UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

IRIS RAQUEL MAIA TÉBÉKA

Síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A

Versão Corrigida da Tese

São Paulo-SP

Data do Depósito na SPG:

03/09/2012

IRIS RAQUEL MAIA TÉBÉKA

Síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A

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

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

São Paulo-SP

2012

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

T254s Tébéka, Iris Raquel Maia
Síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A / Iris Raquel Maia
Tébéka. -- São Paulo, 2012.
320p.

Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de
São Paulo. Departamento de Química Fundamental.
Orientador: Silva Júnior, Luiz Fernando da

1. Síntese : Química orgânica 2. Produtos naturais I. T. II.
Silva Júnior, Luiz Fernando da, orientador.

547.2 CDD

IRIS RAQUEL MAIA TÉBÉKA

“Síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A”

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

Aprovada em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

*Ao meu avô Reinaldo Maia e à Professora Helena Ferraz,
dois químicos fantásticos de quem, embora não tenha
tido a honra de conhecer pessoalmente,
sinto uma saudade imensa.*

*À minha mãe e ao meu pai,
esteios da minha vida em todos os sentidos.*

Agradecimentos

Difícil é encontrar palavras vastas o suficiente para expressar o meu amor e o meu reconhecimento aos meus pais, que estiveram sempre ao meu lado, compartilharam cada alegria e dividiram momentos difíceis. *Merci, papa, d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir ouvert les portes du monde de la lecture, d'être toujours près même en étant loin et pour tout ton amour.* Um agradecimento especial à minha mãe, sem a qual eu certamente não teria escrito esta tese, pelo seu apoio incondicional, pelo seu amor irrestrito e por ser amiga, companheira, conselheira e, entre outras das suas incontáveis facetas, ser a melhor mãe do mundo e a mais atenta e mais versátil revisora de textos que eu conheço: do Direito à Química, nada escapa aos seus olhos de águia!

Às minhas queridas avós (*in memoriam*) Marie “Mamy” Tébeka e Maria da Glória “Glorinha” Simonetti Maia e “vovó” Minervina Guimarães Leite. Difícil é descrever o quanto representaram para mim. Indescrevível é o amor com que sempre me envolveram. E impossível foi escrever estas linhas sem que os olhos ficassem marejados.

À minha irmã Dinah Cantatore e aos tios Jeannot e Evelyne Tébeka, Jacques e Majvor Tébeka, *pour m'avoir permis de grandir entourée d'une grande diversité culturelle.* Aos tios Beraldo e Nevinha Maia, Maria do Carmo e Vânia Simonetti Maia. Um pensamento carinhoso para tia Vânia, cuja vibração, arte e poesia são contagiantes e sempre foram uma fonte de inspiração.

Meu agradecimento enorme ao Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr, que desde o primeiro dia fez questão de que o chamasse apenas de Luiz. Obrigada por me abrir as portas do seu laboratório, e por ser um orientador excelente e exemplar, sempre presente, sempre atento e sempre incentivando a mim e a todos os seus alunos a dar o melhor de si.

Aos meus queridos *tonton* Michel e *tata* Marie-Paule Girard-Case. *Je suis sûre que mon goût non seulement pour la Science mais aussi pour l'Art est né dans un merveilleux jardin derrière une accueillante maison à Orsay. Tout votre amour et votre soutien, même si la distance nous a trop souvent séparés, m'ont permis d'arriver jusqu'ici et m'ont aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui. Merci du fond de mon coeur.*

À minha querida professora Cecinha, Maria da Conceição B. de Oliveira, por ter-me dado a mão e um carinho imenso desde a minha chegada ao Brasil, transmitindo-me uma parte considerável dos seus conhecimentos inesgotáveis da Língua Portuguesa.

Aos meus padrinhos Tásia Simonetti Jamaledine, Danilo Simonetti Jr. e Rosilda Loyo Rego, por todo o amor e zelo que sempre tiveram comigo e por terem acompanhado o meu caminho.

Aos meus queridos professores Drs. João Bosco Paraíso da Silva e Alfredo Mayall Simas, da Universidade Federal de Pernambuco, minha gratidão pela orientação científica e cultural que me proporcionaram, e minha enorme admiração por serem as pessoas fantásticas que são.

Aos meus amigos Ricardo Neves e Ronaldo Oliveira, por terem sido os que primeiro me incentivaram a adentrar o mundo maravilhoso da Química Orgânica, e por continuarem sendo, apesar dos muitos quilômetros que nos separam, grandes amigos.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, da Universidade Estadual de Campinas, por ter sido, desde o momento em que o conheci, em 2006, até agora, uma pessoa fantástica, amiga e atenta, apoiando-me em momentos decisivos da minha vida profissional. Um agradecimento especial à sua esposa, D. Rosane, pela gentil atenção com que sempre me recebeu.

Ao Prof. Dr. Patrick Rollin, da Universidade de Orléans, França. *Merci de m'avoir toujours si bien reçue à Orléans et d'avoir suivi mes pas pendant ce long parcours qu'a été ma formation jusqu'ici.*

À Prof^a. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri, desta Universidade de São Paulo, que me recebeu de forma maravilhosa em seu laboratório, orientou-me durante o meu primeiro ano de

doutorado e deu-me um apoio incondicional quando decidi mudar de área – da Físico-Química para a Química Orgânica – incentivando-me a trilhar o caminho que me fizesse sentir realizada.

Aos meus amigos Maíra e Cesar Fresqui, que me acolheram de braços abertos em São Paulo e nos seus corações, a minha enorme gratidão e o meu carinho sem tamanho. Ao meu amigo Julio Pastre, que me presenteou com atenção e amizade desde os meus primeiros passos em São Paulo, rumo à pós-graduação e à Química Orgânica.

À minha querida “prima-tia” Marizinha Simonetti e também a Velinha, pelo grande carinho que têm por mim, pelos maravilhosos programas culturais que fizemos juntas e pelo apoio desde a minha chegada à terra da garoa.

À minha amiga Eloisa Ishikawa, que sempre teve uma palavra ou um gesto afetuoso desde a minha chegada ao laboratório de Síntese Orgânica, e tornou-se uma grande amiga, que é parte de muitas lembranças inesquecíveis, dentro e fora do lab. Elô, obrigada pela sua amizade “sensacionante” e por ter-me convidado para entrar no seu universo musical, permitindo que o meu se expandisse e que muitas novas e excelentes amizades surgissem.

À minha amiga Siguara Bastos, que passou de uma aluna aplicada de monitoria (que sempre vinha com as perguntas mais difíceis!), a uma colega de laboratório e finalmente a uma também grande amiga, que é parte de muitas lembranças inesquecíveis dentro e fora do lab (eu gostaria de ter evitado a repetição, mas não deu...). Obrigada pelo seu carinho, e por ter sempre transmitido sua força, alegria e vibração.

Ao meu amigo Anees Ahmad, uma das pessoas mais bondosas e mais cultas que eu já conheci. *Thank you, haseen, for being such a wonderful friend and for all your support, your help and your kindness.*

Ao meu amigo Rafael Soares, com quem uma amizade fortíssima surgiu quase que instantaneamente e com quem é excelente ouvir música, conversar, passear, viajar... Enfim, Xuxu, a sua presença faz tudo ficar mais legal e a sua amizade deixa a vida mais colorida. Obrigada

também à sua mãe, minha querida “tia” Fátima, pelo carinho e pelos almoços caseiros maravilhosos nos domingos em que nos encontramos.

Ao meu amigo Joaquim Matheus, pela fantástica experiência de conviver, rir e aprender com você a cada dia. A sua experiência e criatividade incalculáveis, reconhecidas por todos, para montar os mais difíceis aparatos químicos, não se igualam ao tamanho do enorme coração que é o seu. Foi um prazer e uma honra ter partilhado com você os inúmeros dias de trabalho e, com Agda e os meninos, finais de semana dos mais variados: música, gastronomia, sinuca, trilhas e passeios, além de conversas sobre os mais diversos assuntos. Joca, obrigada por essa sua amizade enorme e enriquecedora.

Aos amigos Guilherme “Splinter” Lopes Batista, Andrés Navarro e Daniel Nopper pela excelente interação musical, pelos longos ensaios, pelas animadas apresentações e pelas risadas intermináveis. Aos meus vizinhos Sueli, Minoru e Ana Lúcia Kobayashi, pela excelente convivência e por incluírem-me sempre nos seus programas musicais. Aos meus queridos Professores Eduardo de Paulo e Gilberto Varella, por terem me ensinado, sempre com extremo bom humor, algumas das infinitas maravilhas do mundo da música.

Aos meus amigos Graziela Bianco e Marcus Craveiro, pelo carinho e atenção enormes que sempre tiveram comigo, pelo incentivo, pela torcida, pelas conversas super animadas, pelos momentos musicais, enfim, por essa amizade incrível e transbordante. Ao meu amigo Luiz Sidney Longo Jr., que sempre tinha uma palavra amiga, um comentário alegre e valiosas dicas químicas que faziam tudo ficar mais fácil. Ao meu amigo Ramon Vasconcelos, que mesmo fora do lab esteve sempre presente, com uma idéia nova, uma piada boa, uma história interessante, uma volta de moto ou nos inúmeros brindes do lab dos quais sempre fez questão de participar.

Ao pessoal da Unifesp, pela excelente convivência e cuja presença deixava o laboratório divertido e sempre trazia novos ares... e novos alunos de Iniciação Científica! Obrigada a Fernanda Amaral e Andréa Aguilar, e aos alunos que passaram pelo lab, especialmente a Bruna Ferrante, Bruno Vilalba, Carla Silva e Valéria Vassiliades.

Às minhas alunas de IC Heloisa Cuenca, Katerine Lucheis, Laura Motta e Aline Utaka, que me fizeram evoluir bastante em termos de didática. Agradeço especialmente a Laura e Aline, com quem a convivência mais longa e/ou mais intensa permitiu que surgisse uma grande afinidade.

Aos integrantes da Universidade de Estocolmo, Suécia, que tive o prazer de conhecer, e em especial à Prof^a. Dra. Berit Olofsson e a Nazli Jalalian. *Nazli, your stay in Brazil when we were working together in the lab was for me way too short. Thank you for being the great friend you became since then, always ready to help, to give a good idea and to make me laugh.*

Ao meu amigo Daniel Tzvi Cohen. *I am glad that I had the chance to get to know you, and I am very happy that the distance was never a problem. Thank you for every word of support, every chemical tip, including the Tenenbaum method (!), every song you sent that made my day be happier and above all, thank you for all the time you spent helping me out in each and every way you could.*

Aos amigos de laboratório André Fogaça, Andréa Faccio, Carlos Alberto Figueiredo, Gerardo Cebrian, Kishore Reddy, Mário Nogueira, M. Nawaz, Paulo Scarassati, Samir Quintiliano e Vania Carneiro. Aos amigos e colegas vizinhos de bloco, especialmente a Marco Aurélio Garcia e Yuri Aoto, pela ajuda e amizade.

A todos os amigos sensacionais com quem tive o prazer de conviver em São Paulo, fora da Universidade, em especial Victor Jardim, o advogado mais *nerd* que eu conheço, e Paulo Veras. Paulinho, obrigada por essa amizade que só cresce com o tempo, por estar sempre próximo e pronto para o que der e vier. Aos amigos da turma de Alemão, pela excelente convivência e pelos momentos inesquecíveis.

Ao Prof. Dr. Leandro Andrade, desta Universidade de São Paulo, e ao seu grupo, por contribuírem com as enzimas e pela inestimável ajuda para usar o HPLC. Ao Prof. Dr. Rodrigo Souza, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, pela pronta doação de enzima num momento crucial da síntese. Ao Prof. Dr. Massuo Kato, desta Universidade de São Paulo, por ceder o

equipamento de HPLC preparativo, e à Dra. Lydia Yamagushi, também desta Universidade, tanto pelas frutíferas conversas quanto pela enorme ajuda com várias purificações e análises.

À minha amiga Karine Tonson-la-Tour, pela bonita amizade que começou quando as nossas idades juntas somavam menos de 10 anos, e que dura até hoje. *Un océan nous separe, mais nos pensées sont et ne cesseront jamais d'être connectées. Merci pour toutes tes lettres, tout tes e-mails, tout tes dessins, toutes tes pensées, toute ta tendresse.*

A todos os amigos com quem tive o prazer de conviver em Saint-Mandé (França), Recife, Caruaru e Aracaju, e àqueles cuja amizade se fortaleceu com a distância. Um agradecimento especial a (em ordem alfabética e não de importância): Alberto Lima, Bruno Vila Nova, Eduardo Gustavo Castro, Max Barroca e Thiago Leite. Ao meu amigo Dayvson Palmeira, que além de se encaixar perfeitamente na categoria dos amigos do Recife, teve a excelente idéia de mudar-se para São Paulo, eliminando assim a distância, apenas espacial, que nos separava.

Aos professores Paulo Roberto Leite de Arruda e Aluisio Viana dos Passos, pelo suporte de amizade, carinho e consideração que deram à minha mãe durante a minha permanência em São Paulo. À amiga Joana Ferreira, cuja amizade se fez e se faz sempre presente. À Prof^a. e Educadora Edmê Cristina de Oliveira, pela delicadeza com que sempre me tratou e pelo carinho e apoio sempre demonstrados. Ao amigo George Dinis Nunes da Silva, por se fazer sempre presente com a sua personalidade alegre, curiosa e empreendedora.

Aos funcionários do IQ-USP, em especial a Dona Rosa e ao pessoal da Central Analítica e da Secretaria de pós-graduação, especialmente a Cibele Carlos e Milton Oliveira pelos inúmeros conselhos e pela paciência, ajuda e atenção.

À empresa BASF, pela extraordinária oportunidade que me foi dada de poder participar do 124th International Summer Course. *The days I spent in Ludwigshafen are forever engraved in my mind. Thank you very much for such a wonderful experience and for allowing me to start friendships that will probably last for a lifetime.*

Ao CNPq pela bolsa concedida.

SUMÁRIO

RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xiii
1. Introdução	1
1.1. Síntese de produtos naturais marinhos.....	1
1.2. Triquentrinas e herbindóis: mais de 20 anos de história.....	2
1.3. Sínteses assimétricas das triquentrinas e herbindóis	6
1.3.1. Sínteses de Natsume	6
1.3.2. Síntese de Kanematsu	7
1.3.3. Síntese de RajanBabu e colaboradores	8
1.3.4. Síntese de Saito e colaboradores.....	11
1.4. Resultados anteriores do grupo: síntese da ($\pm$)- <i>trans</i> -triquentrina A e estudos visando à (+)- <i>trans</i> -triquentrina A.....	14
2. Objetivos.....	17
3. Resultados e discussão	18
3.1. Síntese da (+)- <i>trans</i> -triquentrina A.....	18
3.1.1. Primeira abordagem: adição conjugada assimétrica.....	18
3.1.1.1. Síntese do intermediário 82	22
3.1.1.1.1. Reação de Heck	22
3.1.1.1.2. Testes para a hidrólise do éster 96	27
3.1.1.1.3. Reação de Heck com olefina quiral.....	31
3.1.1.2. Tentativas de adição conjugada	35
3.1.2. Segunda abordagem: acoplamento arílico com complexo de ferro.....	38
3.1.2.1. Síntese do complexo 121	39
3.1.2.2. Acoplamento das indolinas 125 e 126 com o complexo 121	47
3.1.2.2.1. Preparação da indolina 125 e teste de acoplamento	47

3.1.2.2.2.	Preparação da indolina 126 e teste de acoplamento	50
3.1.2.3.	Cálculos computacionais referentes à etapa de acoplamento	54
3.1.3.	Terceira abordagem: resolução cinética mediada por lipase	58
3.1.3.1.	Preparação do substrato para resolução cinética e <i>screening</i> de enzimas ..	59
3.1.3.2.	Homologação do ácido (S)- 149	67
3.1.3.3.	Preparação do alqueno tricíclico (S)- 66	71
3.1.3.4.	Estudo da reação de contração de anel em substrato modelo	73
3.1.3.5.	Etapas finais para a síntese da (+)- <i>trans</i> -triquentrina A	77
3.2.	Estudos visando à síntese da (+)- <i>cis</i> -triquentrina A	86
3.3.	Ensaio de atividade antiproliferativa	99
4.	Conclusões	103
5.	Parte Experimental	105
5.1.	Informações gerais	105
5.2.	Lista das reações descritas.....	106
5.3.	Procedimentos experimentais e caracterização.....	113
6.	Espectros selecionados de RMN	168
7.	Referências	Erro! Indicador não definido.
	SÚMULA CURRICULAR	Erro! Indicador não definido.

RESUMO

Tébéka, I. R. M. “**Síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A**”. 2012. (300 p.) Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química Orgânica. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil.

Apresenta-se, nesta tese, a síntese total do alcaloide marinho (+)-*trans*-triquentrina A. Três abordagens foram investigadas como estratégias sintéticas: uma adição conjugada assimétrica, um acoplamento arílico com um complexo de ferro e uma resolução cinética enzimática. Esta última permitiu finalizar a síntese do produto natural em 20 etapas e com 0,6% de rendimento global.

A síntese tem como etapas-chave a resolução cinética de um éster racêmico, mediada pela lipase da *Pseudomonas cepacia* – que forneceu o (S)-ácido correspondente em excelente excesso enantiomérico – e a contração de anel de um ciclo-hexeno substituído promovida por um sal de tálio(III), fornecendo seletivamente o composto *trans*-1,3-dimetilciclopentano correspondente.

Efetuaram-se testes visando à síntese total da (+)-*cis*-triquentrina A a partir de um intermediário obtido da etapa de resolução cinética enzimática, que seria comum à síntese das duas moléculas-alvo.

Investigou-se a atividade antiproliferativa da (+)-*trans*-triquentrina A, bem como a de intermediários da síntese e de produtos relacionados. Estes estudos permitiram descobrir compostos com atividade potente frente a linhagens de células tumorais humanas de ovário ($GI_{50}=0,31-0,42\ \mu\text{g.mL}^{-1}$) e de cólon ($GI_{50}=0,25\ \mu\text{g.mL}^{-1}$).

Palavras-chave: (+)-*trans*-triquentrina A, indol, contração de anel, resolução cinética, atividade antiproliferativa.

ABSTRACT

Tébeka, I. R. M. “**Total synthesis of (+)-*trans*-trikentrin A**”. 2012. (300 p.) – PhD Thesis – Graduate Program in Organic Chemistry. Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, Brazil.

The total synthesis of marine alkaloid (+)-*trans*-trikentrin A is presented in this thesis. Three approaches were investigated as synthetic strategies: an asymmetric conjugate addition, an aryl coupling with an iron complex and an enzymatic kinetic resolution. The latter allowed the synthesis of the natural product to be achieved in 20 steps and 0.6% overall yield.

The synthesis features as key steps a kinetic resolution of a racemic ester, which was mediated by the lipase from *Pseudomonas cepacia*, leading to the corresponding (*S*)-acid in excellent enantiomeric excess, as well as a thallium(III)-mediated ring contraction of a cyclohexene derivative that selectively afforded the corresponding *trans*-1,3-dimethylcyclopentanic compound.

Studies toward the total synthesis of (+)-*cis*-trikentrin A were performed aiming to achieve both natural products from a common intermediate, obtained from the enzymatic kinetic resolution.

The antiproliferative activity of (+)-*trans*-trikentrin A as well as that of intermediates and related products was investigated. Compounds with potent activity against ovarian ($GI_{50}=0.31\text{--}0.42\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$) and colon ($GI_{50}=0.25\text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$) tumor cell lines were discovered during these studies.

Keywords: (+)-*trans*-trikentrin A, indole, ring contraction, kinetic resolution, antiproliferative activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIBN	Azo-bis-isobutironitrila
ACHN	Azo-bis-cicloexilonitrila
Boc ₂ O	di- <i>terc</i> -butildicarbonato
CALB	Lipase de <i>Candida antarctica</i> , fração B
CAN	Nitrato de cério e amônio
CCD	Cromatografia de Camada Delgada
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
Col.	Colaboradores
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DIPE	Éter di-isopropílico
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMS	Dimetilsulfeto
ee	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
EMBR	Espectrometria de Massas de Baixa Resolução
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
HTIB	Hidróxi(tosilóxi)iodobenzeno
IBA	Ácido 2-iodosobenzóico
IBX	Ácido 2-iodóxibenzóico
IES	Ionização por <i>Electron Spray</i>
IV	Infravermelho
MOMCl	Cloreto de metóximetila
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
PMHS	Polimetilhidrosiloxano
PPL	Lipase pancreática suína
PS-CII	Lipase de <i>Pseudomonas cepacia</i> imobilizada em cerâmica
PS-D	Lipase de <i>Pseudomonas cepacia</i> imobilizada em diatomito
PS-IM	Lipase de <i>Pseudomonas cepacia</i> imobilizada em terra diatomácea
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ta	Temperatura ambiente
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
TBSCI	Cloreto de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TBSOTf	Triflato de <i>terc</i> -butildimetilsilila
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anidrido trifluoroacético
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
TIPS	Tri-isopropilsilano
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -tetrametiletilenodiamina
TMSI	Iodeto de trimetilsilano
TTN	Trinitrato de tálio

1. Introdução

1.1. Síntese de produtos naturais marinhos

Dentre as drogas de diversas origens disponíveis para tratamento de doenças variadas, os produtos naturais e seus análogos sempre ocuparam um lugar de destaque. O surgimento de biotecnologias aplicadas ao desenvolvimento de novos fármacos, além de métodos de sequenciamento e prospecção em paralelo, como o *High Throughput Screening* (HTS), em nada afetou a proeminência dessa classe de compostos.¹ Ademais, a expectativa criada com a aplicação do HTS à descoberta de novas drogas, testando-se simultaneamente várias combinações possíveis de moléculas e alvos, mostrou-se mais expressiva do que os resultados obtidos a médio-longo prazo no âmbito da indústria farmacêutica.²

Este motivo, aliado a diversos outros tais como, e principalmente, a grande diversidade estrutural e a habilidade de interação com alvos biológicos variados, faz com que os produtos naturais permaneçam uma fonte inestimável de inspiração para a descoberta de novas drogas, e a prospecção dos mesmos, quando devidamente orientada, é capaz de contribuir para a conservação da biodiversidade.³

Embora os produtos naturais possam não ser a solução exclusiva para o tratamento de todas as doenças humanas, a especificidade com que podem atuar frente a alvos proteicos torna sua importância indiscutível.³ Por interagirem com diferentes substratos e proteínas durante a sua biossíntese, esses compostos possuem características estruturais que são potencialmente relevantes em termos de atividade biológica.⁴

Neste contexto, produtos naturais marinhos destacam-se dos demais por possuir uma versatilidade estrutural raramente encontrada em fontes terrestres.⁵ Esta proeminência é evidenciada na atividade biológica dessas moléculas, e pode ser expressa em números: uma droga clinicamente útil é descoberta para cerca de 3 mil produtos naturais marinhos testados, enquanto

a mesma média para o total de produtos testados na indústria farmacêutica cai para 1 em cada 5 a 10 mil.⁶

A síntese química de moléculas marinhas bioativas é, portanto, de grande relevância. Os desafios sintéticos característicos de sínteses totais encontram repercussão que ultrapassa os laboratórios acadêmicos,² permitindo contribuir com a elucidação de estruturas de produtos naturais relacionados,⁷ e com a investigação de mecanismos de ação. A síntese de análogos, cuja estrutura simplificada pode ter atividade biológica mantida ou mesmo aumentada com relação ao produto natural, é capaz de facilitar a síntese em larga escala dos compostos de interesse.

Dentre as várias classes de compostos marinhos que apresentam atividade biológica, os alcaloides indólicos são reconhecidamente ativos em estudos de citotoxicidade e potentes para tratamento de doenças neurológicas, por possuírem estrutura semelhante à da serotonina, um neurotransmissor presente no sistema nervoso central e no periférico, que regula diversas funções relacionadas à enxaqueca, à ansiedade e à depressão, entre outros.^{8,9} A caracterização, o estudo e a síntese de compostos indólicos é, portanto, um caminho privilegiado para a descoberta de novas drogas.

1.2. Triquentrinas e herbindóis: mais de 20 anos de história

Em 1986, uma série de novos alcaloides indólicos, as triquentrinas, foi isolada por Capon e colaboradores da esponja marinha *Trikenrion flabelliforme*, encontrada na costa australiana.¹⁰ Quatro anos mais tarde, alcaloides com características estruturais semelhantes, os herbindóis, foram isolados da esponja *Axinella sp.*, também encontrada na costa australiana.¹¹ Estes alcaloides (Figura 1) têm a particularidade de não possuírem substituintes nas posições 2 e 3 bastante reativas do anel indólico, e apresentam um anel 1,3-dimetilciclopentânico fundido ao esqueleto indólico. É conhecido que a ausência de substituintes na posição 3 do indol é uma característica incomum aos metabólitos secundários de esponjas marinhas, como as triquentrinas.¹⁰ Com base nessa observação, Capon e col. sugeriram que esta pode ser uma

indicação de que o triptofano, que possui substituintes na posição 3, não é um precursor da biossíntese das triquentrininas.¹⁰

Figura 1. Estrutura das triquentrininas e dos herbindóis.

Todas as triquentrininas mostraram-se ativas contra culturas do *Bacillus subtilis*,¹⁰ embora não tenham sido fornecidos dados numéricos a respeito do experimento efetuado. Os herbindóis apresentaram citotoxicidade contra culturas de células de câncer nasofaríngeo (células KB), bem como atividade inibidora do apetite em peixes.¹¹ A concentração mínima para inibição do crescimento das células KB foi de 5 µg.mL⁻¹ para o herbindol A, >10 µg.mL⁻¹ para o herbindol B e de 10 µg.mL⁻¹ para o herbindol C. A atividade inibitória do apetite em peixes foi medida da seguinte maneira: finas lamelas de lula foram recobertas por um extrato da mistura de herbindóis em éter etílico, na proporção de 1,2% em peso de extrato seco por peso de lula seca, e deixou-se evaporar o solvente. As lamelas recobertas pelo extrato foram presas numa linha de polipropileno, junto a lamelas controle tratadas apenas com éter etílico. Deixaram-se as linhas presas a um recife por 15 a 30 minutos, e após este tempo verificou-se que 48,1±10% das lamelas de lula tratadas com o extrato tinham sido comidas, contra 80,8±6,4% das lamelas controle. Os resultados dos testes de atividade biológica e as peculiaridades estruturais para essas moléculas motivaram vários grupos de pesquisa a desenvolver as sínteses totais das triquentrininas e herbindóis.¹²

As estratégias sintéticas usadas para tal foram diversas, compreendendo ciclização radicalar (MacLeod e colaboradores),¹³⁻¹⁵ indolização de pirróis (Natsume e col.),¹⁶⁻²¹ Diels-Alder intramolecular de dienamidas alênicas (Kanematsu e col.),²²⁻²⁴ hetero-Diels-Alder (Boger e col.),²⁵ acoplamento Heck intramolecular (Blechert e col.),²⁶ Diels-Alder de iminoquinonas (Kerr e col.),^{27,28} anelação eletrocíclica (Funk e col.),²⁹ cicloadição (Buszek e col.),³⁰ contração de anel (Silva e col.),³¹ hidrovinilação assimétrica (RajanBabu e col.)³² e cicloadição intramolecular de inamidas e di-alquinos (Saito e col.).³³ A Tabela 1, adaptada (e atualizada até a presente data) do artigo de revisão sobre as sínteses das triquentrinas e herbindóis, redigido em nosso grupo de pesquisa,¹² resume e agrupa estas informações.

Como é possível observar, a quantidade de sínteses para os isômeros *cis* das triquentrinas supera de maneira significativa o número de sínteses dos correspondentes isômeros *trans*. O motivo para o menor número de sínteses das *trans*-triquentrinas possivelmente reside na dificuldade da formação de anéis *trans*-1,3-dimetilciclopentânicos. Nas sínteses anteriores da *trans*-triquentrina A, a formação deste anel deu-se ora sem seletividade (*cis:trans* = 1:1),¹⁴ ora com seletividade para o isômero *cis* (*cis:trans* = 4:3^{16,17} ou 55:40²⁵). Já a seletividade observada nas sínteses das *trans*-triquentrinas B é variada. O isômero *cis* foi preferencialmente formado durante a obtenção da (+)-*trans*-triquentrina B (não natural, *cis:trans* = 4:1¹⁹) e da iso-*trans*-triquentrina B não natural (*cis:trans* 44:16¹⁹), enquanto o isômero *trans* foi majoritário das sínteses racêmicas dessas duas moléculas: *cis:trans* = 1:4¹⁷ para a (±)-*trans*-triquentrina B e *cis:trans* = 1:9¹⁵ para a iso-*trans*-triquentrina B racêmica.

Tabela 1. Sumário das sínteses das triquentrininas e herbindóis.

Molécula	Sínteses	Estratégia
<i>trans</i> -Triquentrina A	1989: Natsume ¹⁶ ; assimétrica (não natural); 9 etapas 1990: MacLeod ¹⁴ ; racêmica; 11 etapas 1990: Natsume ¹⁷ ; racêmica; 6 etapas 1991: Boger ²⁵ ; racêmica; 8 etapas 2008: Silva ³¹ ; racêmica (diastereosseletiva); 20 etapas	indolização de pirróis ciclização radicalar indolização de pirróis hetero-Diels-Alder contração de anel
<i>trans</i> -Triquentrina B	1990: Natsume ¹⁷ ; racêmica; 7 etapas 1993: Natsume ¹⁹ ; assimétrica (não natural); 16 etapas	indolização de pirróis indolização de pirróis
<i>iso-trans</i> -Triquentrina B	1990: Natsume ¹⁷ ; racêmica; 6 etapas 1993: Natsume ¹⁹ ; assimétrica (não natural); 18 etapas 1998: MacLeod ¹⁵ ; racêmica; 15 etapas	indolização de pirróis indolização de pirróis ciclização radicalar
<i>cis</i> -Triquentrina A	1988: MacLeod ^{13,14} ; racêmica; 12 etapas 1989: Natsume ¹⁶ ; assimétrica (não natural); 9 etapas 1990: Natsume ¹⁷ ; racêmica; 6 etapas 1991: Boger ²⁵ ; racêmica; 7 etapas 1994: Natsume ²¹ ; assimétrica (natural); 17 etapas 1995: Blechert ²⁶ ; racêmica; 8 etapas 2006: Funk ²⁹ ; racêmica; 19 etapas 2007: Kerr ²⁸ ; racêmica; 19 etapas 2009: Buszek ³⁰ ; racêmica; 9 etapas 2012: RajanBabu ³² ; assimétrica (natural); 14 etapas	ciclização radicalar indolização de pirróis indolização de pirróis hetero-Diels-Alder indolização de pirróis Heck intramolecular anelação eletrocíclica Diels-Alder de iminoquinonas cicloadição hidrovinição assimétrica
<i>cis</i> -Triquentrina B	1989: Kanematsu ²⁴ ; racêmica; 18 etapas 1990: Natsume ¹⁷ ; racêmica; 7 etapas 1993: Natsume ¹⁹ ; assimétrica (natural); 16 etapas 1996: Kanematsu ²³ ; assimétrica (natural); 30 etapas 2005: Kerr ²⁷ ; racêmica; 15 etapas 2006: Funk ²⁹ ; racêmica; 13 etapas 2012: RajanBabu ³² ; assimétrica (natural); 17 etapas	Diels-Alder intramolecular indolização de pirróis indolização de pirróis Diels-Alder intramolecular Diels-Alder de iminoquinonas anelação eletrocíclica hidrovinição assimétrica
Herbindol A	1992: Natsume ¹⁸ ; assimétrica (não natural); 16 etapas 2007: Kerr ²⁸ ; racêmica; 18 etapas 2009: Buszek ³⁰ ; racêmica; 9 etapas 2012: Saito ³³ ; assimétrica (natural); 20 etapas	indolização de pirróis Diels-Alder de iminoquinonas cicloadição cicloadição intramolecular
Herbindol B	1992: Natsume ¹⁸ ; assimétrica (não natural); 17 etapas 2005: Kerr ²⁷ ; racêmica; 19 etapas 2007: Kerr ²⁸ ; racêmica; 19 etapas 2012: Saito ³³ ; assimétrica (natural); 22 etapas	indolização de pirróis Diels-Alder de iminoquinonas Diels-Alder de iminoquinonas cicloadição intramolecular
Herbindol C	1992: Natsume ¹⁸ ; assimétrica (não natural); 18 etapas 2012: Saito ³³ ; assimétrica (natural); 22 etapas	indolização de pirróis cicloadição intramolecular

1.3. Sínteses assimétricas das triquentrinas e herbindóis

As sínteses assimétricas desenvolvidas por Natsume¹⁶⁻²¹ e Kanematsu²⁴ foram descritas em detalhe no artigo de revisão sobre a síntese das triquentrinas e herbindóis, publicado em 2010 pelo nosso grupo,¹² e por isso será mostrada somente a estratégia geral utilizada em cada uma delas. Entretanto, publicaram-se recentemente novas sínteses assimétricas da (+)-*cis*-triquentrina A e B, bem como a primeira síntese assimétrica dos isômeros naturais dos herbindóis A, B e C. Como o artigo de revisão citado não abrangia estes trabalhos, os mesmos serão detalhados nesta Introdução.

1.3.1. Sínteses de Natsume

Entre 1989 e 1994, Natsume e col. concluíram as sínteses assimétricas de todos os isômeros não naturais das triquentrinas e dos herbindóis, o que permitiu determinar a configuração absoluta dessas moléculas.¹⁶⁻²¹ A estratégia utilizada em todas as rotas baseou-se na indolização de pirróis, conforme mostrado no Esquema 1. Em meio ácido, a hidrazona **2** sofre hidrólise, levando ao oxocarbênio **3**. Com a participação do par eletrônico do nitrogênio, ocorre um ataque intramolecular do pirrol à carbonila protonada, formando o triciclo **4**, que após aromatização acompanhada da eliminação de duas moléculas de água, forma o substrato indólico **5**. Por terem estruturas relacionadas, todas as triquentrinas e todos os herbindóis sintetizados por Natsume tiveram o pirrol **2** como intermediário comum, com os substituintes adequados correspondentes a R¹ e R², e com a estereoquímica já definida nos carbonos assimétricos indicados.

Esquema 1

Estas rotas, entretanto, têm em comum a desvantagem da formação de vários isômeros durante as sínteses. RajanBabu³² as classificou como sendo *estereoaleatórias*, por não ter sido possível prever a seletividade dos intermediários-chave com base na estratégia sintética empregada para obtê-los. A delicada separação desses intermediários via coluna cromatográfica ou Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) tornava o procedimento longo e laborioso.

1.3.2. Síntese de Kanematsu

A síntese assimétrica da (+)-*cis*-triquentrina B desenvolvida em 1996 por Kanematsu e col.²⁴ tem a vantagem de evitar a formação de diversos isômeros, embora seja bastante extensa, totalizando 30 etapas. A estratégia utilizada baseia-se na cicloadição Diels-Alder intramolecular da dienamida alênica **7**, obtida após homologação de **6**.³⁴ Após aromatização de **8** e clivagem oxidativa da dupla ligação de **9**, obtém-se o intermediário **10** (Esquema 2). A interconversão adequada dos substituintes R¹, R² e R³ forneceu a molécula alvo.

Esquema 2

1.3.3. Síntese de RajanBabu e colaboradores

A rota desenvolvida por RajanBabu e col. e publicada no início de 2012,³² apresentada no Esquema 3, inicia-se com a nitração do bromoetil-benzeno **11**, que fornece **12** em baixo rendimento após uma separação do regioisômero formado. Uma reação de Bartoli é então utilizada para a construção do esqueleto indólico, formando **13**. A mesma reação, usando-se o 1-bromo-2-nitrobenzeno como substrato, forneceu **14**. Uma reação de acoplamento Stille com uma alil-estanana levou à formação de **15** e a subsequente hidrovinilação assimétrica permitiu obter **16** em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos (ee). Após a proteção do nitrogênio indólico com o grupo tosila e a funcionalização da dupla ligação seguida de oxidação, obteve-se o ácido **18** que sofreu uma ciclização intramolecular via cloreto de ácido para formar o composto tricíclico **19**. Uma reação de Wittig permitiu obter o alqueno **20**, e esta dupla ligação foi isomerizada via catálise de paládio, formando o alqueno endocíclico **21**, que levou ao intermediário **22** após hidrogenação usando catalizador de Crabtree.³⁵ Na sequência, removeu-se a tosila de **22a**, o que levou à (+)-*cis*-triquentrina A, enquanto **22b** foi o precursor da (+)-*cis*-triquentrina B. A redução da dupla ligação indólica de **22b**, formando **23**, foi necessária devido às condições oxidantes usadas para promover iodação na posição 5, formando a indolina **24**. Após regeneração desta dupla ligação, levando ao indol **25**, o acoplamento com a estanana adequada seguido de desproteção do nitrogênio permitiu a formação da molécula alvo. Esta síntese tem a vantagem de possuir uma rota que é comum aos intermediários avançados **22a** e **22b**. A (+)-*cis*-triquentrina A é obtida ao final de 14 etapas e a (+)-*cis*-triquentrina B, após 17 etapas.

Esquema 3

Reagentes e Condições: a) HNO_3 , H_2SO_4 , 0 °C a ta, 40 min; b) CH_2CHMgBr , THF, -50 °C, 25 min; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, alil-tributil-estranana; d) etileno (1 atm), **26**, $[(\text{alil})\text{NiBr}]_2$, $\text{NaB}(3,5\text{-(CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3)_4$, CH_2Cl_2 , -78 °C, 3 h; e) KH , TsCl , DME, 18-coroa-6; f) 9-BBN, H_2O_2 ; g) TPAP, NMO; h) NaClO_2 , NaH_2PO_4 ; i) $(\text{COCl})_2$, DMF; j) AlCl_3 , CH_2Cl_2 ; k) $t\text{BuOK}$, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{MeI}^-$; l) $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ (cat), $\text{P}(\text{o-tolil})_3/\text{AgOTf}$, etileno (1 atm), CH_2Cl_2 ; m) $[(\text{COD})\text{Ir}(\text{PCy}_3)(\text{py})]^+\text{PF}_6^-$ (cat)/ H_2 (554 psi), 17 h, CH_2Cl_2 ; n) TBAF, THF, refluxo, 15 h; o) H_2 (275 psi), Pd/C , MeOH; p) I_2 , $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$, MeCN, ta, 2 h; q) $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, refluxo; r) 1-butenil-tributil-estranana, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, LiCl, BHT, 150 °C, 15 h. * Rendimento não informado.

