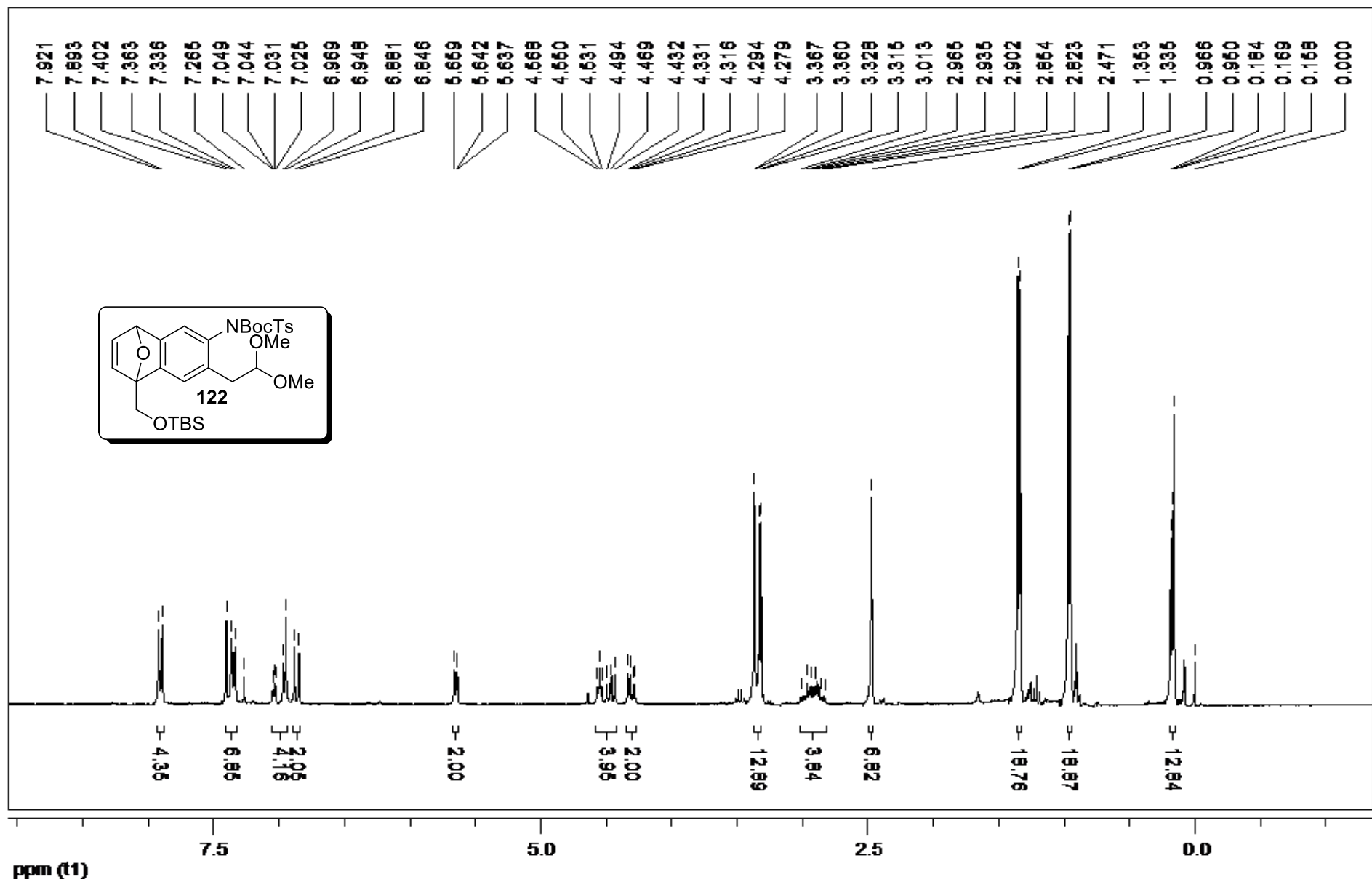
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **71**.



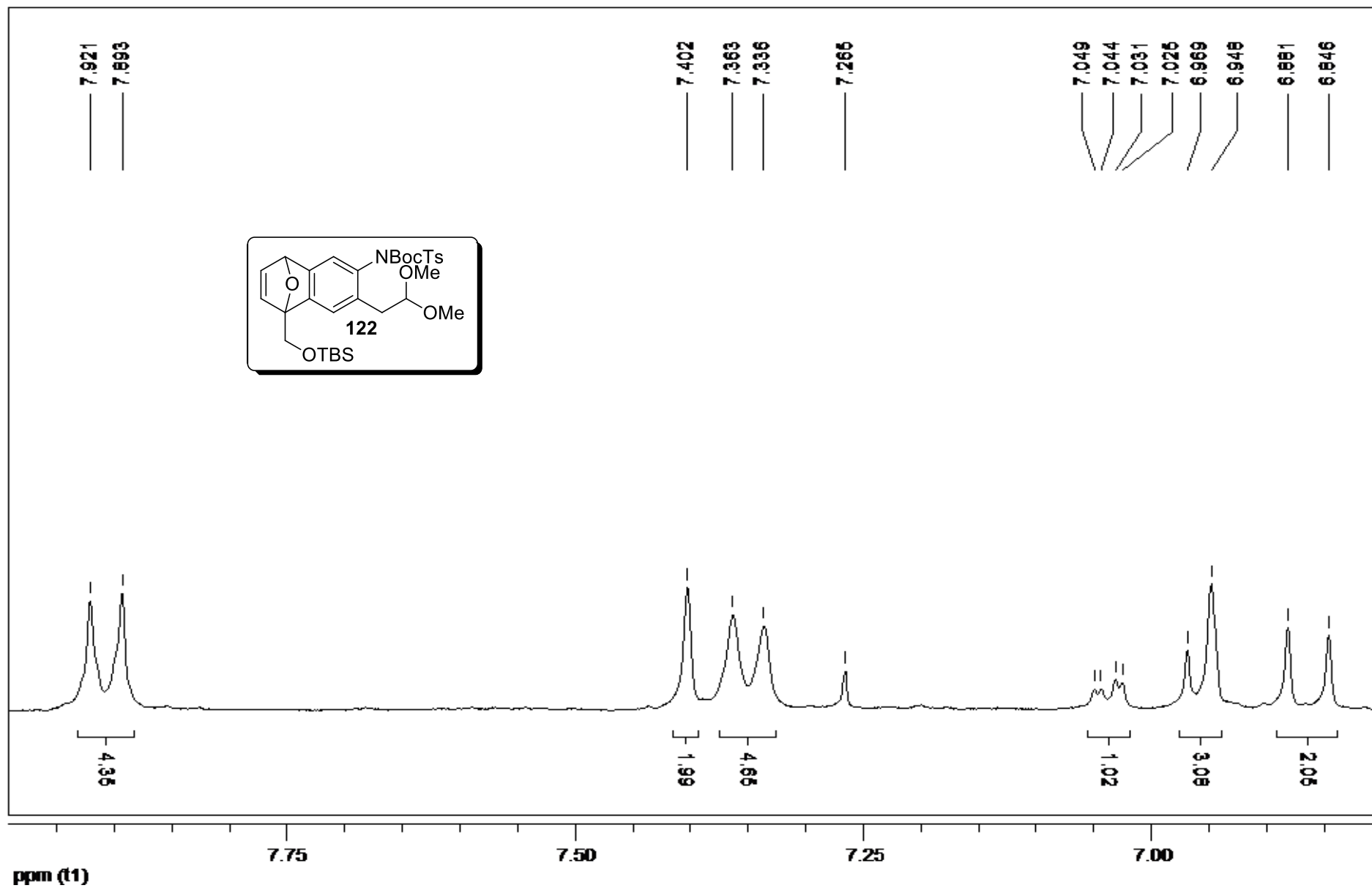
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **71**.



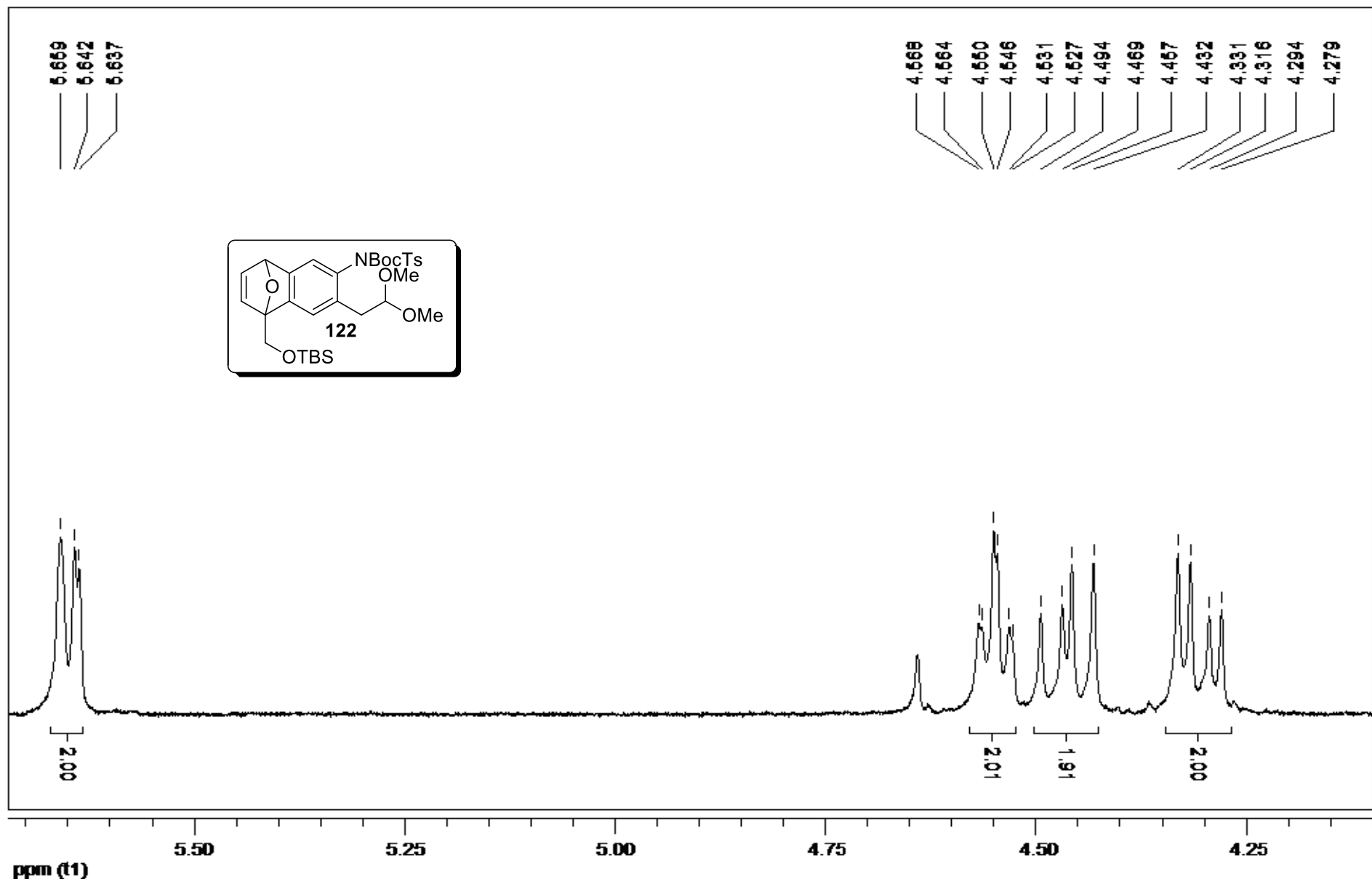
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **71**.



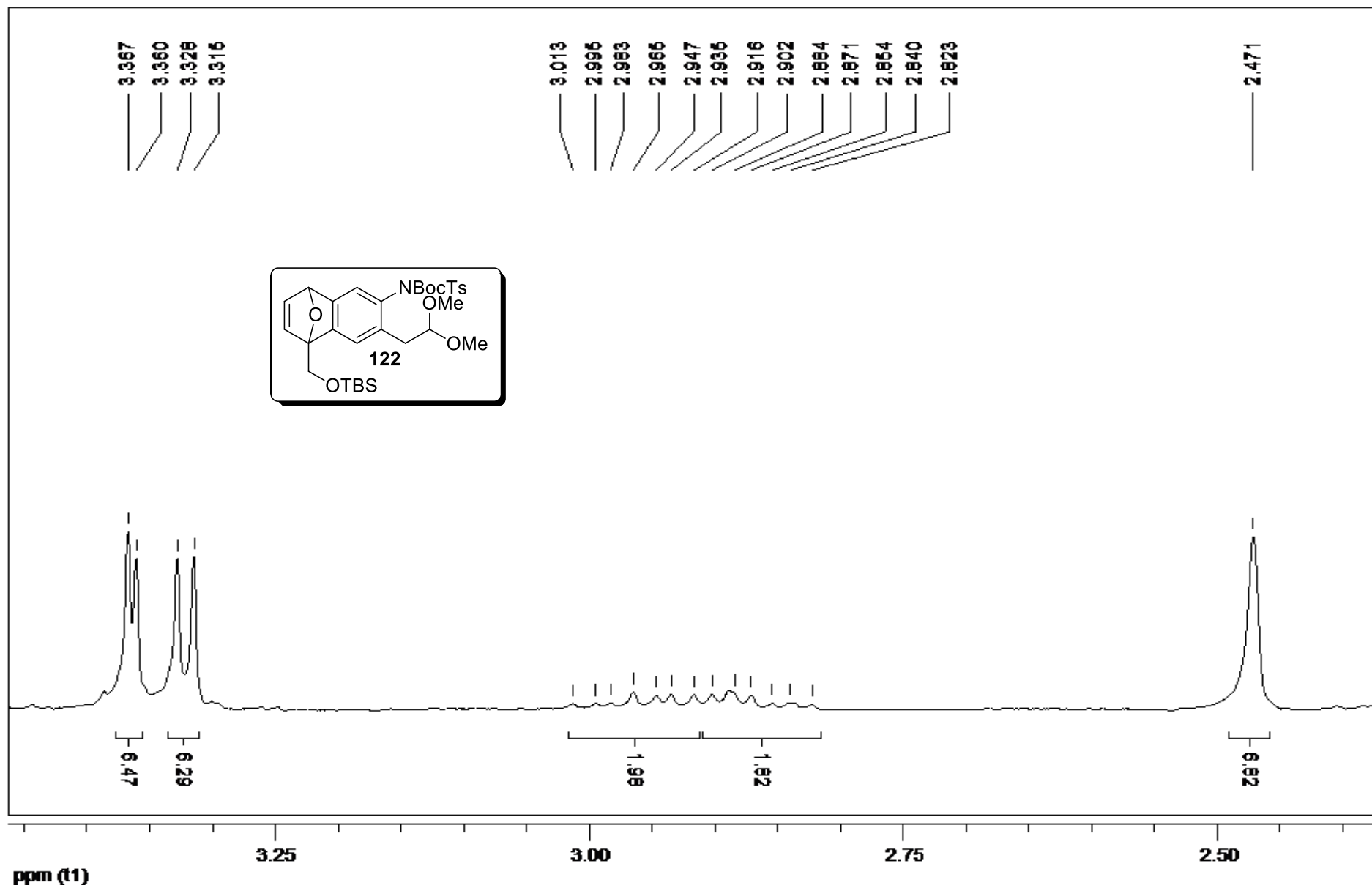
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 122.



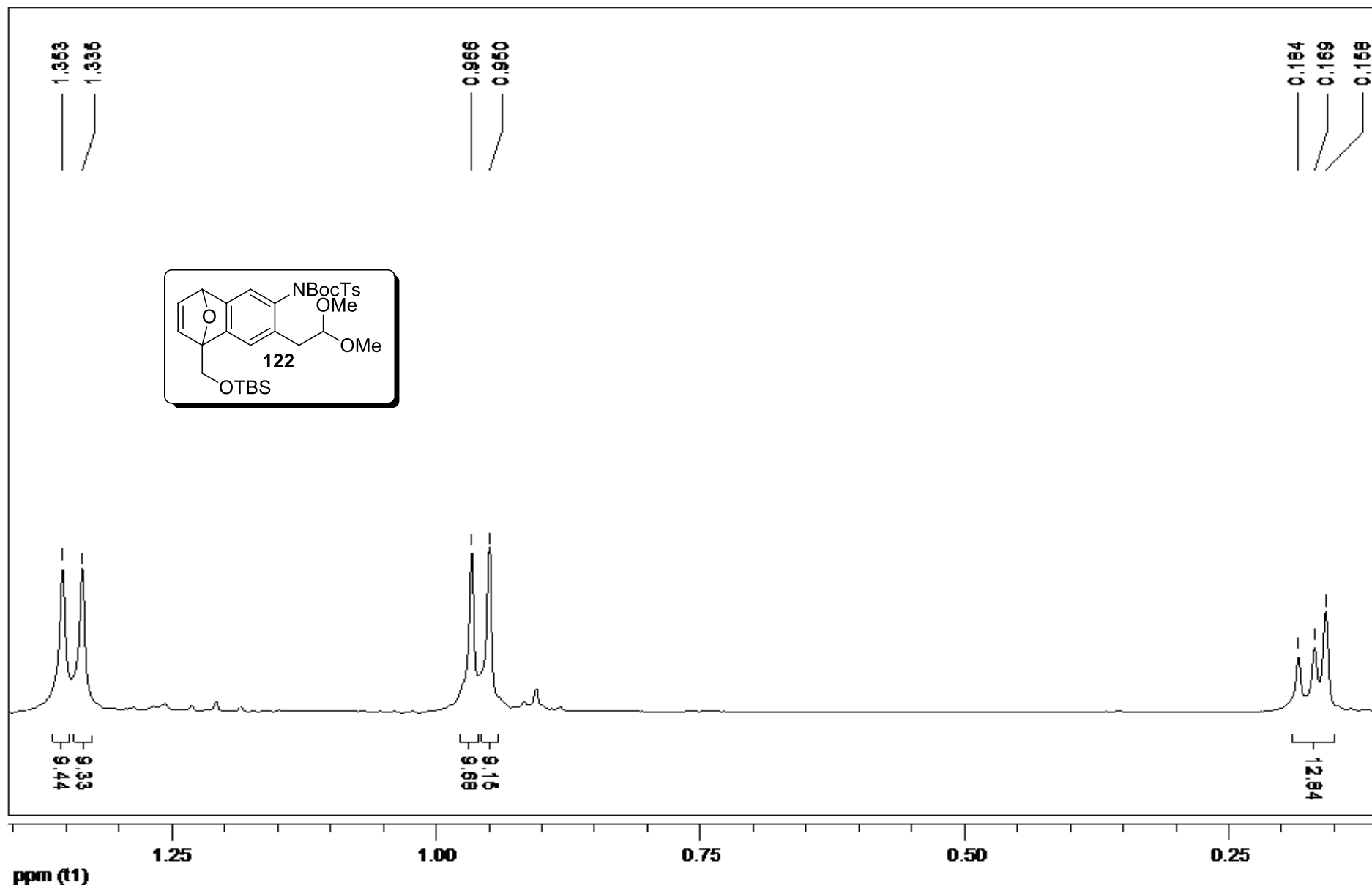
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **122**.



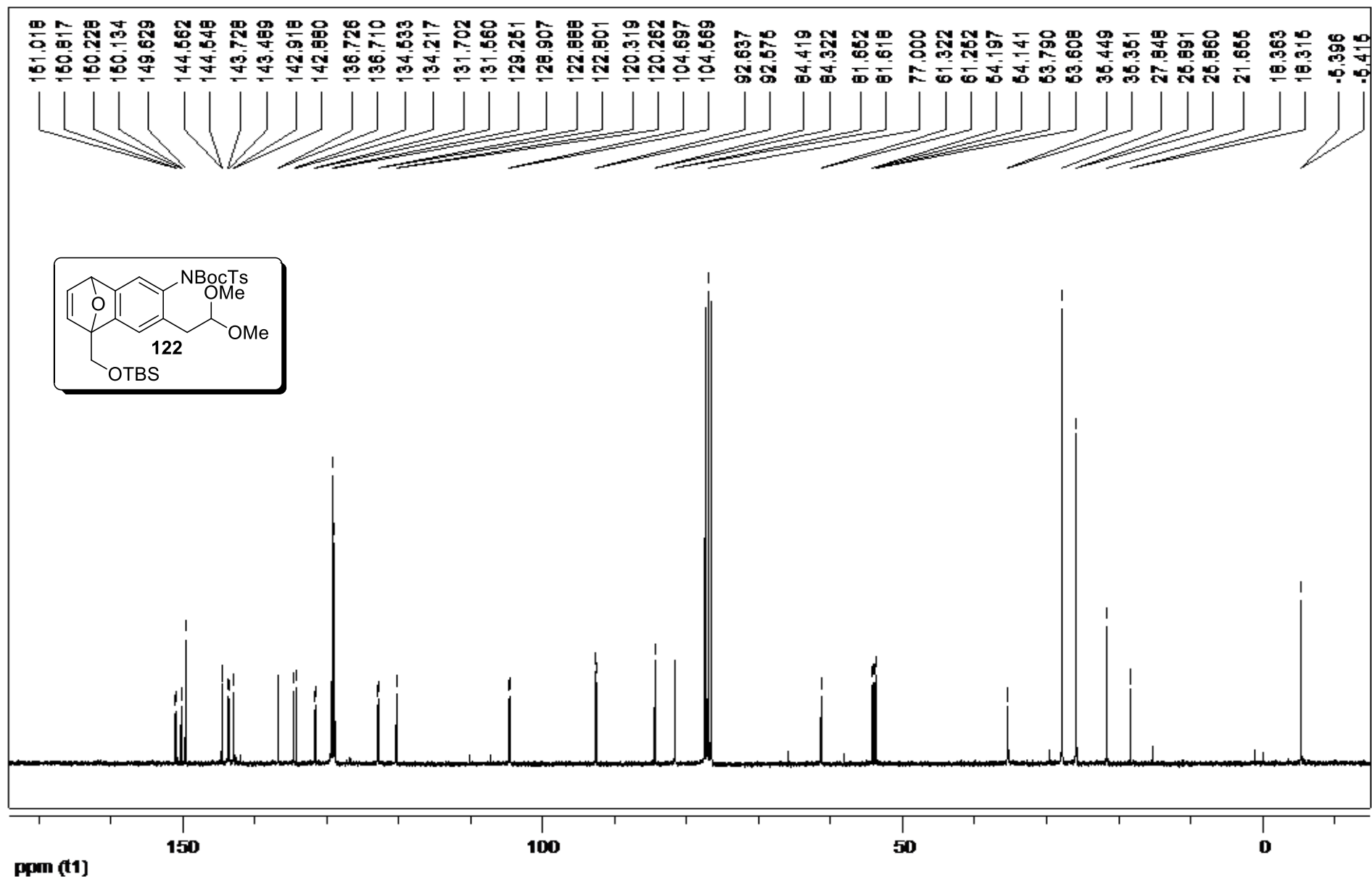
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **122**.



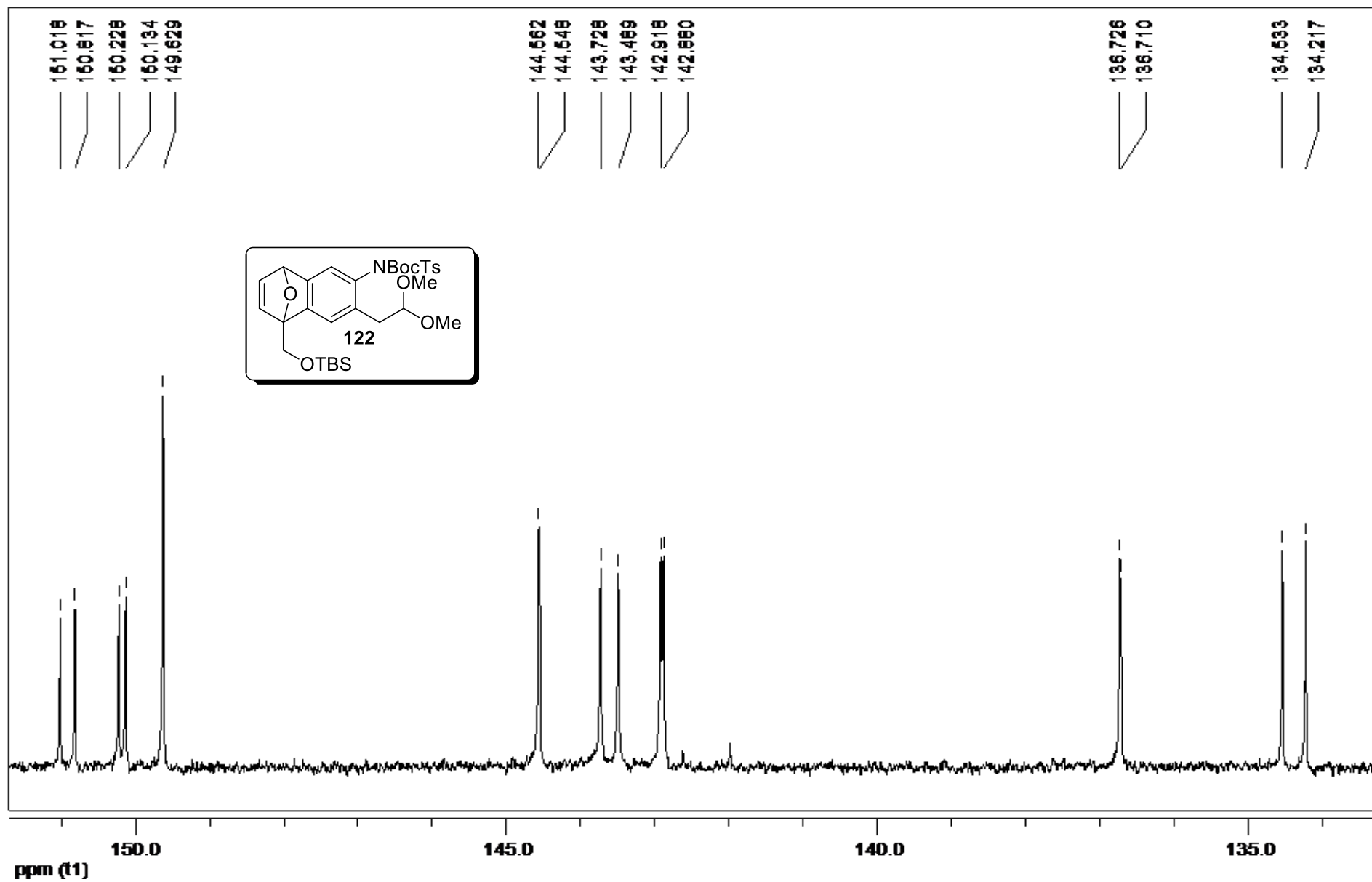
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **122**.



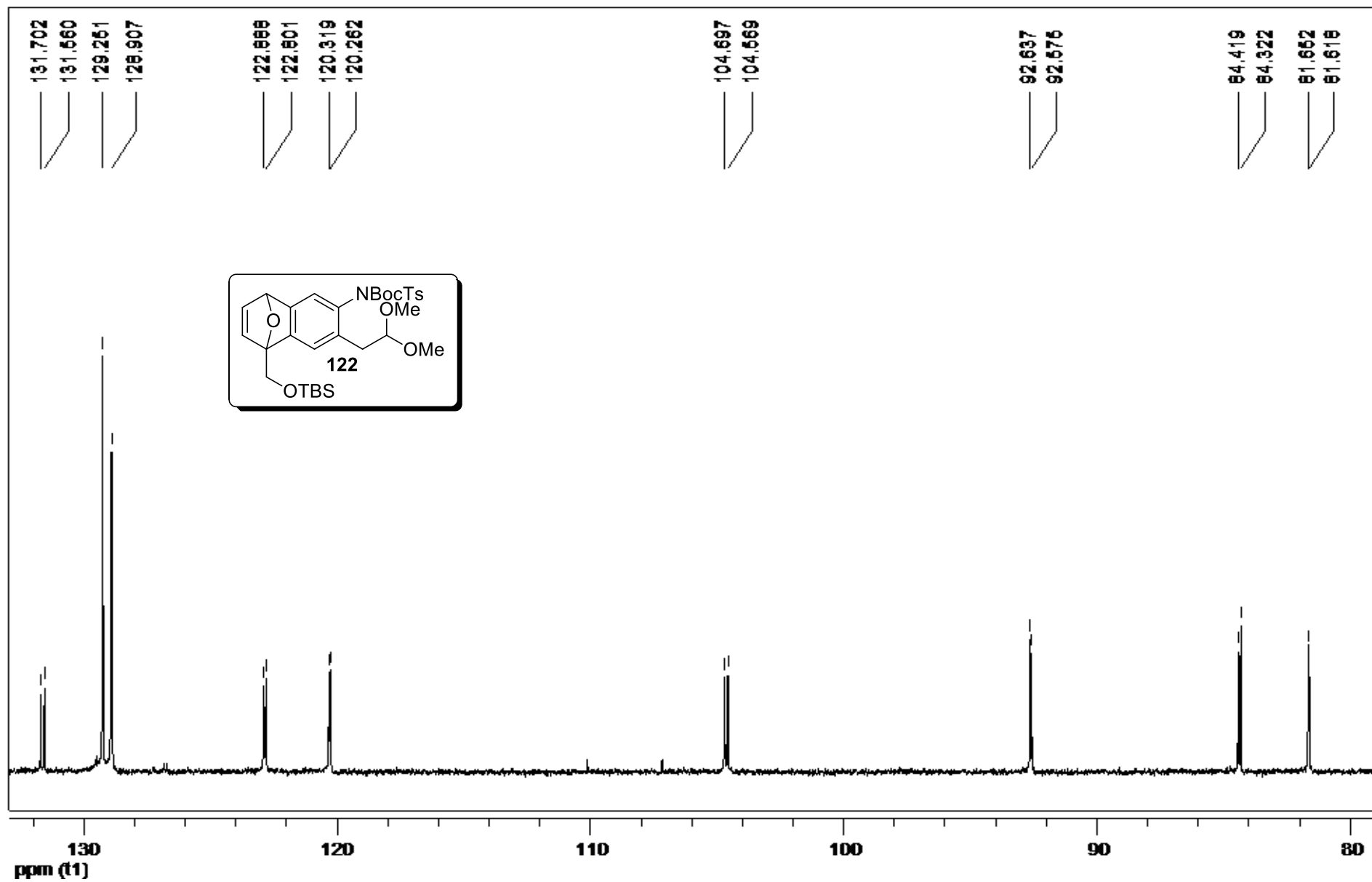
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **122**.



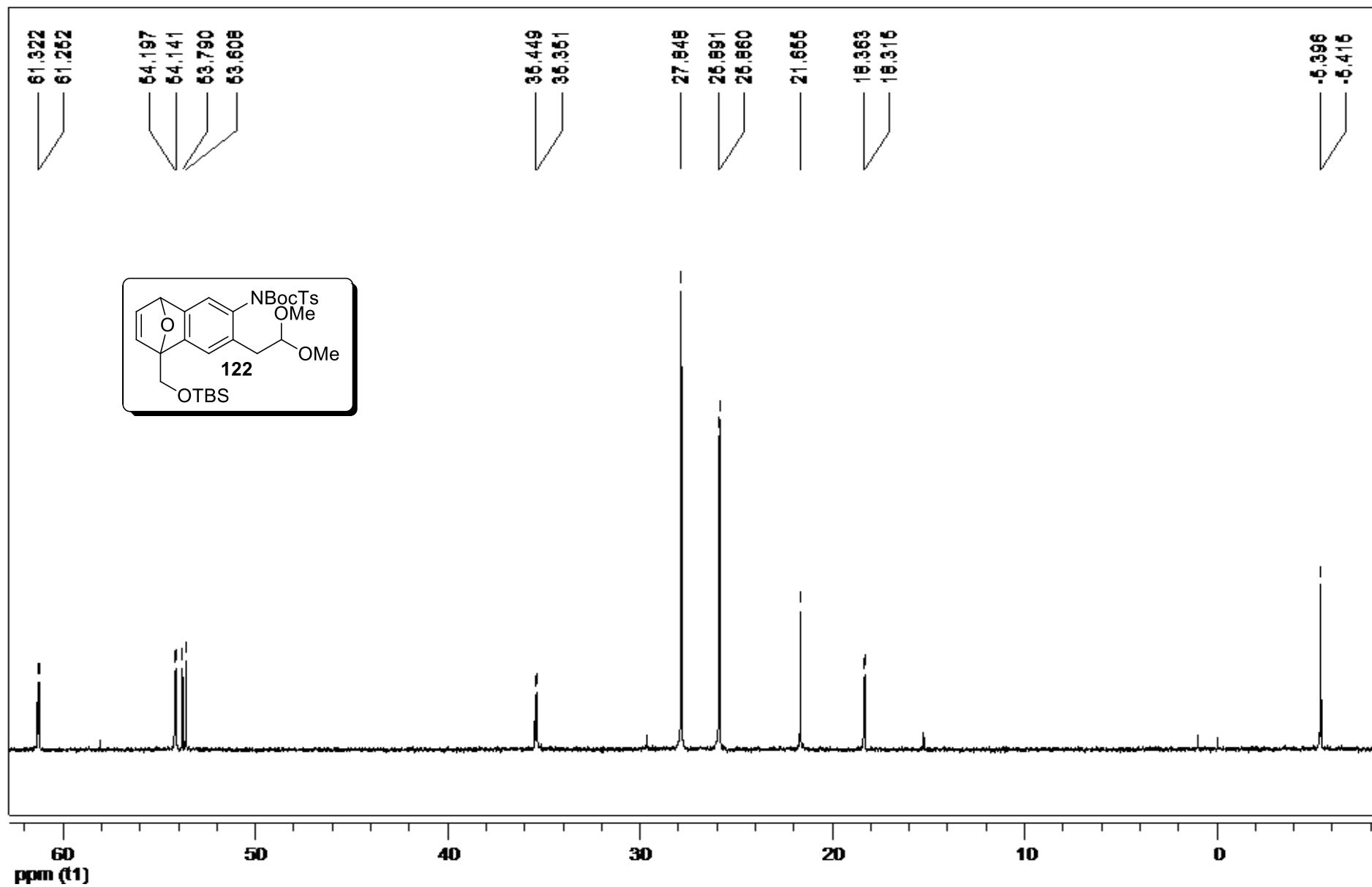
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **122**.



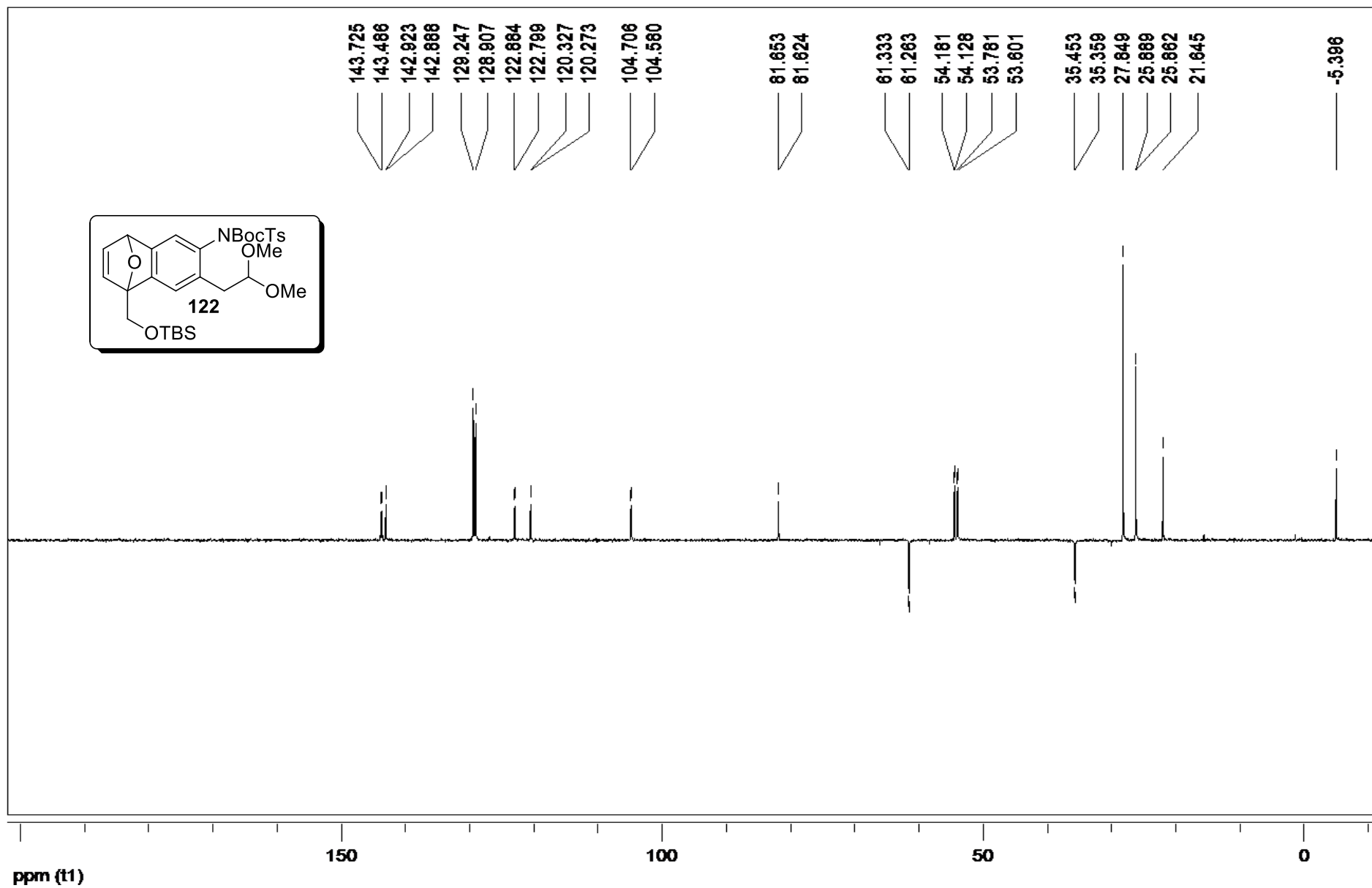
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **122**.



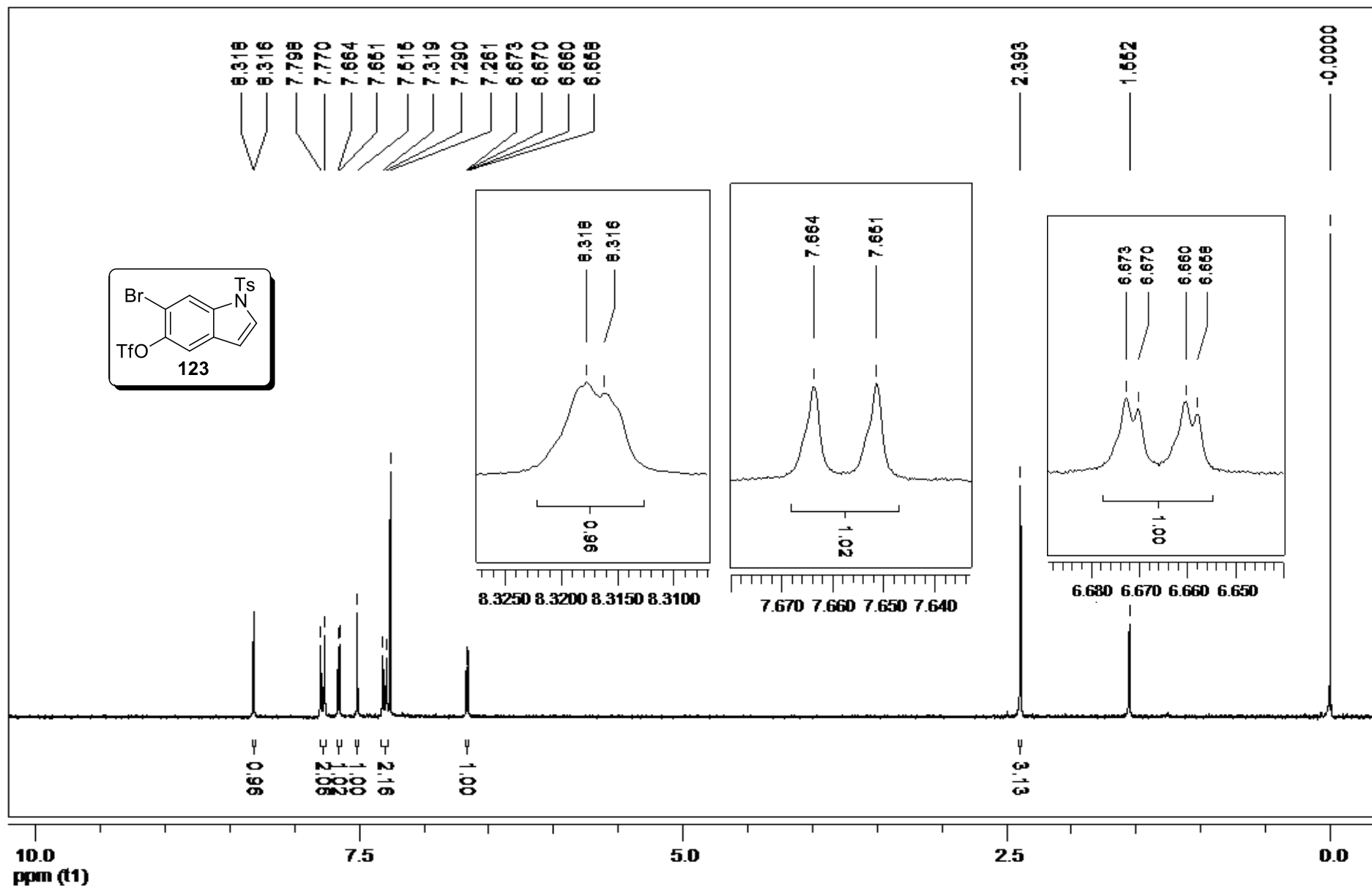
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **122**.



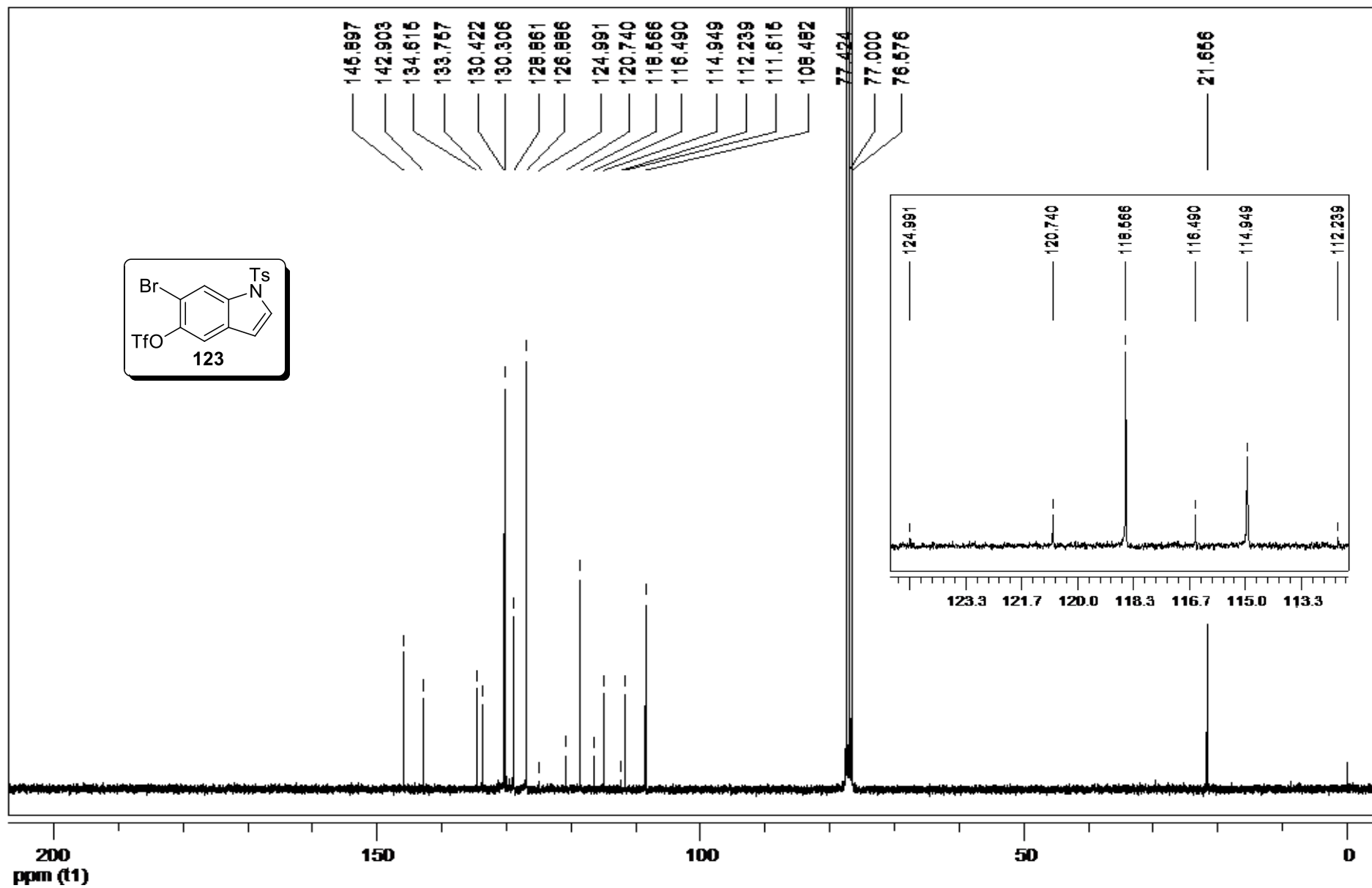
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **122**.



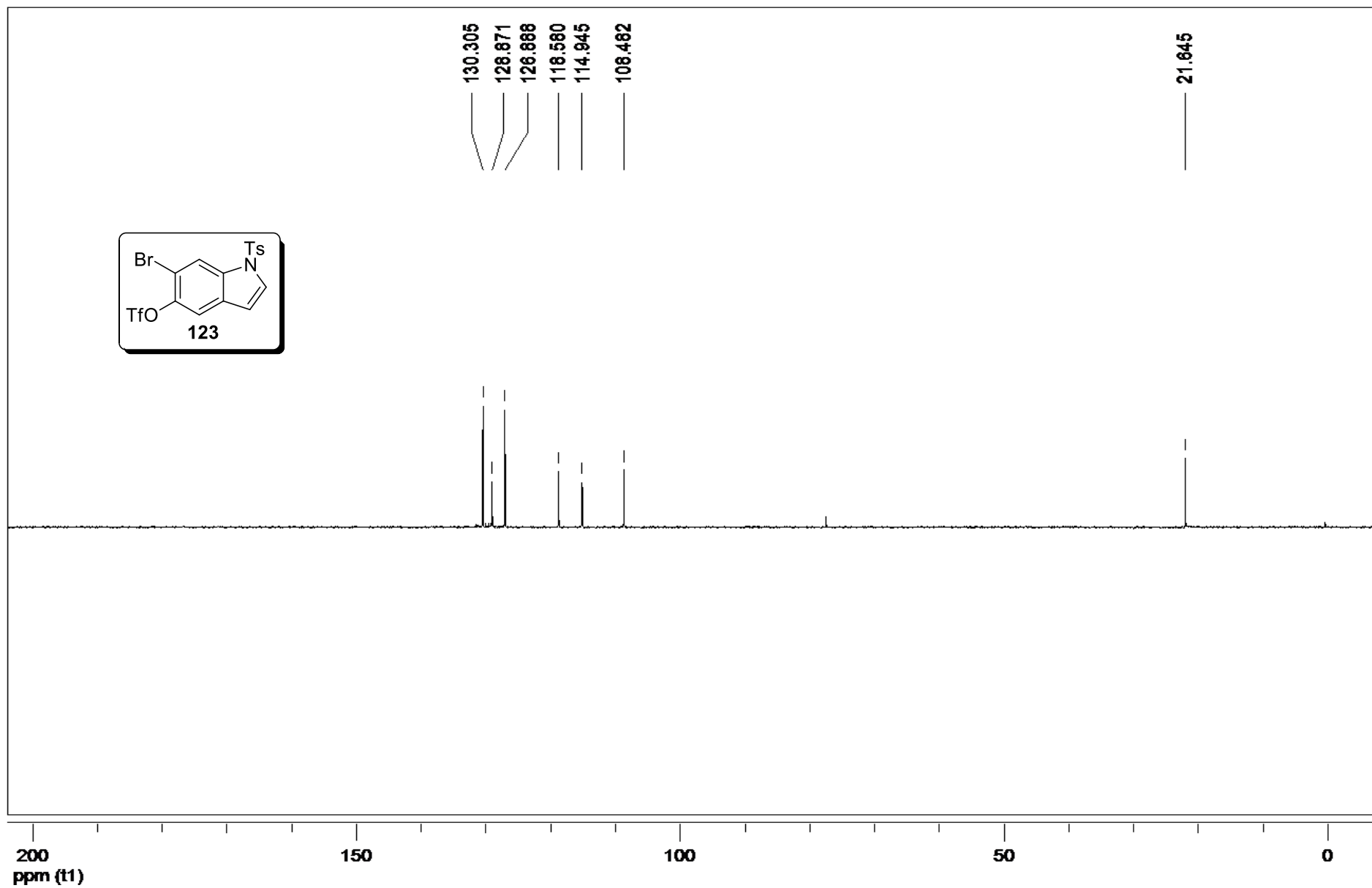
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **122**.



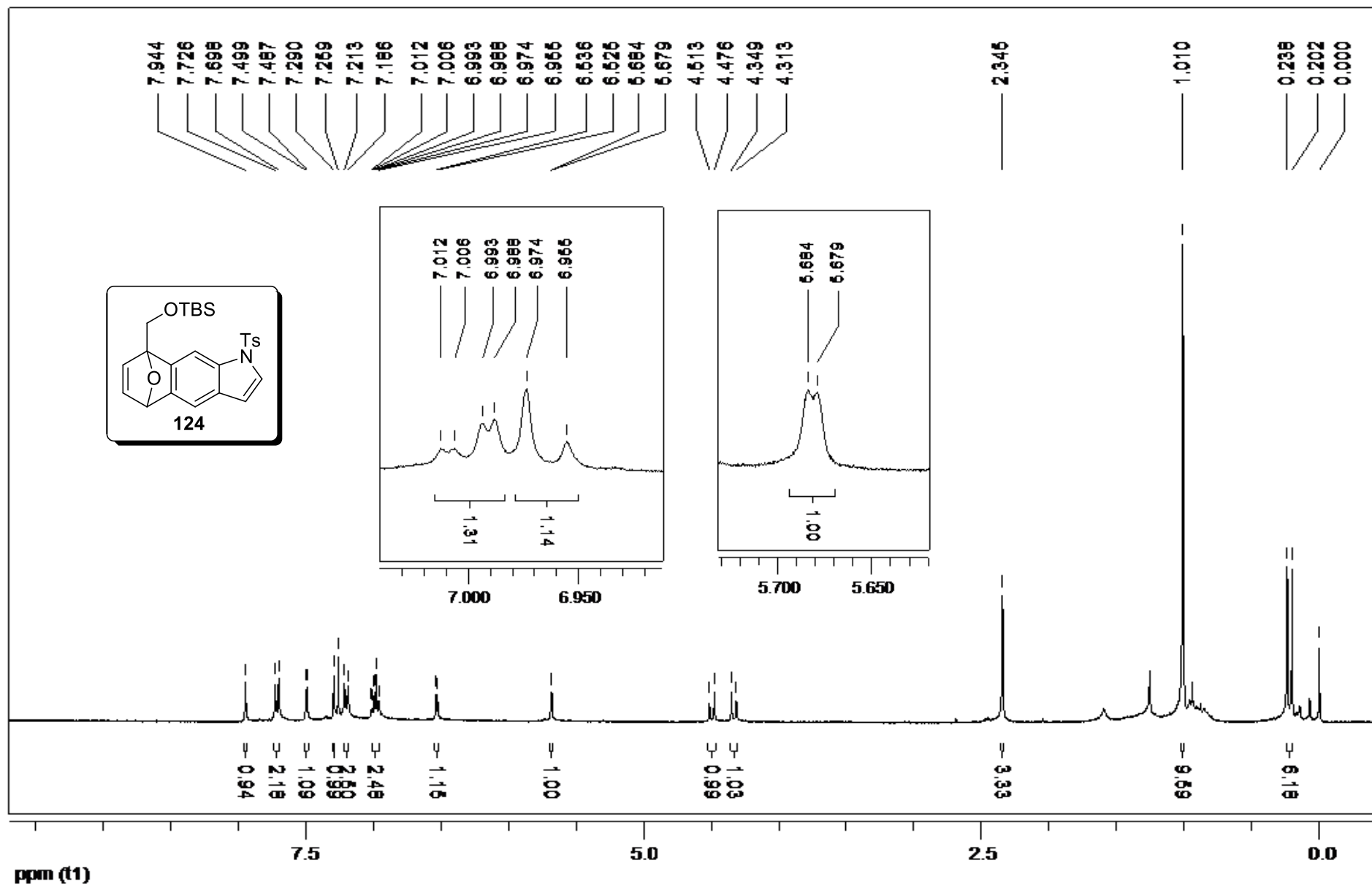
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **123**.



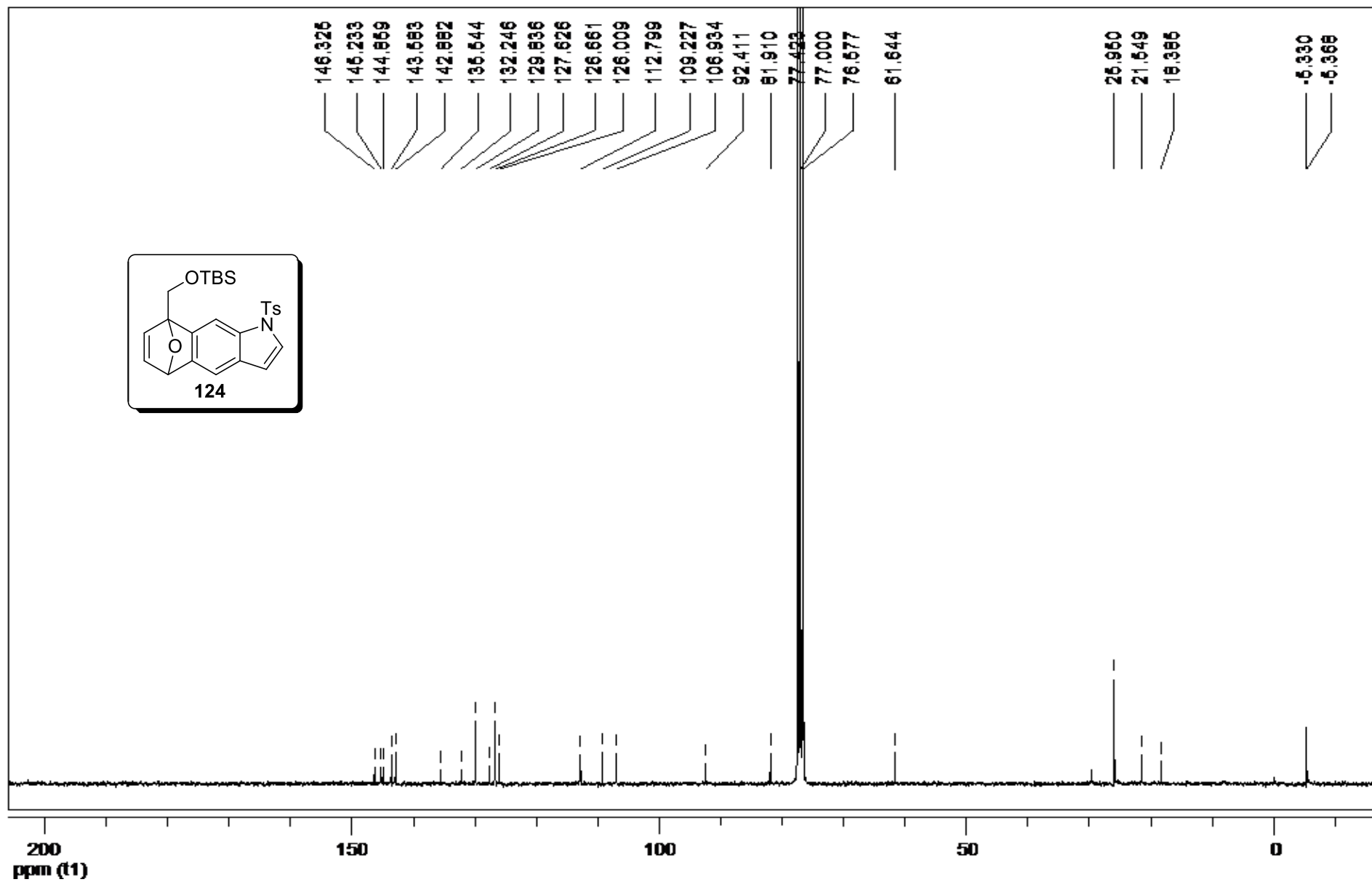
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **123**.



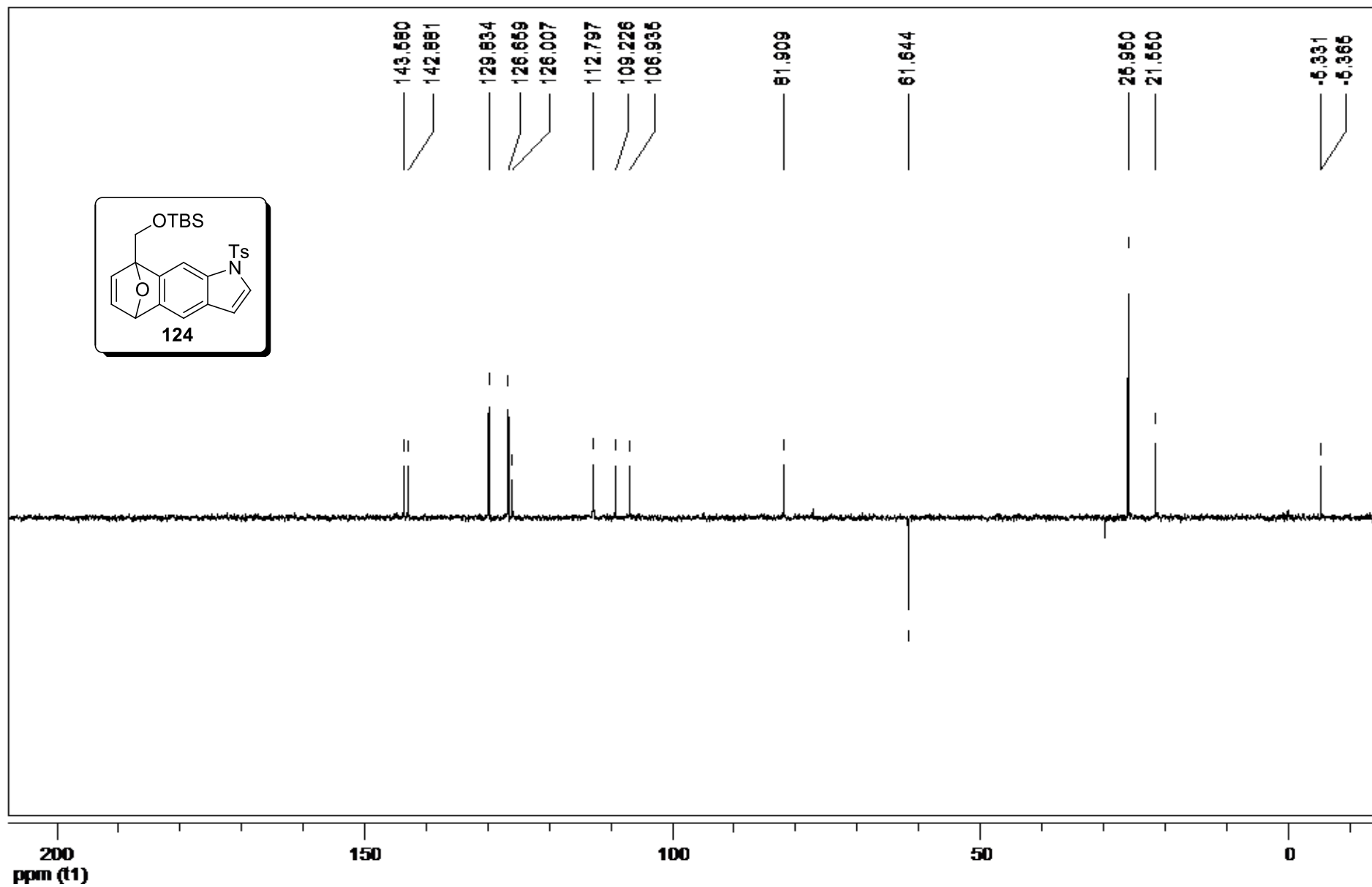
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **123**.



