



RODRIGO VEZULA PIROVANI

**SÍNTESE DE POTENCIAIS NUCLEASES ARTIFICIAIS DERIVADAS DO
ALCALÓIDE (+/-)-TRIPARGINA E SÍNTESE TOTAL DA LINGBIABELINA M.**

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

RODRIGO VEZULA PIROVANI

**SÍNTESE DE POTENCIAIS NUCLEASES ARTIFICIAIS DERIVADAS DO
ALCALÓIDE (+/-)-TRIPARGINA E SÍNTESE TOTAL DA LINGBIABELINA M.**

ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO ALOISE PILLI

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR EM CIÊNCIAS.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA POR RODRIGO
VEZULA PIROVANI, E ORIENTADA PELO PROF.DR. RONALDO ALOISE PILLI.**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Lucas Gonçalves de Oliveira - CRB 8/8144

P668s Pirovani, Rodrigo Vezula, 1984-
Síntese de potenciais nucleases artificiais derivadas do alcalóide (+/-)-tripargina e síntese total da lingbiabelina M. / Rodrigo Vezula Pirovani. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Nucleases artificiais. 2. Alcalóides beta-carbolínicos. 3. Síntese total. 4. Lingbiabelinas. 5. Cianobactérias marinhas. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Synthesis of potential artificial nucleases derived from the alkaloid (+/-)-trypargine and total synthesis of Lyngbyabellin M.

Palavras-chave em inglês:

Artificial nucleases

Beta-carboline alkaloids

Total synthesis

Lyngbyabellins

Marine cyanobacteria

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Ronaldo Aloise Pilli [Orientador]

Diogo Seibert Lüdtke

Alessandro Bolis Costa Simas

Jóse Augusto Rosário Rodrigues

Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Data de defesa: 25-11-2014

Programa de Pós-Graduação: Química

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (Orientador)



Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke (IQ-UFRGS)



Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas (IPPN-UFRJ)



Prof. Dr. José Augusto Rosario Rodrigues (IQ-UNICAMP)



Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP)

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **RODRIGO VEZULA PIROVANI**, aprovada pela Comissão Julgadora em 25 de novembro de 2014.



Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli
(Presidente da Banca)

O futuro têm muitos nomes. Para os incapazes o inalcançável, para os medrosos o desconhecido, para os valentes a oportunidade.

(Victor Hugo)

A experiência é constituída pelas ilusões perdidas e não pela sabedoria adquirida.

(Joseph Roux)

“O que revela a nossa força não é sermos imbatíveis, incansáveis, invulneráveis. É a coragem de avançar, ainda que com medo. É a vontade de viver, mesmo que já tenhamos morrido um pouco ou muito, aqui e ali, pelo caminho. É a intenção de não desistirmos de nós mesmos, por maior que às vezes seja a tentação. São os gestos de gentileza e ternura que somente os fortes conseguem ter.”

(Ana Jácomo)

Agradecimentos

À minha família, por terem compartilhado comigo essa trajetória sempre me apoiando e me incentivando.

Ao professor Ronaldo Aloise Pilli.

Aos colegas e amigos do Laboratório, pois seria difícil enfrentar essa jornada sem a ajuda deles. Walkyria, Manoel, Ilton, Roberta, Tiago, Valquírio, Vanessa, Pedro, Carol, Lucas, Caio, Aline, Letícia, Júlio Pastre, Marjorie, Roberto, Vânia, Ismael, Airton, Bruninho, Luís, Júlio Milan, Franco, Débora, Henrique, Jorge. Em especial a Rosimeire e Gilmar, muito obrigado por tudo.

Aos colegas e amigos dos laboratórios vizinhos, LSPNF, LASSO e LQO, pelos reagentes e vidrarias emprestados e principalmente pela agradável convivência. Em especial a Marília, Juzinha, Bruno Vilachã.

As colaborações que tanto me ajudaram: Dra. Renata Mello, Dr. Daniel H. A. Correia, Dr. Volnir Silva.

Ao Instituto de química e aos funcionários deste.

Ao CNPq, pelo financiamento inicial (09/2009 a 04/2010).

À FAPESP pela bolsa e auxílio financeiro (Processo: 2010/00336-0; 05/2010 a 08/2013).

Curriculum Vitae

1. Dados pessoais

Rodrigo Vezula Pirovani

Filiação: José Adenir Pirovani e Neuza Maria Vezula Pirovani

Nascimento: 15/09/1984 - Alegre/ES – Brasil

2. Formação Acadêmica

2009- 2014 Doutorado em Ciências

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil

Título: Síntese de Potenciais Nucleases Artificiais Derivadas do Alcalóide (+/-)-tripargina e Síntese total da Lingbiabelina M.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli

2007- 2009 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil

Título: Aplicações Sintéticas da Reação de Morita-Baylis-Hillman. 1) Novas Abordagens Visando a Síntese da (+/-)-Plicamina. 2) Síntese de Espirocicloexadienonas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho

2003 - 2007 Graduação em Química

Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Vitoria, Brasil

Monografia: Estudo da Síntese de Rotundial, um Repelente Natural do Mosquito *Aedes aegypti*.

Orientadora: Profa. Dra. Edna Faria de Medeiros

2000 - 2002 Técnico Agrícola com Habilitação em Agropecuária

Escola Agrotécnica Federal de Alegre, EAFA, Brasil

3. Produção científica

3.1. Publicação

1. Pirovani, R.V.; Ferreira, B.R.V., Coelho, F. Intramolecular Highly Functionalized Spirocyclohexadienones from Morita-Baylis-Hillman adducts. *Synlett* **2009**, 2333.
2. Ferreira, B.R.V., Pirovani, R.V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. Nájera oxime derived palladacycles catalyze intermolecular Heck reaction with Morita-Baylis-Hillman adducts. An improved and highly efficient synthesis of α -benzyl- β -ketoesters. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7712.

3.2. Resumo do trabalho científico apresentado em congresso

1. PIROVANI, R. V.; PILLI, R. A. **Synthesis of new artificial nucleases based on the structure of alkaloid tripargine**. In: 14th Tetrahedron Symposium, 2013, Austria. Challenges in Organic e Bioorganic Chemistry, 2013.
2. PIROVANI, R. V.; PILLI, R. A. **Studies toward the synthesis of potential artificial nucleases derived from tripargine**. In: 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2011, Brasília. química organica, 2011.
3. Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. **Nájera Oxime-Derived Palladacycles catalyzed Intermolecular Heck Reaction with Morita-Baylis-Hillman Adducts**. Efficient synthesis of α -benzyl- β -keto esters. 50° Tetrahedron Symposium. Paris, 2009.
4. Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. **Síntese de Espiroquinonas altamente funcionalizadas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman**. 32^aRASBQ. Fortaleza, 2009.
5. Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. **Investigação da Reação de Heck Intermolecular a partir de Adutos de Morita-Baylis-Hillman. A eficiência de paladaciclos de Nájera como catalisadores na síntese de α -benzil- β -cetoésteres**. 32^aRASBQ. Fortaleza, 2009.
6. Melo, C. V. P., Donadia, J. F., Pirovani, R. V., Santos, T.G., Penha, T.R, Silva, E. M., Morigaki, M. K. **A Olimpíada capixaba de Química e o Ensino Desta ciência no Estado do Espírito Santo**. XLVI Congresso Brasileiro de Química, 2006, Salvador, 2006.
7. Teles, C. R., Munaro, C. J., Cassini, S. T. A., Pirovani, R. V. **Monitoramento da biodegradação aeróbia de lodo de esgoto em solos via modelos matemáticos**. VIII Simpósio Italo brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental. Fortaleza, 2006.

4. Outros

4.1. Iniciação científica

1. Biodegradação de agrotóxicos e hidrocarbonetos. Bolsista CNPq. Orientador: Servio Tulio Alves Cassini (DEA-UFES). Período: 07/2005-07/2006.

4.2. Programa de Capacitação Docente (PED C) - Unicamp

1. Química Orgânica I, supervisão Prof. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella. Período: 08/2010-12/2010.

Resumo

Síntese de Potenciais Nucleases Artificiais Derivadas do Alcalóide (+/-)-tripargina e Síntese total da Lingbiabelina M.

No capítulo um, apresentamos o planejamento e a síntese de nucleases artificiais baseadas na estrutura da (+/-)-tripargina (**19**), que poderia intercalar no ADN e apresenta um grupo guanidínico que pode se ligar a grupos fosfatos. Esta foi preparada usando uma estratégia desenvolvida no nosso laboratório em escala multigramas. Dois novos análogos contendo um resíduo guanidínico adicional foram preparados, visto que estes podem aumentar a atividade catalítica desses compostos. O derivado 1,2-bisguanilado **20** foi preparado em 8 etapas com 37% de rendimento global. O análogo 1,9-bisguanilado **21** foi sintetizado com 13% de rendimento para 10 etapas. Também foram preparados três análogos **22-24** contendo uma cadeia hidroxílica lateral em bons rendimentos totais (55, 52 e 31%, respectivamente) a partir do ácido 4-aminobutírico, bem como três intermediários avançados **70d-72d** com duas cadeias guanidínicas e uma cadeia hidroxílica. Estes últimos foram preparados em 12 etapas a partir da triptamina em rendimentos globais variando entre 9-14%. Apesar dos esforços, não encontramos uma condição em que observássemos a atividade catalítica para a (+/-)-tripargina (**19**) e os derivados bisguanilados **20** e **21**, mesmo tendo sido observado que se tenha visto por titulação usando-se RMN-³¹P uma interação supramolecular entre **19** e o *p*-nitrofenilfosfato de sódio, com predominância do complexo 1:1 em solução. No capítulo dois, descrevemos a síntese convergente da lingbiabelina M (**95**) com a finalidade de elucidar sua estrutura tridimensional. Pela estratégia inicial, esta foi dividida em três fragmentos principais: dois deles continham anéis tiazólicos **101** e **106** e foram preparados usando-se uma química clássica para a formação desses heterociclos. A parte policetílica foi sintetizada aplicando-se a metodologia de Masamune para se obter o ácido **107** em 19% de rendimento para 6 etapas. Para finalizar a síntese, os fragmentos **101**, **106** e **107** foram acoplados em 49% de rendimento para 6 etapas. Pode-se, assim, confirmar que o produto natural **95** apresenta a estereoquímica (2*S*, 3*S*, 14*R*, 20*S*) proposta por Gerwick e colaboradores quando de seu isolamento.

Abstract

Synthesis of potential artificial nucleases derived from the alkaloid (+/-)-tryptargine and total synthesis of Lyngbyabellin M.

In chapter one, the design and synthesis of artificial nucleases based on the structure of (+/-)-tryptargine (**19**) are introduced. These compounds which contain a guanidine group known to be involved in molecular recognition in biological systems could present the propensity to insert into DNA. Two new analogues containing an additional guanidinic group were prepared, since these may enhance the catalytic activity of these compounds. 1,2-Bisguanylated compound **20** was prepared in 8 steps in 37% overall yield. The analogous 1,9-bisguanylated **21** was synthesized in 13% global yield over 10 steps. Three more analogs **22-24** containing a hydroxylic side chain were prepared in good overall yields (55, 52 and 31%, respectively) from 4-aminoburitic acid. The synthesis of three advanced intermediates **70d-72d** with two guanidinic groups and one hydroxylic chain in 13 steps from tryptamine (**31**) in overall yields ranging from 9-14% is also disclosed. Despite all efforts, we were not able to find a condition to observe the catalytic activity for (+/-)-tryptargine (**19**) and bisguanylated derivatives **20** and **21**, although some supramolecular interaction was observed by ^{31}P -NMR titration between **19** and the *p*-nitrophenylphosphate sodium salt, predominantly a 1:1 complex in solution. In chapter two, we have described the convergent synthesis of lyngbyabellin M (**95**) in order to elucidate its stereochemical nature. By retrosynthetic analysis, our target was divided into three main portions: two of them contained thiazole rings **101** and **106**, which were prepared using traditional heterocyclic chemistry. The polyketide core was synthesized through the Masamune anti-aldol reaction, giving acid **107** in 19% overall yield over 6 steps. To complete the synthesis, the fragments **101**, **106** and **107** were coupled in 49% yield over 6 steps. Thus, we confirmed that the natural product **95** has the stereochemistry (2*S*, 3*S*, 14*R*, 20*S*) proposed by Gerwick *et al*, as described in their work of isolation.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	xxi
Lista de Tabelas.....	xxv
Lista de Figuras.....	xxvii
Lista de Esquemas.....	xxix
Lista de Espectros.....	xxx
Capítulo 1 - Síntese de potenciais nucleases artificiais derivadas do alcalóide (+/-)-tripargina.....	1
1. Introdução.....	2
2. Objetivos.....	12
3. Resultados e Discussão	13
3.1. Preparação da (+/-)-tripargina (19)	13
3.2. Síntese dos análogos bisguanilados 20 e 21.....	19
3.3. Preparação dos análogos com a cadeia hidroxílica	27
3.4. Determinação da formação de complexos entre a tripargina e fostatos orgânicos por titulação por RMN.	30
4. Considerações finais	35
Capítulo 2 - Síntese total da Lingbiabelina M.....	37
1. Introdução.....	38
1.1. Síntese de produtos naturais e o desenvolvimento de novos fármacos	38
2. Objetivos.....	45
3. Resultados e discussão.....	45
4. Considerações finais	58
Capítulo 3 - Parte Experimental	59
1. Considerações gerais	60
2. Procedimentos experimentais do capítulo 1.....	61
2.1. Ácido 4-(aliloxicarbonilamino)butanóico (29).....	61
2.2. Ácido 4-(benziloxicarbonilamino)butanóico (30).....	62
2.3. Carbamato de (4-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etilamino)-4-oxobutil)alila (32)	63

2.4.	Carbamato de (4-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutil)benzila (33)	64
2.5.	Carbamato de (3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila (34).....	65
2.6.	Carbamato de (3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)benzila (35)	66
2.7.	3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propan-1-amina (36)	67
2.8.	1-(3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)guanidina (19)	68
2.9.	Carbamato de (3-(2-(2-cianoetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila	69
2.10.	3-(1-(3-aminopropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)propanonitrila (37)	70
2.11.	Carbamato de (3-bromopropil)alila (40).....	71
2.12.	Carbamato de (3-bromopropil)benzila (43).....	72
2.13.	Carbamato de (2-(Aliloxicarbonilamino)propil)-3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila (41)	73
2.14.	Carbamato de (2-(benziloxicarbonilamino)propil)-3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)benzila (44)	74
2.15.	3,3'-(3,4-diidro-1H-pirido[3,4-b]indole-1,2(9H)-diil)dipropan-1-amina (38)..	75
2.16.	Preparação produto 45.....	76
2.17.	Preparação do análogo 20.	77
2.18.	3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol (46).....	78
2.19.	3-(3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol-1-il)propanonitrila (47)	79
2.20.	3-(3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol-1-il)propan-1-amina (48) ...	80
2.21.	Carbamato de benzil 3-(3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol-1-il)propila (49)	81
2.22.	Carbamato de benzil e 4-(2-(1-benziloxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutila (51)	82
2.23.	Preparação do produto 52.....	83
2.24.	Preparação do produto 53.....	84
2.25.	Preparação do produto 54.....	85

2.26.	Preparação do análogo 21.....	86
2.27.	Procedimento geral para a proteção de álcoois primários.....	87
2.28.	Procedimento geral para <i>N</i> -alquilação	88
2.29.	Procedimento geral para remoção do éter de silício.....	89
2.30.	Procedimento geral para reação de guanilação	90
2.31.	Procedimento geral para <i>N</i> -alquilação	92
2.32.	Procedimento geral para remoção do éter de silício.....	93
2.33.	Procedimento geral para a remoção do grupo carbamato de benzila e guanilação.....	94
2.34.	Procedimento titulação por ressonância magnética nuclear.....	96
2.35.	Procedimento para a hidrólise dos fosfatos orgânicos.....	97
3.	Procedimentos experimentais do capítulo 2.....	98
3.1.	(<i>R</i>)- 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)tiazol-4-carboxilato de etila (105).....	98
3.2.	(<i>R</i>)-2-(1,2-di-idroxietil)tiazol-4-carboxilato de etila (106).....	99
3.3.	(<i>S</i>)-2-(1-acetoxi-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de etila (114).....	99
3.4.	(<i>S</i>)-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de metila (101).....	100
3.5.	4-((tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-il)oxi)butan-1-ol	100
3.6.	2-(4-iodobutoxi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pirano	101
3.7.	2-((5,5-diclorohexil)oxi)tetrahydro-2 <i>H</i> -pirano (117)	102
3.8.	5,5-diclorohex-1-ene (120).....	103
3.9.	5,5-dicloroexan-1-ol (118).....	104
3.10.	5,5-dicloroexanal (121).....	104
3.11.	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-((<i>N</i> -benzil-2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)-1-fenilpropil (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanoato (123)	105
3.12.	(4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(4,4-dicloropentil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (124).....	106
3.13.	Preparação do éster de Moscher	107
3.14.	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanóico (107)	108

3.15.	2-((S)-1-(((2S,3S)-3-((<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-7,7-dicloro-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de metila (127)	109
3.16.	(<i>R</i>)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-hidroxietil 2-((S)-1-(((2S,3S)-3-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-7,7-dicloro-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de etila (128)	110
3.17.	(<i>R</i>)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-hidroxietil 2-((S)-1-(((2S,3S)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato (95)	111
Anexos		112

Lista de Abreviaturas

9-BBN – 9-Borabíciclo[3.3.1]nonano

δ - Deslocamento químico

$\Delta\delta$ - Variação do deslocamento químico

AcOH – Ácido acético

ADN – Ácido desoxirribonucleico

Alloc - Aliloxicarbonil

ARN – Ácido ribonucleico

atm - Atmosfera

Bn - Benzil

Boc – *tert*-butilcarboxicarbonil

cat. – Catalítica

Cbz - Carbobenziloxi

CCD - Cromatografia em camada delgada

CG - Cromatógrafo gasoso

CG-EM – Cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas.

CSA – Ácido Canforsulfônico

d – Dubleto

DBU – 1,8-diazabicycloundec-7-eno

DCC - Dicicloexilcarbodiimida

DCM – diclorometano

dd - Duplo dubleto

ddd - Duplo duplo dubleto

dddd - Duplo duplo duplo dubleto

DHP – 3,4-Dihidro-2*H*-pirano

DIPEA - Di-*isopropiletil*amina

DMAP - *N,N*-dimetilaminopiridina

DMF - Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNPP – Bis(*p*-nitrofenil)fosfato de sódio

dq - Duplo quarteto

dt - Duplo tripleto

EDC – 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

e.e. - Excesso enantiomérico

EMAR - Espectrometria de massas de alta resolução

equiv. - Equivalente

EtOAc - Acetato de etila

GABA – Ácido gama-aminobutírico

HF•pyr - Fluoreto de hidrogênio•piridina

HPNPP – 2-(hidroxipropil)-*p*-nitrofenil)fosfato

HOBt – 1-hidroxi-benzotriazol

HPLC – *High pressure liquic chromatography*

Hz - Hertz

IE - Impacto de elétrons

Imid - Imidazol

IV - Infravermelho

J - Constante de acoplamento

M – Concentração molar (mol/L)

m – Multiplete

MPA – 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoíla

MeCN - Acetonitrila

m/z - Razão carga/massa

NPP – *p*-nitrofenilfosfato de sódio

PCC – Clorocromato de piridina

PG – Grupo de proteção

PhMe - Tolueno

ppm - Partes por milhão

***p*TSA** – Ácido *para*-toluenossulfônico

Py – Piridina

q - Quarteto

qt - Quinteto

RMN - Ressonância Magnética Nuclear

RMN de ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN de ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

rpm - Rotação por minuto

s – Singleto

sl - Singleto largo

S_N1 – Substituição nucleofílica unimolecular

t - Tripleto

t.a. - Temperatura ambiente

TBAF – Fluoreto de tetrabutilamônio

TBAP - Di-idrogenofosfato de tetrabutilamônio

TBS - *t*-Butildimetilsilila

TFAA – Anidrido trifluoroacético

TFA - Ácido trifluoroacético

THF - Tetraidrofurano

UV - Luz ultravioleta

Lista de Tabelas

Tabela 1. Condições de hidrólise do grupo acetato para sintetizar o fragmento 101	48
Tabela 2. Diferenças dos deslocamentos químicos no RMN de ^1H de 125 e 126	53
Tabela 3. Comparação dos dados de deslocamento químico de RMN- ^{13}C para a Lingbiabelina M (21).	57

Lista de Figuras

Figura 1. Representação de derivados de fosfato, da esquerda pra direita: monoéster A, diéster B e triéster C.	2
Figura 2. Simplificação da estrutura do ARN (1) e do ADN (2).....	2
Figura 3. Estabilização por ressonância do cátion guanidínico.	5
Figura 4. Representação das interações de hidrogênio e eletrostática entre grupos guanidínicos e carboxilato (esquerda) e fosfato (direita).	5
Figura 5. Complexo tipo <i>arginine-fork</i>	6
Figura 6. Exemplos de estruturas químicas de receptores guanidínicos.	7
Figura 7. 1,4,7-Triazanonanos substituídos.	8
Figura 8. Sistemas guanidínico-esteróides para a hidrólise de fosfodiésteres que mimetizam ARN e modelo de hidrólise do HPNPP.	9
Figura 9. Estrutura química da Ptilomicalina A (15).	10
Figura 10. Estruturas químicas das arborecicinas A-C (16-18).	11
Figura 11. Estrutura química da (S)-(-)-tripargina (19).	11
Figura 12. Estruturas químicas da <i>rac</i> -tripargina (19) e derivados bis guanilados (20-21).	12
Figura 13. Estruturas químicas para os análogos de tripargina com cadeia hidroxila (25-27).	12
Figura 14. Estrutura química do análogo 1,9-bisguanilado 21.....	23
Figura 15. Estrutura química dos análogos com cadeia alquil-hidroxílica 22-24.....	27
Figura 16. Titulação por RMN do guanidíneo 68 com TBAP.	30
Figura 17. Variação do deslocamento químico para a titulação do NPP com a tripargina (19).	32
Figura 18. Espectro de massas para o complexo 2:1 entre tripargina e o monofosfato de sódio (NPP) obtido por Bruker HCT ultra ESI-ion trap em modo positivo.	33
Figura 19. Composto bisguanilado 75 usado como controle positivo.	34
Figura 20. Exemplos de produtos naturais sintetizados na primeira metade do século XX.	38
Figura 21. Exemplos de produtos naturais sintetizados na segunda metade do século XX.	39
Figura 22. Metabólitos secundários isolados de cianobactérias marinhas.	42

Figura 23. Novas Lingbiabeninas K-N (92-96) isoladas da cianobactéria <i>M. bouillonii</i>	43
Figura 24. Estrutura química da Lingbiabelina M (95).	45
Figura 25. Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da estereoquímica absoluta de álcoois.	52
Figura 26. Estados de transição propostos para a reação aldólica nas condições de Masamune.	54

Lista de Esquemas

Esquema 1. Diagrama de More-O’Ferrall-Jencks para a hidrólise de fosfodiésteres.....	4
Esquema 2. Mecanismo proposto para a hidrólise de ADN com 1,4,7-triazanonano (8). ...	8
Esquema 3. Reação de fosforilação do composto 9.	9
Esquema 4. Proteção do ácido 4-aminobutírico (28).....	13
Esquema 5. Preparação da amida 32 e 33.	14
Esquema 6. Mecanismo geral para a formação de amida com carbodiimidas.	15
Esquema 7. Preparação dos esqueletos tetraidro- β -carbolina 34 e 35.	15
Esquema 8. Mecanismo proposto para a reação de Bischler-Napieralski.	16
Esquema 9. Preparação da amina 36.....	17
Esquema 10. Mecanismo proposto para a desproteção do carbamato de benzila.....	18
Esquema 11. Desproteção do carbamato de alila.....	18
Esquema 12. Preparação da (+/-)-tripargina (19).....	18
Esquema 13. Estratégia para a preparação do análogo 1,2-bisguanilado (20).	19
Esquema 14. Aduto de Michael 37.	19
Esquema 15. Preparação do brometo 40.....	20
Esquema 16. Preparação do produto 41.....	20
Esquema 17. Preparação da diamina 38.	21
Esquema 18. Preparação do brometo 43.....	22
Esquema 19. Preparação do composto 44.	22
Esquema 20. Preparação do intermediário 45.	23
Esquema 21. Preparação do derivado 20.....	23
Esquema 22. Preparação do 2,5-dimetilpirrol 46 e do aduto de Michael 47.....	24
Esquema 23. Preparação da amina 48 e do carbamato 49.	25
Esquema 24. Preparação do composto 51.	25
Esquema 25. Preparação dos compostos 52 e 53.....	26
Esquema 26. Preparação do análogo 21.....	26
Esquema 27. Proteção dos álcoois 55-57.....	27
Esquema 28. Alquilação do intermediário 35 e remoção do grupo TBS.....	28
Esquema 29. Remoção do grupo Cbz e guanilação do aminoalcoóis.....	29
Esquema 30. Preparação dos intermediários hidroxilados com duas funções guanidínicas 70d-72d.	29

Esquema 31. Síntese das ecklonialactonas A e B a partir da furan-2(5 <i>H</i>)-ona por Fürstner e colaboradores.	40
Esquema 32. Síntese da Dolabelina (91) realizada por Sone e colaboradores.	44
Esquema 33. Estratégia sintética para a preparação da Lingbiabelina M (95).	46
Esquema 34. Preparação do intermediário 106.	46
Esquema 35. Esquema para preparação do tiazol 114.	47
Esquema 36. Mecanismo geral para a formação de tiazóis pelo método de Hantzsch. ...	47
Esquema 37. Primeira tentativa de preparação do álcool <i>gem</i> -diclorado 118.	49
Esquema 38. Preparação do aldeído 121.	49
Esquema 39. Mecanismo proposto para formação do <i>gem</i> -dicloreto de alquila.	50
Esquema 40. Reação aldólica de Masamune.	50
Esquema 41. Determinação da configuração relativa nos centros estereogênicos C2 e C3 do aduto aldólico 124.	51
Esquema 42. Síntese dos ésteres de MTPA 125 e 126.	52
Esquema 43. Síntese do fragmento 107.	54
Esquema 44. Preparação do éster 127.	55
Esquema 45. Síntese da Lingliabelina M (95).	55

Lista de Espectros

Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 29	113
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 29	113
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 30	114
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 30	114
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 32	115
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 32	115
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOH) para o composto 33	116
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOH) para o composto 33	116
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 34	117
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 34	117
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 35	118
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 35	118
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 36	119
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 36	119
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 19	120
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 19	120
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 37a	121
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 37a	121
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 37b	122
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 37b	122
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 40	123
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 40	123
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 43	124
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 43	124
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 41	125
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 41	125
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 44	126
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 44	126
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) para o composto 38	127
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) para o composto 38	127
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 45	128
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 45	128
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) para o composto 20	129

Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d4) para o composto 20	129
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 46	130
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 46	130
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 47	131
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 47	131
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 48	132
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 48	132
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 49	133
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 49	133
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 51	134
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 51	134
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 52	135
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 52	135
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d4) para o composto 53	136
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d4) para o compost 53	136
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) para o composto 54	137
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) para o composto 54	137
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d4) para o composto 21	138
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d4) para o composto 21	138
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 58	139
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 58	139
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 59	140
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 59	140
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 60	141
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 60	141
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 61	142
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 61	142
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 62	143
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 62	143
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 63	144
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 63	144
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 64	145
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 64	145
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 65	146
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 65	146

Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 66	147
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 66	147
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 67	148
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 67	148
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 68	149
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 68	149
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 69	150
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 69	150
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 22	151
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 22	151
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 23	152
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 23	152
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 24	153
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 24	153
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 70a	154
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 70a	154
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 71a	155
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 71a	155
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 72a	156
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 72a	156
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 70b	157
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 70b	157
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 71b	158
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 71b	158
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 72b	159
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 72b	159
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 70d	160
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 70d	160
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 71d	161
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 71d	161
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 72d	162
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 72d	162
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 105	163
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 105	163
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; MeOD-d ₄) do composto 106	164

Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; MeOD-d ₄) do composto 106	164
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 114	165
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 101	166
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 101	166
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 116a	167
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 116a	167
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 116b	168
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 116b	168
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 117	169
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 117	169
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 120	170
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 120	170
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 118	171
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 118	171
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 121	172
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 121	172
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 123	173
Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz; CDCl ₃) do composto 123	173
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 124	174
Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz; CDCl ₃) do composto 124	174
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 125	175
Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz; CDCl ₃) do composto 125	175
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 126	176
Espectro de RMN- ¹³ C (150 MHz; CDCl ₃) do composto 126	176
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 107	177
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 107	177
Espectro de RMN- ¹ H (250 MHz; CDCl ₃) do composto 127	178
Espectro de RMN- ¹³ C (62,5 MHz; CDCl ₃) do composto 127	178
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 128	179
Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz; CDCl ₃) do composto 128	179
Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz; CDCl ₃) do composto 95	180
Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz; CDCl ₃) do composto 95	180

Capítulo 1

Síntese de potenciais nucleases artificiais derivadas do alcalóide (+/-)-tripargina

1. Introdução

Ânions fosfatos são um dos mais importantes constituintes dos organismos vivos, pois junto com as bases nitrogenadas e os açúcares constituem o ácido desoxirribonucléico (ADN), que é responsável pelo nosso código genético. Além disso, esses ânions são os principais responsáveis pela estocagem de energia e transdução. Em adição, fosfatos (Figura 1) são componentes industriais importantes, visto que são empregados como defensivos agrícolas, medicamentos e fertilizantes. Por outro lado, fosfatos e derivados são uns dos responsáveis pela eutrofização das fontes de água.¹

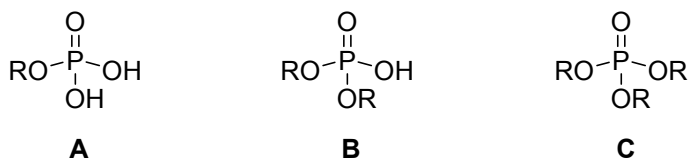


Figura 1. Representação de derivados de fosfato, da esquerda pra direita: monoéster A, diéster B e triéster C.

Do ponto de vista químico, o ácido desoxirribonucléico (ADN) e o ácido ribonucléico (ARN) são longos polímeros de nucleotídeos, formados pelas bases nitrogenadas, pelos açúcares (2-desoxirribose para o ADN e ribose para o ARN) e fosfato unidos por ligações fosfodiéster, como pode ser visto na Figura 2. Esses nucleotídeos existem normalmente como ânions em condições neutras. Dessa forma, a hidrólise de fosfodiésteres é dificultada principalmente pela carga negativa que inibe o ataque de nucleófilos.²

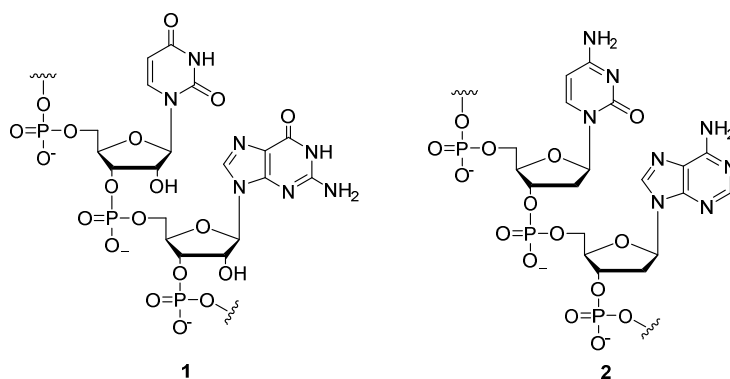


Figura 2. Simplificação da estrutura do ARN (1) e do ADN (2).

¹ [a] Hargrove, A. E.; Nieto, S.; Zhang, T.; Sessler, J. L.; Anslyn, E. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6603; [b] Schrader, T.; Maue, M. In: *Functional Synthetic Receptors*. Wiley-VCH, 2005, pp.111-164.

² Metzler, D. E. *Biochemistry, Second Edition: The Chemical Reactions of Living Cells*; 2 edition.; Academic Press: San Diego, Calif., 2003, pp. 199-266.

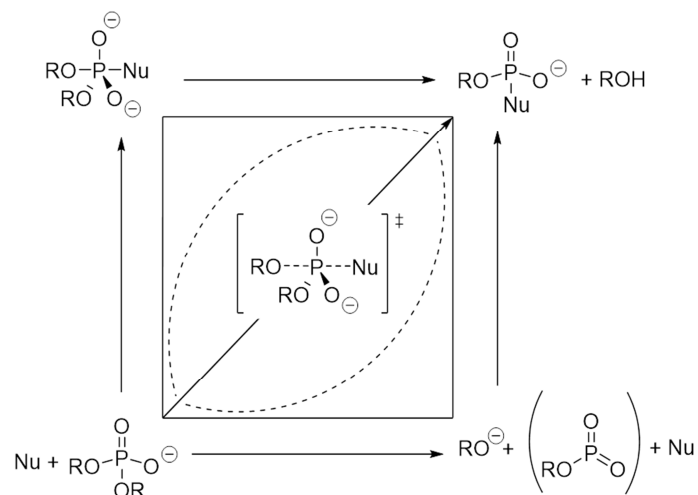
No equilíbrio em solução aquosa, as cadeias de ADN e ARN podem ser hidrolisadas a nucleotídeos. Contudo, na ausência de catalisador, as ligações fosfodiésteres são cineticamente estáveis à solvólise, com meia vida em torno de 100000 anos. A habilidade de hidrolisar eficiente e biomimeticamente ácidos nucleicos em um processo não destrutivo e com altos níveis de seletividade vem ganhando importância em biotecnologia e medicina, pois apresenta um grande potencial de aplicações, como a manipulação de genes, o planejamento de novas sondas estruturais e o desenvolvimento de novos fármacos.³

A hidrólise de fosfodiésteres, um processo fundamental em sistemas biológicos, bem como a estabilidade cinética da ligação P-O em solução aquosa impõem o uso de enzimas para que essas reações sejam compatíveis com a vida. Assim, *in vivo* eles são apenas hidrolisados na presença de enzimas chamadas nucleases. Essas enzimas atuam neutralizando a carga negativa dos grupos fosfodiésteres e são auxiliadas por metais como cofatores, levando a hidrólise da ligação P-OR. Como exemplo, a nuclease de *Staphylococcus* apresenta em seu sítio ativo duas unidades de arginina, Arg-35 e Arg-87, que em combinação com o íon cálcio ativa o grupo fosfodiéster para a hidrólise.¹⁶ No entanto, o mecanismo de hidrólise é ainda controverso, podendo ocorrer por diferentes caminhos.⁴

Dois limites podem ser traçados no diagrama de More-O'Ferrall-Jencks para a hidrólise. O primeiro é um mecanismo dissociativo (tipo S_N1), em que a clivagem da ligação P-OR precede a formação da nova ligação no átomo de fósforo. Já o segundo é associativo, em que há formação de um intermediário pentacoordenado chamado fosforana. O processo concertado pode ser representado pela seta diagonal que liga os reagentes aos produtos, sendo este o mais comum que os outros dois (Esquema 1).⁴

³ [a] Cowan, J. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 634; [b] Jubian, V.; Veronese, A.; Dixon, R. P.; Halmilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1237.

⁴ [a] López-Canut, V.; Roca, M.; Bertrán, J.; Moliner, V.; Tuñón, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6955; [b] Hengge, A. C.; Onyido, I. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 61.



Esquema 1. Diagrama de More-O'Ferrall-Jencks para a hidrólise de fosfodiésteres.

Devido ao seu papel central, não é surpresa que vários esforços tenham sido feitos para tentar encontrar moléculas capazes de se ligar seletivamente a fosfatos e moléculas fosforiladas, que são conhecidas como receptores. A síntese desses receptores artificiais visa proporcionar metodologias eficientes para a detecção, a extração e o transporte dessas moléculas. Contudo, desenvolver novos receptores mais sensíveis e seletivos para fosfatos continua sendo um desafio na área da química supramolecular⁵, devido principalmente ao seu tamanho, sua alta hidrofilicidade e suas propriedades ácido-base. Assim, como resultado esse reconhecimento é geralmente ineficiente.¹

Por esses desafios, uma variedade de estratégias no *design* de novos receptores foram empregadas visando maximizar esse reconhecimento molecular usando interações de hidrogênio, interações eletrostáticas, coordenação por metais, dentre outras. Estes receptores foram desenvolvidos para diversas aplicações, incluindo hidrólise de ésteres fosfatos e eletrodos íon-seletivo.¹

Normalmente, estes receptores são inspirados no sítio ativo de enzimas naturais, como fosfatases, quinases e fosfolipases, podendo estes ser classificados em dois grandes grupos: os que utilizam interações eletrostáticas e ligação de hidrogênio e os que utilizam química de coordenação. Cabe ressaltar que muitos desses receptores usados

⁵ O início da química supramolecular coincide com a descoberta dos éteres de coroa para o reconhecimento de cátions metálicos e amônio. Assim, pelo pioneirismo do trabalho e o desenvolvimento de técnicas analíticas para medir esse reconhecimento molecular, Lehn, Cram e Pedersen foram agraciados pelo prêmio Nobel de química em 1987.

no reconhecimento de fosfato podem mimetizar enzimas, catalisando a clivagem de fosfodiésteres.⁶

Nesse contexto, o grupo guanidínico, presente na cadeia lateral do aminoácido *L*-arginina, encontra-se largamente distribuído em proteínas e enzimas que se ligam a substratos aniônicos através de complexos não covalentes. Em especial, esse aminoácido apresenta a maior afinidade protônica dentre todos os aminoácidos devido à estabilidade das formas protonadas do grupo guanidínico, que distribui a carga positiva igualmente pelos três átomos de nitrogênio (Figura 3).

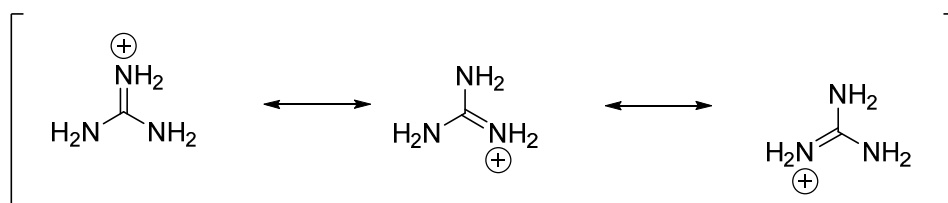


Figura 3. Estabilização por ressonância do cátion guanidínico.

A guanidina apresenta pKa 13,5 em água, enquanto para a arginina este valor é cerca de 12,5, dependendo da presença de grupos vizinhos. O cátion guanidínico apresenta 6 sítios potenciais para atuar como sítios doadores em ligações de hidrogênio, o que o torna altamente solúvel em água.

O motivo para a forte interação observada entre os resíduos guanidínicos e os ânions oxigenados (carboxilatos e fosfatos, por exemplo) está na forma peculiar da ligação entre essas espécies, que apresenta duas ligações de hidrogênio paralelas (o grupo guanidínico atuando como doador de hidrogênio), além da interação eletrostática entre essas espécies (Figura 4). Entretanto, a exploração de resíduos guanidínicos em reconhecimento molecular é dificultada devido a solvatação pelas moléculas de água.¹

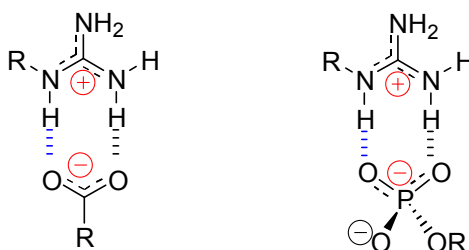


Figura 4. Representação das interações de hidrogênio e eletrostática entre grupos guanidínicos e carboxilato (esquerda) e fosfato (direita).

⁶ Tamaru, S.; Hamachi, I. *Struct. Bond.* **2008**, 129, 95.

Um exemplo simples para mostrar a interação do tipo *hospedeiro-convidado* pode ser visto na Figura 5, onde um complexo entre um cátion metilguanidínio e dois grupos fosfonatos é primariamente formado por interações eletrostáticas e reforçado por ligações de hidrogênio, sendo este modelo conhecido como “arginine-fork”.⁷

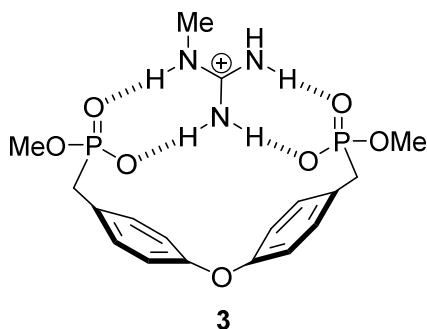


Figura 5. Complexo tipo *arginine-fork*.

A formação deste complexo é um importante processo que determina a habilidade do receptor diferenciar substratos, sendo que a constante de ligação é usualmente relacionada à seletividade. Uma vez que esta constante é usada como um critério básico para se avaliar o processo, fez-se necessário o desenvolvimento de vários métodos analíticos para avaliá-la, sendo sua escolha dependente da natureza do receptor.

Os primeiros exemplos de receptores macrocíclicos baseados em grupos guanidínicos foram descritos por Lehn e colaboradores na década de 1970, representados pelos compostos **4** e **5**. Estes mostraram fraca complexação com o ânion fosfato (Figura 6).⁸

⁷ Schrader, T. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1537.

⁸ Dietrich, B.; Fyles, T. M.; Lehn, J. M.; Pease, L. G.; Fyles, D. L. *Chem. Commun.* **1978**, 934.

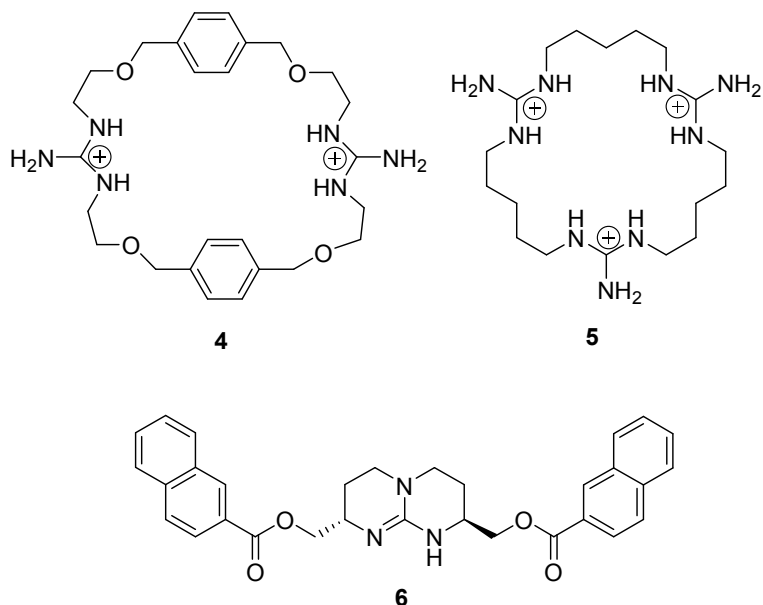


Figura 6. Exemplos de estruturas químicas de receptores guanidínicos.

Visando melhorar as propriedades de reconhecimento de grupos aniônicos, o grupo guanidínico foi incorporado a um sistema bicíclico com a finalidade de reduzir a entalpia de hidratação dessas espécies, uma vez que a energia de ligação hóspede-hospedeiro resulta da diferença entre a energia liberada na interação hóspede-convidado e a energia necessária para remover a esfera de solvatação ao redor da molécula hospedeira.⁹ O efeito positivo dessa estratégia foi reconhecido há cerca de três décadas¹⁰, sendo o primeiro exemplo descrito por Lehn e colaboradores do uso de receptores guanídicos quirais, que desenvolveram a guanidina bicíclica **6** (Figura 6) capaz de reconhecimento de carboxilatos quirais.¹¹

A partir desses estudos iniciais, intensificou-se o interesse pelo desenvolvimento de receptores artificiais de oxoânions modelados na atividade catalítica de sistemas enzimáticos. Por exemplo, as nucleases de estafilococos são capazes de se ligar a substratos estabilizando estados de transição aniônicos e podendo participar ou mimetizar

⁹ Wiskur, S. L.; Lavigne, J. J.; Metzger, A.; Tobey, S. L.; Lynch, V.; Anslyn, E. V.; *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3792 e referências citadas.

¹⁰ Schmidtchen, F. P. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2175.

¹¹ Echavarren, A.; Galán, A.; Lehn, J. M.; de Mendoza, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4994.

processos biológicos de interesse para o desenvolvimento de fármacos, discriminação quiral e em catálise assimétrica.¹²

Em 2007, Xu e col. descreveram a síntese e a utilização de 1,4,7-triazaciclnonanos substituídos para o reconhecimento e clivagem de ADN (Figura 7).¹³

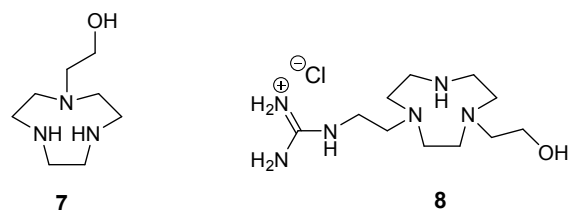
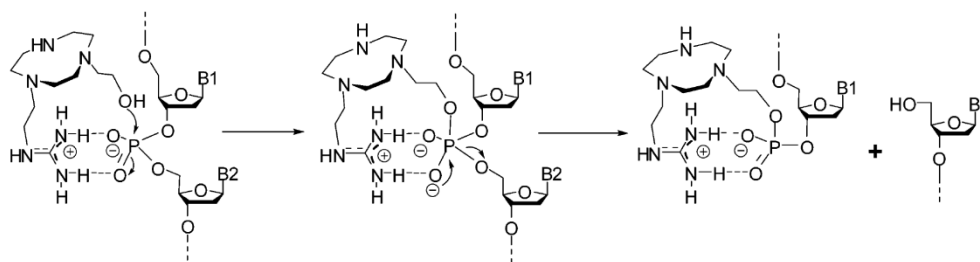


Figura 7. 1,4,7-Triazanonanos substituídos.

O composto **8** apresentou uma atividade de clivagem do ADN 10⁷ vezes maior quando comparado ao composto **7**, que não apresenta o resíduo guanidínico em sua estrutura. Esse aumento de atividade foi atribuído à proximidade espacial do grupo hidroxila e à ativação eletrofílica do fosfodiéster pelo grupo guanidínico, como mostrado na Esquema 2, onde B1 e B2 são bases purínicas ou pirimidínicas.



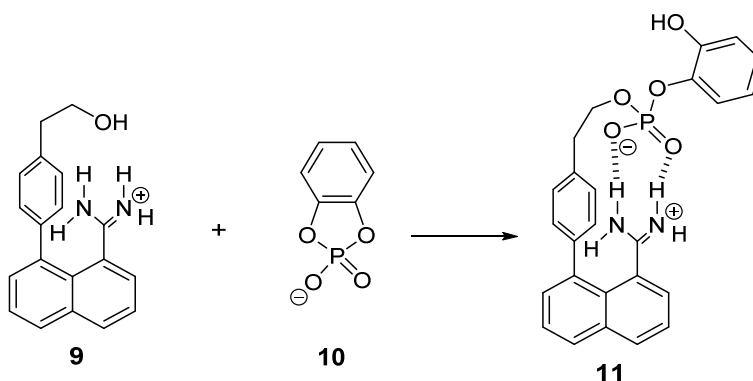
Esquema 2. Mecanismo proposto para a hidrólise de ADN com 1,4,7-triazanonano (8).

O uso do grupo amidínico em estudos da cinética de fosforilação de **9** com o fosfato cíclico **10** resultou em uma reação de fosforilação 2700 vezes mais rápida quando comparado ao do álcool feniletilíco (Esquema 3). Esse efeito também foi observado para uma variedade de compostos mono-, bis- e triguanidínicos.¹⁴

¹² Para artigos de revisão recentes sobre receptores artificiais de espécies aniônicas, ver: [a] Schmidtchem, F. P.; Berger, M.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609; [b] Best, M. D.; Tobey, S. L.; Anslyn, E. V. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 240, 3; [c] Schug, K. A.; Lindner, W. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 67; [d] Blondeau, P.; Segura, M.; Pérez-Fernández, R.; de Mendoza, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 198.

¹³ Sheng, X.; Lu, X.; Zhang, J.; Chen, Y.; Lu, G.; Shao, Y.; Liu, F.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1799.

¹⁴ [a] Muche, M.; Göbel, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2126 e referências citadas; [b] Para mais exemplos de receptores veja: Gnaccarini, C.; Peter, S.; Scheffer, U.; Vonhoff, S.;



Esquema 3. Reação de fosforilação do composto 9.

Oost e Kalesse estudaram a clivagem de 2-(hidroxipropil)-*p*-nitrofenil)fosfato (HPNPP), que mimetiza ARN, usando como catalisadores derivados de esteroides guanidínicos. Eles avaliaram o tamanho da cadeia, a presença de mais de um grupo guanidínico, a estereoquímica e o uso de imidazol como base, sendo que o composto **13** apresentou uma maior velocidade de hidrólise quando se comparou a **14** e **12** (Figura 8). Como conclusões desse trabalho, nota-se que a presença de dois grupos catiônicos é mais eficiente, bem como a atividade catalítica aumentou quando se usou um sistema imidazólico fixado no núcleo esteroidal.¹⁵

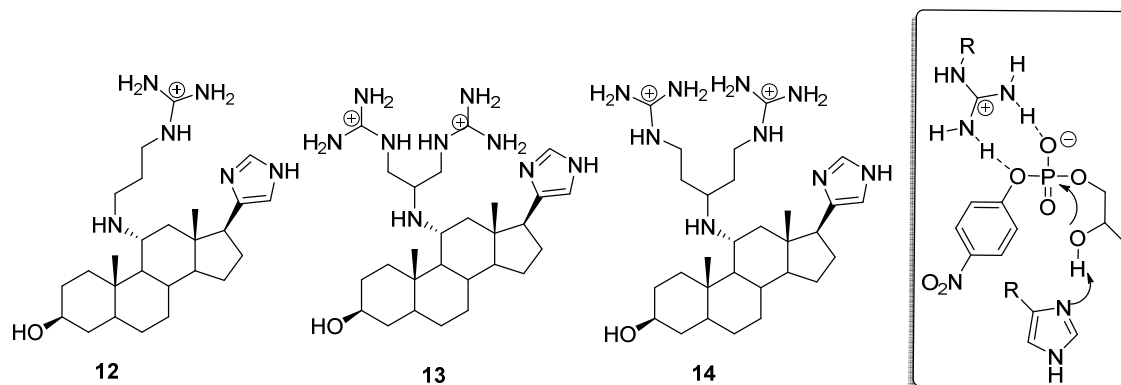


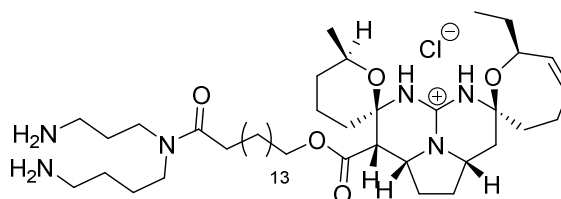
Figura 8. Sistemas guanidínico-esteróides para a hidrólise de fosfodiésteres que mimetizam ARN e modelo de hidrólise do HPNPP.

Em suma, podemos ver acima vários exemplos desse reconhecimento molecular e de sua aplicação na hidrólise de grupos fosfatos. Geralmente, essas interações entre

Klussmann, S.; Göbel, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8063 e Scheffer, U.; Strick, A.; Ludwif, V.; Peter, S.; Kalden, E.; Göbel, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2211.

¹⁵ Oost, T.; Kalesse, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8421.

grupos guanidínicos e oxiânions são encontradas em muitas estruturas cristalinas de complexos enzima-substrato, assim como em sais guanidínicos¹⁶, além de estarem envolvidas na atividade biológica de alcalóides guanidínicos como ptilomicalina A (**15**) e alcalóides relacionados.¹⁷



Ptilomicalina A (**15**)

Figura 9. Estrutura química da Ptilomicalina A (**15**).

Nesse contexto, os alcalóides β -carbolínicos compreendem uma sub-classe de alcalóides indólicos amplamente distribuídos na natureza, sendo encontrados em plantas, espécies marinhas, insetos e mamíferos. Estes compostos são de grande interesse devido a gama de atividades biológicas que apresentam, tais como inibidores da monoamino-oxidase, interação com receptores benzodiazepínicos e de 5-hidroxiserotonina, intercalação no ADN, além de um amplo espectro de propriedades farmacológicas, incluindo atividade ansiolítica, antitumoral, antiviral e antimicrobial, entre outras.¹⁸

Em 2004, o grupo de pesquisa do Prof. Ronaldo A. Pilli desenvolveu a primeira síntese assimétrica dos alcalóides carbolínicos arborescoidinas A-C (**16-17**),¹⁹ isolados do tunicato marinho *Pseudodistona arborescens*²⁰, visando a confirmação da configuração absoluta desses produtos naturais (Figura 10).