A hidrovilação assimétrica do intermediário **15** (Esquema 3), etapa chave da síntese, foi efetuada via hidrovilação usando a fosfina **26** como ligante quiral, com base em resultados anteriores publicados por RajanBabu e col. sobre a hidrovilação de estirenos.³⁶ O mecanismo proposto para esta transformação está descrito no Esquema 4. Faz-se uso de um pré-catalisador de níquel ($[(\text{alil})\text{-NiX}]_2$), que na presença de um ácido de Lewis forma o complexo **27**, em que uma fosfina quiral atua como ligante. Na sequência, a coordenação do etileno com este complexo e sua inserção na ligação alil-níquel gera **28**, que com a eliminação do dieno **29** forma o catalisador ativo **30**, dando início ao ciclo catalítico. O vinil areno complexa-se então com o hidreto metálico **30**, levando ao complexo benzílico **31**, que gera o intermediário **32** após troca de ligantes com o etileno. Uma nova inserção do etileno na ligação alil-níquel fornece **33**. É nesta etapa que é

definido o centro assimétrico, formado de acordo com a quiralidade induzida pela fosfina coordenada ao metal. O produto da hidrovinilação, o alqueno **34**, é obtido após uma β -eliminação de hidreto, regenerando o catalisador.

Esquema 4

Um mecanismo relacionado, também proposto por RajanBabu e col.,³⁷ explica a isomerização da dupla ligação dos alquenos **20**, formando **21** (Esquema 3), e está descrito no Esquema 5. O catalisador ativo **35** é gerado na presença de fosfina e triflato de prata, após a inserção de etileno na ligação alil-metal. O dieno **29** é formado como subproduto da reação. Ocorre então a inserção de **35** no alqueno **36**, levando a **37**, e uma β -eliminação de hidreto fornece o produto isomerizado **38**. A seletividade na formação do alqueno *E* com relação ao *Z* dá-se via controle termodinâmico, e os autores afirmam que o produto *E* predomina invariavelmente em reações de isomerização. Além disso, alquenos 1,1-dissubstituídos, como o substrato a ser isomerizado, não são reativos para formar o metal-hidreto, o que explica a necessidade de usar etileno para iniciar a reação.

Esquema 5

1.3.4. Síntese de Saito e colaboradores

Em 2012, Saito e col.³³ publicaram a primeira síntese assimétrica dos isômeros naturais dos herbindóis A, B e C, usando como etapa chave uma cicloadição intramolecular [2+2+2] de uma inamida e dois alquinos. A rota detalhada está apresentada no Esquema 6. Inicialmente, uma mistura diastereomérica do anidrido *meso*-**39** e *dl*-**39** é agitada por 12 h em acetato de etila na presença de base de Hünig, permitindo a cristalização exclusiva do isômero *meso*-**39**. O anidrido é então aberto formando o diol **40**, que é monoacetilado via resolução cinética enzimática, introduzindo a quiralidade na molécula via dessimetrização, gerando **41**. Este é protegido com TBS, e após hidrólise básica da acetila, o álcool **42** é oxidado ao aldeído correspondente, que então sofre uma homologação de Corey-Fuchs.³⁸ Para isso, o ílideo é gerado a partir do tetrabromometano e de dois equivalentes de trifenilfosfina, e este reage com o aldeído formado a partir da oxidação de **42**, fornecendo o dibromoalqueno **43**. A consecutiva abstração de um hidrogênio com *n*BuLi seguida de interceptação do intermediário litiado com TIPSCl leva ao álcool **44**. Este passa por uma sequência semelhante de reações, sofrendo oxidação, homologação e formação do alquino, isolado na forma do brometo **45**. Paralelamente, a inamida **47** foi preparada a partir do álcool propargílico. Este foi protegido com di-hidropirano, e a cadeia lateral foi aumentada via reação do ânion correspondente, obtido após a abstração do hidrogênio com

*n*BuLi, com oxirano, fornecendo **46**. Na sequência, uma reação de Mistunobu seguida de desproteção do oxigênio levou à inamida **47**. Protegeu-se a função álcool de **47** com cloreto de metóximetano (MOMCl), e o grupo Boc foi removido via aquecimento a alta temperatura, gerando **48**. O acoplamento de **48** com o brometo **44** deu-se mediado por um sal de cobre, e levou à formação da inamida **49**, que posteriormente teve o grupo TIPS removido e uma metila foi adicionada na mesma posição, formando **50**. Este foi o substrato precursor da cicloadição [2+2+2] que gerou **51**, intermediário comum aos herbindóis A, B e C. Para a síntese do herbindol A, reagiu-se **51** com tribrometo de boro, obtendo-se **52**, que foi reduzido a **53**. A desproteção do nitrogênio seguida de oxidação levaram à molécula alvo. Alternativamente, o intermediário **51** sofreu desproteção do álcool, formando **54**, o qual foi oxidado ao aldeído correspondente para então obter-se uma olefina usando o reagente de Tebbe,³⁹ que foi hidrogenada fornecendo **55**. A consecutiva desproteção e oxidação levaram ao herbindol B. Por fim, a obtenção do herbindol C deu-se com a oxidação de **54**, seguida de reação de Grignard e desidratação do álcool terciário formado, que após desproteção do nitrogênio e oxidação levou ao produto desejado.

Saito e col. relatam no artigo uma síntese de 15 etapas e 49% de rendimento global para o herbindol A, de 17 etapas e 36% de rendimento global para o herbindol B e de 17 etapas e 44% de rendimento global para o herbindol C. Entretanto estes dados baseiam-se na contagem de rendimento e do número de etapas a partir do álcool **41** que é conhecido,⁴⁰ porém não comercial. Considerando o rendimento e o número de etapas da sequência apresentada no Esquema 6, em que o material de partida pode ser obtido comercialmente, os dados apresentados mudariam para uma síntese de 20 etapas e 25% de rendimento global para o herbindol A, de 22 etapas e 18% de rendimento para o herbindol B e de 22 etapas e 22% de rendimento para o herbindol C. O número de etapas, quando calculado dessa maneira, é mais semelhante à média de etapas das sínteses das triquentrinas e dos herbindóis em geral. O rendimento global, entretanto, é bastante expressivo, retratando sínteses muito eficientes com rendimentos de bons a excelentes em todas as etapas efetuadas.

13

respectivamente. Na sequência, com a eliminação redutiva do metal, seria formado o anel benzênico e o metal voltaria ao ciclo catalítico. Este tipo de cicloadição é particularmente útil quando usada na sua versão intramolecular, pois leva à formação dos produtos com elevada regioseletividade. Além disso, é possível formar heterociclos de nitrogênio escolhendo-se alquinos e aminoalquinos adequados, como efetuado na síntese dos herbindóis utilizando esta metodologia.³³

Esquema 7

Apesar do esforço empenhado ao longo dos anos por diversos grupos de pesquisa para a síntese das triquentrinas e dos herbindóis, a molécula de aparência simples que é a (+)-*trans*-triquentrina A³² permanecia até então sem nenhuma síntese descrita, embora estudos já houvessem sido conduzidos em nosso laboratório para desenvolver uma rota enantiosseletiva.

1.4. Resultados anteriores do grupo: síntese da (±)-*trans*-triquentrina A e estudos visando à (+)-*trans*-triquentrina A

A experiência adquirida em nosso grupo na construção de indanos *trans*-1,3-dissubstituídos via contração de anel⁴²⁻⁴⁴ de 1,2-di-hidronaftalenos mediada por tálio(III)^{43,45-52} ou por iodo(III)⁵³⁻⁵⁶ permitiu concluir em 2008 a primeira síntese diastereosseletiva da (±)-*trans*-triquentrina A. A rota

empregada seguiu essa estratégia, na qual o diastereoisômero *trans* é formado com seletividade total,³¹ o que é difícil de ser obtido por outros métodos sintéticos.⁵⁷

O Esquema 8 apresenta a rota desenvolvida para esta síntese. Inicialmente, deu-se a redução da cetona **59** ao alceno correspondente **12**, que após reação de Bartoli⁵⁸ formou o bromoindol **13**. Este foi então protegido e acoplado ao crotonato de etila via reação de Heck, formando **60**. A posterior redução da dupla ligação conjugada ao éster levou a **61**, que sofreu redução para formar **62**. Este álcool foi homologado ao ácido **63**, que após ciclização intramolecular formou o triciclo **64**. Ocorreu então a remoção da benzila e proteção com Boc, e **65** foi na sequência reduzido e desidratado para formar **66**. Esta olefina levou ao álcool **67** após contração de anel mediada por tálio(III) e redução *in situ* do aldeído formado. Uma tosilação seguida de redução gerou **68**, que após desproteção forneceu a ($\pm$)-*trans*-triquentrina A em 20 etapas e 2% de rendimento global.

Esquema 8

Reagentes e Condições: a) NaBH_4 , MeOH, ta, 1 h; b) Ph_3P , imidazol, I_2 , ta, 30 min; c) NaBH_4 , DMSO, 30 min; d) CH_2CHMgBr , THF, -45°C , 45 min; e) i) KOH, DMSO, 1 h ii) BnBr, 1 h; f) crotonato de etila, PdCl_2 , $\text{P}(o\text{-tolil})_3$, Et_3N , MeCN, 110°C , 16 h; g) Mg, MeOH, refluxo, 18 h; h) DIBAL-H, tolueno, -40 a -20°C , 40 min; i) MsCl, piridina, DMAP, CH_2Cl_2 , ta, 12 h; j) KCN, DMSO, 60°C , 12 h; k) KOH 20%, etileno glicol, 160°C , 6 h; l) TFA, TFAA, 0°C , 3 min; m) AlCl_3 , anisol, 100°C , 30 min; n) Boc_2O , piridina, DMAP, MeCN, ta, 1 h; o) NaBH_4 , MeOH, 0°C , 1 h; p) H_3PO_4 , DMF, 80°C , 2 h; q) i) $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeCN, -40°C ii) NaBH_4 , -40 a -20°C ; r) TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , ta, 2 h; s) NaBH_4 , DMSO, 80°C , 20 min; t) TBAF, THF, refluxo, 24 h.

Devido à experiência do grupo com reações de contração de anel e ao sucesso do emprego desta reação na síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A, racionalizou-se uma

estratégia para a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A em que o primeiro centro estereogênico seria definido via reação de hidrogenação assimétrica no intermediário **60** (Esquema 8), promovida por catalisadores de irídio.⁵⁹

Diversas tentativas para realizar esta redução foram efetuadas, em colaboração com o Prof. Dr. Andreas Pfaltz, da Universidade da Basiléia, Suíça. Entretanto apesar da versatilidade dos catalisadores em substratos com^{60,61} ou sem^{47,62,63} funcionalização, todas as tentativas foram infrutíferas, seja usando **60**, seja em substratos relacionados, pois todos os compostos testados mostraram-se pouco reativos frente à hidrogenação, levando a baixas conversões e baixos excessos enantioméricos (Esquema 9).

Esquema 9

Apesar da sua aparência simples, as características estruturais da (+)-*trans*-triquentrina A indicam que sua síntese é mais desafiadora do que o esperado à primeira vista, o que motivou uma nova proposta para o projeto de uma rota assimétrica, resultando no trabalho ora apresentado.

2. Objetivos

O projeto apresentado nesta tese teve como objetivo principal o desenvolvimento de uma rota para a síntese total do alcaloide indólico (+)-*trans*-triquentrina A, cuja síntese ainda não foi descrita.

Propôs-se, como uma das etapas chave, uma reação de contração de anel, promovida por tálio(III) ou por iodo(III), no intermediário **74**. Este seria obtido a partir do nitrobenzeno substituído **12**, como indicado no Esquema 10.

Esquema 10

Com base na síntese racêmica da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A publicada no grupo, planejou-se proceder à otimização da rota, tornando-a mais convergente e com rendimentos mais elevados.

Planejou-se também a avaliação da atividade biológica da (+)-*trans*-triquentrina A bem como a de intermediários avançados da síntese. O objetivo era o de determinar a citotoxicidade desta molécula, além de identificar possíveis compostos promissores na descoberta de novas drogas.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese da (+)-*trans*-triquentrina A

Conforme anteriormente detalhado, a primeira proposta sintética para a obtenção da (+)-*trans*-triquentrina A consistia em uma rota na qual uma hidrogenação assimétrica mediada por um catalisador de irídio seria uma das etapas-chave. Esta proposta, entretanto, não faz parte dos resultados obtidos ao longo do presente trabalho, sendo anterior ao mesmo. Por isso, com o objetivo de facilitar a apresentação e a compreensão dos dados em ordem cronológica, a enumeração das diferentes abordagens sintéticas mostradas a seguir será referente unicamente aos resultados apresentados nesta tese.

3.1.1. Primeira abordagem: adição conjugada assimétrica

A retrosíntese geral planejada para a (+)-*trans*-triquentrina A está apresentada no Esquema 10. O Esquema 11 apresenta a estratégia para a obtenção do composto tricíclico **74**. Este intermediário seria obtido após homologação seguida de acilação intramolecular e interconversão de grupos funcionais do éster **75**. Este seria formado pela segunda etapa-chave da síntese, que consistiria em uma adição conjugada assimétrica de um grupo metila em **76**, e a diastereosseletividade seria promovida pela presença de um indutor quiral ligado à molécula, a ser posteriormente removido. O indol substituído **76** seria obtido via acoplamento Heck de **13** com uma olefina adequada.

Esquema 11

Dentre as várias formas possíveis de realizar-se uma reação de adição conjugada, o uso de alquil-cupratos é um método bastante difundido.⁶⁴ A compreensão do mecanismo dessa reação não é completa, e muitas abordagens são aceitas, como por exemplo: o envolvimento de um ânion radical na enona via transferência de elétrons do cuprato,^{65,66} a atuação de complexos de transferência de cargas,⁶⁷ a adição direta do organocuprato gerando intermediários de cobre(III),⁶⁸ ou ainda a formação de um intermediário α -cuprocarbonílico.⁶⁹⁻⁷¹ Quando em solução, entende-se que os cupratos formem agregados, provavelmente dímeros ou oligômeros,⁶⁴ e que haja complexação desses agregados com a carbonila da enona e com a ligação dupla, dificultando o entendimento detalhado do mecanismo desta reação. Uma abordagem relativamente genérica, porém mais amplamente aceita do que as demais, do mecanismo de adição conjugada de organocupratos⁶⁴ está apresentada no Esquema 12. Na ausência de aditivos, ocorreria a complexação do lítio com a carbonila da enona, ativando o substrato por tornar o carbono β mais sujeito a adição nucleofílica. Uma complexação do tipo $d\pi^*$ entre o cobre e a ligação dupla levaria ao enolato, e a inserção do substituinte a ser adicionado levaria ao produto após elaboração aquosa da reação.

Esquema 12

Sais de cobre(I), com especial destaque para o iodeto de cobre(I), são os mais comumente empregados para reações de adição conjugada, e embora esse reagente seja comercialmente disponível em boa pureza, a purificação prévia do mesmo é uma prática recorrente, realizada segundo procedimento descrito.^{64,72,73} A utilização do sal de cobre complexado com dimetilsulfeto (DMS) é conhecida por aumentar os rendimentos das reações de adição conjugada, possivelmente por facilitar a solubilização do mesmo no solvente e/ou por promover a estabilização dos complexos formados em solução.⁷⁴ Adicionalmente, o uso de cloreto ou iodeto de trimetilsilano (TMSCl ou TMSI) também é frequente e tem por finalidade aumentar a taxa de adição do cuprato à enona, bem como aumentar o rendimento da reação, além de levar diretamente ao silil enol éter, o que pode ser útil para transformações posteriores.^{65,66,68,71,75}

Em 2004, Dambacher e col.⁷⁶ publicaram um método eficiente para a adição de monoorgano cupratos a imidas quirais, obtendo-se o produto com elevado excesso diastereomérico, conforme mostrado no Esquema 13.

Esquema 13

Dambacher et al. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2097.

Os autores constataram que a participação do TMSI é fundamental para a obtenção de bons excessos diastereoméricos, mas apenas quando o solvente da reação é o tetra-hidrofurano (THF). Utilizando-se éter dietílico (Et₂O) como solvente, não se verificou a influência do TMSI na seletividade e nem nos rendimentos das reações. Este efeito já havia sido verificado

anteriormente em substratos relacionados⁷⁷⁻⁷⁹ e uma possível explicação para o mesmo está ilustrada no Esquema 14. A forte afinidade do THF com cátions de lítio⁸⁰ faria com que a complexação de ambos se desse antes da aproximação do cuprato à ligação dupla. A silição de **77**, substrato que teria as carbonilas na conformação *anti*, devido à indisponibilidade dos íons de lítio para atuar como ácidos de Lewis, formaria **78**, permitindo a adição do organocuprato pela face mais disponível do complexo π . O silil enol éter **79** forneceria o produto de adição conjugada correspondente, após elaboração da reação em meio aquoso. Por outro lado, a forte interação existente entre os cátions de lítio e o THF não é observada na mesma intensidade com Et₂O. Isto acarretaria a complexação preferencial desses cátions com as carbonilas do substrato antes da complexação do cuprato com a dupla ligação, formando **80**, um complexo quelado em que as carbonilas assumem a conformação *sin*. A adição do reagente de cobre pela face menos impedida do complexo **80** forneceria **81**, que levaria à formação do diastereômero correspondente após elaboração em meio aquoso.

Esquema 14

Assim, com base na seletividade da adição proposta e verificada pelos autores em sistemas cinâmicos, planejou-se utilizar esta metodologia usando THF como solvente e TMSI como aditivo para promover a adição conjugada de um grupo metila ao substrato indólico **82**, formando o intermediário **83** (Esquema 15).

Esquema 15

3.1.1.1. Síntese do intermediário 82

3.1.1.1.1. Reação de Heck

O acoplamento Heck^{81,82} é largamente utilizado em síntese orgânica por formar ligações carbono-carbono de maneira eficiente.⁸³ A importância desta reação, e a de acoplamentos mediados por paládio, refletiu-se na atribuição do prêmio Nobel de Química 2010 a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki.⁸⁴ Na reação de Heck, a catálise promovida por um sal de paládio resulta no acoplamento de um haleto ou de um triflato de arila, de vinila ou de alquila com uma olefina, segundo mecanismo⁸⁵ apresentado no Esquema 16. A espécie **84**, um complexo de paládio(0), entra no meio reacional após ter sido ativada através de uma troca de ligantes que se dá com a redução da espécie de paládio(II). Os ligantes mais largamente utilizados são fosfinas, tipicamente a trifenilfosfina. A esfera de coordenação do metal é preenchida por 14 elétrons, permitindo a coordenação com o haleto ou triflato (R^1X) na etapa de adição oxidativa, formando o intermediário **85**. A descoordenação de um dos ligantes é necessária a fim de que a coordenação com a olefina possa ser estabelecida, formando **86**. É possível que haja a saída do haleto, em lugar do ligante. É a natureza do ligante que determina qual dos dois grupos, a fosfina ou o haleto, irá ser perdido nesta etapa, sendo a carga formal resultante no paládio de menor importância.⁸⁶ A inserção migratória é a etapa na qual se forma a ligação C-C por adição *sin* do grupo R^1 à olefina, levando a **87**. Uma rotação interna na molécula permite que o paládio e o hidrogênio β fiquem coplanares, condição essencial para a β -eliminação *sin*. Como resultado, obtém-se uma olefina

substituída de configuração *E*, ainda complexada ao paládio, formando a espécie **88**. A atuação da base para a desprotonação é fundamental na regeneração de **84** e para evitar que ocorra adição à olefina recém formada.

Esquema 16

Preparou-se o bromoindol **13** através da estratégia já utilizada na síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A.³¹ Uma sequência de redução da cetona de **15**, substituição da função álcool de **18** por iodo e desalogenação de **17** levou à formação de **12** em 88% de rendimento para as três etapas. A obtenção de **12** em uma única etapa via reação de nitração do 4-bromoetilbenzeno já foi descrita,^{26,32} mas por ser um processo que leva ao produto em apenas 35-37% de rendimento após uma separação de isômeros, optou-se pela sequência que embora mais longa, forneceu **12** com excelente rendimento, e pode ser realizada em escala da ordem de 10 gramas. De posse de **12**, uma reação de Bartoli levou à formação de **13**, conforme mostrado no Esquema 17.

Esquema 17

O mecanismo proposto para a reação de Bartoli está detalhado no Esquema 18. Ocorreria inicialmente o ataque do brometo de vinilmagnésio ao oxigênio do grupo nitro de **12**. O nitrogênio seria o alvo de ataque esperado, entretanto a presença do átomo de bromo na posição *orto* ao grupo nitro dificulta o ataque do reagente de Grignard, prevenindo assim a formação de uma mistura complexa de produtos. A presença de outro halogênio ou um grupo alquila na mesma posição teria efeito semelhante. A eliminação de acetaldeído do intermediário **91** leva ao composto nitroso correspondente, que reage na sequência com o segundo equivalente de brometo de vinilmagnésio via adição 1,2 gerando o intermediário **92**. Este composto sofre então um rearranjo sigmatrópico [3,3] seguido de fechamento de anel e rearomatização promovida pelo terceiro equivalente do reagente de Grignard, que atua como base em **93**, formando **94**. Com a elaboração da reação, o oxigênio e o nitrogênio são protonados e a subsequente desidratação leva ao indol substituído **13**.

Esquema 18

Estudos anteriores realizados no nosso grupo mostraram que reações de contração de anel mediadas por tálio(III) em sistemas indólicos fundidos a ciclo-hexenos necessitam de um grupo protetor no nitrogênio capaz de reduzir a densidade eletrônica da dupla ligação indólica. Isto garante a seletividade do tálio(III) eletrofílico na dupla ligação de interesse, evitando produtos de adição nas posições C2 e C3 do indol.⁵² Assim, testaram-se diversas condições para realizar o acoplamento Heck em um substrato previamente protegido com Boc, mas estas mostraram-se

infrutíferas,⁸⁷ e por isso planejou-se esta reação usando o indol **13** e acrilato de etila, para somente então proteger-se o nitrogênio (Esquema 19).

Esquema 19

Tonder e col.^{88,89} utilizaram duas condições reacionais semelhantes para obter intermediários da síntese de um produto natural via reação de Heck do 7-bromoindol sem grupo protetor usando olefinas substituídas (Esquema 20). O uso destas condições reacionais para acoplamento no bromoindol **13**, variando-se o solvente e aumentando-se a temperatura e a quantidade de catalisador, levaram ao produto **95** com rendimentos moderados, e com a eventual recuperação de material de partida (Tabela 2).

Esquema 20

Tonder, J. E.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2003**, 59, 6937.

Tonder, J. E. et. al. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1447.

Tabela 2. Teste de condições para reação de Heck no bromoindol **13**

Entrada	Condições						Rendimento (%)	
	Olefina (eq.)	Catalisador (eq./eq.)	Et ₃ N (eq.)	TBAB (eq.)	Solvente	T/t	95	13
1	5	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,038/0,076)	15	0,2	DMF	90 °C/16 h	65	-
2	23,4	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,05/0,10)	17	0,24	DMF	90 °C/16 h	38	29
3	24	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,10/0,20)	17	0,24	MeCN	80 °C/17 h	32	-
4	24	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,10/0,20)	17	0,24	MeCN	80 °C/15 h	38	7

Raboisson e col.⁹⁰ também realizaram acoplamento Heck de uma olefina e um bromoindol sem proteção em rendimento moderado, porém com a vantagem do uso de apenas 1 equivalente da olefina correspondente, e num pequeno tempo reacional devido à irradiação da reação por microondas (Esquema 21). Destaca-se, entretanto, o uso de 2,4 equivalentes da fosfina, ao passo que para reações de Heck somente é necessário o dobro da quantidade em mol do sal de paládio, e o excesso de fosfina normalmente leva à diminuição das espécies ativas no ciclo catalítico.⁸⁶

Esquema 21

Raboisson, P. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 334.

Embora sem a utilização de irradiação por microondas,⁹¹ esta condição permitiu obter o aduto **95** rapidamente e com um bom rendimento, usando-se apenas 1 equivalente da olefina. A subsequente proteção com Boc forneceu o éster **96** (Esquema 22).

Esquema 22

A obtenção de **96** foi confirmada via RMN de ^1H , em que a estereoquímica *E* da dupla ligação foi inferida com base nos valores das constantes de acoplamento calculadas para os hidrogênios olefínicos, no valor de 15,8 Hz, que é característico de alquenos *trans*-substituídos. Além disso, dois dubletos em 6,61 e 7,56 ppm apresentaram o deslocamento químico compatível com o de hidrogênios H2 e H3 de indol, e observou-se o singlete característico do grupo Boc em 1,60 ppm (Figura 2).

Figura 2. Dados selecionados de RMN de ^1H de **96**

3.1.1.1.2. Testes para a hidrólise do éster **96**

Com a finalidade de obter o substrato para a adição conjugada, decidiu-se hidrolisar o éster **96**, que forneceria o ácido correspondente **97**. O substrato de interesse **82** seria obtido após acoplamento da pirrolidinona **98** com o cloreto correspondente (Esquema 23).

Esquema 23

Diferentes condições⁹²⁻⁹⁴ para proceder à obtenção do ácido **97** foram testadas, porém todas revelaram-se infrutíferas, já que em todos os casos, seja ocorrendo hidrólise, seja transesterificação ou ambas, verificou-se a desproteção concomitante do nitrogênio, conforme resultados da Tabela 3.

Tabela 3. Condições testadas para hidrólise de **96** à temperatura ambiente

Entrada	Base	Solvente	Tempo (h)	Produto (Rendimento)
1	5 eq. NaOH 1,0 M	MeOH	24	99 (>99%)
2	2 eq. LiOH 2,0 M	MeOH	24	100 (69%)
3	2 eq. LiOH 2,0 M	EtOH	15	99 (10%)
4	1,1 eq. NaOH 0,5 M em MeOH	CH_2Cl_2 :MeOH (9:1)	18	99 (18%) + 100 (39%)

A condição da entrada 4⁹⁴ foi escolhida por se tratar de um método brando para hidrólise de ésteres, uma saponificação não aquosa, contornando o uso de excesso de base, o que evitaria assim a formação de subprodutos. Theodorou e col.⁹⁴ propuseram dois possíveis mecanismos para reação. Um deles seria a hidrólise direta, e a outra possibilidade seria a hidrólise via metanolise (Esquema 24). Na hidrólise direta, ocorreria um ataque da hidroxila à carbonila do

éster, auxiliado por uma molécula de metanol, e após a formação do intermediário tetraédrico **101**, a eliminação do alcóxido geraria o íon carboxilato **102**. Na hidrólise via metanólise, ocorreria inicialmente a adição de uma molécula de metanol à carbonila do éster, levando à formação do intermediário transesterificado **103**, passível de detecção via RMN, que só posteriormente seria hidrolisado formando o íon carboxilato **102**. Propõe-se que, nas condições utilizadas, o mecanismo 1 seja favorecido em virtude do uso de diclorometano, que por ser um solvente aprótico, não promove uma solvatação eficiente dos ânions hidroxila.

Esquema 24

Mecanismo 1: Hidrólise direta **Mecanismo 2: Metanólise**

A tentativa de promover a hidrólise a partir de **95**, cujo nitrogênio não era protegido com Boc, também se mostrou ineficaz para obter o ácido **97**, pois houve a formação exclusiva do composto tricíclico **104** (Esquema 25).

Esquema 25

A principal evidência da formação do composto **104** é a presença de dois dubletos, em 7,79 e 6,64 ppm cuja constante de acoplamento é de 9,4 Hz, o que corresponde aos sinais relatados por McNab e col.⁹⁵ para o composto tricíclico relacionado, mostrado na Figura 3. Os sinais dos

hidrogênios aromáticos e da dupla ligação indólica também estão em concordância com o publicado por McNab, e observou-se no espectro de massas o sinal do íon molecular em m/z 197, o que corresponde à massa molecular de 197 g.mol^{-1} calculada para o composto **104**.

Figura 3. Deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento selecionados de RMN de ^1H para **104** e composto relacionado

Um possível mecanismo para a ciclização de **95** gerando **104** pode ser racionalizado da seguinte forma: um equilíbrio entre o éster **95** e a sua base conjugada **105** seria estabelecido, com a estabilização da carga negativa por ressonância. A etapa lenta da ciclização é, provavelmente, a adição nucleofílica do nitrogênio à carbonila do éster. Uma vez formado o intermediário tetraédrico **107**, a formação de **104** seria rápida, por ser favorecida entropicamente (Esquema 26). Uma alternativa a este mecanismo seria uma adição de Michael de uma hidroxila à dupla ligação. Isto permitiria uma livre rotação da cadeia, facilitando a aproximação do grupo éster do nitrogênio indólico. Um ataque nucleofílico, promovendo a ciclização, seguido de eliminação do etóxido e retro-Michael, regenerando a dupla ligação, levariam à formação de **104**.

Esquema 26

O procedimento empregado para obter o cloreto acrílico fornece o produto em um rendimento relativamente baixo, mas tem como vantagens a utilização de reagentes de fácil manipulação e uma rápida execução.

Um possível mecanismo dessa transformação está indicado no Esquema 29. Primeiramente ocorreria um ataque nucleofílico do ácido acrílico à carbonila do cloreto de benzoíla, levando ao intermediário tetraédrico **110**. A regeneração da carbonila com a saída do cloreto e a eliminação de um próton levariam à formação do anidrido **111**. O posterior ataque do cloreto à carbonila ligada à ligação dupla formaria o intermediário tetraédrico **112**, que geraria o cloreto acrílico após a saída do benzoato como grupo de partida. Seria esperado que a carbonila ligada ao anel benzênico, no intermediário **111**, fosse o alvo do ataque nucleofílico do cloreto, visto ser esta a carbonila mais eletrodeficiente do anidrido. O ataque do cloreto nesta posição levaria à regeneração do cloreto de benzoíla e do ácido acrílico. Entretanto a carbonila ligada à olefina é menos impedida, o que facilita o ataque do cloreto. Por outro lado, considerando a formação do intermediário tetraédrico **112**, o cloreto seria o melhor grupo de partida disponível, pois como $pK_{aH}(Cl^-) = -7$ e $pK_{aH}(ArCO_2^-) = 4,2$, o cloreto é uma base mais fraca que o íon carboxilato. A saída do cloreto nesta etapa regeneraria o anidrido **111**. Entretanto o aquecimento da reação e a destilação do componente mais volátil, o cloreto acrílico, permitiu o deslocamento do equilíbrio e a obtenção do produto desejado.

Esquema 29

O espectro de RMN de 1H do cloreto acrílico apresenta os sinais esperados para os hidrogênios da ligação dupla: dois dubletos, sendo um deles em 6,64 ppm ($J=16,8$ Hz) e outro em

6,18 ppm ($J=10,2$ Hz) e um duplo dubleto em 6,35 ppm ($J=16,8$ Hz e $10,2$ Hz), evidenciando os acoplamentos *trans* e *cis* entre os hidrogênios da dupla ligação. O acoplamento dos hidrogênios geminais não foi observado.

A reação do cloreto acrílico com a 2-pirrolidinona forneceu **113** em baixo rendimento (Esquema 30). Decidiu-se não otimizar as condições reacionais neste momento, por se tratar de uma olefina modelo.

Esquema 30

O espectro de RMN de ^1H de **113** evidencia a obtenção da imida, pois os sinais da porção cíclica são compatíveis com os da 2-pirrolidinona.⁹⁷ Em sistemas vinílicos, a constante de acoplamento J_{trans} varia entre 14 e 18 Hz, enquanto J_{cis} tem valores entre 10 e 13 Hz, e J_{gem} nem sempre é observada, com valores que vão de 0 a 2 Hz.⁹⁸ Para o composto **113**, as constantes J_{trans} , J_{cis} e J_{gem} foram observadas e permitiram a atribuição dos sinais aos hidrogênios correspondentes (Figura 4).

Figura 4. Deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento selecionados de **113** e comparação com a 2-pirrolidinona

O acoplamento Heck de **113** com o bromoindol **13** deu-se em ótimo rendimento, gerando **114**, e foi possível a diminuição da quantidade de fosfina utilizada de 2,4 para 0,5 equivalente. Com quantidades de fosfina menores que 0,5 equivalente, a conversão observada não foi

completa, e recuperou-se material de partida. Após proteção do nitrogênio, obteve-se **115** em bom rendimento (Esquema 31).

Esquema 31

O espectro de RMN de ^1H de **115** apresentou, conforme esperado, os sinais referentes à dupla ligação, em 8,47 e 7,86 ppm, cuja constante de acoplamento foi de 15,6 Hz, evidenciando uma dupla ligação com substituintes em posição relativa *E*. Além disso, observaram-se os sinais referentes à pirrolidinona, à dupla ligação indólica e ao grupo protetor (Figura 5).

Figura 5. Deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento selecionados de **115**

Confirmada a viabilidade do acoplamento do bromoindol **13** com uma olefina volumosa e deficiente em elétrons, procedeu-se à preparação do intermediário **82**. A olefina **108** foi obtida segundo um procedimento diferente do empregado para a preparação de **113**, obtendo-se um rendimento maior, e a reação de **108** com **13** forneceu **82** após proteção de **109** com Boc (Esquema 32).

Esquema 32

Os dados de RMN de ^1H de **108** estão em concordância com os dados relatados por Dambacher e col.⁷⁶ para a molécula relacionada (vide Figura 6), e a obtenção de **82** com estereoquímica *E* foi confirmada com base na constante de acoplamento entre os dois hidrogênios da dupla ligação, no valor de 15,6 Hz, característico de alkenos *trans*-substituídos.

Figura 6. Comparação de deslocamentos químicos selecionados de **108** com composto relacionado

3.1.1.2. Tentativas de adição conjugada

As condições reacionais usadas por Dambacher e col.,⁷⁶ Mori⁹⁹ e Yang e col.¹⁰⁰ para a adição conjugada de uma metila via organocuprato (Esquema 33) foram aplicadas ao éster metilcinâmico (**116**) e aos compostos modelo **96** (Esquema 22) e **115** (Esquema 31), bem como ao intermediário **82** (Esquema 32). Embora esteja descrito que as condições dos três exemplos citados levem aos produtos esperados com excelente rendimento, em nenhum dos três casos foi possível detectar a formação dos respectivos produtos de adição conjugada, sendo em todas as vezes recuperado somente o material de partida (Tabela 4).

Esquema 33

Tabela 4. Condições e substratos testados para adição conjugada

Entrada	Substrato	Condição	Referência
1	115	Dambacher	76
2	115	Dambacher	76
3	82	Dambacher	76
4	115	Mori	99
5	96	Mori	99
6	116	Yang	100

Frente a estes resultados insatisfatórios, decidiu-se abandonar esta proposta sintética, e o primeiro estereocentro da molécula seria acessado seguindo-se uma abordagem diferente.

3.1.2. Segunda abordagem: acoplamento arílico com complexo de ferro

Em 2001, Chow e colaboradores¹⁰¹ utilizaram uma reação de acoplamento de um benzeno substituído e do complexo de ferro **121**, derivado do ácido láctico, como etapa-chave para a síntese de agliconas da pseudopterosina. A rota sintética utilizada por este grupo de pesquisa está apresentada no Esquema 34. Obteve-se o complexo **121** a partir do éster láctico protegido com o grupo *tert*-butil-dimetil-silano (TBS), o qual foi acoplado ao cuprato arílico **123** gerado *in situ* a partir de **122**.

Esquema 34

Racionalizou-se a adaptação dessa metodologia para a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A conforme mostrado no Esquema 35. O bromoindol **13** seria reduzido à indolina **124**, que após proteção formaria **125**. A presença do bromo na posição 7 do indol permitiria fazer a litiação *in situ* via troca bromo-lítio. A transmetalção e o acoplamento com o complexo **121** levariam a **129**. Caso a litiação não fosse possível a partir de **125**, uma desalogenação seria efetuada, e **127** seria obtido a partir de **126**.

Esta abordagem sintética teria a vantagem de aumentar a convergência da rota e evitar a homologação, pois o produto do acoplamento, o éster **129**, teria o número de carbonos

necessários para a posterior formação do intermediário **74** (Esquema 11) via acilação intramolecular.

Esquema 35

3.1.2.1. Síntese do complexo 121

Inicialmente, seguiu-se a rota para a preparação do complexo de ferro **121** que foi usada por Chow e col.,¹⁰¹ conforme descrito no Esquema 34. Esterificou-se o ácido láctico, conforme condições mostradas no Esquema 36, obtendo-se o produto **117** em 62%. Posteriormente, por ser um reagente comercialmente disponível, o éster láctico foi adquirido em grande quantidade e usado sem purificação prévia.

Esquema 36

Na sequência, a hidroxila do éster **117** foi protegida com o grupo *tert*-butil-dimetil-silila (TBS). Usando-se o cloreto de *tert*-butil-dimetil-silila (TBSCl), o rendimento observado foi muito baixo. Contornou-se esse problema usando-se o triflato correspondente (TBSOTf), obtendo-se o produto **118** com bom rendimento (Esquema 37).

Esquema 37

O éster **118** foi tratado com hidreto de di-isobutil-alumínio (DIBAL-H) para a preparação do aldeído **119**. O produto desejado foi obtido em baixo rendimento (Esquema 38).

Esquema 38

Embora não tenha sido obtida uma grande quantidade de aldeído (reação na escala de 0,7 mmol), decidiu-se testar a reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com o substrato **119**. Obteve-se o éster **120** bruto em 78% de rendimento (Esquema 39).

Esquema 39

No espectro de RMN ¹H, os sinais correspondentes à dupla ligação α-carbônica, em 6,93 e 5,98ppm foram observados. A constante correspondente ao acoplamento entre esses dois hidrogênios, de 15,5 Hz, é característica de dupla ligação *E*. Não foi observada a formação do isômero *Z* (Figura 7). Durante a purificação, houve decomposição do produto.

Figura 7. Deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento selecionados de **120**

A reação de HWE permite a obtenção seletiva de olefinas com geometria *E*. Para tal, empregam-se fosfonatos que, quando desprotonados, permitem a formação de um estado de transição (ET) *trans* menos energético que o *cis*, conforme representado no Esquema 40, adaptado de Costa e colaboradores.¹⁰² O mecanismo da reação inicia-se com a desprotonação do trietilfosfonoacetato de etila, levando ao enolato **130**. O ataque nucleofílico por parte do par eletrônico do enolato **130** ao aldeído leva ao ET *trans* ou *cis*, de acordo com a face do aldeído na qual se deu o ataque. No ET*cis*, há interação 1,2 *gauche* entre o grupo substituinte do aldeído e o grupo R do fosfonato, destacado em azul, aumentando a energia deste ET e, conseqüentemente, do intermediário correspondente. No ET*trans*, a interação 1,3 diaxial é pouco significativa, reduzindo a energia do ET, e por isso levando à formação seletiva da olefina de geometria *E*.

Esquema 40

Em virtude de não ter sido possível manter a reprodutibilidade das etapas iniciais da rota, especialmente com relação à obtenção do aldeído **119** e do éster **120**, por ter sido observada a decomposição do TBS, decidiu-se usar o tri-isopropil-silano (TIPS) para proteger o éster **117**, por ser um grupo protetor mais robusto.

O Esquema 41 apresenta a rota seguida para obter o aldeído **133**. Obteve-se um excelente rendimento para a etapa de proteção do éster **117**, mas não foi possível realizar a redução de **131** diretamente ao aldeído **133**, e por isso procedeu-se à redução de **131** ao álcool **132** seguida de oxidação com ácido 2-iodóxi-benzóico (IBX), ambas as etapas com ótimos rendimentos.

