

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

Programa de Pós-Graduação em Química

JULIANA LIRA LUNA FREIRE REGUEIRA

**Síntese Total do (+)-Raputindol A**

Versão Corrigida da Tese

São Paulo - SP

Data do Depósito na SPG:

14/12/2020



JULIANA LIRA LUNA FREIRE REGUEIRA

**Síntese Total do (+)-Raputindol A**

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

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Júnior

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

São Paulo - SP

2020

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

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

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

R344s	Regueira, Juliana Lira Luna Freire Síntese Total do (+)-Raputindol A / Juliana Lira Luna Freire Regueira. - São Paulo, 2020. 457 p.
	Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Pilli, Ronaldo Aloise Coorientador: Silva Júnior, Luiz Fernando da
	1. (+)-Raputindol A. 2. Síntese Total. 3. Iodo Hipervalente. 4. Cicloadição [3+2] catalisada por Iridio (I). 5. Resolução Enzimática . I. T. II. Pilli, Ronaldo Aloise, orientador. III. Silva Júnior, Luiz Fernando da, coorientador.

*Dedico este trabalho à minha Mãe e ao meu Pai,  
por tudo que representam para mim.*

*Dedico este trabalho à Tia Tonha,  
a quem tenho a honra de tê-la em minha vida.*

*Dedico este trabalho ao meu eterno orientador,  
Professor Luiz Fernando (in memoriam),  
pelo exemplo de perseverança na vida.*

*“Tudo tem o seu tempo determinado,  
E há tempo para todo o propósito debaixo do céu”  
(Bíblia, Eclesiastes 3:1)*

*“É preciso força pra sonhar  
e perceber  
que a estrada vai  
além do que se vê...”  
(Los Hermanos)*



## *Ithaca*

*When you start your journey to Ithaca,  
Then pray that the road is long,  
Full of adventure, full of knowledge,  
Do not fear the Lestrygonians  
And the Cyclopes and the angry Poseidon.  
You will never meet such as these on your path,  
If your thoughts remain lofty, if a fine  
Emotion touches your body and your spirit.  
You will never meet the Lestrygonians,  
The Cyclopes and the fierce Poseidon,  
If you do not carry them within your soul,  
If your soul does not raise them up before you.  
Then pray the road is long.  
That the summer mornings are many,  
That you will enter ports seen for the first time  
With such pleasure, with such joy!  
Stop at Phoenician markets, and purchase fine merchandise,  
Mother-of-pearl and corals, amber and ebony,  
And pleasure perfumes of all kinds,  
Buy as many pleasurable perfumes as you can;  
Visit hosts of Egyptian cities, to learn from those who have knowledge.  
Always keep Ithaca fixed in your mind.  
To arrive there is your ultimate goal.  
But do not hurry the voyage at all.  
It is better to let it last for long years;  
And even to anchor at the isle when you are old,  
Rich withal that you have gained on the way,  
Not expecting that Ithaca will offer you riches.  
Ithaca has given you the beautiful voyage.  
Without her you would never have taken the road.  
But she has nothing more to give you.  
And if you find her poor, Ithaca has not defrauded you.  
With the great Wisdom you have gained, with so much experience,  
You must surely have understood by then what Ithaca mean. (C.P. Cavafy)<sup>1b</sup>*

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por ter me permitido chegar até aqui. Concluir o desafio de um projeto de síntese total no doutorado é sem dúvidas permissão divina e agradeço a Deus por toda a força que me concedeu diariamente nesta caminhada. Eu decidi iniciar a escrita da minha tese pelos agradecimentos, pois ao longo desses anos de doutorado eu tive a oportunidade de vivenciar tantas experiências e aprender tanto sobre ciência, quanto sobre a vida.

Gostaria de agradecer à minha Mãe Magda, pelo amor incondicional, pela compreensão ilimitada e apoio infinito à minha dedicação ao doutorado. Ao meu Pai Mavíael, por todo apoio, exemplo de coragem e força que sempre me deu, por acreditar tão fortemente que eu sou capaz e me incentivar a seguir em frente. À Tia Tonha, por todo o apoio, compreensão e amor infinito dedicados a mim como Mãe de criação ao longo da vida. Sem dúvidas, foram os meus pilares em todos os momentos difíceis deste trajeto.

Meu agradecimento especial à minha prima Aimeê por ser um exemplo de vida, fé e resiliência que sempre busquei levar como inspiração. Agradeço à Tia Lucinha pelo exemplo de serenidade e todo apoio. À Tia Telma por seus conselhos profissionais e sempre acreditar no meu potencial. A todos os meus queridos familiares Tio Edson, Janaina, Tio Marcus, Tio Joãozinho, Vinícius, Neuza e Brendo, e a todos os outros não listados aqui, que mesmo não havendo raízes de químicos, sempre se orgulharam de minha escolha.

Ao meu querido e eterno orientador, Professor Luiz Fernando, por ter me incentivado a seguir meu objetivo de trabalhar com síntese total, por ter me apoiado e confiado no meu potencial de fazer o doutorado direto. Pela dedicação e amor que dedicou ao seu trabalho durante a sua vida, pela orientação e conhecimento compartilhado. O Professor Luiz Fernando foi um exemplo de pessoa forte e persistente. Saudades eternas.

Ao Professor Pilli, pela orientação, conselhos e ensinamentos. Por ter aceitado incondicionalmente assumir a minha orientação, quando eu estava no meio do doutorado e, diante de todas as adversidades que levaram a isso, me mostrou um caminho para seguir em frente tornando o meu trajeto no restante do doutorado também rico em aprendizagem. Agradeço por ter me deixado livre a decidir se continuaria no mesmo projeto de síntese total do (+)-raputindol A. Por todo o apoio e amizade que pude ver dedicados ao Professor Luiz. Agradeço ao Professor Pilli ainda, por ter me acolhido em seu laboratório na Unicamp no meu último ano de doutorado, pela orientação ímpar e pelo Professor memorável e presente que é, compartilhando com seus alunos toda a sua sabedoria. Um agradecimento especial ao Instituto de Química da Unicamp, onde realizei os experimentos no último ano de doutorado, pelo acolhimento.

Ao meu esposo Tullio, por seu amor incondicional e pela compreensão quase sem limites ao longo deste período da minha vida que foi o doutorado. Por acreditar em mim mais que eu mesma, por ter me dito tantas vezes que daria tudo certo. Agradeço a Deus pela sua presença em minha vida. Por todas as noites e dias, seja de sábado ou domingo, que me acompanhou ao laboratório para que eu não ficasse trabalhando sozinha. Obrigada por estar ao meu lado neste momento tão especial e esperado de finalização de um ciclo. Te amo. Um agradecimento especial à minha sogra Maria do Carmo, pela sua presença em minha vida e suas orações pedindo bênçãos para que tudo desse certo neste trajeto.

Aos colegas do laboratório do Luiz, pelo cotidiano dividido e pelos bons momentos. Ao Khan, Bruno, Elô, Hector, Aline, Paulo, Bruna, Annes, Fernando. Um agradecimento muito especial à Natália por ter sido mais que uma amiga, posso dizer que foi um anjo nestes anos. Por sua amizade, convívio e todas as conversas produtivas, seja em termos de química ou em termos da vida. Por estar comigo em todos os melhores e piores momentos do meu doutorado, obrigada Naty! E mais ainda por ser uma amiga da USP para a vida! Ao Renan, obrigada por

todas as conversas, amizade e apoio. Meu agradecimento à Nayara, por sua amizade e pela companhia em sua breve estadia em nosso laboratório. Ao Joca, agradeço por sua dedicação como técnico do laboratório do Luiz, desde o tempo da Professora Helena Ferraz, por toda a sua ajuda, convívio e esforço para manter as coisas funcionando na medida do possível.

Aos colegas do laboratório do Professor Pilli, por todas as discussões produtivas e conhecimento compartilhado no cotidiano. Meu muito obrigada ao Franco, Marcela, Ian, Matheus, Chiko, Ana Letícia, Luiz Henrique, Karla, Samuel e Eric. Em especial ao Bruno, pelas conversas de caráter incentivador e pelas discussões enriquecedoras sobre química. Foi uma experiência maravilhosa poder trabalhar em dois grupos de pesquisa ao longo do meu doutorado, comecei a enxergar isso como uma oportunidade da vida, independente dos motivos que levaram a isso. Agradeço em especial à reunião de grupo liderada pelo Professor Pilli na qual os alunos sugeriram propostas de rota para a síntese do raputindol A, cujas discussões realizadas muito contribuíram para meu projeto. Gostaria de agradecer à Wal, técnica do laboratório do Professor Pilli, pela dedicação demonstrada e disposição a ajudar sempre, obrigada pela convivência.

Agradeço aos meus queridos amigos da faculdade para a vida: Amanda, Camila, Betinho, Bia, Bruna, Merielle, Leandro, Alberto e Thiago, pela convivência, mesmo que em estados diferentes. Às minhas amigas Jerllane, Débora, Kamilla e Madá, que se fizeram presentes mesmo distantes. Agradeço ao meu orientador da Iniciação Científica Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho pelo incentivo a prosseguir na pesquisa na área de síntese orgânica.

Agradeço a todas as pessoas que sem dúvida foram colocadas de modo divino ao longo desta trajetória, mesmo que em breves momentos. Certamente trabalhar em duas universidades me deixou em dívida com muitas pessoas. No IQ-USP, um agradecimento especial a todos da central analítica que tive a oportunidade de conhecer e, mesmo que indiretamente, contribuíram para que eu pudesse seguir com meu trabalho de síntese total. Agradeço à Giovana do

laboratório de HRMS pelo treinamento que me possibilitou operar o equipamento e pelas análises realizadas. Agradeço à Jana e à Cristiane, do laboratório de RMN, pela orientação na operação dos equipamentos e por terem atendido alguns pedidos de RMN de emergência, os quais apenas quem trabalha com síntese total consegue entender! Ao Milton da SPG do IQ-USP que sempre esteve dedicado a resolver burocracias e tirar dúvidas quando necessitamos.

Ao Professor Leandro por ter disponibilizado o CG-MS de seu laboratório e por sempre estar disponível a ajudar. Ao Professor Thiago Paixão, por todo o profissionalismo e amizade no momento mais complicado do meu doutorado e pelos conselhos. Ao Professor Erick, por toda a sua boa vontade e disponibilidade.

No IQ-Unicamp, gostaria de agradecer ao Anderson e ao Gustavo do laboratório de RMN pelas análises de emergência atendidas e pelo profissionalismo. À Karen e ao Ricardo, do laboratório de HPLC, pela ajuda e disponibilidade. Ao Fabrício e à Marjorie, do CNPEM, por algumas análises realizadas no LC-MS.

Realizar a separação em HPLC preparativa aumentou a minha lista de agradecimentos, mas possibilitou enriquecer minhas habilidades operando novos equipamentos. Agradeço aos professores da Unicamp, Fernando Coelho (por disponibilizar o equipamento de HPLC analítico no seu laboratório e a coluna preparativa Quiralpak IA) e ao Carlos Roque (por disponibilizar o equipamento de HPLC analítico no seu laboratório). Agradeço ao Professor Hélio Stefani, do Departamento de Farmácia da USP-SP, por ter me concedido a utilização do equipamento de HPLC preparativo em seu laboratório. Ao Professor Massuo e à Lydia do IQ-USP por emprestarem solventes HPLC que utilizei na purificação da minha molécula final. Agradeço ao Professor Atualpa Braga do IQ-USP e à aluna de doutorado e amiga Natália Lussari pela realização dos cálculos de DFT para os ésteres de Mosher discutidos na última seção de resultados desta tese.

Agradeço ao CNPq pela bolsa de doutorado e aos demais órgãos de fomento (Fapesp e Capes) pelo financiamento de projetos nos laboratórios de química da USP e na UNICAMP em que trabalhei, pois é essencial esse apoio para o desenvolvimento da pesquisa fundamental no Brasil.

Trabalhar com síntese total foi a realização do desejo de me empenhar em algo desafiador o bastante ao longo de meu doutorado. Trabalhar com esse tipo de projeto não permite apenas uma boa formação científica; outras habilidades da vida como a resiliência e a constância são exigidas a todo o tempo no dia a dia. Só tenho a agradecer a possibilidade de ter vivenciado tudo isso. Foram os anos mais difíceis da minha vida, mas foram aqueles em que mais evoluí.

## Sumário

<i>Sumário</i> .....	14
<i>Lista de Abreviaturas e Acrônimos</i> .....	17
<i>Lista de Esquemas</i> .....	20
<i>Lista de Figuras</i> .....	23
<i>Resumo</i> .....	28
<i>Abstract</i> .....	30
<i>Prólogo</i> .....	32
<b>1. Introdução</b> .....	<b>33</b>
<b>1.1 Alcaloides Indólicos</b> .....	<b>38</b>
1.1.1 Aplicações do Núcleo Indólico em Química Medicinal.....	40
1.1.2 A Importância dos Indóis no Desenvolvimento de Agentes Antitumorais.....	43
<b>1.2 A Família dos Raputindóis</b> .....	<b>45</b>
1.2.1 Características Estruturais dos Raputindóis.....	49
1.2.2 Indóis 2,3-Insubstituídos.....	49
1.2.3 Alcaloides com Sistema Tricíclico Linear (cadeia ciclopenta[ <i>f</i> ]indol).....	54
1.2.4 Bisindóis Conectados pelas Posições Benzenoides e pelas Posições C-2 e C-3.....	56
<b>1.3 Sínteses Totais de Alcaloides Bisindólicos da Família <i>Raputia</i></b> .....	<b>60</b>
1.3.1 Estudos Relativos à Síntese Total do Raputindol A (35) por Lindel e Colaboradores.....	60
1.3.2 Síntese Total do (±)-Raputindol A (35) por Lindel e Colaboradores.....	64
1.3.3 Síntese Total e Diastereosseletiva do (±)-Raputindol A (35) por Lindel e Colaboradores.....	66
1.3.4 Síntese do (-)-Dihidroraputindol D (39a) por Lindel e Colaboradores.....	68
1.3.5 Síntese dos Raputimonoindoles – Monoindóis da Família <i>Rutaceae</i> por Lindel e Colaboradores.....	71

<b>1.4</b>	<b>Reações Importantes na Síntese Total do (+)-Raputindol A (35) Descritas Neste Trabalho .....</b>	<b>74</b>
1.4.1	Fundamentos da Química de Iodo Hipervalente .....	74
1.4.2	Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I) Desenvolvida por Hayashi .....	85
<b>1.5</b>	<b>Proposta de Biossíntese do Raputindol A (35) .....</b>	<b>90</b>
<b>2</b>	<b>Resultados e Discussão .....</b>	<b>103</b>
<b>2.1</b>	<b>Estudos Visando a Síntese Total Assimétrica do (+)-Raputindol A (35) Empregando Iodo Hipervalente - Análise Retrossintética.....</b>	<b>103</b>
2.1.1	Síntese da Parte Sul do (+)-Raputindol A (35) Empregando-se Reagentes de Iodo Hipervalente 105	
2.1.2	Estudos Visando a Síntese da Parte Norte do (+)-Raputindol A (35) Empregando Iodo Hipervalente .....	125
<b>2.2</b>	<b>Síntese Total do (+)-Raputindol A (35) Empregando-se a Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I).....</b>	<b>133</b>
2.2.1	Análise Retrossintética.....	133
2.2.2	Síntese da Parte Norte empregando Ciclização [3+2] catalisada por irídio (I).....	135
2.2.2.1	Síntese do intermediário 328 .....	135
2.2.2.2	Reação de Borilação do Indol 338.....	139
2.2.2.3	Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I) .....	143
2.2.2.4	Emprego de [Ir(OH)(COD)] <sub>2</sub> na Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I).....	144
2.2.2.5	Caracterização dos Produtos de Ciclização .....	146
2.2.2.6	Emprego de [Ir(Cl)(COD)] <sub>2</sub> na Ciclização [3+2] .....	151
2.2.2.7	Resolução Enzimática do Álcool (±)-327 .....	157
2.2.2.8	Instalação do Grupo Isobutenila no Triciclo (5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-327 .....	162
2.2.2.9	Isomerização do Grupo Metalila para Isobutenila.....	178
2.2.2.10	Tentativa de Aumentar a Diastereosseletividade da Reação de Metalilação em Favor do Isômero de Configuração (5 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-370a .....	181



2.2.2.11	Instalação da Parte Sul do (+)-Raputindol A (35) pela Reação de Heck-Mizoroki após Etapa de Metalilação.....	186
2.2.2.12	Reação de Desproteção dos Nitrogênios Indólicos – Síntese do (+)-Raputindol A (35) ...	192
2.2.2.13	Análise dos Dados de RMN para o (+)-Raputindol A (35).....	205
2.2.2.14	Experimentos de NOE 1D Seletivo do 7- <i>epi</i> -raputindol A (378) .....	207
2.2.2.15	Considerações Finais Sobre a Configuração Absoluta do (+)-Raputindol A (35) .....	211
<b>3</b>	<b><i>Conclusões e Perspectivas</i></b> .....	<b>224</b>
<b>4</b>	<b><i>Parte Experimental</i></b> .....	<b>226</b>
<b>5</b>	<b><i>Referências Bibliográficas</i></b> .....	<b>288</b>
<b>6</b>	<b><i>Súmula Curricular - Juliana Lira Luna Freire Regueira</i></b> .....	<b>310</b>
<b>7</b>	<b><i>Espectros selecionados - Anexos</i></b> .....	<b>314</b>

## Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac: acetil

Bu: butil

t-Bu: terc-butil

Bz: benzila

$\text{cm}^{-1}$ : número de onda(s)

COSY: correlation spectroscopy

d: densidade (g/mL)

cod: 1,5-ciclooctadieno

Da: Dalton (g/mol)

DCE: dicloroetano

DEPT: distortionless enhancement by polarization transfer

DIBAL-H: hidreto de diisobutilalumínio

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMF-DMA: *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal

DMP: periodinana de Dess–Martin

DMSO: dimetil sulfóxido

EDC: espectro de dicroísmo circular

*ed*: excesso diastereoisomérico

*ee*: excesso enantiomérico

EI: ionização por impacto de elétrons

equiv.: equivalente

ESI: ionização por electrospray

Et: etil

g: grama(s)

h: hora(s)

HMBC: heteronuclear multiple bond correlation

HPLC: high-performance liquid chromatography

HRMS: high-resolution mass spectrometry

HSQC: heteronuclear single quantum correlation

Hz: Hertz  
IBX: ácido 2-iodoxibenzóico  
IV: infravermelho  
*J*: constante de acoplamento (em RMN)  
L: litro(s)  
M: molar (mols por litro)  
m: mili  
Me: metil  
MHz: megaHertz  
min: minuto(s)  
MS: molecular sieves  
Ms: metanosulfonil (mesil)  
MTPA:  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacetil  
m/m: razão massa-massa  
m/z: razão massa-carga  
NBS: *N*-bromosuccinimida  
NOE: nuclear Overhauser effect  
pe: ponto de ebulição  
Ph: fenil  
ppm: partes por milhão  
py: piridina  
i-Pr: isopropil  
*rd*: razão diastereoisomérica  
R<sub>f</sub>: fator de retenção  
R<sub>t</sub>: tempo de retenção  
RMN: ressonância magnética nuclear  
SET: single electron transfer  
t.a.: temperatura ambiente  
TBAF: fluoreto de tetrabutílamônio  
TBS: *tert*-butildimetilsilil  
Tf: trifluorometanosulfonil (trifil)  
TFA: ácido trifluoroacético

TFAA: anidrido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TIPS: triisopropilsilil

TMEDA: tetrametiletilenodiamina

TMS: trimetilsilil ou tetrametilsilano

TOF: time of flight

Ts: *para*-toluenosulfonil (tosil)

V: volt

°C: graus Celsius

[ $\alpha$ ]: rotação óptica específica

$\delta$ : deslocamento químico

$\mu$ : micro

## Lista de Esquemas

Esquema 1. Síntese do indol (13) a partir do índigo. ....	40
Esquema 2. Híbridos de ressonância do núcleo indólico evidenciando a carga negativa prevalecendo em C-3, C-5 e C-7 e quadro geral da reatividade do núcleo indólico frente à substituição eletrofílica. ....	51
Esquema 3. Estratégias A e B descritas por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A (35). ....	61
Esquema 4. Estratégia C descrita por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A (35). ....	62
Esquema 5. Estratégia D descrita por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A (35). ....	63
Esquema 6. Síntese descrita por Lindel e colaboradores para o (±)-raputindol A (35). ....	65
Esquema 7. Síntese diastereosseletiva descrita por Lindel e colaboradores do (±)-raputindol A (35). ....	67
Esquema 8. Síntese do (-)-dihidroraputindol D (39a). ....	69
Esquema 9. Tentativa de redução de 137. ....	70
Esquema 10. Síntese total dos raputimonoidóis B e C e do congênero raputimonoidol D. ....	72
Esquema 11. Síntese total do raputimonoidol A. ....	73
Esquema 12. Preparação de indóis-BX. ....	78
Esquema 13. Acoplamento cruzado oxidativo de indóis com heteroaromáticos descrito por Waser e colaboradores. ....	79
Esquema 14. Reação de (a) alquinilação nucleofílica e (b) alquinilação eletrofílica. ....	81
Esquema 15. Reação de alquinilação de compostos carbonílicos empregando reagente de iodo hipervalente. ....	81
Esquema 16. Reação de alquinilação eletrofílica de cetonas empregando reagente de iodo hipervalente. ....	82
Esquema 17. Reação de alquinilação eletrofílica de aldeídos empregando reagente de iodo hipervalente. ....	82
Esquema 18. Síntese total do (-)-lingzhiol empregando reagente de iodo hipervalente. ....	83
Esquema 19. Síntese total da (±)-indatralina (192) empregando reagente de iodo hipervalente. ....	84
Esquema 20. Síntese total do (+)-multisiantol (196) empregando reagente de iodo hipervalente. ....	84
Esquema 21. (a) Ciclização de Hayashi e (b) relato de formação de 201 em condições empregando-se ácido fenilborônico. ....	86
Esquema 22. Preparação do complexo 212 e dos indanóis 199 e 208. ....	88
Esquema 23. Mecanismo da ciclização [3+2] catalisada por irídio (I) entre isopreno e o ácido formilfenilborônico (adaptado do mecanismo proposto por Hayashi e colaboradores). <sup>114</sup> ....	89
Esquema 24. Prenilação pela rota normal e pela rota reversa por ação das prenilttransferases utilizando dimetilalildifosfato (DMAPP) como substrato. O nucleófilo pode ser carbono ou nitrogênio do anel indólico. ....	91
Esquema 25. Biossíntese do pirofosfato de dimetilalila 214. ....	92

Esquema 26. Biossíntese do triptofano 8. ....	93
Esquema 27. Biossíntese do ácido 5-DMAI-3-carboxílico (241). ....	96
Esquema 28. Síntese bioinspirada do yeuhchukeno (244) via dimerização e reação entre 249a e 249b. ....	98
Esquema 29. Proposta de biossíntese do raputindol A (35). ....	100
Esquema 30. Análise retrossintética do raputindol A (35) empregando reagentes de iodo hipervalente ....	105
Esquema 31. Retrossínteses para a parte sul 261 do (+)-raputindol A (35) empregando reagente de iodo hipervalente. ....	106
Esquema 32. Orbitais moleculares envolvidos no mecanismo da reação de Diels-Alder. ....	107
Esquema 33. Cicloadição de dienos de Danishefsky. ....	108
Esquema 34. Reação de Sandmeyer para a preparação de 276. ....	109
Esquema 35. Formação do íon nitrosônio. ....	110
Esquema 36. Proposta mecanística para a formação do sal de diazônio. ....	110
Esquema 37. Proposta de mecanismo para a reação de Sandmeyer. ....	111
Esquema 38. Síntese do 6-iodo-indol (282). ....	112
Esquema 39. Proposta mecanística para a formação da enamina 281. ....	113
Esquema 40. Reação de Batcho-Leimgruber para a síntese de indóis. ....	114
Esquema 41. Proposta de mecanismo para a formação do 6-iodoindol (282). ....	115
Esquema 42. Reação de Sonogashira com os indóis 286 e 282. ....	117
Esquema 43. Síntese do indol acetileno 288. ....	118
Esquema 44. Mecanismo proposto para a reação de Sonogashira no substrato 290. ....	120
Esquema 45. (a) Síntese do $\lambda^3$ -IBA (162). (b) Cristais brancos do $\lambda^3$ -IBA (162) sintetizado. ....	121
Esquema 46. (a) Síntese do indol-EBX 261. (b) Sólido amarelo escuro do indol-EBX 261. ....	121
Esquema 47. Mecanismo proposto para formação do indol-EBX 261. ....	125
Esquema 48. Análise retrossintética para acesso à parte norte 260. ....	126
Esquema 49. Etapas realizadas para a síntese do intermediário 310. ....	127
Esquema 50. Mecanismo de bromação de 309 com NBS. ....	128
Esquema 51. Etapas planejadas a partir do intermediário 310 para síntese da parte norte 260 do (+)-raputindol A (35). ....	129
Esquema 52. Reação de Diels-Alder para a síntese da molécula modelo 321. ....	130
Esquema 53. Reação de abertura de anel em estudos de Scarassati visando a síntese total do Raputindol D (39). ....	131
Esquema 54. Análise retrossintética do raputindol A (35) empregando catálise por irídio. ....	134
Esquema 55. Síntese do indol 336. ....	135
Esquema 56. Reação de tosilação, redução e oxidação para preparação do aldeído 338. ....	137
Esquema 57. Mecanismo para redução com DIBAL-H de 329. ....	139
Esquema 58. Borilação de 338. ....	140
Esquema 59. Mecanismo para a borilação de Miyaura. ....	141
Esquema 60. Hidrólise do pinacolato 339. ....	142
Esquema 61. Síntese do catalisador $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ (341). ....	143
Esquema 62. Síntese do triciclo 327 e da cetona 344 empregando-se $[\text{Ir}(\text{OH})\text{COD}]_2$ (341). ....	145

Esquema 63. Etapas propostas para a síntese de ( $\pm$ )-345 a partir da cetona ( $\pm$ )-344.....	151
Esquema 64. Síntese do triciclo 327 empregando $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2$ a partir do ácido borônico isolado 328.....	152
Esquema 65. Síntese do triciclo 327 empregando $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2$ com formação <i>in situ</i> do ácido borônico 328.....	154
Esquema 66. Mecanismo proposto para a ciclização [3+2] catalisada por irídio (I). .....	156
Esquema 67. Reação de acetilação do álcool ( $\pm$ )-327.....	157
Esquema 68. Resolução enzimática do álcool ( $\pm$ )-327. ....	160
Esquema 69. Proposta de reação $\text{S}_{\text{N}}2$ para acesso a ( $\pm$ )-345.....	162
Esquema 70. Mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ para a reação do ácido borônico 347 com o mesilato 349.....	163
Esquema 71. Tentativas de mesilação e tosilação do álcool benzílico ( $\pm$ )-327. Rendimentos para 352 e 327 calculados por espectro de RMN de $^1\text{H}$ para a condição (a). .....	164
Esquema 72. Tentativa de acoplamento direto entre o ácido isobutenil borônico (353) e o álcool benzílico ( $\pm$ )-327. ....	165
Esquema 73. Acoplamento de diol quiral com trifluoroborato de potássio funcionalizado. <sup>212</sup> .....	166
Esquema 74. Tentativa de acesso a 358. ....	166
Esquema 75. Comparação entre a reatividade de alilsilanos e vinilsilanos. ....	167
Esquema 76. Preparação do metaliltrimetilsilano 361. ....	168
Esquema 77. Proposta mecanística para a formação de reagente organometálico. O mecanismo de adição do reagente de Grignard a compostos carbonílicos ainda não é totalmente compreendido, mas estima-se que pode ocorrer através de um processo concertado com um estado de transição cíclico ou via um mecanismo radicalar, originando um alcóxido que, após <i>work up</i> ácido, forma o álcool correspondente (esquema 78). Estudos teóricos revelam que o mecanismo mais provável é dependente da natureza do substrato, da ligação Mg-C e do solvente. A semelhança das energias de ativação reacional para diversos estados de transição estudados demonstrou que pode haver a coexistência de várias espécies reativas que não se diferenciam energeticamente o suficiente para priorizar um mecanismo em detrimento de outro. Deste modo, a reação de Grignard não deve ter seu mecanismo descrito como um processo individual, pois pode operar por múltiplos mecanismos simultaneamente.	169
Esquema 78. Mecanismo de adição de reagentes de Grignard a compostos carbonílicos.....	169
Esquema 79. Acoplamento entre benzidrol e dimetilvinilsilano.....	172
Esquema 80. Reação de alilação do álcool ( <i>R,R</i> )-327.....	172
Esquema 81. Reação de metalilação do álcool ( <i>R,R</i> )-327.....	174
Esquema 82. Mecanismo proposto para a reação de metalilação. ....	178
Esquema 83. Isomerização da dupla ligação na síntese da mafaicheenamina E (372). .....	179
Esquema 84. Isomerização da dupla ligação <i>exo</i> do grupo metalila em 370 para isobutenila (dupla <i>endo</i> ) 345. ....	179
Esquema 85. Propostas do ataque do metaliltrimetilsilano na face <i>Re</i> e na face <i>Si</i> do carbocátion bisindólico 373. ....	182
Esquema 86. Reação de Heck entre o álcool ( <i>R,R</i> )-327 e o 6-iodo-indol 290 para gerar o bisindol ( <i>R,R</i> )-375. ....	182

Esquema 87. Tentativa de metalilação no bisindol ( <i>R,R</i> )-375. ....	185
Esquema 88. Reação de Heck entre os triciclos 345a e b (1:2) e o iodo-indol 290 para gerar a mistura de bisindóis 374a e b (1:2). ....	186
Esquema 89. Mecanismo proposto para a formação do bisindol 374 através da reação de Heck. ....	191
Esquema 90. Testes de desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374. ....	192
Esquema 91. Testes de desproteção do nitrogênio indólico da parte norte 345. ....	197
Esquema 92. Desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374 e obtenção do (+)-raputindol A (35). ....	198
Esquema 93. Experimento empregando-se o cloreto de ( <i>R</i> )-MTPA para formar o éster ( <i>S</i> )-MTPA 379, derivado do álcool 327 obtido através de resolução com CALB. ....	214
Esquema 94. Experimento empregando-se o cloreto de ( <i>S</i> )-MTPA para formar o éster ( <i>R</i> )-MTPA 381, derivado do álcool 327 obtido através de resolução com CALB. ....	215

## Lista de Figuras

Figura 1. Alguns dos primeiros alcaloides sintetizados. ....	35
Figura 2. Analogia entre a análise retrossintética e uma árvore, elaborada pela autora desta tese. ....	37
Figura 3. Alcaloides derivados do triptofano. ....	39
Figura 4. Fármacos contendo o núcleo indólico. ....	41
Figura 5. Fármacos da classe dos triptanos (estruturas inspiradas no triptofano). ....	42
Figura 6. Indóis com potencial atividade antitumoral. ....	44
Figura 7. Bisindóis com potencial atividade antitumoral. *Estereoquímica não definida pelos autores para 33 e 34. ....	45
Figura 8. Região da floresta amazônica e os países que ela compreende. ....	45
Figura 9. (a)-(e) Fotografias e (f) Exsicata* da <i>Raputia simulans Kallunki</i> do acervo de Robin Foster. *amostra de planta seca e prensada contendo informações de coleta para estudos botânicos. ....	47
Figura 10. Família dos alcaloides raputindóis com os respectivos valores de $[\alpha]^{22}_D$ . ....	48
Figura 11. Família dos alcaloides triquentrinas e herbindóis. ....	52
Figura 12. Alcaloides monoindólicos isolados da <i>Raputia</i> . *Estereoquímica não definida para (60) e (61). ....	53
Figura 13. Estrutura da hipadina. ....	53
Figura 14. Produtos naturais contendo o esqueleto de triciclo linear. *Estereoquímica não definida. ....	55
Figura 15. Produtos naturais que possuem o esqueleto de triciclo linear. ....	56
Figura 16. Alcaloides bisindólicos da família dos caulindóis conectados pela porção benzila em C-5. ....	57
Figura 17. Alcalóides bisindólicos conectados pelo C-3. ....	58
Figura 18. Alcalóides bisindólicos conectados por C-2, C-3 e N-1. ....	59



Figura 19. Espectro de dicroísmo circular experimental (preto) e calculado (vermelho, configuração 5 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ) para o (+)-raputindol A (35) em metanol descrito por Lindel e Colaboradores <sup>74</sup> .....	66
Figura 20. Comparação entre o espectro de dicroísmo circular experimental para 39a (preto), o espectro teórico para (5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-39 (vermelho) e o teórico para (5 <i>S</i> ,7 <i>R</i> )-39 (azul) descritos por Lindel e Colaboradores. ....	71
Figura 21. Estruturas do iodobenzeno (151) e de reagentes de iodo hipervalente 152-162 com os respectivos estados de oxidação entre parênteses.....	76
Figura 22. Modelo de orbitais moleculares para $\lambda^3$ -IBA 162. ....	77
Figura 23. Estrutura de raios-X de $\lambda^3$ -IBA <sup>5</sup> 162. ....	78
Figura 24. Reagentes de iodo hipervalente TMS-EBX, indol-BX e indol-EBX. ....	80
Figura 25. Estruturas de indóis envolvidos na biossíntese de alcaloides indólicos. ....	90
Figura 26. Exemplos da prenilação com preniltransferases em laboratório englobando todas as posições de alguns indóis. ....	94
Figura 27. Membros representativos de indóis prenilados.....	95
Figura 28. Alcaloides prenilados relacionados entre si pela biossíntese dos mesmos.....	97
Figura 29. Caulindóis. ....	99
Figura 30. Deslocamentos químicos representativos para hidrogênios nas estruturas 288 e 289.....	118
Figura 31. Espectro de massas de alta resolução do indol-EBX (261). ....	122
Figura 32. Linha do tempo de acontecimentos ao longo do projeto de síntese total do (+)-Raputindol A. ....	132
Figura 33. Análise retrossintética do (+)-raputindol A (35). ....	133
Figura 34. Sinais do espectro de RMN de <sup>1</sup> H atribuídos ao próton em C-3 para 336 e 329..	137
Figura 35. Deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos em 337 e do hidrogênio de aldeído em 338. ....	138
Figura 36. Deslocamentos químicos representativos do aldeído 338 e do boronato 339. ....	140
Figura 37. [Ir(Cl)(COD)] <sub>2</sub> (340) à esquerda (sólido vermelho) e [Ir(OH)(COD)] <sub>2</sub> (341) à direita (sólido amarelo). ....	144
Figura 38. HRMS do álcool (±)-327. ....	147
Figura 39. HRMS do álcool (±)-327 sodiado.....	147
Figura 40. HRMS da cetona 344 protonada.....	148
Figura 41. HRMS da cetona 344 sodiada.....	148
Figura 42. Deslocamentos químicos do álcool 327 e da cetona 344.....	149
Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H do álcool 327.....	149
Figura 44. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da cetona 344. ....	150
Figura 45. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C da cetona 344. ....	150
Figura 46. Deslocamentos químicos do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do álcool (±)-327 e do acetato (±)-346.....	158
Figura 47. Cromatograma de HPLC analítico do acetato (±)-346. Coluna Chiralpak® IA, com fase móvel <i>i</i> -PrOH/hexano (10:90, v/v), em modo isocrático, com fluxo de 1,0 mL/min, detecção UV a 254 nm. ....	158

Figura 48. (a) Cromatograma HPLC do acetato ( $\pm$ )-346. (b) Cromatograma HPLC do acetato ( <i>S,S</i> )-346 (8,66 min) após resolução enzimática e do álcool restante ( <i>R,R</i> )-327 (19,22 min). Coluna Chiralpak® IA (4.6 x 250 mm, 5 $\mu$ m, 10:90 v/v, <i>i</i> -PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo de 1,0 mL/min, detecção UV a 254 nm).....	161
Figura 49. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^1\text{H}$ do álcool ( <i>R,R</i> )-327 e do produto de alilação 368 (mistura de diastereoisômeros).....	174
Figura 50. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^1\text{H}$ do álcool ( <i>R,R</i> )-327 e do produto de metalilação 370 (mistura 1:2 de diastereoisômeros).....	176
Figura 51. Comparativo dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^1\text{H}$ para os produtos 370 e 345. ....	180
Figura 52. Espectro de DEPT135 do produto 345. ....	181
Figura 53. Comparativo dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de $^1\text{H}$ para o álcool ( <i>R,R</i> )-327 e o bisindol ( <i>R,R</i> )-375. ....	183
Figura 54. (a) Visão 3D do anel tricíclico paralelo ao plano da folha na estrutura do bisindol ( <i>R,R</i> )-375. (b) Visão 3D do anel tricíclico perpendicular ao plano da folha na estrutura do bisindol ( <i>R,R</i> )-375. Espectro de NOE 1D seletivo do bisindol ( <i>R,R</i> )-375. Sinal do hidrogênio carbinólico irradiado = 5,38 ppm. ....	184
Figura 55. Comparativo entre os deslocamentos químicos nos produtos de metalilação 345a,b e nos bisindóis diastereoisoméricos ( <i>5R,7R</i> )-374a e ( <i>5R,7S</i> )-374b.....	188
Figura 56. Atribuição de alguns sinais no espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ do bisindol ( <i>5R,7R</i> )-374a. ....	189
Figura 57. CCD referente ao consumo total do material de partida na reação de desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374.....	193
Figura 58. Comparativo entre os deslocamentos químicos do espectro de RMN de $^1\text{H}$ do bisindol monotosilado 376, o indol 282 (contendo o N-1 livre) e o indol 290 (contendo o N-1 tosilado).....	195
Figura 59. Evidência da presença do bisindol monotosilado no espectro de RMN de $^1\text{H}$ de 376.....	195
Figura 60. Espectro de NOESY 2D do bisindol monotosilado 376.....	196
Figura 61. Cromatograma HPLC da mistura (+)-raputindol A (35) e 7- <i>epi</i> -raputindol A (378). Condições experimentais: Coluna quiral Chiralpak® IA (4,6 x 250 mm, 5 $\mu$ m, 12:88 v/v, <i>i</i> -PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo 0,6 mL/min, detecção UV em 291 nm).....	199
Figura 62. (a) Óleo amarelo referente ao Raputindol A (35) após cromatografia em coluna de alumina neutra. (b)HPLC preparativa e coluna Chiralpak® IA. (c) (+)-raputindol A (35) na forma de óleo incolor, seta demonstrando tempo de retenção no HPLC de 29,78 min para essa amostra. ....	200
Figura 63. Numeração dos carbonos e hidrogênios para atribuição dos sinais nos espectros de RMN do (+)-raputindol A (35). ....	200
Figura 64. Interações observadas no COSY para o (+)-raputindol A (35). ....	205
Figura 65. Interações observadas no NOESY 2D para o (+)-raputindol A (35).....	206
Figura 66. Interações observadas no HMBC para o (+)-raputindol A (35). ....	207
Figura 67. Interações observadas no HMBC para o (+)-raputindol A (35). ....	207

Figura 68. Racionalização da classificação <i>cis</i> e <i>trans</i> para as estruturas 378 e 35 discutidas nesta seção.....	208
Figura 69. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e NOE 1D seletivo de 378. Sinal irradiado = 4,22 ppm. ....	209
Figura 70. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e NOE 1D seletivo de 378. Sinal irradiado = 2,26 ppm. ....	210
Figura 71. Interações observadas no NOESY 2D para o 7- <i>epi</i> -raputindol A (378).....	210
Figura 72. Modelo empírico para a dedução da configuração absoluta descrito por Riguera e Colaboradores. <sup>249</sup> .....	213
Figura 73. Valores da diferença entre os deslocamentos no espectro de RMN de <sup>1</sup> H para os diastereoisômeros <i>S</i> e o <i>R</i> do éster de Mosher preparados a partir do álcool 327 obtido na resolução enzimática por CALB. ....	216
Figura 74. Deslocamentos químicos do espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o álcool 327. ....	216
Figura 75. (a) Confórmero de menor energia para o isômero <i>SSS</i> do éster de Mosher do álcool 327. (b) Confórmero de menor energia para o isômero <i>RSS</i> do éster de Mosher do álcool 327. ....	220
Figura 76. (a) Confórmero de menor energia para o isômero <i>RRR</i> do éster de Mosher do álcool 327. (b) Confórmero de menor energia para o isômero <i>SRR</i> do éster de Mosher do álcool 327. ....	221
Figura 77. Sólido cristalino amarelo referente ao produto 276.....	228
Figura 78. Indol 282 como sólido marrom antes e como sólido amarelo depois da purificação por sublimação. ....	230
Figura 79. Cristais brancos referentes ao λ <sup>3</sup> -IBA 162 sintetizado. ....	235
Figura 80. Sólido amarelado claro - parte sul 261. ....	236
Figura 81. Cristais bege amarelado - produto 305. ....	237
Figura 82. Cristais vermelho carmim intenso – produto 306.....	239
Figura 83. Cristais de coloração amarelo mostarda escuro – produto 307. ....	240
Figura 84. Sistema reacional de hidrogenação catalítica para acesso ao produto 308.....	241
Figura 85. Sólido rosa claro – produto 309.....	242
Figura 86. Sólido amarelado – produto 310.....	243
Figura 87. Mudança da coloração da solução da reação de formação do produto 319.....	244
Figura 88. Sistema reacional da reação de Diels-Alder e óleo amarelo escuro – produto 321. ....	246
Figura 89. Sólido branco – produto 329.....	251
Figura 90. Sólido bege amorfo – produto 337. ....	253
Figura 91. Sólido bege – aldeído 338.....	255
Figura 92. Sólido branco amarelado – triciclo linear (±)-327.....	258
Figura 93. Solução da reação de resolução enzimática contendo CALB.....	261
Figura 94. Óleo viscoso incolor – produto 370.....	264
Figura 95. Sólido marrom claro – produto 345.....	267
Figura 96. Sólido amarelado – bisindol 374. ....	270

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Alguns exemplos do escopo da ciclização [3+2] de Hayashi. ....	87
Tabela 2. Correlações no experimento COSY do produto 261. ....	123
Tabela 3. Correlações no experimento HSQC do produto 261. ....	124
Tabela 4. Condições empregadas na síntese do indol 336. ....	136
Tabela 5. Otimização da ciclização de 328 empregando [Ir(OH)COD] <sub>2</sub> . ....	146
Tabela 6. Otimização da ciclização de 328 com [Ir(Cl)COD] <sub>2</sub> . ....	153
Tabela 7. Otimização da ciclização catalisada por Ir(Cl)COD] <sub>2</sub> do ácido borônico 328 gerado <i>in situ</i> . ....	155
Tabela 8. Otimização da resolução enzimática do álcool (±)-327. ....	160
Tabela 9. Testes de ácidos de Lewis para reação de alilação. ....	173
Tabela 10. Otimização das condições para a reação de metalilação do álcool ( <i>R,R</i> )-327a. ..	175
Tabela 11. Condições testadas na desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374. ..	194
Tabela 12. Condições reacionais testadas para desproteção do nitrogênio indólico da parte norte 345. ....	197
Tabela 13. Comparativo entre os deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) do espectro de RMN de <sup>1</sup> H do (+)-raputindol A (35) natural e do sintético (JR670). ....	202
Tabela 14. Comparativo entre os deslocamentos químicos $\delta$ (ppm) do espectro de RMN de <sup>13</sup> C do (+)-raputindol A (35) natural e do sintético (JR670). ....	204
Tabela 15. Valores dos deslocamentos químicos de interesse no espectro de RMN de <sup>1</sup> H para os ésteres (S)-(-)-MTPA-379 e (R)-(-)-MTPA-379 e a diferença entre os deslocamentos no espectro de RMN de <sup>1</sup> H para o enantiômero <i>S</i> e o <i>R</i> . ....	215

## Lista de Gráficos

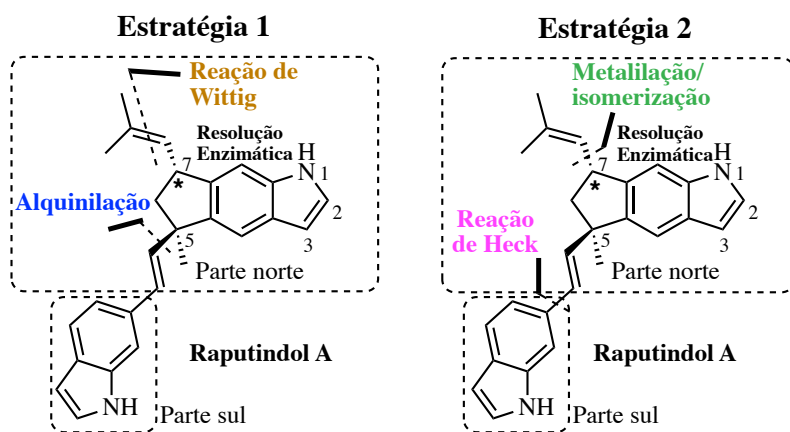
Gráfico 1. Diferenças $\delta$ (ppm) entre espectro de RMN de <sup>1</sup> H do (+)-raputindol A (35) natural e sintético. ....	201
Gráfico 2. Diferenças $\delta$ (ppm) entre espectro de RMN de <sup>13</sup> C do (+)-raputindol A (35) natural e sintético. ....	203

## Resumo

Regueira, J. L. L. F. **Síntese Total Do (+)-Raputindol A**. 2020. (444 p.). Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

O presente trabalho de doutorado relata os esforços realizados que viabilizaram a síntese total do alcaloide indólico (+)-raputindol A. Na análise retrossintética da primeira estratégia planejou-se uma reação de alquinilação eletrofílica empregando reagente de iodo hipervalente para unir as partes norte e sul. A síntese da parte sul foi concluída e consistiu na preparação de um reagente de iodo hipervalente do tipo indol-EBX a ser posteriormente empregado na reação de alquinilação. A outra etapa-chave desta rota envolvia uma reação de contração de anel mediada por iodo hipervalente para a construção do triciclo linear do raputindol A. Devido ao insucesso no prosseguimento dessa rota, fez-se necessário explorar uma segunda abordagem. Nessa estratégia, a etapa-chave para a construção do triciclo linear foi uma reação de ciclização [3+2] catalisada por irídio (I). A união da parte norte e da parte sul foi realizada por meio de uma reação de Heck entre dois fragmentos indólicos. Dentre os desafios encontrados na síntese total do (+)-raputindol A pode-se destacar a implementação da ciclização catalisada por irídio (I) e a remoção dos grupos de proteção dos anéis indólicos na etapa final. É importante destacar que, em ambas as estratégias, foi planejada uma resolução enzimática para assegurar a configuração absoluta dos centros quirais de um intermediário avançado e, conseqüentemente, do produto natural final a qual foi implementada com sucesso na segunda estratégia. A síntese total do (+)-raputindol A enantiomericamente puro foi realizada em 10 etapas (sequência linear mais longa) com 3,3% de rendimento global, após purificação por HPLC preparativa para separação dos diastereoisômeros formados na etapa de introdução da cadeia lateral em C-7.

**Palavras-chave:** (+)-raputindol A, síntese total, produtos naturais, alcaloide, iodo hipervalente, cicloadição [3+2], catálise por complexo de irídio (I), reação de Heck, resolução enzimática, indol.



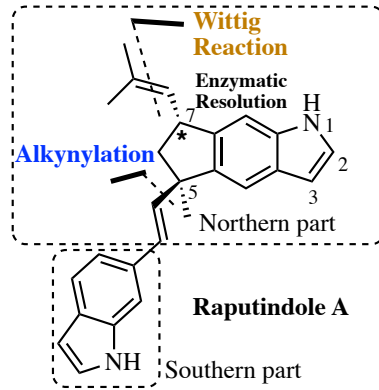
## Abstract

Regueira, J. L. L. F. **Total Synthesis of (+)-Raputindole A**. 2020. (444 p.). PhD Thesis – Programa de Pós-Graduação em Química, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

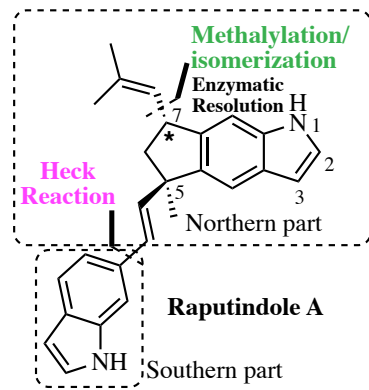
This work describes the efforts carried out towards the total synthesis of the indole alkaloid (+)-raputindole A. The first strategy explored was based on a retrosynthetic analysis employing hypervalent iodine reagent to couple the northern and southern parts via an electrophilic alkynylation reaction. The synthesis of the southern part was achieved via a hypervalent iodine reagent of the indole-EBX type, which would later be used in the alkynylation reaction. The other key step on this route would be a ring contraction reaction mediated by hypervalent iodine for the construction of the linear tricycle (northern part) of raputindole A. Due to the difficulties found in the implementation of this synthetic route, a second approach was devised. In this second strategy, the key step in the construction of the linear tricyclic core was an iridium (I) catalyzed [3+2] cyclization. The union of the northern and southern parts was accomplished through a Heck reaction between two indoles fragments. The implementation of the iridium (I) catalyzed [3+2] cyclization and removal of the indole protecting groups in the final stage were the more challenging steps found in the total synthesis of (+)-raputindole A. It is important to highlight that in both strategies an enzymatic resolution was planned in order to secure the absolute configuration of the chiral centers which was used successfully implemented in the second strategy. The total synthesis of enantiomerically pure (+)-raputindole A was carried out in 10 steps (longest linear sequence) and 3.3% overall yield, after preparative HPLC for the separation of the diastereoisomers formed in the introduction of the side chain at C-7.

**Keywords:** (+)-raputindole A, total synthesis, natural products, alkaloid, hypervalent iodine, [3+2] cycloaddition, iridium (I) complex catalysis, Heck reaction, enzymatic resolution, indole.

### First strategy



### Second strategy





## Prólogo

Na presente Tese de Doutorado serão apresentados os estudos realizados e a conclusão da síntese total do (+)-raputindol A (**35**). Inicialmente será apresentada uma breve introdução sobre o desenvolvimento da área de Síntese Orgânica e, especificamente, a importância dos alcaloides indólicos. O núcleo indólico terá a sua relevância destacada por meio de alguns exemplos de aplicação dos mesmos em fármacos e em Química Medicinal. Em seguida, será introduzida a família dos raputindóis contemplando desde o isolamento, suas características estruturais e as sínteses totais descritas até o presente momento. Por fim, serão introduzidas duas das reações-chave nas rotas sintéticas estudadas, que são a química de iodo hipervalente e ciclização catalisada por complexo de irídio (I).

No primeiro capítulo, será abordada a rota sintética baseada no emprego de reagentes de iodo hipervalente visando a síntese total assimétrica do raputindol A (**35**) destacando-se os esforços empregados na síntese da parte sul do raputindol A (**35**) que consiste em um indol-EBX. Algumas das etapas iniciais da preparação da parte norte do (+)-raputindol A (**35**) também foram realizadas e serão apresentadas e discutidas.

No segundo capítulo serão apresentados os resultados referentes à rota sintética empregando como etapa-chave uma reação de ciclização catalisada por complexo de irídio (I). A conclusão da síntese total do (+)-raputindol A (**35**) foi alcançada através desta segunda abordagem.

## 1. Introdução

A química orgânica sintética é fundamentalmente o processo de construir moléculas a partir de átomos ou de moléculas estruturalmente mais simples. O principal objeto de estudo da síntese orgânica são os compostos carbogênicos<sup>1a</sup> (do inglês *carbogens*, derivado da palavra grega “*genus*”, que representa família), que constituem a família de moléculas contendo átomos de carbono em sua estrutura. A síntese orgânica é dividida basicamente em duas grandes áreas: a que investiga a síntese total e a de metodologia sintética<sup>2</sup>. O desenvolvimento de novas metodologias sintéticas permite realizar transformações químicas já conhecidas de modo mais eficiente ou seletivo, descobrir novas reações e reagentes, ou ainda, elaborar novas rotas para escalonamento de reações na interface com processos<sup>1a</sup>. A síntese total consiste na preparação em laboratório de uma molécula alvo que pode ser um produto natural (substâncias sintetizadas por organismos vivos por meio de rotas bioquímicas) ou mesmo um produto não-natural mas de elevada complexidade estrutural. As plantas produzem substâncias essenciais para sua sobrevivência como os metabólitos primários (carboidratos, lipídios, nucleotídeos, clorofila e outros) que desempenham funções metabólicas comuns aos seres vivos.<sup>3</sup> Os metabólitos secundários, cuja presença varia de espécie para espécie (plantas terrestres, espécies marinhas, micro-organismos, fungos ou plâncton marinho) desempenham papéis diversos (defesa, predação, agregação, reprodução, dentre outras).

---

<sup>1</sup> (a) Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley Interscience, USA, **1976**. (b) Cavafy, C. P. *The Complete Poems of Cavafy*. Traduzido por Rae Dalven, Harcourt, Brace e World, New York, 36, **1961**.

<sup>2</sup> Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*. VCH, New York, USA, **1996**.

<sup>3</sup> Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7ª edição, W. H. Freeman, **2017**.

Historicamente, a síntese orgânica teve seu marco inicial no século XIX com a síntese da ureia ( $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ ) realizada por Wöhler, em 1828.<sup>4</sup> No mesmo século, algumas sínteses marcantes como do ácido acético por Kolbe, em 1845<sup>5</sup>, e da glicose por Fischer, em 1890<sup>6</sup>, podem ser destacadas. Em seu livro “*The logic of chemical synthesis*”<sup>3</sup>, Corey comenta as sínteses expressivas que marcaram o desenvolvimento da área de síntese total de produtos naturais. Na primeira metade do século XX, o pensamento para a realização de uma síntese total consistia em partir de um hidrocarboneto simples com a estrutura mais próxima possível do produto natural. As reações eram realizadas por meio de um processo envolvendo reconhecimento de padrões estruturais (pensamento associativo) a fim de escolher quais transformações levariam ao alvo sintético. Pode-se destacar a síntese de moléculas muito relevantes como a quinina (**1**), realizada por Woodward e Doering, em 1944 (figura 1).<sup>7</sup> Na segunda metade do século XX, particularmente o período após a segunda guerra mundial, houve um avanço notável na área de síntese total e os fatores que contribuíram para isso foram as novas metodologias sintéticas, reações, métodos de análises, separação por cromatografia e técnicas de determinação estrutural. Algumas dessas sínteses sofisticadas foram a da estriquinina<sup>8</sup> (**2**) e da reserpina<sup>9</sup> (**3**) por Woodward, em 1954 e 1958, respectivamente.

---

<sup>4</sup> Wöhler, F. Ueber Künstliche Bildung Des Harnstoffs. *Ann. Phys.* **1828**, 88 (2), 253–256.

<sup>5</sup> Kolbe, H. Beiträge Zur Kenntniss Der Gepaarten Verbindungen. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1845**, 54 (2), 145–188.

<sup>6</sup> Fischer, E.; Armstrong, E. F. Über Die Isomeren Acetohalogen-Derivate Des Traubenzuckers Und Die Synthese Der Glucoside I. *Untersuchungen Über Kohlenhydrate und Fermente (1884–1908)*. Springer Berlin Heidelberg, 799–814, **1890**.

<sup>7</sup> Woodward, R. B.; Doering, W. E. The Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66 (5), 849.

<sup>8</sup> Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. The Total Synthesis of Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (18), 4749–4751.

<sup>9</sup> Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. The Total Synthesis of Reserpine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (9), 2023–2025.

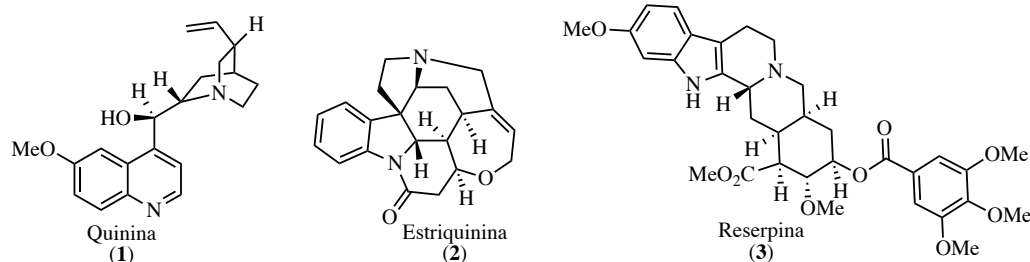


Figura 1. Alguns dos primeiros alcaloides sintetizados.

“O químico orgânico é mais que um estrategista e lógico, ele é um explorador fortemente influenciado a especular, a imaginar e a criar. Esses elementos em conjunto fornecem um toque de artista ao químico que se dedica à síntese total de produtos naturais, que se familiariza com os princípios básicos da síntese, extremamente importantes (Corey).”<sup>10</sup>

“Há emoção, aventura, e desafio, e pode haver grande arte na síntese orgânica (Woodward).”<sup>11</sup>

Deste modo, Corey e Woodward descrevem características essenciais do estado da arte da síntese orgânica. O Prêmio Nobel de Química, em 1965, foi concedido a Woodward por suas contribuições no desenvolvimento de sínteses totais. Em 1990, o prêmio Nobel de Química agraciou Corey por suas contribuições no desenvolvimento de teorias e metodologias em síntese orgânica.

A síntese orgânica está presente no dia a dia de todas as pessoas muito embora, em geral, elas não se deem conta. Desde os princípios ativos de fármacos comercializados até alimentos, corantes, polímeros, detergentes e cosméticos, todos são apenas alguns exemplos de onde podemos encontrar moléculas orgânicas sintéticas.

Está comprovado que o desenvolvimento dos estudos na área de síntese total de produtos naturais pode ajudar a humanidade fornecendo acesso sustentável e confiável a

<sup>10</sup> Corey, E. J. General Methods for the Construction of Complex Molecules Part I General Principles for the Formulation of a Synthetic Plan. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19–37.

<sup>11</sup> Woodward, R. B. *Perspectives in Organic Chemistry*; Interscience, New York, USA, **1956**.

moléculas que podem apresentar grande relevância biológica ou aplicação em química de materiais, de acordo com Baran.<sup>12</sup> A possibilidade de automação da síntese total pode diminuir o tempo de acesso a um produto natural.<sup>13</sup> Pode-se ainda considerar a síntese total como um veículo para a colaboração entre grupos de pesquisa.<sup>14</sup> Algumas possibilidades são parcerias com estudos teóricos (para elucidar mecanismos de reação ou guiar a escolha do estereoisômero mais provável, por exemplo, no caso em que a configuração absoluta ainda não está estabelecida)), emprego de biocatálise, estudos de biossíntese, ecologia e biologia química, aplicação da química em fluxo e colaborações com outros grupos de síntese que desenvolvam metodologias sintéticas. Deste modo, a cooperação entre pesquisadores pode enriquecer o trabalho e expandir as fronteiras do conhecimento. É interessante destacar que cientistas trabalhando independentemente ao redor do mundo permitem que suas descobertas e ideias interajam sinergicamente para o progresso humano. A síntese total permite a preparação de produtos naturais bioativos de estruturas raras e de seus análogos, os quais podem ser promissores no desenvolvimento de fármacos, impactando a interface com a biologia e química medicinal.<sup>15</sup>

De acordo com o Professor E. J. Corey<sup>16</sup>, o planejamento retrossintético consiste em transformar a estrutura de um alvo sintético em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples de modo a correlacioná-las a um precursor comercialmente disponível. Em uma síntese total o precursor é um reagente comercial, entretanto se o material de partida for um

---

<sup>12</sup> Baran, P. Natural Product Total Synthesis: As Exciting as Ever and Here To Stay. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4751–4755.

<sup>13</sup> Philip, B. Why Synthesize? *Nature* **2015**, *528*, 327–329.

<sup>14</sup> Morrill, L. A.; Susick, R. B.; Chari, J. V.; Garg, N. K. Total Synthesis as a Vehicle for Collaboration. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12423–12443.

<sup>15</sup> Nicolaou, K. C.; Rigol, S. Perspectives from Nearly Five Decades of Total Synthesis of Natural Products and Their Analogues for Biology and Medicine. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1404–1435.

<sup>16</sup> Corey, E. J. The Logic of Chemical Synthesis: Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules (Nobel Lecture). *Angew. Chemie Int. Ed.* **1991**, *30* (5), 455–465.

produto natural de esqueleto semelhante ao alvo desejado, denomina-se o mesmo um processo semissintético e daí sugere-se o termo semi-síntese.<sup>17</sup> Em uma síntese formal, a conversão do intermediário sintetizado ao produto natural já se encontra descrita na literatura no momento em que se conclui a síntese, por isso é denominada síntese formal. A análise retróssintética é representada pela dupla seta aberta, que correlaciona as transformações estruturais, diferentemente da seta simples que, por convenção, representa uma reação química.<sup>1</sup>

Considerando-se a estrutura química **4**, a título de exemplo, uma analogia pode ser feita entre uma retróssíntese de uma molécula e a estrutura de uma árvore (figura 2). O produto natural estaria na raiz e as setas de retróssíntese subiriam pelo caule, ramificando-se à medida que os intermediários são simplificados a um reagente comercialmente disponível, representado por **6** e **7b**.

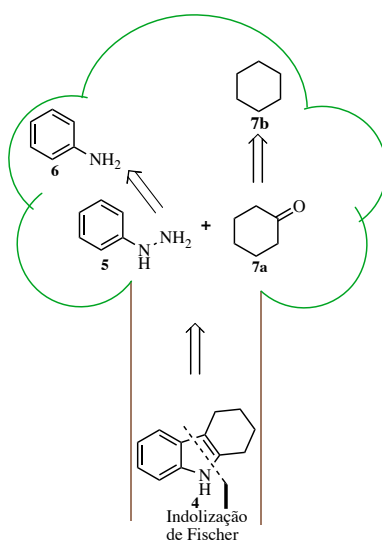


Figura 2. Analogia entre a análise retróssintética e uma árvore, elaborada pela autora desta tese.

---

<sup>17</sup> Semisynthetic. Definition of Semisynthetic. Merriam-Webster. Disponível em: <<https://www.merriam-webster.com/dictionary/semisynthetic>> (Acessado em 14/11/2020).

Durante os esforços visando a síntese total de um produto natural, em geral, o químico sintético precisa lançar mão de novas estratégias sintéticas, etapas de ativação ou proteção de grupos funcionais, e, até mesmo, desenvolver novas metodologias de síntese adequadas a seu propósito sintético. Retrossínteses bem planejadas podem falhar em razão de problemas de quimio-, regio- e estereosseletividade, pois mesmo com a adoção de estudos em moléculas modelo é frequentemente difícil prever reatividade em sistemas complexos, tornando a síntese total desafiadora.<sup>12</sup>

## 1.1 Alcaloides Indólicos

Alcaloides são produtos naturais pertencentes aos reinos vegetal, animal, fungi ou monera que têm origem biossintética nos aminoácidos.<sup>18</sup> Na medicina tradicional chinesa, os alcaloides são utilizados há muitos anos e estão presentes na tradição de ingerir chás para fins medicinais, além disso são ingredientes ativos importantes em tratamentos fitoterápicos.<sup>19</sup> Alguns corantes e ervas medicinais utilizados pelos indígenas brasileiros, desde antes do descobrimento do Brasil, são constituídos por alcaloides.<sup>20</sup>

Os alcaloides derivados do aminoácido triptofano (**8**) constituem um importante grupo de alcaloides no que se refere às suas aplicações (figura 3).<sup>21</sup> O alcaloide indólico mais simples derivado do triptofano é a serotonina (5HT, 5-hidroxitriptamina) (**11**), um neurotransmissor

---

<sup>18</sup> Minkin, V. I. Glossary of Terms Used in Theoretical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1999). *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71 (10), 1919–1981.

<sup>19</sup> Qiu, S.; Sun H.; Zhang, A-H.; Xu, H-Y; Yan, G-L; Han, Y.; Wang X-J. Natural Alkaloids: Basic Aspects, Biological Roles, and Future Perspectives. *Chin. J. Nat. Med.* **2014**, 12 (6), 401–406.

<sup>20</sup> Almeida, M. R.; Martinez, S. T.; Pinto, A. C. Chemistry of Natural Products: Plants That Witness Histories. *Rev. Virtual Quim.* **2017**, 9 (3), 1117–1153.

<sup>21</sup> Aniszewski, T. Alkaloid Chemistry. *Alkaloids - Secrets of Life*; Elsevier, 61–139, **2007**.

encontrado no sistema cardiovascular humano, nas células sanguíneas e no sistema nervoso central. A psilocina (**9**) é um alcaloide encontrado em algumas variedades de cogumelos que possuem propriedades alucinógenas. A gramina (**10**) é um alcaloide presente em diversas espécies de plantas nas quais desempenha papel de defesa, sendo seletivamente tóxico a alguns predadores das plantas.

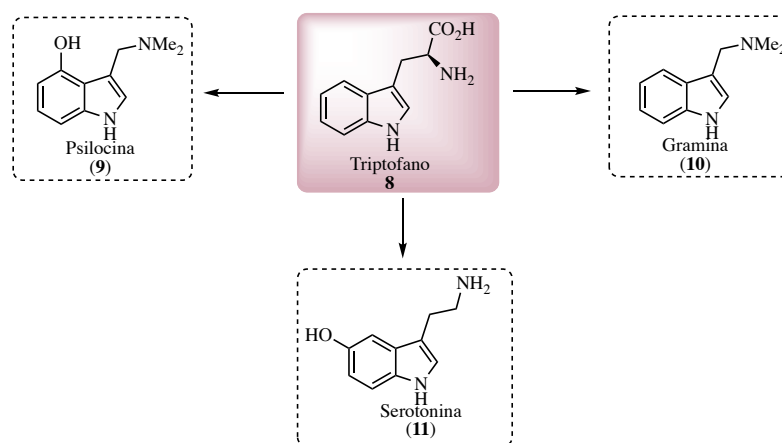
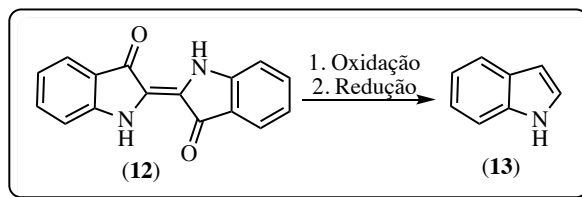


Figura 3. Alcaloides derivados do triptofano.

Na época do Renascimento, o desenvolvimento da tecelagem ocasionou um aumento no consumo de corantes naturais, como o corante natural índigo (**12**), isolado de plantas do gênero *Indigofera* e que apresenta coloração azul (esquema 1).<sup>22</sup> A primeira síntese do índigo foi realizada por Baeyer e Drewson, sendo um produto natural importante na história dos indóis porque foi a partir dele que o primeiro indol foi obtido sinteticamente. A oxidação para isatina e a redução da mesma empregando zinco foi realizada por Baeyer, originando a molécula de indol (**13**), cuja denominação vem da junção das palavras índigo e óleo.

<sup>22</sup> Van Order, R. B.; Lindwall, H. G. Indole. *Chem. Rev.* **1942**, 30 (1), 69-96.





Esquema 1. Síntese do indol (13) a partir do índigo.

Com o objetivo de demonstrar a relevância da pesquisa na área de alcaloides indólicos para o desenvolvimento de compostos bioativos que apresentam potencial para o tratamento de diversas doenças, serão apresentadas algumas aplicações do núcleo indólico em química medicinal.

#### 1.1.1 Aplicações do Núcleo Indólico em Química Medicinal

O núcleo indólico é encontrado em fármacos empregados no tratamento de diversas doenças, como será exemplificado na sequência. O sertindol (**14**) é um fármaco que atua nos receptores de dopamina D2, serotonina 5-HT2, 5-HT2C e  $\alpha$ -adrenérgicos, utilizado para tratamento de doenças do sistema nervoso central principalmente como antipsicótico para o tratamento de esquizofrenia e outras psicoses, alucinações, desordens bipolares e ansiedade severa, dentre outros problemas de ordem psicótica (figura 4).<sup>23,24</sup> Os alcaloides vimblastina (**15**) e vincristina (**16**), isolados da espécie *Catharanthus roseus*, são utilizados como agentes quimioterápicos para o tratamento de diversos tipos de cânceres. Esses alcaloides constituem um grupo conhecido como alcaloides da vinca, dentre os quais se encontram alguns derivados

<sup>23</sup> Vardanyan, R.; Hruby, V. Antipsychotics. *Synthesis of Best-Seller Drugs*; Elsevier, 87–110, **2016**.

<sup>24</sup> Balle, T.; Perregaard, J.; Ramirez, M. T.; Larsen, A. K.; Søby, K. K.; Liljefors, T.; Andersen, K. Synthesis and Structure-Affinity Relationship Investigations of 5-Heteroaryl-Substituted Analogues of the Antipsychotic Sertindole. A New Class of Highly Selective A1 Adrenoceptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (2), 265–283.

sintéticos.<sup>25</sup> A fluvastatina **17** pertence à classe de fármacos das estatinas, que inibem a 3-hidróxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima responsável pela produção do mavalonato na biossíntese do colesterol, sendo empregada no controle dos níveis de colesterol.<sup>26</sup> O fármaco contendo o princípio ativo alosetron **18**, um antagonista do receptor de serotonina 5-HT<sub>3</sub>, foi aprovado em 2002 para o tratamento da síndrome do intestino irritável<sup>27</sup> e o bazedoxifeno **19**, em 2018, para o tratamento dos sintomas associados à menopausa, como a osteoporose pós-menopausa, pois atua na modulação dos receptores de estrógeno.<sup>28</sup>

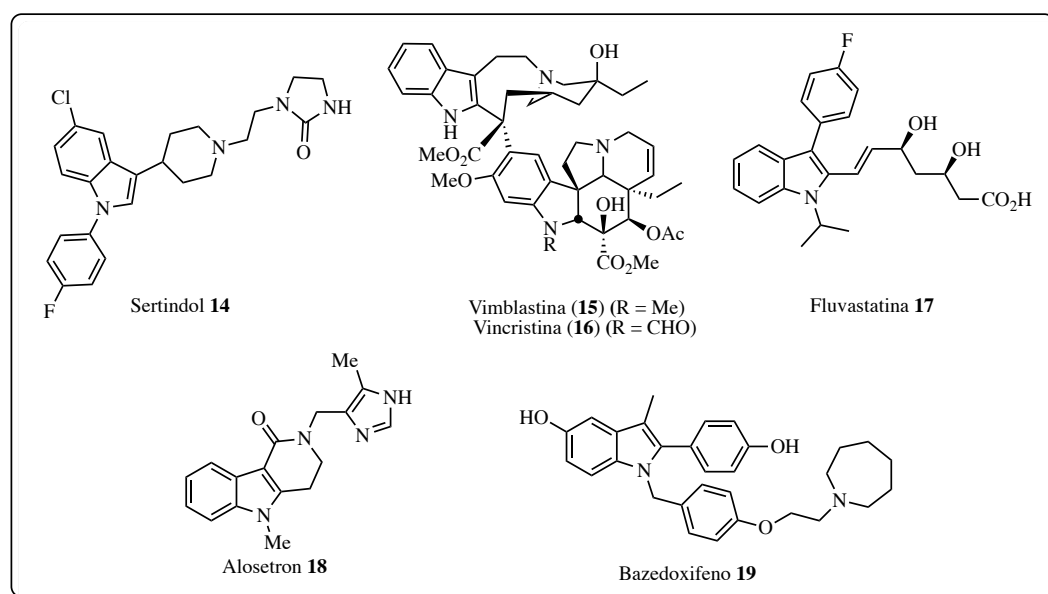


Figura 4. Fármacos contendo o núcleo indólico.

Os medicamentos da classe dos triptanos atuam como agonistas dos receptores 5-HT<sub>1B/1D</sub> (5-hidroxitriptamina) e são utilizados no tratamento da enxaqueca (figura 5). O

<sup>25</sup> Mangeney, P.; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P. Preparation of Vinblastine, Vincristine, and Leurosidine, Antitumor Alkaloids from *Catharanthus* Species (*Apocynaceae*). *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (8), 2243–2245.

<sup>26</sup> Stancu, C.; Sima, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J. Cell. Mol. Med.* **2001**, *5* (4), 378–387.

<sup>27</sup> Miller, J. Alosetron Approved for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Heal. Pharm.* **2000**, *57* (6), 519.

<sup>28</sup> Komm, B. S.; Chines, A. A. Bazedoxifene: The Evolving Role of Third-Generation Selective Estrogen-Receptor Modulators in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2012**, *4* (1), 21–34.

sumatriptano **20** foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado nos Estados Unidos, em 1991, e suas propriedades vasoconstritoras permitem que o mesmo seja o medicamento mais empregado no tratamento agudo das crises de enxaqueca severa.<sup>29</sup> Outras estruturas que fazem parte da classe dos triptanos são rizatriptano **21**, frovatriptano **22**, almotriptano **23**, eletriptano **24** e zolmitriptano **25**. É interessante destacar que o produto natural ergotamina<sup>30</sup> (**26**), que é um alcaloide da classe dos *ergots* e faz parte dos triptanos, atua como agonista parcial ou antagonista nos receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos e adrenérgicos. Eles possuem uma extrema complexidade de ação e, por isso, seu mecanismo de atuação não é totalmente elucidado.

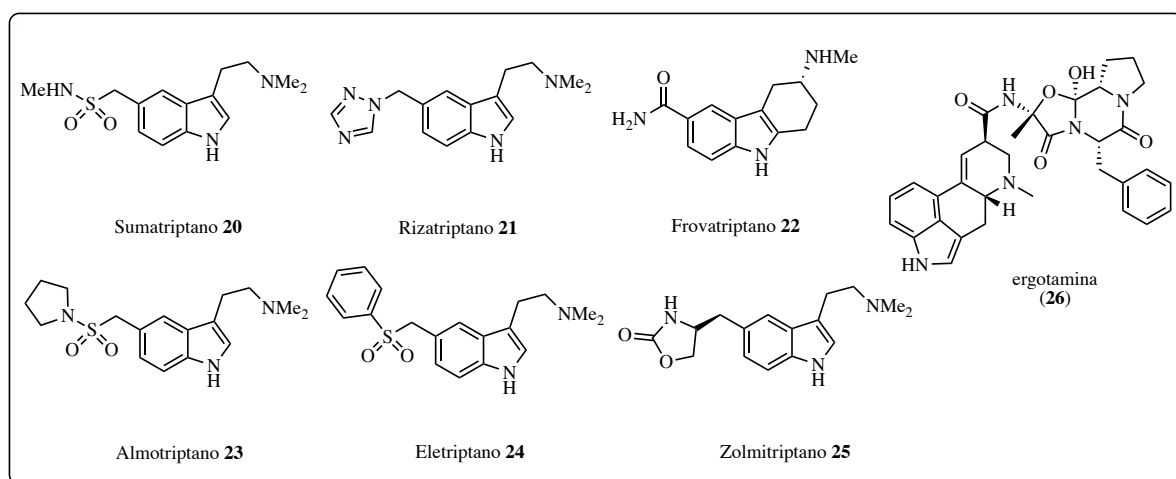


Figura 5. Fármacos da classe dos triptanos (estruturas inspiradas no triptofano).

<sup>29</sup> Razzaque, Z.; Heald, M. A.; Pickard, J. D.; Maskell, L.; Beer, M. S.; Hill, R. G.; Longmore, J. Vasoconstriction in Human Isolated Middle Meningeal Arteries: Determining the Contribution of 5-HT<sub>1B</sub>- and 5-HT<sub>1F</sub>-receptor Activation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *47* (1), 75–82.

<sup>30</sup> Haddjeri, N.; Seletti, B.; Gilbert, F.; De Montigny, C.; Blier, P. Effect of Ergotamine on Serotonin- Mediated Responses in the Rodent and Human Brain. *Neuropsychopharmacology* **1998**, *19* (5), 365–380.

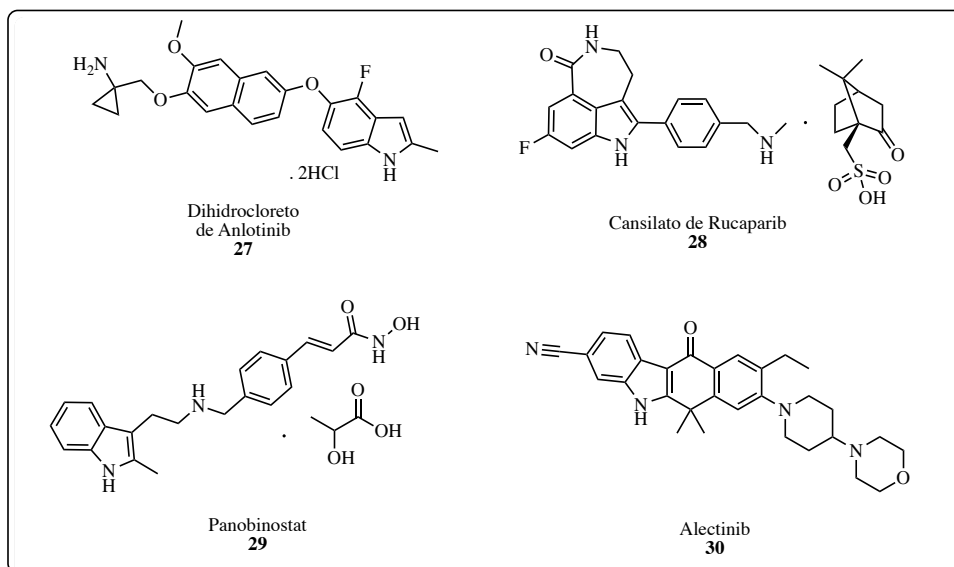
Ainda que inúmeros, os exemplos selecionados acima permitem demonstrar quão importante é o núcleo indólico na constituição de fármacos.

### 1.1.2 A Importância dos Indóis no Desenvolvimento de Agentes Antitumorais

Dentre os estudos que buscam compostos com atividade antitumoral, os indóis e bisindóis desempenham um papel importante. O objetivo principal desses estudos é descobrir moléculas potentes (em geral, atividade *in vitro* na faixa nanomolar), apresentando o mínimo de efeitos colaterais e toxicidade. O estudo da atividade de algumas estruturas frente às quinases tem se tornado tendência na busca por agentes com atividade antitumoral. A compreensão das interações e influências do grupo N-H indólico em ligações de hidrogênio formadas com o receptor biológico pode contribuir para o desenvolvimento de moléculas que sejam potentes candidatos a fármacos. Algumas das quinases mais estudadas são a GSK-3b, DYRK1A e CDK's.<sup>31</sup> Entre 2010 e 2020 foram aprovados pela FDA alguns heterociclos com ação anticâncer e dentre eles destacam-se o Vizimpro® (2018) **27** e Alecensa® **28** (2015) para o tratamento de câncer de pulmão, Rubraca® (2016) **29** para câncer de ovário e Farydak® **30** (2015) ativo contra mieloma múltiplo (figura 6). Estes fármacos servem como exemplo de como ao longo dos anos os indóis permanecem na lista de estruturas promissoras do ponto de vista de aplicações em química medicinal.<sup>31</sup> Vale salientar que os alcaloides vimblastina (**15**) e vincristina (**16**), citados na seção 1.1.1, foram os pioneiros no uso clínico para tratamento de câncer.

---

<sup>31</sup> Han, Y.; Dong, W.; Guo, Q.; Li, X.; Huang, L. The Importance of Indole and Azaindole Scaffold in the Development of Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *203*, 112506.



**Figura 6. Indóis com potencial atividade antitumoral.**

Bisindóis também costumam apresentar excelente atividade antitumoral. O fármaco midostaurin (UCN-01) **31** foi aprovado pelo FDA em 2017 e tem estrutura análoga ao alcaloide antimicrobiano staurosporina (**32**) (figura 7), cuja citotoxicidade frente às células tumorais *HeLa* S3 apresentou  $IC_{50} = 4 \text{ pM}$ .<sup>32</sup> A 7-hidroxi-staurosporina (UCN-01) **31** foi desenvolvida para uma nova geração de droga antitumoral.<sup>33</sup> Bahuguna e colaboradores<sup>34</sup>, publicaram, em 2020, seus resultados referentes à atividade citotóxica de bisindolmetanos frente a células *HeLa* e **33** apresentou  $IC_{50} = 0,37 \text{ mM}$ . A quinase Pim-1 é responsável pela erradicação do vírus da leucemia murina (*Moloney*) tendo se demonstrado um alvo para **33**. O bisindol **34** foi testado por Karki e colaboradores<sup>35</sup> e demonstrou diminuir o crescimento do tumor e inibir metástases

<sup>32</sup> Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. Staurosporine, a Potent Inhibitor of Phospholipid/Ca<sup>++</sup>-dependent Protein Kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135* (2), 397–402.

<sup>33</sup> Nakano, H.; Omura, S. Chemical Biology of Natural Indolocarbazole Products: 30 Years since the Discovery of Staurosporine. *J. Antibiot.* **2009**, *62* (1), 17–26.

<sup>34</sup> Bahuguna, A.; Singh, A.; Kumar, P.; Dhasmana, D.; Krishnan, V.; Garg, N. Bisindolemethane Derivatives as Highly Potent Anticancer Agents: Synthesis, Medicinal Activity Evaluation, Cell-Based Compound Discovery, and Computational Target Predictions. *Comput. Biol. Med.* **2020**, *116*, 103574.

<sup>35</sup> Karki, K.; Wright, G. A.; Mohankumar, K.; Jin, U. H.; Zhang, X. H.; Safe, S. A Bis-Indole-Derived NR4A1 Antagonist Induces PD-L1 Degradation and Enhances Antitumor Immunity. *Cancer Res.* **2020**, *80* (5), 1011–1023.

pulmonares. A dose empregada do composto **34** foi tão baixa que, em termos práticos, seria necessária dose de apenas 2,5 mg ao dia, sendo considerado um mimetizador de imunoterapia com potencial aplicação clínica.

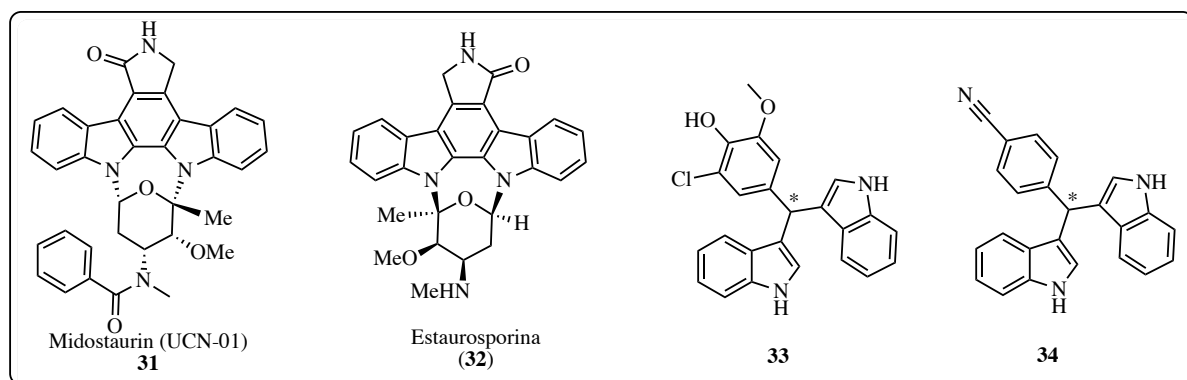


Figura 7. Bisindóis com potencial atividade antitumoral. \*Estereoquímica não definida pelos autores para **33** e **34**.

Diante da infinidade de produtos naturais descobertos e em descoberta voltamos nossa atenção para o alcaloide bisindólico denominado raputindol A (**35**), pertencente à família dos raputindóis.

## 1.2 A Família dos Raputindóis

A *Raputia simulans* Kallunki pertence à família Rutaceae, também conhecida como a família dos cítricos, pois laranja, limão e lima a ela pertencem. Ela ocorre na floresta amazônica nos territórios de Brasil, Peru e Colômbia (figura 8).<sup>36</sup> Dentre as características



Figura 8. Região da floresta amazônica e os países que ela compreende.

<sup>36</sup> Amazon Rainforest. Enviro-Map.com Amazon Rainforest. Flickr. Disponível em: <<https://www.flickr.com/photos/38485387@N02/3577304207/in/photostream/>> (Acessado em 9/10/2020).

da família Rutaceae pode-se destacar variações desde arbustos até árvores grandes, além de apresentarem flores de quatro ou cinco pétalas.<sup>37</sup> O acervo de fotografias de Robin Foster possui algumas imagens da *Raputia simulans Kallunki* coletada e as mesmas estão mostradas na figura 9, sendo a última uma exsicata, com o objetivo de ilustrar as suas características morfológicas.<sup>38</sup> Alcaloides monoméricos e diméricos classificados como prenilindóis foram isolados do gênero *Raputia*, os quais são predominantes nas espécies *R. simulans* e *R. praetermissa* sendo considerados marcadores quimiosistemáticos. A família dos raputindóis compreende uma nova classe de produtos naturais bisindólicos contendo um indol fundido de forma linear a um ciclopentano, além de apresentar ambos os anéis indólicos sem substituintes nas posições 1,2 e 3, um padrão de substituição pouco comum nas demais famílias de alcaloides indólicos, o que caracteriza essa classe de alcaloides.

---

<sup>37</sup> Rutaceae: Citrus family. Plant Systematics. Disponível em: <<http://www.plantsystematics.org/taxpage/0/family/Rutaceae.html>> (Acessado em 9/10/2020).

<sup>38</sup>Foster, R. B. *Raputia simullans kallunki*. Field Museum. Plant Id Tools. Disponível em: <<https://plantidtools.fieldmuseum.org/es/nlp/catalogue/3667509>> (Acessado em 9/10/2020).

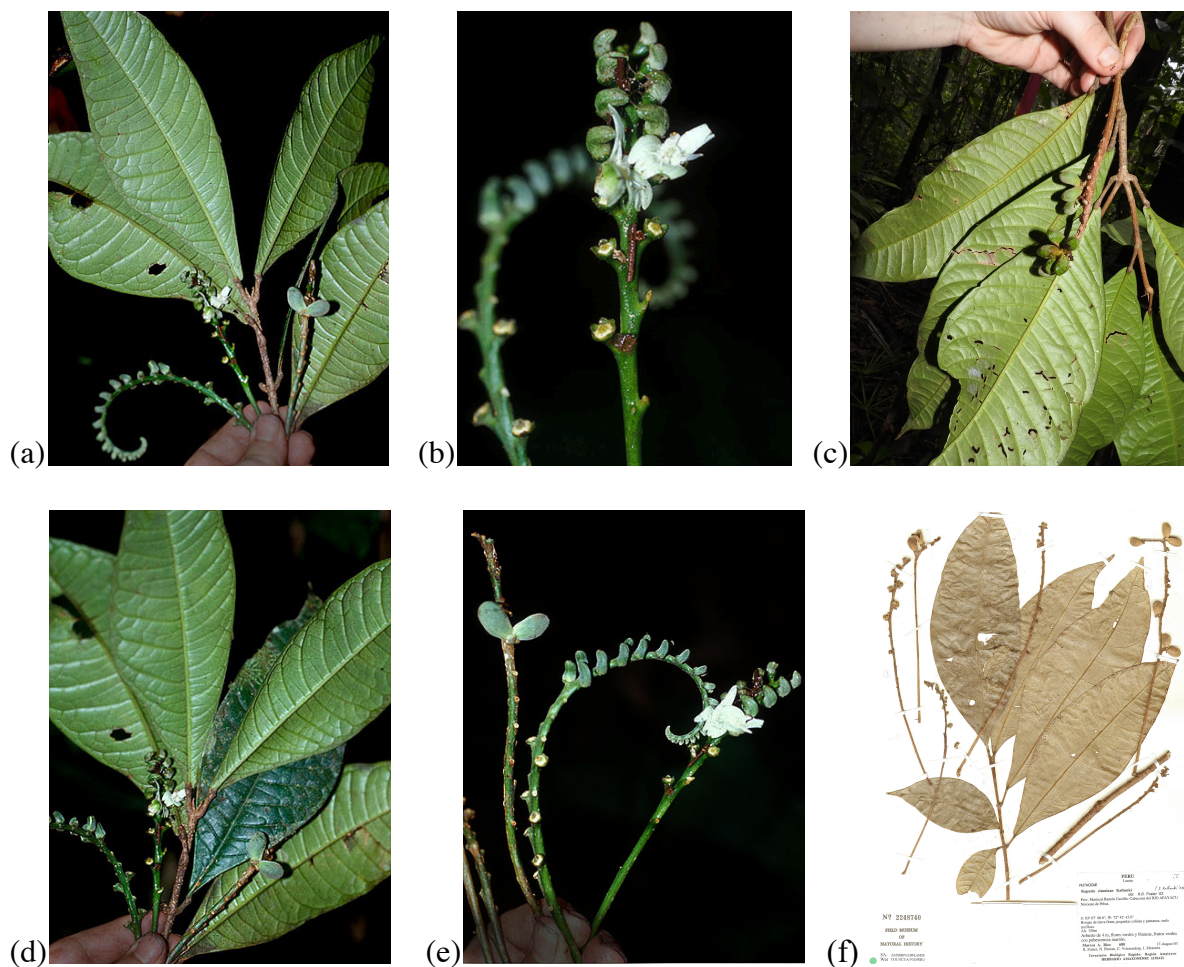


Figura 9. (a)-(e) Fotografias e (f) Exsicata\* da *Raputia simulans* Kallunki do acervo de Robin Foster. \*amostra de planta seca e prensada contendo informações de coleta para estudos botânicos.

Em 2010, Skaltsounis e colaboradores<sup>39</sup> isolaram alcaloides bisindólicos prenilados da *R. simulans* Kallunki, coletada de uma área da floresta amazônica peruana (figura 10). As raízes da *R. simulans* Kallunki foram coletadas, secas, pulverizadas e extraídas com diclorometano, o extrato da fase orgânica foi submetido à cromatografia líquida de média pressão e, por fim, purificado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em fase reversa sendo isolados e caracterizados o (+)-raputindol A (**35**) e o (+)-raputindol B (**36**) (figura 10). O (+)-raputindol

<sup>39</sup> Vougiannopoulou, K.; Fokialakis, N.; Aligiannis, N.; Cantrell, C.; Skaltsounis, A.-L. The Raputindoles: Novel Cyclopentyl Bisindole Alkaloids from *Raputia Simulans*. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 1908–1911.



C (37) e o (+)-raputindol D (39) foram isolados de outras frações. Todos os raputindóis apresentaram atividade moderada frente às quinases CDK-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$  e DYRK1, com ( $IC_{50} > 10 \mu M$ ). O grupo de pesquisa brasileiro de Da Silva e colaboradores, em 2011, isolou o (+)-4-desoxiraputindol C (38) de uma amostra de *R. praetermissa* coletada da floresta amazônica brasileira (figura 10).<sup>40</sup> Alguns estudos evidenciaram que o (+)-4-desoxiraputindol C (38) mostrou-se bioativo frente a linhagens tumorais humanas. Houve inibição da catepsina L ( $IC_{50} = 1,7 \mu M$ ) e esse resultado pode estimular a busca de aplicações biológicas dos demais raputindóis.<sup>41</sup>

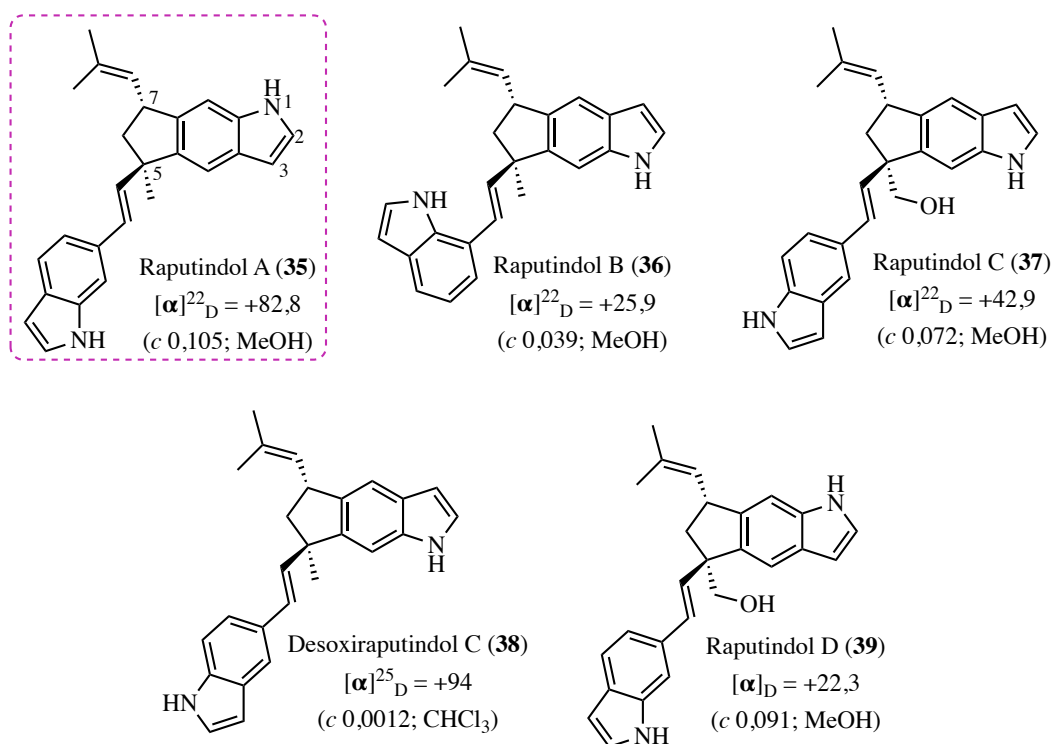


Figura 10. Família dos alcaloides raputindóis com os respectivos valores de  $[\alpha]^{22}_D$ .

<sup>40</sup> Rosas, L. V.; Veiga, T. A. M.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Das G. F. Da Silva, M. F. Prenylindole Alkaloids from *Raputia Praetermissa* (Rutaceae) and Their Chemosystematic Significance. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22 (7), 1346–1353.

<sup>41</sup> Vital, W. D.; Torquato, H. F. V.; Jesus, L. de O. P.; Judice, W. A. de S.; Silva, M. F. das G. F. da; Rodrigues, T.; Justo, G. Z.; Veiga, T. A. M.; Paredes-Gamero, E. J. 4-Deoxyraputindole C Induces Cell Death and Cell Cycle Arrest in Tumor Cell Lines. *J. Cell. Biochem.* **2018**, 120 (6), 1–16.

Imediatamente após seu isolamento, o (+)-raputindol A (**35**) foi mencionado na seção “Hot off the Press” do periódico *Natural Product Reports*<sup>42</sup> como constituindo uma das estruturas mais relevantes da época. Eles pertencem a uma família única de alcaloides bisindólicos sendo formados por dois monômeros de indóis monoprenilados. Algumas características estruturais dos raputindóis que tornam a síntese total dos mesmos desafiadora são: apresentam padrão indólico 2,3-não-substituído, apresentam um anel ciclopentânico fundido de forma linear a um dos sistemas indólicos (sub-estrutura ciclopenta[f]indólica), e por fim, um bisindol conectado através das posições benzenoides. Na sequência serão exemplificados outros produtos naturais que apresentam essas características.

### 1.2.1 Características Estruturais dos Raputindóis

### 1.2.2 Indóis 2,3-Insubstituídos

A posição C-3 do núcleo indólico é facilmente funcionalizada por ser mais reativa quando comparada às demais posições, enquanto a funcionalização das posições benzenoides do núcleo indólico é mais desafiadora.<sup>43,44</sup> É importante destacar os híbridos de ressonância **13a-c** do indol (**13**), que demonstram que as posições C-3, C-5 e C-7 são mais reativas por serem mais nucleofílicas, quando comparadas às posições C-2, C-4 e C-6 (esquema 2). Isso pode ser confirmado analisando-se os intermediários envolvidos **13d-e** em reações de substituição eletrofílica na posição C-3 do indol (**13**), na qual a carga positiva formada é estabilizada pelo par de elétrons do nitrogênio indólico, pois existe uma estrutura de ressonância

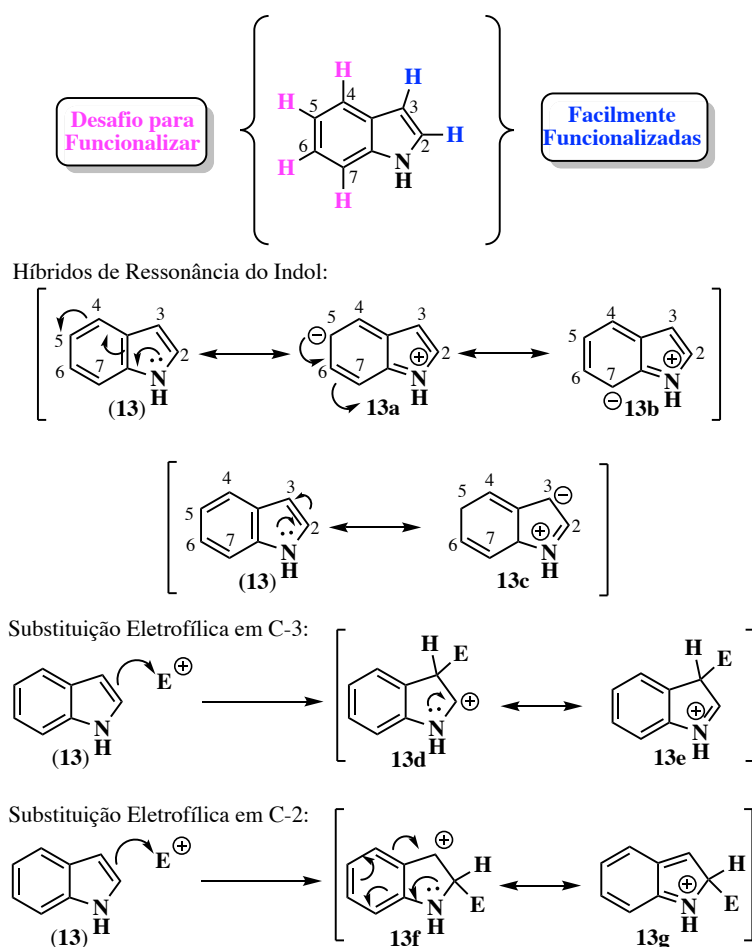
---

<sup>42</sup> Hill, R. A.; Sutherland, A. Hot off the Press. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27 (8), 1110–1113.

<sup>43</sup> Li, Y.; Waser, J. Platinum-Catalyzed Domino Reaction with Benziodoxole Reagents for Accessing Benzene-Alkynylated Indoles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, 54 (18), 5438–5442.

<sup>44</sup> Leitch, J. A.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G. Beyond C2 and C3: Transition-Metal-Catalyzed C–H Functionalization of Indole. *ACS Catal.* **2017**, 7, 5618–5627.

onde todos os átomos apresentam octeto de elétrons completo não havendo comprometimento dos elétrons do anel aromático condensado (esquema 2). Quando ocorre substituição eletrofílica na posição C-2 de **13**), a estabilização do carbocátion envolve os elétrons  $\pi$  do anel benzênico **13f-g**. Entretanto, a natureza ambifílica do indol também é conhecida, pois o efeito de inversão de polaridade (*umpolung*<sup>45</sup>) pode ser obtido, a exemplo da inserção de iodo hipervalente em C-3 no núcleo indólico, tornando-o eletrofílico.<sup>46</sup>



<sup>45</sup> (a) De acordo com a IUPAC, a definição no Gold Book para efeito *umpolung* é qualquer processo no qual o padrão de reatividade do doador e do receptor de elétrons em uma cadeia é trocado, em geral cadeias contendo heteroátomos como N e O. Esse significado original foi estendido para qualquer modificação no padrão de reatividade vigente. Em vista disso, a reação de um acetileno eletrofílico ( $R-C\equiv C^+$ ) é um *umpolung* da reatividade normal para o qual o sinton esperado seria nucleofílico ( $R-C\equiv C^-$ ). (b) Bandini, M. Electrophilicity: The “Dark-Side” of Indole Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (32), 5206–5212.

<sup>46</sup> Caramenti, P.; Nandi, R. K.; Waser, J. Metal-Free Oxidative Cross Coupling of Indoles with Electron-Rich (Hetero)Arenes. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10049–10053.

**Esquema 2. Híbridos de ressonância do núcleo indólico evidenciando a carga negativa prevalecendo em C-3, C-5 e C-7 e quadro geral da reatividade do núcleo indólico frente à substituição eletrofílica.**

Na perspectiva dos produtos naturais, mesmo com toda a complexidade estrutural que a biossíntese desses produtos pode oferecer, ainda são poucas as classes de alcaloides indólicos 2,3-não-substituídos relatados na literatura e alguns exemplos serão descritos a seguir. A associação de um indol-2,3-não-substituído fundido a um ciclopentano pode ser observada na família das triquentrininas (**40** a **44**), que foram isoladas das esponjas marinhas australianas *Trikenrion flabelliforme*, e nos herbindóis (**45** a **47**), isolados da *Axinella sp* (figura 11). As triquentrininas apresentam atividade antimicrobiana frente à cultura de *Bacillus subtilis*, já os herbindóis apresentam atividade antitumoral. A principal diferença no esqueleto desses produtos naturais quando comparado aos raputindóis é a presença do triciclo angular ciclopenta[g]indólico, referente à fusão do indol com o ciclopentano, enquanto nos raputindóis o triciclo é linear, correspondendo ao esqueleto ciclopenta[f]indólico. A síntese total da forma racêmica<sup>47</sup> e o primeiro relato de síntese assimétrica<sup>48</sup> da (+)-*trans*-triquentrina A (**40**) foram realizadas, em 2012, pelo grupo do Professor Luiz Fernando da Silva Jr, no Instituto de Química da USP. O grupo ainda realizou estudos referentes à síntese total da (+)-*cis*-triquentrina A (**43**).<sup>49</sup>

---

<sup>47</sup> Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. A Diastereoselective Total Syntheses of *Trans*-Trikenrtrin A: A Ring Contraction Approach. *Org. Lett.* **2008**, *10* (23), 5417–5420.

<sup>48</sup> Tébéka, I. R. M.; Longato, G. B.; Craveiro, M. V.; de Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva Jr, L. F. Total Synthesis of (+)- *Trans* -Trikenrtrin A. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (52), 16890–16901.

<sup>49</sup> Lussari, N. V. Estudos Visando a Síntese Total Da (+)-*Cis*-Trinquentina A. **2017**. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química – Universidade de São Paulo.

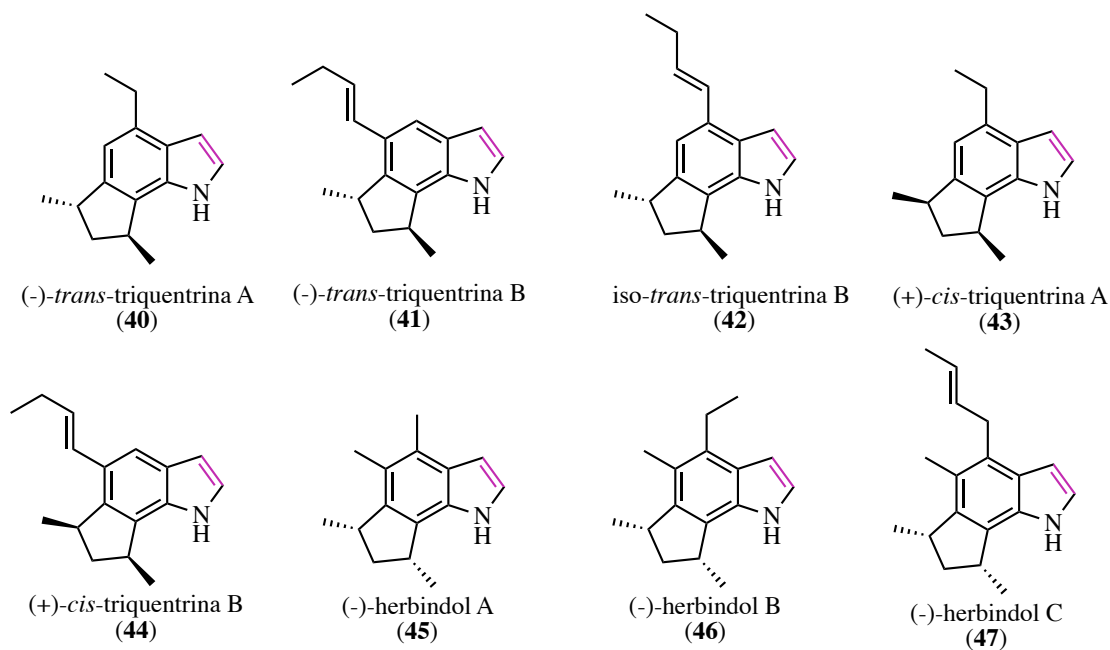


Figura 11. Família dos alcaloides triquentrinas e herbindóis.

Alcaloides monoindólicos 2,3-não-substituídos foram isolados da *R. praetermissa* por Da Silva e colaboradores, os quais foram denominados de raputimonoidóis (48-50) (figura 12).<sup>40</sup> Skaltsounis e colaboradores isolaram outros monoindóis 2,3-não-substituídos, dentre os quais estão os congêneros dos raputimonoidóis, os quais estão descritos nesta tese como raputimonoidóis D-F (52 a 54), assim como os demais alcaloides monoindólicos (55-61) da *R. simulans*.<sup>50</sup> É interessante destacar que todos os monoindóis apresentam a porção prenilada e esse fato pode sugerir relação com a biossíntese do (+)-raputindol A (35), como será discutido na seção 1.5 desta tese.

<sup>50</sup> Vougiopoulou, K.; Fokialakis, N.; Aligiannis, N.; Cantrell, C.; Skaltsounis, A. L. Simple Indole Alkaloids from the Neotropical Rutaceous Tree *Raputia Simulans*. *Planta Med.* **2011**, 77 (13), 1559–1561.

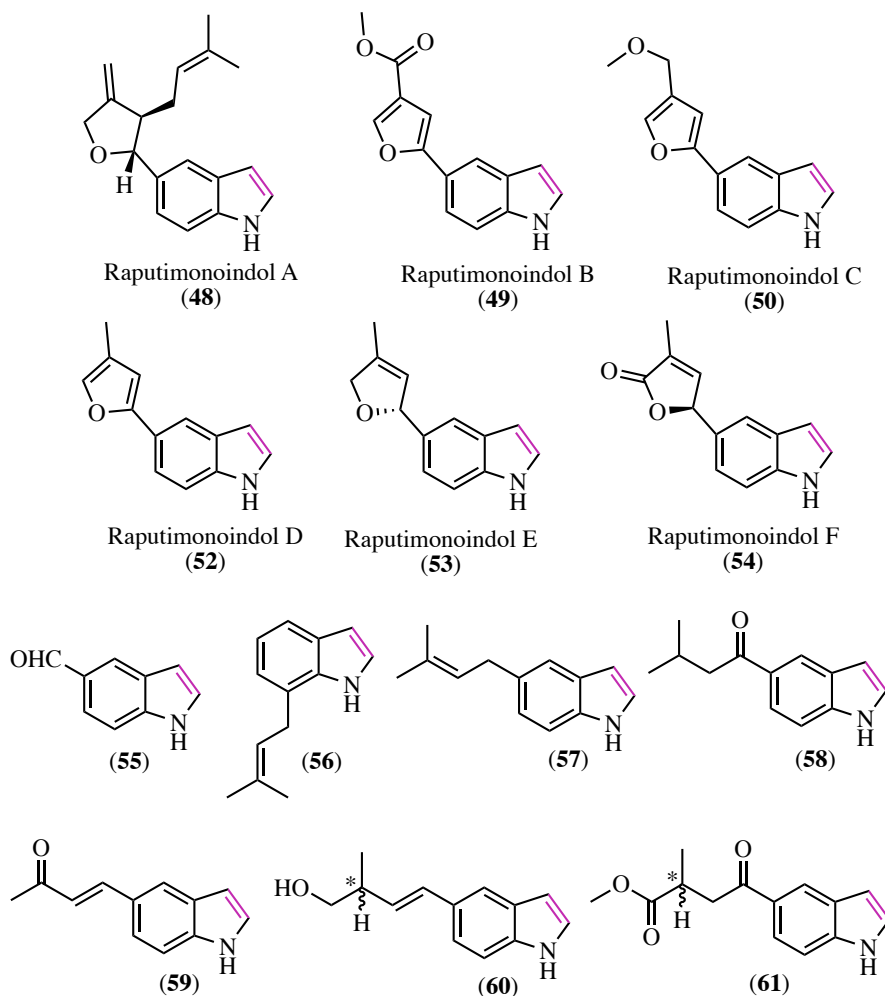


Figura 12. Alcaloides monoindólicos isolados da *Raputia*. \*Estereoquímica não definida para (60) e (61).

A hipadina é um outro tipo de esqueleto indólico 2,3-não-substituído e fundido a um outro anel pelo nitrogênio com potenciais atividades biológicas (62) (figura 13). Ela foi isolada da *Crinum pratense* e se mostrou ser um alvo útil no controle da fertilidade.<sup>51</sup>

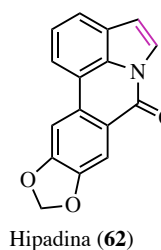


Figura 13. Estrutura da hipadina.

<sup>51</sup> Ghosal, S.; Rao, P. H.; Jaiswal, D. K.; Kumar, Y.; Frahm, A. W. Alkaloids of *Crinum Pratense*. *Phytochemistry* **1981**, 20 (8), 2003–2007.

### 1.2.3 Alcaloides com Sistema Tricíclico Linear (cadeia ciclopenta[f]indol)

O esqueleto caracterizado pela cadeia ciclopenta[f]indólica, classificado neste trabalho como triciclo linear, representa uma característica marcante na família dos raputindóis. Existem outros produtos naturais contendo a mesma característica, mas a maioria contém substituinte em ambos os lados do triciclo linear. Um exemplo é a shearinina D<sup>52</sup> (**63**), isolada do fungo endofítico *Penicillium sp.* e da planta *Aegiceras corniculatum* de ocorrência em manguezais (figura 14). Estudos demonstraram que **63** apresenta potencial aplicação no tratamento de doenças como epilepsia e hipertensão, pois atua nas bases fisiopatológicas do organismo humano. A shearinina B<sup>53</sup> (**64**) foi isolada de fermentado do extrato da *E. shearii* e apresentou atividade inseticida frente às larvas de lagartas (figura 14). Os produtos naturais janthitrema B (**65**) e C<sup>54,55</sup> (**66**) são micotoxinas que possuem o padrão estrutural contendo um triciclo linear e foram isoladas de fungos da espécie *Penicillium janthinellum*, encontrados na região da Austrália e Nova Zelândia.

Ondeyka e colaboradores, no ano de 1997, em um estudo para identificar produtos naturais potencialmente bioativos, realizaram o isolamento do (+)-ácido nodulispórico A (**67**), um indol diterpenoide contendo o triciclo linear característico dos raputindóis (figura 14). Estudos mostraram que **67** mostrou-se eficaz contra pulgas e carrapatos em cães e gatos,

---

<sup>52</sup> Xu, M.; Gessner, G.; Groth, I.; Lange, C.; Christner, A.; Bruhn, T.; Deng, Z.; Li, X.; Heinemann, S. H.; Grabley, S.; Bringmann, G.; Sattler, I.; Lin, W. Shearinines D-K, New Indole Triterpenoids from an Endophytic *Penicillium Sp.* (Strain HKI0459) with Blocking Activity on Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels. *Tetrahedron* **2007**, *63* (2), 435–444.

<sup>53</sup> Belofsky, G. N.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. Antiinsectan Alkaloids: Shearinines A-C and a New Paxilline Derivative from the Ascostromata of *Eupenicillium Shearii*. *Tetrahedron* **1995**, *51* (14), 3959–3968.

<sup>54</sup> Penn, J.; Swift, R.; Wigley, L. J.; Mantle, P. G.; Bilton, J. N.; Sheppard, R. N. Janthitremes B and C, Two Principal Indole-Diterpenoids Produced by *Penicillium Janthinellum*. *Phytochemistry* **1993**, *32* (6), 1431–1434.

<sup>55</sup> Smetanina, O. F.; Kalinovskiy, A. I.; Khudyakova, Y. V.; Pivkin, M. V.; Dmitrenok, P. S.; Fedorov, S. N.; Ji, H.; Kwak, J. Y.; Kuznetsova, T. A. Indole Alkaloids Produced by a Marine Fungus Isolate of *Penicillium Janthinellum* Biourge. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (6), 906–909.

apresentando uma eficácia dez vezes maior em comparação à ivermectina, não sendo tóxico aos mamíferos. O (+)-ácido nodulisporico A (**67**) já teve a sua síntese total concluída por Smith e colaboradores.<sup>56</sup>

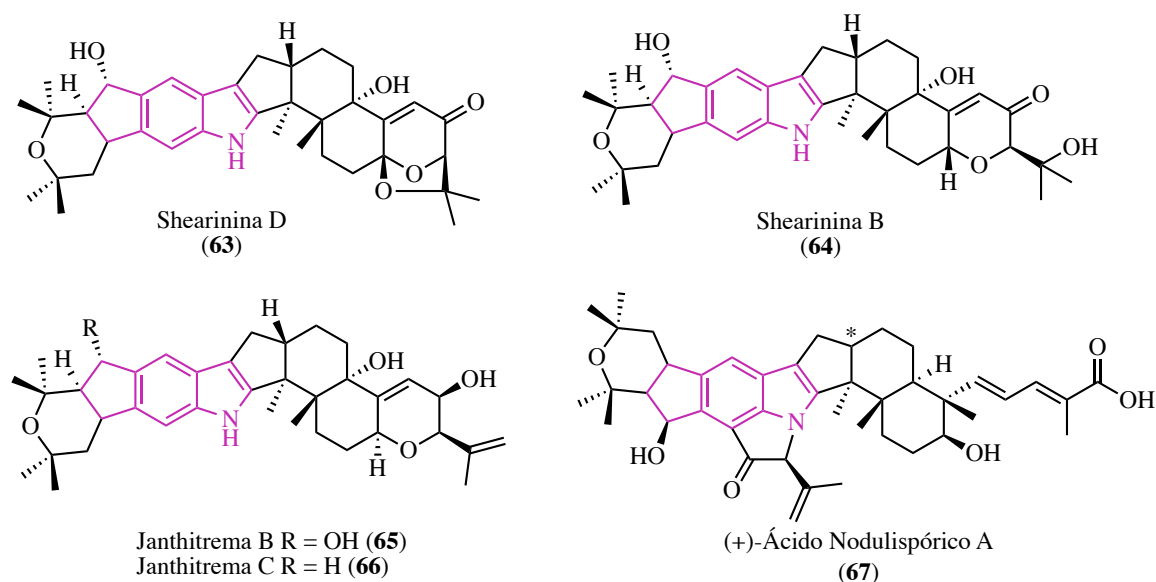


Figura 14. Produtos naturais contendo o esqueleto de triciclo linear. \*Estereoquímica não definida.

Na medicina chinesa é comum a ingestão de chás e infusões de diversas partes da *Clausena lansium*, da família Rutaceae para tratamento de tosse, asma, doenças dermatológicas e gastrointestinais. A atividade anti-inflamatória observada pode estar relacionada a alguns dos indóis tricíclicos lineares isolados da *Clausena lansium*, a exemplo da clausenalina B (**68**) e da clausenalina C<sup>57</sup> (**69**)\* (figura 15). O produto natural clauemarasol D<sup>58</sup> (**70**), isolado da

<sup>56</sup> Smith, A. B.; Davulcu, A. H.; Young, S. C.; Ohmoto, K.; Kürti, L.; Ishiyama, H. Indole Diterpene Synthetic Studies. Total Synthesis of (+)-Nodulisporic Acid F and Construction of the Heptacyclic Cores of (+)-Nodulisporic Acids A and B and (-)-Nodulisporic Acid D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (13), 4596–4610.

<sup>57</sup> Shen, D. Y.; Chan, Y. Y.; Hwang, T. L.; Juang, S. H.; Huang, S. C.; Kuo, P. C.; Thang, T. D.; Lee, E. J.; Damu, A. G.; Wu, T. S. Constituents of the Roots of *Clausena Lansium* and Their Potential Anti-Inflammatory Activity. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77 (5), 1215–1223. \*Nesta tese o descritor “ $\alpha$ ” representa o hidrogênio apontando para dentro do plano da folha e o descritor “ $\beta$ ” representa o hidrogênio apontando para fora do plano da folha.

<sup>58</sup> Xia, H. M.; Ou Yang, G. Q.; Li, C. J.; Yang, J. Z.; Ma, J.; Zhang, D.; Li, Y.; Li, L.; Zhang, D. M. Clauemarasoles A-G, Seven Carbazole Alkaloids from the Stems of *Clausena Emarginata*. *Fitoterapia* **2015**, 103, 83–89.



*Clausena emarginata* apresentou potencial aplicação no tratamento de problemas relacionados ao sistema hepático. A mafaicheenamina C<sup>59</sup> (**71**), também foi isolada da *Clausena lansium* e apresentou atividade antitumoral frente a três linhagens de câncer (KB, MCF-7 e NCI-H187). Um estudo que busca desenvolver estruturas com potencial para serem empregados como antipsicóticos exemplifica a importância do conhecimento de produtos naturais como fonte de inspiração no desenvolvimento de moléculas bioativas, além disso, alguns componentes do escopo são triciclos lineares.<sup>60</sup> Um outro estudo de análogos do neurotransmissor serotonina também aponta na direção da síntese de triciclos lineares, com esqueleto análogo aos raputindóis.<sup>61</sup>

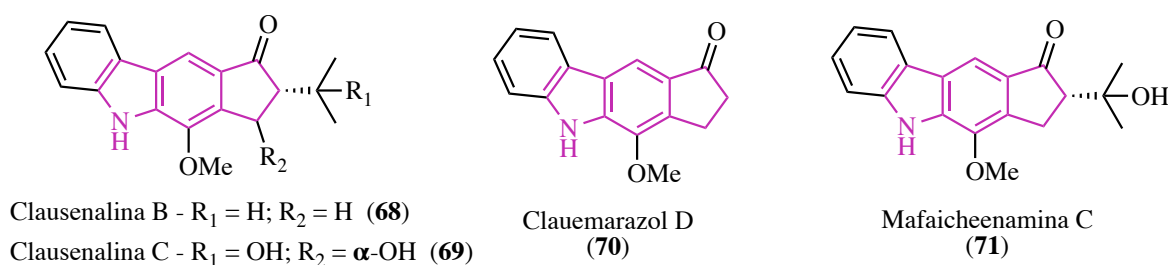


Figura 15. Produtos naturais que possuem o esqueleto de triciclo linear.

#### 1.2.4 Bisindóis Conectados pelas Posições Benzenoides e pelas Posições C-2 e C-3

<sup>59</sup> Maneerat, W.; Laphookhieo, S. Antitumoral Alkaloids from *Clausena Lansium*. *Heterocycles* **2010**, *81* (5), 1261–1269.

<sup>60</sup> Saavedra, O. M. ; Karila, D. ; Brossard, D. ; Rojas, A. ; Dupuis, D. ; Gohier, A. ; la Courc, C. M. ; Millan, M. J. ; Ortuno, J.-C. ; Hanessian, S. Design and Synthesis of Novel N-Sulfonyl-2-Indoles That Behave as 5-HT<sub>6</sub>receptor Ligands with Significant Selectivity for D<sub>3</sub> over D<sub>2</sub> receptors. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (1), 38–52.

<sup>61</sup> Macor, J. E.; Ryan, K.; Newman, M. E. The Synthesis of Pyrano[3,2-e]Indoles and Pryano[2,3-f]Indoles as Rotationally Restricted Phenolic Analogs of the Neurotransmitter Serotonin. *Tetrahedron* **1992**, *48* (6), 1039–1052.

Nesta seção objetiva-se mostrar alguns exemplos de alcaloides bisindólicos que foram isolados ao longo dos anos e o potencial biológico dos mesmos. A maioria dos exemplos encontrados na literatura possuem os anéis indólicos conectados através de C-3 e, quando não, possuem essa posição substituída. Os caulindóis, isolados da *Isolona cauliflora*, são a única família de alcaloides bisindólicos 2,3-não-substituídos, além dos raputindóis, que apresentam os anéis indólicos conectados pelas posições benzenoides dos heterociclos através de um espaçador anel ciclohexênico cuja origem biossintética remete à via dos terpenos, sendo que alguns apresentaram atividades antifúngicas frente a fungos parasitas de plantas (figura 16).<sup>62</sup> Skaltsounis e colaboradores isolaram os caulindóis (72 a 74) da *Raputia simulans Kallunki*,<sup>63</sup> que são as formas oxidadas dos demais caulindóis (figura 16).<sup>62</sup>

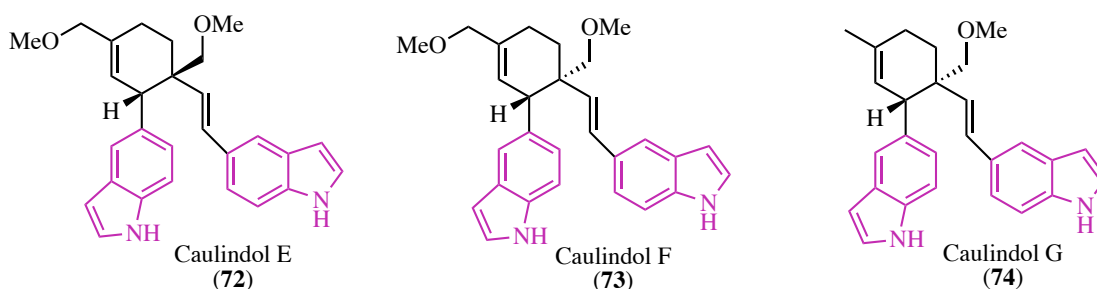


Figura 16. Alcaloides bisindólicos da família dos caulindóis conectados pela porção benzila em C-5.

Na busca por produtos naturais marinhos com atividades citotóxicas e antitumorais, McConnell e colaboradores isolaram da esponja marinha *Dragmacidon sp* algumas moléculas

<sup>62</sup> Makangara, J. J.; Henry, L.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. H. The Caulindoles: Dimeric Prenylindoles from *Isolona Cauliflora*. *Phytochemistry* **2004**, *65* (2), 227–232.

<sup>63</sup> Vougianniopoulou, K.; Trivasarou, A.; Fokialakis, N.; Skaltsounis, A. L. Rare Bisindole Alkaloids from the Amazonian Tree *Raputia Simulans*. *Chem. Biodivers.* **2014**, *11* (1), 126–132.

que inibiram, em estudos *in vitro*, o crescimento de células responsáveis pela leucemia.<sup>64,65</sup> Esses produtos naturais foram denominados de dragmacidonas A-C (**75-77**) sendo que a dragmacidona D (**78**) apresentou atividade contra o vírus da leucemia felina, fungos patogênicos e linhagens de células tumorais P388 e A549<sup>66</sup> (figura 17).

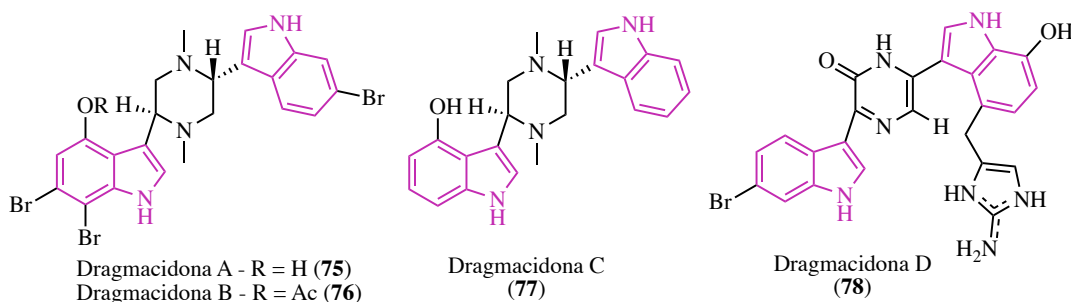


Figura 17. Alcalóides bisindólicos conectados pelo C-3.

A (+)-espongotina A (**79**) foi isolada da família de esponjas marinhas *Spongosrites sp* e sua estrutura consiste de um bisindol conectado pelo C-3 através de um anel imidazólico parcialmente hidrogenado<sup>67</sup> (figura 18). A rivularina D<sub>3</sub> (**80**) {[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +8,5 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)} é um produto natural bisindólico que apresenta atividade anti-inflamatória<sup>68</sup> e vale salientar que essa

<sup>64</sup> Kohmoto, S.; Kashman, Y.; McConnell, O. J.; Rinehart, K. L.; Wright, A.; Koehn, F. Dragmacidin, a New Cytotoxic Bis(Indole) Alkaloid from a Deep Water Marine Sponge, *Dragmacidon Sp. J. Org. Chem.* **1988**, 53 (13), 3116–3118.

<sup>65</sup> Hayashi, H. Bioactive Alkaloids of Fungal Origin. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, 32, 549–609.

<sup>66</sup> Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. A New Bis (Indole) Alkaloid from a Deep-Water Marine Sponge of the Genus *Spongosrites*. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (17), 4772–4775.

<sup>67</sup> Murai, K.; Morishita, M.; Nakatani, R.; Kubo, O.; Fujioka, H.; Kita, Y. Concise Total Synthesis of (-)-Spongotina A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8947–8949.

<sup>68</sup> (a) Maehr, H.; Smallheer, J. M. Rivularins. Preliminary Synthetic Studies. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1549–1553.

(b) Para valor de [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> da rivularina D<sub>3</sub> ver: Norton, R. S.; Wells, R. J. A Series of Chiral Polybrominated Biindoles from the Marine Blue-green Alga *Rivularia firma*. Application of Carbon-13 NMR Spin-lattice Relaxation Data and Carbon-13-proton Coupling Constants to Structure Elucidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (13), 3628-3635.

(c) Para artigo que concluiu a síntese total da rivularina D<sub>3</sub> ver: Maehr, H.; Smallheer, J. Total Syntheses of Rivularins D1 and D3. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107 (10), 2943-2945.

estrutura apresenta quiralidade axial, pois a rotação em torno da ligação simples que conecta os dois indóis está impedida, o que caracteriza um caso de atropoisomerismo (é possível identificar os dois rotâmeros da estrutura devido à barreira energética alta envolvida na rotação da ligação simples). Os bisindóis flinderóis (**81 a 83**) são uma classe importante, pois apresentam potencial atividade antimalarial e, sabe-se, que a busca por compostos contendo particularidades estruturais é necessária para auxiliar no combate à resistência dos micro-organismos aos medicamentos.<sup>69</sup>

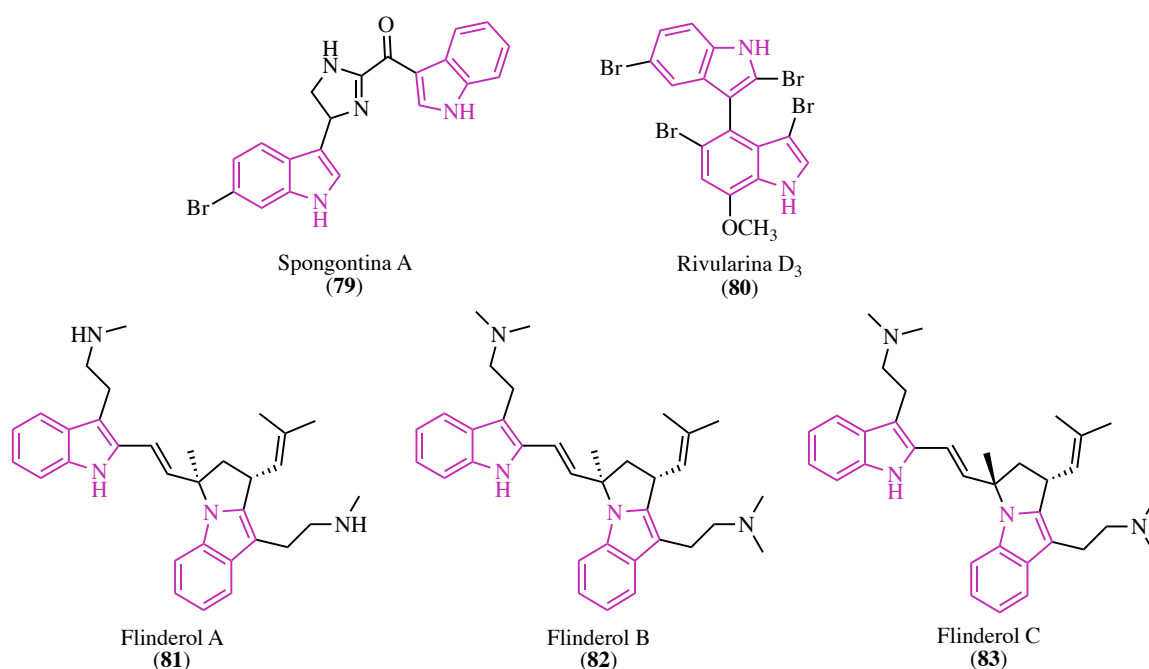


Figura 18. Alcalóides bisindólicos conectados por C-2, C-3 e N-1.

Na seção 1.3 serão apresentados os estudos descritos na literatura referentes às sínteses totais dos alcalóides bisindólicos da família dos raputindóis.

<sup>69</sup> Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V. M. Flinderoles A-C: Antimalarial Bis-Indole Alkaloids from *Flindersia* Species. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 329–332.

### 1.3 Sínteses Totais de Alcaloides Bisindólicos da Família *Raputia*

#### 1.3.1 Estudos Relativos à Síntese Total do Raputindol A (**35**) por Lindel e Colaboradores

Conforme descrito anteriormente, as características estruturais da família dos raputindóis fazem com que a síntese total dos mesmos seja desafiadora, principalmente na construção do triciclo linear.

Em 2016, Lindel e colaboradores publicaram as estratégias adotadas para a construção do triciclo linear do raputindol A (**35**).<sup>70</sup> Na estratégia A, Lindel e colaboradores investigaram a ciclização de Nazarov no indol contendo a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **84** e obtiveram o triciclo **85** desejado, em 17% de rendimento, e também o triciclo angular **85**, em 27% de rendimento (esquema 3). Eles decidiram testar as mesmas condições na etapa-chave da síntese ciclizando o intermediário bisindólico **90**.

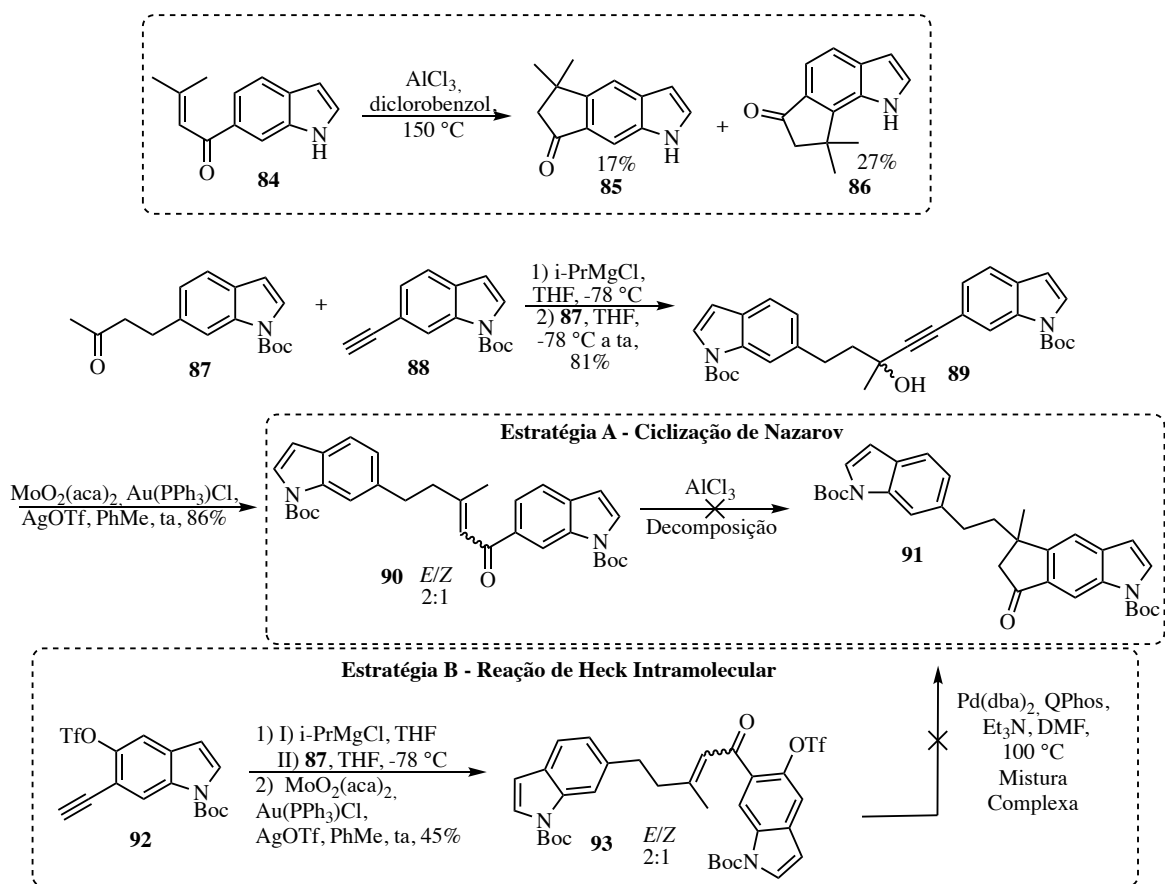
O bisindol **89** foi obtido após a conversão de **88** no acetileto de magnésio e adição deste à cetona **87**, vale salientar que sua conversão à cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **90** foi realizada através do rearranjo 1,3 de Meyer-Schuster, catalisado por Mo/Au<sup>71</sup>, em 86% de rendimento. A cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **90** foi então submetida às condições de ciclização de Nazarov com tricloreto de alumínio, não se observando a formação do produto de ciclização **91**, mas apenas o produto da desproteção dos indóis (esquema 3). Os autores investigaram se uma reação de Heck intramolecular poderia viabilizar a transformação desejada e instalaram um grupo abandonador na posição C-5 do indol (estratégia B, esquema 3). Após preparar o intermediário **92** adicioná-

---

<sup>70</sup> Marsch, N.; Kock, M.; Lindel, T. Study on the Synthesis of the Cyclopenta[*f*]Indole Core of Raputindole A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12* (1), 334–342.

<sup>71</sup> Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. Mo-Au Combo Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols into  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1867–1870.

lo à cetona **87**, um rearranjo de Meyer-Schuster levou ao bisindol **93**. A reação de ciclização de Heck para formar o anel ciclopentânico não foi possível e apenas uma mistura complexa foi obtida. Diante disso, os autores decidiram mudar a estratégia.



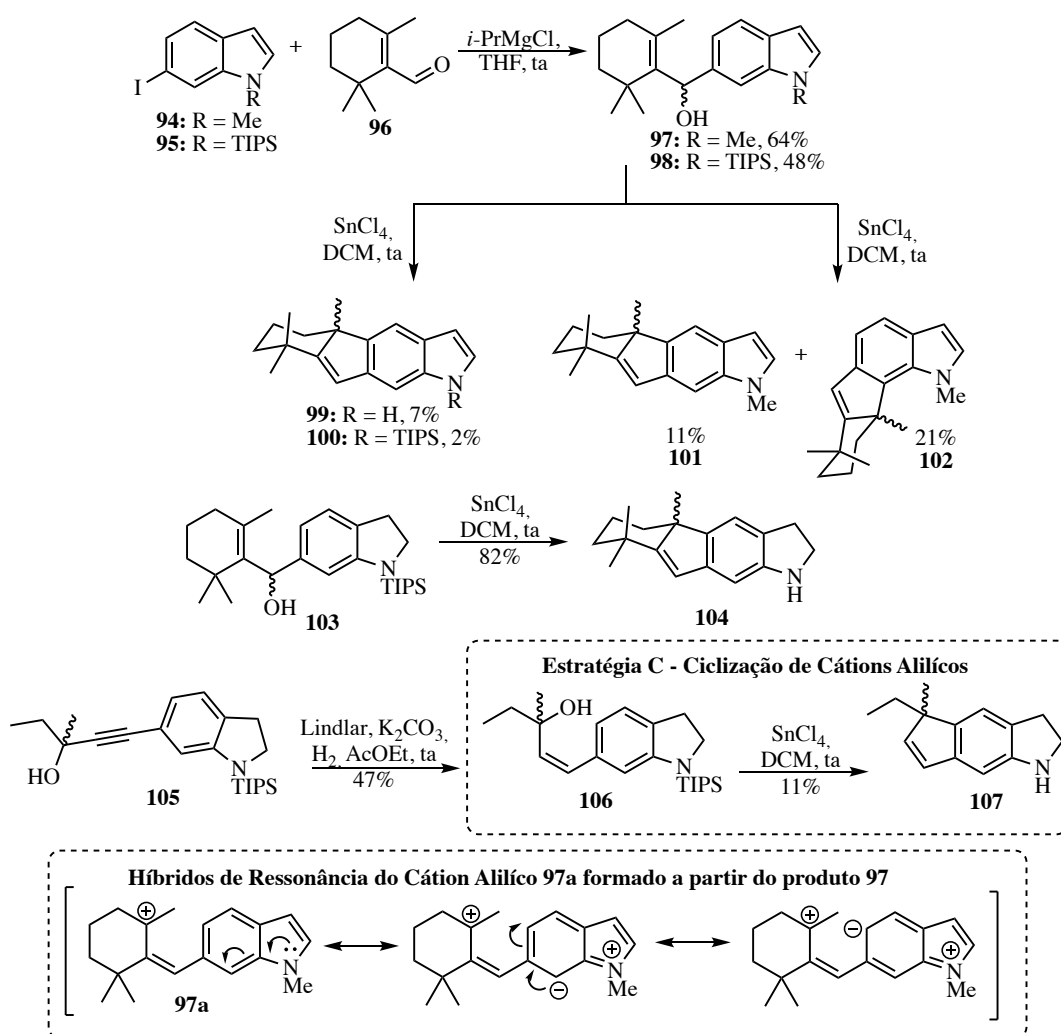
Esquema 3. Estratégias A e B descritas por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A

(35).

A estratégia C descrita por Lindel e colaboradores consistiu na ciclização de um cátion alílico descrita por Alvarez-Manzaneda na síntese total da ( $\pm$ )-taiwaniaquinona H.<sup>72</sup> Lindel e colaboradores prepararam os carbinóis indólicos e alílicos **97** e **98** e estudaram a influência do

<sup>72</sup> Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. A Very Efficient Route toward the 4a-Methyltetrahydrofluorene Skeleton: Short Synthesis of ( $\pm$ )-Dichroanone and ( $\pm$ )-Taiwaniaquinone H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (9), 3384–3388.

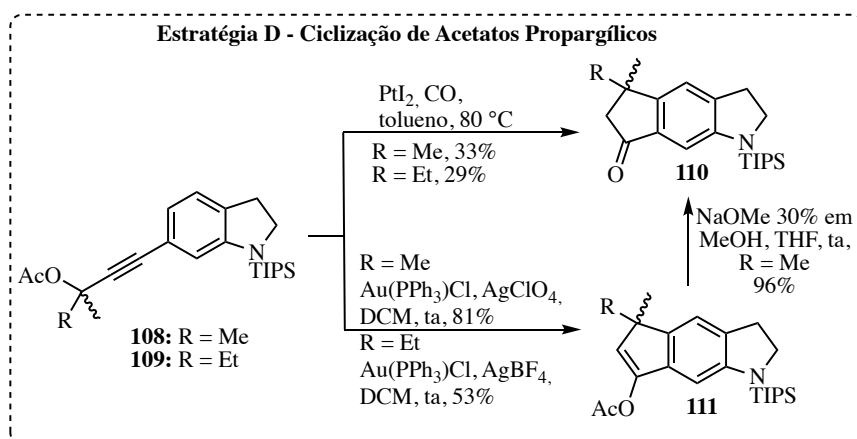
grupo protetor do indol na etapa de ciclização pois testes anteriores, contendo o grupo Boc, não forneceram o produto desejado **99** (esquema 4). Deste modo, eles observaram que a ciclização com  $\text{SnCl}_4$  do *N*-metilindol **97** forneceu uma mistura dos regioisômeros linear **101** e angular **102**, sendo esse último majoritário. Isso pode ser explicado pela maior contribuição do carbocátion alílico **97a** à estrutura de ressonância, pois a carga negativa é melhor estabilizada em C-7 quando comparada a C-5. No caso do indol **98** protegido com o grupo TIPS, observou-se seletividade em favor do produto desejado **100**, na forma protegida (contendo o grupo TIPS) e desprotegida **99**, mas em rendimentos baixos (7% e 2%, respectivamente).



Esquema 4. Estratégia C descrita por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A (35).

Os autores então decidiram investigar a influência da redução do indol para a indolina na reação de ciclização (esquema 4). O produto linear **104** resultante da ciclização da indolina protegida com o grupo TIPS **103** foi obtido em 82% de rendimento. Eles testaram a mesma ciclização com o álcool alílico **106**, preparado a partir de **105**, empregando  $\text{SnCl}_4$  e obtiveram a indolina tricíclica **107** em apenas 11% de rendimento.

Lindel e colaboradores decidiram utilizar a estratégia D de ciclização de acetatos propargílicos como alternativa para obtenção do triciclo linear. Em 2011, Xuegong She e colaboradores<sup>73</sup>, relataram a preparação de indanonas a partir de ésteres arilpropargílicos catalisada por Pt(II) (esquema 5). Deste modo, o grupo de Lindel decidiu investigar a ciclização das indolinas **108** e **109** catalisada por  $\text{PtI}_2$  e o produto **110** foi obtido em rendimentos baixos, de 33% e 29%, para os derivados metilado e etilado, respectivamente. Visando melhorar os rendimentos, os autores testaram a ciclização de **108** e **109** catalisada por  $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgClO}_4$  e  $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}/\text{AgBF}_4$  e a indolina tricíclica **110** foi obtida com melhora significativa no rendimento (96%), após tratamento com metóxido de sódio.



Esquema 5. Estratégia D descrita por Lindel e colaboradores em estudos relativos à síntese total do raputindol A (35).

<sup>73</sup> Zheng, H.; Xie, X.; Yang, J.; Zhao, C.; Jing, P.; Fang, B.; She, X. PtI 2-Catalyzed Tandem 3,3-Rearrangement/Nazarov Reaction of Arylpropargylic Esters: Synthesis of Indanone Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9 (22), 7755–7762.



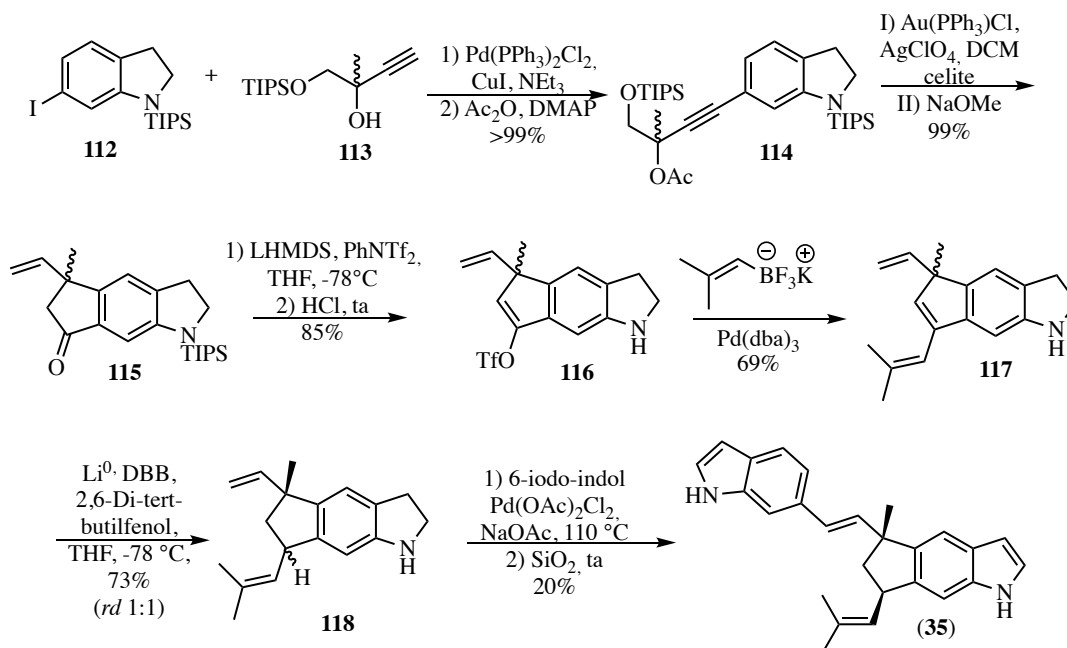
A condição de ciclização de acetatos propargílicos descrita na estratégia D desenvolvida por Lindel e colaboradores foi por eles utilizada como etapa-chave na síntese total do raputindol A (**35**) publicada em 2017, que será discutida a seguir.

### 1.3.2 Síntese Total do ( $\pm$ )-Raputindol A (**35**) por Lindel e Colaboradores

Em 2017, Lindel e colaboradores descreveram a primeira síntese total da forma racêmica<sup>74</sup> do ( $\pm$ )-raputindol A (**35**) (esquema 6). A reação de Sonogashira entre a indolina **112** e o álcool propargílico **113** levou ao produto **114**. A construção do tríciclo linear, que se mostrou bastante problemática nas tentativas iniciais do grupo, foi realizada com sucesso mediante catálise por Au(I) resultando na cetona **115**. Em seguida, a formação do triflato **116** permitiu obter **117** através do acoplamento de Suzuki-Miyaura com o viniltrifluoroborato correspondente. Porém, os autores não observaram estereosseletividade na redução da dupla endocíclica em **117** com lítio metálico. O produto da redução **118**, na forma de uma mistura 1:1 de diastereoisômeros, foi acoplado ao segundo núcleo indólico através de uma reação de Heck. Deste modo, foi necessária uma oxidação tardia da indolina ao indol correspondente, para a obtenção do ( $\pm$ )-raputindol (**35**). A rota foi realizada em 9 etapas e 6,6% de rendimento global a partir da indolina **112**.

---

<sup>74</sup> Kock, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. Total Synthesis and Absolute Configuration of Raputindole A. *Org. Lett.* **2017**, *19* (23), 6296–6299.



Esquema 6. Síntese descrita por Lindel e colaboradores para o (±)-raputindol A (35).

A atribuição da configuração absoluta do raputindol A (**35**) foi realizada por Lindel e colaboradores através da análise de dicroísmo circular dos enantiômeros que foram separados por HPLC preparativa em fase quiral, comparando-os com os espectros calculados por métodos de mecânica quântica para o produto natural, que se mostrou dextrorrotatório. Deste modo, o espectro de dicroísmo circular eletrônico para o (+)-raputindol A (**35**) sintético, obtido por Lindel e colaboradores, foi comparado ao espectro do produto natural simulado através de cálculos de DFT (figura 19). A curva em preto se refere ao espectro experimental para o (+)-raputindol A sintético preparado por Lindel e colaboradores, enquanto a curva em vermelho representa o espectro calculado para o enantiômero  $5R,7R$ . Deste modo, a configuração absoluta atribuída por Lindel e colaboradores ao (+)-raputindol A (**35**) foi  $(5R,7R)$ -5-((*E*)-2-(1*H*-indol-6-il)vinil)-5-metil-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol (**35**).

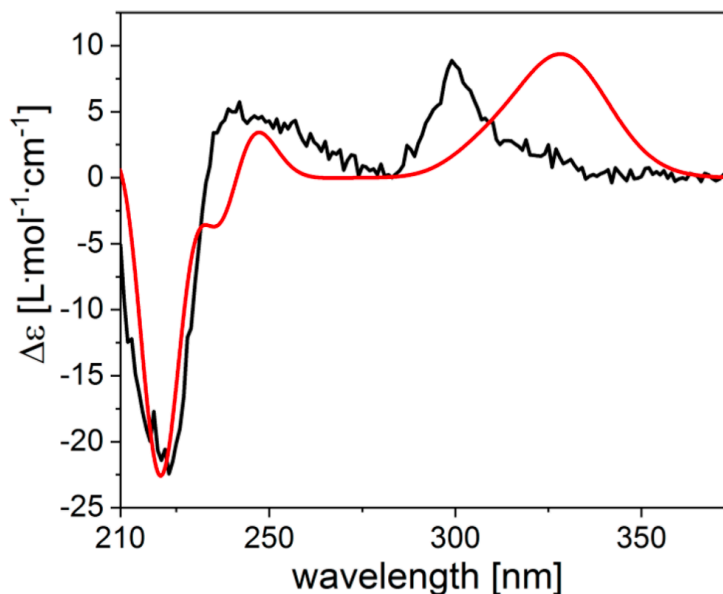


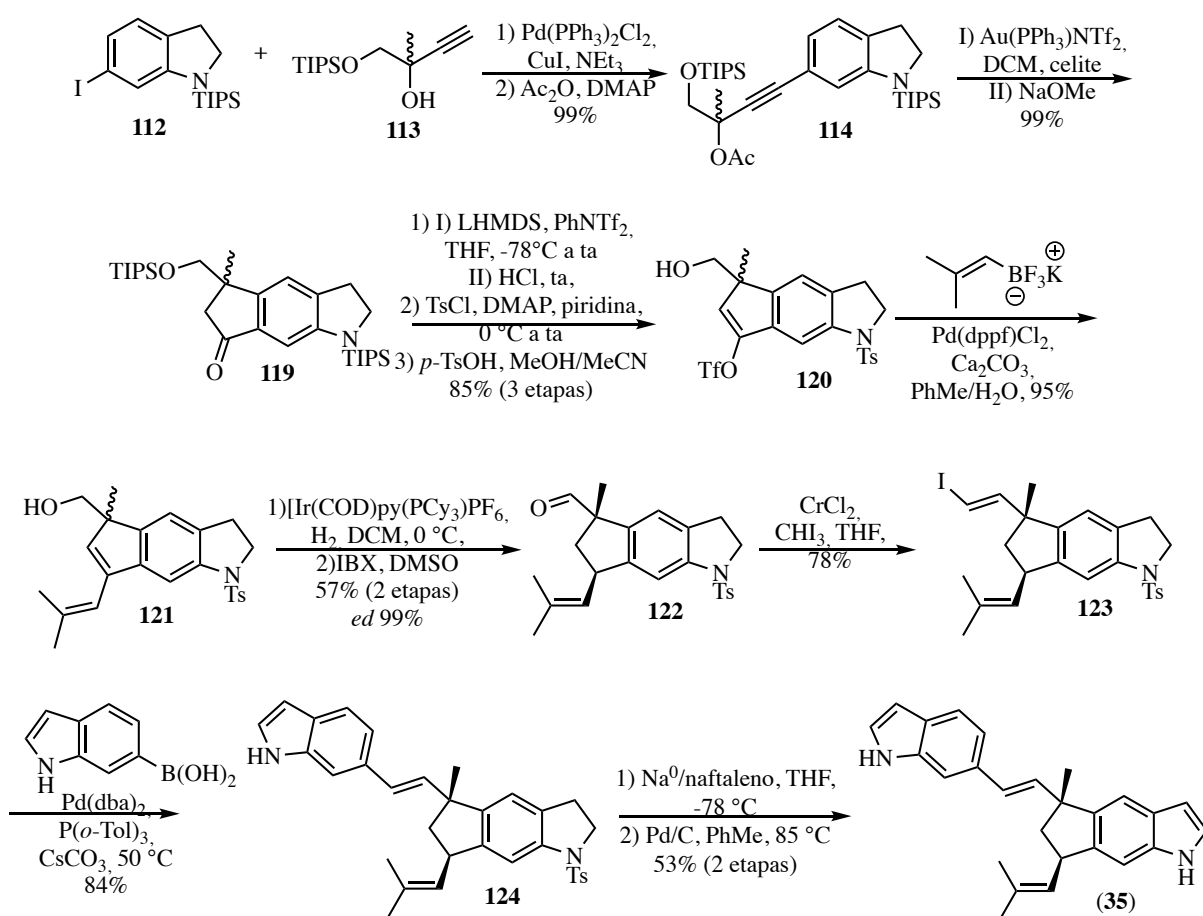
Figura 19. Espectro de dicroísmo circular experimental (preto) e calculado (vermelho, configuração 5R,7R) para o (+)-raputindol A (35) em metanol descrito por Lindel e Colaboradores<sup>74</sup>.

### 1.3.3 Síntese Total e Diastereosseletiva do (±)-Raputindol A (35) por Lindel e Colaboradores

Com o objetivo de contornar os problemas de seletividade observados na primeira síntese do raputindol A (35), Lindel e colaboradores realizaram uma segunda versão da síntese da forma racêmica deste produto natural.<sup>75</sup> A etapa para a construção do tríciclo linear permaneceu sendo a de ciclização de acetatos propargílicos catalisada por ouro, iniciando-se com a indolina **112** preparada, entretanto tentativas de empregar catalisadores quirais não viabilizaram a ciclização enantiosseletiva (esquema 7). A cadeia lateral isobutenílica foi inserida pela mesma estratégia anterior, empregando-se o triflato **119** para a obtenção de **120**. Reação de hidrogenação diastereosseletiva catalisada por irídio e guiada pela hidroxila em **121** foi realizada, seguida de oxidação do álcool, levando ao aldeído **122**, em 57% de rendimento

<sup>75</sup> Kock, M.; Lindel, T. Diastereoselective Total Synthesis of Raputindole A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5444-5447.

para as duas etapas. Em seguida, a reação entre o aldeído **122** e iodofórmio na presença de cloreto de cromo, conhecida como olefinação de Takai-Utimoto<sup>76</sup>, forneceu o iodeto vinílico de configuração *E* **123** em 78% de rendimento (esquema 7). Esse alceno pôde ser empregado no acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura com o ácido 6-indolilborônico fornecendo **124**. Após a remoção do grupo tosila da indolina realizou-se novamente uma oxidação tardia para fornecer o raputindol A (**35**). Esta rota sintética foi realizada em 13 etapas e 18% de rendimento global a partir da indolina **112**.



Esquema 7. Síntese diastereosseletiva descrita por Lindel e colaboradores do ( $\pm$ )-raputindol A (**35**).

<sup>76</sup> Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Press, A.; 2005.

### 1.3.4 Síntese do (-)-Dihidroraputindol D (**39a**) por Lindel e Colaboradores

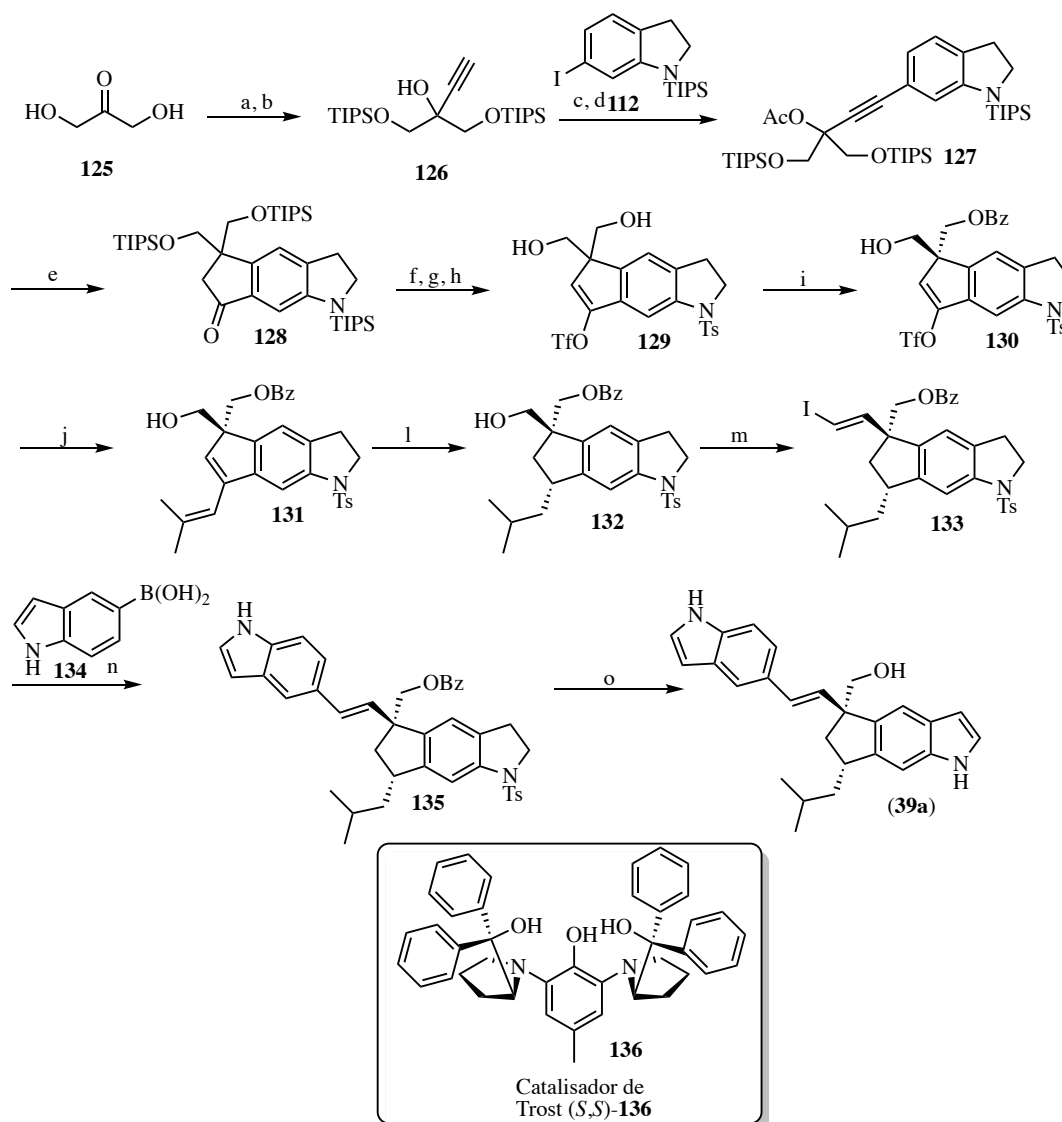
Em 2020, Lindel e colaboradores descreveram a primeira síntese enantiosseletiva de uma estrutura derivada da família dos raputindóis, o (-)-dihidroraputindol D<sup>77a</sup> (**39a**), um análogo hidrogenado do raputindol D (**39**) que apresenta o substituinte isobutila em C-7 em lugar do grupo isobutenila presente no produto natural e o carbono substituinte em C-7 no estágio de oxidação do álcool em relação ao raputindol A (**35**), adicionalmente o indol referente à parte sul está conectado pelo C-5 à dupla ligação que une as duas porções indólicas (esquema 8). As etapas-chave consistiram em uma ciclização catalisada por Au(I) para a formação do triciclo linear **128** e uma benzoilação enantiosseletiva para dessimetrização do 1,3-diol tricíclico aquiral **129**, empregando-se o catalisador de Trost Pro-fenol (*S,S*)-**136** (esquema 8).

A síntese foi iniciada pela proteção da dihidroxiacetona **125** com o grupo TIPS, seguida da alquilinação obtendo-se **126**, em 74% de rendimento (esquema 8). O álcool propargílico **126** foi então submetido a uma reação de Sonogashira com a 6-iodo-indolina **112**, seguida de acetilação do álcool propargílico terciário, para fornecer **127**. Esse sofreu uma reação de ciclização catalisada por Au(I), seguida da formação do enol triflato, troca de grupo protetor para tosila no nitrogênio da indolina e uma dupla *O*-desililação que resultou na produção de **129**, em 79% de rendimento para as 6 etapas. Para a dessimetrização do substrato **129** os autores adotaram uma reação de *O*-benzoilação enantiosseletiva, empregando-se o catalisador dinuclear de zinco desenvolvido por Trost (*S,S*)-**136** para dessimetrização de meso 1,3- e 1,4-

---

<sup>77</sup> (a) Fresia, M.; Kock, M.; Lindel, T. Synthesis of (-)-Dihydroraputindole D by Enantioselective Benzoylation of a 1,3-Diol Intermediate. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26* (56), 12733–12737. (b) Trost, B. M.; Mino, T. Desymmetrization of Meso 1,3- and 1,4-Diols with a Dinuclear Zinc Asymmetric Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2410–2411.

dióis.<sup>77b</sup> O produto **130** foi obtido com razão enantiomérica de 84:16. Em seguida, um acoplamento de Suzuki-Miyaura forneceu o produto **131** em 90% de rendimento.



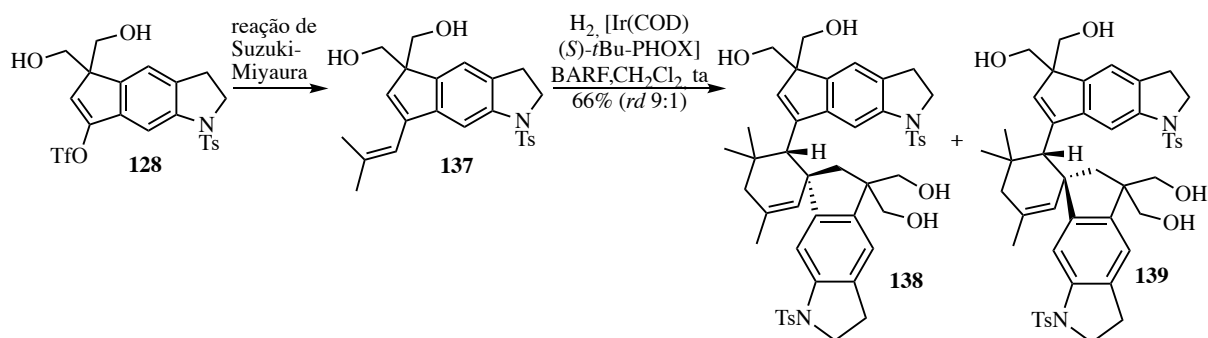
(a) TIPS, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta; (b) HCCMgBr, THF, 0 °C a ta, 74%; (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, **126**, Et<sub>3</sub>N, 40 °C; (d) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, py, ta, quantitativo; (e) (I) Au(PPh<sub>3</sub>)NTf<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta; (II) NaOMe, 85%; (f) (I) LHMDs, PhNTf<sub>2</sub>, THF, -78 °C a ta; (II) HCl 2M, 0 °C; (g) TsCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, py, 0 °C a ta; (h) TsOH.H<sub>2</sub>O, MeOH/MeCN, 80 °C, (79% para as 6 etapas a partir de 112); (i) benzoato de vinila, (S,S)-136, Et<sub>2</sub>Zn, **PhMe**, ta, 91% (re 84:16); (j) ácido isobutenil borônico, Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, **PhMe**/H<sub>2</sub>O, 90%; (l) H<sub>2</sub>, Pd/C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (m) (I) IBX, DMSO, ta; (II) CrCl<sub>2</sub>, CHI<sub>3</sub>, THF, ta, 69%; (n) **134**, Pd(dba)<sub>2</sub>, P(o-Tol)<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, 50 °C, 91%; (o) (I) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O/MeOH, ta; (II) Na/naftaleno, THF, -78 °C; (III) Pd/C, **PhMe**, 85 °C, 31%.

