UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

EDSON EMILIO GARAMBEL VILCA

**Síntese de um intermediário indólico-piperidínico, visando a
síntese total do ácido lisérgico.**

São Carlos

2014

Edson Emilio Garambel Vilca

Síntese de um intermediário indólico-piperidínico, visando a síntese total do ácido lisérgico.

Dissertação apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção de título de Mestre em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso.

São Carlos

2014

Agradecimentos

Ao DEUS, pelo ensinamento que me deu, mediante a sua palavra, a bíblia. Desta forma aplicar esses mandatos para ter uma qualidade espiritual ótima.

À minha mãe, a quem agradeço todos os ensinamentos sobre a superação pessoal, os conselhos, a sabedoria, a paciência e sobretudo, o bom humor.

Ao meu pai, pelo apoio moral nos momentos difíceis.

Aos meus irmãos Wilber e Richard, minha tia Gladys, pelo apoio económico e bons conselhos para viajar ao Brasil.

Ao IQSC, por haver oferecido esta grande oportunidade, para fazer o que mais gosto...Aprender química!

Ao professor Antonio, pela oportunidade oferecida para trabalhar no seu grupo de pesquisa, apesar de não ter experiência na área. Pelos conselhos e ensinamentos académicos, já que, contribuíram em ampliar minha visão à química orgânica.

Ao pessoal do laboratório, Rafael, pelo ensino do trabalho de laboratório durante o primeiro semestre; Isac, pelas sugestões do trabalho de laboratório e o ensino do “português avançado” com as famosas “palavras do dia; Gustavo, pelas aulas de português caipira; Ana, pelo ensino de fazer uma boa coluna de cromatografia; Barbara, pela alegria que coloca no momento do trabalho de laboratório; Ariane, “minha mãe brasileira”, pela preocupação constante das coisas que eu faço; Ives, pelas dicas de falar um bom português; Gabriela, pelas sugestões de redação, Meire, pela confiança no trabalho dela; Alexander, pelas boas conversas em espanhol, Ketllyn e Yuri, pelos bons momentos de trabalho e amizade. Também agradeço aos técnicos de laboratório, João e Marília, pelo apoio fornecido no laboratório.

Aos amigos peruanos na USP, Carlos, Charlie, Miguel, Claudia, Irene, Max, Wilmer (Juve) e Elisa, pelos bons momentos de convivência e amizade.

Às pessoas peruanas que acreditaram em um bom desempenho acadêmico de mim, Yesica, Nataly, Daniel e Luis.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa de mestrado, à FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo apoio financeiro aos projetos do laboratório

À CAQI (Central de Análises Químicas Instrumentais) do IQSC-USP e pessoal Sylvana, André e Aldimar, pela boa disponibilidade e atenção na análise de amostras.

Ao pessoal da Secretaria da pós-graduação do IQSC-USP, Andréia, Silvia e Gustavo, pela gentileza de me ajudar no processo de inscrição apenas cheguei ao Brasil e resolver diversas dúvidas.

“Se você pensa que está derrotado, você o está. Se você pensa que não se atreve, você não fará. Se você pensa que gostaria de ganhar, mas você não pode, não poderá. Se você acha que vai perder, você está perdido. Porque no mundo você encontrará que o sucesso começa com a vontade do homem. Tudo está no estado mental. Muitas corridas foram perdidas, antes de correr e muitos covardes falharam antes de começarem o seu trabalho. Pense grande e seus fatos crescerão. Pense pequeno e você ficará atrás. Você pense que pode e logrará. Tudo está na mentalidade, se você acha que tem vantagem, você o tem. Você tem que pensar positivamente para surgir. Você tem que acreditar em você mesmo, antes de tentar ganhar um prêmio. A batalha da vida nem sempre é vencida pelo mais forte ou o mais fraco. Porque tarde ou cedo, você compreenderá que o homem que vence é aquele que acredita que pode fazê-lo.”

Christiaan Barnard

**Primeiro cirurgião em realizar
o transplante de coração**

Resumo

Os alcaloides ergolínicos são uma categoria de compostos que possuem um esqueleto tetracíclico [6,5,6,6] derivados da ergolina. Do ponto de vista farmacológico, estes compostos são uma classe de produtos naturais importantes, já que exibem uma grande variedade de atividade biológica. Estas moléculas têm sido alvos sintéticos devido ao seu complexo esqueleto tetracíclico e as propriedades supracitadas, o que resultou no desenvolvimento de sínteses totais ao longo do tempo. O ácido lisérgico é o representante notável da família dos alcaloides ergolínicos, uma vez que desde o ano de 1956 até 2013 foram desenvolvidas treze sínteses totais do mesmo. Por isso, o nosso grupo de pesquisa propõe uma rota sintética para a construção de um intermediário indólico-piperidínico, que será usado para realizar a síntese total estereosseletiva do ácido lisérgico em um trabalho de pesquisa futuro. A estratégia para a síntese do intermediário baseia-se na reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) e na reação de inserção N-H intramolecular a partir de um aminoaldeído derivado do L-triptofano. A rota sintética inicia-se a partir da elaboração do reagente de olefinação de HWE em três etapas: reação de Michaelis Becker, hidrogenólise catalítica e formação do diazofosfonato. A construção do aminoaldeído requer cinco etapas: esterificação, proteção com Boc, desproteção seletiva, redução do éster e oxidação de Swern. O reagente de olefinação e o aminoaldeído reagem através da reação HWE, fornecendo a diazocetona α,β -insaturada com configuração preferencial Z ($Z:E=10:1$). Finalmente a olefina Z reage mediante a reação de inserção N-H intramolecular, para fornecer o intermediário indólico-piperidínico. Adicionalmente, desenvolveu-se outra rota para construir o intermediário mencionado através da construção de um derivado de 4-nitroindol, porém esta não foi reprodutível. A síntese do intermediário indólico-piperidínico foi feita em sete etapas, partindo do L-triptofano com rendimento global de 14.9 %.

Abstract

The ergot alkaloids are a class of compounds which have the tetracyclic skeleton [6,5,6,6] found in the ergoline molecule. These compounds are an important class of natural products that have wide biological activities. They have also been important synthetic targets due to their challenging tetracyclic skeleton as well as due to the previously mentioned biological properties. Lysergic acid is the main representative of the family of ergot alkaloids. Since 1956, thirteen total syntheses have been developed for this alkaloid. Considering the importance of lysergic acid and of the ergot alkaloids, our research group decided to propose a synthetic route to construct an advanced indole-piperidinic intermediate, which may be used to perform the total synthesis of lysergic acid and derivatives in a future work. The strategy to the synthesis of this advanced intermediate is based on the Horner-Wadsworth-Emmons reaction (HWE) and the intramolecular N-H insertion reaction, starting from a L-tryptophan aminoaldehyde derivative. The synthetic route started with the elaboration of the HWE olefination reagent in three steps: Michaelis Becker reaction, hydrogenolysis and diazophosphonate formation. In continuation, the construction of the aminoaldehyde required five steps: esterification, Boc protection, selective deprotection, ester reduction and Swern oxidation. The olefination reagent and the aminoaldehyde reacted by the HWE reaction furnishing an α,β -unsaturated diazoketone with *Z* configuration (*Z:E* = 10:1). Finally the *Z* isomer reacted by means of an intramolecular N-H insertion reaction to provide the indole-piperidine intermediate. Additionally, we developed another route to construct a 4-nitro-indole intermediate, but this was not reproducible. The synthesis of the indole-piperidine intermediate was carried out in seven steps starting from L-tryptophan, with an overall yield of 14.9%.

Lista de Esquemas

Esquema 1 Rota biossintética do Acido lisérgico.....	34
Esquema 2 Retrossíntese e rota sintética proposta por R.B. Woodward.....	37
Esquema 3 Retrossíntese e rota sintética proposta por Q. Liu.....	38
Esquema 4 Análise retrosintética proposta, para a síntese do intermediário indólico-piperidínico.....	39
Esquema 5 Rota sintética proposta para a síntese total do ácido lisérgico.....	40
Esquema 6 Diazofosfonato como reagente de olefinação.....	41
Esquema 7 Reação de Michaelis-Becker.....	42
Esquema 8 Reação de hidrogenólise.....	42
Esquema 9 Síntese do diazofosfonato 1.....	43
Esquema 10 Mecanismo da síntese do diazofosfonato 1.....	43
Esquema 11 Rota sintética para a síntese do intermediário indólico-piperidínico.....	45
Esquema 12 Preparação do aldeído precursor 11.....	46
Esquema 13 Mecanismo de esterificação, usando cloreto de tionila.....	47
Esquema 14 Mecanismo de proteção com Boc.....	48
Esquema 15 Mecanismo de desproteção seletiva.....	50
Esquema 16 Mecanismo de redução do éster.....	52
Esquema 17 Mecanismo da oxidação de Swern.....	54
Esquema 18 Reação de HWE, usando o aldeído precursor 11.....	55
Esquema 19 Diazofosfonatos usados para obter olefinas.....	62

Esquema 20 Mecanismo de reação HWE, usando fosfonatos Still-Gennari e Ando.....	63
Esquema 21 Mecanismo de reação HWE, usando fosfonatos bis(alquil).....	63
Esquema 22 Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturada.....	65
Esquema 23 Reação de inserção intramolecular N-H. do composto 12	65
Esquema 24 Reação de inserção N-H.....	66
Esquema 25 Inserção N-H catalisada por Rh.....	67
Esquema 26 Mecanismo geral da reação de inserção X-H.....	67
Esquema 27 Inserções N-H utilizadas A. Burtoloso e colaboradores.....	68
Esquema 28 Rota sintética para a construção do núcleo indólico.....	68
Esquema 29 (Mecanismo de a) Formação da enamina b) Ciclo catalítico da reação de Heck.....	72

Lista de figuras

Figura 1 Alguns exemplos de alcaloides.....	18
Figura 2 Exemplos de alcaloides pirrolidínicos.....	21
Figura 3 Exemplos de alcaloides indólicos.....	22
Figura 4 Exemplos de alcaloides piperidínicos e piridínicos.....	23
Figura 5 Exemplos de alcaloides tropânicos.....	23
Figura 6 Exemplos de alcaloides isoquinolínicos.....	24
Figura 7 Exemplos de alcaloides quinolínicos.....	25
Figura 8 Exemplos de alcaloides pirrolizidínicos.....	25
Figura 9 Exemplos de alcaloides indolizidínicos.....	26
Figura 10 Exemplos de alcaloides quinolizidínicos.....	26
Figura 11 Exemplos de alcaloides derivados da purina.....	27
Figura 12 Exemplos de alcaloides N-exocíclicos.....	28
Figura 13 Exemplos de alcaloides esteroidais.....	28
Figura 14 Esqueleto básico dos alcaloides ergolínicos.....	29
Figura 15 Classificação e exemplos dos alcaloides ergolínicos.....	30
Figura 16 Fungo <i>Claviceps Purpure</i>	31
Figura 17 <i>Convolvulaceae – Ipomea Purga</i>	31
Figura 18 Estrutura do ácido D-(+)-lisérgico.....	33
Figura 19 Sínteses do ácido lisérgico reportadas na literatura.....	35
Figura 20 Metodologias usadas para a síntese do ácido lisérgico.....	36

Figura 21 Espectro de RMN- ¹ H do diazofosfonato 1	44
Figura 22 Espectro de infravermelho do diazofosfonato 1	48
Figura 23 Espectro de RMN- ¹ H do composto 7	48
Figura 24 Espectro de RMN- ¹ H do composto 8	49
Figura 25 Espectro de RMN- ¹ H do composto 9	51
Figura 26 Reagentes de redução para diferentes grupos funcionais.....	52
Figura 27 Espectro de RMN- ¹ H do composto 10	53
Figura 28 Espectro de RMN- ¹ H do aldeído precursor 11	55
Figura 29 Espectro de RMN- ¹ H do produto HWE 12-Z	57
Figura 30 Expansão da região 5,84- 6,19 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN- ¹ H do composto 12-Z	57
Figura 31 Espectro de RMN- ¹ H do produto HWE 12-E	58
Figura 32 Expansão da região 6,00- 6,85 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN- ¹ H do composto 12-E	58
Figura 33 Espectros de RMN- ¹³ C de a) 12-Z e b) 12-E	59
Figura 34 Expansão da região de 114-160 ppm do RMN- ¹³ C dos compostos 11 ; 12-Z e 12-E	60
Figura 35 Espectros de massas de alta resolução dos compostos 12-Z e 12-E respectivamente.....	61
Figura 36 Espectros de Infravermelho de a) 12-Z b) 12-E	64
Figura 37 Espectro de RMN- ¹ H do intermediário indólico-piperidínico.....	69
Figura 38 Expansão da região de 6,05- 7,05 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN- ¹ H do composto 12	70

Figura 39 Espectro de RMN- ¹³ C do composto 12	70
Figura 40 Espectro de massas de alta resolução do composto 12	71
Figura 41 Espectro de infravermelho do composto 21	71

Lista de tabelas

Tabela 1: Condições reacionais para a desproteção seletiva.	50
--	----

Lista de abreviaturas e siglas

RMN-¹H: Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio.

RMN-¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de carbono.

Hz: Hertz

IR: Infravermelho

Eq: Equivalentes.

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons.

t-BuOK: t-butóxido de potássio.

Boc: t-butoxicarbonil.

DMAP: 4-dimetilaminopiridina.

DABCO: 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano

OAc: Acetato.