¹⁶ [a] Gleich, A.; Schmidtchen, F. P.; Mikulcik, P.; Mueller, G. *Chem. Commun.* **1990**, 55; [b] Mueller, G.; Riede, J.; Schmidtchen, F. P. *Angew. Chem.* **1988**, 100, 1574.

¹⁷ [a] Palagiano, E.; De Marino, S.; Minale, I.; Riccio, R.; Zollo, F.; Iorizzi, M.; Carré, J. B.; Debitus, C.; Lucarain, L.; Provost, J. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3675; [b] Anderson, G. T.; Alexander, M. D.; Taylor, S. D.; Smithrud, D.B.; Benkovic, S. J.; Weinreb, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 125.

¹⁸ [a] Cao, R.; Chem, Q.; Hou, X.; Chem, H.; Guan, H.; Ma, Y.; Peng, W.; Xu, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4613. [b] Love, B. E. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 2, 93.

¹⁹ Pilli, R. A.; Santos, L. S.; Rawal, V. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1283.

²⁰ Chbani, M.; Païs, M. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 99.

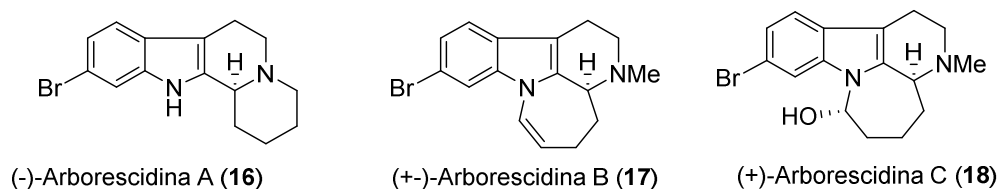


Figura 10. Estruturas químicas das arborescicinas A-C (16-18).

Mais recentemente, aplicamos a mesma metodologia para alcançar a síntese enantiosseletiva de alcalóides tetraidro- β -carbolínicos, dentre os quais a (*S*)-(-)-tripargina (**19**), que apresenta uma cadeia lateral em C1 com um resíduo guanidínico terminal, isolada pela primeira vez por Akizawa e colaboradores da pele de rãs da espécie *Kassina senegalensis* (Figura 11).²¹

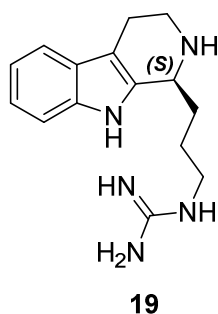


Figura 11. Estrutura química da (*S*)-(-)-tripargina (19).

²¹ [a] Rodrigues Jr., M. T., Tese de Doutorado, Instituto de Química, Unicamp, 2009; [b] Pilli, R. A.; Rodrigues Jr., M. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20, 1434.

2. Objetivos

Com base na experiência do nosso grupo na síntese de alcalóides β -carbolínicos e devido principalmente a sua capacidade de se intercalar no ADN, resolvemos preparar a (+/-)-tripargina (**19**) e os análogos de (**20-21**) contendo resíduos adicionais de guanidina, visando estudar a interação e a possível atividade catalítica na hidrólise de fosfodiésteres (Figura 12).

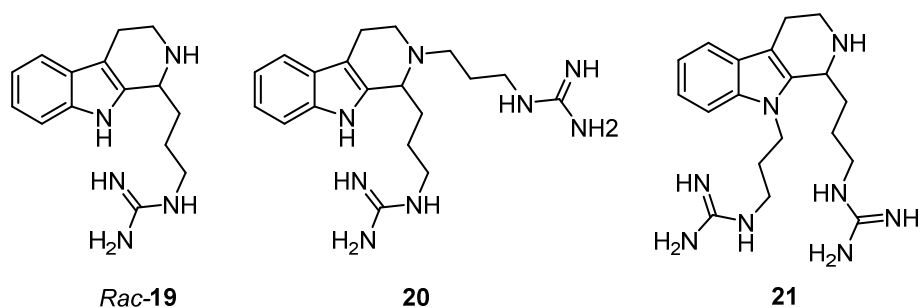


Figura 12. Estruturas químicas da *rac*-tripargina (19) e derivados bis guanilados (20-21).

Outro objetivo foi a síntese de análogos de (+/-)-tripargina (**22-27**) contendo resíduos hidroxílicos que poderiam ajudar na catálise, visto que eles possivelmente atuariam como nucleófilos (Figura 13).

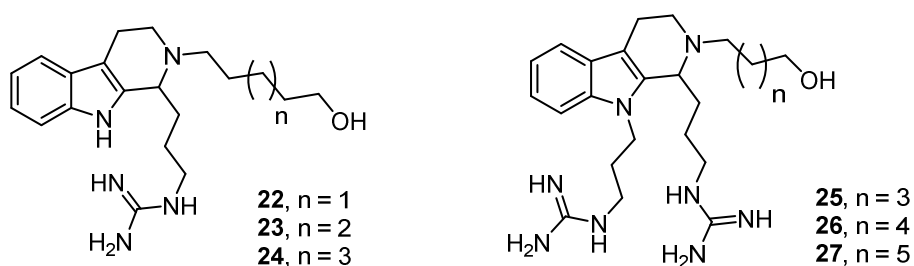


Figura 13. Estruturas químicas para os análogos de tripargina com cadeia hidroxila (25-27).

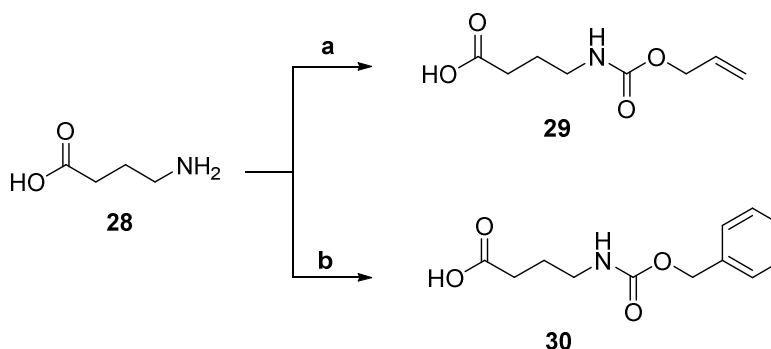
3. Resultados e Discussão

3.1. Preparação da (+/-)-tripargina (19)

Começamos a síntese da (+/-)-tripargina (**19**) utilizando a rota desenvolvida em nosso grupo.²¹ Assim, o ácido 4-aminobutírico (**28**) foi protegido com cloroformiato de alila ou cloroformiato de benzila, fornecendo os produtos **29** e **30** em 83% e 77% de rendimento, respectivamente (Esquema 4).

O produto **29** foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou o dubleto em 4,42 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do carbamato de alila. No espectro de RMN-¹³C foi observada a carbonila do carbamato em 156,5 ppm e o carbono metilênico do carbamato em 132,8 ppm. Por infravermelho, observou-se as bandas em 1710 e 1682 cm⁻¹, que foram atribuídas as carbonilas do ácido e do carbamato respectivamente.

O composto **30**, este também foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou o sinal relativo ao metileno do grupo Cbz em 5,09 ppm. Por RMN-¹³C, os sinais em 178,2 e 156,7 ppm, foram atribuídos as carbonilas do ácido e carbamato e o sinal em 68,8 ppm foi atribuído ao metileno do grupo Cbz. No espectro de infravermelho, o sinal em 3327 cm⁻¹ foi atribuído ao estiramento N-H do carbamato e a banda em 1687 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento das ligações C=O.

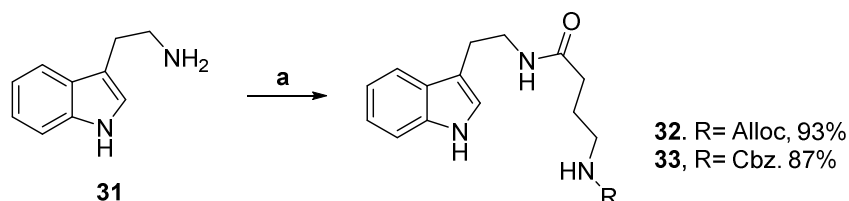


Condições reacionais: a) Alloc-Cl, THF: Solução sat. NaHCO₃ (1:1), 18 h, t.a., 83%; b) Cbz-Cl, THF: Solução sat. NaHCO₃ (1:1), 24 h, t.a., 77%.

Esquema 4. Proteção do ácido 4-aminobutírico (28).

Os derivados *N*-protegidos do ácido 4-aminobutírico protegido **29** ou **30** foram acoplados com a triptamina **31**, usando EDC/HOBt. Esta metodologia clássica,

normalmente usada para o acoplamento de peptídeos,²² levou a formação da respectiva amida em excelentes rendimentos (Esquema 5). Os produtos **32** e **33** foram caracterizados por RMN-¹³C, sendo observado o sinal referente à carbonila da amida em 172,8 ppm e 175,6 ppm, respectivamente. No espectro de infravermelho, o estiramento da ligação C=O da amida foi observado em 1701 cm⁻¹ para o composto **32** e 1694 cm⁻¹ para o composto **33**.



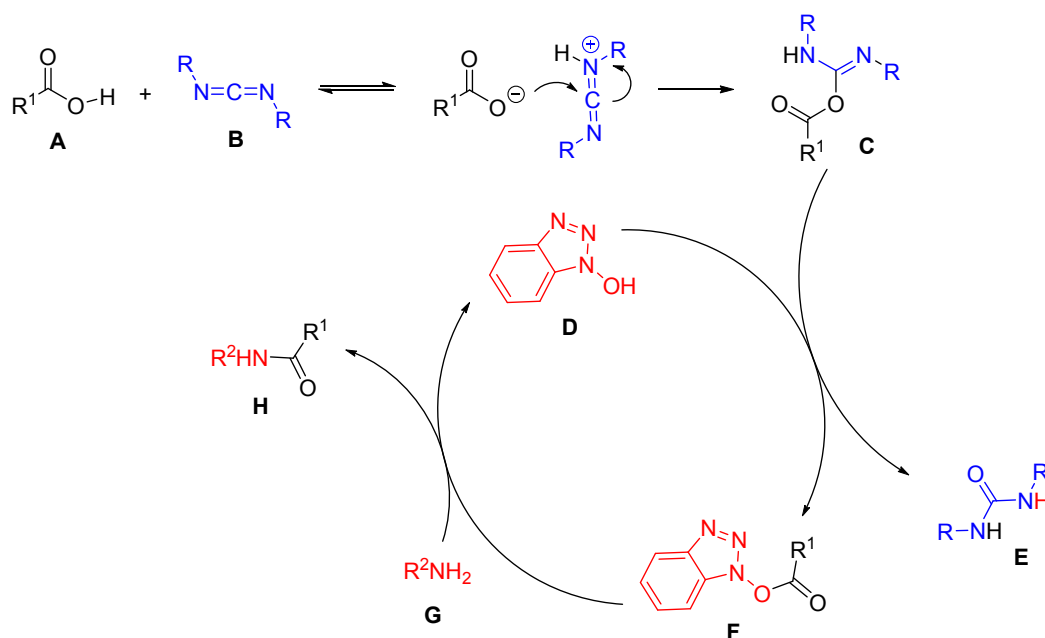
Condição reacional: a) **29** ou **30**, EDC, HOBt, THF anidro, t.a., 18 h.

Esquema 5. Preparação da amida **32 e **33**.**

O mecanismo geral para esta reação é resumido no Esquema 6, onde a primeira etapa é uma reação ácido-base entre a carbodiimida **B** e o ácido carboxílico **A**, seguido de adição nucleofílica do grupo acila, levando ao intermediário *O*-aciluréia **C**. Em presença de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) **D**, que atua como um nucleófilo e reage com **C**, obtendo-se o intermediário **F**. Por último, este reage com a amina **G**, formando a amida **H**.²³

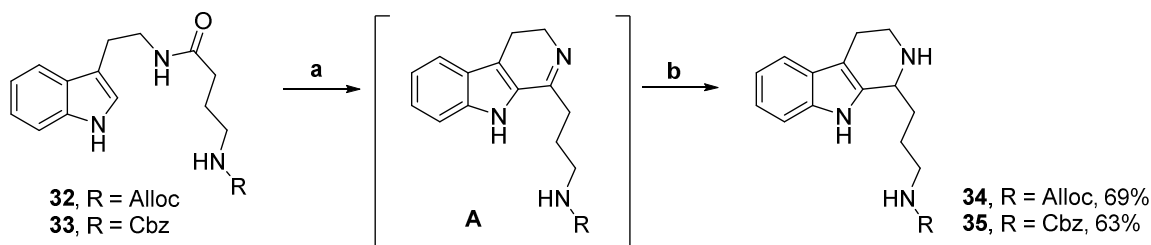
²² [a] Al-Warhi, T. I.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A. J. *Saudi Chem. Soc.* **2012**, 16, 97; [b] Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *Arkivoc* **2010**, 189; [c] Valeur, E.; Braley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606; [d] Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827.

²³ Nakajima, N.; Ikada, Y. *Bioconjugate Chem.* **1995**, 6, 123.



Esquema 6. Mecanismo geral para a formação de amida com carbodiimidas.

As amidas **32** ou **33** foram submetidas à reação Bischler-Napieralski,²⁴ um método clássico para a formação de sistemas carbolínicos,²⁵ levando ao intermediário **A**, que em seguida foi submetido a uma redução com NaBH₄ em metanol. Os produtos **34** e **35** foram obtidos com bons rendimentos, 69% e 63%, respectivamente (Esquema 7).



Condições reacionais: a) POCl₃, tolueno/acetonitrila (7:3), 2 h, refluxo; b) NaBH₄, metanol, 0 °C-t.a., 12 h.

Esquema 7. Preparação dos esqueletos tetraidro-β-carbolina **34 e **35**.**

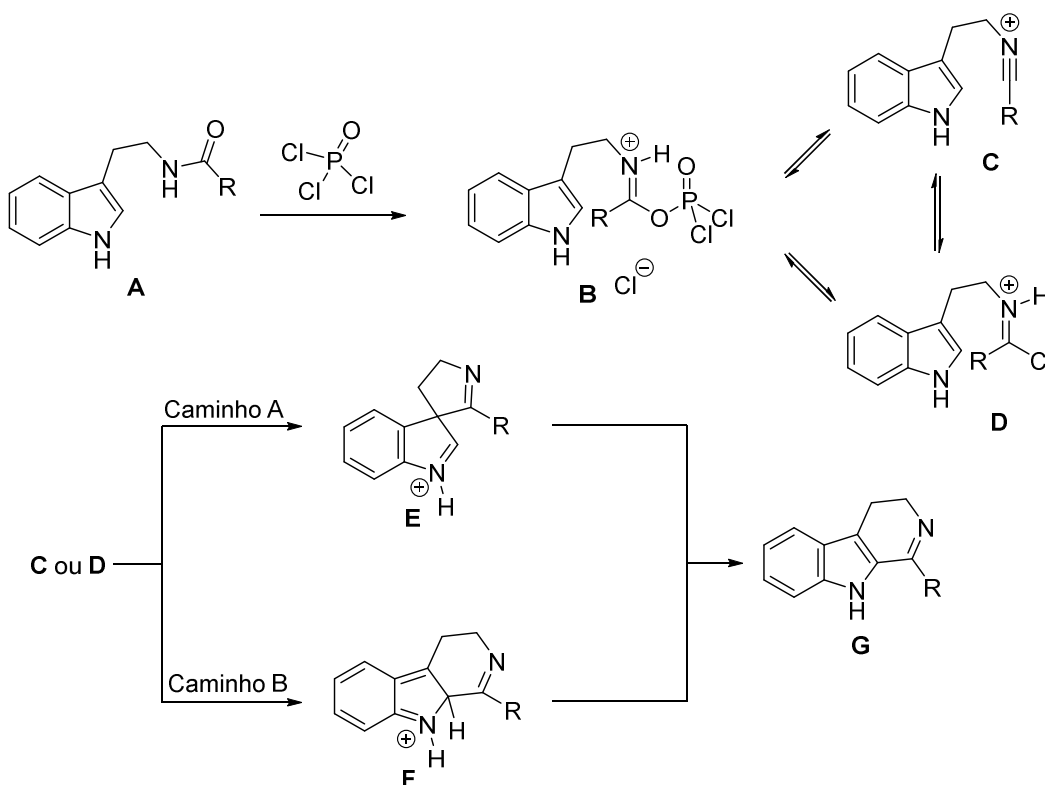
Várias tentativas para otimizar esta reação foram realizadas, tais como a variação na quantidade de equivalentes de POCl₃, sendo que o uso de 2 equivalentes foi a melhor quantidade para estes substratos. Outra tentativa foi variar a relação tolueno/acetonitrila, onde se observou a necessidade deste último solvente para que a reação ocorra, sendo a

²⁴ Bischler, A.; Napieralsky, B. *Berichte* **1983**, 26, 1903.

²⁵ Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Organic Reaction* **1951**, 6, 74.

melhor relação 7:3 (v/v). Os rendimentos normalmente variaram de 60-73% para duas etapas. O produto foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o desaparecimento do sinal da carbonila da amida em 172,8 ppm e o aparecimento do sinal referente ao carbono metínico em 51,7 ppm.

O mecanismo da reação de Bischler-Napieralski passa pela ativação da carboxila da amida por agentes desidratantes, como oxicloreto de fósforo, formando três possíveis intermediários de reação (**B**, cloreto de imidóila **C** e sal nitrílio **D**) e podendo seguir dois caminhos. No caminho A, o ataque ocorre pela posição 3 do anel indólico, levando a espiroindolenina **E** e subsequente rearranjo [1,5] que, após rearomatização do sistema indólico, forma o núcleo diidro-β-carbonila **G**.²⁶ No caminho B, o ataque ocorre pela posição 2 do anel indólico, levando ao intermediário **F** que, após rearomatização, fornece o produto **G** (Esquema 8).²⁷



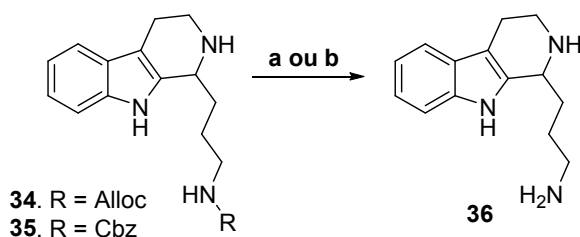
Esquema 8. Mecanismo proposto para a reação de Bischler-Napieralski.

²⁶ Medley, J. W.; Movassaghi, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3614.

²⁷ [a] Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279; [b] Fodor, G.; Gal, J.; Phillips, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *26*, 919; [c] Doi, S.; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2217; [d] Liu, J.; Nakagawa, M.; Ogata, K.; Hino, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1672.

Outra metodologia foi testada visando à síntese do produto **34**. Nesta, o produto **32** foi tratado com 2-cloropiridina e anidrido trifluoroacético em diclorometano. Contudo, o produto foi obtido em apenas 18% de rendimento.²⁸

Dando continuidade a síntese da (+/-)-tripargina (**19**), o composto **34** foi desprotegido, usando trietilsilano, Pd/C em metanol (Esquema 9).²⁹ Após purificação, o produto **36** foi obtido em 64% de rendimento. Este foi caracterizado pelo desaparecimento dos sinais referentes ao carbamato de alila no espectro de RMN de ¹H e ¹³C. O composto **35** foi submetido às condições clássicas para a hidrogenólise do grupo Cbz, fornecendo a amina **36** em rendimento quantitativo.



Condições reacionais: a) **34**, Et₃SiH, Pd/C 10%, MeOH, t.a., 4 h, 64%; b) **35**, H₂ (1atm), Pd/C 10% e Pd(OH)₂/C 10% (m/m; 2:1), MeOH, t.a., 12 h, 99%.

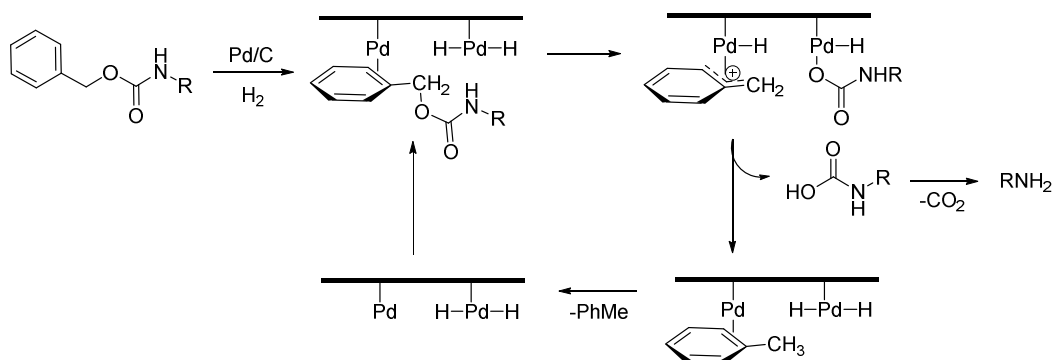
Esquema 9. Preparação da amina **36**.

O mecanismo da reação para a desproteção dos carbamatos de benzila e alila são relativamente similares. Para a hidrogenólise do carbamato de benzila, o sistema benzílico se complexa com o Pd, levando a uma espécie catiônica e ao derivado de carbamato que, após eliminação redutiva, forma tolueno e ácido carbâmico. Por fim, este último hidrolisa gerando a amina livre (Esquema 10).³⁰

²⁸ Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485.

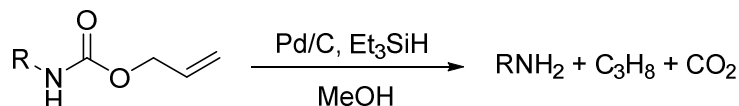
²⁹ Mandal, P. K.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599.

³⁰ Kocienski, P. J. In: *Protecting Groups*. 2nd Edition, Thieme, 2000.



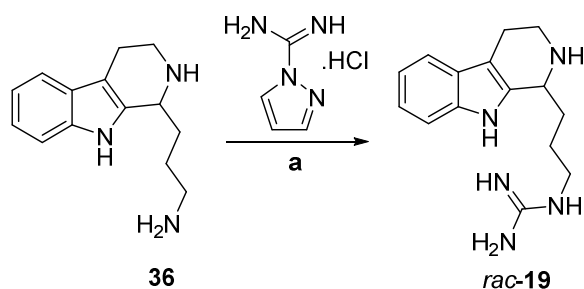
Esquema 10. Mecanismo proposto para a desproteção do carbamato de benzila.

Para o carbamato de alila, temos dois ciclos catalíticos que operam simultaneamente. O primeiro é a formação de hidrogênio pela decomposição do trietilsilano.³¹ O segundo é semelhante ao visto no Esquema 10, onde há formação do cátion π -alila nesse caso e do derivado do carbamato que, após eliminação redutiva, fornece propano e ácido carbâmico. Este hidrolisa, levando a amina livre (Esquema 11).³²



Esquema 11. Desproteção do carbamato de alila.

Para finalizar a síntese da (+/-)-tripargina, a amina **36** foi tratada com cloridrato de 1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina na presença de DIPEA em DMF, sendo o produto **19** obtido em 84% de rendimento (Esquema 12). Este foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o aparecimento do carbono guanidínico em 157,2 ppm.



Condição reacional: a) cloridrato de 1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, DIPEA, DMF, t.a, 24 h, 84%.

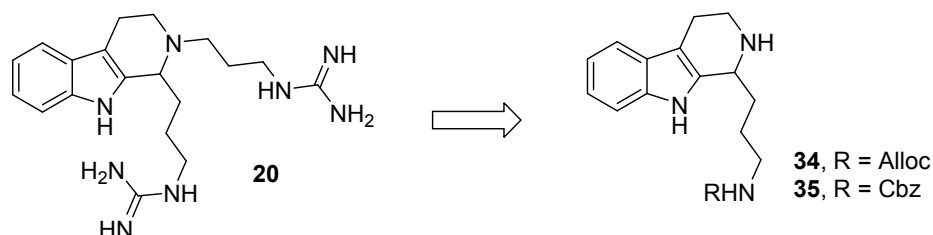
Esquema 12. Preparação da (+/-)-tripargina (19).

³¹ Mirza-Aghayan, M.; Boukherroub, R.; Bolourtchian, M. *Appl. Organometal. Chem.* **2006**, *20*, 214.

³² Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793.

3.2. Síntese dos análogos bisguanilados 20 e 21.

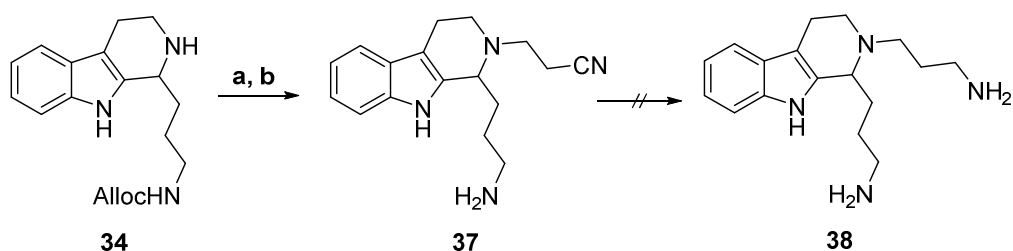
Iniciamos a preparação do derivado bisguanilado **20**, o qual poderia ser obtido a partir do intermediário comum **34** ou **35** (Esquema 13).



Esquema 13. Estratégia para a preparação do análogo 1,2-bisguanilado (20).

A primeira tentativa visando à síntese do produto 1,2-bisguanilado **20**, de uma maneira simples e direta, foi submeter o intermediário **34** às condições da reação de Michael com acrilonitrila em metanol, levando ao produto de adição conjugada em 85% de rendimento (Esquema 14). Este produto foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o sinal referente ao carbono da nitrila em 119,4 ppm.

Em seguida, este foi submetido às condições de desproteção do carbamato de alila usando à condição descrita anteriormente, sendo o produto **37** obtido em 71% de rendimento (Esquema 14). Este foi caracterizado por RMN-¹H e RMN-¹³C, onde se observou o desaparecimento dos sinais correspondentes ao grupo protetor. No espectro de infravermelho, a banda em 2248 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento da nitrila, mostrando que essas condições não reduz esse grupo funcional.



Condições reacionais: a) acrilonitrila, MeOH, 24 h, t.a., 85%; b) Pd/C 10%, Et₃SiH, MeOH, 1 h, t.a., 71%.

Esquema 14. Aduto de Michael 37.

Diante dessa dificuldade na redução da nitrila, resolvemos mudar um pouco a estratégia preparando o brometo de alquila **40**. Nesse caso, funcionalizamos o nitrogênio na posição 2 do anel carbolínico através de uma reação de substituição nucleofílica. Assim, o brometo de 3-bromopropilamina **39** foi protegido com cloroformiato de alila, levando ao brometo **40** em 61% de rendimento (Esquema 15). O produto foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou os sinais da carbonila do carbamato de alila em 156,4 ppm.

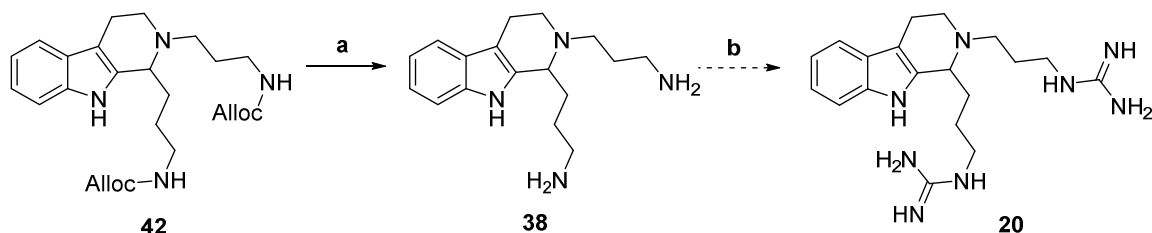


Esquema 16. Preparação do produto 41.

20

desaparecimento dos sinais referentes ao carbamato de alila. O baixo rendimento obtido para esta reação se deve ao fato da redução da dupla da porção alila, e consequente formação de uma mistura de produtos monoprotetidos na forma de carbamato de propila.

Para finalizar a síntese do análogo **20**, o composto **38** foi submetido às condições de guanilação. Contudo, o produto não pode ser purificado por cromatografia em coluna (Esquema 17).

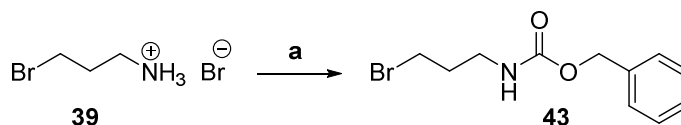


Condições reacionais: a) Pd/C 10%, Et₃SiH, MeOH, 1 h, t.a., 45%; b) 1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, DIPEA, DMF, t.a., 24 h.

Esquema 17. Preparação da diamina **38**.

Esta rota sintética para a preparação do análogo 1,2-bisguanilado **20**, mesmo bem adiantada e já estabelecida, apresentava baixo rendimento para a desproteção dos grupos aliloxycarbonila (Alloc). Além disso, havia a dificuldade em se encontrar uma condição para purificar os compostos por HPLC preparativo. Portanto, resolvemos modificar algumas etapas visando otimizar a preparação deste análogo.

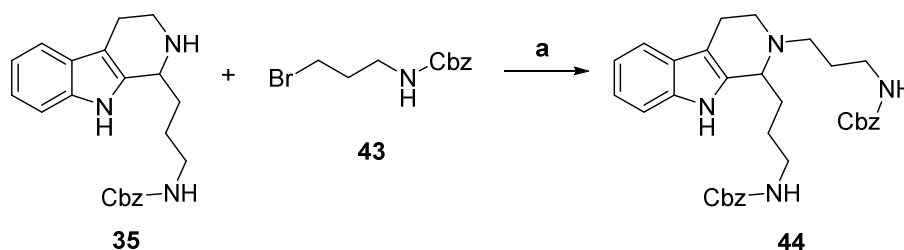
Começamos a nova estratégia escolhendo Cbz como grupo de proteção, pois ele também se apresenta como um ótimo grupo de proteção e já tinha sido usado na síntese da (+/-)-tripargina (**19**). Com esta mudança, decidimos preparar o brometo de alquila **43** para ser utilizado em uma reação de substituição nucleofílica com o composto **35**, como realizado anteriormente. Assim, o brometo de 3-bromopropilamônio **39** foi protegido com cloroformiato de benzila, levando ao produto **43** em 97% de rendimento (Esquema 18). O produto foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou os singletos referentes ao metileno do carbamato de benzila em 5,09 ppm. No espectro de RMN-¹³C, a carbonila foi atribuída ao sinal em 156,6 ppm.



Condição reacional: Cbz-Cl, Et₃N, THF, 12 h, t.a., 97%.

Esquema 18. Preparação do brometo 43.

O núcleo carbolínico **35** foi submetido às condições de alquilação já otimizadas anteriormente (Esquema 16), levando ao produto **44** em 82% de rendimento (Esquema 19). Este foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou a duplicação dos sinais referentes ao metileno do carbamato de benzila em 5,21 e 5,18 ppm. No espectro de RMN-¹³C, estes metilenos foram atribuídos em 66,7 e 66,6 ppm e as carbonilas em 157,2 e 156,7 ppm.



Condição reacional: K₂CO₃, MeCN, 12 h, t.a., 82%.

Esquema 19. Preparação do composto 44.

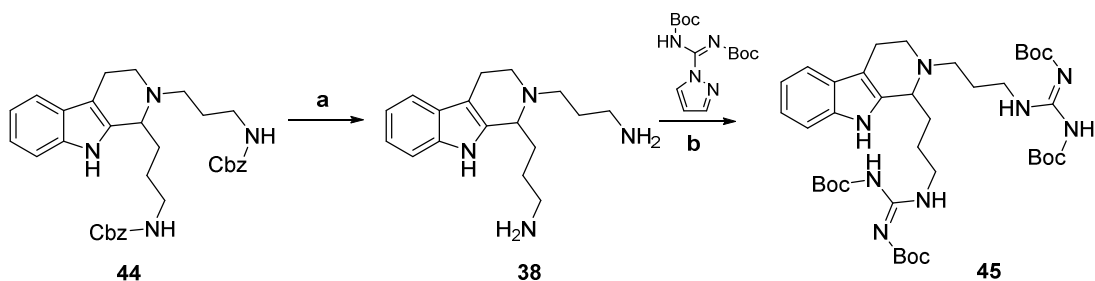
Dando continuidade à síntese do análogo **20**, o composto **44** foi desprotegido sob condição redutiva, levando à diamina **38**.³⁴ Com esse intermediário, empregamos uma estratégia um pouco diferente para a guanilação, sendo que nesse caso a introdução deste grupo foi feita com um reagente onde os nitrogênios guanidínicos estavam protegidos com o grupo Boc.³⁵

A diamina **38** foi tratada com *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina³⁶, na presença de trietilamina em metanol seco, sendo o produto **45** obtido em 90% de rendimento (Esquema 20). Este foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou o aparecimento do multiplete em 1,60-1,30 ppm referente aos 36 hidrogênios dos grupos Boc. Por RMN-¹³C, onde se observou em 28,3 e 28,0 ppm, os sinais referentes às metilas do grupo Boc.

³⁴ Kocienski, P. J. In: **Protecting Groups**. 3rd edition, Thieme, 2005.

³⁵ Thaker, H. D.; Sgolastra, F.; Clements, D.; Scott, R. W.; Tew, G. N. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2241.

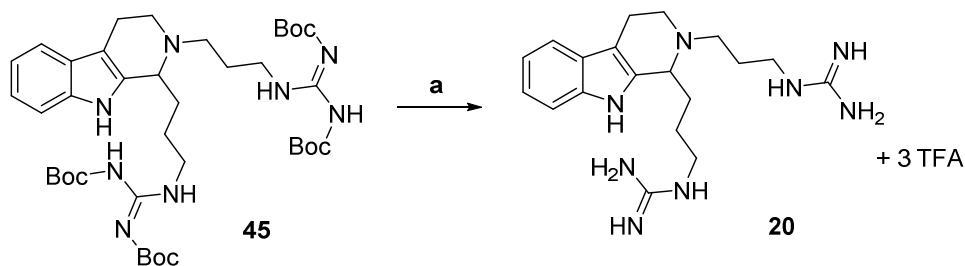
³⁶ Para preparação desse reagente, ver: Castillo-Meléndez, J. A.; Golding, B. T. *Synthesis* **2004**, *10*, 1655.



Condições reacionais: a) H_2 (1 atm), Pd/C 10%, MeOH, 24 h, t.a., rend. quantitativo; b) *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, Et_3N , MeOH, t.a., 24 h, 90%.

Esquema 20. Preparação do intermediário 45.

Para finalizar, o intermediário **45** foi submetido às condições de desproteção do grupo Boc, levando a um sólido marrom extremamente higroscópico.



Condição reacional: a) DCM/TFA (3:1), t.a., 1 h.

Esquema 21. Preparação do derivado 20.

Finalizada a síntese do análogo **20**, nosso esforço foi dedicado à síntese de outro análogo bisguanilado **21**, como mostrado na Figura 14, o qual apresenta o sistema carbolínico substituído nas posições 1 e 9.

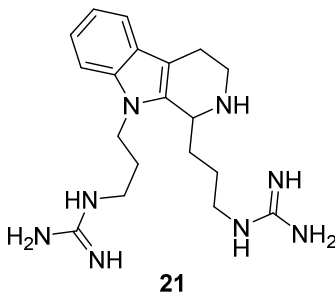
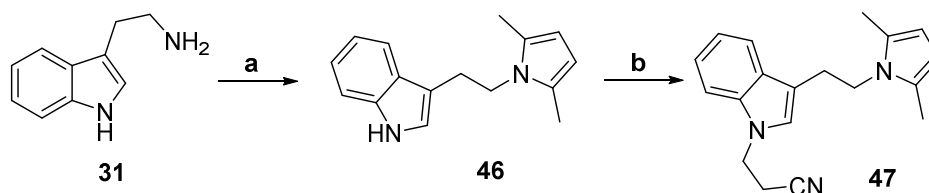


Figura 14. Estrutura química do análogo 1,9-bisguanilado 21.

A síntese começou com a proteção da triptamina **31** na forma do 2,5-dimetilpirrol em excelente rendimento (93%).³⁷ Cabe ressaltar que esta reação é escalonável e o produto facilmente purificado por cromatografia em coluna. Este foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou um singlete atribuído às metilas em 2,28 ppm (Esquema 22).

Em seguida, o intermediário **46** foi submetido à condição de adição de Michael com acrilonitrila,³⁸ levando ao produto **47** em rendimento quantitativo (Esquema 22). Este foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o sinal em 117,6 ppm, atribuído ao carbono da nitrila. No espectro de infravermelho, a banda em 2247 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento da nitrila.



Condições reacionais: a) 2,5-hexanodiona, PhMe, AcOH_{cat.}, 24 h, refluxo, 93%; b) Acrilonitrila, DBU, MeCN, 50 °C, 18 h, 100%.

Esquema 22. Preparação do 2,5-dimetilpirrol **46** e do aduto de Michael **47**.

A redução da nitrila **47** com LiAlH₄ em THF levou à amina **48** em 68% de rendimento, porém esta reação não se mostrou reprodutível. Após várias tentativas de se chegar ao produto, variando condições e solventes, apenas obtivemos o produto da reação de retro-Michael.

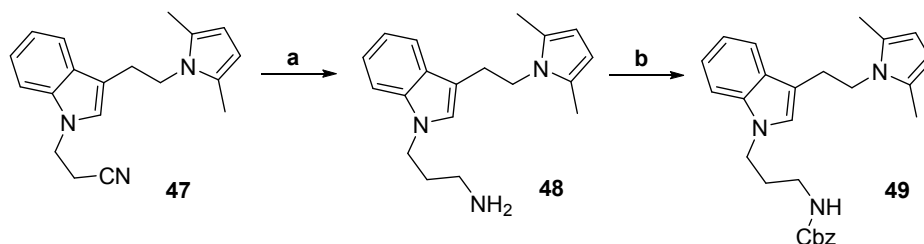
A amina **48** pode ser obtida utilizando-se Níquel de Raney e KBH₄ (Esquema 23).³⁹ Esta reação parece ser sensível à quantidade do material de partida, pois quando se empregou 6 mmols da nitrila **47** obteve-se um rendimento de apenas 40%, mas ao se utilizar 14 mmols o rendimento foi de 98%. O mecanismo para essa redução parece ocorrer através da reação entre Ni₂B, gerado *in situ*, e o grupo nitrila.⁴⁰ Esta amina **48** foi caracterizada pelo desaparecimento do sinal referente ao carbono da nitrila em 117,6 ppm e pelo aparecimento do sinal em 43,6 ppm, atribuído ao carbono metilênico ligado a amina livre.

³⁷ Macor, J. E.; Chenard, B. L.; Post, R. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7496.

³⁸ Yeom, C.-E.; Kim, M. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 904.

³⁹ Wu, B.; Zhang, J.; Yang, M.; Yue, Y.; Ma, L.; Yu, X. *Arkivoc* **2008**, 95.

⁴⁰ Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5417.



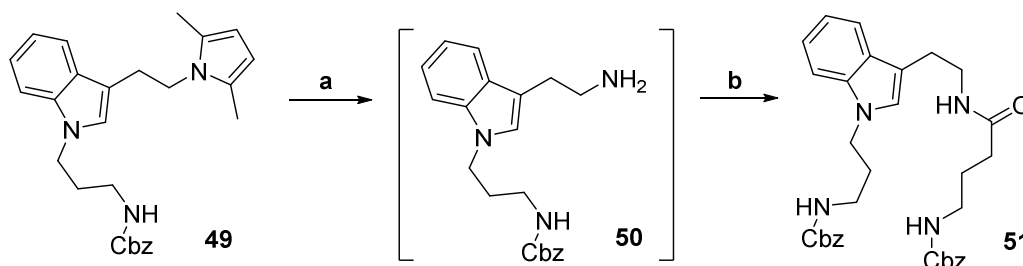
Condições reacionais: a) Ni Raney, KBH_4 , THF/etanol (1:3), 50 °C, 2 h, 98%; b) Cbz-Cl, THF/Solução saturada de Na_2CO_3 (1:1), 18 h, t.a., 95%.

Esquema 23. Preparação da amina 48 e do carbamato 49.

A amina **48** foi protegida na forma do carbamato de benzila visando evitar as possíveis reações laterais que poderiam ocorrer nas condições de desproteção do 2,5-dimetilpirrol e também na seletividade para a formação da amida subsequente. O produto **49** foi obtido em 95% de rendimento (Esquema 23). Este carbamato foi caracterizado por RMN- ^{13}C , onde se observou o sinal em 156,9 ppm, atribuído à carbonila do carbamato.

A desproteção do grupo 2,5-dimetilpirrol é uma reação clássica da química de heterociclos,⁴¹ sendo o intermediário **49** desprotegido seletivamente usando as condições descritas por Macor e colaboradores.³⁷ Como subproduto, forma-se o derivado oxima do composto 1,4-dicarbonílico, que hidrolisa no tratamento da reação.

O intermediário **50**, sem previa purificação, foi submetido à reação para a formação de amida nas mesmas condições descritas anteriormente, levando ao produto **51** em 97% de rendimento para duas etapas (Esquema 24). Este último foi caracterizado por RMN- ^{13}C , onde foi observado o sinal em 172,8 ppm atribuído a carbonila da amida.



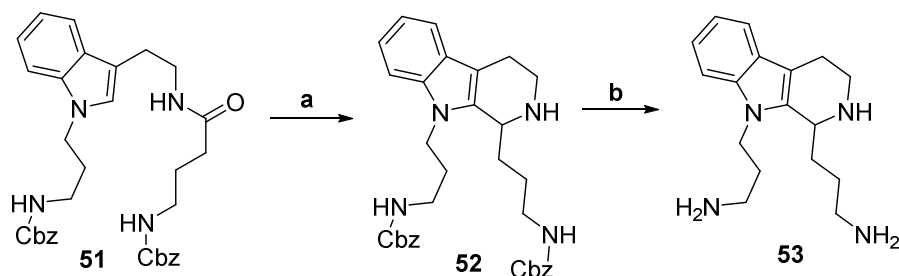
Condições reacionais: a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , $i\text{PrOH}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1), refluxo, 5 h; b) GABA-Cbz (**30**), EDC, HOBt, THF, t.a., 18 h, 97% (2 etapas).

Esquema 24. Preparação do composto 51.

⁴¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*. 2nd edition, Wiley-VCH, 2003, p. 93.

O intermediário **51** foi submetido às condições de Bischler-Napieralski, levando ao produto **52** em 39% de rendimento (Esquema 25). Este foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o desaparecimento do sinal 172,8 ppm referente ao carbono da amida e o aparecimento do sinal em 50,6 ppm, referente ao carbono metínico.

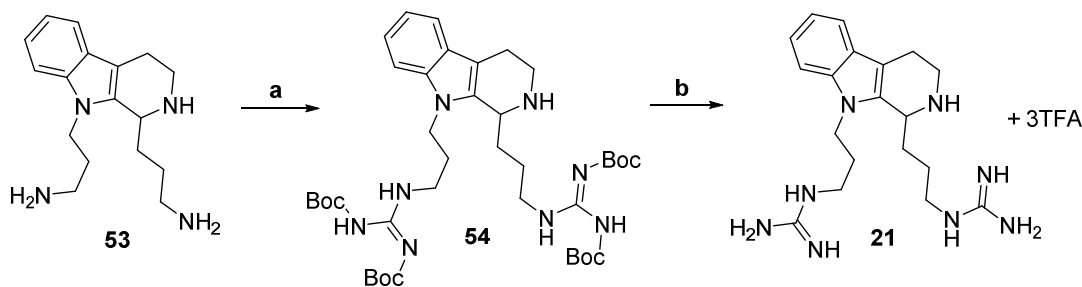
Em seguida, os grupos Cbz foram removidos em condição redutiva, fornecendo a amina **53** em rendimento quantitativo. Esta foi usada na próxima etapa sem qualquer tipo de purificação (Esquema 25).



Condições reacionais: a) 1) POCl₃, PhMe/MeCN (1:3), 1 h, refluxo; 2) NaBH₄, MeOH, 3 h, 0 °C-t.a., 39%; b) H₂ (1 atm), Pd/C 10%, MeOH, 24 h, t.a, 98%.

Esquema 25. Preparação dos compostos **52** e **53**.

A diamina **53** foi submetida às condições de guanilação com *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, fornecendo o produto **54** em 88% de rendimento. Em sequência, o grupo Boc foi removido com TFA, levando ao sal do análogo desejado **21**, de maneira semelhante ao descrito acima (Esquema 26).



Condições reacionais: a) *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, Et₃N, MeOH, t.a., 24 h, 88%; b) DCM/TFA (3:1), t.a., 1 h, 100%.

Esquema 26. Preparação do análogo **21**.

3.3. Preparação dos análogos com a cadeia hidroxílica

Com os análogos **20** e **21** preparados, tentamos aproveitar os intermediários das estratégias acima para prepararmos os derivados contendo as cadeias alquil-hidroxílicas. Como foi visto no exemplo mostrado no Esquema 2, estas podem auxiliar na atividade catalítica. O tamanho da cadeia hidroxílica foi variado para que pudéssemos verificar o efeito sobre a catálise, sendo selecionados os alcoóis com cadeia carbônica de 5, 6 e 7 átomos, como pode ser visto na Figura 15.

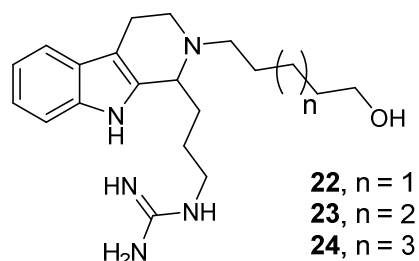
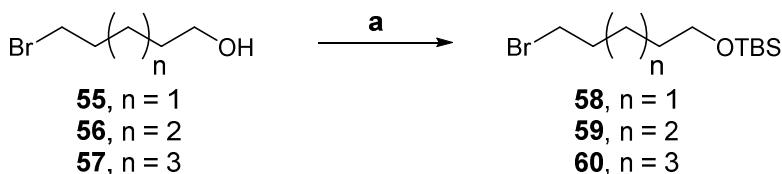


Figura 15. Estrutura química dos análogos com cadeia alquil-hidroxílica 22-24.

Assim, os alcoóis **55-57** foram protegidos na forma de éteres de silício usando cloreto de *tert*-butildimetilsilila, na presença de imidazol como base. Estes produtos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C , onde se verificou os sinais referentes ao grupo protetor em 0,84 ppm referentes a 9 hidrogênios do grupo *tert*-butila ligado ao átomo de silício e -0,01 referentes as duas metilas. Os mesmos apresentaram pureza suficiente (por CG e RMN) para serem usados sem purificação (Esquema 27).



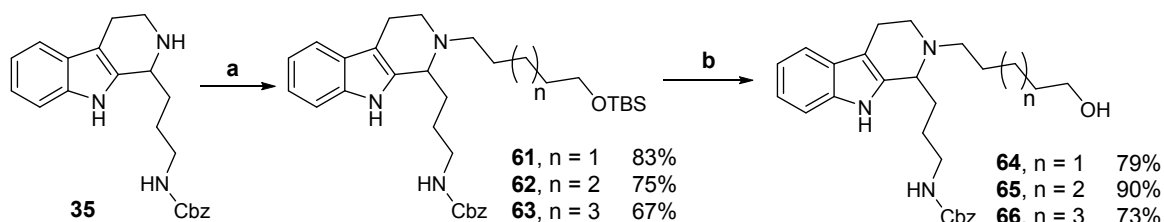
Condição reacional: TBS-Cl, Imidazol, t.a., 2 h.

Esquema 27. Proteção dos álcoois 55-57.

Dando continuidade a síntese, estes brometos protegidos foram utilizados em uma reação de *N*-alquilação. O intermediário **35** foi refluxado em acetonitrila na presença dos brometos **58-60** com carbonato de potássio como base, sendo os produtos obtidos em bons rendimentos, como pode ser visto no Esquema 28.

Os produtos **61-63** foram completamente caracterizados usando IV, EMAR, RMN de ^1H e ^{13}C . Como os espectros são parecidos devido à similaridade estrutural, só atribuiremos os sinais para o composto **61**, a título de exemplificação. Por RMN- ^1H , podemos verificar a presença do grupo Cbz devido ao singlete em 5,22 ppm, referente aos hidrogênios benzílicos. Já o grupo TBS pode ser confirmado devido a dois singletos, um deles em 1,01 ppm (grupo *terc*-butil) e outro em 0,16 ppm (metilas). No espectro de RMN- ^{13}C podemos atribuir o sinal do carbono benzílico em 63,3 ppm e os do grupo TBS em 26,1 e -5,1 ppm. No espectro de IV podemos ver uma absorção em 1700 cm^{-1} , atribuída ao estiramento C=O do carbamato.

Em seguida, os compostos **61-63** foram submetidos à reação de desproteção com TBAF em THF, levando aos alcoóis **64-66** em bons rendimentos. Nesse caso, os produtos também foram completamente caracterizados e os espectros de RMN- ^1H e ^{13}C mostraram o desaparecimento dos sinais referentes ao grupo TBS.



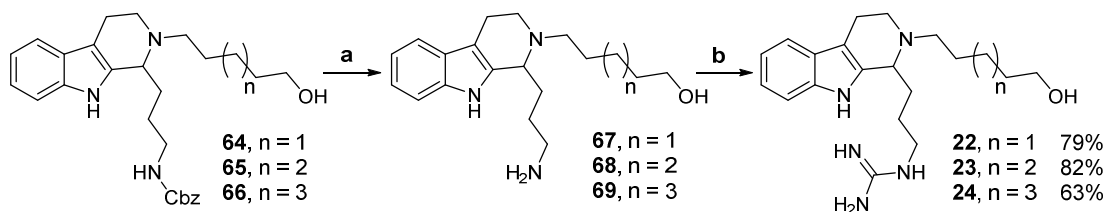
Condição reacional: a) brometos **58**, **59** ou **60**, K_2CO_3 , MeOH, refluxo, 24 h; b) TBAF, THF, t.a., 18 h.

Esquema 28. Alquilação do intermediário **35** e remoção do grupo TBS.

Em seguida, os alcoóis **64-66** foram submetidos à hidrogenólise do grupo carbamato de benzila, levando aos aminoalcoóis **67-69**. Estes não foram purificados por cromatografia, já que não houve formação de subprodutos nestas reações. Para finalizar a síntese dos primeiros análogos hidroxilados, os aminoalcoóis foram submetidos às condições de guanilação usando 1*H*-pirazolcarboxiamidina. Após purificação, os produtos finais **22-24** foram obtidos em bons rendimentos para duas etapas (Esquema 29).

Estes foram completamente caracterizados usando IV, EMAR, RMN de ^1H e ^{13}C . Como os espectros são parecidos devido à similaridade estrutural, só atribuiremos os sinais para o composto **22**. Por RMN- ^1H , podemos verificar a presença dos hidrogênios referentes ao anel indólico na forma de um tripleto aparente em 7,35 ppm e um multipletto entre 7,10-6,87 ppm. No espectro de RMN- ^{13}C , podemos atribuir o sinal do carbono

guanidínico em 157,1 ppm e o carbono ligado ao função álcool em 61,6 ppm. No espectro de IV, podemos ver uma absorção em 1657 cm^{-1} , que pode ser atribuída ao grupo guanidínico.

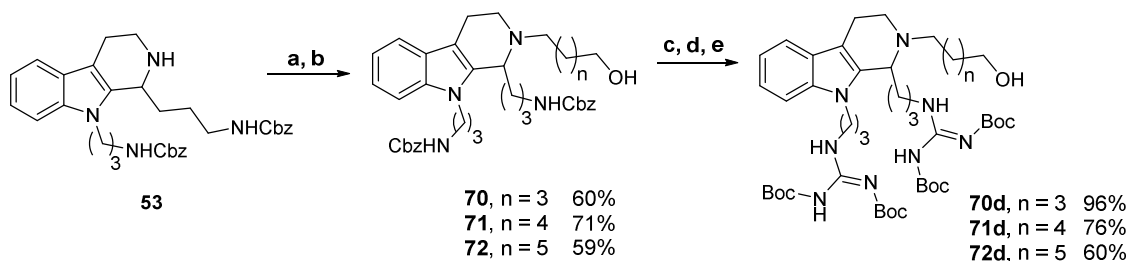


Condições reacionais: a) H_2 (1 atm), Pd/C 10%, MeOH, t.a., 24 h; b) 1*H*-pirazolcarboxiamidina, Et_3N , DMF, t.a., 24 h.

Esquema 29. Remoção do grupo Cbz e guanilação do aminoalcoóis.

