UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS

Edson Emilio Garambel Vilca

ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DIASTEROSSELETIVA DO (+)-LISERGOL E (+)-ÁCIDO LISÉRGICO, A PARTIR DE DIAZOCETONAS α,β-INSATURADAS

Tese apresentada ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Química Orgânica e Biológica

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

São Carlos

2022

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

Assinatura:
Data:

Ficha Catalográfica elaborada pela Seção de Referência e Atendimento ao Usuário do SBI/IQSC

Vilca, Edson Emilio Garambel
Estudos visando a síntese total diasterosseletiva do (+)-lisergol e (+)-ácido lisérgico, a partir de diazocetonas gama e beta-insaturadas / Edson Emilio Garambel Vilca. — São Carlos, 2022.
183 f.

Tese (Doutorado em Química Orgânica e Biológica) — Instituto de Química de São Carlos / Universidade de São Paulo, 2022.
Edição revisada

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

1. Síntese orgânica. I. Título.

Wilneide do Carmo Marchi Maiorano - CRB: 3978/8

*Ao meu filho **Joan Francisco**, que me ensinou que por maior*

e grande seja a dificuldade e oposição do mundo

temos a esperança e convicção de vencer.

Agradecimentos

Primeiramente, eu gostaria de agradecer aos meus amados pais, Marcela e Emilio, em especial a minha mãe, pelos bons ensinamentos, dedicação e sacrifícios que tiveram que fazer ao longo da minha existência, já que justificam minha posição na vida neste momento. Agradeço também aos meus pais políticos Graciela e Ramón, pela ajuda e bons conselhos que me ajudaram emocional e financeiramente durante minha permanência no Brasil. Ademais agradecer a minha amada e queridíssima companheira deste sendeiro chamado Vida, Nataly, já que sem seu amor, compreensão e entusiasmo, não houvesse sido possível a realização do doutorado, e sem esquecer dos meus amados filhos Joan Francisco e Marcelo André que são minha maior motivação para poder avançar e atingir os meus objetivos na vida. Também agradecer aos bons amigos fora do laboratório que trouxeram boas vivencias no Brasil: Carlos, Wilner, Elisa, Charlie, Fiorella, Fábio, Miriam, Marcia e Tomoko que foi como uma segunda mãe. Além disso, faço ênfase de excelentes amigos, Juan Ramirez Valeriano e Graciela Untiveros Bermudez que forneceram sua confiança e apoio em momentos muito difíceis da minha vida académica.

Agradeço ao Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo que mediante o professor Antonio Burtoloso por me aceitar no seu grupo de pesquisa e me orientar ao longo do doutorado, sinceramente friso, pelos excelentes conselhos académicos fornecidos, pela enorme paciência que teve comigo e apesar de tudo, por acreditar academicamente em mim.

Aos colegas de Laboratório Warner Bruce Kover, que compartilharam momentos agradáveis durante o trabalho: Rafael Mafra, Isac, Patrícia, Anees, Gustavo, Barbara, Gabriela, Juliana, Meire, Nikolas, Rafael Gallo, Lucas, Camila, Clarice, Larisa, Eduardo, Tharik, Matheus, Alexander e Joao.

À Central de Análises Químicas e Instrumentais (CAQI) do IQSC, em especial Sylvanna e André, pelas análises de amostras realizadas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo fornecimento da bolsa de doutorado e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte ao grupo de pesquisa.

“Tengo deberes sagrados que cumplir y los cumpliré hasta quemar el último cartucho”

Francisco Bolognesi – 7 de junho de 1880

RESUMO

Os alcaloides ergolínicos são produtos naturais produzidos pelo fungo *Claviceps Purpurea*, estruturalmente possuem um esqueleto tetracíclico [6,5,6,6], sendo a ergolina a estrutura base. Por outro lado, cabe ressaltar que estes compostos apresentam um amplo espectro de atividade biológica, dentre eles pode-se mencionar: agentes antiprolactínicos, antiParkinson, vasodilatadores, entre outros. A atividade biológica significativa inspirou diferentes pesquisadores para realizar as sínteses totais destes produtos naturais, especialmente os alcaloides mais representativos (+)-ácido lisérgico e (+)-lisergol. Cabe mencionar que para o (+)-ácido lisérgico foram descritas 14 sínteses totais, compreendidas entre os anos 1956 até 2021 e 3 sínteses do (+)-lisergol, desde o ano 2010 até 2017. Pelos motivos anteriormente mencionados, a síntese total diasterosseletiva do (+)-lisergol resultou ser um alvo sintético atrativo para nosso grupo de pesquisa, já que no ano de 2013, uma metodologia para sintetizar dihidropiridin-3-onas foi desenvolvida pelo nosso grupo. Este estudo metodológico poderia ser um sólido suporte experimental, para poder sintetizar o esqueleto tetracíciclico dos alcaloides ergolínicos e posteriormente desenvolver a síntese do (+)-ácido lisérgico e (+)-lisergol. Os estudos preliminares foram avaliar 4 rotas sintéticas para a obtenção do intermediário chave (aminoaldehído derivado do L-4-halotriptófano), estas rotas foram: acoplamento cruzado de C-eletrofílicos, adição à carbonila (reação de um carbânion na posição 3 do núcleo indólico e aminoaldeído derivado da L-serina), a síntese de 4-bromotriptofano racêmico e abertura de aziridina, sendo esta última, a estratégia que resultou na obtenção do aminoaldehído derivado do L-4-halotriptófano. Posteriormente, etapas chaves como a Olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons, inserção N-H e reação de Heck Intramolecular foram utilizadas para sintetizar o intermediário tetracíclico (esqueleto base dos alcaloides ergolínicos) que, posteriormente foi o utilizado para continuar com a rota sintética, seguida de uma olefinação de Wittig que permitiu a síntese de uma olefina exocíclica. Cabe ressaltar que a o produto de Wittig foi obtido em 8 etapas, a partir de 4-iodoindol com um rendimento global de 2,1 %. Finalmente, o derivado da olefina exocíclica deixa um sólido precedente, para que outras pesquisas futuras, concluam a síntese total diasterosseletiva do (+)-lisergol e (+)-ácido lisérgico.

ABSTRACT

Ergot alkaloids are natural products produced by the fungus Claviceps Purpurea, they have a tetracyclic skeleton [6,5,6,6], where ergoline is basic structure. On the other hand, it is noteworthy that these compounds have a broad spectrum biological activity, among them we can mention: antiprolactin agents, antiParkinson, vasodilators, among others. The biological activity inspired different researchers to carry out the total synthesis of these natural products, especially the most representative alkaloids (+)-lysergic acid and (+)-lysergol. Since 1956 to 2021, 14 total syntheses of (+)-lysergic acid were reported and since 2010 to 2017, 3 total syntheses of (+)-lysergol were reported. For the reasons mentioned above, the total diasteroselective synthesis (+)-lisergol turned out to be an attractive synthetic target for our research group. In 2013, a methodology to synthesize dihydropyridin-3-ones was developed by our group, which could be a strong experimental support to synthesize the tetracyclic skeleton of ergot alkaloids and subsequently develop the synthesis of (+)-lysergic acid and (+)-lysergol. 4 synthetic routes to obtain the key intermediate (aminoaldehyde derived from L-4-halotryptophan) were tested: C-electrophilic cross-coupling, carbonyl addition (reaction of 3-position indolic core carbanion and L-serine derived aminoaldehyde), 4-bromotryptophan racemic synthesis and aziridine opening, where latter strategy was sucess in derivated L-4-halotryptophan synthesis. Subsequently, key steps such as Horner-Wadsworth-Emmons olefination, Cu-catalyzed NH insertion and Intramolecular Heck reaction were used to synthesize a tetracyclic intermediate (ergot alkaloids basic skeleton) which was later used to continue with the synthetic route, then a Wittig olefination allowed the synthesis of exocyclic olefin derivative. It is noteworthy that the Wittig product was obtained in 8 steps from 4-iodoindole with an 2.1 % overall yield. Finally, the exocyclic olefin derivative leaves a strong precedent for further research to complete the total diasteroselective synthesis of (+)-lysergol and (+)-lysergic acid.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1
1.1 DEFINIÇÃO DE ALCALOIDE 1
1.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ALCALOIDES: 2
1.3 ALCALOIDES ERGOLÍNICOS 3
1.3.1 DEFINIÇÃO 3
1.3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS 4
1.3.3 CLASSIFICAÇÃO 6
1.3.4 PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS 8
1.3.5 BIOSSÍNTESE 9
1.3.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA 10
1.3.7 PRECEDENTES DAS SÍNTESES DO (+)-LISERGOL E (+)-ÁCIDO LISÉRGICO 11
1.4. JUSTIFICATIVA DO PROJETO 19
2. OBJETIVOS 22
2.1 OBJETIVO GERAL 22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 22
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES 24
3.1 ROTA 1: ACOPLAMENTO CRUZADO DE C-ELETROFÍLICOS 24
3.2 ROTA 2: ADIÇÃO À CARBONILA 32
3.3 ROTA 3: ABERTURA DE AZIRIDINA 37
3.5 ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DO (+)-LISERGOL 47
3.6 PERSPECTIVAS DA PESQUISA 74
4. CONCLUSÕES: 24
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 24
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL: 85
6.1 ACOPLAMENTO CRUZADO DE C-ELETROFÍLICOS. 85
6.2 ADIÇÃO À CARBONILA. 89
6.3 SÍNTESES RACÊMICAS 96
6.4 ABERTURA DE AZIRIDINA 99
7. ANEXOS DE ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS 117

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Linha de tempo de definições do termo “alcaloide” 1
Figura 2. Exemplos de alguns alcaloides 1
Figura 3. Esqueleto base dos alcaloides ergolínicos (ergolina). 3
Figura 4. a) Centeio com esclerócio. b) Fungo *Claviceps purpurea*. 4
Figura 5 Classificação dos alcaloides ergolínicos e alguns exemplos. 7
Figura 6. A).Racemização do C-8 dos alcaloides ergolínicos. B) Estereoquímica do Anel D .8
Figura 7. Semelhança estrutural do núcleo ergolínico com receptores amina biogenéricos.10
.....10
Figura 8. Alcaloides ergolínicos utilizados em fármacos. 11
Figura 9 Espectro de RMN-1H do iodeto da serina 4 e atribuição de sinais. 26
Figura 10. Espectro de RMN-^{1}H do 3-iodo-4-bromoindol 3 e atribuição de sinais. 28
Figura 11. Espectro de RMN-^{1}H do derivado 3,4-dibromoindol 6 e atribuição de sinais. 35
Figura 12. Espectro de RMN-^{1}H da aziridina 10 e atribuição de sinais. 39
Figura 13. Espectro de RMN-^{1}H do 4-bromoindol e atribuição de sinais.....40
Figura 14. Espectro de RMN-^{1}H do composto 8 e atribuição de sinais. 41
Figura 15. Espectro de RMN-^{1}H do aminoaldeído chave 1 e atribuições de sinais. 46
Figura 16. Espectro de RMN-^{1}H da diazocetona α,β-insaturada 35 e atribuições de sinais..48
Figura 17. Espectro do intermediário indólico-piperidínico 36 e atribuição de sinais. 50
Figura 18. Espectro de RMN-^{1}H do composto 38 e atribuição de sinais. 56
Figura 19. Espectro de RMN-^{13}C do composto 38. 57
Figura 20. Resumo de espectros RMN-^{1}H do aminoaldeído, diazocetona α,β-insaturada, intermediário indólico-piperidínico e tetraciclo. 58
Figura 21. Espectro de RMN-^{1}H do fragmento 40 e atribuição de sinais. 63
Figura 22. Espectro de RMN-^{1}H do composto 41 e atribuição de sinais. 64
Figura 23. Espectro de RMN-^{1}H do aminoaldeído chave 44 e atribuição de sinais. 66
Figura 24. Espectro de RMN-^{1}H da diazocetona α,β-insaturada 45 e atribuição de sinais. ..67
Figura 25. Espectro de RMN-^{1}H do produto de inserção 46 e atribuição de sinais. 68
Figura 26. Espectro de RMN-^{1}H da olefina exocíclica 47 e atribuição de sinais. 72
Figura 27. Espectro de RMN-^{13}C da olefina exocíclica 47. 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos alcaloides segundo a estrutura do esqueleto básico.....2
Tabela 2. Condições para o acoplamento cruzado. 31
Tabela 3. Condições reacionais para a adição à carbonila.....36
Tabela 4. Otimização da reação de Heck Intramolecular. 54
Tabela 5. Características e /ou requisitos da reação de Heck.....59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Biossíntese do ácido lisérgico (DEWICK, 2003) 9
Esquema 2. Rotas sintéticas do (+)-ácido lisérgico reportadas na literatura A) Racêmicas, B) Assimétricas 12
Esquema 3. Sínteses do (+)-lisergol reportadas na literatura. 13
Esquema 4. Síntese total do (+)-lisergol descrita por Wertz e colaboradores (MILDE et al., 2017). 15
Esquema 5. Síntese total do (+)-ácido lisérgico. (LIU; JIA, 2011) 16
Esquema 6. Síntese total do (+)-ácido lisérgico.(UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013) 17
Esquema 7. Metodologia para a construção de diidropiridin-3-onas e escopo.(ROSSET; BURTOLOSO, 2013) 19
Esquema 8. Rota sintética resumida das sínteses da *mano* e *altro*-nojirimicina (KAWAMURA et al., 2016). 20
Esquema 9. Análise retrossintética do intermediário tetracíclico. 21
Esquema 10. Rota sintética resumida para o intermediário tetracíclico. 22
Esquema 11. Estratégias para a construção do aminoaldeído chave 1. 23
Esquema 12. Metodologia desenvolvida por Lu e colaboradores (LU et al., 2014). 24
Esquema 13. Análise retrossintética do aminoaldeído chave 1. 25
Esquema 14. Rota sintética para obtenção dos blocos 3 e 4. 25
Esquema 15. Mecanismo de reação do composto 16 ao composto 3. 28
Esquema 16. Reação modelo de acoplamento cruzado de C-eletrofílicos. 29
Esquema 17. Dimerização do 4-iodoanisol. 29
Esquema 18. Metodologia desenvolvida por Weix e colaboradores y mecanismo proposto (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) 30
Esquema 19. Reações realizadas no trabalho de Rapoport e colaboradores. (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999) 33
Esquema 20. Análise retrossintética da rota 2. 33
Esquema 21. Rota sintética para a obtenção dos blocos 6 e 7. 33
Esquema 22. Síntese do grupo de proteção Pf-Br. 34
Esquema 23. Reações realizadas por Tokuyama e colaboradores. (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015) 37
Esquema 24. Rota sintética de obtenção dos fragmentos 9 e 10. 38
Esquema 25. Reação de abertura de aziridina. 41
Esquema 26. Mecanismos de Reações: A) Síntese de Indol de Batcho-Leimgruber. B) Reacao de Mitsunobu. C) Reação de abertura de aziridina, ... 42

Esquema 27. Rota sintética desenvolvida por Hapoport e colaboradores. (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999). 44
Esquema 28. Rota sintética desenvolvida por Murakami e colaboradores. (YOKOYAMA et al., 2004) 44
Esquema 29. Rota sintética para a construção do aminoaldeído chave 1. 45
Esquema 30. Aplicação da síntese dos derivados do intermediário Br- indólico-piperidínico 36. 47
Esquema 31. Mecanismo de reação da olefinação de HWE. (KURTI; CZAKÓ, 2005) 48
Esquema 32. Mecanismo de reação N-H catalisada por [Cu]. 51
Esquema 33. Reação Heck intramolecular. 51
Esquema 34. Rota simplificada da síntese formal da Haouamina A. 52
Esquema 35. Semelhança estrutural entre o iodeto (literatura) e o composto 36. 52
Esquema 36. Protocolo Fukuyama (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013). 53
Esquema 37. Reações de Heck intramoleculares da literatura.(GIBSON; MIDDLETON, 1996)(LAROCK; STINN, 1988)(MA; NEGISHI, 1994)(SESTRICK; MICHAELSON; HARRINGTON, 1989)(BLACK et al., 1994)(TIETZE; SCHIMPF, 1994). 53
Esquema 38. Ciclo catalítico da reação de Heck.(KURTI; CZAKÓ, 2005) 61
Esquema 39. Mudança estrutural do composto 37. 61
Esquema 40. Análise retrossintética do novo intermediário indólico-piperidínico iodado. 62
Esquema 41. Rota sintética de obtenção do fragmento 40.(YOSHII et al., 2015) 62
Esquema 42. Rota sintética para a construção do aminoaldeído 44. 65
Esquema 43. Síntese do intermediário indólico-piperidínico 46, a partir do aminoaldeído 44. 67
Esquema 44. Comparação estrutural entre a proposta de Liu e o nossa proposta. 70
Esquema 45. Proposta da olefinação de Wittig. 70
Esquema 46. Condições reacionais estabelecidas para a olefinação de Wittig. 71
Esquema 47. Reação de redução do grupo Boc. 74
Esquema 48. Projeção da rota sintética para a obtenção do (+)-lisergol. 75

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SAM – Metionina adenosoltransferase.

NADPH – Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.

DMP – Dess Martin Periodinano.

XPHOS – 2-diciclohexilfosfino-2´,4´,6´-triisopropilbifenil.

DMA – Dimetilacetamida

TFA – Ácido trifluoroacético

DIBAL – Hidreto de diisobutilaluminio.

TMS – Trimetilsilil.

TMSOTf – Triflato de trimetilsilano.

KHMDS – Bis(trimetilsilil)amideto de potássio.

LTMP – Tetrametilpiperidinato de lítio.

NMP – N-metil-2-pirrolidona.

Im – Imidazol.

TBAF – Fluoreto de Tetrabutilammonio.

NIS – N-iodosuccinimida.

DMAP – 4-dimetilaminopiridina.

TIPSCl - Cloreto de triisopropilsilano.

DMPU – N,N´-dimetilpropilenurea.

DMF – N,N-dimetilformanida.

Pf-Br – Brometo de 9-fenil-9-fluorenila

MOMCl – Clorometilmetiléter.

TBDPSCl – Cloreto de t-butildifenilsilano.

IBX – Ácido 2-iodoxibenzoico.

TsCl – Cloreto de tosila.

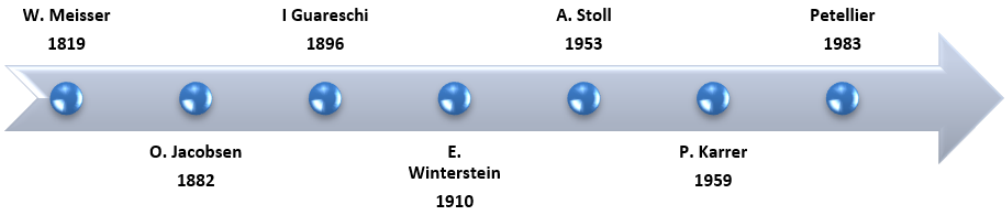
SPHOS – 2-diclohexilfosfina-2´,6´-dimetoxibifenila.

1. INTRODUÇÃO

1.1 DEFINIÇÃO DE ALCALOIDE

O termo alcaloide foi definido pela primeira vez por M, Weisser em 1819, esta definição consistia em "substâncias derivadas das plantas que reagem como álcalis" (HESSE, 2002), Apesar da existência desta primeira definição, diferentes pesquisadores (Figura 1) acrescentaram e/ou melhoraram a definição ao longo dos séculos XIX e XX (HESSE, 2002).

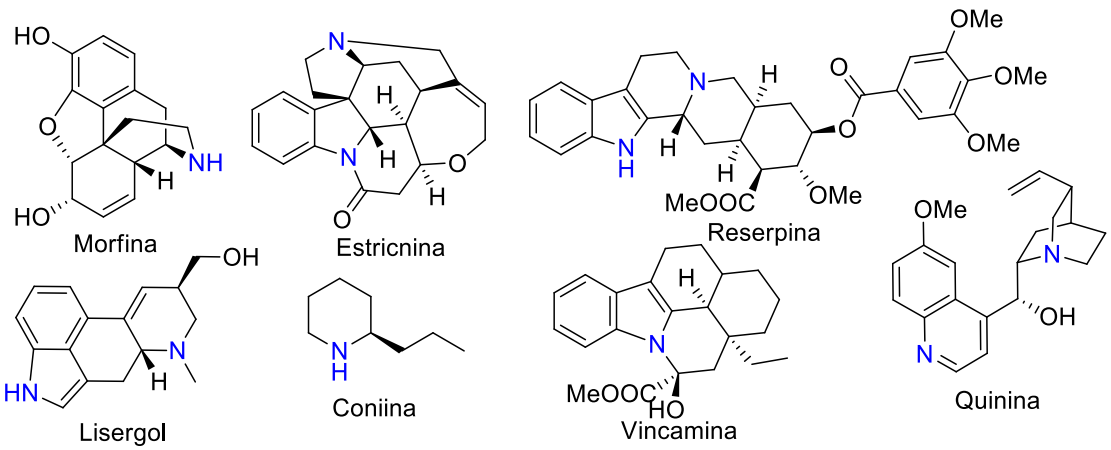
Figura 1. Linha de tempo de definições do termo "alcaloide"



Em 1995, visando uma padronização, a IUPAC forneceu uma definição para o alcaloide:

"Os alcaloides são sustâncias orgânicas de origem natural, contendo átomos de nitrogênio com um menor ou maior grau de basicidade". A exceção de aminoácidos, peptídeos, ácidos nucléicos e bases orgânicas nitrogenadas sintéticas (MOSS; SMITH; TAVERNIER, 1995). Tendo em consideração a definição, na Figura 2 estão exemplificados alguns alcaloides.

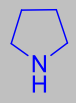
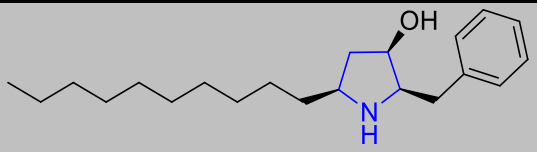
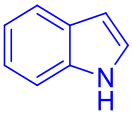
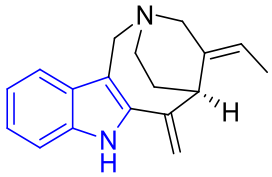
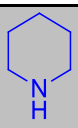
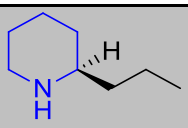
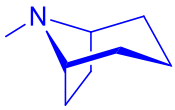
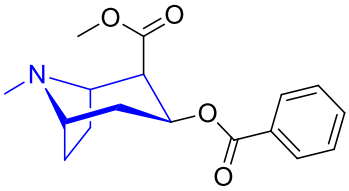
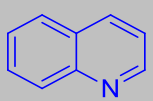
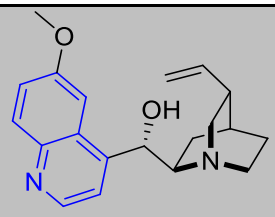
Figura 2. Exemplos de alguns alcaloides

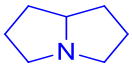
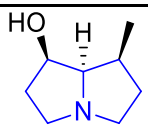
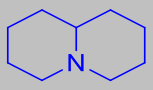
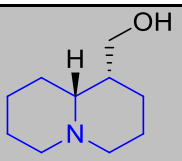
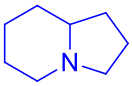
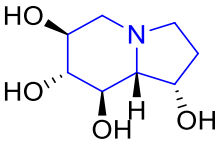
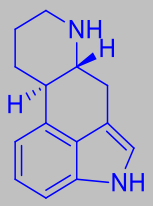
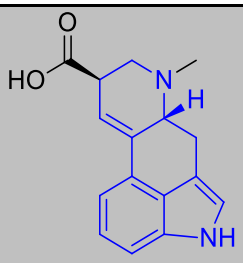


1.2 CLASSIFICAÇÃO DOS ALCALOIDES:

Atualmente, mais de dez mil alcaloides foram identificados de diferentes fontes (vegetais, microrganismos, fungos e animais) (HESSE, 2002). Devido a esta vasta diversidade, a classificação destes compostos tornou-se difícil. Ao longo do tempo, diferentes tipos de subclassificações para os alcaloides foram definidas, levando-se em consideração sua biogênese, relação estrutural, origem biológica, propriedades espectroscópicas e esqueleto básico que possuem (WINK; ROBERTS, 1998). Tomando por base o esqueleto básico, uma classificação resumida é apresentada na Tabela 1.(HESSE, 2002)

Tabela 1. Classificação dos alcaloides segundo a estrutura do esqueleto básico.

Tipo de alcaloide	Núcleo Básico	Exemplo
Pirrolidínico		 (+)-Preussina
Indólico		 Aparicina
Piperidínico		 (+)-Coniina
Tropânico		 (-)-Cocaína
Quinolínico		 (-)-Quinina

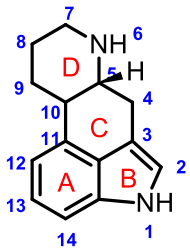
Pirrolizidínico		 (-)-Retronecanol
Quinolizidínico		 (-)-Lupinina
Indolizidínico		 Castanospermina
Ergolínico		 Ácido lisérgico

1.3 ALCALOIDES ERGOLÍNICOS

1.3.1 DEFINIÇÃO

Os alcaloides ergolínicos são uma classe de produtos naturais derivados do indol 3,4-substituido, cuja estrutura base é a ergolina (DEWICK, 2003), como é ilustrada na Figura 3.(WALLWEY; LI, 2011)

Figura 3. Esqueleto base dos alcaloides ergolínicos (ergolina).



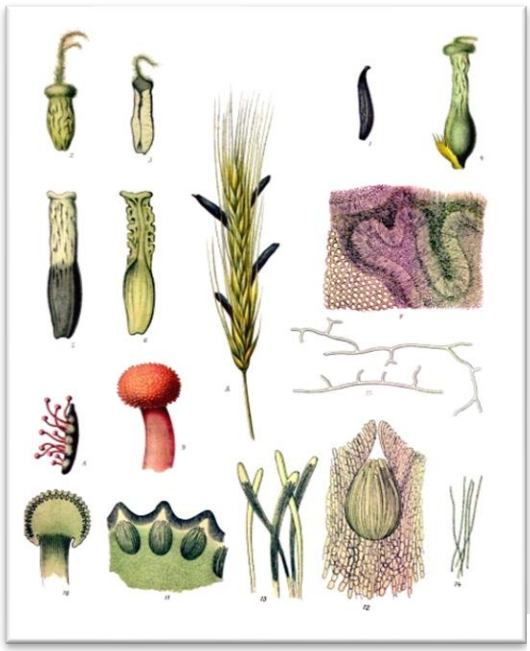
Cabe ressaltar que todos os alcaloides ergolínicos possuem o esqueleto tetracíclico (em alguns casos tricíclicos ABC), sendo os anéis A e B provenientes do *L*-triptofano e os anéis C e D de processos de ciclização na biossíntese que posteriormente serão explicados. (WALLWEY; LI, 2011) (LIU; JIA, 2017)

1.3.2 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Os alcaloides ergolínicos foram primeiramente isolados do esclerócio (massa compacta de micélio que contém reservas alimentares dos fungos) do organismo *Claviceps purpurea* (fungo que causa infecções nas plantações do centeio) (LIU; JIA, 2017), como mostrado na Figura 4.

Figura 4. a) Centeio com esclerócio. b) Fungo *Claviceps purpurea*.

a



b

a) (JACQUIN, 2008)

b) (KOHLER, 2008)

Vale a pena mencionar que na literatura, esta família de fungos tem vários nomes, como esporão-do-centeio, cravagem, grão-de-corvo, cornizó ou cornelho. Os primeiros antecedentes do fungo datam do ano 4000 a.C, sendo que os gregos já conheciam os efeitos alucinógenos do centeio contaminado. Posteriormente a civilização chinesa documentou em 1100 a.C. o emprego do esporão-do-centeio para uso obstétrico. As civilizações da Mesopotâmia e Suméria dataram infecções aos grãos de centeio no período de 1900-1700 a.C. Posteriormente em 500 a.C, os egípcios relataram uma receita para o crescimento do cabelo baseado em esporão-do-centeio, óleo e mel. Em 370 A.C Hipócrates reportou o uso da cravagem para deter as hemorragias pós-parto. Anos depois 350 a.C a comunidade Parsi relatou que a cravagem é danosa para mulheres grávidas, já que induzia abortos. Como se viu

anteriormente diferentes conhecimentos, respeito aos efeitos positivos e negativos do esporão-do-centeio foram reportados durante a idade antiga.(SCHIFF, 2006)

Além disso, durante a idade média uma doença relacionada ao esporão-do-centeio causou uma epidemia, que nos anos subsequentes seria conhecida como ergotismo, a primeira epidemia reportada aconteceu em 944-945 d.C em Aquitânia-França, aproximadamente 20 mil pessoas foram infectadas (metade da população). Depois deste acontecimento diferentes epidemias aconteceram na Europa continental, especificamente na Alemanha nos anos de 1581; 1587 e 1596. Posteriormente os motivos destas epidemias foram explicados, já que, o centeio era cultivado em grandes quantidades e, durante o processo de fabricação da farinha, muito centeio contaminado entrava no processo (SCHIFF, 2006).

Depois dos episódios relatados ao longo da idade média, dois tipos de reações tóxicas da doença foram reportados, a primeira forma era a versão gangrenosa (*ergotismus gangraenosus*), mais conhecido como "fogo santo", "fogo infernal" ou "fogo do Santo Antônio", cujos sintomas eram a vasocontricção periferia das extremidades, mãos e pés sofriam inchaço e geravam dores intensas e ardentes que finalmente acabavam na separação do membro gangrenado. Note-se que o termo "fogo de Santo Antônio" foi nomeado assim, já que, a Ordem de Santo Antônio atendia aos doentes durante a idade média. A segunda forma foi conhecida como ergotismo convulsivo (e*rgotismus convulsivus*), esta forma se caracterizava por momento de delírio e alucinações, espasmos musculares, convulsões e diarréia severa.(SCHIFF, 2006)

Em 1597, cientistas da Universidade de Marburg concluíram que os sinais de ergotismo algumas vezes apareciam quando os grãos de centeio eram colhidos e consumidos. Epidemias de ergotismo gangrenoso foram registradas desde a idade média até o século XIX, enquanto o ergotismo convulsivo foi reportado entre 1581 e 1928. Durante o século XX houve casos mais reduzidos como em 1927 nas proximidades aos Montes Urais, 1928 em Manchester e 1951 em Pont Saint-Espirit França.(SCHIFF, 2006)

Depois de todos estes precedentes, o esporão-do-centeio foi reconhecido como fungo por von Munchhausen em 1764 (SCHIFF, 2006) e posteriormente, o cientista

francês Louis Tulasne elucidou o ciclo de vida do *Claviceps* em 1850.(CHEN et al., 2017)

Por outro lado, ao longo da história os usos medicinais do esporão-do-centeio foram reportados. Em 1582, Adam Lonicer reportou que o centeio foi utilizado em doses pequenas pelas parteiras para induzir contrações uterinas. O primeiro uso oficial na medicina moderna foi descrito pelo médico americano John Stears em 1808, no qual, se relatava as ações sobre um remédio preparado com esporão-do-centeio para acelerar o parto, porém houveram vários casos em que a aplicação deste medicamento não foi conveniente. (SCHIFF, 2006) O bioquímico suíço Arthur Stoll isolou a ergotamina em 1918, subsequentemente o psiquiatra Maier encontrou uma aplicação para o tratamento de enxaqueca em 1926, sendo que foi o marco do começo do estudo moderno dos alcaloides ergolínicos, já que, o ácido lisérgico e derivados têm sido utilizado amplamente na terapia de doenças do sistema nervoso central (CHEN et al., 2017). Por exemplo, a ergotamina foi utilizada para o tratamento da enxaqueca, desde 1926 até agora, o LSD-25 foi originalmente usado para o tratamento da esquizofrenia, mas anos depois entrou em desuso devido aos efeitos alucinógenos que gerava. (KRSKA; CREWS, 2008)

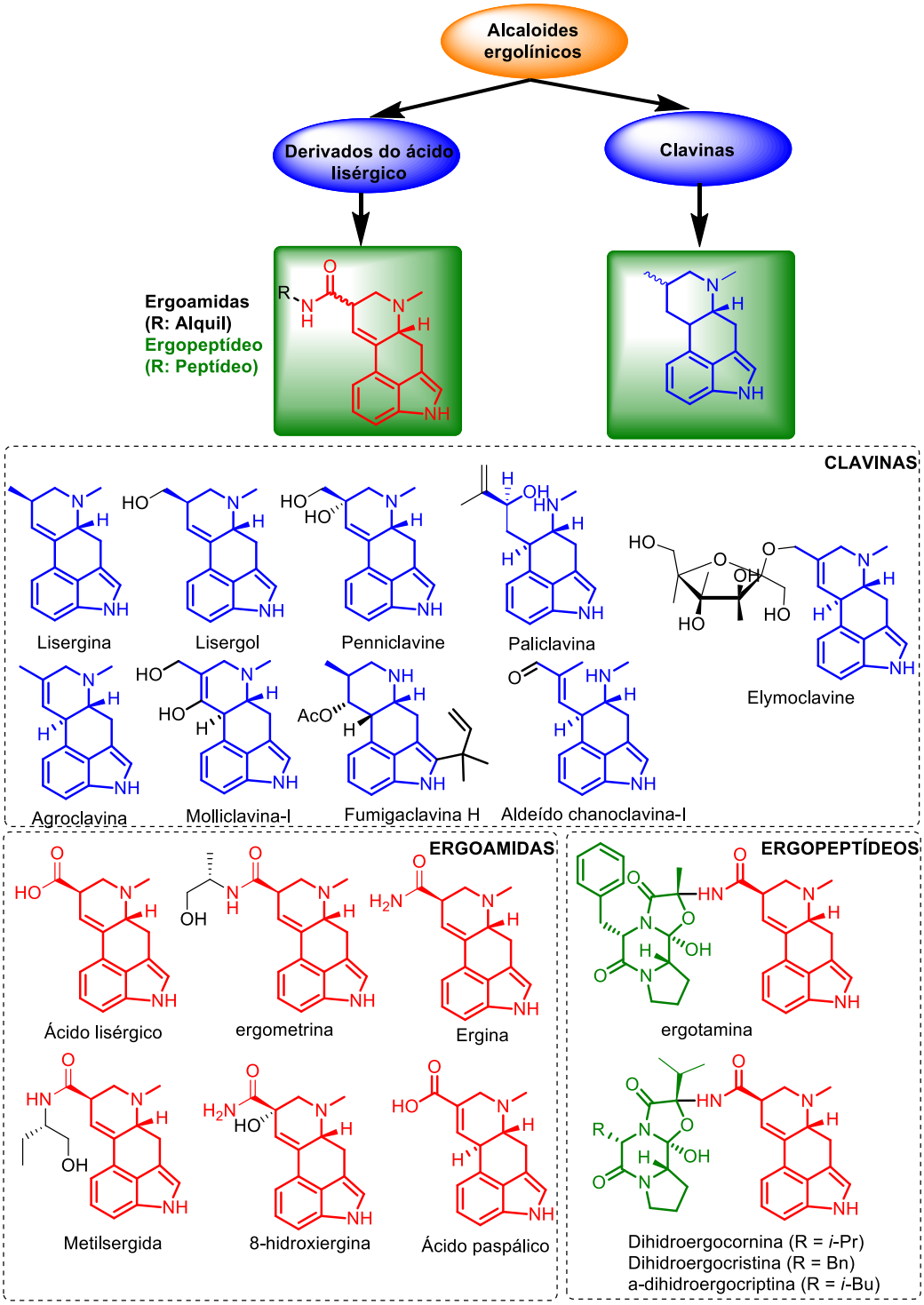
A produção industrial começou em 1918, quando Arthur Stoll patenteou o processo de isolamento destes alcaloides em sua forma de sais de tartarato. Anos depois este procedimento foi adquirido pela Sandoz em 1921, que forneceu produtos derivados de alcaloides ergolínicos ao mercado mundial até 1950. Atualmente, a Novartis é a líder mundial na produção dos alcaloides ergolínicos, fornecendo insumos para a indústria farmacêutica, tendo seu principal mercado na Europa, essa produção anual estimada em 5000-8000 Kg de ergopeptídeos e 10000-15000 Kg de ácido lisérgico, a companhia também manufatura derivados semi-sintéticos, esta produção acontece como resultado de processos enzimáticos (ao redor de 60 %).(SCHIFF, 2006)

1.3.3 CLASSIFICAÇÃO

Os alcaloides ergolínicos podem ser divididos dois tipos: Clavinas que são derivados do 6,8-dimetilergolina ou precursores tricíclicos e derivados da ergolina e os derivados do ácido lisérgico, estes últimos são subdivididos em ergoamidas (o grupo amida pode ser uma amina primária ou alquilamida) e ergopeptídeos (derivados

peptídicos). Mais de 90 tipos de alcaloides ergólinicos foram isolados principalmente do gênero *Claviceps*, mas também vários outros foram isolados de outros gêneros de fungos e plantas. Alguns alcaloides relevantes estão apresentados na Figura 5. (CHEN et al., 2017).

Figura 5 Classificação dos alcaloides ergolínicos e alguns exemplos.

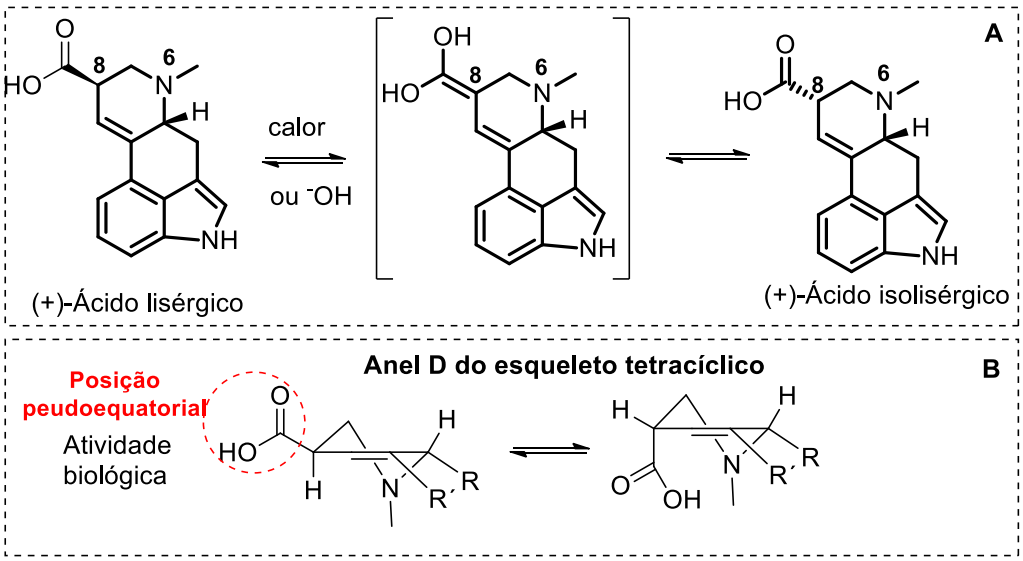


1.3.4 PROPRIEDADES FÍSICAS E QUÍMICAS

No caso das propriedades físicas, os alcaloides ergolínicos são cristais incolores que são facilmente solúveis em vários solventes orgânicos. Geralmente os alcaloides ergolínicos derivados de aminoálcoois são solúveis em água, os alcaloides ergolínicos derivados de peptídeos não são solúveis em água (KRSKA; CREWS, 2008).

Quando às propriedades químicas, a estrutura tetracíclica básica (Figura 6) pode participar de alguns tipos de reações, dentre eles as reações de aminação do grupo carboxila ligado ao C-8, esta reação proporciona duas famílias de alcaloides ergolínicos: as amidas peptídicas e as não peptídicas. As amidas não peptídicas possuem cadeias de carbonos curtas (ao redor de 3 carbonos), por outro lado, os ergopeptídeos possuem estruturas mais complexas do que as amidas não peptídicas (Ver Figura 5). Cabe ressaltar que o centro estereogênico C8 que está adjacente ao grupo carbonila pode racemizar como resultado do aquecimento ou catalise básica (pode acontecer com solventes polares), fornecendo o ácido isolisérgico e seus derivados (Ver Figura 6), cuja atividade farmacológica é nula. Esta interessante observação é explicada porque o grupo amida está presente na posição pseudoequatorial na forma ativa (KRSKA; CREWS, 2008).

Figura 6. A).Racemização do C-8 dos alcaloides ergolínicos. B) Estereoquímica do Anel D



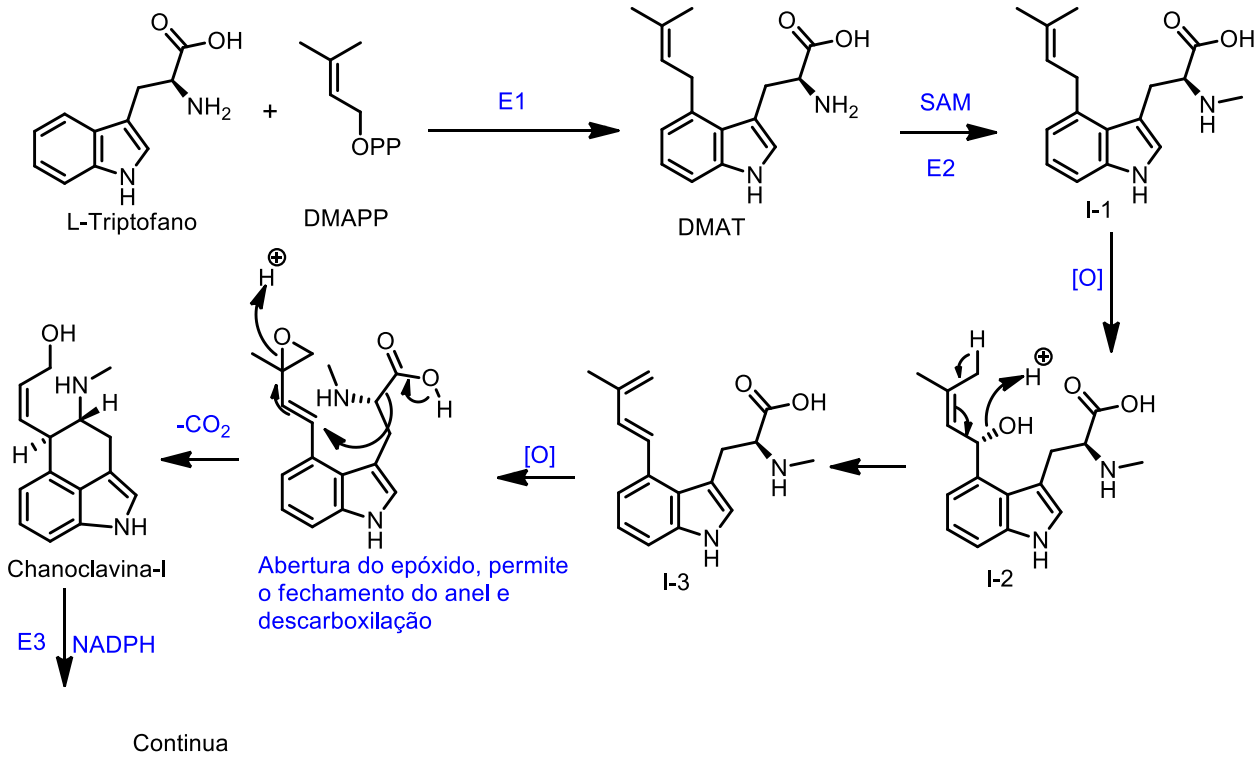
Por outro lado, cabe mencionar a basicidade dos compostos ergolínicos, esta propriedade surge na reação do equilíbrio ácido-base do átomo de nitrogênio (posição

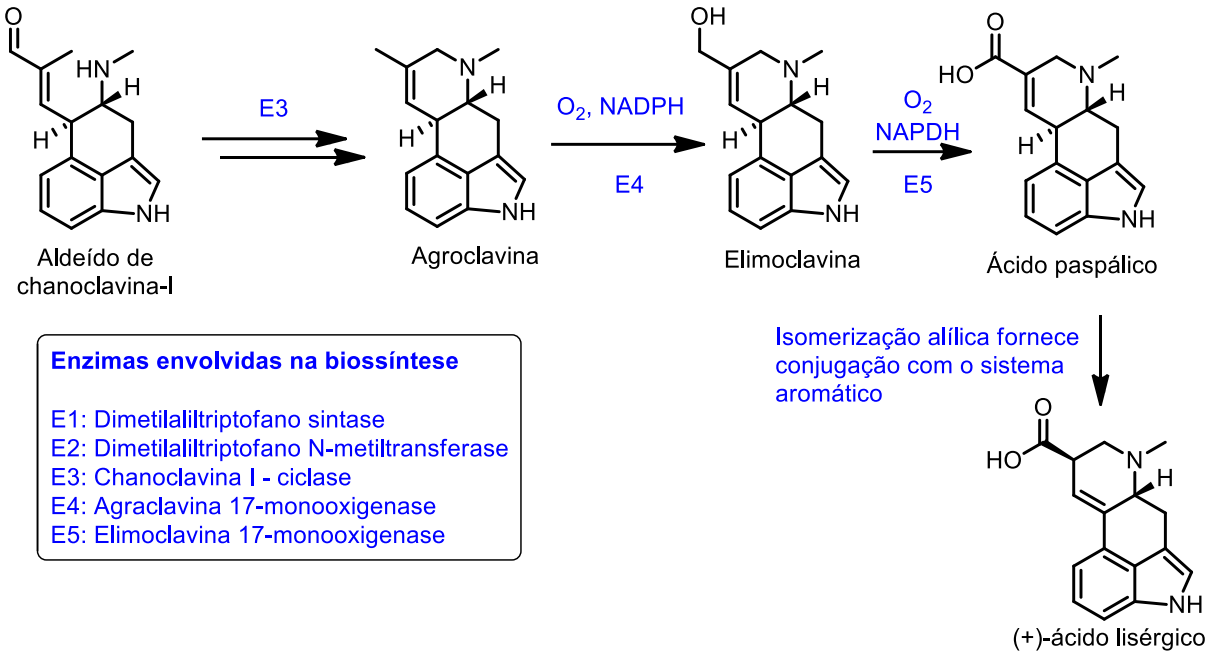
6 do esqueleto base), podem ser citados os seguintes exemplos pKa 5,5 (ergocristina), 6,0 (ergometrina), 4,8 (ergocorninina), 6,2 (ergometrinina). Outras propriedades dos compostos ergolínicos que são sensíveis à luz (degradação ou isomerização) e alguns deles mostram fluorescência.(KRSKA; CREWS, 2008)

1.3.5 BIOSSÍNTESE

A biossíntese dos alcaloides ergolínicos foi elucidada durante a década de 50, mediante as técnicas de marcação isotópica e informação obtida de "gene clusters "(DEWICK, 2003). A biossíntese (Esquema 1) é iniciada com a prenilação de *L*-triptofano com pirofosfato de dimetilalila (DMAPP) e a enzima E1 para fornecer o 4-(γ,γ-dimetilalil)triptofano (DMAT), posteriormente acontece uma *N*-metilação, usando S-adenosilmetionina (SAM) e a enzima E2, obtendo **I-1**, em seguida um processo de oxidação no carbono benzílico adjacente à posição 4 do núcleo indólico, fornece **I-2**. Um processo de eliminação 1,4 acontece com **I-2**, proporcionando o dieno **I-3**. Uma reação de oxidação acontece com o dieno **I-3**, fornecendo o epóxido. Posteriormente uma reação de abertura de epóxido é promovida pela reação de descarboxilação para proporcionar a chanoclavina-I. Depois de vários processos enzimáticos, o ácido lisérgico é biossintetizado.(DEWICK, 2003).

Esquema 1. Biossíntese do ácido lisérgico (DEWICK, 2003)

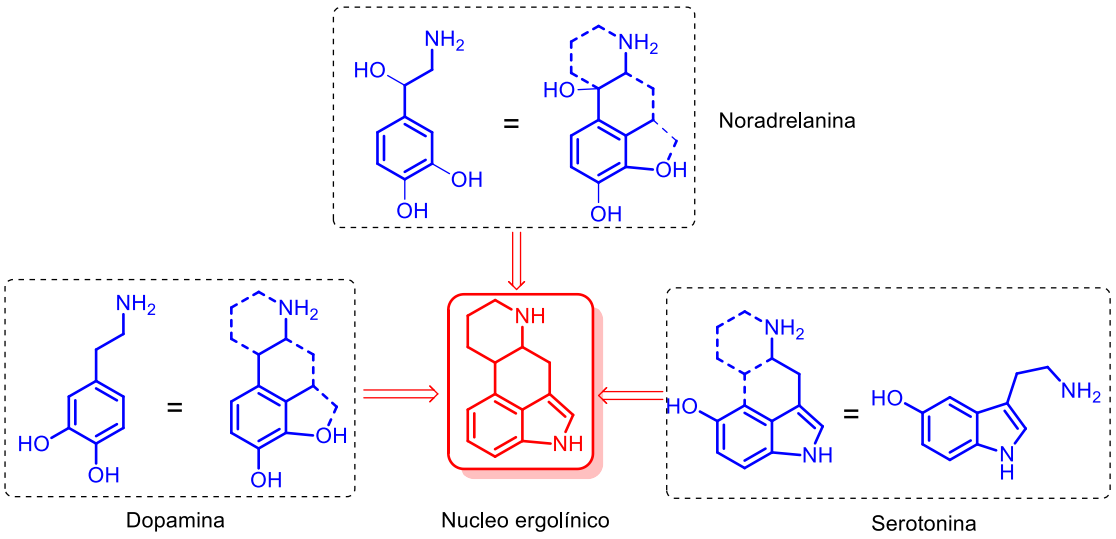




1.3.6 ATIVIDADE BIOLÓGICA

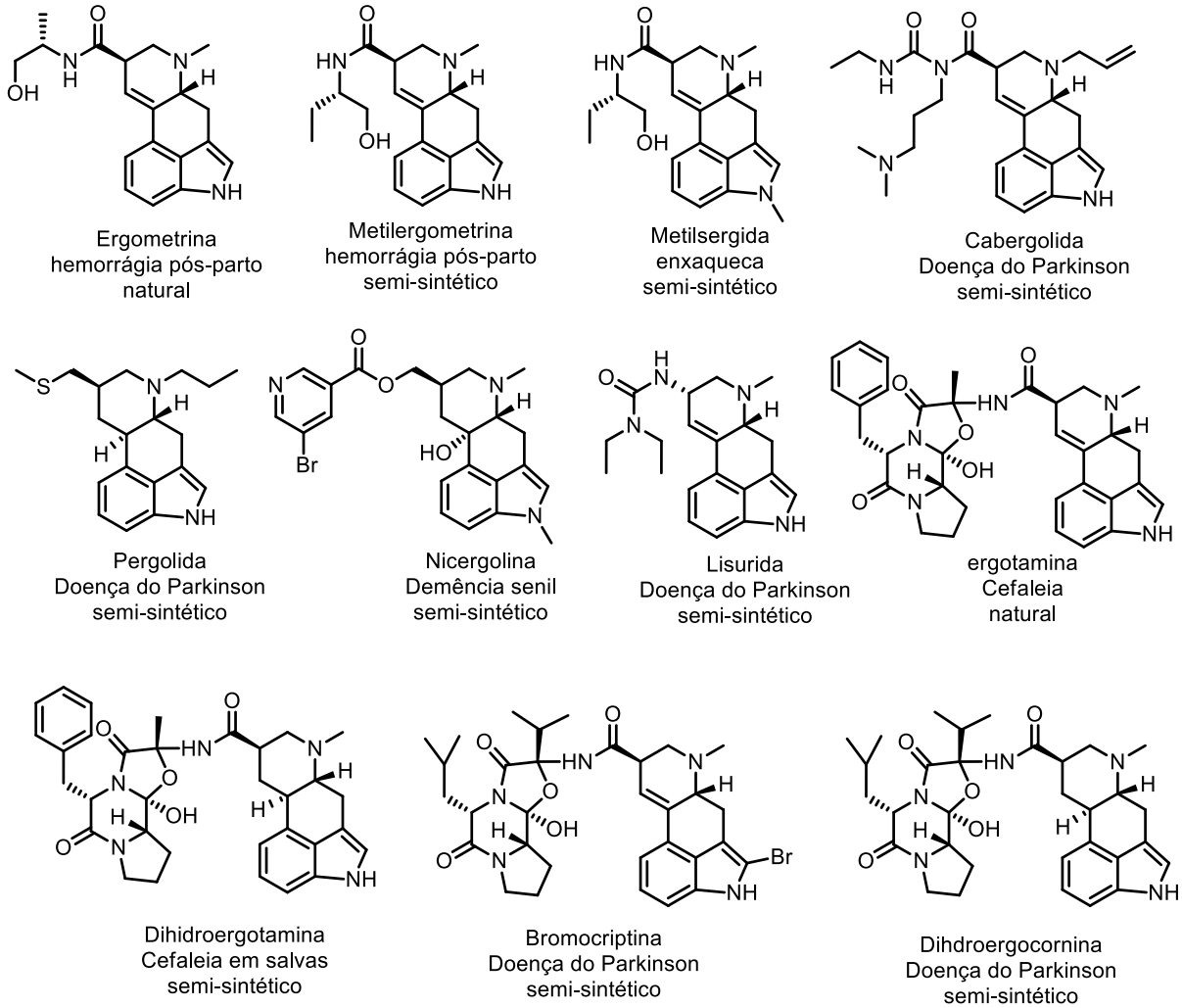
Os alcaloides ergolínicos mimetizam vários tipos de neurotransmissores, tais como dopamina, serotonina e noradrenalina. Isto acontece porque existe uma semelhança estrutural entre o esqueleto tetracíclico ergolínico e os neurotransmissores (Figura 7). Ao menos 14 tipos de receptores 5-HT, 5 tipos de receptores de dopamina e 10 tipos de receptores adreno foram identificados, cujas funções biológicas são mimetizados pelos alcaloides ergolínicos.(KRSKA; CREWS, 2008)

Figura 7. Semelhança estrutural do núcleo ergolínico com receptores amina biogenéricos.10



Os alcaloides ergolínicos apresentam um amplo espectro de atividade biológica como por exemplo: função cardiovascular, atividade endócrina, mobilidade do trato gastrointestinal, contração de músculos suaves, regulação de temperatura e apetite, etc. Devido a estas propriedades dos alcaloides ergolínicos, vários fármacos foram aprovados pela FDA (Food and Drugs Administration). (KRSKA; CREWS, 2008) Vale a pena citar alguns exemplos de alcaloides ergolínicos (Figura 8) que atualmente são usados pela indústria farmacêutica para a fabricação de fármacos. (LIU; JIA, 2017)

Figura 8. Alcaloides ergolínicos utilizados em fármacos.

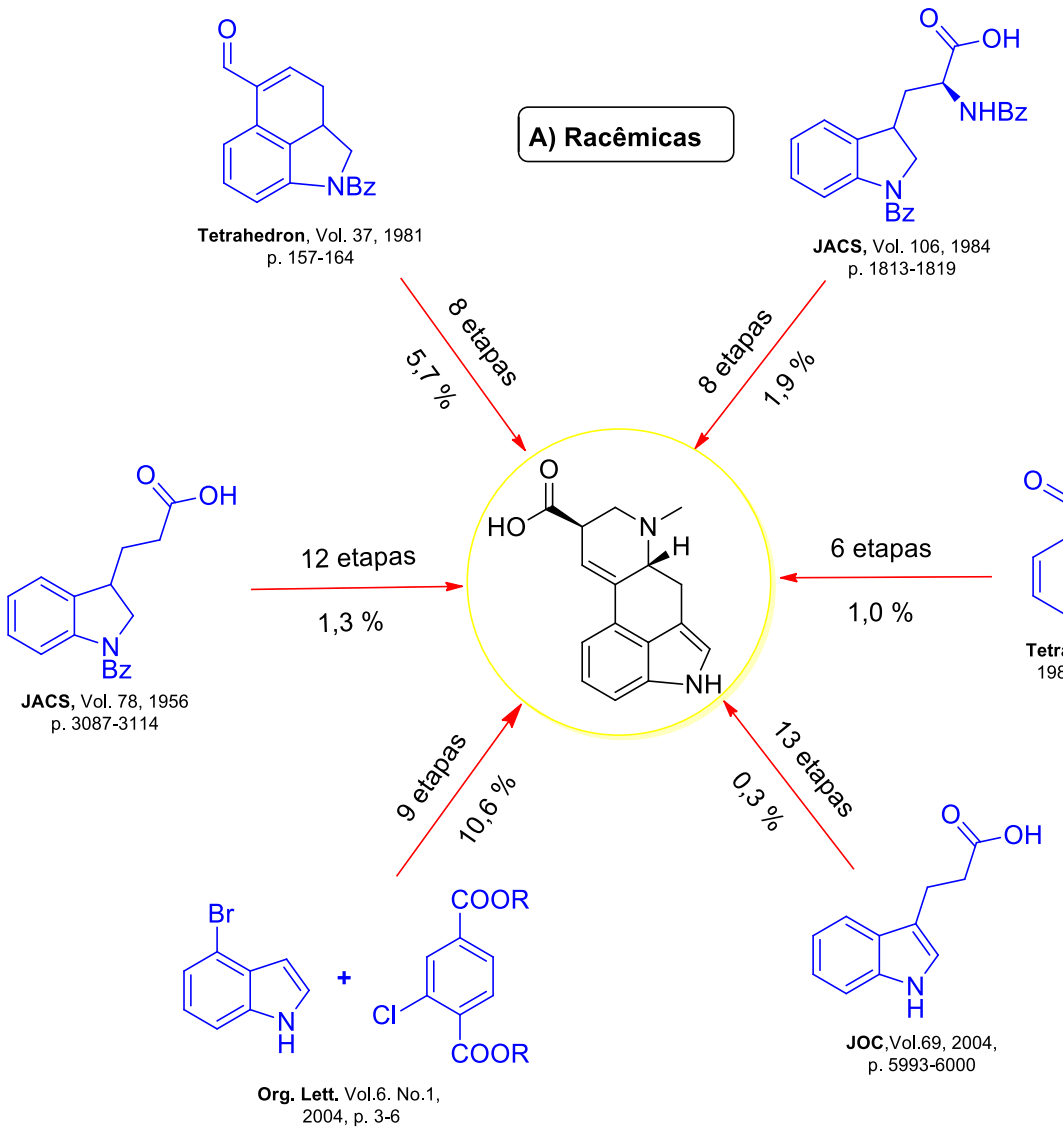


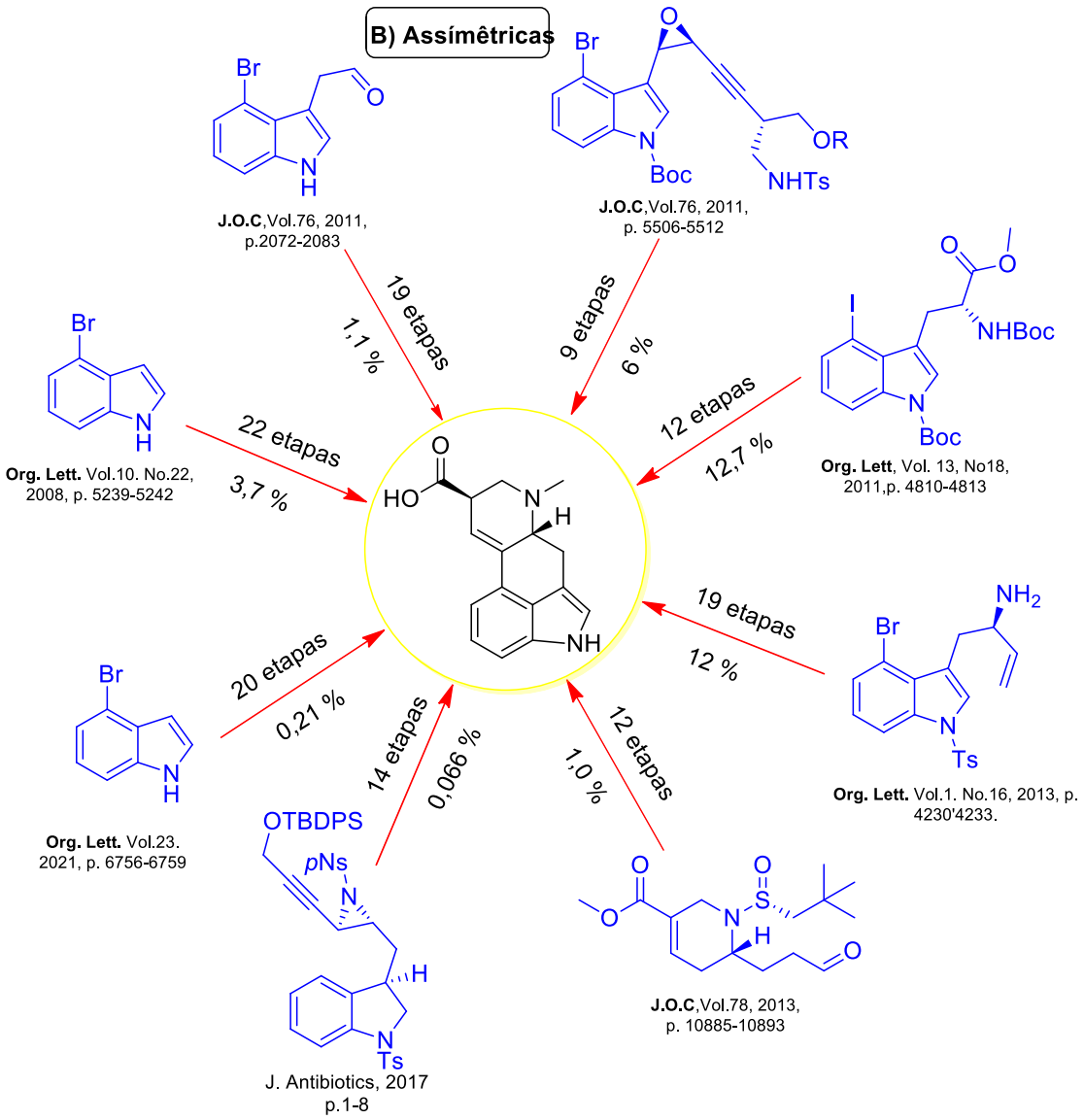
1.3.7 PRECEDENTES DAS SÍNTESES DO (+)-LISERGOL E (+)-ÁCIDO LISÉRGICO

O desenvolvimento de rotas sintéticas para a síntese do (+)-ácido lisérgico tem sido buscado por diversos grupos de pesquisa. Desde a primeira rota descrita em

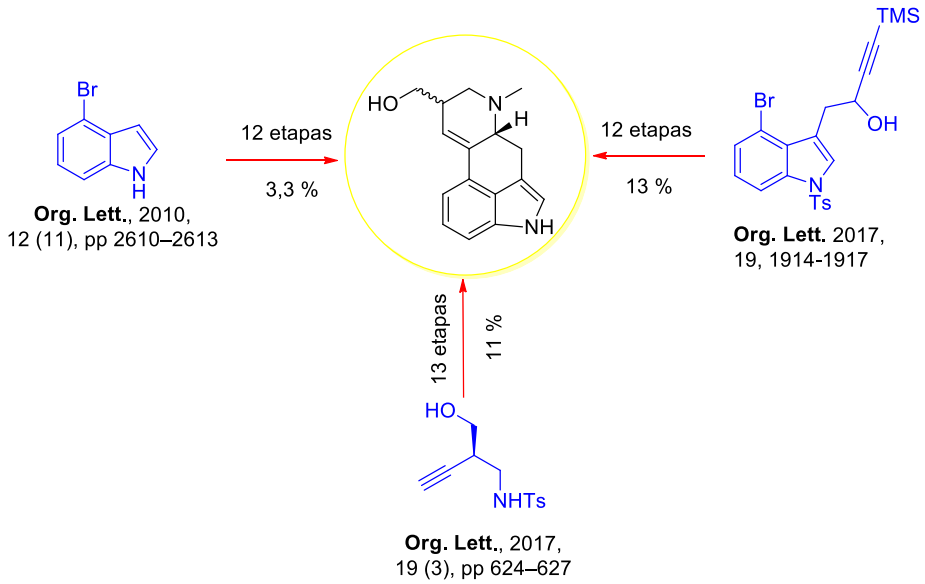
1954 até a última descrita em 2021, quatorze sínteses totais foram reportadas na literatura, (KORNFELD et al., 1956) (RAMAGE; ARMSTRONG; COULTON, 1981)(REBEK; TAI; SHUE, 1984)(ORTAR et al., 1988)(MOLDVAI et al., 2004)(HENDRICKSON; WANG, 2004)(INUKI et al., 2008)(INUKI et al., 2011a)(LIU; JIA, 2011)(INUKI et al., 2011b)(UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013)(LIU et al., 2013) (RATHNAYAKE; GARNER, 2021) (KANNO et al., 2018) conforme apresenta de forma resumida o Esquema 2. Cabe ressaltar que em seis delas o alcaloide foi obtido enantiomericamente enriquecido. Além disso, a síntese total do (+)-lisergol foi reportada três vezes, no período de 2010 até 2017, (LIU et al., 2013)(DECK; MARTIN, 2010)(YUAN; GUO; LUO, 2017) como pode ser visto no Esquema 3.

Esquema 2. Rotas sintéticas do (+)-ácido lisérgico reportadas na literatura A) Racêmicas, B) Assimétricas





Esquema 3. Sínteses do (+)-lisergol reportadas na literatura.

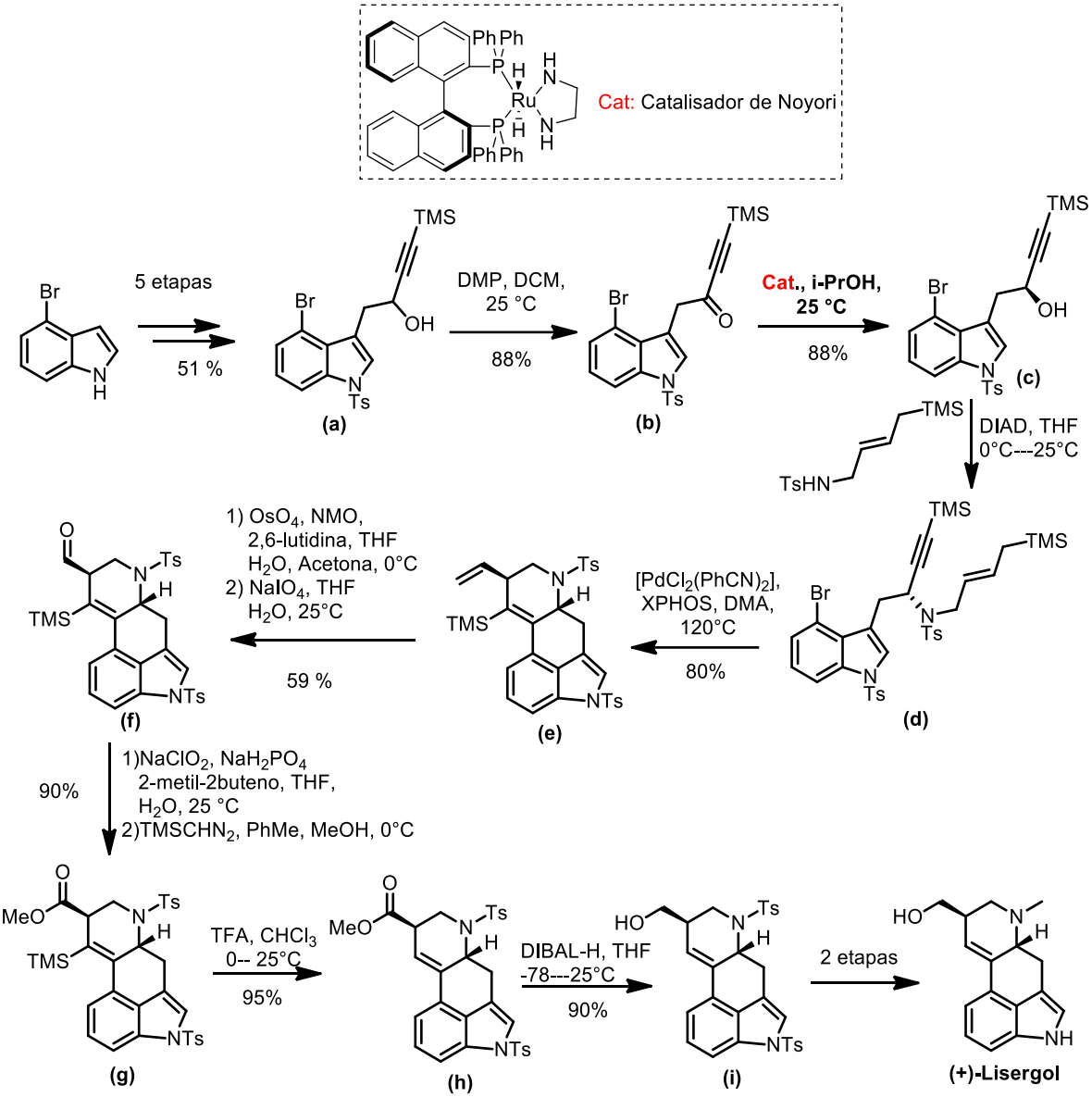


Vale mencionar que as sínteses totais desenvolvidas para o (+)-ácido lisérgico e o (+)-lisergol descritas nos Esquemas 2 e 3 (apesar de serem bem sucedidas) apresentam inconvenientes tais como: 1) a maioria delas são rotas lineares e 2) utilizam um grande número de etapas.

Dentre as rotas desenvolvidas até o presente momento, podemos destacar a última rota para o (+)-lisergol, descrita na literatura por Wertz e colaboradores, publicada em 2017 (MILDE et al., 2017) é mostrada no Esquema 4. O trabalho demonstra a síntese total do (+)-lisergol, em 17 etapas (partindo do 4-bromoindol) e 6,6 % de rendimento global.

O 4-bromoindol foi transformado no álcool secundário racêmico **(a)** em 5 etapas com 51 % de rendimento. Posteriormente o álcool foi oxidado mediante a reação de Dess-Martin para fornecer a cetona **(b)** com 88% de rendimento. O composto **(b)** resultante foi reduzido de maneira enantioseletiva, utilizando o catalisador de Noyori, fornecendo o álcool **(c)**. O álcool quiral foi submetido a uma reação de Mitsunobu com uma sulfonamida, fornecendo o composto chave **(d)** com 74 % de rendimento. Este composto chave **(d)** foi submetido a uma reação dominó de carbopaladação anti (Heck intramolecular) para obter o tetraciclo **(e)** com 80%. Cabe ressaltar que esta etapa chave passou por um processo de otimização, avaliando-se diferentes parâmetros, além disso o processo foi diasterosseletivo. Posteriormente, o tetraciclo foi submetido a uma reação de oxidação, utilizando OsO_4 e o diol obtido foi clivado com $NaIO_4$ para obter o aldeído **(f)** com 59% de rendimento (duas etapas). O aldeído foi oxidado, utilizando a reação de Pinnick e subsequente esterificação, usando trimetilsildiazometano forneceu o éster **(g)**. Este último composto foi submetido a uma reação de remoção do grupo TMS, fornecendo o composto **(h)**. Finalmente uma reação de redução, utilizando DIBAL-H forneceu o álcool primário **(i)**, este álcool foi levado para uma reação de desproteção seletiva e N-metilação, fornecendo o (+)-lisergol com 60 % de rendimento (duas etapas). Em suma, esta rota teve como etapa chave uma reação dominó de carbopaladação *anti* (Heck intramolecular) de um intermediário enino, permitindo assim a formação dos anéis C e D do intermediário tetracíclico do (+)-lisergol, em apenas uma etapa, já que duas ligações C-C foram formadas (MILDE et al., 2017)

Esquema 4. Síntese total do (+)-lisergol descrita por Wertz e colaboradores (MILDE et al., 2017).

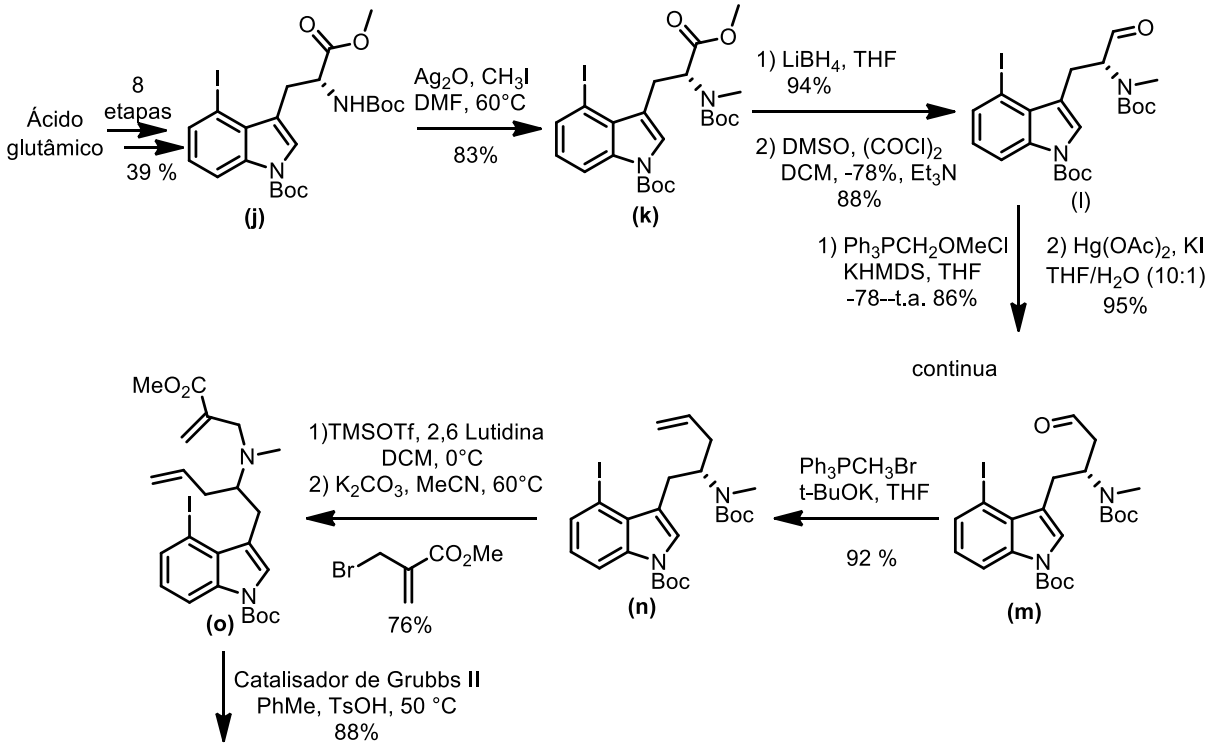


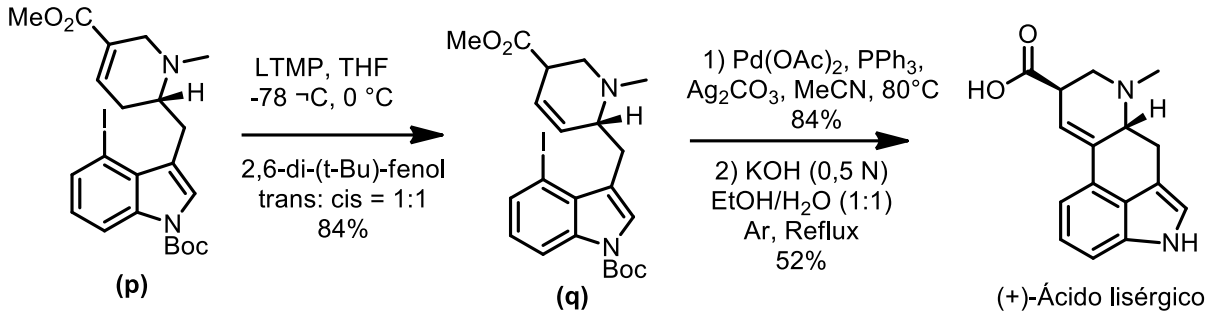
Dentre das rotas apresentadas no Esquema 2, também pode-se destacar a síntese total do (+)-ácido lisérgico, desenvolvida por Jia e colaboradores, sendo publicada em 2011, (LIU; JIA, 2011) conforme mostra o Esquema 5.

A síntese iniciou com uma reação de *N*-metilação, utilizando o éster **(j)** (Sintetizado em 8 etapas, a partir do L-ácido glutâmico com 39 % de rendimento) e fornecendo o composto **(k)** com 83 % de rendimento, este último foi utilizado para uma reação de redução, usando $LiBH_4$ e subsequente reação de Swern para fornecer o aldeído **(l)** com 83 % de rendimento (duas etapas). Em seguida uma reação de Wittig com o aldeído **(l)** foi realizada, fornecendo um composto enólico, este último foi hidrolisado com $Hg(OAc)_2$/KI, proporcionando o aldeído **(m)** com 82 % de rendimento

(duas etapas). Novamente a reação de Wittig foi utilizada para formar o alceno terminal **(n)** com 92 % de rendimento. Depois de reações de remoção de Boc, utilizando TMSOTf e N-metilação com 2-(bromometil)acrilato de metila, o dieno **(o)** foi preparado com 76 % de rendimento (duas etapas). A partir do dieno **(o)**, uma reação de metátese de olefinas foi realizada, fornecendo o composto **(p)** com 88% de rendimento (esta etapa teve um processo de otimização prévio). Em seguida uma reação de isomerização, utilizando como base LTMP (tetrametilpiperidinato de lítio) levou ao éster α,β-insaturado **(q)** com 84 % de rendimento. O intermediário **(q)** foi utilizado para realizar uma reação de Heck intramolecular previamente otimizada, fornecendo o intermediário tetracíclico, este último foi utilizado para realizar as reações de hidrólise e isomerização básica e reações de desproteção, obtendo o (+)-ácido lisérgico com 52 %. Resumindo, a síntese foi obtida em 20 etapas com 5 % de rendimento global, tendo como etapas chaves uma olefinação de Wittig, metátese de olefinas e uma reação de Heck Intramolecular (MOLDVAI et al., 2004).

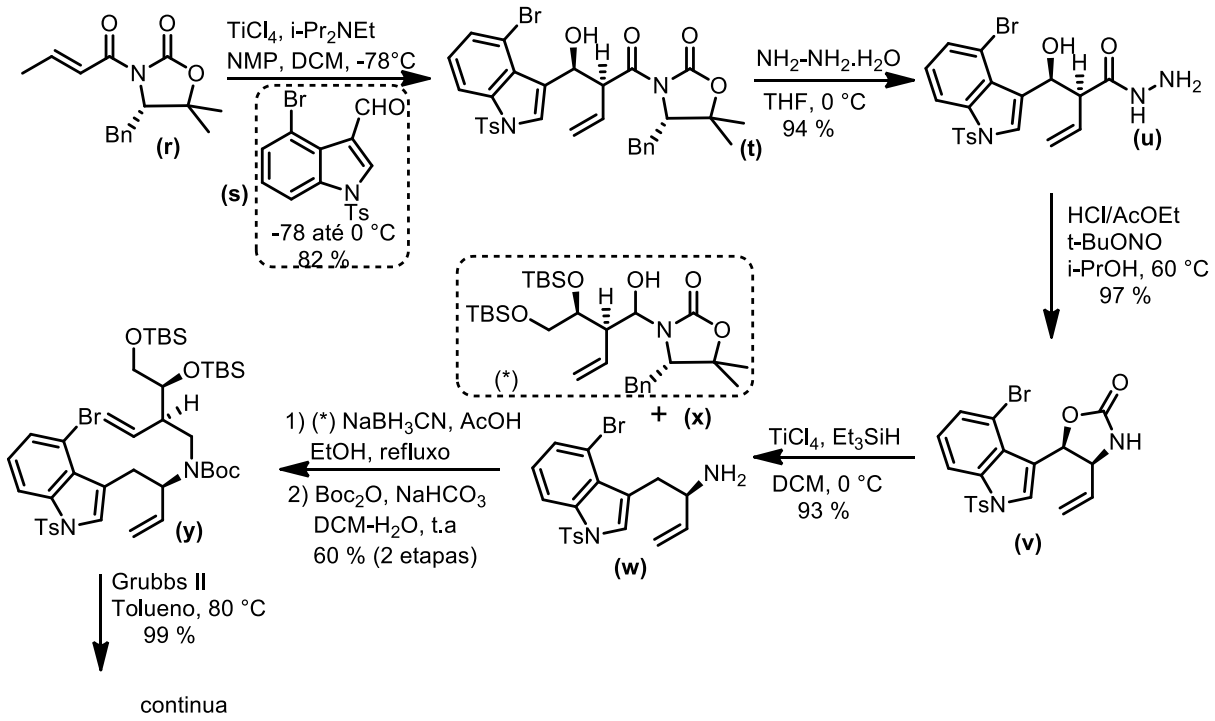
Esquema 5. Síntese total do (+)-ácido lisérgico. (LIU; JIA, 2011)

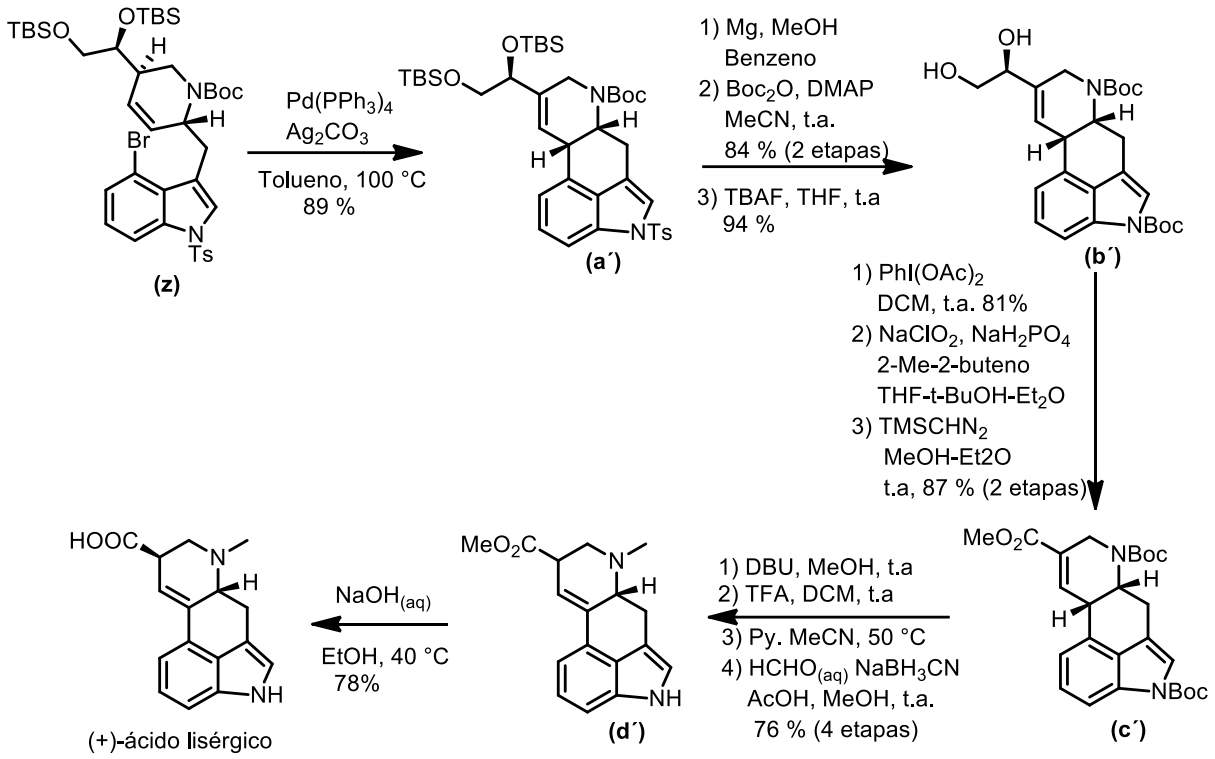




Outra síntese total do (+)-ácido lisérgico reportada na literatura por Fukuyama e colaboradores (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013) em 2013 é mostrada no esquema 6.

Esquema 6. Síntese total do (+)-ácido lisérgico.(UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013)





A síntese foi iniciada com uma reação aldólica de Evans entre o auxiliar quiral **(r)** e o aldeído **(s)** catalisada por $TiCl_4$, fornecendo o único diasteróisômero **(t)** com 82 % de rendimento. Em seguida, uma reação com hidrazina e o composto **(t)** proporcionou a formação de um derivado de hidrazina **(u)** com 94 % de rendimento, este último foi convertido a uma acil azida com subsequente rearranjo de Curtius e resultou na oxazolidinona **(v)**. Posteriormente o composto **(v)** foi descarboxilado, utilizando Et_3SiH e $TiCl_4$ para fornecer a alilamina **(w)** com 97 % de rendimento. Em seguida uma alquilação redutiva da amina **(w)** com o hemiaminal **(x)** e proteção com Boc forneceu o composto **(y)** com 60 % de rendimento (2 etapas). A etapa crucial, a metátese de olefinas foi realizada, utilizando um catalisador de Grubbs de segunda geração, proporcionando o composto **(z)** com rendimento quantitativo. Posteriormente, uma reação de Heck intramolecular foi realizada, proporcionando o tetraciclo **(a´)**. Em seguida, reações de remoção de Ts com Mg, *N*-proteção com Boc e remoção dos grupos TBS proporcionou o diol **(b´)**. O composto **(b´)** sofreu uma reação de clivagem, usando $PhI(OAc)_2$, fornecendo um álcool primário com 81 % de rendimento. Em seguida, uma reação de oxidação com $NaClO_2$ foi realizada para obter um ácido carboxílico e depois uma reação de esterificação, usando o $TMSCHN_2$

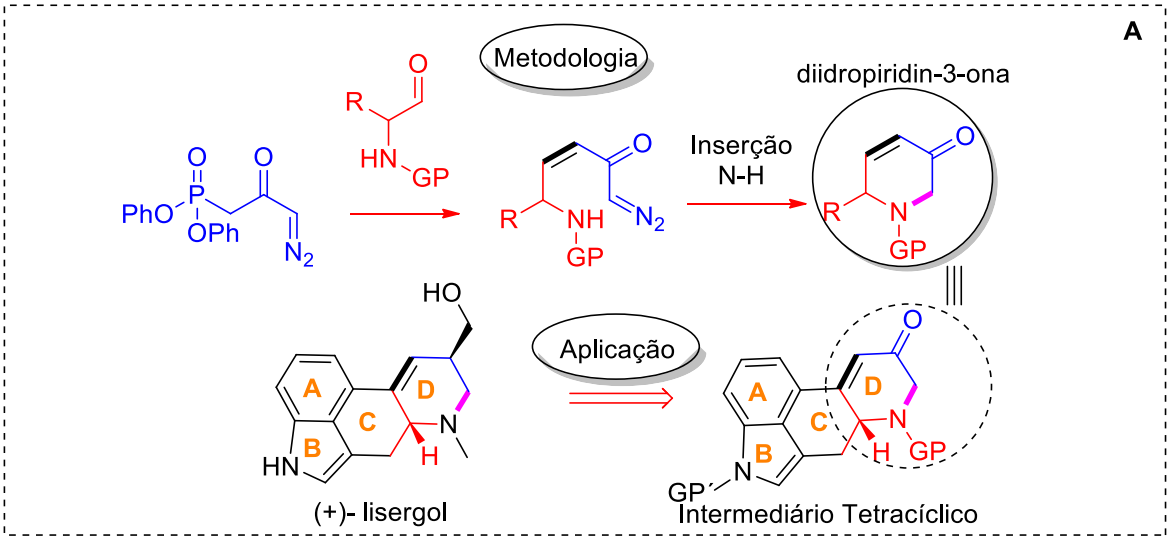
foi realizada para fornecer o éster **(c´)**. Finalmente depois de várias transformações de grupos funcionais (5 etapas) foi obtido o (+)-ácido lisérgico.

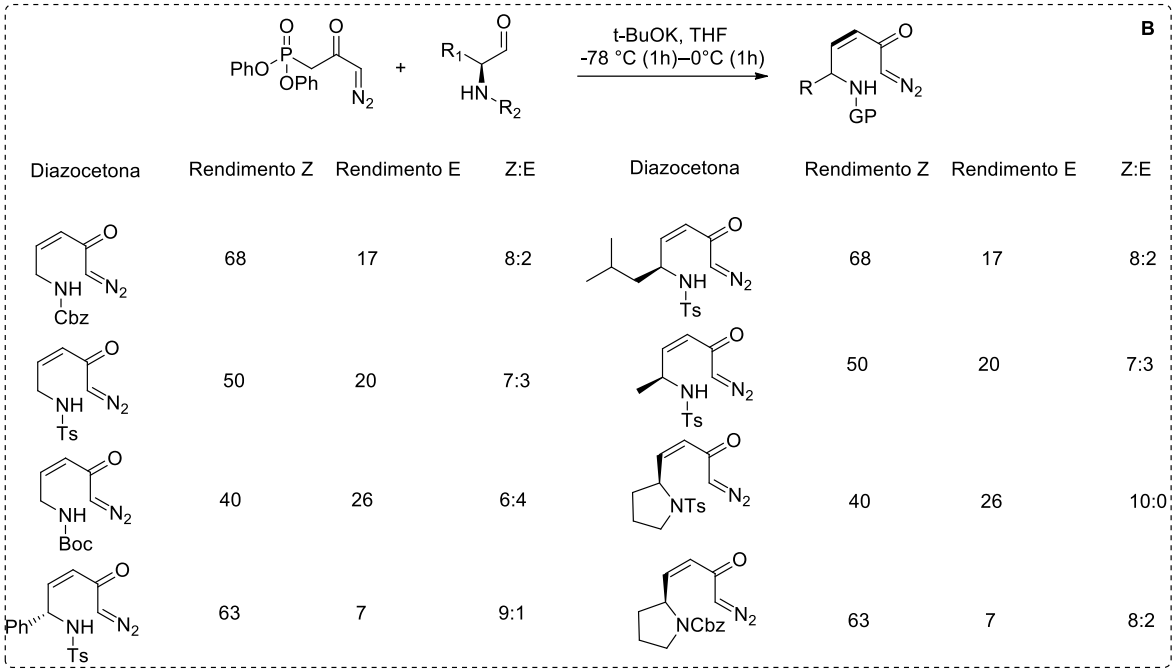
1.4. JUSTIFICATIVA DO PROJETO

Como pôde ser visto anteriormente, o (+)-ácido lisérgico e o (+)-lisergol foram, e ainda são, alvos sintéticos muito interessantes devido às suas aplicações no âmbito da farmacologia (LIU; JIA, 2017). Além disso, o grande número de etapas nas sínteses até agora relatadas, justifica o estudo de novas abordagens sintéticas.