Pf: Ponto de fusão.

s: Singleto.

d: duplete.

t: tripleto.

dd: duplo dublete.

ddd: duplo duplo dublete.

m: multiplete.

NADPH: Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

SAM: S- Adenosil metionina.

Sumário

1. Introdução.....	17
1.1 Definição de alcaloide.....	17
1.2 Classificação dos alcaloides.....	20
1.3 Alcaloides ergolínicos.....	29
1.3.1 D-(+)-Acido lisérgico.....	33
2. Objetivo.....	39
2.1 Justificativa.....	40
3. Resultados e discussões.....	41
3.1 Reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	41
3.2 Rota para levar ao intermediário indólico-piperidínico.	45
3.2.1 Preparação do aldeído precursor.....	46
3.2.2 Formação da ligação C-C: Preparação da diazocetona α,β -insaturada.....	55
3.2.3 Reações de inserção: Reação de inserção intramolecular N-H.....	65
3.3. Construção de um núcleo indólico, substituída na posição 4.....	72
4. Conclusão.....	75
5. Parte experimental.....	76
5.1 Preparação do reagente de olefinação: Reagente de Horner-Wadsworth-Emmons.....	77
5.1.1 Reação de Michaelis-Becker.....	77
5.1.2 Reação de hidrogenólise.....	78
5.1.3 Preparação do diazofosfonato.....	79
5.2. Rota para a síntese do intermediário indólico-piperidico.....	80
5.2.1 Reação de Esterificação.....	80
5.2.2 Reação de proteção com Boc.....	81

5.2.3 Reação de desproteção seletiva.....	82
5.2.4 Reação de redução.....	83
5.2.5 Reação de oxidação de Swen.....	84
5.3 Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.....	85
5.4 Reação de inserção N-H intramolecular.....	87
5.5 Preparação do núcleo indólico substituído na posição 4.....	88
5.5.1 Esterificação e proteção do ácido L-Glutâmico.....	88
5.5.2 Reação de proteção (segunda) com Boc.....	90
5.5.3 Redução seletiva do diester.....	91
5.5.4 Reação de oxidação de Swern.....	92
5.5.5 Reação de iodação aromática.....	93
5.5.6 Reação de redução do grupo nitro.....	94
5.5.7 Reação de acoplamento: Reação de Heck.....	95
6. Referencias bibliográficas.....	96
7. Anexos.....	100

1. Introdução

Este trabalho de pesquisa abrange a síntese de um intermediário indólico-piperidínico. Posteriormente este último será utilizado para concluir a síntese total do ácido lisérgico (alcaloide). Nesse contexto, para compreender a química dos alcaloides, serão fornecidas algumas definições e classificações desta classe de compostos, frisando também as suas propriedades farmacológicas e as estratégias estabelecidas para suas sínteses.

1.1 Definição de alcaloide

A definição propriamente dita do termo “Alcaloide” é bastante controversa, já que foram descritas várias definições por diferentes pesquisadores ao longo dos anos. Apesar disso, todas as definições tinham um ponto em comum: bases orgânicas que possuem átomos de nitrogênio.

Etimologicamente, o termo alcaloide tem origem nas palavras “álcali” e *εἶδος* (do grego “tipo” similaridade). Basicamente “Alcaloide” significa substância com um caráter alcalino¹.

Os alcaloides estiveram presentes ao longo da história da humanidade por meio do uso de plantas que são fontes destas moléculas. Por exemplo, ao redor do ano de 3000 a.C., a civilização chinesa já havia reportado 365 tipos de substâncias, muitas incluindo alcaloides. Além desta, também há relatos pelas civilizações assíria (250 tipos de plantas), grega e romana (mais de 1000 espécies de plantas medicinais descritas) e árabe (1400 tipos de substâncias e plantas medicinais).²

Atualmente, na medicina moderna, diversos alcaloides como, por exemplo, morfina, estricnina, atropina, reserpina, ergotamina, vimblastina, taxol, entre outros são usados para diferentes enfermidades, como é apresentado na Figura 1.

Figura 1: Alguns exemplos de alcaloides.

Morfina

Estricnina

Atropina

Reserpina

Ergotamina

Vimblastina

Taxol

A primeira definição formal para o termo “alcaloide” foi proposta por W. Meisser, no ano de 1819, que consistia em substâncias derivadas de plantas que reagem como álcalis. Entretanto, esta definição foi considerada muito vaga para a época uma vez que não se conheciam muitas plantas com tal caráter. Além disso, nessa época também se descobriam outros tipos de substâncias que tinham propriedades diferentes dos alcaloides, como os flavonoides, esteroides, sacarídeos, peptídeos e hidrocarbonetos.

A partir do ano 1882 foram propostas diferentes definições de alcaloide como a de O.Jacobsen (1882), I. Guareschi (1896), E. Winterstein e G. Trier (1910), A. Stoll (1953), P. Karrer (1959) e Petellier (1983). Todas estas definições não eram satisfatórias, já que não se aplicavam para todos os alcaloides reportados até esse momento.

Depois da descoberta de outras substâncias, a definição de alcaloide ampliou, por isso, no ano de 1890, as plantas com caráter básico eram definidas e classificadas por critérios completamente diferentes da definição de Meisser.

De todas as definições fornecidas ao longo do tempo, a propriedade central dos alcaloides é a basicidade. Entretanto, cabe ressaltar que o grau de basicidade é dependente de vários fatores como o tipo de base (amina primária, secundária e terciária), estrutura da molécula e a proximidade do grupo amina a outros grupos funcionais orgânicos.

Apesar dos aminoácidos puros, peptídeos, ácidos nucleicos e bases nitrogenadas orgânicas sintéticas não serem considerados alcaloides, define-se alcaloide atualmente como:

“Os alcaloides são substâncias orgânicas de origem natural, contendo átomos de nitrogênio com um menor ou maior grau de basicidade”¹.

Vale a pena realçar que, a definição anterior foi fornecida como uma sugestão pela IUPAC, em um glossário de nomes de compostos orgânicos (IUPAC Recommendations 1995)³.

1.2 Classificação dos alcaloides.

O número total de alcaloides isolados até o presente momento é considerável (mais de 10000 substâncias)¹. Com isso, classificá-los é uma tarefa laboriosa, já que, os alcaloides têm uma enorme abrangência e complexidade estrutural frente a outros produtos naturais (esteroides, flavonoides, sacarídeos, etc.)².

Os critérios atuais para classificá-los são: biogênese, relação estrutural, origem biológica e propriedades espectroscópicas. Adicionalmente podem ser divididos segundo o grupo cromóforo ou o esqueleto básico que possuem. Dentre os critérios supracitados, a origem biológica (plantas, animais, fungos) é bastante relevante. Por exemplo, a *nicotiana tabacum* e *Amaryllidaceae* possuem vários tipos de alcaloides que podem ser chamados “alcaloides *Amaryllidaceae*”, mas outros alcaloides que pertencem a outros tipos de plantas que não guardam relação botânica com as *Amaryllidaceae* podem ser inclusos também neste gênero¹.

Neste trabalho os alcaloides serão classificados, considerando como critério principal a estrutura química, contendo átomos de nitrogênio. Neste sentido, os alcaloides podem ser classificados em cinco classes:

- Alcaloides heterocíclicos.
- Alcaloides com átomos de nitrogênio na posição exocíclica, incluído as aminas alifáticas.
- Alcaloides de tipo putrescina, espermidina e espermina.
- Alcaloides peptídicos.
- Alcaloides terpênicos e esterodais.

Dentro desta classificação, se realizará uma descrição sucinta, ilustrando o “esqueleto base” e alguns exemplos.

1) Alcaloides pirrolidínicos: este tipo de alcaloide possui o esqueleto C₄-N, biossinteticamente derivados dos aminoácidos L-ornitina (presente em plantas) e L-arginina (presente em animais)⁴. Como exemplos podem ser citados a (+)-higrina (isolado do gênero *Erythoxylaceae*), derivados do 3-metilpirrolidinas (isolados de formigas *Myrmicinae*)¹ e (+)-preussina (isolado de *Aspergillus Ochraceus*) e entre outros (Figura 2).

Figura 2: Exemplos de alcaloides pirrolidínicos.

2) Alcaloides indólicos: esta classe de alcaloide possui o esqueleto indol, biossinteticamente derivado do (+)-triptofano⁴. Estes compostos podem ser subdivididos em derivados simples do L-triptofano (aparicina e gramina), carbazol (mahambimbina e olivacina), β -carbolina (brevicolina e cartinona), ergolina (ácido lisérgico e ergosina) e entre outros¹ (Figura 3).

Figura 3: Exemplos de alcaloides indólicos.

3) Alcaloides piperidínicos e piridínicos: esta categoria de alcaloide possui o esqueleto do C₅-N (núcleo de piridina e piperidina respectivamente), derivado do ácido nicotínico⁴. Alguns exemplos podem ser citados como a (+)-sesbanina, (-)-anaferina, (+)-coniina¹ e entre outros. Outros exemplos incluem a (-)-nicotina, (-)-anabasina e (-)-actidina⁴ (Figura 4).

Figura 4: Exemplos de alcaloides piperidínicos e piridínicos.

4) Alcaloides tropânicos: este tipo de alcaloide tem o esqueleto do tropano (8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]), derivado da L-ornitina⁴. Alguns exemplos a serem citados são a (±)-atropina, (-)-cocaína, (-)-escopolamina, meteloidina¹, entre outros (Figura 5).

Figura 5: Exemplos de alcaloides tropânicos.

5) Alcaloides isoquinolínicos: Esta classe de alcaloide possui o esqueleto da isoquinolina, sendo biossinteticamente derivado da L-tirosina⁴. Podem ser citados a papaverina (extraído da papoula), (-)-protoemetina (extraído do gênero *Rubieaceae*), (-)-multifloramina (extraído do gênero *Kreysigia*), (+)-Erisodina, (extraído do *Erythrina crista-galli*), sanguinarina (extraído do gênero *Fumariaceae*)¹, entre outros (Figura 6).

Figura 6: Exemplos de alcaloides isoquinolínicos.

6) Alcaloides quinolínicos: esta categoria de alcaloides possui o esqueleto da quinolina, derivado do ácido antranílico⁴. Alguns exemplos são a (-)-quinina e (+)-quinotoxina (extraídos da Cinchona), acronicina (extraído do gênero *Acronychia baueri*), evoxantina (extraído do gênero *Evodia*), dictamina e skimiicina (extraído do *Skimmia japônica*)¹, entre outros (Figura 7).

Figura 7: Exemplos de alcaloides quinolínicos.

7) Alcaloides pirrolizidínicos: este tipo de alcaloide possui o esqueleto de pirrolizidina, derivado da L-ornitina⁴. Como exemplos, citam-se a danaidona (extraído do *Lycorea ceres ceres*), N-óxido de (+)-indicina (extraído do *Heliotropium indicum*), (-)-retronecanol¹, entre outros (Figura 8).

Figura 8: Exemplos de alcaloides pirrolizidínicos.

8) Alcaloides indolizidínicos: esta classe de alcaloide tem o esqueleto de indolizidina, biossinteticamente derivado da L-lisina⁴. Podem ser citados a securitina (extraído do *Securinega*), tiloforina (extraído do *Tilofora*), (-)-eslaframina (extraído do *Rhizoctonia*)¹, entre outros (Figura 9).

Figura 9: Exemplos de alcaloides indolizidínicos.

9) Alcaloides quinolizidínicos: esta categoria de alcaloide possui o esqueleto da quinolizidina, derivado da L-lisina⁴. Citam-se como exemplos a (-)-lupinina (extraído do *Adenocarpus*), cistisina (extraído do *Leguminosae*), (-)-deoxinufaridina (extraído do *Nymphaeaceae*)¹, entre outros (Figura 10).

Figura 10: Exemplos de alcaloides quinolizidínicos.

10) Alcaloides derivados da purina: este tipo de alcaloide possui o esqueleto da purina. Além disso, este tipo de compostos constitui um dos casos “fronteira” entre os alcaloides e os nucleotídeos, podendo ser encontrados nos reinos animal e vegetal. Como exemplos citam-se a xantina e o ácido úrico (extraído das secreções animais (urina)), a cafeína (extraída do café), a teofilina (extraída das folhas da *Camellia sinensis*)¹, entre outros (Figura 11).

Figura 11: Exemplos de alcaloides derivados da purina.

11) Alcaloides N-exocíclicos: esta classe de alcaloide possui o átomo de nitrogênio fora do anel alifático ou aromático, sendo estes subdivididos em seis categorias: Alcaloides *Erythrophlerum*, derivados do fenilalquilaminas, alcaloides tipo benzilamina, colchininas, alcaloides khat e muscarinas. Podem ser citados como exemplos a (-)-casaina (extraída do *Erythrophleum*), capsaicina (extraída do *Piperaceae*), (-)-(aR, 7S)- colchicina (extraído do *Colchicum autumnale*), (-)-(S)-catinona (extraída do *Catha edulis*), (+)-epalomuscarina (extraída do *Amanita muscaria*)¹, entre outros (Figura 12).

Figura 12: Exemplos de alcaloides N-exocíclicos.

12) Alcaloides esteroidais: esta categoria de alcaloide possui o esqueleto do ciclopentanoperhidrofenantreno, mas com grupos funcionais amina exocíclicas. Este tipo de alcaloides está presente nos reinos vegetal e animal. Como exemplos podem ser citados a funtamina (extraída do *Funtumia*), paravalarina (extraída do *Paravallaris*), cicloxobuxidina F (extraída do *Buxus*), solanocapsina (extraída do *Veratrum*)¹, entre outros (Figura 13).