Esquema 8. Síntese do (-)-dihidroraputindol D (**39a**).

A etapa crítica da rota foi a reação de hidrogenação da dupla endocíclica, pois não foi possível controlar a hidrogenação diastereosseletiva empregando-se o catalisador de Crabtree,

sendo obtido o produto **132** resultante da redução completa do dieno. A tentativa de redução no intermediário **137** também não favoreceu o produto desejado com controle regioquímico (esquema 9). Deste modo, os autores optaram por prosseguir na rota com **132** contendo a cadeia lateral isobutílica e realizar a síntese do (-)-dehidroraputindol D (**39a**) (esquema 8). O produto de hidrogenação **132** foi então oxidado com IBX e, através de uma olefinação de Takai forneceu **133**. O acoplamento desse com o ácido 5-indolilborônico **134**, através de uma reação de Suzuki-Miyaura, forneceu **135** em 91% de rendimento. Por fim, a remoção do grupo benzila, seguida de detosilação e oxidação da indolina, forneceu o (-)-dihidroraputindol D (**39a**, esquema 8).

Vale destacar que na tentativa mencionada acima de redução no diol **137**, a qual não favoreceu a formação do produto de redução desejado com controle regioquímico, os autores observaram a formação dos diastereoisômeros **138** e **139** provenientes da dimerização de **137** através de uma reação de Diels-Alder após isomerização *in situ* do resíduo isobutenílica (esquema 9). O único relato na literatura em que ocorreu uma isomerização de um isobutenilciclopenteno para o correspondente 1,3-butadieno empregando-se o catalisador de Crabtree foi descrito por Guillou e colaboradores.<sup>78</sup>



Esquema 9. Tentativa de redução de **137**.

<sup>78</sup> Krel, M.; Lallemand, J. Y.; Guillou, C. An Unexpected Double-Bond Isomerization Catalyzed by Crabtree's Iridium(I) Catalyst. *Synlett* **2005**, *13*, 2043–2046.

A rota sintética foi completada em 17 etapas e 8% de rendimento global, atribuindo-se a configuração absoluta do (+)-raputindol D (**39**) pela mesma abordagem descrita anteriormente pelos autores para a atribuição da configuração absoluta do (+)-raputindol A (**35**). A estratégia utilizada foi a comparação entre o espectro de dicroísmo circular eletrônico ilustrado na figura 20, calculado empregando cálculos de DFT, com aquele do produto sintético (**39a**) (figura 20). O espectro calculado do (-)-dihidroraputindol D (*5R,7S*)-(**39a**) está representado em vermelho e o do (+)-raputindol D (*5S,7R*)-(**39**) em azul. O espectro experimental em preto para o (-)-dihidroraputindol D (**39a**) se mostrou ser a imagem especular do espectro em azul, o que permitiu aos autores concluir por analogia que a configuração absoluta do (+)-raputindol D (**39**) é (*5S,7R*).

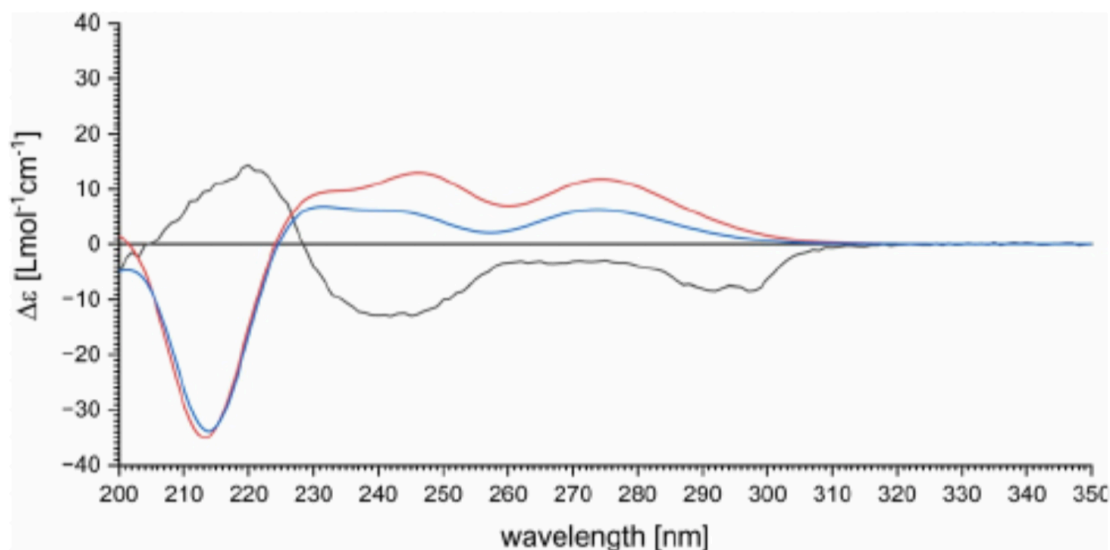


Figura 20. Comparação entre o espectro de dicroísmo circular experimental para **39a** (preto), o espectro teórico para (*5S,7S*)-**39** (vermelho) e o teórico para (*5S,7R*)-**39** (azul) descritos por Lindel e Colaboradores.

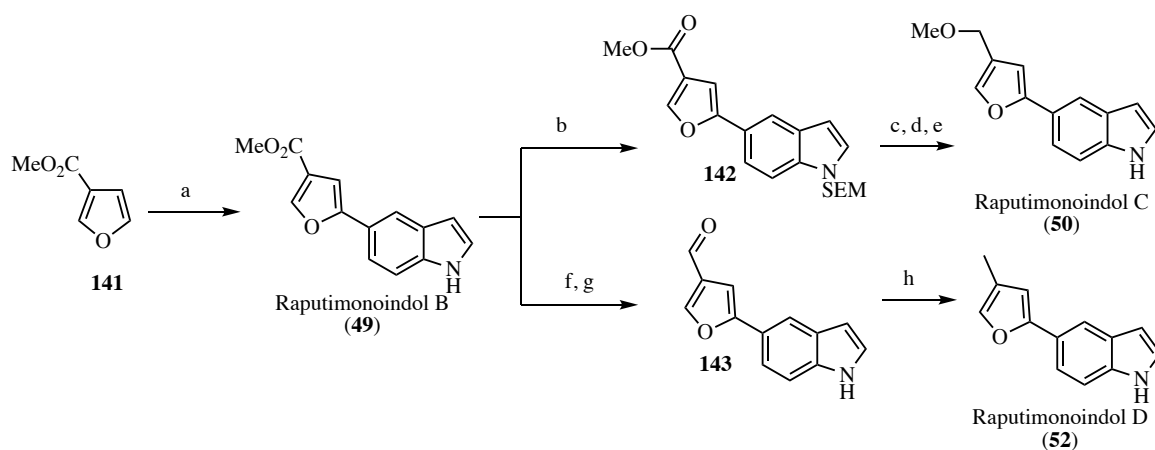
### 1.3.5 Síntese dos Raputimonoidóis – Monoindóis da Família *Rutaceae* por Lindel e Colaboradores

Os raputimonoidóis compõem o grupo de alcaloides monoindólicos prenilados que foram isolados da *R. simullans*. O grupo de Lindel e colaboradores também trabalhou na síntese



total desses alcaloides e propuseram rotas sintéticas de acesso aos raputimonoindóis A-C e de seus congêneres.<sup>79</sup>

Uma borilação regioselectiva do furano **141** e acoplamento *in situ* com o 5-bromo-indol levou ao raputimonoindol B (**49**) em 52% de rendimento (esquema 10). A conversão do éster metílico em **142** no éter metílico correspondente, através de uma sequência de proteção do nitrogênio indólico com [2-(trimetilsilil)etóximetil] acetal (SEM), redução do éster, metilação e remoção do grupo protetor, levou ao raputimonoindol C (**50**) em 3 etapas e 72% de rendimento. O congênero raputimonoindol D (5-[4-(metil)furan-2-il]indol) (**52**) foi obtido através de uma sequência de redução/oxidação a partir de **49**, seguida de uma redução de Wolff-Kishner no aldeído **143**, em 79% de rendimento.

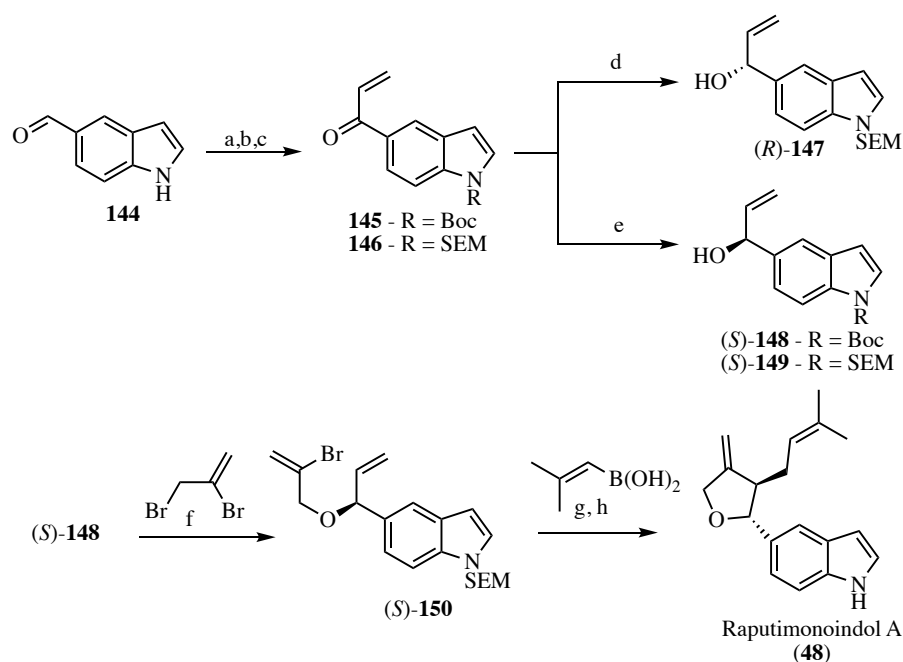


(a) (I)  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ ,  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , dtbpy, THF, 80 °C, 24 h; (II)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{P}(\text{-}O\text{-Tol})_3$ , 5-bromoindol,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 50 °C, 24 h, 52%; (b) SEMCl, NaH, DMF, 0 °C a ta, 89%; (c)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C, 30 min; (d) NaH, MeI, DMF, 0 °C a ta, 16 h<sup>7</sup>; (e) TBAF, THF, etilenodiamina, 55 °C, 16 h, 72%; (f)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C a ta, 30 min; (g) IBX, DMSO, ta, 4 h, 51%; (h) (I)  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 100 °C, 5 min; (II) KOH, 145 °C, 3 h, 79%.

Esquema 10. Síntese total dos raputimonoindóis B e C e do congênero raputimonoindol D.

<sup>79</sup> (a) Kock, M.; Fresia, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. Synthesis of Raputimonoindoles A–C and Congeners. *European J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (25), 4061–4065. (b) De acordo com o Gold Book da IUPAC, congêneres fazem parte de um conjunto de duas ou mais substâncias relacionadas entre si, seja por origem, estrutura ou função.

A síntese enantiosseletiva do raputimonoindol A (**48**) e dos congêneros E (**53**) e F (**54**) mostrou-se viável e, deste modo, eles prepararam os álcoois alílicos **147**, **148** e **149** (esquema 11). Protegeu-se o nitrogênio indólico com o grupo Boc e com o grupo SEM, por conseguinte uma reação de Grignard e oxidação com IBX, levaram aos intermediários **145** e **146**. Por fim, uma redução enantiosseletiva da carbonila da cetona empregando-se borana e oxazaborolidina, conhecida como redução de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), levou aos álcoois alílicos necessários. Para o raputimonoindol A realizou-se uma eterificação em (*S*)-**148** e o brometo de vinila (*S*)-**150** obtido foi submetido a uma reação dominó Heck-Suzuki e, após desproteção com TBAF, obteve-se o produto natural raputimonoindol A (**48**). Os autores prepararam os demais congêneros, o raputimonoindol E (5-(4'-metil-2',5'-dihidrofuran-2'-il)indol) (**53**, figura 12) e o raputimonoindol F (5-[5'-(3-metilfuran-2'(5'*H*)-ona)]indol) (**54**, figura 12) empregando os intermediários (*R*)-**147** e (*S*)-**149**, respectivamente.<sup>79</sup>



(a) (I)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP, DCM; (II) NaOH, DMF, 0 °C, SEMCl, 0 °C a ta; (b)  $\text{vinilMgBr}$ , THF, 0 °C a ta; (c) IBX, DMSO, ta, 145a = 84% e 145b = 72%; (d) (*S*)-Me-CBS,  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF, -25 °C, 99%; (e) (*R*)-Me-CBS,  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF, -25 °C, 148 = 89% e 149 = 99%; (f) NaH, ta, 60%; (g)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, 50 °C; (h) TBAF, etilenodiamina, THF, 55 °C, 45%.

Esquema 11. Síntese total do raputimonoindol A.

Neste trabalho de tese, duas reações constituíram-se etapas-chave de nossas estratégias para a síntese do (+)-raputindol A (**35**) e serão discutidas em mais detalhes a seguir: 1) aquelas que envolvem reagentes de iodo hipervalente e 2) a reação de ciclização [3+2] catalisada por complexo de irídio (I).

## 1.4 Reações Importantes na Síntese Total do (+)-Raputindol A (**35**) Descritas Neste Trabalho

### 1.4.1 Fundamentos da Química de Iodo Hipervalente

Em 1886, Willgerodt relatou a preparação do primeiro reagente de iodo hipervalente, o (dicloro)iodobenzeno<sup>80</sup> **152** (figura 21). Naquela época, isso marcou o início de um novo ramo da Química Orgânica, a química de iodo hipervalente. De acordo com a IUPAC, um átomo hipervalente<sup>4</sup> é aquele capaz de expandir a camada de valência violando a regra do octeto de Lewis. Os elementos dos grupos 15 a 18 da tabela periódica, a partir do segundo período, podem formar compostos hipervalentes. Em geral, os ligantes em uma molécula contendo iodo hipervalente são mais eletronegativos e, na ligação hipervalente, ocorre a interação entre os elétrons do átomo central com os orbitais moleculares não-ligantes dos grupos que atuam como ligantes

Reagentes importantes de iodo hipervalente podem ser exemplificados pelo ácido iodoxi-benzeno (IBX) **153**, iodossilbenzeno **154**, iodilbenzeno **155** e o sal de difeniliodônio **156**, descobertos por Willgerodt e Victor Meyer (figura 21). Em 1943, Reuben Sandin escreveu a

---

<sup>80</sup> Willgerodt, C. Ueber Einige Aromatische Jodidchloride. *J. Prakt. Chemie* **1885**, 33 (1), 154–160.

primeira revisão no idioma inglês sobre reagentes de iodo hipervalente.<sup>81</sup> Na década de 80 do século passado, um grande marco na química de iodo hipervalente foi a descoberta do periodinano de Dess-Martin<sup>82</sup> **159**, o qual é empregado até os dias de hoje para a oxidação de álcoois e oxidações em posições benzílicas. Outros reagentes importantes de iodo hipervalente são **157**, **158**, **160** a **162** (figura 21). A utilização de reagentes de iodo hipervalente surgiu como uma alternativa ao uso de metais de transição, por exemplo, por não serem tóxicos quando comparados aos metais pesados, além de exigirem condições reacionais brandas.<sup>83,84,85</sup>

O estado de oxidação (NOX) do iodo no iodeto de arila **151** é +1, não sendo o iodo, neste caso, hipervalente<sup>86</sup> (figura 21). Os reagentes de iodo hipervalente podem assumir os estados de oxidação +3 e +5. De acordo com a IUPAC, a nomenclatura desses compostos deve conter a notação *lambda* ( $\lambda$ ), deste modo para  $R_3I$ , a representação é  $\lambda^3$ -iodano e, para  $R_5I$ , deve ser  $\lambda^5$ -iodano.

---

<sup>81</sup> Sandin, R. B. Organic Compounds of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **1943**, 32 (3), 249–276.

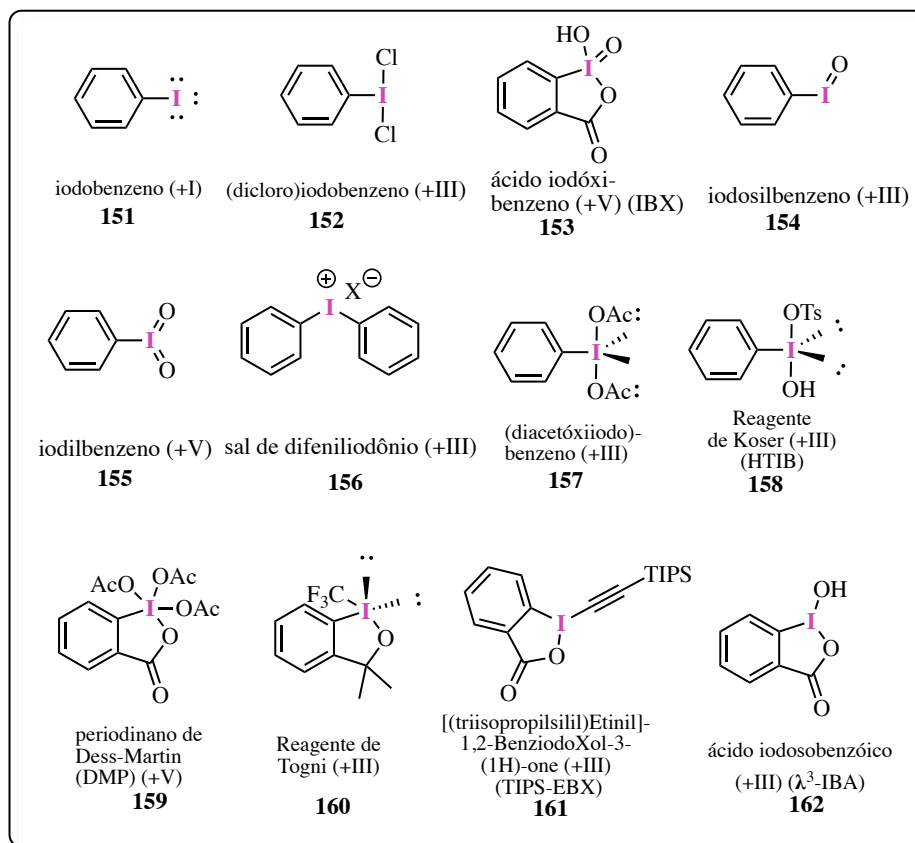
<sup>82</sup> Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Journ. Org. Chem.* **1983**, 48 (22), 4155–4156.

<sup>83</sup> Zhdankin, V. V. Organoiodine(V) Reagents in Organic Synthesis. *Journal of Organic Chemistry.* **2011**, 76 (5), 1185–1197.

<sup>84</sup> Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine(III) Reagents in Organic Synthesis. *Arkivoc* **2009**, 1, 1–62.

<sup>85</sup> Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (12), 5299–5358.

<sup>86</sup> Christe, K.; Schneider, S. Iodine: Chemical Element. *Britannica*. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/iodine>> (Acessado em 4/12/2020).



**Figura 21.** Estruturas do iodobenzeno (**151**) e de reagentes de iodo hipervalente **152-162** com os respectivos estados de oxidação entre parênteses.

Os reagentes de iodo (III) hipervalente que possuem o grupo alquilinil têm se mostrado bastante versáteis em reações de alquilinação eletrofílica, pois apresentam baixa toxicidade quando comparados a reagentes de tálio por exemplo, são de simples manipulação e preparo, são estáveis à temperatura ambiente e bastante reativos frente a nucleófilos.<sup>87</sup>

A ligação hipervalente nos reagentes de iodo hipervalente pode ser explicada utilizando como modelo o ácido  $\lambda^3$ -iodossobenzóico ( $\lambda^3$ -IBA, **162**, figura 22). Em halogênios hipervalentes, o modelo de ligação é aquele contendo três centros e quatro elétrons (ligação-3c,

<sup>87</sup> Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Advances in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine Compounds. Chemical Reviews* **2016**, *116* (5), 3328–3435.

4e). A geometria dos compostos de iodo (III) corresponde à geometria bipirâmide pseudotrigonal (forma T) como determinado pela técnica de difração de raios-X<sup>88</sup> para o  $\lambda^3$ -IBA (**162**, figura 23). Os dois ligantes estão nos ápices da pirâmide e o grupo arila com os dois pares de elétrons, por sua vez, se encontra na posição equatorial. Em halogênios hipervalentes o modelo de três centros e quatro elétrons (3c, 4e) prevê que os elétrons da ligação L-I-L estejam em um orbital  $5p$  ocupado, com dois elétrons do iodo e dois elétrons provenientes do ligante.<sup>89,90</sup>

A reatividade dos compostos de iodo hipervalente pode ser explicada observando-se a carga parcial positiva localizada no iodo, que é ocasionada pelo nó que existe no orbital  $5p \psi^n$ , devido à maior eletronegatividade dos ligantes na ligação L-I-L (figura 22). Isso faz com que os elétrons estejam mais próximos aos ligantes, o que torna o iodo um centro eletrofílico mole, que pode sofrer ataque nucleofílico. Os reagentes de iodo hipervalente são ainda classificados como hipernucleófilos, pois são  $10^6$  vezes melhores grupos abandonadores quando comparados ao triflato.<sup>89</sup>

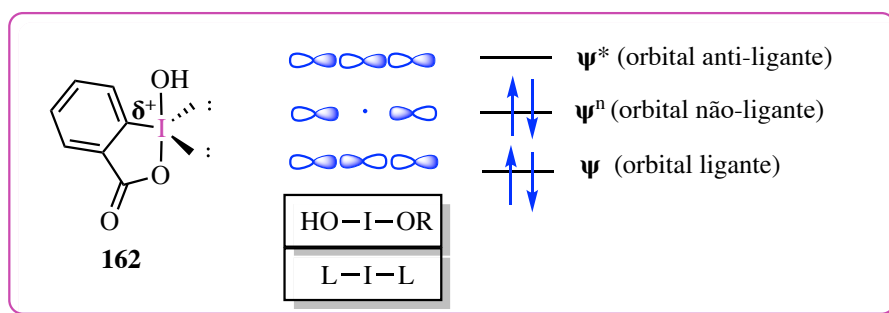


Figura 22. Modelo de orbitais moleculares para  $\lambda^3$ -IBA **162**.

<sup>88</sup> Shefter, E.; Wolf, W. Crystal and Molecular Structure of 1,3-Dihydro-1-Hydroxy-3-Oxo-1,2-Benziodoxole. *J. Pharm. Sci.* **1965**, *54* (1), 104–107.

<sup>89</sup> Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds; Wiley: Chichester UK, **2013**.

<sup>90</sup> Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Compounds: Reagents of the Future. *Arkivoc* **2020**, *4*, 1-11.

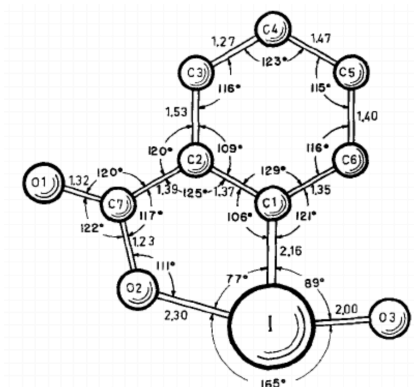
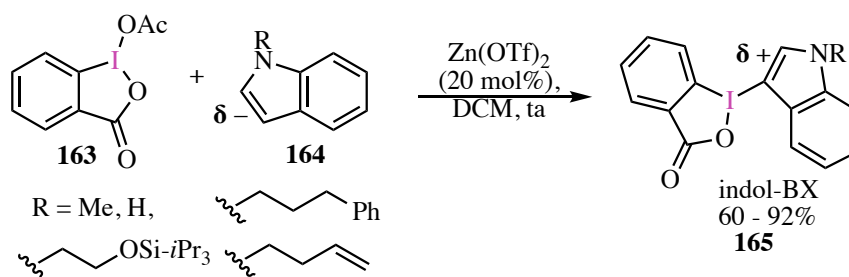


Figura 23. Estrutura de raios-X de  $\lambda^3$ -IBA<sup>5</sup> **162**.

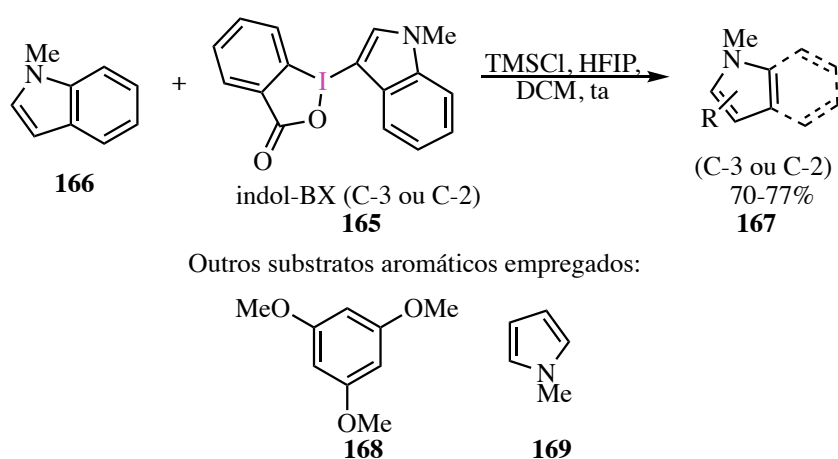
Reagentes de iodo hipervalente funcionalizados com indóis foram descritos por Waser e colaboradores.<sup>91</sup> Os indóis-BX **165** foram preparados a partir do reagente de iodo hipervalente acetilado **163** e de diversos indóis, mediante catálise por triflato de zinco (esquema 12). O objetivo do estudo era demonstrar a viabilidade de preparação desses reagentes de iodo hipervalente que podem ser empregados em reações nas quais o indol pode reagir como um eletrófilo em C-3 devido ao efeito *umpolung* ocasionado pela presença do iodo hipervalente nessa posição.



Esquema 12. Preparação de indóis-BX.

<sup>91</sup> Caramenti, P.; Nicolai, S.; Waser, J. Indole- and Pyrrole-BX: Bench-Stable Hypervalent Iodine Reagents for Heterocycle Umpolung. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (59), 14702–14706.

A aplicação dos reagentes do tipo indol-BX **165** foi demonstrada por Waser e colaboradores que realizaram o acoplamento cruzado oxidativo de indóis com compostos heteroaromáticos ricos em elétrons como benzenoides contendo grupos doadores **168**, indóis em C-3 ou C-2 e pirróis **169**<sup>46</sup> (esquema 13). Os heterociclos **167** funcionalizados em C-3 foram preparados de modo eficiente, juntamente com novos C-2-indóis-BX, os quais serão definidos no próximo parágrafo, enriquecendo o escopo para acesso a compostos bis-heterocíclicos. Waser e colaboradores também empregaram os indóis-BX para funcionalizar piridinonas e quinolonas.<sup>92</sup>



Esquema 13. Acoplamento cruzado oxidativo de indóis com heteroaromáticos descrito por Waser e colaboradores.

Para padronizar a nomenclatura das estruturas de iodo hipervalente nesta tese, convencionou-se que os indóis acoplados ao reagente de iodo hipervalente, representado pela estrutura **172**, serão denominados de indol-EBX (figura 24). Essa nomenclatura é consistente com o precedente de nomenclatura descrito por Waser e colaboradores para o indol-BX **171**.

<sup>92</sup> Grenet, E.; Das, A.; Caramenti, P.; Waser, J.; Rhodium-Catalyzed C-H Functionalization of Heteroarenes Using IndoleBX Hypervalent Iodine Reagents. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1208–1214.



Na nomenclatura da estrutura EBX (EtilnilBenziiodoXol(on)a), o grupo etinil é representado pela vogal “E” e, quando acoplado ao TMS, é denominado TMS-EBX (**170**). Deste modo, a denominação indol-EBX (**172**) está de acordo com a nomenclatura empregada para reagentes de iodo hipervalente.

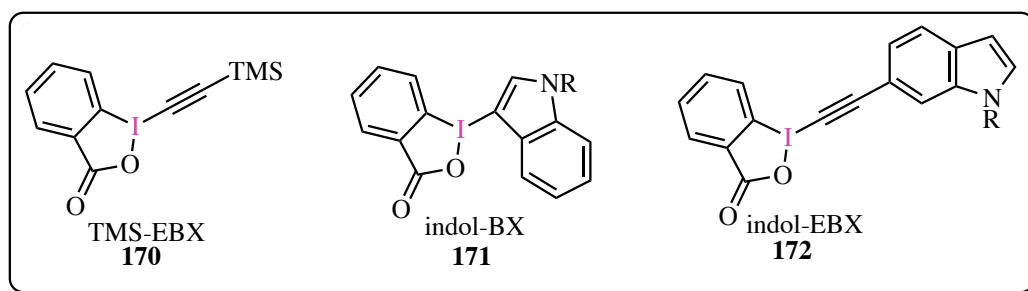


Figura 24. Reagentes de iodo hipervalente TMS-EBX, indol-BX e indol-EBX.

O  $\lambda^5$ -IBX (**153**) foi descrito em 1993, mas só teve sua utilidade revelada como um agente oxidante mais versátil que a periodinana de Dess-Martin (DMP, **159**) em 1994<sup>93</sup> (figura 21). O TIPS-EBX (**161**) foi sintetizado, em 1996 por Zhdankin e colaboradores<sup>94</sup> e teve seu potencial explorado apenas em 2010, por Waser e colaboradores. Dentre as diversas aplicações dos reagentes de iodo hipervalente, as reações de contração de anel<sup>95</sup> e reações de alquinição<sup>96</sup> são importantes neste texto por terem sido selecionadas como as etapas-chave planejadas na síntese total do (+)-raputindol A (**35**).

A inserção de um grupo alquino em uma molécula pode ocorrer de modo nucleofílico, quando o alquino **174** está ligado a um metal, reagindo com um composto carbonílico **173**

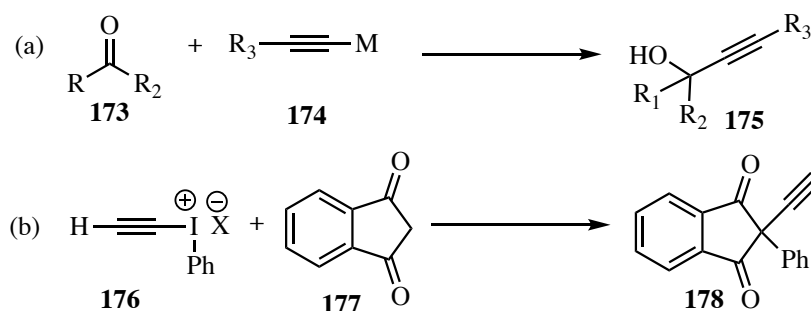
<sup>93</sup> Duschek, A.; Kirsch, S. F. 2-Iodoxybenzoic Acid-A Simple Oxidant with a Dazzling Array of Potential Applications. *Angew. Chemie.* **2011**, *50* (7), 1524–1552.

<sup>94</sup> Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. -(Organosulfonyloxy)-3(1H)-1,2-Benziodoxoles: Preparation and Reactions with Alkynyltrimethylsilanes. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547–6551.

<sup>95</sup> Silva Jr, L. F. Adventures in Ring-Contraction Reactions. *Synlett* **2014**, *25* (4), 466–476.

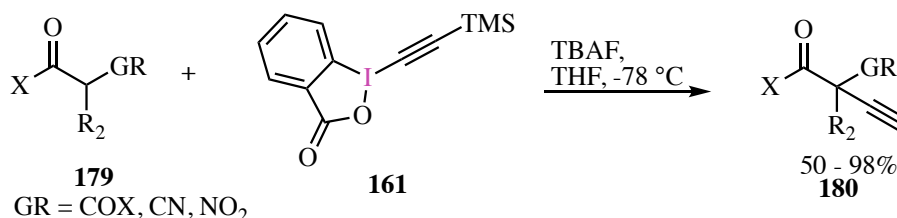
<sup>96</sup> Waser, J. Alkynylation with Hypervalent Iodine Reagents. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *373*, 187–222.

(esquema 14), ou quando apresentam caráter eletrofílico como nos sais de alquiliodônio **176**, como demonstrado por Ochiai e colaboradores<sup>97</sup> (esquema 14).



Esquema 14. Reação de (a) alquilação nucleofílica e (b) alquilação eletrofílica.

Em 2010, Waser e colaboradores relataram a primeira reação de  $\alpha$ -alquilação de compostos carbonílicos **179** empregando o reagente de iodo hipervalente cíclico TMS-EBX<sup>98</sup> (**161**, esquema 15). Os substratos empregados foram  $\alpha$ -ciano,  $\alpha$ -oxo e  $\alpha$ -NO<sub>2</sub>  $\beta$ -cetoésteres.

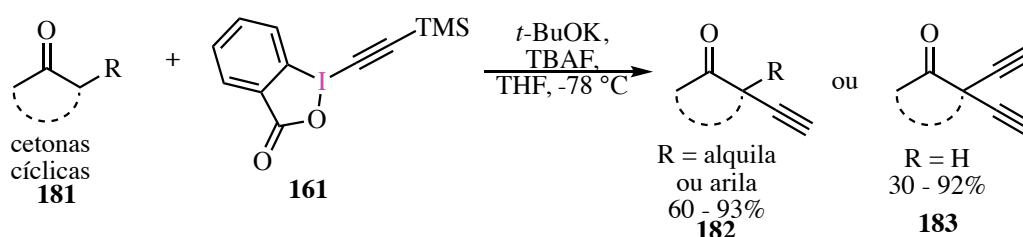


Esquema 15. Reação de alquilação de compostos carbonílicos empregando reagente de iodo hipervalente.

<sup>97</sup> Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S.; Nagao, Y. Synthesis of Ethynyl(Phenyl)Iodonium Tetrafluoroborate. A New Reagent for Ethynylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1 (2), 118–119.

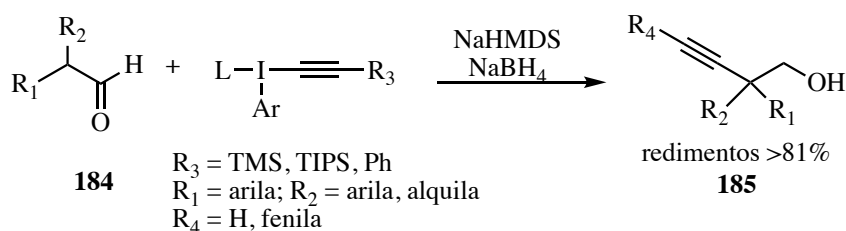
<sup>98</sup> Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. Ethynyl-1,2-Benziodoxol-3(1 H)-One (EBX): An Exceptional Reagent for the Ethynylation of Keto, Cyano, and Nitro Esters. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, 16 (31), 9457–9461.

O primeiro relato de  $\alpha$ -alquinição de cetonas **181** foi realizado pelo grupo do Professor Luiz Fernando da Silva Jr, em 2014, pois até então os relatos de Waser mencionados anteriormente empregavam apenas substratos dicarbonílicos. O produto de alquinição eletrofílica **182** ou **183** foi obtido empregando-se o TMS-EBX (**161**), na presença de TBAF e *t*-BuOK, sendo observado que quando utilizou-se o dobro de equivalentes de **161** formou-se o produto **183**<sup>99</sup> (esquema 16).



Esquema 16. Reação de alquinição eletrofílica de cetonas empregando reagente de iodo hipervalente.

Uma importante contribuição do grupo do Professor Luiz Fernando da Silva Jr foi a extensão da metodologia de  $\alpha$ -alquinição para aldeídos **184** empregando reagentes de iodo hipervalente. Neste caso, empregou-se NaHMDS como base seguida de uma redução *in situ* com NaBH<sub>4</sub>, que forneceu os álcoois **185** alquiniçados<sup>100</sup> (esquema 17).

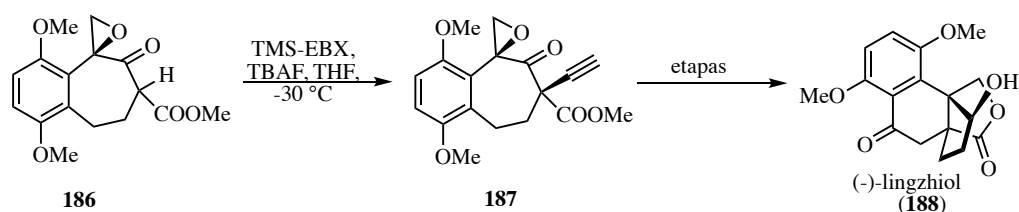


Esquema 17. Reação de alquinição eletrofílica de aldeídos empregando reagente de iodo hipervalente.

<sup>99</sup> Utaka, A.; Cavalcanti, L. N.; Silva Jr, L. F. Electrophilic Alkynylation of Ketones Using Hypervalent Iodine. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (29), 3810–3813.

<sup>100</sup> Teodoro, B. V. M.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Synthesis of Homopropargylic Alcohols from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (22), 11787–11791.

A química de iodo hipervalente é amplamente utilizada na síntese total de produtos naturais<sup>101</sup> com um precedente na literatura<sup>102</sup> para a aplicação de metodologias de alquinição empregando o reagente de Waser (TMS-EBX), na síntese total assimétrica do (-)-lingzhiol (**188**, esquema 18). Esse produto natural foi isolado da *Ganoderma lucidumby*, um cogumelo consumido na Ásia para fins medicinais. Estudos demonstraram potencial aplicação do (-)-lingzhiol ou de seu enantiômero como agente terapêutico para doença renal crônica.



Esquema 18. Síntese total do (-)-lingzhiol empregando reagente de iodo hipervalente.

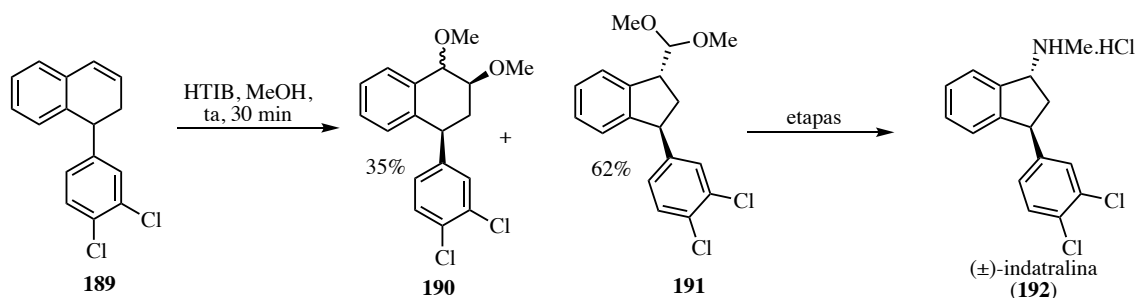
A síntese total da ( $\pm$ )-indatralina (**192**) foi concluída por Silva Jr. e colaboradores<sup>103</sup> empregando como etapa-chave uma reação de contração de anel mediada por I(III) que forneceu **191** em 62% de rendimento, menor que o rendimento de 88% quando os autores empregaram tálio (III) mas, em contrapartida, em uma condição com reagente menos tóxico (esquema 19). A ( $\pm$ )-indatralina (**192**) apresentou efeitos promissores em testes com camundongos visando o tratamento da dependência química por cocaína.<sup>104</sup>

<sup>101</sup> Silva Jr, L. F.; Olofsson, B. Hypervalent Iodine Reagents in the Total Synthesis of Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28 (10), 1722–1754.

<sup>102</sup> Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Lingzhiol via a Rh-Catalysed [3+2] Cycloaddition. *Nat. Commun.* **2014**, 5 (1), 5707.

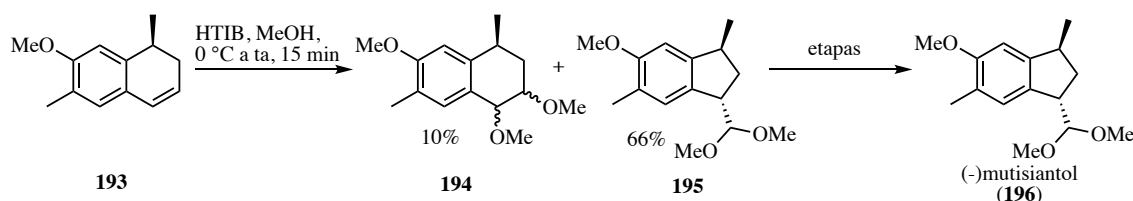
<sup>103</sup> Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. Iodine(III)-Promoted Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: A Diastereoselective Total Synthesis of ( $\pm$ )-Indatraline. *Org. Lett.* **2007**, 9 (8), 1433–1436.

<sup>104</sup> Kameyama, M.; Siqueira, F. A.; Garcia-Mijares, M.; Silva Jr, L. F.; Silva, M. T. A. Indatraline: Synthesis and Effect on the Motor Activity of Wistar Rats. *Molecules* **2011**, 16 (11), 9421–9438.



Esquema 19. Síntese total da (±)-indatralina (192) empregando reagente de iodo hipervalente.

Na síntese total do (+)-multisiantol (196), isolado da *Mutisia homoeantha*<sup>105</sup>, a etapa-chave também foi uma reação de contração de anel mediada por I(III) (esquema 20). O produto natural 196 apresentou atividade antitumoral moderada frente a melanoma humano ( $IC_{50} = 6,73 \mu\text{g/mL}$ ), melanoma de cólon ( $IC_{50} = 3,84 \mu\text{g/mL}$ ) e melanoma cerebral ( $IC_{50} = 4,39 \mu\text{g/mL}$ ).



Esquema 20. Síntese total do (+)-multisiantol (196) empregando reagente de iodo hipervalente.

Como visto, a química de iodo hipervalente é uma área promissora para o desenvolvimento de novas metodologias e aplicação em síntese total de produtos naturais.

<sup>105</sup> Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costas, A. M.; Costa-Lotufu, L. V.; Pessoa, C.; De Moraes, M. O.; Schreins, M. G.; Pfaltz, A.; Silva Jr, L. F. (+)- And (-)-Mutisiantol: First Total Synthesis, Absolute Configuration, and Antitumor Activity. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (6), 2561–2566.

#### 1.4.2 Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I) Desenvolvida por Hayashi

Os catalisadores de irídio são empregados na construção de ligações carbono-carbono pois são úteis e versáteis para diversas transformações sintéticas.<sup>106</sup> O emprego de alcóxidos de ródio e irídio despertou interesse na investigação da reatividade, síntese e caracterização desses complexos.<sup>107</sup> Reações de ciclização e de adição empregando-se ácidos arilborônicos *orto*-funcionalizados via catálise por ródio são descritas na literatura.<sup>108,109,110,111,112,113</sup> O primeiro relato de ciclização de ácidos fenilborônicos *orto*-carbonilados através da adição a 1,3-dienos catalisada por [Ir(OH)COD]<sup>107</sup> foi demonstrada por Hayashi e colaboradores em 2007.<sup>114</sup>

Quando a dienona **197** e o ácido borônico *orto*-carbonilado **198** foram colocados na presença do catalisador [Ir(OH)(COD)]<sub>2</sub>, de trietilamina e tolueno a 50 °C, observou-se a formação do indanol **199** e traços de **200** (esquema 21). As análises por difração de raios-X sugeriram que houve a formação de duas ligações carbono-carbono. O carbono C-1 do ácido borônico **198** ligou-se ao C $\gamma$  da dienona **197**, enquanto o C-3 do ácido borônico ligou-se ao C $\delta$

---

<sup>106</sup> Takeuchi, R.; Kezuka, S. Iridium-Catalyzed Formation of Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bonds. *Synthesis* **2006**, *20*, 3349–3366.

<sup>107</sup> Green, L. M.; Meek, D. W. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Alkoxide and Hydroxide Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). *Organometallics* **1989**, *8* (3), 659–666.

<sup>108</sup> Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Indenols by Regioselective Coupling of Alkynes with Ortho-Carbonylated Arylboronic Acids. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (9), 1294–1295.

<sup>109</sup> Matsuda, T.; Makino, M.; Murakami, M. Synthesis of 1*H*-Inden-1-ol Derivatives via Rhodium-Catalyzed Annulation of *o*-Acylphenylboronic Acids with Alkynes. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (10), 1416–1417.

<sup>110</sup> Lautens, M.; Mancuso, J. Diastereoselective Formation of Indanes from Arylboronate Esters Catalyzed by Rhodium(I) in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2002**, *4* (12), 2105–2108.

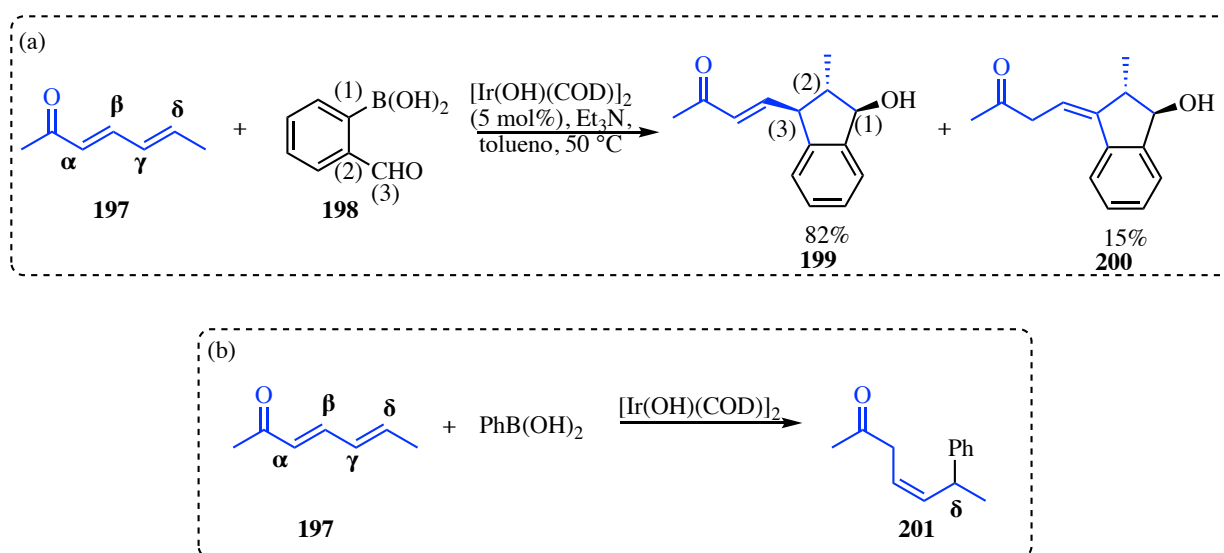
<sup>111</sup> Lautens, M.; Mancuso, J. Addition of Bifunctional Organoboron Reagents to Strained Alkenes. Carbon-Carbon Bond Formation with Rh(I) Catalysis in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (10), 3478–3487.

<sup>112</sup> Lautens, M.; Marquardt, T. Rhodium-Catalyzed Tandem Cyclization: Formation of 1*H*-Indenes and 1-Alkylideneindans from Arylboronate Esters in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4607–4614.

<sup>113</sup> Tseng, N. W.; Mancuso, J.; Lautens, M. Rhodium-Catalyzed Tandem Vinylcyclopropanation of Strained Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (16), 5338–5339.

<sup>114</sup> Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. Iridium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of 1,3-Dienes with Ortho-Carbonylated Phenylboronic Acids. A Catalytic Process Involving Regioselective 1,2-Addition. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7506–7507.

da dienona, confirmando a formação da estrutura **199**. Os autores também observaram a formação do produto **200**, resultante da conjugação da dupla com o anel aromático. Em 2006, o mesmo grupo havia reportado<sup>115</sup> que a reação catalisada por irídio entre a dienona **197** e o ácido fenilborônico fornecia o produto **201**, como resultado da formação da ligação carbono-carbono na posição  $\delta$  da dienona, caracterizando a reação de ciclização [3+2], descrita por Hayashi e colaboradores em 2007, como uma abordagem inovadora, versátil e única para a construção de indanóis a partir de dienos (esquema 21).



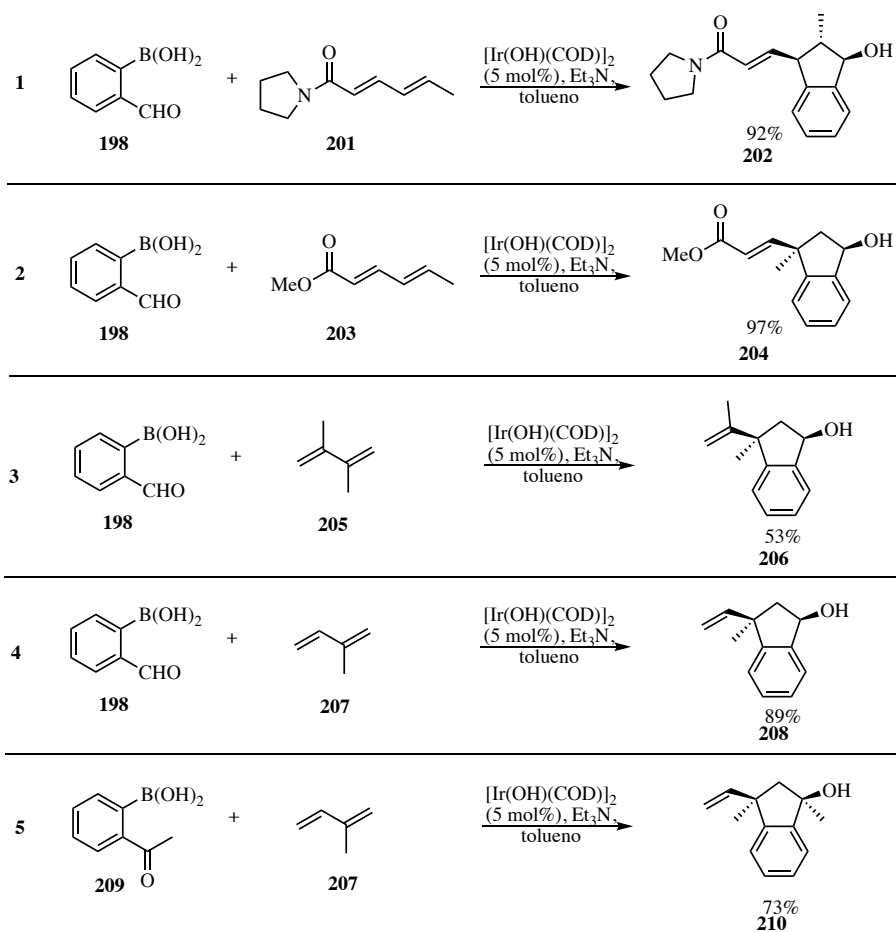
Esquema 21. (a) Ciclização de Hayashi e (b) relato de formação de **201** em condições empregando-se ácido fenilborônico.

As principais características da ciclização [3+2] catalisada por irídio desenvolvida por Hayashi são: 1) o escopo dos 1,3-dienos para a síntese dos indanóis é amplo, contemplando dienos substituídos por grupos alquil doadores e retiradores de elétrons; 2) a ligação do dieno

<sup>115</sup> Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. Highly Selective 1,6-Addition of Aryl Boronic Acids to  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by an Iridium Complex. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (31), 5164–5166.

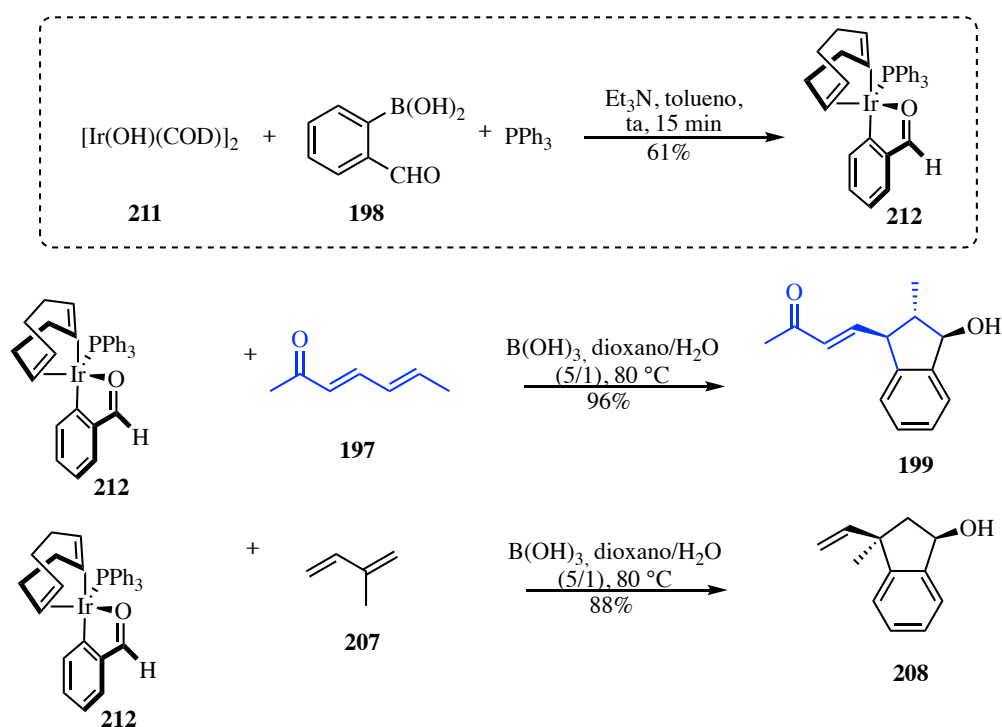
que participa da reação é aquela mais rica em elétrons; 3) em relação à regioselectividade, comparando-se os dois carbonos da dupla ligação do dieno, foi constatado que o carbono terminal é que forma uma ligação com o carbono carbonílico do ácido fenilborônico, como exemplificado pelas entradas **202** e **204** da tabela 1 de reações. Independente da presença ou ausência da metila no dieno, a regioselectividade observada foi mantida. Dienos ricos em elétrons reagiram bem com o ácido *orto*-formilfenilborônico formando os produtos de ciclização **206** e **208** com boa regioselectividade. A ciclização funcionou também no emprego do ácido 2-acetilfenil borônico como substrato formando **210**, mantendo-se o padrão de regioselectividade.

Tabela 1. Alguns exemplos do escopo da ciclização [3+2] de Hayashi.

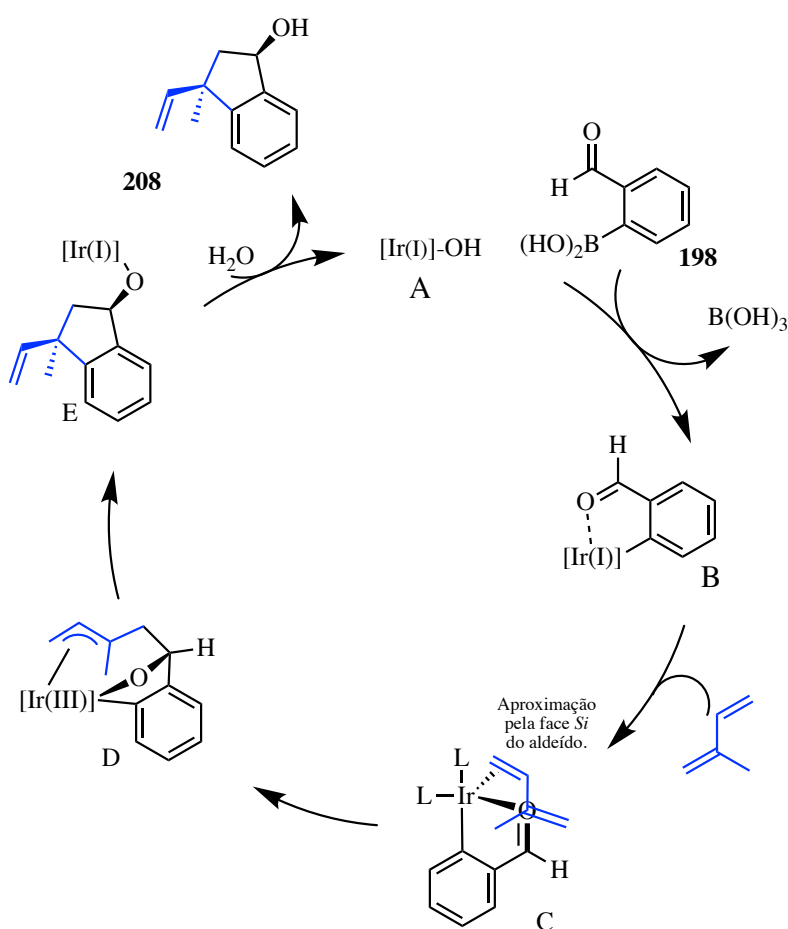




Com o objetivo de colher informações sobre o mecanismo da reação de ciclização [3+2] catalisada por irídio (I), Hayashi e colaboradores prepararam, isolaram e caracterizaram o complexo de irídio **212** contendo o grupo 2-formilfenil, um ligante COD e trifenilfosfina (esquema 22). A análise de difração de raios-X sugeriu uma conformação de bipirâmide trigonal distorcida contendo o átomo de irídio no centro. Nos ápices da bipirâmide trigonal estão o carbono do grupo arila e uma dupla ligação do ligante COD. O oxigênio carbonílico na posição equatorial está coordenado ao irídio criando uma estrutura metálica cíclica plana. As demais posições equatoriais estão ocupadas pela outra ligação dupla do ligante bidentado COD e um ligante de fósforo. Para dar suporte à participação do complexo de 2-formilfenilirídio no ciclo catalítico, foram realizadas reações com quantidades estequiométricas do complexo **212** e os dienos **197** e **207** sendo obtidos os produtos de ciclização **199** e **208**, respectivamente, com a mesma regioseletividade das reações catalíticas.

Esquema 22. Preparação do complexo **212** e dos indanóis **199** e **208**.

Os autores propuseram um ciclo catalítico para explicar a regioquímica dos produtos de ciclização obtidos considerando-se o complexo **212** estudado. A formação da espécie formilfenil irídio(I) **B** é seguida pela coordenação do isopreno ao centro metálico formando **C** (esquema 23). Na sequência, ocorre a adição oxidativa da dupla terminal rica em elétrons ao grupo carbonila ativado levando ao complexo  $\pi$ -alilírio(III) **D**, que sofre eliminação reductiva levando ao alcóxido de irídio (I) **E**. Após hidrólise, este fornece o indanol **208**, com a regeneração da espécie catalítica **A**.



Esquema 23. Mecanismo da ciclização [3+2] catalisada por irídio (I) entre isopreno e o ácido formilfenilborônico

(adaptado do mecanismo proposto por Hayashi e colaboradores).<sup>114</sup>

Uma versão enantiosseletiva da ciclização de 1,3-dienos com ácidos 2-formilfenilborônicos, empregando ligantes tetrafluorobenzobarrelenos quirais, foi descrita por

Hayashi e colaboradores em 2008.<sup>116</sup> Até o ano de 2020, ainda não havia sido relatada a aplicação da ciclização [3+2] de Hayashi na síntese total de produtos naturais.

## 1.5 Proposta de Biossíntese do Raputindol A (35)

Os derivados prenilados de indóis são produtos naturais de origem biossintética híbrida contendo as porções indólica e monoterpênica (unidade de terpeno contendo dez carbonos), sendo largamente encontrados em plantas, fungos e bactérias.<sup>117</sup> As propriedades biológicas dos derivados prenilados são, em geral, diferentes daquelas dos derivados aromáticos não-prenilados.<sup>118,119</sup> Os alcaloides indólicos prenilados podem ser derivados biossintéticos do *L*-triptofano (**8**), aminoácido envolvido na biossíntese de diversos produtos naturais, ou ainda, do intermediário indol-3-glicerol fosfato (**213**, figura 25).

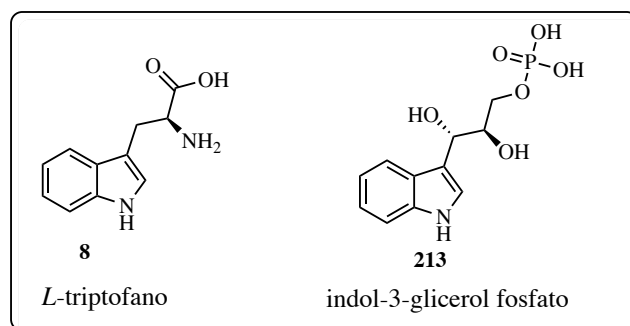


Figura 25. Estruturas de indóis envolvidos na biossíntese de alcaloides indólicos.

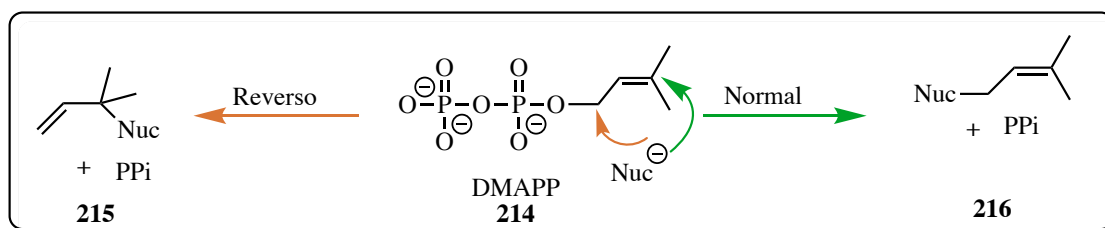
<sup>116</sup> Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. C2-Symmetric Tetrafluorobenzobarrelenes as Highly Efficient Ligands for the Iridium-Catalyzed Asymmetric Annulation of 1,3-Dienes with 2-Formylphenylboron Reagents. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1778–1783.

<sup>117</sup> Li, S. M. Prenylated Indole Derivatives from Fungi: Structure Diversity, Biological Activities, Biosynthesis and Chemoenzymatic Synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (1), 57–78.

<sup>118</sup> Davis, E. M.; Croteau, R. Cyclization Enzymes in the Biosynthesis of Monoterpenes, Sesquiterpenes, and Diterpenes. In *Biosynthesis: Aromatic Polyketides, Isoprenoids, Alkaloids*; Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, 53–95.

<sup>119</sup> Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. Chapter 2: Ergot Alkaloids - Biology and Molecular Biology. *Alkaloids: Chemistry and Biology*; Academic Press, **2006**, 63, 45–86.

Estudos para a determinação do genoma de bactérias e fungos sugeriram a possibilidade de identificar os genes envolvidos na biossíntese de metabólitos secundários e de caracterizar as funções específicas desses genes. As enzimas preniltransferases são bem conhecidas por mediar a prenilação de substratos heteroaromáticos como os produtos naturais indólicos prenilados. Demonstrou-se em laboratório a prenilação de alguns derivados simples de indóis e do triptofano empregando-se as preniltransferases produzidas e purificadas. Essas enzimas utilizam como substrato o DMAPP (pirofosfato de dimetilalila, **214**) através de um mecanismo conhecido como “rota normal” (o nucleófilo, neste caso o indol, adiciona-se ao carbono primário da porção alílica formando **216**) ou pelo mecanismo conhecido por “rota reversa” na qual o nucleófilo adiciona-se ao carbono terciário formando **215**<sup>120</sup> (esquema 24).



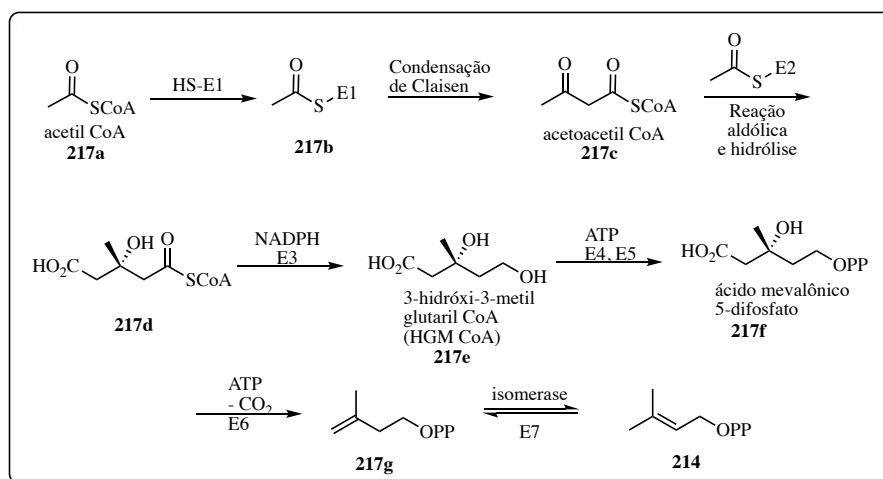
Esquema 24. Prenilação pela rota normal e pela rota reversa por ação das preniltransferases utilizando dimetilalildifosfato (DMAPP) como substrato. O nucleófilo pode ser carbono ou nitrogênio do anel indólico.

Os alcaloides indólicos prenilados são derivados do triptofano e de prenildifosfatos, sendo esses últimos produzidos biossinteticamente pela rota do mevalonato ou seus precursores. O DMAPP **214** é uma unidade isoprenoide envolvida na biossíntese de terpenos cuja formação pode ocorrer por meio de duas rotas: a rota do mevalonato ou a rota do fosfato

<sup>120</sup> Tanner, M. E. Mechanistic Studies on the Indole Prenyltransferases. *Nat Prod Rep.* **2015**, 32 (1), 88–101.

de metileritritol.<sup>121</sup> Vamos voltar nossa atenção para o mecanismo biossintético da rota do mevalonato (esquema 25).

Inicialmente, duas moléculas de acetil-coenzima A **217a** reagem entre si através de uma condensação de Claisen para formar acetoacetil coenzima A (**217c**) que reage com a acetilcoenzima A, seguida por hidrólise, para formar **217d**. A redução enzimática na presença de NADPH forma o 3-hidróxi-3-metilglutaril-CoA (**217e**) que, após uma fosforilação, resulta no ácido mevalônico 5-difosfato (**217f**). Por fim, ocorre uma descarboxilação e hidrólise fornecendo o pirofosfato de isopentenila (IPP, **217g**) que é isomerizado ao pirofosfato de dimetilalila (DMAPP, **214**).



Esquema 25. Biossíntese do pirofosfato de dimetilalila 214.

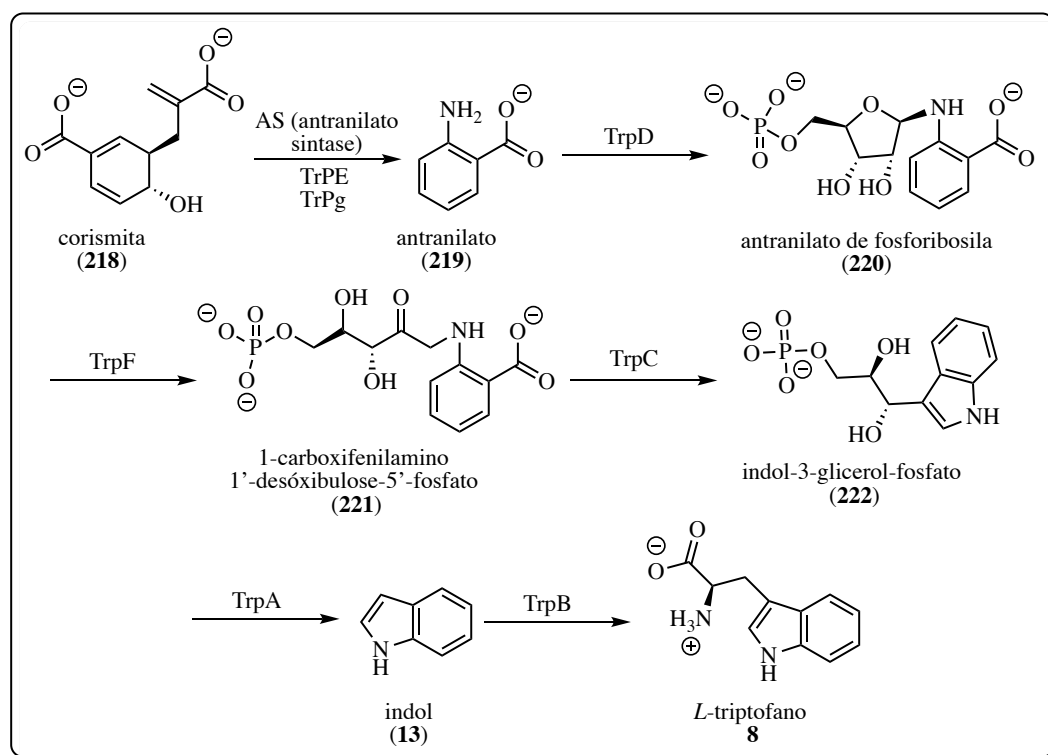
A biossíntese do triptofano (**8**)<sup>122,123</sup> ocorre a partir da conversão de corismato (**218**) em antranilato (**219**) pela enzima antranilato sintase (AS) que catalisa a reação do corismato com

<sup>121</sup> Dewick, P. M. The Mevalonate and Methylerythritol Phosphate Pathways: Terpenoids and Steroids. *Medicinal Natural Products*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2009**, 187–310.

<sup>122</sup> Lott, J. S. The Tryptophan Biosynthetic Pathway Is Essential for Mycobacterium Tuberculosis to Cause Disease. *Biochem. Soc. Trans.* **2020**, 48 (5), 2029-2037.

<sup>123</sup> Crawford, I. P. Evolution of a Biosynthetic Pathway: The Tryptophan Paradigm. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43 (1), 567–600.

a *L*-Glutamina para a produção de antranilato, piruvato e *L*-glutamato (esquema 26). Em seguida, a antranilato fosforil transferase fornece a porção 5'-fosforilbose de fosforibosil pirofosfato ao grupo amina formando o antranilato de fosforibosila **220**. A abertura do anel de ribose é realizada pela *N*-(5'-fosforibosil)antranilato isomerase produzindo o 1-carboxifenilamino-1'-desoxirribulose-5'-fosfato (**221**). A indolização ocorre com catálise da indol-3-glicerol fosfatase formando **222** e, por fim, uma clivagem da porção glicerol fosfato forma o indol (**13**). A enzima triptofano sintase de cadeia lateral  $\beta$  permite a incorporação da cadeia lateral da serina ao indol, levando ao triptofano (**8**).



Esquema 26. Biossíntese do triptofano 8.

Enzimas responsáveis por preencher todas as posições do núcleo indólico foram estudadas, e a maioria das posições podem ser preenchedas tanto pela rota normal como pela rota reversa, com exceção da posição C-6, para a qual, até o momento, só foi identificada a

prenilação direta formando, por exemplo, **231** (figura 26). As demais posições preniladas de indóis são exemplificadas por **224**, **226**, **228**, **229**, **230** e **232**, onde algumas das enzimas identificadas foram responsáveis pela prenilação.<sup>124</sup> Existem precedentes para a prenilação de mono-peptídeos e dipeptídeos derivados do triptofano pelas preniltransferases<sup>125</sup>, o que demonstra a aplicabilidade das mesmas na síntese de potenciais moléculas bioativas.

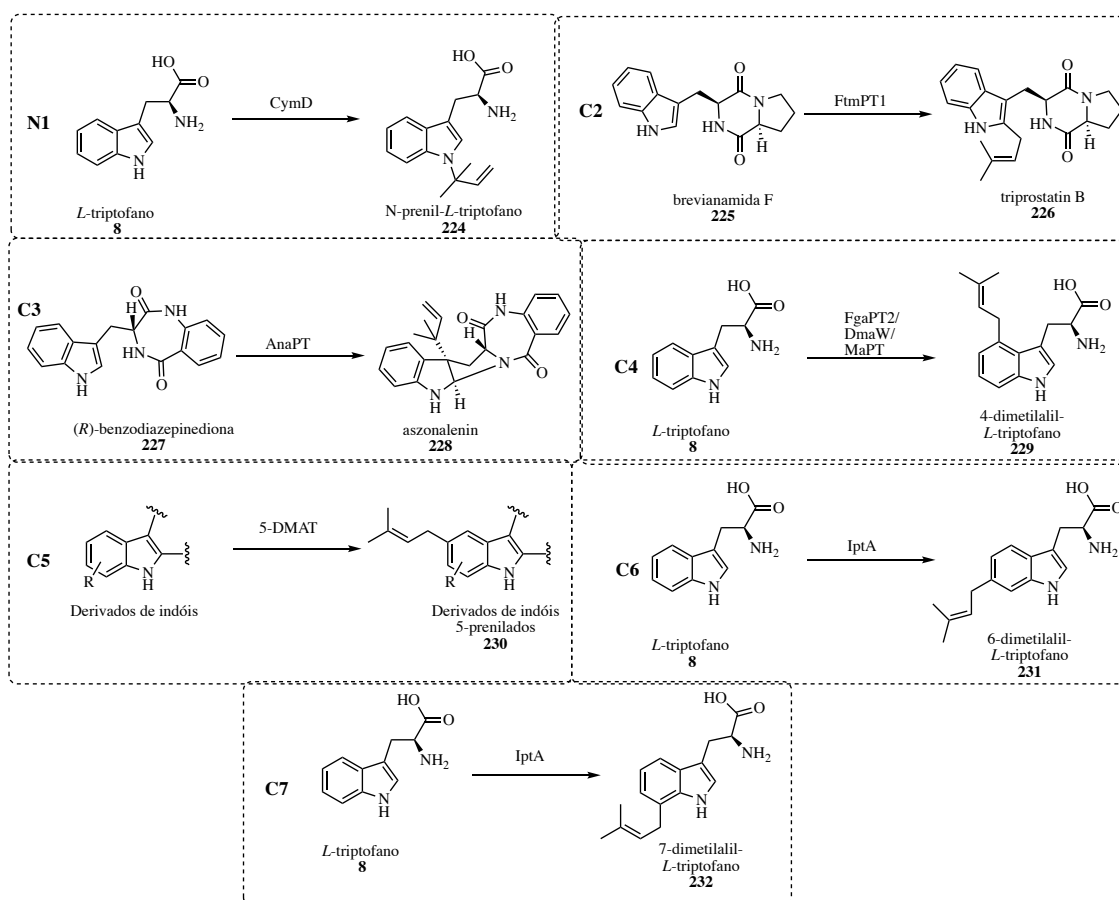


Figura 26. Exemplos da prenilação com preniltransferases em laboratório englobando todas as posições de alguns indóis.

<sup>124</sup> Yu, X.; Liu, Y.; Xie, X.; Zheng, X. D.; Li, S. M. Biochemical Characterization of Indole Prenyltransferases: Filling the Last Gap of Prenylation Positions by a 5-Dimethylallyltryptophan Synthase from *Aspergillus Clavatus*. *J Biol Chem.* **2012**, 287 (2), 1371–1380.

<sup>125</sup> Li, S. M. Applications of Dimethylallyltryptophan Synthases and Other Indole Prenyltransferases for Structural Modification of Natural Products. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, 84 (4), 631–639.

Alguns membros representativos de alcaloides indólicos prenilados pela rota inversa contendo o grupo isoprenila na periferia da molécula são a echinulina<sup>126</sup> (**233**) e a desoxibrevianamida E (**234**) (figura 27). Apesar da fumitremorgina C<sup>127</sup> (**235**) e a ergotamina (**26**) serem ambas preniladas pela rota normal, esta última sofreu funcionalizações posteriores de modo a incorporar o grupo isoprenila no esqueleto cíclico.

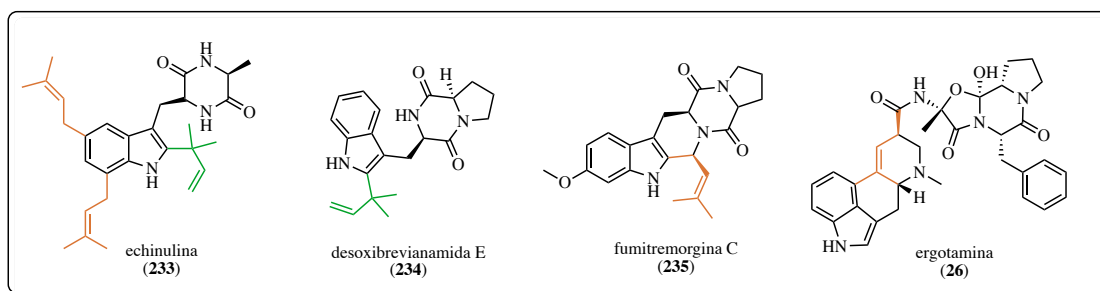


Figura 27. Membros representativos de indóis prenilados.

Em seu trabalho de revisão de 2020, Mori descreve exemplos de estudos em síntese quimioenzimática de produtos sintéticos prenilados e engenharia enzimática de preniltransferases do tipo DMATS. A presença do grupo prenila aumenta a lipofilicidade para a proteína alvo e pode justificar, em parte, as atividades biológicas desse tipo de estrutura.<sup>128</sup>

Na biossíntese do ácido 5-DMAI-3-carboxílico (**241**) e do 6-DMAI-3-carbaldeído (**240**), o 6-prenilindol (**239**) existe como intermediário (esquema 27). Deste modo, o triptofano (**8**) que possui substituinte na posição 3 do indol, pode originar um intermediário bioquímico com ausência de substituintes em C-3 como **239**, o que pode explicar um produto natural 2,3-

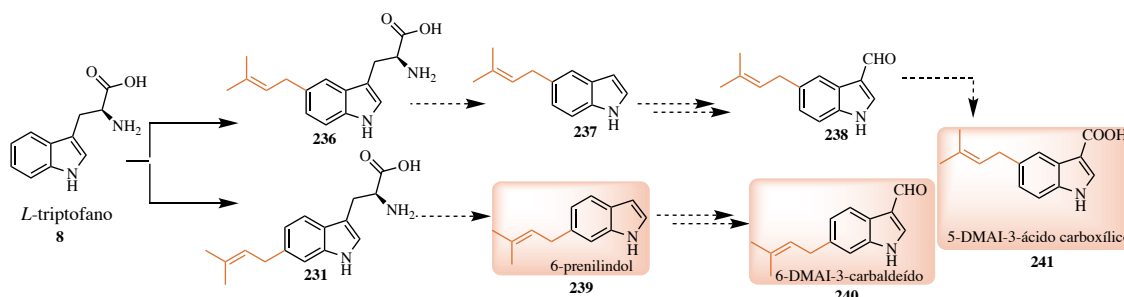
<sup>126</sup> Birch, A. J.; Blance, G. E.; David, S.; Smith, H. Studies in Relation to Biosynthesis. Part XXIV. Some Remarks on the Structure of Echinulin. *J. Chem. Soc.* **1961**, 0, 3128–3131.

<sup>127</sup> Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitors, Tryprostatins A, B and Other Diketopiperazines Produced by *Aspergillus Fumigatus*. II. Physico-Chemical Properties and Structures. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1996**, 49 (6), 534–540.

<sup>128</sup> Mori, T. Enzymatic Studies on Aromatic Prenyltransferases. *J. Nat. Med.* **2020**, 74 (3), 501–512.



não-substituído derivado biossintético do triptofano (**8**).<sup>129</sup> Esse fato pode dar suporte a uma proposta biossintética para o raputindol A (**35**) tendo o triptofano (**8**) como precursor.



Esquema 27. Biossíntese do ácido 5-DMAI-3-carboxílico (**241**).

A biossíntese de vários alcaloides policíclicos foi amplamente estudada a fim de entender como alguns produtos naturais como o yeuhchukeno (**244**) são formados *in vivo* através do triptofano<sup>130</sup> (figura 28). A proposta de biossíntese do yeuhchukeno (**244**) recebeu suporte através da síntese biomimética por Cheng e colaboradores<sup>131</sup>, a qual consistiu em uma ciclização do 3-dehidroprenilindol em meio ácido. O 2-isoprenilindol-3-substituído gerado *in situ* foi empregado na síntese biomimética da borreverina (**242**) e da isoborreverina (**243**), a partir do alcaloide indólico borrerina (**245**).<sup>132</sup> É importante mencionar que o 6-

<sup>129</sup> Ozaki, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. Novel Tryptophan Metabolism by a Potential Gene Cluster That is Widely Distributed among Actinomycetes. *J. Biol. Chem.* **2013**, 288 (14), 9946–9956.

<sup>130</sup> Kinoshita, T.; Tatara, S.; Ho, F. C.; Sankawa, U. 3-Prenylindoles from *Murraya Paniculata* and Their Biogenetic Significance. *Phytochemistry* **1989**, 28 (1), 147–151.

<sup>131</sup> Cheng, K. F.; Kong, Y. C.; Chan, T. Y. Biomimetic Synthesis of Yeuhchukene. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 48 (2), 48–49.

<sup>132</sup> Tillequin, F.; Koch, M.; Pousset, J. L.; Cavé, A. Biomimetic Synthesis of Borreverine and Isoborreverine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, No. 19, 826–828.

dehidroisoprenilindol<sup>133</sup> **246** e o 6-isoprenilindol<sup>134</sup> **239** são produtos naturais, já o 3-isoprenilindol não foi isolado de fontes naturais.

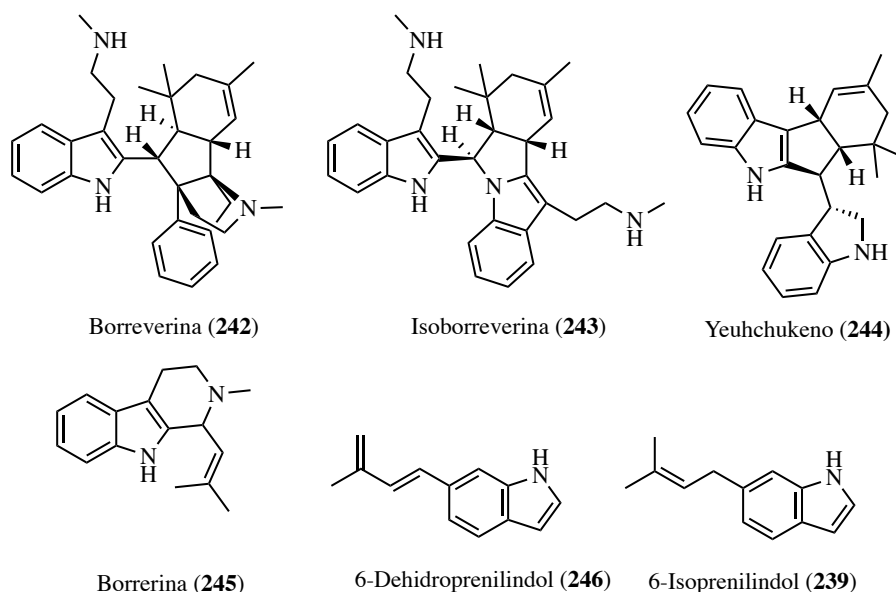


Figura 28. Alcaloides prenilados relacionados entre si pela biossíntese dos mesmos.

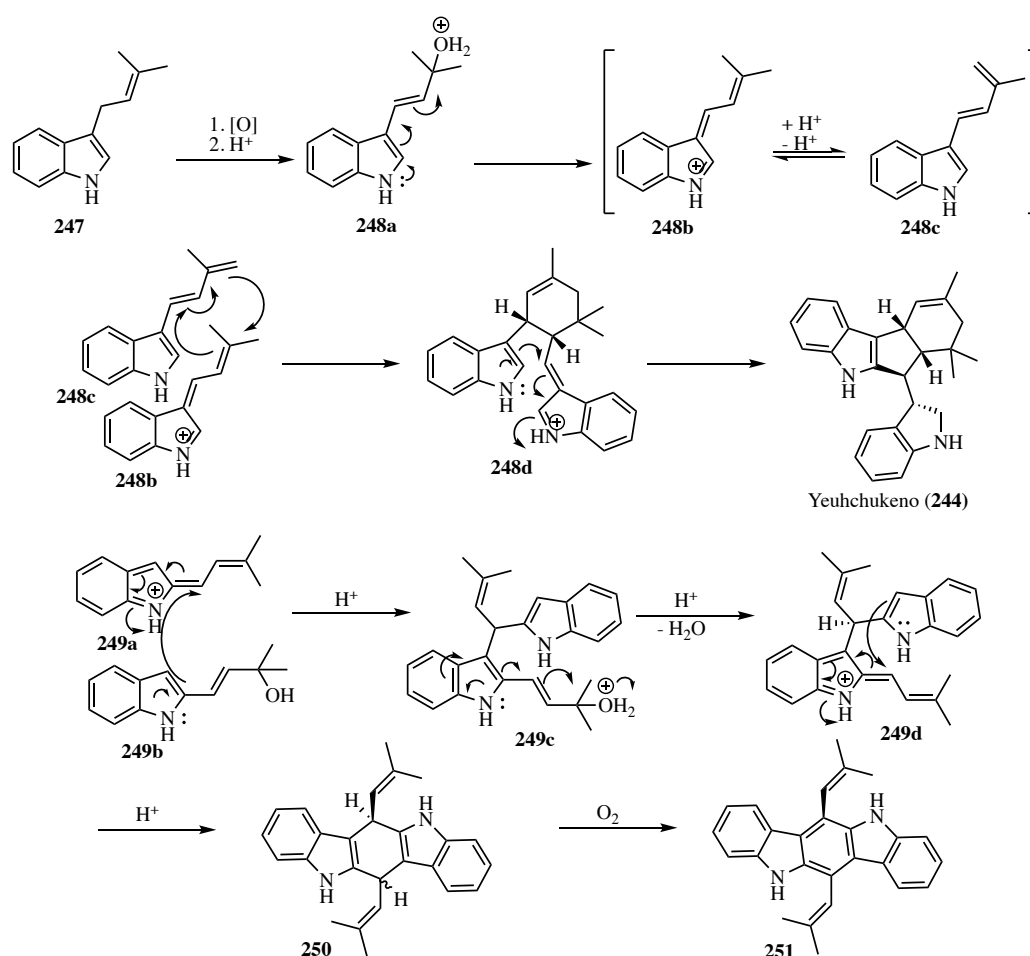
Sheu e colaboradores descreveram,<sup>135</sup> em 1991, a dimerização do 3-dehidroprenilindol (**248c**) em meio ácido resultando na síntese do yeuhchukeno (**244**). O intermediário 3-isoprenilindol (**247**) é considerado o precursor-chave na síntese bioinspirada do yeuhchukeno (esquema 28). Uma oxidação alílica enzimática de **247** levaria ao álcool **248a** que, através de uma desidratação em meio ácido formaria **248b**, que existe em equilíbrio com **248c**. Em seguida, uma reação de Diels-Alder catalisada pela enzima Diels-Alderase entre as espécies **248b** e **248c** ocasionaria a formação do yeuhchukeno (**244**) após ciclização envolvendo o íon

<sup>133</sup> Nwaji, M. N.; Onyiriuka, S. O.; Taylor, D. A. H. 6-(3-Methylbuta-1,3-Dienyl)Indole from *Monodora Tenuifolia*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 0 (6), 327.

<sup>134</sup> Benešová, V.; Samek, Z.; Herout, V.; Šorm, F. Plant Substances. XXIX. Isolation and Structure of Two New Indole Alkaloids from *Riccardia Sinuata* (Hook.) Trev. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1969**, 34 (6), 1807–1809.

<sup>135</sup> Sheu, J.-H.; Chen, Y.-K.; Hong, Y.-L. V. An Efficient Synthesis of Yuehchukene. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (8), 1045–1046.

imínio vinílico **248d**. Cheng e colaboradores decidiram investigar o que aconteceria se a dimerização fosse testada entre **249a** e **249b** com o objetivo de saber se haveria formação de um núcleo carbazólico ou de um regioisômero do yeuhchukeno.<sup>136</sup> Observou-se a formação do núcleo carbazólico **251** e, deste modo, a reatividade do 2-prenilindol **249** mostrou-se diferente da reatividade do 3-prenilindol **247**. Além disso, a presença ou ausência de substituinte em C-3 parece influenciar o curso da dimerização.



Esquema 28. Síntese bioinspirada do yeuhchukeno (244) via dimerização e reação entre 249a e 249b.

<sup>136</sup> Lee, V.; Cheung, M. K.; Wong, W. T.; Cheng, K. F. Studies on the Acid-Catalyzed Dimerization of 2-Prenylindoles. *Tetrahedron* **1996**, 52 (28), 9455–9468.

A dimerização de indóis prenilados foi ainda estudada por Dethe e colaboradores<sup>137,138</sup> que, em 2011, propuseram a síntese biomimética dos alcaloides indólicos borreverina (**242**), isoborreverina (**243**) e flinderóis **81-83**. Em estudos independentes, May e colaboradores simultaneamente propuseram uma rota biossintética similar para os

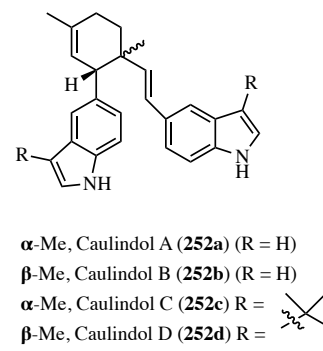


Figura 29. Caulindóis.

flinderóis.<sup>139,140,141,142</sup> Ao explorarem condições ácidas e térmicas, foi possível o acesso por meio de uma rota convergente e biomimética a diversos alcaloides indólicos: caulindóis A-D (**252a-d**, figura 29), borreverina (**242**) e os flinderóis A-C (**81-8**). Na proposta biossintética da shearinina D (**63**) também é relatado o envolvimento das preniltransferases.<sup>52</sup>

Tomando como ponto de partida as informações descritas para a biossíntese de alguns alcaloides indólicos, elaboramos uma proposta de rota biossintética para o raputindol A (**35**) descrita a seguir.

A proposta biossintética inicia-se através de uma prenilação do triptofano (**8**) em C-6 pela rota normal, na presença da enzima isopreniltransferase (IptA) que atua no substrato DMAPP (esquema 29). A prenilação também poderia ocorrer diretamente no indol (**13**), mas

<sup>137</sup> Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. Biomimetic Total Syntheses of Borreverine and Flinderole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (20), 10106–10120.

<sup>138</sup> Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. Biomimetic Total Syntheses of Flinderoles B and C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (9), 2864–2867.

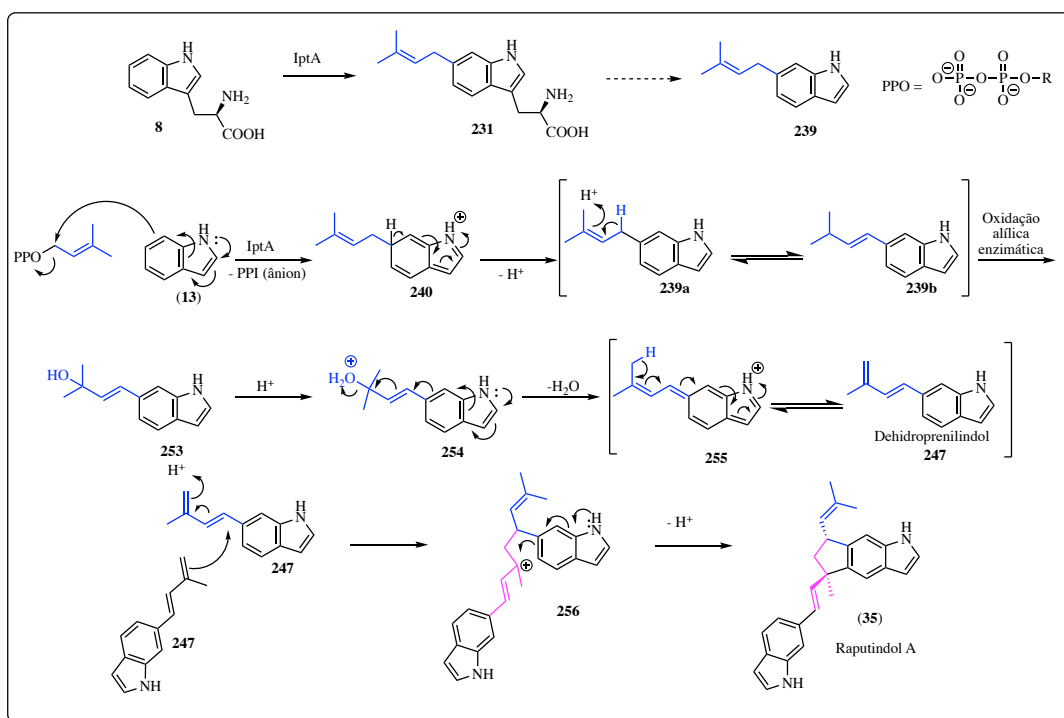
<sup>139</sup> Vallakati, R.; May, J. A. Biomimetic Syntheses of the Flindersial Alkaloids. *Synlett* **2012**, *23* (18), 2577–2581.

<sup>140</sup> Vallakati, R.; May, J. A. Biomimetic Synthesis of the Antimalarial Flindersial Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (16), 6936–6939.

<sup>141</sup> Vallakati, R.; Smuts, J. P.; Armstrong, D. W.; May, J. A. On the Biosynthesis and Optical Activity of the Flinderoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (44), 5892–5894.

<sup>142</sup> Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Dherange, B. D. Remarkable Switch of Regioselectivity in Diels–Alder Reaction: Divergent Total Synthesis of Borreverine, Caulindoles, and Flinderoles. *Org. Lett.* **2013**, *78* (20), 10106–10120.

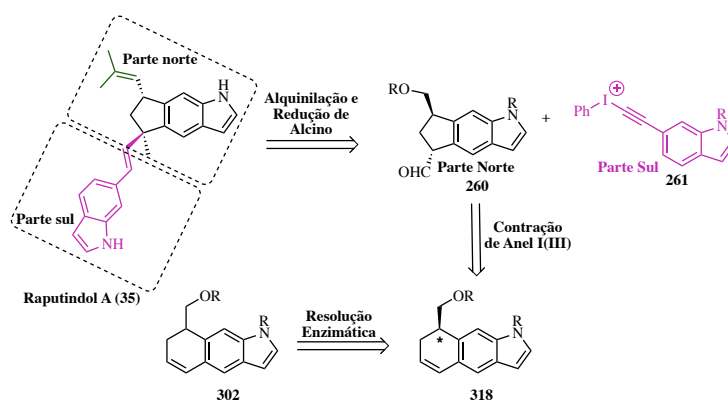
não há relatos para isso na literatura. Em seguida, pode ocorrer uma oxidação enzimática no 6-prenilindol **239**, em meio ácido, levando ao álcool alílico **253**. O meio ácido ocasionaria a desidratação, formando-se o íon imínio **255**, o qual está em equilíbrio com o dehidroprenilindol **247**. A etapa de dimerização de **247** em meio ácido permitiria o ataque da ligação  $\pi$  exocíclica ao carbono olefínico. De modo equivalente, precedentes para este tipo de reatividade podem ser encontrados na síntese biomimética descrita por Dethe e colaboradores para a borreverina e flinderóis.<sup>142</sup> O carbocátion presente no intermediário **256** sofreria um ataque nucleofílico pela ligação  $\pi$  rica em elétrons, levando ao raputindol A (**35**). Pode-se considerar que, nessa etapa, haveria a possibilidade de ciclização na forma do triciclo angular, mas não são relatados bisindóis com esse padrão de substituição. Além disso, as reações bioquímicas são mediadas por enzimas que catalisam transformações que, muitas vezes, são difíceis de serem reproduzidas em laboratório.

Esquema 29. Proposta de biossíntese do raputindol A (**35**).

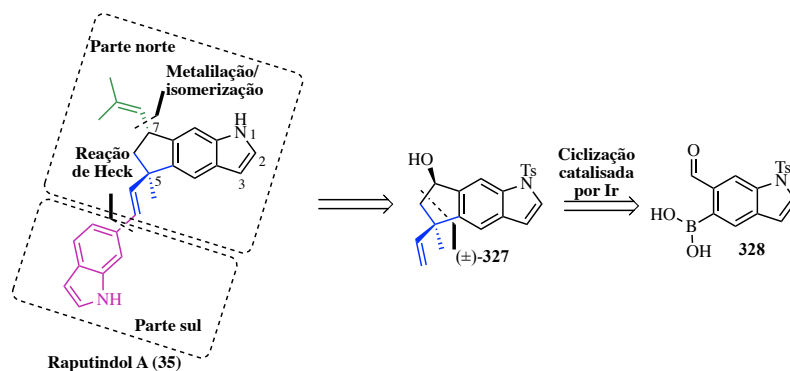
Ainda não há estudos experimentais descritos para a biossíntese do raputindol A (**35**), apenas comentários em alguns dos trabalhos aqui citados que apontam para a provável participação das prenilttransferases em sua biossíntese. A realização de uma síntese bioinspirada pode dar suporte experimental à proposta biossintética aqui descrita.

## Objetivos

O objetivo central desta tese foi concluir a síntese total do (+)-raputindol A (**35**), uma vez que quando o projeto foi iniciado ainda não havia relatos de sua síntese total. Primeiro, planejou-se a síntese total assimétrica do (+)-raputindol A (**35**) contemplando uma reação de contração de anel mediada por iodo (III). O segundo centro quiral seria estabelecido por meio de resolução enzimática. Nesta rota os fragmentos aqui denominados de parte norte e parte sul seriam unidos através de uma reação de alquinação eletrofílica mediada por iodo hipervalente.



Uma segunda rota de síntese para o (+)-raputindol A (**35**) foi planejada visando uma diminuição do número de etapas, o que ocasionou uma mudança completa nas etapas-chave que passaram a envolver uma ciclicação [3+2] catalisada por irídio e uma resolução enzimática para permitir uma enantiosseletividade na síntese. A união dos fragmentos norte e sul foi planejada para ocorrer através de uma reação de Heck.



## 2 Resultados e Discussão

### Capítulo 1:

#### 2.1 Estudos Visando a Síntese Total Assimétrica do (+)-Raputindol A (35) Empregando Iodo Hipervalente - Análise Retrossintética

Nossa proposta retrossintética convergente visou englobar, como etapas-chave, metodologias que empregam reagentes de iodo hipervalente tendo em vista a experiência do grupo do Professor Luiz Fernando da Silva Jr. nessa área.<sup>99,100,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152</sup> Deste modo, a inserção da cadeia lateral isobutenílica ocorreria através de uma reação de Wittig no aldeído **258**, a ser gerado *in situ* (esquema 30). A união das partes norte **260** e sul **261** seria possível através de uma reação de alquinilação de aldeído empregando reagente de iodo

---

<sup>143</sup> Ortega, V.; Del Castillo, E.; Csáky, A. G. Transition-Metal-Free Stereocomplementary Cross-Coupling of Diols with Boronic Acids as Nucleophiles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (22), 6236–6239.

<sup>144</sup> Silva Jr, L. F.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. Iodine(III)-Promoted Ring Expansion of 1-Vinylcycloalkanol Derivatives: A Metal-Free Approach toward Seven-Membered Rings. *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 1017–1020.

<sup>145</sup> Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Synthesis of Indanes by Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22* (9), 1795–1807.

<sup>146</sup> Jalalian, N.; Ishikawa, E. E.; Silva Jr, L. F.; Olofsson, B. Room Temperature, Metal-Free Synthesis of Diaryl Ethers with Use of Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1552–1555.

<sup>147</sup> Vasconcelos, R. S.; Silva Jr, L. F.; Giannis, A. Synthesis of Tetrahydrofurans by Cyclization of Homoallylic Alcohols with Iodine/Iodine(III). *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (5), 1499–1502.

<sup>148</sup> Silva, S. B. L.; Torre, A. Della; De Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva Jr, L. F. Seven-Membered Rings through Metal-Free Rearrangement Mediated by Hypervalent Iodine. *Molecules* **2015**, *20* (1), 1475–1494.

<sup>149</sup> Ahmad, A.; Silva, L. F. Synthesis of Chromanes and 4H-Chromenes: Exploring the Oxidation of 2H-Chromenes and Dihydro-1-Benzoxepines by Hypervalent Iodine(III). *Synthesis* **2012**, *44* (23), 3671–3677.

<sup>150</sup> Ahmad, A.; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Oxidative Rearrangement of Alkenes Using *In Situ* Generated Hypervalent Iodine(III). *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (43), 5818–5820.

<sup>151</sup> Ahmad, A.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Asymmetric Synthesis of Indanes through Chiral Hypervalent Iodine(III)-Mediated Ring Contraction. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (5), 2174–2181.

<sup>152</sup> Teodoro, B. V. M.; Silva Jr, L. F. Sequential Michael Addition/Electrophilic Alkynylation: Synthesis of  $\alpha$ -Alkynyl- $\beta$ -Substituted Ketones and Chromanones. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (21), 13604–13611.

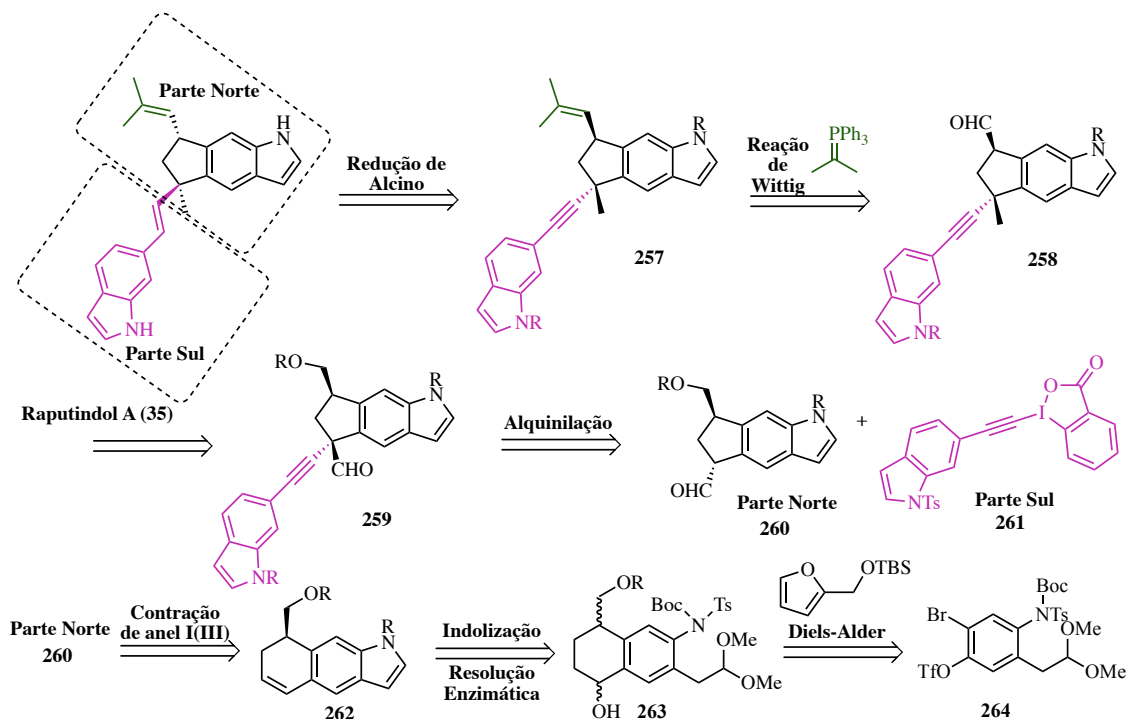


hipervalente desenvolvida no grupo do Prof. Luiz Fernando.<sup>99</sup> O grupo tosila foi inicialmente escolhido como protetor para ambos os indóis presentes na parte norte e sul pois, deste modo, seria possível a remoção de ambos simultaneamente na última etapa da rota. A parte norte **260** poderia ser obtida através de uma contração de anel empregando-se iodo hipervalente (HTIB ou o reagente de Koser)<sup>153,154</sup> em **262**, pois existem relatos de transformações semelhantes realizadas nas sínteses da *trans*-triquentrina A<sup>47,48</sup> empregando-se reagente de tálio (III) e, em caso de insucesso empregando-se reagente de I(III), seria uma segunda alternativa utilizar tálio (III). Uma indolização, desidratação e resolução enzimática em **263** poderiam permitir a obtenção de **262** em sua forma enantiomericamente pura ou enriquecida. Uma reação de Diels-Alder entre o intermediário tetrassubstituído **264** e o éter de silício (TBS) do álcool furfurílico, seguida de uma abertura de anel levariam ao produto **263**. Em princípio, essa rota convergente permitiria a obtenção de outros membros dessa família de alcaloides, como o raputindol D (**39**) (figura 12, seção 1.2).

---

<sup>153</sup> Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. Iodine(III)-Promoted Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: A Diastereoselective Total Synthesis of (±)-Indatraline. *Org. Lett.* **2007**, 9 (8), 1433–1436.

<sup>154</sup> Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Synthesis of Indanes by Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes. *J. Braz. Chem. Soc* **2011**, 22 (9), 1795–1807.



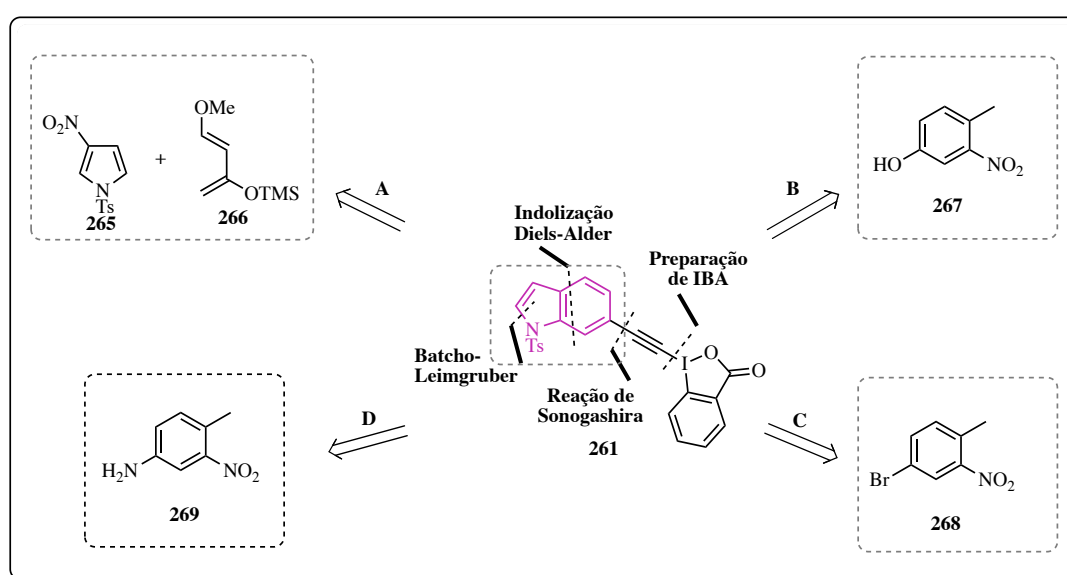
Esquema 30. Análise retrossintética do raputindol A (35) empregando reagentes de iodo hipervalente

### 2.1.1 Síntese da Parte Sul do (+)-Rapunindol A (35) Empregando-se Reagentes de Iodo Hipervalente

Para a construção da parte sul **261**, planejou-se na análise retrossintética original o emprego da reação de Batcho-Leimgruber<sup>155</sup> ou da reação de Diels-Alder para a formação do indol substituído em C-6 (esquema 31). Uma reação de Sonogashira permitiria a união entre o fragmento contendo iodo hipervalente  $\lambda^3$ -IBA (**162**) e o indol substituído em C-6, levando à parte sul **261** do (+)-raputindol A (**35**).

<sup>155</sup> Batcho, A. D.; Leimgruber, W. Indoles From 2-Methylnitrobenzenes By Condensation With Formamide Acetals Followed By Reduction: 4-Benzyloxyindole. *Org. Synth.* **1985**, 63, 214.

Quatro estratégias A-D foram estudadas para a preparação do indol substituído em C-6, sendo a estratégia A uma reação de Diels-Alder entre o nitropirrol tosilado **265** e o dieno de Danishefsky **266**<sup>156,157</sup> visando gerar o 6-hidróxi-1-tosil-indol através de uma cicloadição térmica com extrusão de ácido nitroso (esquema 31). As estratégias B e C foram baseadas no protocolo de Batcho-Leimgruber para a síntese de indóis não-substituídos em C-2 e C-3, que emprega *ortho*-nitrotoluenos como substratos, e envolveram o preparo do 6-hidróxi-1-indol e do 6-bromo-indol.<sup>158,159,160,161</sup>



Esquema 31. Retrossínteses para a parte sul 261 do (+)-raputindol A (35) empregando reagente de iodo hipervalente.

<sup>156</sup> Della Rosa, C.; Kneeteman, M.; Mancini, P. Comparison of the reactivity between 2- and 3-nitropyrroles in cycloaddition reactions. A simple indole synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1435–1438.

<sup>157</sup> Della Rosa, C.; Ormachea, C.; Kneeteman, M. N.; Adam, C.; Mancini, P. M. E. Diels-Alder Reactions of *N*-Tosylpyrroles Developed in Protic Ionic Liquids. Theoretical Studies Using DFT Methods. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (50), 6754–6757.

<sup>158</sup> Pauli, D.; Bienz, S. Development of a New Linker for the Solid-Phase Synthesis of *N*-Hydroxylated and *N*-Methylated Secondary Amines. *Tetrahedron* **2014**, *70* (6), 1348–1356.

<sup>159</sup> Finefield, J. M.; Williams, R. M. Synthesis of Notoamide J: A Potentially Pivotal Intermediate in the Biosynthesis of Several Prenylated Indole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (9), 2785–2789.

<sup>160</sup> Reddy, R. R.; Adlak, K.; Ghorai, P. Catalyst-Free Synthesis of 6-Hydroxy Indoles via the Condensation of Carboxymethyl Cyclohexadienones and Amines. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8426–8437.

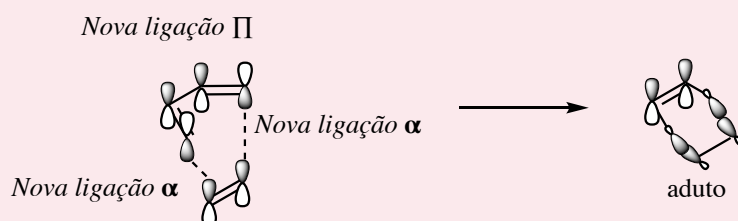
<sup>161</sup> Konda-Yamada, Y.; Okada, C.; Yoshida, K.; Umeda, Y.; Arima, S.; Sato, N.; Kai, T.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. Convenient Synthesis of 7' and 6'-Bromo-D-Tryptophan and Their Derivatives by Enzymatic Optical Resolution Using D-Aminoacylase. *Tetrahedron* **2002**, *58* (39), 7851–7861.

Nesta tese serão apresentados os resultados referentes à estratégia D, que foi selecionada como a melhor opção para o prosseguimento da rota sintética de acordo com os resultados experimentais obtidos (esquema 31).

### Cicloadição Empregando-se Dieno de Danishefsky

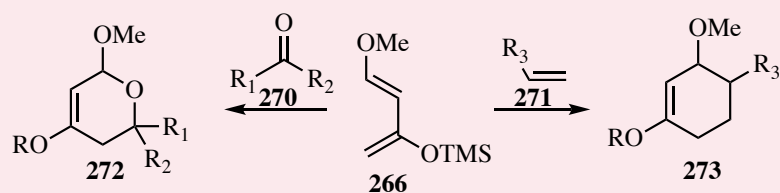
A reação de Diels-Alder, descoberta em 1928<sup>162</sup>, consiste em uma reação pericíclica que envolve uma cicloadição [4+2] entre um dieno e um alceno (dienófilo) para formar ciclohexenos, em geral, substituídos.<sup>163</sup> A reação entre dienos ricos e dienófilos pobres em elétrons envolve a sobreposição dos orbitais HOMO do dieno e LUMO do dienófilo sendo denominada de reação de Diels-Alder com demanda normal de elétrons.

A reação entre dienos pobres e dienófilos ricos elétrons envolve a interação preferencial entre HOMO do dienófilo e LUMO do dieno, sendo denominada de reação de Diels-Alder com demanda de elétrons inversa. As propostas de mecanismos para a reação de Diels-Alder demonstram haver um estado de transição pericíclico, de natureza aromática envolvendo 6 elétrons  $\pi$  (esquema 32).<sup>164</sup>



Esquema 32. Orbitais moleculares envolvidos no mecanismo da reação de Diels-Alder.

Em 1974, Danishefsky e colaboradores ampliaram o escopo da reação de Diels-Alder ao prepararem o dieno rico em elétrons **266** contendo os grupos doadores metoxila e trimetilsiloxila nas posições 1 e 3, respectivamente<sup>165</sup>, que reagem com dienófilos deficientes em elétrons como aldeídos, alcenos e alcinos, em um processo que encontrou grande aplicação na síntese de produtos naturais.<sup>166</sup> Os produtos formados na reação entre o dieno de Danishefsky podem ser resultado de uma cicloadição hetero Diels-Alder ou de uma Diels-Alder tradicional dependendo da natureza do dienófilo (esquema 33). Existem duas propostas mecanísticas para a formação do aduto de Danishefsky: um mecanismo concertado do tipo Diels-Alder formando o aduto **273**, ou um processo em etapas envolvendo a reação aldólica de Mukaiyama formando **272**<sup>167</sup> quando o dienófilo é um composto carbonílico.



Esquema 33. Cicloadição de dienos de Danishefsky.

Cicloadição empregando-se o Dieno de Danishefsky <sup>162,163,164,165,166,167</sup>

<sup>162</sup> Diels, O.; Alder, K. Cause of the “Azo Ester” Reaction. *Justus Liebig’s Ann. der Chemie* **1926**, 450 (1), 237–254.

<sup>163</sup> Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angewandte Chemie - International Edition*. **2002**, 41 (10), 1650–1667.

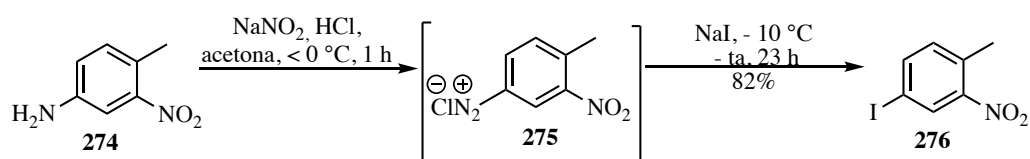
<sup>164</sup> Garcia, J.; I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Do Secondary Orbital Interactions Really Exist? *Acc. Chem. Res.* **2000**, 332, 658–664.

<sup>165</sup> Danishefsky, S.; Kitahara, T. Communications to the Editor A Useful Diene for the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (25), 7807–7808.

<sup>166</sup> Danishefsky, S. Siloxy Dienes in Total Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 400–406.

<sup>167</sup> Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C.; Kachensky, D. F.; Danishefsky, S.; Kerwin, J. F.; Kobayashi, S. Catalytic Enantioselective Synthesis of Dihydropyrones via Formal Hetero Diels-Alder Reactions of “Danishefsky’s Diene” with Aldehydes. *J. Org. Chem* **1995**, 60 (2), 5998–5999.

Na estratégia D empregou-se o protocolo de Batcho-Leimgruber para a síntese do indol-6-substituído, a partir da anilina comercial **274** (esquema 34) que, nas condições reacionais de Sandmeyer, levou à formação do sal de diazônio **275** (esquema 34) *in situ* que foi tratado com iodeto de sódio para formar o iodeto de arila **276**, em 82% de rendimento, como um sólido amarelo (p. f. = 54°C).

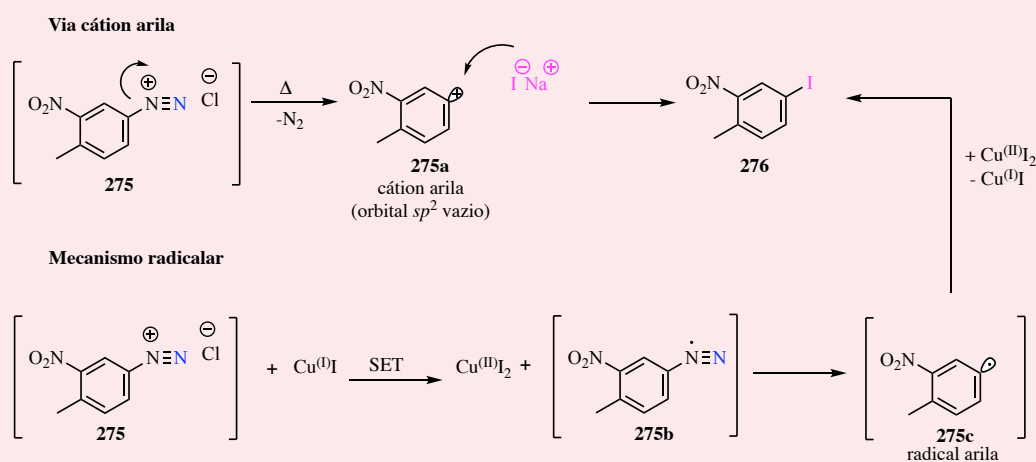


Esquema 34. Reação de Sandmeyer para a preparação de **276**.

A estrutura de **276** foi confirmada através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observando-se três sinais nas regiões dos aromáticos em 8,29, 7,81 e 7,1 ppm, com integração para um hidrogênio cada, sendo que os hidrogênios metílicos apareceram em 2,55 ppm como um singlete, em concordância com os deslocamentos químicos descritos na literatura.<sup>70</sup>



A proposta mecanística clássica para a reação de Sandmeyer, descoberta em 1884, envolve a formação de um cátion arila **275a** através da decomposição térmica do sal de diazônio, com liberação de  $N_2$  (esquema 37). Em seguida, o iodeto realiza um ataque nucleofílico ao cátion formando o iodeto de arila **276**. Outra proposta mecanística apresentada por Waters e Kochi envolve um mecanismo radicalar catalisado por cobre (I). Através de uma transferência simples de um único elétron (do inglês, SET) pelo sal de Cu(I), ocorre a formação do radical diazônio **275b**, que elimina  $N_2$  e, conseqüentemente, ocorre a transferência do ligante contido no sal de cobre (II) completando-se o ciclo formando **276** e regenerando o sal de cobre (I). A importância da reação de Sandmeyer na síntese orgânica está relacionada com sua versatilidade podendo ser aplicada em sínteses totais.



Esquema 37. Proposta de mecanismo para a reação de Sandmeyer.

Reação de Sandmeyer.<sup>168,169,170,171,172</sup>

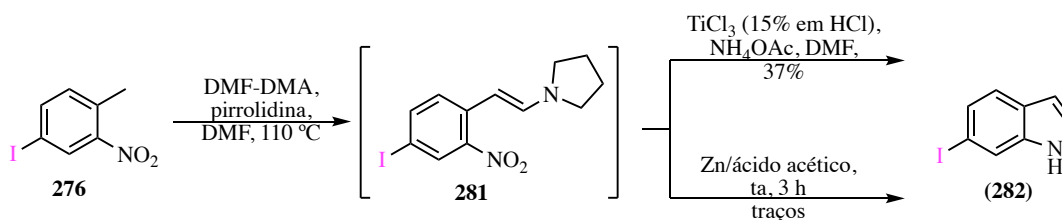
<sup>168</sup> Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amidgruppe Durch Chlor in Den Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, 17 (2), 1633–1635.

<sup>169</sup> Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amid-Gruppe Durch Chlor, Brom Und Cyan in Den Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, 17 (2), 2650–2653.

<sup>170</sup> Kochi, J. K. The Mechanism of the Sandmeyer and Meerwein Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79 (11),



Prosseguindo na rota, o protocolo de Batcho-Leimgruber foi aplicado ao iodeto de arila **276** que foi submetido às condições reacionais contendo DMF-DMA, pirrolidina e DMF como solvente, a uma temperatura de 110 °C. Após consumo total do material de partida **276**, as condições reacionais foram ajustadas para a redução *in situ* do grupo nitro da enamina **281** *in situ* utilizando-se TiCl<sub>3</sub><sup>173</sup> (esquema 38). O indol **282** foi obtido em 37% de rendimento na forma de um sólido laranja que, quando purificado por sublimação, apresentou-se na forma de um sólido branco com ponto de fusão de 110 °C. Outras condições reacionais foram testadas com o objetivo de melhorar o rendimento como, por exemplo, zinco e ácido acético, mas infelizmente somente observou-se traços do produto desejado nessas condições (esquema 38).



Esquema 38. Síntese do 6-iodo-indol (**282**).

A obtenção do indol **282** foi caracterizada por espectro de RMN de <sup>1</sup>H, sendo observado um multiplete em aproximadamente 6,52 ppm, com integração para um hidrogênio, atribuído ao próton em C-3 do indol. O duplo dubleto em 7,14 ppm foi atribuído ao próton em C-2 enquanto os demais prótons foram atribuídos aos sinais em 7,77; 7,40 e 7,39 ppm. No espectro

2942–2948.

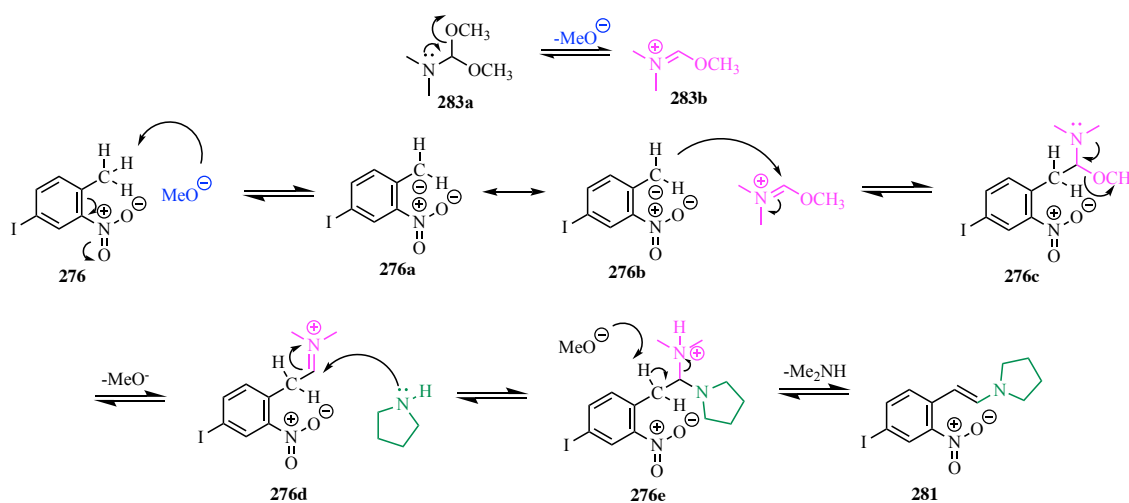
<sup>171</sup> Waters, W. A. Decomposition Reactions of the Aromatic Diazo-Compounds. Part X. Mechanism of the Sandmeyer Reaction. *J. Chem. Soc.* **1942**, 0, 266–270.

<sup>172</sup> Mo, F.; Qiu, D.; Zhang, Y.; Wang, J. Renaissance of Sandmeyer-Type Reactions: Conversion of Aromatic C–N Bonds into C–X Bonds (X = B, Sn, P, or CF<sub>3</sub>). *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (2), 496–506.

<sup>173</sup> Clark, R. D.; Repke, D. B. The Leimgruber-Batcho Indole Synthesis. *Heterocycles* **1984**, *22* (1), 195.

de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível atribuir todos os sinais entre 137,0 e 85,7 ppm aos oito carbonos do indol (**282**).<sup>70</sup>

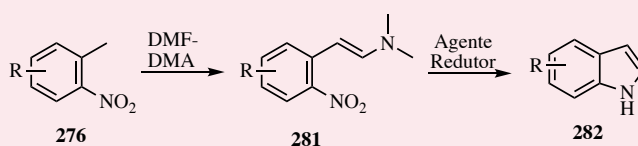
A proposta mecanística para a formação da enamina **281**, intermediário na reação de Batcho-Leimgruber, consiste na decomposição da DMF-DMA **283a** para formar o íon imínio **283b** com liberação de metóxido, o qual é capaz de desprotonar a metila do substrato **276** devido ao caráter ácido desses hidrogênios decorrente da presença do grupo nitro retirador de elétrons na posição *orto* do anel aromático (esquema 39). O carbânion **276b** realiza então um ataque nucleofílico ao íon imínio formando a espécie **276c**. Após liberação de uma molécula de metanol, o segundo íon imínio **276d** formado é atacado pela pirrolidina e o amina instável **276e** leva à enamina **281**, após a eliminação de uma molécula de dimetilamina. O restante do mecanismo será apresentado a seguir no quadro sobre síntese de indóis de Batcho-Leimgruber.



Esquema 39. Proposta mecanística para a formação da enamina **281**.

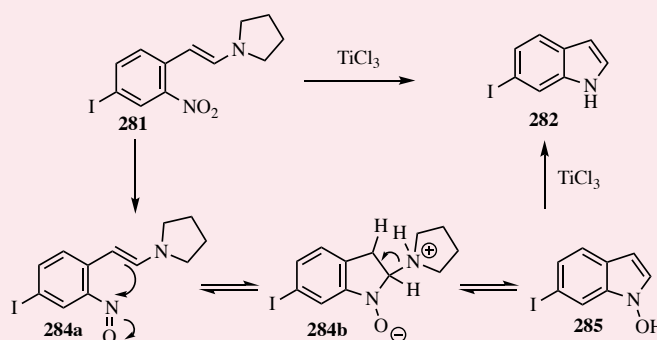
### Síntese de Indóis pela Reação de Batcho-Leimgruber

A síntese de indóis pela condensação de um *o*-nitrotolueno **276** com *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (DMF-DMA), seguida da redução do grupo nitro da enamina **281** foi descoberta por Batcho e Leimgruber, em 1971 (esquema 40). Existem diversas condições reacionais que podem ser empregadas na etapa da ciclização redutiva (níquel de Raney, zinco em ácido acético, paládio, cloreto de titânio III), dependendo do substrato a ser empregado. Algumas reações indesejadas podem ocorrer devido à reatividade do indol formado, como a dimerização em meio ácido e a protodesalogenação. Entretanto, o método de Batcho-Leimgruber é bastante versátil e cobre um amplo escopo desde indóis não substituídos em C-2 e C-3, que podem não ser facilmente acessíveis por outros métodos de síntese, até estruturas análogas ao triptofano com substituinte em C-3. Outros métodos de síntese de indóis empregando ciclização redutiva de nitroaromáticos são o método de Reisser e o método de Cadogan-Sundberg, ambos permitindo acesso a indóis 2-substituídos. Outro método de síntese de indóis não substituídos em C-2 e C-3, além de Batcho-Leimgruber, é a reação de Bartoli que permite a obtenção de indóis 7-substituídos.



Esquema 40. Reação de Batcho-Leimgruber para a síntese de indóis.

A ciclização redutiva utilizando  $\text{TiCl}_3$  pode acontecer através da redução do grupo nitro em **281** para o derivado nitroso correspondente **284a** que sofre uma eletrociclização formando **284b** (esquema 41). Finalmente, ocorreria uma rearomatização do sistema e a hidroxilamina do intermediário **285** seria reduzida pelo cloreto de titânio III gerando o 6-iodo-indol **282**. Adicionalmente, outras propostas mecanísticas podem ser consideradas, pois pode ocorrer a redução completa do grupo nitro à anilina e o mecanismo pode seguir *via* um amina como intermediário, após a formação do íon imínio, formação do oxônio, e por fim, o par de elétrons do nitrogênio ataca o oxônio ciclizando o indol.



Esquema 41. Proposta de mecanismo para a formação do 6-iodoindol (282).

Síntese de indóis via Batcho-Leimgruber<sup>173,174,175,176,177</sup> e mecanismo proposto<sup>178,179,180,181,182</sup>.

<sup>174</sup> Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. Metal-Halogen Exchange of Bromoindoles. A Route to Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106–5110.

<sup>175</sup> Akao, A.; Nonoyama, N.; Mase, T.; Yasuda, N. Development of Large-Scale Preparations of Indole Derivatives: Evaluation of Potential Thermal Hazards and Studies of Reaction Kinetics and Mechanisms. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10* (6), 1178–1183.

<sup>176</sup> Somei, M. The Chemistry of Indoles. XXXII. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34* (10), 4109–4115.

<sup>177</sup> Somei, M.; Inoue, S.; Tokutake, S.; Yamada, F.; Kaneko, C. The Chemistry of Indoles. XIII. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29* (3), 726–738.

<sup>178</sup> Davies, I. W.; Smitrovich, J. H.; Sidler, R.; Qu, C.; Gresham, V.; Bazalal, C. A Highly Active Catalyst for the Reductive Cyclization of Ortho-Nitrostyrenes under Mild Conditions. *Tetrahedron* **2005**, *61* (26), 6425–6437.

<sup>179</sup> Leach, A. G.; Houk, K. N.; Davies, I. W. The Origins of Periselectivity and Substituent Effects in Electrocyclizations of O-Nitrostyrenes: A Computational Study. *Synthesis* **2005**, *19*, 3463–3467.

<sup>180</sup> Newton, S. A.; Stubbs, F. J.; Hinshelwood, C. The Kinetics of the Reduction by Titanous Chloride of Nitrobenzene and Its Substitution Products. *J. Chem. Soc.* **1953**, *0*, 3384–3391.

<sup>181</sup> Tong, S.; Xu, Z.; Mamboury, M.; Wang, Q.; Zhu, J. Aqueous Titanium Trichloride Promoted Reductive Cyclization of *o*-Nitrostyrenes to Indoles: Development and Application to the Synthesis of Rizatriptan and Aspidospermidine. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (40), 11809–11812.

<sup>182</sup> (a) Gribble, G. W. *Indole Ring Synthesis From Natural Products to Drug Discovery*; Wiley, **2016**. (b) Gribble, G. W. Recent Developments in Indole Ring Synthesis - Methodology and Applications. *J. Chem. Soc. Trans.* **2000**, *1*, 1045–1075.

Com os esqueletos indólicos **282** e **286** em mãos, ainda que obtidos com rendimentos insatisfatórios, foi avaliada a viabilidade das etapas posteriores.

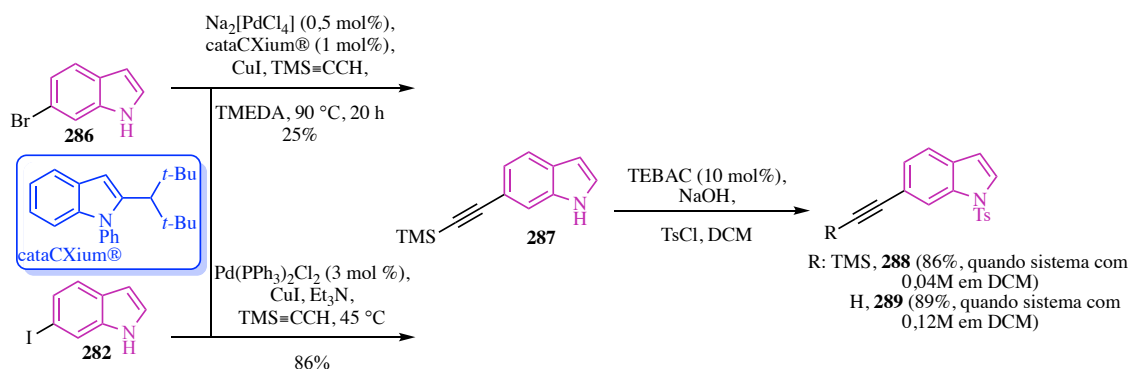
Planejando prosseguir na síntese com o 6-bromo-indol (**286**), testou-se a reação de Sonogashira com TMS acetileno,  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  como catalisador e TMEDA como solvente,<sup>183</sup> mas o alcino **287** foi obtido em apenas 25% de rendimento (esquema 42). O emprego dos catalisadores  $\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}_2$  e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  não permitiu a obtenção de **287** com sucesso a partir de **286**. Testou-se, ainda, a reação de Sonogashira no 6-cloro-indol, mas apenas recuperou-se material de partida. Os testes realizados com o 6-iodo-indol (**282**) permitiram a obtenção do alcino **287** em 86% de rendimento como um óleo amarelado quando o catalisador  $\text{Pd}(\text{PPh})_3\text{Cl}_2$  foi empregado e a reação foi realizada a uma temperatura de 45 °C.

O alcino utilizado na preparação do reagente de iodo hipervalente que corresponde à parte sul desta rota sintética (esquema 30) precisa ter o nitrogênio indólico protegido e, deste modo, empregou-se o grupo tosila como protetor mediante reação com *p*-TsCl e cloreto de tetrabutilamônio como agente de transferência de fase. A reprodutibilidade desta etapa mostrou-se problemática pois, algumas vezes, a formação do alcino terminal **289**, resultado da queda do grupo TMS, foi observada (esquema 42). A desproteção de éteres de silício<sup>184</sup> pode ser realizada utilizando NaOH e essa é uma possível explicação para a obtenção da estrutura **289**. Outro modo de remover grupos de silício seria empregando TBAF, que possui ação semelhante ao TEBAC e, por analogia, pode ter contribuído para a queda do TMS.

---

<sup>183</sup> Torborg, C.; Zapf, A.; Beller, M. Palladium Catalysts for Highly Selective Sonogashira Reactions of Aryl and Heteroaryl Bromides. *ChemSusChem*. **2008**, *1* (1–2), 91–96.

<sup>184</sup> Nelson, T. D.; Crouch, R. D. Selective Deprotection of Silyl Ethers. *Synthesis* **1996**, 1996 (9), 1031–1069.

Esquema 42. Reação de Sonogashira com os indóis **286** e **282**.

A estrutura do acetileno **288** obtido através da reação de Sonogashira foi confirmada por espectro de RMN de  $^1\text{H}$  sendo possível observar o próton em C-3 como um duplo dubleto em 6,53 ppm ( $^3J = 0,9$  e  $^4J = 3,9$  Hz, figura 30). O singlete em 2,33 ppm foi atribuído à metila do grupo tosila e a permanência do grupo TMS confirmada através da presença de um sinal em aproximadamente 0,29 ppm, com integração para nove hidrogênios. Todos os carbonos da estrutura foram atribuídos no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  com destaque para os quatro carbonos do sistema aromático do grupo tosila que foram observados como dois sinais mais intensos em 126,7 e 129,9 ppm. Os carbonos do acetileno foram atribuídos aos sinais em 93,9 e 105,5 ppm.

O produto **289**, correspondente à queda do TMS, apresentou no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um singlete em 3,12 ppm, com integração para um hidrogênio, região característica para hidrogênios de alcino terminal com concomitante desaparecimento dos sinais dos hidrogênios do TMS (figura 30). De modo geral, também foi observado um pequeno deslocamento de H-3 em **288** para campo mais alto em relação ao correspondente em **289**.<sup>185</sup>

<sup>185</sup> Reno, M. J.; Stevens, K. L.; Waterson, A. G.; Zhang, Y. Preparation of Pyrimidine Derivatives as ErbB Kinase Inhibitors, **2005**. WO2005016914A1

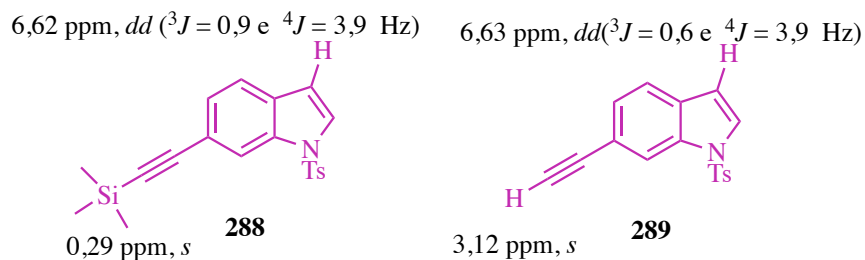
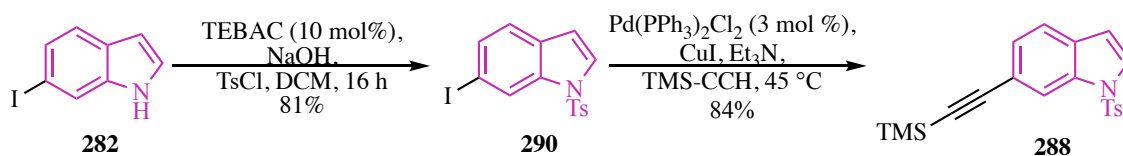


Figura 30. Deslocamentos químicos representativos para hidrogênios nas estruturas **288** e **289**.

Para contornar o problema da queda do grupo TMS, testou-se a inversão da ordem de reações desta sequência sintética. Primeiramente, a proteção do nitrogênio indólico de **282** com o grupo toсила forneceu **290**, em 81% de rendimento (esquema 43). Na sequência, a reação de Sonogashira funcionou empregando-se  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  permitindo o acesso a **288**, em 84% de rendimento, como um sólido amarelo (p. f. = 118°C). Apesar de uma diminuição do rendimento global da sequência sintética de 74% para 61%, a reprodutibilidade de resultado na obtenção de **288** foi decisiva para prosseguir com as etapas da síntese.



Esquema 43. Síntese do indol acetileno **288**.

## Reação de Sonogashira

A reação de acoplamento entre alcinos terminais e haletos de arila ou vinila, catalisada por paládio e cobre, foi descrita, pela primeira vez, por Sonogashira e colaboradores em 1975. Os catalisadores de paládio mais empregados são  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  ou  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , mas existem diversos outros que foram descritos ao longo dos trabalhos visando a ampliação do escopo reacional. A reação de Sonogashira está na lista dos acoplamentos com excepcional tolerância a grupos funcionais, sendo assim uma boa opção para aplicação em síntese total.

O ciclo catalítico proposto para explicar o mecanismo da reação de Sonogashira ilustrado aqui para o indol **290**, inicia-se com a redução do pre-catalisador de Pd(II) para Pd(0) (esquema 44, ciclo C). Em seguida, a espécie de Pd(0) realiza uma adição oxidativa ao indol **290**, seguida de uma reação de transmetalção com o acetileno de cobre gerado no ciclo B, formando **292**. Por fim, uma eliminação redutiva leva à formação do produto de acoplamento **288** e regeneração do catalisador de Pd(0). Adicionalmente, vale salientar que a trietilamina também é capaz de reduzir o Pd(II) ao Pd(0).

Mecanismo da reação de Sonogashira para *N*-tosil-6-iodoindol.<sup>186,187,188</sup>

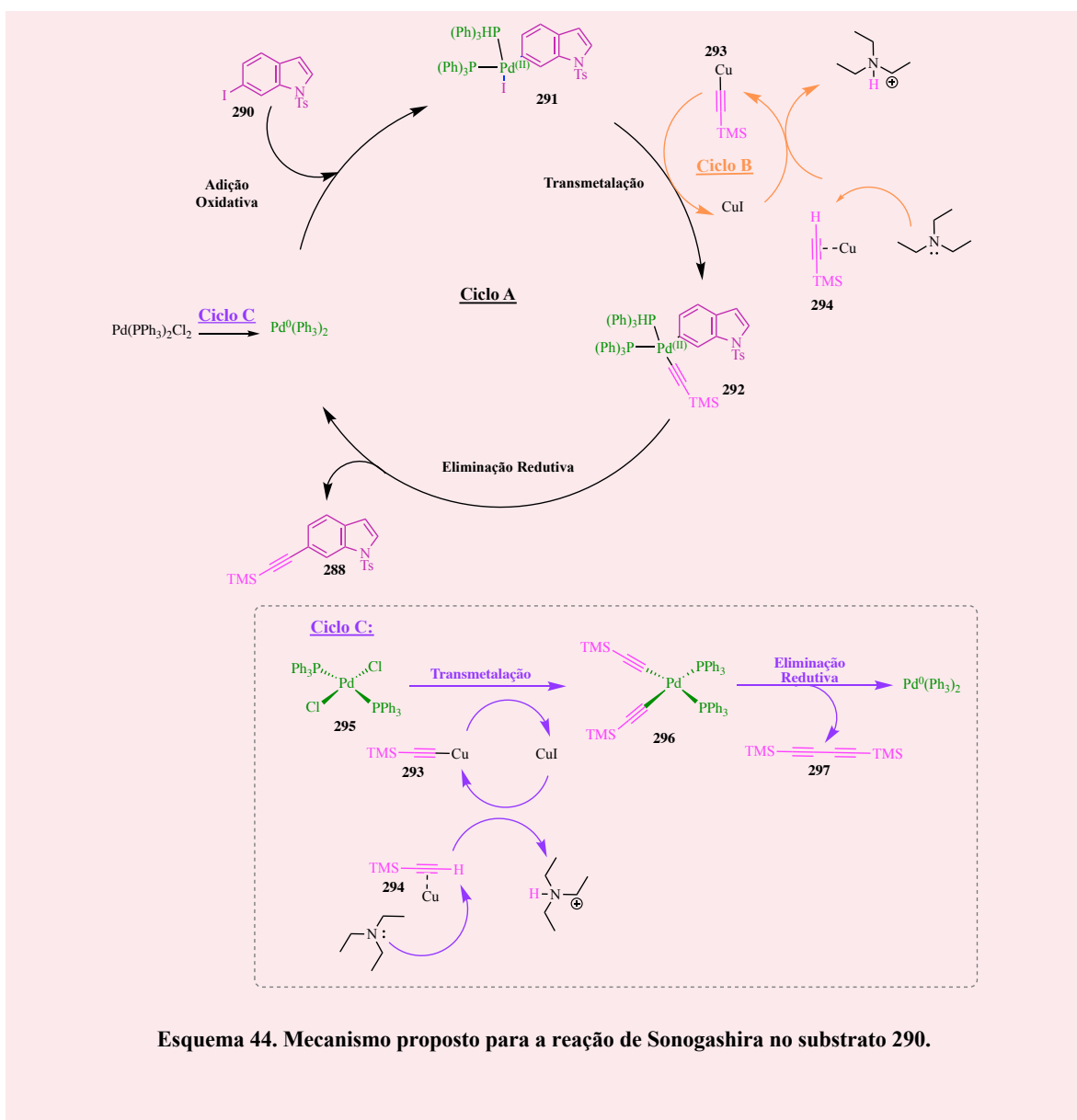
---

<sup>186</sup> Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16 (50), 4467–4470.

<sup>187</sup> Osakada, K.; Yamamoto, T. Transmetalation of Alkynyl and Aryl Complexes of Group 10 Transition Metals. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, 198 (1), 379–399.

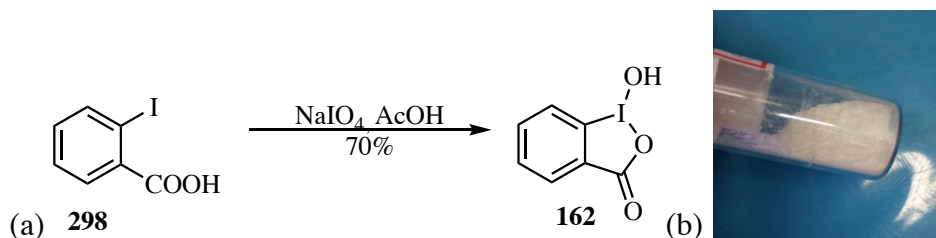
<sup>188</sup> Amatore, C.; Jutand, A. Structural and Mechanistic Aspects of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, 943–972.





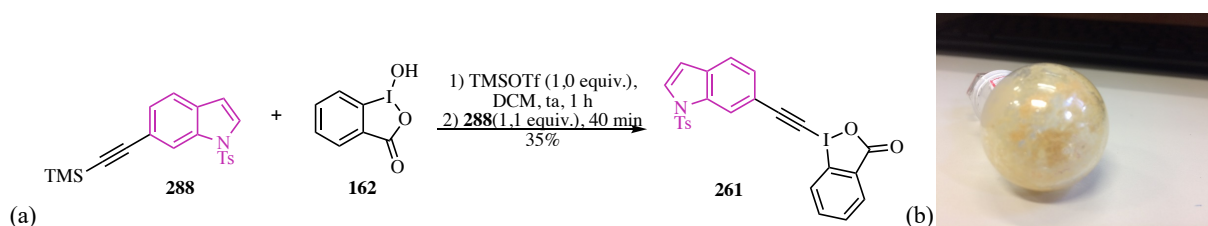
Prosseguindo com a sequência sintética para obtenção da parte sul **261**, preparou-se o ácido iodosobenzóico  $\lambda^3$ -IBA (**162**), mediante tratamento do ácido 2-iodobenzóico (**298**) com

periodato de sódio em ácido acético. A confirmação da obtenção de **162** foi realizada pela comparação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  com o da literatura<sup>189</sup> (esquema 45).



Esquema 45. (a) Síntese do  $\lambda^3$ -IBA (**162**). (b) Cristais brancos do  $\lambda^3$ -IBA (**162**) sintetizado.

A última etapa para a construção da parte sul **261** do raputindol A (**35**) necessitou da incorporação do reagente de iodo hipervalente  $\lambda^3$ -IBA (**162**) ao indol acetilênico **288** (esquema 46a). A técnica empregada foi a mesma para a preparação dos reagentes tipo TMS-EBX e envolveu catálise por triflato de trimetilsilila.<sup>94</sup> O indol-EBX **261** foi obtido em 35% de rendimento, após 40 minutos de reação e purificação por cromatografia em coluna, como um sólido amarelo escuro (esquema 46b). Um aumento no tempo reacional ocasionou a formação de uma mistura complexa, enquanto a diminuição da temperatura para  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  resultou em diminuição do rendimento para 10%.



Esquema 46. (a) Síntese do indol-EBX **261**. (b) Sólido amarelo escuro do indol-EBX **261**.

<sup>189</sup> Kraszkiewicz, L.; Skulski, L. Optimized Syntheses of Iodylarenes from Iodoarenes, with Sodium Periodate as the Oxidant. Part II. *Arkivoc* **2003**, 6, 120–125.

Para a caracterização estrutural do composto inédito **261** analisou-se os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , HRMS, IV e técnicas de RMN 2D. No espectro de HRMS, o valor calculado para o íon molecular foi de  $m/z[\text{M}+\text{H}]^+ = 541,9918$  Da sendo que o valor experimental foi de  $m/z[\text{M}+\text{H}]^+ = 541,9916$  Da, resultando em erro de 0,369 ppm (figura 31).

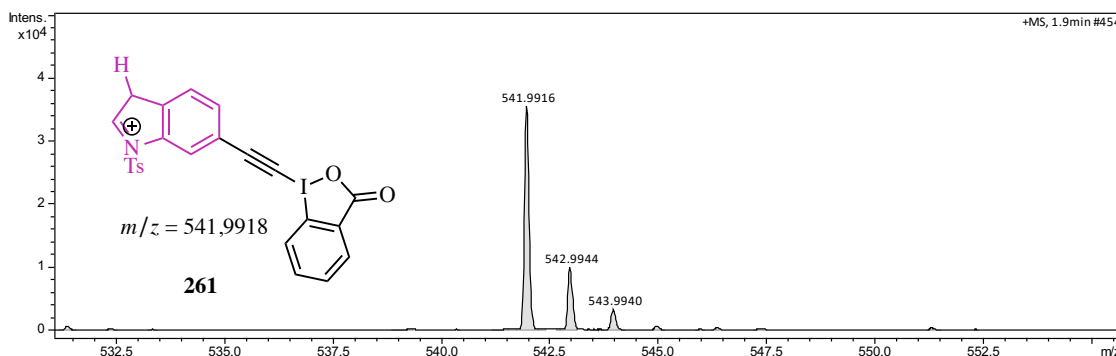
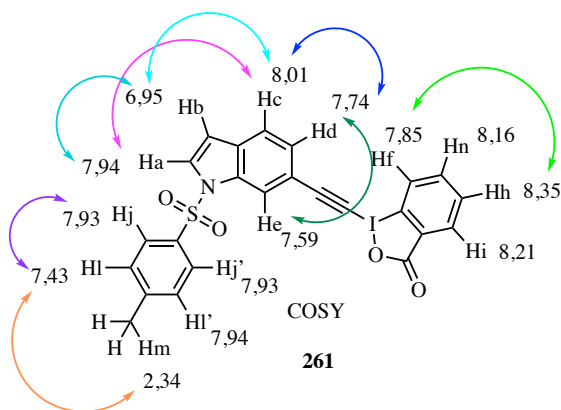


Figura 31. Espectro de massas de alta resolução do indol-EBX (**261**).

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do indol-EBX **261** os treze hidrogênios da região dos aromáticos aparecem entre 8,35 e 7,42 ppm como multipletos bem definidos. Em aproximadamente 6,95 ppm, um duplo dubleto com integração para um hidrogênio e  $J = 1,0$  e 3,5 Hz foi atribuído ao hidrogênio ligado ao C-3 do anel indólico. Na região de 2,34 ppm um singlete integrando para três hidrogênios foi atribuído à metila do grupo tosila, o que confirma não ter havido perda do grupo protetor. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o sinal do carbono carbonílico foi observado em 166,7 ppm, enquanto os carbonos acetilênicos foram observados em 55,3 e 52,6 ppm. Os sinais dos dezenove carbonos aromáticos foram observados na região entre 146,4 e 105,3 ppm e o carbono da metila do grupo tosila em 21,5 ppm.

O experimento de COSY permitiu a atribuição de todos os deslocamentos químicos dos hidrogênios da estrutura **261** que está representada com as setas em cores indicando as correlações observadas (tabela 2). correlaciona a uma distância de quatro ligações com o duplo dubleto em aproximadamente 8,36 ppm a uma distância de quatro ligações, conforme tabela 2.

Tabela 2. Correlações no experimento COSY do produto 261.

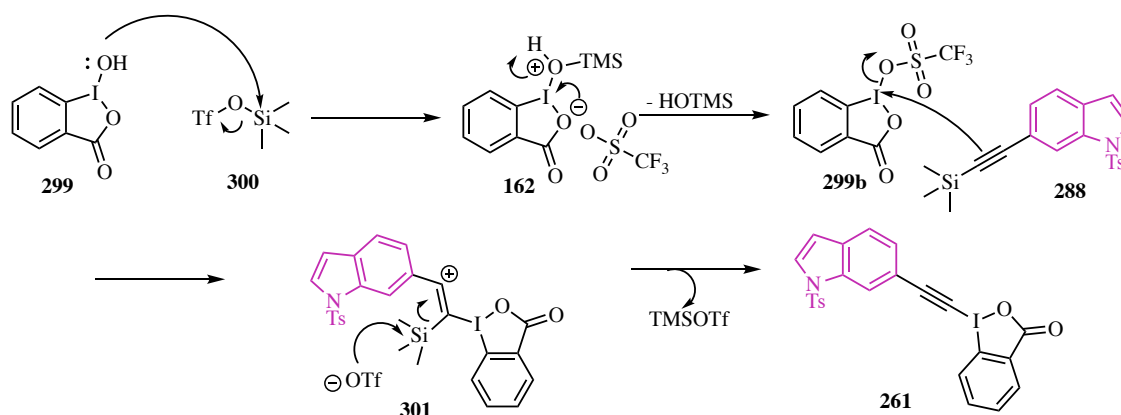


$^1\text{H}$	$^1\text{H}_x$	$^1\text{H}_y$
H-m/H-l	2,34	7,43
H-b/H-a	6,95	7,94
H-e/H-d	7,59	7,74
H-d/H-e	7,75	7,59
H-j/H-l	7,93	7,42
H-c/H-b	8,01	6,96
H-c/H-d	8,05	7,74
H-h/H-f	8,36	7,85

O hidrogênio ligado ao C-3 do anel indólico (multipletto a 6,95 ppm) apresentou correlação no COSY com o multipletto em 7,94 ppm, atribuído ao hidrogênio ligado ao C-2 do anel indólico (tabela 2). Esses dois hidrogênios se correlacionam com o dubleto em aproximadamente 8,01 ppm, justificando o acoplamento de segunda ordem observada para Hb. O dubleto em aproximadamente 8,05 ppm acopla com o multipletto em 7,74 ppm, referente ao hidrogênio Hd ligado ao C-5. O hidrogênio representado pelo multipletto em 7,85 ppm se correlaciona a uma distância de quatro ligações com o duplo dubleto em aproximadamente 8,36 ppm a uma distância de quatro ligações, conforme tabela 2.

No experimento de HSQC foi possível correlacionar todos os carbonos ligados diretamente aos hidrogênios na parte sul **261**, sendo que esses hidrogênios foram atribuídos através do COSY e estão representados na tabela 3.

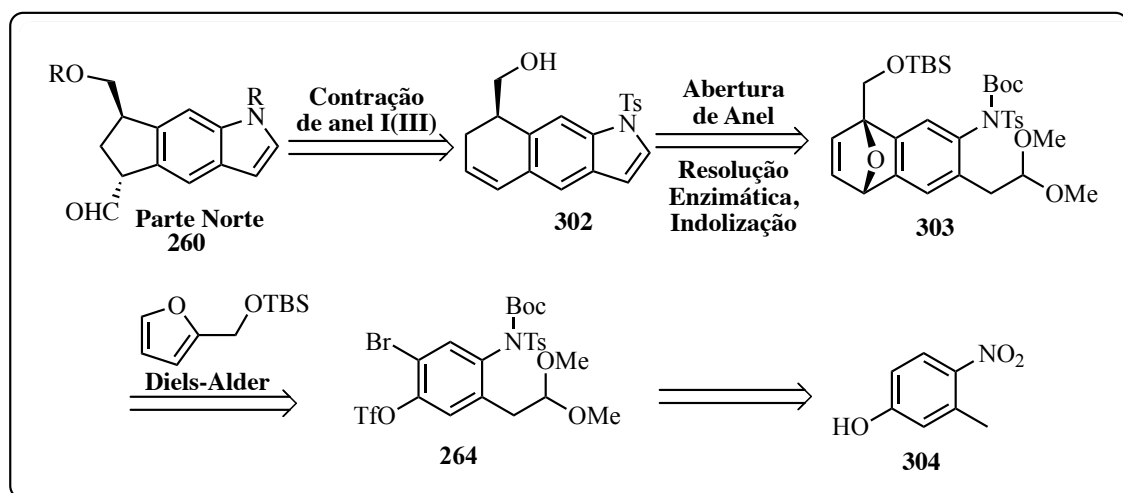




Esquema 47. Mecanismo proposto para formação do indol-EBX 261.

### 2.1.2 Estudos Visando a Síntese da Parte Norte do (+)-Rapatindol A (35) Empregando Iodo Hipervalente

Para entender quais seriam as próximas etapas da rota planejada inicialmente para a síntese da parte norte, é importante salientar que o objetivo da análise retrossintética era a síntese total assimétrica do (+)-rapatindol A (**35**) (esquema 30). Deste modo, na retrossíntese da parte norte **260** (esquema 48) planejou-se uma contração de anel no intermediário **302**. Para acessar o triciclo linear **302** seria realizada uma abertura de anel, resolução enzimática e indolização em meio ácido do acetal **303**, o qual seria preparado a partir de uma reação de Diels-Alder entre o éter de silício (TBS) do álcool fufurílico e o benzeno tetrassubstituído **264**, a ser obtido a partir do 3-metil-4-nitrofenol (**304**) disponível comercialmente (esquema 48).

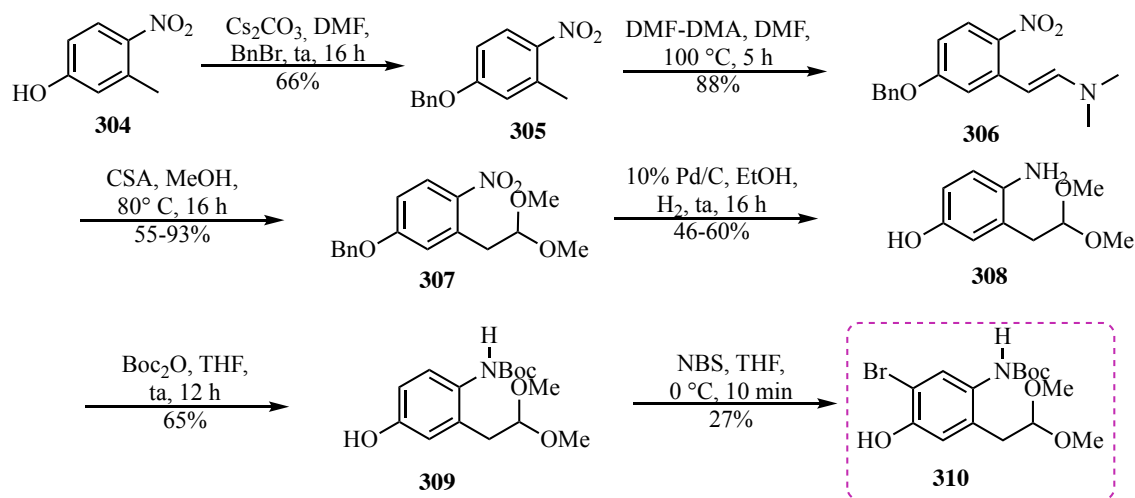


Esquema 48. Análise retrossintética para acesso à parte norte 260.

Visando à obtenção do intermediário aromático tetrassubstituído **310** (esquema 49), partindo-se do fenol 3-metil-4-nitrofenol comercial **304**, foi planejado utilizar a metodologia desenvolvida por Todd e colaboradores<sup>190</sup> que envolve a proteção do fenol na forma do éter benzílico **305**, formação da enamina **306**, obtenção de **307** por hidrólise e reação de hidrogenação do grupo nitro (esquema 49). A implementação dessa sequência de reações permitiu obter o 4-amino-3-(2,2-dimetóxi)etilfenol (**308**), em 33% de rendimento global. As duas etapas seguintes envolveram a proteção da anilina na forma do carbamato de *tert*-butila **309** e bromação regioseletiva formando o anel aromático tetrassubstituído **310**.<sup>191</sup> Todas as estruturas presentes no esquema 49 foram caracterizadas pelos respectivos espectros de RMN de <sup>1</sup>H em comparação com os dados descritos na literatura.<sup>190,191</sup>

<sup>190</sup> Todd, M. H.; Oliver, S. F.; Abell, C. A Novel Safety-Catch Linker for the Solid-Phase Synthesis of Amides and Esters. *Org. Lett.* **1999**, *1* (8), 1149.

<sup>191</sup> Scarassati, A. Utaka. Estudos Visando a Síntese Total do Raputindol D e Alquinilação Eletrofílica de Cetonas e Aldeídos com Iodo Hipervalente. **2018**. Tese de Doutorado – Instituto de Química – Universidade de São Paulo.



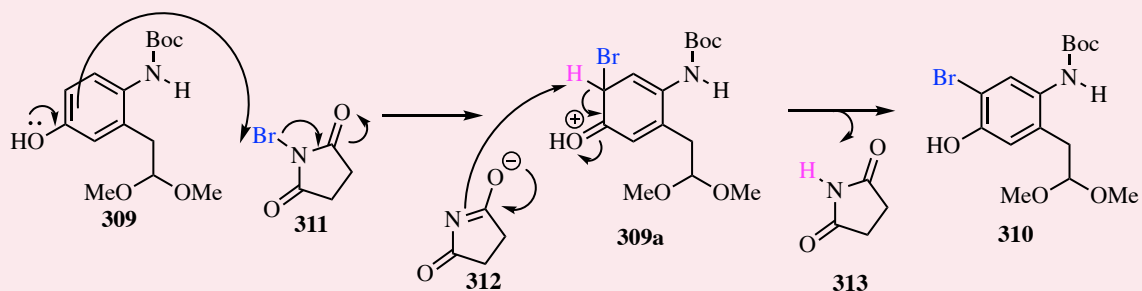
Esquema 49. Etapas realizadas para a síntese do intermediário 310.

### Mecanismo de Bromação com NBS

Dentre as fontes de bromo disponíveis comercialmente para realização de reações de bromação via substituição eletrofílica aromática, a *N*-bromo-succinimida é um dos reagentes mais empregados devido à facilidade de manipulação quando comparado ao bromo elementar. Historicamente, Wohl, em 1919, estudando bromação em posição alílica preparou e empregou a *N*-bromoacetamida. Apenas em 1942, Ziegler e colaboradores desenvolveram o uso da *N*-bromosuccinimida nessas reações que, desde então, teve sua aplicação estudada por diversos grupos. A proposta mecanística para a reação de bromação empregando NBS exemplificada aqui para o substrato **309**, inicia-se com o ataque do carbono *orto* estericamente menos impedido do anel fenólico de **309** ao



bromo eletrofílico da NBS (**311**). Por fim, a espécie **312** captura o próton *ipso* ao bromo formando o produto **310** (esquema 50).



Esquema 50. Mecanismo de bromação de 309 com NBS.