A motivação para a investigação de uma nova rota para a síntese total do (+)-lisergol e análogos surgiu pelos motivos descritos acima, como também, pela inspiração em um trabalho publicado pelo nosso grupo de pesquisa em 2013 (ROSSET; BURTOLOSO, 2013). Neste trabalho, uma metodologia foi desenvolvida para a construção de diidropiridin-3-onas, a partir de α-aminoaldeídos, conforme mostrado no Esquema 7A. Cabe ressaltar que a metodologia mencionada anteriormente tem um escopo diversificado (Parte B) e diasteroseletividades que vão de moderadas até altas. Por tais motivos, estes resultados experimentais são um suporte sólido e convincente para poder obter um resultado plausível, ou seja, um rendimento aceitável na etapa da reação de HWE e uma diasterosseletividade razoável na rota sintética para a síntese do (+)-lisergol e derivados.

Esquema 7. Metodologia para a construção de diidropiridin-3-onas e escopo.(ROSSET; BURTOLOSO, 2013)

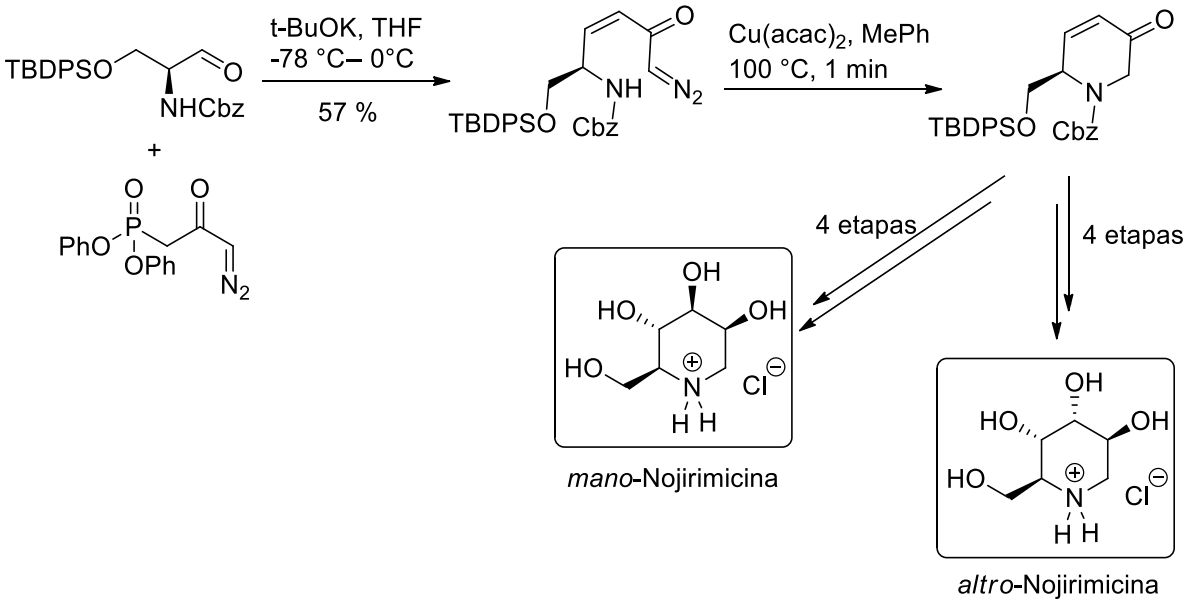




Diazocetona	Rendimento Z	Rendimento E	Z:E	Diazocetona	Rendimento Z	Rendimento E	Z:E
	68	17	8:2		68	17	8:2
	50	20	7:3		50	20	7:3
	40	26	6:4		40	26	10:0
	63	7	9:1		63	7	8:2

Posteriormente, esta metodologia foi aplicada na síntese total de alcaloides piperidínicos polihidroxilados (KAWAMURA et al., 2016). Como podem ser visualizados no Esquema 8, a diasteroseletividade e rendimento da reação HWE seguem a tendência, de acordo com a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa.

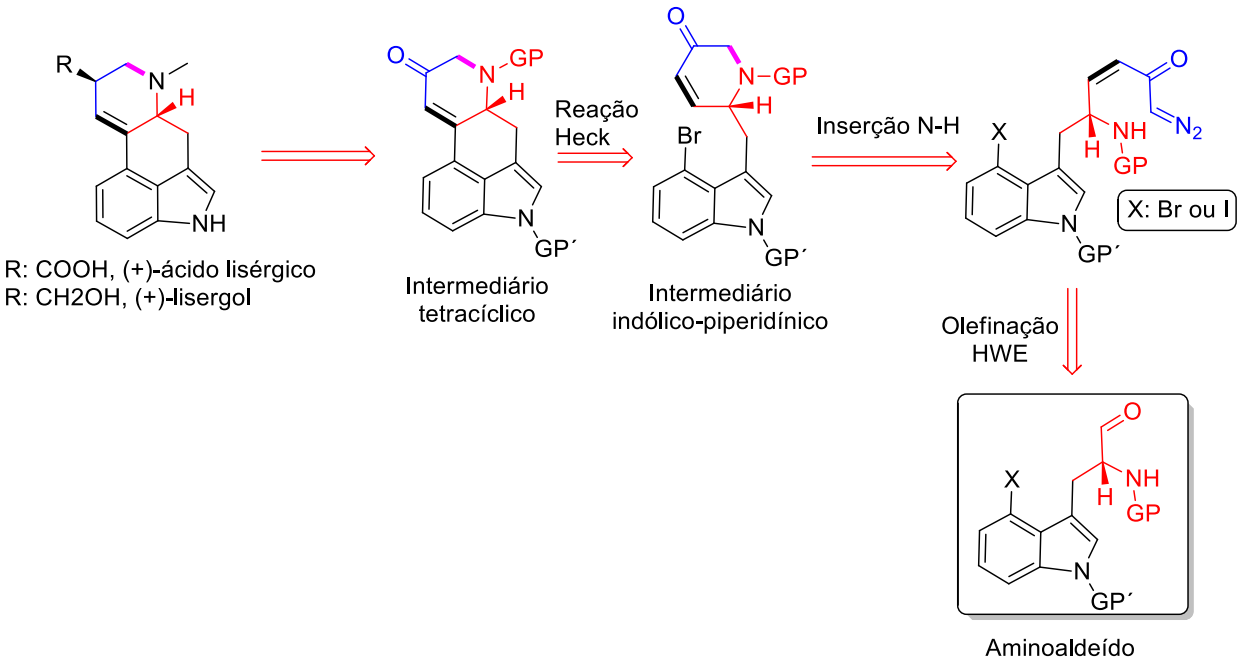
Esquema 8. Rota sintética resumida das sínteses da *mano* e *altro*-nojirimicina (KAWAMURA et al., 2016).



Pelo exposto anteriormente, o intuito principal é sintetizar um intermediário tetracíclico que poderia levar a síntese do (+)-ácido lisérgico e outros alcaloides ergolínicos, usando a metodologia desenvolvida pelo nosso grupo. Como pode ser observado no Esquema 9, o composto tetracíclico poderia ser obtido por uma reação de Heck intramolecular, conforme precedentes descritos na literatura (LIU; JIA, 2011) - (LIU et al., 2013). Além disso, a síntese do intermediário indólico-piperidínico poderia ser obtida a partir de uma reação de olefinação de Horner-Wadswoth-Emmons (HWE) e inserção N-H, partindo-se de um aminoaldeído derivado do D-4-bromotriptofano.

Cabe ressaltar que a síntese total do (+)-ácido lisérgico que é proposta neste trabalho consistiria em 8 etapas, partindo do aminoaldeído derivado do D-4-bromotriptofano em 12 etapas a partir do 4-bromoindol. Em suma, o avanço principal da síntese total proposta neste trabalho, frente as já descritas na literatura, seria uma rota com menor número de etapas.

Esquema 9. Análise retrossintética do intermediário tetracíclico.

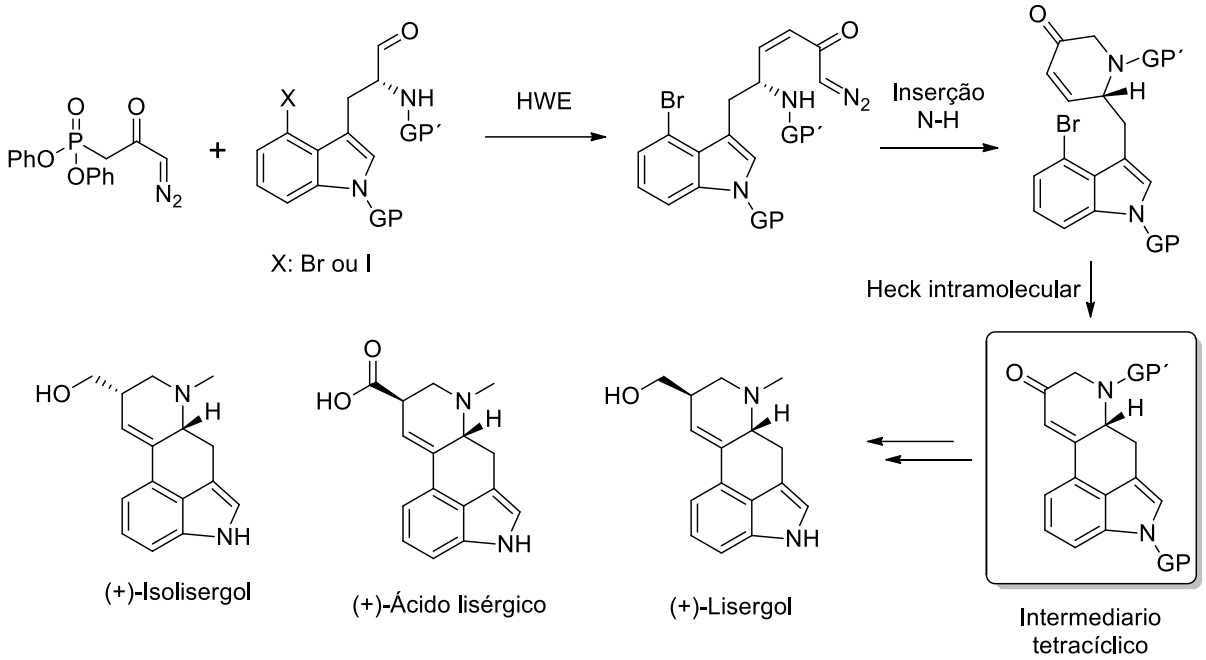


2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver uma rota sintética diastereosseletiva para o (+)-ácido lisérgico e análogos como é mostrado no Esquema 10, tendo como etapas chave a olefinação de HWE, inserção N-H e reação de Heck intramolecular.

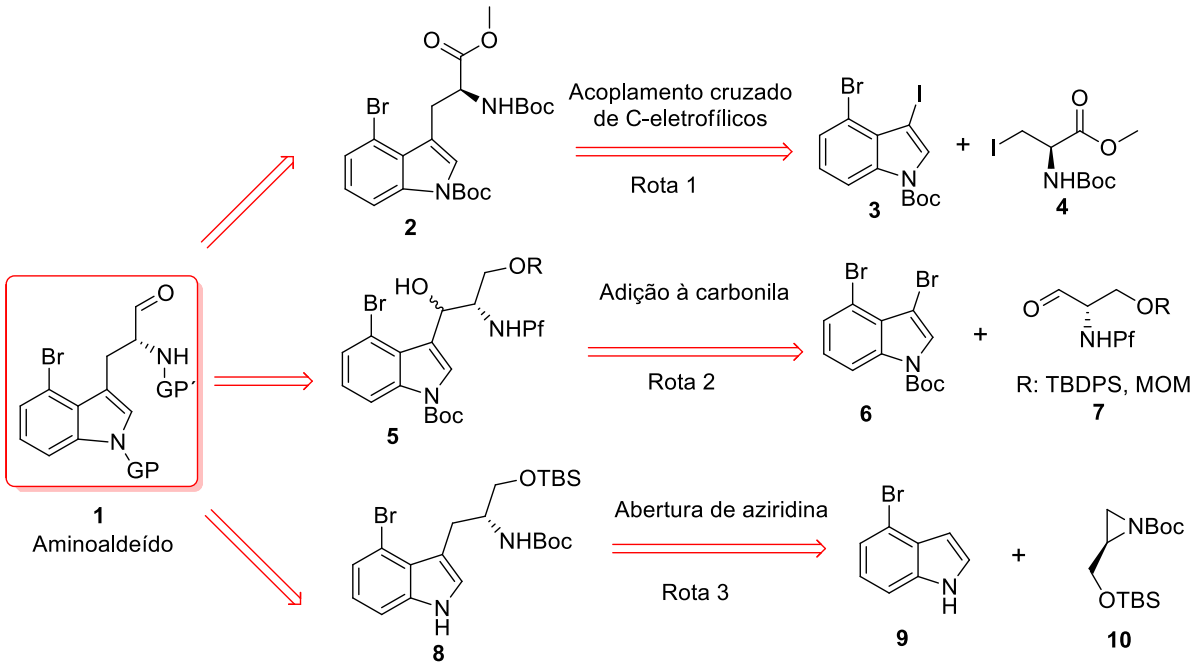
Esquema 10. Rota sintética resumida para o intermediário tetracíclico.



2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliação de diferentes rotas como se ilustra no Esquema 11 para a obtenção do aminoaldeído chave (1), que será o precursor da rota sintética proposta.
- Avaliação da reação de HWE e inserção N-H, a partir do aminoaldeído chave (1).
- Avaliação da reação de Heck intramolecular para proporcionar o esqueleto tetracíclico dos alcaloides ergolínicos.

Esquema 11. Estratégias para a construção do aminoaldeído chave 1.



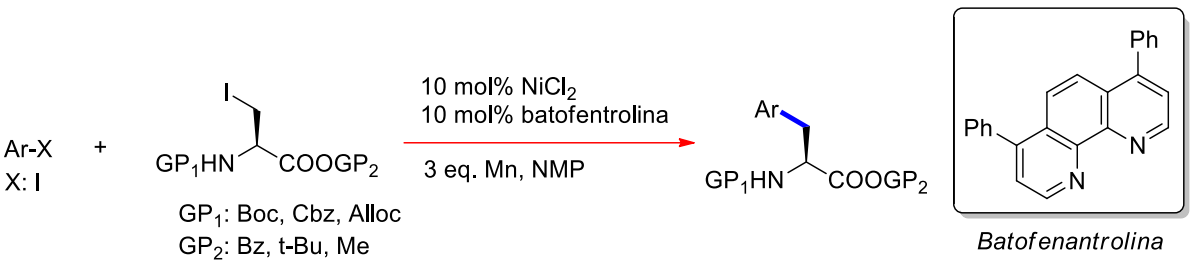
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta parte serão discutidas as três estratégias para a construção do aminoaldeído **1**. Além disso, as sínteses dos blocos de construção usados em cada rota serão descritas detalhadamente. Esses blocos foram utilizados nas reações principais que envolveram: o a acoplamento cruzado de C-eletrofílicos, a reação de adição à carbonila e a abertura da aziridina **10**, conforme já ilustrado no Esquema 11. Cabe também ressaltar que duas rotas racêmicas foram realizadas paralelamente a estes estudos.

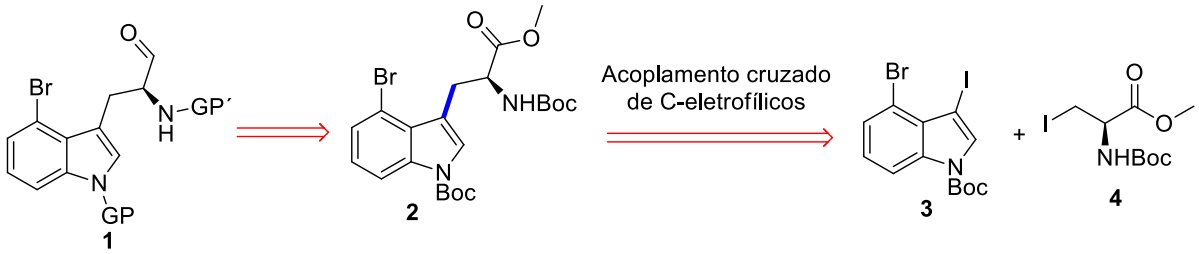
3.1 ROTA 1: ACOPLAMENTO CRUZADO DE C-ELETROFÍLICOS

A primeira estratégia para a construção do aminoaldeído chave foi baseada em um trabalho publicado por Lu e colaboradores em 2014 (LU et al., 2014). Neste trabalho, uma metodologia para a construção de α-aminoácidos aromáticos foi apresentada, a partir de derivados de iodeto de L-serina e haletos aromáticos, conforme ilustrado no Esquema 12. A reação chave utilizada neste trabalho foi o acoplamento cruzado de C-eletrofílicos, onde foram utilizados $NiCl_2$ (catalisador), batofenantrolina (ligante), NMP (solvente) e manganês metálico em pó (redutor). Considerando-se as características desta reação, podermos afirmar que um derivado do aminoaldeído chave poderia ser sintetizado, a partir de um α-aminoácido derivado do L-triptofano, conforme mostrado no Esquema 13. Assim, a metodologia foi adaptada para a reação pretendida por nós.

Esquema 12. Metodologia desenvolvida por Lu e colaboradores (LU et al., 2014).

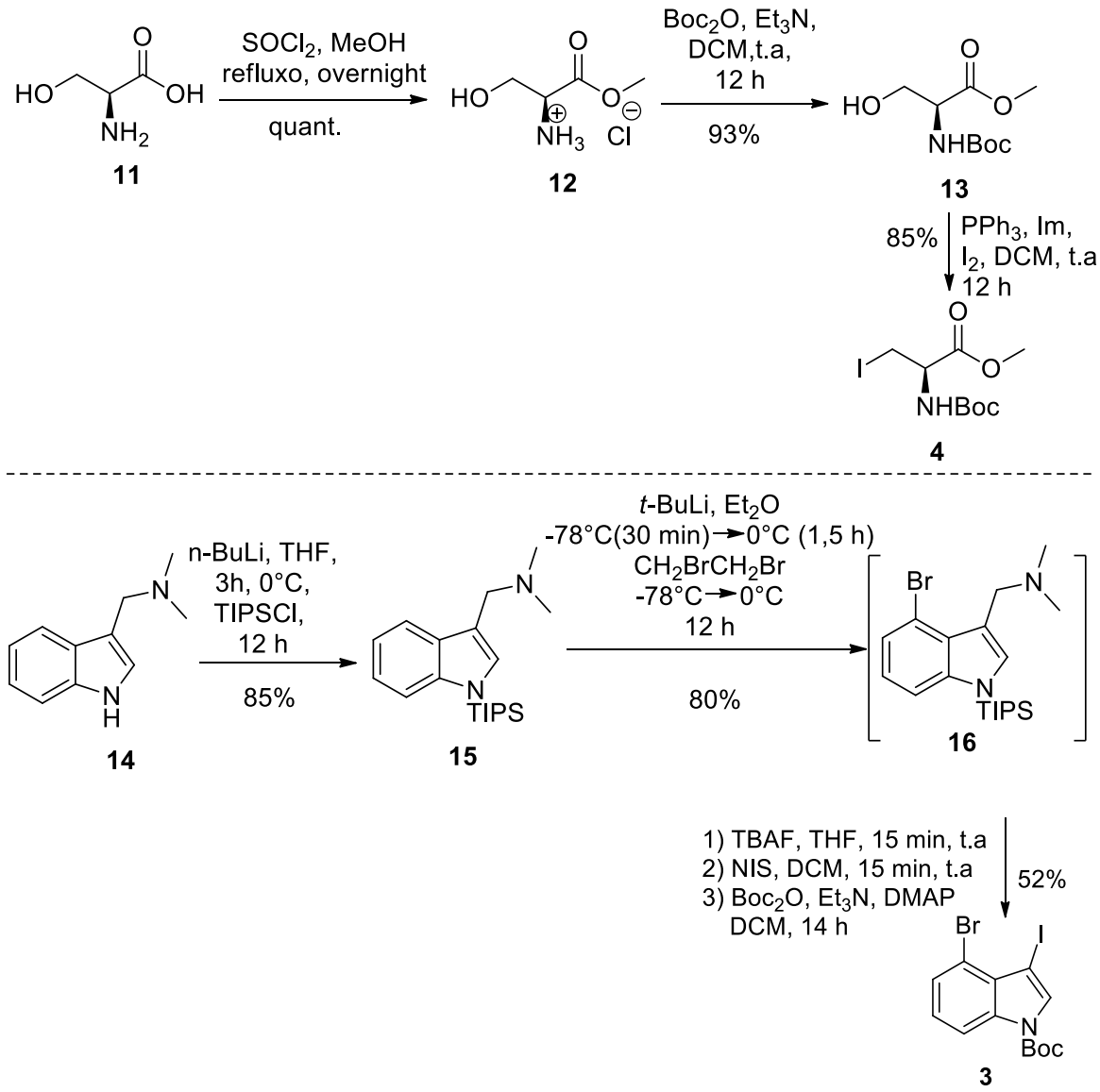


Esquema 13. Análise retrossintética do aminoaldeído chave 1.



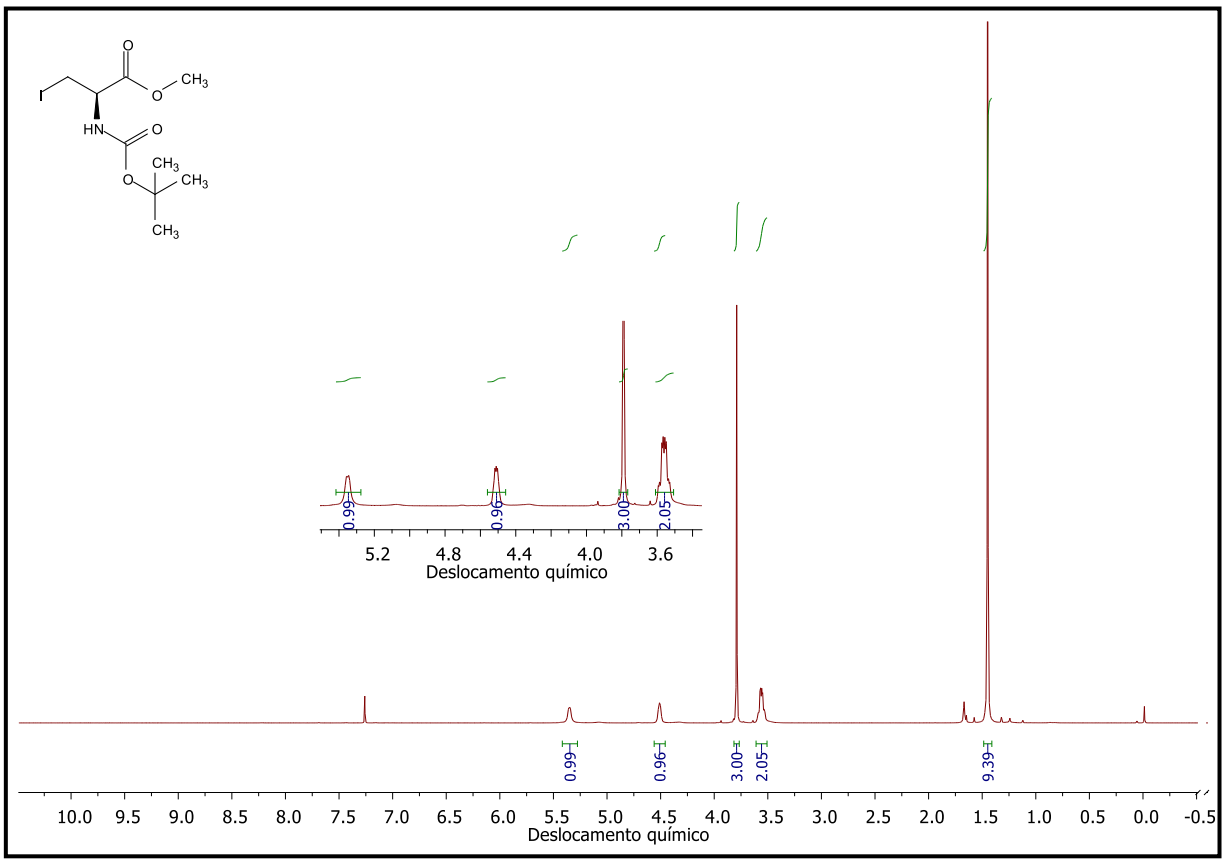
Inicialmente, os fragmentos iodados **3** e **4** foram preparados conforme já descritos na literatura (WILLIAMS et al., 1996)(LWAO; MOTOI, 1995)(CHIANELLI et al., 2003)(MESEGUER et al., 2000)(CHAUDER; LARKIN; SNIECKUS, 2002). As rotas sintéticas para a obtenção dos compostos **3** e **4** estão apresentadas no Esquema 14.

Esquema 14. Rota sintética para obtenção dos blocos 3 e 4.

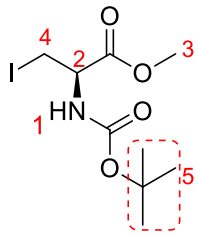


A rota 1 foi iniciada com a síntese do iodeto de serina **4**. A L-serina **11** foi esterificada, utilizando $SOCl_2$ e metanol, fornecendo o cloridrato **12** com rendimento quantitativo. Em seguida, uma reação de *N*-proteção (com o grupo Boc) foi realizada no composto **12**, gerando o éster **13** com 93% de rendimento. A seguir uma reação de iodação foi executada no éster **13**, fornecendo o iodeto de serina **4** com 85% de rendimento (LU et al., 2014)(WILLIAMS et al., 1996). Vale a pena realçar, a L-serina **11**, é um interessante material de partida, já que presenta três grupos funcionais diferentes que podem ser modificados de maneira eficiente, já que como no composto **4**, os grupos iodeto, éster e carbamato tiveram origem nos grupos hidroxila, carboxila e amino respectivamente do composto **11**. Uma vez observada a eficiência da rota sintética, as reações foram reproduzidas em escala multigrama, observando-se praticamente os mesmos rendimentos. O espectro de RMN-^{1}H de iodeto da serina **4** se ilustra na Figura 9.

Figura 9 Espectro de RMN-1H do iodeto da serina 4 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm mult, J=Hz, H)
	1	5,40 – 5,30 (m, 1H)

	2	4,55 – 4,48 (m, 1H)
	3	3,79 (s, 3H)
	4	3,61 – 3,51 (m, 2H)
	5	1,45 (s, 9H).

Posteriormente, a síntese do 3-iodo-4-bromoindol **3** foi realizada em 3 etapas (LWAO; MOTOI, 1995)(CHIANELLI et al., 2003)(MESEGUER et al., 2000)(CHAUDER; LARKIN; SNIECKUS, 2002). A síntese foi iniciada com uma reação de *N*-proteção do composto **14** com o grupo TIPS, levando ao composto **15** com 85 % de rendimento. Vale ressaltar que os protocolos experimentais reportados na literatura (LWAO; MOTOI, 1995)(CHIANELLI et al., 2003)(MESEGUER et al., 2000) não foram reprodutíveis, portanto, o protocolo foi modificado trocando-se a base (NaH por *n*-BuLi). Em seguida o composto **15** foi bromado, utilizando *t*-BuLi e 1,2-dibromoetano, levando ao brometo aromático **16** com 80% de rendimento (CHAUDER; LARKIN; SNIECKUS, 2002). De forma análoga ao mencionado para a reação anterior, houve uma mudança no protocolo experimental descrito na literatura (aumento no tempo de reação e modificação de gradiente de temperatura). O 3-iodo-4-bromoindol **3** foi obtido por uma sequência de 3 reações *one-pot* (CHAUDER; LARKIN; SNIECKUS, 2002) dando-se início pela *N*-desproteção do brometo **16,** utilizando TBAF (concentração de 2 M). Em seguida o produto obtido foi submetido a uma reação de retro-Mannich, utilizando NIS, para gerar um intermediário dihalogenado e este produto foi *N*-protegido com o grupo Boc, fornecendo o indol dihalogenado **3** em 52 % de rendimento (3 reações *one-pot*), como demonstra o mecanismo das reações de estas 3 últimas etapas no Esquema 15. Além disso, o espectro de RMN-^{1}H do composto **3** encontra-se na Figura 10.

Esquema 15. Mecanismo de reação do composto 16 ao composto 3.

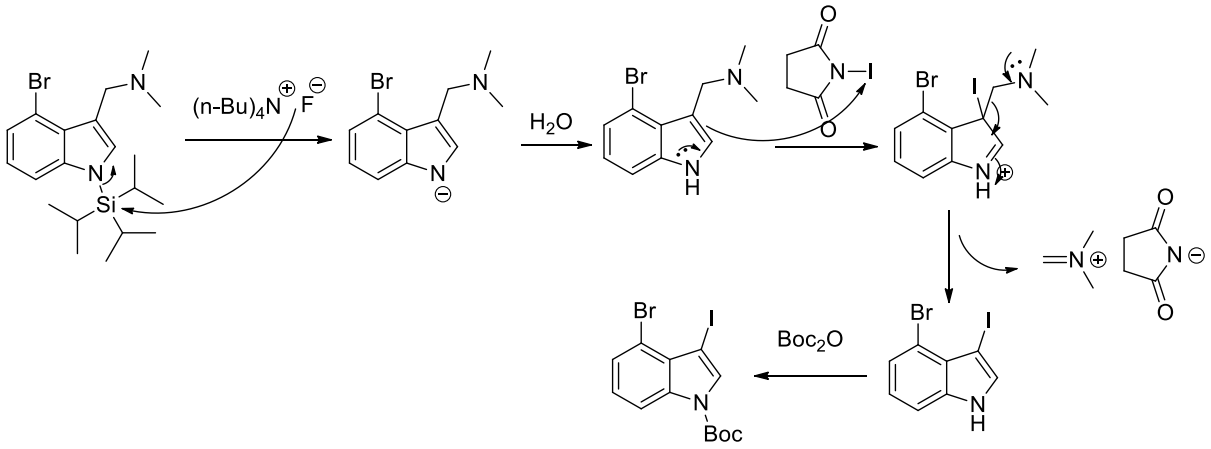
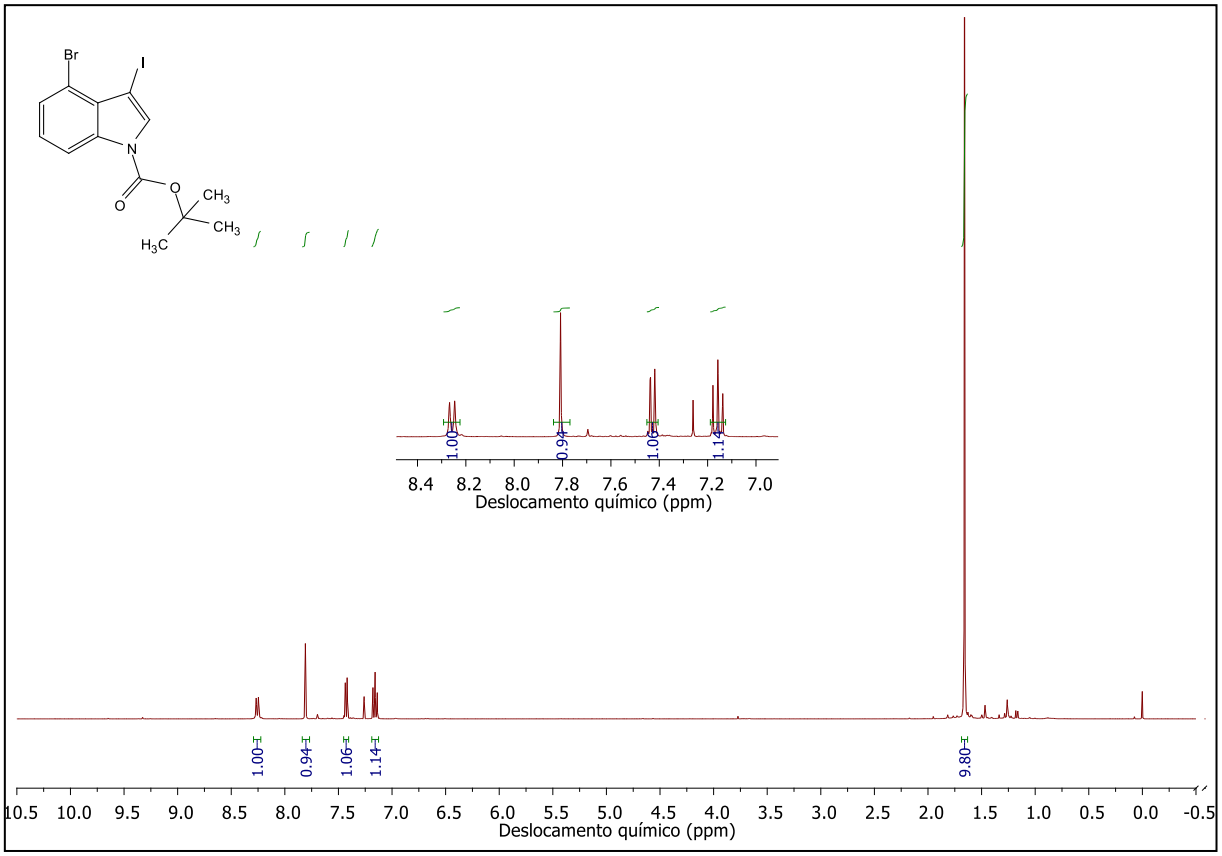
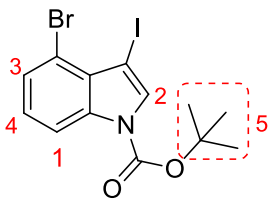


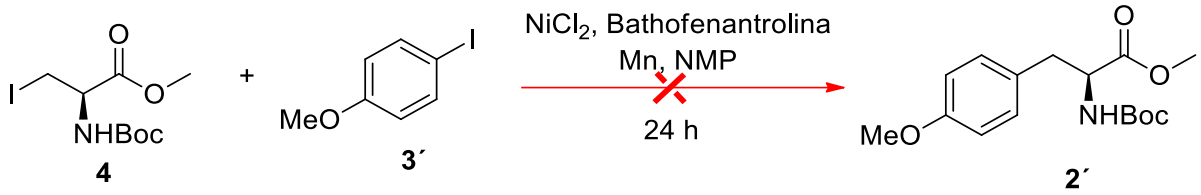
Figura 10. Espectro de RMN-^{1}H do 3-iodo-4-bromoindol 3 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H)
	2	7,81 (s, 1H);
	3	7,43 (dd, *J* = 7,8; 0,8 Hz, 1H)
	4	7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H)
	5	1,66 (s, 9H).

Uma vez sintetizados os blocos de construção para a rota 1, a reação de acoplamento cruzado de C-eletrofílicos foi avaliada, seguindo o protocolo experimental descrito por Lu (LU et al., 2014). Entretanto, não se obteve êxito na obtenção do produto desejado, sendo identificados somente os materiais de partida e o produto de eliminação do composto **4**. Para evitar a perda do composto 3, optou-se pelo *p*-iodoanisol **3´** como substrato modelo, um reagente comercial de baixo custo que foi utilizado para testes posteriores. Dessa forma, um estudo mais detalhado a respeito da estequiometria da reação foi realizado. Esta modificação permitiu o aumento do número de equivalentes utilizados, tanto do substrato **4** (de 1,2 até 4 equivalentes) como do **3'** (de 1 até 1,2 equivalentes). No entanto, estas modificações não levaram a obtenção do produto **2'**, sendo recuperado o material de partida e o produto de eliminação do composto **4** conforme ilustra a reação abaixo (Esquema 16).

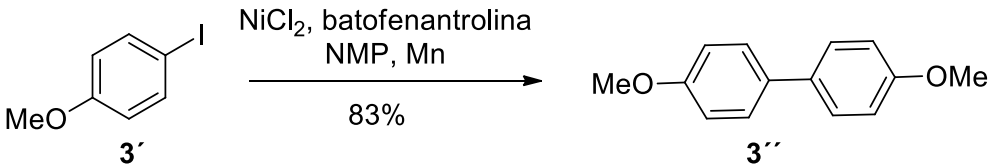
Esquema 16. Reação modelo de acoplamento cruzado de C-eletrofílicos.



Devido ao insucesso na obtenção do produto **2'**, uma alternativa testada foi a utilização de manganês em pó previamente ativado com TMSCl (SASE et al., 2008). No entanto, esta alternativa também não resultou no produto desejado.

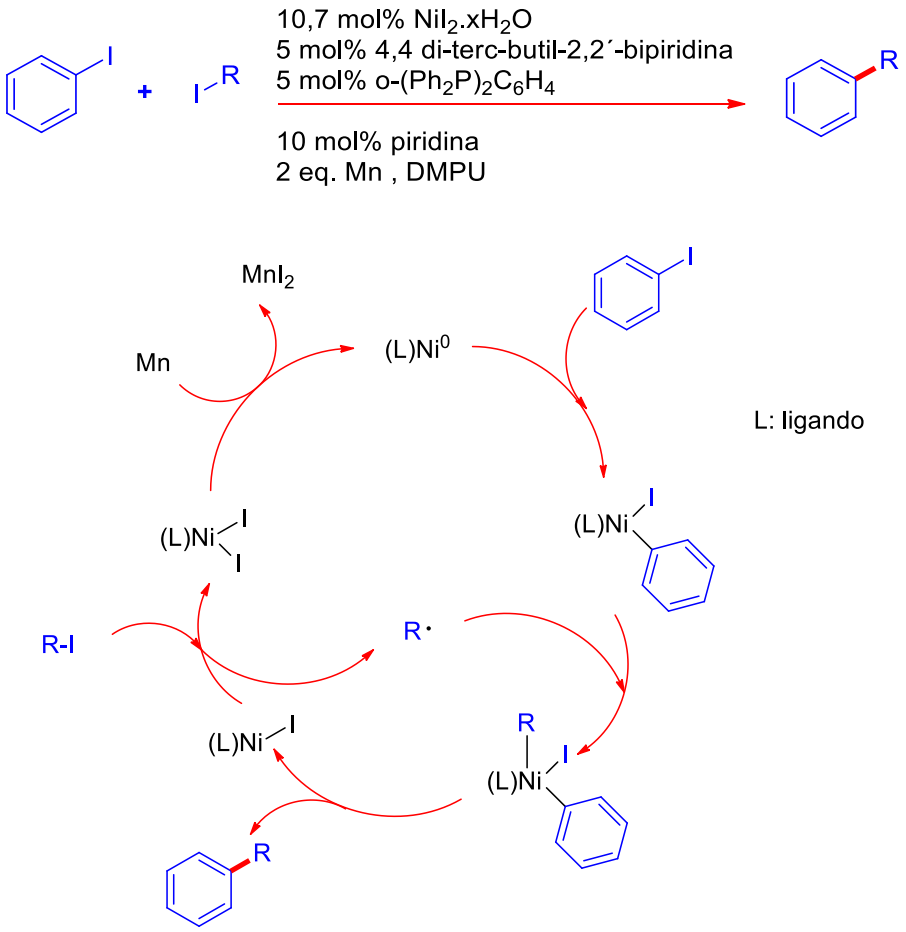
Para avaliar a eficiência do método (WEIX, 2015) e verificar se os reagentes empregados estavam com a pureza e ativação adequadas, vários testes foram realizados utilizando somente 4-iodoanisol com o mesmo protocolo experimental (LU et al., 2014). Os testes realizados indicaram que o 4-iodoanisol **3´** foi consumido totalmente, formando o dímero **3´´** com 83 % de rendimento, conforme mostrado no Esquema 17.

Esquema 17. Dimerização do 4-iodoanisol.



Tendo em vista que o trabalho metodológico de Lu e colaboradores não se conseguiu reproduzir para a obtenção do produto desejado **2**, decidiu-se buscar os antecedentes da reação de acoplamento cruzado. Dentre as publicações encontradas, destaca-se um trabalho publicado por Daniel Weix em 2010 (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) onde foi descrita uma metodologia de acoplamento cruzado entre iodetos aromáticos e alifáticos e o mecanismo de reação proposto, conforme pode ser observado no Esquema 18. As condições reacionais do trabalho (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) foram semelhantes às utilizadas por Lu e colaboradores (WEIX, 2015). Portanto este precedente (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) foi o mais adequado para se adaptar aos substratos utilizados neste trabalho.

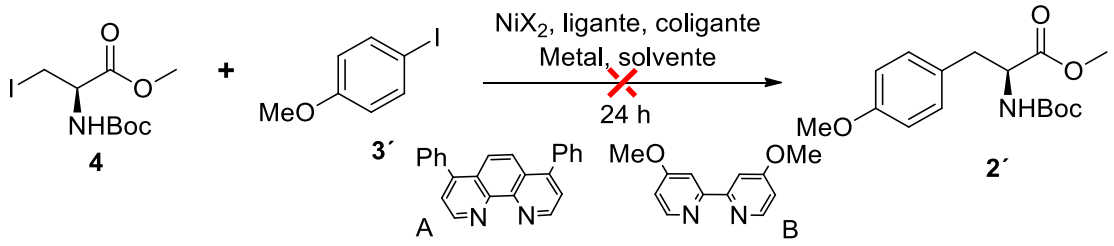
Esquema 18. Metodologia desenvolvida por Weix e colaboradores y mecanismo proposto (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010)



Tendo em vista, as condições utilizadas por Weix e colaboradores (WEIX, 2015)(EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) para o acoplamento cruzado de C-

eletrofílicos, foram avaliadas diferentes condições reacionais que são ilustradas na Tabela 2.

Tabela 2. Condições para o acoplamento cruzado.



Entrada	NiX_2 (10 mol%)	Ligante (10 mol%)	Coligante (10 mol%)	Solvente	Redutor (Eq.)
1	$NiCl_2$	A	-	NMP	Mn (3)
2	NiI_2	B	-	DMPU	Mn (3)
3	$NiCl_2$	A	-	DMF	Mn (3)
4	$NiCl_2$	A	-	NMP	Zn (2)
5	NiI_2	B	-	DMPU	Zn (2)
6	$NiCl_2$	A	-	DMF	Zn (2)
7	$NiCl_2$	A	-	DMPU	Zn (2)
8	NiI_2	B	Piridina	NMP	Zn (2)
9	NiI_2	B	Piridina	DMF	Zn (2)
10	NiI_2	A	-	DMPU	Mn (3)
11	NiI_2	A	-	NMP	Mn (3)
12	NiI_2	A	-	DMF	Mn (3)

A partir do trabalho de Weix, foram realizadas diversas modificações no protocolo experimental, tais como: avaliação dos catalisadores ($NiCl_2$ e NiI_2), ligantes (batofenantrolina (A) e 4,4´ dimetoxi-2,2´-bipiridina (B)), solventes apróticos polares (NMP, DMPU e DMF) e redutores (zinco e manganês).

A escolha do catalisador NiI_2 foi obtida do protocolo Weix (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) já que a metodologia descrita no trabalho é realizada para o acoplamento entre iodetos alifáticos e aromáticos. O ligante B é amplamente

utilizado em reações de acoplamento cruzado entre brometos aromáticos e alifáticos (WEIX, 2015) ,assim justificando sua escolha como ligante. Também foi utilizada piridina como co-ligante, visto que sua utilização levou ao aumento de rendimento em alguns exemplos de catálise com NiI_2. Além disso, a escolha dos solventes DMPU e DMF se deram, pois forneceram bons rendimentos no caso das reações de acoplamento entre iodetos aromáticos e alifáticos e brometos aromáticos e alifáticos, respectivamente (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) .Também o manganês foi trocado por zinco metálico como redutor, pois este possui valor de potencial de redução próximo ao valor do manganês, sendo também amplamente utilizado nas reações de acoplamento entre brometos aromáticos e alifáticos.

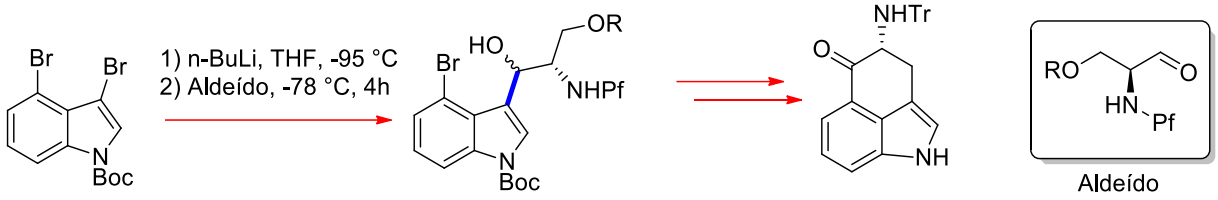
Tendo em vista as considerações anteriores, as condições reacionais investigadas na Tabela 2 não foram eficazes para a formação do produto desejado **2'**. Ao término do tempo de reação estabelecido pelo protocolo (EVERSON; SHRESTHA; WEIX, 2010) basicamente foram obtidos o produto de eliminação do composto **4**, o composto **4** e material de partida **3'**. Entretanto, nas entradas 3 e 4 foram observados a formação de um subproduto e na entrada 6 obteve-se outro subproduto. Estes subprodutos foram analisados pelo RMN-^{1}H, porém ambos não eram o produto de acoplamento **2'**.

3.2 ROTA 2: ADIÇÃO À CARBONILA

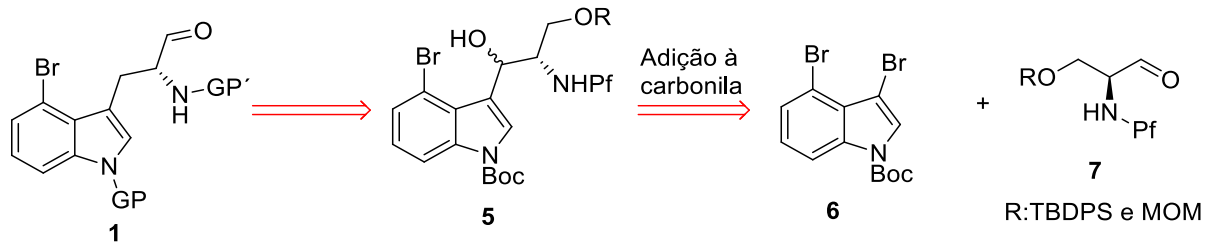
Devido à não obtenção do produto desejado pela rota anterior, uma segunda rota foi baseada em um trabalho publicado por Rapoport e colaboradores em 1999 (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999). Este trabalho consiste na síntese diasteroseletiva do núcleo tricíclico dos alcaloides ergolínicos. A etapa chave deste trabalho é a reação de adição à carbonila (o carbânion aromático derivado do 3,4-dibromoindol é adicionado à carbonila do aminoaldeído derivado da L-serina a -95 °C), que fornece uma mistura de álcoois secundários diastereoisoméricos, conforme se ilustra no Esquema 19.

Esta estratégia poderia fornecer um intermediário (álcoois diastereoisoméricos) que serviria como material de partida para a elaboração do aminoaldeído desejado **1**. Vale a pena mencionar que esta estratégia é semelhante à rota 1, já que a ligação C-C que seria formada na rota 2 é a mesma que pretendia-se formar na rota 1 (Esquema 20).

Esquema 19. Reações realizadas no trabalho de Rapoport e colaboradores. (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999)

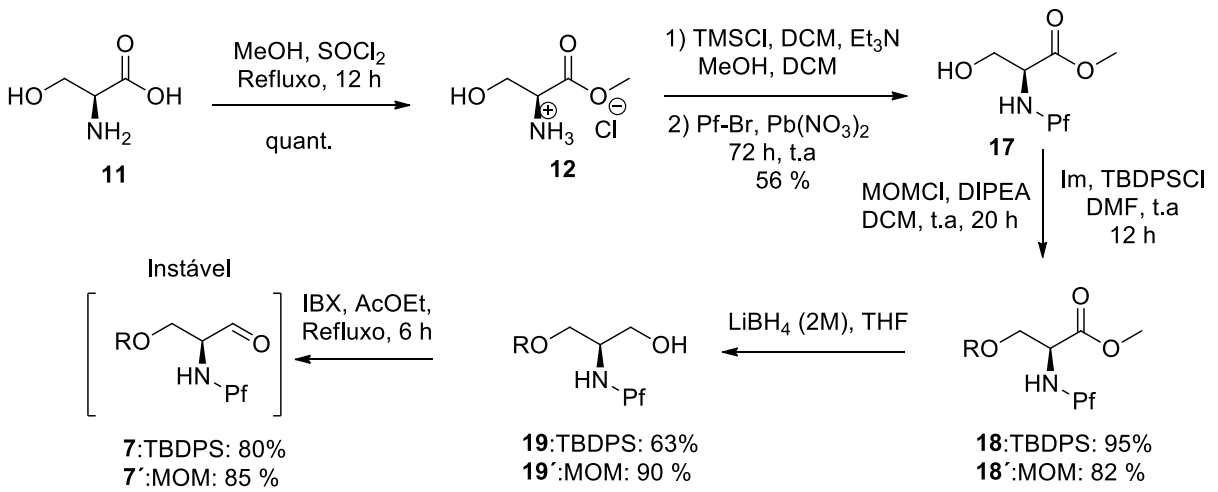


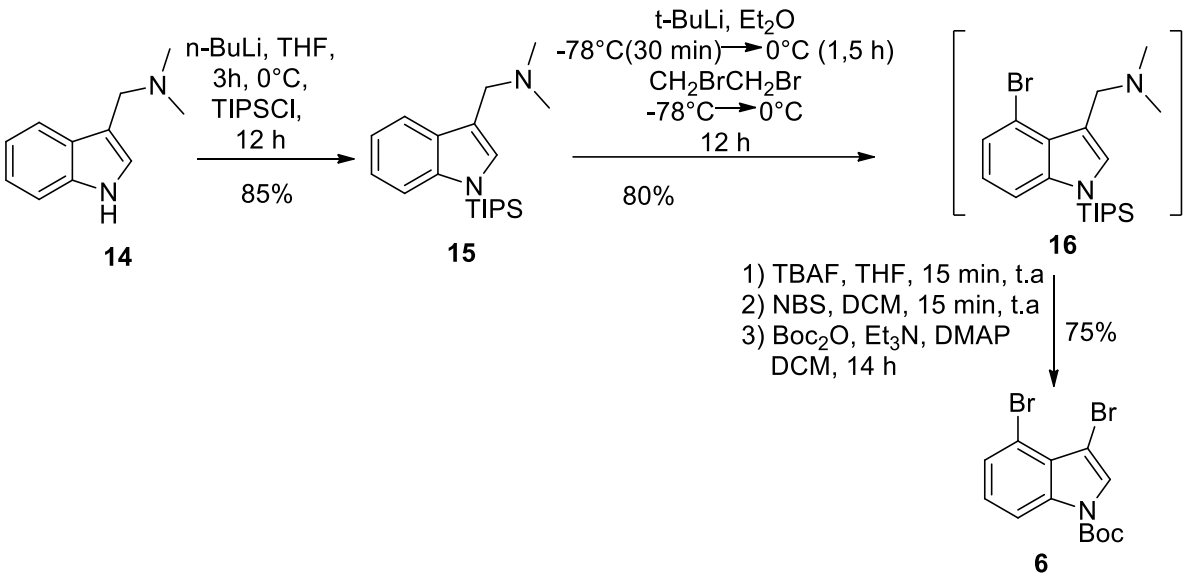
Esquema 20. Análise retrossintética da rota 2.



Como pôde ser observado no Esquema 19, a estratégia de adição à carbonila, implica na preparação do aminoaldeído **7** e do dibromoindol **6**, cujas sínteses já são descritas na literatura (LU et al., 2014) - (CHAUDER; LARKIN; SNIECKUS, 2002) , (LOOD et al., 2015) (DIETZ et al., 2016)(OLLIVIER et al., 2010)(DAVE; SASAKI, 2004)(WU et al., [s.d.]) (HAGINOYA et al., 2004)(JAMISON T. F; RAPOPORT H, 1998). A rota sintética para ambas as moléculas é apresentada no Esquema 21.

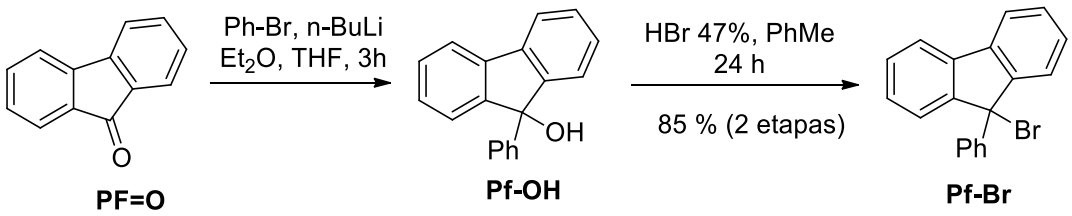
Esquema 21. Rota sintética para a obtenção dos blocos 6 e 7.





A rota foi iniciada com a síntese dos aminoaldeídos **7** e **7´**. A L-serina **11** foi esterificada, utilizando cloreto de tionila ($SOCl_2$) e metanol, fornecendo o cloridrato **12** com rendimento quantitativo (LU et al., 2014) . A seguir, o composto **12** foi *N*-protegido com o grupo Pf-Br (9-bromo-fenilfluoreno), fornecendo o composto **17** com 75% de rendimento (LOOD et al., 2015) . Vale a pena mencionar que o composto Pf-Br foi sintetizado em duas etapas com rendimento de 85% (Esquema 22), cujo protocolo de síntese é reportado na literatura (JAMISON T. F; RAPOPORT H, 1998).

Esquema 22. Síntese do grupo de proteção Pf-Br.

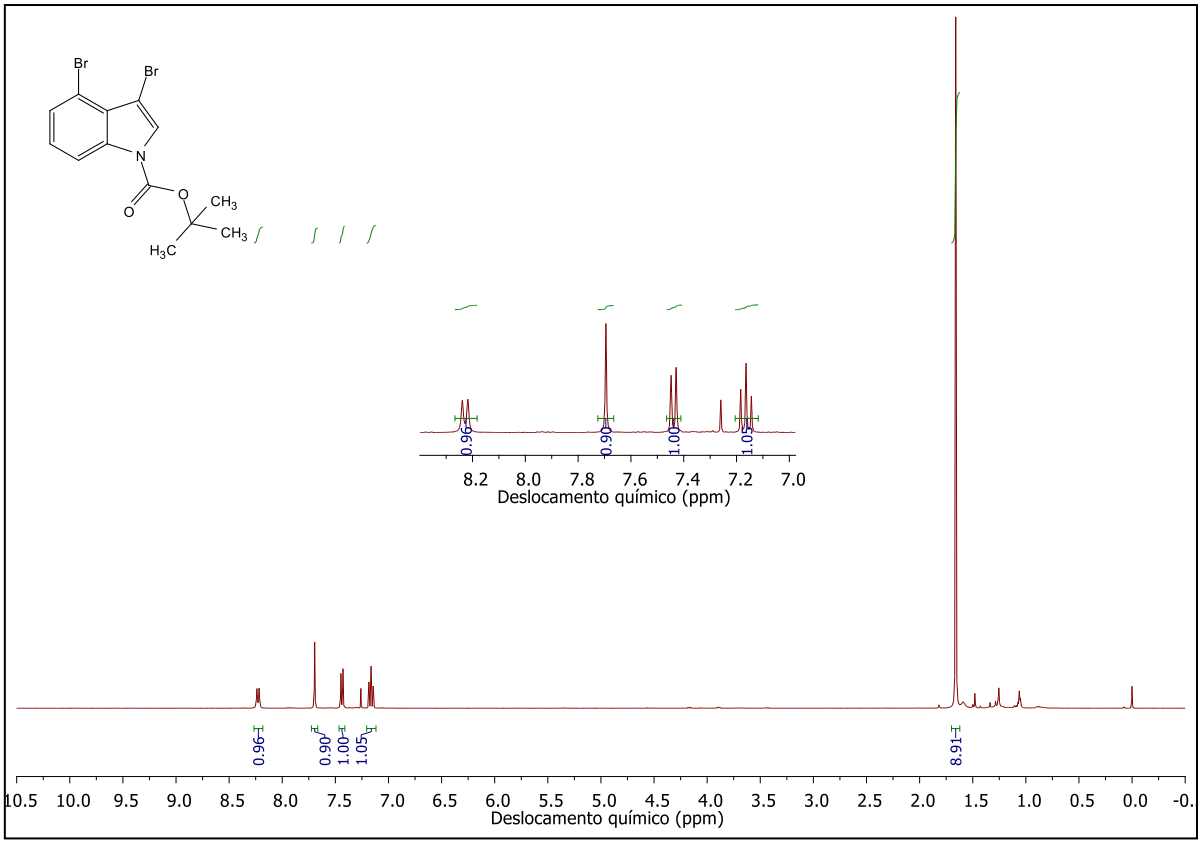


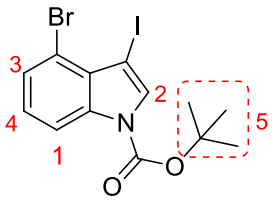
Em seguida, uma reação de *O*-proteção foi realizada ao composto **17**, utilizando-se dois grupos de proteção, MOM e TBDPS, gerando os produtos **18** e **18'** com 95 e 82% de rendimento, respectivamente (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999)(DIETZ et al., 2016). Posteriormente, os compostos **18** e **18'** foram reduzidos utilizando $LiBH_4$, fornecendo os álcoois **19** e **19'** (Ver espectros de RMN-^{1}H y RMN-^{13}C em anexos) com 63 e 90% de rendimento, respectivamente. Cabe ressaltar que para a obtenção dos álcoois **19** e **19'** foram utilizadas diferentes condições reacionais. Para o caso do **18**, refluxo por 48 h e **18'** reação à temperatura ambiente por 12 h.

Finalmente, os compostos **18** e **18'** foram oxidados com IBX, fornecendo os aminoaldeídos **7** e **7'** com 80 e 85% de rendimento (HAGINOYA et al., 2004), respectivamente. Esses compostos foram utilizados imediatamente (aldeídos instáveis) para a reação de adição a carbonila [cada vez que se realizava a síntese dos aminoaldeídos apenas uma análise de IR e cromatografia TLC (consumo total do material de partida) foram necessárias para confirmar a formação dos produtos]. Em suma, os aminoaldeídos **7** e **7'** foram sintetizados em 5 etapas, partindo-se do aminoácido L-serina.

A síntese do fragmento **6** foi realizada em três etapas, utilizando-se a mesma metodologia sintética descrita anteriormente no item 3.1 (Esquema 14) com uma adaptação (utilização de NBS, ao invés de NIS, na reação de retro-Mannich). O espectro de RMN-^{1}H encontra-se na Figura 11.

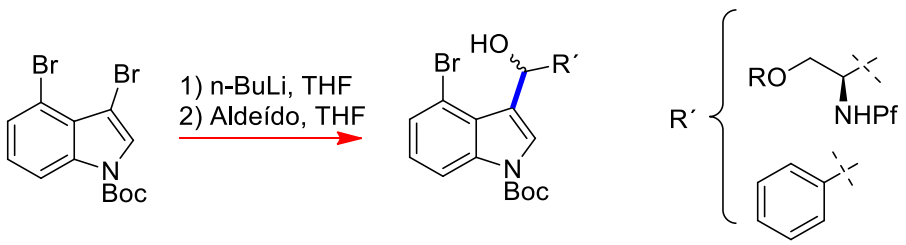
Figura 11. Espectro de RMN-^{1}H do derivado 3,4-dibromoindol 6 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H)
	2	7,69 (s, 1H)
	3	7,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H);
	4	7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H)
	5	1,66 (s, 9H).

De posse dos aminoaldeídos **7** e **7´** (tendo em conta que estes compostos foram usados imediatamente após sua síntese) e do dibromoindol **6**, diferentes tentativas para a síntese do composto **5** foram realizadas (Esquema 19) com o procedimento experimental descrito na literatura (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999), mas o composto **5** não foi obtido. Observou-se, a formação de vários subprodutos que foram isolados, e posteriormente analisados pelo RMN-^{1}H, confirmando a não formação do produto esperado, além aminoaldeído **7** não reagiu completamente. Outro ponto crítico considerado foi o controle da temperatura da reação. Cabe ressaltar que no protocolo de Rapoport (MESEGUER et al., 2000) frisa-se um ponto importante: a regioseletividade da litiação na posição 3 do composto **6** é realizada a -95 °C e a temperatura nunca deve ultrapassar -78 °C, pois geraria mistura de carbânions. Assim, vários gradientes de temperatura foram realizados para tentar otimizar a formação do produto desejado, mas estas modificações não permitiram a obtenção do produto de acoplamento. Além disso, uma reação modelo com benzaldeído foi realizada, mas os resultados foram os mesmos obtidos com o aminoaldeído **7**. (Tabela 3).

Tabela 3. Condições reacionais para a adição à carbonila.

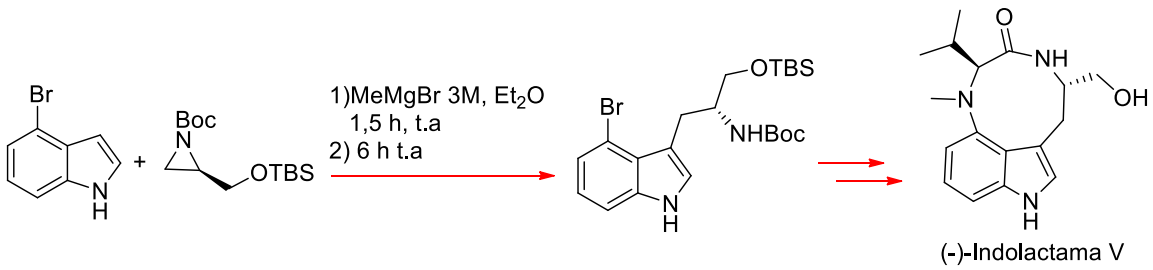


Entrada	Condições reacionais
1	-78 °C (4h)
2	-78 °C (4h) → 0°C (overnight)
3	-78 (30 min) → 0 °C(1,5 h) → 78°C → 0°C (overnight)
4	-78 °C → 0°C (overnight)
5	-78 °C → t.a (overnight)

3.3 ROTA 3: ABERTURA DE AZIRIDINA

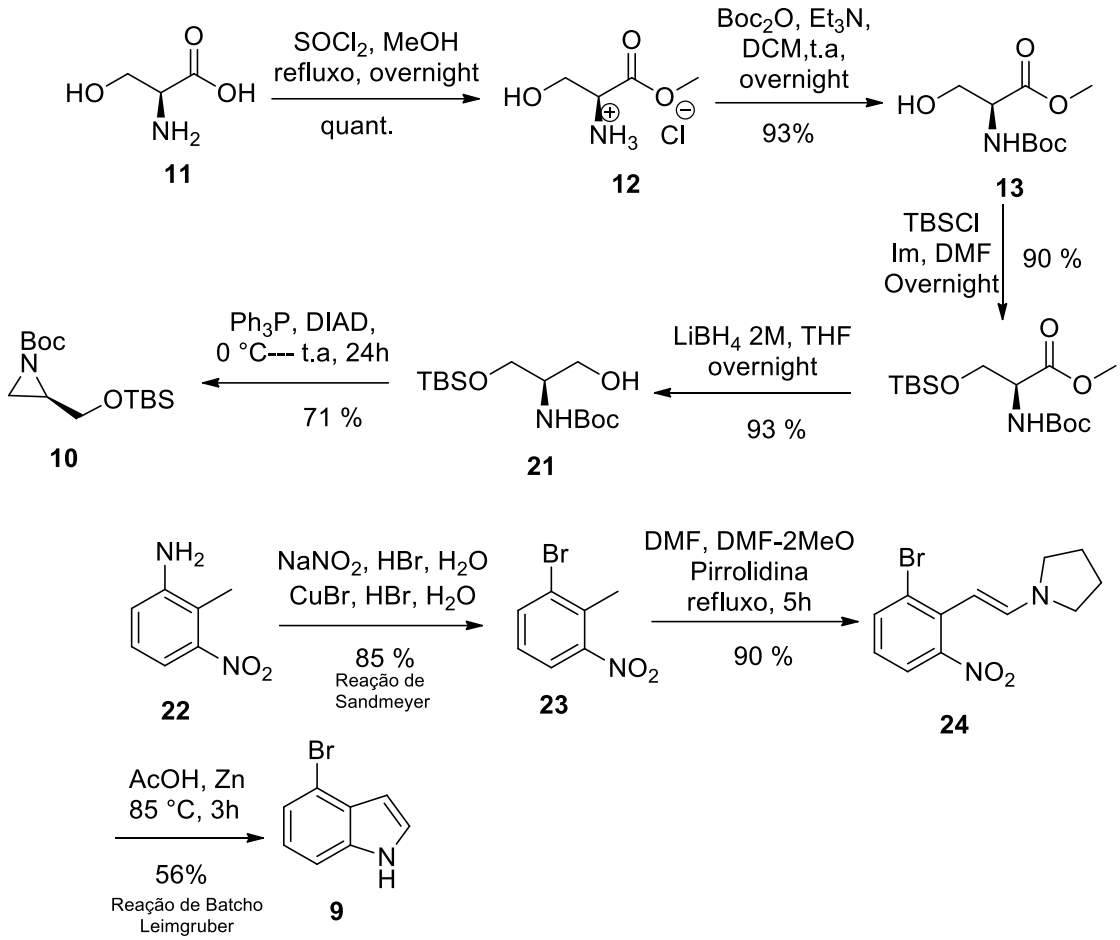
Devido ao insucesso na tentativa de obtenção de um derivado do 4-bromotriptofano enantiomericamente enriquecido (aminoaldeído) pelas rotas 1 e 2, uma terceira tentativa de síntese do derivado de 4-bromotriptofano foi realizada, baseada no trabalho publicado por Tokuyama e colaboradores em 2015. O trabalho desenvolve a síntese total da (-)-indolactama V, onde uma das etapas chave é a abertura da aziridina, consistindo na reação entre o 4-bromoindol e o MeMgBr para gerar o ânion 1-indoil. Este ânion, em seguida, reage com a aziridina, fornecendo o aduto enantiomericamente enriquecido, (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015) conforme demonstrado no Esquema 23.

Esquema 23. Reações realizadas por Tokuyama e colaboradores. (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015)



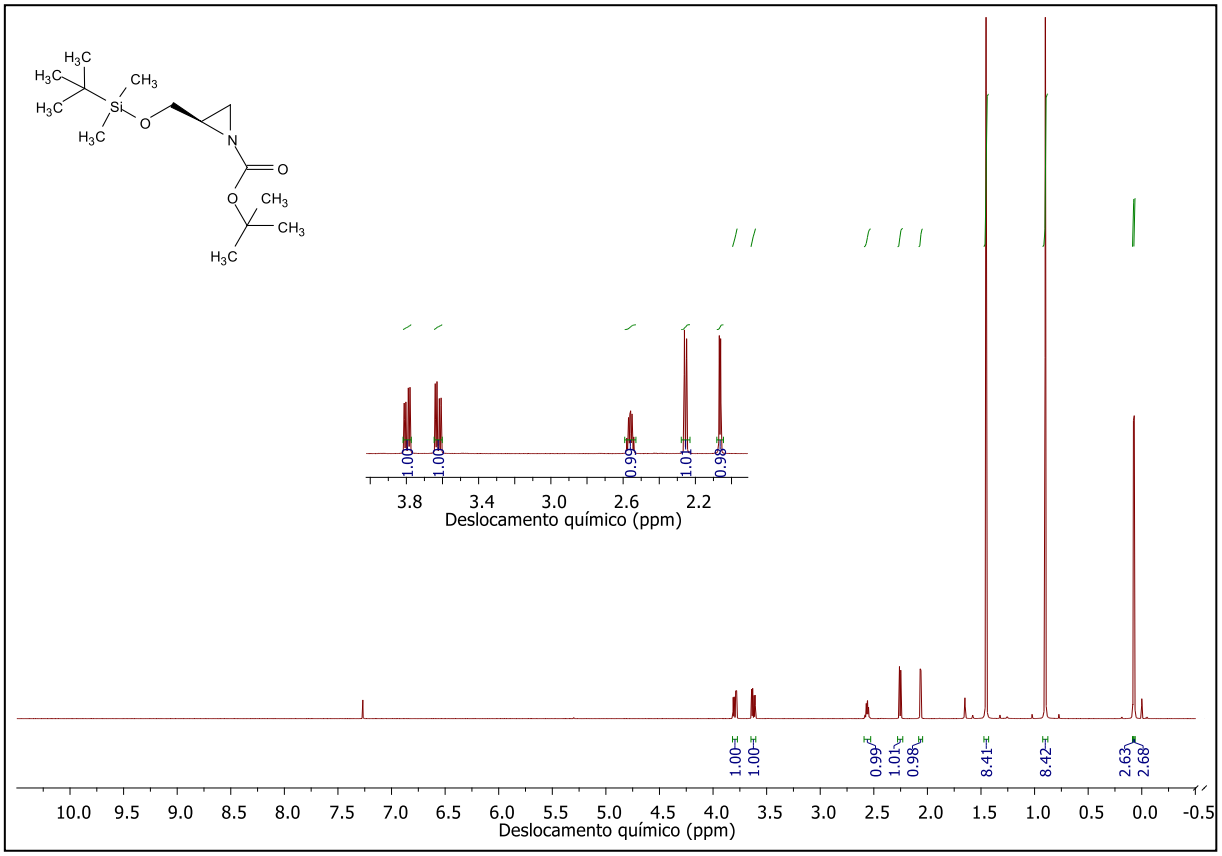
O aduto formado na abertura da aziridina poderia ser utilizado na obtenção do aminoaldeído chave **1**. Cabe ressaltar que os blocos de construção **9** e **10** são sintetizados por métodos descritos na literatura (COLARUSSO et al., 2011)(NICOLAOU et al., 2004), conforme mostrado no Esquema 24.

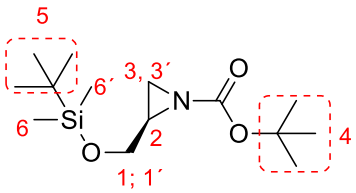
Esquema 24. Rota sintética de obtenção dos fragmentos 9 e 10.



A síntese da aziridina **10** ocorreu a partir do aminoácido L-serina **11**, seguindo o mesmo protocolo descrito no item 3.1 (Esquema 14), dando origem ao composto **13** com 93% de rendimento em duas etapas. Posteriormente, o composto **13** foi *O*-protegido com o grupo TBS, fornecendo o composto **20** com 90% de rendimento. Em seguida **20** foi reduzido com $LiBH_4$, obtendo-se o álcool **21** com 93% de rendimento. Finalmente, o composto **21** foi submetido à reação de Mitsunobu intramolecular, fornecendo a aziridina **10** com 71% de rendimento (COLARUSSO et al., 2011). O espectro de RMN-^{1}H da aziridina **10** é mostrado na Figura 12.

Figura 12. Espectro de RMN-^{1}H da aziridina 10 e atribuição de sinais.

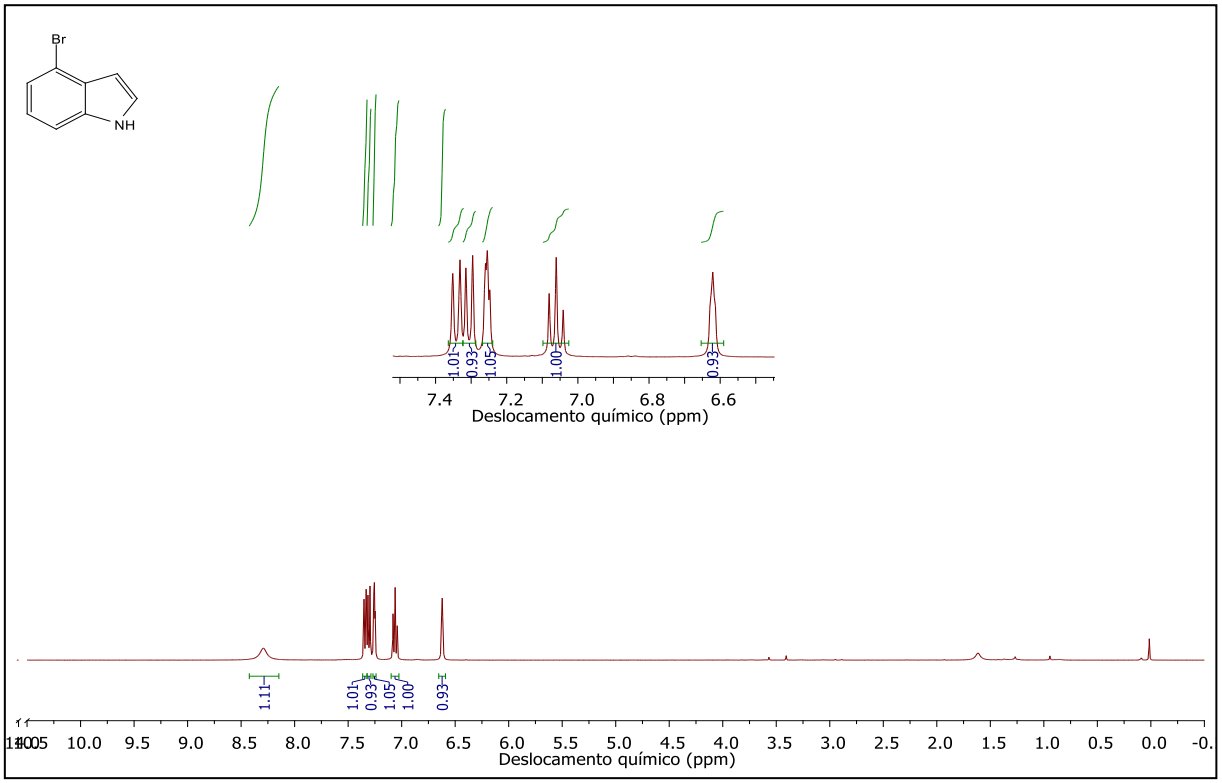


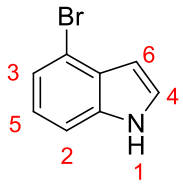
Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	3,80 (dd, *J* = 11,4; 4,7 Hz; 1H)
	1´	3,63 (dd, *J* = 11,4; 4,9 Hz; 1H)
	2	2,58 – 2,54 (m, 1H)
	3	2,25 (d, *J* = 6,0 Hz; 1H)
	3´	2,06 (d, *J* = 3,7 Hz; 1H);
	4	1,45 (s, 9H)
	5	0,90 (s, 9H)
	6	0,08 (s, 3H)
	6´	0,07 (s, 3H)

A síntese do 4-bromoindol **9** foi realizada seguindo protocolo reportado na literatura por Nicolaou (NICOLAOU et al., 2004). O composto **22** foi submetido a uma reação de Sandmeyer, utilizando CuBr, para gerar o composto **23** com 85 % de rendimento. O composto bromado **23** reagiu com DMF-dimetilacetal e pirrolidina para

fornecer a enamina **24** (utilizada sem purificação). Por fim, o composto **24** reagiu, segundo o protocolo de síntese de indóis de Leimgruber-Batcho (NICOLAOU et al., 2004), fornecendo o 4-bromoindol **9** com 56% de rendimento. O espectro de RMN-^{1}H do composto **9** pode ser observado na Figura 13. ´

Figura 13. Espectro de RMN-^{1}H do 4-bromoindol e atribuição de sinais



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,29 (s, 1H);
	2	7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H)
	3	7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H)
	4	7,27 – 7,24 (m, 1H);
	5	7,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H)
	6	6,64 – 6,60 (m, 1H).

Na sequência, o 4-bromoindol **9** reagiu com o reagente de Grignard (MeMgBr, fonte comercial) para fornecer um intermediário aniônico que promove a reação de abertura da aziridina **10** (Esquema 24), levando ao aduto **8** com 60% de rendimento (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015), cabe ressaltar, que esta reação pode ser

realizada na escala multigrama (1,2 g de 4-bromoindol e 2,85 g de aziridina foram utilizados). O espectro de RMN-^{1}H do composto **8** é mostrado na Figura 14.

Esquema 25. Reação de abertura de aziridina.

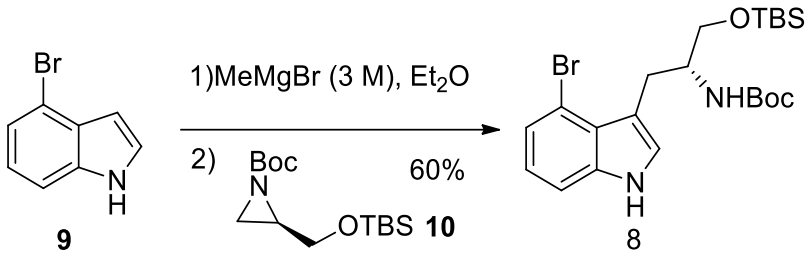
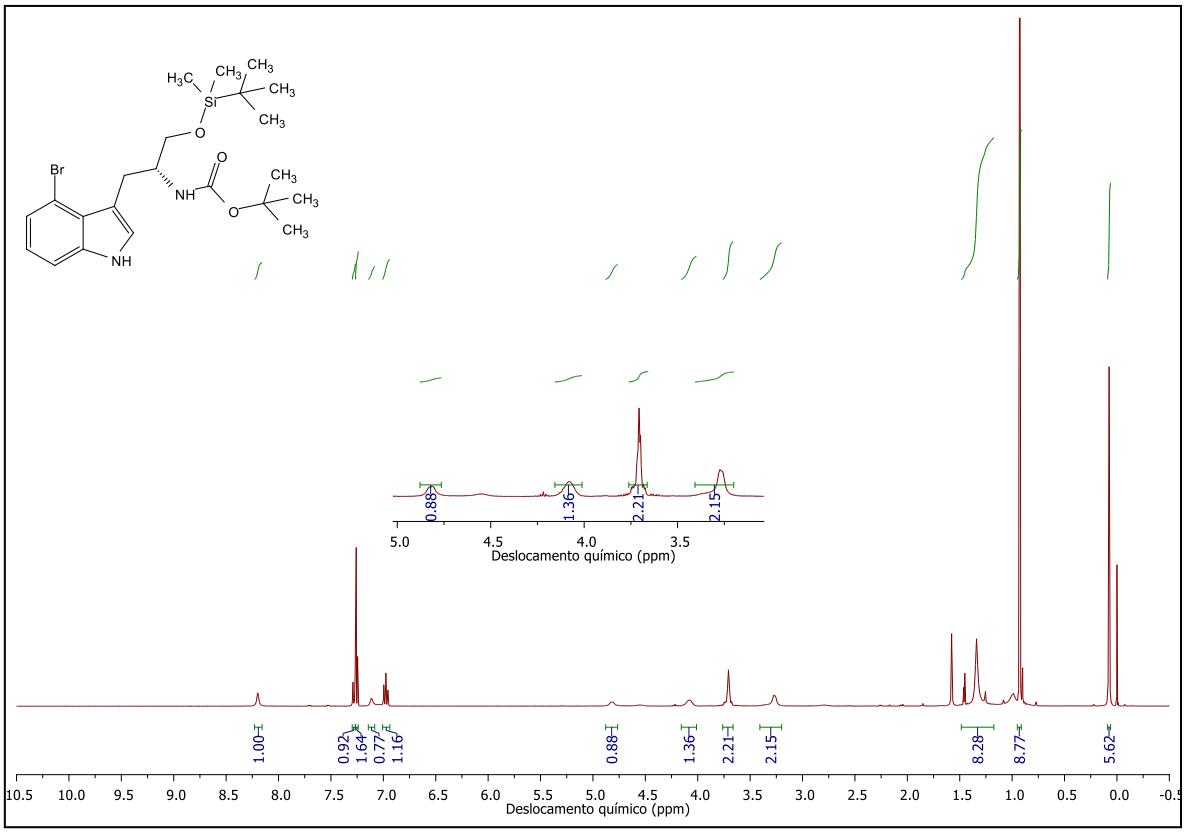
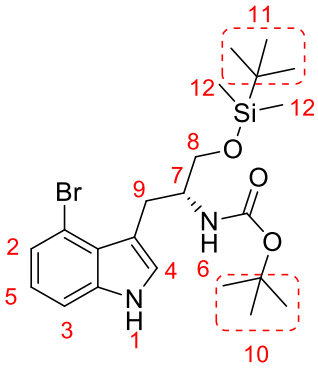


Figura 14. Espectro de RMN-^{1}H do composto 8 e atribuição de sinais.

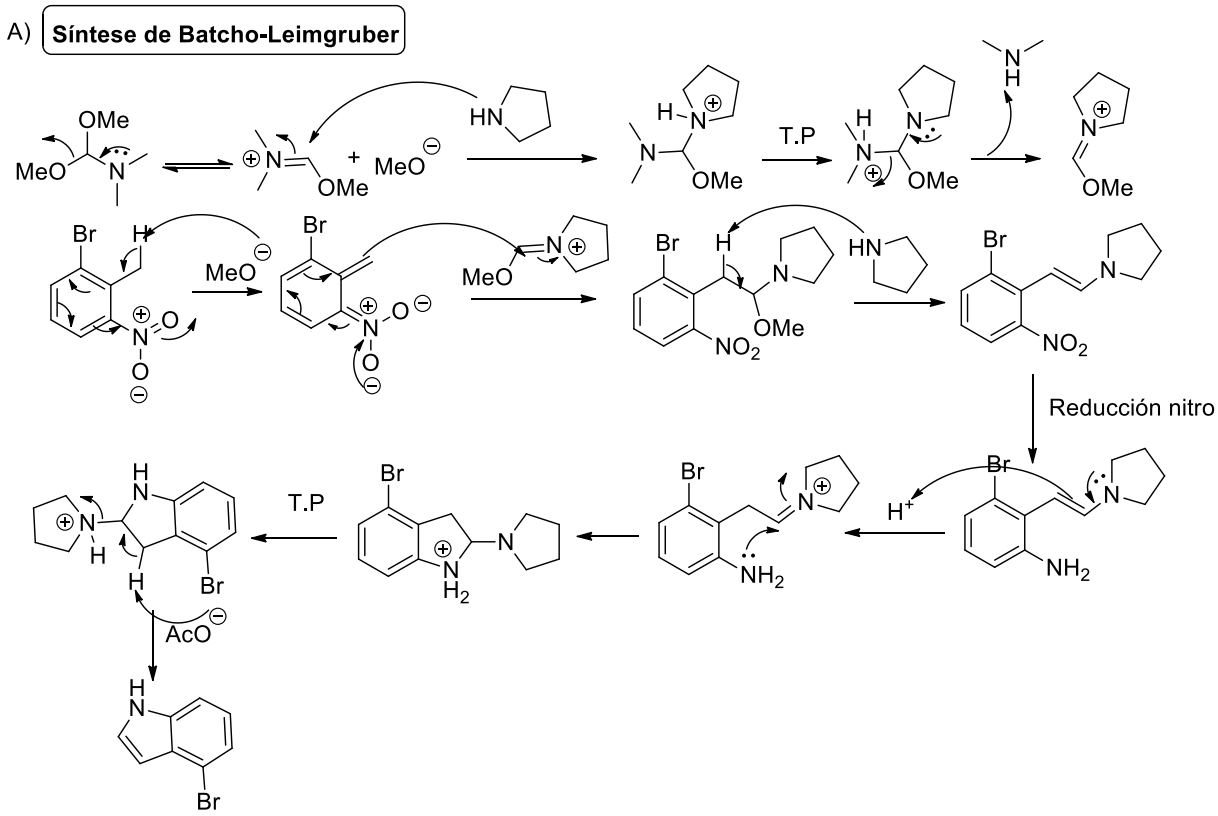


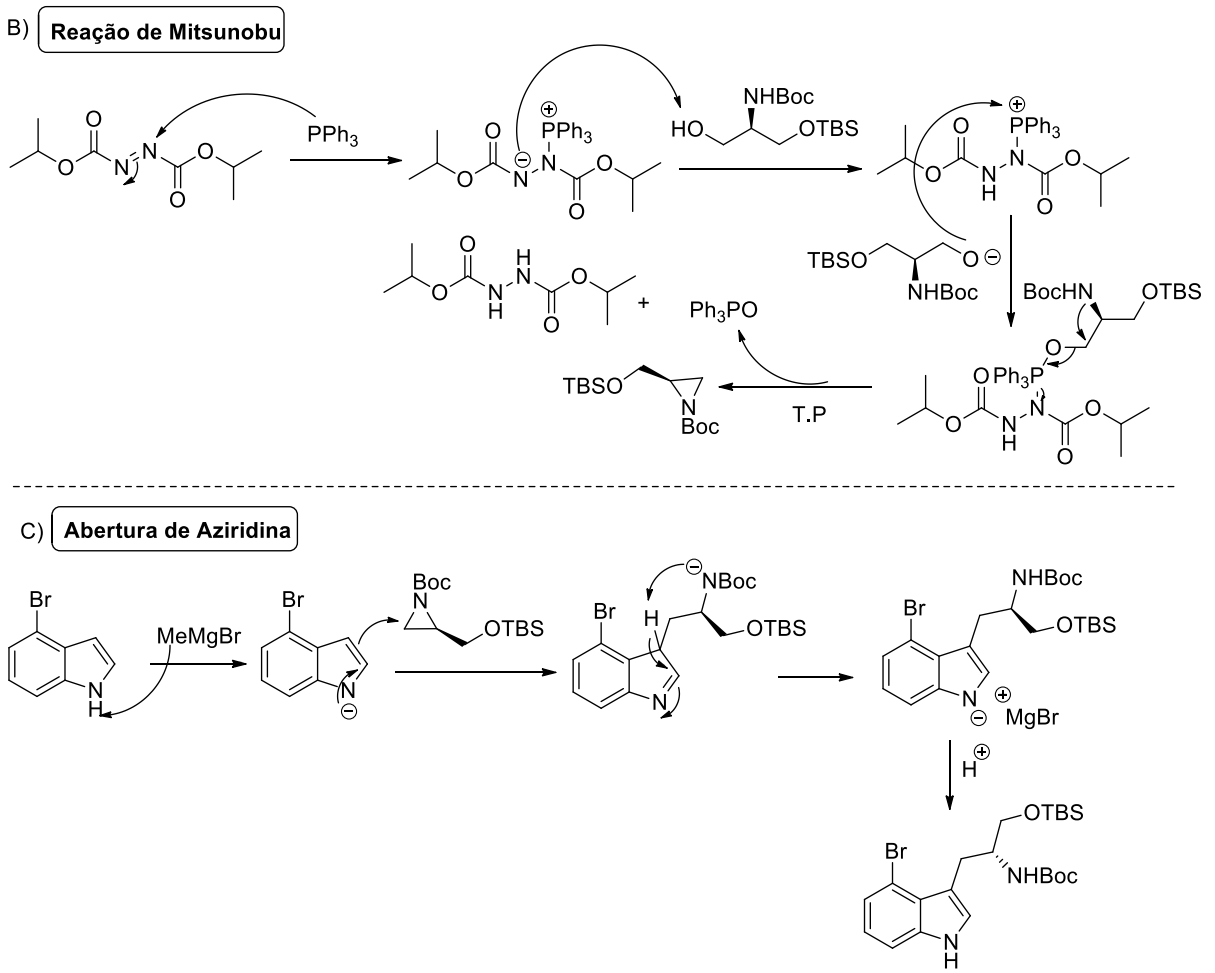
Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,46 (s, 1H)
	2	7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H);
	3	7,26 (dd, *J* = 7,6; 0,6 Hz, 1H)
	4	7,10 (s, 1H);

	5	6,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H);
	6	4,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H);
	7	4,19 – 4.02 (m, 1H);
	8	3,82 – 3,66 (m, 2H);
	9	3,42 – 3,20 (m, 2H);
	10	1,35 (s, 9H);
	11	0,94 (s, 9H).
	12	0,09 (s, 6H).

Cabe frisar que as reações mais importantes para a obtenção do composto 8 são a síntese da aziridina (reação de Mitsunobu), síntese de Batcho-Leimgruber e abertura da aziridina, os mecanismos destas reações são ilustradas no Esquema 26.