Esquema 41

O IBX¹⁰³ é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, uma exceção sendo o dimetil sulfóxido.⁵⁴ Entretanto a solubilidade do IBX não é pré-requisito para sua reatividade, e vários trabalhos mostraram a reatividade e a eficiência deste reagente em diferentes solventes, tais como acetato de etila,¹⁰⁴ diclorometano, acetona,¹⁰⁵ acetonitrila, tolueno, THF,¹⁰⁶ entre outros, além de misturas de alguns dos solventes citados. A eficácia deste reagente, mesmo sem solubilização no meio reacional, foi comprovada para a oxidação do álcool **132** em AcOEt (Esquema 41).

O mecanismo para oxidação promovida pelo IBX foi proposto em 2005 por Su e Goddard¹⁰⁷ com base em cálculos teóricos, ampliando a compreensão da oxidação de álcoois por este reagente de iodo(V).¹⁰⁸⁻¹¹⁰ A primeira etapa corresponde a uma troca de ligantes no iodo, com a perda de uma molécula de água. A estrutura do intermediário **134** não possibilita a eliminação do ácido 2-iodoso-benzóico (IBA), pois este teria a hidroxila formando um ângulo de 90° com o plano da molécula. Esta situação é energeticamente desfavorável, pois sendo um reagente de iodo(III),

todos os átomos ligados ao iodo precisam estar no mesmo plano para que os pares eletrônicos do iodo possam estar à máxima distância uns dos outros. Assim, há um deslocamento dos ligantes do iodo (*hypervalent twisting*), que é a etapa determinante da velocidade da reação. Com este deslocamento, a ligação dupla iodo-oxigênio passa da posição apical para a basal (ou equatorial), permitindo assim que o IBA gerado seja plano, após o desproporcionamento do intermediário e a formação do substrato oxidado (Esquema 42).

Esquema 42

Relata-se o IBX como sendo um reagente sensível a impactos e altas temperaturas, condições em que está sujeito a explosão. Este risco foi inicialmente relatado em 1990,¹¹¹ com base em uma amostra que estava contaminada com resíduos de bromo advindos do procedimento usado para a preparação do IBX.¹¹² Entretanto no ano seguinte, detectou-se que era a presença de traços de bromo na amostra que havia contribuído majoritariamente para o caráter explosivo da mesma.¹¹⁰ O método desenvolvido por Santagostino e col.,¹¹³ em que o IBX é formado pela oxidação do ácido 2-iodobenzóico com oxone em meio aquoso, contorna o risco de contaminação com bromo, reduzindo assim a periculosidade do uso deste reagente. Note-se que o oxidante empregado nesta transformação é não-tóxico, comercial e de baixo custo.

Existe uma formulação de IBX com estabilizantes,¹⁰⁶ o IBX estabilizado (ou *stabilized* IBX, SIBX), que reduz os riscos de explosão anteriormente mencionados. Esta formulação é composta por ácido benzóico (22%), ácido isoftálico (29%) e IBX (49%). Este reagente foi testado para a obtenção do aldeído **133** a partir do álcool **132** (Esquema 43), porém a dificuldade da remoção dos estabilizantes do produto final bem como o menor rendimento observado levaram à escolha do IBX para esta reação.

Esquema 43

De posse do aldeído **133**, reagiu-se o mesmo com trietil-fosonoacetato de etila via reação de HWE, para obter o éster α,β -insaturado **135** (Esquema 44). Os sinais obtidos no espectro de RMN de ^1H e as constantes de acoplamento relacionadas evidenciaram a formação exclusiva da dupla ligação *E*.

Esquema 44

Embora seja conhecida a oxidação a aldeído e olefinação *one-pot* de álcoois usando IBX e ilídeos de Wittig estabilizados,¹¹⁴ não foi possível obter o produto **135** seguindo esta metodologia, recuperando-se ao final do procedimento apenas o aldeído **133**.

De posse do éster **135**, procedeu-se à síntese do complexo π -alílico **121**, segundo procedimento descrito,^{115,116} em que um rendimento de 75% é relatado. Entretanto o rendimento obtido para esta reação foi de apenas 20% (Esquema 45).

Esquema 45

Complexos π de metais de transição representam uma ferramenta útil em síntese orgânica, por poderem ser utilizados como equivalentes estabilizados de carbocátions.¹¹⁷ Quando o padrão de substituintes neste tipo de complexo não é simétrico, a adição de nucleófilos dá-se de maneira inteiramente estereosseletiva. Isto acontece porque a coordenação com o fragmento metálico promove a distinção entre as duas faces do complexo, e quando o substrato precursor possui um estereocentro definido em um dos carbonos onde se dará a coordenação do metal, a quiralidade é mantida no complexo π -alílico, embora a porção orgânica apresente uma geometria plana. Além disso, após o ataque do nucleófilo e posterior descomplexação do metal, o produto obtido apresenta excesso diastereomérico equivalente ao do substrato original, sugerindo uma transferência de quiralidade.^{117,118}

O mecanismo proposto para a formação deste complexo de coordenação está mostrado no Esquema 46. Devido ao impedimento estérico promovido pelo grupo protetor, a complexação do metal é preferencialmente direcionada para a face oposta da ligação dupla, conforme mostrado na estrutura **136** (caminho a). Caso o ataque se desse na mesma face em que se encontra o grupo protetor, a estrutura formada seria **137** (caminho b). Neste caso, devido ao volume do substituinte metálico e do grupo protetor, este complexo rapidamente rearranjará através de uma rotação da ligação σ entre os carbonos β e γ , como indicado. As projeções de Newman de **136** e **137** permitem observar com maior clareza a maior estabilidade de **136**, em que os substituintes volumosos ficam mais afastados. Na sequência, a saída do substituinte no carbono γ dá-se concomitantemente à formação da ligação carbono-ferro. Note-se que devido ao arranjo *anti* entre o substituinte metálico e o hidrogênio em **138**, a configuração absoluta do carbono ligado ao oxigênio é invertida nesta etapa. Isola-se então o complexo neutro **121**, em que o contra-íon é o ânion tetrafluorborato, advindo da elaboração da reação com uma solução de HBF_4 aquoso em anidrido acético.

Esquema 46

O Esquema 47 mostra a maneira como se dá o ataque nucleofílico ao complexo **121**. Devido ao poder retirador de elétrons do grupo éster, que não permite a estabilização de uma carga positiva na posição α -carbonílica, a carga positiva do complexo alílico está predominantemente localizada no carbono γ . Devido à geometria de **121**, uma das faces do complexo π -alílico é estericamente impedida para o ataque nucleofílico, enquanto a outra é livre. O ataque do nucleófilo ocorre no terminal alílico menos impedido, de acordo com a estabilização da carga positiva. Nesta etapa, a formação da nova ligação carbono-carbono ou carbono-heteroátomo com a concomitante quebra da ligação carbono-ferro implica na inversão da configuração absoluta do carbono γ . A clivagem oxidativa do fragmento tetracarbonil ferro ocorre sem que haja alteração do estereocentro recém formado. Como resultado da sequência reacional que seria iniciada com o éster **135**, e terminaria com a adição no nucleófilo e descomplexação do metal, fornecendo **138**, seria observada a retenção da configuração do estereocentro do éster **135**, devido à dupla inversão de configuração do carbono durante a transformação. Este tipo de reação é totalmente regioseletivo para a posição γ e ocorre com retenção da geometria *E* da dupla ligação.

Esquema 47

3.1.2.2. Acoplamento das indolinas 125 e 126 com o complexo 121

3.1.2.2.1. Preparação da indolina 125 e teste de acoplamento

De acordo com o proposto no Esquema 35, iniciou-se a preparação de **125**, que formaria *in situ* o intermediário litiado **127**. Efetuou-se para isso a redução da ligação dupla indólica de **13** com cianoboroidreto de sódio, obtendo-se **124** em 61% de rendimento (Esquema 48).

Esquema 48

Na literatura, há relatos de diversas condições empregadas para efetuar a proteção de indolinas com o grupo Boc, todas com rendimentos de bons a excelentes.¹¹⁹⁻¹³¹ Entretanto apenas uma delas possui um substituinte halogenado na posição 7 (Esquema 49).¹³²

Esquema 49

PCT Int. Appl. 2008118724, 02 out. 2008

Esta condição foi testada, bem como outras cinco, conforma mostrado na Tabela 5.

Tabela 5. Condições para proteção da indolina **124**.

Entrada	Condições	Rendimento	Referência
1	Boc ₂ O, DMAP, CH ₂ Cl ₂	35%	121
2	Boc ₂ O, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	36%	132
3	Boc ₂ O, DMAP, THF	19%	121
4	Boc ₂ O, THF	25%	126
5	Boc ₂ O, NaH, THF	0% (124 recuperado)	131
6	Boc ₂ O, <i>n</i> BuLi, THF	0% (124 recuperado)	129

As condições que usam Boc com catálise de DMAP em CH₂Cl₂, com ou sem o uso de trietilamina (Et₃N) (entradas 1 e 2) foram as que permitiram o maior rendimento, além de ser possível isolar o produto via cristalização direta do bruto da reação. Como estas duas condições forneceram resultados equivalentes, optou-se pela proteção sem o uso de Et₃N, por ser o mesmo procedimento utilizado para a proteção de **13**. Não foi possível recuperar material de partida nas condições descritas nas entradas 1-4. O resíduo remanescente foi uma mistura inseparável de **124**, do anidrido Boc₂O e do seu ácido correspondente.

Seguiu-se com a litiação de **125** para posterior transmetalização e formação *in situ* do cuprato correspondente. Para confirmar a formação do intermediário litiado **127**, decidiu-se interceptá-lo via formilação.¹³³⁻¹³⁶ Entretanto nenhuma das condições utilizadas permitiu isolar o aldeído **139**, sendo obtida apenas a indolina **126** ou uma mistura complexa de produtos não identificados, conforme dados da Tabela 6.

Tabela 6. Condições para formilação da indolina **125**

Entrada	Condições	Rendimento
1	i) 1,2 eq. <i>n</i> BuLi, THF ii) 1,5 eq. DMF	91%
2	i) 1,2 eq. <i>n</i> BuLi, TMEDA, THF ii) 1,5 eq. DMF	56%
3	i) 1,2 eq. <i>s</i> BuLi, TMEDA, THF ii) 1,5 eq. DMF	Mistura complexa
4	i) 1,2 eq. <i>s</i> BuLi, TMEDA, Et ₂ O ii) 1,5 eq. DMF	Mistura complexa

Estes resultados indicam que o intermediário litiado **127** (Esquema 35) é gerado *in situ*, pois isto explica a formação do produto desalogenado **126**. Não acontece, entretanto, o ataque nucleofílico à carbonila do DMF. A obtenção de misturas complexas quando **125** foi tratado com *s*BuLi pode ser explicada pela competição existente entre a troca bromo-lítio e a metalação na posição C2 do indol,¹³⁴ o que ocasiona a formação de diversos subprodutos, devido à variedade de possibilidades de acoplamento quando tais espécies estão presentes no meio reacional.

Mesmo não tendo sido possível isolar a indolina formilada **139** partindo-se de **125**, ficou comprovada a litiação *in situ* de **125** na posição 7. Por isso, testou-se o acoplamento com o complexo **121**, a fim de obter o produto **129**, conforme sequência reacional mostrada no Esquema 50.

Esquema 50

Não foi observada a formação do éster **129**, sendo apenas recuperada a indolina **126** com 56% de rendimento. Esta seria formada a partir de **127** no momento da elaboração da reação, assumindo-se que a transmetalização lítio-cobre não tenha ocorrido, não podendo, portanto, haver a formação do produto de acoplamento **129**.

3.1.2.2.2. Preparação da indolina **126** e teste de acoplamento

Como não foi possível proceder ao acoplamento a partir da indolina **125**, decidiu-se testar o acoplamento do complexo de ferro **121** com a indolina **126**. Para a sua obtenção, diversas sequências envolvendo reações de proteção, desalogenação e redução são possíveis partindo do intermediário **13**, conforme mostrado no Esquema 51.

Esquema 51

Seguindo pelo caminho a), após proteção de **13** (Esquema 52), testou-se a redução do indol **140** com o uso do polímero polimetilhidrosiloxano (PMHS), um reagente usado como agente redutor em diferentes substratos.¹³⁷⁻¹⁴¹ Seu uso com catálise de hidróxido de paládio em etanol é conhecido para indóis protegidos com Boc.¹⁴² Entretanto seguindo esta metodologia, a indolina **125** foi obtida em apenas 10% de rendimento, conforme verificado pelo espectro do bruto da reação. Testou-se também a redução via hidrogenação do indol **140** a 51 atm, mediada por catálise de ródio ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$),¹⁴³ mas após 23 h de reação apenas traços do produto foram identificados no espectro do bruto da reação (Esquema 53).

Esquema 52

Esquema 53

Duas abordagens conhecidas para a desalogenação de arenos foram selecionadas para testar o caminho b) ou o prosseguimento do caminho a) após a etapa de proteção (Esquema 51): o uso de iniciadores radiculares¹⁴⁴ e a preparação de um reagente de Grignard,¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ que seria substituído por um hidrogênio na elaboração da reação.

Seguindo a primeira abordagem, as tentativas de desalogenação utilizando hidreto de tributil-estanho com azo-bis-isobutironitrila (AIBN) ou com azo-bis-cicloexilonitrila (ACHN) (Figura 8)¹⁴⁸ a partir de **13** ou de **124** mostraram-se ineficientes (Esquema 54).

Figura 8. Estrutura do AIBN e do ACHN

Esquema 54

Além disso, a tentativa de desalogenação do substrato **140** via reagente de Grignard, de acordo com a segunda abordagem proposta, também não se mostrou satisfatória, pois o rendimento foi apenas moderado, e houve a formação de subprodutos, além da recuperação de material de partida (Esquema 55), eliminando a viabilidade das rotas a) e b) do Esquema 51.

Esquema 55

Decidiu-se, portanto, proceder via caminho c), em que as etapas de redução e proteção já haviam sido efetuadas, restando apenas a desalogenação da indolina **125**. Para tal, utilizou-se a condição descrita na Tabela 6, entrada 1 (Pág. 48). O acoplamento com o complexo **121** seria

então efetuado a partir de **126**, substrato que seria litiado *in situ*, como proposto no Esquema 35. Era necessário, entretanto, comprovar a formação *in situ* do intermediário litiado **127** partindo-se de **126**, e para isso testou-se a obtenção do produto de formilação de **45**, conforme apresentado no Esquema 56, obtendo-se o mesmo em rendimento moderado.

Esquema 56

Comprovada a litiação *in situ*, seguiu-se a sequência mostrada no Esquema 57. Entretanto esta tentativa também não obteve sucesso, e não foi possível detectar a formação de **129**, sendo recuperado 43% do material de partida.

Esquema 57

A comparação dos valores teóricos referentes à análise elementar do complexo **121** (C=34,60% e H=2,90%) com os dados experimentais medidos (C=32,52%; H=3,17%) indica que o complexo utilizado não tinha a pureza ótima. Por ser um composto sensível a oxigênio e umidade, a não utilização de uma *glove box* para o preparo e a manipulação do mesmo provavelmente foi a causa da decomposição parcial observada. É possível que isto tenha influenciado no insucesso do acoplamento, porém acredita-se que este não tenha sido o fator decisivo.

3.1.2.3. Cálculos computacionais referentes à etapa de acoplamento

Métodos quânticos de elucidação de geometria molecular encontram uma extensa área de aplicação em química orgânica, por representarem uma ferramenta capaz de prever o comportamento de propriedades moleculares, a energia de moléculas e a natureza das ligações químicas,¹⁴⁹ aumentando assim a compreensão dos sistemas em estudo, seja do ponto de vista reacional ou estrutural.

Três são as abordagens quânticas existentes para calcular propriedades moleculares: o método semi-empírico, o método *ab initio* e a teoria do funcional da densidade.¹⁵⁰ As três abordagens baseiam-se na resolução da equação de Schrödinger independente do tempo, conforme mostrado na Equação 1,

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{Eq. 1})$$

em que H é o operador Hamiltoniano não relativístico, Ψ é função de onda que descreve a densidade de probabilidade da posição dos elétrons, a qual depende das coordenadas eletrônicas e nucleares da molécula, e E representa a energia total do sistema. É possível descrever a conformação molecular somente em termos das coordenadas cartesianas referentes às posições relativas dos átomos na molécula. Entretanto, calculada a geometria molecular ótima que permite acessar à conformação de menor energia, vários parâmetros podem ser determinados, como por exemplo a distância e os ângulos de ligação, a posição relativa e a conectividade entre os átomos e a carga do sistema.

Nos cálculos de função de onda usando o método semi-empírico, usam-se parâmetros que são ajustados com base em dados obtidos experimentalmente. No método *ab initio*, não se utilizam quaisquer parâmetros experimentais que não sejam relativos a constantes físicas fundamentais. No método Hartree-Fock, por exemplo, o princípio variacional, empregado para determinar funções que minimizam quantidades que dependem dessas funções – como no caso a energia da molécula, cujo valor depende da sua função de onda – garante que a determinação da

energia total do sistema fornecerá um valor que se aproxima do real pelo limite superior.¹⁵⁰ Por isso a energia descrita para a maioria dos métodos *ab initio* será sempre maior que a energia exata do sistema. Isto se deve à não inclusão da energia de correlação eletrônica no cálculo da energia total, energia esta decorrente da correlação existente entre os movimentos dos elétrons do sistema.¹⁵¹

Diferentemente dos anteriores, o método baseado na Teoria do Funcional da Densidade, DFT (do inglês, *Density Functional Theory*), não calcula a função de onda da molécula, mas sua densidade de probabilidade eletrônica, através da qual é calculada a energia total do sistema. Assim, a energia da molécula passa a ser uma função da densidade eletrônica total, determinada pelas posições dos núcleos atômicos. O principal contraste entre o método DFT e os demais é que a quantidade fundamental usada no método é um observável físico, a densidade eletrônica,¹⁵⁰ diferentemente da função de onda. Métodos DFT resgatam parcialmente a energia de correlação para descrever a energia total do sistema, e por isso fornecem uma melhor descrição de geometria e propriedades moleculares, razão pela qual este foi o método empregado para os cálculos computacionais realizados neste trabalho.

Realizaram-se cálculos de otimização de geometria da indolina **127**, com o grupo Boc assumindo cada uma das duas conformações mais prováveis, assim como do areno **122** (Figura 9). Efetuou-se o cálculo usando-se o funcional B3LYP, adequado para moléculas orgânicas, com funções de base 6-31G(d,p). Incluiu-se no cálculo o modelo de solvatação IEF-PCM, definindo THF ou Et₂O como solventes. O modelo de solvatação do polarizável contínuo, PCM (do inglês *Polarizable Continuum Model*), do qual faz parte o método IEF-PCM, modela a cavidade na qual está inserida a molécula através de uma sobreposição de esferas em torno dos átomos, assumindo que a molécula cuja geometria se deseja calcular corresponde ao soluto de uma solução infinitamente diluída que atingiu o equilíbrio.¹⁵² É a forma de resolução das equações do campo auto-consistente que caracterizam o método IEF-PCM, em que o modelo do formalismo de equação integral é usado para tal.¹⁵² Especificou-se a sobreposição dessas esferas usando o

modelo do raio atômico de Bondi,¹⁵³ em que esferas individuais são computadas para os hidrogênios, evitando que estes sejam englobados na esfera do átomo pesado mais próximo, como no caso, átomos de carbono ou de oxigênio.

Inicialmente, imaginou-se que a diferença eletrônica do padrão de substituição do anel aromático na indolina **127** e no areno **123** tivesse sido responsável pelo insucesso da sequência de acoplamento testada para as indolinas **125** e **126**, litiadas *in situ*. Os resultados dos cálculos, entretanto, indicaram que a carga parcial no carbono ligado ao lítio da indolina **127** (posição 7) é equivalente àquela do carbono correspondente em **123** (Figura 9). Com base nestes dados, é possível assumir que a nucleofilicidade dos carbonos ligados ao lítio dos compostos **127** e **123** é equivalente, e que não há diferença eletrônica significativa que justifique a inviabilidade do acoplamento arílico para formar **129**.

Além dos dados referentes à carga parcial, o resultado dos cálculos apontou que se estabelece uma coordenação do lítio com um dos dois oxigênios do grupo Boc. Isto é caracterizado pela distância interatômica entre o lítio e o oxigênio, e pelo ângulo definido pelo lítio e o anel aromático em **127** se comparado a **123**, evidenciando uma adaptação da geometria molecular às interações eletrônicas existentes no substrato (Figura 9).

É possível que a proximidade do grupo Boc do carbono da posição 7, no qual se daria o acoplamento com o complexo **121**, tenha impedido o acoplamento deste com o da indolina **127**. Talvez o volume deste grupo tenha dificultado a aproximação do cuprato para que ocorresse a transmetelação, ou que a interação lítio-oxigênio tenha impedido a troca de ocorrer. Esta situação não acontece no areno **123**, em que a estrutura da molécula não permite coordenação intramolecular do lítio com o oxigênio da metoxila ligada ao carbono adjacente, ficando este sítio com menor bloqueio estérico que o verificado na posição correspondente de **127**.

Devido à falta de resultados satisfatórios nesta etapa de acoplamento, decidiu-se abandonar esta rota sintética.

Figura 9. Estruturas de **127**(a-d) e **122** após otimização de geometria em Et₂O ou THF

3.1.3. Terceira abordagem: resolução cinética mediada por lipase

A biocatálise vem sendo largamente aplicada em síntese orgânica, apresentando-se como um caminho eficiente para fornecer produtos com alta pureza enantiomérica, reduzindo ou evitando a formação de subprodutos,¹⁵⁴ sendo também utilizada na síntese de diversos produtos naturais.^{155,156} As condições brandas normalmente requeridas para resoluções cinéticas mediada por enzimas, bem como a alta seletividade e especificidade das enzimas com relação aos substratos^{156,157} fazem deste método uma ferramenta poderosa em síntese orgânica,¹⁵⁶ mesmo na escala industrial.¹⁵⁸

Em 2008, Paal e col.¹⁵⁹ publicaram um estudo em que tetra-hidro-isoquinolinas substituídas racêmicas foram resolvidas via hidrólise enzimática do éster, levando ao (*S*)-ácido correspondente em excelentes rendimentos e ee (Esquema 58). Cabe ressaltar que o rendimento teórico máximo de uma resolução cinética limita-se a 50% quando não há racemização do enantiômero não reativo, como ocorre neste caso.

Esquema 58

A lipase PS, empregada por Paal e col. é advinda da bactéria *Pseudomonas cepacia*, e possui versões imobilizadas em diferentes substratos sólidos. A enzima Amano PS-D é imobilizada em diatomito e a Amano PS-CII é imobilizada em cerâmica. Ambas as formulações utilizadas nos diferentes substratos exibiram seletividade para o isômero (*S*),¹⁵⁹ que já havia sido anteriormente relatada em resoluções cinéticas via hidrólise de ésteres, nos quais o estereocentro a ser resolvido estava à distância de uma unidade metilênica do grupo funcional, como também previamente relatado,^{160,161} incluindo β -amino-ésteres.^{162,163} Uma solução alternativa para contornar o insucesso das duas rotas apresentadas seria a realização de uma resolução cinética mediada por

enzima do éster racêmico **144**. Uma lipase reagiria seletivamente com o isômero (*S*) formando o ácido correspondente (*S*)-**196** com elevado ee (Esquema 59). O principal desafio desta estratégia está na resolução de um estereocentro que está distante do sítio de reação, na posição β ao éster. Esta característica reduz as possibilidades de aplicação de métodos para racemização do enantiômero não reativo.

Esquema 59

3.1.3.1. Preparação do substrato para resolução cinética e *screening* de enzimas

Na ausência de dados para comparação do ácido que seria formado ao final da resolução cinética, assumiu-se que este teria configuração (*S*) no carbono β ao éster, e a confirmação somente seria obtida após a obtenção da *trans*-triquentrina A, quando seria possível comparar o sinal da rotação ótica da molécula obtida com a do produto natural.

Decidiu-se então testar as condições de resolução cinética enzimática no éster **61**, cuja preparação já era conhecida,³¹ e por isso não haveria a necessidade de otimização de condições reacionais. A sequência reacional para a obtenção de **61** está mostrada no Esquema 60. O bromoindol **13** foi inicialmente protegido por uma benzila, e um acoplamento Heck com o crotonato de metila seguido de redução da dupla ligação conjugada ao éster **148** forneceu **61**. O correspondente etílico do éster **148** havia sido preparado durante a síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A. Entretanto a síntese de **148** permite uma purificação mais fácil, especialmente quando em escala multigrama, visto que este composto é sólido e cristaliza rapidamente após uma purificação via coluna cromatográfica.

Esquema 60

A dupla ligação carbono-carbono de ésteres α,β insaturados, especialmente quando são conjugados a anéis aromáticos, é facilmente reduzida empregando-se metais alcalinos ou alcalinos terrosos, sem a presença de hidrogênio ou hidreto no meio reacional.¹⁶⁴ O mecanismo deste tipo de redução dá-se via transferência de elétron, e os átomos de hidrogênio que são adicionados à molécula são provenientes de um solvente prótico no qual a reação deve ser realizada. A propensão de um metal a reduzir moléculas orgânicas está diretamente relacionada ao potencial de redução. Metais como lítio, sódio e potássio seriam, portanto, mais reativos para esta transformação que o magnésio utilizado, mas o uso deste metal é preferível exatamente pela característica de possuir um menor potencial de redução, sendo por isso menos sensível à presença de traços de umidade, logo de mais fácil manipulação.

De posse do éster **61**, testou-se a resolução cinética mediada por diversas lipases, variando-se o solvente. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Seleção e teste de enzimas para otimização da resolução cinética do éster **61**

Entrada	Enzima ^a	Solvente	Rend. (<i>(S)</i> - 149 (ee))
1	CALB ^b	Tampão fosfato/MeOH	n.d. -
2	CALB	Et ₂ O	n.d. -
3	CALB	DIPE	1% (0)
4	PPL ^c	Tampão fosfato/MeOH	n.d. -
5	PPL	Et ₂ O	1% (0)
6	PPL	DIPE	1% (0)
7	PS-D	Et ₂ O	19% ^d (97)
8	PS-D	DIPE	8% ^d (99)
9	PS-CII	Et ₂ O	26% (95)
10	PS-CII	DIPE	27% ^{d,f} (99)
11	PS-CII	DIPE	34% ^d (99)
12	PS-CII	DIPE	38% ^{d,e} (99)
13	PS-CII	DIPE	12% ^{d,g} (99)
14	Novozym 435	DIPE	n.d. -
15	<i>Pseudomonas cepacia</i> livre	Et ₂ O	1% (0)
16	<i>Pseudomonas cepacia</i> livre	DIPE	1% (0)
17	<i>Pseudomonas sp.</i> em celulose	Et ₂ O	n.d. -
18	<i>Pseudomonas sp.</i> em celulose	DIPE	1% (0)
19	<i>Penicillium camembertii</i>	Et ₂ O	1% (13)
20	<i>Penicillium camembertii</i>	DIPE	1% (3)
21	<i>Mucor meihei</i>	Et ₂ O	n.d. -
22	<i>Mucor meihei</i>	DIPE	1% (0)
23	<i>Aspergillus niger</i>	Et ₂ O	1% (4)
24	<i>Aspergillus niger</i>	DIPE	1% (0)
25	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Et ₂ O	21% (91)
26	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	DIPE	1% (0)
27	<i>Mucor javanicus</i>	Et ₂ O	2% (97)
28	<i>Mucor javanicus</i>	DIPE	1% (3)
29	<i>Candida cylindracea</i>	Et ₂ O	n.d. -
30	<i>Candida cylindracea</i>	DIPE	1% (0)
31	<i>Candida rugosa</i>	Et ₂ O	1% (6)
32	<i>Candida rugosa</i>	DIPE	1% (0)

* [a] Reações conduzidas com 1 mg enzima/mg substrato, 0,05 mol.L⁻¹ em solvente, 4 eq. H₂O, 40 °C, 65 h, exceto entradas 1 e 4; [b] 1 mg enzima/mg substrato, tampão fosfato 1,0 mol.L⁻¹, pH 7, MeOH, 40 °C, 65 h; [c] 1,2 mg enzima/mg substrato, tampão fosfato 1,0 mol.L⁻¹, pH 7, MeOH, 40 °C, 65 h; [d] Rendimentos isolados. Os demais rendimentos foram determinados por CLAE; [e] Após dois ciclos reacionais consecutivos; [f] ciclo de 43 h; [g] ciclo de 109 h, observaram-se produtos de decomposição. n.d.: não detectado.

A seguir estão apresentados os cromatogramas obtidos via CLAE correspondentes à entrada 11 (produto: Figura 10a; material de partida recuperado: Figura 10b) e à entrada 18 (Figura 10c).

Figura 10. Cromatogramas selecionados da resolução cinética. a) produto isolado, entrada 11; b) material de partida recuperado, entrada 11; c) bruto da reação, entrada 18.

De acordo com os resultados obtidos, escolheu-se a condição da entrada 12, que forneceu o produto em 38% de rendimento isolado após dois ciclos reacionais. Entretanto um entrave ao uso desta condição ocorreu: a enzima PS-CII foi descontinuada, e não se dispunha no laboratório de quantidade suficiente para prosseguir a síntese. O produto disponibilizado em substituição pela empresa Amano Enzyme-USA foi a enzima PS-IM, uma formulação da lipase proveniente da *Pseudomonas cepacia* imobilizada em terra diatomácea. Os testes realizados para a otimização das condições reacionais com esta formulação da enzima estão apresentados na Tabela 8. A aplicação das condições reacionais da entrada 12 (Tabela 7) forneceu resultados semelhantes. É conhecido que a hidrólise é favorecida em detrimento da transesterificação conforme se aumenta o teor de água no meio reacional.¹⁵⁴ Decidiu-se então investigar o aumento da quantidade de água a ser adicionada na reação. Obtiveram-se, entretanto, rendimentos menores (entradas 2 e 3). O aumento do tempo reacional forneceu o produto com rendimento idêntico. O aumento da escala reacional de 0,3 para 1,9 mmol comprometeu o rendimento obtido, reduzindo-o à metade. Não foram realizados, entretanto, experimentos mais aprofundados para a otimização da escala reacional. Frente a estes resultados, manteve-se a condição anteriormente otimizada (entrada 7, Tabela 8) para proceder à resolução cinética mediada pela enzima Amano PS-IM.

Tabela 8. Teste de condições reacionais para a enzima PS-IM

Entrada	Enzima ^a	Solvente	Rend. (<i>S</i>)- 149 (ee)
1	PS-IM	Et ₂ O	4% (99)
2	PS-IM	DIPE	15% ^b (99)
3	PS-IM	DIPE	7% ^c (99)
4	PS-IM	DIPE	23% ^{b,d} (99)
5	PS-IM	DIPE	21% ^e (99)
6	PS-IM	DIPE	21% (99)
7	PS-IM	DIPE	16% ^{d,f} (99)
8	PS-IM	DIPE	32% ^d (99)

* [a] Reações conduzidas com 1 mg enzima/mg substrato, 0,05 mol.L⁻¹ em solvente, 4 eq. H₂O, 40 °C, 65 h, na escala de 0,3 mmol; [b] 10 eq. H₂O; [c] 20 eq. H₂O; [d] após 2 ciclos reacionais consecutivos; [e] Ciclo de 95 h; [f] Escala de 1,9 mmol.

Apesar do menor rendimento obtido com a PS-IM, o uso desta enzima possui a vantagem de não ocasionar degradação observável do material de partida. Esta era verificada, ainda que em pequena quantidade, usando a enzima PS-CII. Além disso, foi possível reproduzir os mesmos rendimentos usando-se metade da quantidade de enzima utilizada nos testes da Tabela 8, e reduzindo-se também pela metade a quantidade de solvente.

Encontrada uma condição adequada para a resolução cinética do éster **61**, percebeu-se que a situação ideal para realizar tal transformação aconteceria com a proteção do nitrogênio com o grupo Boc em vez de Bn. Isto porque seria necessário que o grupo protetor no nitrogênio fosse retirador de elétrons na etapa de contração de anel, a fim de que o reagente eletrofílico de tálio(III) não interferisse na dupla ligação indólica, promovendo uma adição indesejada.⁵²

Assim sendo, procedeu-se à busca de condições para reação de Heck entre o bromoindol **13** e o crotonato de etila, sem a proteção do nitrogênio, e o resultado dos testes está apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Otimização de condições para reação de Heck no bromoindol **13**

Entrada	Condições						Rend.	Ref.
	Olefina (eq.)	Catalisador (eq./eq.)	Et ₃ N (eq.)	TBAB (eq.)	Solvente	T/t		
1	23,4	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,05/0,10)	17	0,25	DMF	110 °C/16 h	60%	⁸⁸
2	2	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,05/0,10)	2	0,20	DMF	110 °C/16 h	35%	¹⁶⁵
3	16	PdCl ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,10/0,20)	1,5	-	MeCN	80 °C/14 h	82%	³¹
4	1,5	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -tol) ₃ (0,10/0,50)	4	-	DMF	110 °C/14 h	78%	⁹⁰

Selecionou-se a condição da entrada 3 para obter o éster **150**, por ser a que forneceu o produto em maior rendimento, e procedeu-se à redução do alqueno conforme mostrado no Esquema 61.

Esquema 61

Não se observou a formação do éster **152**, obtendo-se apenas o tríciclo **151** nestas condições reacionais. No espectro de RMN de ¹H de **151**, não se observaram os sinais correspondentes à etila. Duplos dubletos em 3,02 e 2,72 ppm indicaram a presença de dois hidrogênios α-carbonílicos, indicando assim que a redução da dupla ligação ocorreu (Figura 11). A espectrometria de massas de alta resolução ratificou a estrutura proposta para **151**, confirmando a massa molecular correspondente a este produto.

Figura 11. Deslocamentos químicos (ppm) e constantes de acoplamento selecionados de **151**

Assim, procedeu-se à proteção de **150** com Boc, para então realizar a redução da dupla ligação. Obteve-se rendimento quantitativo na etapa de proteção que formou **153**, entretanto somente foi possível isolar 30% de **154** em um grau de pureza insatisfatório (aproximadamente 70%). Havia na amostra material de partida remanescente (**153**) que não foi possível separar de **154**, e observou-se a formação de produtos de decomposição (Esquema 62).

Esquema 62

Na tentativa de encontrar um método mais eficiente para a obtenção de **154**, testou-se a possibilidade de efetuar a reação de Heck seguida de hidrogenação *one-pot*. Neste tipo de sequência reacional, o produto do acoplamento Heck é hidrogenado diretamente após a sua formação, sem a necessidade de extração da reação, utilizando-se o paládio da etapa anterior como catalisador para a hidrogenação.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ O Esquema 63 mostra a tentativa efetuada segundo este método, que se mostrou ineficiente, isolando-se apenas o produto da Heck.

Esquema 63

Em 1991, Arcadi e col.¹⁶⁹ relataram a redução de olefinas conjugadas a anéis aromáticos com formiato de potássio (Esquema 64), estratégia mais tarde utilizada por Zeng e col.¹⁷⁰ para derivados de antracenos. Testou-se esta metodologia como uma alternativa para obter o éster **155**, porém neste caso também foi recuperado somente o material de partida **153** (Esquema 65).

Esquema 64

Esquema 65

Mesmo com o produto **154** impuro, procedeu-se a um teste de resolução cinética para avaliar o desempenho deste composto. Não foi possível, porém, detectar a formação do ácido correspondente, pois este substrato não se mostrou reativo frente à hidrólise enzimática mediada por PS-CII (Esquema 66).

Esquema 66

Assim como acontece para a maioria das enzimas, é sabido que a enantiosseletividade da lipase de *Pseudomonas cepacia* está intimamente relacionada com o substrato, e que pequenas

alterações da estrutura do mesmo podem alterar significativamente o ee, e mesmo inverter a seletividade.^{154,171} O reconhecimento substrato-enzima dá-se de acordo com a formação de interações não-ligadas diastereosseletivas do substrato no sítio ativo da enzima.¹⁷² Estudos computacionais demonstraram que a eficiência da hidrólise depende da possibilidade do substrato assumir uma conformação ótima durante o estado de transição, e por isso a presença de substituintes que promovam um bloqueio estérico no sítio ativo podem inviabilizar a hidrólise.¹⁷² Demonstrou-se também que os sítios ligantes desta enzima são capazes de acomodar anéis aromáticos de maneira eficiente, e que esta característica pode ter um papel importante no processo de reconhecimento.¹⁷² Uma possível causa do insucesso da resolução enzimática de **154** pode ser a troca do grupo benzila pelo grupo Boc. A ausência de um anel aromático adicional pode ter dificultado a acomodação do substrato no sítio ativo da enzima.

Portanto, devido à dificuldade de obter-se **154** em quantidade suficiente para prosseguir com outros testes, e sem evidências de que este substrato seria adequado para uma resolução cinética enzimática, decidiu-se continuar a síntese efetuando-se a resolução cinética a partir do éster **61**, cuja benzila seria removida posteriormente.

3.1.3.2. Homologação do ácido (S)-**149**

Obtido o ácido (S)-**149** após a resolução cinética, sua homologação era necessária para que a posterior ciclização intramolecular formasse um anel de seis membros, precursor do intermediário correspondente ao tríciclo **74** mostrado no Esquema 10.

Decidiu-se então proceder-se a uma reação de homologação de Kowalski,^{173,174} que permite a inserção de uma unidade metilênica à cadeia carbônica de ésteres. O mecanismo dessa transformação, conforme proposto na publicação seminal de 1985¹⁷³ e revisado em 1992,¹⁷⁴ está descrito no Esquema 67. A adição de dibromometil lítio ao éster **156** leva ao intermediário tetraédrico **157**. Quando o substituinte R é volumoso, grande parte de **157** é convertida no

dibromoenolato **160** (caminho a), mesmo mantendo-se a temperatura em -78°C . A elaboração da reação nesta etapa em meio ácido leva à dibromocetona **161**, mas o intermediário **160** pode ser regenerado na presença de hexametildisilazida de lítio (HMDS), e forma **162** com a adição de *n*BuLi. Alternativamente (caminho b), no caso de grupos R não volumosos, a adição de *n*BuLi ao intermediário **157** leva a **158**, promovendo a troca metal-halogênio à mesma temperatura. Adicionando-se tetrametilpiperidina de lítio (LTMP), obtém-se o intermediário **162**, que sofre rearranjo para o inolato **163**. Após elaboração em meio ácido, forma-se o éster homologado **165**, passando provavelmente pelo intermediário cetênico **164**.