Outra família de compostos foi preparada usando a estratégia citada anteriormente. Nesse caso, usamos o composto **53** como intermediário chave. Este foi então submetido às condições de alquilação e desproteção otimizadas anteriormente, levando aos produtos **70-72** em bons rendimentos (Esquema 30). Os produtos foram caracterizados pelo desaparecimento dos sinais referentes ao grupo TBS no espectro de RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

Assim, os intermediários avançados **70d-72d** para a síntese dos análogos **25-27** foram obtidos também em bons rendimentos globais em duas etapas, variando entre 9-14% usando a sequência já descrita anteriormente, a qual incluiu a desproteção Cbz e a guanilação (Esquema 30).



Reagentes e condições: a) brometo **58**, **59** ou **60**, K_2CO_3 , MeCN, $60\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h; b) TBAF, THF, t.a., 18 h; c) H_2 (1 atm), Pd/C 10%, MeOH, t.a., 24 h; d) *N,N'*-Di-boc-1*H*-Pirazolcarboxiamidina, DIPEA, DMF, t.a., 24 h.

Esquema 30. Preparação dos intermediários hidroxilados com duas funções guanidínicas 70d-72d.

3.4. Determinação da formação de complexos entre a tripargina e fostatos orgânicos por titulação por RMN.

A detecção de interações por RMN se baseia em deslocamentos químicos de ^1H do receptor ou deslocamentos químicos de ^{31}P das moléculas fosforiladas, sendo particularmente útil para interações de hidrogênio e fornecendo informações estruturais e termodinâmicas em solução. Deve-se notar que a utilidade desta técnica é limitada pelo fato de serem usadas concentrações relativamente altas ($10^{-2} - 10^{-3}$ mol/L) para se obter sinais bem resolvidos, o que pode levar a rápida saturação da resposta durante a titulação no caso de fortes interações, limitando as constantes de ligação ($K \geq 10^4 \text{ M}^{-1}$).⁴²

Recentemente, Schmidtchen e Jadhav estudaram a interação da guanidina cíclica **73** com dihidrogenofosfato de tetrabutilamônio (TBAP) por titulação por RMN- ^1H em acetonitrila, onde foi observada a desblindagem do sinal da amida NH, refletindo sua participação direta na complexação. A linha sólida representa o melhor modelo de complexação para a relação 1:1 no gráfico abaixo, no entanto esta apresenta desvios sistemáticos indicando outras interações no equilíbrio.⁴³

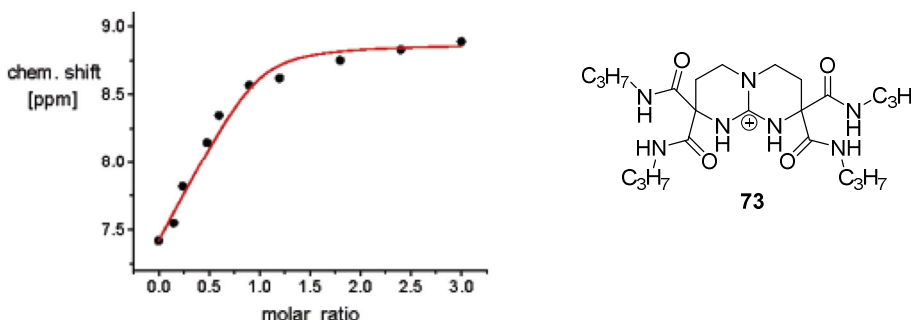


Figura 16. Titulação por RMN do guanidíneo **68** com TBAP.

A ressonância magnética nuclear é uma das mais poderosas técnicas disponíveis para a investigação de processos de dinâmica molecular, no nosso caso interações *hospedeiro-convidado*. Contudo, na maioria dos casos a escala de tempo do RMN é lenta comparada às taxas de associação e dissociação para o complexo. Isto significa que não é possível observar a separação dos sinais das espécies em solução, o que torna a

⁴² [a] Schalley, C. A. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; 2nd, Completely Revised and Enlarged Edition edition.; Wiley-VCH: Weinheim, 2012; [b] Connors, K. A. *Binding Constants: The Measurement of Molecular Complex Stability*; 1 edition.; Wiley-Interscience: New York, 1987.

⁴³ [a] Jadhav, V. D.; Schmidtchen, F. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3311; [b] Jadhav, V. D.; Herdtweck, E.; Schmidtchen, F. P. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6098.

concentração do complexo mais uma incógnita e aumenta o erro associado à determinação da constante de ligação.⁴⁴

Neste caso, o valor do deslocamento químico observado no espectro de ressonância é uma média ponderada dos deslocamentos químicos do hospedeiro e do complexo hospedeiro-convidado (H:C), como pode ser visto na equação 1, onde X é fração molar e δ é deslocamento químico. Contudo, se o experimento envolve monitorar o deslocamento químico do hospedeiro (H) após adição de várias concentrações do convidado (C), então podemos usar o método da variação contínua para determinar a estequiometria do complexo.⁴⁵

$$\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{H}}X_{\text{H}} + \delta_{\text{H:C}}X_{\text{H:C}} \quad (1)$$

Baseado no método acima, resolveu-se estudar a interação da (+/-)-tripargina (**19**) e dois fosfatos orgânicos.¹ Primeiramente, mediu-se o deslocamento químico para o átomo de ³¹P para um 500 μL de uma solução de *p*-nitrofenilfosfato de sódio (NPP) em metanol (10 mM), usando como referência interna um capilar de vidro contendo uma solução de *n*-Bu₃PO₄ em DMSO-d₆ (100 mM). Em seguida, a solução de fosfato acima foi titulada com solução de tripargina (101 mM), que foi preparada utilizando a parte da solução de NPP em metanol (10 mM), mantendo constante a concentração desse fosfato durante toda a titulação.

A figura 17 mostra a variação do deslocamento químico do núcleo de ³¹P versus a razão molar entre as concentrações de tripargina **19** e esse fosfato. Essa relação hospedeiro:convidado mostra uma correlação com o modelo 1:1 que foi inicialmente suposto, onde existe uma interação coulômbica entre o resíduo guanidínico carregado positivamente e o fosfato com carga negativa. Contudo, o gráfico abaixo parece apontar para uma mistura de complexos com estequiometrias variadas quando se aumenta a concentração da tripargina.

⁴⁴ Anslyn, E. V. *Modern Physical Organic Chemistry*; illustrated edition; University Science: Sausalito, CA, 2005, Cap. 4. p. 220.

⁴⁵ [a] Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1305; [b] Hirose, K. *J. Includ. Phenom. Macro. Chem.* **2001**, 39, 193; [c] Macomber, R. S. *J. Chem. Edu.* **1992**, 69, 375.

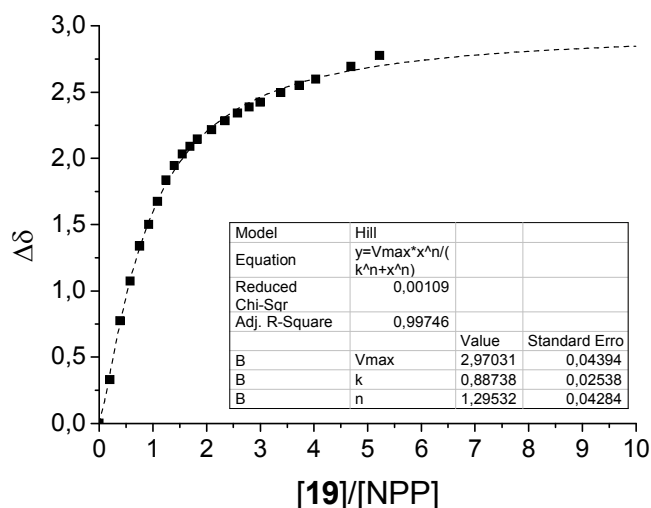


Figura 17. Variação do deslocamento químico para a titulação do NPP com a tripargina (19).

Thordarson em sua revisão^{45a} descreve que o método das variações contínuas funciona muito bem quando só ocorre a presença de um tipo de complexo, por exemplo 1:1 ou 1:2. Portanto, quando há mais de um complexo presente, o método se torna pouco confiável, pois o pressuposto de que a propriedade física de interesse, deslocamento químico, é linearmente dependente pode não ser válida, como este método também é falho para agregados em solução.

Usando espectrometria de massas para tentar caracterizar essas espécies em solução, conseguimos capturar o complexo **74** que mostra a interação de duas moléculas de tripargina **19** e uma molécula de NPP com m/z 762,3. A técnica de ionização utilizada foi *eletrospray* em modo positivo usando acetonitrila como solvente, sendo essa uma técnica suave de ionização o que permite a caracterização de aglomerados (Figura 12).⁴²

Portanto, esse resultado pode diminuir a confiabilidade ou dificultar a interpretação dos resultados obtidos pela titulação por RMN para esse resultado obtido. Entretanto, a formação de um complexo do tipo 1:1 deve ser a espécie predominante em solução.

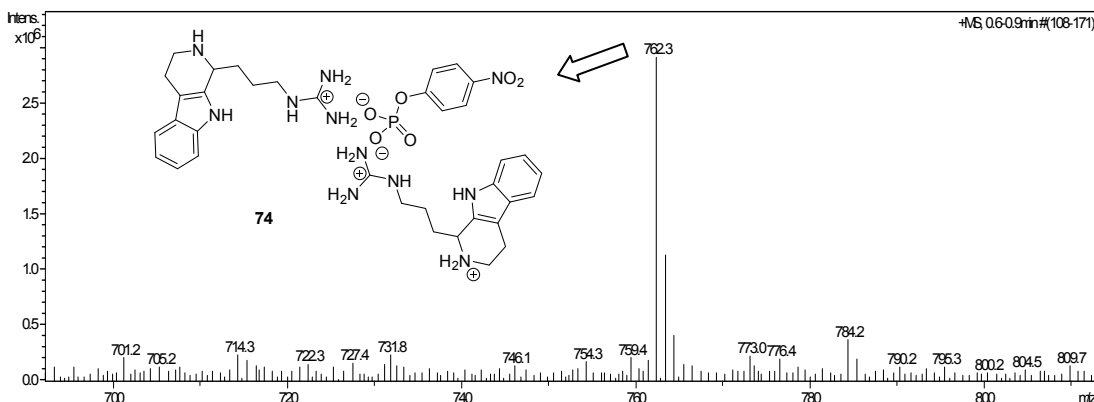


Figura 18. Espectro de massas para o complexo 2:1 entre tripargina e o monofosfato de sódio (NPP) obtido por Bruker HCT ultra ESI-ion trap em modo positivo.

A titulação dos compostos bisguanilados **20** e **21** com NPP não foi possível, pois houve a precipitação de um sólido branco e o desaparecimento do sinal referente ao núcleo de ^{31}P . Tentou-se trocar o solvente dessa titulação, porém DMSO e DMF não são compatíveis com esse monofosfato, pois leva a decomposição desse reagente formando uma solução amarela em poucos minutos.

Outra tentativa foi realizar essa titulação com o bis-*p*-nitrofenilfosfato de sódio (DNPP) e tripargina **19** usando DMSO como solvente. Contudo, nesse caso a variação de deslocamento químico para o núcleo de ^{31}P foi muito pequena e os resultados não apresentaram uma curva adequada para este experimento.

Os estudos iniciais de hidrólise dos fosfodiésteres começaram com a preparação do composto bisguanilado **75**, que seria usado como um controle positivo para o nossos experimentos e já tinha apresentado potencial para a hidrólise de fosfodiésteres.⁴⁶ Os ensaios iniciais buscavam encontrar uma condição em que esses compostos (**19** e **75**) pudessem atuar na hidrólise e usamos uma relação molar 10 vezes desses compostos maior em relação ao bis-*p*-nitrofenilfosfato de sódio (DNPP). Esse fosfodiéster é usado como modelo na maioria dos ensaios de cinética, visto que o nitrofenolato gerado na hidrólise pode ser detectado usando espectroscopia UV-Vis, pois este é extremamente sensível e apresenta absorvância em 405 nm.

⁴⁶ [a] Zepik, H. H.; Benner, S. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8080; [b] Jubian, V.; Veronese, A.; Dixon, R. P.; Hamilton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1237.

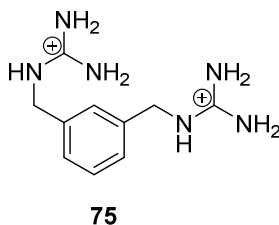


Figura 19. Composto bisguanilado 75 usado como controle positivo.

Os primeiros testes da hidrólise do DNPP na presença de **19** e **75** foram realizados usando água deionizada como solvente, meio tamponado com MOPS e o pH ajustado para 7,5. A temperatura também foi variada entre duas condições: temperatura ambiente e 60 °C por até 48h. Essas condições testadas não levaram a hidrólise do fosfodiéster. Outra condição testada foi modificar a condição acima usando 20% (v/v) de DMSO em água deionizada, mas essa modificação também não levou a hidrólise do DNPP. Esses dados podem ser justificados pela alta solvatação dos grupos guanidínicos, podendo inibir o reconhecimento molecular e, por consequência, a catálise.

Como houve reconhecimento molecular com NPP, resolveu-se utilizar este como modelo na hidrólise e também diminuirmos a quantidade de água para 20%. Como solvente, utilizamos agora acetonitrila a 60 °C por 24 h. MOPS foi usado para tamponar o meio em pH 7,4 e os compostos **19**, **20**, **21** e **75** foram testados. Mas novamente não se observou a hidrólise do monofosfoéster.

Como última tentativa, utilizou-se DNPP novamente como modelo e imidazol como base. Usou-se dois solventes, acetonitrila ou DMSO, e nos dois casos 20% de água deionizada foi utilizada. Os experimentos de hidrólise foram acompanhados por 24 h a 60 °C e os compostos **19**, **20**, **21** e **75** foram testados nessas condições. Contudo, não houve um aumento da hidrólise do DNPP quando comparado ao branco.

Por mais que tenhamos observado reconhecimento molecular entre a tripargina **19** e o NPP, até o momento não conseguimos encontrar uma condição em que houvesse um aumento na velocidade de hidrólise, nem para o composto **75**. Outros modelos de fosfatos poderão ser testados ainda para essa finalidade.

4. Considerações finais

A (+/-)-tripargina (**19**) foi preparada usando uma estratégia sintética eficiente desenvolvida em nosso laboratório. Comparamos o uso de dois grupos de proteção (Cbz e Alloc) nessa síntese, sendo que o uso do grupo Cbz fornece 35% de rendimento global, ao passo que o grupo Alloc 29% de rendimento para 6 etapas.

Também foram sintetizados dois análogos com um resíduo guanidínico adicional, visto que estes podem aumentar a atividade catalítica desses compostos. O derivado 1,2-bisguanilado **20** foi preparado em 8 etapas e 37% de rendimento global. Enquanto, o análogo 1,9-bisguanilado **21** foi sintetizado com 13% de rendimento para 10 etapas.

Descreveu-se ainda a preparação de três análogos **22-24**, contendo uma cadeia hidroxílica em bons rendimentos totais (55, 52 e 31%, respectivamente) a partir do ácido 4-aminoburitírico.

Por fim, foram preparados três intermediários avançados (**70d-72d**) para a síntese dos análogos **25-27** com duas cadeias guanidínicas e uma cadeia hidroxílica, sendo estes preparados em 12 etapas a partir da triptamina em rendimentos globais variando entre 9-14%.

Apesar de nossos esforços, não encontramos uma condição em que observássemos a atividade catalítica para a (+/-)-tripargina (**19**) e para os derivados bisguanilados (**20** e **21**), mesmo que se tenha visto por titulação usando-se RMN-³¹P uma interação supramolecular entre **19** e o *p*-nitrofenilfosfato de sódio, formando predominantemente um complexo 1:1 em solução.

Capítulo 2

Síntese total da Lingbiabelina M

1. Introdução

1.1. Síntese de produtos naturais e o desenvolvimento de novos fármacos

A síntese de produtos naturais se iniciou em 1828 com a produção da uréia por Wöhler,⁴⁷ sendo o primeiro composto orgânico gerado a partir de materiais inorgânicos sem o auxílio de organismos vivos, desacreditando a teoria do vitalismo. Segundo esta os compostos produzidos por organismos vivos seriam fundamentalmente diferentes da matéria inanimada. Tal realização foi essencial para impulsionar o desenvolvimento da química orgânica.

Em contraste com o século XIX, onde as sínteses de produtos naturais geralmente foram baseadas na disponibilidade de materiais de partida que continham grande parte da cadeia carbônica, no século XX as sínteses dependeram do conhecimento de reações e do planejamento detalhado para se preparar moléculas mais complexas (Figura 1). Algumas substâncias de destaque sintetizadas na primeira metade desse século foram a cânfora (**76**, G. Komppa, 1903; W. H. Perkin, 1904),⁴⁸ a protoporfirina IX (**77**, H. Fischer, 1929),⁴⁹ o esteroide estrogênico equilenina (**78**, W. Bachmann, 1939)⁵⁰ e o cloridrato de piridoxina (**79**, K. Folkers, 1939).⁵¹

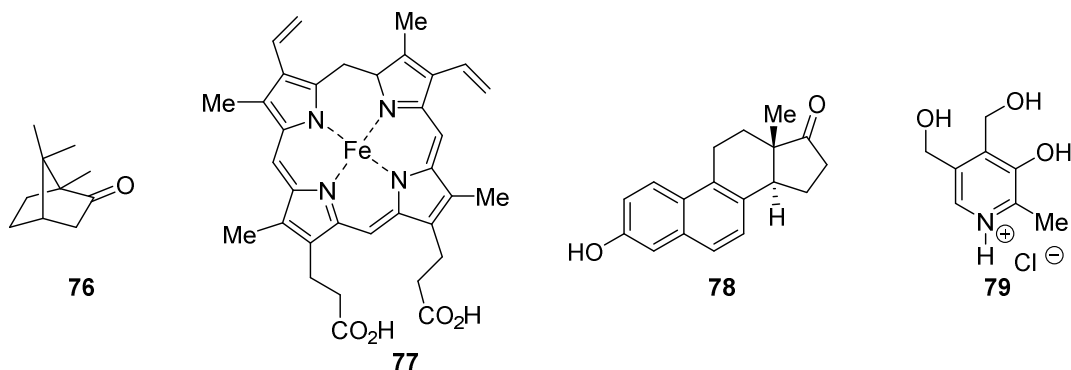


Figura 20. Exemplos de produtos naturais sintetizados na primeira metade do século XX.

⁴⁷ Wöhler, F. *Annalen der Physik* **1828**, 88, 253.

⁴⁸ [a] Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley: New York, **1989**; [b] Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44.

⁴⁹ Fischer, H.; Zeile, K. *Ann.* **1929**, 98.

⁵⁰ Bachmann, W. E.; Cole, W.; Wilds, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 974.

⁵¹ Harris, S. A.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 1242.

Após a Segunda Guerra Mundial, a síntese orgânica atingiu um nível diferente de sofisticação por contar com melhor entendimento sobre os mecanismos para várias reações orgânicas. Além disso, também houve avanços na caracterização estrutural devido ao desenvolvimento de métodos espectroscópicos e cromatográficos, bem como a descoberta de novos reagentes para transformações seletivas.⁴⁸ Como resultado, foram sintetizadas na segunda metade do século XX moléculas mais complexas, como a cortisona (**80**, R. Woodward, R. Robinson, 1951)⁴⁸, estricnina (**81**, R. Woodward, 1954)⁵², e a penicilina V (**82**, J. Shehan, 1957)⁴⁸, mostradas na Figura 21.

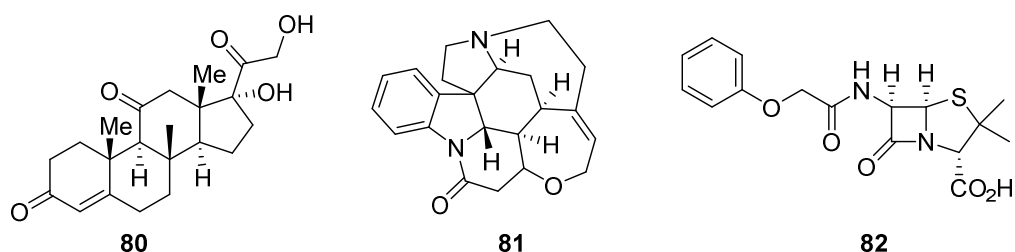


Figura 21. Exemplos de produtos naturais sintetizados na segunda metade do século XX.

Com esse desenvolvimento da química orgânica sintética, surgiram concepções sobre a síntese ideal. Em 1975, Hendrickson definiu a síntese ideal como “criar uma molécula complexa em uma sequência envolvendo apenas reações de formação de ligação C-C sem envolver refuncionalizações, levando diretamente ao alvo, não somente sua estrutura com suas funcionalidades corretamente arranjadas”.⁵³

Atualmente, a síntese ideal se utiliza de novos conceitos, tais como a economia atômica,⁵⁴ o número de etapas (aumento da complexidade estrutural),⁵⁵ não utilizar ou reduzir ao máximo a utilização de grupos de proteção⁵⁶ e economia redox.⁵⁷ Assim,

⁵² Woodward, R. B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.

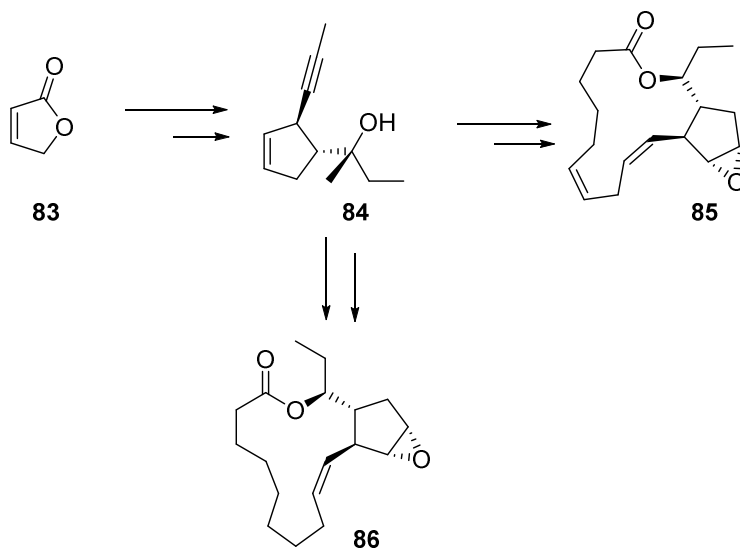
⁵³ Hendrickson, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.

⁵⁴ [a] Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. [b] Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

⁵⁵ [a] Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505. [b] Wender, P. A.; Verna, V. A.; Paxton, T. J.; Pillow, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 40. [c] Wender, P. A.; Miller, B. L. *Nature* **2009**, *460*, 197.

⁵⁶ Young, I. S.; Baran, P.; *Nature Chemistry* **2009**, *216*, 193.

esses conceitos tendem a tornar a síntese mais dinâmica e criativa, favorecendo a descoberta de novas reações.⁵⁸ Como exemplo, Fürstner e colaboradores sintetizaram as ecklonialactonas A (**85**) e B (**86**) sem o uso de grupos de proteção e empregando metodologias catalíticas (Esquema 31).⁵⁹



Esquema 31. Síntese das ecklonialactonas A e B a partir da furan-2(5H)-ona por Fürstner e colaboradores.

Por outro lado, a identificação de potenciais fármacos tem dependido, em grande parte, dos produtos naturais e seus análogos. Durante o período de 1981 até 2010, aproximadamente 1350 novos fármacos foram aprovados. As novas substâncias de origem puramente sintética constituíram 53%, sendo que 46% dessas moléculas foram baseadas de alguma forma na estrutura de produtos naturais.⁶⁰

Apesar dessa estatística, a pesquisa nesse campo pelas indústrias farmacêuticas passou por um declínio na última década. As companhias

⁵⁷ [a] Richter, J. M.; Ishihara, Y.; Masuda, T.; Whitefield, B. W.; Llamas, T.; Pohjakallio, A.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938; [b] Burns, N. Z.; Baran, P. S.; Hoffman, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854.

⁵⁸ [a] Gaich, T.; Baran, P. S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657; [b] Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530; [c] Nicolaou, K. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 951.

⁵⁹ Hickmann, V.; Alcarazo, M.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042.

⁶⁰ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311.

farmacêuticas adotaram a estratégia da química combinatória, negligenciando o desenvolvimento de recursos naturais como candidatos potenciais a novos fármacos em favor da síntese de grandes bibliotecas de compostos devido à demanda gerada pelos ensaios robotizados de alta eficiência.⁶¹ Contudo, essa abordagem apresenta limitações no que se refere à diversidade estrutural dessas bibliotecas.

O declínio do interesse na pesquisa de produtos naturais pelas indústrias farmacêuticas se deve, em parte, à dificuldade em se ter acesso a alguns compostos de interesse na escala requerida para os ensaios biológicos. Neste cenário, a síntese orgânica é a chave para o fornecimento destes candidatos a fármacos para os testes pré-clínicos e clínicos.⁶²

Em contrapartida, a grande diversidade estrutural dos produtos naturais os caracteriza como estruturas privilegiadas por fornecerem requisitos estruturais para a interação com macromoléculas, sendo portanto excelentes fontes de inspiração para o desenho racional de novas substâncias.⁶³

Nesse contexto, um vasto número de novos metabólicos secundários nitrogenados foram isolados nas últimas décadas a partir cianobactérias marinhas, principalmente das espécies *Lyngbya* e *Symploca* (Figura 22). A biossíntese desses produtos geralmente é atribuída à junção de dois caminhos: policetídeo sintetase e a polipeptídeo não ribossomal sintetase, levando a uma grande diversidade estrutural.⁶⁴

⁶¹ Paterson, I.; Anderson, E. A. *Science* **2005**, *310*, 451.

⁶² [a] Cragg, G. M.; Grothaus, P. G.; Newman, D. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012. [b] Smith, A. B.; Tomioka, T.; Risatti, C. A.; Sperry, J. B.; Sfougataki, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4359. [c] Bai, R.; Cichacz, Z. A.; Herald, C. L.; Pettit, G. R.; Hamel, E. *Molec. Pharm.* **1993**, *44*, 757; [d] Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012.

⁶³ Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235.

⁶⁴ [a] Tan, L. T. *J. Appl. Phycol.* **2010**, *22*, 659; [b] Tan, L. T. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 954; [c] Luesch, H.; Harrigan, G. G.; Horgen, F. G. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1791; [d] Burja, A. M.; Banaigs, B.; Abou-Mansour, E.; Burgess, J. G.; Wright, P. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9347.

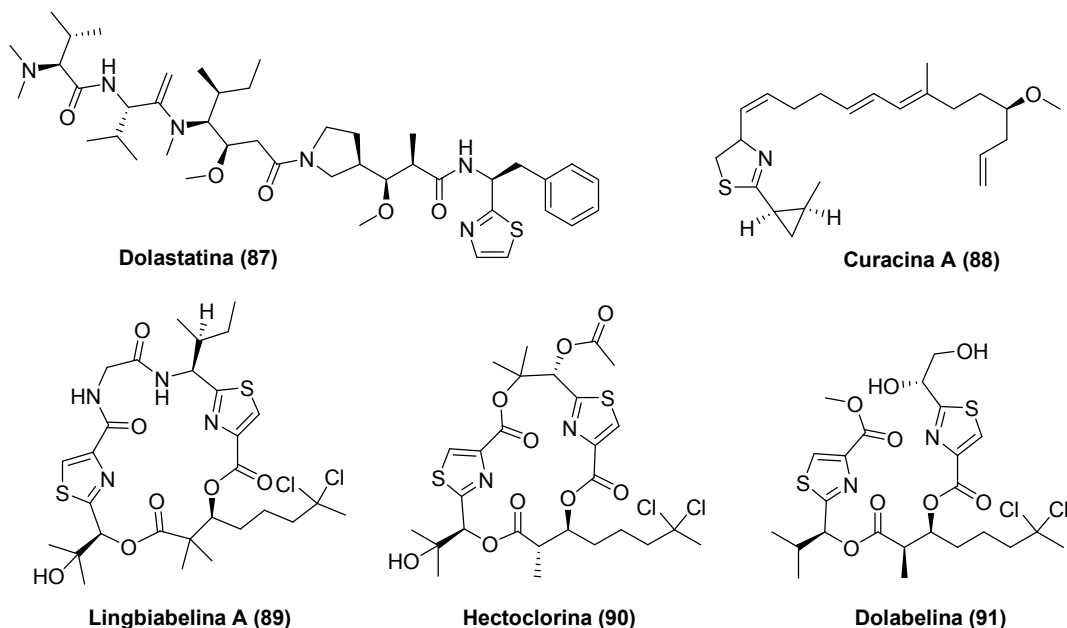


Figura 22. Metabólitos secundários isolados de cianobactérias marinhas.

Além da variedade estrutural, esses compostos derivados das cianobactérias marinhas também possuem um amplo perfil de aplicações biológicas, tais como atividade antimicrobial, neurotóxica, antimalarial e anticâncer. Com relação a essa última propriedade, esses compostos podem atuar em diversos alvos.

Por exemplo, a Dolastatina (87) e a Curacina A (88) inibem o crescimento celular, sendo o mecanismo de ação relacionado à inibição de tubulina, a primeira se ligando aos microtúbulos em um sítio diferente dos alcalóides *Vinca* e a outra atuando no sítio da colchicina. Por sua vez, a Lingbiabelina A (89) e a Hectoclorina (90) atuam promovendo a polimerização da actina e apresentam atividade antiproliferativa contra diversas linhagens de células de câncer.⁶⁴

Gerwick e colaboradores relataram cinco novos compostos da classe das lingbiabelinas, quatro cíclicas e uma linear, que foram isoladas dos extratos da cianobactéria marinha *M. bouillonii*, obtida do Atol Palmira no Oceano Pacífico Central. As Lingbiabelinas (92-94 e 96) apresentam um anel macrolactônico contendo um sistema bis-tiazólico e uma porção policetílica com relação 2,3-*anti*, enquanto a Lingbiabelina M

(95) apresenta a forma aberta de **92**, podendo ser esta um artefato do processo de isolamento (Figura 23).⁶⁵

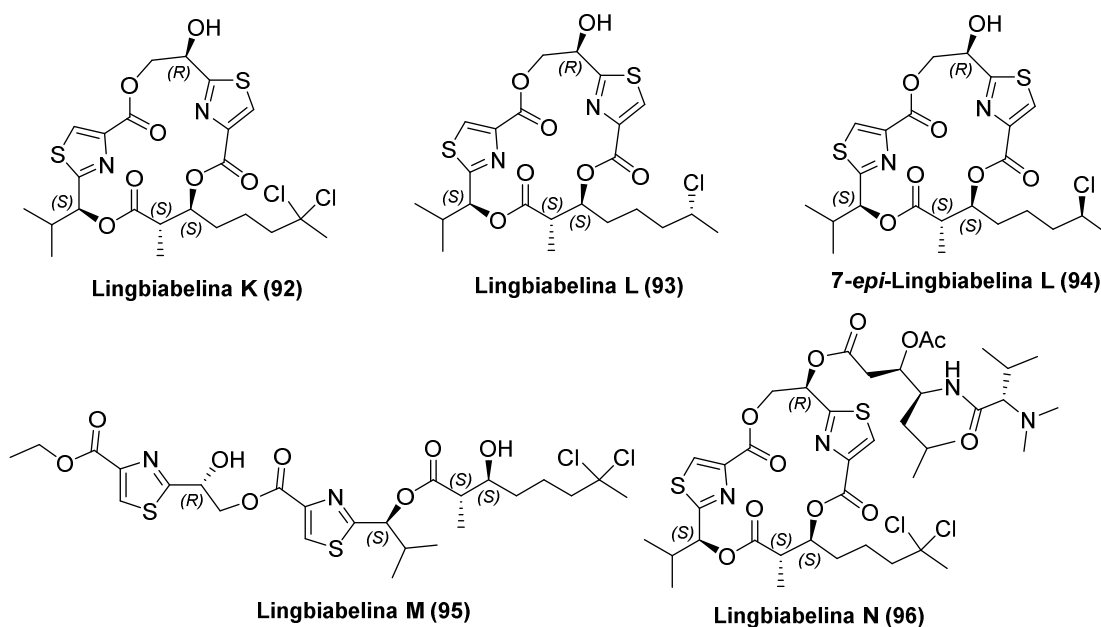


Figura 23. Novas Lingbiabeninas K-N (92-96) isoladas da cianobactéria *M. bouillonii*.

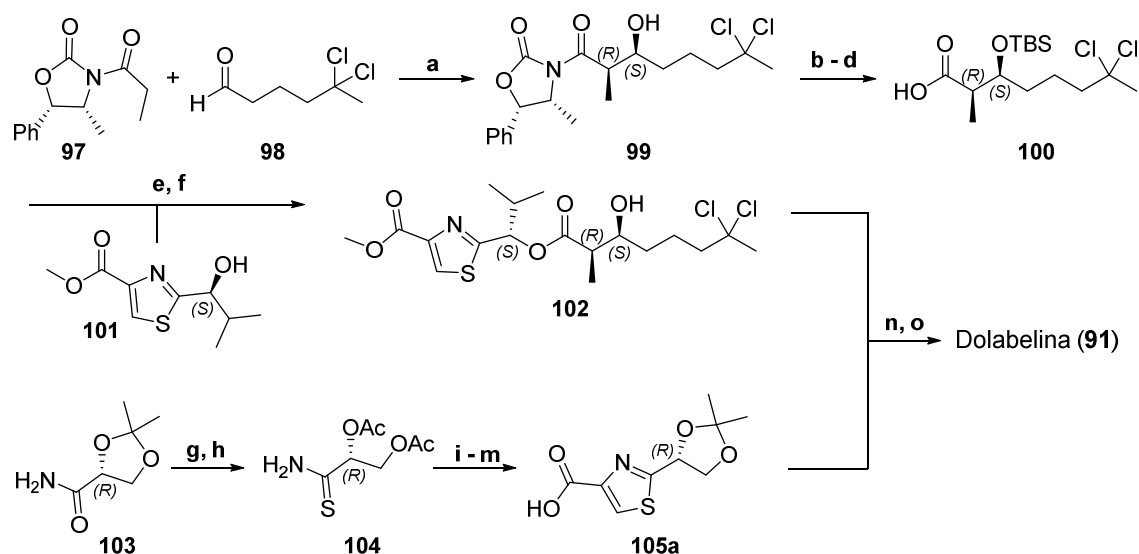
Devido às suas atividades farmacológicas e às suas estruturas não usuais, os produtos naturais marinhos são um desafio para o desenvolvimento de novos métodos sintéticos, para a elucidação estrutural e para os estudos biológicos, visto que geralmente são isolados em pequenas quantidades. Assim, podemos encontrar várias sínteses totais e de análogos para esses compostos.⁶⁶

Um exemplo é a síntese descrita para a Dolabelina (**91**), na qual a porção policetídica foi preparada por uma reação aldólica de Evans, levando ao aduto **99**. Este foi hidrolisado e bisprotegido com TBSOTf e submetido subsequentemente à hidrólise do estér de sílcio, fornecendo o produto **100**. O acoplamento com o heterociclo **101** ocorreu empregando dicicloexilcarbodiimida (DCC) e após desproteção do éter de silício, o intermediário avançado **102** foi obtido. O outro heterociclo **105** usado para concluir esta síntese foi preparado a partir da amida **103** após uma sequência de reações de transformação de grupos funcionais. A síntese foi finalizada usando DDC para acoplar

⁶⁵ Choi, H.; Mevers, E.; Byrum, T.; Valeriote, F. A.; Gerwick, W. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 27, 5141.

⁶⁶ Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4441.

102 com **105a**, fornecendo a dolabelina (**91**) após desproteção do acetonídeo (Esquema 32).⁶⁷

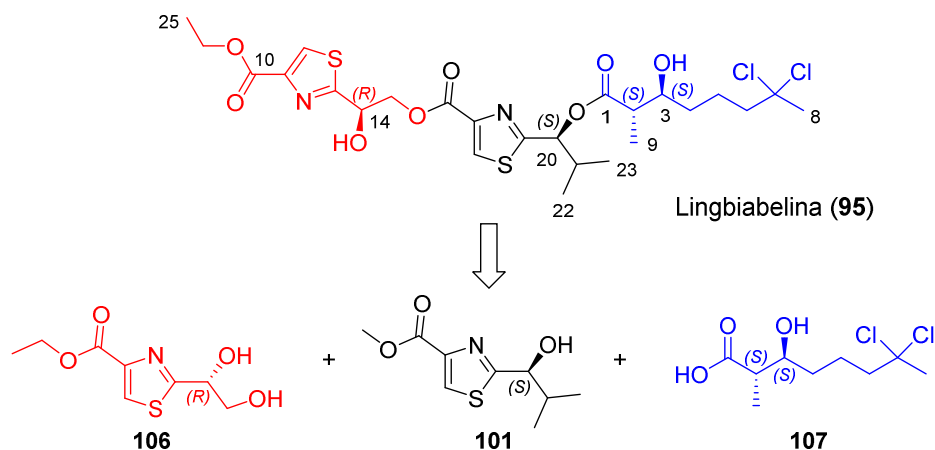


Condições reacionais: a) Bu_2BOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$; b) LiOH , H_2O_2 , H_2O , THF , $0\text{ }^\circ\text{C}$; c) TBSOTf , Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; d) K_2CO_3 , H_2O , MeOH , THF , $40\text{ }^\circ\text{C}$; e) **27**, DCC , DMAP , CSA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} - \text{t.a.}$; f) HF , H_2O , CH_3CN , t.a. ; g) Reagente de Belleau⁶⁸, THF , t.a. ; h) TFA , H_2O , THF , $0\text{ }^\circ\text{C} - \text{t.a.}$; i) Ac_2O , piridina, $0\text{ }^\circ\text{C}$; j) $\text{BrCH}_2\text{COCOOEt}$, acetona, $-10\text{ }^\circ\text{C}$; $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, piridina, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C} - 0\text{ }^\circ\text{C}$; k) NaOMe , MeOH , t.a. ; l) $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, CSA , acetona, t.a. ; m) NaOH , H_2O , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C} - \text{t.a.}$; n) **31**, DCC , DMAP , CSA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} - \text{t.a.}$; o) TsOH , MeOH , t.a.

Esquema 32. Síntese da Dolabelina (91) realizada por Sone e colaboradores.

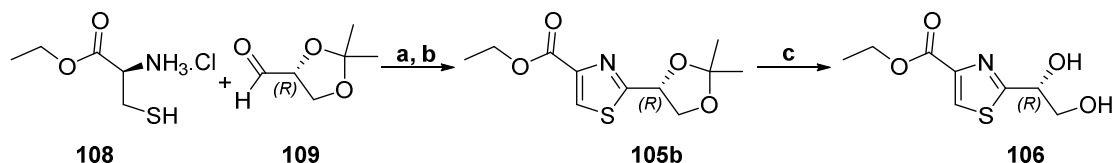
⁶⁷ Sone, H.; Kondo, T.; Kiryu, M.; Ishiwata, H.; Ojika, M.; Yamada, K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4774.

⁶⁸ Lajoie, G.; Lépine, F.; Maziak, L.; Belleau, B. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3815.



Esquema 33. Estratégia sintética para a preparação da Lingbiabelina M (95).

Começamos a síntese preparando o fragmento **106**. O aldeído **108**, proveniente do *D*-manitol,⁷⁰ reagiu com o éster etílico da cisteína com subsequente aromatização por tratamento com MnO₂, levando ao tiazol **105b** em 52% para duas etapas (Esquema 34).⁷¹ Este intermediário foi submetido à desproteção do acetonídeo em meio ácido, obtendo-se o intermediário **106** em 72% de rendimento.⁷² Este foi caracterizado por RMN-¹H e ¹³C, estando os dados de acordo com o reportado na literatura.^{67,73}



Reagentes e condições: a) EtOH, Et₃N, 5 h, t.a.; b) MnO₂, MeCN, 60 °C, 48 h, 52% (2 etapas); c) Amberlist 15[®], EtOH, 24 h, t.a., 72%.

Esquema 34. Preparação do intermediário 106.

A síntese do heterociclo **101** foi realizada seguindo a estratégia descrita por Schimidt e colaboradores (Esquema 5). Assim, a *L*-valina **110** foi submetida à reação de diazotação em ácido acético, levando ao ácido 2-acetoxi-isovalérico **111** em 90% de rendimento.⁷⁴ Este ácido foi transformado no seu cloreto e depois reagido com amônia

⁷⁰ [a] Debost, J. L.; Gelas, J.; Horton, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381; [b] Jackson, D. Y. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 337.

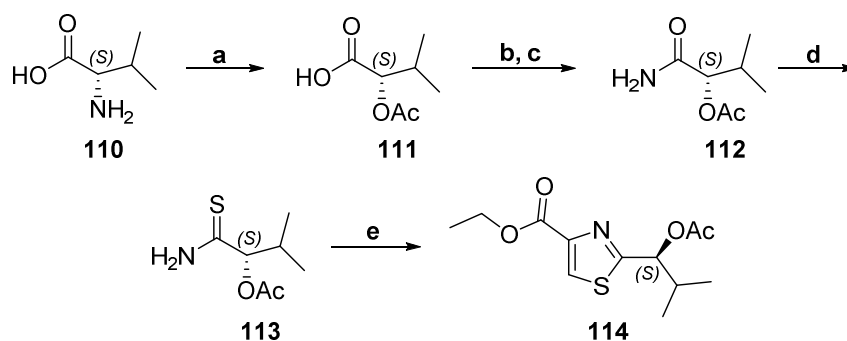
⁷¹ [a] Iwakawa, M.; Kobayashi, Y.; Ikuta, S.; Yoshimura, J. *Chem. Lett.* **1982**, 1975; [b] Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2584; [c] Fernandez, X.; Fellous, R.; Lizzani-Cuvelier, L.; Loiseau, M.; Duñach, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1519.

⁷² Zhu, J.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5348.

⁷³ Composto **106**: [α]_D²⁰ = +59 (MeOH, 1,15); Literatura ref. 68: [α]_D²⁰ = +64 (MeOH, 0,02).

⁷⁴ Kolasa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4978.

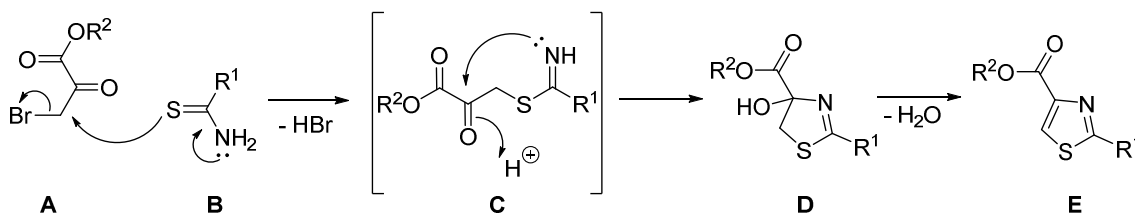
gasosa, formando-se a amida primária **112** em ótimo rendimento (96%, 2 etapas).⁷⁵ Em sequência, a tioamida **113** foi sintetizada em 93% de rendimento usando-se o reagente de Lawesson em THF.⁷⁶ Por último, esta tioamida foi submetida às condições de Hantzsch para a formação do tiazol **114** em bom rendimento. Todas as caracterizações desses compostos estão de acordo com a literatura.⁷⁷



Reagentes e condições: a) AcOH, NaNO₂, 2 h, 20 °C, 90%; b) (COCl)₂, DMF_{cat}, 3 h, DCM, refluxo; c) NH_{3(g)}, THF, 2 min, 0 °C, 96% (2 etapas); d) Reagente de Lawesson, THF, 12 h, t.a., 93%; e) 1) Bromopiruvato de etila, 1,2-epoxibutano, EtOH, t.a.-60 °C, 30 min; 2) TFAA, 0 °C, 30 min, 65% (2 etapas).

Esquema 35. Esquema para preparação do tiazol **114**.

A síntese de Hantzsch para a formação de tiazóis é um método clássico, cujo mecanismo proposto começa com a S-alquilação da tioamida **B** pelo composto α -halocarbonila **A**, levando ao intermediário **C**. Este sofre uma ciclização, fornecendo o intermediário **D**. Após desidratação, o tiazol **E** é formado (Esquema 36).⁷⁸



Esquema 36. Mecanismo geral para a formação de tiazóis pelo método de Hantzsch.

⁷⁵ [a] Brasllau, R.; Axon, J. R.; Lee, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1399; [b] Bonnett, R.; Raleigh, J. A.; Redman, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1600.

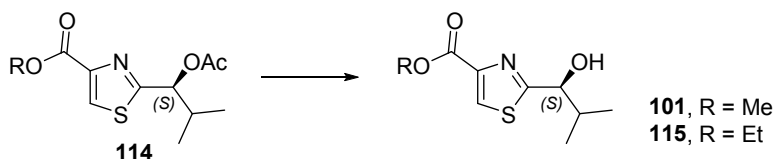
⁷⁶ Brain, C. T.; Hallett, A.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3808.

⁷⁷ Schmidt, U.; Gleich, P.; Griesser, Urz, R. *Synthesis* **1986**, 992.

⁷⁸ Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; 5 edition.; Wiley-Blackwell: Hoboken, N.J, 2010.

Para finalizar a síntese do fragmento **101**, tentamos várias metodologias para hidrolisar o grupo acetato presente em **114**. A primeira delas foi a hidrólise com metóxido de sódio em metanol como base, sendo esta metodologia já descrita na literatura. No entanto, a rotação ótica não apresentava o mesmo valor referenciado ($[\alpha]_D^{28} = -31,2^\circ$ (c 0,61)).⁶⁷ Devido a isso, tentamos outras metodologias que estão mostradas na Tabela 1. Em todos os casos, foram buscados métodos mais brandos de hidrólise. Contudo, em nenhum deles a rotação foi comparável à descrita nesta referência.⁶⁷ Decidimos então seguir na rota sintética visto que na etapa de acoplamento entre **101** e **107**, seria possível avaliar se houve epimerização desse centro estereogênico.

Tabela 1. Condições de hidrólise do grupo acetato para sintetizar o fragmento **101**.



Entrada	R	Condições reacionais	Rendimento (%)	α_D^{25} (Concentração em CHCl_3)
1	Me	MeONa/MeOH, t.a., 4 h	85	-25 (0,78)
2 ⁷⁹	Me	K ₂ CO ₃ , MeOH, reflux, 2 h	70	-25 (0,65)
3	Me	1)LiOH.H ₂ O, MeOH, t.a., 1 h; 2) TMSCH ₂ N ₂ , THF, t.a, 20 min.	34	-20 (0,66)
4 ⁸⁰	Me	Bu ₂ SnO, MeOH, reflux, 12 h	71	-27 (0,7)
5 [#]	Et	EtONa/ EtOH, r.t., 4 h	76	-16 (1,09)

*literatura $[\alpha]_D^{28} = -31,2^\circ$ (0,61); [#] não existe valores para comparação.

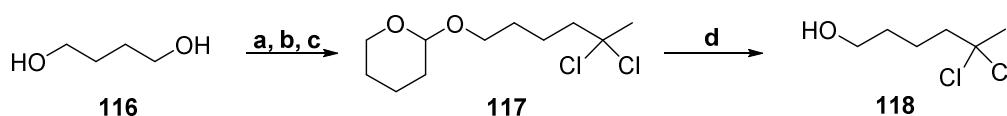
A síntese do fragmento **107** envolveu a preparação do aldeído **121** e foram utilizadas duas abordagens para essa finalidade. Na primeira delas, protegemos o 1,4-butanodiol **116** com DHP sob catálise ácida, seguido de formação do iodeto nas condições de Appel e, por fim, alquilação com $\text{CH}_3\text{CCl}_2\text{Li}$, levando ao produto **117** em 7% de rendimento para 3 etapas.⁸¹ A desproteção do grupo THP levou ao álcool **118** em 88%

⁷⁹ Plattner, J. J.; Gless, R. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613.

⁸⁰ Baumhof, P.; Mazistchek, R.; Giannis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3672.

⁸¹ [a] Bernady, K. F.; Floyd, M. B.; Poletto, J. F.; Weiss, M. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1438; [b] Arndt, S.; Emde, U.; Bäurle, S.; Friedrich, T.; Grubert, L.; Koert, U. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 993; [c] Villieras, J.; Perriot, P.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 765; [d] Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973.

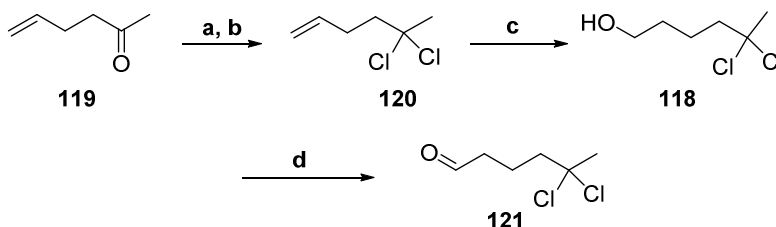
de rendimento. Contudo, a reação de alquilação não apresentou reprodutibilidade (Esquema 37).



Reagentes e condições: a) DHP, DCM, PPTS, 12 h, t.a., 38%; b) I_2 , PPh_3 , Imidazol, DCM, t.a., 2 h, 78%; c) $MeCCl_2Li$, THF:Et₂O (2:1), -90 °C, HMPA, 2 h, 25%; d) CSA, MeOH, 4 h, t.a., 88%.

Esquema 37. Primeira tentativa de preparação do álcool *gem*-diclorado 118.

Assim, a segunda estratégia consistiu na preparação da olefina **120**, que foi obtida em 56% para duas etapas usando a metodologia desenvolvida Takeda e colaboradores.⁸² Em seguida, esta foi submetida à reação de hidroboração com 9-BBN e após tratamento oxidativo com perborato de sódio, levou ao álcool **118** em 69% de rendimento.⁸³ Como última etapa, a oxidação de **118** ao aldeído **121** ocorreu sem problemas, usando clorocromato de piridínio (PCC) como oxidante (Esquema 38).⁸⁴



Reagentes e condições: a) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, MeOH, 4Å MS, 12 h, t.a.; b) $CuCl_2$, Et₃N, MeOH, 0°C-t.a., 2 h, 56% (2 etapas); c) (1) 9-BBN, THF, 2 h, t.a.; (2) $NaBO_3 \cdot nH_2O$, H₂O, 2 h, t.a., 69%; d) PCC, DCM, 4Å MS, t.a., 2 h, 85%.

Esquema 38. Preparação do aldeído 121.

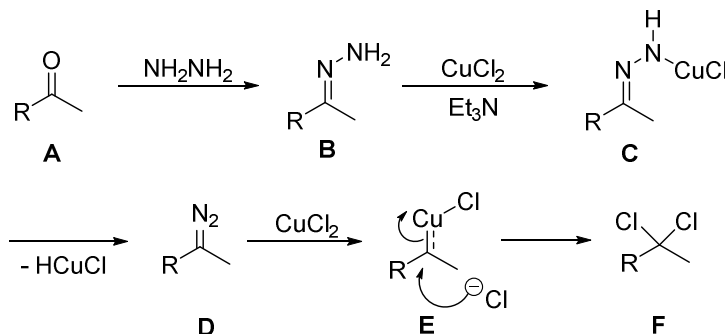
O mecanismo para a reação de dicloração da cetona **119** ainda não está esclarecido. Uma proposta de mecanismo envolve primeiramente a formação da hidrazona **B** a partir do composto carbonílico **A**. A hidrazona **B** interage com o Cu(II) levando ao complexo **C** que pode sofrer uma α -eliminação. Em seguida, o diazo composto

⁸² Takeda, T.; Sasaki, R.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 557.

⁸³ [a] Denmark, S. E.; Baiazitov, R. Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5617; [b] Kabalka, G. W.; Shoup, R. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5930.

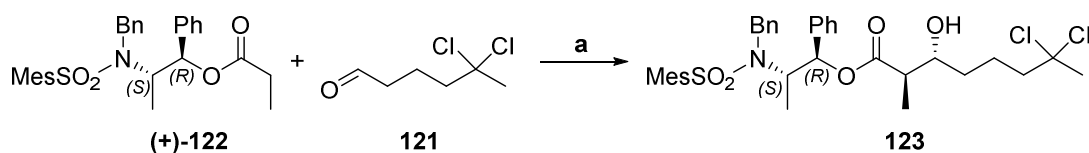
⁸⁴ Ohkita, M.; Kawai, H.; Tsuji, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 366.

formado **D** deve formar uma espécie do tipo carbenóide **E**, podendo reagir com um ânion cloreto seguido de uma eliminação redutiva, formando o composto *gem*-diclorado **F** (Esquema 39).⁸⁵



Esquema 39. Mecanismo proposto para formação do *gem*-dicloreto de alquila.