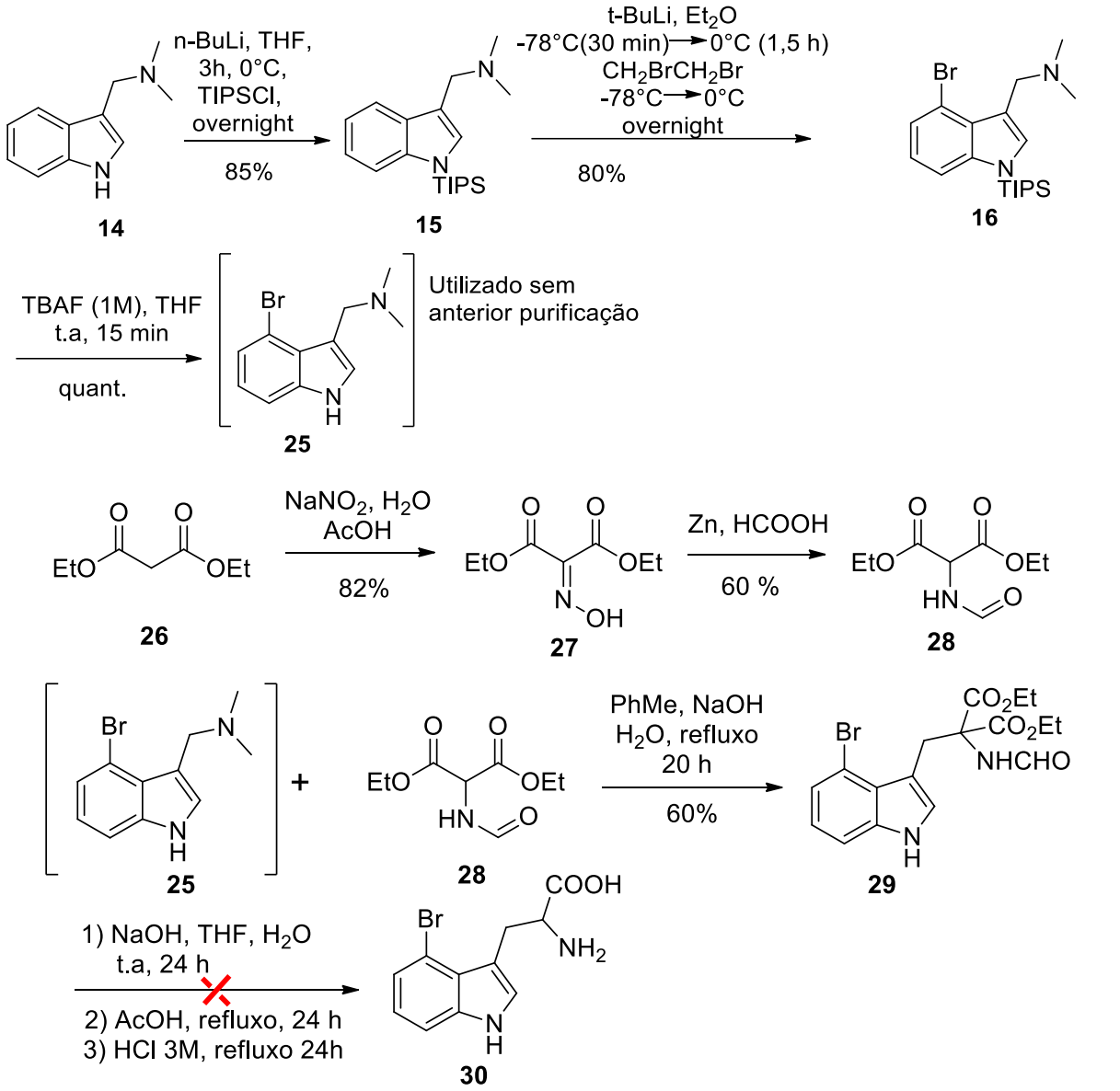
Esquema 26. Mecanismos de Reações: A) Síntese de Indol de Batcho-Leimgruber. B) Reacao de Mitsunobu. C) Reação de abertura de aziridina,



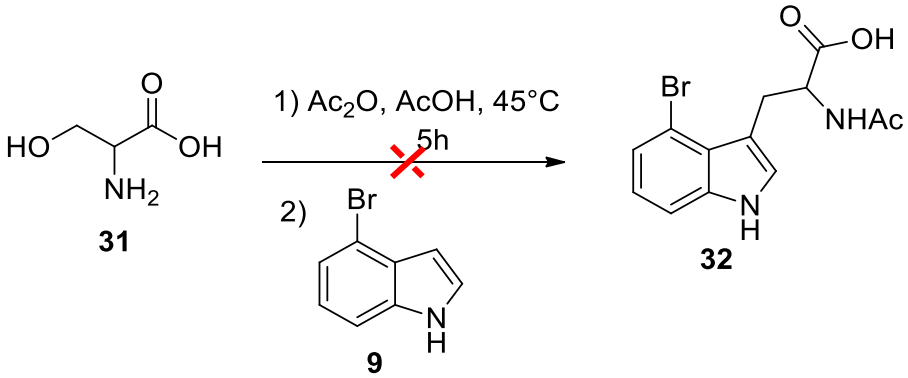


Vale a pena mencionar que nesta etapa do trabalho, paralelamente, duas rotas racêmicas também estavam sendo avaliadas (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999) e foram baseadas em reações de adição tipo Michael, como pode ser observado nos Esquemas 27 e 28. Ambas as rotas racêmicas forneceram os produtos desejados em baixíssimos rendimentos (Reação de 29→30 e reação 31→32), indiscutivelmente a rota 3 foi escolhida por fornecer um intermediário enantiomericamente enriquecido.

Esquema 27. Rota sintética desenvolvida por Hapoport e colaboradores. (HURT; LIN; RAPOPORT, 1999).



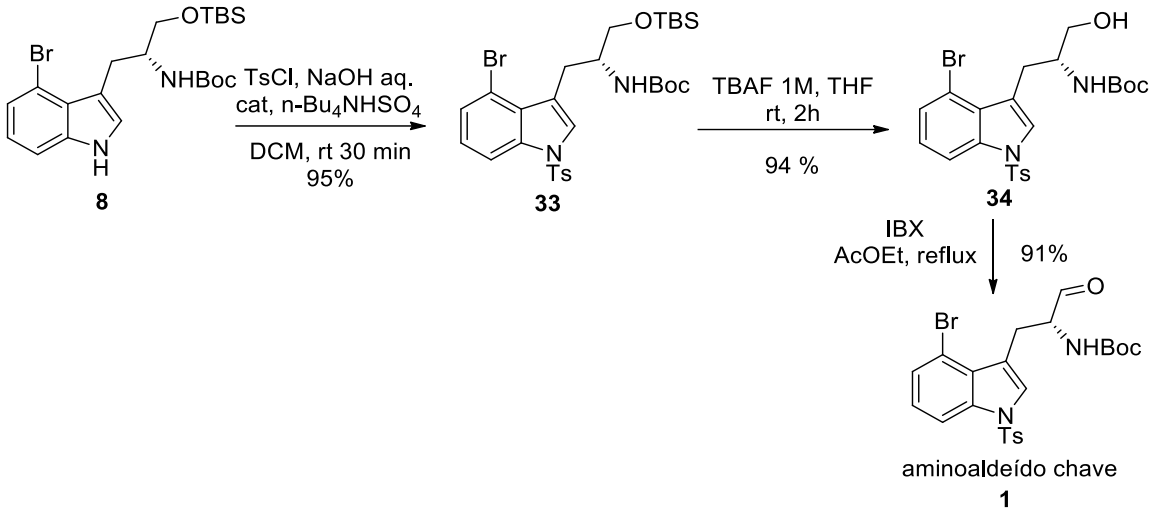
Esquema 28. Rota sintética desenvolvida por Murakami e colaboradores. (YOKOYAMA et al., 2004)



3.4 SÍNTESE DO AMINOALDEÍDO CHAVE 1.

Tendo em vista o sucesso obtido pela rota 3 (abertura da aziridina) a elaboração do aminoaldeído chave **1** consistiu em 3 etapas, partindo do composto **8**, conforme mostrado no Esquema 29.

Esquema 29. Rota sintética para a construção do aminoaldeído chave 1.

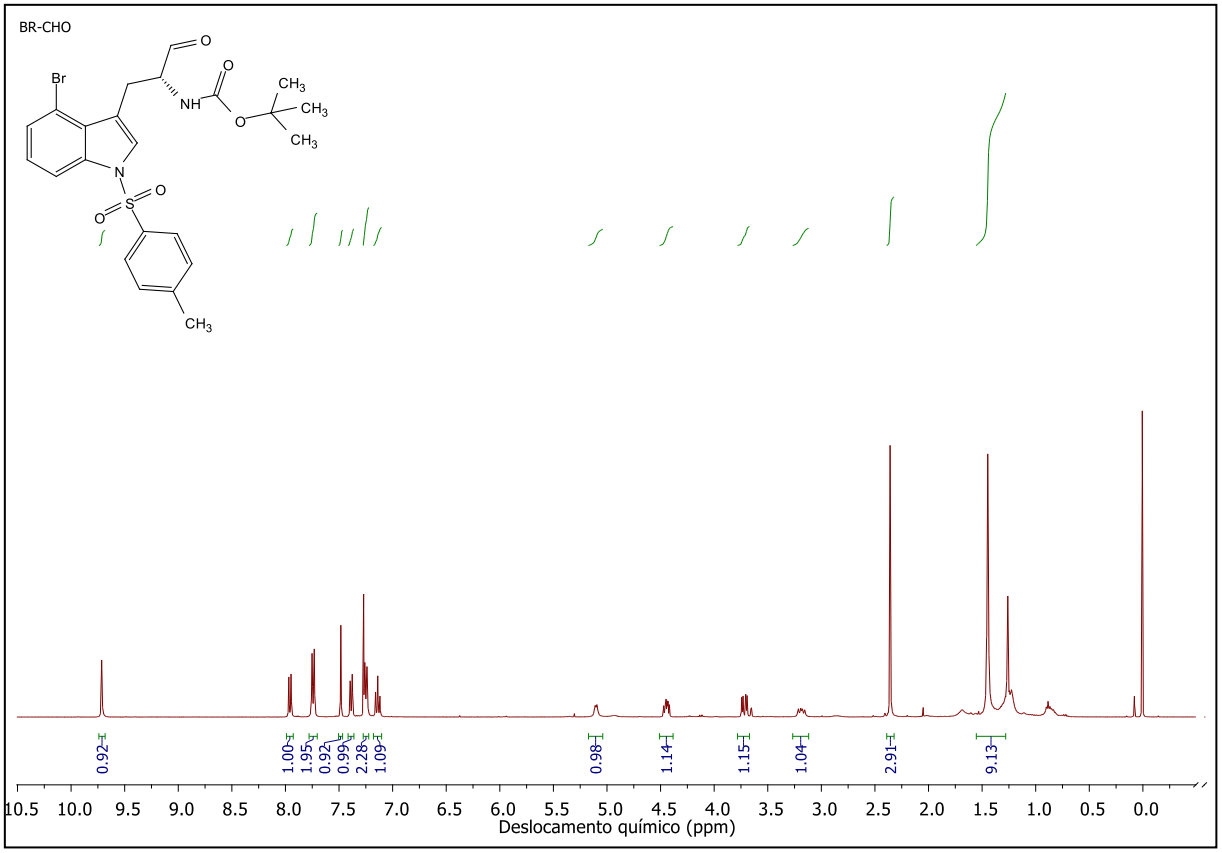


A síntese foi iniciada com uma reação de tosilação do composto **8**, para fornecer o composto **33** com 89% de rendimento. Em seguida, o grupo TBS do composto **33** foi removido por TBAF, dando origem ao álcool primário **34** com 94% de rendimento (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015). Posteriormente, o álcool **34** foi oxidado com IBX, fornecendo o aminoaldeído **1** com 91% de rendimento. Esta última etapa de oxidação é crucial, já que, devido as condições experimentais empregadas (IBX, AcOEt, refluxo) pode existir a possibilidade que o composto **34** possa racemizar. No entanto, existe estudos na literatura (MORE; FINNEY, 2002) (OCEJO et al., 2005)(CHEN; ADUDA, 2007) que evidenciam que a racemização não é realizada. Podemos destacar a (OCEJO et al., 2005), onde um processo de oxidação de β-aminoálcoois *N*-protegidos com Boc com IBX foi realizado, utilizando um escopo de 12 exemplos, depois dos α-aminoaldeídos obtenidos, se comprovou que nenhum deles sofreu racemização.(CHEN; ADUDA, 2007) reportaram um processo de oxidação de β-aminoálcoois *N*-protegidos com Fmoc com IBX e DMSO foi realizado, se destaca uma análise de HPLC quiral de 4 derivados de aminoácidos que forarm oxidados e proporcionaram aldeídos, onde presentaram e.e> 99%.(MORE; FINNEY, 2002) reportaram uma reação de oxidação com IBX, dentro do escopo da reação tiveram 3 substratos quirais, onde a oxidação não alterou os centros quirais do

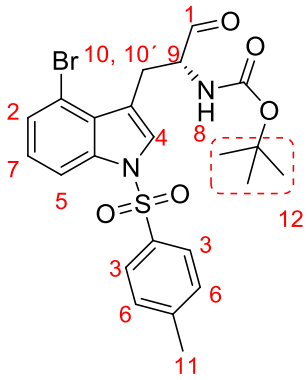
material de partida inicial. Cabe ressaltar que, nosso grupo de Pesquisa publicou a síntese total da manno-Noriritimicina (KAWAMURA et al., 2016) onde a etapa de oxidação de um β-aminoálcool foi realizada, no entanto um estudos de HPLC-quiral demonstrou que não houve alteração do centro quiral do material de partida.

Com todas o suporte experimental podemos garantir que a oxidação do composto 34 para o composto 1 foi realizada sem mudança do centro quiral. Além disso, o espectro de RMN-^{1}H do aminoaldeído **1** se encontra na Figura 15.

Figura 15. Espectro de RMN-^{1}H do aminoaldeído chave 1 e atribuições de sinais.



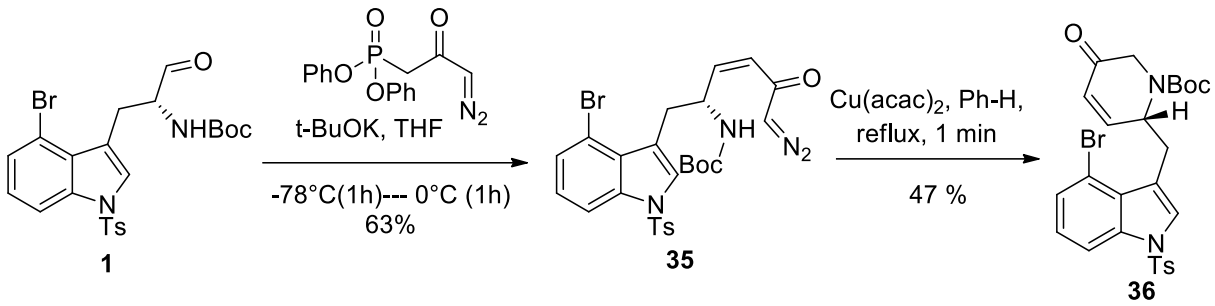
Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	9,71 (s, 1H)
	2	7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H)
	3	7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H)
	4	7,48 (s, 1H)
	5	7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H)
	6	7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H)
	7	7,14 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H)

	8	5,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H)
	9	4,44 (ddd, *J* = 8,9; 7,3; 5,1 Hz, 1H)
	10	3,75 – 3,68 (m, 1H)
	10´	3,18 (dd, *J* = 14,8; 8,7 Hz, 1H)
	11	2,36 (s, 3H)
	12	1,45 (s, 9H)

3.5 ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE TOTAL DO (+)-LISERGOL

Esta parte é uma aplicação do trabalho desenvolvido no nosso grupo de pesquisa (ROSSET; BURTOLOSO, 2013). como se ilustra na Esquema 30.

Esquema 30. Aplicação da síntese dos derivados do intermediário Br- indólico-piperidínico 36.



Em posse do aminoaldeído **1**, a reação de HWE foi realizada, fornecendo a diazocetona α,β-insaturada *Z* **35** em 63 % de rendimento (13% do isômero E; razão *Z*/*E*=5:1) (ROSSET; BURTOLOSO, 2013). Cabe ressaltar que, esta etapa de olefinação é uma etapa chave da síntese, onde o mecanismo da reação se ilustra no Esquema 31. Além disso, o espectro de RMN-^{1}H da diazocetona *Z* é visualizado na Figura 16.

Esquema 31. Mecanismo de reação da olefinação de HWE. (KURTI; CZAKÓ, 2005)

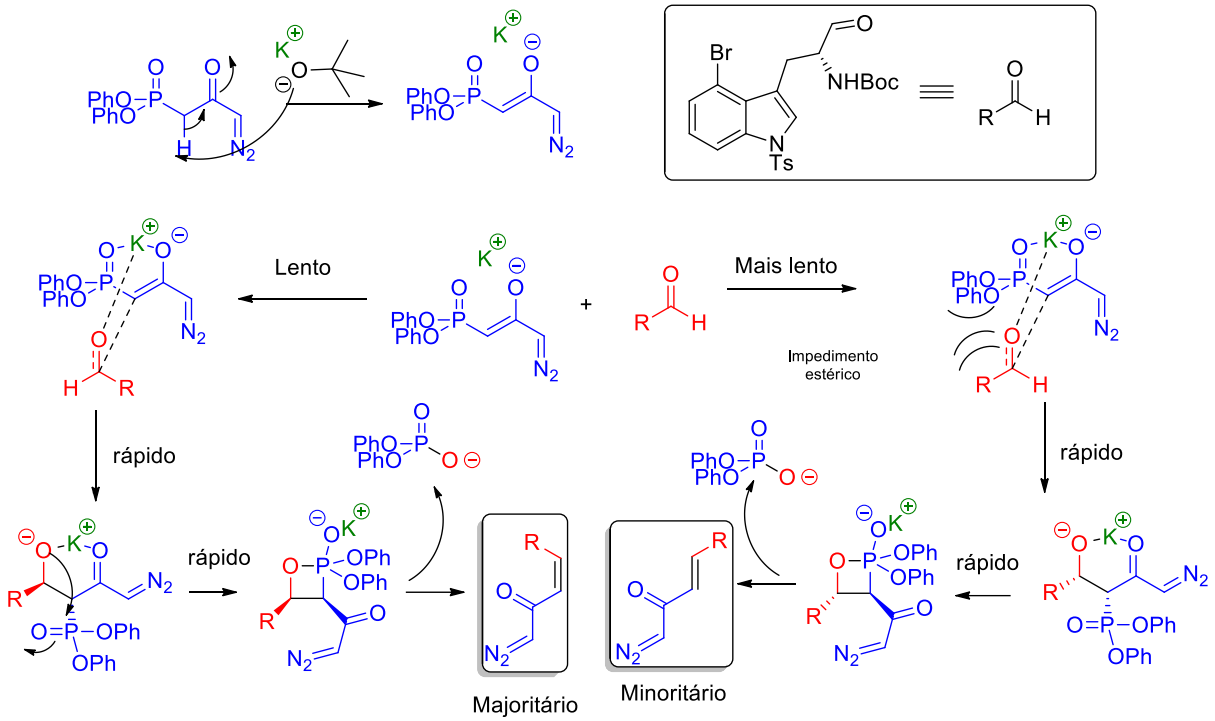
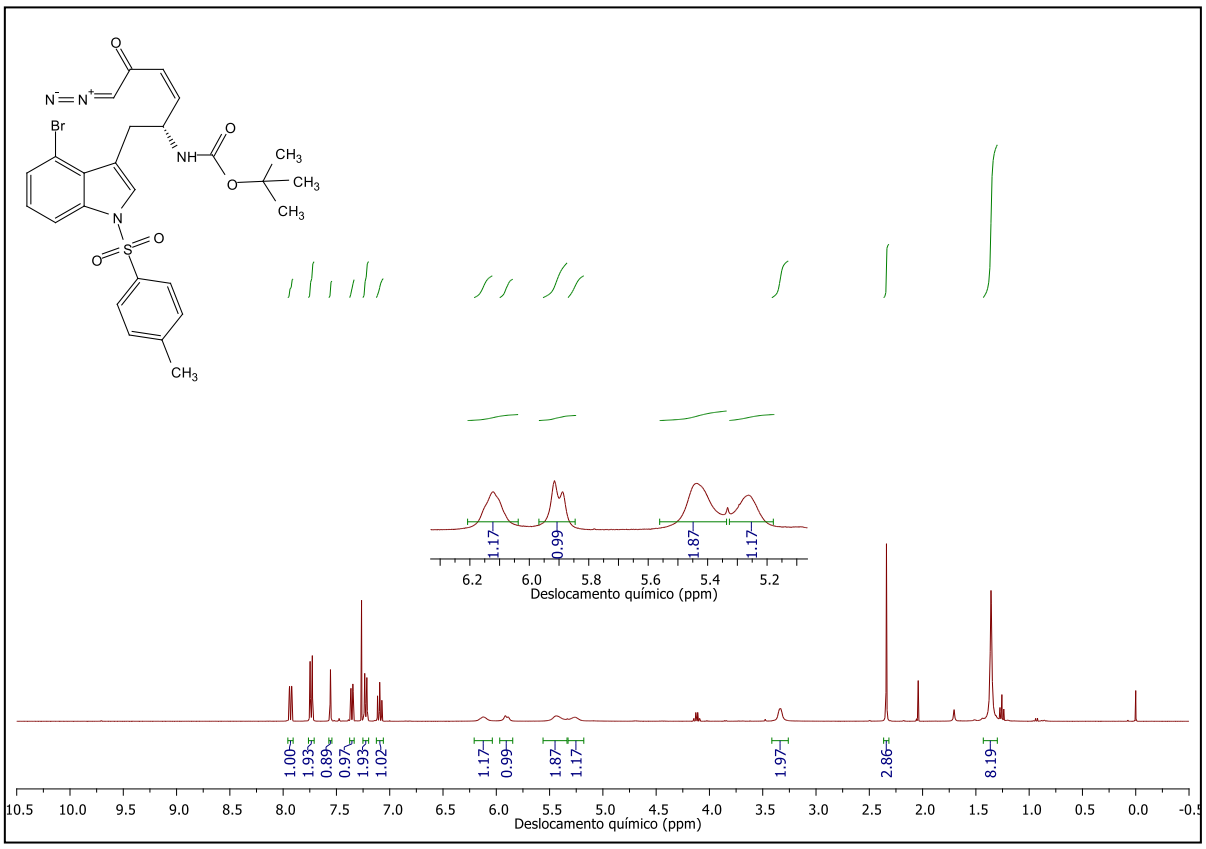
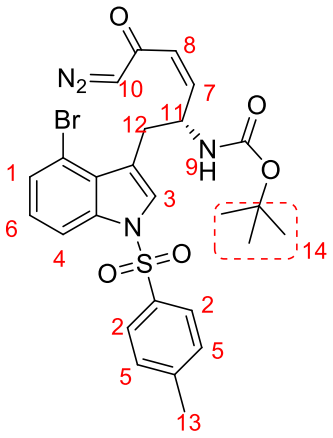


Figura 16. Espectro de RMN-^{1}H da diazocetona α,β-insaturada 35 e atribuições de sinais.

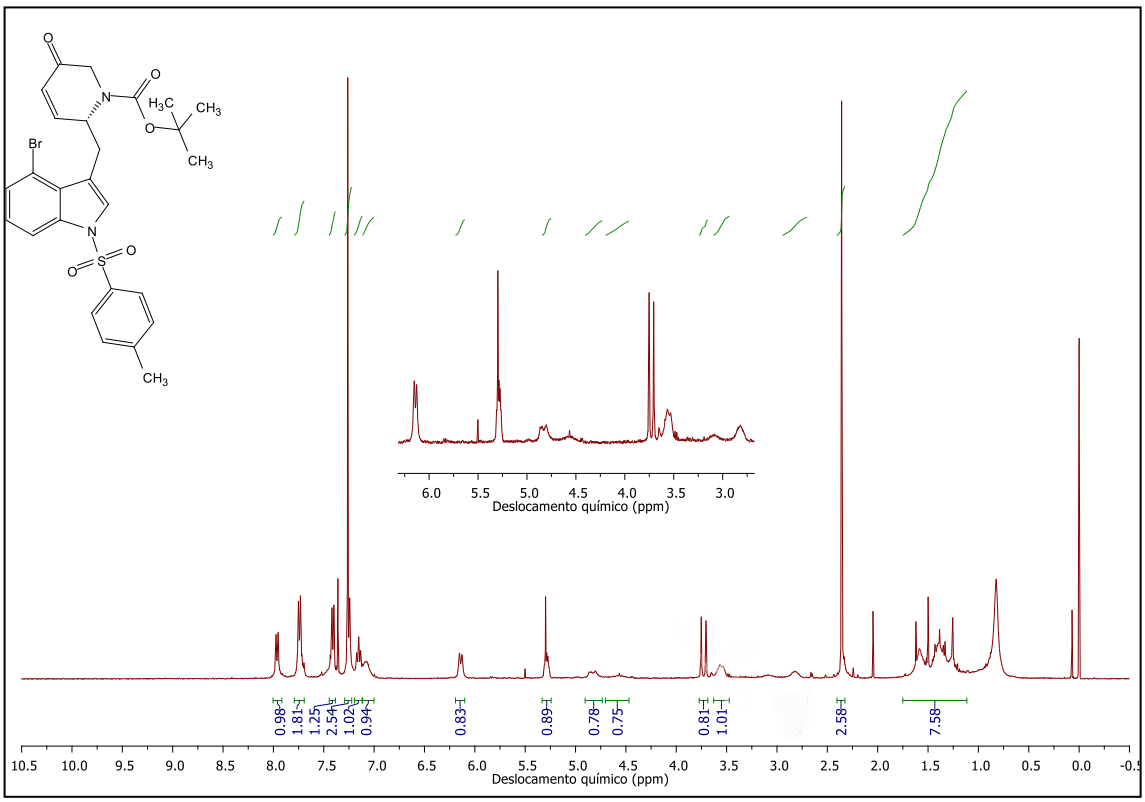


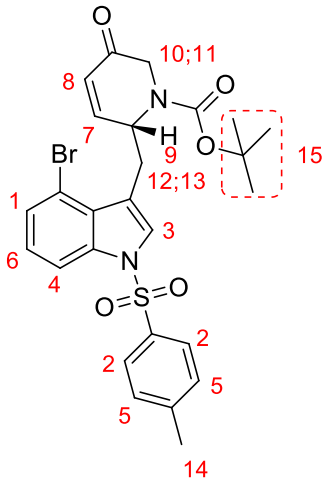
Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	7,95 – 7,93 (m, 1H)
	2	7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H)
	3	7,56 (s, 1H)
	4	7,38 – 7,35 (m, 1H)
	5	7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H)
	6	7,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H)
	7	6,20 – 6,06 (m, 1H)
	8	5,91 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H)
	9 e 10	5,52 – 5,20 (m, 2H)
	11	5,32 – 5,19 (m, 2H)
	12	3,39 – 3,30 (m, 2H)
	13	2,35 (s, 3H)
	14	1,37 (s, 9H)

Como foi discutido anteriormente, o produto majoritário de olefinação HWE foi o isômero Z, cabe ressaltar que este resultado já era esperado, devido ao sólido precedente da metodologia de síntese de derivados de diidropiperidin-3-nas publicado por nosso grupo de pesquisa. Mas o aspecto experimental mais importante, para justificar a formação majoritária do composto **35** foi a utilização do diazofosfonato tipo Ando, permitindo a formação do produto cinético (isômero Z) (ROSSET; BURTOLOSO, 2013). (Ver Esquema 31)

Em seguida, reagiu-se a olefina **35** com $Cu(acac)_2$, proporcionando o intermediário indólico-piperidínico **36** (formação do anel D do intermediário tetracíclico) com 47 % de rendimento, onde o espectro de RMN-^{1}H é ilustrado na Figura 17.

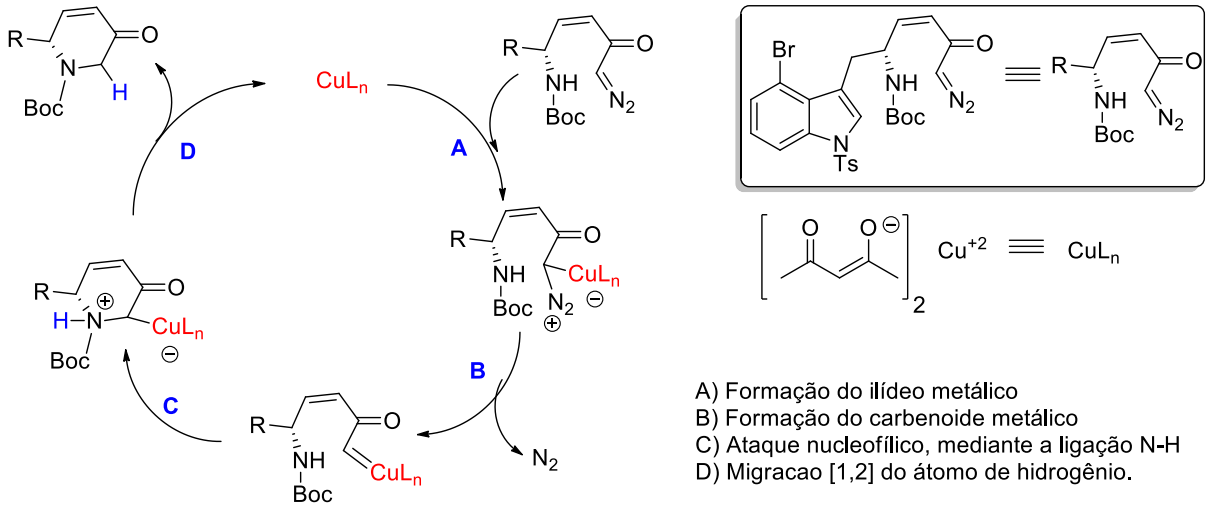
Figura 17. Espectro do intermediário indólico-piperidínico 36 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H)
	2	7,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H)
	3 e 4	7,48 – 7,34 (m, 2H)
	5	7,28 – 7,23 (m, 2H)
	6	7,19 – 7,11 (m, 1H)
	7	7,11 – 6,99 (m, 1H)
	8	6,19 – 6,10 (m, 1H)
	9	5,32 – 5,24 (m, 1H)
	10 e 11	4,93 – 4,75 (m, 1H) 4,67 – 4,43 (m, 1H)
	12 e 13	3,74 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H) 3,62 – 3,48 (m, 1H);
	14	2,36 (s, 3H)
	15	1,41 – 0,68 (m, 9H)

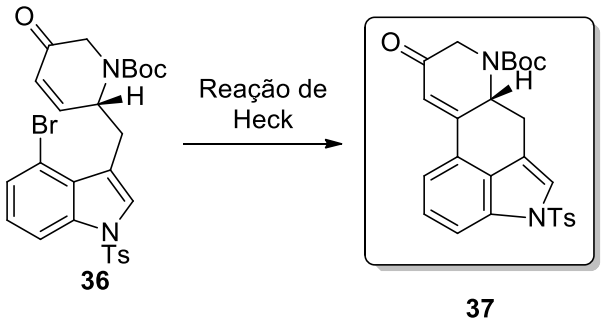
Cabe frisar que esta etapa de ciclização é uma etapa chave da síntese total, onde o mecanismo da reação de inserção N-H é ilustrado no Esquema 32.

Esquema 32. Mecanismo de reação N-H catalisada por [Cu].



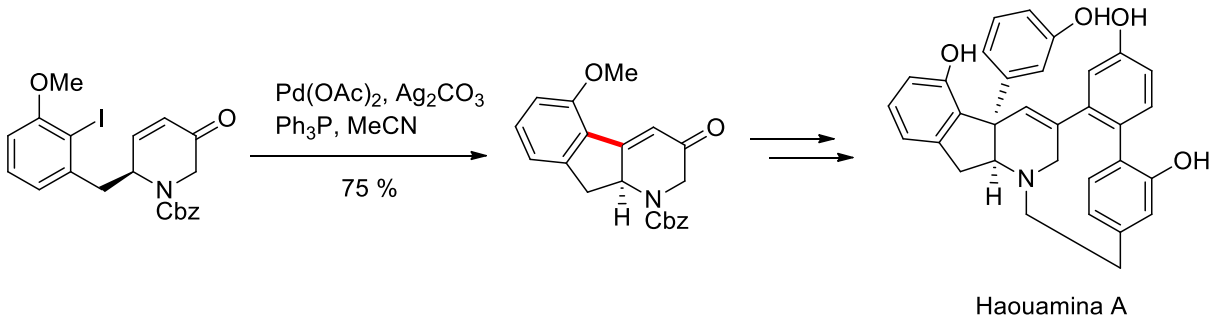
Tendo em mãos o composto **36**, a reação de Heck foi realizada, como se amostra no Esquema 33.

Esquema 33. Reação Heck intramolecular.



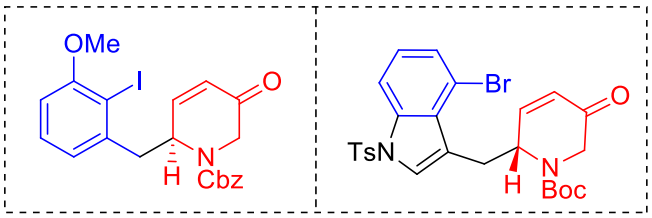
Para etapa de ciclização tomou-se como referência o trabalho publicado por Furstner e colaboradores (FÜRSTNER; ACKERSTAFF, 2008). O trabalho desenvolve uma síntese formal da (-)-haouamina, onde uma das etapas chave é uma reação de Heck intramolecular entre um fragmento de iodeto de arila e um derivado de ciclohexenona, como se ilustra no Esquema 34.

Esquema 34. Rota simplificada da síntese formal da Haouamina A.



Este precedente da literatura é um suporte experimental sólido, já que há uma semelhança estrutural como se ilustra no Esquema 35.

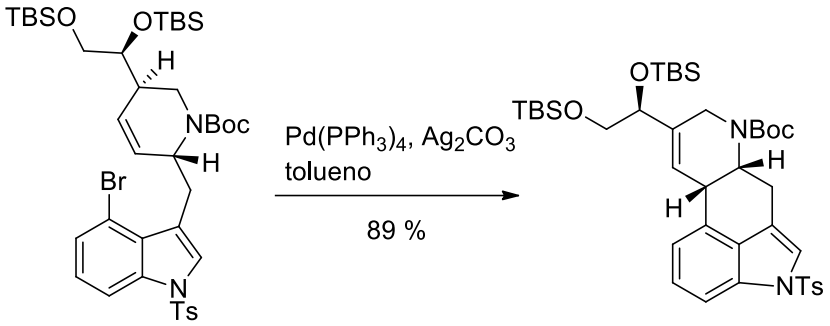
Esquema 35. Semelhança estrutural entre o iodeto (literatura) e o composto 36.



Tendo em conta as condições reacionais da literatura (FÜRSTNER; ACKERSTAFF, 2008) (1,0 eq. Iodeto, 0,2 eq. $Pd(OAc)_2$, 0,2 eq. PPh_3, Ag_2CO_3 1 eq. [Iodeto]=0,0587 M em MeCN, T=60 °C, t=30 min), a reação de Heck foi realizada para o substrato **36**, no entanto o produto da reação intramolecular não foi observado ou provavelmente o produto tinha um R_f (Eluente: Hexano: Acetato 2:1) igual ao material de partida, apesar disso, o produto foi isolado e caracterizado por RMN-^{1}H, proporcionando um espectro não conclusivo (possivelmente sinais do material de partida **36** e produto de Heck em traços ou sinais do composto **36** e produtos de degradação) . Devido a esta primeira tentativa, várias tentativas da reação de Heck nas condições anteriormente mencionadas foram realizadas, mas com os mesmos resultados insatisfatórios.

Posteriormente, em busca de outro protocolo, o trabalho de Fukuyama (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013) foi utilizado, cabe ressaltar que este protocolo está envolvido em uma síntese total do (+)- ácido lisérgico, mas a formação do ligação C-C foi entre o brometo de arila e uma sistema piperídinico.

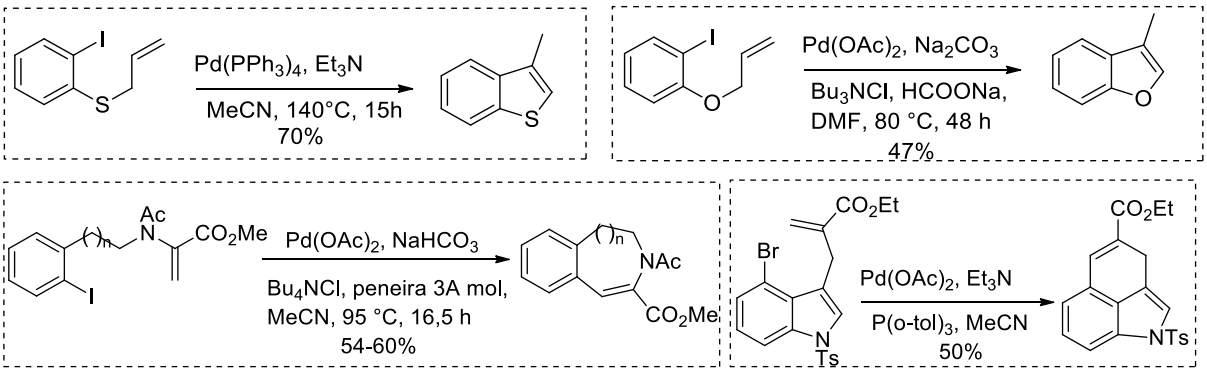
Esquema 36. Protocolo Fukuyama (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013).

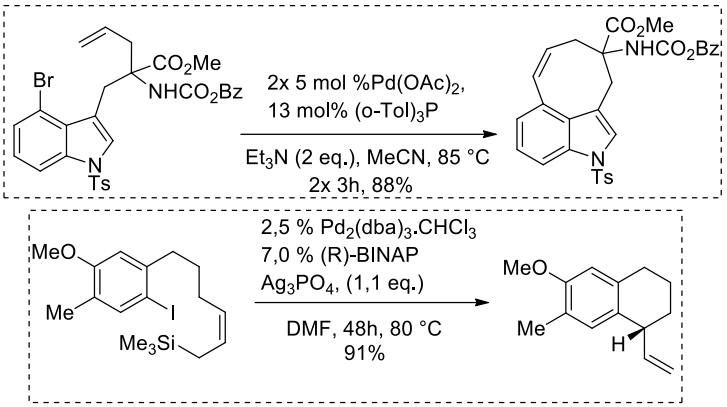


Tendo em conta as condições reacionais da literatura (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013) (1,0 eq. Brometo, 0,1 eq. $Pd(PPh_3)_2$, Ag_2CO_3 2 eq. [Iodeto]=0,074 M em tolueno, T=100 °C, t=4 h), a reação de Heck foi realizada para o substrato **36**, no entanto o produto da reação intramolecular não foi observado.

Apesar das dificuldades experimentais que apresenta esta etapa chave da síntese total, várias condições foram avaliadas. Por tanto, nesta parte da pesquisa, se buscaram na literatura outros procedimentos experimentais, donde os substratos sejam os mais semelhantes possíveis ao composto **36**, como se ilustra no Esquema 37.

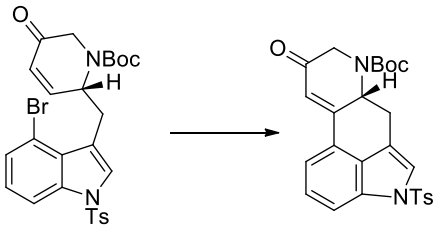
Esquema 37. Reações de Heck intramoleculares da literatura.(GIBSON; MIDDLETON, 1996)(LAROCK; STINN, 1988)(MA; NEGISHI, 1994)(SESTRICK; MICHAELSON; HARRINGTON, 1989)(BLACK et al., 1994)(TIETZE; SCHIMPF, 1994).





Considerando as condições experimentais das reações de Heck acima supracitadas, uma tabela de otimização foi elaborada como se amostra na Tabela 4.

Tabela 4. Otimização da reação de Heck Intramolecular.



Entrada	Catalisador	Ligante	Base	Solvente	Tempo (h)	T (°C)
1	$Pd(PPh_3)_4$ 0,03 eq.	-	Et_3N 2,0 eq.	MeCN	6	100
2[a]	$Pd(OAc)_2$ 0,05 eq.	-	$NaHCO_3$ 2,5 eq.	MeCN	16	95
3[b]	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 0,1 eq.	-	K_2CO_3 3,0 eq.	DMF	9	80
4	$Pd(OAc)_2$ 0,05 eq.	PPh_3 0,05 eq.	Et_3N 2,0 eq.	MeCN	6	85
5	$Pd(OAc)_2$ 0,02 eq.	PPh_3 0,05 eq.	Ag_2CO_3 1,0 eq.	DMF	5	80
6	$Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ 0,02 eq.	SPHOS 0,05 eq.	Ag_3PO_4 1,0 eq.	DMF	48	80

a) Bu_4NCl (1 eq.) + Peneira molecular 3 A. b) Bu_4NCl (1 eq.) / Nota: 10 mg do substrato foi utilizado e 0,5 mL de solvente respectivamente.

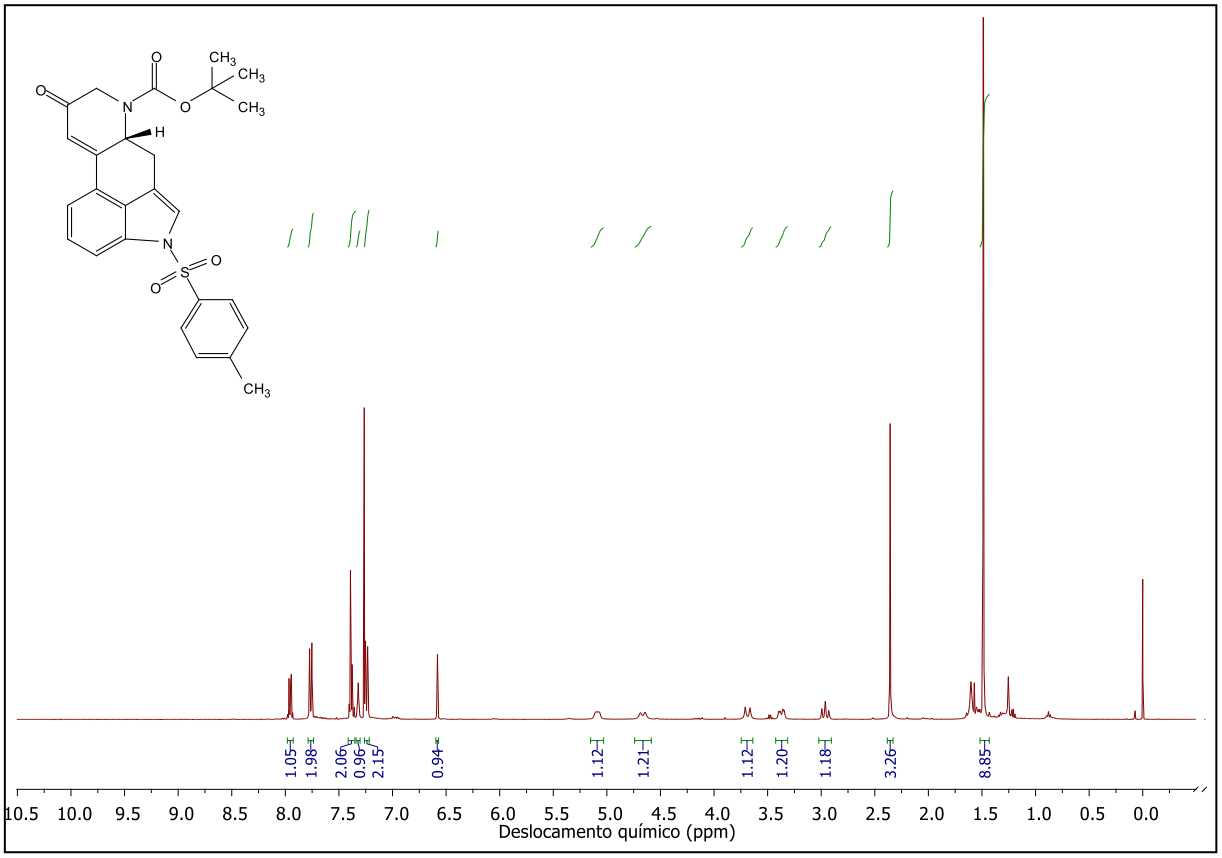
Após executar as condições reacionais mencionadas anteriormente, nenhuma delas teve sucesso, as entradas 1, 4 e 5 o material de partida foi observado e outros subprodutos que não eram o composto tetracíclico (confirmado pela análise de RMN-^{1}H); nas entradas 2 e 3 foram observados degradação total do material de partida e na entrada 6 o material de partida não tinha reagido.

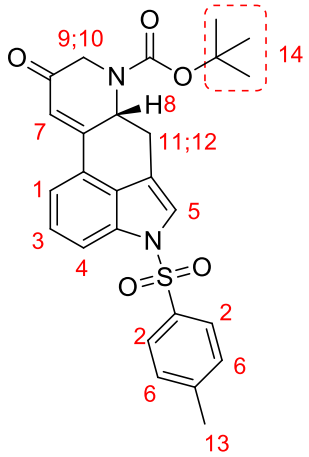
Devido aos insucessos com os testes descritos na Tabela 6, o protocolo de Fukuyama (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA, 2013) foi novamente utilizado, utilizando-se de 20 mg (o dobro da quantidade utilizada nos testes anteriores), já que se suspeitou que a escala da reação poderia interferir na identificação do produto, mas novamente essa tentativa não forneceu o tetracíclo esperado.

Na tentativa de encontrar as possíveis falhas ou erros experimentais surgidos no momento das execuções das reações de Heck, notou-se um fator crítico do protocolo Fukuyama foi o catalisador $Pd(PPh_3)_4$. Podemos ver que o estado de oxidação do Paládio é 0, e isto o faz susceptível a uma mudança do estado de oxidação de 0 até +2. Experimentalmente falando, o $Pd(PPh_3)_4$ sofre oxidação na exposição do ar. Para evitar usar uma fonte comercial de catalisador, a síntese do catalisador foi realizada, usando um procedimento encontrado na literatura (COULSON, 1972).

Depois de realizar a síntese do catalisador acima mencionado, novamente o protocolo da reação de Fukuyama foi realizado. Adicionalmente, diferentes misturas de eluentes foram avaliadas, como o intuito de obter R_f diferentes entre o material de partida e o produto, obtivendo-se o eluente $CHCl_3$:Et_2O: 6:1. Com o eluente anteriormente mencionado, uma ótima separação dos componentes do bruto da reação foi atingido, já que com este processo de separação o produto tetracíclico **38** foi identificado**,** além disso o composto **38** foi obtido com um rendimento de 10%. (30 mg foi usado para este teste). O espectro do RMN-^{1}H se mostra na Figura 18.

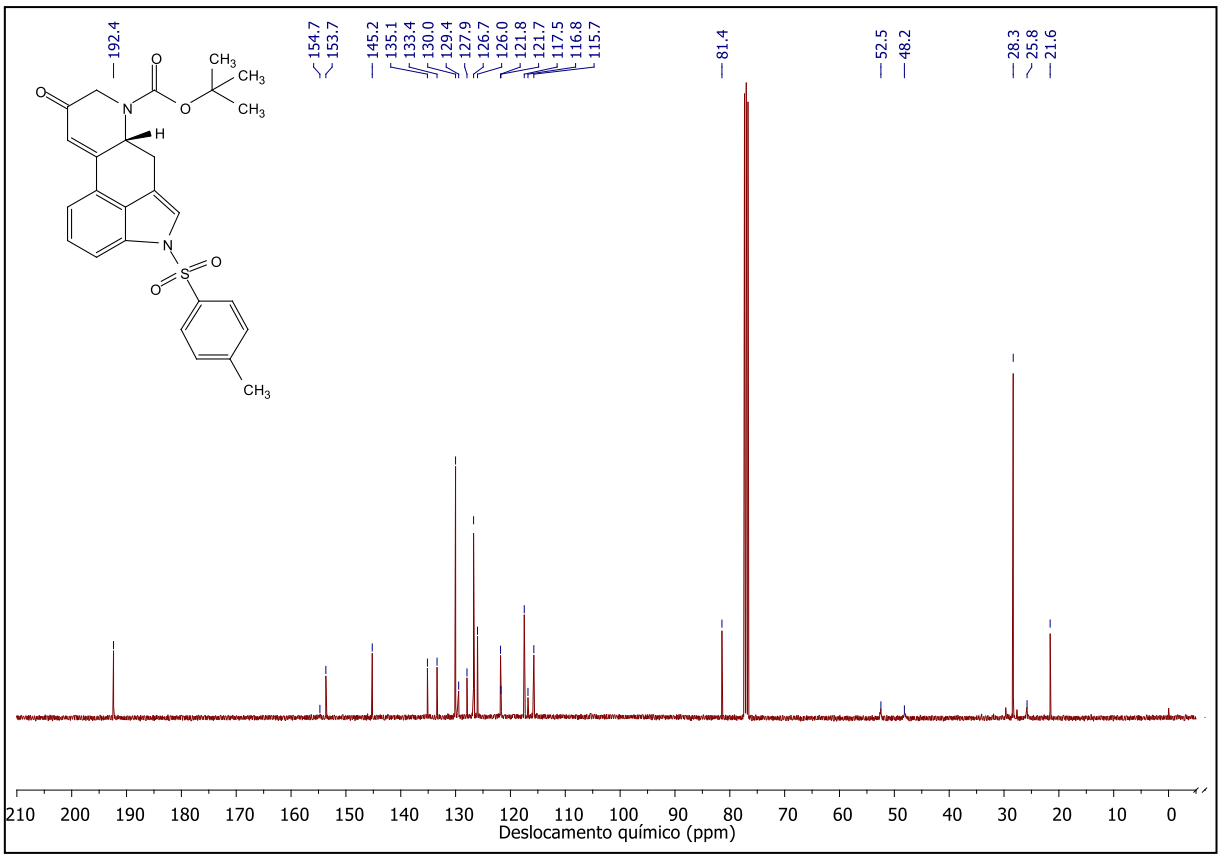
Figura 18. Espectro de RMN-^{1}H do composto 38 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	7,96 (dd, *J* = 6,3; 2,6 Hz; 1H)
	2	7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H)
	3 e 4	7,41 – 7,35 (m, 2H)
	5	7,32 (s, 1H)
	6	7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H)
	7	6,58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H)
	8	5,14 – 5,03 (m, 1H);
	9	4,67 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H)
	10	3,69 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H),
	11	3,37 (dd, *J* = 14,5; 5,1 Hz, 1H)
	12	3,02 – 2,89 (m, 1H);
	13	2,36 (s, 3H);
	14	1,49 (s, 9H).

Além disso, o espectro de RMN-^{13}C foi realizado como mostra a Figura 19.

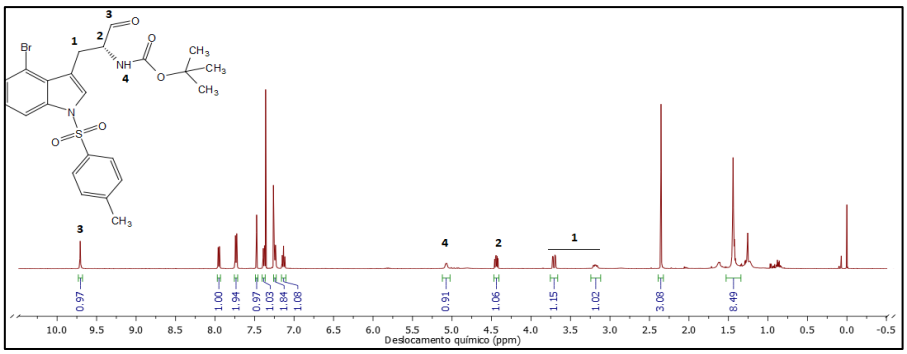
Figura 19. Espectro de RMN-^{13}C do composto 38.



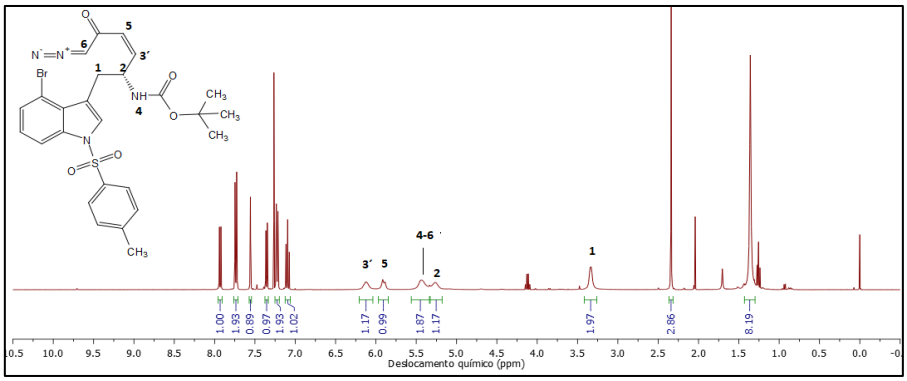
Fazendo destaque dos carbonos alifáticos: 81,4 ppm (C quaternário do grupo Boc); 52,5 e 48,2 ppm (C ligados ao átomo de nitrogênio), 28,3 ppm (C ligado à posição 3 do núcleo indólico); 25,8 ppm (C dos grupos metil do grupo Boc) e 21,6 ppm (C do grupo metil do grupo Ts). Além disso, 16 sinais são visualizados (2 Carbonos de grupo carbonila, 2 carbonos de dupla ligação e 12 carbonos aromáticos, considerando a simetria do grupo Ts).

Considerando a formação do tetraciclo **38** como a etapa chave da síntese total do (+)-Lisergol, a Figura 20 ilustra um resumo explicando as transformações que aconteceram nos substratos.

Figura 20. Resumo de espectros RMN-^{1}H do aminoaldeído, diazocetona α,β-insaturada, intermediário indólico-piperidínico e tetraciclo.



Sinais característicos:
Sinais **3** de aldeído

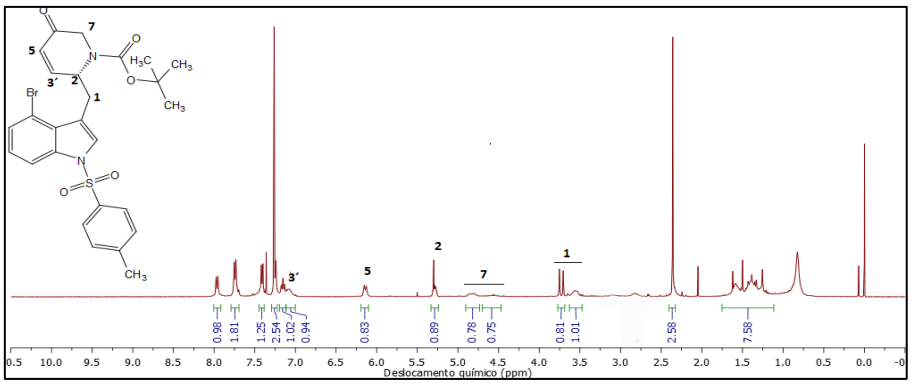


Sinais característicos:

Desaparecimento de **3** de aldeído.

Aumento de H_s **3´** e **5** (H olefínicos).

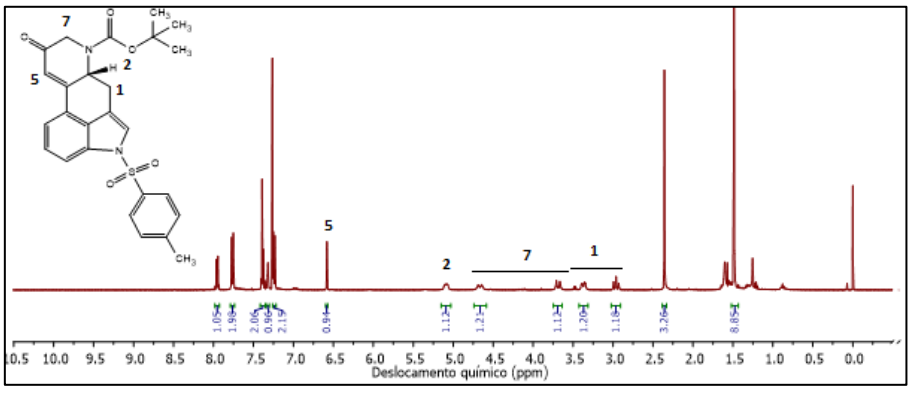
Aumento de H diazo **6.**



Sinais característicos:

Desaparecimento de H diazo **6 e N-H 4.**

Aumento de H geminais **7.**



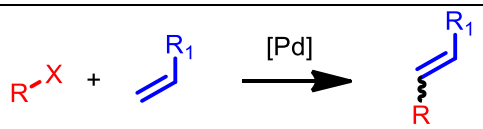
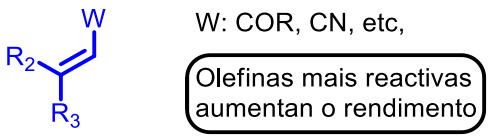
Sinais característicos:

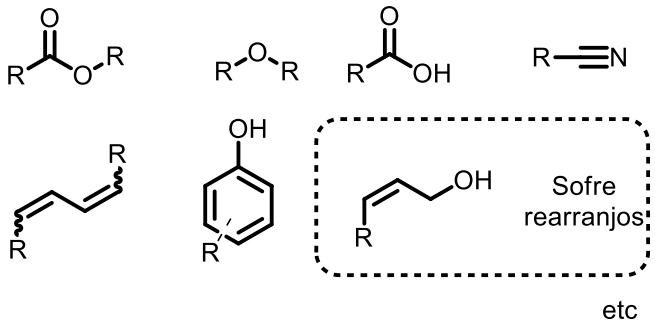
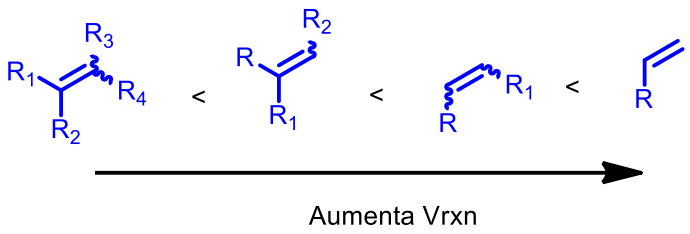
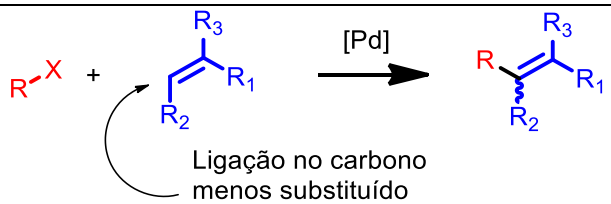
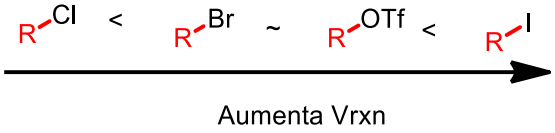
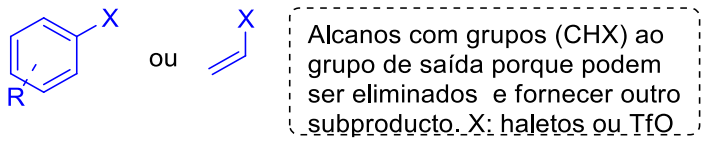
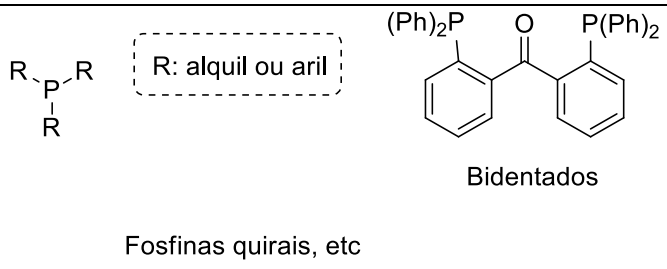
Desaparecimento do H beta 3´

Uma vez encontrada a condição experimental que permitiu obter o tetraciclo **38**, várias replicações desta condição reacional foram avaliadas, mas o melhor rendimento obtido foi de 18 %, em uma escala de reação de 20-30 mg de material de partida.

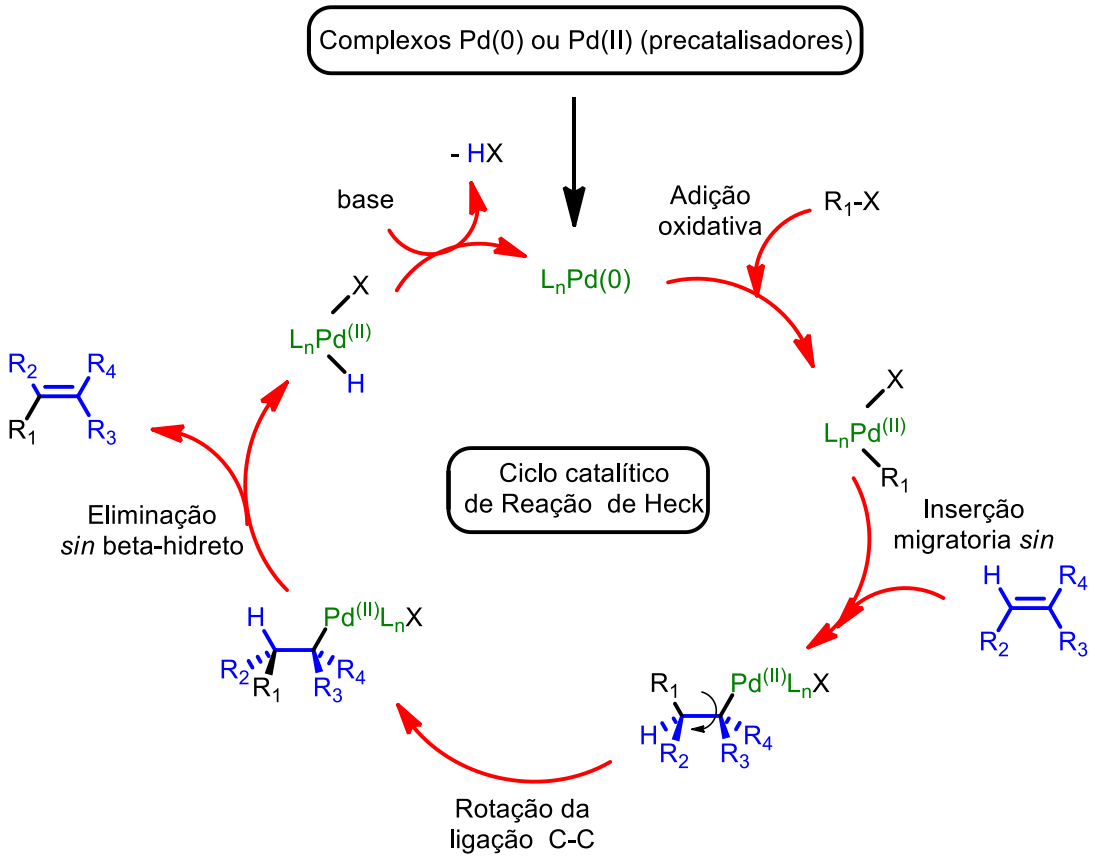
Posteriormente, várias tentativas foram desenvolvidas, com a última condição reacional (tendo extremo cuidado como catalisador de paládio, atmosfera inerte, solventes e reagentes secos) que forneceu o melhor rendimento (18 %), esta última condição foi repetida 5 vezes, mudando somente a escala de 10 até 50 mg do intermediário indólico-piperidínico **36**. No entanto, as tentativas para aumentar o rendimento não tiveram sucesso. Por tal motivo, viu-se a possibilidade de estudar outras condições de Heck intramolecular, mas foi importante considerar com maior detalhe, as diferentes condições reacionais, como ilustra a Tabela 5 e o mecanismo da reação (Esquema 38), para proporcionar um suporte teórico convincente e com o intuito de acrescentar o rendimento da reação de Heck (KURTI; CZAKÓ, 2005) intramolecular do composto **36**.

Tabela 5. Características e /ou requisitos da reação de Heck.

Características	Esquemas
1. É mais comumente aplicada para preparação de olefinas disubstituídas, a partir das monosubstituídas.	
2. A natureza eletrônica dos substratos pode influir ao rendimento da reação (presença grupos donadores e retiradores elétrons nos haletos de arila e as olefinas de podem modificar os rendimentos.)	

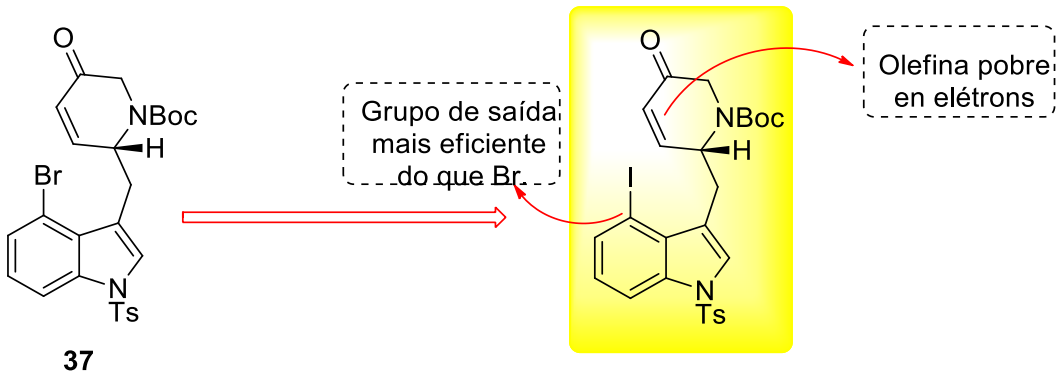
3. Uma grande vantagem da reação de Heck é ter uma ampla tolerância aos outros grupos funcionais.	
4. A velocidade da reação está fortemente influenciada pelo grau de substituição da olefina: o usualmente as mais substituídas são reações mais lentas	
5. Olefinas não simétricas sofrem a substituição no carbono menos substituído.	
6. A natureza do grupo de saída é muito importante, já que, pode influir na velocidade da reação. V_{rxn}: I> Br ~ OTf > Cl	
7. Usualmente o haleto está unido ao grupo arila.	
8. Os catalisadores ativos são gerados *in situ*, a partir de $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, e os ligantes são usualmente mono e bidentados.	

Esquema 38. Ciclo catalítico da reação de Heck.(KURTI; CZAKÓ, 2005)



Tendo em consideração, os argumentos da tabela 4 e o ciclo catalítico do Esquema 38, podemos inferir que a melhor decisão foi mudar a estrutura do substrato **36**, especificamente trocar o átomo de bromo pelo iodo, com o intuito de aumentar a reatividade do fragmento arílico (Esquema 39) e assim, atingir um rendimento aceitável para a reação de Heck.

Esquema 39. Mudança estrutural do composto 37.

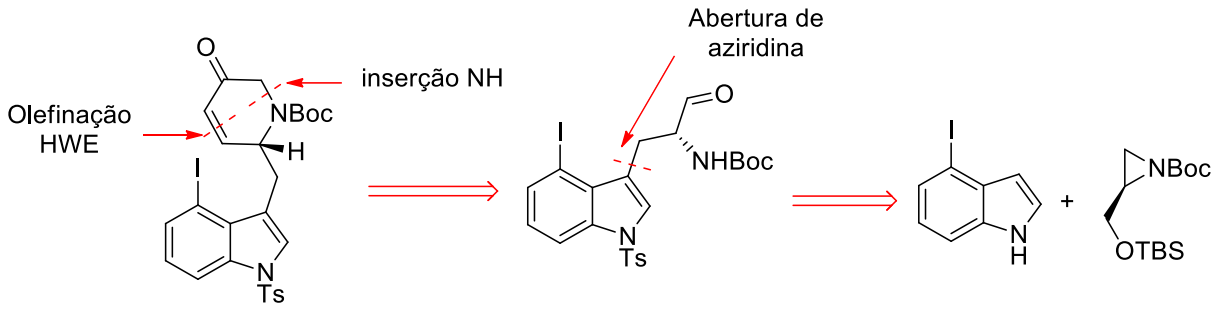


37

Basicamente para realizar a síntese do novo intermediário indólico-piperidínico iodado (ver Esquema 40), bastaria realizar a mesma estratégia de síntese para o composto

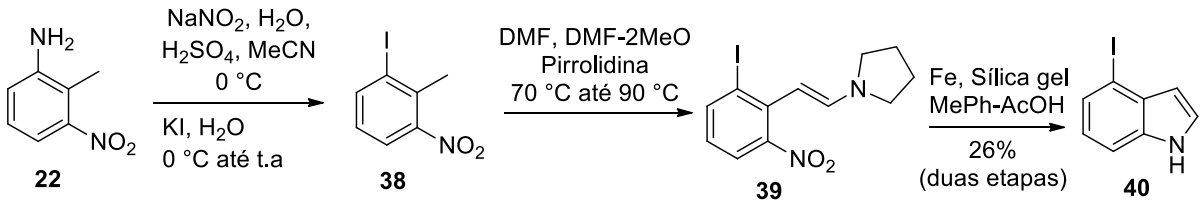
38. (Ver Esquema 11), com a diferença que o 4-haloindol contenha o átomo de iodo, como se ilustra no Esquema 40.

Esquema 40. Análise retrossintética do novo intermediário indólico-piperidínico iodado.



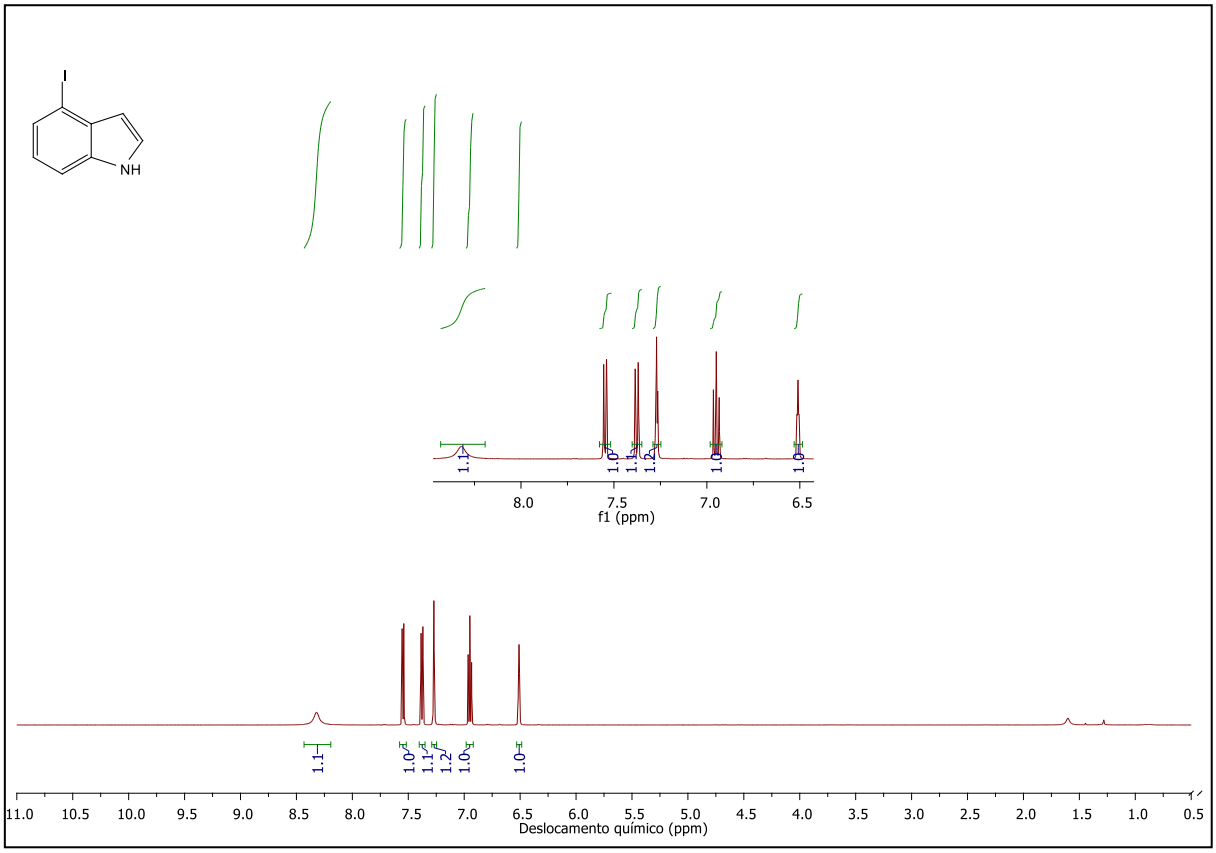
Esta rota anterior foi iniciada com a síntese do 4-iodo indol **40,** protocolo reportado na literatura por Tokuyama e colaboradores (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015), como se ilustra no Esquema 41. O composto **22** foi submetido a uma reação de diazotação e iodação , para gerar o composto **38,** em seguida o composto iodado **38** reagiu com DMF-dimetilacetal e pirrolidina para proporcionar a enamina **39**, este último reagiu, segundo o protocolo de síntese de indóis de Leimgruber-Batcho, fornecendo o 4-iodoindol **9** com 26% de rendimento (duas etapas anteriores).

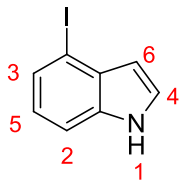
Esquema 41. Rota sintética de obtenção do fragmento 40.(YOSHII et al., 2015)



O espectro de RMN-^{1}H do composto **9** pode ser observado na Figura 21.

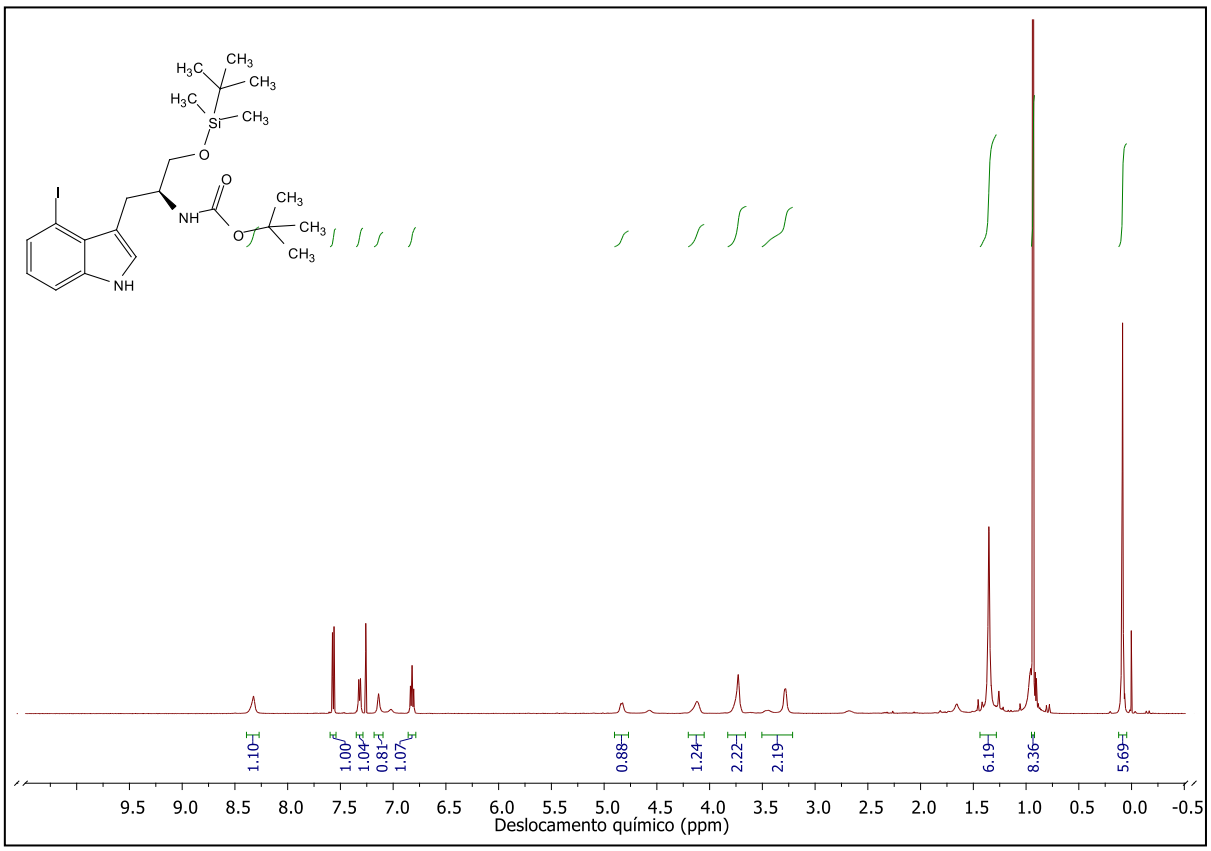
Figura 21. Espectro de RMN-^{1}H do fragmento 40 e atribuição de sinais.

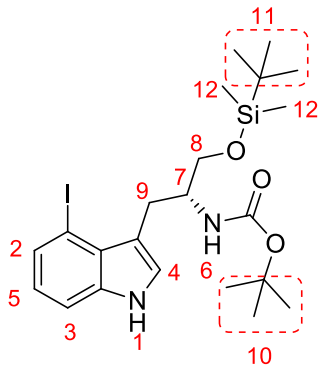


Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,32 (s, 1H)
	2; 3; 4	7,56 – 7,53 (m, 1H)
	5 e 6	7,39 – 7,36 (m, 1H)
		7,28 – 7,26 (m, 1H)
		6,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H)
		6,52 – 6,50 (m, 1H)

Cabe ressaltar que o composto **40** não é estável, assim, uma vez preparado tem que ser utilizado para a etapa seguinte. Com o composto **40** sintetizado, a reação de abertura de aziridina foi realizada com os mesmos protocolos realizados por Tokuyama e colaboradores (NOJI; KENTARO; TOKUYAMA, 2015) (ver Esquema 22), proporcionado o composto derivado do L-triptofano **41** com 55% de rendimento. Vale a pena ressaltar que assim como o composto **8** foi preparado em escala multigrama, o composto **41** também foi obtido na escala anteriormente mencionada. O espectro de RMN-^{1}H do composto **41** é mostrado na Figura 22.

Figura 22. Espectro de RMN-^{1}H do composto 41 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,32 (s, 1H)
	2	7,57 (dd, *J* = 7,5; 0,8 Hz, 1H)
	3	7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H)
	4	7,14 (s, 1H)
	5	6,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H)
	6	4,87 – 4,80 (m, 1H)
	7	4,19 – 4,07 (m, 1H)
	8	3,80 – 3,69 (m, 2H)
	9	3,51 – 3,23 (m, 2H)
	10	1,35 (s, 9H)
	11	0,93 (s, 9H)
	12	0,09 (s, 6H).

Adicionalmente, para proporcionar um suporte adicional uma análise de espectrometria de massas de alta resolução foi realizada (ver Anexos), corroborando a massa molecular correspondente ao composto sintetizado.

Tendo sucesso na preparação do composto **41**, várias reações foram realizadas como ilustra no Esquema 42. O composto **41** foi protegido, mediante uma reação de tosilação, para fornecer o composto **42** com 95 % de rendimento, seguidamente, o grupo TBS do composto **42** foi removido por TBAF, proporcionando o aminoálcool **43** com 80 % de rendimento, finalmente o composto **43** foi oxidado com IBX, obtendo o aminoaldeído **44** com 90 % de rendimento. O espectro de RMN-^{1}H é mostrado na Figura 23.

Esquema 42. Rota sintética para a construção do aminoaldeído 44.

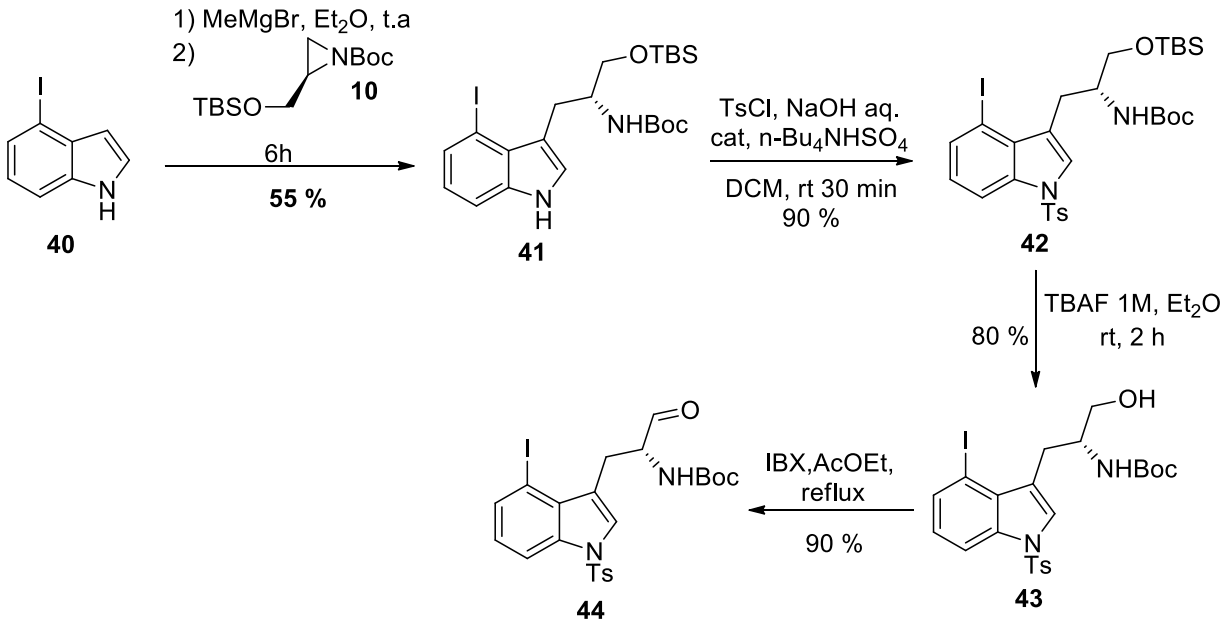
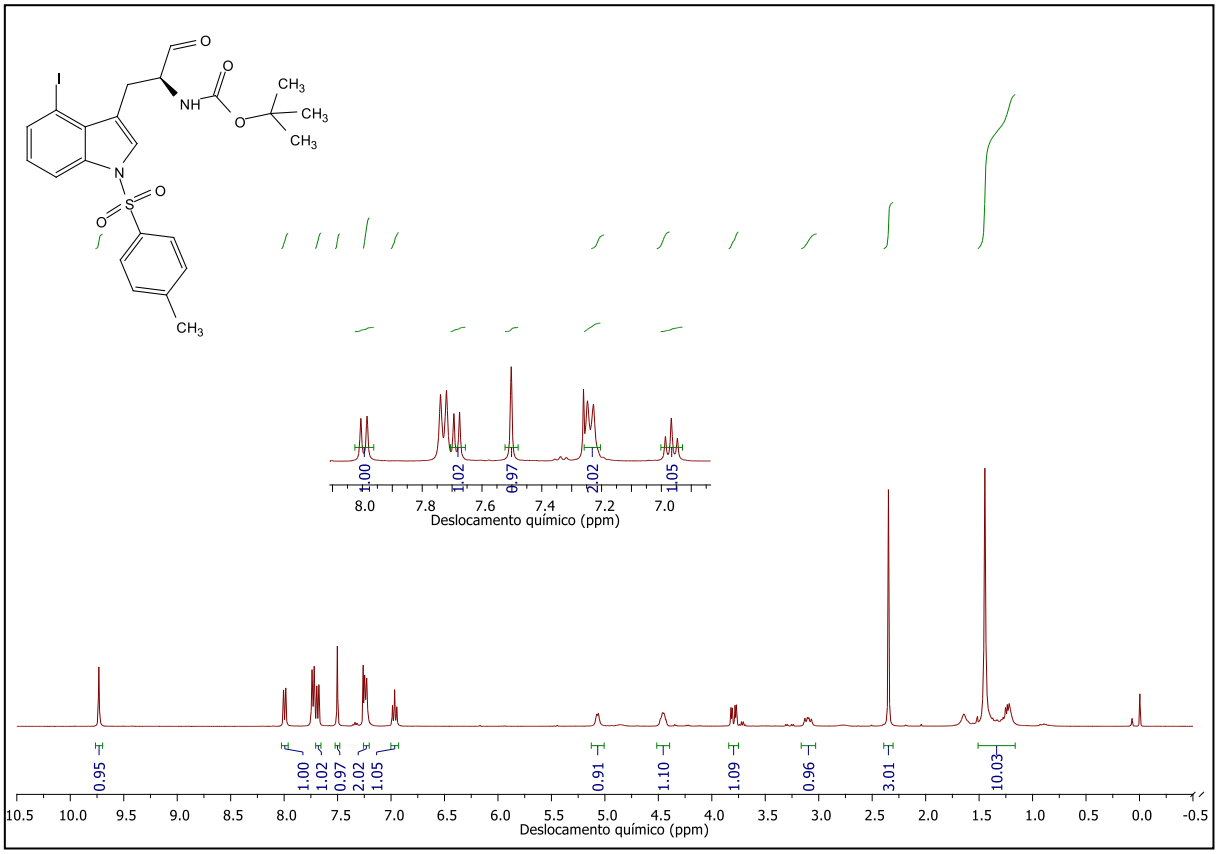
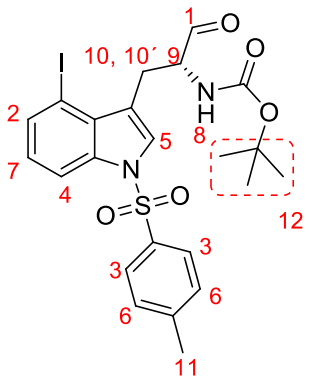


Figura 23. Espectro de RMN-^{1}H do aminoaldeído chave 44 e atribuição de sinais.



Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	9,73 (s, 1H)
	2	7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H)
	3	7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H)
	4	7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H)
	5	7,50 (s, 1H)
	6	7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H)
	7	6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H)
	8	5,11 – 5,04 (m, 1H)
	9	4,52 – 4,39 (m, 1H)
	10	3,80 (dd, *J* = 15,3; 4,9 Hz, 1H)
	10´	3,10 (dd, *J* = 15,0; 9,3 Hz, 1H)
	11	2,35 (s, 3H)
	12	1,49 – 1,16 (m, 9H)

Em posse do aminoaldeído **44**, a reação de HWE foi realizada como é visualizado no Esquema 43), fornecendo a diazocetona α,β-insaturada Z **45** com 50% de rendimento (vale a pena mencionar que o material de partida, ou seja, o composto **44** não foi consumido totalmente, por isso, que foi necessária uma repurificação), além o espectro da olefina **45** é descrito na Figura 24.

Esquema 43. Síntese do intermediário indólico-piperidínico 46, a partir do aminoaldeído 44.