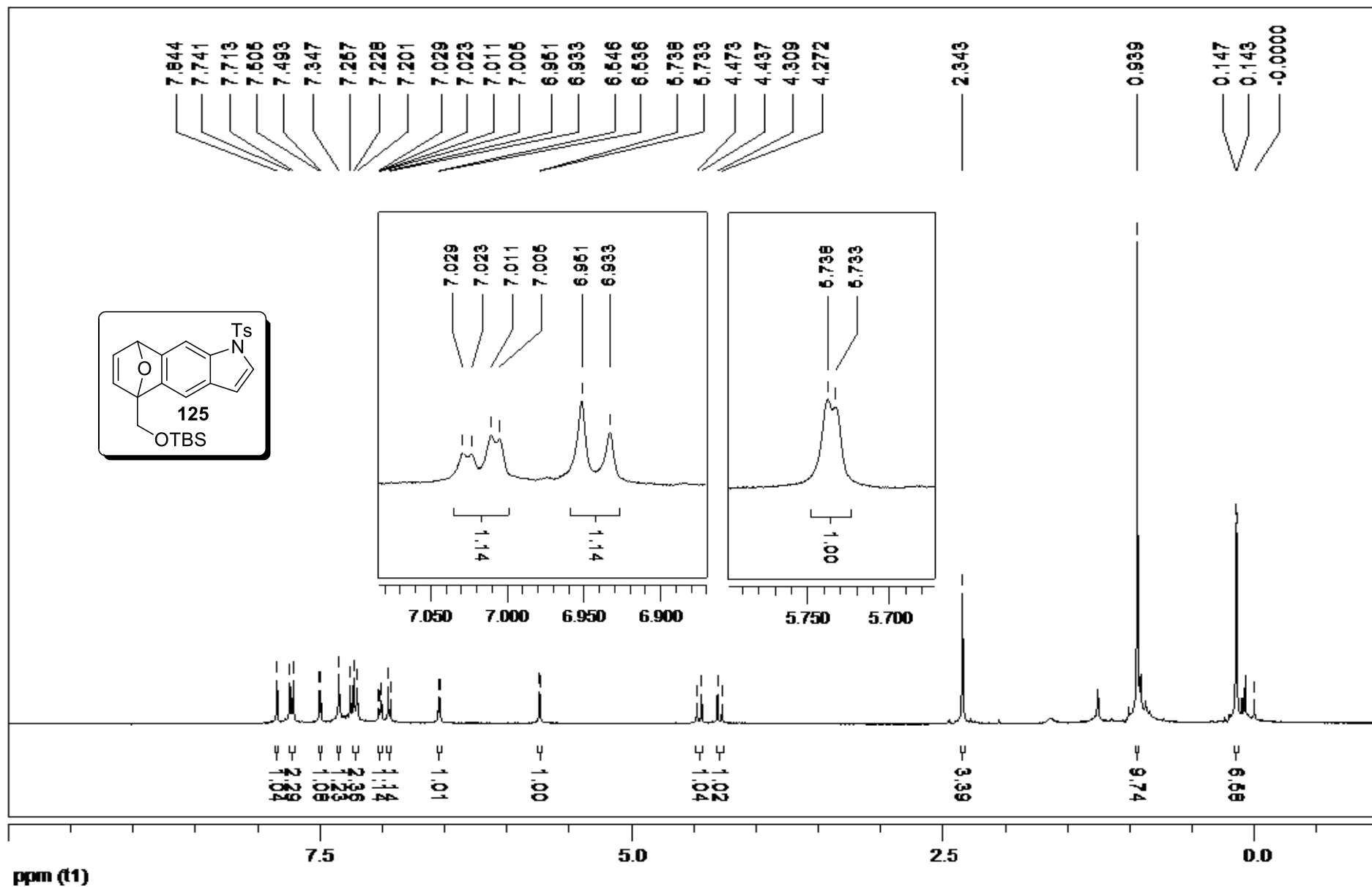
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **124**.



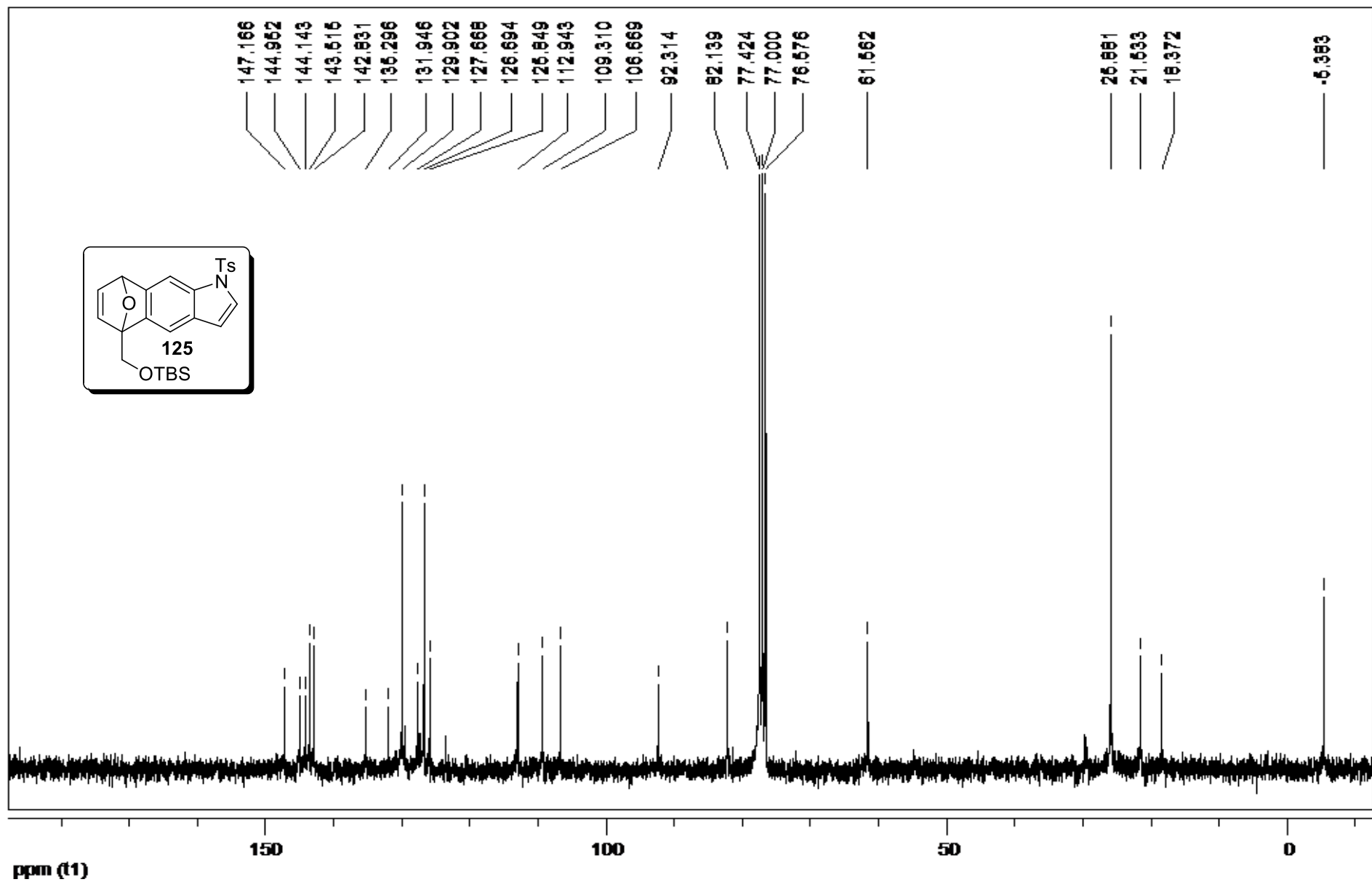
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **124**.



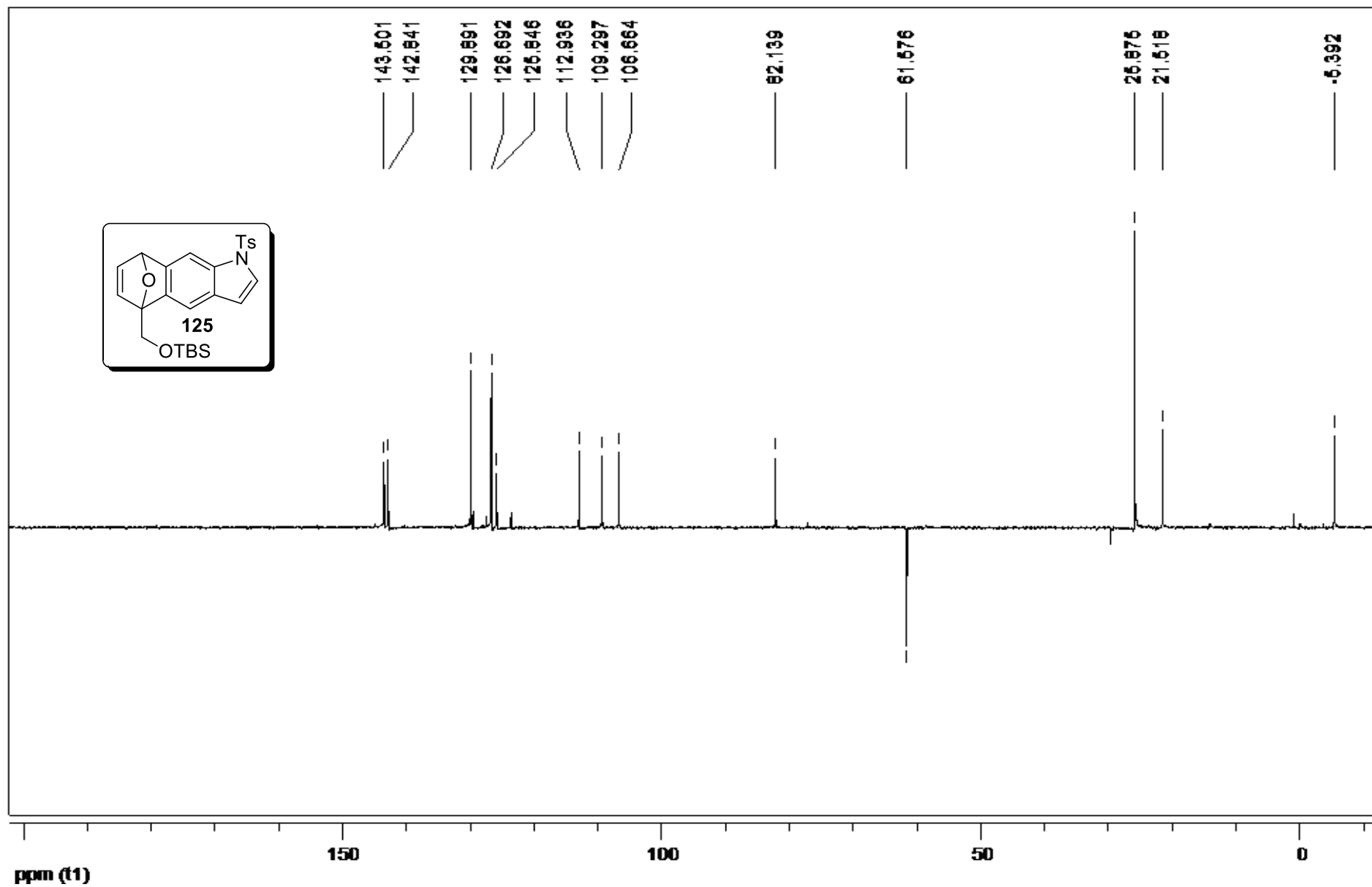
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **124**.



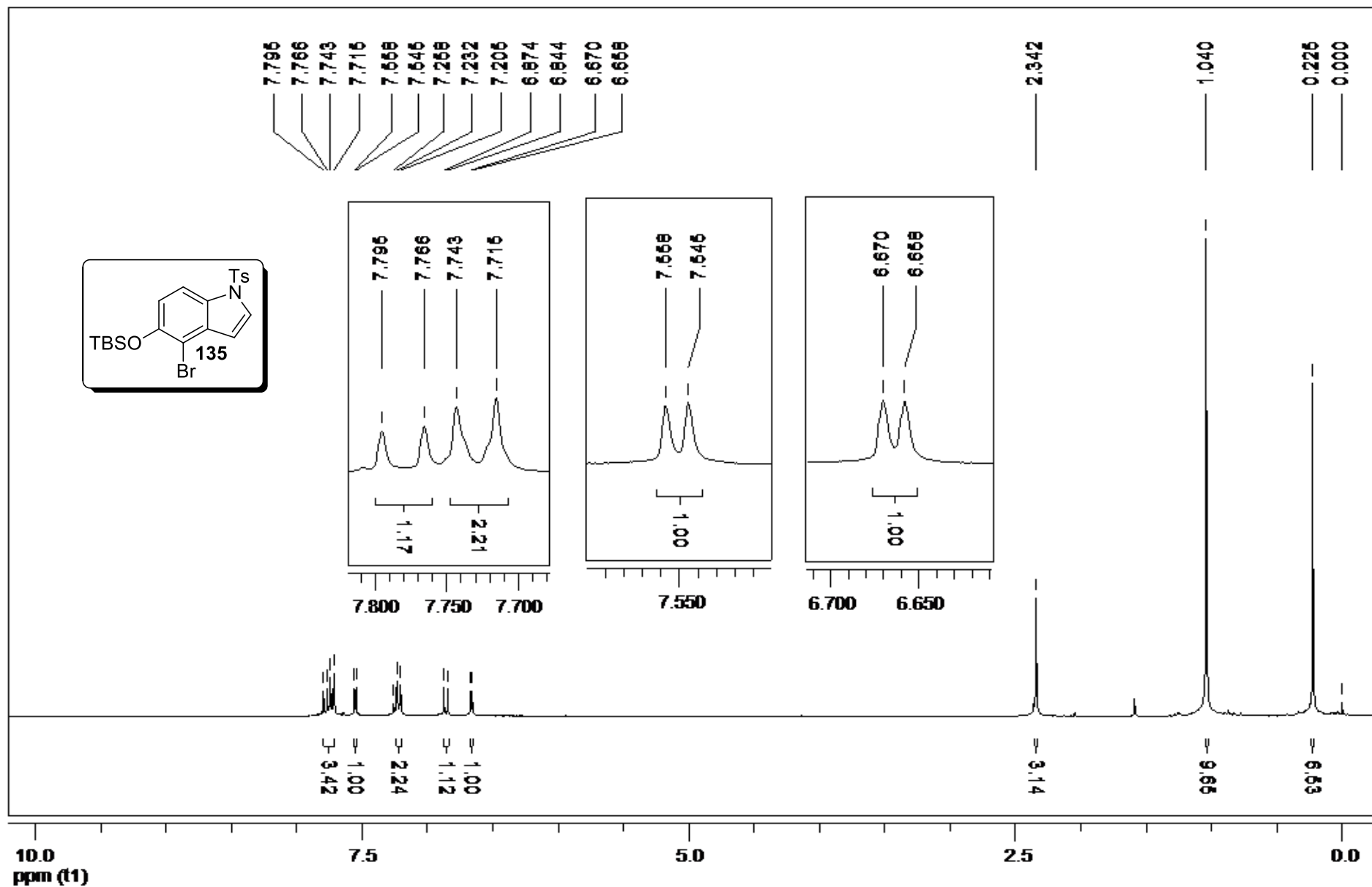
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **125**.



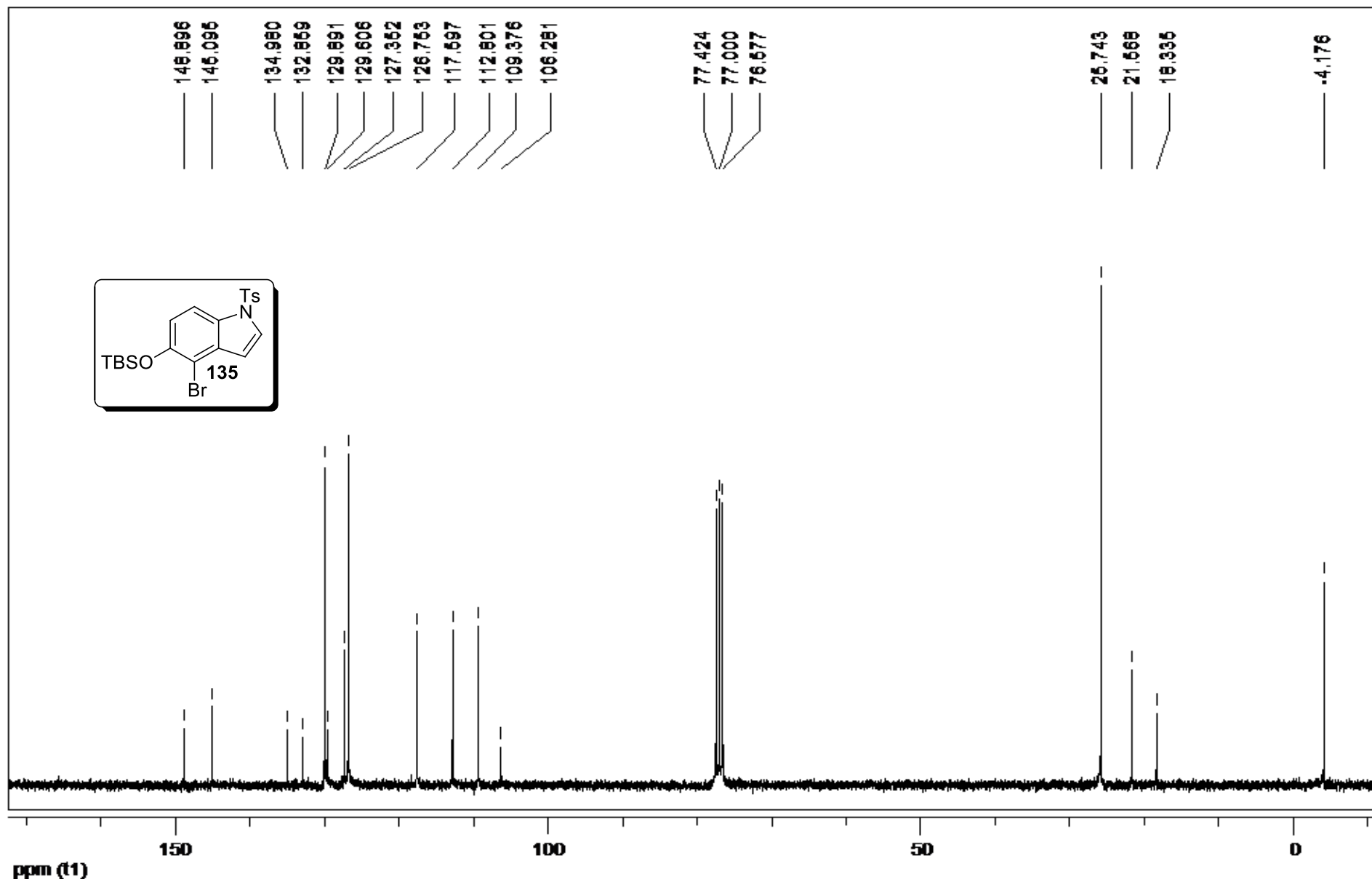
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **125**.



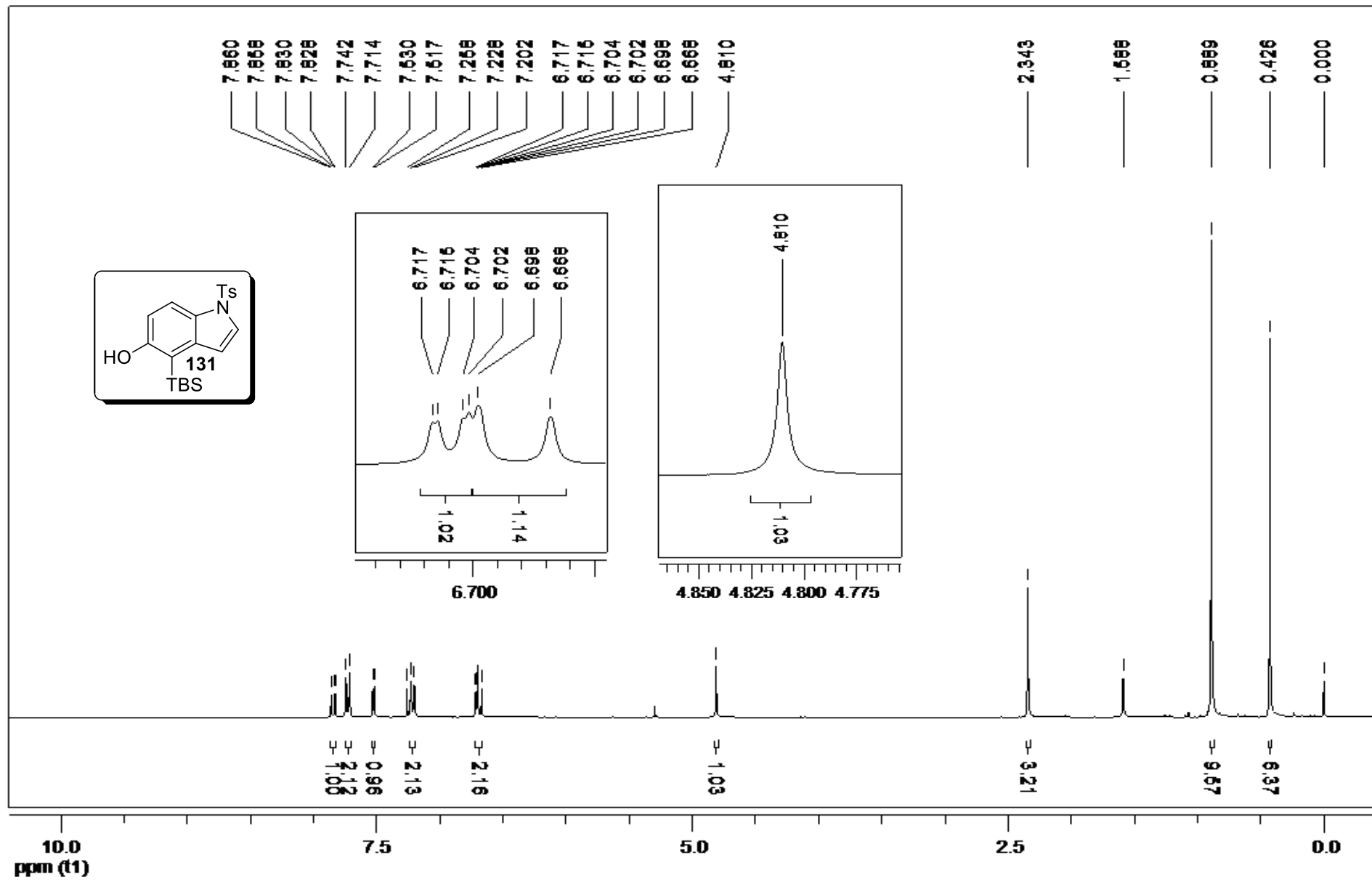
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **125**.



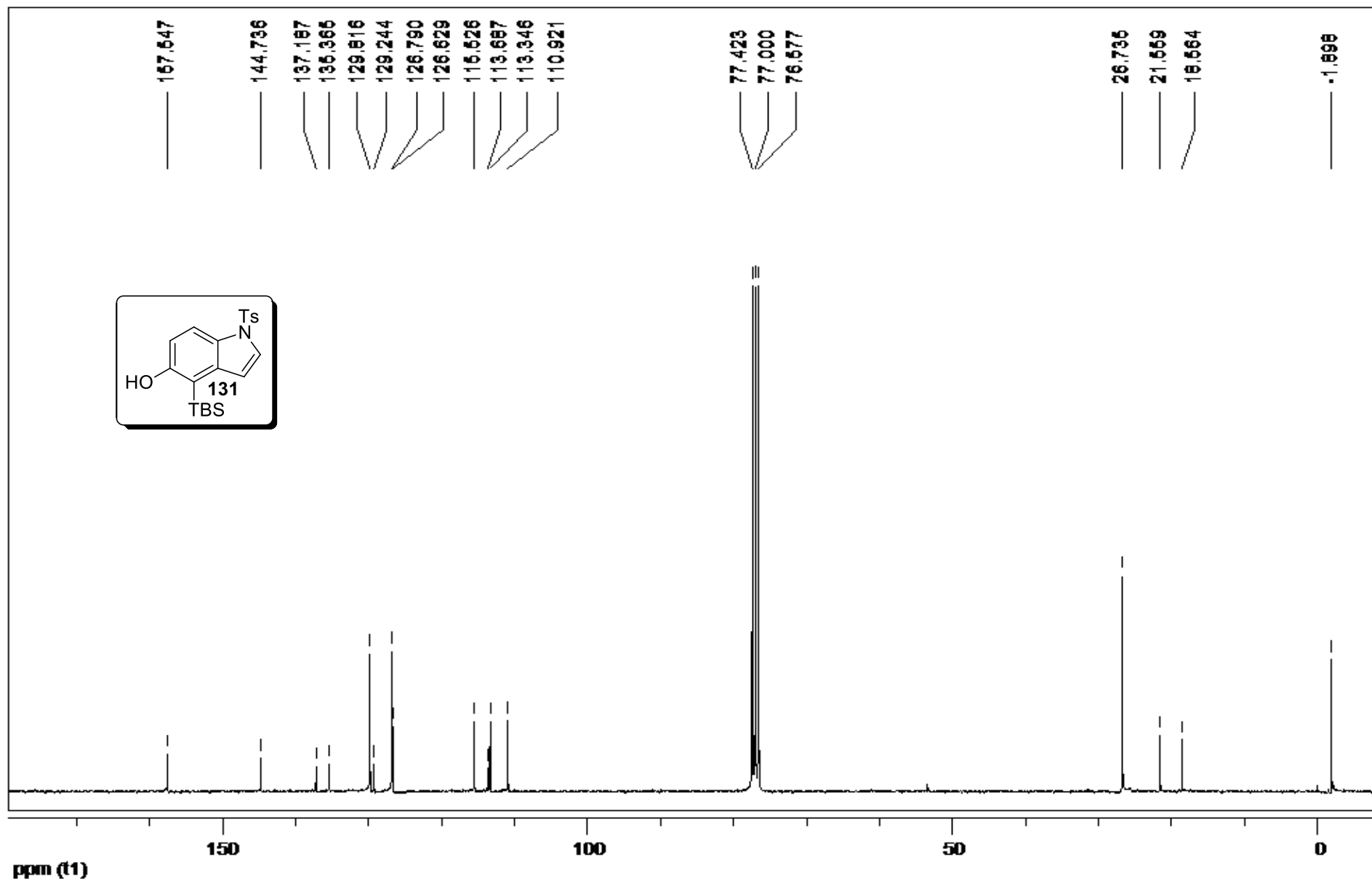
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 135.



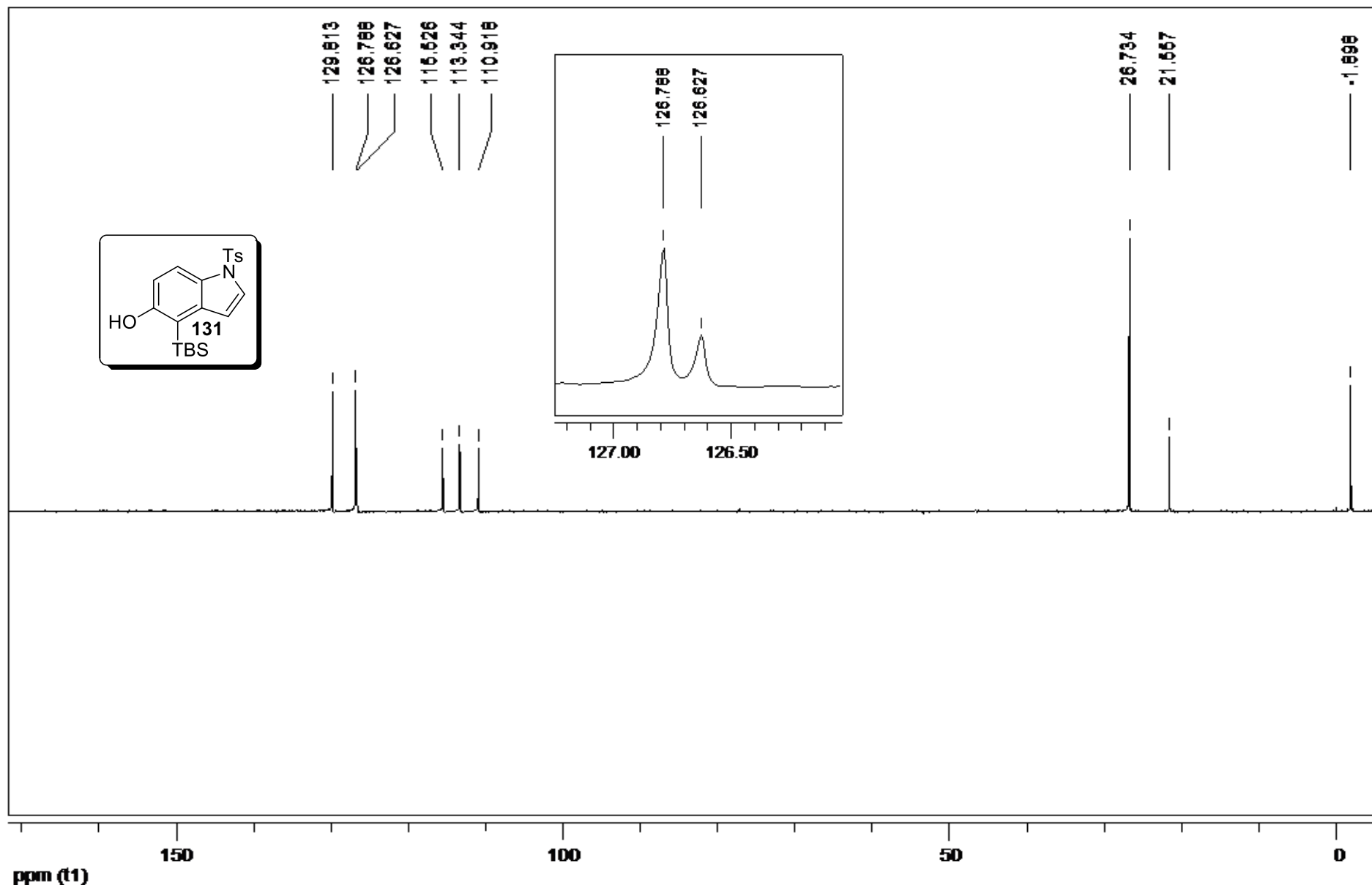
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 135.



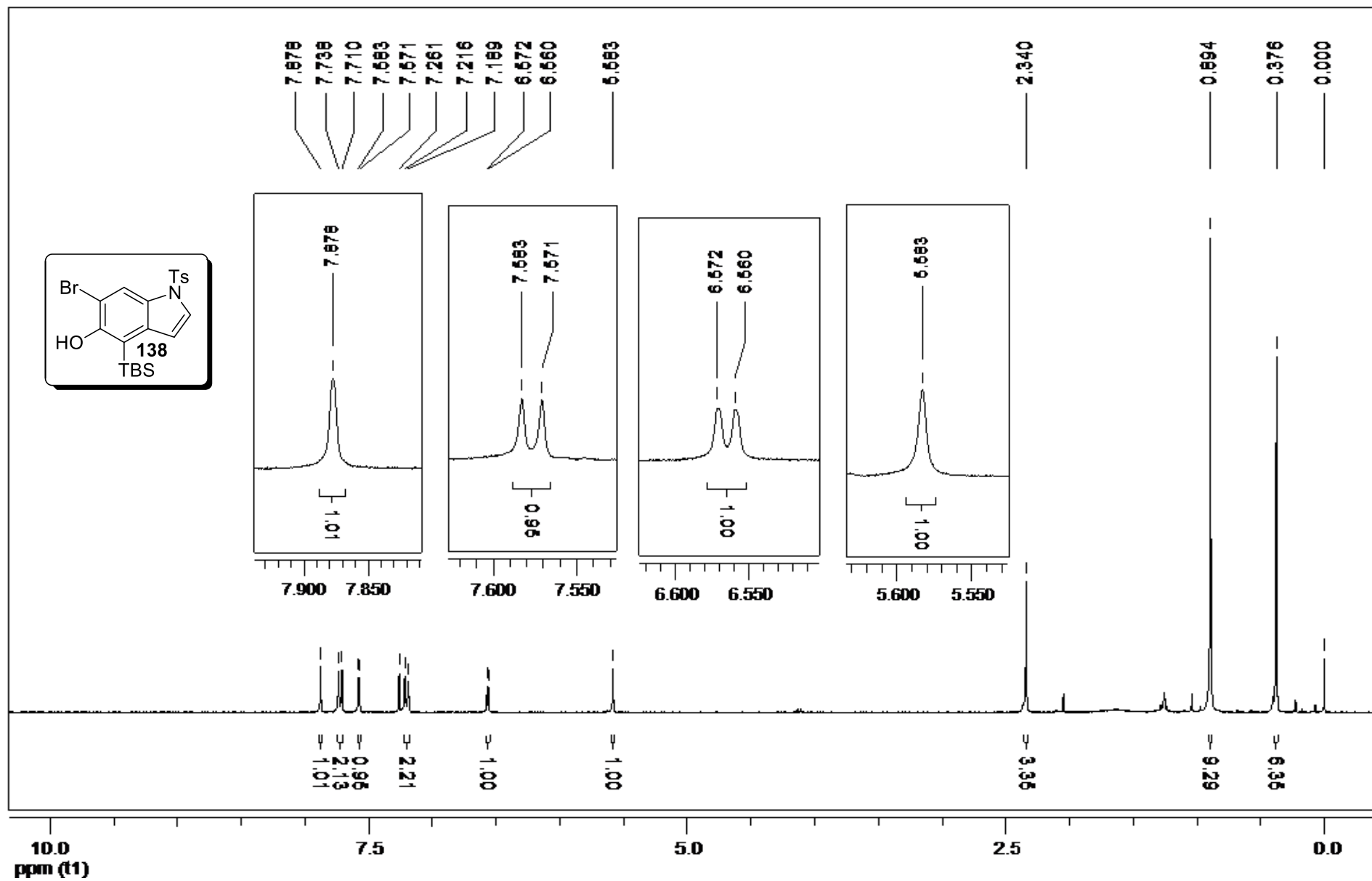
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **131**.



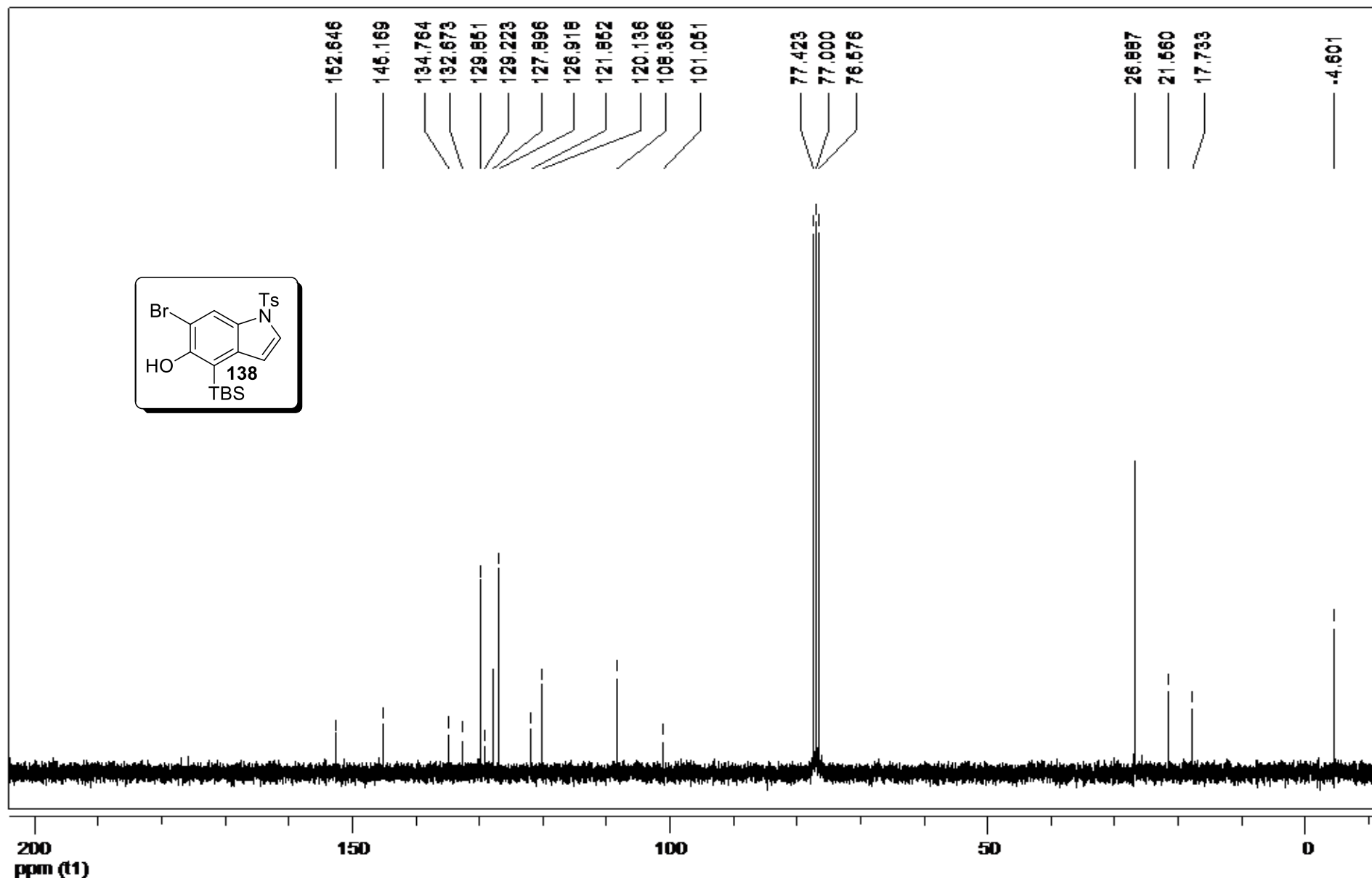
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **131**.



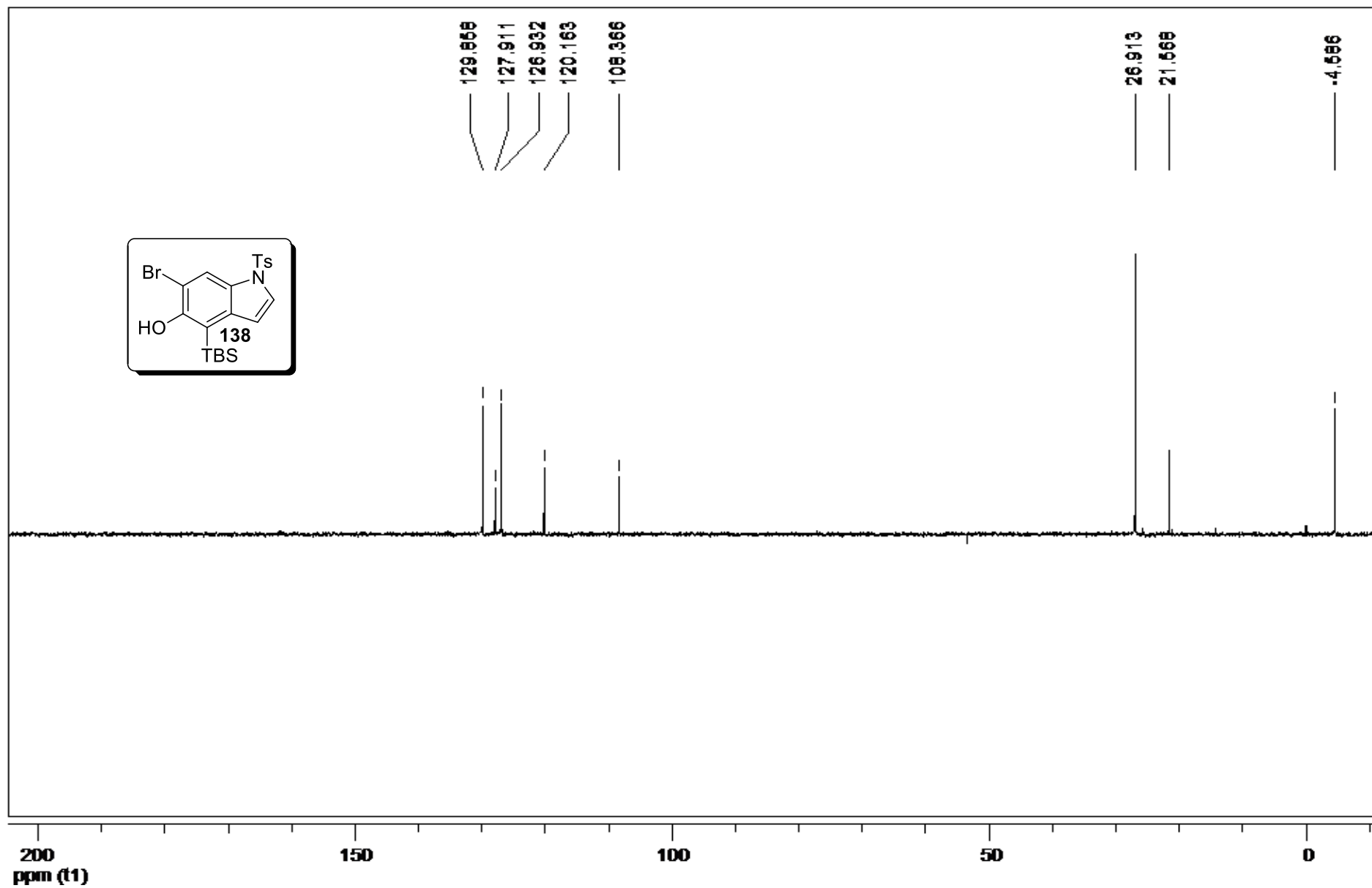
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **131**.



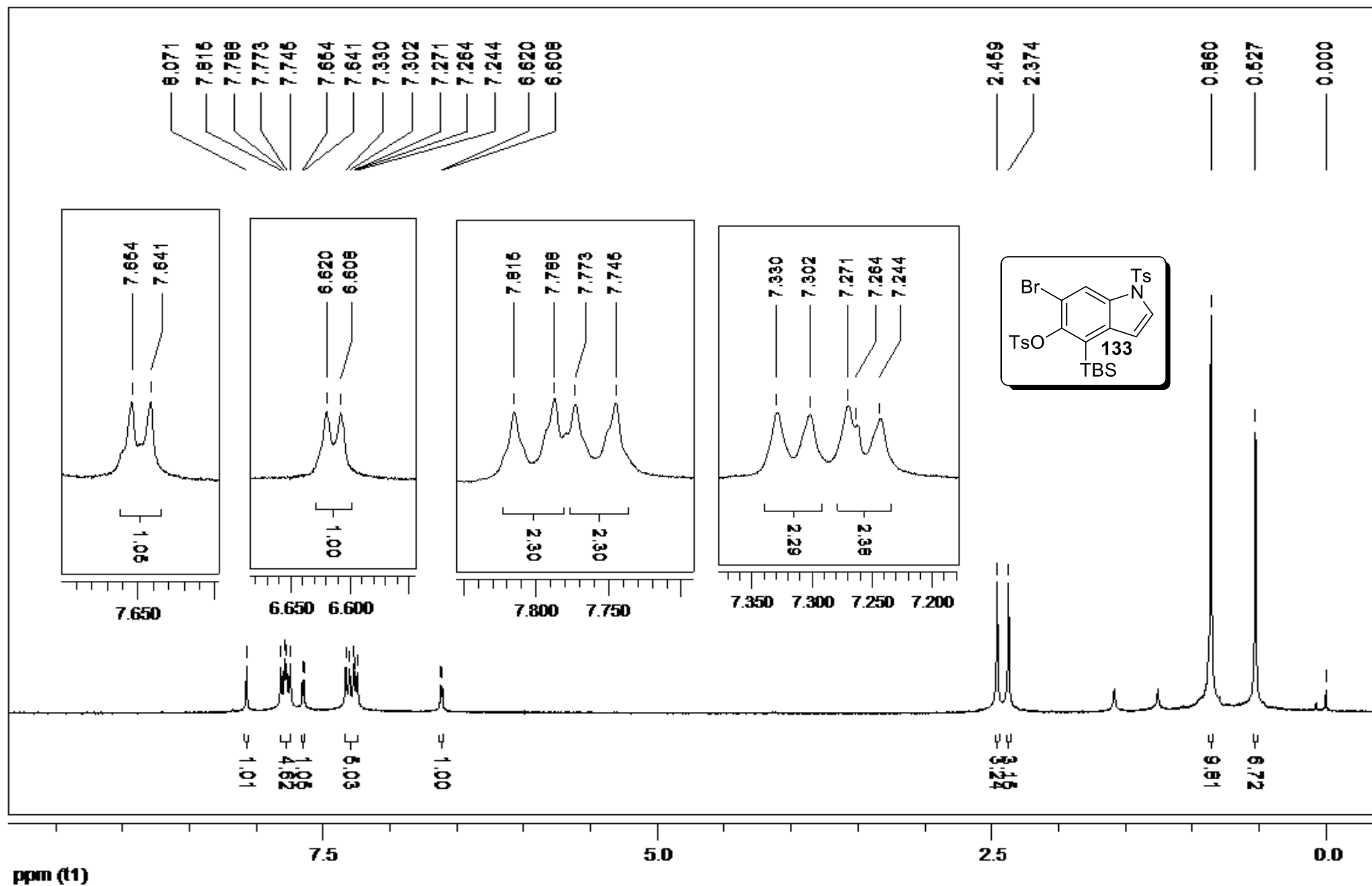
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **138**.



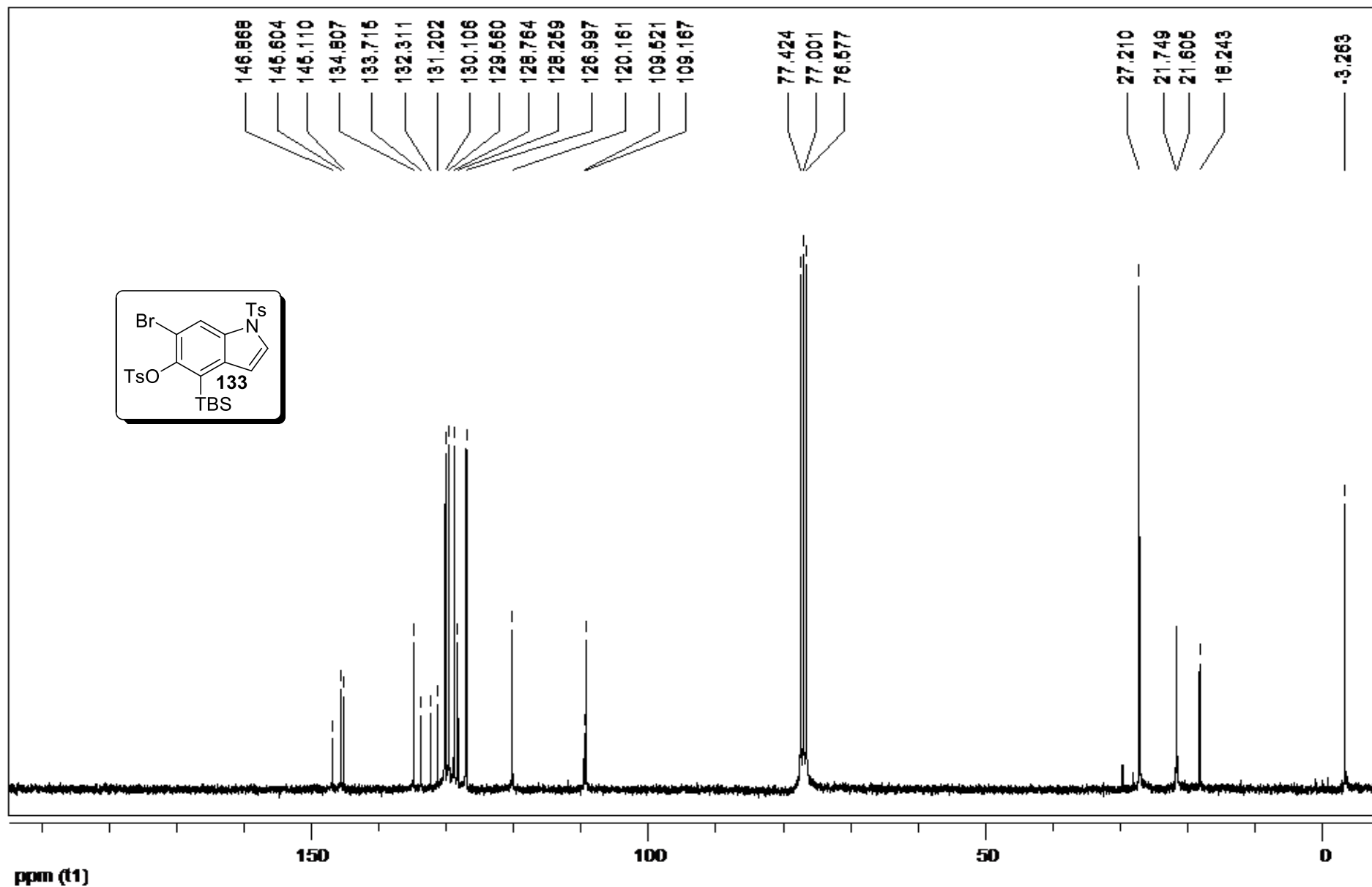
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **138**.



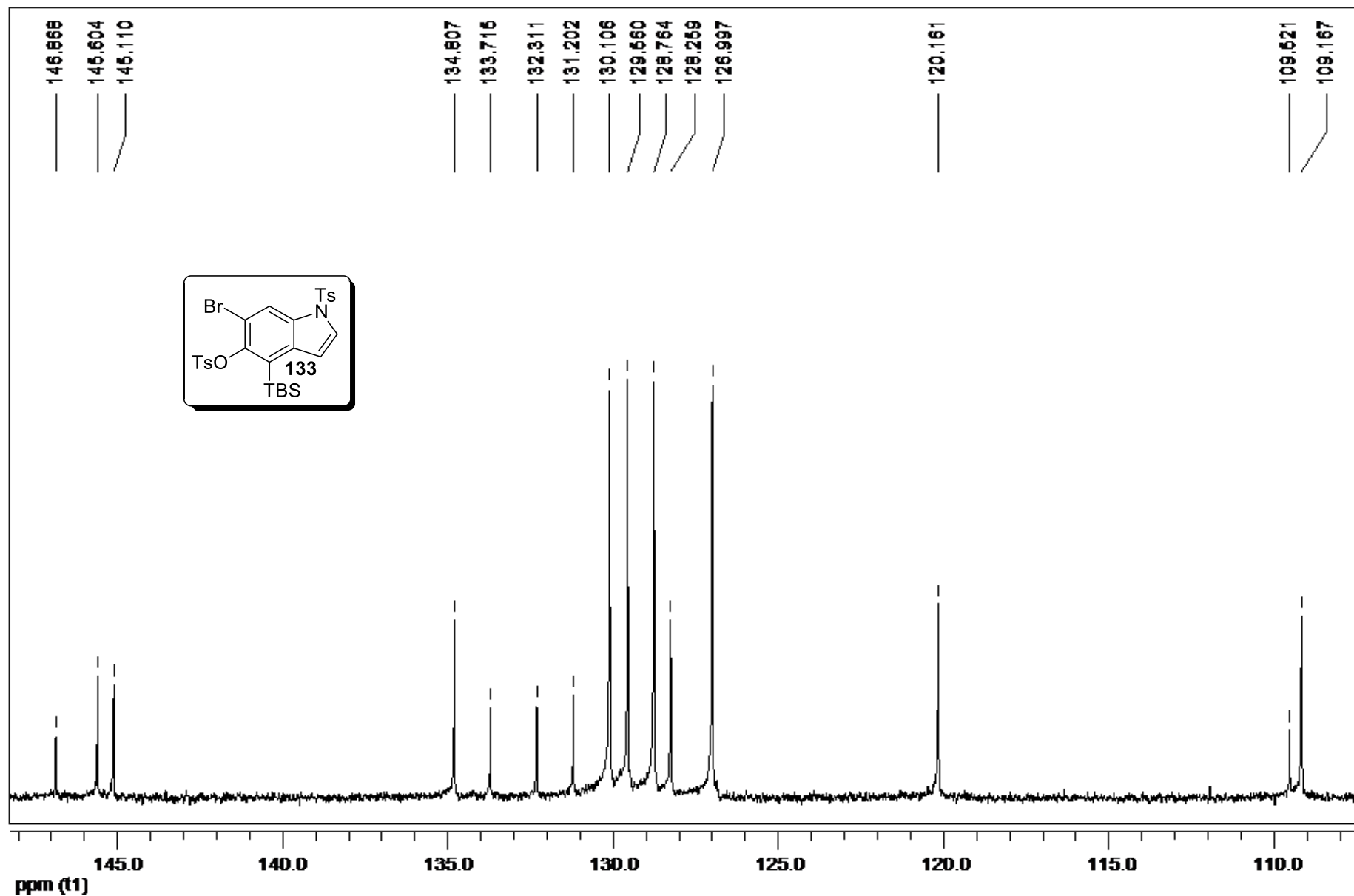
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **138**.



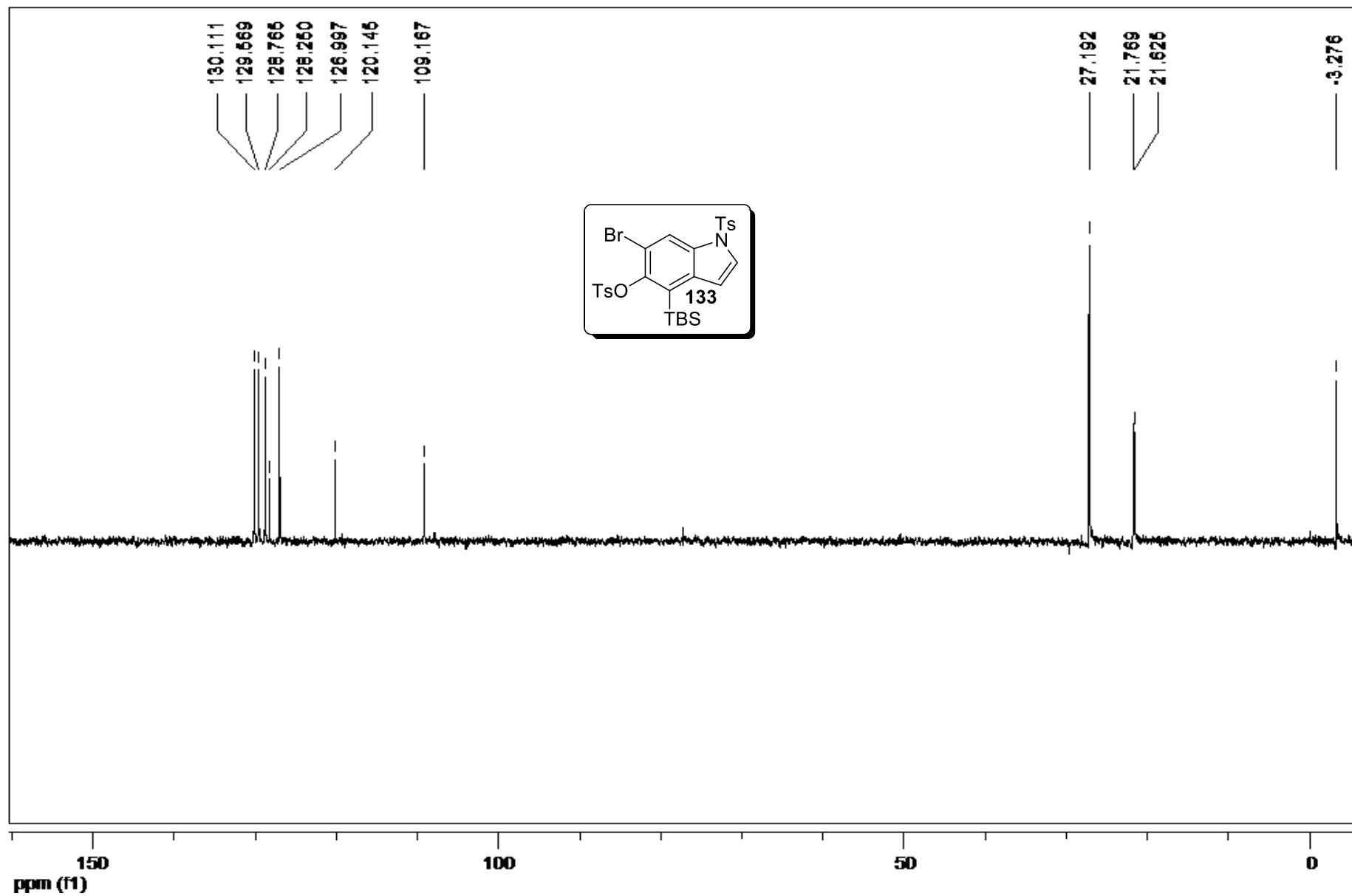
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **133**.



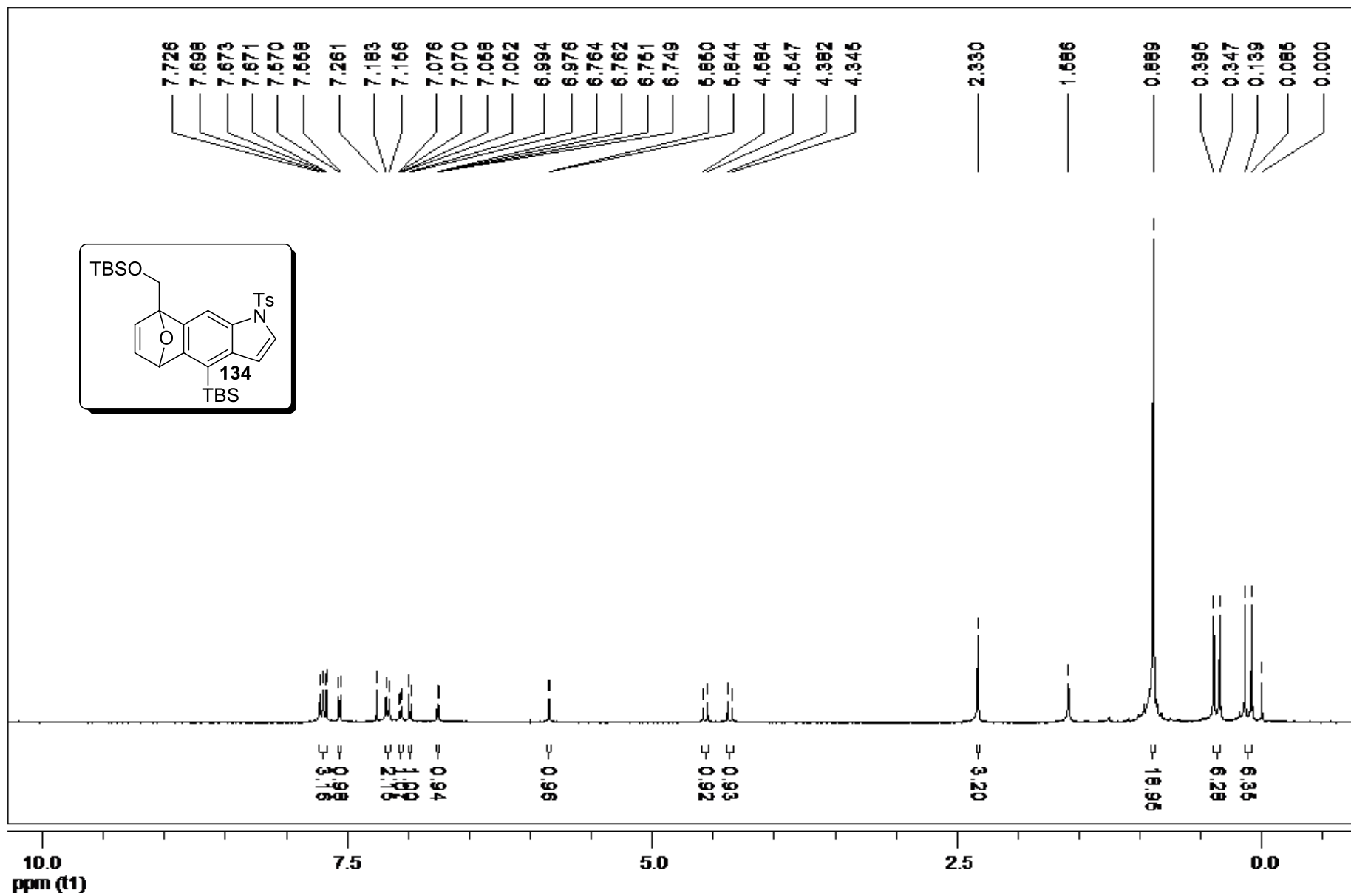
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **133**.