Com o aldeído **121** preparado, decidiu-se utilizar o auxiliar quiral de Masamune, visto que este permite preparar adutos de aldol com a configuração relativa 1,2-*anti* e em ambas as formas enantioméricas.⁸⁶ Assim, realizamos a reação aldólica entre o auxiliar **122** (comercial) e o aldeído **121**, levando ao produto **123** em 59% de rendimento (Esquema 40), mas este estava contaminado com cicloexanol.⁸⁷ Este produto **123** foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou o multiplete em 3,72-3,66 ppm que foi atribuído ao ligação formada na reação aldólica. Por RMN-¹³C, observou-se o sinal em 72,6 ppm atribuído ao carbono carbinólico.



Reagentes e condições: a) (1) cHex₂BOTf, Et₃N, DCM, -78 °C, 2 h; (2) 30% H₂O₂, tampão fosfato pH 7, MeOH, t.a., 12 h, 59%.

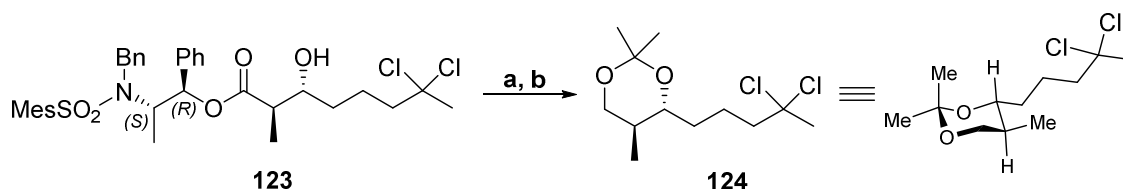
Esquema 40. Reação aldólica de Masamune.

⁸⁵ [a] Doyle, M. P. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; 1 edition.; Wiley-Interscience: New York, 1998; [b] Zhao, X.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10162.

⁸⁶ Abiko, A.; Liu, J.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586.

⁸⁷ Abiko, A. *Org. Syn.* **2002**, 79, 116.

A seguir, o aduto de aldol **123** foi submetido às condições redutivas com LiAlH_4 em THF, seguido de cetalização com 2,2-dimetoxipropano com catalise ácida para que pudéssemos determinar a configuração relativa do aduto de aldol **123** (Esquema 41). O produto **124** foi caracterizado por RMN- ^1H onde se observou sinais em 1,33 e 1,24 ppm, atribuído às metilas do cetal. No espectro de RMN- ^{13}C foi observado o sinal em 98,0 ppm, atribuído ao carbono quaternário do cetal. A configuração relativa foi atribuída como *trans* devido a constante de acoplamento 11,6 Hz, geralmente observada para hidrogênios com acoplamento do tipo $J_{\text{ax-ax}}$ em cicloexanos.⁸⁸



Reagentes e condições: a) LiAlH_4 , THF, t.a., 2 h; b) 2,2-dimetoxipropano, 10 mol% ácido canforsulfônico, t.a., 12 h.

Esquema 41. Determinação da configuração relativa nos centros estereogênicos C2 e C3 do aduto aldólico 124.

Neste momento do trabalho, voltamos nossa atenção para a determinação da estereoquímica absoluta do novo centro estereogênico ligado à hidroxila do aduto de aldol **123**. Para isso, foi empregada a metodologia de Mosher.⁸⁹ O modelo estereoquímico de Mosher se baseia na blindagem seletiva que o grupo aromático do derivado 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoila (MTPA) exerce nos substituintes do álcool L1 e L2. Dessa forma, o substituinte que estiver do mesmo lado do anel aromático será blindado.

No caso do éster (*R*)-MTPA, os hidrogênios do substituinte L2 são blindados pelo anel aromático. Em contrapartida, no éster (*S*)-MTPA os hidrogênios do substituinte L1 são blindados pelo grupo aromático. Dessa forma, para o mesmo substrato são preparados os derivados (*R*)- e (*S*)-MTPA e calcula-se as diferenças entre os deslocamentos químicos de um mesmo hidrogênio em (*S*)-MTPA e (*R*)-MTPA ($\Delta\delta^{\text{SR}}$). Assim, $\Delta\delta^{\text{SR}} > 0$, se refere a todos os hidrogênios mais blindados em (*R*)-MTPA em

⁸⁸ Pretsch, E.; Bühlmann, P. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*; 4th ed. 2009 edition.; Springer: Berlin, 2009.

⁸⁹ [a] Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512; [b] Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17; [c] Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2781.

relação ao (S)-MTPA e $\Delta\delta^{SR} < 0$ se refere aos hidrogênios mais blindados em (S)-MTPA em relação ao (R)-MTPA (Figura 25).

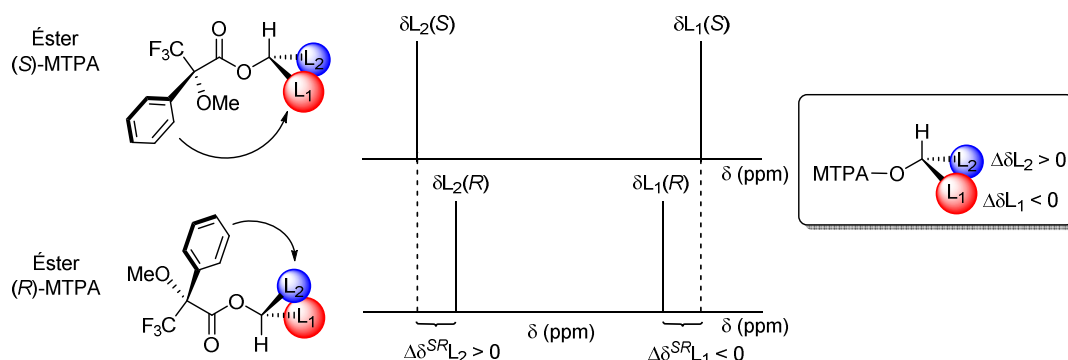
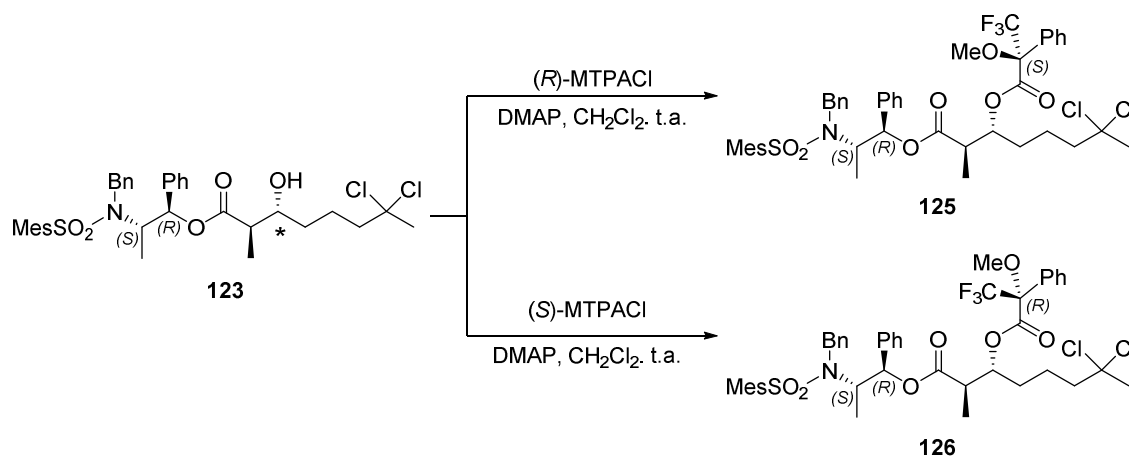


Figura 25. Metodologia de Mosher usando ésteres MTPA para a determinação da estereoquímica absoluta de álcoois.

O aduto aldólico **123** foi convertido nos respectivos ésteres de Mosher, após reação com cloreto de (R) e (S)- MTPA (Esquema 42).

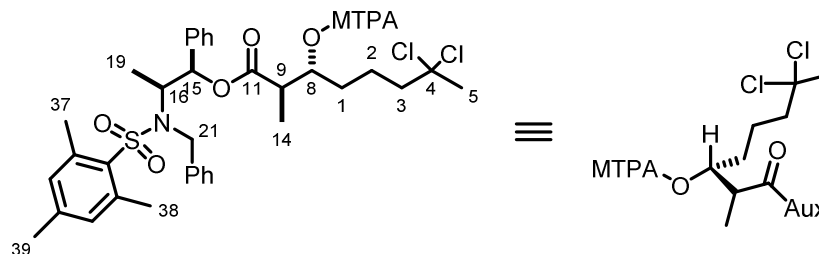


Esquema 42. Síntese dos ésteres de MTPA 125 e 126.

A análise dos espectros de RMN de ^1H , COSY ^1H - ^1H , HSBC e HMBC destes compostos nos possibilitou o cálculo do $\Delta\delta^{SR}$ (Tabela 2). Assim, concluímos que a estereoquímica absoluta do centro em C8 como sendo *R* quando aplicamos o modelo mostrado na Figura 6. Como já tínhamos determinado a estereoquímica relativa, temos

que o centro em C9 também é *R* para o aduto de aldol **123**, o que corrobora com os dados da literatura no que se refere à utilização do auxiliar quiral de Masamune.⁹⁰

Tabela 2. Diferenças dos deslocamentos químicos no RMN de ¹H de **125** e **126**.

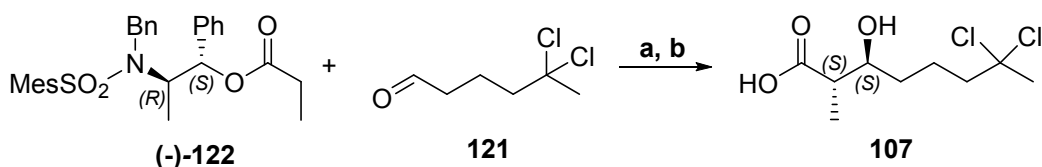


Éster (S)-MTPA (125)			Éster (R)-MTPA (126)		
Posição	δH (ppm)	Mult. J	δH (ppm)	Mult. J	Δ (δS – δR)
5	1,98	s	1,93	s	+0,053
14	0,90	d (3H, J = 7,4)	1,02	d (3H, J = 7,2)	-0,12
15	5,73	d (1H, J = 5,1)	5,76	d (1H, J = 5,1)	-0,034
16	4,04	m (1H)	4,06	m (1H)	-0,02
19	1,07	d (3H, J = 6,9)	1,10	d (3H, J = 6,8)	-0,036
37/38	2,37	s (6H)	2,37	s (6H)	-0,025
39	2,20	s (3H)	2,21	s (3H)	-0,005

Dessa forma, determinou-se a configuração relativa e absoluta do aduto de aldol **123** como sendo 16*S*, 15*R*, 9*R* e 8*R* e chegou-se na estereoquímica invertida nos centros C8 e C9 quando o auxiliar de Masamune (1*S*, 2*R*) foi empregado na etapa de reação aldólica enantiosseletiva.

Para sintetizar o fragmento **107** com a estereoquímica desejada, partimos do auxiliar de Masamune (-)-**122**. Nas mesmas condições descritas para reação aldólica anterior, seguida de hidrólise com hidróxido de lítio, obtivemos o ácido **107** em bom rendimento para duas etapas (Esquema 13). Este foi caracterizado por RMN-¹³C, onde se observou o sinal em 180,8 ppm que foi atribuído ao carbono do ácido e no espectro de infravermelho foi observada a banda de carbonila em 1694 cm⁻¹.

⁹⁰ Kogen, H.; Kiho, T.; Nakayama, M.; Furukawa, Y.; Kinoshita, T.; Inukai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10214.



Reagentes e condições: a) (1) $c\text{Hex}_2\text{BOTf}$, Et_3N , DCM, -78°C , 2 h; (2) 30% H_2O_2 , tampão fosfato pH 7, MeOH, t.a., 12 h; b) LiOH , H_2O , THF/MeOH/ H_2O , 7 h, t.a., 58% (duas etapas).

Esquema 43. Síntese do fragmento 107.

A preferência pela estereoquímica *anti* requer um controle cinético para a formação do enolato *E* e uma aproximação entre a face *Re* do enolato de boro e a face *Re* do aldeído ou face *Si* do aldeído e face *Si* do enolato, via um modelo de estado de transição de 6-membros do tipo Zimmerman-Traxler. Provavelmente, a interação estabilizante envolvendo o grupo eletro deficiente sulfonilmesitil e a dupla rica em elétrons do enolato de boro pode favorecer o correspondente estado de transição de topologia *Re/Re* enquanto para a topologia *Si/Si* existe uma interação estérica não favorável entre o cicloexil em posição pseudoaxial com o grupo fenila do auxiliar quiral (Figura 26).

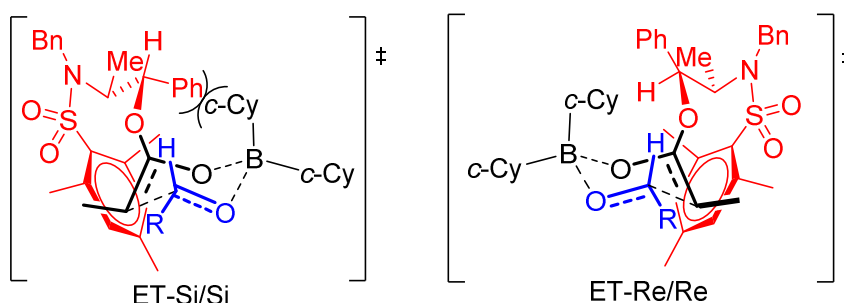


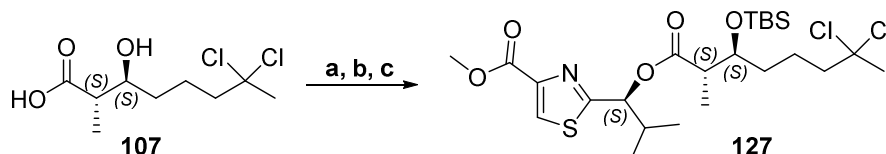
Figura 26. Estados de transição propostos para a reação aldólica nas condições de Masamune.

As etapas finais para o acoplamento dos fragmentos **101**, **106** e **107** são descritas abaixo. O ácido **107** foi protegido com dois equivalentes de TBSOTf e subsequente hidrólise seletiva do éster de silício, seguida de reação de acoplamento com o álcool **101**, levou ao produto **127** em 77% de rendimento para 3 etapas (Esquema 34).⁹¹

O intermediário **127** foi caracterizado por RMN^1H , onde se observou o deslocamento químico do hidrogênio carbinólico no resíduo isovalérico em 6,03 ppm, uma região mais desblindada, se comparado ao sinal em 4,86 ppm para o mesmo hidrogênio

⁹¹ Wissener, A.; Grudzinskas, C. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3972.

no composto **101**. No espectro de RMN-¹³C, observou-se dois sinais em 172,9 e 170,5 ppm, que foram atribuídos ao grupos ésteres. Nesse momento não se observou a formação de diastereoisômeros.

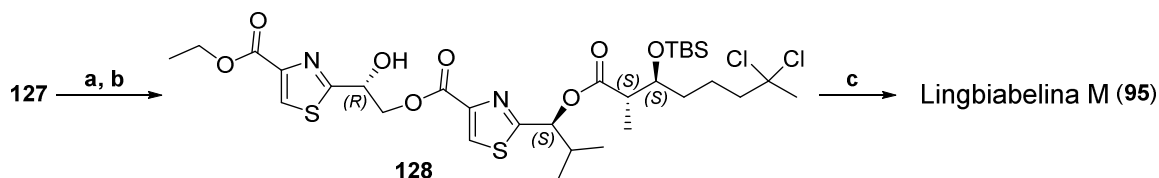


Reagentes e condições: a) TBSOTf, Et₃N, 0 °C, 1 h; b) K₂CO₃, THF/MeOH/H₂O, 6 h, t.a.; c) **101**, EDC, DMAP, DCM, 12 h, t.a., 77% (três etapas).

Esquema 44. Preparação do éster **127**.

Dando prosseguimento, o éster metílico do intermediário **127** foi hidrolisado seletivamente usando hidróxido de trimetilestanho em rendimento quantitativo.⁹² Em seguida, este foi acoplado de maneira quimiosseletiva com o fragmento **106** usando EDC/HOBt. O produto **128** foi obtido em bom rendimento.⁹³ Este foi caracterizado por RMN-¹H, onde se observou um singleto em 8,17 ppm integrado para dois hidrogênios que foi atribuído aos hidrogênios dos dois anéis tiazóis. Por RMN-¹³C, observou-se três sinais em 173,0 ppm, 171,9 ppm e 170,9 ppm, atribuídos às três carbonilas (Esquema 35).

Para finalizar a síntese, o grupo TBS foi removido com HF/piridina, levando a lingbiabelina M (**95**) em 76% de rendimento (Esquema 35).



Reagentes e condições: a) Me₃SnOH, 1,2-DCE, 70°C, 3 h; b) **106**, EDC, HOBt, DCM, 12 h, t.a., 83%; c) HF/Piridina, THF, 24 h, t.a., 76%.

Esquema 45. Síntese da Lingbiabelina M (**95**).

⁹² [a] Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5229; [b] Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Peña, C.; Coba, M. P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 13023; [c] Nicolau, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1378.

⁹³ Skotnicki, J. S.; Kearney, R. M.; Smith, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 197.

Os dados de RMN do produto sintético **95** foram comparados com os reportados na literatura, sendo a análise do espectro de RMN-¹H condizente com os valores relatados. Contudo, ao se comparar os dados de deslocamento químicos obtidos no espectro de RMN-¹³C houve uma grande diferença nos valores obtidos para os carbonos C13, C16, C20 e C21.⁹⁴

Assim, entramos em contato com o Prof. Gerwick que, após reanálise de seus dados, encontrou outros valores de deslocamento químico para esses carbonos (Tabela 3). Como podemos verificar nesses novos dados, os deslocamentos químicos do produto sintético **95** e da Lingbiabelina M revisados por Gerwick e colaboradores são agora virtualmente idênticos (desvio máximo de ±0,01 ppm).

Com relação à rotação ótica específica, o composto sintético **95** mostrou-se dextrorrotatório {[α]_D²⁵ = +12 (MeOH, 1,2)} enquanto o produto natural lingbiabelina M, isolado por Gerwick e colaboradores, apresentou [α]_D²⁵ = -4,5 (MeOH, 0,5). Considerando-se:

- que a síntese de **95** utilizou dois intermediários sintéticos quirais descritos em literatura (tiazóis **101** e **106**) que apresentam a configuração absoluta correspondente aos respectivos centros estereogênicos presentes na estrutura da lingbiabelina M proposta por Gerwick e colaboradores;

- que a configuração absoluta do ácido carboxílico **107** foi estabelecida neste trabalho através do método de Mosher;

- a identidade dos espectros de RMN entre a amostra sintética **95** e o produto natural;

- a excelente correlação entre os dados de RMN-¹³C para a lingbiabelina M (**95**) e a lingbiabelina K (**92**), isolada do mesmo organismo marinho apresentando a mesma origem biossintética, e que teve sua estrutura absoluta elucidada por Raio-X;

- o baixo valor da rotação ótica específica observada tanto para o produto natural como para o produto sintético **95**;

A divergência observada entre os valores de rotação ótica específica para o produto sintético **95** e o produto natural lingbiabelina M deve ser devida a presença de

⁹⁴ A numeração está de acordo com a referência original e esta mostrada na Figura 24.

impurezas de natureza levorotatória na amostra do produto natural, as quais pode ser verificada pela inspeção dos espectros de RMN disponíveis no material suplementar do artigo que descreve o isolamento da lingbiabelina M. Desta forma, concluímos que a configuração absoluta do produto natural lingbiabelina M é aquela proposta por Gerwick e colaboradores, o mesmo enantiômero sintetizado neste trabalho (estrutura **95**).

Tabela 3. Comparação dos dados de deslocamento químico de RMN-¹³C para a Lingbiabelina M (21).

Número	δ literatura	δ Obtido
1	174,4	174,3
2	44,4	44,4
3	75,4	75,3
4	34,4	34,4
5	21,5	21,5
6	50,0	49,9
7	90,8	90,8
8	37,7	37,6
9	15,0	14,9
10	161,8	161,7
11	147,6	147,5
12	128,2	128,2
13	171, 2 (172,1)*	172,1
14	70,30 (70,05)*	70,0
15	70,26 (70,15)*	70,2
16	161,7 (160,6)*	160,5
17	145,9	145,7
18	129,2	129,1
19	170,5	170,4
20	77,5 (77,1)*	77,2
21	34,4 (34,2)*	34,3
22	19,5	19,4
23	16,8	16,7
24	61,8	61,7
25	14,7	14,6

*Dados revisados pelo autor do isolamento/ δ em ppm.

4. Considerações finais

O grande número de novos metabólitos originários de cianobactérias marinhas é uma fonte de inspiração para a síntese orgânica e química medicinal. Nesse contexto, realizamos a síntese da lingbiabelina M (**95**).

Pela estratégia inicial, esta foi dividida em três fragmentos principais. Os fragmentos **101** e **106** foram preparados usando uma química clássica para formação desses heterociclos. Assim, o fragmento **106** foi sintetizado com 37% de rendimento para 3 etapas e o tiazol **101** foi preparado em 6 etapas com 44% de rendimento, seguindo o procedimento descrito por Schmidt e colaboradores.

Desenvolveu-se também uma nova rota para a preparação do aldeído **121** e aplicando-se a metodologia de Masamune para obter o ácido **107** com a estereoquímica *anti* e configuração *S* desejada nos centros formados. Nessa sequência, este fragmento foi obtido em 19% de rendimento para 6 etapas.

A preparação da lingbiabelina M (**95**) foi alcançada de maneira convergente e a partir dos fragmentos **101**, **106** e **107**. Estes foram acoplados em 49% de rendimento para 6 etapas. Pode-se assim concluir que o produto natural **95** apresenta a configuração proposta pelo autores quando do seu isolamento (2*S*, 3*S*, 14*R*, 20*S*).

Capitulo 3

Parte Experimental

1. Considerações gerais

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano e o éter etílico foram previamente destilados sob hidreto de cálcio e redestilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano, a trietilamina e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona, destilado imediatamente antes do uso. O metanol foi refluxado e destilado com magnésio metálico/iodo. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.⁹⁵

Os demais solventes e reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram purificação prévia.

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), podendo ser revelada em solução etanólica de ácido fósfomolibdico 5%, solução de vanilina sulfúrica, reagente de Dragendorf ou solução ácida de *p*-anisaldeído.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica gel (70-230 mesh) ou sílica para cromatografia *flash* (230-400 mesh).

Os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C foram adquiridos em aparelhos Bruker Advance DPX operando a 250 MHz para ^1H e 62.5 MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno clorofórmio, metanol, dimetilsulfóxido deuterados ou tetrametilsilano.

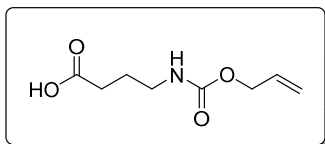
Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (*s*, singleto; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *td*, triplo dubleto; *ddd*, duplo duplo dubleto; *t*, tripleto; *dt*, duplo tripleto; *q*, quarteto; *dq*, duplo quarteto; *qt*, quinteto; *m*, multipeto; *sl*, singleto largo) e a constante de acoplamento (*J*) em Hertz. Quando a multiplicidade vier acompanhada de um asterisco (*m**), entenda com multiplicidade aparente.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACD/Name 1.0 (www.acdlabs.com) e ChemDraw, que não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

⁹⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press, **1987**

2. Procedimentos experimentais do capítulo 1

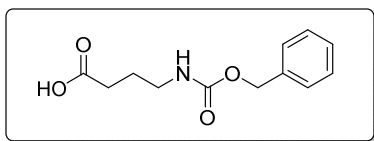
2.1. Ácido 4-(aliloxicarbonilamino)butanóico (29)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 2,005 g (19,4 mmol) de ácido 4-aminobutírico (GABA), seguido de 30 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e mais 30 mL de THF sob agitação magnética. Essa suspensão foi resfriada com banho de gelo e foram adicionados 2,27 mL (1,1 equiv.) de cloroformato de alila. A suspensão foi agitada por 18h a temperatura ambiente. Após 18h, foi adicionado uma solução de HCl 6M até pH 1-2, então a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado em sílica usando como eluente hexano e acetato de etila (1:1). Obteve-se 2,781 g (76%) de um sólido branco.

PF 49-51 °C; **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 9,21 (1H, s); 6,00-5,80 (1H, m); 5,28 (1H, d, $J = 17,1$); 5,19 (1H, d, $J = 10,6$); 4,54 (2H, d, $J = 5,1$); 3,24 (2H, q, $J = 7,0$); 2,39 (2H, t, $J = 7,0$); 1,83 (2H, qt, $J = 7,0$); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 178,3; 156,5; 132,8; 117,7; 65,6; 40,2; 31,1; 24,9; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3316, 2969, 2888, 1710, 1682, 1536, 1296, 1212; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 188,0923; Obs.: 188.0938 $[\text{M} + \text{H}]$.

2.2. Ácido 4-(benziloxycarbonilamino)butanóico (30)

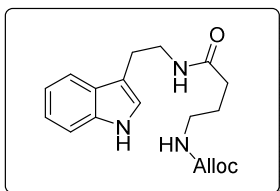


A um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,003 g (9,72 mmol) de ácido 4-aminobutírico (GABA), seguido de 20 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 e mais 30 mL de THF. Essa suspensão foi resfriada com banho de gelo e foram adicionados 1,52 mL (1,1 equiv.) de cloroformiato de alila. A suspensão foi agitada por 18h a temperatura ambiente. Após 18h, foi adicionado uma solução de HCl 6M até pH 1-2, então a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com Na_2SO_4 anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado em sílica usando como eluente hexano e acetato de etila na mesma proporção. Obteve-se 1,773 g (77%) de um sólido branco.

PF 64-66 °C (lit.⁹⁶: 64-65 °C); **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl_3): δ 10,08 (1H, sl); 7,33 (5H, sl); 5,09 (2H, s); 3,33-3,13 (2H, m); 2,43-2,32 (2H, m); 1,89-1,74 (2H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 178,2; 156,7; 136,4; 128,5; 128,1; 128,1; 66,8; 40,3; 31,1; 24,9; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3327, 3061, 1687, 1544, 1261; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 238,1079; Obs.: 238,1089 [M + H].

⁹⁶ Hachisako, H.; Ryu, N.; Hashimoto, H.; Murakami, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2338.

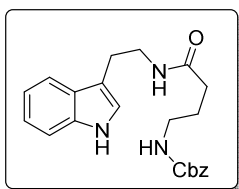
2.3. Carbamato de (4-(2-(1*H*-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutil)alila (32)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,354 g (7,23 mmol) do composto **29** e 0,4 equiv. (0,391g) de HOBt, seguido de 30 mL de THF anidro. A esta solução foi adicionado 1,1 equiv. (1,525g) de EDC, sendo a solução agitada vigorosamente. Uma solução de triptamina (1 equiv.; 1,159g) em 10 mL de THF anidro foi adicionada a primeira solução via cânula, e a solução resultante foi agitada a temperatura ambiente. Após 18h, foi adicionada 10 mL de uma solução aquosa saturada de NaCl. Essa mistura foi transferida para um funil de separação e extraiu-se com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia *flash* em sílica usando como eluente CHCl₃ e acetato de etila com gradiente de polaridade, começando com clorofórmio e o produto removido com uma mistura 1:1 desses solventes. Obteve-se um sólido castanho claro em 93% (2,233 g) de rendimento.

PF 84-86 °C; **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, sl); 7,55 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,33 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,20-7,03 (2H, m); 6,94 (1H, d, *J* = 2,0 Hz); 6,23 (1H, sl); 5,98-5,80 (1H, m); 5,44 (1H, sl); 5,27 (1H, d, *J* = 17,2 e 1,5 Hz); 5,18 (1H, d, *J* = 10,4 e 1,5 Hz); 4,53 (2H, d, *J* = 5,5); 3,53 (2H, q, *J* = 6,0); 3,10 (2H, q, *J* = 6,0); 2,92 (2H, t, *J* = 6,7); 2,07 (2H, t, *J* = 6,7 Hz); 1,73 (2H, qt, *J* = 6,7 Hz); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 172,8; 156,8; 136,4; 132,9; 127,3; 122,0; 119,3; 118,6; 117,6; 112,6; 111,4; 65,5; 40,3; 39,8; 33,6; 25,9; 25,2; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3305, 1701, 1643, 1535, 1257; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₈H₂₄N₃O₃ 330,1887; Obs.: 330,1818 [M + H].

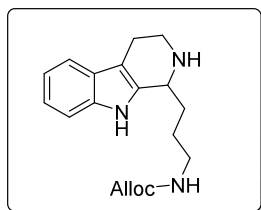
2.4. Carbamato de (4-(2-(1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutil)benzila (33)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 7,29 g (30,7 mmol) do GABA-Cbz (**30**) e 0,2 equiv. (0,830g) de HOBt, seguido de 300 mL de THF anidro. A esta solução foi adicionado 1 equiv. (5,89 g) de EDC, sendo a solução agitada vigorosamente. Então, foi adicionado 1 equiv. (4,92 g) de triptamina (**31**) e esta mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente. Após 48 h, a esta solução foi adicionada 20 mL de água destilada. Essa mistura foi transferida para um funil de separação e extraiu-se com acetato de etila (3 x 50 mL) e a fase orgânica seca com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia *flash* em sílica usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 5% de metanol. Obteve-se um sólido amarelo claro em 55% (6,38 g) de rendimento.

PF 142 °C; **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,38-7,23 (6H, m); 7,15-6,94 (3H, m); 5,06 (2H, s); 4,58 (1H, s); 3,47 (2H, t*, *J* = 7,3 Hz); 3,10 (2H, t*, *J* = 6,7 Hz); 2,94 (2H, t*, *J* = 7,3 Hz); 2,17 (2H, t*, *J* = 7,4 Hz); 1,75 (2H, q*, *J* = 7,4 Hz); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 175,6; 159,0; 138,3; 138,1; 129,4; 129,0; 128,8; 123,4; 122,3; 119,6; 119,3; 113,3; 112,2; 67,4; 41,4; 41,2; 34,5; 27,4; 26,2; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3424, 3365, 1694, 1655; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₂₂H₂₆N₃O₃ 380,1974; Obs.: 380,1898 [M + H].

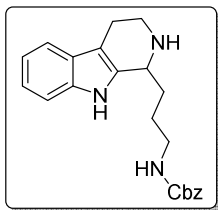
2.5. Carbamato de (3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila (34)



A um balão de fundo redondo foi preparada uma solução do composto **32** (1,074g; 3,26 g) em uma mistura de tolueno e acetonitrila anidros (7:3), essa solução foi aquecida até a temperatura de refluxo, então, foi adicionado 2 equiv. (0,6 mL) de POCl_3 . Após 2h, quando não se observou o material de partida por TLC, a reação foi resfriada e o solvente evaporado. O produto então foi dissolvido em CHCl_3 , e essa solução foi lavada com uma solução aquosa de amônia 5% (25 mL), a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado. O produto foi dissolvido em metanol seco (20 mL), esta solução foi resfriada em banho de gelo, sendo adicionados em pequenas porções 10 equiv. (1,234 g) de NaBH_4 , sendo a reação agitada por 3h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto foi dissolvido em CHCl_3 e a fase orgânica foi lavada com água destilada (20 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica usando como eluente CHCl_3 e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 10% de metanol. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 69% (0,703g) de rendimento.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (1H, sl); 7,47 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,32 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,11 (2H, qt*); 6,01-5,82 (1H, m); 5,45 (1H, sl); 5,30 (1H, d, $J = 17,6$ Hz); 5,20 (1H, d, $J = 10,3$ Hz); 4,58 (2H, d, $J = 5,5$ Hz); 4,11 (1H, sl); 3,36-2,82 (6H, m); 2,74 (2H, sl); 1,97-1,78 (1H, m); 1,77-1,70 (3H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,0; 135,9; 135,3; 132,9; 127,2; 121,5; 119,2; 118,0; 117,6; 110,9; 108,4; 65,6; 51,7; 41,6; 40,5; 31,6; 26,5; 22,3; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 314,1869; Obs.: 314,1920 [M + H].

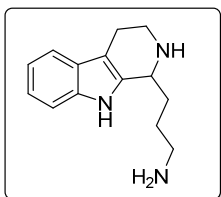
2.6. Carbamato de (3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)benzila (35)



A um balão de fundo redondo foi preparada uma solução do composto **33** (0,953 g; 2,51 mmol) em 25 mL de acetonitrila anidra e 10 mL de tolueno anidro, essa solução foi aquecida até a temperatura de refluxo. Então, adicionou-se 2 equiv. (0,45 mL) de POCl₃. Após 1h, quando não se observou o material de partida por TLC, a reação foi resfriada e o solvente evaporado. O produto então foi dissolvido em CH₂Cl₂, e essa solução foi lavada com uma solução aquosa de amônia 5% (25 mL), a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto foi dissolvido em metanol seco (25 mL), esta solução foi resfriada em banho de gelo, sendo adicionados em pequenas porções 10 equiv. (0,949 g) de NaBH₄, sendo a reação agitado por 3h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto foi dissolvido em CH₂Cl₂ e a fase orgânica foi lavada com água destilada (30 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado usando sílica *flash* usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 10% de metanol. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 66% (0,606 g) de rendimento.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 9,18 (1H, s); 7,57 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 7,44-7,30 (6H, m); 7,25-7,13 (2H, m); 6,05 (1H, sl); 5,18 (2H, s); 4,04 (1H, s); 3,40-2,93 (5H, m); 2,88-2,59 (2H, sl); 1,86 (1H, sl); 1,66 (2H, sl); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 157,3; 136,8; 136,1; 135,6; 128,6; 128,2; 128,0; 127,4; 121,5; 119,2; 118,1; 111,2; 108,3; 66,7; 52,0; 41,8; 40,9; 31,7; 26,4; 22,3; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3424, 3365, 1694, 1655; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₂₂H₂₆N₃O₂ 364,2025; Obs.: 364,2018 [M + H].

2.7. 3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propan-1-amina (36)

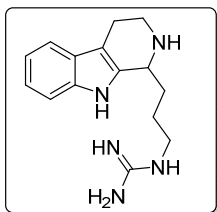


Procedimento para remoção do grupo Alloc: A um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do produto **34** (1,221g; 3,73 mmol) em 37 mL de metanol seco. A esta solução, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado 10% (m/m) de Pd/C a 10% e 10 equiv. (6 mL) de trietilsilano, lentamente (30 min). Após 1h, a solução foi filtrada em papel de filtro e o solvente foi evaporado. O produto foi filtrado em uma pequena coluna de alumina básica usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 20% de metanol. Obteve-se um óleo amarelo viscoso em 64% (0,547 g) de rendimento.

Procedimento para remoção do grupo Cbz: A um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do produto **35** (0,760g; 1,37 mmol) em 20 mL de metanol. A esta solução foi adicionado 10% (m/m) de uma mistura (2:1) de Pd/C a 10% e Pd(OH)₂/C a 10%. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio (balão) por 24 h. Esta solução foi filtrada sobre Celite® e o solvente foi evaporado. Obteve-se um óleo amarelo viscoso que foi usado na próxima etapa sem purificação.

RMN-¹H (250 MHz, MeOD-d₄): δ 7,41 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,31 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,07 (1H, td, *J* = 7,5 e 1,1 Hz); 6,98 (1H, td, *J* = 7,8 e 1,1 Hz); 4,24-4,16 (1H, m); 3,42-3,32 (1H, m); 3,10-2,95 (1H, m); 2,94-2,86 (2H, m); 2,86-2,68 (2H, m); 2,19-1,92 (2H, m); 1,91-1,67 (2H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, MeOD-d₄): δ 138,0; 135,0; 128,5; 122,5; 120,0; 118,8; 112,1; 109,2; 53,5; 43,2; 40,9; 32,9; 25,6; 22,4; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₄H₂₀N₃ 230,1657; Obs.: 230, 1646 [*M* + *H*].

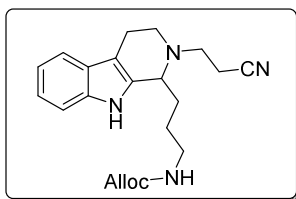
2.8. 1-(3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)guanidina (19)



A um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do produto **36** (0,094g; 0,41 mmol) em 4 mL de DMF anidro. A esta solução foi adicionada 2,8 equiv. (0,2 mL) de DIPEA e 1 equiv. (0,0423g) de cloridrato de 1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, sendo a reação agitada a temperatura ambiente por 24h. Então, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto filtrado em uma pequena coluna de alumina básica usando como eluente CHCl_3 e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 10-20% de metanol. Obteve-se um sólido amarelo em 84% (0,094 g) de rendimento.

PF 88-90 °C; **RMN- ^1H** (250 MHz, MeOD- d_4): δ 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz); 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz); 7,16 (1H, dt, J = 7,6 e 1,1 Hz); 7,06 (1H, dt*, J = 8,1 e 1,1 Hz); 4,80-4,71 (1H, m); 3,80-3,68 (1H, m); 3,56-3,42 (1H, m); 3,14-3,04 (2H, m); 2,39-2,22 (1H, m); 2,15-1,96 (1H, m); 1,94-1,78 (2H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, MeOD- d_4): δ 157,2; 136,3; 135,0; 127,1; 120,7; 118,4; 117,3; 110,7; 107,4; 52,0; 41,9; 30,9; 24,8; 21,4; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3262, 2941, 1652, 1455; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_5$ 272,1875; Obs.: 272,1884 $[\text{M} + \text{H}]$.

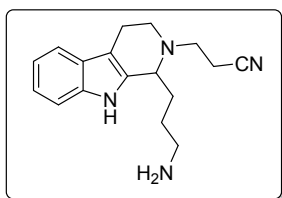
2.9. Carbamato de (3-(2-(2-cianoetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila



A um balão de fundo redondo, 1,2 equiv. (0,14 mL) de acrilonitrila foi adicionado a uma solução do produto **34** (0,595g; 1,74 mmol) em 25 mL de metanol. A reação ficou sob agitação por 48h a temperatura ambiente e foi acompanhada por TLC. O solvente foi evaporado e o produto purificado em sílica flash usando como eluente CHCl_3 e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 4% de metanol. Obteve-se um óleo amarelo viscoso em 85% (0,595 g) de rendimento e recuperação de 0,0595 g do material de partida.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 8,71 (1H, sl); 7,51 (1H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,34 (1H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,23-7,07 (2H, m); 6,08-5,87 (1H, m); 5,45-5,20 (3H, m); 4,79-4,54 (2H, m); 3,68 (1H, sl); 3,57-3,32 (1H, m); 3,31-3,10 (2H, m); 3,05-2,74 (4H, m); 2,69-2,42 (3H, m); 1,92-1,57 (4H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,3; 136,0; 133,0; 127,0; 121,5; 119,4; 119,2; 118,0; 117,6; 111,0; 107,3; 65,6; 56,8; 49,1; 44,3; 31,1; 26,8; 17,8; 17,5; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 368,2212; Obs.: 380,2235 $[\text{M} + \text{H}]$.

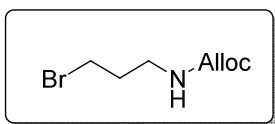
**2.10. 3-(1-(3-aminopropil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)propanonitrila
(37)**



Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do Carbamato de (3-(2-(2-cianoetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)propil)alila (0,563 g; 0,87 mmol) em 10 mL de metanol seco. A esta solução, sob fluxo de nitrogênio, foi adicionado 10% (m/m) de Pd/C a 10% e 10 equiv. (2,0 mL) de trietilsilano, lentamente (30 min). Após 1h, a solução foi filtrada em papel de filtro e o solvente foi evaporado. O produto foi filtrado em uma pequena coluna de alumina básica usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 2% de metanol. Obteve-se um óleo amarelo viscoso em 71% (0,308 g) de rendimento.

RMN-¹H (250 MHz, MeOD-d₄): δ 7,37 (1H, d, *J* = 7,69 Hz); 7,26 (1H, d, *J* = 7,69 Hz); 7,08-6,90 (2H, m); 3,75-3,65 (1H, m); 3,33-3,13 (2H, m); 2,99-2,46 (10H, m); 1,89-1,59 (4H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, MeOD-d₄): δ 136,4; 134,7; 127,0; 120,5; 119,4; 118,1; 117,1; 110,3; 106,6; 57,5; 44,8; 41,1; 30,8; 28,7; 17,7; 16,4; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3056, 2937, 2848, 2248, 1650, 1466, 1453; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₂₂H₂₆N₃O₄ 380,1974; Obs.: 380,1898 [*M* + *H*].

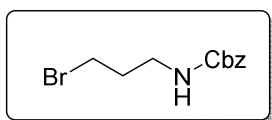
2.11. Carbamato de (3-bromopropil)alila (40)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 5,841g (26,5 mmol) de brometo de 3-bromopropilamônio (**39**), 40 mL de THF anidro, 3 equiv. (13,8 mL) de DIPEA e 1,1 equiv. (3,1 mL) de cloroformiato de alila. Essa mistura foi agitada a temperatura ambiente por 24h. Adicionou-se acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (20 mL), solução aquosa saturada de NaCl e secada com Na_2SO_4 anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado em sílica usando hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade, o produto foi removido com 40% de acetato de etila. Obteve-se um óleo ligeiramente amarelado em 61% (3,626 g) de rendimento.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 5,96-5,77 (1H, m); 5,24 (1H, dd, $J = 17,2$ e $1,5$ Hz); 5,15 (1H, dd, $J = 10,4$ e $1,5$ Hz); 4,50 (2H, d, $J = 5,3$ Hz); 3,39 (2H, t, $J = 6,4$ Hz); 3,28 (2H, q, $J = 6,4$ Hz); 2,02 (2H, qt, $J = 6,4$ Hz); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 156,4; 132,8; 117,6; 65,5; 39,3; 32,5; 30,7.

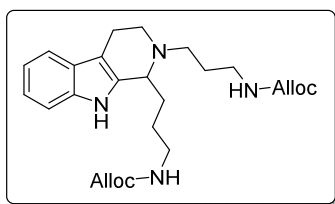
2.12. Carbamato de (3-bromopropil)benzila (43)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 8,83 g (39,8 mmol) de brometo de 3-bromopropilamônio (**39**), 100 mL de CH_2Cl_2 anidro, 2,3 equiv. (12,8 mL) de Et_3N e 1,05 equiv. (5,9 mL) de cloroformiato de benzila. Essa mistura foi agitada a temperatura ambiente por 12h. Adicionou-se acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada (20 mL), solução aquosa saturada de NaCl e secada com Na_2SO_4 anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado em sílica usando como eluente 30% de acetato de etila em hexano. Obteve-se um óleo ligeiramente amarelado em 97% (8,727 g) de rendimento.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (5H, s); 5,24 (1H, sl); 5,09 (2H, s); 3,40 (2H, t, $J = 6,9$ Hz); 3,39 (2H, t, $J = 6,4$ Hz); 3,36-3,22 (2H, m); 2,03 (2H, q*, $J = 6,9$ Hz); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 156,6; 136,5; 128,5; 128,2; 128,1; 66,7; 39,4; 32,5; 30,7; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrNO}_2$ 272,0286; Obs.: 272,0377 [M + H]

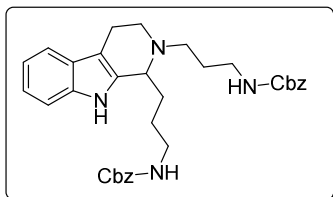
2.13. Carbamato de (2-(Aliloxicarbonilamino)propil)-3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)alila (41)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,627 g (1,91 mmol) do composto **34**, 0,468g (1,1 equiv.) do brometo **40**, 20 mL de acetonitrila anidra e 3 equiv. (0,792 g) de K_2CO_3 anidro. A mistura foi agitada e refluxada por 24h. Após resfriar o meio reacional, evaporou-se a acetonitrila e o produto foi dissolvido em acetato de etila, sendo a fase orgânica foi lavada com água destilada (15 mL), solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e seca com Na_2SO_4 anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado em sílica usando $CHCl_3$ e metanol com gradiente de polaridade, o produto foi removido com 5% de metanol. Obteve-se um óleo viscoso marrom em 72% (0,624 g) de rendimento.

RMN- 1H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 8,81 (1H, sl); 7,49 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 7,31 (1H, d, $J = 7,4$ Hz); 7,13 (2H, qt, $J = 7,4$ Hz); 6,03-5,78 (3H, sl); 5,65 (1H, sl); 5,32 (2H, d, $J = 17,1$ Hz); 5,22 (2H, d, $J = 10,5$ Hz); 4,62 (2H, d, $J = 5,8$ Hz); 4,59 (2H, q, $J = 7,4$ Hz); 3,65 (1H, sl); 3,42-3,09 (5H, m); 2,99-2,76 (2H, m); 2,69-2,49 (3H, m); 1,83-1,58 (6H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, $CDCl_3$): δ 157,1; 156,5; 136,0; 134,9; 133,1; 133,0; 127,0; 121,2; 119,0; 117,9; 117,6; 117,5; 110,9; 107,2; 65,5; 65,4; 56,4; 51,2; 44,2; 40,5; 40,3; 31,2; 27,4; 26,8; 17,4; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $C_{25}H_{35}N_4O_4$ 455,2658; Obs.: 455,2698 [M + H].

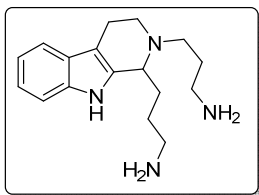
2.14. Carbamato de (2-(benziloxicarbonilamino)propil)-3-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)benzila (44)



Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,606 g (1,67 mmol) do produto **35**, 0,6811g (1,5 equiv.) do brometo **43**, 20 mL de acetonitrila anidra e 3 equiv. (0,808 g) de K_2CO_3 anidro. A mistura foi agitada e refluxada por 19h. Após resfriar o meio reacional, evaporou-se a acetonitrila e o produto foi dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (15 mL), solução aquosa saturada de NaCl (20 mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica usando $CHCl_3$ e metanol com gradiente de polaridade, o produto foi removido com 5% de metanol. Obteve-se um óleo viscoso marrom em 82% (0,761 g) de rendimento.

RMN- 1H (250 MHz, $CDCl_3$): δ 8,83 (1H, sl); 7,57 (1H, d, $J = 6,7$ Hz); 7,46-7,31 (12H, m); 7,25-7,13 (2H, m); 5,99-5,70 (2H, m); 5,21 (2H, s); 5,18 (2H, s); 3,79-3,54 (1H, m); 3,47-3,06 (6H, m); 3,02-2,79 (2H, m); 2,72-2,52 (3H, m); 1,90-1,58 (7H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, $CDCl_3$): δ 157,2; 156,7; 136,9; 136,8; 136,1; 134,9; 128,6; 128,6; 128,2; 128,1; 128,1; 127,2; 121,3; 119,1; 118,0; 111,1; 107,3; 66,7; 66,6; 51,1; 44,3; 41,8; 40,8; 40,4; 31,3; 27,5; 26,8; 17,5; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $C_{33}H_{39}N_4O_4$ 555,2971; Obs.: 555.2929 [M + H].

2.15. 3,3'-(3,4-diidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indole-1,2(9*H*)-diil)dipropan-1-amina (38)

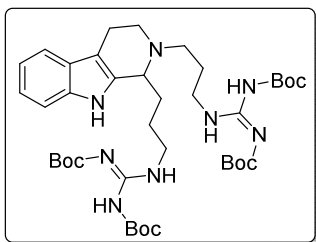


A um balão de fundo redondo, uma solução do composto **44** (0,760g; 1,37 mmol) em 20 mL de metanol foi preparada. A esta solução foi adicionado 10% (m/m) de uma mistura (2:1) de Pd/C a 10% e Pd(OH)₂/C a 10%. Esta mistura foi agitada a temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio (balão) por 24 h. Esta solução foi filtrada sobre Celite® e o solvente foi evaporado.

Obteve-se um óleo amarelo viscoso que foi usado na próxima etapa sem purificação.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,30 (1H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,10-6,89 (2H, m); 3,72-3,59 (1H, m); 3,27-3,03 (1H, m); 2,88-2,40 (9H, m); 2,00-1,47 (6H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 136,5; 134,6; 127,0; 120,6; 118,3; 117,2; 110,5; 106,7; 57,6; 50,5; 44,9; 40,6; 39,4; 30,5; 28,8; 27,2; 17,9; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₇H₂₇N₄ 287,2236; Obs.: 287, 2281 [M + H].

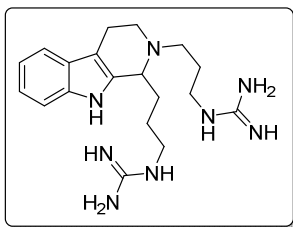
2.16. Preparação produto 45



A um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução do produto **38** (0,408 g; 1,37 mmol) em 15 mL de metanol seco. A esta solução foi adicionada 4,5 equiv. (0,9 mL) de Et₃N e 2,1 equiv. (0,9354 g) de *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, sendo a reação agitada a temperatura ambiente por 24h. Então, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia flash em sílica usando como eluente hexano e acetato com gradiente de polaridade, começando com 30% de acetato de etila e o produto sendo removido na proporção 1:1. Obteve-se um sólido ligeiramente amarelado em 90% (0,956 g) de rendimento.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 11,53 (2H, sl); 9,11 (1H, s); 8,61 (1H, sl); 8,44 (1H, sl); 7,59 (1H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,46 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,33 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,07 (2H, q*, *J* = 7,5 Hz); 6,30 (1H, s); 3,72-3,39 (4H, m); 3,39-3,06 (2H, m); 2,97-2,72 (2H, m); 2,70-2,45 (3H, m); 1,92-1,63 (6H, m); 1,60-1,30 (36H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 163,6; 163,5; 156,5; 156,1; 153,2; 153,0; 136,1; 135,0; 133,6; 127,1; 120,9; 118,9; 117,8; 117,8; 111,1; 107,4; 104,7; 83,2; 82,8; 79,5; 79,1; 57,3; 50,9; 44,9; 40,5; 39,7; 28,3; 28,1; 28,0; 27,1; 25,8; 17,9; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₃₉H₆₃N₈O₈ 771,4769; Obs.: 771,4868 [M + H].

2.17. Preparação do análogo 20.

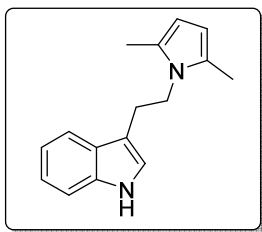


A um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,924 g (1,20 mmol) do intermediário **45**, seguido de 15 mL de uma solução de TFA e CH₂Cl₂ (1:3). Esta solução foi agitada a temperatura ambiente. Após 1 h, foi confirmado o desaparecimento do material de partida por TLC e o solvente evaporado. Uma fração analítica foi purificada por HPLC preparativo em fase reversa com coluna C18. A eluição foi isocrática usando 1% de TFA em água deionizada e metanol na proporção 85:15 (v/v).

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C são mostrados nos anexos provavelmente correspondem a uma mistura de diastereoisômeros devido a protonação do nitrogênio da posição 2 do anel carbolínico.

RMN-¹H (600 MHz, MeOD-d₄): δ 7,60 e 7,53 (1H, d, *J* = 7,9 e 7,8 Hz, respectivamente); 7,43-7,36 (1H, m); 7,22-7,15 (1H, m); 7,13-7,06 (1H, m); 3,97-3,08 (1H, m); 3,79-3,61 (1H, m); 3,36-3,21 (15H, m); 3,21-3,10 (2H, m); 2,34-1,82 (6H, m); **RMN-¹³C** (150 MHz, MeOD-d₄): δ 157,4; 157,4; 137,1; 136,4; 133,3; 127,6; 125,7; 122,5; 122,1; 119,4; 119,4; 117,9; 117,6; 111,2; 111,1; 106,1; 55,4; 44,9; 40,6; 38,2; 38,2; 35,0; 25,4; 25,0; 24,1; 23,4; 20,9. **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₉H₃₁N₈ 371,2672; Obs.: 371,2630 [M + H].

2.18. 3-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)etil)-1*H*-indol (46)

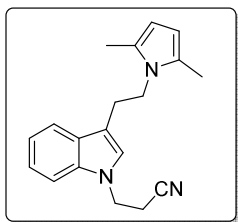


A um balão de fundo redondo, foi adicionado 1,003 g (6,26 mmol) de triptamina (**31**), 2,0 equiv. (1,6 mL) de 2,5-hexanodiona, 5 mL de tolueno anidro e uma gota de ácido acético. Esta mistura foi deixada sob refluxo por mais 24h. O solvente então foi evaporado novamente e o produto foi purificado em uma coluna de sílica usando como eluente diclorometano e acetato de etila com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 3% de acetato de etila. Obteve-se um sólido amarelo claro em 93% (1,385 g) de rendimento.