Esquema 67

A homologação de Kowalski exige um controle delicado da temperatura e da adição dos reagentes, e por isso muitas vezes leva a rendimentos apenas moderados.¹⁷⁴ Em 2001, Smith III e col.¹⁷⁵ propuseram uma adaptação no procedimento, tornando a reação mais robusta. Esta modificação consiste na elaboração da reação com uma solução aquosa de HCl logo após a formação do enolato **160** (Esquema 67), o que desloca o equilíbrio e forma a dibromocetona **161**, estável e facilmente isolada. Em uma segunda etapa, a adição de LHMDS à dibromocetona regenera o enolato **160**, que após troca metal-halogênio com o *n*BuLi leva ao éster homologado **165**, seguindo o procedimento anteriormente descrito.

Preparou-se então o éster **167**, derivado do éster cinâmico, como substrato modelo e testou-se a homologação de acordo com o procedimento proposto por Smith III e col., conforme mostrado no Esquema 68. Formou-se a dibromocetona **168** a partir do éster **167**, e gerou-se o produto de homologação **169** em rendimento moderado após tratamento de **168** com LHMDS e *n*BuLi, seguido de elaboração da reação em meio ácido.

Esquema 68

Frente a este resultado satisfatório, aplicou-se o mesmo procedimento para a homologação do éster **61** (Esquema 69). Obteve-se a dibromocetona **170** em rendimento moderado, porém a etapa subsequente levou a uma mistura complexa de produtos. A adição de *n*BuLi – necessária à troca bromo-lítio que formaria o enolato precursor do produto de homologação – pode ter abstraído um hidrogênio α -carbonílico ou da posição C2 do indol, gerando um intermediário bastante reativo, o que explicaria a formação de vários produtos não identificados.

Esquema 69

A formação da dibromocetona **170** pôde ser comprovada via RMN de ^1H , com o desaparecimento do sinal correspondente à metoxila, presente no material de partida **61** e a presença de um singleto em 5,54 ppm, característico do hidrogênio ligado ao carbono α -carbonílico. A este também estão ligados dois átomos de bromo. Além disso, o sinal do carbono carbonílico, no espectro de RMN de ^{13}C do produto **170**, tem um deslocamento químico igual a

195,5 ppm, significativamente maior que o da carbonila do éster **61**, de 172,9 ppm, o que é esperado, dada a presença de dois átomos de bromo α -carbonílicos em **170**. Além disso, os dados são concordantes com os encontrados para a dibromocetona **168**, e são compatíveis com o relatado por Sakata e col.¹⁷⁶ para um substrato relacionado (Figura 12).

Figura 12. Deslocamentos químicos (ppm) selecionados de **170**, **168** e composto relacionado

Não sendo possível efetuar a reação de homologação de Kowalski no substrato **61**, decidiu-se seguir um procedimento mais longo, porém robusto, para homologar o ácido (*S*)-**149**, e que forneceria o produto desejado em bons rendimentos.

Obteve-se o álcool (*S*)-**62** via redução de (*S*)-**149** usando uma borana complexada com dimetilsulfeto (DMS). O protocolo de homologação a partir do álcool racêmico **62** já havia sido anteriormente otimizado para a utilização na síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A,^{31,87} e por isso seguiu-se a mesma sequência a partir de (*S*)-**62**. Procedeu-se à mesilação do álcool, gerando (*S*)-**171**, e obteve-se a nitrila (*S*)-**172**, que após hidrólise forneceu o ácido homologado (*S*)-**63**, em 73% de rendimento para as quatro etapas.

Esquema 70

3.1.3.3. Preparação do alqueno tricíclico (S)-66

De posse do ácido homologado (S)-**63**, procedeu-se à construção do triciclo (S)-**66**. Neste substrato ocorreria a contração de anel, etapa chave que formaria a unidade *trans*-1,3-dimetilciclopentânica.

Efetuiu-se, portanto, uma ciclização intramolecular no ácido (S)-**63**, que formou a cetona (S)-**64**. A reação de desproteção usando cloreto de alumínio em anisol forneceu (S)-**173**, e verificou-se a formação dos produtos de migração da benzila **174** e **175**, conforme esperado.³¹ A utilização da resina Sephadex leva à uma purificação incompleta dos subprodutos formados, obtendo-se (S)-**173** contaminado com 4% de **175**. Efetuou-se então uma purificação via CLAE preparativa de fase reversa após uma purificação via coluna cromatográfica *flash*, obtendo-se (S)-**173** puro e em 39% de rendimento (Esquema 71).

Esquema 71

A Figura 13a apresenta o cromatograma da mistura obtida após reação com o cloreto de alumínio e anisol, seguida de purificação via coluna cromatográfica *flash*. O sistema de eluente utilizado para esta análise foi uma mistura MeCN:H₂O na proporção de 7:3. Observa-se a presença, na amostra, de um subproduto que não foi vislumbrado no espectro de RMN. Não foi determinada a estrutura deste composto. Na Figura 13b, verifica-se o alto grau de pureza do produto (S)-**173** após purificação via CLAE preparativa. O cromatograma analítico apresentado na

Figura 13b foi obtido utilizando-se uma mistura 6:4 de MeCN:H₂O, daí a diferença entre os tempos de retenção dos sinais do produto nos dois cromatogramas.

Figura 13. Cromatogramas do produto de desproteção a) antes e b) após a purificação via CLAE

Outros métodos para a desproteção de grupos benzila de indóis são conhecidos, como o uso de sódio metálico em amônia líquida¹⁷⁷ e a clivagem na presença de *t*BuOK/DMSO/O₂¹⁷⁸ ou de dicloro-diciano-quinona (DDQ).^{179,180} Testaram-se estes métodos no composto modelo **176**, obtendo-se o produto desejado **177** em elevada pureza, conforme verificado por cromatografia de camada delgada (CCD), via comparação do R_f do material de partida (mancha da esquerda), da reação (mancha central) e do produto desejado (mancha da direita), conforme mostrado na Figura 14.

Figura 14. CCD das reações de desproteção de **176** em diferentes condições reacionais

Descartada a condição em que o DDQ era usado, pois não foi possível obter o indol desejado **177**, testaram-se as condições a) e b) na cetona (**S**)-**173**, mas em ambos os casos formou-se uma mistura complexa de produtos não identificados (Esquema 72). Assim sendo, manteve-se a condição de desproteção com cloreto de alumínio mostrada anteriormente para dar seguimento à síntese.

Esquema 72

O tríciclo (**S**)-**173** foi então protegido com Boc em excelente rendimento, gerando (**S**)-**65**, que sofreu redução e desidratação para formar a olefina (**S**)-**66** em 76% de rendimento após duas etapas (Esquema 73).

Esquema 73

3.1.3.4. Estudo da reação de contração de anel em substrato modelo

A síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A desenvolvida em nosso grupo³¹ utilizou uma reação de contração de anel mediada por tálio(III) para a formação da unidade *trans*-1,3-dimetilciclopentânica. Por se tratar de um reagente tóxico cujo uso desejava-se evitar, decidiu-se testar a viabilidade da reação de contração de anel usando iodo(III), de acordo com

metodologia desenvolvida em nosso laboratório para a contração de anel de 1,2-dihidronaftalenos, obtendo-se indanos *trans*-1,3-disubstituídos com boa seletividade.⁵³

O desafio da etapa de contração de anel mediada por iodo(III) no alqueno triciclo (S)-**66** (Esquema 73) reside em encontrar condições reacionais que sejam não somente adequadas para a reação, mas também suficientemente brandas para que não haja adição à dupla ligação indólica, que é um outro centro da molécula sujeito a ataque eletrofílico

Decidiu-se então realizar um experimento competitivo, usando-se como substratos modelo o di-hidronaftaleno **179** e o indol **180**, obtidos conforme mostrado no Esquema 74. Reagindo-se uma mistura de igual proporção de **179** e **180** com um equivalente de hidróxi-tosilóxi-iodobenzeno (HTIB), seria mimetizado o substrato tricíclico (S)-**66** nas condições reacionais que seriam usadas para a contração de anel. O objetivo do experimento era encontrar uma condição reacional em que **179** fornecesse o produto de contração de anel, sem que **180** fosse alterado. Este procedimento foi idealizado com base em experimentos anteriores do grupo,⁵² que já haviam demonstrado a necessidade de proteção do nitrogênio indólico com um grupo retirador de elétrons, para que a dupla ligação ficasse menos reativa frente a eletrófilos.

Esquema 74

Diferentes condições reacionais são conhecidas para a contração de anel de di-hidronaftalenos mediada por HTIB, podendo-se usar como solvente o trifluoretanol (TFE), uma mistura de $\text{TFE}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ na proporção de 4:1, hexafluoroisopropanol (HFIP) ou uma mistura de $\text{HFIP}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, à temperatura de 0°C .⁵² Efetuando-se a reação em TFE, obteve-se o acetal **181** em bom rendimento a partir do di-hidronaftaleno **149** (Esquema 75).

Esquema 75

Visto que a reação do indol **180** com HTIB em TFE ou na mistura TFE:CH₂Cl₂ (4:1) a 0 °C levou à formação de uma mistura complexa de produtos (Esquema 76), decidiu-se reduzir a temperatura reacional dos experimentos competitivos para -40 °C.

Esquema 76

O experimento competitivo foi então realizado conforme descrito no Esquema 77 mas, apesar da redução de temperatura, não se obteve o resultado desejado. Após cinco minutos de reação, o di-hidronaftaleno **179** e o indol **180** foram inteiramente consumidos, formando uma mistura de produtos não identificados, na qual não foi possível detectar a presença do acetal **181**, que seria o produto obtido da contração do di-hidronaftaleno **179**.

Esquema 77

A reação de HTIB com o di-hidronaftaleno **179**, usando como solvente TFE ou TFE:CH₂Cl₂, levou à formação do acetal **181**. Entretanto na presença de água e usando um solvente volumoso e pouco nucleofílico, como o HFIP, evita-se a formação do acetal que precisaria ser posteriormente hidrolisado, e forma-se um aldeído que é reduzido *in situ* para o álcool **182** (Esquema 78).

Esquema 78

Siqueira et al, *J. Braz. Chem. Soc.* 2011, 22, 1795

Devido à falta de informações conclusivas oriundas dos testes competitivos, decidiu-se testar as condições do Esquema 78 em um substrato modelo mais semelhante ao intermediário (S)-**66**. Para isso, obteve-se em quatro etapas o composto modelo **187** (Esquema 79). Efetuou-se a nitração da α -tetralona que forneceu os regioisômeros **183** e **184**. A cetona **183** foi formada preferencialmente, porém a dificuldade de purificação, aliada ao interesse exclusivo no isômero **184**, fez com que **183** fosse isolada em menor quantidade. Uma posterior redução seguida de desidratação forneceram o alqueno **185** em bom rendimento, que após uma reação de Bartoli para formar o esqueleto indólico seguida de proteção com Boc geraram o tríciclo **187**.

Esquema 79

Submeteu-se **187** às condições de contração de anel mediada por HTIB, afim de se obter o álcool **188** correspondente, porém obteve-se uma mistura de produtos não identificados (Esquema 80).

Esquema 80

A reação de contração de anel do substrato **187**, quando mediada por trinitrato de tálio tri-hidratado ($\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ou TTN), forneceu **188** com rendimento moderado (Esquema 81).

Esquema 81

3.1.3.5. Etapas finais para a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A

Frente ao resultado pouco promissor obtido usando iodo(III) para esta etapa, decidiu-se usar a condição do Esquema 81, que emprega o TTN para realizar esta transformação, cuja otimização já havia sido efetuada durante a síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A.⁸⁷

À temperatura de -35 °C, o TTN promoveu a contração de anel do alqueno (*S*)-**66**, formando *in situ* o aldeído (*S*)-**189**. Para evitar epimerização e a fim de se obter um produto estável para facilitar o isolamento, (*S*)-**189** foi reduzido *in situ* ao álcool (*S*)-**67** correspondente, isolado em 50% de rendimento. Nesta reação, recuperou-se o material de partida que não reagiu, e considerando-se apenas a quantidade de substrato que reagiu, o rendimento foi de 64% (Esquema 82).

Esquema 82

O mecanismo proposto para a reação de contração de anel pode ser racionalizado conforme mostrado no Esquema 83. Ocorre uma complexação inicial do tálio(III) com a ligação dupla pela face oposta à da metila. Devido à distância entre esta e o sítio de reação, não é possível haver uma discriminação entre as duas faces da ligação dupla e, portanto, a diastereosseletividade da reação não está relacionada a efeitos estéricos promovidos por substituintes do substrato. A seletividade se dá porque o ataque eletrofílico à ligação dupla ocorre na direção axial,¹⁸¹ e a face oposta à metila é aquela que permite minimizar os efeitos torcionais na proximidade da ligação carbono-tálio(III) a ser formada. O íon talônio **190** é gerado após a perda de um ânion nitrato. Uma molécula de água presente no meio reacional atua como nucleófilo, promovendo a abertura *trans*-1,3-diaxial do talônio no carbono benzílico C6, em que a carga positiva parcial é maior do que em C9. Um equilíbrio conformacional se estabelece entre **191** e **192**, este último sendo o mais estável dos dois confôrmeros, por possuir o grupo mais volumoso na posição equatorial. Nesta conformação, as ligações que sofrerão rearranjo atendem ao requisito de *anti*-periplanaridade necessário para que ocorra a migração do grupo arila⁵³ (C6a), deslocando o tálio(I) e formando o oxônio **193**, precursor do aldeído (*S*)-**189**, obtido após a desprotonação da carbonila.

Esquema 83

Antes de realizar as etapas de tosilização, redução e desproteção do álcool (*S*)-**67**, decidiu-se testar esta sequência no álcool modelo **188**. Após a proteção com a tosila, gerando **194** com

rendimento quantitativo, a desproteção do grupo Boc deu-se concomitantemente à redução, fornecendo **195**, análogo da (+)-*trans*-triquentrina A com 53% de rendimento (Esquema 84).

Esquema 84

Utilizando as condições otimizadas para o substrato modelo **188**, efetuou-se a tosilção de (*S*)-**67** seguida de redução com concomitante desproteção do grupo Boc, que levou à (+)-*trans*-triquentrina A em 70% de rendimento para as duas etapas (Esquema 85).

Esquema 85

A desproteção do nitrogênio durante a etapa de redução não era esperada. Não há relatos na literatura de remoção do grupo Boc na presença de boroidreto de sódio. Além disso, descreve-se este grupo protetor como sendo estável na presença deste reagente,^{182,183} e também de hidreto de lítio e alumínio,^{183,184} um agente redutor mais potente. Relatam-se reduções de cetona efetuadas na presença de aminas alifáticas protegidas com Boc sem que haja clivagem deste grupo.^{185,186} Entretanto o menor valor de *p*K_a de indóis comparado ao de aminas não aromáticas (21 para o indol e 23 para o pirrol vs. 44 para pirrolidina, todos medidos em DMSO¹⁸⁷) faz com que a clivagem de grupos protetores ligados ao nitrogênio indólico ocorra mais facilmente. É possível proceder à desproteção do grupo Boc ligado a heterociclos aromáticos em meio aquoso e sob aquecimento a 100 °C, a água atuando como catalisador ácido/base.¹⁸⁸ Além da maior suscetibilidade para desproteção do grupo Boc em indóis em função da maior acidez destes

compostos, a clivagem pode se dar via termólise, sem a necessidade de catálise ácida ou básica, ou mesmo de solvente, e a temperatura necessária para tal varia de acordo com o substrato.^{33,189}

Na etapa de redução em que se deu a concomitante desproteção, usou-se como solvente o DMSO, que não havia sido recém destilado, e verificou-se posteriormente que o mesmo continha água. Com o objetivo de avaliar se foi a presença da água, do boroidreto de sódio, do aquecimento por um tempo prolongado ou a combinação destes fatores que provocou a clivagem do grupo protetor, procedeu-se ao experimento mostrado no Esquema 86. Deixou-se o indol protegido com Boc sob agitação por 12 h a 110 °C em: a) DMSO não tratado, proveniente do mesmo recipiente que continha o solvente usado para a reação do Esquema 85, portanto contendo água; b) DMSO anidro e; c) DMSO anidro na presença de boroidreto de sódio. Verificou-se por cromatografia de camada delgada (CCD) que as reações a) e c) levaram à obtenção do indol desprotegido, conforme ilustrado na Figura 15a e 15c. Observou-se, porém, que aquecendo **180** em DMSO anidro na ausência de boroidreto de sódio, houve material de partida remanescente e formou-se um produto de decomposição (Figura 15b).

Figura 15. CCD das reações apresentadas no Esquema 86

a) DMSO não tratado, 12 h, 110 °C; b) DMSO anidro, 12 h 110 °C; c) DMSO anidro, NaBH₄, 12 h, 110 °C.

Este experimento mostrou que a presença de água e/ou de boroidreto de sódio é necessária para que se dê a desproteção, já que o aquecimento de **180** em DMSO anidro não formou o produto desejado.

O mecanismo pelo qual acontece a desproteção via termólise não é bem estabelecido,¹⁸⁹ e não há relatos na literatura de desproteção de *N*-heterociclos aromáticos mediada por boroidreto de sódio. O mecanismo proposto para a desproteção mediada por água está apresentado no Esquema 87.¹⁸⁸ O carbamato a ser desprotegido teria a carbonila protonada em meio aquoso, formando o oxocarbênio **197**. A carbonila ativada sofreria o ataque de uma molécula de água, tendo um íon hidróxido atuando como base, formando o intermediário tetraédrico correspondente. Uma vez formado **198**, acompanhando o caminho a, a regeneração da carbonila e a expulsão da amina protonada levariam ao produto desprotegido **199** com a formação concomitante de dióxido de carbono e *tert*-butanol. Seguindo o caminho b), a regeneração da carbonila de **198** levaria à eliminação do *tert*-butóxido protonado como grupo de partida preferencial, e o produto final seria formado com a evolução de dióxido de carbono. Por terem um menor valor de pK_a e por isso serem grupos de partida mais eficientes, aminas aromáticas provavelmente seguiriam o caminho a), enquanto aminas alifáticas seguiriam o caminho b). Isto está de acordo com o mecanismo anteriormente proposto para desproteção de Boc usando fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF).¹⁹⁰

Esquema 87

Os dados obtidos durante a caracterização da (+)-*trans*-triquentrina A obtida foram equivalentes aos relatados para o produto natural,¹⁰ excetuando-se o sinal correspondente ao hidrogênio da posição C3. Este valor de deslocamento químico, entretanto, havia sido previamente corrigido por Boger e col.²⁵ e tanto a síntese racêmica desenvolvida no grupo³¹ quanto a síntese assimétrica do isômero não natural efetuada por Natsume e col.¹⁶ possuem dados concordantes e compatíveis com os da (+)-*trans*-triquentrina A. A comparação dos dados de RMN de ¹H está apresentada na Figura 16, e na Figura 17 está apresentado o espectro de RMN de ¹H obtido para (+)-*trans*-triquentrina A.

Os deslocamentos químicos medidos para os carbonos da (+)-*trans*-triquentrina A também estão em concordância com os dados da literatura, conforme mostrado na Figura 18. O correspondente espectro de RMN de ¹³C da molécula está apresentado na Figura 19.

Figura 16. Comparação dos deslocamentos químicos (ppm) e das constantes de acoplamento obtidos para a (+)-*trans*-triquentrina A com dados da literatura

Figura 17. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) da (+)-*trans*-triquentrina A

Figura 18. Comparação dos deslocamentos químicos (ppm) e das constantes de acoplamento obtidos para a (+)-*trans*-triquentrina A com dados da literatura

Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da (+)-*trans*-triquentrina A

Concluiu-se, portanto, a síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A em um total de 20 etapas e 0,6% de rendimento global, usando como etapas-chave uma resolução cinética enzimática e uma contração de anel mediada por tálio(III), conforme ilustrado no Esquema 88.

Esquema 88

3.2. Estudos visando à síntese da (+)-*cis*-triquentrina A

A rota assimétrica desenvolvida para a (+)-*cis*-triquentrina A por Natsume e col.²¹ possui 17 etapas e não é seletiva para o isômero *cis*. O intermediário correspondente é formado junto ao isômero *trans*, na proporção de *cis:trans* 11:4, sendo necessária uma separação via CLAE. Por outro lado, a rota desenvolvida por RajanBabu e col.³² é diastereosseletiva, eficiente e possui 14 etapas, conforme já detalhado no Esquema 3.

Com base na abordagem usada por RajanBabu,³² visualizou-se a possibilidade de finalizar a síntese da (+)-*cis*-triquentrina A a partir de um intermediário comum à (+)-*trans*-triquentrina A, obtido da etapa de resolução cinética, que fornece (S)-149 em elevado excesso enantiomérico (Tabela 8). A racionalização da rota proposta está mostrada no Esquema 89. Uma ciclização intramolecular usando as mesmas condições usada na síntese da (+)-*trans*-triquentrina A forneceria o intermediário tricíclico (S)-200, que após reação de Grignard e desidratação levaria ao alqueno endocíclico (S)-201. Uma hidrogenação catalítica seria a etapa final da síntese, que promoveria a formação diastereosseletiva do produto, visto que a adição de hidrogênio à dupla ligação dá-se de forma *sin*, e promoveria ao mesmo tempo a remoção da benzila, já que a hidrogenólise é uma reação típica para a desproteção deste grupo.¹⁸³ A síntese seria finalizada em um total de 12 etapas.

Esquema 89

Em 1995, Blechert e colaboradores²⁶ concluíram a síntese da ($\pm$)-*cis*-triquentrina A. Em uma das rotas testadas, os autores encontraram dificuldades na ciclização do intermediário racêmico **149**, observando a migração da benzila concomitantemente à ciclização, formando **202** (Esquema 90).

Esquema 90

Na síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A,³¹ a migração da benzila também foi observada para a ciclização do ácido **63** homólogo a **149**, mas foi evitada com a modificação das condições reacionais, empregando-se uma solução de ácido trifluoroacético (TFA) em anidrido trifluoroacético (TFAA) a 0 °C, em substituição ao ácido polifosfórico e ao aquecimento, obtendo-se exclusivamente o produto de ciclização em 55% de rendimento, sem migração da benzila (Esquema 91).

Esquema 91

Testou-se essa condição de ciclização para o ácido racêmico **149**, obtido via hidrólise do éster **61** com hidróxido de sódio em MeOH (Esquema 92).

Esquema 92

Entretanto efetuando-se a ciclização com TFA/TFAA, obtiveram-se três produtos, sendo que o majoritário, o ácido **203**, não correspondia ao produto de ciclização esperado **200**, formado em baixo rendimento. Obteve-se, também em baixo rendimento, o composto tricíclico **151** (Esquema 93).

Esquema 93

O produto de ciclização **151** é possivelmente formado conforme mostrado no Esquema 94.

Na presença de TFA, seria formado o anidrido misto **204**, que levaria à formação do intermediário

acílio **205**. Este seria suficientemente reativo para sofrer ataque nucleofílico intramolecular por parte do par eletrônico do nitrogênio, e após a saída do grupo benzila, seria formado **151**.

Esquema 94

Embora esta reação não fornecesse o produto desejado em bom rendimento, decidiu-se repetir a mesma com o ácido (*S*)-**149**, já que os produtos (*S*)-**151** e (*S*)-**200** teriam sua atividade antiproliferativa testada. A comparação dos valores de atividade da mistura racêmica e dos enantiômeros puros é importante no processo de descoberta de compostos bioativos, visto que é imprescindível a avaliação de cada enantiômero quando são realizados testes *in vivo* durante o estudo de potenciais novas drogas. Obtiveram-se (*S*)-**151**, (*S*)-**200** e (*S*)-**203** em 20%, 19% e 56% de rendimento, respectivamente, conforme mostrado no Esquema 95.

Esquema 95

As condições otimizadas para a etapa de resolução cinética levam à formação do ácido (*S*)-**149** em 38% de rendimento após dois ciclos de 65 h cada. Por isto, e como o éster **61**, enriquecido

com o isômero (*R*) não reativo frente à hidrólise enzimática, é recuperado e não era utilizado, além do longo tempo necessário para se obter o ácido (*S*)-**149**, decidiu-se proceder à hidrólise do éster (*R*)-**61**, a fim de que os testes de ciclização com o ácido **149** fossem efetuados com o correspondente isômero (*R*), obtido em ótimo rendimento, ou com o substrato racêmico, também obtido em ótimo rendimento efetuando-se a hidrólise de **61** (Esquema 96). Uma vez otimizadas as condições reacionais, o ácido (*S*)-**149** seria utilizado para proceder à síntese da (+)-*cis*-triquentrina A.

Esquema 96

Uma reação de acilação intramolecular via cloreto de ácido foi inicialmente testada usando o cloreto de tionila para a ciclização de (*R*)-**149**, porém obteve-se uma mistura complexa de produtos não identificados (Esquema 97).

Esquema 97

Testou-se a condição utilizada por RajanBabu para a ciclização intramolecular do intermediário **18**, na síntese da (+)-*cis*-triquentrina A³² (Esquema 3), usando cloreto de oxalila para a formação do cloreto correspondente ao ácido racêmico **149**, conforme mostrado no Esquema 98. O produto obtido, embora ciclizado, sofreu formilação indesejada na posição C3.

Esquema 98

Uma alternativa para obter **200** a partir do aldeído **206** seria a descarbonilação deste substrato. Em 2012, Maiti e col. publicaram um novo método para remoção de aldeídos,¹⁹¹ que também pode ser feita sob irradiação de micro-ondas com rendimentos comparáveis.¹⁹² O Esquema 99 apresenta a condição por eles utilizada para a descarbonilação do indol e compostos relacionados, que incluem heterociclos cujo nitrogênio está protegido com um grupo doador de elétrons.

Esquema 99

Condições: Pd(OAc)₂, ciclo-hexano, pen. molecular 4 Å, 140 °C, 24 h (ampola)

Chem. Commun. **2012**, 48, 4253.

Utilizaram-se estas condições para a descarbonilação do aldeído **206**, conforme mostrado no Esquema 100. Entretanto apenas recuperou-se material decomposto.

Esquema 100

No Esquema 3, o ácido **18**, usado para fornecer o produto de ciclização **19** era protegido com o grupo tosila. Por ser um grupo retirador de elétrons, promoveu a redução da densidade eletrônica na ligação indólica e esta é a explicação provável para a formação exclusiva de **19**, sem que fosse verificada formilação na posição C3. Já na ciclização mostrada no Esquema 98, o ácido **149** possui uma benzila como grupo protetor. O caráter doador de elétrons desse grupo ativou a ligação indólica para o ataque nucleofílico à carbonila bastante reativa do cloreto de oxalila, levando à formação do aldeído **206** e do cloreto de ácido, que posteriormente permitiu a acilação intramolecular, de acordo com o mecanismo proposto, apresentado no Esquema 101. Tanto a formação do cloreto de ácido quanto a formilação na posição C3 do indol prescindem da formação do intermediário reativo **210**. Para tal, a dimetil-formamida (DMF) realiza um ataque nucleofílico à carbonila do cloreto de oxalila, formando o intermediário tetraédrico **207**. Após a regeneração da carbonila e eliminação de um ânion cloreto, forma-se o íon imínio **208**, o qual sofre ataque do cloreto para formar **209**, levando ao intermediário **210** com a eliminação do ânion **211**, que por sua vez decompõe-se formando dióxido de carbono, monóxido de carbono e cloreto. Para a formilação da posição C3, ocorre o ataque da dupla ligação indólica, com a participação do par eletrônico do nitrogênio, ao carbono do imínio **210**, formando o intermediário tetraédrico **212**. Após a saída do ânion cloreto e formação do intermediário **213**, a elaboração da reação em meio aquoso fornece o produto formilado **214**. O mecanismo para a formação do cloreto de ácido inicia-se com o ataque do oxigênio do ácido ao carbono de **210**, gerando **215**, e a eliminação do cloreto leva à formação de **216**. O ataque do cloreto à carbonila de **216** e a posterior regeneração da carbonila forma o cloreto **217** e devolve o DMF para o ciclo catalítico.

Esquema 101

A formação do cloreto de ácido requer apenas uma quantidade catalítica de DMF, ao passo que a formilação depende de uma quantidade estequiométrica deste reagente. Assim, testaram-se diversas condições reacionais para a ciclização intramolecular do ácido **149** usando-se 1,0, 0,5, 0,3, 0,1 ou 0,05 equivalente de DMF na etapa de formação do cloreto, e usou-se AlCl_3 para promover a ciclização na etapa seguinte. As reações foram acompanhadas via CCD, e a única condição que permitiu a formação do tríciclo **200** de maneira reprodutível, embora com o baixo rendimento de 19%, foi aquela em que se usou 0,5 equivalente de DMF (Esquema 102).

Esquema 102

De posse de uma condição viável, embora com baixo rendimento, para obter o tríciclo (*R*)-**200**, procedeu-se ao teste da alquilação via reagente de Grignard em um substrato modelo a fim de otimizar as condições que seriam usadas no substrato da síntese.

Partindo da indanona comercial **218**, obtiveram-se os alquenos **220** e **221**, na proporção de 25:1, após adição 1,2 de iodeto de metilmagnésio à carbonila de **218** e desidratação do álcool **219**

formado (Esquema 103). A geração de **220** como produto majoritário pode ser explicada pela formação de uma ligação dupla endocíclica trissubstituída, enquanto a dupla ligação de **221** é exocíclica e dissustituída, portanto menos estabilizada.

Esquema 103

A síntese do alqueno (*R*)-**201** deu-se em alto rendimento, aumentando o excesso dos reagentes com relação às condições empregadas para a obtenção do alqueno modelo **220**. Não foi observada a formação do alqueno exocíclico (Esquema 104).

Esquema 104

O espectro de RMN de ^1H do alqueno (*R*)-**201** apresenta um sinal de metila em 2,17 ppm, correspondente à metila ligada ao carbono benzílico quaternário. Não se observaram sinais dos hidrogênios α -carbonílicos presentes no material de partida, e um multiplete em 5,98 ppm é característico do hidrogênio alílico, como ilustrado na Figura 20.

Figura 20. Deslocamentos químicos selecionados de **201**

Na sequência, submeteu-se o alqueno (*R*)-**201** às condições de hidrogenação com catálise de paládio, usada por Blechert na síntese racêmica da *cis*-triquentrina A,²⁶ e usando o catalisador de Crabtree, conforme efetuado por RajanBabu³² (Esquema 3). A reação, entretanto, não forneceu o produto desejado, e recuperou-se apenas material de partida, conforme apresentado no Esquema 105.

Esquema 105

Na impossibilidade de proceder à hidrogenação do alqueno **201** ou à sua hidrogenólise para remoção da benzila, decidiu-se testar condições para promover a sua desproteção, a fim de obter-se um alqueno cuja hidrogenação já havia sido descrita.²⁶

Testaram-se as condições para desproteção cuja validade já havia sido verificada em substrato modelo (Figura 14), além da condição empregada para a desproteção do triciclo (*S*)-**64**, durante a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A. Os resultados estão mostrados no Esquema 106. Obteve-se uma mistura complexa de produtos não identificados usando-se sódio em amônia líquida ou cloreto de alumínio e anisol. Entretanto quando se usou *tert*-butóxido de potássio em DMSO na presença de oxigênio, verificou-se a formação de um produto, cuja rápida decomposição não permitiu a caracterização adequada para confirmação da estrutura.

Esquema 106

O espectro de carbono apresenta um sinal em 82,3 ppm que não encontra correspondência na estrutura do material de partida. Observam-se apenas dois sinais correspondentes a metilas, em 14,9 e 13,2 ppm, diferentemente do espectro do material de partida, em que se observam três sinais de metila, em 18,7, 14,9 e 13,3 ppm. O espectro de RMN de ^{13}C está apresentado na Figura 22.

Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) do produto da reação de desproteção com $t\text{BuOK/DMSO/O}_2$

Nas condições reacionais empregadas, existe a possibilidade de formação de radicais. Na presença de *terc*-butóxido de potássio, tanto o THF quanto o DMSO podem sofrer autoxidação,^{193,194} gerando peróxidos que poderiam iniciar reações radicalares. Por outro lado, a necessidade de borbulhar oxigênio molecular na reação potencializa a formação de peróxidos.¹⁹⁵ Estas características podem ter contribuído para o insucesso da reação e a formação de um produto inesperado.

Diante destas tentativas infrutíferas, decidiu-se abandonar a síntese da (+)-*cis*-triquentrina A. Uma possibilidade a ser investigada, visto que se mostrou necessário um grupo protetor retirador de elétrons para proceder à etapa de ciclização intramolecular, seria encontrar uma condição que possibilitasse a oxidação benzílica no carbono metilênico da benzila do ácido **149**. Esta solução evitaria a mudança do grupo protetor ou a alteração da rota sintética, mas precisaria ser seletiva o suficiente para diferenciar a posição benzílica do grupo protetor das outras duas existentes em **149**, além de preservar a dupla ligação indólica. Esta proposta poderá ser testada quando de estudos posteriores acerca da síntese da (+)-*cis*-triquentrina A pelo grupo.

3.3. Ensaios de atividade antiproliferativa

A atividade biológica das triquentrininas contra culturas do *Bacillus subtilis* foi avaliada e relatada pela primeira vez por Capon e col. quando do seu isolamento.¹⁰ Quanto à citotoxicidade dos herbindóis contra células de câncer nasofaríngeo, esta foi apontada por Scheuer e col. na publicação em que é relatado o isolamento dos mesmos.¹¹ Com base nestes dados preliminares, decidiu-se avaliar a atividade antiproliferativa da (+)-*trans*-triquentrina A, de intermediários da síntese e de compostos relacionados frente a culturas de células tumorais humanas.

Os ensaios biológicos foram realizados no grupo do Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho (CPQBA – UNICAMP), e dirigidos pela Dra. Ana Lúcia Tasca Góis Ruiz, auxiliada pela doutoranda Giovanna B. Longato.

A Tabela 10 apresenta os dados obtidos neste estudo. Determinou-se a concentração necessária para 50% de inibição do crescimento das células (50% *growth inhibition*, GI_{50}). Calculou-se o logaritmo de cada valor de GI_{50} medido, e obteve-se a média aritmética desses valores, atribuindo assim para cada composto um valor médio do logaritmo do GI_{50} , o denominado *MeanLogGI₅₀*. A potência da atividade citotóxica dos compostos foi avaliada com base na classificação proposta por Fouche e col.¹⁹⁶ que define os seguintes intervalos de atividade biológica:

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

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

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

$$MeanLogGI_{50} < 0 = \text{atividade potente}$$

Todos os compostos testados apresentaram atividade fraca ou moderada, excetuando-se o tríciclo **104**, que se mostrou inativo frente a todas as culturas testadas.

Nos compostos de estrutura relacionada (*S*)-**151**, *rac*-**151** e **104**, observa-se que a presença de uma dupla ligação em **104**, que possibilita uma conjugação estendida a toda a molécula, afeta

drasticamente a atividade se comparado aos compostos (*S*)-**151** e *rac*-**151**, em que a conjugação se restringe ao indol e à carbonila. Observou-se a atividade mais pronunciada da mistura racêmica **151** frente às linhagens testadas que, se comparada com a do isômero (*S*)-**151**, sugere que o correspondente isômero (*R*) teria uma atividade potente.

O ácido (*S*)-**203** mostrou-se moderadamente ativo, com seletividade para células tumorais de glioma, de mama e de ovário.

O tríciclo **200**, na sua forma racêmica, e o isômero (*S*)-**200** apresentaram atividade fraca. O correspondente (*R*)-**200** apresentou atividade moderada, com destacada seletividade para células de ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas, contra as quais mostrou-se um composto com atividade potente. O composto relacionado (*R*)-**201** também apresentou atividade citotóxica moderada, porém com atividade potente contra células de glioma.

Os compostos (*S*)-**173** e (*S*)-**64**, cuja diferença reside na presença do grupo protetor, mostraram-se moderadamente ativos. Entretanto enquanto se verificou a potente atividade de (*S*)-**173** contra células de ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas, o composto (*S*)-**64** manteve atividade moderada contra todas as linhagens testadas.

Verificou-se uma atividade fraca do álcool **188** frente às linhagens testadas. O composto relacionado **195**, análogo da (+)-*trans*-triquentrina A, apresentou atividade moderada, com seletividade para células de ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas.

A (+)-*trans*-triquentrina A bem como a (±)-*trans*-triquentrina A, cuja atividade citotóxica havia sido medida após a finalização da síntese racêmica no nosso grupo em 2008,³¹ apresentaram atividade moderada. A ação citotóxica contra células de ovário, com ou sem fenótipo de resistência a múltiplas drogas, mostrou-se mais pronunciada, entretanto não se caracterizou como potente.

Dentre as moléculas testadas, (*R*)-**200**, (*R*)-**201**, (*S*)-**173** e **195** podem ser apontadas como compostos promissores e possíveis precursores de drogas anti-tumorais. Para estudos mais detalhados, entretanto, será necessário sintetizá-los em maior quantidade, a fim de obter

material necessário para realizar testes mais aprofundados e investigar o mecanismo de ação dos compostos.

Tabela 10. Atividade antiproliferativa (GI_{50} , $\mu\text{g.mL}^{-1}$) para a (+)- e (±)-*trans*-triquentrina A, intermediários da síntese e compostos relacionados^[a]

	Doxo ^[b]
		(S)-151	rac-151	104	(S)-203	rac-200	(S)-200	(R)-200	(R)-201	(S)-173	(S)-64	188	195	(+)-1	(±)-1
U251	0,106	25,6	3,1	>250	4,7	24,3	22,5	2,9	0,25	18,9	3,0	30,3	4,4	19,7	n.d.
MCF-7	0,062	26,3	4,3	>250	3,4	26,4	14,5	9,0	26,8	21,4	6,9	31,4	18,1	2,8	29,0
NCI-ADR/RES	3,842	31,5	5,6	>250	2,7	10,2	7,5	0,31	1,2	0,42	2,6	44,7	0,36	2,5	9,2
OVCAR-3	0,336	25,5	7,4	>250	4,0	26,8	24,2	2,7	27,8	17,2	3,1	29,3	17,4	3,1	2,8
786-0	0,139	28,5	4,0	>250	36,1	24,6	13,8	3,1	47,3	20,8	10,6	29,6	19,0	12,2	22,1
NCI-H460	0,080	41,4	7,4	>250	24,5	28,7	14,7	65,5	28,2	10,5	8,1	43,3	18,2	21,7	2,8
PC-3	0,146	40,4	10,2	>250	26,2	49,0	47,7	n.d.	23,9	7,6	6,1	38,9	9,8	6,6	22,6
HT-29	0,273	n.d.	n.d.	n.d.	13,1	n.d.	n.d.	5,9	26,3	21,5	7,6	n.d.	8,9	11,1	9,6
HaCat	0,115	22,1	5,3	>250	6,7	21,8	10,8	4,3	15,7	8,1	4,7	69,3	4,2	4,5	n.d.
MeanLogGI ₅₀	-0,71	1,47	0,74	>2,40	0,95	1,39	1,22	0,63	1,05	0,99	0,72	1,58	0,87	0,84	1,00

[a] U251: glioma; MCF-7: mama; NCI-ADR/RES: ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas; OVCAR-3: ovário; 786-0: rim; NCI-H460: pulmão, tipo não-pequenas células; PC-3: próstata; HT-29: cólon; HaCat: célula normal, queratinócito imortalizado. [b] Doxorubicina: controle positivo. n.d.: não determinado.