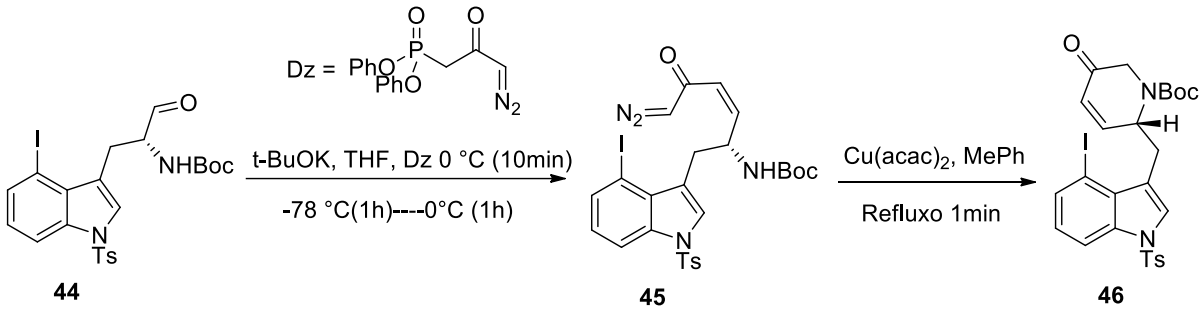
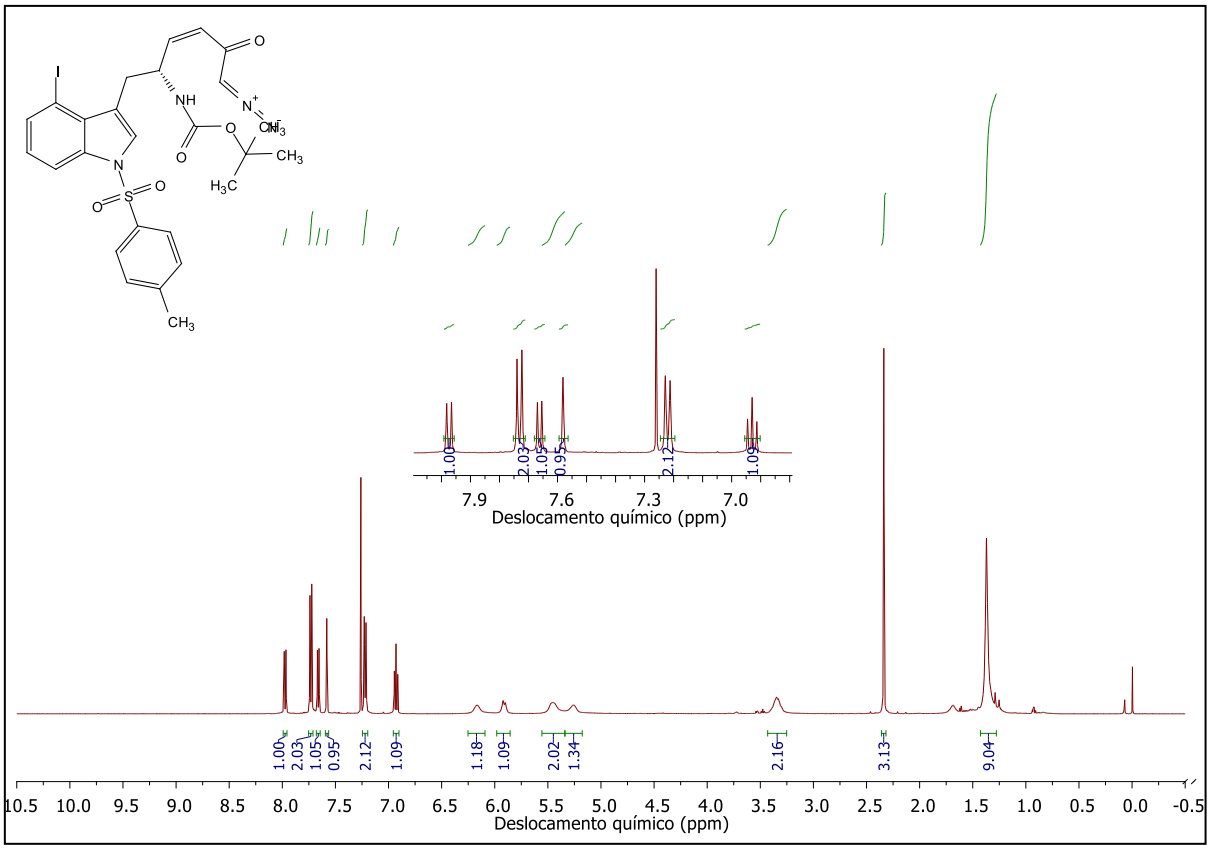
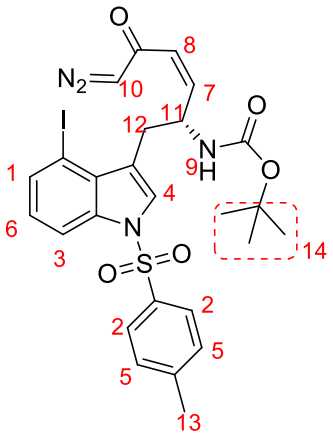


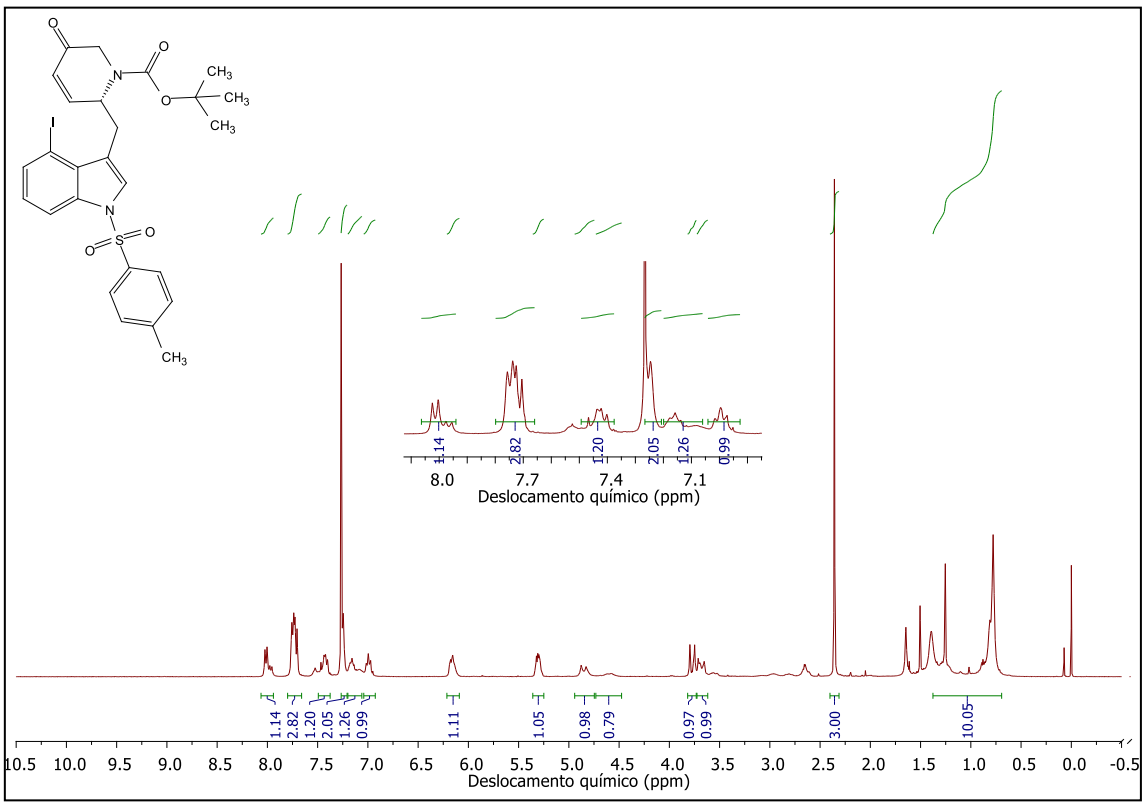
Figura 24. Espectro de RMN-^{1}H da diazocetona α,β-insaturada 45 e atribuição de sinais.

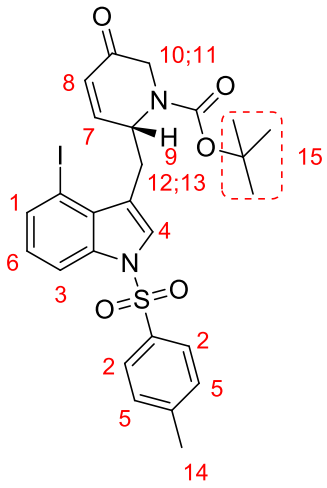


Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H)
	2	7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H)
	3	7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H)
	4	7,58 (s, 1H)
	5	7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H)
	6	6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H)
	7	6,23 – 6,10 (m, 1H)
	8	5,95 – 5,88 (m,1H)
	9 e 10	5,52 – 5,34 (m, 2H)
	11	5,33 – 5,18 (m, 1H)
	12	3,42 – 3,25 (m, 2H)
	13	2,34 (s, 3H)
	14	1,37 (s, 9H)

Posteriormente, a olefina **45** reagiu em condições de inserção N-H catalisado por Cu(acac)$_2$, levando ao intermediário indólico-piperidínico **46** com 40 % de rendimento, além o espectro de RMN-^{1}H do composto 46 é ilustrado na Figura 25.

Figura 25. Espectro de RMN-^{1}H do produto de inserção 46 e atribuição de sinais.

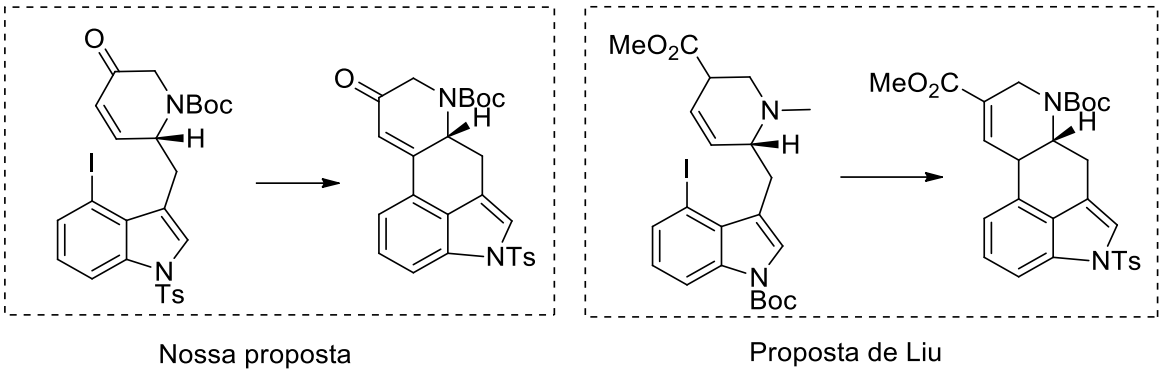


Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	8,04 – 7,94 (m, 1H)
	2 e 3	7,78 – 7,69 (m, 3H)
	4	7,48 – 7,38 (m, 1H)
	5	7,26 – 7,22 (m, 2H)
	6	7,20 – 7,08 (m, 1H)
	7	7,04 – 6,93 (m, 1H)
	8	6,22 – 6,09 (m, 1H)
	9; 10; 11 12 e 13	5,35 – 5,25 (m, 1H) 4,92 – 4,75 (m, 1H) 4,70 – 4,50 (m, 1H) 3,82 – 3,73 (m, 1H) 3,72 – 3,62 (m, 1H)
	14	2,36 (s, 3H)
	15	1,36 – 0,65 (m, 9H)

Tendo sucesso na obtenção do intermediário indólico-piperidínico iodado **46** e recapitulando que o melhor rendimento na reação de Heck intramolecular (composto 36) foi de 18 % (utilizando o Protocolo Fukuyama, utilizando $Pd(PPh_3)_4$ recentemente sintetizado), novamente o protocolo anteriormente mencionado foi realizado com o composto **46**, no entanto o rendimento da reação de Heck foi de 30 %. Devido ao pouco incremento da reação (de 18 a 30 %), o protocolo de Liu e colaboradores (LIU; JIA, 2011) foi explorado.

Cabe ressaltar que o protocolo de Liu, apresenta uma reação de Heck com um substrato com uma grande semelhança estrutural como o composto **46**, como se apresenta no Esquema 44. Além disso, este protocolo utiliza condições reacionais diferentes ($Pd(OAc)_2$ 0,09 eq., PPh_3 0,276 eq., Ag_2CO_3 1,84 eq. e MeCN t = 2h em refluxo) aos avaliados na Tabela 4.

Esquema 44. Comparação estrutural entre a proposta de Liu e o nossa proposta.



Nossa proposta Proposta de Liu

Posteriormente, a reação de Heck intramolecular do composto **46**, utilizando o protocolo de Liu (LIU; JIA, 2011) foi realizada, levando à obtenção do tetracíclico **37** com o 50 % de rendimento. Sem dúvida alguma, o incremento de rendimento nesta etapa chave foi um grande logro confirmando a hipótese inicial, que afirmava que mudança do grupo de saída Br pelo I, iria incrementar o rendimento da reação.

E importante mencionar que essa reação foi reproduzida em várias oportunidades, utilizando a escala anterior. No entanto, se observaram rendimentos que estão no intervalo de 40- 55 % de rendimento e que em alguns casos o material de partida **46** não era consumido totalmente. Para tentar resolver esse problema tentou-se aumentar o tempo de reação de 2 para 4 h, mas o rendimento não melhorou significativamente (ainda o rendimento esteve entre 40- 55 %).

Já tendo estabelecido as condições reacionais para a reação de Heck intramolecular, a etapa seguinte foi desenvolvida, e consistiu em uma olefinação de Wittig no anel D do composto **37**, como se amostra no Esquema 45.

Esquema 45. Proposta da olefinação de Wittig.

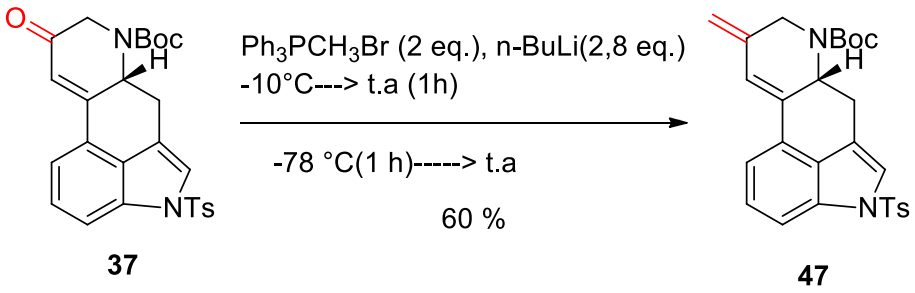
37 **47**

No entanto, para evitar utilizar o composto **37** para os testes de olefinação preliminares, um reagente modelo (3-metilciclohex-2-enona) foi utilizado, baseado em

procedimentos descritos na literatura (CHOW et al., 2002) (REN; KRASOVSKIY; KNOCHEL, 2005) (WHEELER, 1987). Uma vez estabelecido as condições reacionais para o reagente modelo, a olefinação de Wittig foi reproduzida, porém as primeiras tentativas não tiveram sucesso. Devido aos problemas apresentados no momento da replicação da reação de Wittig, se teve um especial cuidado na utilização do sal de Wittig (Ph_3PCH_3Br), por tanto o processo de secagem sob vácuo foi realizado por 3 h. Com os cuidados experimentais acima mencionados, novamente a olefinação de Wittig foi realizada com o reagente modelo, conseguindo-se o produto desejado com 50% de rendimento. Para aumentar o rendimento da reação, uma modificação do protocolo da literatura foi realizada (basicamente os gradientes de temperatura da formação do ilídeo de fósforo e reação com o composto **37**), fornecendo como resultado um incremento do resultado até 70 %.

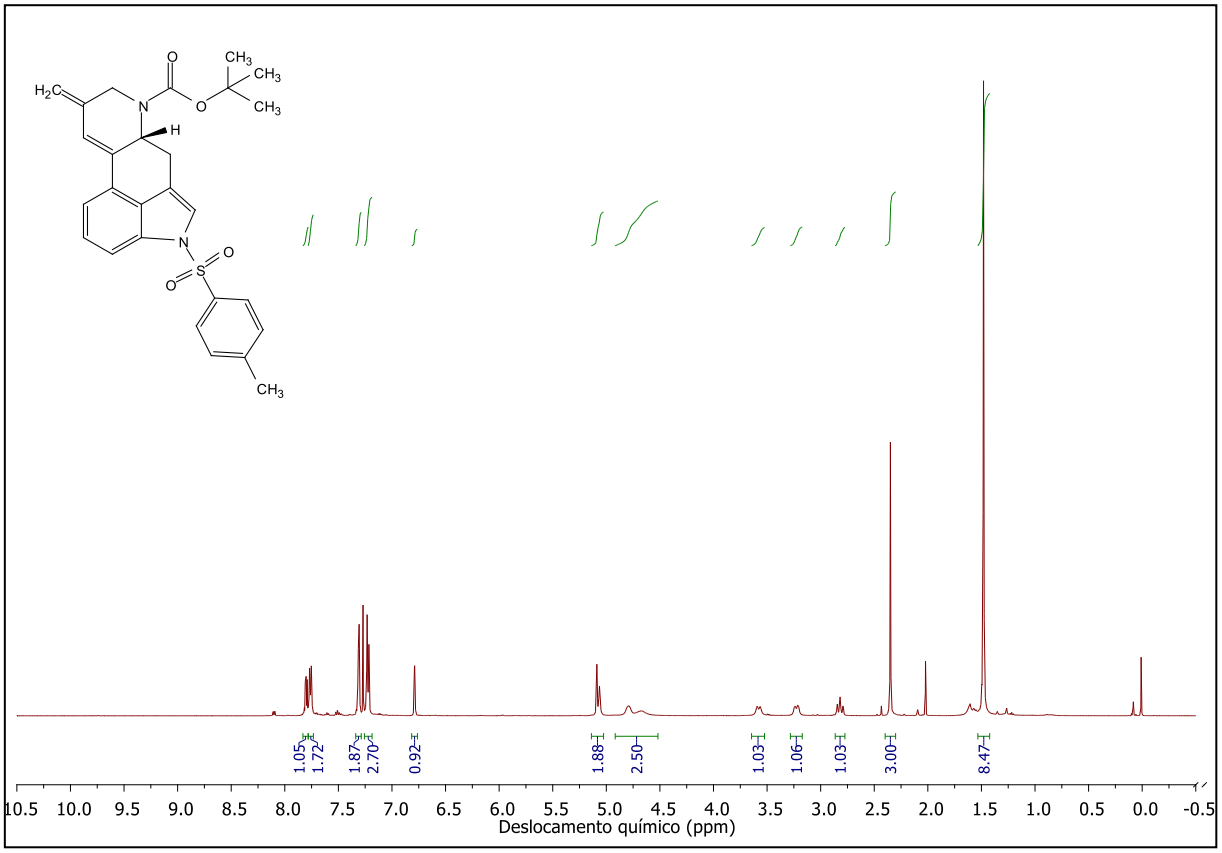
Agora tendo estabelecido o protocolo experimental (Esquema 46), o composto **37** reagiu mediante a olefinação de Wittig, fornecendo a olefina exocíclica **47** com 60 % de rendimento.

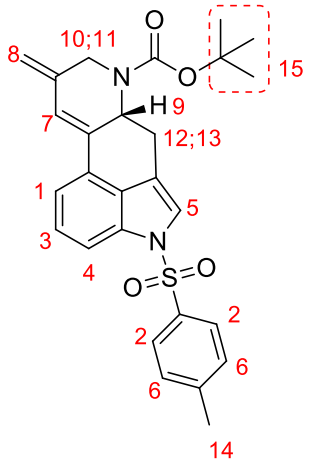
Esquema 46. Condições reacionais estabelecidas para a olefinação de Wittig.



37 **47**

Figura 26. Espectro de RMN-^{1}H da olefina exocíclica 47 e atribuição de sinais.

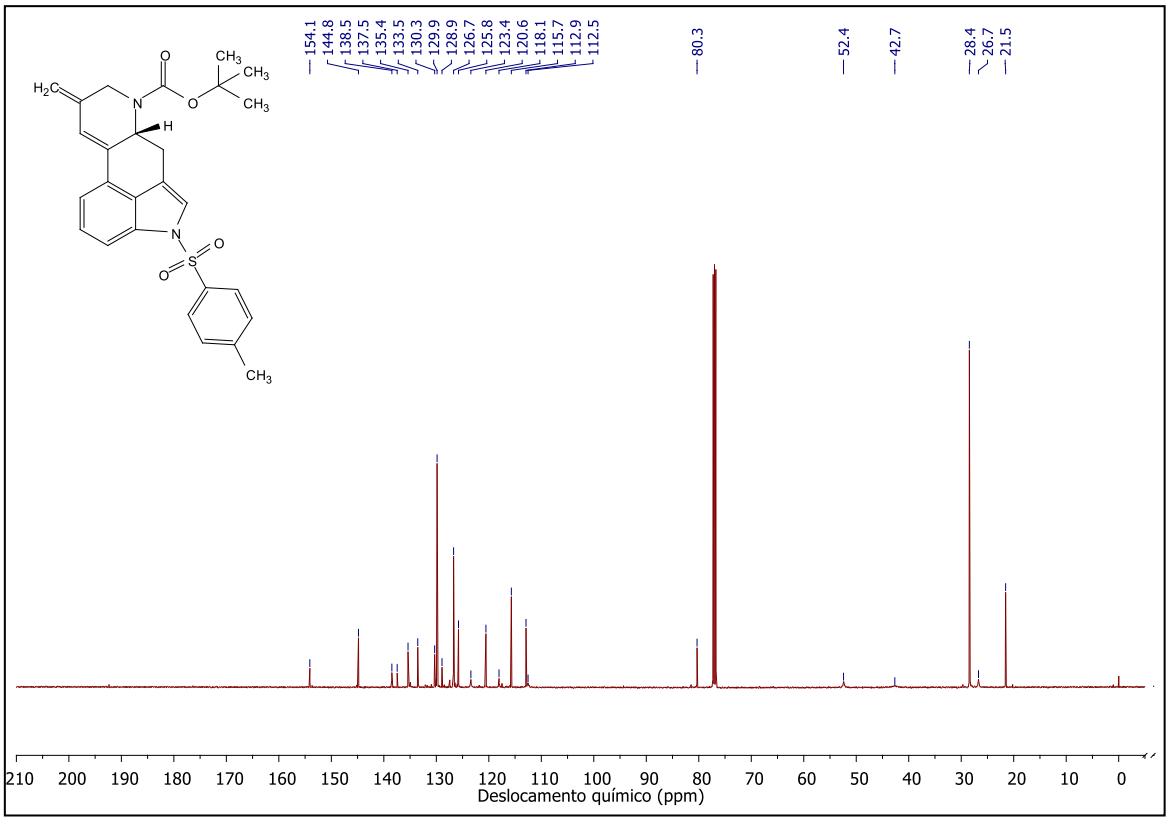


Composto	# de H	δ ^{1}H, ppm (mult, J=Hz, H)
	1	7,83 – 7,78 (m, 1H)
	2	7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H)
	3 e 4	7,33 – 7,29 (m, 2H)
	5 e 6	7,25 – 7,19 (m, 3H)
	7	6,79 (s, 1H)
	8	5,12 – 5,03 (m, 2H)
	9 e 10	4,86 – 4,58 (m, 2H)
	11	3,58 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H)
	12	3,28 – 3,17 (m, 1H)
	13	2.87 – 2.77 (m, 1H)
	14	2,35 (s, 3H)
	15	1,48 (s, 9H)

Cabe ressaltar que a mudança estrutural principal foi o aparecimento do multipleto entre 5,12 – 5,03 ppm.

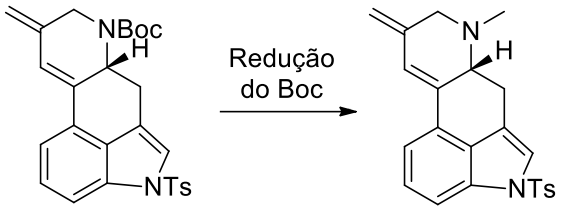
Para o espectro de RMN-^{13}C apresentado na Figura 27, podemos apreciar 6 sinais entre 85 – 0 ppm que correspondem aos dois grupos metilenos, carbono quiral, grupo metila do grupo de proteção tosil, carbono quaternário e grupos metila do grupo de proteção Boc. Adicionalmente podemos visualizar 17 sinais correspondentes aos carbonos do núcleo indólico (8 carbonos – 8 sinais), do grupo tosil simétrico (6 carbonos – 4 sinais), 4 carbonos olefínicos que correspondem ao anel D do sistema tetracíclico e 1 carbono da carbonila do grupo Boc. Cabe ressaltar que no espectro (Figura 27) observamos a ausência do sinal 192,4 ppm (grupo carbonila conjugada com a dupla ligação do composto **37**) e o aumento do número de sinais de carbonos sp^2 (16 sinais do composto **37** versus 17 sinais do composto **47**) devido à introdução de um carbono na posição exocíclica, fornecido pela reação de Wittig.

Figura 27. Espectro de RMN-^{13}C da olefina exocíclica 47.



Havendo confirmado a estrutura do produto de Wittig **47** pelas análises espectroscópicas, a reação de redução do grupo Boc é a etapa seguinte, como se ilustra no Esquema 47.

Esquema 47. Reação de redução do grupo Boc.



47 **48**

Para esta etapa, podemos visualizar vários precedentes na literatura (AKAHANE et al., 1997)(BLAAUW et al., 2014)(HODGSON; BEBBINGTON; WILLIS, 2003) que transformam diretamente o grupo Boc para o grupo metila, utilizando como agente de redução o $LiAlH_4$, por tanto foi utilizado para os testes preliminares. Então, o composto **47** foi testado para a redução (5 mg por teste), porém o produto **48** não foi detectado (as placas de TLC não permitiram visualizar a formação do produto, aparentemente houve degradação do material de partida). Devido aos problemas experimentais anteriormente mencionados, a mudança para outro agente de redução foi optada, para este caso o agente de redução escolhido foi Red-Al (hidreto de bis(2-metoxietoxi)alumínio e sódio), por ser um agente de redução mais brando e mais solúvel do que $LiAlH_4$. Neste sentido, a reação de redução foi testada, utilizando Red-Al, o resultado desta reação foi o consumo total do material de partida **47** e o aparecimento de um único produto que não se conseguiu caracterizar devido à massa reduzida (aproximadamente 4 mg), onde os resultados de RMN-^{1}H foram inconclusivas.

Cabe ressaltar a que a última etapa poderia ser otimizada com futuros testes, utilizando Red-Al, tendo um enorme potencial de obter o composto **48**.

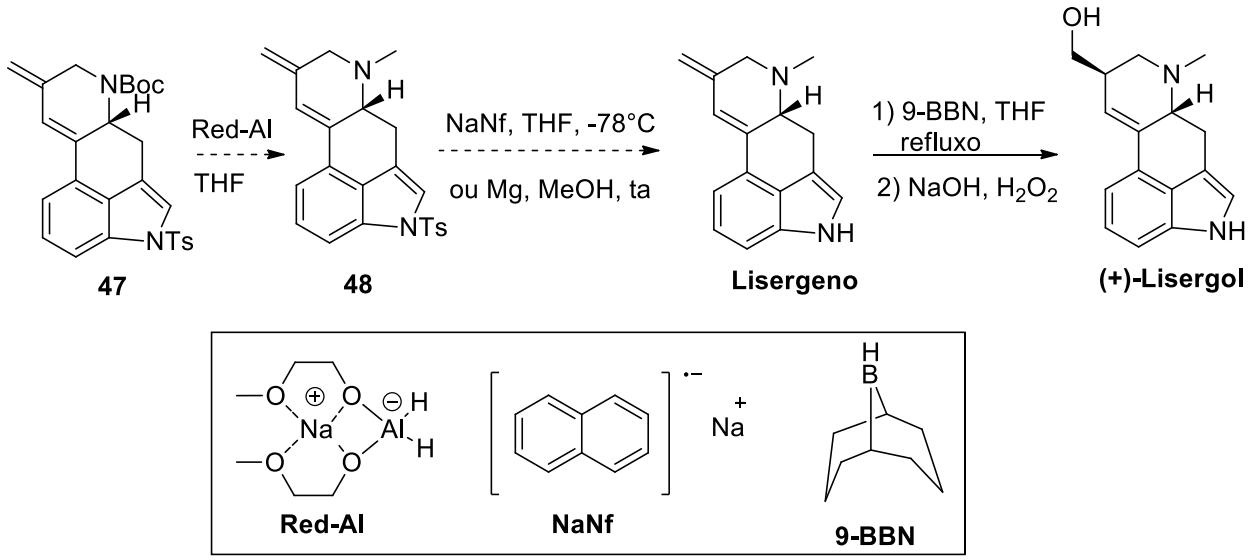
3.6 PERSPECTIVAS DA PESQUISA

Como se mencionou anteriormente, a rota sintética para a obtenção do (+)-Lisergol e/ou análogos atingiu até o composto **47** (produto da olefinação de Wittig). Posteriormente a etapa de redução do grupo de proteção Boc, forneceria o composto **48**, seguidamente uma reação de desproteção do grupo Ts, aplicando quaisquer dos procedimentos já descritos na literatura (UMEZAKI; YOKOSHIMA; FUKUYAMA,

2013), proporcionaria o produto natural Lisergeno, neste ponto atingiríamos a síntese formal do (+)-lisergol, já que a etapa seguinte, Harris e colboradores (HARRIS; HORWELL, 1992) descrevem a hidroboração diasterosseletiva do lisergeno para a obtenção do (+)-lisergol.

Em suma, a rota desenvolvida neste projeto de pesquisa ficou apenas a 3 etapas da finalização do produto natural (+)-lisergol e a 2 etapas da síntese formal, como é ilustrado no Esquema 48.

Esquema 48. Projeção da rota sintética para a obtenção do (+)-lisergol.



Como se pode apreciar o composto **48** pode ser desprotegido (remoção do grupo tosil), utilizando vários procedimentos publicados na literatura, para proporcionar o lisergeno, este último produto natural poderia reagir mediante uma hidroboração diasterosseletiva (esta última etapa seria uma replicação exata do procedimento da literatura (HARRIS; HORWELL, 1992), não precisando optimização nenhuma).

4. CONCLUSÕES:

- A síntese total diasterosseletiva do (+)-lisergol não foi concluída, porém o composto **47** foi construído em 8 etapas, partindo do 4-iodoindol **40** com um rendimento global de 2,13 % (6 % de rendimento global, partindo do aminoaldeído chave **44**.
- Quatro rotas sintéticas foram avaliadas para a obtenção do aminoaldeído chave **1**, acoplamento cruzado de carbonos eletrofílicos, adição a carbonila, rota racémica e abertura de aziridina, sendo esta última a única rota que teve sucesso.
- A reação de HWE foi executada para os compostos **1** e **44**, proporcionando as olefinas **35** e **45** com rendimentos de 63 e 50 % com razões diasteroméricas (Z/E = 5:1) respectivamente. Posteriormente as reações de inserção N-H catalisada por [Cu] dos compostos **35** e **45** foram realizadas para sintetizar os produtos de inserção **36** e **46** com rendimentos de 47 e 40 %.
- A reação de Heck intramolecular foi executada para os compostos **36** e **46**, obtivendo-se o tetraciclo **37** com rendimentos de 30 e 40-55 % respectivamente, prévios processos de otimização (mudando catalizadores, solventes, ligandos e temperatura).
- Cabe ressaltar que a rota sintética escolhida para continuar os estudos da síntese total do (-)-lisergol e análogos foi utilizando a aminoaldeído chave **44** (derivado de L-4-iodotriptófano).

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAHANE, A.; FUSHIMIDAI, I.; KAWABE-GUN, H.; KURODA, S.; KOTOBUKI-CHO, T. PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF. DEPOSITANTE: FUSISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD, Depósito: 17 JUL 1997. Disponível em: https://patentimages.storage.googleapis.com/a6/26/a2/7b74161672e564/WO1998003507A1.pdf.Acesso em: 27 jun. 2022.

BLAAUW, R.; LEENDERS, R.; GERARDUS, G.; STERK, G.; HERMKENS, P. CHROMANYL DERIVATIVES FOR TREATING MITOCHONDRIAL DISEASE. DEPOSITANTE: KHONDRION B.V., Depósito: 16 JAN 2014, , 2014. Disponível em: https://patentimages.storage.googleapis.com/2f/32/cf/e220237bf21577/WO2014011047A1.pdf.Acesso em: 27 jun. 2022.

CHAUDER, B.; LARKIN, A.; SNIECKUS, V. Rapid route to 3,4-substituted indoles via a directed ortho metalation-retro-Mannich sequence. Organic letters, Washington, v. 4, n. 5, p. 815–817, 2002.

CHEN, J.; ADUDA, V. DMSO-aided o-iodoxybenzoic acid (IBX) oxidation of Fmoc-protected amino alcohols. Synthetic Communications, . London, v. 37, n. 20, p. 3493–3499, 2007.

CHEN, J. J.; HAN, M. Y.; GONG, T.; YANG, J. L.; ZHU, P. Recent progress in ergot alkaloid research. RSC Advances, London, v. 7, n. 44, p. 27384–27396, 2017.

CHIANELLI, D.; KIM, Y. C.; LVOVSKIY, D.; WEBB, T. R. Application of a novel design paradigm to generate general nonpeptide combinatorial scaffolds mimicking beta turns: Synthesis of ligands for somatostatin receptors. Bioorganic and Medicinal Chemistry, Amsterdam, v. 11, n. 23, p. 5059–5068, 2003.

CHOW, K; GIL, D.; FANG, W.; WENKUI, K. G. (2-HYDROXY)ETHYL-THIOUREAS USEFUL AS MODULATORS OF ALPHA2B ADRENERGIC RECEPTORS. Depositante: ALLERGAN SALES, INC., Depósito: 06 SET 2002. Disponível em: https://patentimages.storage.googleapis.com/98/85/e6/4baeb9d6ebd61a/WO2002068384A2.pdf.Acesso em: 27 jun. 2022.

COLARUSSO, S. et al. Development of a scalable chiral synthesis of MK-3281, an

inhibitor of the hepatitis C virus NS5B polymerase. Synlett, Stuttgart, n. 11, p. 1527–1532, 2011.

COULSON, D. R. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0). Inorganic Syntheses, London, v. 13, p. 121–124, 1972.

DAVE, R.; SASAKI, A. Facile Route to 3,5-Disubstituted Morpholines: Enantioselective Synthesis of O-Protected trans-3,5-Bis(hydroxymethyl)morpholines. Organic Letters, Washington, v. 6, n. 1, p. 15–18, 2004.

DECK, J. A.; MARTIN, S. F. Enantioselective Synthesis of (+) -Isolysergol via Ring-Closing Metathesis. Organic Letters, Washington, v. 12, n. 11, p. 2610–2613, 2010.

DEWICK, P. M. Medicinal natural products: A biosynthetic approach. *In*: 2. ed. New York.: John Wiley, 2003. p. 366.

DIETZ, C.; HART, T. K.; NEMATI, R.; YAO, X.; NICHOLS, F. C.; SMITH, M. B. Structural verification via convergent total synthesis of dipeptide–lipids isolated from Porphyromonas gingivalis. Tetrahedron, London, v. 72, n. 47, p. 7557–7569, 2016.

EVERSON, D. A.; SHRESTHA, R.; WEIX, D. J. Nickel-catalyzed reductive cross-coupling of aryl halides with alkyl halides. Journal of the American Chemical Society, Washington, v. 132, n. 3, p. 920–921, 2010.

FÜRSTNER, A.; ACKERSTAFF, J. Formal total synthesis of (-)-haouamine A. Chemical Communications, London, n. 25, p. 2870–2872, 2008.

HAGINOYA, N. et al. Synthesis and conformational analysis of a non-amidine factor Xa inhibitor that incorporates 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine as S4 binding element. Journal of Medicinal Chemistry, Washington, v. 47, n. 21, p. 5167–5182, 2004.

HARRIS, J. R.; HORWELL, D. C. Conversion of agroclavine to lysergol. Synthetic Communications, London, v. 22, n. 7, p. 995–999, 1992.

HENDRICKSON, J. B.; WANG, J. A New Synthesis of Lysergic Acid. Organic Letters, Washington, v. 6, n. 1, p. 3–5, 2004.

HESSE, M. Alkaloids: Nature´s curse orblessing? 1. ed. New York: John Wiey, 2002.

HODGSON, D. M.; BEBBINGTON, M. W. P.; WILLIS, P. Development of two processes for the synthesis of bridged azabicyclic systems: intermolecular radical addition–homoallylic rearrangements leading to 2-azanorborn-5-enes and neophyl-type radical rearrangements to 2-azabenzonorbornanes. Organic Biomolecular Chemistry, London, v. 1, p. 3787–3798, 2003.

HURT, C. R.; LIN, R.; RAPOPORT, H. Enantiospecific synthesis of (r)-4-amino-5-oxo-1,3,4,5- tetrahydrobenz[cd]indole, an advanced intermediate containing the tricyclic core of the ergots. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 64, n. 1, p. 225–233, 1999.

INUKI, S.; IWATA, A.; OISHI, S.; FUJII, N.; OHNO, H. Enantioselective total synthesis of (+)-lysergic acid, (+)-lysergol, and (+)-isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of allenes bearing amino and bromoindolyl groups. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 76, n. 7, p. 2072–2083, 2011. a.

INUKI, S.; OISHI, S.; FUJII, N.; OHNO, H. Total synthesis of (±)-lysergic acid, lysergol, and isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of amino allenes bearing a bromoindolyl group. Organic Letters, Washington, v. 10, n. 22, p. 5239–5242, 2008.

INUKI, S.; OISHI, S.; FUJII, N.; OHNO, H. Total synthesis of ((±)-lysergic acid, lysergol, and isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of amino allenes bearing a bromoindolyl group. Organic Letters, Washington, v. 13, n. 8, p. 2145, 2011. b.

JACQUIN, D. Ergot du seigle Claviceps purpurea [2008].1 cartaz, color. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Claviceps_purpurea#/media/File:Claviceps_purpurea.JPG.. Acesso em: 27 jun. 2022, , 2008.

JAMISON T. F; RAPOPORT H. (S)-N-(9-PHENYLFLUOREN-9-YL)ALANINE AND (S)-DIMETHYL N-(9-PHENYLFLUOREN-9-YL)ASPARTATE. Organic Syntheses, London, v. 9, p. 344, 1998.

KANNO, R.; YOKOSHIMA, S.; KANAI, M.; FUKUYAMA, T. Total synthesis of (+)-lysergic acid. Journal of Antibiotics, . Tokyo, v. 71, n. 2, p. 240–247, 2018.

KAWAMURA, M. Y.; TALERO, A. G.; SANTIAGO, J. V.; GARAMBEL-VILCA, E.; ROSSET, ISAC G.; BURTOLOSO, A. C. B. Six-Step Syntheses of (-)-1-

Deoxyaltronojirimycin and (+)-1-Deoxymannonojirimycin from N-Z-O-TBDPS- l -serinal. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 81, n. 21, p. 10569–10575, 2016.

KOHLER, F. Various stages in the life cycle of Claviceps purpurea. [2008]. 1 cartaz, color. Disponível em: https://en.wikipedia.org/wiki/Claviceps_purpurea#/media/File:Claviceps_purpurea.JPG. Acesso em: 27 jun. 2022.

KORNFELD, B. Y.; FORNEFELD, E. J.; KLINE, G. B.; MANN, M. J.; MORRI-, D. E.; JONES, R. G.; WOODWARD, R. B. With respect to immunological homogeneity it has been established by several investigators that proteins which are non-homogeneous in the ultra- The relationship of amino acid composition to specificity among the blood group substances is not clear from t. Journal of the American Chemical Society, Washington, v. 506, n. 1949, 1956.

KRSKA, R.; CREWS, C. Significance, chemistry and determination of ergot alkaloids: A review. Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment, London, v. 25, n. 6, p. 722–731, 2008.

KURTI, L.; CZAKÓ, B. Strategic Applications of Named of Reactions in Organic Synthesis. 1. ed. London: Elsevier Science, 2005.

LIU, H.; JIA, Y. Ergot alkaloids: synthetic approaches to lysergic acid and clavine alkaloids. Natural Product Reports, London, v. 34, n. 4, p. 411–432, 2017.

LIU, Q.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. Organic Letters, Washington, v. 13, n. 18, p. 4810–4813, 2011.

LIU, Q.; ZHANG, Y. A.; XU, P.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 78, n. 21, p. 10885–10893, 2013.

LOOD, C. S.; LAINE, A. E.; HÖGNÄSBACKA, A.; NIEGER, M.; KOSKINEN, A. M. .. Synthesis of chiral (indol-2-yl)methanamines and insight into the stereochemistry protecting effects of the 9-phenyl-9-fluorenyl protecting group. European Journal of Organic Chemistry, Weinheim, v. 2015, n. 17, p. 3793–3805, 2015.

LU, X.; YI, J.; ZHANG, Z. Q.; DAI, J. J.; LIU, J. H.; XIAO, B.; FU, Y.; LIU, L. Expedient

synthesis of chiral α-amino acids through nickel-catalyzed reductive cross-coupling. Chemistry A European Journal, Weinheim, v. 20, n. 47, p. 15339–15343, 2014.

LWAO, M.; MOTOI, O. Methodology for the Efficient Synthesis of 3,4-Differentially Substituted Indoles. Fluoride Ion.induced Elimination-Addition Reaction of 1-Triisopropylsilylgramine Methiodides. Tetrahedron Letters, London, v. 36, n. 33, p. 5929–5932, 1995.

MESEGUER, B.; ALONSO-DÍAZ, D.; GRIEBENOW, N.; HERGET, T.; WALDMANN, H. Solid-Phase Synthesis and Biological Evaluation of a Teleocidin Library—Discovery of a Selective PKC δ Down Regulator. Chemistry – A European Journal, Weinheim, v. 6, n. 21, p. 3943–3957, 2000.

MILDE, B.; PAWLICZEK, M.; JONES, P. G.; WERZ, D. B. Enantioselective Total Synthesis of (+)-Lysergol: A Formal anti-Carbopalladation/Heck Cascade as the Key Step. Organic Letters, Washington, v. 19, n. 7, p. 1914–1917, 2017.

MOLDVAI, I.; TEMESVÁRI-MAJOR, E.; INCZE, M.; SZENTIRMAY, É.; GÁCS-BAITZ, E.; SZÁNTAY, C. Enantioefficient synthesis of α-ergocryptine: First direct synthesis of (+)-lysergic acid. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 69, n. 18, p. 5993–6000, 2004.

MORE, J.; FINNEY, N. A simple and advantageous protocol for the oxidation of alcohols with o-iodoxybenzoic acid (IBX). Organic Letters, . Washington, v. 4, n. 17, p. 3001–3003, 2002.

MOSS, G. P.; SMITH, P. A. S.; TAVERNIER, D. Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC recommendations 1995). Pure and Applied Chemistry, London, v. 67, n. 8–9, p. 1307–1375, 1995.

NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; HUANG, X.; SIMONSEN, K. B.; KOUMBIS, A. E.; BIGOT, A. Studies toward diazonamide A: Initial synthetic forays directed toward the originally proposed structure. Journal of the American Chemical Society, Washington, v. 126, n. 32, p. 10162–10173, 2004.

NOJI, T.; KENTARO, O.; TOKUYAMA, H. A concise total synthesis of (-)-indolactam v. Tetrahedron, London, v. 71, n. 23, p. 3833–3837, 2015.

OCEJO, M.; VICARIO, J.; BADÍA, D.; CARRILLO, L.; REYES, E. A direct and efficient stereoconservative procedure for the selective oxidation of N-protected β-amino alcohols. Synlett, . Stuttgart, n. 13, p. 2110–2112, 2005.

OLLIVIER, A.; GOUBERT, M.; TURSUN, A.; CANET, I.; SINIBALDIA, M. E. Orthogonally protected glycerols and 2-aminodiols: Useful building blocks in heterocyclic chemistry. Arkivoc, Florida, v. 2010, n. 9, p. 108–126, 2010.

ORTAR, G.; CACCHI, S.; CIATTINI, P. G.; MORERA, E. A Concise, Palladium-Catalyzed Approach To Lysergic Acid. Tetrahedron Letters, London, v. 29, n. 25, p. 3117–3120, 1988.

RAMAGE, R.; ARMSTRONG, V. W.; COULTON, S. A new synthetic route to (±) lysergic acid. Tetrahedron, London, v. 37, n. I, p. 157–164, 1981.

RATHNAYAKE, U.; GARNER, P. Asymmetric Synthesis of Lysergic Acid via an Intramolecular (3+2) Dipolar Cycloaddition/Ring-Expansion Sequence. Organic Letters, . Washington, v. 23, n. 17, p. 6756–6759, 2021.

REBEK, J.; TAI, D. F.; SHUE, Y. K. Synthesis of Ergot Alkaloids from Tryptophan. Journal of the American Chemical Society, Washington, v. 106, n. 6, p. 1813–1819, 1984.

REN, H.; KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Preparation of cyclic alkenylmagnesium reagents via an iodine/magnesium exchange. Chemical Communications, London, n. 4, p. 543–545, 2005.

ROSSET, I. G.; BURTOLOSO, A. C. .. Preparation of Z-α,β-unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 78, n. 18, p. 9464–9470, 2013.

SASE, S.; JARIC, M.; METZGER, A.; MALAKHOV, V.; KNOCHEL, P. One-pot Negishi cross-coupling reactions of in situ generated zinc reagents with aryl chlorides, bromides, and triflates. Journal of Organic Chemistry, Washington, v. 73, n. 18, p. 7380–7382, 2008.

SCHIFF, P. L. Teacher's Topic Ergot and Its Alkaloids. American Journal of Pharmacology Education, Washington, v. 70, n. 5, p. 1–10, 2006.

UMEZAKI, S.; YOKOSHIMA, S.; FUKUYAMA, T. Total synthesis of lysergic acid. Organic Letters, Washington, v. 15, n. 16, p. 4230–4233, 2013.

WALLWEY, C.; LI, S. M. Ergot alkaloids: Structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes. Natural Product Reports, London, v. 28, n. 3, p. 496–510, 2011.

WEIX, D. J. Methods and Mechanisms for Cross-Electrophile Coupling of Csp2 Halides with Alkyl Electrophiles. Accounts of Chemical Research, Washington, v. 48, n. 6, p. 1767–1775, 2015.

WHEELER, W. J. PREPARATION OF 14C-LABELED 8,9-DIDEHYDRO-6.8-DIMETHYL-2-METHYLTHIOERGOLINE MESYLATE, A DOPAMINE ANTAGONIST POTENTIALLY USEFUL IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. Journal of Labelled Compound and Radiopharmaceuticals, London, v. 25, n. 6, p. 667–674, 1987.

WILLIAMS, L.; ZHANG, Z.; SHAO, F.; CARROLL, P. J.; JOULLIÉ, M. M. Grignard Reactions to Chiral Oxazolidine Aldehydes. Tetrahedron, London, v. 52, n. 36, p. 11673–11694, 1996.

WINK, M.; ROBERTS, M. F. Alkaloids, biochemistry, ecology and medicinal Applications. 1. ed. New York: Plenum Press, 1998.

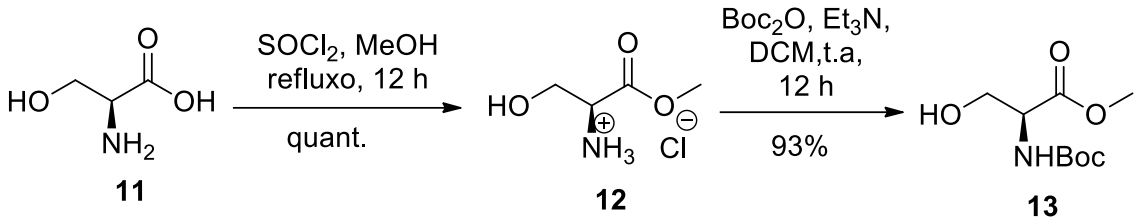
WU, H.; KIM, R.; LIU, J.; GAO, X.; BOGA, S.; GUIADEEN, D.; MERCK SHARP & DOHME CORP. BTK INHIBITORS. *In*: [s.l.] : DEPOSITANTE: MERCK SHARP & DOHME CORP., Depósito: 31 JUL 2014,[s.d.]. p. 2–179. Disponível em: https://patentimages.storage.googleapis.com/52/5b/30/ef66409c6f5da7/WO2014113932A1.pdf. Acesso em: 27 jun. 2022.

YUAN, H.; GUO, Z.; LUO, T. Synthesis of (+)-Lysergol and Its Analogues to Assess Serotonin Receptor Activity. Organic Letters, Washington, v. 19, n. 3, p. 624–627, 2017.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL:

6.1 ACOPLAMENTO CRUZADO DE C-ELETROFÍLICOS.

Reação de esterificação e *N*-proteção com Boc.



Em um balão de 250 mL, L-serina **11** (10,00 g; 47,58 mmol; 1,00 eq.) foi pesada, em seguida metanol (100 mL) foi adicionado até obter uma suspensão e o sistema foi conectado a um condensador de refluxo. Cloreto de tionila destilado (5,15 mL; 71,37 mmol; 1,50 eq.) foi acrescentado lentamente e o sistema foi colocado em refluxo por 12 h. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o sólido obtido foi dissolvido 2 vezes com 30 mL de MeOH e evaporado respectivamente. O éster metílico **12** foi obtido como um sólido branco e usado na etapa seguinte sem posterior purificação.

Em um balão de 500 mL, éster metílico, DCM (250 mL) e Et_3N (26,5 mL, 190,26 mmol; 2,00 eq.) foram adicionados, o sistema foi agitado até obter uma solução amarelada. Em seguida Boc_2O (22,84 g; 104,64 mmol; 1,10 eq.) foi adicionado (aguardar a emissão completa do gás) e agitado overnight a t.a. Posteriormente, o solvente foi removido parcialmente sob pressão reduzida até obter um precipitado, H_2O (100 mL) foi adicionada para dissolver o precipitado, a fase aquosa foi lavada com 4 porções de DCM (50 mL), a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente (Hexano: Acetato de etila = 1:1), obtendo o composto **13** como um óleo fracamente amarelado e rendimento de 95 %.

CCF: R_f=0,19 (Hexano/AcOet 2:1)

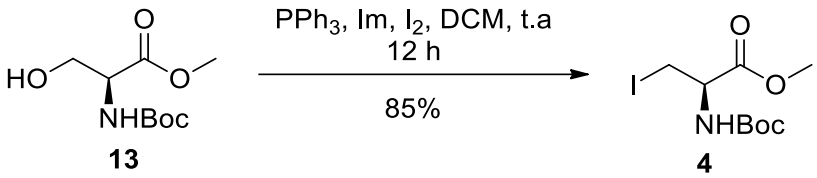
IV ν_{max}: 3384, 2977, 29656, 2936, 2888, 1742, 1689, 1508, 1366, 1210, 1160, 1059, 1030, 872, 851, 780.

$[\alpha]_D^{25}$ = +19,81 (c 9,7 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 5,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,41 – 4,36 (m, 1H); 4,00 – 3,94 (m, 1H); 3,92 – 3,86 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,85 (s, 1H); 1,46 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 171,4; 155,8; 80,3; 63,4; 55,7; 52,6 e 28,3.

Reação de iodação.



13 **4**

Em um balão de 1 L, trifenilfosfina (11,3 g; 43,25 mmol; 1,20 eq.), imidazol (2,9 g; 43,25 mmol; 1,20 eq.), iodo (11,0 g; 43,25 mmol; 1,20 eq.) e 600 mL de DCM seco foram adicionados e agitados a t.a (A mistura reacional foi uma suspensão). Seguidamente a solução do composto **13** (7,9 g; 36,04 mmol; 1,00 eq.) em 100 mL DCM foi adicionado mediante cânula. A mistura reacional foi agitada por 12 h. Finalizado o tempo de reação, à mistura reacional, uma solução saturada de $Na_2S_2O_3$ foi adicionada (até ficar sem cor), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Finalmente o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1), obtendo o composto **14** como um óleo fracamente amarelado e rendimento de 80 %. (**Nota**: óleo virou até ser um sólido branco amarelado)

CCF: R_f=0,19 (Hexano/AcOet 9:1)

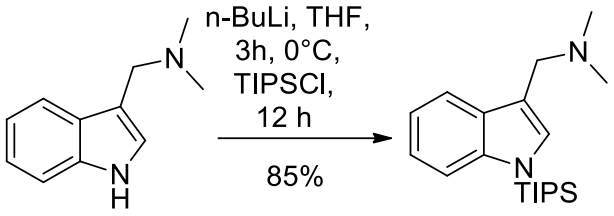
IV ν_{max}: 3367, 2954, 2924, 1747, 1713, 1497, 1437, 1366, 1344, 1296, 1247, 1210, 1159, 1063, 1002, 907, 853, 773.

$[\alpha]_D^{25}$ = +39,73 (c 9,9 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 5,40 – 5,30 (m, 1H); 4,55 – 4,48 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,61 – 3,51 (m, 2H); 1,45 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 170,0; 154,8; 80,5; 53,7; 53,0; 28,3 e 7,81.

Reação de *N*-proteção com TIPS.



14 **15**

Em um balão de 125 mL, a gramina **14** foi adicionada (2,0 g; 11,48 mmol; 1,00 eq.), previamente dissolvido, rotaevaporado com 3 porções de 10 mL de benzeno. O sistema foi colocado com atmosfera de argônio. Em seguida foi adicionado 92 mL de THF seco e a mistura reacional foi resfriada a 0 °C. Posteriormente, uma solução de n-BuLi 2 M (6,3 mL; 12,63 mmol; 1,10 eq.) foi adicionada lentamente e agitada por 3 h. Depois , o TIPSCl (2,71 mL; 12,63 mmol; 1,10 eq.;) foi acrescentado lentamente e agitado por 12 h a 0 °C. Seguidamente H_2O (20 mL) foi adicionada. A mistura bifásica foi extraída com acetato de etila (3x30 mL), a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro. Finalmente o bruto foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente Metanol: Acetato de etila (7:3), obtendo o composto **15** como um óleo laranja e rendimento de 85 %.

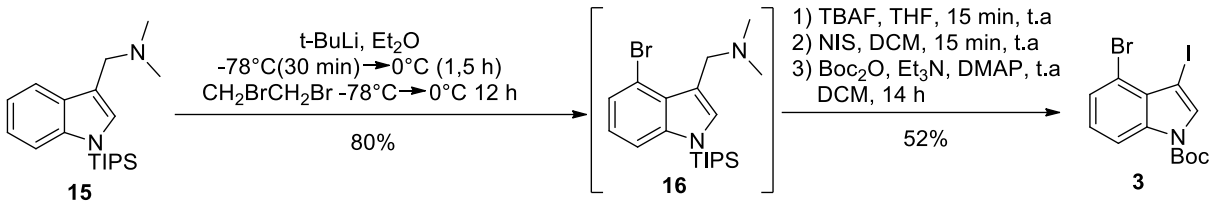
CCD: R_f=0,25 (MeOH/AcOEt 7:3)

IV ν_{max}: 2945, 2867, 2762, 1449, 1305, 1213, 1149, 1135, 1015, 962, 882, 737, 688, 644.

RMN- ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,69 – 7,64 (m, 1H); 7,52 – 7,47 (m, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,18 – 7,11 (m, 2H); 3,73 (s, 2H); 2,34 (s, 6H); 1,72 (hept, *J* = 7,5 Hz, 3H) e 1,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 18H).

RMN- ^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 141,2; 131,2; 131,1; 121,4; 119,7; 118,9; 113,9; 113,6; 54,2; 44,8; 18,1 e 12,8.

Reações de bromação mediante litiação, *N*-desproteção, Retromannich e *N*-proteção com Boc.



15 16 3

Em um balão de 10 mL, o composto **15** (1,2 g; 3,63 mmol; 1,00 eq.) foi adicionado previamente dissolvido e rotaevaporado com 3 porções de 10 mL de tolueno e trocado com atmosfera de argônio. Em seguida, Et_2O seco (15 mL) recentemente destilado foi adicionado, a mistura reacional foi resfriada até -78 °C e então t-BuLi 1,7 M (2,56 mL; 4,36 mmol; 1,20 eq.;) foi adicionado lentamente e agitado 30 min. Depois a mistura foi agitada a 0 °C por 1,5 h. Novamente a mistura foi resfriada a -78 ° C, em seguida uma solução de CH_2BrCH_2Br seco (954 mg; 5,08 mmol; 1,40 eq) em Et_2O (2,54 mL) foi acrescentado e agitado 0 °C por 12 h. Finalizado o tempo de reação, H_2O (10 mL) foi adicionada, a mistura bifásica resultante foi extraída Et_2O (3x40 mL), a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e evaporado sob pressão reduzida. Finalmente o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente Metanol: Acetato de etila (1:1), obtendo o composto **16** como um óleo laranja, com um rendimento de 80 %.

Em um balão de 10 mL, o composto **16** (370 mg, 0,90 mmol; 1,00 eq.) e THF seco 2 mL foram adicionados. Em seguida foi adicionada uma solução de TBAF 1 M (0,91 mL; 0,91 mmol; 1,01 eq.) e a mistura reacional foi agitada por 15 min a t.a, depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, uma mistura de 5 mL de água e 4 mL de DCM foram adicionados ao bruto da reação, as fases orgânica e aquosa foram separadas. Então à fase orgânica, N-iodosuccinimida (203 mg; 0,90 mmol; 1,00 eq.) foi agregada e a mistura foi agitada por 15 min a t.a, em seguida H_2O (5 mL) foi adicionada, a mistura bifásica foi separada. Depois à fase orgânica, DCM (2,3 mL), Et_3N (188 µL; 1,35 mmol; 1,5 eq.;), Boc_2O (295 mg; 1,35 mmol; 1,50 eq.) e DMAP (0,45 mg; 0,0037 mmol; 0,004 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada por 14 h a t.a. Finalmente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi

purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1), fornecendo o composto **17** como um sólido amarelado e rendimento de 52 %.

CCF: R_f=0,5 (Hexano/AcOEt 9:1)

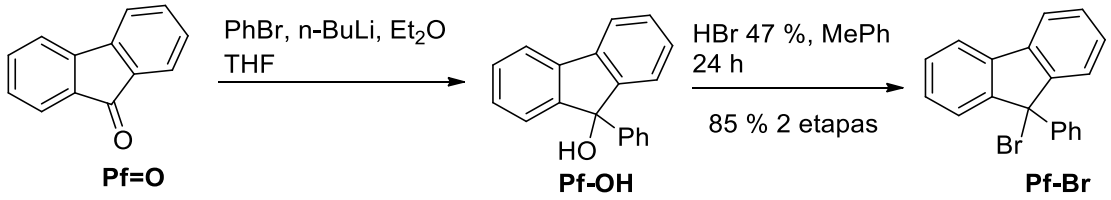
IV ν_{max}: 3149, 2977, 2929, 1736, 1410, 1356, 1272, 1148, 1132, 1072, 1053, 932, 846, 803, 773, 734, 681.

RMN- ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,43 (dd, *J* = 7,8; 0,8 Hz, 1H); 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H) e 1,66 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 148,1; 135,6; 133,3; 128,3; 126,5; 125,7; 115,2; 114,7; 84,9; 61,1 e 28,1.

6.2 ADIÇÃO À CARBONILA.

Reação de adicao e bromação.



Pf=O **Pf-OH** **Pf-Br**

Em um balão de 1 L previamente com atmosfera de argônio, PhBr destilado (33,95 mL; 328,53 mmol, 1,48 eq.) e 178 mL de Et_2O anidro são adicionados e a solução foi resfriada a 0°C. Posteriormente em um balão de 250 mL, previamente com atmosfera de argônio, n-BuLi 2 M (127,64 mL; 255,28 mmol; 1,15 eq.) foi adicionado, a última solução foi adicionada via cânula à solução etérea por 30 min, finalizada a adição foi agitada por 20 min a 0 °C. Em seguida uma solução de 9-fluorenona (**Pf=O)** (40,00 g; 221,98 mmol; 1,00 eq.) em THF seco (67 mL) foi adicionada via cânula à solução etérea e foi agitado a T.A. por 2 h (durante este tempo LiBr precipita). Posteriormente H_2O (56 mL) foi acrescentada (para dissolver o LiBr), as fases aquosa e orgânica foram separadas, a fase orgânica foi lavada com H_2O (180 mL) e solução saturada de NaCl (180 mL), a fase com NaCl foi descartada e as outras fases aquosas foram extraídas com Et_2O (2x45 mL). A fase orgânica foi rotaevaporada em 30-35 °C, depois que está fase foi evaporada, o restante foi rotaevaporado a 70-75 °C até obter um

sólido amarelo (**Pf-OH)** 61,8 g (também pode ser obtido um óleo amarelo que posteriormente vira sólido).

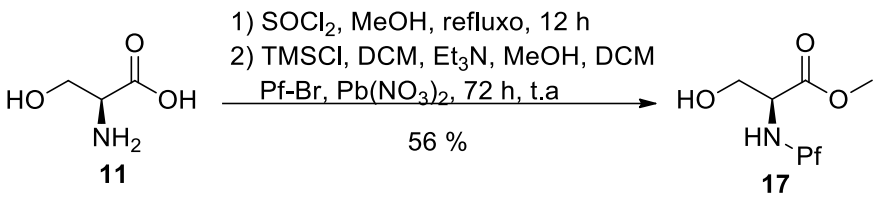
O sólido obtido na anterior etapa foi dissolvido com 200 mL de tolueno , posteriormente o HBr 47% (200,85 mL; 1738,28 mmol; 7,26 eq.) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada por 24 h a t.a. A mistura heterogênea foi separada e extraída com 3x20 mL de tolueno, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida até obter um sólido marrom amarelado. Finalmente o sólido obtido anteriormente foi recristalizado com hexano para obter o composto (**Pf-Br)** com 85 % de rendimento global.

CCD: R_f=0,5 (Hexano/AcOEt 2:1)

RMN- ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,70 – 7,66 (m, 2H); 7,59 – 7,51 (m, 4H); 7,40 – 7,34 (m, 2H); 7,33 – 7,21 (m, 5H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 149,6; 141,1; 138,1; 129,0; 128,6; 128,4; 128,1; 127,5; 126,1; 120,4 e 67,5.

Reação de esterificação e *N*-proteção com Pf.



Em um balão de 250 mL, L-serina **11** (1,0 g; 4,76 mmol; 1,00 eq.) foi adicionado, em seguida metanol (10 mL) foi acrescentado até obter uma suspensão e o sistema foi conectado a um condensador de refluxo. Cloreto de tionila destilado (0,52 mL; 7,14 mmol; 1,50 eq.) foi acrescentado lentamente e o sistema foi colocado em refluxo por 12 h. Posteriormente o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o sólido obtido foi lavado 2 vezes com 3 mL de MeOH e evaporado respectivamente. O sólido **12** obtido foi usado na etapa seguinte sem posterior purificação.

Em um balão de 100 mL, o éster (1,55 g; 9,96 mmol; 1,00 eq.) foi colocado em atmosfera de argônio, em seguida o DCM anhidro (30 mL), TMSCl (3,16 mL; 24,90 mmol; 2,50 eq) foram adicionados e a suspensão formada foi resfriada a 0 °C. Posteriormente, a Et_3N anidra (4,86 mL; 34,86 mmol; 3,50 eq.) foi adicionada gota a gota e refluxada por 1h e depois foi resfriada a 0°C. O metanol (0,75 mL; 18,43 mmol;

1,85 eq.), DCM seco (3 mL) foram acrescentados em t.a, o sistema foi agitado por 1 h. A Et_3N seca (1,39 mL; 9,96 mL; 1,00 eq), $Pb(NO_3)_2$ (2,97 g; 8,96 mmol; 0,9 eq.) e Pf-Br (4,00 g; 12,45 mmol; 1,25 eq.) foram adicionados. A suspensão formada foi agitada vigorosamente por 72 h. A suspensão foi filtrada através de um pad de celite com clorofórmio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Posteriormente uma solução de ácido cítrico (10 %) em metanol (40 mL) foi adicionada e a solução foi agitada por 1h, em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (80 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O e solução saturada de NaCl e secado com Na_2SO_4 anidro. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida até obter um óleo marrom. O bruto foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente hexano: acetato de etila (1:1). Finalmente o composto **17** foi obtido como um sólido branco com 56 % de rendimento.

CCF: R_f=0,05 (Hexano/AcOEt 4:1)

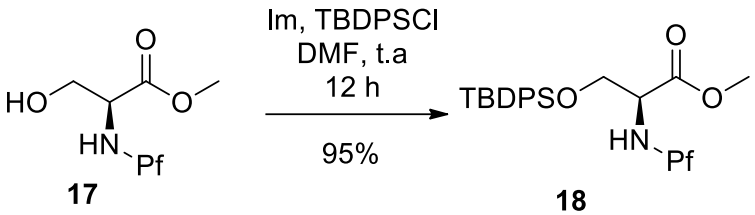
IV ν_{max}: 3459, 3317, 3060, 3019, 2950, 2878, 1731, 1447, 1200, 1176, 1053, 933, 899, 752, 734, 699, 617.

$[\alpha]_D^{25}$ = -302.38° (c 7,3 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74 – 7,71 (m, 1H); 7,71 – 7,68 (m, 1H); 7,45 – 7,33 (m, 5H); 7,30 – 7,21 (m, 6H); 3,47 (dd, *J* = 10,6; 5,7 Hz, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,30 (dd, *J* = 10,7, 4,6 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H) e 2,74 (s, 1H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 174,2; 148,7; 148,3; 143,9; 141,2; 139,9; 128,64; 128,58; 128,4; 128,2; 127,7; 127,4; 125,9; 125,7; 125,0; 120,1; 120,0; 72,6; 63,8; 57,1 e 52,1.

Reação de *O*-proteção com TBDPS.



Em um balão de 10 mL previamente com atmosfera de argônio, o composto **17** (1,00g; 2,78 mmol; 1,00 eq.) e DMF anidra (2,78 mL), à solução resultante foram adicionados imidazol (568 mg; 8,34 mmol; 3,00 eq.) e TBDPSCl (0,90 mL; 3,48 mmol; 1,25 eq.). O

sistema foi deixado em agitação a t.a por 12 h. Posteriormente, 5 mL de H_2O foi adicionada à mistura, em seguida, a fase aquosa foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O crudo foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente hexano: acetato de etila (9:1). Finalmente o composto **18** foi obtido como um óleo transparente com 95% de rendimento.

CCF: R_f=0,35 (Hexano/AcOet 9:1)

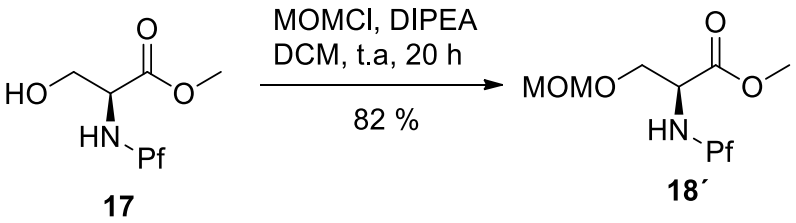
IV ν_{max}: 3320, 3068, 3052, 3019, 2949, 2930, 2857, 1956, 1817, 1735, 1589, 1460, 1447, 1428, 1333, 1245, 1202, 1178, 1110, 1046, 976, 931, 898, 823, 753, 744, 734, 700, 612.

$[\alpha]_D^{25}$ = −131,25° (c 24,5 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,74 – 7,67 (m, 4H); 7,60 – 7,56 (m, 2H); 7,48 – 7,30 (m, 10H); 7,29 – 7,17 (m, 6H); 7,15 – 7,10 (m, 1H); 3,71 (dd, *J* = 9,6; 5,2 Hz, 1H); 3,64 (dd, *J* = 9,6; 6,5 Hz, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,12 (s, 1H); 2,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H); 1,00 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 175,1; 149,2; 148,9; 144,4; 140,9; 140,0; 135,6; 135,4; 133,3; 133,3; 129,6; 129,6; 128,3; 128,2; 127,9; 127,62; 127,60, 127,4; 127,1; 126,1; 126,0; 125,1; 119,9; 119,9; 72,8; 66,7; 57,5; 51,5; 26,6 e 19,2.

Reação de *O*-proteção com MOM.



Em um balão de 25 mL, o composto **17** (500 mg, 1,39 mmol; 1,00 eq.) e DCM (16,3 mL) são adicionados. Em seguida DIPEA (1,65 mL; 9,45 mmol; 6,80 eq.) foi adicionada e então o sistema foi agitado por 5 min a t.a. Posteriormente MOMCl (0,159 µL; 2,09 mmol; 1,50 eq.) foi acrescentado lentamente, depois o sistema foi agitado a t.a por 20 h. Posteriormente uma solução de H_3PO_4 1 M (10 mL) foi adicionado, a fase aquosa foi lavada com DCM (3x 30 mL), a fase orgânica foi lavada com solução de NaCl e secada com Na_2SO_4 anidro. Finalmente o bruto obtido foi purificado por

cromatografia flash, usando Hexano: Acetato de etila (9:1) e depois o composto **18´** foi obtido como um óleo transparente com 82 % de rendimento.

CCF: R_f=0,2 (Hexano/AcOet 2:1)

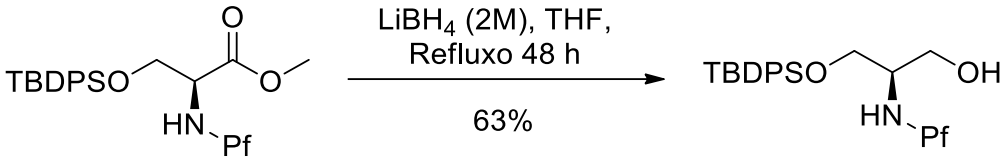
IV ν_{max}: 3319, 3060, 2948, 2884, 2823, 1734, 1599, 1447, 1376, 1334, 1278, 1201, 1177, 1150, 1110, 1032, 918, 753, 734, 700, 610.

$[\alpha]_D^{25}$ −185,55° (c 23,4 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,71 – 7,64 (m, 2H); 7,44 – 7,40 (m, 2H); 7,36 – 7,30 (m, 3H); 7.26 – 7.16 (m, 6H); 4,50 (s, 1H); 3,55 (dd; *J* = 9,6; 4,8 Hz; 1H); 3,44 (dd, *J* = 9,6; 6,3 Hz, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,26 (s, 3H), 3,12 (s, 1H); 2,87 (dd, *J* = 6,0; 5,1 Hz, 1H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 174,7; 149,1; 148,7; 144,3; 140,9; 140,1; 128,4; 128,4; 128,3; 127,9; 127,5; 127,2; 126,1; 125,9; 125,1; 120.0; 119,9; 96,2; 72,8; 69,8; 55,8; 55,2 e 51,7.

Reações de redução dos ésteres.



18 **19**

Em um balão de 50 mL, o éster **18** (1,55 g; 2,59 mmol 1,00 eq.) foi adicionado e depois argônio foi colocado ao sistema, em seguida 10 mL de THF anidro e a solução de $LiBH_4$ 2 M (3,88 mL; 7,77; 3,00 eq.) foram adicionados. Em seguida o sistema foi colocado em refluxo por 48 h. H_2O (15 mL) foi acrescentada, depois a fase aquosa foi extraída com éter dietílico e a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida, o bruto foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente hexano: acetato de etila (9:1). Finalmente, o álcool **19** é obtido como um óleo transparente com 63% de rendimento (considerando material de partida recuperado).

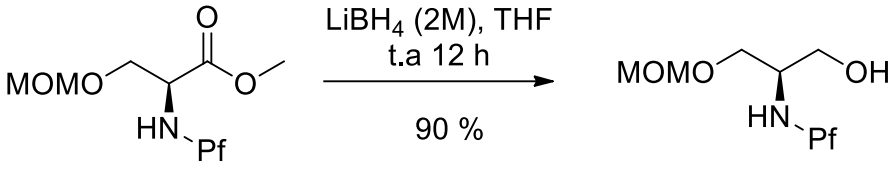
CCF: R_f=0,16 (Hexano/AcOet 9:1)

IV ν_{max}: 3453, 3068, 2929, 2856, 1471, 1447, 1427, 1110, 908, 822, 734, 700.

$[\alpha]_D^{25}$ = +100,4° (c 5 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,67 – 7,64 (m, 2H); 7,57 – 7,48 (m, 4H); 7,44 – 7,29 (m, 10H), 7,25 – 7,17 (m, 3H); 7,15 – 7,05 (m, 2H); 3,40 (dd, *J* = 10,2; 5,2 Hz, 1H); 3,28 (dd, *J* = 10,2, 5,5 Hz, 1H); 3,24 (dd, *J* = 10,7; 4,4 Hz, 1H); 2,95 (dd, *J* = 10,7; 4,8 Hz, 1H); 2,63 (s, 2H); 2,34 – 2,28 (m, 1H); 1,02 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 150,1; 149,7; 145,0; 140,6; 140,0; 135,6; 135,5; 133,2; 133,1; 129,7; 128,4; 128,3; 128,2; 128,1; 127,9; 127,7; 127,7; 127,1; 125,9; 125,1; 125,0; 120,0; 119,8; 72,4; 65,1; 62,6; 54,5; 26,9 e 19.19.



18 **19´**

Em um balão de 50 mL, o éster (500 mg; 1,23 mmol 1,00 eq.) foi adicionado sob atmosfera inerte, em seguida 5 mL de THF anidro e a solução de $LiBH_4$ 2 M (1,85 mL; 3,69 mmol; 3,00 eq.) foram adicionados e o sistema foi agitado a t.a por 12h. 7 mL de H_2O foi acrescentada, depois a fase aquosa foi extraída com éter dietílico, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Finalmente o álcool **19´** foi obtido como um óleo transparente com 90 % de rendimento.

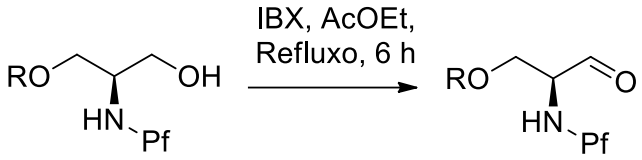
CCF: R_f=0,06 (Hexano/AcOet 4:1)

$[\alpha]_D^{25}$ = +176,62° (c 20,4 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,73 – 7,64 (m, 2H); 7,44 – 7,17 (m, 11H); 4,44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); 4,36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 4.9, 2.0 Hz, 1H); 3,25 – 3,22 (m, 4H); 3,05 (dd, *J* = 6,0; 3,9 Hz, 1H); 3,03 (dd, *J* = 6,9; 3,8 Hz, 1H); 2,66 (s, 1H); 2,35 (p, *J* = 5,0 Hz, 1H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 150,2; 149,5; 144,9; 140,8; 140,0; 128,5; 128,4; 128,3; 128,2; 127,8; 127,2; 126,0; 125,1; 125,0; 120,0; 119,95; 96,3; 72,5; 68,4; 62,8; 55,3 e 53,0.

Reação de oxidação dos aminoálcois.

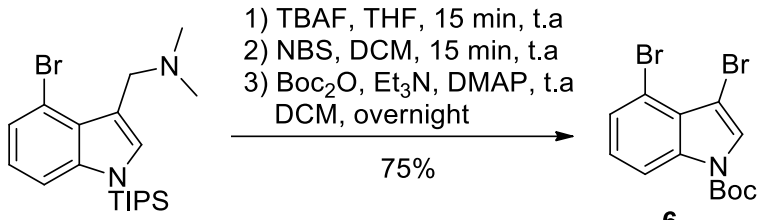


R: **19**: TBDPS
19´: MOM

R: **7**: TBDPS (80 %)
7´: MOM (85 %)

Em um balão de 25 mL, o álcool (1,00 eq.) acetato de etila (0,058 M) e o IBX (3,00 eq.) foram adicionados. O sistema foi colocado em refluxo por 6 h. A suspensão formada foi filtrada, usando celite. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. Finalmente o aldeído **4** foi obtido sem purificação. (*A escala foi usando 500 mg de aminoálcool*) e imediatamente utilizado na etapa seguinte.

Reação de *N*-desproteção, Retromannich e *N*-proteção com Boc.



16 **6**

Em um balão de 10 mL, o composto **16** (592 mg, 1,44 mmol; 1,00 eq.) e 3,2 mL de THF anidro foram adicionados. Em seguida, uma solução de TBAF 1 M (1,45 mL; 1,45 mmol; 1,01 eq.) foi adicionada e a mistura reacional foi agitada por 15 min a t.a, depois o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, uma mistura de 5 mL de água e 4 mL de DCM foram adicionados ao bruto da reação, a fases orgânica e aquosa foram separadas. Então à fase orgânica, N-bromosuccinimida (256,29 mg; 1,44 mmol; 1,00 eq.) foi agregada e a mistura foi agitada por 15 min a t.a, depois 5 mL de H_2O foi adicionada. Depois à fase orgânica, 2,3 mL de DCM, Et_3N (173 µL; 2,16 mmol; 1,5 eq.;), Boc_2O (472 mg; 2,16 mmol; 1,50 eq.) e DMAP (0,64 mg; 0,0053 mmol; 0,004 eq.) foram adicionados. A mistura foi agitada por 14 h t.a. Finalmente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash,

usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1), obtendo o composto **6** como um sólido amarelado com um rendimento de 75 %.

CCF: R_f=0,51 (Hexano/AcOet 9:1)

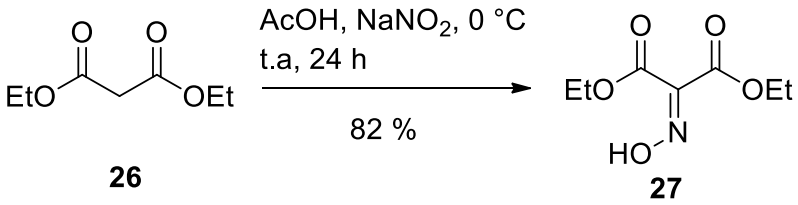
IV ν_{max}: 3157, 2926, 1739, 1598, 1561, 1538, 1471, 1412, 1361, 1337, 1275, 1179, 1149, 1075, 1053, 947, 846, 804, 773, 734, 689.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,69 (s, 1H); 7,43 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); 7,16 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H) e 1,66 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 148,2; 135,9; 128,3; 127,2; 125,9; 125,5; 114,6; 114,1; 96,3; 84,9 e 28,1.

6.3 SÍNTESES RACÊMICAS

Síntese de oxima.



26 **27**

Em um balão de 100 mL, malonato de dietila **26** (10,00 mL; 59,43 mmol; 1,00 eq.), ácido acético (10,19 mL; 178,29 mmol; 3,00 eq) e H_2O (20 mL) foram adicionados, em seguida o sistema foi resfriado e agitado a 0 °C. Posteriormente, $NaNO_2$ (12,30 g; 178,29 mmol; 3,00 eq.) foi adicionado em porções, mantendo a temperatura interna do sistema a 0 °C e então o sistema foi agitado a t.a por 24 h. Seguidamente, 30 de mL de H_2O foi adicionada e a mistura foi extraída com Et_2O, a fase etérea foi lavada com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e seguidamente com $NaHCO_3$ sólido foi adicionado até que fase aquosa virou-se amarelada. Finalmente, a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 e evaporada sob pressão reduzida, obtendo a oxima **27** como um óleo amarelo com 82 % de rendimento.

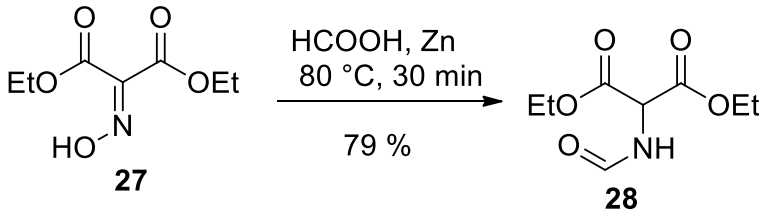
CCF: R_f=0,25 (Hexano/AcOet 2:1)

IV ν_{max}: 3335, 2985, 2954, 2923, 1723, 1631, 1375, 1255, 1091, 1015, 859.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 10,45 (s, 1H); 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 4,34 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 160,6; 160,0; 144,2; 62,7; 62,5; 14,0 e 13,9.

Reação de formilação da oxima.



Em um balão de 500 mL, a oxima **27** (10,1 g, 53,39 mmol, 1,00 eq.) e HCOOH (80%) (227 mL) foram adicionados e o sistema foi agitado e aquecido a 80 °C. Posteriormente Zn em pó (30,3 g, 463,44 mmol, 8,68 eq.) foi adicionado em pequenas porções por 30 min, mantendo a temperatura interna do sistema entre 95-103 °C, em seguida a mistura foi filtrada através de um filtro de placa sinterizada (previamente aquecido até 100 °C e conectado em um kitasato para filtração ao vazio) e HCOOH (aquecido até 100 °C) foi adicionado (lavagem do Zn remanescente na placa sinterizada). Seguidamente a mistura foi concentrada sob pressão reduzida a 70 °C. O bruto oleoso foi agitado com uma mistura de DCM (120 mL) e uma solução de 28 g de NaCl em 120 mL de H_2O. A fase aquosa foi extraída com DCM, depois a fase orgânica obtida foi lavada com uma solução de $NaHCO_3$ (1N), até que o pH atingiu um valor de 7-7,2. A fase orgânica de $NaHCO_3$ foi extraído com DCM adicional. As fases de DCM foram secadas e evaporadas sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (2:1) e o composto formilado **28** foi obtido como um sólido branco com 79 % de rendimento.

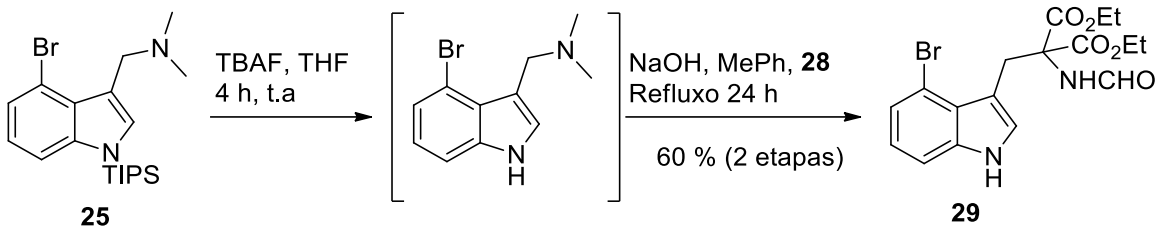
CCF: R_f=0,09 (Hexano/AcOet 2:1)

IV ν_{max}: 3359, 2954, 2923, 1738, 1670, 1503, 1466, 1372, 1330, 1275, 1236, 1208, 1180, 1158, 1095, 1019, 858, 731.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,27 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 5,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 4,35 – 4,23 (m, 4H); 1,34 – 1,29 (m, 6H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 165,9; 160,4; 62,8; 55,0 e 13,9.

Reações de desproteção, retromannich e Michael.



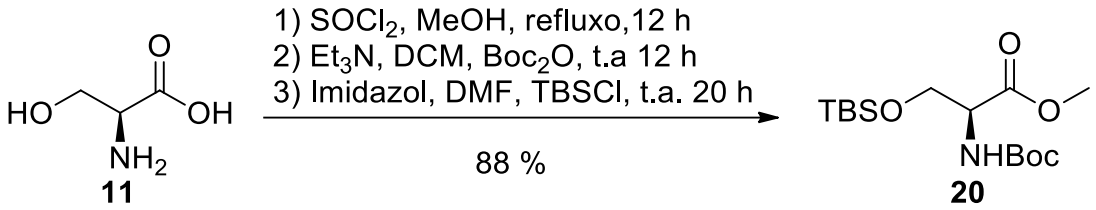
Em balão de 100 mL, o composto bromado **25** (2,07 g; 5,06 mmol ;1,00 eq) e THF (44 mL) foram adicionadas. Em seguida, TBAF 1 M (5,31 mL; 5,31 mmol; 1,05 eq.) foi adicionado e então o sistema foi agitado a t.a por 15 min. Posteriormente 50 mL de H_2O foi adicionada e a mistura bifásica foi extraída com Et_2O, a fase etérea foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Posteriormente, a 4-bromogramina foi obtido como um óleo laranja e foi utilizada sem posterior purificação.

Em um balão de 100 mL, 4-bromogramina (1,28 g; 5,06 mmol; 1,00 eq.) e tolueno seco (25 mL) foram adicionados, em seguida uma quantidade catalítica de NaOH (22,82 mg, 0,57 mmol, 0,11 eq.) foi adicionada e então o sistema foi colocado em agitação. Seguidamente o composto formilado **28** (1,17 g; 5,76 mmol; 1,14 eq.) foi adicionado e então o sistema foi colocado em atmosfera de argônio e imediatamente foi colocado em refluxo por 24 h. Posteriormente, o sistema foi resfriado a t.a e 50 mL de AcOEt foi adicionado, a fase orgânica foi lavada com uma solução de H_3PO_4 1 M (3x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2x 30 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (1:1). Finalmente, o produto de acoplamento **29** foi obtido como um sólido branco com 60 % de rendimento.

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 167,6 161,2; 137,6; 126,5; 125,3; 123,8; 122,4; 113,3; 111,7; 108,0; 66,5; 62,2; 28,2 e 14.1.

6.4 ABERTURA DE AZIRIDINA

Reações de esterificação, *N*-proteção com Boc e *O*-proteção com TBS.



11 **20**

Em um balão de 250 mL, L-serina **11** (10,00 g; 47,58 mmol; 1,00 eq.) foi adicionada, em seguida 100 mL de metanol foi adicionado até obter uma suspensão e o sistema foi conectado a um condensador de refluxo. Cloreto de tionila destilado (5,15 mL; 71,37 mmol; 1,50 eq.) foi acrescentado lentamente e o sistema foi colocado em refluxo por 12h. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o sólido obtido foi lavado 2 vezes com 30 mL de MeOH e rotaevaporado. O éster metílico foi obtido como um sólido branco **12** e usado na etapa seguinte sem posterior purificação.

Em um balão de 500 mL, éster metílico **12**, DCM (250 mL) e Et_3N (26,5 mL, 190,26 mmol; 2,00 eq.) foram adicionados, o sistema foi agitado até obter uma solução amarelada. Em seguida Boc_2O (22,84 g; 104,64 mmol; 1,10 eq.) foi adicionado (aguardar a emissão completa do gás) e agitado por 12 h a t.a. Posteriormente, o solvente foi removido parcialmente sob pressão reduzida até obter um precipitado, 100 mL de H_2O foi adicionada para dissolver o precipitado, a fase orgânica foi extraída com 4 porções de 50 mL de DCM, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida até obter um óleo amarelado **13** (produto *N*-Protegido), assim foi usado na etapa seguinte sem purificação.

Em um balão de 500 mL, o óleo amarelado, 300 mL de DMF e Imidazol (19,43 g; 285,46 mmol; 3,00 eq.) foram adicionados até obter uma solução amarelada, em seguida TBSCl (15,78 g; 104,67; 1,10 eq.) foi adicionado e agitado a t.a por 20 h. Posteriormente, 200 mL de H_2O foi adicionada, a mistura foi extraída com éter etílico

(5x 70 mL), a fase orgânica foi lavada com H_2O (10x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por cromatografia flash, usando com eluente Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente, o produto **20** foi obtido como um óleo transparente com 88 % de rendimento (após 3 etapas).

CCF: R_f=0,44 (Hexano/AcOet 9:1)

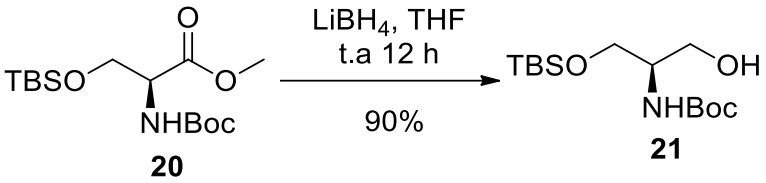
IV ν_{max}: 3450, 2954, 2930, 2885, 2857, 1750, 1716, 1497,1472, 1252, 1162, 1109, 831, 775.

$[\alpha]_D^{25}$ = +19,69° (c 9,6 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 5,34 (d, *J* = 8,4 Hz; 1H), 4,38 – 4,33 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,0; 2,6 Hz; 1H); 3,82 (dd, *J* = 10,0; 3,0 Hz; 1H), 3,74 (s, 3H); 1,46 (s, 9H) e 0,86 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 171,2; 155,4; 79,9; 63,8; 55,6; 52,2; 28,3; 25,7; 18,2, -5,5 e -5,7.

<u>Reação de redução do éster.</u>



Em um balão de 500 mL, o composto **20** (28,04 g; 84,08 mmol; 1,00 eq.) e 150 mL de THF anidro foram adicionados. Em seguida, $LiBH_4$ (3,66 g; 168,16 mmol; 2,00 eq.) e agitado a t.a por 12 h. Posteriormente 150 mL de H_2O foi adicionada lentamente, a mistura foi extraída com éter dietílico (6x 50 mL) e a fase orgânica obtida foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, o composto **21** foi obtido como um óleo transparente com 90 % de rendimento.

CCF: R_f=0,36 (Hexano/AcOEt 2:1)

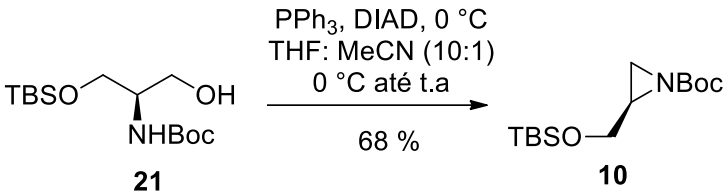
IV ν_{max}: 3447, 2954, 2929, 2857, 1692, 1499, 1471, 1251, 1169, 1098, 1049, 832, 775, 668.

$[\alpha]_D^{25}$ = +8,74° (c 23 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 5,19 – 5,10 (m, 1H); 3,87 – 3,75 (m, 3H); 3,72 – 3,62 (m, 2H); 2,80 (s, 1H); 1,45 (s, 9H); 0,90 (s, 9H) e 0,08 (s, 6H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 156,0; 79,6; 64,2; 52,5; 28,4; 25,8; 18,2 e -5,6.

Reação de Mitsunobu.



21 **10**

Em um balão de 2 L, Ph_3P (29,58 g;112,76 mmol; 1,49 eq.) e THF: MeCN (10:1) (1117 mL) foram adicionados. A solução resultante foi resfriada a 0°C, em seguida DIAD (22,20 mL; 112,76 mmol; 1,49 eq.) foi adicionado gota a gota por 15 min a 0 °C. Depois uma solução de aminoálcool **21** (23,12 g; 75,68 mmol; 1,00 eq.) em THF (116 mL) foi adicionado gota a gota por 30 min a 0 °C e a solução foi agitada por 24 h a t.a. Posteriormente, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi dissolvido em éter de petróleo:DCM (95:5) 200 mL e resfriado a 0 °C até obter um precipitado branco (óxido de trifenilfosfina e trifenilfosfina), a mistura foi filtrada em celite e o sólido retido foi lavado com solução de petróleo:DCM (95:5) até que o produto não seja detectado por placa TLC. Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente, a aziridina **10** foi obtida como um óleo rosa-amarelado com 68 % de rendimento.