Figura 13: Exemplos de alcaloides esteroidais.

A classificação realizada anteriormente durante este trabalho foi resumida, já que a abrangência dos alcaloides é bastante diversificada, mas se forneceu os principais tipos de alcaloides presentes na natureza.

Mediante ao exposto até o momento, o principal foco deste trabalho são os alcaloides ergolínicos. Serão apresentadas definições mais detalhadas sobre este tipo de alcaloides nas sessões seguintes, frisando algumas características como a origem biossintética, atividade biológica e algumas rotas sintéticas que foram desenvolvidas por diferentes grupos de pesquisa ao longo do tempo.

1.3. Alcaloides ergolínicos.

Os alcaloides ergolínicos são uma família extensa de compostos derivados do indol que possuem diversas estruturas químicas e atividades biológicas bastante diversificadas. O esqueleto básico destes alcaloides é a ergolina, como é visualizado na Figura 14.

Figura 14: Esqueleto básico dos alcaloides ergolínicos.

Esta classe de alcaloide subdivide-se em alcaloides do tipo clavina, ergoamidas e ergopeptídeos⁵, como é visualizado na Figura 15.

Figura 15: Classificação e exemplos dos alcaloides ergolínicos.

As fontes naturais às quais se podem encontrar tais substâncias são bastante variadas, haja vista que já são reportados diversos organismos capazes de produzir os alcaloides supracitados.

Os alcaloides ergolínicos são produzidos por fungos das famílias *Clavicipitaceae* (*Claviceps* e *Neotyphodium*) e *Tichocomaceae* (incluindo *Aspergillus* e *Penicillium*)⁵, (Figura 16).

Figura 16: Fungo *Claviceps Purpure*⁷.

Fonte: <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koebler/koeht-eng.htm>

Entretanto, estes alcaloides têm sido identificados em plantas das famílias *Convolvulaceae*, *Poaceae* e *Polygalaceae*, (Figura 17).

Figura 17: *Convolvulaceae* – *Ipomea Purga*⁷.

Fonte: <http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koebler/koeht-eng.htm>

Ao longo do século XX, estes compostos demonstraram importância na indústria farmacêutica. Devido à interação química destas substâncias com diferentes receptores químicos do sistema nervoso central, os alcaloides ergolínicos naturais e semissintéticos são usados extensamente em química medicinal⁵. Nota-se que estes tipos de alcaloides têm diferentes atividades biológicas, como por exemplo, atividade uterotônica, modulação da pressão sanguínea, controle da secreção da glândula pituitária, prevenção de enxaqueca, atividades dopaminérgicas e neurolépticas⁶. Por exemplo, a [ergonovina](#) é um antagonista de receptores triptaminérgicos em vários músculos brandos e nos vasos sanguíneos. Também é fracamente antagonista dos receptores dopaminérgicos, mas o efeito mais pronunciado é a estimulação direta dos músculos do útero. A [metilsergida](#) estabiliza a neurotransmissão no sistema trigeminovascular para bloquear o desenvolvimento de inflamação neurogênica. Além disso, é usada para o tratamento da profilaxias, dores de cabeça. A [ergotamina](#) é usada para a prevenção do aborto espontâneo, prevenção de dores de cabeça vasculares (enxaqueca, cefaleia histamínica), inibindo o desenvolvimento de inflamação neurogênica. A [diidroergotamina](#) é usada para o tratamento dos sintomas da enxaqueca e cefaleia em salvas. A [bromocriptina](#) é um alcaloide semissintético que exibe interações fracamente antagônicas com os receptores triptaminérgicos e α -adrenérgicos, sendo utilizada na terapia da hiperprolactinemia e prolactinoma pituitária⁶.

Os exemplos anteriores demonstram a utilidade destes alcaloides para o tratamento de diferentes doenças. Por isso, a empresa Novartis é a líder mundial da produção dos alcaloides ergolínicos, sendo a sua produção de 5-8 toneladas de ergopeptídeos e 10-15 toneladas de ácido lisérgico, sendo que grande parte desta produção é oriunda de processos de fermentação (ao redor de 60%)⁶.

1.3.1 D-(+)-Acido lisérgico.

O ácido lisérgico é um membro dos alcaloides ergolínicos, como é visualizado na Figura 18.

Figura 18: Estrutura do ácido D-(+)-lisérgico.

O ácido lisérgico foi isolado do fungo *Claviceps purpúrea*, sendo sua estrutura caracterizada em 1949. Depois desta descoberta, diferentes estudos foram realizados para sintetizar derivados semissintéticos do ácido lisérgico, com a finalidade de usá-los para posterior aplicação no tratamento de diversas doenças⁸. Do mesmo modo, a biossíntese do ácido lisérgico foi um alvo de estudo com o intuito de fornecer idéias e estratégias para o desenvolvimento de diferentes rotas e metodologias deste em laboratório. O ácido lisérgico é biossinteticamente derivado do L-triptófano, este aminoácido participa em diferentes reações bioquímicas (assistida por diferentes enzimas), como é visualizado no Esquema 1. Além disso, merece mencionar que o ácido lisérgico é sintetizado pelos organismos, como intermediário para a biossíntese de outros alcaloides ergolínicos, por exemplo, os ergopeptídeos⁴.

Esquema 1: Rota biossintética do Ácido lisérgico⁴.

Nos parágrafos anteriores foi mencionada a importância farmacológica dos alcaloides ergolínicos, sobretudo, o ácido lisérgico. Por esta razão, diferentes grupos de pesquisa desenvolveram a síntese total do ácido lisérgico, utilizando estratégias diversas, desde o ano de 1956 até o 2013. Atualmente, as sínteses

totais reportadas na literatura são de 12⁸⁻¹⁹, das quais, seis sínteses são estereosseletivas (Figura 19).

Figura 19: Sínteses do ácido lisérgico reportadas na literatura.

Também é interessante elucidar as diferentes estratégias empregadas na síntese do mesmo (Figura 20). Nos parágrafos seguintes serão descritas detalhadamente apenas duas sínteses (a primeira e uma das mais recentes), ilustrando a retrosíntese e a rota sintética respectivamente.

Figura 20: Metodologias usadas para a síntese do ácido lisérgico.

<ul style="list-style-type: none"> Acilação Friedel-Crafts. Condensação aldólica. Substituição nucleofílica <p>JACS, 1956, v.78, p.3087-3114.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons Rearranjo de Curtius. Adição de Michael. <p>Tetrahedron, 1981, v.37, p.157-164.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Acilação Friedel-Crafts. Ataque nucleológico de carbânion Substituição nucleofílica <p>JACS, 1984, v.106, p. 1813-1819.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Reação de Heck Adição de Michael <p>Tetrahedron, 1988, v.19, p. 3117-3120</p>
<ul style="list-style-type: none"> Acilação Friedel-Crafts. Condensação aldólica. Substituição nucleofílica <p>JOC, 2004, v. 69, p. 5993-6000.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Reação de Suzuki Condensação aldólica <p>Organic Letters, 2004, v.6, n.1, p. 3-6.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Rearranjo de Claisen Reação de Mitsunobu Reação domino catalisada por Pd . <p>Organic Letters, 2008, v.10, n22, p.5239-5242</p>	<ul style="list-style-type: none"> Reação de Tamaru Acoplamento Sonagashira Reação domino catalisada por Pd . <p>JOC, 2011, v.76, p.2072-2083</p>
<ul style="list-style-type: none"> Reação de Uenishi Acoplamento Sonagashira Reação domino catalisada por Pd . <p>JOC, 2011, v.76, p. 5506-5512</p>	<ul style="list-style-type: none"> Metátese de alcenos Reação de Heck . <p>Organic Letters, 2011, v.13, n18. p. 4810-4810</p>
<ul style="list-style-type: none"> Substituição de nucleofílica Metátese de alcenos Reação de Heck . <p>Organic Letters, 2013, v15, n16, p.4230-4233</p>	<ul style="list-style-type: none"> Metátese de alcenos Reação de Heck . Reação de Heck <p>JOC, 2013, v.78, p.10885-10893</p>

A primeira síntese do ácido lisérgico foi desenvolvida por R. B. Woodward e colaboradores no ano de 1956, na forma racêmica. A síntese linear teve como material de partida um derivado do L-triptofano (preparado em 4 etapas), tendo como etapas chaves as reações de acilação de Friedel-Crafts, substituição nucleofílica na α -bromocetona e condensação aldólica. A síntese foi realizada em doze etapas e obteve-se 1.2% de rendimento global⁸ (Esquema 2).

Esquema 2: Retrossíntese e rota sintética proposta por R.B. Woodward.

Outra síntese do ácido lisérgico publicada em 2011 por Q.Liu e colaboradores, se caracteriza por ser enantiosseletiva. A síntese inicia-se com um derivado do 4-iodotriptofano (preparado em 9 etapas a partir do ácido glutâmico), sendo etapas chaves a olefinação de Witting, metátese de olefinas e a reação de Heck. A síntese linear esteve composta por doze etapas e 12.7 % de rendimento global⁹ (Esquema 3).

Esquema 3: Retrossíntese e rota sintética proposta por Q. Liu.

2. Objetivo.

Este trabalho tem como objetivo a síntese do intermediário indólico-piperidínico **A** (Esquema 4) a partir de duas estratégias sintéticas distintas (Rota 1 e 2). Estas rotas envolvem como etapas chaves as reações de Horner-Wadsworth-Emmons e de inserção N-H intramolecular.

Esquema 4: Análise retrossintética proposta, para a síntese do intermediário indólico-piperidínico.

A estratégia sintética para construção do intermediário indólico-piperidínico **A**, seguindo a rota 1 passa pela elaboração de dois blocos de construção, um bloco aromático e um bloco derivado de aminoácido. O bloco aromático é construído em duas etapas a partir da 2,6-dinitroanilina, mediante reações

clássicas descritas na literatura e o bloco derivado do aminoácido é construído a partir do ácido L-glutâmico em quatro etapas.

A rota 2 é mais simples, já que inicia-se a partir do L-triptofano. Mediante uma série de reações reportadas na literatura leva à síntese do composto **A** em cinco etapas, sem substituição na posição 4 do sistema indólico.

O aldeído chave **C** obtido pelas rotas 1 e 2 sintéticas reagem mediante a reação de Horner-Wadsworth-Emmons e reação de inserção N-H intramolecular para fornecer o intermediário indólico-piperidínico **A**.

2.1 Justificativa

A síntese do intermediário indólico-piperidínico permitirá em um trabalho de pesquisa futuro, o estudo da síntese total estereosseletiva do ácido lisérgico (apenas em oito etapas partindo do aldeído **C**) (Esquema 4 e 5) e análogos como o lisergol. Diante disso, nesta síntese propõe-se uma nova forma de construção do anel D (Figura 14) do ácido lisérgico, mediante a reação de Horner-Wadsworth-Emmons e inserção N-H intramolecular (Esquema 4), já que na literatura, a forma mais usual de construir o anel D é a metátese de olefinas (Figura 20).

Em suma, a metodologia para a obtenção das diazocetonas α,β -insaturadas, desenvolvida pelo nosso laboratório^{20,21} seria uma estratégia ótima para a obtenção de esqueletos ergolínicos. Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisa demonstraram que foi possível construir esqueletos indolizidínicos, piperidínicos e pirrolidínicos, com a metodologia do nosso laboratório.²¹⁻²³

Esquema 5: Rota sintética proposta para a síntese total do ácido lisérgico.

3. Resultados e discussões.

Como já foi mencionado anteriormente, o objetivo deste trabalho de mestrado é a construção de um intermediário indólico-piperidínico, utilizando o menor número de etapas possíveis. Nesta seção serão discutidas os parâmetros reacionais, o rendimento em cada etapa, caracterizações espectroscópicas e espectrométricas (compostos inéditos) dos intermediários preparados.

3.1 Reagente de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons

Para o desenvolvimento de uma rota baseada na análise retrossintética proposta no Esquema 4, um precursor de olefinação foi preparado para a reação de Horner-Wadsworth-Emmons, o qual é necessário para a síntese de um anel derivado da diidropiperidin-3-ona (Esquema 6).

Esquema 6: Diazofosfonato como reagente de olefinação.

A preparação do diazofosfonato **1** foi descrita por nosso grupo de pesquisa²¹. A síntese inicia-se com a reação de Michaelis-Becker entre o difenilfosfito **2** e o bromoacetato de benzila **3** (ambos reagentes comercialmente

disponíveis) em meio básico, fornecendo como produto o 2-fenoxifosforilacetato de benzila **4** com um rendimento de 40% (Esquema 7).

Esquema 7: Reação de Michaelis-Becker

A etapa subsequente é a reação de hidrogenólise do éster **4**, utilizando como catalisador paládio em carvão ativado (10% em peso Pd/C) sob atmosfera de H_2 (Esquema 8), fornecendo o ácido **5** com 93% de rendimento. Vale a pena ressaltar que a estratégia utilizada para a clivagem da ligação C-O do grupo éster é empregada porque não é possível utilizar uma saponificação simples para a síntese do ácido **5**, já que esta condição pode causar a clivagem das ligações P-O.

Esquema 8: Reação de hidrogenólise.