4. Conclusões

A primeira síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A foi concluída em 20 etapas e 0,6% de rendimento global, usando como etapas chave uma resolução cinética enzimática, e uma reação de contração de anel mediada por tálio(III).

A proposta inicial da síntese tinha por objetivo contornar a dificuldade apontada por resultados anteriores do grupo⁸⁷ com relação à hidrogenação assimétrica da dupla ligação de **60** mediada por catalisadores de irídio, bem como evitar a troca de grupos protetores que foi necessária durante a síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A.³¹ Entretanto a abordagem via adição conjugada assimétrica planejada para contornar este problema não obteve sucesso.

Uma segunda abordagem investigada propunha um acoplamento arílico entre o complexo de ferro **121** e a indolina **125** ou **126**. Esta abordagem possuía a vantagem de ser mais convergente do que as anteriormente testadas, porém a impossibilidade de isolar o produto esperado inviabilizou a rota correspondente.

Uma resolução cinética mediada por lipase foi a solução encontrada para prosseguir a síntese da molécula alvo, formando nesta etapa-chave o primeiro estereocentro da molécula em elevado excesso enantiomérico. Uma reação de contração de anel mediada por tálio(III) foi a segunda etapa-chave da síntese, formando a unidade *trans*-1,3-dimetil ciclopentânica, que permitiu, após etapas de interconversão de grupos funcionais, finalizar a síntese da (+)-*trans*-triquentrina A.

Vislumbrou-se, a partir do ácido (S)-**149**, obtido da resolução cinética, a possibilidade de desenvolver uma síntese curta da (+)-*cis*-triquentrina A a partir deste intermediário que seria comum às duas rotas. As tentativas realizadas nesta direção, entretanto, mostraram-se infrutíferas, sugerindo que será necessária uma reformulação da rota sintética para acessar a este produto natural.

A (+)-*trans*-triquentrina A, análogos e intermediários da síntese, bem como compostos relacionados que foram obtidos ao longo do trabalho experimental tiveram sua atividade biológica testada contra culturas de células tumorais humanas. Os compostos testados revelaram-se, na sua maioria, moderadamente ativos. Destacaram-se três compostos que apresentaram atividade potente, seletiva às linhagens de células de câncer de ovário com fenótipo de resistência a múltiplas drogas, (*R*)-**200**, (*S*)-**173** e **195**, e um composto com atividade potente seletiva às linhagens de células de glioma, (*S*)-**201**. Os resultados promissores dos testes de atividade antiproliferativa para estes compostos apontam para a necessidade de investigações mais aprofundadas com o fim de avaliar o potencial destas moléculas como futuras drogas.

O presente trabalho, portanto, atingiu o seu objetivo principal: o de desenvolver uma síntese enantiosseletiva para a (+)-*trans*-triquentrina A. Embora não tenha sido possível aumentar a convergência da síntese e otimizar etapas cujo rendimento era moderado, com relação à síntese diastereosseletiva da ($\pm$)-*trans*-triquentrina A previamente realizada no nosso grupo,³¹ foi possível encontrar uma condição de purificação que fornecesse o intermediário (*S*)-**173** em excelente pureza, e realizar as duas transformações finais em uma única etapa. Além disso, a rota desenvolvida permite vislumbrar a síntese da (+)-*cis*-triquentrina A a partir de um intermediário comum.

A contribuição deste estudo é decerto um passo significativo no âmbito do conhecimento acumulado até então sobre as triquentrinas e os herbindóis, pois representa a primeira síntese total de um isômero natural das *trans*-triquentrinas. A importância deste trabalho para o grupo de pesquisa no qual foi desenvolvido reside principalmente no acúmulo e na compilação – inerentes ao desenvolvimento da síntese total de um produto natural – de conhecimentos teóricos e experimentais acerca de sistemas de interesse que perfazem a linha de pesquisa seguida neste laboratório, caracterizando assim o projeto da síntese total da (+)-*trans*-triquentrina A como sendo bem sucedido, tanto em termos de formação quanto de contribuição científica em nível de doutorado.

5. Parte Experimental

5.1. Informações gerais

THF e Et₂O foram destilados de sódio/benzofenona sob uma atmosfera de N₂. MeCN, CH₂Cl₂, DMF, TMEDA, Et₃N e hexano foram destilados de CaH₂ sob atmosfera de N₂. Di-isopropil éter (DIPE) foi destilado de KOH/Fe₂SO₄. Uma amostra de 10 g da enzima Amano PS-IM foi doada pelo Prof. Dr. Rodrigo O. M. A. Souza da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, e outra amostra de igual quantidade foi doada pelo Sr. Sam Lazar, da empresa Amano Enzyme USA Co., Ltd. Todas as outras enzimas utilizadas nas reações enzimáticas foram doadas pelo Prof. Dr. Leandro H. Andrade do Instituto de Química da Universidade de São Paulo-SP – IQ-USP. O trinitrato de tálio tri-hidratado (TTN), o hidróxi-tosilóxi-iodobenzeno (HTIB), o ácido trifluoroacético (TFA), o anidrido trifluoroacético (TFAA), o trifluoro-etanol (TFE) foram usados sem purificação prévia. Quando utilizados, balões *Schlenk* foram previamente secos em estufa a 120 °C por no mínimo 2 h e evacuou-se o frasco, preenchendo-o com N₂. Este processo foi repetido por 3 vezes consecutivas, aquecendo-se o balão com pistola de aquecimento durante a evacuação. Colunas cromatográficas foram realizadas usando sílica gel 200-400 Mesh. Análise de CCD foram efetuadas em lâminas de sílica gel com indicador de fluorescência (Merck 60F 254), usando-se luz UV (254 nm) e/ou revelação com *p*-anisaldeído para visualização. Pontos de fusão foram obtidos usando um aparelho Büchi Melting Point B-545 e não foram corrigidos. Experimentos de RMN de ¹H e de ¹³C foram efetuados em espectrômetros Bruker ou Varian, e tetrametilsilano (TMS) foi usado como padrão interno. Espectros de IV foram obtidos por um equipamento Perkin-Elmer 1750-FT. Análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um aparelho Shimadzu GC-2010 e os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos de um aparelho Finnigan-MAT INCOS 50B acoplado a um cromatógrafo Shimadzu QP5050A. As análises de massa de alta resolução foram efetuadas em um aparelho Bruker Daltonics Microtof Electrospray. Medidas de rotação específica ([α]_D) foram realizadas usando um polarímetro

Perkin-Elmer 343. Purificações usando CLAE preparativa de fase reversa foram efetuadas em um equipamento Gilson (bombas 321-Pump equipadas com um detector UV/VIS-152) usando MeCN:H₂O na proporção de 6:4 como fase móvel e uma coluna MetaChem Inertsil 10U ODS 250x100 mm como fase estacionária. O fluxo foi de 4,72 mL.min⁻¹ e as amostras foram injetadas em porções de 0,5 mL. As frações contendo o produto desejado foram combinadas e extraídas conforme especificado adiante. Análises de CLAE analíticas foram realizadas em um aparelho Shimadzu SPD-10AV usando uma mistura de *n*hexanos(95%) e isopropanol na proporção de 99:1 como fase móvel e uma coluna OD-H Chiralcell como fase estacionária. O fluxo foi de 1 mL.min⁻¹ e o comprimento de onda de 586 nm foi selecionado no detector UV-VIS. Titulou-se o *n*BuLi e o *s*BuLi antes do uso de acordo com procedimento descrito.¹⁹⁷

5.2. Lista das reações descritas

Entrada	Reação efetuada	Página
1	<p>15 $\xrightarrow{1,5 \text{ eq. NaBH}_4, \text{ MeOH, ta, 30 min}}$ 16 $\xrightarrow{1,5 \text{ eq. Ph}_3\text{P}, 1,5 \text{ eq. imidazol}, 1,5 \text{ eq. I}_2, \text{ CH}_2\text{Cl}_2, \text{ ta, 3 h}}$ 17 $\xrightarrow{2 \text{ eq. NaBH}_4, \text{ DMSO, ta, 30 min}}$ 12 (88% (3 etapas))</p>	113
2	<p>12 $\xrightarrow{3,5 \text{ eq. } \text{indole-MgBr}, \text{ THF, } -45^\circ\text{C, 45 min}}$ 13 (63%)</p>	114
3	<p>13 $\xrightarrow{1 \text{ eq. } \text{indole-CO}_2\text{Et}, 8 \text{ mol\% Pd(OAc)}_2, 2,4 \text{ eq. P(o-tolil)}_3, 3,9 \text{ eq. Et}_3\text{N, DMF, } 110^\circ\text{C, 4,5 h}}$ 95 (82%)</p>	115
4	<p>95 $\xrightarrow{3 \text{ eq. Boc}_2\text{O, DMAP cat. MeCN, } 120^\circ\text{C, 3 h}}$ 96 (79%)</p>	116

5	<p>5,0 eq. NaOH 1M MeOH, ta, 24 h rend. quant.</p> <p>96 → 99</p>	116
6	<p>2,0 eq. LiOH.H₂O MeOH, ta, 24 h 69%</p> <p>96 → 100</p>	117
7	<p>NaOH 0,5 M (1,1 eq em MeOH) 9:1 CH₂Cl₂: MeOH, ta, 10 h 32%</p> <p>95 → 104</p>	118
8	<p>1 eq. </p> <p>70-72 °C 26%</p>	119
9	<p>i) 1,5 eq. 1,5 eq. Et₃N, 0,1 eq DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C e ta, 15 h ii) HCl 0,5 M 25%</p> <p> → 113</p>	119
10	<p>1,5 eq. 113 10 mol% Pd(OAc)₂, 0,5 eq. P(o-tol)₃ 4 eq. NEt₃, DMF, 120 °C, 14 h 90%</p> <p>13 → 114</p> <p>114 → 115 Boc₂O, DMAP, CH₂Cl₂, ta, 1 h 74%</p>	120
11	<p>i) 1,1 eq <i>n</i>BuLi, THF, -78 °C, 45 min ii) -78 °C, 30 min iii) sol.sat. NH₄Cl, -78 °C a ta 44%</p> <p>98 → 108</p>	121
12	<p>1,1 eq. 108 10 mol% Pd(OAc)₂, 0,5 eq. P(o-tol)₃ 4 eq. NEt₃, DMF, 120 °C, 14 h 76% (2 etapas)</p> <p>13 → 109</p> <p>109 → 82 1,5 eq. Boc₂O, DMAP cat., CH₂Cl₂, ta, 1 h</p>	122
13	<p>EtOH, 10 mol% H₂SO₄ reflujo, 6h 62%</p> <p> → 117OH</p>	125

14	<p> <chem>CC(C)[C@H](O)C(=O)OCC</chem> $\xrightarrow[\text{THF, ta, 14 h}]{\text{TBSOTf, NEt}_3, \text{ DMAP}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C(=O)OCC</chem> 117 OH 118 OTBS </p>	125
15	<p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C(=O)OCC</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78\text{ }^\circ\text{C}, 4,5\text{ h}]{\text{DIBAL-H (1,0 M em hexano)}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> 118 119 </p>	126
16	<p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> $\xrightarrow[\text{THF, -30 }^\circ\text{C}, 1\text{ h}]{1,1\text{ eq. NaH, EtO-P(=O)(OEt)-CH}_2\text{-C(=O)-OEt}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> 119 120 </p>	127
17	<p> <chem>CC(C)[C@H](O)C(=O)OCC</chem> $\xrightarrow[\text{0 }^\circ\text{C a ta, 15 h}]{\text{TIPSCl, Imidazol, DMF}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C(=O)OCC</chem> 117 OH 131 OTIPS </p>	127
18	<p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C(=O)OCC</chem> $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, refluxo, 3 h}]{1,5\text{ eq LiBH}_4, 1,5\text{ eq. MeOH}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)CO</chem> 131 132 </p>	128
19	<p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)CO</chem> $\xrightarrow[\text{refluxo, 3 h}]{1,5\text{ eq. IBX, AcOEt, 97\%}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> 132 133 </p> <p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> $\xrightarrow[\text{-30 }^\circ\text{C, 3 h}]{1,5\text{ eq. NaH, THF, 77\%}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> 133 135 </p>	129
20	<p> <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> $\xrightarrow[\text{20\%}]{\text{i) 1,25 eq. Fe}_2\text{(CO)}_9, \text{ Et}_2\text{O, 12 h; ii) aq. HBF}_4, 10\text{ min}}$ <chem>CC(C)[C@H](OSi(C)(C)C(C)(C)C)C#C</chem> 135 OTIPS 121 </p>	130
21	<p> <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> $\xrightarrow[\text{AcOH, 2 h}]{5\text{ eq. NaCNBH}_3}$ <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> 13 124 </p>	131
22	<p> <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> $\xrightarrow[\text{ta, 6 h}]{2\text{ eq Boc}_2\text{O, DMAP cat., CH}_2\text{Cl}_2}$ <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> 124 125 </p>	132
23	<p> <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> $\xrightarrow[\text{-78 }^\circ\text{C - ta, 2 h}]{1,2\text{ eq. nBuLi, THF}}$ <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> 125 126 </p>	133
24	<p> <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ ta, 1 h}]{\text{Boc}_2\text{O, DMAP}}$ <chem>CC1=CNC=C(C1)Br</chem> 13 140 </p>	134

25	<p>i) 1,2 eq. sBuLi, 1,2 eq. TMEDA, Et₂O ii) 1,5 eq. DMF</p> <p>44%</p> <p>126 → 139</p>	134
26	<p>i) 4 eq. KOH, DMSO, ta, 1 h ii) 1,2 eq. BnBr, ta, 1 h</p> <p>16 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$ 0,1 eq. PdCl₂, 0,2 eq. P(o-tolil)₃, Et₃N MeCN, 15 h, 110 °C</p> <p>74% (2 etapas)</p> <p>13 → 147 → 148</p>	135
27	<p>10 eq. Mg, MeOH refluxo, 13 h</p> <p>96%</p> <p>148 → 61</p>	136
28	<p>PS-IM, 4eq. H₂O DIPE, 40 °C, 65 h</p> <p>rac-61 → (S)-149 + (R)-61</p> <p>(S)-149: 32% ee=99%</p> <p>(R)-61: 52%</p>	137
29	<p>16 eq. $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$ 0,1 eq. PdCl₂, 0,2 eq. P(o-tolil)₃, NEt₃ MeCN, 110° C, 14 h</p> <p>82%</p> <p>13 → 150</p>	138
30	<p>10 eq. Mg⁰, MeOH refluxo, 5 h</p> <p>26%</p> <p>150 → 151</p>	139
31	<p>2 eq. Boc₂O, DMAP cat. CH₂Cl₂, ta, 4,5 h</p> <p>rend. quant.</p> <p>150 → 153</p>	140
32	<p>10 eq. Mg⁰ MeOH</p> <p>76%</p> <p>166 → 167</p>	141
33	<p>i) LiTMP, CH₂Br₂, THF -78 °C, 45 min ii) HCl 10%</p> <p>61%</p> <p>167 → 168</p>	141

34	<p>i) LHMDS, THF, 20 min -78 °C <i>n</i>BuLi, -20 °C a ta, 1 h ii) MeOH: AcCl (5:1)</p> <p>68%</p>	142
35	<p>LiTMP, CH₂Br₂, THF -78 °C, 2,3 h</p> <p>62% (79% brmp)</p>	143
36	<p>2 eq. BH₃.DMS, E₂O, reflux, 5 h</p> <p>96%</p>	144
37	<p>DMAP cat., piridina 2,2 eq. MsCl, CH₂Cl₂ ta, 13 h</p> <p>94%</p>	145
38	<p>2 eq. KCN, DMSO 60 °C, 10 h</p> <p>82%</p>	146
39	<p>KOH aq 20% etileno glicol, 110 °C, 12 h</p> <p>98%</p>	146
40	<p>11 eq. TFA, 37 eq. TFAA 0 °C, 5 min</p> <p>52%</p>	147
41	<p>6 eq. AlCl₃, anisol 100 °C, 3 h</p> <p>39%</p>	148
42	<p>Condições</p>	149

43	<p> <chem>CC1=C(C2=CC=CC=C2C(=O)CC[C@H]1N)C</chem> $\xrightarrow[94\%]{2 \text{ eq. Boc}_2\text{O, DMAP cat.}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 3 \text{ h}}$ <chem>CC1=C(C2=CC=CC=C2C(=O)CC[C@H]1N(C(C)(C)C(C)C)C)C</chem> </p> <p>(S)-173 (S)-65</p>	150
44	<p> <chem>CC1=C(C2=CC=CC=C2C(=O)CC[C@H]1N(C(C)(C)C(C)C)C)C</chem> $\xrightarrow[76\%]{1) 2 \text{ eq. NaBH}_4, \text{MeOH}, 0 \text{ }^\circ\text{C}, 30 \text{ min}; 2) \text{H}_3\text{PO}_4, \text{DMF}, 80 \text{ }^\circ\text{C}, 4,5 \text{ h}}$ <chem>CC1=C(C2=CC=CC=C2CC[C@H]1N(C(C)(C)C(C)C)C)C</chem> </p> <p>(S)-65 (S)-66</p>	151
45	<p> <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> $\xrightarrow[82\% (2 \text{ etapas})]{2 \text{ eq. NaBH}_4, \text{MeOH}, \text{ta}, 30 \text{ min}; p\text{TsOH.}, \text{tolueno}, 120 \text{ }^\circ\text{C}, \text{Dean-Stark}, 2 \text{ h}}$ <chem>OC1C=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> $\rightarrow$ <chem>C1=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> </p> <p>178 179</p>	152
46	<p> <chem>c1ccc2c(c1)c[nH]2</chem> $\xrightarrow[73\%]{1,5 \text{ eq. Boc}_2\text{O, DMAP cat.}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 30 \text{ min}}$ <chem>C(C)(C)C(C)C1C=CC2=CC=CC=C2N1C2</chem> </p> <p>180</p>	153
47	<p> <chem>C1=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> $\xrightarrow[73\%]{1,1 \text{ eq. HTIB, TFE}, 0 \text{ }^\circ\text{C}, 15 \text{ min}}$ <chem>CCOC(CC)(OCC)C1C=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> </p> <p>179 181</p>	154
48	<p> <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2CC[C@H]1C</chem> $\xrightarrow[9\% \text{ 183}, 11\% \text{ 184}]{\text{H}_2\text{SO}_4, \text{HNO}_3, -35 - 0 \text{ }^\circ\text{C}, 25 \text{ min}}$ <chem>O=C1C=CC2=CC(=CC=C2)[N+](=O)[O-]CC[C@H]1C</chem> $+$ <chem>O=C1C=CC2=CC(=CC=C2)[N+](=O)[O-]C[C@H]1C</chem> </p> <p>183 184</p>	154
49	<p> <chem>O=C1C=CC2=CC(=CC=C2)[N+](=O)[O-]CC[C@H]1C</chem> $\xrightarrow[81\% (2 \text{ steps})]{1) \text{NaBH}_4, \text{MeOH}, 0 \text{ }^\circ\text{C} - \text{ta}, 1 \text{ h}; 2) p\text{TsOH}, \text{tolueno}, \text{refluxo}, 2,5 \text{ h}}$ <chem>O=C1C=CC2=CC(=CC=C2)[N+](=O)[O-]C[C@H]1C</chem> </p> <p>184 185</p>	155
50	<p> <chem>O=C1C=CC2=CC(=CC=C2)[N+](=O)[O-]C[C@H]1C</chem> $\xrightarrow[39\%]{\text{CH}_2=\text{CHMgBr}, \text{THF}, -45 \text{ }^\circ\text{C}, 1 \text{ h}}$ <chem>O=C1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> $\xrightarrow[62\%]{\text{Boc}_2\text{O, DMAP}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 2,5 \text{ h}}$ <chem>C(C)(C)C(C)C1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> </p> <p>185 186 187</p>	156
51	<p> <chem>C(C)(C)C(C)C1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> $\xrightarrow[51\%]{i) 1,05 \text{ eq. HTIB}, \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{HFIP } 4:1, 22 \text{ eq. H}_2\text{O}, 0 \text{ }^\circ\text{C}, 4 \text{ min}; ii) 5 \text{ eq. NaBH}_4, 0 \text{ }^\circ\text{C} - \text{ta}, 15 \text{ min}}$ <chem>OC1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> $\xrightarrow[2 \text{ eq. TsCl, Et}_3\text{N}, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta}, 24 \text{ h}]{}$ <chem>CCOC1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> $\xrightarrow[53\% (2 \text{ etapas})]{3 \text{ eq. NaBH}_4, \text{DMSO}, 80 \text{ }^\circ\text{C}, 17 \text{ h}}$ <chem>C1C=CC2=CC=CC=C2C1C2</chem> </p> <p>187 188 194 195</p>	157

52	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(C(=O)OC(C)(C)C)C1CC1</chem> $\xrightarrow[\text{-35 } ^\circ\text{C, 5 min}]{\text{i) Ti(NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O, MeCN}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(C(=O)OC(C)(C)C)C1C(=O)CC1</chem> $\xrightarrow[\text{-35 a -20 } ^\circ\text{C}]{\text{ii) NaBH}_4}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(C(=O)OC(C)(C)C)C1C(O)CC1</chem> </p> <p>(S)-66 (S)-189 (S)-67</p>	158
53	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(C(=O)OC(C)(C)C)C1C(O)CC1</chem> $\xrightarrow[\text{ta, 18 h}]{\text{2 eq. TsCl, Et}_3\text{N, piridina, CH}_2\text{Cl}_2}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(C(=O)OC(C)(C)C)C1C(OC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)C)CC1</chem> $\xrightarrow[\text{110 } ^\circ\text{C, 43 h}]{\text{6 eq. NaBH}_4, \text{DMSO}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N1C(=CC=C1)C1CC1</chem> </p> <p>(S)-67 (S)-196 (+)-trans-triquentrina A (1)</p>	159
54	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)OC</chem> $\xrightarrow[\text{99\%}]{\text{10 eq. NaOH, MeOH, reflux, 2h}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)O</chem> </p> <p>61 149</p>	161
55	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)O</chem> $\xrightarrow[\text{ta, 7 min}]{\text{11 eq. TFA, 37 eq. TFAA}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)N1C(=CC=C1)C1CC1</chem> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)N1C(=CC=C1)C1C(=O)CC1</chem> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)N1C(=CC=C1)C1C(=O)C(C(F)(F)F)C1</chem> </p> <p>149 151 200 203</p>	161
56	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)O</chem> $\xrightarrow[\text{43\%}]{\text{1) 15 eq. (COCl)}_2, \text{4 eq. DMF, CH}_2\text{Cl}_2, \text{ta, 2h; 2) 10 eq. AlCl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{reflux, 50 min}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C=O</chem> </p> <p>149 206</p>	163
57	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)O</chem> $\xrightarrow[\text{19\%}]{\text{1) 0.5 eq. (COCl)}_2, \text{DMF, CH}_2\text{Cl}_2; \text{2) AlCl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)N1C(=CC=C1)C1CC1</chem> </p> <p>(R)-149 (R)-200</p>	164
58	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)C(=O)CC1</chem> $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, 4 h}]{\text{i) 2.5 eq. MeMgI}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)C(O)CC1</chem> $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O, 1h}]{\text{TsOH (cat.)}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)C=C1</chem> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)C1=CC=C1</chem> </p> <p>218 219 220 221</p>	165
59	<p> <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C(=O)N1C(=CC=C1)C1CC1</chem> $\xrightarrow[\text{rend. quantitativo (2 etapas)}]{\text{1) 3 eq. Mg, I}_2 \text{ cat., 3.5 eq. MeI, Et}_2\text{O, ta, 4 h; 2) pTsOH cat., tolueno}}$ <chem>CC1=CC=C2C(=C1)C(=CC=C2)N(Cc1ccccc1)C(C)C1=CC=C1</chem> </p> <p>(R)-200 (R)-201</p>	166

5.3. Procedimentos experimentais e caracterização

1-bromo-4-etil-2-nitrobenzeno (**12**)

A uma solução da acetofenona **15** (1,080 g, 41,31 mmol) em MeOH (80 mL) resfriada a 0 °C e sob agitação, adicionou-se lentamente NaBH_4 (2,35 g, 61,97 mmol, 1,5 eq) e deixou-se a reação aquecer lentamente até atingir a ta. Após 30 min, adicionou-se H_2O e extraiu-se a fase aquosa com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e dissolveu-se o álcool **16** em CH_2Cl_2 (200 mL). Adicionou-se então Ph_3P (16,23 g, 61,97 mmol, 1,5 eq), imidazol (4,21 g, 61,97 mmol, 1,5 eq) e resfriou-se a reação a 0 °C usando um banho de gelo, quando se adicionou I_2 (15,74 g, 61,97 mmol, 1,5 eq). Após a adição, retirou-se o banho de gelo, e agitou-se por 3 h. Adicionou-se H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, e manteve-se o iodeto **17** bruto sob alto vácuo por 1,5 h. Adicionou-se então DMSO (150 mL) e resfriou-se a mistura a 0 °C após a dissolução completa do produto no solvente. Adicionou-se lentamente NaBH_4 (3,14 g, 82,62 mmol, 2 eq) e aqueceu-se à ta, agitando-se por 30 min. Resfriou-se novamente a 0 °C e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto como um sólido amarelo. Dissolveu-se o mesmo na menor quantidade possível de CH_2Cl_2 (aproximadamente 10 mL) e adicionou-se 100 mL de uma solução 1:1 de hexano: Et_2O . Após agitação manual branda, o Ph_3PO , formado como subproduto da reação, precipita. Filtrou-se a mistura em uma coluna de sílica (20 cm x 3 cm) empacotada com Et_2O ,

eluindo-se com Et₂O até que todo o produto fosse recuperado, o que foi acompanhado via CCD. Este procedimento retira a maior parte do Ph₃PO formado, facilitando a purificação de grandes quantidades do produto. Coletou-se o eluente e evaporou-se sob pressão reduzida, e purificou-se o mesmo via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o produto **12**³¹ (8,393 g, 36,49 mmol, 88% para as 3 etapas) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); 2,70 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 7,27 (dd, *J*=8,3 e 2,1 Hz, 1H); 7,61 (d, *J*=8,3 Hz, 1H); 7,66 (d, *J*=2,1 Hz, 1H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 14,7; 27,9; 110,9; 124,7; 132,9; 134,6; 145,2; 149,5.

7-bromo-4-etil-1H-indol (**13**)

A um balão *Schlenk* contendo **12** (480 mg, 2,11 mmol) sob atmosfera inerte, adicionou-se THF anidro (50 mL) e resfriou-se a solução a -45 °C. Adicionou-se então gota a gota uma solução 1 mol.L⁻¹ de brometo de vinilmagnésio em THF (7,40 mL, 7,40 mmol, 3,5 eq.). Após agitação por 45 min, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl e aqueceu-se a ta. Extraíu-se com Et₂O e lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NH₄Cl, H₂O e uma solução saturada de NaCl. Secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 → 9:1), obtendo-se o indol **13**³¹ (300 mg, 1,34 mmol, 63%) como um óleo marrom.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,32 (t, *J*=7,6 Hz, 3H); 2,64 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 6,65 (dd, *J*=2,2 e 3,2 Hz, 1H); 6,82 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 7,19-7,22 (m, 1H); 7,27 (d, *J*=7,7 Hz, 1H); 8,30 (sl, 1H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 14,8; 26,0; 101,9; 102,2; 119,5; 124,0; 124,3; 128,1; 134,2; 136,0.

3-(4-etil-1H-indol-7-il)-prop-1-enoato de metila (95)

A um balão *Schlenk* sob agitação magnética, contendo uma solução do bromoindol **13** (74 mg, 0,3 mmol) em DMF anidra (5 mL) e sob atmosfera inerte, adicionou-se nesta ordem acrilato de etila (0,03 mL, 0,3 mmol, 1 eq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5,3 mg, 0,024 mmol, 8 mol%), $\text{P}(o\text{-tolil})_3$ (0,22 g, 0,72 mmol, 2,4 eq.) e Et_3N (0,16 mL; 1,17 mmol, 3,9 eq.). Aqueceu-se até 110 °C sob refluxo por 4,5 h. Decorrido este período, diluiu-se a mistura reacional em AcOEt e solução saturada de NaCl. Extraíu-se com AcOEt, e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e H_2O . Secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o éster insaturado **95** (60 mg, 0,247 mmol, 82%) como um sólido marrom claro.

p.f.: 84-86 °C.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3318, 2964, 1691, 1631, 1195.

EMBR - m/z (%): 243(49) [M^{+}], 228(9), 198(100), 182(80), 170(14), 154(62).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 266,1157. Encontrado: 266,1158.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,03 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 8,72 (sl, 1H); 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,25-7,28 (m, 1H); 6,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 6,65 (dd, $J=2,0$ e 3,2 Hz, 1H); 6,47 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 4,30 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,96 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 1,36 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,35 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 167,5; 141,4; 140,0; 134,2; 127,9; 124,2; 123,0; 118,9; 116,8; 116,2; 101,6; 60,5; 26,5; 14,6; 14,4.

terc-butil-7-((E)-2-(etoxicarbonil)vinil)-4-etil-1H-indol-1-carboxilato (96)

A um balão de duas bocas, sob agitação magnética, contendo uma solução do éster insaturado **95** (37 mg, 0,15 mmol) em MeCN anidra (2 mL), adicionou-se Boc_2O (196,4 mg, 0,9 mmol, 6 eq.) e alguns cristais de DMAP. Após refluxo da mistura a 120 °C por 3 h, adicionou-se H_2O e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt, 9:1), obtendo-se o indol protegido **96** (34 mg, 0,103 mmol, 79%) como um óleo marrom.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2969, 2930, 1151, 1630.

EMBR - m/z (%): 243(49) [$\text{M}^+ - 100$], 228(10), 198(100), 182(70), 154(55), 141(11).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: 366,1681. Encontrado: 366,1674.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (d, $J=15,9$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,61 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 6,30 (d, $J=15,6$ Hz, 1H); 4,24 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,86 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,60 (s, 9H); 1,31 (t, $J=7,2$, 3H); 1,28 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 167,3; 150,0; 144,4; 138,8; 133,4; 131,1; 128,3; 124,4; 122,1; 120,6; 116,0; 105,4; 60,2; 27,8; 25,9; 14,7; 14,3.

Ácido 3-(4-etil-1H-indol-7-il)-acrílico (99)

Adicionou-se o éster **96** (20 mg, 0,058 mmol) a uma solução de NaOH 1 mol.L⁻¹ (0,29 mmol) em MeOH, e agitou-se por 24 h à temperatura ambiente e após este período adicionou-se H₂O. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 7:3), obtendo-se o ácido **99** como um óleo incolor em rendimento quantitativo.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 3384, 2957, 1700, 1622, 1415, 1273.

EMBR - m/z (%): 171(50) [M⁺ - 44]; 156(100); 128(17).

EMAR (IES) calculado para [C₁₃H₁₃NO₂]⁺: 215,0946. Encontrado: 215,0926.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (sl, 1H); 8,10 (d, $J=15,9$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J=7,4$ Hz, 1H); 7,28 (t, $J=3,0$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J=7,4$ Hz, 1H); 6,67 (dd, $J=3,2$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H); 2,97 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,36 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 170,5; 143,8; 140,8; 134,2; 128,0; 124,3; 123,7; 119,2; 115,8; 115,2; 101,8; 26,6; 14,7.

Éster 3-(4-etil-1*H*-indol-7-il)-metílico (**100**)

Adicionou-se uma solução 2 mol.L⁻¹ de LiOH.H₂O (0,11 mmol) em MeOH ao éster **96** (19 mg, 0,055 mmol) e manteve-se a agitação da reação por 24 h à temperatura ambiente. Após este período adicionou-se H₂O destilada. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 7:3), obtendo-se o éster **100** (9 mg, 0,038 mmol, 69%) como um óleo incolor.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3318, 2963, 1693, 1627, 1435, 1193.

EMBR - m/z (%): 229(56) [M^{+}], 214(17), 198(100), 182(80), 170(14), 154(62).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}]^{+}$: 252,1000. Encontrado: 252,0997.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (sl, 1H); 8,05 (d, $J=16$ Hz, 1H); 7,38 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 7,25 (t, $J=2,9$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J=7,6$ Hz, 1H); 6,65 (dd, $J=3,2$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H); 6,48 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H); 2,97 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,35 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 168,0; 141,6; 140,1; 134,2; 127,9; 124,2; 123,0; 118,9; 116,3; 116,1; 101,6; 51,7; 26,5; 14,7.

9-etil-pirrololo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (**104**)

Adicionou-se uma solução de NaOH 0,5 mol.L⁻¹ (0,18 mmol) a um balão contendo o éster **95** (38 mg, 0,16 mmol) e agitou-se por 10 h à ta. Após este período adicionou-se H₂O e extraiu-se a reação com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 7:3), obtendo-se o produto **104** (10 mg, 0,051 mmol, 32%) como um óleo incolor.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2964, 2918, 2849, 1679, 1629, 1607.

EMBR - m/z (%): 197 (47) [M^{+}], 182 (100).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 7,79 (d, $J=9,4$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J=7,9$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 3,00 (q, $J=7,7$ Hz, 2H); 1,35 (t, $J=7,7$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 159,7; 143,4; 138,8 (2C); 126,7; 124,8; 123,7; 123,0; 122,3; 115,2; 109,3; 26,7; 15,6.

Cloreto de acrilóila

Adicionou-se ácido acrílico (15,77 g, 218 mmol) e cloreto de benzoíla (30,63 g, 218 mmol, 1 eq.) a um balão conectado a um sistema de destilação e aqueceu-se a solução sob agitação. Coletou-se a fração destilada entre 44 e 85 °C em um balão contendo hidroquinona (35 mg, 0,32 mmol, 1 mol%). Esta fração foi novamente destilada sob agitação, recolhendo-se o líquido destilado na faixa de temperatura entre 69 e 72 °C, e realizou-se uma terceira destilação, recolhendo-se o cloreto acrílico⁹⁶ (5,08 g, 56,13 mmol; 26%) destilado entre 70 e 72 °C, como um óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,64 (d, *J*=16,8 Hz, 1H); 6,35 (dd, *J*=16,8 Hz, *J*=10,2 Hz, 1H); 6,18 (d, *J*=10,8 Hz, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,3; 136,5; 133,0.

1-Acrlóil-pirrolidin-2-ona (113)

Adicionou-se o cloreto acrílico (0,895 g, 9,89 mmol, 1,5 eq.), Et₃N (1,0 g, 9,89 mmol, 1,5 eq.) e DMAP (80 mg, 0,66 mmol, 0,1 eq.) a um balão contendo uma solução da 2-pirrolidinona (0,560 g, 6,59 mmol) em CH₂Cl₂ anidro sob atmosfera inerte e resfriado a 0 °C. Após a adição, deixou-se aquecer à ta e agitou-se por 15 h. Após este período, adicionou-se uma solução de HCl 10%, extraiu-se com CH₂Cl₂ e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃, H₂O destilada

e solução saturada de NaCl, e secou-se com MgSO_4 anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto em coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 8:2), obtendo-se a olefina **113** (0,35 g, 2,5 mmol, 25%) como um óleo levemente amarelado.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3594, 2965, 2698, 1738, 1680, 1617, 1408, 1252.

EMBR - m/z (%): 139(2) [M^{+}]; 111(14); 83(5); 68(3); 55(100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 162,0531. Encontrado: 162,0526.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (dd, $J=17,1$ Hz, $J=10,5$ Hz, 1H); 6,50 (dd, $J=17,1$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H); 5,84 (dd, $J=10,5$ Hz, $J=2,0$ Hz, 1H); 3,87 (t, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,63 (t, $J=8,0$ Hz, 2H); 2,15-1,95 (m, 2H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 175,3; 165,7; 130,5; 129,0; 45,4; 33,5; 17,0.

Éster 4-etil-7-ácido-[3-oxo-3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propenil]-indol-1-carboxílico *tert*-butílico (115)

A um balão contendo uma solução do bromoindol **13** (121 mg, 0,54 mmol) em DMF anidra (5 mL) sob atmosfera inerte e agitação, adicionaram-se nesta ordem uma solução em DMF da olefina **113** (113 mg, 0,81 mmol, 1,5 eq.), uma solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (12 mg, 0,054 mmol, 0,1 eq.) e uma solução de $\text{P}(\text{o-tolil})_3$ (82 mg, 0,27 mmol, 0,5 eq.), seguido de Et_3N (0,28 mL, 2,16 mmol, 4 eq.), e aqueceu-se a mistura a 120 °C por 15 h. Ao final deste período, adicionaram-se 15 mL de solução saturada de NaCl. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H_2O , solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 95:5 $\rightarrow$ 8:2 $\rightarrow$ 7:3), obtendo-se o produto **114** (139 mg, 0,49 mmol, 90%) como um óleo amarelo-escuro. Transferiu-

se o produto **114** (31 mg, 0,11 mmol) para um balão, adicionou-se CH_2Cl_2 e manteve-se sob agitação. A seguir, adicionou-se DMAP (2 mg, 0,016 mmol, 0,1 eq.) e Boc_2O (36 mg, 0,165 mmol, 1,5 eq.) e agitou-se por 1 h à ta. Decorrido este tempo, adicionou-se H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 7:3), fornecendo **115** (31 mg, 0,081 mmol, 74%) como um óleo amarelo.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3385, 2964, 2930, 1748.

EMBR - m/z (%): 282(13) [M^+ -100]; 213(6); 197(70); 182(100); 154(53).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (d, $J=15,6$ Hz, 1H); 7,86 (d, $J=15,6$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 3,94 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 2,89 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,64 (t, $J=7,6$ Hz, 2H); 2,06 (tt, $J=8,1$ Hz, 7,2 Hz, 2H); 1,62 (s, 9H); 1,31 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 175,5; 166,6; 150,0; 145,6; 139,1; 133,8; 131,1; 128,3; 125,0; 122,2; 121,1; 116,6; 105,5; 84,6; 45,9; 34,1; 27,9; 26,0; 17,3; 14,8.

1-acrilóil-5-tritilóximetilpirrolidin-2-ona (**108**)

A um balão contendo uma solução da pirrolidinona **98** (71 mg, 0,20 mmol) em THF anidro e sob agitação, atmosfera inerte e resfriado a -78°C , adicionou-se uma solução de $n\text{BuLi}$ em hexanos (0,11 mL, 0,22 mmol, 1,1 eq.) e agitou-se por 45 min. Adicionou-se em seguida o cloreto acrílico (0,02 mL, 0,24 mmol, 1,2 eq.) gota a gota e agitou-se por 30 min mantendo-se a temperatura em -78°C . Adicionou-se então 1 mL de solução saturada de NH_4Cl e deixou-se aquecer à ta. Diluiu-se

com H₂O destilada e extraiu-se com Et₂O. Lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 8:2 → 7:3), obtendo-se a olefina **108** (37 mg, 0.09 mmol, 44%) como um óleo incolor, que solidifica sob pressão reduzida formando um sólido branco de aparência esponjosa.

p.f.: 133-135 °C.