Mecanismo de Bromação com NBS. Um pouco sobre o histórico.<sup>192,193,194</sup>

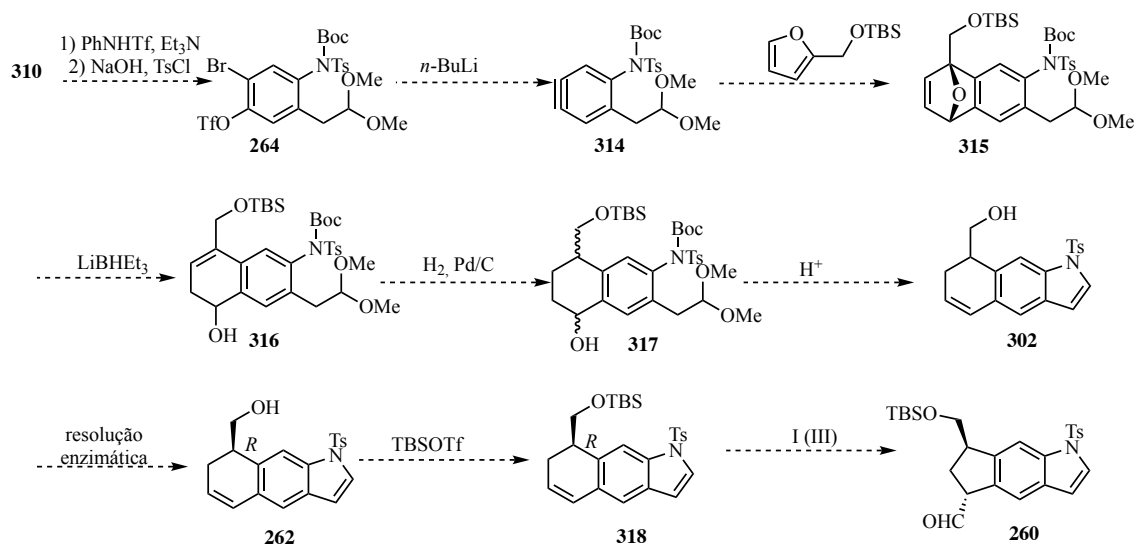
Para a conclusão da síntese da parte norte do raputindol A (**35**) a partir do intermediário **310**, as etapas planejadas seriam: a formação de um triflato de arila e tosilação da anilina para preparar **264** viabilizando a reação de Diels-Alder entre o benzino **314** e o éter de silício (TBS) do álcool furfurílico para formar o aduto **315** (esquema 51). A abertura seletiva de anel empregando uma fonte de hidreto levaria ao álcool **316**, cuja ligação dupla poderia ser reduzida por hidrogenação catalítica, seguida de desidratação e ciclização para fornecer o intermediário tricíclico **302**. Com o intermediário **302** em mãos, uma resolução enzimática permitiria alcançar a preparação do álcool **262** enantiomericamente puro ou enriquecido, preferencialmente de

<sup>192</sup> Wohl, A. Bromierung Ungesättigter Verbindungen Mit N -Brom-Acetamid, Ein Beitrag Zur Lehre Vom Verlauf Chemischer Vorgänge. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1919**, 52 (1), 51–63.

<sup>193</sup> Ziegler, K.; Späth, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E. Die Halogenierung Ungesättigter Substanzen in Der Allylstellung. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1942**, 551 (1), 80–119.

<sup>194</sup> Djerassi, C. Brominations With N-Bromosuccinimide And Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction. *Chem. Rev.* **1948**, 43 (2), 271–317.

configuração *R*, estabelecendo assim a configuração do primeiro centro estereogênico a ser incorporado na estrutura do produto natural. Em seguida, uma reação de contração de anel deveria fornecer o isômero *trans* **260**, configuração relativa entre C-5 e C-7 do anel ciclopentila necessária para a síntese do (+)-raputindol A (**35**).

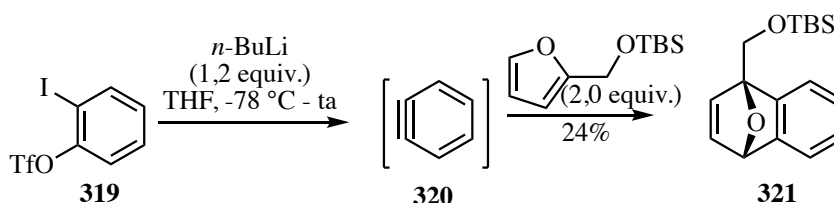


Esquema 51. Etapas planejadas a partir do intermediário **310** para síntese da parte norte **260** do (+)-raputindol A (**35**).

A reação de Diels-Alder foi preliminarmente realizada em uma molécula modelo, o trifluorometanosulfonato de 2-iodofenila **319**, que foi submetido às condições reacionais com *n*-BuLi, éter de silício do álcool furfurílico em THF, a uma temperatura de -78°C (esquema 52).<sup>195</sup> O aduto **321** foi obtido em 24% de rendimento como um óleo amarelo escuro e sua estrutura foi confirmada através da comparação do espectro de RMN de <sup>1</sup>H com dados da

<sup>195</sup> Buszek, K. R.; Luo, D.; Kondrashov, M.; Brown, N.; Vandervelde, D. Indole-Derived Arynes and Their Diels–Alder Reactivity with Furans. *Org. Lett.* **2007**, 9 (21), 4135–4137.

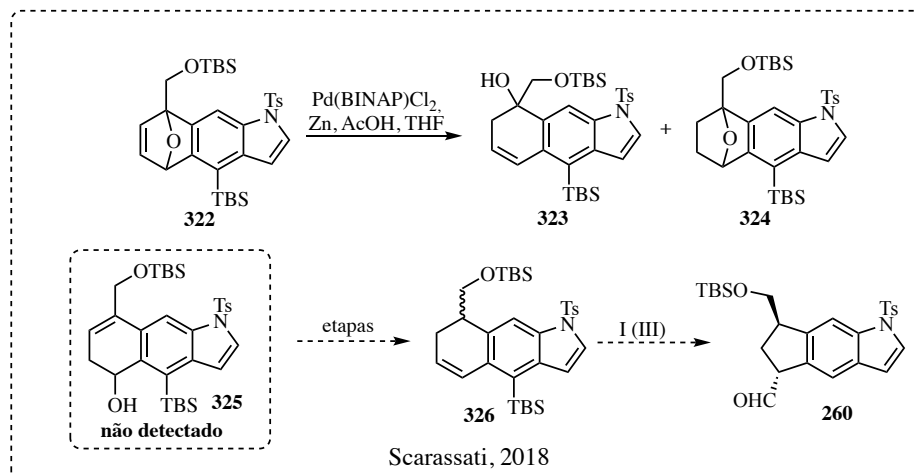
literatura.<sup>196</sup> Os dubletos observados em 4,46 e 4,31 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos, observando-se ainda dois mutlipletos em 7,17 e 7,05 ppm que foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos.



Esquema 52. Reação de Diels-Alder para a síntese da molécula modelo 321.

Em estudos visando a síntese total do raputindol D (**39**), Scarassati<sup>191</sup> relatou que a etapa da reação de Diels-Alder para a síntese de **315** (esquema 51) levou a uma mistura de regioisômeros. Para contornar esse problema, empregou uma reação de Diels-Alder regioseletiva. Deste modo, **322** foi o intermediário adotado para a reação de abertura seletiva de anel com SuperHidreto<sup>®</sup> (esquema 53). Os produtos observados foram **323** e **324**, em diversas condições testadas, mas não foi observada a formação do produto desejado **325**, o qual permitiria o acesso ao intermediário-chave **326** necessário para a construção da parte norte **260**, comum aos raputindóis A (**35**) e D (**39**) na rota de síntese discutida neste capítulo.

<sup>196</sup> Webster, R.; Lautens, M. Reagent-Controlled Regiodivergent Resolution of Unsymmetrical Oxabicyclic Alkenes Using a Cationic Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 444–445.



Esquema 53. Reação de abertura de anel em estudos de Scarassati visando a síntese total do Raputindol D (**39**).

A proposta de síntese total assimétrica do (+)-raputindol A (**35**) discutida nesta seção apresentava vários desafios, particularmente no que se refere às etapas envolvendo a reação de Diels-Alder, seguida da abertura do cicloaduto e as etapas-chave envolvendo a preparação e o acoplamento com espécies de iodo hipervalente.

Em 2017, Lindel e colaboradores publicaram a primeira síntese total do raputindol A (**35**) que, apesar de racêmica, apresentava-se breve (13 etapas) para acesso ao produto natural.<sup>74</sup> Diante das dificuldades então encontradas para avançar na rota sintética originalmente proposta nesta tese e os desafios a serem ainda enfrentados, a publicação da primeira síntese total do ( $\pm$ )-raputindol A (**35**) tornou a nossa proposta inviável em termos de eficiência e número de etapas. Contornar os obstáculos encontrados na estratégia inicial exigiria grandes modificações na rota a fim de preservar as etapas-chave de contração de anel e alquinição mediadas por iodo hipervalente. Por outro lado, havia a possibilidade de desenharmos uma rota completamente diferente potencialmente mais curta e que, eventualmente, permitisse alcançar a síntese da forma natural do (+)-raputindol A (**35**). Alguns meses foram dedicados à elaboração de rotas alternativas, mantendo ou não as etapas-chave envolvendo iodo hipervalente, tanto no que se

refere ao planejamento quanto aos experimentos de preparo de intermediários. Diante dos resultados discutidos anteriormente, dos prazos do doutorado e do fato de o Professor Luiz Fernando não estar mais entre nós neste ponto do trabalho, decidimos seguir por uma nova rota.

Entre as várias estratégias testadas para essa nova rota será discutida a que se mostrou bem-sucedida. Deste modo, no capítulo seguinte desta tese será descrito o mergulho em um mar diferente visando completar a síntese total do (+)-raputindol A (**35**). Ilustrando a linha do tempo das sínteses do raputindol A (**35**), este momento do projeto corresponde ao início de 2018, no qual foi iniciada a nova rota sintética empregando catálise por irídio (I) com o principal objetivo de concluir a síntese total do (+)-raputindol A (**35**) (figura 32).

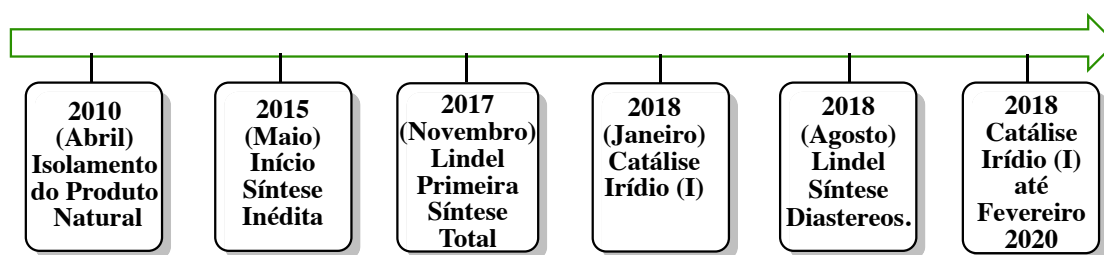


Figura 32. Linha do tempo de acontecimentos ao longo do projeto de síntese total do (+)-Raputindol A.

## Capítulo 2:

### 2.2 Síntese Total do (+)-Raputindol A (35) Empregando-se a Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I)

#### 2.2.1 Análise Retrossintética

Uma nova rota sintética para o (+)-raputindol A (**35**) precisaria, além de eficiente, ser competitiva frente às rotas publicadas ao longo deste projeto uma vez que, como discutido na introdução deste trabalho, em 2018, Lindel e colaboradores publicaram outra síntese diastereosseletiva da forma racêmica do raputindol A (**35**) no momento em que já havíamos dado início à rota descrita a seguir.

A nossa nova proposta de síntese total do (+)-raputindol A (**35**) visava evitar o emprego de uma indolina como intermediário, como descrito por Lindel e colaboradores, pois isso incluiria etapa adicional de uma oxidação em estágio avançado da rota sintética. Assim, nossa nova estratégia envolveu como etapas-chave uma reação de ciclização [3+2] diastereosseletiva catalisada por irídio<sup>114</sup>, seguida de reação de

metalilação para instalar a cadeia lateral isobutenila em C-7 e

uma reação de Heck para acoplar as partes sul e norte do produto natural (figura 33). Um ponto interessante em nossa rota é que uma resolução enzimática poderia também viabilizar a obtenção do (+)-raputindol A (**35**).

Com base nessas premissas, a retrossíntese proposta para o (+)-raputindol A (**35**) consistiu no acoplamento das partes norte e sul **282** por meio de uma reação de Heck

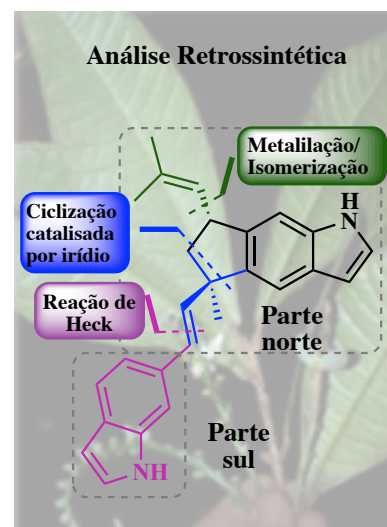
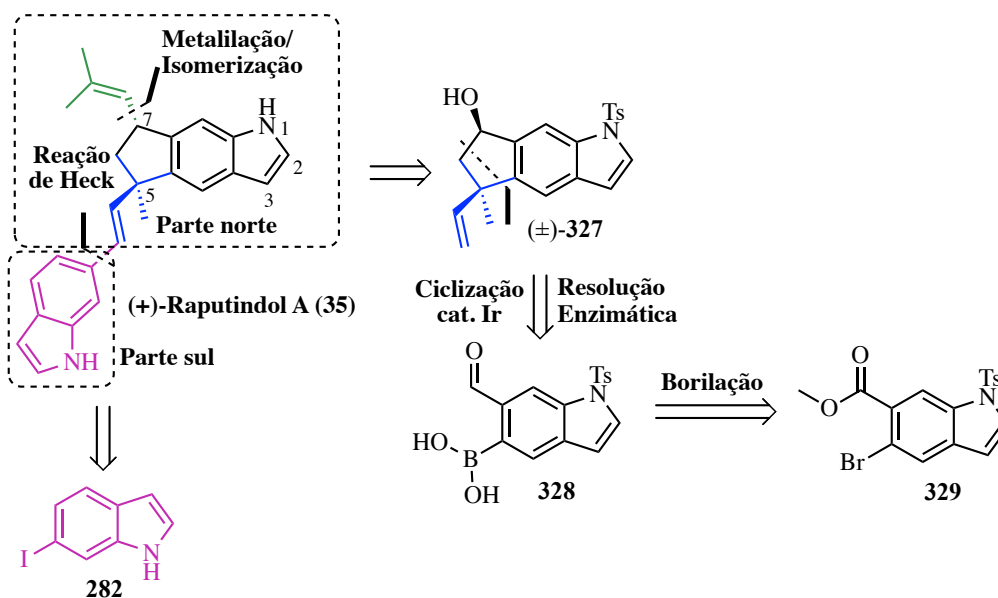


Figura 33. Análise retrossintética do (+)-raputindol A (**35**).

(esquema 54). A cadeia lateral isobutenila do produto natural poderia ser instalada através de uma reação  $S_N2$  ou uma reação de metalilação no álcool benzílico presente no triciclo linear **327** na presença de um ácido de Lewis adequado para garantir a formação do cátion benzílico intermediário.

A etapa-chave desta nova proposta consistiria na preparação de **327** através de uma reação de ciclização [3+2] catalisada por irídio entre isopreno e o ácido borônico *o*-formilado **328**, empregando-se a metodologia desenvolvida por Hayashi em 2007, mas, até então, não empregada na síntese total de produtos naturais.<sup>114</sup> O ácido borônico **328** seria preparado através de uma reação de borilação do 5-bromo-6-carbometoxi-indol tosilado (**329**). Ainda que disponível comercialmente, **329** pode ser preparado através de uma reação de Batcho-Leimgruber<sup>70</sup> a partir do ácido 2-bromo-4-metilbenzóico **330**. A parte sul do (+)-raputindol A (**35**) deveria ser obtida através do protocolo de Batcho-Leimgruber a partir da 3-nitro-4-metilnilina, sequência empregada na rota sintética inicial apresentada na seção 2.1 desta tese.

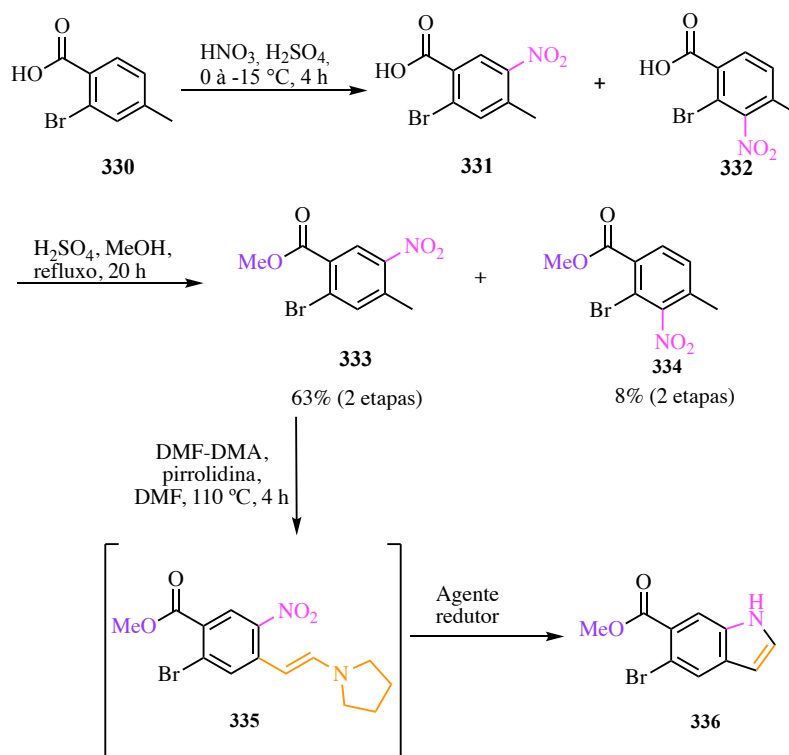


Esquema 54. Análise retróssintética do raputindol A (**35**) empregando catálise por irídio.

## 2.2.2 Síntese da Parte Norte empregando Ciclização [3+2] catalisada por irídio (I)

## 2.2.2.1 Síntese do intermediário 328

Embora disponível comercialmente, o indol 5,6-dissubstituído **336** foi preparado por meio de uma reação de nitração do ácido 2-bromo-4-metil benzoico **330** que gerou os dois regioisômeros **331** e **332**, ambos apresentando o grupo nitro em posição *meta* em relação ao grupo carboxílico (esquema 55). A mistura foi submetida à esterificação, sem purificação prévia, gerando os ésteres metílicos **333** (63% de rendimento, para as duas etapas) e seu isômero **334** (8% de rendimento, para as duas etapas).



O próximo passo foi a indolização do *o*-nitrotolueno **333** empregando-se a metodologia de Batcho-Leimgruber já utilizada anteriormente (esquema 55). Quando se empregou  $\text{TiCl}_3$  (entrada 1, tabela 4), o indol **336** foi obtido em 15% de rendimento. Na entrada 2, a ciclização



reduzida empregando paládio catalítico levou a apenas traços do indol **336**. Tanto níquel de Raney quanto a condição utilizando ferro em ácido acético (entradas 3 e 4, tabela 4) levaram ao indol **336** em rendimentos baixos de 19% e 15%, respectivamente. Infelizmente, os rendimentos em diversos testes empregando-se diferentes metodologias para a etapa de ciclização resultaram em rendimentos muito baixos do indol desejado **336** dificultando a execução da rota proposta (tabela 4).

Tabela 4. Condições empregadas na síntese do indol 336.

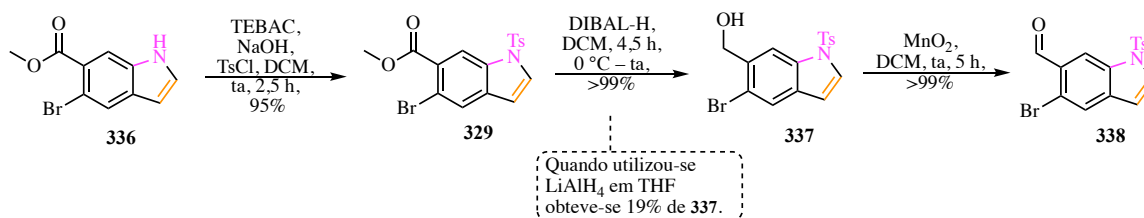
Entrada	Agente Redutor	Rendimento
1	TiCl <sub>3</sub>	15%
2	Pd/C	traços
3	Níquel de Raney	19%
4	Fe/AcOH	15%

Em paralelo à tentativa de otimização desta etapa, decidiu-se prosseguir com a validação da rota de síntese proposta. Dessa forma, o indol **336** obtido comercialmente foi tosilado empregando-se condições de catálise via transferência de fase ou catálise por interface empregando TEBAC e NaOH que forneceu **329**, em 95% de rendimento (esquema 56). O álcool benzílico **337** foi inicialmente preparado em baixo rendimento empregando-se hidreto de alumínio e lítio (19%), mas o rendimento foi sensivelmente melhorado com o uso de DIBAL-H<sup>197</sup> (>99% de rendimento, esquema 56). Oxidação benzílica do álcool **337** obtido,

---

<sup>197</sup> Santos, L. S. Síntese Da Homopumiliotoxina 223G, Arborescoidinas A-C, Levobupivacaína e Mepivacaína : Estratégia de Síntese Da Pleiocarpamina e Akagerina : Estudo Mecânico de Reações Utilizando ESI-MS/MS. **2003**. Tese de Doutorado – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas.

empregando-se dióxido de manganês forneceu o aldeído **338** em excelente rendimento >99%, o que permitiu o prosseguimento da rota.



Esquema 56. Reação de tosilação, redução e oxidação para preparação do aldeído **338**.

A principal característica espectroscópica observada em todos os indóis deste trabalho foi que quando o nitrogênio indólico não se encontra substituído, a exemplo de **336**, o hidrogênio em C-3 apresenta-se, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , como um multipletto resultado de acoplamento de segunda ordem com o N-H (figura 34). Já quando o nitrogênio possui um grupo protetor como tosilato a exemplo de **329**, o sinal correspondente ao hidrogênio em C-3 apresenta-se como um dubleto ou duplo dubleto, dependendo da resolução do equipamento de ressonância magnética nuclear utilizado.

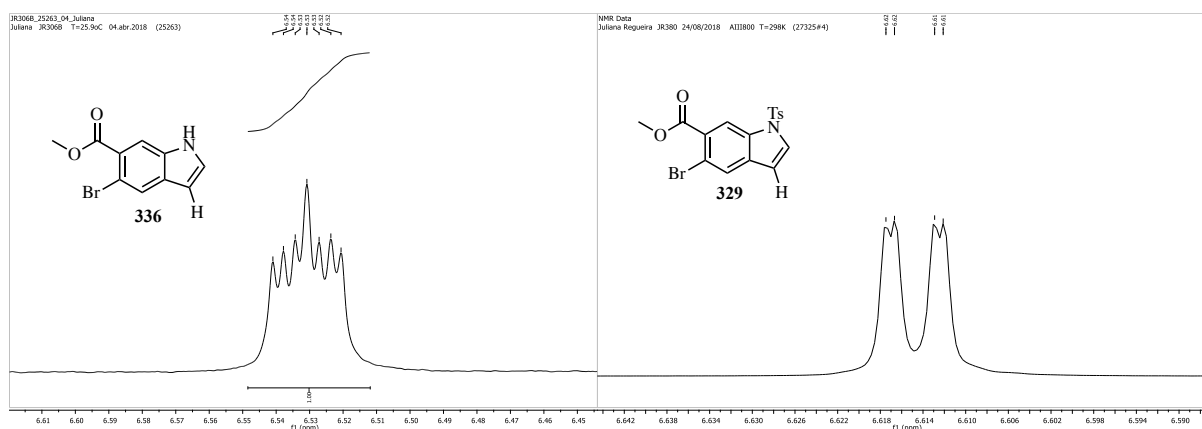


Figura 34. Sinais do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  atribuídos ao próton em C-3 para **336** e **329**.

As evidências espectroscópicas obtidas através de RMN de  $^1\text{H}$  da completa oxidação de **337** ao aldeído **338** foi o desaparecimento de um singlete referente aos hidrogênios metilênicos em 4,83 ppm (figura 35). O sinal diagnóstico da presença de um aldeído em **338** foi observado em 10,42 ppm (singlete) com integração correspondendo a um hidrogênio. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **338** também não foi observado o carbono metilênico em 64,3 ppm, característico de álcool benzílico, mas sim o carbono da carbonila de aldeído bem definido em 191,7 ppm foi observado.

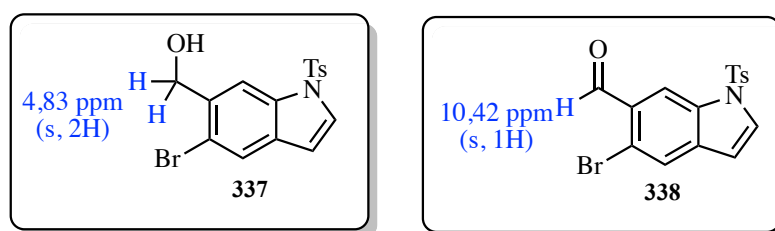
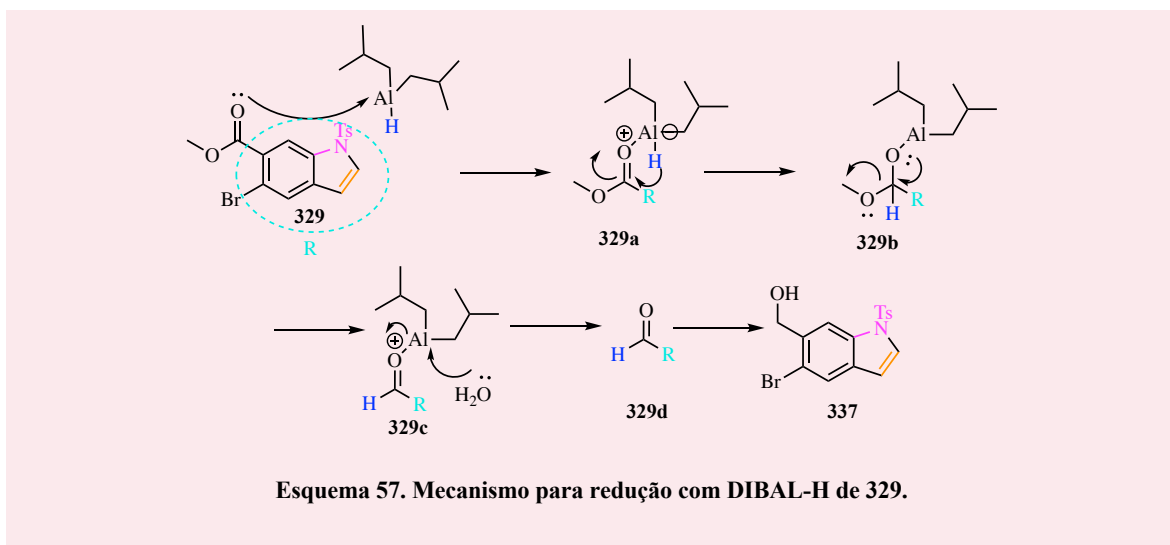


Figura 35. Deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos em **337** e do hidrogênio de aldeído em **338**.

### Mecanismo de Redução com DIBAL-H

O hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) é um agente redutor forte e é bastante utilizado para reduzir nitrilas, amidas, aldeídos e cetonas. Uma vantagem de utilização do mesmo, quando comparado ao hidreto de alumínio e lítio (HAL), é que ésteres alifáticos podem ser mais prontamente reduzidos a aldeídos que ésteres aromáticos que, a exemplo de **329**, tendem a serem reduzidos ao álcool correspondente.

O mecanismo proposto para a redução de **329** com DIBAL-H envolve inicialmente a coordenação do par de elétrons do oxigênio da carbonila ao alumínio do DIBAL-H, seguida de uma transferência de hidreto para a carbonila formando-se o hemiacetal tetraédrico neutro **329b** (esquema 57). No tratamento aquoso ocorre a hidrólise de **329c** e formação do produto carbonílico **329d**. No caso de **329d** ser um aldeído aromático e bastante reativo ocorre redução para o álcool **337**.



Redução com DIBAL-H.<sup>198,199</sup>

### 2.2.2.2 Reação de Borilação do Indol 338

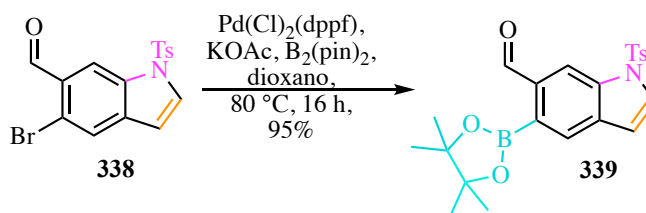
Para a instalação do ácido borônico a partir do aldeído **338**, empregou-se a borilação de Miyaura catalisada por  $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{dppf})^{200,201}$  e bis(pinacolato)diboro, a qual forneceu o éster pinacólico **339**, em 95% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (esquema 58).

<sup>198</sup> Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. Reduction Of Esters Of Carboxylic Acids Into Aldehydes With Diisobutylaluminium Hydride. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3 (14), 619–620.

<sup>199</sup> Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. Reductions with Dialkylaluminum Hydrides. *J. Org. Chem.* **1959**, 24 (5), 627–630.

<sup>200</sup> Lu, J.; Guan, Z.-Z.; Gao, J.-W.; Zhang, Z.-H. An Improved Procedure for the Synthesis of Arylboronates by Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides and Bis(Pinacolato)Diboron in Polyethylene Glycol. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25 (7), 537–541.

<sup>201</sup> Jhang, Y.-Y.; Fan-Chiang, T.-T.; Huang, J.-M.; Hsieh, J.-C. Copper-Catalyzed Annulation: A Method for the Systematic Synthesis of Phenanthridinium Bromide. *Org. Lett.* **2016**, 18 (5), 1154–1157.



Esquema 58. Borilação de 338.

A borilação do aldeído **338** foi confirmada pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do boronato **339**, observando-se um singlete a 1,39 ppm, integrando para 12 hidrogênios, característico do grupo pinacolato e a permanência do sinal do hidrogênio do grupo aldeído (singlete em 10,57 ppm), em campo ligeiramente mais baixo que para **338** (singlete em 10,42 ppm) (figura 36). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do boronato **339** observou-se o aparecimento de um sinal intenso em 24,8 ppm referente às metilas do grupo pinacolato bem como os carbonos quaternários em 25,0 ppm. Todos os demais sinais estão em concordância com a estrutura proposta para o produto **339**.

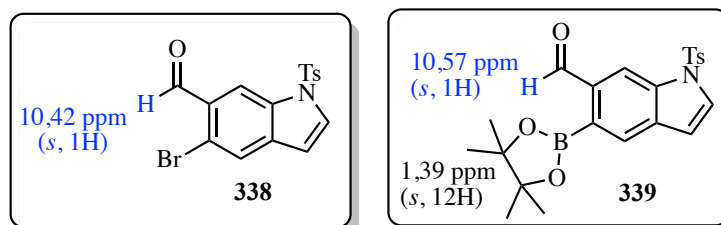
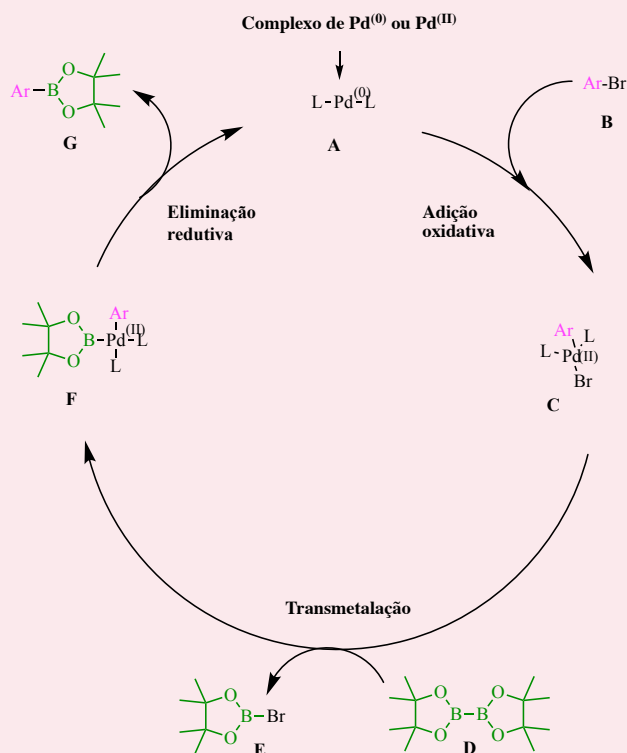


Figura 36. Deslocamentos químicos representativos do aldeído 338 e do boronato 339.

## Borilação de Miyaura

A borilação de Miyaura consiste no acoplamento cruzado entre um éster pinacólico e um haleto de arila catalisado por paládio. Esta reação funciona como uma alternativa aos tradicionais métodos de borilação (emprego de reagente de Grignard ou reagentes orgânicos de lítio) quando na presença de grupos sensíveis como aldeídos, pois as condições empregadas são mais brandas. O uso de KOAc é essencial para acelerar o acoplamento e também para evitar o acoplamento do tipo Wurtz entre dois grupos arilas.

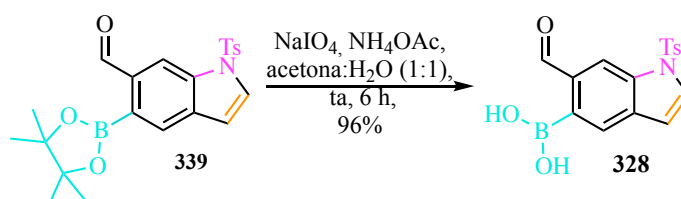
Uma menção especial deve ser feita ao Prêmio Nobel de Química, em 2010, que foi concedido a Suzuki, Negishi e Heck (que será mencionado mais adiante) pelas contribuições em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Miyaura, mesmo tendo trabalhado com Suzuki nas reações de acoplamento cruzado, não foi incluído no Nobel, mas a reação de acoplamento entre ácidos borônicos ou boronatos e haletos de arila leva seu nome ("reação de Suzuki-Miyaura"). O ciclo catalítico da borilação de Miyaura envolve uma etapa de adição oxidativa, uma reação de transmetalção e uma eliminação redutiva, sendo a primeira etapa para formar a ligação paládio-boro, e a segunda para formar a ligação carbono-boro (esquema 59).



Esquema 59. Mecanismo para a borilação de Miyaura.

Box Borilação de Miyaura<sup>202,203</sup>, borilação clássica empregando Grignard<sup>204</sup> e mecanismo<sup>205</sup>.

Para a hidrólise do éster pinacólico **339**, algumas condições experimentais foram testadas, como SiO<sub>2</sub> em água/acetato de etila à temperatura ambiente<sup>206</sup>, mas não foi observada conversão total do material de partida. Em contrapartida, ao empregarmos periodato de sódio e acetato de amônio<sup>207a</sup> em acetona/H<sub>2</sub>O, observamos a conversão completa obtendo-se **328** em 96% de rendimento (esquema 60). A caracterização espectroscópica foi realizada através de análises do espectro de RMN de <sup>1</sup>H que mostrou o desaparecimento do singlete referente às metilas do pinacolato em 1,39 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C não foi observada a presença dos carbonos do grupo pinacolato, sendo possível observar, na região de carbonos alifáticos, a metila do grupo tosila em 22,9 ppm. A permanência do aldeído foi confirmada pelo carbono carbonílico em 196,9 ppm e todos os demais carbonos esperados para a estrutura de **328** foram observados no espectro.



Esquema 60. Hidrólise do pinacolato **339**.

<sup>202</sup> Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. Platinum(0)-Catalyzed Diboration of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018–11019.

<sup>203</sup> Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510.

<sup>204</sup> Gilman, H.; Vernon, C. C. The Reaction Between Organomagnesium Halides And The Aryl Esters Of Boric, Carbonic, Silicic And Phosphoric Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, *48* (4), 1063–1066.

<sup>205</sup> Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. Theoretical Study of Trans-Metalation Process in Palladium-Catalyzed Borylation of Iodobenzene with Diboron. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (33), 10457–10471.

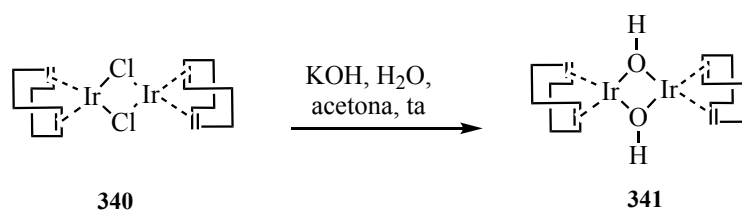
<sup>206</sup> Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E. Efficient Hydrolysis of Organotrifluoroborates via Silica Gel and Water. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7364–7369.

<sup>207</sup> (a) Sumida, Y.; Kato, T.; Hosoya, T. Generation of Arynes via Ate Complexes of Arylboronic Esters with an Ortho-Leaving Group. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2806–2809. (b) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Modrego, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. Oxidation and  $\beta$ -Alkylation of Alcohols Catalysed by Iridium(I) Complexes with Functionalised N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (49), 17877–17889.

### 2.2.2.3 Reação de Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I)

Em 2007, Hayashi e colaboradores relataram uma reação de anelação [3+2] de dienos com ácidos fenilborônicos *orto*-carbonilados.<sup>114</sup> Decidimos aplicar esta metodologia que, até então, ainda não havia sido aplicada em síntese total de produtos naturais. Nosso interesse nessa metodologia reside também no fato de o grupo de Hayashi ter descrito uma versão quiral para o catalisador de irídio que apresenta ligantes do tipo tetrafluorobenzobarralenos e permite que a ciclização ocorra de maneira enantiosseletiva.<sup>116</sup>

Primeiramente, os testes foram realizados empregando-se as mesmas condições reacionais descritas por Hayashi e, para tal, foi necessário preparar o catalisador  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  **341** a partir do cloreto **340**, disponível comercialmente (esquema 61). A preparação do catalisador do  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  foi realizada conforme a literatura<sup>107</sup> e a troca de ligantes (cloreto pela hidroxila) ocorreu empregando-se solução de KOH em acetona/água. A confirmação do término da reação se deu através da mudança de coloração dos cristais vermelhos do  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  (**340**) para a coloração amarela do  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  (**341**, figura 37).



Esquema 61. Síntese do catalisador  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  (**341**).





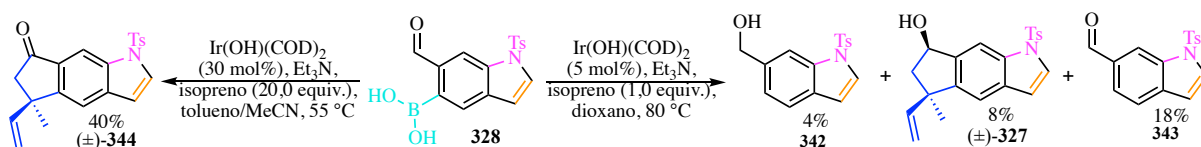
Figura 37.  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  (340) à esquerda (sólido vermelho) e  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  (341) à direita (sólido amarelo).

#### 2.2.2.4 Emprego de $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ na Ciclização [3+2] Catalisada por Irídio (I)

No primeiro teste da reação de ciclização [3+2], realizado a uma temperatura de 80 °C, 5 mol% de  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ , um equivalente de isopreno e tolueno como solvente (esquema 62), só foram observados traços do triciclo ( $\pm$ )-**327** (entrada 1, tabela 5). Decidiu-se então diminuir a temperatura para 55 °C e mudar o solvente para dioxano e, nessas condições, o produto desejado ( $\pm$ )-**327** foi isolado em 8% de rendimento (entrada 2, tabela 5). Adicionalmente, foram isolados os subprodutos **343** (18%) e **342** (4%), resultantes da protodeborilação do substrato e do álcool correspondente, respectivamente.

Na entrada 3, aumentou-se a quantidade de isopreno de 1 para 10 equivalentes e diminuiu-se o tempo de reação pois acreditava-se que na temperatura de 55 °C o isopreno (ponto de ebulição = 34 °C) poderia evaporar não havendo quantidade suficiente para promover

a reação, além disso empregou-se como sistema de solventes tolueno e acetonitrila. Esta premissa mostrou-se verdadeira, observando-se um pequeno aumento no rendimento de ( $\pm$ )-**327** em 4 horas de reação (13%). Acreditando que um tempo reacional maior seria benéfico em termos de rendimento, testou-se a mesma condição por 26 horas, mas o rendimento permaneceu baixo com formação de produtos de degradação (entrada 4, tabela 5).



Esquema 62. Síntese do triciclo **327** e da cetona **344** empregando-se  $[\text{Ir(OH)(COD)}_2]$  (**341**).

Visando acelerar a velocidade de reação e evitar a formação de subprodutos, aumentamos significativamente a quantidade do catalisador de irídio na entrada 5 (30 mol%) e duplicamos a concentração de isopreno (tabela 5, esquema 62). Após 26 horas de reação, houve completo consumo do material de partida através de análise por CCD. Mas, para a nossa surpresa, o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  revelou a formação da cetona ( $\pm$ )-**344**, correspondente ao produto desejado.

Tabela 5. Otimização da ciclização de 328 empregando [Ir(OH)COD]<sub>2</sub>.

Entrada	[Ir(OH)COD] <sub>2</sub> (mol%)	Isopreno	Solvente	Temper. (°C)	Tempo (h)	Rend. de 327 (%)
1	5	1	tolueno	80	3	traços
2	5	1	dioxano	55	26	4% ( <b>342</b> ), 8% ((±)- <b>327</b> ) e 18% <b>(343)</b>
3	5	10	tolueno/ MeCN	55	4	13% ((±)- <b>327</b> ) e 15% <b>(343)</b>
4	5	10	tolueno/ MeCN	55	26	8% ((±)- <b>327</b> ) e 18% <b>(343)</b>
5	30	20	tolueno/ MeCN	55	23	40% ((±)- <b>344</b> )
6	100	10	tolueno/ THF	55	4	18% ((±)- <b>344</b> )

### 2.2.2.5 Caracterização dos Produtos de Ciclização

Neste ponto da discussão, torna-se necessário discutir a caracterização do álcool (±)-**327** e da cetona (±)-**344**. Primeiro, no espectro de massas de alta resolução observou-se dois sinais: um referente à forma protonada de (±)-**327** (figura 38) com  $m/z$  de 350,1250 Da e outro com  $m/z$  de 390,1160 Da que foi atribuído ao íon sodiado (figura 39).

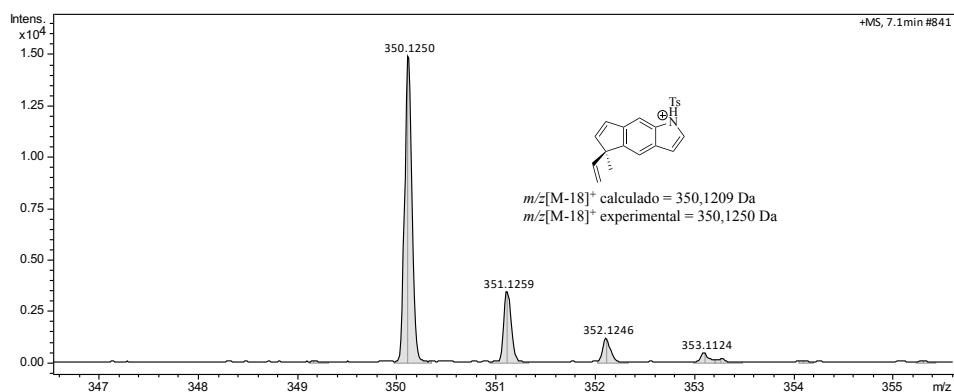


Figura 38. HRMS do álcool (±)-327.

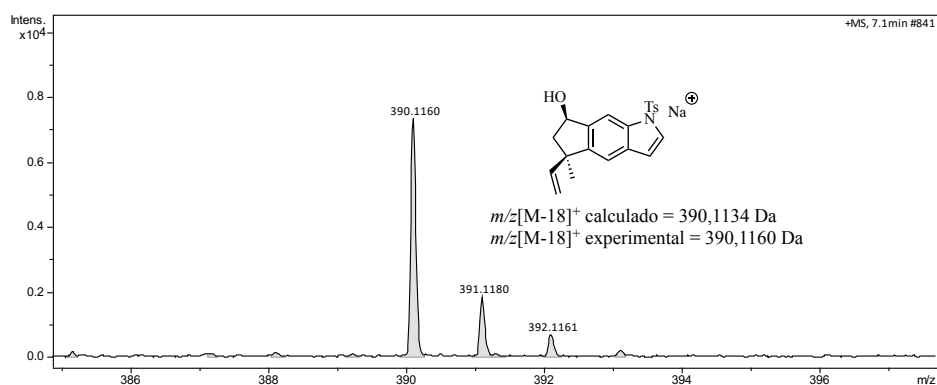


Figura 39. HRMS do álcool (±)-327 sodiado.

Já para a cetona (±)-**344**, o espectro de massas de alta resolução (EMAR) indicou a sua forma protonada com  $m/z$  366,1149 Da, em acordo com a massa calculada (figura 40). A espécie sodiada da cetona apresentou duas unidades de massa a menos que para o álcool, com  $m/z$  de 388,0977 Da, confirmando a hipótese de formação da cetona (figura 41).

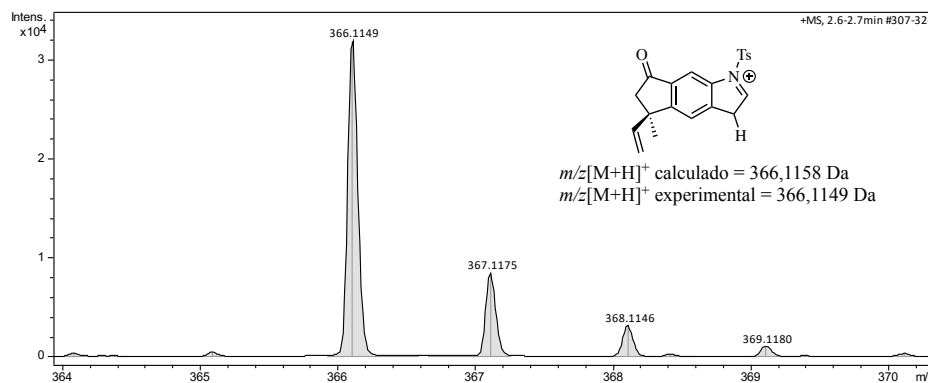


Figura 40. HRMS da cetona 344 protonada.

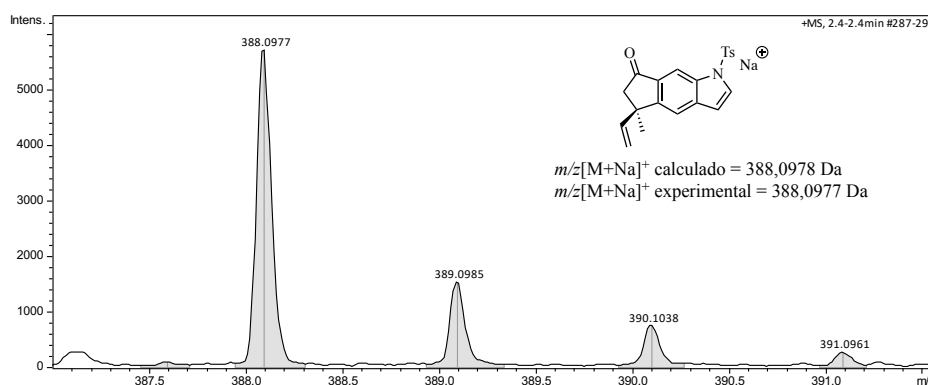


Figura 41. HRMS da cetona 344 sodiada.

Analisando-se o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do álcool ( $\pm$ )-**327**, atribuiu-se o multipeto em 5,33 ppm ao hidrogênio carbinólico (figuras 42 e 43). Em 6,17 ppm, observou-se um multipeto com integração para um hidrogênio, provavelmente referente ao hidrogênio vinílico pois, no espectro de COSY, ao mesmo apresenta correlação com o multipeto em 5,04 ppm (m, 2H), o que sugere que seriam os hidrogênios vinílicos. Os hidrogênios diastereotópicos metilênicos apresentaram-se como multipetos em 2,43 e 2,15 ppm. O duplo dubleto em 6,61 ppm (m, 1H,  $J = 1,5$  e 6,0 Hz) foi atribuído ao hidrogênio H-3 do anel indólico caracterizando a presença de grupo protetor no nitrogênio.

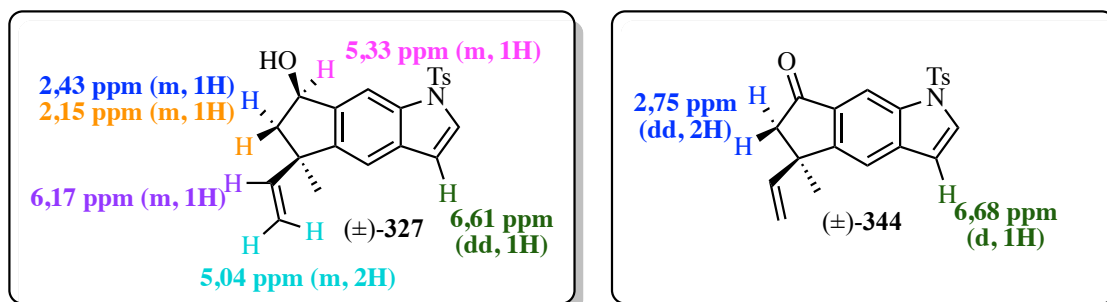


Figura 42. Deslocamentos químicos do álcool 327 e da cetona 344.

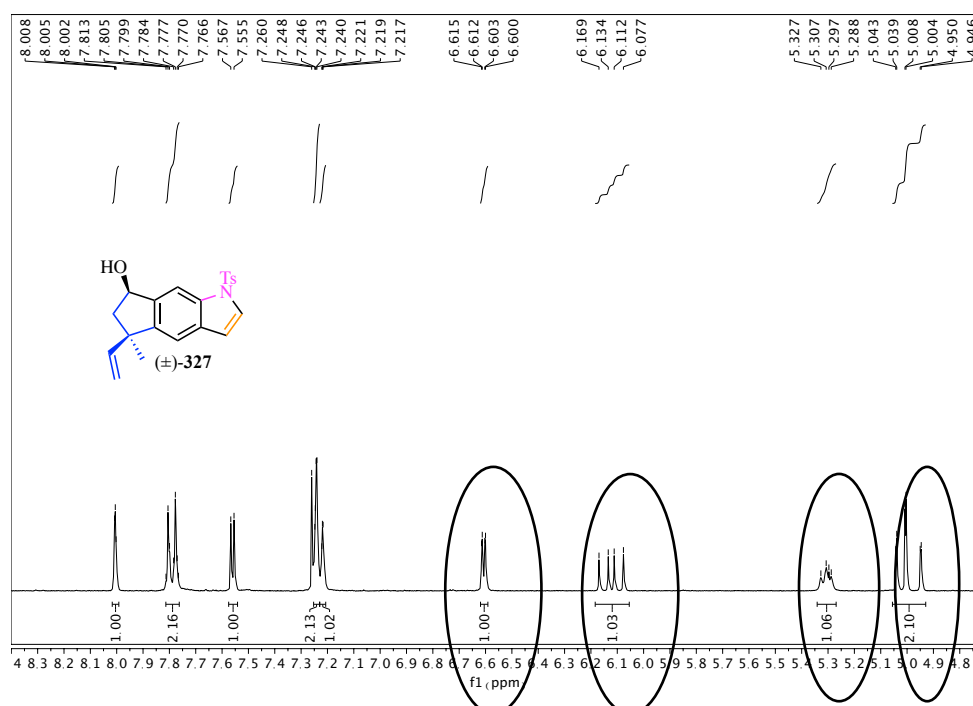


Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do álcool 327.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H da cetona **(±)-344** não foram observados os sinais dos hidrogênios diastereotópicos presentes no álcool **(±)-327** mas, em seu lugar, observamos um duplo dubleto em 2,75 ppm (2H), característico da ciclopentanona presente no triciclo linear **(±)-344** (figura 44).

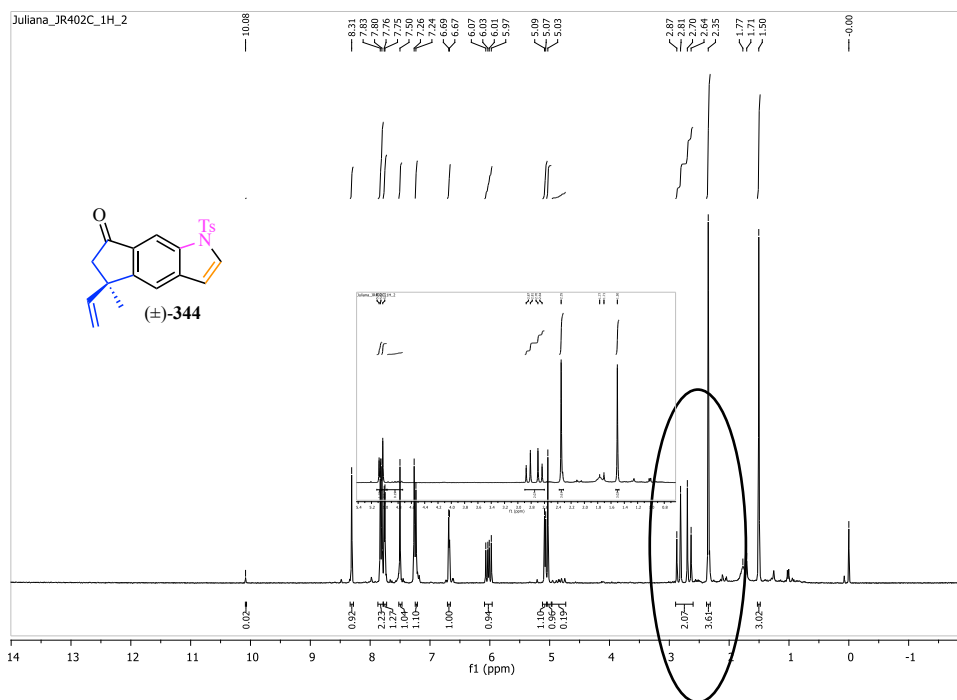


Figura 44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da cetona 344.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do álcool (±)-327 observou-se ausência de carbono carbonílico, enquanto no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cetona (±)-344 observou-se um carbono carbonílico em 204,7 ppm (figura 45).

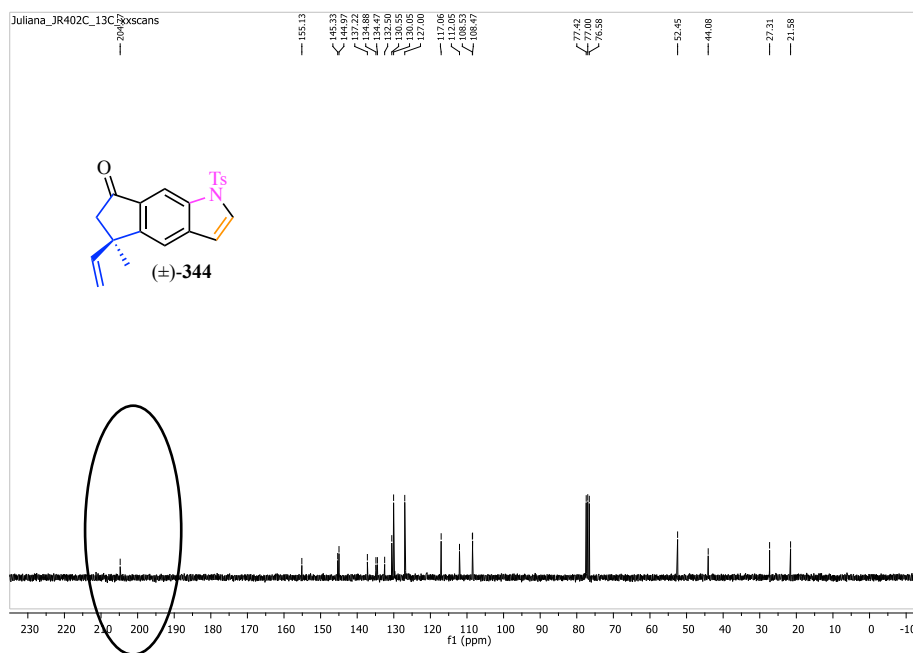
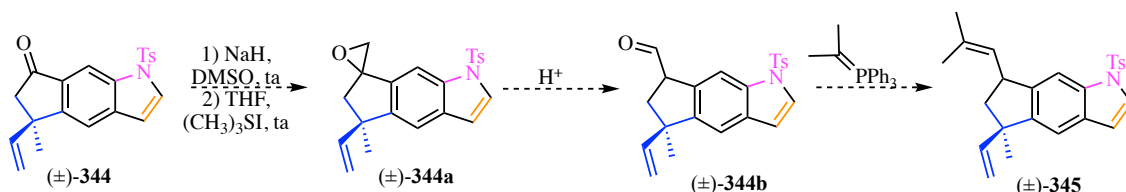


Figura 45. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da cetona 344.

### 2.2.2.6 Emprego de $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ na Ciclização [3+2]

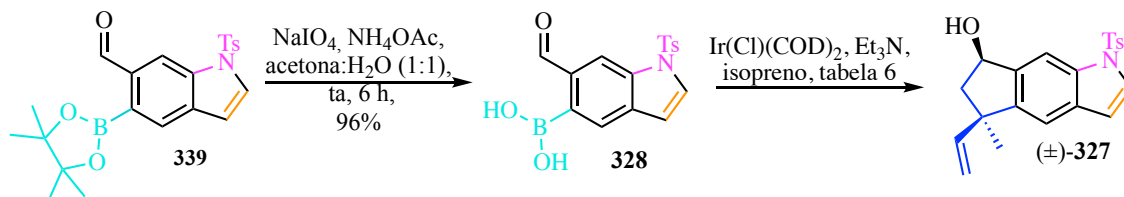
O preparo do catalisador  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$  era delicado e exigia cuidados especiais pois o mesmo era extremamente sensível a oxigênio e, por isso, era necessário prepará-lo imediatamente antes do uso. Além disso, era necessário resolver o problema de evitar a formação da cetona ( $\pm$ )-**344** como subproduto da ciclização [3+2]. Existia a possibilidade de levar a síntese adiante através de uma epoxidação da cetona ( $\pm$ )-**344** que poderia formar ( $\pm$ )-**344a** (esquema 63) e uma abertura do epóxido resultaria no aldeído homologado ( $\pm$ )-**344b**, seguida de uma reação de Wittig para obtermos a parte norte ( $\pm$ )-**345** da estrutura do raputindol A (**35**). Mas teríamos que controlar a diastereosseletividade na etapa de epoxidação que, além do mais, mostrou-se problemática, impedindo a continuidade dos testes.



Esquema 63. Etapas propostas para a síntese de ( $\pm$ )-**345** a partir da cetona ( $\pm$ )-**344**.

Devido às dificuldades experimentais associadas à preparação do catalisador  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ , decidimos testar o uso de  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  para a reação de ciclização [3+2], descrita por Hayashi e colaboradores (esquema 64). Uma série de experimentos foi realizada variando-se temperatura, tempo reacional, sistema de solvente, emprego de *Glovebox* e/ou adição de  $\text{H}_2\text{O}$  ao meio reacional (entradas de 1 a 14, tabela 6). Os testes apresentados na tabela 6 referem-se às condições que levaram à formação do produto ( $\pm$ )-**327**, não sendo apresentadas as demais condições que só levaram à obtenção de traços do mesmo.





Esquema 64. Síntese do triciclo **327** empregando  $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2$  a partir do ácido borônico isolado **328**.

Em primeiro lugar, observou-se a formação prioritária do álcool (±)-**327**, em relação à cetona (±)-**344**, em todas as condições experimentais empregando-se  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$ . Vale salientar que a formação do produto de protodeborilação **343** não foi totalmente evitada, sendo observados traços do mesmo após purificação do álcool (±)-**327** por cromatografia em coluna. Para avaliar a necessidade da realização desta reação em *Glovebox* utilizou-se 10 mol% de catalisador, 10 equivalentes de isopreno, tolueno/THF como solventes a uma temperatura de 55 °C (entrada 1, tabela 6), além das mesmas condições utilizando apenas THF como solvente (entrada 12, tabela 6), mas o rendimento do álcool (±)-**327** foi de 9% e 8%, respectivamente. Como rendimentos um pouco maiores já haviam sido obtidos em outros testes sem o uso de *Glovebox*, essa possibilidade foi descartada. Avaliou-se diminuir a temperatura para -20 °C, empregando-se 10 equivalentes de isopreno. Após 48 h de reação, o rendimento do álcool tricíclico (±)-**327** foi de 3% (tabela 6, entrada 2). Decidiu-se testar a reação reduzindo para cinco equivalentes de catalisador, à temperatura ambiente, mas o rendimento foi de apenas 5%. Pequenas alterações no tempo reacional mantendo a temperatura à 55 °C, o emprego de THF como solvente e aumento dos equivalentes de isopreno não permitiram uma melhoria no rendimento, que permaneceu entre 9 e 13% (entradas 4 a 6).

Tabela 6. Otimização da ciclização de 328 com [Ir(Cl)COD]<sub>2</sub>.

Entrada	[Ir(Cl)COD] <sub>2</sub> (mol%)	Isopreno	Solvente	Temper. (°C)	Tempo (h)	Rend. de 327 (%)
1 <sup>a,b</sup>	10	10	tolueno/THF	55	5	9
2 <sup>b</sup>	10	10	tolueno/THF	-20	48	3
3 <sup>c</sup>	5	10	tolueno/THF	ta	3	5
4 <sup>c</sup>	5	10	THF	55	2,5	10
5 <sup>b</sup>	5	10	tolueno/THF	55	4	13
6 <sup>b</sup>	5	10	tolueno/THF	55	3	9
7 <sup>b</sup>	5	10	tolueno/THF/H <sub>2</sub> O	55	2,5	19
8 <sup>b</sup>	5	10	THF/H <sub>2</sub> O	55	2,5	15
9 <sup>c</sup>	10	10	tolueno/THF/H <sub>2</sub> O	55	4	19
10 <sup>b</sup>	10	15	tolueno/THF	55	3	14
11 <sup>b</sup>	10	10	tolueno/THF	55	4	36
12 <sup>a,b</sup>	10	10	THF	55	24	8
13 <sup>b,d</sup>	10	10	tolueno/THF	55	4	23
14 <sup>b,e</sup>	10	10	tolueno/THF	55	4	20

<sup>a</sup>Glovebox, <sup>b</sup>rendimento isolado, <sup>c</sup>rendimento por espectro de RMN de <sup>1</sup>H utilizando dicloroetano como padrão interno, <sup>d</sup>aumento da escala em mmol, <sup>e</sup>modificação na ordem de adição dos reagentes.

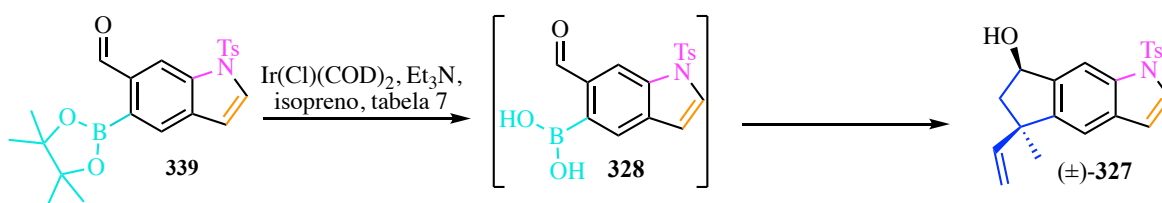
Na entrada 7, utilizou-se H<sub>2</sub>O como aditivo no sistema de solventes tolueno/THF, além de cinco equivalentes de catalisador e temperatura de 55 °C sendo o produto (±)-**327** obtido em 19% de rendimento. Testou-se as mesmas condições alterando o solvente para THF e o rendimento foi de 15% (entrada 8). Visando aumentar o rendimento obtido na entrada 7, uma carga catalítica de 10 mol% foi testada, mas o rendimento permaneceu em 19%. Na entrada 10, avaliamos aumentar em 15 equivalentes a quantidade de isopreno com 10 mol% de catalisador, mas o rendimento obtido foi de 14%.

Dentre as possibilidades para que o rendimento da ciclização não estivesse sendo satisfatório, aventamos que o indol não-substituído pudesse estar sofrendo polimerização, pois a recuperação de massa após purificação cromatográfica era baixa, observando-se uma mancha

na linha de base na CCD. A troca da base para carbonato de céσιο e fosfato de potássio não foi efetiva para aumentar o rendimento do produto desejado. A condição da entrada 11 (tabela 6), na qual empregou-se um sistema de solventes tolueno/THF, uma temperatura de 55 °C, 10 equivalentes de isopreno e 4 horas de reação, apresentou o melhor rendimento (36%), que diminuiu para 23% com aumento de escala (entrada 13, tabela 6). Uma modificação na ordem de adição dos reagentes, entrada 14, praticamente não mudou o rendimento (20%). Deste modo, adotou-se a condição da entrada 11 para o prosseguimento dos testes das próximas etapas.

Depois de testagem exaustiva adotando o ácido borônico **328** como substrato, descartou-se o fato de que o problema estivesse associado apenas às condições reacionais. Considerou-se que era possível que o substrato estivesse sendo polimerizado, devido à reatividade das posições C-2 e C-3 do anel indólico, na presença do ácido borônico em **328**.

Como alternativa, decidiu-se investigar a geração *in situ* do ácido borônico via hidrólise do éster pinacólico **339** pois, deste modo, imaginava-se que à medida que o ácido borônico **328** fosse formado ele seria rapidamente consumido no meio reacional (esquema 65). O pinacolato mostrou-se estável no primeiro teste, no qual empregou-se 5 mol% de catalisador, sistema de solventes tolueno/THF, temperatura de 55 °C e 10 equivalentes de isopreno (entrada 1, tabela 7). O álcool ( $\pm$ )-**327** (10%) foi isolado por cromatografia em coluna de sílica gel, com recuperação de 72% do material de partida (entrada 2).



Esquema 65. Síntese do triciclo **327** empregando  $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2$  com formação *in situ* do ácido borônico **328**.

O próximo passo foi promover a hidrólise *in situ* adicionando-se H<sub>2</sub>O ao meio reacional. No início, empregou-se 148 equivalentes de H<sub>2</sub>O que levou à formação de uma mistura aproximadamente 1:1 do álcool (±)-**327** e da cetona (±)-**344**, provavelmente devido à formação de [Ir(OH)(COD)]<sub>2</sub> no meio reacional (entrada 3, tabela 7). Diminuindo-se o tempo reacional para 3,3 horas obteve-se o álcool (±)-**327** em 57% de rendimento (entrada 4, tabela 7). Investigando-se a adição de uma quantidade menor de H<sub>2</sub>O (10 equivalentes), apesar de um aumento considerável no tempo reacional, de 3,3 para 24 horas, observou-se aumento considerável no rendimento do álcool (±)-**327** para 74% (entrada 5, tabela 7). Essa condição apresentou excelente reprodutibilidade (entradas 5 e 6, tabela 7) e quando a reação foi realizada em escala de 0,47 mmol, obteve-se rendimento de 94% (entrada 7, tabela 7).

Tabela 7. Otimização da ciclização catalisada por Ir(Cl)COD]<sub>2</sub> do ácido borônico **328** gerado *in situ*.

Entrada	[Ir(Cl)COD] <sub>2</sub> (mol%) <sup>a</sup>	Solvente <sup>b</sup>	H <sub>2</sub> O (equiv.)	Temper. (°C)	Tempo (h)	Rend. de <b>327</b> (%)
1	5	tolueno/THF	-	55	3	7
2	5	tolueno/THF	-	55	3	10 e 72% material de partida
3	5	tolueno/THF	148	80	5	36 e 30 % ((±)- <b>344</b> )
4	5	tolueno/THF	148	80	3,3	57
5	5	tolueno/THF	10	80	24	74
6 <sup>c</sup>	5	tolueno/THF	10	80	23	77
7 <sup>d</sup>	5	tolueno/THF	10	80	22,3	94

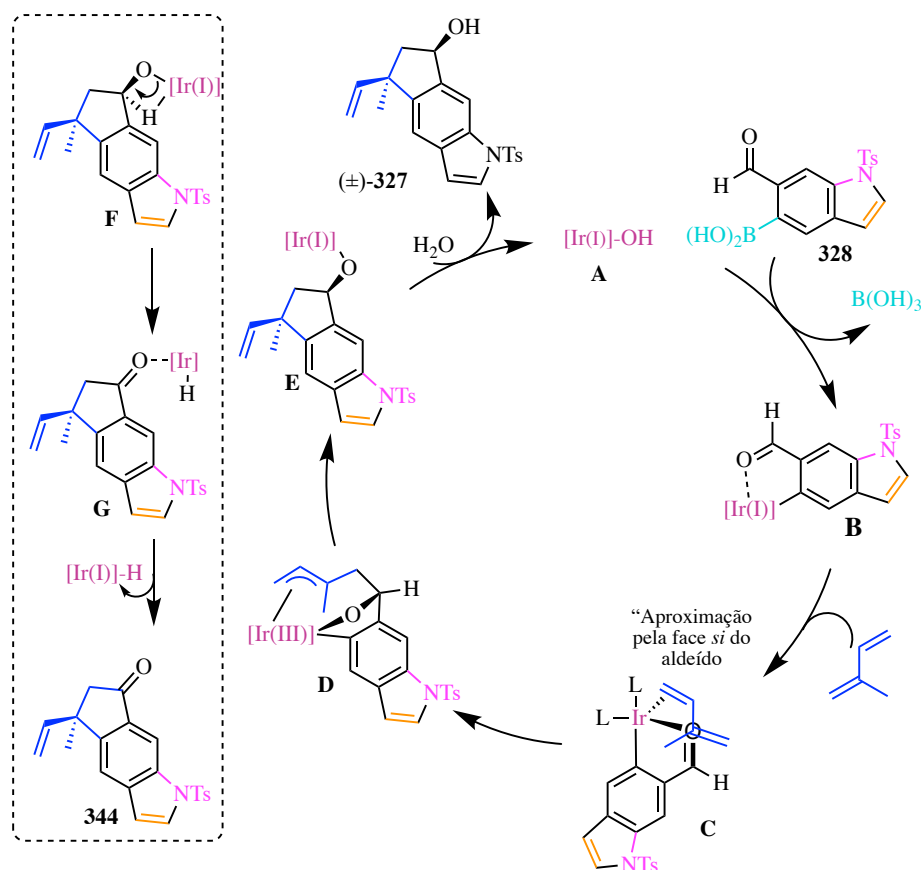
<sup>a</sup>todos os testes foram conduzidos com 10 equiv. de isopreno, <sup>b</sup>todos os testes foram realizados com molaridade de 0,08M,

<sup>c</sup>teste de reprodutibilidade, <sup>d</sup>aumento da escala de 0,12 para 0,47 mmol.

É importante destacar que a estereoquímica relativa para o triciclo linear (±)-**327** foi confirmada em estágio posterior através de experimentos de NOE 1D seletivo com o intermediário (±)-**375** (seção 2.2.2.10).

De acordo com a proposta mecanística descrita por Hayashi e colaboradores, a formação da espécie de irídio (I) **B**, no esquema 66, é seguida pela coordenação do isopreno ao centro metálico **C**. Na sequência, ocorre a adição da dupla terminal rica em elétrons ao grupo carbonila ativado levando ao complexo  $\pi$ -alilirídio (III) **D** que sofre uma eliminação reductiva levando ao alcóxido de irídio (I) **E**, que, após hidrólise, fornece o ciclopenta[*f*]indol ( $\pm$ )-**327** acompanhado de regeneração da espécie catalítica.

Uma reação lateral observada em nossos testes consistiu na obtenção da cetona ( $\pm$ )-**344**, correspondente ao álcool de partida, observada quando empregamos uma carga catalítica de 30 mol% de  $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ . Isso pode ter origem na formação de hidreto de irídio através da complexação do hidrogênio carbinólico ao irídio em **F**, formando o intermediário **G** que perde o  $[\text{Ir}(\text{I})]-\text{H}$ , originando a cetona ( $\pm$ )-**344**, de acordo com relato da literatura.<sup>207b</sup>

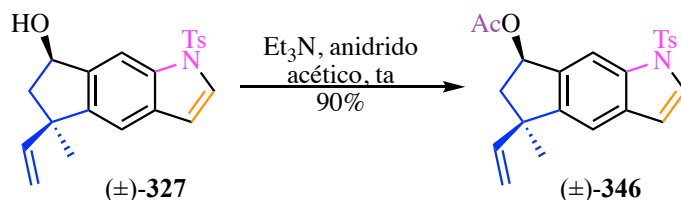


Esquema 66. Mecanismo proposto para a ciclização [3+2] catalisada por irídio (I).

Através de seis etapas foi possível a obtenção do triciclo linear ( $\pm$ )-**327**, em 85% de rendimento global. A otimização da etapa-chave de ciclização com a geração *in situ* do ácido borônico catalisada por  $[\text{Ir}(\text{Cl})\text{COD}]_2$  discutida nesta seção representou, de modo geral, dois pontos positivos na rota sintética: a possibilidade de aumento no rendimento global e a diminuição de uma etapa sintética na rota.

### 2.2.2.7 Resolução Enzimática do Álcool ( $\pm$ )-**327**

Tendo em vista que a rota original discutida no capítulo 1 previa uma etapa de resolução enzimática, decidimos investigar se a mesma poderia ser aplicada na resolução do álcool ( $\pm$ )-**327**. Para tal, o primeiro passo foi sintetizar um padrão racêmico de ( $\pm$ )-**346**, através da acetilação do álcool ( $\pm$ )-**327**, empregando-se anidrido acético, na presença de trietilamina à temperatura ambiente (esquema 67).



Esquema 67. Reação de acetilação do álcool ( $\pm$ )-**327**.

A reação de acetilação foi confirmada através de análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  no qual observou-se deslocamento do hidrogênio carbinólico  $\text{H}_a$  para campo mais baixo (multiplete a 6,12 ppm) (figura 46). Observou-se pequena desblindagem dos hidrogênios diastereotópicos e dos vinílicos, os quais foram deslocados de 5,04 para 5,08 ppm, além do aparecimento do sinal característico do grupo acetila em 2,13 ppm com integração para três

hidrogênios. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observou-se o sinal da carbonila em 166,4 ppm e a presença de três metilas na região alifática. Todos os demais sinais referentes aos hidrogênios esperados para o acetato ( $\pm$ )-**346** foram observados.

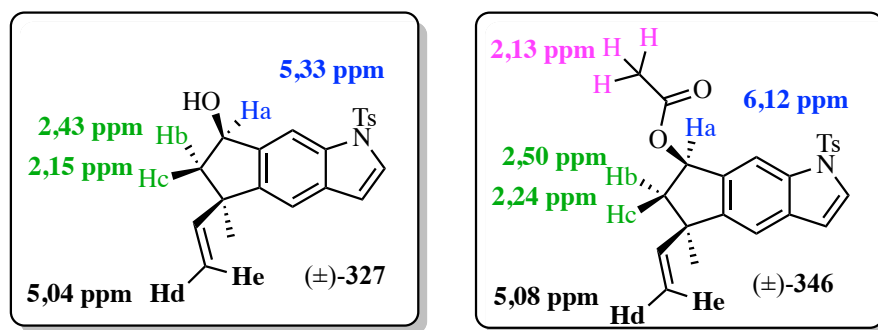


Figura 46. Deslocamentos químicos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do álcool ( $\pm$ )-**327** e do acetato ( $\pm$ )-**346**.

Após otimizar as condições de análise da mistura de enantiômeros por HPLC, foi possível separar os enantiômeros com tempos de retenção a 7,54 e 8,63 minutos (figura 47). Empregou-se como fase estacionária uma coluna Chiralpak® IA com fase móvel *i*-PrOH/hexano (10:90, v/v), em modo isocrático, com fluxo de 1,0 mL/min.

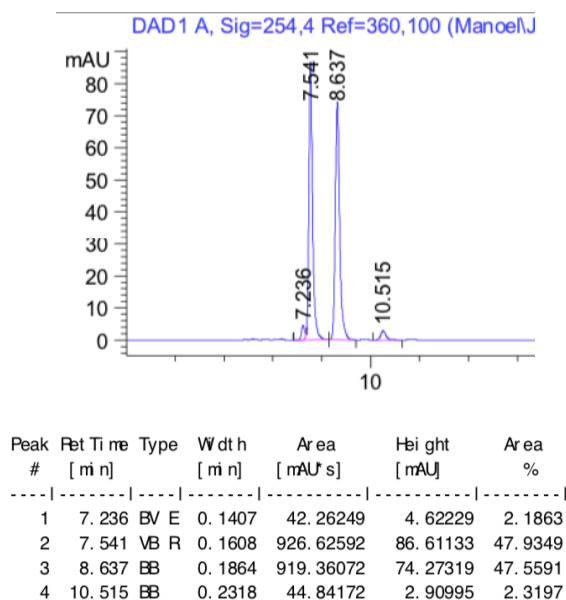


Figura 47. Cromatograma de HPLC analítico do acetato ( $\pm$ )-**346**. Coluna Chiralpak® IA, com fase móvel *i*-PrOH/hexano (10:90, v/v), em modo isocrático, com fluxo de 1,0 mL/min, detecção UV a 254 nm.

Com o padrão de HPLC do indol acetilado ( $\pm$ )-**346** em mãos, foi possível investigar a etapa de resolução enzimática para obter o triciclo linear ( $\pm$ )-**327** enantiomericamente puro. Decidiu-se empregar a resolução enzimática utilizando CALB (lipase B da *Candida antarctica*; CALB-Novozym<sup>®</sup> 435), descrita por Ferraz e colaboradores<sup>208a</sup>, conhecida por ser altamente seletiva para reações de hidrólise de acetatos e transesterificação de álcoois secundários, particularmente para a acetilação de álcoois benzílicos.

Inicialmente, testou-se algumas condições para definir o melhor sistema de solventes, dentre os diversos relatados na literatura empregados com CALB<sup>209,210</sup> (esquema 68, tabela 8). Na resolução do álcool ( $\pm$ )-**327**, quando empregamos tolueno como solvente, 1,2 equivalentes de CALB e 4,0 equivalentes de acetato de vinila a uma temperatura de 64 °C, observou-se uma conversão de 25% e um excesso enantiomérico (*e.e.*) >99% para o acetato formado (tabela 8, entrada 1, esquema 68). O melhor resultado foi obtido quando se utilizou tolueno/MTBE (8:2, v/v), que aumentou a solubilidade do substrato em relação ao uso do tolueno puro, elevando a conversão de 37,5% para 47,5% (entradas 2 e 3, tabela 8). Um ajuste fino na quantidade de CALB para 2 equivalentes em massa, relativos à massa do substrato, levou a um aumento da conversão para 40% em 17 horas (entrada 4, tabela 8). Com 34 horas observou-se 50% de conversão, o máximo possível para reações de resolução enzimática, sendo esta a condição adotada (entrada 5, tabela 8).

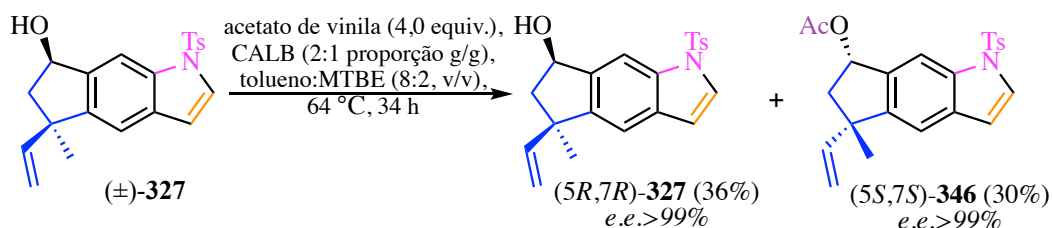
---

<sup>208</sup> (a) Ferraz, H. M. C.; Bianco, G. G.; Teixeira, C. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. Enzymatic Resolution of  $\alpha$ -Tetralols by CALB-Catalyzed Acetylation. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (9), 1070–1076. (b) Para mecanismo de transesterificação catalisado por CALB ver: Park, A.; Kim, S.; Park, J.; Joe, S.; Min, B.; Oh, J.; Song, J.; Park, S.-Y.; Park, S.; Lee, H. Structural and Experimental Evidence for the Enantiomeric Recognition Toward a Bulky *sec*-Alcohol by *Candida antarctica* Lipase B. *ACS Catal.* **2016**, *6* (11), 7458–7465.

<sup>209</sup> Ribeiro, S. S.; Raminelli, C.; Porto, A. L. M. Enzymatic Resolution by CALB of Organofluorine Compounds under Conventional Condition and Microwave Irradiation. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *154*, 53–59.

<sup>210</sup> Bandeira, P. T.; Thomas, J. C.; De Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Lipase-Mediated Kinetic Resolution: An Introductory Approach to Practical Biocatalysis. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94* (6), 800–805.



Esquema 68. Resolução enzimática do álcool ( $\pm$ )-327.Tabela 8. Otimização da resolução enzimática do álcool ( $\pm$ )-327.

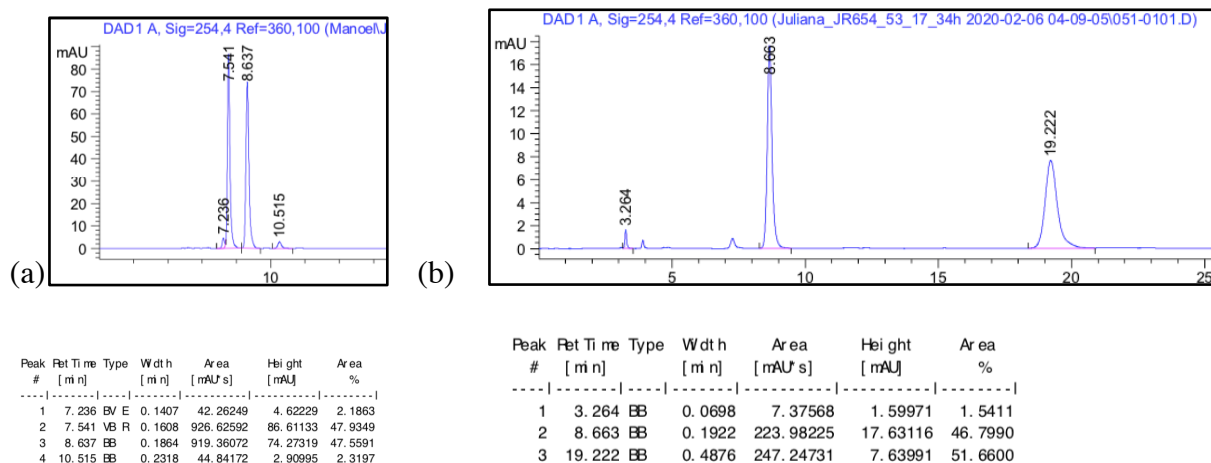
Entrada <sup>a</sup>	Solvente	CALB (equiv)	Tempo (h)	Conversão (%)	<i>e.e.</i> de ( <i>S,S</i> )-346 (%)
1	Tolueno	1,2	17	25	>99
2	Tolueno:MTBE (4:1)	1,2	17	37,5	>99
3	Tolueno:MTBE (4:1)	1,2	34	47,5	>99
4	Tolueno:MTBE (4:1)	2,0	17	40	>99
5	Tolueno:MTBE (4:1)	2,0	34	50	>99
6	Tolueno:MTBE (4:1)	2,0	34	50 (30/36) <sup>b</sup>	>99

<sup>a</sup>todos os testes foram realizados a 64 °C, <sup>b</sup>rendimentos isolados para (*S,S*)-346/(*R,R*)-327.

Após otimização das condições reacionais, foi possível obter o acetato enantiomericamente puro (*5S,7S*)-346, em 30% de rendimento e o álcool enantiomericamente puro (*5R,7R*)-327, em 36% de rendimento, com excesso enantiomérico >99%, em escala de miligramas (esquema 68). É interessante mencionar que o mecanismo da reação de acetilação (ou transesterificação) do 1-feniletanol catalisada por CALB é discutido no trabalho de Lee e colaboradores<sup>208b</sup> e envolve a formação de um intermediário tetraédrico no sítio ativo da CALB. Primeiro ocorre a acilação do aminoácido serina pelo acetato de vinila com liberação de acetaldeído, em seguida o álcool secundário (ou benzílico) é desprotonado pela histidina e na

sequência o oxigênio desprotonado ataca a carbonila do grupo acila do aminoácido, resultando no produto acetilado.

A determinação do excesso enantiomérico foi realizada através de experimentos de HPLC comparativos com as análises da mistura racêmica ( $\pm$ )-**346** que, nas condições otimizadas de análise, apresentou dois sinais com tempos de retenção a 7,54 e 8,64 minutos (figura 48a). No experimento de HPLC da reação de resolução enzimática foi possível observar a presença de apenas um enantiômero acetilado (sinal a 8,66 minutos) com *e.e.* >99%, além do aparecimento de um outro sinal em 19,22 minutos, correspondente ao álcool enantiomérico daquele acetilado (figura 48b).



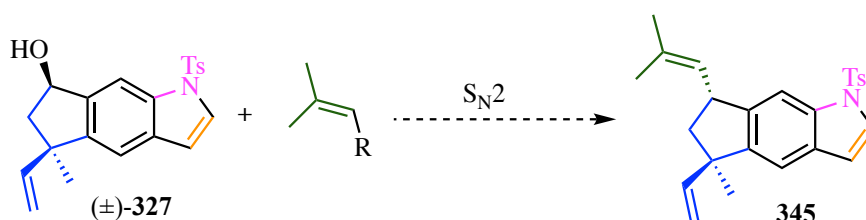
**Figura 48.** (a) Cromatograma HPLC do acetato ( $\pm$ )-**346**. (b) Cromatograma HPLC do acetato (*S,S*)-**346** (8,66 min) após resolução enzimática e do álcool restante (*R,R*)-**327** (19,22 min). Coluna Chiralpak® IA (4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m, 10:90 v/v, *i*-PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo de 1,0 mL/min, detecção UV a 254 nm).

Na seção 2.2.2.15 serão discutidas as evidências experimentais a respeito da configuração absoluta do álcool obtido na etapa de resolução enzimática, pois essa determinação foi realizada no final da síntese total, com o (+)-raputindol A (**35**) em mãos. Em

função desses resultados, demos prosseguimento à rota sintética com o álcool isolado da resolução enzimática ao qual foi atribuída a configuração  $(5R,7R)$ -**327** uma vez que este levou, ao final deste trabalho, à síntese da forma natural do (+)-raputindol A (**35**). A discussão sobre a configuração relativa do álcool **327** será apresentada na seção 2.2.2.10 e, para a configuração absoluta, a discussão será abordada na seção 2.2.2.15.

### 2.2.2.8 Instalação do Grupo Isobutenila no Triciclo $(5R,7R)$ -**327**

Para a instalação do grupo isobutenila na posição C-7 do triciclo linear  $(5R,7R)$ -**327**, planejou-se o emprego de uma reação que permitisse a inversão da configuração a fim de se obter a configuração requerida pelo produto natural. Uma reação  $S_N2$  entre um nucleófilo dimetilvinílico e o álcool benzílico  $(5R,7R)$ -**327**, envolvendo uma inversão de Walden para gerar o estereoisômero de configuração  $(5R,7R)$ -**327** foi inicialmente considerada (esquema 69).

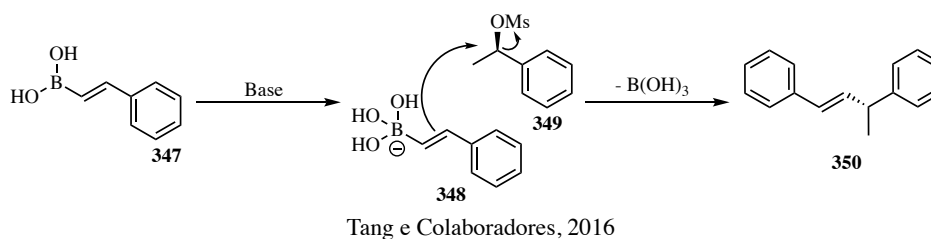


Esquema 69. Proposta de reação  $S_N2$  para acesso a  $(\pm)$ -**345**.

Uma alternativa a uma reação  $S_N2$  seria um acoplamento cruzado  $Csp^2$ - $Csp^3$  empregando reagentes de lítio ou de Grignard, que envolveria um haleto orgânico derivado do álcool  $(5R,7R)$ -**327**, denominada de reação de Kumada-Corriu. Tang e colaboradores<sup>211</sup>

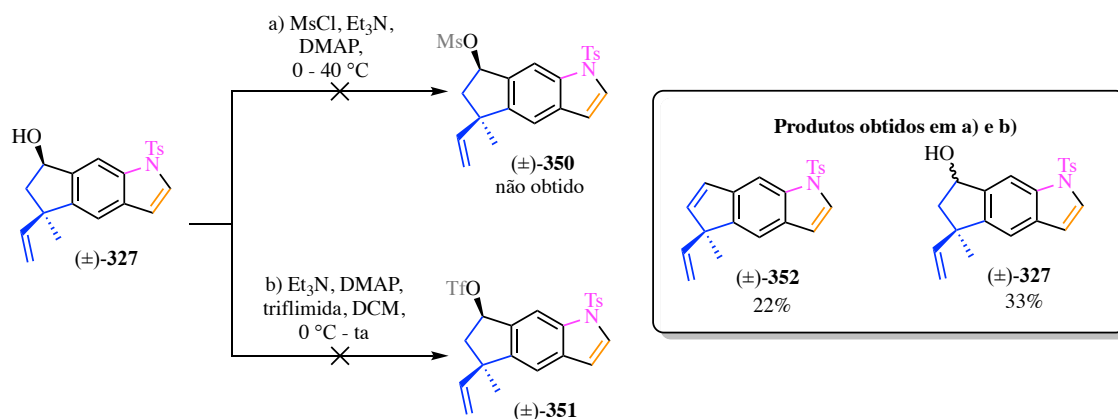
<sup>211</sup> Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. Transition-Metal-Free Stereospecific Cross-Coupling with Alkenylboronic Acids as Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (34), 10774–10777.

descreveram um acoplamento cruzado  $Csp^2-Csp^3$  estereoespecífico, livre de metais de transição, envolvendo brometos de alquila ou mesilatos secundários e ácidos alquenilborônicos como nucleófilos. O mecanismo proposto no esquema 70 justifica o caráter nucleofílico do ácido borônico **347** pela formação inicial do ânion boronato **348**, decorrente das condições básicas<sup>211</sup>, devido ao efeito da hiperconjugação da ligação carbono-boro com o sistema  $\pi$  da dupla ligação que a torna mais nucleofílica. A partir daí, propõe-se um ataque do nucleófilo ao mesilato **349**, que pode também estar na forma de um haleto, por um mecanismo do tipo  $S_N2$  com perda de ácido bórico  $B(OH)_3$  e formação do produto **350** com configuração invertida, como ilustrado no esquema abaixo para o mesilato derivado do 1-fenil etanol (esquema 70).



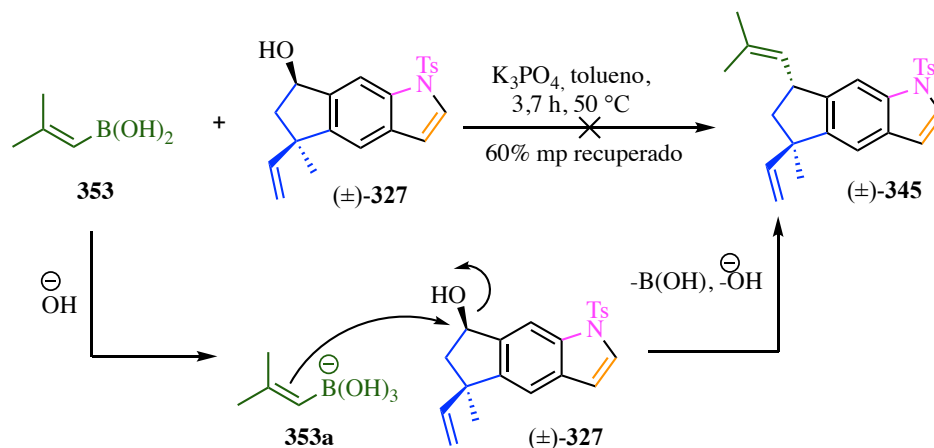
Esquema 70. Mecanismo  $S_N2$  para a reação do ácido borônico **347** com o mesilato **349**.

Como primeira alternativa para instalar o grupo isobutenila em C-7, decidiu-se explorar as condições reacionais de Tang e colaboradores para o álcool benzílico ( $\pm$ )-**327**. Inicialmente algumas tentativas de mesilação para obter o mesilato ( $\pm$ )-**350** levaram ao produto de  $\beta$  eliminação ( $\pm$ )-**352**, e ao produto de isomerização ( $\pm$ )-**327**, mesmo quando realizadas em temperaturas entre 0 e 40 °C (esquema 71). Optou-se então por preparar o triflato ( $\pm$ )-**351**, empregando-se DMAP e triflimida, à 0 °C em diclorometano, mas observou-se apenas a formação do produto de eliminação ( $\pm$ )-**352**.



Esquema 71. Tentativas de mesilação e tosilacão do álcool benzílico (±)-327. Rendimentos para 352 e 327 calculados por espectro de RMN de <sup>1</sup>H para a condição (a).

Dada a facilidade de eliminação apresentada pelo álcool benzílico (±)-327 e mesmo não tendo encontrado precedentes na literatura que sustentem essa possibilidade, decidimos testar o acoplamento direto no álcool benzílico (±)-327 com o ácido isobutenil borônico 353, devido à facilidade de formar um carbocátion a partir de 327, nas condições descritas no trabalho de Tang e colaboradores<sup>211</sup> (esquema 72). A reação do álcool (±)-327 com o ácido isobutenil borônico, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base, em tolueno, foi acompanhada por CCD apresentando várias manchas, além de um produto mais apolar que o álcool de partida que apresentou padrão isotópico para o átomo de boro no espectro de HRMS, mas cuja estrutura não pode ser confirmada. Nesse experimento, o material de partida foi recuperado em 60% de rendimento.

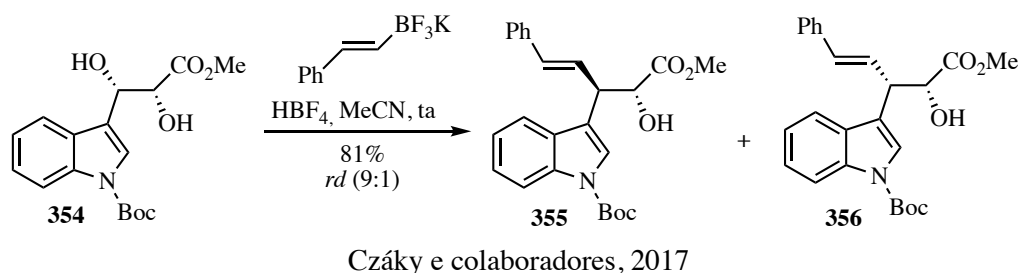


Esquema 72. Tentativa de acoplamento direto entre o ácido isobutenil borônico (353) e o álcool benzílico (±)-327.

Uma outra estratégia que permitiria a obtenção do produto de vinilação com inversão da configuração seria o emprego de sais de trifluoroborato para acoplamento direto com álcoois, baseado no trabalho que realiza o acoplamento direto  $C_{sp^2}$ - $C_{sp^3}$  entre um sal trifluoroborato de potássio e dióis quirais indólicos, descrito por Csáky e colaboradores<sup>212</sup> (esquema 73). Quando o substrato empregado é um ácido borônico na presença de TFAA, ocorre a formação do mono- ou diacilboronato que pode coordenar-se ao diol formando a espécie de borato ativa. Um ataque tipo  $S_N1$ , assistido pelo substituinte arila rico em elétrons, pode levar ao produto **356** de acoplamento  $C_{sp^2}$ - $C_{sp^3}$  com retenção da configuração no carbono benzílico.

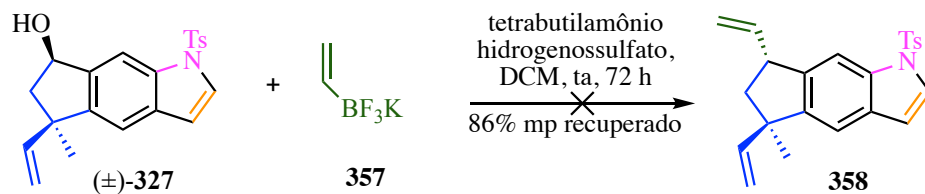
Por outro lado, empregando-se como reagente o trifluoroborato na presença de  $HBF_4$  e  $Bu_4NHSO_4$  pode ocorrer a formação de um carbocátion como intermediário. A presença do trifluoroborato de potássio permite a adição direta pela face *Re* menos impedida, o que pode explicar o fato do produto com inversão de configuração no carbono benzílico ter sido formado majoritariamente (esquema 73).

<sup>212</sup> Ortega, V.; Del Castillo, E.; G. Csáky, A. Transition-Metal-Free Stereocomplementary Cross-Coupling of Diols with Boronic Acids as Nucleophiles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (22), 6236–6239.



Esquema 73. Acoplamento de diol quiral com trifluoroborato de potássio funcionalizado.<sup>212</sup>

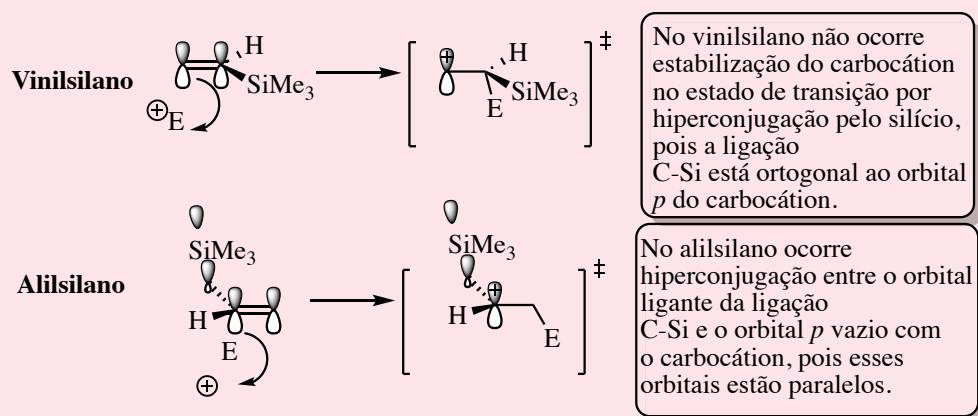
Devido à disponibilidade em laboratório do viniltrifluoroborato de potássio, decidimos testar essas condições para o álcool benzílico ( $\pm$ )-**327**, recuperando-se apenas material de partida (esquema 74).<sup>212</sup>



Diante de algumas tentativas frustradas de inserção da cadeia isobutenila ou vinila utilizando-se reagentes do tipo vinil boronatos, associada à necessidade de empregar o álcool não-funcionalizado como grupo de saída para evitar problemas associados à etapa de sua derivatização, decidimos empregar organossilanos para instalar o fragmento isobutenílico. O cátion dimetilvinilsilila possui uma baixa nucleofilicidade devido à instabilidade da carga positiva formada nas reações com eletrófilos, pois o silano não estabiliza a carga formada em

$\beta$ . Deste modo, elegemos o cátion trimetilalilsilila para os testes iniciais devido à capacidade do silício de estabilização do carbocátion que é formado em  $\beta$ . Essa estabilização é decorrente da interação hiperconjugativa entre o orbital  $\sigma$  ligante carbono-silício e o orbital  $p$  vazio do carbocátion formado (esquema 75). A reatividade do trimetilalilsilano é análoga ao metaliltrimetilsilano.

### Reatividade de alilsilanos comparados aos vinilsilanos

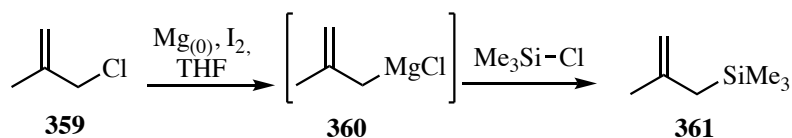


Esquema 75. Comparação entre a reatividade de alilsilanos e vinilsilanos.

Sendo assim, decidiu-se utilizar o metaliltrimetilsilano (**361**) que garante a reatividade desejada e a possibilidade de isomerização da dupla ligação para obtenção da cadeia lateral isobutenila. A preparação do metaliltrimetilsilano a partir do cloreto de metalila, em uma reação



do tipo Barbier-Grignard empregando-se magnésio e cloreto de trimetilsilila<sup>213</sup>, foi realizada de acordo com a literatura (esquema 76).<sup>214,215,216,217,218,219</sup> A respeito do mecanismo da reação pode-se consultar as seguintes referências e na caixa de texto a seguir podem ser visto alguns detalhes.<sup>220,221,222</sup>



Esquema 76. Preparação do metaliltrimetilsilano 361.

<sup>213</sup> Huang, X.; Craita, C.; Awad, L.; Vogel, P. Silyl Methallylsulfonates: Efficient and Powerful Agents for the Chemoselective Silylation of Alcohols, Polyols, Phenols and Carboxylic Acids. *Chem. Commun.* **2005**, 10, 1297–1299.

<sup>214</sup> A. Carr, S.; P. Weber, W. Titanium Tetrachloride Promoted Reactions of Allylic Trimethylsilanes and Oxetane. *J. Org. Chem.* **2002**, 50 (15), 2782–2785.

<sup>215</sup> Li, L.-H.; Wang, D.; Chan, T. H. Regioselective Alkylation of 1-Silyl-2-Methylallyl Carbanions. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (25), 2879–2882.

<sup>216</sup> Marković, D.; Tchawou, W. A.; Novosjolova, I.; Laclef, S.; Stepanovs, D.; Turks, M.; Vogel, P. Synthesis and Applications of Silyl 2-Methylprop-2-Ene-1-Sulfonates in Preparative Silylation and GC-Derivatization Reactions of Polyols and Carbohydrates. *Chem. – A Eur. J.* **2016**, 22 (12), 4196–4205.

<sup>217</sup> Barbier, P. C. R. *Acad. Sci.* **1899**, 128, 110.

<sup>218</sup> Blomberg, C.; Hartog, F. A. The Barbier Reaction - A One-Step Alternative for Syntheses via Organomagnesium Compounds. *Synthesis* **1977**, 1, 18–30.

<sup>219</sup> Russo, D. A. ChemInform Abstract: The Barbier Reaction. *ChemInform* **1996**, 64, 405-439.

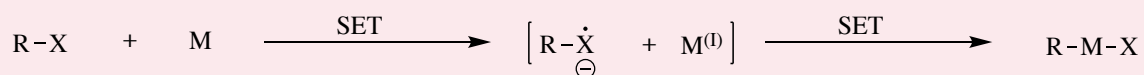
<sup>220</sup> Moyano, A.; Perica's, M. A.; Riera, A.; Luche, J.-L. A Theoretical Study of the Barbier Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (52), 7619–7622.

<sup>221</sup> Ashby, E. C. A Detailed Description of the Mechanism of Reaction of Grignard Reagents with Ketones. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52 (3), 545–569.

<sup>222</sup> Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. The Grignard Reaction-Unraveling a Chemical Puzzle. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (6), 2984–2994.

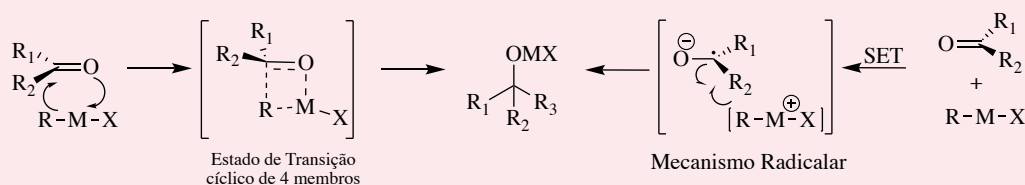
### Reação do tipo Barbier-Grignard

A preparação *in situ* de um organometálico de magnésio para posterior reação com o composto carbonílico presente no sistema reacional foi descrita pela primeira vez por Barbier. Seu aluno, V. Grignard, desenvolveu estudos que contribuíram para a consolidação da reação de Grignard como um dos métodos mais gerais para a obtenção de álcoois a partir de compostos carbonílicos, rendendo-lhe o prêmio Nobel de Química, em 1912. A reação consiste no emprego de um haleto de alquila que reage com magnésio metálico, geralmente em solventes etéreos, fornecendo a espécie organometálica que, por sua vez, reage com aldeídos e cetonas gerando álcoois secundários ou terciários, respectivamente, após tratamento hidrolítico. A proposta mecanística para a formação do organometálico envolve processos nos quais ocorre a transferência de um único elétron (SET) na superfície do metal para o haleto de alquila (esquema 77).



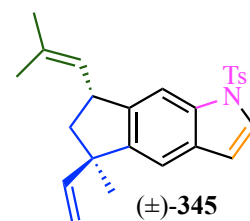
Esquema 77. Proposta mecanística para a formação de reagente organometálico.

O mecanismo de adição do reagente de Grignard a compostos carbonílicos ainda não é totalmente compreendido, mas estima-se que pode ocorrer através de um processo concertado com um estado de transição cíclico ou via um mecanismo radicalar, originando um alcóxido que, após *work up* ácido, forma o álcool correspondente (esquema 78). Estudos teóricos revelam que o mecanismo mais provável é dependente da natureza do substrato, da ligação Mg-C e do solvente. A semelhança das energias de ativação reacional para diversos estados de transição estudados demonstrou que pode haver a coexistência de várias espécies reativas que não se diferenciam energeticamente o suficiente para priorizar um mecanismo em detrimento de outro. Deste modo, a reação de Grignard não deve ter seu mecanismo descrito como um processo individual, pois pode operar por múltiplos mecanismos simultaneamente.



Esquema 78. Mecanismo de adição de reagentes de Grignard a compostos carbonílicos.

A reação de metalilação no carbocátion benzílico formado a partir do triciclo linear ( $\pm$ )-**327**, em presença de um ácido de Lewis, para inserir o grupo isobutenila e obter a parte norte **345**, exigiu uma busca das melhores condições reacionais. Pode-se traçar um paralelo entre esta



transformação com a alilação de Retz, na qual haletos, álcoois terciários ou acetatos ativados por ácido de Lewis participam de reação de substituição na presença de nucleófilos.<sup>223</sup> Esta transformação ocorre com a participação da espécie  $\text{Me}_2\text{TiCl}_2$  na qual o titânio atua como o ácido de Lewis e as duas metilas atuam formando o produto dimetilado.<sup>224</sup> Esse método é bem aplicado em sínteses totais como a do cupareno, um terpeno contendo dois carbonos quaternários vizinhos.<sup>225,226</sup> A principal semelhança da alilação de Retz com a reação desejada para a inserção do grupo metalila na parte norte do raputindol A (**35**) consiste na geração de um carbocátion, na presença de um ácido de Lewis, a partir de um álcool.

A quantidade limitada do intermediário sintético **327** exigiu uma escolha criteriosa dentre as várias possibilidades de condições reacionais descritas a serem testadas para a etapa de metalilação, situação bem conhecida pelos autores de sínteses totais. Há precedentes na literatura para o acoplamento cruzado de alquenos com álcoois catalisado por ácidos de Bronsted e Lewis, como por exemplo  $\text{Fe(III)}$ .<sup>227</sup> Os ácidos de Lewis catalisam reações de alquilação de compostos carbonílicos e diversos exemplos são detalhados em estudo de

<sup>223</sup> Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favalaro Jr, F. G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Segunda Edição, Wiley, **2005**.

<sup>224</sup> Retz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. Direct Geminal Dimethylation of Ketones Using Dimethyltitanium Dichloride. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 5, 237–239.

<sup>225</sup> Bird, C. W.; Yeong, Y. C.; Hudec, J. A New Approach to the Synthesis of ( $\pm$ )-Cuparene. *Synthesis* **1974**, 1, 27–28.

<sup>226</sup> Favalaro, F. G.; Goudreau, C. A.; Mundy, B. P.; Poon, T.; Slobodzian, S. V.; Jensen, B. L. Natural Products via Retz Chemistry Synthesis of ( $\pm$ )-Cuparene. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (12), 1847–1855.

<sup>227</sup> Liu, Z. Q.; Zhang, Y.; Zhao, L.; Li, Z.; Wang, J.; Li, H.; Wu, L. M. Iron-Catalyzed Stereospecific Olefin Synthesis by Direct Coupling of Alcohols and Alkenes with Alcohols. *Org. Lett.* **2011**, 13 (9), 2208–2211.

revisão.<sup>228</sup> Além disso, é relatada a alilação de álcoois benzílicos empregando-se aliltrimetilsilano sob catálise por ácido de Lewis, Fe(III)<sup>229</sup>, o que nos motivou a seguir com essa proposta. Também é relatado que a utilização de cloreto de zinco permitiu o acoplamento de éteres de aliltrimetilsilila com aliltrimetilsilanos.<sup>230</sup> Há precedentes para o uso de tetracloreto de titânio no acoplamento de éteres alílicos com trimetilsilanos de modo regioseletivo, além disso, a substituição em ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando alilsilanos como nucleófilos foi relatada.<sup>231,232</sup>

Outros ácidos de Lewis relatados na literatura foram o tricloreto de índio e o tribrometo de bismuto, utilizados para acoplamento de álcoois como benzidrol **363** com vinilsilanos. No escopo reacional do trabalho de Baba e colaboradores<sup>233</sup> empregou-se dimetilvinilsilano (**364**) na presença de benzidrol (**363**), sendo obtido uma mistura dos isômeros de posição **365** e **366**, fato que foi uma das razões que nos desmotivou a empregar o dimetilvinilsilano (esquema 79).<sup>233</sup> O mecanismo proposto envolve a formação de um carbocátion como intermediário de reação, apoiada pela observação da formação de uma mistura racêmica quando álcoois quirais foram empregados.

---

<sup>228</sup> Reetz, M. T. Lewis Acid Induced  $\alpha$ -Alkylation of Carbonyl Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1982**, 21 (2), 96–108.

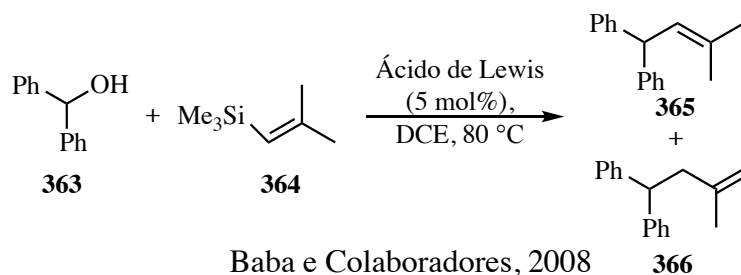
<sup>229</sup> Han, J.; Cui, Z.; Wang, J.; Liu, Z. Efficient and Mild Iron-Catalyzed Direct Allylation of Benzyl Alcohols and Benzyl Halides with Allyltrimethylsilane. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (14), 2042–2046.

<sup>230</sup> Yokozawa, T.; Furuhashi, K.; Natsume, H. Lewis Acid-Catalyzed Coupling Reactions of Allyl Trimethylsilyl Ethers with Allysilanes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (29), 5243–5246.

<sup>231</sup> Morizawa, Y.; Kanemoto, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. Regioselective Coupling of Allylic Ethers with Ethyl 2-Trimethylsilyl-3-Butenoate. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (29), 2953–2954.

<sup>232</sup> Albaugh-Robertson, P.; Katzenellenbogen, J. A. Silicon-Directed Selective Gamma Substitution of an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ester. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (7), 723–726.

<sup>233</sup> Nishimoto, Y.; Kajioaka, M.; Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. Direct Coupling of Alcohols with Alkenylsilanes Catalyzed by Indium Trichloride or Bismuth Tribromide. *Chem. Commun.* **2008**, 47, 6396–6398.



Esquema 79. Acoplamento entre benzidrol e dimetilvinilsilano.

Para a avaliação de alguns ácidos de Lewis realizou-se a reação modelo de alilação do álcool *(R,R)*-**327** empregando-se aliltrimetilsilano (**367**) como nucleófilo, devido à disponibilidade em nosso laboratório (esquema 80). De acordo com a tabela 9, na entrada 1 empregando-se  $\text{InCl}_3$  e dicloroetano, à temperatura ambiente, foi obtido o produto de alilação **368** em 52% de rendimento, com uma razão diastereoisomérica de 1:4. Na entrada 2, empregou-se o  $\text{FeCl}_3$  como ácido de Lewis e observou-se a formação de uma mistura complexa. O uso de  $\text{BiBr}_3$  como ácido de Lewis permitiu a obtenção do melhor rendimento (66%) para o produto de alilação **368**, com uma razão diastereoisomérica de 1:3 (entrada 3, tabela 9).

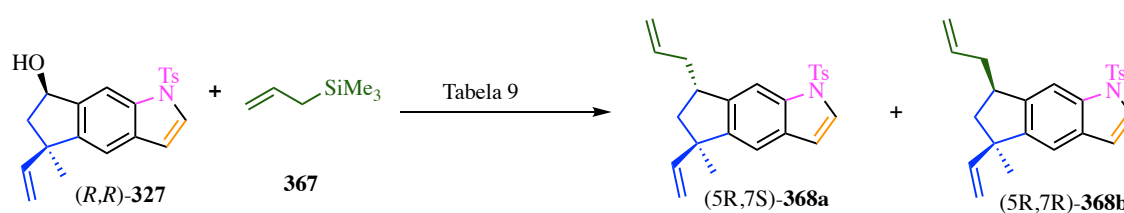
Esquema 80. Reação de alilação do álcool *(R,R)*-**327**.

Tabela 9. Testes de ácidos de Lewis para reação de alilação.

Entrada	Ácido de Lewis <sup>a,b</sup>	mol%	Tempo(h)	Rendimento de 368a + 368b(%)	Razão (368a:368b)
1	InCl <sub>3</sub>	20	27	52	1:4
2	FeCl <sub>3</sub>	10	1,5	Mistura complexa	-
3	BiBr <sub>3</sub>	10	1,5	66	1:3

<sup>a</sup>todos os testes foram conduzidos à temperatura ambiente; <sup>b</sup>solvente utilizado foi DCE.

A confirmação da obtenção do produto de alilação **368** foi possível pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H da mistura dos diastereoisômeros. O hidrogênio metínico Hn foi observado em 3,29 ppm para o isômero minoritário e em 3,40 ppm para o majoritário (figura 49). A presença do grupo alila foi confirmada pelo aparecimento dos hidrogênios vinílicos Hi e Hh em 5,11 ppm e Hm em 5,90 ppm. Os dois multipletos em 2,74 e 1,85 ppm foram atribuídos aos dois hidrogênios metilênicos Ha e Hb. Os demais hidrogênios olefínicos presentes na molécula foram atribuídos aos sinais em 6,02 e 5,11 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observa-se a presença dos seis carbonos esperados na região de alifáticos. Vale salientar que o fato de haver uma mistura de diastereoisômeros nos experimentos de RMN dificultou a atribuição de todos os sinais do espectro de carbono. A proposta de mecanismo envolvido na reação de alilação será discutida após a apresentação dos resultados relativos à obtenção do produto de metalilação **370**.

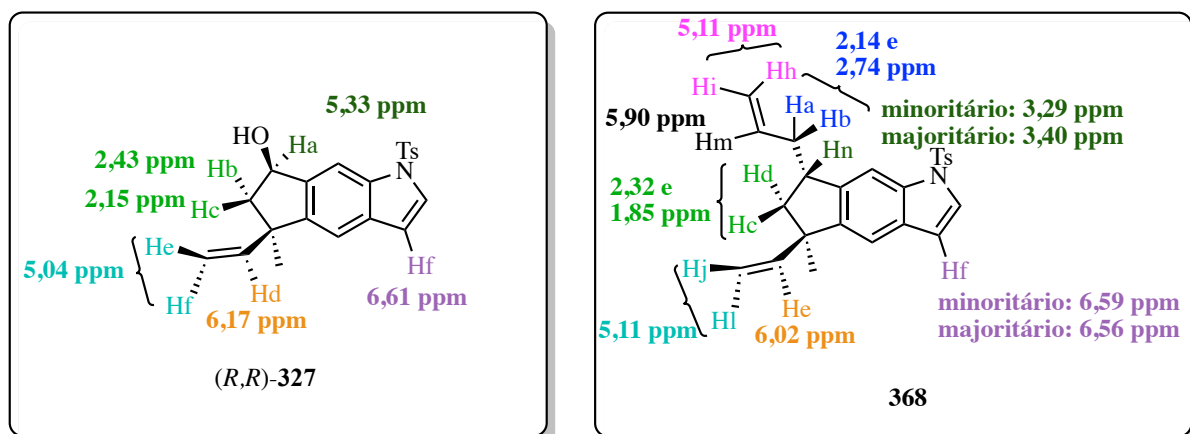
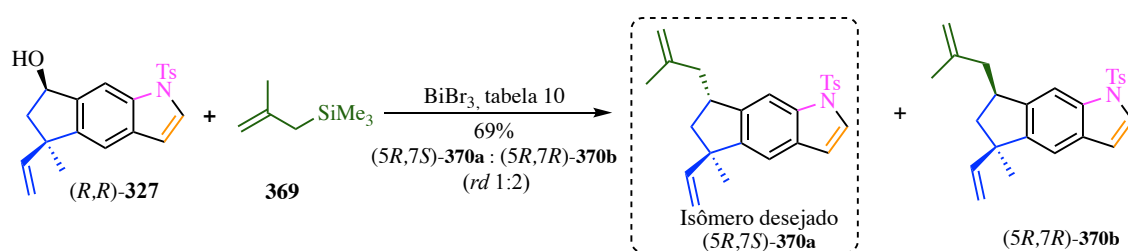


Figura 49. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do álcool  $(R,R)$ -327 e do produto de alilação 368 (mistura de diastereoisômeros).

Para dar prosseguimento à rota, decidiu-se utilizar metaliltrimetilsilano como nucleófilo, aplicando-se a melhor condição em termos de rendimento obtido para a molécula modelo **368** (esquema 81, tabela 9, entrada 3). Nas condições empregando-se 20 mol% de  $\text{BiBr}_3$ , dicloroetano como solvente à temperatura ambiente (entrada 1, tabela 10), o produto de metalilação foi obtido em 36% de rendimento como uma mistura de razão diastereoisomérica 1:2 de  $(5R,7S)$ -**370a** e  $(5R,7R)$ -**370b**.



Esquema 81. Reação de metalilação do álcool  $(R,R)$ -327.

Na entrada 2, realizou-se um teste à temperatura de  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  visando aumentar o rendimento, mas não houve consumo total do material de partida, sendo que o tempo reacional aumentou muito e o rendimento, nessas condições, foi de 30% (tabela 10). Realizou-se alguns testes para ajuste de tempo e escala de reação (entradas de 3 a 6, tabela 10). A melhor condição

encontrada foi realizando a reação durante 1 hora à temperatura ambiente, com 20 mol% de BiBr<sub>3</sub> e dicloroetano como solvente que apresentou rendimento de 69% (entrada 7, tabela 10). O produto obtido apresentou-se como uma mistura de razão diastereoisomérica 1:2 do produto desejado (*5R,7S*)-**370a** (minoritário), apresentando uma relação *trans* entre o grupo butenila e o grupo metalila, e o isômero indesejado (*5R,7R*)-**370b** (majoritário), apresentando uma relação *cis* entre o grupo butenila e o grupo metalila (esquema 81).

Tabela 10. Otimização das condições para a reação de metalilação do álcool (*R,R*)-**327a**.

Entrada <sup>a</sup>	BiBr <sub>3</sub> (mol%)	Temperatura (°C)	Tempo	Rendimento de <b>370a + 370b</b> (%)
1	20	ta	1 h	36
2	20	-30	22 h	30
3	20	ta	20 min	35
4	20	ta	15 min	68
5	20	ta	25 min	51
6 <sup>b</sup>	20	ta	25 min	63
7 <sup>b</sup>	20	ta	1 h	69

<sup>a</sup> todas as reações foram conduzidas empregando DCE como solvente; <sup>b</sup> aumento da escala de 0,02 mmol para 0,30 mmol.

A incorporação do grupo metalila em **370** foi confirmada por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, sendo possível observar que o hidrogênio metínico representado por Hn em 3,38 ppm está em campo mais alto quando comparado ao hidrogênio Ha correspondente no álcool (*R,R*)-**327** (figura 50). A confirmação da estereoquímica relativa dos diastereoisômeros foi realizada em estágios mais avançados da síntese e o isômero de interesse (*5R,7S*)-**370a**, produto minoritário na reação de metalilação, teve o sinal em 3,38 ppm atribuído ao hidrogênio metínico (figura 50). Os hidrogênios característicos do grupo metalila estão representados pela metila Hm em 1,87 ppm e os hidrogênios olefínicos Hi e Hh em 4,88 ppm, esses últimos integrando



para dois hidrogênios. Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos Ha e Hb da porção metalila são representados pelos multipletos, em 2,70 e 2,32 ppm. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura observa-se para o isômero majoritário a presença de sete carbonos na região de alifáticos, o que está de acordo com a estrutura esperada **370**. Vale salientar que o fato de haver uma mistura de diastereoisômeros nos experimentos de RMN dificultou a atribuição de todos os sinais de ambos os diastereoisômeros da mistura e, por isso, optou-se por atribuir principalmente os sinais majoritários e, como mencionado anteriormente, a confirmação da estereoquímica dos diastereoisômeros desta etapa somente pôde ser confirmada em estágios mais avançados da síntese (seção 2.2.2.13).

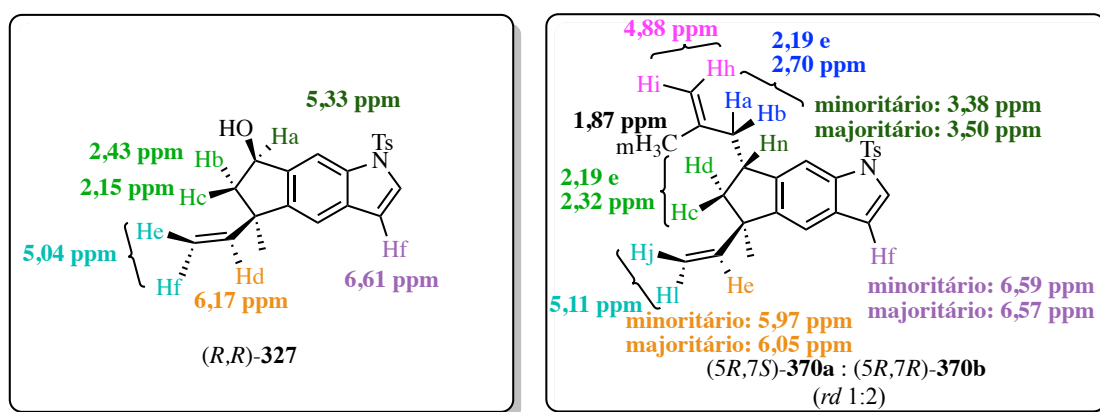


Figura 50. Deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do álcool  $(R,R)$ -**327** e do produto de metalilação **370** (mistura 1:2 de diastereoisômeros).

De acordo com precedente de Baba e colaboradores<sup>233</sup> e com a distribuição de produtos observada, pode-se considerar dois mecanismos para a reação de metalilação (esquema 82). Primeiro a coordenação do ácido de Lewis à hidroxila do álcool  $(R,R)$ -**327** promove a ativação da ligação O-C, podendo levar a uma reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  para gerar o produto  $(5R,7S)$ -**370a** de configuração relativa *trans*, considerando-se a relação entre o grupo butenila em C-5 e o grupo

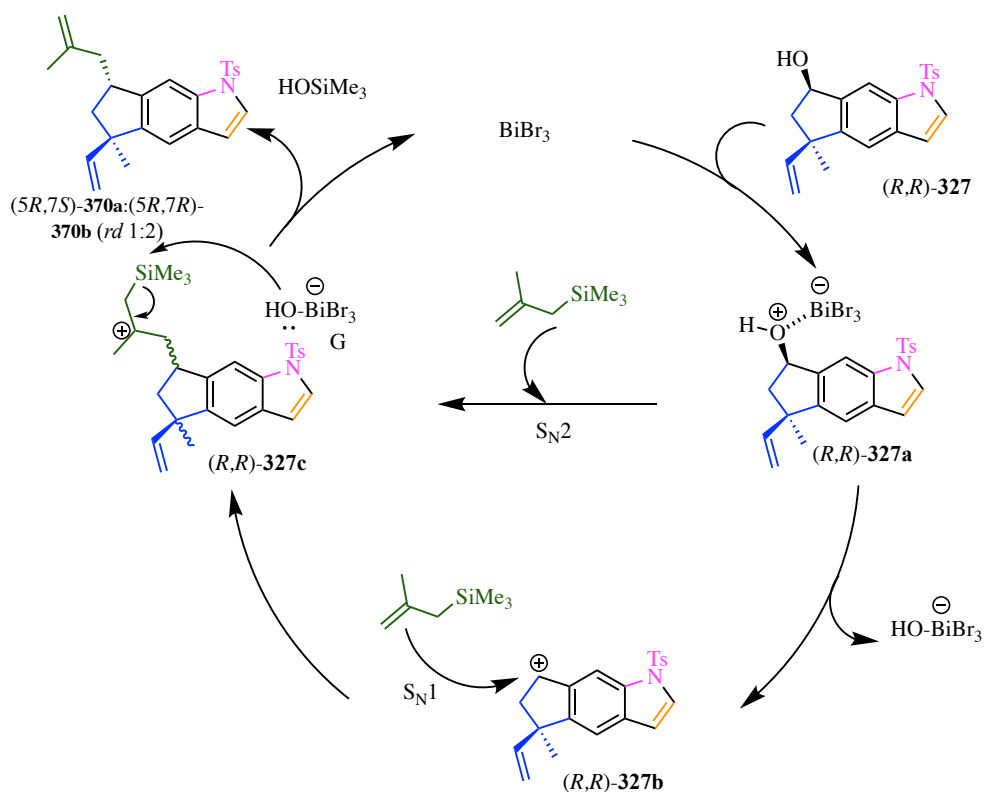
metalila em C-7. Entretanto, caso fosse esse o mecanismo operante, o produto de configuração relativa *trans* seria exclusivo.

A formação majoritária do produto (5*R*,7*R*)-**370b**, com uma relação *cis* entre o grupo butenila em C-5 e o grupo metalila em C-7, indica a intervenção de um mecanismo S<sub>N</sub>1 com formação de um carbocátion secundário e benzílico estabilizado **327b**, o que explicaria a formação de uma mistura de epímeros observada (esquema 82).

Considerando-se que provavelmente esse último foi o mecanismo operante, a formação majoritária do produto (5*R*,7*R*)-**370b** pode ser explicada pelo favorecimento do ataque pela mesma face em que está a vinila. Essa preferência é, de certa forma, surpreendente pois poderia haver uma estabilização do carbocátion formado pelo grupo vinila e um direcionamento da entrada do nucleófilo pela face oposta. No entanto, não foi esse o resultado estereoquímico observado e as razões para a formação preferencial do epímero (5*R*,7*R*)-**370b** permanecem, até este momento, desconhecidas. A dupla terminal observada no produto resulta do ataque nucleofílico da ligação PI gerando o cátion em β estabilizado pelo grupo trimetilsilila na espécie **327c** com liberação de trimetilsilanol e regeneração do brometo de bismuto que retorna ao ciclo<sup>233,234</sup>.

---

<sup>234</sup> Traylor, T. G.; Hanstein, W.; Berwin, H. J.; Clinton, N. A.; Brown, R. S. Vertical Stabilization of Cations by Neighboring σ Bonds. General Considerations. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (22), 5715–5725.



Esquema 82. Mecanismo proposto para a reação de metalilação.

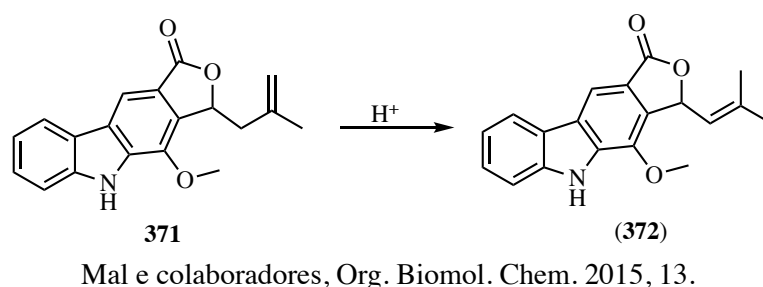
### 2.2.2.9 Isomerização do Grupo Metalila para Isobutenila

Adotamos como ponto de partida as condições experimentais descritas na literatura para a isomerização do grupo metalila para isobutenila em meio ácido.<sup>235,236</sup> A etapa de isomerização

<sup>235</sup> Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. Synthesis of Novel Antitumoural Analogues of Dysidiolide from Ent-Halimic Acid. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, *15* (17), 5719–5737.

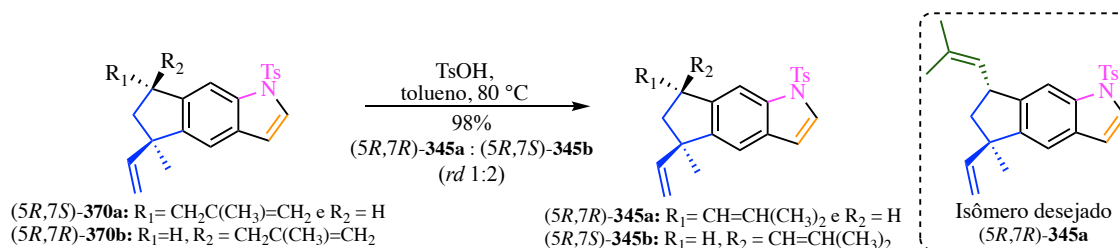
<sup>236</sup> Hayakawa, S.; Michiue, T.; Okamoto, M.; Hatakeyama, S.; Ohta, S. Syntheses of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Starting from Vinylic and Allylic Grignard Reagents via 2-Imidazolylmethanol Intermediates. *Heterocycles* **1988**, *27* (2), 457–473.

da dupla ligação *exo* em **371** ocorreu com sucesso na síntese total da mafaicheenamina E (**372**)<sup>237,238</sup> e essa condição foi adotada como modelo em nossos estudos (esquema 83).



Esquema 83. Isomerização da dupla ligação na síntese da mafaicheenamina E (**372**).

O tratamento da mistura 1:2 dos diastereoisômeros (*5R,7S*)-**370a** e (*5R,7R*)-**370b** com ácido *p*-toluenossulfônico, em tolueno a 80 °C, forneceu uma mistura 1:2 dos produtos contendo a dupla ligação *endo* (*5R,7R*)-**345a** e (*5R,7S*)-**345b** com rendimento >99% (esquema 84).



Esquema 84. Isomerização da dupla ligação *exo* do grupo metalila em **370** para isobutenila (dupla *endo*) **345**.

A isomerização foi confirmada por espectro de RMN de <sup>1</sup>H, sendo que as principais diferenças observadas foram o desaparecimento dos hidrogênios metilênicos Ha e Hb em 2,70

<sup>237</sup> Su, H. P.; Hee, K. Y.; Hyo, W. L. Metal-Mediated Diastereoselective Allylation Reaction of Chiral  $\alpha,\beta$ -Epoxy Aldehyde. Part 1. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27 (10), 1519–1520.

<sup>238</sup> Mal, D.; Roy, J. A Regioselective Facile Synthesis of Furo[3,4-*b*]Carbazolones: Application to the Total Synthesis of Mafaicheenammine E and Claulansine D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (22), 6344–6352.

e 2,19 ppm e a permanência de apenas dois hidrogênios metilênicos Hc e Hd em 2,16 e 1,86 ppm (figura 51). Os sinais na região de 5,15 e 4,88 ppm foram atribuídos aos hidrogênios olefínicos. O hidrogênio metínico em C-7 tornou-se menos blindado e passou de 3,38 ppm em **370** para 4,02 ppm em **345** devido ao efeito anisotrópico ocasionado pela presença de uma ligação  $\pi$  mais próxima.

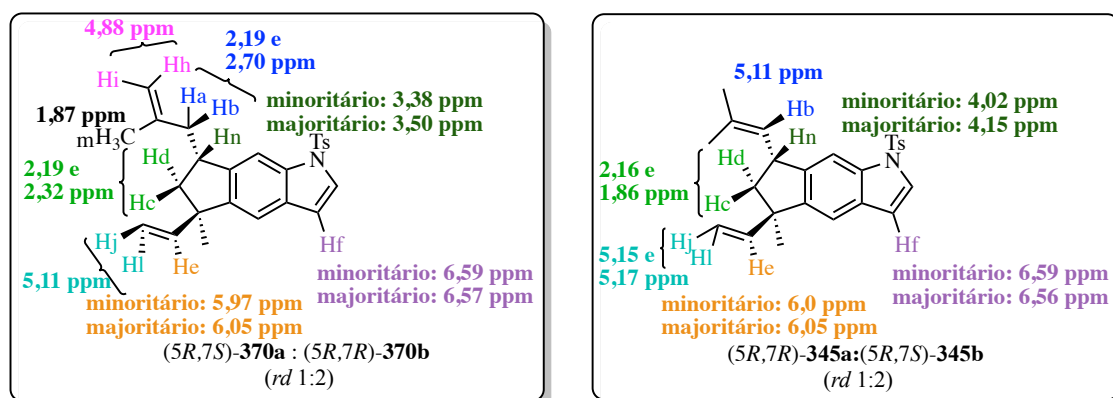


Figura 51. Comparativo dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os produtos **370** e **345**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da mistura de diastereoisômeros  $(5R,7R)$ -**345a** e  $(5R,7S)$ -**345b** foi possível identificar todos os carbonos da estrutura em todas as regiões esperadas, mas com certa dificuldade de atribuir todos os sinais da mistura. Através do DEPT135 confirmou-se a presença de dois sinais de fase negativa em 111,7 e 48,7 ppm, referentes aos dois carbonos metilênicos C-12 e C-6 (figura 52), sendo que para o material de partida  $(5R,7S)$ -**370a** e  $(5R,7R)$ -**370b** seriam esperados três sinais de fase negativa, reafirmando a obtenção do produto **345**.

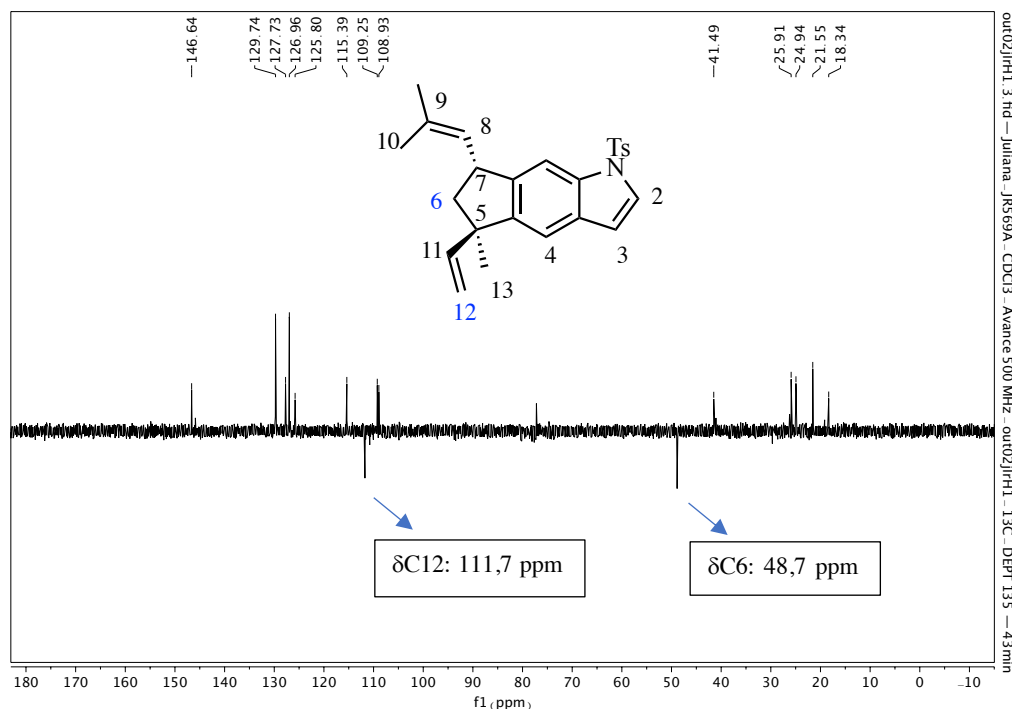
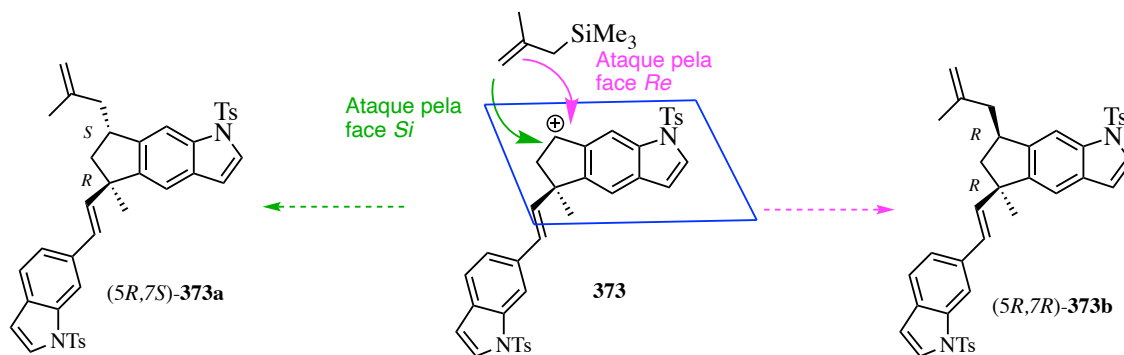


Figura 52. Espectro de DEPT135 do produto 345.

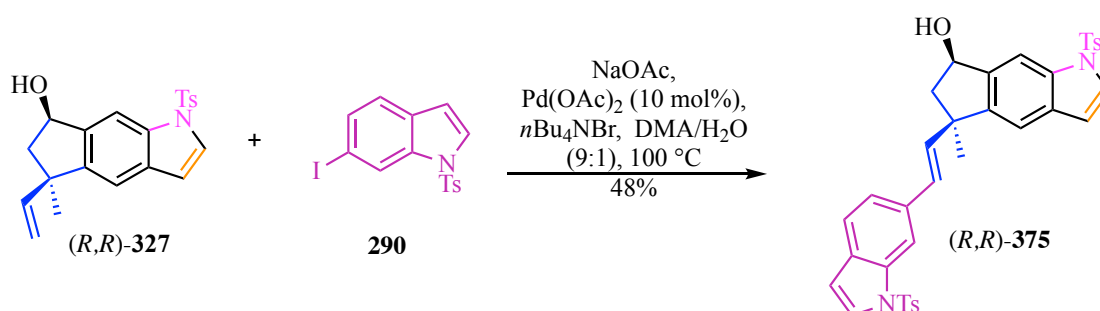
### 2.2.2.10 Tentativa de Aumentar a Diastereosseletividade da Reação de Metalilação em Favor do Isômero de Configuração (5*R*,7*S*)-370a

Com o objetivo de aumentar a razão em favor do isômero de configuração desejada (5*R*,7*S*)-**370a**, uma rota alternativa foi testada na qual a ordem das etapas de introdução do grupo metalila em C-7 e do acoplamento da parte sul foram invertidas, considerando-se que a presença do grupo indólico correspondente à parte sul ocasionaria um impedimento estérico e também um efeito eletrônico do empilhamento de elétrons (em inglês conhecido como  $\pi$ -stacking), fatores que seriam suficientes para dificultar a entrada do nucleófilo pela face *Re* do carbocátion (esquema 85). Dessarte, a metalilação no carbocátion bisindólico **373** favoreceria o ataque pela face *Si* levando ao produto contendo o grupo metalila de configuração (5*R*,7*S*)-**373a**, que, após isomerização, seria convertido em no isômero (5*R*,7*R*).



Esquema 85. Propostas do ataque do metaliltrimetilsilano na face *Re* e na face *Si* do carbocátion bisindólico 373.

Para tal, realizou-se primeiro o acoplamento de Heck-Mizoroki entre o álcool (*5R,7R*)-327 e o 6-iodo-*N*-tosil indol (290) (preparado no esquema 38, capítulo 1) empregando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador, *n*-Bu<sub>4</sub>NBr e DMA/H<sub>2</sub>O como solvente. Após cromatografia em coluna, o bisindol (*R,R*)-375 foi obtido em rendimento de 48% (esquema 86).



Esquema 86. Reação de Heck entre o álcool (*R,R*)-327 e o 6-iodo-indol 290 para gerar o bisindol (*R,R*)-375.

Os dados do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bisindol (*5R,7R*)-375 estão de acordo com as principais mudanças estruturais esperadas (figura 53). O hidrogênio carbinólico H<sub>i</sub> no bisindol (*5R,7R*)-375 foi atribuído ao sinal em 5,38 ppm (t, *J* = 6,2 Hz, 1H) e indica que o álcool benzílico da estrutura permanece intacto, estando em campo mais alto que o álcool (*5R,7R*)-327. Os prótons diastereotópicos H<sub>c</sub> e H<sub>d</sub> (2,55 e 2,26 ppm) encontram-se em campo mais baixo quando comparados aos do álcool (*5R,7R*)-327. Houve o aparecimento de dois dubletos em 6,49 ppm (d, *J* = 16,1 Hz) e 6,56 ppm (d, *J* = 16,1 Hz), relativos aos hidrogênios vinílicos

Ha e Hb, e o valor de  $J$  observado está de acordo para a configuração relativa *trans* da ligação dupla. A presença de dois indóis na estrutura é identificada pela presença de dois duplos dubletos em 6,63 ppm (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz) e 6,59 ppm (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz) referentes a Hf e Hh. No RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível identificar os seis carbonos  $sp^3$ , os dois carbonos vinílicos, em 75,0 e 74,5 ppm, e todos os demais carbonos aromáticos da estrutura.

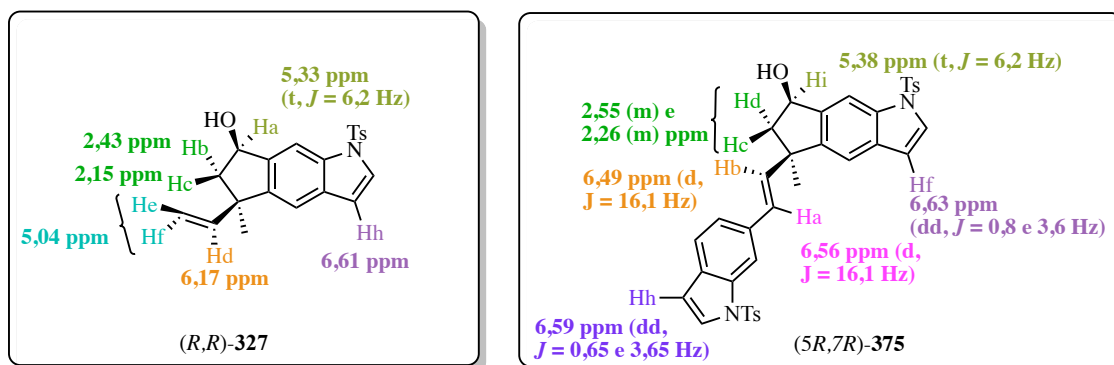


Figura 53. Comparativo dos deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o álcool  $(R,R)$ -327 e o bisindol  $(R,R)$ -375.

Neste ponto, foi possível fazer uma atribuição da configuração relativa do produto de ciclização [3+2], formado na etapa de acoplamento mediada pelo catalisador de irídio, tendo em vista a melhor resolução dos sinais observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

A configuração relativa do bisindol  $(5R,7R)$ -375 foi determinada através do experimento de NOE 1D seletivo e a imagem 3D obtida através do software ChemDraw3D fornece uma visão da relação espacial entre o hidrogênio carbinólico em C-7 e a metila em C-5 (figura 54). A irradiação do hidrogênio carbinólico em C-7 ( $\delta$  5,38 ppm, na cor rosa) levou a um incremento do sinal do hidrogênio metílico em C-5 ( $\delta$  1,47 ppm), sugerindo assim que ambos estão em configuração relativa *cis*, bem como levou a um incremento de um singlete em aproximadamente 7,91 ppm, atribuído ao hidrogênio destacado em rosa (figura 54c). O hidrogênio diastereotópico a 2,55 ppm (na cor verde) também apresentou um significativo



incremento sugerindo ser este o hidrogênio em H-6 *cis* ao hidrogênio carbinólico irradiado enquanto para o sinal a 2,26 ppm (na cor verde) o incremento foi discreto. Por correlação com essa análise, a mesma configuração relativa foi proposta para o tríciclo linear (5*R*,7*R*)-**327**, isto é, relação *cis* entre o hidrogênio carbinólico em C-7 e a metila em C-5.

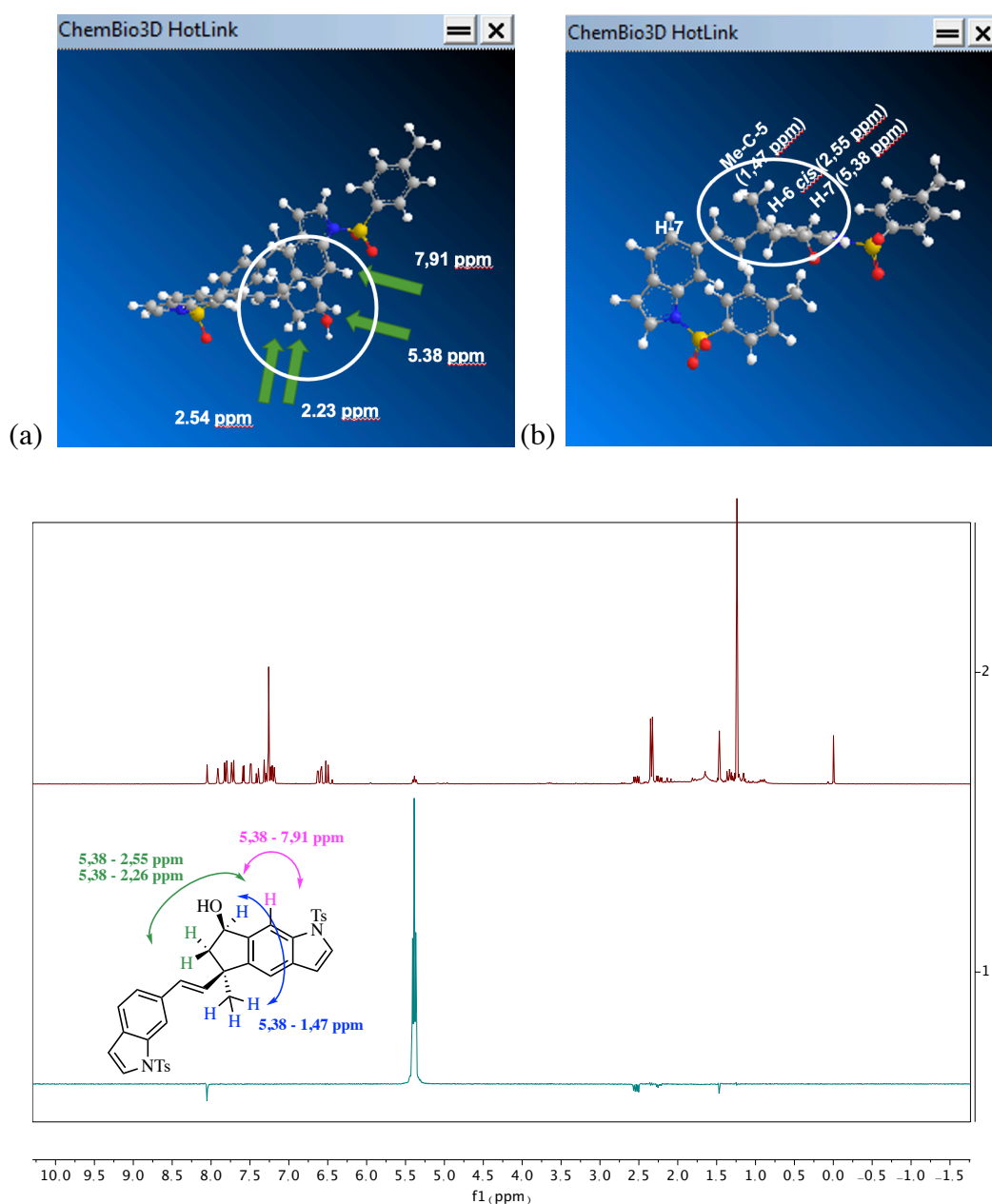
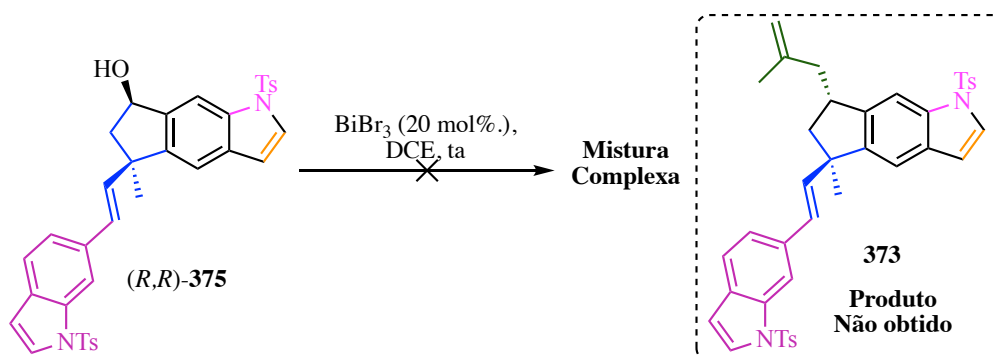


Figura 54. (a) Visão 3D do anel tricíclico paralelo ao plano da folha na estrutura do bisindol (*R,R*)-**375**. (b) Visão 3D do anel tricíclico perpendicular ao plano da folha na estrutura do bisindol (*R,R*)-**375**. Espectro de NOE 1D seletivo do bisindol (*R,R*)-**375**. Sinal do hidrogênio carbinólico irradiado = 5,38 ppm.

Os testes para a reação de metalilação do bisindol (*5R,7R*)-**375** foram realizados utilizando-se as condições experimentais previamente otimizadas para o produto **370** (esquema 81). Vale salientar que o leque de opções de testes, naquele momento, era limitado devido à pequena quantidade em massa dos intermediários de síntese disponíveis. Infelizmente, a metalilação do bisindol (*5R,7R*)-**375** forneceu apenas uma mistura complexa de três produtos que foram isolados por cromatografia em coluna e que não tiveram suas estruturas determinadas pelas análises de RMN de  $^1\text{H}$ , pois os sinais estavam muito sobrepostos (esquema 87).



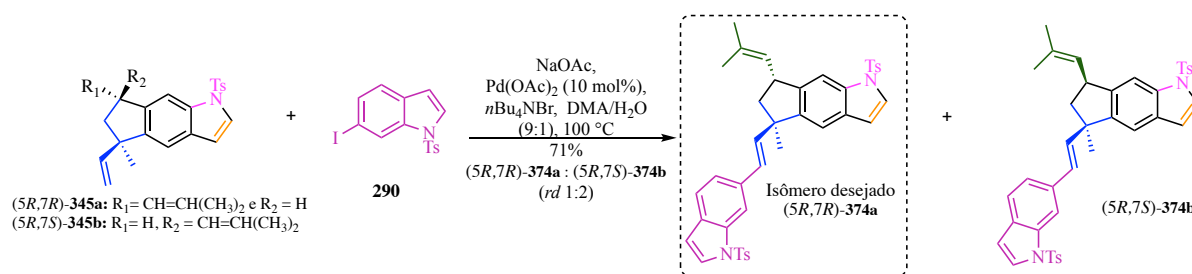
Esquema 87. Tentativa de metalilação no bisindol (*R,R*)-**375**.

Diante desse resultado negativo, decidimos seguir adiante com a mistura 1:2 de (*5R,7S*)-**345** e (*5R,7R*)-**345**, apesar da baixa diastereosseletividade observada na instalação da cadeia lateral isobutenila em C-7. Assim, demos continuidade às etapas finais de nossa rota sintética, empregando-se a mistura 1:2 de (*5R,7R*)-**345** e (*5R,7S*)-**345** na reação de Heck-Mizoroki para a instalação da parte sul do raputindol A (**35**), como será descrito a seguir.

### 2.2.2.11 Instalação da Parte Sul do (+)-Raputindol A (35) pela Reação de Heck-Mizoroki após Etapa de Metalilação

O acoplamento de Heck entre a parte norte (uma mistura 1:2 de (5*R*,7*R*)-**345** e (5*R*,7*S*)-**345**) e a parte sul **290** foi realizado empregando-se as condições experimentais descritas anteriormente, para o acoplamento semelhante envolvendo (5*R*,7*R*)-**327** (esquema 86). Apesar da presença de duas ligações duplas na parte norte, já era esperado que o impedimento estérico ocasionado pelos grupos metila na dupla trissubstituída impediria sua coordenação ao paládio, inviabilizando o acoplamento com a parte sul através da ligação dupla mais substituída.

De fato, empregando-se as mesmas condições para a reação de Heck descritas anteriormente, observou-se completa quimiosseletividade para a reação na dupla vinílica terminal em uma mistura 1:2 de (5*R*,7*R*)-**345a** e (5*R*,7*S*)-**345b** reagindo com o 6-iodo-indol (**290**), sendo a mistura dos bisindóis (5*R*,7*R*)-**374a** e (5*R*,7*S*)-**374b** obtida em 71% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna flash de sílica gel na forma de um sólido amarelo (p. f. = 104,2-109,2 °C; esquema 88).

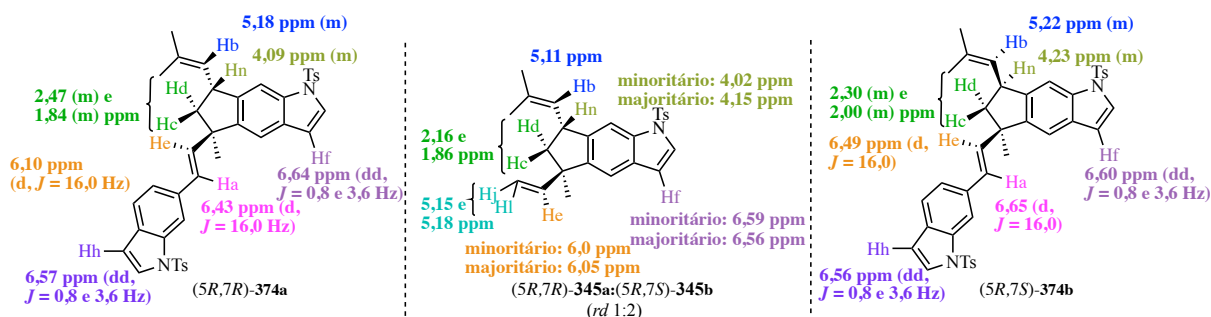


Esquema 88. Reação de Heck entre os triciclos **345a** e **b** (1:2) e o iodo-indol **290** para gerar a mistura de bisindóis **374a** e **b** (1:2).

A separação de (5*R*,7*R*)-**374a** e (5*R*,7*S*)-**374b**, epímeros em C-7, foi alcançada através de HPLC preparativa. Para otimização das condições analíticas, empregou-se uma coluna analítica quiral Chiralpak® IA (4,6 x 250 mm, 5 µm, na separação dos diastereoisômeros), uma vez que as fases estacionárias C18 e sílica gel não se mostraram adequadas para esta separação. A fase móvel que permitiu uma boa separação foi *i*-PrOH/hexano (97:3 v/v), no modo isocrático, com fluxo de 0,6 mL/min e detecção UV em 254 nm. Essas condições foram reproduzíveis na HPLC preparativa Chiralpak® IA (21 x 250 mm, 5 µm) e o fluxo foi ajustado para 12,6 mL/min. O bisindol tosilado majoritário (5*R*,7*S*)-**374b** (tempo de retenção na coluna HPLC prep. = 43,93 min; coluna analítica = 21,98 min) foi separado do minoritário (5*R*,7*R*)-**374a** (tempo de retenção na coluna HPLC prep. = 58,35 min, coluna analítica = 28,18 min), e ambos foram caracterizados através de seus respectivos espectros de RMN.

No diastereoisômero minoritário (5*R*,7*R*)-**374a**, o hidrogênio metínico Hn foi atribuído ao multipletto em 4,09 ppm enquanto que no majoritário (5*R*,7*S*)-**374b** o mesmo foi observado em campo mais baixo a 4,23 ppm, ambos em campo mais alto que no triciclo de partida **345** (4,02 e 4,15 ppm, respectivamente, figura 55). Um aspecto importante também observado no isômero minoritário foi a ausência dos prótons vinílicos Hj e Hl em 5,18 e 5,15 ppm, substituídos por um único sinal no produto formado (6,43 e 6,65 ppm no produto minoritário e majoritário, respectivamente). A incorporação de um novo grupo na olefina terminal C-5 de **345a,b** foi confirmada pela presença dos seguintes sinais no produto minoritário (5*R*,7*R*)-**374a**: dois dubletos ( $J = 16,0$  Hz) em 6,43 e 6,10 ppm caracterizando os hidrogênios vinílicos Ha e He da dupla *trans* (estereoquímica relativa do raputindol A (**35**)); o hidrogênio vinílico Hb do grupo isobutenila foi observado em campo mais baixo, como era de se esperar, na forma de um multipletto em 5,18 ppm. A presença de um segundo anel indólico na estrutura foi caracterizada pela presença dos dois duplos dubletos em 6,64 ppm (parte norte) e 6,57 ppm (parte sul)

referentes a Hf e Hh e, por fim, a presença de um total de 17 hidrogênios aromáticos foi confirmada, como era esperado para o bisindol analisado. Para o isômero majoritário (*5R,7S*)-**374b** as mesmas características foram observadas com pequenas variações no deslocamento químico (figura 55).



**Figura 55. Comparativo entre os deslocamentos químicos nos produtos de metalilação 345a,b e nos bisindóis diastereoisoméricos (*5R,7R*)-374a e (*5R,7S*)-374b.**

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foi possível identificar todos os carbonos das estruturas (*5R,7R*)-**374a** e (*5R,7S*)-**374b**, conforme esperado, sendo oito carbonos alifáticos  $\text{sp}^3$  (figura 56). No esqueleto do (+)-raputindol A (**35**) são esperados seis carbonos alifáticos e, no bisindol tosilato minoritário, que é o isômero desejado (*5R,7R*)-**374a**, foi possível identificar em 26,9 ppm o carbono da metila em C-3 (figura 56). As duas metilas do grupo isobutenila C-9 e C-10 foram atribuídas aos sinais em 18,4 e 25,9 ppm. Os carbonos alifáticos da ciclopentila (C-3, C-5 e C-6) foram atribuídos aos sinais em 48,5; 49,6 e 41,2 ppm, respectivamente, vale salientar que todos os sinais mencionados são muito próximos aos sinais correspondentes relatados para o (+)-raputindol A (**35**). Os dois sinais em 21,5 e 21,6 ppm foram atribuídos às metilas dos dois grupos tosila 1' e 1'' (figura 56). Os demais carbonos olefínicos de (*5R,7R*)-**374a** foram todos identificados no espectro.

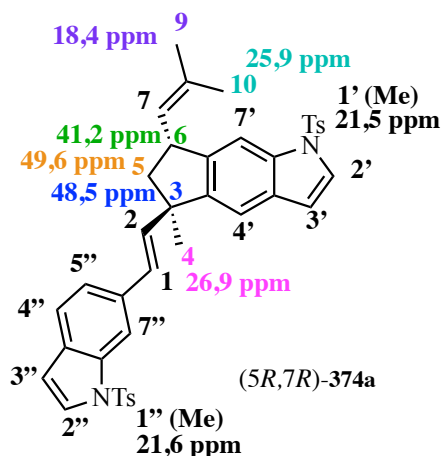


Figura 56. Atribuição de alguns sinais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do bisindol (5R,7R)-374a.

### Reação de Heck- Mizoroki

A reação de Heck-Mizoroki foi resultado de estudos envolvendo o acoplamento de olefinas com haletos de arila catalisado por paládio, que culminou no prêmio Nobel de Química em 2010, atribuído a Heck, Suzuki e Negishi (Mizoroki não pôde ser nomeado uma vez que o prêmio Nobel só pode ser concedido a, no máximo, três cientistas vivos no momento da premiação). A obtenção de olefinas substituídas (arílicas ou benzílicas) como resultado da reação de acoplamento entre compostos olefínicos com haletos ou pseudohaletos, a altas temperaturas, catalisada por paládio na presença de bases estericamente impedidas é conhecida como a reação de Heck-Mizoroki que, inicialmente, estudaram o mesmo processo, de forma independente, nos anos de 1970. Heck reconheceu, em diversas oportunidades, a grande contribuição de Mizoroki para o

desenvolvimento desta reação que hoje é amplamente conhecida como a reação de Heck-Mizoroki. Em alquenos terminais, o acoplamento ocorre no carbono menos substituído e a natureza do haleto ou pseudohaleto influencia bastante na velocidade da reação ( $I > Br = OTf \gg Cl$ ). Esta reação tolera uma gama de grupos funcionais e, por isso, é uma estratégia robusta muito empregada em sínteses totais.

Os detalhes mecanísticos da reação de Heck- Mizoroki ainda não são totalmente conhecidos pois, mudando-se as condições reacionais, os caminhos podem envolver etapas diferentes. Uma adaptação do mecanismo aos substratos de interesse neste trabalho, encontra-se mostrada no esquema 89. De maneira geral, podemos considerar um ciclo catalítico que envolve a participação de uma espécie de Pd(0), gerada *in situ* a partir de um pré-catalisador como o Pd(OAc)<sub>2</sub>, que realiza uma inserção oxidativa na ligação carbono-halogênio (ou pseudo-halogênio) que, em geral, é a etapa determinante da velocidade da reação (esquema 89). A vinila terminal da parte norte substituiria um dos ligantes do catalisador resultando no complexo de Pd(II) **345a**. A formação da ligação

Reação de Heck- Mizoroki.<sup>239,240,241,242,243</sup>

---

<sup>239</sup> Heck, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, 90 (20), 5518–5526.