PF 174-176 °C (lit.⁹⁷ 175-176 °C); **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (1H, sl); 7,64 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,41 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,29 (1H, t, *J* = 7,8 Hz); 7,22 (1H, t, *J* = 7,5 Hz); 6,91 (1H, s); 5,88 (2H, s); 4,09 (2H, dd, *J* = 7,5 Hz); 3,11 (2H, dd, *J* = 7,5 Hz); 2,28 (6H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 136,3; 127,5; 122,2; 122,1; 119,6; 118,5; 112,7; 111,3; 105,2; 44,4; 27,0; 12,5; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3344, 3082, 2925, 1513, 1362, 1276; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₆H₁₉N₂ 239,1548; Obs.: 239,1537 [M + H].

⁹⁷ Veisi, H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2109.

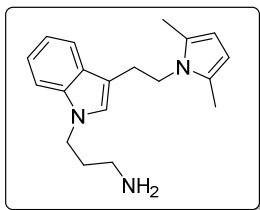
2.19. 3-(3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol-1-il)propanonitrila (47)



A um balão de fundo redondo, adicionou-se 0,848 g (3,56 mmol) de produto **47**, 0,5 equiv. (0,27 mL) de DBU, 35 mL de acetonitrila e 2 equiv. (0,47 mL) de acrilonitrila. Essa solução foi agitada por 18h a 50°C. Então, evaporou-se o solvente e o produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash, como eluentes hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 30% de acetato de etila. Obteve-se um óleo ligeiramente amarelo em rendimento quantitativo.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,42 (1H, s); 7,41 (1H, s); 7,33 (1H, dt, *J* = 7,8 e 3,9 Hz); 6,87 (1H, s); 5,96 (2H, s); 4,40 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 4,15 (2H, t*, *J* = 7,7 Hz); 3,17 (2H, t*, *J* = 7,7 Hz); 2,78 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 2,33 (6H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 135,9; 128,4; 127,6; 125,6; 122,5; 120,0; 119,2; 117,6; 112,9; 109,1; 105,5; 44,3; 41,9; 26,8; 19,2; 12,7; **IV** (ATR, cm⁻¹): 2968, 2247, 1707, 1410; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₉H₂₂N₃ 292,1814; Obs.: 292,1812 [M + H].

2.20. 3-(3-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)etil)-1H-indol-1-il)propan-1-amina (48)

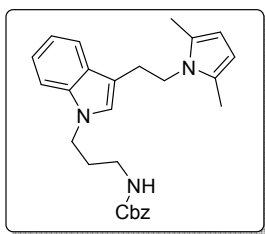


Procedimento para redução com LiAlH_4 : A um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,6445 g (4 equiv) de LiAlH_4 e 20 mL de THF anidro. Esta suspensão foi resfriada em banho de gelo e uma solução previamente preparada do composto **47** (1,037 g; 3,56 mmol) em 15 mL de THF anidro foi adicionada a essa suspensão via cânula. O banho de gelo foi removido e a solução agitada a temperatura ambiente por 3 h e em refluxo por mais 3 h. A mistura reacional foi resfriada com banho de gelo e foi adicionada uma solução aquosa saturada de sulfato de sódio, gota a gota, até a formação de pequenos flocos. Esses flocos foram filtrados em Celite® e lavados com THF. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado em coluna de sílica usando como eluente CHCl_3 e metanol com gradiente de polaridade, o produto foi removido com 15% de metanol. O produto **48** foi obtido em 68% (0,712 g) de rendimento na forma de um óleo incolor.

Procedimento para redução com $\text{KBH}_4/\text{Ni Raney}$: A um balão de fundo redondo, foi adicionado 1 equiv. Ni Raney, previamente lavado com água destilada até pH 7 e etanol absoluto. Em seguida, foi adicionado etanol absoluto (2,5 mL/mmol) e 4 equivalentes de KBH_4 , sendo a mistura agitada vigorosamente. A esse meio, adicionou-se uma solução do composto **47** em THF. Essa mistura foi aquecida a 50 °C e agitada por 2h. Essa mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada 4 e o solvente evaporado. Esse produto foi então dissolvido em acetato de etila e lavado com água destilada (2x), solução aquosa saturada de NaCl e secada com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi evaporado e o produto usado na próxima etapa sem purificação.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7,52 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,29 (1H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,23-7,03 (2H, m); 6,72 (1H, s); 5,76 (2H, s); 4,07 (2H, t, $J = 6,4$); 3,96 (2H, t*, $J = 7,8$ Hz); 2,99 (2H, t*, $J = 7,8$ Hz); 2,60 (2H, t, $J = 7,8$ Hz); 2,15 (6H, s); 1,86 (2H, qt*, $J = 7,1$ e 6,4 Hz); 1,70 (2H, sl); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 136,4; 127,9; 127,5; 126,0; 121,7; 119,1; 118,8; 111,3; 109,6; 105,3; 44,6; 43,6; 39,4; 33,7; 26,9; 12,6; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3$ 296,2127; Obs.: 296,2042 [M + H].

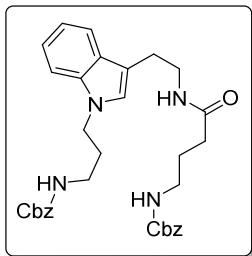
2.21. Carbamato de benzil 3-(3-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)etil)-1*H*-indol-1-il)propila (49)



A um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,711 g (2,40 mmol) do composto **48**, seguido de 20 mL de uma solução aquosa saturada de Na₂CO₃ e mais 10 mL de THF. Essa mistura foi resfriada com banho de gelo e foram adicionados 0,51 mL (1,5 equiv.) de cloroformiato de benzila. A mistura foi agitada por 18h a temperatura ambiente. Após 18h, a reação foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e secado com Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado em sílica usando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade, o produto foi removido com 35% de acetato de etila. Obteve-se óleo viscoso em 95% (0,981 g) de rendimento.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,49 (9H, m); 6,82 (1H, s); 5,90 (2H, s); 5,20 (2H, s); 4,99 (1H, sl); 4,19-4,07 (4H, m); 3,22-3,10 (4H, m); 2,28 (6H, s); 2,08 (2H, qt*); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,7; 136,2; 128,7; 128,6; 128,6; 128,2; 128,0; 127,5; 125,9; 121,9; 119,3; 118,9; 111,5; 109,4; 105,2; 66,8; 44,4; 43,5; 38,6; 30,4; 26,8; 12,6; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₂₇H₃₂N₃O₂ 430,2495; Obs.: 430,2462 [M + H].

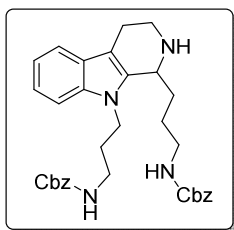
2.22. Carbamato de benzil e 4-(2-(1-benziloxicarbonilamino)-1H-indol-3-il)etilamino)-4-oxobutila (51)



A um balão de fundo redondo, foram adicionados 6,501 g do composto **49**, 20 equiv. (21,05 g) de cloridrato de hidroxilamina, 10 equiv. (21,3 mL) de trietilamina, 46 mL de isopropanol e 12 mL de H₂O. Essa mistura foi agitada em refluxo sob atmosfera de nitrogênio por 5 h. Após resfriar a mistura, essa foi acidificada com HCl 6M, e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). A fase aquosa foi basificada com NaOH 3M, e novamente foi extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram combinadas, e foi lavada com solução saturada de NaCl com o pH ligeiramente básico e secada sob Na₂SO₄ anidro. Evaporou-se o solvente, e o produto foi purificado por uma pequena coluna de sílica usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade. O produto **50** foi removido com 10% de metanol. O óleo viscoso obtido foi dissolvido em 5 mL de THF anidro e adicionado a uma solução previamente preparada composta pelo ácido **30** (1,1 equiv.; 5,933 g), HOBt (0,2 equiv.; 0,408 g), EDC (1,1 equiv.; 2,895 g) em 80 mL de THF anidro. Essa mistura foi agitada por 18 h a temperatura ambiente. Após 18 h, foi adicionado uma solução saturada de NaCl e essa mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi secada sob Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash usando como eluente CHCl₃ e metanol com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 7% de metanol. Obteve-se um óleo viscoso ligeiramente amarelo em 97% (8,444 g) de rendimento para 2 etapas.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (1H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,41 (12H, m); 6,91 (1H, s); 6,32 (1H, sl); 5,49 (1H, sl); 5,39 (1H, sl); 5,07 (4H, s); 4,08 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 3,53 (2H, q*, *J* = 6,3 Hz); 3,19-3,04 (4H, m); 2,91 (2H, t, *J* = 6,3 Hz); 2,12 (2H, t, *J* = 6,9 Hz); 1,97 (2H, qt*, *J* = 6,4 Hz); 1,74 (2H, qt*, *J* = 6,7 Hz); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 172,8; 156,8; 156,7; 136,7; 136,6; 136,3; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,1; 128,0; 125,9; 121,8; 119,1; 111,8; 109,4; 66,7; 66,5; 43,3; 40,4; 39,8; 38,4; 33,6; 30,1; 25,9; 25,1; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₃₃H₃₉N₄O₅ 571,2921; Obs.: 571,2783 [M + H].

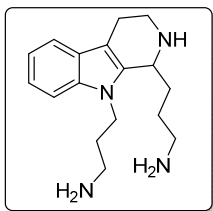
2.23. Preparação do produto 52



A um balão de fundo redondo, uma solução do composto **51** (4,324 g; 7,58 mmol) em 75 mL de acetonitrila anidra foi preparada, essa solução foi aquecida até a temperatura de refluxo, então, foi adicionado 2 equiv. (1,4 mL) de POCl_3 . Após 1h, quando não se observou o material de partida por TLC, a reação foi resfriada e o solvente evaporado. O produto então foi dissolvido em CH_2Cl_2 , e essa solução foi lavada com uma solução aquosa de amônia 5% (25 mL), a fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado. O produto foi dissolvido em metanol seco (75 mL), esta solução foi resfriada em banho de gelo, sendo adicionados em pequenas porções 10 equiv. (2,868 g) de NaBH_4 , sendo a reação agitado por 3h a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o produto foi dissolvido em CH_2Cl_2 e a fase orgânica foi lavada com água destilada (30 mL), com solução aquosa saturada de NaCl (30 mL) e secada com Na_2SO_4 anidro. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado por cromatografia *flash* em sílica usando como eluente CHCl_3 e metanol com gradiente de polaridade, sendo o produto removido com 5% de metanol. Obteve-se um óleo marrom viscoso em 39% (1,752 g) de rendimento.

RMN- ^1H (250 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,39-7,28 (10H, m); 7,24 -7,05 (3H, m); 5,66 (1H, sl); 5,45 (1H, sl); 5,08 (4H, sl); 4,19-3,78 (5H, m); 3,51-2,97 (7H, m); 2,72 (2H, sl); 2,12-1,90 (1H, m); 1,74 (5H, sl); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 156,7; 136,7; 128,5; 128,2; 128,1; 128,0; 127,2; 121,5; 119,2; 118,3; 109,3; 107,7; 66,7; 66,5; 50,6; 41,1; 40,6; 38,4; 30,2; 26,9; 21,9; **EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ 555,2971; Obs.: 555,2937 [M + H].

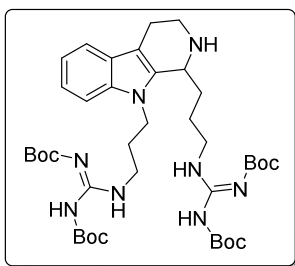
2.24. Preparação do produto 53



A um balão de fundo redondo, uma solução do intermediário **52** (1,752g; 3,16 mmol) em 30 mL de metanol foi preparada. A esta solução foi adicionado 10% (m/m) de uma mistura (2:1) de Pd/C a 10% e Pd(OH)₂/C a 10%. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio por 24 h. Esta solução foi filtrada sobre Celite® e o solvente foi evaporado. Obteve-se um óleo amarelo viscoso em rendimento quantitativo.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (1H, d, *J* = 7,7 Hz); 7,34 (1H, d, *J* = 7,7 Hz); 7,11 (1H, t*, *J* = 7,7 Hz); 7,00 (1H, t*, *J* = 7,2 Hz); 4,28-3,88 (2H, m); 3,25-2,94 (3H, m); 2,93-2,44 (5H, m); 2,11-1,62 (6H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 136,6; 136,2; 127,2; 120,9; 118,6; 117,5; 109,0; 107,5; 50,5; 40,9; 40,4; 38,6; 37,8; 32,1; 31,3; 27,8; 21,4; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₇H₂₇N₄ 287,2236; Obs.: 287, 2283 [M + H].

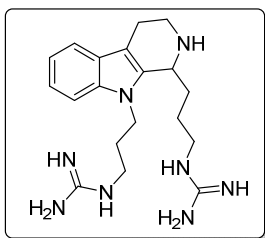
2.25. Preparação do produto 54



A um balão de fundo redondo, uma solução do composto **53** (0,996 g; 3,48 mmol) em 30 mL de metanol seco foi preparada. A esta solução foi adicionada 4,5 equiv. (2,2 mL) de Et₃N e 2,1 equiv. (2,268 g) de *N,N'*-di-Boc-1-*H*-pirazol-1-carboxiamidina, sendo a reação agitada a temperatura ambiente por 24h. Então, o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia *flash* em sílica usando como eluente hexano e acetato com gradiente de polaridade, começando com 1:1 e o produto sendo removido com acetato de etila. Obteve-se um sólido ligeiramente amarelado em 88% (2,359 g) de rendimento.

RMN-¹H (250 MHz, CDCl₃): δ 11,51 (1H, s); 11,48 (1H, s); 8,43 (1H, t*, *J* = 4,5 Hz); 8,31 (1H, t*, *J* = 4,8 Hz); 7,41 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,24 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 7,11 (1H, d, *J* = 7,8 Hz); 7,02 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 4,22-3,85 (3H, m); 3,57-3,26 (4H, m); 3,07 (2H, sl); 2,65 (2H, sl); 2,22-1,58 (6H, m); 1,48-1,33 (36H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 163,6; 163,4; 156,2; 156,1; 153,2; 153,2; 137,3; 136,1; 127,5; 121,2; 119,0; 118,1; 109,2; 108,2; 83,2; 82,9; 79,2; 79,0; 50,4; 41,1; 40,6; 38,5; 38,2; 31,3; 29,2; 28,3; 28,0; 26,3; 22,6; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₃₉H₆₃N₈O₈ 771,4769; Obs.: 771,4743 [M + H].

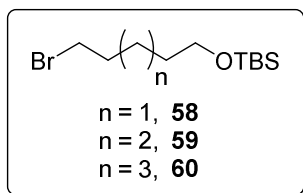
2.26. Preparação do análogo 21.



A um balão de fundo redondo, adicionou-se 0,959 g (1,24 mmol) do composto **54**, seguido de 16 mL de uma solução de TFA e CH₂Cl₂ (1:3). Esta solução foi agitada a temperatura ambiente. Após 1 h, foi confirmado o desaparecimento do material de partida por TLC e o solvente evaporado. O produto foi obtido em rendimento quantitativo.

RMN-¹H (250 MHz, MeOH-d₄): δ 7,52 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 7,44 (1H, d, *J* = 8,1 Hz); 7,25 (1H, t*, *J* = 8,1 Hz); 7,12 (1H, t*, *J* = 7,3 Hz); 4,98-4,81 (2H, m); 4,46-4,26 (1H, m); 4,22-4,02 (1H, m); 3,74-3,53 (2H, m); 3,29-3,02 (5H, m); 2,22-1,78 (6H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 161,8; 161,3; 157,4; 137,2; 129,5; 126,2; 122,2; 122,6; 119,7; 118,2; 109,5; 106,6; 106,4; 84,4; 51,0; 40,7; 40,5; 38,4; 37,6; 29,6; 28,5; 26,7; 24,8; 17,8; **EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C₁₉H₃₁N₈ 371,2672; Obs.: 371,2769 [M + H].

2.27. Procedimento geral para a proteção de álcoois primários



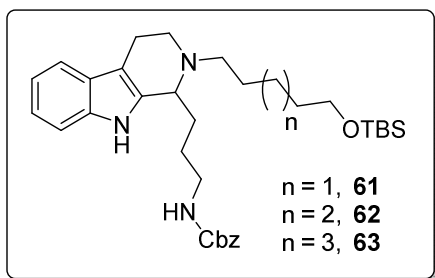
Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1 mmol do álcool (**55-57**), 2,5 equiv. de imidazol e 1,1 equiv. de cloreto de *tert*-butildimetilsilano. Após duas horas de agitação, esta mistura foi dissolvida em éter etílico, e a fase orgânica foi lavada com água destilada, com solução saturada de cloreto de sódio e secada com MgSO₄ anidro. A solvente foi evaporado e o produto obtido foi usado na etapa seguinte sem purificação.

2.27.1. (5-bromopentiloxi)*tert*-butildimetilsilano (58): líquido incolor (95% de pureza por CG). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 3,62-3,50 (2H, m); 3,42-3,27 (2H, m); 1,92-1,73 (2H, m); 1,59-1,36 (4H, m); 0,84 (9H, d, *J* = 2,4 Hz); -0,01 (6H, d, *J* = 2,4 Hz). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 62,7; 33,5; 31,8; 25,9; 24,5; 18,2; -5,4.

2.27.2. (6-bromohexiloxi)*tert*-butildimetilsilano (59): líquido incolor (96% de pureza por CG). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 3,62-3,50 (2H, m); 3,42-3,27 (2H, m); 1,92-1,73 (2H, m); 1,59-1,36 (4H, m); 0,84 (9H, d, *J* = 2,4 Hz); -0,01 (6H, d, *J* = 2,4 Hz). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 62,7; 33,5; 32,6; 31,8; 25,9; 24,5; 18,2; -5,4.

2.27.3. (7-bromoheptiloxi)*tert*-butildimetilsilano (60): líquido incolor (93% de pureza por CG). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 3,58 (2H, t, *J* = 6,4 Hz); 3,37 (2H, t, *J* = 6,8 Hz); 1,83 (2H, dt, *J* = 7,4 e 6,8 Hz); 1,55-1,30 (8H, m); 0,87 (9H, s); -0,01 (6H, s). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 63,1; 33,8; 32,7; 32,7; 28,5; 28,1; 25,9; 25,6; 18,3; -5,3.

2.28. Procedimento geral para *N*-alquilação



Em um balão de fundo redondo, uma solução do composto **35** em acetonitrila (10mL/mmol) foi preparada e adicionou-se 1,5 equiv. do brometo de alquila (**58-60**) e 3 equiv. de carbonato de potássio anidro. Essa suspensão foi agitada e aquecida a 90 °C. Após 24 h, o solvente da reação foi evaporado e mistura foi dissolvida em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada, solução

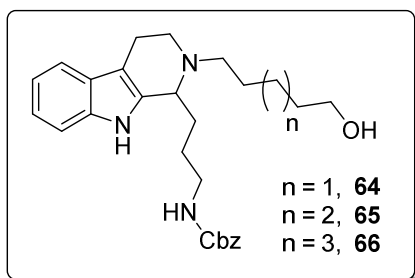
saturada de cloreto de sódio e secada com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna usando sílica *flash* e com gradiente entre os solventes clorofórmio e metanol. O produto foi removido com 5% de metanol em clorofórmio.

2.28.1. 3-(2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)pentil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)propilcarbamato de benzila (61**):** óleo castanho viscoso, rendimento: 83%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, sl); 7,61-7,51 (1H, m); 7,48-7,29 (6H, m); 7,25-7,11 (2H, m); 6,02 (1H, sl); 5,23 (2H, s); 3,74-3,59 (3H, m); 3,47-3,12 (3H, m); 3,09-2,81 (2H, m); 2,71-2,53 (3H, m); 1,94-1,52 (9H, m); 1,51-1,31 (2H, m); 1,01 (9H, s); 0,16 (6H, s). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 157,3; 136,8; 136,0; 135,2; 128,6; 128,1; 128,0; 127,2; 121,2; 119,1; 118,0; 111,0; 107,6; 66,7; 63,3; 56,9; 53,2; 44,5; 40,8; 32,9; 31,3; 28,1; 26,9; 26,1; 23,8; 18,5; 17,7; -5,1. **IV** (ATR, cm⁻¹): 3319, 2930, 1700, 1522, 1255, 1097. **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: C₃₃H₅₀N₃O₃Si, 564,3621; encontrado: 564,3485.

2.28.2. 3-(2-(6-(*tert*-butildimetilsililoxi)hexil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)propilcarbamato de benzila (62**):** Óleo castanho viscoso, rendimento: 75%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, sl); 7,61-7,50 (1H, m); 7,42-7,30 (6H, m); 7,25-7,09 (2H, m); 6,01 (1H, sl); 5,22 (2H, s); 3,69 (3H, t*, J = 6,5); 3,46-3,10 (3H, m); 3,09-2,08 (2H, m); 2,70-2,50 (3H, m); 1,91-1,49 (8H, m); 1,48-1,27 (4H, m); 1,00 (9H, s); 0,15 (6H, s). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 157,3; 136,8; 136,0; 135,2; 128,6; 128,1; 128,0; 127,0; 121,2; 119,1; 118,0; 110,9; 107,6; 66,7; 63,3; 56,8; 53,2; 44,5; 40,7; 33,0; 31,3; 28,2; 27,4; 26,9; 26,1; 25,9; 18,5; 17,7; -5,1. **IV** (ATR, cm⁻¹): 3330, 2931, 1707, 1524, 1254, 1095. **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: C₃₄H₅₂N₃O₃Si, 578,3778; encontrado: 578,3708.

2.28.3. 3-(2-(7-(*tert*-butildimetilsililoxi)heptil)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-1-il)propilcarbamato de benzila (63**):** Óleo amarelo viscoso, rendimento: 67%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (1H, sl); 7,58-7,51 (1H, m); 7,47-7,29 (6H, m); 7,25-7,10 (2H, m); 5,97 (1H, sl); 5,21 (2H, s); 3,68 (3H, t*, J = 6,5 Hz); 3,54-2,80 (6H, m); 2,70-2,52 (3H, m); 1,95-1,51 (9H, m); 1,47-1,26 (7H, m); 0,99 (9H, s); 0,14 (6H, s). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 157,3; 136,8; 136,0; 135,2; 128,6; 128,1; 128,0; 127,2; 121,2; 119,1; 118,0; 110,9; 107,6; 71,0; 66,7; 63,3; 56,8; 53,2; 44,5; 40,7; 32,9; 31,3; 29,8; 29,5; 28,2; 27,6; 27,0; 26,1; 25,9; 18,4; 17,7; -5,1. **IV** (ATR, cm⁻¹): 3322, 2929, 1699, 1521, 1254, 1097. **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: C₃₅H₅₄N₃O₃Si, 592,3934; encontrado: 592,3851.

2.29. Procedimento geral para remoção do éter de silício



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto (**61-63**) em THF anidro (10mL/mmol). Em seguida, foi adicionado 2,1 equiv. de uma solução de TBAF em THF (1 mol/L). Esta solução foi agitada a temperatura ambiente por 18 h. A reação foi diluída com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água destilada, com solução saturada de cloreto de sódio e secada com Na_2SO_4 anidro. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash, e usando como eluentes clorofórmio e metanol em gradiente. O produto foi removido com 10% de metanol.

2.29.1. 3-(2-(5-hidroxipentil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil

carbamato de benzila (64): Oléo amarelo viscoso, rendimento: 79%. **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 7,47 (1H, d, $J = 7,1$ Hz); 7,41-7,28 (6H, m); 7,19-7,04 (2H, m); 5,60 (1H, sl); 5,15 (2H, s); 3,62 (2H, t, $J = 6,2$ Hz); 6,50-6,99 (4H, m); 2,98-2,57 (3H, m); 2,07-1,30 (11H, m); 1,00 (1H, t*, $J = 7,2$ Hz); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,4; 136,8; 136,1; 135,0; 128,6; 128,2; 128,0; 127,1; 121,3; 119,1; 118,0; 111,1; 107,4; 66,7; 62,5; 57,0; 53,0; 44,7; 40,8; 32,5; 31,2; 27,7; 26,8; 23,7; 17,8; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3303, 2933, 1698, 1513, 1554, 1263; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$, 450,2757; encontrado: 450,2853.

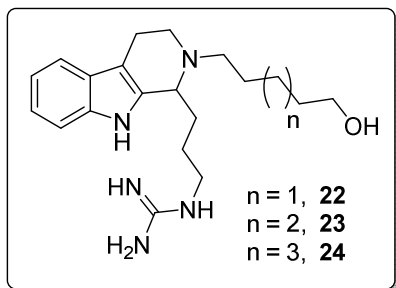
2.29.2. 3-(2-(6-hidroxi-hexil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil

carbamato de benzila (65): Oléo amarelo viscoso, rendimento: 90%. **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (1H, sl); 7,53 (1H, d, $J = 7,7$ Hz); 7,44-7,28 (6H, m); 7,22-7,08 (2H, m); 6,05 (1H, sl); 5,17 (2H, s); 3,78-3,57 (3H, m); 3,39-2,76 (6H, m); 2,68-2,50 (3H, m); 1,91-1,48 (8H, m); 1,47-1,22 (5H, m). **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,3; 136,7; 136,1; 134,9; 128,6; 128,1; 127,9; 127,1; 121,2; 119,1; 118,0; 111,0; 107,3; 66,7; 62,6; 56,9; 53,0; 44,6; 40,7; 32,7; 31,2; 27,9; 27,2; 26,8; 25,7; 17,1. **IV** (ATR, cm^{-1}): 3308, 2933, 1698, 1526, 1454, 1263. **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$, 464,2913; encontrado: 464,2928.

2.29.3. 3-(2-(7-hidroxi-heptil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil

carbamato de benzila (66): Oléo amarelo viscoso, rendimento: 73%. **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (1H, sl); 7,56 (1H, d, $J = 6,8$ Hz); 7,46-7,28 (6H, m); 7,24-7,08 (2H, m); 6,13 (1H, sl); 5,20 (2H, s); 3,74-3,59 (3H, m); 3,42-2,80 (6H, m); 2,71-2,54 (3H, m); 1,93-1,50 (8H, m); 1,48-1,23 (6H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 157,3; 136,8; 136,1; 135,1; 128,6; 128,1; 127,9; 127,2; 121,2; 119,1; 118,0; 111,0; 107,4; 66,7; 62,7; 57,0; 53,1; 44,7; 40,8; 32,7; 31,3; 29,4; 28,0; 27,5; 26,8; 25,9; 17,7; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3311, 2931, 1698, 1524, 1454, 1263; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3$, 478,3070; encontrado: 478,3070.

2.30. Procedimento geral para reação de guanilação



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto (**64-66**) em metanol (10 mL/mmol) e a esta foi adicionado 10% (m/m) de Pd/C a 10%. A atmosfera do balão foi trocada para hidrogênio molecular e a reação foi agitada a temperatura ambiente a 1 atm de hidrogênio. Após 24h, a mistura foi filtrada sobre celite® e o solvente evaporado, resultando em um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem

purificação. Em seguida, preparou-se uma solução do composto (**67-69**) em DMF (2 mL/mmol) e a esta foi adicionado 3 equiv. de trietilamina e 1,1 equiv. de cloridrato de 1H-pirazolcarboxiamidina, sendo agitada a temperatura ambiente. Após 24 h, o solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna com alumina básica, usando como eluentes clorofórmio e metanol em gradiente. O produto foi removido com 20% de metanol.

2.30.1. 1-(3-(2-(5-hidroxipentil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)guanidina (**22**)

Óleo amarelo, 79% de rendimento (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, MeOH-d₄): δ 7,35 (2H, t*, $J = 7,9$ Hz); 7,10-6,87 (2H, m); 3,72-3,60 (1H, m); 3,53 (2H, t*, $J = 6,4$ Hz); 3,21-3,01 (3H, m); 2,84-2,61 (2H, m); 2,60-2,35 (3H, m); 1,98-1,60 (4H, m); 1,59-1,39 (4H, m); 1,38-1,22 (2H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, MeOH-d₄): δ 157,1; 136,4; 134,7; 127,0; 120,6; 118,3; 117,3; 110,6; 106,7; 61,6; 57,1; 52,7; 45,2; 41,2; 32,2; 30,0; 27,2; 25,3; 23,5; 17,9; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3321, 2938, 1657, 1467, 1452, 1026; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: C₂₀H₃₂N₅O, 358,2607; encontrado: 358,2599.

2.30.2. 1-(3-(2-(6-hidroxihexil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)guanidina (**23**)

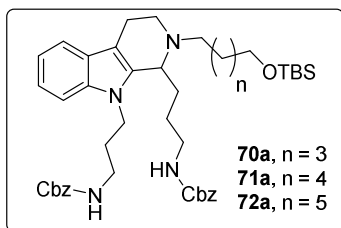
Óleo amarelo, 82 % de rendimento (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, MeOH-d₄): δ 7,35 (2H, t*, $J = 7,2$ Hz); 7,09-6,90 (2H, m); 3,70-3,59 (1H, m); 3,53 (2H, t*, $J = 6,5$ Hz); 3,21-3,01 (3H, m); 2,82-2,63 (2H, m); 2,58-2,37 (3H, m); 1,97-1,60 (4H, m); 1,59-1,40 (4H, m); 1,40-1,16 (4H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, MeOH-d₄): δ 157,1; 136,4; 134,7; 127,0; 120,6; 118,3; 117,3; 110,7; 106,7; 61,6; 57,1; 52,7; 45,2; 41,2; 32,2; 30,1; 27,4; 27,1; 25,6; 25,4; 17,9; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3270, 2932, 1657, 1467, 1452, 1026; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: C₂₁H₃₄N₅O, 372,2763; encontrado: 372,2804.

2.30.3. 1-(3-(2-(7-hidroxiheptil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-1-il)propil)guanidina (**24**)

Óleo amarelo, 63% de rendimento (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, MeOH-d₄): δ 7,34 (2H, t*, $J = 8,2$ Hz); 7,09-6,89 (2H, m); 3,73-3,60 (1H, m); 3,53 (2H, t*, $J = 7,1$ Hz); 3,22-3,01 (3H, m); 2,85-2,62 (2H, m); 2,61-2,37 (3H, m); 1,99-1,61 (4H, m); 1,60-1,40 (4H, m); 1,37-1,16 (4H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, MeOH-d₄): δ 157,1; 136,4; 134,6; 127,0; 120,6; 118,3; 117,3; 110,6; 106,6; 61,6; 57,1; 52,8; 45,2; 41,2; 32,2; 30,1; 29,2; 27,4; 27,3;

25,6; 25,4; 17,9; **IV** (ATR, cm^{-1}): 3268, 2930, 1567, 1650, 1467, 1452, 1301, 1030; **EMAR**
(ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}$, 386,2920; encontrado: 386, 2961.

2.31. Procedimento geral para *N*-alquilação



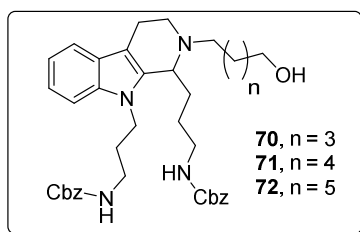
Em um balão de fundo redondo, uma solução do composto (**58**, **59** ou **60**) em acetonitrila (10mL/mmol) foi preparada e adicionou-se 1,5 equiv. do brometo de alquila (**1-3**) e 3 equiv. de carbonato de potássio anidro. Essa suspensão foi agitada e aquecida a 90 °C. Após 24 h, o solvente da reação foi evaporado e mistura foi dissolvida em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada, solução saturada de cloreto de sódio e secada com Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna usando sílica *flash* e com gradiente entre os solventes clorofórmio e metanol. O produto foi removido com 5% de metanol em clorofórmio.

2.31.1. Composto 70a: óleo castanho viscoso, rendimento: 79%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (1H, d, *J* = 7,4 Hz); 7,43-7,09 (13H, m); 5,93 (1H, sl); 5,39 (1H, sl); 5,14 (4H, s); 3,98 (2H, sl); 3,71-3,57 (3H, m); 3,35-2,44 (10H, m); 2,14-1,33 (12H, m); 0,96 (9H, s); 0,11 (6H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,6; 156,5; 136,7; 136,4; 136,0; 128,4; 128,3; 128,0; 127,8; 127,8; 127,1; 121,0; 118,8; 118,1; 109,0; 106,6; 66,5; 66,3; 63,1; 56,3; 52,7; 42,0; 40,7; 38,5; 32,6; 31,6; 30,3; 28,1; 27,1; 25,9; 23,5; 18,2; 16,5; -5,4; **IV** (ATR, cm⁻¹): 2932, 2856, 1699, 1521, 1565, 1250; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₄H₆₃N₄O₅Si, 755,4568; encontrado: 755,4450.

2.31.2. Composto 71a: Óleo castanho viscoso, rendimento: 82%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (1H, d, *J* = 7,4 Hz); 7,44-7,05 (13H, m); 5,92 (1H, sl); 5,34 (1H, sl); 5,13 (4H, s); 3,97 (2H, sl); 3,70-3,53 (3H, m); 3,39-2,39 (10H, m); 2,16-1,23 (14H, m); 0,96 (9H, s); 0,11 (6H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,8; 156,6; 136,9; 136,6; 136,2; 136,0; 128,6; 128,5; 128,2; 128,1; 128,0; 128,0; 127,3; 121,1; 119,0; 118,3; 109,2; 106,8; 66,7; 66,5; 63,3; 56,5; 52,9; 42,2; 40,9; 38,7; 32,9; 31,8; 30,5; 28,4; 27,3; 26,0; 25,8; 18,4; 16,6; -5,2; **IV** (ATR, cm⁻¹): 2931, 2856, 1698, 1529, 1465, 1250; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₅H₆₅N₄O₅Si, 769,4724; encontrado: 769,4641.

2.31.3. Composto 72a: Óleo castanho viscoso, rendimento: 63%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,52 (1H, d, *J* = 7,6 Hz); 7,45-7,05 (13H, m); 5,93 (1H, sl); 5,33 (1H, sl); 5,14 (4H, s); 3,98 (2H, sl); 3,73-3,54 (3H, m); 3,47-2,39 (10H, m); 2,10-1,30 (16H, m); 0,95 (9H, s); 0,10 (6H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,6; 156,4; 136,7; 136,4; 136,0; 135,8; 128,4; 128,4; 128,3; 128,0; 127,9; 127,9; 127,8; 127,1; 121,0; 118,8; 118,1; 109,0; 106,6; 66,5; 66,3; 63,1; 56,3; 52,7; 42,1; 40,7; 38,5; 32,7; 31,6; 30,3; 29,6; 29,3; 28,2; 27,3; 26,1; 26,0; 25,9; 25,7; 18,2; 16,5; -5,4; **IV** (ATR, cm⁻¹): 2930, 2855, 1698, 1529, 1465, 1250; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₆H₆₇N₄O₅Si, 783,4881; encontrado: 783,4765.

2.32. Procedimento geral para remoção do éter de silício



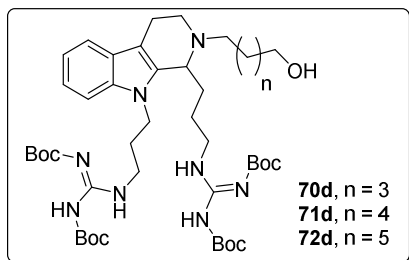
Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto (**70a-72a**) em THF anidro (10mL/mmol), que foram preparados no item **2.32**. Em seguida, foi adicionado 2,1 equiv. de uma solução de TBAF em THF (1 mol/L). Esta solução foi agitada a temperatura ambiente por 18 h. A reação foi diluída com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água destilada, com solução saturada de cloreto de sódio e secada com Na₂SO₄ anidro. Após evaporar o solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash, e usando como eluentes clorofórmio e metanol em gradiente. O produto foi removido com 10% de metanol.

2.32.1. Composto 70: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 76%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (1H, d, *J* = 7,4 Hz); 7,45-7,06 (13H, m); 6,04 (1H, sl); 5,56 (1H, sl); 5,13 (4H, s); 3,95 (2H, sl); 3,72-3,54 (3H, m); 3,31-2,46 (11H, m); 2,09-1,32 (12H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,4; 136,5; 136,2; 135,8; 135,6; 128,2; 128,1; 127,8; 127,7; 127,6; 126,9; 128,8; 118,7; 117,9; 108,8; 106,4; 66,3; 66,1; 62,1; 55,8; 52,3; 42,1; 40,5; 38,3; 32,1; 31,4; 30,0; 27,6; 26,9; 23,2; 16,3; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3329, 2933, 1698, 1530, 1465, 1254; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₃₈H₄₉N₄O₅, 641,3703; encontrado: 641,3642.

2.32.2. Composto 71: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 86%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (1H, d, *J* = 7,6 Hz); 7,45-7,11 (13H, m); 6,20 (1H, sl); 5,72 (1H, sl); 5,16 (4H, s); 3,99 (2H, sl); 3,74-3,53 (3H, m); 3,35-2,47 (11H, m); 2,12-1,30 (14H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 156,5; 156,4; 136,5; 136,2; 135,8; 135,6; 128,1; 128,1; 127,7; 127,6; 127,5; 126,9; 120,8; 118,7; 117,9; 108,8; 106,3; 66,2; 66,0; 62,1; 55,8; 52,3; 42,0; 40,5; 38,3; 32,3; 31,4; 30,0; 27,9; 26,9; 26,7; 25,3; 16,3; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3325, 2932, 1698, 1530, 1465, 1253; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₃₉H₅₁N₄O₅, 655,3859; encontrado: 655,3840.

2.32.3. Composto 72: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 95%. **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (1H, d, *J* = 7,5 Hz); 7,42-7,10 (13H, m); 6,09 (1H, sl); 5,56 (1H, sl); 5,14 (4H, s); 3,98 (2H, sl); 3,70-3,56 (3H, m); 3,38-2,45 (11H, m); 2,08-1,29 (16H, m). **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): 156,5; 156,4; 136,5; 136,2; 135,8; 135,6; 128,2; 127,8; 127,7; 127,6; 126,9; 120,8; 118,7; 117,9; 108,8; 106,4; 66,3; 66,1; 62,3; 55,9; 52,5; 42,1; 40,5; 38,3; 32,3; 31,4; 30,1; 29,3; 28,9; 27,9; 27,0; 25,4; 16,3; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3324, 2931, 1698, 1526, 1465, 1252; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₀H₅₃N₄O₅, 669,4016; encontrado: 669,3885.

2.33. Procedimento geral para a remoção do grupo carbamato de benzila e guanilação



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto (**70-72**) em metanol (10 mL/mmol) e a esta foi adicionado 10% (m/m) de Pd/C a 10%. A atmosfera do balão foi trocada para hidrogênio molecular e a reação foi agitada a temperatura ambiente a 1 atm de hidrogênio. Após 24h, a mistura foi filtrada sobre celite® e o solvente evaporado, resultando em um óleo amarelo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação. Este produto foi dissolvido em metanol e adicionou-se 2,2 equiv. de N,N'-di-Boc-1H-pirazolcarboxiamidina e 5 equiv. de DIPEA. Esta solução foi agitada a temperatura ambiente e após 24 h, evaporou-se o solvente e produto foi purificado cromatografia *flash* em sílica usando 3% de metanol em clorofórmio como eluente.

2.33.1. Composto 70d: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 96% (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 11,50 (2H, sl); 8,33 (2H, sl); 7,38 (1H, d, *J* = 7,3 Hz); 7,29-7,16 (1H, m); 7,13-6,92 (2H, m); 4,21-3,76 (2H, m); 3,64-2,31 (14H, m); 2,09-1,20 (48H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 163,5; 163,4; 156,2; 156,1; 153,2; 136,1; 135,9; 127,3; 121,1; 119,0; 118,1; 109,1; 106,9; 83,1; 82,8; 79,0; 62,3; 56,0; 52,7; 42,6; 40,6; 38,2; 32,5; 31,7; 29,3; 28,2; 28,1; 28,0; 26,4; 23,6; 16,8; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3327, 2978, 2934, 1719, 1639, 1617, 1329, 1156, 1133. **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₄H₇₃N₈O₉, 857,5501; encontrado: 857,5468.

2.33.2. Composto 71d: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 76% (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 11,50 (2H, sl); 8,36 (2H, sl); 7,41 (1H, d, *J* = 7,7 Hz); 7,29-7,19 (1H, m); 7,14-6,96 (2H, m); 4,20-3,81 (2H, m); 3,68-2,33 (14H, m); 2,13-1,22 (50H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 163,1; 163,0; 155,8; 155,7; 152,8; 152,8; 135,7; 135,6; 126,9; 120,7; 118,6; 117,7; 108,7; 106,6; 82,8; 82,5; 78,8; 78,6; 62,0; 55,7; 52,3; 42,1; 40,4; 40,3; 37,8; 32,3; 31,4; 29,0; 27,9; 27,6; 26,7; 26,1; 25,3; 16,3; **IV** (ATR, cm⁻¹): 3328, 2979, 2933, 1719, 1639, 1617, 1329, 1156; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₄₅H₇₅N₈O₉, 871,5657; encontrado: 871,5643.

2.33.3. Composto 72d: Oléo amarelo viscoso, rendimento: 55% (2 etapas). **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 11,52 (1H, s); 11,50 (1H, s); 8,39 (1H, s); 8,37 (1H, s); 7,42 (1H, d, *J* = 7,3); 7,30-7,20 (1H, m); 7,17-6,97 (2H, m); 4,23-3,84 (2H, m); 3,69-2,34 (14H, m); 2,15-1,17 (52H, m); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 163,2; 163,1; 155,9; 155,8; 152,9; 152,9; 135,8; 127,0; 120,8; 118,7; 117,8; 108,8; 106,7; 82,9; 82,5; 78,9; 78,7; 70,5; 62,2; 55,8; 52,5; 42,3; 40,5; 40,4; 37,9; 32,3; 31,5; 29,1; 28,9; 28,0; 27,7; 26,9; 26,2; 25,4; 16,4; **IV**

(ATR, cm^{-1}): 3328, 2977, 2933, 1719, 1639, 1616, 1328, 1156, 1133; **EMAR** (ESI/+, m/z):
Calculado: $\text{C}_{46}\text{H}_{77}\text{N}_8\text{O}_9$, 885,5814; encontrado: 885,5819.

2.34. Procedimento titulação por ressonância magnética nuclear.

Preparou-se 5,00 mL de uma solução estoque de *p*-nitrofenilfosfato de sódio (NPP) em metanol anidro com concentração 10 mmol/L. Com essa solução preparou-se 1,00 mL de solução de tripargina (**19**) com concentração 101 mmol/L. Usando uma micropipeta, adicionou-se 500 μ L de solução do NPP em um tubo de ressonância e adicionou-se um capilar de vidro contendo uma solução de tri-*n*-butilfosfato em DMSO- d_6 (0,1 mol/L). A cada adição de um volume determinado da solução de tripargina a solução dentro do tubo de ressonância, esta era homogeneizada e o espectro adquirido em um equipamento Bruker Avance DPX 250 MHz. O dados podem ser vistos no quadro abaixo.

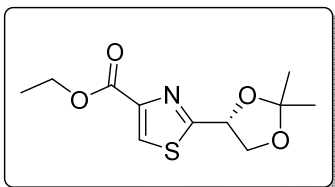
Tabela com os dados de RMN-31P para titulação da tripargina (19)									
Fosfato		Volume (μ L)	n (mmol)	δ	$\Delta\delta$	volume total	[tripargina]	[T]/[f]	
		0	0,0000	6,5020	0,0000	500	0,0	0,00	
Concentração (mM)	10,0	10	0,0010	6,1724	0,3296	510	2,0	0,20	
Massa molar (g/mol)	371,1	20	0,0020	5,7271	0,7749	520	3,9	0,39	
Massa (g)	0,0186	30	0,0031	5,4289	1,0731	530	5,8	0,57	
Volume (mL)	5	40	0,0041	5,1641	1,3379	540	7,5	0,75	
		50	0,0051	5,0000	1,5020	550	9,2	0,92	
Volume (μ L)	500	60	0,0061	4,8264	1,6756	560	10,9	1,09	
n (mmol)	0,005	70	0,0071	4,6658	1,8362	570	12,5	1,25	
		80	0,0081	4,5553	1,9467	580	14,0	1,40	
		90	0,0092	4,4703	2,0317	590	15,5	1,55	
		100	0,0102	4,4118	2,0902	600	17,0	1,69	
Tripargina		110	0,0112	4,3579	2,1441	610	18,3	1,83	
		130	0,0132	4,2845	2,2175	630	21,0	2,09	
Concentração (mM)	101,7	150	0,0153	4,2189	2,2831	650	23,5	2,34	
Massa Molar (g/mol)	385,4	170	0,0173	4,1608	2,3412	670	25,8	2,57	
Massa (g)	0,0392	190	0,0193	4,1155	2,3865	690	28,0	2,79	
Volume (mL)	1	210	0,0214	4,0776	2,4244	710	30,1	3,00	
		250	0,0254	4,0063	2,4957	750	33,9	3,38	
		290	0,0295	3,9515	2,5505	790	37,3	3,73	
		330	0,0336	3,9046	2,5974	830	40,4	4,03	
		430	0,0437	3,8101	2,6919	930	47,0	4,69	
		530	0,0539	3,725	2,777	1030	52,3	5,22	

2.35. Procedimento para a hidrólise dos fosfatos orgânicos

Em uma balão volumétrico de 10 mL, adicionou-se 500 μ L de Tampão Mops (1,0 mol/L; pH 7,4) quando necessário, solução aquosa do fosfato (5 mg/mL) e uma quantidade relativa de 10 mol% de uma solução de tripargina (**19**) em água e o volume completado até 2 mL com água deionizada. Em alguns experimentos, usou-se 20 mol% de imidazol. A essa solução foi adicionado DMSO ou acetonitrila até o menisco do balão. Essa solução foi transferida para um tubo de vidro com tampa. Essa solução foi colocada em banho-maria a 60 °C e alíquotas de 200 μ L foram retiradas para o acompanhamento do experimento de tempo em tempo. Essas alíquotas eram adicionadas a cubeta de quartzo, sendo adicionado 1800 μ L de uma solução de NaOH 1 mol/L e o espectro de absorbância obtido imediatamente.

3. Procedimentos experimentais do capítulo 2

3.1. (R)- 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)thiazol-4-carboxilato de etila (105)

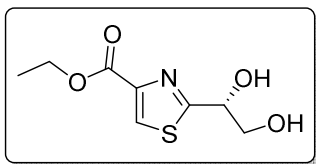


Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se 4,28 g (23 mmol) do cloridrato do éster etílico da L-cisteína (**108**) em 66 mL de álcool etílico. Em seguida, adicionou-se 1,1 equiv. (3,37 mL) de trietilamina e uma solução do acetonídeo do (*R*)-gliceraldeído⁹⁸ (**109**, 2,86 g, 22 mmol) em 10 mL de álcool etílico e essa solução foi agitada a temperatura ambiente por 5h. O solvente foi evaporado e o produto dissolvido em éter etílico e a fase orgânica foi lavada com água destilada, solução aquosa saturada de NaCl e seca sob MgSO₄ anidro. Após evaporar o solvente, esse óleo incolor obtido foi dissolvido em 130 mL de acetonitrila e foi adicionado 30,2 g (20 equiv.) de MnO₂. Essa mistura foi agitada vigorosamente a 60 °C e a reação acompanhada por CCD. Após 48 h, essa mistura foi filtrada sob celite e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel usando como eluente hexano e acetato de etila na proporção 7:3. Obteve-se um óleo laranja em 52% de rendimento para duas etapas.

IV (cm⁻¹, ATR): 2986, 1719, 1372, 1208; **RMN-¹H** (250 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (s, 1H); 5,43 (dd, *J* = 6,7 e 5,1 Hz, 1H); 4,52-4,36 (m, 3H); 4,10 (dd, *J* = 8,8 e 5,1 Hz, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 172,8; 160,5; 146,7; 126,9; 110,4; 74,7; 69,6; 60,6; 25,7; 24,4; 13,7. **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₁₁H₁₅NO₄S, 258,0800; encontrado: 258,0804; α_D = +46° (CH₂Cl₂, 1,07).

⁹⁸ Para preparação do acetonídeo do (*R*)-gliceraldeído, ver: [a] Debost, J. L.; Gelas, J.; Horton, D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1381; [b] Jackson, D. Y. *Synth. Comm.* **1988**, *18*, 337.

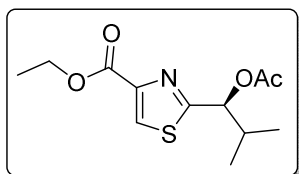
3.2. (R)-2-(1,2-di-idroxi-etil)tiazol-4-carboxilato de etila (106).



Em um balão de fundo redondo, dissolveu-se 2,01 g (7,8 mmol) do composto **105** em 30 mL de etanol. Adicionou-se 10 % (m/m) de resina Amberlist (0,20 g) na forma ácida e a reação foi monitorada por CCD. Após 3h, a mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O produto foi recristalizado em hexano e acetato de etila na proporção 2:1 e um sólido branco foi obtido em 70% de rendimento.

PF 152-153 °C; **IV** (cm^{-1} , ATR): 3293, 3114, 1716, 1507, 1234, 1052; **RMN- ^1H** (250 MHz, MeOD): δ 8,32 (s, 1H); 4,96 (dd, J = 6,0 e 3,8 Hz, 1H); 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,93 (dd, J = 11,5 e 3,8 Hz, 1H); 3,76 (dd, J = 11,5 e 6,0 Hz, 1H); 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, MeOD): δ 177,2; 162,8; 147,7; 129,2; 73,6; 67,2; 62,4; 14,6, **EMAR** (ESI/+; m/z): Calculado: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$; 218,0487; encontrado: 218,0475; α_D = +59° (MeOH; 1,15).

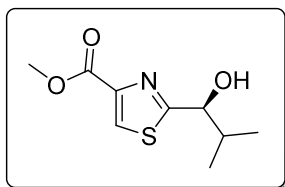
3.3. (S)-2-(1-acetoxi-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de etila (114)



Procedimento realizado conforme descrito por Schmidt e colaboradores.

IV (cm^{-1} , ATR): 2967, 1749, 1723, 1708, 1368; **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (s, 1H); 5,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H); 4,28 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 2,38-2,22 (m, 1H); 2,04 (s, 3H); 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 0,84 (d, J = 2,2 Hz, 3H); 0,82 (d, J = 2,2 Hz, 3H); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 170,2; 169,3; 160,8; 146,9; 126,8; 76,9; 61,0; 33,0; 20,4; 18,3; 16,7; 14,0; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$; 272,0956; encontrado: 272,0949; α_D = +34 (CHCl_3 , 1,05).

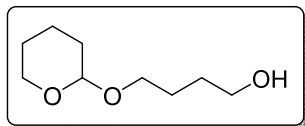
3.4. (S)-2-(1-hidroxi-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato de metila (101).



Procedimento realizado conforme descrito por Schmidt e colaboradores.

IV (cm^{-1} , ATR): 3279, 2968, 1735, 1714, 1212; **RMN- ^1H** (250 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H); 4,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,36 (sl, 1H); 2,29-2,15 (m, 1H); 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz, CDCl_3): δ 176,2; 161,9; 146,2; 127,5; 76,5; 52,4; 34,9; 18,8; 16,2; **EMAR** (ESI/+, m/z): Calculado: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$: 216,0694; encontrado: 216,0703; α_D = +25 (CHCl_3 , 0.78).

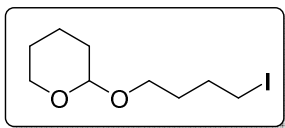
3.5. 4-((tetrahidro-2H-pyran-2-il)oxi)butan-1-ol



Em um balão de fundo redondo, preparou uma solução do 1,4-butanodiol (**116**, 9,01 g, 100 mmol) e Tetrahidropirano (5,05 g; 60 mmol) em 300 mL de diclorometano e adicionou-se 10 mol% de ácido *p*-toluenosulfônico (2,51 g). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 16 h. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 e a fase orgânica foi separada e lavada com água destilada (2x). O solvente foi evaporado e o óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente hexano e acetato de etila (2:3). O álcool monoprotetido foi obtido na forma de um óleo incolor em 38% de rendimento.

IV (cm^{-1} ; ATR): 3411, 2941, 2869, 1137, 1120; **RMN- ^1H** (250 MHz; CDCl_3): δ 4,58-4,49 (1H, m); 3,86-3,65 (2H, m); 3,64-3,53 (2H, m); 3,50-3,31 (2H, m); 2,69 (1H, sl); 1,85-1,36 (10H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz; CDCl_3): δ 98,8; 67,5; 62,4; 62,3; 30,6; 29,8; 26,4; 25,3; 19,5.