[α]_D²⁵ -123.2°, c=0.005 g cm⁻³, CHCl₃.

IV (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 3058, 2930, 1737, 1681, 1231.

EMAR (IES) calculado para [C₂₇H₂₅NO₃+ Na]⁺: 434,1732. Encontrado: 434,1735.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (dd, *J*=17,1 Hz, 10,5 Hz, 1H); 7,37-7,19 (m, 15H); 6,46 (dd, *J*=17,1 Hz, 2,1 Hz, 1H); 5,86 (dd, *J*=10,5 Hz, 2,1 Hz, 1H); 4,56-4,51 (m, 1H); 3,59 (dd, *J*=9,9 Hz, 2,7 Hz, 1H); 3,16 (dd, *J*=9,9 Hz, 2,7 Hz, 1H); 3,05-2,92 (m, 1H); 2,51 (qd, *J*=9,9 Hz, 2,1 Hz, 1H); 2,19-1,96 (m, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176,5; 165,7; 143,6(3C); 130,6; 129,6; 128,5(6C); 127,9(6C); 127,1(3C); 87,1; 64,0; 56,8; 33,2; 21,2.

(*E*)-terc-butil-4-etil-7-(3-oxo-3-(2-oxo-5-(tritolóximetil)pirrolidin-1-il)prop-1-enil)-1*H*-indoli-1-carboxilato (82**)**

A um balão contendo uma solução do bromoindol **13** (284 mg, 1,27 mmol) em DMF anidra (15 mL) sob atmosfera inerte e agitação, adicionaram-se nesta ordem os seguintes reagentes: **108**

(557 mg, 1,4 mmol, 1,1 eq.), Pd(OAc)₂ (28 mg, 0,127 mmol, 0,1 mmol) e uma solução em DMF (1 mL) de P(*o*-tolil)₃ (193 mg, 0,64 mmol, 0,5 eq.), seguido de Et₃N (0,66 mL, 5,08 mmol, 4 eq.), e aqueceu-se a mistura a 120 °C por 15 h. Ao final deste período, adicionaram-se 15 mL de solução saturada de NaCl. Extraíu-se com AcOEt e lavou-se a mesma com solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO₄ anidro. Filtrou-se, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **109** como um óleo amarelo escuro, usado na etapa seguinte sem purificação prévia. Transferiu-se o produto bruto em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, adicionou-se CH₂Cl₂ anidro (5 mL), DMAP (15 mg, 0,127 mmol, 0,1 eq.) e Boc₂O (415 mg, 1,91 mmol, 1,5 eq.). Após 1 h de agitação à ta, adicionou-se H₂O e extraíu-se com CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 95:5 → 9:1 → 8:2 → 7:3), obtendo-se **82** (631 mg, 0,965 mmol, 76%) como um óleo amarelo, que solidifica sob vácuo ou com a estocagem, formando um sólido amarelado.

p.f.: 70-72 °C.

[α]_D²⁵ -35,8°, c= 0,00167 g cm⁻³, CHCl₃.

IV (KBr, ν_{max}, cm⁻¹): 2971, 1744, 1673, 1609, 1491.

EMAR (IES) calculado para [C₄₂H₄₂N₂O₅ + Na]⁺: 677,2991. Encontrado: 677,2994.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (d, J=15,6 Hz, 1H); 7,93 (d, J=15,6 Hz, 1H); 7,67 (d, J=7,8 Hz, 1H); 7,61 (3,5 Hz, 1H); 7,40-7,34 (m, 6H); 7,30-7,17 (m, 9H); 6,66 (d, J=3,5 Hz, 1H); 4,65-4,62 (m, 1H); 3,64 (dd, J=9,6 Hz, 3,9 Hz, 1H); 3,20 (dd, J=9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H); 3,07-2,97 (m, 1H); 2,90 (q, J=7,7 Hz, 2H); 2,53 (ddd, J=17,7 Hz, 9,6 Hz, 1,8 Hz, 1H); 2,19-1,94 (m, 1H); 1,59 (s, 9H); 1,32 (t, J=7,7 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 176,5; 166,1; 150,0; 145,6; 143,7(3C); 139,0; 133,7; 131,1; 128,6(6C); 128,3; 127,9(6C); 127,1(3C); 125,0; 122,2; 121,2; 116,9; 105,5; 87,0; 84,5; 64,3; 56,9; 33,5; 27,9(3C); 26,0; 21,2; 14,8.

Complexo CuI.0,75DMS

Dissolveu-se CuI (5,0 g, 26,32 mmol) impuro, na forma de um sólido amorfo de cor cinza, em uma solução de KI 3,5 mol.L⁻¹ (250 mL) recém preparada. Aqueceu-se a mistura a 45 °C, agitando-se periodicamente até que todo o sólido estivesse dissolvido. Adicionou-se então 5 g de carvão ativado e agitou-se por 30 min. Manteve-se a mistura em geladeira por 15 h para decantação do carvão ativado que deixa um sobrenadante incolor, indicando que o excesso de iodo foi adsorvido. Filtrou-se a mistura sob pressão reduzida, e o filtrado adquiriu uma coloração amarelo-claro. Adicionou-se então H₂O destilada (800 mL), formando um precipitado branco. Deixou-se a mistura a 0 °C por 30 min, filtrou-se sob pressão reduzida e secaram-se os cristais remanescentes sob vácuo a 100 °C durante 24 h, fornecendo o CuI (2,55 g, 13,42 mmol, 51%) purificado, na forma de cristais brancos. Transferiu-se este material para um balão sob atmosfera inerte e adicionou-se 7,5 mL de Et₂O, formando uma dispersão do sal de cobre. A adição de 10 mL de dimetilsulfeto (DMS) tornou esta mistura uma solução homogênea incolor. Após 5 min de agitação, adicionou-se hexano anidro e iniciou-se a precipitação de finos cristais brancos que ficaram aderidos à superfície do balão. Filtrou-se a mistura sob pressão reduzida, fornecendo cristais alongados de CuI.1,5DMS. Lavaram-se os cristais com hexano e EtOH a 0 °C. A seguir, secaram-se os mesmos sob pressão reduzida a 45 °C por 8 h, fornecendo CuI.0,75DMS (1,68 g, 7,11 mmol, 53%) na forma de pequenos cristais brancos.

Análise elementar: Calculado: C 7,60%; H 1,91%. Encontrado: C 7,26%; H 1,68%.

Procedimento típico para adição conjugada

A um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte, adicionou-se CuI.0,75DMS (1,3 eq.) e THF anidro sob forte agitação e a -78 °C, formando uma dispersão branca. Adicionou-se então gota a gota uma solução de MeLi em hexanos (1,3 eq.), tornando a mistura amarelo-claro e agitou-se por 20 min à mesma temperatura. Adicionou-se então iodeto de trimetilsilano (TMSI) (1,3 eq.), tornando a mistura novamente branca, e agitou-se por 5 min. Adicionou-se em seguida uma solução do

substrato (1 eq.) em THF anidro e a solução voltou a ficar amarelo-claro. Agitou-se por 4 h mantendo-se a temperatura em -78°C , adicionou-se trietilamina seca (10 eq.) e agitou-se por uma hora adicional. Adicionou-se então uma solução saturada de NH_4Cl e deixou-se aquecer à ta. Extraíu-se com Et_2O , lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NH_4Cl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida.

Lactato de etila (**117**)

A um balão contendo uma solução de ácido láctico sob agitação (6,656 g 73,96 mmol) em etanol absoluto (50 mL), adicionou-se H_2SO_4 (0,44 mL, 7,396 mmol, 0,1 eq.) e aqueceu-se até refluxo por 6 h. Após este período, resfriou-se à ta e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o éster **117**¹⁹⁸ (5,402 g, 45,78 mmol, 62%) como um óleo incolor, que foi usado em sequência sem purificação.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,24 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 3,16-3,12 (m, 1H); 1,42 (d, $J=6,8$ Hz, 3H); 1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 175,6; 66,6; 61,5; 20,2; 14,0.

2-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-propanoato de etila (**118**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 e à ta, contendo o éster **117** (4,103 g, 34,77 mmol) em THF anidro (30 mL), adicionou-se na seguinte ordem: TBSOTf (10,38 mL, 45,20 mmol, 1,3 eq.), DMAP (0,424 g, 3,477 mmol, 0,1 eq.) e NEt_3 anidra (11,26 mL, 86,93 mmol, 2,5 eq.). A reação passou de incolor para vermelho-vinho com a adição do TBSOTf, e após a adição do primeiro

equivalente de NEt_3 , a coloração da reação passou para marrom-claro e ficou turva. Agitou-se por 14 h à ta e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Diluiu-se com Et_2O , filtrou-se a mistura e lavou-se a fase orgânica com solução 15% de AcOH , H_2O destilada, solução saturada de NaHCO_3 , novamente com H_2O destilada, secou-se com MgSO_4 anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, purificou-se o resíduo remanescente por destilação horizontal a $90\text{ }^\circ\text{C}$ e 3 mbar, obtendo-se **118**¹⁹⁹ (6,620 g, 28,53 mmol, 82%) como um óleo incolor.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2931, 1754, 1473, 1256, 1146.

EMBR - m/z (%): 233 (0,02) [M^{++}], 147 (62), 119 (34), 103 (53), 75 (100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}]^+$: 233,1573. Encontrado: 233,1573.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,31 (q, $J=6,8$ Hz, 1H); 4,18 (dq, $J=7,0$ Hz, $J=2,6$ Hz, 2H); 1,40 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 0,91 (s, 9H); 0,10 (s, 3H); 0,08 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 174,0; 68,4; 60,7; 25,7; 21,2; 18,3; 14,1; -5,0; -5,3.

(S)-2-(*terc*-butil-dimetil-silanóxi)-propanal (**119**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 contendo uma solução do éster **118** (154 mg, 0,660 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (5 mL) resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se gota a gota durante 30 min uma solução $1,0\text{ mol.L}^{-1}$ de DIBAL-H em hexano (0,88 mL, 0,88 mmol, 1,34 eq.) e agitou-se durante 4,5 h. Adicionou-se então H_2O e deixou-se aquecer à ta. Filtrou-se a mistura resultante e lavou-se o filtrado com CH_2Cl_2 (50 mL). Extraíu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o aldeído **119**²⁰⁰ (43 mg, 0,23 mmol, 35%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9,62 (d, *J*=1,2 Hz, 1H); 4,10 (dq, *J*=6,9 Hz, *J*=1,2 Hz, 1H); 1,28 (d, *J*=6,9 Hz, 3H); 0,92 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,07 (s, 3H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 204,1; 73,8; 25,7; 18,5; 18,1; -4,76; -4,82.

(S)-4-(*terc*-butil-dimetil-silanóxi)-E-penten-2-oato de etila (120)

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, lavou-se uma dispersão de 60% NaH em óleo mineral (4 mg, 0,094 mmol, 1,1 eq.) com hexano anidro (3 mL). Adicionou-se THF anidro (2 mL) e resfriou-se a -30 °C. Sob agitação vigorosa, adicionou-se gota a gota uma solução de trietilfosfonato de etila (21 mg, 0,094 mmol, 1,1 eq.) em THF anidro (1 mL). Agitou-se por 30 min e em seguida adicionou-se gota a gota durante 5 minutos uma solução do aldeído **119** (16 mg, 0,085 mmol) em THF anidro (0,5 mL). Agitou-se por 1 h, e adicionou-se H₂O. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Obteve-se o éster **120**²⁰¹ (17 mg, 0,066 mmol; 78%) como um óleo incolor, cujo espectro de RMN de ¹H foi obtido sem purificação prévia. Após esta análise, procedeu-se à purificação do produto via coluna cromatográfica *flash*, porém o mesmo decompôs durante esta operação, não permitindo análises mais detalhadas.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6,93 (dd, *J*=15,5 Hz, *J*=4,0 Hz, 1H); 5,98 (dd, *J*=15,5 Hz, *J*=1,8 Hz, 1H); 4,49-4,43 (m, 1H); 4,20 (q, *J*=7,2 Hz, 2H); 1,33-1,24 (m, 6H); 0,91 (s, 9H); 0,07 (s, 6H).

(S)-etil-2-(triisopropilsilanóxi)propanoato (131)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o éster **117** (220 mg, 1,86 mmol) em DMF anidro (3,5 mL) e sob agitação, adicionou-se imidazol (253 mg, 3,72 mmol, 2,0 eq.) e resfriou-se a 0 °C. Adicionou-se TIPSCl (0,43 mL, 2,05 mmol, 1,1 eq.), deixou-se aquecer lentamente à ta e agitou-se por 15 h. Decorrido este período, adicionou-se hexano (21 mL) e lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada. Secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Obteve-se o éster **131**²⁰² (492 mg, 1,796 mmol, 97%) como um óleo incolor, usado na etapa seguinte sem purificação prévia.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 3555; 2944; 2867; 1757; 1465; 1148.

EMBR - m/z (%): 275 (0,05) [M⁺], 231 (96), 203 (46), 131 (100), 159 (43).

EMAR (IES) calculado para [C₁₄H₃₀O₃Si + H]⁺: 275,2042. Encontrado: 275,2035.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4,41 (dq, $J=6,7$ Hz; $J=1,2$ Hz, 1H); 4,18 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 1,42 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,07-1,05 (m, 21H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 174,2; 68,5; 60,6; 21,7; 17,8(6C); 14,1; 12,1(3C).

(S)-2-(triisopropilsilanóxi)propan-1-ol (**132**)

De acordo com procedimento conhecido,²⁰³ a um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o éster **131** (149 mg, 0,544 mmol) em Et₂O anidro (2 mL) e resfriado a 0 °C usando um banho de gelo, adicionou-se sob agitação MeOH anidro (0,03 mL, 0,816 mmol; 1,5 eq.) e gotejou-se uma solução 2 M de LiBH₄ em THF (0,41 mL, 0,816 mmol, 1,5 eq.). Retirou-se o banho de gelo e aqueceu-se até refluxo e sob agitação por 3 h. Decorrido este período, resfriou-se novamente a 0 °C e adicionaram-se 3 mL de uma solução 10% de HCl. Adicionou-se H₂O destilada e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida.

Obteve-se o álcool **132** (124 mg, 0,532 mmol, 98%) como um óleo incolor que foi usado na etapa subsequente sem purificação prévia.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3375, 2944, 2868, 1465, 1383.

EMBR - m/z (%): 233(0.2) [M^+], 201(5), 189(28), 131(69), 103(83), 61(88), 75(100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: 233,1931. Encontrado: 233,1936.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,12-3,99 (m, 1H); 3,60-3,54 (m, 1H); 3,43-3,39 (m, 1H); 2,08 (s, 1H); 1,19 (d, $J=6,2$ Hz, 3H); 1,08-1,05 (m, 21 H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 69,0; 68,3; 20,1; 18,1(6C); 12,4(3C).

(S)-etil-4-(triisopropilsilanóxi)-E-penten-2-oato (**135**)

Em um balão contendo o álcool **132** (0,271 g, 1,168 mmol) em AcOEt (5 mL) e sob agitação, adicionou-se IBX (0,491 g, 1,752 mmol, 1,5 eq.) de uma vez e conectou-se um condensador de refluxo. Aqueceu-se até refluxo do solvente e deixou-se agitando por 3 h. Ao final deste período, filtrou-se a reação em papel de filtro convencional para eliminação dos resíduos sólidos. Lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NaCl. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o aldeído **133**²⁰⁴ (0,260 g, 1,133 mmol, 97%) como um óleo incolor, que foi usado em sequência sem purificação prévia.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3438, 2944, 2867, 1731, 1465.

EMBR - m/z (%): 231 (0,03) [M^+], 201 (2), 157 (6), 145 (20), 187 (46), 117 (100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$: 231,1780. Encontrado: 231,1777.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 9,66 (d, $J=1,6$ Hz; 1H); 4,18 (dq, $J=6,8$ Hz, $J=1,6$ Hz, 1H); 1,31 (d, $J=6,8$ Hz); 1,08-1,03 (m, 21H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 204,5; 73,8; 18,9; 17,9 (6C); 12,1 (3C).

Em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂, lavou-se uma dispersão de 60% NaH em óleo mineral (76 mg, 1,905 mmol, 1,5 eq.) com hexano anidro (10 mL). Adicionou-se THF anidro (8 mL) e resfriou-se a -30° C. Sob agitação vigorosa, adicionou-se gota a gota uma solução de trietilfosfonato de etila (378 mg, 1,905 mmol, 1,5 eq.) em THF anidro (2 mL). Agitou-se por 30 minutos e em seguida adicionou-se gota a gota durante 5 min uma solução do aldeído **133** (295 mg, 1,270 mmol, 1 eq.) em THF anidro (1,5 mL). Agitou-se por 3 h, deixou-se aquecer lentamente à ta Adicionou-se solução saturada de NH₄Cl, extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 95:5) e obteve-se o éster **135**²⁰⁵ (295 mg; 0,983 mmol; 77%) como um óleo incolor.

IV (filme, ν_{max}, cm⁻¹): 2960, 2868, 1723, 1660, 1368.

EMBR - m/z (%): 301 (0,03) [M⁺], 229 (15), 159 (29), 131 (44), 103 (42), 75 (100), 61 (87).

EMAR (IES) calculado para [C₁₆H₃₂O₃Si + H]⁺: 301,2199. Encontrado: 301,2196.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 6,95 (dd, J=15,6 Hz, J=4,4 Hz, 1H); 6,02 (dd, J=15,4 Hz, J=1,6 Hz, 1H); 4,63-4,51 (m, 1H); 4,20 (q, J=7,0 Hz; 2H); 1,33-1,26(m, 6H); 1,07 (s, 21H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 152,2; 118,9; 67,8; 60,3; 23,9; 18,0 (3C); 14,2; 12,3 (6C).

Tetrafluorborato de *sin,sin*-tetracarbonil(2-4η³)-[2-etóxi-carbonil-4-metil-alil-ferro (+1)] (121)

A um balão *Schlenk* contendo o éster **135** (120 mg, 0,400 mmol) e sob atmosfera de CO, adicionou-se Et₂O anidro (3,2 mL). Sob agitação adicionou-se Fe₂(CO)₉ (182 mg, 0,500 mmol, 1,25 eq.) e borbulhou-se CO na mistura resultante durante 2-3 min. Manteve-se uma pressão positiva

de CO no balão, envolveu-se o mesmo com folha de alumínio para proteger da claridade e agitou-se à ta por 21 h. Após este período, não era mais possível visualizar os cristais de $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ e a mistura reacional apresentava uma coloração uniforme marrom. Filtrou-se a reação num filtro Supelco Discovery® DSC-18 e lavou-se o resíduo com Et_2O anidro até que o filtrado ficasse incolor, e adicionou-se mais Et_2O anidro até que o volume final da solução amarela fosse de 6,4 mL. Sob atmosfera de N_2 , à ta e sob forte agitação, adicionou-se lentamente 0,32 mL de uma solução, previamente preparada a 0 °C, de anidrido acético (1,7 mL) e HBF_4 aq. 48% (0,34 mL). A solução amarela ficou turva após a adição de cada gota, mas com a agitação, a turbidez desapareceu. Entretanto ao final da adição da solução de anidrido acético e HBF_4 aq. 48%, a solução amarela adquiriu uma turbidez persistente, e transcorridos cerca de 10 min, verificou-se a formação de cristais amarelo-claro. Interrompeu-se a agitação e esperou-se a decantação dos cristais. Retirou-se o sobrenadante, e lavaram-se os cristais com Et_2O anidro (3x4 mL). Secaram-se os cristais remanescentes sob vácuo, obtendo-se o complexo **121**¹¹⁵ (31 mg; 0,080 mmol, 20%).

p.f.: 92-94 °C (decomposição; a cor do sólido passou de amarelo-claro a marrom)

Análise Elementar: Calculado: C 34,60%; H 2,90%. Experimental: C 32,52%; H 3,17%.

7-bromo-4-etil-2,3-di-hidro-1H-indol (**124**)

Em um balão contendo o indol **13** (216 mg, 0,964 mmol) adicionou-se AcOH (5 mL) e NaCNBH_3 (303 mg, 4,820 mmol, 5 eq.) e agitou-se à ta por 4 h. Decorrido este período, transferiu-se a reação para um funil de extração e adicionou-se lentamente uma solução saturada de NaHCO_3 até que todo o AcOH fosse consumido. Extraíu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NaCl e secou-se com MgSO_4 anidro. Filtrou-se e evaporou-se o

solvente sob pressão reduzida obtendo-se a indolina **124** (132 mg, 0,584 mmol, 61%) como um óleo amarelo, que foi utilizado em sequência sem purificação prévia.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2918, 2850, 1736, 1461, 1063.

EMBR - m/z (%): 225 (73) [M^{+}], 210 (9), 145 (100), 130 (56), 117 (55).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN} + \text{H}]^{+}$: 226,0231. Encontrado: 226,0221.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 6,41 (d, $J=8,2$ Hz, 1H); 3,93 (sl, 1H); 3,59 (t, $J=8,5$ Hz, 2H); 3,06 (t, $J=8,5$ Hz, 2H); 2,49 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,16 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 149,7; 139,3; 129,8; 128,3; 119,3; 100,4; 46,6; 29,3; 25,9; 14,2.

7-bromo-4-etil-2,3-di-hidro-1-terv-butóxi-carbonilindol (125)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N_2 contendo a indolina **124** (173 mg, 0,766 mmol) adicionou-se CH_2Cl_2 anidro (10 mL), DMAP (9 mg, 0,077 mmol, 0,1 eq.) e Boc_2O (334 mg, 1,532 mmol, 2,0 eq.). Agitou-se à ta por 6 h e adicionou-se H_2O destilada. Extrauiu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Manteve-se o produto bruto em geladeira por cerca de 15 h, levando ao aparecimento de cristais amarelos translúcidos. Adicionou-se hexano frio e retirou-se o sobrenadante, repetindo-se este processo até que ficasse incolor, e guardaram-se os cristais. Evaporou-se o sobrenadante remanescente sob pressão reduzida, e repetiu-se o processo de resfriamento, cristalização e lavagem dos cristais por mais 3 vezes, obtendo-se ao final das operações a indolina **125** (87 mg, 0,267 mmol, 35%) como cristais amarelo-claro.

p.f.: 89-91 $^{\circ}\text{C}$.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 2977, 2931, 1801, 1727, 1475.

EMBR - m/z (%): 326 (0,27) [M^{+}], 225 (45), 145 (20), 130 (21), 117 (21), 57 (100), 41 (38).

EMAR (IES) calculado para $[C_{15}H_{20}BrNO_2 + H]^+$: 326,0756. Encontrado: 326,0755.

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 6,76 (d, $J=8,3$ Hz, 1H); 4,11 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,96 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,53 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,54 (s, 9H); 1,19 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153,4; 142,0; 139,0; 135,2; 131,9; 125,0; 109,8; 81,5; 51,3; 28,6; 28,2; 25,8; 14,0.

4-etil-2,3-di-hidro-1-*terc*-butóxicarbonil indol (126)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte contendo a indolina **125** (19 mg, 0,058 mmol) adicionou-se THF anidro (0,2 mL) e resfriou-se a $-78^\circ C$. Em seguida adicionou-se gota a gota uma solução 2,03 mol.L $^{-1}$ de *n*BuLi em hexanos (0,034 mL, 0,070 mmol, 1,2 eq.) e agitou-se por 2 h, aquecendo-se lentamente até atingir a ta. Adicionou-se então DMF anidro (0,013 mL, 0,174 mmol, 3 eq.) e manteve-se a agitação à ta por 1 h. Decorrido este período, adicionou-se gota a gota uma solução saturada de NH_4Cl . Extraíu-se com Et_2O , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com $MgSO_4$ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1), obtendo-se a indolina **126** (13 mg, 0,053 mmol, 91%) como um óleo levemente amarelado.

p.f.: 39-42 $^\circ C$.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3048, 2968, 2391, 2873, 1703, 1461, 1398.

EMBR - m/z (%): 247(3) [M^{+}], 191 (27), 146 (30), 130 (11), 117 (18), 57 (100), 41 (50).

EMAR (IES) calculado para $[C_{15}H_{21}NO_2 + H]^+$: 248,1651. Encontrado: 248,1622.

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,69 (m, 7,69, 1H); 7,12 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,79 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 3,98 (t, $J=8,7$ Hz, 2H); 3,02 (t, $J=8,7$ Hz, 2H); 2,55 (q, $J=7,7$ Hz, 2H); 1,56 (s, 9H); 1,20 (t, $J=7,7$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 152,6; 143,1; 140,1; 127,7; 124,7; 121,4; 117,4; 82,5; 47,5; 28,5(4C); 25,9; 14,1.

terc-butil 7-bromo-4-etil-1H-indol-1-carboxilato (140)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ contendo o bromoindol **13** (123 mg, 0,550 mmol), adicionou-se CH₂Cl₂ anidro (5 mL), DMAP (alguns cristais) e Boc₂O (240 mg, 1,100 mmol, 2 eq.) e agitou-se à ta por 1 h. Decorrido este período, adicionou-se H₂O e extraiu-se com CH₂Cl₂. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o produto (159 mg, 0,490 mmol, 89%) como um óleo marrom-claro.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (d, *J*=3,8 Hz, 1H); 7,43 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 6,92 (d, *J*=7,9 Hz, 1H); 6,60 (d, *J*=3,8 Hz, 1H); 2,84 (q, *J*=7,6 Hz, 2H); 1,65 (s, 9H); 1,29 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

4-etil-7-formil-2,3-di-hidro-1-terc-butóxicarbonil indol (139)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte contendo a indolina **126** (49 mg, 0,198 mmol) adicionou-se Et₂O anidro (3 mL) e TMEDA (0,035 mL, 0,238 mmol; 1,2 eq.) e resfriou-se a -78 °C. Adicionou-se gota a gota uma solução 0,52 mol.L⁻¹ de sBuLi em ciclo-hexano durante 40 min e agitou-se por 2 h. Adicionou-se então gota a gota DMF anidro (0,02 mL, 0,297 mmol, 1,5 eq.) e agitou-se por 30 min. Mantendo-se a temperatura em -78 °C, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl.

Aqueceu-se a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se H_2O e deixou-se aquecer a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transferiu-se a reação para um funil de extração contendo H_2O e extraiu-se com Et_2O . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e armazenou-se o resíduo bruto remanescente à ta por 24 h. Decorrido este período, verificou-se a formação de cristais translúcidos de coloração amarela, e lavaram-se os mesmos com hexano e secou-se sob vácuo, fornecendo o produto desejado **139** (24 mg, 0,087 mmol, 44%).

p.f.: $109\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr , ν_{max} , cm^{-1}): 2967, 2930, 2870, 1692, 1164.

EMBR - m/z (%): 275(2,39) [M^{+}], 202(9), 175(100), 147(61), 118(23), 57(62), 41(38).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}]^{+}$: 276,1600. Encontrado: 276,1602.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 10,06 (s, 1H); 7,63 (d, $J=8,1\text{ Hz}$, 1H); 6,98 (d, $J=8,1\text{ Hz}$, 1H); 4,19 (t, $J=8,0\text{ Hz}$, 2H); 3,00 (t, $J=8,0\text{ Hz}$, 2H); 2,60 (q, $J=7,6\text{ Hz}$, 2H); 1,51 (s, 9H); 1,22 (t, $J=7,6\text{ Hz}$, 3H).

RMN- ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 189,5; 153,9; 145,7; 143,6; 132,3; 126,5; 123,6; 123,0; 82,4; 49,8; 28,1; 26,7; 26,3; 13,7.

(E)-metil 3-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)but-2-enoato (148)

A uma solução do bromoindol **13** (249 mg, 1,111 mmol) em DMSO (5 mL), adicionou-se KOH (249 mg, 4,444 mmol, 4 eq.) e agitou-se à ta por 30 min. Adicionou-se então BnBr (0,16 mL, 1,333 mmol, 1,2 eq.) e agitou-se por 12 h. Adicionou-se H_2O e extraiu-se com Et_2O . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o produto bruto **147** em MeCN anidra (5 mL) em um

balão *Schlenk*. Na sequência, adicionaram-se os seguintes reagentes nesta ordem: : crotonato de metila (1,88 mL, 17,776 mmol, 16 eq.), PdCl₂ (20 mg, 0,111 mmol, 0,1 eq.), P(*o*-tolil)₃ (68 mg, 0,222 mmol, 0,2 eq.) e Et₃N (5 mL) anidra. Aqueceu-se a reação até 110 °C e agitou-se sob pressão positiva de nitrogênio por 15 h. Adicionou-se então uma solução saturada de NaCl, extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (100% hexano → hexano:AcOEt 20:1 → 10:1 → 9:1) obtendo-se o composto **148** (273 mg, 0,882 mmol, 74% para 2 etapas) como um sólido branco obtido após recristalização em hexano com uma gota de CH₂Cl₂.

p.f.: 68-69 °C

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 2966, 1717, 1636, 1200, 1162.

EMBR - m/z (%): 333(12) [M⁺], 260(17), 244(8), 196(10), 167(19), 91(100), 65(27).

EMAR (IES) calculado para [C₂₂H₂₃NO₂ + H]⁺: 334,1807. Encontrado: 334,1820.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,20 (m, 3H); 7,09 (d, *J*=3,3 Hz, 1H); 6,93 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 6,84-6,80 (m, 3H); 6,65 (d, *J*=3,3 Hz, 1H); 5,71 (q, *J*=1,3 Hz, 1H); 5,34 (s, 2H); 3,70 (s, 3H); 2,95 (q, *J*=7,8 Hz, 2H); 2,28 (d, *J*=1,3 Hz, 3H); 1,37 (t, *J*=7,8 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,8; 156,4; 138,2; 136,5; 131,7; 130,1; 129,4; 128,6(2C); 127,3; 126,3(2C); 126,2; 121,8; 119,7; 117,7; 100,6; 52,0; 51,0; 26,0; 21,9; 14,5.

Metil-3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)butanoato (**61**)

Em um balão contendo uma solução do éster **148** (251 mg, 0,754 mmol) em MeOH (7,5 mL), adicionou-se Mg⁰ (180 mg, 7,54 mmol, 10 eq.), e aqueceu-se até refluxo, agitando-se por 13 h.

Decorrido este tempo, a cor da reação, que era amarelo-translúcido, ficou branco-leitoso. Resfriou-se à ta e adicionou-se uma solução de HCl 10%, até que a evolução de gás cessasse. Extraíu-se com AcOEt e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 → 9:1), fornecendo o éster **61** (243 mg, 0,725 mmol, 96%) como um óleo amarelo claro.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 2963, 2930, 2874, 1734, 1501, 1455, 1168.

EMBR - m/z (%): 335(21) [M⁺], 262(48), 246(8), 234(14), 154(10), 91(100), 65(26).

EMAR (IES) calculado para [C₂₂H₂₅NO₂ + H]⁺: 336,1964. Encontrado: 336,1958

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,17 (m, 3H); 7,09 (d, *J*=7,2 Hz, 1H); 6,96-6,92 (m, 4H); 6,61 (d, *J*=3,2 Hz, 1H); 5,76 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 5,51 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 3,88-3,76 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 2,95 (q, *J*=7,5 Hz, 2H); 2,60 (dd, *J*=15,3 Hz, *J*=5,4 Hz, 1H); 2,45 (dd, *J*=15,3 Hz, *J*=9,2 Hz, 1H); 1,36 (t, *J*=7,5 Hz, 3H); 1,04 (d, *J*=6,9 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 172,9; 139,0; 134,4; 132,7; 130,9; 129,7; 128,6(2C); 127,6; 127,2; 125,7(2C); 119,5; 118,2; 99,9; 53,1; 51,4; 43,1; 29,6; 25,8; 21,7; 14,4.

Ácido (*S*)-3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)butanóico ((*S*)-149)

A uma solução do éster **61** (220 mg, 0,657 mmol) em DIPE (13 mL), adicionou-se a lipase Amano PS-IM (220 mg), bem como H₂O destilada (0,047 mL, 2,628 mmol, 4 eq.). Aqueceu-se a reação a 40 °C e agitou-se por 65 h. Adicionou-se MgSO₄ anidro e filtrou-se para remover o secante e a enzima do meio reacional. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto

bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1 → 8:2 → 7:3), obtendo-se o ácido (S)-**149** (44 mg, 0,138 mmol, 21%, ee = 99%) e o éster **61** (153 mg, 0,456 mmol, 70%) enriquecido com o isômero (R), ambos como um óleo amarelo claro. Usou-se o éster recuperado (R)-**61** em um ciclo adicional, obtendo-se ao final de dois ciclos o ácido (S)-**149** em 32% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico (ee), bem como o éster recuperado (R)-**61** em 52% de rendimento e 41% de ee.

$[\alpha]_D^{25}$ -14,1°, c=0,005 g cm⁻³, CHCl₃.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3028, 2964, 2928, 2872, 1706, 1501, 1454.

EMBR - m/z (%): 321(20) [M⁺], 307(2), 262(38), 246(5), 234(7), 170(5), 154(11), 91(100).

EMAR (IES) calculado para [C₂₁H₂₃NO₂ + H]⁺: 322,1807. Encontrado: 322,1815.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,17 (m, 3H); 7,10 (d, J=3,3 Hz, 1H); 6,98-6,92 (m, 4H); 6,62 (d, J=3,3 Hz, 1H); 5,72 (d, J=17,4 Hz, 1H); 5,52 (d, J=17,4 Hz, 1H); 3,88-3,76 (m, 1H); 2,93 (q, J=7,8 Hz, 2H); 2,65 (dd, J=15,5 Hz, J=5,4 Hz, 1H); 2,48 (dd, J=15,9 Hz, J=9,0 Hz, 1H); 1,36 (t, J=7,8 Hz, 3H); 1,08 (d, J=6,9 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,5; 138,9; 134,5; 132,7; 131,0; 129,8; 128,7(2C); 127,4; 127,3; 125,7(2C); 119,5; 118,3; 100,0; 53,2; 42,9; 29,5; 25,8; 21,9; 14,4.

(E)-etil 3-(4-etil-1H-indol-7-il)but-2-enoato (150)

A um balão *Schlenk* provido de condensador de refluxo e contendo o indol **13** (66 mg, 0,295 mmol) adicionou-se MeCN anidra (1,2 mL), crotonato de etila (0,58 mL, 4,72 mmol, 16 eq.), PdCl₂ (5 mg, 0,029 mmol, 0,1 eq.), P(o-tolil)₃ (18 mg, 0,059 mmol, 0,2 eq.) e NEt₃ (0,06 mL) e aqueceu-se a 110 °C, agitando-se por 14 h. Ao final deste período adicionou-se solução saturada de NaCl,

extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo resultante via coluna cromatográfica *flash* (hexano 100% → hexano:AcOEt 10:1 → 9:1), obtendo-se o produto de acoplamento **150** (52 mg, 0,202 mmol, 82%) como um óleo marrom.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 3371, 2965, 2932, 1697, 1621.

EMBR - m/z (%): 257 (26) [M⁺], 240 (3), 212 (100), 196 (52), 184 (7), 167 (20), 154 (15).

EMAR (IES) calculado para [C₁₆H₁₉NO₂ + Na]⁺: 280,1313. Encontrado: 280,1314.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (sl, 1H); 7,24 (d, *J*=3,0 Hz, 1H); 7,15 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 6,98 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 6,63 (dd, *J*=3,3 Hz, *J*=2,1 Hz, 1H); 6,23 (d, *J*=1,5 Hz, 1H); 4,24 (q, *J*=7,2 Hz, 2H); 2,94 (q, *J*=7,5 Hz, 2H); 2,67 (d, *J*=1,5 Hz, 3H); 1,36 (t, *J*=7,4 Hz, 3H); 1,33 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 155,2; 137,6; 132,4; 127,6; 124,5; 123,9; 121,1; 118,3; 117,4; 59,9; 26,3; 19,7; 14,6; 14,4.

9-etil-6-metil-5,6-di-hidro-4*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-4-ona (**151**)

A um balão contendo o éster **150** (104 mg, 0,405 mmol) adicionou-se MeOH anidro (7 mL) e Mg⁰ (97 mg, 4,05 mmol, 10 eq) e aqueceu-se até refluxo por 5 h. Decorrido este período, a reação apresentava um aspecto leitoso. Adicionou-se solução 10% de HCl e extraíu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 10:1 → 9:1 → 8:2), obtendo-se o produto **151** (24 mg, 0,104 mmol, 26%) como um óleo amarelo-claro.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 2963, 2918, 2850, 1716, 1421, 1303.

EMBR - m/z (%): 213 (59) [M^+], 198 (100), 182 (16), 170 (17), 153 (18), 77 (15).

EMAR (IES) calculado para $[C_{14}H_{15}NO + H]^+$: 214,1232. Encontrado: 214,1213.

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,66 (d, $J=3,5$ Hz, 1H); 7,10 (dd, $J=7,5$ Hz, $J=0,5$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J=3,5$ Hz, 1H); 3,46-3,32 (m, 1H); 3,02 (dd, $J=17,0$ Hz, $J=6,3$ Hz, 1H); 2,87 (q, $J=7,7$ Hz, 2H); 2,72 (dd, $J=17,0$ Hz, $J=8,5$ Hz, 1H); 1,43 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); 1,33 (t, $J=7,7$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$): δ 166,7; 135,6; 134,5; 127,1; 123,1; 122,4; 120,9; 120,2; 108,6; 41,0; 30,4; 26,0; 19,9; 15,1.

(E)-terc-butil-7-(4-etóxi-4-oxobut-2-en-2-il)-4-etil-1H-indol-1-carboxilato (153)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte contendo o éster **150** (159 mg, 0,619 mmol) adicionou-se CH_2Cl_2 anidro, Boc_2O (269 mg, 1,238 mmol, 2,0 eq.) e alguns cristais de DMAP e agitou-se à temperatura ambiente por 4,5 h. Adicionou-se então H_2O e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com $MgSO_4$ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o produto **153** (222 mg, 0,622 mmol, rendimento quantitativo) como um óleo marrom claro.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2976, 2934, 2873, 1749, 1712, 1634.

EMBR - m/z (%): 257 [$M^+ - 100$] (19), 212 (100), 196 (47), 167 (17), 154 (12).

EMAR (IES) calculado para $[C_{21}H_{27}NO_4 + H]^+$: 358,2018. Encontrado: 358,2018.

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,52 (d, $J=3,7$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 6,63 (d, $J=3,7$ Hz, 1H); 5,90 (q, $J=1,5$ Hz, 1H); 4,20 (q, $J=7,0$ Hz, 2H); 2,88 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,51 (d, $J=1,5$ Hz, 3H); 1,58 (s, 9H); 1,31 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 167,1; 158,8; 149,2; 136,9; 131,4; 130,9; 129,4; 127,5; 124,9; 121,5; 115,9; 105,4; 83,8; 59,4; 28,0; 25,8; 20,5; 14,8; 14,4.

metóxi 3-fenil-propano (**167**)

A um balão contendo o éster **166** (0,956 g, 5,43 mmol) em MeOH (10 mL) sob agitação e provido de um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (2,33 g, 54,3 mmol, 10 eq.) previamente tratado. Aqueceu-se em refluxo durante 6 h e então adicionou-se H₂O. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com HCl 10%, H₂O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se o éster metílico **167**²⁰⁶ (507 mg, 3,09 mmol, 57%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,15 (m, 5H); 3,65 (s, 3H); 2,94 (t, *J*=7,8 Hz, 2H); 2,62 (t, *J*=7,8 Hz, 2H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 173,2; 140,4; 128,4; 128,2; 126,2; 125,2; 51,5; 35,6; 30,9.