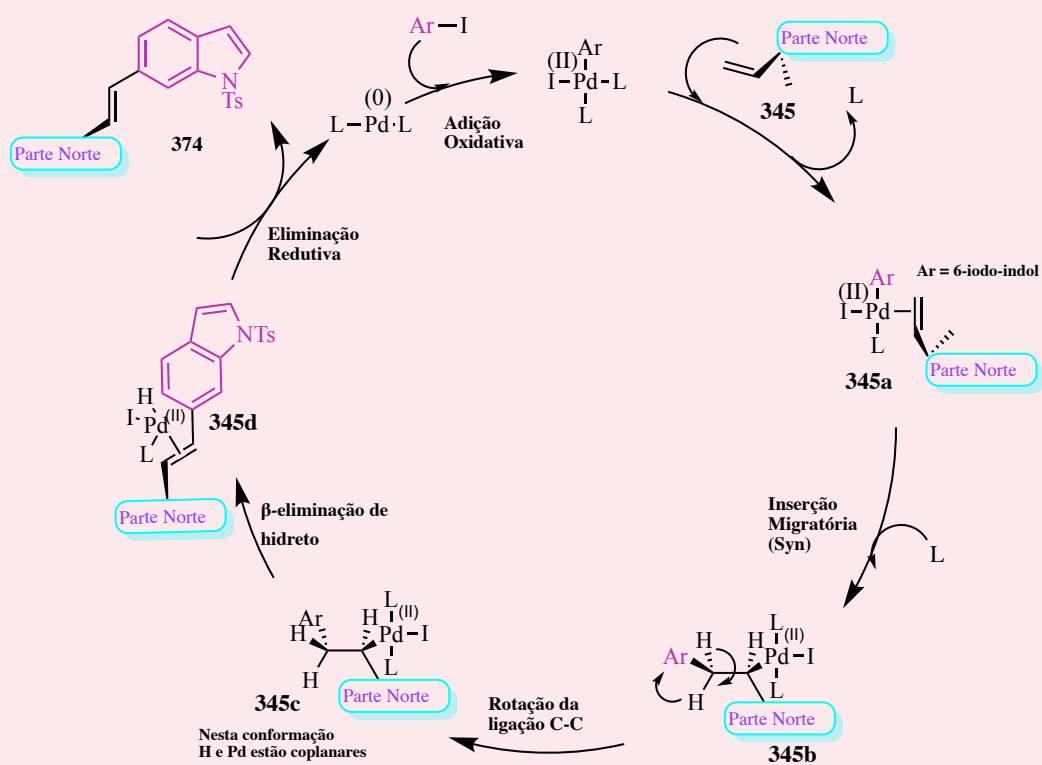
<sup>240</sup> Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem Soc. Japan* **1971**, 44, 581.

<sup>241</sup> Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (14), 2320–2322.

<sup>242</sup> Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. *Organic Reactions*; **1982**, 345–390.

<sup>243</sup> Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066.

carbono-carbono envolve uma inserção migratória via adição *syn* da parte sul à olefina formando **345b**. Uma rotação da ligação carbono-carbono torna o paládio coplanar ao hidrogênio, permitindo uma  $\beta$ -eliminação *syn* de hidreto de paládio formando **345d**. A última etapa do ciclo é uma eliminação redutiva resultando na formação do produto **374**.

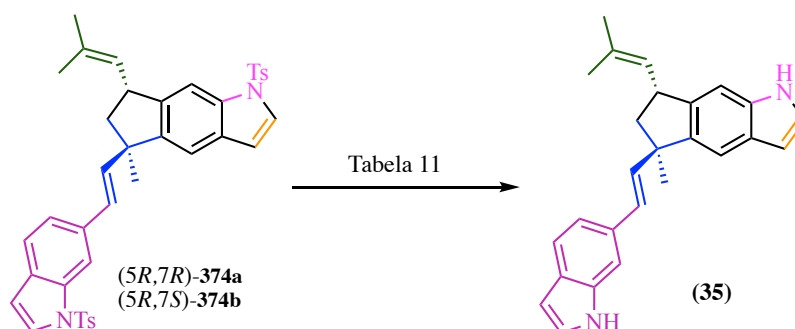


Esquema 89. Mecanismo proposto para a formação do bisindol **374** através da reação de Heck.



### 2.2.2.12 Reação de Desproteção dos Nitrogênios Indólicos – Síntese do (+)-Raputindol A (35)

A etapa final da síntese total do (+)-raputindol A (**35**) consistiu na remoção dos grupos tosilas presentes nos nitrogênios indólicos, em condições básicas (esquema 90). O emprego de TBAF em THF, condição empregada para desproteção de intermediário avançado na síntese total da (+)-*cis*-triquentrina A por Rajambabu e colaboradores<sup>244</sup>, indicou consumo total do material de partida pela CCD (figura 57), mas o produto formado degradou-se durante tratamento aquoso. Em todas as condições reacionais testadas em que TBAF foi empregado, somente produtos de degradação foram observados (entradas 1-3, tabela 11). Deste modo, buscou-se aplicar outras condições para alcançarmos sucesso na remoção dos grupos tosilas.



Esquema 90. Testes de desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374.

<sup>244</sup> Liu, W.; Lim, J.; Rajanbabu, T. V. Asymmetric Hydrovinylation of Vinylindoles. A Facile Route to Cyclopenta[g]Indole Natural Products (+)-*Cis*-Triketrin A and (+)-*Cis*-Triketrin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5499.

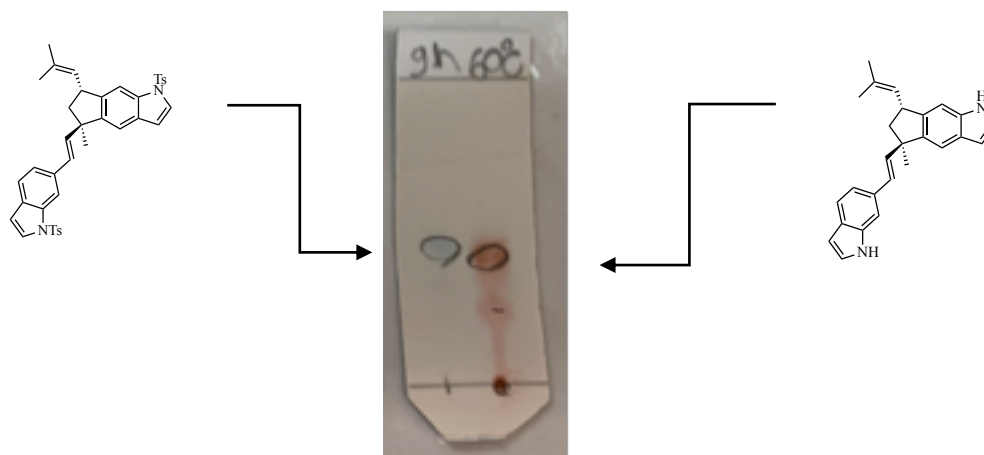


Figura 57. CCD referente ao consumo total do material de partida na reação de desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374.

Para tal, testou-se a combinação de LiOH e ácido tioglicólico<sup>245</sup> (entrada 4, tabela 11) mas recuperou-se apenas material de partida. Uma metodologia de detosilação de indóis empregando carbonato de céσιο<sup>246</sup> também foi testada, porém, sem sucesso (entrada 12, tabela 11).

Ao empregarmos a metodologia descrita por Blacklock e colaboradores, que utiliza KOH e CTAB<sup>247</sup> em THF/H<sub>2</sub>O (entradas 5-11) e catálise por transferência de fase, observamos a formação do (+)-raputindol A (**35**) com o mesmo padrão observado na CCD da figura 57. Aumentou-se a temperatura de 60 °C para 80 °C e observou-se a formação de produtos de degradação (entradas 5-12, tabela 11). Constatou-se que quanto mais concentrada a reação, mais favorecida era a formação do bisindol monotosilado **376** (figura 58), como observado na

<sup>245</sup> Haskins, C. M.; Knight, D. W. Efficient Indole N-Detosylation Using Thioglycolate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (3), 599–601.

<sup>246</sup> Bajwa, J. S.; Chen, G. P.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. J. Deprotection of N-Tosylated Indoles and Related Structures Using Cesium Carbonate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47 (36), 6425–6427.

<sup>247</sup> Liu, Y.; Shen, L.; Prashad, M.; Tibbatts, J.; Repič, O.; Blacklock, T. J. A Green N-Detosylation of Indoles and Related Heterocycles Using Phase Transfer Catalysis. *Org. Proc. Res. Des.* **2008**, 12 (4), 778–780.

entrada 11 da tabela 11, resultando em uma mistura inseparável com o (+)-raputindol A (**35**), comprovando a forte influência da concentração do sistema reacional na reatividade desta reação.

Tabela 11. Condições testadas na desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374.

Entrada	Base	Aditivo	Solvente	Temper. (°C)	Tempo (h)	Resultado
1	TBAF	-	THF	ta	18	mp
2	TBAF	-	THF	60	9	degradação
3	TBAF	-	THF	60	7	traços
4	LiOH	Ácido tioglicólico	DMF	50	20	mp
5	KOH (5 equiv.)	CTAB (0,05 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	60	4	traços
6 <sup>a</sup>	KOH (25 equiv.)	CTAB (0,5 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	70	5	traços
7 <sup>b</sup>	KOH (30 equiv.)	CTAB (2 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	80	3	traços e degradação
8 <sup>c</sup>	KOH (30 equiv.)	CTAB (2 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	80	5	traços e degradação
9 <sup>c</sup>	KOH (40 equiv.)	CTAB (2 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	80	8,5	traços e degradação
10 <sup>c</sup>	KOH (30 equiv.)	CTAB (4 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	80	9	traços e degradação
11 <sup>d</sup>	KOH (30 equiv.)	CTAB (4 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	80	16	Monotosila- do <b>376</b> e mistura complexa
12 <sup>e</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 equiv.)	10	THF/MeOH (2:1)	ta	18	mp

Concentração do sistema: <sup>a</sup>0,02 M; <sup>b</sup>0,07 M; <sup>c</sup>0,01 M; <sup>d</sup>0,5 M; <sup>e</sup>0,08 M.

Para tentar responder qual o indol monoprotetido que havia se formado, analisou-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional sendo possível identificar um multipeto em 6,51-6,53 ppm, característico de hidrogênio ligado ao C-3 em indóis não-substituídos no N-1 (figura 58). Comparando-se com os hidrogênios observados para os monoindóis **282** (contendo o

nitrogênio livre) e **290** (contendo o nitrogênio tosilado), observa-se que o multipletto em 6,54-6,52 ppm do 6-iodo-indol (**282**) não substituído em N-1 está mais próximo do multipletto (6,53-6,51 ppm) em questão (figuras 58 e 59). Por conseguinte, pode-se sugerir que o indol constituinte da parte sul do (+)-raputindol A (**35**) na estrutura **376** foi preferencialmente desprotegido.

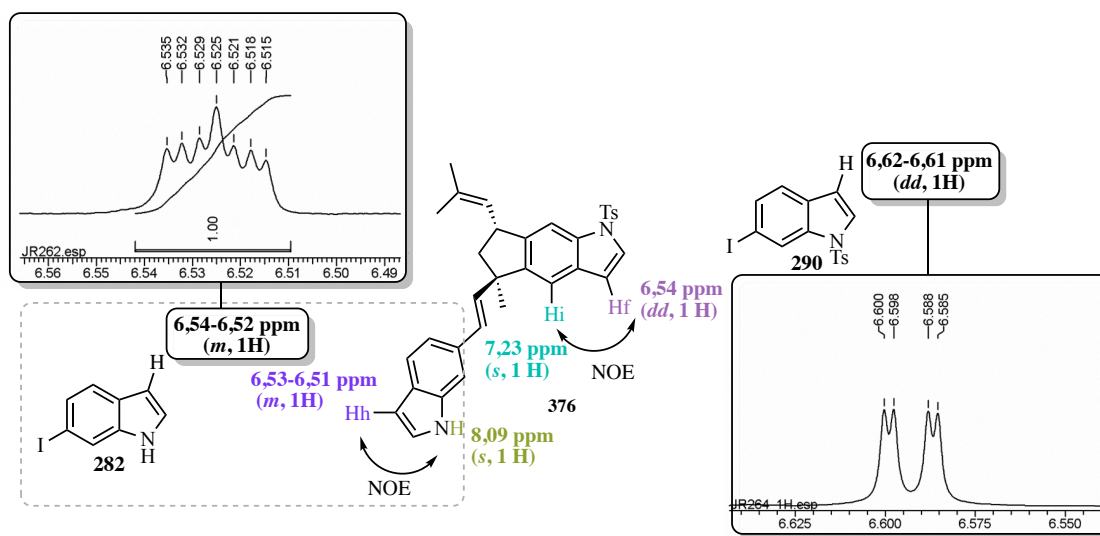


Figura 58. Comparativo entre os deslocamentos químicos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do bisindol monotosilado **376**, o indol **282** (contendo o N-1 livre) e o indol **290** (contendo o N-1 tosilado).

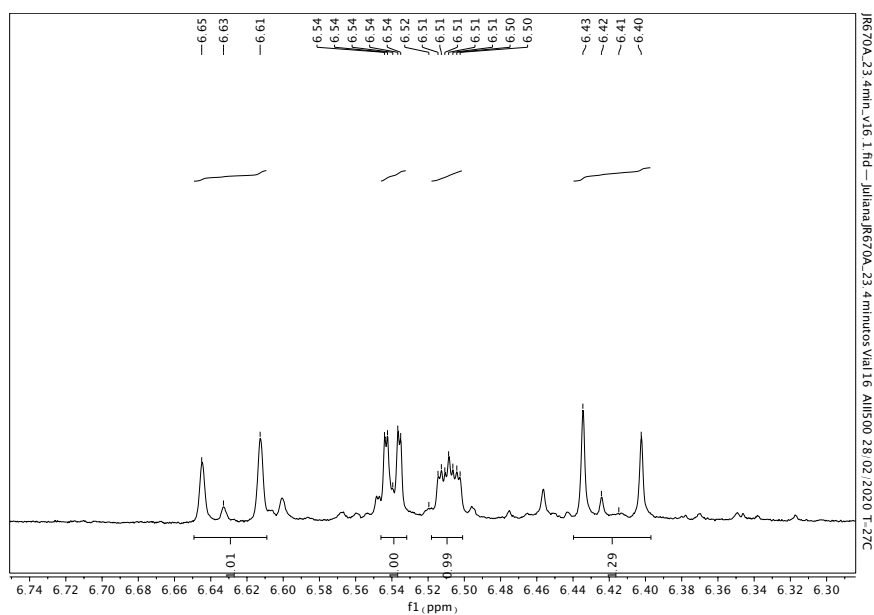


Figura 59. Evidência da presença do bisindol monotosilado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **376**.

Para corroborar este fato, o NOESY 2D do bruto reacional **376** apresentou correlação entre o hidrogênio Hi em 7,23 ppm (s, 1H) e o duplo dubleto referente à Hf do indol substituído no N-1 em 6,53 ppm (figura 60). O único sinal de hidrogênio ligado a nitrogênio aparece em 8,09 ppm (s, 1H) e está relacionado ao multipletto em 6,51 ppm (característico de indol não substituído em N-1).

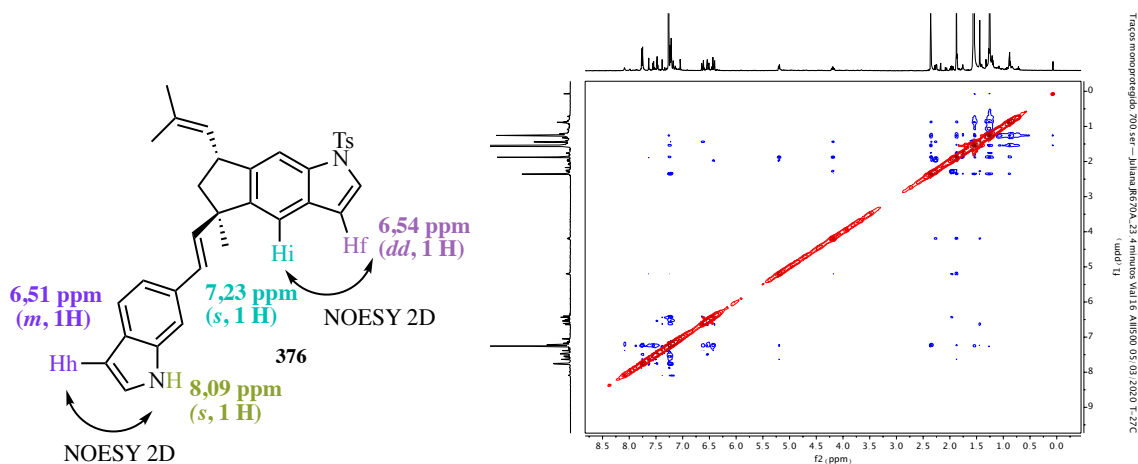
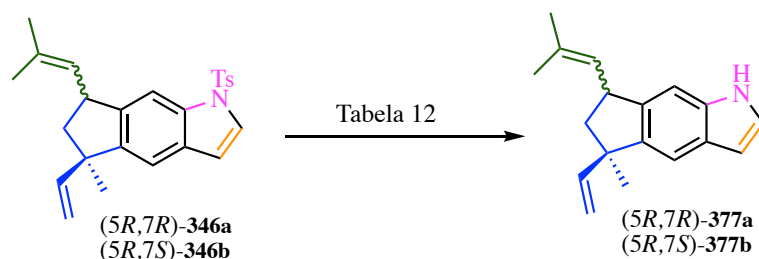


Figura 60. Espectro de NOESY 2D do bisindol monotosilado **376**.

A conclusão de que a parte sul do (+)-raputindol A (**35**) estava sendo desprotegida preferencialmente, levou à investigação de condições experimentais para a retirada do grupo tosila da parte norte **345**. Nos testes planejados para a remoção completa dos grupos tosila da mistura bisindólica (5*R*,7*R*)-**374a** e (5*R*,7*S*)-**374b** empregou-se como substrato a mistura 1:2 do intermediário (5*R*,7*R*)-**346a** e (5*R*,7*S*)-**346b**, escolhido como molécula modelo (esquema 91, tabela 12). A análise dos resultados foi feita através dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H da mistura reacional de modo qualitativo, pois os produtos não foram isolados. Tanto na presença de carbonato de céσιο (entradas 1-2) como de hidróxido de lítio (entrada 4), observou-se conversão parcial no produto de desproteção **377** e, por essa razão, essas condições foram descartadas. A condição empregando hidróxido de sódio, um sistema de solventes THF/MeOH (2:1) a uma

temperatura de 64 °C, ocasionou a conversão total em **377** e foi, portanto, selecionada para ser testada no substrato desejado.



Esquema 91. Testes de desproteção do nitrogênio indólico da parte norte 345.

Tabela 12. Condições reacionais testadas para desproteção do nitrogênio indólico da parte norte 345.

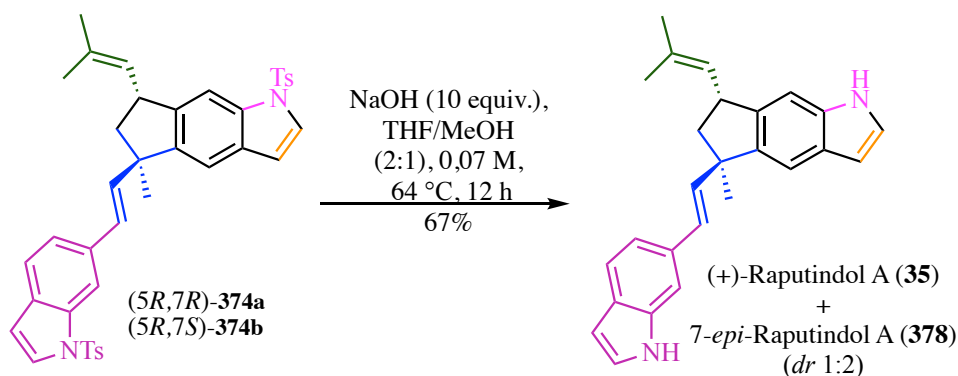
Entrada	Base	Solvente	Temper. (°C)	Tempo (h)	Conversão
1 <sup>a</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 equiv.)	THF/MeOH (2:1)	ta	12	mp
2 <sup>a</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3 equiv.)	THF/MeOH (2:1)	64	12	conversão parcial
3 <sup>b</sup>	NaOH (10 equiv.)	THF/MeOH (2:1)	64	12	conversão total
4 <sup>c</sup>	LiOH (20 equiv.)	THF/H <sub>2</sub> O (3:1)	64	12	baixa conversão

Obs: <sup>a</sup>0,08 M; <sup>b</sup>0,07 M; <sup>c</sup>0,1 M.

Após os testes realizados, ficou claro que o ajuste da concentração reacional era essencial para o sucesso na remoção de ambos os grupos tosila simultaneamente (esquema 92). A melhor condição reacional encontrada, depois de alguns testes, foi a que empregou NaOH sólido<sup>248</sup>, sistema de solventes THF/MeOH, a uma temperatura de 64 °C, levando à formação

<sup>248</sup> Santhini, P. V.; Krishnan, A. R.; Babu, S. A.; Simethy, B. S.; Das, G.; Praveen, V. K.; Varughese, S.; John, J. One-Pot MCR-Oxidation Approach toward Indole-Fused Heteroacenes. *J. Org. Chem* **2017**, *82*, 10537–10548.

do (+)-raputindol A (**35**) na forma de uma mistura 1:2 com o seu epímero em C-7 **378**, em 67% de rendimento após cromatografia em coluna flash de alumina neutra ativada.



Esquema 92. Desproteção dos nitrogênios indólicos do bisindol 374 e obtenção do (+)-raputindol A (**35**).

A obtenção do (+)-raputindol A (**35**), mesmo antes da purificação dos diastereoisômeros por HPLC preparativa foi confirmada pela presença na mistura de epímeros dos sinais do produto natural, (+)-raputindol A (**35**), juntamente com o sinal do 7-*epi*-raputindol A (**378**). A fase estacionária adotada para a separação cromatográfica em HPLC (figura 61) foi a coluna quiral Chiralpak® IA e, após vários testes de otimização, a fase móvel selecionada foi um sistema de solventes *i*-PrOH/hexano (12:88, v/v), em modo isocrático, com fluxo de 0,6 mL/min para a coluna analítica e 12,6 mL/min para a coluna preparativa no HPLC. O aparelho foi configurado para detectar a radiação UV em 291 nm.

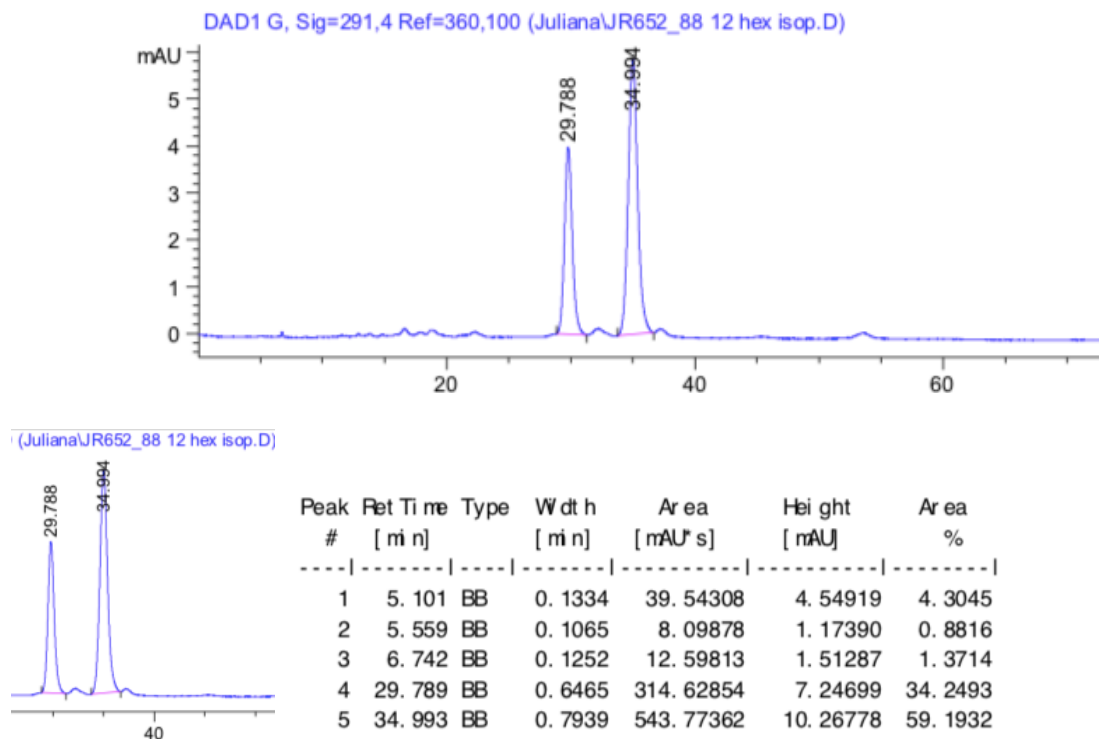


Figura 61. Cromatograma HPLC da mistura (+)-raputindol A (**35**) e 7-*epi*-raputindol A (**378**). Condições experimentais: Coluna quiral Chiralpak® IA (4,6 x 250 mm, 5 µm, 12:88 v/v, *i*-PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo 0,6 mL/min, detecção UV em 291 nm).

O (+)-raputindol A (**35**) (tempo de retenção = 29,78 min) e o 7-*epi*-raputindol A (**378**) (tempo de retenção = 34,99 min), antes de purificados por HPLC, apresentavam-se como um óleo amarelo (figura 62a) e, depois de isolado, o (+)-raputindol (**35**) como um óleo incolor (figura 62c).



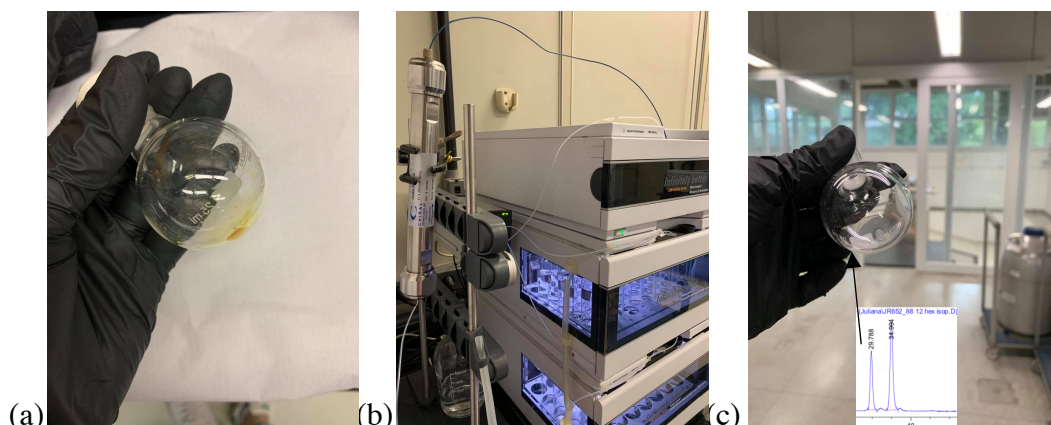


Figura 62. (a) Óleo amarelo referente ao Raputindol A (35) após cromatografia em coluna de alumina neutra. (b) HPLC preparativa e coluna Chiralpak® IA. (c) (+)-raputindol A (35) na forma de óleo incolor, seta demonstrando tempo de retenção no HPLC de 29,78 min para essa amostra.

A numeração dos carbonos e hidrogênios da estrutura do (+)-raputindol A (35) considerada na discussão da caracterização estrutural está representada na figura 63 e obedece a numeração empregada no trabalho original de isolamento do produto natural, para padronizar a correlação dos sinais.<sup>39</sup>

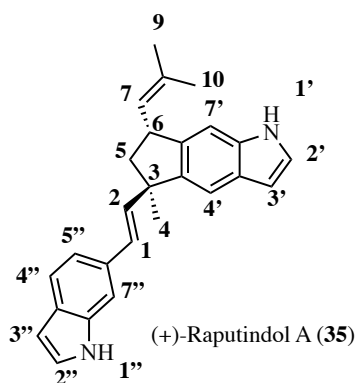


Figura 63. Numeração dos carbonos e hidrogênios para atribuição dos sinais nos espectros de RMN do (+)-raputindol A (35).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (+)-raputindol A (35) sintético observou-se uma variação máxima de 0,02 ppm no deslocamento químico de alguns hidrogênios, indicados no gráfico 1, em relação aos valores descritos para o produto natural isolado por Skaltsounis e colaboradores, o que é totalmente aceitável.<sup>39</sup> Observou-se todos os hidrogênios esperados, de acordo com a

tabela comparativa 13, que mostra os valores do deslocamento químico no RMN de  $^1\text{H}$  para o (+)-raputindol A (**35**) natural<sup>39</sup> e para o (+)-raputindol A (**35**) sintetizado neste trabalho representado por JR670 e a discussão dos principais sinais encontra-se na seção 2.2.2.13. O espectro de HRMS com valor calculado para o íon molecular  $m/z[\text{M}+\text{H}]^+ = 367,2174$  Da foi comparado ao experimental do (+)-raputindol A (**35**) sintetizado neste trabalho que foi  $m/z[\text{M}+\text{H}]^+ = 367,2166$  Da, o que resulta em um erro de 2,2 ppm que é totalmente aceitável, confirmando a obtenção do (+)-raputindol A (**35**), em conjunto com as demais análises que serão discutidas a seguir.

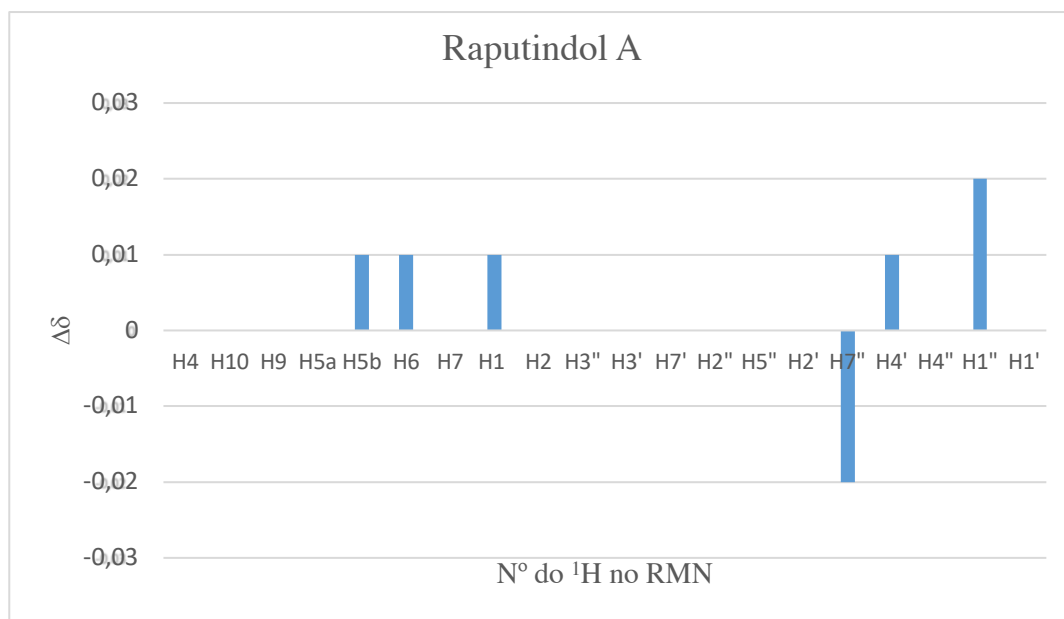


Gráfico 1. Diferenças  $\delta$  (ppm) entre espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (+)-raputindol A (**35**) natural e sintético.

Tabela 13. Comparativo entre os deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (+)-raputindol A (35) natural e do sintético (JR670).

Hidrogênio	Natural $\delta$ (ppm)	JR670 $\delta$ (ppm)	(Natural – JR670) $\delta$ (ppm)
H4	1,61	1,61	0
H10	1,79	1,79	0
H9	1,82	1,82	0
H5a	1,82	1,82	0
H5b	2,45	2,44	0,01
H6	4,08	4,07	0,01
H7	5,22	5,22	0
H1	6,14	6,15	0,01
H2	6,45	6,45	0
H3"	6,47	6,47	0
H3'	6,53	6,53	0
H7'	7,08	7,08	0
H2"	7,13	7,13	0
H5"	7,15	7,15	0
H2'	7,17	7,17	0
H7"	7,24	7,26	-0,02
H4'	7,45	7,44	0,01
H4"	7,5	7,5	0
H1"	8	8,02	0,02
H1'	8,04	8,04	0

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se uma variação máxima de 0,1 ppm no deslocamento químico de alguns carbonos ao comparar-se os valores para a amostra sintética e o produto natural, o que é totalmente aceitável, de acordo com o gráfico 2. Observou-se todos os 26 carbonos esperados, sendo os 20 olefínicos e 6 alifáticos, de acordo com a tabela 14

comparativa entre o (+)-raputindol A (**35**) natural e o sintético, e a discussão dos principais deles encontra-se na seção 2.2.2.13.

O valor e o sinal da rotação óptica específica para o produto sintético obtido  $\{[\alpha]^{22}_D = +76$  ( $c$  0,10, MeOH, 20 °C)}, em conjunto com os dados espectroscópicos discutidos anteriormente, permitem confirmar que o produto natural (+)-raputindol A (**35**)  $\{[\alpha]^{22}_D = +82,8$  ( $c$  0,105; MeOH, 22 °C)} foi obtido.

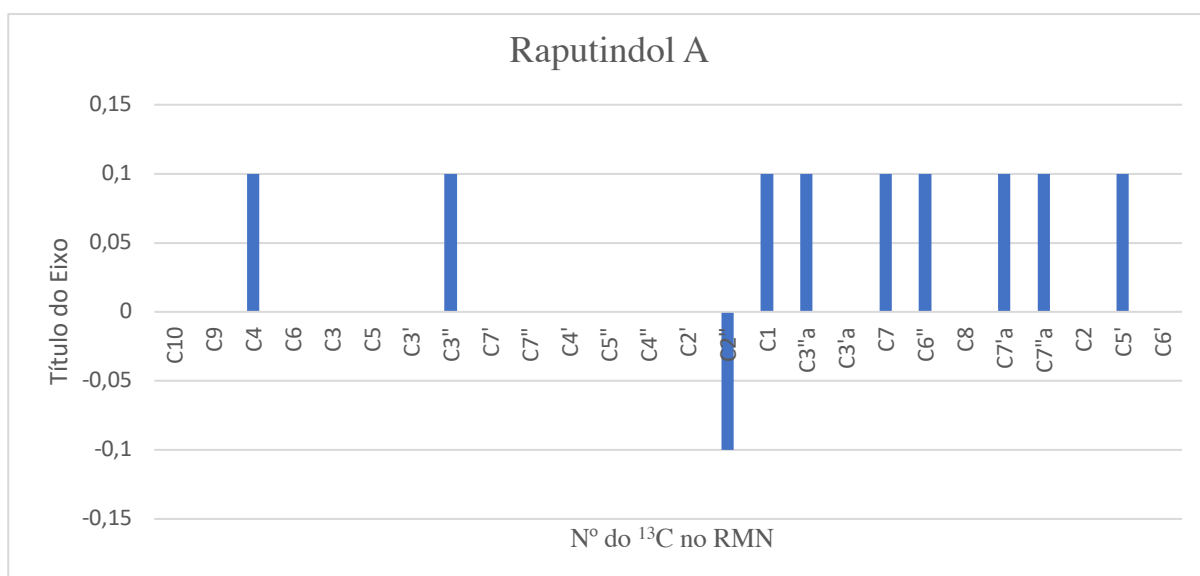


Gráfico 2. Diferenças  $\delta$  (ppm) entre espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (+)-raputindol A (**35**) natural e sintético.

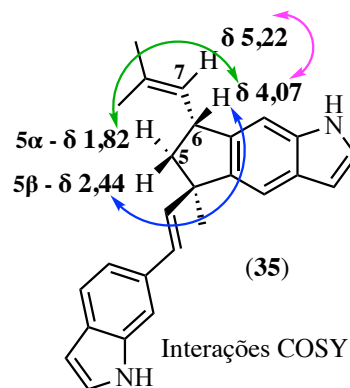
Tabela 14. Comparativo entre os deslocamentos químicos  $\delta$  (ppm) do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (+)-raputindol A (35) natural e do sintético (JR670).

Carbono	Natural $\delta$ (ppm)	JR670 $\delta$ (ppm)	(Natural – JR670) $\delta$ (ppm)
C10	18,3	18,3	0
C9	25,9	25,9	0
C4	27,20	27,1	0,1
C6	41	41	0
C3	48,4	48,4	0
C5	50	50	0
C3'	102,6	102,5	0
C3''	102,7	102,6	0,1
C7'	106,2	106,2	0
C7''	108,9	108,9	0
C4'	115	115	0
C5''	118,5	118,5	0
C4''	120,5	120,5	0
C2'	123,7	123,7	0
C2''	124,2	124,3	-0,1
C1	126,9	126,8	0,1
C3''a	127,1	127	0,1
C3'a	127,2	127,2	0
C7	128,4	128,3	0,1
C6''	132,3	132,2	0,1
C8	132,6	132,6	0
C7'a	135,8	135,7	0,1
C7''a	136,3	136,2	0,1
C2	137,2	137,2	0
C5'	141,6	141,5	0,1
C6'	142,2	142,2	0

### 2.2.2.13 Análise dos Dados de RMN para o (+)-Raputindol A (35)

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (+)-raputindol A (35) sintético foi possível identificar os dois singletos referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios indólicos (N-H) em 8,04 e 8,02 ppm, confirmando que trata-se de um bisindol. Os dois multipletos referentes aos dois hidrogênios ligados ao C-3, característicos do indol não substituído em N-1, também foram observados em 6,53 e 6,47 ppm. O hidrogênio metínico em C-6 foi atribuído ao multipletto em 4,07 ppm enquanto os hidrogênios vinílicos da dupla de configuração relativa *trans* estão representados pelos dois dubletos, em 6,15 e 6,45 ppm. Os dois multipletos observados em 2,44 e 1,82 ppm foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos H-5 $\alpha$  e H-5 $\beta$ . O hidrogênio vinílico em C-7 do grupo isobutenila foi atribuído ao multipletto em 5,22 ppm e as metilas em 1,79 e 1,82 ppm. Todos os demais hidrogênios estão em absoluta acórdância com os deslocamentos químicos descritos para o (+)-raputindol A (35) natural, conforme descrito na tabela 13.

Analisando-se brevemente os experimentos de RMN 2D, pode-se destacar no experimento de COSY a interação entre o hidrogênio metínico em C-6 a 4,07 ppm com o H-5 $\beta$  em 2,44 ppm (figura 64). Também se observou uma interação entre o H-5 $\alpha$  a 1,82 ppm e o hidrogênio metínico em C-6 a 4,07 ppm. Por fim, observou-se interação do carbinólico H-6 com o vinílico H-7 em 5,22 ppm.



**Figura 64. Interações observadas no COSY para o (+)-raputindol A (35).**

A confirmação da estereoquímica relativa da ligação dupla entre os dois indóis foi feita através de NOESY 2D, assim como no trabalho do isolamento<sup>39</sup> (figura 65). Observou-se efeito NOE entre o hidrogênio metínico H-6 com os dois vinílicos da dupla ligação *trans*, caracterizando que ambos os grupos se encontram espacialmente na mesma face em configuração relativa *cis*. Algumas interações sugerem haver rotação livre da ligação sigma ( $\sigma$ ) que une as duplas ligações ao sistema cíclico: 1) uma interação espacial entre H-7 e H-5 $\alpha$  foi observada, assim como para H-7 com H-7', confirmando a proximidade espacial entre eles;

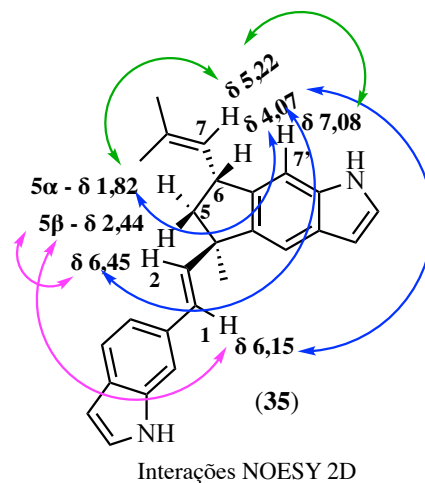


Figura 65. Interações observadas no NOESY 2D para o (+)-raputindol A (35).

foi observada, assim como para H-7 com H-7', confirmando a proximidade espacial entre eles; 2) ambos os hidrogênios da dupla ligação *trans* (H-1 e H-2) interagem com H-5 $\beta$  e H-6. Os hidrogênios H-7 (4,07 ppm) e H-5 $\alpha$  (1,82 ppm) mostraram forte correlação; em contrapartida, os em H-7 (4,07 ppm) e H-5 $\beta$  (2,44 ppm) apresentaram correlação fraca.

No experimento de HSQC pode-se destacar que os hidrogênios em 8,04 e 8,02 ppm não estão ligados a nenhum carbono, confirmando assim que estão ligados aos dois nitrogênios da estrutura do (+)-raputindol A (35). Além disso, os hidrogênios diastereotópicos H-5 $\beta$  (2,45 ppm) e H-5 $\alpha$  (1,82 ppm) estão ligados ao mesmo carbono que se encontra a 49,4 ppm.

Para entender o padrão de substituição dos dois indóis presentes na estrutura do (+)-raputindol A (35) e, deste modo, considerar que a parte norte é um triciclo linear e que a parte sul se liga à dupla *trans* através de C-6, podemos analisar as informações adquiridas através do experimento de HMBC (figura 66). Na parte sul foi possível observar correlação entre H-5'' e H-7'' com C-1 enquanto na parte norte, o padrão de substituição C-5 e C-6 do indol foi confirmado através de correlações entre H-4' e C-6' e entre H-7' com C-5'.

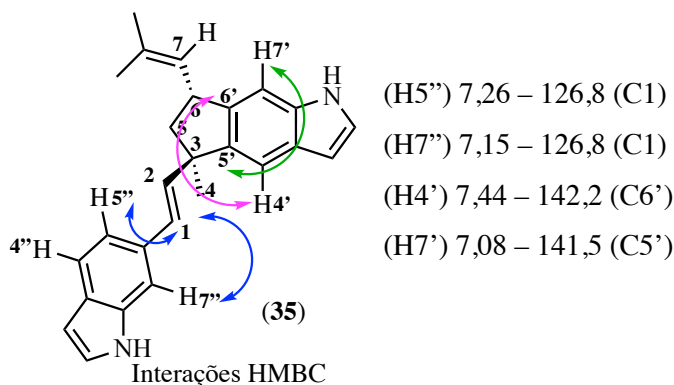


Figura 66. Interações observadas no HMBC para o (+)-raputindol A (35).

As demais correlações a uma distância de três ligações no HMBC também foram observadas: H-4' com C-3; H-7' com C-6 e H-5 $\beta$  com C-5' e C-6' (figura 67). A confirmação de que a ligação dupla de configuração *trans* e a metila C-4 estão ambas ligadas ao C-3 foi confirmada através das correlações entre H-1 e C-3, e H-4 com C-2, C-3, C-5 e C-5'.

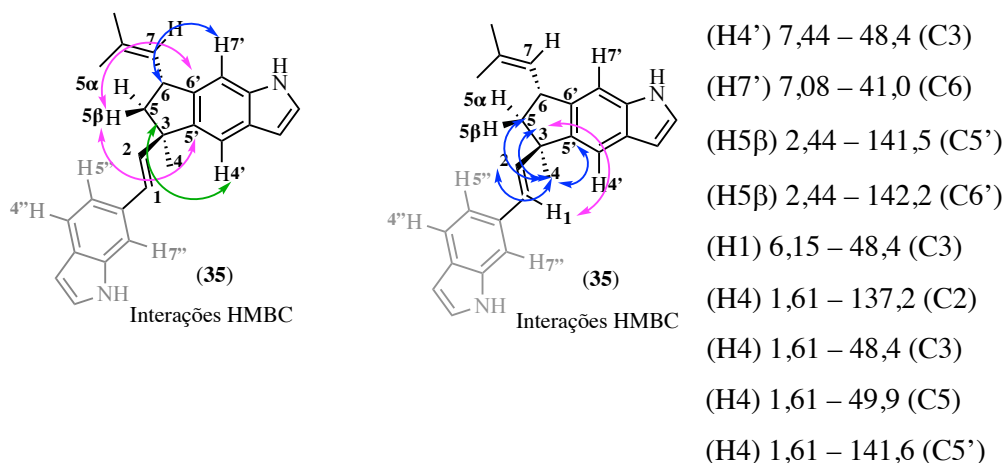


Figura 67. Interações observadas no HMBC para o (+)-raputindol A (35).

#### 2.2.2.14 Experimentos de NOE 1D Seletivo do 7-*epi*-raputindol A (378)

Nesta seção, discutiremos as evidências encontradas para a relação *cis* na configuração relativa entre os grupos isobutenila (em C-6) e o vinilindol (em C-3) no isômero *cis* **378** considerando-se um plano (representado em azul) contendo o tricyclo linear, o que equivale à



relação *cis* entre o hidrogênio em rosa ligado a C-6 e a metila em C-4 (figura 68). Deste modo, o isômero de configuração *trans* correspondente ao produto natural (+)-raputindol A (**35**) e possui os grupos isobutenila e vinilindol ligados em lados opostos no anel ciclopentila em C-6 e C-3, respectivamente. O hidrogênio metínico em C-6 e a metila, representados em verde, estão em configuração *trans* entre si.

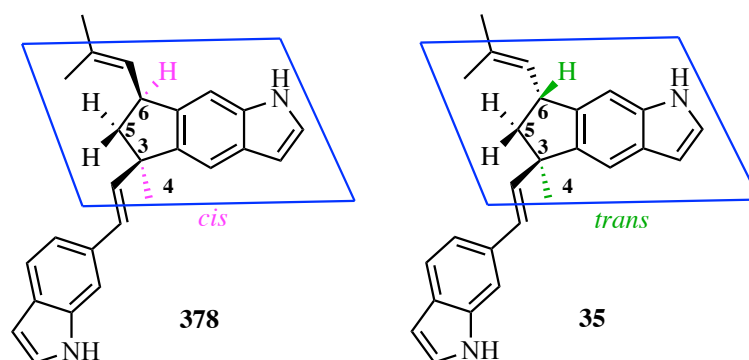


Figura 68. Racionalização da classificação *cis* e *trans* para as estruturas **378** e **35** discutidas nesta seção.

A irradiação do hidrogênio metínico H-6 no epímero **378** no experimento de NOE 1D seletivo a 4,22 ppm resultou em incremento no sinal do hidrogênio diastereotópico H-5 $\alpha$ , na região de 2,26 ppm (figura 69), demonstrando que ambos apresentam uma relação *cis* entre si, representados em rosa na figura 68. A confirmação de que a metila possui uma relação *cis* ao hidrogênio metínico H-6 deve-se ao incremento observado em 1,49 ppm (Me em C-4) ao irradiar-se o hidrogênio H-6 em 4,22 ppm (figura 69).

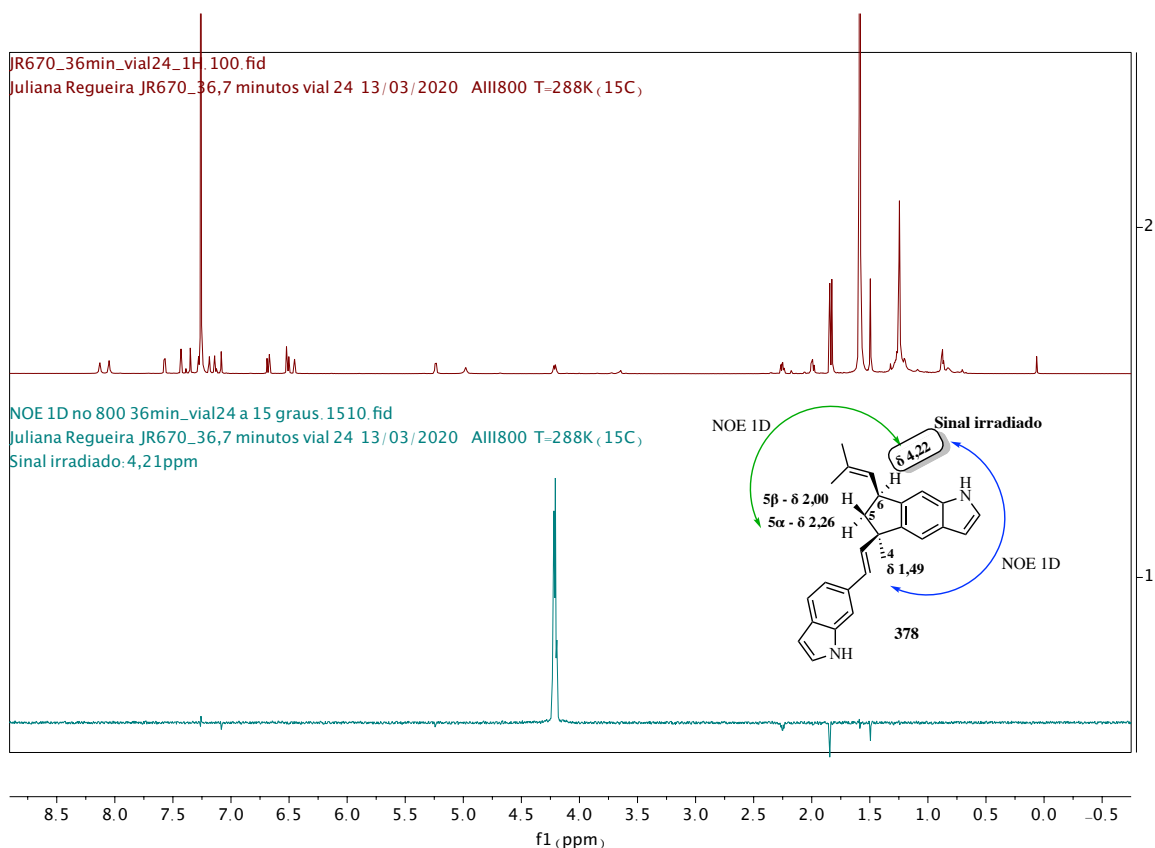


Figura 69. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e NOE 1D seletivo de 378. Sinal irradiado = 4,22 ppm.

Para confirmar o experimento de NOE 1D, decidiu-se irradiar o sinal em 2,26 ppm (H-5 $\alpha$ ) que, no experimento anterior, apresentou um discreto incremento (figura 70). Como era esperado, observou-se um incremento no sinal referente ao hidrogênio metínico H-6 em 4,22 ppm e na metila em C-4 (1,49 ppm), comprovando que todos os hidrogênios mencionados apresentam uma correlação espacial *cis* no 7-*epi*-raputindol A (**378**).

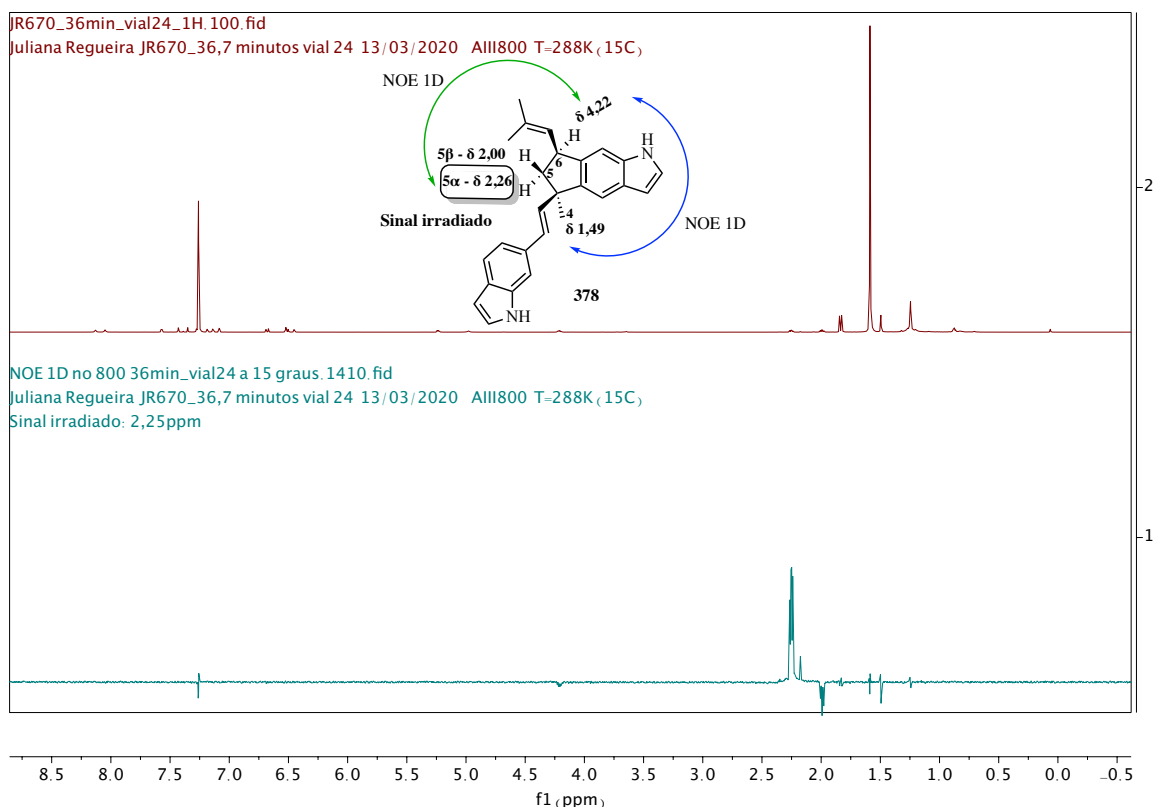


Figura 70. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e NOE 1D seletivo de **378**. Sinal irradiado = 2,26 ppm.

Adicionalmente, o experimento de NOESY 2D do 7-*epi*-raputindol A (**378**) demonstrou as mesmas correlações observadas no espectro de NOE 1D discutidas anteriormente, o que permite concluir que o hidrogênio metínico H-6 (4,22 ppm) apresenta relação *trans* com o hidrogênio diastereotópico em campo mais alto H-5 $\beta$  (2,00 ppm). A relação *cis* é observada claramente entre o H-6 (4,22 ppm) e a metila em C-4 (1,49 ppm, figura 71). No (+)-raputindol A (**35**) natural, observou-se uma interação forte entre o hidrogênio metínico

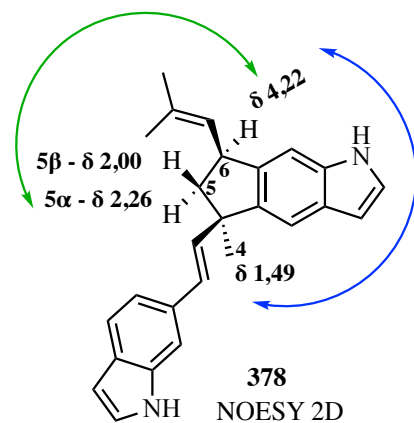


Figura 71. Interações observadas no NOESY 2D para o 7-*epi*-raputindol A (**378**).

em C-6 (4,07 ppm) e o diastereotópico H-5 em 1,81 ppm, confirmando a relação *cis* entre ambos.

A caracterização estrutural completa do (+)-raputindol A (**35**) e de seu epímero **378** foi realizada, sendo confirmada a estereoquímica relativa de ambos. Experimentos adicionais foram realizados com o objetivo de confirmar a configuração absoluta do (+)-raputindol A (**35**) utilizando o álcool (*R,R*)-**327** intermediário que foi utilizado para preparar ambos os respectivos ésteres de Mosher e os resultados serão discutidos na seção a seguir visando confirmar o enantiômero que foi acetilado preferencialmente na etapa de resolução enzimática.

#### 2.2.2.15 Considerações Finais Sobre a Configuração Absoluta do (+)- Raputindol A (**35**)

Ao longo deste trabalho de tese desenvolveu-se uma rota inédita para a síntese total do (+)-raputindol A (**35**) cuja configuração absoluta foi atribuída por Lindel e colaboradores como sendo a do enantiômero (*5R,7R*), conforme apresentado na seção 1.3.1. Em busca de um método experimental<sup>249</sup> que pudesse confirmar esta atribuição, decidimos preparar os ésteres de Mosher

---

<sup>249</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 17-118. A determinação da configuração absoluta de produtos naturais ou sintéticos quirais é de fundamental importância, pois a estereoquímica de uma estrutura pode influenciar significativamente em suas propriedades biológicas. Existem diversas técnicas empregadas para a determinação da configuração absoluta, sendo a mais empregada a difração de raios-X (DRX) de monocristal, enquanto a segunda envolve os métodos ópticos: dicroísmo circular, dispersão rotatória óptica e análise da rotação óptica específica. Entretanto, o emprego dessas técnicas apresenta alguns inconvenientes e limitações relacionadas ao uso dos equipamentos, pois exigem treinamento especial e, no caso da difração de raios-X, a necessidade de obtenção de monocristais de boa qualidade. Outros métodos existentes são rotação específica e infravermelho. A técnica baseada em espectroscopia de RMN ganhou visibilidade, pois a instrumentação necessária em geral está acessível à maioria dos laboratórios que trabalham com síntese orgânica e, o método exige pequenas quantidades de amostra que é analisada em solução, permitindo a análise de estruturas sólidas ou líquidas. Dentre as estratégias que envolvem o uso de espectros de RMN está a derivatização. Vamos voltar a nossa atenção para a derivatização do substrato a ser analisado empregando os dois enantiômeros de um agente de derivatização quiral, sendo o método de Mosher o mais empregado desde a sua implementação, em 1973, por ser compatível com diversos substratos.

correspondentes ao álcool **327**, intermediário de nossa rota de síntese total do (+)-raputindol A (**35**).

O método de Mosher para determinação da configuração absoluta baseia-se na derivatização do substrato empregando-se os enantiômeros do cloreto de (*S*)-(+)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacetil (MTPA) ou, ainda, os enantiômeros do álcool reagindo com apenas um desses derivatizantes quirais. Para isso é necessário que o substrato possua um grupo hidroxila, no caso de álcoois, ou amino primário ou secundário, no caso de aminas.<sup>250</sup> É importante salientar que os ésteres obtidos irão depender da funcionalização do reagente empregado. Dessarte, se a reação for realizada empregando-se o ácido (*S*)-MTPA ou (*R*)-MTPA, os ésteres obtidos serão designados como éster (*S*)-MTPA ou (*R*)-MTPA, respectivamente. Em contraste, se o reagente empregado for o cloreto de (*R*)-MTPA ou (*S*)-MTPA, os ésteres obtidos serão (*R*)-MTPA ou (*S*)-MTPA, respectivamente, ocorrendo a inversão da configuração em razão da mudança da ordem de prioridades prevista pelas regras de Cahn-Ingold-Prelog. Por isso, é importante ter isso em mente para evitar erros na atribuição da configuração absoluta.

A comparação dos valores dos deslocamentos químicos é realizada calculando-se  $\Delta\delta_{SR}$ , referente à diferença de deslocamento químico para um mesmo hidrogênio quando na forma do éster (*S*)-MTPA e do éster de (*R*)-MTPA, o que permite analisar a blindagem dos hidrogênios (figura 72). Deste modo, para inferir a configuração absoluta,  $\Delta\delta_{SR}$  é calculado pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H dos ésteres, com base no efeito anisotrópico que a fenila da porção MTPA exerce nos substituintes L1 e L2 do álcool derivatizado. De acordo com o modelo empírico descrito

---

<sup>250</sup> Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Regents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and Alpha-Methoxy-Alpha-Trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95 (2), 512–519.

por Riguera e colaboradores<sup>249</sup> (figura 72c), os hidrogênios de L2 estão mais protegidos (blindados) pela fenila no derivado (*R*)-MTPA (figura 72b). No derivado (*S*)-MTPA, os hidrogênios de L1 é que estão mais blindados pelo efeito anisotrópico da fenila que está eclipsada ao L1 (figura 72a). Por conclusão, o substituinte representado por L1 será mais protegido (blindado) no éster (*S*)-MTPA que no (*R*)-MTPA, o oposto sendo esperado para o substituinte em L2. Deste modo, os hidrogênios blindados no (*R*)-MTPA apresentam  $\Delta\delta_{SR} > 0$ , enquanto os hidrogênios protegidos no (*S*)-MTPA apresentam  $\Delta\delta_{SR} < 0$ .

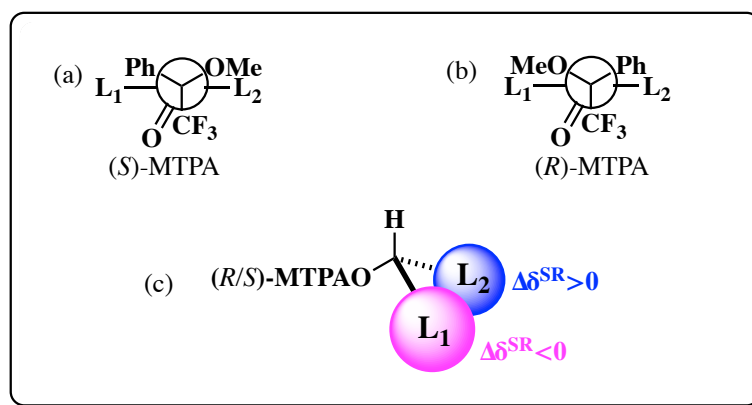
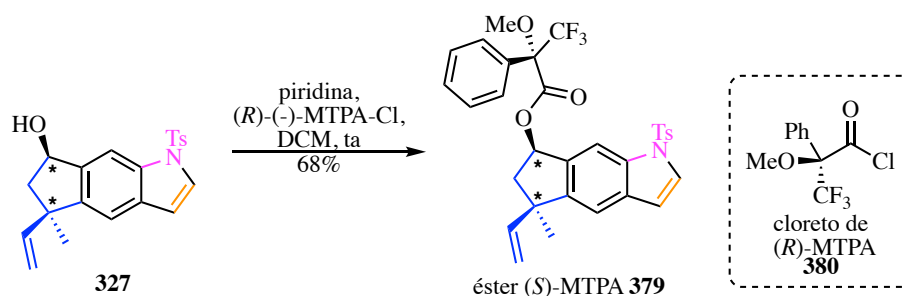


Figura 72. Modelo empírico para a dedução da configuração absoluta descrito por Riguera e Colaboradores.<sup>249</sup>

Para sugerir qual a configuração absoluta do álcool **327**, obtido via resolução enzimática com CALB e, deste modo, subsidiar informação sobre qual enantiômero do álcool foi efetivamente empregado por nós na síntese total do (+)-raputindol A (**35**), decidimos preparar os dois enantiômeros dos derivados ésteres de Mosher do álcool **327** obtido via resolução enzimática com CALB, empregando-se as condições reacionais descritas por Shao e colaboradores.<sup>251</sup>

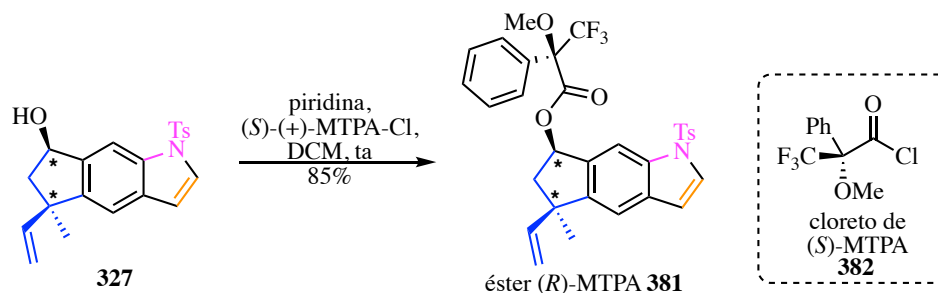
<sup>251</sup> Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. Mosher Ester Analysis for the Determination of Absolute Configuration of Stereogenic (Chiral) Carbinol Carbons. *Nat. Protoc.* **2007**, 2 (10), 2451–2458.

O álcool **327**, obtido via resolução enzimática com CALB (ver seção 2.2.2.7) e inicialmente atribuído como de configuração (*5R,7S*) na seção 2.2.2.15, foi acilado na presença do cloreto de (*R*)-(-)-MTPA empregando-se piridina como base e diclorometano como solvente à temperatura ambiente (esquema 93). O éster (*S*)-(-)-MTPA **379** foi obtido como um óleo incolor em 68% de rendimento e os sinais de interesse do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  serão discutidos a seguir. Observação: Como os estudos descritos nesta seção visavam determinar a configuração absoluta do álcool **327**, as estruturas mostradas nesta seção representam a configuração relativa dos centros em C-5 e C-7 sendo denotadas pelo uso de “\*” nos respectivos carbonos.



Esquema 93. Experimento empregando-se o cloreto de (*R*)-MTPA para formar o éster (*S*)-MTPA **379**, derivado do álcool **327** obtido através de resolução com CALB.

Em seguida, o mesmo álcool **327** foi acilado na presença do cloreto de (*S*)-(+)-MTPA empregando-se piridina como base e diclorometano como solvente, à temperatura ambiente (esquema 94). O éster (*R*)-(-)-MTPA **381** foi obtido como um óleo incolor em 85% de rendimento e os sinais de interesse do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  serão discutidos abaixo.



**Esquema 94.** Experimento empregando-se o cloreto de (S)-MTPA para formar o éster (R)-MTPA 381, derivado do álcool 327 obtido através de resolução com CALB.

De acordo com o modelo descrito por Riguera e colaboradores<sup>249</sup>, os valores de  $\Delta\delta_{SR}$  observados experimentalmente sugerem que o álcool enantiomericamente puro de **327**, obtido na etapa de resolução enzimática (ver seção 2.2.2.7), apresenta configuração absoluta (5*S*,7*S*), pois  $\Delta\delta_{SR} < 0$  (tabela 15, figura 73).

**Tabela 15.** Valores dos deslocamentos químicos de interesse no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para os ésteres (S)-(-)-MTPA-379 e (R)-(-)-MTPA-379 e a diferença entre os deslocamentos no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o enantiômero *S* e o *R*.

<sup>1</sup> H	JR674A – éster (S)-MTPA 379 (δ, PPM)	JR673A – éster (R)- MTPA 381 (δ, PPM)	$\Delta\delta^{SR}$
6'	2,497	2,542	<b>-0,045</b>
6''	2,215	2,298	<b>-0,083</b>
8	8,034	7,954	<b>0,08</b>



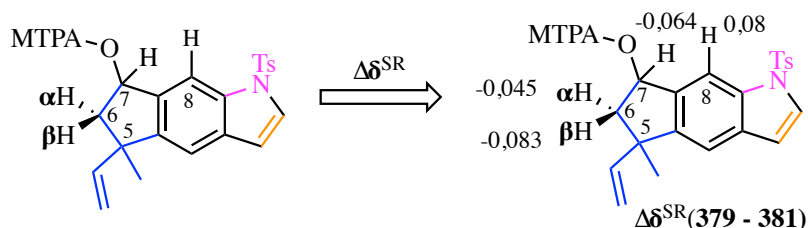


Figura 73. Valores da diferença entre os deslocamentos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para os diastereoisômeros *S* e *R* do éster de Mosher preparados a partir do álcool 327 obtido na resolução enzimática por CALB.

Para fins comparativos com os valores apresentados na tabela 15, na figura 74 estão apresentados os valores dos deslocamentos químicos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o álcool 327 obtido por resolução com CALB e inicialmente atribuído como de configuração absoluta (*5R,7R*).

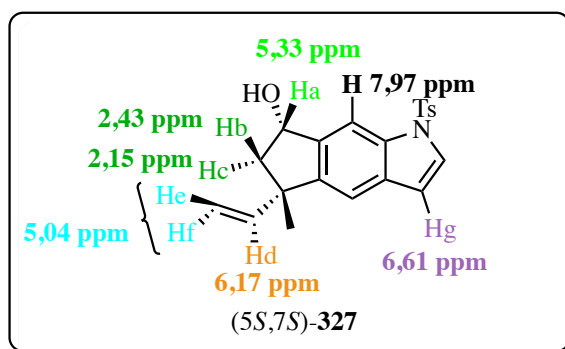


Figura 74. Deslocamentos químicos do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o álcool 327.

Uma possível divergência foi portanto observada na determinação da configuração absoluta do (+)-raputindol A (**35**) através de duas técnicas. Enquanto a análise empregando dicroísmo circular e cálculos teóricos, descrita por Lindel e colaboradores<sup>74</sup>, sugeriu a configuração absoluta (*5R,7R*) para o raputindol A (**35**), os resultados obtidos empregando-se o método de Mosher apresentados nesta tese sugeriram que a configuração absoluta do álcool 327 empregado como intermediário sintético em nossa rota de síntese para o (+)-raputindol A

(**35**), seria (*5S,7S*), o que sugere que essa seria a configuração correspondente ao (+)-raputindol A (**35**) de acordo com o método de Mosher. Deve-se ressaltar que nenhum desses dois métodos pode ser considerado prova inequívoca quanto à determinação da configuração absoluta, uma vez que os estudos de Lindel envolvendo EDC baseiam-se em comparações com espectro calculado para o produto natural, de acordo com a fundamentação teórica apresentada na seção 1.3.1, enquanto que a literatura registra vários casos em que o uso do método de Mosher não permitiu confirmar a configuração absoluta.<sup>252,253,254a</sup>

De acordo com os resultados de Ferraz e colaboradores,<sup>208a</sup> a resolução enzimática com CALB do álcool **327** na forma racêmica deveria fornecer o acetato do álcool **327** de configuração (*5R,7R*). Entretanto, ao dar continuidade à rota sintética com o álcool obtido da resolução com CALB logramos obter o produto natural (+)-raputindol A (**35**) que, de acordo com os resultados descritos por Lindel e colaboradores para a configuração absoluta, apresenta a configuração (*5R,7R*). Em razão de não existir na literatura estudos sobre o uso de CALB para a resolução de álcoois secundários tricíclicos indólicos estruturalmente análogos a **327** e, tendo em vista, a proposta de Lindel e colaboradores para a configuração absoluta (*5R,7R*) para o (+)-raputindol A (**35**), assumimos que a enzima CALB havia promovido a acetilação do

---

<sup>252</sup> Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configurations by NMR of Arylmethoxyacetate Derivatives: Is This Methodology Being Correctly Used? *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (13), 2781–2791.

<sup>253</sup> Kubo, I.; Jamalamadaka, V.; Kamikawa, T.; Takahashi, K.; Tabata, K.; Kusumi, T. Absolute Stereochemistry of Tanabalin, an Insect Antifeedant Clerodane from *Tanacetum Balsamita*. *Chem. Lett.* **1996**, *25* (6), 441–442.

<sup>254</sup> (a) Ohtani, I. I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. Application of Modified Mosher's Method to  $\alpha$ -Aromatic Secondary Alcohols. Exception of the Rule and Conformational Analyses. *Chem. Lett.* **1995**, *24* (7), 513–514. (b) Frisch, M. J.; *et al.* Gaussian 09 Revision D.01. *Gaussian Inc. Wallingford CT.* **2009**. (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101-19418. (d) Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (9), 1057-1065. (e) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113* (18), 6378-6396.

enantiômero (5*S*,7*S*) do álcool **327** e, deste modo, o álcool empregado como intermediário em nossa rota sintética apresentaria configuração absoluta (5*R*,7*R*)-**327**.

### **Estudo por Modelagem Molecular do Éster de Mosher do Álcool 327**

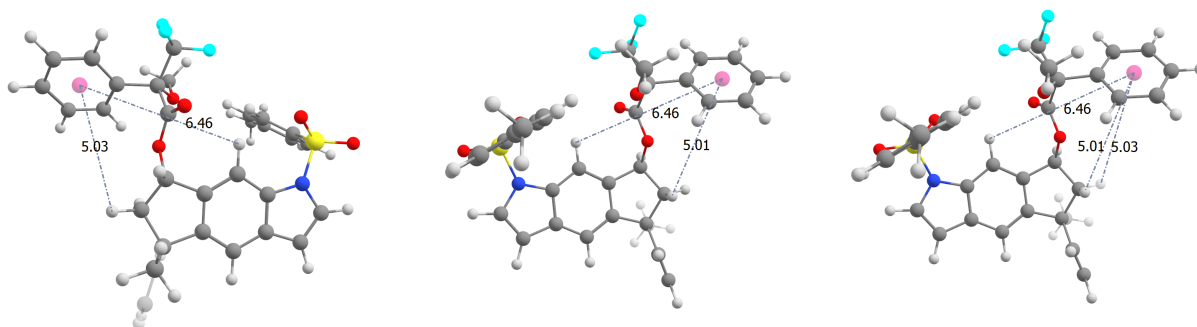
Com o objetivo de averiguar a conformação mais estável do éster de Mosher correspondente ao álcool **327**, decidimos por realizar um estudo de modelagem molecular empregando-se cálculos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT), os quais foram realizados pela doutoranda Natália Lussari do grupo de pesquisa do Prof. Dr. Ataulpa Braga do IQ-USP. Para tal estudo, empregou-se o programa Gaussian 09<sup>254b</sup> e o funcional M06-2X<sup>254c</sup> foi aplicado para todos os cálculos. As otimizações de geometria, frequências vibracionais e correções de energia térmica (298 k e 1 atm) foram realizadas empregando o conjunto de bases Def2SVPP, no qual já está incluído o pseudopotencial relativístico.<sup>254d</sup> O solvente diclorometano foi empregado nos cálculos e os efeitos foram descritos realizando o modelo de solvatação dielétrica-contínua (SMD).<sup>254e</sup>

Os resultados obtidos para as conformações mais estáveis para cada par de diastereoisômeros dos produtos da reação de esterificação, **379** e **381**, que estão representadas nos esquemas 93 e 94 desta seção, foram apresentados como modelos 3D (figura 75). Para esta discussão, o centroide em rosa foi incluído para realização das medidas da distância em Ångström (Å) entre os hidrogênios analisados e o centro da fenila. As ligações duplas foram omitidas para maior clareza das estruturas. O conjunto de descritores *R* e *S* empregados referem-se à configuração absoluta dos centros estereogênicos de cada estereoisômero na seguinte ordem: éster de Mosher, C-5, C-7.

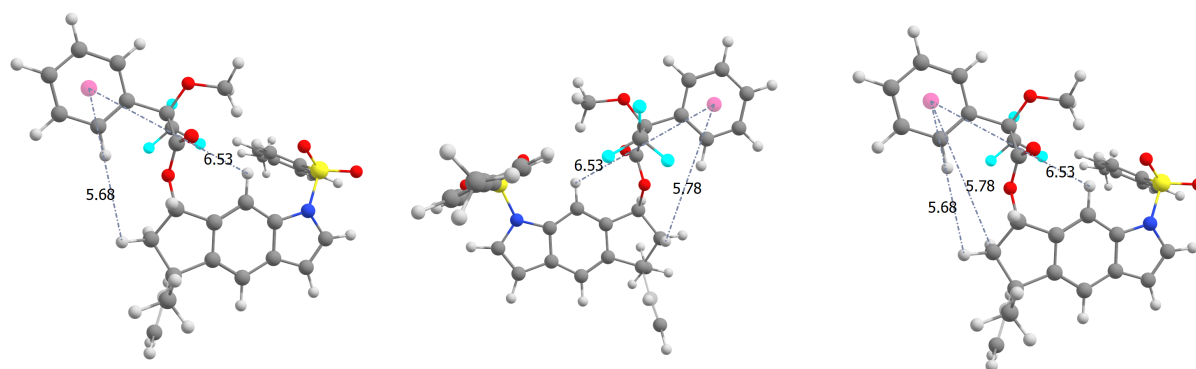
O primeiro estereoisômero a ser discutido é o *SSS* através da análise da influência da fenila na blindagem (deslocamento no RMN para campo mais baixo) dos hidrogênios localizados em C-6 e em C-8 previstos para a conformação de menor energia desse estereoisômero.

A análise do par de isômeros *SSS* e *RSS* permite observar que a fenila do éster de Mosher na conformação de menor energia está apontada para o lado oposto ao do triciclo, ou seja, está mais próxima dos hidrogênios de C-6 quando comparada à distância entre C-8 e o centroide da fenila (figura 75). No isômero *SSS*, a distância entre C-8 e o centroide da fenila é de 6,46 Å, enquanto a distância para os hidrogênios ligados a C-6 é de 5,01 e 5,03 ppm. Vale salientar que o mesmo padrão com a fenila mais próxima de C-6 foi observado para o isômero *RSS*, ainda que seja possível observar neste último isômero que a fenila apresenta-se mais coplanar em relação ao triciclo que no caso do isômero *SSS*. As conformações mais estáveis de cada estereoisômero obtidas por DFT permitem prever que no isômero *SSS*, o H-6 estaria mais blindado pela fenila considerando as distâncias de ligação menor do centroide deste grupo aos hidrogênios em C-6 (5,01 e 5,03 Å) quando comparado ao estereoisômero *SRR* (5,68 e 5,78 Å), o que resultaria em  $\Delta\delta_{SR} < 0$  para H-6. Considerando-se as distâncias calculadas entre H-8 e o centroide do grupo fenila, poderíamos esperar que o mesmo estivesse mais blindado no isômero *SSS*, o que levaria também ao  $\Delta\delta_{SR} < 0$ , considerando as distâncias de ligação, ainda que não esteja sendo levado em consideração a orientação espacial do grupo fenila em relação a esses hidrogênios, o que afeta o efeito anisotrópico exercido sobre os núcleos. Ao comparar essas previsões teóricas para o efeito anisotrópico exercido pelo grupo fenila sobre H-6 e H-8 com os resultados obtidos experimentalmente para os ésteres de Mosher, verificamos que há concordância entre eles apenas para H-6 que, em nossos experimentos, apresentou  $\Delta\delta_{SR} < 0$  (tabela 15) em concordância com o previsto na análise dos dados obtidos por DFT.

SSS



RSS



**Figura 75. (a) Conformer de menor energia para o isômero SSS do éster de Mosher do álcool 327. (b) Conformer de menor energia para o isômero RSS do éster de Mosher do álcool 327.**

Analisando agora o par de isômeros *RRR* e *SRR* podemos observar que a fenila na conformação de menor energia está voltada para o centro do triciclo, ou seja, está mais próxima de C-8 relativamente aos hidrogênios diastereotópicos presentes em C-6 (figura 76). Esse fato é confirmado com as distâncias observadas entre o centroide do anel fenila e H-8 no estereoisômero *RRR* que é de 3,76 Å, enquanto no caso dos hidrogênios em C-6 e o centroide da fenila, a distância é de 5,81 e 6,98 Å. O mesmo padrão de distâncias foi observado para *SRR*, com menor distância entre o centroide da fenila e o hidrogênio em C-8 (figura 76).

As previsões que podem ser feitas pelo modelo obtido por cálculos de DFT indicam que no isômero *RRR*, o H-8 estaria mais blindado considerando a distância de ligação menor quando comparado ao *SRR*, o que resultaria em  $\Delta\delta_{SR} > 0$ ; enquanto que para H-6 esperava-se que os mesmos estivessem mais blindados no isômero *RRR* ( $\Delta\delta_{SR} > 0$ ) considerando as distâncias de ligação, sem levar em consideração a conformação espacial, o que pode afetar o efeito anisotrópico. Ao se comparar estas previsões com os resultados experimentais obtidos para os ésteres de Mosher verifica-se que as mesmas estão de acordo apenas para H-8, para o qual observou-se experimentalmente  $\Delta\delta_{SR} > 0$  como previsto pelos cálculos DFT (tabela 15).

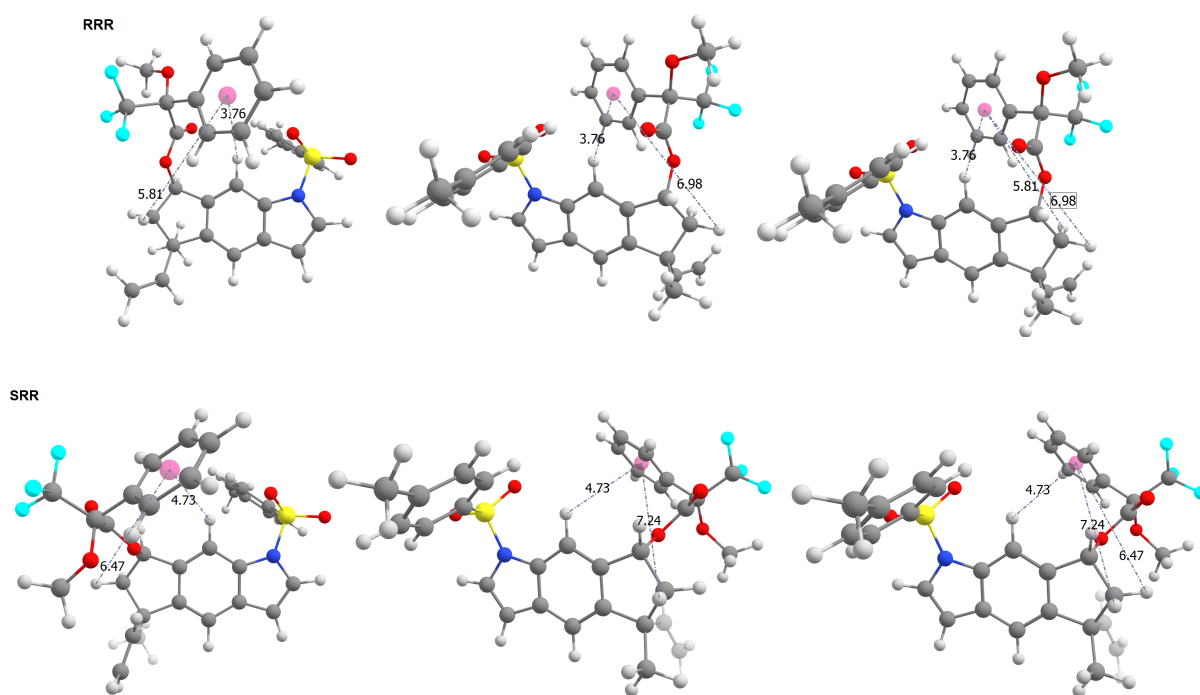


Figura 76. (a) Conformero de menor energia para o isômero *RRR* do éster de Mosher do álcool 327. (b) Conformero de menor energia para o isômero *SRR* do éster de Mosher do álcool 327.

Como discutido anteriormente, os cálculos DFT apenas permitiram confirmar através de um modelo 3D que a fenila está mais próxima dos hidrogênios diastereotópicos ligados a C-

6 na conformação de menor energia analisada para o par de isômeros *SSS* e *RSS*. Entretanto, as análises realizadas a partir dos cálculos teóricos DFT para as conformações mais estáveis dos possíveis estereoisômeros dos ésteres de Mosher derivados dos álcoois (*R,R*)-**327** e (*S,S*)-**327** não nos permitiram confirmar a configuração absoluta do álcool **327** empregado na rota sintética para o (+)-raputindol A (**35**), que foi assumida nesta tese como (*5R,7R*), como proposto por Lindel e colaboradores. Desta forma, para sanar a aparente divergência, serão necessários estudos pelo método inequívoco para determinação de configuração absoluta que é a difração de raios-X de monocristal, conhecido como o padrão ouro para determinação estrutural. Pode ser realizado o estudo de raios-X com monocristal preparado do intermediário (*5R,7R*)-**327** ou de um derivado apropriado do (+)-raputindol A (**35**), que deveria nos fornecer a resposta inequívoca da configuração absoluta do (+)-raputindol A (**35**).<sup>249</sup>

Em resumo, realizou-se a síntese total do produto natural (+)-raputindol A (**35**) através de uma ciclização [3+2] diastereosseletiva catalisada por irídio (I), uma resolução enzimática, uma reação de metalilação, seguida de isomerização, a qual permitiu a obtenção da parte norte do (+)-raputindol A (**35**) como uma mistura de diastereoisômeros 1:2 de **345a** e **345b**, representados como os isômeros de configuração (*5R,7R*) e (*5R,7S*), respectivamente. Após o acoplamento das partes norte e sul seguido da remoção de ambos os grupos tosila, a forma natural do (+)-raputindol A (**35**) enantiomericamente pura foi obtida por uma rota contendo 10 etapas (sequência linear mais longa) e 3,3% de rendimento global, após HPLC preparativa. A nossa rota permite a obtenção do raputindol A (**35**) racêmico em 9 etapas.

Apesar da dificuldade de controle da estereoquímica em C-7, a originalidade de nossa rota se baseia na preparação eficiente do triciclo indólico ( $\pm$ )-**327**, em 85% de rendimento global, a partir do indol **336**. A rota desenvolvida nesta tese permite, com pequenas adaptações, ser empregada para a síntese total de outros membros da família do (+)-raputindol A (**35**), como

o raputindol B e o deoxiraputindol C, bem como de estruturas análogas para viabilizar estudos de relação estrutura-atividade biológica.

A síntese total do (+)-raputindol A (**35**) realizada neste trabalho abriu um horizonte para a confirmação da sua estereoquímica absoluta, atribuída como de configuração (5*R*,7*R*) por Lindel e colaboradores, mas que não pôde ser confirmada por nós através da aplicação do método de Mosher para definição da configuração absoluta do álcool **327**. Deste modo, estudos posteriores serão realizados visando resolver esta divergência mediante o uso da técnica de difração de raios-X de monocristal.



### 3 Conclusões e Perspectivas

Na presente tese foram apresentados os resultados relativos a duas rotas de síntese estudadas para a síntese total do (+)-raputindol A (**35**), produto natural isolado da planta coletada na floresta amazônica *Raputia simullans kallunki*. A síntese total do (+)-raputindol A (**35**) foi concluída em 10 etapas (sequência linear mais longa) e 3,3% de rendimento global.

A primeira proposta de síntese do raputindol A (**35**), discutida ao longo do capítulo 1, envolveu muitos desafios, particularmente no que se refere às etapas da reação de Diels-Alder entre **264** e **265**, seguida da abertura do cicloaduto **316** e as etapas-chave envolvendo a preparação do intermediário correspondente à parte sul contendo iodo hipervalente **261** e o acoplamento entre espécies de iodo hipervalente. Nesta rota, foi possível a conclusão da parte sul indol-EBX **261** em 5 etapas e 7% de rendimento global, intermediário chave para a síntese. Em contrapartida, não alcançamos grandes avanços na síntese da parte norte. Decerto, após a publicação da primeira síntese total do ( $\pm$ )-raputindol A (**35**), por Lindel e colaboradores, os desafios envolvidos na primeira proposta de síntese se tornaram mais difíceis de serem contornados considerando o número de etapas, levando a uma mudança de estratégia.

Na segunda proposta de síntese, vislumbrou-se diminuir o número de etapas e, para tal, a estratégia adotada no capítulo 1 foi totalmente modificada para uma nova rota. As etapas-chave foram: uma reação de ciclização [3+2] catalisada por irídio, descrita por Hayashi e colaboradores, para a obtenção do triciclo linear ( $\pm$ )-**327**, que até então não havia sido empregada em síntese total. Em princípio, há a possibilidade de preparação do catalisador de irídio na forma quiral, como descrito por Hayashi e colaboradores, que permitiria a síntese assimétrica do (+)-raputindol A (**35**). Esta rota pode ser adaptada para o preparo da forma racêmica do ( $\pm$ )-raputindol A (**35**), em 9 etapas, a partir do 6-iodo-indol com rendimento

comparável ao reportado na primeira síntese total descrita, ao mesmo tempo que oferece uma rota mais curta, quando comparada à reportada na segunda síntese total do raputindol A (**35**).

O objetivo principal deste trabalho foi alcançado com a segunda proposta de síntese concluindo-se a síntese total do (+)-raputindol A (**35**) enantiomericamente puro. A etapa de resolução enzimática do álcool ( $\pm$ )-**327** permitiu o prosseguimento da rota com o intermediário enantiomericamente puro (*R,R*)-**327**. Apesar de não ter sido possível contornar o problema da etapa de metalilação do álcool (*R,R*)-**327**, que gerou uma mistura 1:2 dos diastereoisômeros (*5R,5S*)-**370a** e (*5R,5R*)-**370b**, as demais etapas possibilitaram uma rota viável para a síntese do (+)-raputindol A (**35**). A caracterização completa do produto natural sintetizado neste trabalho foi realizada em comparação com os dados descritos (de RMN 1D e 2D, rotação óptica específica e massas de alta resolução) do trabalho que isolou o (+)-raputindol A (**35**) natural, tendo sido confirmada a síntese total do (+)-raputindol A (**35**) enantiomericamente puro. Adicionalmente, nossa rota pode ser adaptada para a síntese total de outros membros da família como o raputindol B e o deoxiraputindol C, bem como de estruturas análogas, o que viabilizaria estudos de relação estrutura-atividade biológica.

A realização e execução deste projeto de doutorado permitiu um crescimento ímpar, intelectual e prático. A aprendizagem de técnicas de síntese, planejamento de experimentos, operação de equipamentos, interpretação de dados, dentre diversos outros aprendizados como resiliência, são ferramentas que possibilitaram uma formação solidificada para uma futura carreira na área. Além disso, a gestão do tempo e a habilidade de resolver problemas são fatores que contribuem para uma formação ampla, mesmo em um projeto de área específica como síntese total. Todo o trajeto até a conclusão deste projeto foi enriquecedor do ponto de vista profissional e permitiu a elaboração de perspectivas futuras, como o planejamento de experimentos para o estudo de uma proposta de síntese biomimética do raputindol A (**35**).

## 4 Parte Experimental

### Informações Gerais

### Reagentes e Solventes

Todos os solventes foram armazenados sob atmosfera de nitrogênio. Dimetilformamida (DMF) e TMEDA foram mantidos durante 12 horas sob peneira molecular 4 Å e, em seguida, destilados. O THF foi previamente tratado sobre peneira molecular 4 Å ou hidreto de cálcio e, em seguida, destilado na presença de sódio metálico e benzofenona em atmosfera de nitrogênio. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dicloroetano e trietilamina foram destilados na presença de hidreto de cálcio em atmosfera de nitrogênio. Todos os demais solventes foram utilizados da forma comercial sem tratamento prévio. Os reagentes comerciais foram utilizados sem purificação prévia e quando purificados, o procedimento experimental será descrito na seção pertinente.

### Métodos Cromatográficos

O progresso das reações foi observado por cromatografia em camada delgada utilizando placas de sílica gel depositada em alumínio (E. Merck 60-F254) ou por placas de alumina neutra. As placas foram reveladas utilizando lâmpada UV (254 nm) e os agentes reveladores químicos utilizados foram: *p*-anisaldeído, curcumina e ácido fosfomolibdico, seguido de aquecimento. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel flash (Merck, 40-63 μm) empregando-se pressão positiva.

## **Métodos Espectroscópicos e Espectrométricos**

Os espectros de RMN foram adquiridos nos equipamentos Bruker AIII (300 ou 500 MHz), Varian Gemini (400 MHz) e Bruker AIII (800 MHz) equipado com criosonda. Os deslocamentos químicos dos prótons e carbonos estão reportados em partes por milhão (ppm) e foram calibrados em relação ao sinal residual dos respectivos solventes não deuterados ( $\text{CHCl}_3$   $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  7,26 ppm,  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  77,0 ppm; DMSO  $^1\text{H}$  RMN  $\delta$  2,50 ppm,  $^{13}\text{C}$  RMN  $\delta$  39,52 ppm). As seguintes representações serão utilizadas ao longo do texto relativas aos dados de RMN:  $\delta$  em ppm; multiplicidade (br = do inglês “broad”, para sinal largo, s = singlete, d = dublete; t = tripleto; dd = duplo dublete; q = quarteto; m = multiplete); constante de acoplamento em Hertz (Hz) e integração. Os espectros de infravermelho (IV) foram adquiridos em um espectrômetro Thermo Scientific iD3. Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um MicroTof Bruker Daltonics e em um Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF CL-AR. A separação dos compostos por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) em escala preparativa foi realizada em um equipamento do modelo Agilent 1200 Infinity Series empregando-se a coluna quiral Chiralpak® IA (21 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ). A rotação específica foi medida utilizando um polarímetro Perkin Elmer 341 (lâmpada de sódio = 589,3 nm).

## Procedimentos Experimentais

### Estudos Visando a Síntese Total Assimétrica do (+)-Raputindol A (35)

#### Empregando Iodo Hipervalente - Parte Sul

#### 4-Iodo-1-metil-2-nitrobenzeno (276)

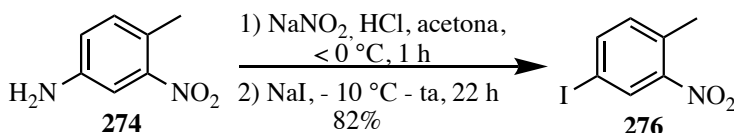


Figura 77. Sólido cristalino amarelo

referente ao produto 276.

Em um balão de duas bocas, preparou-se uma solução da anilina **274** (2,47 g; 16,2 mmol; 1,0 equiv.) em acetona (30 mL). Com o sistema sob agitação a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , adicionou-se lentamente HCl concentrado (3,4 mL; 40,6 mmol; 2,5 equiv.), gota a gota, seguida pela adição lenta de uma solução de  $\text{NaNO}_2$  (1,12 g/4,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , 1,0 equiv.) e o sistema foi mantido sob agitação nessa temperatura durante 1 h. Resfriou-se o sistema para  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  e adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa de NaI (4,87 g, 2,0 equiv., dissolvidos em 6,0 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ). A temperatura do sistema foi elevada à ta e o sistema permaneceu sob agitação durante 22 horas. A reação foi interrompida pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) e extraiu-se o produto com AcOEt (4 x 50 mL). Combinou-se as fases orgânicas, lavou-se com uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 mL) e, em seguida, lavou-se com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL). Secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em

coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 25-30% AcOEt/hexano). O produto **276** foi obtido como um sólido cristalino amarelo em 82% de rendimento (3,51 g; 13,34 mmol).<sup>70</sup>

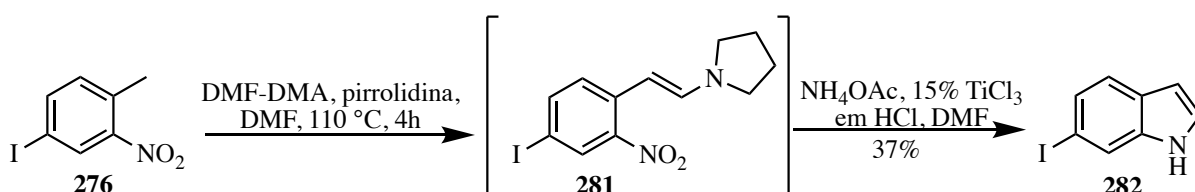
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 8,29 (d, *J* = 1,5 Hz; 1 H), 7,82 (dd, *J* = 1,5; 8,1 Hz; 1 H), 7,10 (d, *J* = 8,1 Hz; 1 H), 2,54 (s, 3 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 149,5; 141,7; 134,2; 133,1; 133,1; 89,7; 20,0.

**P.F. (lit) = 54 °C. P.F. (exper.) = 54 - 55 °C.**

**EMAR (ESI-TOF +) *m/z* [M+H<sup>+</sup>]: calculado C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>INO<sub>2</sub> = 263,9516 Da; experimental = 263,9518 Da (erro = 0,75 ppm).**

### 6-Iodo-1-H-indol (**282**)



Em um balão de duas bocas equipado com condensador Vigreux preparou-se uma solução do nitrotolueno **276** (2,50 g; 9,5 mmol; 1,00 equiv.) em 110 mL de DMF. Com o sistema sob agitação a 110 °C adicionou-se a DMF-DMA (4,04 mL; 30,4 mmol; 3,22 equiv.) e pirrolidina (0,8 mL; 9,50 mmol; 1,00 equiv.). Após 2 horas de reação, se necessário, adicionou-se mais DMF-DMA (0,5 equiv.) e pirrolidina (0,05 equiv.). Diminuiu-se a temperatura até temperatura ambiente com o auxílio de banho de gelo. Adicionou-se 80 mL de DMF e a temperatura foi mantida a aproximadamente -50 °C. Em seguida, adicionou-se uma solução tampão 4M de NH<sub>4</sub>OAc (41,5 mL). Com o auxílio de um funil de adição e com o sistema a -50 °C adicionou-

se, gota a gota durante 10 minutos, 50 mL de uma solução 15% de  $\text{TiCl}_3$  em HCl concentrado. A temperatura foi elevada até t.a. e o sistema permaneceu sob agitação no intervalo de 2 a 3 horas. Extraíu-se a mistura com éter etílico gelado (200 mL x 3), lavou-se cada uma das frações com NaOH 2N gelado (30 mL) e água (50 mL). Secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia em coluna flash (40-50% AcOEt/hexano) obtendo-se o resíduo bruto como um sólido laranja. Adicionalmente realizou-se uma sublimação em alto vácuo a 90 - 110 °C. O produto **282** foi obtido como um sólido amarelo claro em 37% de rendimento (0,86 g; 3,54 mmol).<sup>70</sup>

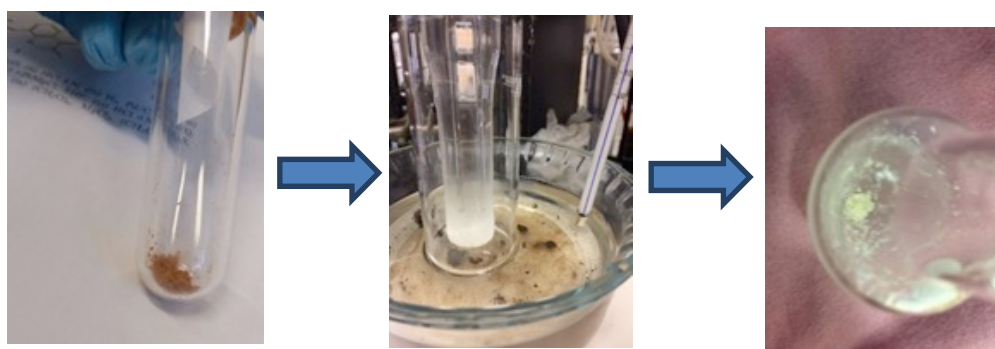


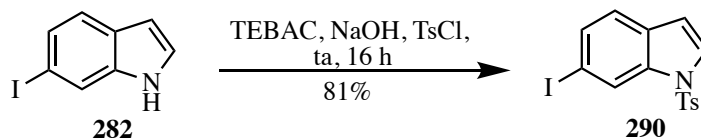
Figura 78. Indol 282 como sólido marrom antes e como sólido amarelo depois da purificação por sublimação.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  8,15 (brs, 1H); 7,76 (dd,  $J = 0,9$  e 1,8 Hz; 1H); 7,39-7,40 (m, 2H); 7,14 (dd,  $J = 2,4$  e 3,0 Hz; 1H); 6,52 (m, 1H).**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  137,1; 128,6; 127,2; 124,5; 122,3; 119,97; 102,8; 85,7.**

**P. F. (lit) = 109 °C. P. F. (exper) = 110 °C.**

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: calculado  $\text{C}_8\text{H}_7\text{IN} = 243,9618$  Da; experimental = 243,9627 Da (erro = 3,68 ppm).**

**6-Iodo-1-tosil-1H-indol (290)**

Preparou-se uma solução do indol **282** (0,85 g; 3,51 mmol; 1,00 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (35 mL) e adicionou-se cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) (0,08 g; 0,35 mmol; 0,10 equiv.). Em seguida, adicionou-se NaOH (0,20 g; 6,15 mmol; 1,75 equiv.) e, após agitação à t.a. durante 30 minutos, adicionou-se cloreto de *p*-toluenosulfonila (0,73 g; 3,86 mmol; 1,10 equiv.). O sistema reacional permaneceu sob agitação nessa temperatura durante 16 h [Obs: devido à sensibilidade do substrato à luz é importante isolar o sistema reacional com o auxílio de papel alumínio]. A reação foi interrompida pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) e de solução aquosa 1 M de HCl (30 mL). Após agitação por 10 minutos, extraiu-se a fase aquosa com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL). Após a secagem com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 5-10% AcOEt/hexano) fornecendo **290** em 81% de rendimento (1,14 g; 2,86 mmol) como um sólido cristalino amarelado.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,36 (t,  $J = 6,6$  Hz; 1H); 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,52 – 7,47 (m, 2H); 7,27 – 7,22 (m, 3H); 6,61 (dd,  $J = 3,9$  e 0,9 Hz; 1H); 2,34 (s, 3H).

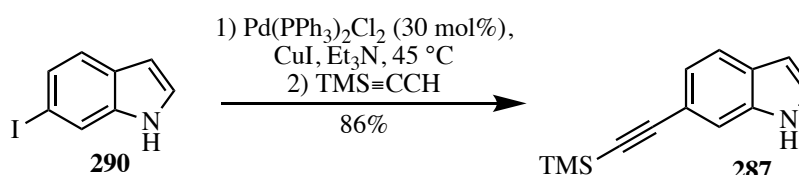
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  145,2; 135,7; 135,0; 132,2; 130,0 (2C); 129,9 (2C); 126,7; 126,5; 122,8; 122,3; 108,7; 88,7; 21,5.

**P. F. (exper) = 124,8 – 125,3 °C.**



**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]: calculado C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>INO<sub>2</sub>S = 397,9707 Da, experimental = 397,9708 Da (erro = 0,25 ppm).**

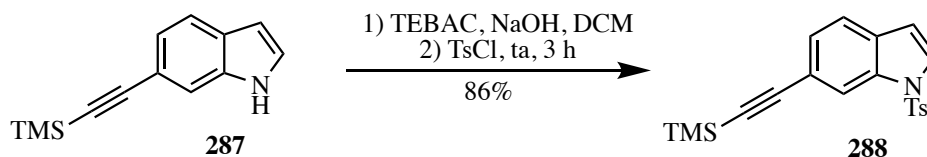
### 6-((Trimetilsilil)etnil)-1H-indol (**287**)



O 6-iodo-indol **290** (0,15 g; 0,62 mmol; 1,0 equiv.), o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,013 g; 0,02 mmol; 0,3 equiv.) e o CuI (0,003 g; 0,02 mmol; 0,03 equiv.) foram adicionados a um tubo Schlenk. Realizou-se três ciclos de vácuo/N<sub>2</sub> no tubo e em seguida adicionou-se Et<sub>3</sub>N degaseificada (4,0 mL). Aqueceu-se o sistema a 40 °C, e sob agitação magnética, adicionou-se lentamente o trimetilsililacetileno (0,25 mL; 1,85 mmol; 3,0 equiv.). Com o término da reação após 2 horas, resfriou-se o tubo em banho de gelo, abriu-se o tubo selado e filtrou-se o bruto em celite. Adicionou-se água destilada (5,0 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 10 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5-10% AcOEt/hexano) obtendo-se o produto **287** em 86% de rendimento como um óleo castanho amarelado (produto inédito).

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 8,17 (brs, 1H); 7,56 (m, 1 H); 7,50 (d, *J* = 0,70 Hz, 1H); 7,23 (ddd, *J* = 1,2; 3,3 e 3,6 Hz; 1H); 7,19 (d, *J* = 1,8, 1H); 6,53 (m, 1H); 0,00 (s, 9H).

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]: calculado C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NSi = 214,1047 Da; experimental = 214,1046 Da (erro = 0,46 ppm).**

**1-Tosil-6-((trimetilsilil)etnil)-1H-indol (288)**

A uma solução do substrato **287** (0,059 g; 0,22 mmol; 1,00 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,5 mL) adicionou-se NaOH (0,015 g; 0,39 mmol; 1,75 equiv.) e cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) (0,005 g; 0,02 mmol; 0,10 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação à t.a. durante 10 minutos e então o p-TsCl (0,047 g; 0,25 mmol; 1,10 equiv.) foi adicionado. Após 3 horas adicionou-se água destilada e neutralizou-se a solução utilizando HCl 1M (2 mL) e solução NaOH 1M (5 mL). Extraíu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL), secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 5-10% AcOEt/hexano) e o produto **288** foi isolado em 86% de rendimento (0,071 g; 0,193 mmol) como um sólido cristalino amarelado claro. Esse produto foi preparado através de outras condições em patente, mas foi obtido um óleo<sup>185</sup>.

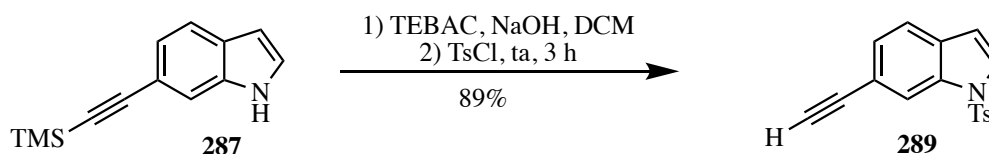
**RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  8,15 (s, 1H); 7,77 (d,  $J = 9,0$  Hz; 2H); 7,58 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H); 7,44 – 7,41 (dd,  $J = 0,6$  e 8,1 Hz, 1H); 7,34 – 7,30 (dd,  $J = 1,5$  e 8,1 Hz, 1H); 7,23 – 7,20 (d,  $J = 9,0$  Hz; 2H); 6,62 (dd,  $J = 0,9$  e 3,9 Hz; 1H); 2,33 (s, 3H); 0,30 (s, 9H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  145,1; 135,1; 134,4; 130,8; 129,9 (2C); 127,6; 127,3; 126,7 (2C); 121,1; 119,2; 117,1; 109,0; 105,5; 93,9; 53,4; 21,5.

**P.F. (exper.)** = 118,13 a 127,26 °C.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]: calculado C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>SSi = 368,1136 Da; experimental = 368,1132 (erro = 1,08 ppm).**

### 6-Etínil-1-tosil-1H-indol (289)



Preparou-se uma solução do indol **287** (0,059 g; 0,22 mmol; 1,00 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,5 mL). Em seguida adicionou-se NaOH (0,015 g; 0,39 mmol; 1,75 equiv.) e cloreto de benziltriethylamônio (0,005 g; 0,02 mmol; 0,10 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação à t.a. durante 10 minutos e então *p*-TsCl (0,047 g; 0,25 mmol; 1,10 equiv.) foi adicionado. O sistema reacional permaneceu sob agitação nessa temperatura durante 3 horas, a reação foi interrompida pela adição de água destilada e neutralizou-se utilizando uma solução HCl 1M (2 mL) e solução de NaOH 1M (5 mL). O produto foi extraído com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) e lavado com solução saturada de NaCl (30 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5-10% AcOEt/hexano). O produto **289** foi isolado em 89% de rendimento (0,07 g; 0,19 mmol) como um sólido branco.<sup>185</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 8,17 (s, 1H); 7,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 7,47 – 7,44 (dd, *J* = 0,9 e 8,1 Hz, 1H); 7,36 – 7,32 (dd, *J* = 1,5 e 8,1 Hz, 1H); 7,26 – 7,20 (d, *J* = 9,0 Hz; 2H); 6,63 (dd, *J* = 0,6 e 3,6 Hz; 1H); 3,12 (s, 1 H); 2,33 (s, 3H).

**P.F. (exper.) = 129,5 - 132,2 °C.**

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]:** calculado C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>S = 296,07453 Da; **experimental =** 296,0744 Da (erro = 0,33 ppm).

**1-hidróxi-1 $\lambda^3$ -benzo-[d]-[1,2]-iodoxol-3-(1H)-ona ( $\lambda^3$ -IBA) (**162**)**

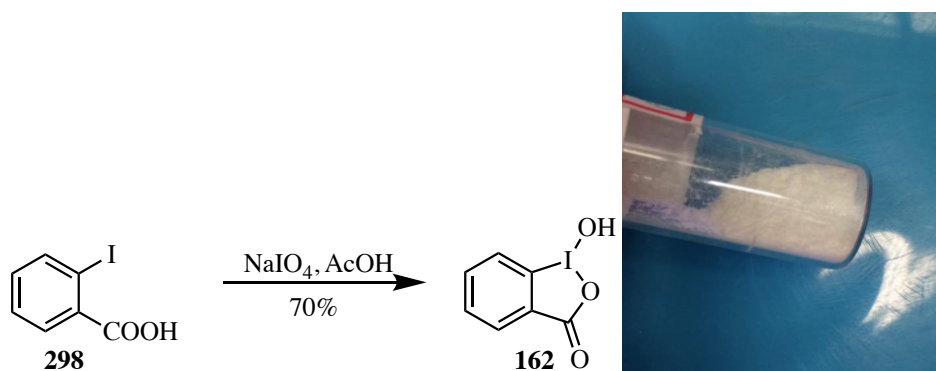


Figura 79. Cristais brancos referentes ao  $\lambda^3$ -IBA **162** sintetizado.

A uma suspensão do ácido 2-iodobenzóico **298** (1,00 g; 4,0 mmol; 1,00 equiv.) em ácido acético 30% (v/v) em água sob agitação adicionou-se NaIO<sub>4</sub> (0,90 g; 4,2 mmol; 1,05 equiv.). A reação foi mantida em refluxo durante 5 horas. Para interromper a reação, a temperatura do sistema foi reduzida para t.a., adicionou-se 30 mL de água destilada gelada e manteve-se o sistema em repouso durante 2 horas isolando-se o balão com papel alumínio. Em seguida, realizou-se uma filtração à vácuo, sendo primordial a lavagem do sólido com água destilada e acetona durante a filtração. O produto **162** foi obtido como um sólido branco cristalino em 70% de rendimento (0,74 g; 2,8 mmol).<sup>94</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) =  $\delta$  8,03 – 7,98 (m, 2H); 7,89 – 7,86 (m, 1H); 7,74 (dt,  $J$  = 1,2 e 7,5 Hz; 1H).**

**1-((1-tosyl-1*H*-indol-6-yl)etynil)-1 $\lambda^3$ -benzo[*d*][1,2]iodaoxol-3(1*H*)-one**(*N*-Ts-Indol- $\lambda^3$ -EBX) (**261**)

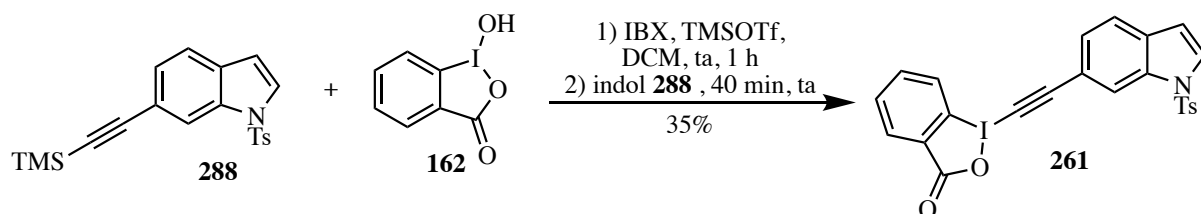


Figura 80. Sólido amarelado claro - parte sul **261**.

Em um tubo Schlenk preparou-se uma solução do  $\lambda^3$ -IBA **162** (0,100 g; 0,38 mmol; 1,00 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5 mL) e em seguida adicionou-se lentamente triflato de trimetilsilila (0,075 mL; 0,42 mmol; 1,10 equiv.). A solução permaneceu sob agitação durante 1 h à t.a. e, em seguida, canulou-se uma solução do indol acetileno **288** (0,153 g; 0,417 mmol; 1,10 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,5 mL) para o balão de reação. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 40 minutos, quando adicionou-se lentamente solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5,0 mL) e extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). A fase orgânica foi novamente lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL) e solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (30 mL). Secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 0-3%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) e isolou-se o indol-EBX **261** em 35% de rendimento (0,713 g; 0,13 mmol) como um sólido amarelado claro.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )** =  $\delta$  8,35 (dd,  $J = 0,5$  e  $8,0$  Hz, 1H); 8,19 (m, 1H), 8,15 (dd,  $J = 1,5$  e  $7,5$  Hz; 1H), 8,01 (d,  $J = 3,5$  Hz; 1H), 7,93 – 7,90 (m, 3H); 7,82 (ddd,  $J = 1,0$  e  $7,5$  Hz; 1H), 7,74 (dd,  $J = 1,9$  e  $8,5$  Hz; 1H), 7,58 (dd,  $J = 1,5$  e  $8,0$  Hz; 1H); 7,42 (d,  $J = 8,0$  Hz; 2H); 6,94 (dd,  $J = 1,0$  e  $3,5$  Hz; 1H); 2,34 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO- $d_6$ )** =  $\delta$  166,2; 145,9; 135,1; 134,0; 133,5; 132,1; 132,1; 131,3; 130,4 (2C); 129,6; 127,6; 127,6 (2C); 126,8; 122,4; 117,1; 116,5; 116,2; 109,5; 104,8; 54,1; 52,1; 21,1.

**P.F. (exper.)** = 120,0 - 127,6 °C.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ :** calculado  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{INO}_4\text{S} = 541,9918$  Da; **experimental** = 541,9916 Da (erro = 0,37 ppm).

## Estudos Visando a Síntese Total Assimétrica do (+)-Raputindol A (35)

### Empregando Iodo Hipervalente – Parte Norte

#### 4-(Benzilóxi)-2-metil-1-nitrobenzeno (305)

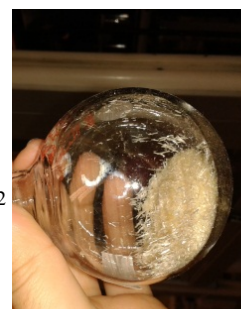
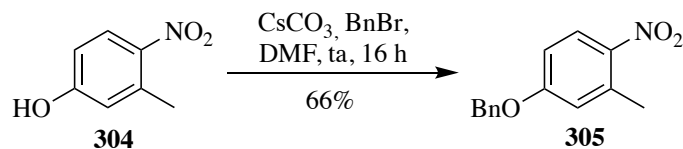


Figura 81. Cristais bege amarelado - produto 305.

A uma solução do 4-nitro-3-metil-fenol **304** (3,83 g; 25,0 mmol; 1,00 equiv.) em DMF (40 mL) adicionou-se lentamente o  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,57 g; 25,0 mmol; 0,8 equiv.) sólido. Com o sistema sob agitação magnética adicionou-se o brometo de benzila (1,90 mL; 2,73 g; 20,0 mmol; 1,00 equiv.) lentamente à essa suspensão. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 16 h quando desenvolveu coloração mostarda escura. Após o término da reação (acompanhado por CCD), diluiu-se com tolueno (1 x 40 mL) e tratou-se com solução aquosa de NaOH 1M (1 x 40 mL). Separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com tolueno (3 x 40 mL). Lavou-se a fase orgânica com  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e *brine* (20 mL). Secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O sólido amarelo escuro obtido foi submetido à recristalização em metanol e após a filtração foram obtidos cristais de coloração bege amarelado do produto **305** em 66% de rendimento (3,20 g; 13,1 mmol).<sup>190</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) =** 8,07 (m, 1H); 7,45 – 7,32 (m, 5H); 6,90 – 6,83 (m, 2H); 5,13 (s, 2H); 2,62 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$**  162,2; 142,3; 137,1; 135,7; 128,8; 128,5; 127,6; 127,5; 118,4; 112,6; 70,5; 21,7.

**P.F. (exper.) =** 69,7 - 71,4°C; **P.F. (ref) =** 68 - 70° C.

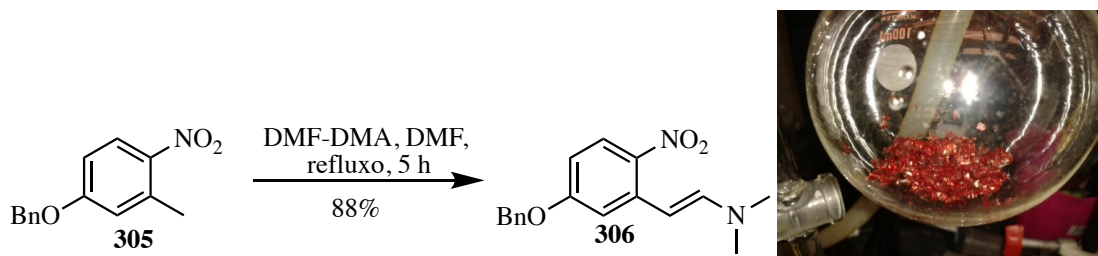
**(E)-2-(5-(Benziloxi)-2-nitrofenil)-N,N-dimetileteten-1-amina (306)**

Figura 82. Cristais vermelho carmim intenso – produto 306.

Em um balão de duas bocas contendo uma solução pela dissolução do substrato **305** (0,24 g; 1,00 mmol; 1,0 equiv.) em DMF (10 mL) adicionou-se DMF-DMA (0,20 mL; 1,56 mmol; 1,56 equiv.). A mistura reacional foi mantida em refluxo de metanol com Vigreux a 147-160 °C e a reação procedeu-se durante 5 horas com acompanhamento por CCD. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto foi então recristalizado utilizando metanol, hexano e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. O produto **306** foi obtido em 88% de rendimento (0,252 g; 0,88 mmol) como cristais vermelho carmim intenso.<sup>190</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 7,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H); 7,42 (m, 5 H); 6,92 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H); 6,86 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H); 6,60 (dd, *J* = 2,7 e 9,2 Hz; 1 H); 6,06 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H); 5,12 (s, 2 H); 2,91 (s, 6 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 161,8; 144,9; 144,9; 138,9; 138,8; 128,7; 128,6; 128,3; 127,5; 109,7; 108,9; 92,3; 70,2; 40,7.

**P.F. (exper.)** = 91 - 95 °C; **P.F. (ref)** = 91 - 93 °C.



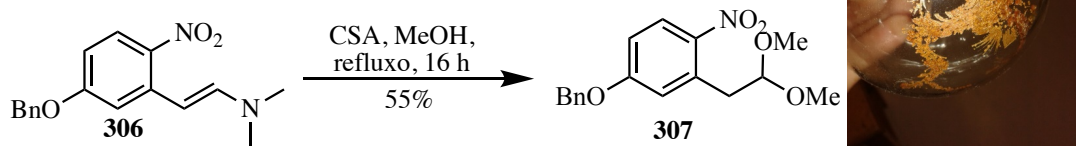
**4-(Benzilóxi)-2-(2,2-dimetoxietil)-1-nitrobenzeno (307)**

Figura 83. Cristais de coloração amarelo mostarda escuro – produto 307.

A uma solução do substrato **306** (0,45 g; 1,50 mmol; 1,00 equiv.) em MeOH (30 mL), sob agitação magnética, adicionou-se o CSA (1,04 g; 4,50 mmol; 3,00 equiv.) e 15,0 mL adicionais de MeOH. A solução de coloração marrom claro formada foi mantida sob refluxo (70-80 °C) durante 16 horas. Após o término da reação (acompanhado por CCD), adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (45 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x de 30 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Recristalizou-se o produto em metanol obtendo-se cristais de coloração amarelo mostarda escuro de **307** (0,25 g; 0,82 mmol), em 55% de rendimento.<sup>190</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H); 7,46 – 7,37 (m, 5 H); 6,95 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H); 6,91 (dd, *J* = 8,9 e 2,8 Hz, 1 H); 5,14 (s, 2 H); 4,58 (t, *J* = 5,3 Hz, 1 H); 3,35 (s, 6 H); 3,24 (d, *J* = 5,3 Hz, 2 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 37,9; 54,3; 70,5; 104,5; 113,5; 119,3; 127,4; 127,5; 128,4; 128,7; 135,1; 135,6; 143,3; 161,8.

**P.F. (exper.)** = 88 - 88,9 °C; **P.F. (ref)** = 88 - 90 °C.

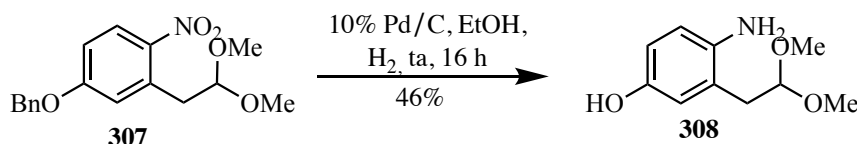
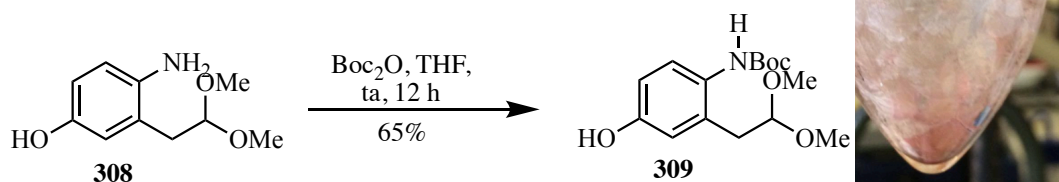
**4-Amino-3-(2,2-dimetoxietil)fenol (308)**

Figura 84. Sistema reacional de hidrogenação catalítica com Pd/C e H<sub>2</sub> para obtenção do produto 308.

Realizou-se três ciclos de vácuo/ N<sub>2</sub> a um balão de duas bocas contendo 0,09 g (0,90 mmol; 3,6 equiv.) de 10% Pd/C e o substrato **307** (0,07 g; 0,25 mmol; 1,00 equiv.), cautelosamente. Em seguida, preparou-se uma suspensão adicionando etanol (30 mL) sob atmosfera de N<sub>2</sub> de coloração preta. Após cinco ciclos de vácuo/H<sub>2</sub>, o sistema foi mantido sob atmosfera de H<sub>2</sub> durante 16 h. Em seguida, filtrou-se a reação em uma coluna de Celite utilizando etanol e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 50% AcOEt/hexano), obtendo-se o produto **308** em 46,4% (0,02 g; 0,11 mmol) como um sólido amorfo marrom escuro.<sup>190</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 6,60 – 6,56 (m, 3H); 4,49 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,38 (s, 6H); 2,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H).

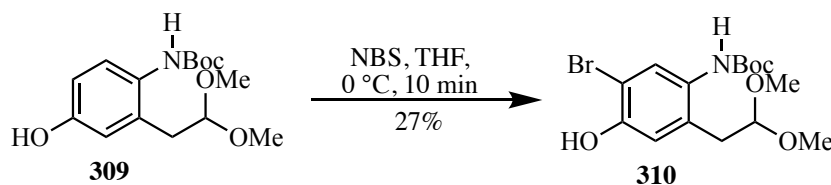
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 148,3; 139,4; 124,1; 118,0; 117,4; 114,5; 106,3; 54,0; 36,4.

***tert*-Butil (2-(2,2-dimetoxietil)-4-hidróxifenil)carbamato (309)**Figura 85. Sólido rosa claro – produto **309**.

A uma solução do fenol **308** (0,051 g; 0,3 mmol; 1,0 equiv.) em THF (3,0 mL), sob agitação à  $t_a$ ., adicionou-se o di-*tert*-butil-dicarbonato (0,069 g; 0,3 mmol; 1,1equiv.). A reação se processou à  $t_a$ . durante 12 h e o término foi confirmado através de CCD. Em seguida, removeu-se o THF sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (alumina neutra, 20-70% AcOEt/hexano). O fenol **309** foi obtido como um sólido rosa claro em 65% de rendimento (0,051 g; 0,2 mmol).<sup>191</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  7,32 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 6,59 (m, 2H); 4,39 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H); 3,37 (s, 6H); 2,80 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H); 1,50 (s, 9H).**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  154,8; 153,1; 130,4; 129,3; 125,8; 117,5; 114,6; 80,1; 54,5; 36,6; 28,4.**

**tert-Butil (5-bromo-2-(2,2-dimetoxietil)-4-hidróxifenil)carbamato (310)**Figura 86. Sólido amarelado – produto **310**.

Uma solução do fenol **309** (0,021 g; 0,08 mmol; 1,0 equiv.) em THF (1,0 mL) foi mantida sob agitação à 0 °C quando adicionou-se NBS (0,027 g; 0,15 mmol; 2,0 equiv.). Com o término da reação (monitorado por CCD), removeu-se o solvente sob pressão reduzida e purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (alumina neutra, 30-50% AcOEt/hexano). O produto **310** foi obtido em 27% de rendimento (0,0072 g; 0,003 mmol) como um sólido amarelado.<sup>191</sup>

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 6,91 (d, *J* = 9,9 Hz; 1H); 6,62 (m, 1H); 4,66 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H); 3,35 (s, 6H); 2,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H); 1,60 (s, 9H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 190,3; 186,6; 161,0; 147,1; 134,2; 134,1; 130,8; 102,7; 84,5; 53,5; 34,3; 28,3.

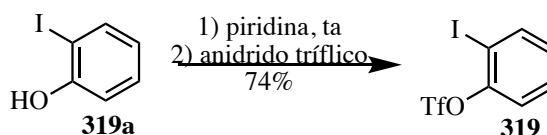
**2-iodofenol trifluorometanosulfonato (319)**



Figura 87. Mudança da coloração da solução da reação de formação do produto **319**, de (a) rosa claro, (b) intermediário e (c) rosa escuro.

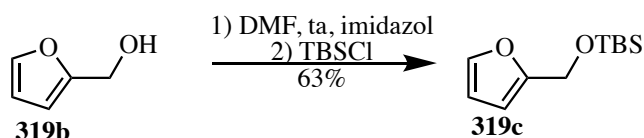
Preparou-se uma solução do 2-iodofenol **319a** (4,40 g; 20,0 mmol; 1,00 equiv.) em piridina (45,0 mL). Com a solução sob agitação à 0° C adicionou-se anidrido trifílico (3,14 mL; 22,0 mmol; 1,10 equiv.). Após 10 minutos, diminuiu-se a temperatura para t.a. e depois de 3 horas com o término da reação (acompanhada por CCD), adicionou-se dietil éter (45,0 mL) e extraiu-se com solução aquosa 1 M de CuSO<sub>4</sub> (3 x 30,0 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 40 mL), seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e rotaevaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10-20% AcOEt/hexano) obtendo-se **319** em 74% de rendimento (4,99 g; 14,2 mmol) como um óleo pouco amarelado<sup>255</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 7,92 (s, 1 H); 7,47-7,40 (m, 1 H); 7,35-7,31 (m, 1 H); 7,14-7,08 (m, 1 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 149,3; 139,8; 129,1; 128,6; 128,6; 121,1; 88,1.

---

<sup>255</sup> Qing, F.-L.; Fan, J.; Sun, H.-B.; Yue, X.-J. First Synthesis of Ortho-Trifluoromethylated Aryl Triflates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 20, 3053–3058.

**tert-butil(furan-2-metóxi)dimetilsilano (319c)**

A uma solução do furan-2-metanol **319b** (2,26 g; 23,0 mmol; 1,00 equiv.) em DMF (20 mL) sob agitação à t.a. adicionou-se imidazol (1,63 g; 23,94 mmol; 1,04 equiv.) e o TBSCl (3,16 g; 23,9 mmol; 1,04 equiv.). Observou-se que a solução foi adquirindo coloração rosada até chegar ao pink avermelhado. Após 1,5 horas (acompanhamento por CCD), adicionou-se dietil éter (30,0 mL) e lavou-se com solução aquosa saturada de NaCl (2 x de 20 mL). Secou-se a fase orgânica sob MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto **319c** foi obtido em 63% de rendimento (3,08 g, 14,5 mmol) como um óleo amarelo claro viscoso<sup>256,257</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 7,36 (dd, *J* = 0,9 e 1,8 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J* = 1,9 e 3,2 Hz, 1H); 6,23 (dd, *J* = 0,7 e 3,2 Hz, 1H); 4,65 (s, 2H); 0,91 (s, 9H); 0,08 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 159,6; 147,3; 112,5; 112,4; 63,4; 31,1; 23,7.

<sup>256</sup> Corey, E. J.; Noe, M. C. Kinetic Investigations Provide Additional Evidence That an Enzyme-like Binding Pocket Is Crucial for High Enantioselectivity in the Bis-Cinchona Alkaloid Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (2), 319–329.

<sup>257</sup> Celanire, S.; Marlin, F.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. Base-Assisted Intramolecular 6-Acetoxy-pyranone-Acetylene [5+2] Cycloaddition. Synthesis and Reactivity of Novel Oxa-Tricyclo[5.3.1.0<sup>1,5</sup>]Undecenones. *Tetrahedron* **2005**, *61* (12), 3025–3032.

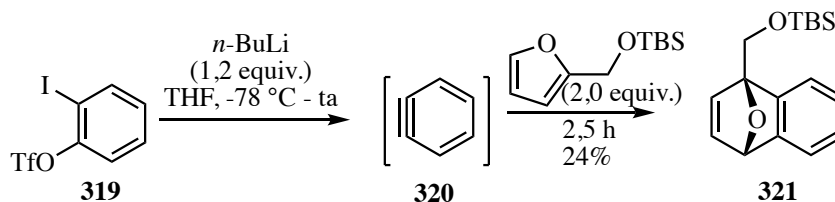
**((1,4-epóxi-naftalen-1(4H)-il)metóxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (321)**

Figura 88. Sistema reacional da reação de Diels-Alder e óleo amarelo escuro – produto **321**.

Em um balão Schlenk contendo o 2-iodofenol trifluorometanosulfonato **319** (0,82 g; 2,30 mmol; 1,00 equiv.) realizou-se três ciclos de vácuo/ $\text{N}_2$ . Em seguida, adicionou-se THF (2,0 mL) e resfriou-se o sistema à  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (banho de etanol e gelo seco). Com o auxílio de cânula uma solução do furan-2-metanol (0,98 g; 4,60 mmol; 2,00 equiv.) em THF (18,0 mL) foi adicionada ao meio reacional. Em seguida, adicionou-se, gota a gota,  $n\text{-BuLi}$  (1,04 M em hexano; 2,69 mL; 2,80 mmol; 1,20 equiv.) gota a gota. O sistema reacional foi mantido sob agitação à t.a. por 2,5 horas (acompanhamento por CG). Para interromper a reação, adicionou-se solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20,0 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 20,0 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (60 mL), secou-se sob  $\text{MgSO}_4$  e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna

flash (SiO<sub>2</sub>, 2% AcOEt/hexano) e o aduto **321** foi isolado em 24% de rendimento (0,26 g; 0,91 mmol) como um óleo viscoso amarelo escuro<sup>258</sup>.

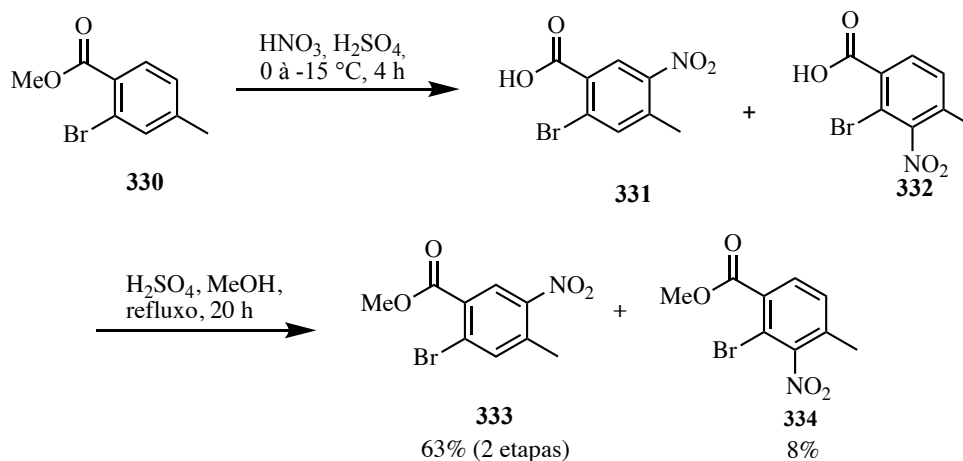
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 7,26 (s, 2H); 7,23-7,17 (m, 1H); 7,05-7,00 (m, 1H); 6,99-6,93 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 4,46 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 4,31 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H); 0,95 (s, 9H); 0,15 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 150,5; 149,8; 143,0; 143,0; 124,8; 124,7; 119,8; 92,7; 82,1; 61,4; 25,9; 18,4; -5,4.

## Síntese Total do (+)-Raputindol A (**35**) Empregando-se a Reação de Ciclização

### [3+2] Catalisada por Irídio (I)

### Metil-2-bromo-4-metil-5-nitrobenzoato (**333**) e metil-2-bromo-4-metil-3-nitrobenzoato (**334**)



<sup>258</sup> Webster, R.; Böing, C.; Lautens, M. Reagent-Controlled Regiodivergent Resolution of Unsymmetrical Oxabicyclic Alkenes Using a Cationic Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 444–445.



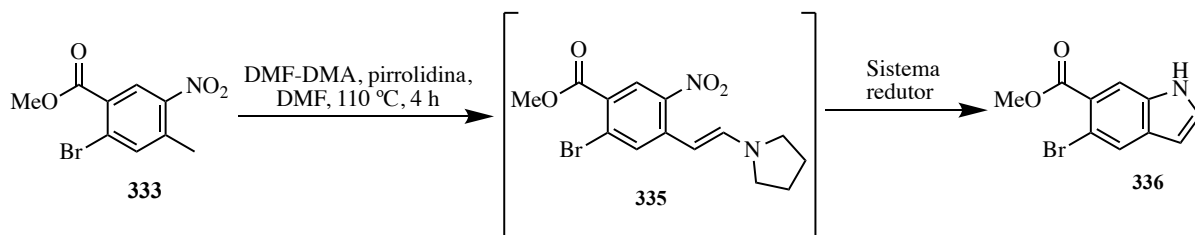
A um balão de duas bocas equipado com agitador mecânico com haste de vidro adicionou-se uma solução do substrato **330** (0,604 g; 2,73 mmol; 1,0 equiv.) em 18 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Com o sistema sob agitação mantido na temperatura de 0 a -15 °C adicionou-se lentamente 0,35 mL de uma solução sulfonítrica (5,5 mmol em relação ao NO<sub>2</sub>). O sistema permaneceu sob agitação nessa temperatura durante 4 horas. Verteu-se o bruto da reação em um béquer com gelo (aproximadamente 50 g) e após o derretimento do gelo extraiu-se o produto utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 60 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A mistura de produtos **331** e **332** apresentou-se como um sólido branco e foi usada diretamente na etapa de esterificação.

Preparou-se uma solução da mistura de **331** e **332** (0,604 g; 2,32 mmol; 1,0 equiv.) em 30 mL de MeOH e, sob agitação, adicionou-se H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,25 mL, 4,6 mmol; 2,0 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 18 h quando adicionou-se H<sub>2</sub>O (30 mL), extraiu-se com AcOEt (3 x 40 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (30 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10% AcOEt/hexano) obtendo-se **333** em 63% de rendimento (0,483 g; 1,78 mmol) como um sólido branco e **334** em 8% (0,062 g; 0,23 mmol) como um óleo viscoso branco. A caracterização refere-se ao isômero de interesse **333**.

**RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 8,52 (s, 1H); 7,73 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 2,66 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 164,2; 147,5; 138,7; 138,3; 130,2; 127,9; 127,2, 52,9; 20,4.

**P.F. (exper.) =** 103,0 - 103,4 °C.

**Metil 5-bromo-1H-indol-6-carboxilato (336)**

A um balão de duas bocas contendo uma solução de **333** (0,189 g; 0,69 mmol; 1,0 equiv.) em DMF (10 mL; 0,06 M), sob agitação a 110 °C, adicionou-se, gota a gota, DMF-DMA (0,29 mL; 2,22 mmol; 3,22 equiv) e, na sequência, pirrolidina (0,06 mL; 0,72 mmol; 1,05 eq). A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 2 a 4 horas (consumo do material de partida acompanhado por CCD). Em seguida, a mistura reacional foi resfriada para t.a. e, em seguida, para - 20 °C quando foi adicionado DMF (6,3 mL). Sob agitação, adicionou-se uma solução tampão de NH<sub>4</sub>OAc (3,14 mL; 4 M) e uma solução 15% de TiCl<sub>3</sub> em HCl concentrado (3,63 mL) utilizando funil de adição. Após 10 minutos a temperatura do sistema foi elevada para t.a. e, após o término do material de partida (1 a 2 horas), a reação foi interrompida pela extração com éter etílico gelado (3 x 50 mL). Lavou-se a fase orgânica utilizando NaOH 2 M gelado (1 x 50 mL) e por último lavou-se com *brine* (150 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 20% AcOEt/hexano) e o produto **336** foi isolado em 15% de rendimento como um sólido rosado.

**Pd/C 10% - agente redutor**

Um balão de duas bocas contendo Pd/C 10% (0,103 g; 0,176 mmol; 1,0 equiv.) e o substrato **333** (0,009 g; 0,09 mmol; 0,5 equiv.) foi submetido a 6 ciclos de vácuo e N<sub>2</sub>. Com o sistema sob atmosfera de H<sub>2</sub> adicionou-se MeOH (3,0 mL) e manteve-se a mistura reacional sob

agitação durante 3 hora (acompanhamento por CCD). Em seguida, filtrou-se a mistura em Celite e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 20% AcOEt/hexano), obtendo-se apenas traços do indol **336**.

#### **Raney-nickel – agente redutor**<sup>259</sup>

A um Schlenk previamente evacuado e contendo **333** (0,04 g; 0,34 mmol; 1,0 equiv.), adicionou-se 3 mL de THF/MeOH (1:1). Em seguida, adicionou-se níquel de Raney (0,003 mL; 0,05 equiv.) mantendo-se a mistura reacional à t.a. e sob agitação. Adicionou-se então hidrato de hidrazina (0,05 mL; 0,3 equiv.) lentamente e observou-se pequena liberação de gás (exotérmica). Elevou-se então a temperatura para 43 °C e, após 2 h, observou-se o consumo total do material de partida. A mistura reacional foi então filtrada em Celite, seguida de lavagem com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL). O produto **336** foi obtido em 19% de rendimento (0,007 g; 0,002 mmol) após purificação por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 20% AcOEt/hexano). Obs: o RMN de <sup>1</sup>H apresentou pequena quantidade de impureza de um indol protegido no nitrogênio indólico.

#### **Fe/AcOH – agente redutor**<sup>260</sup>

A uma solução do substrato **333** (0,044 g; 0,13 mmol; 1,0 equiv.) em 4,2 mL de uma mistura de AcOH/EtOH (3:5), mantida à 0 °C, adicionou-se ferro metálico (0,06 g; 1,35 mmol; 10,0 equiv.). Elevou-se a temperatura a refluxo (~75 °C) e, após 1,5 horas resfriou-se o sistema à t.a., quando adicionou-se H<sub>2</sub>O (3,0 mL). A mistura obtida foi filtrada em Celite, seguida de lavagem com éter etílico (2 x 10 mL) e o combinado de fases orgânicas foi lavado com solução

---

<sup>259</sup> Ziegler, F. E.; Belega, M. Chiral Aziridinyl Radicals: An Application to the Synthesis of the Core Nucleus of FR-900482. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (4), 1083–1094.

<sup>260</sup> Kawase, M.; Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. Silica Gel Assisted Reductive Cyclization of 2-Nitro-β-Piperidinostyrenes, Derived from 2-Nitrotoluenes, to Indoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24 (6), 1499–1501.

aquosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 mL). Secou-se com  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto **336** foi obtido como um sólido alaranjado em 15% de rendimento (0,005 g; 0,02 mmol).

**RMN de  $^1\text{H}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  8,47 (s, 1H); 7,97 (d,  $J = 0,5$  Hz; 1H); 7,92 (s, 1 H); 7,36 (dd,  $J = 4,0$  e 5,0 Hz; 1H); 6,53 (m, 1H), 3,94 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  167,4; 133,9; 131,8; 128,3; 126,0; 124,4; 114,96; 111,7; 102,5; 52,2.

### Metil 5-bromo-1-tosil-1H-indol-6-carboxilato (**329**)

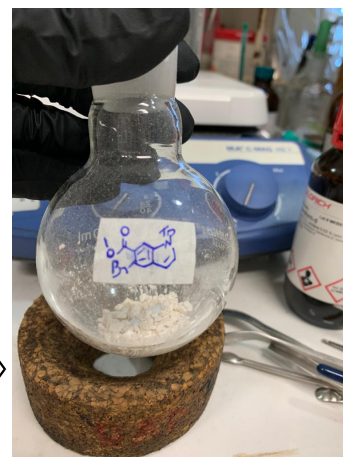
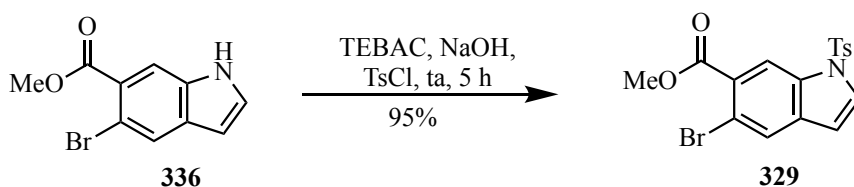


Figura 89. Sólido branco – produto **329**.

A uma solução do indol **336** (1,00 g; 3,94 mmol; 1,0 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) adicionou-se cloreto de benziltriethylamônio (TEBAC) (0,092 g; 0,39 mmol; 0,1 equiv.). Na sequência adicionou-se NaOH (0,276 g; 6,89 mmol; 1,75 equiv.) e TsCl (0,826 g; 4,33 mmol; 1,1 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação em temperatura ambiente durante 5 horas (acompanhada por CCD). A reação foi interrompida pela adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) e uma solução 1 M de HCl (30 mL), sendo mantida sob agitação durante 10 minutos. A fase aquosa foi

separada e extraída com solução 3% MeOH/clorofórmio (3 x 100 mL). Lavou-se o combinado das fases orgânicas com solução aquosa saturada de NaCl e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Após filtração e concentração sob pressão reduzida, purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10-20% AcOEt/hexano) isolando-se o produto **329** em 95% de rendimento (1,53 g; 3,75 mmol) como um sólido branco.

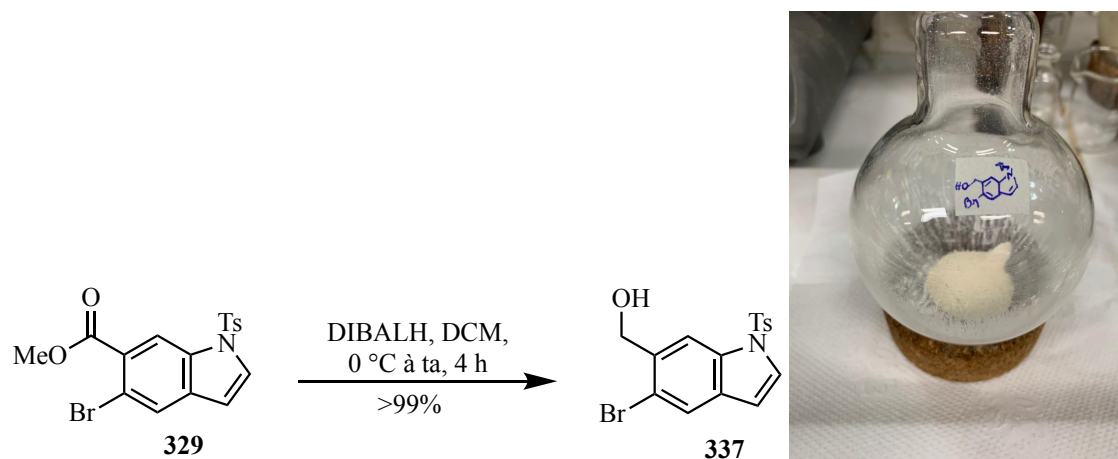
**RMN de <sup>1</sup>H (800 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 8,46 (s, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,67 (d, *J* = 4,0 Hz; 1H); 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz; 2H); 6,61 (dd, *J* = 0,8 e 3,2 Hz; 1H); 3,98 (s, 3H); 2,36 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 166,7; 145,6; 134,8; 134,3; 133,1; 130,2; 130,0; 127,6; 126,8; 126,7; 116,6; 115,6; 108,0; 52,7; 21,6.

**P.F. (exper.) =** 155,0 - 155,8 °C.

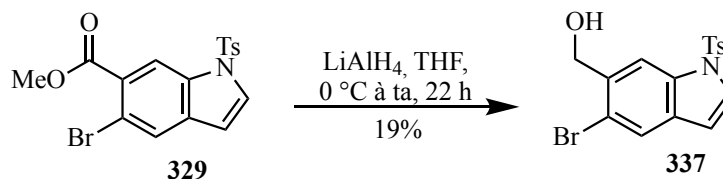
**EMAR (ESI-TOF +) *m/z* [M+H<sup>+</sup>]:** calculado C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>SBr = 407,9905 Da, **experimental =** 407,9887 Da (erro = 4,4 ppm).

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1727; 1593; 1452; 1425; 1403; 1374; 1279; 1222; 1169; 1101; 1010; 982; 930; 889; 864; 815; 768; 727; 708.

**(5-Bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (329) DIBAL-H como agente redutor**

**Figura 90. Sólido bege amorfo – produto 337.**

A uma solução do indol **329** (0,520 g; 1,28 mmol; 1,0 equiv) em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, mantidas sob atmosfera de nitrogênio à 0 °C, adicionou-se lentamente solução 1M de DIBAL-H em tolueno (2,54 mL; 2,54 mmol; 2,0 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação à 0 °C durante 1 hora. Em seguida a temperatura foi elevada para temperatura ambiente e o sistema permaneceu sob agitação durante 3 horas. A reação foi acompanhada por CCD e com o término da reação a temperatura foi reduzida para 0 °C. Adicionou-se lentamente AcOEt (8 mL), sal de Rochelle (tartarato de Sódio e Potássio) (1M, 8 mL, 8 mmol) e Et<sub>2</sub>O (40 mL). O sistema permaneceu sob agitação vigorosa por 12 horas. O produto foi extraído com mistura 3% MeOH/clorofórmio (3 x 15 mL). Lavou-se com *brine* e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o produto **337** foi obtido em rendimento >99% (0,484 g; 1,27 mmol) como um sólido branco bege amorfo.

**(5-Bromo-1-tosil-1H-indol-6-il)metanol (337) - LiAlH<sub>4</sub> como agente redutor**

Um tubo Schlenk contendo o indol **329** (0,0709 g; 0,174 mmol; 1,0 equiv.) e hidreto de lítio e alumínio (0,013 g; 0,174 mmol; 2,0 equiv.) foi submetido a três ciclos de vácuo/N<sub>2</sub> e resfriado à 0 °C quando THF (3 mL) foi adicionado. Depois de 1 hora, elevou-se a temperatura para t.a. e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 14 horas. Após adição de uma quantidade adicional de hidreto de lítio e alumínio (0,013 g; 0,174 mmol; 2,0 equiv.) a. istura foi mantida sob agitação por 7 horas adicionais, totalizando 22 horas, quando foi observado o consumo total do material de partida por CCD. Com a mistura reacional à 0 °C, adicionou-se lentamente H<sub>2</sub>O (0,4 mL), solução 15% de hidróxido de sódio 0,06M (0,4 mL) e H<sub>2</sub>O (1,2 mL). Após formação de um sólido branco, extraiu-se com clorofórmio (3 x 10 mL) e secou-se com MgSO<sub>4</sub>. Após filtração, concentrou-se sob pressão reduzida e o produto **337** foi obtido como um sólido branco bege em 19% de rendimento (0,012 g; 0,033 mmol).

**RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)** = δ 8,10 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,73 (d, *J* = 9,0 Hz; 2H), 7,57 (d, *J* = 6,0 Hz; 1H); 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz; 2H); 6,59 (dd, *J* = 0,3 e 3,6 Hz; 1H); 4,83 (s, 2H); 2,35 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, d<sub>6</sub>-(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)** = δ 146,3; 138,0; 135,7; 135,0; 131,8; 130,7; 128,4; 127,5; 125,2; 116,7; 113,4; 108,9; 64,3; 21,2.

**P.F. (exper.)** = 136,7 – 139,2 °C.

**EMAR (ESI-TOF +) *m/z* [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>: calculado** C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>SBr = 361,9850 Da, **experimental** = 361,9863 Da (erro = 3,59 ppm).

IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1411; 1367; 1164; 1123; 1057; 812; 688.

### 5-Bromo-1-tosil-1H-indol-6-carbaldeído (337)

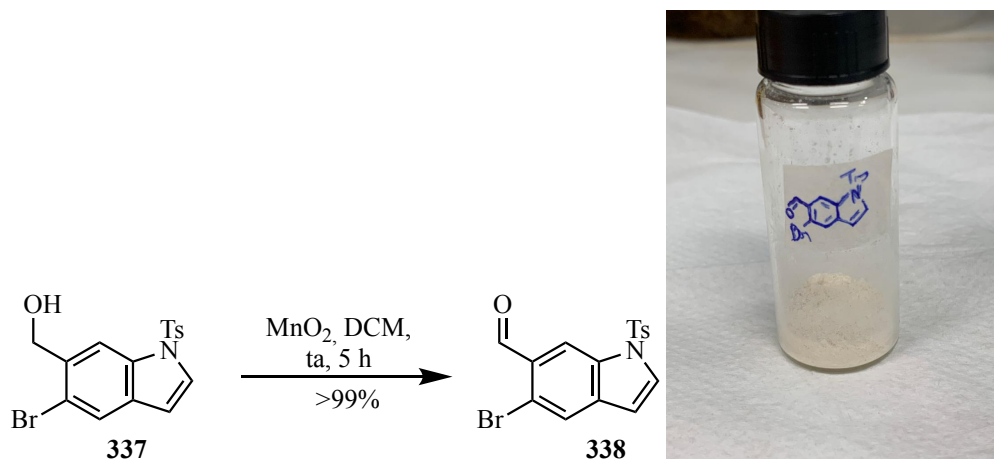


Figura 91. Sólido bege – aldeído 338.

A um balão contendo uma solução do indol **337** (1,164 g; 3,060 mmol; 1.0 equiv.) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) adicionou-se  $\text{MnO}_2$  (5,205 g; 55,10 mmol; 18 equiv.). O sistema permaneceu em agitação sob atmosfera de nitrogênio à t.a. durante 5 horas (acompanhado por CCD). O produto bruto foi filtrado em Celite. Após lavagem com AcOEt (400 mL). O aldeído **338** foi obtido em rendimento >99% (1,16 g; 3,06 mmol) como um sólido bege, que foi utilizado sem purificação.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  10,42 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 7,82-7,76 (m, 4H); 7,27 (m, 1H); 7,25 (m, 1H); 6,64 - 6,63 (dd,  $J = 0,9$  e 3,7 Hz; 1H); 2,35 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  191,7; 145,7; 136,5; 134,6; 133,6; 131,3; 130,2; 129,2; 127,0; 125,9; 120,5; 115,1; 107,7; 21,6.

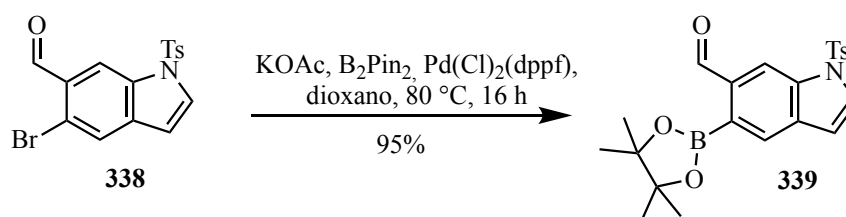
**P.F. (exper.)** = 191,0 – 191,3°C



**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H<sup>+</sup>]:** calculado C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>SBr = 377,9799 Da, **experimental** = 377,9779 Da (erro = 5,3 ppm).

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 1686, 1598, 1417, 1276, 1167, 1090, 815, 765, 664.

**5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tosil-1H-indol-6-carbaldeído (339)**



Um tubo Schlenk contendo o substrato **338** (1,014 g; 2,680 mmol; 1,0 equiv.), o bis(pinacolato)diboro (0,842 g; 3,22 mmol; 1,2 equiv.), o KOAc (0,790 g; 8,04 mmol; 3,0 equiv.) e o Pd(Cl)<sub>2</sub>(dppf) (0,059 g; 0,080 mmol; 0,03 equiv.) foi submetido a três ciclos de vácuo/N<sub>2</sub>. Em seguida, adicionou-se dioxano (36 mL, previamente degaseificado por uma hora em ultrassom) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à 80 °C durante 16 horas. Em seguida, a temperatura foi reduzida para t.a. e realizou-se uma filtração em Celite/SiO<sub>2</sub> seguida de lavagem com AcOEt (300 mL). Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10-20% AcOEt/hexano) obtendo-se o éster pinacólico **339** em 95% de rendimento (1,085 g; 2,55 mmol) como um semi-sólido bege.

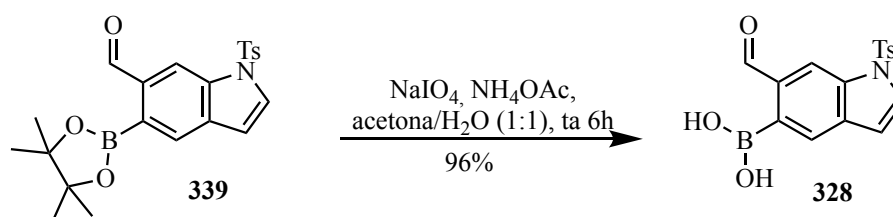
**RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) =** δ 10,57 (s, 1H); 8,56 (t, *J* = 0,8 e 1,2 Hz; 1H); 8,02 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,74 (d, *J* = 3,6 Hz; 1H); 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz; 2H); 6,71 (dd, *J* = 1,2 e 3,6 Hz; 1H); 2,32 (s, 3H); 1,39 (s, 12H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) =** δ 194,0; 145,4; 137,8; 135,7; 134,8; 134,4; 130,0 (2C); 130,0 (2C); 129,0; 126,8 (2C); 114,0; 108,9; 84,3 (2C); 25,0 (4C); 21,5.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+Na<sup>+</sup>]: calculado C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>BNO<sub>5</sub>S<sup>+</sup> 426,1541 Da, experimental = 426,1570 Da (erro = 6,8 ppm).**

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2978, 1680, 1477, 1455, 1414, 1373, 1331, 1279, 1169, 1120, 974, 853, 675.

### Ácido (6-formil-1-tosil-1*H*-indol-5-il) borônico (**328**)



A uma solução do éster pinacólico **339** (0,165 g; 0,389 mmol; 1,0 equiv.) em 8 mL de um sistema de acetona/H<sub>2</sub>O (1:1 v/v) adicionou-se NaIO<sub>4</sub> (0,333 g; 1,56 mmol; 4,0 equiv.) e NH<sub>4</sub>OAc (0,150 g; 1,94 mmol; 5,0 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação à t.a. durante 6 horas. Em seguida, evaporou-se a acetona e extraiu-se o produto com 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). O combinado das fases orgânicas foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL). Após secagem em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o ácido borônico **328** foi obtido como um sólido amarelo alaranjado em 96% de rendimento (0,128 g; 0,373 mmol).

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) =** δ 9,97 (s, 1H); 8,54 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,78 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,81 (m, 1H); 2,37 (s, 3H).

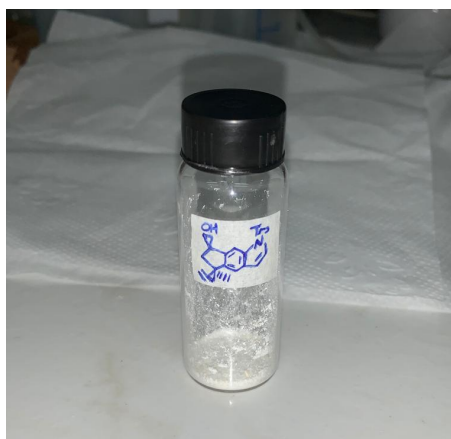
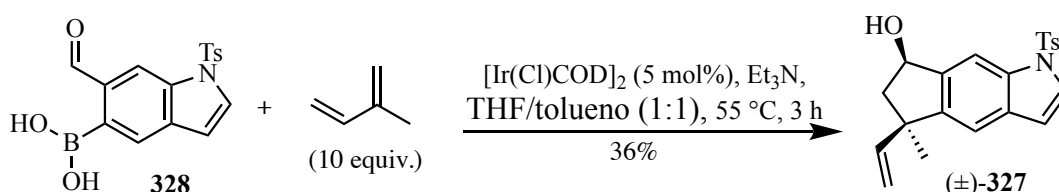
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, d<sub>6</sub>-(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) =** δ 196,9; 147,6; 138,6; 136,4; 136,5; 136,3; 132,2; 131,9; 130,4; 128,7; 128,6; 120,3; 111,0; 22,2.

**P.F. (exper.) =** 135-139 °C.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M-H<sub>2</sub>O]: calculado C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BNO<sub>5</sub>S = 326,0658 Da, experimental = 326,0655 Da (erro = 0,92 ppm).**

**(5*R*,7*R*) e (5*S*,7*S*)-5-Metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[f]indol-7-ol**

**((±)-327)**



**Figura 92. Sólido branco amarelado – triciclo linear (±)-327.**

Em um tubo selado mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub> e equipado com barra de agitação magnética contendo  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  (0,001 g; 0,001 mmol; 0,05 equiv.), adicionou-se tolueno (0,3 mL, degaseificado imediatamente antes do uso). Em seguida, com o auxílio de microseringas, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (0,0050 mL; 0,036 mmol; 1,25 equiv.) e isopreno (0,030 mL; 0,29 mmol; 10 equiv.). Em um segundo tubo selado, adicionou-se uma solução do ácido borônico **328** (0,010 g; 0,029 mmol; 1,0 equiv.) em THF/tolueno (0,7 mL; 5:2 v/v) e a mesma foi transferida para o sistema reacional por meio de cânula. [Obs: é importante que ambos os tubos selados estejam isolados da luz com papel alumínio para evitar a decomposição do substrato]. A temperatura

do sistema foi elevada para 55 °C e, após 3 horas (acompanhado por espectro de RMN de  $^1\text{H}$ ), a temperatura foi reduzida para t.a. e adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (2 gotas). Após remoção do solvente sob pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 10-20% AcOEt/hexano). O indol ( $\pm$ )-**327** foi isolado em 36% de rendimento (0,0039 g; 0,011 mmol) como um sólido branco amarelado.

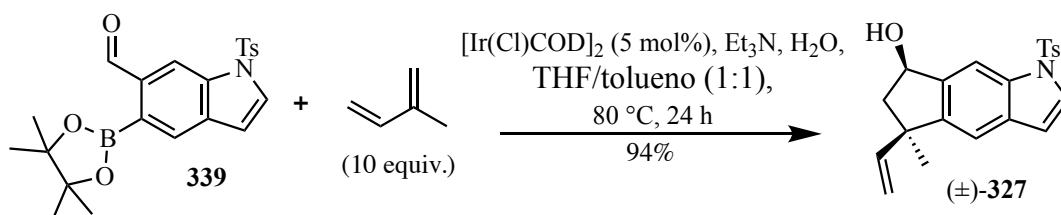
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  8,01 (m, 1H); 7,81 (m, 2H); 7,57 (d,  $J = 6,0$  Hz; 1H); 7,24 (m, 2H); 7,22 (m, 1H); 6,61 (dd,  $J = 1,5$  e 6,0 Hz; 1H), 6,17 (m, 1H); 5,33 (m, 1H); 5,04 (m, 2H); 2,43 (m, 1H); 2,34 (s, 3H); 2,15 (m, 1H); 1,61 (brs, 1H); 1,32 (m, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  147,5; 144,9; 144,7; 141,7; 135,4; 134,5; 131, 7; 129,9; 126,9; 126,8; 116,1; 111,7; 109,5; 108,8; 74,6; 51,0; 47,9; 26,3; 21,6.

**P.F. (exper.)** = 84,1 – 89,9 °C.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$** : calculado  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa} = 390,1134$  Da, **experimental** = 390,1150 Da (erro = 4,1 ppm).

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ )**: 2359, 2343, 1372, 1167, 1109, 703, 668.

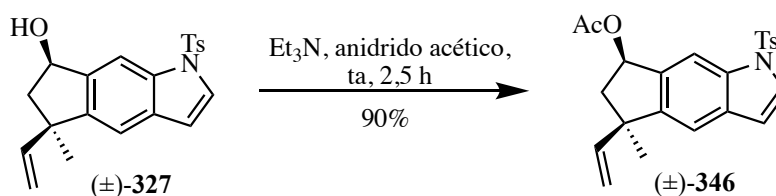


Em um tubo selado mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e equipado com barra de agitação magnética contendo  $[\text{Ir}(\text{Cl})(\text{COD})]_2$  (0,012 g; 0,017 mmol; 0,05 equiv.) preenchido com  $\text{N}_2$  adicionou-se tolueno (0,7 mL, degaseificado imediatamente antes do uso). Em seguida, adicionou-se  $\text{Et}_3\text{N}$

(0,060 mL; 0,42 mmol; 1,5 equiv.) e isopreno (0,340 mL; 3,34 mmol; 10,0 equiv.) com o auxílio de microseringa. Em um segundo tubo selado preparou-se uma solução do éster pinacólico **339** (0,142 g; 0,334 mmol; 1,0 equiv.) em THF/tolueno (3,5 mL; 3:2 v/v) e a mesma foi transferida para o sistema reacional por meio de cânula. [Obs: é importante que ambos os tubos selados estejam isolados da luz com papel alumínio para evitar a decomposição do substrato].

Adicionou-se H<sub>2</sub>O degaseificada (0,060 mL; 3,3 mmol) no sistema reacional e a temperatura de reação foi elevada para 80 °C. Após 24 horas (acompanhado por <sup>1</sup>H RMN) a temperatura foi reduzida para t.a. e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10-20% AcOEt/hexano) e isolou-se o indol (±)-**327** em 94% de rendimento (0,116 g; 0,315 mmol) como um sólido amarelo.

**(5*R*,7*R*) e (5*S*,7*S*)-5-Metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol-7-il acetato ((±)-**346**)**



Em um balão contendo uma solução do indol (±)-**327** (0,020 g; 0,054 mmol; 1,0 equiv.) em anidrido acético (1,0 mL) adicionou-se Et<sub>3</sub>N (0,0080 mL; 0,054 mmol; 1,0 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob agitação à t.a. e após 2,5 horas a mistura foi diluída em dietil éter (3 mL) e lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 3 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O produto (±)-**346** foi obtido como um óleo amarelo em 90% de rendimento.