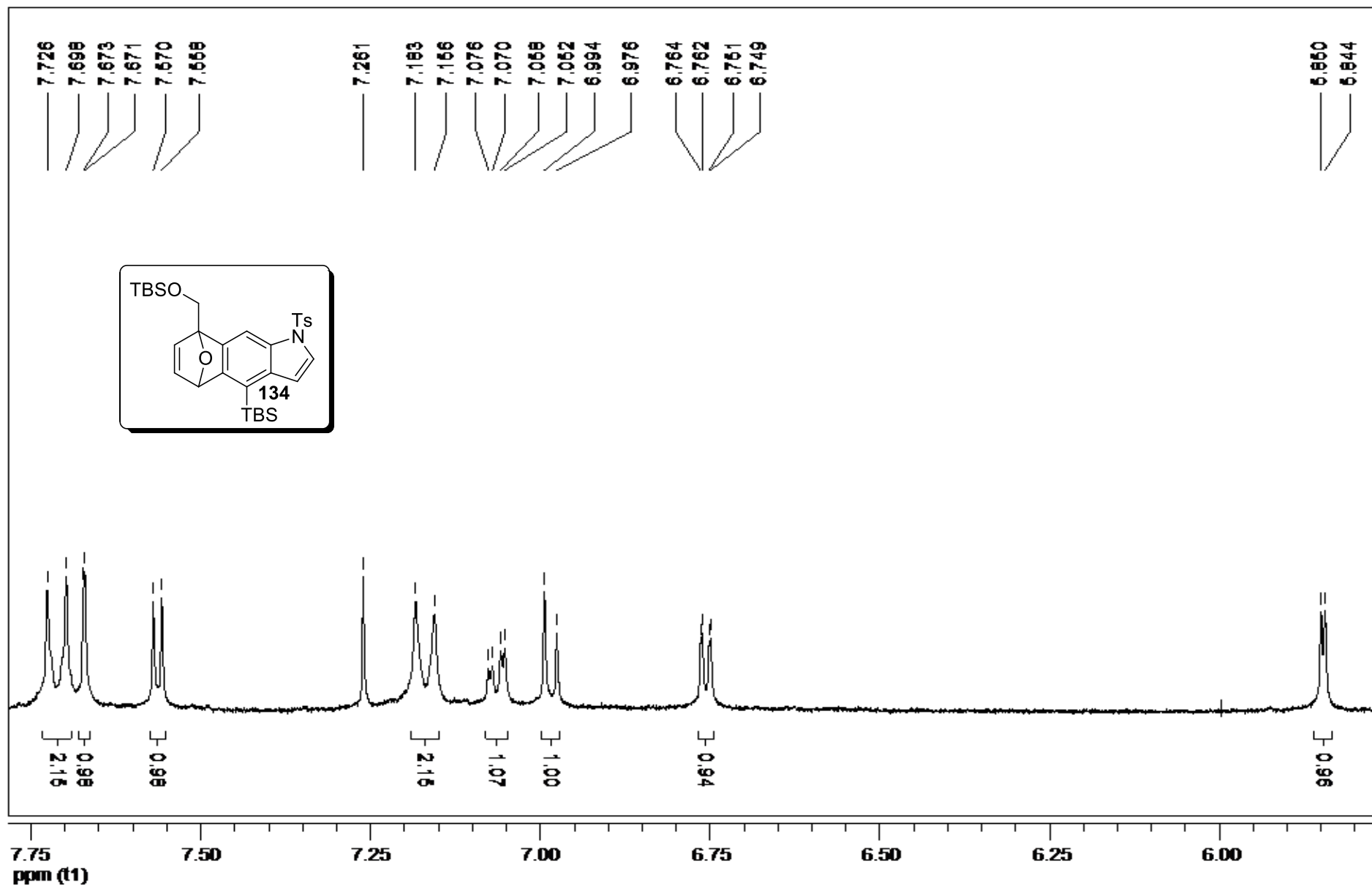
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **133**.



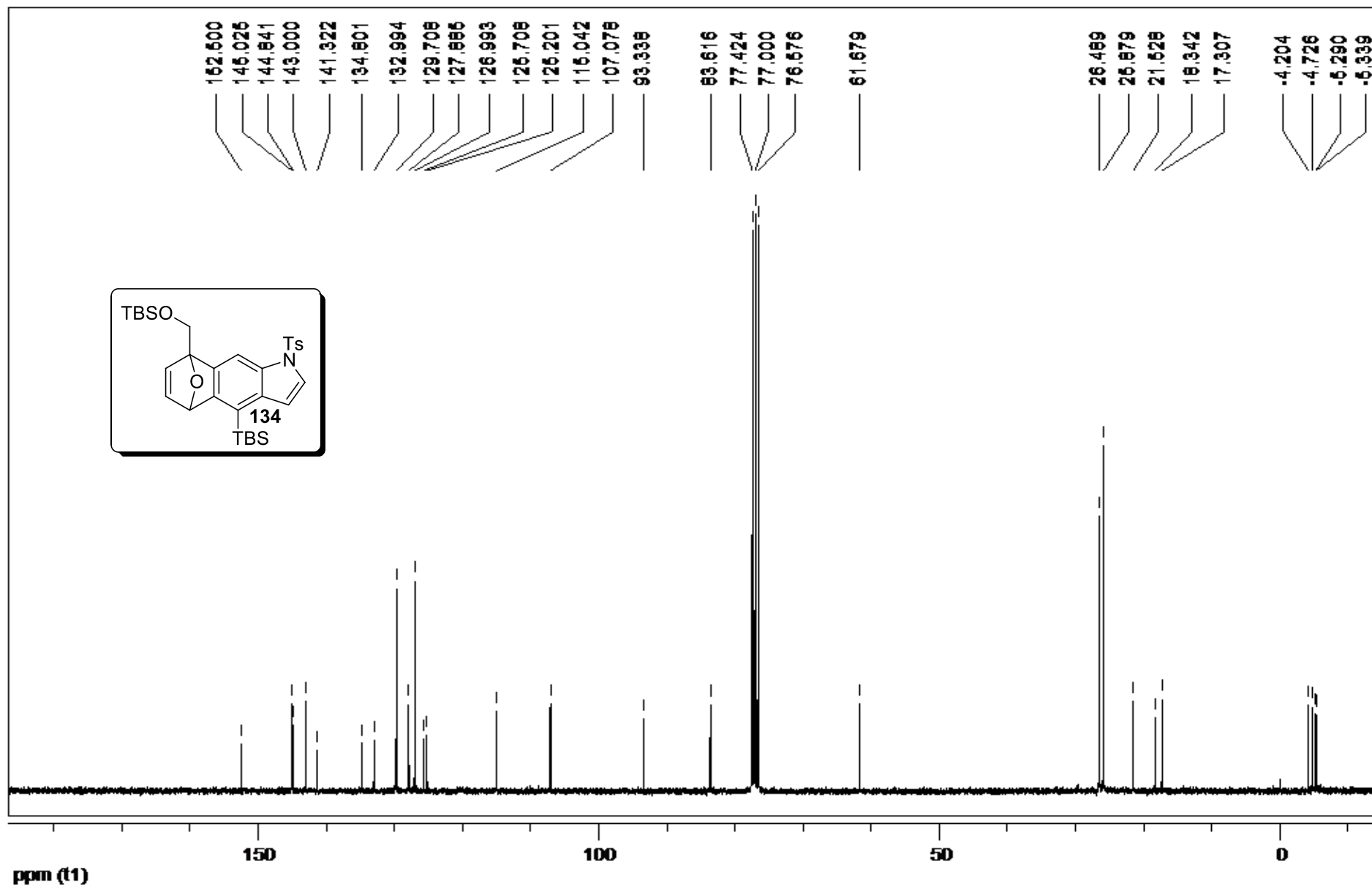
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **133**.



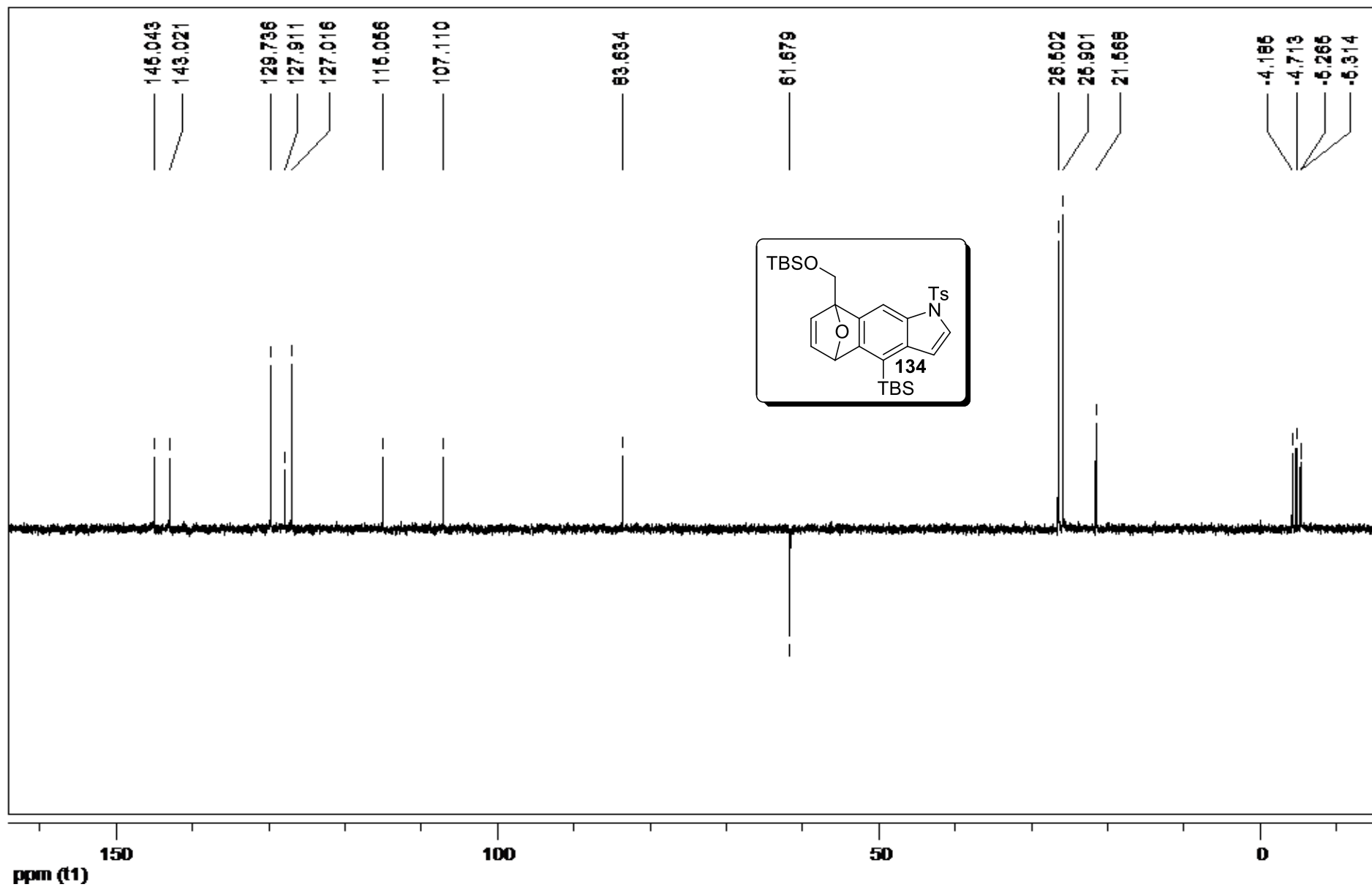
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **134**.



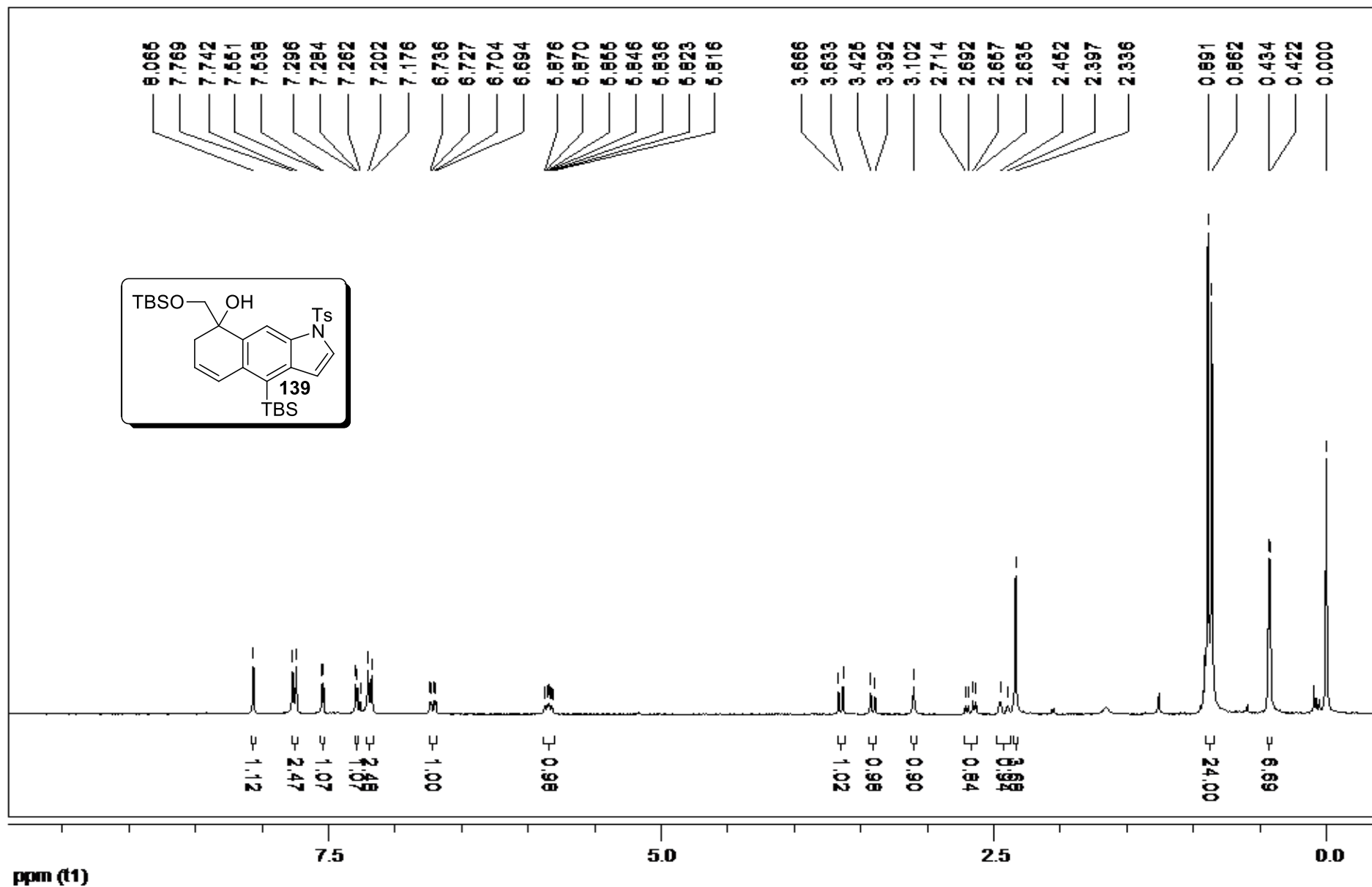
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **134**.



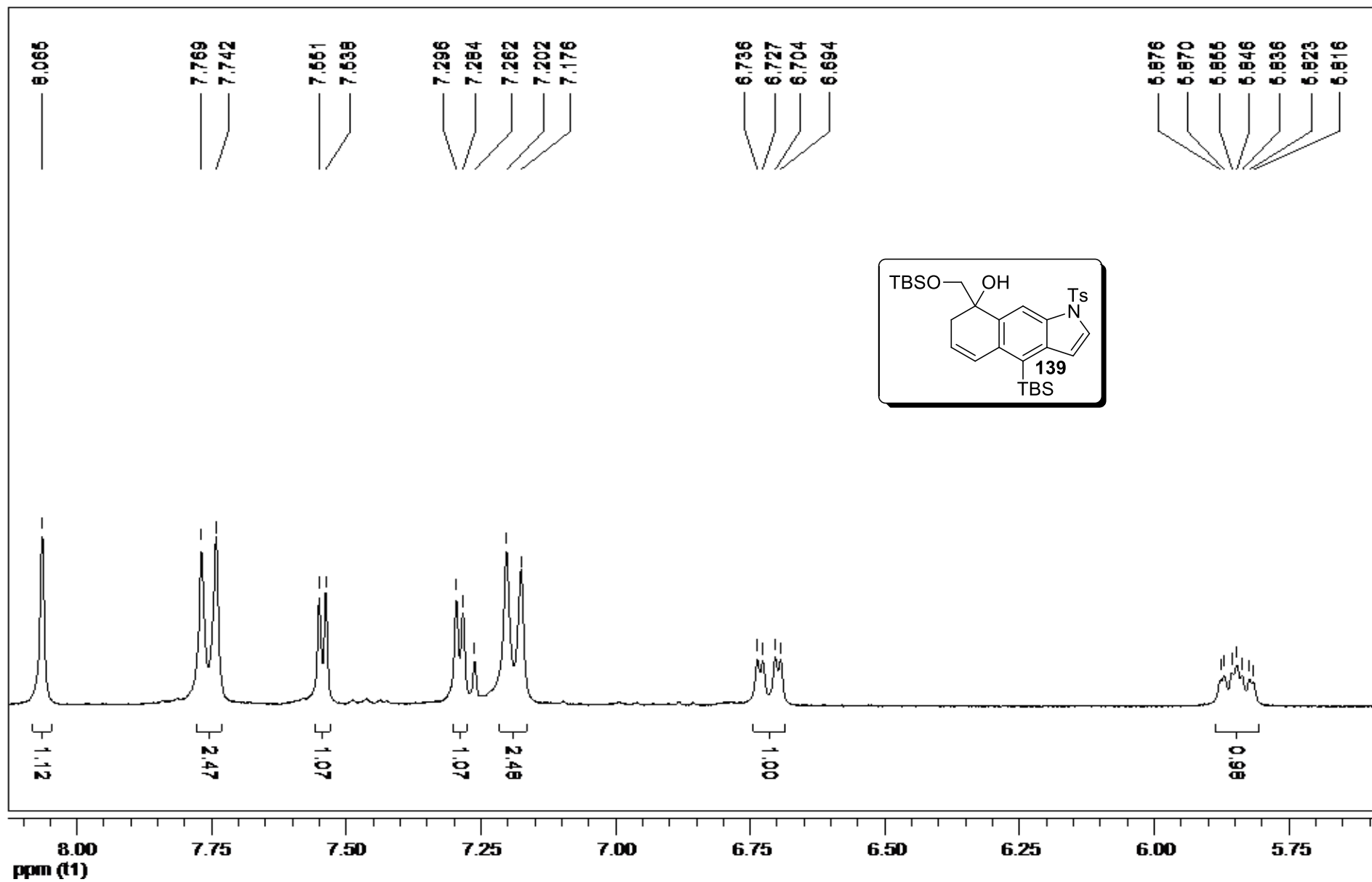
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 134.



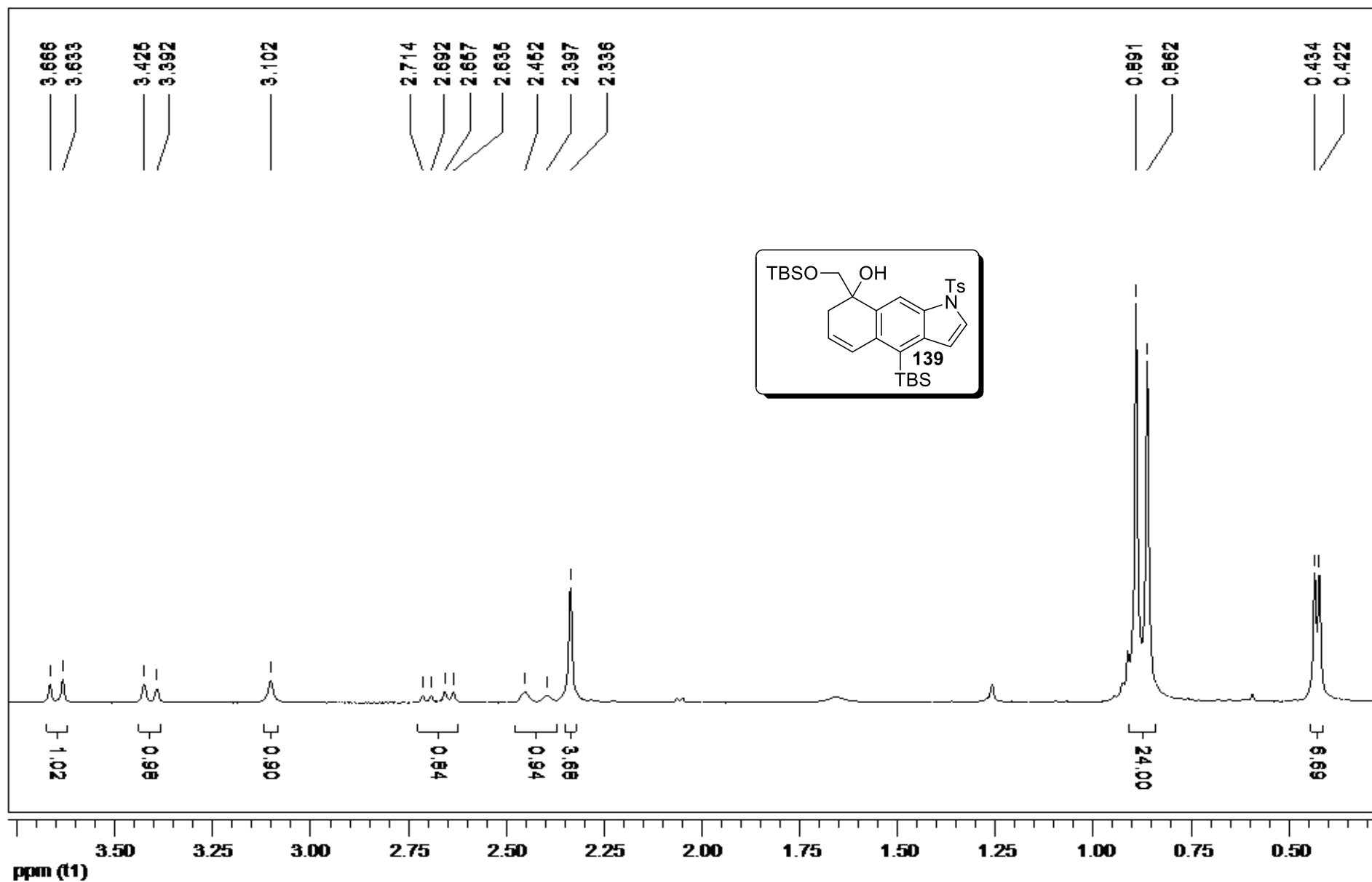
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **134**.



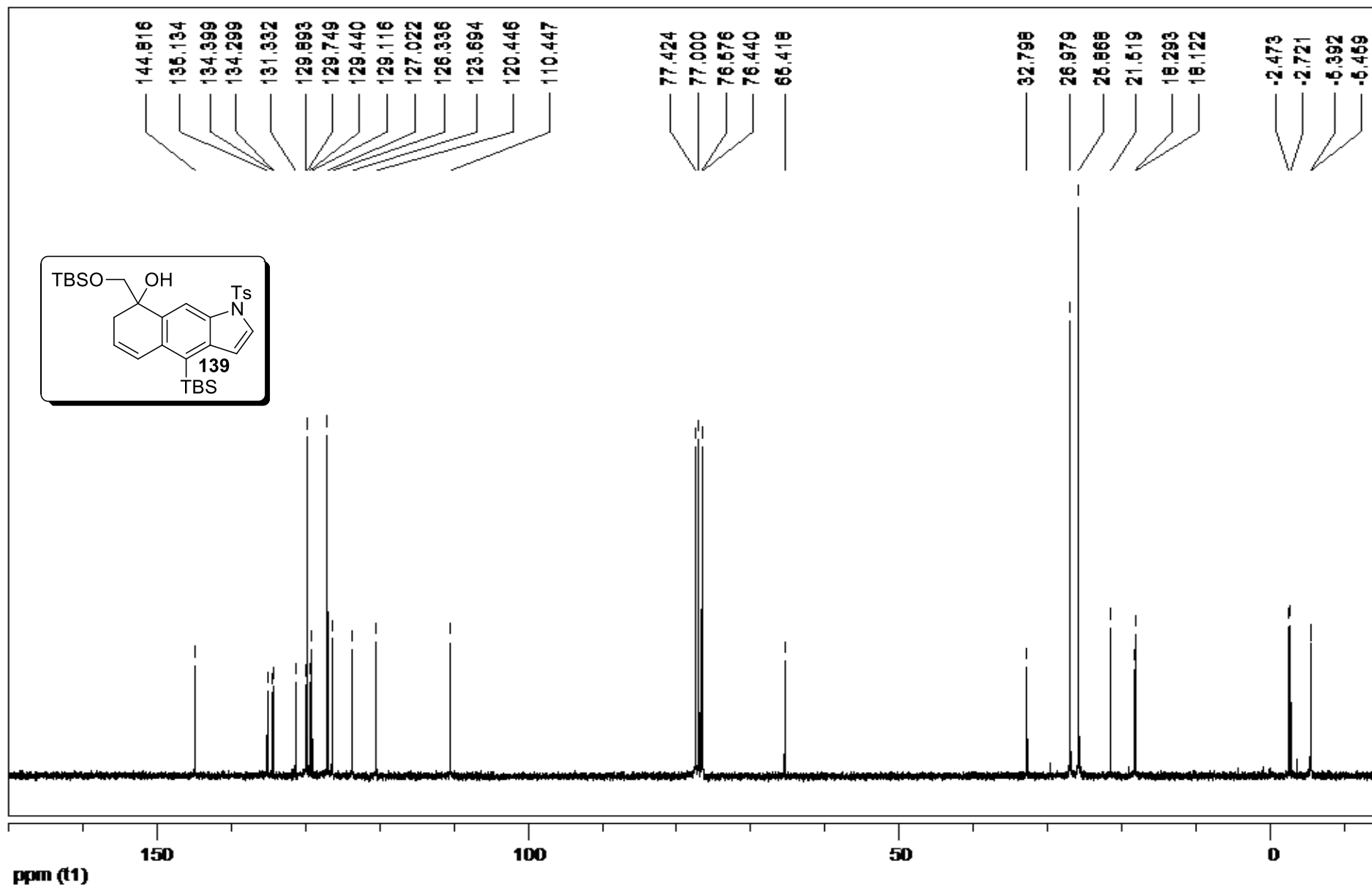
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **139**.



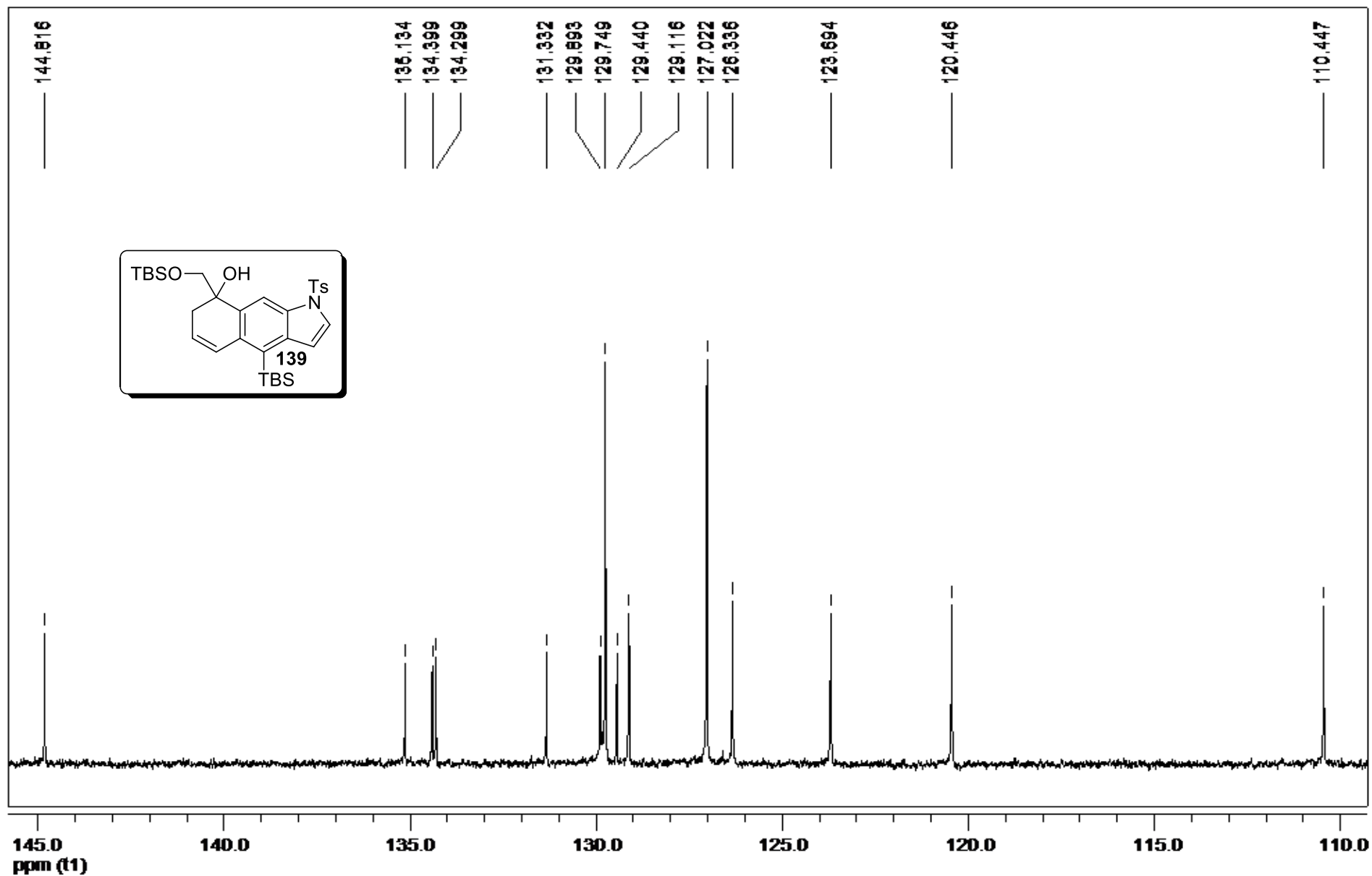
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **139**.



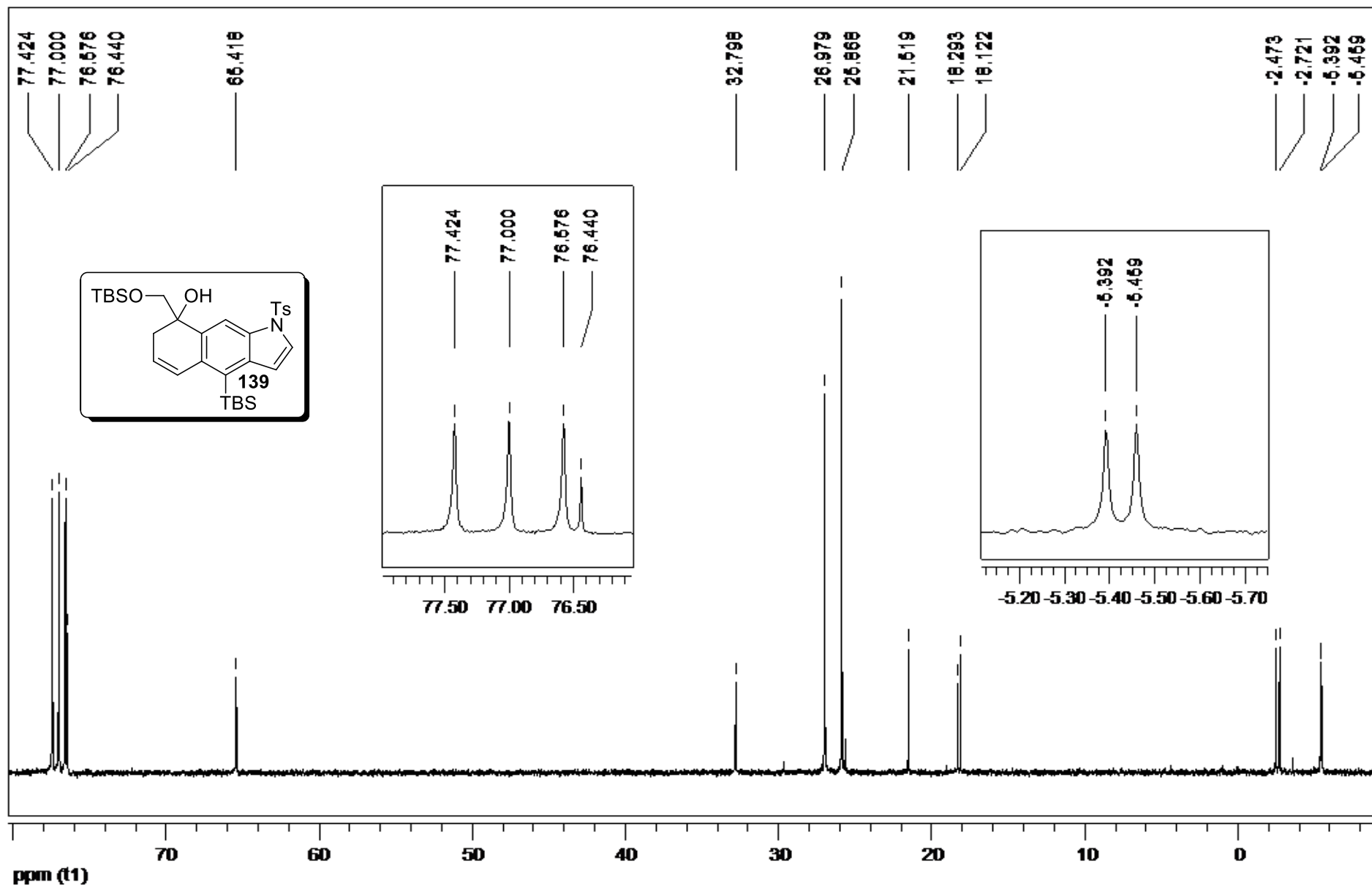
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **139**.



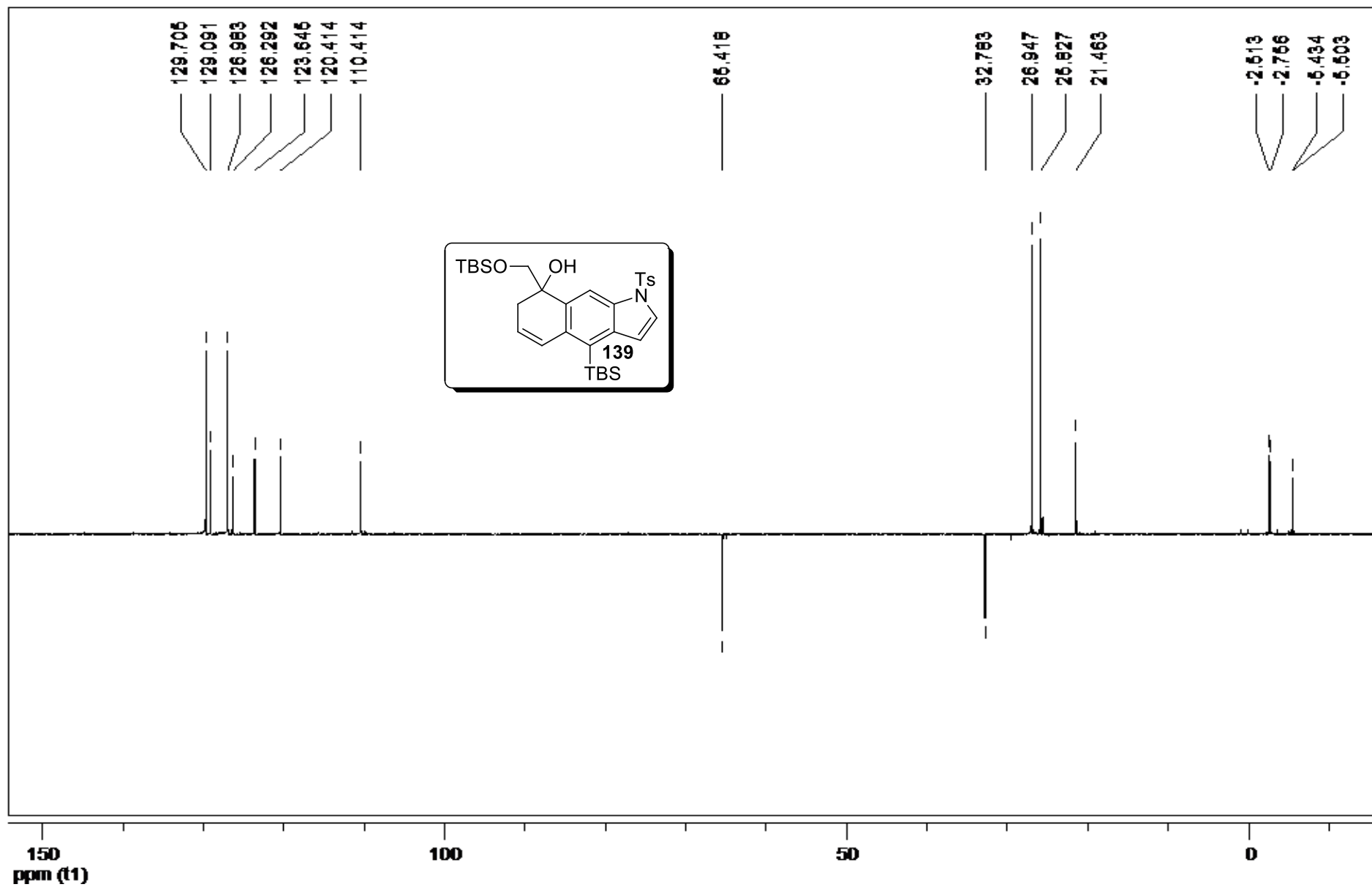
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de 139.



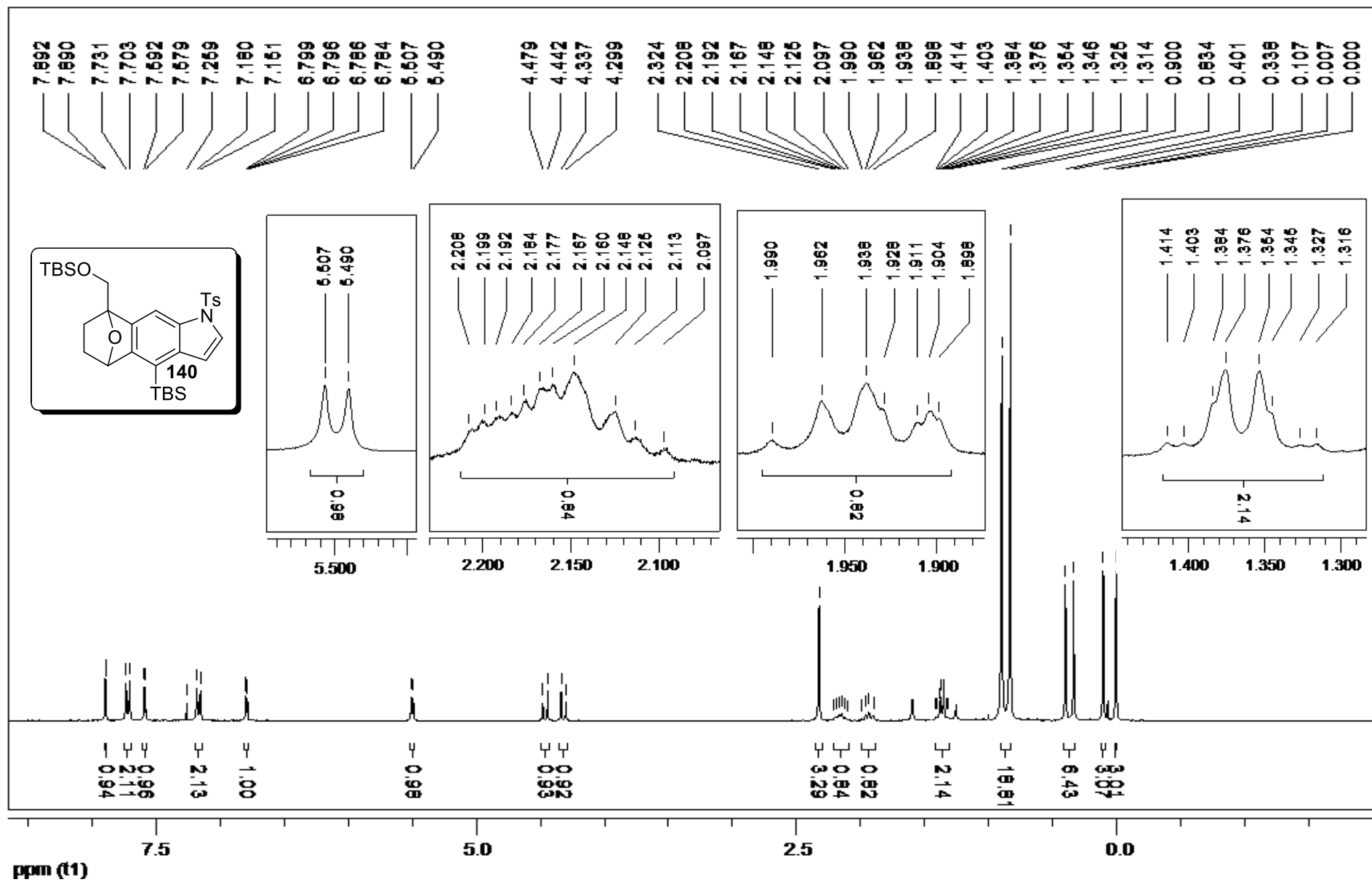
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **139**.



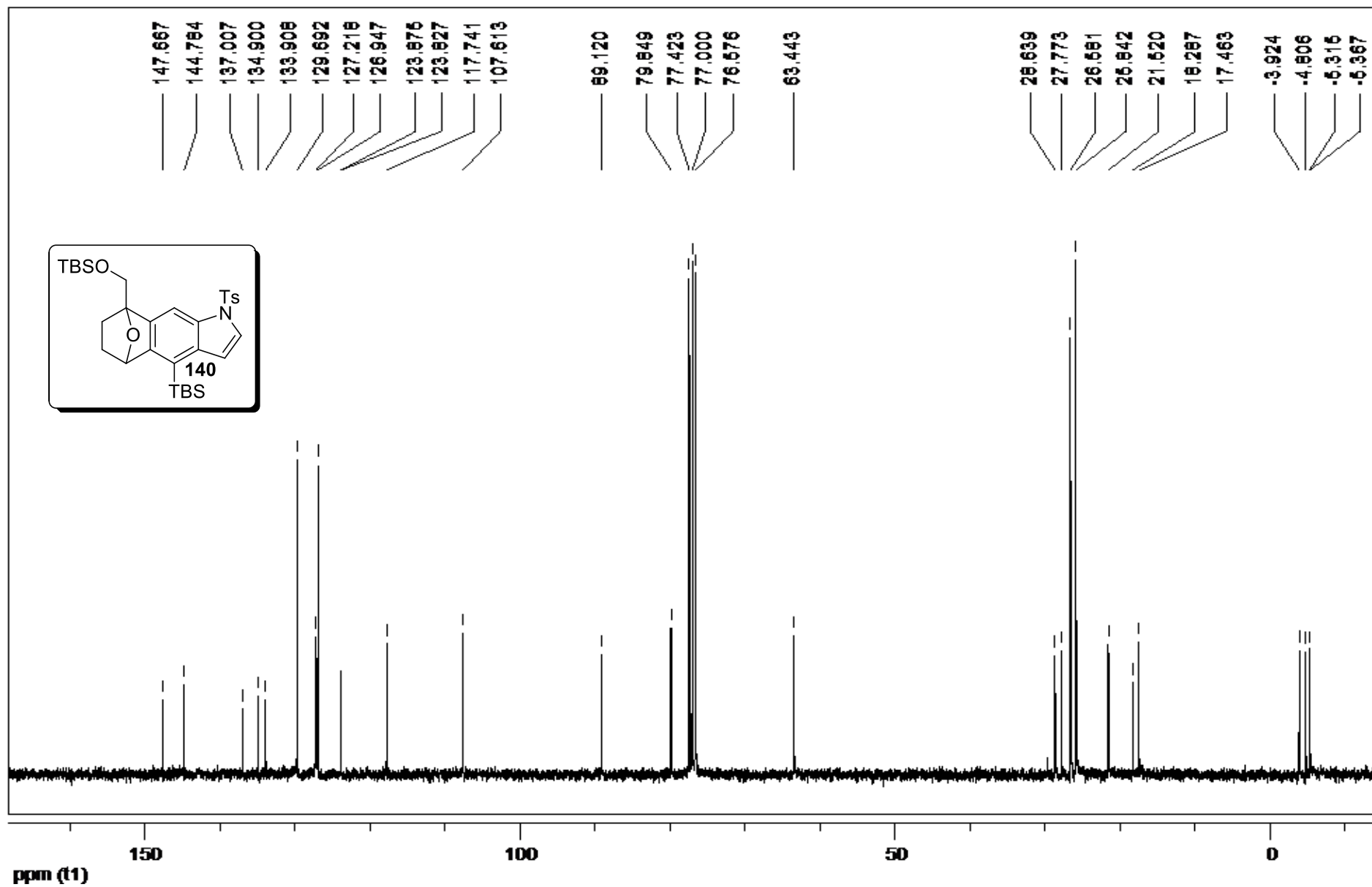
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 139.



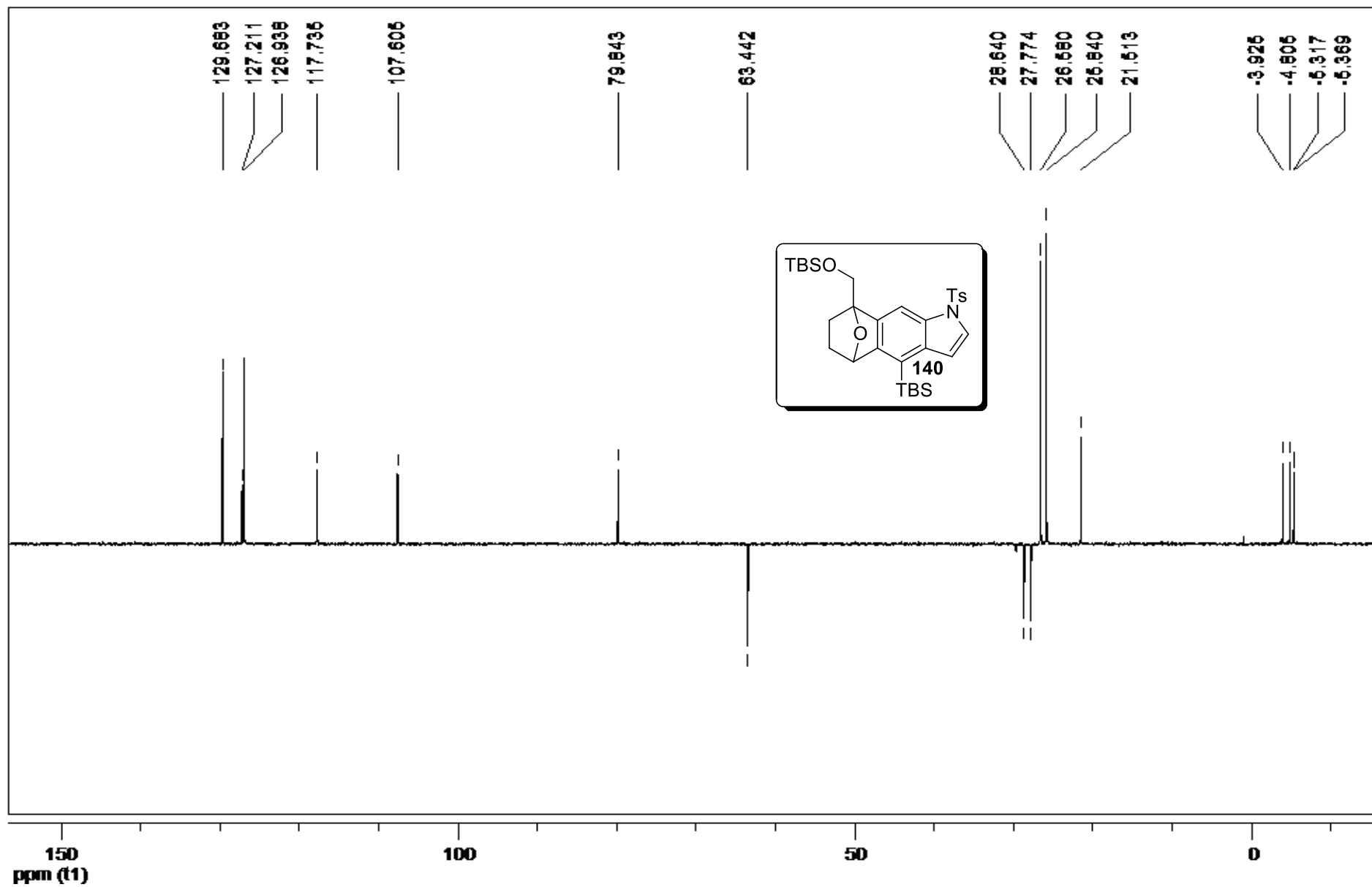
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **139**.



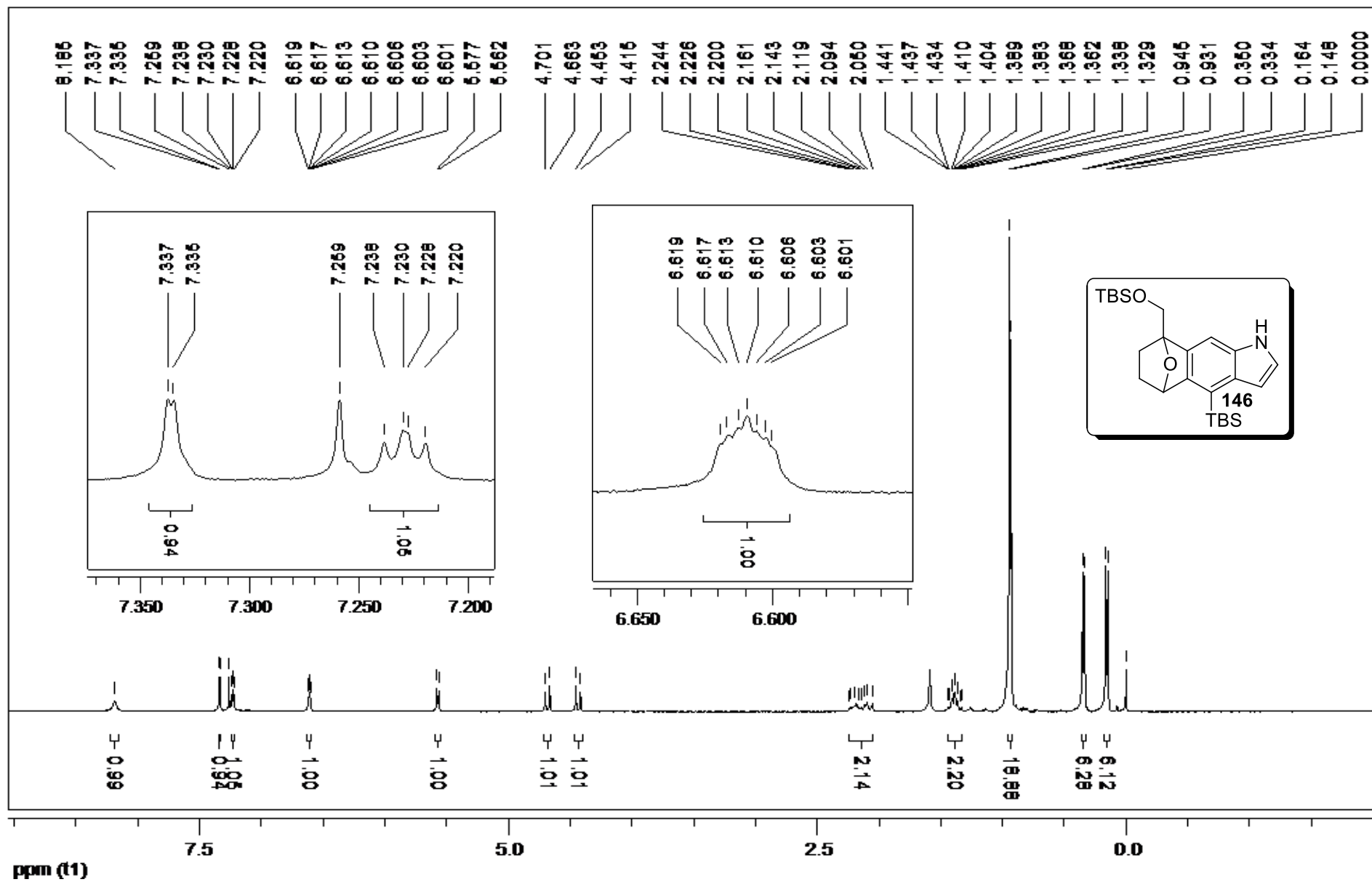
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **140**.



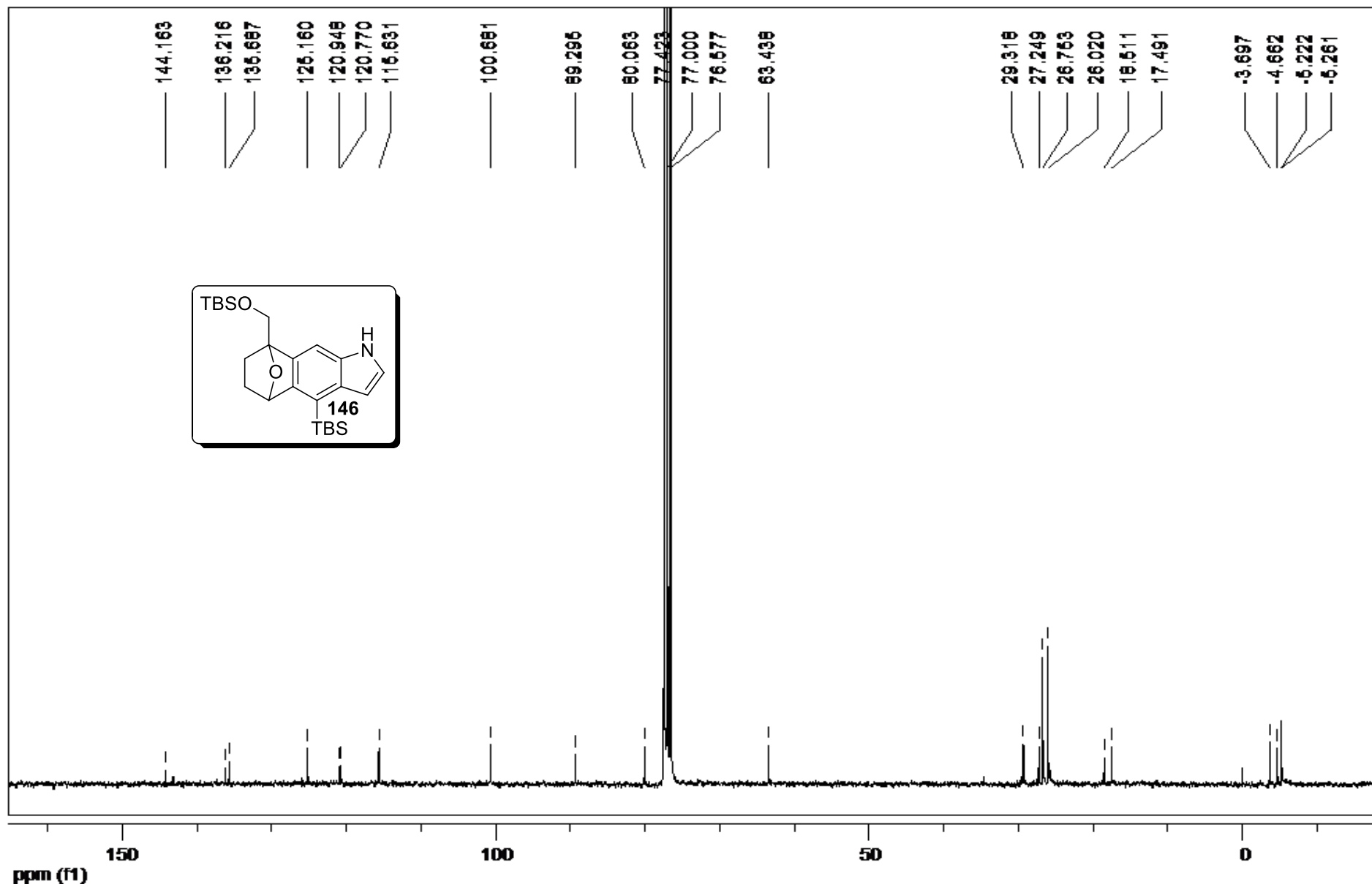
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **140**.



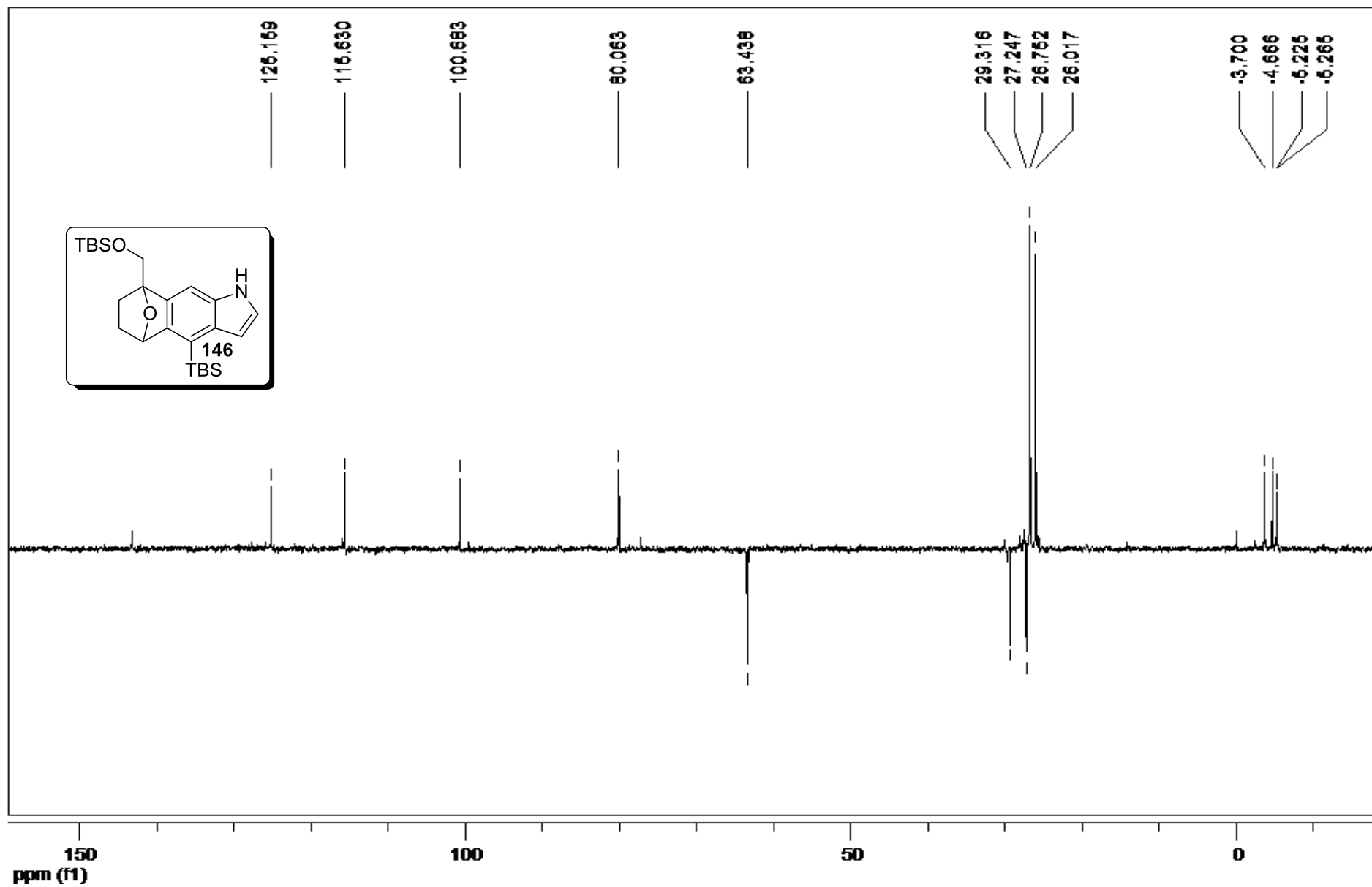
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **140**.



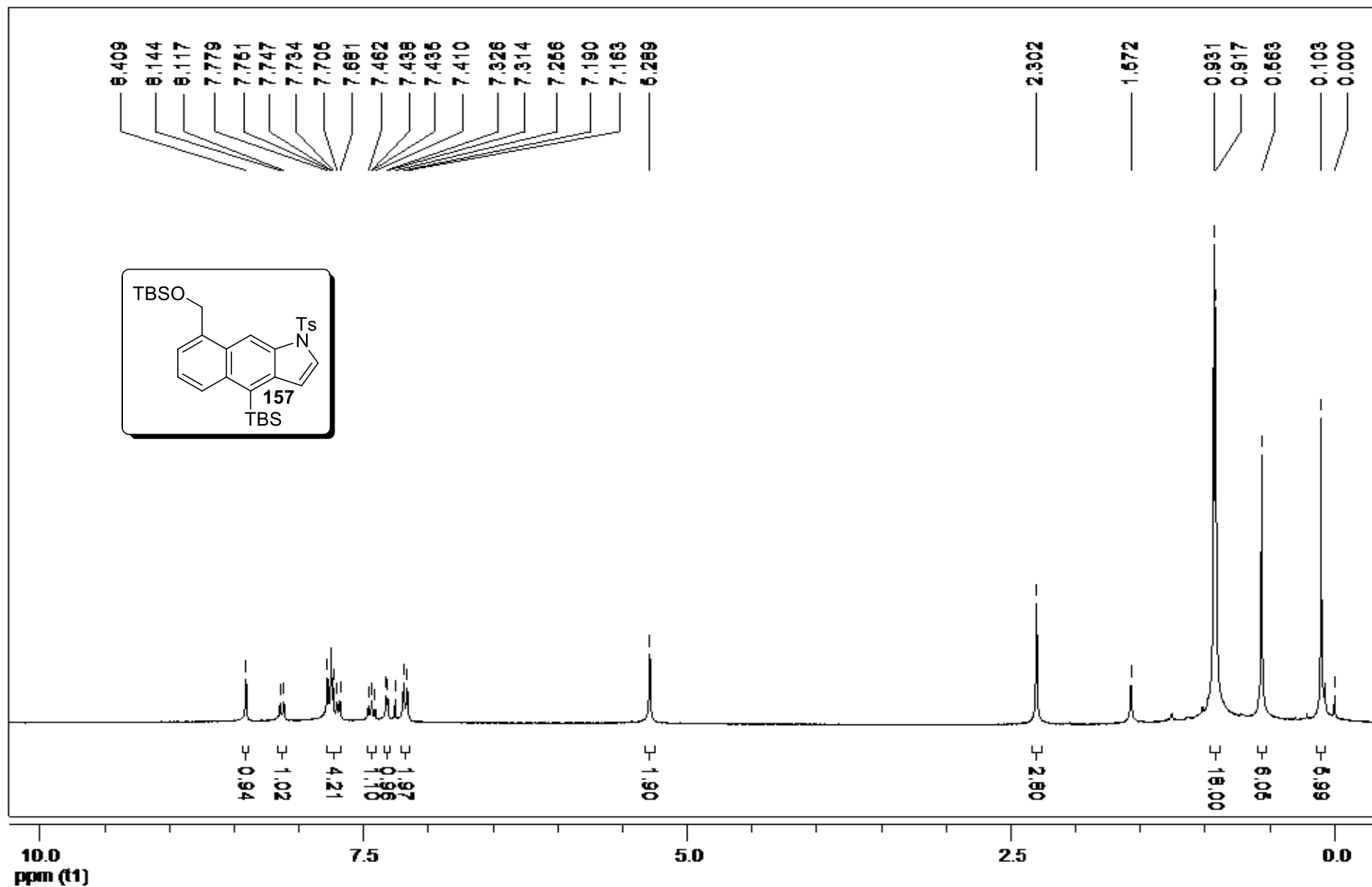
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 146.