1,1-dibromo-4-fenil-butan-2-ona (**168**)

Preparou-se uma solução de LiTMP adicionando-se uma solução de *n*BuLi em hexanos (10,4 mL, 3,64 mmol, 3,4 eq.) a uma solução de tetrametil-piperidina (TMP) (0,65 mL, 3,85 mmol, 3,6 eq.) em THF (5 mL) resfriada a 0 °C. Adicionou-se imediatamente esta solução a um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte contendo uma solução do éster **167** (176 mg, 1,07 mmol) em THF (5 mL), e resfriado a -78 °C durante 25 min. Após 20 min sob agitação, adicionou-se lentamente uma

solução de HCl 10% e extraiu-se com Et₂O. Lavou-se a fase orgânica com H₂O, solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 8:2), obtendo-se a dibromocetona **168** (200 mg, 0,65 mmol, 61%) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,19 (m, 5H); 5,74 (s, 1H); 3,24 (dt, *J*=7,6 Hz, *J*=0,9 Hz, 2H); 2,98 (t, *J*=7,6 Hz, 2H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 195,8; 139,9; 128,6 (2C); 128,3; 126,4; 125,2; 42,7; 36,7; 30,3.

metóxi 4-fenil-butano (**169**)

Preparou-se uma solução de LHMDS adicionando-se uma solução de *n*BuLi em hexanos (9,77 mL, 3,42 mmol, 5,3eq.) a uma solução de hexametil-disilazana (HMDS) (0,76 mL, 3,64 mmol, 5,6 eq.) em THF anidro (5 mL), resfriada a 0 °C. Adicionou-se imediatamente esta solução a um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte contendo uma solução da dibromocetona **168** (200 mg; 0,65 mmol) resfriada a -78 °C durante um período de 25 min. Agitou-se por 20 min a essa temperatura e então adicionou-se novamente uma solução de *n*BuLi em hexanos (9,77 mL, 3,42 mmol, 5,3 eq.) e aqueceu-se a reação a -20 °C. Adicionou-se novamente a mesma quantidade da solução de *n*BuLi em hexanos e aqueceu-se à ta, agitando-se por uma hora adicional. Após este período transferiu-se lentamente a mistura reacional para um erlenmeyer contendo uma solução previamente preparada de metanol ácido (MeOH:AcCl 5:1, 12 mL) agitando-se periodicamente. Diluiu-se em seguida a mistura com Et₂O, extraiu-se, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1 → 3:2), obtendo-se o éster homologado **169**²⁰⁷ (79 mg, 0,44 mmol, 68%) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,34-7,16 (m, 5H); 3,66 (s, 3H); 2,65 (t, *J*=7,5 Hz, 2H); 2,34 (dt, *J*=7,5 Hz, *J*=2,0 Hz, 2H); 1,95 (quinteto, *J*=7,5 Hz, 2H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 175,0; 141,4; 128,4; 128,3; 125,9; 51,4; 35,1; 33,4; 26,6.

4-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il)-1,1-dibromopentan-2-ona (170)

Dissolveu-se tetrametil piperidina (TMP) (0,16 mL, 0,942 mmol, 2,7 eq) em THF anidro (1,5 mL) em um balão *Schlenk* sob atmosfera de N₂ e resfriou-se a 0 °C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução 1,62 mol.L⁻¹ de *n*BuLi em hexanos (0,52 mL, 0,838 mmol, 2,4 eq.), tornando amarela a solução que originalmente era incolor. Após 30 min, transferiu-se esta solução durante 20 min para uma solução do éster **61** (117 mg, 0,349 mmol) e de CH₂Br₂ (0,061 mL, 0,873 mmol, 2,5 eq) em THF anidro (1,5 mL) e resfriou-se a -78 °C. Agitou-se por 1 h e transferiu-se a reação para um funil de extração contendo uma solução 1,2 mol.L⁻¹ de HCl. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1), obtendo-se **170** (103 mg, 0,216 mmol, 62%) como um óleo amarelo, e recuperou-se material de partida (25 mg, 0,075 mmol, 21%). Considerando-se apenas o material que reagiu, a conversão foi de 79%.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 2964, 2930, 1724, 1503, 1454.

EMBR - m/z (%): 303 [M⁺ - 172] (100), 288(60), 226(30), 210(13), 114(17), 91(53).

EMAR (IES) calculado para [C₂₂H₂₄Br₂NO + Na]⁺: 498,0044. Encontrado: 498,0035.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,17 (m, 3H); 7,12 (d, *J*=3,0 Hz, 1H); 6,98 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 6,95-6,20 (m, 3H); 6,62 (d, *J*=3,0 Hz, 1H); 5,68 (d, *J*=17,4 Hz, 1H); 5,54 (s, 1H); 5,55 (d, *J*=17,4 Hz, 1H);

3,91 (qdd, $J=6,9$ Hz, 5,1 Hz, 2,1 Hz, 1H); 3,14 (dd, $J=17,7$ Hz, 9,3 Hz, 1H); 3,49 (dd, $J=17,7$ Hz, 9,3 Hz, 1H); 2,93 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,36 (t, $J=7,8$ Hz, 3H); 1,06 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 195,5; 138,8; 134,7; 132,5; 131,2; 129,9; 128,8(2C); 127,3; 127,2; 125,6(2C); 119,8; 118,3; 100,0; 53,3; 44,1; 43,0; 28,7; 25,8; 21,4; 14,5.

(S)-3-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)butan-1-ol ((S)-62)

Resfriou-se a 0 °C, usando banho de gelo, uma solução do ácido (S)-**149** (138 mg, 0.430 mmol) em Et_2O anidro (6,5 mL). Adicionou-se $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$ (0,082 mL, 0,860 mmol, 2 eq.) gota a gota, e depois retirou-se o banho de gelo. Aqueceu-se até refluxo e agitou-se por 5 h. Resfriou-se novamente a 0 °C e adicionou-se H_2O até que não houvesse mais evolução de gás. Extraiu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 8:2 $\rightarrow$ 7:3), obtendo-se (S)-**62** (127 mg, 0,413 mmol, 96%) como um óleo incolor. Esta reação funciona em rendimentos comparáveis usando-se THF em lugar do Et_2O , e o refluxo não é necessário desde que o tempo reacional seja aumentado (>12 h).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10,4^\circ$, $c=0,005 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3 .

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3384, 2963, 2929, 2871, 1502, 1553.

EMBR - m/z (%): 307(62) [M^+], 292(6), 262(83), 234(40), 91(100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO} + \text{H}]^+$: 308,2014. Encontrado: 308,2013.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,19 (m, 3H); 7,08 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 6,99-6,90 (m, 4H); 6,62 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 5,67 (d, $J=17,4$ Hz, 1H); 5,50 (d, $J=17,4$ Hz, 1H); 3,43-3,25 (m, 3H); 2,94 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,95-1,83 (m, 1H); 1,78-1,67 (m, 1H); 1,37 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,09 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 139,4; 134,0; 133,3; 130,8; 129,6; 128,8(2C); 128,5; 127,3; 125,4(2C); 119,6; 118,4; 100,0; 60,9; 53,1; 40,6; 29,0; 25,8; 23,1; 14,5.

(S)-3-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)butil metanosulfonato ((S)-171)

Adicionou-se CH₂Cl₂ anidro (5 mL) a um balão contendo (S)-**62** (127 mg, 0,413 mmol), seguido de piridina (0,12 mL) e DMAP catalítico (alguns cristais). Adicionou-se gota a gota MsCl (0,070 mL, 0,909 mmol, 2.2 eq.), o que turvou a reação. Agitou-se à ta por 13 h e adicionou-se H₂O. Extraíu-se com CH₂Cl₂, lavou-se a fase orgânica com H₂O/EtOH (10:1) e solução saturada de NaCl/EtOH (10:1), secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via cromatografia *flash* (hexano:AcOEt 8:2 → 7:3) obtendo-se o produto mesilado (S)-**171** (150 mg, 0,390 mmol, 94%) como um óleo amarelo-claro.

[α]_D²⁵ -15,7°, c=0,005 g cm⁻³, CHCl₃.

IV (filme, ν_{max}, cm⁻¹): 3029, 2963, 2928, 2872, 2850, 1355, 1175.

EMBR - m/z (%): 385(42) [M⁺], 289(15), 274(13), 262(58), 167(15), 91(100).

EMAR (ESI) calculado para [C₂₂H₂₇NO₃S + H]⁺: 386,1790. Encontrado: 386,1799.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,20 (m, 3H); 7,10 (d, J=3,3 Hz, 1H); 6,94-6,90 (m, 4H); 6,62 (d, J=3,3 Hz, 1H); 5,64 (d, J=17,4 Hz, 1H); 5,48 (d, J=17,4 Hz, 1H); 4,02-3,94 (m, 1H); 3,72-3,65 (m, 1H); 3,48-3,36 (m, 1H); 2,93 (q, J=7,5 Hz, 2H); 2,66 (s, 3H); 2,12-1,90 (m, 1H); 1,36 (t, J=7,5 Hz, 3H); 1,02 (d, J=6,6 Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138,9; 134,4; 133,1; 131,0; 129,8; 128,8(2C); 127,4; 127,0; 125,6(2C); 119,4; 118,5; 100,0; 68,9; 53,3; 37,0; 36,6; 29,0; 25,8; 22,8; 14,5.

(S)-4-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)pentanonitrila ((S)-172)

A um balão contendo (S)-**171** (71 mg, 0,185 mmol), adicionou-se DMSO (1 mL), KCN (24 mg, 0,370 mmol, 2 eq.) e aqueceu-se a 60 °C. Agitou-se por 10 h e adicionou-se H₂O. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 8:2), obtendo-se a nitrila (S)-**172** (48 mg, 0,152 mmol, 82%) como um óleo incolor.

$[\alpha]_D^{25}$ -5,5°, $c=0,005\text{ g cm}^{-3}$, CHCl₃.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3029, 2964, 2930, 2871, 2246, 1502, 1454.

EMBR - m/z (%): 316(23) [M^+], 301(3), 262(21), 172(9), 91(100).

EMAR (IES) calculado para $[C_{22}H_{24}N_2 + H]^+$: 317,2018. Encontrado: 317,2015.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,21 (m, 3H); 7,12 (d, $J=3,3\text{ Hz}$, 1H); 6,95-6,87 (m, 4H); 6,63 (d, $J=3,3\text{ Hz}$, 1H); 5,54 (d, $J=17,4\text{ Hz}$, 1H); 5,48 (d, $J=17,4\text{ Hz}$, 1H); 3,37-3,25 (m, 1H); 2,93 (q, $J=7,5\text{ Hz}$, 2H); 2,01-1,91 (m, 2H); 1,86-1,75 (m, 1H); 1,67-1,58 (m, 1H); 1,37 (t, $J=7,5\text{ Hz}$, 3H); 1,02 (d, $J=6,6\text{ Hz}$, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 138,9; 134,6; 133,2; 130,0; 128,9(2C); 127,5; 126,3; 125,5(2C); 120,1; 119,1; 118,6; 100,0; 53,4; 33,3; 21,1; 25,8; 23,0; 15,0; 14,4.

Ácido (S)-4-(1-benzil-4-etil-1H-indol-7-il)pentanóico ((S)-63)

A uma solução da nitrila (**(S)**-**172** (141 mg, 0.447 mmol) em etileno glico (7 mL), adicionou-se uma solução aquosa de KOH 20% (m/m), e aqueceu-se a 110 °C. Agitou-se por 12 h, resfriou-se à ta e transferiu-se a reação para um funil de extração contendo uma solução 10% de HCl. Extraíu-se a fase aquosa com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O e solução saturada de NaHCO₃, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 7:3 → 6:4 → 2:1), obtendo-se (**(S)**-**63** (148 mg, 0,442 mmol, 98%) como um óleo marrom-claro. Rendimentos semelhantes podem ser obtidos com tempos reacionais menores (<5 h) elevando-se a temperatura para 160 °C. Nestes casos, observou-se uma leve corrosão nas paredes do balão.

$[\alpha]_D^{25}$ -17,7°, $c=0,005$ g cm⁻³, CHCl₃.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3786, 3710; 2964, 2930, 2872, 2576, 1707, 1502, 1453.

EMBR - m/z (%): 335(50) [M⁺], 262(81), 234(12), 156(14), 91(100).

EMAR (IES) calculado para [C₂₂H₂₅NO₂ + H]⁺: 336,1964. Encontrado: 336,1959.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,18 (m, 3H); 7,08 (d, $J=3,2$ Hz, 1H); 6,97-6,87 (m, 4H); 6,62 (d, $J=3,2$ Hz, 1H); 5,55 (d, $J=17,3$ Hz, 1H); 5,47 (d, $J=17,3$ Hz, 1H); 3,29-3,18 (m, 1H); 2,93 (q, $J=7,7$ Hz, 2H); 2,07-1,91 (m, 2H); 1,87-1,73 (m, 2H); 1,37 (t, $J=7,7$ Hz, 3H); 1,09 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 178,7; 139,1; 134,1; 133,4; 130,8; 129,7; 128,9(2C); 127,8; 127,4; 125,5(2C); 119,4; 118,5; 100,1; 53,3; 32,3; 32,1; 31,7; 25,8; 23,1; 14,5.

(S)-1-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[*g*]indol-6(7H)-ona ((**(S)**-**64**)

Resfriou-se a 0 °C um balão contendo o ácido (**(S)**-**63** (55 mg, 0,164 mmol), sob atmosfera de N₂.

Adicionou-se gota a gota uma solução previamente preparada de TFA (0,134 mL, 1,806 mmol, 11

eq.) e TFAA (0,843 mL, 6,068 mmol, 37 eq) sob agitação vigorosa. A reação tornou-se roxo-escuro. Após 5 min, adicionou-se lentamente uma solução saturada de NaCO_3 até que a cor escura desaparecesse. Extraíu-se com AcOEt e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 85:5 $\rightarrow$ 8:2), obtendo-se (S)-**64** (27 mg, 0,085 mmol, 52%) como um óleo amarelo-claro.

$[\alpha]_D^{25} +201,8^\circ$, $c = 0,005 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3 .

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3473, 3031, 2964, 2930, 2870, 1664, 1497, 1453.

EMBR - m/z (%): 317(39) [M^+], 302(26), 274(5), 91(100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} + \text{H}]^+$: 318,1858. Encontrado: 318,1852.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H); 7,32-7,23 (m, 4H); 6,91-6,88 (m, 2H); 6,65 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 5,66 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 5,53 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 3,58-3,49 (m, 1H); 2,97-2,88 (m, 2H); 2,85-2,77 (m, 1H); 2,55 (ddd, $J=18,0$ Hz, 5,1 Hz, 2,1 Hz, 1H); 2,12 (tt, $J=13,8$ Hz, 4,8 Hz, 1H); 1,88 (ddt, $J=10,2$ Hz, 5,7 Hz, 2,4 Hz, 1H); 1,39 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,37 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 198,2; 138,7; 134,6; 134,1; 133,7; 132,1; 129,0(2C); 127,6; 126,6; 125,3(2C); 117,4; 101,2; 52,9; 33,0; 29,1; 27,2; 25,8; 20,9; 14,3.

(S)-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[g]indol-6(7H)-ona ((S)-**173**)

Adicionou-se AlCl_3 (168 mg, 1,266 mmol, 6eq.) a uma solução de (S)-**64** (67 mg, 0,211 mmol) em anisol (2,5 mL), tornando a mistura imediatamente verde-escuro. Agitou-se a reação por 3 h a 100 °C. Transcorrido este tempo, resfriou-se à ta e transferiu-se a mistura para um funil de extração contendo uma solução aquosa 10% de HCl. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com

solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1 $\rightarrow$ 8:2 $\rightarrow$ 7:3). Dissolveu-se o material purificado em MeCN (padrão analítico, 10 mg.mL^{-1}) e purificou-se via CLAE preparativa de fase reversa, para remover os sub-produtos de migração da benzila.³¹ Extraíram-se as frações selecionadas com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se (S)-**173** (19 mg, 0,082 mmol, 39%) como um óleo marrom-escuro.

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3311, 2965, 2930, 2871, 1658, 1603.

EMBR - m/z (%): 227(97) [M^+], 212(100), 199(10), 184(36), 168(17), 156(52).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{H}]^+$: 228,1388. Encontrado: 228,1379.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 8,51 (bs, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,41 (dd, $J=3,0 \text{ Hz}$, 2,5 Hz, 1H); 6,66 (dd, $J=3,0 \text{ Hz}$, 2,0 Hz, 1H); 3,46-3,40 (m, 1H); 2,95-2,90 (m, 2H); 2,89-2,84 (m, 1H); 2,64 (ddd, $J=17,5 \text{ Hz}$, 4,5 Hz, 3,0 Hz, 1H); 2,42 (tt, $J=13,5 \text{ Hz}$, 5,0 Hz, 1H); 2,08 (ddt, $J=13,5 \text{ Hz}$, 5,0 Hz, 2,5 Hz, 1H); 1,48 (d, $J=7,5 \text{ Hz}$, 3H); 1,35 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 198,1; 134,8; 132,8; 131,5; 131,2; 127,1; 125,7; 116,6; 102,4; 33,5; 29,5; 28,1; 26,1; 18,6; 14,5.

Procedimentos para obtenção de 1H-indol (**177**) a partir de 1-benzil-1H-indol (**176**)

Condição a)¹⁷⁷ (Figura 14):

A um balão de três bocas preenchido com atmosfera de N_2 , sob agitação e conectado a um condensador de *dedo-frio*, adicionou-se THF anidro (1 mL) e condensou-se um volume de aproximadamente 3 mL de NH_3 a -78°C . Adicionou-se Na metálico (40 mg, 1,740 mmol, 6 eq.) e agitou-se até que a mistura ficasse azul-escuro. Adicionou-se então uma solução de **177** (60 mg,

0,290 mmol) em THF anidro (1 mL) gota a gota, e deixou-se que a temperatura subisse lentamente até -30 °C, agitando-se por 1,5 h. Verificou-se que a coloração azul foi desaparecendo lentamente até que a reação ficasse incolor após cerca de 20 minutos de agitação. Decorrido o tempo total de 1,5 h, resfriou-se a -78 °C e adicionou-se isopreno (aproximadamente 1 mL) gota a gota. Adicionou-se então NH₄Cl (300 mg) e aqueceu-se à ta permitindo que a NH₃ remanescente evaporasse completamente. Adicionou-se uma solução de HCl 10% (4 mL), extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se **176**.

Condição b)¹⁷⁸ (Figura 14):

Em um balão *Schlenk* contendo **176** (25 mg, 0,121 mmol) adicionou-se DMSO anidro (0,17 mL, 2,42 mmol, 20 eq.) e THF anidro (2 mL). Acrescentou-se *t*BuOK (271 mg, 2,42 mmol, 20 eq.), resultando numa mistura marrom. Borbulhou-se O₂ durante 20 minutos à ta, até que o THF fosse evaporado, restando apenas no balão uma mistura bastante viscosa. Após cerca de 10 min do início do borbulhamento de O₂, verificou-se que a coloração da reação ficou repentinamente mais clara, tornando-se amarelo-escuro e não se visualizou nenhuma mudança posterior de coloração. Adicionou-se H₂O, extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o produto **177**. Os autores relatam que a reação não é sensível à umidade,¹⁷⁸ porém não foi possível observar a formação de produto quando se usou DMSO não tratado.

(S)-terc-butil 4-etil-6,7,8,9-tetra-hidro-9-metil-6-oxobenzo[g]indol-1-carboxilato ((S)-65)

Adicionou-se CH_2Cl_2 anidro (1 mL) a um balão *Schlenk* contendo a cetona (S)-**173** (19 mg, 0,083 mmol), seguido de DMAP catalítico (alguns cristais) e Boc_2O (54 mg, 0,249 mmol, 3 eq.). Agitou-se por 3 h a ta e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com CH_2Cl_2 e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1), obtendo-se (S)-**65** (26 mg, 0,080 mmol, 96%) como um óleo incolor.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +200^\circ$, $c = 0,005 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3 .

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2967, 2933, 2872, 1747, 1679.

EMBR - m/z (%): 227(93) [$\text{M}^+ - 100$], 212(100), 184(37), 156(54).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 350,1732. Encontrado: 350,1727.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H); 7,67 (d, $J=3,7$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J=3,7$ Hz, 1H); 4,23 (td, $J=7,0$ Hz, 6,5 Hz, 5,5 Hz, 1H); 2,87 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,78 (ddd, $J=16,5$ Hz, 4,5 Hz, 4,5 Hz, 1H); 2,64 (dddd, $J=16,5$ Hz, 4,5 Hz, 4,5 Hz, 1H); 2,41-2,35 (m, 1H); 1,94-1,88 (m, 1H); 1,66 (s, 9H); 1,32 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,22 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 199,1; 149,4; 135,7; 135,6; 134,5; 132,8; 131,4; 129,4; 121,2; 105,6; 84,1; 34,9; 29,4; 28,0; 27,7; 25,6; 20,5; 14,7.

(S)-1-benzil-4-etil-8,9-di-hidro-9-metil-1H-benzo[g]indol ((S)-66)

Em um balão contendo uma solução de (S)-**65** (22 mg, 0,067 mmol) em MeOH (1 mL) e resfriado a 0 °C, adicionou-se NaBH_4 (5 mg, 0,135 mmol, 2 eq.). Aqueceu-se à ta e após 30 min adicionou-se H_2O gelada. Extraíu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Dissolveu-se o

produto bruto em DMF anidro (1,5 mL) e adicionou-se H_3PO_4 85% (0,161 mL, 2,765 mmol, 41 eq.). Aqueceu-se a 80 °C e agitou-se por 3,5 h, e elevou-se então a temperatura para 100 °C, agitando-se por uma hora adicional. Resfriou-se à ta, adicionou-se H_2O e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO_3 , solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o produto bruto sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:10:1 → 9:1), obtendo-se (S)-**66** (16 mg, 0,051 mmol, 76%) como um óleo incolor.

$[\alpha]_D^{25} +96,0^\circ$, $c = 0,005 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3 .

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3034, 2962, 2924, 2852, 1746, 1458, 1137.

EMBR - m/z (%): 211(79) [$\text{M}^+ - 100$], 196(100), 180(28), 167(82), 152(10), 90(25).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 334,1783. Encontrado: 334,1779.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H); 7,51 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 6,56 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 6,51 (dd, $J=9,6$ Hz, 3,0 Hz, 1H); 5,85 (ddd, $J=8,9$ Hz, 2,4 Hz, 6,6 Hz, 1H); 4,14 (dq, $J=6,9$ Hz, 6,9 Hz, 1H); 2,82 (dq, $J=7,5$ Hz, 1,5 Hz, 2H); 2,67 (ddt, $J=17,4$ Hz, 6,9 Hz, 3,0 Hz, 1H); 2,21 (ddd, $J=17,4$ Hz, 6,3 Hz, 1,5 Hz, 1H); 1,63 (s, 9H); 1,29 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 1,07 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 149,9; 133,8; 133,2; 130,7; 130,1; 128,6; 128,2; 125,7; 124,5; 122,4; 105,4; 83,2; 30,8; 28,1(3C); 27,0; 25,6; 20,0; 14,8.

1,2-di-hidronaftaleno (179)

A um balão contendo uma solução de α -tetralona (35,4 g, 240 mmol) previamente destilada em MeOH (100 mL) resfriada a 0 °C adicionou-se lentamente NaBH_4 (13,7 g, 360 mmol, 1,5 eq.). Agitou-se por 5 min a essa temperatura e deixou-se aquecer à ta, agitando-se por 2 h. Decorrido este período, adicionou-se H_2O , extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução

saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o α -tetralol **178** como um óleo incolor, que foi usado sem purificação prévia. Transferiu-se este óleo para um balão acoplado a um Dean-Stark e adicionou-se tolueno (70 mL). À solução resultante, adicionaram-se alguns cristais de $p\text{TsoH}$ e aqueceu-se a reação em refluxo por 5 h. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o diluiu-se o resíduo em AcOEt, lavou-se com H_2O e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via destilação sob pressão reduzida, recolhendo-se a fração destilada entre 69 e 71 °C, obtendo-se o di-hidronaftaleno **179**²⁰⁸ (24,3 mL, 187 mmol, 78% para as duas etapas) como um óleo incolor.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,20-6,98 (m, 4H); 6,45 (dt, $J=9,6$ Hz, $J=1,8$ Hz, 1H); 6,01 (dt, $J=9,6$ Hz, $J=4,4$ Hz, 2H); 2,79 (t, $J=8,2$ Hz, 2H); 2,36-2,28 (m, 2H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 135,4; 134,1; 128,6; 127,8; 127,5; 126,8; 126,4; 125,8; 27,5; 23,2.

terc-butil-1-indol-carboxilato (180)

A um balão contendo uma solução de indol (500 mg, 4,40 mmol) em CH_2Cl_2 e sob agitação, adicionaram-se alguns cristais de DMAP e Boc_2O (1,40 g, 6,45 mmol, 1,5 eq.) e agitou-se à ta por 1 h. Adicionou-se então H_2O à reação e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 8:2) obtendo-se o indol protegido **180**²⁰⁹ (3,21 mmol, 697 mg; 73%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 7,56-7,52 (m, 1H); 7,34-7,16 (m, 2H); 6,55 (d, $J=3,8$ Hz, 1H); 1,65 (s, 9H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 149,7; 135,1; 130,5; 125,8; 124,1; 122,6; 120,9; 115,1; 107,2; 83,5; 28,4.

1-(bis(2,2,2-trifluoretóxi)metil)-2,3-di-hidro-1H-indeno (181)

A um balão contendo o di-hidronaftaleno **179** (102 mg, 0,78 mmol) adicionou-se TFE (6 mL), agitou-se vigorosamente e resfriou-se a 0 °C. Adicionou-se HTIB (336 mg, 0,86 mmol, 1,1 eq) e agitou-se por 15 min. Após este período, adicionou-se H₂O e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada, solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 9:1) obtendo-se o acetal **181**⁵³ (188 mg; 0,57 mmol; 73%) como um óleo incolor. **RMN-¹H** (200 MHz, CDCl₃): δ 7,42-7,38 (m, 1H); 7,28-7,18 (m, 3H); 4,69 (d, *J*=8,2 Hz, 1H); 4,07-3,88 (m, 4H); 3,47 (dd, *J*=15,4 Hz, *J*=8,2 Hz, 1H); 2,98-2,79 (m, 2H); 2,34-2,16 (m, 1H); 2,10-1,96 (m, 1H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 144,6; 140,8; 127,5; 126,5; 125,4; 124,6; 121,0; 120,9; 105,3; 63,5 (q, *J*=35,0 Hz); 61,8 (q, *J*=35,0 Hz), 47,1; 31,1; 27,1.

3,4-di-hidro-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (183) e 3,4-di-hidro-5-nitronaftalen-1(2H)-ona (184)

Colocou-se α-tetralona (5,006 g, 34,288 mmol) em um balão de três bocas de 250 mL, e adicionou-se H₂SO₄ concentrado (13 mL) sob agitação mecânica e à temperatura de -15 °C. Deixou-se a mistura aquecer à ta e agitou-se até que todo o material de partida estivesse

completamente dissolvido. Reduziu-se a temperatura para $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$, e adicionou-se uma solução previamente preparada de H_2SO_4 (7 mL) e HNO_3 (4 mL) em pequenas porções. Deixou-se aquecer lentamente à ta e agitou-se por 25 min, quando a reação tinha o aspecto de uma pasta viscosa de cor amarelo-escuro. Adicionou-se lentamente uma mistura de água e gelo, e acrescentou-se AcOEt até que todo o produto estivesse dissolvido, realizando a extração com o mesmo solvente. Lavou-se a fase orgânica 3 vezes com solução saturada de NaHCO_3 , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt:Et₂O 9:0,5:0,5), obtendo-se a 5-nitro-1-tetralona **184**²¹⁰ (0,729 g, 3,817 mmol, 11%) e a 7-nitro-1-tetralona **183**²¹⁰ (0,596 g, 3,120 mmol, 9%).

3,4-di-hidro-7-nitronaftalen-1(2H)-ona (**183**):

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,85 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 8,30 (dd, $J=8,4$ Hz, 2,4 Hz, 1H); 7,46 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 3,09 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 2,74 (t, $J=6,2$ Hz, 2H); 2,21 (tt, $J=6,2$ Hz, 6,2 Hz, 2H).

3,4-di-hidro-5-nitronaftalen-1(2H)-ona (**184**):

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 3,23 (t, $J=6,1$ Hz, 2H); 2,74 (t, $J=6,6$ Hz, 2H); 2,18 (dd, $J=6,4$ Hz, 6,0 Hz, 2H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 195,9; 149,4; 138,4; 134,5; 132,1; 128,8; 127,0; 36,2; 26,4; 22,2.

1,2-di-hidro-8-nitronaftaleno (**185**)

A uma solução de **184** (707 mg, 3,702 mmol) em MeOH (40 mL) resfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se NaBH_4 (155 mg, 4,072 mmol, 1,1 eq.) e agitou-se a reação por 1 h, deixando-se aquecer lentamente à ta. Adicionou-se então H_2O e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob

pressão reduzida. Usou-se o produto bruto sem purificação prévia. Dissolveu-se o mesmo em tolueno (22 mL) e acrescentaram-se alguns cristais de *p*TsOH. Conectou-se o balão a um Dean-Stark, aqueceu-se até refluxo e agitou-se por 2,5 h. Decorrido este período, resfriou-se à ta, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via cromatografia *flash* (hexano:AcOEt 9:1), obtendo-se **185**⁵² (526 mg, 3,006 mmol, 81% para as duas etapas) como um óleo amarelo.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (dd, *J*=7,0 Hz, 2,8 Hz, 1H); 7,30-7,20 (m, 2H); 6,51 (dt, *J*=9,6 Hz, 1,8 Hz, 1H); 6,17 (dt, *J*=9,0 Hz, 4,4 Hz, 1H); 3,04 (t, *J*=7,8 Hz, 2H); 2,39-2,27 (m, 2H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 149,1; 136,3; 130,7; 130,1; 130,0; 126,7(2C); 122,4; 23,0; 22,2.

8,9-di-hidro-1*H*-benzo[*g*]indol (**187**)

Colocou-se o alqueno **185** (498 mg, 2,843 mmol) em um balão *Schlenk*. Adicionou-se THF anidro (6 mL) e resfriou-se a reação a $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Adicionou-se uma solução 1 mol.L^{-1} de brometo de vinilmagnésio em THF (17,06 mL, 17,06 mmol, 6 eq.) e agitou-se a mistura por 1 h, quando se acrescentou lentamente uma solução saturada de NH₄Cl. Deixou-se aquecer à ta, extraiu-se com EtOAc, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 → 9:1), obtendo-se o produto **186**⁵² (189 mg, 1,118 mmol, 39%) como um óleo amarelo.

Dissolveu-se o produto em CH₂Cl₂ anidro (5 mL) em um balão *Schlenk* e adicionaram-se alguns cristais de DMAP e Boc₂O (488 mg, 2,237 mmol, 2 eq.) e agitou-se a reação à ta por 2,5 h. Adicionou-se H₂O, extraiu-se com CH₂Cl₂/EtOH (10:1), lavou-se a fase orgânica com solução

saturada de NaCl/EtOH (10:1), secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 99:1), obtendo-se o produto **187**⁵² (185 mg, 0,688 mmol, 62%) como um óleo incolor.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,56 (d, $J=9,6$ Hz, 1H); 6,47 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 6,01 (dt, $J=9,0$ Hz, 4,4 Hz, 1H); 3,12 (t, $J=7,8$ Hz, 2H); 2,32-2,22 (m, 2H); 1,61 (s, 9 H).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl_3): δ 149,9; 134,1; 131,5; 131,3; 128,8; 128,7; 127,0; 122,9; 122,7; 118,5; 107,6; 83,2; 28,1(3C); 25,7; 23,0.

1,6,7,8-tetrahidro-6,8-dimetilciclopenta[g]indol (**195**)

Colocou-se uma solução do alqueno **187** (50 mg, 0,186 mmol) em MeCN anidra (3 mL) em um balão *Schlenk* e resfriou-se a -40 °C. Adicionou-se TTN (91 mg, 0,205 mmol, 1,1 eq.) e agitou-se por 5 min. Adicionou-se então NaBH_4 (29 mg, 0,763 mmol, 4,1 eq.) e elevou-se lentamente a temperatura para -20 °C, agitando-se por 20 min. Adicionou-se H_2O , extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH_4Cl e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 8:2), obtendo-se o álcool **188** (27 mg, 0,094 mmol, 51%) como um óleo incolor. Dissolveu-se **188** (17 mg, 0,059 mmol) em CH_2Cl_2 (3,2 mL) e adicionou-se Et_3N (0,5 mL) e TsCl (23 mg, 0,118 mmol, 2 eq.) sob agitação. Após aproximadamente 3 h, a cor da reação mudou de incolor para amarelo. Agitou-se por um total de 18 h à ta, e adicionou-se H_2O , extraíndo-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl/EtOH (10:1), secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente

sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 8:2 $\rightarrow$ 7:3), fornecendo o produto tosilado correspondente **194** como um óleo incolor em rendimento quantitativo. Repetiu-se esta reação para acumulação de material. Dissolveu-se **194** (19 mg, 0,043 mmol) em DMSO (2 mL) e adicionou-se NaBH₄ (10 mg, 0,258 mmol, 6 eq.). Aqueceu-se a 80 °C, tornando a cor da reação, que era anteriormente incolor, para amarelo. Após 17 h de agitação a esta temperatura, adicionou-se H₂O, extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH₄Cl e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 8:2), obtendo-se o indol **195** (4 mg, 0,023 mmol, 53%) como um óleo marrom-claro.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3411, 2954, 2924, 2865.

EMBR - m/z (%): 171(35) [M⁺], 156(100), 129(21), 77(29).

EMAR (IES) calculado para [C₁₂H₁₃N + H]⁺: 172,1126. Encontrado: 172,1119.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (bs, 1H); 7,50 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 7,16 (dd, $J=3,0$ Hz, 3,0 Hz, 1H); 7,02 (d, $J=8,0$ Hz, 1H); 6,56 (dd, $J=3,0$ Hz, 3,0 Hz, 1H); 3,35 (qdd, $J=7,0$ Hz, 7,0 Hz, 7,0 Hz, 1H); 3,07 (ddd, $J=15,5$ Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz, 1H); 2,94 (ddd, $J=15,0$ Hz, 8,0 Hz, 8,0 Hz, 1H); 2,45 (dddd, $J=16,0$ Hz, 8,0 Hz, 8,0 Hz, 4,0 Hz, 1H); 1,78-1,71 (m, 1H); 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 143,1; 132,8; 126,6; 124,8; 123,4; 118,8; 115,7; 103,1; 39,7; 34,8; 28,4; 20,8.

(6*S*,8*S*)-terc-butil-4-etil-7,8-di-hidro-6-(hidroximetil)-8-metilciclopenta[*g*]indol-1(6*H*)-carboxilato ((*S*)-67)

Em um balão *Schlenk* contendo o alqueno (S)-**66** (40 mg, 0.129 mmol), adicionou-se MeCN anidra (3 mL), sob atmosfera de N₂, e resfriou-se a -40 °C. Adicionou-se TTN (63 mg, 0.141 mmol, 1.1 eq.) e agitou-se por 5 min. Adicionou-se então NaBH₄ (20 mg, 0.529 mmol, 4.1 mg) e elevou-se a temperatura para -20 °C. Adicionou-se H₂O, extraiu-se com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH₄Cl, H₂O e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 → 9:1 → 85:5 → 8:2), obtendo-se (S)-**67** (21 mg, 0,064 mmol, 50%) como um óleo incolor, e recuperou-se material de partida (9 mg, 0,029 mmol, 22%). Considerando-se apenas o material que reagiu, a conversão foi de 64%.

$[\alpha]_D^{25} +116,8^\circ$, $c = 0,005 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl₃.

IV (filme, ν_{max} , cm⁻¹): 3420, 2965, 2928, 2867, 1746, 1336, 1139.

EMBR - m/z (%): 229(20) [M⁺ - 100], 198(100), 182(18), 168(64), 154(35).

EMAR (IES) calculado para [C₂₀H₂₇NO₃ + Na]⁺: 352,1889. Encontrado: 352,1886.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,50 (d, $J=3,7 \text{ Hz}$, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,60 (d, $J=3,7 \text{ Hz}$, 1H); 4,23 (tdd, $J=11,0 \text{ Hz}$, 9,5 Hz, 3,0 Hz, 1H); 3,89 (ddd, $J=16,0 \text{ Hz}$, 10,5 Hz, 5,0 Hz, 2H); 3,54 (dq, $J=7,5 \text{ Hz}$, 2,0 Hz, 1H); 2,88 (q, $J=7,5 \text{ Hz}$, 2H); 2,21 (dt, $J=12,5 \text{ Hz}$, 8,0 Hz, 1H); 1,99 (ddd, $J=12,5 \text{ Hz}$, 8,0 Hz, 3,0 Hz, 1H); 1,63 (s, 9H); 1,30 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 3H); 1,13 (d, $J=7,0 \text{ Hz}$, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃): δ 149,1; 140,4; 135,1; 133,2; 131,8; 129,9; 126,3; 117,9; 105,7; 83,1; 66,6; 46,1; 36,7; 36,9; 28,1(3C); 26,0; 22,0; 15,1.

(+)-*trans*-triquentrina A (**1**)

Dissolveu-se o álcool (S)-**67** (9 mg, 0,027 mmol) em CH_2Cl_2 (1,5 mL) e adicionou-se Et_3N (0,243 mL, 1,743 mmol, 64 eq), piridina (0,1 mL) e TsCl (10 mg, 0,054 mmol, 2eq). Após cerca de 3 h, a cor da reação mudou de incolor para amarelo. Agitou-se por um total de 18 h à ta, e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl e EtOH (10:1), secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 8:2 $\rightarrow$ 7:3), obtendo-se o correspondente produto tosilado (S)-**196** como um óleo incolor. Dissolveu-se este produto em DMSO (2 mL) e adicionou-se NaBH_4 (6 mg, 0,162 mmol, 6 eq). Aqueceu-se a reação a 110 °C, e a cor da reação passou de incolor para amarelo após algumas horas. Agitou-se nesta temperatura por um total de 43 h, e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NH_4Cl , uma solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1), obtendo-se a (+)-*trans*-triquentrina **A**¹⁰ (4 mg, 0,019 mmol, 70% para 2 etapas) como um óleo marrom.