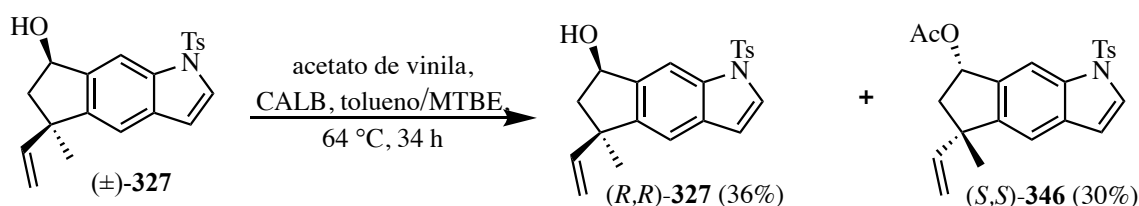
**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  7,97 (s, 1H); 7,81 (d,  $J = 8,5$  Hz; 2H), 7,58 (d,  $J = 3,5$  Hz; 1H), 7,27 (m, 3H); 6,62 (dd,  $J = 0,5$  e  $3,5$  Hz; 1H); 6,31 (m, 1H); 6,12 (m, 1H); 5,08 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,24 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,38 (s, 3H).**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  166,4; 146,2; 145,8; 144,9; 137,3; 135,3; 134,3; 132,2; 129,9; 127,1; 127,0; 115,9; 111,2; 110,4; 108,7; 76,4; 48,1; 47,5; 26,3; 22,2; 21,4.**

**(5*R*,7*R*)-5-Metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[f]indol-7-ol ((*R,R*)-327)**

**e ((*S,S*)-5-metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[f]indol-7-il acetato**

**((*S,S*)-346)**



A um balão contendo uma solução do álcool ( $\pm$ )-346 (0,080 g; 0,22 mmol; 1,0 equiv.) em uma mistura de tolueno/MTBE (6,40 mL; 8:2 v/v; 0,03 M) adicionou-se CALB (0,160 g; 2,0 g/g do álcool) e a mistura foi mantida sob agitação magnética lenta (para não deteriorar o polímero no qual a enzima está suportada) a 64 °C durante 15 minutos quando adicionou-se o acetato de vinila (0,0804 mL; 0,87 mmol; 4,0 equiv.). A mistura

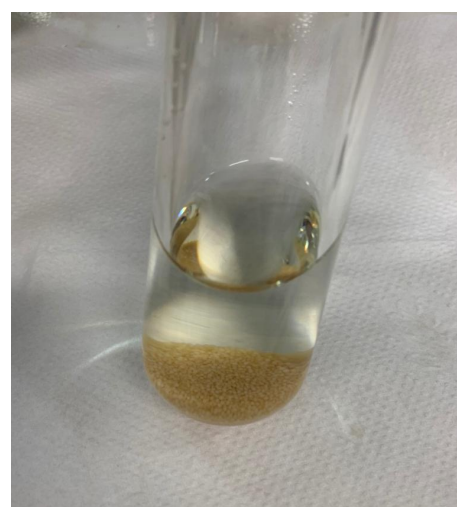
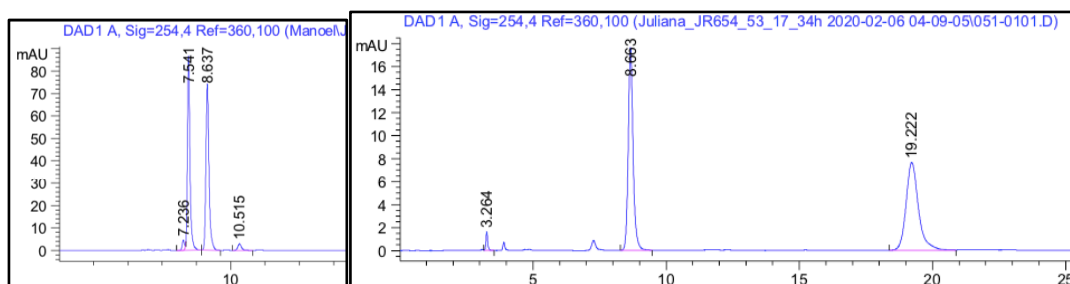


Figura 93. Solução da reação de resolução enzimática contendo CALB.

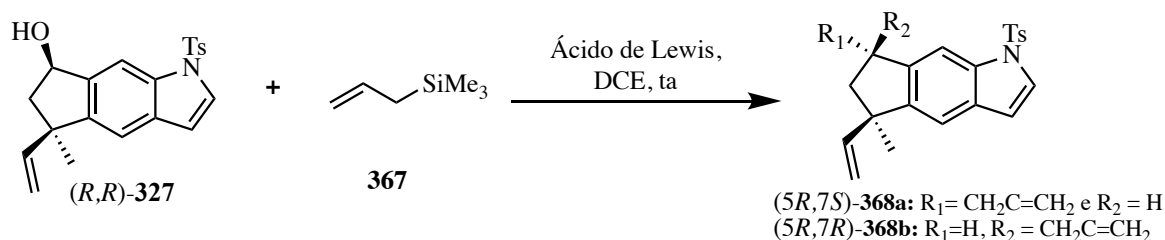
reacional permaneceu sob agitação durante 34 horas quando a temperatura foi reduzida até temperatura ambiente. Filtrou-se os sólidos e lavou-se com AcOEt (40 mL) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) para garantir que o produto não permanecesse impregnado na superfície do polímero que sustenta a enzima. Purificação por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5-30% AcOEt/hexano) forneceu o produto acetilado enantiomericamente puro (*S,S*)-**346** em 30% de rendimento (0,0264 g; 0,064 mmol) como um óleo viscoso incolor e o álcool enantiomericamente puro (*R,R*)-**327** em 36% de rendimento (0,029 g; 0,078 mmol) como um óleo viscoso branco. O excesso enantiomérico (*ee*) de 99% foi determinado por HPLC empregando-se como fase estacionária uma coluna Chiralpak® IA com fase móvel *i*-PrOH/hexano (10:90, v/v), em modo isocrático, com fluxo de 1,0 mL/min. A mistura racêmica do produto acetilado ( $\pm$ )-**346** apresentou dois sinais com  $R_t = 7,541$  e  $R_t = 8,637$  minutos, referente aos dois enantiômeros. No cromatograma HPLC da reação de resolução enzimática foi possível observar a presença de apenas um enantiômero acetilado ( $R_t = 8,663$  minutos) com *e.e.* >99%, e o aparecimento de um outro sinal com  $R_t = 19,222$  minutos, correspondente ao álcool enantiomérico daquele acetilado.



Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [mAU s]	Height [mAU]	Area %	Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [mAU s]	Height [mAU]	Area %
1	7.236	BB	0.1407	42.26249	4.62229	2.1863	1	3.264	BB	0.0698	7.37568	1.59971	1.5411
2	7.541	BB	0.1608	926.62592	86.61133	47.9349	2	8.663	BB	0.1922	223.98225	17.63116	46.7990
3	8.637	BB	0.1864	919.36072	74.27319	47.5591	3	19.222	BB	0.4876	247.24731	7.63991	51.6600
4	10.515	BB	0.2318	44.84172	2.90995	2.3197							

Anexo 1. Cromatograma HPLC do acetato ( $\pm$ )-**346** (esquerda). Cromatograma HPLC do acetato (*S,S*)-**346** (8,66 min) após resolução enzimática e do álcool restante (*R,R*)-**327**. Coluna Chiralpak® IA (4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m, 10:90 v/v, *i*-PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo de 1.0 mL/min, detecção UV a 254 nm) (direita).

**(5*R*,7*S*)-7-Alil-5-metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol (5*R*,7*S*)-368a) e (5*R*,7*R*)-7-alil-5-metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol (5*R*,7*R*)-368b)**



Em um tubo selado contendo o ácido de Lewis  $\text{BiBr}_3$  (0,031 g; 0,069 mmol; 0,2 equiv.) e mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$  adicionou-se uma solução do indol (*R,R*)-**327** (0,127 g; 0,345 mmol; 1,0 equiv.) e aliltrimetilsilano (0,12 mL; 0,69 mmol; 2,0 equiv.) em DCE anidro (1,7 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 1 hora e em seguida removeu-se rapidamente o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 5% AcOEt/hexano) que forneceu uma mistura 1:3 de (*5R,7S*)-**368a** e (*5R,7R*)-**368b** em 66% de rendimento (0,096 g; 0,24 mmol) como um óleo viscoso incolor. Quando utilizou-se  $\text{InCl}_3$  como ácido de Lewis, purificou-se o bruto por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 5% AcOEt/hexano) e isolou-se uma mistura 1:4 de (*5R,7S*)-**368a** e (*5R,7R*)-**368b** em 52% de rendimento. O emprego de  $\text{FeCl}_3$  forneceu uma mistura complexa.

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, (*5R,7S*)-**368a** e (*5R,7R*)-**368b**) =  $\delta$**  7,81 (s, 1H); 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,49 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,15 (s, 1H); [6,56; d,  $J = 4,0$  Hz (majoritário) e 6,59; d,  $J = 4,0$  Hz (minoritário), 1H]; 6,02 (m, 1H); 5,90 (m, 1H); 5,11 (m, 4H);

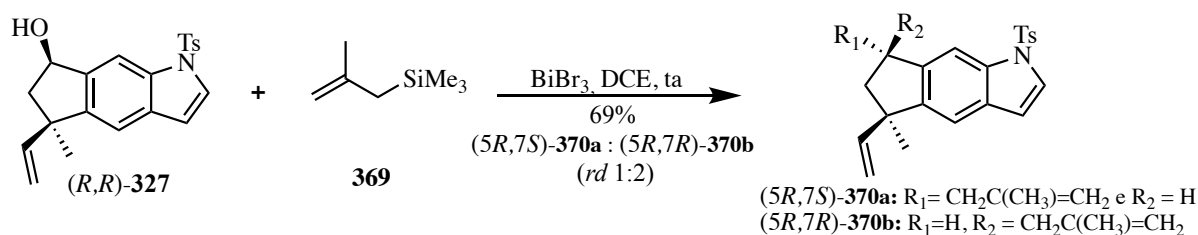


[3,40, m (majoritário) e 3,29, m (minoritário), 1H]; 2,74 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,14 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 1,27 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz) =  $\delta$**  147,0; 146,3; 144,8; 143,2; 136,9; 135,4; 134,4; 129,8; 126,9; 125,9; 125,9; 116,2; 115,7; 111,6; 108,9; 108,6; 48,5; 47,2; 41,5; 39,2; 25,6; 21,5.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H $^+$ ]:** calculado  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$  = 392,1679 Da, **experimental** = 392,1676 Da.

**(5*R*,7*S*)-5-Metil-7-(2-metilalil)-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol**  
**((5*R*,7*S*)-370a) e (5*R*,7*R*)-5-Metil-7-(2-metilalil)-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-**  
**tetrahidrociclopenta[*f*]indol ((5*R*,7*R*)-370b)**



Em um tubo selado contendo  $\text{BiBr}_3$  (0,031 g; 0,069 mmol; 0,2 equiv.), mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , adicionou-se uma solução do indol (*R,R*)-327 (0,127 g; 0,345 mmol; 1,0 equiv.) e do metaliltrimetilsilano (0,12 mL; 0,69 mmol; 2,0 equiv.) em DCE anidro (1,7 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 1 hora e, em seguida, removeu-se rapidamente o solvente sob pressão reduzida.

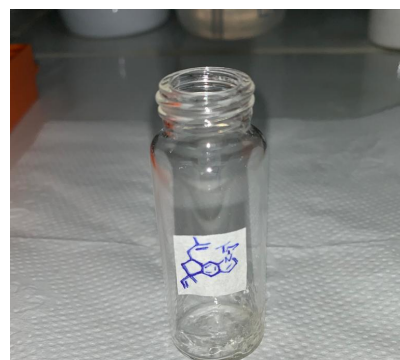


Figura 94. Óleo viscoso incolor – produto 370.

Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5% AcOEt/hexano) e obteve-se uma mistura 2:1 de (5*R*,7*S*)-**370a** e (5*R*,7*R*)-**370b** (0,096 g; 0,24 mmol) em 69% de rendimento como um óleo viscoso incolor.

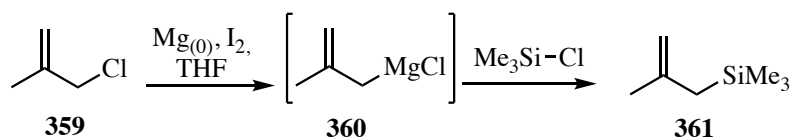
**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, (5*R*,7*S*)-**370a** e (5*R*,7*R*)-**370b**) = δ** 7,82 (s, 1H); 7,78 (d, *J* = 8,5 Hz; 2H); 7,50 (m, 1H); 7,24 (m, 3H); [6,57; m (majoritário) e 6,59; m (minoritário); 1H]; [6,05 m (majoritário) e 5,97 m (minoritário); 1H]; 5,11 (m, 2H); 4,88 (m, 2H); [3,50 m (majoritário) e 3,38 m (minoritário); 1H]; 2,70 (dd, *J* = 6,0 e 14,5 Hz; 1H); 2,35 (s, 3H); 2,32 (m, 1H); 2,19 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,28 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz) = δ** 147,1; 146,2; 146,2; 144,7; 144,3; 143,7; 135,5; 134,4; 129,8; 126,9; 125,9; 115,6; 111,8; 111,6; 108,9; 108,6; 48,4; 47,6; 43,9; 39,7; 25,7; 22,5; 21,5.

**EMAR (ESI-TOF +) *m/z* [M+H<sup>+</sup>]: calculado** C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>S = 406,1841 Da, **experimental =** 406,1822 Da (erro = 4,7 ppm).

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>):** 2964, 2914, 2857, 1634, 1595, 1494, 1441, 1370, 1340, 1285, 1230, 1183, 1167, 1120, 1092, 999, 919, 878, 806, 732, 702, 672.

### trimetil(2-metilalil)silano (**361**)



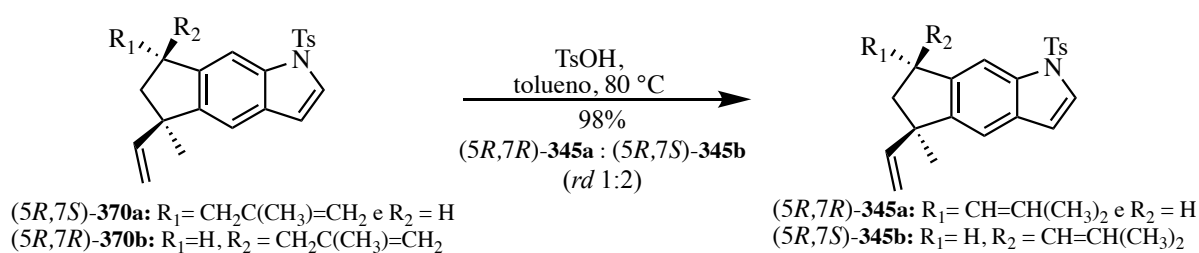
A um balão de duas bocas contendo magnésio previamente ativado (7 g; 0,29 mol; 1,9 equiv.) e THF anidro (20 mL) adicionou-se iodo (0,42 mL; 1,5 mmol; 0,1 equiv.). Em seguida,

adicionou-se lentamente com o auxílio de um funil de adição uma solução do 3-cloro-2-metilpropeno (18,6 g; 0,20 mol; 1,33 equiv.) e do cloreto de trimetilsilila **359** (19,4 mL; 0,15 mol; 1,0 equiv.) em THF (130 mL) durante um período de 5 horas de adição sob refluxo. Após isso, a reação permaneceu sob refluxo por mais 12 horas adicionais totalizando 17 horas de reação. Filtrou-se o precipitado e o resíduo foi extraído com éter de petróleo (4 x 100 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Obs: É importante ter cautela ao evaporar o éter para não perder o produto **361** que é bastante volátil, deste modo recomenda-se 300 mBar. Filtrou-se o produto em coluna de alumina neutra ativada e o metaliltrimetilsilano foi usado sem purificação prévia. O produto foi caracterizado pelo comparativo com os dados espectroscópicos da literatura<sup>213</sup>.

**(5R,7R)-5-metil-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-**

**tetrahidrociclopenta[f]indol ((5R,7R)-345a) e (5R,7S)-5-metil-7-(2-metilprop-1-en-**

**1-il)-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7 tetrahidrociclopenta[f]indol ((5R,7S)-345b)**



A um tubo selado mantido sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se a mistura 1:2 dos indóis (*5R,7R*)-**345a** e (*5R,7S*)-**345b** (0,096 g; 0,24 mmol; 1,0 equiv.) e tolueno anidro (8 mL). Após adição de *p*-TsOH (0,050 g; 0,28 mmol; 1,2 equiv.), a temperatura foi elevada para 80 °C (sistema isolado da luz com papel alumínio). Após 4 horas de reação (acompanhada por RMN de <sup>1</sup>H), a mistura reacional foi resfriada à t.a e removeu-se o excesso de solvente sob pressão reduzida. O produto bruto foi tratado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e extraiu-se com AcOEt (3 x 15 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. A mistura de (*5R,7R*)-**345a** e (*5R,7S*)-**345b** foi obtida como um sólido marrom claro em 98% de rendimento (0,094 g; 0,23 mmol) e utilizado diretamente na próxima etapa sem purificação prévia.

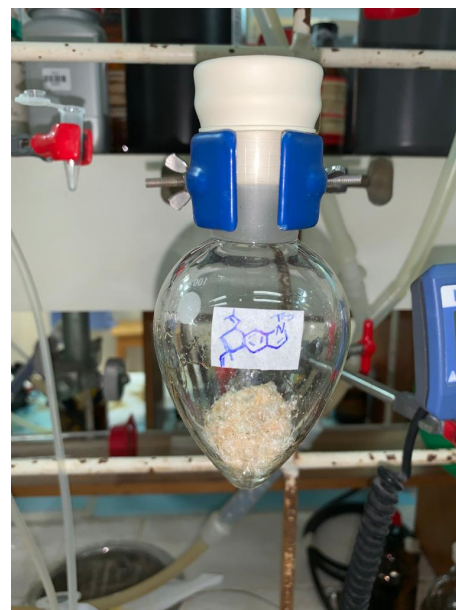


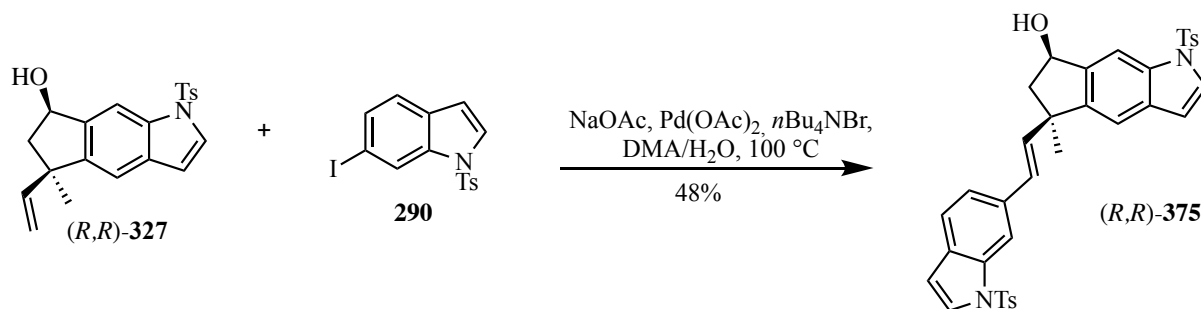
Figura 95. Sólido marrom claro –  
produto **345**.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, (*5R,7R*)-**345a** e (*5R,7S*)-**345b**) =  $\delta$  7,75 (m, 2H); 7,60 (s, 1H); 7,48 (d,  $J = 4,0$  Hz; 1H); 7,22 (m, 2H); 7,14 (s, 1H); [6,59 m (minoritário) e 6,56 m (majoritário); 1H]; [6,05 m (majoritário) e 6,00 m (minoritário); 1H]; 5,17 (m, 1H); 5,15 (m, 1H), 5,11 (m, 1H); [4,15 m (majoritário) e 4,02 m (minoritário); 1H]; 2,35 (s, 3H); 2,16 (m, 1H); 1,86 (m, 1H); 1,86 (s, 6H); 1,30 (s, 3H).**

**RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz) =  $\delta$  146,6; 146,1; 144,7; 143,6; 135,4; 134,4; 133,1; 130,1; 129,7; 127,7; 127,0; 125,8; 115,4; 111,7; 109,3; 108,9; 48,9; 48,7; 41,5; 25,9; 24,9; 21,5; 18,3.**

**IV (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2961, 2923, 2860, 1639, 1598, 1458, 1439, 1367, 1342, 1290, 1238, 1189, 1169, 1114, 1032, 996, 908, 883, 883, 809,760, 732, 699, 669.**

**(5*R*,7*R*)-5-Metil-1-tosil-5-((*E*)-2-(1-tosil-1*H*-indol-6-il)vinil)-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol-7-ol ((5*R*,7*R*)-375)**



A um tubo selado contendo o indol tricíclico linear (5*R*,7*R*)-**327** (0,030 g; 0,082 mmol; 1,00 equiv.), adicionou-se o 6-iodo-indol **290** (0,065 g; 0,16 mmol; 2,0 equiv.), NaOAc (0,013 g; 0,16 mmol; 2,0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,002 g; 0,008 mmol; 0,1 equiv.) e *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (0,0060 g; 0,016 mmol; 0,20 equiv.). Após 3 ciclos de vácuo/N<sub>2</sub>, adicionou-se a mistura degaseificada de DMAA/H<sub>2</sub>O (0,96 mL; 9:1, v/v). A reação permaneceu sob agitação à 100 °C, durante 12 horas. [Obs: é importante isolar o sistema da luz com o auxílio de papel alumínio]. A mistura reacional foi resfriada à t.a quando adicionou-se H<sub>2</sub>O (2 mL) e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com as soluções aquosas saturadas de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) e NaCl (40 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5-10% AcOEt/hexano) e o bisindol (5*R*,7*R*)-**375** foi isolado em 48% de rendimento (0,025 g; 0,039 mmol) como um óleo amarelado.

**RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 8,05 (m, 1H); 7,91 (s, 1H); 7,82 (m, 2H); 7,73 (m, 2H); 7,59 (d, *J* = 3,5 Hz; 1H); 7,49 (d, *J* = 4,0 Hz; 1H); 7,41 (m, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,29 (dd, *J* = 1,5

e 8,0 Hz; 1H); 7,25 (m, 2H); 7,21 (m, 2H); 6,63 (dd,  $J = 0,8$  e  $3,6$  Hz; 1H); 6,59 (dd,  $J = 0,7$  e  $3,6$  Hz; 1H); 6,56 (d,  $J = 16,1$  Hz; 1H); 6,49 (d,  $J = 16,1$  Hz; 1H); 5,38 (t,  $J = 6,2$  Hz; 1H); 2,55 (m, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,26 (m, 1H); 1,47 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  144,9; 144,9; 141,7; 139,0; 135,4; 135,4; 135,4; 134,6; 134,2; 131,8; 130,0; 130,0; 127,4; 126,9; 126,7; 126,6; 121,4; 121,3; 116,3; 111,7; 109,5; 109,1; 108,8; 75,0; 74,5; 51,7; 47,5; 27,0; 24,8; 21,6; 21,5.**

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ : calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 = 619,1720$  Da; experimental = 619,1710 Da (erro = 1,8 ppm).**

**$m/z$   $[\text{M}+\text{K}]^+$  calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{K} = 675,1384$  Da, experimental = 675,1388 Da (erro = 0,59 ppm).**

**$m/z$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calculado  $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 = 654,2091$  Da, experimental = 654,2085 Da (erro = 0,92 ppm).**

**(5*R*,7*R*)-5-Metil-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-tosil-5-((*E*)-2-(1-tosil-1*H*-indol-6-il)vinil)-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol ((5*R*,7*R*)-374a) e (5*R*,7*S*)-5-Metil-7-(2-metilprop-1-en-1-il)-1-tosil-5-((*E*)-2-(1-tosil-1*H*-indol-6-il)vinil)-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol ((5*R*,7*S*)-374b)**

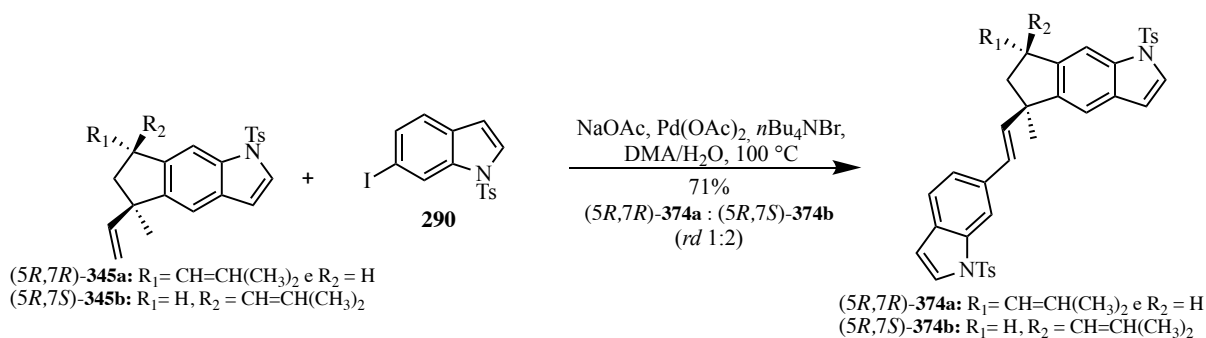




Figura 96. Sólido amarelado – bisindol 374.

A um tubo selado contendo uma mistura 1:2 de (5*R*,7*R*)-**345a** e (5*R*,7*S*)-**345b** (0,0080 g; 0,020 mmol; 1,0 equiv.), adicionou-se 6-iodo-indol **290** (0,016 g; 0,039 mmol; 2,0 equiv.), NaOAc (0,0030 g; 0,039 mmol; 2,0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,044 g; 0,0020 mmol; 0,10 equiv.) e *n*-Bu<sub>4</sub>NBr (0,001 g; 0,004 mmol; 0,2 equiv.). Com o sistema sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se a mistura degaseificada de DMAA/H<sub>2</sub>O (0,5 mL; 9:1, v/v). A mistura reacional permaneceu sob agitação à 100 °C durante 22 horas. [Obs: é importante isolar o sistema da luz visível com o auxílio de papel alumínio]. O sistema foi resfriado à t.a., adicionou-se H<sub>2</sub>O (1 mL) e extraiu-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) e *brine* (20 mL). Secou-se com MgSO<sub>4</sub>, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. A purificação do produto bruto por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 5-10% AcOEt/hexano) forneceu uma mistura 1:2 dos diastereoisômeros (5*R*,7*R*)-**374a** e (5*R*,7*S*)-**374b** em 71% de rendimento (0,0094 g; 0,014 mmol) como um sólido amarelado. Os diastereoisômeros foram separados via HPLC preparativa empregando uma coluna quiral Chiralpak® IA (21 x 250 mm, 5 μm, fase móvel *i*-PrOH/hexano (3:97 v/v), modo isocrático, fluxo de 12,6 mL/min, detecção UV em 291 nm). O tempo de retenção para o bisindol tosilado

majoritário (*5R,7S*)-**374b** foi  $R_T = 43,93$  min e para o minoritário (*5R,7R*)-**374a**  $R_T = 58,35$  min.

**Isômero minoritário ((*5R,7R*)-**374a**)**

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  7,83 (s, 1H); 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz; 2H); 7,65 (s, 1H); 7,54 (d,  $J = 3,6$  Hz; 1H); 7,47 (d,  $J = 3,6$  Hz; 1H); 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz; 1H); 7,31 (s, 1H); 7,23 (m, 5H); 6,64 (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz; 1H), 6,57 (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz; 1H); 6,43 (d,  $J = 16,0$  Hz; 1H); 6,10 (d,  $J = 16,0$  Hz; 1H); 5,18 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 2,47 (m, 1H); 2,35 (d,  $J = 10,4$  Hz; 6H); 1,88 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,84 (m, 1H); 1,25 (s, 3H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  144,9; 144,8; 144,7; 144,4; 138,1; 135,4; 135,4; 135,4; 134,5; 134,5; 133,4; 130,1; 129,9; 129,8; 129,7; 127,7; 127,0; 126,7; 126,6; 126,4; 125,8; 121,5; 121,1; 115,8; 111,5; 109,2; 109,1; 109,0; 49,6; 48,5; 41,2; 26,9; 25,9; 21,6; 21,5; 18,4.

**P.F. (exper.)** = 106,7 - 109,1 °C.

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] de (*5R,7R*)-**374a** e (*5R,7S*)-**374b**: calculado  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$**   
= 675,2351 Da, **experimental** = 675,2313 Da (erro = 5,6 ppm)

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3896, 3849, 3838, 3747, 3742, 3497, 3494, 3472, 1450, 1433, 1367, 1169, 1117, 1090, 996, 881, 809, 732, 696.

**Isômero majoritário ((*5R,7S*)-**374b**)**

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  7,96 (s, 1H); 7,76 (m, 4H); 7,65 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,43 (d,  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,34 (dd,  $J = 1,6$  e 8,4 Hz; 1H); 7,22 (m, 5H); 6,65 (d,  $J = 16,0$ ; 1H); 6,60 (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz; 1H); 6,56 (dd,  $J = 0,8$  e 3,6 Hz; 1H); 6,49 (d,  $J = 16$ ; 1H); 5,22 (m,



1H); 4,23 (m, 1H); 2,36 (d,  $J = 9,6$  Hz; 6H); 2,30 (m, 1H); 2,00 (m, 1H); 1,89 (d,  $J = 1,2$  Hz; 6H); 1,45 (s, 3H).

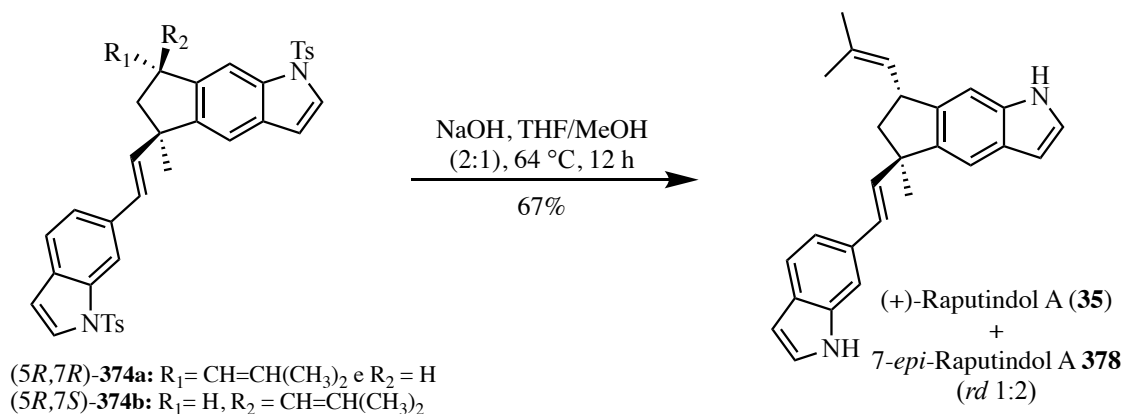
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$**  146,2; 144,9; 144,8; 143,6; 143,5; 138,6; 135,4; 135,4; 134,6; 134,5; 133,3; 130,2; 129,9; 129,9; 127,6; 127,4; 127,0; 126,7; 126,5; 125,9; 121,4; 121,3; 114,4; 115,6; 111,6; 109,4; 109,1; 108,9; 49,4; 48,5; 41,6; 25,9; 25,6; 21,6; 21,5; 18,4.

**P.F. (exper.) = 104,2 - 109,2 °C.**

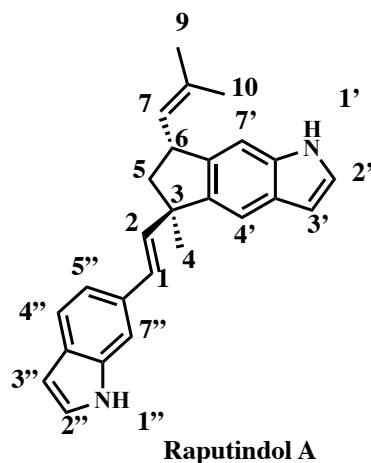
**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$  [M+H $^+$ ] de (5*R*,7*R*)-374a e (5*R*,7*S*)-374b:** calcd para  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$  = 675,2351 Da, experimental = 675,2313 Da (erro = 5,6 ppm).

**IV (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3846, 3830, 3813, 3791, 1436, 1373, 1271, 1172, 1114, 1092, 1026, 1002, 966, 848, 812, 719, 699.

**(5*R*,7*R*)-5-((*E*)-2-(1*H*-Indol-6-yl)vinil)-5-metil-7-(2-metilprop-1-en-1-yl)-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol (35)**



A uma solução contendo uma mistura 1:2 de (5*R*,7*R*)-**374a** e (5*R*,7*S*)-**374b** (0,055 g; 0,081 mmol; 1,0 equiv.) dissolvida em MeOH/THF (1,2 mL; 2:1, v/v; 0,07 M) adicionou-se NaOH (0,036 g; 0,81 mmol; 10 equiv.). A mistura reacional foi aquecida à 64 °C e permaneceu sob agitação durante 12 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, removeu-se parte dos solventes sob pressão reduzida e adicionou-se H<sub>2</sub>O (1 mL). Extraíu-se com AcOEt (3 x 3 mL) e o combinado das fases orgânicas foi lavado com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL). Após secagem sob MgSO<sub>4</sub> e remoção do solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (alumina neutra, 5-20% AcOEt/hexano). O produto natural (+)-raputindol A (**35**) e seu epímero 7-*epi*-**378** foram isolados em 67% de rendimento (0,020 g; 0,055 mmol), na forma de um óleo amarelo e razão diastereoisomérica de 1:2 (*rd* 1:2) para (**35**) e 7-*epi*-**378**. Os diastereoisômeros foram separados por HPLC preparativa modelo Agilent 1200 Infinity Series empregando-se uma coluna quiral Chiralpak® IA (21 x 250 mm, 5 µm) como fase estacionária. A fase móvel empregada foi um sistema isocrático de *i*-PrOH/hexano (12:88 v/v) com um fluxo de 12,6 mL/min e detecção UV em 291 nm. O (+)-raputindol A (**35**) puro {[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +76 (*c* 0,10; MeOH, 20 °C)} foi isolado (R<sub>t</sub>=32,11 min no HPLC preparativa) como um óleo incolor, assim como o 7-*epi*-**378** (R<sub>t</sub>= 36,73 min no HPLC preparativa).

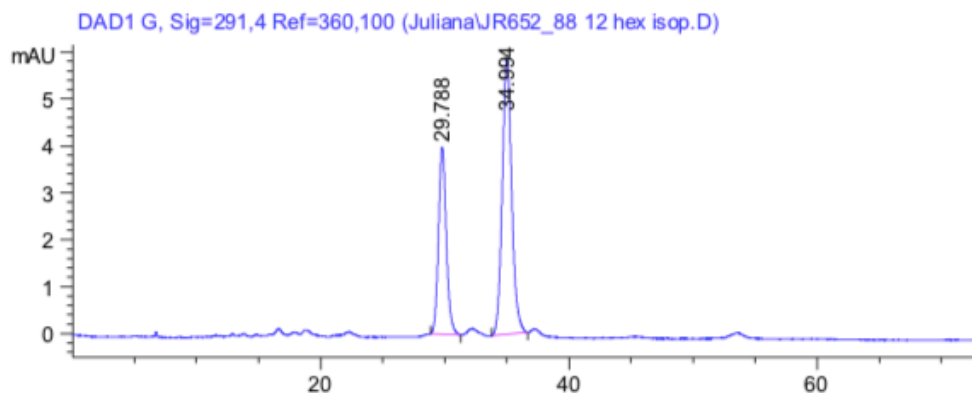


**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  8,04 (brs, 1H, H-1'); 8,02 (brs, 1H, H-1''); 7,50 (d,  $J$  = 8,25 Hz; 1H, H-4''); 7,44 (s, 1H, H-4'); 7,26 (s, 1H, H-7''); 7,17 (t,  $J$  = 2,45 Hz; 1H, H-2'); 7,15 (m, 1H, H-5''); 7,13 (m, 1H, H-2''); 7,08 (s, 1H, H-7'); 6,53 (m, 1H, H-3'); 6,47 (m, 1H, H-3''); 6,45 (d,  $J$  = 15,9 Hz; 1H, H-2); 6,15 (d,  $J$  = 16,9 Hz; 1H, H-1); 5,22 (d,  $J$  = 9,0 Hz; 1H, H-7); 4,07 (m, 1H, H-6); 2,44 (dd,  $J$  = 6,85 e 12,1 Hz; 1H, H-5 $\beta$ ); 1,82 (m, 1H, H-5 $\alpha$ ); 1,82 (d,  $J$  = 1,4 Hz; 3H, H-9); 1,79 (d,  $J$  = 1,3 Hz; 3H, H-10); 1,61 (s, 3H, H-4).

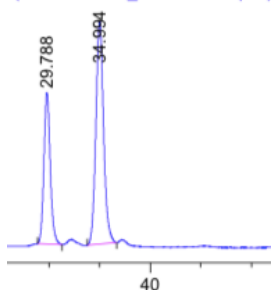
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  142,2 (C-6'); 141,5 (C-5'); 137,2 (C-2); 136,2 (C-7''a); 135,7 (C-7'a); 132,6 (C-8); 132,2 (C-6''); 128,3 (C-7); 127,2 (C-3'a); 127,0 (C-3''a); 126,8 (C-1); 124,3 (C-2''); 123,7 (C-2'); 120,5 (C-4''); 118,5 (C-5''); 115,0 (C-4'); 108,9 (C-7''); 106,2 (C-7'); 102,6 (C-3''); 102,5 (C-3'); 49,9 (C-5); 48,4 (C-3); 41,0 (C-6); 27,2 (C-4); 25,9 (C-9); 18,3 (C-10).

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : calculado  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2$  = 367,2174 Da, experimental = 367,2166 Da (erro = 2,2 ppm).**

**$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$  = +76 (c 0,10; MeOH, 20 °C).**



(JulianaJR652\_88 12 hex isop.D)



Peak #	Ret Time [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.101	BB	0.1334	39.54308	4.54919	4.3045
2	5.559	BB	0.1065	8.09878	1.17390	0.8816
3	6.742	BB	0.1252	12.59813	1.51287	1.3714
4	29.789	BB	0.6465	314.62854	7.24699	34.2493
5	34.993	BB	0.7939	543.77362	10.26778	59.1932

Anexo 2. Cromatograma HPLC analítico da mistura (+)-raputindol A (35) e 7-*epi*-raputindol A. Coluna Quiral Chiralpak® IA (4,6 x 250 mm, 5 µm, 12:88 v/v, *i*-PrOH/hexano, modo isocrático, fluxo 0,6 mL/min, detecção UV em 291 nm).

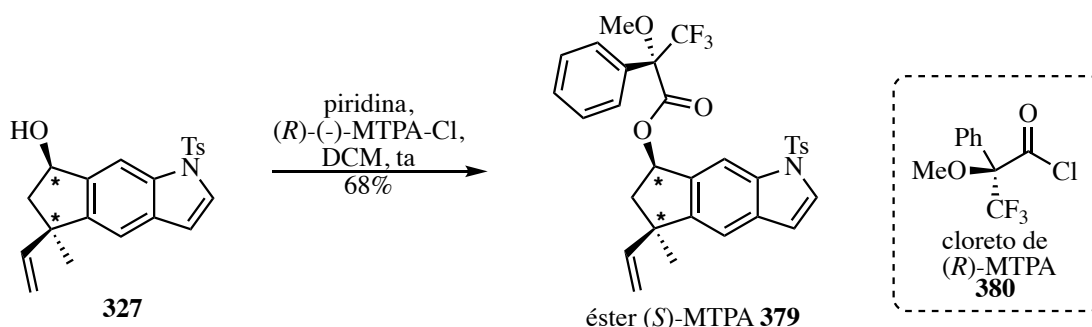
### 7-*epi*-Rapunindol A (7-*epi*-1) (378)

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** =  $\delta$  8,10 (brs, 1H); 8,02 (brs, 1H); 7,56 (d,  $J = 8,25$  Hz; 1H); 7,43 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,17 (dd,  $J = 2,3$ ; 3,1 e 3,3 Hz; 1H); 7,13 (dd,  $J = 2,45$ ; 3,25 e 3,15 Hz; 1H); 7,08 (s, 1H); 6,67 (d,  $J = 16,05$  Hz; 1H); 6,53 (d,  $J = 16,05$  Hz; 1H); 6,51 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 5,25 (d,  $J = 9,0$  Hz; 1H); 4,22 (m, 1H); 2,26 (dd,  $J = 6,95$  e 12,25 Hz; 1H); 2,00 (dd,  $J = 10,3$  e 12,35 Hz; 1H); 1,85 (d,  $J = 1,35$  Hz; 3H); 1,83 (d,  $J = 1,4$  Hz; 3H), 1,49 (s, 3H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  143,3; 140,9; 137,8; 136,2; 135,6; 132,5; 132,3; 128,2; 127,4; 127,2; 127,1; 124,4; 123,9; 120,6; 118,6; 114,9; 108,7; 106,3; 102,6; 102,4; 49,8; 48,3; 41,3; 25,9; 25,6; 18,3.

EMAR (ESI-TOF)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : calculado  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2 = 367,2174$  Da, experimental = 367,2166 Da (erro = 2,2 ppm).

**5-Metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[*f*]indol-7-il (2*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metóxi-2-fenilpropanoato – éster (*S*)-MTPA (**379**)**



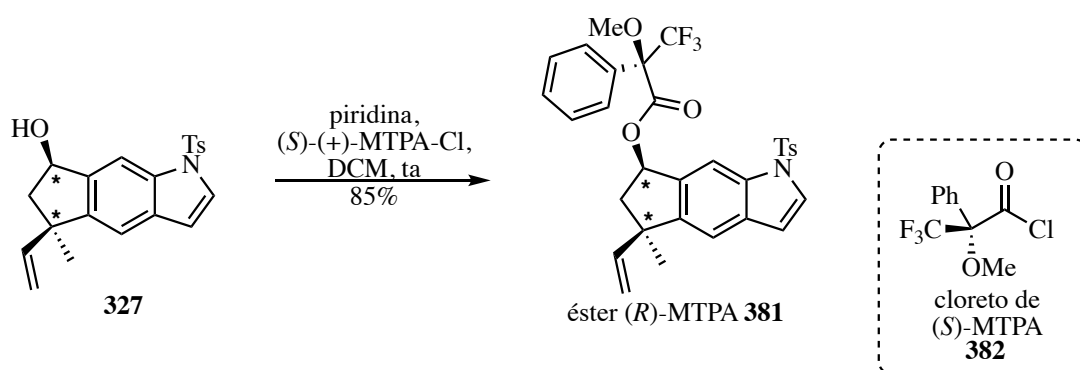
A um tubo selado contendo o indol **327** (0,0037 g; 0,01 mmol; 1,0 equiv.) e piridina seca (0,031 mL; 0,39 mmol; 39,0 equiv.) adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 mL). Com o sistema sob atmosfera de  $\text{N}_2$  adicionou-se o (*R*)-(-)-MTPA-Cl **380** (0,041 g; 0,16 mmol; 16,0 equiv.) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à t.a. durante 3 h e 40 minutos<sup>251</sup>. Com o término da reação, acompanhada por CCD, rotaevaporou-se o solvente e empregou-se azeótropo com tolueno para remover o excesso de piridina sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash ( $\text{SiO}_2$ , 10% AcOEt/hexano) e o éster (*S*)-MTPA **379** foi obtido em 68% de rendimento (0,004 g; 0,0068 mmol) como um óleo incolor.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  8,03 (s, 1H); 7,71 (d,  $J = 8,5$  Hz; 2H); 7,59 (d,  $J = 3,5$  Hz; 1H); 7,50 (m, 2H); 7,37 (m, 3H); 7,25 (s, 1H); 7,12 (d,  $J = 8,5$  Hz; 2H); 6,61 (dd,  $J = 1,0$  e 4,0 Hz; 1H); 6,51 (m, 1H); 5,89 (m, 1H); 4,86 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 2,49 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,21 (m, 1H); 1,39 (s, 3H).**

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) =  $\delta$  166,4; 146,0; 145,6; 145,0; 136,0; 135,1; 134,2; 132,6; 132,3; 129,9; 129,6; 128,4; 128,4; 127,5; 127,3; 126,9; 126,9; 116,1; 111,4; 110,8; 108,6; 78,9; 55,4; 48,3; 47,1; 26,2; 21,5.**

**EMAR (ESI-TOF +)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H} - (\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{O}_3)]^+$ : calculado  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}^+ = 350,1209$  Da; **experimental = 350,1211 Da.****

**5-Metil-1-tosil-5-vinil-1,5,6,7-tetrahidrociclopenta[f]indol-7-il (2S)-3,3,3-trifluoro-2-metóxi-2-fenilpropanoato – éster (R)-MTPA (381)**



A um tubo selado contendo o indol **327** (0,0037 g; 0,01 mmol; 1,0 equiv.) e piridina seca (0,002 mL; 0,01 mmol; 2,6 equiv.) adicionou-se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,25 mL). Com o sistema sob atmosfera de  $\text{N}_2$  adicionou-se o (S)-(-)-MTPA-Cl **382** (0,009 g; 0,04 mmol; 3,9 equiv.) e a mistura reacional permaneceu sob agitação à t.a. durante 20 horas<sup>251</sup>. Com o término da reação, acompanhada por CCD, rotaevaporou-se o solvente e empregou-se azeótropo com tolueno para remover o excesso de piridina sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1,0 mL), extraiu-se com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 2,0 mL) e secou-se sob  $\text{MgSO}_4$ . Após remoção

do solvente sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna flash (SiO<sub>2</sub>, 10% AcOEt/hexano) e o éster (*R*)-MTPA **381** foi obtido em 85% de rendimento (0,005 g; 0,0086 mmol) como um óleo incolor.

**RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 7,96 (s, 1H); 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz; 2H); 7,58 (d, *J* = 3,5 Hz; 1H); 7,48 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,23 (s, 1H); 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz; 2H); 6,59 (dd, *J* = 0,5 e 3,5 Hz; 1H); 6,52 (m, 1H); 5,95 (m, 1H); 4,87 (m, 2H); 3,54 (s, 3H); 2,45 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,29 (s, 3H); 1,39 (s, 3H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = δ** 166,5; 145,7; 145,6; 144,9; 136,0; 135,0; 134,2; 132,5; 132,2; 129,9; 129,6; 128,4; 127,4; 127,4; 126,9; 124,5; 122,2; 116,1; 111,6; 110,8; 108,6; 78,8; 55,4; 48,3; 47,3; 26,3; 21,5.

**EMAR (ESI-TOF +) *m/z* [M+H - (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>: calculado** C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>S<sup>+</sup>= 350,1209 Da; **experimental = 350,1209 Da.**

### **Cálculos teóricos baseados na teoria do funcional da densidade (DFT) para os isômeros de menor energia dos ésteres de Mosher **379** e **381****

#### ***RRR***

69 Energy= -2324.33747615

C	1.694796	1.194158	-1.062154
C	1.955213	2.546180	-1.400989

C	1.111408	3.561881	-0.914433
C	0.050750	3.190397	-0.103747
C	-0.174155	1.838383	0.229769
C	0.631558	0.809701	-0.236686
C	3.539244	1.264305	-2.385035
C	3.127375	2.554123	-2.244765
H	1.295952	4.606533	-1.178773
H	0.440689	-0.237854	0.001345
H	4.374690	0.836888	-2.936947
H	3.596021	3.425690	-2.698169
N	2.672901	0.423534	-1.689133
C	-1.386795	1.736693	1.126465
H	-1.098559	1.566954	2.175530
C	-0.981448	4.083316	0.583324
C	-2.101436	3.071510	0.911912
H	-2.716651	3.374213	1.772991
H	-2.757163	2.945134	0.034579
O	-2.268032	0.666683	0.739500
C	-1.995461	-0.554705	1.175610
O	-1.103603	-0.843292	1.922223
C	-2.936788	-1.612414	0.555002
C	-2.366469	-2.010201	-0.812420
C	-2.029272	-1.044504	-1.770482
C	-2.177351	-3.364090	-1.102528
C	-1.510047	-1.434835	-3.003745
H	-2.170260	0.017340	-1.561325
C	-1.659795	-3.748093	-2.340131
H	-2.435801	-4.114547	-0.355745
C	-1.324639	-2.786964	-3.292850
H	-1.245569	-0.672118	-3.740236
H	-1.516555	-4.809513	-2.557583
H	-0.915301	-3.090965	-4.259519



C	-4.371979	-1.051446	0.382190
O	-2.967634	-2.744537	1.351167
C	-3.482792	-2.643377	2.666905
H	-4.586132	-2.654903	2.668971
H	-3.118035	-3.529559	3.205419
H	-3.121208	-1.739708	3.185525
C	-0.368650	4.651512	1.880003
H	0.493751	5.299614	1.648708
H	-1.117514	5.247693	2.428649
H	-0.016346	3.837163	2.536636
C	-1.416187	5.240550	-0.282605
H	-0.598462	5.893983	-0.616771
C	-2.666876	5.555228	-0.622774
H	-2.873362	6.439398	-1.235508
H	-3.529536	4.957047	-0.307683
S	2.973715	-1.221091	-1.408585
O	1.683712	-1.878002	-1.376693
O	3.985358	-1.578744	-2.383063
C	3.675536	-1.254278	0.211675
C	5.023021	-0.928677	0.363493
C	2.873668	-1.598809	1.300489
C	5.571234	-0.938497	1.642870
H	5.637186	-0.680049	-0.505724
C	3.444100	-1.604376	2.569698
H	1.824795	-1.868728	1.156509
C	4.793830	-1.272880	2.760747
H	6.626646	-0.687305	1.776178
H	2.828926	-1.875975	3.432007
C	5.384878	-1.280170	4.143878
H	5.234806	-2.259618	4.628314
H	6.463911	-1.064805	4.119578
H	4.894557	-0.522654	4.779130

F	-4.792816	-0.441963	1.496020
F	-5.210059	-2.054989	0.133035
F	-4.484063	-0.176516	-0.610385

**SRR**

69 Energy= -2324.33818505

C	2.152800	0.794637	-1.155204
C	2.208565	2.109758	-1.687214
C	1.275040	3.074784	-1.268061
C	0.338811	2.698338	-0.318649
C	0.314488	1.387798	0.200222
C	1.204143	0.403492	-0.203391
C	3.883558	0.910071	-2.622744
C	3.314949	2.146444	-2.614435
H	1.294747	4.086056	-1.683878
H	1.153881	-0.614446	0.186507
H	4.728763	0.515591	-3.184480
H	3.632977	2.998391	-3.212612
N	3.183648	0.072924	-1.755920
C	-0.823976	1.243110	1.175264
H	-0.588221	0.633518	2.057488
C	-0.795532	3.538431	0.266228
C	-1.185083	2.692395	1.513048
H	-0.558570	3.009065	2.363773
H	-2.241753	2.804118	1.805966
O	-1.915330	0.600404	0.473633
C	-2.815621	-0.046944	1.191789
O	-2.791026	-0.188612	2.383963
C	-3.893735	-0.646095	0.263367
C	-3.284376	-1.809287	-0.516154
C	-3.667741	-2.024330	-1.841226

C	-2.371554	-2.675496	0.094789
C	-3.130246	-3.096240	-2.554668
H	-4.380196	-1.345378	-2.311557
C	-1.832650	-3.741673	-0.623304
H	-2.073765	-2.520822	1.136310
C	-2.211558	-3.954056	-1.949813
H	-3.430024	-3.257956	-3.593061
H	-1.111751	-4.407786	-0.143374
H	-1.786711	-4.788619	-2.513064
C	-5.061166	-1.183655	1.123014
O	-4.359504	0.291287	-0.651190
C	-4.906301	1.499586	-0.153330
H	-4.306415	1.915160	0.677921
H	-4.893167	2.213622	-0.988964
H	-5.947701	1.365598	0.184328
C	-0.354109	4.946399	0.652308
H	-0.039898	5.526499	-0.231502
H	-1.176620	5.493028	1.144792
H	0.495771	4.898819	1.353088
C	-1.934699	3.535476	-0.738266
H	-2.270229	2.534644	-1.043047
C	-2.530551	4.607122	-1.265272
H	-3.342973	4.491896	-1.991314
H	-2.240401	5.630857	-1.004401
S	3.712330	-1.470730	-1.302676
O	2.522091	-2.265665	-1.080512
O	4.691474	-1.833918	-2.307431
C	4.524466	-1.200676	0.242362
C	5.806850	-0.645843	0.237957
C	3.875541	-1.539344	1.426874
C	6.436717	-0.416978	1.454701
H	6.308032	-0.406668	-0.703578

C	4.527536	-1.302489	2.636520
H	2.883357	-1.995473	1.404762
C	5.807414	-0.736286	2.669754
H	7.441969	0.013053	1.466471
H	4.031026	-1.568715	3.573285
C	6.503425	-0.463504	3.974927
H	7.548762	-0.811750	3.943344
H	6.524251	0.621181	4.180329
H	5.991072	-0.959682	4.813137
F	-6.053602	-1.576327	0.325874
F	-4.697489	-2.223964	1.866218
F	-5.555923	-0.256401	1.944745

**SSS**

69 Energy= -2324.33525108

C	2.705484	1.132159	-0.740098
C	3.303304	2.283531	-0.167384
C	2.492086	3.359403	0.237345
C	1.122066	3.231743	0.076569
C	0.553765	2.072644	-0.489898
C	1.323571	1.004179	-0.924934
C	4.951193	0.805764	-0.639735
C	4.727523	2.044810	-0.123400
H	2.930797	4.258607	0.679691
H	0.886509	0.126282	-1.401288
H	5.875562	0.250116	-0.790009
H	5.490056	2.730539	0.241575
N	3.738939	0.243608	-1.038140
C	-0.949954	2.218005	-0.535176
H	-1.300452	2.434477	-1.556447
C	0.041320	4.259756	0.407872

C	-1.225781	3.363305	0.442433
H	-1.334467	2.916702	1.445546
H	-2.144408	3.921141	0.204908
O	-1.641691	1.042906	-0.077796
C	-1.865249	0.081228	-0.955184
O	-1.503396	0.091073	-2.099450
C	-2.673204	-1.065548	-0.304102
C	-4.061644	-0.541946	0.075671
C	-4.189296	0.092722	1.318194
C	-5.172315	-0.619847	-0.770699
C	-5.411727	0.628935	1.714305
H	-3.319068	0.159180	1.975212
C	-6.396422	-0.079756	-0.369836
H	-5.106034	-1.100053	-1.747477
C	-6.520642	0.544604	0.869600
H	-5.498075	1.117312	2.688029
H	-7.257546	-0.151313	-1.038615
H	-7.480702	0.964577	1.179624
C	-2.723518	-2.250864	-1.296144
O	-1.912757	-1.436974	0.808551
C	-2.385888	-2.495830	1.627416
H	-2.064637	-3.475082	1.233971
H	-1.942333	-2.342524	2.622072
H	-3.484637	-2.486054	1.722507
C	-0.058715	5.284951	-0.727901
H	-0.876888	6.000484	-0.538690
H	0.883309	5.847964	-0.836109
H	-0.259855	4.776032	-1.685798
C	0.294145	4.899764	1.751606
H	0.349321	4.189392	2.587848
C	0.463665	6.200496	1.996497
H	0.649602	6.556125	3.015755

H	0.423339	6.957875	1.205799
S	3.546515	-1.398638	-1.409315
O	2.431097	-1.479753	-2.329267
O	4.871942	-1.852806	-1.779153
C	3.084117	-2.126600	0.131826
C	4.094766	-2.505730	1.018722
C	1.734998	-2.284696	0.443715
C	3.735716	-3.044731	2.247985
H	5.145709	-2.387768	0.743576
C	1.399853	-2.825698	1.683747
H	0.953992	-2.000819	-0.265483
C	2.386262	-3.210812	2.599514
H	4.516842	-3.348914	2.950239
H	0.346168	-2.956572	1.941162
C	2.020136	-3.803618	3.932321
H	0.932373	-3.775093	4.097852
H	2.351369	-4.854651	3.993195
H	2.513861	-3.256979	4.752954
F	-3.190410	-1.926530	-2.497217
F	-3.509235	-3.223017	-0.822587
F	-1.506551	-2.764623	-1.455056

**RSS**

69 Energy= -2324.33978763

C	2.449992	1.308777	-0.834554
C	3.004283	2.469265	-0.235003
C	2.154557	3.466505	0.276633
C	0.788138	3.263913	0.178136
C	0.263022	2.107113	-0.431265
C	1.068610	1.106707	-0.954220
C	4.716972	1.151183	-0.901518

C	4.441338	2.337384	-0.296526
H	2.564804	4.365039	0.746680
H	0.659161	0.224910	-1.449439
H	5.667441	0.679087	-1.145844
H	5.174989	3.059324	0.057574
N	3.523752	0.518218	-1.252227
C	-1.245978	2.178664	-0.421337
H	-1.638933	2.461117	-1.409996
C	-0.334473	4.199741	0.625177
C	-1.543299	3.224897	0.654056
H	-1.570308	2.699110	1.623684
H	-2.504650	3.739563	0.503240
O	-1.849327	0.926408	-0.052685
C	-2.111865	0.053632	-1.016815
O	-1.905932	0.223353	-2.183663
C	-2.754189	-1.241972	-0.467688
C	-4.271605	-1.057954	-0.365220
C	-4.829682	0.106550	0.175876
C	-5.109094	-2.090246	-0.796299
C	-6.214197	0.235416	0.277392
H	-4.187338	0.917382	0.526381
C	-6.493835	-1.956559	-0.690331
H	-4.672101	-2.995527	-1.218029
C	-7.049876	-0.795052	-0.155110
H	-6.640351	1.149138	0.698500
H	-7.140981	-2.768526	-1.031310
H	-8.134905	-0.691680	-0.075136
C	-2.190867	-1.577591	0.938468
O	-2.511499	-2.290846	-1.339286
C	-1.173134	-2.690114	-1.576537
H	-0.786731	-3.311985	-0.750469
H	-1.192922	-3.294769	-2.494320

H	-0.502611	-1.829037	-1.743779
C	-0.546945	5.289103	-0.433247
H	-1.396757	5.939006	-0.163492
H	0.354282	5.915696	-0.539775
H	-0.759777	4.833617	-1.415100
C	-0.057276	4.764211	1.997688
H	0.076600	4.005568	2.780996
C	0.047390	6.054095	2.323012
H	0.259559	6.352523	3.355404
H	-0.073363	6.857658	1.588159
S	3.454039	-1.122914	-1.668889
O	2.214728	-1.300155	-2.399441
O	4.739806	-1.411851	-2.270496
C	3.337543	-1.955820	-0.116863
C	4.508613	-2.307514	0.556849
C	2.077106	-2.217539	0.414878
C	4.400027	-2.930640	1.795081
H	5.486483	-2.104777	0.113481
C	1.991313	-2.840622	1.657884
H	1.175207	-1.944909	-0.136283
C	3.145546	-3.203980	2.363991
H	5.308103	-3.213592	2.334589
H	1.006792	-3.046428	2.086322
C	3.052099	-3.898427	3.694550
H	2.041463	-3.809209	4.121246
H	3.281206	-4.973091	3.584200
H	3.777605	-3.479499	4.410538
F	-0.855031	-1.471912	0.969797
F	-2.495637	-2.834339	1.251820
F	-2.670049	-0.792710	1.895220



## 5 Referências Bibliográficas

1. Corey, E. J. ; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*. Wiley Interscience, USA, **1976**. (b) Cavafy, C. P. *The Complete Poems of Cavafy*. Traduzido por Rae Dalven, Harcourt, Brace e World, New York, 36, **1961**.
2. Nicolaou, K. C. ; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*. VCH, New York, USA, **1996**.
3. Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 7ª edição, W. H. Freeman, **2017**.
4. Wöhler, F. Ueber Künstliche Bildung Des Harnstoffs. *Ann. Phys.* **1828**, 88 (2), 253–256.
5. Kolbe, H. Beiträge Zur Kenntniss Der Gepaarten Verbindungen. *Ann. der Chemie und Pharm.* **1845**, 54 (2), 145–188.
6. Fischer, E.; Armstrong, E. F. Über Die Isomeren Acetohalogen-Derivate Des Traubenzuckers Und Die Synthese Der Glucoside I. *Untersuchungen Über Kohlenhydrate und Fermente (1884–1908)*. Springer Berlin Heidelberg, 799–814, **1890**.
7. Woodward, R. B.; Doering, W. E. The Total Synthesis of Quinine. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66 (5), 849.
8. Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. The Total Synthesis of Strychnine. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (18), 4749–4751.
9. Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. The Total Synthesis of Reserpine. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78 (9), 2023–2025.
10. Corey, E. J. General Methods for the Construction of Complex Molecules Part I General Principles for the Formulation of a Synthetic Plan. *Pure Appl. Chem.* **1967**, 14, 19–37.
11. Woodward, R. B. *Perspectives in Organic Chemistry*; Interscience, New York, USA, **1956**.
12. Baran, P. Natural Product Total Synthesis: As Exciting as Ever and Here To Stay. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (14), 4751–4755.
13. Philip, B. Why Synthesize? *Nature* **2015**, 528, 327–329.
14. Morrill, L. A.; Susick, R. B.; Chari, J. V; Garg, N. K. Total Synthesis as a Vehicle for Collaboration. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 12423–12443.
15. Nicolaou, K. C.; Rigol, S. Perspectives from Nearly Five Decades of Total Synthesis of

- Natural Products and Their Analogues for Biology and Medicine. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1404–1435.
16. Corey, E. J. The Logic of Chemical Synthesis: Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules (Nobel Lecture). *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1991**, *30* (5), 455–465.
17. Semisynthetic. Definition of Semisynthetic. Merriam-Webster. Disponível em: <<https://www.merriam-webster.com/dictionary/semisynthetic>> (Acessado em 14/11/2020).
18. Minkin, V. I. Glossary of Terms Used in Theoretical Organic Chemistry (IUPAC Recommendations 1999). *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71* (10), 1919–1981.
19. Qiu, S.; Sun H.; Zhang, A-H.; Xu, H-Y; Yan, G-L; Han, Y.; Wang X-J. Natural Alkaloids: Basic Aspects, Biological Roles, and Future Perspectives. *Chin. J. Nat. Med.* **2014**, *12* (6), 401–406.
20. Almeida, M. R.; Martinez, S. T.; Pinto, A. C. Chemistry of Natural Products: Plants That Witness Histories. *Rev. Virtual Quim.* **2017**, *9* (3), 1117–1153.
21. Aniszewski, T. Alkaloid Chemistry. *Alkaloids - Secrets of Life*; Elsevier, 61–139, **2007**.
22. Van Order, R. B.; Lindwall, H. G. Indole. *Chem. Rev.* **1942**, *30* (1), 69–96.
23. Vardanyan, R.; Hruby, V. Antipsychotics. *Synthesis of Best-Seller Drugs*; Elsevier, 87–110, **2016**.
24. Balle, T.; Perregaard, J.; Ramirez, M. T.; Larsen, A. K.; Sjøby, K. K.; Liljefors, T.; Andersen, K. Synthesis and Structure-Affinity Relationship Investigations of 5-Heteroaryl-Substituted Analogues of the Antipsychotic Sertindole. A New Class of Highly Selective A1 Adrenoceptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (2), 265–283.
25. Mangeney, P.; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P. Preparation of Vinblastine, Vincristine, and Leurosidine, Antitumor Alkaloids from *Catharanthus* Species (*Apocynaceae*). *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (8), 2243–2245. Stancu, C.; Sima, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J. Cell. Mol. Med.* **2001**, *5* (4), 378–387.
26. Stancu, C.; Sima, A. Statins: Mechanism of Action and Effects. *J. Cell. Mol. Med.* **2001**, *5* (4), 378–387.
27. Miller, J. Alosetron Approved for Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Heal. Pharm.* **2000**, *57* (6), 519.

28. Komm, B. S.; Chines, A. A. Bazedoxifene: The Evolving Role of Third-Generation Selective Estrogen-Receptor Modulators in the Management of Postmenopausal Osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **2012**, *4* (1), 21–34.
29. Razzaque, Z.; Heald, M. A.; Pickard, J. D.; Maskell, L.; Beer, M. S.; Hill, R. G.; Longmore, J. Vasoconstriction in Human Isolated Middle Meningeal Arteries: Determining the Contribution of 5-HT<sub>1B</sub>- and 5-HT<sub>1F</sub>-receptor Activation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1999**, *47* (1), 75–82.
30. Haddjeri, N.; Seletti, B.; Gilbert, F.; De Montigny, C.; Blier, P. Effect of Ergotamine on Serotonin- Mediated Responses in the Rodent and Human Brain. *Neuropsychopharmacology* **1998**, *19* (5), 365–380.
31. Han, Y.; Dong, W.; Guo, Q.; Li, X.; Huang, L. The Importance of Indole and Azaindole Scaffold in the Development of Antitumor Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *203*, 112506.
32. Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. Staurosporine, a Potent Inhibitor of Phospholipid/Ca<sup>++</sup>dependent Protein Kinase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135* (2), 397–402.
33. Nakano, H.; Omura, S. Chemical Biology of Natural Indolocarbazole Products: 30 Years since the Discovery of Staurosporine. *J. Antibiot.* **2009**, *62* (1), 17–26.
34. Bahuguna, A.; Singh, A.; Kumar, P.; Dhasmana, D.; Krishnan, V.; Garg, N. Bisindolemethane Derivatives as Highly Potent Anticancer Agents: Synthesis, Medicinal Activity Evaluation, Cell-Based Compound Discovery, and Computational Target Predictions. *Comput. Biol. Med.* **2020**, *116*, 103574.
35. Karki, K.; Wright, G. A.; Mohankumar, K.; Jin, U. H.; Zhang, X. H.; Safe, S. A Bis-Indole-Derived NR4A1 Antagonist Induces PD-L1 Degradation and Enhances Antitumor Immunity. *Cancer Res.* **2020**, *80* (5), 1011–1023.
36. Amazon Rainforest. Enviro-Map.com Amazon Rainforest. Flickr. Disponível em: <<https://www.flickr.com/photos/38485387@N02/3577304207/in/photostream/>> (Acessado em 9/10/2020).
37. Rutaceae: Citrus family. Plant Systematics. Disponível em: <<http://www.plantsystematics.org/taxpage/0/family/Rutaceae.html>> (Acessado em 9/10/2020).
38. Foster, R. B. *Raputia simullans* kallunki. Field Museum. Plant Id Tools. Disponível em: <<https://plantidtools.fieldmuseum.org/es/nlp/catalogue/3667509>> (Acessado em 9/10/2020).

39. Vougianniopoulou, K.; Fokialakis, N.; Aligiannis, N.; Cantrell, C.; Skaltsounis, A.-L. The Raputindoles: Novel Cyclopentyl Bisindole Alkaloids from *Raputia Simulans*. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 1908–1911.
40. Rosas, L. V.; Veiga, T. A. M.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Das G. F. Da Silva, M. F. Prenylindole Alkaloids from *Raputia Praetermissa* (Rutaceae) and Their Chemosystematic Significance. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22* (7), 1346–1353.
41. Vital, W. D.; Torquato, H. F. V.; Jesus, L. de O. P.; Judice, W. A. de S.; Silva, M. F. das G. F. da; Rodrigues, T.; Justo, G. Z.; Veiga, T. A. M.; Paredes-Gamero, E. J. 4-Deoxyraputindole C Induces Cell Death and Cell Cycle Arrest in Tumor Cell Lines. *J. Cell. Biochem.* **2018**, *120* (6), 1–16.
42. Hill, R. A.; Sutherland, A. Hot off the Press. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (8), 1110–1113.
43. Li, Y.; Waser, J. Platinum-Catalyzed Domino Reaction with Benziodoxole Reagents for Accessing Benzene-Alkynylated Indoles. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (18), 5438–5442.
44. Leitch, J. A.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G. Beyond C2 and C3: Transition-Metal-Catalyzed C–H Functionalization of Indole. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5618–5627.
45. (a) De acordo com a IUPAC, a definição no Gold Book para efeito *umpolung* é qualquer processo no qual o padrão de reatividade do doador e do aceptor de elétrons em uma cadeia é trocado, em geral cadeias contendo heteroátomos como N e O. Esse significado original foi estendido para qualquer modificação no padrão de reatividade vigente. Em vista disso, a reação de um acetileno eletrofílico ( $R-C\equiv C^+$ ) é um *umpolung* da reatividade normal para o qual o sinton esperado seria nucleofílico ( $R-C\equiv C^-$ ). (b) Bandini, M. Electrophilicity: The “Dark-Side” of Indole Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11* (32), 5206–5212.
46. Caramenti, P.; Nandi, R. K.; Waser, J. Metal-Free Oxidative Cross Coupling of Indoles with Electron-Rich (Hetero)Arenes. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (40), 10049–10053.
47. Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. A Diastereoselective Total Syntheses of Trans-Trikentrin A: A Ring Contraction Approach. *Org. Lett.* **2008**, *10* (23), 5417–5420.
48. Tébéka, I. R. M.; Longato, G. B.; Craveiro, M. V.; de Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva Jr, L. F. Total Synthesis of (+)- *Trans* -Trikentrin A. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (52), 16890–16901.
49. Lussari, N. V. Estudos Visando a Síntese Total Da (+)-*Cis*-Trinquentina A. **2017**. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química – Universidade de São Paulo.
50. Vougianniopoulou, K.; Fokialakis, N.; Aligiannis, N.; Cantrell, C.; Skaltsounis, A. L.

Simple Indole Alkaloids from the Neotropical Rutaceous Tree *Raputia Simulans*. *Planta Med.* **2011**, *77* (13), 1559–1561.

51. Ghosal, S.; Rao, P. H.; Jaiswal, D. K.; Kumar, Y.; Frahm, A. W. Alkaloids of *Crinum Pratense*. *Phytochemistry* **1981**, *20* (8), 2003–2007.

52. Xu, M.; Gessner, G.; Groth, I.; Lange, C.; Christner, A.; Bruhn, T.; Deng, Z.; Li, X.; Heinemann, S. H.; Grabley, S.; Bringmann, G.; Sattler, I.; Lin, W. Shearinines D-K, New Indole Triterpenoids from an Endophytic *Penicillium* Sp. (Strain HKI0459) with Blocking Activity on Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels. *Tetrahedron* **2007**, *63* (2), 435–444.

53. Belofsky, G. N.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. Antiinsectan Alkaloids: Shearinines A-C and a New Paxilline Derivative from the Ascstromata of *Eupenicillium Shearii*. *Tetrahedron* **1995**, *51* (14), 3959–3968.

54. Penn, J.; Swift, R.; Wigley, L. J.; Mantle, P. G.; Bilton, J. N.; Sheppard, R. N. Janthitremes B and C, Two Principal Indole-Diterpenoids Produced by *Penicillium Janthinellum*. *Phytochemistry* **1993**, *32* (6), 1431–1434.

55. Smetanina, O. F.; Kalinovsky, A. I.; Khudyakova, Y. V.; Pivkin, M. V.; Dmitrenok, P. S.; Fedorov, S. N.; Ji, H.; Kwak, J. Y.; Kuznetsova, T. A. Indole Alkaloids Produced by a Marine Fungus Isolate of *Penicillium Janthinellum* Biourge. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70* (6), 906–909.

56. Smith, A. B.; Davulcu, A. H.; Young, S. C.; Ohmoto, K.; Kürti, L.; Ishiyama, H. Indole Diterpene Synthetic Studies. Total Synthesis of (+)-Nodulisporic Acid F and Construction of the Heptacyclic Cores of (+)-Nodulisporic Acids A and B and (-)-Nodulisporic Acid D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4596–4610.

57. Shen, D. Y.; Chan, Y. Y.; Hwang, T. L.; Juang, S. H.; Huang, S. C.; Kuo, P. C.; Thang, T. D.; Lee, E. J.; Damu, A. G.; Wu, T. S. Constituents of the Roots of *Clausena lansium* and Their Potential Anti-Inflammatory Activity. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77* (5), 1215–1223. \*Nesta tese o descritor “ $\alpha$ ” representa o hidrogênio apontando para dentro do plano da folha e o descritor “ $\beta$ ” representa o hidrogênio apontando para fora do plano da folha.

58. Xia, H. M.; Ou Yang, G. Q.; Li, C. J.; Yang, J. Z.; Ma, J.; Zhang, D.; Li, Y.; Li, L.; Zhang, D. M. Clauemarazoles A-G, Seven Carbazole Alkaloids from the Stems of *Clausena emarginata*. *Fitoterapia* **2015**, *103*, 83–89.

59. Maneerat, W.; Laphookhieo, S. Antitumoral Alkaloids from *Clausena Lansium*. *Heterocycles* **2010**, *81* (5), 1261–1269.
60. Saavedra, O. M. .; Karila, D. .; Brossard, D. .; Rojas, A. .; Dupuis, D. .; Gohier, A. .; la Courc, C. M. .; Millan, M. J. .; Ortuno, J.-C. .; Hanessian, S. Design and Synthesis of Novel N-Sulfonyl-2-Indoles That Behave as 5-HT<sub>6</sub>receptor Ligands with Significant Selectivity for D<sub>3</sub> over D<sub>2</sub> receptors. *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25* (1), 38–52.
61. Macor, J. E.; Ryan, K.; Newman, M. E. The Synthesis of Pyrano[3,2-e]Indoles and Pryano[2,3-f]Indoles as Rotationally Restricted Phenolic Analogs of the Neurotransmitter Serotonin. *Tetrahedron* **1992**, *48* (6), 1039–1052.
62. Makangara, J. J.; Henry, L.; Jonker, S. A.; Nkunya, M. H. H. The Caulindoles: Dimeric Prenylindoles from *Isolona Cauliflora*. *Phytochemistry* **2004**, *65* (2), 227–232.
63. Vougiogiannopoulou, K.; Travasarou, A.; Fokialakis, N.; Skaltsounis, A. L. Rare Bisindole Alkaloids from the Amazonian Tree *Raputia Simulans*. *Chem. Biodivers.* **2014**, *11* (1), 126–132.
64. Kohmoto, S.; Kashman, Y.; McConnell, O. J.; Rinehart, K. L.; Wright, A.; Koehn, F. Dragmacidin, a New Cytotoxic Bis(Indole) Alkaloid from a Deep Water Marine Sponge, *Dragmacidon* Sp. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (13), 3116–3118.
65. Hayashi, H. Bioactive Alkaloids of Fungal Origin. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2005**, *32*, 549–609.
66. Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; Cross, S. S.; McCarthy, P. A New Bis (Indole) Alkaloid from a Deep-Water Marine Sponge of the Genus *Spongosorites*. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (17), 4772–4775.
67. Murai, K.; Morishita, M.; Nakatani, R.; Kubo, O.; Fujioka, H.; Kita, Y. Concise Total Synthesis of (-)-Spongotine A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8947–8949.
68. (a)Maehr, H.; Smallheer, J. M. Rivularins. Preliminary Synthetic Studies. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1549–1553. (b) Para valor de  $[\alpha]^{20}_D$  da rivularina D<sub>3</sub> ver: Norton, R. S.; Wells, R. J. A Series of Chiral Polybrominated Biindoles from the Marine Blue-green Alga *Rivularia firma*. Application of Carbon-13 NMR Spin-lattice Relaxation Data and Carbon-13-proton Coupling Constants to Structure Elucidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (13), 3628–3635. (c) Para artigo que concluiu a síntese total da rivularina D<sub>3</sub> ver: Maehr, H.; Smallheer, J. Total Syntheses of Rivularins D1 and D3. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (10), 2943–2945.
69. Fernandez, L. S.; Buchanan, M. S.; Carroll, A. R.; Feng, Y. J.; Quinn, R. J.; Avery, V.

- M. Flinderoles A-C: Antimalarial Bis-Indole Alkaloids from *Flindersia* Species. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 329–332.
70. Marsch, N.; Kock, M.; Lindel, T. Study on the Synthesis of the Cyclopenta[*f*]Indole Core of Raputindole A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12* (1), 334–342.
71. Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. Mo-Au Combo Catalysis for Rapid 1,3-Rearrangement of Propargyl Alcohols into  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1867–1870.
72. Alvarez-Manzaneda, E.; Chahboun, R.; Cabrera, E.; Alvarez, E.; Alvarez-Manzaneda, R.; Meneses, R.; Es-Samti, H.; Fernández, A. A Very Efficient Route toward the 4a-Methyltetrahydrofluorene Skeleton: Short Synthesis of ( $\pm$ )-Dichroanone and ( $\pm$ )-Taiwaniaquinone H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (9), 3384–3388.
73. Zheng, H.; Xie, X.; Yang, J.; Zhao, C.; Jing, P.; Fang, B.; She, X. PtI 2-Catalyzed Tandem 3,3-Rearrangement/Nazarov Reaction of Arylpropargylic Esters: Synthesis of Indanone Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (22), 7755–7762.
74. Kock, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. Total Synthesis and Absolute Configuration of Raputindole A. *Org. Lett.* **2017**, *19* (23), 6296–6299.
75. Kock, M.; Lindel, T. Diastereoselective Total Synthesis of Raputindole A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5444–5447.
76. Kurti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Press, A.; **2005**.
77. (a) Fresia, M.; Kock, M.; Lindel, T. Synthesis of (–)-Dihydroraputindole D by Enantioselective Benzoylation of a 1,3-Diol Intermediate. *Chem. – A Eur. J.* **2020**, *26* (56), 12733–12737. (b) Trost, B. M.; Mino, T. Desymmetrization of Meso 1,3- and 1,4-Diols with a Dinuclear Zinc Asymmetric Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2410–2411.
78. Krel, M.; Lallemand, J. Y.; Guillou, C. An Unexpected Double-Bond Isomerization Catalyzed by Crabtree's Iridium(I) Catalyst. *Synlett* **2005**, *13*, 2043–2046.
79. (a) Kock, M.; Fresia, M.; Jones, P. G.; Lindel, T. Synthesis of Raputimonoidoles A–C and Congeners. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019* (25), 4061–4065. (b) De acordo com o Gold Book da IUPAC, congêneres fazem parte de um conjunto de duas ou mais substâncias relacionadas entre si, seja por origem, estrutura ou função.
80. Willgerodt, C. Ueber Einige Aromatische Jodidchloride. *J. Prakt. Chemie* **1885**, *33* (1), 154–160.

81. Sandin, R. B. Organic Compounds of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **1943**, 32 (3), 249–276.
82. Dess, D. B.; Martin, J. C. Readily Accessible 12-I-5 Oxidant for the Conversion of Primary and Secondary Alcohols to Aldehydes and Ketones. *Journ. Org. Chem.* **1983**, 48 (22), 4155–4156.
83. Zhdankin, V. V. Organoiodine(V) Reagents in Organic Synthesis. *Journal of Organic Chemistry*. **2011**, 76 (5), 1185–1197.
84. Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine(III) Reagents in Organic Synthesis. *Arkivoc* **2009**, 1, 1–62.
85. Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. Chemistry of Polyvalent Iodine. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (12), 5299–5358.
86. Christe, K.; Schneider, S. Iodine: Chemical Element. Britannica. Disponível em: <<https://www.britannica.com/science/iodine>> (Acessado em 4/12/2020).
87. Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. Advances in Synthetic Applications of Hypervalent Iodine Compounds. *Chemical Reviews* **2016**, 116 (5), 3328–3435.
88. Shefter, E.; Wolf, W. Crystal and Molecular Structure of 1,3-Dihydro-1-Hydroxy-3-Oxo-1,2-Benziodoxole. *J. Pharm. Sci.* **1965**, 54 (1), 104–107.
89. Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds; Wiley: Chichester UK, **2013**.
90. Zhdankin, V. V. Hypervalent Iodine Compounds: Reagents of the Future. *Arkivoc* **2020**, 4, 1-11.
91. Caramenti, P.; Nicolai, S.; Waser, J. Indole- and Pyrrole-BX: Bench-Stable Hypervalent Iodine Reagents for Heterocycle Umpolung. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (59), 14702–14706.
92. Grenet, E.; Das, A.; Caramenti, P.; Waser, J.; Rhodium-Catalyzed C-H Functionalization of Heteroarenes Using IndoleBX Hypervalent Iodine Reagents. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1208–1214.
93. Duschek, A.; Kirsch, S. F. 2-Iodoxybenzoic Acid-A Simple Oxidant with a Dazzling Array of Potential Applications. *Angew. Chemie*. **2011**, 50 (7), 1524–1552.
94. Zhdankin, V. V.; Kuehl, C. J.; Krasutsky, A. P.; Bolz, J. T.; Simonsen, A. J. - (Organosulfonyloxy)-3(1H)-1,2-Benziodoxoles: Preparation and Reactions with Alkynyltrimethylsilanes. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6547–6551.
95. Silva Jr, L. F. Adventures in Ring-Contraction Reactions. *Synlett* **2014**, 25 (4), 466–



476.

96. Waser, J. Alkynylation with Hypervalent Iodine Reagents. *Top. Curr. Chem.* **2015**, *373*, 187–222.

97. Ochiai, M.; Ito, T.; Takaoka, Y.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S.; Nagao, Y. Synthesis of Ethynyl(Phenyl)Iodonium Tetrafluoroborate. A New Reagent for Ethynylation of 1,3-Dicarbonyl Compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, *1* (2), 118–119.

98. Fernández González, D.; Brand, J. P.; Waser, J. Ethynyl-1,2-Benziodoxol-3(1 H)-One (EBX): An Exceptional Reagent for the Ethynylation of Keto, Cyano, and Nitro Esters. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16* (31), 9457–9461.

99. Utaka, A.; Cavalcanti, L. N.; Silva Jr, L. F. Electrophilic Alkynylation of Ketones Using Hypervalent Iodine. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (29), 3810–3813.

100. Teodoro, B. V. M.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Synthesis of Homopropargylic Alcohols from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (22), 11787–11791.

101. Silva Jr, L. F.; Olofsson, B. Hypervalent Iodine Reagents in the Total Synthesis of Natural Products. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28* (10), 1722–1754.

102. Long, R.; Huang, J.; Shao, W.; Liu, S.; Lan, Y.; Gong, J.; Yang, Z. Asymmetric Total Synthesis of (–)-Lingzhiol via a Rh-Catalysed [3+2] Cycloaddition. *Nat. Commun.* **2014**, *5* (1), 5707.

103. Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. Iodine(III)-Promoted Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: A Diastereoselective Total Synthesis of (±)-Indatraline. *Org. Lett.* **2007**, *9* (8), 1433–1436.

104. Kameyama, M.; Siqueira, F. A.; Garcia-Mijares, M.; Silva Jr, L. F.; Silva, M. T. A. Indatraline: Synthesis and Effect on the Motor Activity of Wistar Rats. *Molecules* **2011**, *16* (11), 9421–9438.

105. Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costas, A. M.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; De Moraes, M. O.; Schreins, M. G.; Pfaltz, A.; Silva Jr, L. F. (+)- And (-)-Mutisianthol: First Total Synthesis, Absolute Configuration, and Antitumor Activity. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (6), 2561–2566.

106. Takeuchi, R.; Kezuka, S. Iridium-Catalyzed Formation of Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bonds. *Synthesis* **2006**, *20*, 3349–3366.

107. Green, L. M.; Meek, D. W. Synthesis, Characterization, and Reactivity of Alkoxide and Hydroxide Complexes of Rhodium(I) and Iridium(I). *Organometallics* **1989**, *8* (3), 659–666.

108. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed Synthesis of Indenols by Regioselective Coupling of Alkynes with Ortho-Carbonylated Arylboronic Acids. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (9), 1294–1295.
109. Matsuda, T.; Makino, M.; Murakami, M. Synthesis of 1*H*-Inden-1-ol Derivatives via Rhodium-Catalyzed Annulation of *o*-Acylphenylboronic Acids with Alkynes. *Chem. Lett.* **2005**, *34* (10), 1416–1417.
110. Lautens, M.; Mancuso, J. Diastereoselective Formation of Indanes from Arylboronate Esters Catalyzed by Rhodium(I) in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2002**, *4* (12), 2105–2108.
111. Lautens, M.; Mancuso, J. Addition of Bifunctional Organoboron Reagents to Strained Alkenes. Carbon-Carbon Bond Formation with Rh(I) Catalysis in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (10), 3478–3487.
112. Lautens, M.; Marquardt, T. Rhodium-Catalyzed Tandem Cyclization: Formation of 1*H*-Indenes and 1-Alkylideneindans from Arylboronate Esters in Aqueous Media. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (14), 4607–4614.
113. Tseng, N. W.; Mancuso, J.; Lautens, M. Rhodium-Catalyzed Tandem Vinylcyclopropanation of Strained Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (16), 5338–5339.
114. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. Iridium-Catalyzed [3 + 2] Annulation of 1,3-Dienes with Ortho-Carbonylated Phenylboronic Acids. A Catalytic Process Involving Regioselective 1,2-Addition. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7506–7507.
115. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. Highly Selective 1,6-Addition of Aryl Boronic Acids to  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by an Iridium Complex. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2006**, *45* (31), 5164–5166.
116. Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. C<sub>2</sub>-Symmetric Tetrafluorobenzobarrelenes as Highly Efficient Ligands for the Iridium-Catalyzed Asymmetric Annulation of 1,3-Dienes with 2-Formylphenylboron Reagents. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19* (15), 1778–1783.
117. Li, S. M. Prenylated Indole Derivatives from Fungi: Structure Diversity, Biological Activities, Biosynthesis and Chemoenzymatic Synthesis. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (1), 57–78.
118. Davis, E. M.; Croteau, R. Cyclization Enzymes in the Biosynthesis of Monoterpenes, Sesquiterpenes, and Diterpenes. In *Biosynthesis: Aromatic Polyketides, Isoprenooids, Alkaloids*; Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, 53–95.

119. Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. Chapter 2: Ergot Alkaloids - Biology and Molecular Biology. *Alkaloids: Chemistry and Biology*; Academic Press, **2006**, 63, 45–86.
120. Tanner, M. E. Mechanistic Studies on the Indole Prenyltransferases. *Nat Prod Rep.* **2015**, 32 (1), 88–101.
121. Dewick, P. M. The Mevalonate and Methylerythritol Phosphate Pathways: Terpenoids and Steroids. *Medicinal Natural Products*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, **2009**, 187–310.
122. Lott, J. S. The Tryptophan Biosynthetic Pathway Is Essential for Mycobacterium Tuberculosis to Cause Disease. *Biochem. Soc. Trans.* **2020**, 48 (5), 2029–2037.
123. Crawford, I. P. Evolution of a Biosynthetic Pathway: The Tryptophan Paradigm. *Annu. Rev. Microbiol.* **1989**, 43 (1), 567–600.
124. Yu, X.; Liu, Y.; Xie, X.; Zheng, X. D.; Li, S. M. Biochemical Characterization of Indole Prenyltransferases: Filling the Last Gap of Prenylation Positions by a 5-Dimethylallyltryptophan Synthase from *Aspergillus Clavatus*. *J Biol Chem.* **2012**, 287 (2), 1371–1380.
125. Li, S. M. Applications of Dimethylallyltryptophan Synthases and Other Indole Prenyltransferases for Structural Modification of Natural Products. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, 84 (4), 631–639.
126. Birch, A. J.; Blance, G. E.; David, S.; Smith, H. Studies in Relation to Biosynthesis. Part XXIV. Some Remarks on the Structure of Echinulin. *J. Chem. Soc.* **1961**, 0, 3128–3131.
127. Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. Novel Mammalian Cell Cycle Inhibitors, Tryprostatins A, B and Other Diketopiperazines Produced by *Aspergillus Fumigatus*. II. Physico-Chemical Properties and Structures. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1996**, 49 (6), 534–540.
128. Mori, T. Enzymatic Studies on Aromatic Prenyltransferases. *J. Nat. Med.* **2020**, 74 (3), 501–512.
129. Ozaki, T.; Nishiyama, M.; Kuzuyama, T. Novel Tryptophan Metabolism by a Potential Gene Cluster That is Widely Distributed among Actinomycetes. *J. Biol. Chem.* **2013**, 288 (14), 9946–9956.
130. Kinoshita, T.; Tataru, S.; Ho, F. C.; Sankawa, U. 3-Prenylindoles from *Murraya Paniculata* and Their Biogenetic Significance. *Phytochemistry* **1989**, 28 (1), 147–151.
131. Cheng, K. F.; Kong, Y. C.; Chan, T. Y. Biomimetic Synthesis of Yeuhchukene. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 48 (2), 48–49.

132. Tillequin, F.; Koch, M.; Pousset, J. L.; Cavé, A. Biomimetic Synthesis of Borreverine and Isoborreverine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, No. 19, 826–828.
133. Nwaji, M. N.; Onyiriuka, S. O.; Taylor, D. A. H. 6-(3-Methylbuta-1,3-Dienyl)Indole from *Monodora Tenuifolia*. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 0 (6), 327.
134. Benešová, V.; Samek, Z.; Herout, V.; Šorm, F. Plant Substances. XXIX. Isolation and Structure of Two New Indole Alkaloids from *Riccardia Sinuata* (Hook.) Trev. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1969**, 34 (6), 1807–1809.
135. Sheu, J.-H.; Chen, Y.-K.; Hong, Y.-L. V. An Efficient Synthesis of Yuehchukene. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (8), 1045–1046.
136. Lee, V.; Cheung, M. K.; Wong, W. T.; Cheng, K. F. Studies on the Acid-Catalyzed Dimerization of 2-Prenylindoles. *Tetrahedron* **1996**, 52 (28), 9455–9468.
137. Dethé, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. Biomimetic Total Syntheses of Borreverine and Flinderole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (20), 10106–10120.
138. Dethé, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. Biomimetic Total Syntheses of Flinderoles B and C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (9), 2864–2867.
139. Vallakati, R.; May, J. A. Biomimetic Syntheses of the Flindersial Alkaloids. *Synlett* **2012**, 23 (18), 2577–2581.
140. Vallakati, R.; May, J. A. Biomimetic Synthesis of the Antimalarial Flindersial Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (16), 6936–6939.
141. Vallakati, R.; Smuts, J. P.; Armstrong, D. W.; May, J. A. On the Biosynthesis and Optical Activity of the Flinderoles. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (44), 5892–5894.
142. Dethé, D. H.; Erande, R. D.; Dherange, B. D. Remarkable Switch of Regioselectivity in Diels–Alder Reaction: Divergent Total Synthesis of Borreverine, Caulindoles, and Flinderoles. *Org. Lett.* **2013**, 78 (20), 10106–10120.
143. Ortega, V.; Del Castillo, E.; Csáky, A. G. Transition-Metal-Free Stereocomplementary Cross-Coupling of Diols with Boronic Acids as Nucleophiles. *Org. Lett.* **2017**, 19 (22), 6236–6239.
144. Silva Jr, L. F.; Vasconcelos, R. S.; Nogueira, M. A. Iodine(III)-Promoted Ring Expansion of 1-Vinylcycloalkanol Derivatives: A Metal-Free Approach toward Seven-Membered Rings. *Org. Lett.* **2008**, 10 (5), 1017–1020.
145. Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Metal-Free

Synthesis of Indanes by Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22 (9), 1795–1807.

146. Jalalian, N.; Ishikawa, E. E.; Silva Jr, L. F.; Olofsson, B. Room Temperature, Metal-Free Synthesis of Diaryl Ethers with Use of Diaryliodonium Salts. *Org. Lett.* **2011**, 13 (6), 1552–1555.

147. Vasconcelos, R. S.; Silva Jr, L. F.; Giannis, A. Synthesis of Tetrahydrofurans by Cyclization of Homoallylic Alcohols with Iodine/Iodine(III). *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (5), 1499–1502.

148. Silva, S. B. L.; Torre, A. Della; De Carvalho, J. E.; Ruiz, A. L. T. G.; Silva Jr, L. F. Seven-Membered Rings through Metal-Free Rearrangement Mediated by Hypervalent Iodine. *Molecules* **2015**, 20 (1), 1475–1494.

149. Ahmad, A.; Silva, L. F. Synthesis of Chromanes and 4H-Chromenes: Exploring the Oxidation of 2H-Chromenes and Dihydro-1-Benzoxepines by Hypervalent Iodine(III). *Synthesis* **2012**, 44 (23), 3671–3677.

150. Ahmad, A.; Scarassati, P.; Jalalian, N.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Oxidative Rearrangement of Alkenes Using in Situ Generated Hypervalent Iodine(III). *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (43), 5818–5820.

151. Ahmad, A.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Asymmetric Synthesis of Indanes through Chiral Hypervalent Iodine(III)-Mediated Ring Contraction. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (5), 2174–2181.

152. Teodoro, B. V. M.; Silva Jr, L. F. Sequential Michael Addition/Electrophilic Alkynylation: Synthesis of  $\alpha$ -Alkynyl- $\beta$ -Substituted Ketones and Chromanones. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (21), 13604–13611.

153. Silva Jr, L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. Iodine(III)-Promoted Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: A Diastereoselective Total Synthesis of ( $\pm$ )-Indatraline. *Org. Lett.* **2007**, 9 (8), 1433–1436.

154. Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébéka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva Jr, L. F. Metal-Free Synthesis of Indanes by Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22 (9), 1795–1807.

155. Batcho, A. D.; Leimgruber, W. Indoles From 2-Methylnitrobenzenes By Condensation With Formamide Acetals Followed By Reduction: 4-Benzyloxyindole. *Org. Synth.* **1985**, 63, 214.

156. Della Rosa, C.; Kneeteman, M.; Mancini, P. Comparison of the reactivity between 2- and 3-nitropyrroles in cycloaddition reactions. A simple indole synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1435–1438.
157. Della Rosa, C.; Ormachea, C.; Kneeteman, M. N.; Adam, C.; Mancini, P. M. E. Diels-Alder Reactions of *N*-Tosylpyrroles Developed in Protic Ionic Liquids. Theoretical Studies Using DFT Methods. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (50), 6754–6757.
158. Pauli, D.; Bienz, S. Development of a New Linker for the Solid-Phase Synthesis of *N*-Hydroxylated and *N*-Methylated Secondary Amines. *Tetrahedron* **2014**, *70* (6), 1348–1356.
159. Finefield, J. M.; Williams, R. M. Synthesis of Notoamide J: A Potentially Pivotal Intermediate in the Biosynthesis of Several Prenylated Indole Alkaloids. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (9), 2785–2789.
160. Reddy, R. R.; Adlak, K.; Ghorai, P. Catalyst-Free Synthesis of 6-Hydroxy Indoles via the Condensation of Carboxymethyl Cyclohexadienones and Amines. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (16), 8426–8437.
161. Konda-Yamada, Y.; Okada, C.; Yoshida, K.; Umeda, Y.; Arima, S.; Sato, N.; Kai, T.; Takayanagi, H.; Harigaya, Y. Convenient Synthesis of 7' and 6'-Bromo-D-Tryptophan and Their Derivatives by Enzymatic Optical Resolution Using D-Aminoacylase. *Tetrahedron* **2002**, *58* (39), 7851–7861.
162. Diels, O.; Alder, K. Cause of the “Azo Ester” Reaction. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1926**, *450* (1), 237–254.
163. Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels-Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications. *Angewandte Chemie - International Edition.* **2002**, *41* (10), 1650–1667.
164. Garcia, J.; I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. Do Secondary Orbital Interactions Really Exist? *Acc. Chem. Res.* **2000**, *332*, 658–664.
165. Danishefsky, S.; Kitahara, T. Communications to the Editor A Useful Diene for the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (25), 7807–7808.
166. Danishefsky, S. Siloxy Dienes in Total Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400–406.
167. Keck, G. E.; Tarbet, K. H.; Geraci, L. S.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C.; Kachensky, D. F.; Danishefsky, S.; Kerwin, J. F.; Kobayashi, S. Catalytic Enantioselective Synthesis of Dihydropyrone via Formal Hetero Diels-Alder Reactions of “Danishefsky's Diene” with Aldehydes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (2), 5998–5999.

168. Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amidgruppe Durch Chlor in Den Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, *17* (2), 1633–1635.
169. Sandmeyer, T. Ueber Die Ersetzung Der Amid-Gruppe Durch Chlor, Brom Und Cyan in Den Aromatischen Substanzen. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1884**, *17* (2), 2650–2653.
170. Kochi, J. K. The Mechanism of the Sandmeyer and Meerwein Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79* (11), 2942–2948.
171. Waters, W. A. Decomposition Reactions of the Aromatic Diazo-Compounds. Part X. Mechanism of the Sandmeyer Reaction. *J. Chem. Soc.* **1942**, *0*, 266–270.
172. Mo, F.; Qiu, D.; Zhang, Y.; Wang, J. Renaissance of Sandmeyer-Type Reactions: Conversion of Aromatic C–N Bonds into C–X Bonds (X = B, Sn, P, or CF<sub>3</sub>). *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (2), 496–506.
173. Clark, R. D.; Repke, D. B. The Leimgruber-Batcho Indole Synthesis. *Heterocycles* **1984**, *22* (1), 195.
174. Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. Metal-Halogen Exchange of Bromoindoles. A Route to Substituted Indoles. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106–5110.
175. Akao, A.; Nonoyama, N.; Mase, T.; Yasuda, N. Development of Large-Scale Preparations of Indole Derivatives: Evaluation of Potential Thermal Hazards and Studies of Reaction Kinetics and Mechanisms. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10* (6), 1178–1183.
176. Somei, M. The Chemistry of Indoles. XXXII. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34* (10), 4109–4115.
177. Somei, M.; Inoue, S.; Tokutake, S.; Yamada, F.; Kaneko, C. The Chemistry of Indoles. XIII. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29* (3), 726–738.
178. Davies, I. W.; Smitrovich, J. H.; Sidler, R.; Qu, C.; Gresham, V.; Bazal, C. A Highly Active Catalyst for the Reductive Cyclization of Ortho-Nitrostyrenes under Mild Conditions. *Tetrahedron* **2005**, *61* (26), 6425–6437.
179. Leach, A. G.; Houk, K. N.; Davies, I. W. The Origins of Periselectivity and Substituent Effects in Electrocyclizations of O-Nitrostyrenes: A Computational Study. *Synthesis* **2005**, *19*, 3463–3467.
180. Newton, S. A.; Stubbs, F. J.; Hinshelwood, C. The Kinetics of the Reduction by Titanous Chloride of Nitrobenzene and Its Substitution Products. *J. Chem. Soc.* **1953**, *0*, 3384–3391.

181. Tong, S.; Xu, Z.; Mamboury, M.; Wang, Q.; Zhu, J. Aqueous Titanium Trichloride Promoted Reductive Cyclization of *o*-Nitrostyrenes to Indoles: Development and Application to the Synthesis of Rizatriptan and Aspidospermidine. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2015**, *54* (40), 11809–11812.
182. (a) Gribble, G. W. *Indole Ring Synthesis From Natural Products to Drug Discovery*; Wiley, **2016**. (b) Gribble, G. W. Recent Developments in Indole Ring Synthesis - Methodology and Applications. *J. Chem. Soc. Trans.* **2000**, *1*, 1045-1075.
183. Torborg, C.; Zapf, A.; Beller, M. Palladium Catalysts for Highly Selective Sonogashira Reactions of Aryl and Heteroaryl Bromides. *ChemSusChem.* **2008**, *1* (1–2), 91–96.
184. Nelson, T. D.; Crouch, R. D. Selective Deprotection of Silyl Ethers. *Synthesis* **1996**, *1996* (9), 1031–1069.
185. Reno, M. J.; Stevens, K. L.; Waterson, A. G.; Zhang, Y. Preparation of Pyrimidine Derivatives as ErbB Kinase Inhibitors, **2005**. WO2005016914A1
186. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16* (50), 4467–4470.
187. Osakada, K.; Yamamoto, T. Transmetalation of Alkynyl and Aryl Complexes of Group 10 Transition Metals. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *198* (1), 379–399.
188. Amatore, C.; Jutand, A. Structural and Mechanistic Aspects of Palladium-Catalyzed Cross-Coupling. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, 943–972.
189. Kraszkiwicz, L.; Skulski, L. Optimized Syntheses of Iodolarenes from Iodoarenes, with Sodium Periodate as the Oxidant. Part II. *Arkivoc* **2003**, *6*, 120–125.
190. Todd, M. H.; Oliver, S. F.; Abell, C. A Novel Safety-Catch Linker for the Solid-Phase Synthesis of Amides and Esters. *Org. Lett.* **1999**, *1* (8), 1149.
191. Scarassati, A. Utaka. Estudos Visando a Síntese Total do Raputindol D e Alquinilação Eletrofílica de Cetonas e Aldeídos com Iodo Hipervalente. **2018**. Tese de Doutorado – Instituto de Química – Universidade de São Paulo.
192. Wohl, A. Bromierung Ungesättigter Verbindungen Mit *N*-Brom-Acetamid, Ein Beitrag Zur Lehre Vom Verlauf Chemischer Vorgänge. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1919**, *52* (1), 51–63.



193. Ziegler, K.; Späth, A.; Schaaf, E.; Schumann, W.; Winkelmann, E. Die Halogenierung Ungesättigter Substanzen in Der Allylstellung. *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1942**, 551 (1), 80–119.
194. Djerassi, C. Brominations With N-Bromosuccinimide And Related Compounds. The Wohl-Ziegler Reaction. *Chem. Rev.* **1948**, 43 (2), 271–317.
195. Buszek, K. R.; Luo, D.; Kondrashov, M.; Brown, N.; Vandervelde, D. Indole-Derived Arynes and Their Diels–Alder Reactivity with Furans. *Org. Lett.* **2007**, 9 (21), 4135–4137.
196. Webster, R.; Lautens, M. Reagent-Controlled Regiodivergent Resolution of Unsymmetrical Oxabicyclic Alkenes Using a Cationic Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131 (2), 444–445.
197. Santos, L. S. Síntese Da Homopumiliotoxina 223G, Arborescidas A-C, Levobupivacaína e Mepivacaína: Estratégia de Síntese Da Pleiocarpamina e Akagerina: Estudo Mecânico de Reações Utilizando ESI-MS/MS. **2003**. Tese de Doutorado – Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas.
198. Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. Reduction Of Esters Of Carboxylic Acids Into Aldehydes With Diisobutylaluminium Hydride. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3 (14), 619–620.
199. Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. Reductions with Dialkylaluminum Hydrides. *J. Org. Chem.* **1959**, 24 (5), 627–630.
200. Lu, J.; Guan, Z.-Z.; Gao, J.-W.; Zhang, Z.-H. An Improved Procedure for the Synthesis of Arylboronates by Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides and Bis(Pinacolato)Diboron in Polyethylene Glycol. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, 25 (7), 537–541.
201. Jhang, Y.-Y.; Fan-Chiang, T.-T.; Huang, J.-M.; Hsieh, J.-C. Copper-Catalyzed Annulation: A Method for the Systematic Synthesis of Phenanthridinium Bromide. *Org. Lett.* **2016**, 18 (5), 1154–1157.
202. Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki, A. Platinum(0)-Catalyzed Diboration of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11018–11019.
203. <sup>1</sup> Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, 60 (23), 7508–7510.
204. Gilman, H.; Vernon, C. C. The Reaction Between Organomagnesium Halides And The Aryl Esters Of Boric, Carbonic, Silicic And Phosphoric Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48

(4), 1063–1066.

205. Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. Theoretical Study of Trans-Metalation Process in Palladium-Catalyzed Borylation of Iodobenzene with Diboron. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (33), 10457–10471.

206. Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E. Efficient Hydrolysis of Organotrifluoroborates via Silica Gel and Water. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7364–7369.

207. (a) Sumida, Y.; Kato, T.; Hosoya, T. Generation of Arynes via Ate Complexes of Arylboronic Esters with an Ortho-Leaving Group. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2806–2809. (b) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Modrego, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. Oxidation and  $\beta$ -Alkylation of Alcohols Catalysed by Iridium(I) Complexes with Functionalised N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (49), 17877–17889.

208. (a) Ferraz, H. M. C.; Bianco, G. G.; Teixeira, C. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. Enzymatic Resolution of  $\alpha$ -Tetralols by CALB-Catalyzed Acetylation. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18* (9), 1070–1076. (b) Para mecanismo de transesterificação catalisado por CALB ver: Park, A.; Kim, S.; Park, J.; Joe, S.; Min, B.; Oh, J.; Song, J.; Park, S.-Y.; Park, S.; Lee, H. Structural and Experimental Evidence for the Enantiomeric Recognition Toward a Bulky *sec*-Alcohol by *Candida antarctica* Lipase B. *ACS Catal.* **2016**, *6* (11), 7458–7465.

209. Ribeiro, S. S.; Raminelli, C.; Porto, A. L. M. Enzymatic Resolution by CALB of Organofluorine Compounds under Conventional Condition and Microwave Irradiation. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *154*, 53–59.

210. Bandeira, P. T.; Thomas, J. C.; De Oliveira, A. R. M.; Piovan, L. Lipase-Mediated Kinetic Resolution: An Introductory Approach to Practical Biocatalysis. *J. Chem. Educ.* **2017**, *94* (6), 800–805.

211. Li, C.; Zhang, Y.; Sun, Q.; Gu, T.; Peng, H.; Tang, W. Transition-Metal-Free Stereospecific Cross-Coupling with Alkenylboronic Acids as Nucleophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (34), 10774–10777.

212. Ortega, V.; Del Castillo, E.; G. Csáky, A. Transition-Metal-Free Stereocomplementary Cross-Coupling of Diols with Boronic Acids as Nucleophiles. *Org. Lett.* **2017**, *19* (22), 6236–6239.

213. Huang, X.; Crait, C.; Awad, L.; Vogel, P. Silyl Methallylsulfonates: Efficient and Powerful Agents for the Chemoselective Silylation of Alcohols, Polyols, Phenols and

- Carboxylic Acids. *Chem. Commun.* **2005**, 10, 1297–1299.
214. A. Carr, S.; P. Weber, W. Titanium Tetrachloride Promoted Reactions of Allylic Trimethylsilanes and Oxetane. *J. Org. Chem.* **2002**, 50 (15), 2782–2785.
215. Li, L.-H.; Wang, D.; Chan, T. H. Regioselective Alkylation of 1-Silyl-2-Methylallyl Carbanions. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (25), 2879–2882.
216. Marković, D.; Tchawou, W. A.; Novosjolova, I.; Laclef, S.; Stepanovs, D.; Turks, M.; Vogel, P. Synthesis and Applications of Silyl 2-Methylprop-2-Ene-1-Sulfonates in Preparative Silylation and GC-Derivatization Reactions of Polyols and Carbohydrates. *Chem. – A Eur. J.* **2016**, 22 (12), 4196–4205.
217. Barbier, P. C. R. *Acad. Sci.* **1899**, 128, 110.
218. Blomberg, C.; Hartog, F. A. The Barbier Reaction - A One-Step Alternative for Syntheses via Organomagnesium Compounds. *Synthesis* **1977**, 1, 18–30.
219. Russo, D. A. ChemInform Abstract: The Barbier Reaction. *ChemInform* **1996**, 64, 405-439.
220. Moyano, A.; Perica's, M. A.; Riera, A.; Luche, J.-L. A Theoretical Study of the Barbier Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (52), 7619–7622.
221. Ashby, E. C. A Detailed Description of the Mechanism of Reaction of Grignard Reagents with Ketones. *Pure Appl. Chem.* **1980**, 52 (3), 545–569.
222. Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. The Grignard Reaction- Unraveling a Chemical Puzzle. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (6), 2984–2994.
223. Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favalaro Jr, F. G. *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, Segunda Edição, Wiley, **2005**.
224. Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. Direct Geminal Dimethylation of Ketones Using Dimethyltitanium Dichloride. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 5, 237–239.
225. Bird, C. W.; Yeong, Y. C.; Hudec, J. A New Approach to the Synthesis of (±)-Cuparene. *Synthesis* **1974**, 1, 27–28.
226. Favalaro, F. G.; Goudreau, C. A.; Mundy, B. P.; Poon, T.; Slobodzian, S. V.; Jensen, B. L. Natural Products via Reetz Chemistry Synthesis of (±)-Cuparene. *Synth. Commun.* **2001**, 31 (12), 1847–1855.
227. Liu, Z. Q.; Zhang, Y.; Zhao, L.; Li, Z.; Wang, J.; Li, H.; Wu, L. M. Iron-Catalyzed Stereospecific Olefin Synthesis by Direct Coupling of Alcohols and Alkenes with Alcohols. *Org. Lett.* **2011**, 13 (9), 2208–2211.

228. Reetz, M. T. Lewis Acid Induced  $\alpha$ -Alkylation of Carbonyl Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1982**, 21 (2), 96–108.
229. Han, J.; Cui, Z.; Wang, J.; Liu, Z. Efficient and Mild Iron-Catalyzed Direct Allylation of Benzyl Alcohols and Benzyl Halides with Allyltrimethylsilane. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (14), 2042–2046.
230. Yokozawa, T.; Furuhashi, K.; Natsume, H. Lewis Acid-Catalyzed Coupling Reactions of Allyl Trimethylsilyl Ethers with Allylsilanes. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (29), 5243–5246.
231. Morizawa, Y.; Kanemoto, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. Regioselective Coupling of Allylic Ethers with Ethyl 2-Trimethylsilyl-3-Butenoate. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (29), 2953–2954.
232. Albaugh-Robertson, P.; Katzenellenbogen, J. A. Silicon-Directed Selective Gamma Substitution of an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ester. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23 (7), 723–726.
233. Nishimoto, Y.; Kajioka, M.; Saito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. Direct Coupling of Alcohols with Alkenylsilanes Catalyzed by Indium Trichloride or Bismuth Tribromide. *Chem. Commun.* **2008**, 47, 6396–6398.
234. Traylor, T. G.; Hanstein, W.; Berwin, H. J.; Clinton, N. A.; Brown, R. S. Vertical Stabilization of Cations by Neighboring  $\sigma$  Bonds. General Considerations. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93 (22), 5715–5725.
235. Marcos, I. S.; Escola, M. A.; Moro, R. F.; Basabe, P.; Diez, D.; Sanz, F.; Mollinedo, F.; de la Iglesia-Vicente, J.; Sierra, B. G.; Urones, J. G. Synthesis of Novel Antitumoural Analogues of Dysidiolide from Ent-Halimic Acid. *Bioorganic Med. Chem.* **2007**, 15 (17), 5719–5737.
236. Hayakawa, S.; Michiue, T.; Okamoto, M.; Hatakeyama, S.; Ohta, S. Syntheses of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones Starting from Vinylic and Allylic Grignard Reagents via 2-Imidazolylmethanol Intermediates. *Heterocycles* **1988**, 27 (2), 457–473.
237. Su, H. P.; Hee, K. Y.; Hyo, W. L. Metal-Mediated Diastereoselective Allylation Reaction of Chiral  $\alpha,\beta$ -Epoxy Aldehyde. Part 1. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27 (10), 1519–1520.
238. Mal, D.; Roy, J. A Regioselective Facile Synthesis of Furo[3,4-*b*]Carbazolones: Application to the Total Synthesis of Mafaicheenamine E and Claulansine D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13 (22), 6344–6352.
239. Heck, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII

- Metal Derivatives. *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90* (20), 5518–5526.
240. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Bull. Chem Soc. Japan* **1971**, *44*, 581.
241. Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320–2322.
242. Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylation of Organic Halides. *Organic Reactions*; **1982**, 345–390.
243. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
244. Liu, W.; Lim, J.; Rajanbabu, T. V. Asymmetric Hydrovinylation of Vinylindoles. A Facile Route to Cyclopenta[g]Indole Natural Products (+)-Cis-Trikentrin A and (+)-Cis-Trikentrin B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5499.
245. Haskins, C. M.; Knight, D. W. Efficient Indole N-Detosylation Using Thioglycolate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (3), 599–601.
246. Bajwa, J. S.; Chen, G. P.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. J. Deprotection of *N*-Tosylated Indoles and Related Structures Using Cesium Carbonate. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (36), 6425–6427.
247. Liu, Y.; Shen, L.; Prashad, M.; Tibbatts, J.; Repič, O.; Blacklock, T. J. A Green *N*-Detosylation of Indoles and Related Heterocycles Using Phase Transfer Catalysis. *Org. Proc. Res. Des.* **2008**, *12* (4), 778–780.
248. Santhini, P. V.; Krishnan, A. R.; Babu, S. A.; Simethy, B. S.; Das, G.; Praveen, V. K.; Varughese, S.; John, J. One-Pot MCR-Oxidation Approach toward Indole-Fused Heteroacenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10537–10548.
249. Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configuration by NMR. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 17–118.
250. Dale, J. A.; Mosher, H. S. Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Regents. Configurational Correlations via Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and Alpha-Methoxy-Alpha-Trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (2), 512–519.
251. Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Shao, F. Mosher Ester Analysis for the Determination of Absolute Configuration of Stereogenic (Chiral) Carbinol Carbons. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (10), 2451–2458.

252. Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. The Assignment of Absolute Configurations by NMR of Arylmethoxyacetate Derivatives: Is This Methodology Being Correctly Used? *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* (13), 2781–2791.
253. Kubo, I.; Jamalamadaka, V.; Kamikawa, T.; Takahashi, K.; Tabata, K.; Kusumi, T. Absolute Stereochemistry of Tanabalin, an Insect Antifeedant Clerodane from *Tanacetum Balsamita*. *Chem. Lett.* **1996**, *25* (6), 441–442.
254. (a) Ohtani, I. I.; Hotta, K.; Ichikawa, Y.; Isobe, M. Application of Modified Mosher's Method to  $\alpha$ -Aromatic Secondary Alcohols. Exception of the Rule and Conformational Analyses. *Chem. Lett.* **1995**, *24* (7), 513–514. (b) Frisch, M. J.; *et al.* Gaussian 09 Revision D.01. *Gaussian Inc. Wallingford CT.* **2009**. (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A New Local Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Transition Metal Bonding, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101-19418. (d) Weigend, F. Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (9), 1057-1065. (e) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113* (18), 6378-6396.
255. Qing, F.-L.; Fan, J.; Sun, H.-B.; Yue, X.-J. First Synthesis of Ortho-Trifluoromethylated Aryl Triflates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *20*, 3053–3058.
256. Corey, E. J.; Noe, M. C. Kinetic Investigations Provide Additional Evidence That an Enzyme-like Binding Pocket Is Crucial for High Enantioselectivity in the Bis-Cinchona Alkaloid Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (2), 319–329.
257. Celanire, S.; Marlin, F.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M. Base-Assisted Intramolecular 6-Acetoxy-pyranone-Acetylene [5+2] Cycloaddition. Synthesis and Reactivity of Novel Oxa-Tricyclo[5.3.1.0<sup>1,5</sup>]Undecenones. *Tetrahedron* **2005**, *61* (12), 3025–3032.
258. Webster, R.; Böing, C.; Lautens, M. Reagent-Controlled Regiodivergent Resolution of Unsymmetrical Oxabicyclic Alkenes Using a Cationic Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 444–445.
259. Ziegler, F. E.; Belema, M. Chiral Aziridinyl Radicals: An Application to the Synthesis of the Core Nucleus of FR-900482. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (4), 1083–1094.
260. Kawase, M.; Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. Silica Gel Assisted Reductive Cyclization of 2-Nitro- $\beta$ -Piperidinostyrenes, Derived from 2-Nitrotoluenes, to Indoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24* (6), 1499–1501.

## **6 Súpula Curricular - Juliana Lira Luna Freire Regueira**

### **Educação**

#### **2015 (maio) – 2021 (fevereiro)**

Doutorado em Química

Universidade de São Paulo (USP)

Orientador 1: Prof. Dr. Luiz Fernando da Silva Jr.

Orientador 2: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

Estudante especial na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) de 2019 – 2020

Título: Síntese Total do (+)-Raputindol A

Bolsista do CNPq

#### **2011 – 2013**

Curso técnico em Química Industrial

Instituto Federal de Pernambuco (IFPE)

### **Prêmios e Títulos**

#### **2010 – 2014**

Graduação em Licenciatura Plena em Química

Universidade Federal Rural de Pernambuco

Bolsista PIBIC CNPq de 2011 – 2013 Orientador: Prof. Dr. João Rufino de Freitas Filho

**2014** - Menção Honrosa ao trabalho apresentado na sessão oral do Programa de Iniciação Científica da UFRPE, Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão (JEPEX) - Universidade Federal Rural de Pernambuco - Recife.

**2013** - Menção Honrosa (Sessão Painéis), XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão (JEPEX).

## **Publicações**

**Regueira, J. L. L. F.;** Pilli, R. A.; Silva Jr, L. F. Total Synthesis of (+)-Raputindole A: An Iridium-Catalyzed Cyclization Approach. *Organic Letters*, 22, 6262-6266, **2020**.

**Regueira, J. L. L. F.;** Dantas, C.; De Freitas, J.; Da Silva, A.; Freitas Filho, J.; Menezes, P.; Freitas, J. Stereoselective Synthesis of 2,3-Unsaturated Pseudoglycosides Promoted by Ultrasound. *Synthesis*, 48, 1069, **2016**.

**Regueira, J. L. L. F.;** De Freitas, J. J. R.; Freitas Filho, J. R. Preparação de 1,2,4-oxadiazol: sequência didática aplicada em disciplina de síntese orgânica na graduação, *Química Nova*, 39, 8, 1019-1025, **2016**.

Freitas, J. J. R.; silva, E. E.; **Regueira, J. L. L. F.;** Andrade, S. A.; Cavalcante, P. M.; Oliveira, R. N.; Freitas Filho, J. R. 1,2,4-oxadiazóis: Síntese e aplicações. *Revista Virtual de Química*, 4, 670, **2012**.

## **Participação em Eventos**



43ª Reunião Anual Virtual Da SBQ, 2020

Total Synthesis of (+)-Raputindole A via Iridium-catalyzed cyclization

Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Silva Jr, L. F. Pilli, R. A.

Disponível em: <<https://proceedings.science/rasbq-2020/papers/total-synthesis-of-----raputindole-a-via-iridium-catalyzed-cyclization->> Acesso em: 19-10-2020.

Gordon Research Conference on Natural Products and Bioactive Compounds **2019** na Proctor Academy em Andover, NH, United States

Diastereoselective Total Synthesis of Raputindole A: An Iridium-catalyzed cyclization approach

Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Pilli, R. A.; Silva Jr, L. F.

42ª Reunião Anual da SBQ - Sociedade Brasileira de Química, **2019**, Joinville – Santa Catarina

Diastereoselective Total Synthesis of Raputindole A: An Iridium-catalyzed approach

Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Pilli, R. A.; Silva Jr, L. F.

IUPAC **2017** 46<sup>th</sup> World Chemistry Congress, São Paulo, Brazil.

Raputindole A: Study toward Asymmetric Total Synthesis

Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Pilli, R. A.; Silva Jr, L. F.

39ª Reunião Anual da SBQ - Sociedade Brasileira de Química, **2016**, Goiânia - Goiás

Ring Opening of oxabicyclic alkenes with hydride: a new approach to 1,2-dihydronaphthalenes and its ring contraction by iodine (III)

Autores: Utaka, A.; **Regueira, J. L. L. F.**; Silva Jr, L. F.

5° Workshop de Síntese Orgânica do Norte, Nordeste e Centro-Oeste (5° WSO), 2014, Salvador - Bahia. *Revista Orbital*, **2014**

Síntese de *S*-Glicosídeos-2,3-insaturados mediada por Irradiação de Ultrassom

Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Firmino, A. J.; Freitas, J. J. R.; Freitas, J. C. R.; Freitas Filho, J. R.

53° Congresso Brasileiro de Química, 2013, Rio de Janeiro -RJ. Anais do 53° Congresso Brasileiro de Química, **2013**

Síntese e Elucidação Estrutural de Novos 1,2,4-oxadiazóis Obtidos por Diferentes Metodologias.

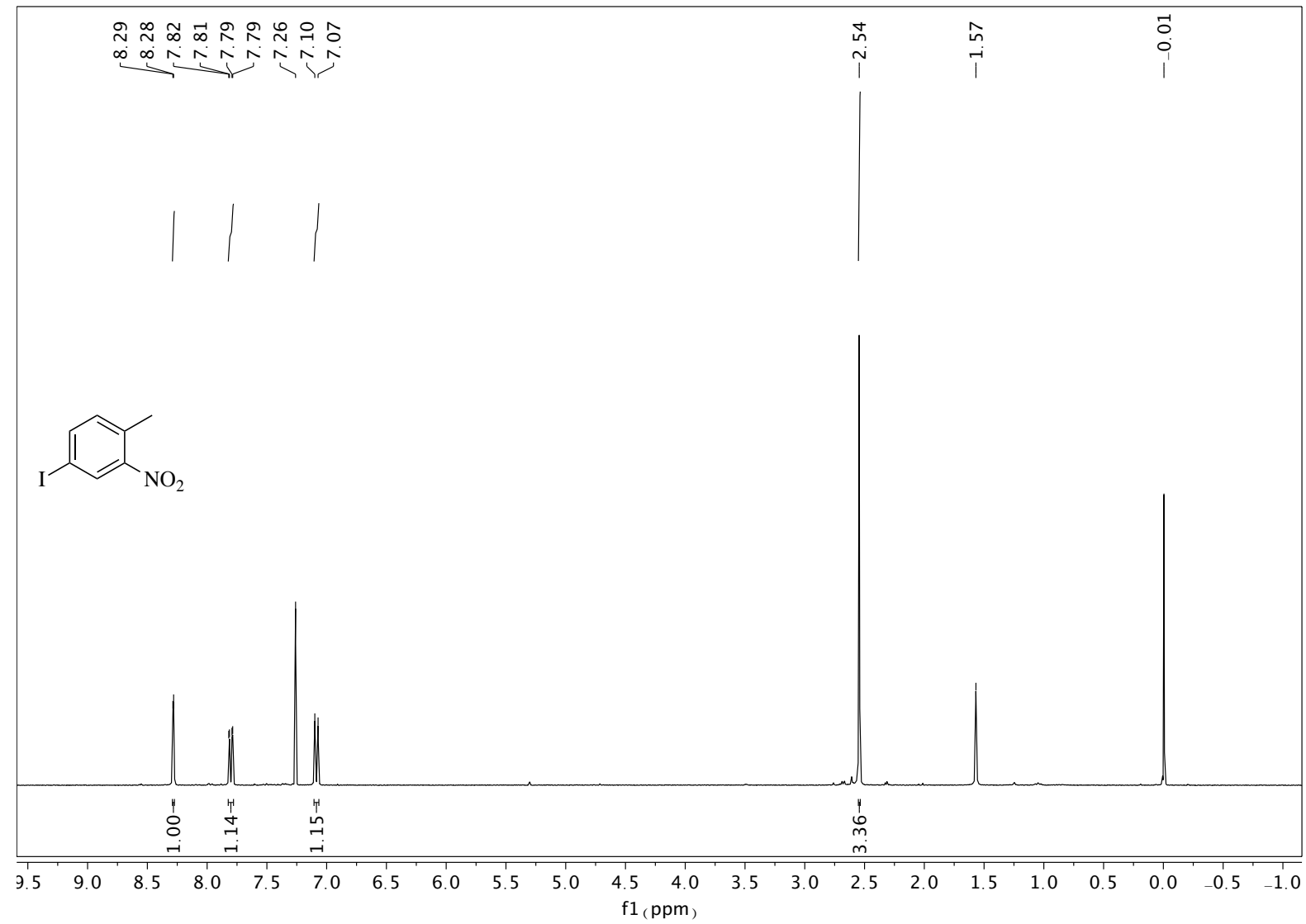
Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Silva, E. E.; Freitas Filho, J. R.

IV Workshop Norte, Nordeste e Centro-Oeste de Síntese Orgânica - IV WSO, Bonito - MS. **WSO, 2012**

Uma Síntese conveniente de 3-Aril-1,2,4-oxadiazóis a partir do Acetoacetato de Etila e Amidoximas na ausência de solvente

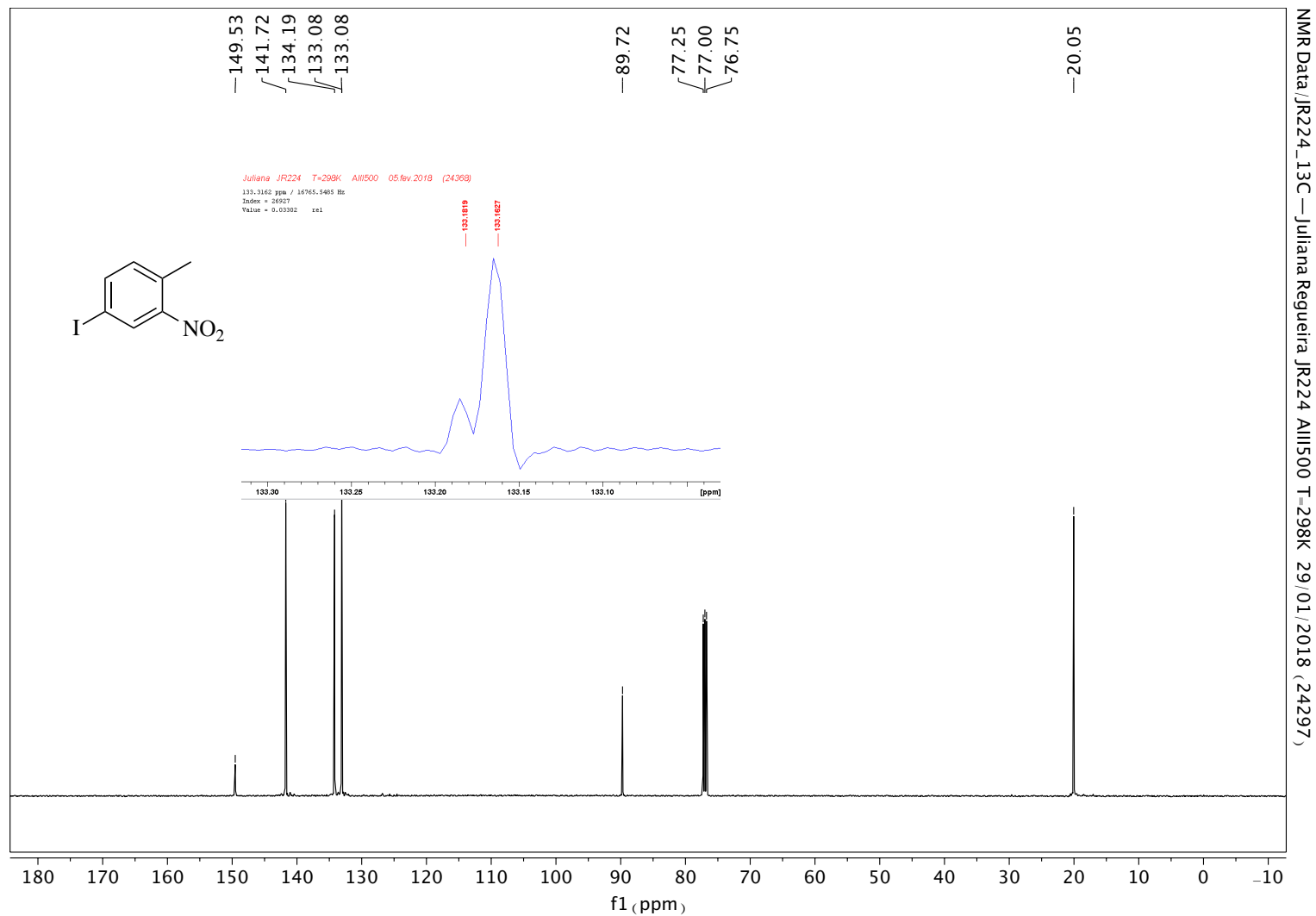
Autores: **Regueira, J. L. L. F.**; Freitas Filho, J. R.

## **7 Espectros selecionados - Anexos**

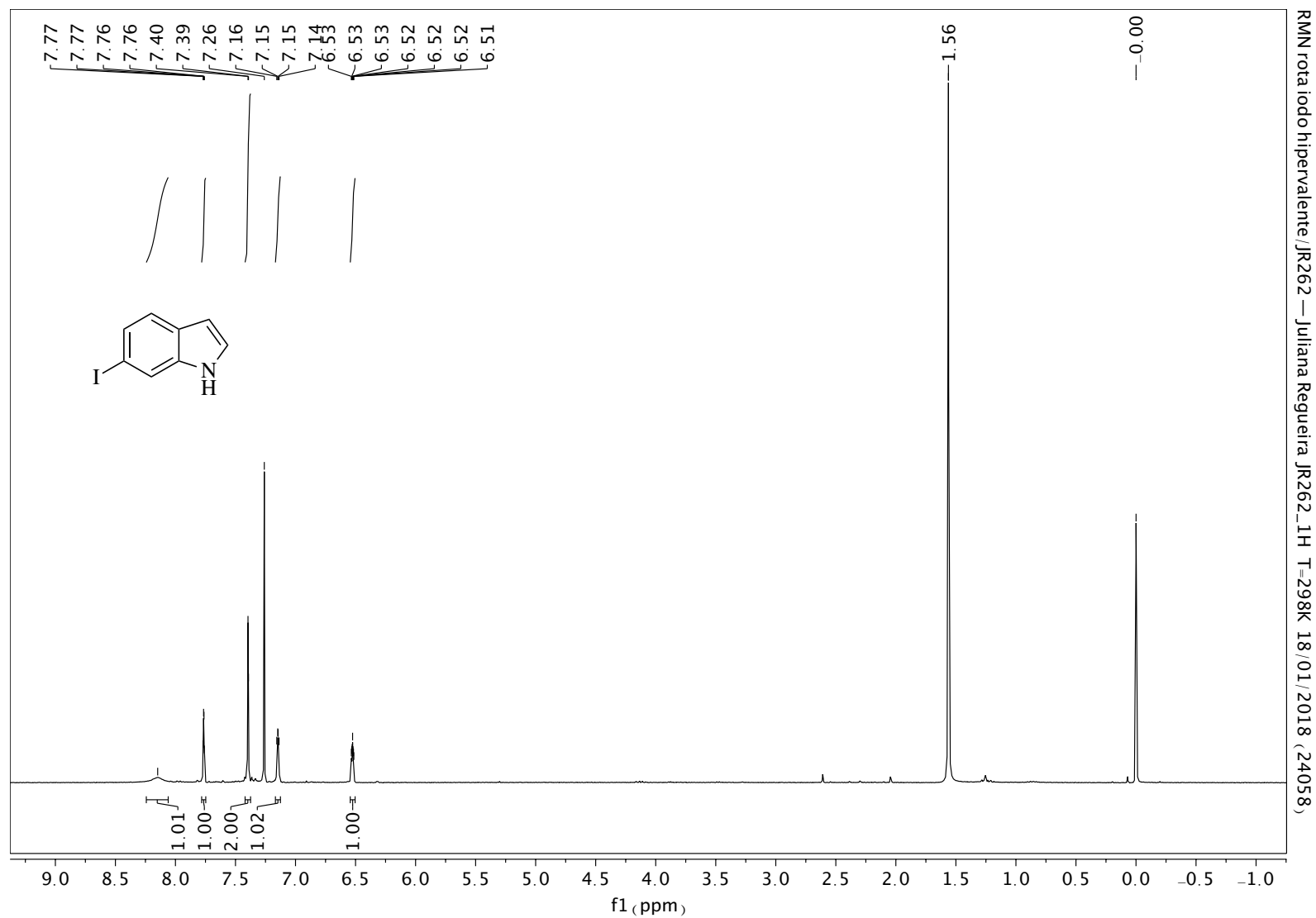


JR183 21014\_JuReguera. 1 fld - Juliana JR183 T=25C All300 02. ago. 2017 (21014)

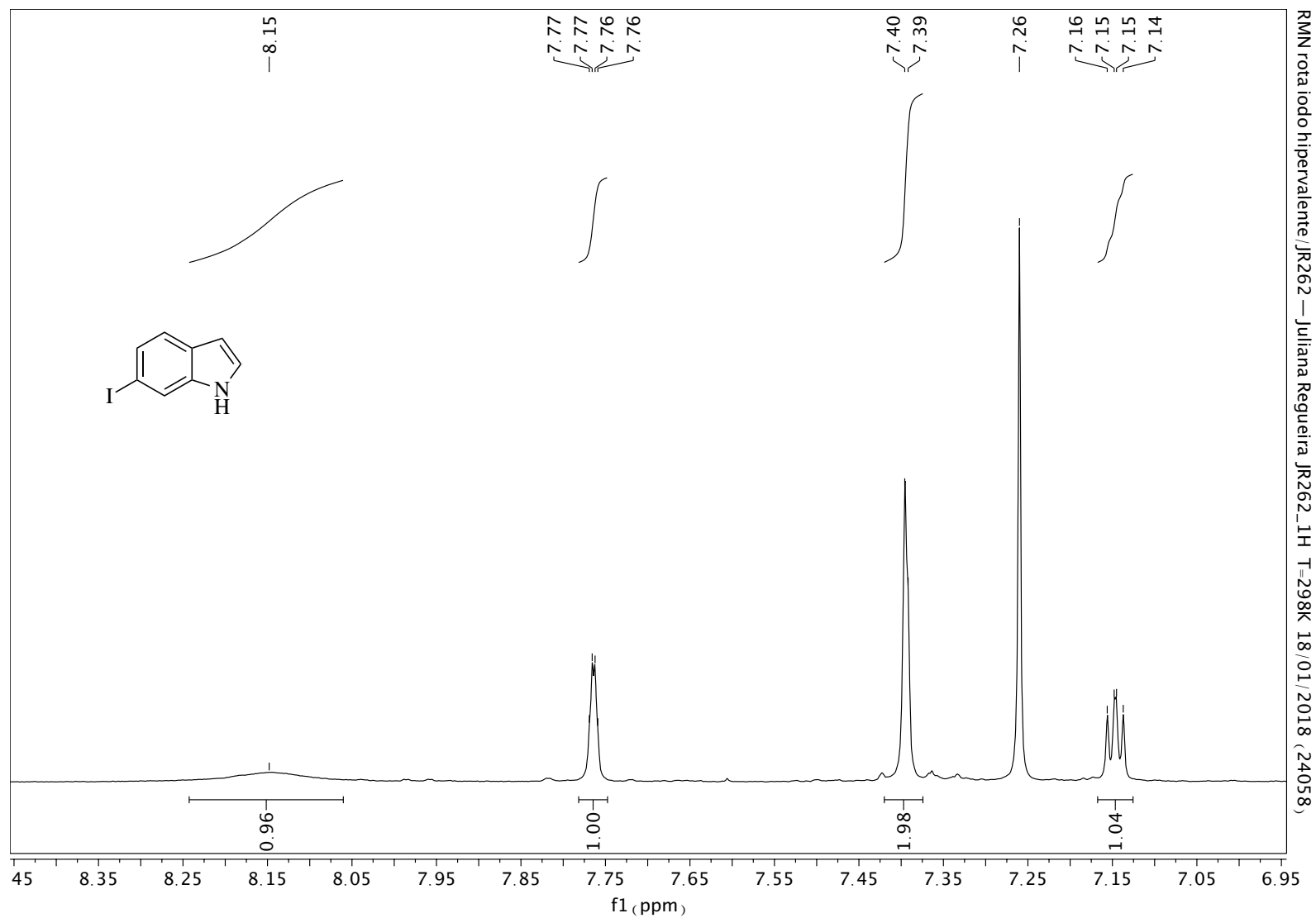
Anexo 3. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 276.



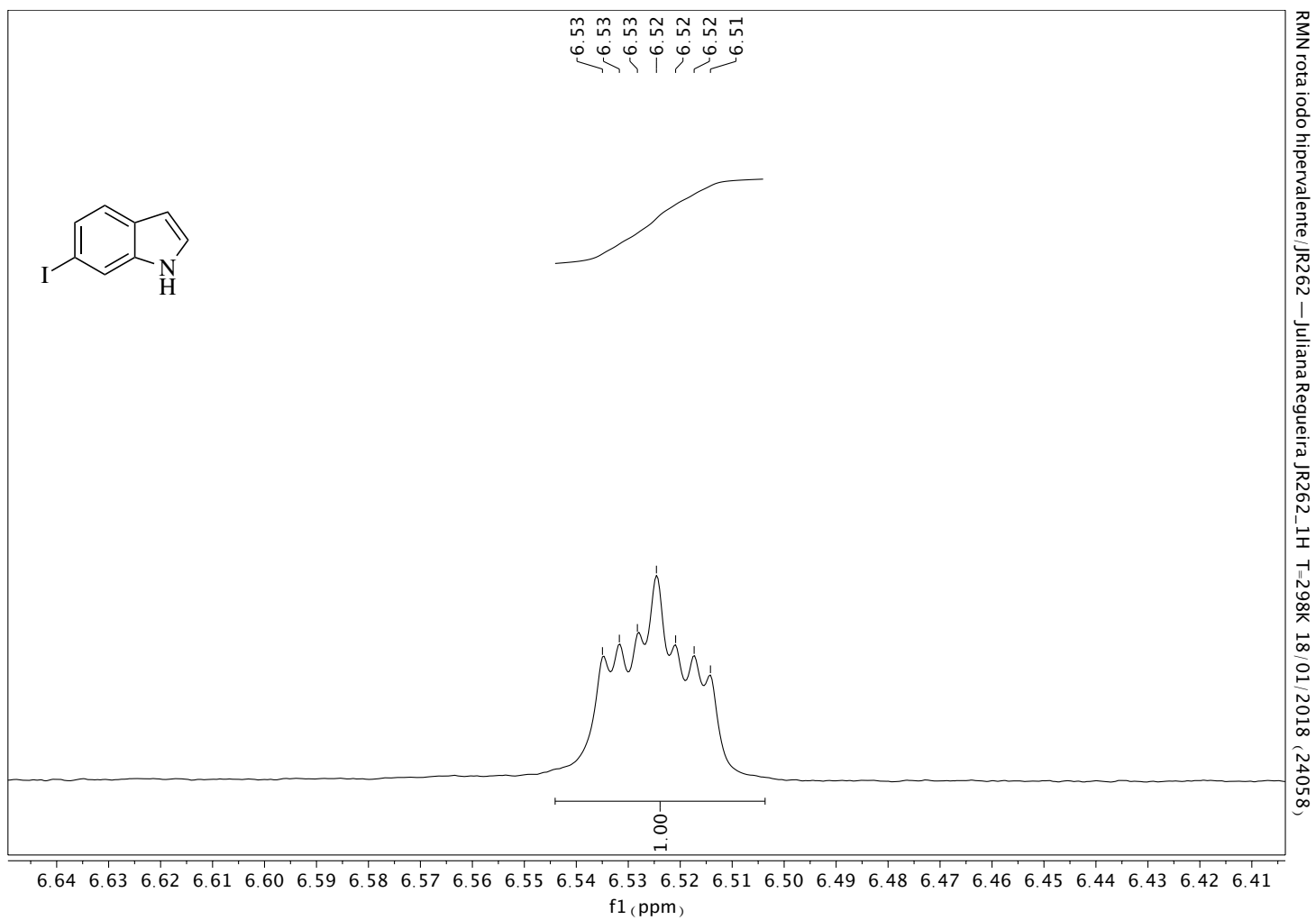
Anexo 4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (126 MHz) de 276. Processamento TRAF – FP.



Anexo 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 282.

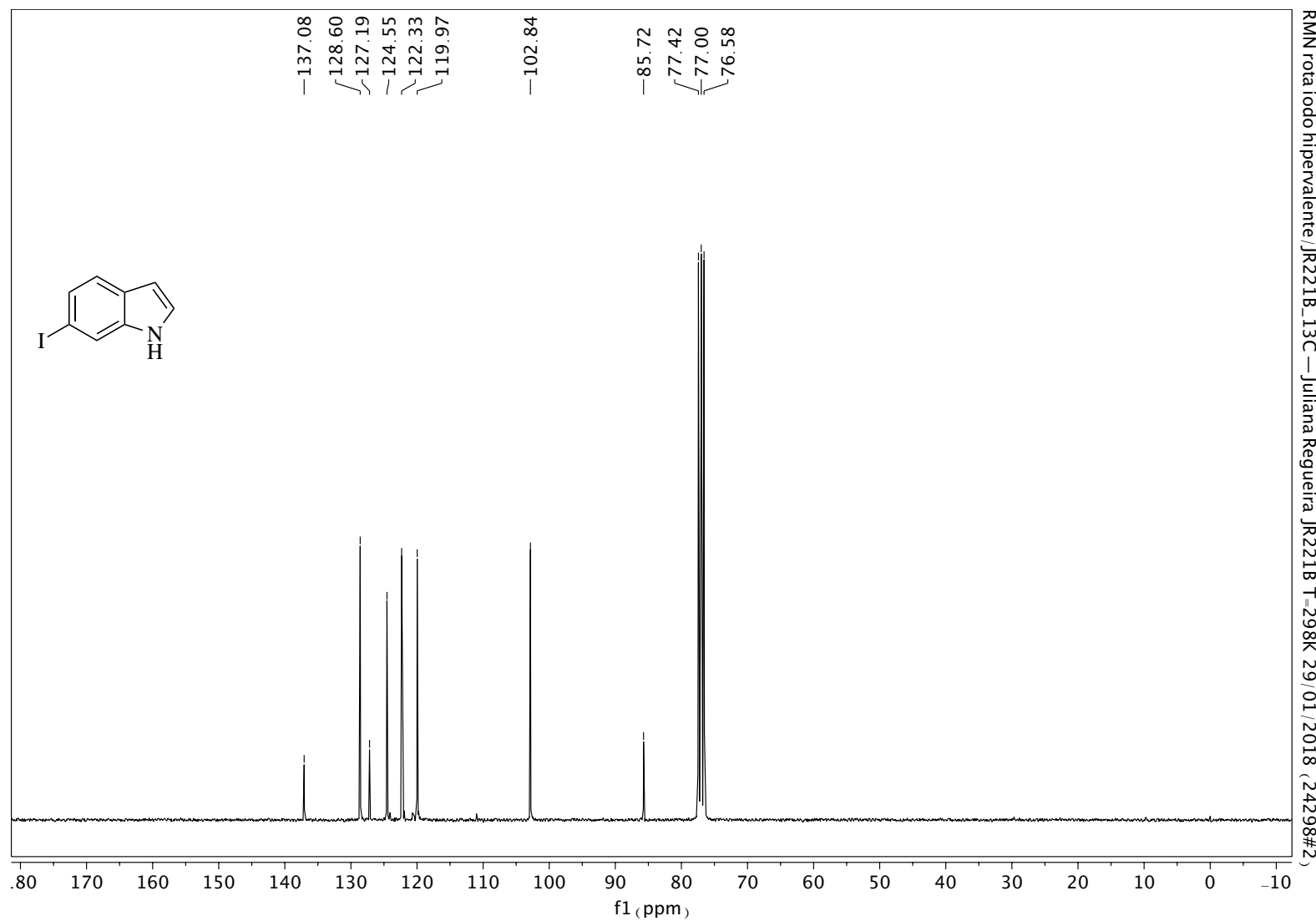


Anexo 6. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 282.

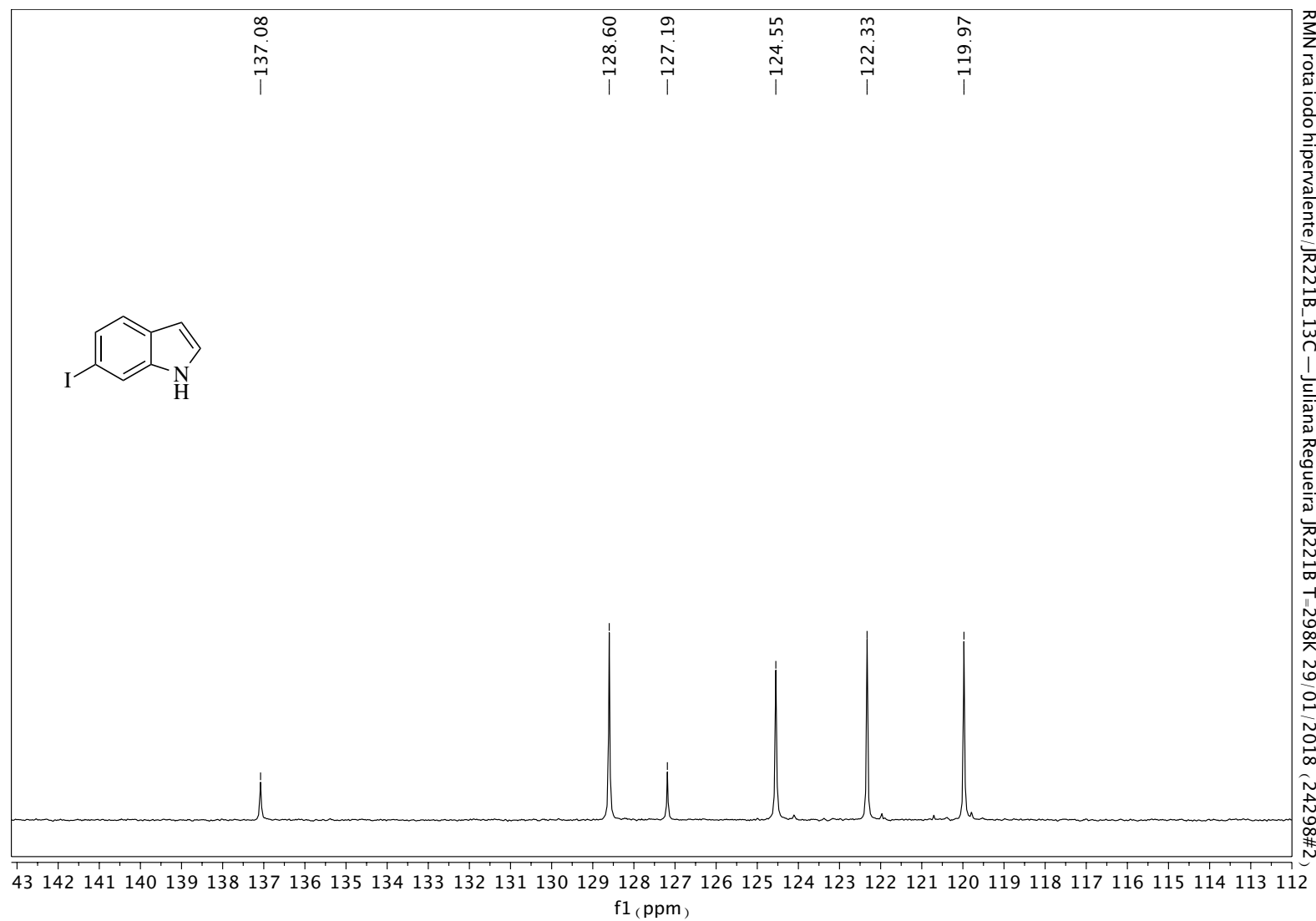


Anexo 7. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 282.

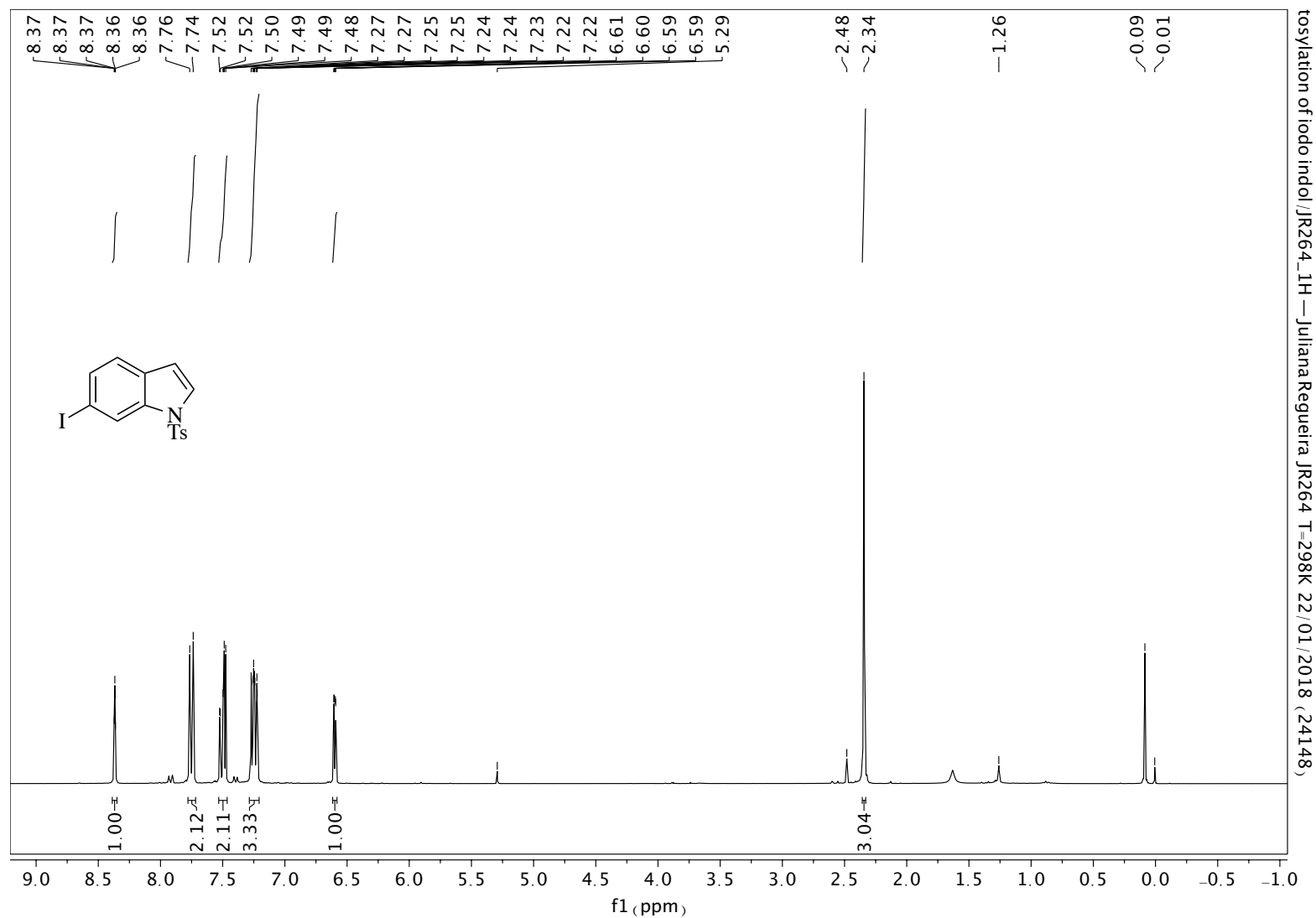




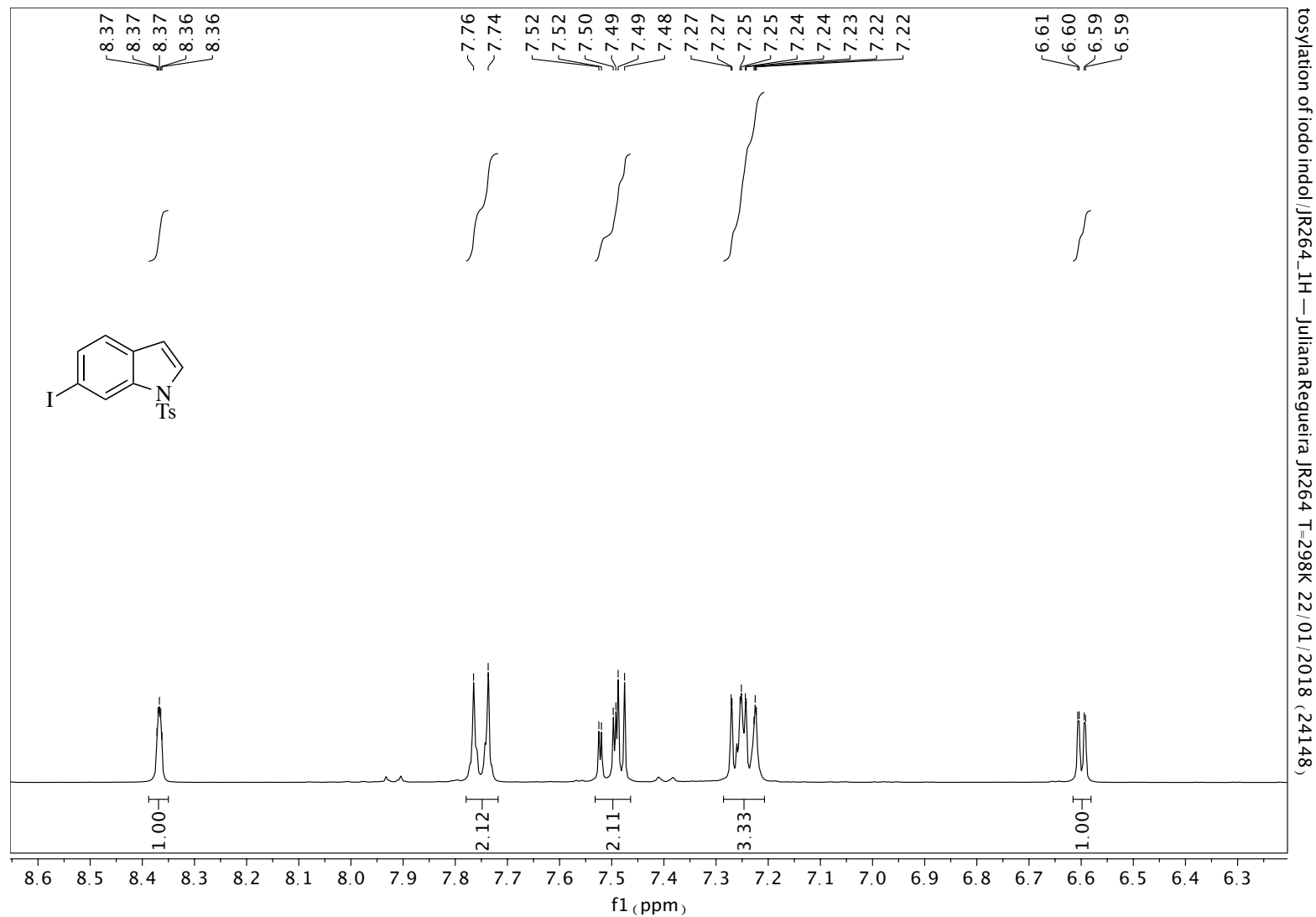
Anexo 8. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 282.



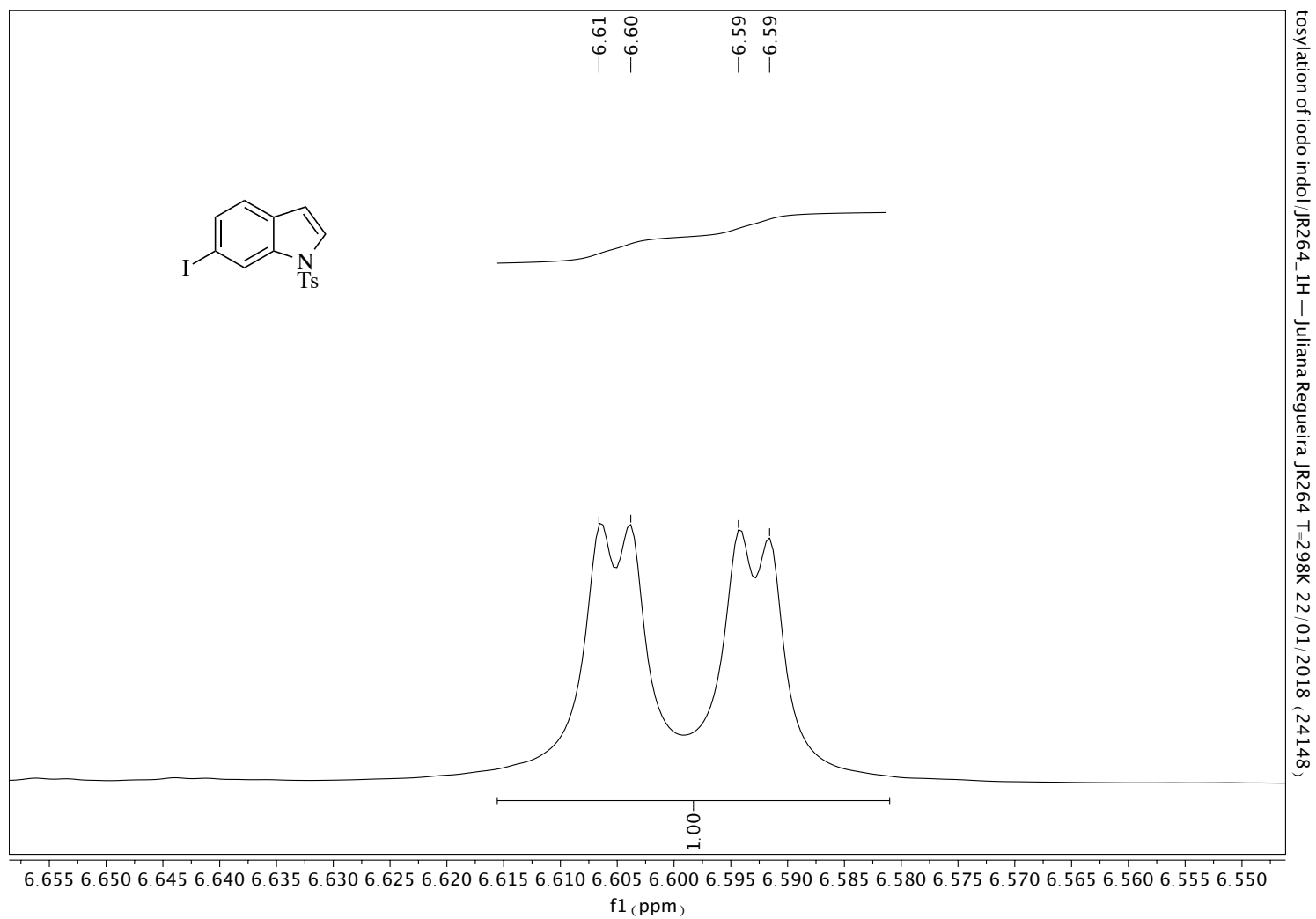
Anexo 9. Expansão do espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 282.



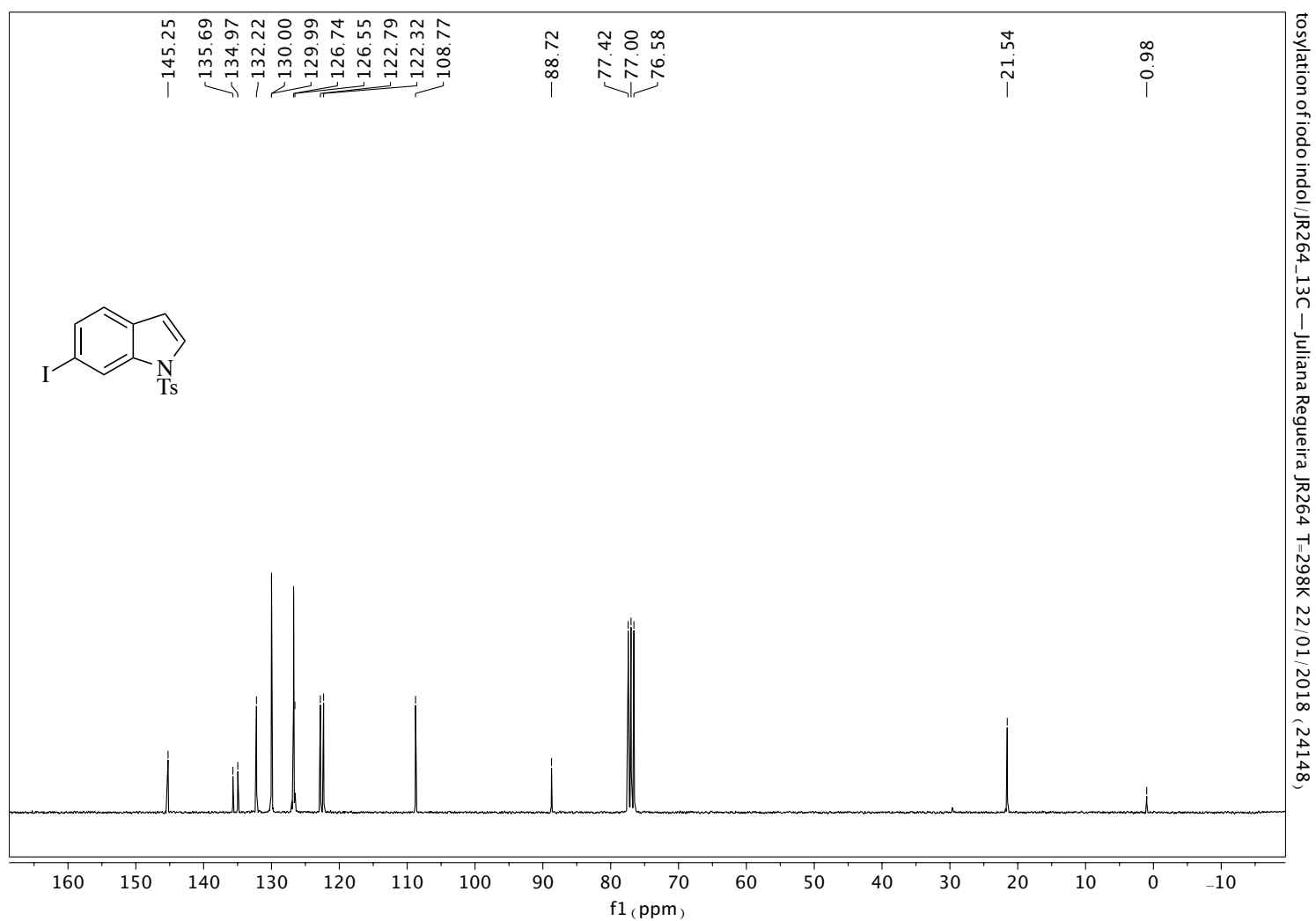
Anexo 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 290. (Contendo traços de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  em 5,3 ppm e TsCl)



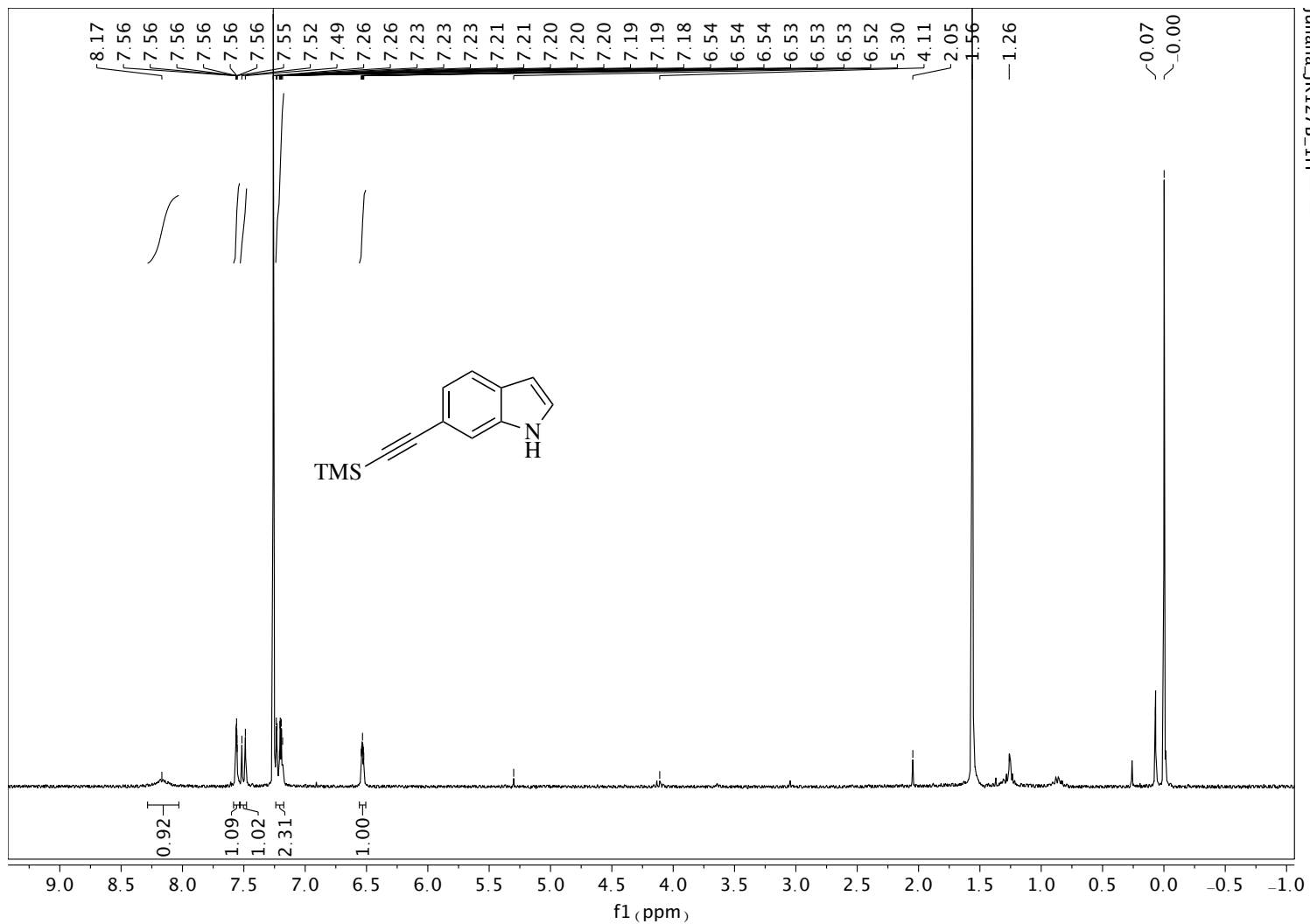
Anexo 11. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) expandido de 282.