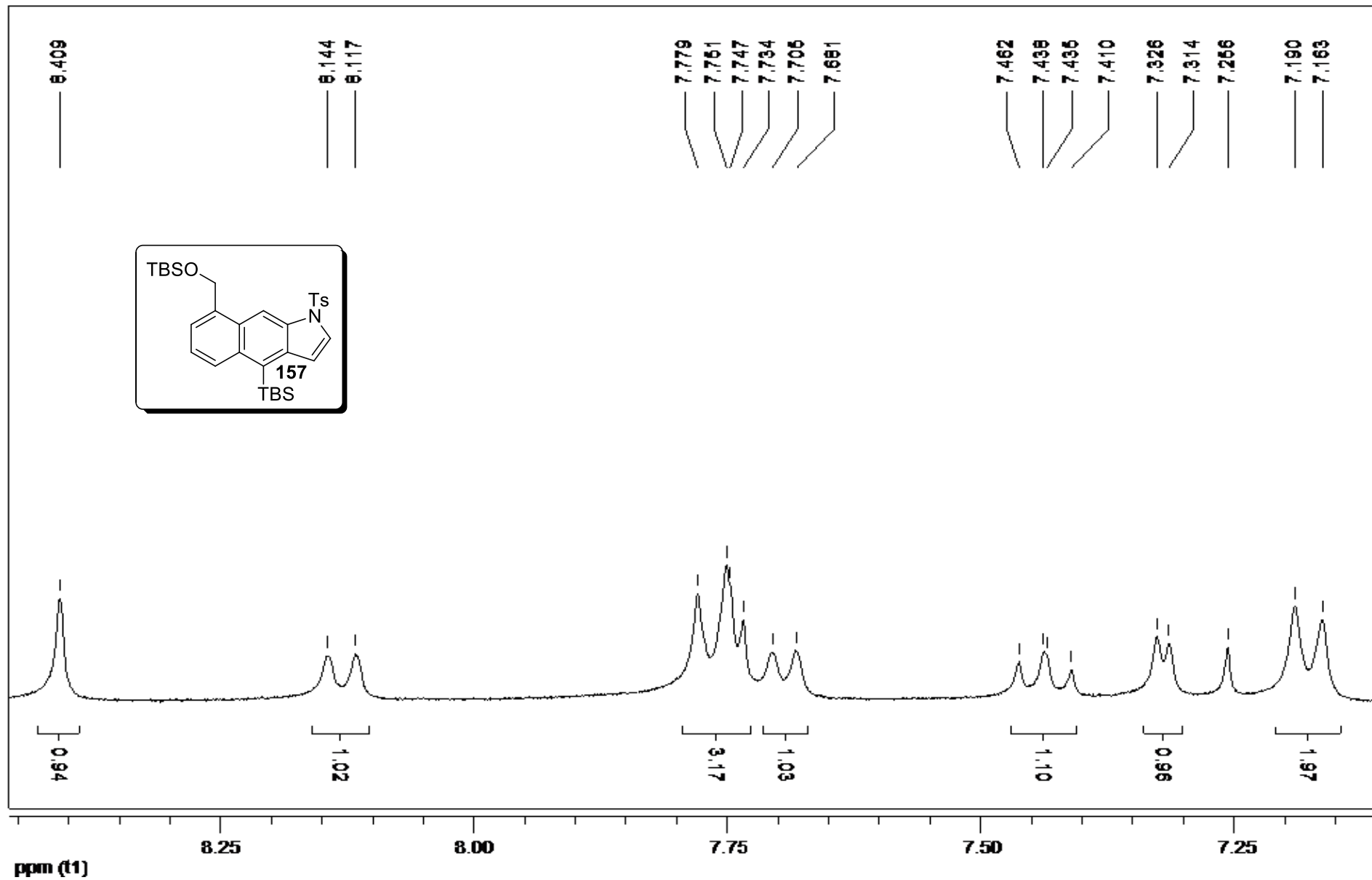
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **146**.



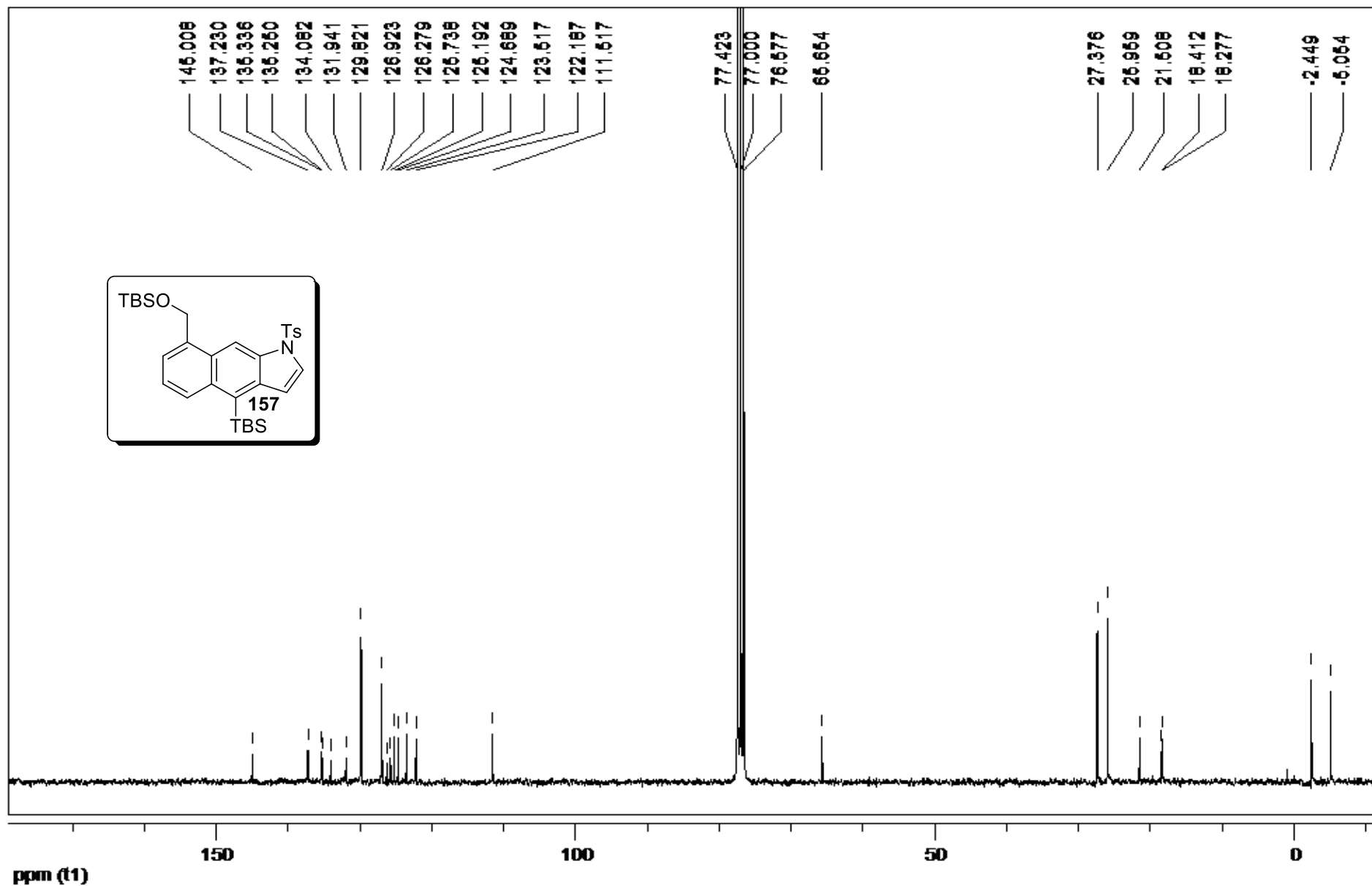
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **146**.



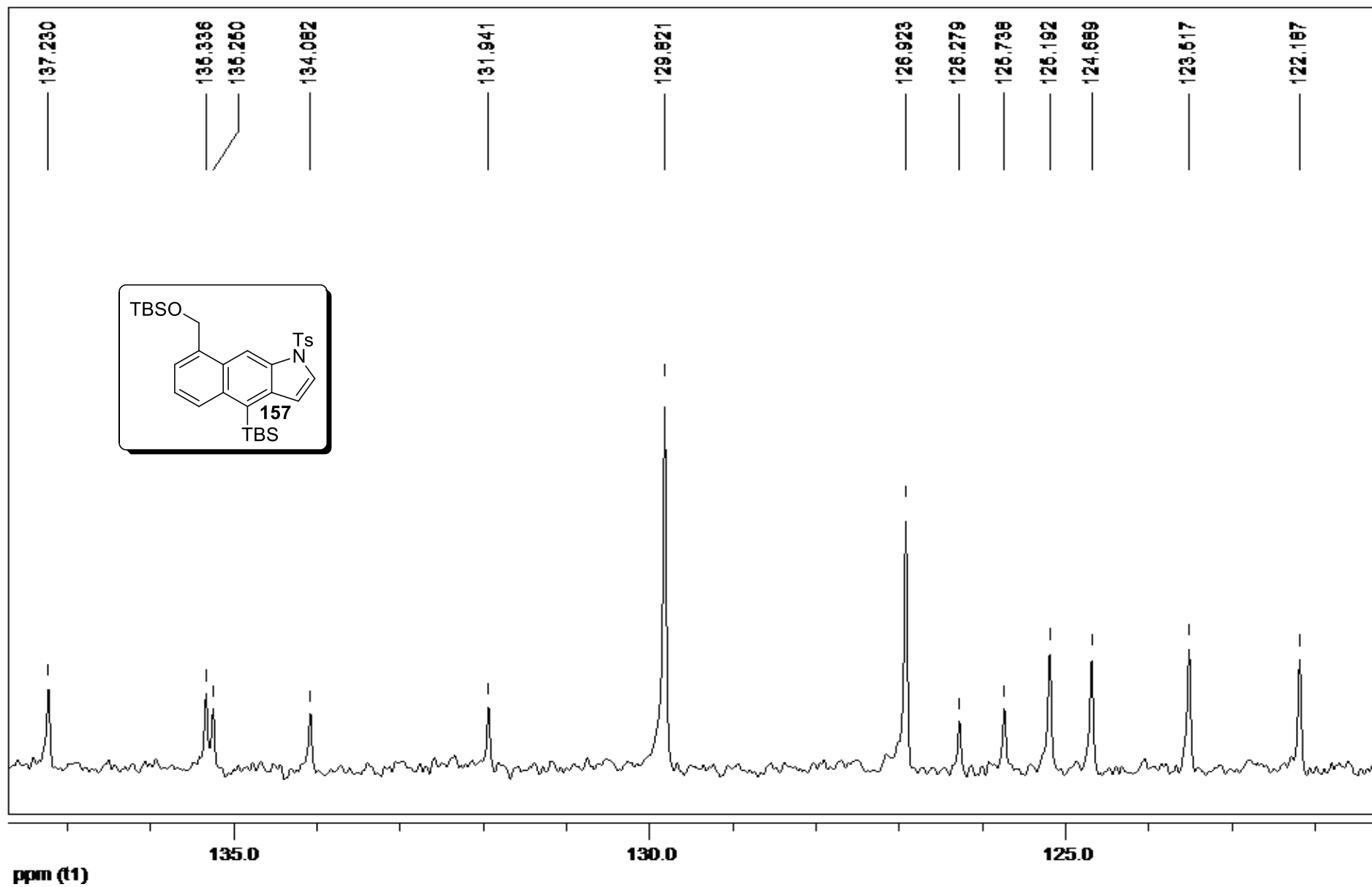
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **157**.



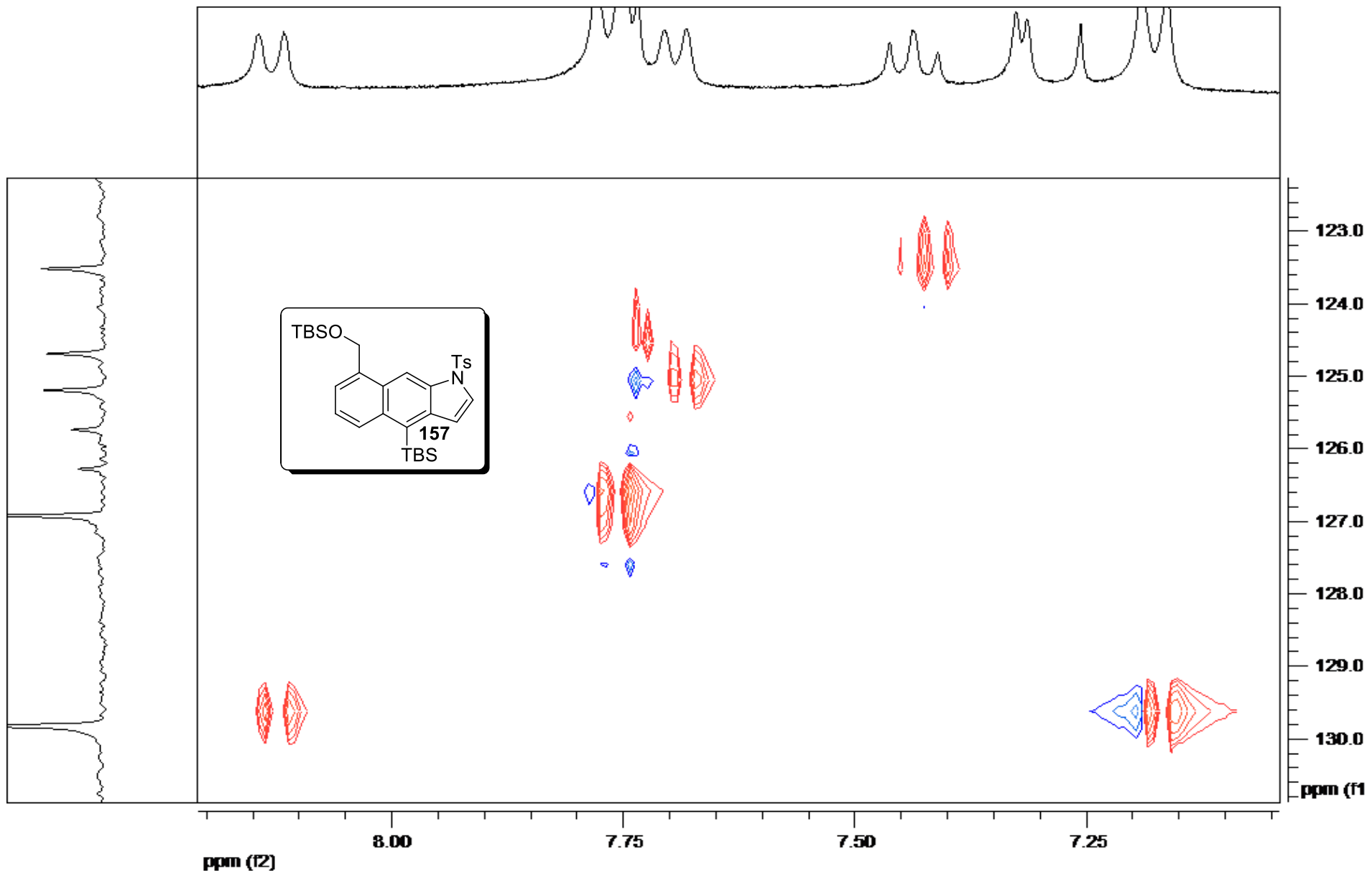
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) de **157**.



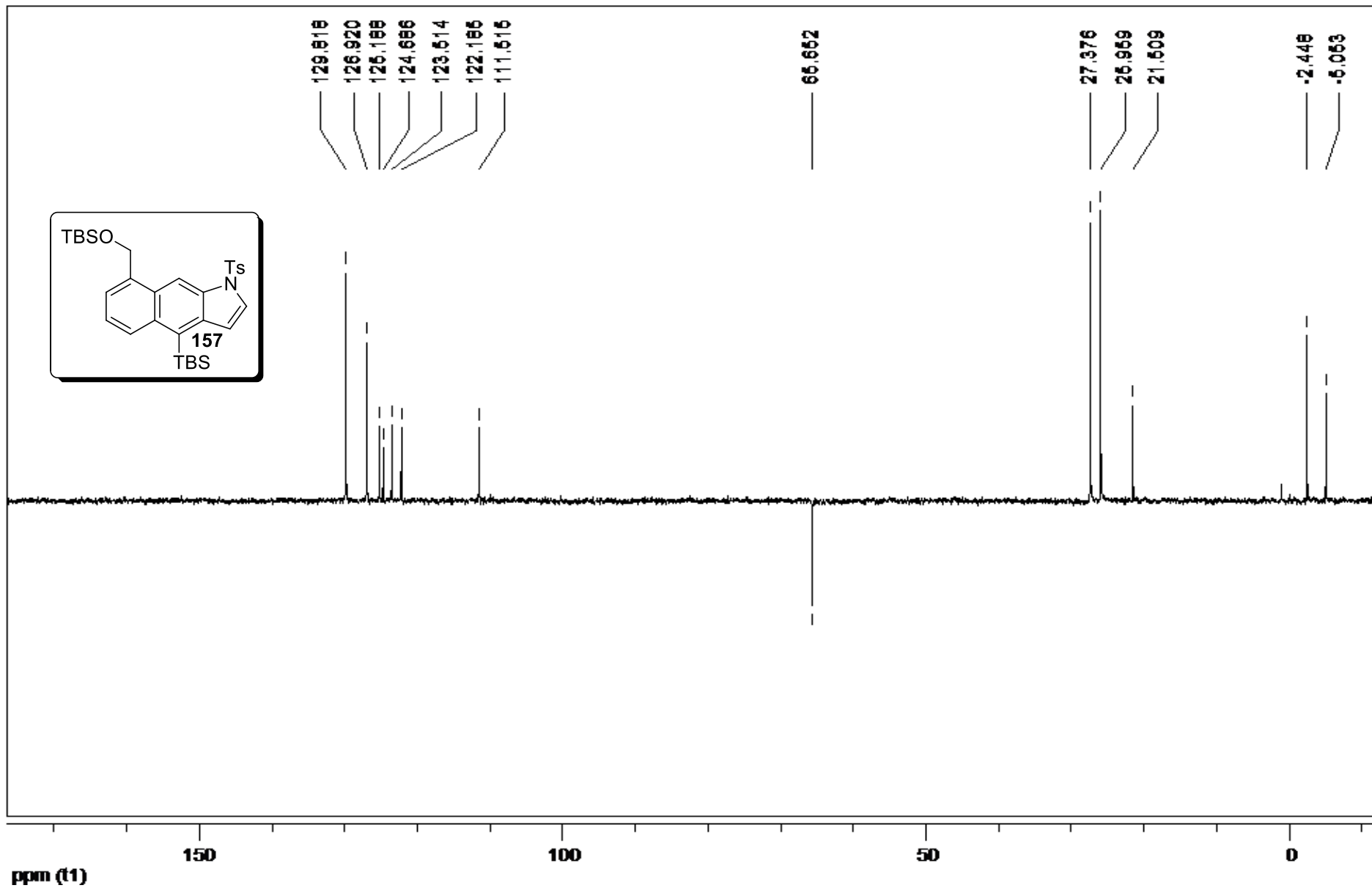
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 157.



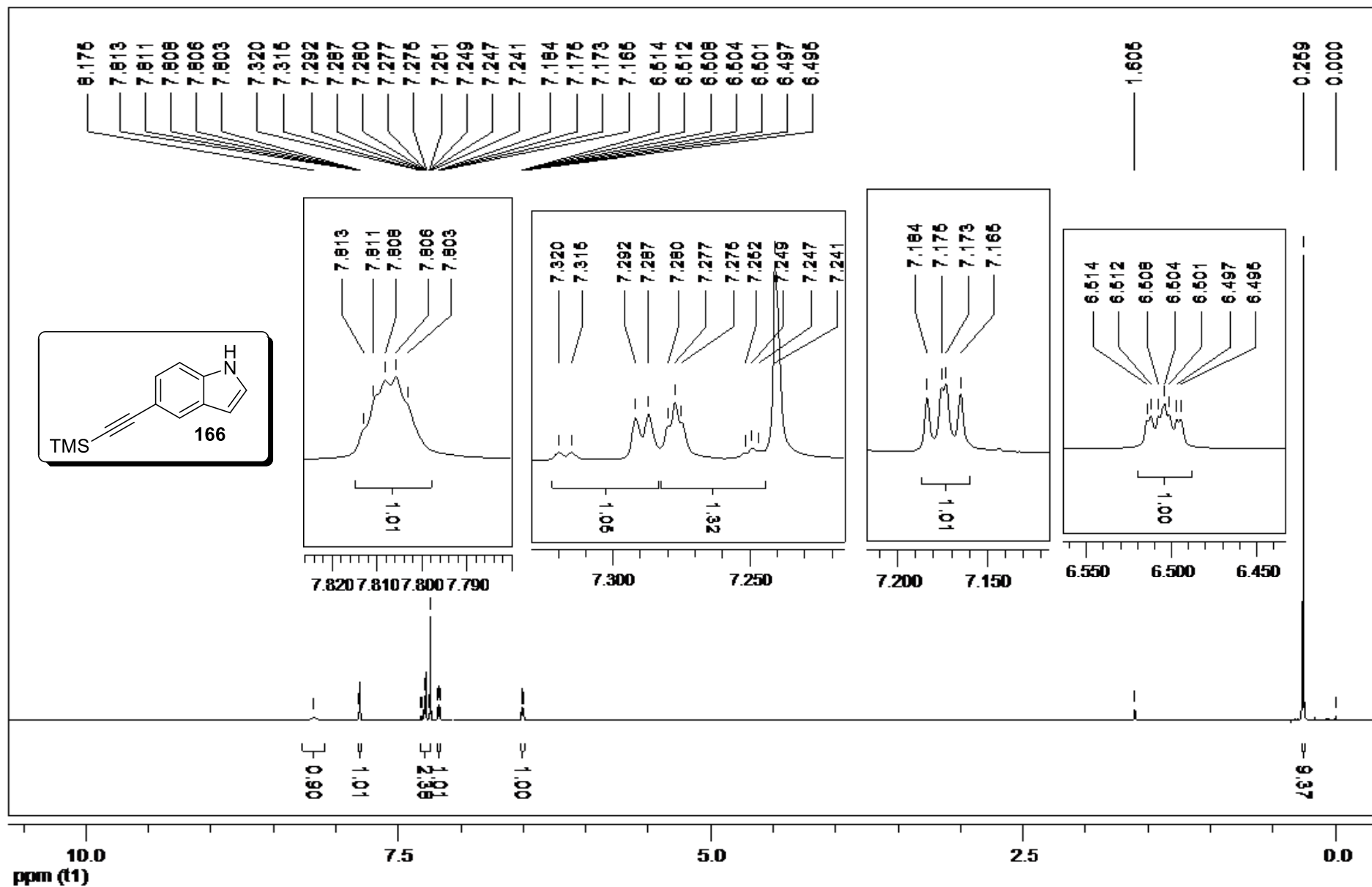
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 157.



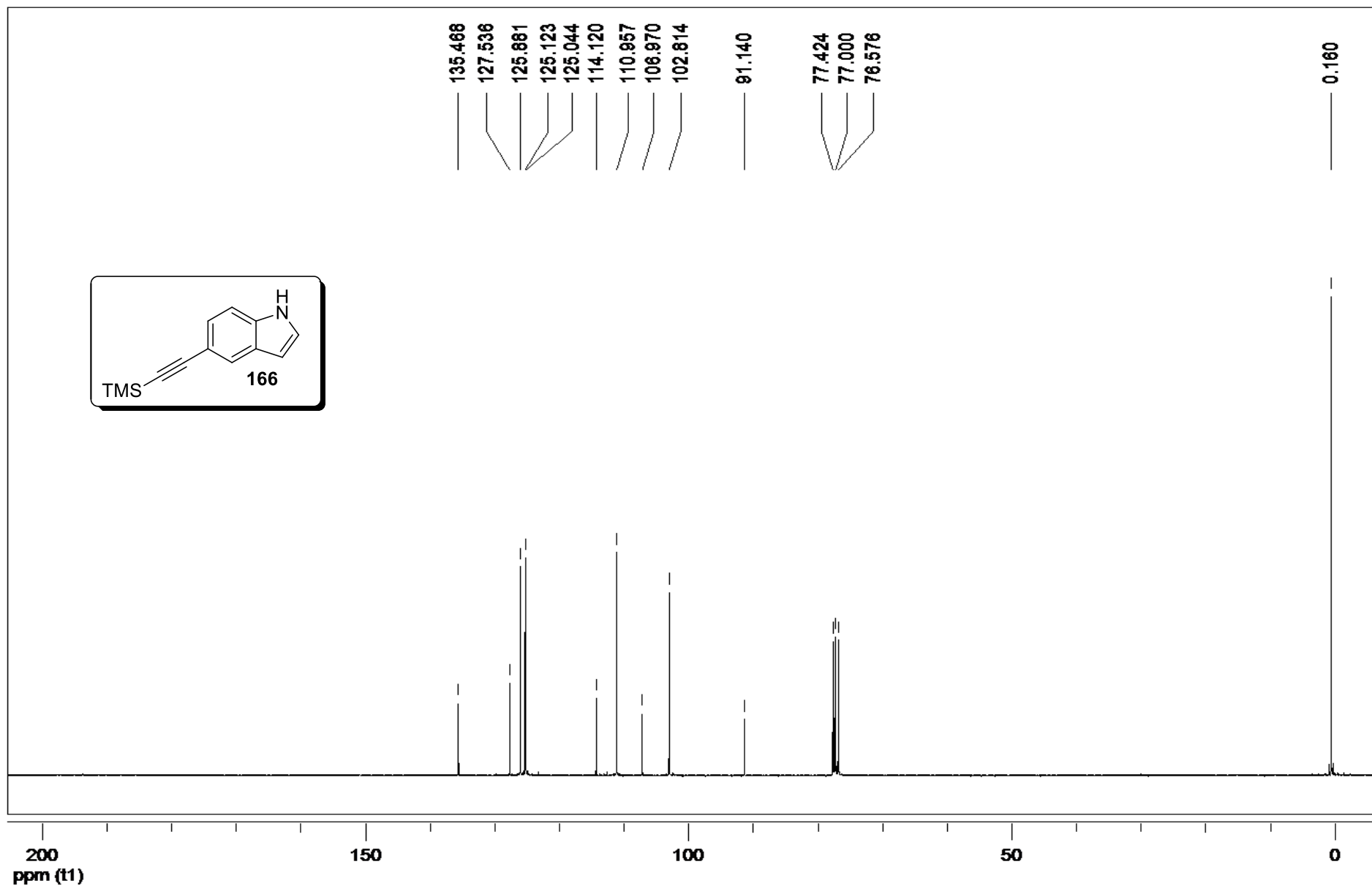
Expansão do espectro de RMN HSQC (CDCl₃, 300 MHz) de **157**.



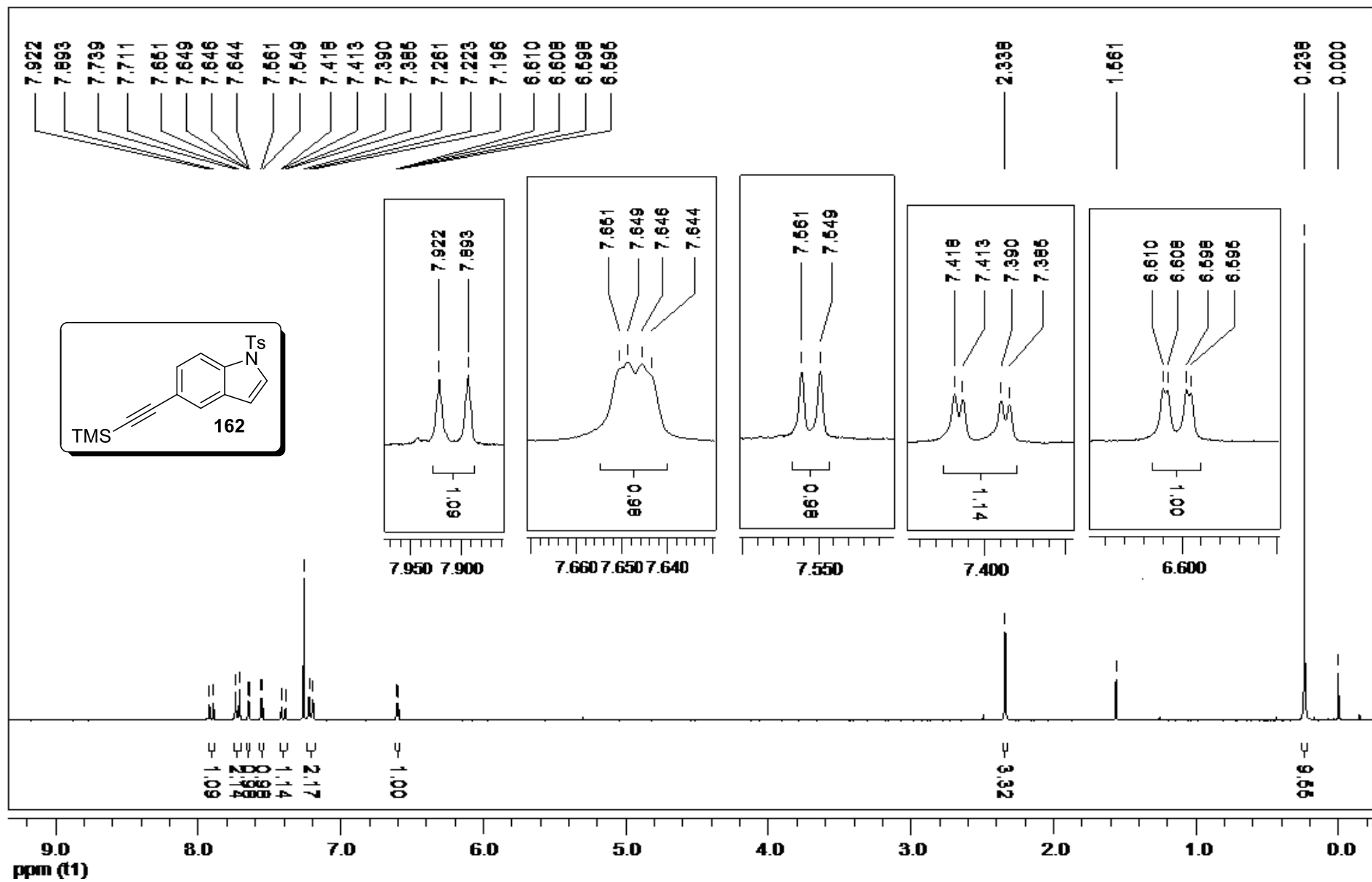
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de 157.



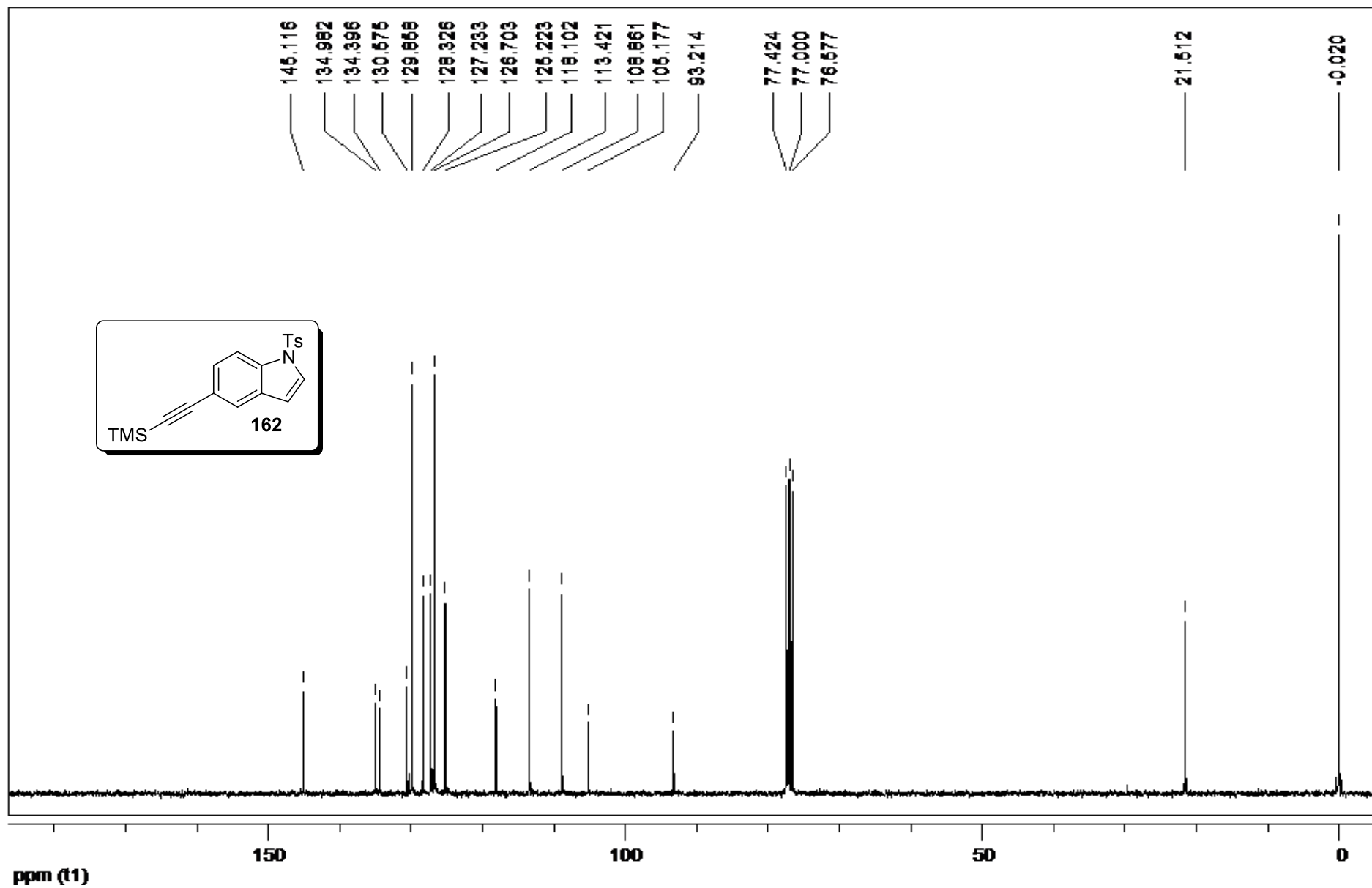
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 166.



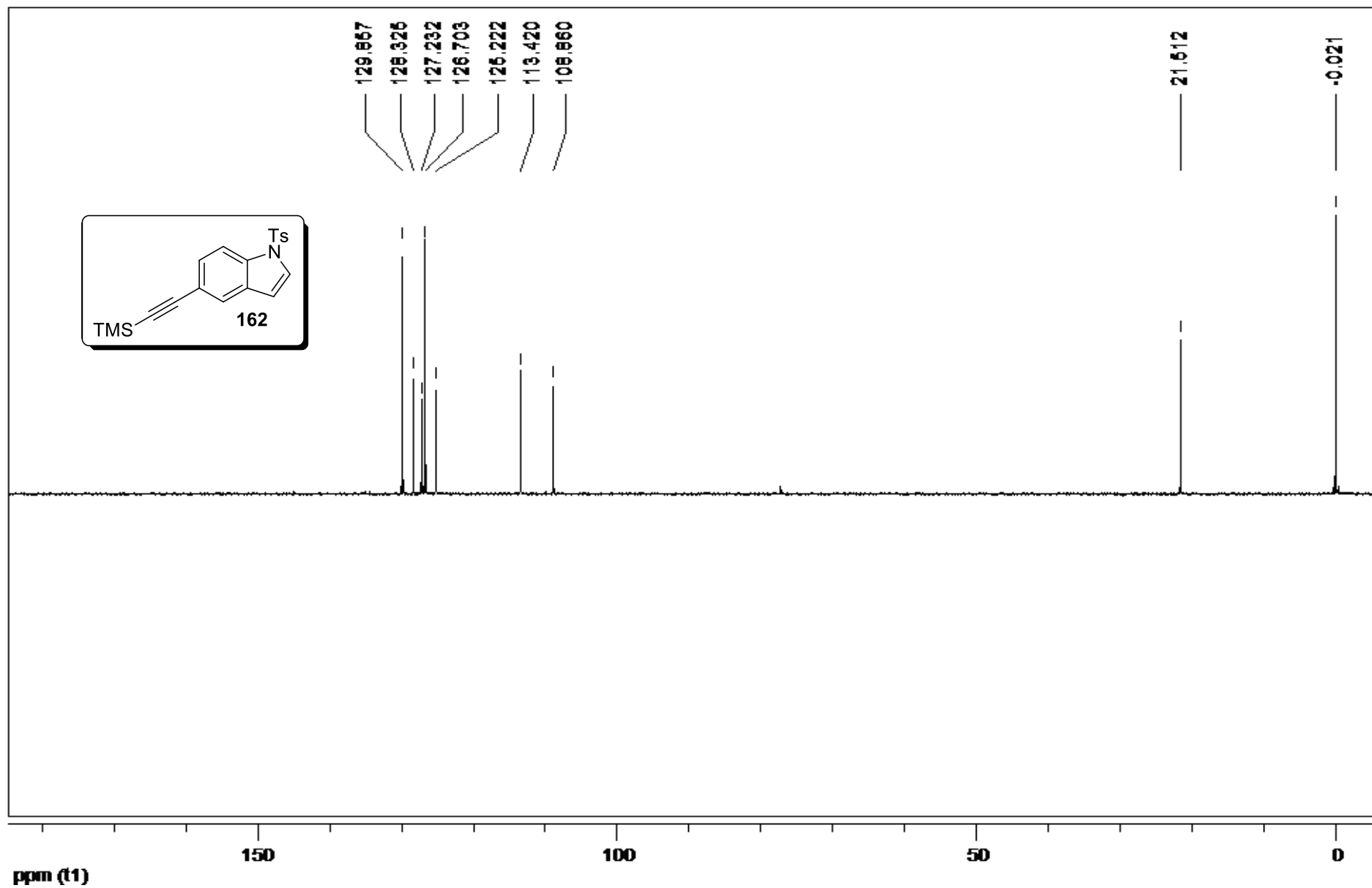
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) de **166**.



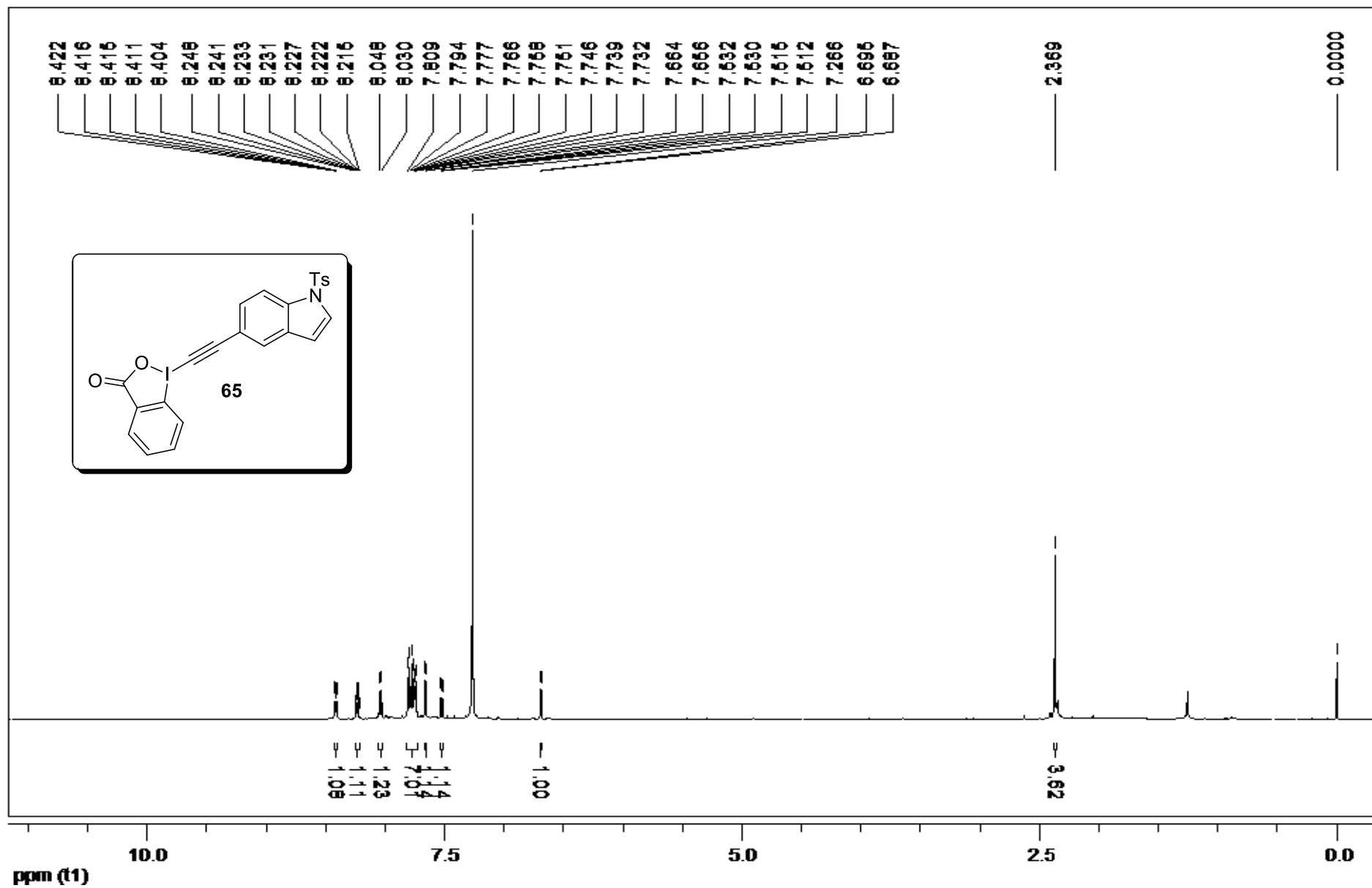
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 162.



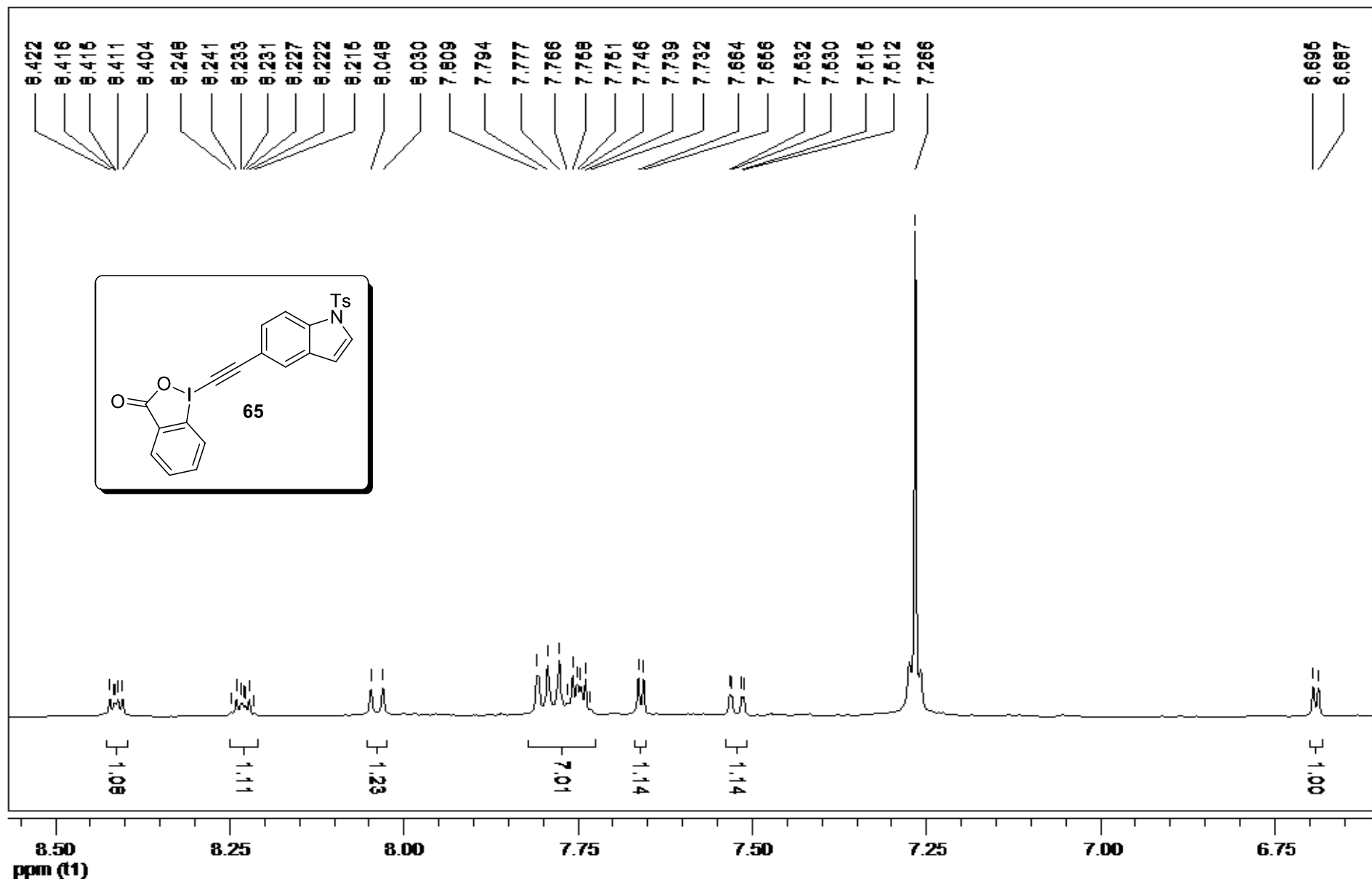
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **162**.



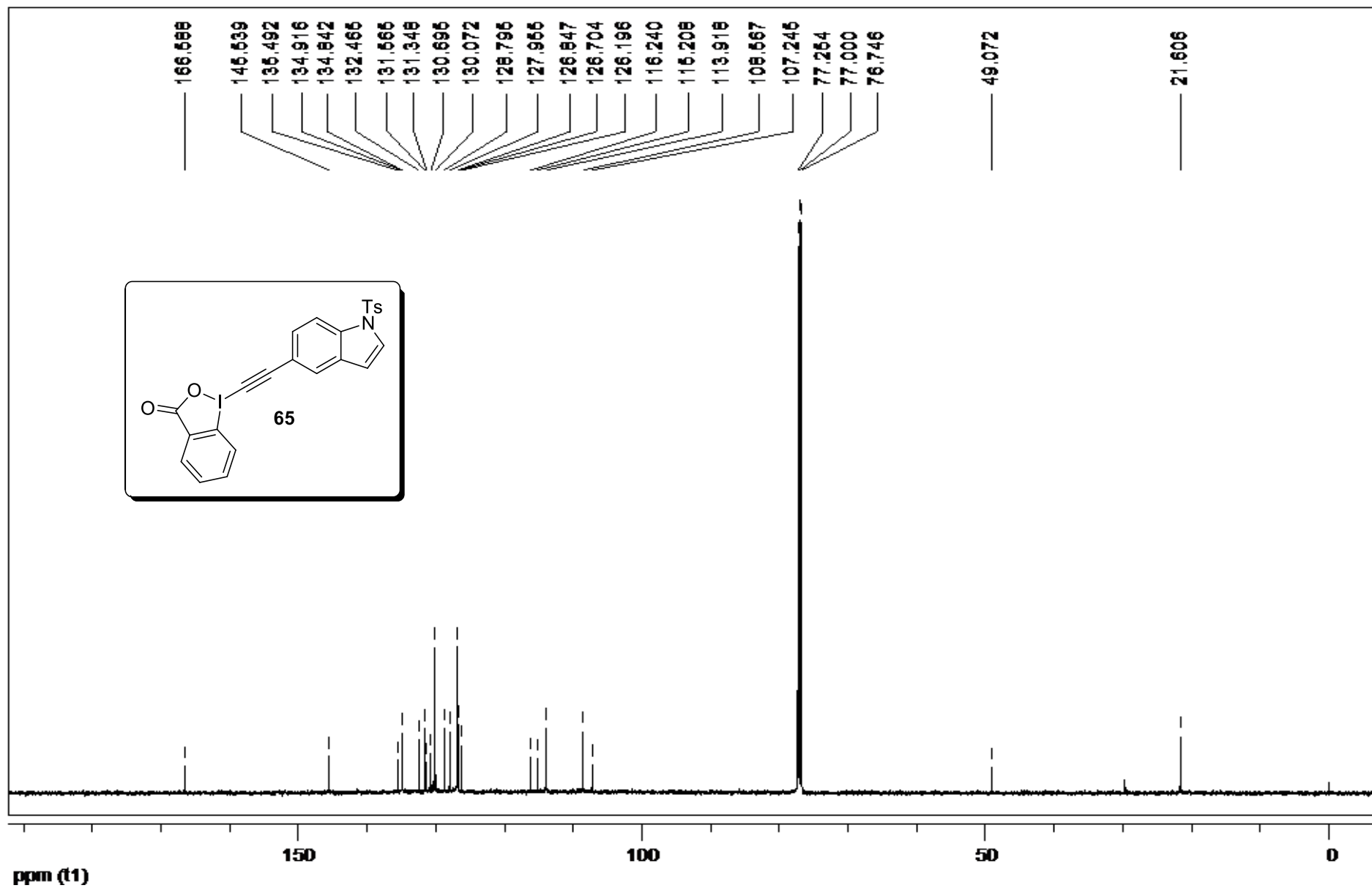
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 75 MHz) de **162**.



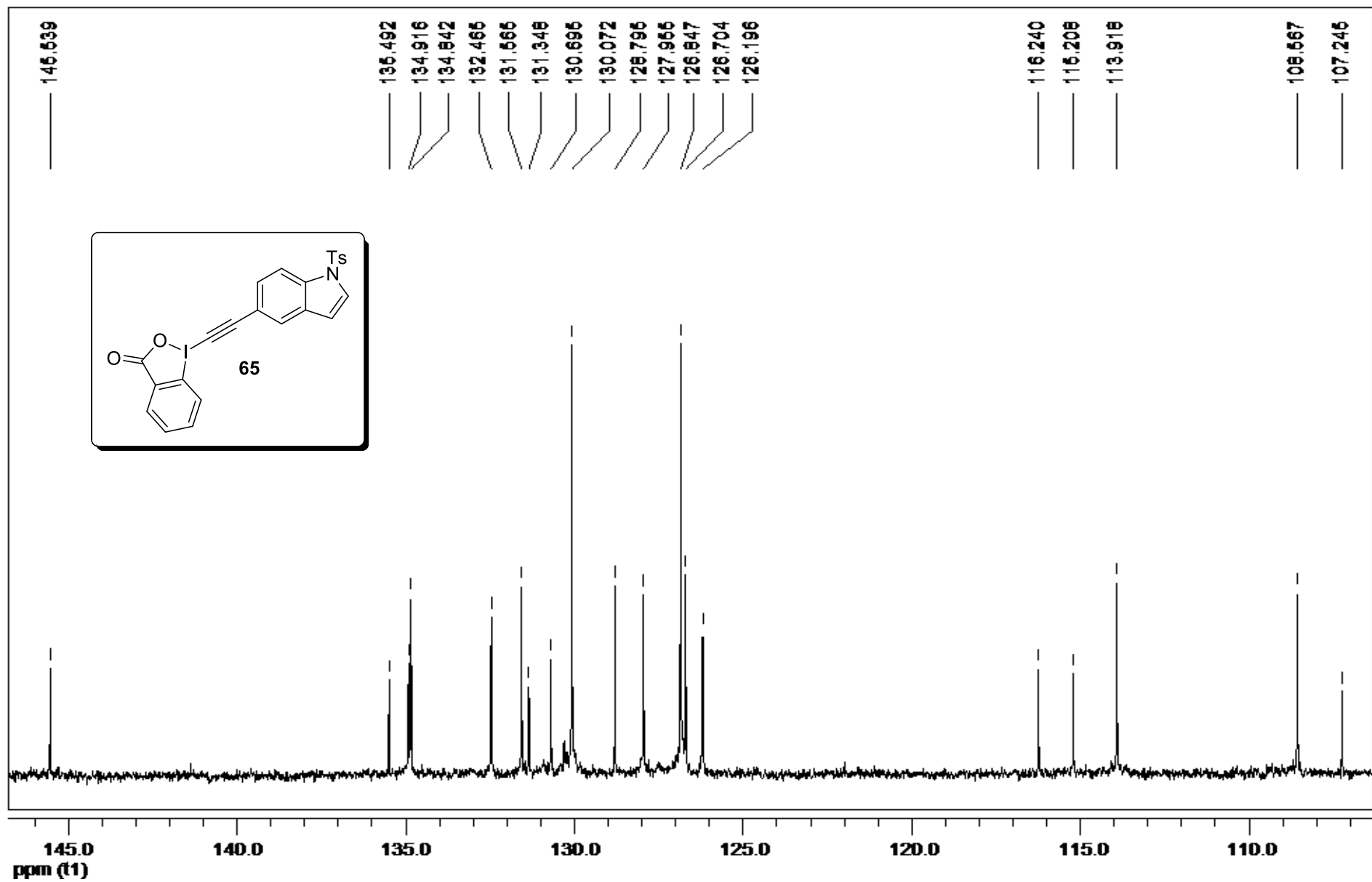
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 65.



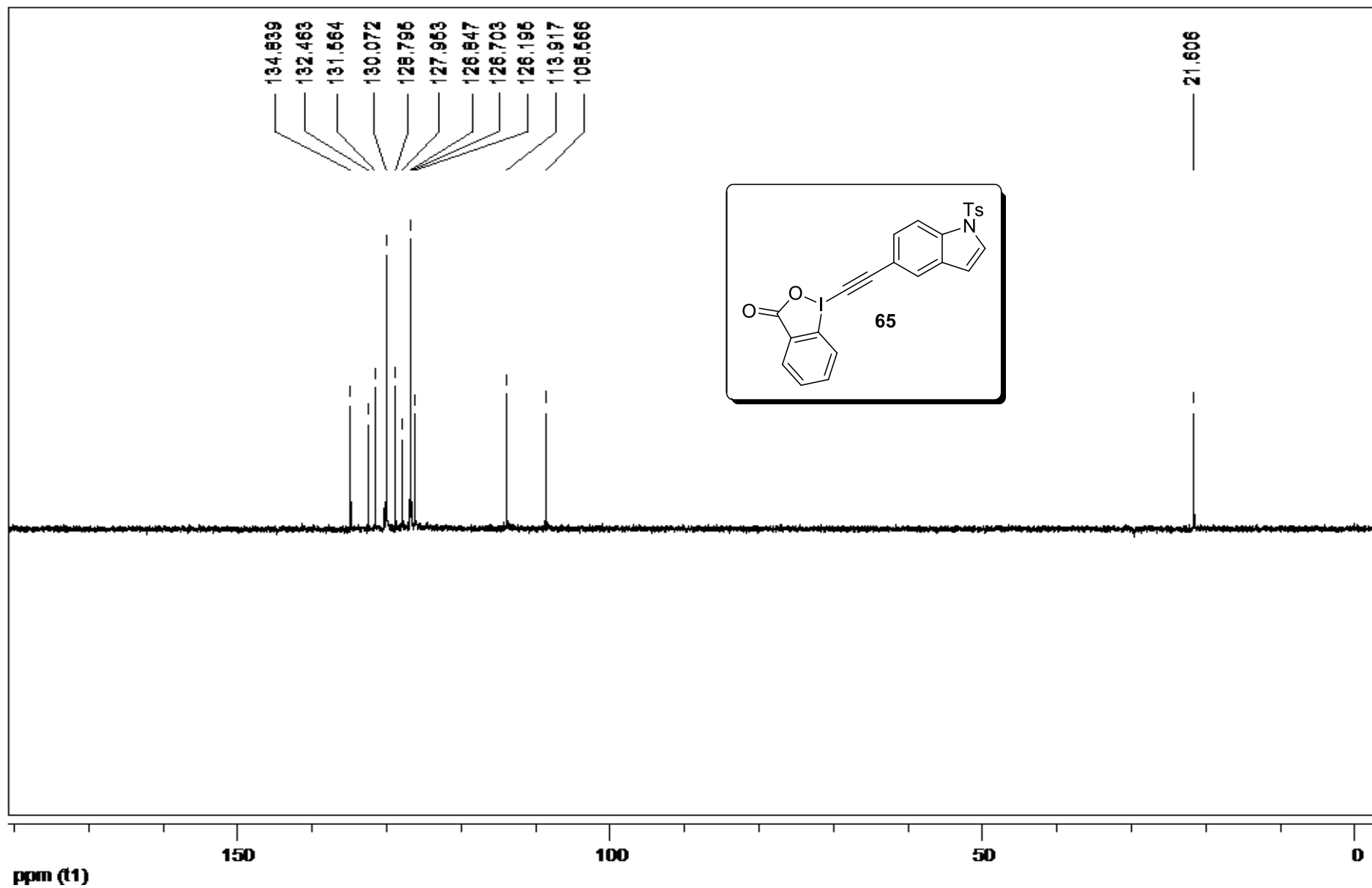
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **65**.



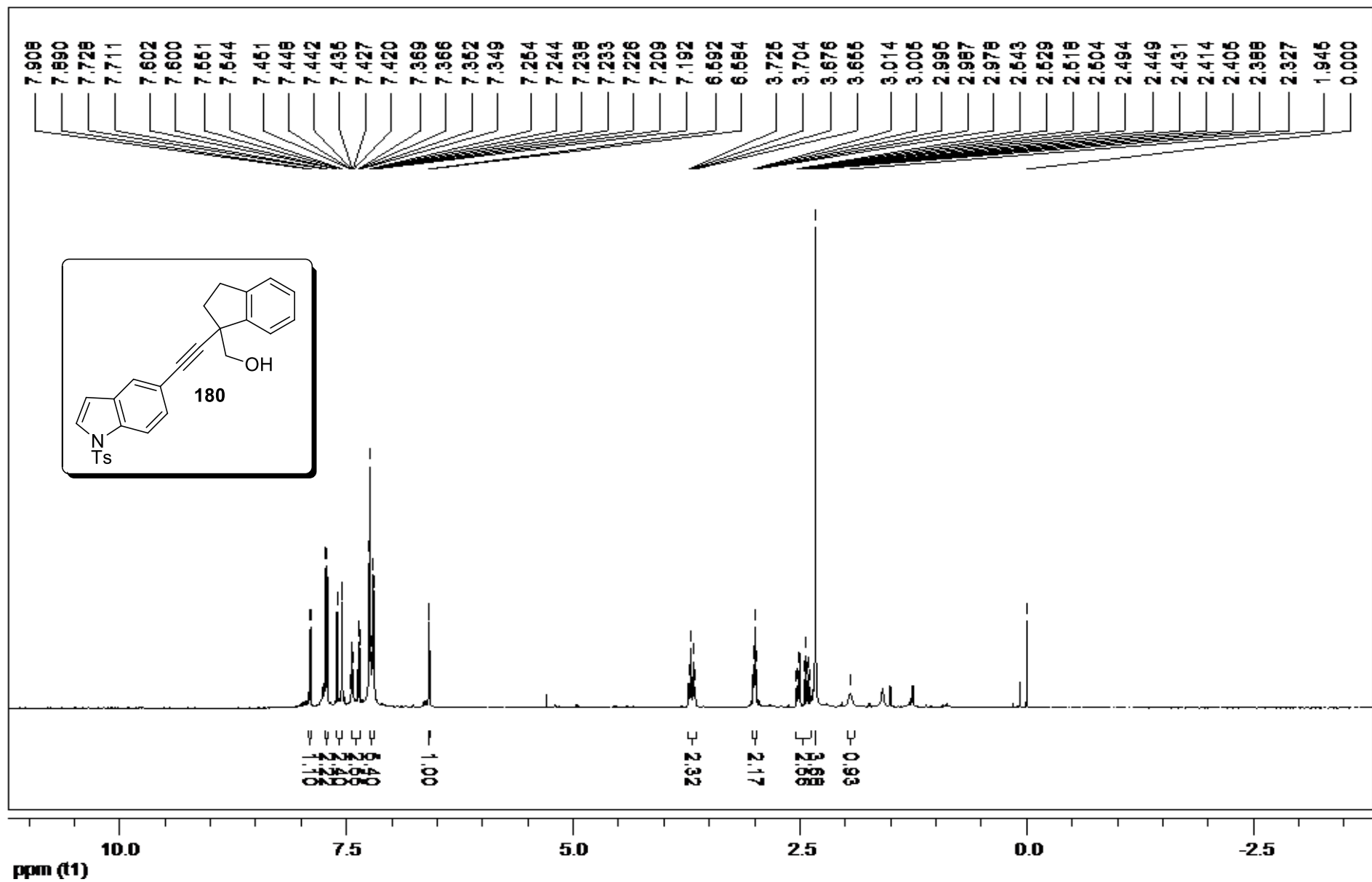
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) de 65.