Em seguida, a reação de ativação do ácido **5** com cloreto de oxalila fornece como intermediário um cloreto de ácido, que reage imediatamente com uma solução etérea de diazometano para fornecer o diazofosfonato **1** com rendimento de 40% (Esquema 9). O mecanismo da reação é ilustrado no Esquema 10.

Esquema 9: Síntese do diazofosfonato 5.

Esquema 10: Mecanismo da síntese do diazofosfonato 1.²⁴

Vale a pena realçar que o intermediário do cloreto de ácido não é estável (hidrolisa com facilidade), por isso, a adição da solução etérea de diazometano deve ser realizada imediatamente após da preparação do cloreto de ácido. Cabe mencionar que a solução de diazometano foi adicionada em excesso (2 eq.), já que 1 eq. é para reagir com o cloreto de ácido e 1 eq. para reagir com o hidrogênio vizinho à ligação N-N (atuando como base) (Esquema 10)²⁵.

Para confirmar a formação de diazofosfonato **1**, foi realizada a análise de RMN- ^1H , como é ilustrado na Figura 21. Os sinais observados são: multipletto (7,0-7,5 ppm) correspondente aos hidrogênios ligados a carbonos aromáticos, singletto

(5,70 ppm) correspondente ao hidrogênio ligado ao grupo diazo e dubleto (3,26 ppm) correspondente ao grupo CH₂ (este dubleto é originado pelo acoplamento entre os hidrogênios deste grupo e o átomo de fósforo).

Figura 21: Espectro de RMN-¹H do diazofosfonato 1.

Cabe ressaltar que, a síntese do diazofosfonato **1** pode ser observada com espectroscopia do IR. No espectro de IR (Figura 22) é visualizada uma banda intensa em 2106 cm⁻¹, correspondente ao estiramento da ligação C=N=N. Este sinal característico do grupo diazo será de grande utilidade para a identificação das diazocetonas α,β-insaturadas, como será visto adiante.

Figura 22: Espectro de infravermelho do diazofosfonato 1.

3.2. Rota para levar ao intermediário indólico-piperidínico.

Nesta seção será descrita a rota 2 baseada na análise retrossintética proposta no Esquema 4, para a obtenção do intermediário indólico-piperidínico, (Esquema 11).

Esquema 11: Rota sintética para a síntese do intermediário indólico-piperidínico.

3.2.1 Preparação do aldeído precursor.

O aldeído precursor **11** foi preparado em uma sequência de cinco etapas, mediante reações que já foram reportadas na literatura e que foram adaptadas para esta rota sintética²⁵⁻²⁹.

Inicia-se com a esterificação metílica do L-triptofano **6**, seguido da proteção dos átomos de nitrogênio do composto **7**, posteriormente a reação de desproteção seletiva do composto **8**, depois a redução do grupo funcional éster do composto **9** e finalmente a oxidação de Swern do composto **10**, fornecendo o aldeído precursor **11**, (Esquema 12).

Esquema 12: Preparação do aldeído precursor 11.

No parágrafo anterior se mencionou uma descrição curta sobre a rota sintética para a construção do aldeído precursor **11** (5 etapas a partir do L-triptofano; 50% de rendimento global). A partir de agora, se fará uma descrição detalhada de cada etapa envolvida na rota descrita no Esquema 12.

Como foi descrito anteriormente, a síntese inicia-se com a reação de esterificação metílica do L-triptofano **6**, mediante o uso de cloreto de tionila (SOCl_2) e solvente metanol (MeOH). Esta reação foi estudada amplamente na

literatura, inclusive para o aminoácido mencionado anteriormente²⁶. O mecanismo da reação de esterificação é ilustrado no Esquema 13.

Esquema 13: Mecanismo de esterificação, usando cloreto de tionila²⁴.

A reação da esterificação fornece o composto **7** com rendimento quantitativo (Esquema 12). Para confirmar a formação do composto, deve-se observar o surgimento de novos sinais devido à formação do éster metílico **7**, estes podem ser observados na Figura 23. O surgimento do singlete em 3,63 ppm indica a presença dos átomos de hidrogênio do grupo metila e o singlete que surge em 8,62 ppm é indicativo da presença de cloridrato do éster (nitrogênio ligado com três átomos de hidrogênio). Além disso, também surgem os outros sinais que formam parte do esqueleto do L-triptofano, como por exemplo, os sinais do núcleo indólico (7,00-7,50 ppm), o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio indólico (singlete em 11,10 ppm), hidrogênio ligado ao carbono quiral (triplete em 4,20 ppm) e os hidrogênios diasterotópicos do grupo CH₂ (dois dd em 3,34 e 3,28 ppm).

Figura 23. Espectro de RMN-¹H do composto 7.

A segunda etapa da rota sintética (Esquema 12) consiste na proteção dos átomos de nitrogênio do composto **7**, utilizando anidrido de t-butila (Boc₂O), catalisada com DMAP. Esta reação se encontra descrita na literatura, inclusive para este composto²⁷. O mecanismo de proteção é ilustrado no Esquema 14.

Esquema 14: Mecanismo de proteção com Boc.

A terceira etapa da rota sintética (Esquema 12) consiste na desproteção seletiva do grupo Boc do átomo de nitrogênio alifático. Esta etapa foi realizada mediante refluxo, usando como catalisador $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$. A reação de desproteção seletiva é um caso especial da remoção do grupo Boc, já que usualmente a remoção do grupo de proteção é realizada em condições ácidas (Ex: ácido trifluoroacético).

Se reportou uma metodologia para desproteção seletiva de grupo Boc, usando $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ e aplicando em várias moléculas com diferentes tempos de reação²⁸. Então, a metodologia anteriormente mencionada, foi adaptada para o composto **8**, modificando o número de equivalente usado de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ e o tempo de reação. Após da otimização chegou-se à condição de $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 0.17 eq. e 2.5 h de refluxo (Tabela 1), fornecendo o composto **9** com 85% de rendimento. O mecanismo da desproteção seletiva é ilustrado no Esquema 15.

Tabela 1: Condições reacionais para a desproteção seletiva.

Entrada	Composto 8 (Eq.)	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (Eq.)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1.0	1.0	0.08	28
2	1.0	0.5	0.5	41
3	1.0	0.17	1.5	70
4	1.0	0.17	2.5	85

Esquema 15: Mecanismo de desproteção seletiva.

Como se observa no Esquema 15, somente é desprotegido um grupo Boc, mediante uma assistência de um grupo carbonila vizinho que forma um intermediário cíclico. Isto traz como consequência a desproteção de um grupo Boc ligado ao átomo de nitrogênio alifático, mas não do átomo de nitrogênio indólico.

Mas para provar a afirmação do parágrafo anterior foi preciso ver o surgimento de um novo sinal, por causa da clivagem do grupo de proteção Boc. Isto poder ser confirmado em 5,11 ppm (d). Este sinal corresponde à ligação N-H (Figura 25).

Outra característica importante é o sinal correspondente aos hidrogênios de grupo Boc ligado ao átomo de nitrogênio alifático (singlete 1,33 ppm, Figura 25), que possui 9H (pelo dado da integração). Isto confirma que não foi desprotegido o grupo Boc, ligado ao átomo de nitrogênio indólico (singlete 1,65 ppm, Figura 25).

Figura 25: Espectro de RMN- ^1H do composto 9.

A quarta etapa da rota sintética (Esquema 12) consiste na redução do grupo éster do composto, usando como agente redutor boroidreto de sódio (NaBH_4). Mas vale a pena realçar que não é usual a redução de ésteres com NaBH_4 a temperatura ambiente (Figura 26). Por isso, para que a reação seja promovida, esta foi realizada em refluxo.

Figura 26: Reagentes de redução para diferentes grupos funcionais.²⁴

Para este caso, houve uma adaptação somente para o tempo de reação²⁹, depois de várias avaliações, o tempo de reação ótimo foi de 1 hora. A reação fornece o composto **10** com rendimento de 68%. O mecanismo da reação de redução é ilustrado no Esquema 16.

Esquema 16: Mecanismo de redução do éster.²⁴

Segundo a reação de redução (Esquema 12), há uma remoção do grupo metoxila do éster **9**. Então, esperaríamos observar a ausência da metoxila (singleto 3,69 ppm, Figura 25). Além disso, devido à formação de um grupo CH₂, esperaríamos observar o surgimento de um novo sinal.

Como se visualiza na Figura 27, as previsões anteriores se confirmam para o composto **10** (surgimento de dois dd em 3,70 e 3,62 ppm, corresponde ao grupo CH₂, ligado ao grupo OH) e a ausência do sinal do grupo metoxila (3,69 ppm na figura 26).

Figura 27: Espectro de RMN-¹H do composto **10**.

A quinta e última etapa da rota sintética (Esquema 12) é a reação de oxidação de Swern. Isto acontece com a formação do intermediário íon clorosulfônio, mediante a reação do dimetilsulfóxido (DMSO) e cloreto de oxalila (COCl)₂ a -78°C. Posteriormente o íon clorosulfônio reage com o álcool **10**, em

Figura 28: Espectro de RMN-¹H do aldeído precursor 11.

3.2.2 Formação da ligação C=C: Preparação da diazocetona α,β -insaturada.

Posteriormente à construção do aldeído precursor **11**, este foi submetido a uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) com o diazofosfonato **1**, fornecendo a diazocetona α,β -insaturada **12** com seletividade Z (Esquema 18).

Esquema 18: Reação de HWE, usando o aldeído precursor 11.

Esta etapa da rota sintética pode ser considerada “crítica”, devido à complexidade estrutural do aldeído precursor **11** e da possibilidade de racemização do centro estereogênico na posição α à carbonila do grupo aldeído. Este processo acontece devido à acidez do átomo de hidrogênio, ligado ao centro estereogênico, podendo ser promovido pelo meio básico da reação (t-BuOK)²⁰.

A possibilidade do racemização foi cuidadosamente estudada por nosso grupo de pesquisa, mediante estudos de cromatografia líquida com coluna quiral e demonstraram que não acontece racemização nas condições de reação empregadas para a reação de HWE²².

Adicionalmente, outro ponto crucial para a reação de HWE é a seletividade *Z/E*. Empregando as condições de reação da metodologia desenvolvida por nosso laboratório²¹, obtiveram-se as olefinas *Z* e *E* em uma proporção de 10:1, respectivamente. Esta proporção foi calculada isolando separadamente os dois isômeros por cromatografia em coluna. A reação HWE teve uma alta seletividade *Z* e um rendimento de 74% (*E* + *Z*).

Para confirmar a formação das duas olefinas, foi caracterizada por RMN-¹H. De fato, teríamos que visualizar a ausência do sinal corresponde ao átomo de hidrogênio do grupo aldeído (s em 9,66 ppm, Figura 28) e o surgimento de três novos sinais, correspondentes aos átomos de hidrogênio das olefinas e ao átomo de hidrogênio vizinho ao grupo diazo (-HC-N₂).

As predições do parágrafo anterior podem ser visualizadas nas Figuras 29; 30; 31 e 32. Na Figura 30 (espectro do isômero maioritário isolado) a constante de acoplamento medida, entre os átomos de hidrogênio do sistema α,β -insaturado foi de 10,0 Hz, indicando que a olefina apresenta geometria *Z*. Já na figura 32 (espectro do isômero minoritário isolado) a constate de acoplamento medida foi de 15,5 Hz, indicando que a olefina apresenta geometria *E*.

Figura 29: Espectro de RMN-¹H do produto HWE 12-Z.

Figura 30: Expansão da região 5,84- 6,19 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN-¹H do composto 12-Z.

Figura 31: Espectro de RMN-¹H do produto HWE 12-E.

Figura 32: Expansão da região 6,00- 6,85 ppm (hidrogênios olefínicos) do espectro de RMN-¹H do composto 12-E.

Nas Figuras 29 e 31, as olefinas *Z* e *E* não apresentam o sinal do átomo de hidrogênio do grupo aldeído (singleto em 9,66 ppm) (Figura 28). Além disso, os átomos de hidrogênio vizinhos ao grupo diazo surgem em 5,29 e 5,25 ppm respectivamente. Os sinais dos átomos de hidrogênio olefínicos dos compostos *Z* e *E* aparecem nas faixas de 6,20-5,85 ppm (dois multipletos em 6,20-6,00 ppm, 5,97-5,85) e 6,85-6,00 ppm (dd em 6,78 ppm e d em 6,04 ppm), respectivamente.

Os espectros de RMN- ^{13}C dos compostos **12-Z** e **12-E** também suportam as afirmações anteriores sobre a caracterização estrutural (Figura 33).

Figura 33: Espectros de RMN- ^{13}C de a) 12-Z e b) 12-E.

A caracterização do produto da reação de HWE, mediante RMN- ^{13}C implica no aumento de três átomos de carbono (um carbono olefínico, um carbono do

grupo diazo na faixa de 55-58 ppm e um carbono do grupo carbonila). Mas vale a pena frisar o surgimento dos sinais dos carbonos olefínicos na região entre 114-160 ppm (Figura 34).

Figura 34: Expansão da região de 114-160 ppm do RMN- ^{13}C dos compostos 11; 12-Z e 12-E.

Devido ao fato dos compostos **12-Z** e **12-E** serem inéditos, se realizou a análise de espectrometria de massas de alta resolução para confirmar as massas moleculares. Estes dados concordam com a estrutura assignada pelo RMN- ^1H e RMN- ^{13}C . Os espectros de massas são ilustrados na Figura 35.

Figura 35: Espectros de massas de alta resolução dos compostos 12-Z e 12-E respectivamente.