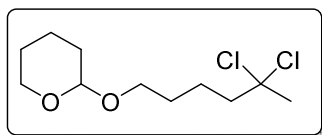
3.6. 2-(4-iodobutoxi)tetrahidro-2H-pirano



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1,3 equivalente de iodo molecular a uma solução de imidazol (2,76 g, 40 mmol, 3 equiv.) e trifenilfosfina (3,89 g, 1,1 equiv.) em 70 mL de diclorometano anidro resfriada em banho de gelo. Após a solução ficar avermelhada, adicionou-se lentamente uma solução do 4-((tetrahidro-2H-pyran-2-il)oxi)butan-1-ol (2,35 g, 13,5 mmol) em 5 mL de diclorometano anidro. Após 3 h, adicionou-se 20 mL de uma solução saturada de tiosulfato de sódio e a fase aquosa foi extraída com diclorometano. Após evaporar o solvente, adicionou-se éter etílico (3 mL) e o precipitado formado foi filtrado em funil de placa sinterizada 4. O solvente foi novamente evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente 10% de acetato de etila em hexano. O iodeto foi obtido em 78% de rendimento na forma de um óleo incolor.

IV (cm^{-1} ; ATR): 2939, 2868, 1133, 1118; **RMN- ^1H** (250 MHz; CDCl_3): δ 4,37 (1H, t, J = 3,3 Hz); 3,70-3,47 (2H, m); 3,39-3,14 (2H, m); 3,04 (2H, t, J = 6,5 Hz); 1,84-1,22 (10H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz; CDCl_3): δ 98,4; 65,9; 61,9; 30,6; 30,5; 30,4; 25,5; 19,4; 6,8.

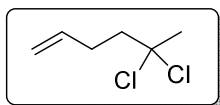
3.7. 2-((5,5-diclorohexil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (117)



Em um balão de fundo redondo seco e sobre atmosfera de N_2 , adicionou-se 11 mL de éter etílico anidro, 41 mL de THF anidro e 0,95 g (1 equiv.) de TMEDA, sendo esta solução resfriada em banho de nitrogênio e metanol ($-100\text{ }^{\circ}\text{C}$). A essa solução adicionou-se lentamente 5,5 mL (1 equiv.) de uma solução de BuLi em hexano 1,5 mol/L. Após 10 min, adicionou-se gota a gota uma solução do 1,1-dicloroetano (0,68 mL, 1 equiv.) em 10 mL de THF anidro. A solução foi mantida nessas condições por 30 minutos e adicionou-se a solução do 2-(4-iodobutoxi)tetrahidro-2H-pirano (6,56 g, 0,8 equiv.) em 10 mL de THF. Em sequência, 4 mL de uma solução contendo HMPA e THF (1:1) foi adicionada durante 30 min. Após 3 h, adicionou-se 20 mL de ácido sulfúrico 2 mol/L e deixou-se a temperatura atingir a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com hexano (2 x). A fase orgânica resultante lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 anidro e o solvente evaporado. O óleo obtido foi dissolvido em metanol e adicionou-se excesso de dimetilamina. O solvente foi evaporado e o bruto foi filtrado em coluna em sílica gel usando 10% de hexano em acetato, levando a um óleo incolor em 25% de rendimento.

IV (cm^{-1} ; ATR): 2941, 2870, 1159, 1122, 1078; **RMN- 1H** (250 MHz; $CDCl_3$): δ 4,60-4,52 (1H, m); 3,90-3,68 (2H, m); 3,64-3,53 (2H, m); 3,54-3,32 (2H, m); 2,26-2,16 (2H, m); 2,12 (3H, s); 1,83-1,45 (10H, m); **RMN- ^{13}C** (62,5 MHz; $CDCl_3$): δ 98,7; 90,4; 66,9; 62,1; 49,4; 37,1; 30,5; 28,8; 25,3; 22,4; 19,4.

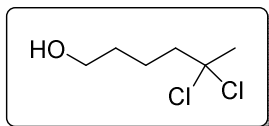
3.8. 5,5-diclorohex-1-ene (120)



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se sucessivamente 15 g de peneira molecular 4A, 70 mL de etanol e 5 mL (5 equiv.) de hidrazina monohidratada. Essa mistura foi agitada por 20 minutos a temperatura ambiente e em seguida 2,4 mL de 5-hexen-2-ona (**119**, 20,4 mmol) foi adicionado lentamente. Após 12h, a mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada e o filtrado foi concentrado em um rotaevaporador e o excesso de hidrazina foi removido através de azeotropo com etanol. O produto obtido foi dissolvido em 60 mL de metanol. Outra solução foi preparada contendo 12,1 g (6 equiv.) de cloreto de cobre (II) anidro em 120 mL de metanol e 8,5 mL (3 equiv.) de trietilamina, sendo essa solução agitada por 10 minutos a temperatura ambiente e em seguida resfriada em banho de gelo. A solução de hidrazona previamente preparada foi adicionada lentamente durante 15 minutos a solução de cloreto de cobre e o banho de gelo removido e a solução agitada a temperatura ambiente por 2h. Então, adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de amônio 3,5% e a fase orgânica foi extraída com pentano gelado (3 x 150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca sob Na₂SO₄ anidro e cuidadosamente concentrada sobre pressão reduzida. Obteve-se um óleo incolor volátil em 56% de rendimento bruto

RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃): δ 5,94-5,74 (m, 1H); 5,16-4,95 (m, 2H); 2,50-2,36 (m, 2H); 2,35-2,25 (m, 2H); 2,17 (s, 3H); **RMN-¹³C** (62,5 MHz; CDCl₃): δ 136,4; 115,6; 90,1; 48,8; 37,4; 29,9.

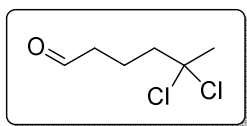
3.9. 5,5-dicloroexan-1-ol (118)



Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se a essa olefina **120** 24 mL (11,6 mmol) de uma solução de 9-BBN em THF (0,5 mol/L) e agitou-se a temperatura ambiente. Após 2 h, 10 mL de água destilada foi adicionada, seguida de 4,3 g (3 equiv.) de perborato de sódio. Essa mistura foi agitada vigorosamente por 2 h e extraída com éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄ anidro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluentes hexano e acetato de etila na proporção 6:4. Obteve-se um óleo incolor em 69% de rendimento para duas etapas.

IV (cm⁻¹; ATR): 3345, 2936, 2873, 1440, 1380, 1169, 1071, 1050; **RMN-¹H** (250 MHz; CDCl₃): δ 3,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H); 2,82 (sl, 1H); 2,23-2,13 (m, 2H); 2,10 (s, 3H); 1,75-1,49 (m, 4H); **RMN-¹³C** (62,5 MHz; CDCl₃): δ 90,7; 62,2; 49,5; 37,3; 31,8; 22,1.

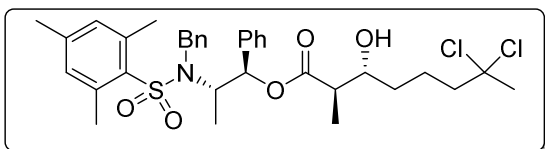
3.10. 5,5-dicloroexanal (121)



Em um balão de fundo redondo, adicionou-se 1 g de peneira molecular 4Å e 0,968 g (2 equiv.) de clorocromato de piridina em 40 mL de diclorometano anidro. A essa mistura foi adicionada uma solução do álcool **118** (0,384 g, 2,24 mmol) em 5 mL de diclorometano e agitada a temperatura ambiente. Após 1 h, o resíduo foi filtrado através de uma camada de Florisil e sílica gel e o solvente evaporado, obtendo-se um óleo incolor volátil em 85% de rendimento.

IV (cm⁻¹; ATR): 2932, 2726, 1723, 1448, 1381, 1171; **RMN-¹H** (250 MHz; CDCl₃): δ 9,78 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H); 2,54 (td, *J* = 7,1 e 1,3 Hz, 2H); 2,26-2,18 (m, 2H); 2,15 (s, 3H); 2,07-1,93 (m, 2H); **RMN-¹³C** (62,5 MHz; CDCl₃): δ 201,3; 90,0; 48,7; 42,8; 37,3; 18,3.

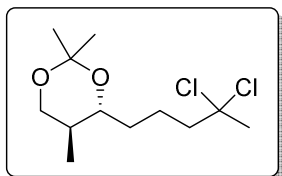
3.11. (1*R*,2*S*)-2-((*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)-1-fenilpropil (2*R*,3*R*)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanoato (123)



Em um balão de fundo redondo flambado, preparou-se uma solução (1*S*, 2*R*)-**122** (500 mg, 1,04 mmol) em diclorometano anidro e adicionou-se 0,35 mL (2,4 equiv.) de trietilamina. Essa solução foi agitada e resfriada a -78 °C e adicionou-se lentamente por 15 minutos uma solução de *c*Hex₂BOTf (1,0 M, 2,3 mL, 2,2 equiv.) em hexano, sendo agitada por 30 minutos a -78 °C. Em seguida, uma solução do aldeído **121** (0,211 g; 1,2 equiv) em 2 mL de diclorometano foi adicionada gota a gota na solução contendo o enolato previamente formado e a solução agitada por 2 h a -78°C. Após esse período, a solução foi deixada chegar à temperatura ambiente por 1 h e adicionou-se 5 mL de uma solução tampão fosfato pH 7 seguido de 15 mL de metanol e lenta adição de 2 mL de peróxido de hidrogênio 30%. Essa mistura foi agitada vigorosamente durante 12 h e concentrada em um rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e água destilada (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (2 x). A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto de aldol foi isolado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente hexano e acetato de etila (8:2). Um óleo viscoso incolor (398 mg) foi obtido contendo de cicloexanol.

IV (cm⁻¹, ATR): 3532, 3032, 2983, 2940, 1737, 1322, 1152; **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃): δ 7,33-7,19 (8H, m); 6,98-6,93 (2H, m); 6,89 (2H, sl); 5,93 (1H, d, *J* = 4,3 Hz); 4,75 (1H, d, *J* = 16,2 Hz); 4,58 (1H, d, *J* = 16,2 Hz); 4,22-4,4 (1H, m); 3,72-3,66 (1H, m); 3,65-3,59 (1H, m); 2,54-2,45 (7H, m); 2,30 (3H, s); 2,27-2,18 (4H, m); 2,16 (3H, s); 1,95-1,83 (3H, m); 1,34-1,25 (3H, m); 1,22 (3H, d, *J* = 6,9 Hz); 1,17 (3H, d, *J* = 7,2 Hz); **RMN-¹³C** (62,5 MHz, CDCl₃): δ 174,4; 142,5; 140,1; 138,2; 138,0; 133,2; 132,0; 128,4; 128,3; 127,9; 127,1; 125,9; 90,5; 78,3; 72,6; 70,2; 56,7; 49,5; 48,1; 45,3; 37,2; 35,4; 33,3; 25,4; 24,0; 22,8; 21,7; 20,8; 13,9; 13,3; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₃₄H₄₃Cl₂NO₅Na: 670,2137; encontrado: 670,2165.

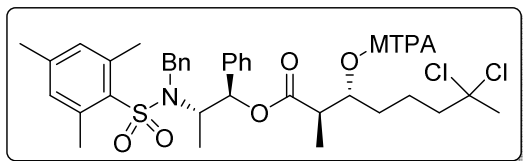
3.12. (4*R*,5*S*)-4-(4,4-dicloropentil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano (124)



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto **123** (42 mg) em 1 mL de THF e a solução foi resfriada com banho de gelo. Em seguida, adicionou-se 4 equiv. de LiAlH_4 (2 mol/L em THF) lentamente e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 2 h. Novamente, resfriou-se a solução com banho de gelo e adicionou-se gotas de solução saturada de sulfato de sódio até não liberar mais hidrogênio e em seguida adicionou-se mais duas pontas de espátula de Na_2SO_4 anidro e a solução foi agitada vigorosamente por 20 minutos. Filtrou-se essa mistura em funil de placa sinterizada numero 4 e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando hexano e acetato de etila (7:3) para remover o auxiliar quiral e acetato de etila puro para remover o produto mais polar. Obteve-se um óleo incolor (8 mg). Esse foi dissolvido em 2 mL de 2,2-dimetoxipropano e adicionou-se 10 mol% de ácido canforsulfônico. Essa solução foi agitada a temperatura ambiente por 24 h. Adicionou-se 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 5 mL de diclorometano. Após separação de fases, a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando diclorometano como eluente, obtendo um óleo incolor em 40% de rendimento.

RMN- ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz) δ 3,56 (1H, dd, $J = 5,2$ e $11,6$ Hz); 3,42-3,35 (2H, m); 2,17-2,12 (2H, m); 2,07 (3H, s); 1,46 (6H, s); 1,79-1,68 (1H, m); 1,62-1,47 (4H, m); 1,36-1,29 (4H, m); 1,24 (3H, s); 0,65 (3H, d, $J = 6,7$ Hz); **RMN- ^{13}C** (CD_2Cl_2 , 125 MHz) δ 98,0; 91,2; 74,6; 65,9; 49,7; 37,1; 34,1; 32,2; 29,6; 21,4; 18,9; 12,4; **EMAR** (EI) m/z calculado $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ ($[\text{M}-15]^+$): 253,0757, encontrado: 253,0762.

3.13. Preparação do éster de Moscher



Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto **47** (5 mg) em 1 mL de diclorometano anidro. Adicionou-se 6 equiv. de DMAP e 5 equiv. do Cloreto de MTPA. Após 2 h, a reação foi filtrada em uma camada de

sílica gel usando diclorometano como eluente. O solvente foi evaporado, fornecendo um óleo incolor.

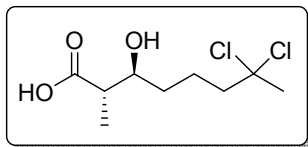
2.35.1. (1*R*,2*S*)-2-((*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)-1-fenilpropil-(2*R*,3*R*)-7,7-dicloro-2-metil-3-(((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil)oxi)octanoato (**125**)

RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,47-7,42 (2H, m); 7,34-7,29 (3H, m); 7,23-7,11 (6H, m); 7,11-7,06 (2H, m); 6,81 (2H, d, *J* = 7,3); 6,76 (2H, sl); 5,73 (1H, d, *J* = 5,1); 5,26-5,19 (1H, m); 4,57 (1H, d, *J* = 17,1); 4,43 (1H, d, *J* = 17,1); 4,08-4,00 (1H, m); 3,44 (3H, s); 2,69-2,61 (1H, m); 2,37 (6H, s); 2,20 (3H, s); 2,00-1,92 (4H, m); 1,57-1,45 (5H, m); 1,07 (3H, d, *J* = 6,9); 0,90 (3H, d, *J* = 7,3); **RMN-¹³C** (125 MHz; CDCl₃): δ 170,8; 166,1; 142,5; 140,3; 138,2; 138,0; 133,1; 132,1; 132,0; 129,7; 128,5; 128,5; 128,4; 128,1; 127,7; 127,4; 126,3; 90,1; 78,6; 76,2; 56,6; 55,5; 49,0; 48,1; 42,0; 37,4; 29,0; 23,0; 21,7; 20,9; 13,7; 11,1; **EMAR** (ESI/+, *m/z*) calculado C₄₄H₅₁N₁O₇Cl₂F₃S: 864,27388; encontrado: 864,27180.

2.35.2. (1*R*,2*S*)-2-((*N*-benzil-2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido)-1-fenilpropil-(2*R*,3*R*)-7,7-dicloro-2-metil-3-(((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil)oxi)octanoato (**126**)

RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃): δ 7,46-7,39 (2H, m); 7,33-7,29 (3H, m); 7,23-7,04 (8H, m); 6,82 (2H, d, *J* = 7,3); 6,77 (2H, sl); 5,76 (1H, d, *J* = 5,2); 5,27-5,20 (1H, m); 4,59 (1H, d, *J* = 16,2); 4,43 (1H, d, *J* = 16,2); 4,09-4,02 (1H, m); 3,39 (3H, s); 2,66-2,59 (1H, m); 2,37 (6H, s); 2,21 (3H, s); 1,93 (3H, s); 1,90-1,83 (1H, m); 1,51-1,36 (5H, m); 1,10 (3H, d, *J* = 6,9); 1,02 (3H, d, *J* = 7,3); **RMN-¹³C** (150 MHz; CDCl₃): δ 171,0; 166,0; 142,5; 140,3; 138,2; 137,9; 133,1; 132,1; 129,7; 128,5; 128,4; 128,1; 127,7; 127,4; 127,3; 126,4; 89,9; 78,6; 76,0; 56,6; 55,6; 55,5; 49,1; 48,1; 42,1; 37,2; 29,0; 22,9; 21,1; 20,9; 13,8; 11,6; **EMAR** (ESI/+, *m/z*) calculado C₄₄H₅₁NO₇Cl₂F₃S: 864,27388; encontrado: 864,27173.

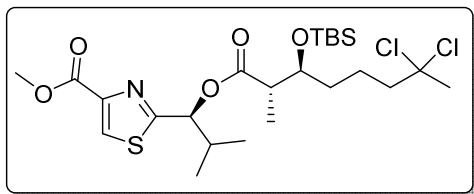
3.14. Ácido (2S,3S)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanóico (107)



Em um balão de fundo redondo flambado, preparou-se uma solução (1S, 2R)-**122** (500 mg, 1,04 mmol) em diclorometano anidro e adicionou-se 0,35 mL (2,4 equiv.) de trietilamina. Essa solução foi agitada e resfriada a -78 °C e adicionou-se lentamente por 15 minutos uma solução de c-Hex₂BOTf (1,0 M, 2,3 mL, 2,2 equiv.) em hexano, sendo agitada por 30 minutos a -78 °C. Em seguida, uma solução do aldeído **121** (0,211 g; 1,2 equiv) em 2 mL de diclorometano foi adicionada gota a gota na solução contendo o enolato previamente formado e a solução agitada por 2 h a -78°C. Após esse período, a solução foi deixada chegar à temperatura ambiente por 1 h e adicionou-se 5 mL de uma solução tampão fosfato pH 7 seguido de 15 mL de metanol e lenta adição de 2 mL de peróxido de hidrogênio 30%. Essa mistura foi agitada vigorosamente durante 12 h e concentrada em um rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e água destilada (15 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano. A fase orgânica resultante foi secada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto de aldol foi isolado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluentes hexano e acetato de etila (8:2). Um óleo viscoso incolor foi obtido contendo um pouco de cicloexanol (390 mg). Esse foi dissolvido em 9 mL de uma mistura de H₂O/MeOH/THF (1:1:1) e adicionou-se 126 mg de LiOH.H₂O (5 equiv.), sendo agitada a temperatura ambiente. Após 12 h, adicionou-se 10 mL de água destilada e a mistura extraída com éter etílico para recuperação do auxiliar quiral. A fase aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl 1 mol/L e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado em uma pequena coluna de sílica gel com gradiente, os produtos apolares foram removidos com hexano e acetato de etila (7:3) e o ácido **33** foi removido com acetato de etila, obtendo um óleo incolor em 58% para duas etapas.

IV (cm⁻¹; ATR): 3344; 2984; 2964; 1694; 1208; **RMN-¹H** (250 MHz; CDCl₃): δ 3,08 (1H; m); 2,57 (1H; qt; J = 7,1 Hz); 2,28-2,18 (2H; m); 2,14 (3H; s); 1,96-1,48 (4H; m); 1,24 (3H; d; J = 7,1 Hz); **RMN-¹³C** (62,5 MHz; CDCl₃): δ 180,8; 90,5; 73,0; 49,5; 45,3; 37,3; 33,6; 21,9; 14,1; **EMAR** (ESI/-; m/z): Calculado: C₉H₁₆Cl₂O₃: 241,0398; encontrado: 241,0439, α_D = -6° (MeOH, 1,00).

3.15. 2-((S)-1-(((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsililoxy)-7,7-dicloro-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)thiazol-4-carboxilato de metila (127)

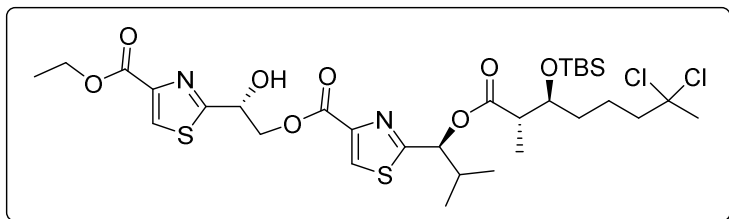


Em um balão de fundo redondo, o ácido **107** (145 mg; 0,60 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3 mL) e resfriado em banho de gelo. Adicionou-se 0,5 mL (6 equiv.) de trietilamina e 0,36 mL (2,6 equiv.) de TBSOTf sucessivamente. A solução foi agitada a 0 °C por 2 h. Em seguida, adicionou-se

412 mg (5,85 mmol) de K₂CO₃, 4 mL de água destilada e 4 mL de metanol. A mistura foi agitada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 6 h, 20 mL de acetato de etila foi adicionado e a mistura acidificada para pH 2 com HCl 1 mol/L. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica combinadas foi secada com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O óleo incolor obtido (210 mg) foi dissolvido em 3 mL de diclorometano e foi adicionado 125 mg (1,2 equiv.) de EDC, 139 mg (1,1 equiv.) do composto **101**, uma quantidade catalítica de DMAP e a mistura foi agitada a temperatura ambiente. Após 12 h, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NaCl e essa mistura foi extraída com acetato de etila (3x). A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel usando como eluente hexano e acetato de etila (7:3), obtendo um óleo incolor em 77% de rendimento para três etapas.

IV (ATR; cm⁻¹): 2956, 2931, 2856, 1744, 1244, 1107; **RMN-¹H** (250 MHz; CDCl₃): δ 8,12 (1H, s); 6,03 (1H, d, *J* = 5,3 Hz); 4,13-4,03 (1H, m); 3,92 (3H, s); 2,86-2,71 (1H, m); 2,48-2,33 (1H, m); 2,10 (3H, s); 1,84-1,12 (9H, m); 0,95 (3H, s); 0,93 (3H, s); 0,83 (9H, s); 0,07 (3H, s); 0,01 (3H, s); **RMN-¹³C** (62,5 MHz; CDCl₃): δ 172,9; 170,5; 161,7; 146,9; 127,3; 90,5; 77,1; 72,6; 52,4; 49,7; 45,4; 37,3; 33,5; 32,1; 25,7; 21,7; 18,6; 17,9; 17,0; 10,9; -4,6; -4,7; **EMAR** (ESI/+; *m/z*): Calculado: C₂₄H₄₂Cl₂NO₅SSi: 554,1930; encontrado: 554,1943, α_D = -10° (CH₂Cl₂; 0,8).

3.16. (R)-2-(4-(etoxicarbonil)thiazol-2-il)-2-hidroxi-etil 2-((S)-1-(((2S,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7,7-dicloro-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)thiazol-4-carboxilato de etila (128)

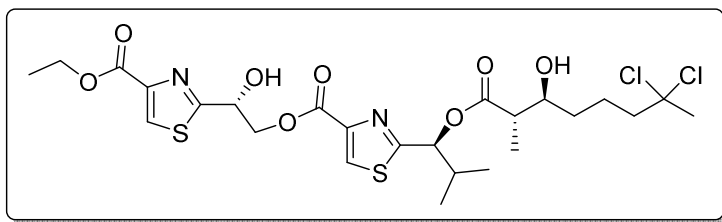


Em um balão de fundo redondo, preparou-se uma solução do composto **127** (88 mg) em 1,2-dicloroetano, sendo esta aquecida a 70 °C. Adicionou-se 6 equiv. (178 mg) de hidróxido de trimetilestanho

em porções. Após 3 h, essa solução foi dissolvida em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 5% e seca sob Na₂SO₄ anidro, obtendo-se 89% (76 mg) de rendimento bruto. Este ácido (42 mg) foi dissolvido em diclorometano e foi adicionado 0,1 equiv. de HOBt, 1,1 equiv. (16,4 mg) de EDC e 1,1 equiv. (16,9 mg) do composto **106**. Essa solução foi agitada por 12 h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída em acetato de etila e a fase orgânica extraída com água destilada, solução aquosa saturada de NaCl e secada com Na₂SO₄ anidro. O produto foi purificado por CCD preparativa com sílica como fase estacionária e usando 20% de acetato de etila em clorofórmio, obtendo-se o produto em 93% (52 mg) para duas etapas.

IV (ATR; cm⁻¹): 2956; 2931; 2856; 1744; 1244; 1107; **RMN-¹H** (500 MHz; CDCl₃): δ 8,19 (1H; s); 8,18 (1H; s); 6,01 (1H, d, *J* = 5,6 Hz); 5,45 (1H, dd, *J* = 7,0 e 3,0 Hz); 4,92 (1H, dd, *J* = 12,0 e 3,0 Hz); 4,64 (1H, dd, *J* = 12,0 e 7,3 Hz); 4,43 (2H, q*, *J* = 6,9 Hz); 4,12-4,04 (1H, m); 2,85-2,77 (1H, m); 2,45-2,37 (1H, m); 2,18-2,10 (6H, m); 1,93-1,73 (4H, m); 1,72-1,61 (2H, m); 1,60-1,49 (2H, m); 1,42 (3H, t, *J* = 6,9 Hz); 1,20 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); 0,99 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); 0,97 (3H, d, *J* = 7,9 Hz); 0,85 (9H, s); 0,10 (3H, s); 0,03 (3H, s); **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 173,1; 171,6; 170,8; 147,4; 146,0; 128,4; 128,0; 90,6; 77,0; 72,7; 70,8; 69,1; 61,6; 49,8; 45,5; 37,4; 33,6; 32,2; 25,8; 25,8; 21,7; 18,6; 18,0; 17,3; 14,4; 11,1; -4,5; -4,7; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₃₁H₄₉Cl₂N₂O₈S₂Si: 739,2076; encontrado: 739,2083; α_D = +23° (CHCl₃; 0,65).

3.17. (R)-2-(4-(etoxicarbonil)tiazol-2-il)-2-hidroxi-etil 2-((S)-1-(((2S,3S)-7,7-dicloro-3-hidroxi-2-metiloctanoil)oxi)-2-metilpropil)tiazol-4-carboxilato (95)

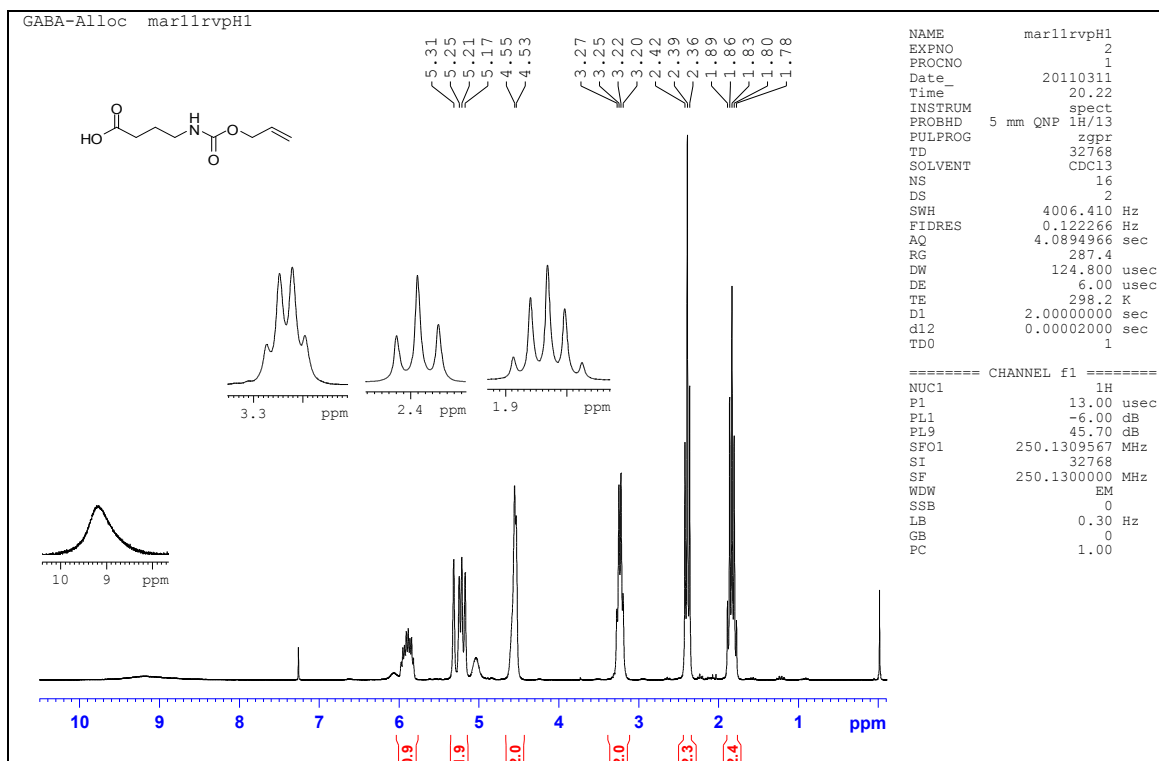


Em um tubo de ensaio de plástico, o composto **128** (22 mg) foi dissolvido em THF anidro, em seguida foi adicionado 250 equiv. de HF em piridina (70%). A solução foi

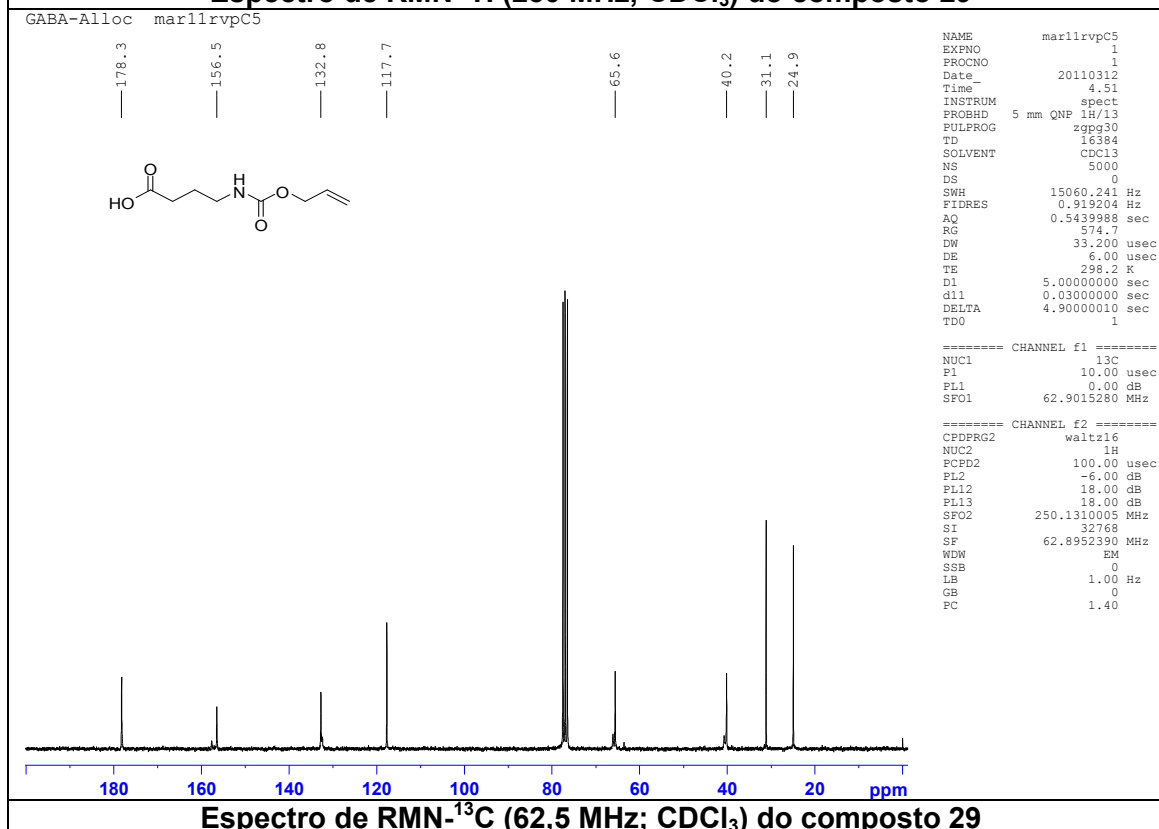
agitada por 24 h a temperatura ambiente. O meio reacional foi diluído em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2x) e com solução aquosa saturada de NaCl e seca com Na₂SO₄ anidro. O produto foi purificado por CCD preparativa com sílica como fase estacionária e usando 5% de metanol em diclorometano ou uma mistura de clorofórmio e acetato de etila (6:4). Obteve-se um óleo incolor em 76% de rendimento (14 mg).

IV (ATR; cm⁻¹): 3337, 3118, 2967, 2935, 1731, 1485, 1325, 1210, 1170, 1099; **RMN-¹H** (500 MHz; CDCl₃): δ 8,30 (1H; s); 8,18 (1H, s); 5,99 (1H, d, *J* = 3,7 Hz); 5,42 (1H, dd, *J* = 9,1 e 2,5 Hz); 4,95 (1H, dd, *J* = 11,3 e 2,5 Hz); 4,43 (2H, q, *J* = 7,1 Hz); 4,31 (1H, dd, *J* = 11,3 e 9,0 Hz); 3,81 (2H, q*, *J* = 5,1 Hz); 2,89-2,81 (1H, m); 2,39-2,19 (4H, m); 2,16 (3H, s); 1,96-1,83 (4H, m); 1,41 (3H, t, *J* = 7,1 Hz); 1,26 (4H, d, *J* = 7,1 Hz); 1,15 (3H, d, *J* = 6,7 Hz); 1,00 (3H, d, *J* = 7,1 Hz); **RMN-¹³C** (125 MHz, CDCl₃): δ 174,4 ; 172,1 ; 170,5 ; 161,7 ; 160,5 ; 147,5 ; 145,7 ; 129,1 ; 128,2 ; 90,8 ; 75,4 ; 70,2 ; 70,2 ; 61,7 ; 49,9 ; 37,7 ; 34,5 ; 34,3 ; 21,5 ; 19,4 ; 16,7 ; 15,0 ; 14,6; **EMAR** (ESI/+, *m/z*): Calculado: C₂₅H₃₅Cl₂N₂O₈S₂: 625,1212; encontrado: 625,1185; α_D = +12° (MeOH; 1,2).

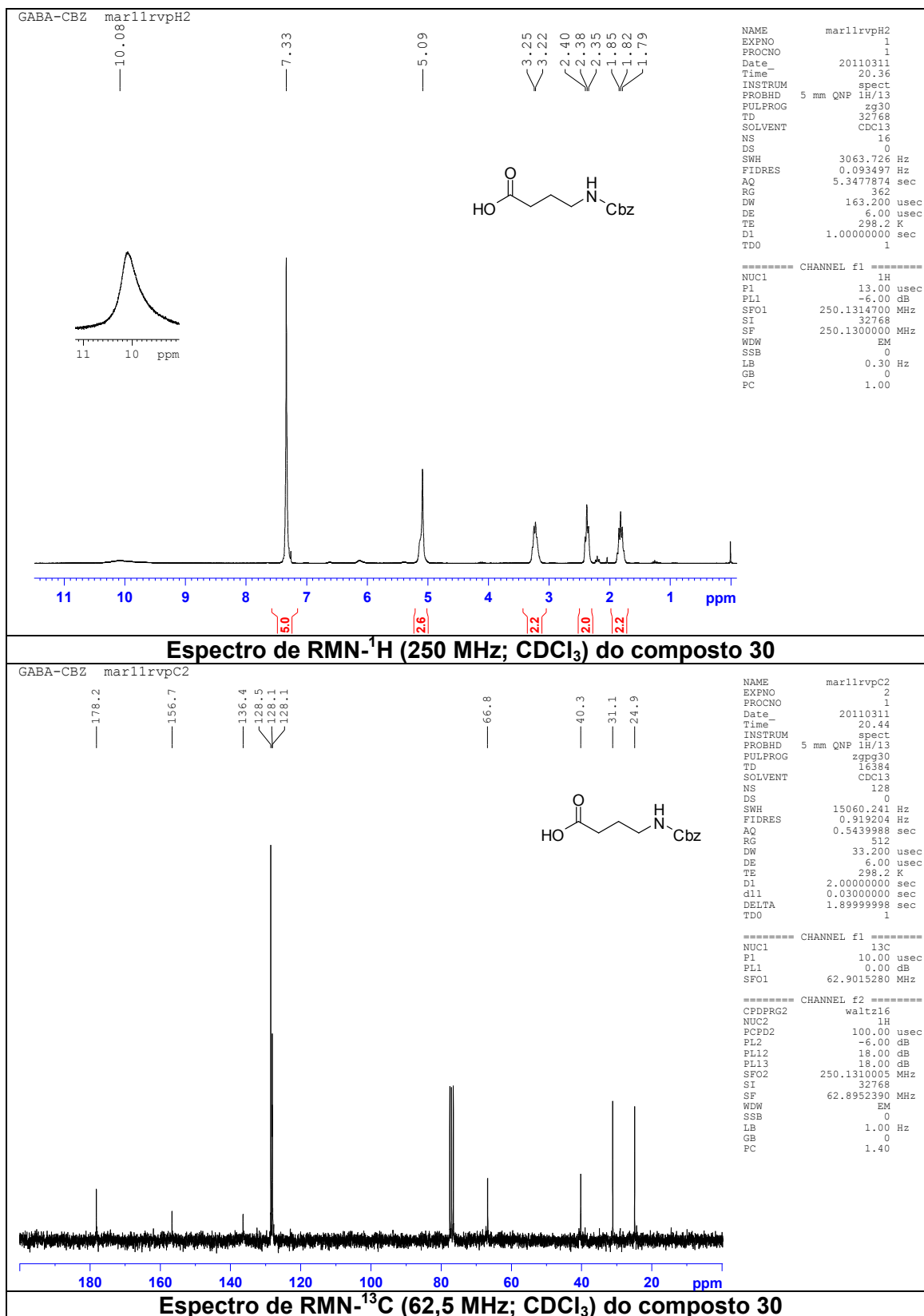
3. Anexos

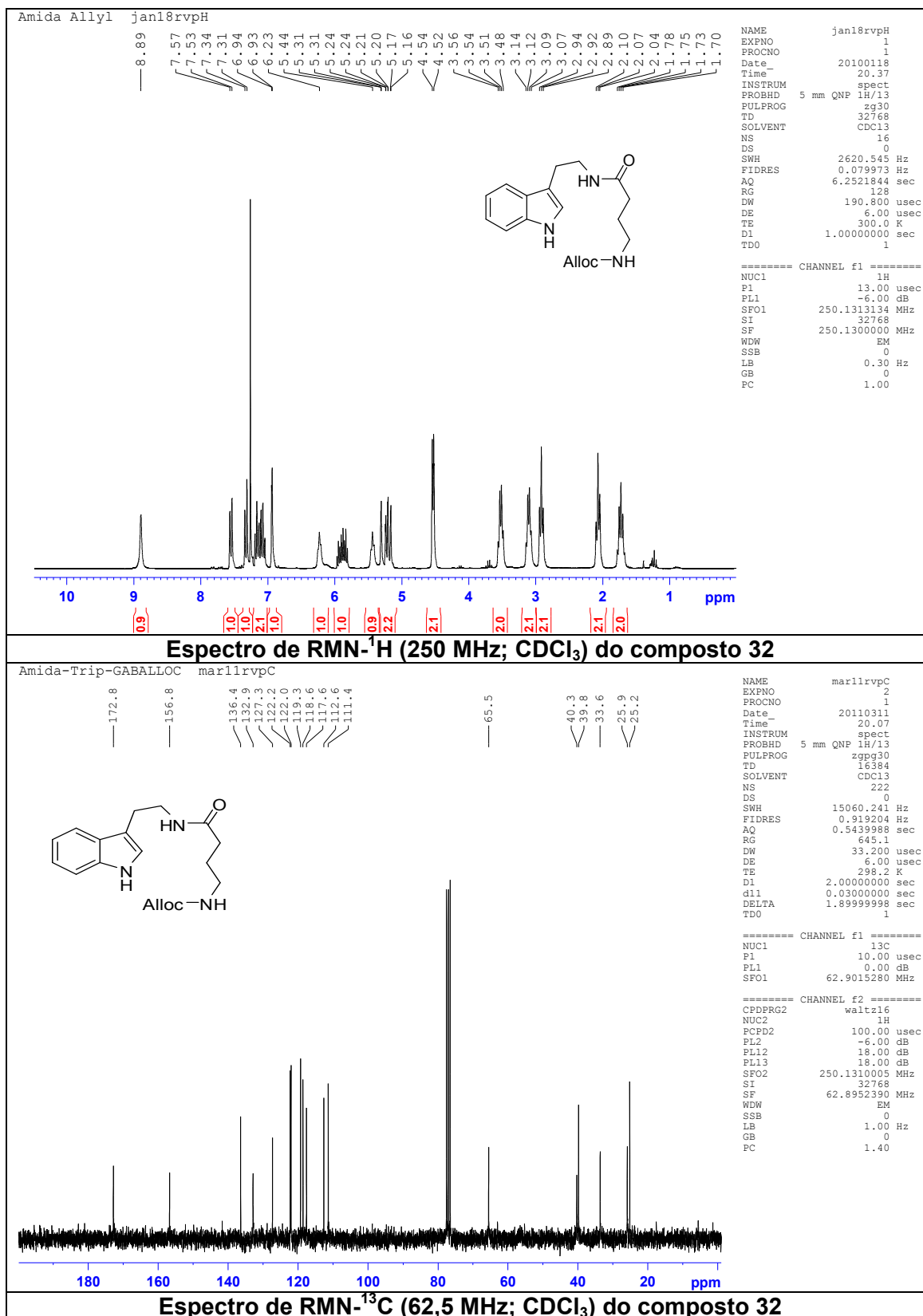


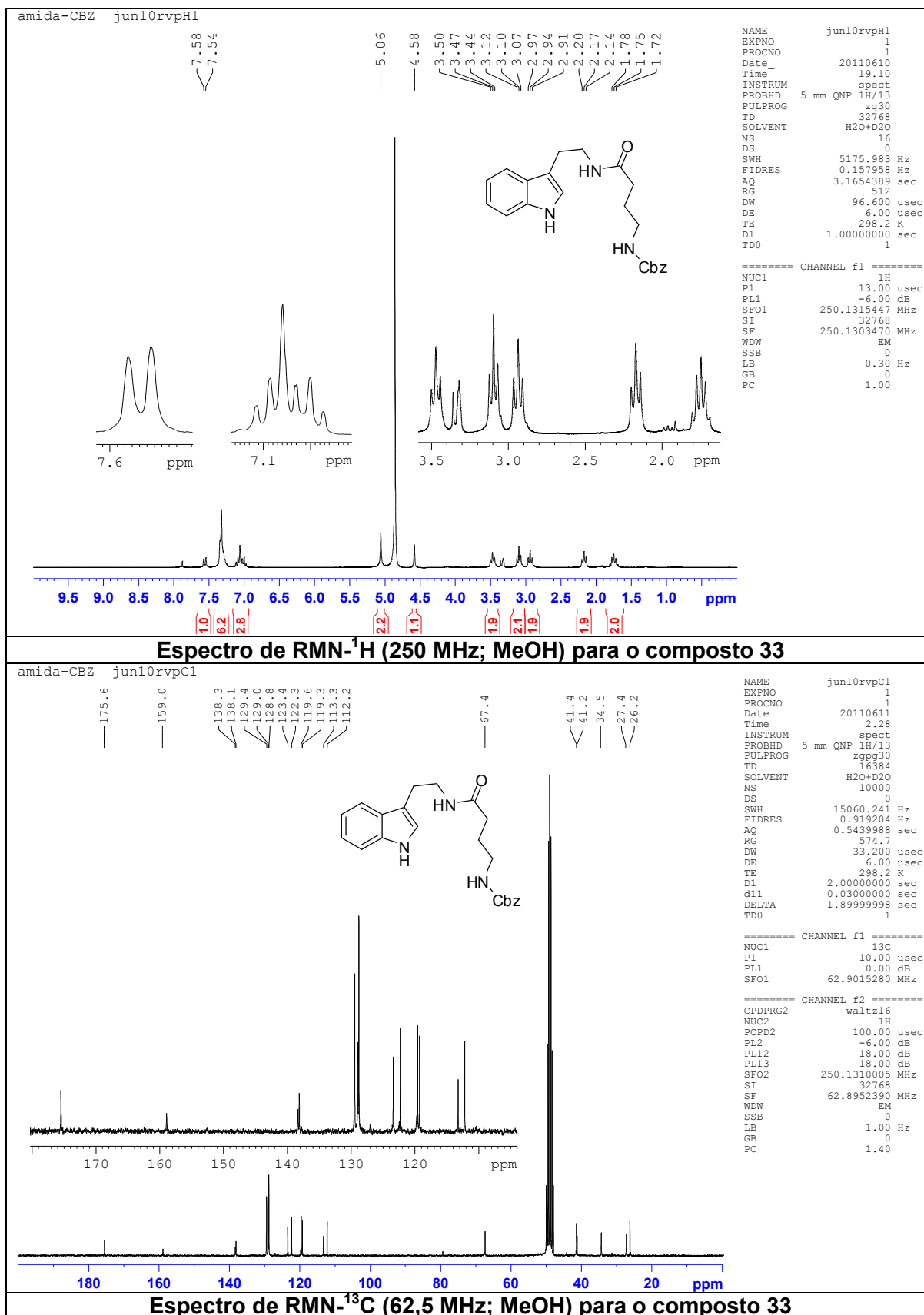
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 29

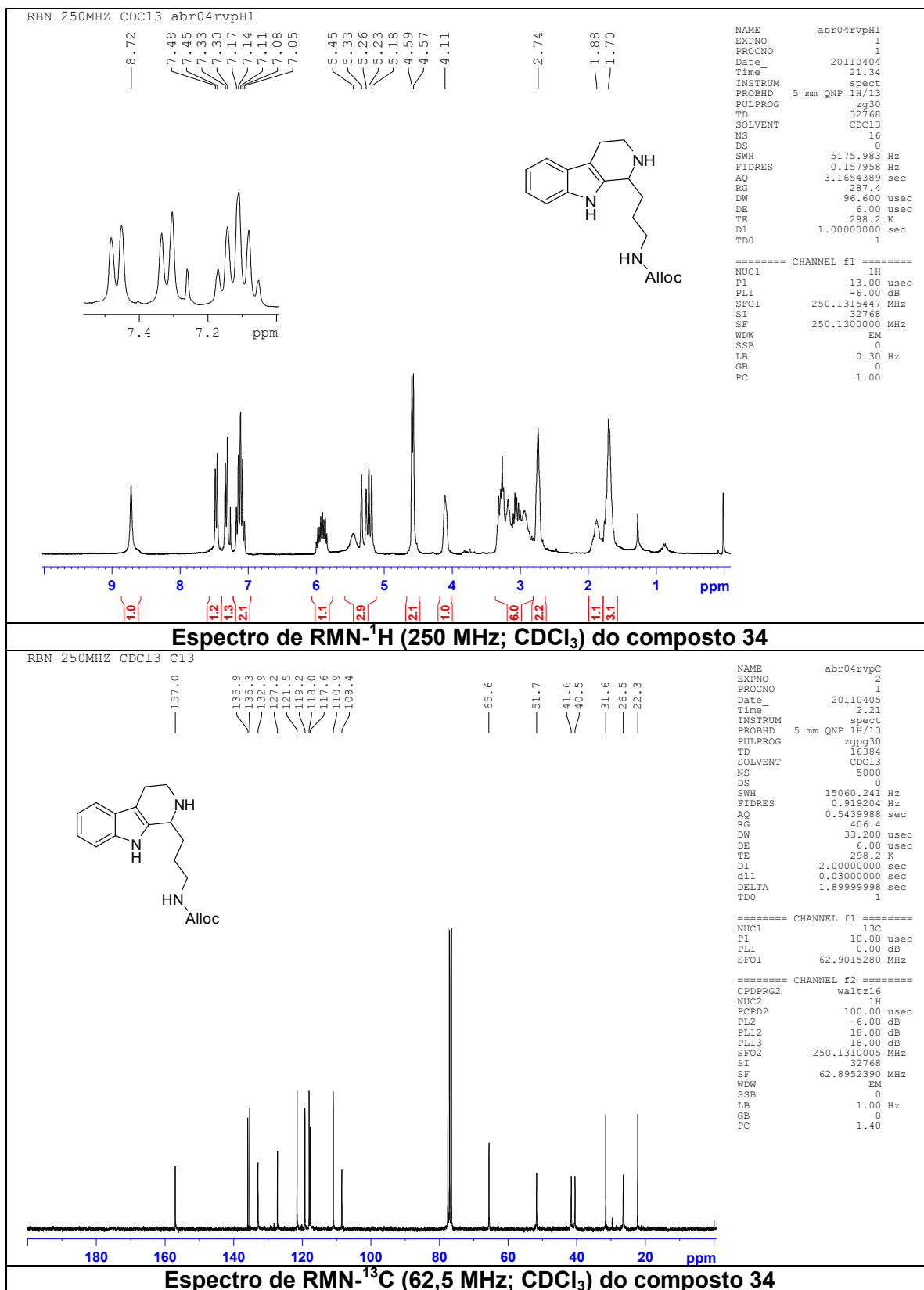


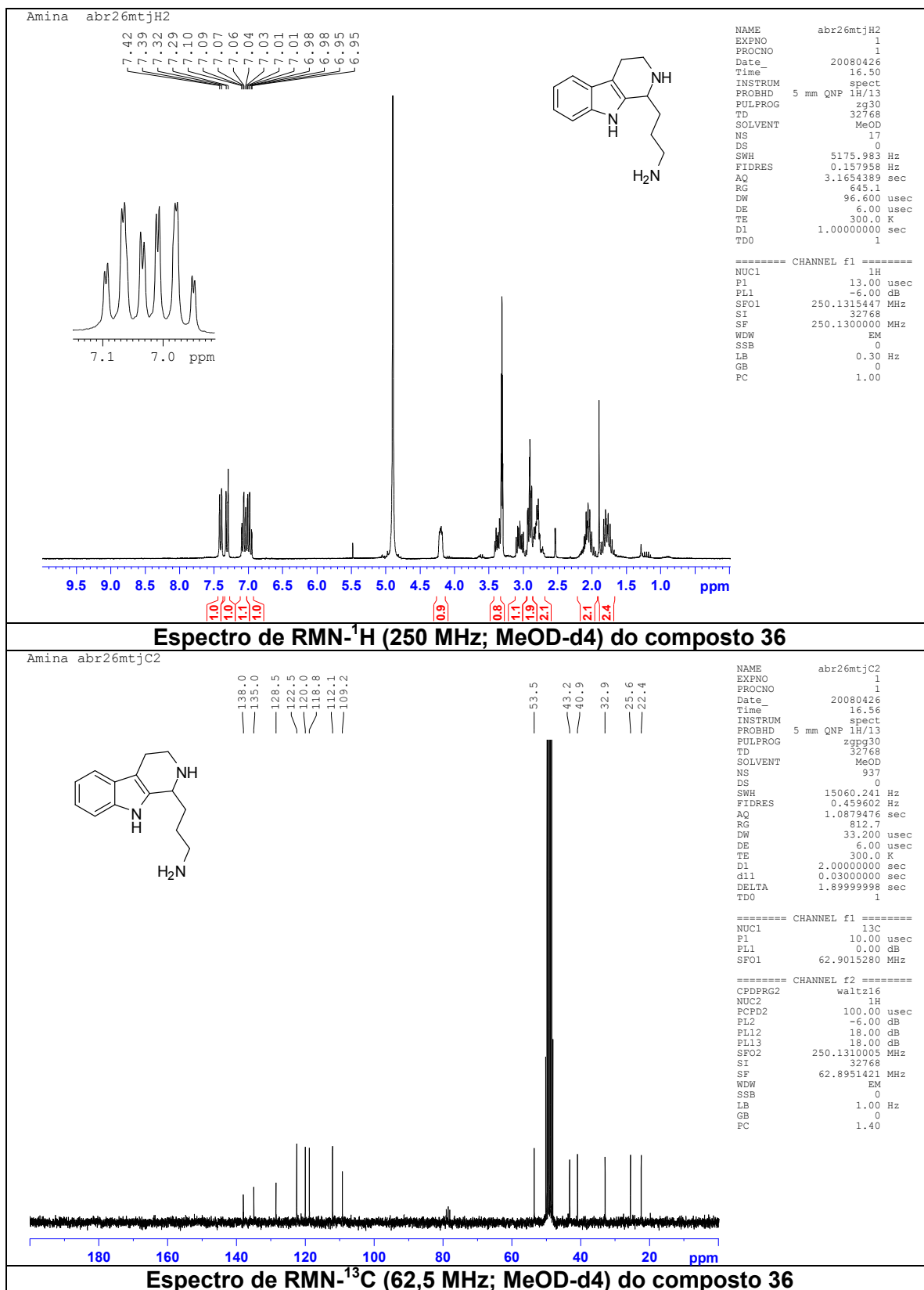
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 29