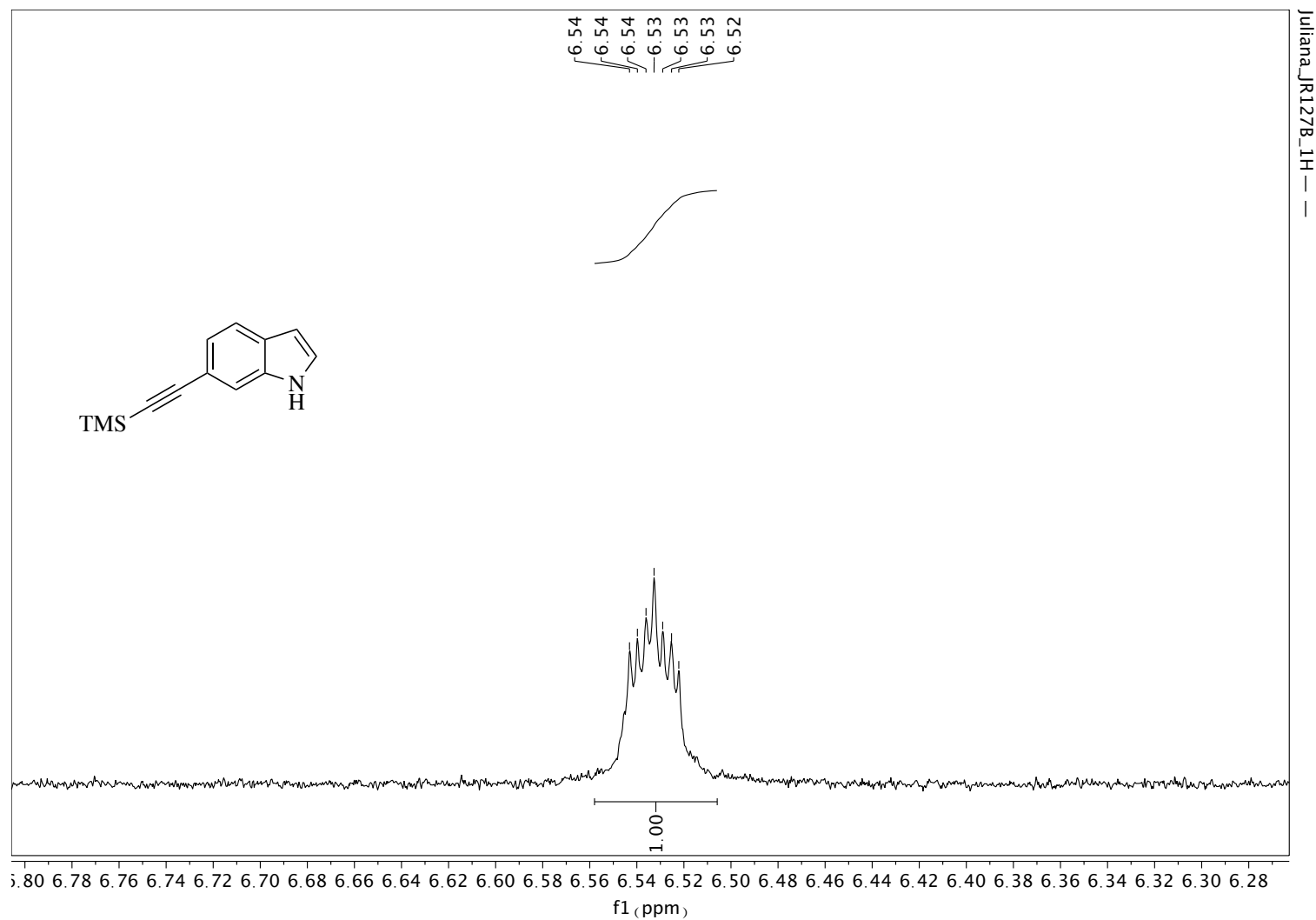
Anexo 12. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 282.



Anexo 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 282.

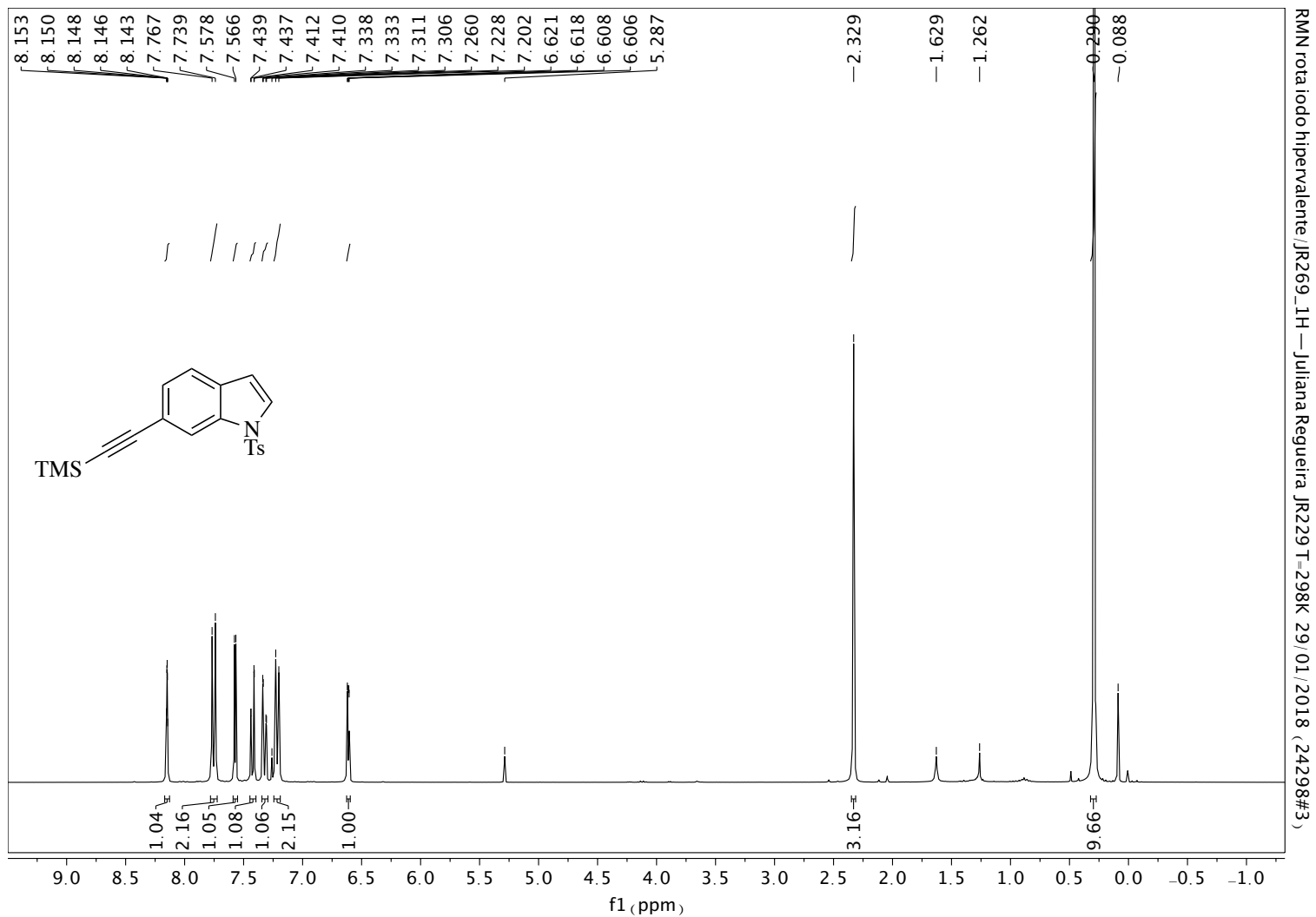


Anexo 14. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 287.

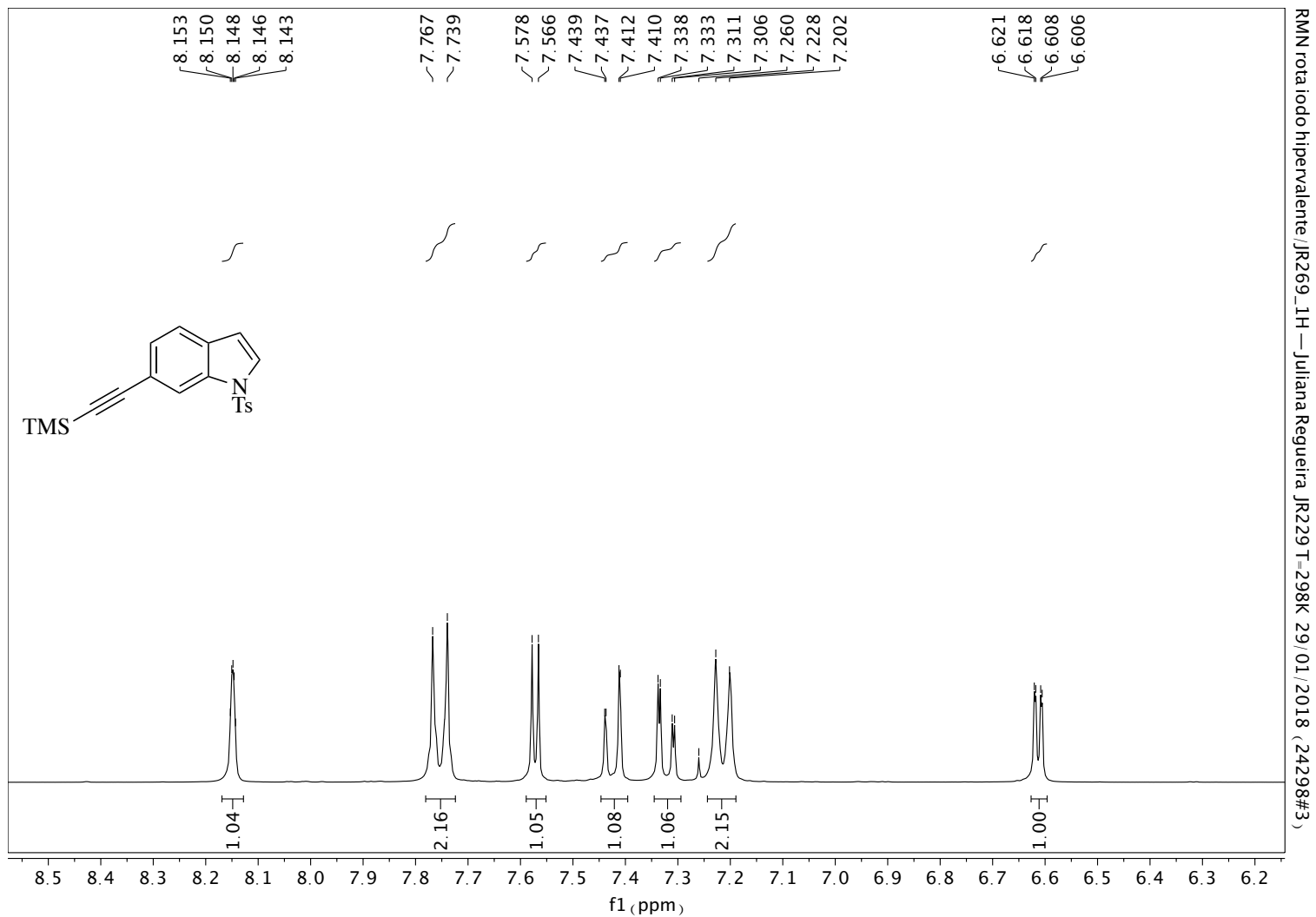


Anexo 15. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 287.

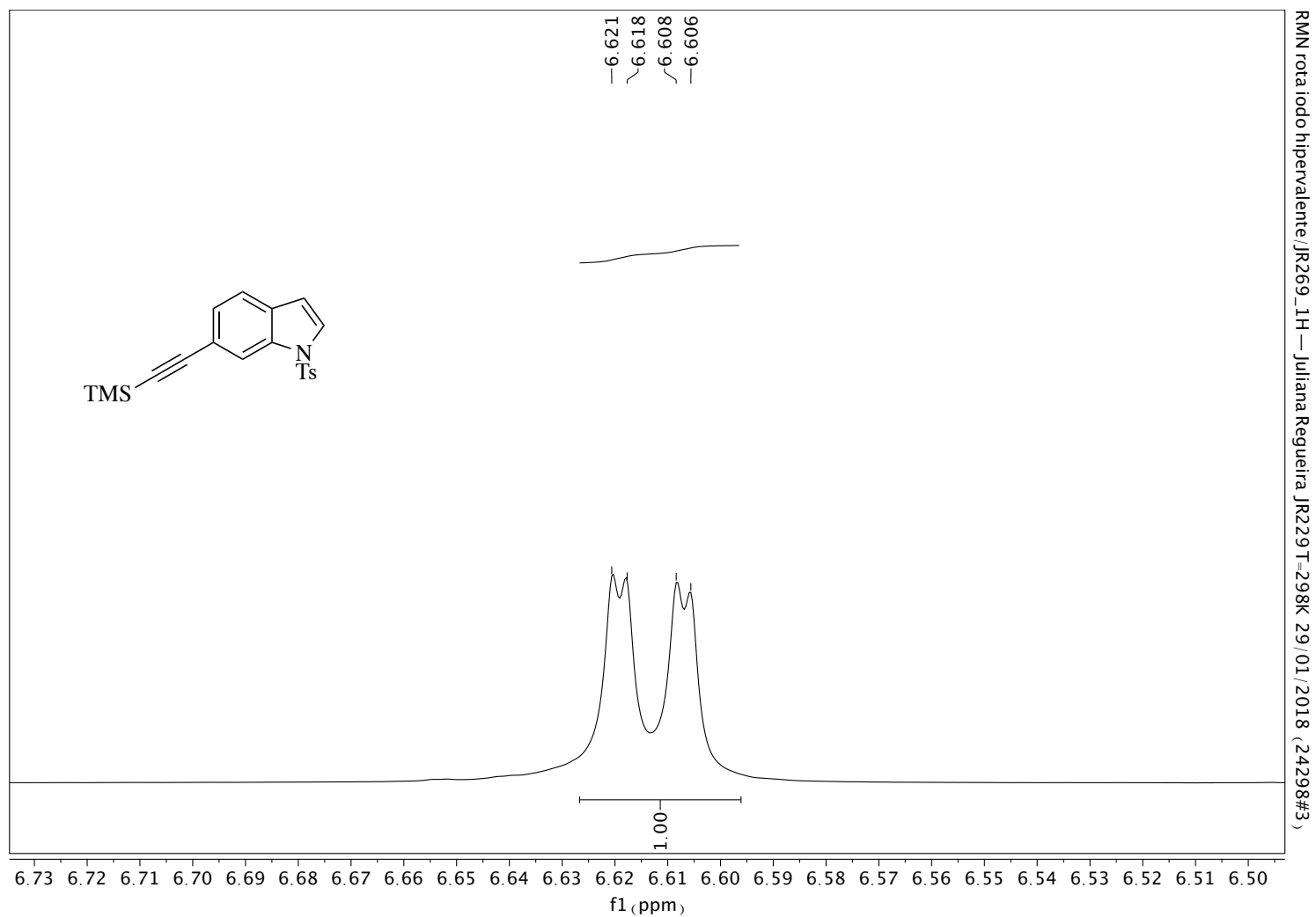




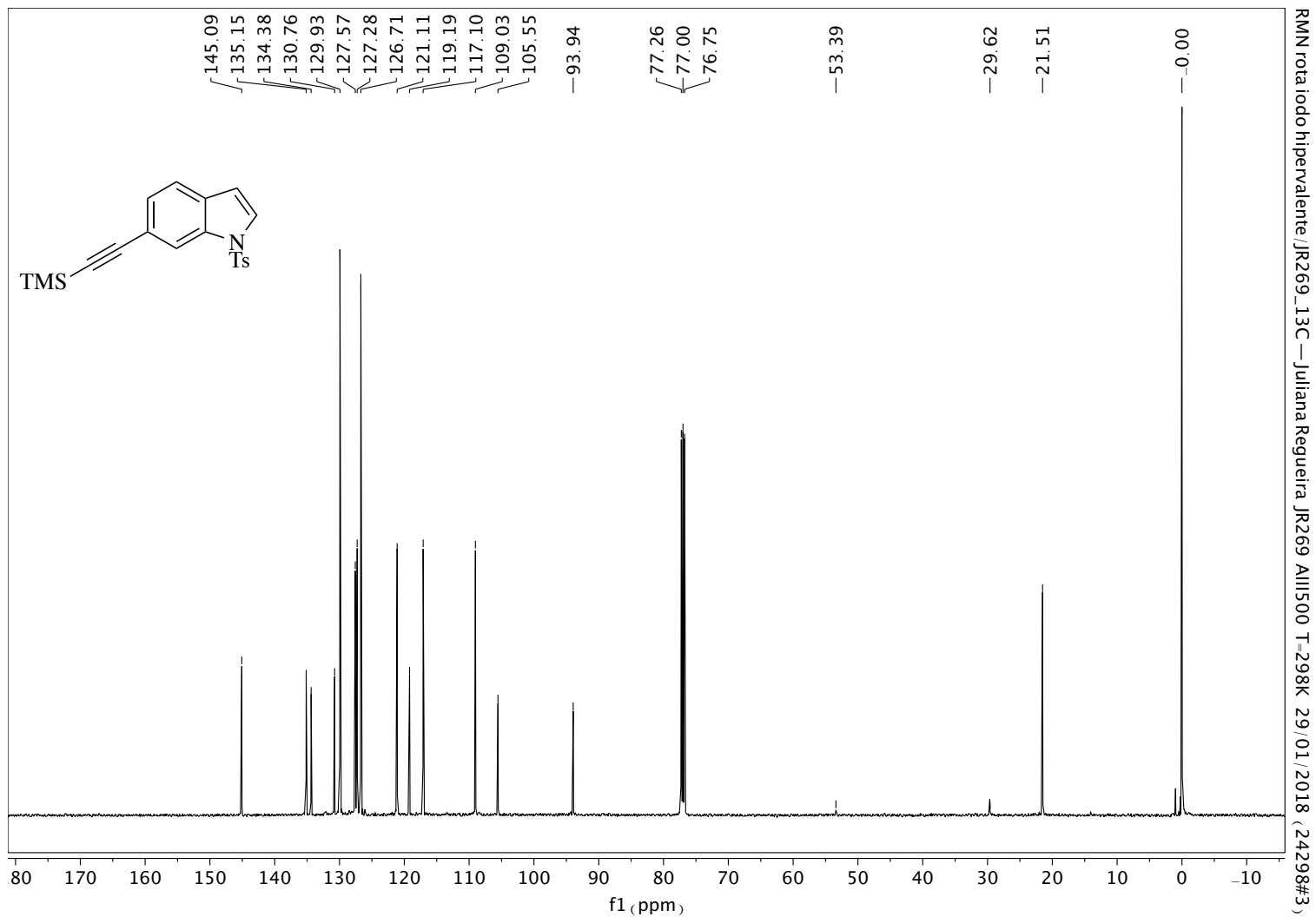
Anexo 16. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 288.



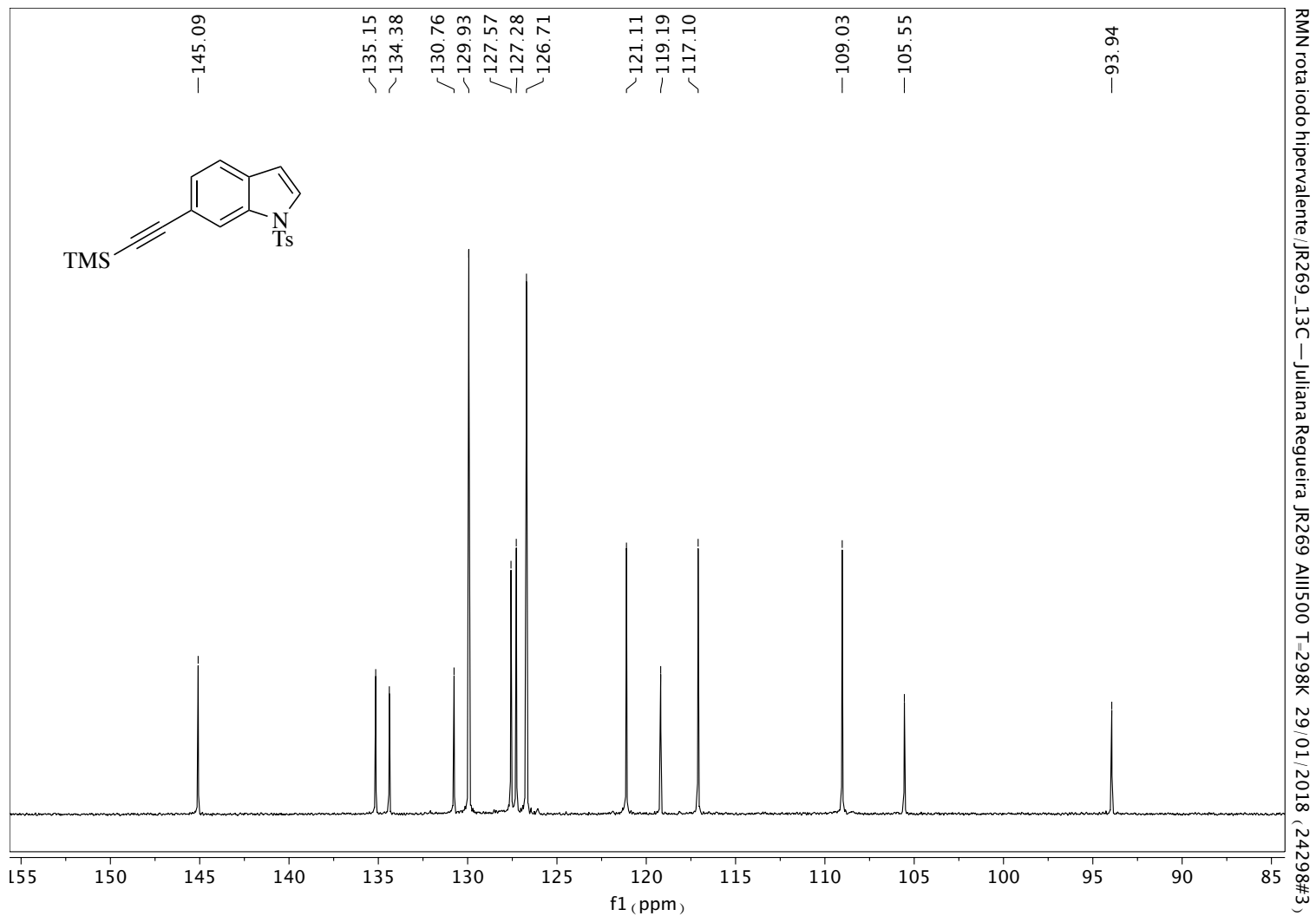
Anexo 17. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 288.



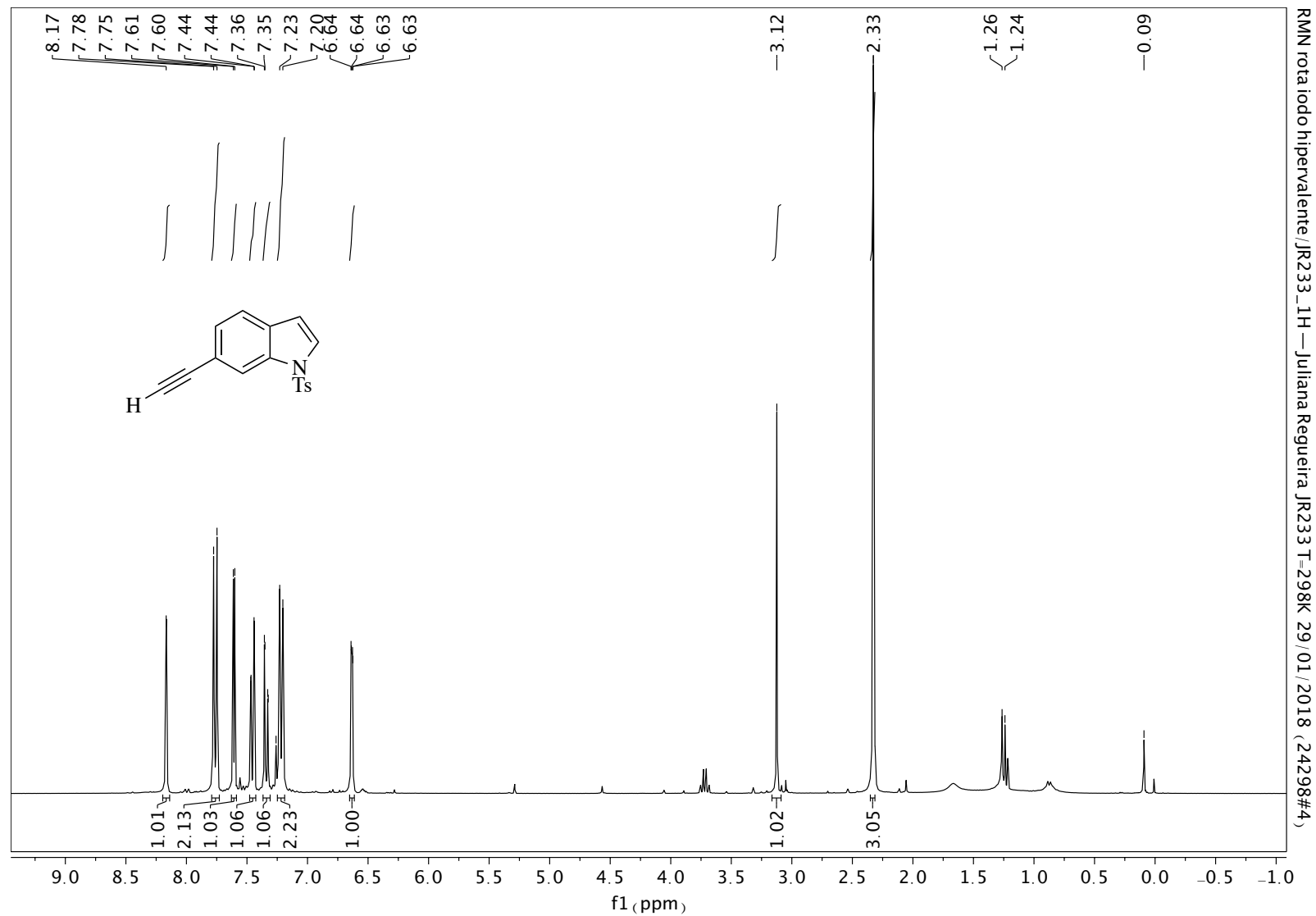
Anexo 18. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 288.



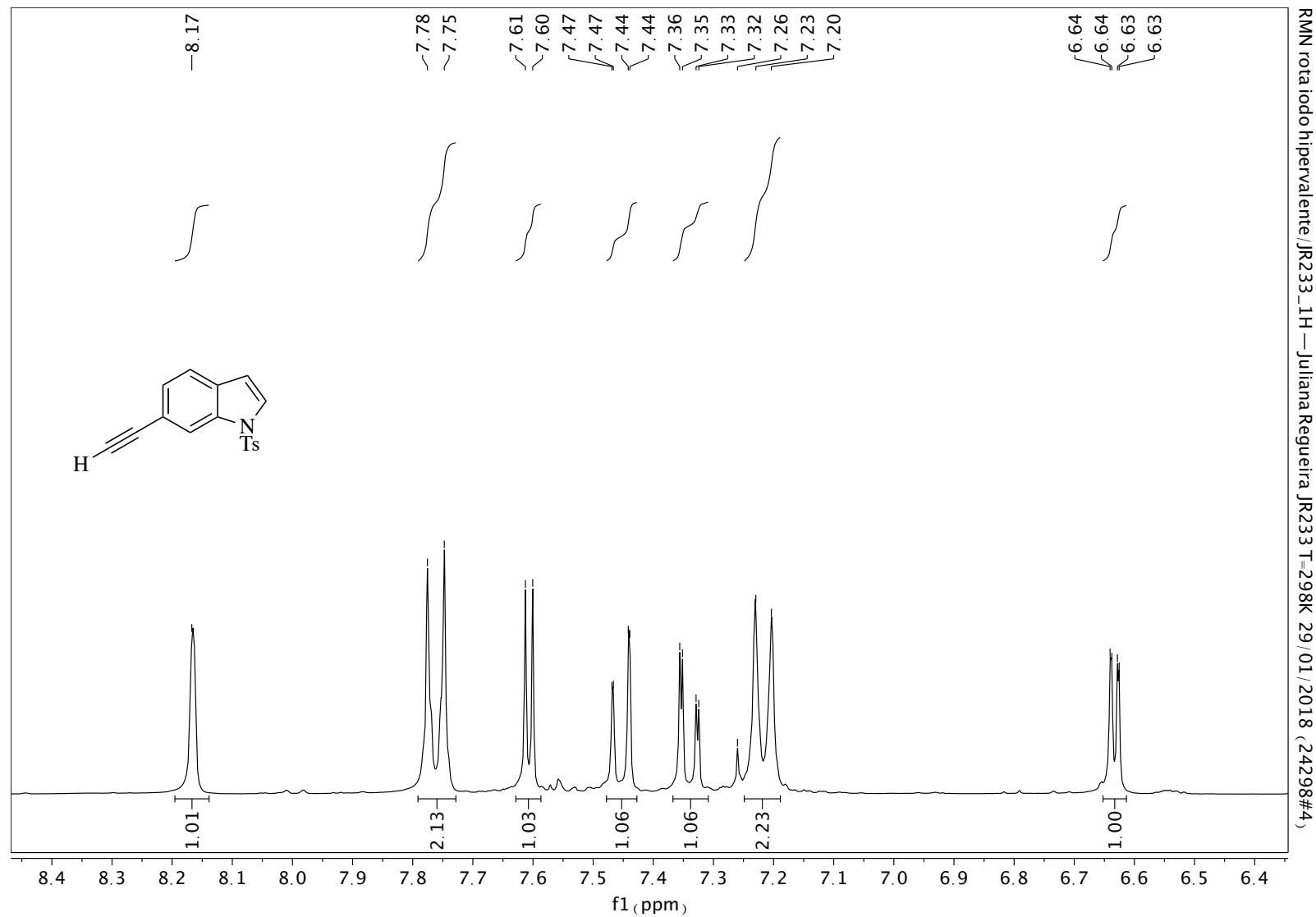
Anexo 19. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz) de 288. (sinais de solvente = graxa de hexano em 29,69 ppm).



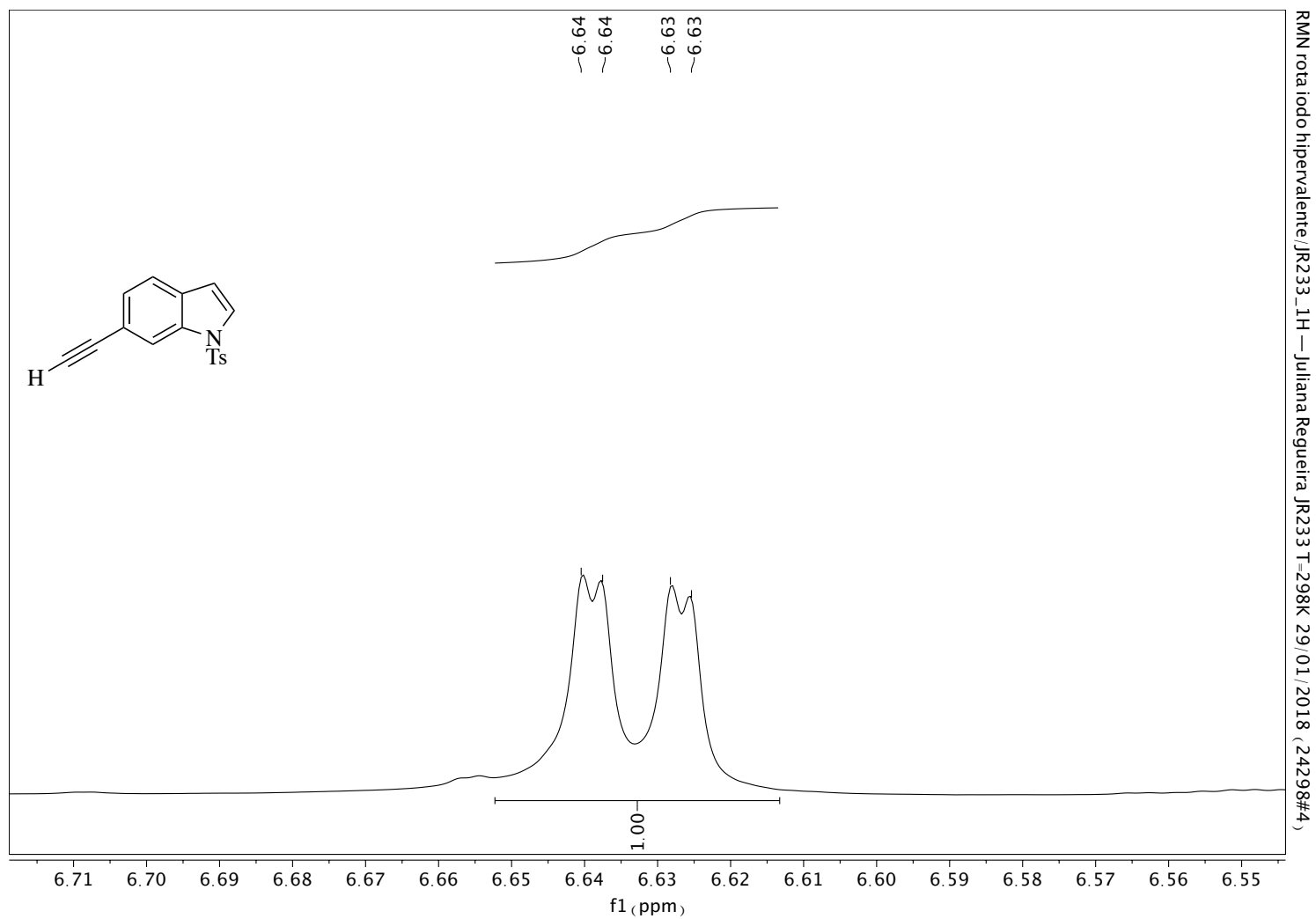
Anexo 20. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz) de 288.



Anexo 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 289.

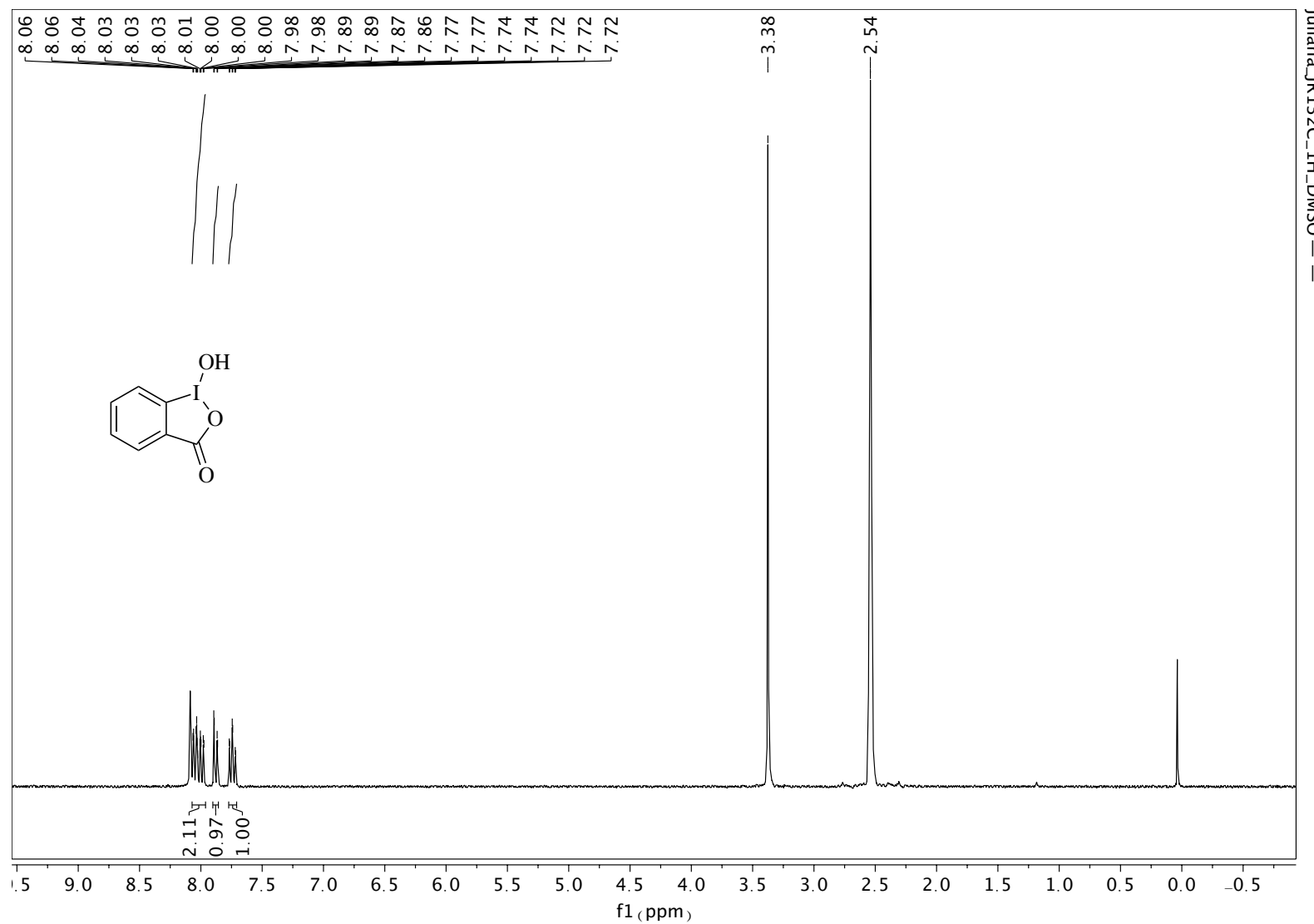


Anexo 22. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 289.

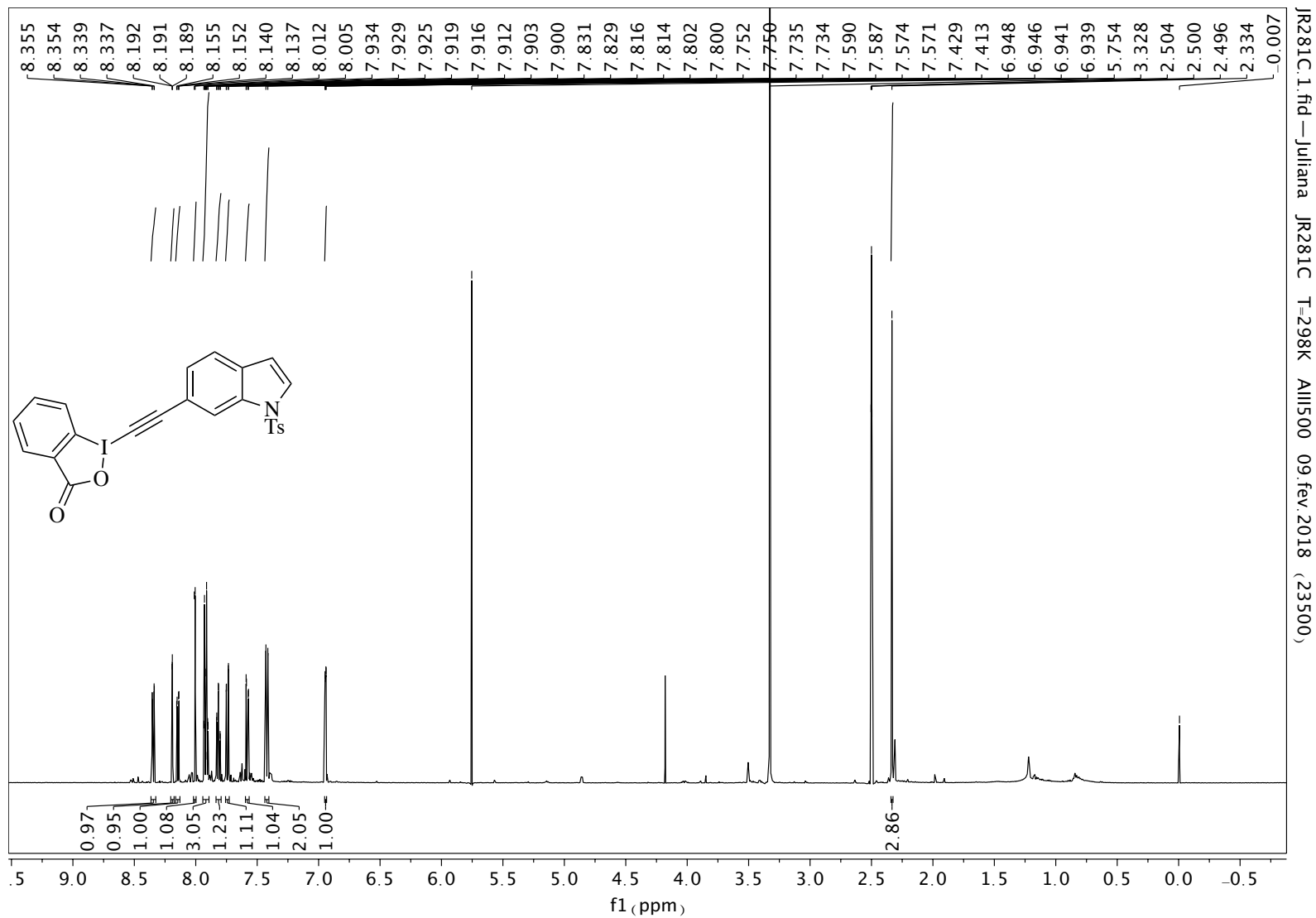


Anexo 23. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 289.





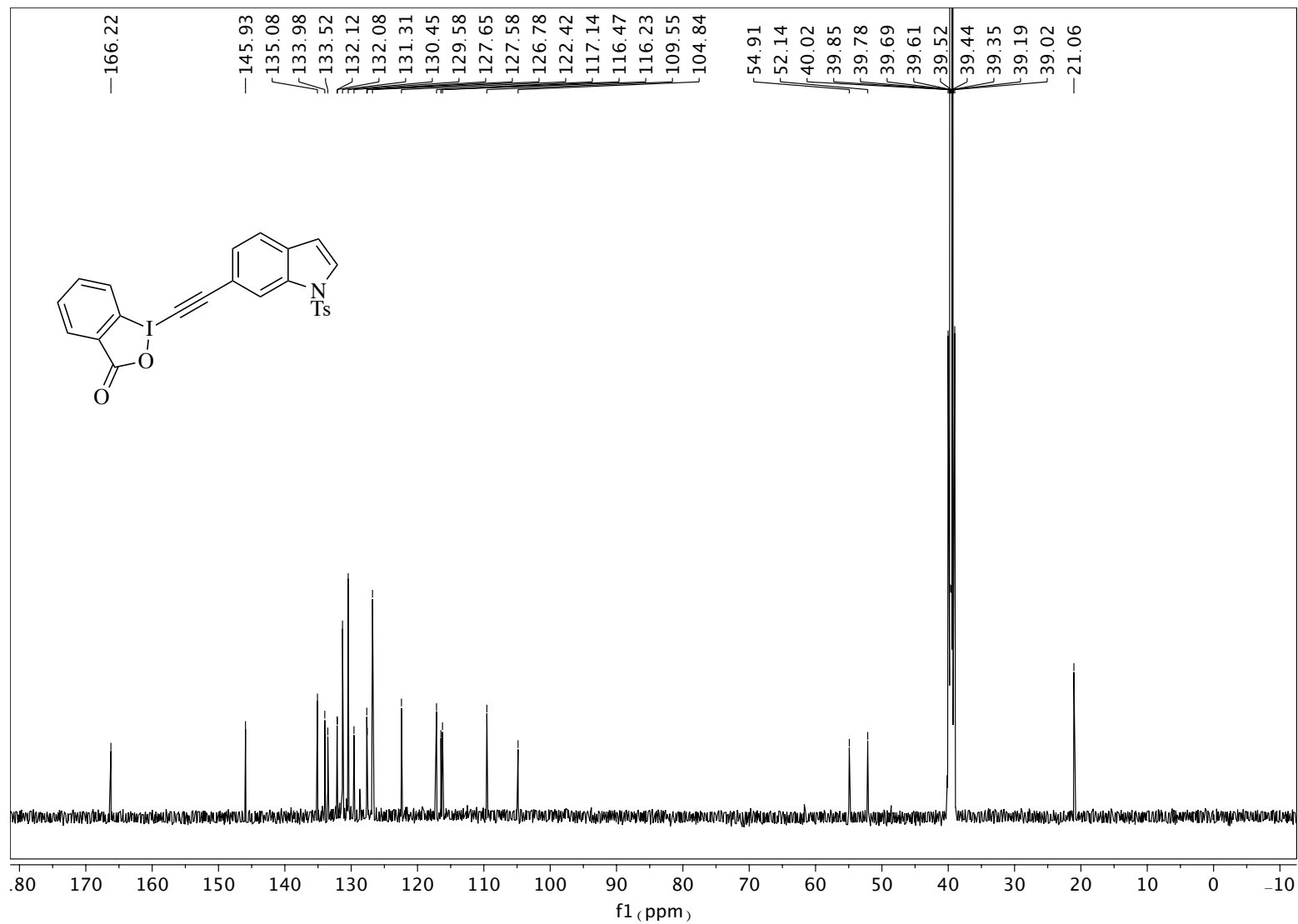
Anexo 24. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) de 162.



JR281C.1.fid — Juliana JR281C T=298K AIII500 09.fev.2018 (23500)

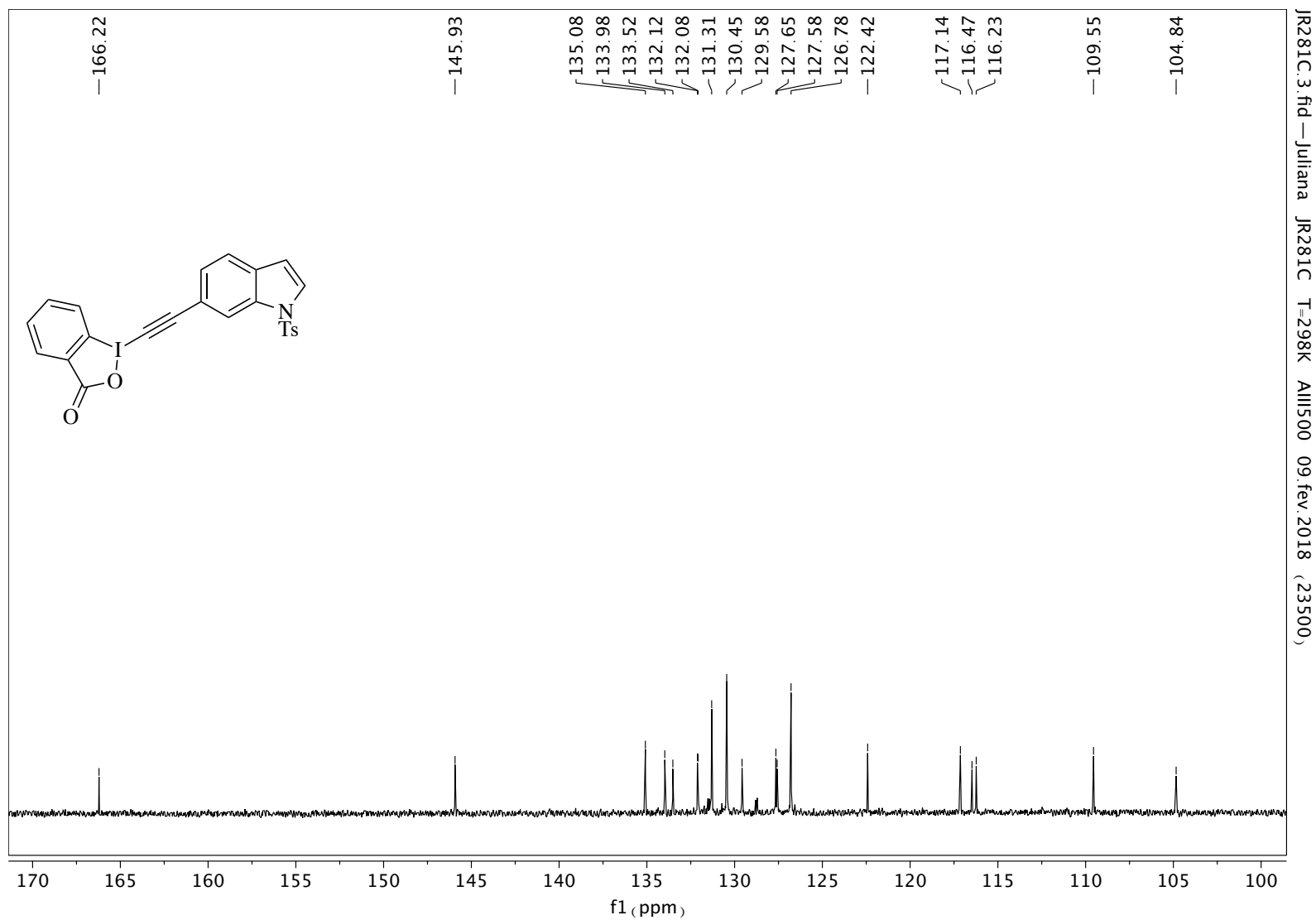
Anexo 25. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO) de 261.



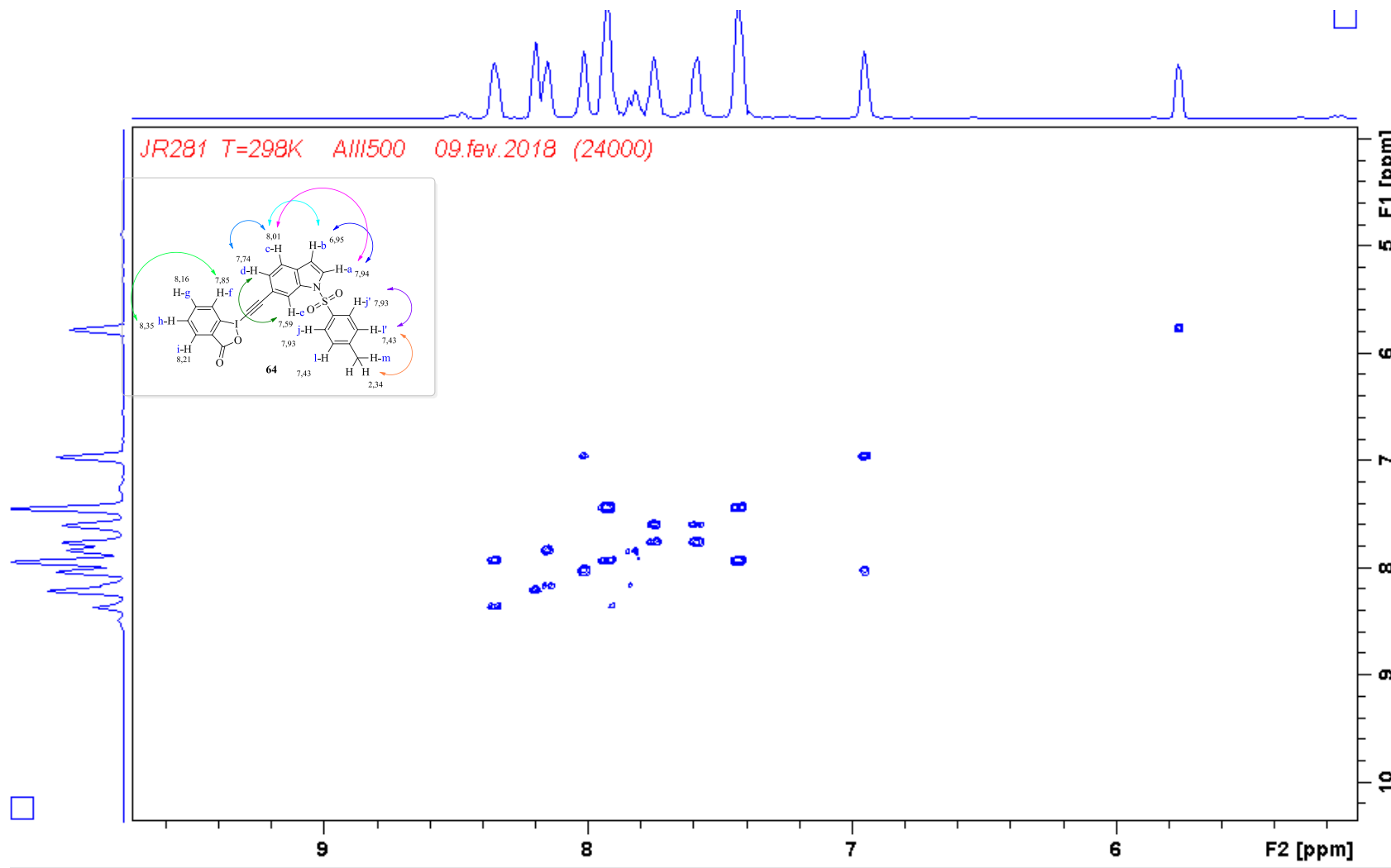


JR281C.3.fid—Juliana JR281C T=298K All500 09.fev.2018 (23500)

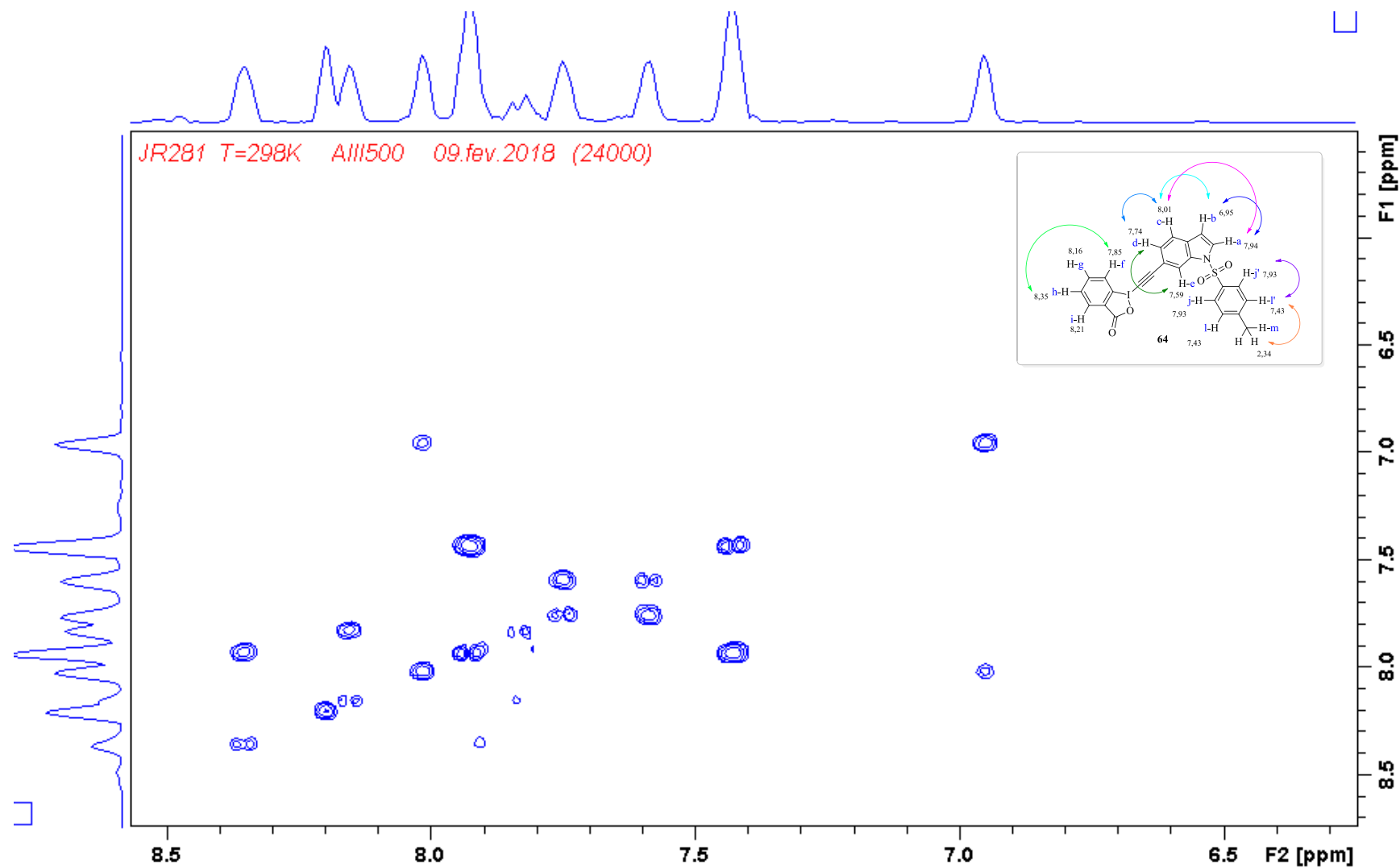
Anexo 27. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO) de 261.



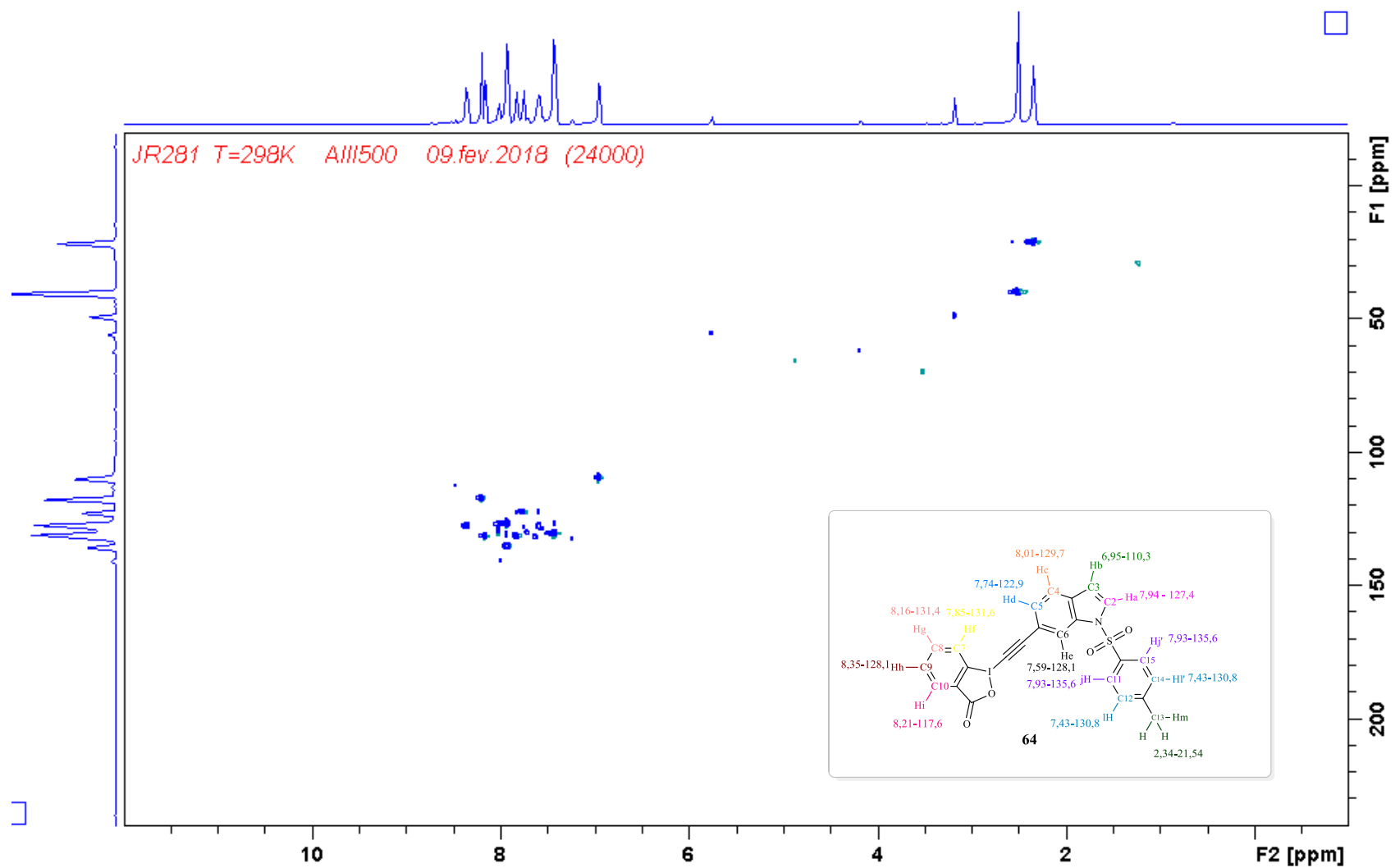
Anexo 28. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO) de 261.



Anexo 29. Experimento de COSY (500 MHz, DMSO) de 261.

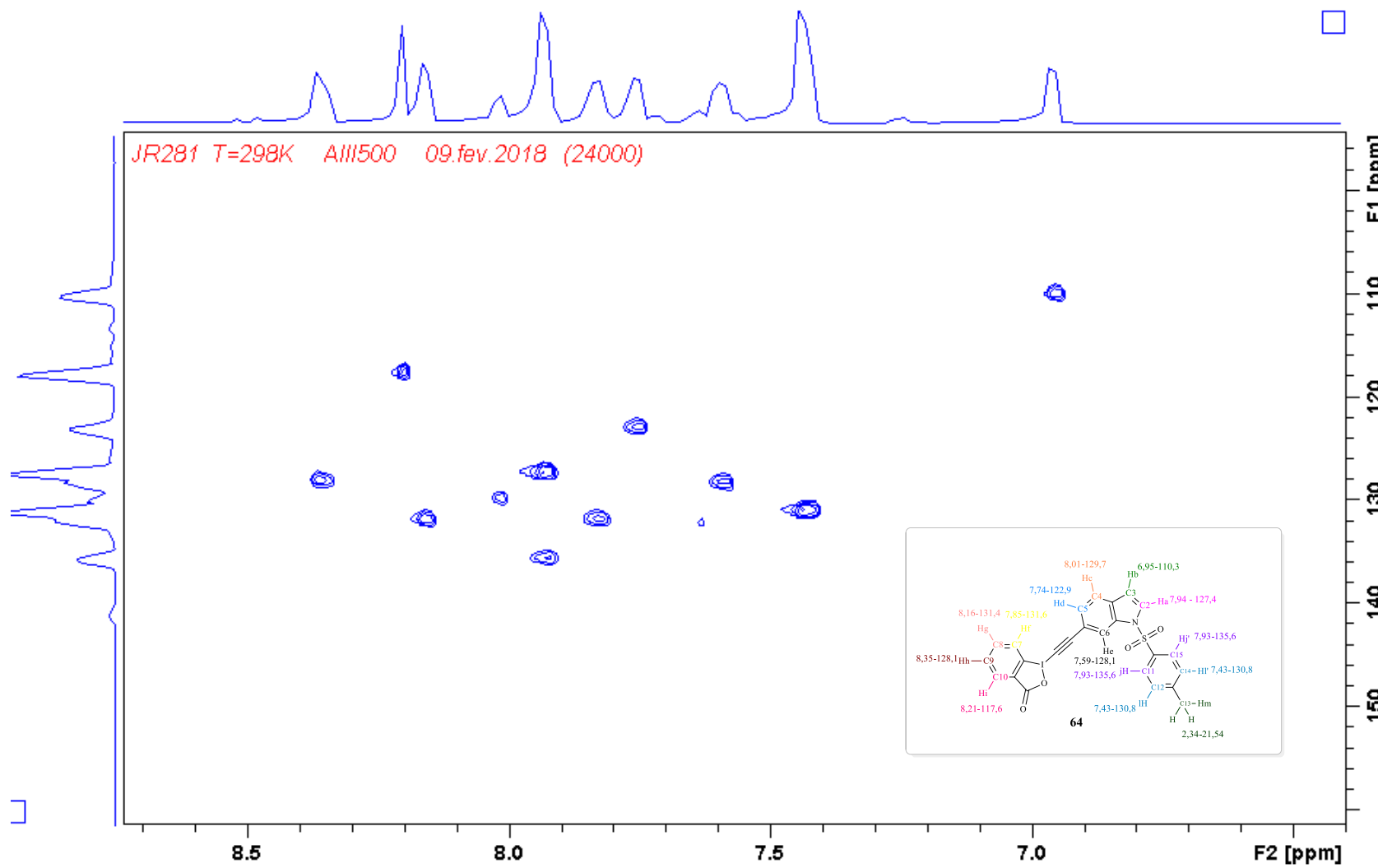


Anexo 30. Experimento de COSY (500 MHz, DMSO) de 261.

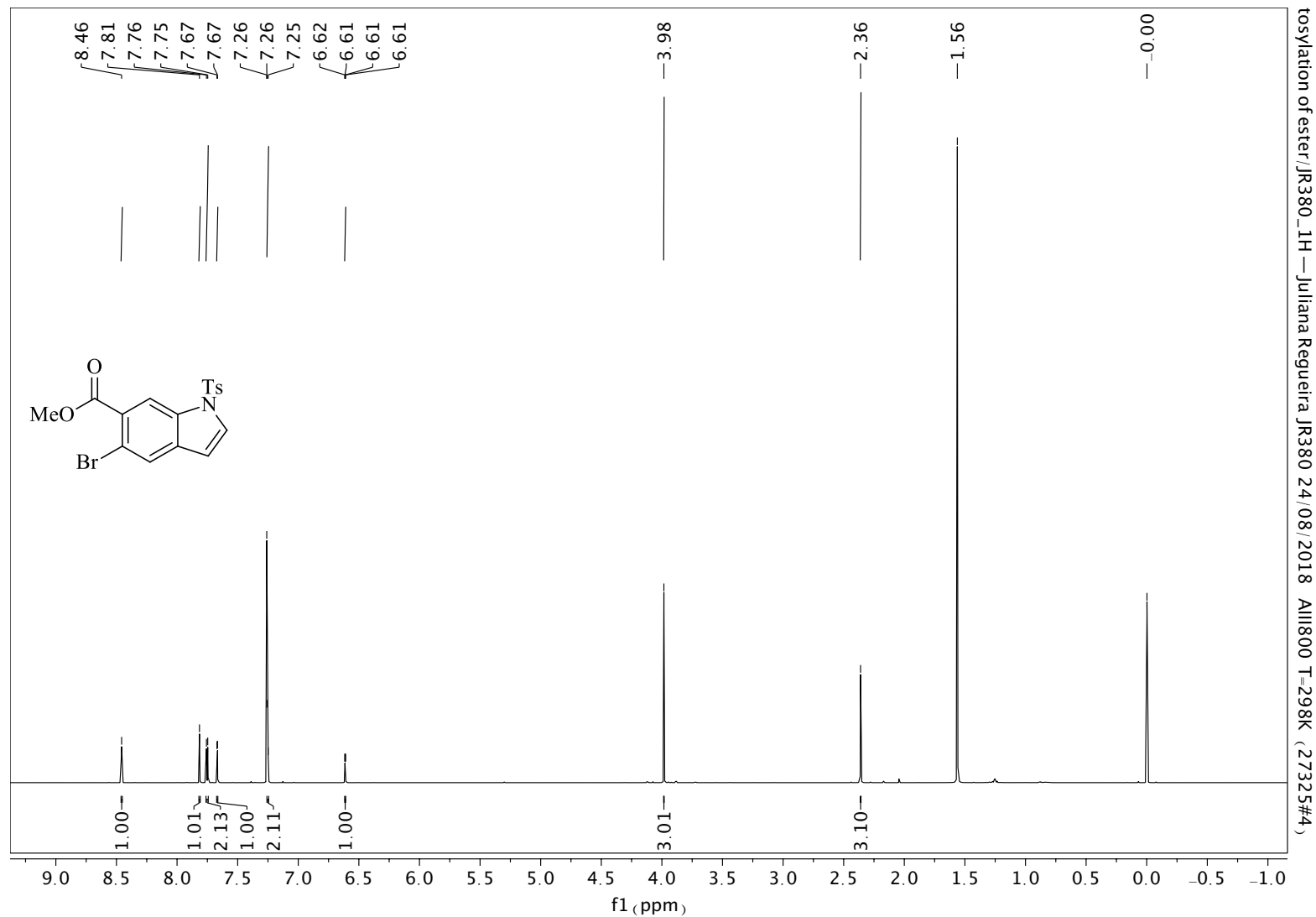


Anexo 31. Experimento de HSQC (500 MHz, DMSO) de 261.

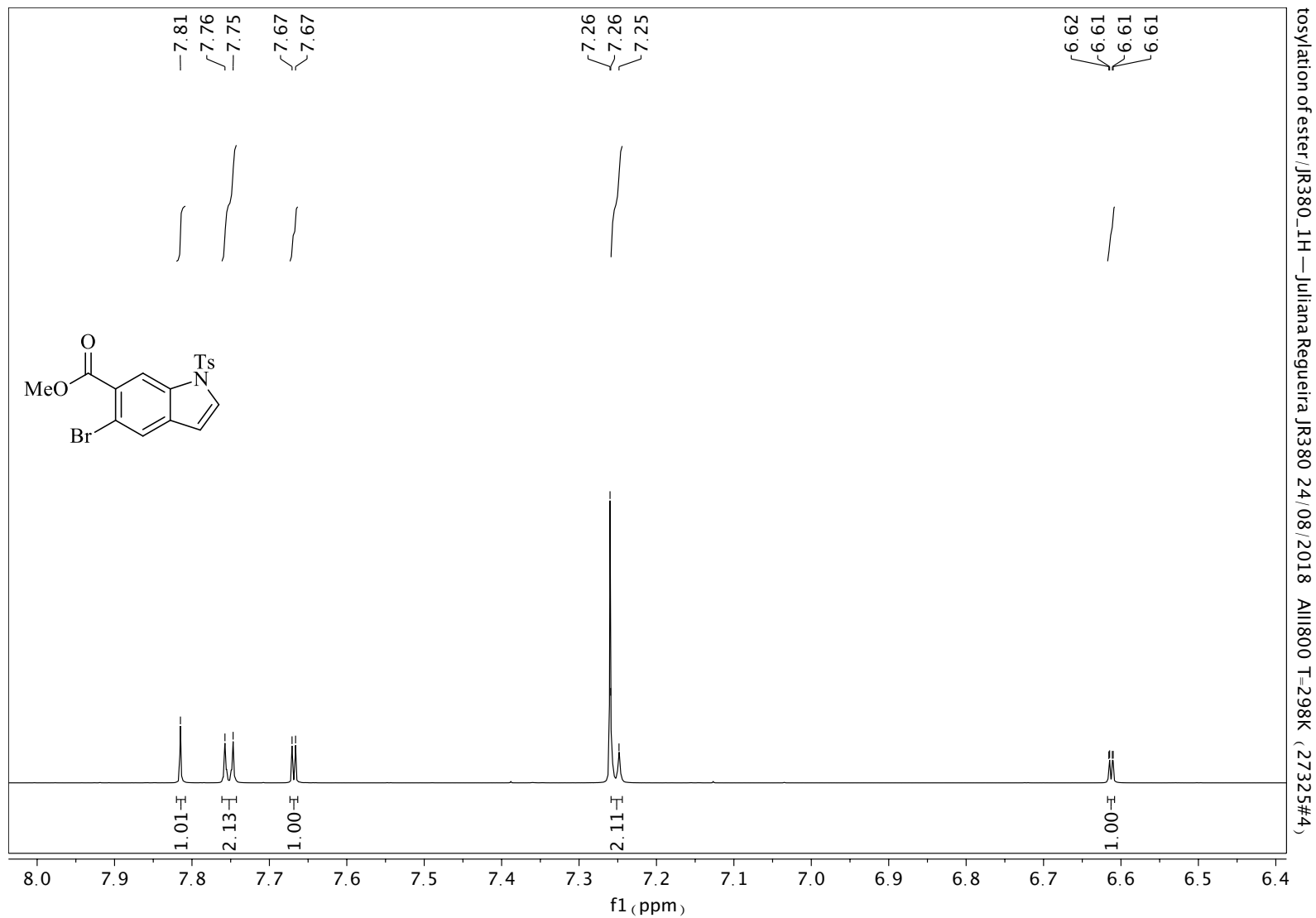




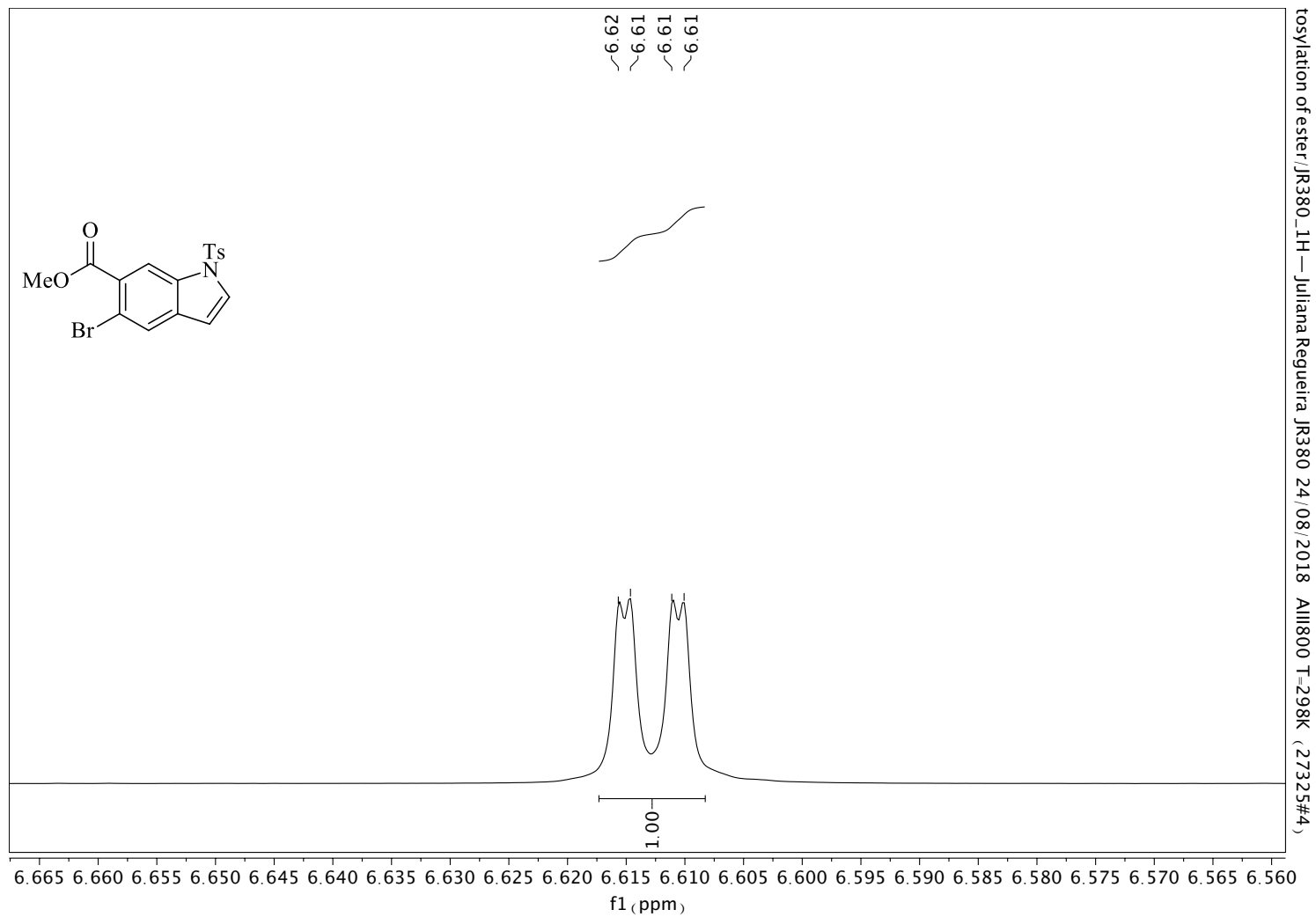
Anexo 32. Experimento de HSQC (500 MHz, DMSO) de 261.



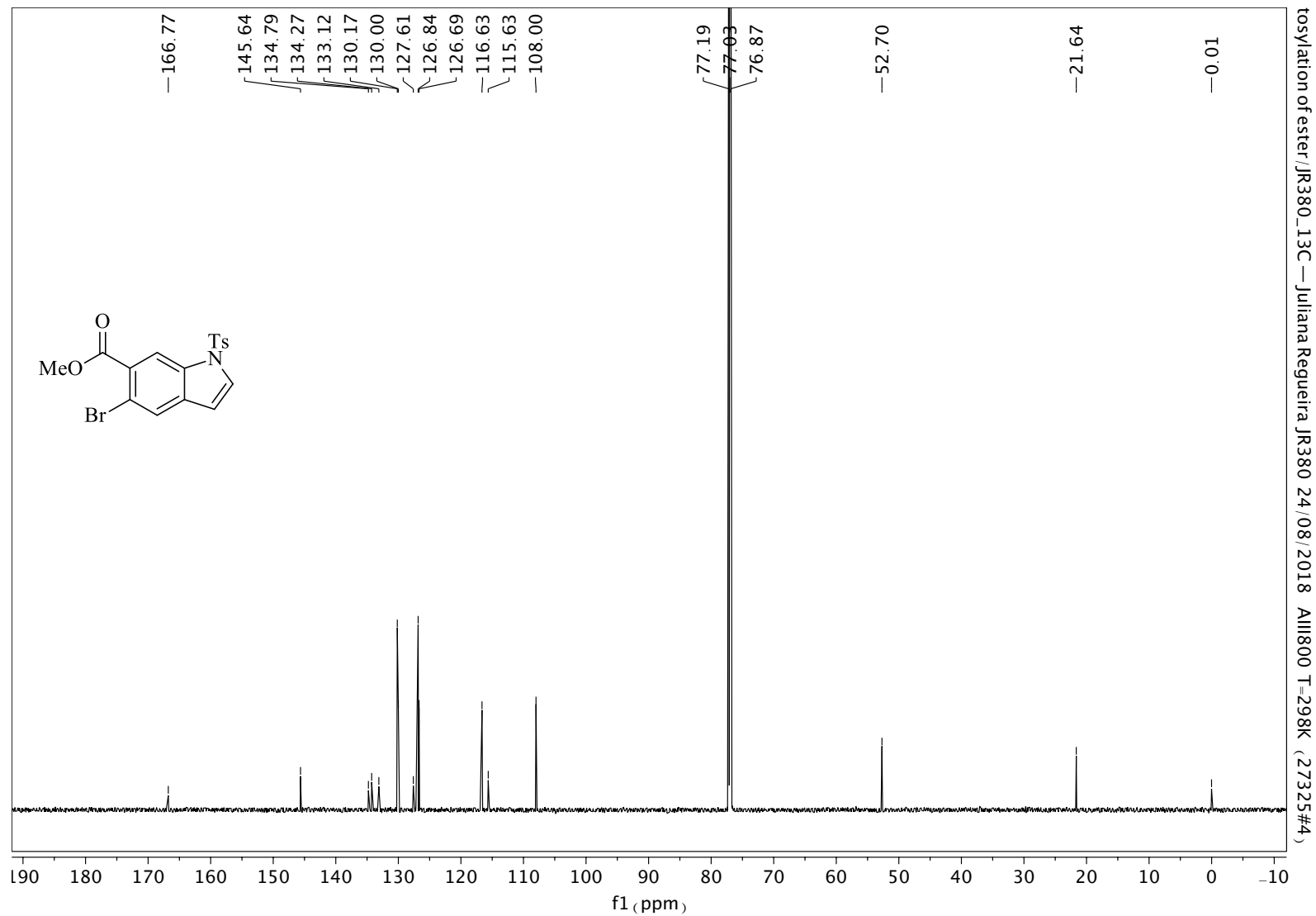
Anexo 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (800 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 329. (sinais de solventes =  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,55 ppm; TMS em 0,00 ppm).



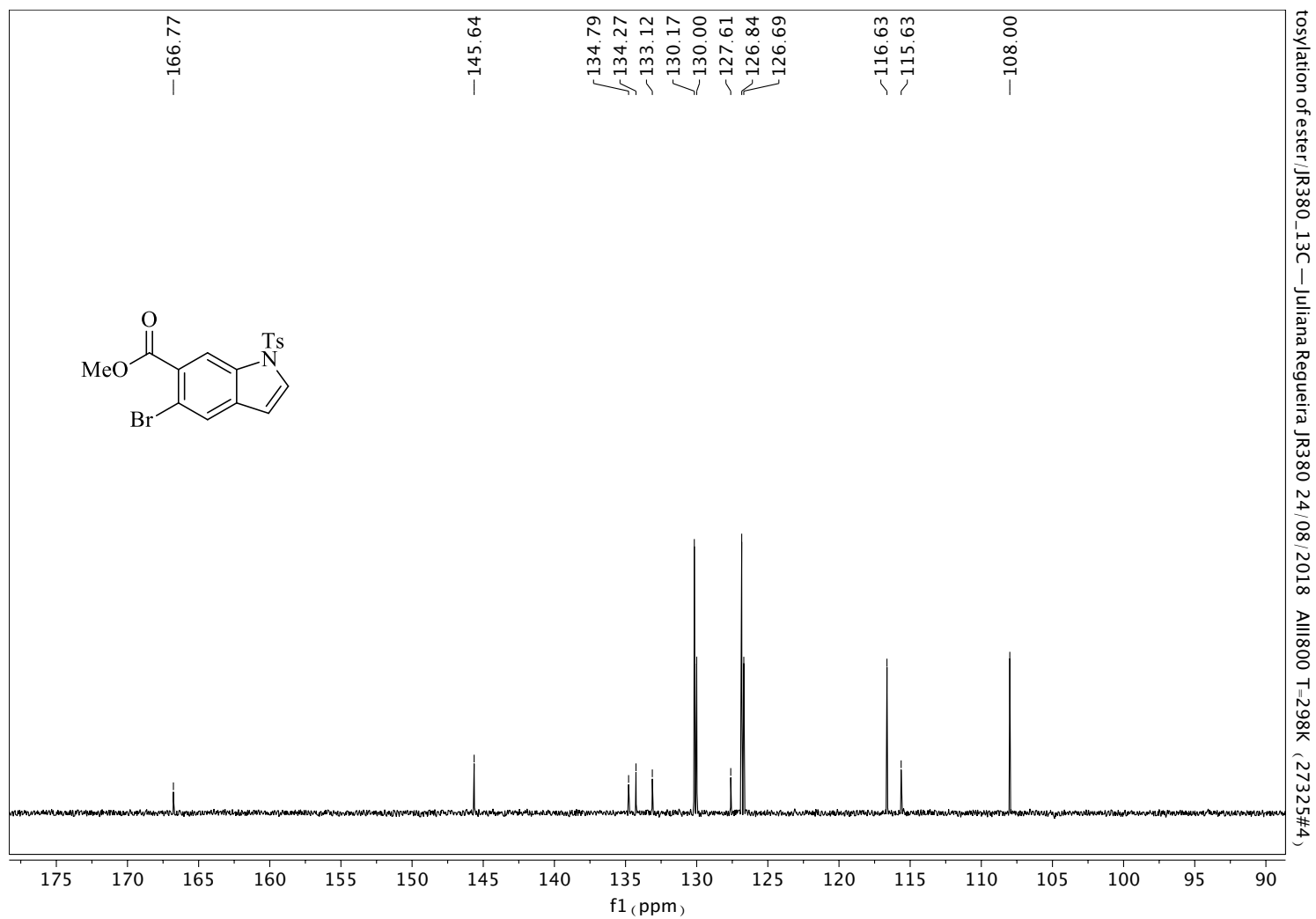
Anexo 34. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (800 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 329.



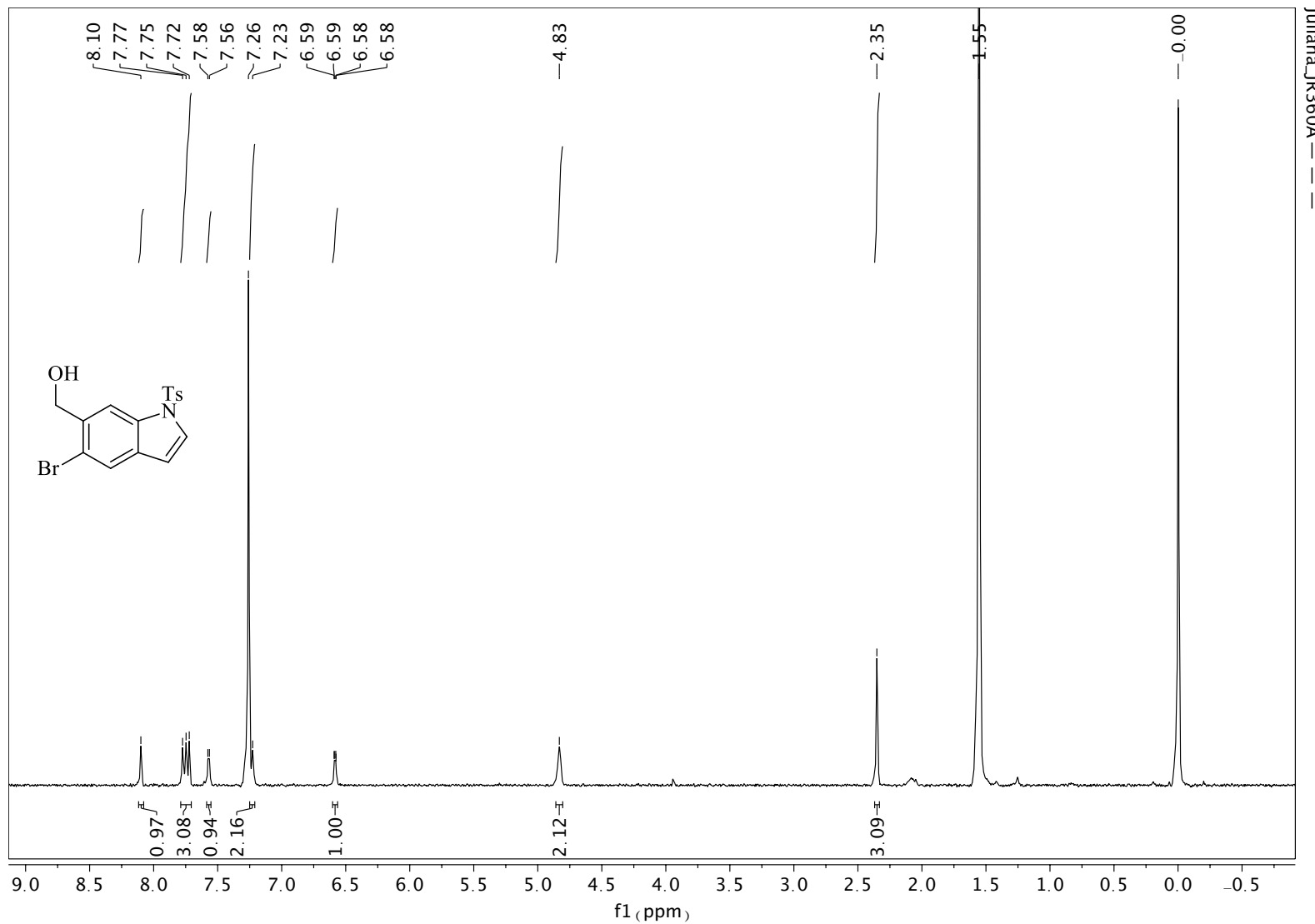
Anexo 35. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (800 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 329.



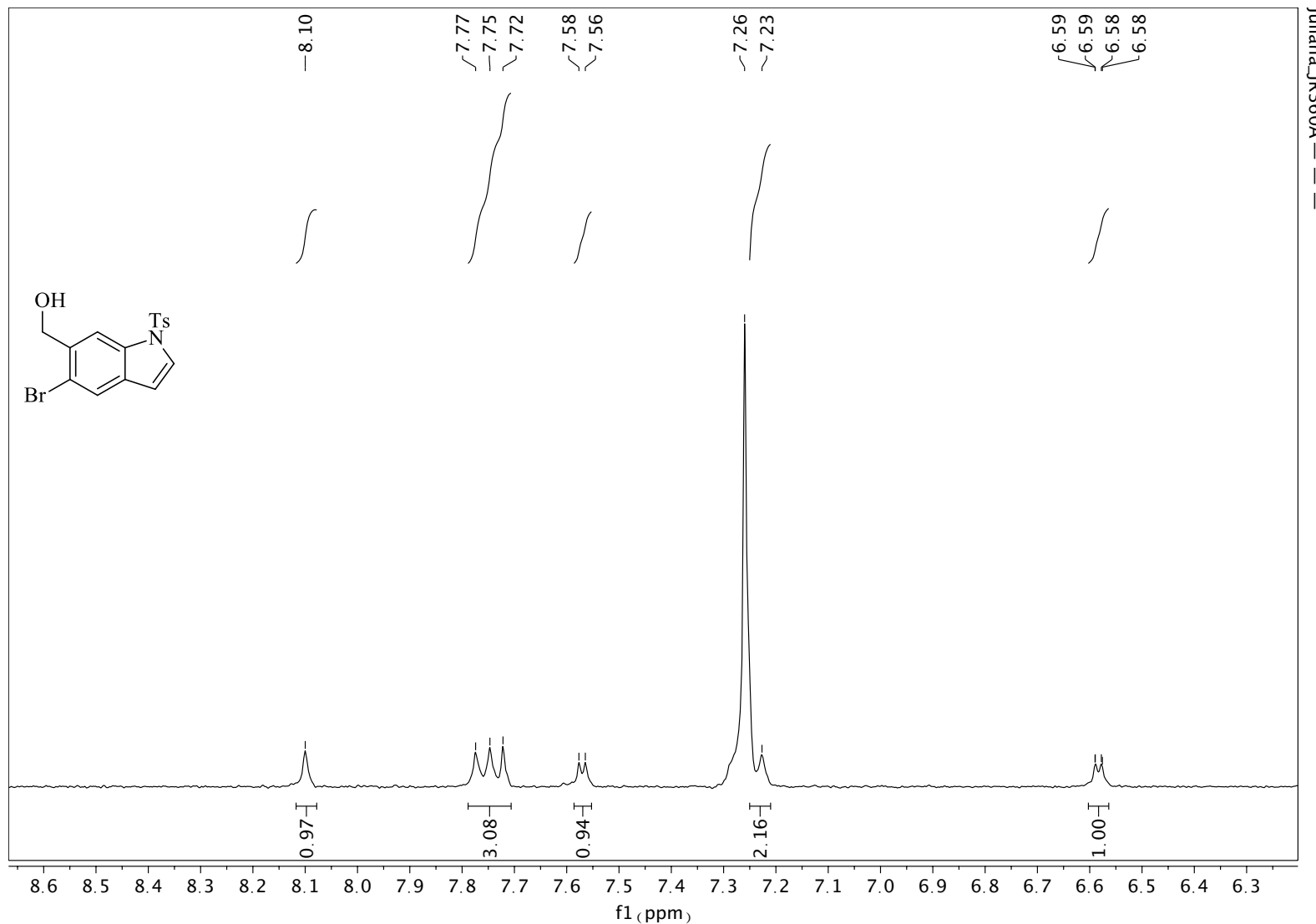
Anexo 36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 329.



Anexo 37. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 329.

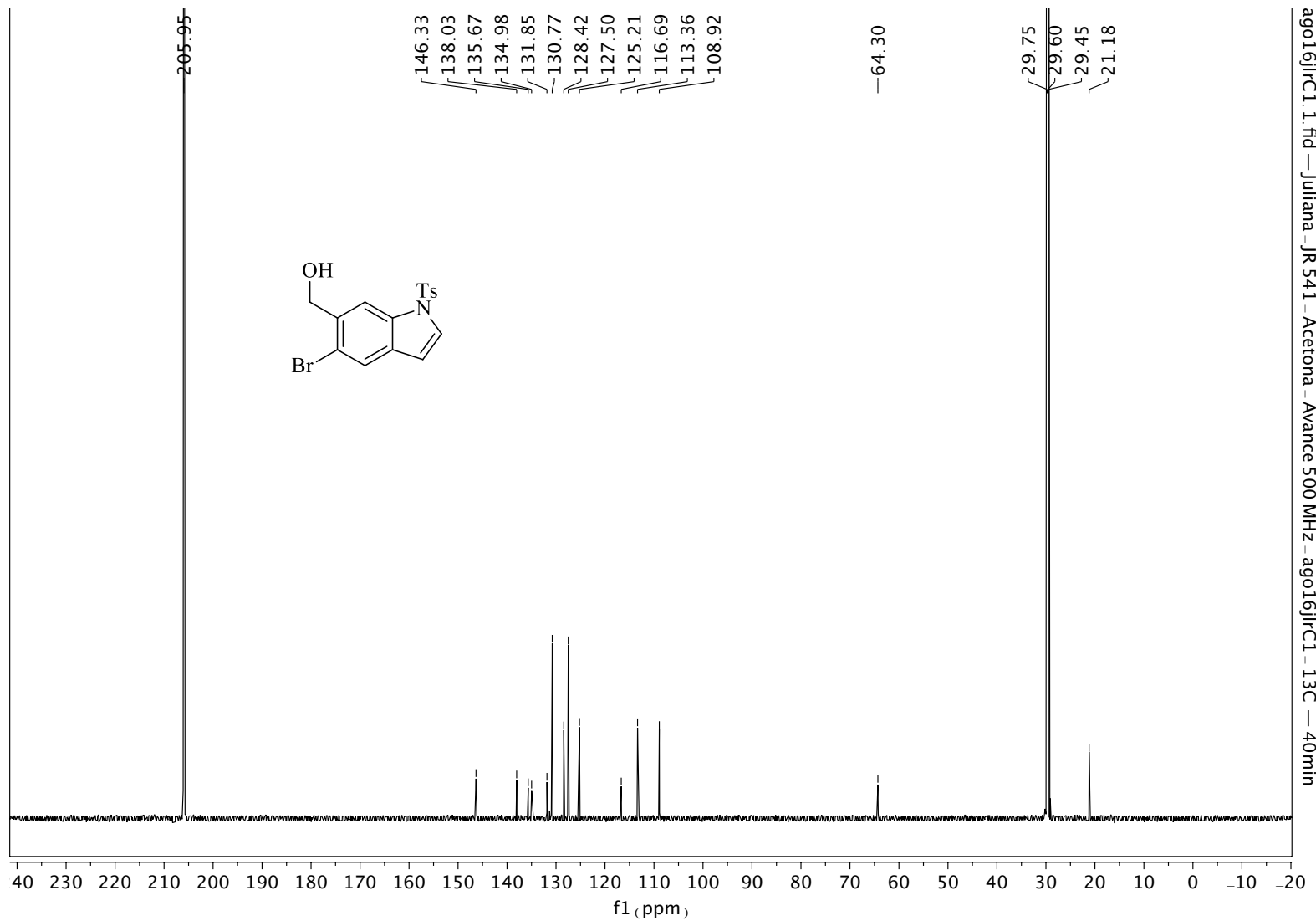


Anexo 38. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 337. (sinais de solvente =  $\text{H}_2\text{O}$  em 1.55 ppm).

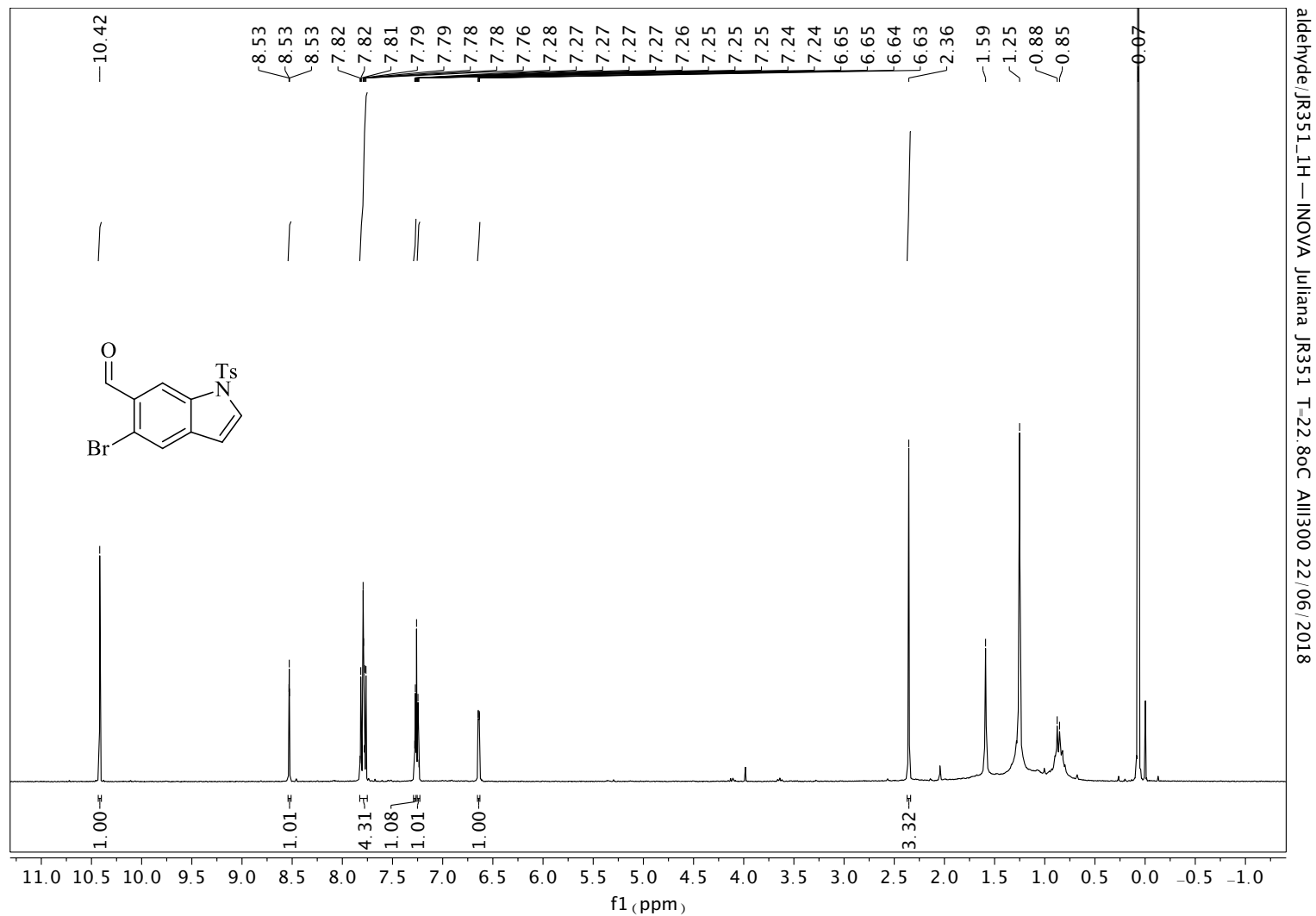


Anexo 39. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 337.

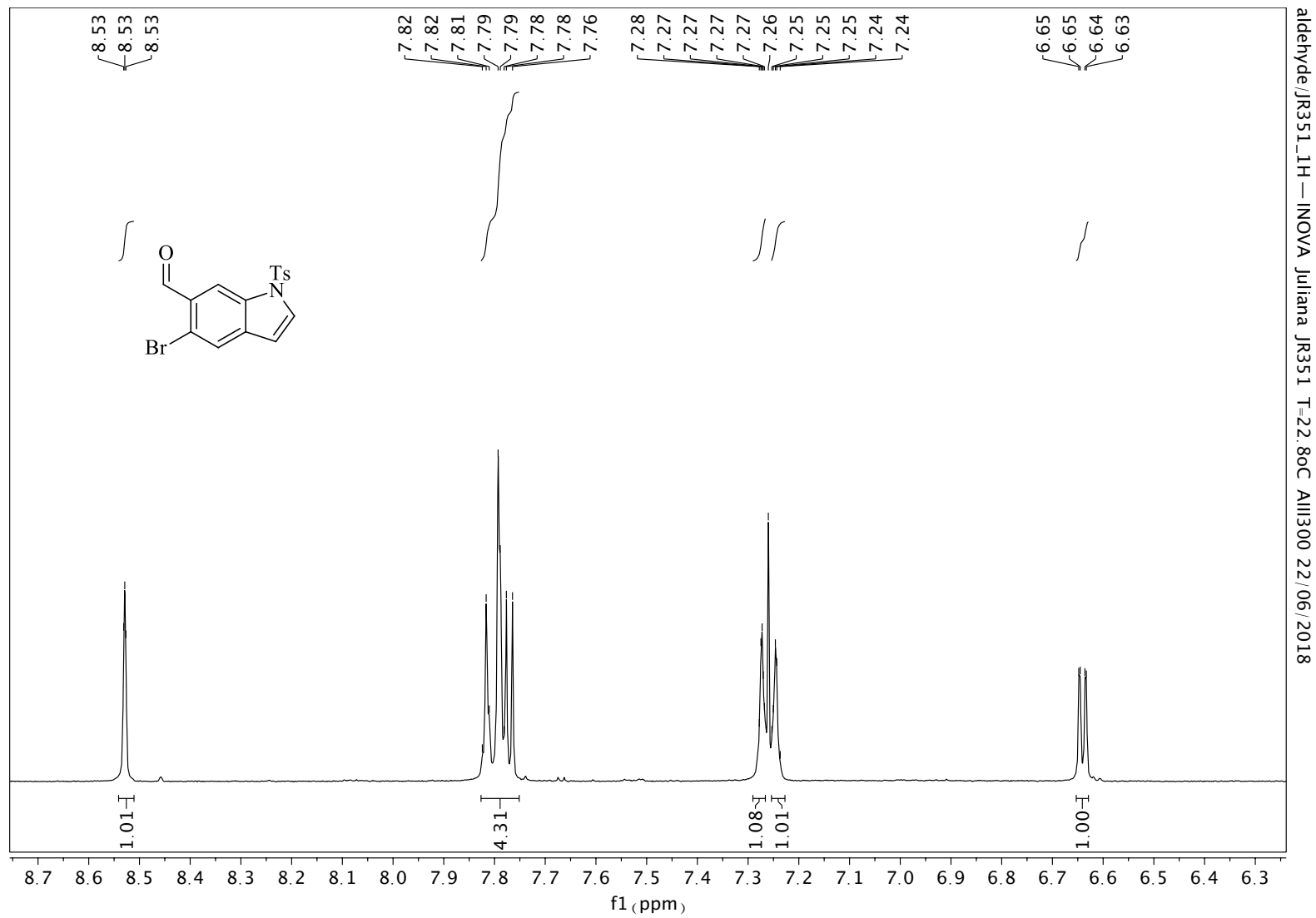




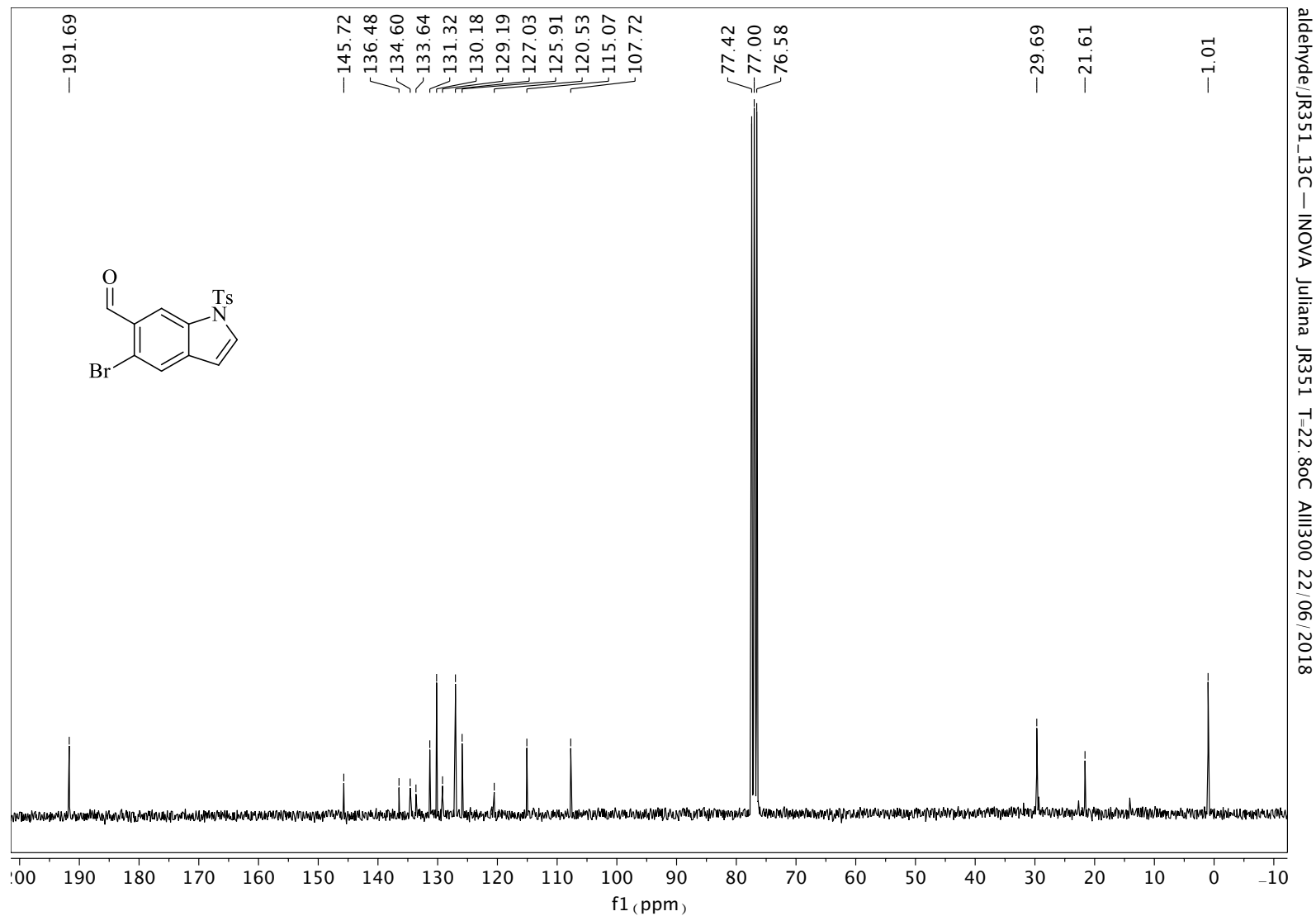
Anexo 40. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{d}_6\text{-(CD}_3\text{)}_2\text{CO}$ ) de 337.



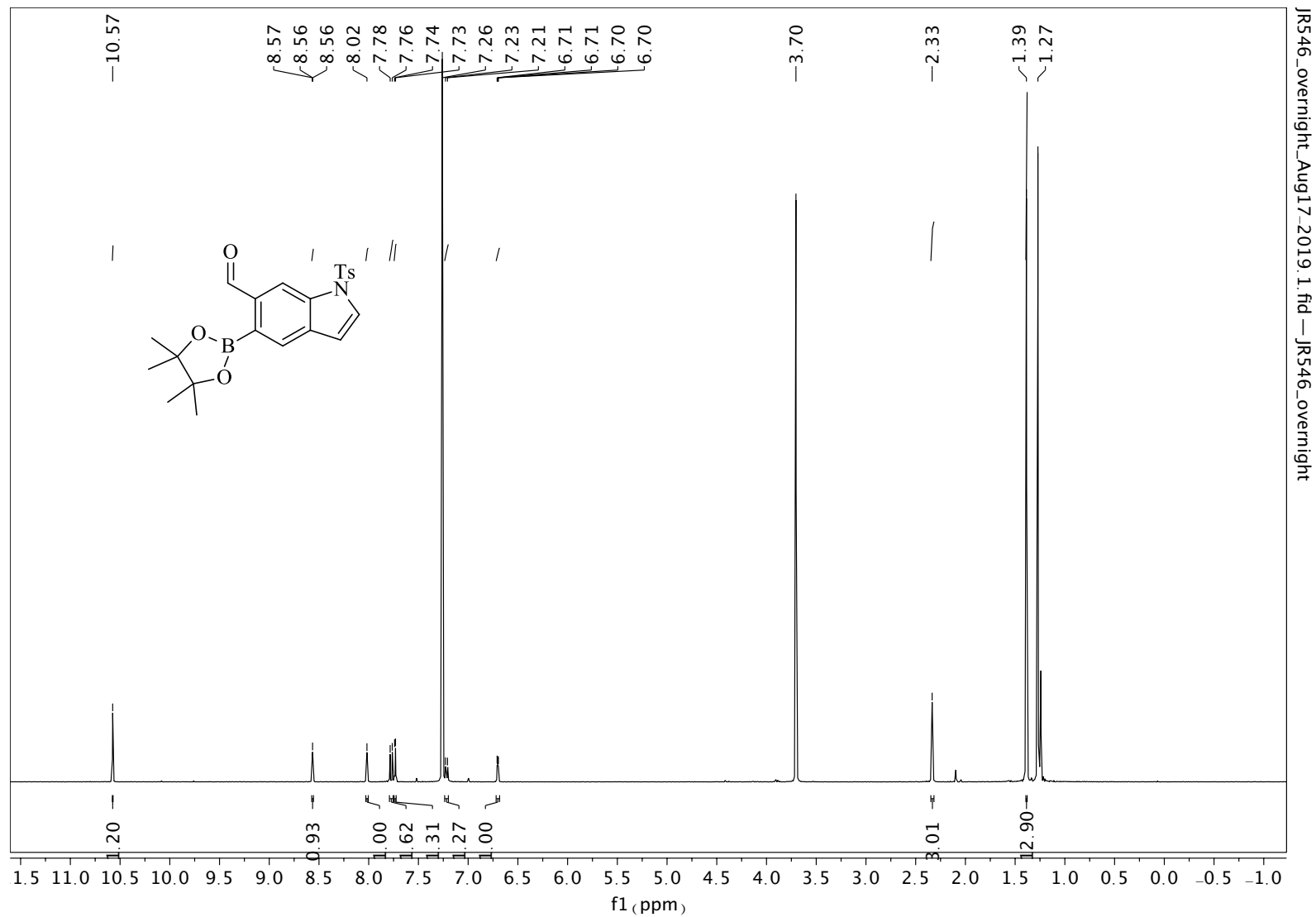
Anexo 41. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 338. (sinal de solvente =  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,9 ppm, graxa de hexano 1,25 e 0,88 ppm; graxa de silicone em 0,07 ppm).



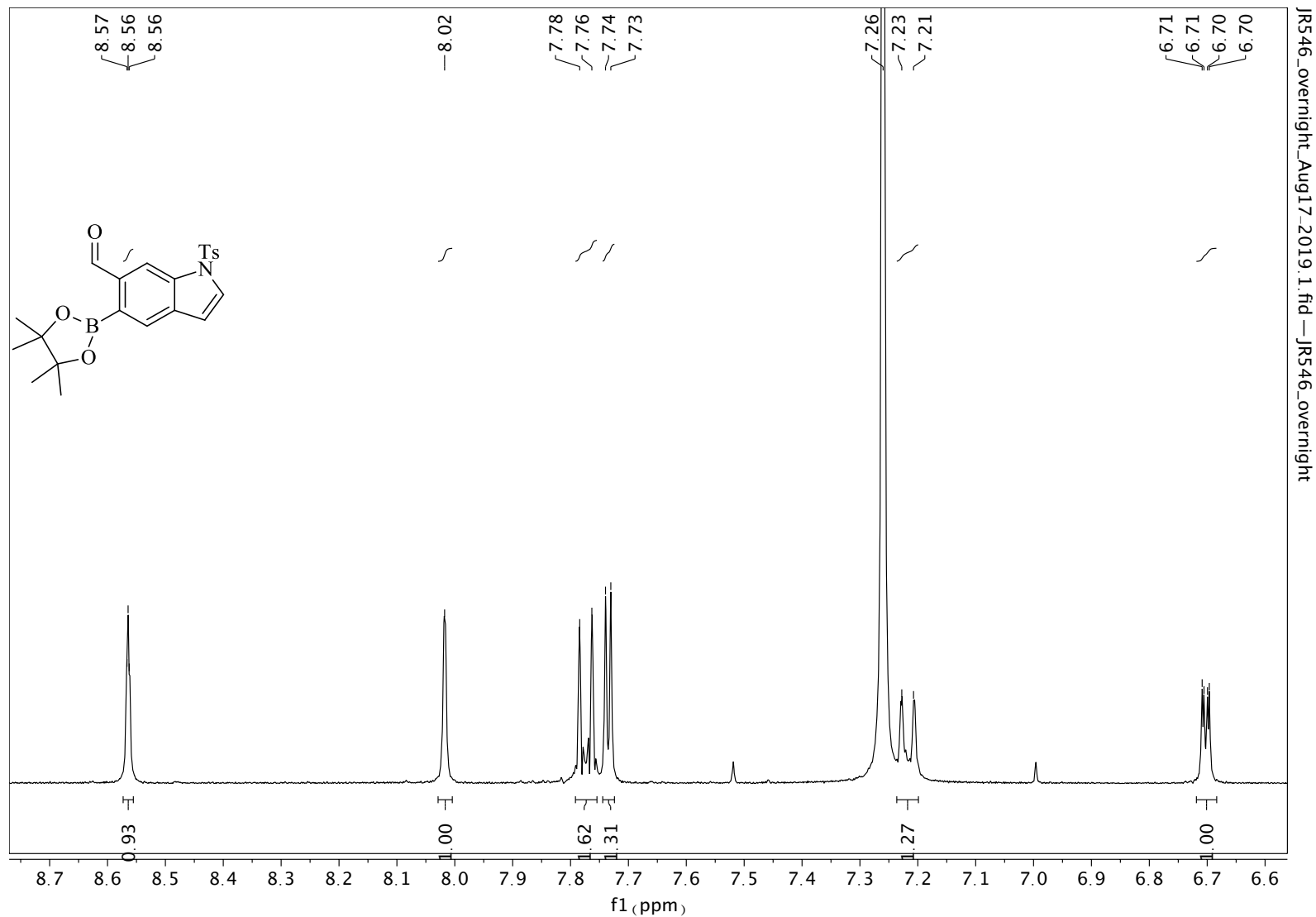
Anexo 42. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 338.



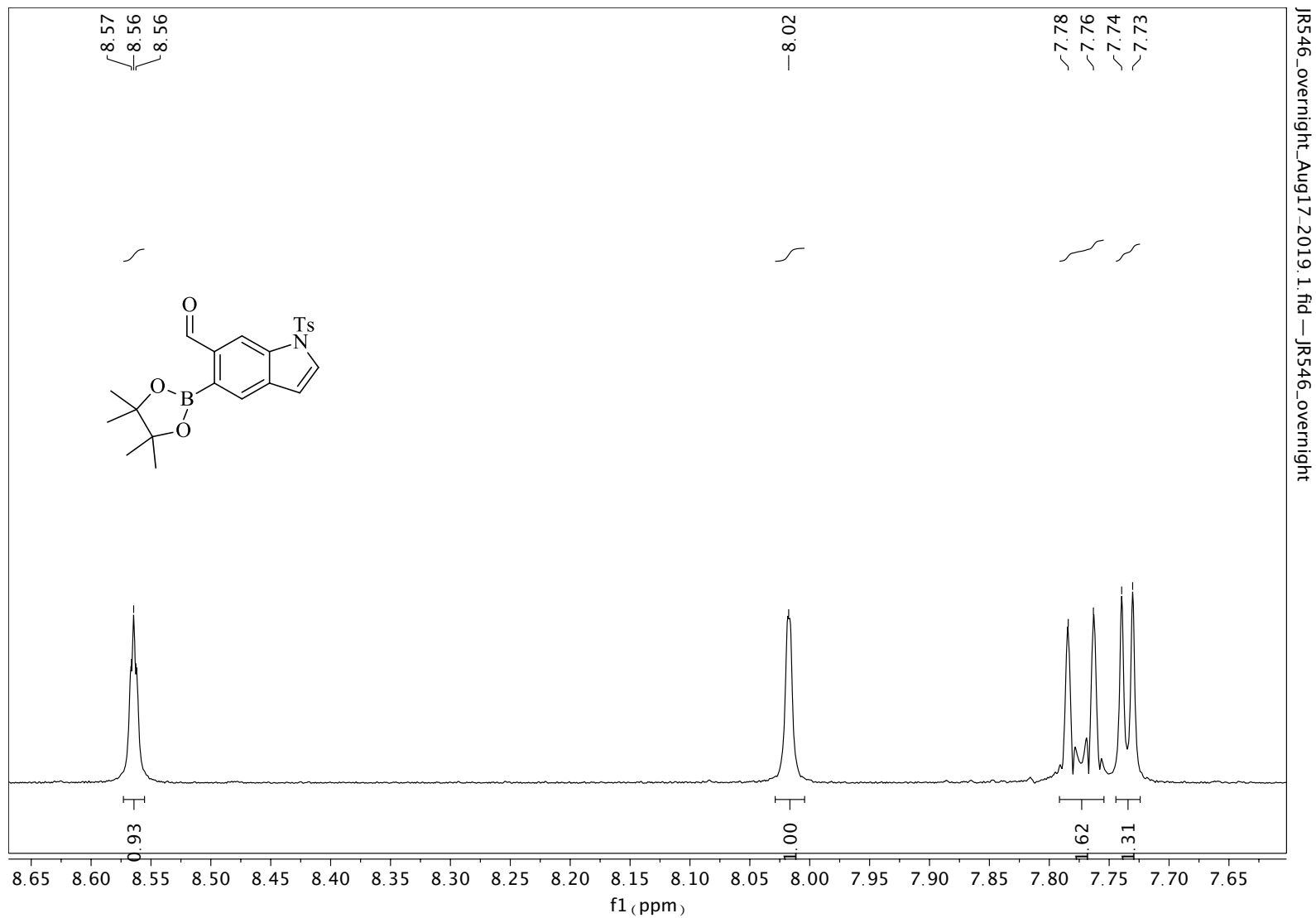
Anexo 43. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 338. (sinais de solvente = graxa de hexano em 29,69 ppm).



Anexo 44. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339. (sinais de solventes = dioxano em 3,70 ppm e graxa em 1,27 ppm).

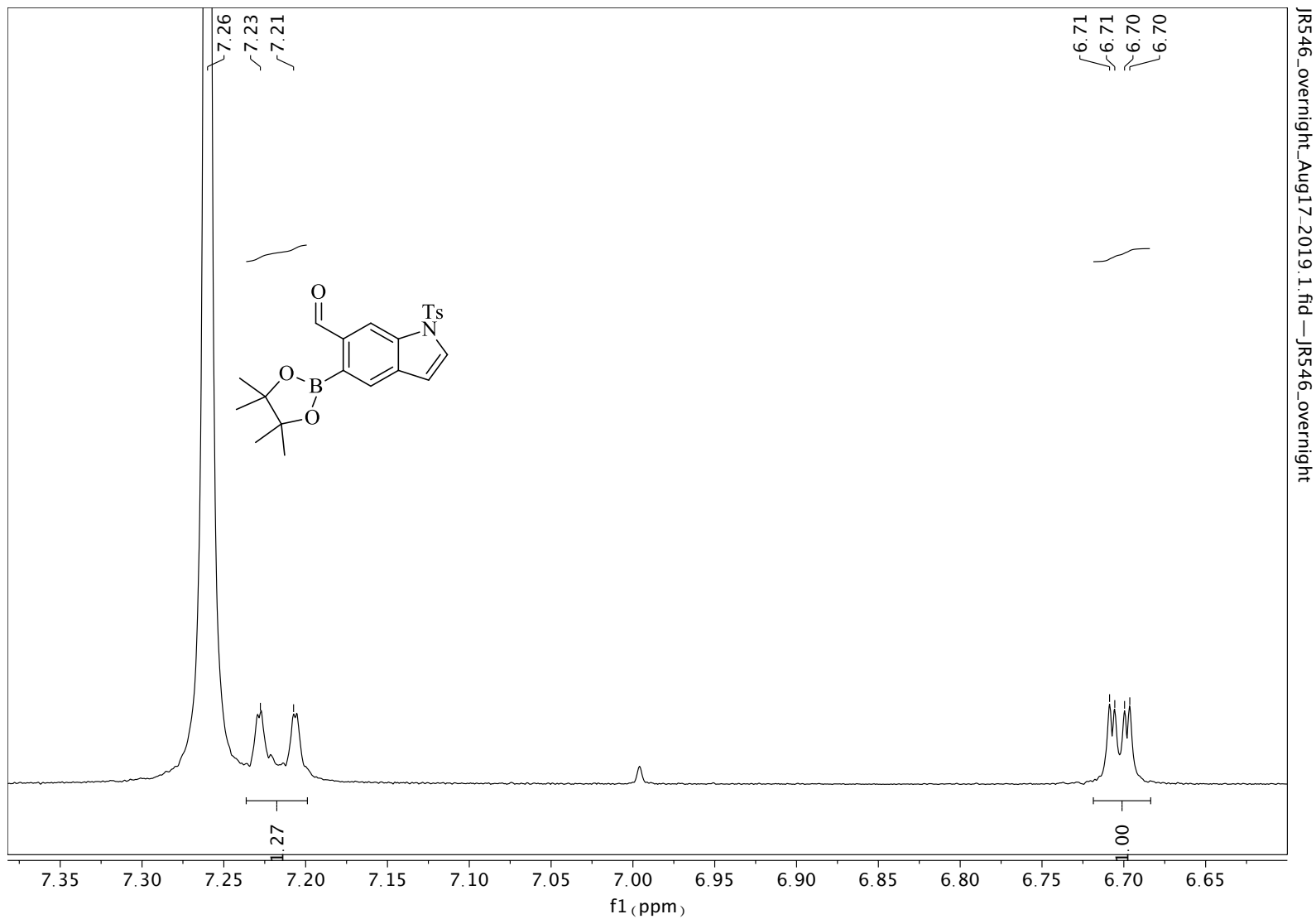


Anexo 45. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339.



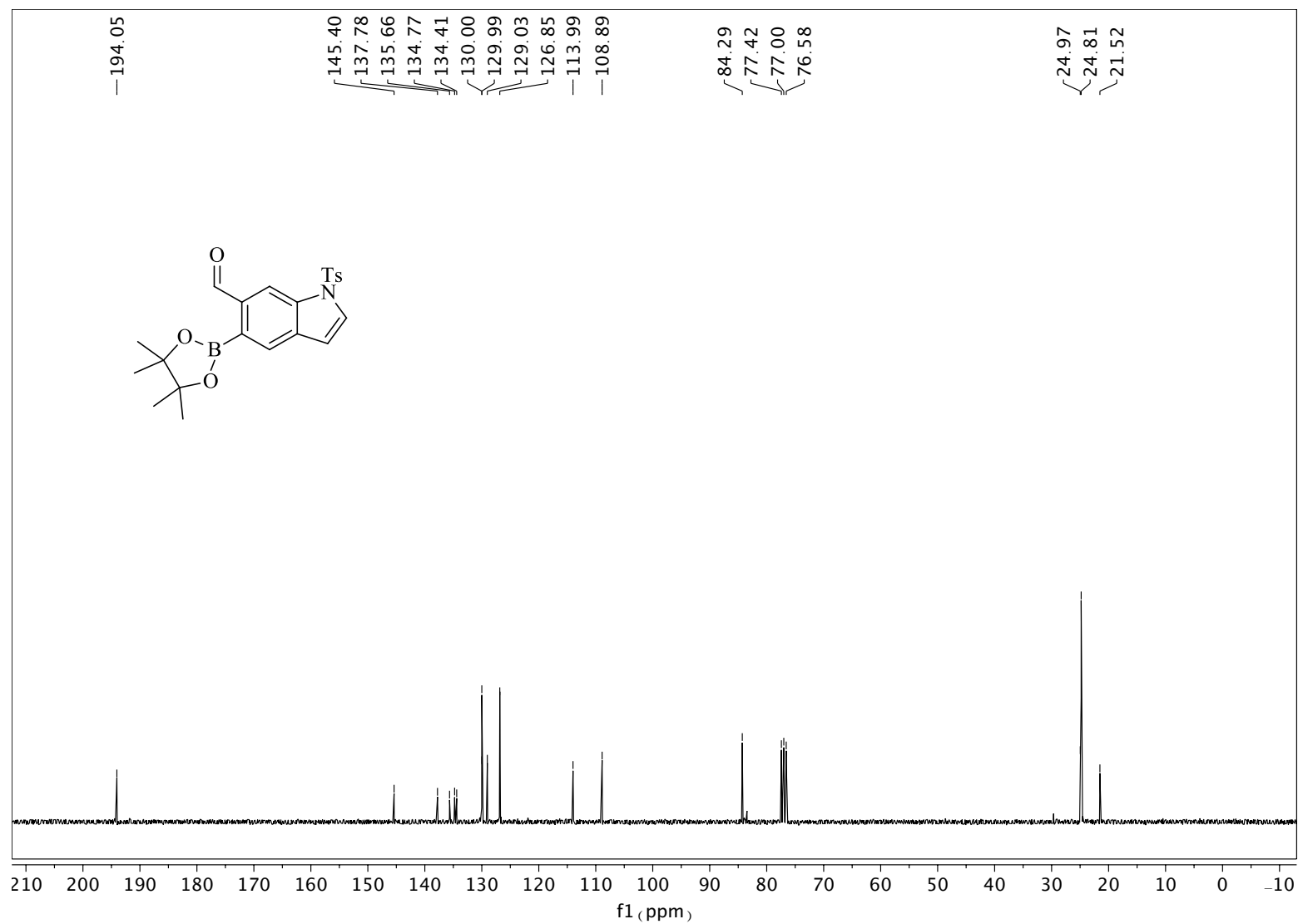
JR546\_overnight\_Aug17-2019\_1.fid - JR546\_overnight

Anexo 46. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339.



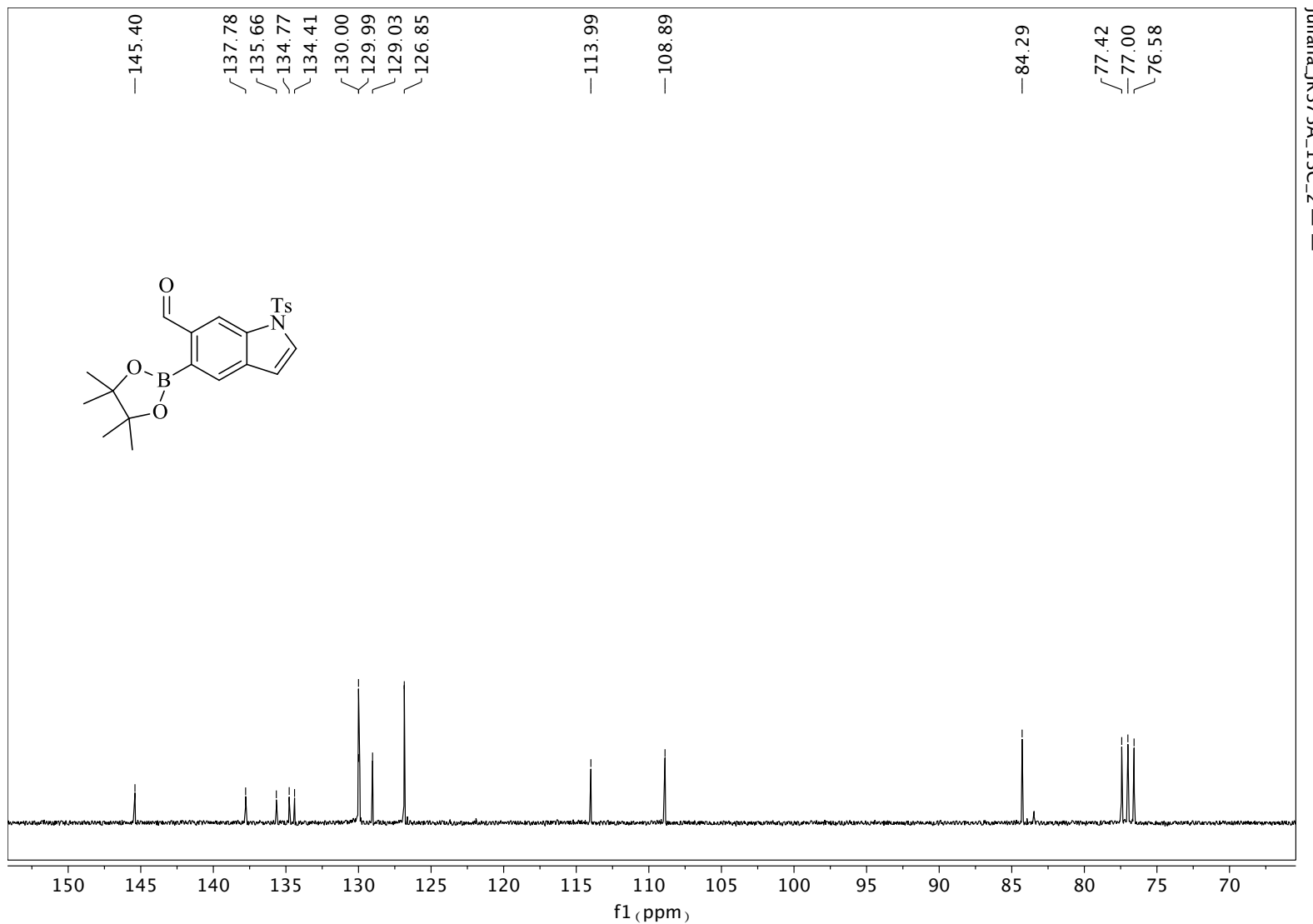
Anexo 47. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339.





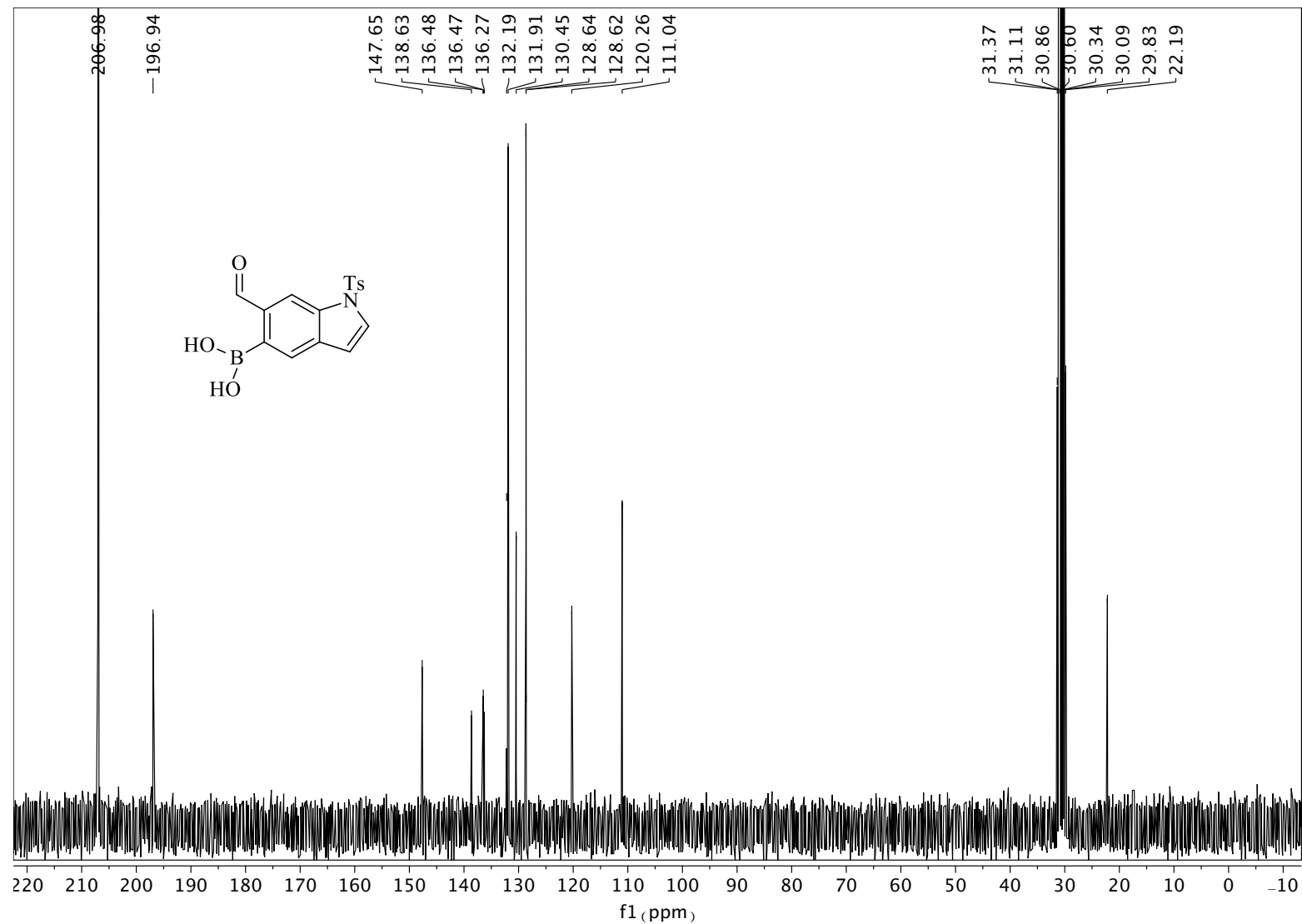
Juliana\_JR375A\_13C\_2 --

Anexo 48. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339.



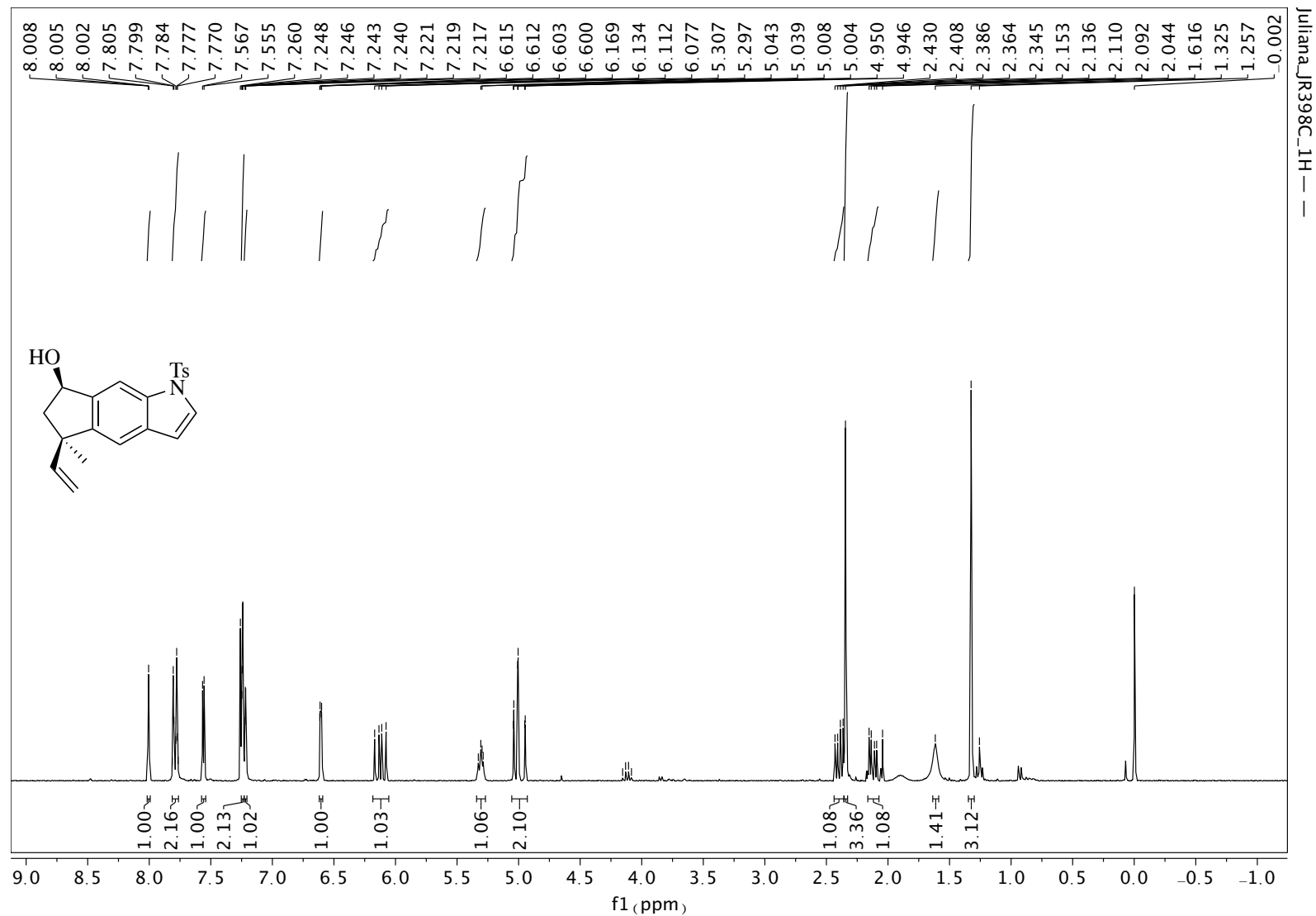
Juliana\_IR375A\_13C\_2 --

Anexo 49. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 339.

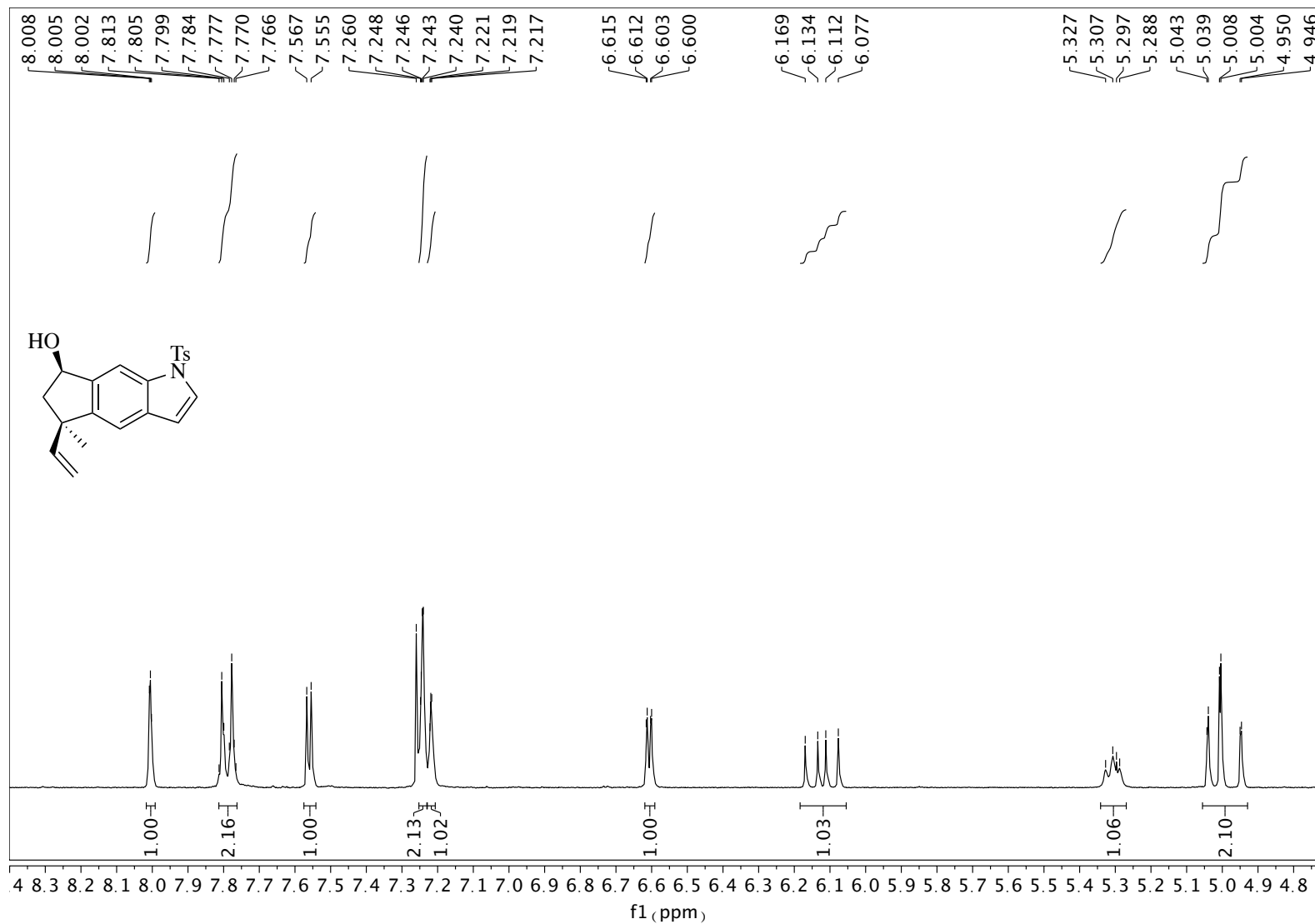


Juliana\_JR378\_13C\_acetona — —

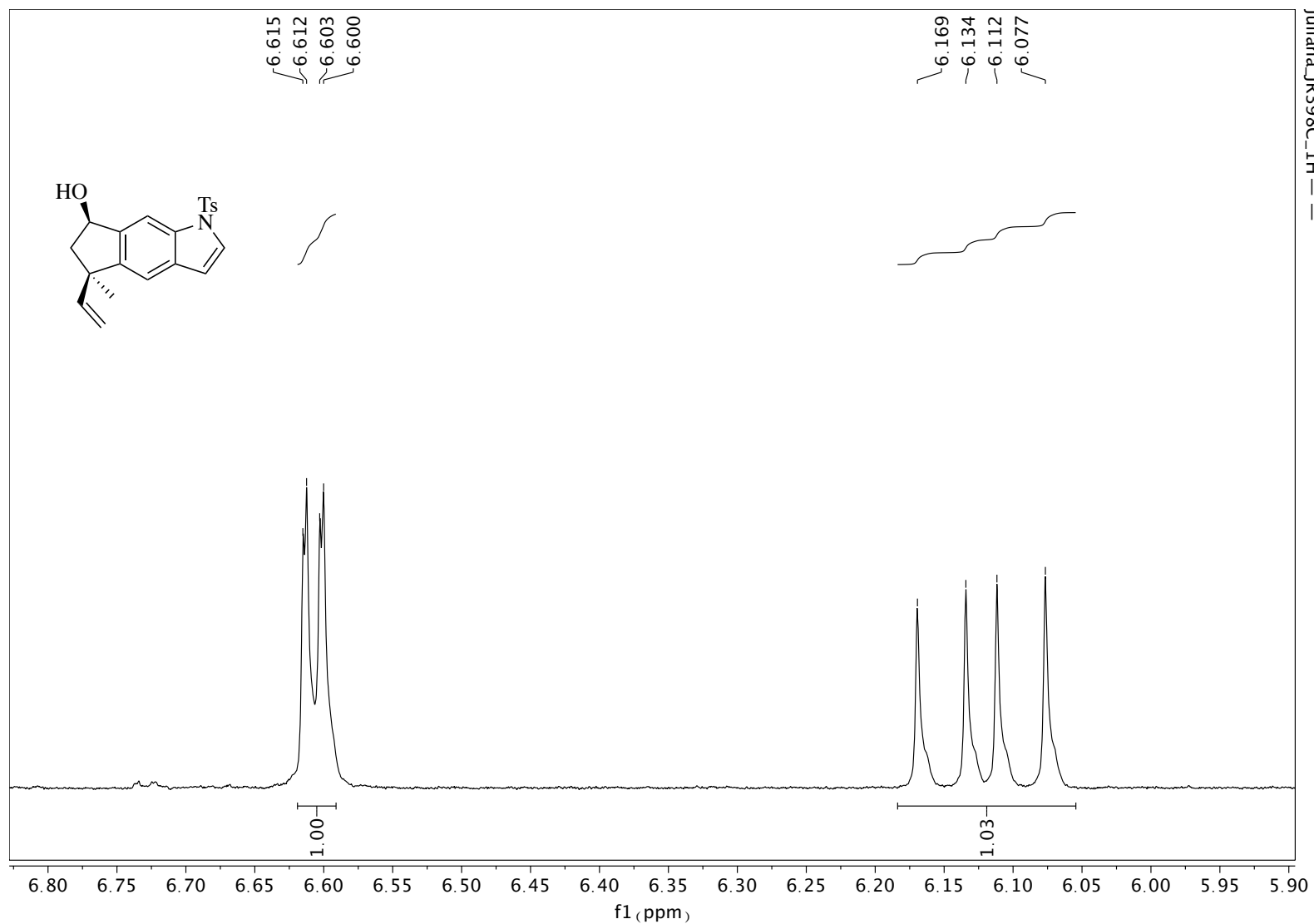
Anexo 50. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-(CD}_3)_2\text{CO}$ ) de 328.



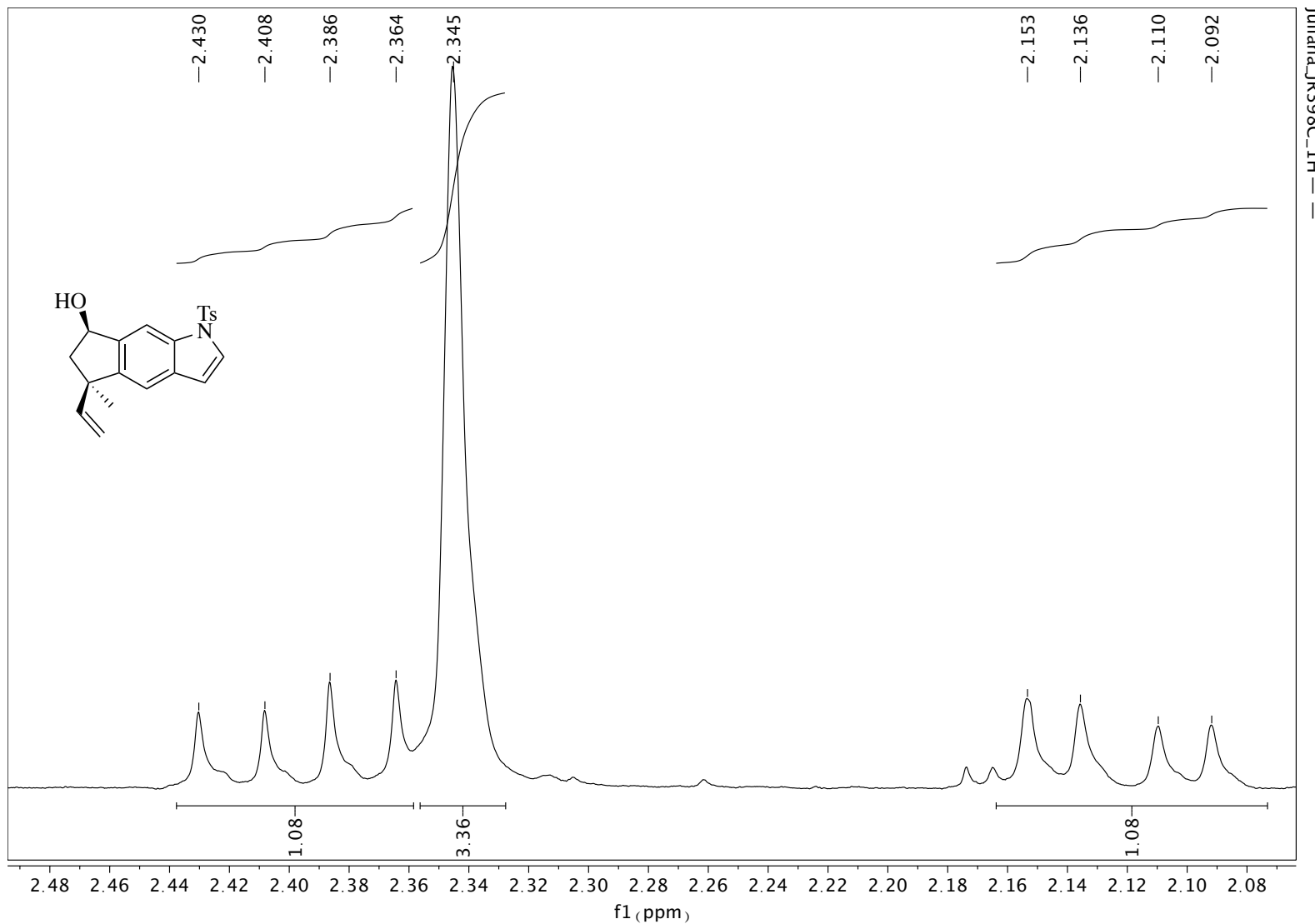
Anexo 51. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-327. (sinais de solvente = AcOEt em 4,12; 2,5 e 1,26 ppm).



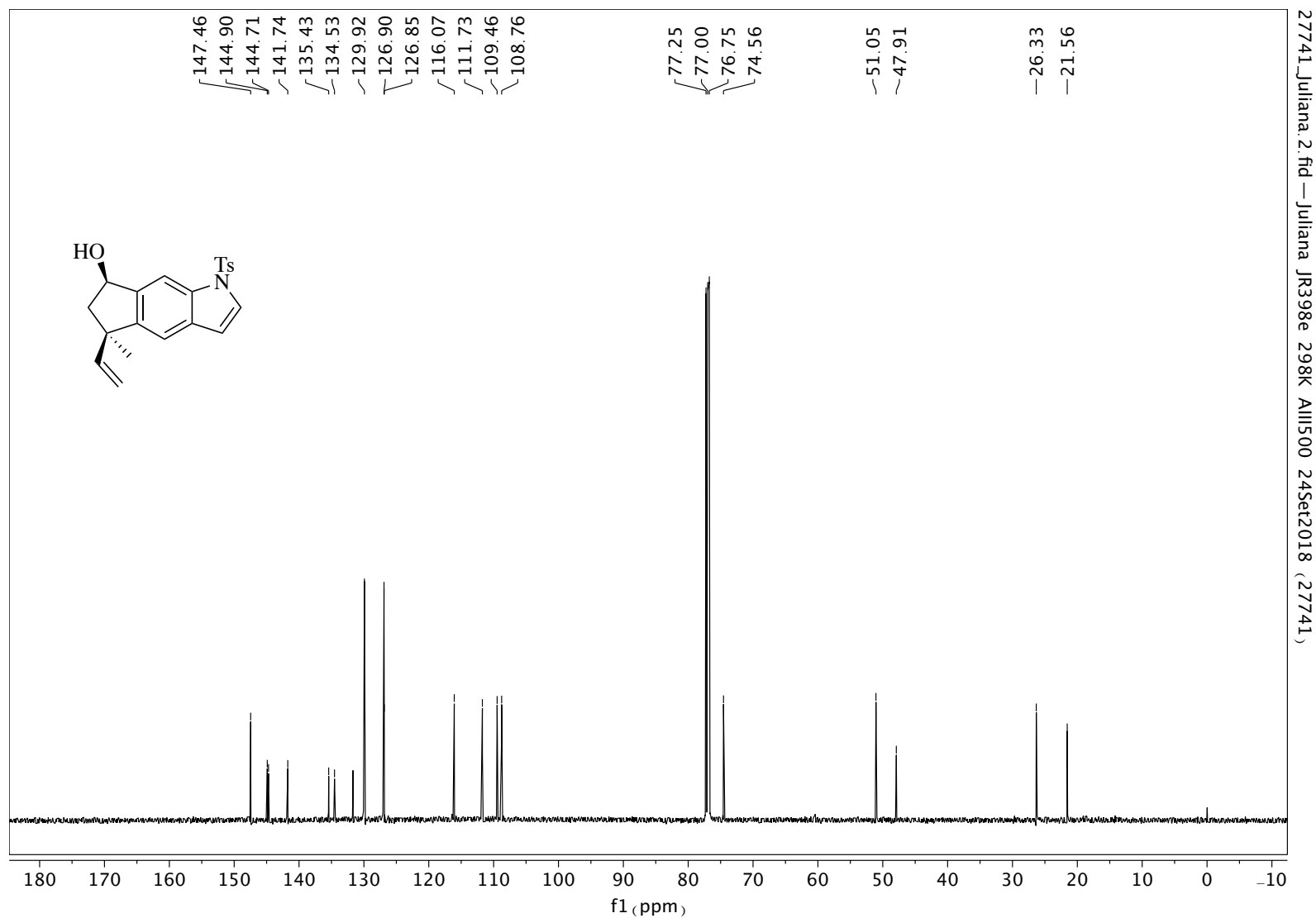
Anexo 52. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-327.



Anexo 53. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-327.

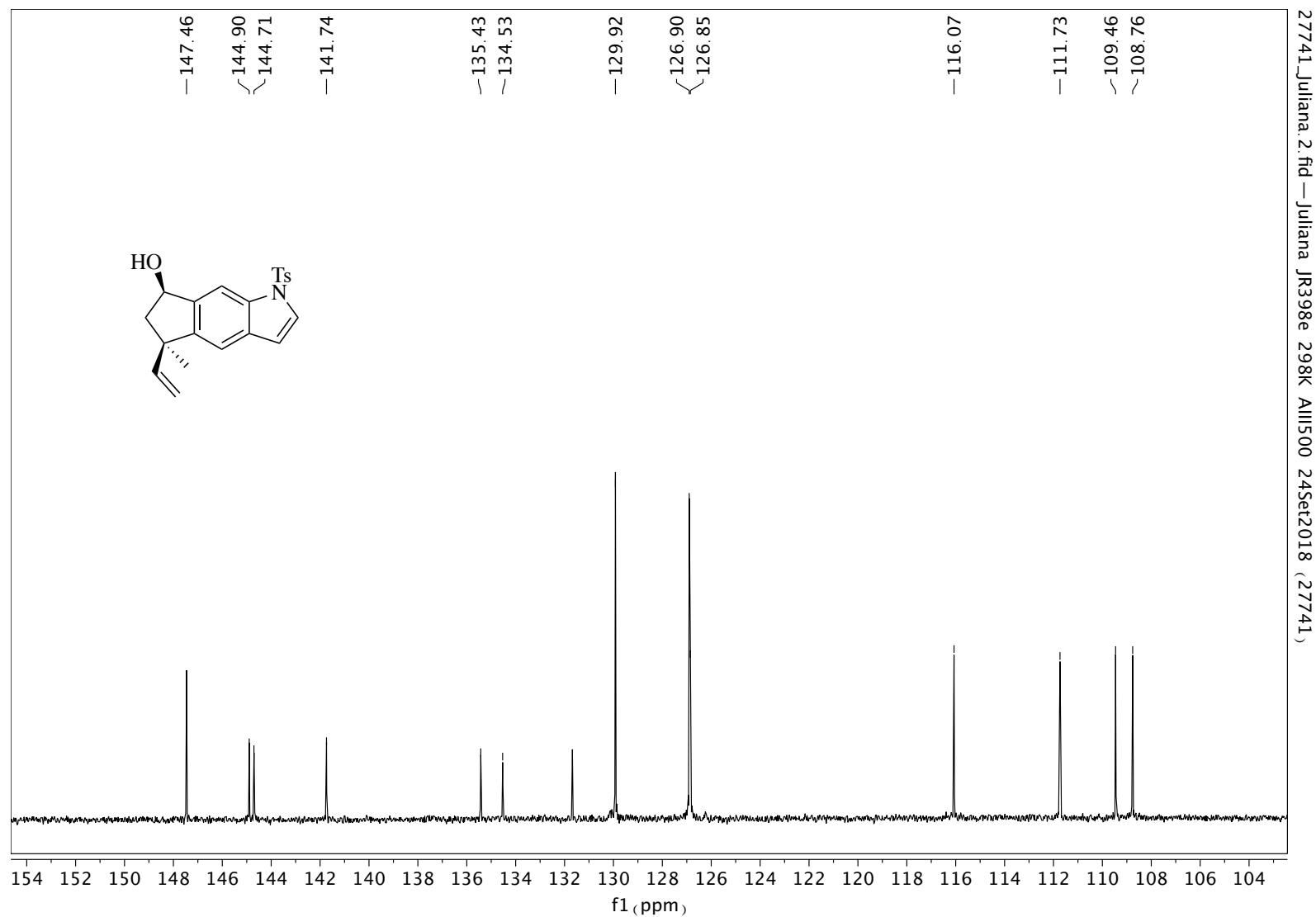


Anexo 54. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-327.

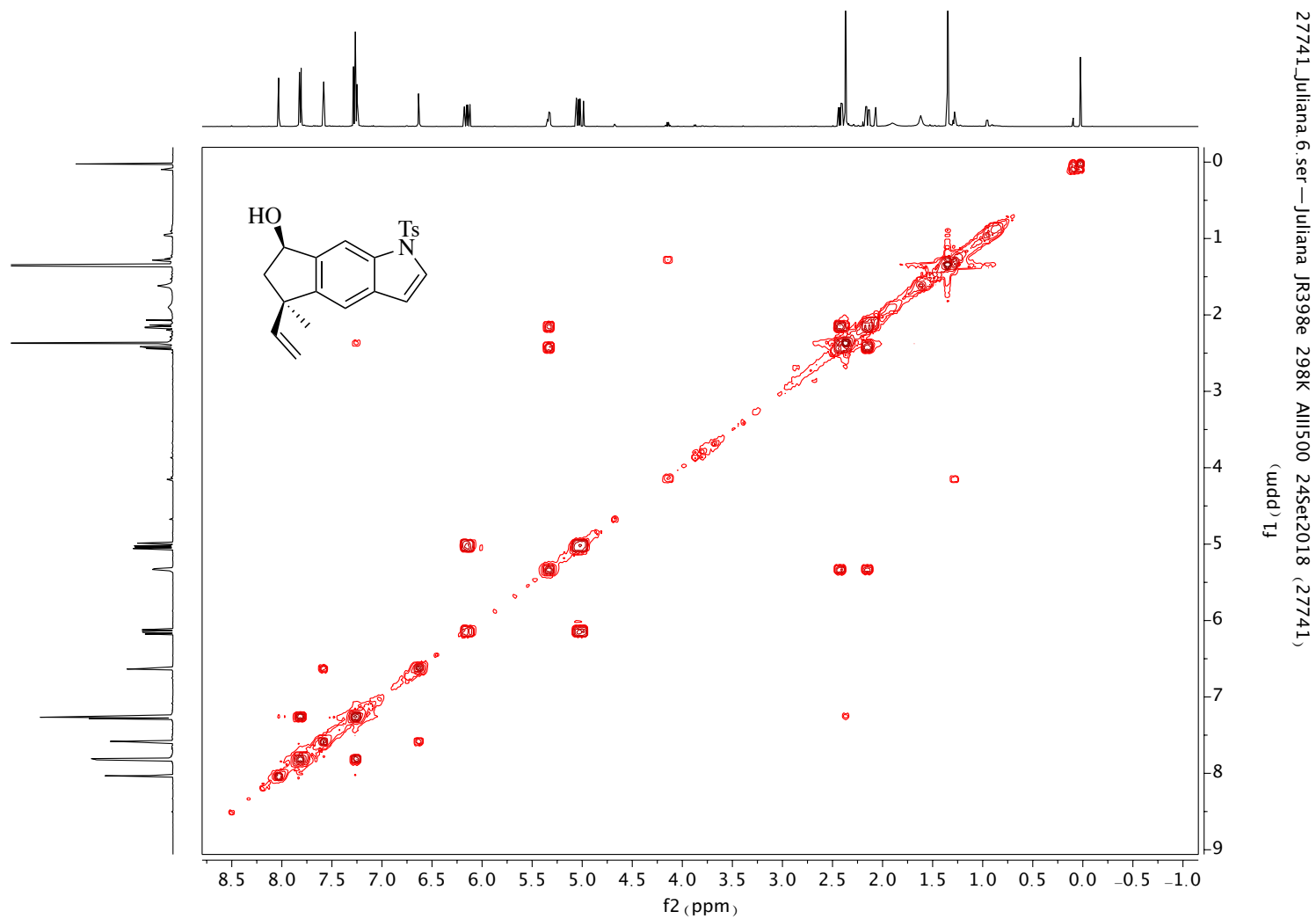


Anexo 55. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-327.