A diastereoseletividade da reação de HWE pode ser explicada por fatores termodinâmicos e cinéticos. Um fator importante que define se a olefina predominante será *E* ou *Z* é a estrutura do diazofosfonato utilizado, como foi demonstrado nos trabalhos de nosso grupo de pesquisa (Esquema 19)^{20,21}.

Esquema 19: Diazofosfonatos usados para obter olefinas.

A diferença dos diazofosfonatos mencionados no Esquema 19 é o grupo substituinte ligado ao átomo de fósforo. Se estes substituintes foram grupos retiradores de elétrons, como por exemplos os fosfonatos de Still-Gennari²⁹ [bis(trifluoroetil)fosfonoacetatos] e fosfonatos de Ando³⁰ (diarilfosfonoacetatos), promovem a formação maioritária das olefinas Z.

No Esquema 20, a etapa determinante da velocidade de reação de HWE é a reação entre o carbânion e o aldeído. No aduto formado, acontece um ataque do aldeído pela face menos impedida, isto leva à oxofosfetana e finalmente à decomposição desta última, para fornecer a olefina Z³¹. Portanto, se afirma que esta reação é controlada por fatores cinéticos, porque o produto irreversível depende de velocidades relativas de reação.

A adição do carbânion fosfonato ao aldeído acontece de forma reversível, fornecendo um aduto. Este último fornece à oxafosfena (etapa determinante da velocidade). Neste caso o produto depende somente da estabilidade termodinâmica da oxafosfetana (Trans é mais estável do que Cis). Portanto, a olefina E é preferencial.³¹

Vale a pena ressaltar a diferença entre os mecanismos de reação de HWE, empregando diferentes diazofosfonatos. No esquema 20, é usado o diazofosfonato que possui grupos retiradores de elétrons, isto faz que o carbânion formado seja mais estável termodinamicamente, mas isso traz como

consequência que a reação entre o carbânion e o aldeído seja lenta (etapa determinante da velocidade).

Esquema 20: Mecanismo de reação HWE, usando fosfonatos Still-Gennari e Ando.³¹

Esquema 21: Mecanismo de reação HWE, usando fosfonatos bis(alquil).³¹

Por outro lado, o carbânion formado da figura 21 é menos estável termodinamicamente, isto traz como consequência que a reação entre o aldeído e o carbânion seja mais rápida e reversível. Outro detalhe que merece mencionar que as reações envolvidas na figura 20 são irreversíveis (portanto controlado por fatores cinéticos) e as reações envolvidas na figura 21 são reversíveis (portanto controlado por fatores termodinâmicos). Um detalhe importante das diazocetonas α,β -insaturada **12-Z** e **12-E** no espectro infravermelho é a estiramento da ligação C=N=N em 2100 cm^{-1} , (Figura 36).

Figura 36: Espectros de Infravermelho de a) 12-Z b) 12-E.

Vale a pena realçar que, a reação de HWE fornece um grupo de construção versátil, ou seja, a diazocetona α,β -insaturada. Como se supracitou, se desenvolveu uma metodologia para construir diazocetonas α,β -insaturadas com configurações *E* e *Z*^{20,21}. Este bloco de construção possui um potencial sintético enorme, já que, podem ser aplicados diferentes tipos de funcionalizações na dupla ligação e no grupo diazo (Esquema 22).

Esquema 22: Potencial sintético das diazocetonas α,β -insaturada.³²

3.2.3 Reações de inserção: Reação de inserção intramolecular N-H.

A reação de inserção N-H intramolecular é a última etapa para a síntese do intermediário indólico-piperidínico **13** (Esquema 23).

Esquema 23: Reação de inserção intramolecular N-H. do composto 12.

Esta etapa é a mais crítica de toda a rota sintética, devido à complexidade estrutural do produto de HWE **12**. A inserção N-H para este tipo de composto não é reportada na literatura. Para um melhor entendimento, se fornecerá alguns conceitos sobre as reações de inserção.

A reação de inserção X-H é o processo onde é gerado um carbenoide metálico *in situ*, a partir de um precursor diazo (Esquema 24). Este último reage com um composto que possui uma ligação X-H, através de um mecanismo concertado ou em várias etapas³³.

Esquema 24: Reação de inserção N-H.

Para as reações de inserção X-H, tipicamente usam-se catalizadores de ródio, cobre, rutênio e ferro. Estes funcionam em condições reacionais diversas e com uma variedade de heteroátomos³⁴.

A catálise metálica na decomposição de diazocompostos tem ao redor de 80 anos. Iniciou-se como catálise heterogênea, até que na década de 1960 Nozaki e Moser introduziram quelatos solúveis de cobre, onde demonstraram um potencial catalítico homogêneo bastante efetivo³⁴.

Posteriormente Teyssie reportou que o acetato de ródio ($Rh_2(OAc)_4$) é um excelente catalisador para reações de inserção O-H. Anos depois, as pesquisas de Teyssie foram aproveitadas pela Merck para a síntese da carbapenamas³⁴ (Esquema 25).

Esquema 25: Inserção N-H catalisada por Rh.³⁴

O aspecto mecanístico das reações de inserção X-H, também foi estudado. O mecanismo concertado é geralmente aceito para reações de carbenoides com ligações não polares, como por exemplo, as reações de ciclopropanação, inserções C-H e Si-H³³.

Mas para as inserções X-H com ligações polares são mecanismos em várias etapas, onde os intermediários íldeos estão presentes³³ (Esquema 26).

Esquema 26: Mecanismo geral da reação de inserção X-H.³³

- A: Formação de um íldeo metálico.
- B: Formação do carbenoide metálico.
- C: Ataque nucleofílico, mediante a ligação X-H
- D: Migração [1,2] do átomo de hidrogênio.
- ML_n : Catalisador metálico com ligantes L.

Merece realçar que nosso grupo de pesquisa também trabalhou com este tipo de reações, para fazer construções de anéis de 5 e 6 membros^{20,21} (Esquema 27).

Esquema 27: Inserções N-H utilizadas A. Burtoloso e colaboradores.

Neste trabalho usa-se a reação de inserção N-H para construir um anel de 6 membros (Esquema 27).

Vale a pena frisar que, a catálise do Cu tem alguns suportes experimentais que modificam o mecanismo geral da inserção X-H³³ (Esquema 28).

Esquema 28: Mecanismo de inserção N-H, catalisada por Cu.³³

As mudanças estruturais (Esquema 23) que deveríamos observar são: a ausência do sinal do átomo de hidrogênio vizinho ao grupo diazo e o surgimento de um novo sinal do grupo CH₂, vizinho ao grupo carbonila pertencente ao produto de ciclização.

As previsões mencionadas anteriormente podem ser observadas na Figura 37. A ausência do sinal do átomo de hidrogênio vizinho ao grupo diazo que esteve em 5,29 ppm (Figura 29) e o surgimento de um sinal (multiplete) entre 4,30-5,30 ppm, correspondente ao grupo CH₂ que resultou da migração [1,2] do átomo de hidrogênio (ausência do sinal do grupo N-H, Figura 29). Outro sinal que se destaca é o sinal dos hidrogênios do grupo Boc ligado ao átomo de nitrogênio alifático (1,30-1,55 ppm). Cabe mencionar que este espectro apresenta alguns sinais duplicados devido à presença de rotâmeros.

Figura 37: Espectro de RMN-¹H do intermediário indólico-piperidínico.

Merece ressaltar que a ciclização foi possível, devido à geometria *Z* da diazocetona α,β -insaturada (Proximidade do grupo diazo à ligação N-H). No caso da olefina *E* não é possível realizar a ciclização por razões geométricas da molécula. As afirmações anteriores podem ser corroboradas na Figura 38, já que a constante de acoplamento dos hidrogênios olefinicos é de 10,4Hz (geometria *Z*).

Figura 38: Expansão da região de 6,05- 7,00 ppm (hidrogênios olefinicos) do espectro de RMN-¹H do composto 12.

O espectro de RMN-¹³C também pode confirmar a mudança de carbono ligado ao grupo diazo a grupo -CH₂-, como é ilustrado na Figura 39.

Figura 39: Espectro de RMN-¹³C do composto 12.

Por outro lado, para determinar a massa molecular do composto **12**, foi realizada a análise da espectrometria de massas de alta resolução, confirmando assim a estrutura do produto de inserção (Figura 40).

Figura 40: Espectro de massas de alta resolução do composto 12.

A reação de inserção (eliminação de nitrogênio gasoso) pode ser observada no espectro de infravermelho (Figura 41), já que, o sinal característico do grupo diazo está ausente em 2100 cm⁻¹.

Figura 41: Espectro de infravermelho do composto 21.

3.3 Construção de um núcleo indólico, substituída na posição 4.

Nesta seção será descrita a rota 1 do esquema 4, ou seja, a construção de um núcleo indólico com substituição na posição 4 (Esquema 29).

Esquema 29: Rota sintética para a construção do núcleo indólico.

Todas as etapas da rota sintética descrita anteriormente são descritas na literatura, ou seja, não houve adaptações para nenhuma etapa, com exceção da reação entre os compostos **20** e **17**.³⁵⁻⁴²

A síntese do fragmento **17** inicia-se com a reação de esterificação do ácido L-glutâmico **13** (reagente comercialmente disponível) com metanol seco³⁵. Posteriormente o produto da esterificação foi submetido à reação de proteção com Boc_2O , para fornecer o composto **14** com um rendimento de 80%.

A etapa seguinte inicia-se com a reação de proteção do composto **14** com Boc_2O , usando como catalisador DMAP³⁶, para fornecer o composto **15** com um rendimento de 86%

A etapa subsequente inicia-se com a reação de redução seletiva do composto **15** (redução de somente um grupo éster). Primeiramente com DIBAL, usando éter seco como solvente, após com boroidreto de sódio (NaBH_4), usando metanol como solvente³⁷, para fornecer o composto **16** com um rendimento de 61%.

Para finalizar a rota 1, foi realizado a reação de oxidação de Swern do composto **16**. Inicialmente a formação do intermediário íon clorosulfônio, mediante a reação do dimetilsulfóxido (DMSO) e cloreto de oxalila (COCl_2) a -78°C . Posteriormente, este íon reage com o álcool **16** e depois reagir com trietilamina (Et_3N) a temperatura ambiente²⁵, para fornecer o aldeído **17** com um rendimento de 71 %.

Por outro lado, para construir o fragmento **20**, inicia-se com a reação de iodação aromática do 2,6-dinitroanilina **18** (comercialmente disponível), isto se realiza mediante a formação de um sal de diazônio e depois a adição de iodeto de sódio (NaI)³⁸, para fornecer o composto **19** com um rendimento de 78%

A etapa subsequente é a reação de redução do grupo nitro ($-\text{NO}_2$) do composto **19**, usando Fe em pó como reagente de redução e ácido acético como solvente³⁹, para fornecer o composto **20** com um rendimento de 61%.

Tendo-se preparado os compostos **17** e **20**, estes últimos participam em uma reação de acoplamento, catalisada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, utilizando DABCO como base. Esta etapa pode ser considerada como “crítica”, já que, implica a construção do núcleo indólico substituído na posição 4 (Formação de uma ligação C-C). Este processo implica a formação de uma enamina (intermediário) e depois uma reação de acoplamento catalisada por Pd (Reação de Heck)⁴⁰⁻⁴².

Para ter um entendimento plausível da reação de acoplamento, no Esquema 33 se ilustra o mecanismo da formação de uma enamina e depois o ciclo catalítico da reação de Heck.

Esquema 33: Mecanismo de a) Formação da enamina²⁵ b) Ciclo catalítico da reação de Heck.

A rota 1 que corresponde a síntese do núcleo indólico não foi estudada com muito detalhe, devido à falta de reprodutibilidade da metodologia (somente se conseguiu reproduzir uma vez).

4. Conclusão

A construção do reagente de olefinação de HWE **5** foi reproduzida com sucesso nas mesmas condições reacionais pesquisadas pelo nosso grupo de pesquisa. Adicionalmente, o composto **5** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas e os intermediários implicados na sua síntese.

A elaboração do aminoaldeído (aldeído chave) **11** foi realizada com êxito em cinco etapas. A construção do aldeído chave implicou a reprodução exata da literatura das duas etapas iniciais. As três etapas seguintes foram adaptadas para os intermediários da rota sintética.

A reação do HWE foi realizada com sucesso com 74% de rendimento, esta reação foi a primeira etapa crítica da síntese devido à complexidade estrutural do aminoaldeído **11**. Adicionalmente, a reação foi altamente seletiva (*Z:E*=10:1).

A reação de inserção intramolecular N-H foi realizada com sucesso em 40% de rendimento. Esta reação foi a segunda etapa crítica, devido as inúmeras possibilidades de inserção que poderiam acontecer e à complexidade estrutural do produto HWE **11**.

As caracterizações espectroscópicas e espectrométricas (compostos inéditos) foram realizadas com sucesso (exceto do composto **21**).

A síntese do intermediário indólico-piperidínico **12** foi concluída em sete etapas, a partir do L-triptofano com um rendimento global de 14,9 %.