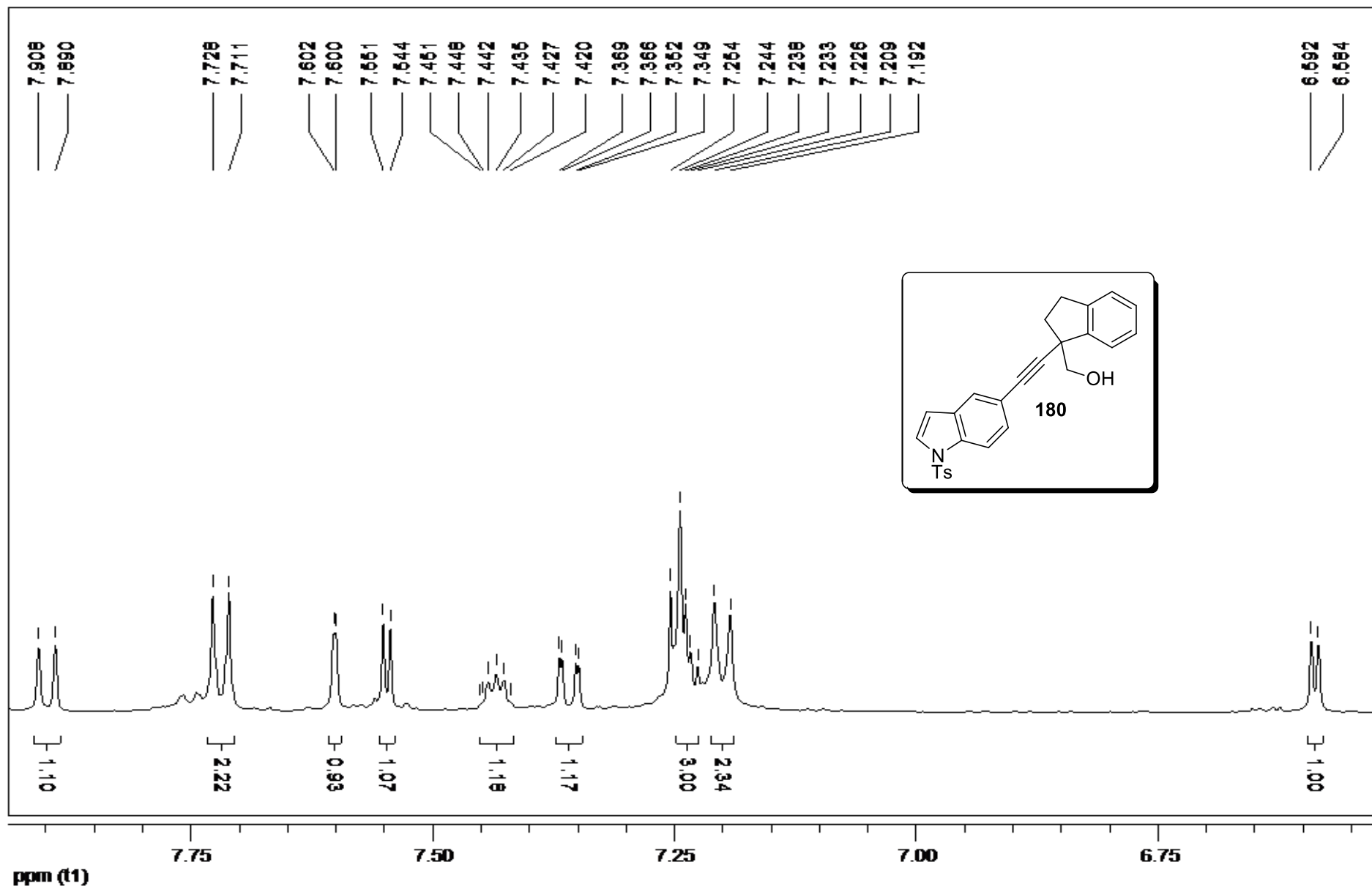
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **65**.



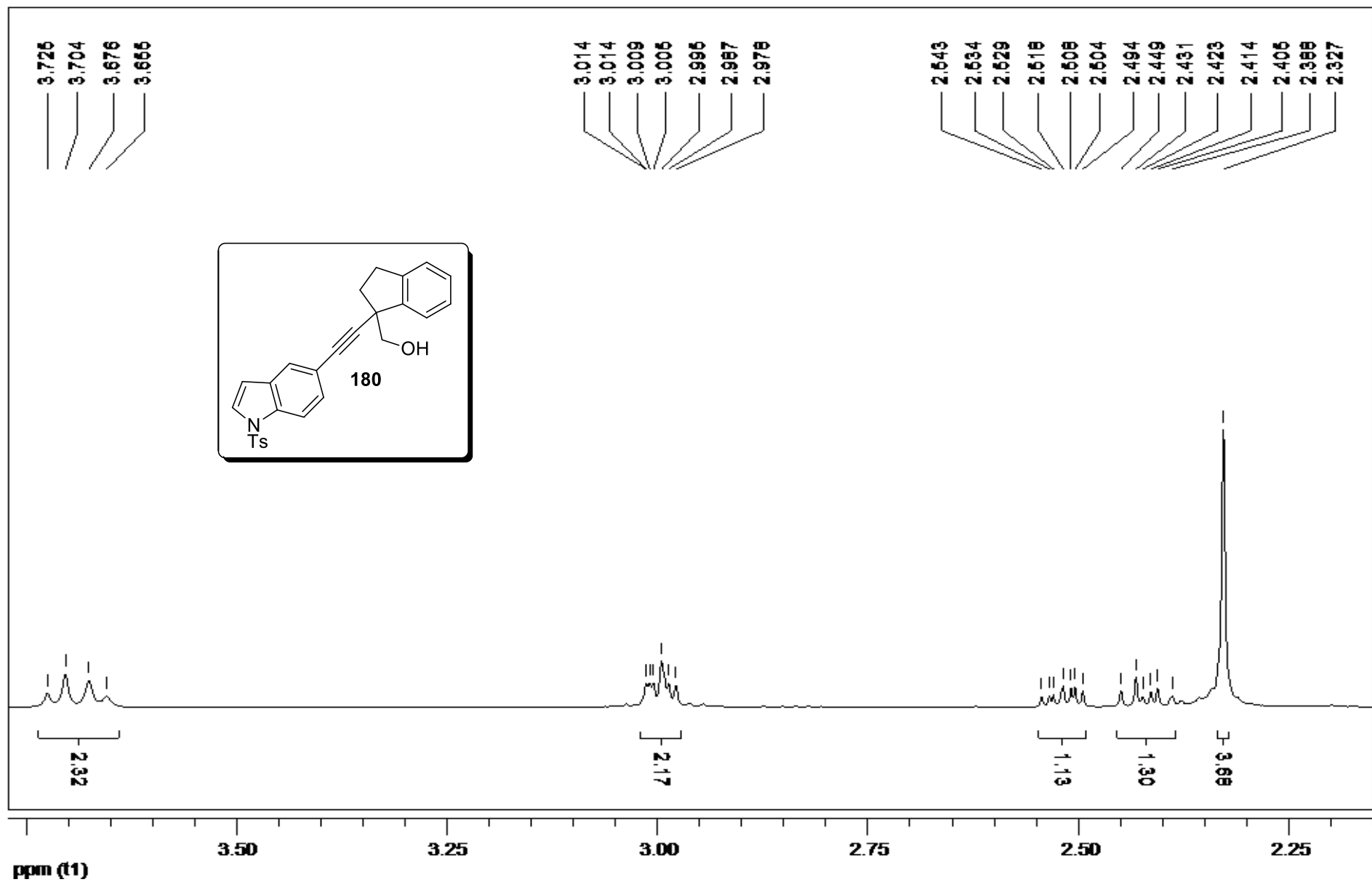
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) de 65.



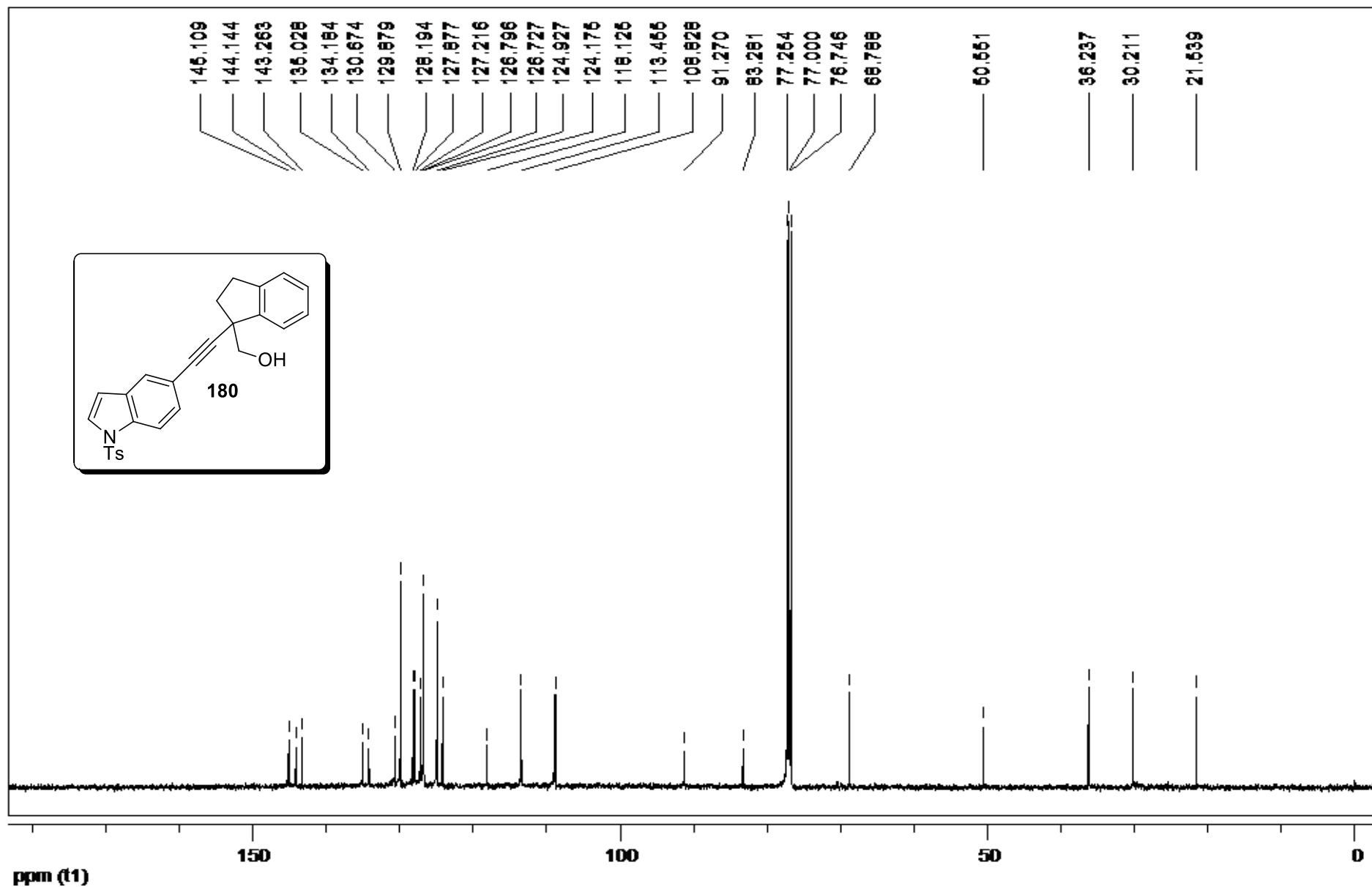
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **180**.



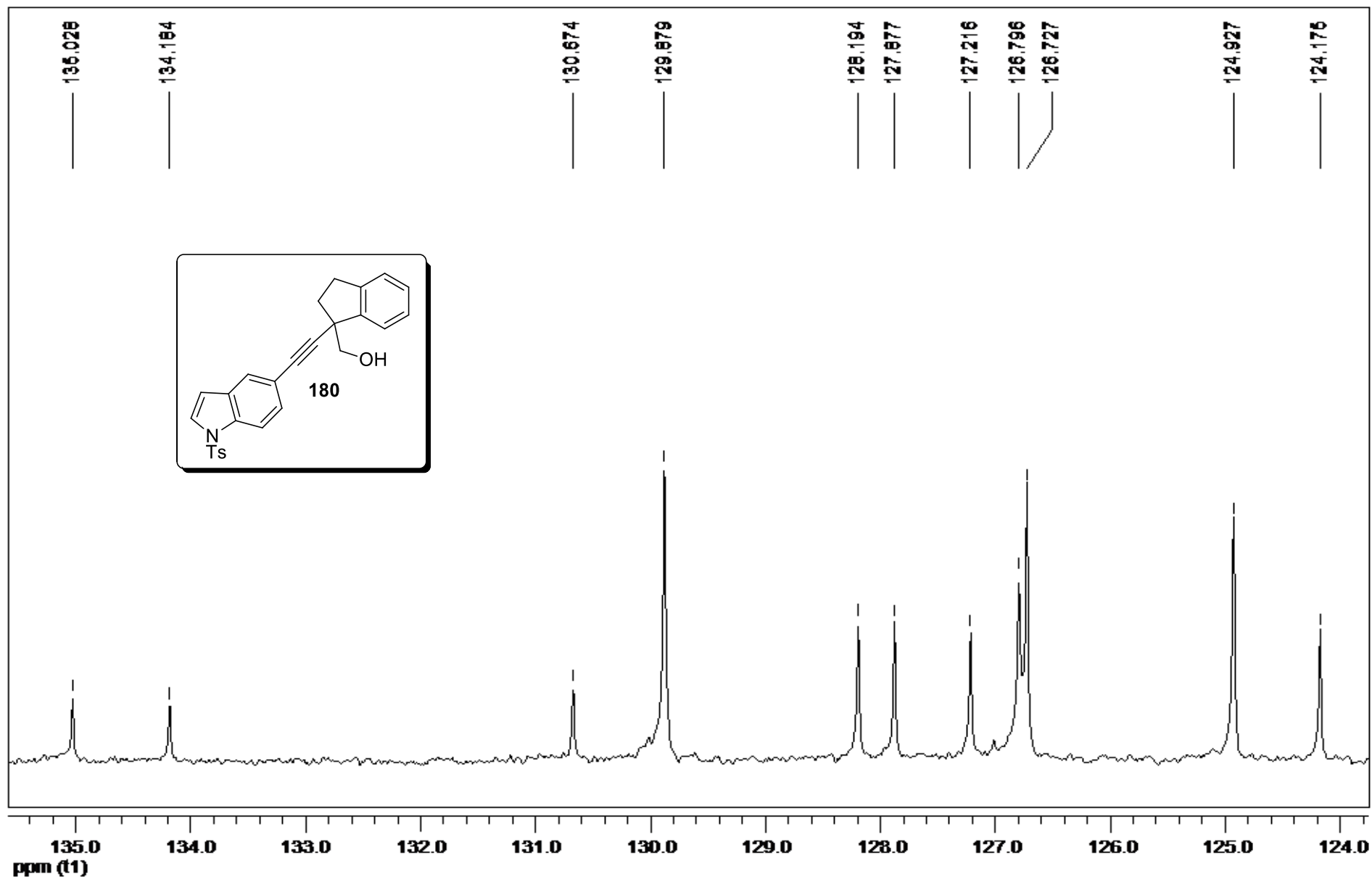
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de **180**.



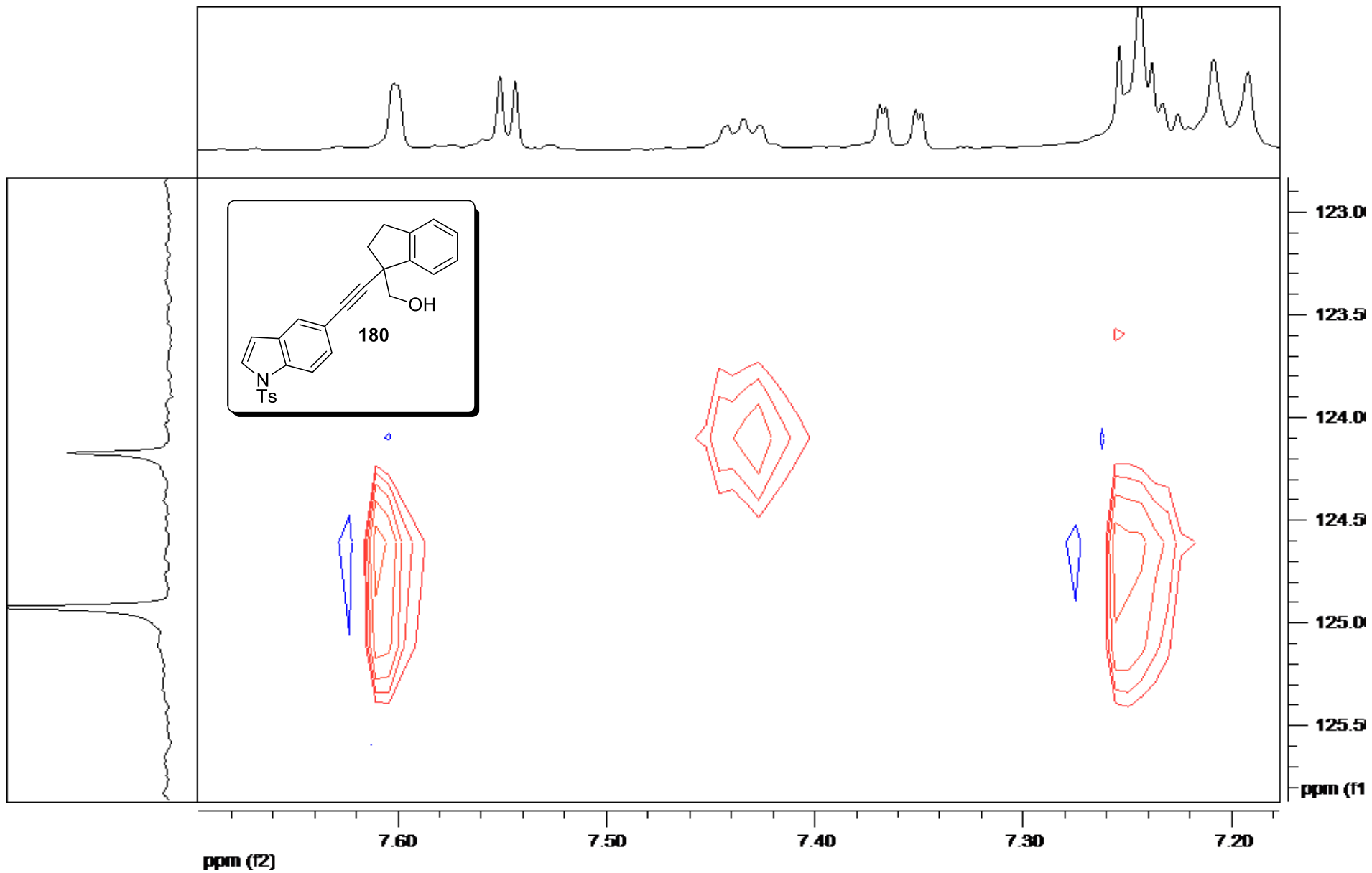
Expansão do espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) de **180**.



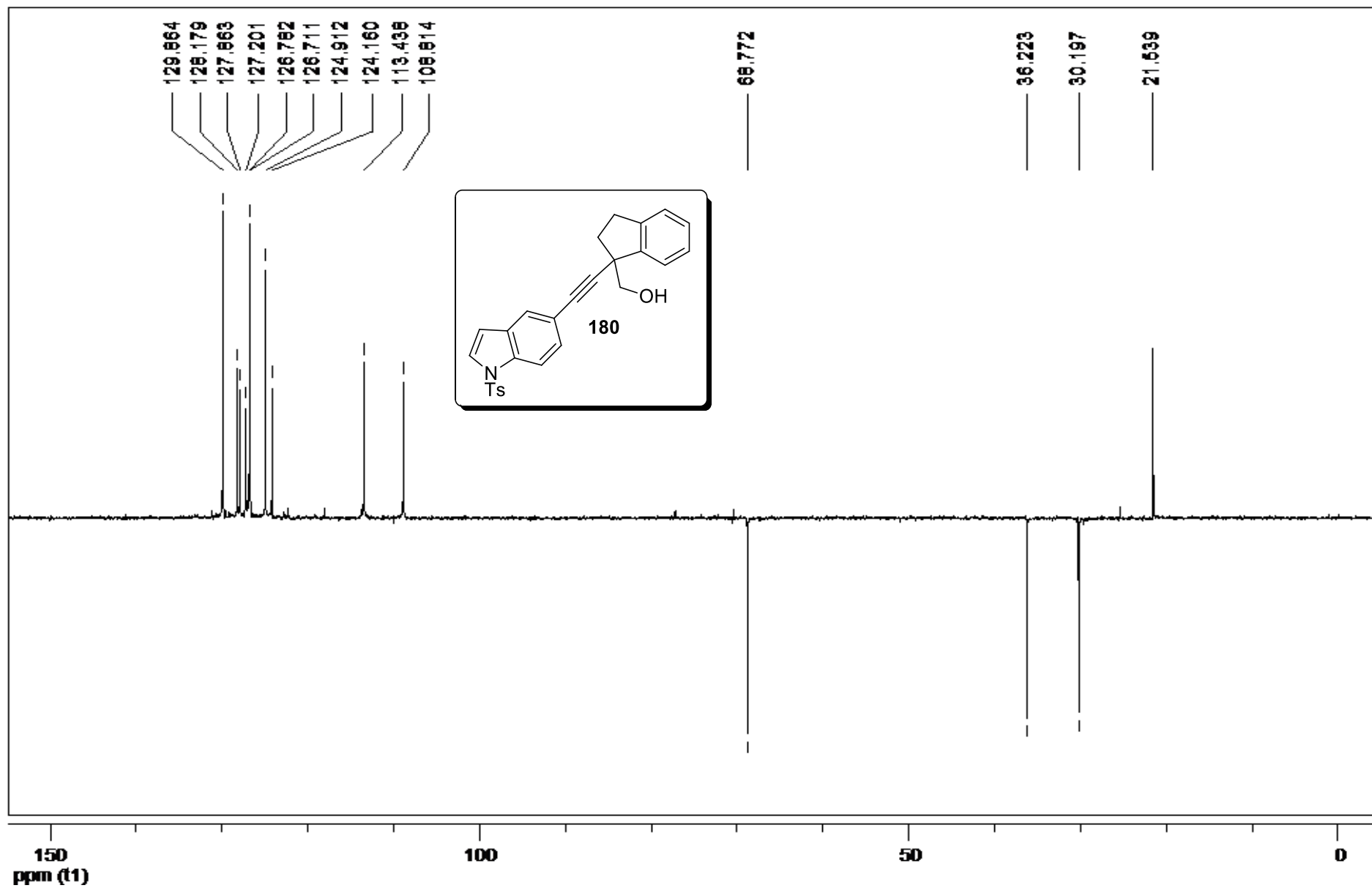
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **180**.



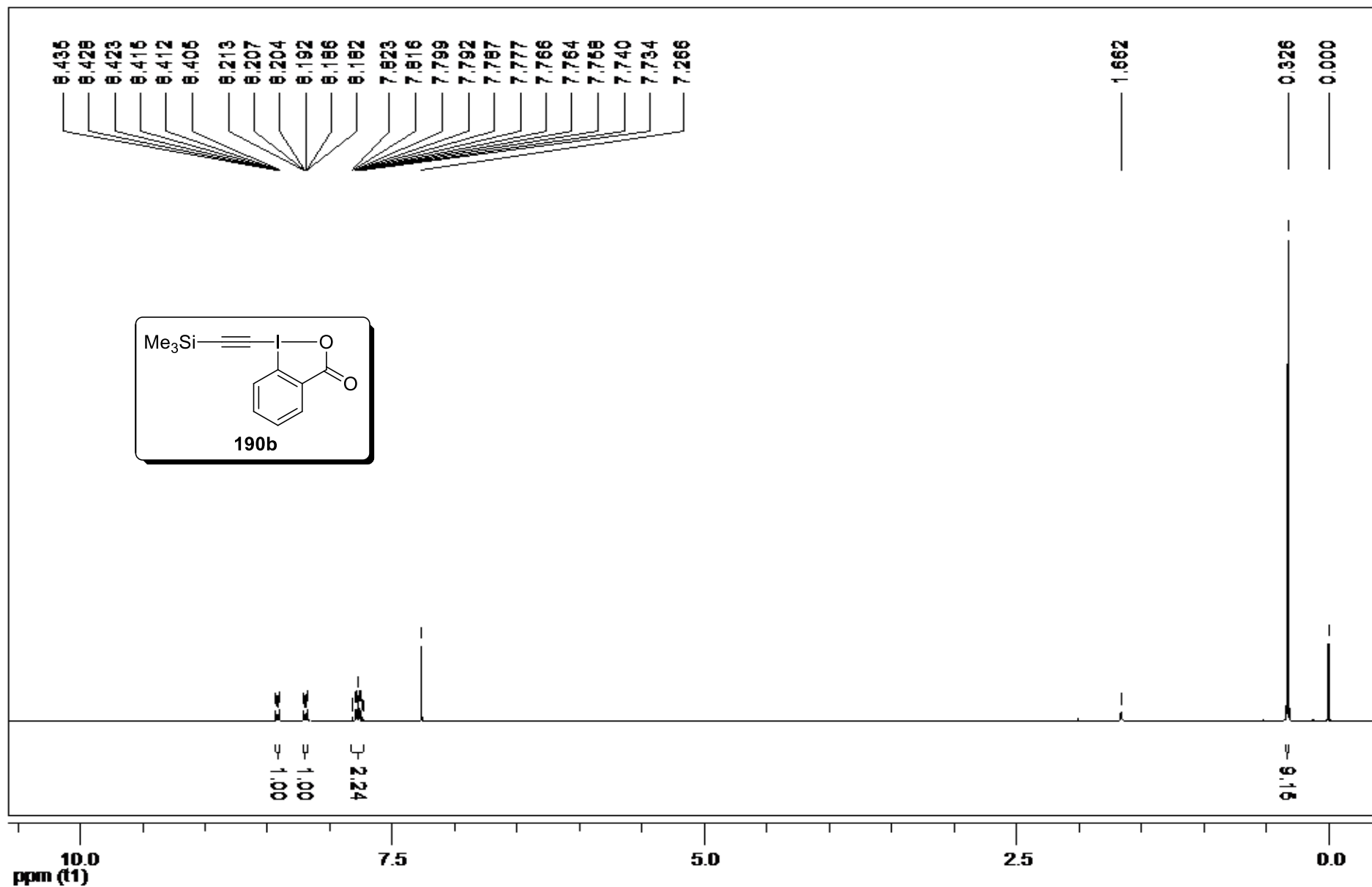
Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **180**.



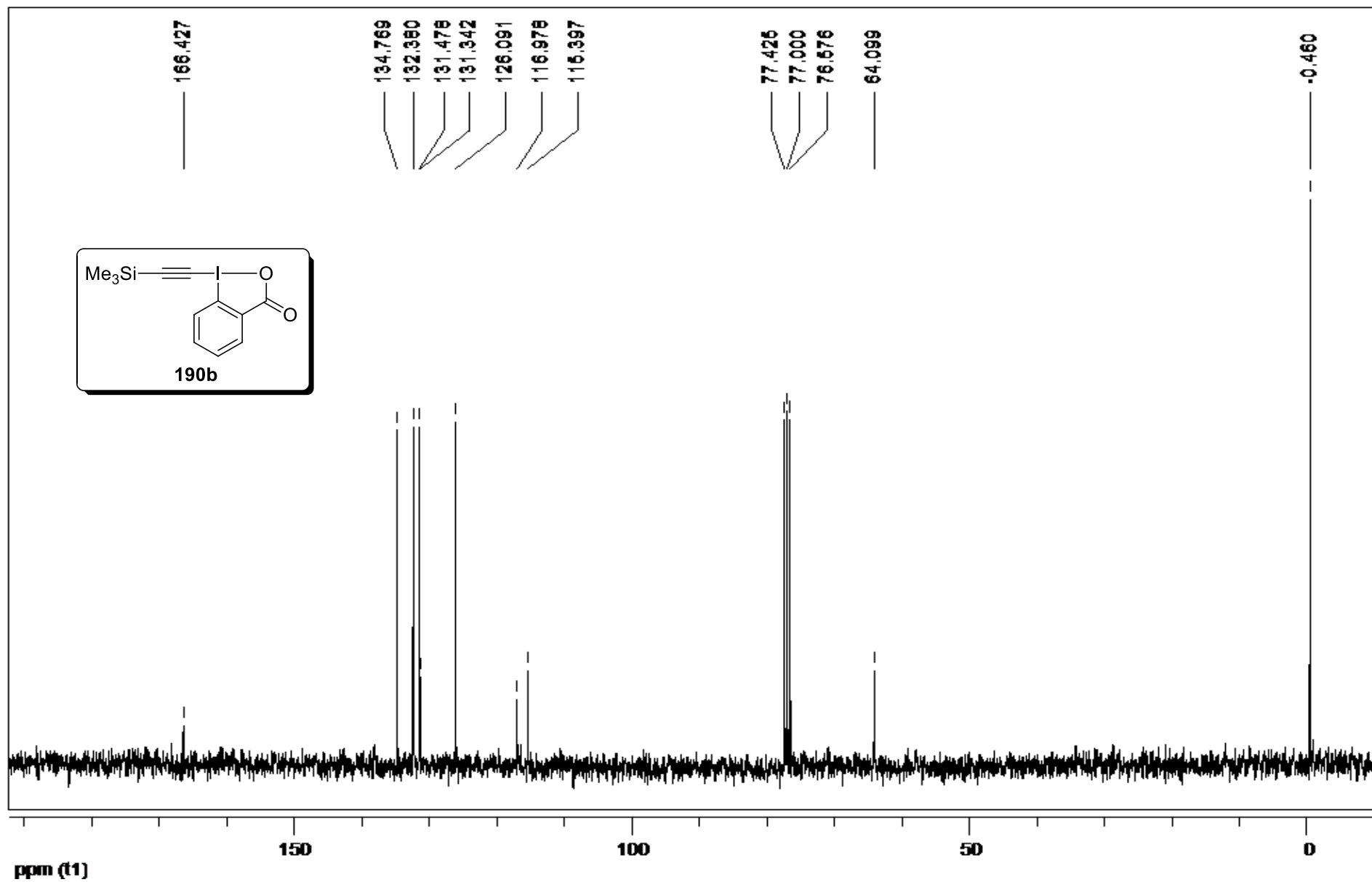
Expansão do espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500 MHz) de **180**.



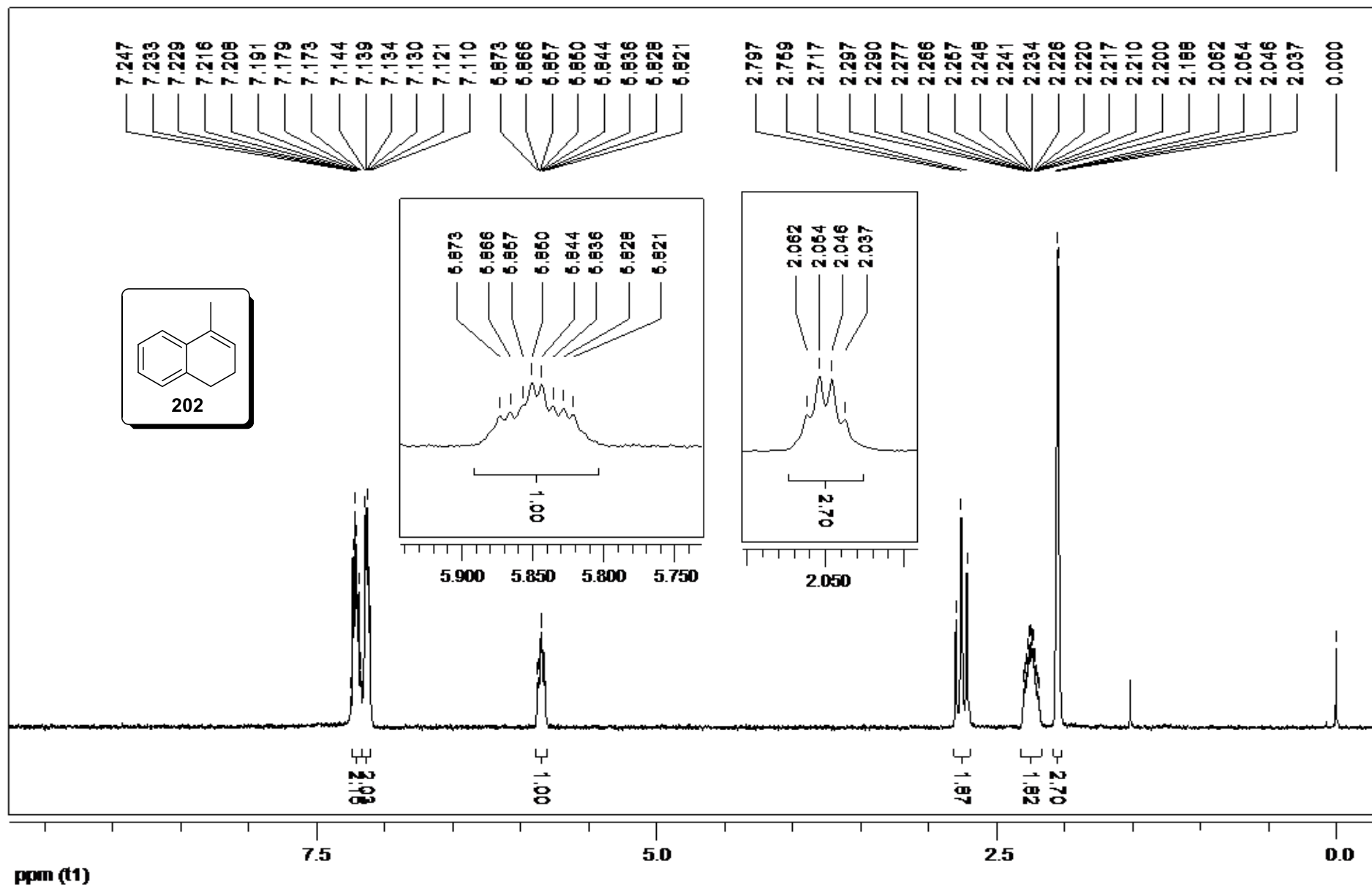
RMN de DEPT 135 (CDCl₃, 125 MHz) de **180**.



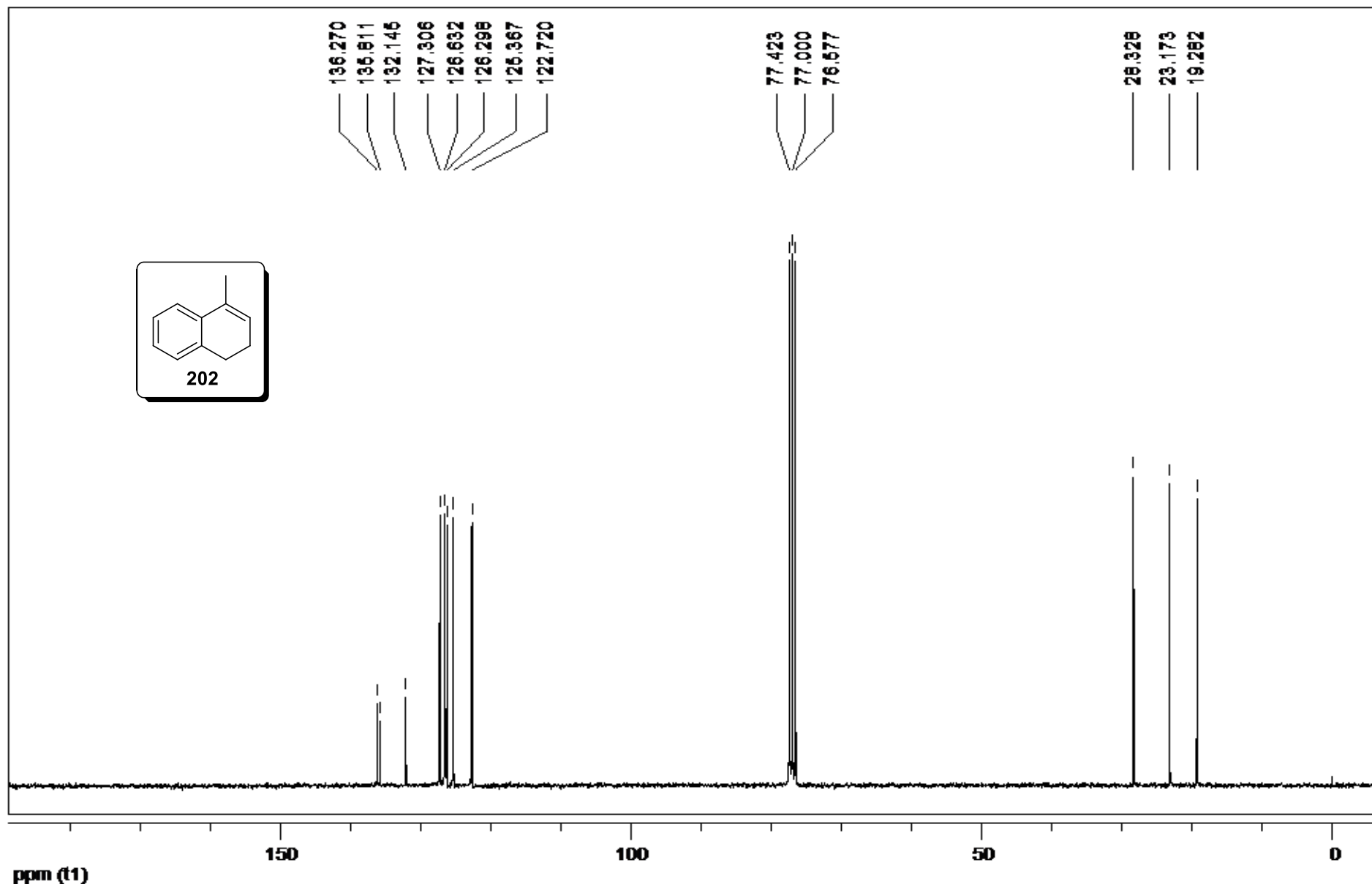
RMN de ^1H (CDCl_3 , 75 MHz) do TMS-EBX (**190b**).



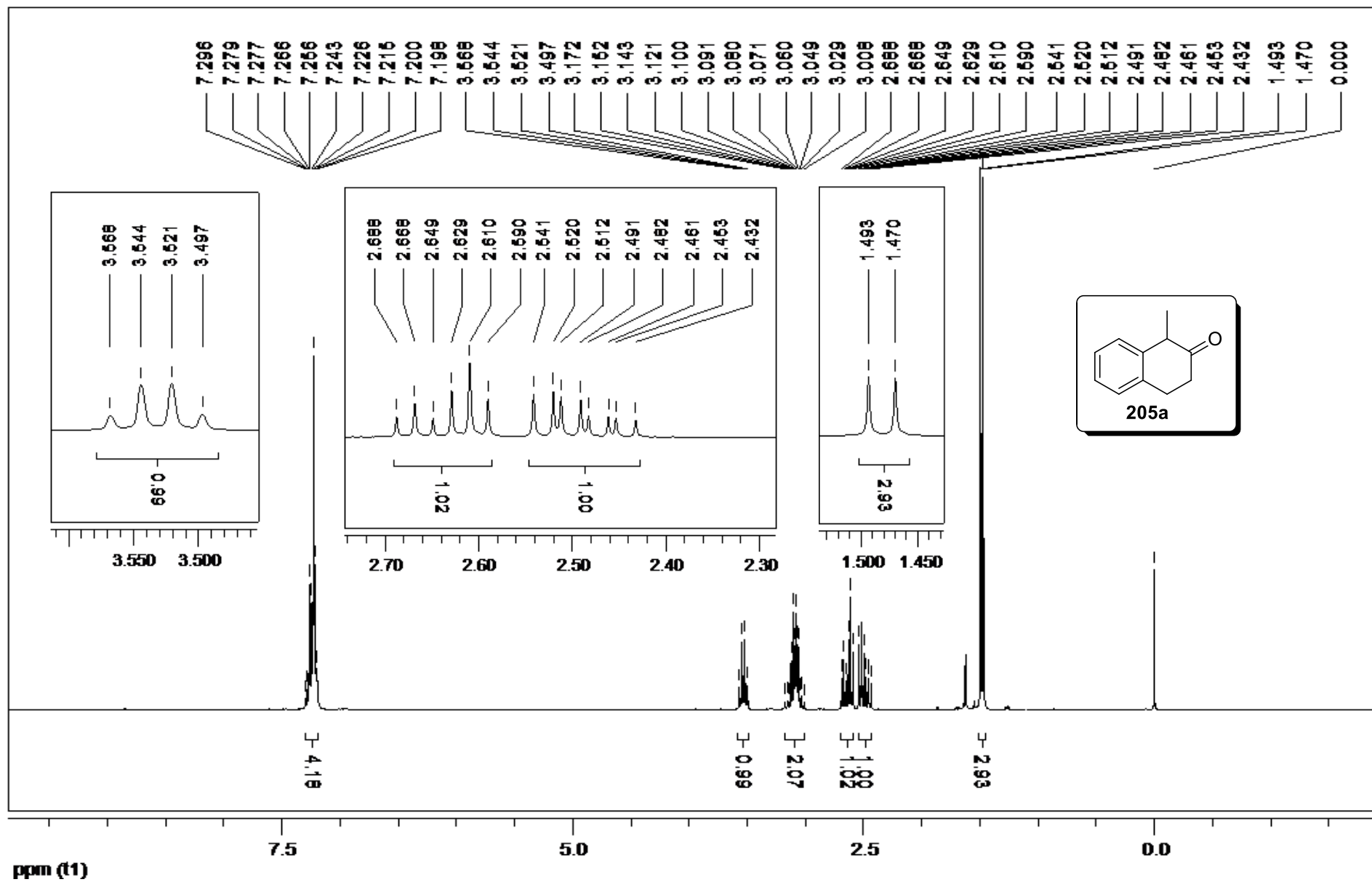
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do TMS-EBX (**190b**).



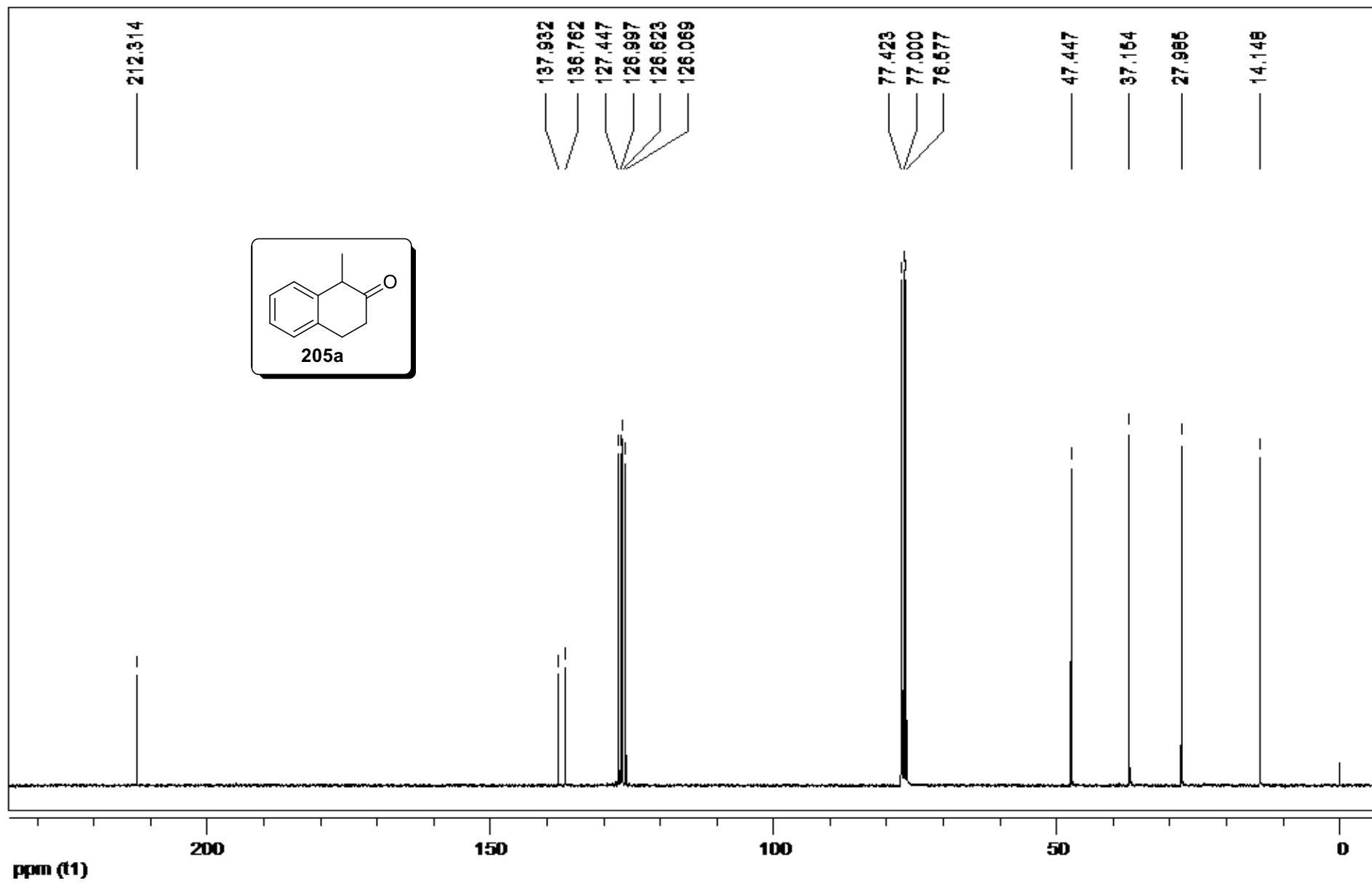
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) de **202**.



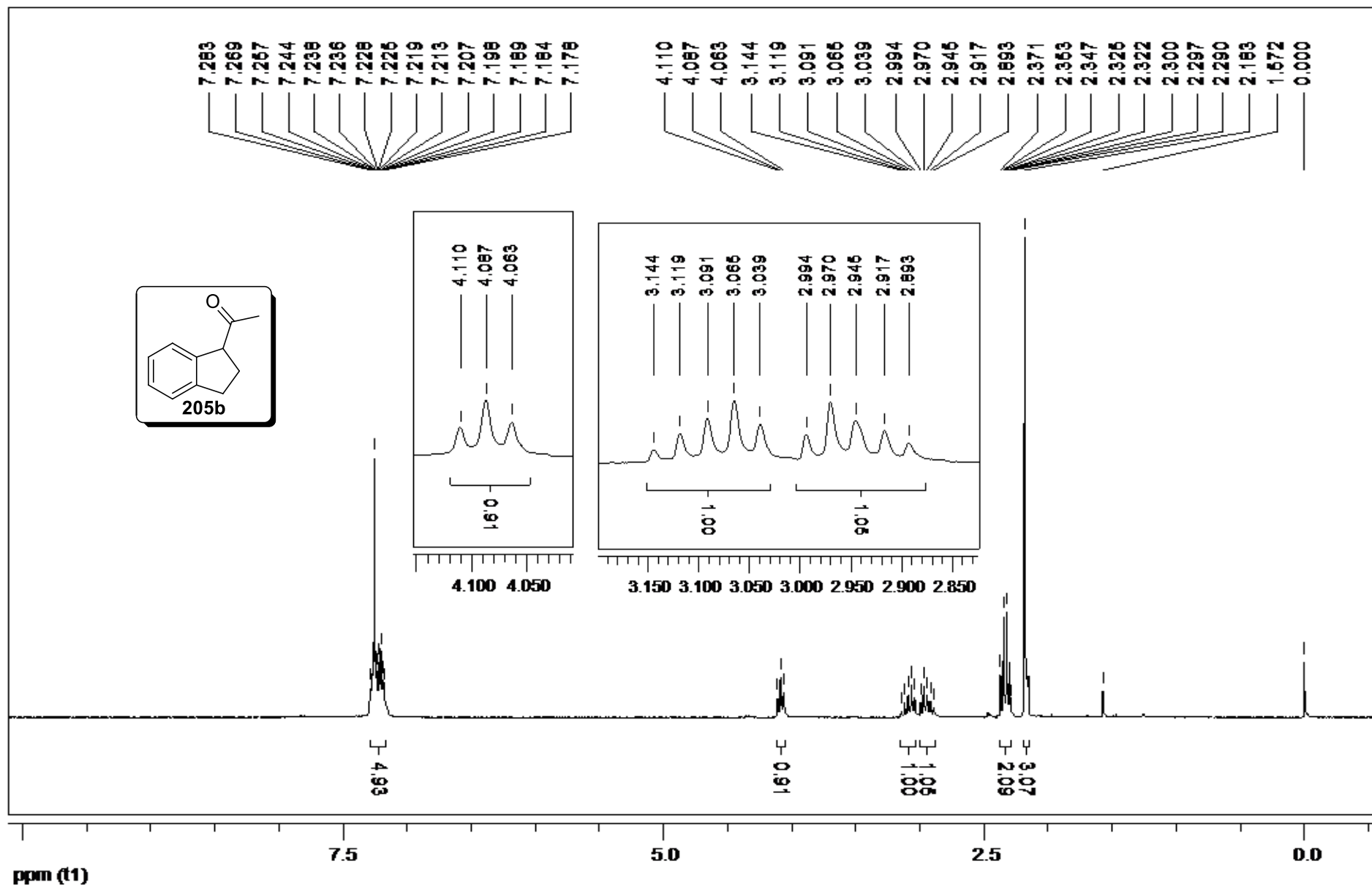
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **202**.



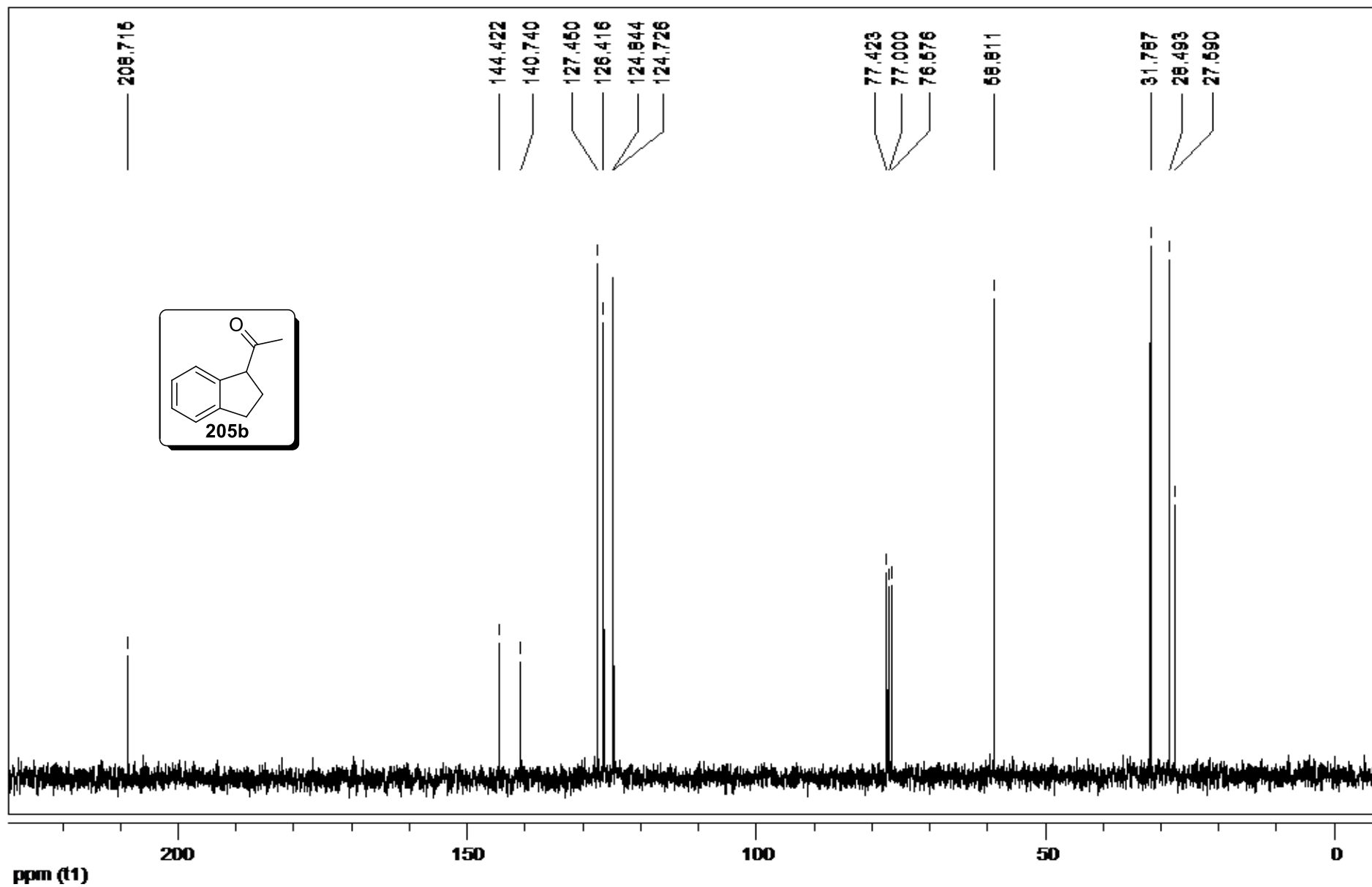
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 205a.



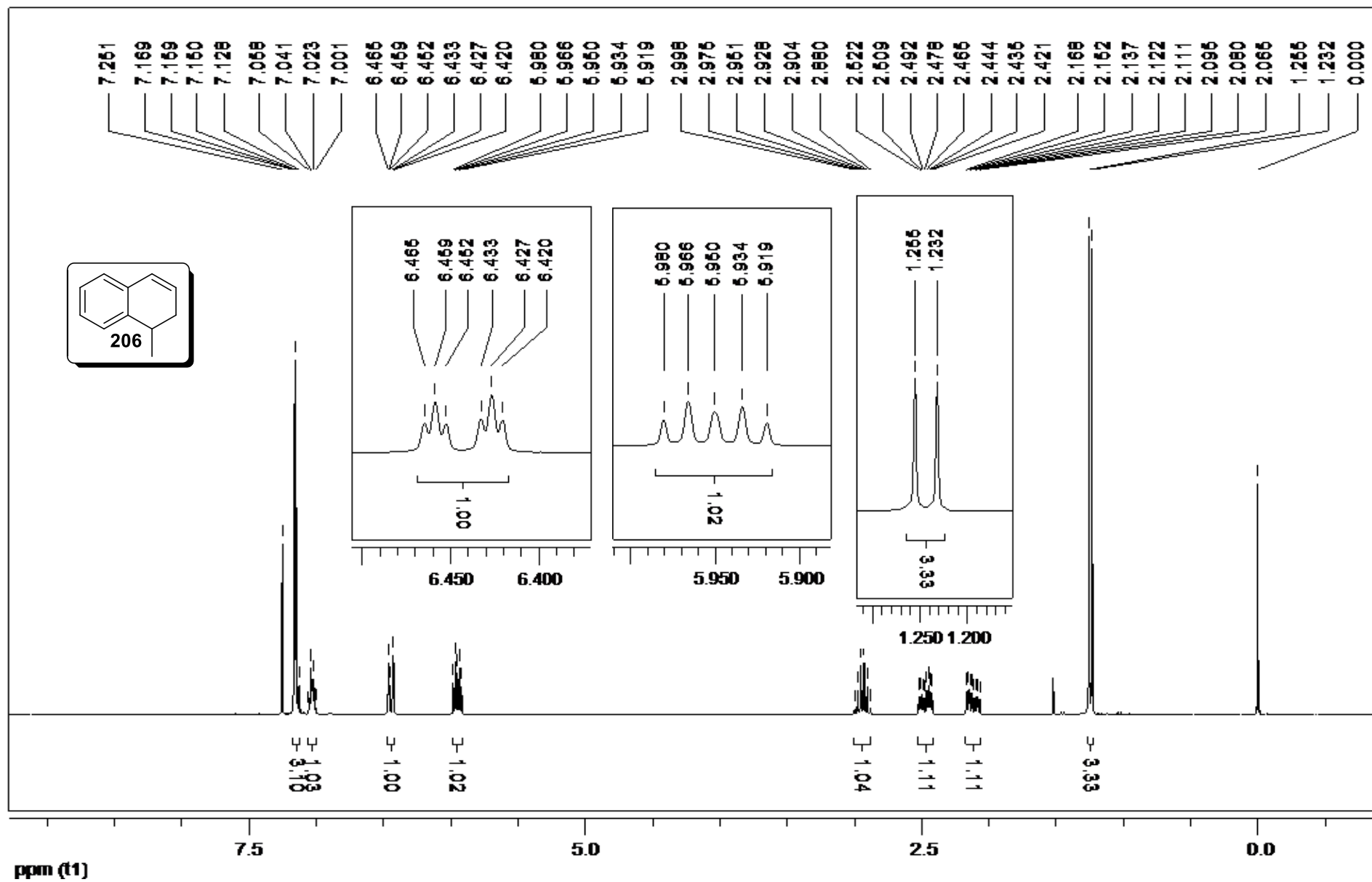
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 205a.



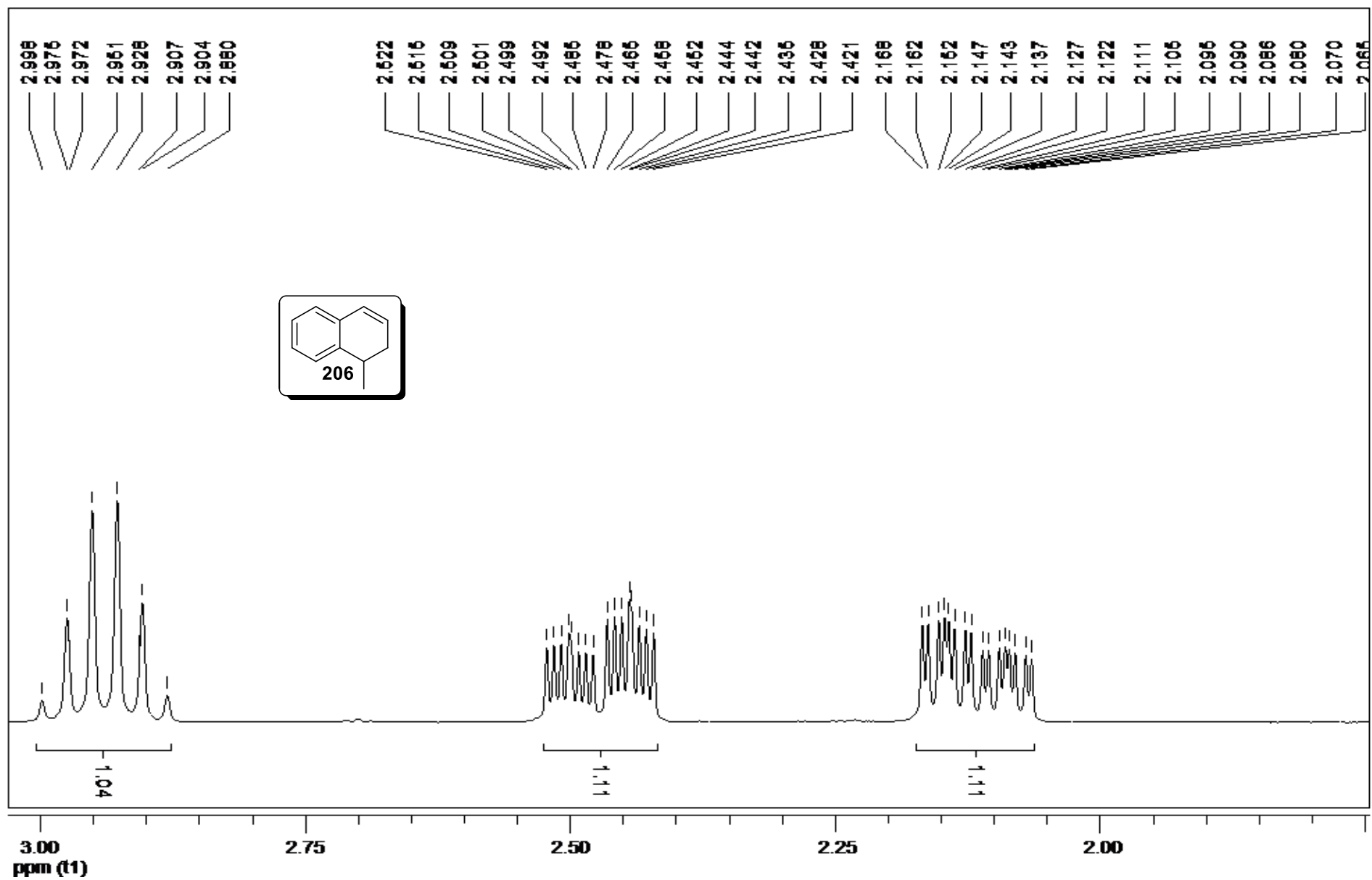
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **205b**.