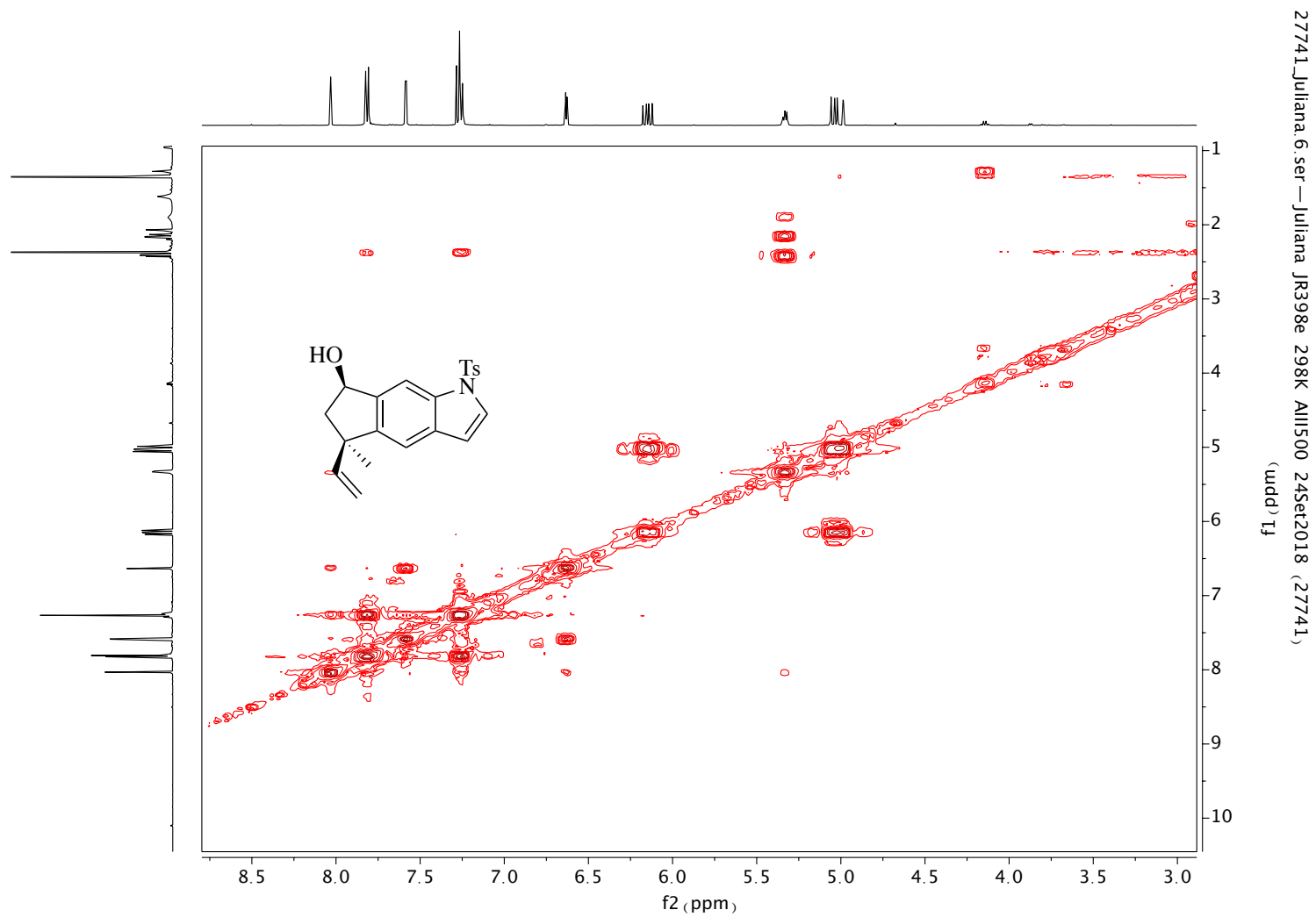




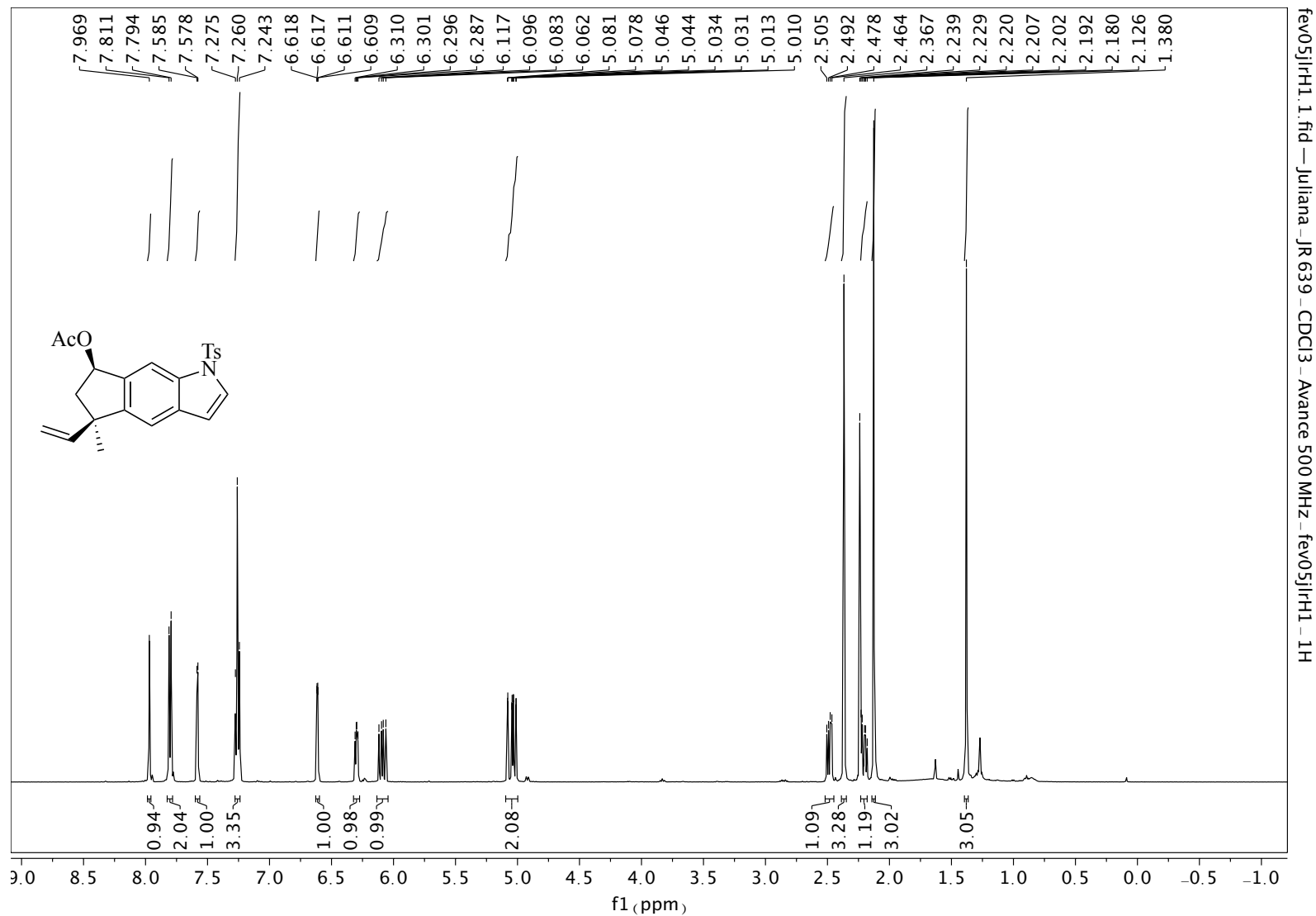
Anexo 56. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-327.



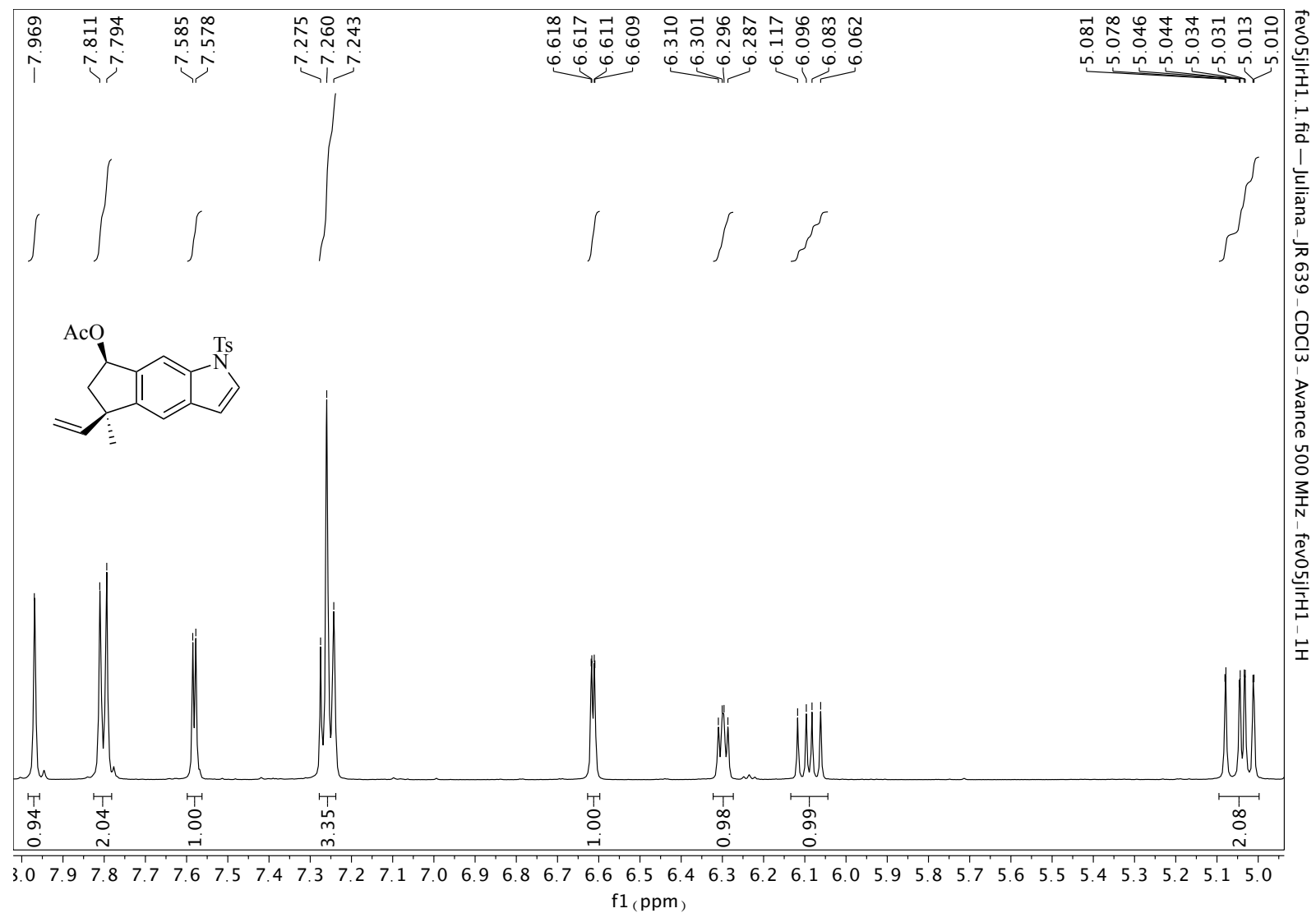
Anexo 57. Experimento de COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-327.



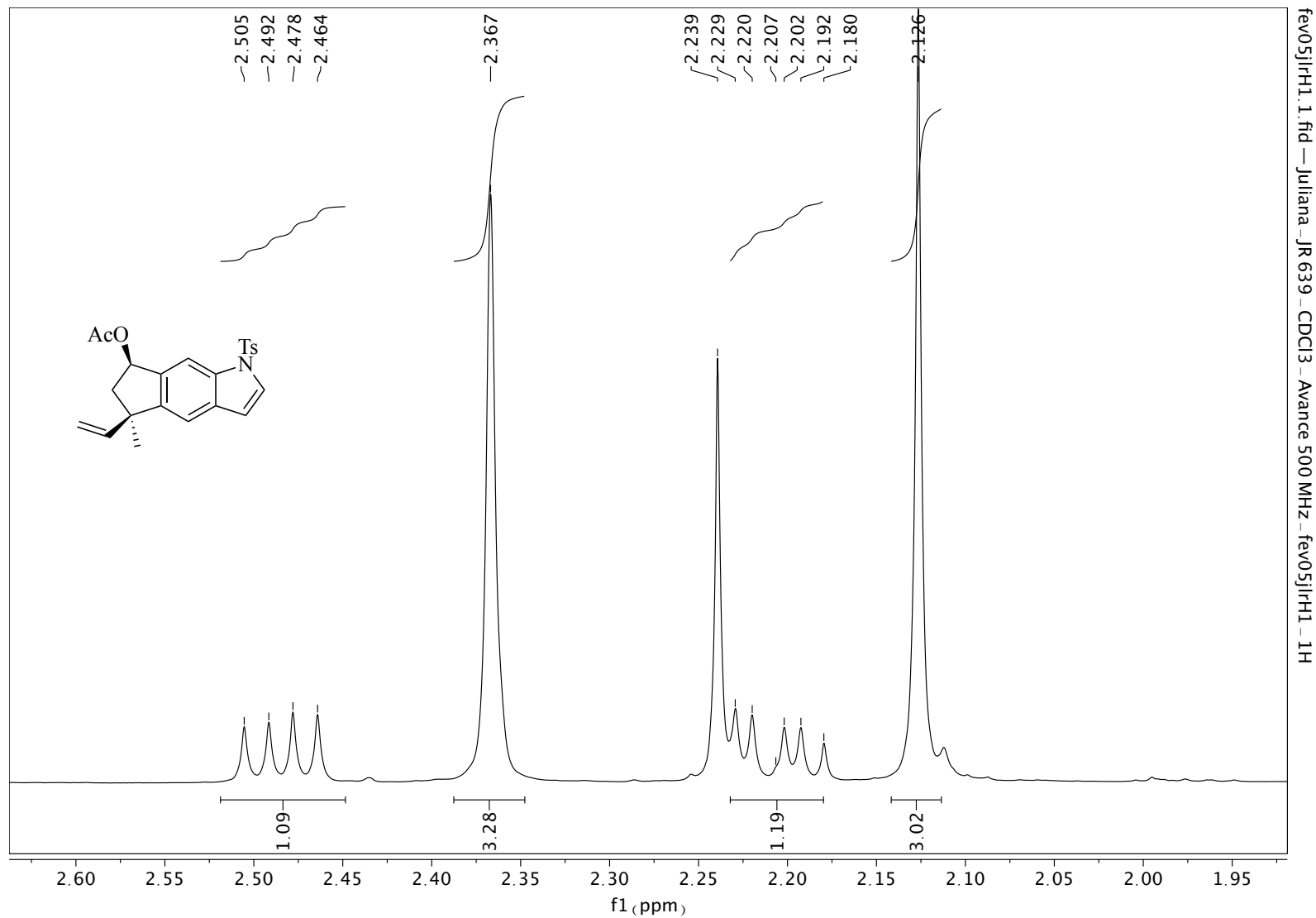
Anexo 58. Experimento de COSY (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-327.



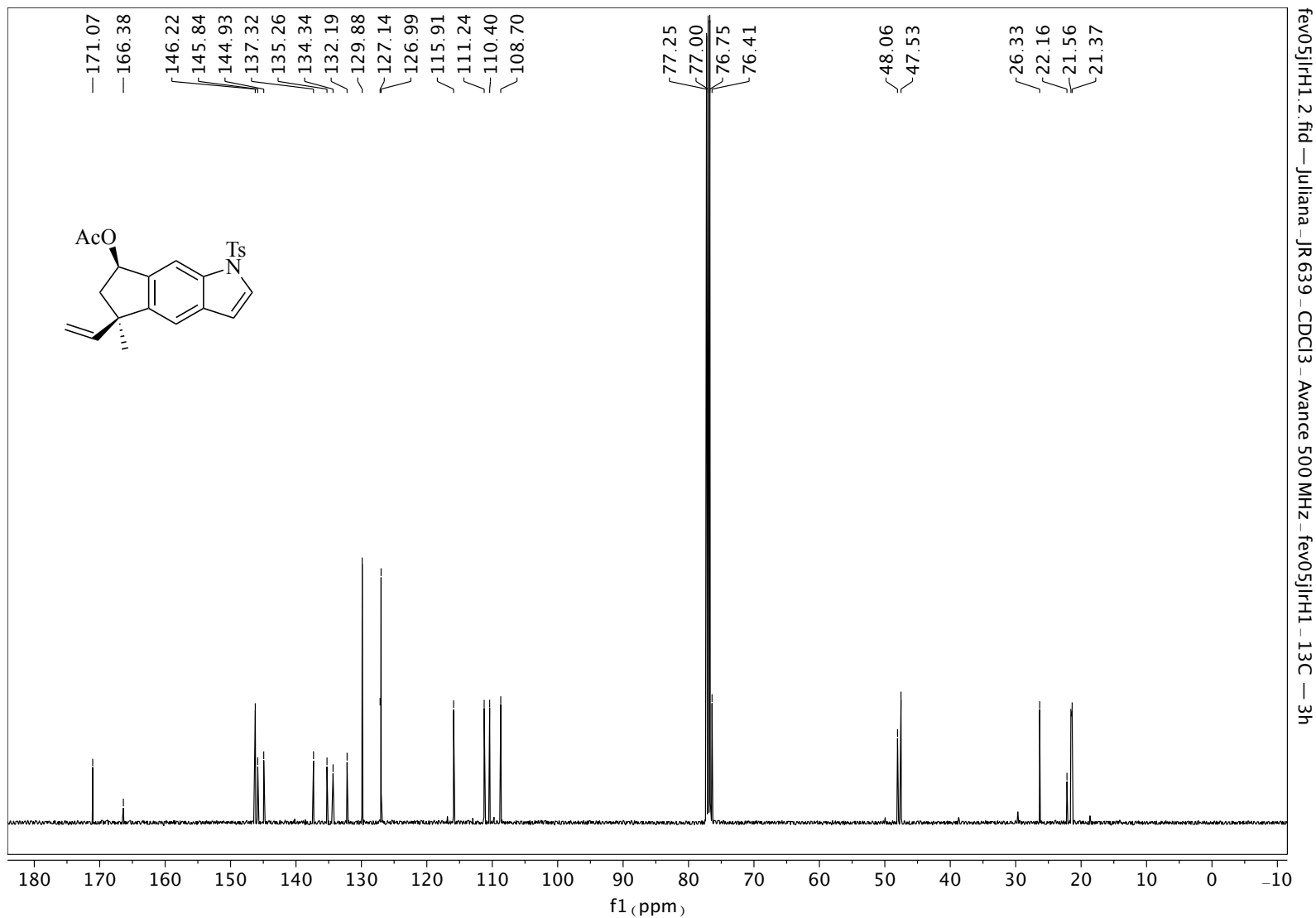
Anexo 59. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de ( $\pm$ )-346.



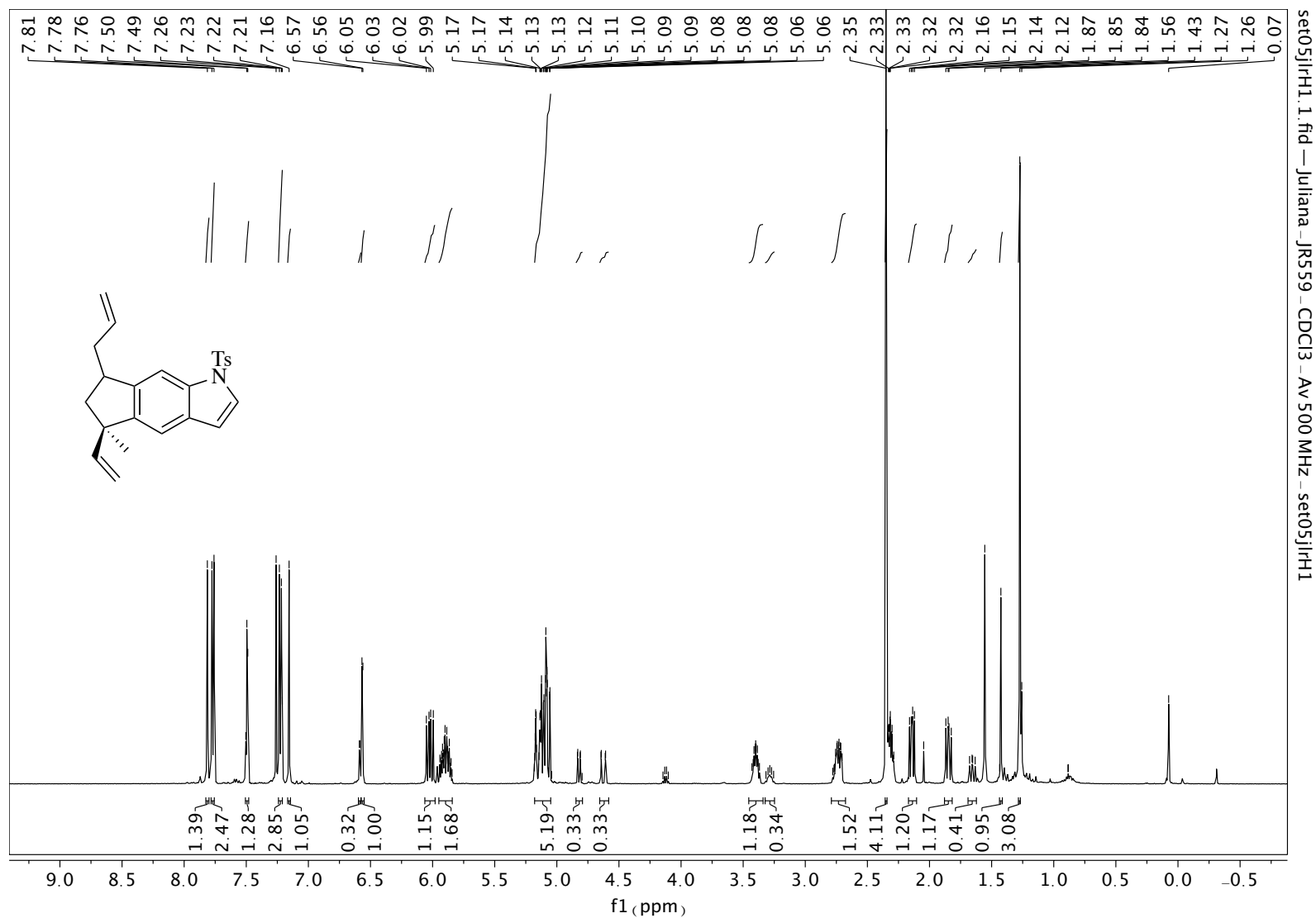
Anexo 60. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (±)-346.



Anexo 61. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-346.

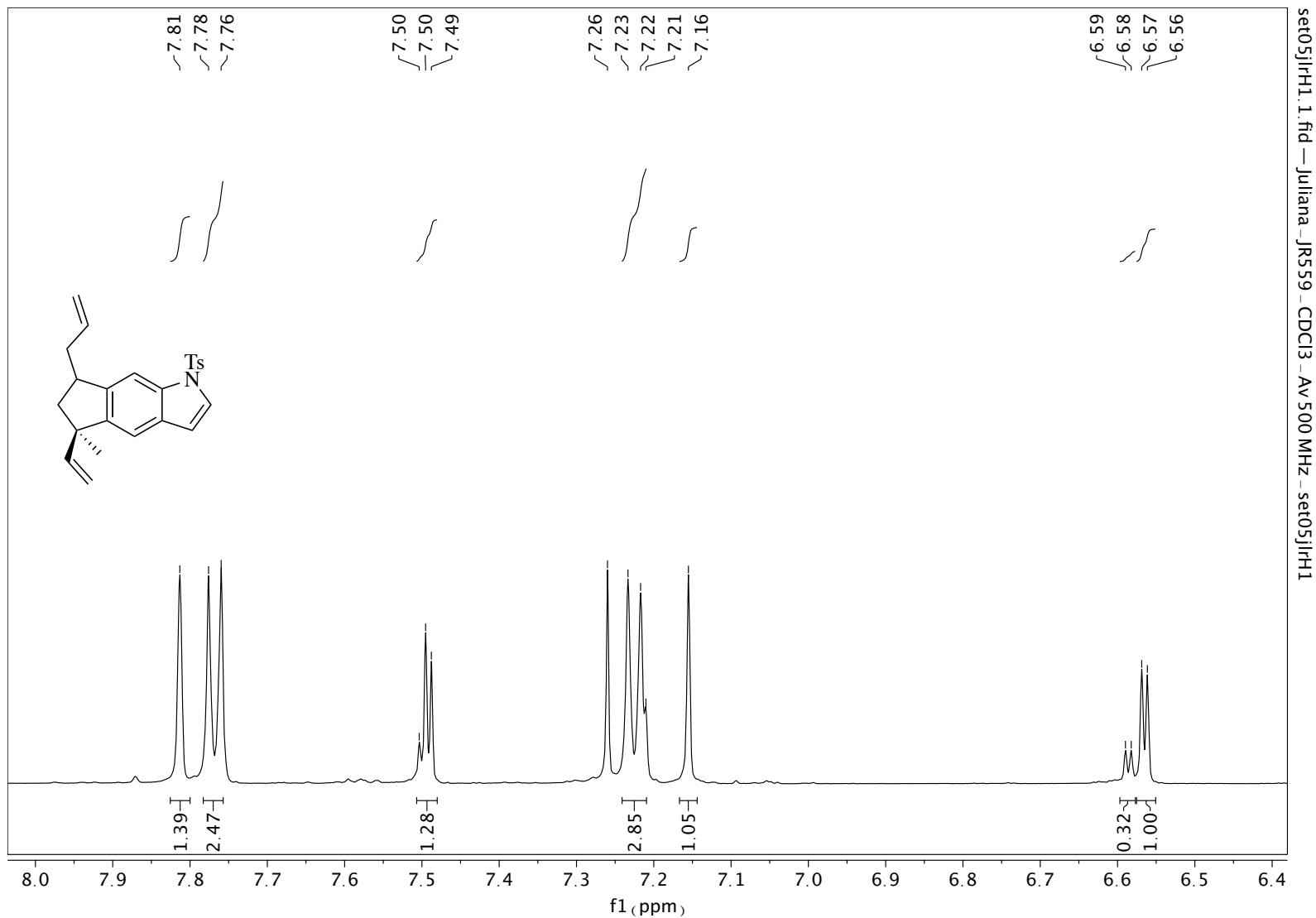


Anexo 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (±)-346. (sinais de solventes = 171,07 e 21.37 referente a dimetilacetamida).

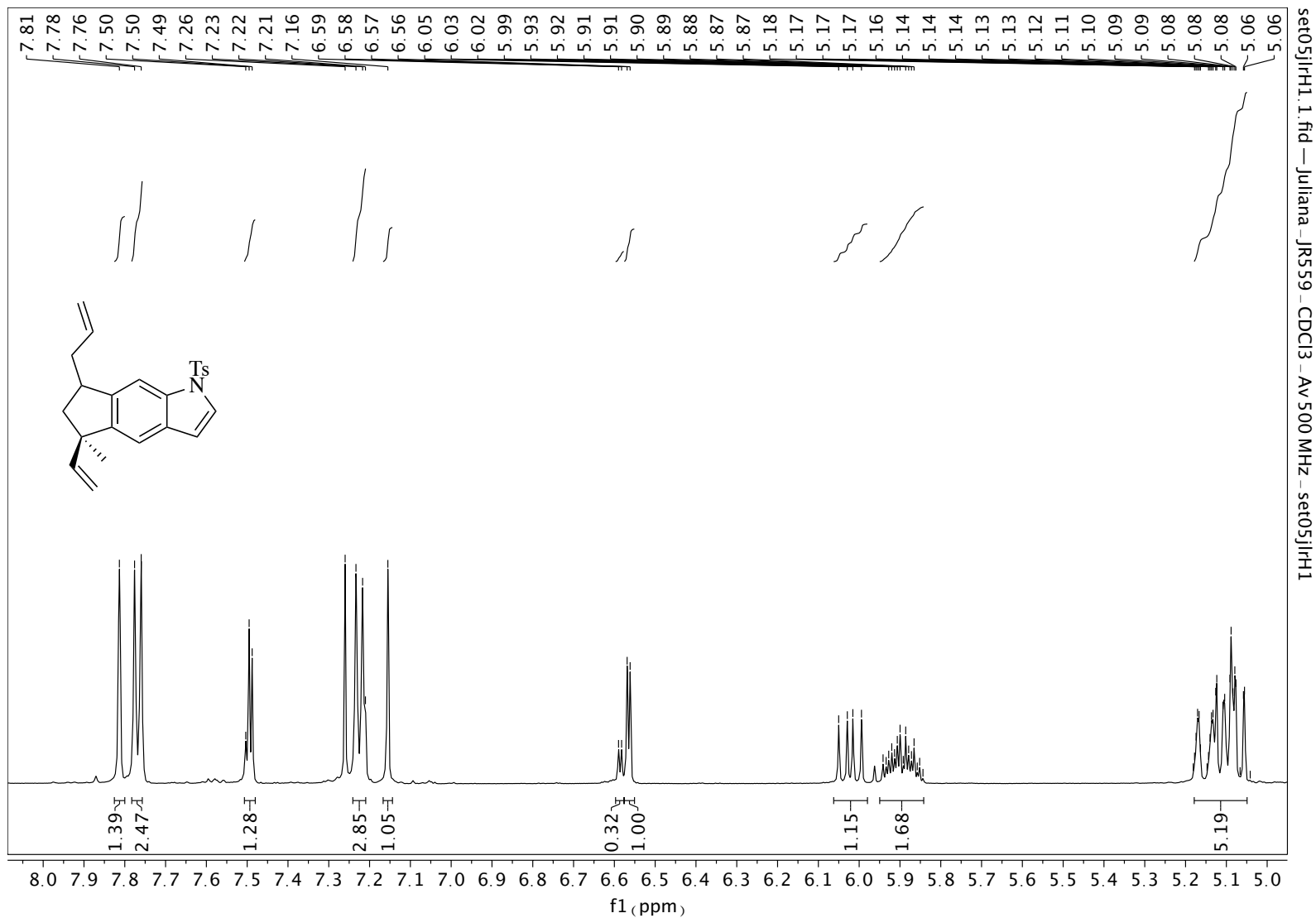


Anexo 63. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 368. (sinais de solvente = AcOEt em 4,12; 2,5 e 1,26 ppm).

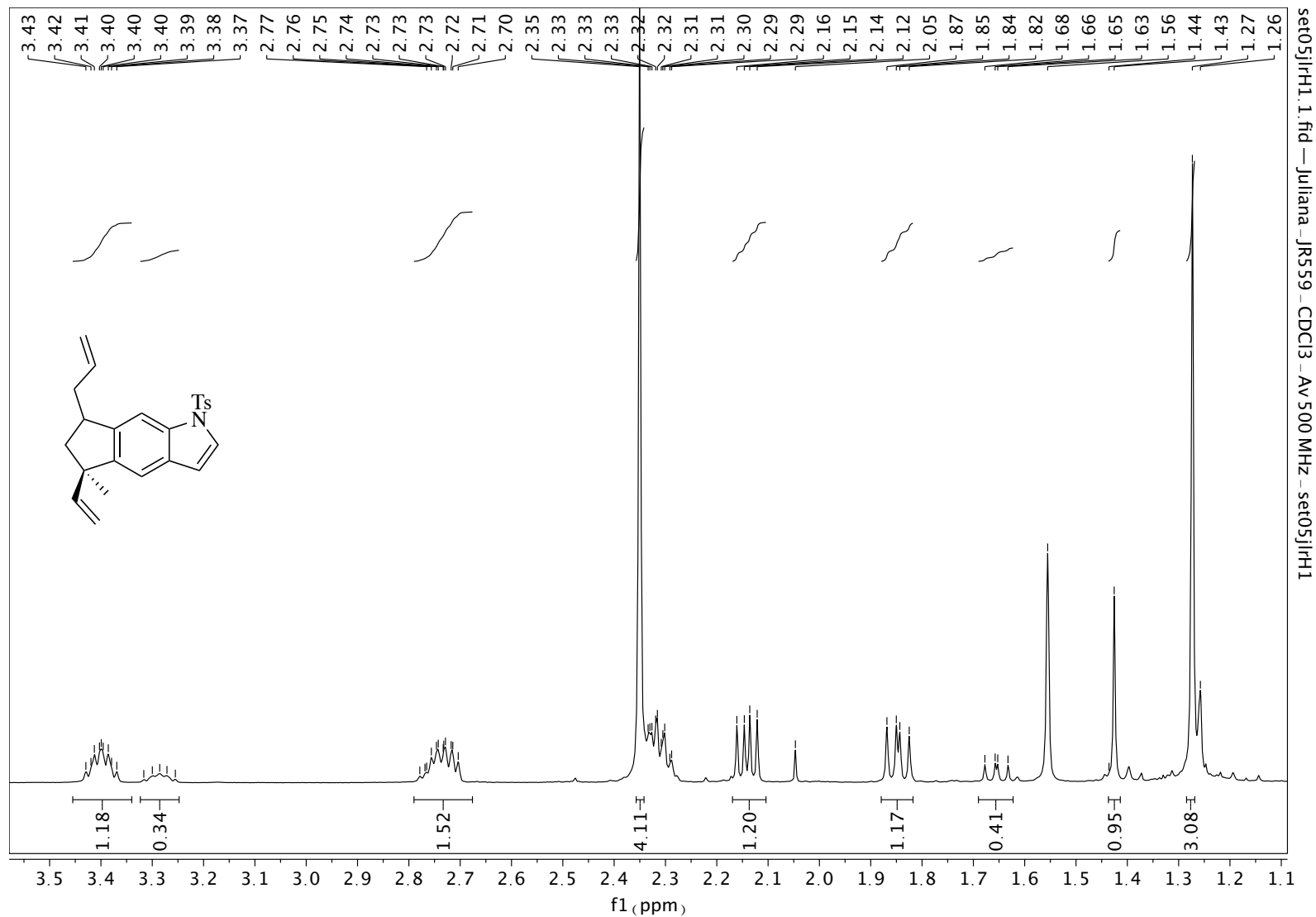




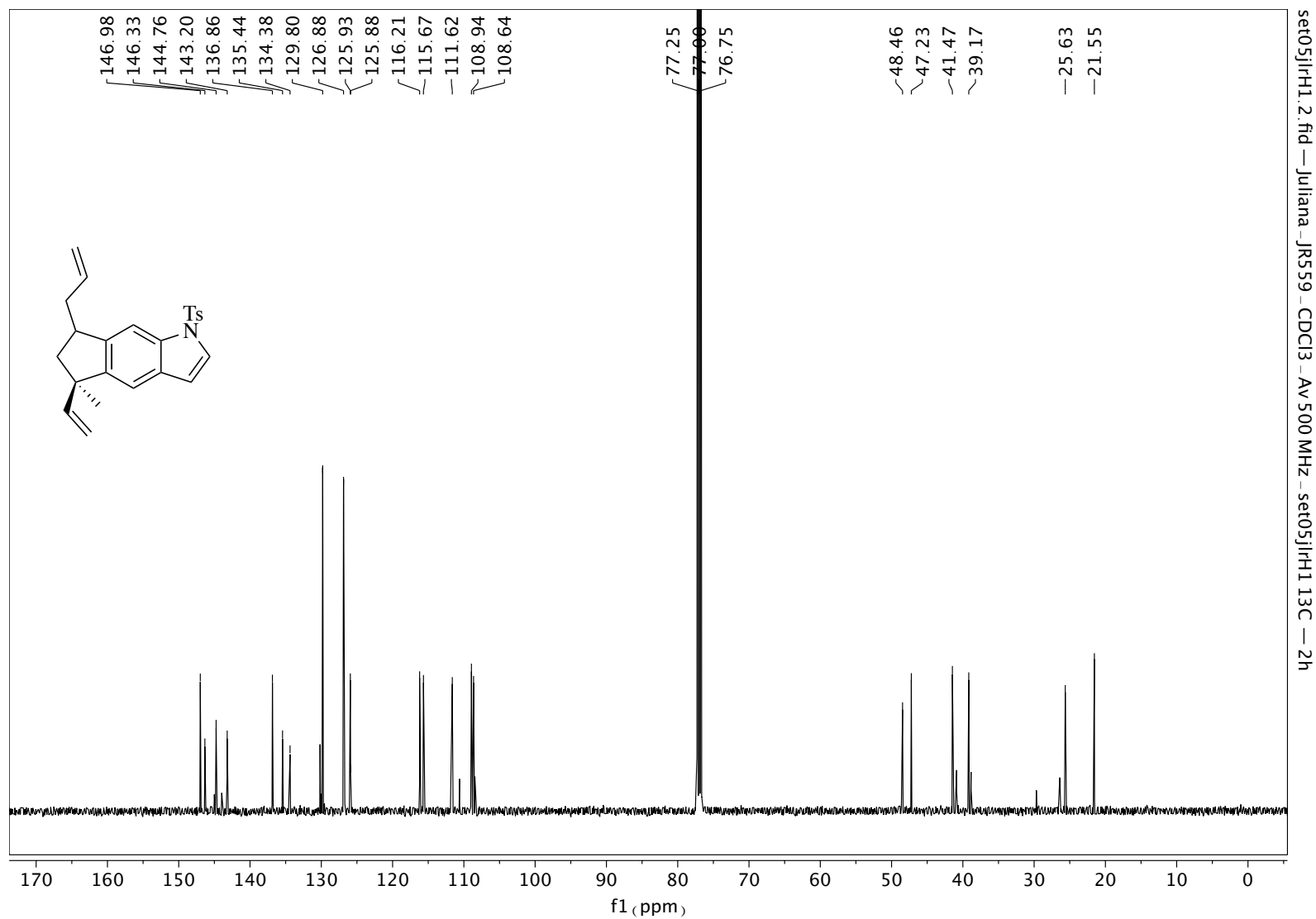
Anexo 64. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 368. (sinais de solvente = AcOEt em 4,12; 2,5 e 1,26 ppm).



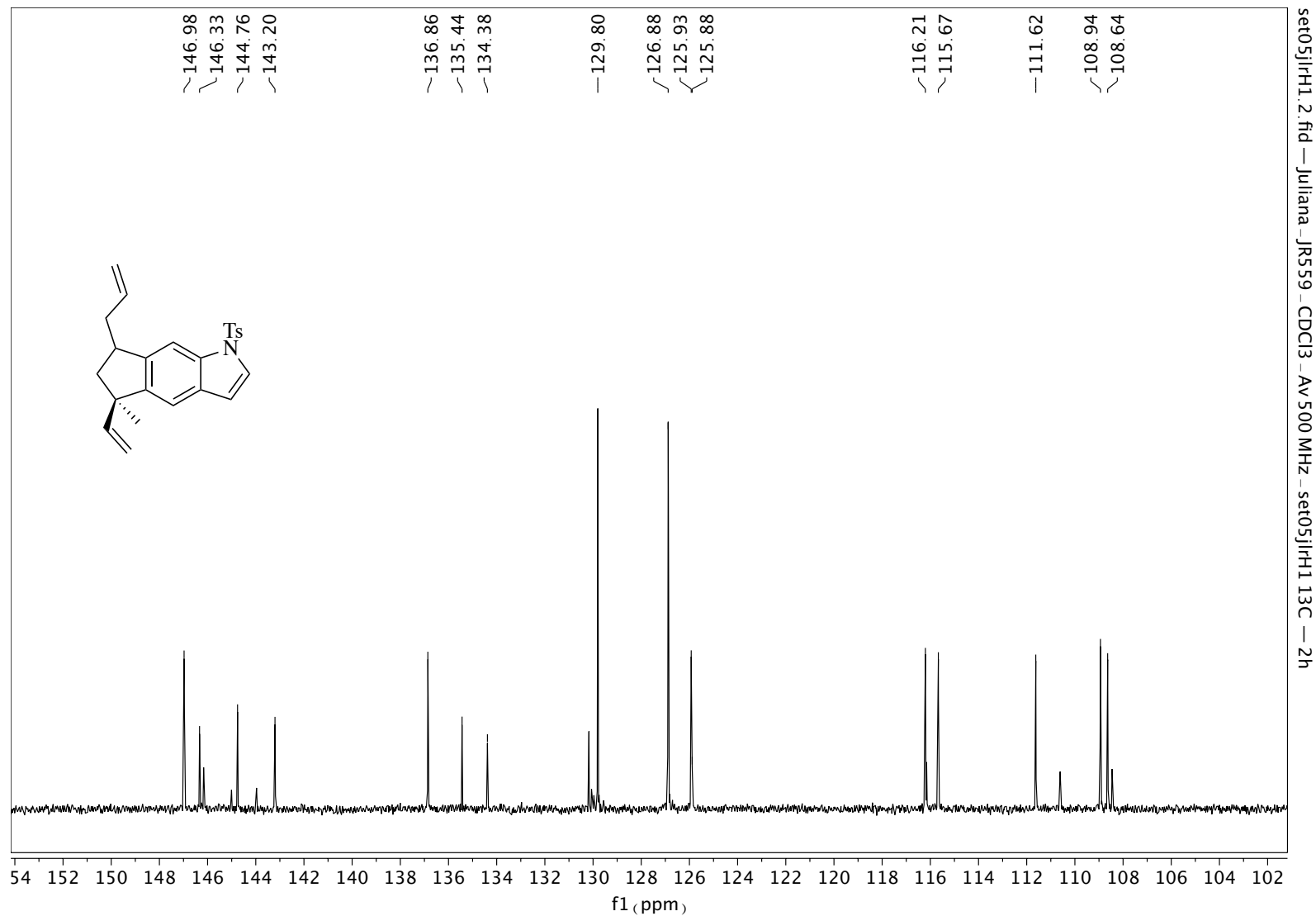
Anexo 65. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 368. (sinais de solvente = AcOEt em 4,12; 2,5 e 1,26 ppm).



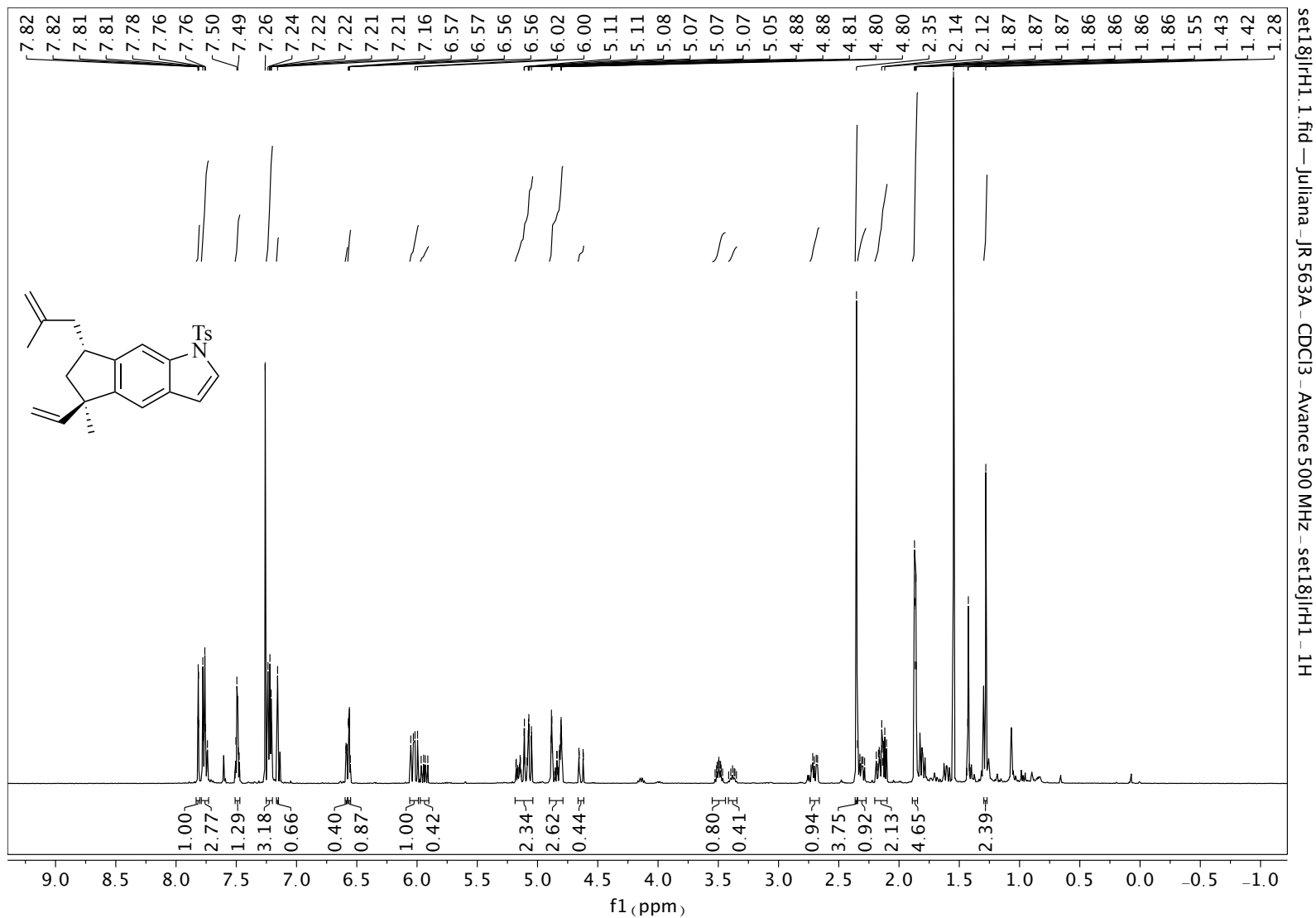
Anexo 66. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 368. (sinais de solvente = AcOEt em 4,12; 2,5 e 1,26 ppm).



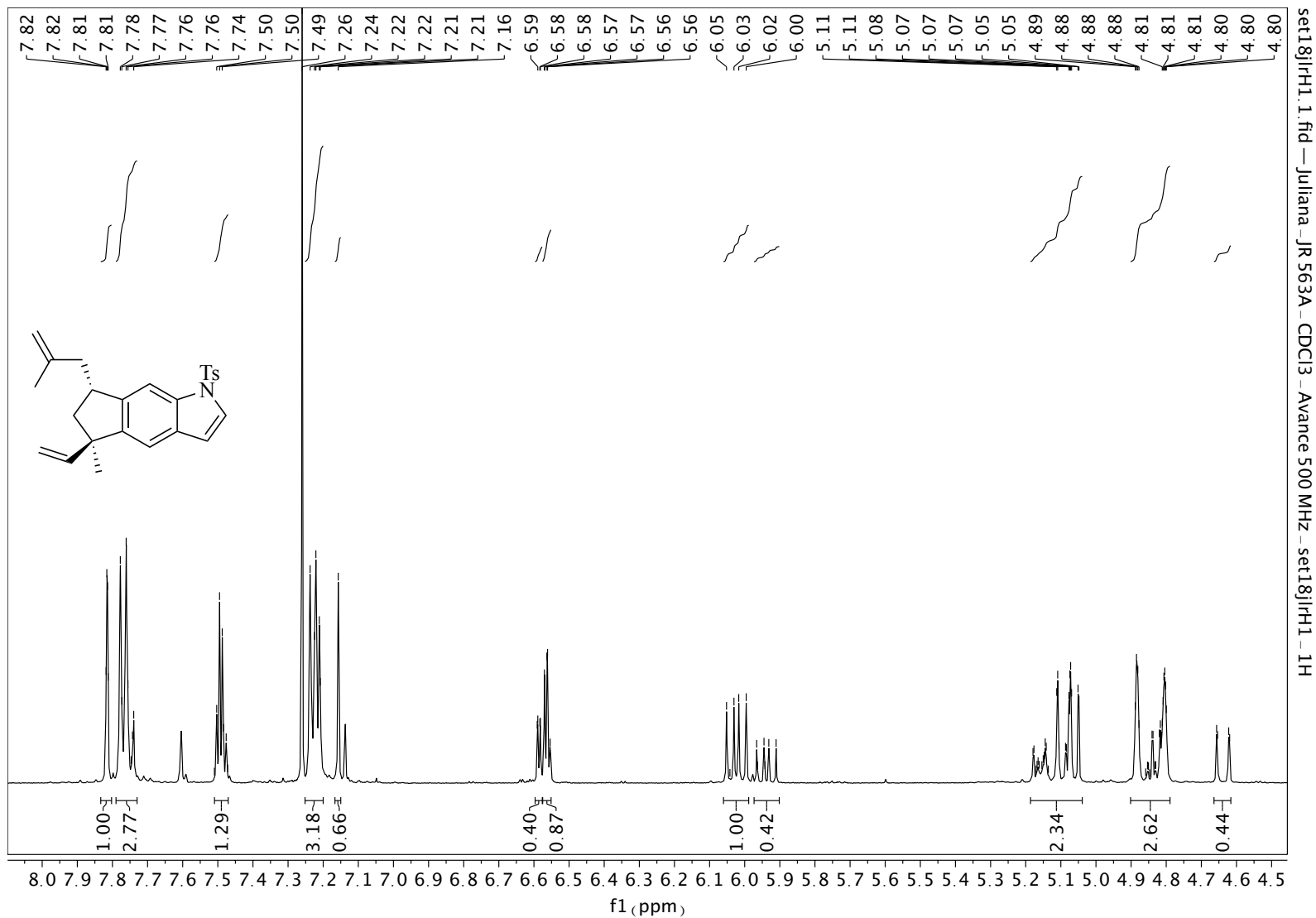
Anexo 67. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 368..



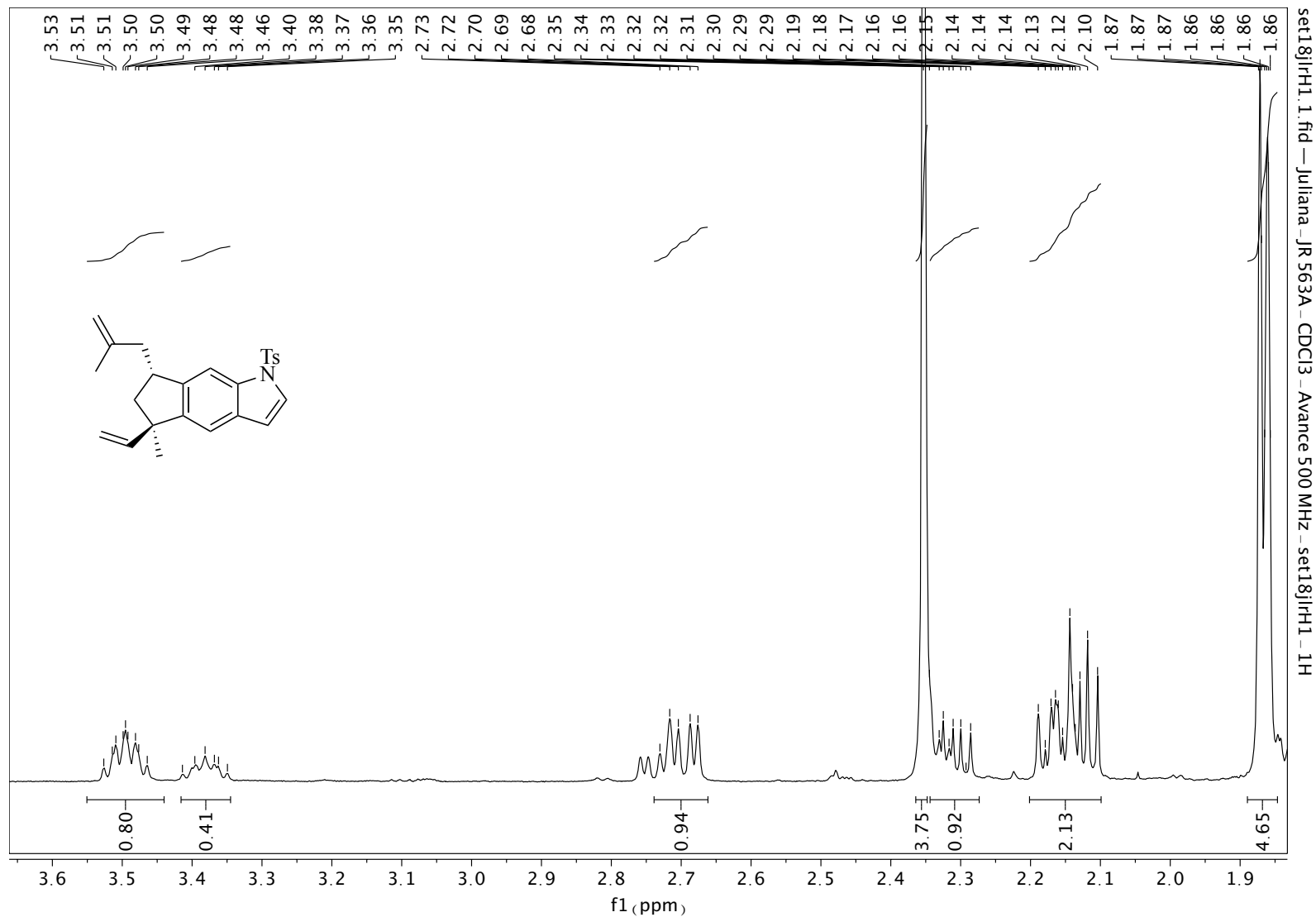
Anexo 68. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 368.



Anexo 69. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 370a e 370b.

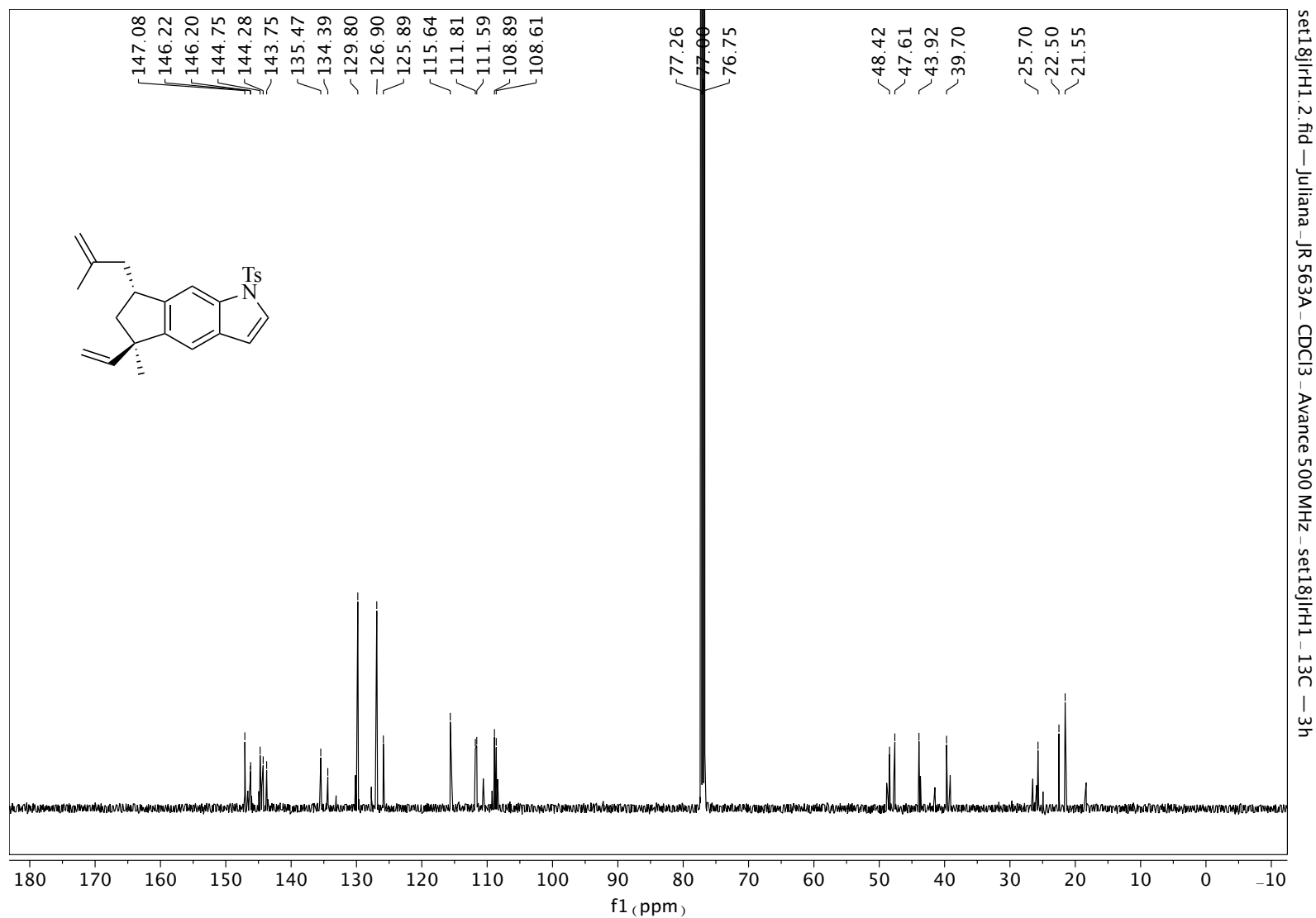


Anexo 70. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 370a e 370b.

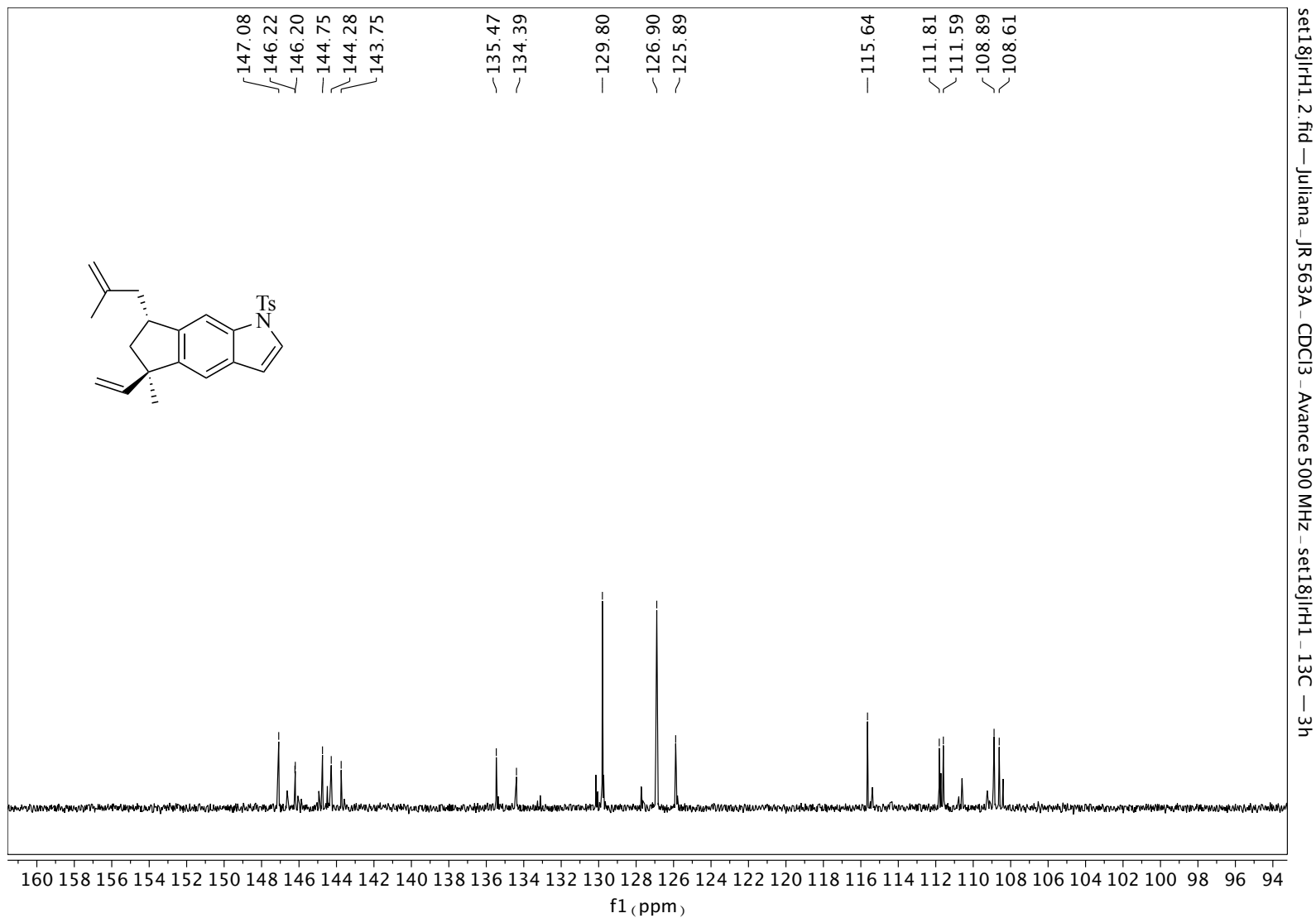


Anexo 71. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 370a e 370b.

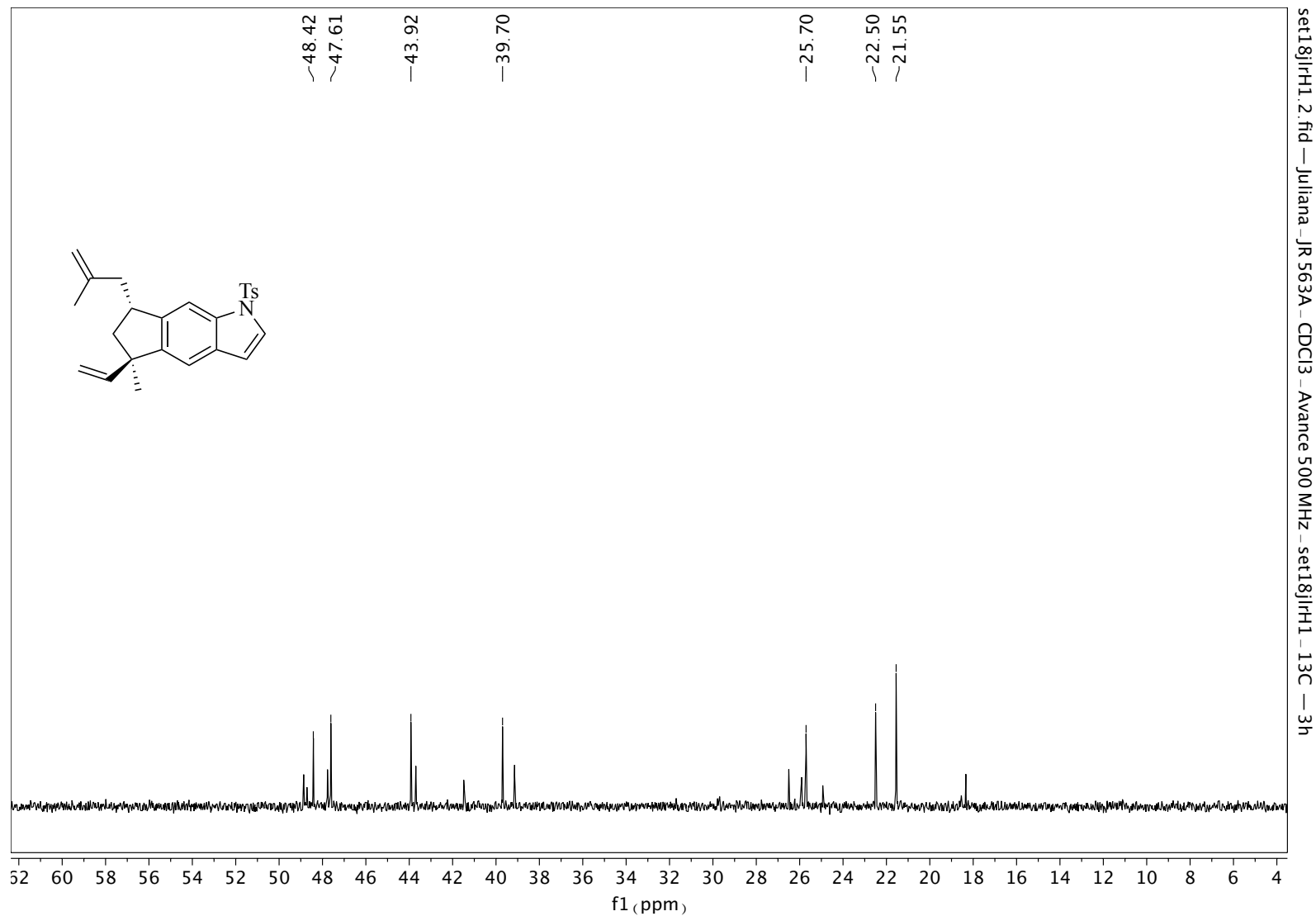




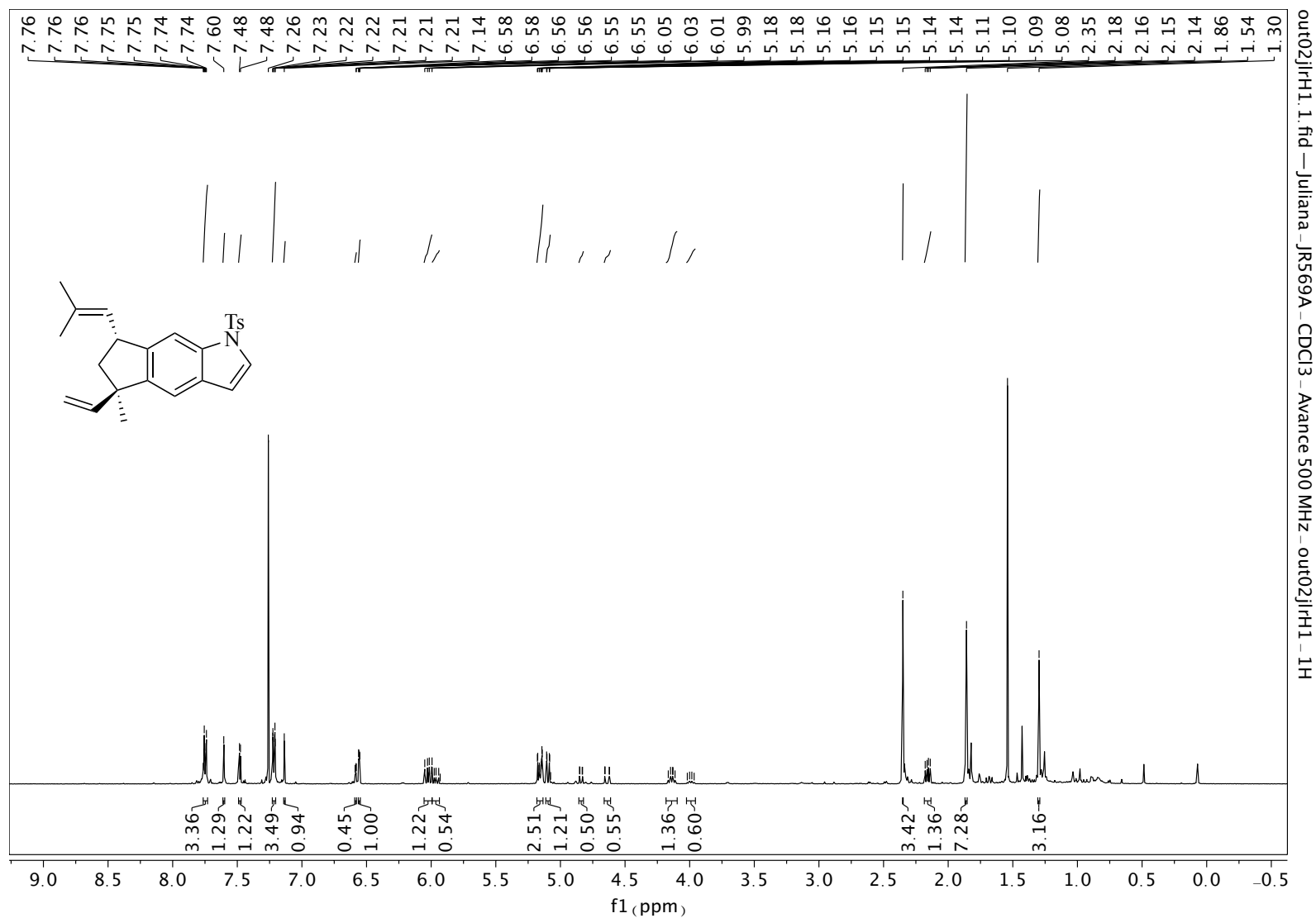
Anexo 72. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de mistura (1:2) de 370a e 370b.



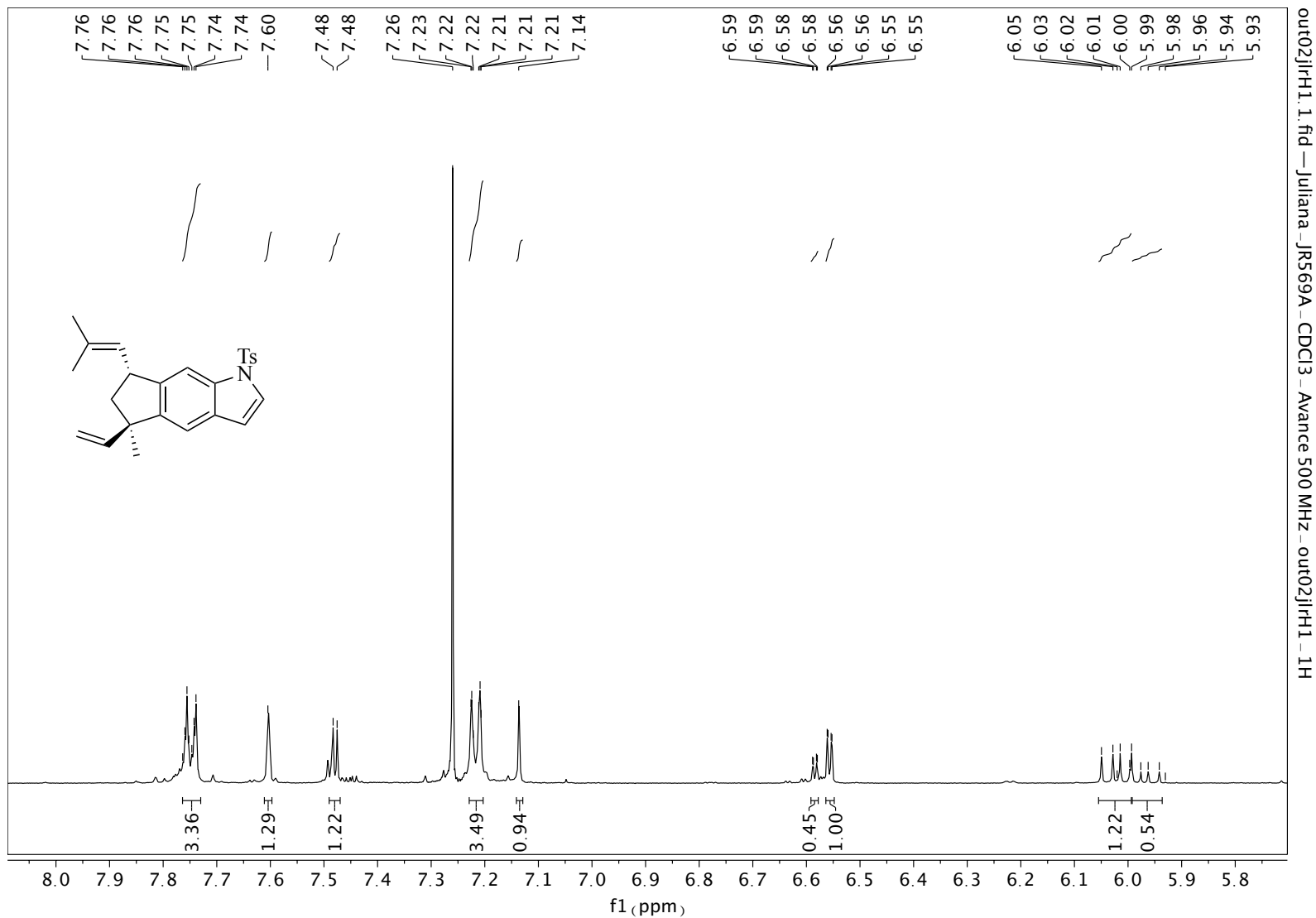
Anexo 73. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 370a e 370b.



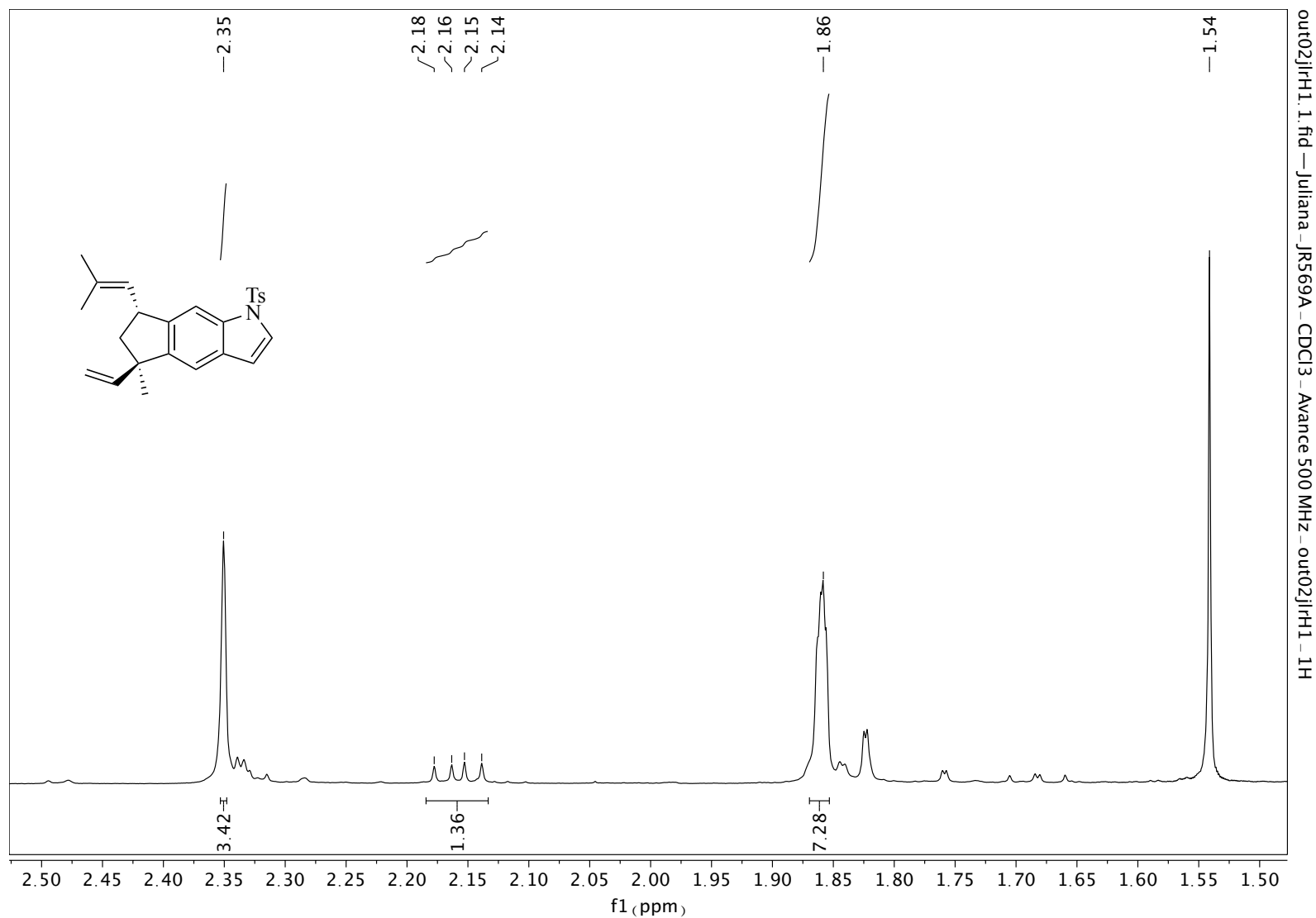
Anexo 74. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 370a e 370b.



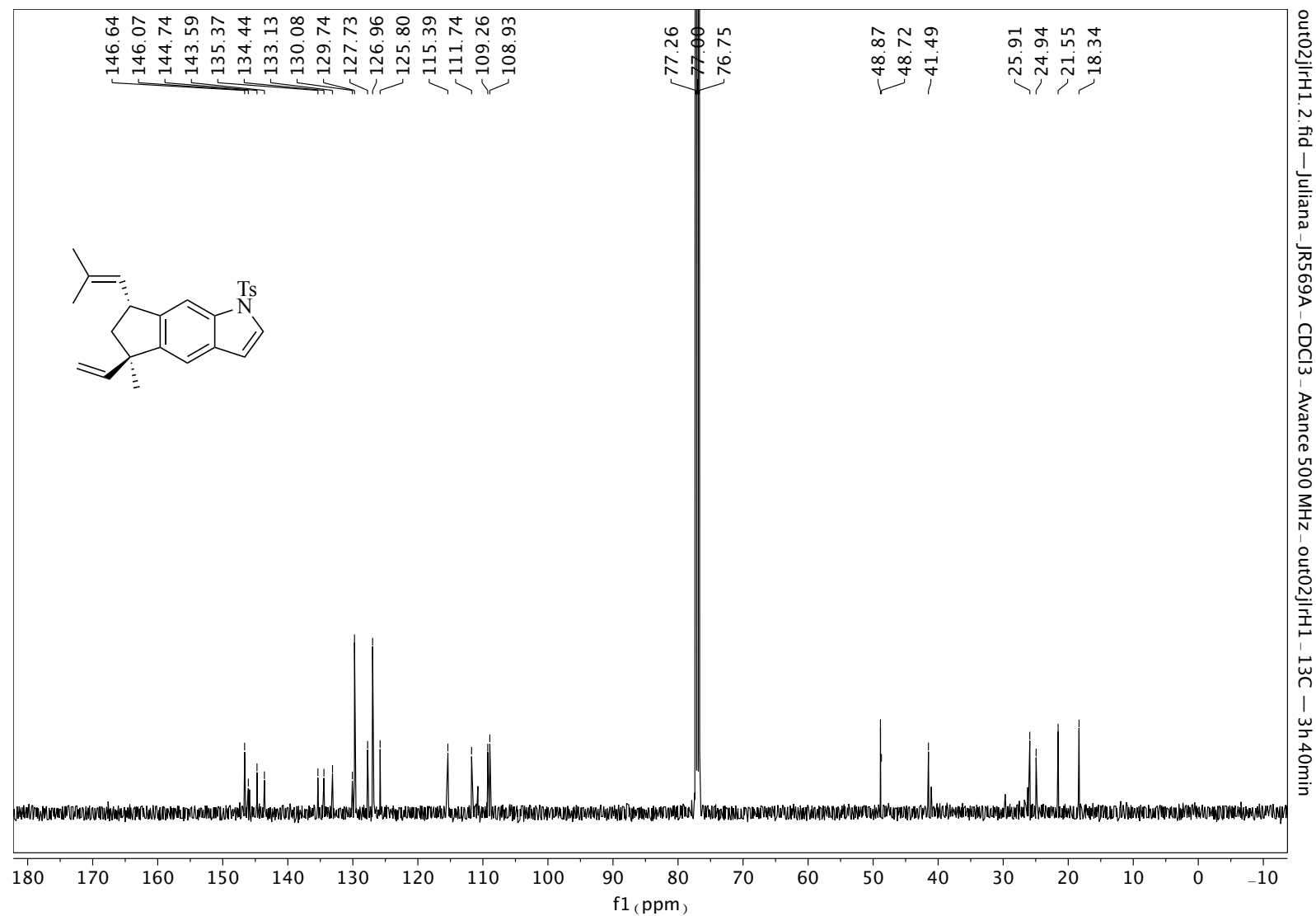
Anexo 75. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 345a e 345b. (Obs.: RMN contendo traços de mp)



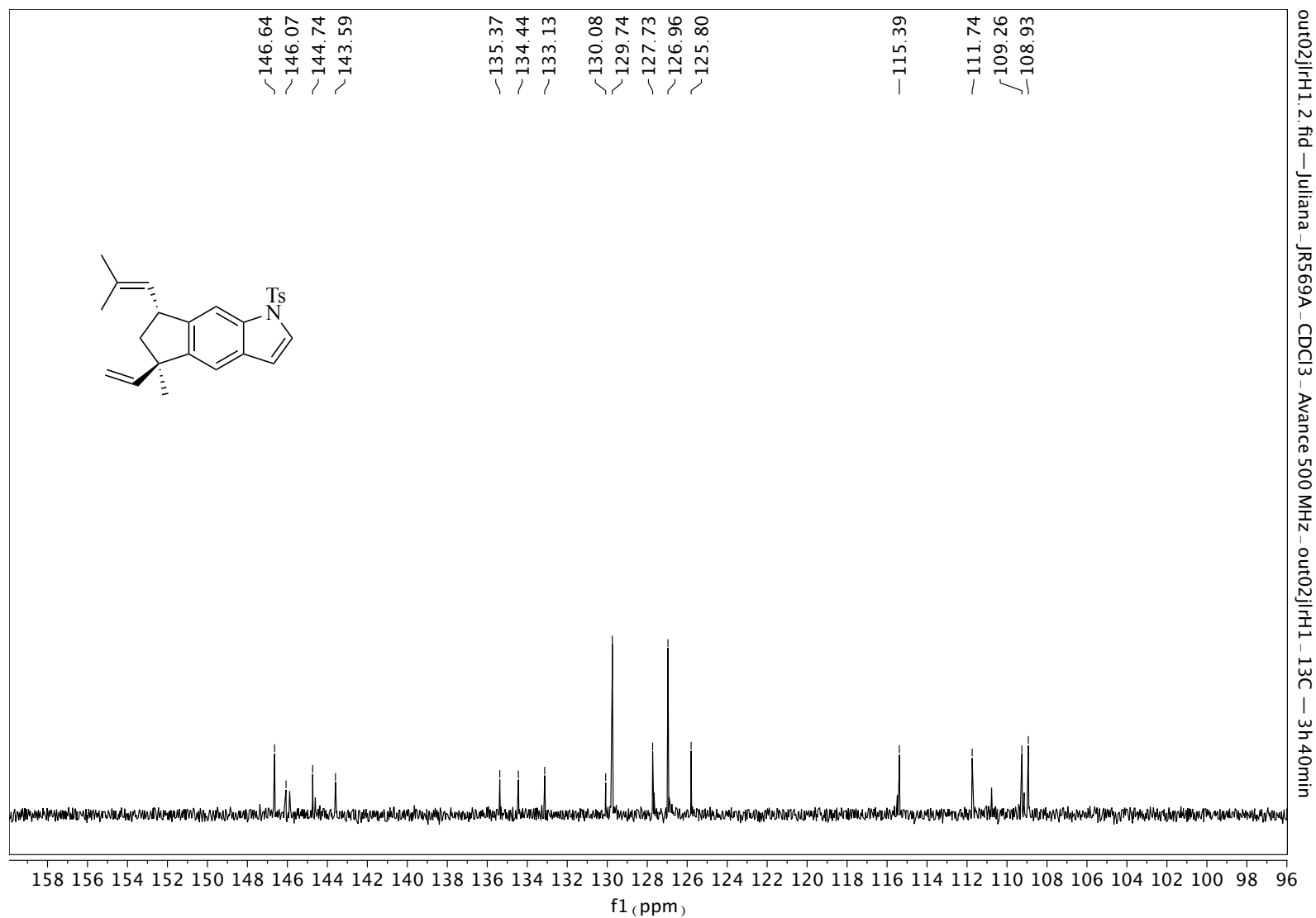
Anexo 76. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 345a e 345b.



Anexo 77. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura (1:2) de 345a e 345b.

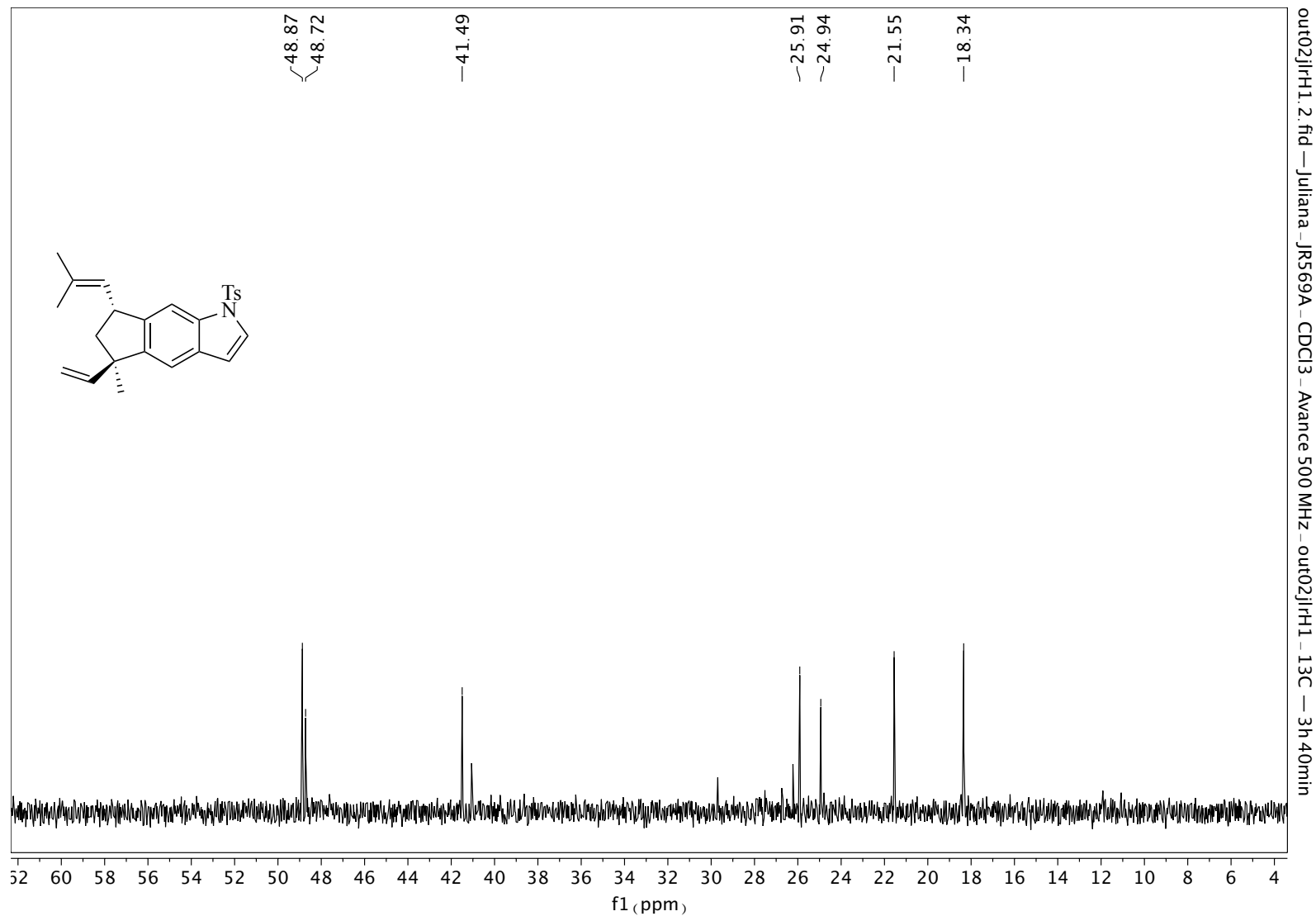


Anexo 78. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura 345a e 345b.

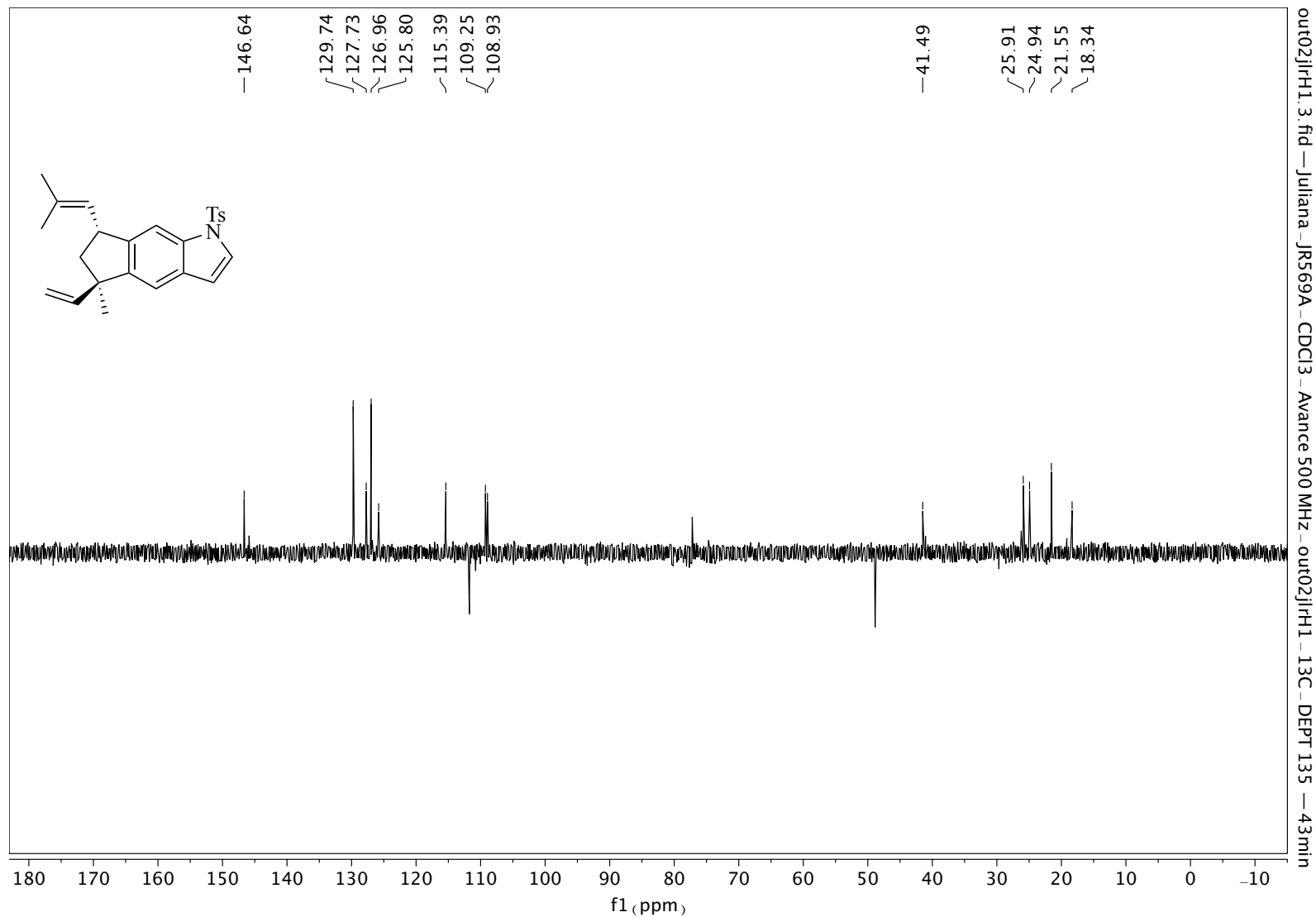


Anexo 79. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura 345a e 345b.

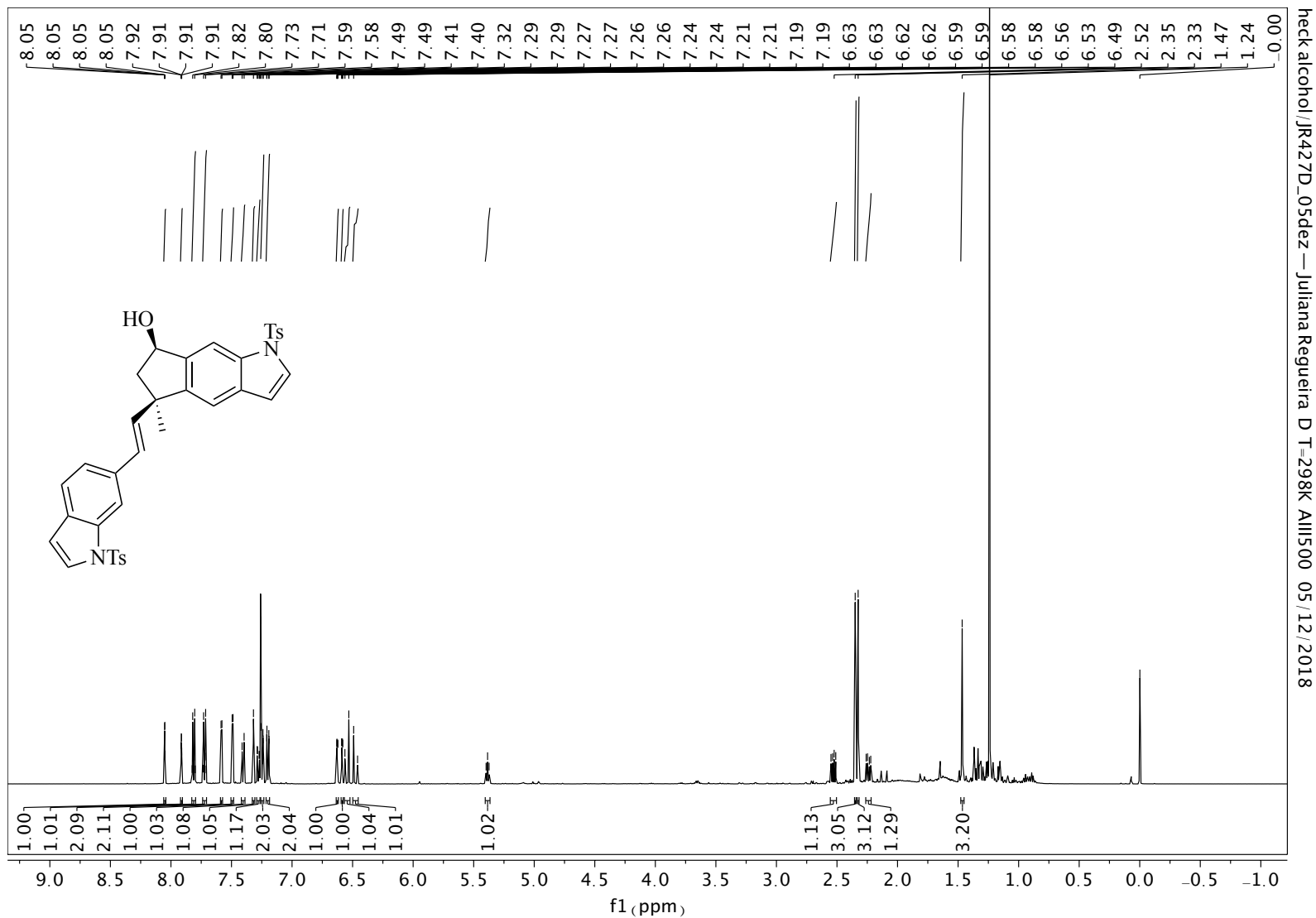




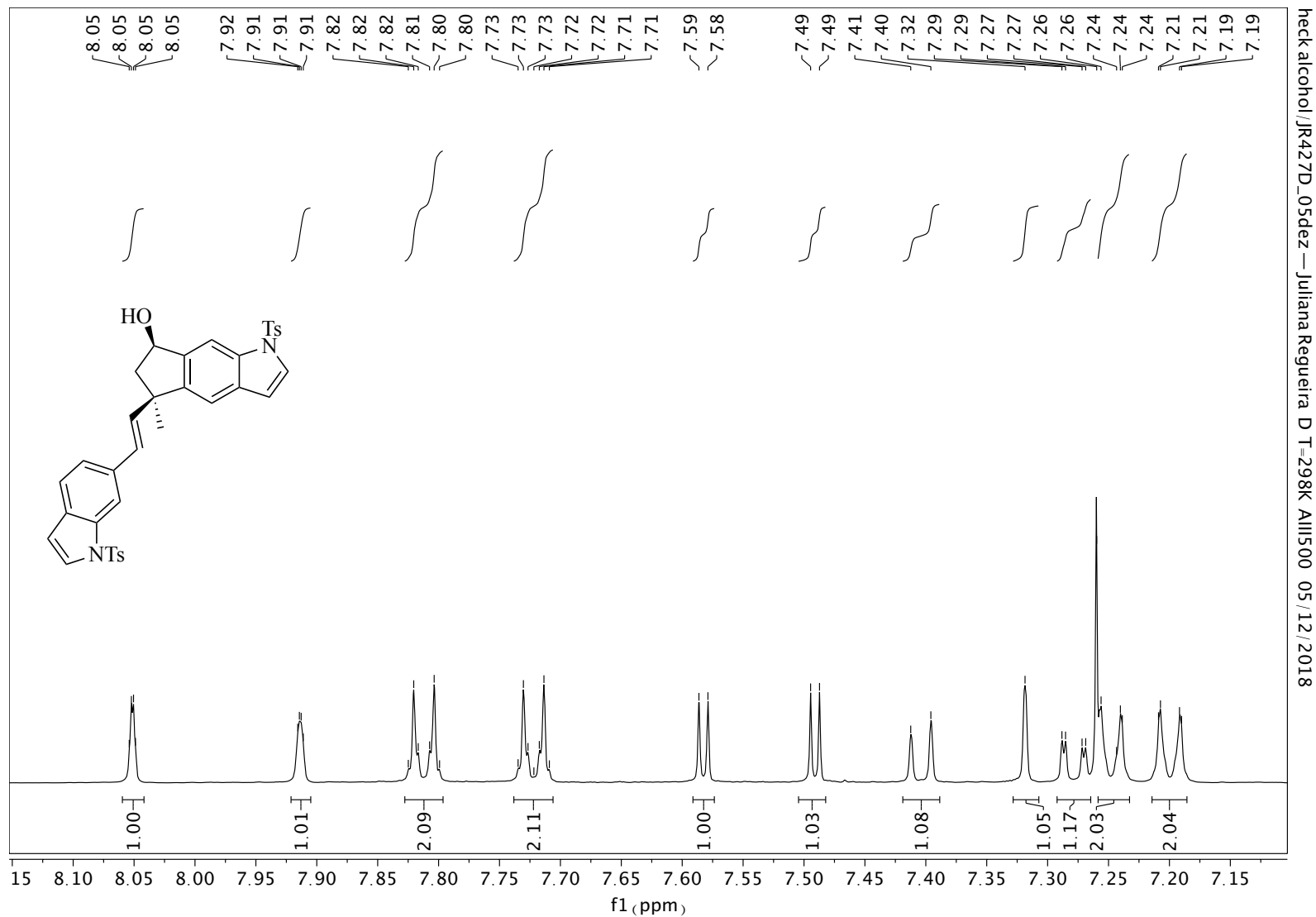
Anexo 80. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de mistura 345a e 345b.



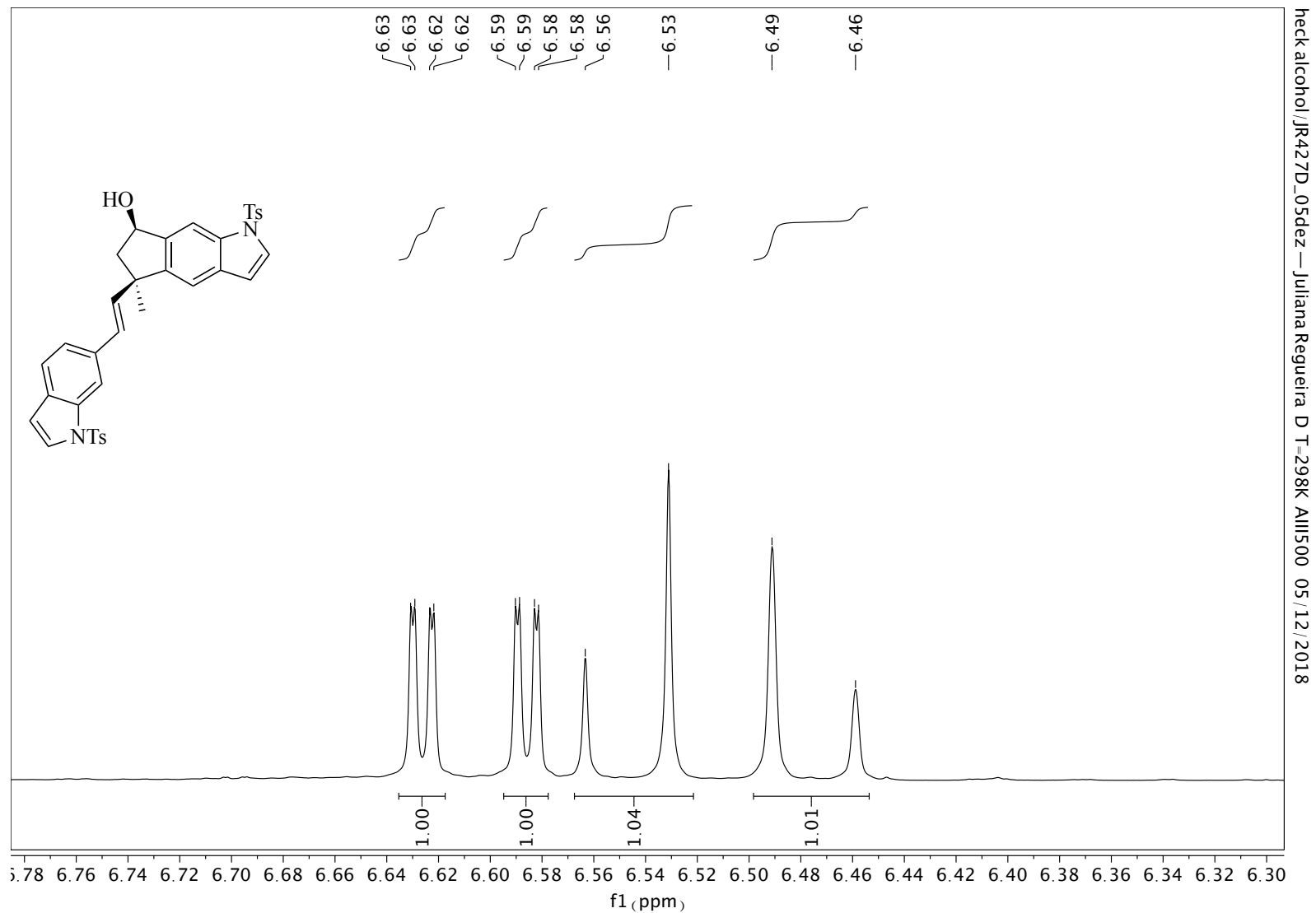
Anexo 81. Espectro de DEPT135 (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de mistura 345a e 345b.



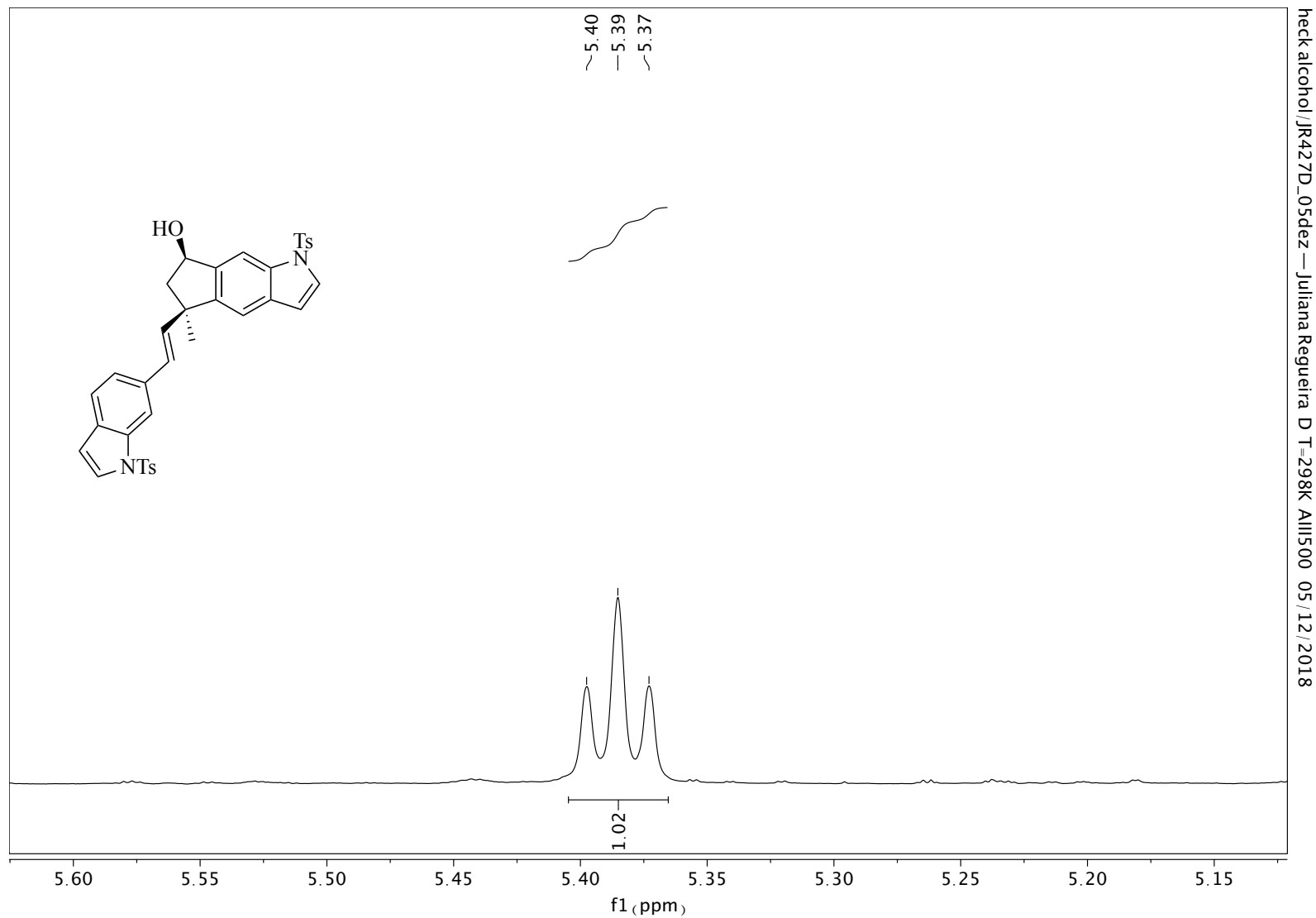
Anexo 82. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 375.



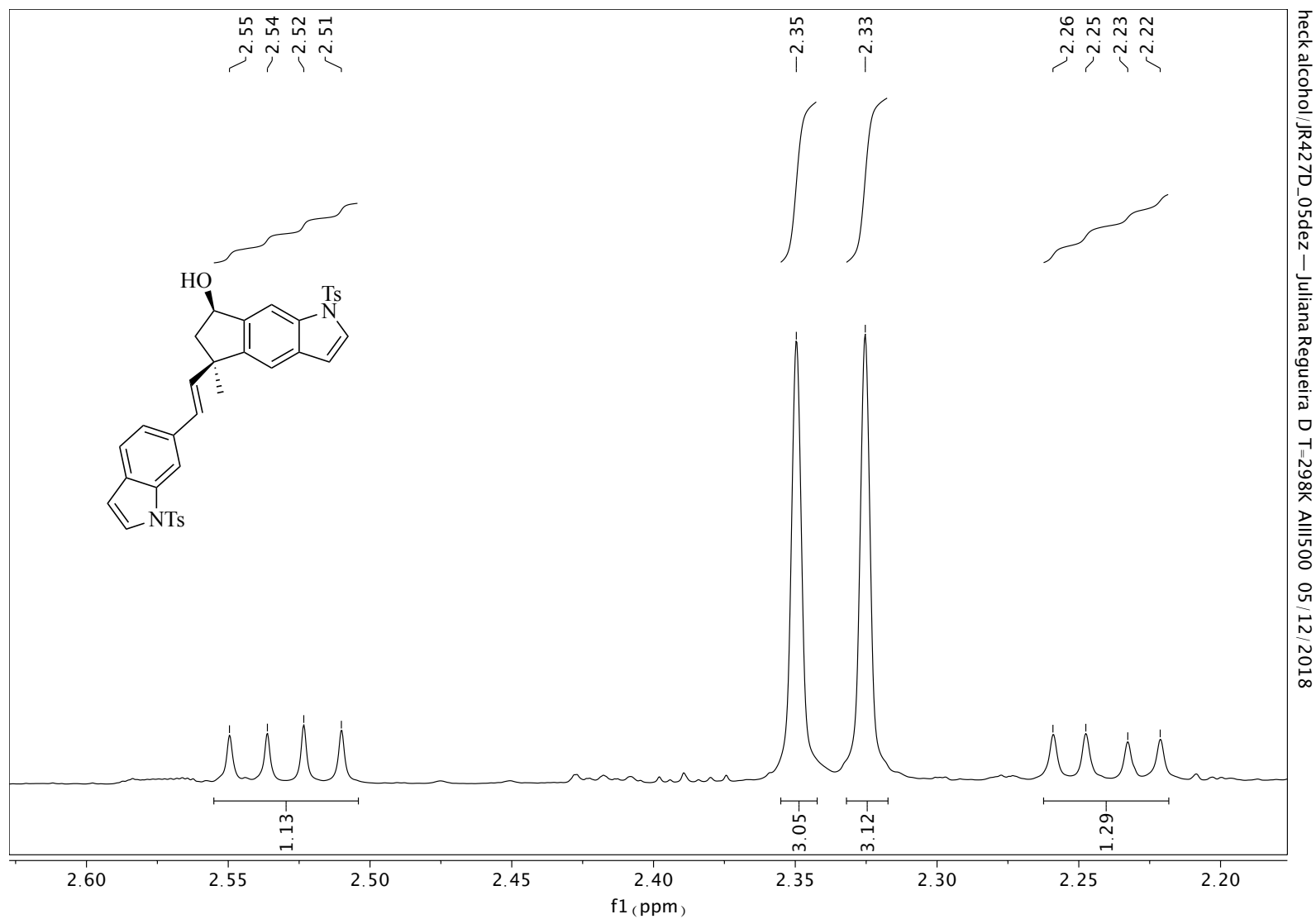
Anexo 83. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.



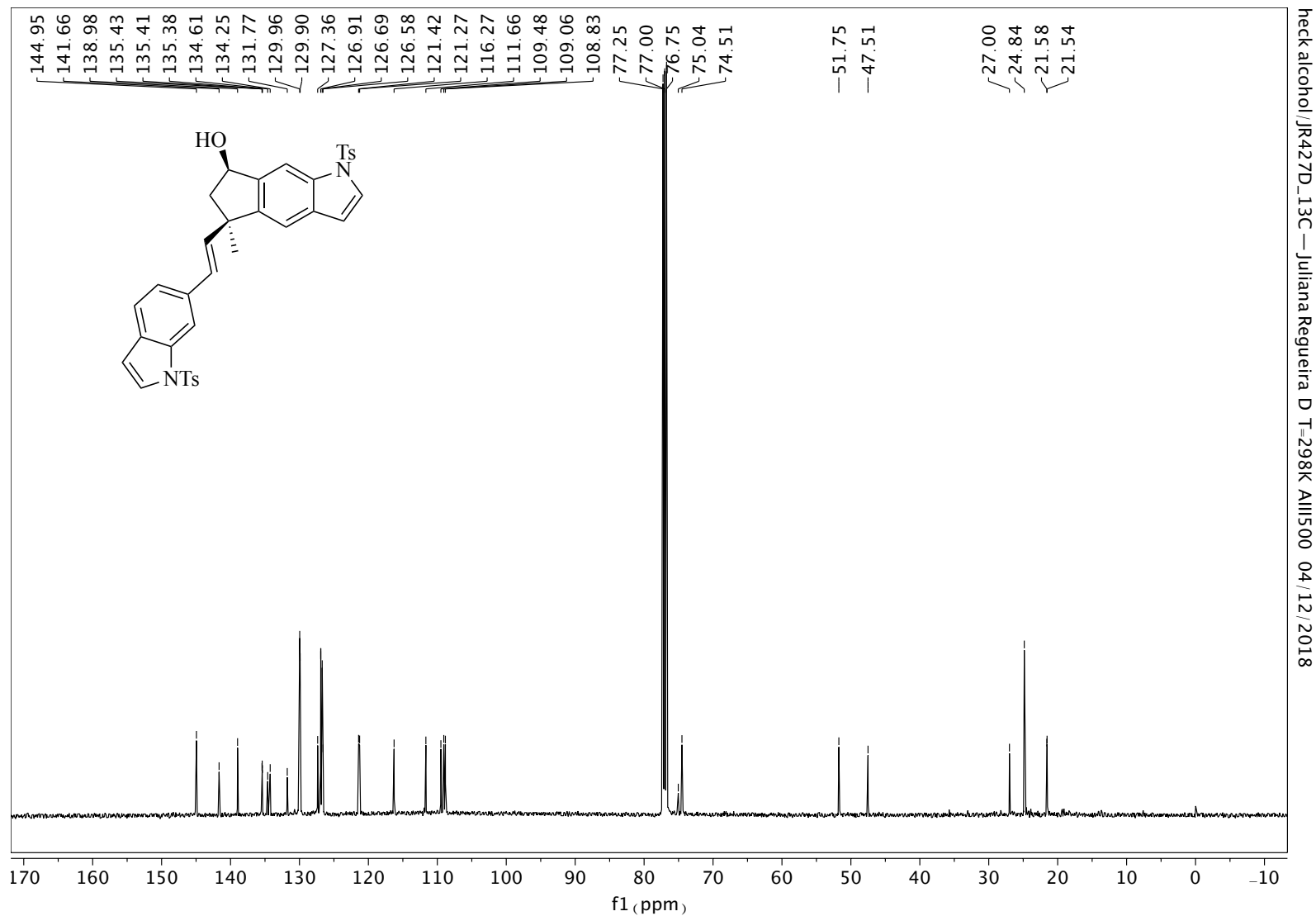
Anexo 84. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 375.



Anexo 85. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.

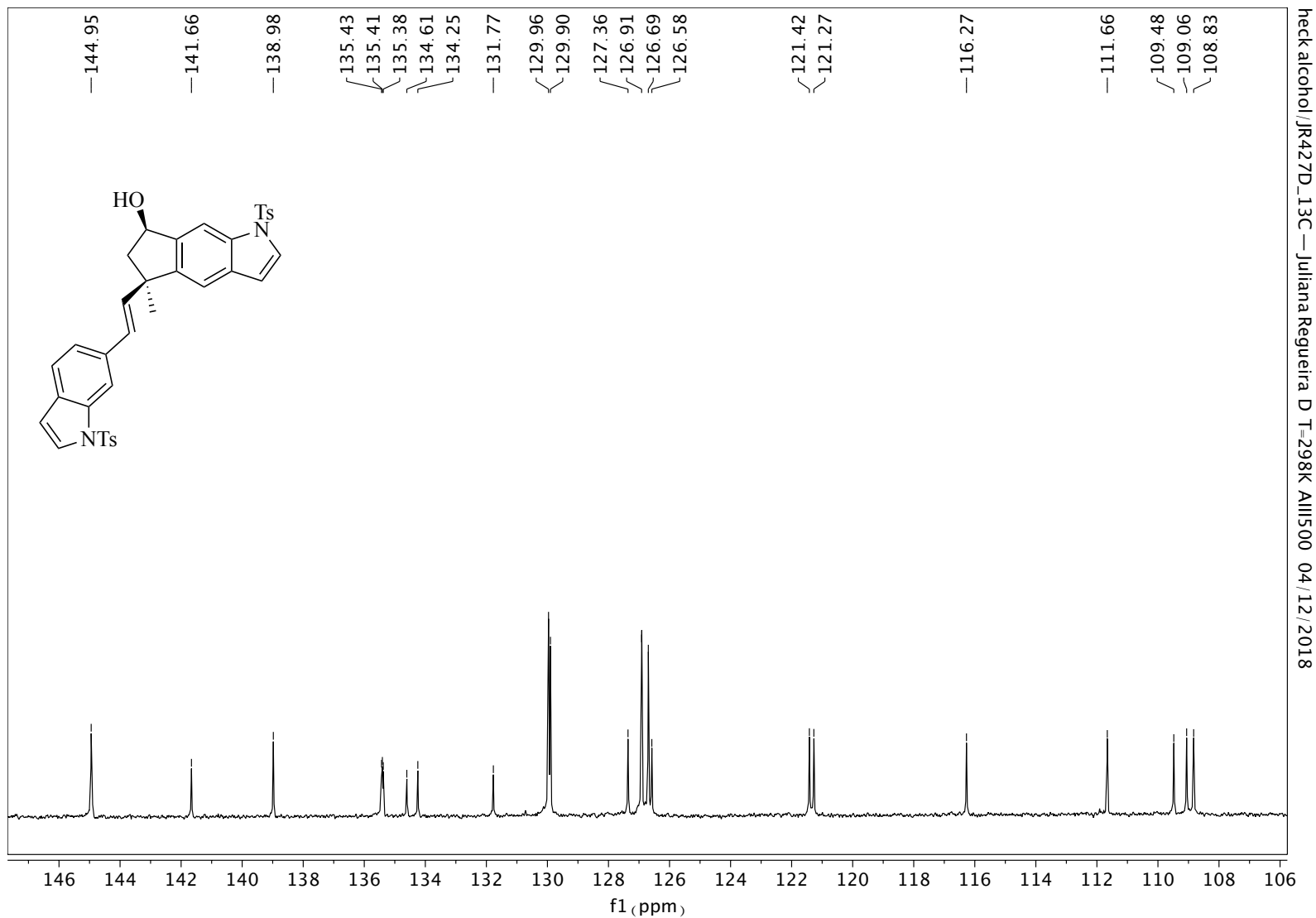


Anexo 86. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.

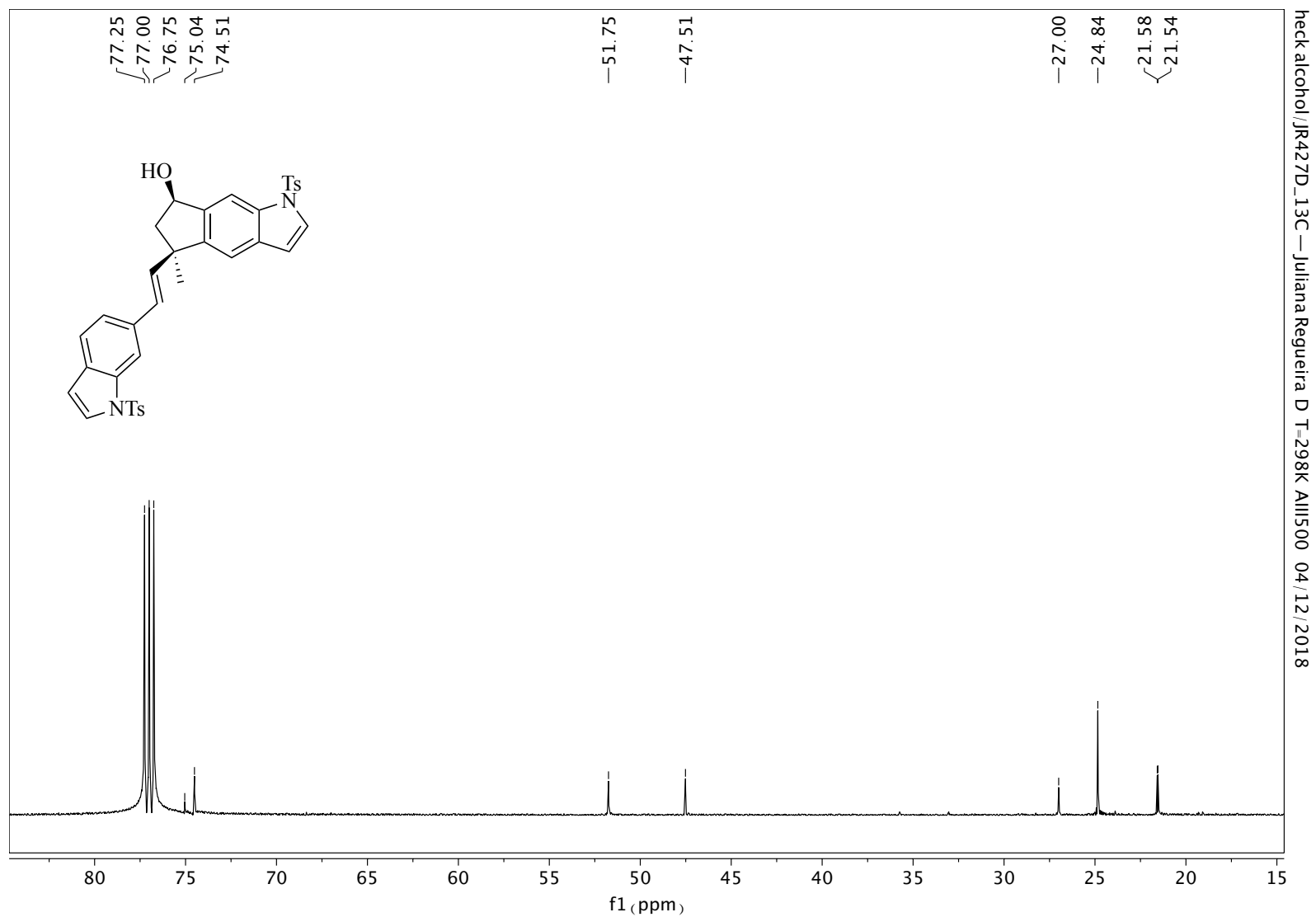


Anexo 87. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.

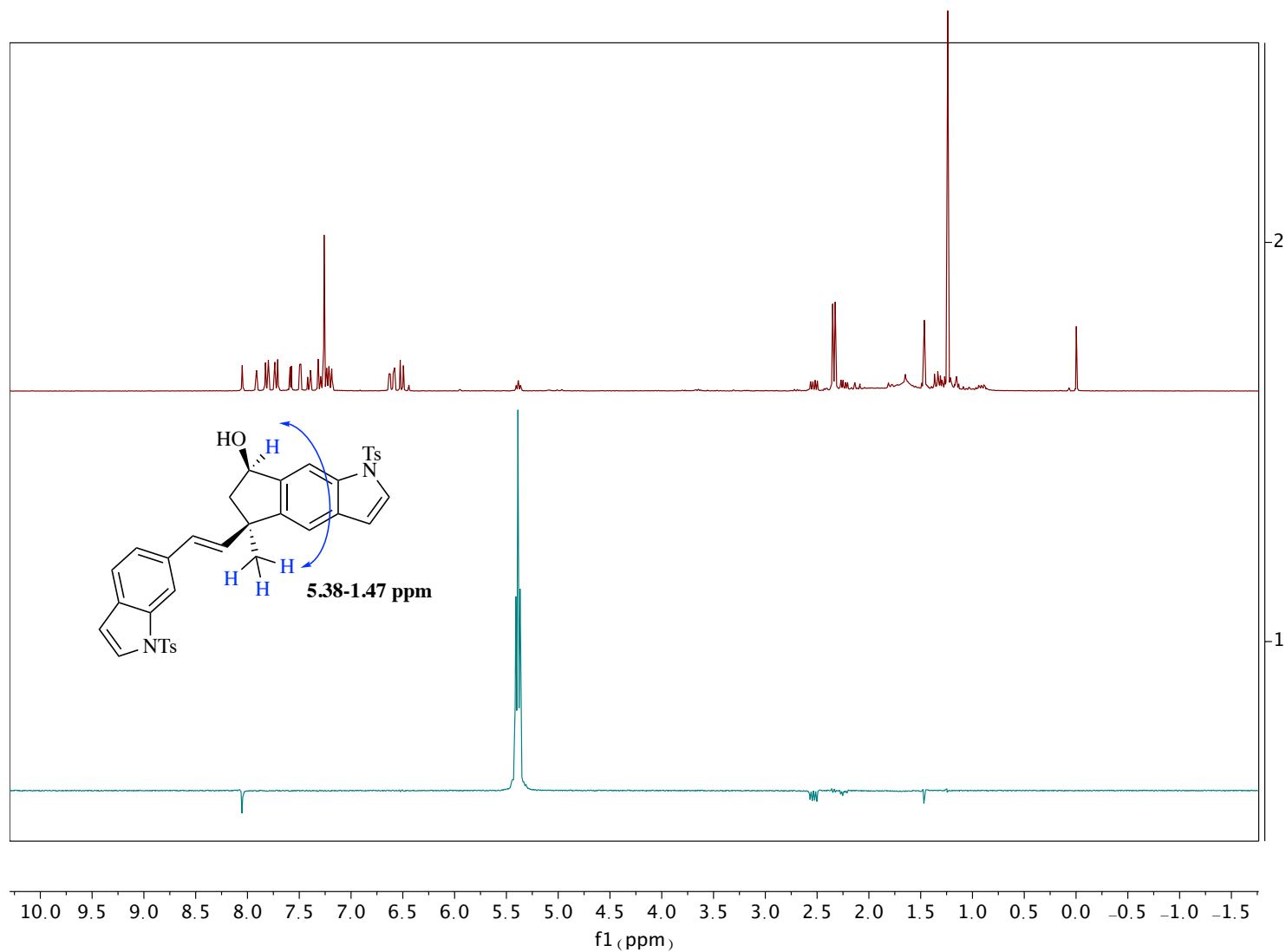




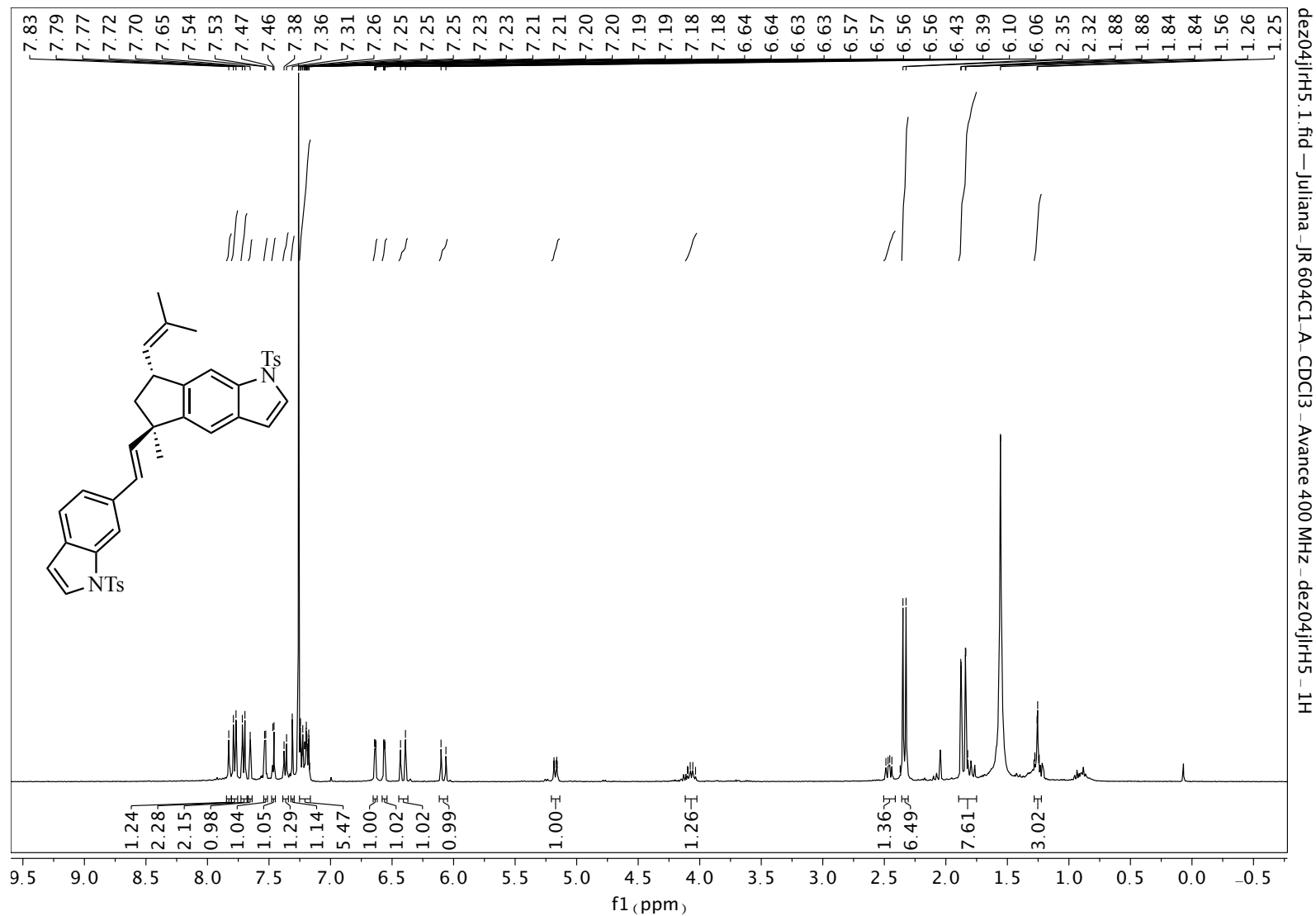
Anexo 88. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.



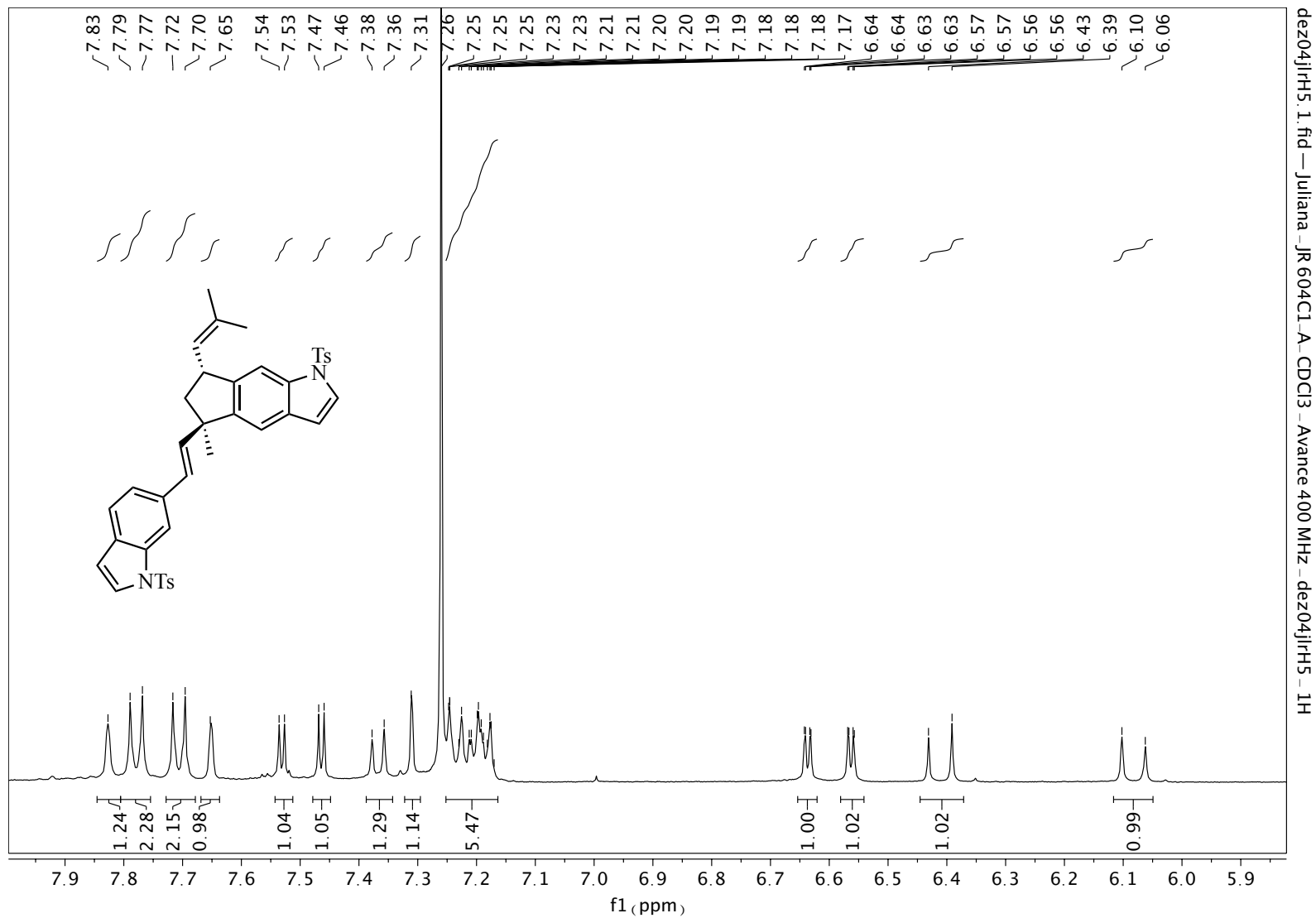
Anexo 89. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 375.



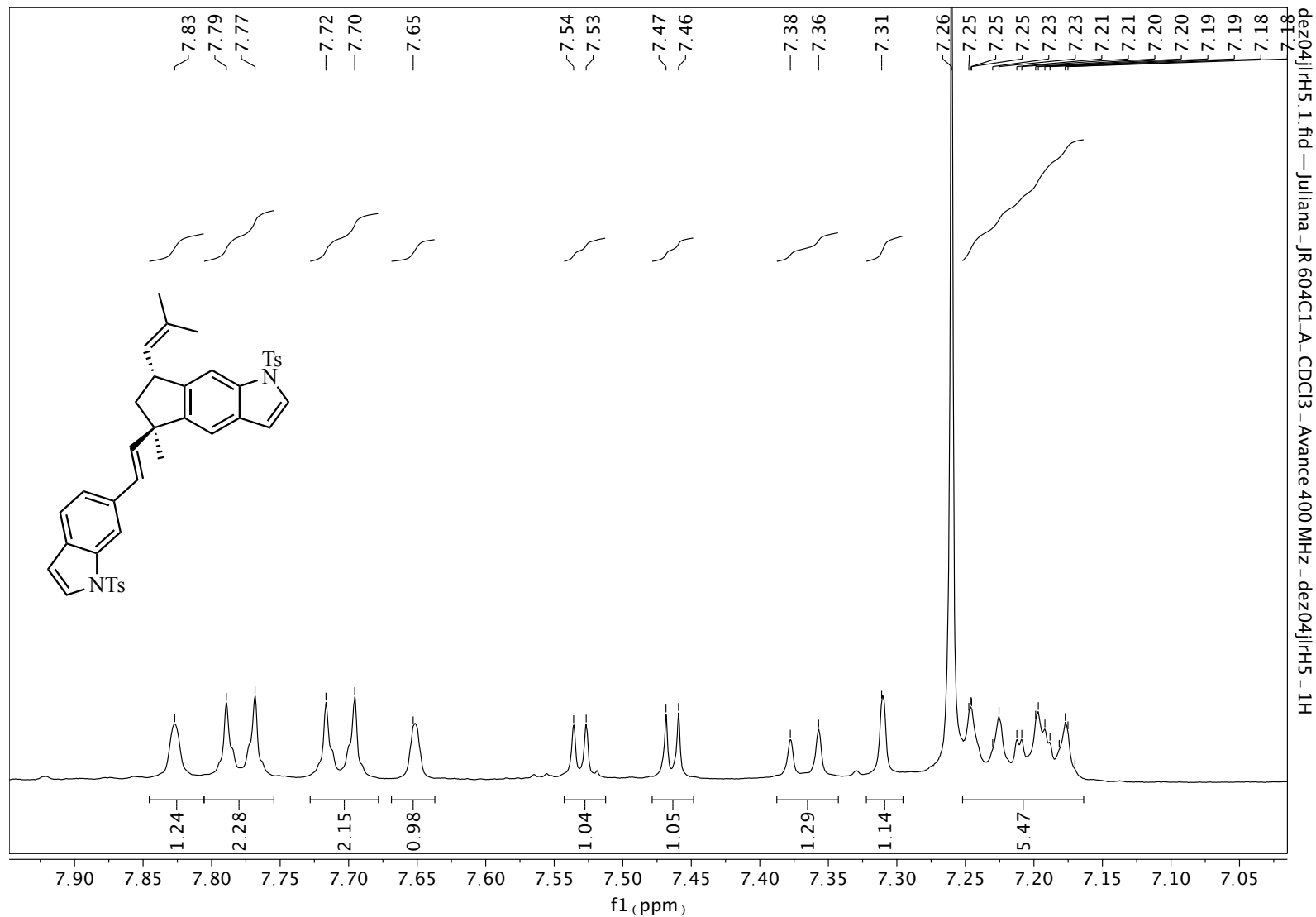
Anexo 90. NOE 1D RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 375. (sinal irradiado em 5.38 ppm).



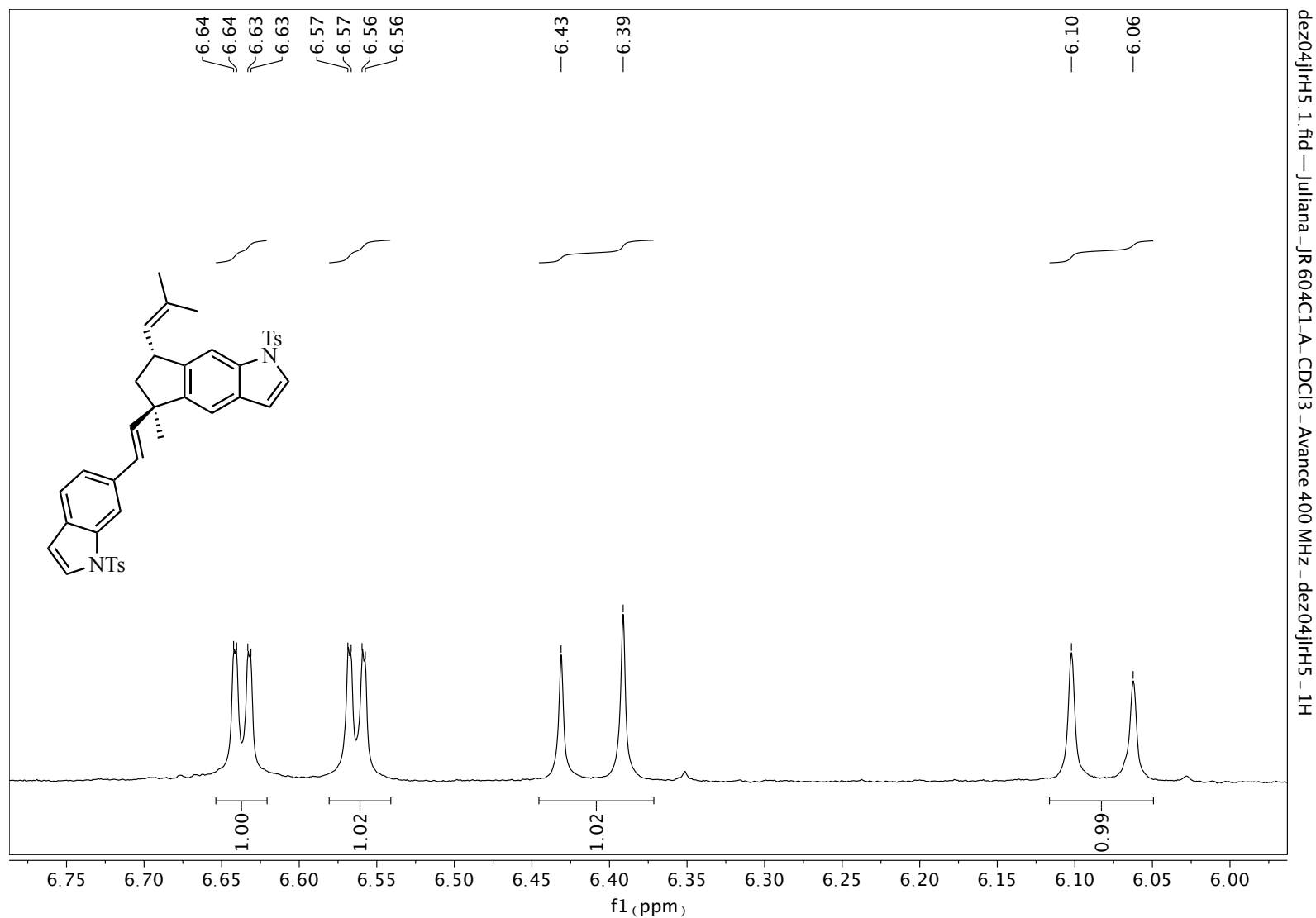
Anexo 91. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5R,7R)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).



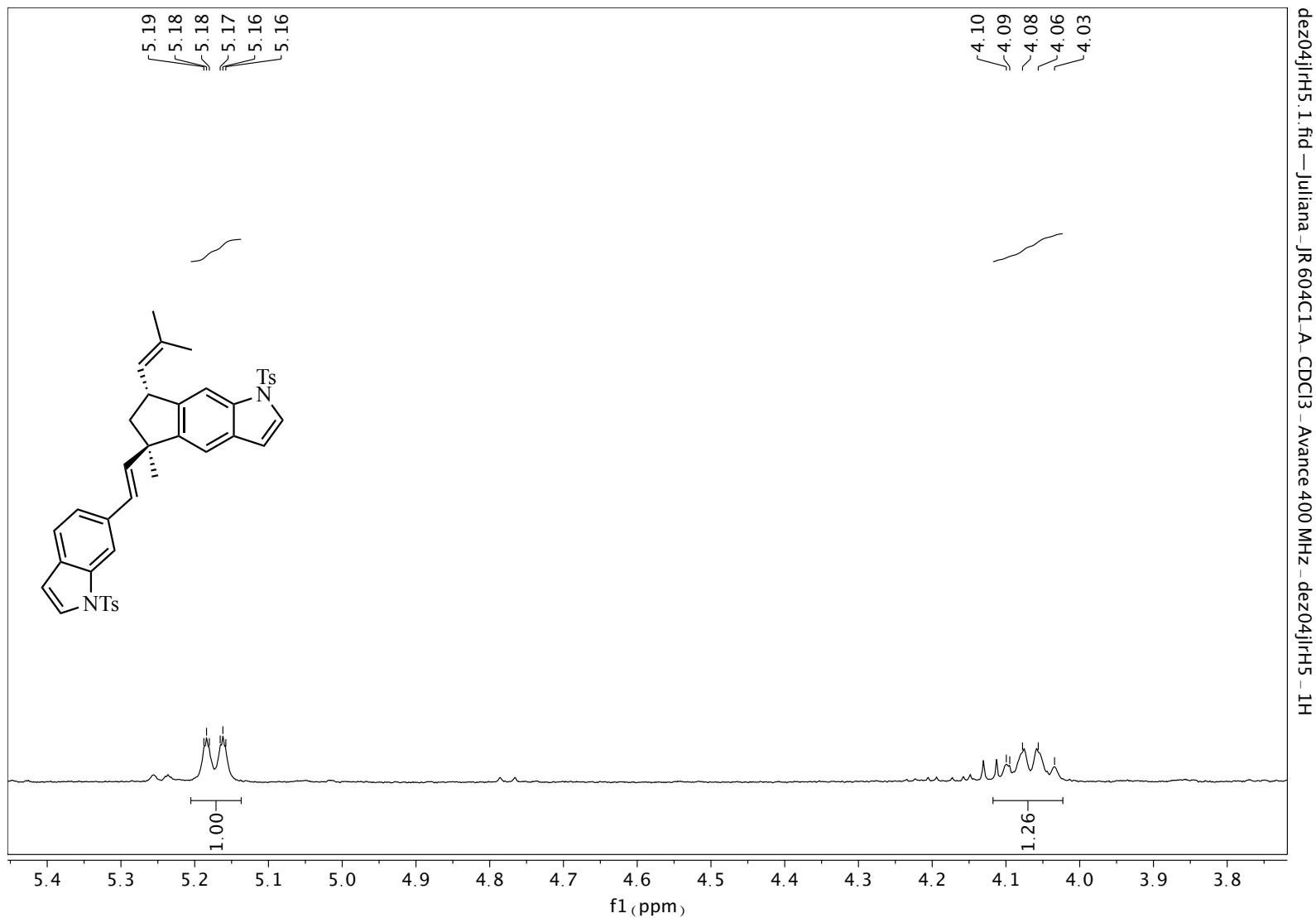
Anexo 92. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5R,7R)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).



Anexo 93. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7R)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).

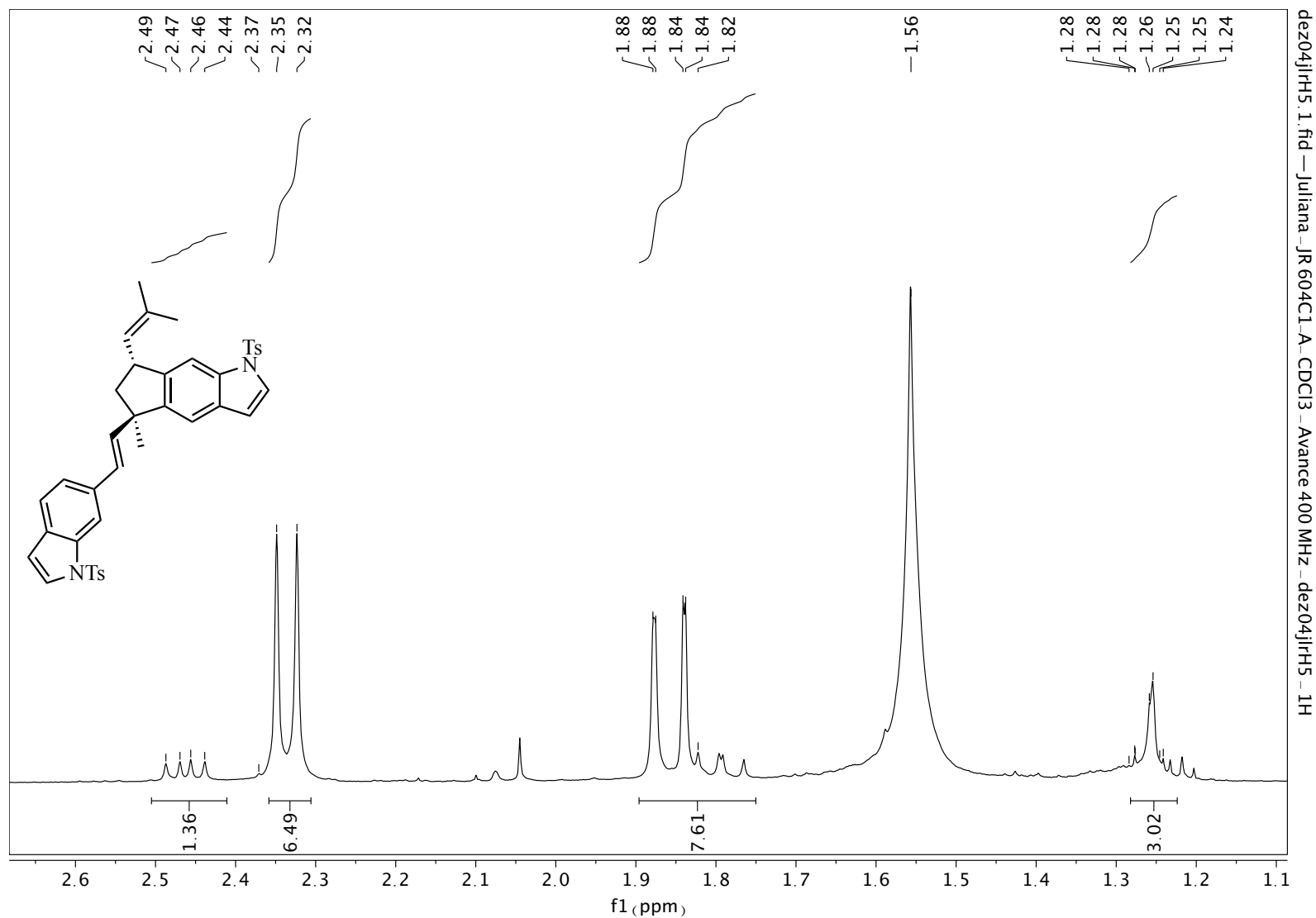


Anexo 94. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5*R*,7*R*)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).

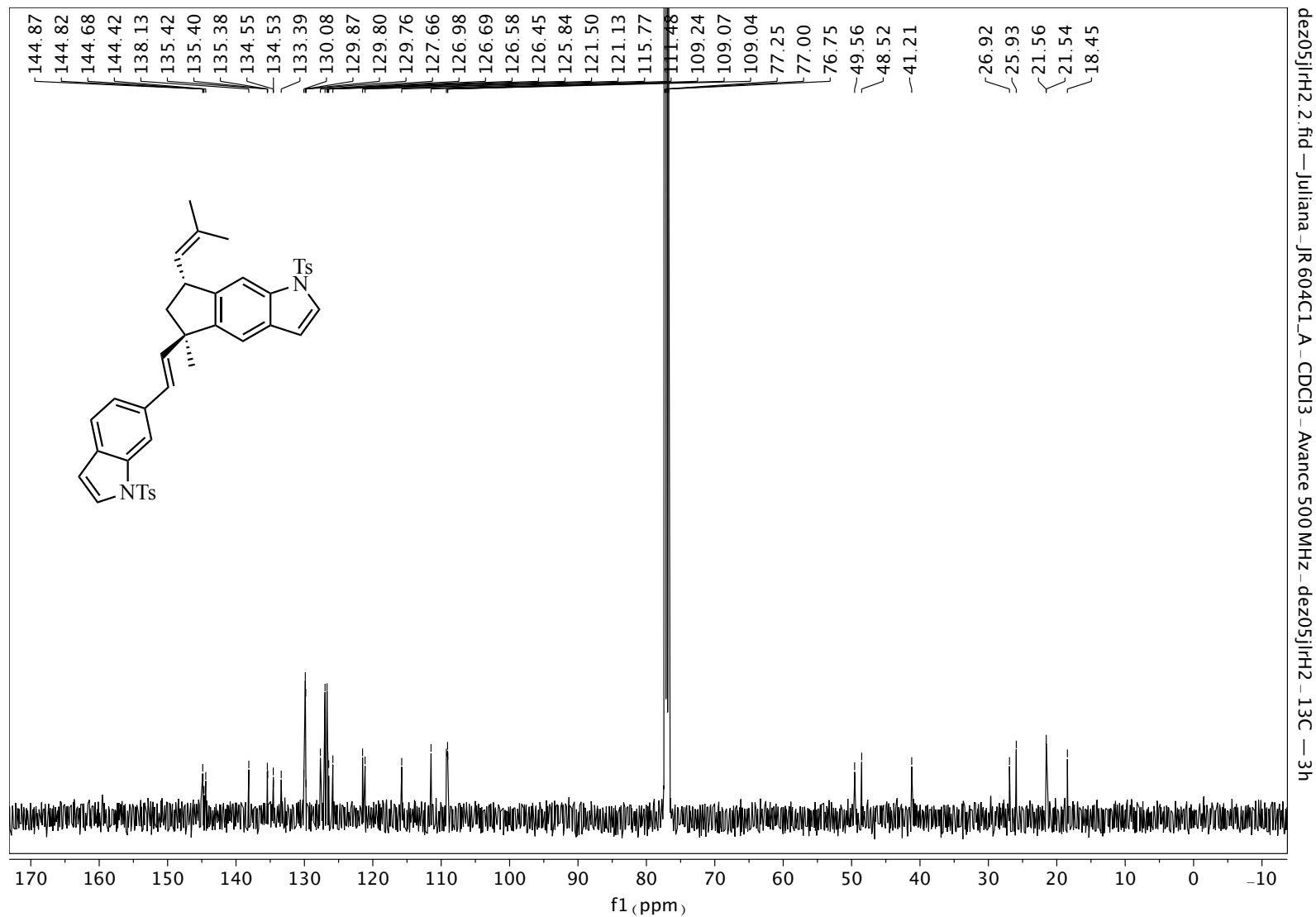


Anexo 95. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5*R*,7*R*)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).

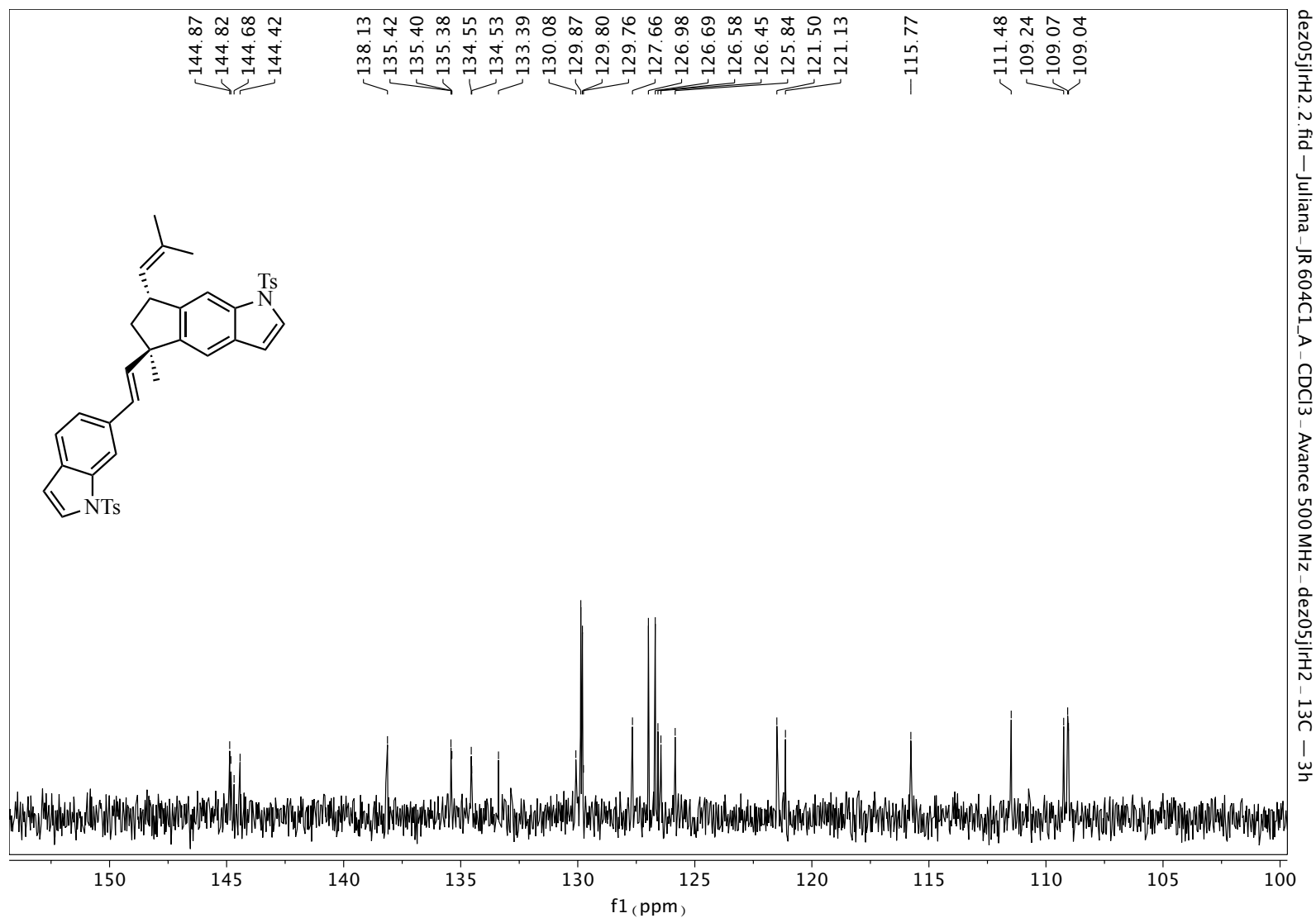




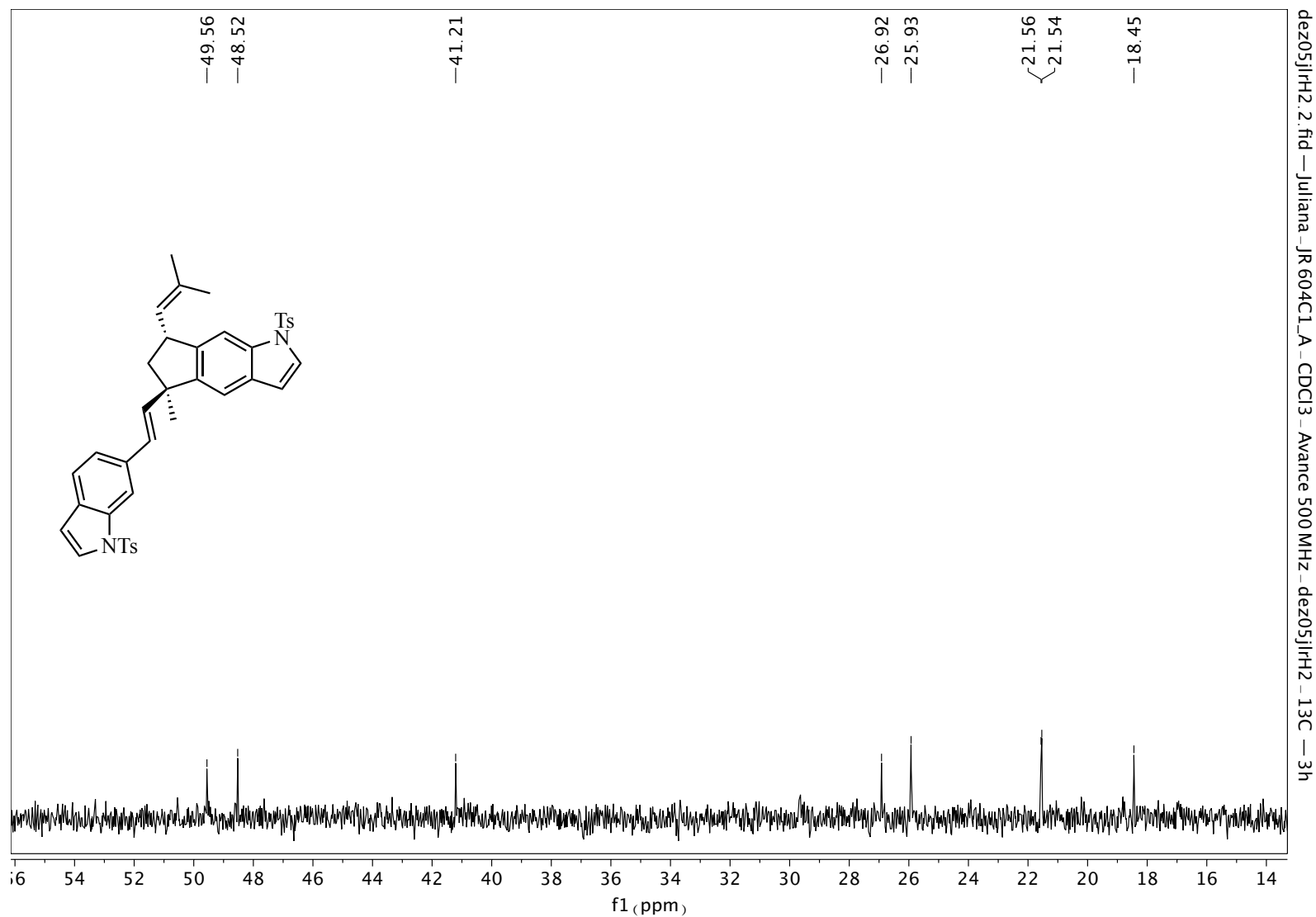
Anexo 96. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7R)-374a. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm).



Anexo 97. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5R,7R)-374a.

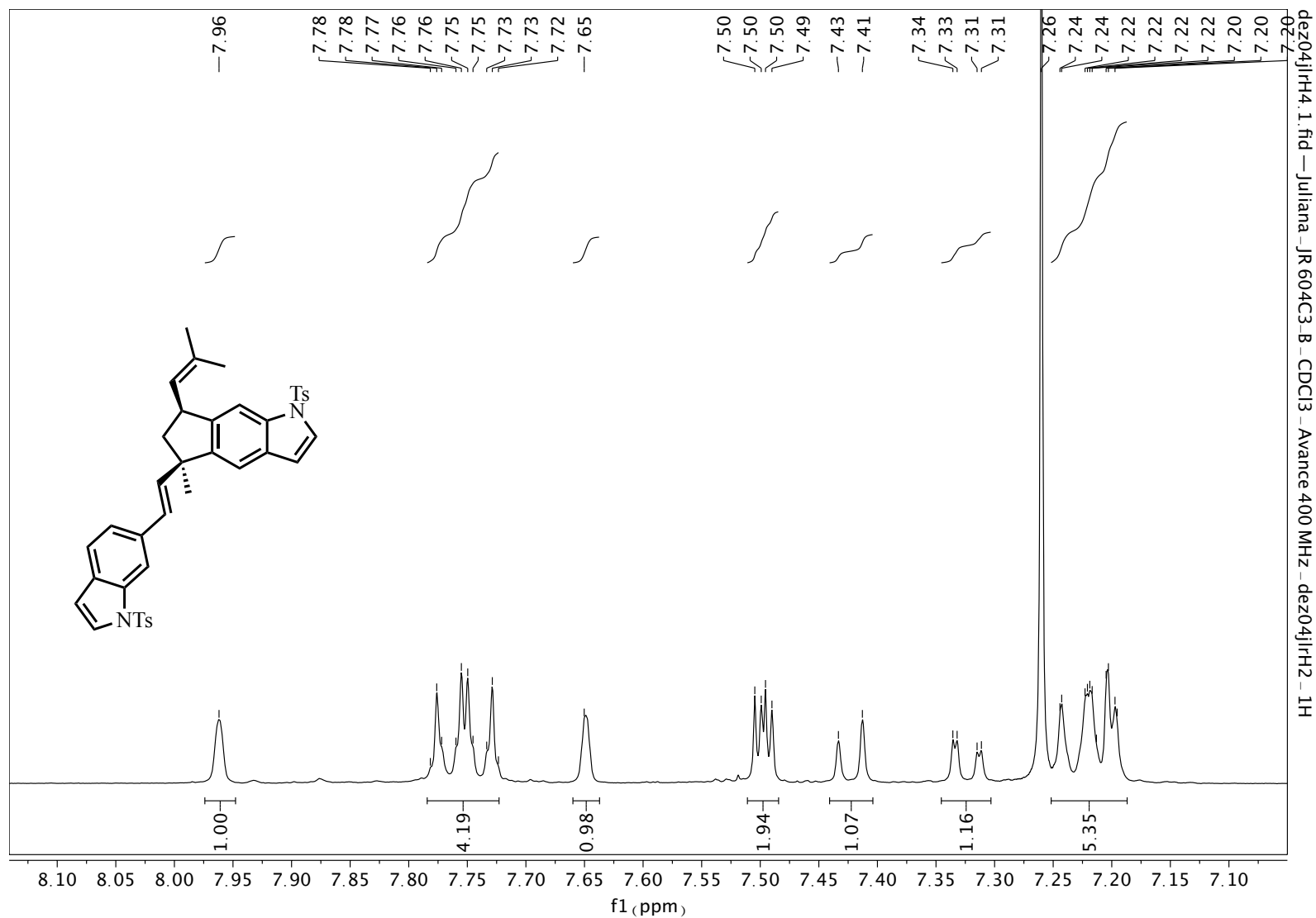


Anexo 98. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7R)-374a.