CCF: R_f=0,4 (Hexano/AcOEt 9:1)

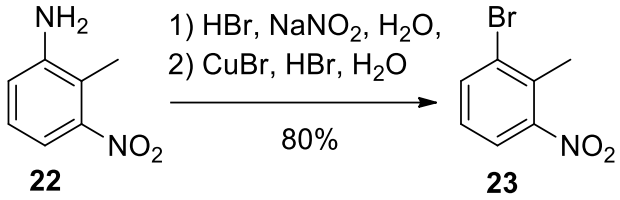
IV ν_{max}: 2955, 2929, 2857, 1720, 1472, 1303, 1253, 1218, 1092, 834, 775, 668.

$[\alpha]_D^{25}$ +57,56° (c 18,3 mg/mL, MeOH)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 3,80 (dd, *J* = 11,4; 4,7 Hz; 1H); 3,62 (dd, *J* = 11,4; 4,9 Hz; 1H); 2,58 – 2,54 (m, 1H); 2,25 (d, *J* = 6,0 Hz; 1H); 2,06 (d, *J* = 3,7 Hz; 1H); 1,45 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 0,08 (s, 3H) e 0,07 (s, 3H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 162,1; 81,0; 63,4; 38,5; 29,3; 27,9; 25,9; 18,4 e -5,3.

Reação de bromação (Sandmayer).



22 **23**

Em um balão de 250 mL, 2-metil-3-nitroanilina **22** (10,00 g; 65,72 mmol; 1,00 eq.) e 84 mL de H_2O foram adicionados, a suspensão foi agitada e aquecida até refluxo e então HBr 47 % (33,5 mL; 289,95 mmol; 4,41 eq.) foi adicionado lentamente por 5 min, o sistema foi mantido em refluxo por 20 min. Posteriormente, a mistura foi resfriada a 0 °C (virou uma suspensão) e depois $NaNO_2$ (4,53 g; 65,72 mmol; 1,00 eq.) em H_2O (23 mL) foi adicionado lentamente, mantendo a temperatura entre 0- 5 °C. Seguidamente uma solução de CuBr (11,31 g; 78,86 mmol; 1,2 eq.) em HBr 47% (22,12 mL) e H_2O (58 mL) foi adicionada lentamente (***Nota***: Emissão de gás), em seguida a mistura foi refluxada por 20 min, resfriada a t.a e depois 100 mL de H_2O foi adicionada. Posteriormente a mistura foi extraída com Et_2O, a fase etérea foi lavada com uma solução aquosa NH_4OH 3 M, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente o brometo de arila **23** foi obtido como um sólido amarelo com 80 % de rendimento.

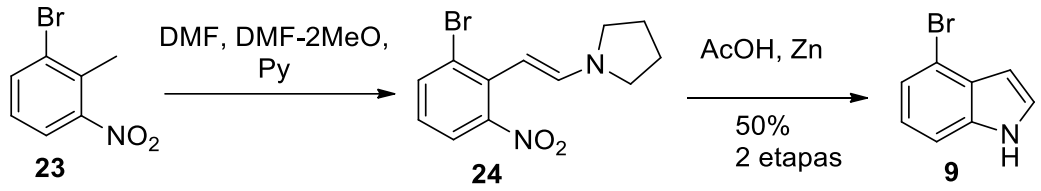
CCF: R_f=0,44 (Hexano/AcOEt 9:1)

IV ν_{max}: 3088, 2929, 2867, 1519, 1447, 1346, 1278, 1205, 1097, 1009, 863, 796, 736, 709.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,20 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H) e 2,56 (s, 3H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 151,4; 136,5; 132,3; 127,4; 127,2; 123,1 e 19.29.

Reação de formação de enamina e Batcho-Leimgruber.



Em um balão de 125 mL, o brometo de arila **23** (11,36 g, 52,59 mmol, 1,00 eq.), DMF (69 mL), DMF-dimetilacetal (20,95 mL; 157,77 mmol; 3,00 eq.), e pirrolidina (4,39 mL; 52,59 mmol; 1,00 eq.) foram adicionados e a solução resultante foi aquecida a 110 °C por 5 h. Posteriormente, a solução foi resfriada a t.a, depois 115 mL de H_2O foi acrescentada, seguidamente a mistura foi extraída com Et_2O, a fase etérea foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, a enamina **24** foi obtida como um óleo vermelho-escuro e foi utilizada sem purificação para etapa seguinte.

Em um balão de 500 mL, a enamina **24**, AcOH 80 % (230 mL) foram adicionados, depois a mistura foi aquecida a 75 °C, então o Zn (20 mesh) (30,76 g, 473,31 mmol; 9,00eq.) e a suspensão foi aquecida a 85 °C por 3h. Posteriormente, a mistura foi resfriada a t.a, 130 mL de H_2O foi adicionada e então Et_2O foi utilizado para extrair a mistura. A fase etérea foi lavada com $NaHCO_3$, secada com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente, 4-bromoindol **9** foi obtido como um óleo azul-verdoso com 50% de rendimento.

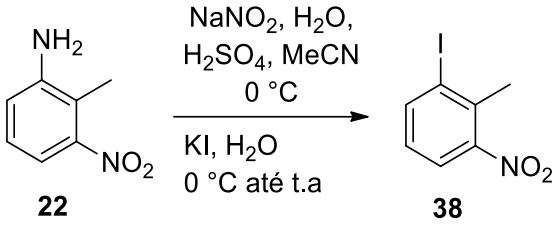
CCF: R_f=0,18 (Hexano/AcOEt 9:1)

IV ν_{max}: 3417, 2954, 2923, 1610, 1562, 1476, 1428, 1412, 1332, 1177, 909, 889, 808, 745, 718.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,29 (s, 1H); 7,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,27 – 7,24 (m, 1H); 7,06 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H) e 6,64 – 6,60 (m, 1H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 136,0; 128,6; 124,7; 122,9; 122,7; 114,7; 110,2, e 103,0.

Reação de iodação



22 **38**

Em um balão de 500 mL, H_2O (80 mL) e H_2SO_4 (80 mL) são adicionados e depois a solução foi resfriada a 0 °C. À solução foi acrescentada uma solução de 2-metil-3-nitroanilina **22** (10,00 g; 65,72 mmol, 1,00 eq.) em 80 mL de MeCN e o sistema foi resfriado a -7 °C. À mistura foi adicionada lentamente $NaNO_2$ (8,16 g; 118,28 mmol; 1,80 eq.) em H_2O (48 mL) sem ultrapassar a temperatura do sistema de -5 °C e a solução foi agitada por 15 min adicionais. Posteriormente, o sistema foi vertido a uma solução KI (38,24 g; 230,36 mmol; 3,51 eq.) a 0 °C. A mistura reacional foi agitada por 10 min adicionais até atingir t.a. Em seguida a mistura foi extraída com clorofórmio (5x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com soluções saturadas de $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$, NaCl e seca com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente, o iodeto **38** foi obtido como um sólido amarelado com 86 % de rendimento.

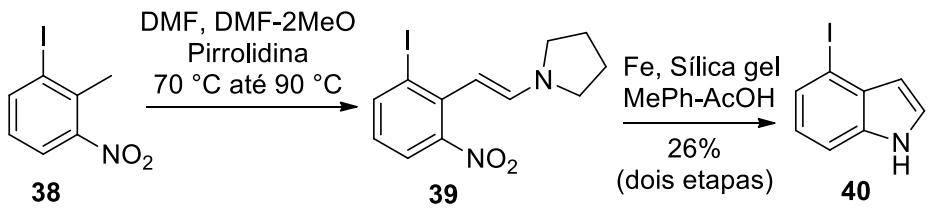
CCF: R_f=0,43 (Hexano/AcOEt 9:1)

IV ν_{max}: 3083, 2923, 2865, 1518, 1344, 1273, 1201, 1086, 1000, 859, 793, 733, 694.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,06 (dd, *J* = 7,9; 0,9 Hz; 1H); 7,72 (dd, *J* = 8,1; 1,0 Hz; 1H); 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz; 1H) e 2,60 (s, 3H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 150,4; 143,1; 135,0; 127,9; 123,9; 103,5 e 25,0.

Reação de formação de enamina e Batcho-Leimgruber.



38 **39** **40**

Em um balão de 500 mL, o iodeto **38** (14,80 g; 56,27 mmol; 1,00 eq.), DMF (281 mL), DMF-Dimetilacetal (35 mL; 263,47 mmol; 4,68 eq.) e pirrolidina (9,62 mL, 115,25 mmol; 2,05 eq.) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida até 70 °C e agitada por 1h e depois aquecida até 90 °C por 3 h. Posteriormente, a mistura foi resfriada a t.a. e 200 mL de H_2O foi adicionada, depois a mistura foi extraída com éter dietílico (7x60 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (10x30mL), evaporada sob pressão reduzida e secada com Na_2SO_4 anidro, o produto (enamina) **39** foi obtido como um óleo vermelho-escuro e foi utilizado pra a seguinte etapa sem purificação.

Em um balão de 1 L, o bruto obtido da anterior etapa, tolueno-AcOH (5:3, 560 mL), Fe em pó (12,58 g; 224,64 mmol; 3,99 eq.) e sílica gel (25,16 g) foram adicionados. A mistura foi aquecida a 50 °C e agitada mecanicamente. Depois a mistura foi resfriada a t.a e filtrada com celite. Depois 100 mL de H_2O foi adicionada, a mistura foi extraída com éter dietílico (8x50 mL), a fase orgânica obtida foi lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ (5x50 mL), NaCl (3x50 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Seguidamente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando Hexano: Acetato de etila (9:1). Finalmente, o 4-iodoindol **40** foi obtido como um sólido laranja-escuro com 26 % de rendimento em duas etapas.

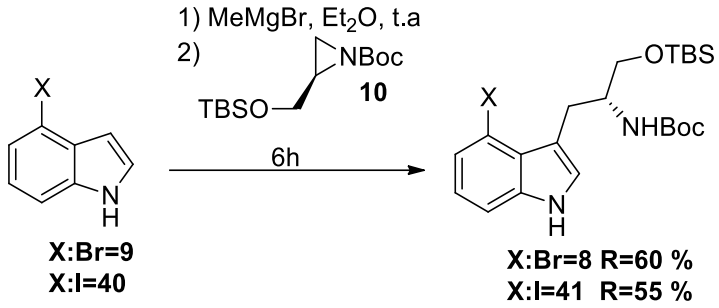
CCF: R_f=0,15 (Hexano/AcOEt 9:1)

IV ν_{max}: 3406, 1892, 1823, 1714, 1606, 1557, 1407, 1325, 1265, 1172, 1135, 881, 798, 742, 712.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (s, 1H); 7,56 – 7,53 (m, 1H); 7,39 – 7,36 (m, 1H); 7,28 – 7,26 (m, 1H); 6,95 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H) e 6,52 – 6,50 (m, 1H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 134,6; 132,3; 129,3; 124,4; 123,3; 111,0; 106,2 e 87,4.

Reação de abertura da aziridina.



Em um balão de 25 mL previamente com atmosfera de argônio, 4-haloindol **9** ou **40** (1,89 g; 7,78 mmol; 1,00 eq e Et_2O anidro (3,4 mL) foram adicionados. Depois MeMgBr 3 M (3,37 mL; 10,11 mmol; 1,30 eq.) foi acrescentado lentamente e a mistura foi agitada a t.a. por 1,5 h, posteriormente a aziridina **10** (3,80 g; 13,22 mmol; 1,70 eq.) em 11 mL de Et_2O anidro foi colocada e o sistema foi agitado a t.a por 6 h adicionais. Depois uma solução saturada de NH_4Cl (3 mL) e a mistura bifásica foi extraída com Et_2O (8x10 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida, o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando Hexano: Acetato de etila (4:1). Finalmente, o derivado do 4-halotriptofano **8** ou **41** foi obtido como um óleo marrom.

Composto 8

CCF: R_f=0,13 (Hexano/AcOet 4:1)

IV ν_{max}: 3422, 3308, 2953, 2928, 2856, 1691, 1504, 1365, 1252, 1171, 1113, 835, 775, 740, 669.

$[\alpha]_D^{25}$ = +33,84° (c 18,3 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8.46 (s, 1H); 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,26 (dd, *J* = 7,6; 0,6 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,98 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H); 4,19 – 4.02 (m, 1H); 3,82 – 3,66 (m, 2H); 3,42 – 3,20 (m, 2H); 1,35 (s, 6H); 0,94 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 155,6; 137,6; 125,7; 124,2; 123,9; 122,5; 114,3; 113,5; 110,5; 78,9; 64,8; 53,1; 28,3; 27,6; 25,9; 18,3; -5,4, e -5,4.

Composto 41

CCD: R_f=0,14 (Hexano/AcOEt 4:1)

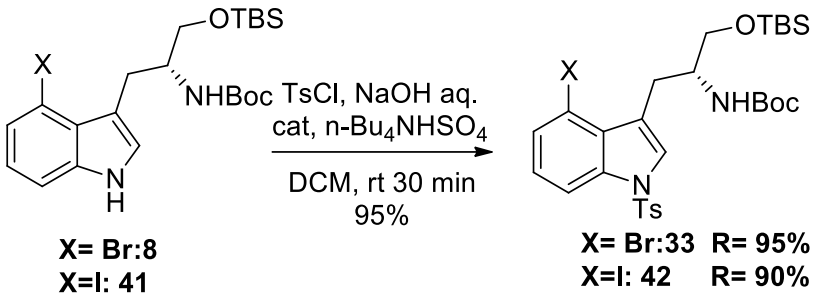
IV ν_{max}: 3418, 3304, 2953, 2927, 2856, 1687, 1503, 1391, 1365, 1169, 1111, 834, 774, 741, 670.

$[\alpha]_D^{25}$ = +26,06° (c 9,9 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,32 (s, 1H); 7,57 (dd, *J* = 7,5; 0,8 Hz, 1H); 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,14 (s, 1H); 6,82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); 4,87 – 4,80 (m, 1H); 4,19 – 4,07 (m, 1H); 3,80 – 3,69 (m, 2H); 3,51 – 3,23 (m, 2H); 1,35 (s, 6H), 0,93 (s, 9H) e 0,09 (s, 6H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 155,6; 136,7; 131,3; 128,1; 124,5; 123,0; 113,9; 111,4; 85,0; 78,9; 64,8; 52,8; 28,3; 27,6; 26,0; 18,4; -5,3 e -5,4.

Reação de *N*-proteção (tosilação).



X= Br:8
X=I: 41

X= Br:33 R= 95%
X=I: 42 R= 90%

Em um balão de 25 mL, o composto **8** ou **41** (2,10 g; 3,96 mmol; 1,00 eq.) e DCM (5,2 mL) foram adicionados, em seguida uma solução aquosa de NaOH 50 % (w/w) (2,3 mL) foi adicionado e imediatamente n-Bu_4NHSO_4 (186 mg, 0,55 mmol; 0,14 eq.) foi acrescentado , a mistura bifásica foi agitada a t.a por 5 min. Depois TsCl (1,49 g; 7,82 mmol; 1,97 eq.) foi adicionado e a mistura foi agitada por 30 min adicionais. Posteriormente, a mistura bifásica foi separada, a fase aquosa foi extraída com DCM (4x10 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado cromatografia flash, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (4:1) e o produto **33** e **42** foi obtido como um óleo amarelado.

Composto 33

CCF: R_f=0,19 (Hexano/AcOEt 9:1)

IV ν_{max}: 3436, 2953, 2928, 2856, 1703, 1495, 1469, 1412, 1365, 1249, 1171, 1101, 983, 833, 773, 737, 667.

$[\alpha]_D^{25}$ = +21,11° (c 41,7 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,95 (dd, *J* = 8,3; 0,7 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H); 7,38 (dd, *J* = 7,8; 0,7 Hz; 1H); 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz; 1H), 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 4,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 3,98 (s, 1H), 3,85 – 3,62 (m, 2H); 3,29 (dd, *J* = 14,9; 5,3 Hz, 1H); 3,15 - 3,05 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,52 – 1,03 (m, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 155,4; 145,0; 136,4; 135,0; 129,9; 129,0; 127,8; 126,85; 125,8; 125,2; 119,7; 114,5; 112,8; 79,2; 64,6; 52,0; 28,3; 27,8; 25,9; 21,6; 18,3; -5,4; -5,5.

Composto 42

CCF: R_f=0,2 (Hexano/AcOEt 9:1)

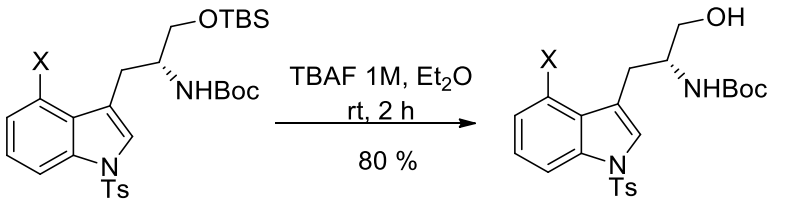
IV ν_{max}: 3410, 2953, 2928, 2856, 1703, 1495, 1366, 1248, 1171, 1121, 1099, 1047, 975, 834, 812, 774, 740, 669, 640.

$[\alpha]_D^{25}$ = = +21,56° (c 15,4 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,69 – 7,66 (m, 1H); 7,55 – 7,47 (m, 1H); 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 1H); 3,73 (dd, *J* = 10,0; 3,7 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 10,0; 3,1 Hz, 1H); 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,38 (s, 9H); 0,93 (s, 9H) e 0,08 (s, 6H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 155,3; 145,0; 135,7; 135,1; 135,0; 131,4; 129,9; 126,9; 126,1; 125,5; 120,0; 113,6; 84,9; 79,2; 64,6; 51,9; 28,3; 27,9; 26,0; 21,6; 18,4; -5,4 e -5,4.

<u>Reação de desproteção (remoção de TBS).</u>



X: Br=33
X: I = 42

X: Br=34 R= 94 %
X: I = 43 R= 89 %

Em um balão de 50 mL, o composto **33** ou **42** (2,50 g; 3,65 mmol; 1,00 eq.) e Et_2O (16 mL) foram adicionados, em seguida TBAF 1 M (4,38 mL; 4,38 mmol; 1,20 eq.), a mistura reacional foi agitada a t.a por 2 h. Posteriormente 3 mL de H_2O foi adicionada, a fase aquosa da mistura bifásica foi lavada com Et_2O (5x10 mL), seguidamente a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporado sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia, usando como eluente Hexano: Acetato de etila (2:1), o aminoálcool **34** ou **43** foi obtido como um óleo amarelado.

Composto 34.

CCF: R_f=0,08 (Hexano/AcOEt 2:1)

IV ν_{max}: 3406, 2976, 2930, 2874, 1687, 1510, 1366, 1246, 1171, 1088, 1046, 982, 774, 740, 670, 615.

$[\alpha]_D^{25}$ = +40,91° (c 24 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,95 (dd, *J* = 8,3; 0,6 Hz, 1H); 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,39 – 7,36 (m, 1H); 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,12 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 3,97 (s, 1H); 3,84 - 3,74 (m, 1H); 3,73 – 3,62 (m, 1H); 3,28 (dd, *J* = 14,9; 5,2 Hz, 1H); 3,15 - 3,02 (m, 1H); 2,79 (s, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,55 – 1,05 (m, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 156,3; 145,2; 136,4; 134,8; 130,0; 127,9; 126,9; 126,1; 125,4; 119,2; 114,4; 112,9; 79,9; 65,2; 53,4; 28,3; 27,6 e 21,6.

Composto 43.

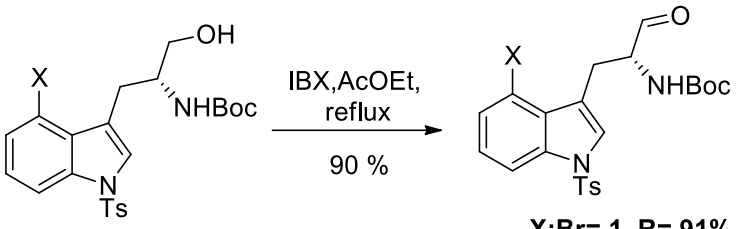
CCF : R_f=0,06 (Hexano/AcOEt 2:1)

$[\alpha]_D^{25}$ = = +31,41° (c 11,3 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 8,01 – 7,97 (m, 1H); 7,76 – 7,71 (m, 2H); 7,70 – 7,66 (m, 1H); 7,53 (s, 1H); 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,95 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,86 – 4,78 (m, 1H); 4,03 – 3,92 (m, 1H); 3,86 – 3,77 (m, 1H); 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,32 (dd, *J* = 15,0; 5,2 Hz, 1H); 3,14 – 2,99 (m, 1H); 2,34 (s, 3H) e 1,41 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 156,3; 145,2; 135,7; 135,1; 134,8; 131,1; 130,0; 126,9; 126,5; 125,7; 119,4; 113,7; 84,9; 80,0; 65,1; 53,5; 28,3; 26,9 e 21,6.

Reação de oxidação do aminoálcool.



X: Br=34
X: I = 43

X:Br= 1 R= 91%
X: I= 44 R= 85%

Em um balão de 125 mL, o aminoálcool **34** ou **43** (875 mg; 1,53 mmol; 1,00 eq.) e Acetato de etila (60 mL) foram adicionados. À solução obtida o IBX (1,40 g; 5,00 mmol; 3,26 eq.) foi acrescentado e depois a mistura foi refluxada por 5 h. Posteriormente a suspensão foi filtrada com celite e 100 mL de AcOEt foi adicionado para lavar o celite. A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e finalmente o composto **1** ou **44** foi obtido como sólido-espumoso

Composto 1

CCF: R_f=0,2 (Hexano/AcOEt 2:1)

IV ν_{max}: 3398, 2977, 2930, 1698, 1596, 1503, 1412, 1366, 1248, 1170, 1087, 983, 812, 753, 669, 615.

$[\alpha]_D^{25}$ = +22,71° (c 6,7 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,71 (s, 1H); 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H); 7,14 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H); 4,44 (ddd, *J* = 8,9; 7,3; 5,1 Hz, 1H); 3,75 – 3,68 (m, 1H); 3,18 (dd, *J* = 14,8; 8,7 Hz, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,45 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 199,1; 155,4; 145,4; 136,4; 134,6; 130,0; 128,3; 128,0; 126,9; 126,6; 125,6; 117,5; 114,2; 113,0; 80,5; 60,2; 28,2; 25,6 e 21,6.

Composto 44

CCF : R_f=0,21 (Hexano/AcOEt 2:1)

IV ν_{max}: 3399, 2976, 2927, 2724, 1731, 1701, 1504, 1495, 1406, 1366, 1249, 1170, 1128, 1086, 1048, 976, 813, 774, 739, 702, 669.

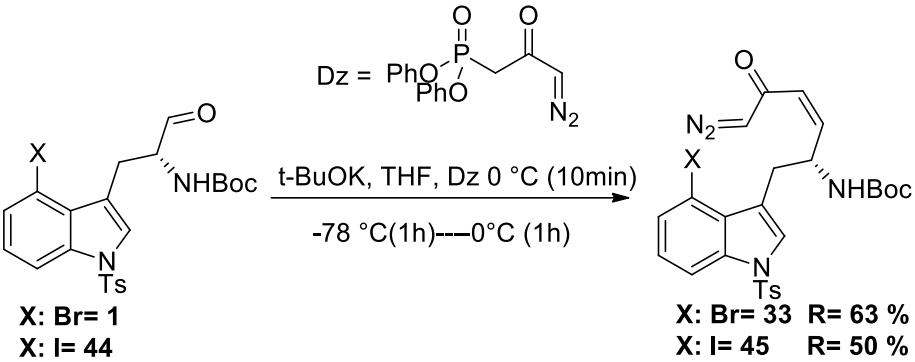
$[\alpha]_D^{25}$ = = +33,4° (c 9,1 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,73 (s, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 7,24 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H); 6,97 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 5,11 – 5,04 (m, 1H), 4,52 – 4,39 (m, 1H); 3,80 (dd, *J* = 15,3; 4,9 Hz, 1H), 3,10 (dd, *J* = 15,0; 9,3 Hz, 1H); 2,35 (s, 3H), 1,49 – 1,16 (m, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 199,1; 155,5; 145,4; 135,7; 135,2; 134,6; 130,7; 130,0; 127,0; 127,0; 125,9; 117,8; 113,8; 84,8; 80,6; 60,1; 28,2; 25,0 e 21,6.

6.5. SÍNTESE TOTAL DO (+)-LISERGOL.

Olefinação de Horner-Wadswoth-Emmons.



Em um balão de 25 mL, t-BuOK (54 mg,0,439 mmol; 1,1 eq.) foi adicionado sob atmosfera de argônio, em seguida THF (2 mL) foi adicionado, a suspensão resultante foi resfriada a 0 °C. Posteriormente uma solução do diazofosfonato (**Dz)** (139 mg, 0,439 mmol; 1,0 eq.) em 9 mL de THF anidro foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 10 min, depois o sistema foi resfriado até -78 °C e uma solução do aminoaldeído **1** (250 mg; 0,439 mmol; 1 eq.) ou **44** (229 mg; 0,439 mmol; 1 eq.) em THF anidro (2,5 mL) foi adicionado, após a adição a mistura gerada foi mantida a -78°C por 1h e depois a 0°C por 1h. Acabado este período, uma solução saturada de NH_4Cl (3 mL) foi adicionado, seguidamente a mistura reacional foi extraída com Et_2O, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia , usando como eluente $CHCl_3$: Et_2O (6:1), obtendo um sólido amarelo **33**.

Nota: a olefina *Z* **45** e repurificada com uma mistura de Hexano: AcOEt (2:1) (separação de olefina *Z* e aminoaldeído remanescente **44**), fornecendo o sólido amarelo **45**.

Composto 33

CCF: R_f=0,4 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

IV ν_{max}: 3400, 3339, 3103, 2976, 2927, 2833, 2099, 1700, 1643, 1597, 1504, 1413, 1365, 1342, 1248, 1172, 982, 776, 670, 615.

$[\alpha]_D^{25}$ = −33,28° (c 29,6 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,95 – 7,93 (m, 1H); 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,56 (s, 1H); 7,38 – 7,35 (m, 1H); 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,10 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,20 – 6,06 (m, 1H); 5,91 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H); 5,52 – 5,20 (m, 3H); 3,39 – 3,30 (m, 1H), 2,35 (s, 3H); 1,37 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 185,0; 155,3; 145,6; 145,1; 136,3; 134,8; 129,9; 128,8; 127,9; 126,9; 126,5; 125,8; 125,3; 118,7; 114,4; 112,9; 79,5; 57,6; 49,7; 28,3 e 21,6.

Composto 45

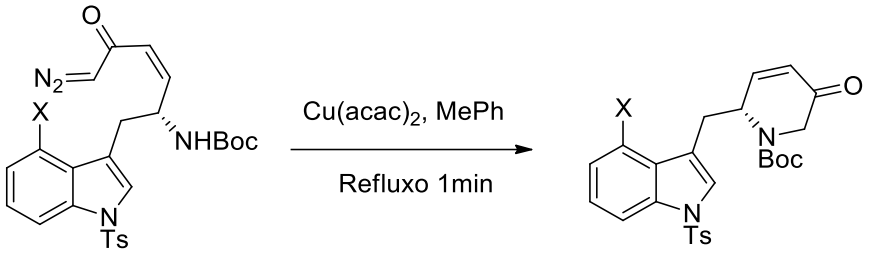
CCF: R_f=0,39 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

$[\alpha]_D^{25}$ = −18,42° (c 24 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,23 – 6,10 (m, 1H); 5,95 – 5,88 (m,1H), 5,52 – 5,34 (m, 2H); 5,33 – 5,18 (m, 1H); 3,42 – 3,25 (m, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,37 (s, 9H).

RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 185,1, 155,3; 145,5; 145,1; 135,6; 135,1; 134,8; 131,2; 129,9; 126,9; 126,8; 125,9; 125,6; 119,0; 113,6; 84,9; 79,5; 57,6; 49,6; 29,9; 28,3 e 21,6.

Reação de inserção N-H



X: Br=35
X: I = 45

X: Br=36 R= 47 %
X: I = 46 R= 35 %

Em um balão de 5 mL, a diazocetona **35** (69 mg; 0,118 mmol; 1,00 eq.) ou **45** (75 mg; 0,118 mmol; 1,00 eq.) e 2,5 mL de tolueno anidro foram adicionados e um condensador foi colocado com o balão. Em seguida, o sistema foi levado até 110 °C e $Cu(acac)_2$ (3,09 mg; 0,0118 mmol; 0,1 eq.) foi adicionado rapidamente (***Nota***: o sistema borbulha intensamente), a reação foi agitada por 1 min. Posteriormente, a reação foi resfriado até t.a., seguidamente a mistura foi evaporada sob pressão reduzida. Finalmente o bruto obtido foi purificado por cromatografia flash, usando como eluente $CHCl_3$: Et_2O (6:1), o produto de inserção **36** ou **46** foi obtido como um óleo amarelo.

Composto 36

CCF: R_f=0,55 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

IV ν_{max}: 2975, 2924, 2853, 1689, 1413, 1346, 1250, 1171, 1102, 987, 812, 776, 750, 671, 615.

$[\alpha]_D^{25}$ = +12,22 (c 29,6 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN- ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7.75 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7.48 – 7.34 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H); 7,19 – 7,11 (m, 1H); 7,11 – 6,99 (m, 1H); 6,19 – 6,10 (m, 1H), 5,32 – 5,24 (m, 1H); 4,93 – 4,75 (m, 1H); 4,67 – 4,43 (m, 1H); 3,74 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H); 3,62 – 3,48 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,41 – 0,68 (m, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 193,4; 153,6; 150,1; 145,4; 136,3; 134,7; 130,1; 128,5; 127,8; 127,2; 126,9; 126,4; 125,6; 118.0; 114,3; 112,9; 80,4; 53,0; 47,6; 29.7; 27,4 e 21,6.

Composto 46

CCF: R_f=0,54 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

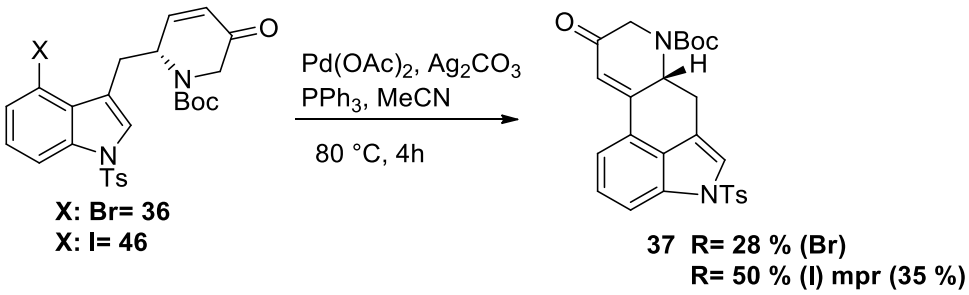
IV ν_{max}: 2976, 2927, 2969, 1693, 1595, 1549, 1523, 1407, 1369, 1345, 1251, 1172, 1101, 980, 813, 774, 751, 671, 611.

$[\alpha]_D^{25}$ = +20,37 (c 19 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,04 – 7,94 (m, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 3H); 7,48 – 7,38 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 2H); 7,20 – 7,08 (m, 1H); 7,04 – 6,93 (m, 1H), 6,22 – 6,09 (m, 1H); 5,35 – 5,25 (m, 1H); 4,92 – 4,75 (m, 1H); 4,70 – 4,50 (m, 1H); 3,82 – 3,73 (m, 1H); 3,72 – 3,62 (m, 1H); 2,36 (s, 3H); 1,36 – 0,65 (m, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 193,5; 153,5; 149,9; 145,4; 135,6; 134,9; 134,7; 130,1; 127,3; 127,0; 126,8; 125,9; 125,6; 118,17; 113,8; 85,0; 80,4; 53,1; 47,6; 28,1; 27,4 e 21,6.

<u>Reação de Heck Intramolecular</u>



X: Br= 36
X: I= 46

37 R= 28 % (Br)
R= 50 % (I) mpr (35 %)

Em um balão de 10 mL, o produto de inserção **36** (40 mg; 0,0659 mmol; 1,00 eq.) **46** (36,9 mg; 0,0659 mmol; 1,00 eq.), $Pd(OAc)_2$ (1,33 mg; 0,00593 mmol; 0,09 eq.), Ag_2CO_3 (33,64 mg; 0,122 mmol; 1,85 eq.), PPh_3 (6,21 mg; 0,0237 mmol; 0,36 eq.) e 6 mL de MeCN anidro foram adicionados, em seguida o sistema foi degasificado por 15 min, usando argônio. Posteriormente, o sistema foi colocado a 80 °C por 4 h. Concluído o tempo de reação, 1 mL de H_2O foi adicionada, seguidamente a mistura foi evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia, usando como eluente $CHCl_3$: Et_2O (6:1), o tetraciclo **37** foi obtido como um óleo amarelo.

CCD: R_f=0,63 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

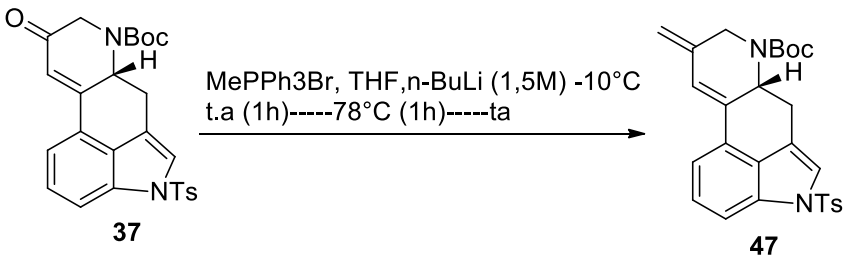
IV ν_{max}: 2976, 2927, 2854, 1676, 1622, 1596, 1408, 1358, 1292, 1212, 1112, 1088, 1042, 1005, 889, 813, 753, 732, 667, 608.

$[\alpha]_D^{25}$ = -25,54 (c 10,4 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,96 (dd, *J* = 6,3; 2,6 Hz; 1H); 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H); 7,32 (s, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.14 – 5.03 (m, 1H); 4,67 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H); 3,69 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 14,5; 5,1 Hz, 1H); 3,02 – 2,89 (m, 1H); 2,36 (s, 2H); 1,49 (s, 9H).

RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 192,4; 154,7; 153,7; 145,2; 135,1; 133,4; 130,0; 129,4; 127,9; 126,7; 126,0; 121,8; 121,7; 117,5; 116,8; 115,7; 81,4; 52,5; 48,2; 28,3; 25,8 e 21,6.

<u>Olefinação de Wittig</u>



37 **47**

Em um balão de 5 mL, o sal de Wittig (previamente seco) $MePPh_3Br$ (14,7 mg; 0,0417 mmol; 2,00 eq.) e 0.5 mL de THF anidro foram adicionados. A suspensão gerada foi resfriada a -10°C, em seguida n-BuLi 1,5 M (0,039 mL; 0,585 mmol; 2,80 eq.) foi adicionado (imediatamente a reação teve uma cor amarela). O sistema foi retirado do banho gelado e assim foi agitado por 1h até atingir t.a. Posteriormente, a reação foi resfriada a -78 °C, depois uma solução de tetraciclo **37** (10 mg; 0,0209 mmol; 1,00 eq.) em 0.1 mL de THF anhidro foi adicionada e assim o sistema foi colocado a -78°C por 1h, em seguida o sistema foi deixado até atingir a t.a. Posteriormente uma solução saturada de NH_4Cl (1 mL) foi adicionado, seguidamente a mistura reacional foi extraída com Et_2O, a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. Finalmente, o bruto obtido foi purificado por cromatografia, usando como eluente $CHCl_3$: Et_2O (6:1), o produto de Wittig foi obtido como um óleo amarelo com 60 % de rendimento.

CCD: R_f=0,75 ($CHCl_3$/Et_2O 6:1)

IV ν_{max}: 2975, 2926, 2846, 1686, 1440, 1411, 1358, 1295, 1256, 1240, 1175, 1160, 1107, 1088, 1041, 1013, 883, 812, 769, 735, 671.

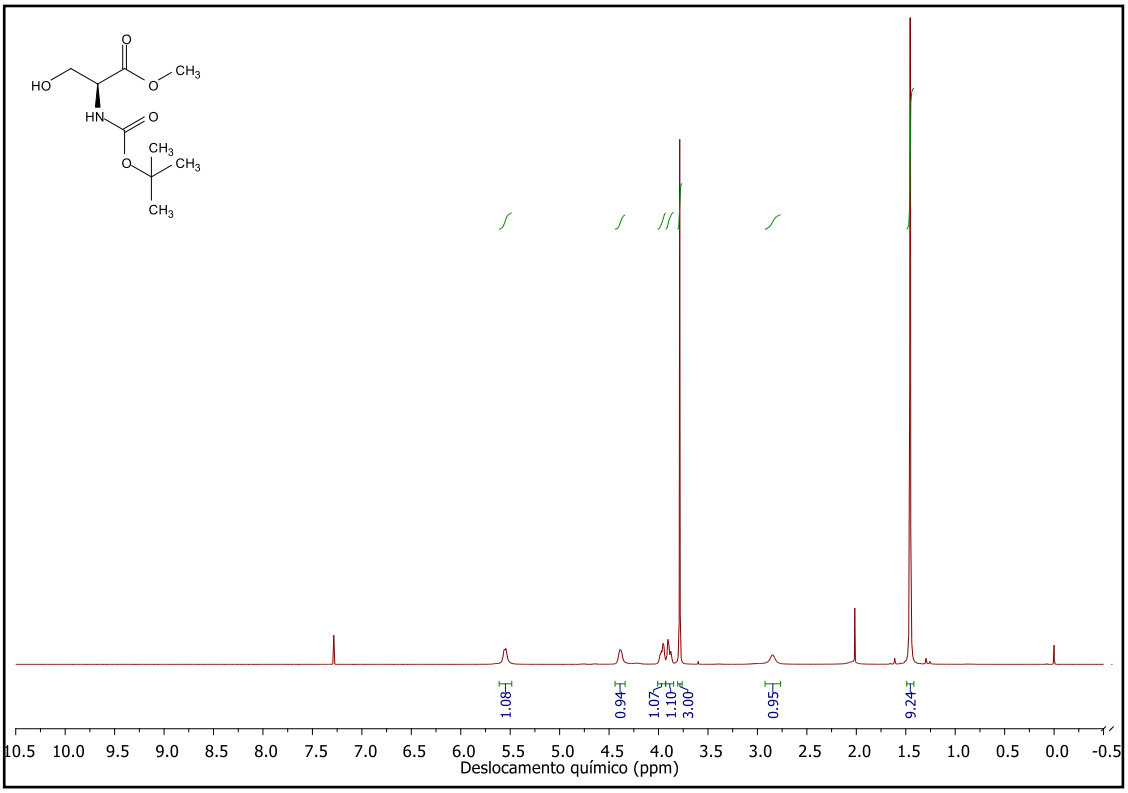
$[\alpha]_D^{25}$ = +91,31 (c 4,7 mg/mL, $CHCl_3$)

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 7,83 – 7,78 (m, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33 – 7,29 (m, 2H); 7,25 – 7,19 (m, 3H); 6,79 (s, 1H); 5,12 – 5,03 (m, 2H); 4,86 – 4,58 (m, 2H); 3,58 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H); 3,28 – 3,17 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 1,48 (s, 9H).

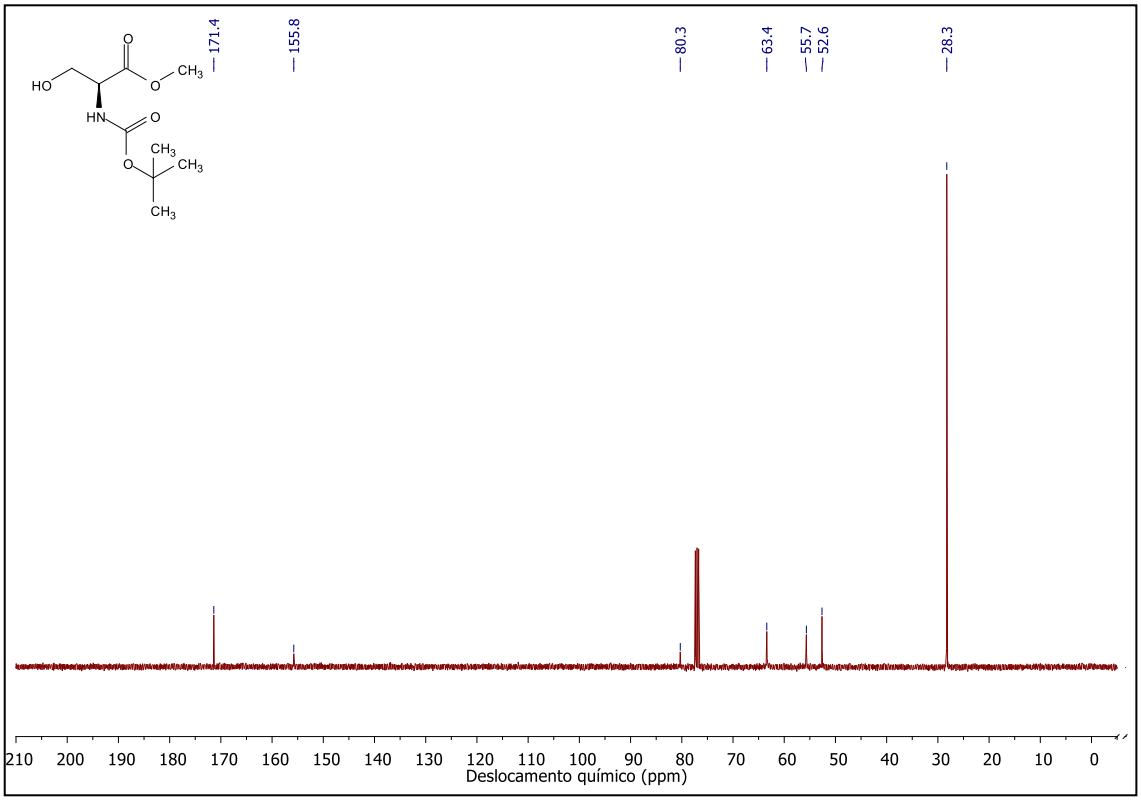
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 154,1; 144,8; 138,5; 137,5; 135,4; 133,5; 130,3; 129,9; 128,9; 126,7; 125,8; 123,4; 120,6; 118,1; 115,7; 112,9; 112,5; 80,3; 52,4; 42,7; 28,5; 26,7 e 21,5.

7. ANEXOS DE ANÁLISES ESPECTROSCÓPICAS

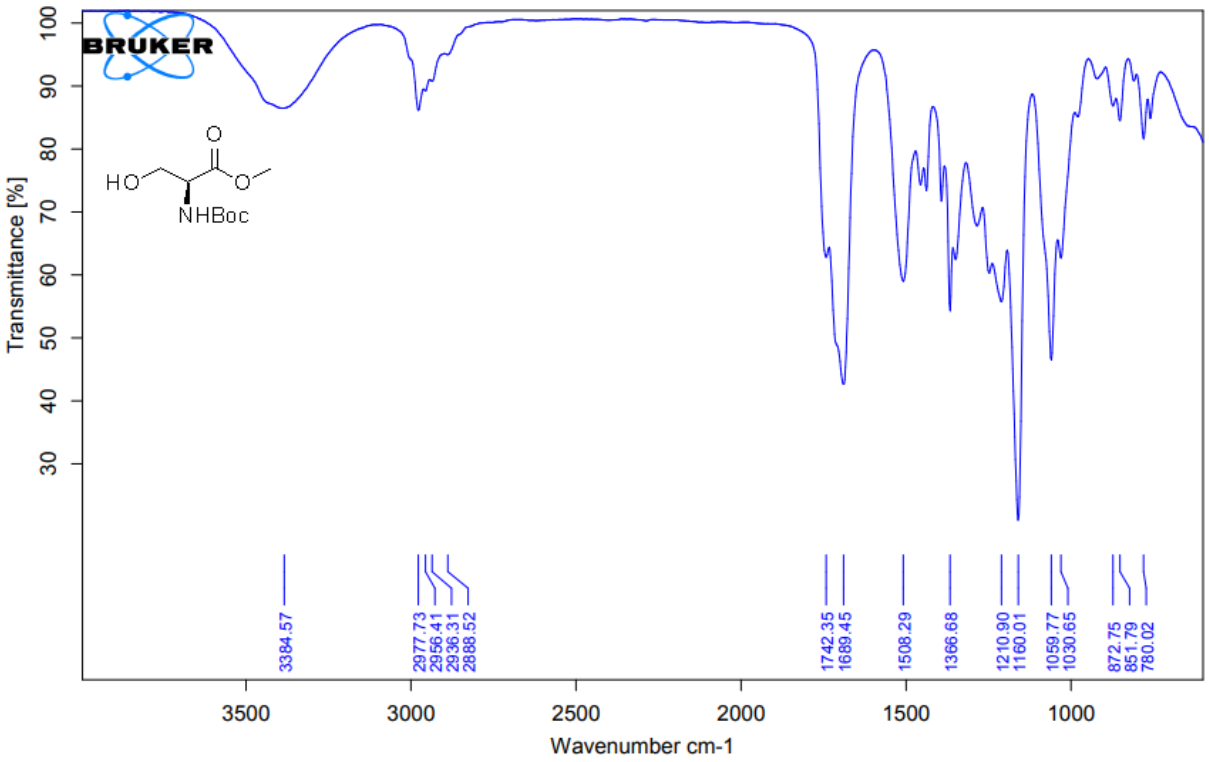
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): (S)- 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-hydroxipropanoato de metila **(13).**



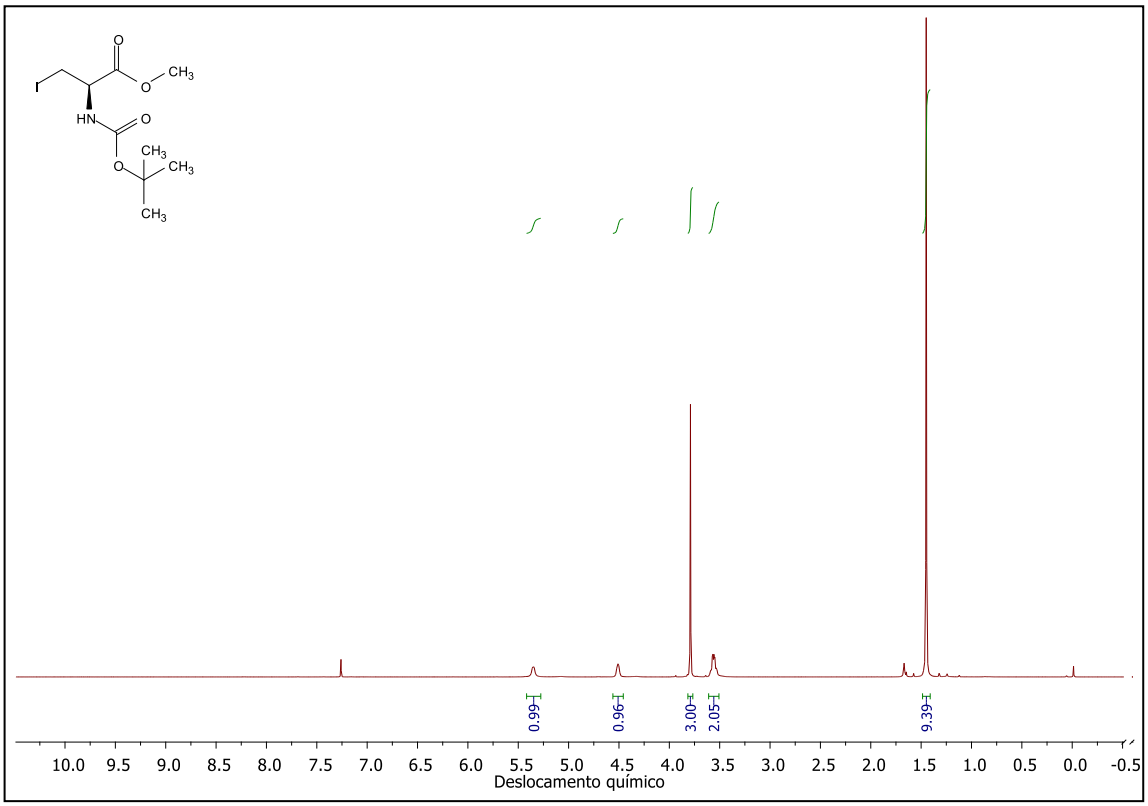
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (S)- 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-hydroxipropanoato de metila **(13)**



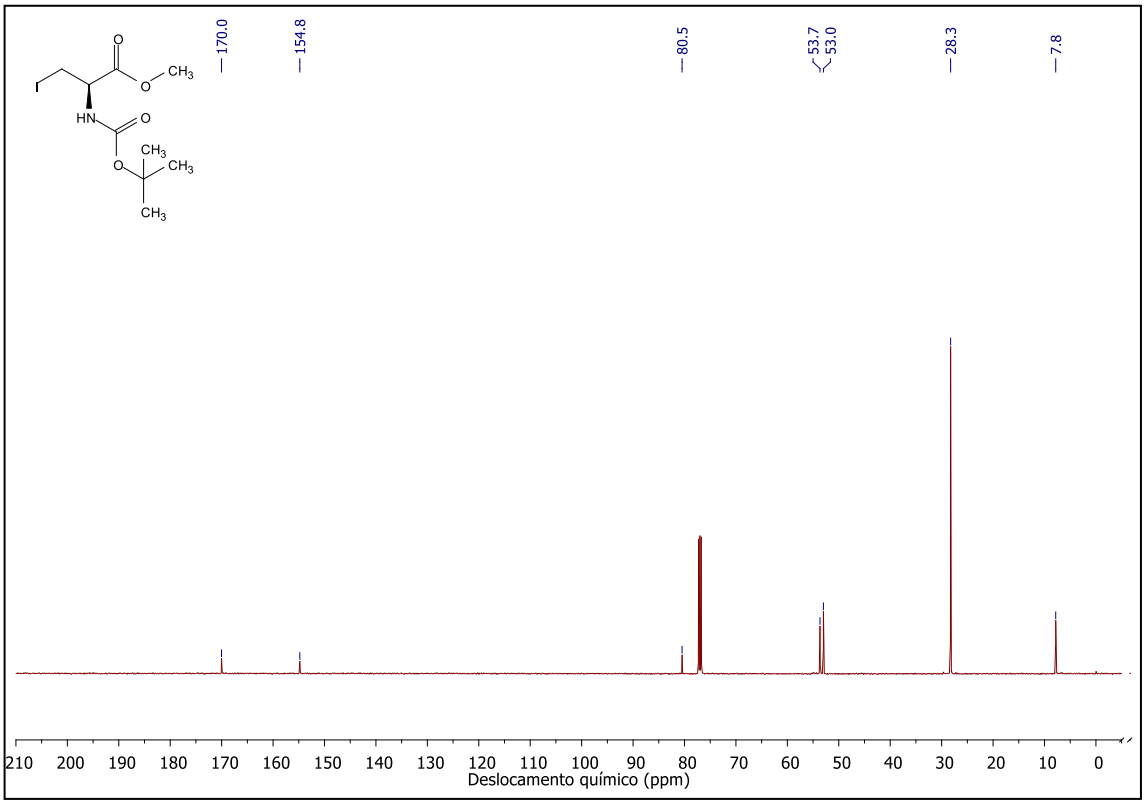
IV: (S)- 2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-hydroxipropanoato de metila **(13)**



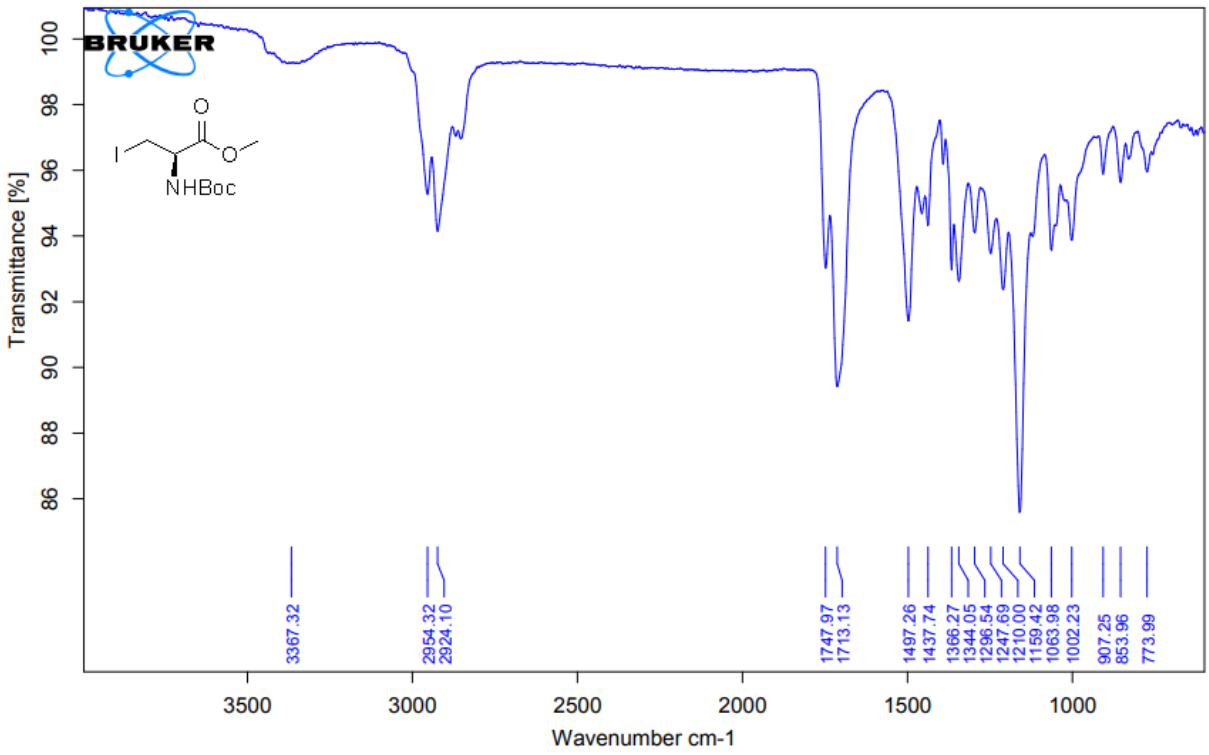
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila **(4)**



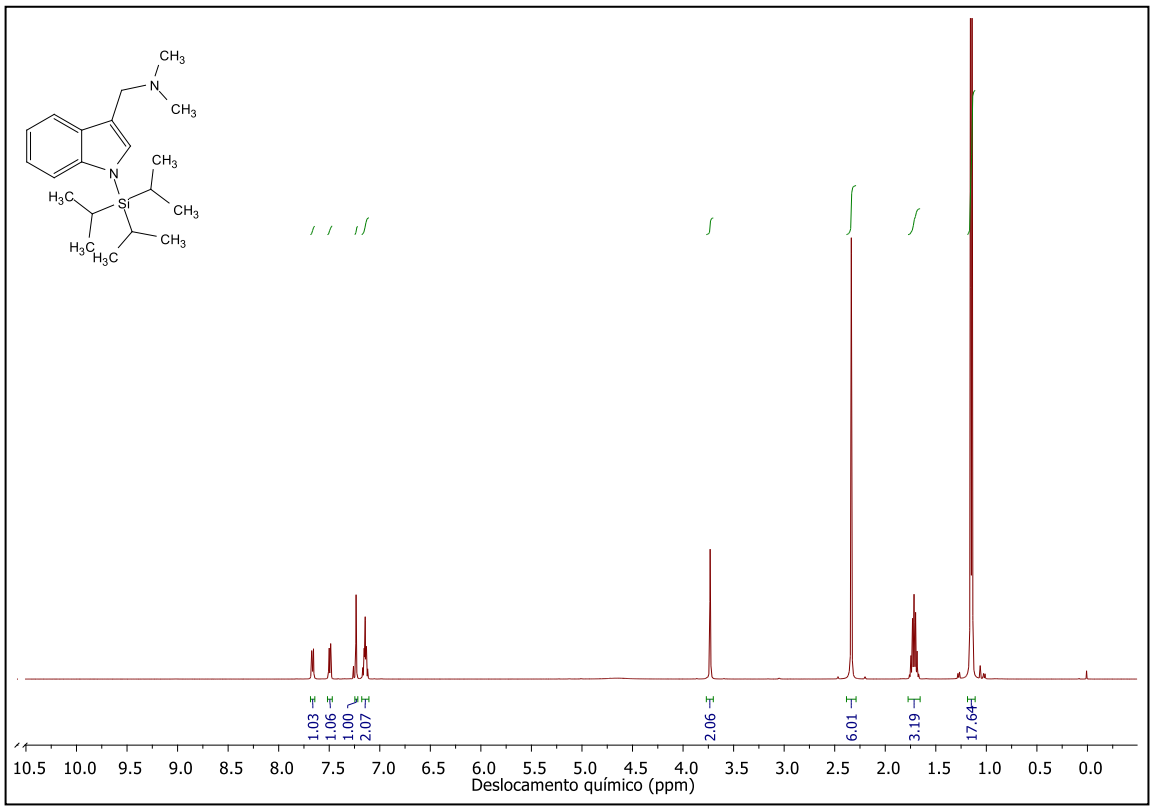
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): (R)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila **(4)**



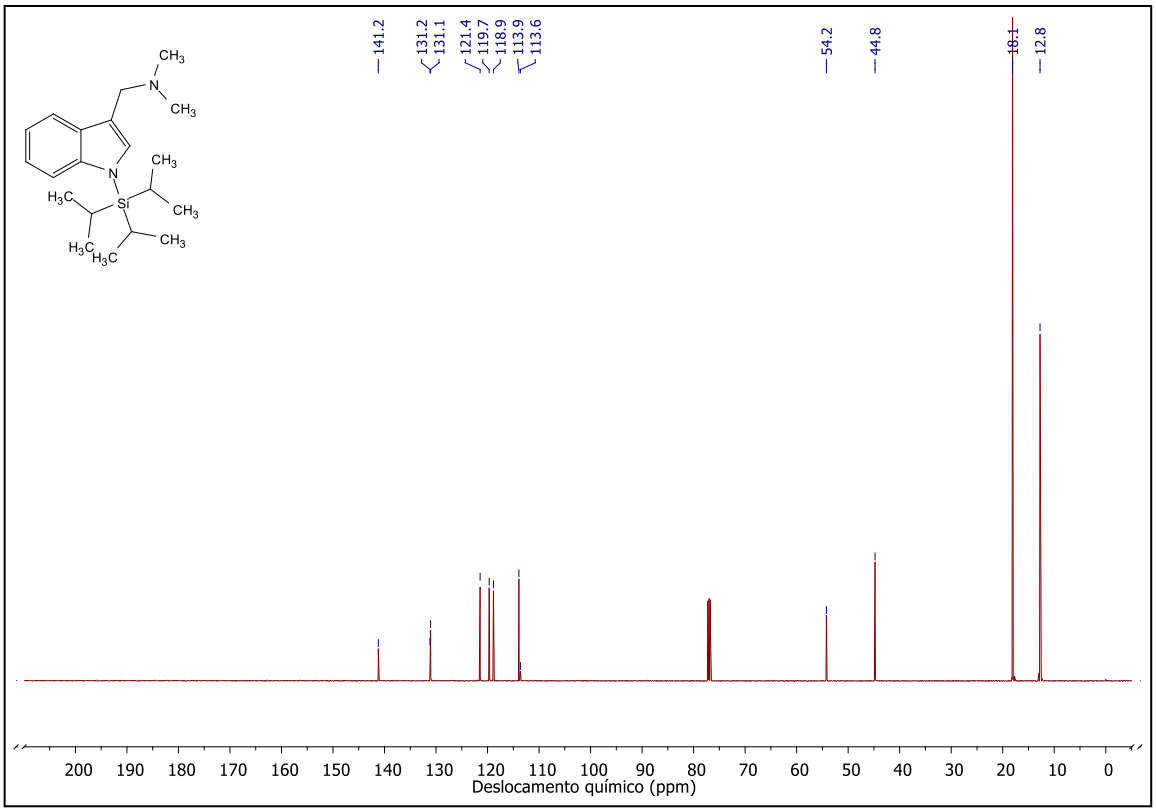
IV: (R)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila **(4)**



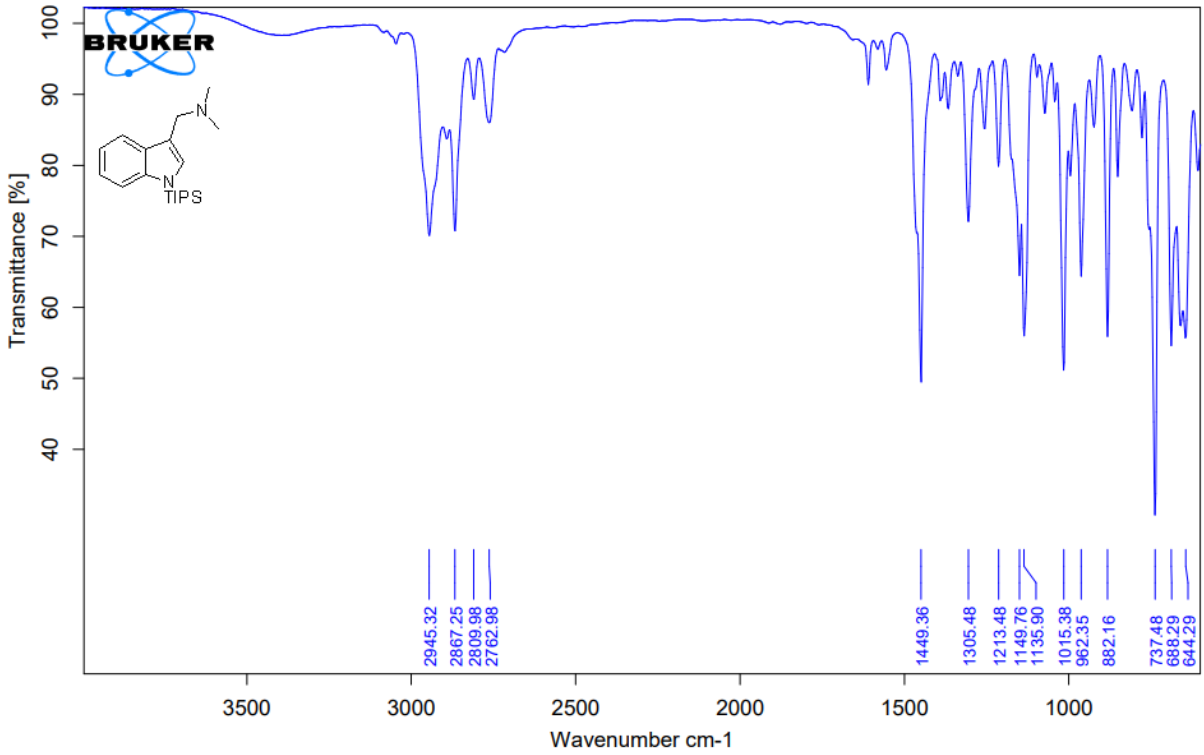
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): N,N-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-3-il)metanamina **(15)**.



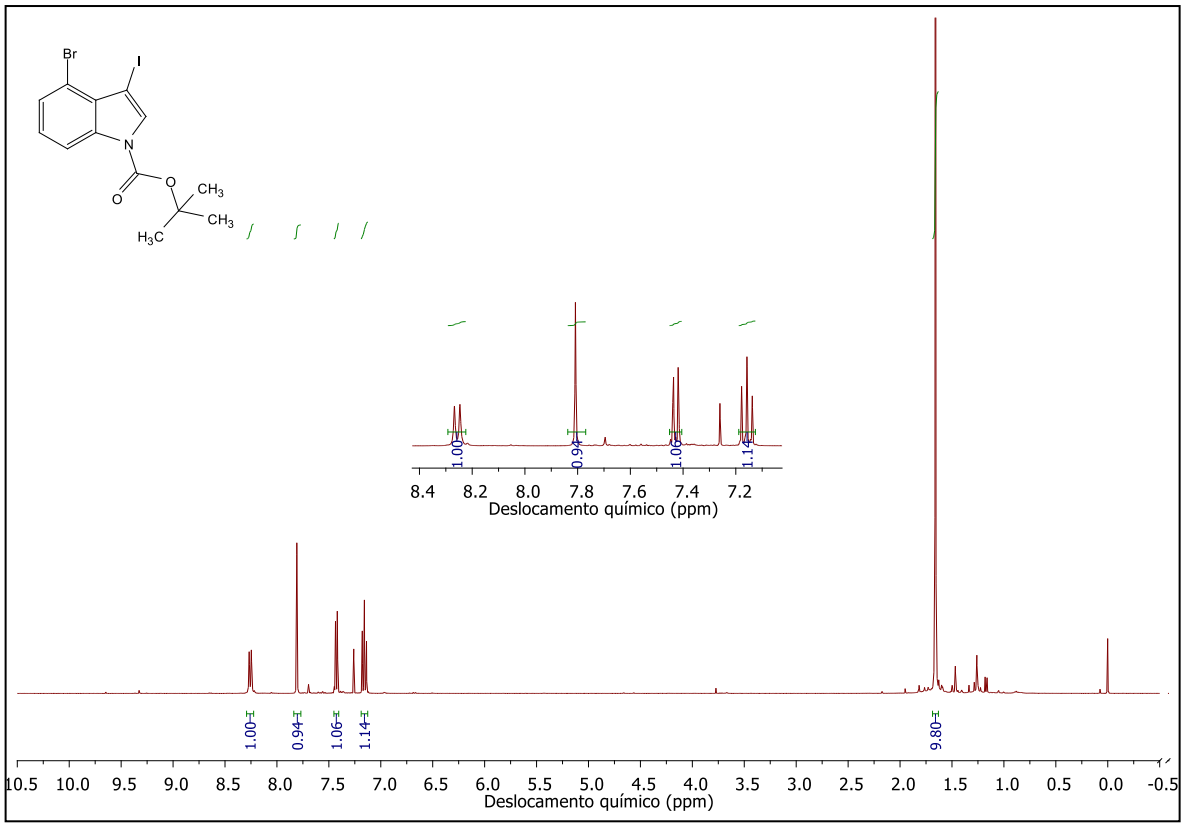
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): N,N-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-3-il)metanamina **(15)**.



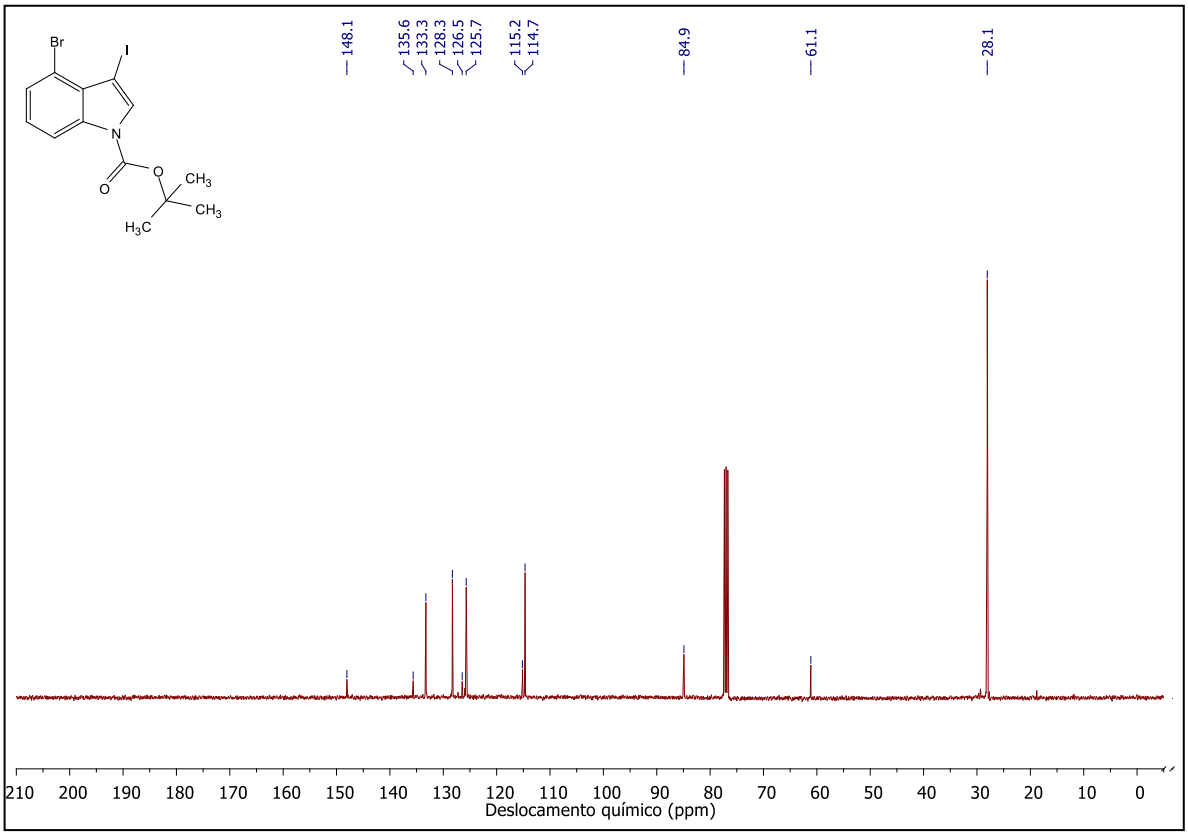
IV: N,N-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-3-il)metanamina **(15)**.



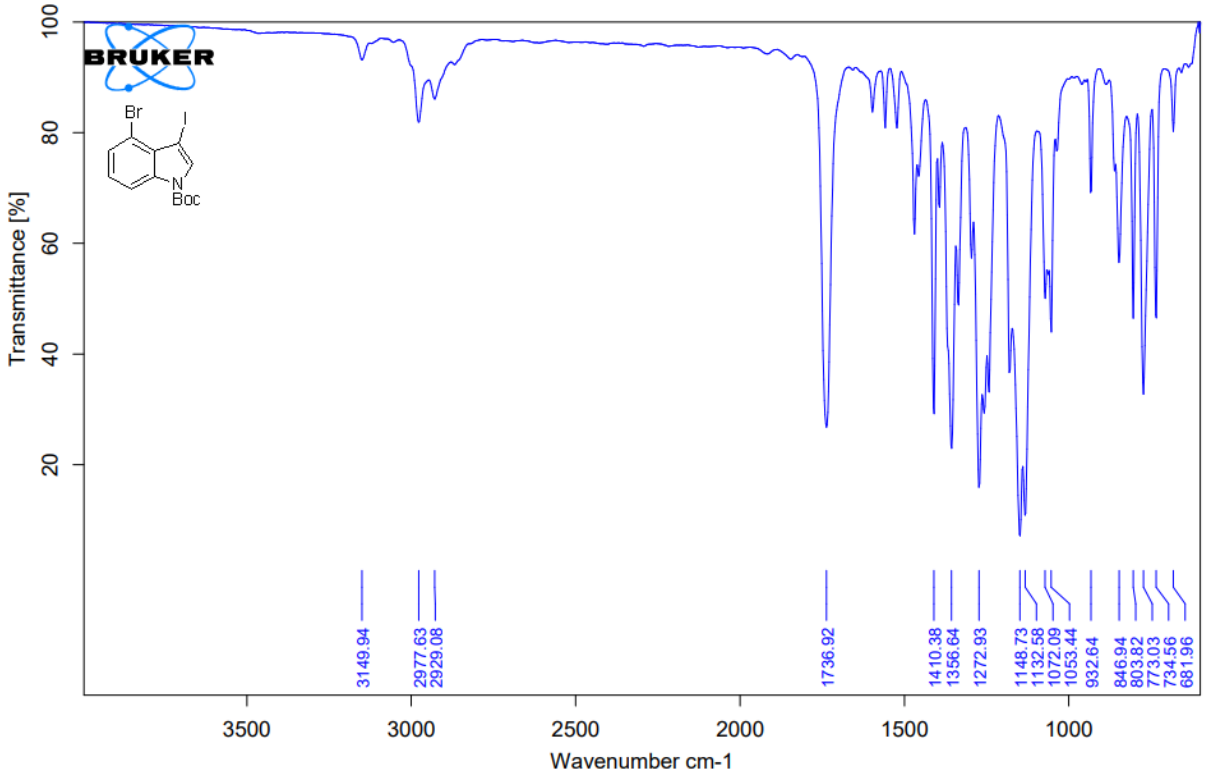
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): ter-butil 4-bromo-3,4-iodo-1H-indol-1-carboxilato **(3).**



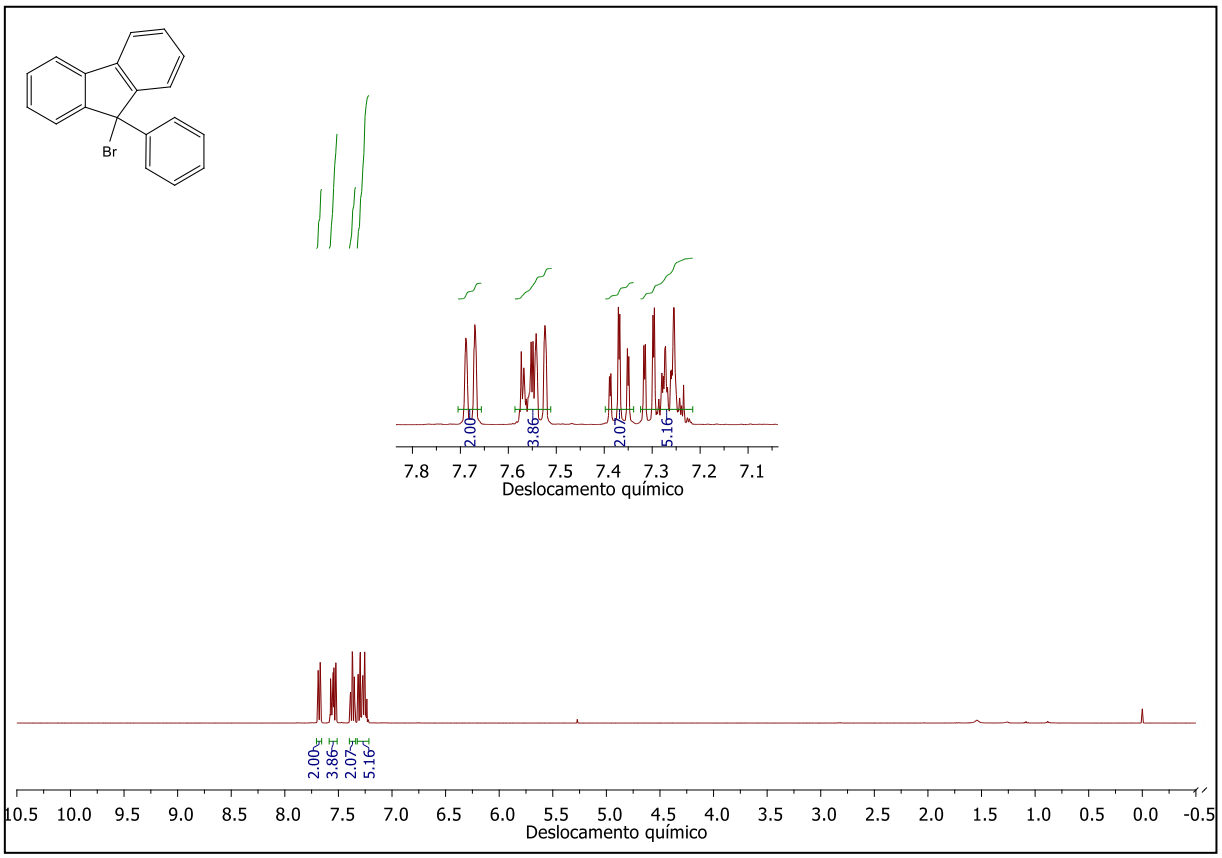
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): ter-butil 4-bromo-3-iodo-1H-indol-1-carboxilato **(3).**



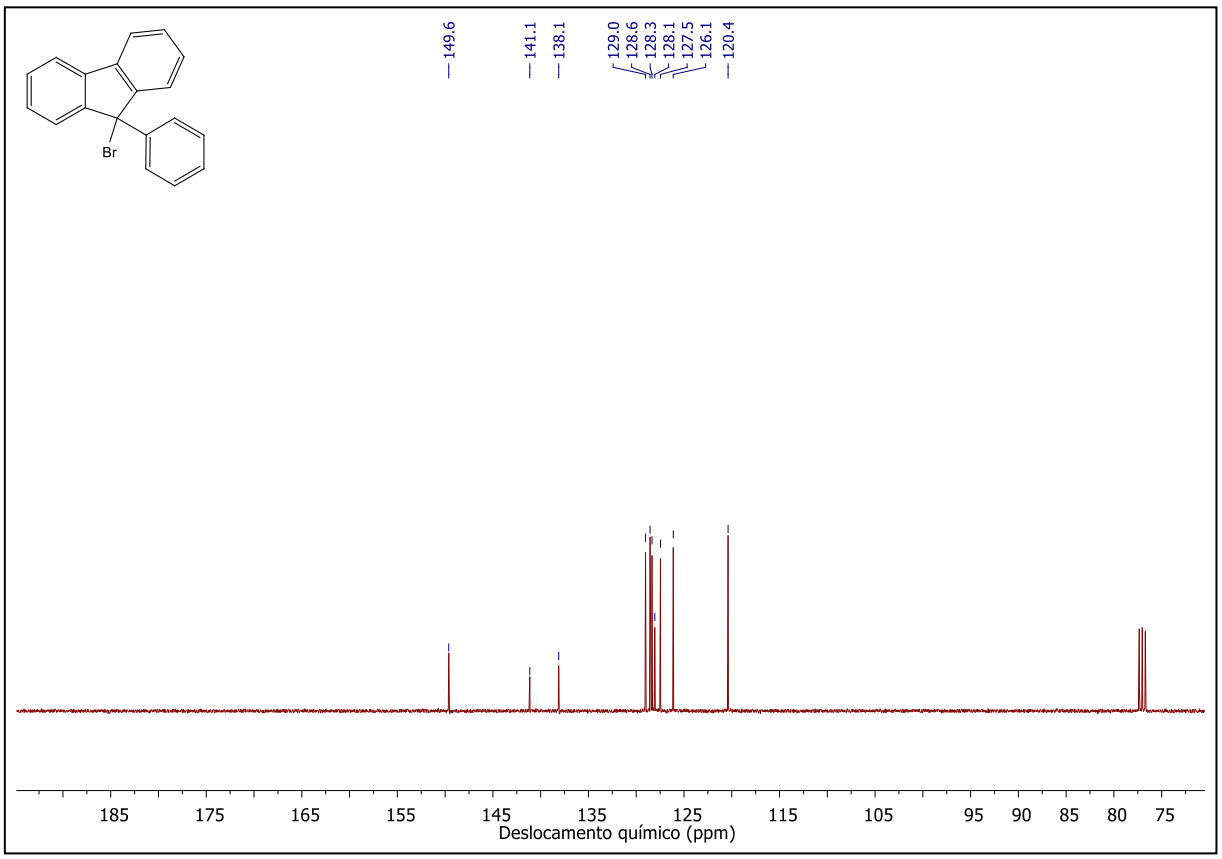
UV: ter-butil 4-bromo-3-iodo-1H-indol-1-carboxilato **(3).**



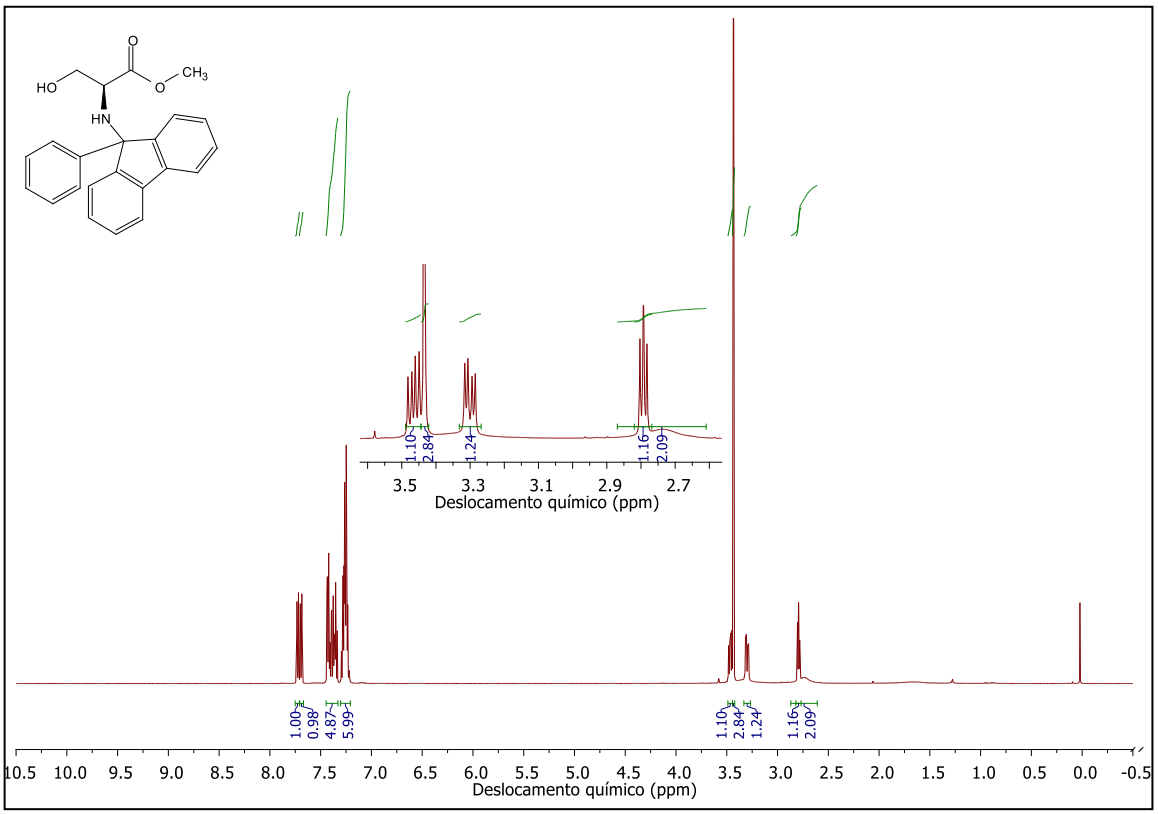
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno. **(Pf-Br).**



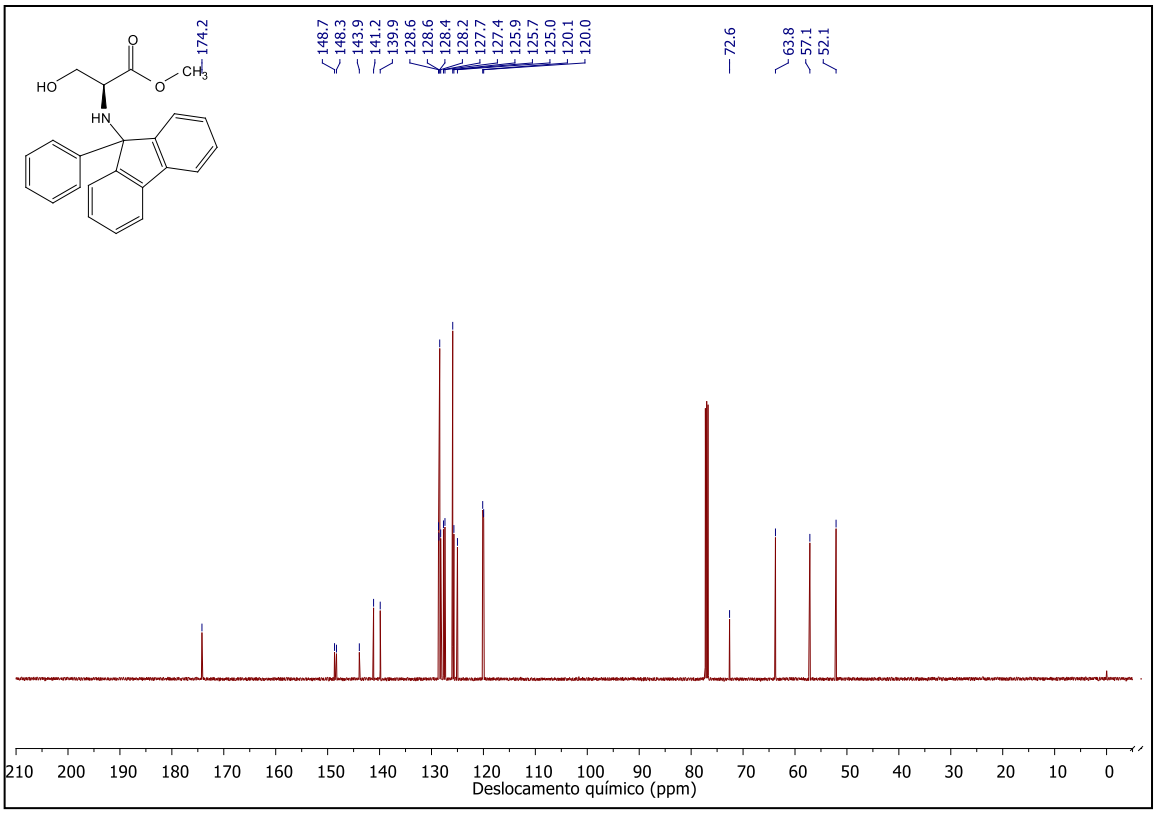
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 9-bromo-9-fenil-9H-fluoreno. **(Pf-Br).**



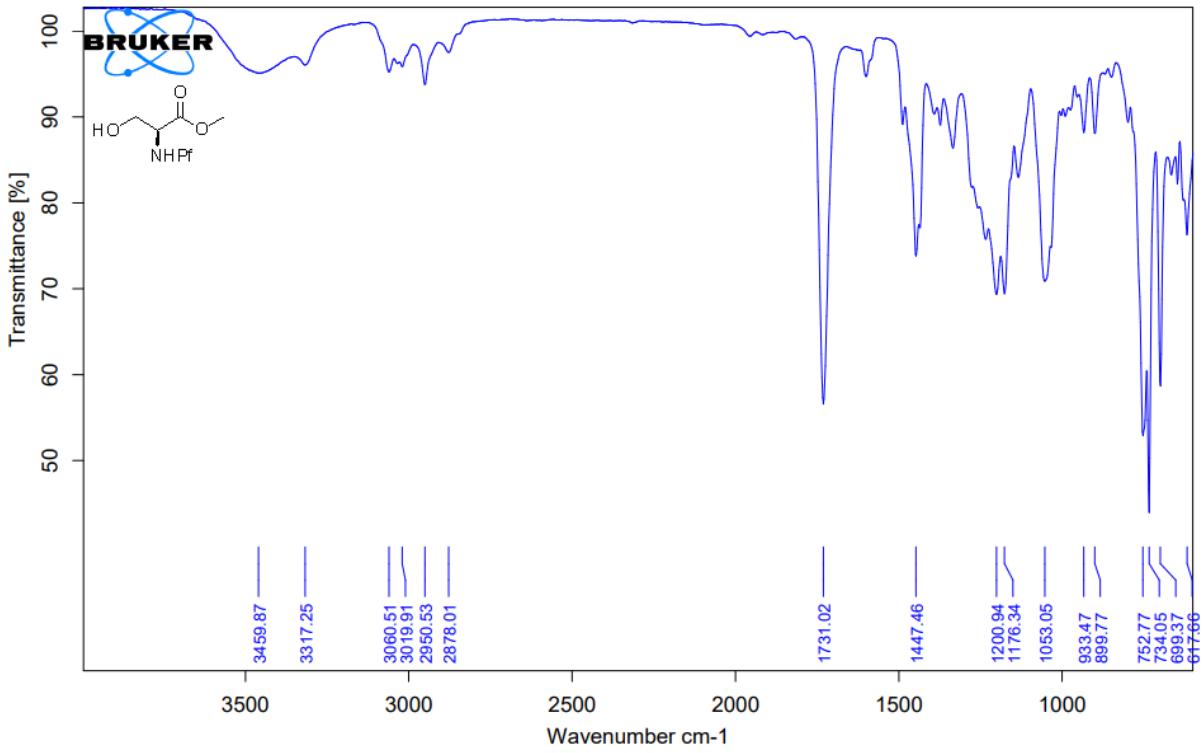
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (S)- 3-hidroxi-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propanoate de metila **(17)**