5. Parte experimental.

Todos os solventes utilizados nas reações químicas envolvidas neste trabalho foram purificados, mediante protocolos de purificação amplamente usados em síntese orgânica. Os reagentes foram adquiridos da Sigma&Aldrich com o grau analítico. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (placa CCD, Fluka, matriz sílica gel, suporte de alumínio, com indicador fluorescente 254 nm e espessura de 200µm), utilizando como reveladores as soluções permanganato de potássio e ácido fosfomolibdico e UV (luz ultravioleta). Para a cromatografia flash foi usado sílica gel 60Å (tamanho de partícula 0,063-0,210 mm). Os sistemas eluentes usadas nas análises por CCD e em purificações por cromatografia *flash* são apresentadas como volume/volume. Para análise estrutural dos produtos obtidos, utilizaram-se técnicas de RMN-¹H e RMN-¹³C (Agilent Technologies. Modelos 500/54 e 400/54 Premium shielded), FTIR (BOMEN HARTMANN & BRAUN, modelo MB-102). Os espectros de massa de alta resolução (EMAR) foram registrados usando ionização por electrospray (IES-EM) (ion trap linear Híbrido - Orbitrap FT-EM e QqTOF/EM - Microtof - modelo QII).

Os deslocamentos químicos (δ) são referenciados em relação ao padrão interno TMS, tetrametilsilano (0,00 ppm). As constantes de acoplamento (J) são reportadas em Hz. As multiplicidades são apresentadas como: singleto(s), duplete (d), tripleto (t), multiplete (m); duplo duplete (dd); duplo duplo dubleto (ddd). Os deslocamentos químicos para RMN (δ) são dados a partir de CDCl₃ (RMN- ¹³C, 77.0 ppm e RMN-¹H, 7.25 ppm) ou CD₃OD (RMN- ¹³C, 47.6 ppm e RMN-¹H, 3.29 ppm) ou (CD₃)₂SO (RMN- ¹³C, 39.9 ppm e RMN-¹H, 2.50 ppm). Os dados FIDs foram tratados utilizando os *Softwares MestreNova 6.0* (para tratamento de espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C) e *ACD Labs 6.0* (para tratamento de espectros de infravermelho).

5.1. Preparação do reagente de olefinação: Reagente de Horner-Wadsworth-Emmons.

5.1.1 Reação de Michaelis-Becker

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 30 mL de diclorometano seco, difenilfosfito **2** (1.0 eq., 5.76 mL, 30,0 mmol) sob atmosfera de argônio 0 °C. A essa solução adicionou-se bromo acetato de benzila **3** (1 eq., 4.71 mL, 30,0 mmol) e trietilamina seca (1,4 eq., 5.91 mL, 42 mmol). A mistura agitou-se a 0°C por 15 minutos e a temperatura ambiente por 2 horas. Ao termino da reação, adicionou-se água (45 mL) e a mistura extraiu-se com uma mistura de solvente hexano:acetato de etila (3:1) (3x90 mL). A fase orgânica foi lavada com água (90 mL) e com solução saturada de NaCl (90 mL), seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado sobre pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia flash, usando como sistema eluente (hexano:acetato de etila = 7:3), para fornecer o composto **4** como um óleo incolor, com um rendimento de 40%.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,40 – 7,13 (m, 15H), 5,21 (s, 2H), 3,31 (d, $^2J_{\text{C,P}}$ = 21,6 Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 164,7; 164,6; 150,0; 149,9; 135,0; 129,8; 129,8; 128,6; 128,48; 128,47; 125,5; 125,5; 120,6; 120,6; 67,7; 34,7; 33,3.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}): 3067; 3034; 2982; 2938; 1740; 1591; 1491; 1288; 1113; 945; 766; 691; 496.

CCD: R_f = 0,33 (30% AcOEt/Hexano). Reveladores UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica.

5.1.2 Reação de hidrogenólise.

Em um balão de fundo redondo preparou-se uma solução (0,3M) do éster **4** (1.0 eq., 6.5 g, 17,00 mmol) em acetato de etila. A essa solução adicionou-se uma quantidade catalítica de Pd/C (10% em peso, 1.0 g). O balão esteve sob atmosfera de H₂ overnight. Ao término da reação, a mistura filtrou-se em celite com acetato de etila (Cuidado: A filtragem foi acompanhada com placa TLC, até remover todo o produto). A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ e o solvente retirou-se sob pressão reduzida. Não foi necessária a purificação do produto **5** que foi obtido como um sólido branco em 93% de rendimento.

RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD, ppm) δ 7,39 – 7,16 (m, 10H), 3,41 (d, ²J_{C,P} = 21,6 Hz, 2H).

RMN-¹³C (101 MHz, CD₃OD, ppm) δ 167,9; 167,8; 151,4; 151,3; 130,99; 130,98; 126,85; 126,84; 121,8; 121,8; 35,3, 33,9.

IR (pastilha KBr, cm⁻¹): 2963; 2920; 2592; 1732; 1587; 1489; 1456; 1422; 1194; 1182; 1155; 1070; 1024; 939; 907; 768; 692; 598; 494.

CCD: R_f=0,05 (30% AcOEt/Hexano). Reveladores UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica.

Pf: 155 °C

5.1.3 Preparação do diazofosfonato.

Em um balão de fundo redondo, que previamente se flambou na bomba de alto-vácuo, o composto **4** adicionou-se (1.0 eq., 6.0 g 20,48 mmol). Em seguida esse ácido coevaporou-se 3 vezes com 20 mL de tolueno seco para retirar a umidade. Após esse procedimento, o balão acoplou-se a um condensador de refluxo e em seguida o sistema foi mantido sob atmosfera de argônio. Adicionou-se clorofórmio seco (51.2 mL) e o sistema foi mantido sob agitação. Em seguida adicionou-se cloreto de oxalila (3.0 eq., 5.3 mL, 61.4 mmol) e o sistema manteve-se a refluxo sob agitação por 2 h. Após este período a solução concentrou-se em evaporador rotatório. O resíduo resultante solubilizou-se em THF seco (19.2 mL) e adicionou-se sobre uma solução de diazometano 0,4M (153 mL) a 0°C. Após o término da adição, o sistema manteve-se sob agitação por 2 horas. Após este período, o solvente removeu-se no evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelo que purificou-se por cromatografia flash, usando como sistema eluente (éter:hexano = 8:2), para fornecer o composto **5** como um sólido amarelo, com um rendimento de 40%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7,38 – 7,18 (m, 10H), 5.69 (s, 1H); 3,26 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 21,9$ Hz, 2H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 183,55; 183,51; 150,0; 149,87; 129,91; 129,90; 125,67; 125,66; 120,7; 120,6; 57,1; 40,4; 39,3.

IR (Pastilha KBr, cm^{-1}) 3059; 2359; 2106; 1630; 1589; 1489; 1364; 1265; 1190; 947; 768; 689; 505.

CCD: $R_f=0,18$ (33,3% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Pf: 70 °C

5.2 Rota para a síntese do intermediário indólico-piperídico.

5.2.1 Reação de Esterificação.

Em um balão de fundo redondo adicionou-se L-Triptofano **6** (1.0 eq., 2.0 g, 9.8 mmol), em seguida acoplou-se em um condensador de refluxo sob atmosfera de argônio. Posteriormente foi adicionado metanol seco (100.0 mL). Depois foi adicionado gota a gota cloreto de tionila (SOCl_2) (2.8 eq., 2.0 mL, 27.2 mmol). Em seguida, a solução resultante foi aquecida a temperatura de refluxo por 6 h. O solvente retirou-se sob pressão reduzida. Depois co-evaporou-se com metanol 60 mL sob pressão reduzida para eliminar os resíduos de HCl, para fornecer o composto **7**, como um sólido branco e com um rendimento quantitativo.

RMN- ^1H (500 MHz, DMSO, ppm) δ 11,13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8,62 (s, 3H), 7,50 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 4,20 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,34 (dd, $J = 14,8$; 5,6 Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 14,9$; 6,7 Hz, 1H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, DMSO, ppm) δ 169,8; 136,3; 127,0; 125,1; 121,3; 118,7; 118,1; 111,7; 106,4; 52,8; 52,7; 26,2.

IR (Pastilha de KBr, cm^{-1}): 3289; 2999; 2951; 2696; 2600; 2018; 1749; 1578; 1491; 1491; 1437; 1350; 1287; 1229; 1107; 731; 426.

CCD: $R_f = 0,63$ (30% AcOEt/Metanol. UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Pf: 235 °C

5.2.2 Reação de proteção com Boc.

Em um balão de fundo redondo, o composto **7** (1.0 eq., 2.57 g, 10.0 mmol) solubilizou-se em uma mistura de 30.8 mL THF:H₂O (2:1). Depois Na_2CO_3 (1.0 eq., 1.08g, 10.19 mmol) adicionou-se em pequenas porções. Em seguida $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.0 eq., 4.36 g, 20.00 mmol) adicionou-se a 0°C e agitou-se por 2 horas. Depois desse tempo, a fase orgânica extraiu-se com 150 mL AcOEt e lavou-se com uma solução de NH_4Cl , água, solução saturada de NaCl e posteriormente secada com Na_2SO_4 . O solvente removeu-se sob pressão reduzida. Em um balão de fundo redondo, o produto concentrado adicionou-se DMAP (0.5 eq., 0.61g, 10.00 mmol) e $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.0 eq., 6.54 g, 30.00 mmol) sob atmosfera de argônio, em seguida adicionou-se acetonitrila seca (33.0 mL) e agitou-se a temperatura ambiente por 14h. Posteriormente a mistura da reação evaporou-se sob pressão reduzida e purificada mediante cromatografia flash, usando como sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 1:1), para fornecer o composto **8** como um óleo amarelo e com rendimento quantitativo.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H); 7,25-7,21 (m, 1H), 5,21 (dd; $J = 10,2; 4,8$ Hz; 1H);

3,77 (s; 3H); 3.53 (ddd, $J = 14,9; 4,8; 1,0$ Hz, 1H), 3,37 (ddd, $J = 15,0; 10,2; 0,6$ Hz, 1H); 1,65 (s; 9H); 1,33 (s; 18H).

RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 170,8; 151,7; 149,5; 135,4; 130,5; 124,3; 124,2; 122,5; 118,9; 116,4; 115,2; 83,3; 82,9; 58,2; 52,3; 28,1; 27,7; 25,5.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}): 3373; 2978; 2934; 2110; 1732; 1713; 1611; 1393; 1308; 1204; 1086; 1047; 1018; 937; 856; 768; 746; 594; 424.

CCD: $R_f = 0,60$ (33,3% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.3 Reação de desproteção seletiva.

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se o composto **8** (1.0 eq., 1.5 g, 2.90 mmol) e perclorato de magnésio ($\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$) (0.17 eq., 37.5 mg, 0.17 mmol). O balão acoplou-se a um condensador de refluxo sob atmosfera de argônio. Posteriormente adicionou-se acetonitrila seca (37.5 mL) e manteve-se em refluxo por 2.5 h. Em seguida a mistura da reação evaporou-se sob pressão reduzida e purificou-se mediante cromatografia flash, usando o sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 2:1), para fornecer o composto **9**, como um óleo levemente amarelado e com rendimento de 85%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,11 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,68-

4,62 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (dd, $J = 14,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J = 14,7; 5,5$ Hz, 1H), 1,70-1,60 (m, 9H), 1,48-1,28 (s, 9H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 172,3; 155,1; 149,6; 135,3; 130,6; 124,5; 124,1; 122,5; 118,9; 115,2; 115,0; 83,6; 79,9; 53,7; 52,3; 28,3; 28,2; 27,8.

IR (Filme sobre janela de silício, cm^{-1}) 3370; 2980; 2936; 1796; 1736; 1701; 1454; 1258; 1159; 1084; 1084; 1016; 964; 854; 764; 671; 583; 467.

CCD: $R_f = 0,53$ (33,3% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.4 Reação de redução.

Em um balão de fundo redondo adicionaram-se o composto **9** (1.0 eq., 1.27g, 3.0 mmol) e NaBH_4 (2.0 eq., 226 mg 6.0 mmol). Depois se acoplou em um condensador de refluxo sob atmosfera de argônio. Posteriormente adicionou-se etanol seco (14.0 mL) e manteve-se a refluxo por 1 hora. Em seguida a mistura da reação evaporou-se sob pressão reduzida e depois se purificou mediante cromatografia flash, usando o sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 2:1), para fornecer **10**, como um óleo fracamente amarelado e com rendimento de 68%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 8,13 (d; $J = 5,9$ Hz; 1H); 7,61 (d; $J = 7,7$ Hz; 1H); 7,44 (s; 1H); 7,34 – 7,29 (m; 1H); 7,27 – 7,22 (m; 1H), 4,87-4,81 (m; 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 10,9; 3,8$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,9; 5,1$ Hz, 1H), 2,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 156,1; 149,7; 135,5; 130,6; 124,5; 123,8; 122,6; 119,1; 116,7; 115,2; 83,6; 79,7; 64,5; 52,4; 28,4; 28,2; 26,8.

IR (filme sobre janela de silício, cm⁻¹) 3437; 3339; 2978; 2934; 1734; 1522; 1456; 1369; 1256; 1161; 1088; 856; 768; 746.

CCD: R_f = 0,35 (33,3% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.2.5 Reação de oxidação de Swen.