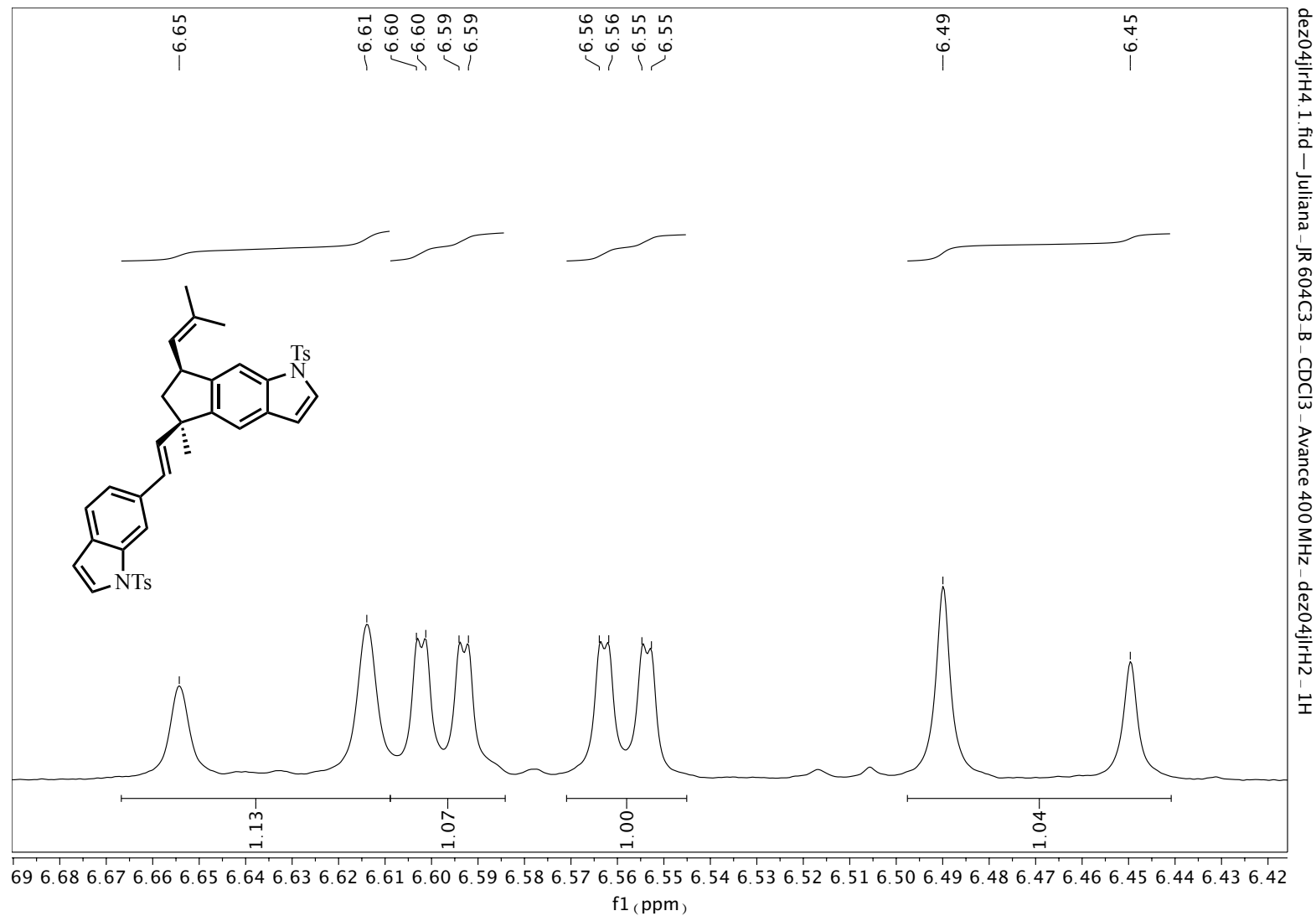


Anexo 99. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7R)-374a.

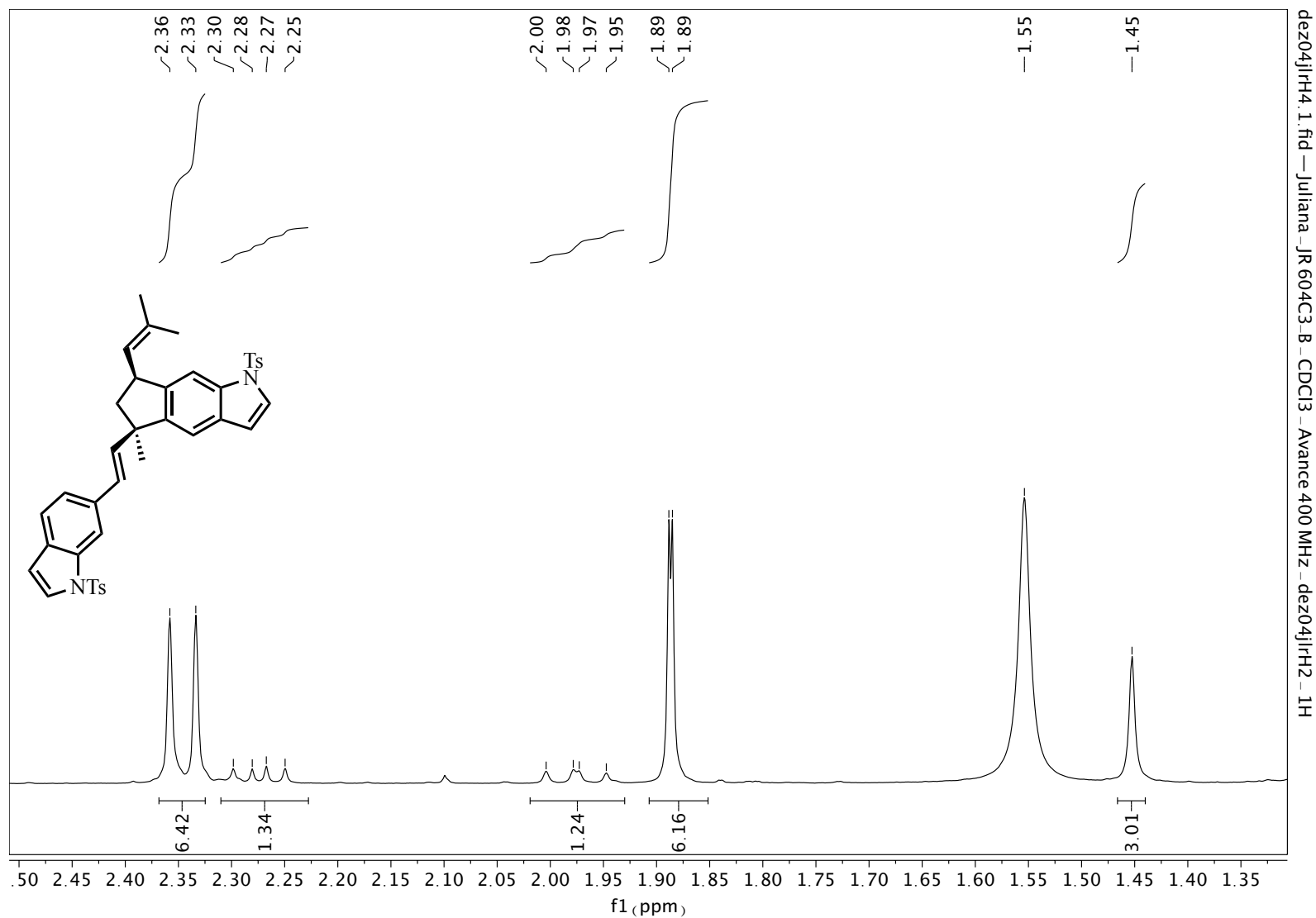




Anexo 101. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7S)-374b. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm; H<sub>2</sub>O em 1,55 ppm).

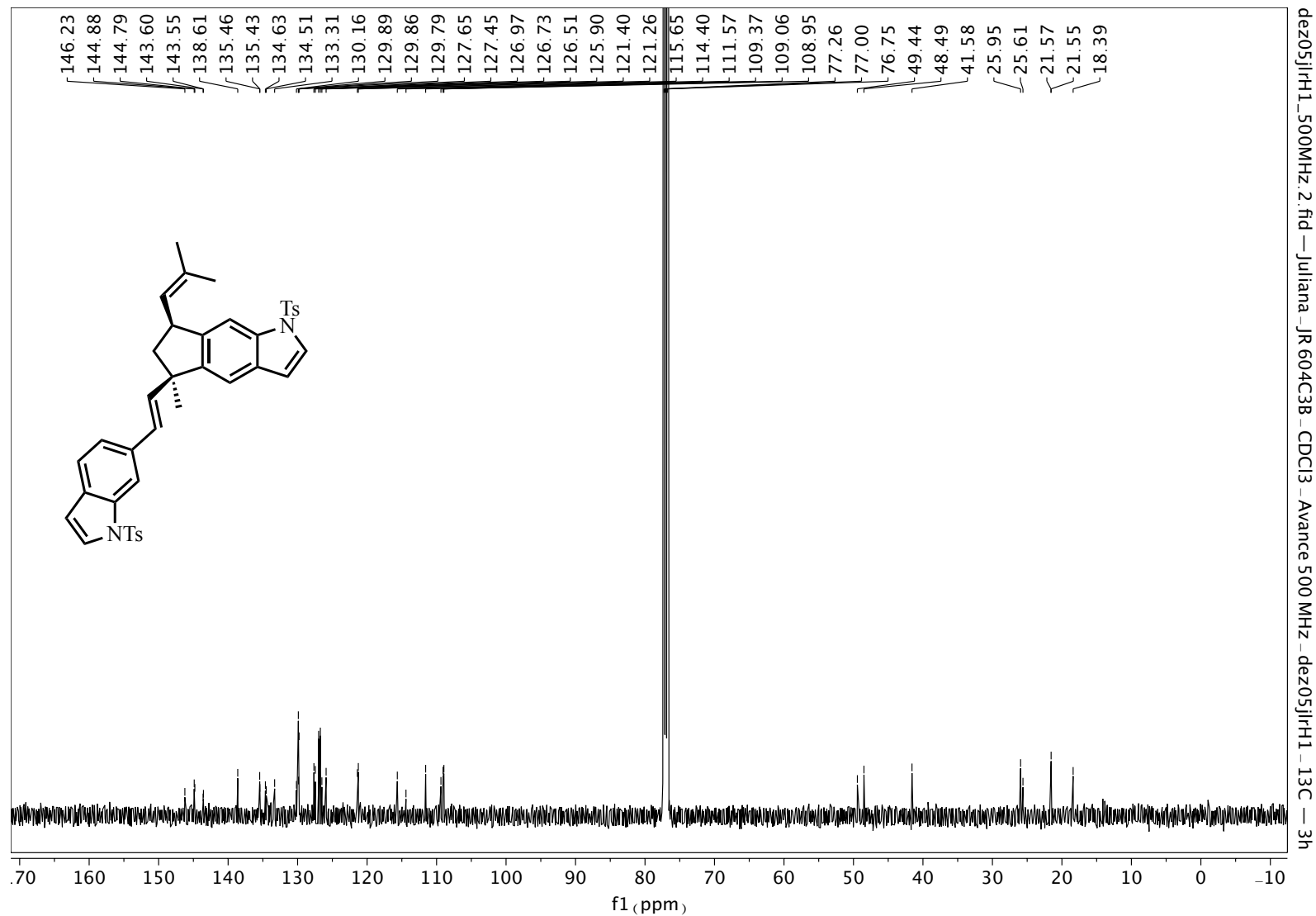


Anexo 102. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5*R*,7*S*)-374b. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,55 ppm).

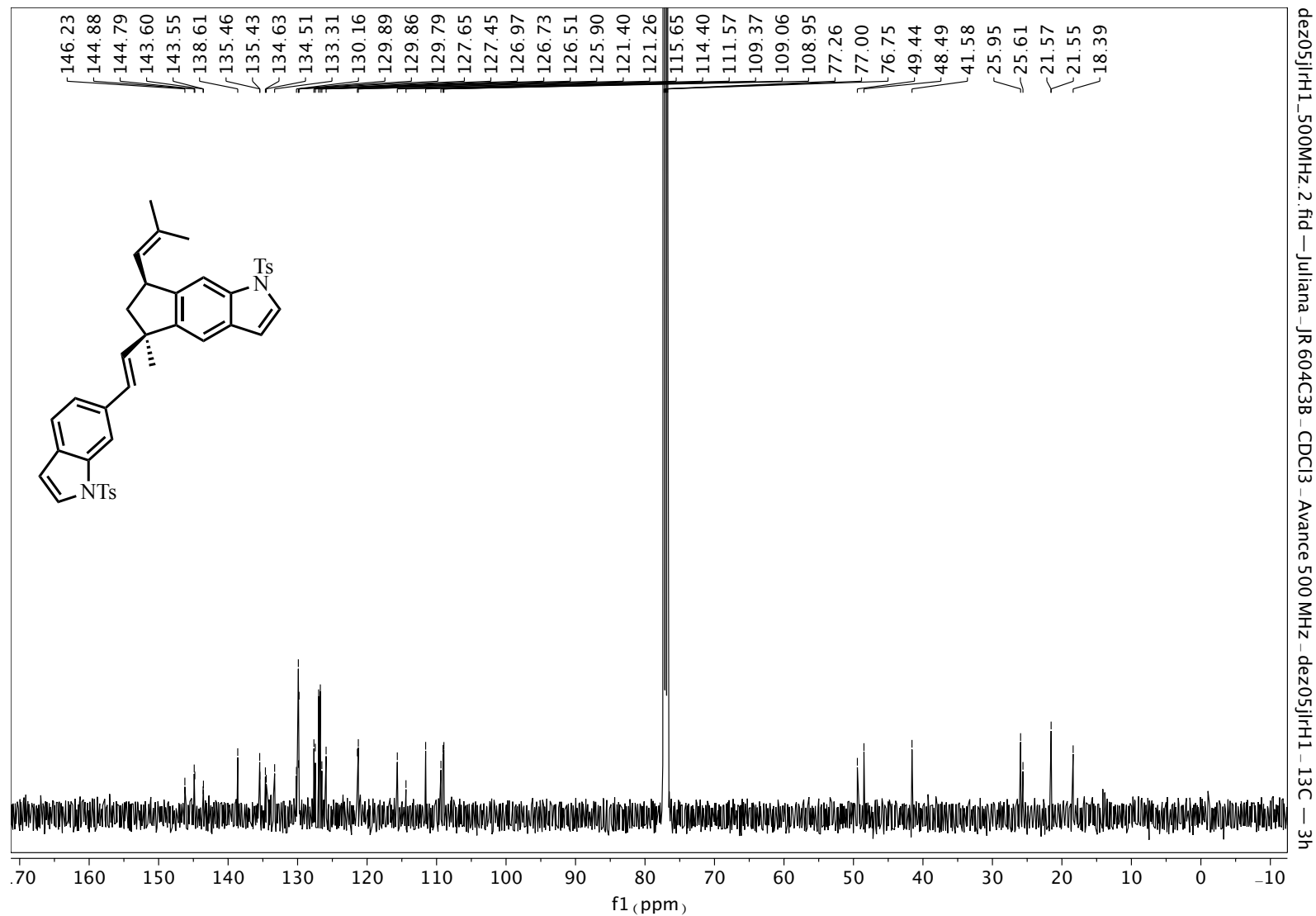


Anexo 103. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7S)-374b. (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm; H<sub>2</sub>O em 1,55 ppm).

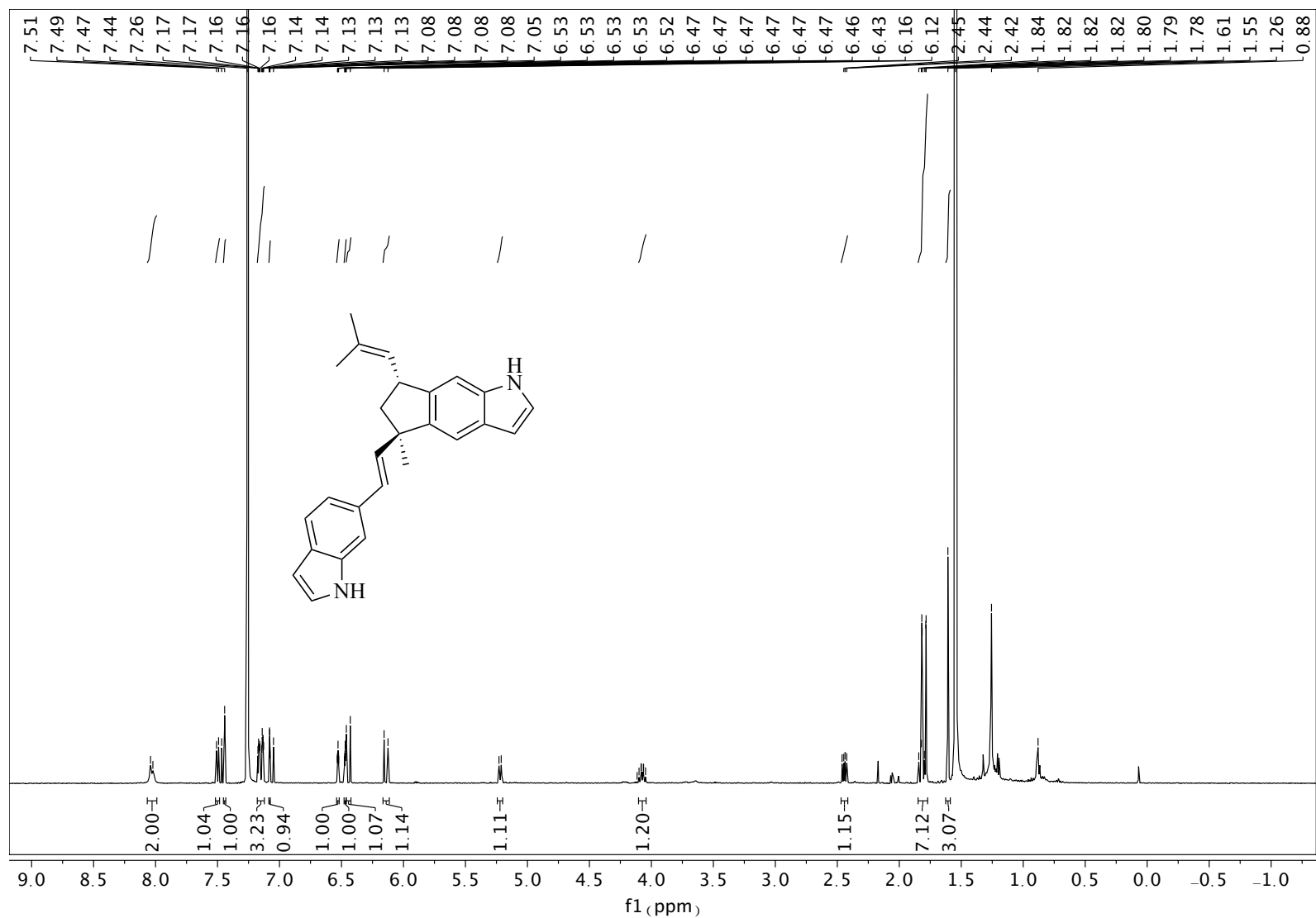




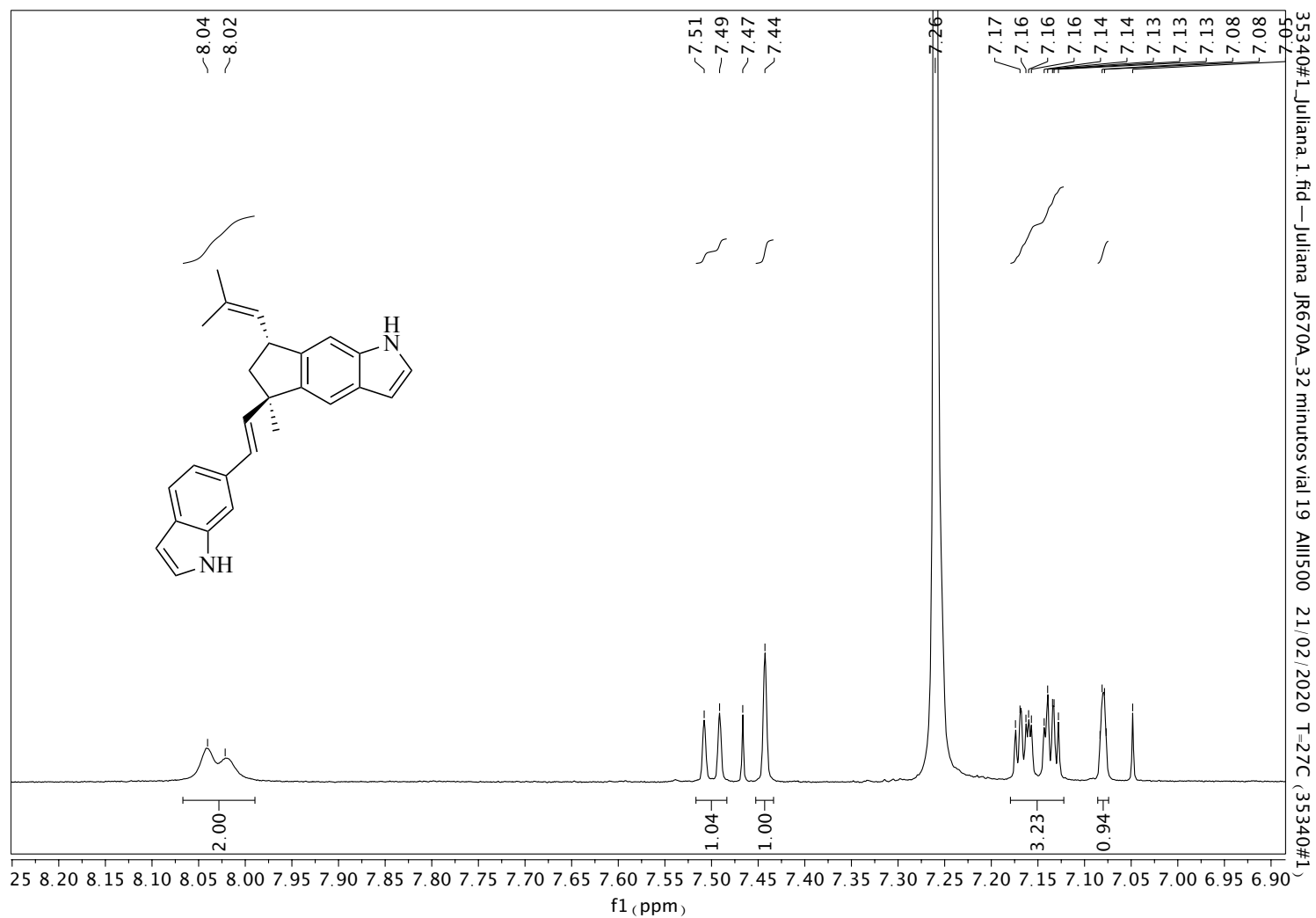
Anexo 104. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de (5R,7S)-374b.



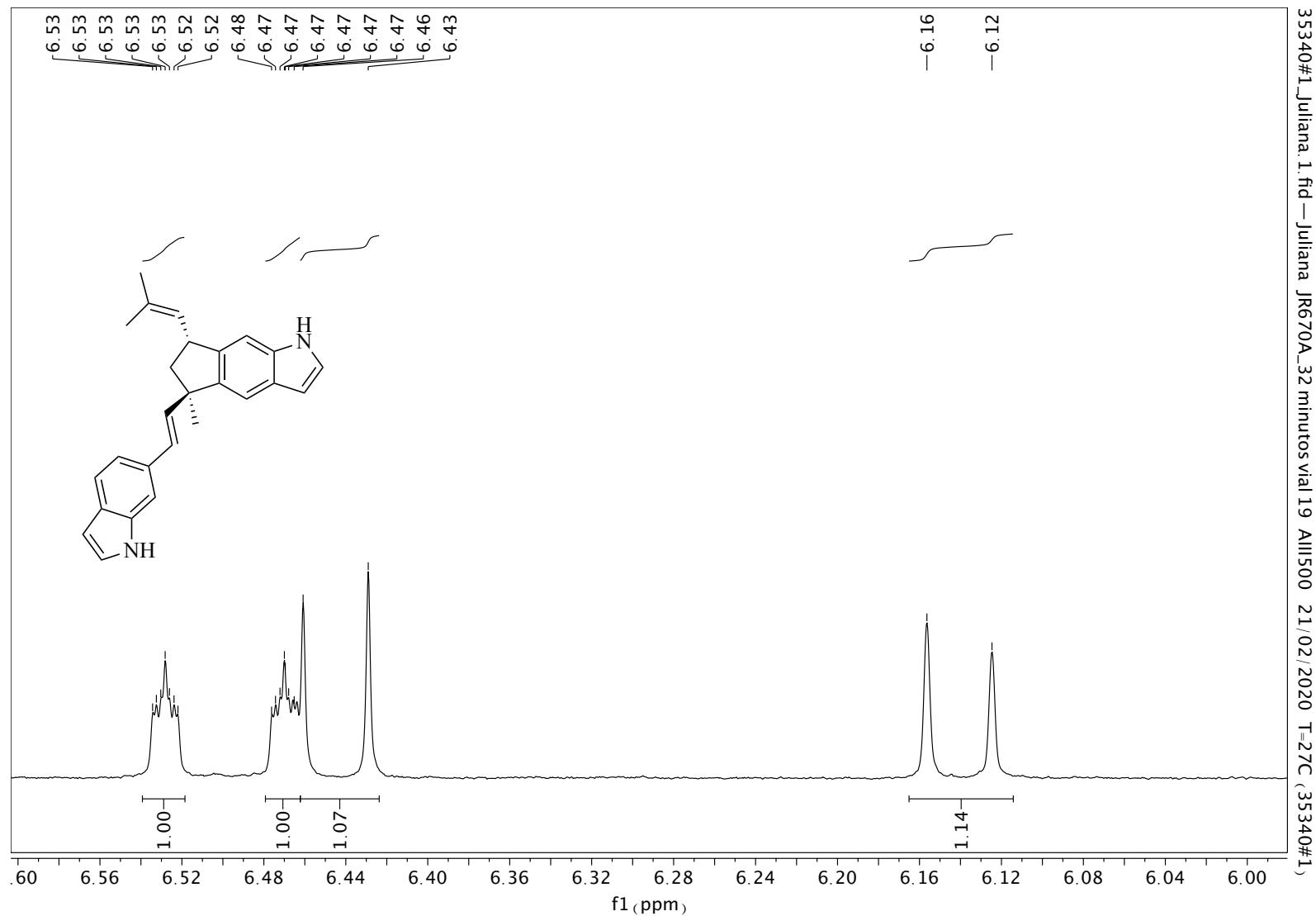
Anexo 105. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de (5R,7S)-374b.



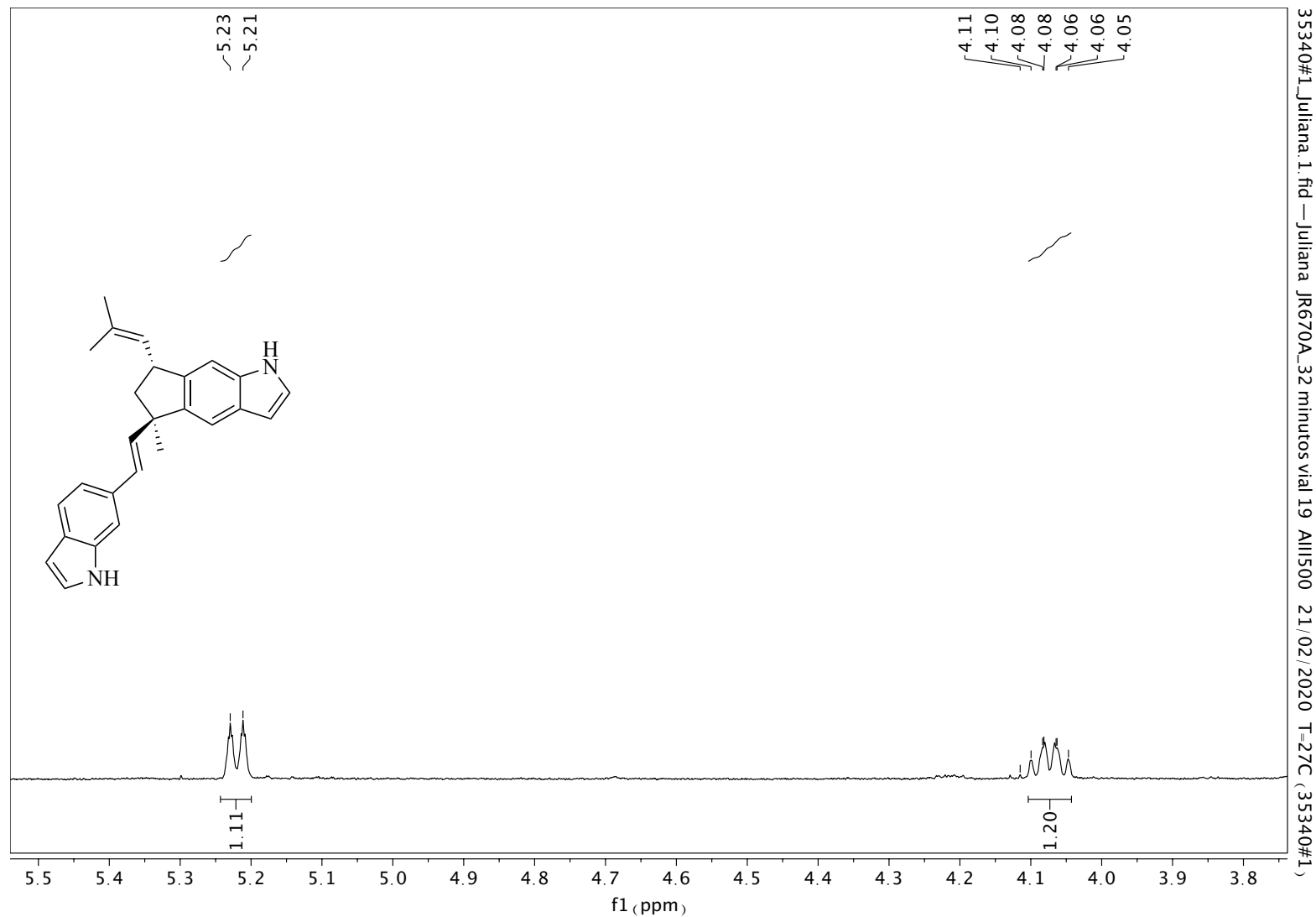
Anexo 106. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,56 ppm).



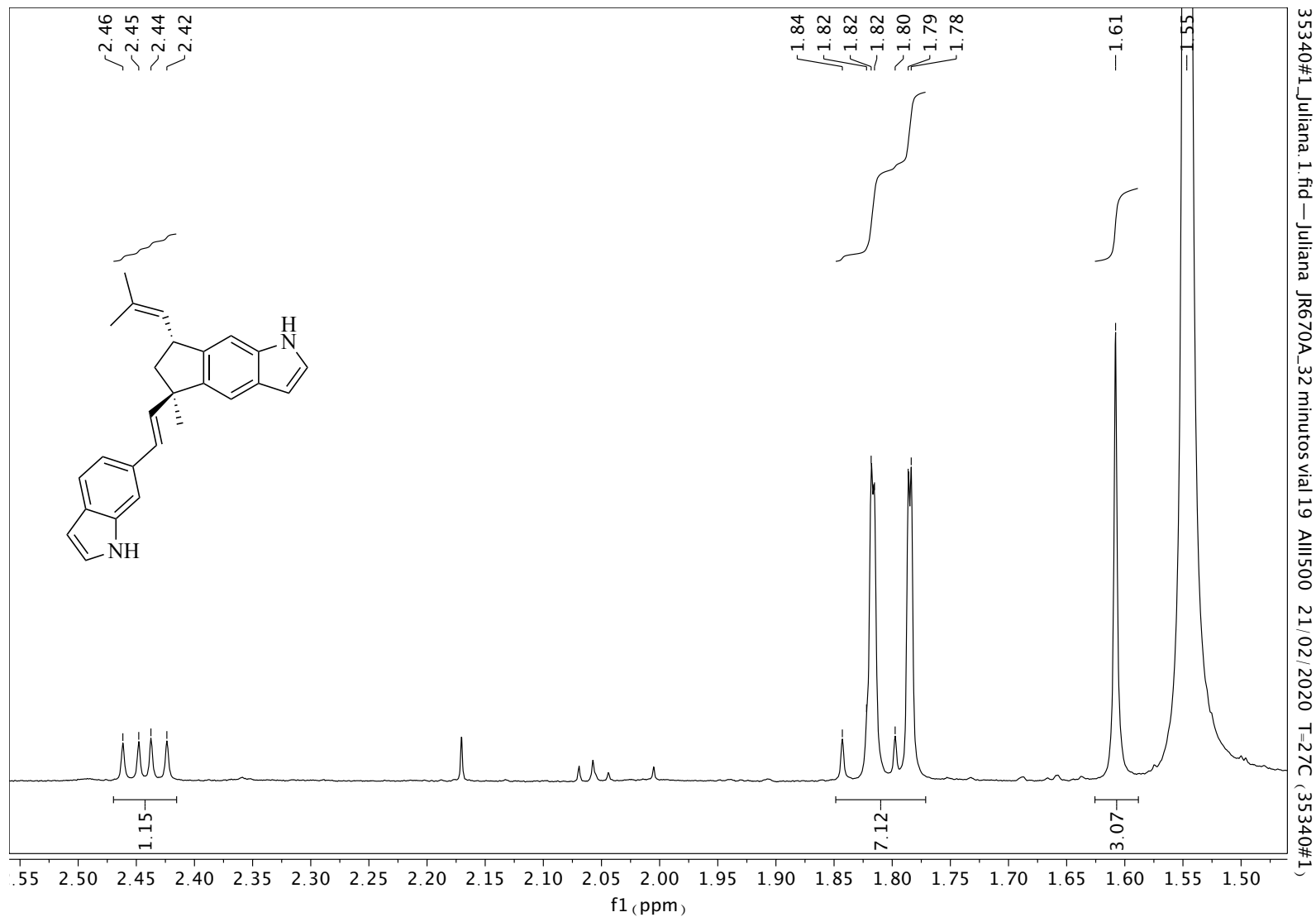
Anexo 107. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (+)-Raptindol A (35). (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm; H<sub>2</sub>O em 1,56 ppm).



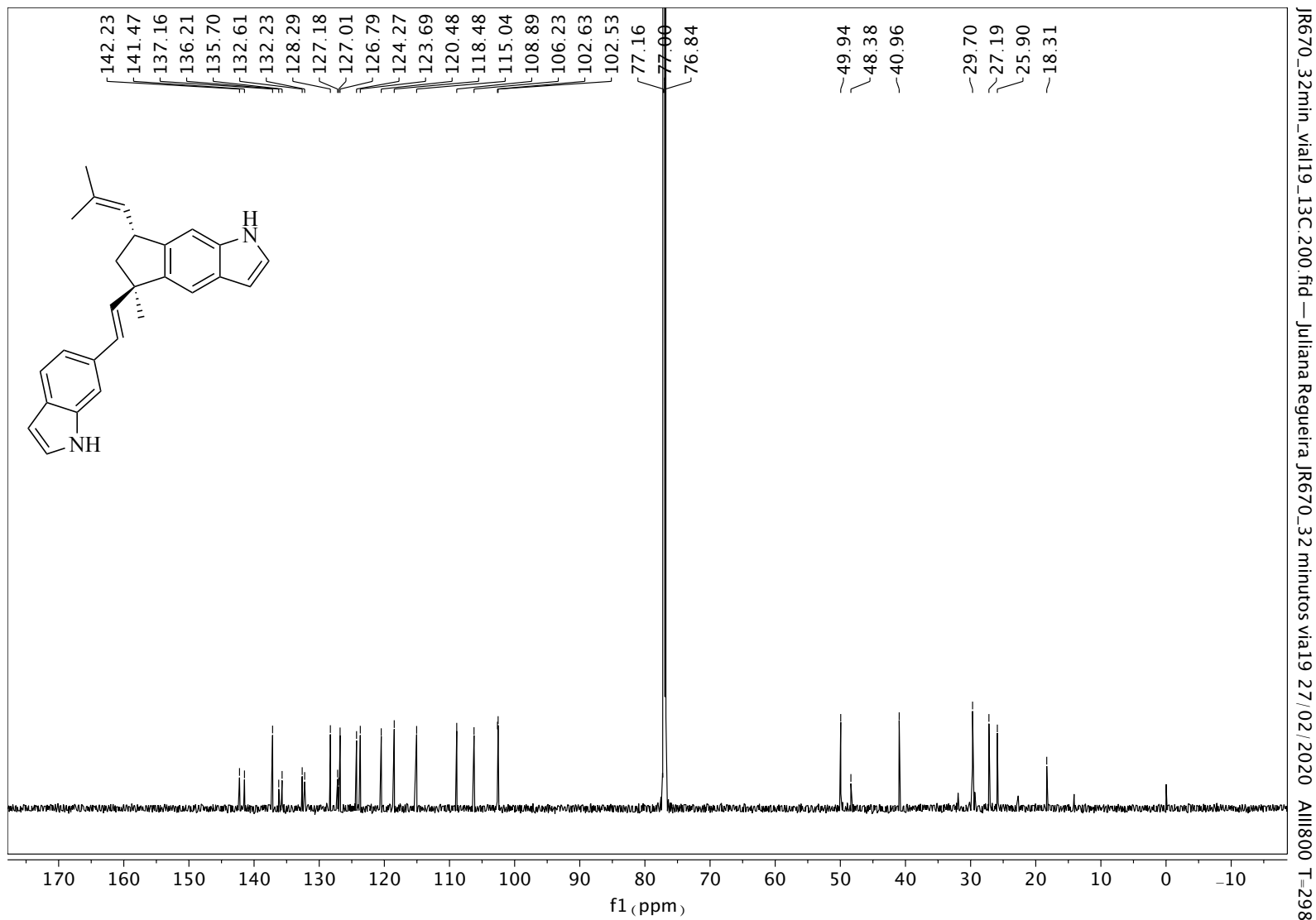
Anexo 108. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,56 ppm).



Anexo 109. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$  em 1,56 ppm).

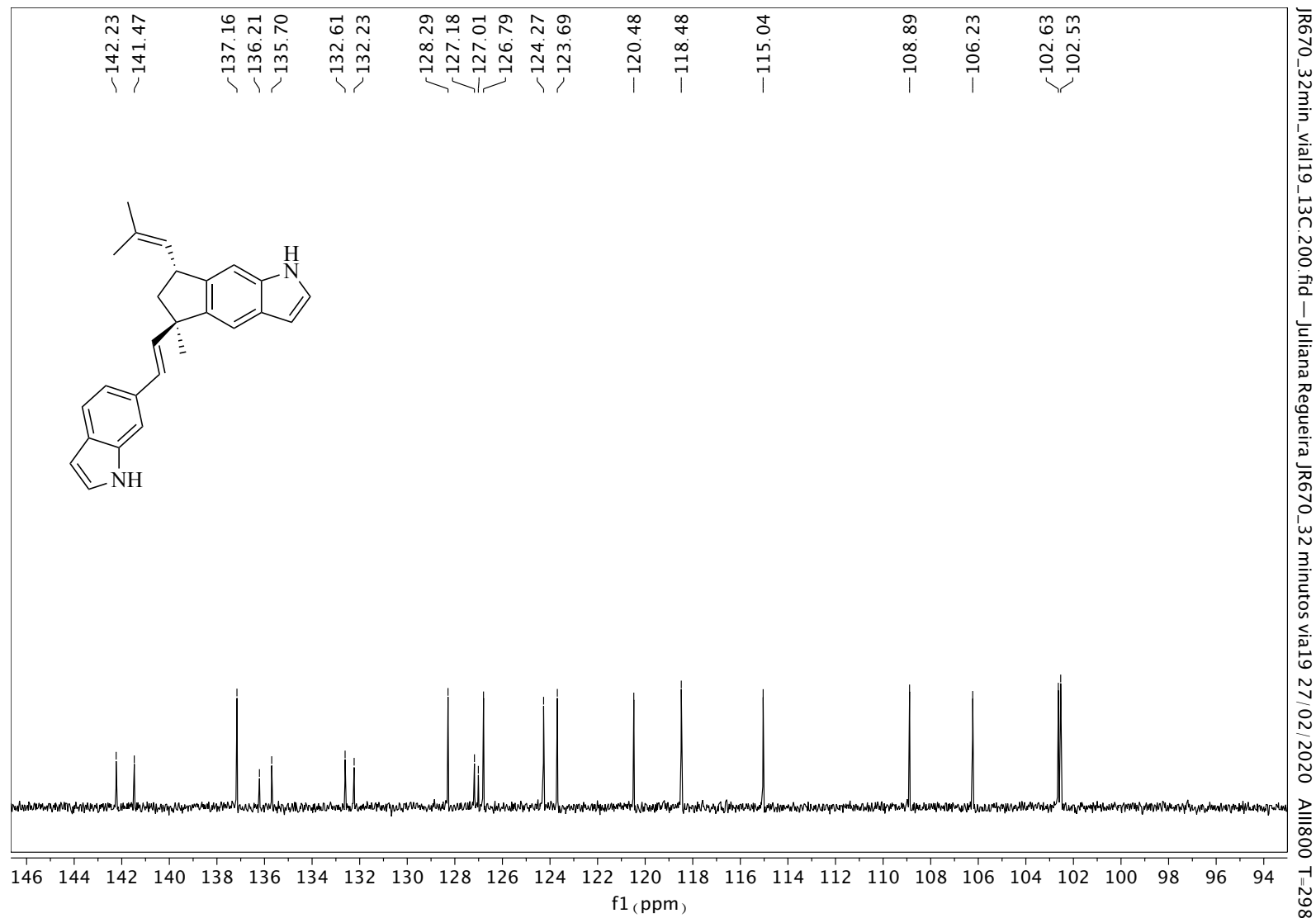


Anexo 110. . Expansão do e espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solvente = graxa de hexano em 1,26 e 0,8 ppm; H<sub>2</sub>O em 1,56 ppm).

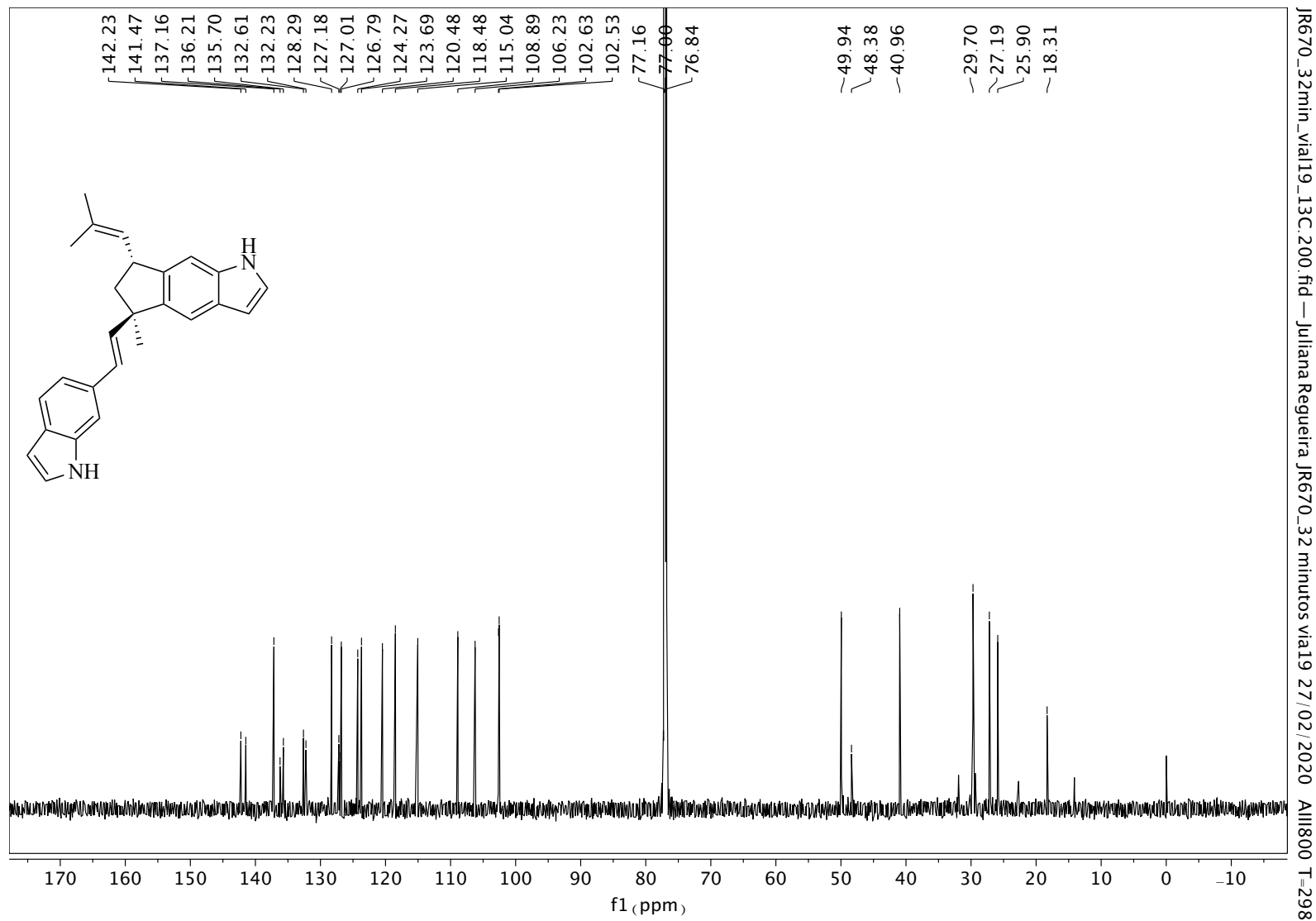


Anexo 111. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solventes = graxa de hexano em 29,70 ppm).

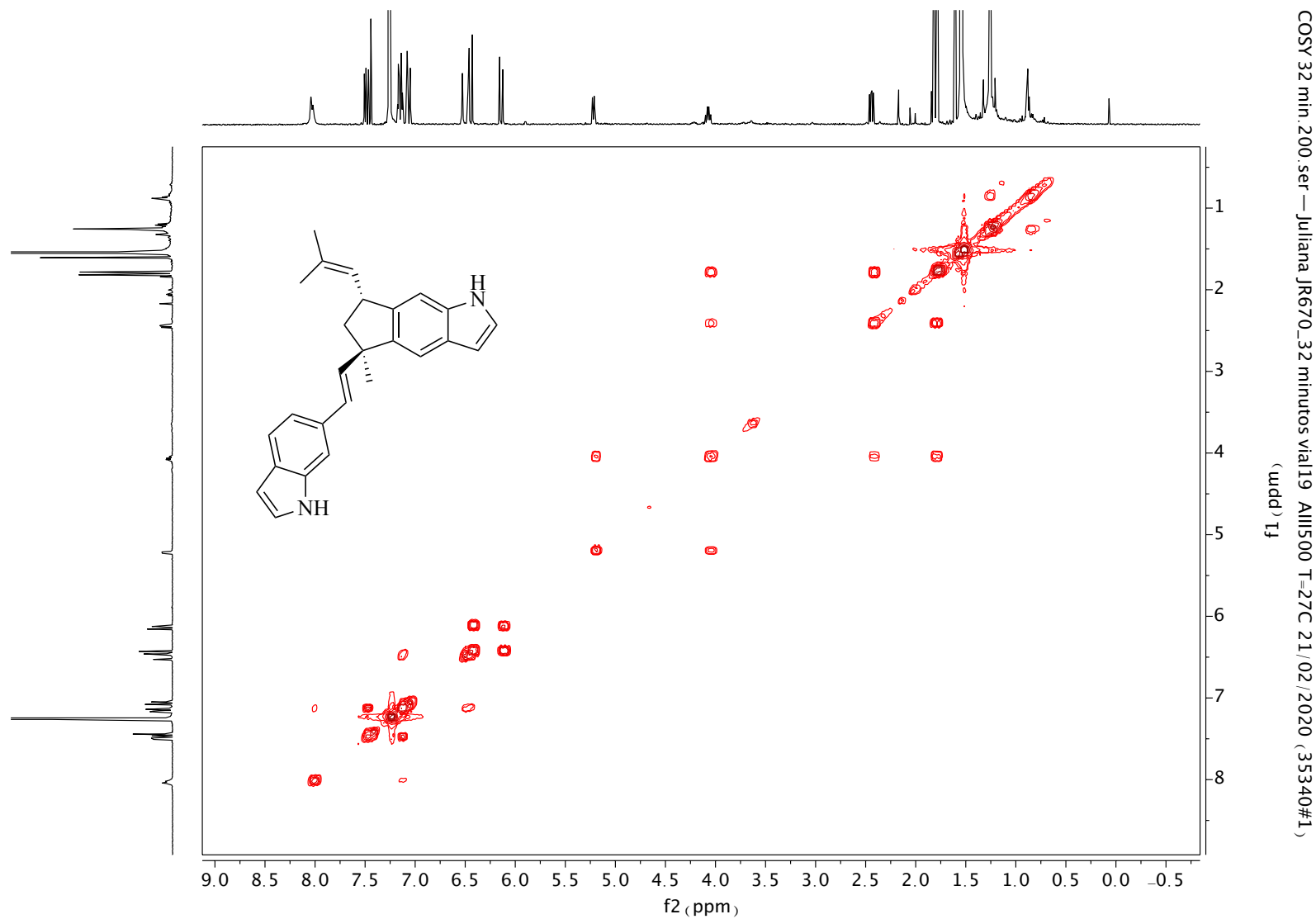




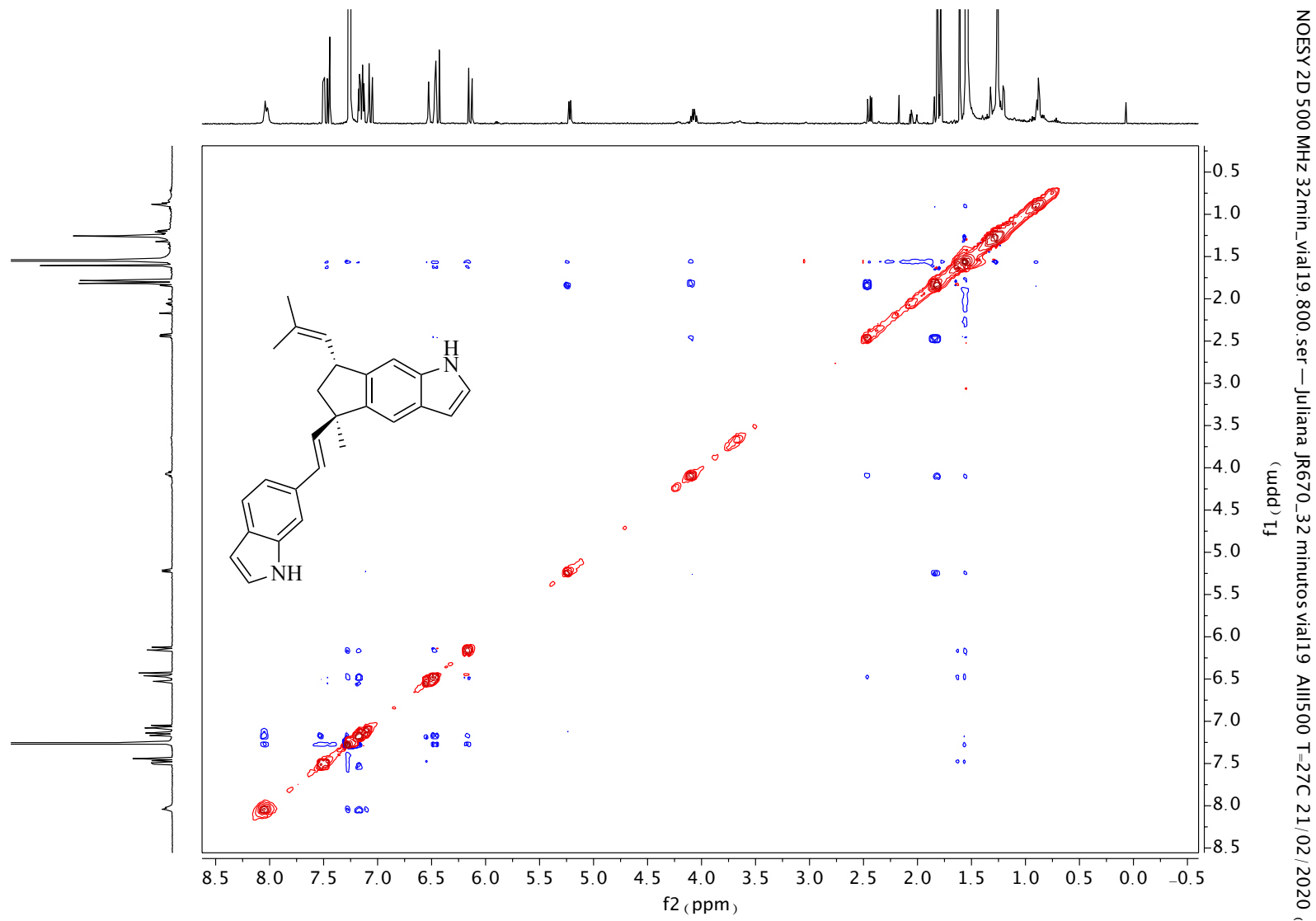
Anexo 112. . Expansão do e espectro de RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solventes = graxa de hexano em 29,70 ppm).



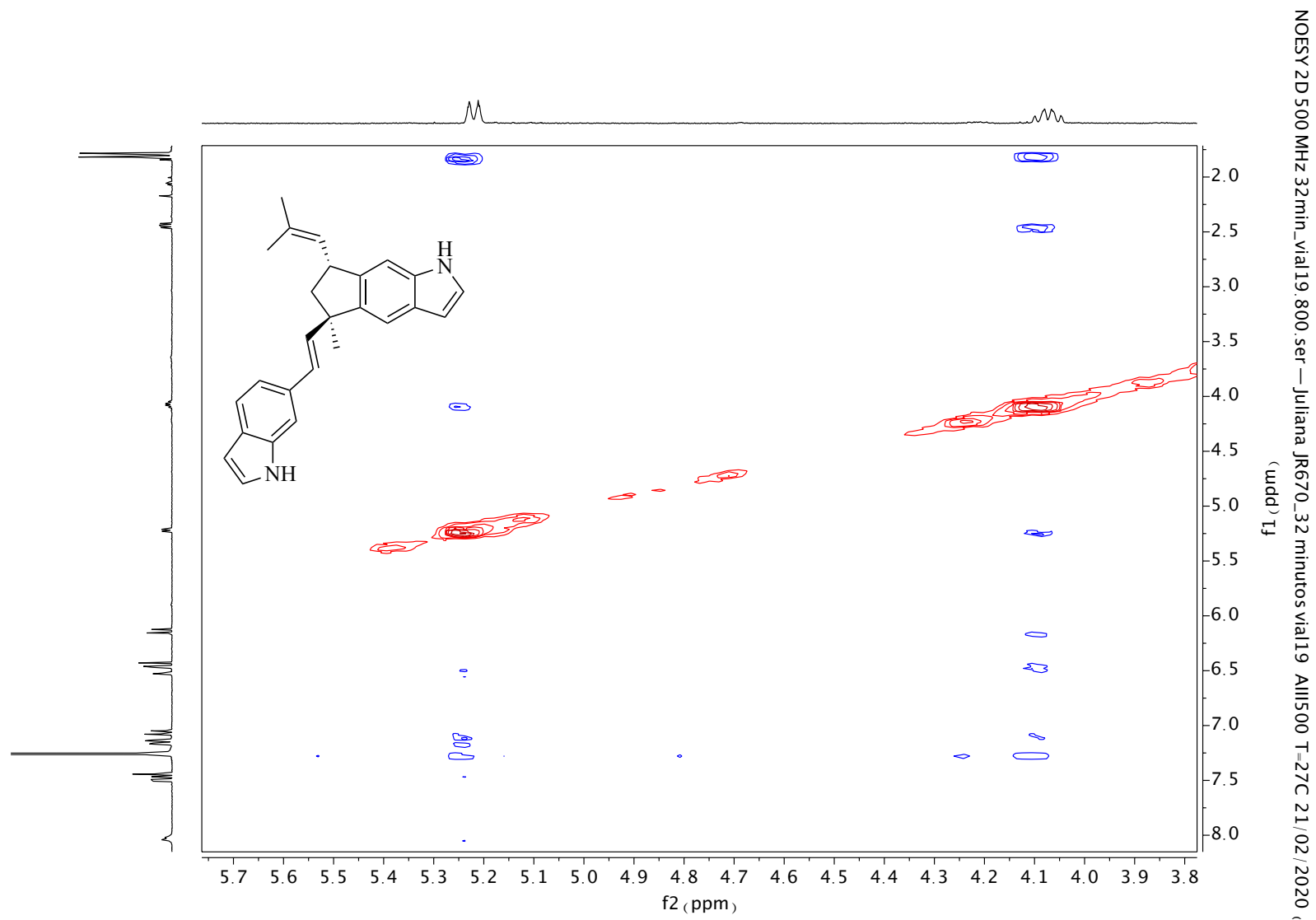
Anexo 113. Expansão do e espectro de RMN de RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do (+)-Raputindol A (35). (sinais de solventes = graxa de hexano em 29,70 ppm).



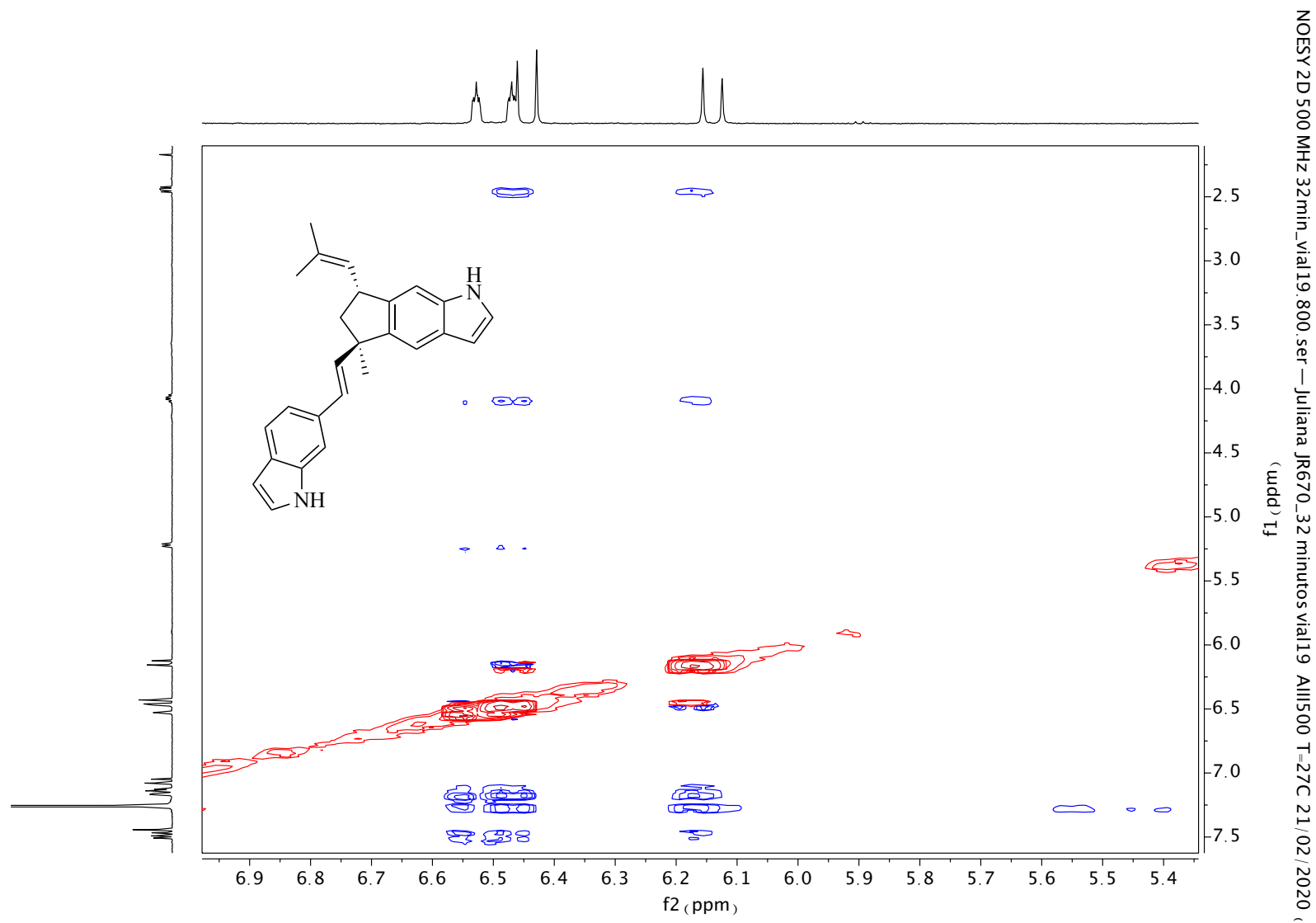
Anexo 114. Experimento de COSY (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).



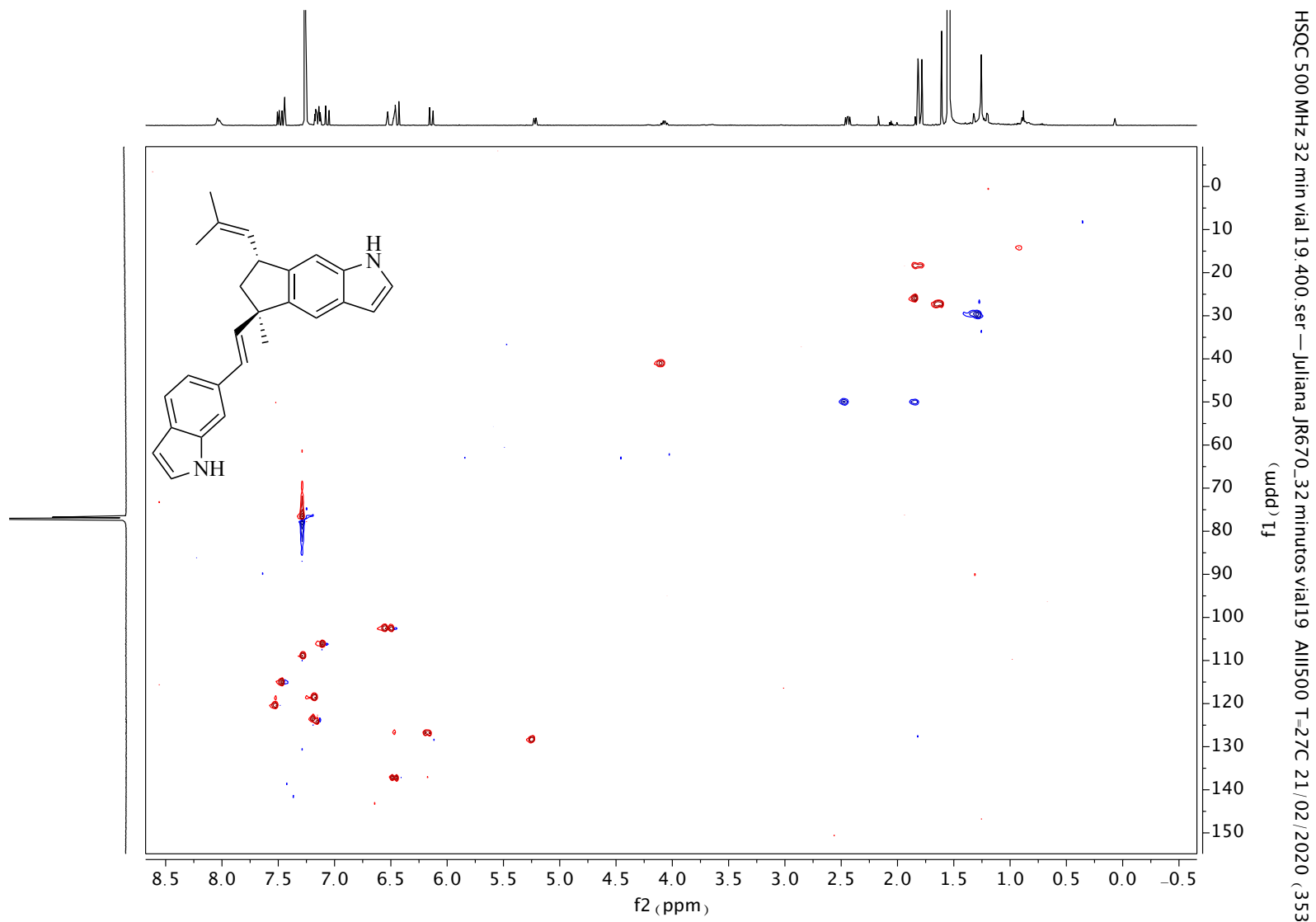
Anexo 115. Experimento de NOESY 2D (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).



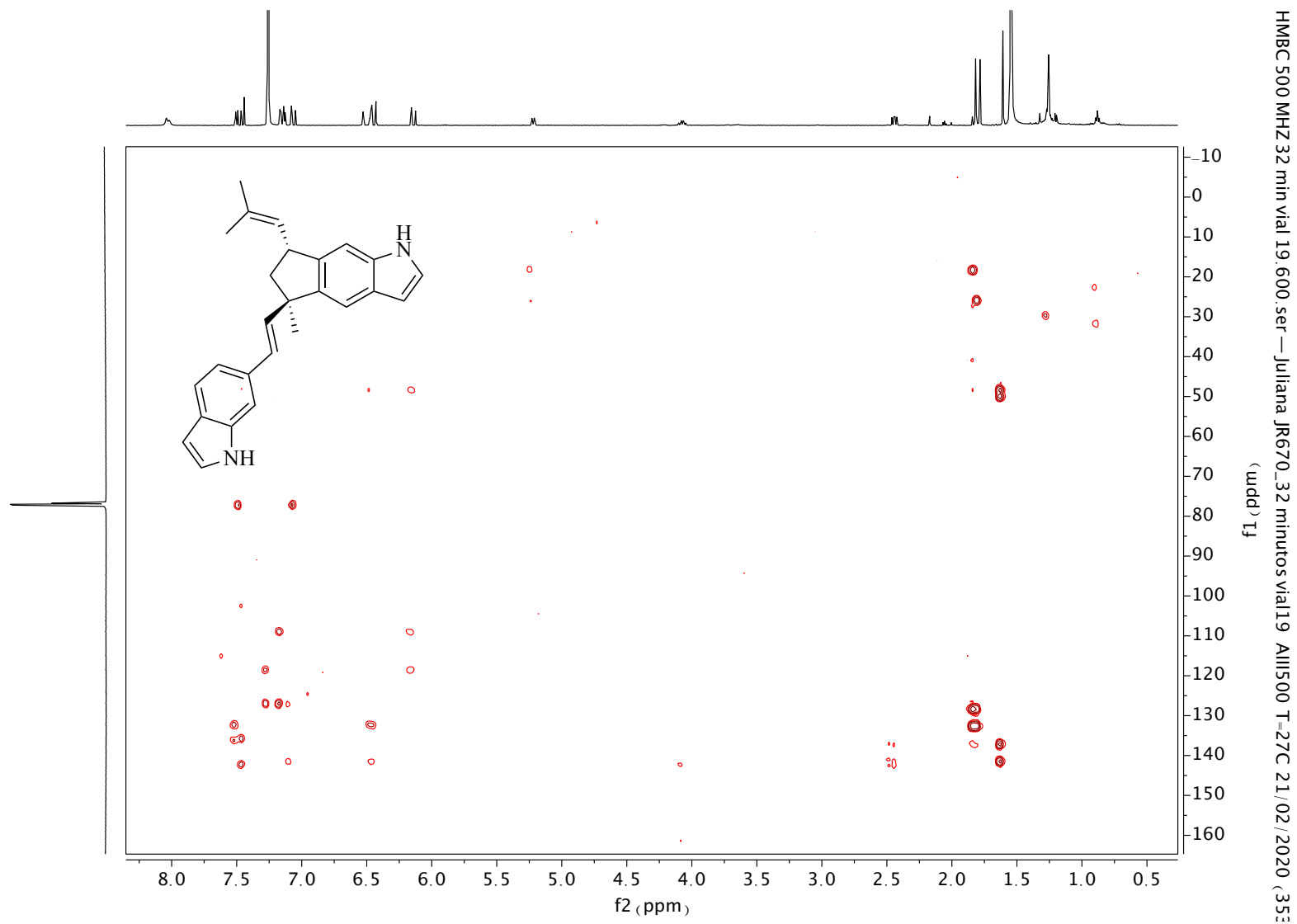
Anexo 116. Expansão do experimento de NOESY 2D (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).



Anexo 117. Expansão do experimento de NOESY 2D (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).

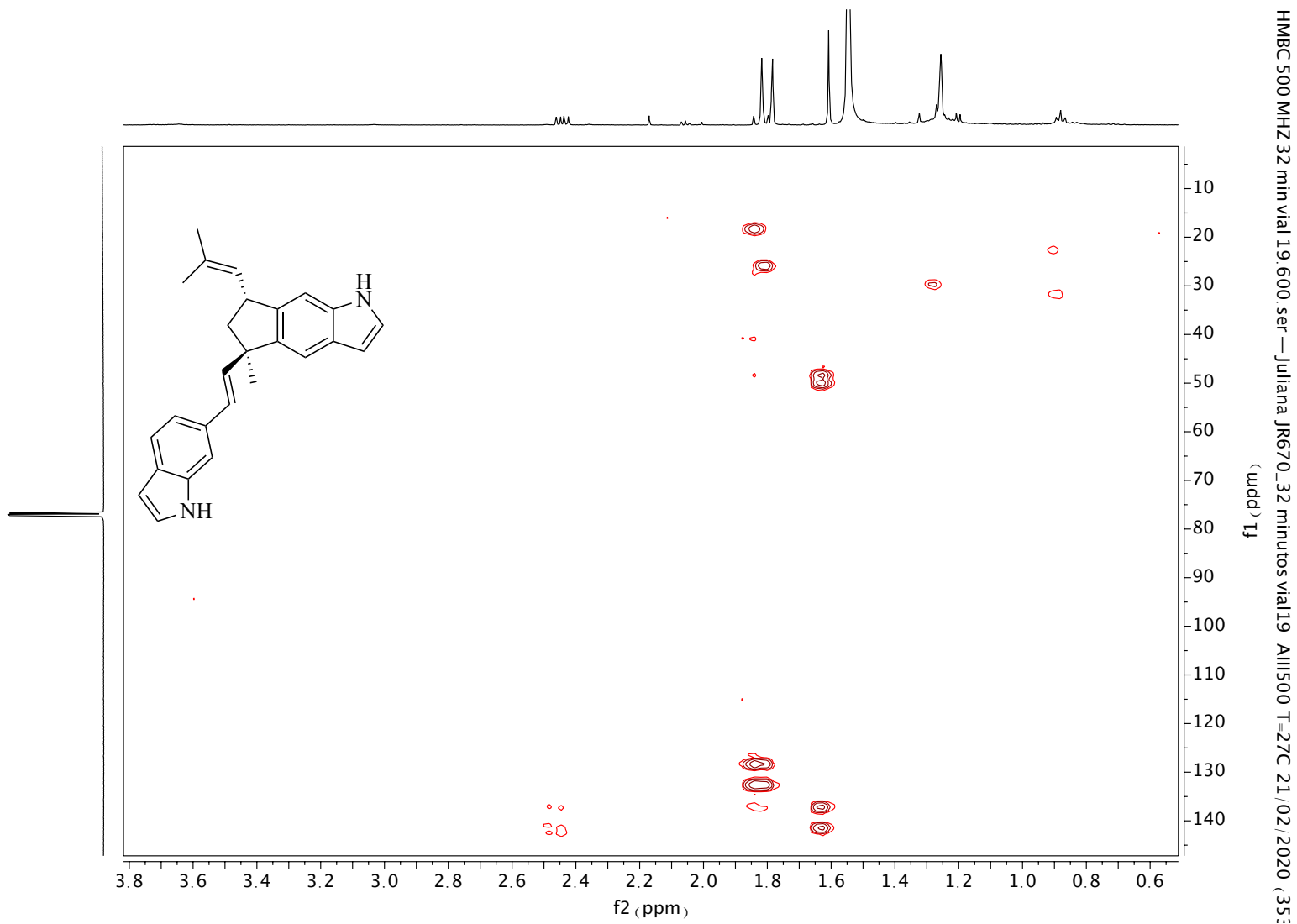


Anexo 118. Experimento de HSQC (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).



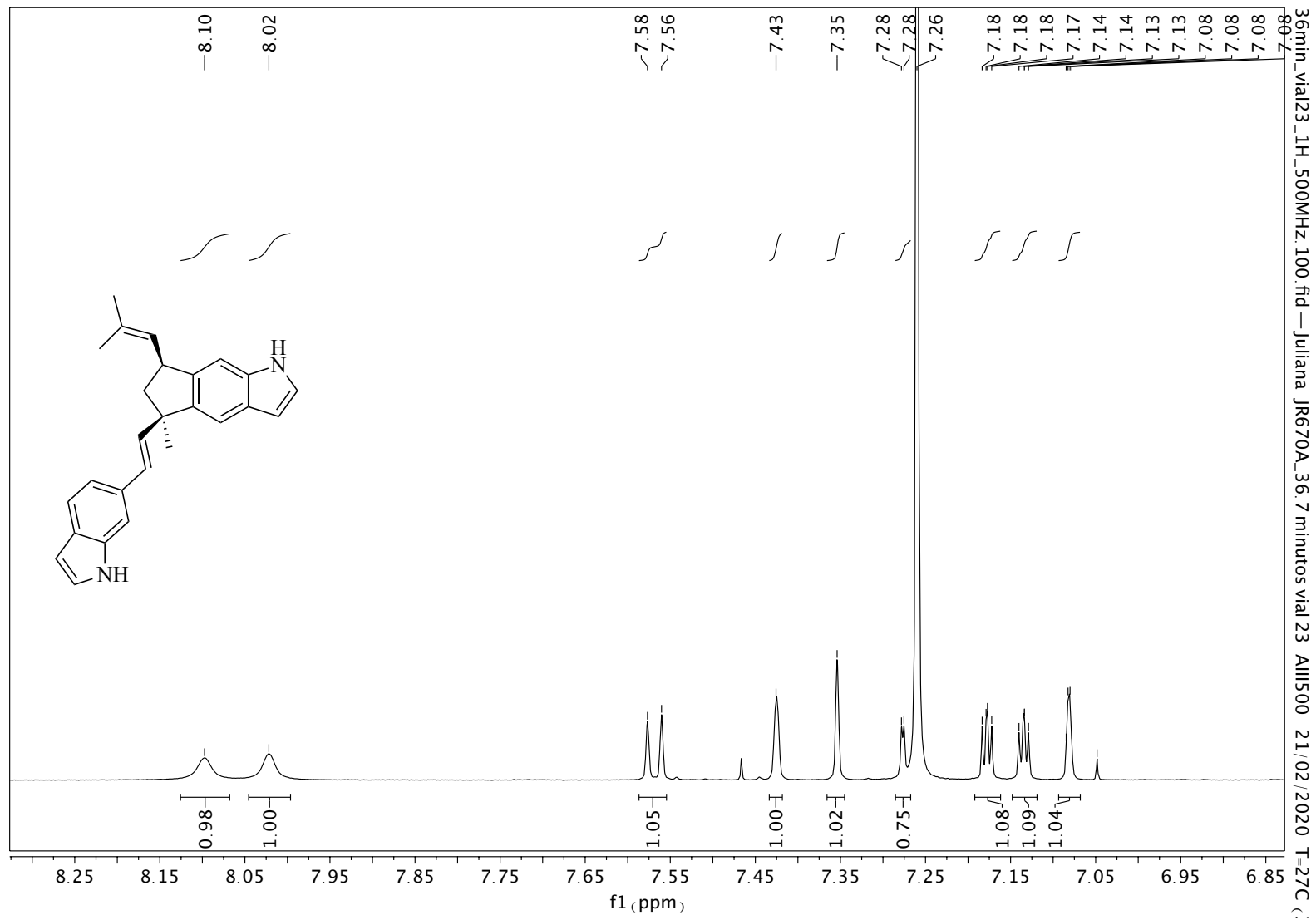
Anexo 119. Experimento de HMBC (500 MHz) do (+)-Raputindol A (35).



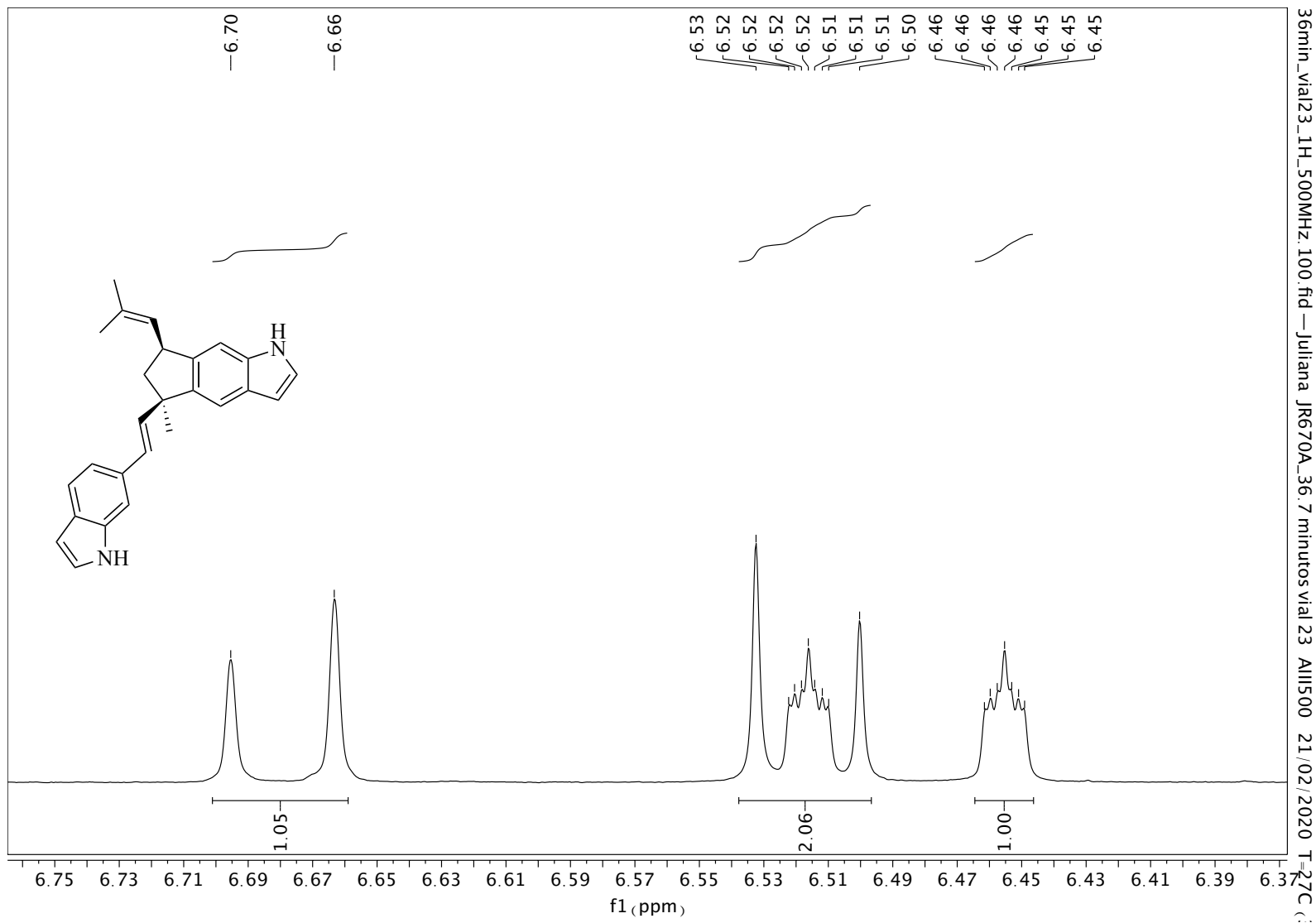


Anexo 120. Expansão do experimento de HMBC (500 MHz) do (+)-Rapatindol A (35).

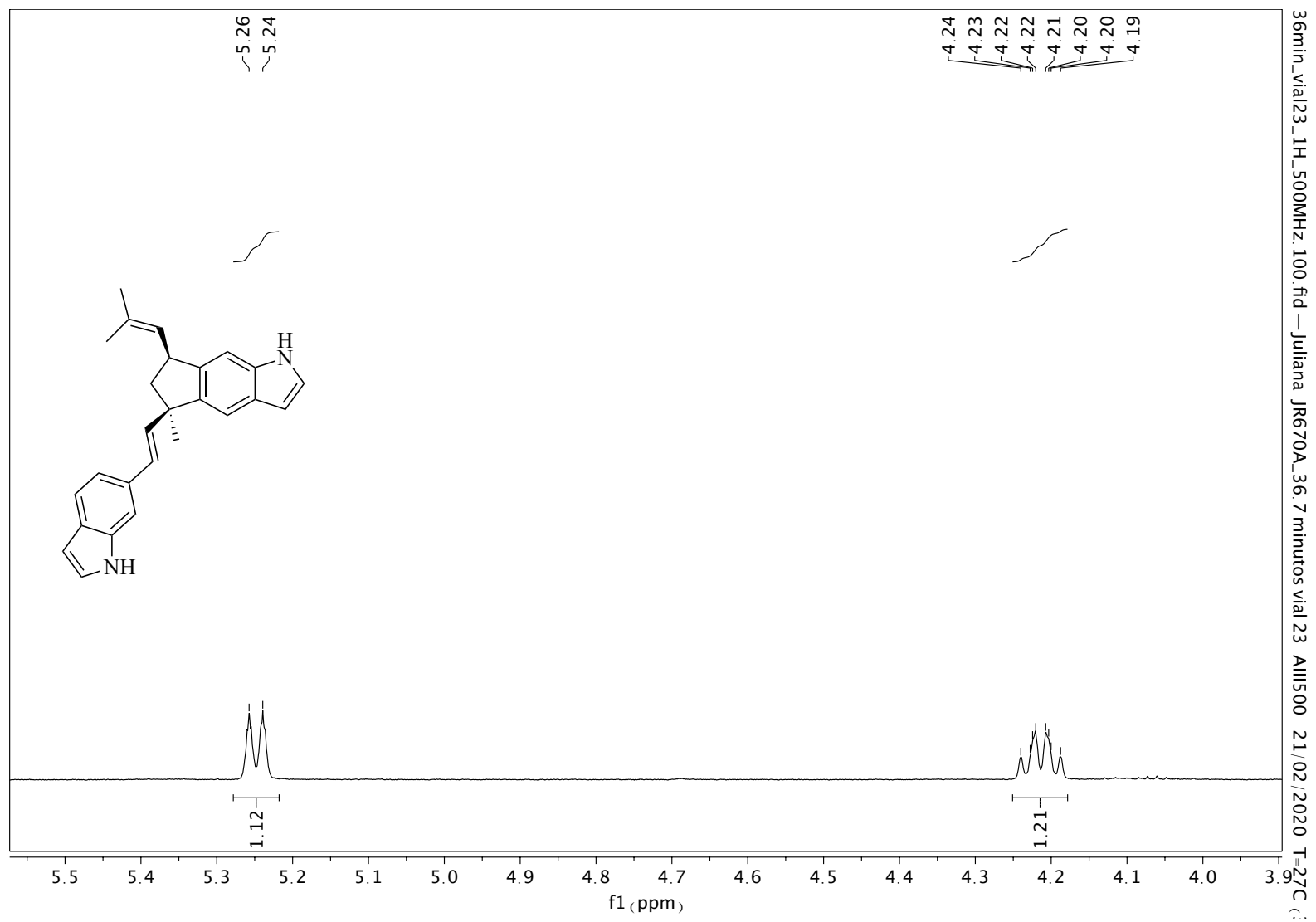




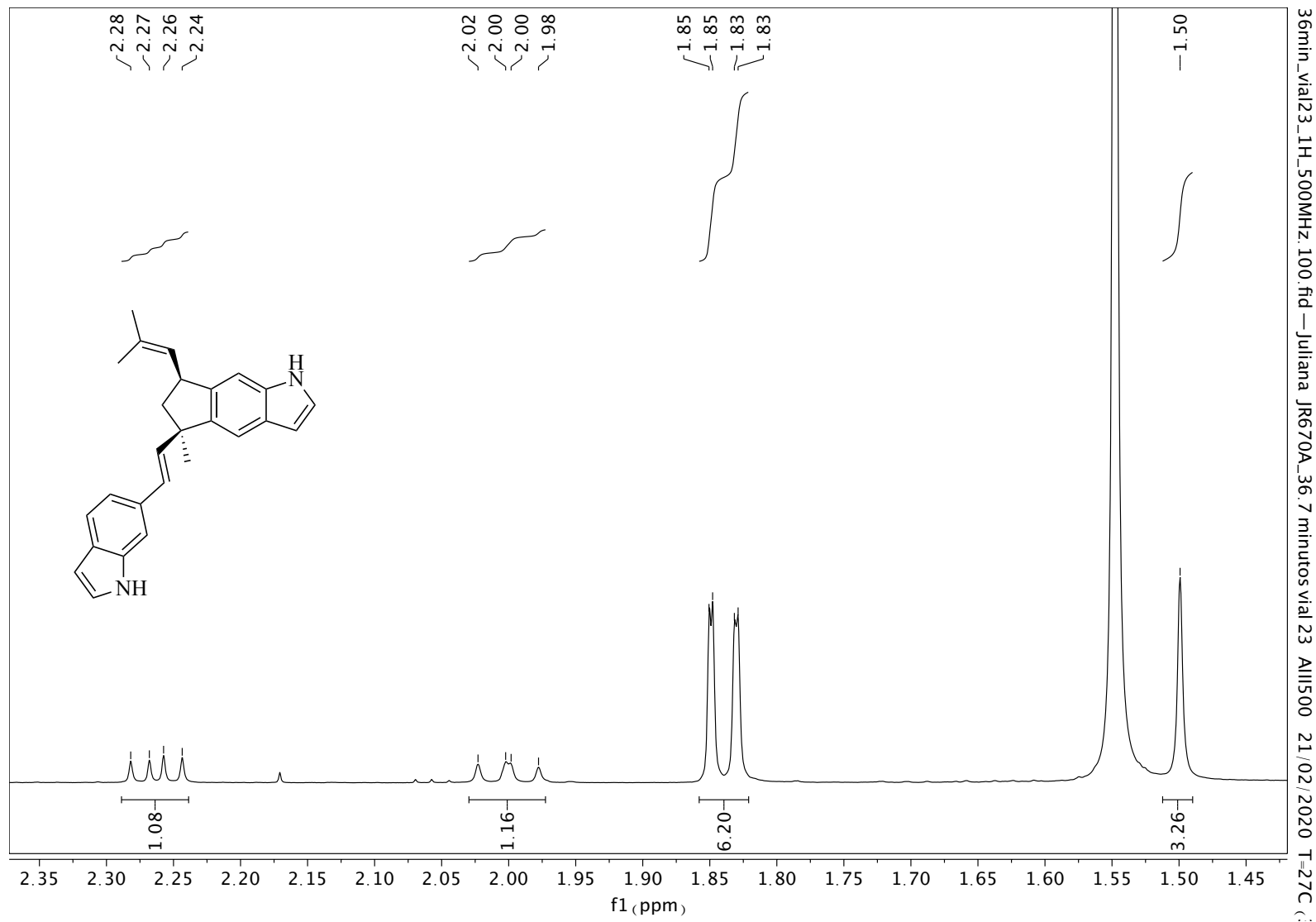
Anexo 122. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 7-*epi*-Raputindol A (378).



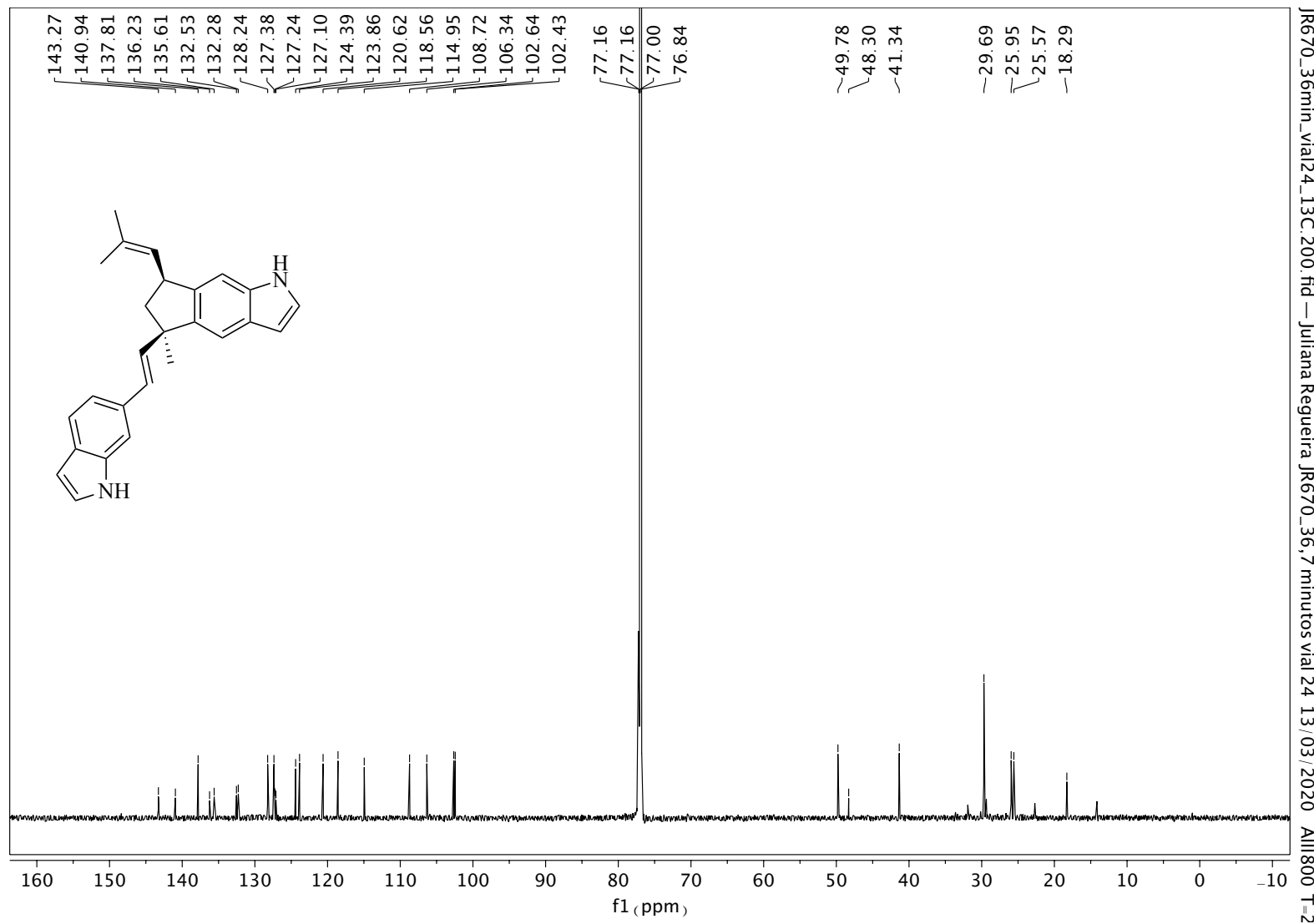
Anexo 123. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 7-*epi*-Raputindol A (378).



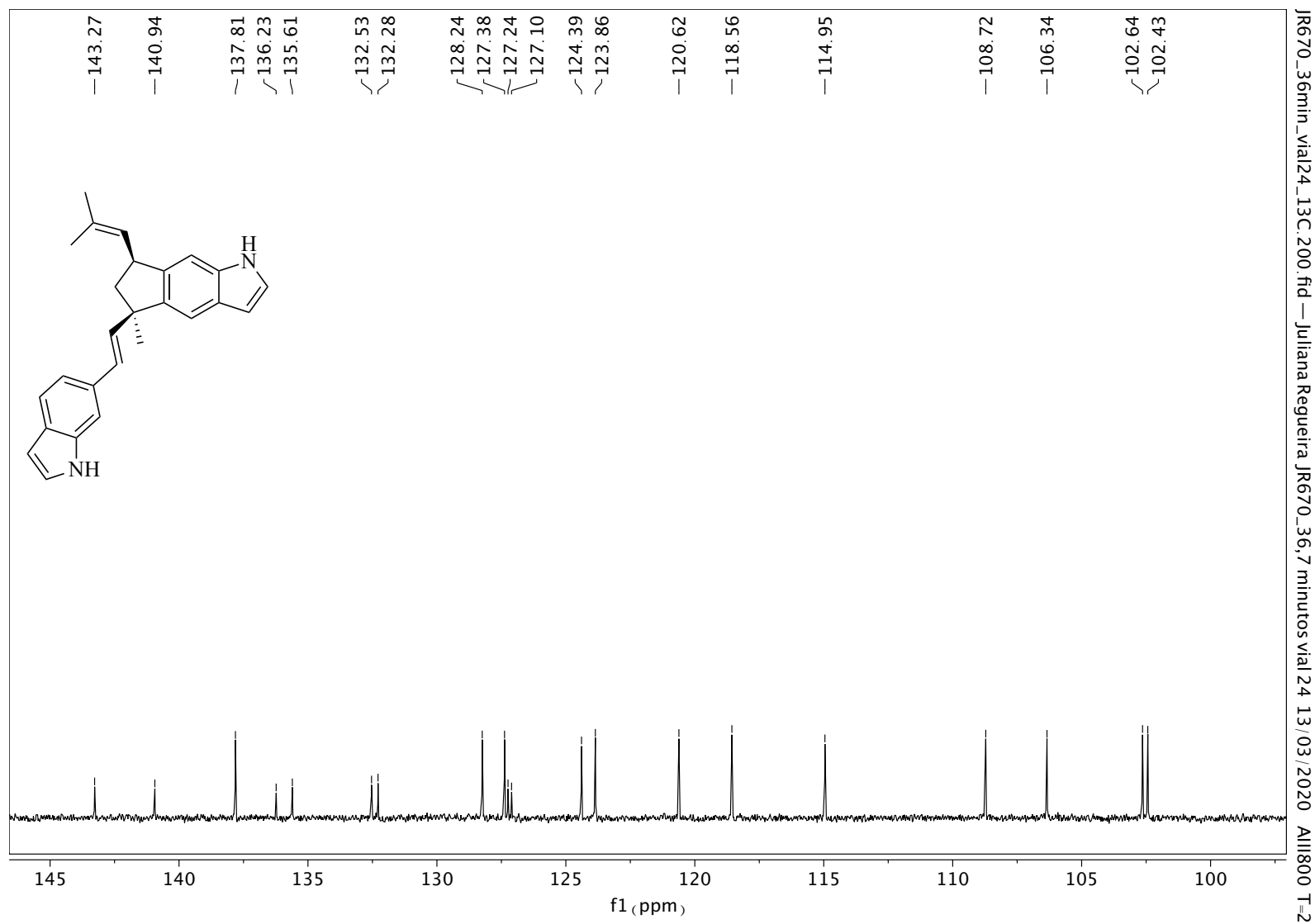
Anexo 124. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 7-*epi*-Raputindol A (378).



Anexo 125. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 7-*epi*-Raputindol A (378).

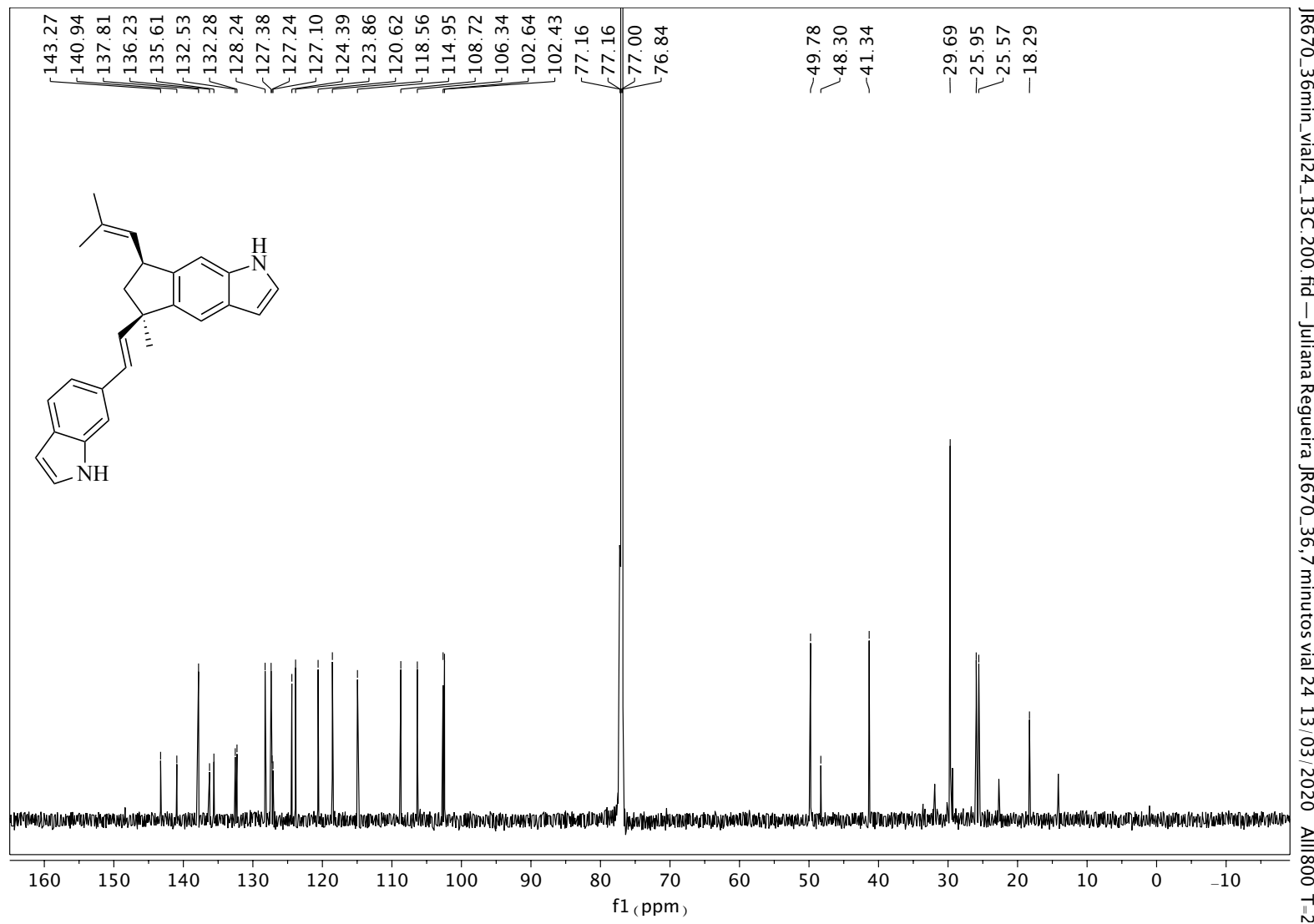


Anexo 126. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 7-*epi*-Raputindol A (378). (sinais de solvente = graxa de hexano em 29,70 ppm).

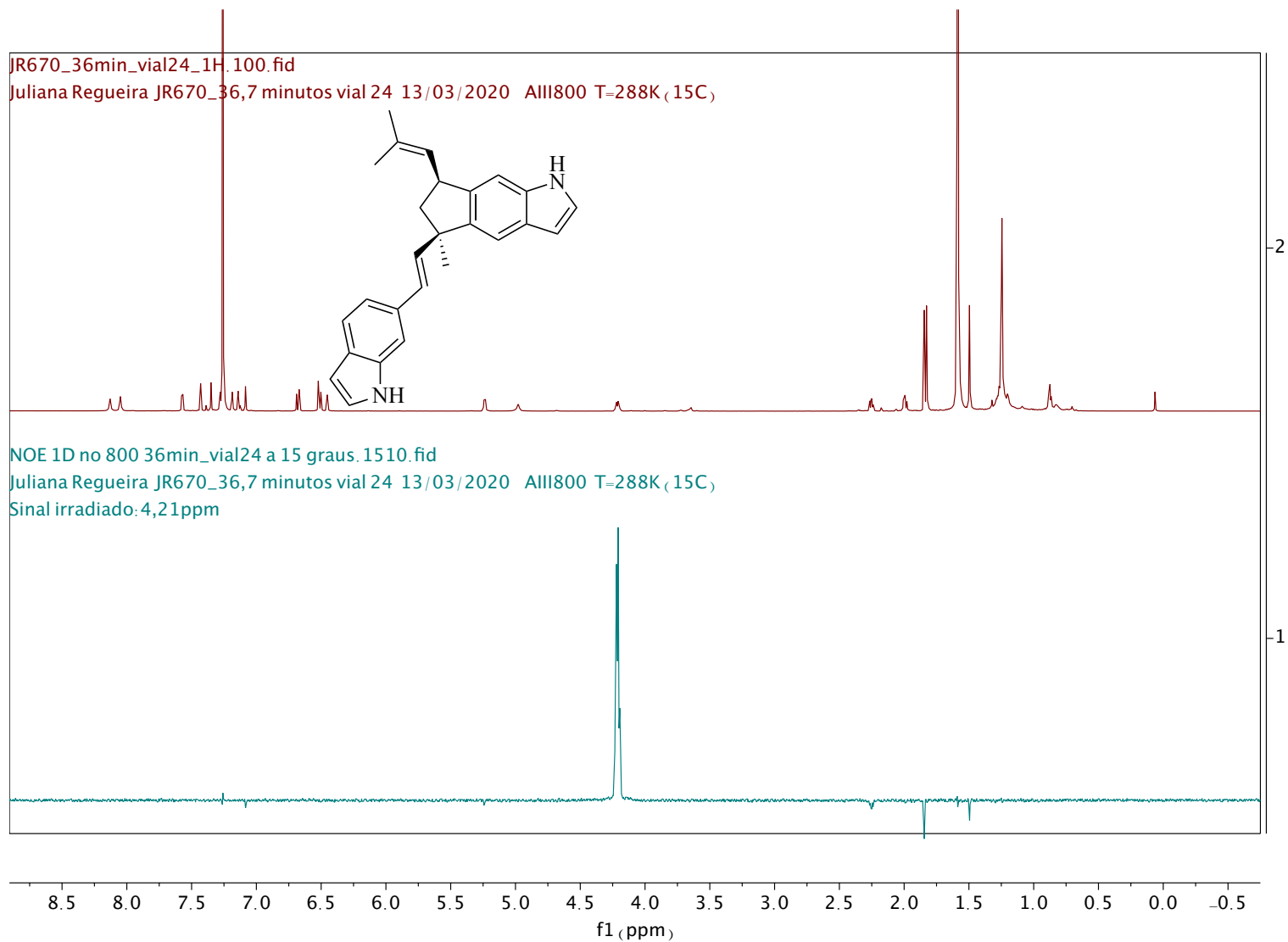


Anexo 127. Expansão do espectro de RMN de <sup>13</sup>C (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 7-*epi*-Raputindol A (378). (sinais de solvente = graxa de hexano em 29,70 ppm).

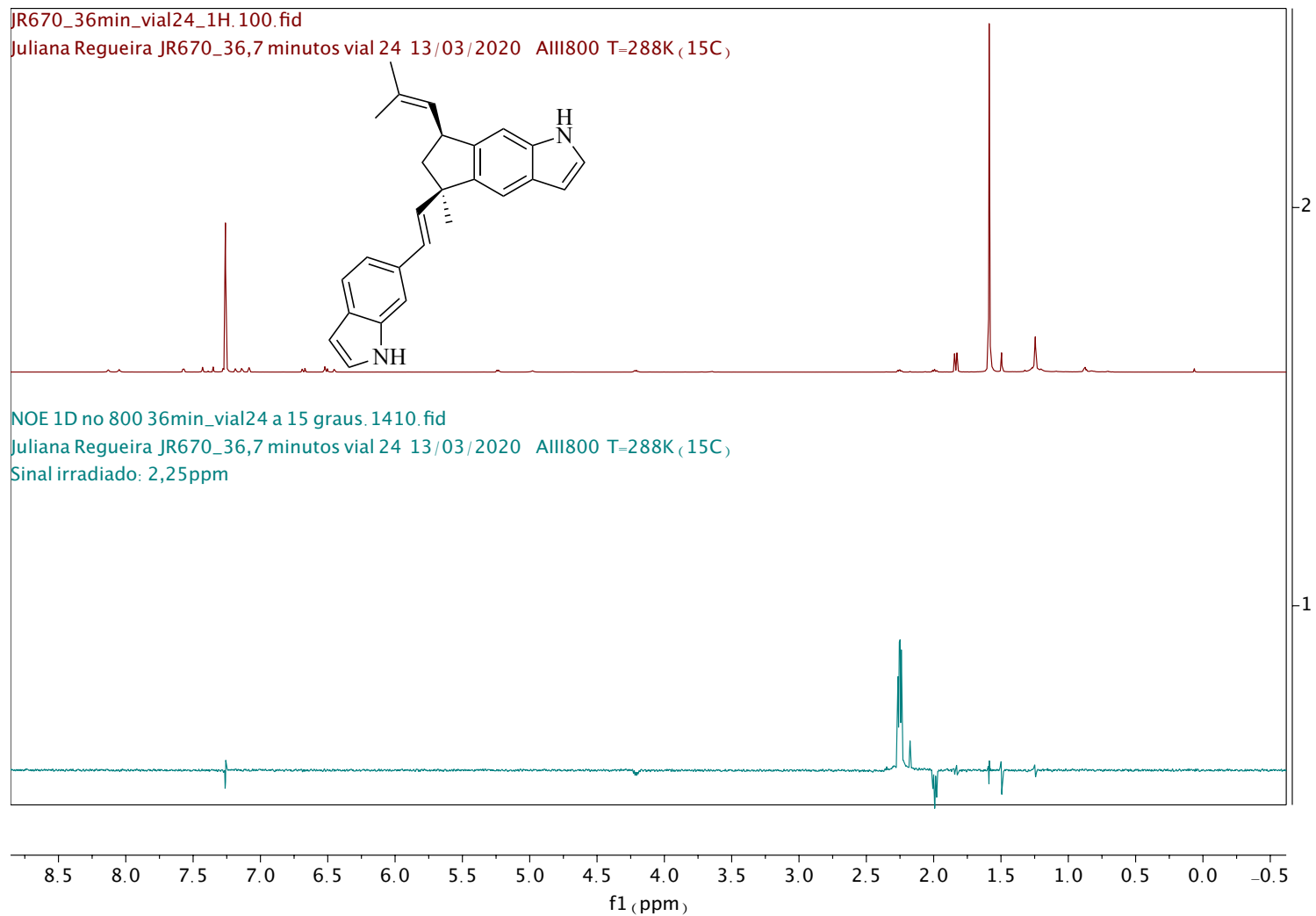




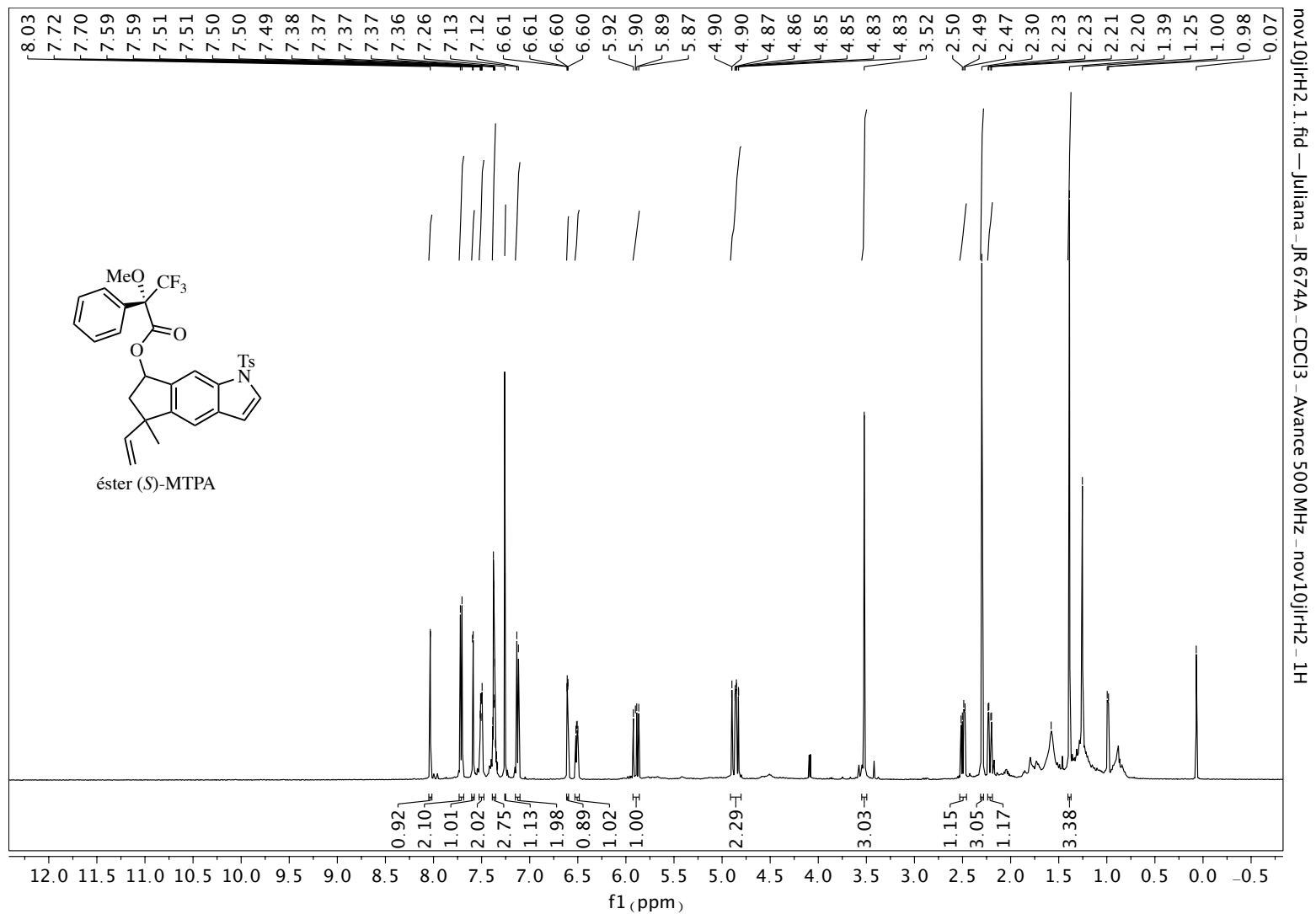
Anexo 128. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 7-*epi*-Raputindol A (378). (sinais de solvente = graxa de hexano em 29,70 ppm).



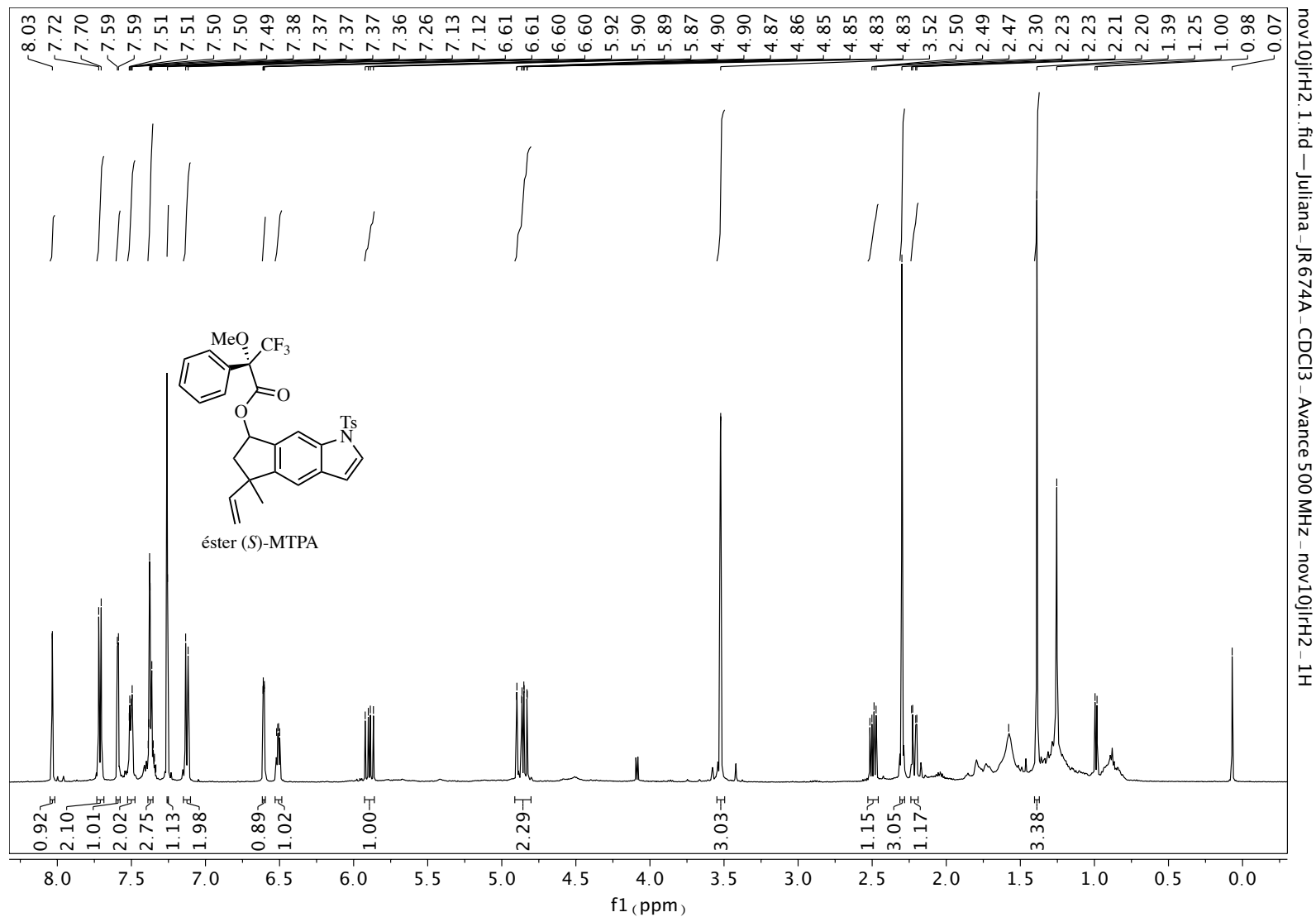
Anexo 129. NOE seletivo (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 7-*epi*-Raputindol A (378). (sinal irradiado: 4,22 ppm).



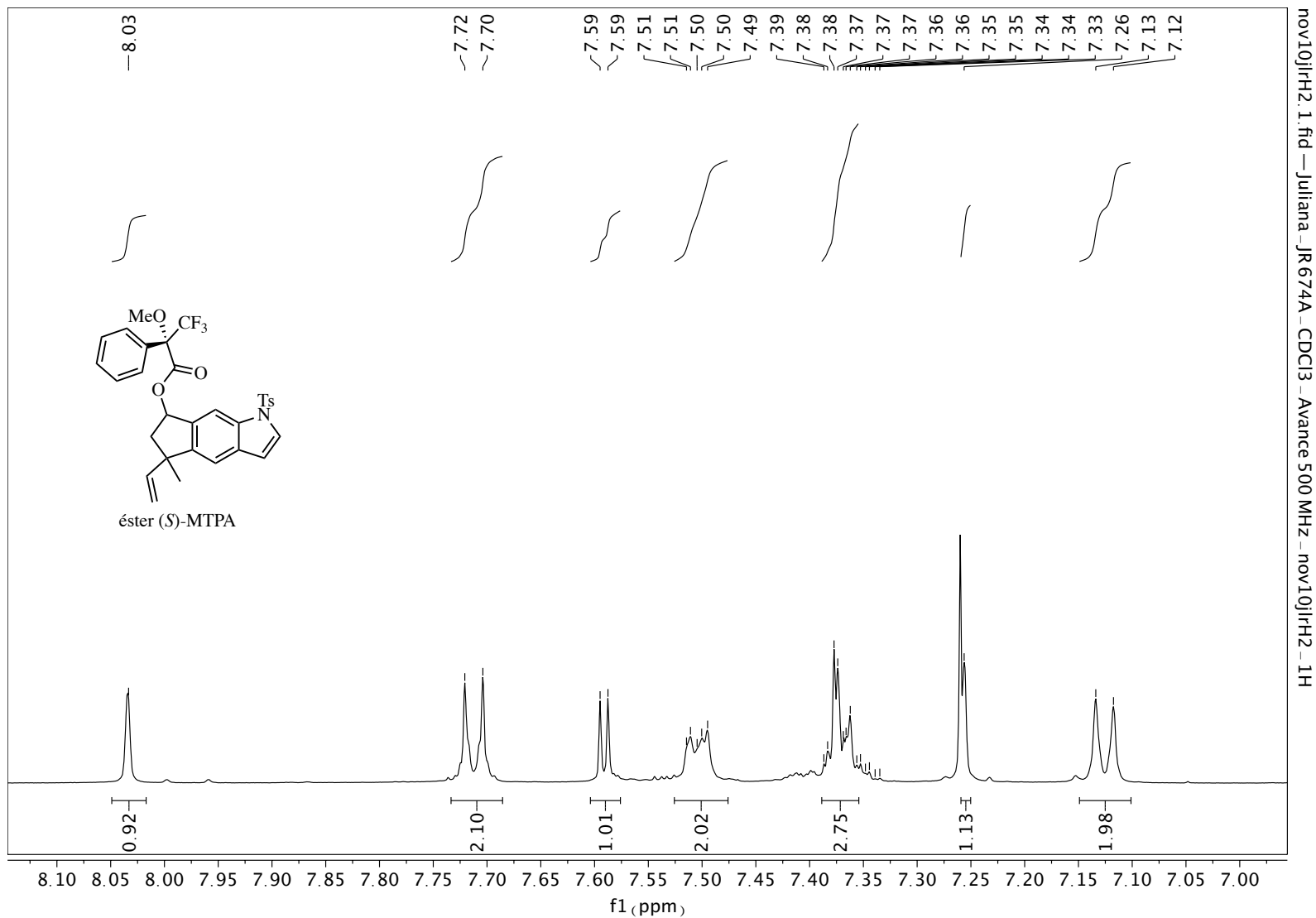
Anexo 130. NOE seletivo (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do 7-*epi*-Raputindol A (378). (sinal irradiado: 2,24 ppm).



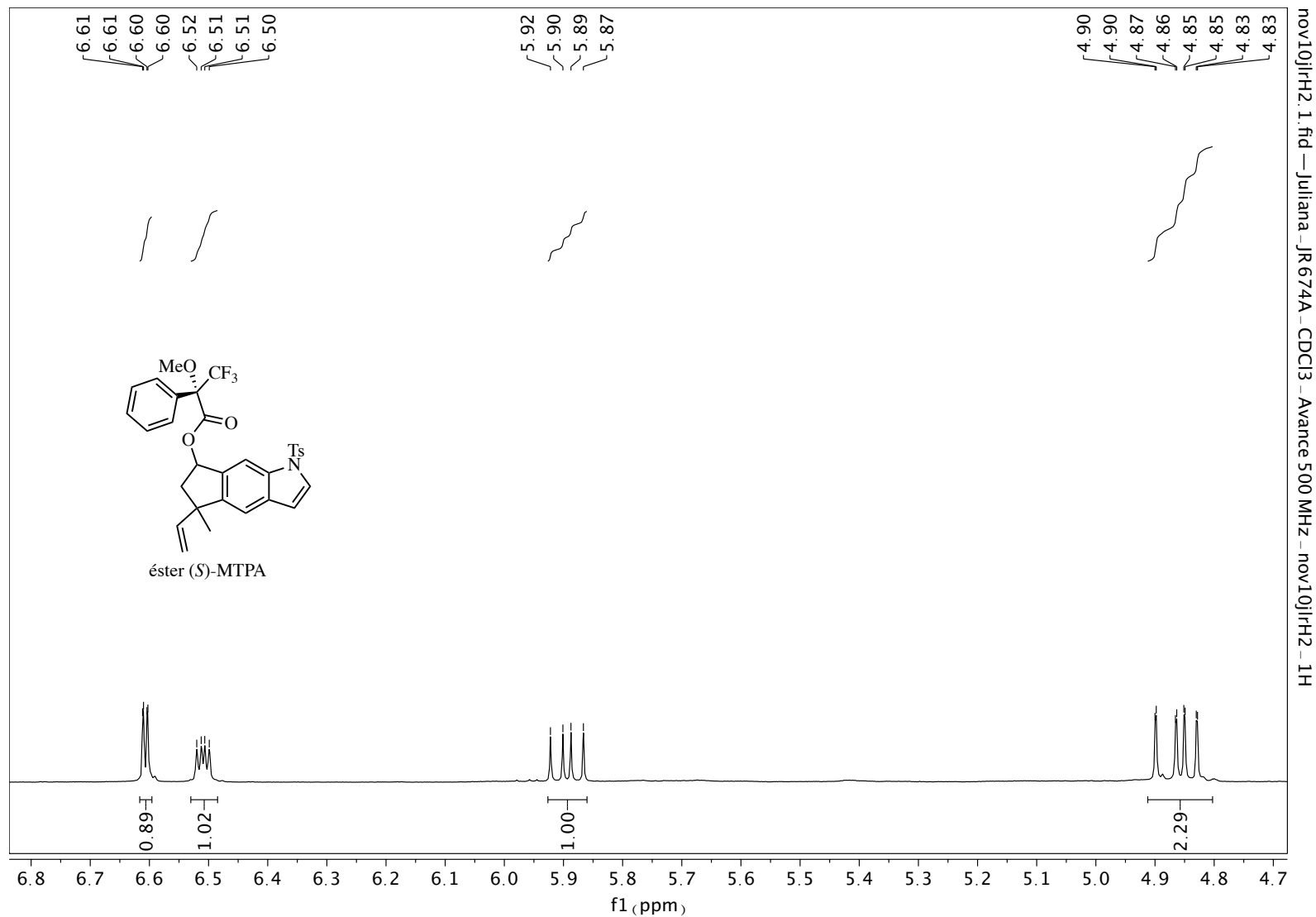
Anexo 131. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (S)-MTPA 379.



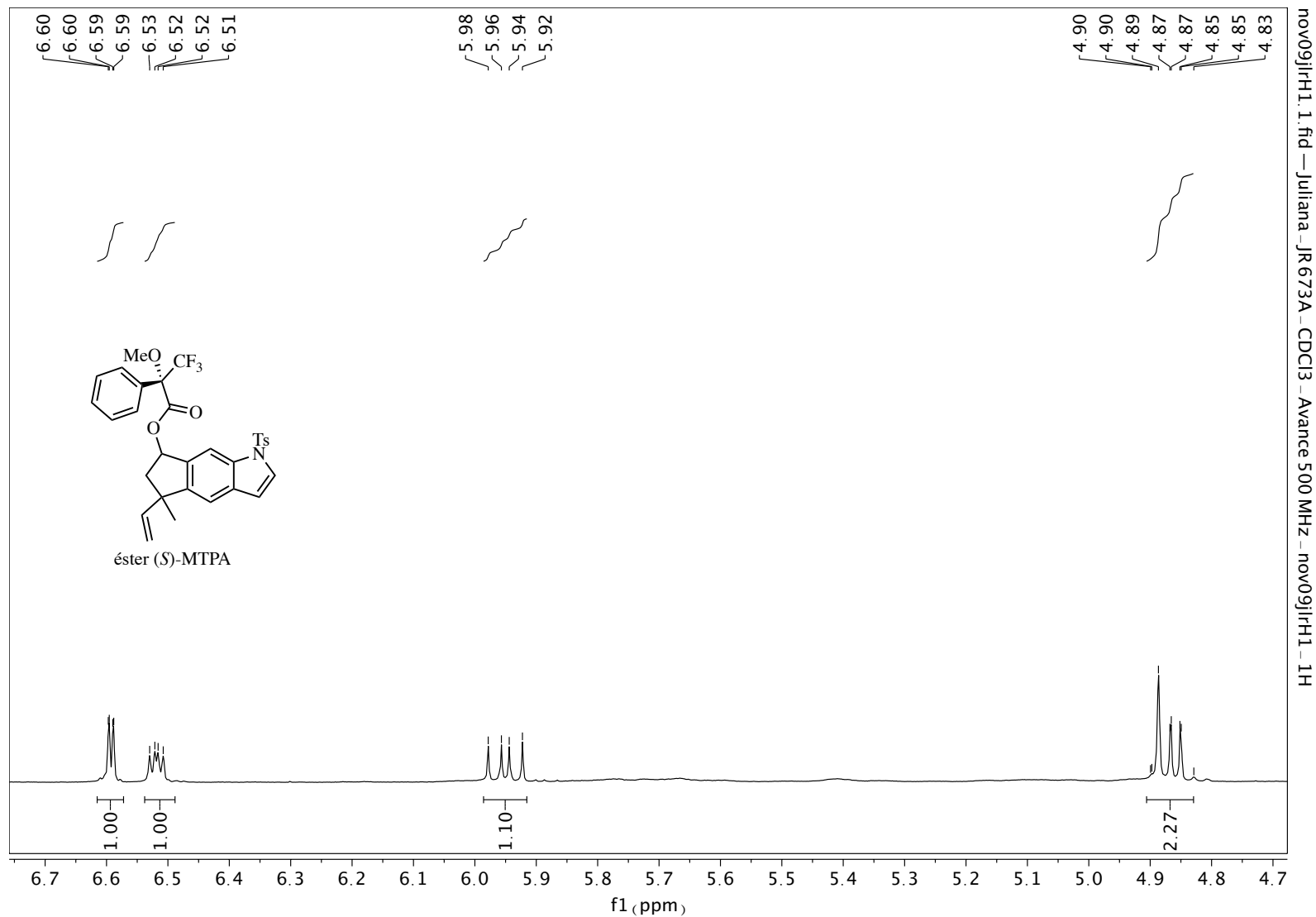
Anexo 132. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (S)-MTPA 379.



Anexo 133. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (S)-MTPA 379.

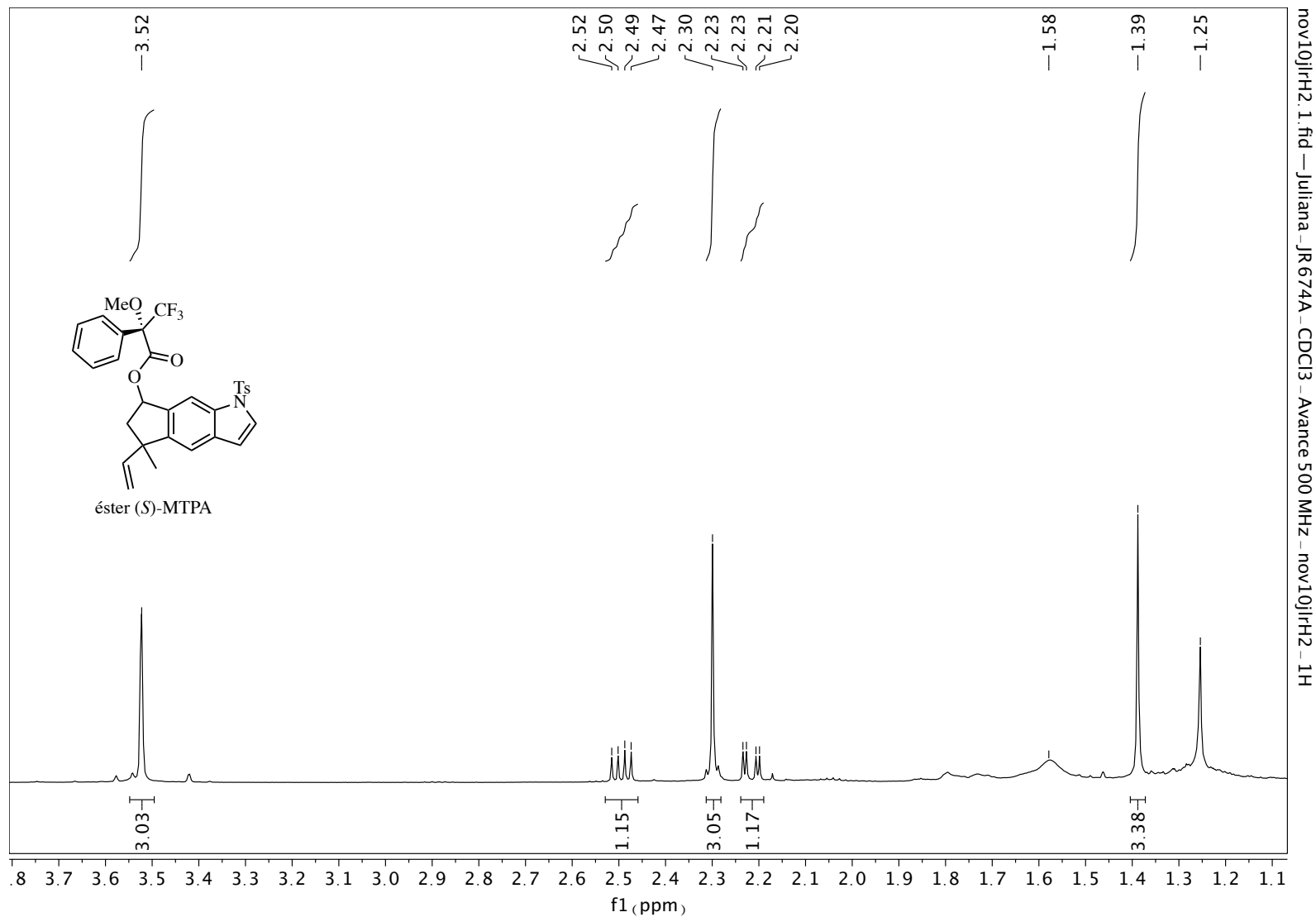


Anexo 134. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster (S)-MTPA 379.

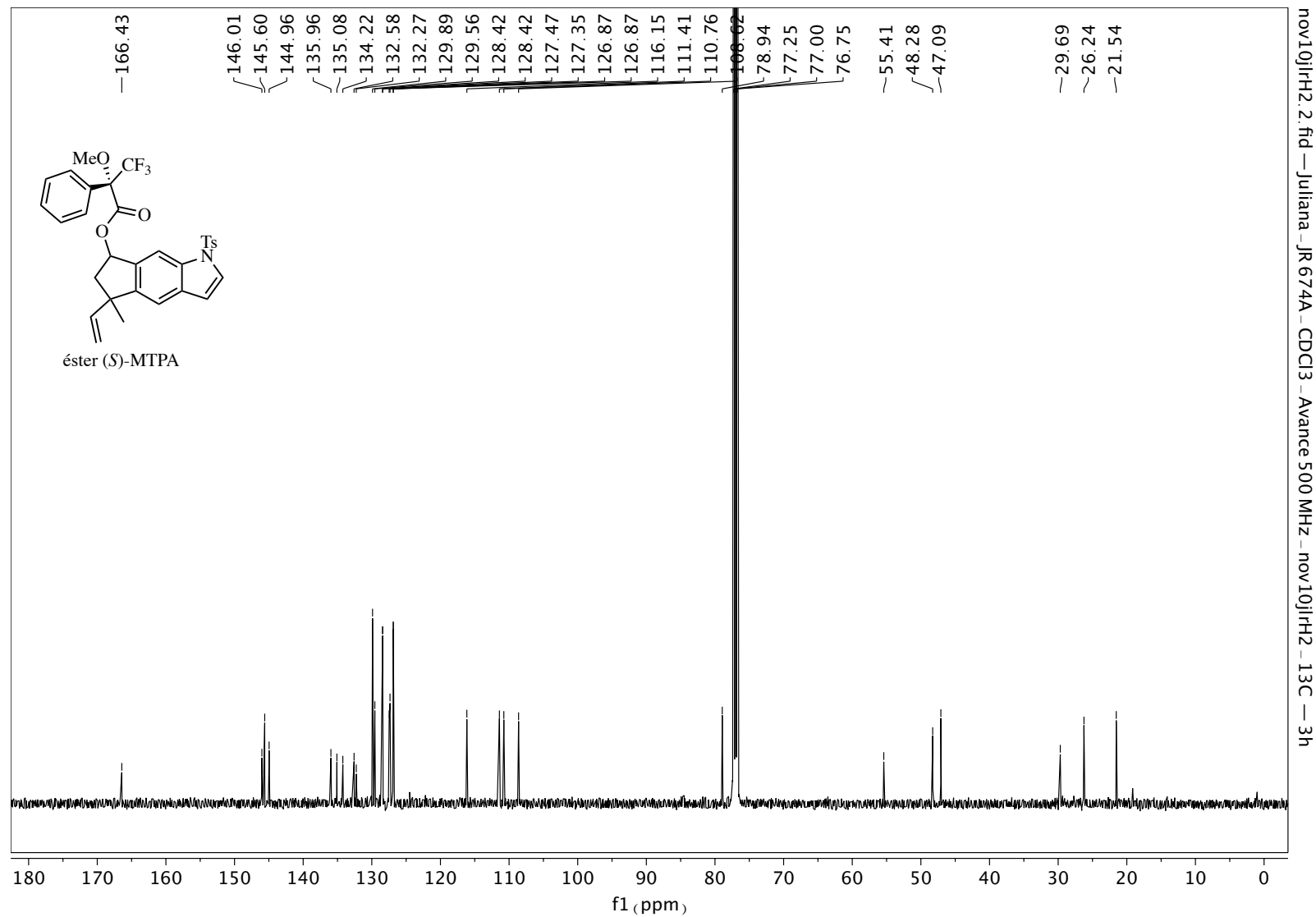


Anexo 135. Expansão do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster (S)-MTPA 379.

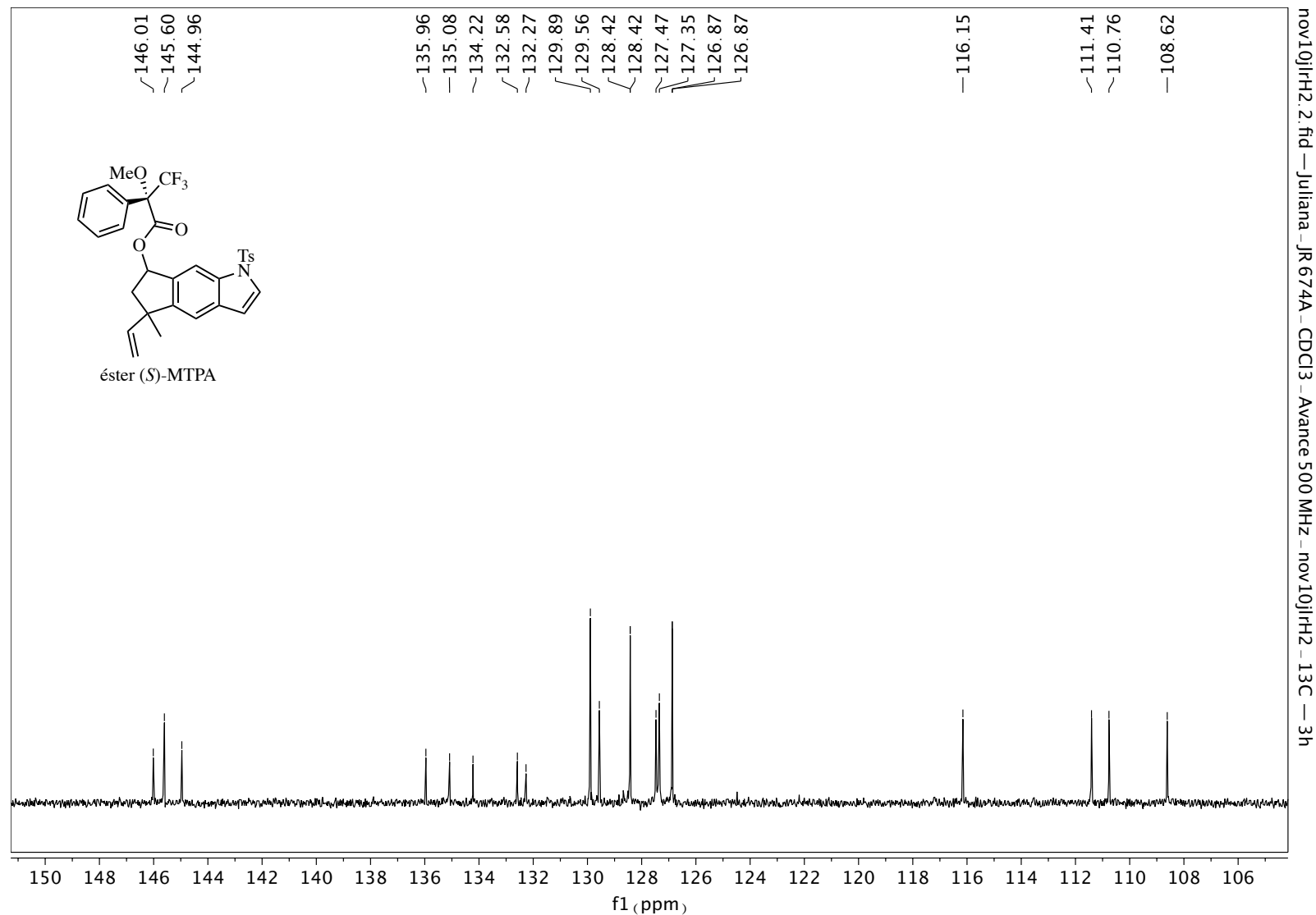




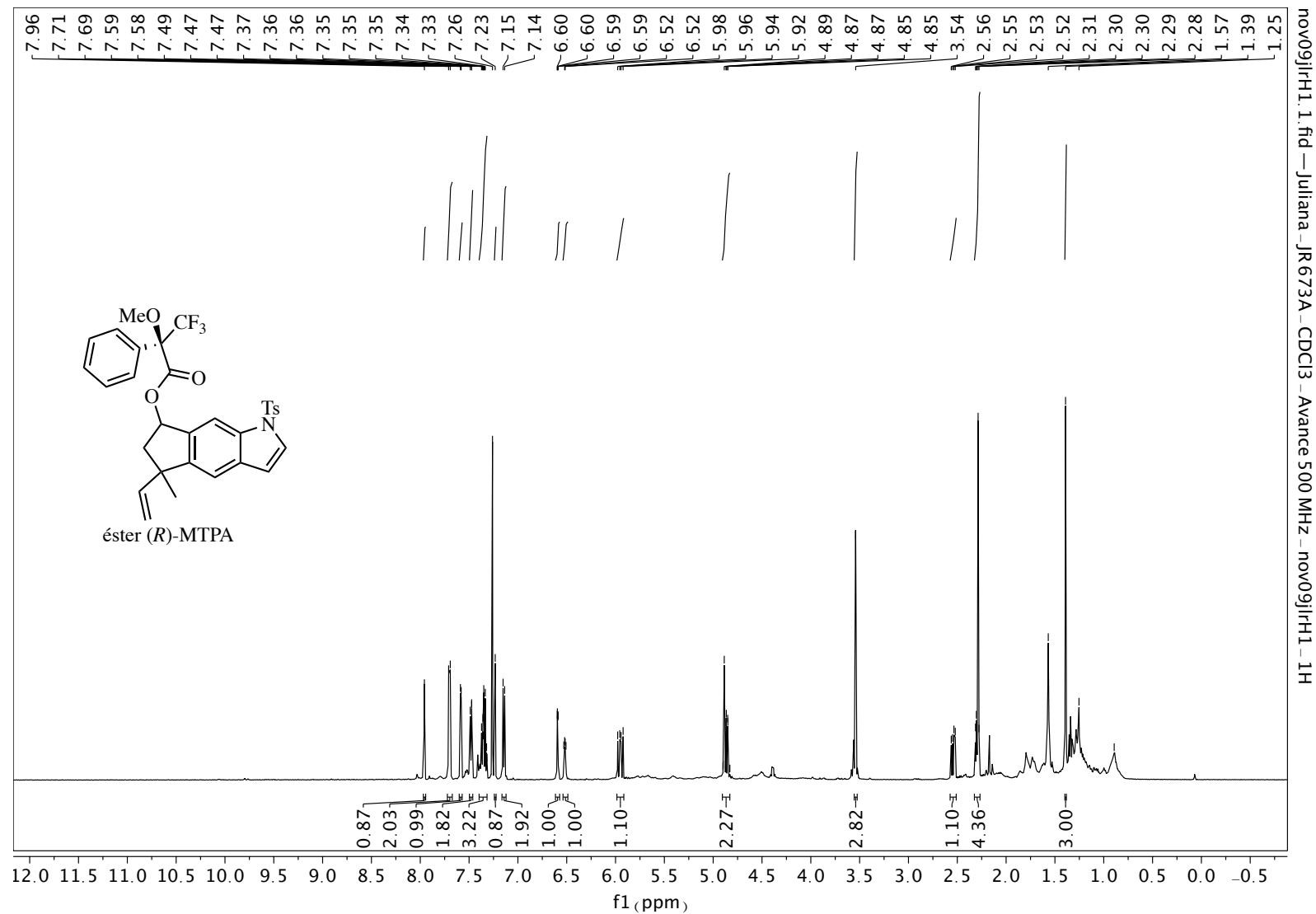
Anexo 136. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (S)-MTPA 379.



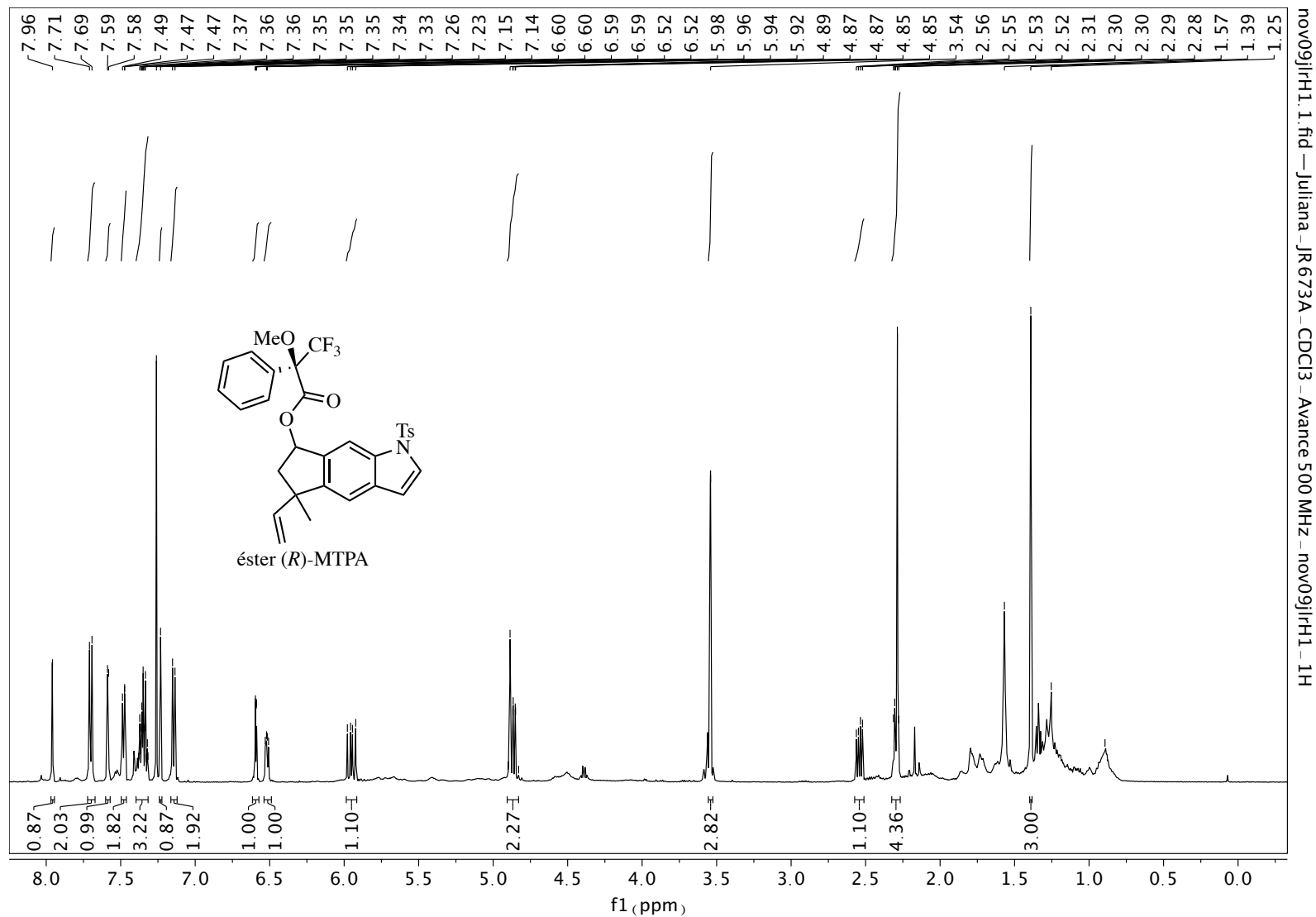
Anexo 137. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (*S*)-MTPA- 379.



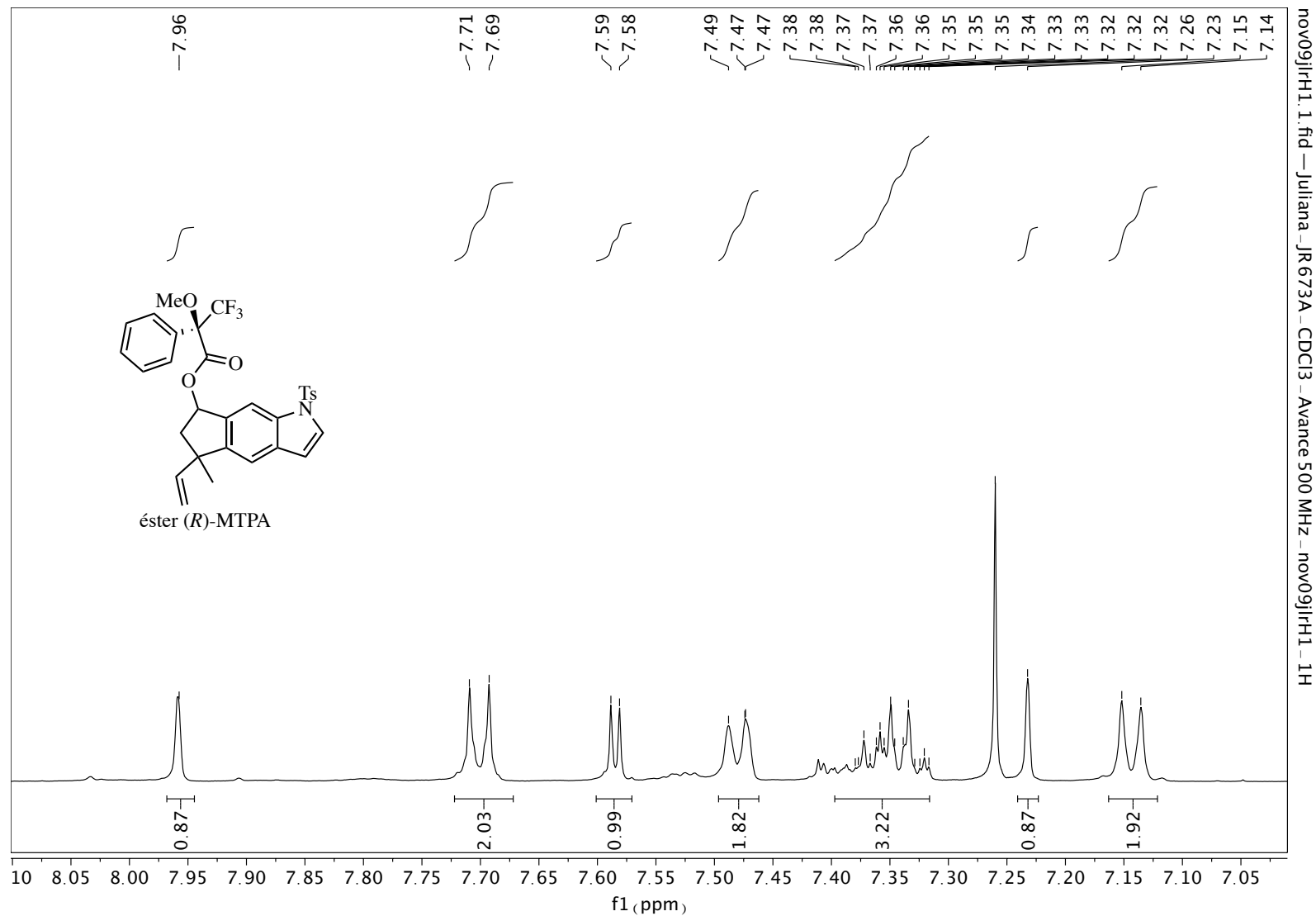
Anexo 138. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (S)-MTPA- 379.



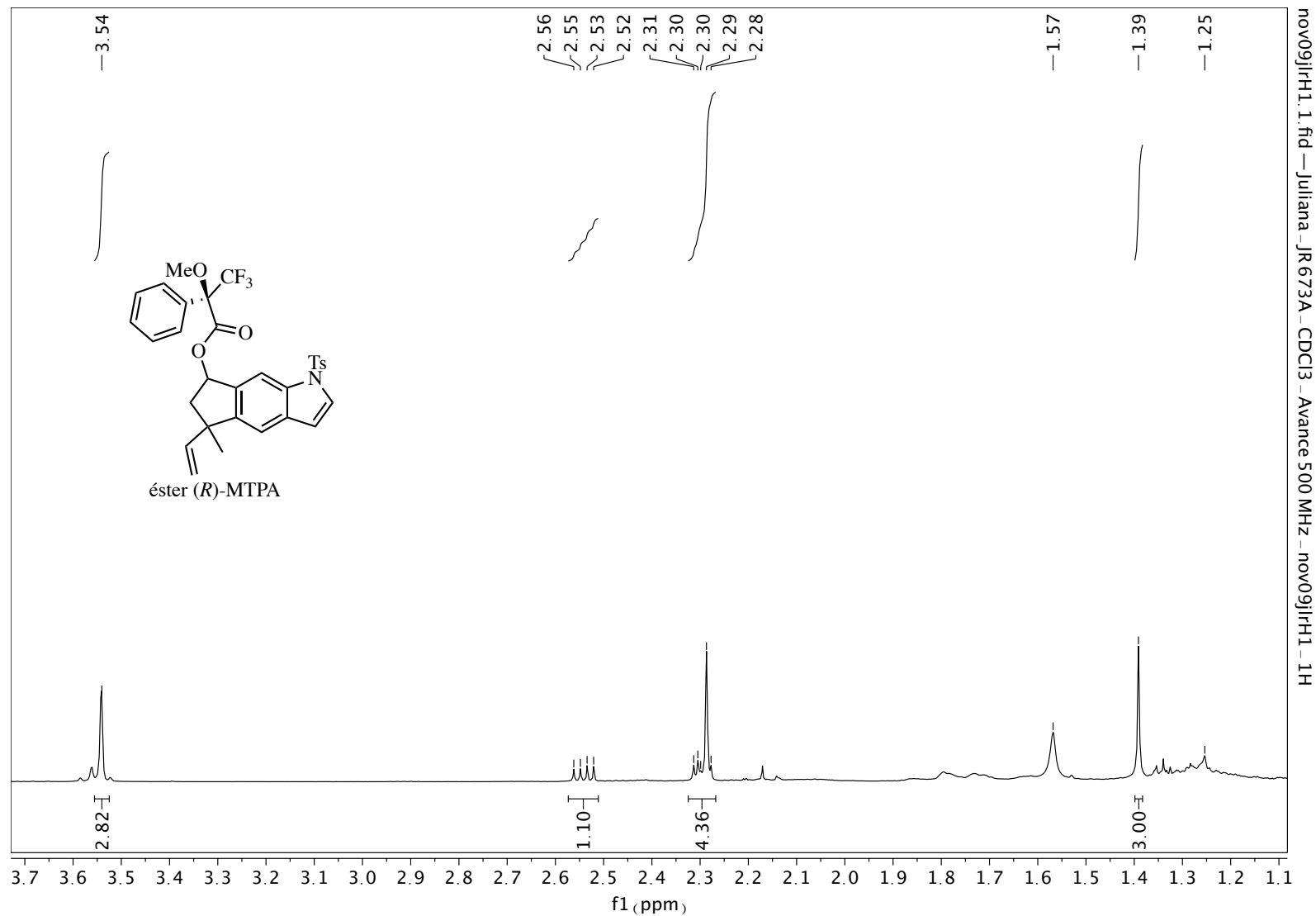
Anexo 139. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster (R)-MTPA 381.



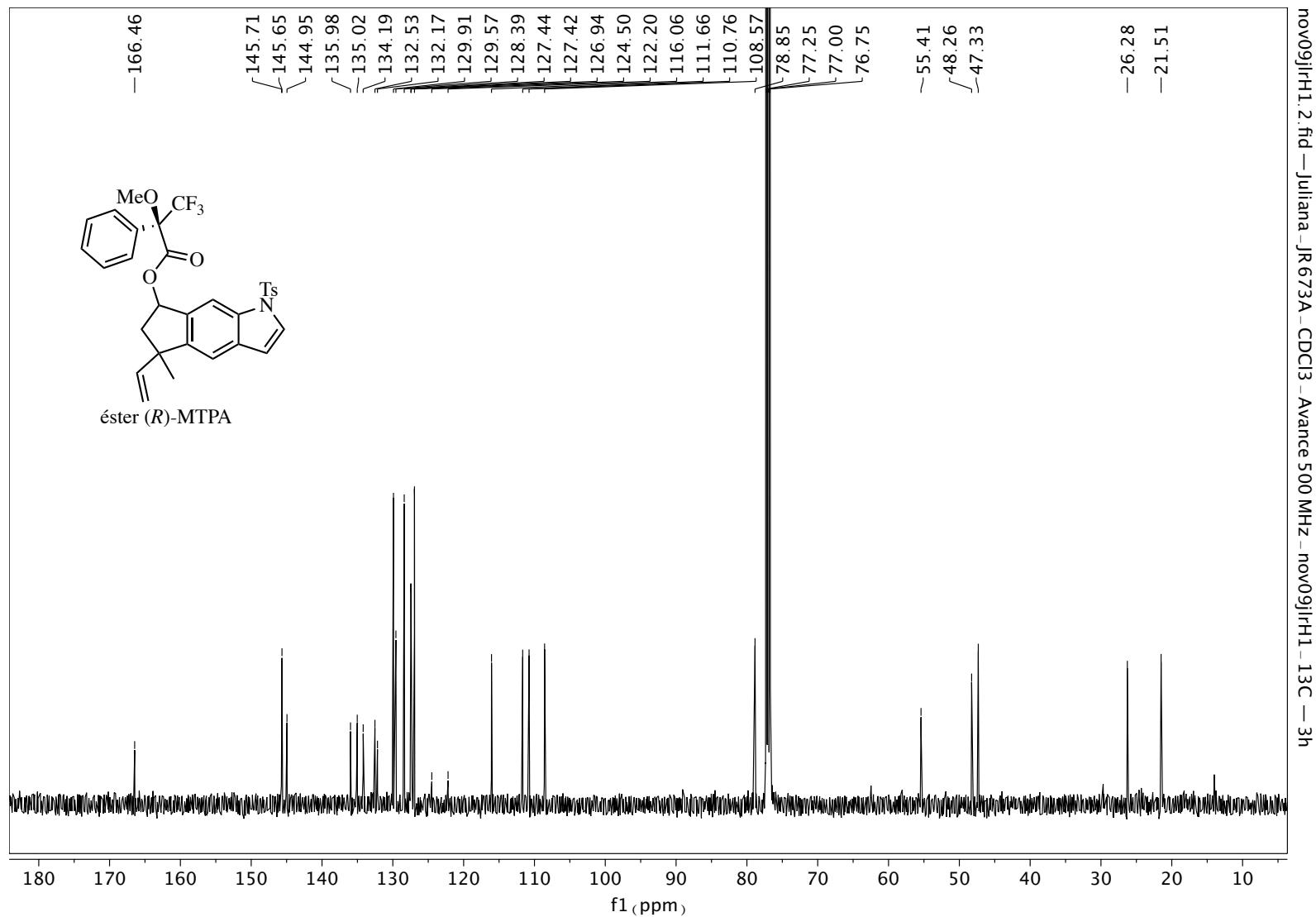
Anexo 140. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (R)-MTPA 381.



Anexo 141. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (R)-MTPA 381.

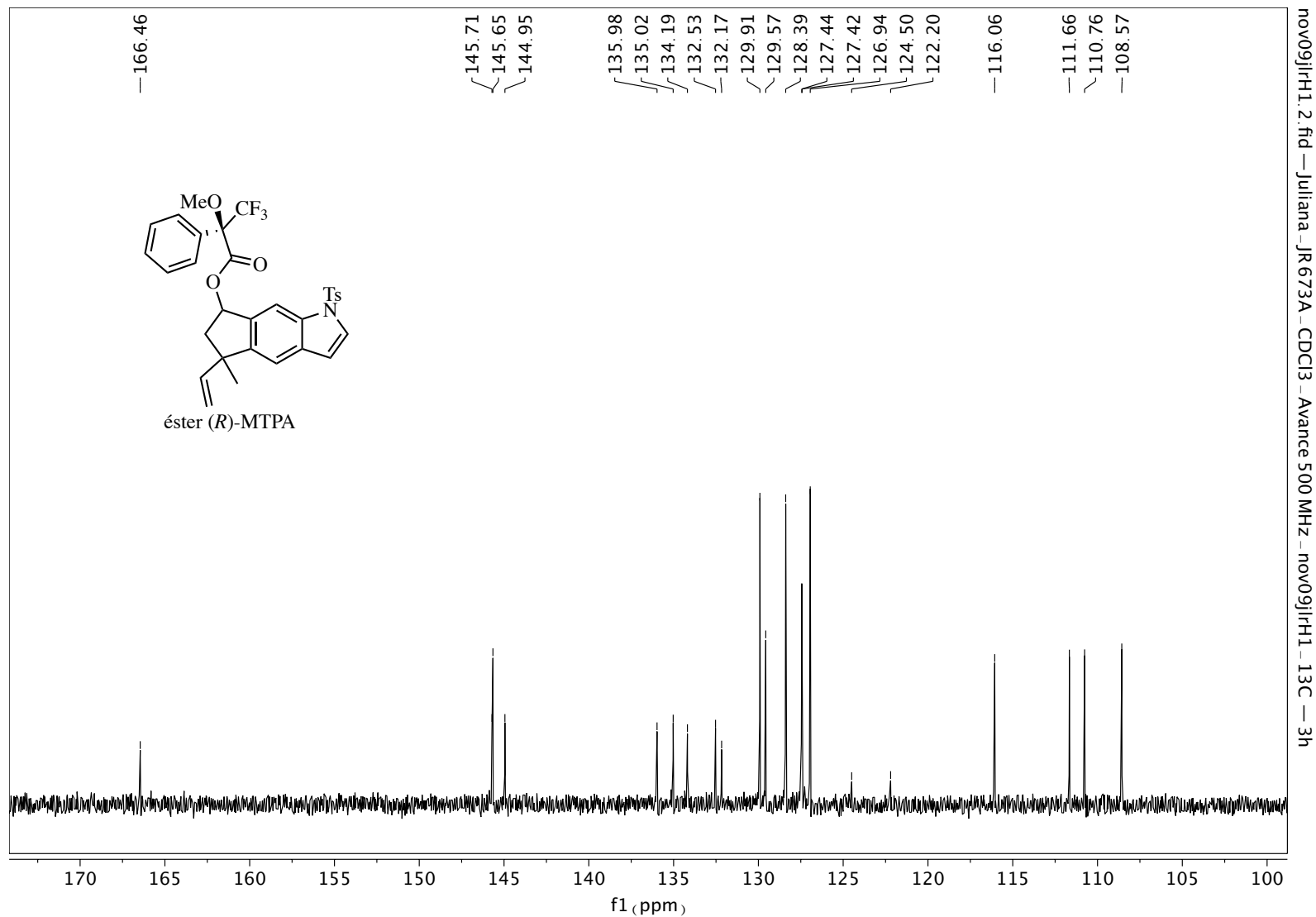


Anexo 142. Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (*R*)-MTPA 381.



Anexo 143. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do éster (*R*)-MTPA 381.





Anexo 144. Expansão do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éster (*R*)-MTPA 381.