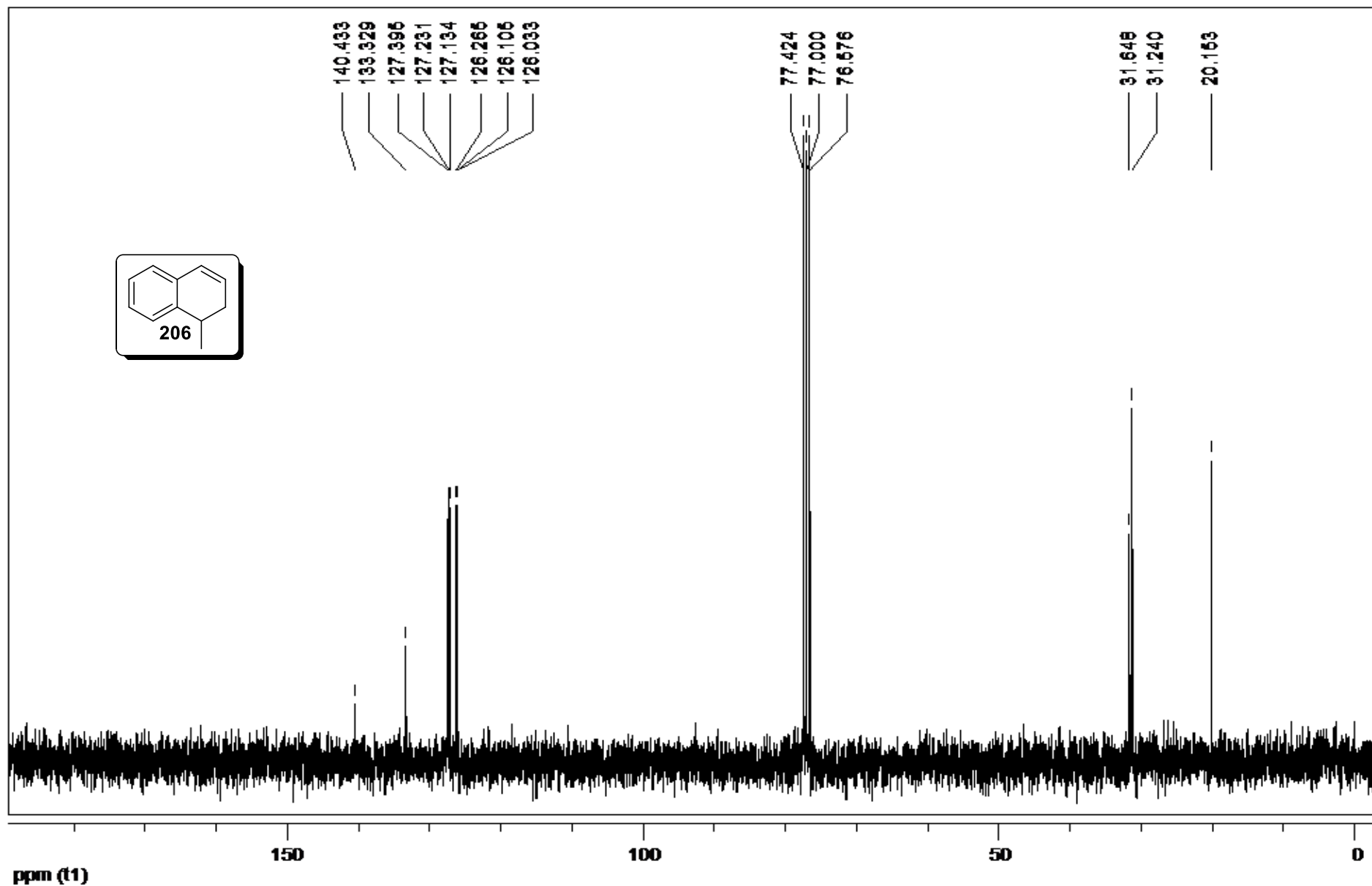
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 205b.



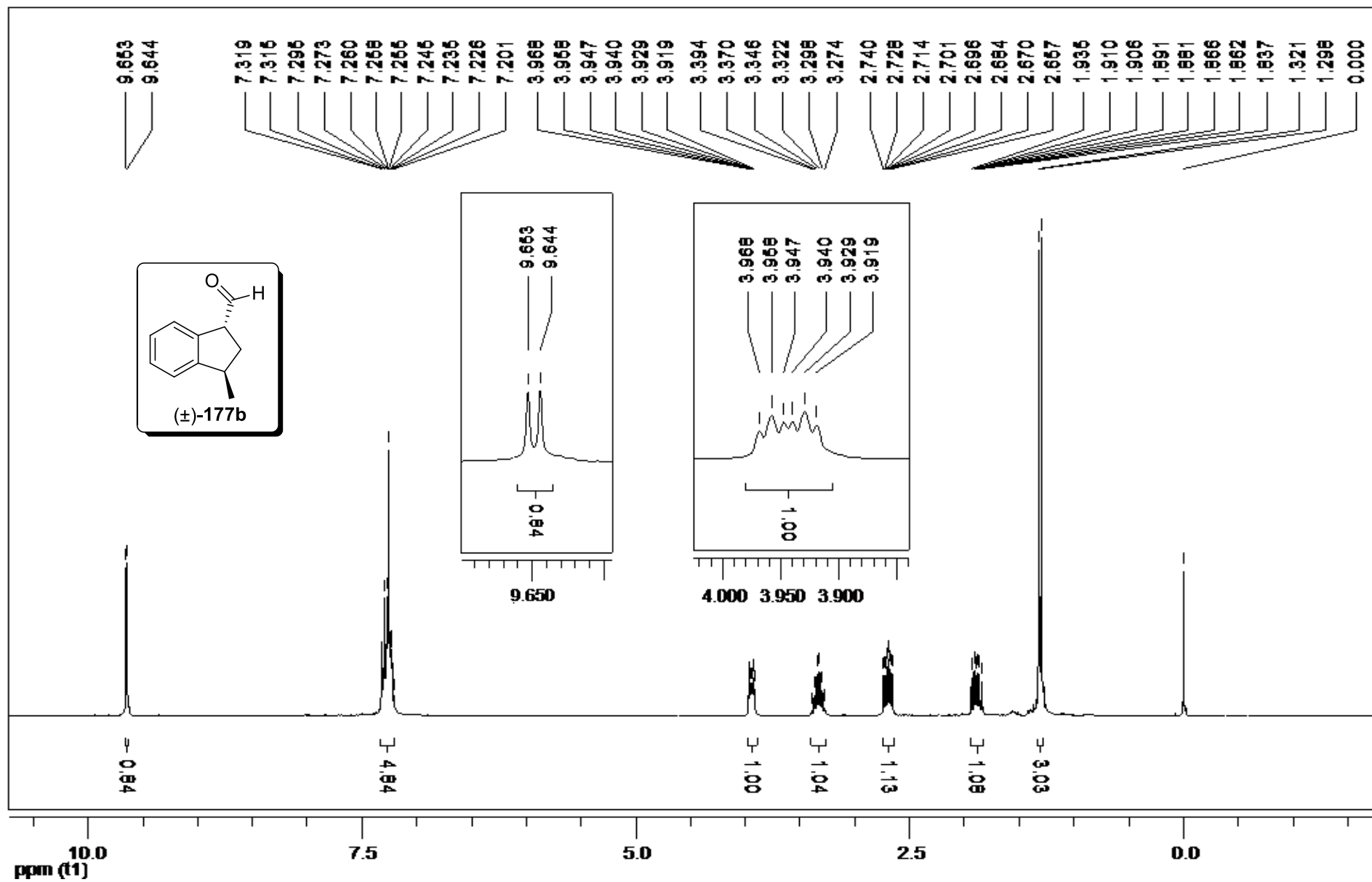
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 206.



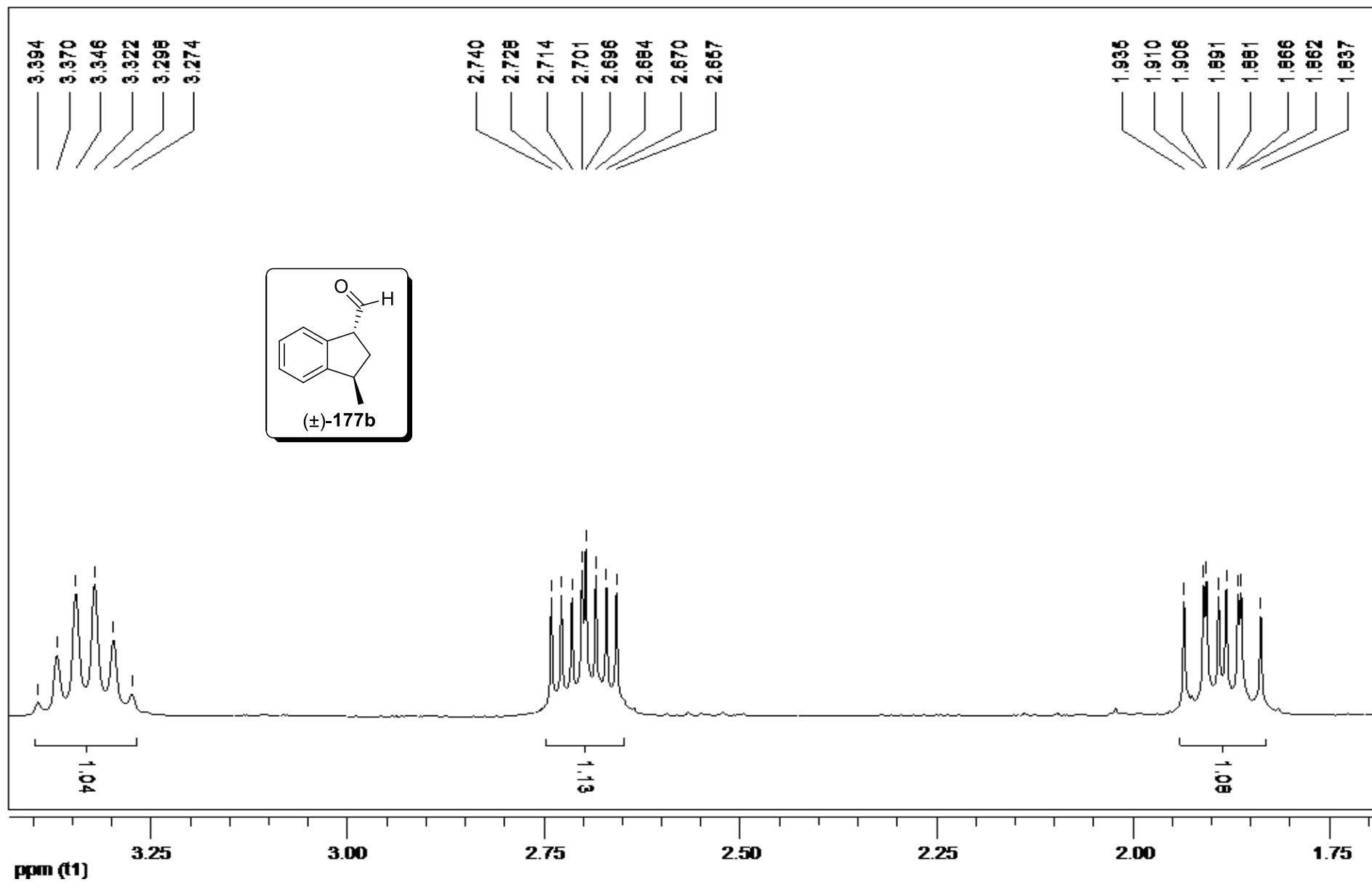
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **206**.



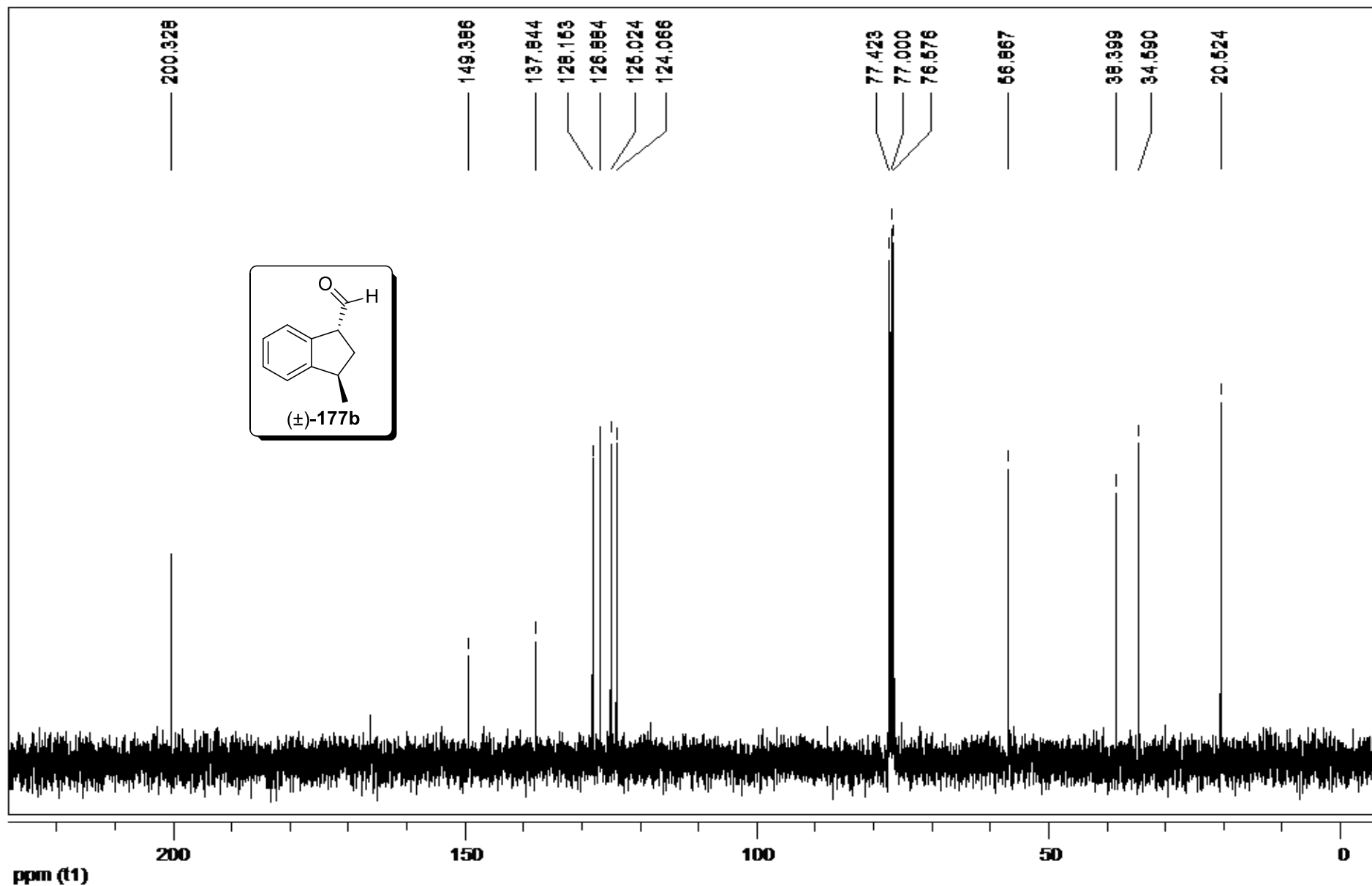
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 206.



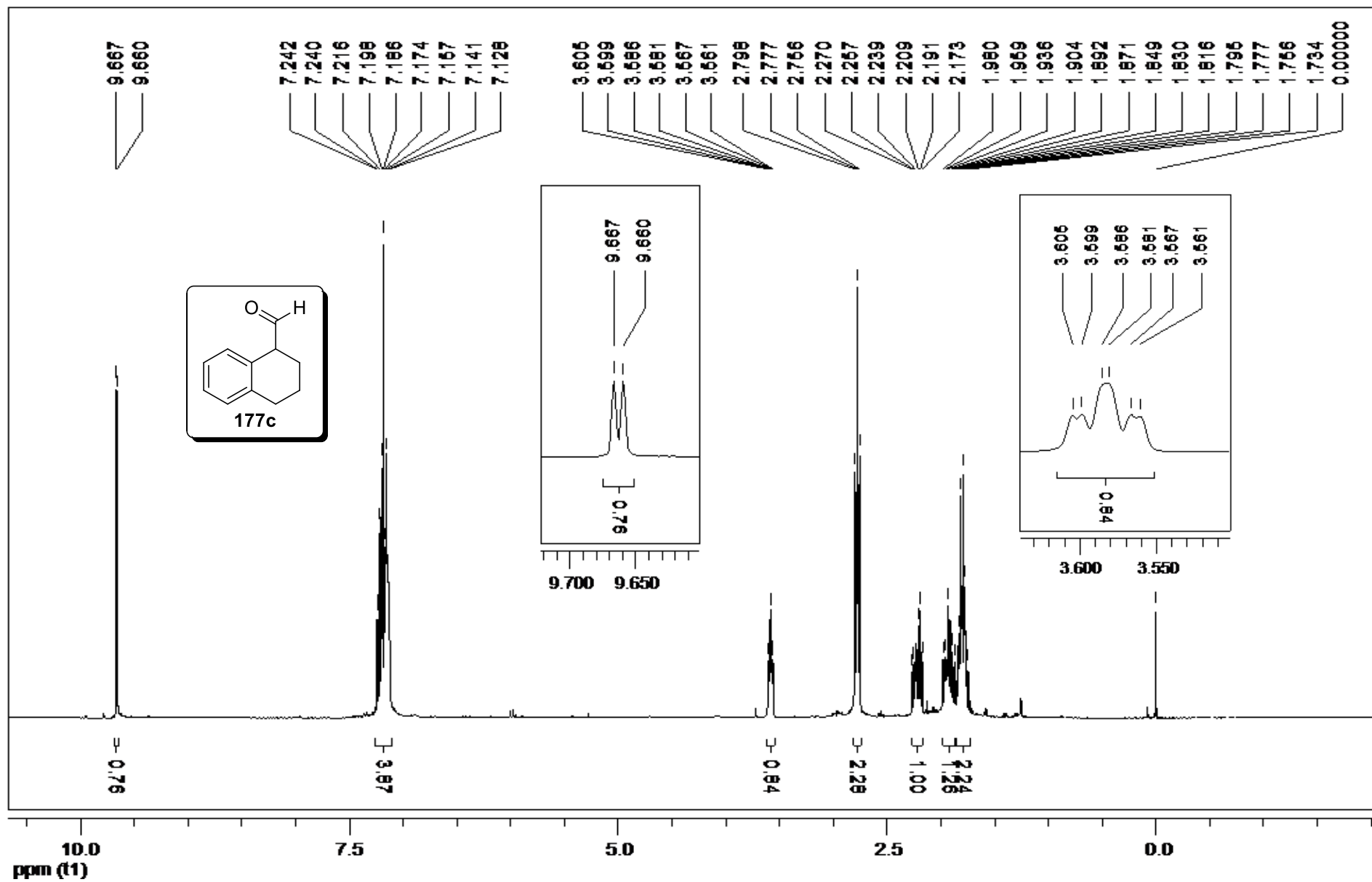
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (±)-177b.



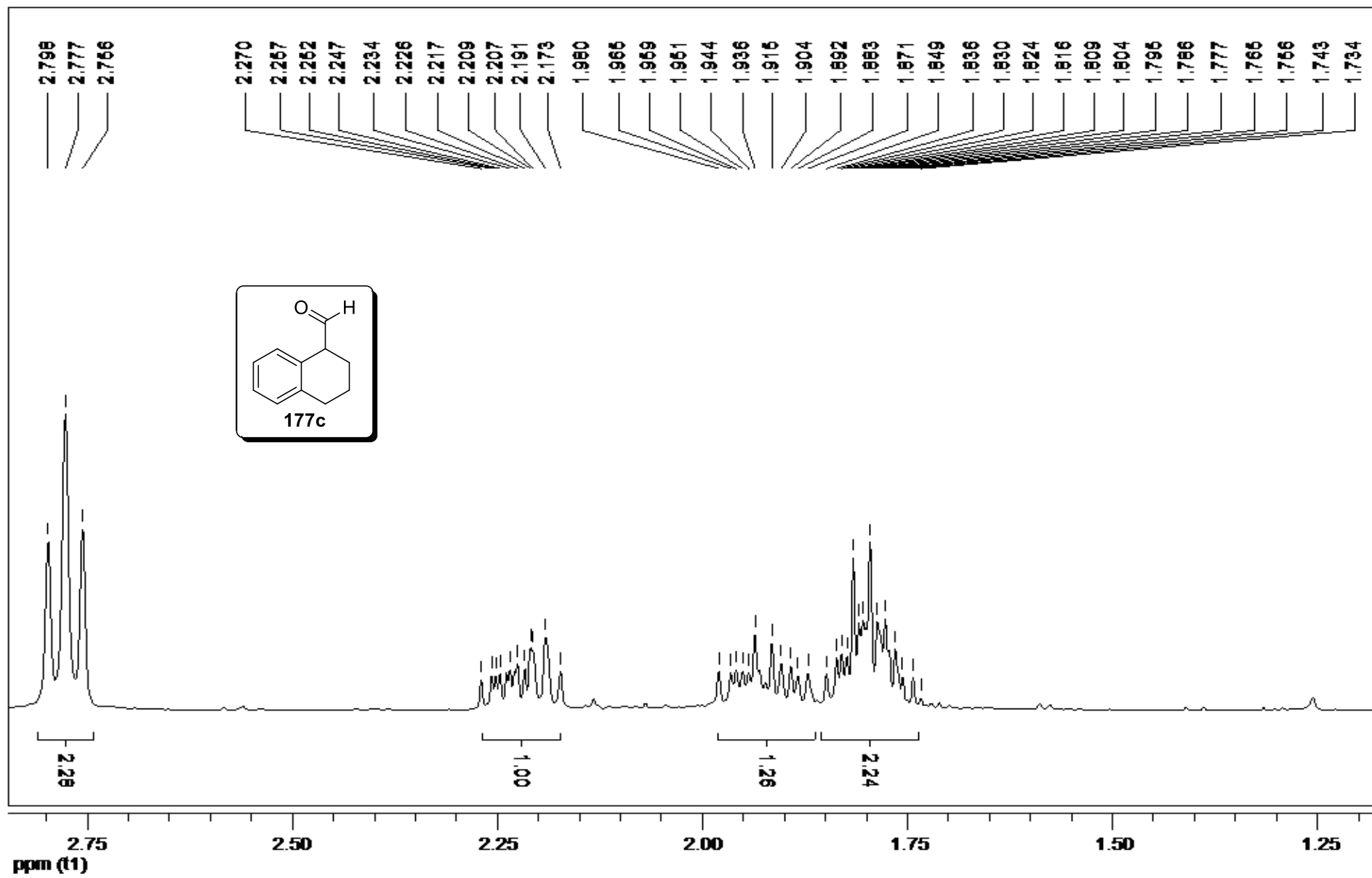
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (+)-177b.



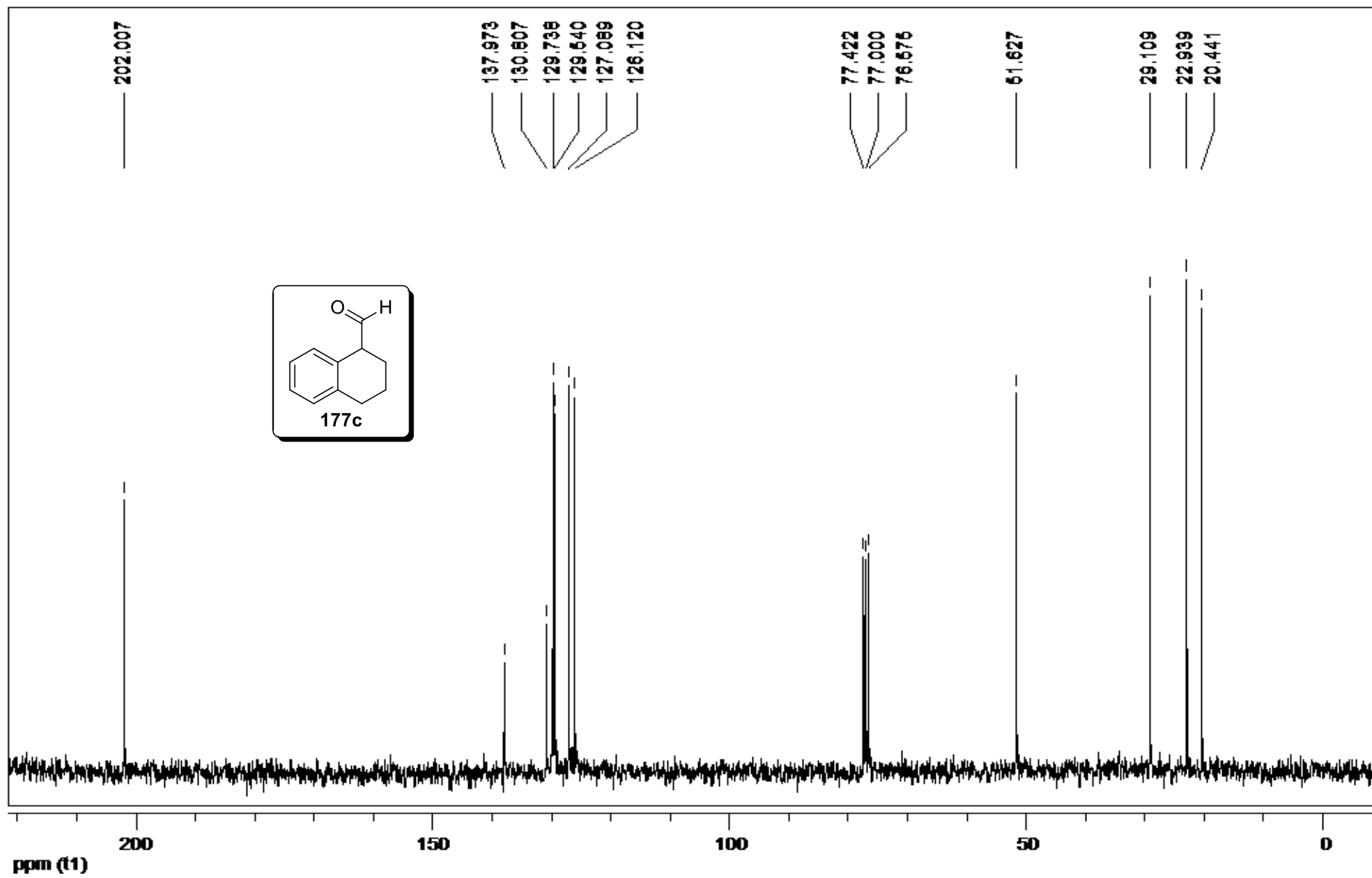
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (\pm) -177b.



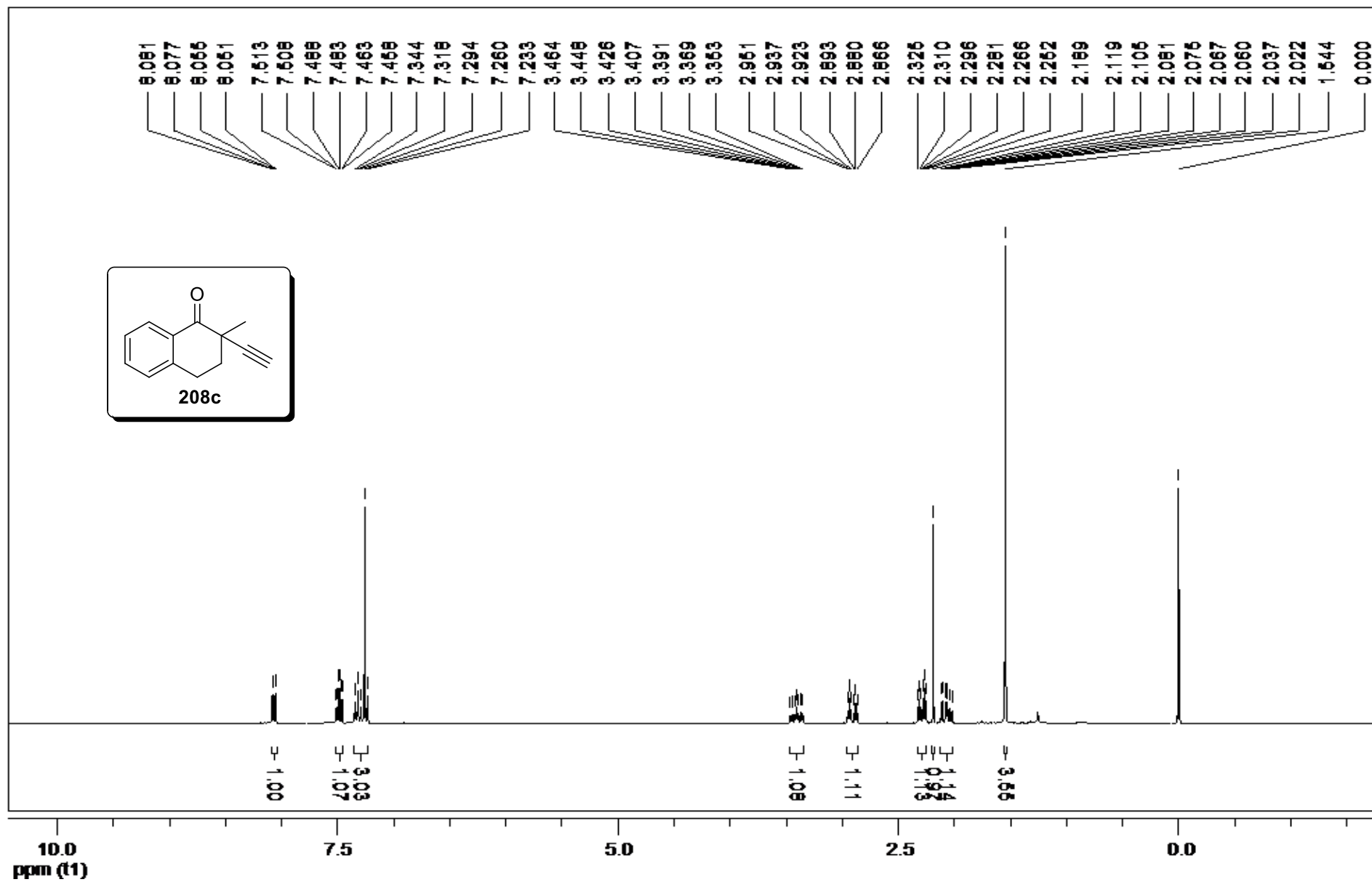
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **177c**.



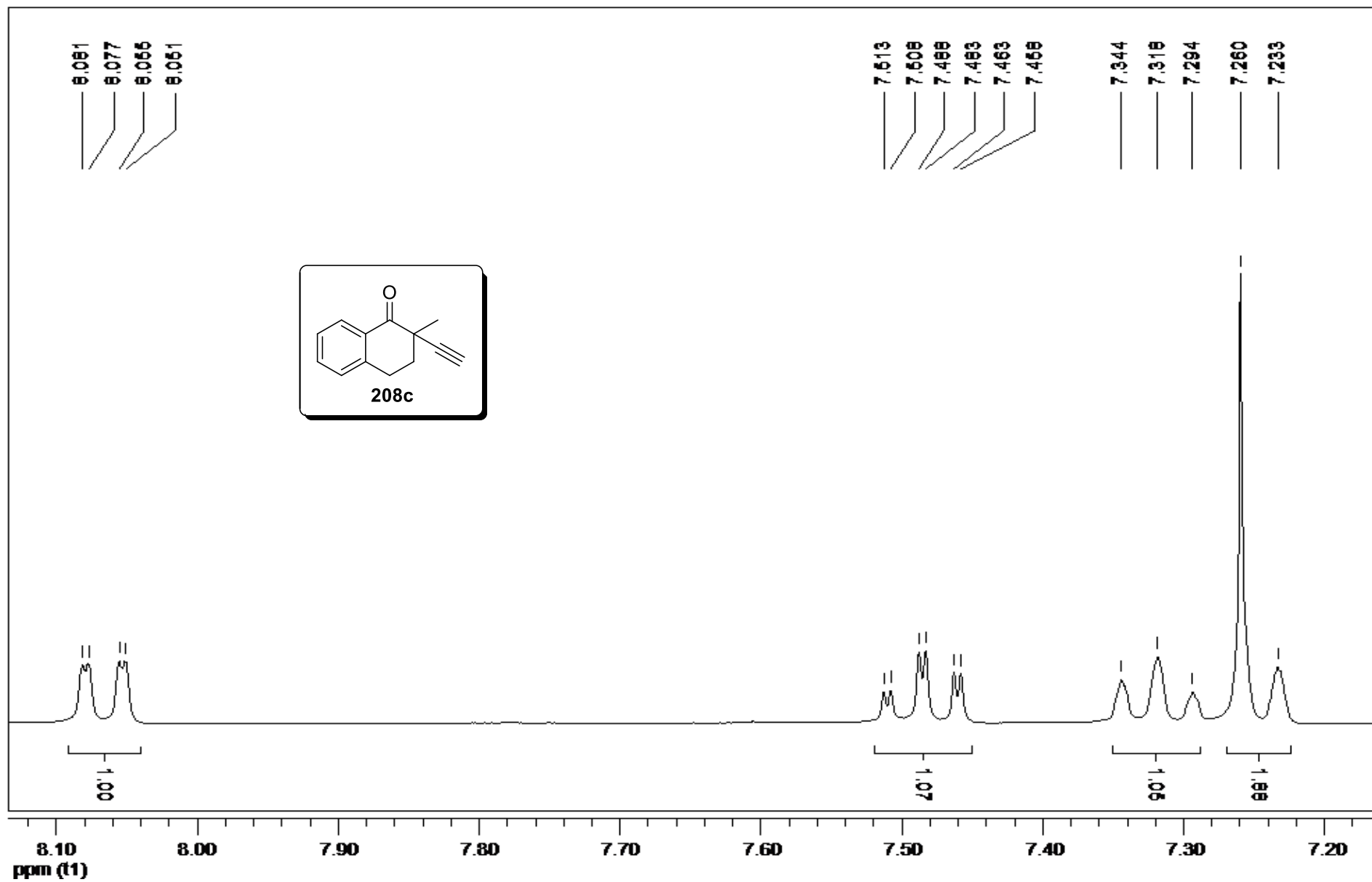
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **177c**.



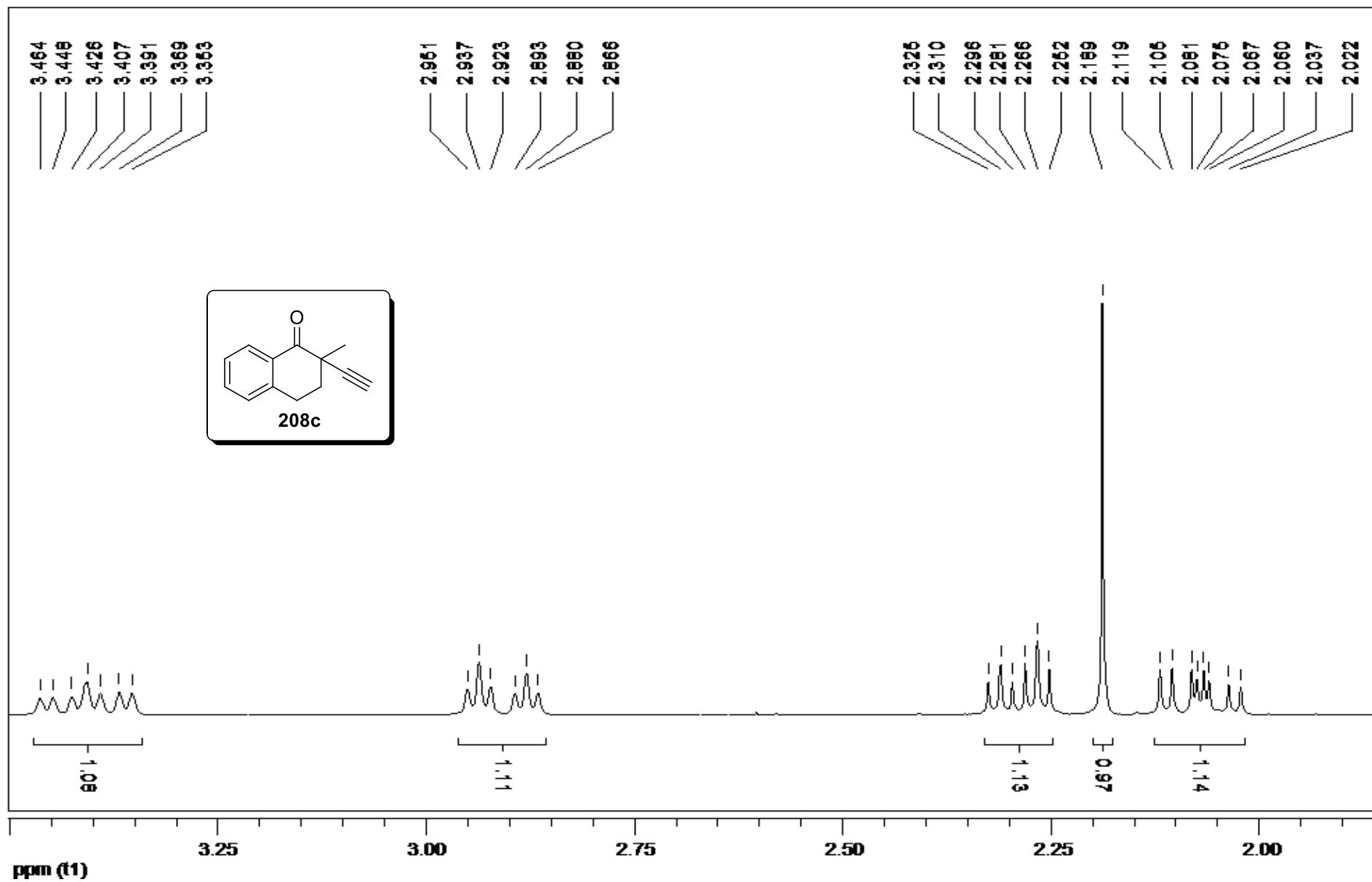
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 177c.



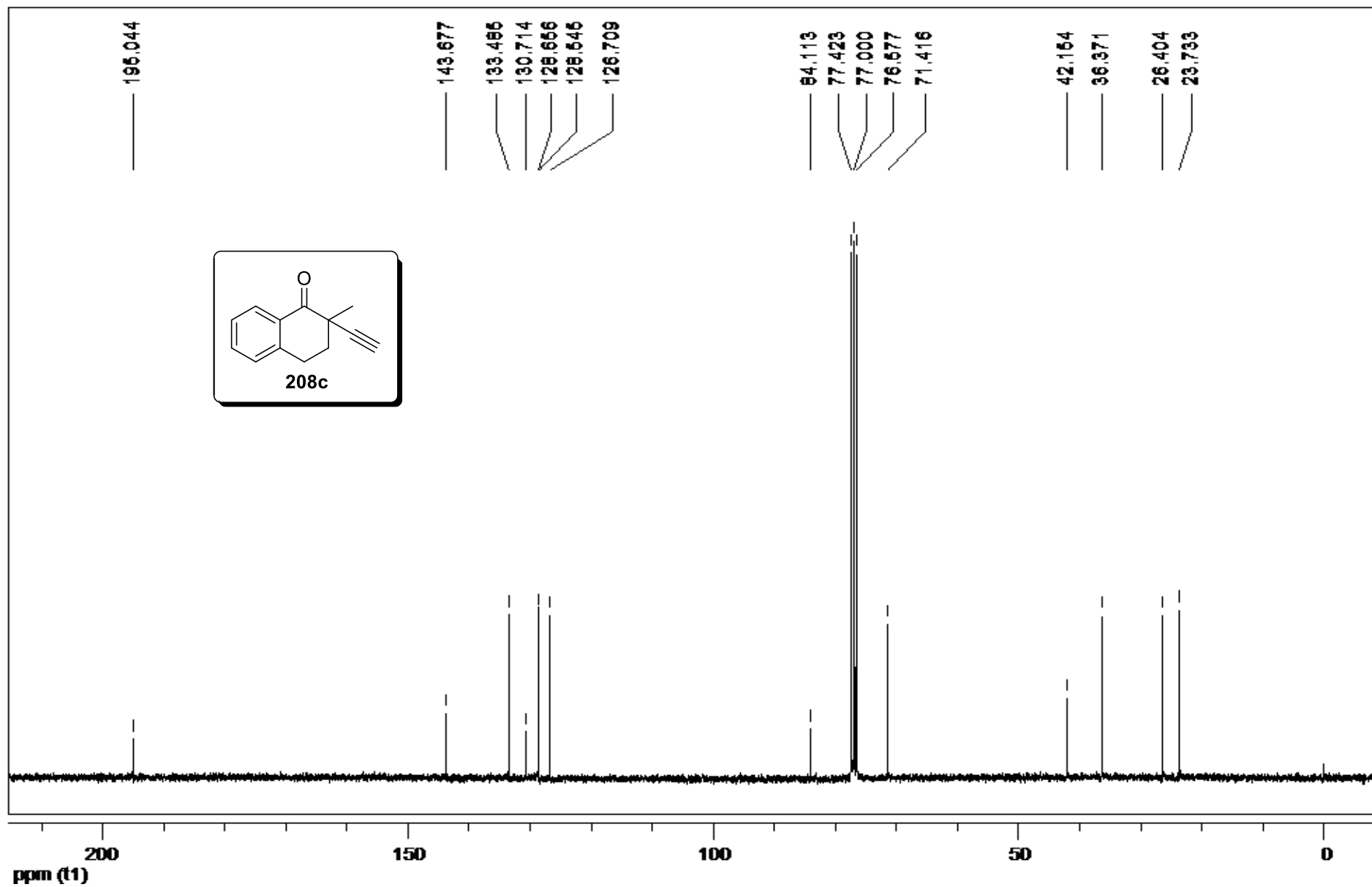
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de 208c.



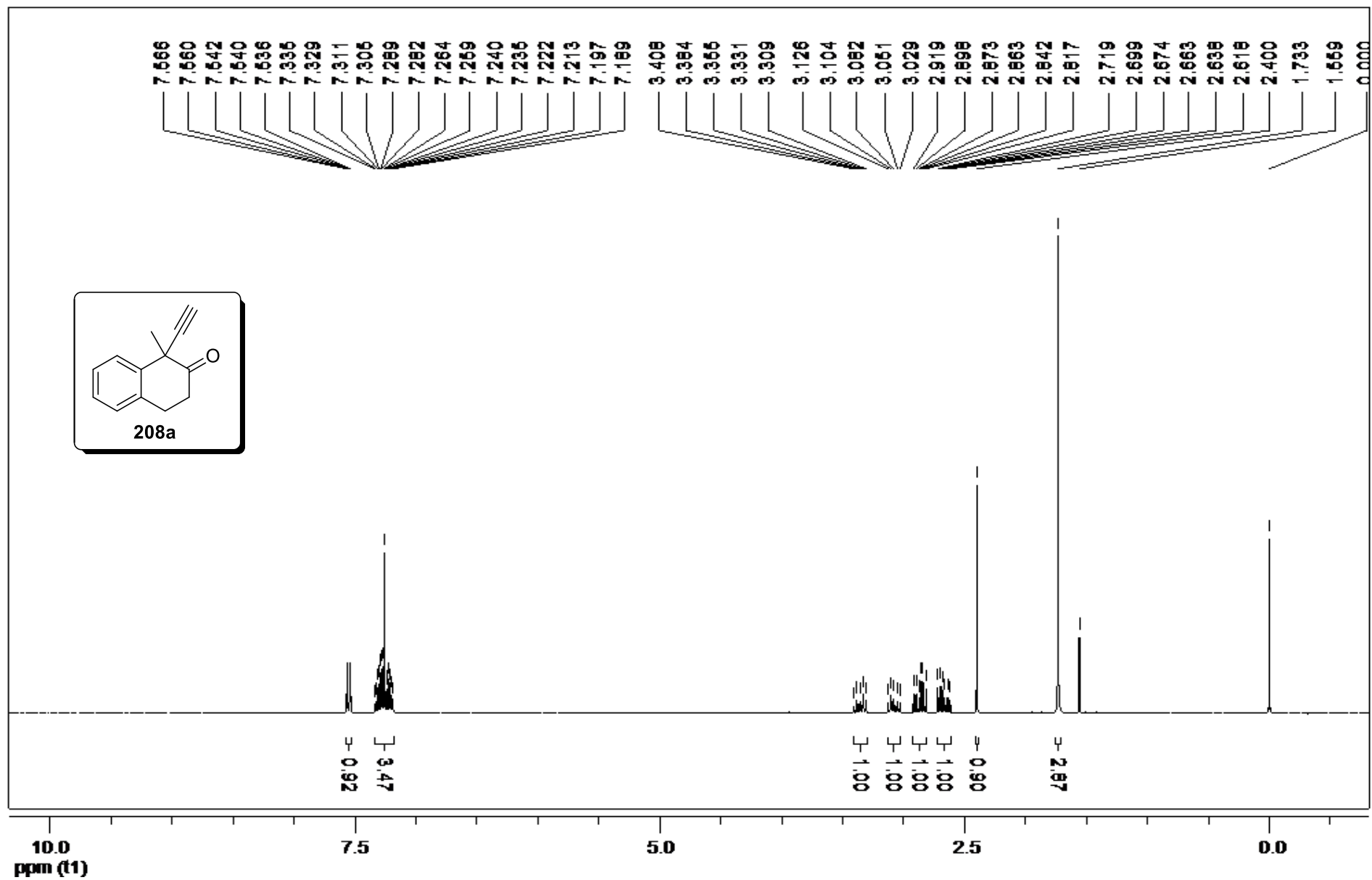
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **208c**.



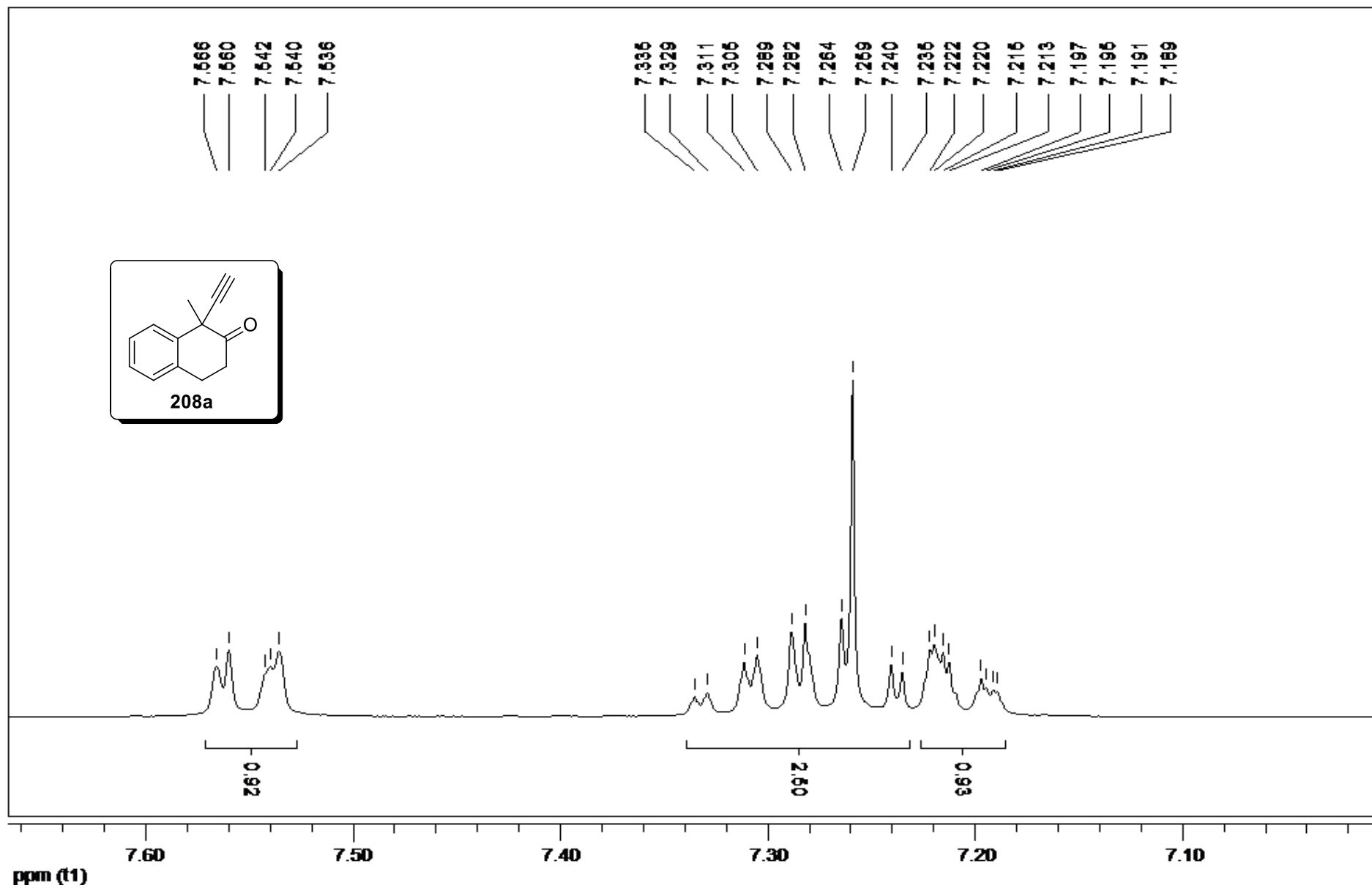
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **208c**.



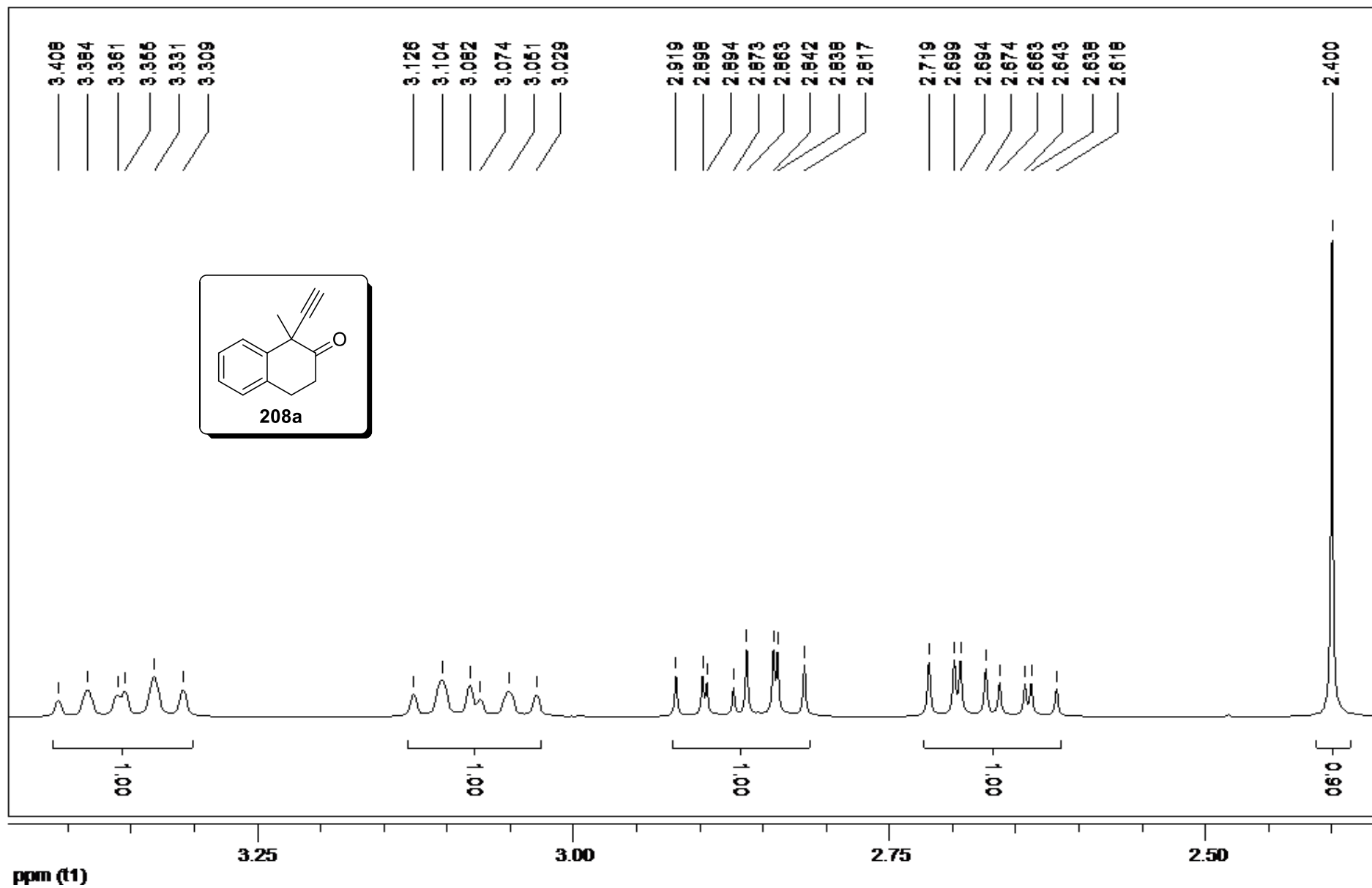
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **208c**.



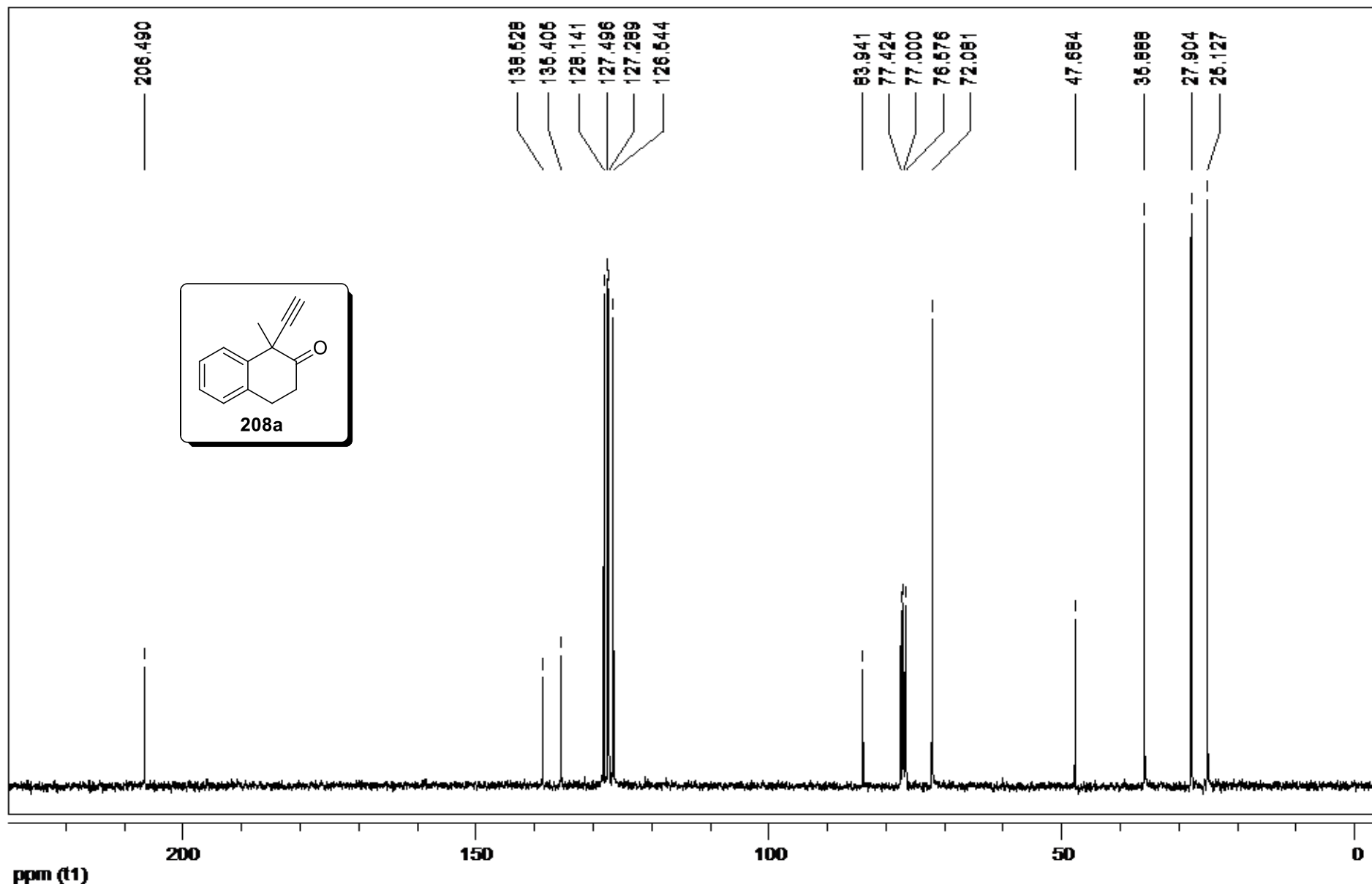
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **208a**.



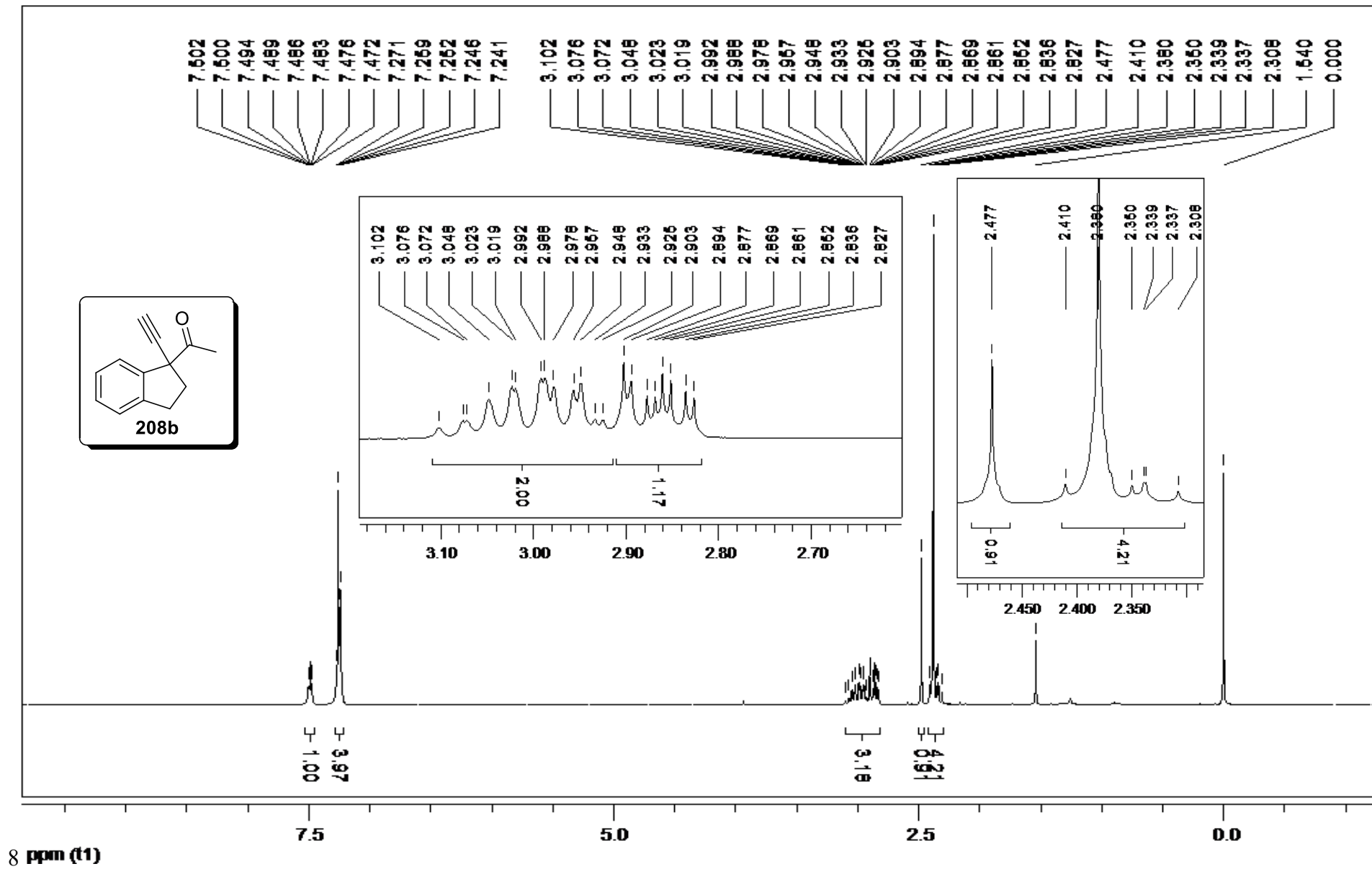
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **208a**.