$[\alpha]_D^{25} +24^\circ$, $c = 0,00125 \text{ g cm}^{-3}$, CHCl_3 .

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 3415, 2960, 2925, 2667, 1260, 1094, 1026, 901.

EMBR - m/z (%): 213(46) [M^{+}], 198(100), 184(14), 169(29), 154(14).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N} + \text{H}]^+$: 214,1596. Encontrado: 214,1581.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (bs, 1H); 7,16 (dd, $J=2,9 \text{ Hz}$, $2,6 \text{ Hz}$, 1H); 6,83 (s, 1H); 6,59 (dd, $J=3,3 \text{ Hz}$, $2,0 \text{ Hz}$, 1H); 3,58-3,48 (m, 1H), 3,41 (ddq, $J=7,2 \text{ Hz}$, $7,2 \text{ Hz}$, $6,9 \text{ Hz}$, 1H), 2,95 (q, $J=7,5 \text{ Hz}$, 2H); 2,09-1,91 (m, 2H); 1,36 (t, $J=7,5 \text{ Hz}$, 3H); 1,33 (d, $J=6,9 \text{ Hz}$, 3H); 1,30 (d, $J=6,9 \text{ Hz}$, 3H).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl_3): δ 142,5; 135,1; 132,1; 127,2; 126,1; 122,8; 114,1; 101,5; 43,8; 37,9; 36,0; 26,5; 20,8; 20,0; 15,0.

Ácido 3-(1-benzil-4-etil-1*H*-indol-7-il) butanóico (149)

A um balão contendo uma solução do éster **61** (205 mg, 0,608 mmol) em MeOH (6 mL), adicionou-se NaOH (243 mg, 6,083 mmol, 10 eq.) e aqueceu-se até refluxo por 3,5 h. Resfriou-se a reação, adicionou-se uma solução de HCl 10% e extraiu-se com AcOEt. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se **149** (193 mg, 0,601 mmol, 99%) suficientemente puro, conforme verificado via RMN de ¹H do produto bruto, para utilizá-lo nas etapas seguintes sem purificação prévia. A caracterização deste composto forneceu dados idênticos ao composto (S)-**149** (Pág 136), exceto quanto ao valor da rotação ótica, não observada visto o composto ser racêmico.

7-etil-1,2-di-hidro-1-metilpirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-3-ona (151);**1-benzil-4-etil-7,8-di-hidro-8-metilciclopenta[*g*]indol-6(1*H*)-ona (200) e;****ácido 3-(1-benzil-4-etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1*H*-indol-7-il)butanoico (203)**

A um balão sob agitação magnética contendo o ácido **149** (107 mg, 0,333 mmol) resfriado a 0 °C, adicionou-se gota a gota uma solução previamente preparada de TFA (0,27 mL, 3,667 mmol, 11 eq.) e TFAA (1,71 mL, 12,33 mmol, 37 eq), deixando a mistura com uma cor roxo-escuro. Decorridos 7 min, ainda a 0 °C, adicionou-se gota a gota uma solução saturada de NaCO₃ até que a coloração escura desaparecesse. Extraíu-se a reação com AcOEt, lavou-se a fase orgânica com H₂O

destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano:AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 9:1 $\rightarrow$ 8:2 $\rightarrow$ 7:3), obtendo-se o produto de ciclização **151** (6 mg, 0,028 mmol, 8%) como um óleo marrom claro, assim como os produtos **200** (7 mg, 0,023 mmol, 7%) e **203** (56 mg, 0,185 mmol, 55%), também como óleos de coloração marrom-claro.

7-etil-1,2-di-hidro-1-metilpirrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-3-ona (151) (8%)

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2963, 2925, 2851, 1717, 1422.

EMBR - m/z (%): 213 (50) [M^+], 198 (100), 182 (23), 170 (24), 154 (35), 141 (11), 115 (21), 77(35).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{H}]^+$: 214,1232. Encontrado: 214,1218.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (d, $J=3,9$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J=3,6$ Hz, 1H); 3,46-3,32 (m, 1H); 3,02 (dd, $J=16,6$ Hz, $J=6,3$ Hz, 1H); 2,87 (q, $J=7,5$ Hz, 1H); 2,72 (dd, $J=16,6$ Hz, $J=8,7$ Hz, 1H); 1,43 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 1,33 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 166,7; 135,6; 134,5; 127,1; 123,1; 122,4; 120,9; 120,2; 108,6; 41,1; 30,4; 26,0; 19,9; 15,1.

1-benzil-4-etil-7,8-di-hidro-8-metilciclopenta[*g*]indol-6(1H)-ona (200) (7%)

IV (filme, ν_{max} , cm^{-1}): 2961, 2918, 2851, 1694.

EMBR - m/z (%): 303 (24) [M^+], 288 (21), 260 (3), 246 (6), 167 (6), 154 (8), 91 (100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO} + \text{H}]^+$: 304,1701. Encontrado: 304,1698.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (s, 1H); 7,31-7,29 (m, 3H); 7,25 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 6,99-6,96 (m, 2H); 6,72 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 5,61 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 5,54 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 3,66 (m, 1H); 2,97 (m, 3H); 2,34 (dd, $J=18,3$ Hz, $J=1,2$ Hz, 1H); 1,41-1,38 (m, 6H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 205,8; 143,5; 138,0; 136,9; 133,8; 132,1; 131,6; 129,1; 129,0; 129,0; 128,5; 128,5; 127,9; 126,1; 112,8; 102,6; 51,8; 46,0; 31,4; 25,8; 24,9; 14,1.

ácido 3-(1-benzil-4-etil-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-1H-indol-7-il)butanoico (203) (55%)

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3033, 2965, 2928, 1709, 1536.

EMBR - m/z (%): 303 (14) [M^+], 289 (11), 167 (15), 154 (13), 141 (6), 91 (100).

EMAR (IES) calculado para $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3 + \text{H}]^+$: 418,1630. Experimental: 418,1622.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (q, $J=1,8$ Hz, 1H); 7,30-7,25 (m, 4H); 7,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,98-6,95 (m, 2H); 5,90 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 5,60 (d, $J=17,1$ Hz, 1H); 3,87-3,76 (m, 1H); 3,28 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,63 (dd, $J=16,1$ Hz, $J=6,9$ Hz, 1H); 2,53 (dd, $J=16,1$ Hz, $J=7,8$ Hz, 1H); 1,26 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): δ 177,4; 173,9 (q, $J=33,3$ Hz); 142,7 (q, $J=5,6$ Hz); 138,2; 136,0; 134,7; 129,1(2C); 128,1; 128,0; 126,6; 125,7(2C); 125,0; 123,0; 117,6 (q, $J=2910$, Hz); 110,2; 55,0; 42,6; 29,1; 28,5; 22,1; 16,2.

1-benzil-4-etil-1,6,7,8-tetra-hidro-8-metil-6-oxociclopenta[g]indol-3-carbaldeído (206)

Adicionou-se uma solução de **149** (59 mg, 0,184 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (5 mL) a um balão *Schlenk* e acrescentou-se DMF (0,057 mL, 0,736 mmol, 4 eq.). Sob agitação e a 0 °C, adicionou-se gota a gota o $(\text{COCl})_2$ (0,233 mL, 2,757 mmol, 15 eq.) e deixou-se aquecer lentamente à ta. Agitou-se por 2 h. Decorrido este tempo, evaporou-se o solvente e o excesso de $(\text{COCl})_2$ sob pressão reduzida, e dissolveu-se o produto remanescente em CH_2Cl_2 anidro (16 mL), e à temperatura de 0 °C, adicionou-se AlCl_3 (245 mg, 1,840 mmol, 10 eq.). Aqueceu-se até refluxo e agitou-se por 50 min. Resfriou-se, acrescentou-se gota a gota uma solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl , secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna

cromatográfica *flash* (8:2 → 7:3 → 6:4), obtendo-se o aldeído **206** (26 mg, 0,079 mmol, 43%) como um óleo marrom-claro.

IV (filme, $\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3443, 2964, 2921, 2851, 1718, 1638.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 10,14 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,31-7,28 (m, 1H); 7,24-7,21 (m, 1H); 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 6,99-6,97 (m, 2H); 5,84 (d, $J=16,6$ Hz, 1H); 5,56 (d, $J=16,6$ Hz, 1H); 3,83 (qdd, $J=6,2$ Hz, 6,5 Hz, 6,2 Hz, 1H); 3,24 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,64 (dd, $J=16,2$ Hz, 1H); 2,53 (dd, $J=16,2$ Hz, 8,1 Hz, 1H); 1,34 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); 1,00 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 211,8; 185,1; 177,1; 141,7; 136,6; 136,5; 134,7; 129,0(2C); 128,3; 128,0; 126,2; 125,9(2C); 123,1; 121,8; 118,9; 54,6; 42,7; 29,2; 28,5; 22,1; 15,1.

1-benzil-4-etil-7,8-di-hidro-8-metilciclopenta[g]indol-6(1H)-ona ((*R*)-**200**)

Adicionou-se uma solução de (*R*)-**149** (38 mg, 0,118 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (4 mL) a um balão *Schlenk* e acrescentou-se DMF (4,5 μL , 0,059 mmol, 0,5 eq.). Sob agitação e a 0 °C, adicionou-se gota a gota o $(\text{COCl})_2$ (0,15 mL, 1,776 mmol, 15 eq.) e deixou-se aquecer lentamente à ta. Agitou-se por 2 h. Decorrido este tempo, evaporou-se o solvente e o excesso de $(\text{COCl})_2$ sob pressão reduzida, e dissolveu-se o produto remanescente em CH_2Cl_2 anidro (5 mL), e à temperatura de 0 °C, adicionou-se AlCl_3 (156 mg, 1,180 mmol, 10 eq.). Aqueceu-se até refluxo e agitou-se por 50 min. Resfriou-se, acrescentou-se gota a gota uma solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (10:1 → 9:1 → 8:2 → 7:3), obtendo-se o aldeído (*R*)-**200** (7 mg, 0,023 mmol,

19%) como um óleo marrom-claro. Todas as análises realizadas estavam de acordo com os dados previamente encontrado para o composto racêmico (Pág. 160).

1-metil-1-indeno (**220**)

A um balão *Schlenk* sob atmosfera inerte adicionou-se Mg^0 (68 mg, 2,27 mmol, 2,5 eq.) e um cristal de I_2 . Aqueceu-se o balão com pistola de aquecimento até que uma nuvem roxa de iodo se formasse no interior do balão. Deixou-se resfriar à ta e adicionou-se Et_2O anidro (10 mL). Agitou-se por cerca de 5 min. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se MeI (0,18 mL, 2,27 mmol, 2,5 eq) gota a gota, o que mudou a coloração da reação de marrom-escuro para cinza-claro, e deixou-se aquecer lentamente à ta, agitando-se por cerca de 2 h até que o magnésio fosse inteiramente consumido. Resfriou-se novamente a 0 °C e adicionou-se a indanona **218** (150 mg, 1,135 mmol) em Et_2O (2 mL) gota a gota. Agitou-se por 4 h e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, H_2O destilada e novamente solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro e filtrou-se. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, obtendo-se o álcool terciário **219** como um óleo amarelo-claro, usado na etapa subsequente sem purificação. Transferiu-se **219** para um balão ao qual foi adicionado Et_2O anidro (3,5 mL) e alguns cristais de *p*TsOH. Agitou-se por 1 h e adicionou-se H_2O . Extraíu-se com AcOEt , lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada e solução saturada de NaCl, secou-se com MgSO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto via coluna cromatográfica *flash* (hexano: AcOEt 10:1), e efetuou-se uma nova coluna cromatográfica *flash* para purificar as frações correspondentes ao produto (100% hexano), obtendo-se os indenos **220**²¹¹ e **221**²¹² (67 mg; 0,515 mmol; 45%) como um óleo incolor, numa mistura 25:1 de isômeros com a dupla ligação endo- e exocíclica, conforme determinado por RMN de ^1H .

EMBR - m/z (%): 301(23) [M^+], 210(15), 194(12), 181(25), 180(27), 91(100).

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30-7,27 (m, 2H); 7,23-7,20 (m, 1H); 7,03-6,96 (m, 4H); 6,63 (d, $J=3,3$ Hz, 1H); 5,98 (m, 1H); 5,60 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 5,49 (d, $J=16,2$ Hz, 1H); 3,62 (qt, $J=7,2$ Hz, 1,6 Hz, 1H); 2,99 (q, $J=7,6$ Hz, 2H); 2,17 (t, $J=1,5$ Hz 3H); 1,40 (t, $J=7,6$ Hz, 3H); 1,30 (d, $J=7,2$ Hz, 3H).

RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 141,0; 138,9; 138,0; 135,1; 133,5; 129,1; 128,7(2C); 128,1; 127,4; 126,9; 126,4(2C); 110,9; 101,6; 51,6; 42,2; 26,3; 18,7; 14,9; 13,3.

6. Espectros seleccionados de RMN

*Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **12***

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **12**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **13**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **13**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **61**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-62

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (S)-62

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (S)-63

Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) de (S)-63

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-64

Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-64

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (S)-64

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-65

Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-65

Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-65

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de (S)-65

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-66

Expansão do Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-66

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (S)-66

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-67

Expansão do Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-**67**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (S)-67

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **82**

Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **82**

Expansão do espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **82**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **95**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 95

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de 96

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **96**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 99

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) de **99**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **100**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) de **100**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **104**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **104**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do cloreto de acrilóila

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do cloreto de acrilóila

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **108**

Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **108**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **108**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **113**

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **113**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **115**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **117**

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **117**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **118**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **118**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **119**

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **119**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **124**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **124**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **125**

*Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **125***

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **126**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **131**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **131**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **132**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl₃) de **132**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **133**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **133**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **135**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **135**

*Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **139***

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **139**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **140**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **148**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **148**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-149

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **150**

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 150

Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **151**

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de **151**

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **153**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **167**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **167**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **168**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **168**

*Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **170***

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **170**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-**171**

Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (S)-171

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de (S)-172

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (S)-172

Expansão do espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de (S)-173

Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) de (S)-173

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **179**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **179**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **180**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **180**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **181**

*Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **181***

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **183**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **184**

Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de **184**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **185**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **185**

Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **187**

*Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **187***

*Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **195***

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de 195

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **200**

Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (R)-201

Espectro de RMN APT de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (R)-201

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **203**

Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **203**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 206

Espectro de RMN APT de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **206**

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **220**

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **220**

Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (+)-trans-triquentrina A

Expansão do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (+)-trans-triquentrina A

Expansão do Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da (+)-trans-triquentrina A

Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da (+)-trans-triquentrina A

7. Referências

- (1) Harvey, A. L. *Drug Discovery Today* **2008**, 13, 894.
- (2) Carter, G. T. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1783.
- (3) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 496.
- (4) Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3224.
- (5) Sashidhara, K. V.; White, K. N.; Crews, P. J. *Nat. Prod.* **2009**, 72, 588.
- (6) Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chem. Biol.* **2012**, 19, 85.
- (7) Wilson, R. M.; Danishefsky, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1207.
- (8) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4489.
- (9) Gul, W.; Hamann, M. T. *Life Sci.* **2005**, 78, 442.
- (10) Capon, R. J.; Macleod, J. K.; Scammells, P. J. *Tetrahedron* **1986**, 42, 6545.
- (11) Herb, R.; Carroll, A. R.; Yoshida, W. Y.; Scheuer, P. J.; Paul, V. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3089.
- (12) Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V.; Tébéka, I. R. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3875.
- (13) Macleod, J. K.; Monahan, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 391.
- (14) Macleod, J. K.; Monahan, L. C. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 329.
- (15) MacLeod, J. K.; Ward, A.; Willis, A. C. *Aust. J. Chem.* **1998**, 51, 177.
- (16) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5771.
- (17) Muratake, H.; Watanabe, M.; Goto, K.; Natsume, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4179.
- (18) Muratake, H.; Mikawa, A.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4595.
- (19) Muratake, H.; Seino, T.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4815.
- (20) Muratake, H.; Mikawa, A.; Seino, T.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 846.
- (21) Muratake, H.; Mikawa, A.; Seino, T.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 854.
- (22) Aso, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5787.
- (23) Lee, M.; Ikeda, I.; Kawabe, T.; Mori, S.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3406.
- (24) Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6559.
- (25) Boger, D. L.; Zhang, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4230.
- (26) Wiedenau, P.; Monse, B.; Blechert, S. *Tetrahedron* **1995**, 51, 1167.
- (27) Jackson, S. K.; Banfield, S. C.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1215.
- (28) Jackson, S. K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1405.
- (29) Huntley, R. J.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3403.
- (30) Buszek, K. R.; Brown, N.; Luo, D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 201.
- (31) Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5417.
- (32) Liu, W.; Lim, H. J.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5496.
- (33) Saito, N.; Ichimaru, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1914.
- (34) Crabbe, P.; Fillion, H.; Andre, D.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859.
- (35) Crabtree, R. H.; Felkin, H.; Morris, G. E. *J. Organometallic Chem.* **1977**, 141, 205.
- (36) Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 459.
- (37) Lim, H. J.; Smith, C. R.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4565.
- (38) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769.
- (39) Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3611.
- (40) Prusov, E.; Rohm, H.; Maier, M. E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1025.
- (41) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901.
- (42) Silva, L. F., Jr. *Molecules* **2006**, 11, 421.
- (43) Silva, L. F., Jr. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9137.
- (44) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr. *Quim. Nova* **2000**, 23, 216.
- (45) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F., Jr.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1709.
- (46) Silva, L. F., Jr.; Carneiro, V. M. T. *Synthesis* **2010**, 1059.

-
- (47) 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.
- (48) Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
- (49) Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Silva, L. F., Jr. *Synthesis* **2009**, 385.
- (50) Silva, L. F.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilár, A. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
- (51) Ferraz, H. M. C.; Aguilár, A. M.; Silva, L. F. *Synthesis* **2003**, 1031.
- (52) Silva, L. F., Jr.; Craveiro, M. V.; Gambardella, M. T. P. *Synthesis* **2007**, 3851.
- (53) Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaca, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva, L. F., Jr. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1795.
- (54) Silva, L. F., Jr.; Olofsson, B. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1722.
- (55) Silva, L. F., Jr.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.
- (56) Kameyama, M.; Siqueira, F. A.; Garcia-Mijares, M.; Silva, L. F., Jr.; Silva, M. T. A. *Molecules* **2011**, *16*, 9421.
- (57) Arp, F. O.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482.
- (58) Bartoli, G.; Palmieri, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129.
- (59) Genic, A.; Rageot, D.; Troendlin, L.; Pfaltz, A. *Chimia* **2012**, *66*, 187.
- (60) Rageot, D.; Woodmansee, D. H.; Pugin, B.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9598.
- (61) Jessen, H. J.; Schumacher, A.; Schmid, F.; Pfaltz, A.; Gademann, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4368.
- (62) Bell, S.; Wustenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642.
- (63) Woodmansee, D. H.; Pfaltz, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7912.
- (64) Taylor, R. J. K. e. *Organocopper Reagents: A Practical Approach*; Oxford University Press: New York, 1994.
- (65) House, H. O. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9*, 59.
- (66) House, H. O.; Wilkins, J. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2443.
- (67) Hannah, D. J.; Smith, R. A. J.; Teoh, I.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 181.
- (68) Casey, C. P.; Cesa, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4236.
- (69) Berlan, J.; Battioni, J. P.; Koosha, K. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, 183.
- (70) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7777.
- (71) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7783.
- (72) Kauffman, G. B.; Fang, L. Y. *Inorg. Synth.* **1983**, *22*, 101.
- (73) Linstrumelle, G.; Krieger, J. K.; Whitesides, G. M. *Org. Synth.* **1976**, *55*, 103.
- (74) Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 425.
- (75) Johnson, C. R.; Marren, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 27.
- (76) Dambacher, J.; Anness, R.; Pollock, P.; Bergdahl, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2097.
- (77) Schneider, C.; Reese, O. *Synthesis* **2002**, 1689.
- (78) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
- (79) Tietze, L. F.; Schneider, C.; Grote, A. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 139.
- (80) Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 448.
- (81) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531.
- (82) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5535.
- (83) Negishi, E. I.; Coperet, C.; Ma, S. M.; Liou, S. Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365.
- (84) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/press.html# acessado em 06/08/2012.
- (85) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707.
-

-
- (86) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- (87) Craveiro, M. V., Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo-SP, 2009.
- (88) Tonder, J. E.; Tanner, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6937.
- (89) Tonder, J. E.; Hosseini, M.; Ahrenst, A. B.; Tanner, D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1447.
- (90) Raboisson, P.; DesJarlais, R. L.; Reed, R.; Lattanze, J.; Chaikin, M.; Manthey, C. L.; Tomczuk, B. E.; Marugan, J. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 334.
- (91) Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9582.
- (92) Angiolini, M.; Araneo, S.; Belvisi, L.; Cesarotti, E.; Checchia, A.; Crippa, L.; Manzoni, L.; Scolastico, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2571.
- (93) Prabhakaran, P.; Kale, S. S.; Puranik, V. G.; Rajamohanam, P. R.; Chetina, O.; Howard, J. A. K.; Hofmann, H.-J.; Sanjayan, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17743.
- (94) Theodorou, V.; Skobridis, K.; Tzakos, A. G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230.
- (95) McNab, H.; Nelson, D. J.; Rozgowska, E. *J. Synthesis* **2009**, 2171.
- (96) Stempel Jr, G. H.; Cross, R. P.; Mariell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2299.
- (97) Nordstrom, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
- (98) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; 1st ed.; Oxford University Press: New York, 2001.
- (99) Mori, K. *Tetrahedron: Asym.* **2005**, *16*, 685.
- (100) Yang, J.; Dudley, G. B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7887.
- (101) Chow, R.; Kocienski, P. J.; Kuhl, A.; LeBrazidec, J. Y.; Muir, K.; Fish, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2344.
- (102) Costa, P.; Pilli, R.; Pineiro, S.; Vasconcellos, M. *Substâncias Carboniladas e Derivados*; Bookman: Porto Alegre, 2003.
- (103) Duschek, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1524.
- (104) Gowrisankar, P.; Pujari, S. A.; Kaliappan, K. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5858.
- (105) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.
- (106) Ozanne, A.; Pouysegu, L.; Depernet, D.; Francois, B.; Quideau, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2903.
- (107) Su, J. T.; Goddard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14146.
- (108) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812.
- (109) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.
- (110) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.
- (111) Plumb, J. B.; Harper, D. J. *Chem. Eng. News* **1990**, *68*, 3.
- (112) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- (113) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- (114) Maiti, A.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1499.
- (115) Enders, D.; Frank, U.; Fey, P.; Jandeleit, B.; Lohray, B. B. *J. Organometallic Chem.* **1996**, *519*, 147.
- (116) Dieter, J.; Nicholas, K. M. *J. Organometallic Chem.* **1981**, *212*, 107.
- (117) Enders, D.; Jandeleit, B.; Berg, S. *Synlett* **1997**, 421.
- (118) Enders, D.; Jandeleit, B.; Berg, S.; Raabe, G.; Runsink, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 4312.
- (119) Diep, V.; Dannenberg, J. J.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7907.
- (120) Im, G. Y. J.; Bronner, S. M.; Goetz, A. E.; Paton, R. S.; Cheong, P. H. Y.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17933.
- (121) Liu, S.; Sun, J.; Fraser, R.; Fu, J.; Kamboj, R.; Hou, D.; Sviridov, S.; PCT Int. Appl. : 7 Ago. 2008 Vol. WO 2008094909.
- (122) Cai, X.; Zhai, H.; Lai, C.-J.; Qian, C.; PCT Int. Appl.: 15 Jul. 2010; Vol. WO 2010080996.
-

- (123) Boehm, J. C.; Busch-Petersen, J.; Fu, W.; Jin, Q.; Kerns, J. K.; Li, H.; Lin, G.; Lin, X.; Neipp, C. E.; PCT Int. Appl. : 2 Out. 2008; Vol. WO 2008118724.
- (124) Liu, S.; Sun, J.; Fraser, R.; Fu, J.; Kamboj, R.; Hou, D.; Sviridov, S. 2008; Vol. WO 2008094909.
- (125) Deng, J.; Kerns, J. K.; Jin, Q.; Lin, G.; Lin, X.; Lindenmuth, M.; Neipp, C. E.; Nie, H.; Thomas, S. M.; Widdowson, K. L.; PCT Int. Appl. : 11 Jan. 2007; Vol. WO 2007005534.
- (126) Kerns, J. K.; Busch-Petersen, J.; Li, H.; Boehm, J. C.; Nie, H.; Taggart, J. J.; PCT Int. Appl. : 31 Mai. 2007; Vol. WO 2007062318.
- (127) Kerns, J. K.; PCT Int. Appl. : 5 Jul. 2007; Vol. WO 2007076286.
- (128) Baldwin, I. R.; Bamborough, P.; Christopher, J. A.; Kerns, J. K.; Longstaff, T.; Miller, D. D.; PCT Int. Appl. : 28 Jul. 2007; Vol. WO 2005067923.
- (129) Thomas, J.; Liu, X.; Lin, E. Y.-S.; Zheng, G. Z.; Ma, B.; Caldwell, R. D.; Guckian, K. M.; Kumaravel, G.; Taveras, A. G.; PCT Int. Appl. : 10 Fev. 2011; Vol. WO 2011017561.
- (130) Baell, J. B.; Bui, C. T.; Colman, P.; Dudley, D. A.; Fairbrother, W.; Flygare, J. A.; Lassene, G. L.; Ndubaku, C.; Nikolakopoulos, G.; Rye, C. S.; Sleebs, B. E.; Smith, B. J.; Watson, K. G.; Elmore, S. W.; Petros, A. M.; Souers, A. J.; PCT Int. Appl. : 15 Jul. 2010; Vol. WO 2010080478.
- (131) Duan, S.-W.; An, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2290.
- (132) Boehm, J. C.; Busch-Petersen, J.; Fu, W.; Jin, Q.; Kerns, J. K.; Li, H.; Lin, G.; Lin, X.; Neipp, C. E.; PCT Int. Appl.: 2 Out. 2008; Vol. WO 2008118724.
- (133) Leonori, D.; Coldham, I. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2619.
- (134) Meyers, A. I.; Milot, G. J. *Org. Chem.* **1993**, *58*, 6538.
- (135) Meyers, A. I.; Hutchings, R. H. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1807.
- (136) Smith, A. B., III; Kurti, L.; Davulcu, A. H.; Cho, Y. S.; Ohmoto, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4611.
- (137) Lipowitz, J.; Bowman, S. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 162.
- (138) Lipshutz, B. H.; Servesko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352.
- (139) Senapati, K. K. *Synlett* **2005**, 1960.
- (140) Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3381.
- (141) Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4793.
- (142) Chandrasekhar, S.; Basu, D.; Reddy, C. R. *Synthesis* **2007**, 1509.
- (143) Kuwano, R.; Sato, K.; Ito, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 428.
- (144) Dobbs, A. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 638.
- (145) Manoso, A. S.; Ahn, C.; Soheili, A.; Handy, C. J.; Correia, R.; Seganish, W. M.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8305.
- (146) Mutule, G.; Suna, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11168.
- (147) Czaplik, W. M.; Grupe, S.; Mayer, M.; Wangelin, A. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6350.
- (148) Keck, G. E.; Burnett, D. A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2958.
- (149) Labanowski, J. K.; Andzelm, J. W. *Density Functional Methods in Chemistry*; Springer-Verlag: New York, 1991.
- (150) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; 5th ed.; Prentice Hall: New Jersey, 1999.
- (151) Dias, J. J. C. T. *Química Quântica – Fundamentos e Métodos*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1982.
- (152) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cancès, E. *J. Mol. Struct.-Theochem* **1999**, *464*, 211.
- (153) Bondi, A. J. *Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441.
- (154) Ahmed, M.; Kelly, T.; Ghanem, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6781.
- (155) Barbayanni, E.; Kokotos, G. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 592.
- (156) Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J. C.; Robins, K. *Nature* **2012**, *485*, 185.
- (157) Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2008**, 3352.

-
- (158) Gröger, H.; Asano, Y.; Bornscheuer, U. T.; Ogawa, J. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1138.
- (159) Paal, T. A.; Forro, E.; Fulop, F.; Liljeblad, A.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 2784.
- (160) Pousset, C.; Callens, R.; Haddad, M.; Larcheveque, M. *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 3407.
- (161) Bianchi, D.; Battistel, E.; Bosetti, A.; Cesti, P.; Fekete, Z. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, *4*, 777.
- (162) Faulconbridge, S. J.; Holt, K. E.; Sevilano, L. G.; Lock, C. J.; Tiffin, P. D.; Tremayne, N.; Winter, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2679.
- (163) Tasnadi, G.; Forro, E.; Fulop, F. *Tetrahedron: Asym.* **2008**, *19*, 2072.
- (164) Smith, M. B. *Organic Synthesis*; 1st ed.; McGraw-Hill: Singapore, 1994.
- (165) Iyer, P.; Lucas, M. C.; Schoenfeld, R. C.; Villa, M.; Weikert, R. J.; U.S. Pat. Appl. Publ.: 31 Mai 2007; Vol. US 0123527.
- (166) Geoghegan, K.; Kelleher, S.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 2187.
- (167) Leclerc, J. P.; Andre, M.; Fagnou, K. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711.
- (168) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.
- (169) Arcadi, A.; Bernocchi, E.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Synlett* **1991**, 27.
- (170) Zeng, B. B.; King, S. B. *Synthesis* **2002**, 2335.
- (171) Mezzetti, A.; Keith, C.; Kazlauskas, R. J. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 3917.
- (172) Tafi, A.; van Almsick, A.; Corelli, F.; Crusco, M.; Laumen, K. E.; Schneider, M. P.; Botta, M. J. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 3659.
- (173) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1429.
- (174) Kowalski, C. J.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194.
- (175) Smith, A. B., III; Adams, C. M.; Kozmin, S. A.; Paone, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925.
- (176) Sakata, M.; Shirakawa, Y.; Kamata, N.; Sakaguchi, Y.; Nishino, H.; Ouyang, J.; Kurosawa, K. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 269.
- (177) Trost, B. M.; Quancard, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314.
- (178) Haddach, A. A.; Kelleman, A.; Deaton-Rewolinski, M. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 399.
- (179) Beigelman, L.; Buckman, B.; Wang, G.; Matulic-Adamic, J.; Stoycheva, A. D.; Andrews, S. W.; Misialek, S. M.; Rajagopalan, P. T. R.; Fryer, A. M.; Gunawardana, I.; Haas, J.; Huang, L.; Madduru, M. R.; Zhang, G.; Kossen, K.; Serebryany, V.; PCT Int. Appl.: 2008; Vol. **WO 2008100867**.
- (180) Godin, G.; Compain, P.; Martin, O. R. *Synlett* **2003**, 2065.
- (181) Lucero, M. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*.
- (182) Bernacka, E.; Klepac, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5093.
- (183) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*; 3rd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1999.
- (184) Ikeda, M.; Hirose, K.; El Bialy, S. A. A.; Sato, T.; Yakura, T.; Bayomi, S. M. M. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1084.
- (185) Daniels, D. L.; Richert, C. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 4463.
- (186) Agami, C.; Couty, F.; Lequesne, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4043.
- (187) Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.
- (188) Wang, J.; Liang, Y.-L.; Qu, J. *Chem. Commun.* **2009**, 5144.
- (189) Rawal, V. H.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6141.
- (190) Jacquemard, U.; Beneteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Merour, J. Y.; Coudert, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039.
- (191) Modak, A.; Deb, A.; Patra, T.; Rana, S.; Maity, S.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4253.
-

-
- (192) Maiti, A.; Maiti, D. *Green Chem.* **2012**, Advance article. DOI: 10.1039/c2gc35622h.
- (193) Gigg, R.; Conant, R. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 465.
- (194) Asatryan, R.; Bozelli, J. W. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 1769.
- (195) Ooizumi, N.; Yoshino, S.; Kumasaki, M.; Miyake, A. *Sci. Technol. Energ. Ma.* **2011**, 72, 111.
- (196) Fouche, G.; Cragg, G. M.; Pillay, P.; Kolesnikova, N.; Maharaj, V. J.; Senabe, J. J. *Ethnopharm.* **2008**, 119, 455.
- (197) Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. J. *Organometallic Chem.* **1997**, 542, 281.
- (198) Watanabe, K.; Andou, Y.; Shirai, Y.; Nishida, H. *Chem. Lett.* **2010**, 39, 698.
- (199) Blonski, C.; Gefflaut, T.; Perie, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1247.
- (200) Shiina, I.; Takasuna, Y.-j.; Suzuki, R.-s.; Oshiumi, H.; Komiyama, Y.; Hitomi, S.; Fukui, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5279.
- (201) Annunziata, R. C., M.; Cozzi, F.; Dondio, G.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2369.
- (202) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J.; Jain, N. F.; Bando, T.; Hughes, R.; Winssinger, N.; Natarajan, S.; Koumbis, A. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2648.
- (203) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4000.
- (204) Cainelli, G.; Panunzio, M.; Bandini, E.; Martelli, G.; Spunta, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1685.
- (205) Rodriguez, S.; Kneeteman, M.; Izquierdo, J.; Lopez, I.; Gonzalez, F. V.; Peris, G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11112.
- (206) Black, P. J.; Edwards, M. G.; Williams, J. M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367.
- (207) Vieira, T. O.; Green, M. J.; Alper, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6143.
- (208) Mahesh, M.; Murphy, J. A.; Wessel, H. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4118.
- (209) Dhanak, D.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 2181.
- (210) Zhang, M. B.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4852.
- (211) Adamczyk, M.; Watt, D. S.; Netzel, D. A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4226.
- (212) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11340.

SÚMULA CURRICULAR**Iris Raquel Maia Tébéka**

Data de nascimento: 02 de abril de 1986
Local de nascimento: Saint-Mandé, França.
Nacionalidade: Franco-brasileira

Formação Acadêmica

- 2007-atual** Doutorado em Química.
Universidade de São Paulo (USP). São Paulo/SP, Brasil.
Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.
Título do projeto: Síntese total da (+)-*trans*-triquetrina A
Bolsista CNPq.
- 2004 - 2007** Bacharelado em Química
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife/PE, Brasil.
Orientador: Prof. Dr. João Bosco Paraíso da Silva
Título do trabalho de conclusão de curso: Estudo QSAR de compostos
oxadiazólicos com atividade larvicida frente ao mosquito *Aedes aegypti*.
Bolsista CNPq.

Idiomas

Português e Francês (nativos), Inglês (fluente) e Alemão (intermediário; nível C1)

Participações no Programa de Aperfeiçoamento de Ensino – PAE

- 08-11/2007** Disciplina: QFL0605 – Química Geral Experimental
Supervisor: Prof. Dr. Harald Victor Linnert
- 08-11/2007** Disciplina: QFL2453 – Físico-Química Experimental
Supervisor: Prof^a. Dra. Denise Freitas Siqueira Petri
- 03-07/2008** Disciplina: QFL2426 – Físico-Química XVII
Supervisor: Prof^a. Dra. Sílvia Maria L. Agostinho
- 08-11/2008** Disciplina: QFL2426 – Físico-Química XVIII
Supervisor: Prof. Dr. Harald Victor Linnert
- 03-07/2009** Disciplina: QFL2342 – Reatividade dos Compostos Orgânicos
Supervisor: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.

Cursos de Curta Duração

- 2012** Primeiros socorros para acidentes em laboratório e ressuscitação cardio-pulmonar.
Universidade de São Paulo (USP), São Paulo/SP, Brasil.
- 2011** Hypervalent Iodine Chemistry: structure, reactivity and application in total synthesis
XIV Brazilian Meeting on Organic Synthesis. Brasília/DF, Brasil.
- 2008** Líquidos Iônicos: síntese, propriedades de transporte e eletroquímica
31ª Reunião Anual da Soc. Brasileira da Química. Águas de Lindóia/SP, Brasil.
- 2008** Nanomateriais e Nanotecnologia
Universidade de São Paulo (USP), São Paulo/SP, Brasil.
- 2006** Estratégias em Química Medicinal: planejamento, síntese e avaliação biológica de novas moléculas bioativas.
29ª Reunião Anual da Soc. Brasileira de Química. Águas de Lindóia/SP, Brasil.

Artigos publicados em periódicos

- **Tébéka, I. R. M.**, Longato, G. B., Craveiro, M. V., Carvalho, J. E., Ruiz, A. L. T. G., Silva, Jr., L. F. "Total Synthesis of (+)-trans-Trikentrin A". *Submetido*.
- Siqueira, F. A., Ishikawa, E. E., Fogaça, A., Faccio, A. T., Carneiro, V. M. T., Soares, R. R. S., Utaka, A., **Tébéka, I. R. M.**, 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.
- Silva, Jr., L. F., Craveiro, M. V., **Tébéka, I. R. M.** "Total syntheses of Trikentris and Herbindoles" *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3875.
- **Tébéka, I. R. M.**, Silva, A. G. L., Petri, D. F. S. "Hydrolytic activity of free and immobilized cellulase" *Langmuir*, **2009**, 25, 1582.
- **Tébéka, I. R. M.**, Hallwass, F. "Radiações nucleares: aplicação industrial na preservação de alimentos" *Química no Brasil*. **2008**, 2, 109.

Participação em eventos científicos

- 2012** 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ).
Águas de Lindóia/SP, Brasil.
- 2012** II Super Group Meeting. Grupos de pesquisa do Prof. Dr. Luiz F. da Silva Jr. (IQ-USP) e da Profª. Dra. Berit Olofsson (Universidade de Estocolmo, Suécia).
Sandhamn, Suécia.

- 2011** XIV Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS).
Brasília/DF, Brasil.
- 2011** São Paulo Advanced School on Chemistry (ESPCA) – Natural Products, Medicinal Chemistry and Organic Synthesis integrated solutions for tomorrow's world.
Campinas/SP, Brasil.
- 2010** 3rd International Meeting on Hypervalent Iodine Chemistry (ICHIC).
Bordeaux, França.
- 2009** I Super Group Meeting. Grupos de pesquisa do Prof. Dr. Luiz F. da Silva Jr. (IQ-USP) e da Prof^a. Dra. Berit Olofsson (Universidade de Estocolmo, Suécia).
Caraguatatuba/SP, Brasil.
- 2009** II Escola Superior em Síntese Orgânica (ESSO).
Campinas/SP, Brasil.
- 2009** I Workshop em Síntese Orgânica, promovido pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
Campinas/SP, Brasil.
- 2008** 31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ).
Águas de Lindóia/SP, Brasil.
- 2008** 2nd French Brazilian Meeting on Polymers (FBPOL).
Florianópolis/SC, Brasil.
- 2007** XIV Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT).
Poços de Caldas/MG, Brasil.
- 2007** I Congresso Norte-Nordeste de Química.
Natal/RN, Brasil.
- 2006** 3rd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry (BrazMedChem).
São Pedro/SP, Brasil.
- 2006** 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química (RASBQ).
Águas de Lindóia/SP, Brasil.
- 2005** XIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica (SBQT).
São Pedro/SP, Brasil.

Outras atividades

- 2012** Participação no 124th BASF International Summer Course 2012. Ludwigshafen, Alemanha.