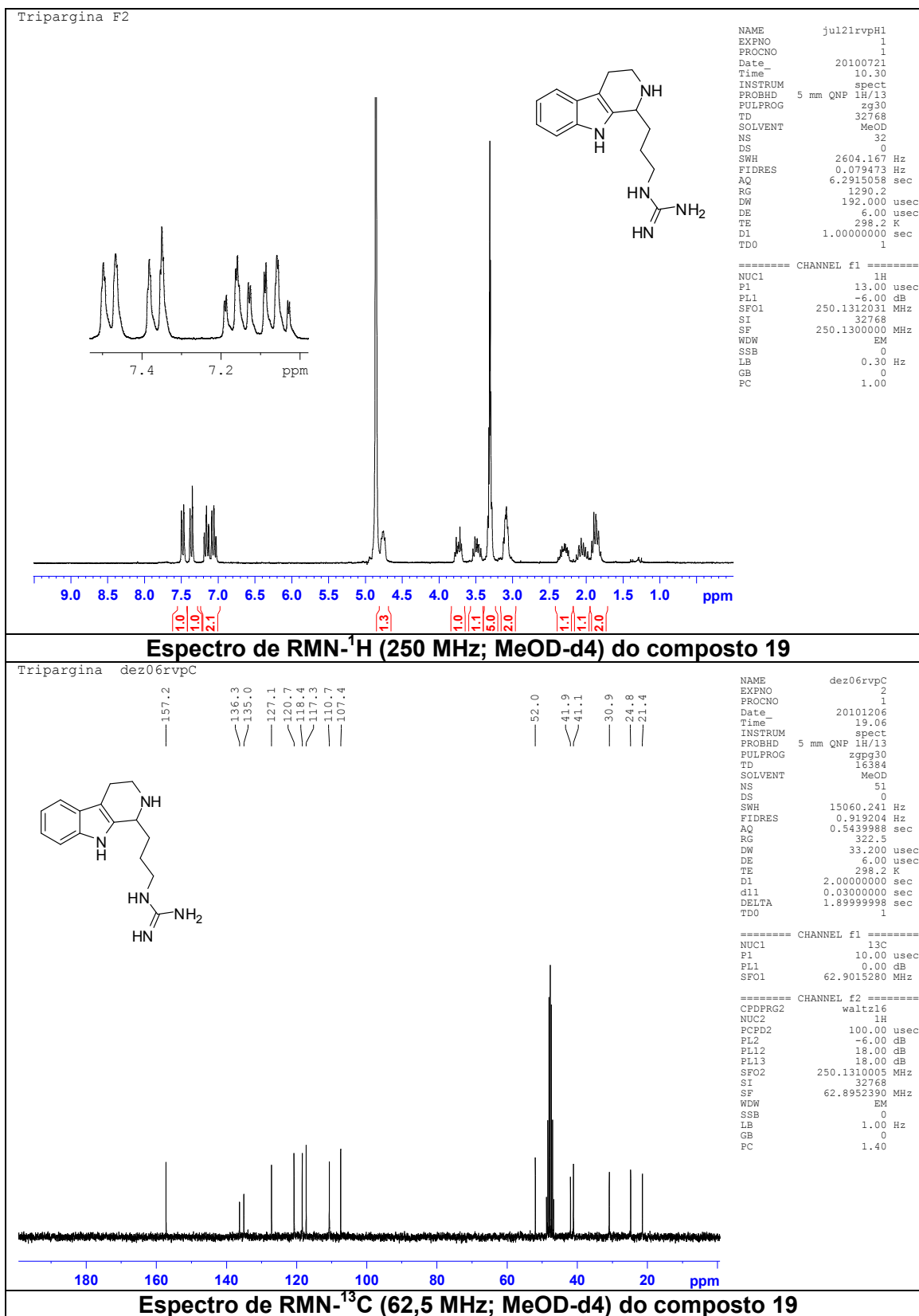


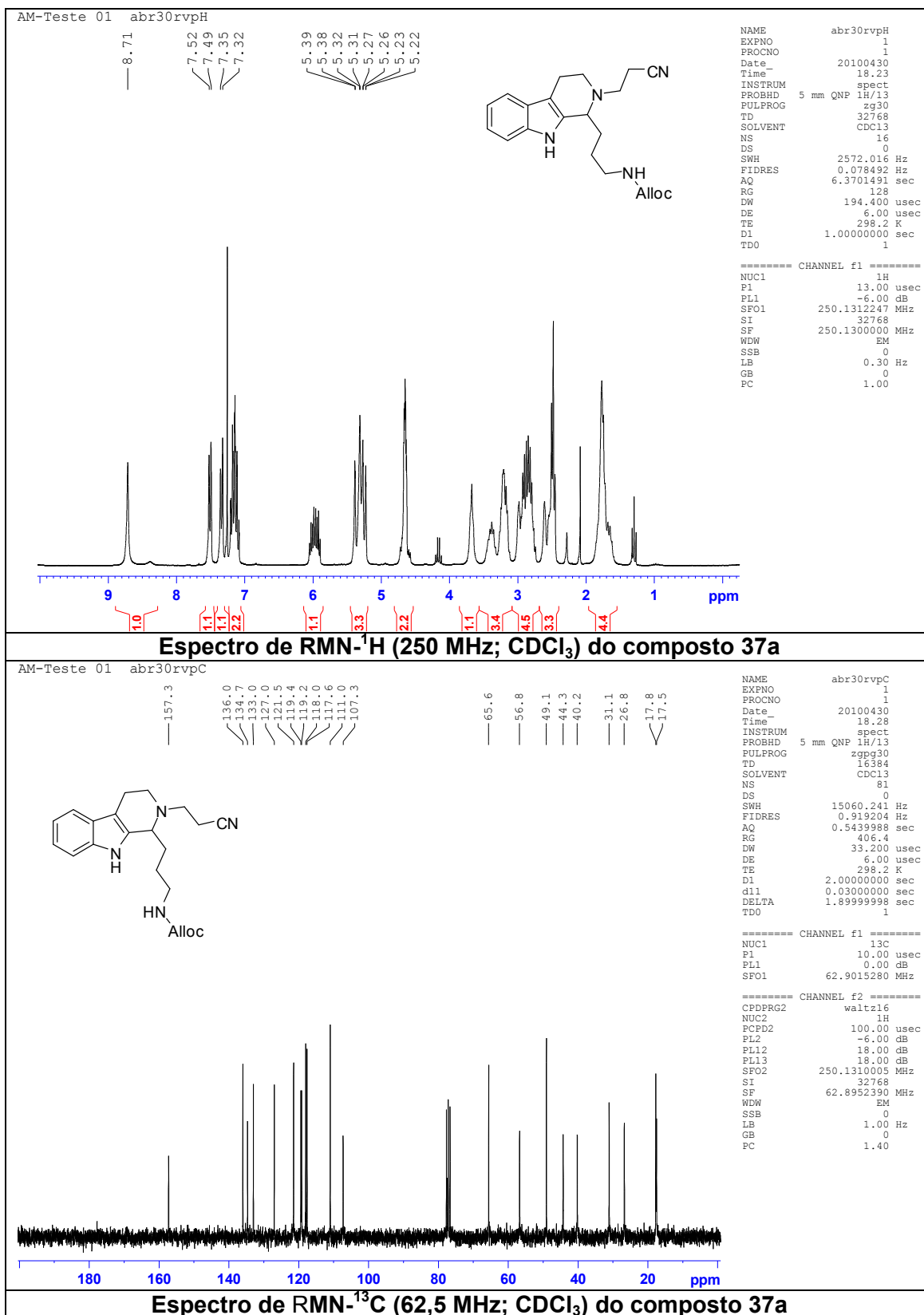


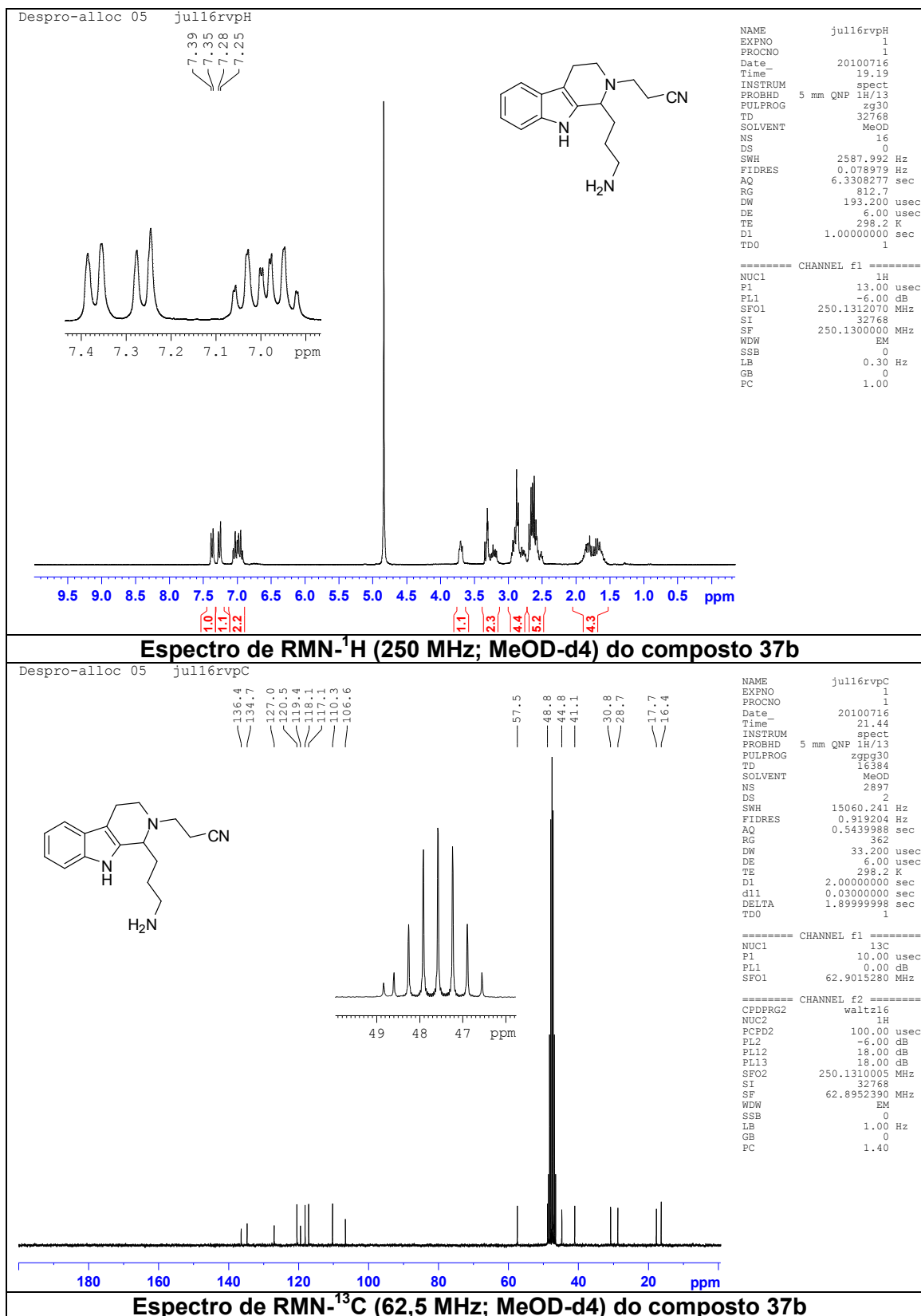


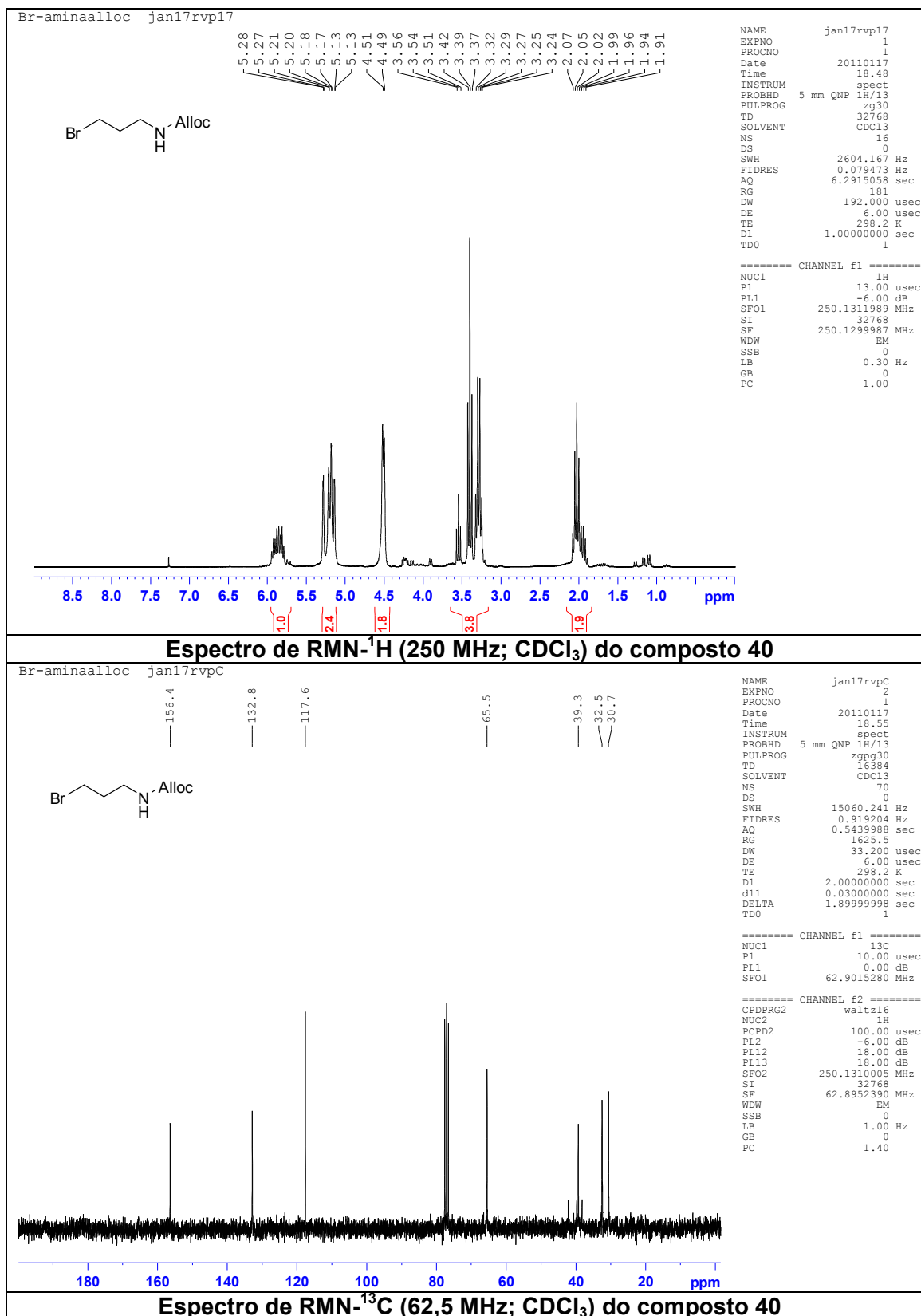


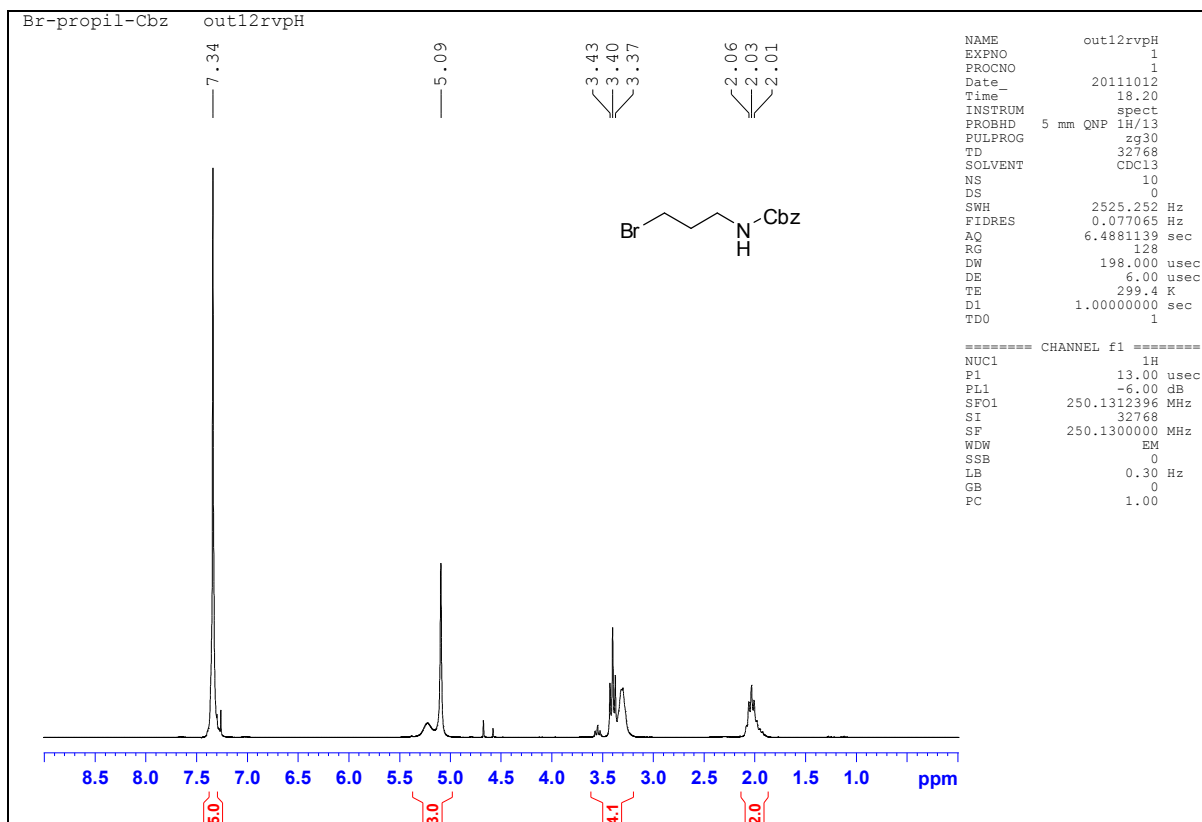




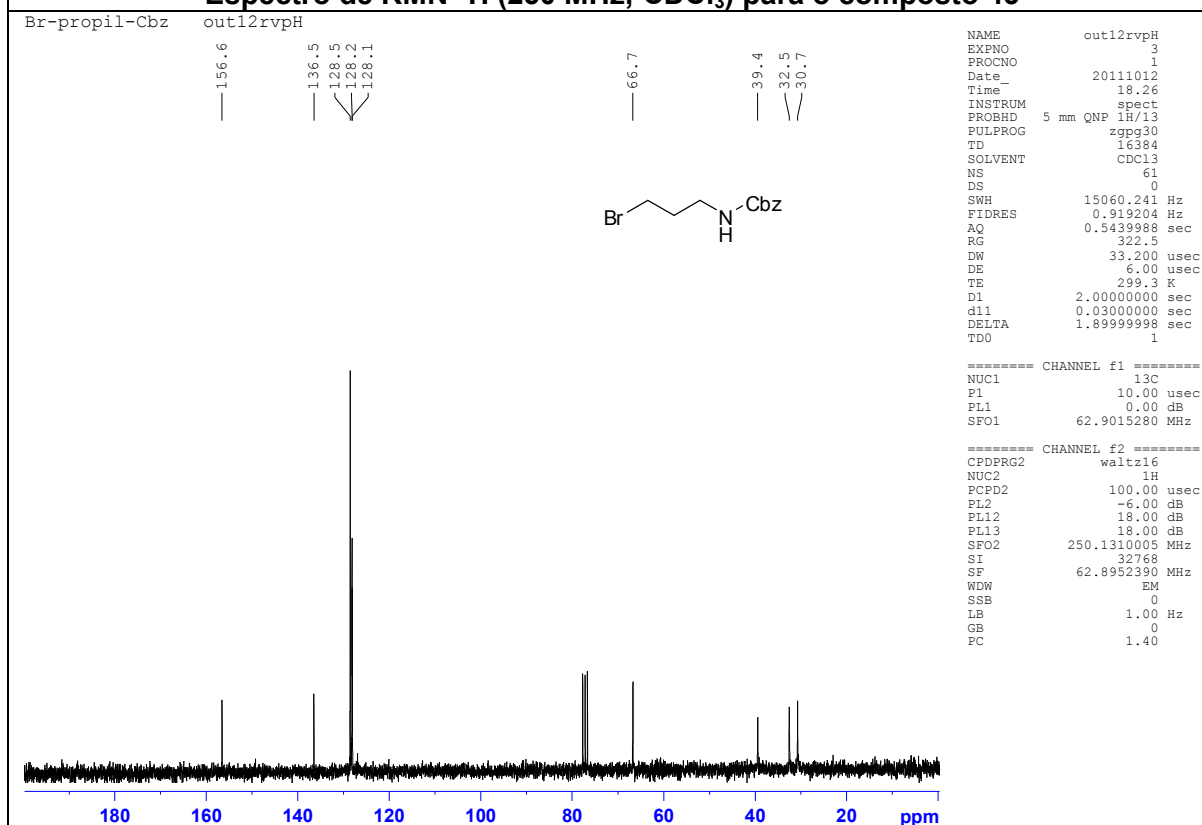




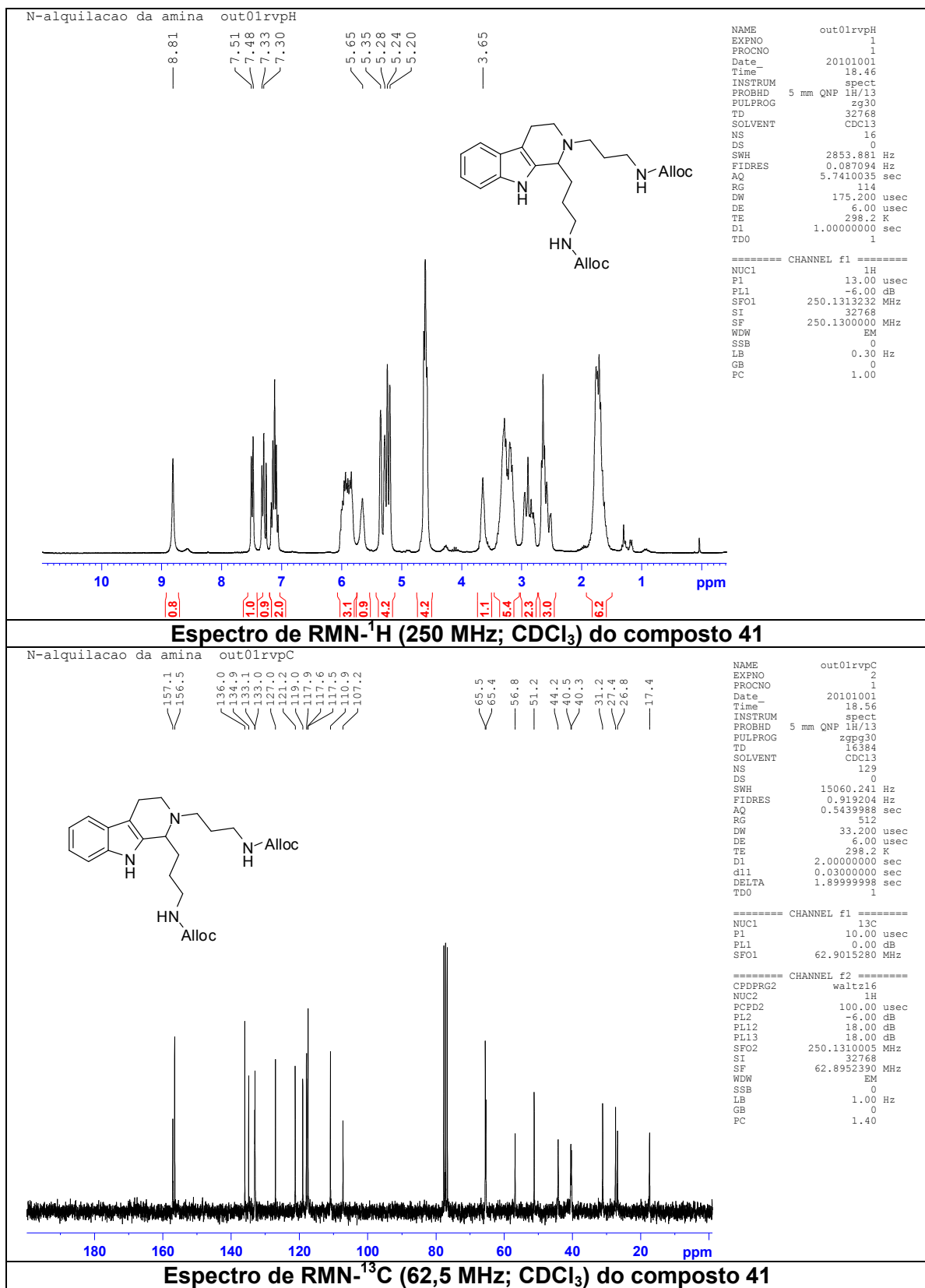


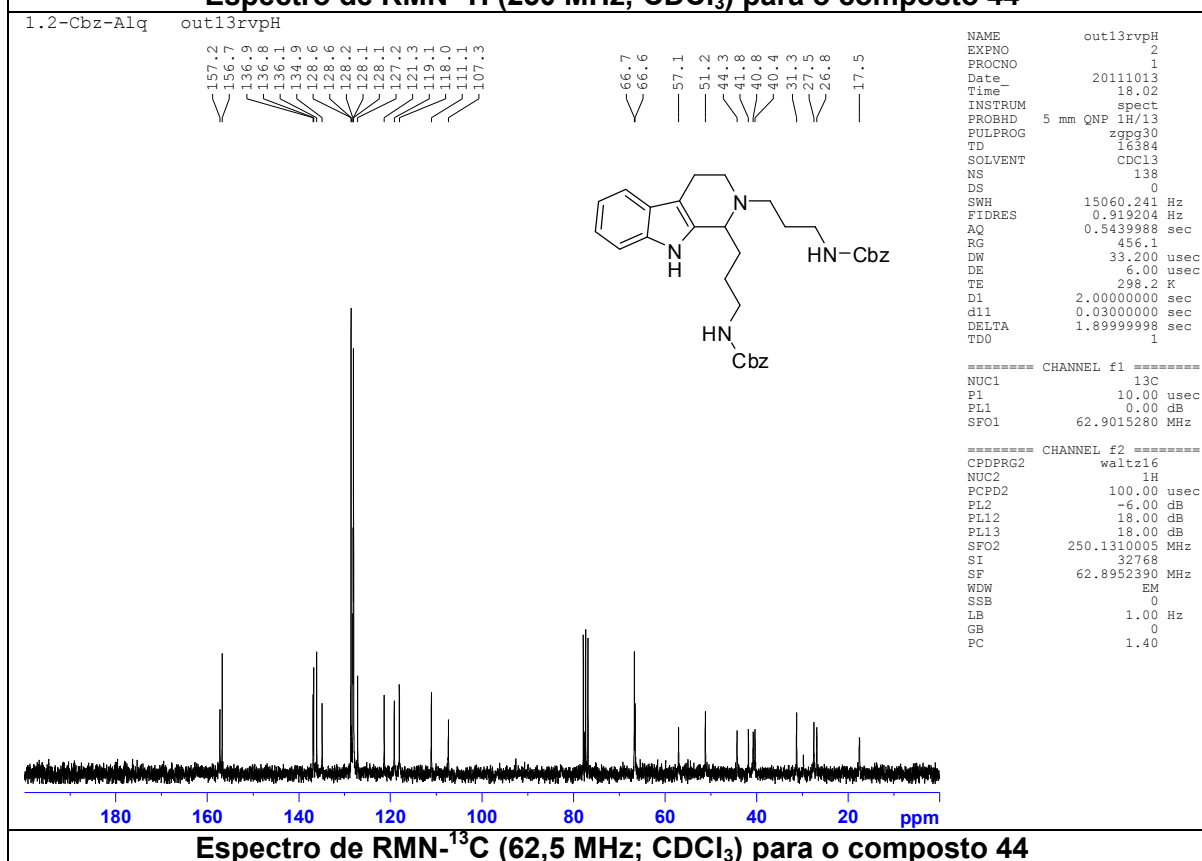
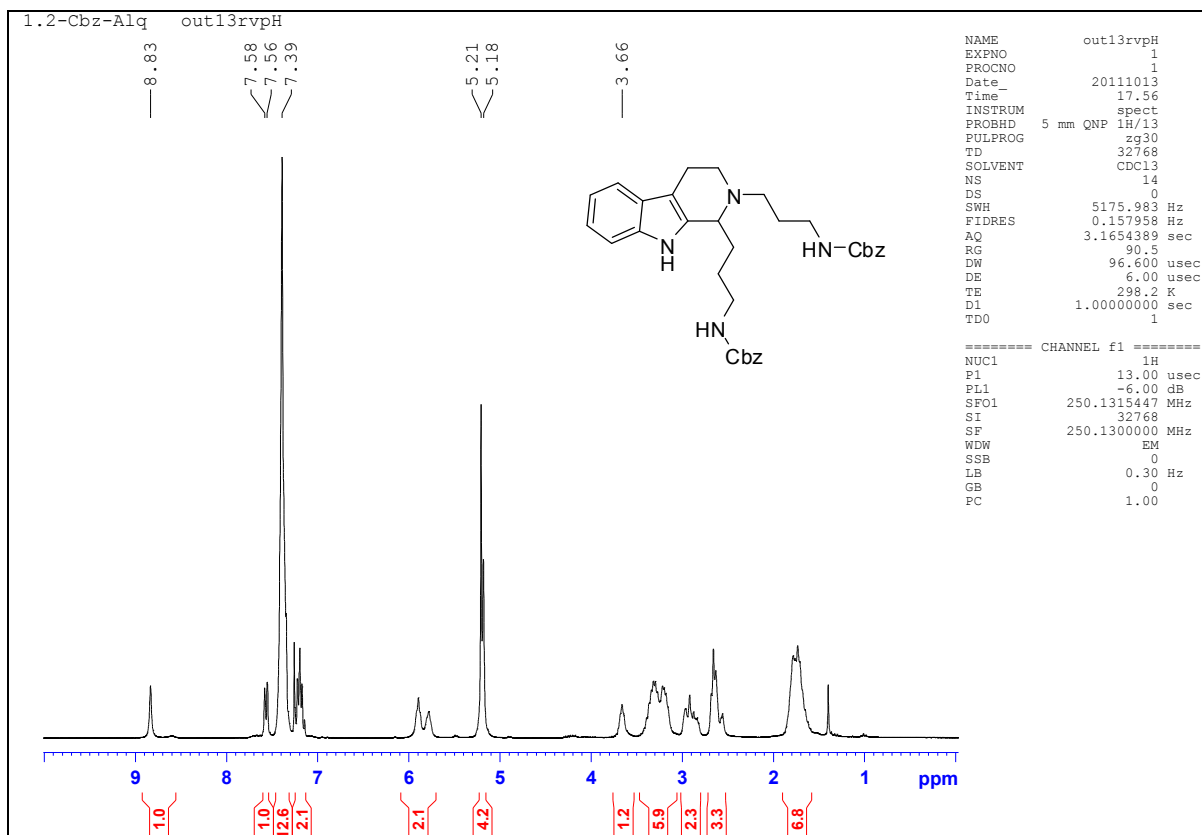


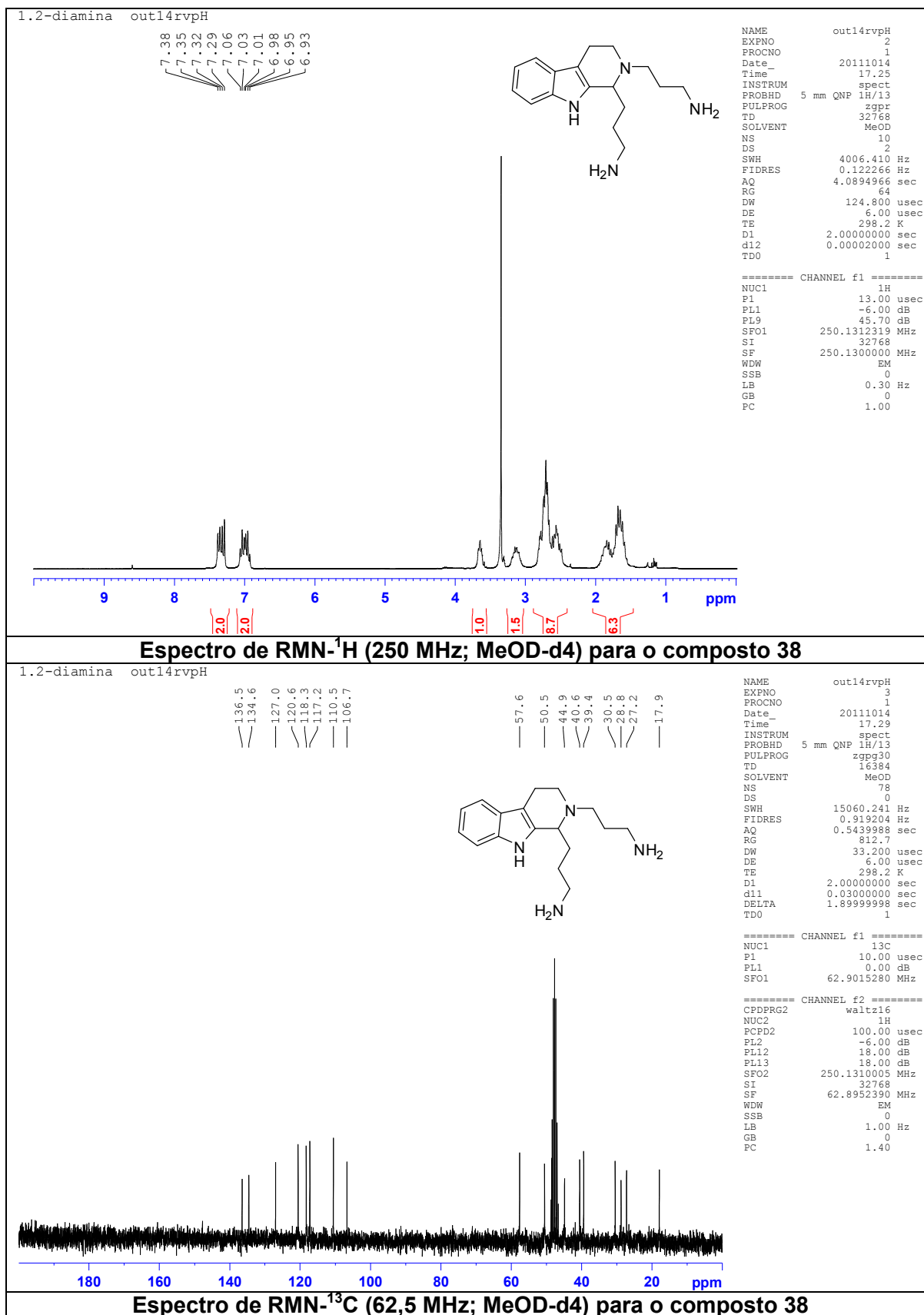
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) para o composto 43

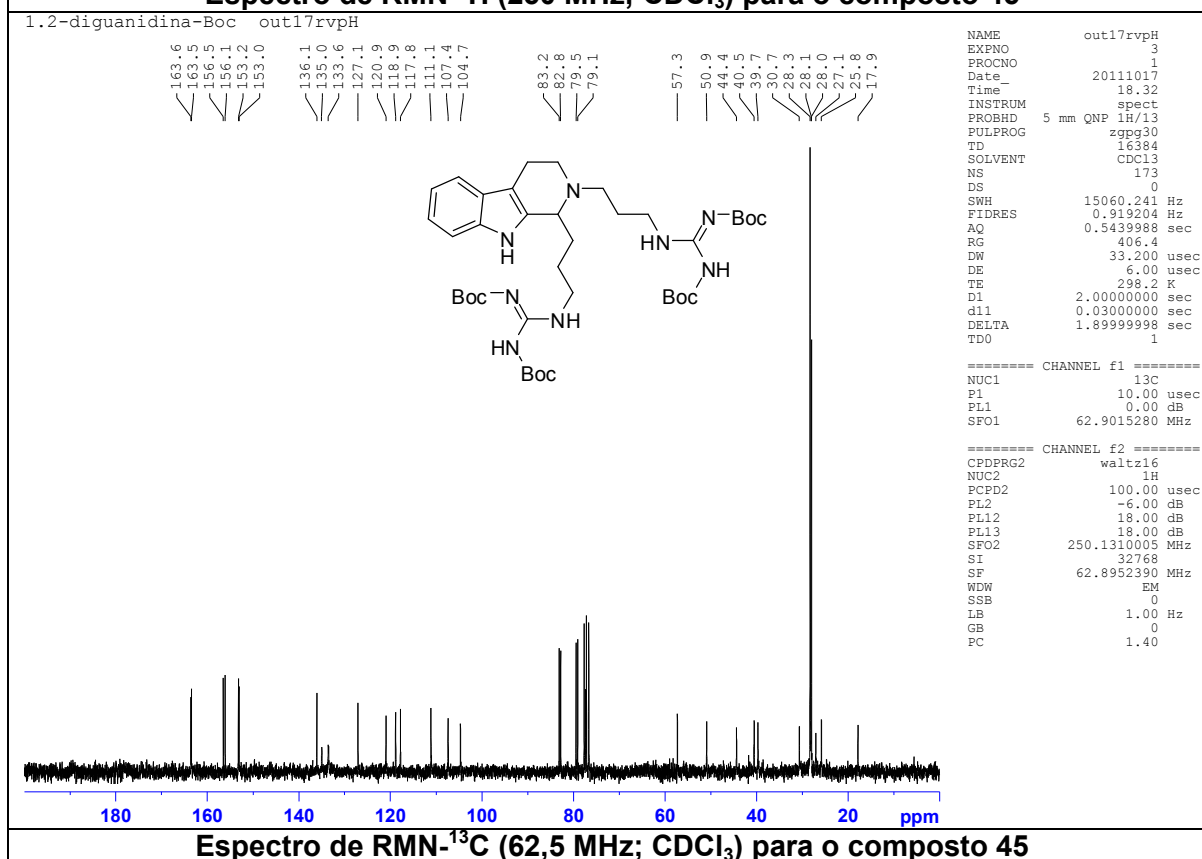
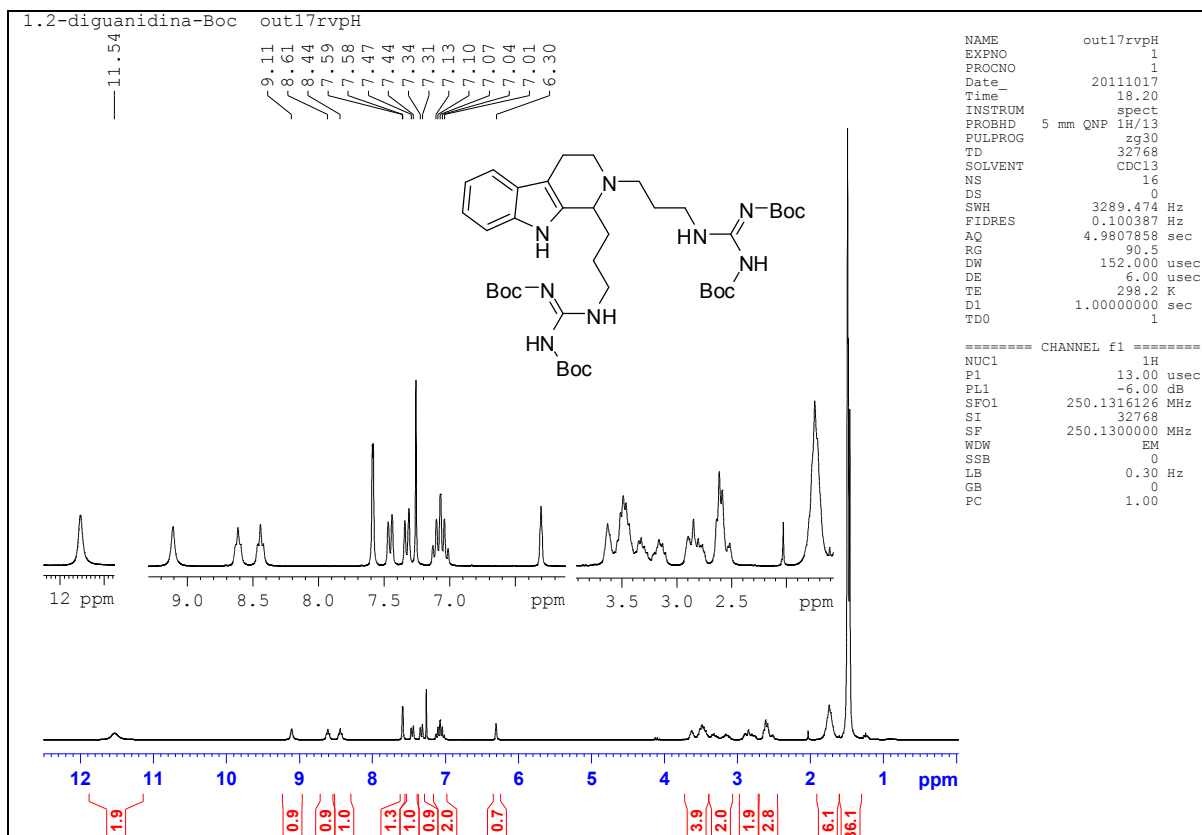


Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) para o composto 43

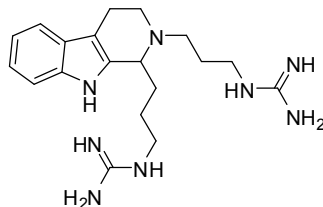






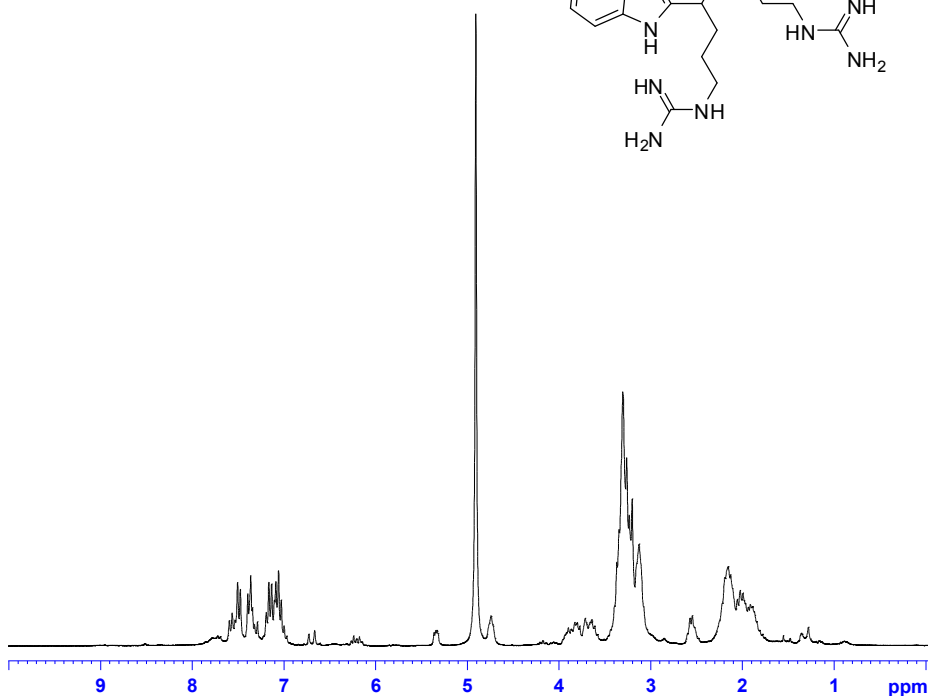


1.2-bigua nov28rvpH



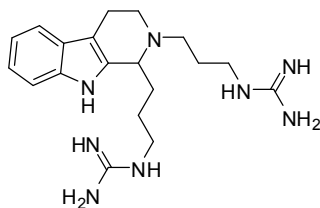
NAME nov28rvpH
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111128
Time 20.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT MeOD
NS 32
DS 0
SWH 5175.983 Hz
FIDRES 0.157958 Hz
AQ 3.1654389 sec
RG 406.4
DW 96.600 usec
DE 6.00 usec
TE 298.2 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.25 usec
PL1 -6.00 dB
SFO1 250.1315447 MHz
SI 32768
SF 250.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Espectro de RMN-¹H (250 MHz; MeOD-d₄) para o composto 20

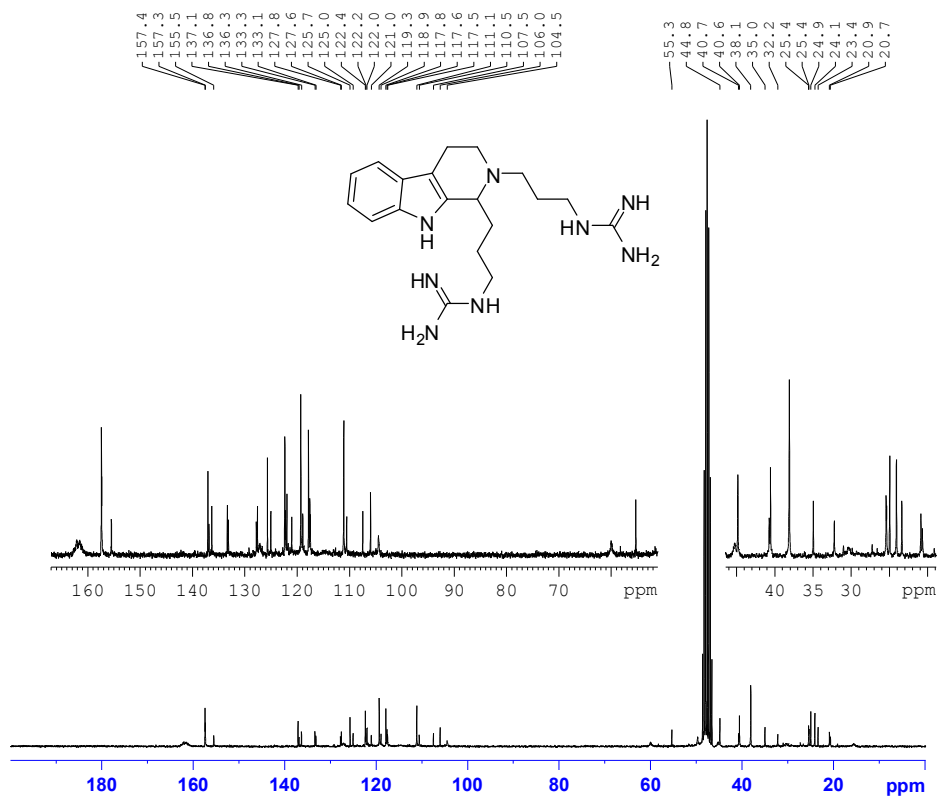
1.2-bigua nov28rvpC



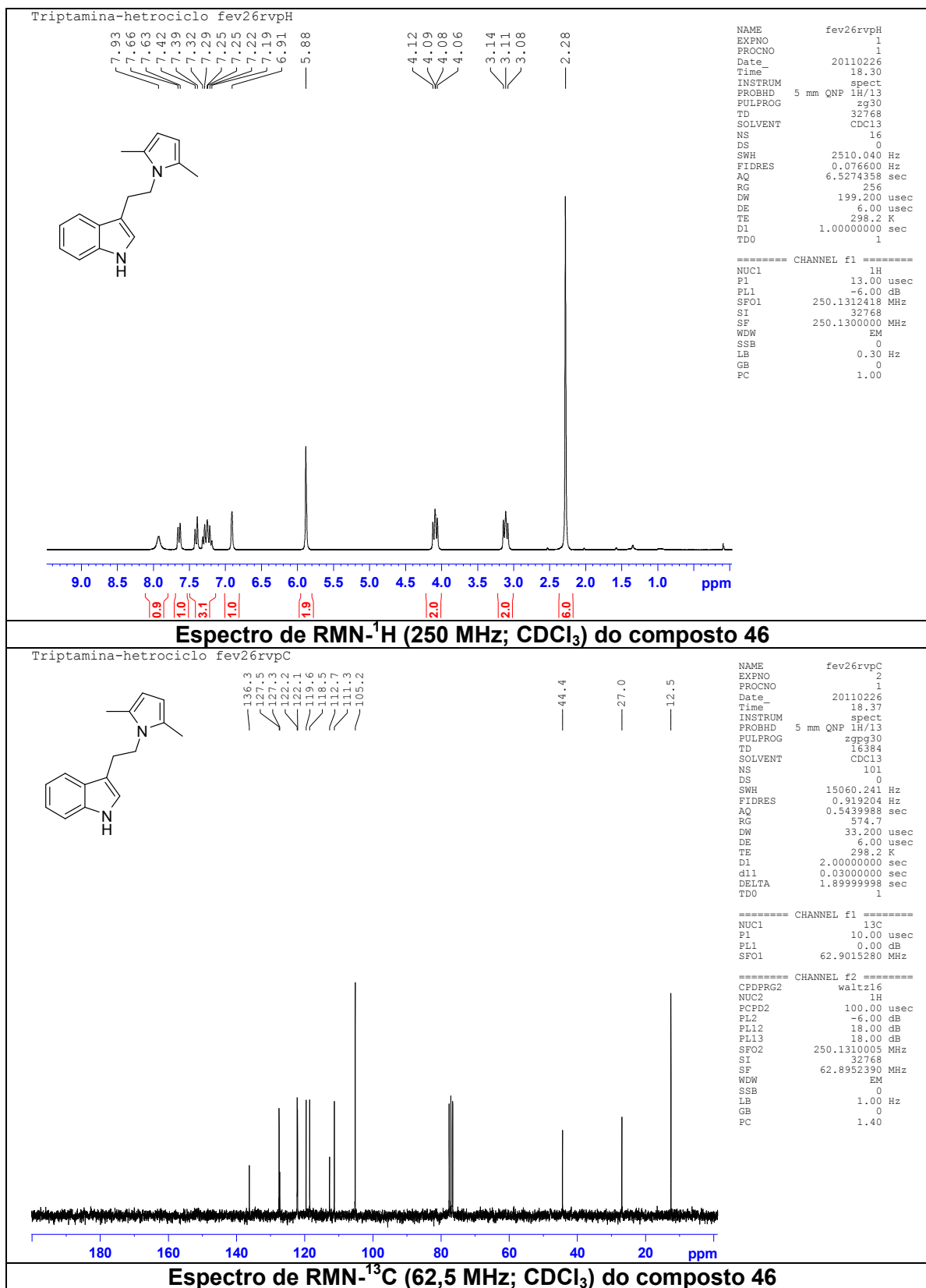
NAME nov28rvpC
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20111129
Time 6.59
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 16384
SOLVENT MeOD
NS 14382
DS 0
SWH 15060.241 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 0.5439988 sec
RG 1024
DW 33.200 usec
DE 6.00 usec
TE 298.6 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
TD0 1

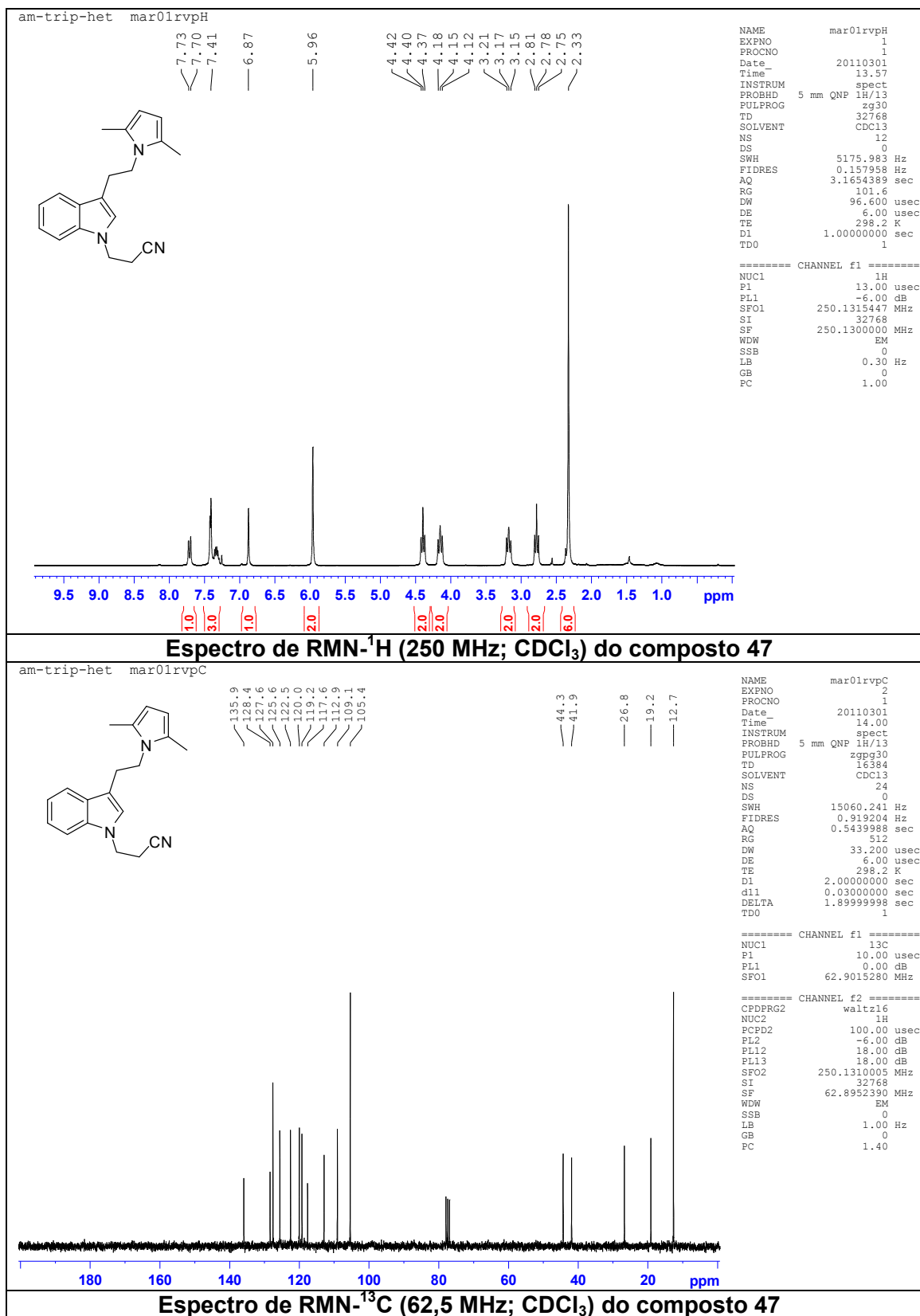
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 62.9015280 MHz