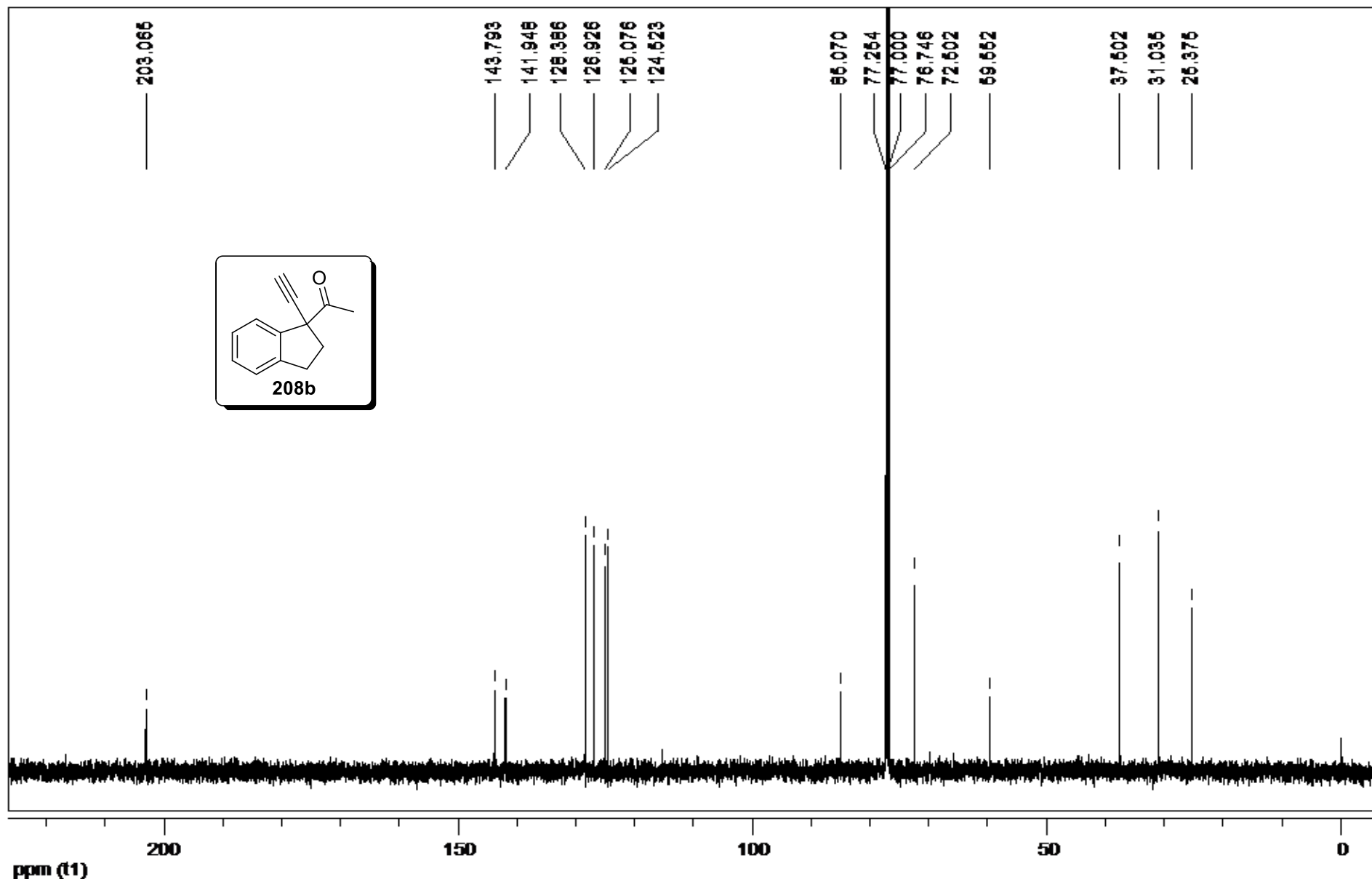
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 208a.



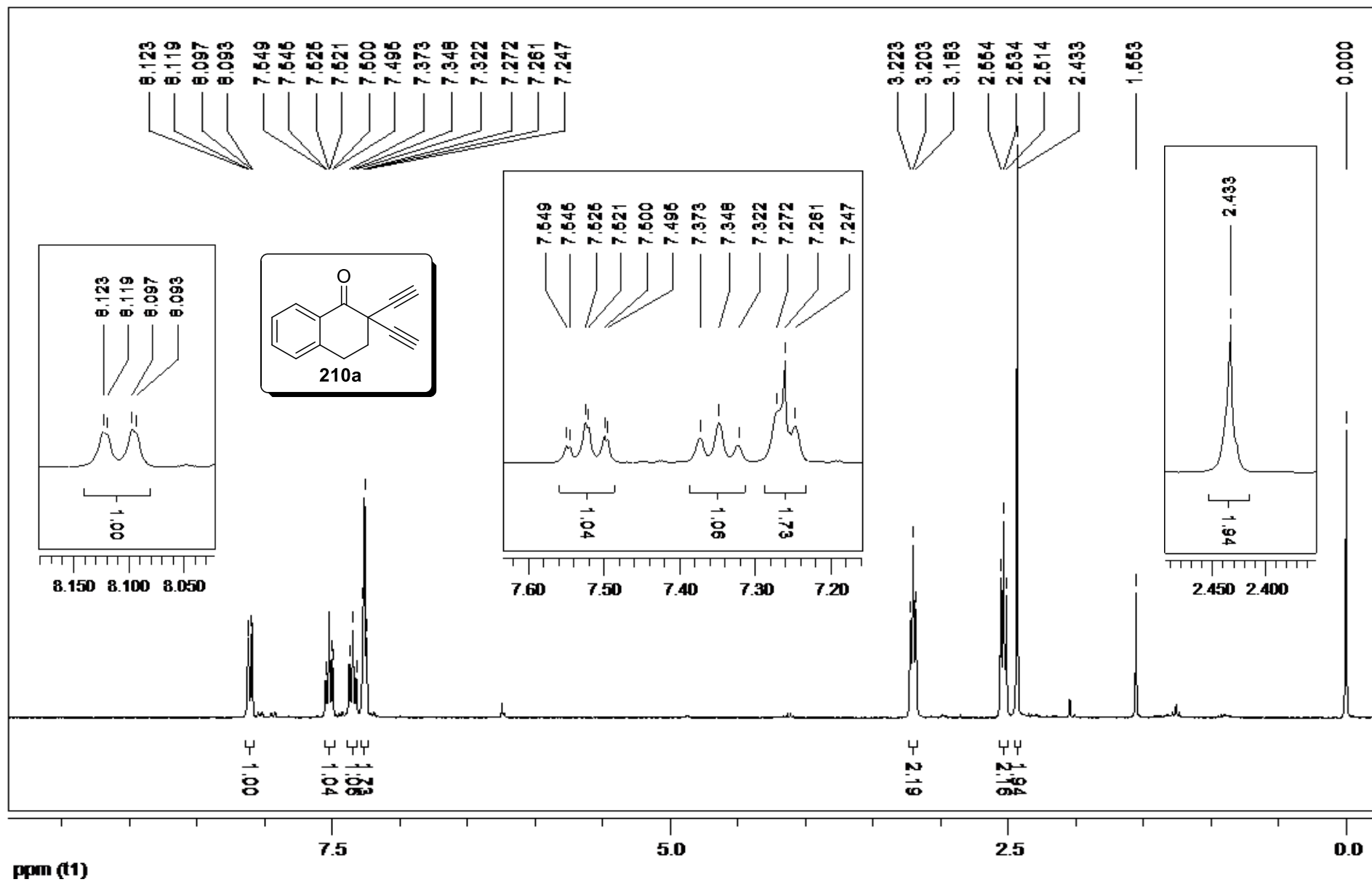
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 208a.



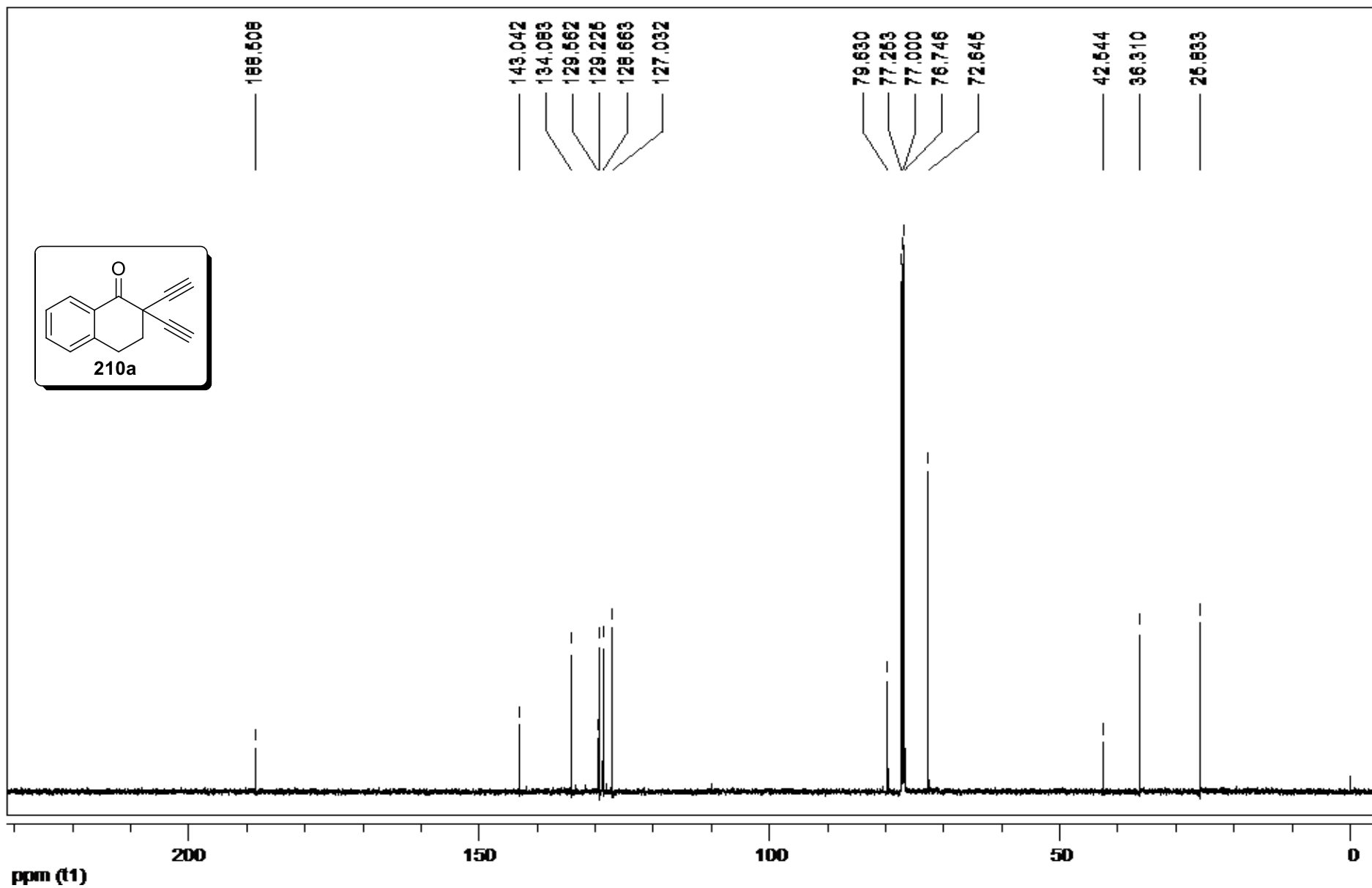
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **208b**.



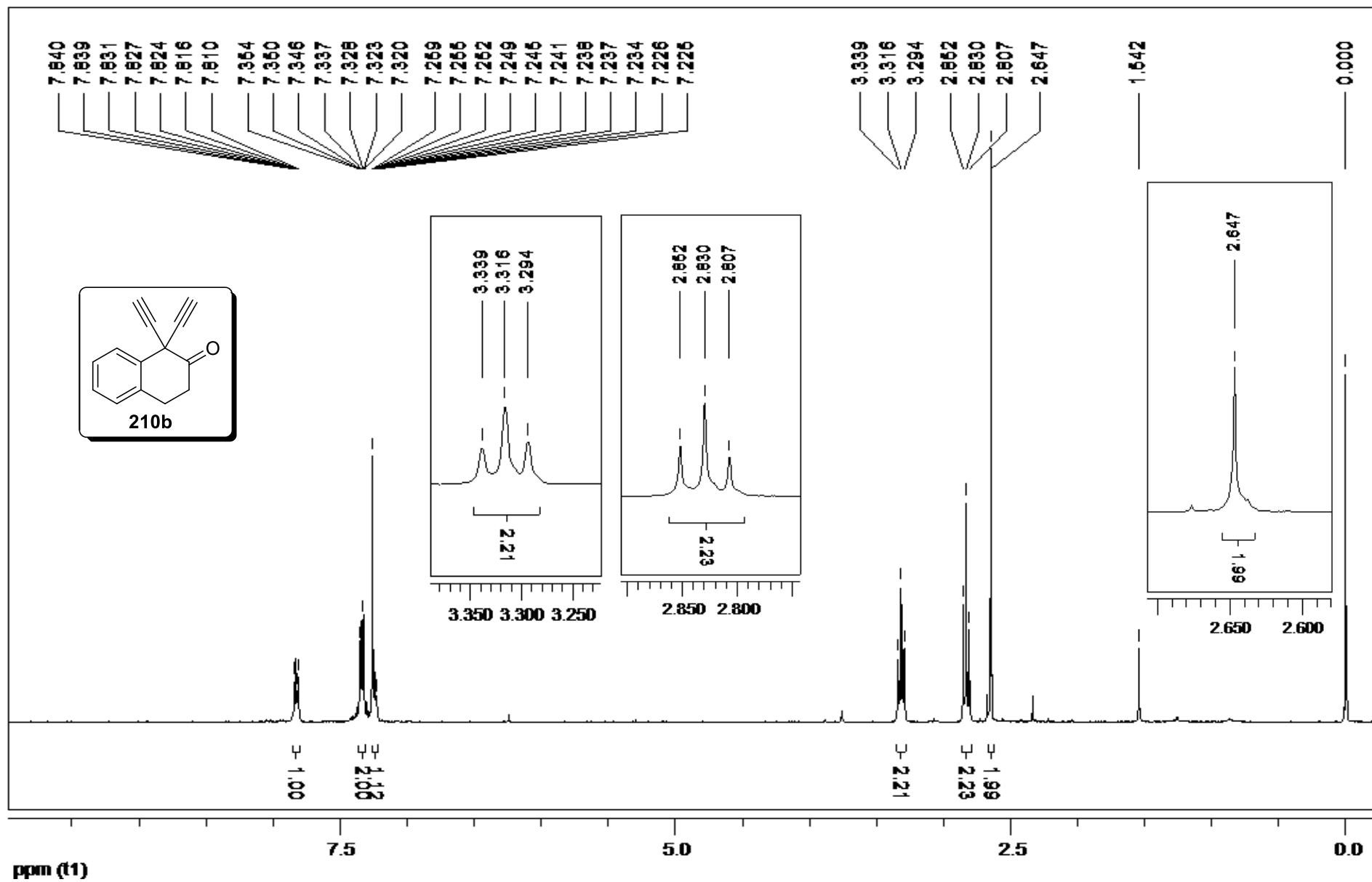
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de 208b.



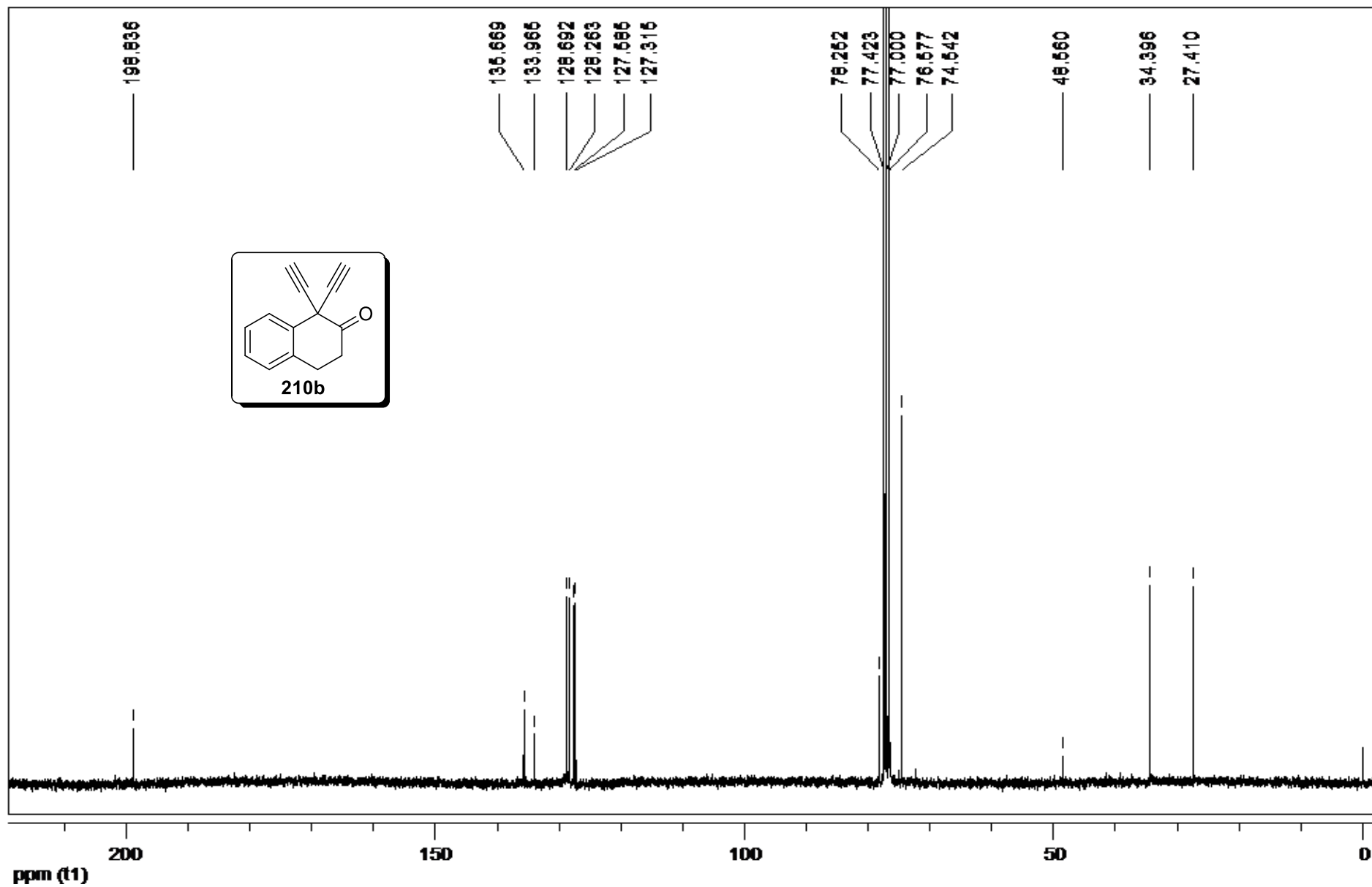
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210a**.



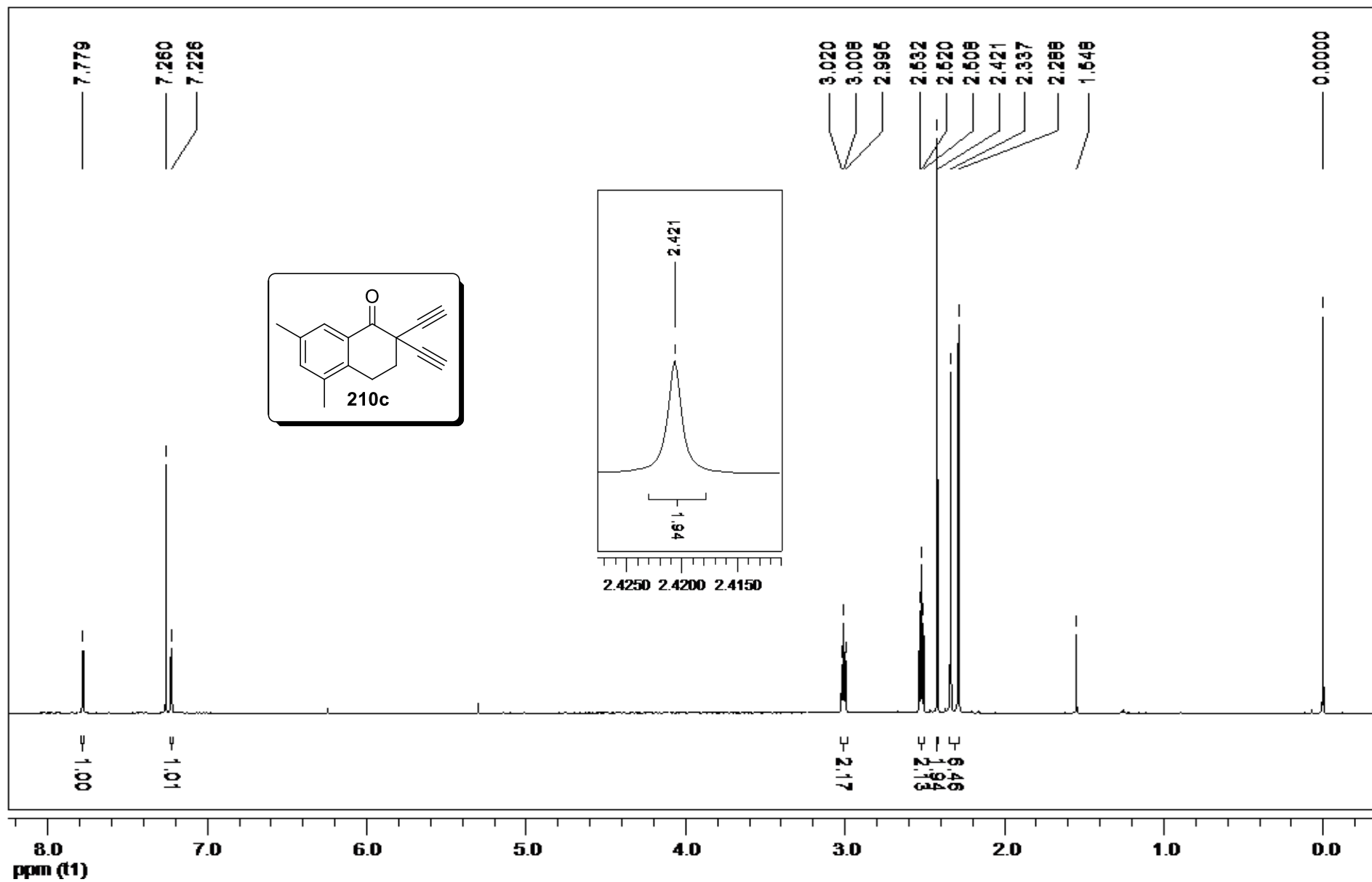
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de 210a.



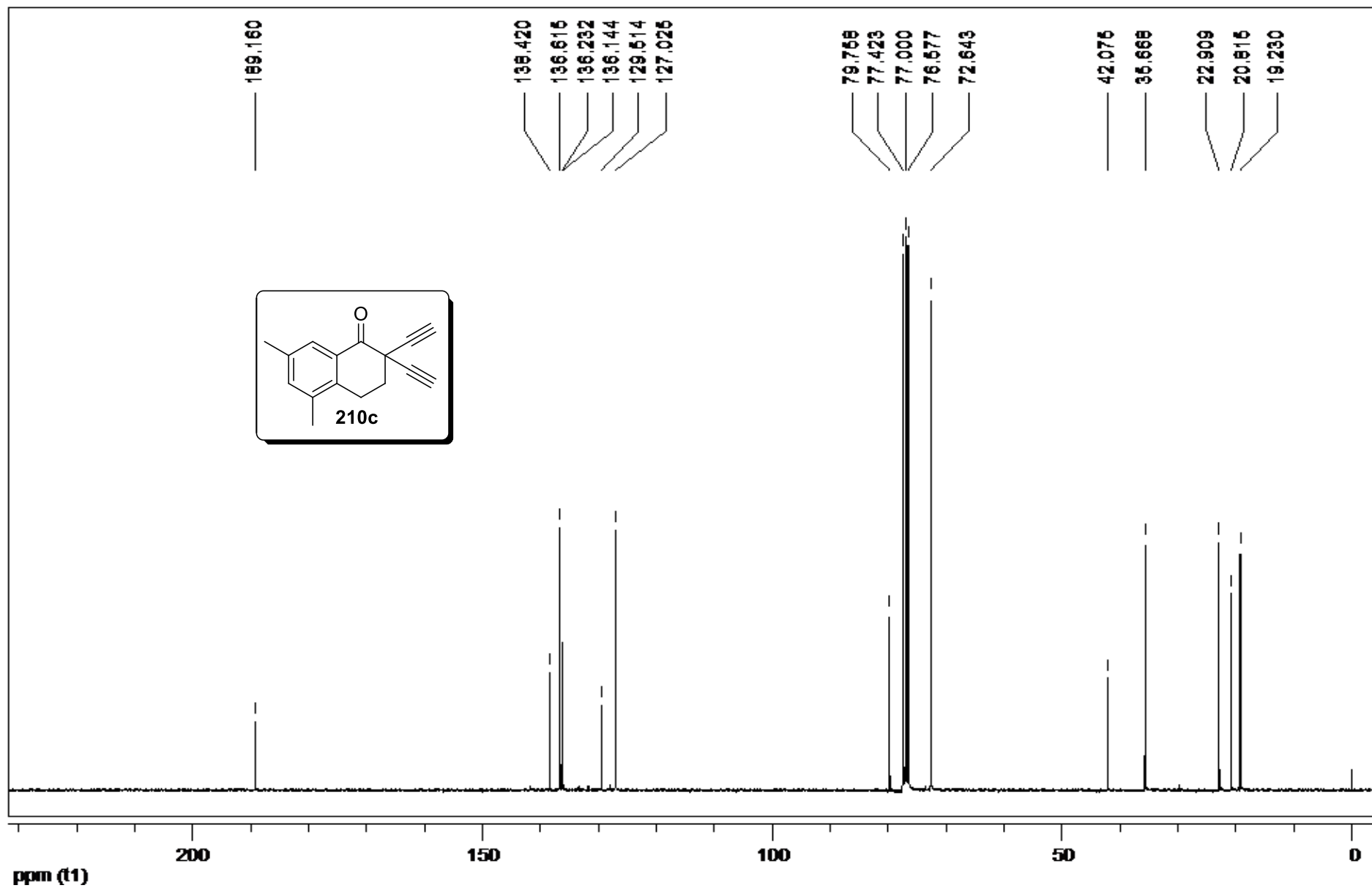
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210b**.



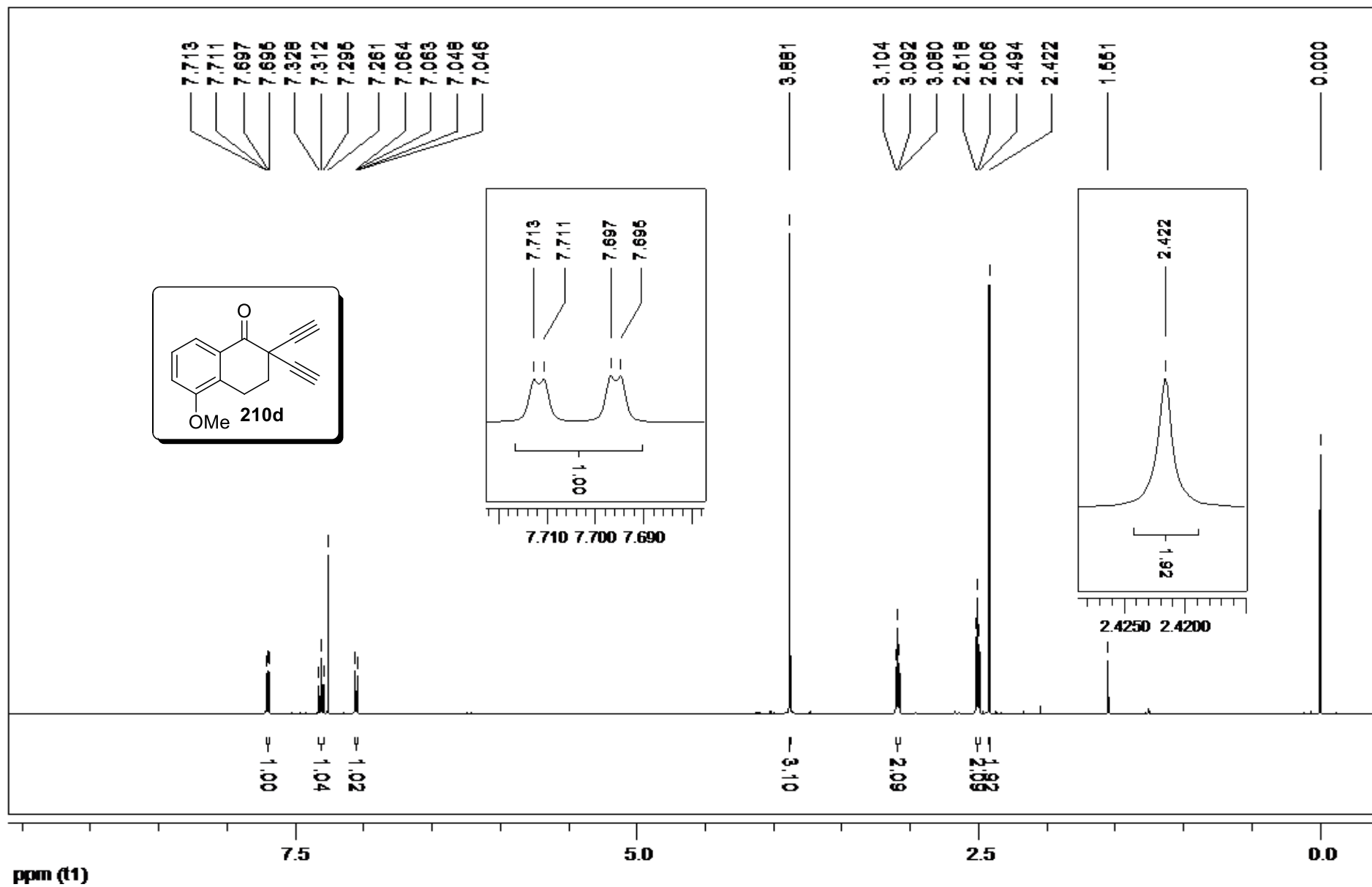
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **210b**.



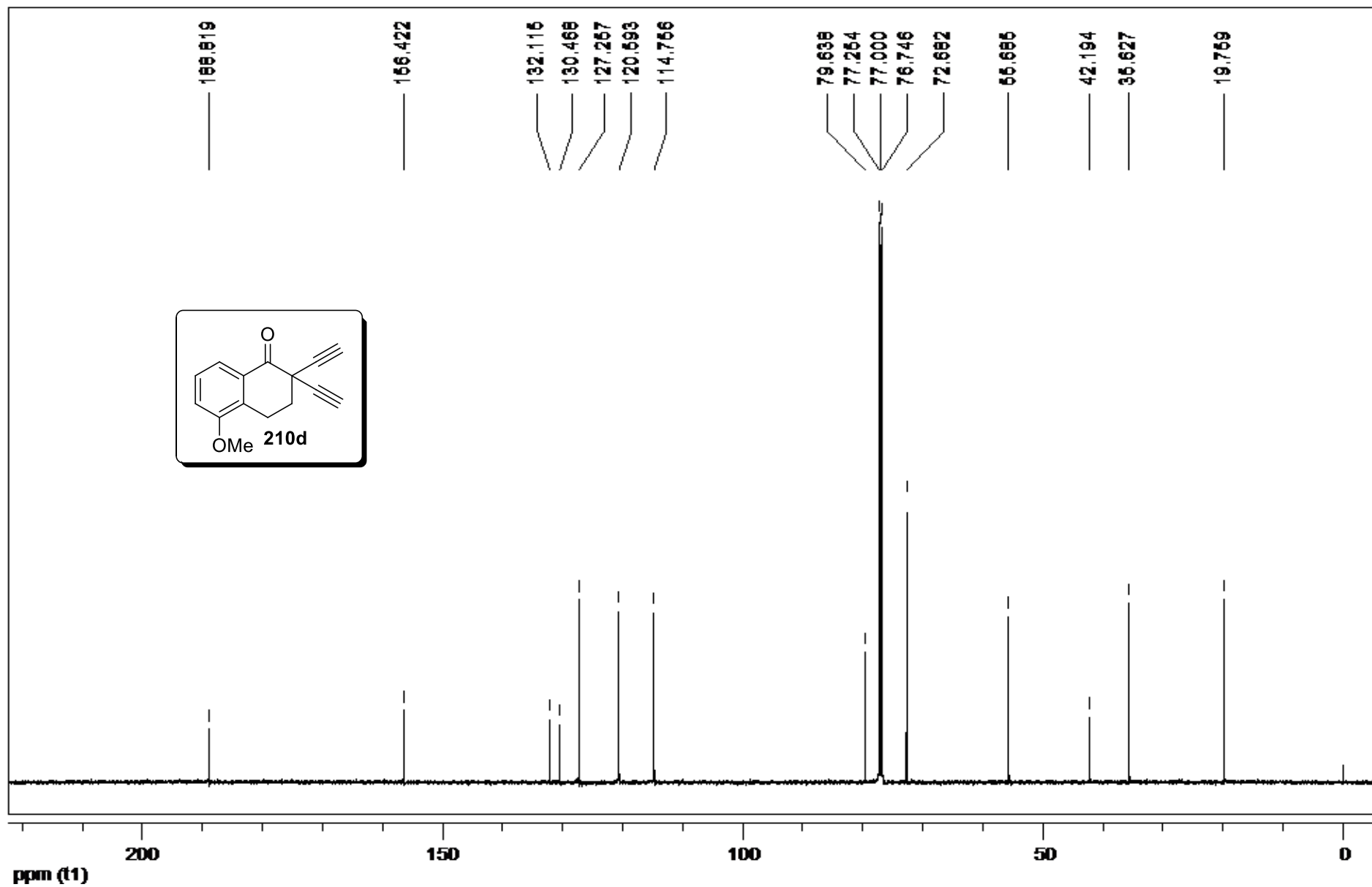
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210c**.



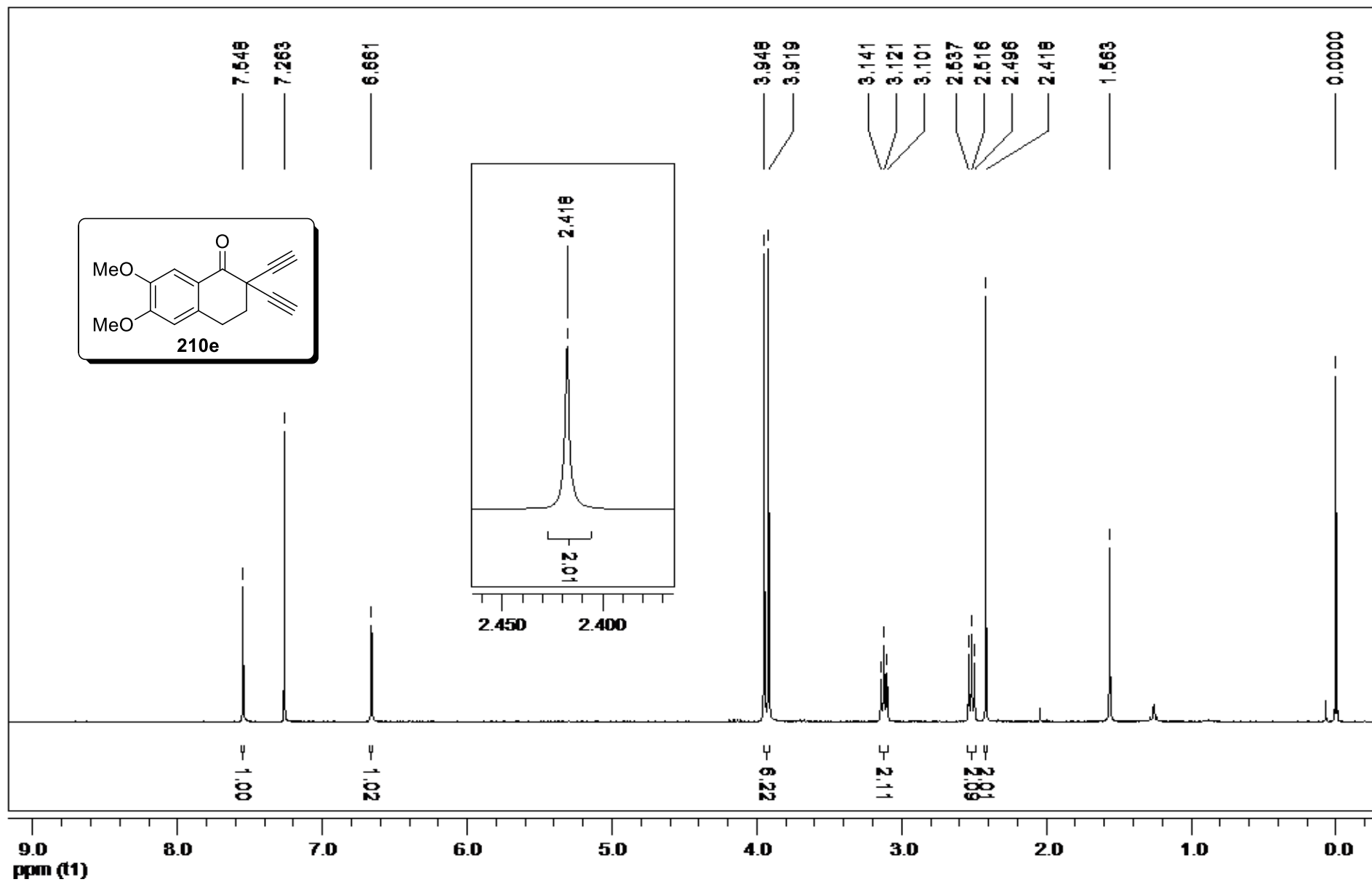
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **210c**.



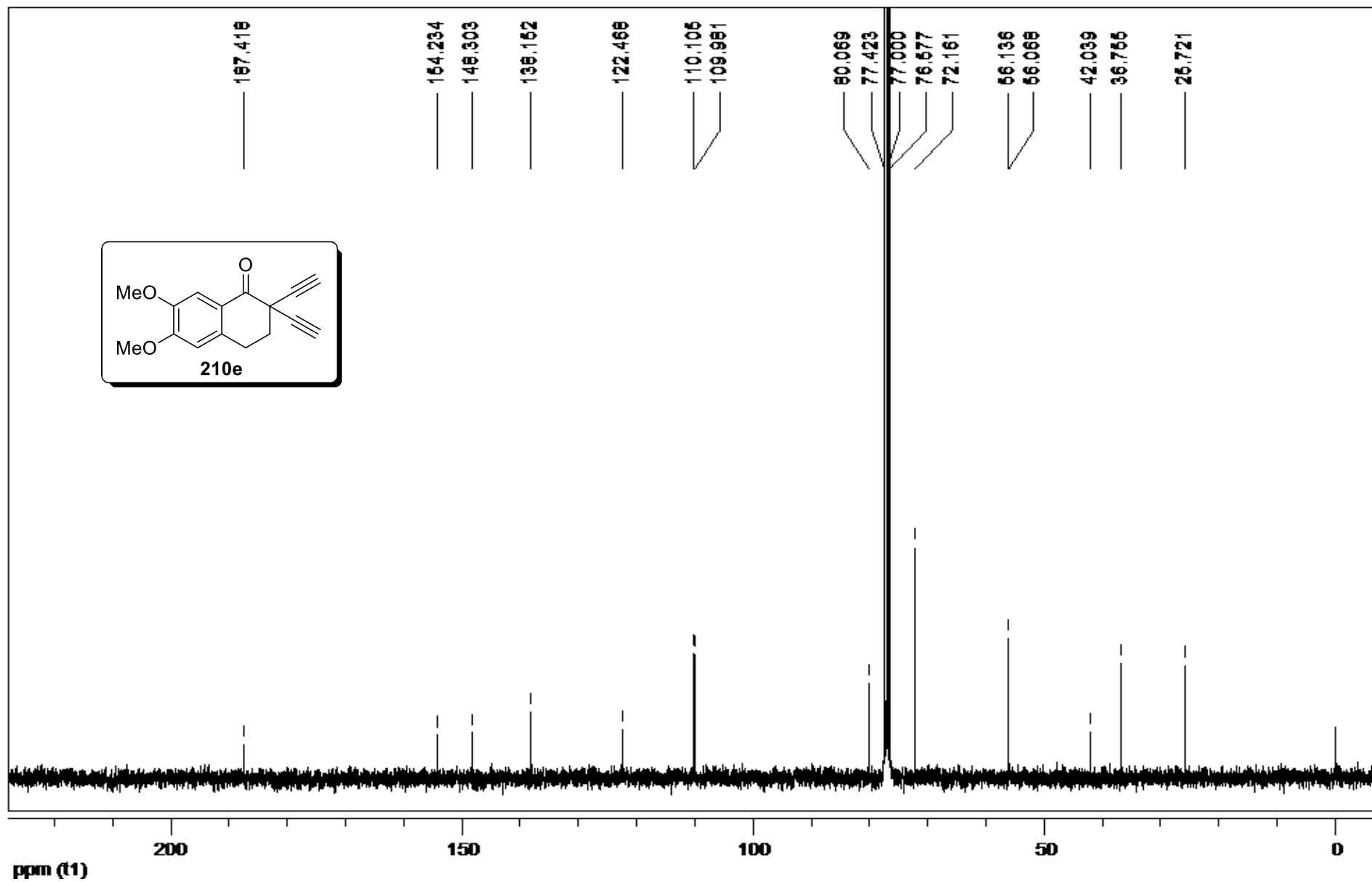
RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de 210d.



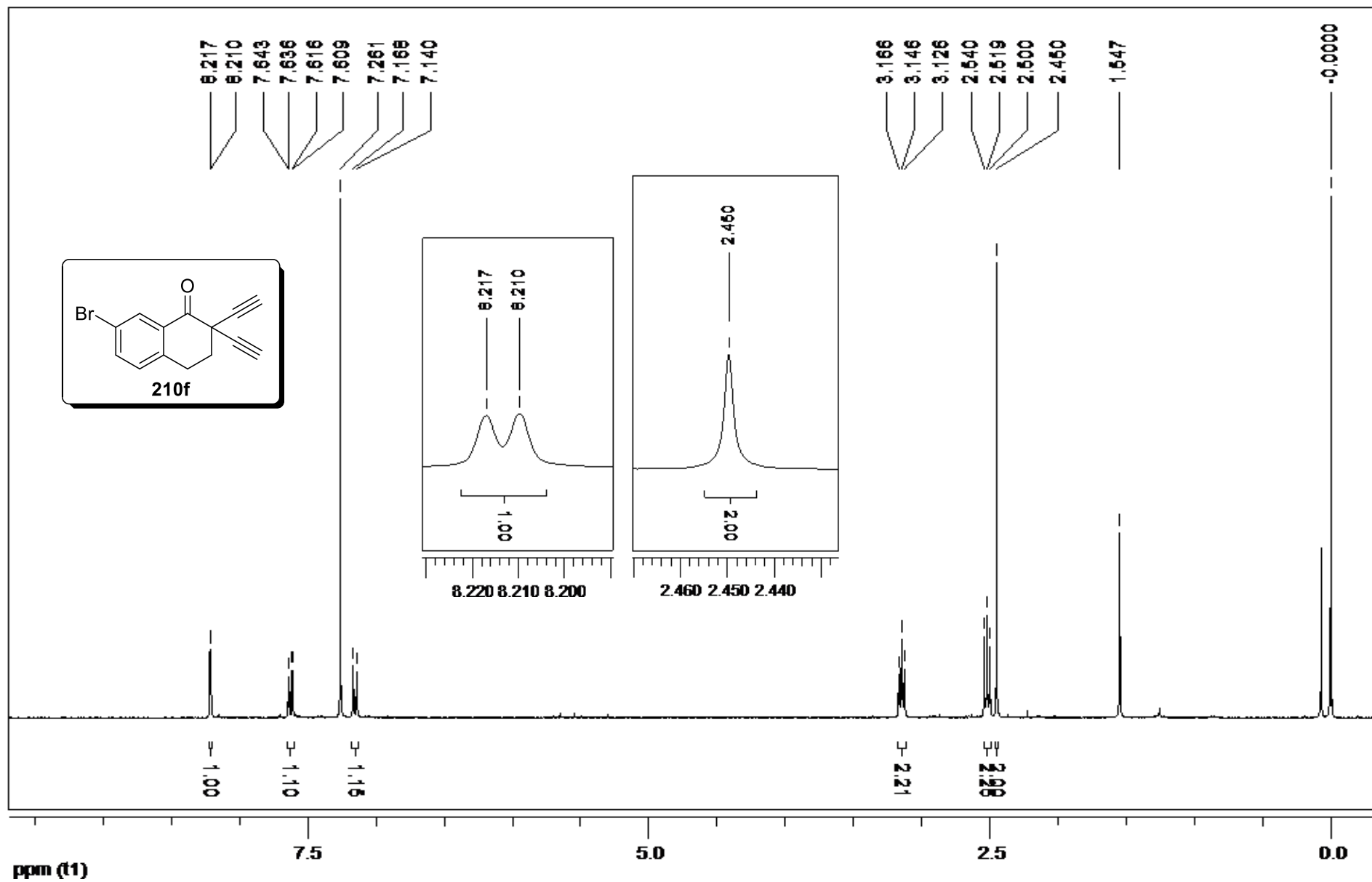
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) de **210d**.



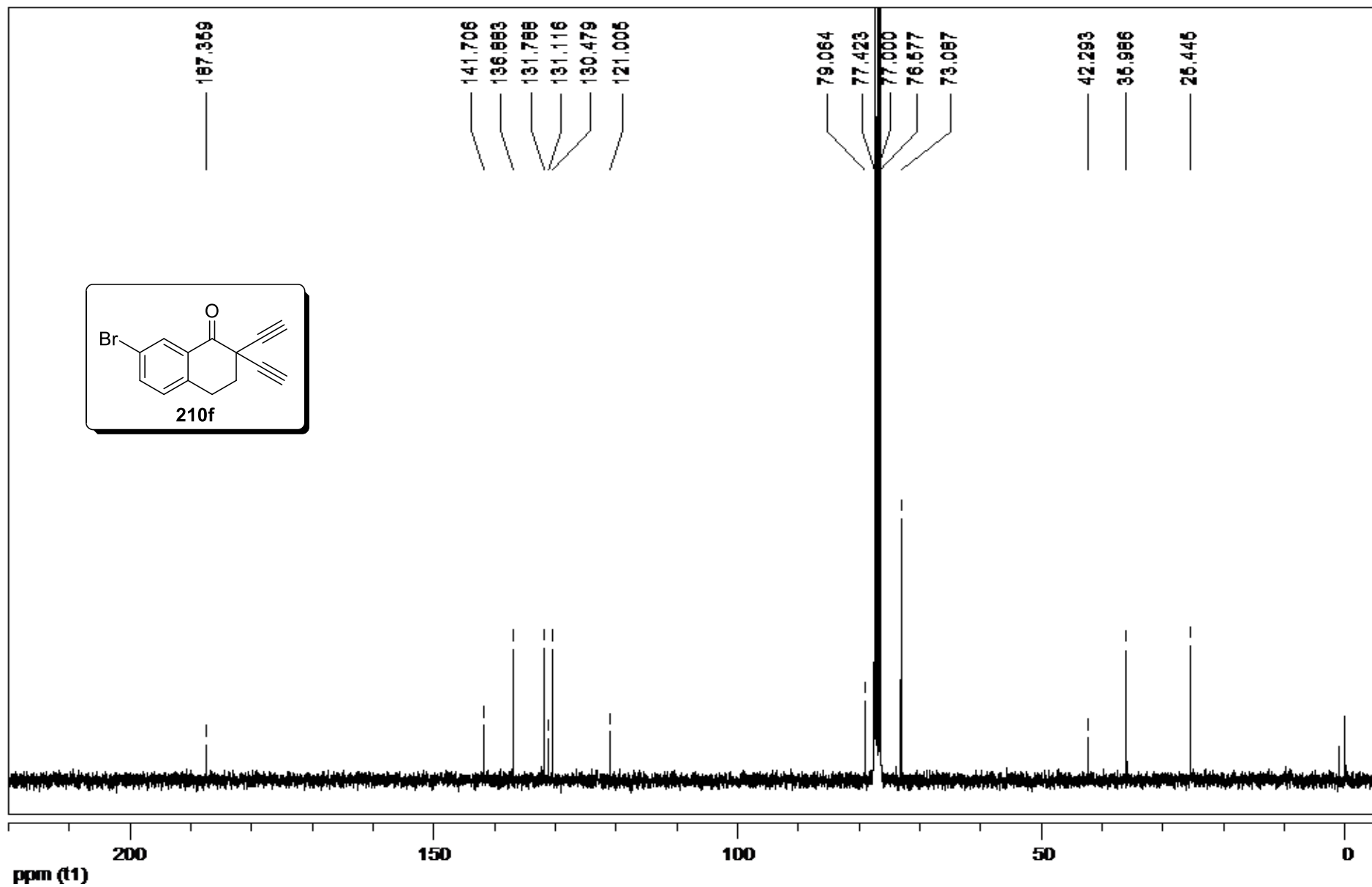
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210e**.



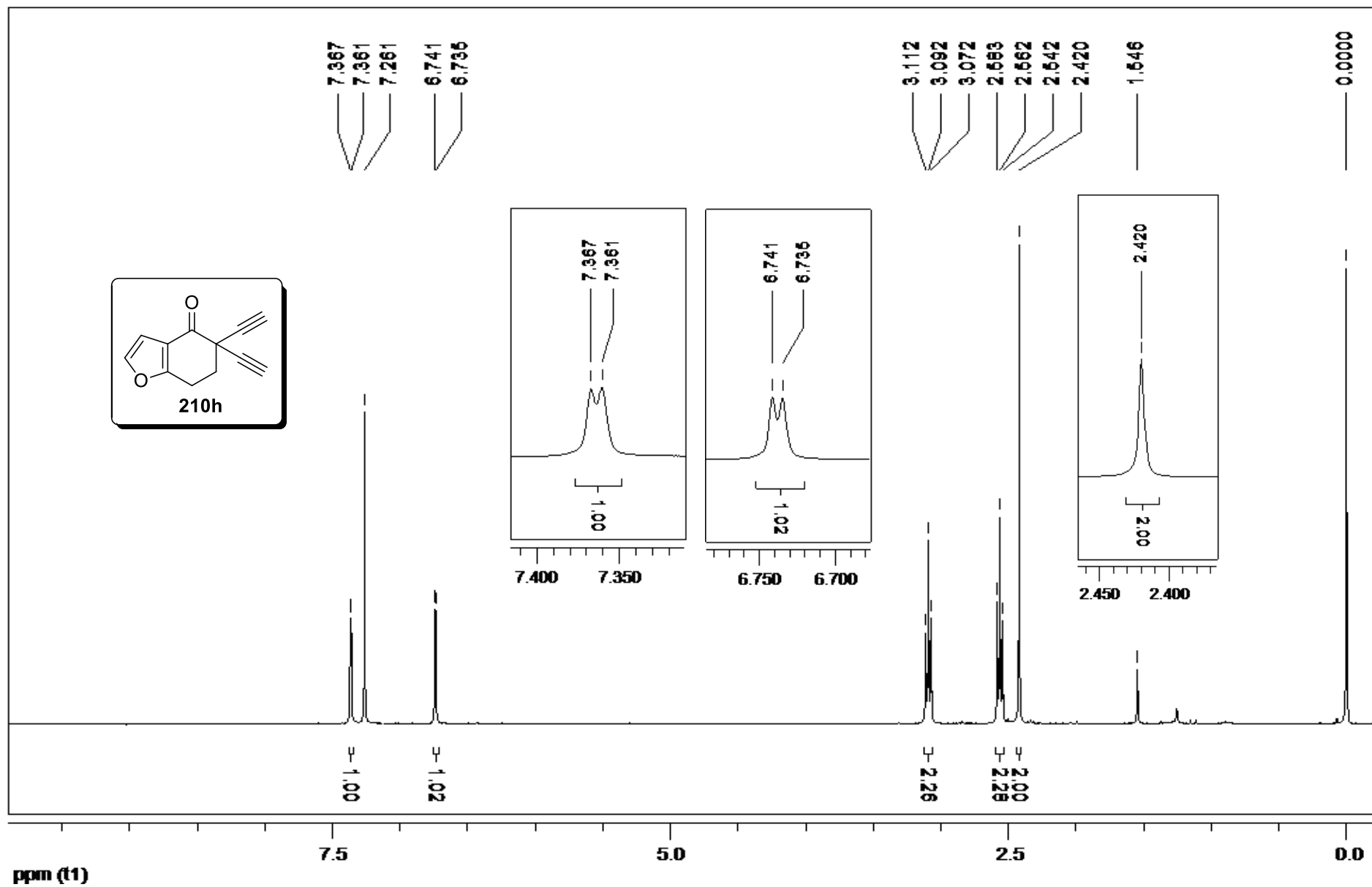
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **210e**.



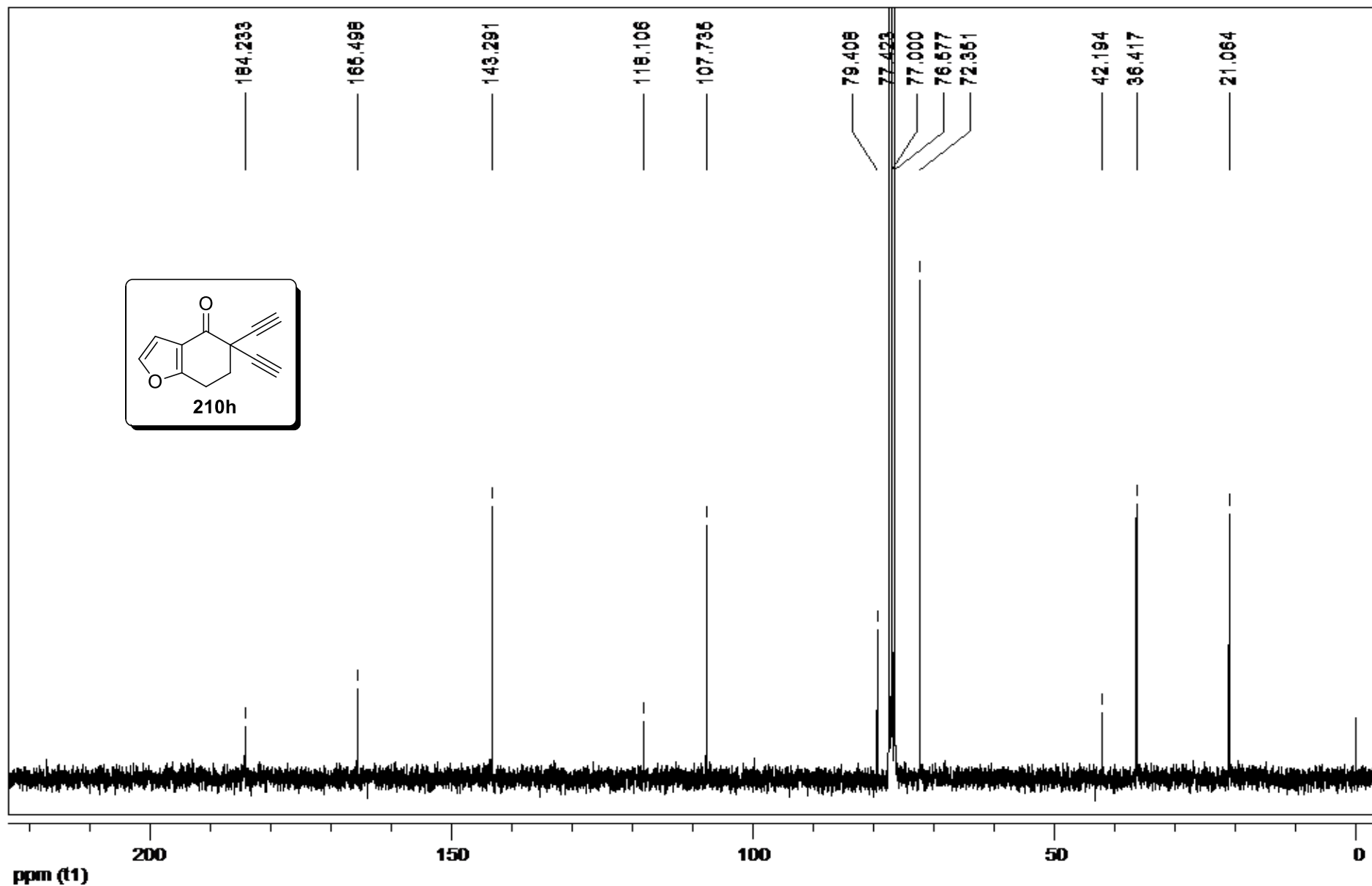
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210f**.



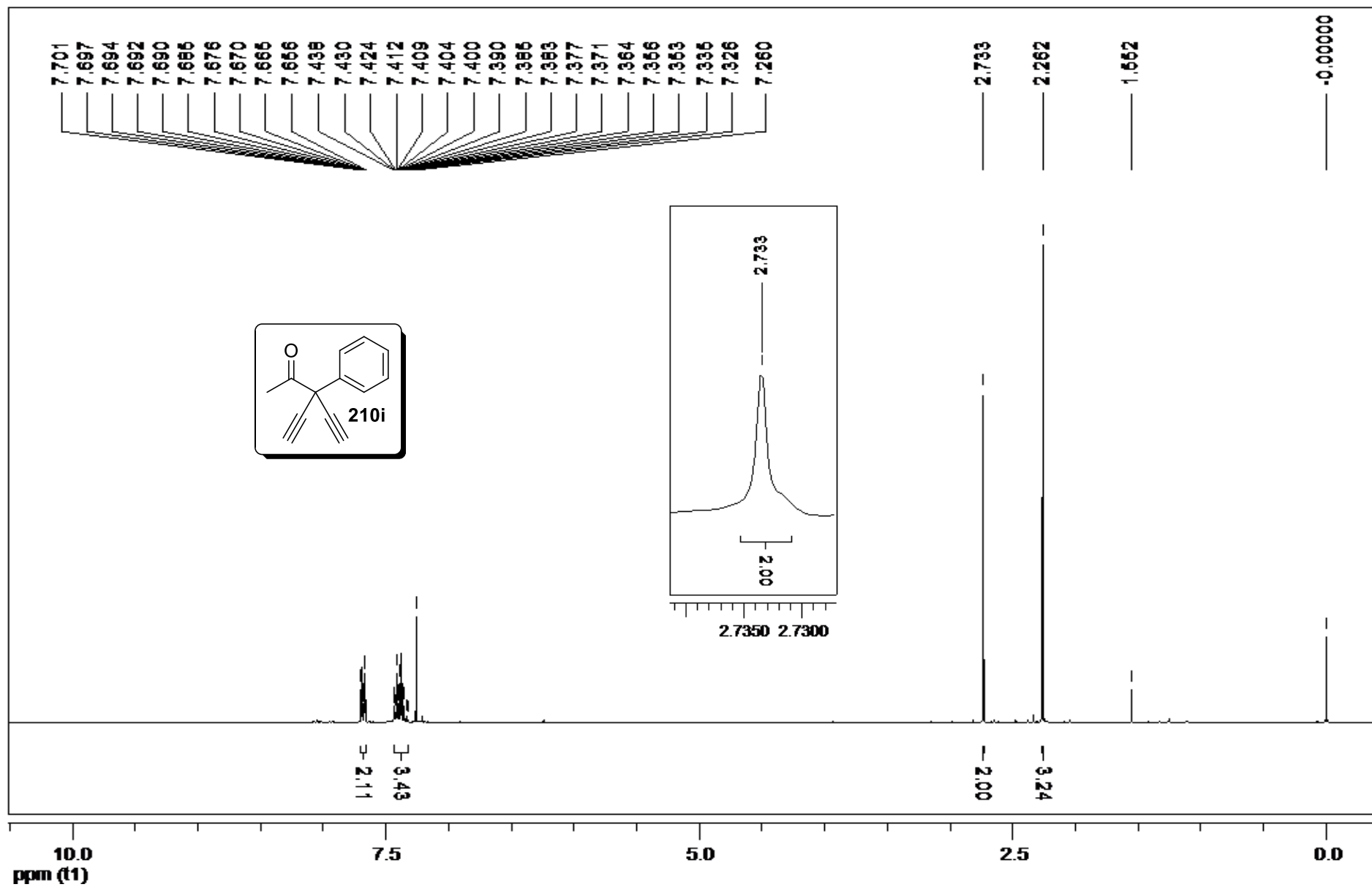
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **210f**.



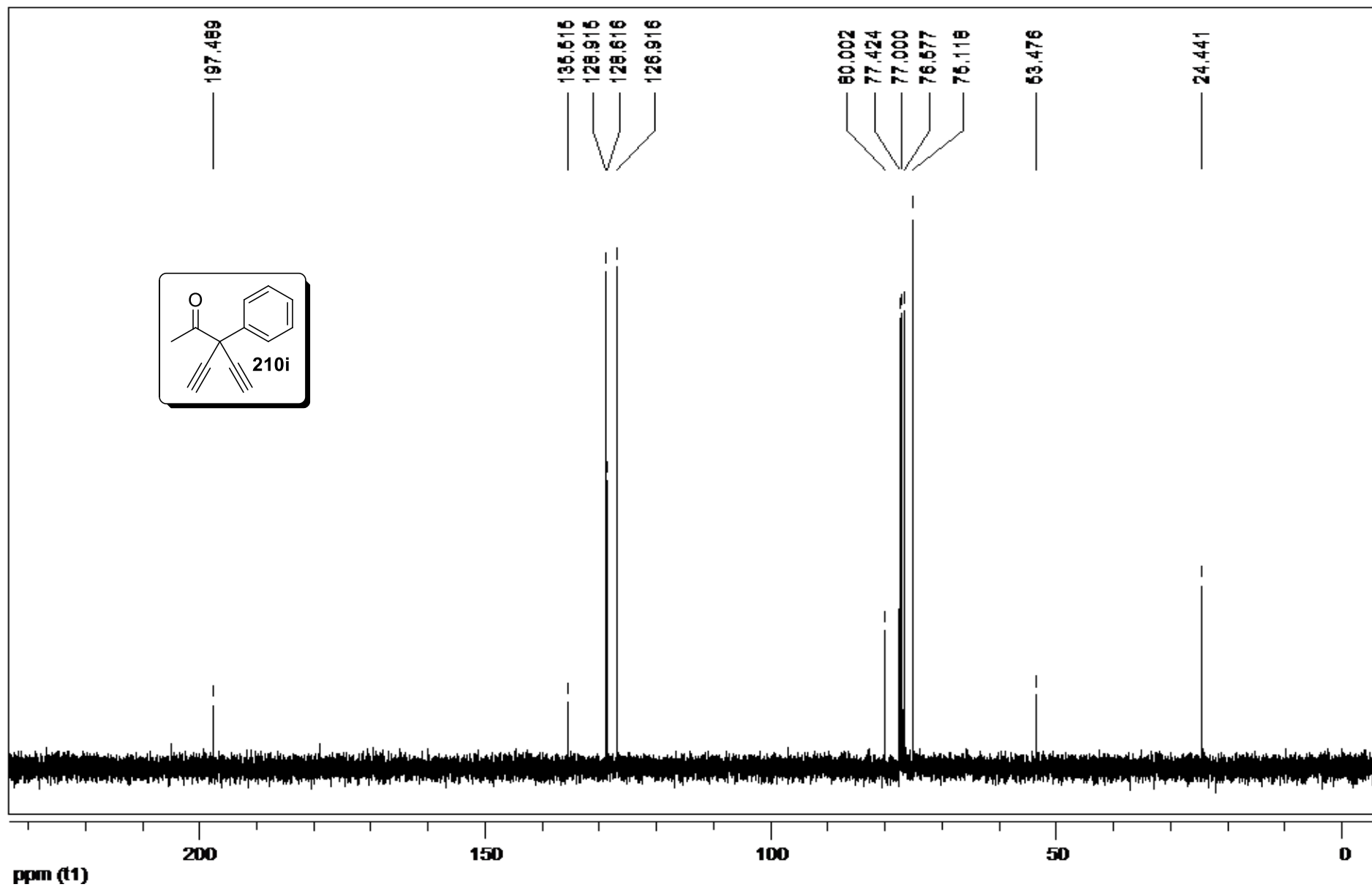
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de 210h.