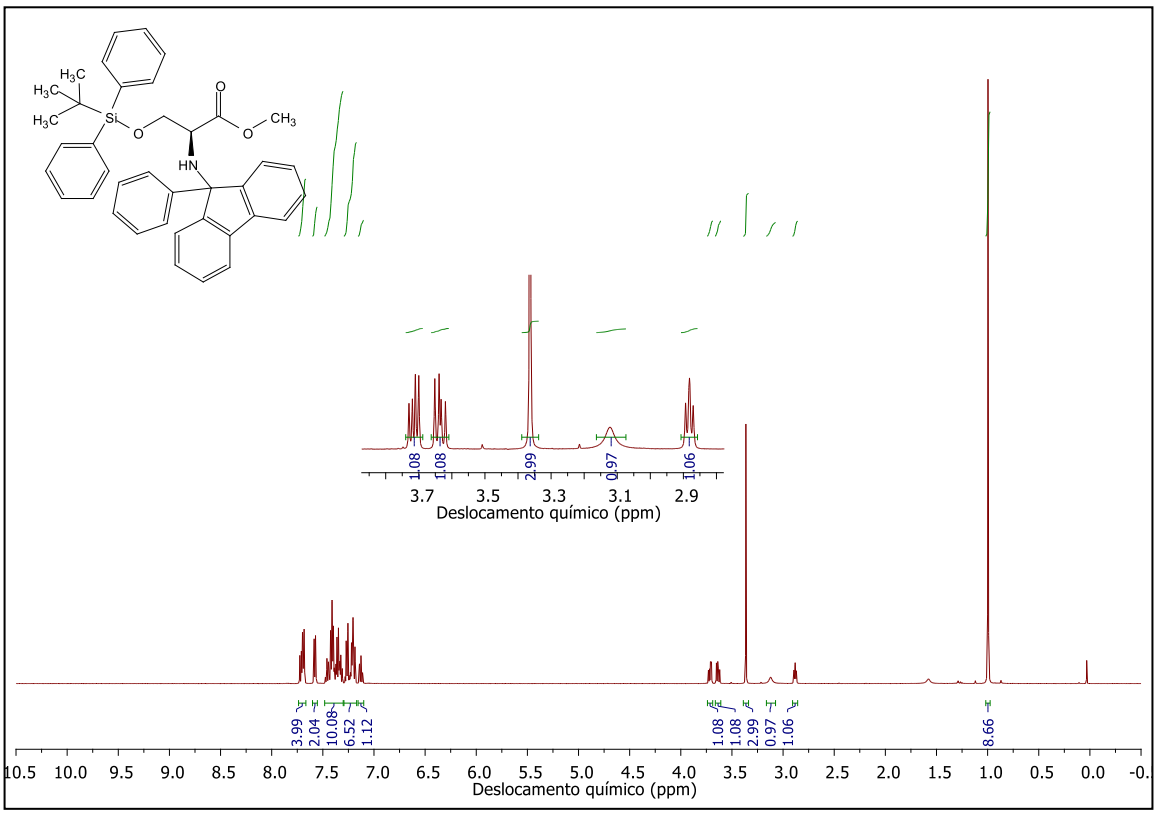
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): (S)- 3-hidroxi-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propanoate de metila **(17)**



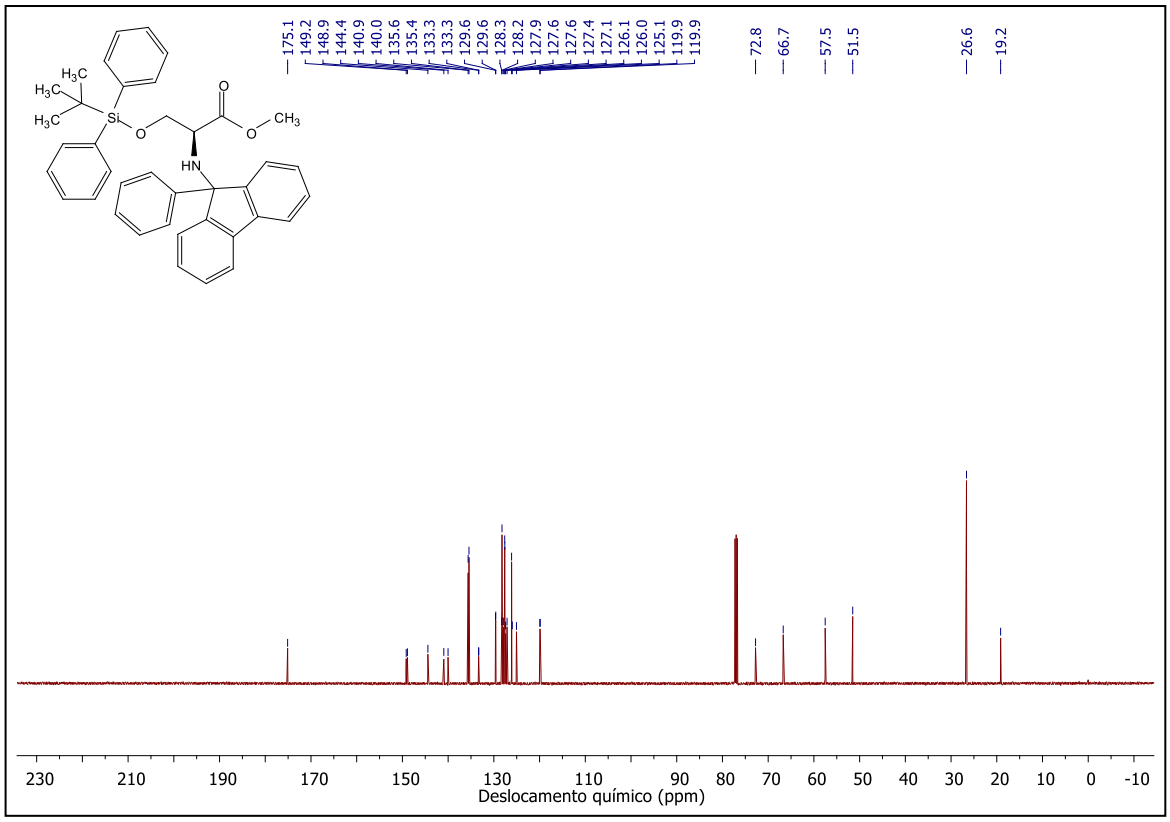
UV: (S)- 3-hidroxi-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propanoate de metila **(17)**



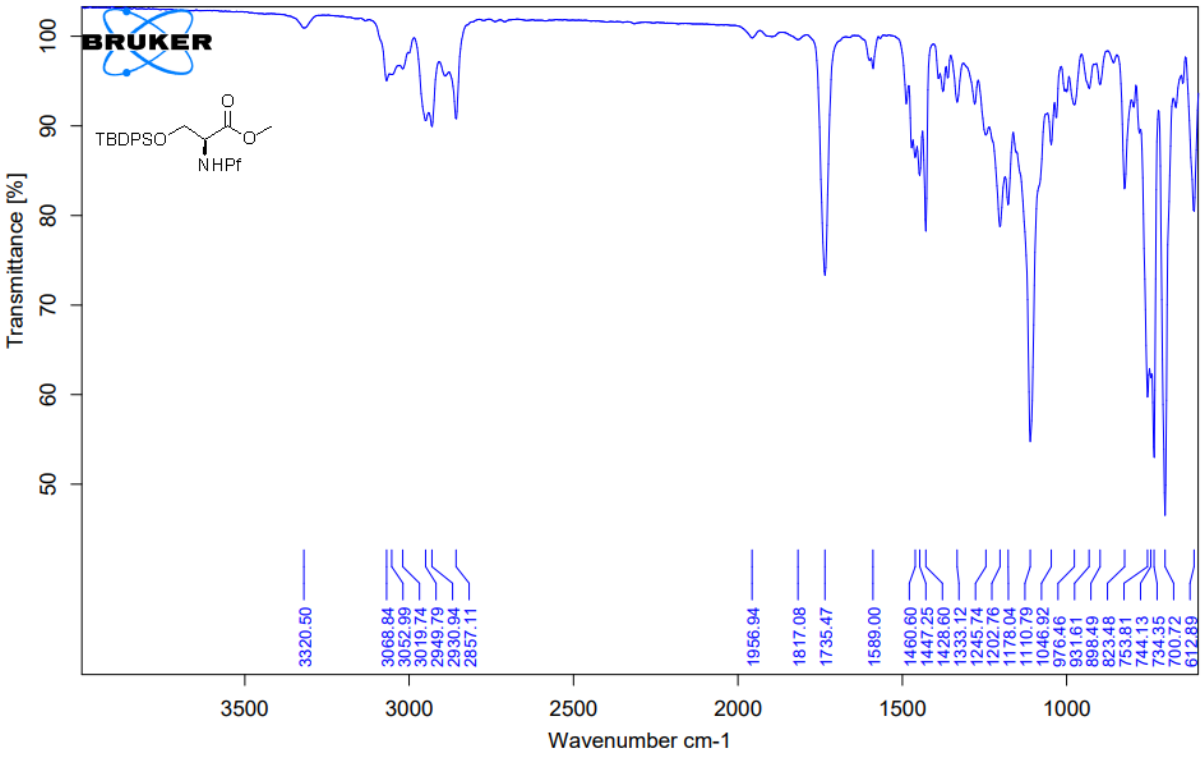
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (S)- 3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propanoato de metila **(18)**



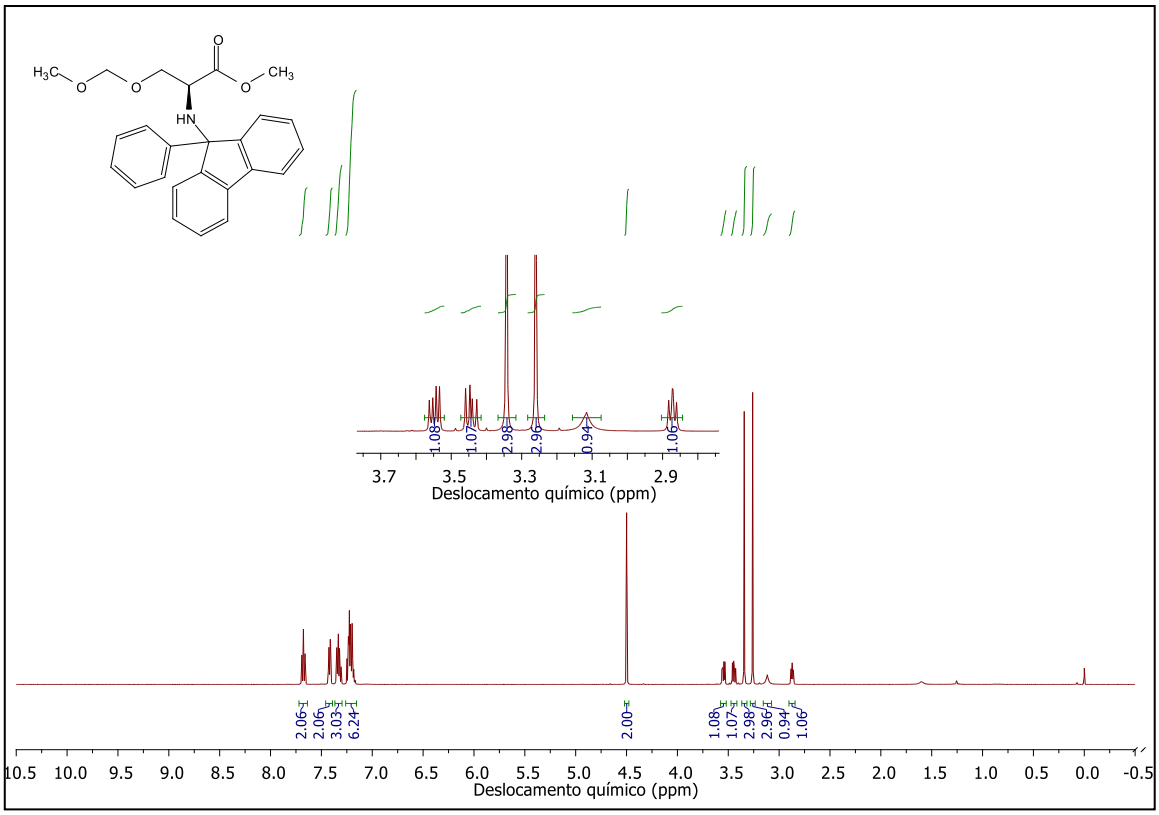
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): (S)- 3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino) propanoato de metila **(18)**



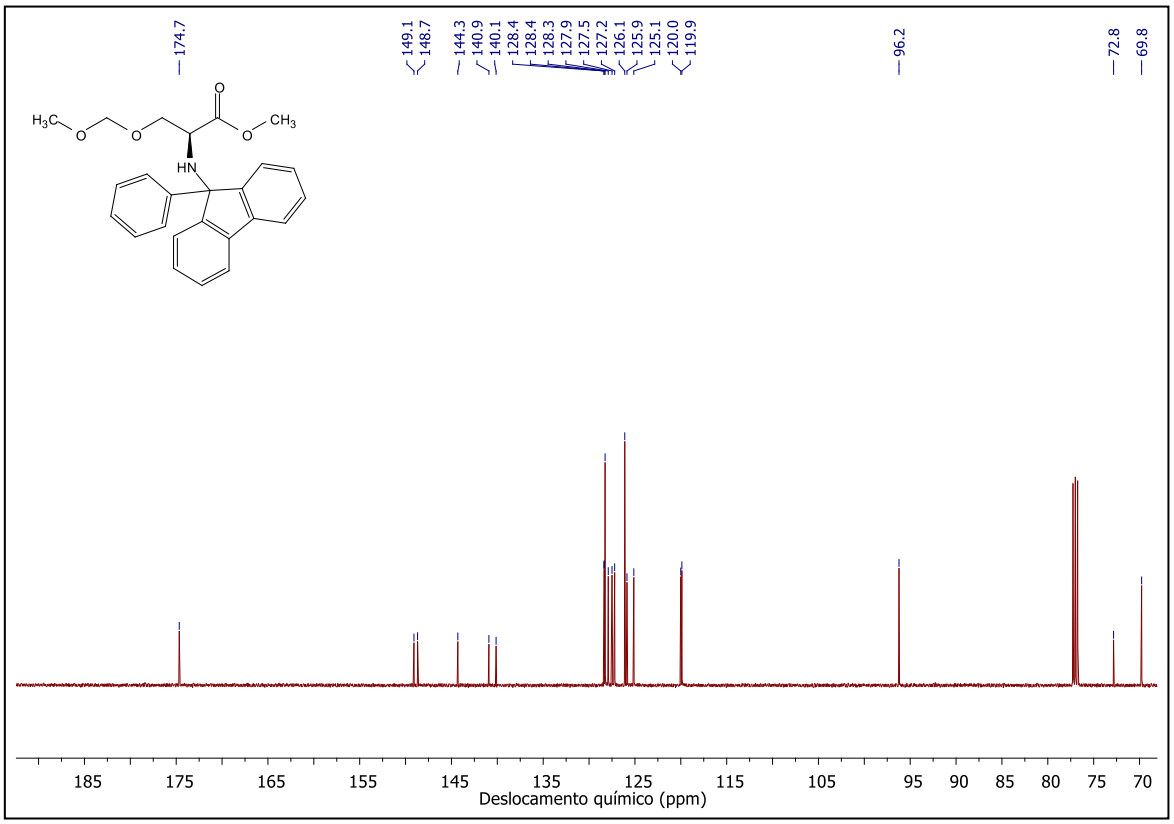
UV: (S)- 3-((ter-butildifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino) propanoato de metila **(18)**



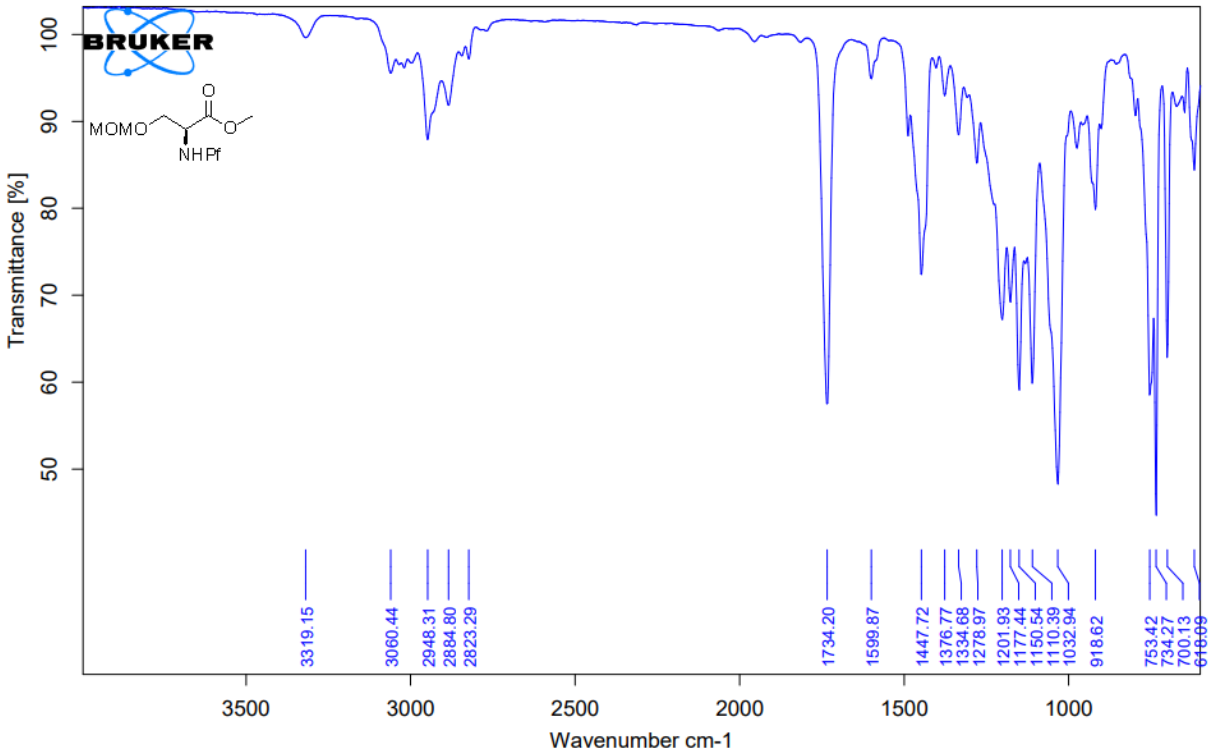
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): Propanoato de (S)-metilo 3-(metoximetoxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino) **(18)´**.



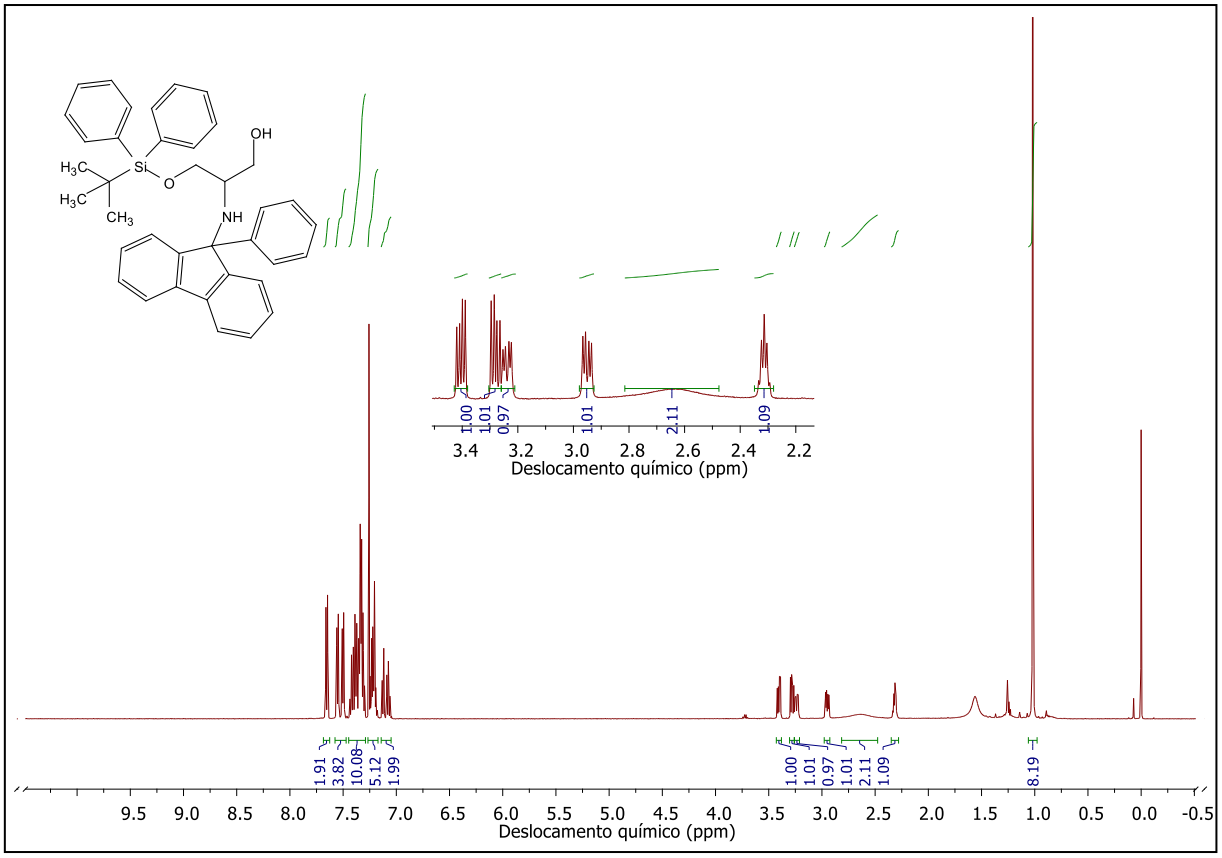
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): Propanoato de (S)-metilo 3-(metoximetoxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino) **(18)´**.



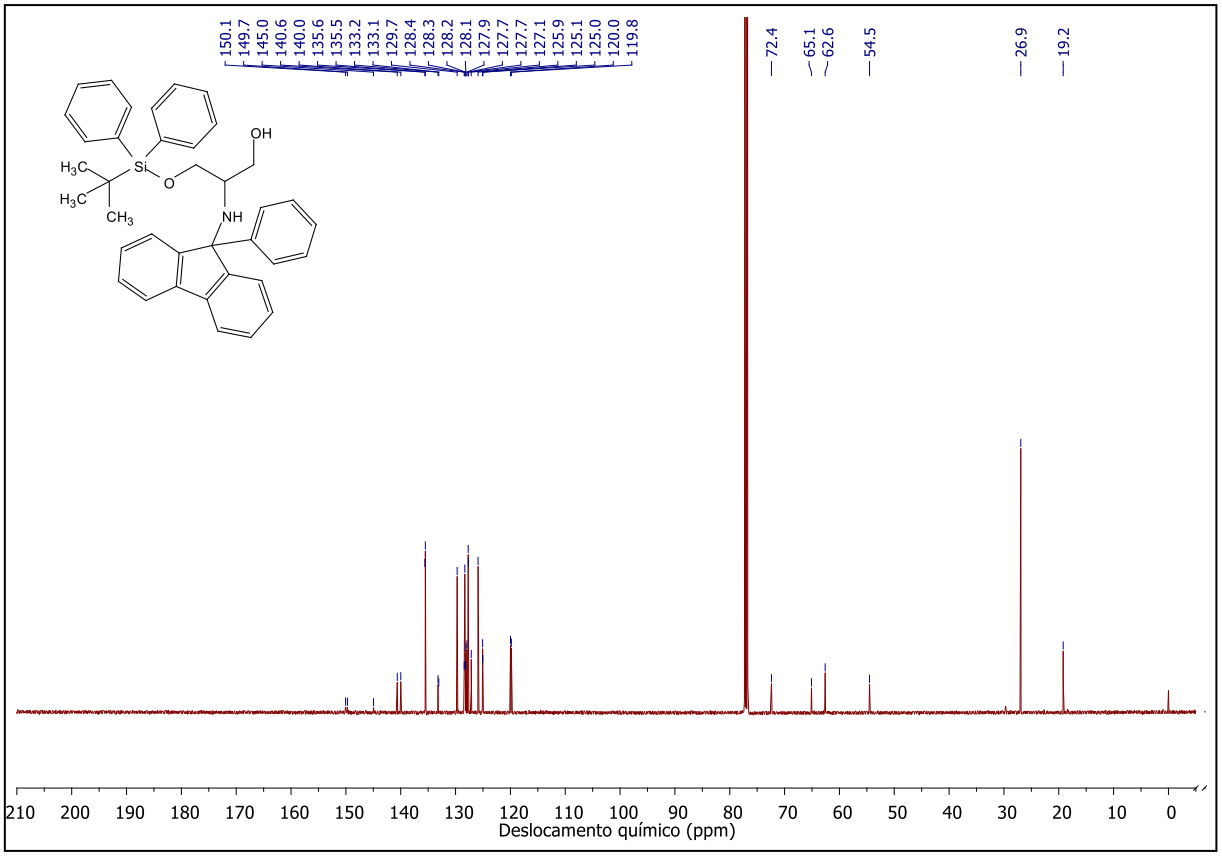
UV: Propanoato de (S)-metilo 3-(metoximetoxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino) **(18)´**.



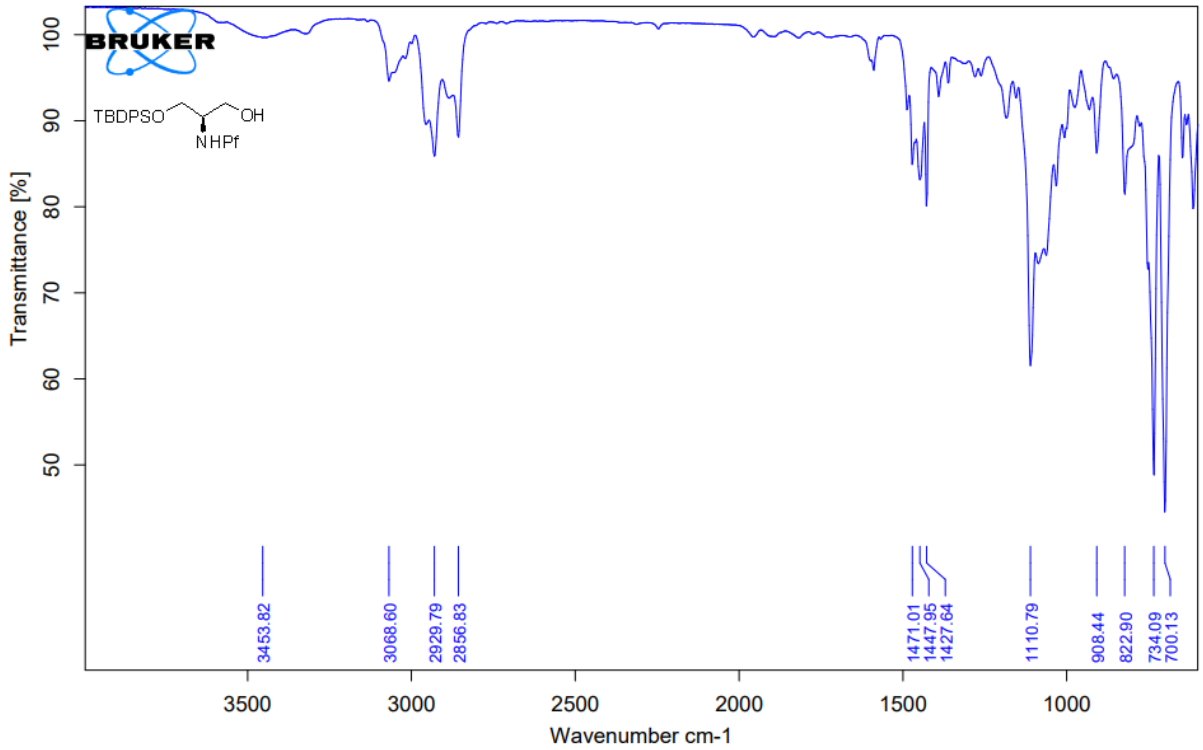
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 3-((t-butilldifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propan-1-ol **(19)**.



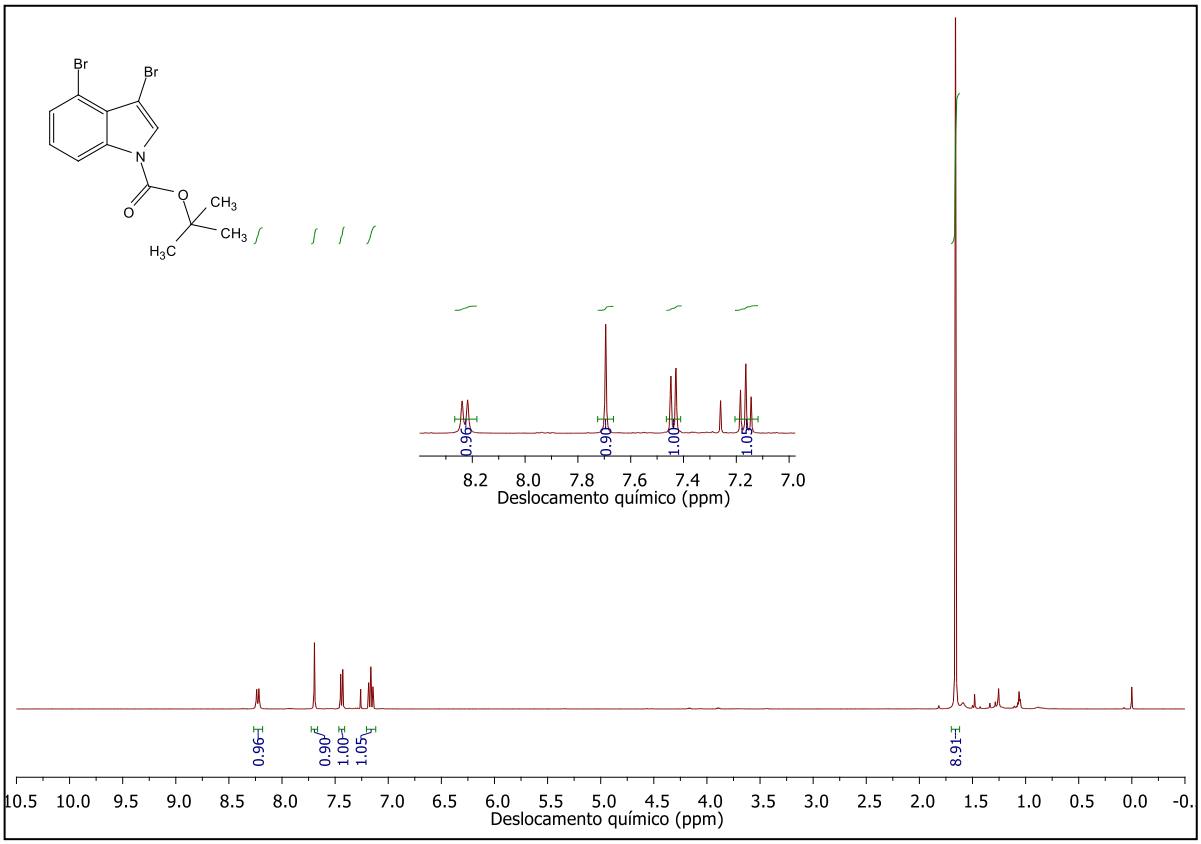
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 3-((t-butilldifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propan-1-ol **(19)**.



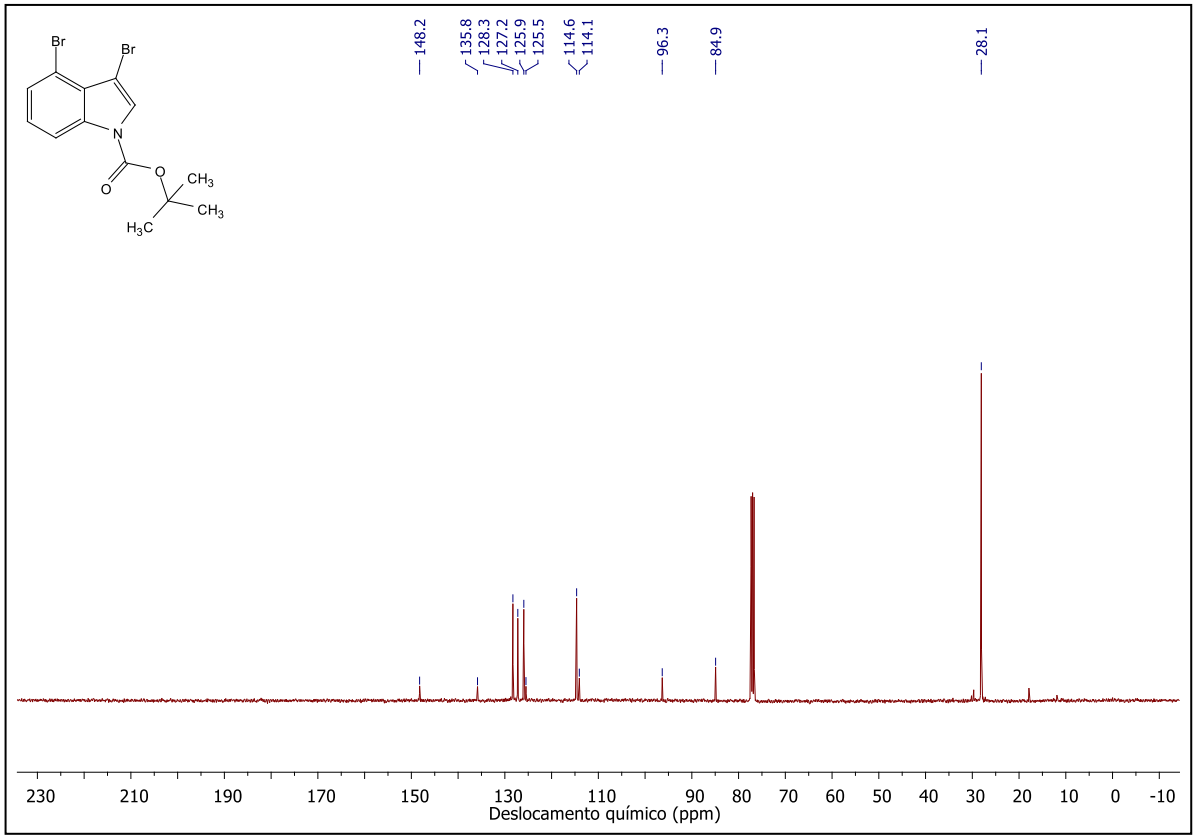
UV: 3-((t-butilldifenilsilil)oxi)-2-((9-fenil-9H-fluoren-9-il)amino)propan-1-ol **(19)**.



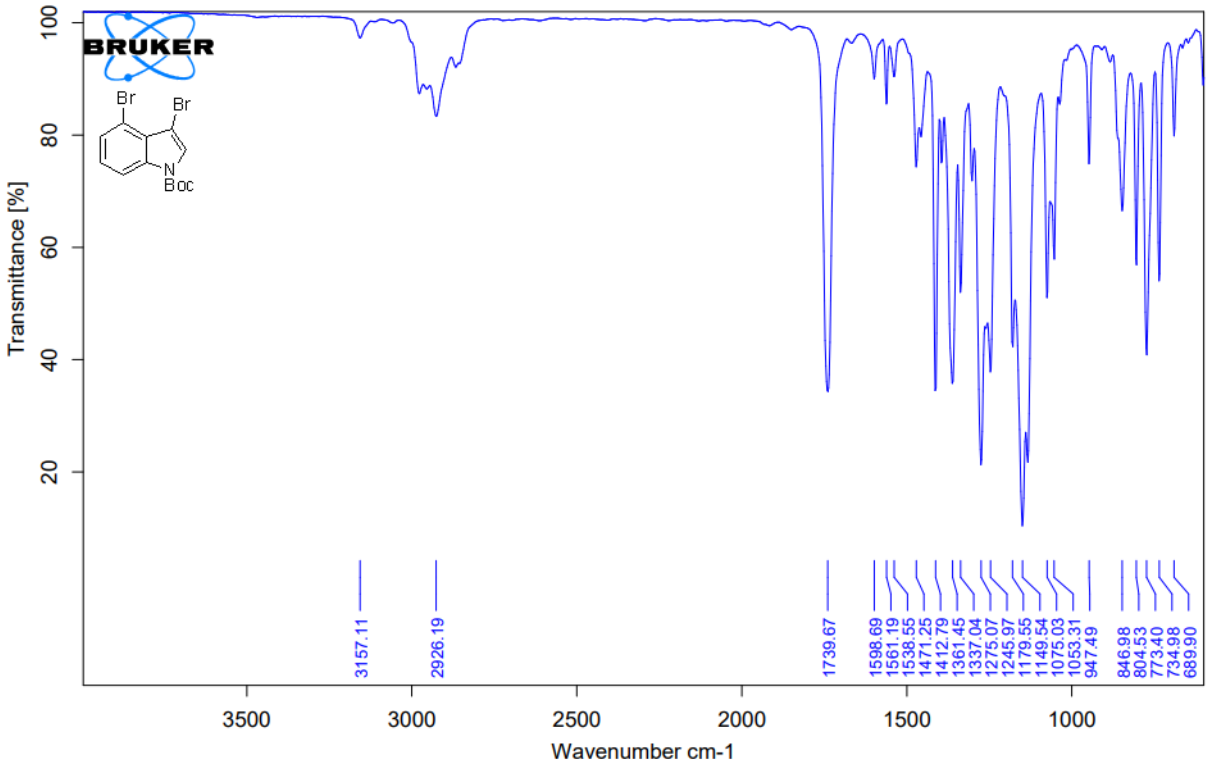
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): t-butil- carboxilato de 3,4-dibromo-1H-indol-1. **(6).**



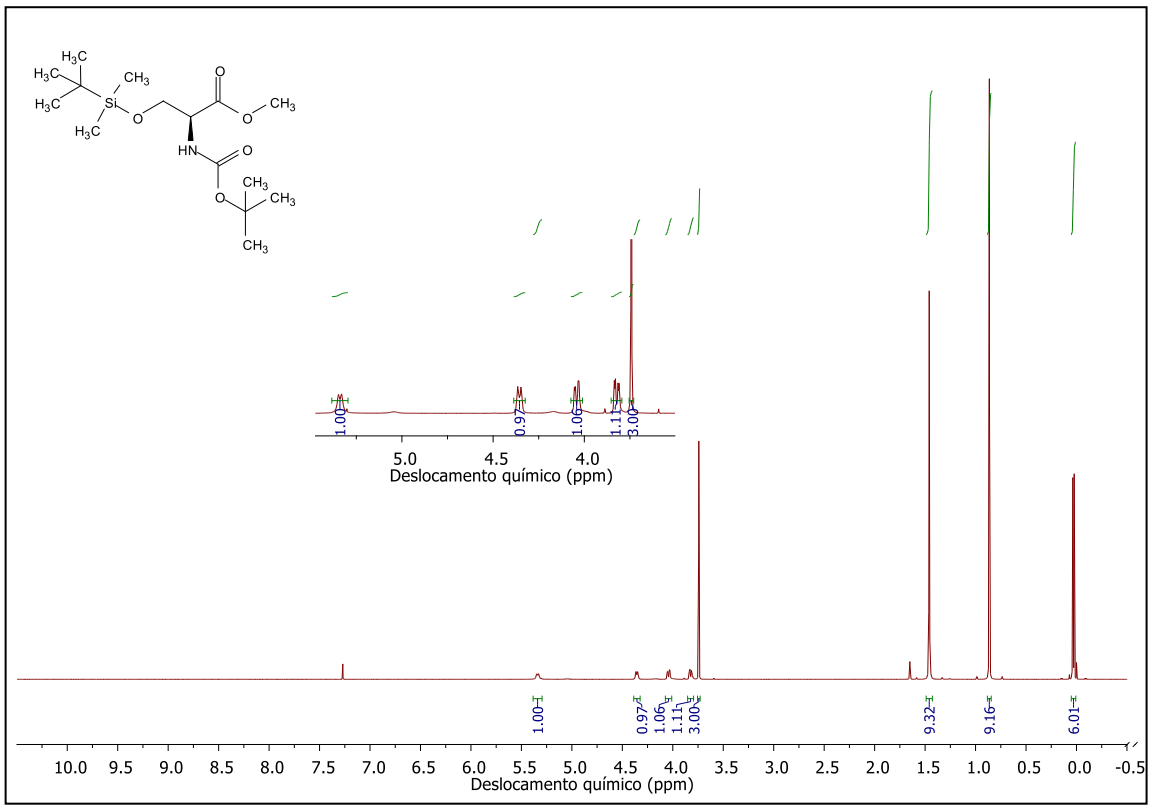
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): t-butil- carboxilato de 3,4-dibromo-1H-indol-1. **(6).**



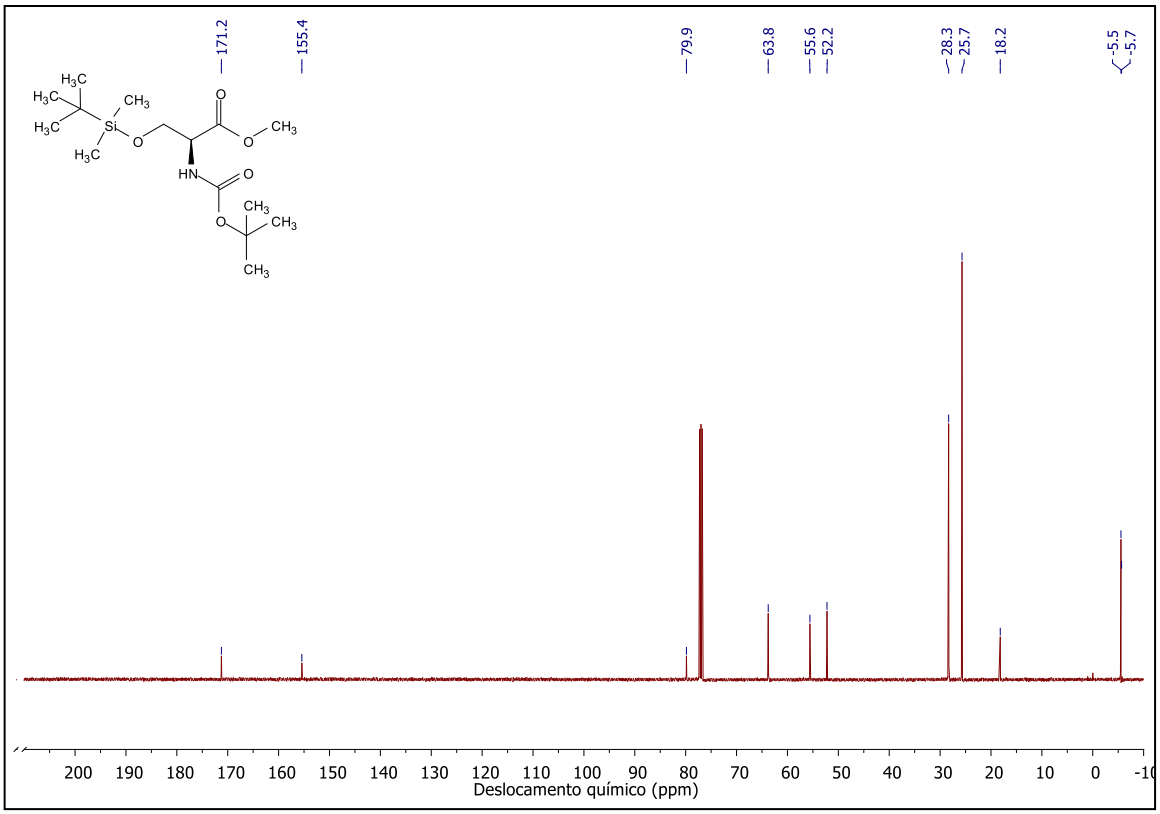
UV: t-butil- carboxilato de 3,4-dibromo-1H-indol-1. **(6).**



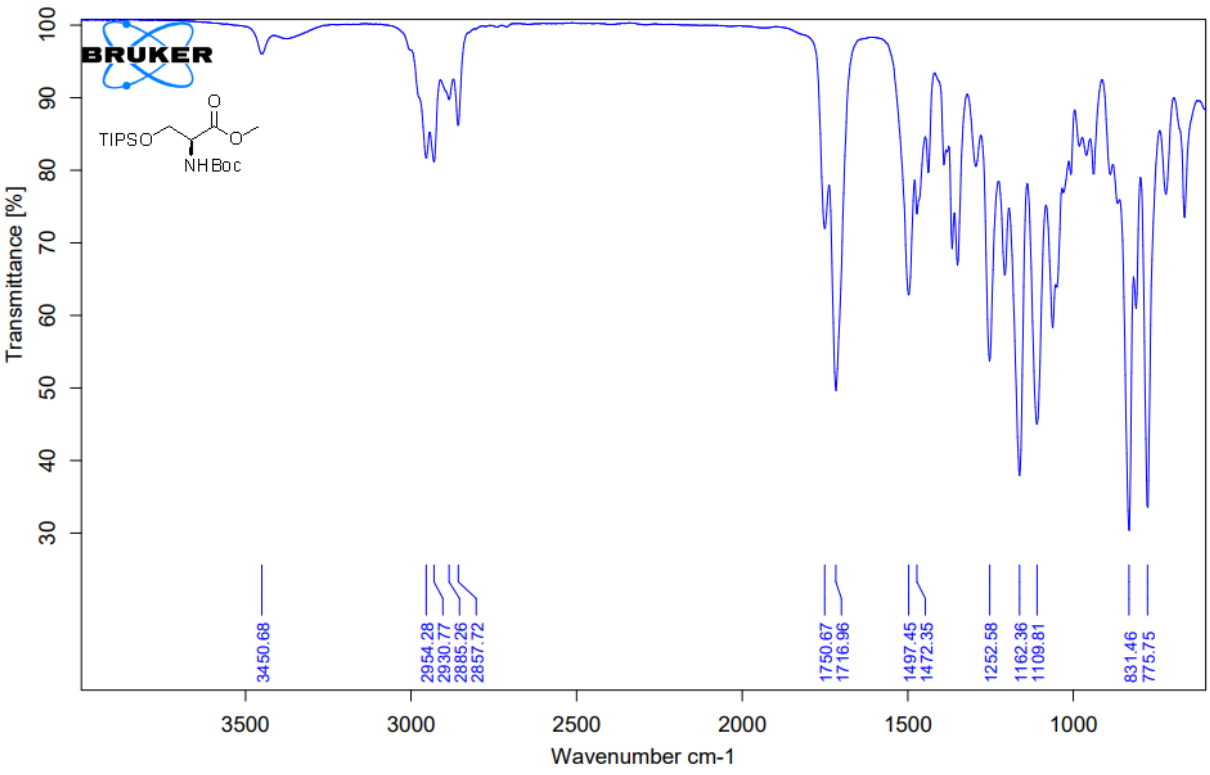
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): Propanoato de 2-((t-butoxicarbonil)amino)-3-((t-butildimetillsilil)oxi) -(S)-metila **(20)**.



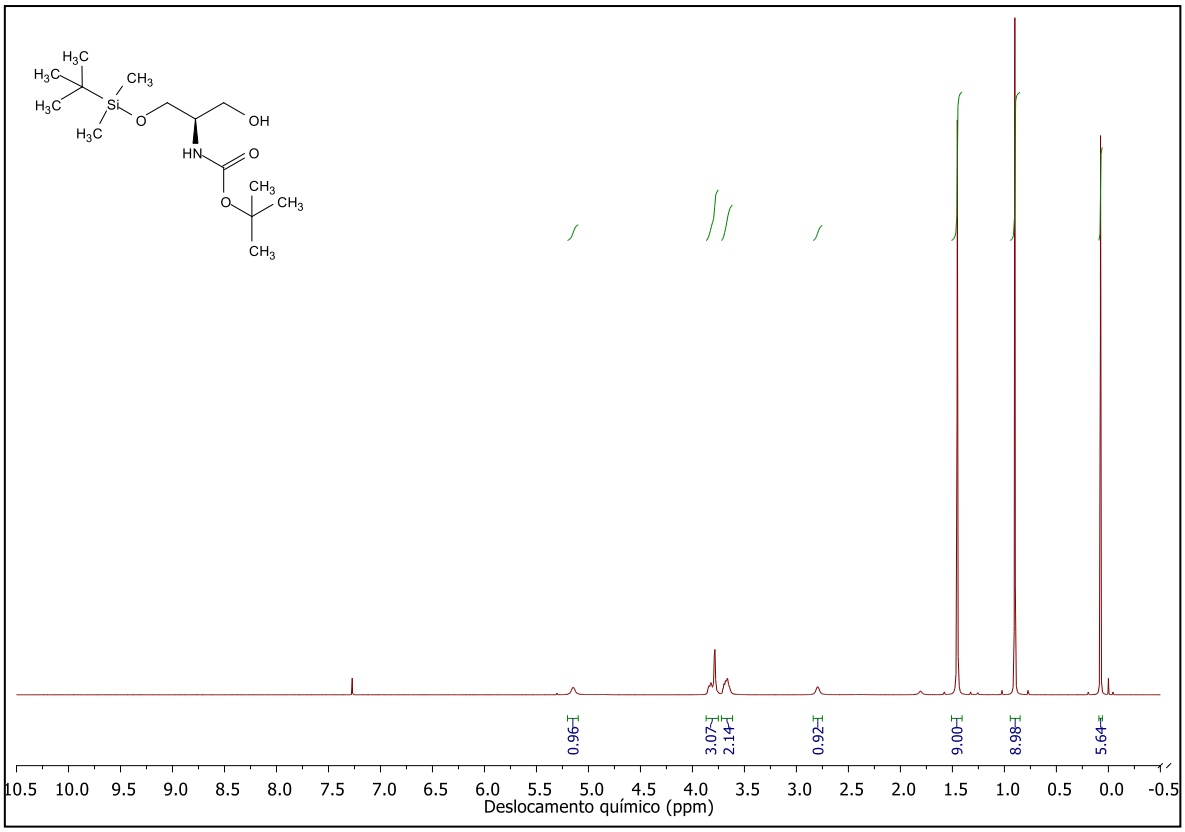
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): Propanoato de 2-((t-butoxicarbonil)amino)-3-((t-butildimetillsilil)oxi) -(S)-metila **(21).**



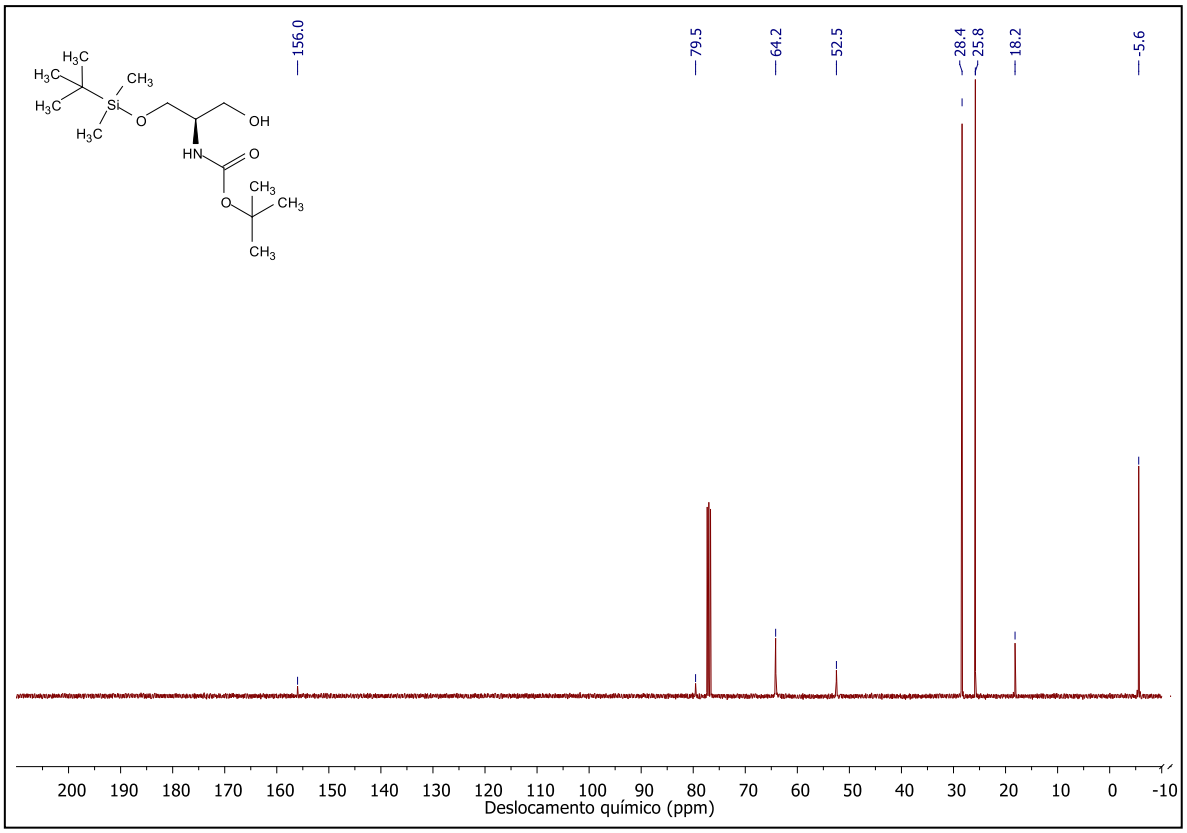
UV: Propanoato de 2-((t-butoxicarbonil)amino)-3-((t-butildimetillsilil)oxi) -(S)-metila **(21).**



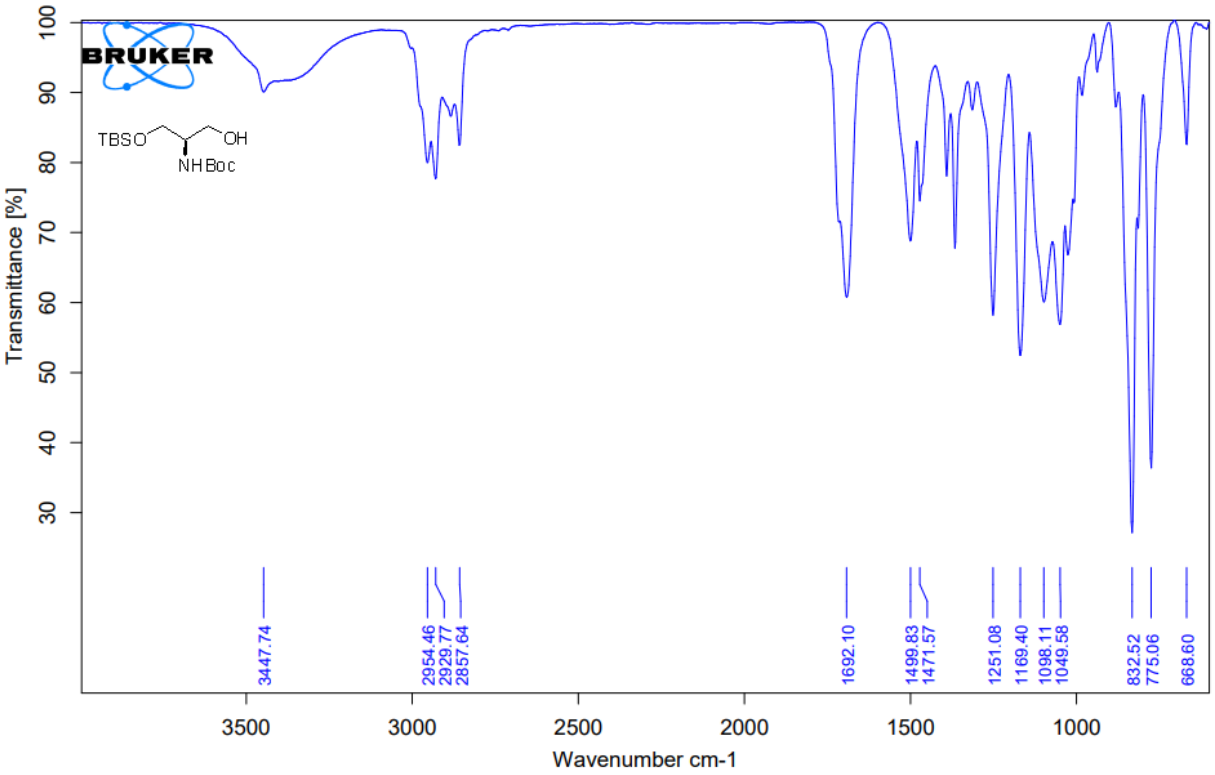
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamate de (1-((t-butildimetillsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-ila) **(21).**



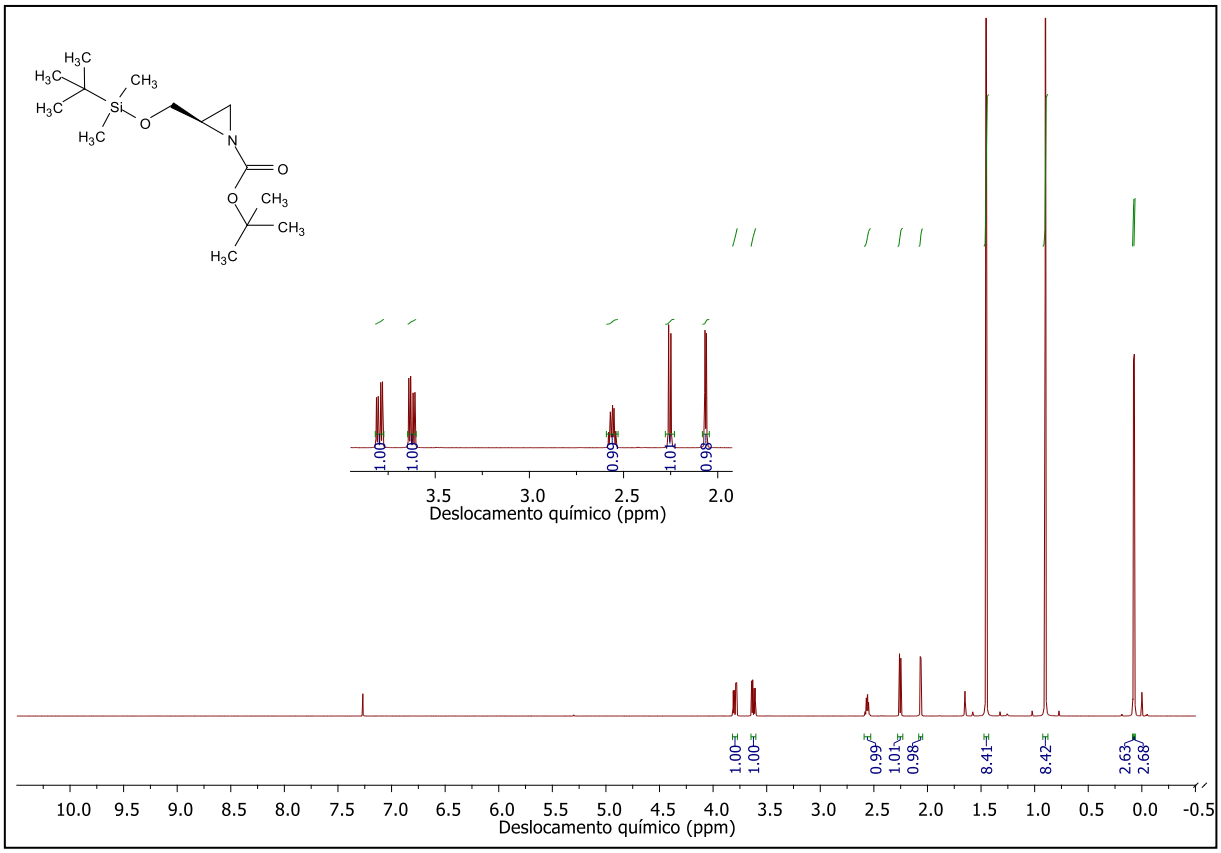
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamate de (1-((t-butildimetillsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-ila) **(21).**



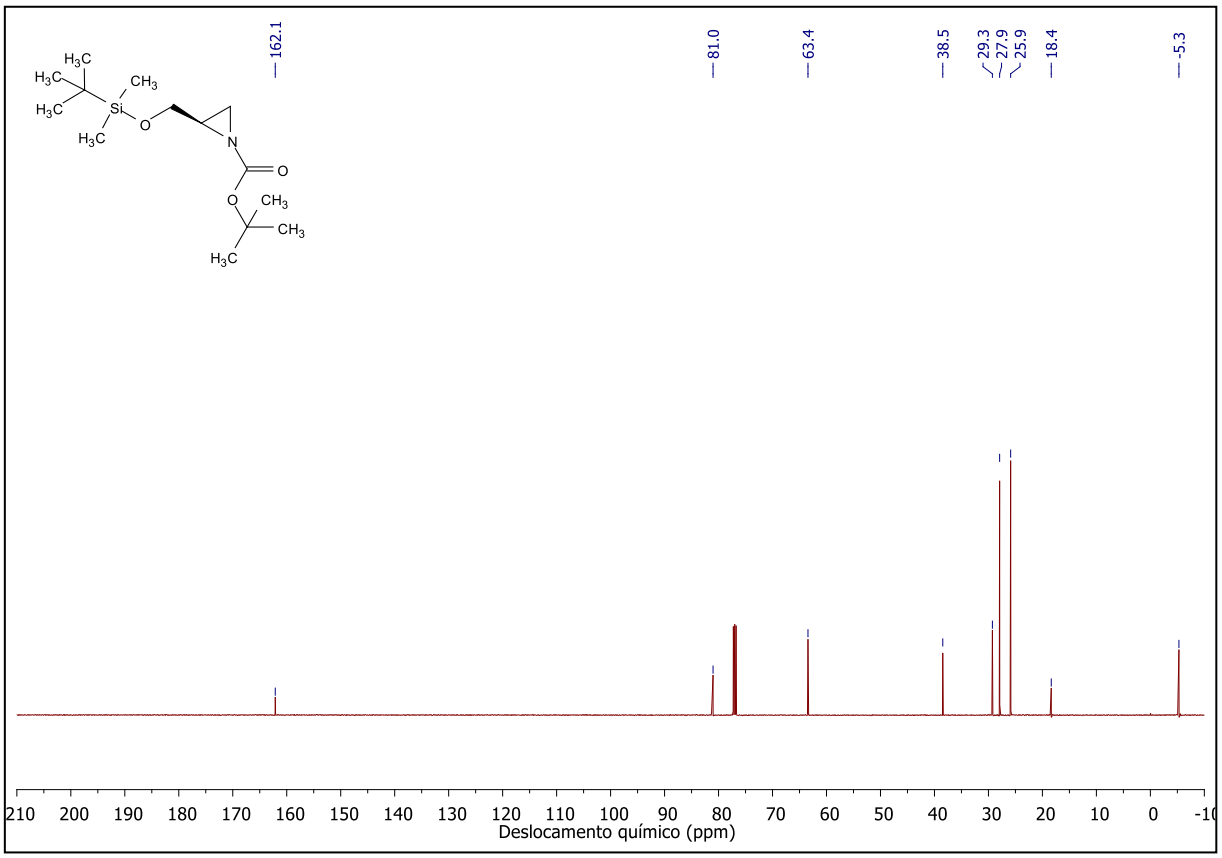
UV: (R)-t-butilcarbamate de (1-((t-butildimetillsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-ila) **(21).**



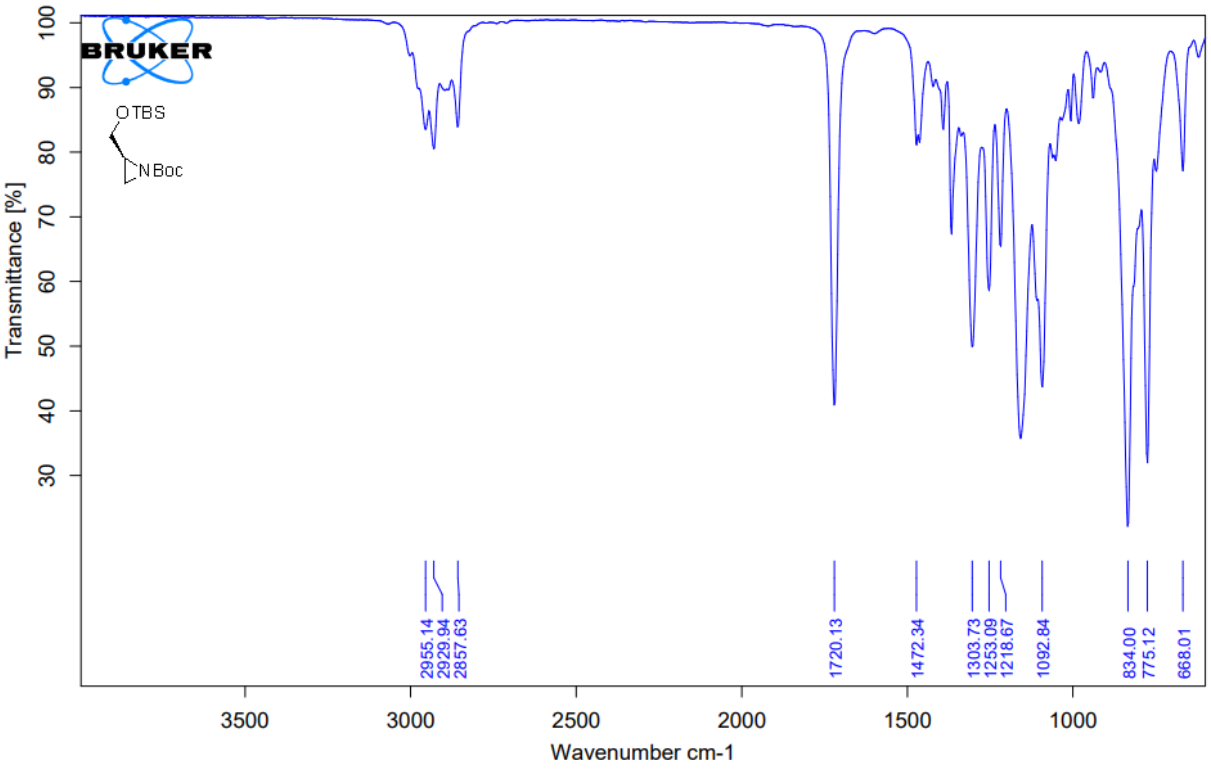
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 2-(((t-butildimetillsilil)oxi)metil)aziridina-1- **(10).**



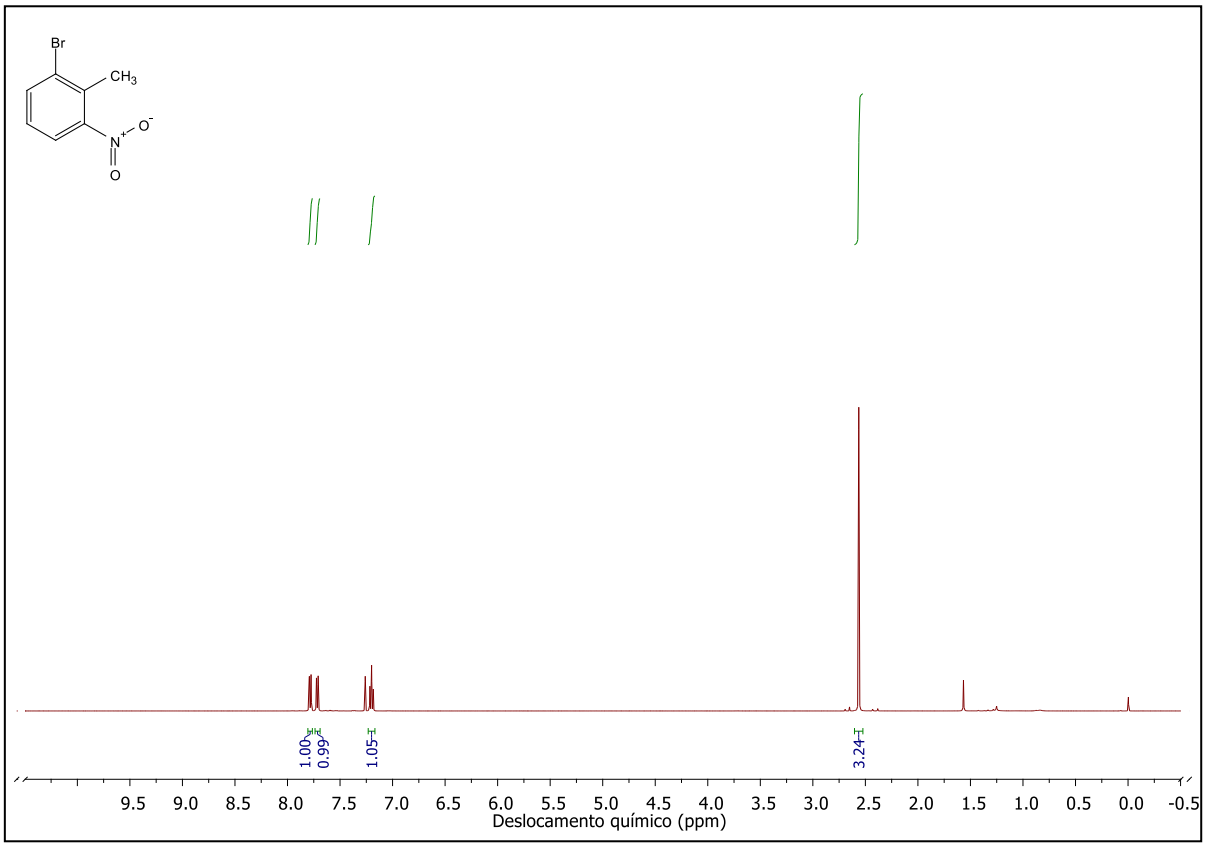
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 2-(((t-butildimetillsilil)oxi)metil)aziridina-1- **(10).**



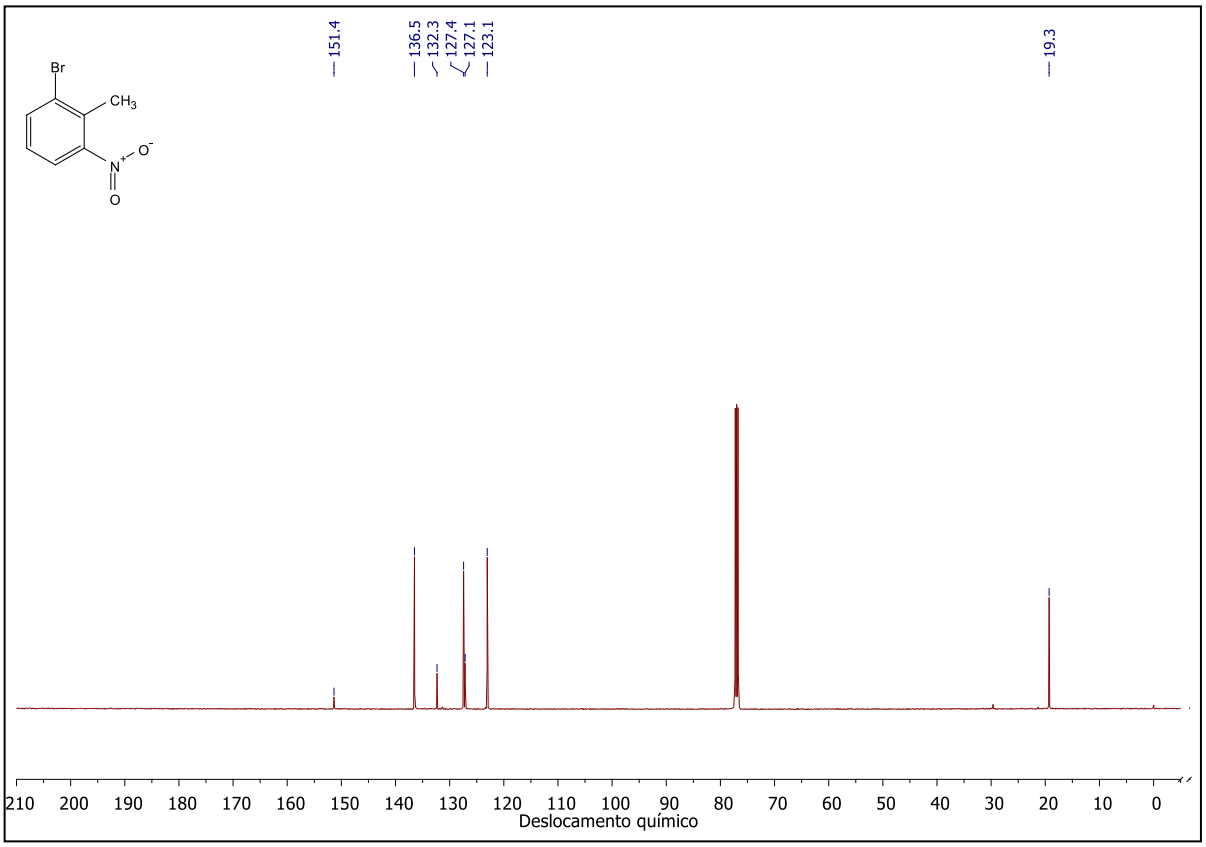
UV: (R)-t-butilcarboxilato de 2-(((t-butildimetillsilil)oxi)metil)aziridina-1- **(10).**



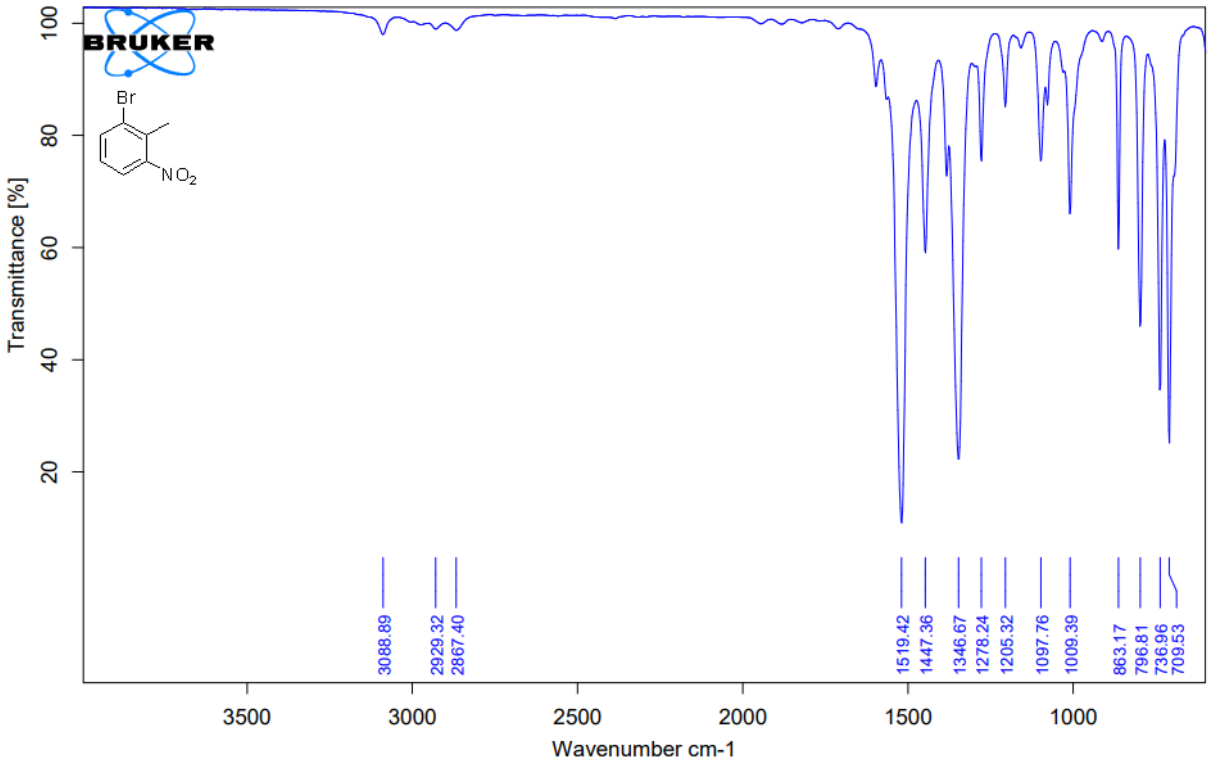
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno **(23)**.



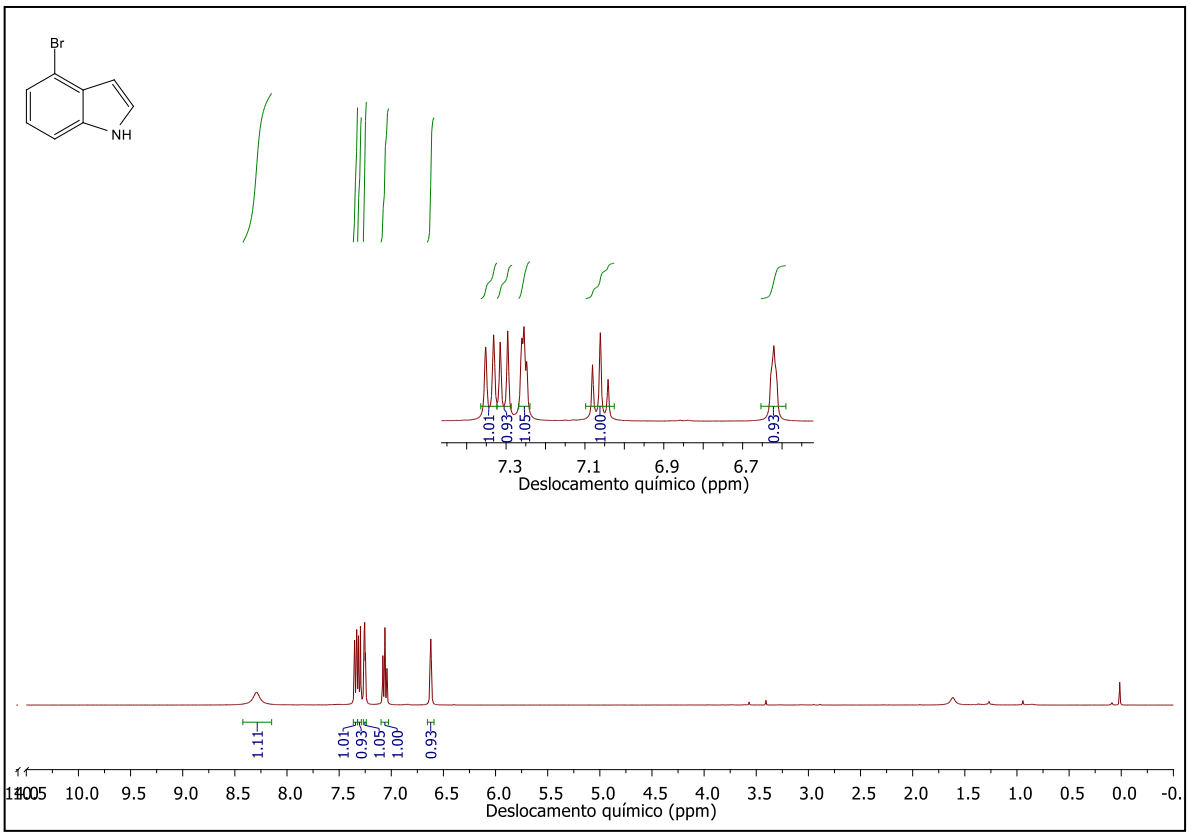
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno **(23)**.



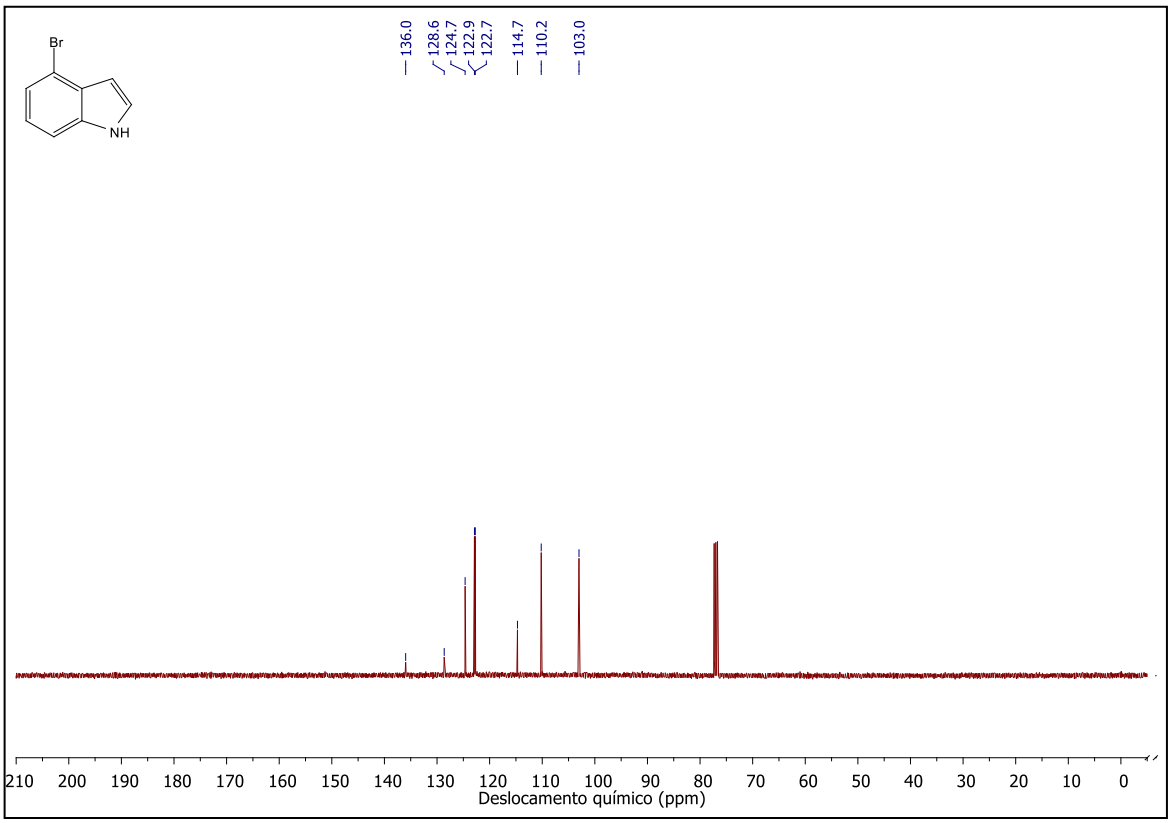
UV: 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno **(23)**.



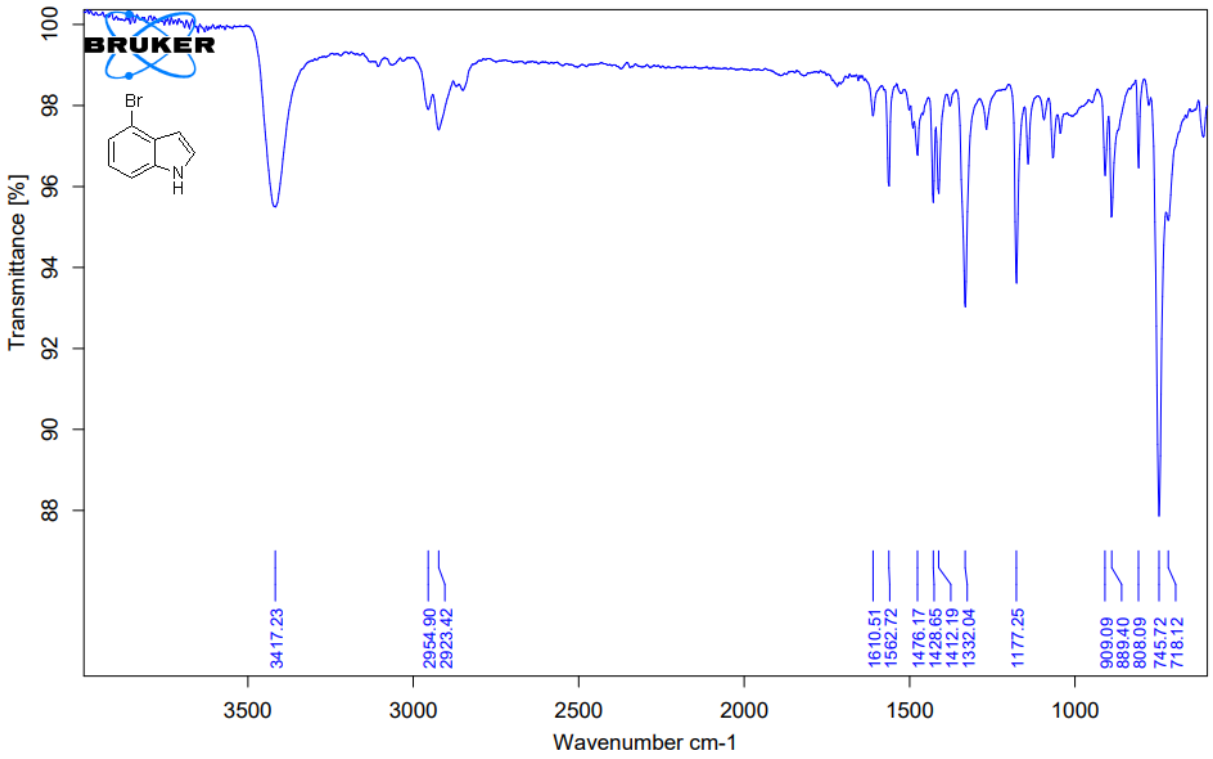
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 4-bromo-1H-indol **(9).**



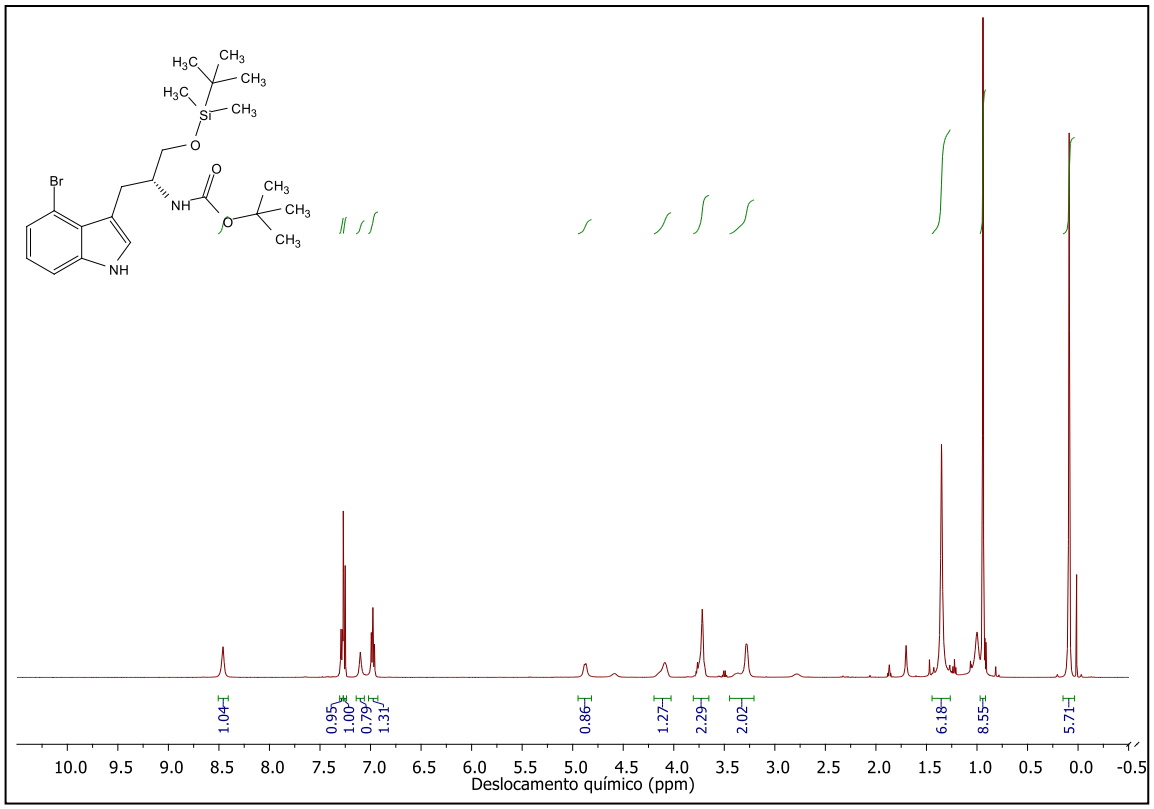
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 4-bromo-1H-indol **(9).**



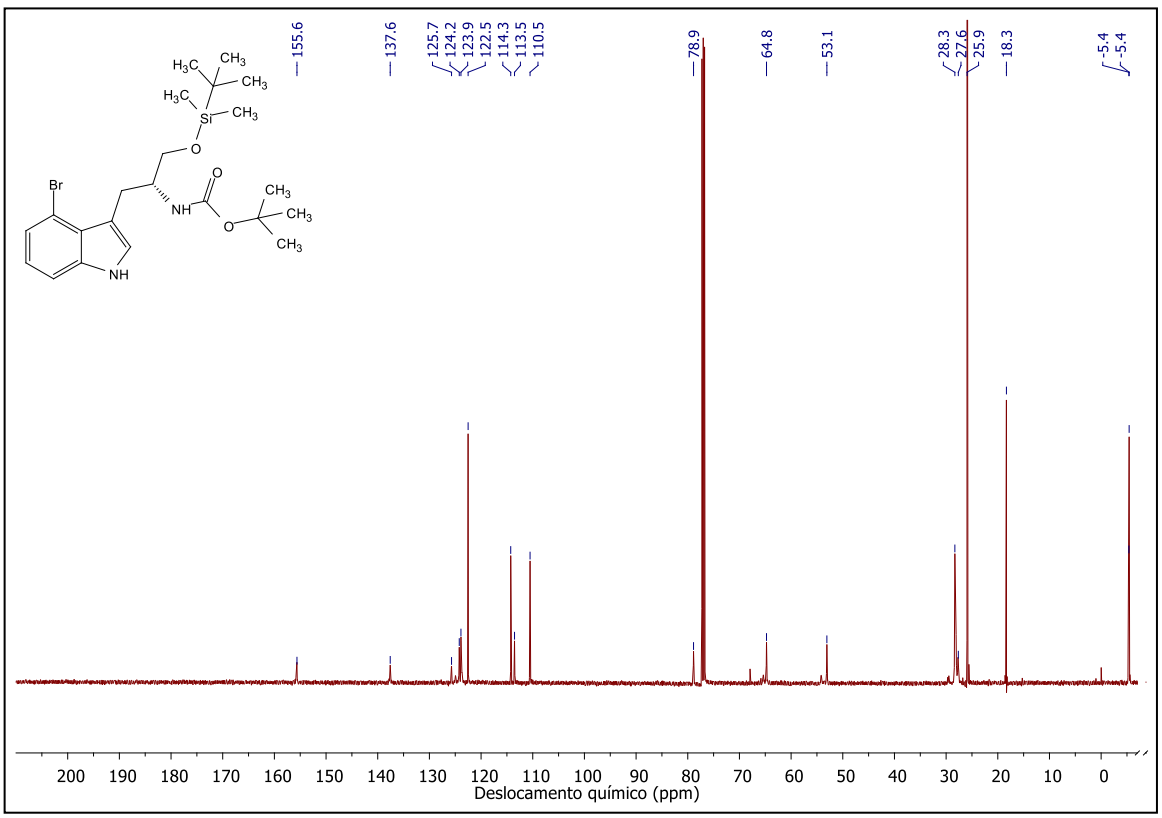
UV: 4-bromo-1H-indol **(9).**



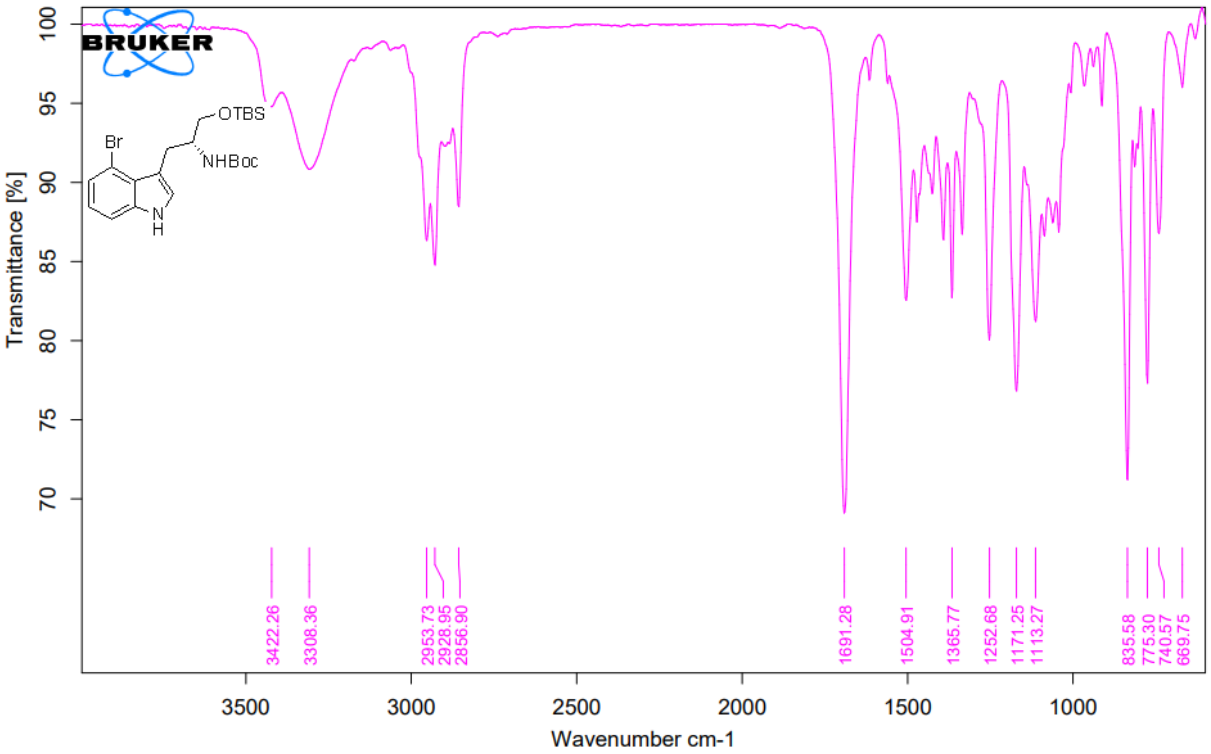
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(8)**.