A uma solução de cloreto de oxalila (1.12 eq., 193 µL, 2.2 mmol) em diclorometano (9,6 mL) resfriou-se a -78°C e adicionou-se lentamente DMSO (2.2 eq., 322 µL, 4.32 mmol) em diclorometano (0.5 mL) sob atmosfera de argônio. A mistura resultante agitou-se a -78°C durante 45 minutos. Após esse período, o composto **10** (1.0 eq., 795 mg, 2.0 mmol) adicionou-se lentamente e a reação manteve-se na mesma temperatura por mais 2 h. Então a trietilamina (5.0 eq., 1,34 mL, 9.6 mmol) adicionou-se. Após 1 hora a -78°C, a reação manteve-se a temperatura ambiente e agitou-se durante 20 minutos. Após este período, adicionou-se uma solução 1M de HCl (8.1 mL). A fase aquosa extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), as fases orgânicas combinaram-se e lavaram-se com solução de NaHCO₃ (20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (20 mL). Depois secaram-se com Na₂SO₄ e filtraram-se. O solvente removeu-se sob pressão reduzida, para fornecer o composto **11**, como um óleo amarelado e com rendimento de 87 %.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 9,66 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 5,25-5,15 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 1,65 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 199,5; 155,4; 149,5; 135,5; 130,3; 124,7; 124,2; 122,7; 119,0; 115,3; 114,8; 83,8; 80,3; 59,6; 28,3; 28,2; 25,1.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm⁻¹) 3370; 2978; 2932; 2359; 2110; 1734; 1506; 1369; 1256; 1159; 1088; 1016; 856; 746.

CCD: R_f = 0,50 (33,3% AcOEt/Hexano). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.3 Reação de Horner-Wadsworth-Emmons.

Em um balão de fundo redondo de 125 mL previamente flambado em alto-vácuo, adicionou-se t-BuOK (1.1 eq., 213 mg 1,91 mmol) sob atmosfera de argônio. Posteriormente adicionou-se de THF seco (6.1 mL), e a suspensão resultante resfriou-se a 0°C. Em seguida uma solução 0,05 M do diazofosfonato **5** (1.0 eq., 550 mg, 1.74 mmol) em THF adicionou-se e agitou-se a solução por 10 minutos. Após este período, a solução resfriou-se a -78°C e adicionou-se lentamente uma solução 0,2 M do composto **11** (1.0 eq., 674 mg, 1.74 mmol) em THF seco. Após a adição, o sistema manteve-se sob agitação nesta temperatura por 1 hora e depois a 0°C 1 hora. Terminado este período adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (40 mL), e em seguida extraiu-se a fase aquosa com

AcOEt (3x50 mL). As fases orgânicas combinaram-se, lavaram-se com água (50 mL), solução saturada de NaCl (50 mL), secaram-se com Na₂SO₄ e evaporaram-se sob pressão reduzida. O óleo resultante purificou-se por cromatografia *flash* com um sistema eluente (hexano : acetato de etila = 2:1) para separar, impurezas e o aldeído **11** sobranete (110 mg), para fornecer o composto **12** Z:E com rendimento de 74 % . Depois a mistura de olefinas separou-se mediante cromatografia flash, com um sistema eluente (clorofórmio: éter etílico =6:1), para fornecer **12**, com uma proporção de Z:E= 10:1.

RMN Z-(400 MHz CDCl₃, ppm) δ 8,12 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34–7,29 (m, 1H), 7,29–7,24 (m; 1H); 6,20-6,00 (m, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,48 – 5,28 (m, 2H), 5,15-4,95 (m, 1H), 3,15 (dd, *J* = 14,4; 5,0 Hz, 1H), 3,10-2,96 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,37 (s, 9H).

RMN-¹³C Z-(101 MHz, CDCl₃, ppm) δ 184,8; 155,4; 149,7; 147,4; 135,6; 130,6; 124,8; 124,4; 124,1; 122,6; 119,7; 116,3; 115,1, 83,5; 79,4; 49,5; 29,6; 28,3, 28,2.

IR Z-(filme líquido sobre janela de silício cm⁻¹) 3410; 2980; 2932; 2100; 1732; 1643; 1508; 1454; 1369; 1342; 1256; 1159; 1086; 1015; 856; 768; 748.

EMAR (Isômero Z) C₂₄H₃₀N₄O₅Na⁺: [M + Na]⁺ 477,21084, encontrado ,477,20905.

CCD: R_f =0,13 (14% Éter/Cloroformo). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

RMN-¹H E-(500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,13 (d, *J* = 6,6 Hz; 1H), 7,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 6,78 (dd, *J* = 15,6; 4,9 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,74-4,59 (m, 2H), 2,99 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

RMN-¹³C E-(126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 183,9; 155,0; 149,6; 143,2, 135,5; 130,3; 126,9; 124,6; 124,1; 122,6; 119,0; 115,4; 115,3; 83,7; 79,9; 55,8; 29,7; 28,3; 28,2.

IR E-(filme líquido sobre janela de silício cm⁻¹) 3356; 2978; 2928; 2104; 1736; 1655; 1605; 1452; 1369; 1256; 1159; 1086; 1016; 970; 856; 768; 746; 592.

EMAR (isômero E) C₂₄H₃₀N₄O₅Na⁺: [M + Na]⁺ 477,21084, encontrado ,477,20874.

CCD: R_f =0,35 (14% Éter/Cloroformo). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.4 Reação de inserção N-H intramolecular.

Em um balão de fundo redondo de 15 mL previamente flambado em alto-vácuo, adicionaram-se o composto **12** (1.0 eq., 125 mg, 0.28 mmol) e benzeno seco (5.6 mL, 0.05 M). Acoplou-se a um condensador de refluxo a solução e manteve-se a refluxo. Após o início do refluxo, adicionou-se acetilacetato de cobre Cu(acac)₂ (0.1 eq., 7.3 mg, 0.028 mmol). Depois de 1 min, a reação resfriou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Posteriormente o produto bruto purificou-se por cromatografia flash, usando como sistema eluente (hexano : acetato de etila = 2:1), para fornecer **13**, como um óleo amarelo e com rendimento de 40%.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 8,13 (s, 1H), 7,69-7,52 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 10,4; 5,0 Hz, 1H), 6,13 (d,

$J = 10,6$ Hz, 1H), 5,23–4,39 (m, 2H), 3,75–3,55 (m, 1H), 3,20–3,05 (s, 2H), 1,67 (s, 9H), 1,56–1,23 (m, 9H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 193,1; 153,8; 150,9; 149,5; 135,5; 130,2; 127,0; 124,7; 124,1; 122,7; 119,1; 118,7; 115,4; 83,8; 81,1; 52,4; 51,6; 49,7; 48,0; 28,2; 27,7.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}) 3445; 2978; 2932; 1734; 1697; 1454; 1369; 1256; 1159; 1084; 1016; 978; 893; 856; 766; 746; 648.

EMAR $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 449,20469, encontrado ,449,20383.

CCD: $R_f = 0,63$ (Hexano/Acetato de etila = 2:1). UV e permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.5 Preparação do núcleo indólico substituído na posição 4.

5.5.1 Esterificação e proteção do ácido L-Glutâmico.

Em um balão de fundo redondo, o ácido L-glutâmico **13-G** (1.0 eq., 5.0 g, 34.0 mmol) e metanol seco (35 mL) adicionaram-se sob atmosfera de argônio. Posteriormente o cloreto de tionila (2.0 eq., 5.0 mL, 68.0 mmol) recentemente destilada a 0°C adicionou-se. A mistura da reação agitou-se a temperatura ambiente por 2 horas e manteve-se a refluxo overnight. Terminado o período, o solvente evaporou-se sob pressão reduzida e depois co-evaporou-se com metanol (3x20 mL), para fornecer o produto bruto como um óleo. Uma solução do óleo em THF seco (100 mL) adicionaram-se trietilamina seca (2.1 eq., 10.0 mL, 73 mmol) e

uma solução de Boc_2O (2.4 eq., 8.9 g, 80 mmol) em THF (60 mL) a 0 °C, sob atmosfera de argônio. A mistura da reação agitou-se a temperatura ambiente overnight. Depois de completa a reação, o solvente evaporou-se sob pressão reduzida e o resíduo particionou-se entre AcOEt (100 mL) e água (100 mL). A fase aquosa extraiu-se com AcOEt (2x80 mL) e a fase orgânica lavou-se com uma solução de 3% de HCl (80 mL), solução saturada de NaHCO_3 (80 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL) e secado com Na_2SO_4 . Finalmente evaporou-se sob pressão reduzida, para fornecer o composto **14** como um óleo transparente e com rendimento de 80%.

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm) 5,17-5,05 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2,47 – 2.32 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 173,1; 172,6; 155,3; 80,0; 52,8; 52,4; 51,7; 28,2; 27,8; 27,4.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}) 3373; 2980; 2955; 1809; 1749; 1717; 1518; 1439; 1369; 1254; 1213; 1121; 1070; 1028; 988; 847; 779; 664; 463.

CCD: $R_f = 0,60$ (30% AcOEt/Metanol). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.5.2 Reação de proteção (segunda) com Boc.

Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se o composto **14** (1.0 eq., 5.0 g, 18,2 mmol), DMAP (0.2 eq., 413 mg, 3.4 mmol) e acetonitrila (53.6 mL). Em

seguida adicionou-se uma solução de Boc_2O (2.0 eq., 8.0 g, 36.8 mmol) em acetonitrila (23.0 mL) e manteve-se sob atmosfera de argônio. A mistura da reação agitou-se a temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, o solvente evaporou-se sob pressão reduzida. O resíduo purificou-se por cromatografia flash, usando como sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 7:3), para fornecer o composto **15**, como um óleo levemente verdoso (vira lentamente até ser um sólido) com um rendimento de 86 %.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) 4,93 (dd, $J = 9,6; 5,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,51 – 2,33 (m, 3H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1.48 (s, 18H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 173,1; 170,8; 151,9; 83,3; 57,3; 52,2; 51,6; 30,6; 27,9; 25,2.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}) 3449; 2988; 2955; 1780; 1757; 1734; 1435; 1371; 1302; 1223; 1171; 1140; 1092; 986; 905; 856; 787; 669; 573.

CCD: $R_f = 0,70$ (30% AcOEt /Metanol). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Pf: 60 °C

5.5.3 Redução seletiva do diester.

Em um balão de fundo redondo adicionaram-se o composto **15** (1.0 eq., 400 mg, 1.07 mmol) e éter seco (10.5 mL), sob atmosfera de argônio. Em seguida esta solução resfriou-se até -78 °C e depois foi adicionado DIBAL 1M (1.1 eq., 1.2 mL, 1.16 mmol). A reação manteve-se por 30 minutos. Após adicionou-se água (6.7

eq., 0.13 mL, 7.2 mmol), depois agitou-se por 30 minutos. Após esse período, a mistura da reação filtrou-se em celite, usando AcOEt (100 mL). Depois da filtragem, o solvente evaporou-se sob pressão reduzida, obtendo um resíduo. Este último dissolveu-se com metanol (3.6 mL) e NaBH₄ (1.0 eq., 41 mg, 1.08 mg), agitando-se a solução por 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente o solvente evaporou-se sob pressão reduzida. O material purificou-se mediante cromatografia flash, usando como sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 2:1), para fornecer o composto **16**, como um óleo transparente e com rendimento de 61 %.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 4.88 (dd, *J* = 9,1; 5,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,27 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 2H), 1,49 (s, 18H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 171,3; 152,2; 83,2; 62,3; 57,8; 52,2; 29,4; 28,0; 26,4.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm⁻¹) 3537; 2980; 2938; 2876; 1790; 1740; 1701; 1479; 1458; 1369; 1314; 1252; 1171; 1146; 1123; 997; 854; 783; 665.

CCD: R_f = 0,38 (50% AcOEt/Hexano). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

5.5.4 Reação de oxidação de Swern.

A uma solução de cloreto de oxalila (1.1 eq., 67 μL, 0.76 mmol) em diclorometano (3,3 mL) resfriou-se a -78°C e adicionou-se lentamente DMSO (2.2 eq., 112 μL, 1.50 mmol) em diclorometano (0.18 mL) sob atmosfera de argônio. A

mistura resultante agitou-se a -78°C durante 45 minutos. Após esse período, o composto **16** (1.0 eq., 245 mg, 0.71 mmol) adicionou-se lentamente e a reação manteve-se na mesma temperatura por 1.5 h. Adicionou-se trietilamina (5.0 eq., 0.47 mL, 3.3 mmol). Após 1 hora a -78°C , a reação manteve-se a temperatura ambiente e agitou-se durante 20 minutos. Após este período adicionou-se uma solução 1M de HCl (2.8 mL). A fase aquosa extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL), as fases orgânica combinaram-se e lavaram-se com solução de NaHCO_3 (20 mL), solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secaram-se com Na_2SO_4 , filtraram-se. O solvente retirou-se sob pressão reduzida, para fornecer **17**, como um óleo transparente e com rendimento de 71 %.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 9,77 (s; 1H); 4,89 (dd; $J = 9,4; 5,1$ Hz; 1H); 3,72 (d; 3H); 2,68 – 2,09 (m; 4H); 1,50 (s; 18H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 200,9; 170,7; 151,9; 83,4; 57,3; 52,2; 40,5; 27,9; 22,5.

IR (filme líquido sobre janela de silício cm^{-1}) 2982; 2955; 2725; 1794; 1701; 1479; 1476; 1369; 1298; 1273; 1274; 1171; 1146; 1121; 1016; 854; 785; 766.