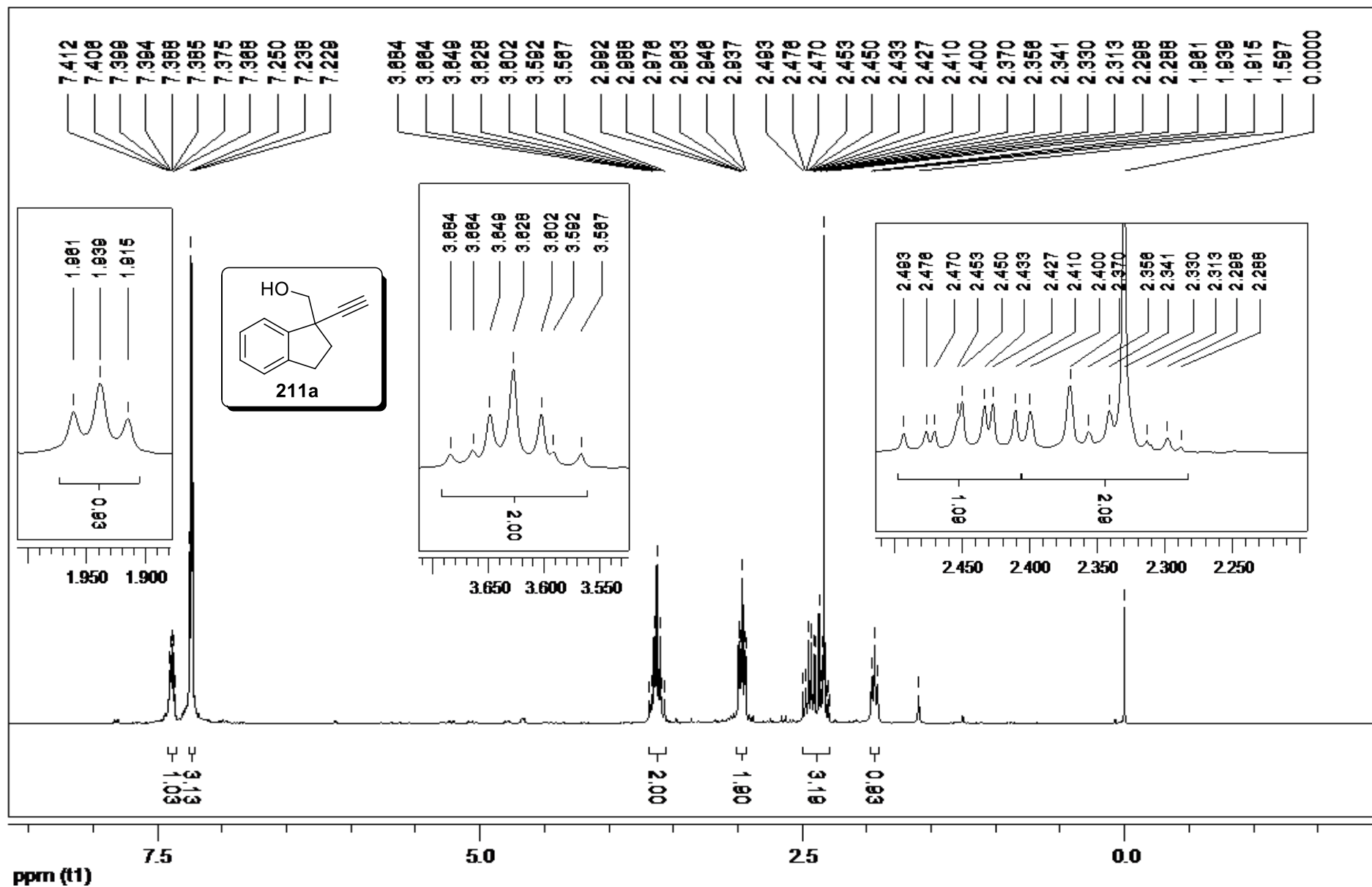
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de 210h.



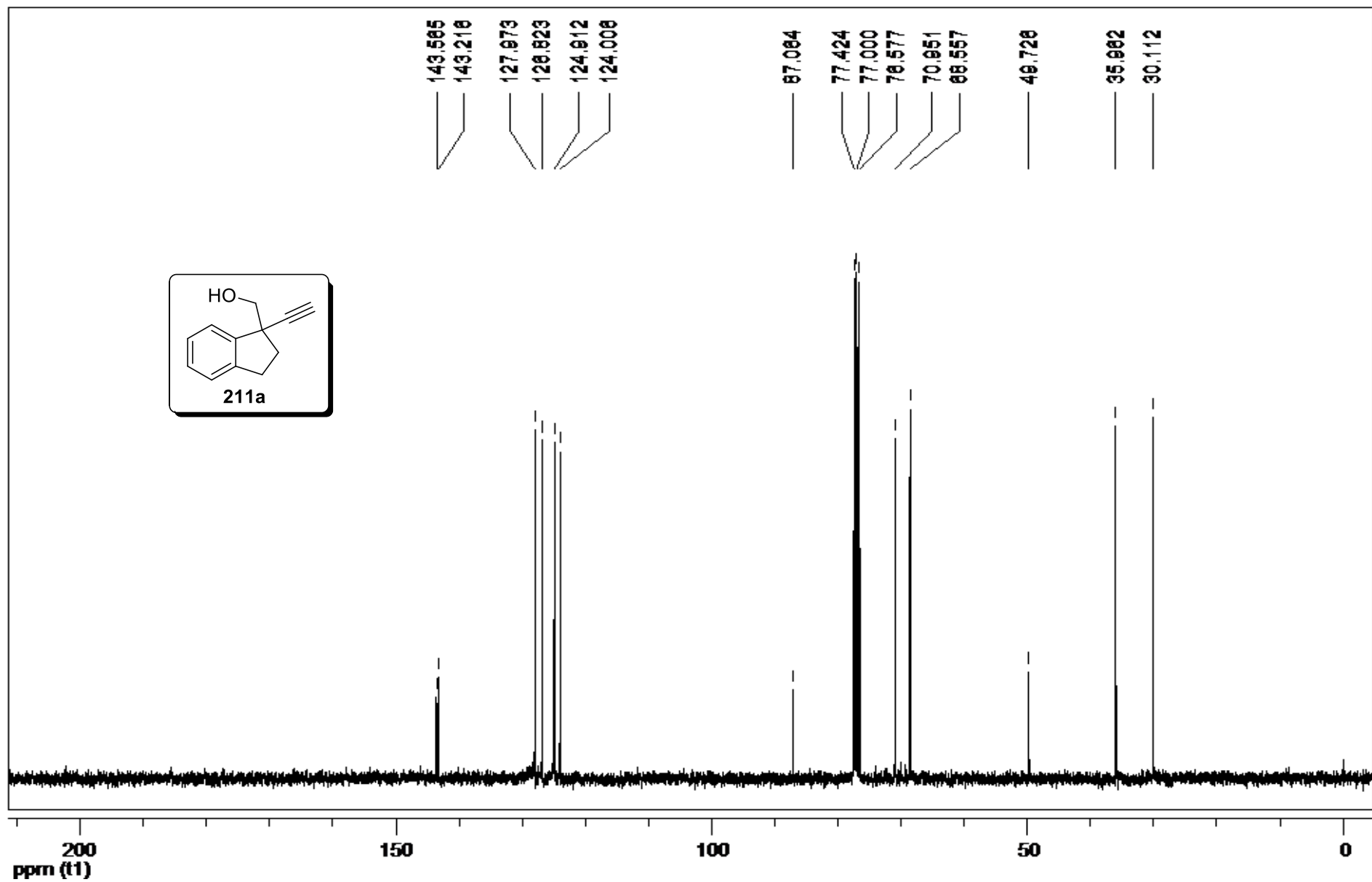
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **210i**.



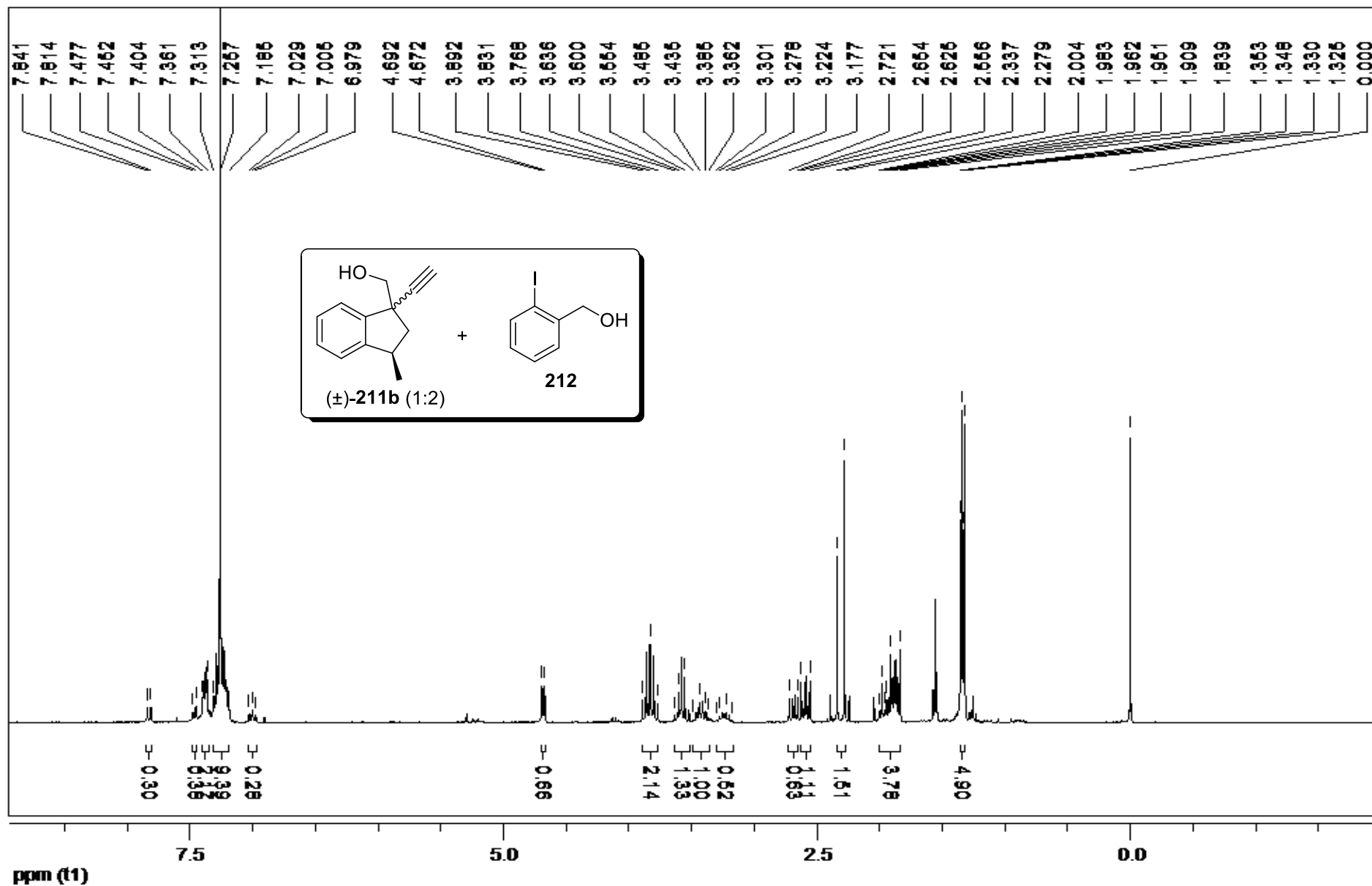
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **210i**.



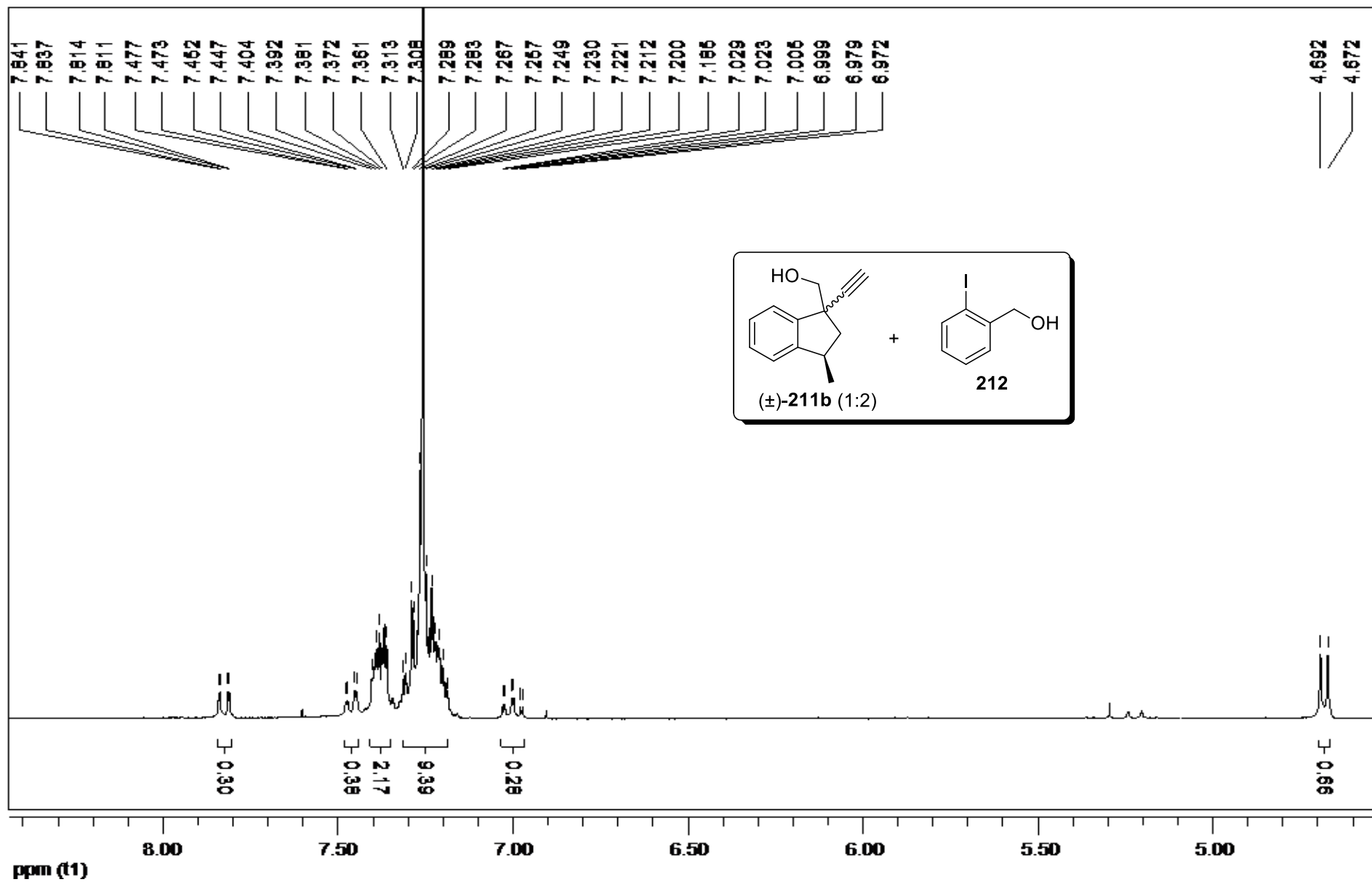
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **211a**.



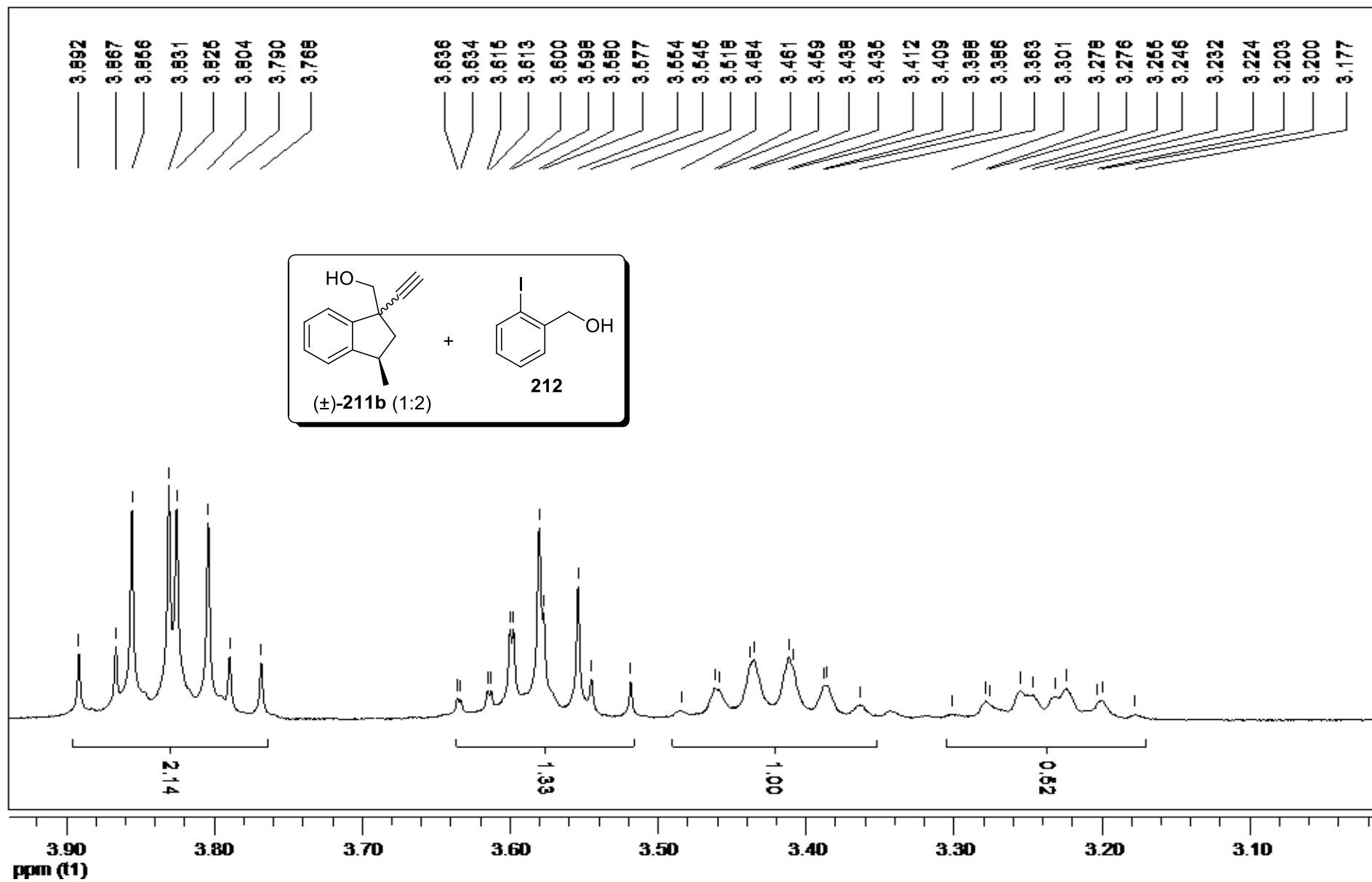
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **211a**.



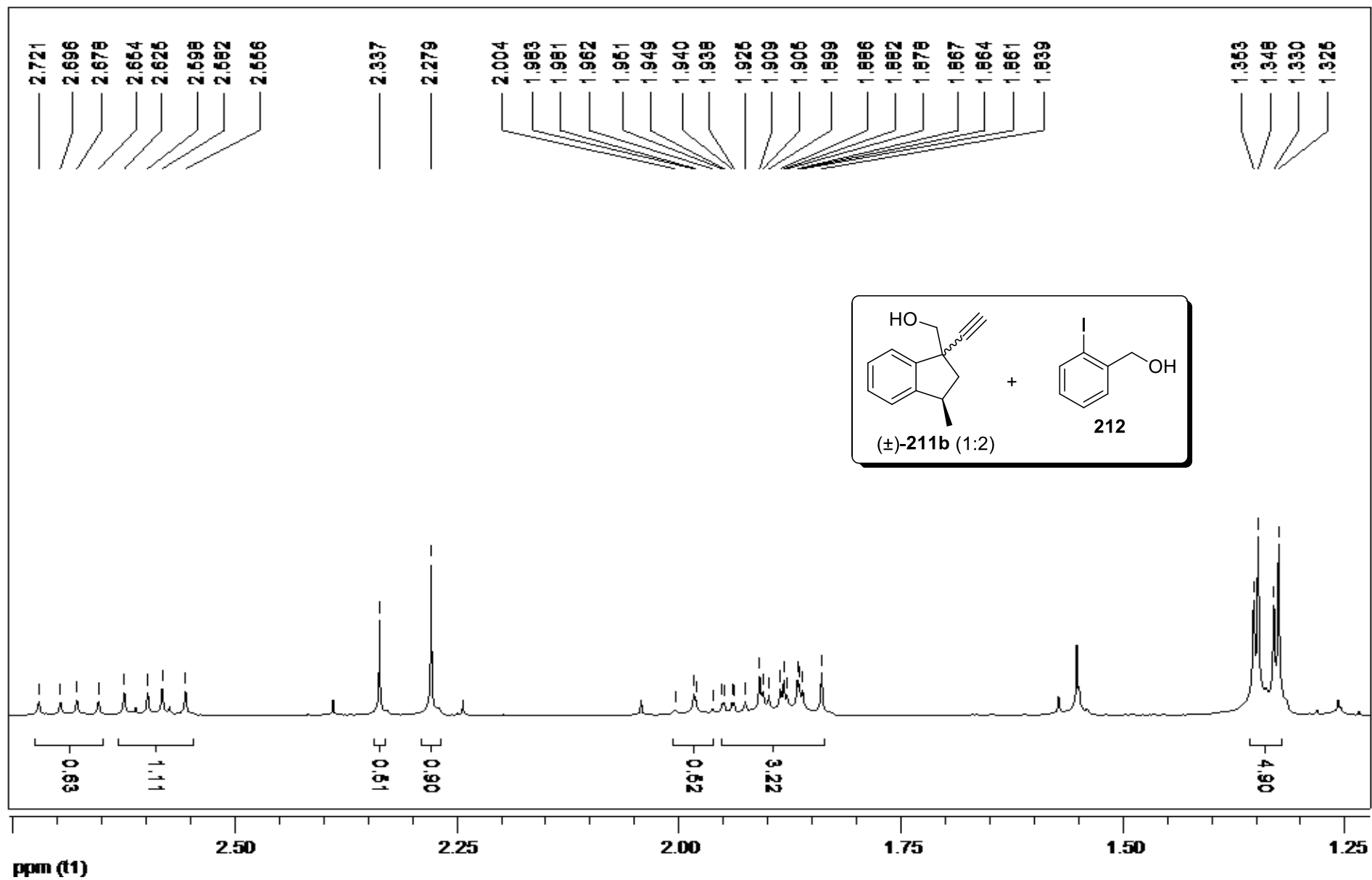
RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (±)-211b e 212.



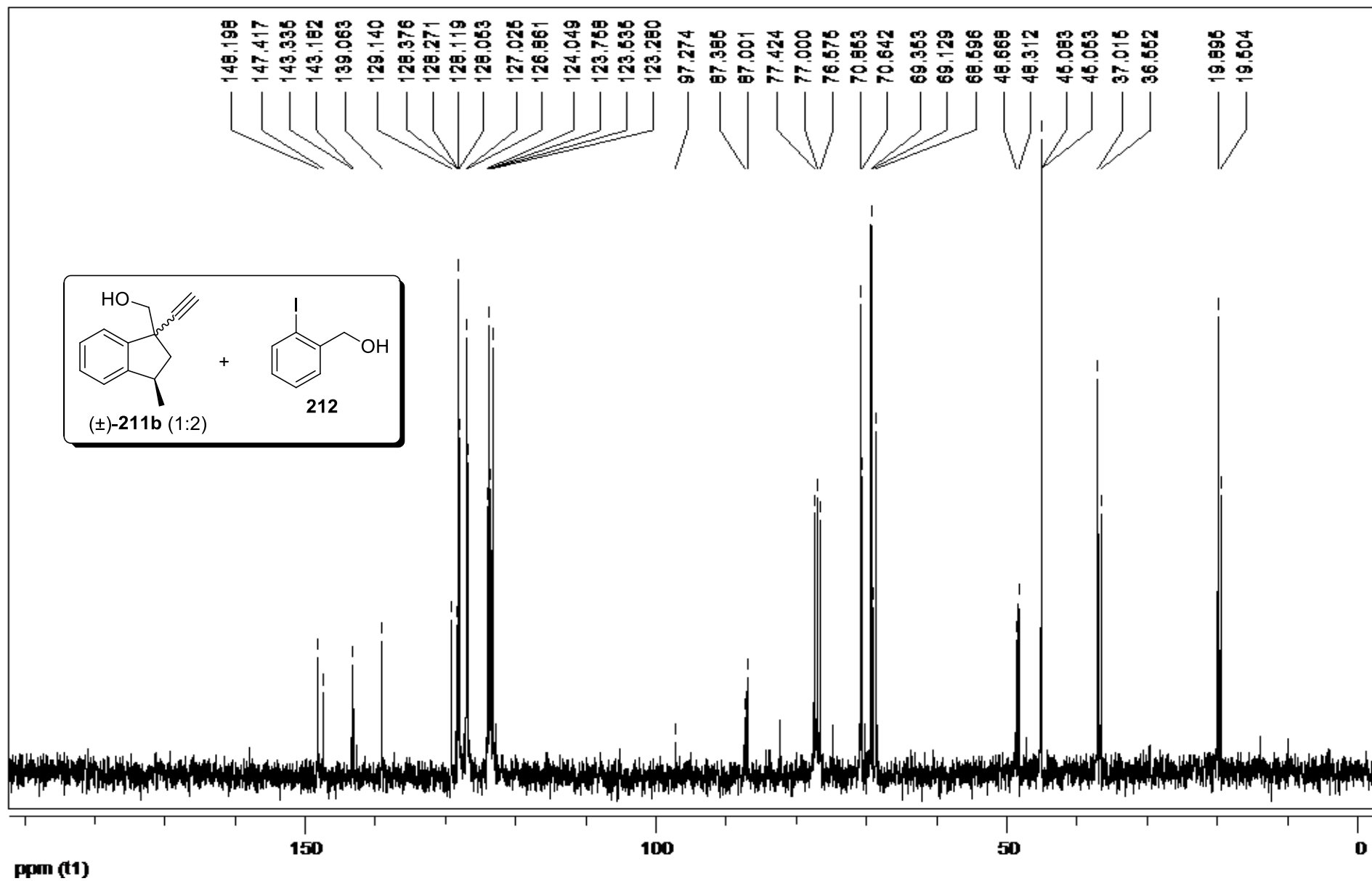
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (±)-211b e 212.



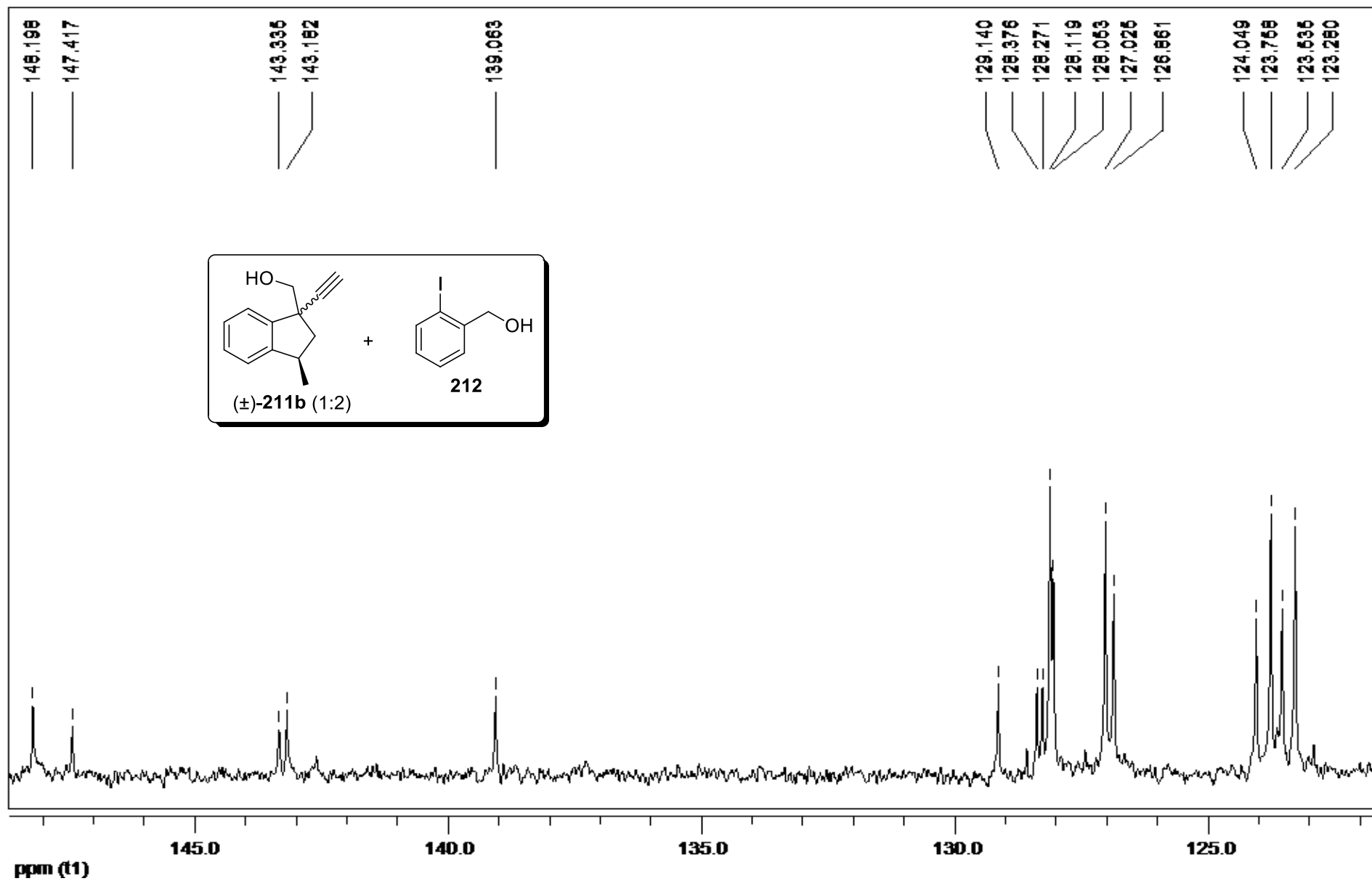
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (±)-211b e 212.



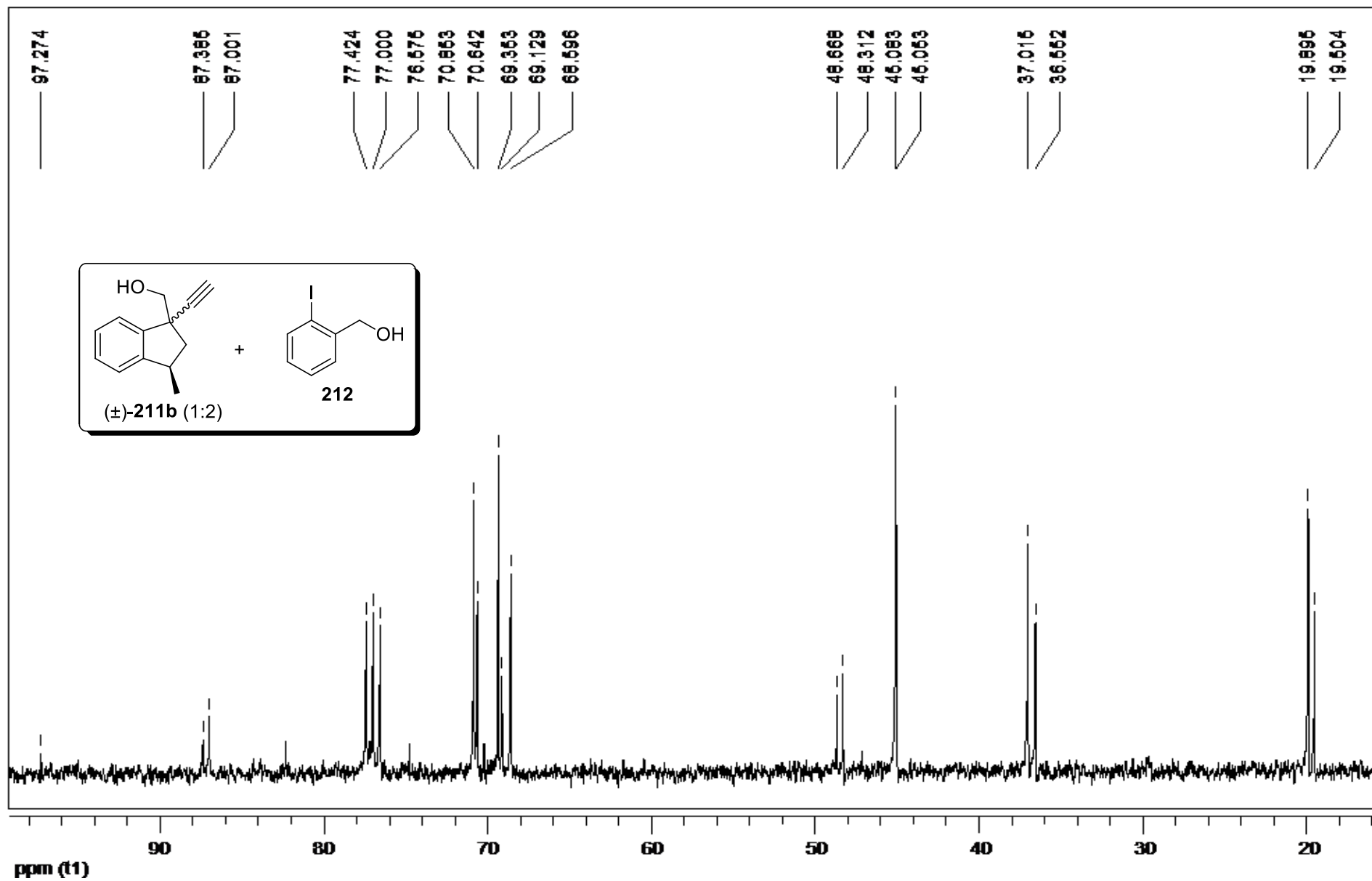
Expansão do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de (±)-211b e 212.



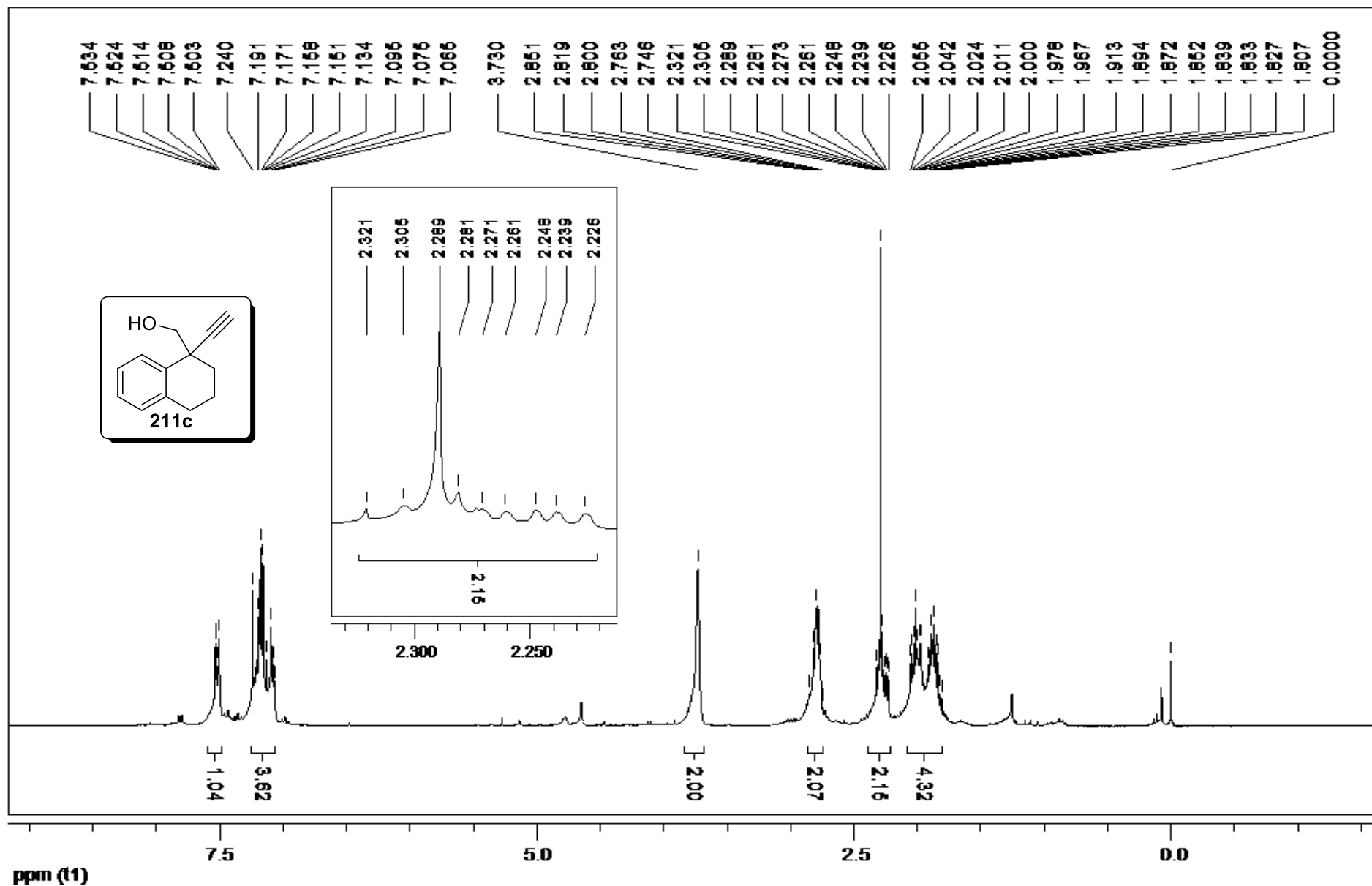
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (±)-211b e 212.



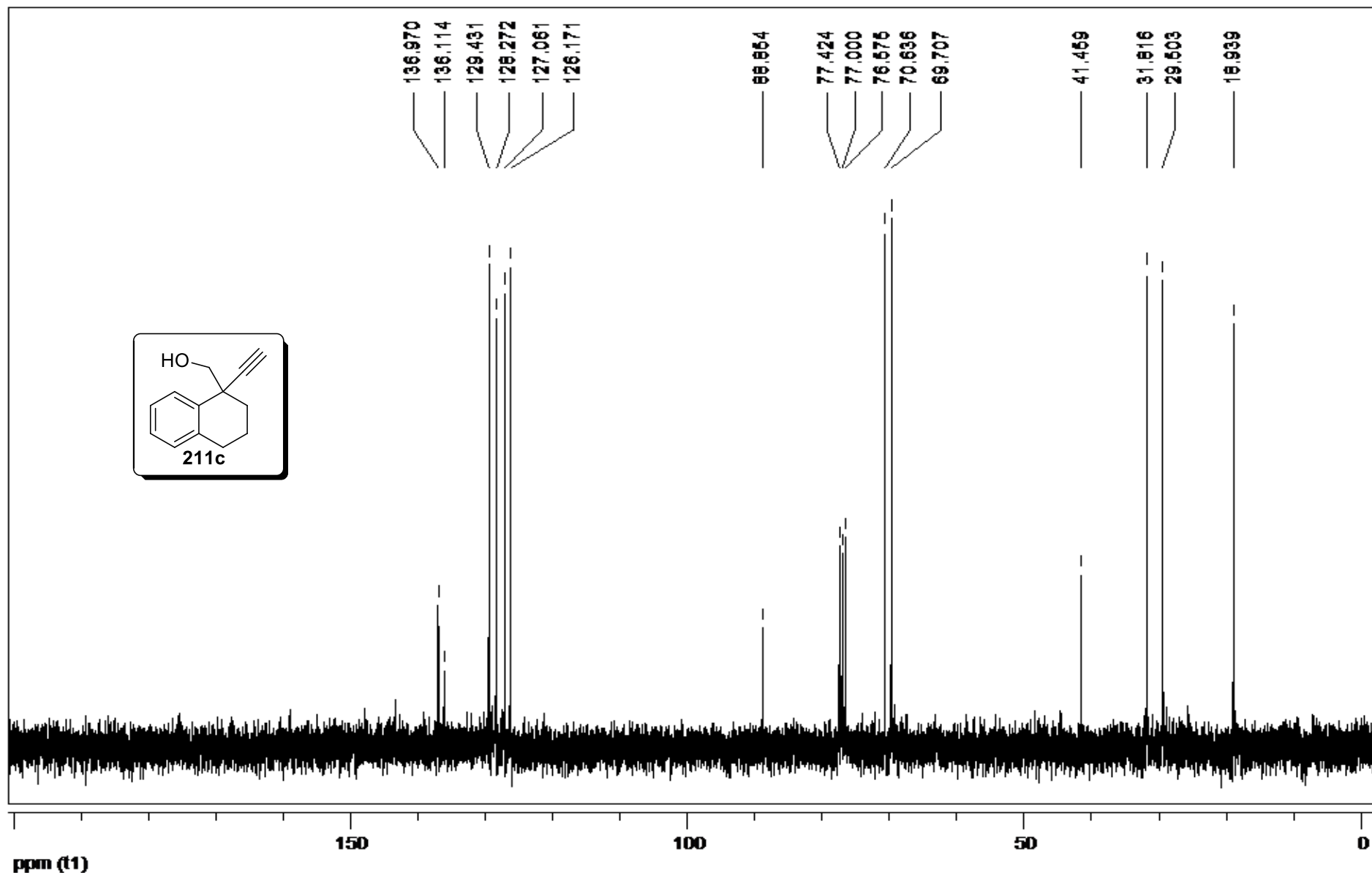
Expansão do espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de (±)-211b e 212.



Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de (±)-211b e 212.



RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de **211c**.



RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de **211c**.

11. Referências

- (1) Huang, Y.; Tan, H.; Guo, Z.; Wu, X.; Zhang, Q.; Zhang, L.; Diao, Y. *J. Plant. Biol.* **2016**, *59*, 203.
- (2) Zhang, M.-Z.; Chen, Q.; Yang, G.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 421.
- (3) Singh, T. P.; Singh, O. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9.
- (4) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1.
- (5) Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159.
- (6) Vougiannopoulou, K.; Fokialakis, N.; Aligiannis, N.; Cantrell, C.; Skaltsounis, A. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1908.
- (7) Rosas, L. V.; Veiga, T. A. M.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; da Silva, M. F. G. F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1346.
- (8) Kock, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6296.
- (9) Zhang, W.; Xu, W.; Wang, G.-Y.; Gong, X.-Y.; Li, N.-P.; Wang, L.; Ye, W.-C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5194.
- (10) Yuan, Y.-X.; Zhang, Y.; Guo, L.-L.; Wang, Y.-H.; Goto, M.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K.-H.; Hao, X.-J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4964.
- (11) Tan, S.-J.; Lim, K.-H.; Subramaniam, G.; Kama, T.-S. *Phytochemistry* **2013**, *85*, 194.
- (12) Nge, C.-E.; Sim, K.-S.; Lim, S.-H.; Thomas, N. F.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2709.
- (13) Kam, T.-S.; Tan, S.-J.; Ng, S.-W.; Komiyama, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3749.
- (14) Liu, Y.-F.; Chen, M.-H.; Guo, Q.-L.; Lin, S.; Xuo, C.-B.; Jiang, Y.-P.; Li, Y.-H.; Jiang, J.-D.; Shi, J.-G. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2015**, *17*, 689.
- (15) Hitora, Y.; Takada, K.; Ise, Y.; Okada, S.; Matsunaga, S. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2973.
- (16) Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Cho, H. Y.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 2.
- (17) Ovenden, S. P. B.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1246.
- (18) Cai, S.; Kong, X.; Wang, W.; Zhou, H.; Zhu, T.; Li, T.; Gu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2615.

- (19) Hirasawa, Y.; Shoji, T.; Arai, T.; Nugroho, A. E.; Deguchi, J.; Hosoya, T.; Uchiyama, N.; Goda, Y.; Awang, K.; Hadi, A. H. A.; Shiro, M.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2021.
- (20) Tsuda, M.; Takahashi, Y.; Fromont, J.; Mikami, Y.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1277.
- (21) Zhalolov, I. Z.; Tashkhodzhaev, B.; Khuzhaev, V. U.; Aripova, S. F. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 83.
- (22) Makangara, J. J.; Henry, L.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. H. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 227.
- (23) Ondeyka, J. G.; Helms, G. L.; Hensens, O. D.; Goetz, M. A.; Zink, D. L.; Tsipouras, A.; Shoop, W. L.; Slayton, L.; Dombrowski, A. W.; Polishook, J. D.; Ostlind, D. A.; Tsou, N. N.; Ball, R. G.; Singh, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8809.
- (24) Ondeyka, J. G.; Dahl-Roshak, A. M.; Tkacz, J. S.; Zink, D. L.; Zakson-Aiken, M.; Shoop, W. L.; Goetz, M. A.; Singh, S. B. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2941.
- (25) Smith, A. B., III; Ishiyama, H.; Cho, Y. S.; Ohmoto, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3967.
- (26) Belofsky, G. N.; Gloer, J. B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3959.
- (27) Smetanina, O. F.; Kalinovsky, A. I.; Khudyakova, Y. V.; Pivkin, M. V.; Dmitrenok, P. S.; Fedorov, S. N.; Ji, H.; Kwak, J.-Y.; Kuznetsova, T. A. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 906.
- (28) Penn, J.; Swift, R.; Wigley, L. J.; Mantle, P. G.; Bilton, J. N.; Sheppard, R. N. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1431.
- (29) Lee, V.; Cheung, M.-K.; Wong, W.-T.; Cheng, K.-F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9455.
- (30) Tanner, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 88.
- (31) Hill, R. A.; Sutherland, A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1110.
- (32) Marsch, N.; Kock, M.; Lindel, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 334.
- (33) Smith, A. B., III; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S.; Ohmoto, K.; Kürti, L.; Ishiyama, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4596.
- (34) Magnus, P.; Mansley, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6909.

-
- (35) Marsch, N.; Jones, P. G.; Lindel, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1700.
- (36) Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867.
- (37) Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9253.
- (38) Mannathan, S.; Raoufmoghaddam, S.; Reek, J. N. H.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 551.
- (39) Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3384.
- (40) Zheng, H.; Xie, X.; Yang, J.; Zhao, C.; Jing, P.; Fang, B.; She, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7755.
- (41) Fürstner, A.; Davies, P. W.; Gress, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8244.
- (42) Lutton, J. M.; Parry, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4271.
- (43) Correa, A.; Marion, N.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P.; Cavallo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.
- (44) Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16804.
- (45) Marion, N.; Díez-González, S.; de Fré mont, P.; Noble, A. R.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3647.
- (46) Zhang, L.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1442.
- (47) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- (48) Donohoe, T. J.; House, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5015.
- (49) Donohoe, T. J.; Headley, C. E.; Cousins, R. P. C.; Cowley, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 999
- (50) Matos, C. R. R.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C. *Synthesis* **1999**, 571.
- (51) Bourne, G. T.; Crich, D.; Davies, J. W.; Horwell, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 1693.
- (52) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- (53) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- (54) Todd, M. H.; Oliver, S. F.; Abell, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1149.
- (55) Jackson, S. K.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1215.
- (56) Lautens, M.; Ma, S.; Chiu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6478.
- (57) Raheem, M. A.; Edmunds, M.; Tam, W. *Can. J. Chem.* **2014**, *92*, 888.

-
- (58) Lautens, M.; Chiu, P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4827.
- (59) Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 319.
- (60) Huang, Z.; Yang, Y.; Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6586.
- (61) Buszek, K. R.; Luo, D.; Kondrashov, M.; Brown, N.; VanderVelde, D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4125.
- (62) Webster, R.; Böing, C.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 444.
- (63) Lautens, M.; Chiu, P.; Colucci, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 281.
- (64) Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532.
- (65) Lautens, M.; Klute, W. *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 442.
- (66) Lautens, M.; Rovis, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1107.
- (67) Li, L.-P.; Rayabarapu, D. K.; Nandi, M.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1621.
- (68) Ma, F.; Chen, J.; Yang, F.; Shinde, M. V.; Zhou, Y.; Fan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2359.
- (69) Linde, H.; Cramer, G. *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 237.
- (70) Chassot, L.; Braun, H.-S. **2003** Vol. Patent US2003/192132A1.
- (71) Arrayas, R. G.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2006**, 1205.
- (72) Ashby, E. C.; Lin, J.-J.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 183.
- (73) Stork, G.; Jung, M. E.; Colvin, E.; Noel, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3686.
- (74) Mahoney, W. S.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291.
- (75) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Vieira, T. O.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 781.
- (76) Ahmad, A.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1820.
- (77) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2009**, 385.

- (78) Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébeká, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1795.
- (79) Silva, V. H. M.; Silva, L. F., Jr.; Braga, A. A. C. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2706.
- (80) Morales-Ríos, M. S.; Santos-Sánchez, N. F.; Suárez-Castillo, O.; R.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 305.
- (81) Gharpure, S. J.; Anuradha, D.; Prasad, J. V. K.; Rao, P. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 86.
- (82) Buszek, K. R.; Brown, N.; Luo, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 201.
- (83) Brown, N.; Luo, D.; Decapo, J. A.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7113.
- (84) Akai, S.; Ikawa, T.; Takayanagi, S.-i.; Morikawa, Y.; Mohri, S.; Tsubakiyama, M.; Egi, M.; Wada, Y.; Kita, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7673.
- (85) Ikawa, T.; Takagi, A.; Kurita, Y.; Saito, K.; Azechi, K.; Egi, M.; Kakiguchi, K.; Kita, Y.; Akai, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563.
- (86) Hasegawa, T.; Kishida, H.; Nomura, N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 455.
- (87) Simchen, G.; Pflutschinger, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 428.
- (88) Chassaing, C.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4415.
- (89) Azzena, U.; Demartis, S.; Melloni, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4913.
- (90) Agouridas, V.; Blazejewski, J.-C.; Magnier, E.; Popkin, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8907.
- (91) Kolly-Kovac, T.; Renaud, P. *Synthesis* **2005**, 1459.
- (92) Labaree, D. C.; Zhang, J.-X.; Harris, H. A.; O'Connor, C.; Reynolds, T. Y.; Hochberg, R. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1886.
- (93) Torborg, C.; Zapf, A.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 91.
- (94) Gonzalez, D. F.; Brand, J. P.; Waser, J. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 9457.
- (95) Katritzky, A. R.; Duell, B. L.; Gallos, J. K. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 1007.

-
- (96) Ochiai, M.; Masaki, Y.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5511.
- (97) Utaka, A.; Cavalcanti, L. N.; Silva, L. F., Jr. *Chem. Commum.* **2014**, *50*, 3810.
- (98) Ochiai, M.; Kunishima, M.; Nagao, Y.; Fujii, K.; Shiro, M.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8281.
- (99) Fouche, G.; Cragg, G. M.; Pillay, P.; Kolesnikova, N.; Maharaj, V. J.; Senabe, J. J. *Ethnopharmacol.* **2008**, *119*, 455.
- (100) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079.
- (101) Soheli, S. M. A.; Liu, R.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2269.
- (102) Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Commun.* **2007**, 333.
- (103) Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science. Wiley-VCH, Weinheim* **2005**.
- (104) Lutz, J.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- (105) Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Adv. Synth. Cat.* **2009**, *351*, 963.
- (106) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- (107) Kang, J. Y.; Connell, B. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6856.
- (108) Molander, G. A.; Traister, K. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5052.
- (109) Brand, J. P.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4165.
- (110) Waser, J. *Top Curr Chem.* **2016**, *373*, 187.
- (111) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press, Inc, San Diego, **1997**.
- (112) Wirth, T. *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, **2003**; Vol. 224.
- (113) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- (114) Silva, L. F., Jr.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722.
- (115) Rebrovic, L.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4700.
- (116) Stang, P. J.; Surber, B. W.; Chen, Z.-C.; Roberts, K. A.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 228.
- (117) Koser, G. F.; Rebrovic, L.; Wettach, R. H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4324.
- (118) Stang, P. J.; Surber, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1453.

- (119) Ochiai, M.; Kunishima, M.; Sumi, K.; Nagao, Y.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4501.
- (120) Kitamura, T.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4105.
- (121) Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis* **1998**, 1416.
- (122) Bachi, M. D.; Bar-Ner, N.; Crittall, C. M.; Stang, P. J.; Williamson, B. L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3912.
- (123) Stang, P. J.; Arix, A. M.; Crittall, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 287.
- (124) Stang, P. J.; Williamson, B. L.; Zhdankin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5871.
- (125) Williamson, B. L.; Stang, P. J.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2590.
- (126) Bouma, M. J.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14242.
- (127) Beringer, F. M.; Galton, S. A. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1930.
- (128) Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S.; Nagao, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 118.
- (129) Gilbert, J. C.; Giamalva, D. H.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5251.
- (130) Finkbeiner, P.; Weckenmann, N. M.; Nachtsheim, B. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1326.
- (131) Guo, J.; Lin, L.; Liu, Y.; Li, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5540.
- (132) Brand, J. P.; González, D. F.; Nicolai, S.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 102.
- (133) Waser, J. *Synlett* **2016**, *27*, 2761.
- (134) Ochiai, M.; Masaki, Y.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5511.
- (135) Koser, G. F.; Sun, G.; Porter, C. W.; Youngs, W. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7310.
- (136) Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547.
- (137) Brand, J. P.; Waser, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 1155.

- (138) Brand, J. P.; Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655.
- (139) Gonzalez, D. F.; Brand, J. P.; Waser, J. **2010**, *16*, 9457.
- (140) Shi, H.; Fang, L.; Tan, C.; Shi, L.; Zhang, W.; Li, C.-c.; Luo, T.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14944.
- (141) Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, doi: 10.1038/ncomms6707.
- (142) Shi, H.; Tan, C.; Zhang, W.; Zhang, Z.; Long, R.; Luo, T.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2342.
- (143) Gonzalez, D. F.; Brand, J. P.; Mondiere, R.; Waser, J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1631.
- (144) Wu, X.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5388.
- (145) Wang, Z.; Li, X.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14219.
- (146) Kende, A. S.; Fludzinski, P.; Hill, J. H.; W, S.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3551.
- (147) Nishimura, Y.; Ryo Amemiya, M. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1839.
- (148) Ahmad, A.; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5818.
- (149) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.
- (150) Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
- (151) Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costa, A. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.
- (152) Li, Y.; Brand, J. P.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6743.
- (153) Teodoro, B. V. M.; Silva, L. F., Jr. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11787.
- (154) Lee, J.; Ryu, T.; Park, S.; Lee, P. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4821.
- (155) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of laboratory chemicals Fifth ed.*
- (156) Hamasaka, G.; Tsuji, H.; Uozumi, Y. *Synlett* **2015**, *26*, 2037.

- (157) Harada, T.; Chiba, M.; Oku, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8210.
- (158) Huang, X.; Duan, D.-H. *Synlett* **1998**, 1191.
- (159) Massonne, K.; Geyer, K.; Schierle-Arndt, K.; Seikel, E.; Seeler, F.; Sundermeyer, J.; Braam, A. **2015**; Vol. BASF SE, Patent EP2940010, A1.
- (160) Mahesh, M.; Murphy, J. A.; Wessel, H. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4118.
- (161) Li, L.; Cai, P.; Guo, Q.; Xue, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3516.
- (162) Ito, F.; Shudo, K.; Yamaguchi, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1805.
- (163) Tarantino, K. T.; Liu, P.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10022.
- (164) Zhang, G.; Hu, X.; Chiang, C.-W.; Yi, H.; Pei, P.; Singh, A. K.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12037.
- (165) Teo, W. L.; Ge, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1654.

12. Súmula Curricular

Aline Utaka Scarassati

Data de nascimento: 22 de agosto de 1989

Local de nascimento: São Paulo/SP-Brasil

Formação Acadêmica

- 2013-atual** Doutorado em Química
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior (*in memoriam*)
Orientador: Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader
Título: “Estudos visando a síntese total do Raputindol D e alquinilação eletrofílica de cetonas e aldeídos com iodo hipervalente”
Bolsista FAPESP
- 2009-2012** Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
- 2010-2012** Iniciação científica
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior (*in memoriam*)
Título: “Síntese assimétrica de indanos mediada por reagentes de iodo hipervalente opticamente ativos e Reações de oxidação benzílica mediada por reagentes de iodo hipervalente”
Bolsista CNPq

Participações em Eventos Científicos

- 2011** 19º Simpósio de Iniciação Científica da USP (SIICUSP) - Painel
São Carlos/SP-Brasil
Título “Síntese assimétrica de indanos mediada por reagentes de iodo hipervalente opticamente ativos”

- 2012** 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ) - Painel
Águas de Lindoia/ SP, Brasil
Título “Síntese assimétrica de indanos mediada por reagentes de iodo hipervalente opticamente ativos”
- 2013** 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) - Painel
Campos do Jordão/ SP-Brasil
Título “Electrophilic alkynylation of ketones using hypervalent iodine reagent: a new approach to quaternary carbon formation”
- 2014** 37ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ) – Painel
e Apresentação oral
Natal/RN-Brasil
Título: “Alquilação eletrofílica de cetonas com iodo hipervalente”
- 2016** 39ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ) - Painel
Goiânia/GO-Brasil
Título: “Ring-opening of oxabicyclic alkenes with hydride: a new approach to 1,2-dihydronaphthalenes and its ring contraction by iodine(III)”
- 2017** 46th World Chemistry Congress (IUPAC) - Painel
40ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ)
São Paulo/SP-Brasil
Título: “Studies towards asymmetric total synthesis of Raputindole D”

Cursos de curta duração

- 2011** Minicurso de química verde
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
- 2012** Metodologias sintéticas em ação
35ª RASBQ. Águas de Lindoia/SP-Brasil

- 2013** Primeiros socorros para acidentes em laboratório e ressuscitação cardiopulmonar
Universidade de São Paulo (USP)/ SP-Brasil
- 2013** Fundamentals of asymmetric catalysis
15th BMOS. Campos do Jordão/SP-Brasil
Marisa C. Koslowski, University of Pennsylvania, USA
- 2014** Strategies and tactics in organic synthesis
37^a RASBQ. Natal/RN-Brasil
Timothy J. Donohoe, University of Oxford, UK
- 2014** Chemical neurobiology - neurophysiology and natural product synthesis
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
Dirk Trauner, New York University, USA
- 2015** Recent advances on the synthesis of bioactive natural metabolites
Auditório FAPESP/SP-Brasil
- 2015** Flúor: Um átomo pequeno, mas com um ego grande
Universidade de São Paulo (USP)/SP-Brasil
Gerald B. Hammond, University of Louisville, USA
- 2016** Continuous-flow microreactors - a new enabling technology for chemists
39^a RASBQ. Goiânia/Go-Brasil
Timothy Noël, Eindhoven University of Technology, Holland
- 2016** Simpósio ítalo-brasileiro de química orgânica
39^a RASBQ. Goiânia/Go-Brasil

Artigos publicados em periódicos

1. Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Soares, R. R. S.; Carneiro, V. M. T.; **Utaka, A.**; Tébéka, I. M. R.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva, Jr., L. F. "Metal-free synthesis of indanes by iodine(III)-mediated ring contraction of 1,2-dihydronaphthalenes" *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1795.
2. **Utaka, A.**; Cavalcanti, L. N.; Silva, Jr., L. F. "Electrophilic alkynylation of ketones using hypervalent iodine" *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3810.

Prêmios e Títulos

- | | |
|-------------|---|
| 2013 | Prêmio Lavoisier - Melhor aluna do curso de Bacharelado em Química com Atribuições Tecnológicas, Conselho Regional de Química IV Região |
| 2014 | Painel premiado: "Alquilação Eletrofílica de Cetonas com Iodo Hipervalente"
37ª RASBQ. Natal/RN-Brasil |
| 2015 | Prêmio Qualidade em Publicação Edição 2014-2015: "Electrophilic alkynylation of ketones using hypervalent iodine"
Universidade de São Paulo (USP)/ SP-Brasil |

Idiomas

Português (nativo) e Inglês (avançado)