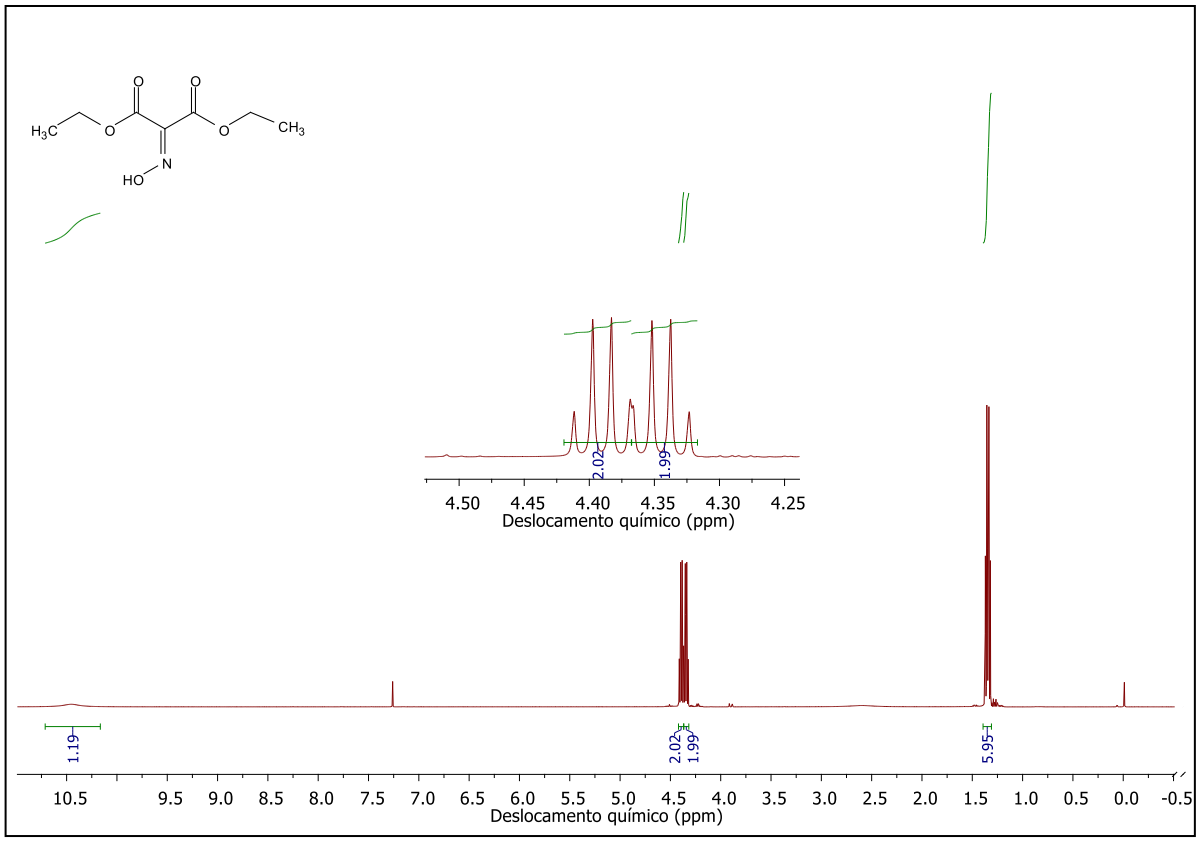
RMN-^{1}H (126 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(8)**.



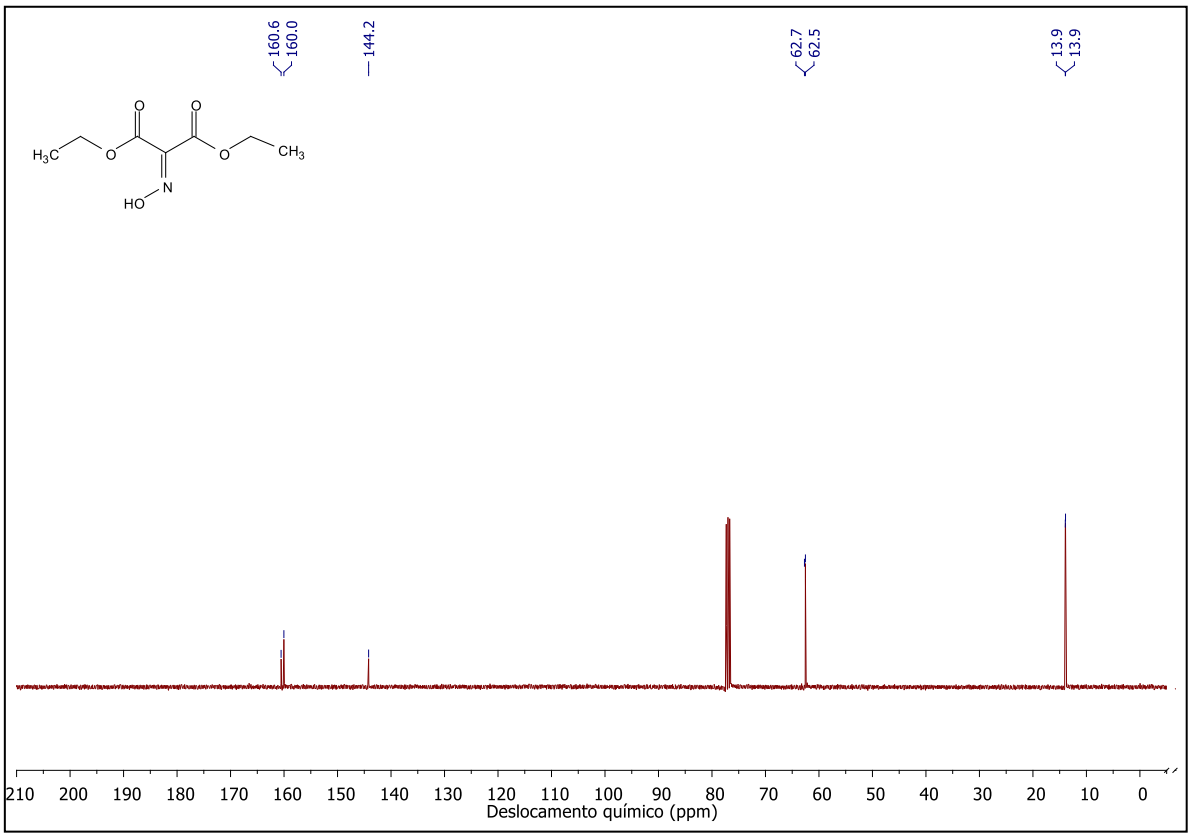
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(8)**.



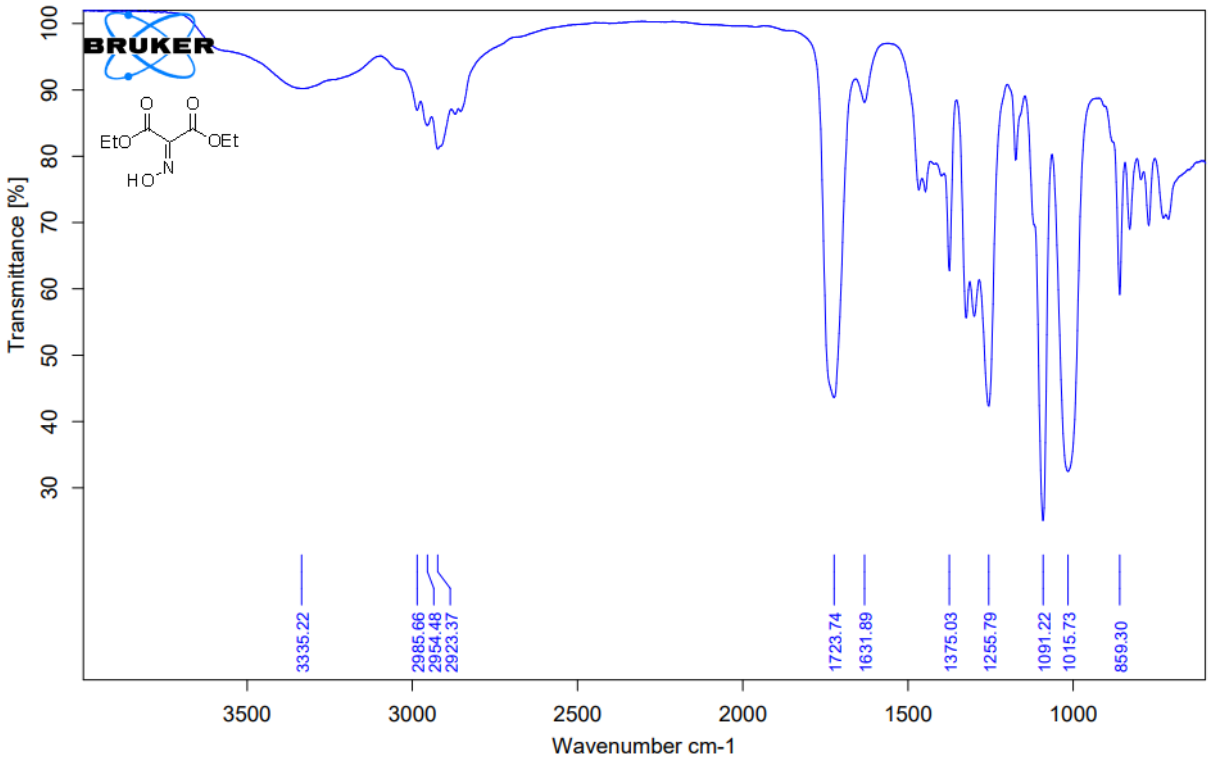
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 2-(hidroxiimino)malonato de dietila **(27)**.



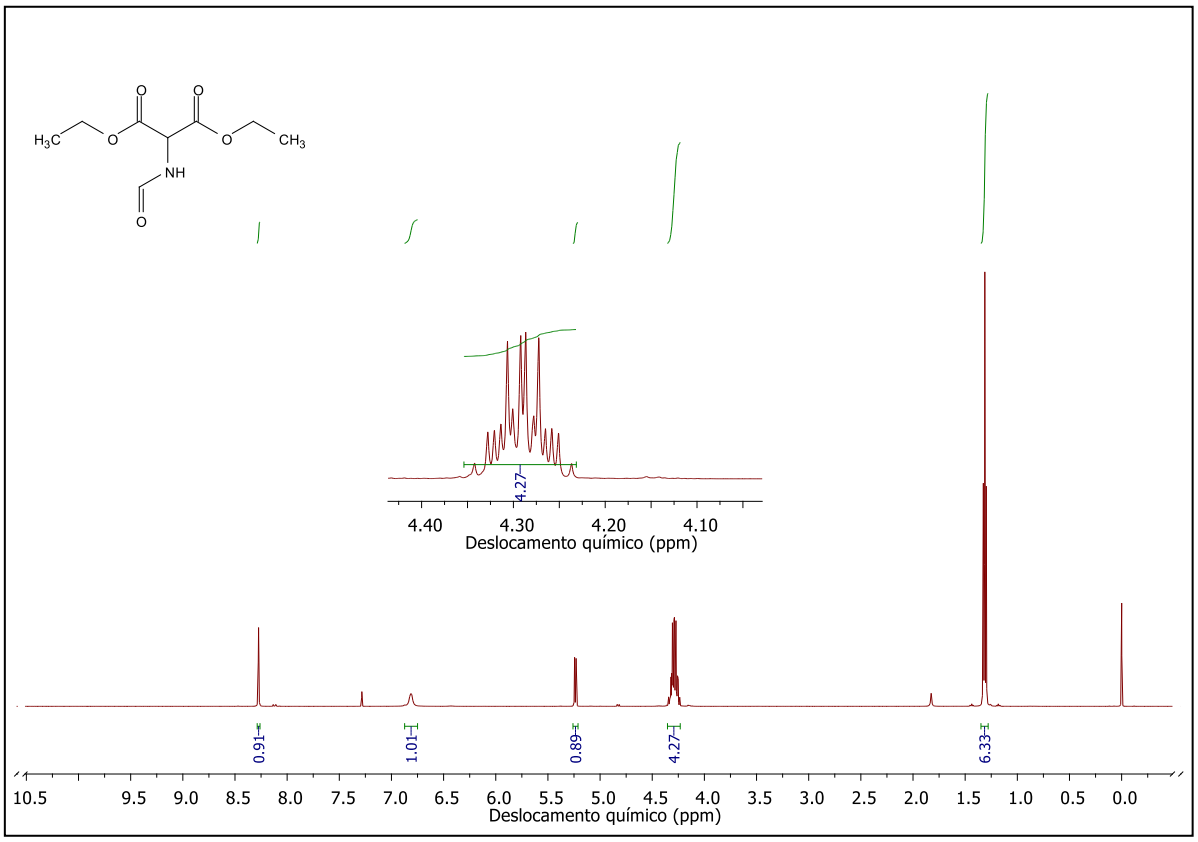
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): 2-(hidroxiimino)malonato de dietila **(27)**.



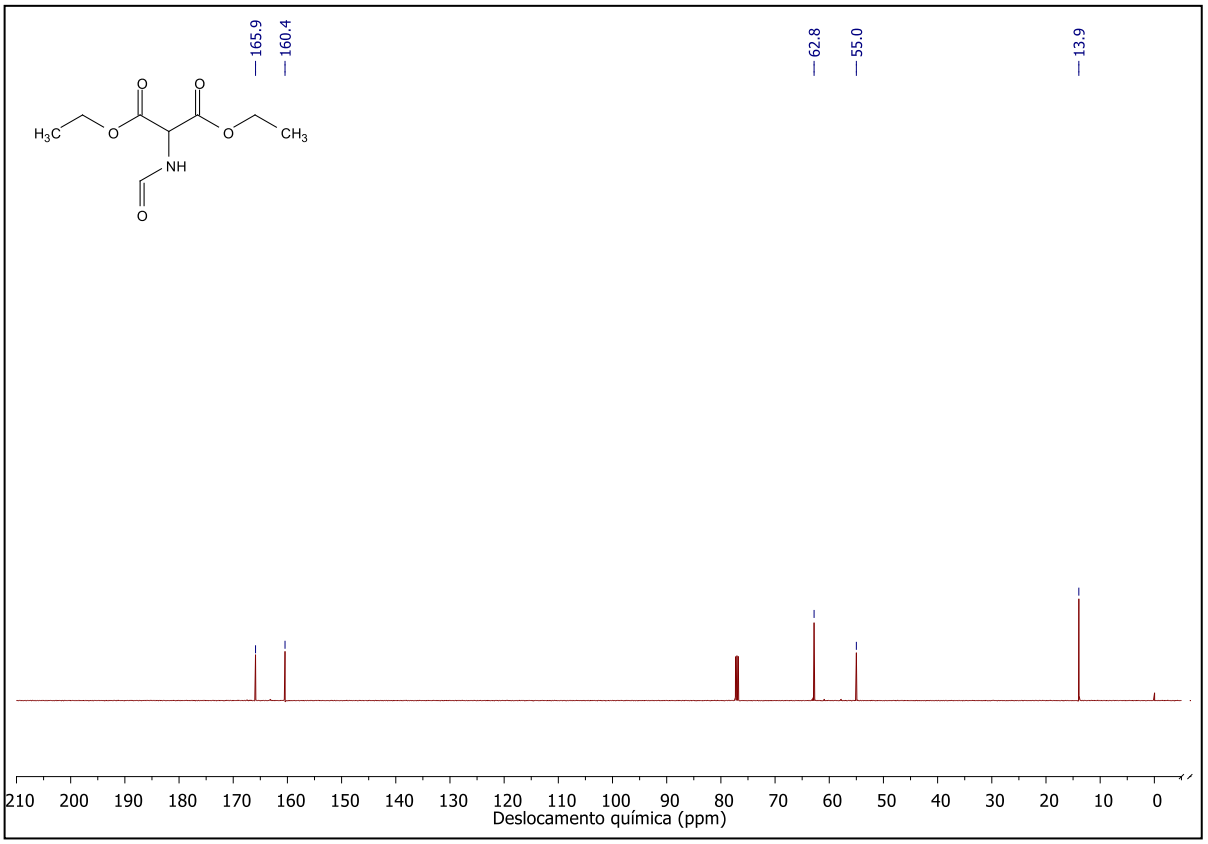
UV: 2-(hidroxiimino)malonato de dietila **(27)**.



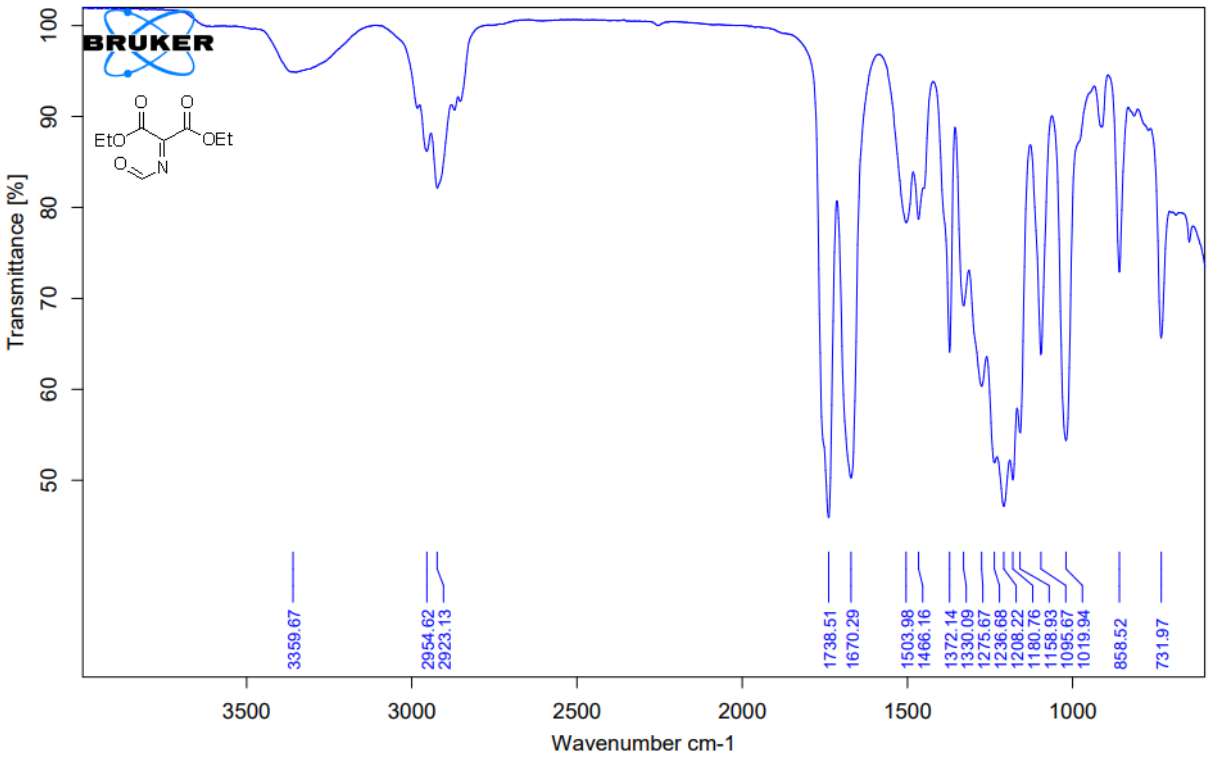
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 2-formamidomalonato de dietila **(28)**.



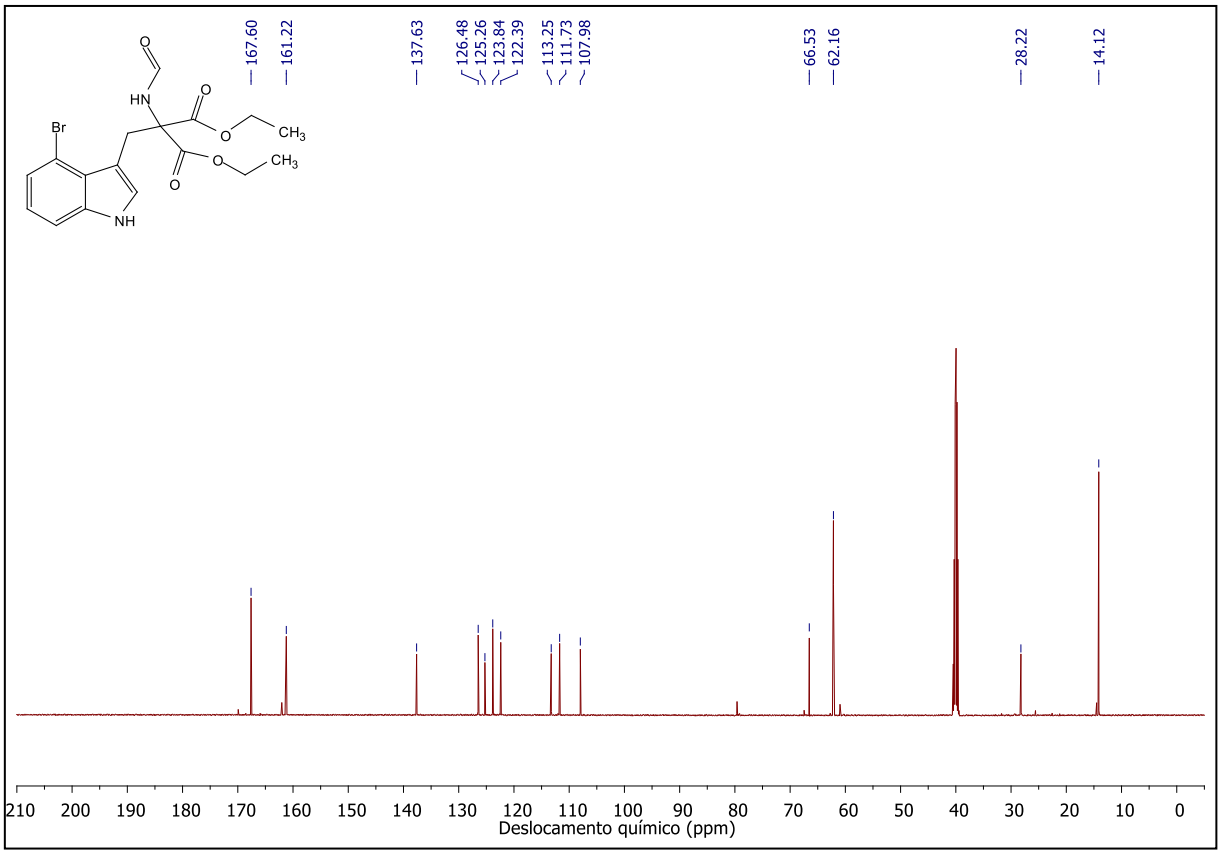
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 2-formamidomalonato de dietila **(28)**.



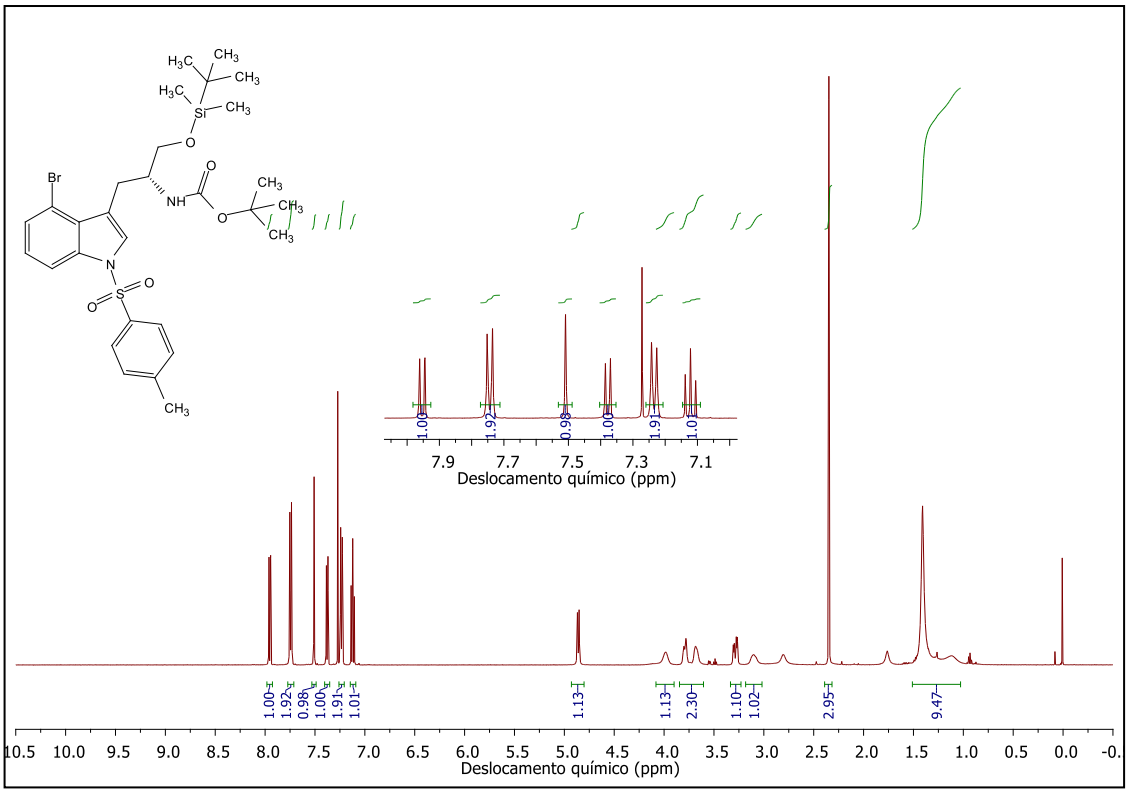
UV: 2-formamidomalonato de dietila **(28)**.



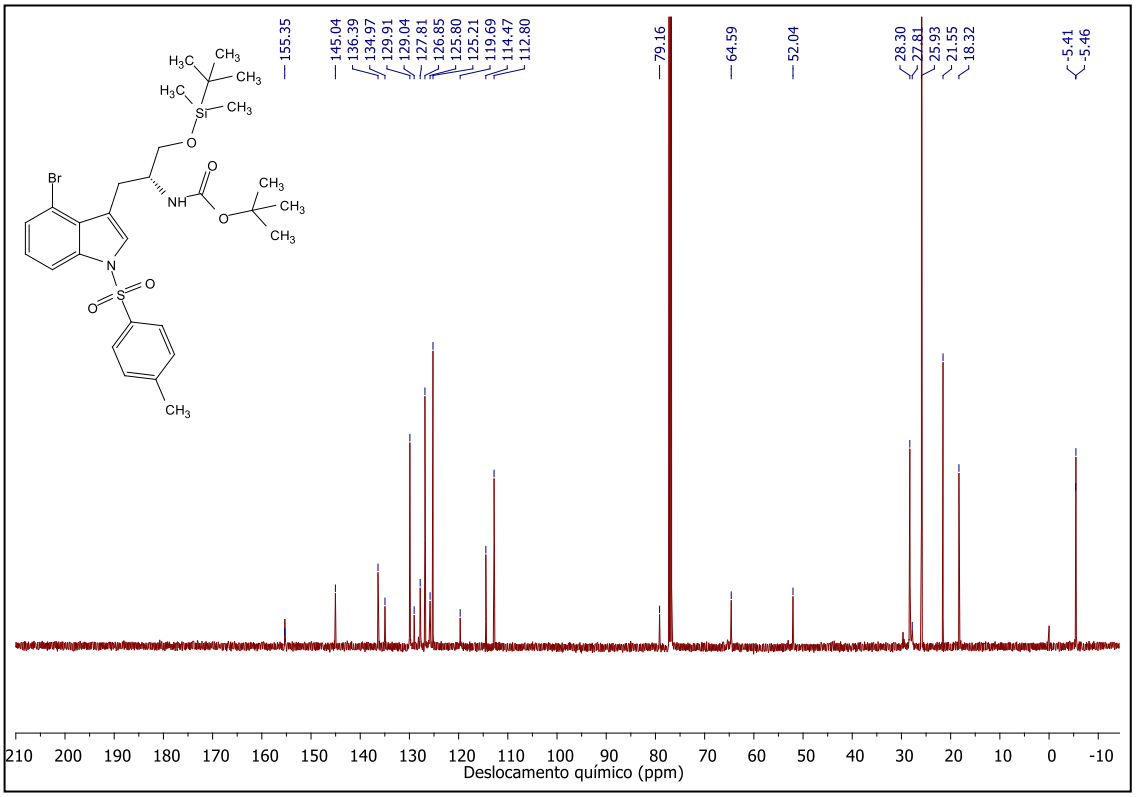
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): 2-((4-bromo-1H-indol-3-il)metil)-2-formamidomalonate de dietila **(29).**



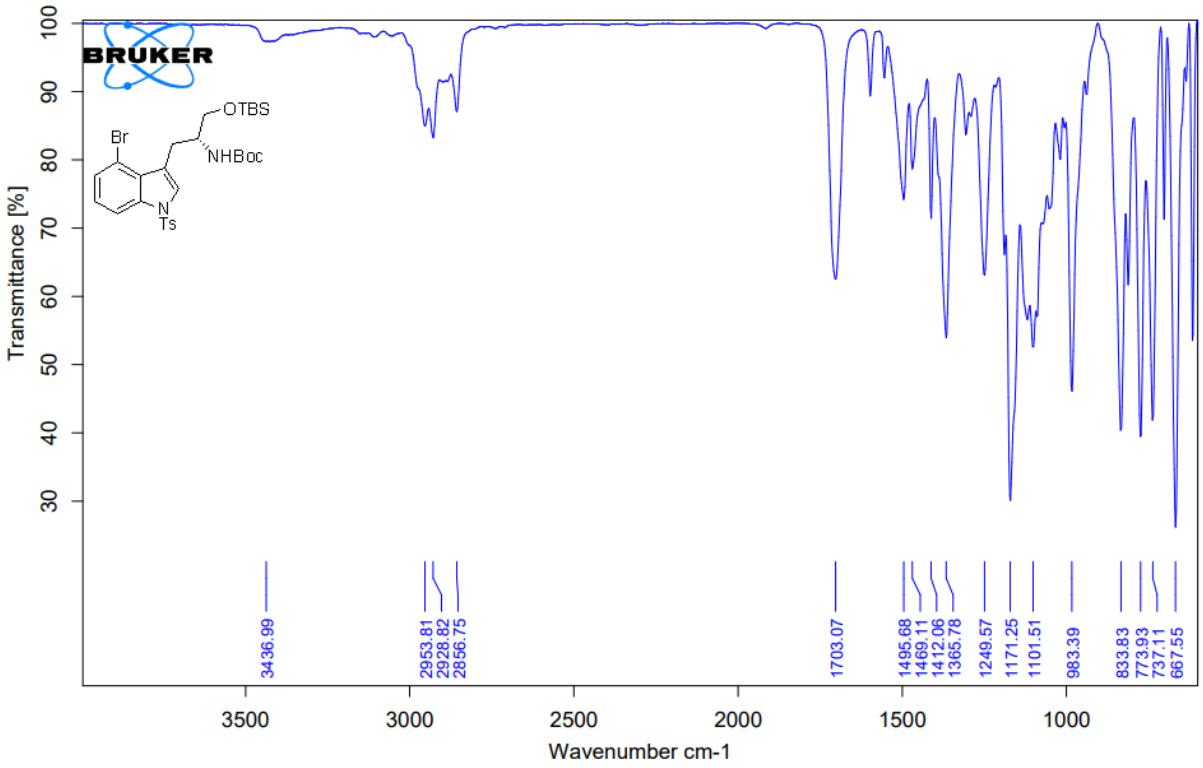
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-((t-butyldimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(33)**.



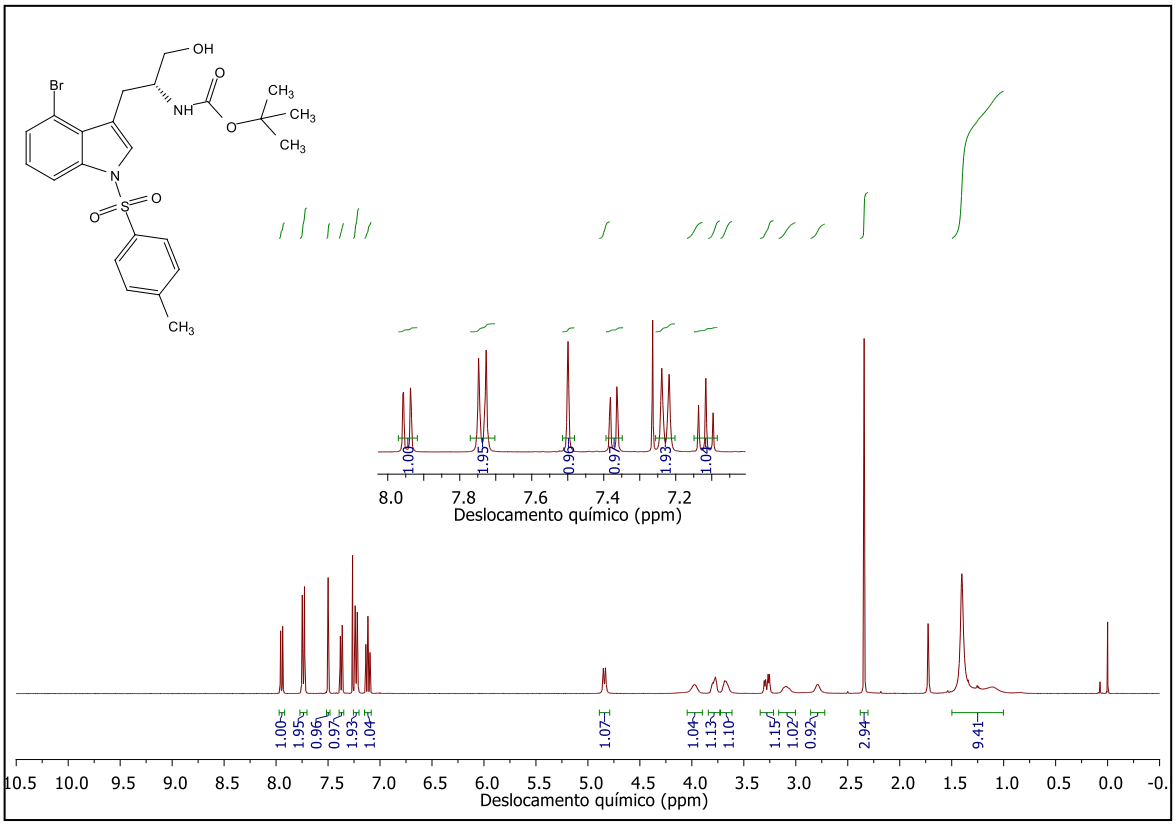
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-((t-butyldimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(33)**.



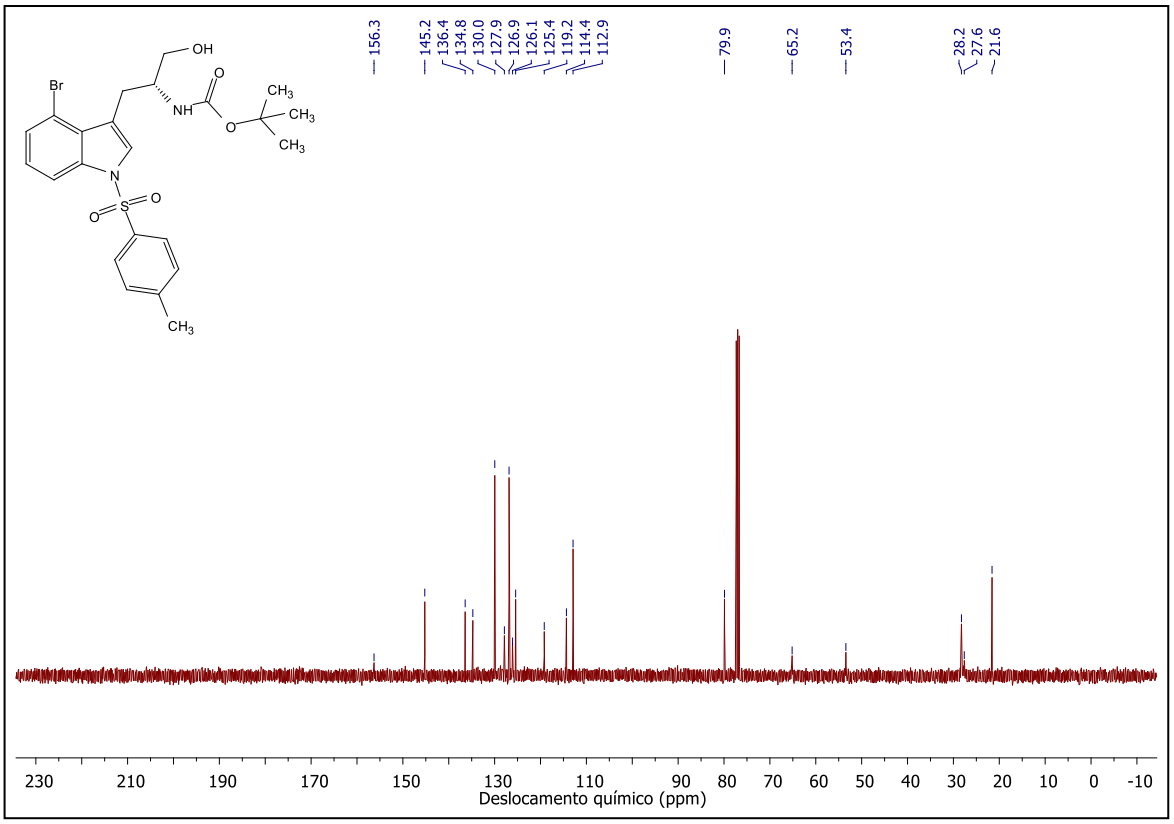
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-((t-butyldimetilsilil)oxi)propan-2-ila) **(33)**.



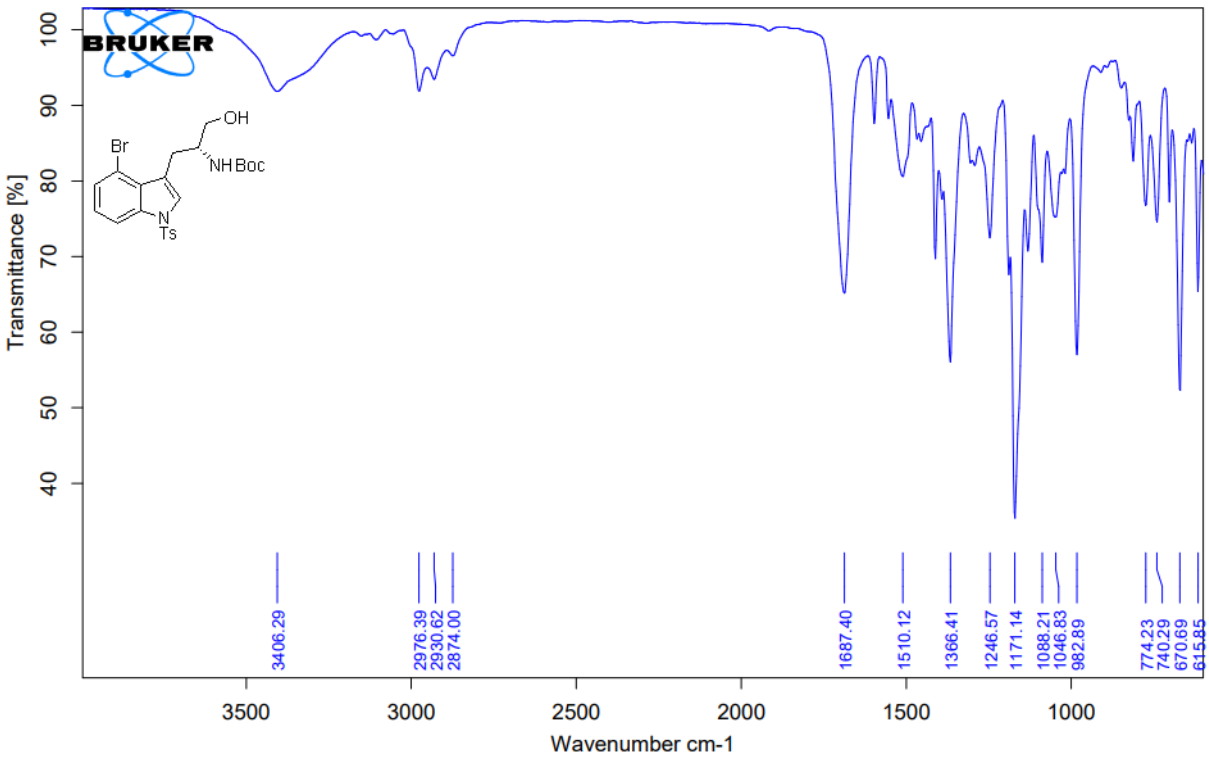
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-hidroxipropan-2-ila) **(34)**.



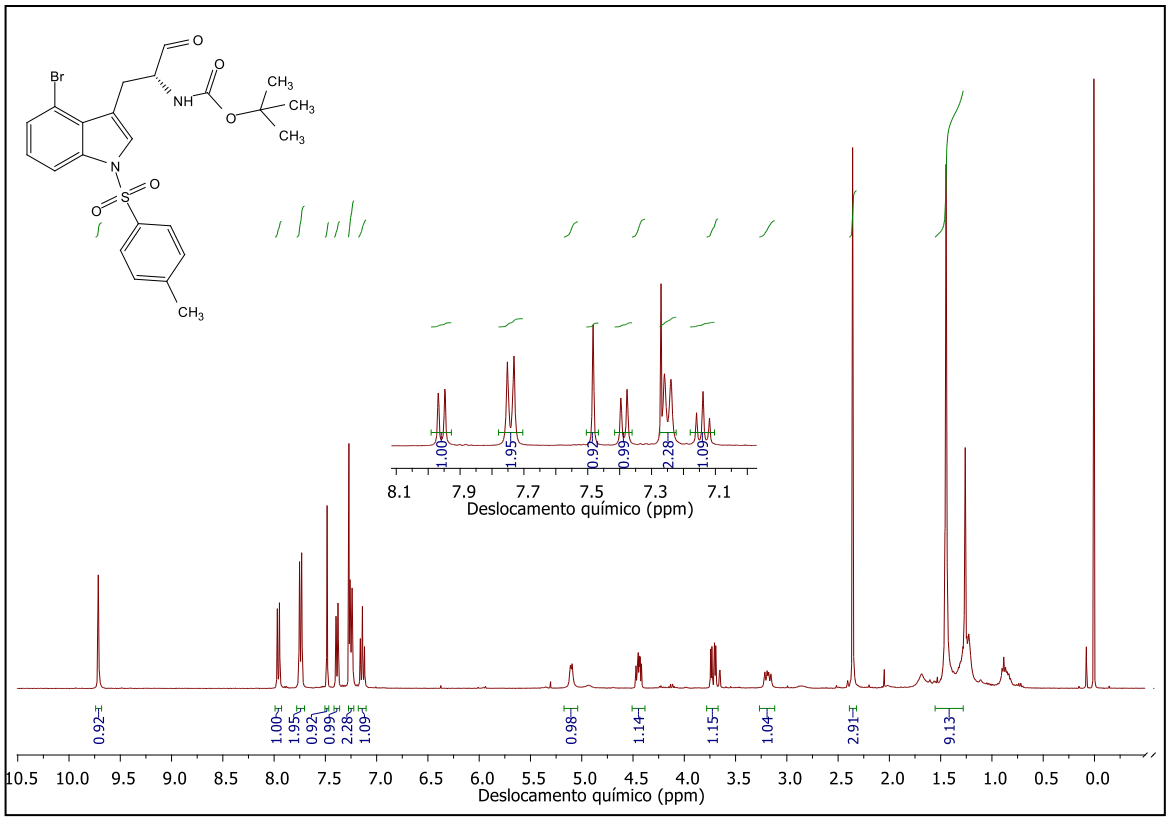
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-hidroxipropan-2-ila) **(34)**.



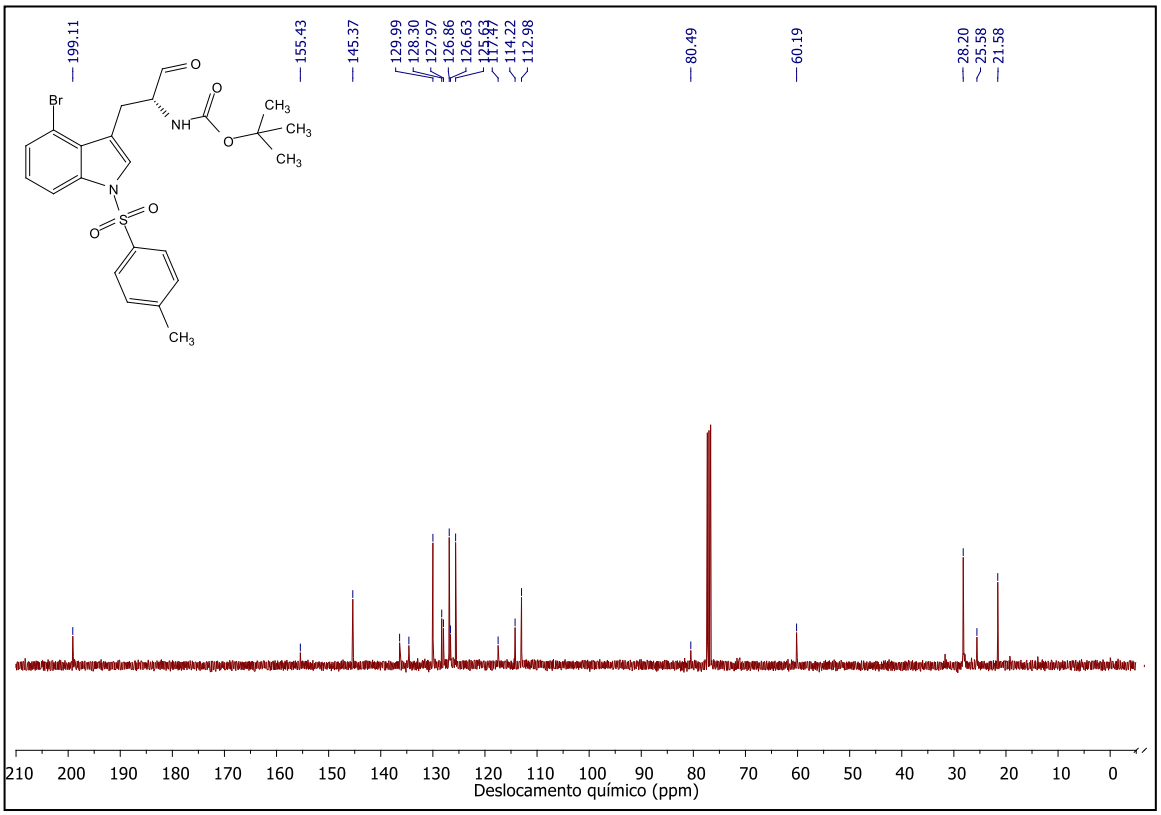
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-hidroxipropan-2-ila) **(34)**.



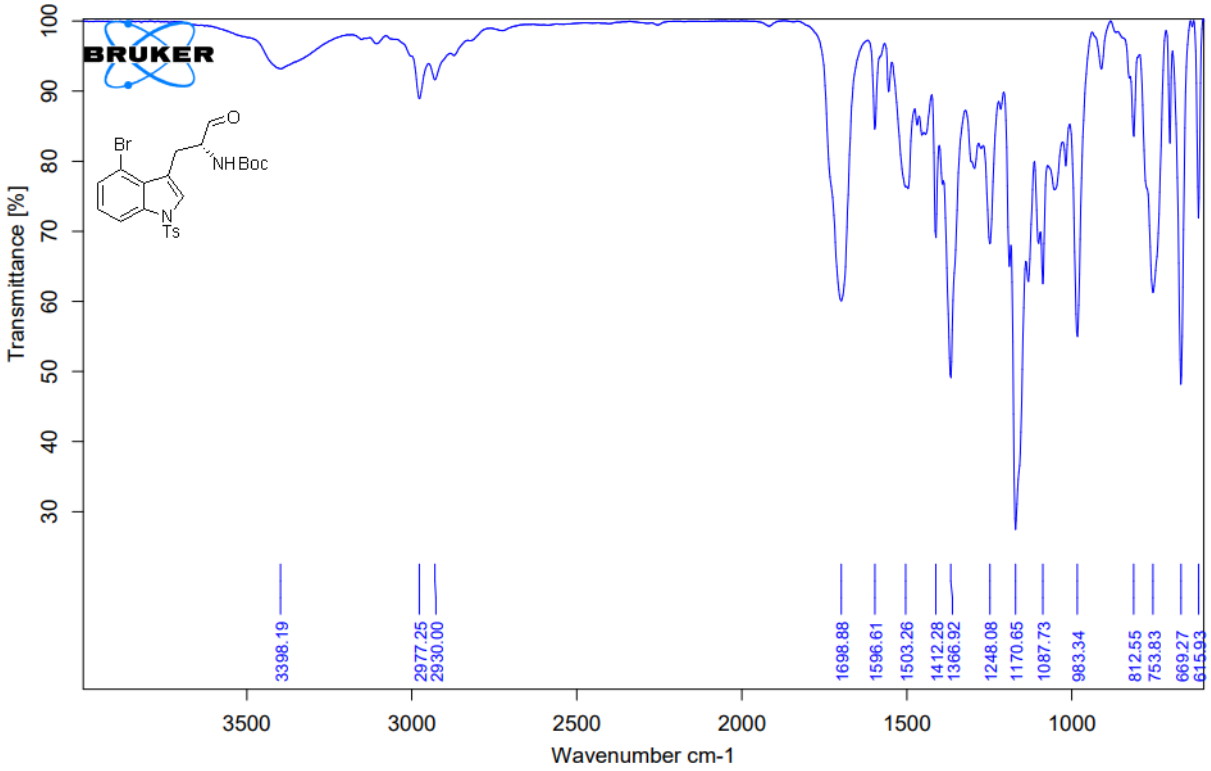
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(1)**.



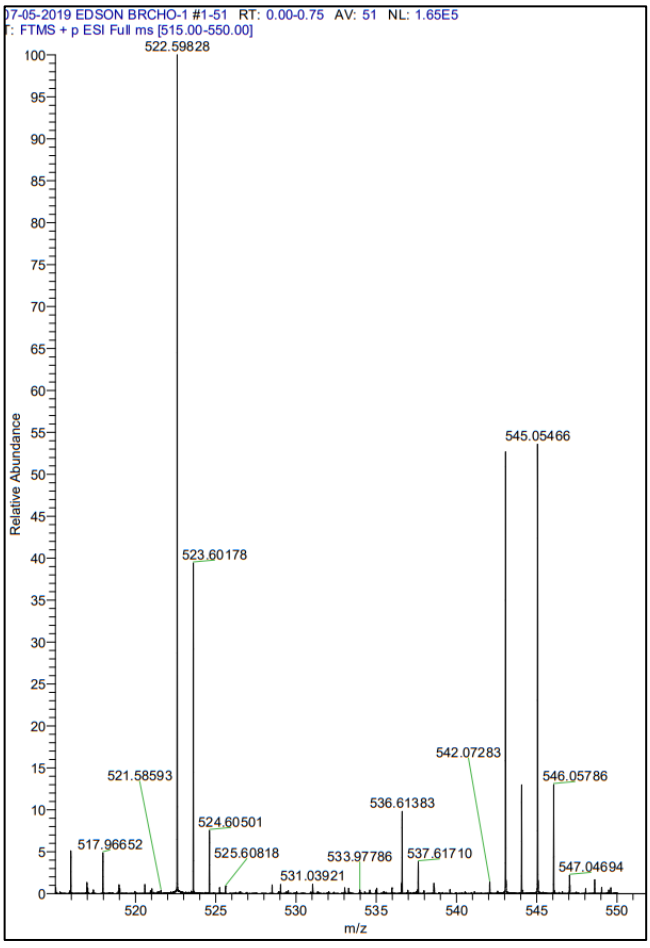
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(1)**.



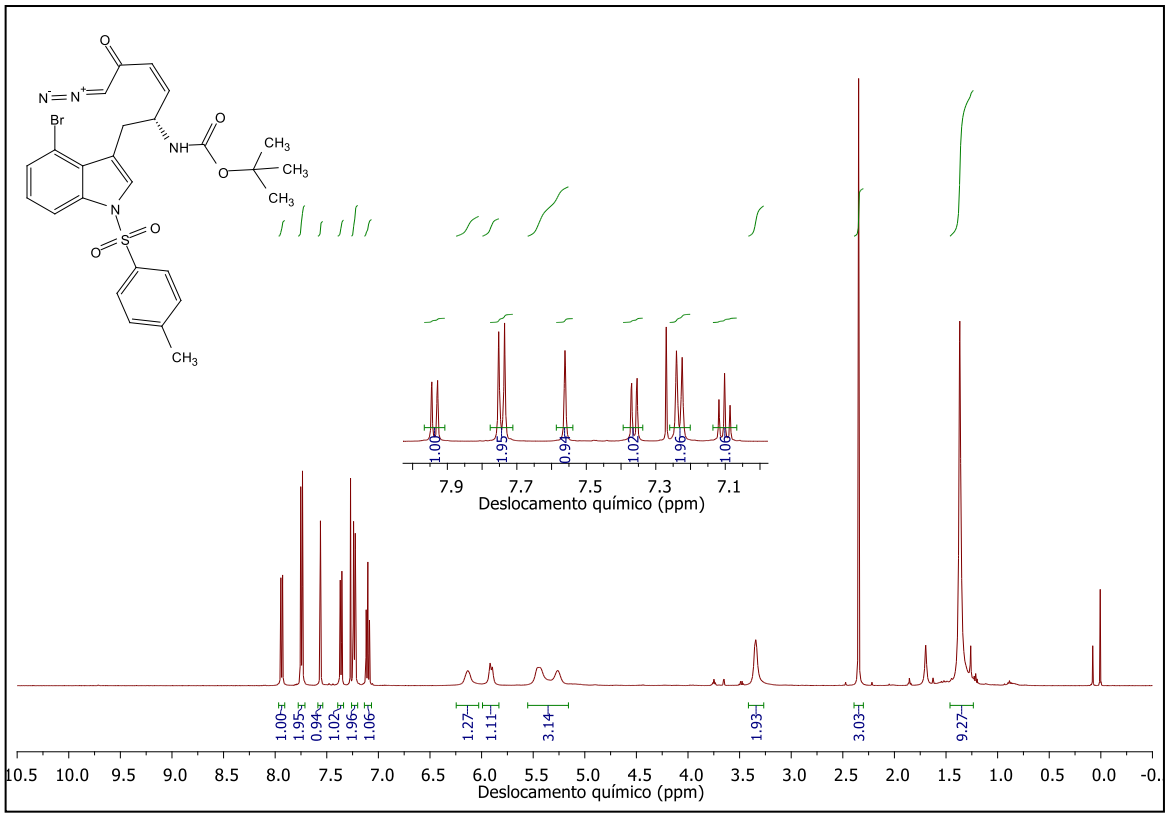
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(1)**.



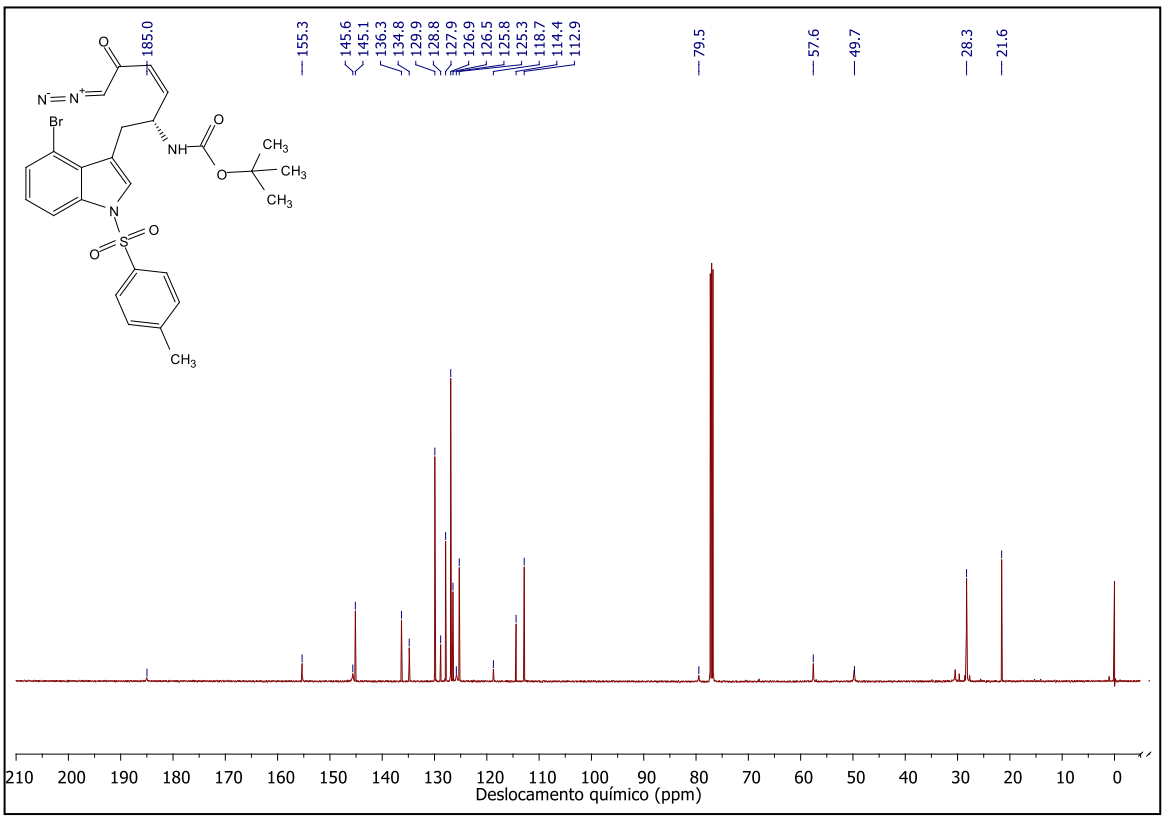
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(1)**.



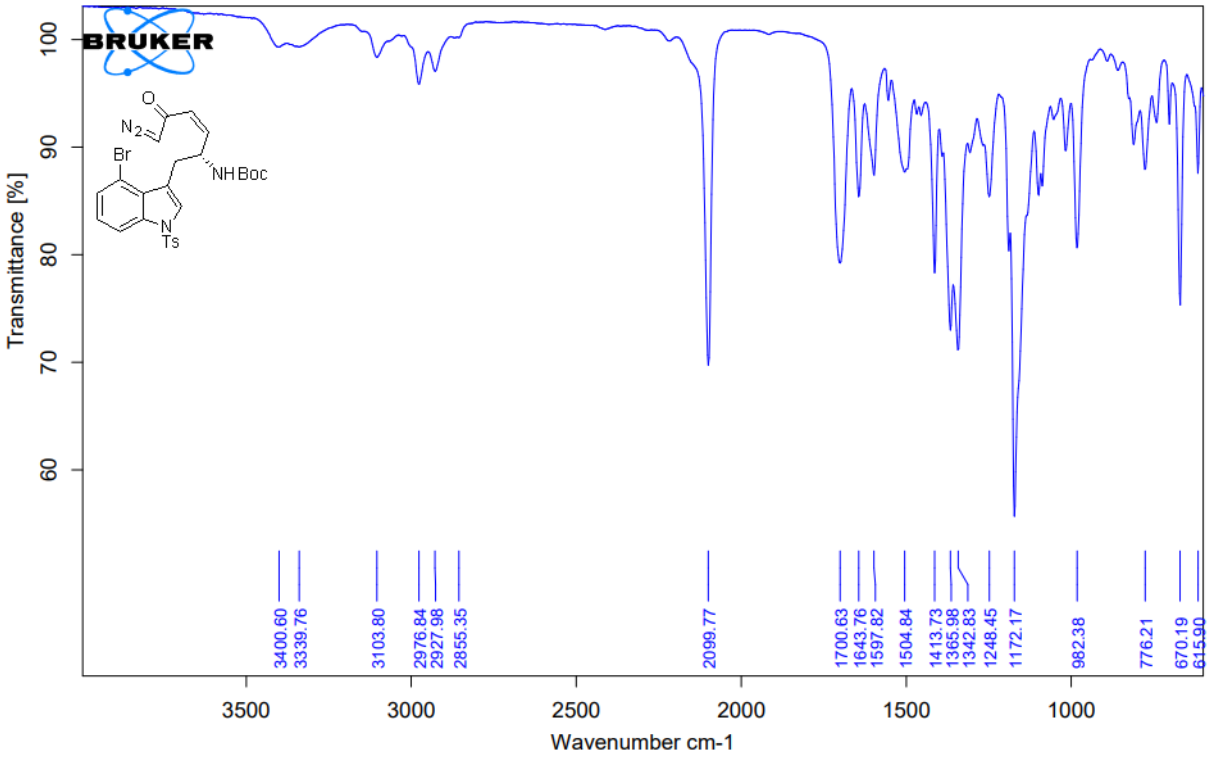
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R,Z)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-ila) **(35)**.



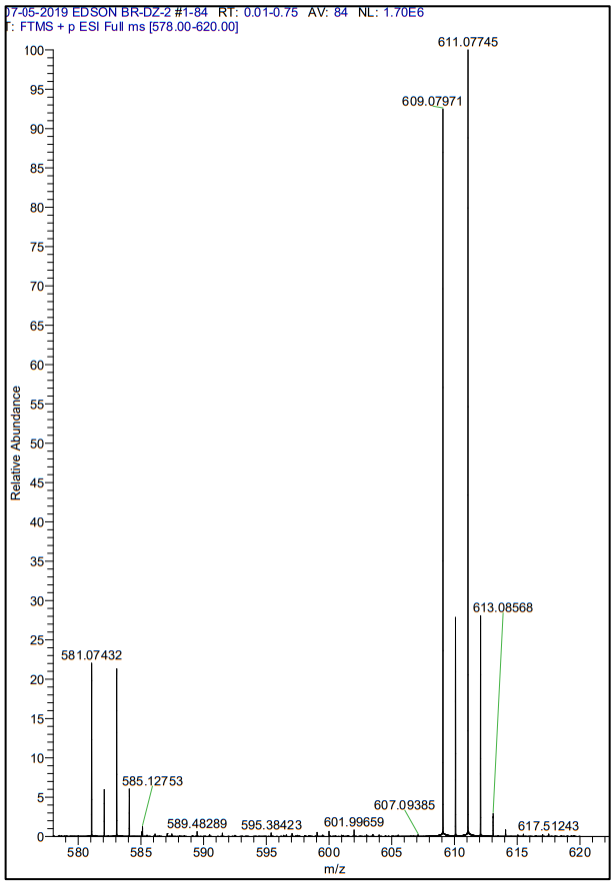
RMN-^{13}C (126 MHz, $CDCl_3$): R,Z)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-ila) **(35)**.



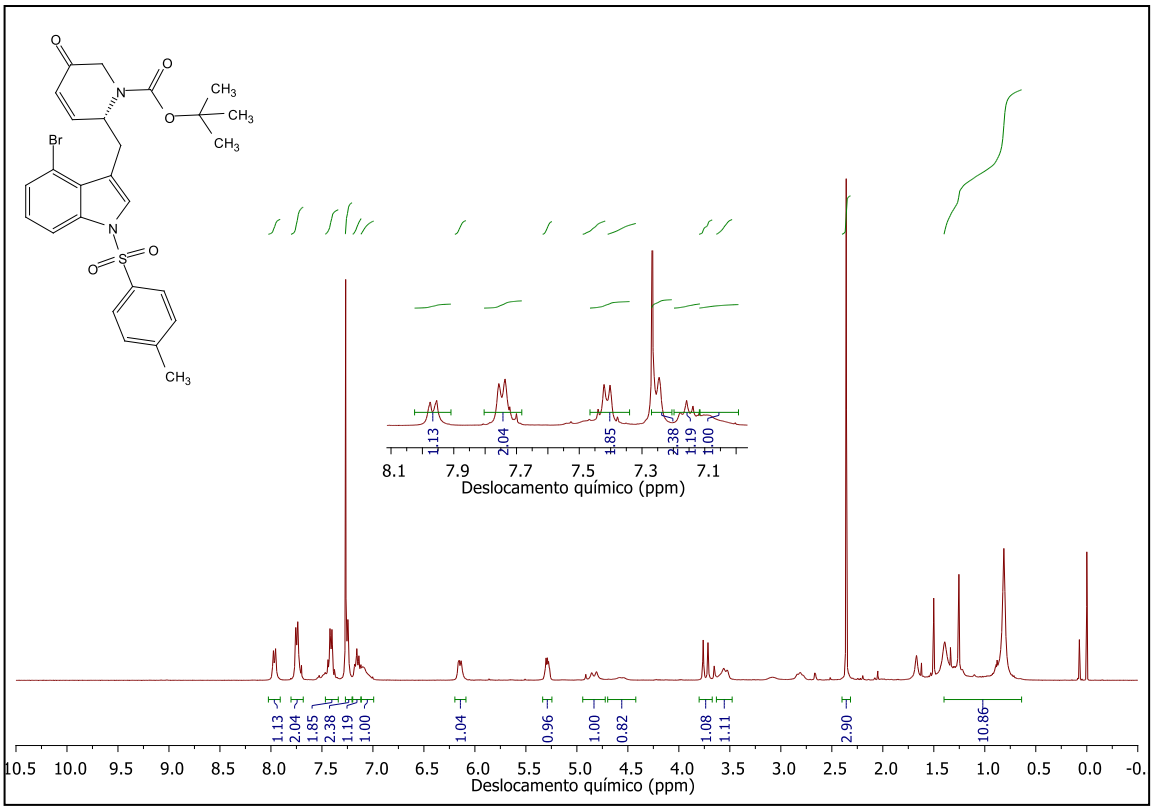
UV: R,Z)-t-butilcarbamate de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-ila) **(35)**.



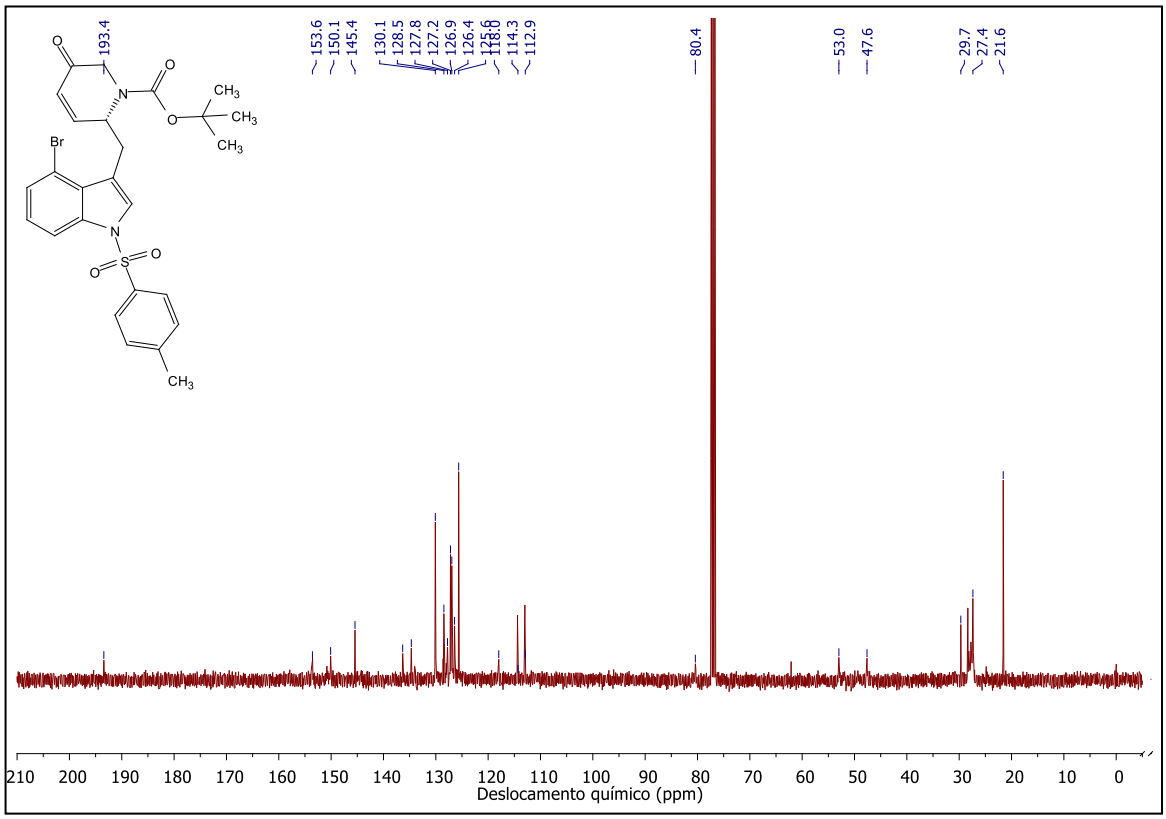
HRMS (ESI-Orbitrap): R,Z)-t-butilcarbamato de (1-(4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)-6-diazo-5-oxohex-3-en-2-ila) **(35)**.



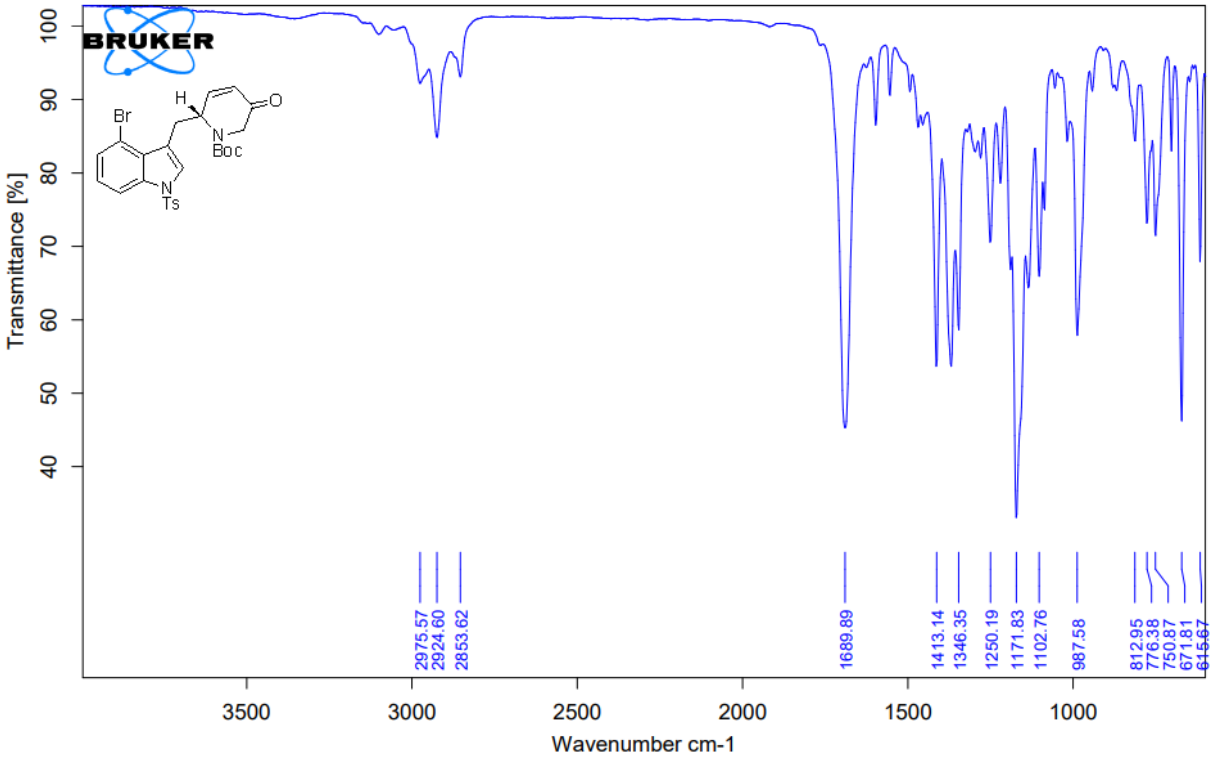
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) **(36)**.



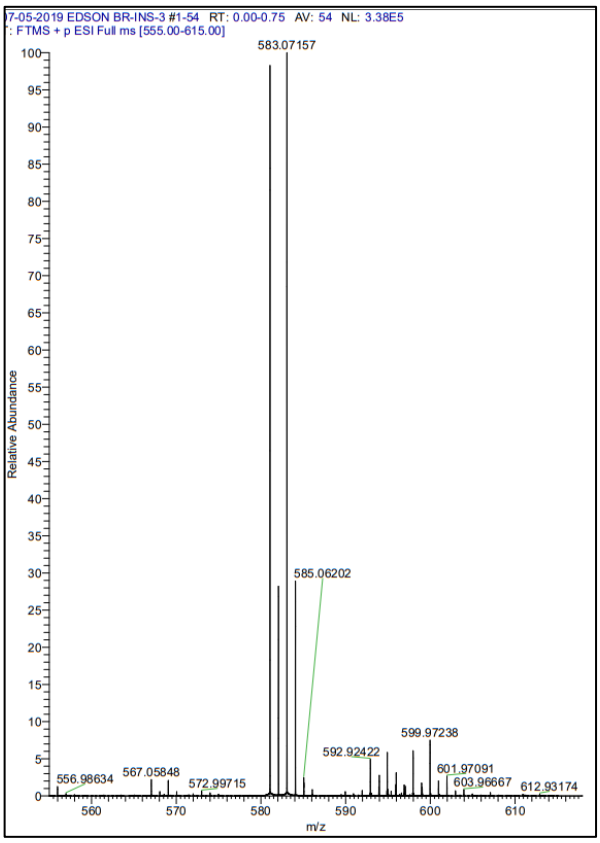
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) **(36)**.



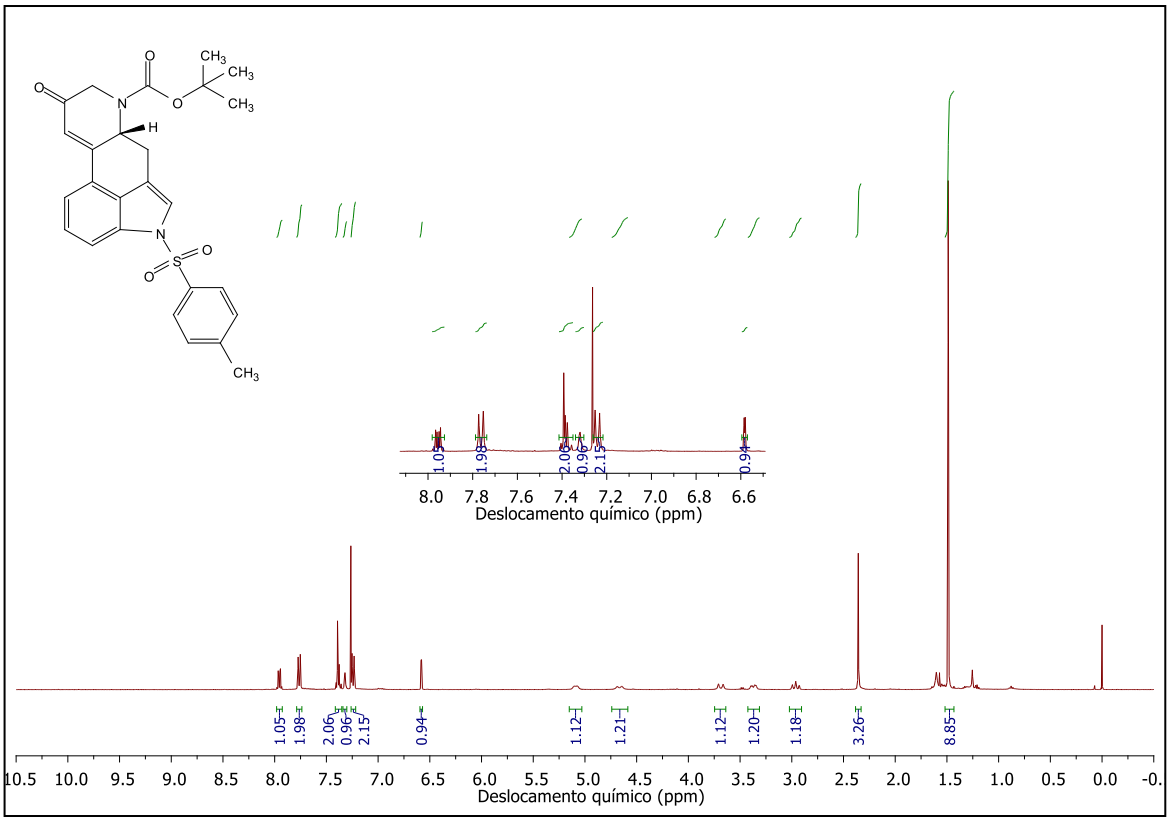
UV: (R)-t-butilcarboxilato de 2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) **(36).**



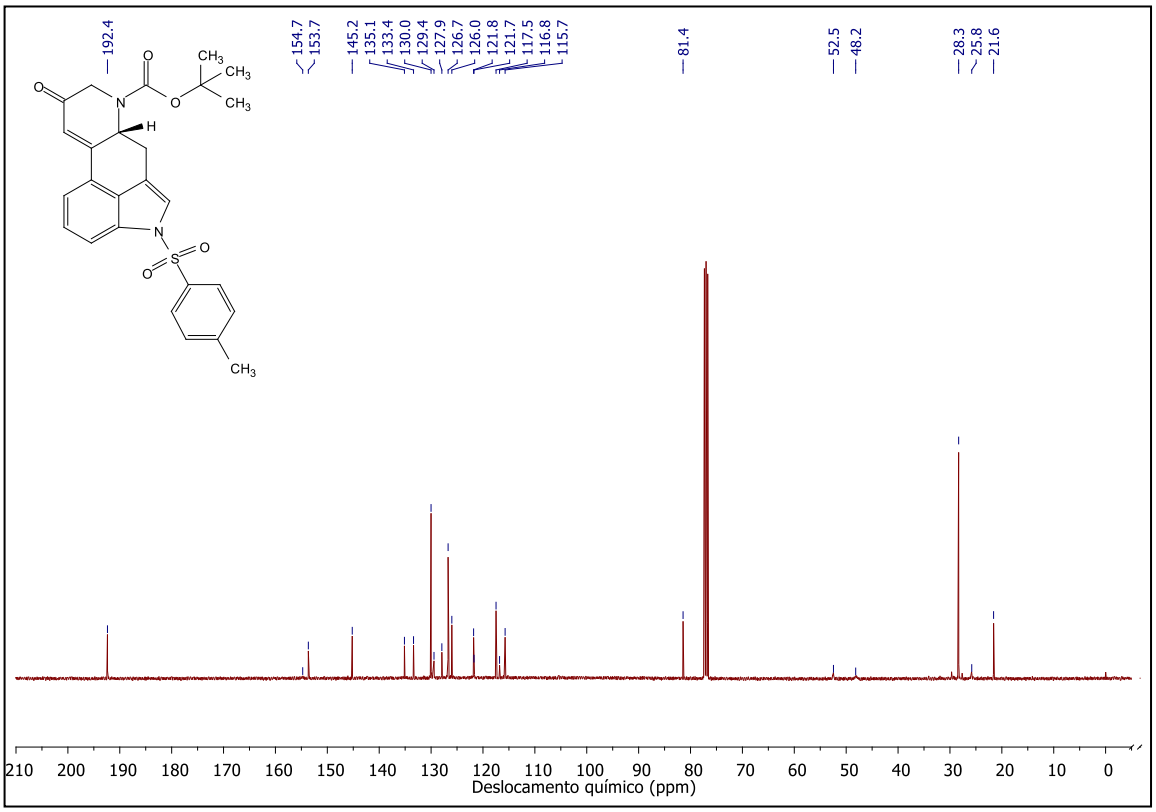
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarboxilato de 2-((4-bromo-1-tosil-1H-indol-3-il)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridina-1(2H) **(36).**



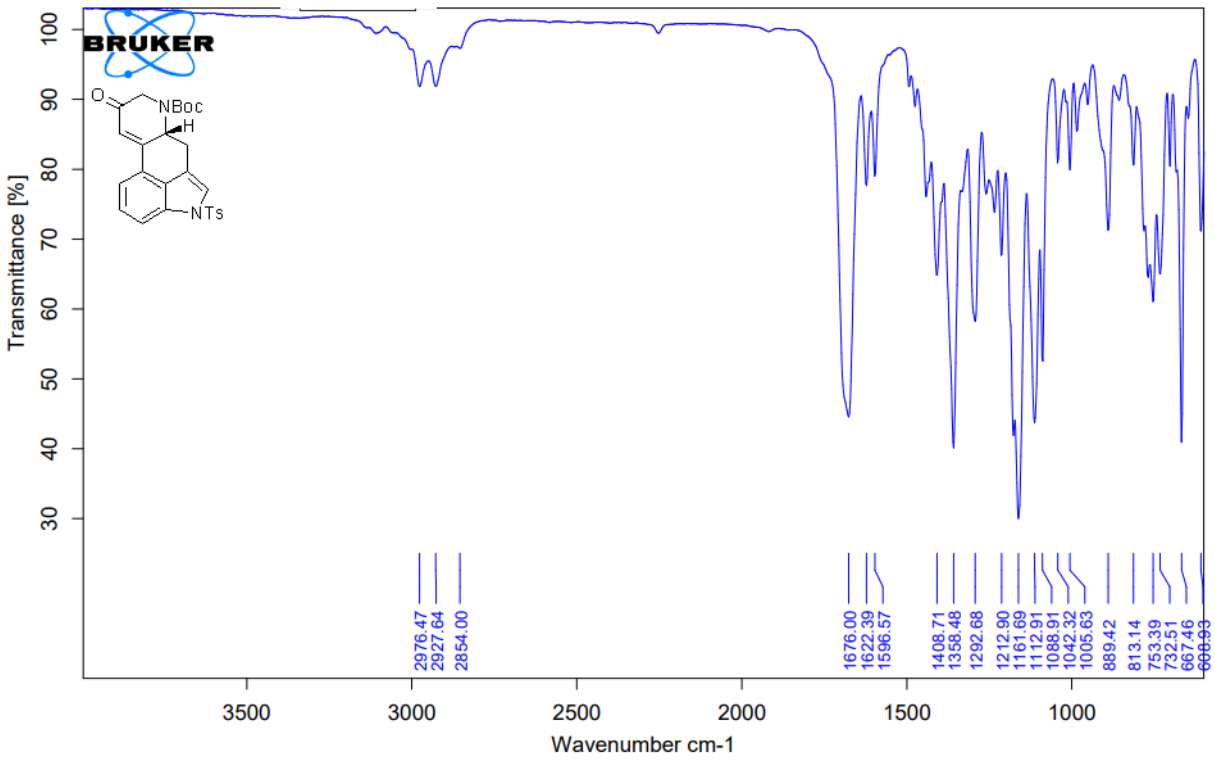
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 9-oxo-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg] quinolina-7(4H) **(37).**



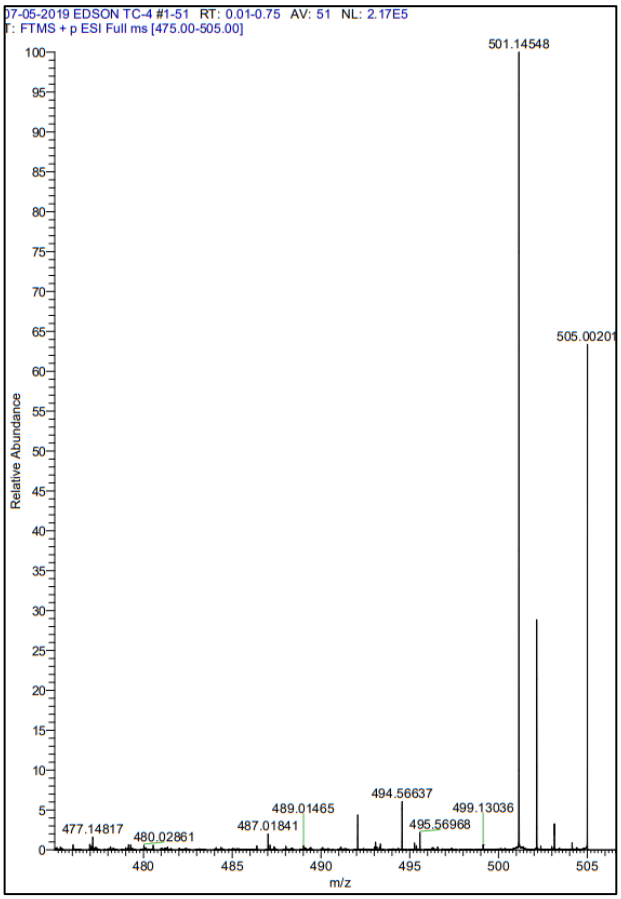
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 9-oxo-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg] quinolina-7(4H) **(37).**



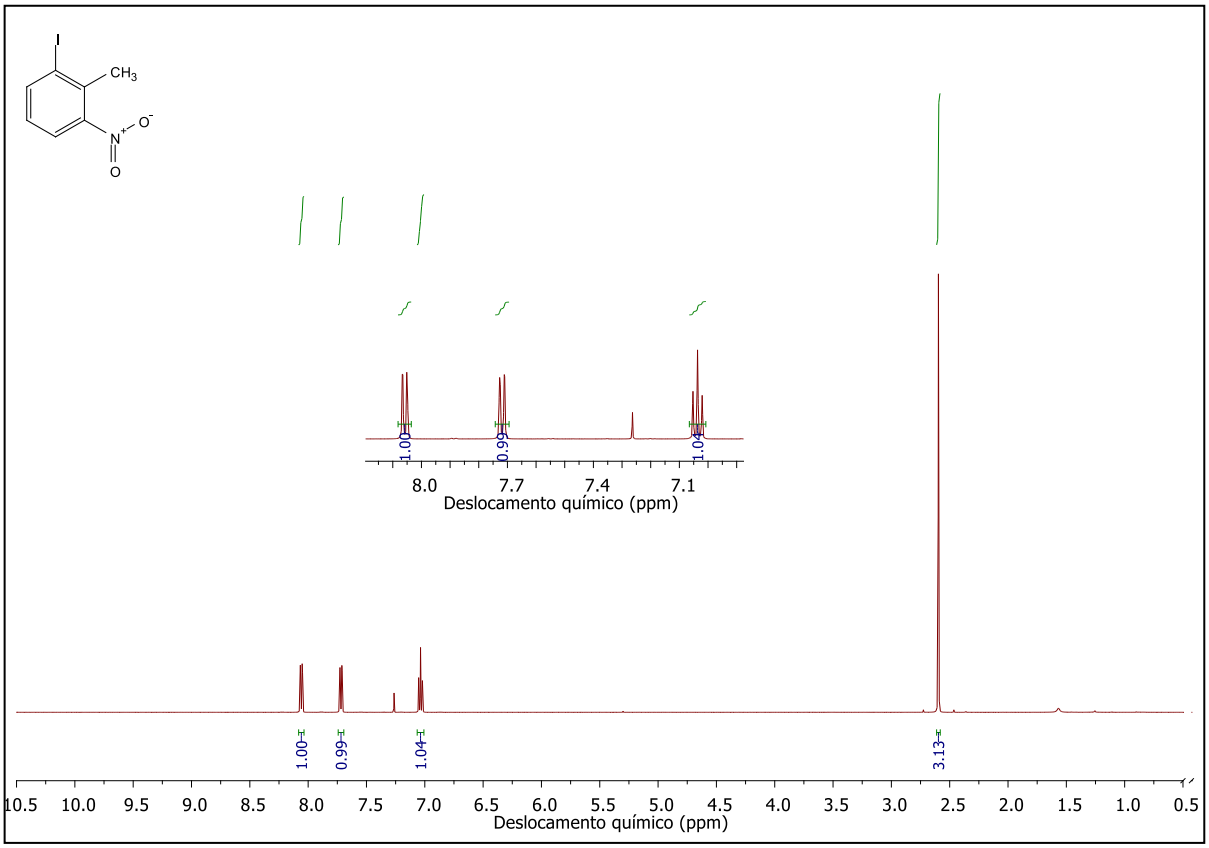
UV: (R)-t-butilcarboxilato de 9-oxo-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg] quinolina-7(4H) **(37).**



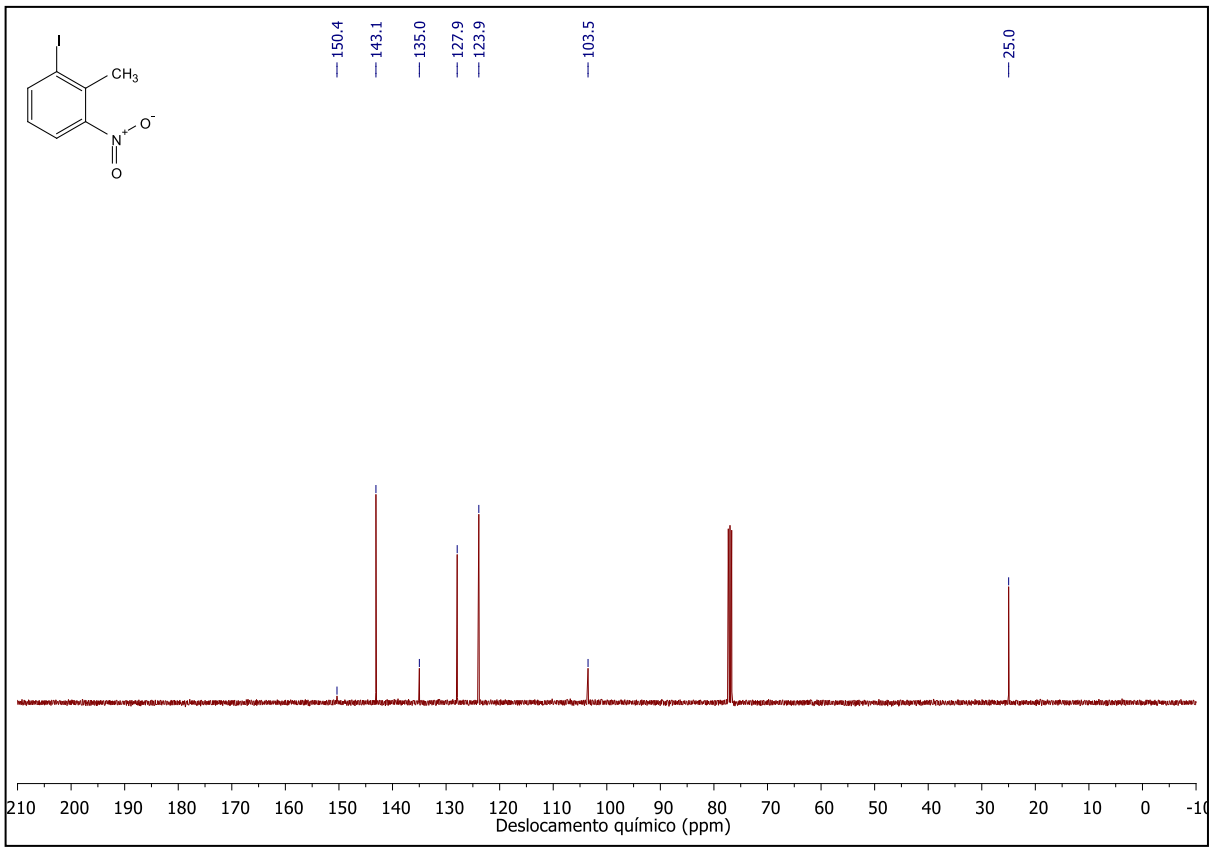
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarboxilato de 9-oxo-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg] quinolina-7(4H) **(37).**



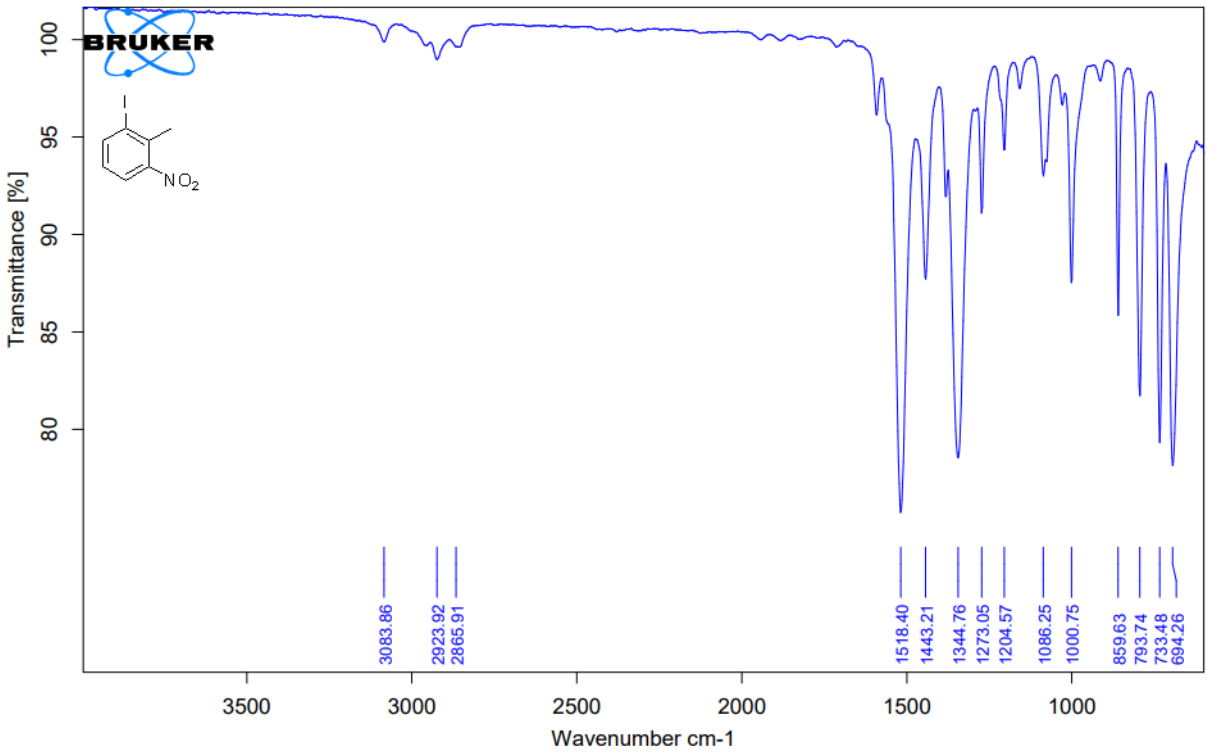
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): 1-iodo-2-metil-3-nitrobenceno **(38)**.