CCD: $R_f = 0,70$ (33% AcOEt/Hexano). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores

5.5.5 Reação de iodação aromática.

Em um erlenmeyer adicionaram-se nitrito de sódio (NaNO_2) (1.1 eq., 1.66 g, 24.0 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) (18 mL) em pequenas porções. Em seguida agitou-se e aqueceu-se a 70°C até solubilização total do sólido. A

solução resultante manteve-se debaixo de 40 °C e em agitação. Em seguida adicionou-se lentamente uma solução de 2,6 dinitroanilina **18** (1.0 eq., 4.00 g, 22.0 mmol) em AcOH (44 mL), tendo muito cuidado que a temperatura não ultrapassar 40 °C. Depois da adição, a agitação manteve-se por 30 min. Posteriormente esta solução adicionou-se a uma solução de iodeto de potássio (KI) (1 eq., 4.00 g, 24.00 mmol) em água (40 mL) a 70 °C. A mistura resultante agitou-se por 15 minutos, enquanto colocou-se um fluxo de ar, acima da superfície da solução para tirar o iodo sublimado. Em seguida, a solução adicionou-se 400 mL de água. O material filtrou-se, lavou-se com água e secou-se em bomba de vácuo, fornecendo o composto **19**, como um sólido amarelo e com rendimento de 78 %.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,85 (d; J = 8,0 Hz; 2H); 7,69 – 7,65 (m; 1H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 156,2; 130,4; 126,8; 80,1.

IR (Pastilha KBr, cm⁻¹) 3088; 1584; 1368; 1348; 1285; 1198; 1144; 1026; 907; 816; 741; 708; 592; 467.

CCD: R_f =0,42 (33% AcOEt/Hexano). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Pf: 130 °C.

5.5.6. Reação de redução do grupo nitro.

Em um balão de fundo redondo adicionou-se o composto **19** (1 eq., 500 mg, 1.70 mmol) e AcOH (5.2 mL), depois acoplou-se em um condensador de refluxo

sob atmosfera de argônio. A solução resultante aqueceu-se até 110 °C, em seguida adicionou-se ferro em pó (3.0 eq., 286 mg, 5.10 mmol) em pequenas porções. A mistura manteve-se a refluxo com agitação vigorosa por 2.5 h. Depois esta solução resfriou-se e adicionou-se água (150 mL). O produto extraiu-se com DCM (3x100 mL), a fase orgânica secou-se com Na₂SO₄ e o solvente evaporou-se sob pressão reduzida para produzir um sólido. O produto bruto purificou-se por cromatografia flash, usando como sistema eluente (Hexano: Acetato de etila = 2:1), para fornecer o composto **20**, como um sólido alaranjado e com um rendimento de 61 %.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ 7,21 (t; *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 – 7,04 (m; 1H), 6,91 – 6,88 (m, 1H), 4,58 (s, 2H).

RMN-¹³C (126 MHz, CDCl₃, ppm) δ 155,1; 149,1; 129,4; 117,0; 114,2; 75,0.

IR (Pastilha KBr, cm⁻¹) 3460; 3366; 1618; 1514; 1460; 1352; 1302; 1196; 1163; 1011; 818; 793; 733; 698.

CCD: R_f = 0,31 (33% AcOEt/Hexano). Permanganato de potássio em solução aquosa básica como reveladores.

Pf: 90 °C.

5.5.7 Reação de acoplamento: Reação de Heck.

Em um balão de fundo redondo adicionaram-se os compostos **20** (2.0 eq., 396mg, 1.5 mmol), **17** (1eq., 259 mg, 0.75 mmol), DABCO (3 eq., 495 mg, 2.25

mmol), DMF (4.0 mL). A solução formada degasificou-se por 20 min. Depois se adicionou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (17 mg, 0.08 mmol) sob atmosfera de argônio e posteriormente aquecida a 80 °C por 12 h. A mistura da reação resfriou-se a temperatura ambiente e diluiu-se com água. Em seguida realizou-se uma extração com AcOEt. A fase orgânica lavou-se com solução saturada de NaCl e secou-se com Na_2SO_4 . Posteriormente o solvente evaporou-se sob pressão reduzida e o sólido resultante purificou-se com cromatografia flash, para fornecer o composto **21**, como um sólido alaranjado com um rendimento de 20%.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,26 (s; 1H); 7,97-7,94 (m; 1H); 7,75-7,72 (m; 1H); 7,17 (t; $J = 8,0$ Hz; 1H); 7,13 (d; $J = 2,6$ Hz; 1H); 3,80 (s, 3H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 3,32-3,25 (m; 1H); 1,21 (s; 18H).

6. Referências bibliográficas

- 1 HESSE, M. **Alkaloids**: Nature's curse or blessing. New York: John Wiley, 2002. 1-84 p.
- 2 ROBERTS, M.; WINK, M. **Alkaloids, biochemistry, ecology and medicinal Applications**. Plenum Press. New York, 1998. 11-13 p.
- 3 MOSS, G. P.; SMITH, P. A. S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n. 8-9, p. 1307-1375, 1995.
- 4 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products**: A biosynthetic approach. 2nd Edition. New York: John Wiley, 2002. 292 p.
- 5 WALLWEY, C.; LI, S. M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes. **Natural Products Reports**, v 28, p. 496, 2011.
- 6 SCHIFF, P. Ergot and its alkaloids. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 8, Article 98, 2006.
- 7 Schöpke, T.; Moritz, E. **Koehler's medicinal plants**. 2013. Disponível em: <<http://pharm1.pharmazie.uni-greifswald.de/allgemei/koehler/koeh-eng.htm>>. Acesso em: 04 abr. 2014.
- 8 KORNFIELD, E.; WOODWARD, R. The total synthesis of lysergic acid. **Journal American Chemistry Society**, v. 78, p. 3087-3114, 1956
- 9 LIU, Q.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Organic Letters**, v. 13, n. 18, p. 4810-4810, 2011.
- 10 RAMAGE, R.; COULTON, S. A new synthetic route to ($\pm$) lysergic acid. **Tetrahedron**, v. 37, p. 157-164, 1981.
- 11 REBEK, J.; SHUE, Y. Synthesis of ergot alkaloids from tryptophan. **Journal American Chemistry Society**, v. 106, p. 1813-1819, 1984.
- 12 CACCHI, S.; ORTAR, G. A concise, palladium-catalyzed approach to ($\pm$) lysergic acid. **Tetrahedron**, v. 19, p. 3117-3120, 1988.
- 13 MOLDVAI, I.; SZANTAY, C. Enantioefficient synthesis of α -ergocryptine: First direct synthesis of (+)-lysergic acid. **Journal Organic Chemistry**, v. 69, p. 5993-6000, 2004.
- 14 HENDRICKSON, J.; WANG, J. A new synthesis of lysergic acid. **Organic Letters**, v. 6, n. 1, p. 3-6, 2004.

- 15 INUKI, S.; OHNO, H. Total synthesis of ($\pm$)-lysergic acid, lysergol and Isolysergol by Palladium-catalyzed domino cyclization of amino allenes bearing a bromoindolyl group. **Organic Letters**, v. 10, n. 22, p. 5239-5242, 2008.
- 16 INUKI, S.; OHNO, H. Enantioselective total synthesis of (+)-lysergic acid, (+)-lysergol and (+)-Isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of allenes bearing a bromoindolyl group. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 2072-2083, 2011.
- 17 IWATA, A.; OHNO, H. Formal total synthesis of (+)- lysergic acid via Zn(II)-mediated regioselective ring-opening reduction of 2-alkynyl-3-indolyloxirane. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 5506-5512, 2011.
- 18 UMEZAKI, S.; FUKUYAMA, T. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Organic Letters**, v. 15, n. 16, p. 4230-4233, 2013.
- 19 LIU, Q.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Journal Organic Chemistry**, v. 78, p. 10885-10893, 2013.
- 20 PINHO, V.; BURTOLOSO, A. Preparation of α,β -unsaturated diazoketones employing a Horner-Wadsworth-Emmons. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 289-292, 2011.
- 21 ROSSET, I.; BURTOLOSO, A. Preparation of α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. **Journal Organic Chemistry**, v. 78, p. 9464-9470, 2013.
- 22 PINHO, V.; BURTOLOSO, A. Total synthesis of (-)-Indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketones. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 876-878, 2012.
- 23 BERNARDIM, B.; BURTOLOSO, A. α,β -Unsaturated Diazoketones as Platforms in the Asymmetric Synthesis on Hidroxylated Alkaloids. Total synthesis of 1-Deoxy-8, 8a-diepicastanospermine and 1,6-Dideoxyepicastanospermine and formal synthesis of pumiliotoxin 251D. **Journal Organic Chemistry**, v. 77, p. 9926-9931, 2012.
- 24 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. **Organic chemistry**. New York: Oxford University Press, 2000. 1057 p.
- 25 BERNARDIM, Barbara. **Síntese de Indolizidinas e Quinolizidinas Diidroxiladas a partir de Diazocetonas α,β -Insaturadas**. 2012. 54 f. Tese (Mestrado em Química orgânica e biológica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de Sao Paulo, São Carlos. 2012.
- 26 APPLETON D.; BABCOCK R.; COPP B. Novel tryptophan-derived dipeptides and bioactive metabolites from the sea hare *Aplysia dactylomela*. **Tetrahedron**, v. 57, p. 10181-10189, 2001.

- 27 CRICH D.; BANERJEE, A. Expedient Synthesis of threo- β -hydroxy- α -amino acid derivatives: phenylalanine, tyrosine, histidine and tryptophan. **Journal Organic Chemistry**, v.71, p. 7106-7109. 2006.
- 28 HERNANDEZ, J. N.; RAMIREZ, M. A; MARTIN, V. A new selective cleavage of *N,N*-dicarbomoyl—protected amines using lithium bromide. **Journal Organic Chemistry**, v. 68, p. 743-746, 2003.
- 29 XU, Z.; ZHANG, F.; ZHANG, L.; JIA Y. Total synthesis of (-)-Indolactam V. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 9, p. 2512-2517, 2012.
- 30 STILL, W.C.; GENNARI, C. Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the Horner-Emmons olefination. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 41, p. 4405–4408, 1983.
- 31 ANDO, K. Practical synthesis of Z-unsaturated esters by using a new Horner-Emmons reagent, ethyl diphenylphosphonoacetate. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 23, p. 4105–4108, 1995.
- 32 KURTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. Oxford: Elsevier Inc. 2005. 125 p.
- 33 GILLINGHAM, D.; FEI, N. Catalytic X-H insertion reactions based on carbenoids. **Chemical Society Reviews**, v. 42, p. 4918-4931, 2013.
- 34 DOYLE, M. Catalytic methods for metal carbene transformations. **Chemical Review**, v. 86, p. 919-939. 1986.
- 35 GOSWAMI, K.; PAUL, S.; BUGDE, S.; SINHA, S. Synthesis of optically active homotryptophan and its oxygen and sulfur analogues. **Tetrahedron**, v. 68, p. 280-286, 2012.
- 36 ARDÁ, A.; SOENGAS, R.; ISABEL NIETO, M.; JIMENEZ, C.; RODRÍGUEZ, J. Total synthesis of (-)-dysithiazolamide. **Organic Letters**, v. 10, n. 11, p. 2175-2178, 2008.
- 37 KIRIHATA, M.; ASANO, T.; HATTORI, U.; UEHARA, K.; KUSAKA, S. **Optically active α -amino acid into which BSH is introduced and method for synthesizing the same**. US n. 8,431,738 B2, 30 abr. 2013.
- 38 SIENKOWSKA, M.; BENIN, V.; KASZYNSKI, P. Preparation and NMR Analysis of 2,6 heterodifunctional halobenzenes as precursors for substituted biphenyls. **Tetrahedron**, v. 56, p. 165-173, 2000.
- 39 JONES, M.; HAMILTON, A. Designed molecular switches: controlling the conformation of benzamido-diphenylacetylenes. **Organic Letters**, v. 12, n. 16, p. 3651-3653. 2010.
- 40 JIA, Y.; ZHU, J. Palladium-catalyzed, modular synthesis of highly functionalized

indoles and tryptophans by direct annulation of substituted o-haloanilines and aldehydes.

Journal Organic Chemistry, v. 71, p. 7826-7834, 2006.

41 XU, Z.; HU, W.; LIU, Q.; ZHANG L.; JIA, Y. Total synthesis of clavicipitic acid and aurantioclavine: stereochemistry of clavicipitic acid revisited. **Journal Organic**

Chemistry, v. 62, p. 2676-2677, 2010.

42 CHEN, C.; LIEBERMAN, D. Syntheses of indoles via a palladium-catalyzed annulation between Iodoanilines and ketones. **Journal Organic Chemistry**, v. 62, p. 2676-2677,

1997.

7. Anexos.

Este anexo contém os espectros de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e IR, para todos os compostos sintetizados neste trabalho. Adicionalmente, contém as análises de espectrometria de massas de alta resolução para os compostos inéditos (compostos **12-E**, **12-Z** e **13**).

ESPECTRO: RMN-¹H
 FREQUÊNCIA: 400 MHz
 SOLVENTE: CD₃OD
 COMPOSTO: 5

Eds20z_140620113801 #4 RT: 0.14 AV: 1 NL: 1.51E10
T: FTMS +p ESIFull.ms [420.00-490.00]

Eds20e_140620113801 #2 RT: 0.05 AV: 1 NL: 3.45E9
T: FTMS + p ESI Full ms [420.00-490.00]

Eds21_140620113801 #2 RT: 0.05 AV: 1 NL: 1.53E10
T: FTMS + p ESIFull.ms [420.00-490.00]

ESPECTRO: RMN-¹H
 FREQUÊNCIA: 500 MHz
 SOLVENTE: CDCl₃
 COMPOSTO: 20

|||

}