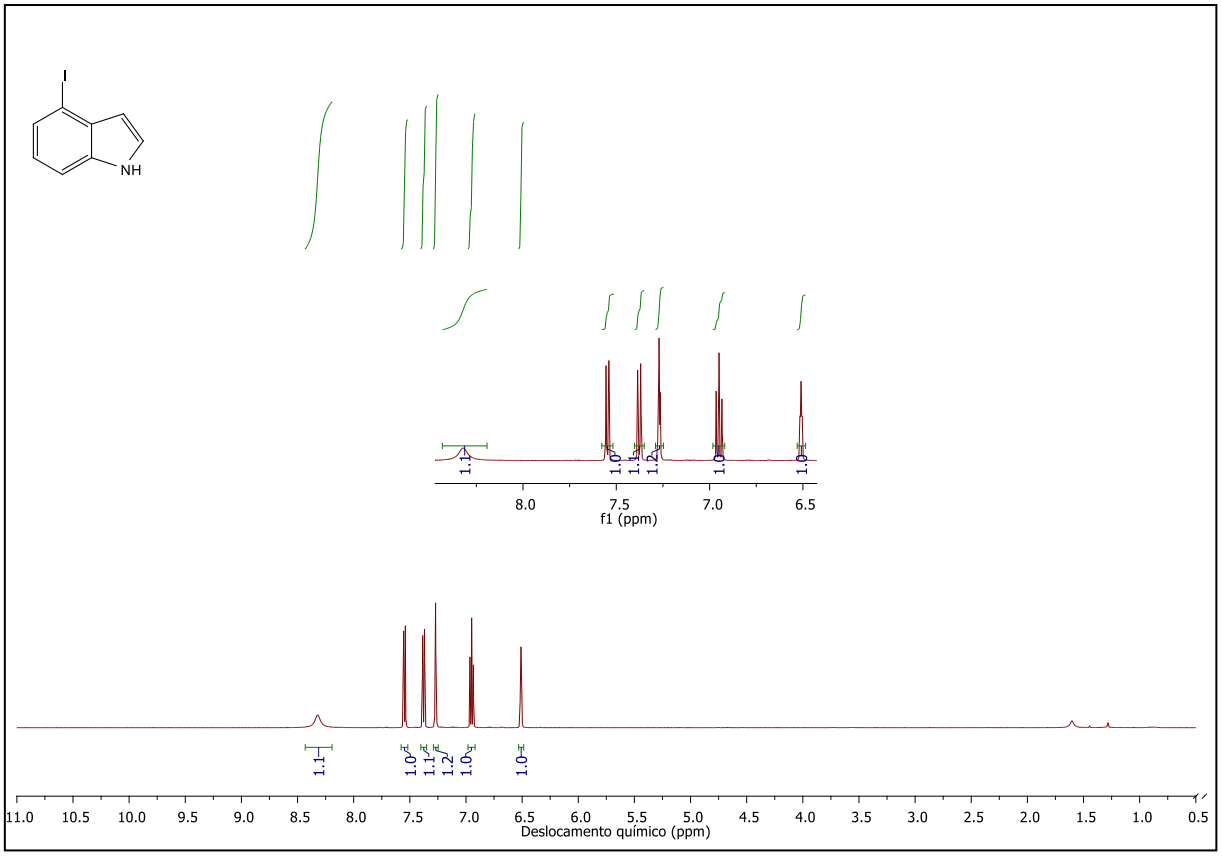
RMN-^{1}H (106 MHz, $CDCl_3$): 1-iodo-2-metil-3-nitrobenceno **(38)**.



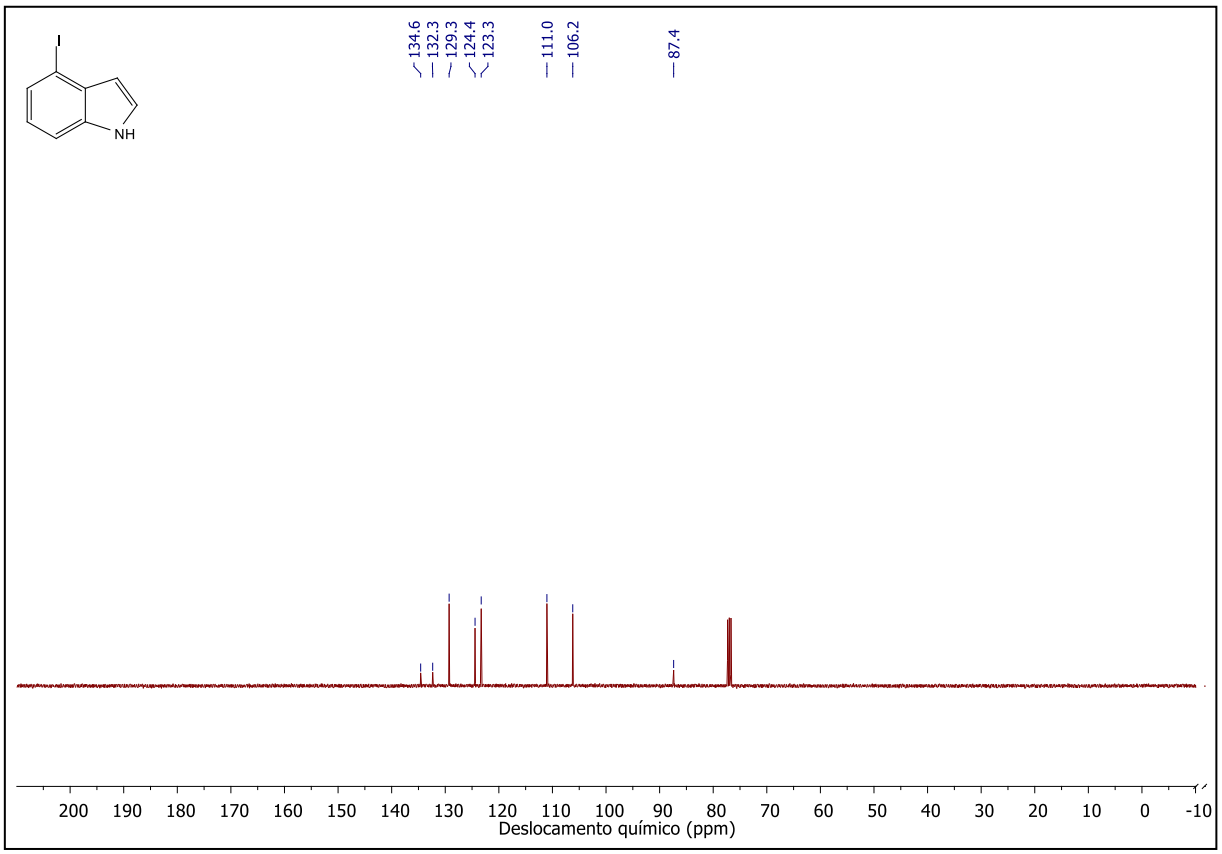
UV: 1-iodo-2-metil-3-nitrobenceno **(38)**.



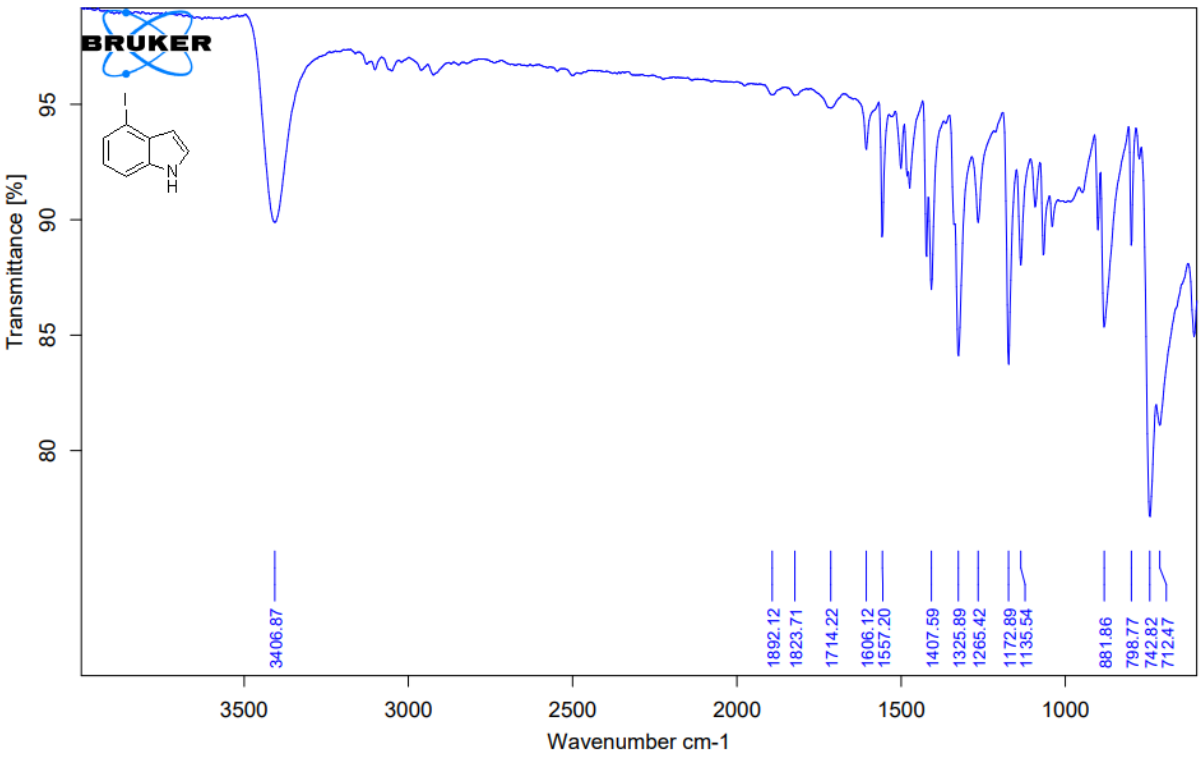
RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$):4-iodo-1H-indole **(40).**



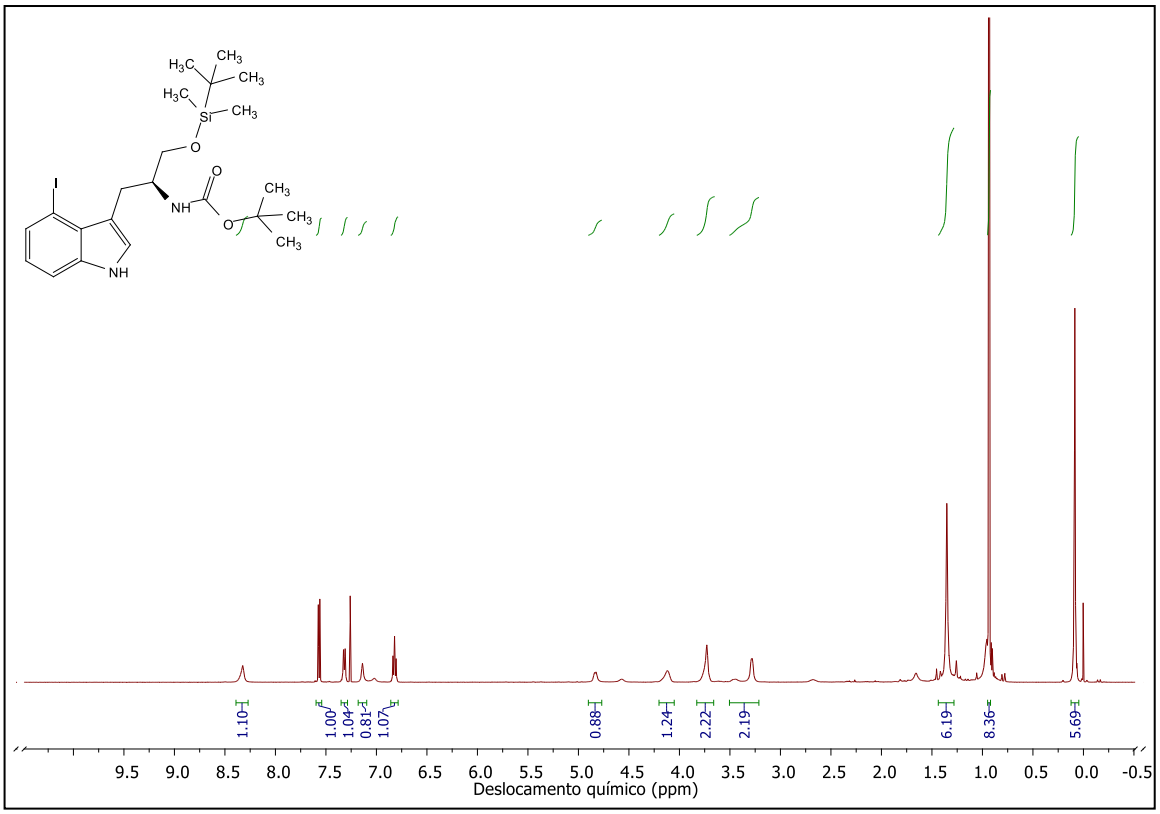
RMN-^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$):4-iodo-1H-indole **(40).**



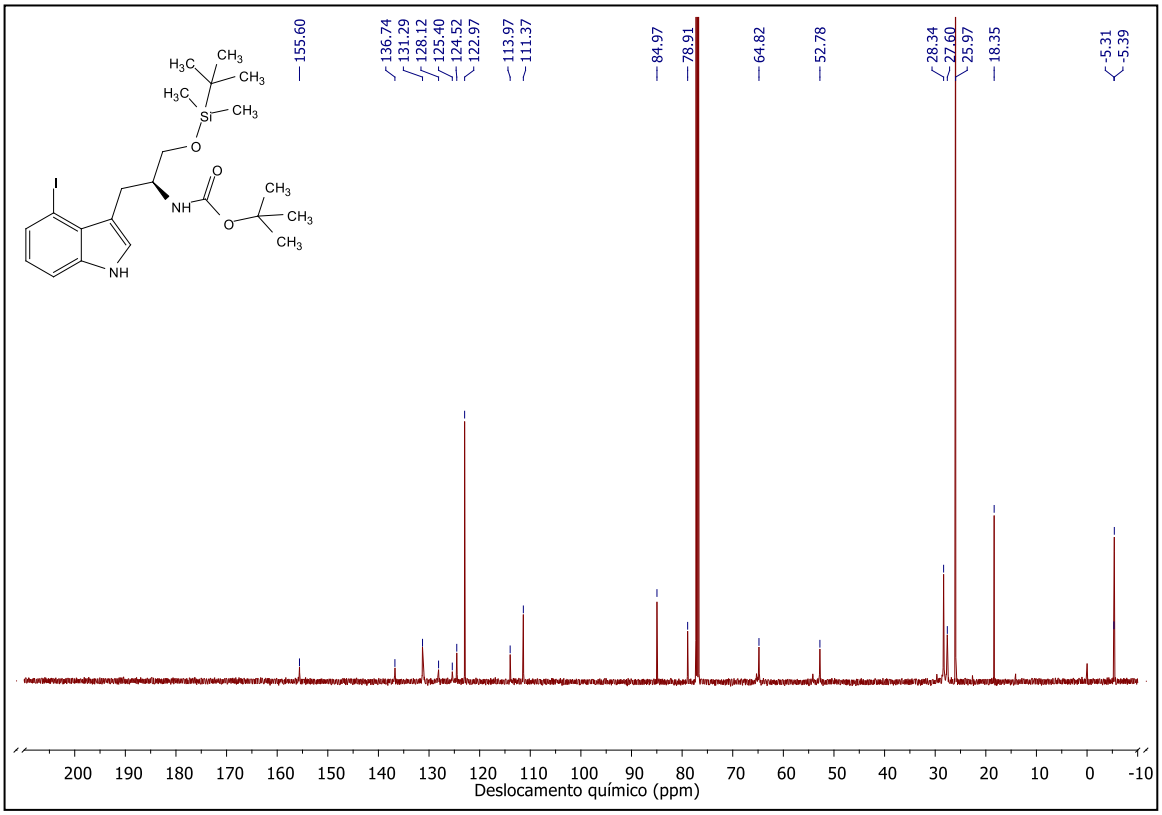
UV:4-iodo-1H-indole **(40).**



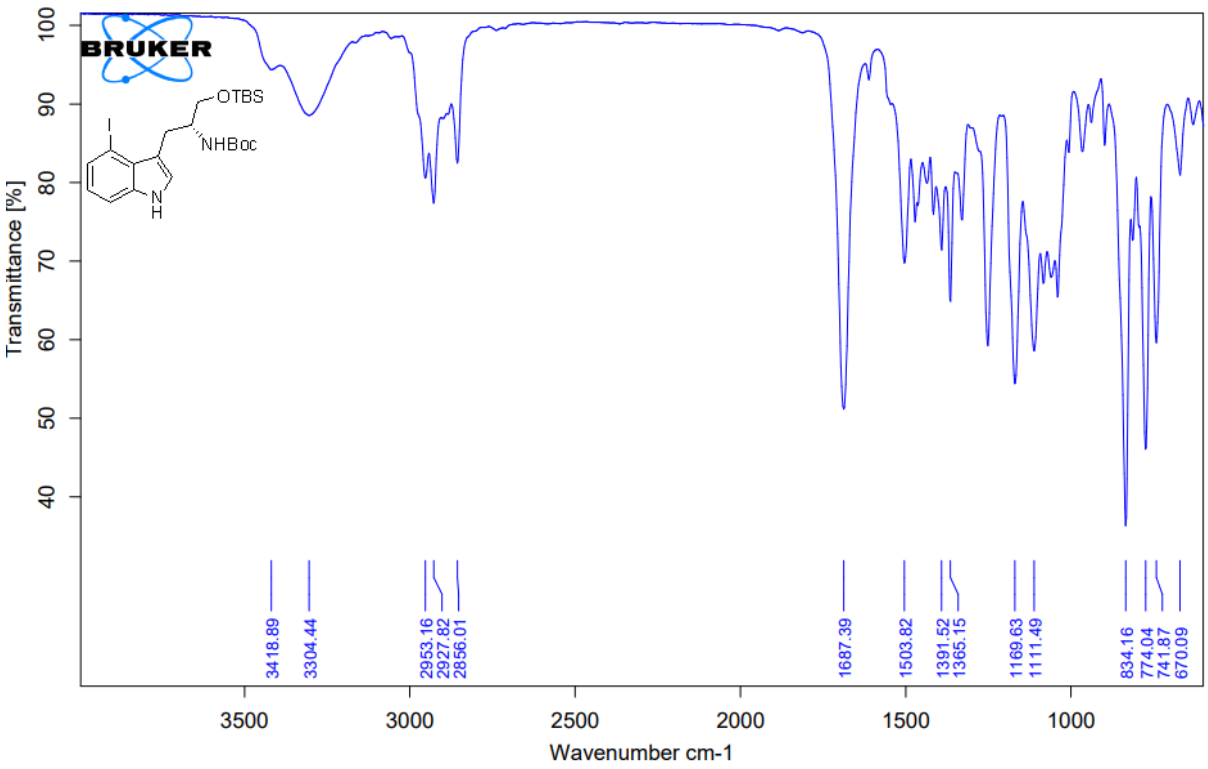
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(41)**.



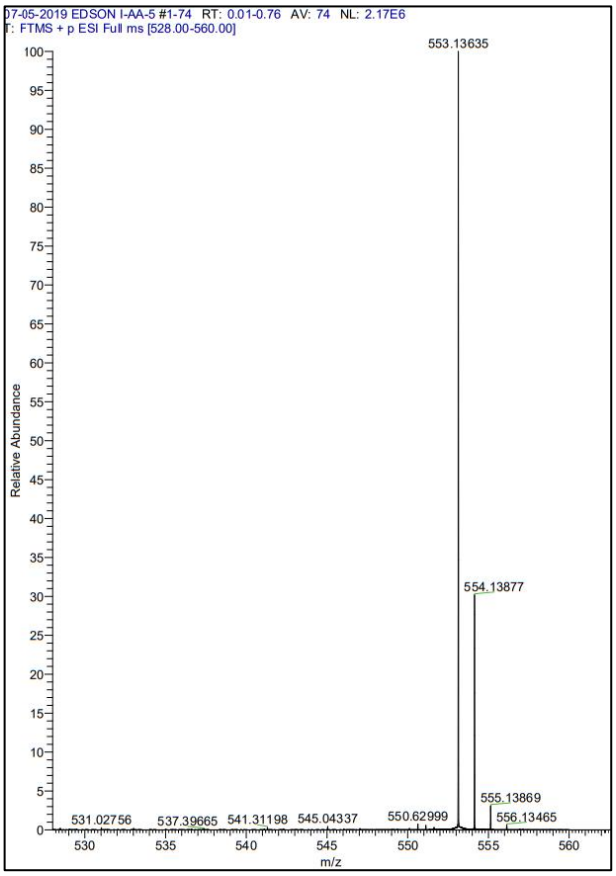
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(41)**.



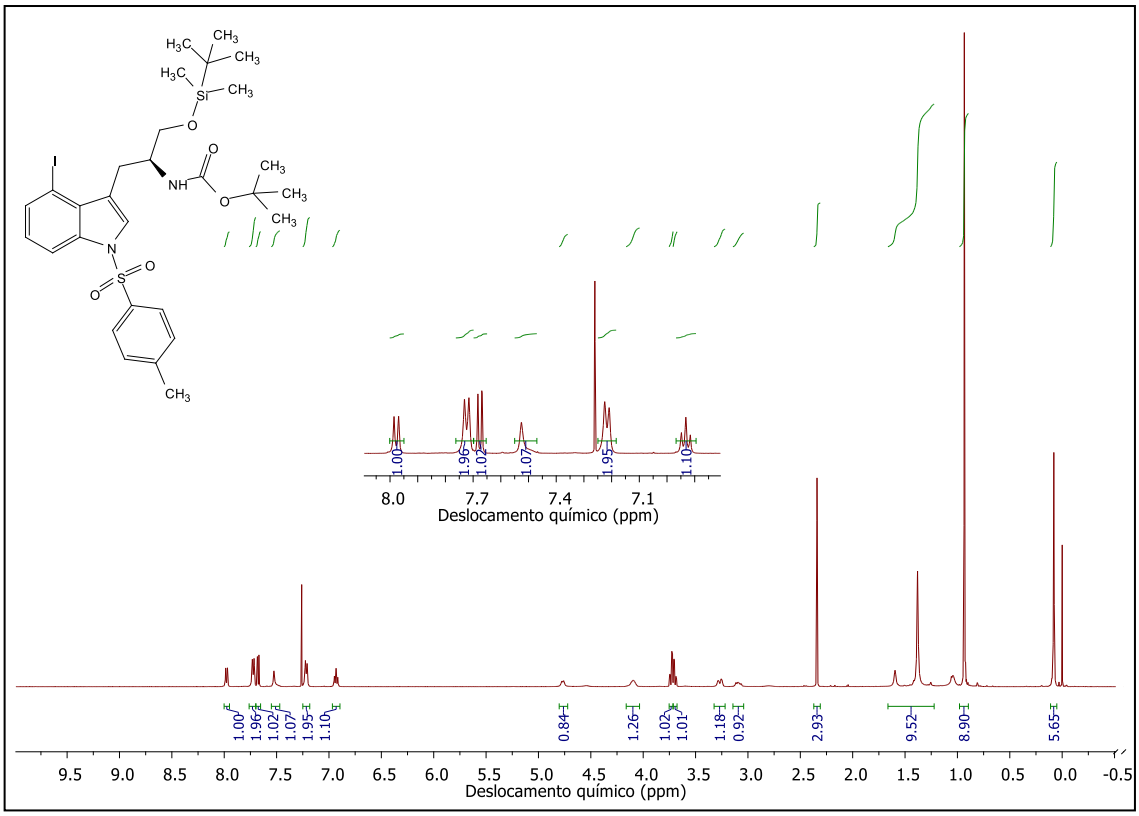
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(41)**.



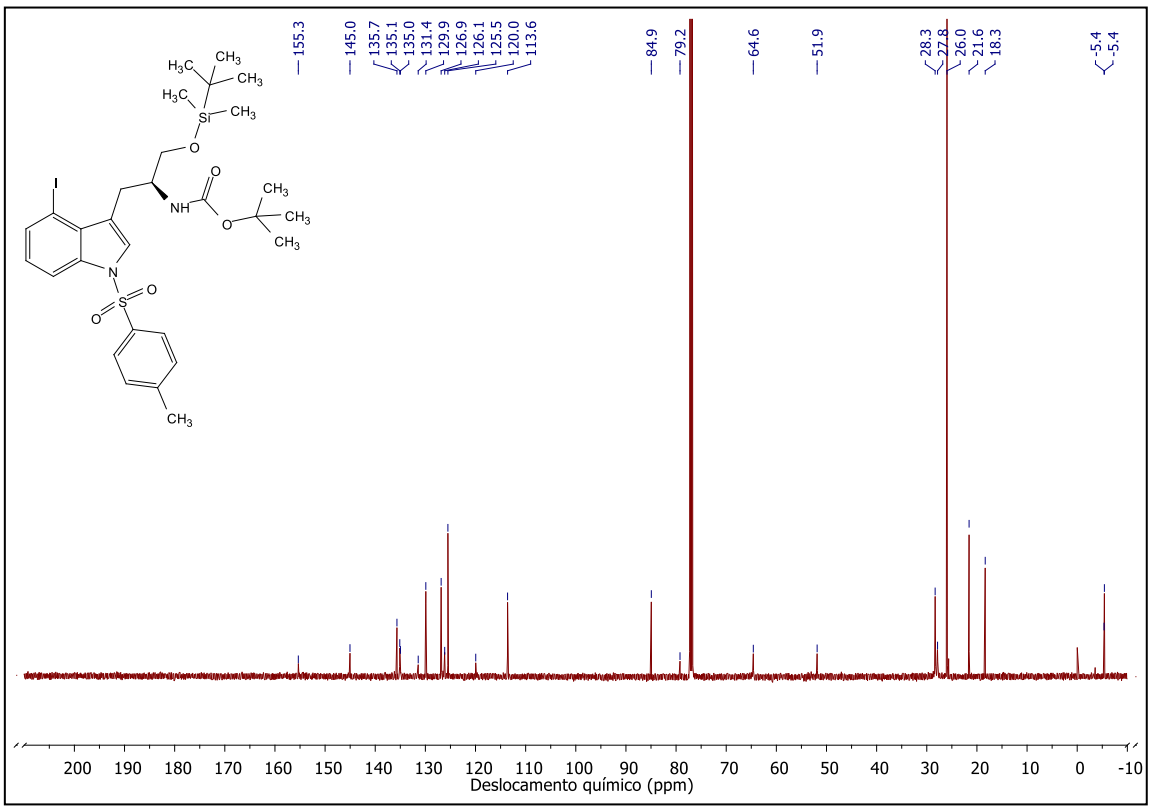
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(41)**.



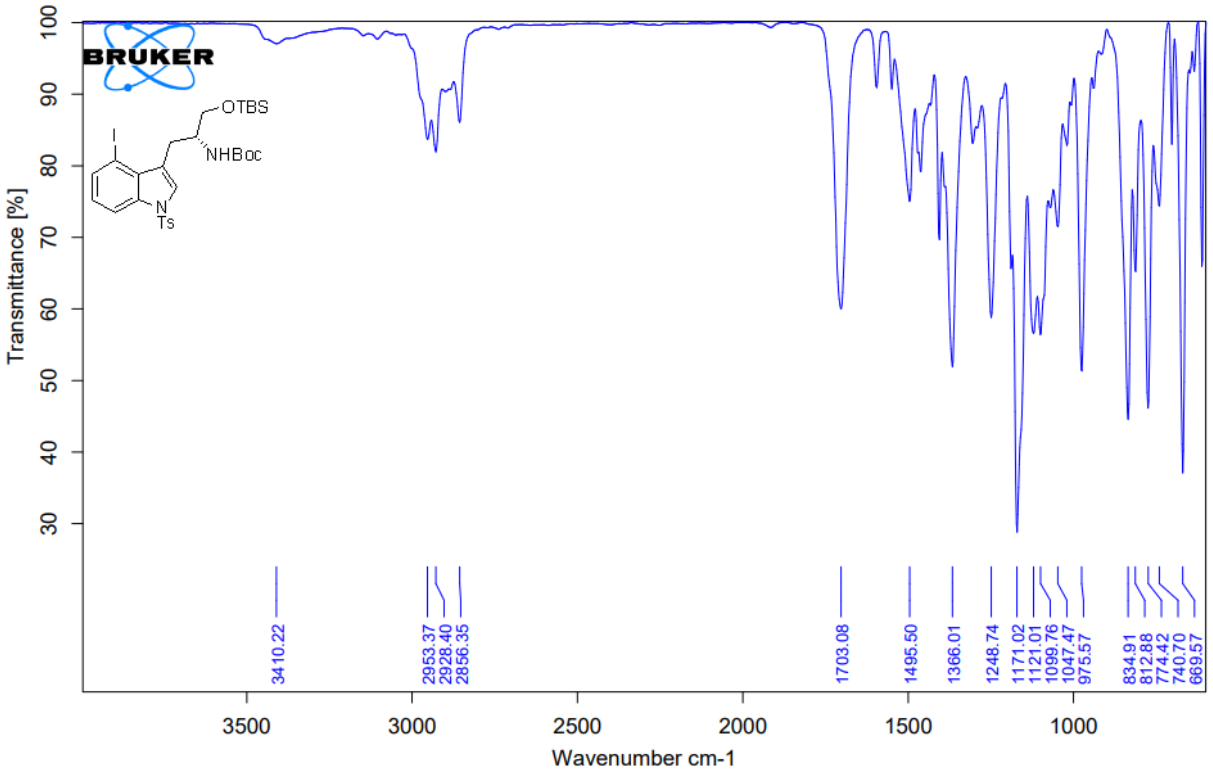
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butIlcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(42)**



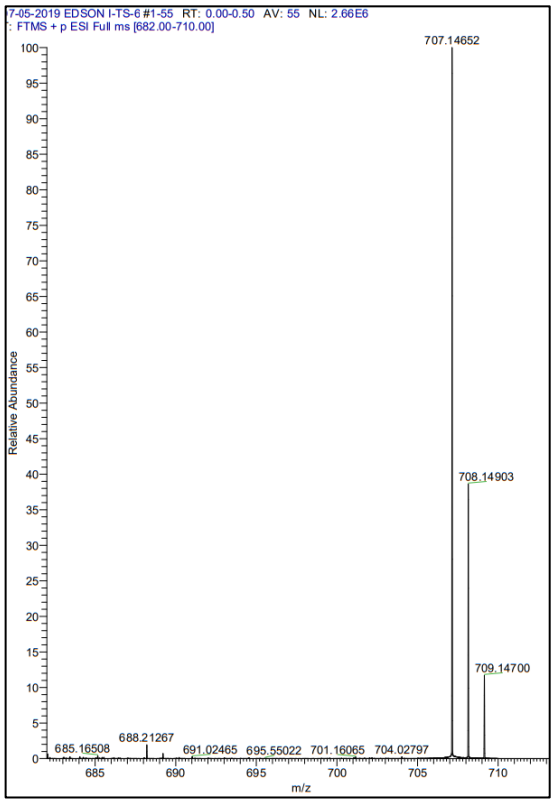
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butIlcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(42)**



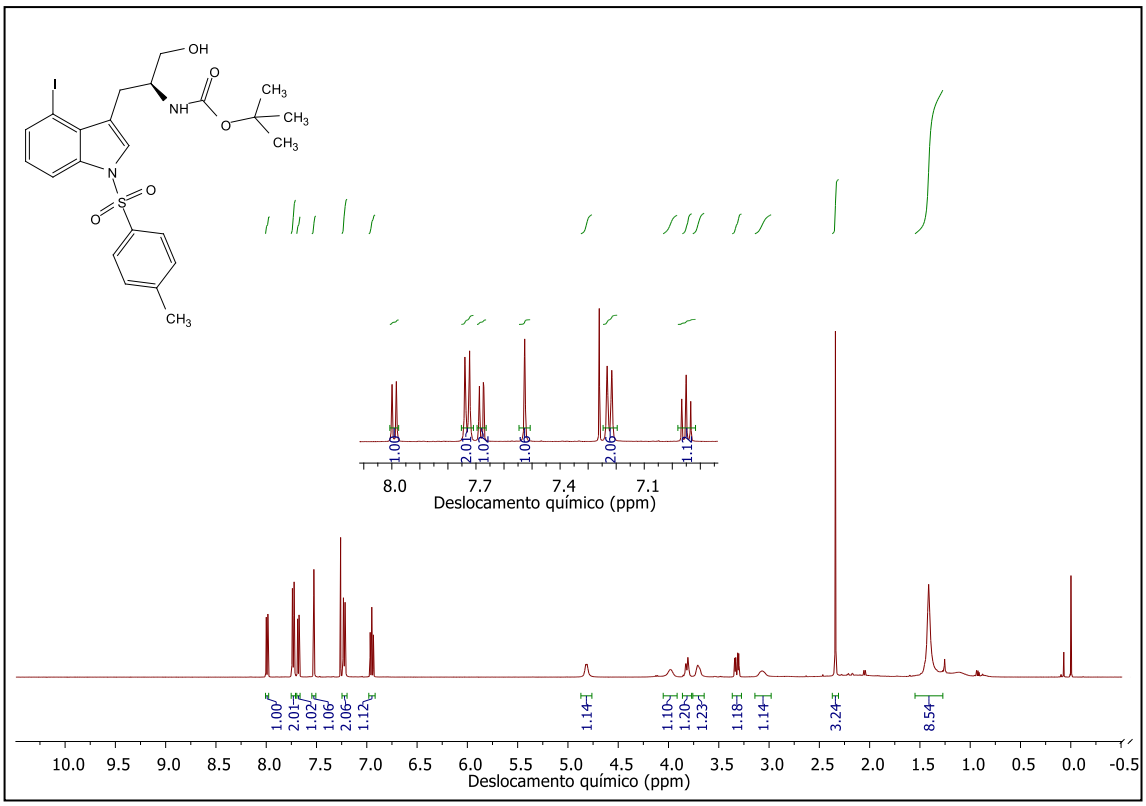
UV: (R)-t-butIlcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(42)**



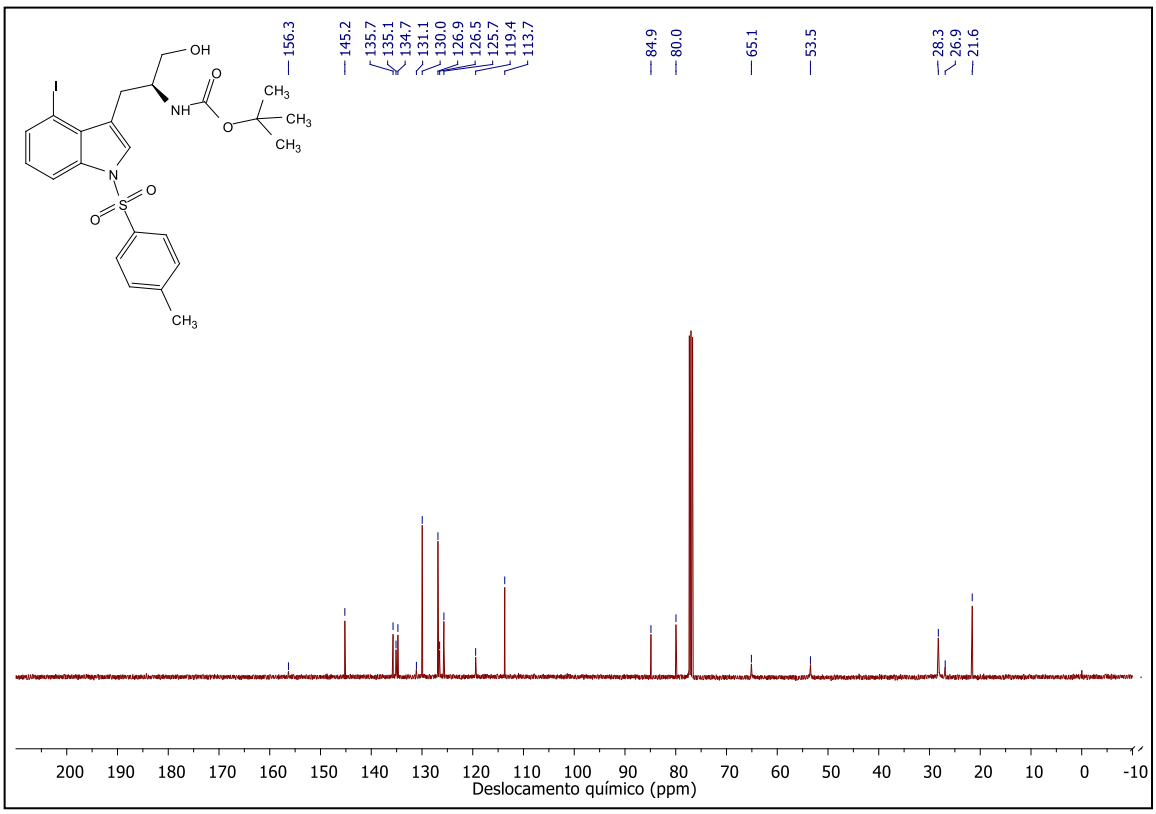
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarbamato de (1-((t-butildimetilsilil)oxi)-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(42).**



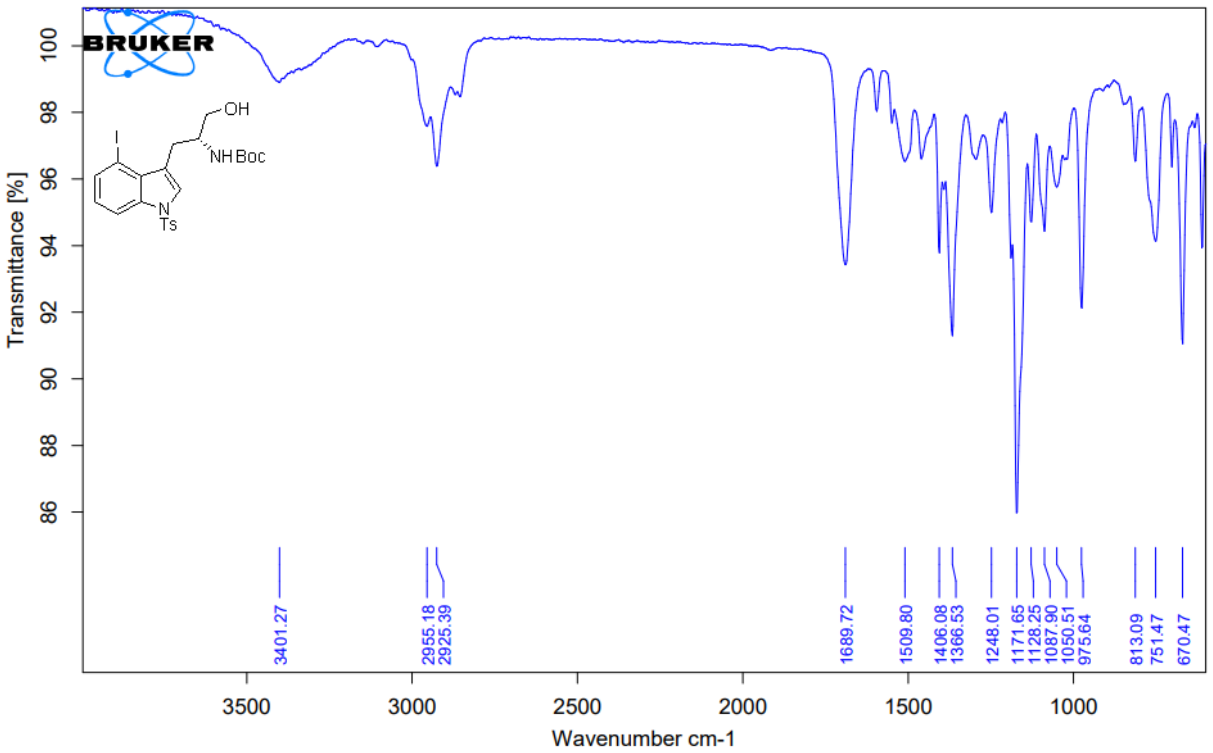
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-hidroxi-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(43).**



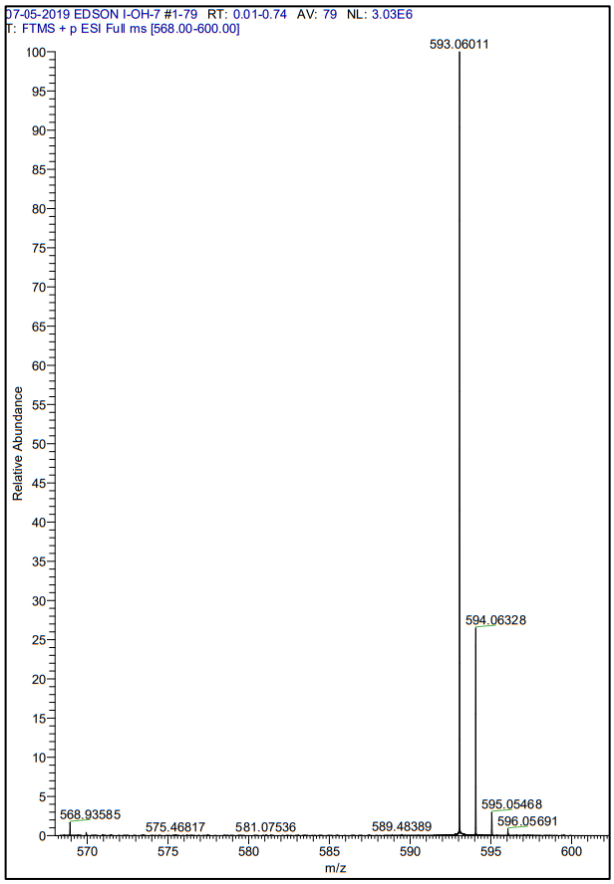
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): R)-t-butilcarbamato de (1-hidroxi-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(43).**



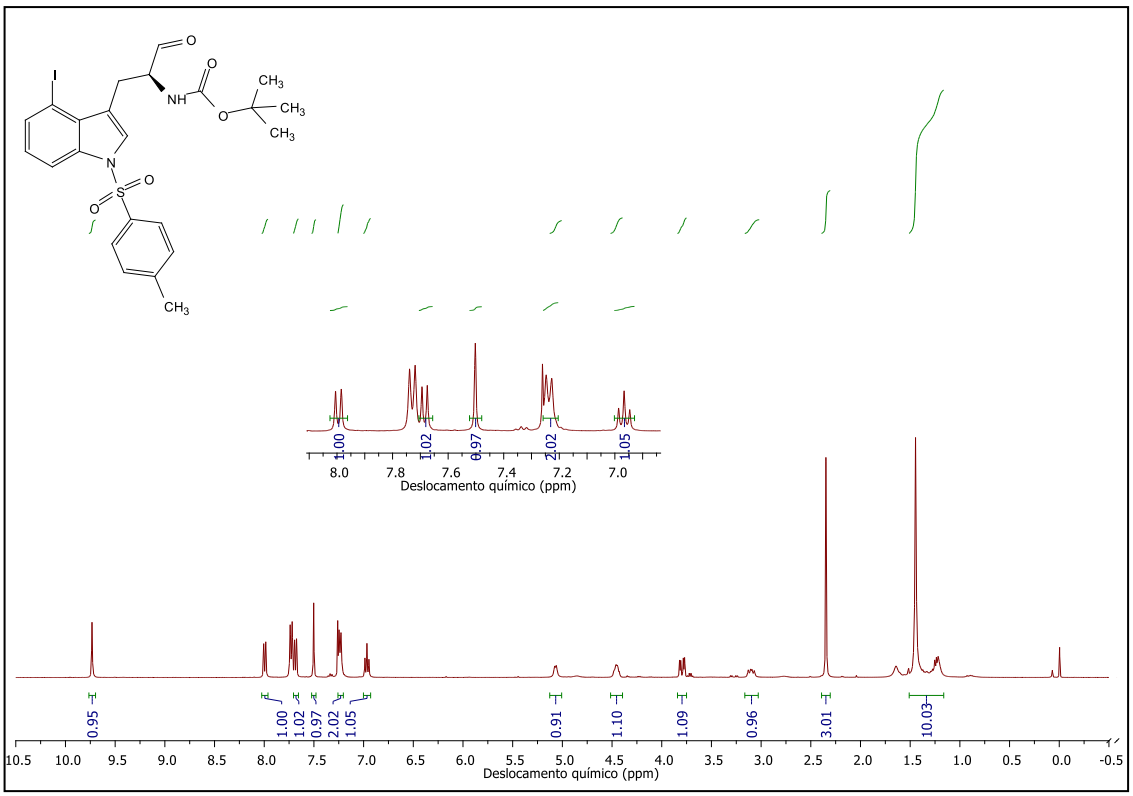
UV: R)-t-butilcarbamato de (1-hidroxi-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(43).**



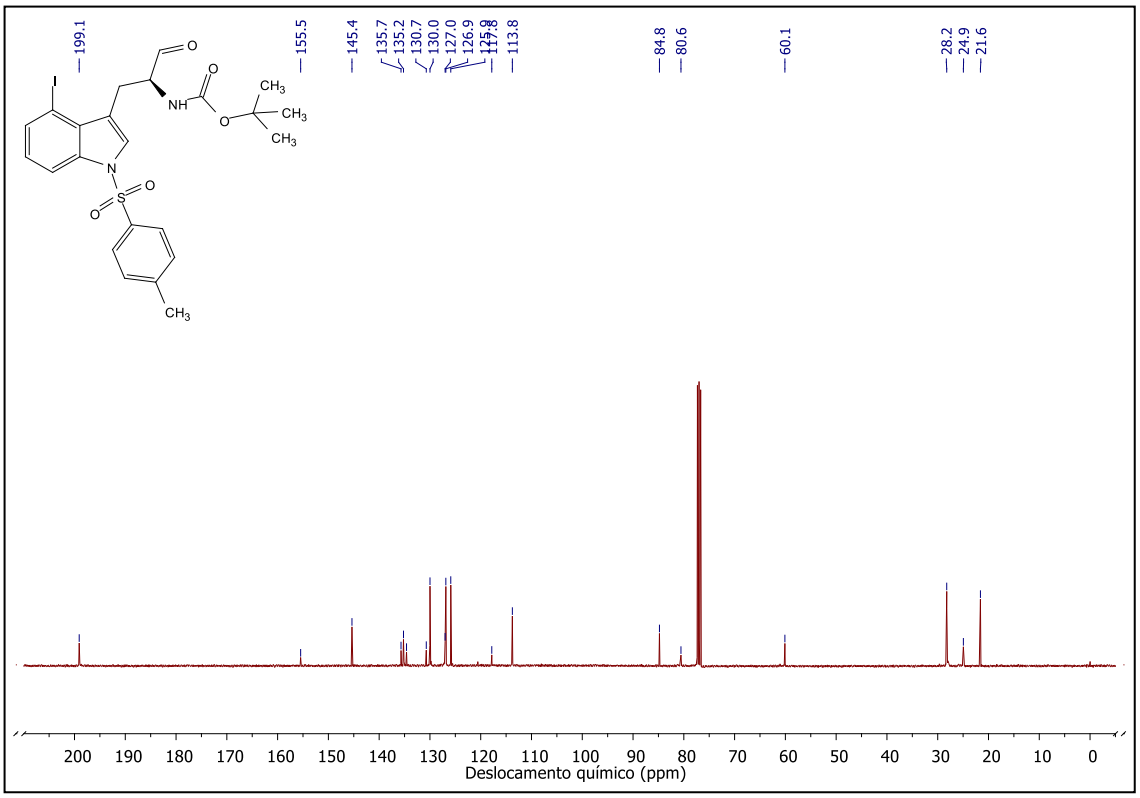
HRMS (ESI-Orbitrap): R)-t-butilcarbamato de (1-hidroxi-3-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)propan-2-ila) **(43).**



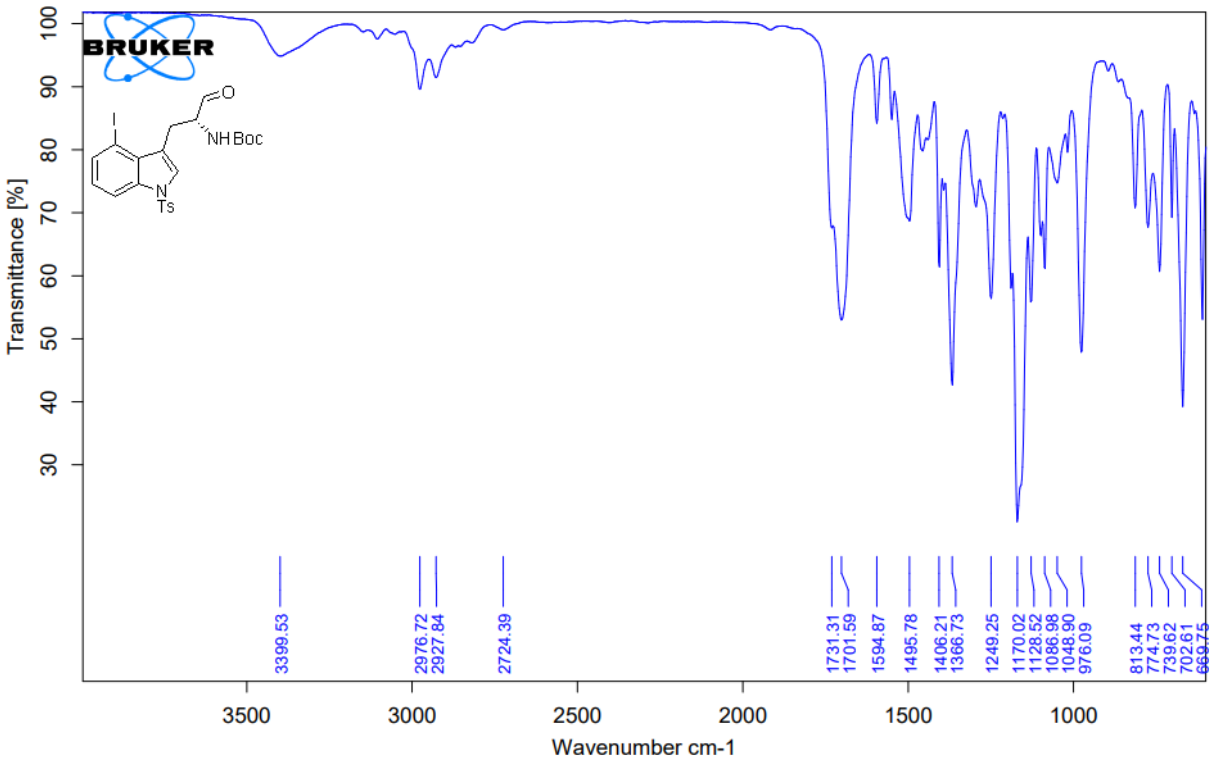
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(44).**



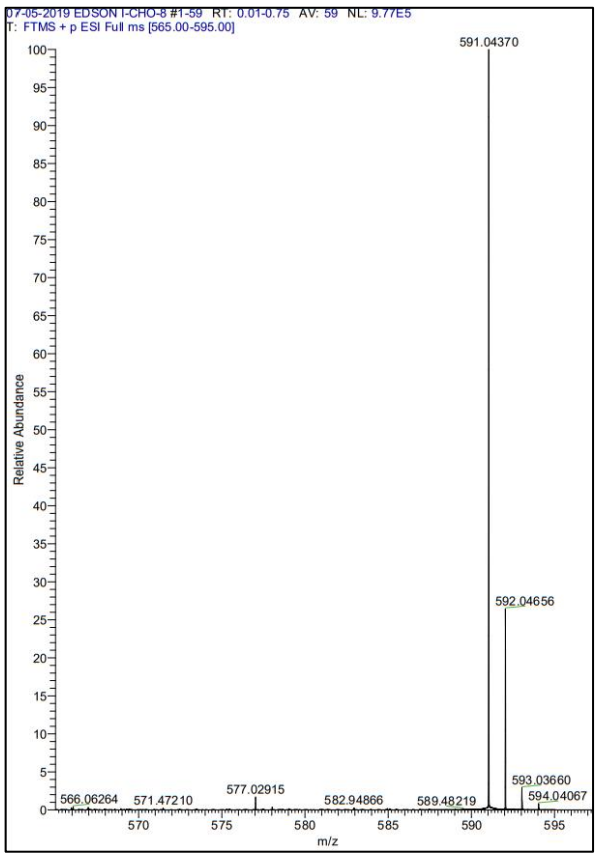
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(44).**



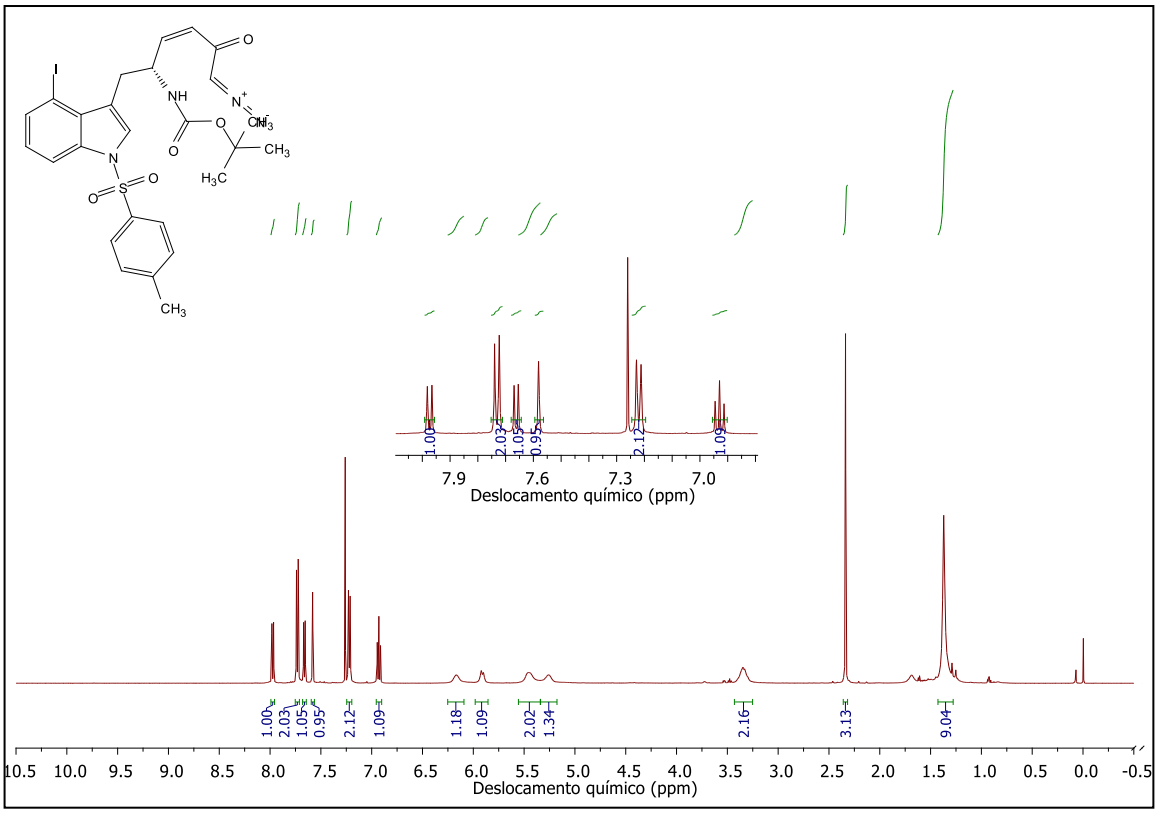
UV: (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(44).**



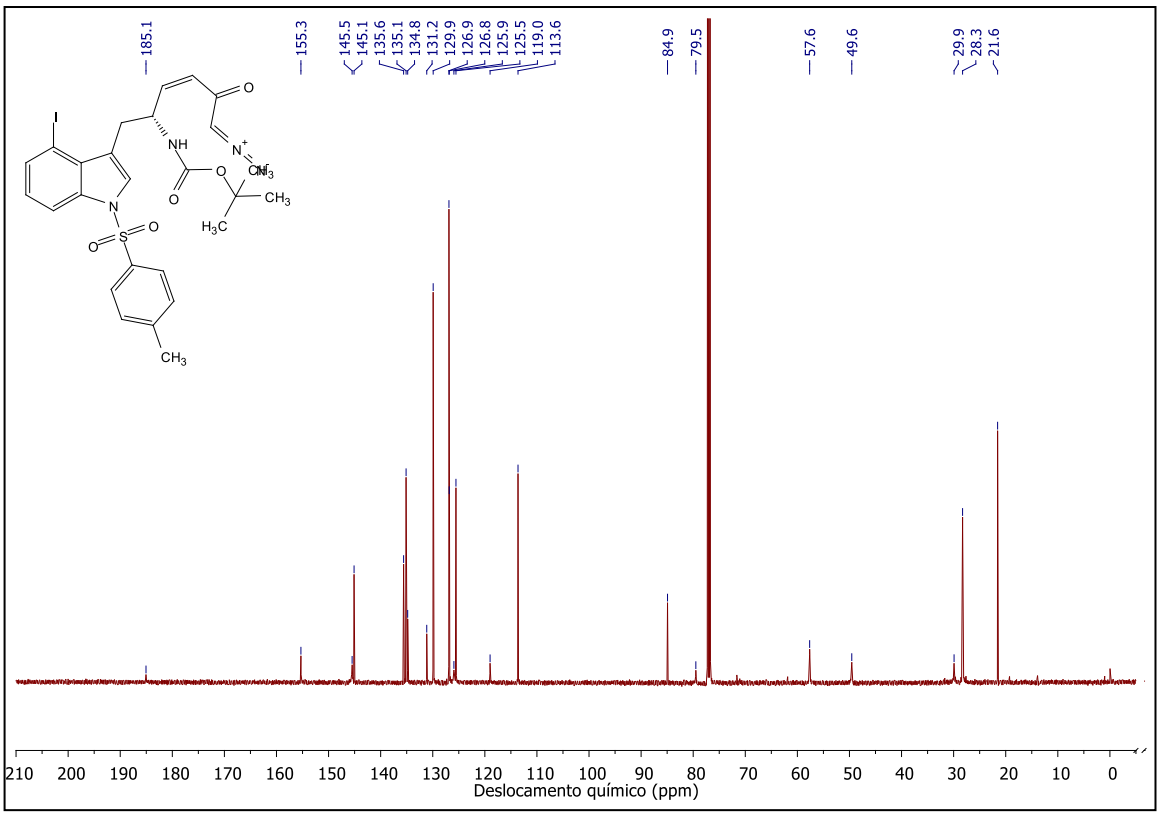
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-t-butilcarbamato de (1-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)-3-oxopropan-2-ila) **(44).**



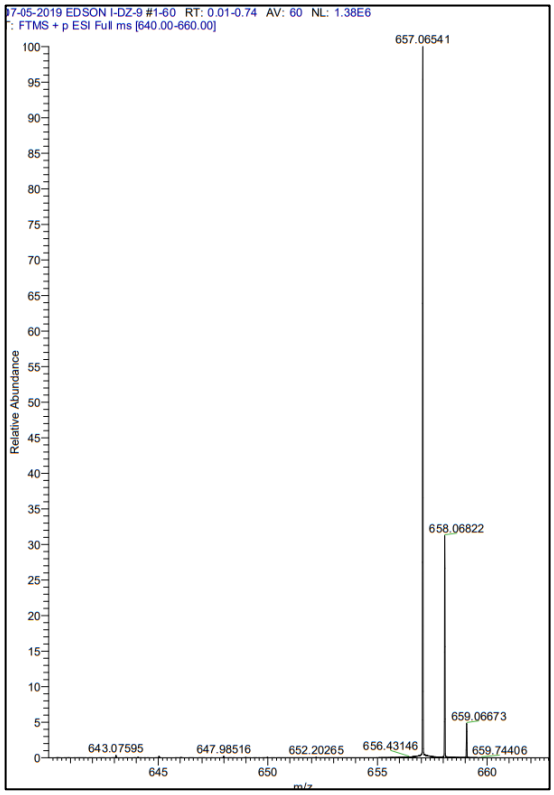
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R,Z)-tert-butyl (6-diazo-1-(4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-oxohex-3-en-2-yl)carbamate **(45).**



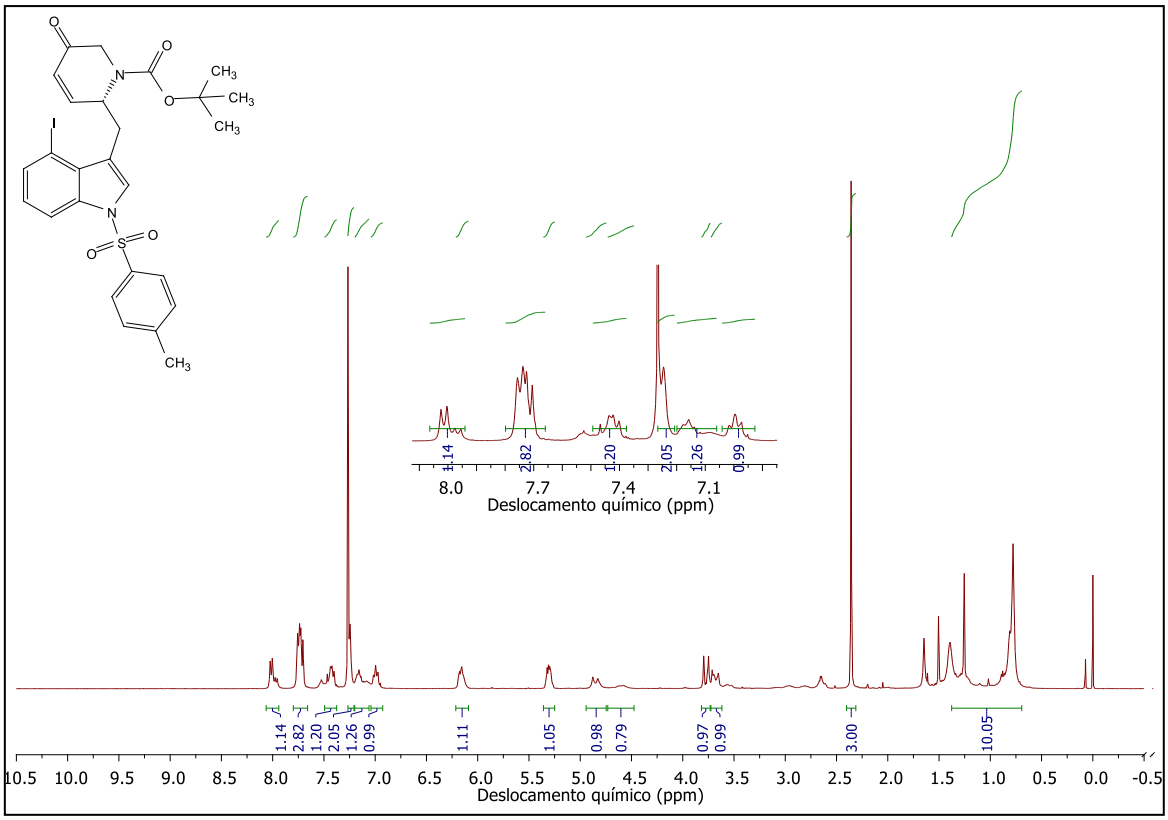
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R,Z)-tert-butyl (6-diazo-1-(4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-oxohex-3-en-2-yl)carbamate **(45).**



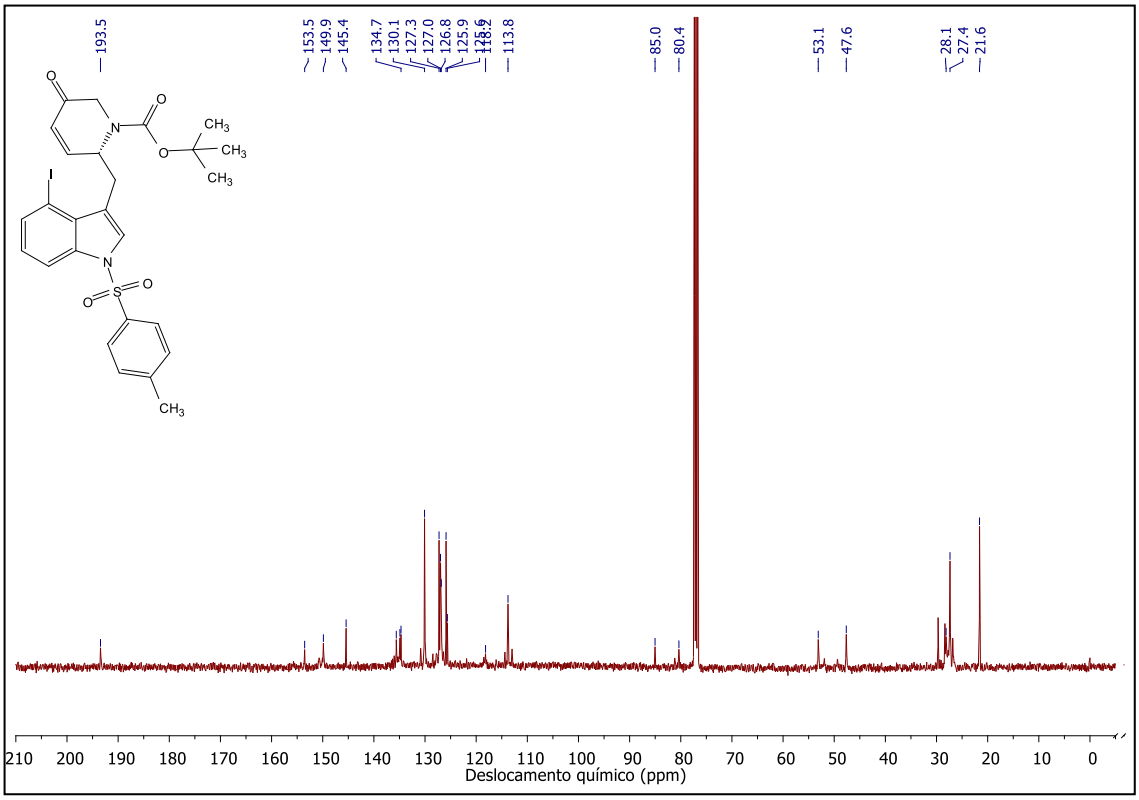
HRMS (ESI-Orbitrap): (R,Z)-tert-butil (6-diazo-1-(4-iodo-1-tosil-1H-indol-3-il)-5-oxohex-3-en-2-il)carbamato **(45).**



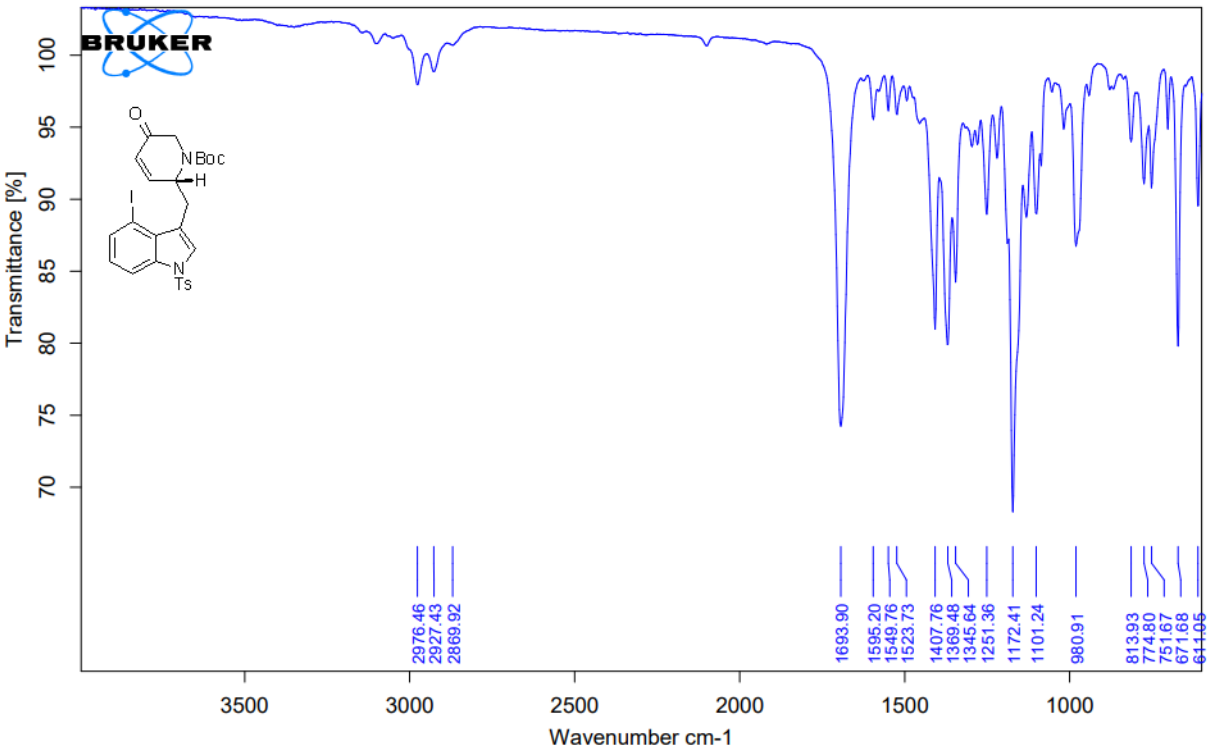
RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-tert-butyl 2-((4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **(46).**



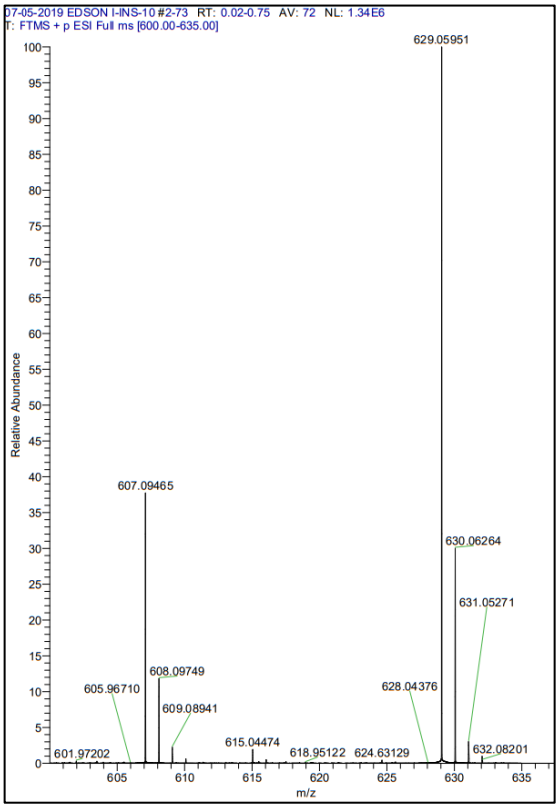
RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R)-tert-butyl 2-((4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **(46).**



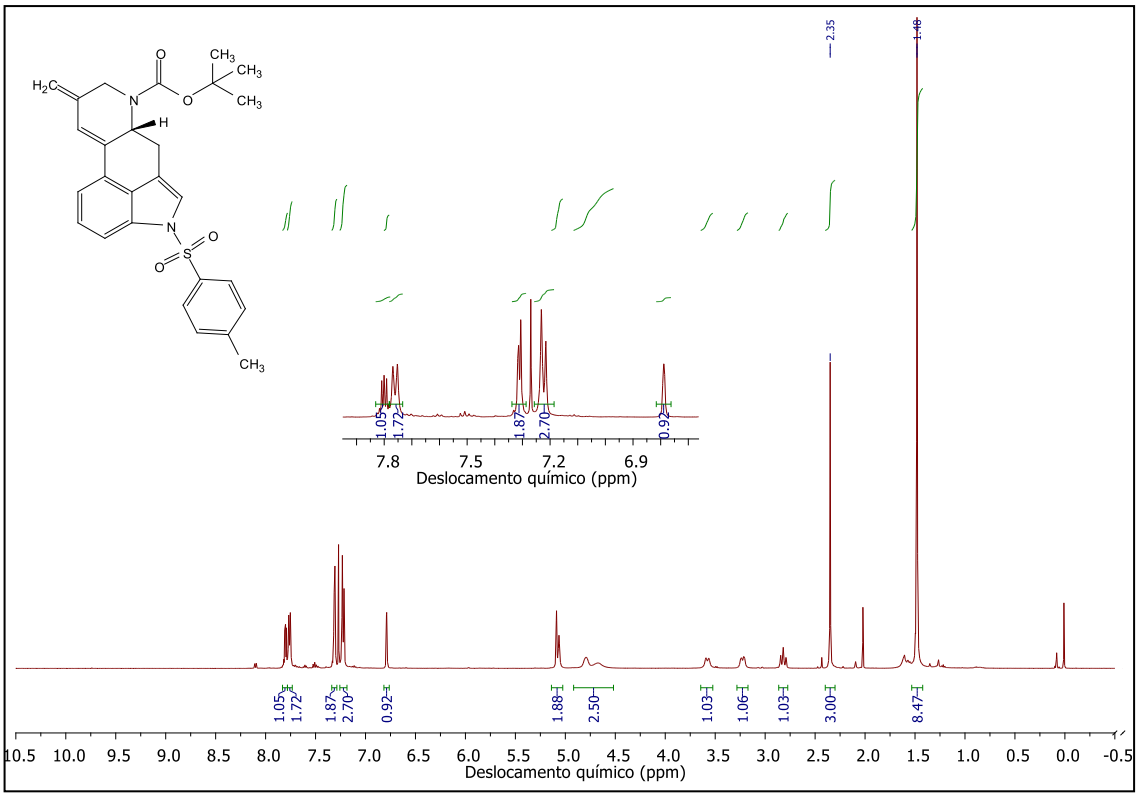
UV: (R)-tert-butyl 2-((4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **(46).**



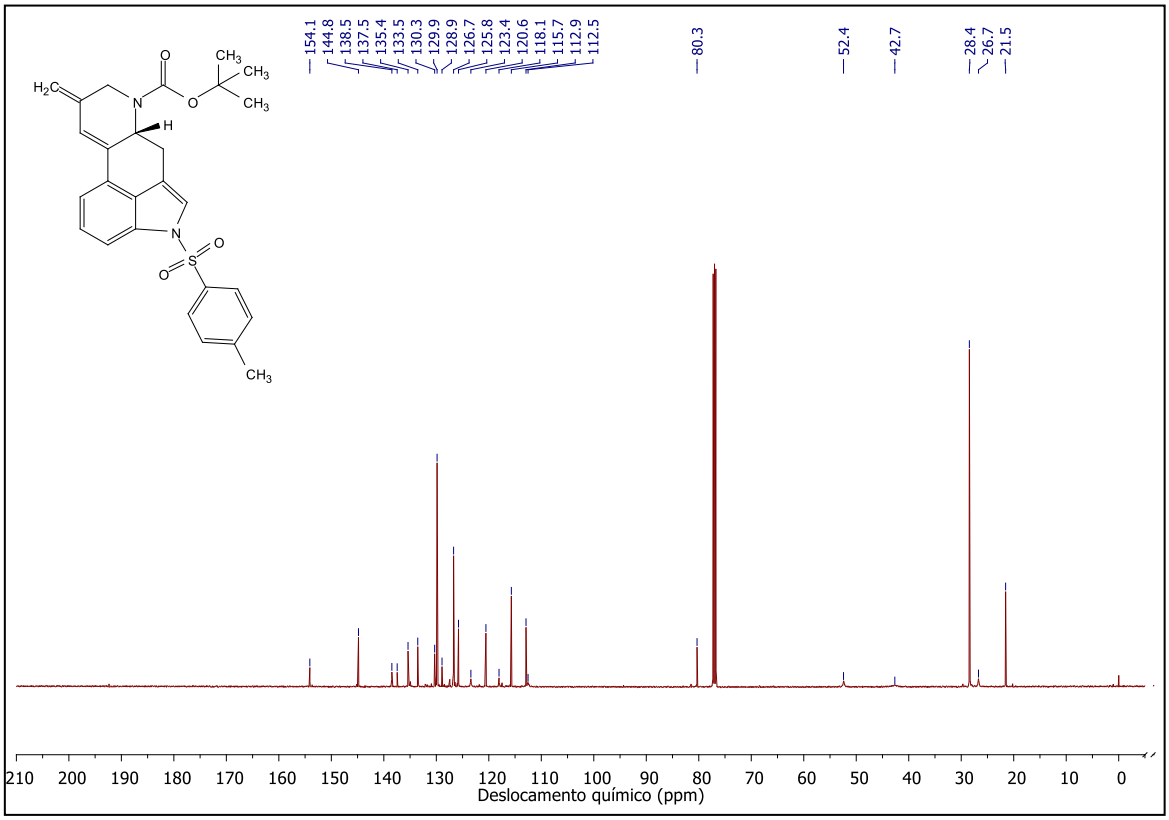
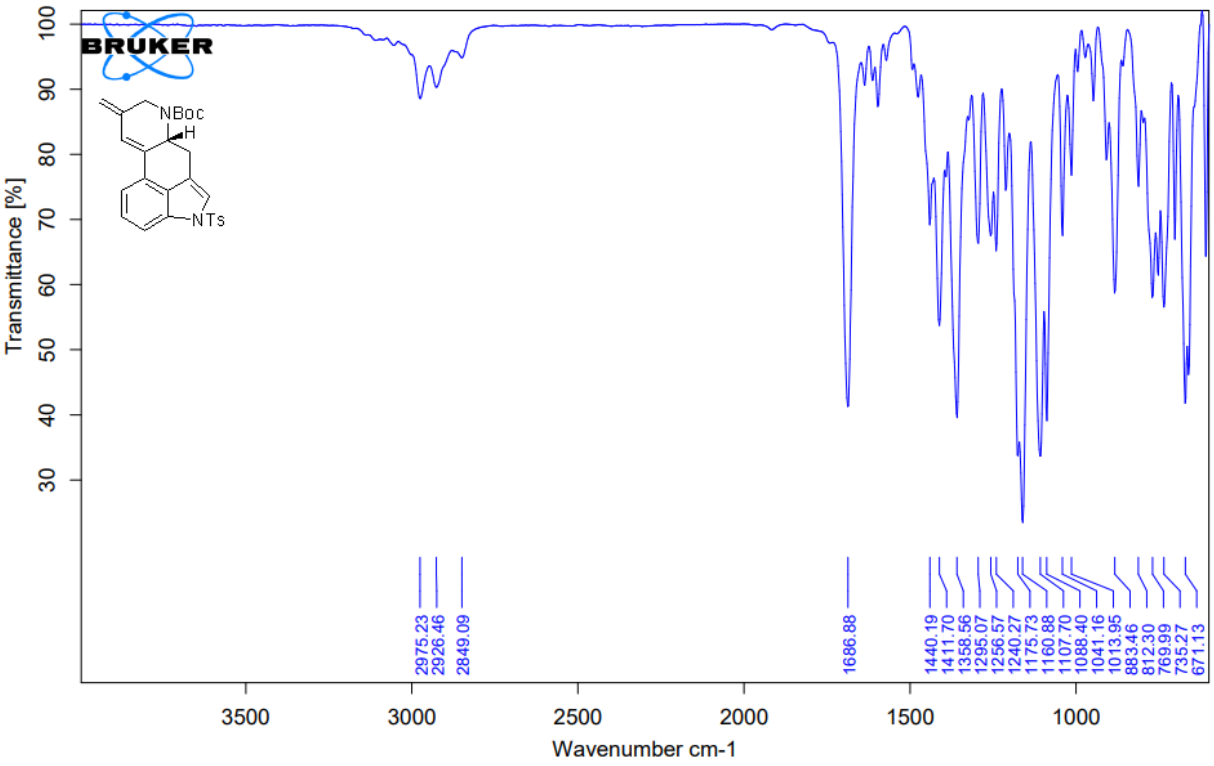
HRMS (ESI-Orbitrap): (R)-tert-butyl 2-((4-iodo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)methyl)-5-oxo-5,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate **(46).**



RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 9-metilen-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg]quinolina-7(4H) **(47).**



RMN-^{13}C (106 MHz, $CDCl_3$): (R)-t-butilcarboxilato de 9-metilen-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg]quinolina-7(4H) **(47).**



UV: (R)-t-butilcarboxilato de 9-metilen-4-tosil-6,6a,8,9-tetrahidroindolo[4,3-fg]quinolina-7(4H) **(47).**