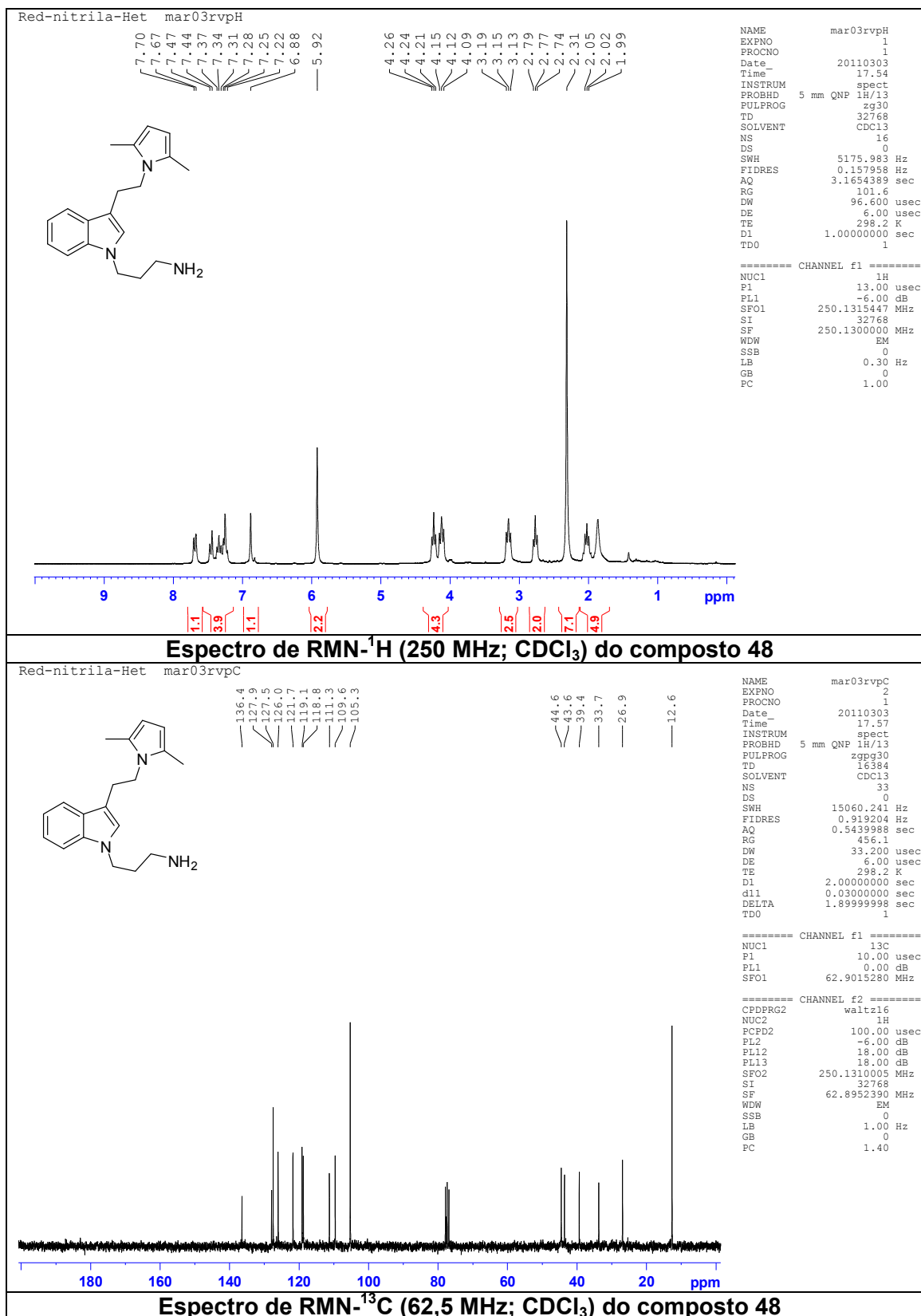
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 -6.00 dB
PL12 11.56 dB
PL13 18.00 dB
SFO2 250.1310005 MHz
SI 32768
SF 62.8952390 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

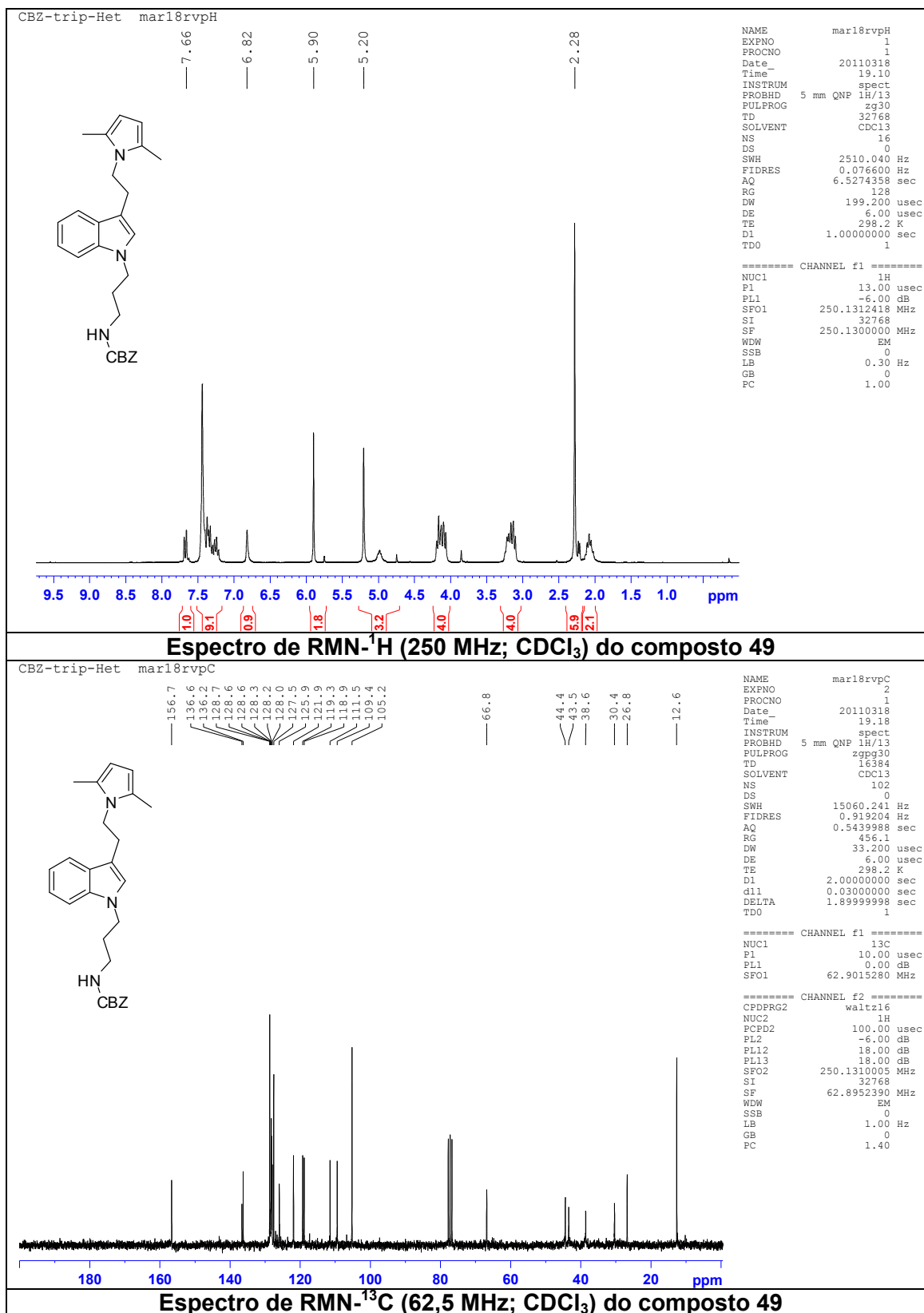


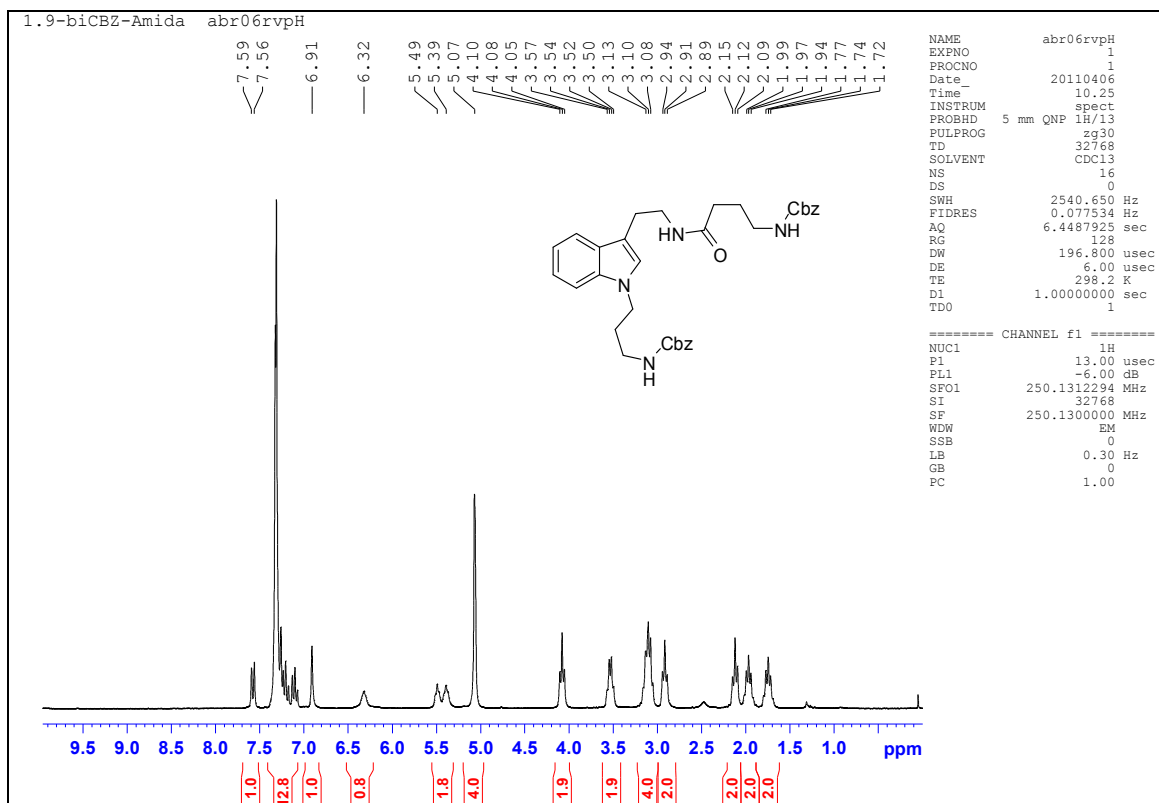
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; MeOD-d₄) para o composto 20



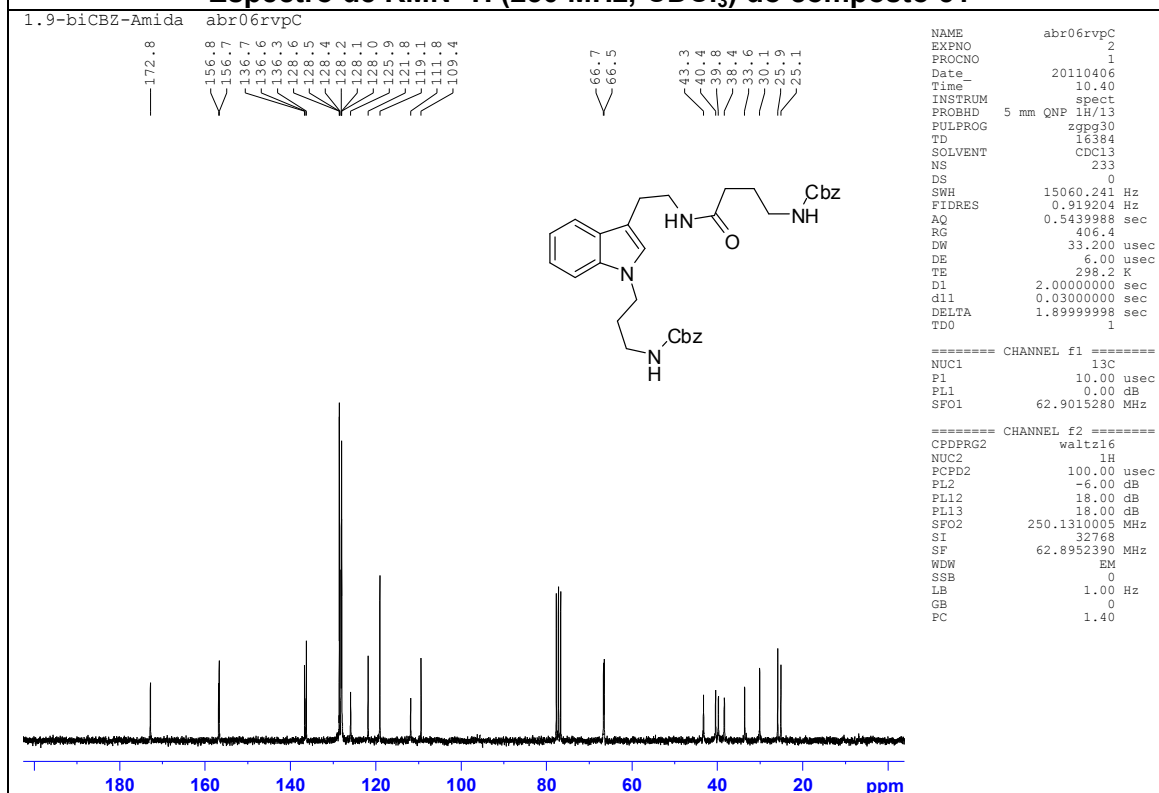


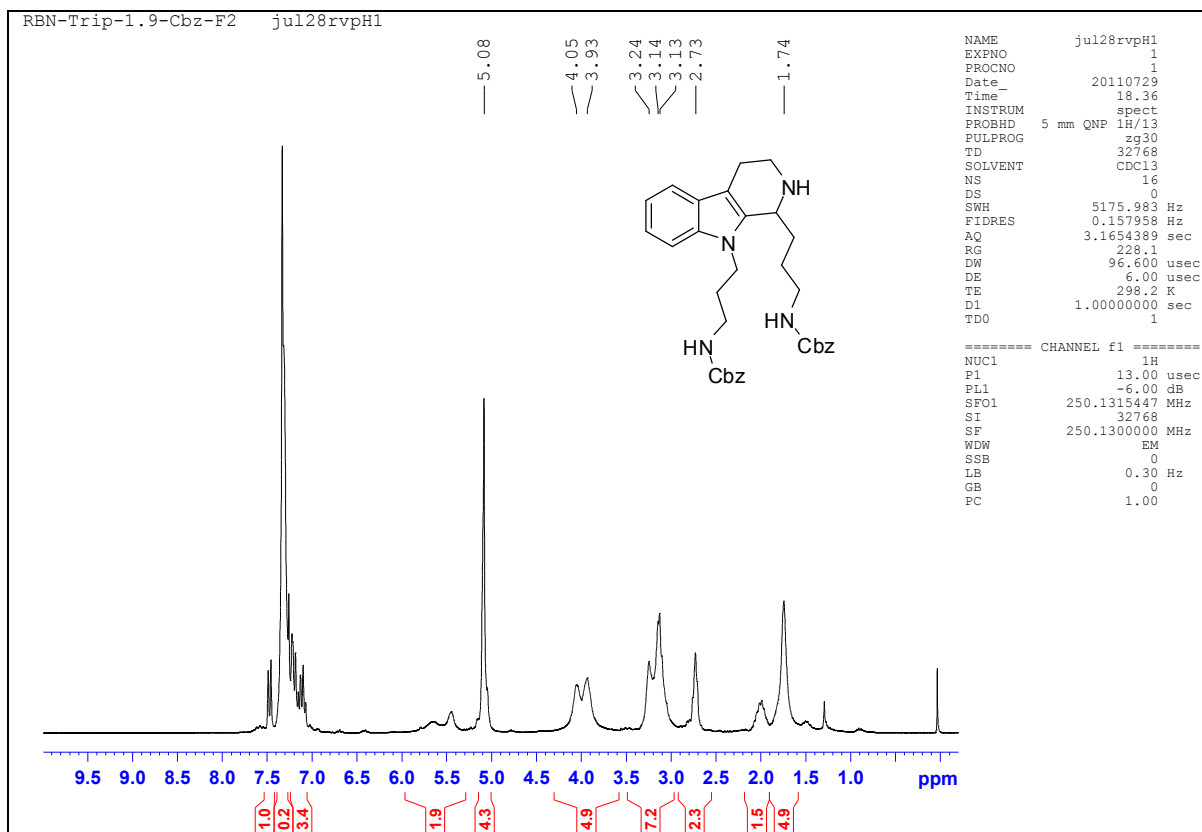




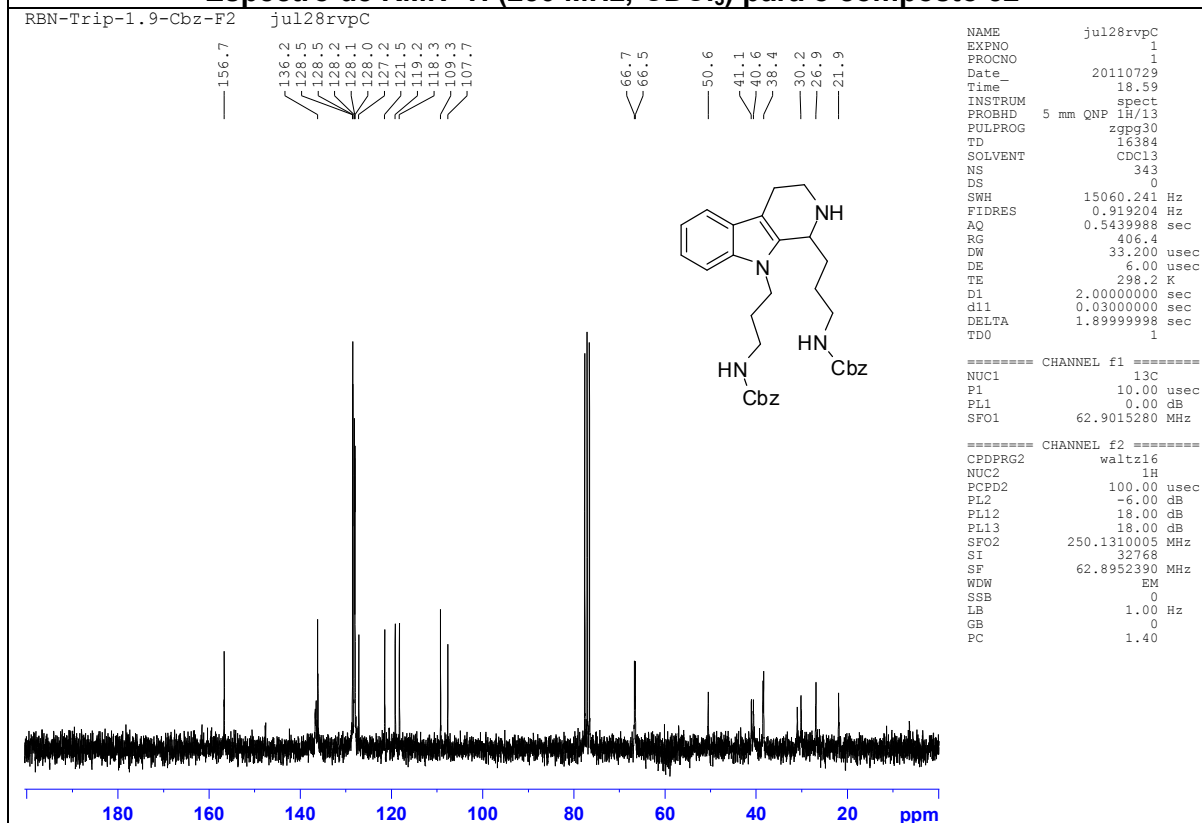


Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 51

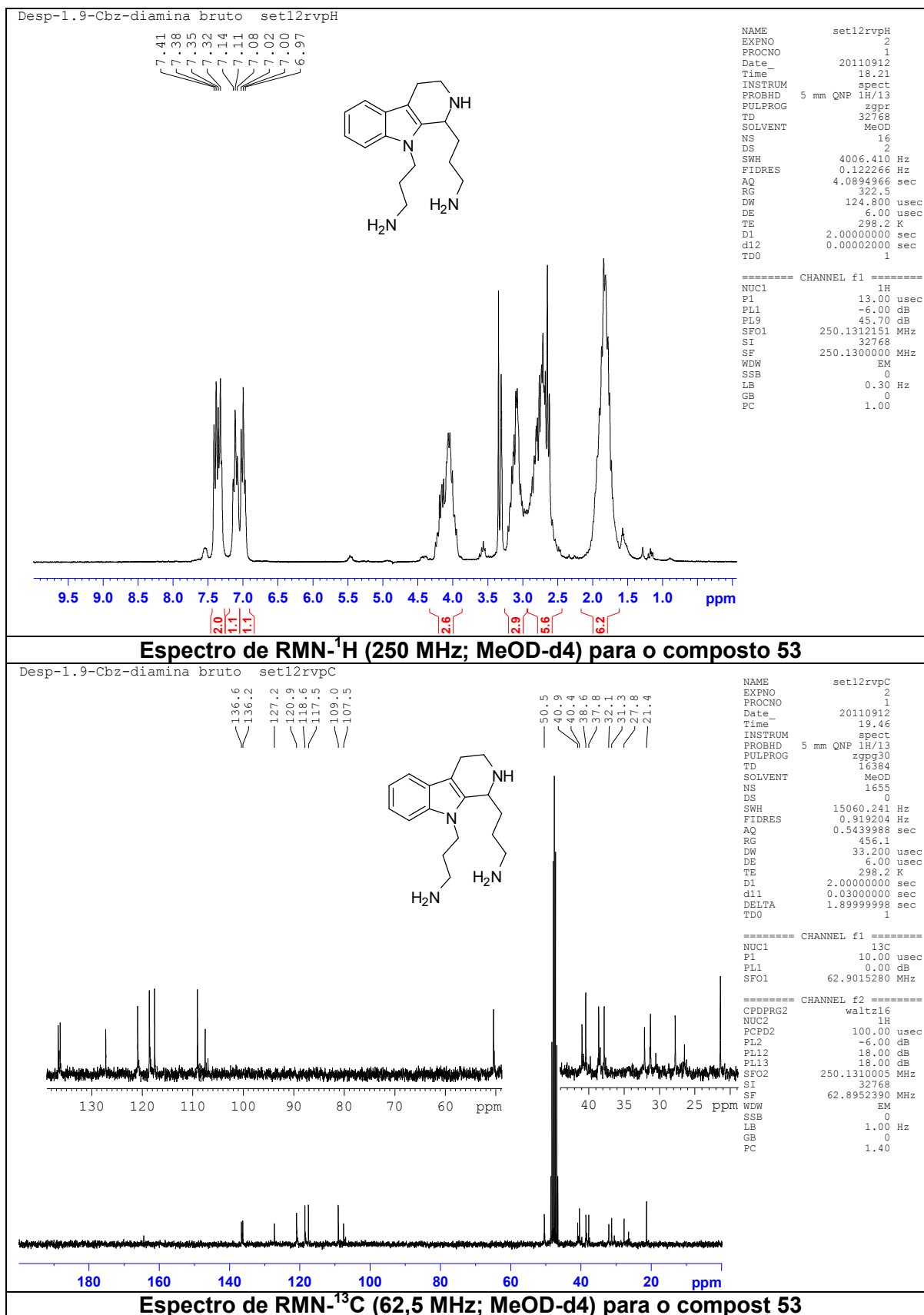


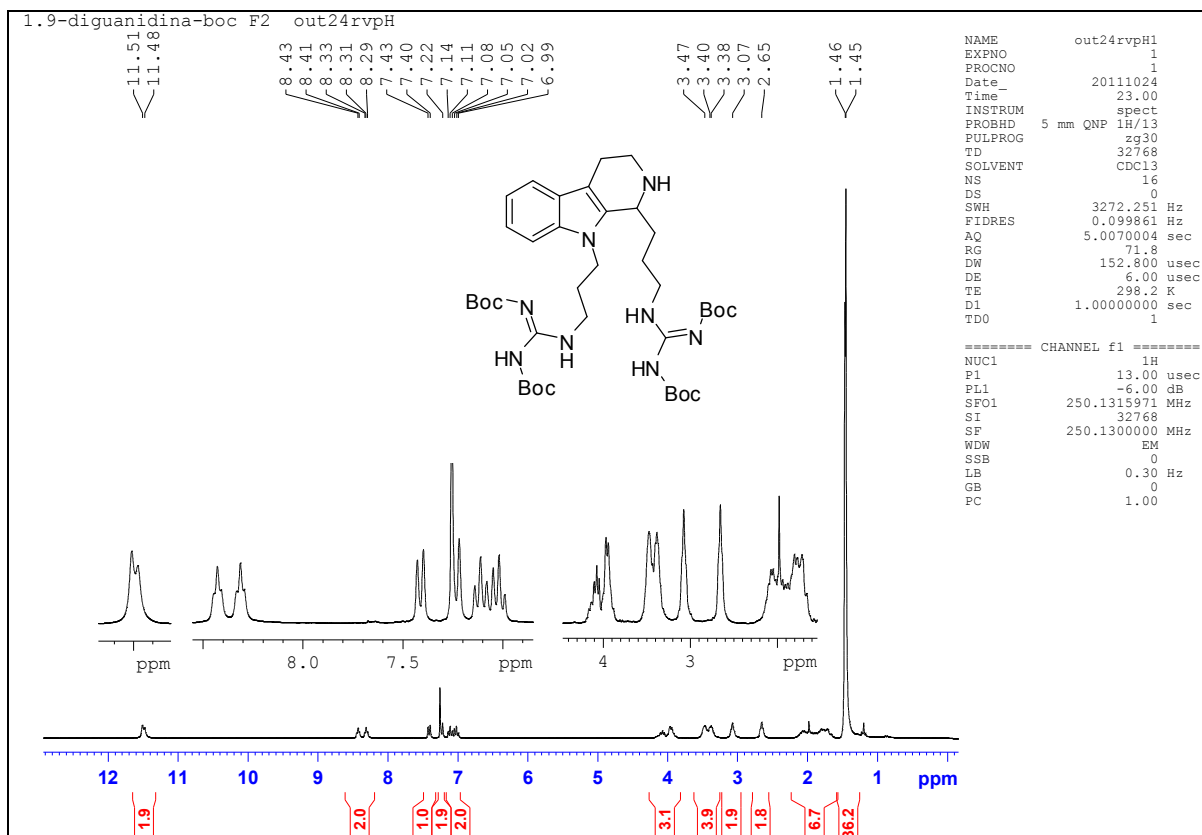


Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) para o composto 52

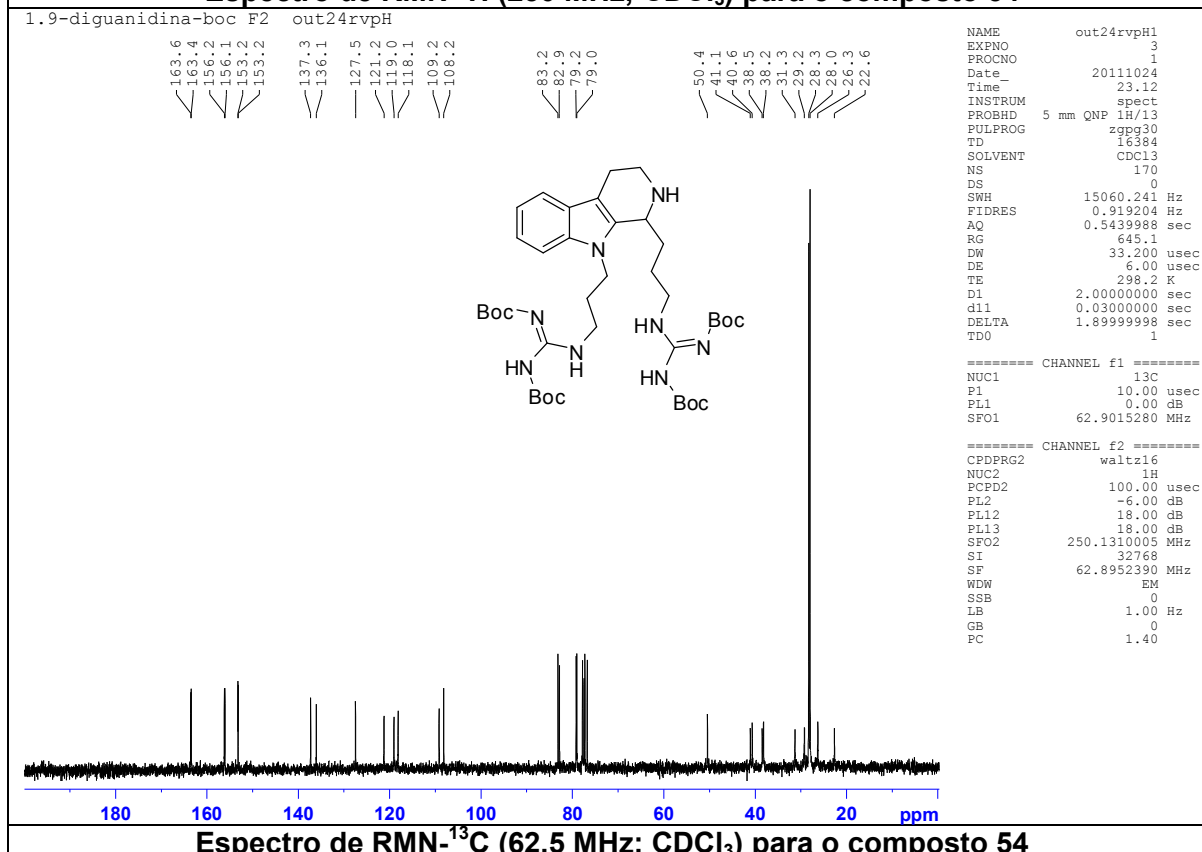


Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) para o composto 52

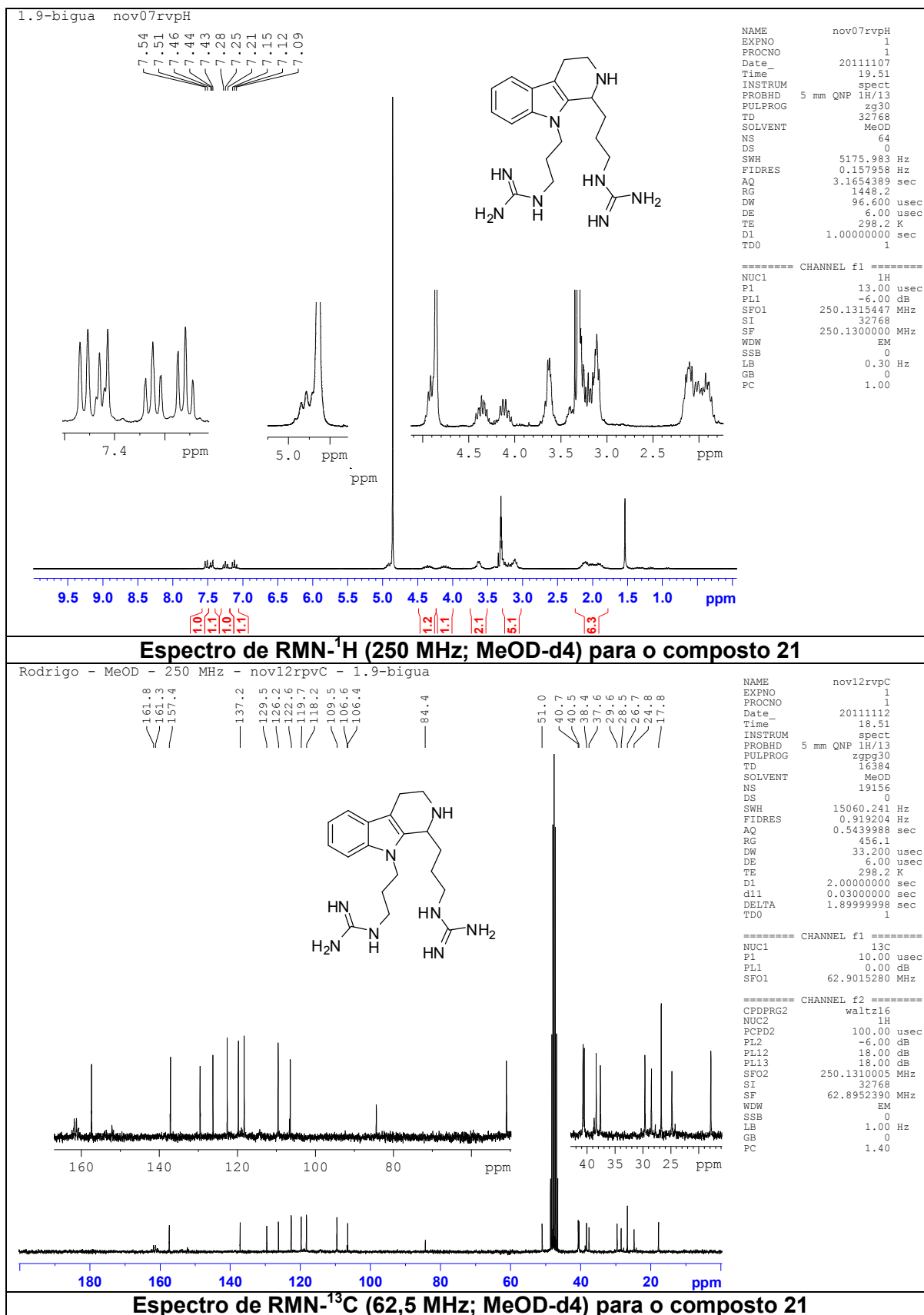


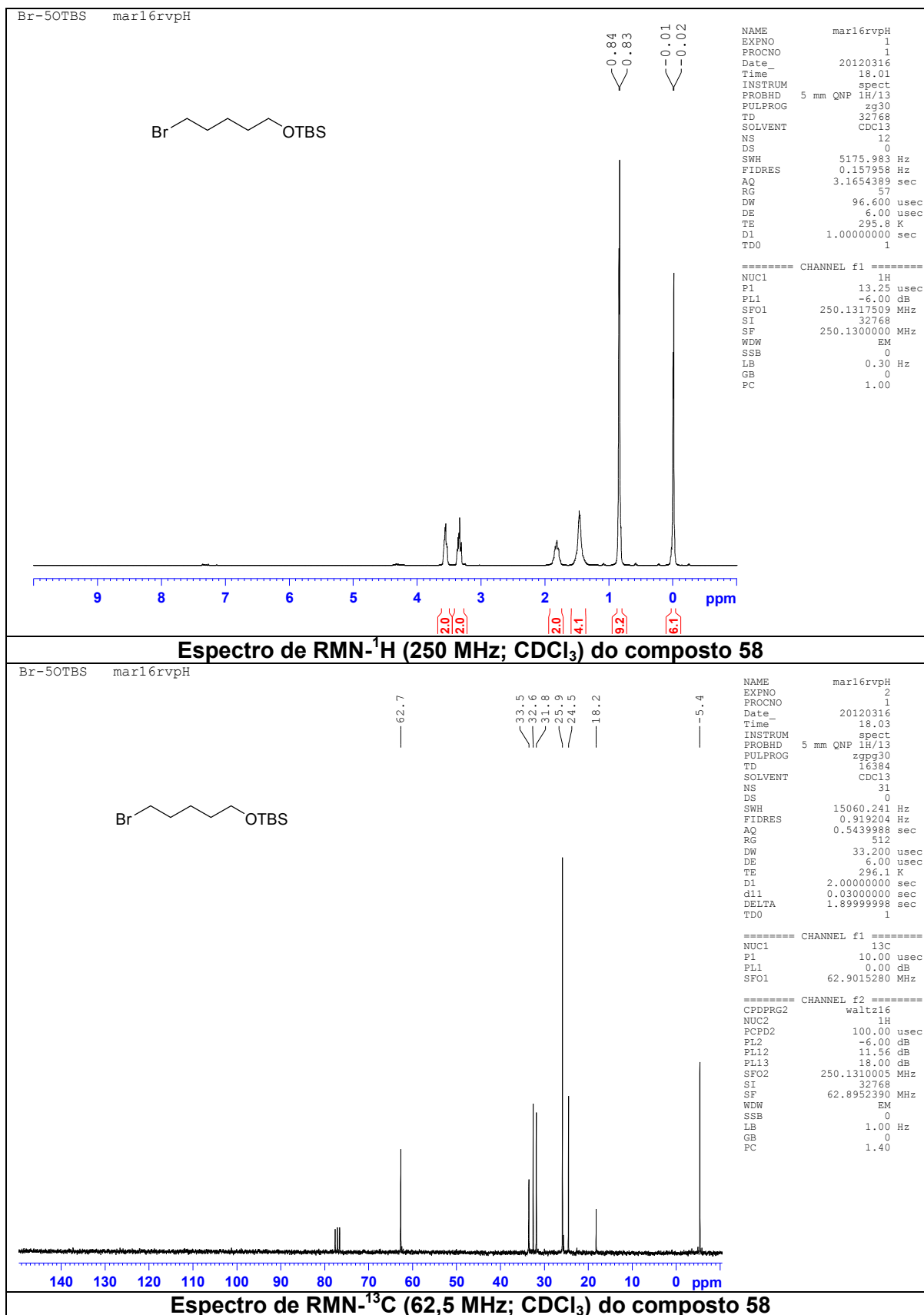


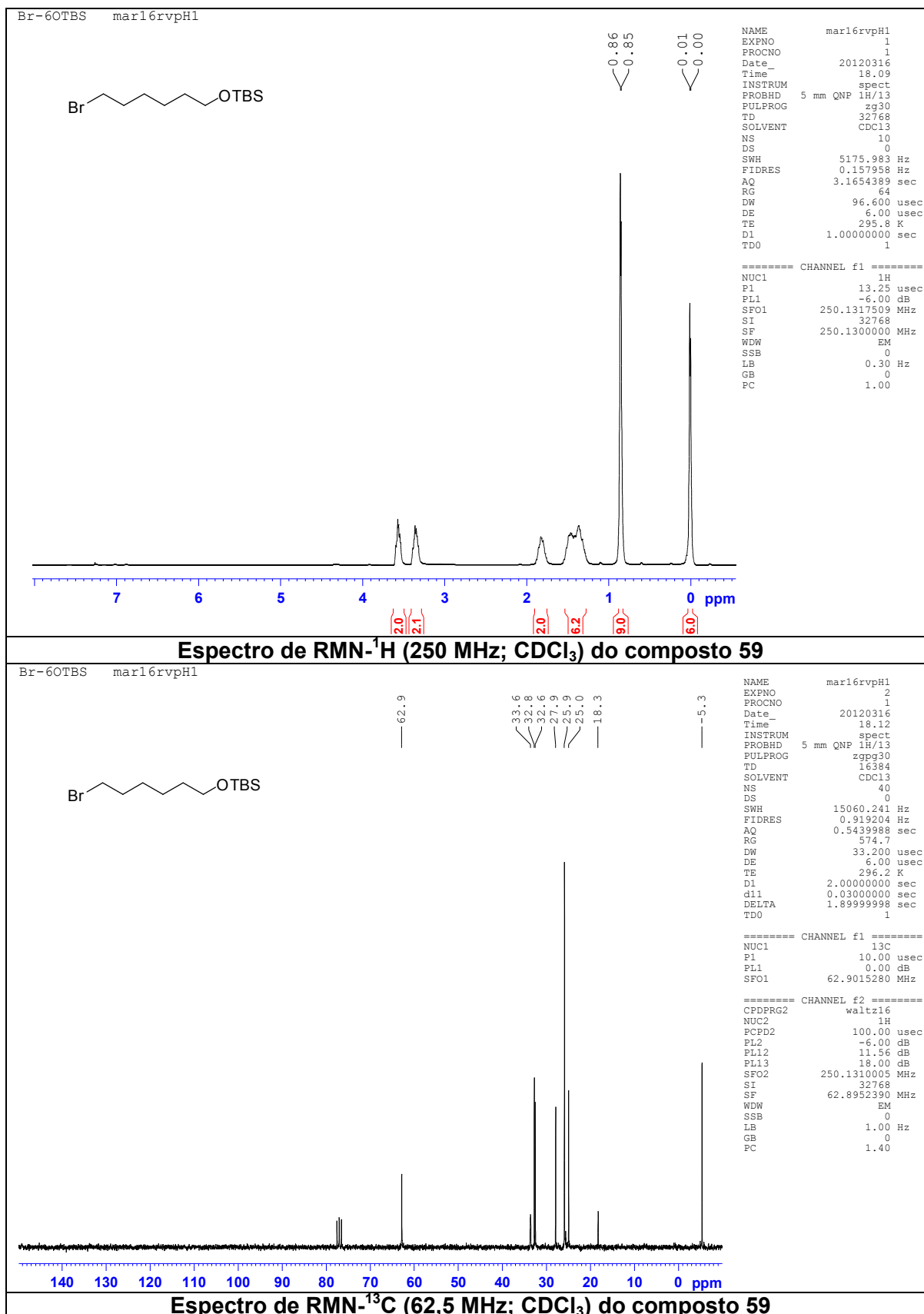
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) para o composto 54

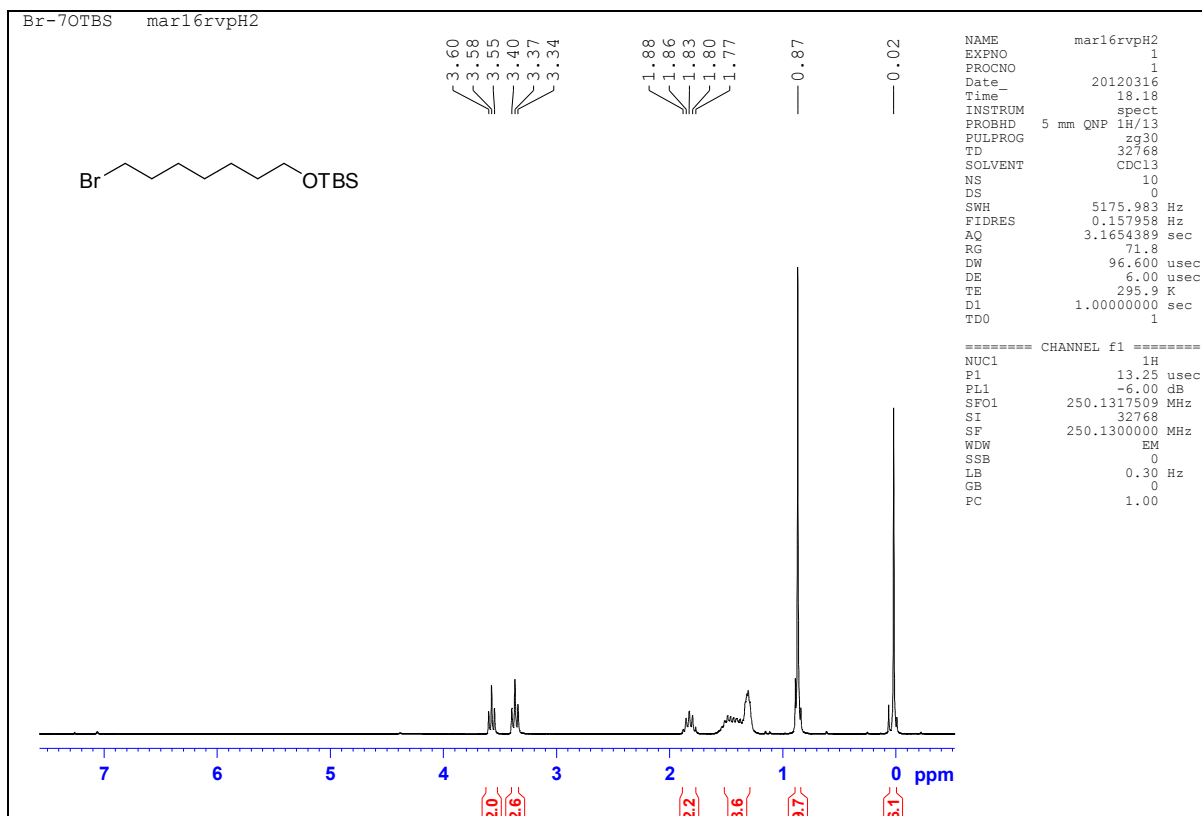


Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) para o composto 54

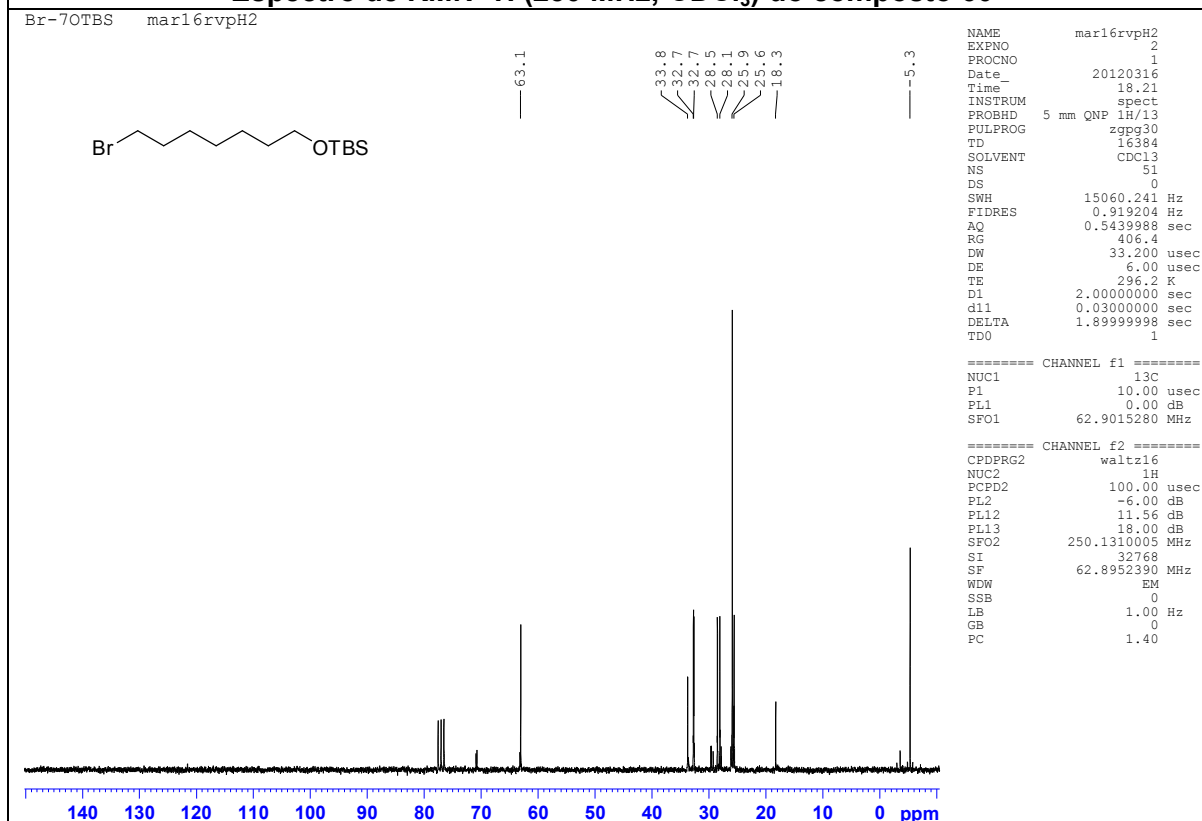




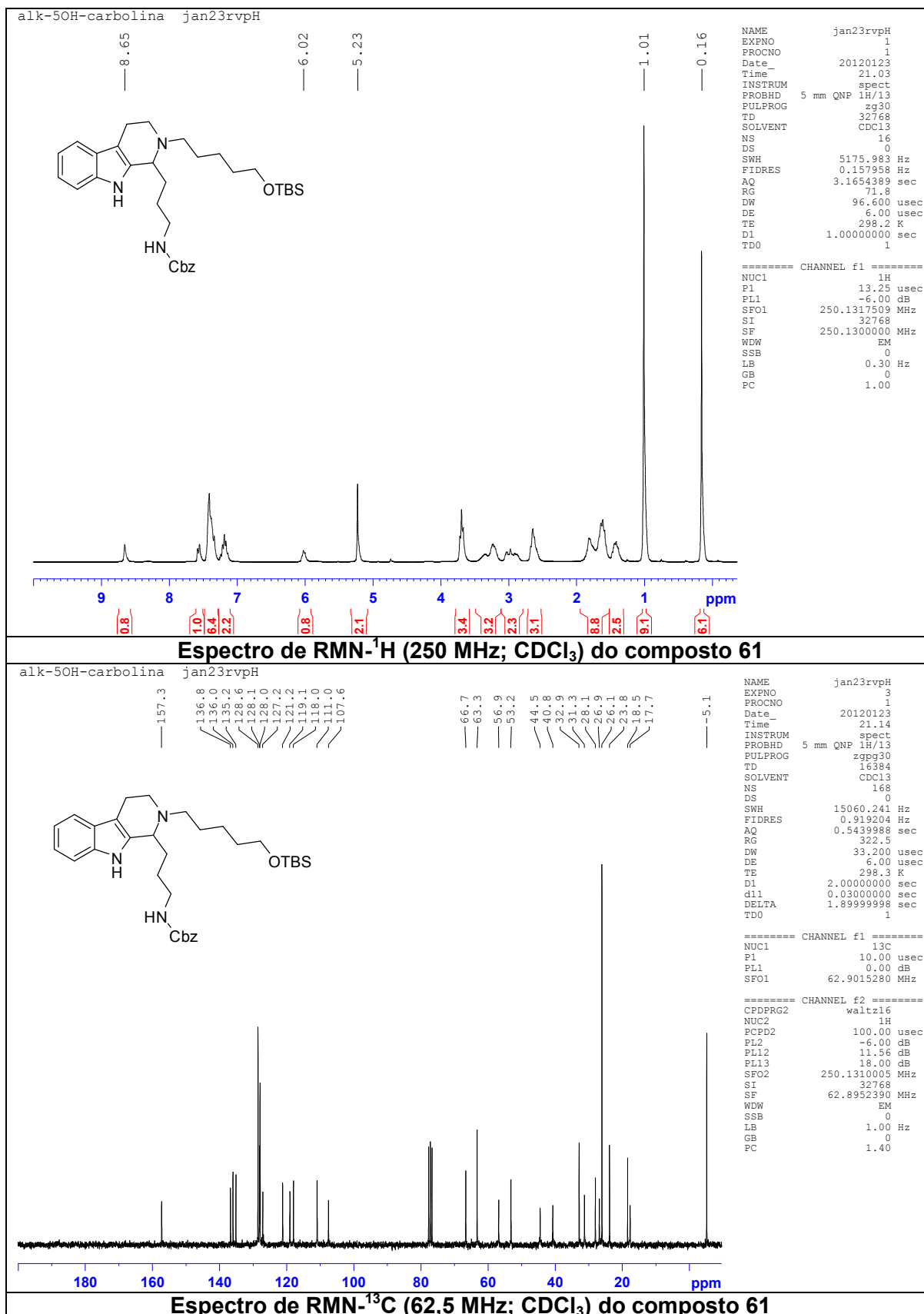


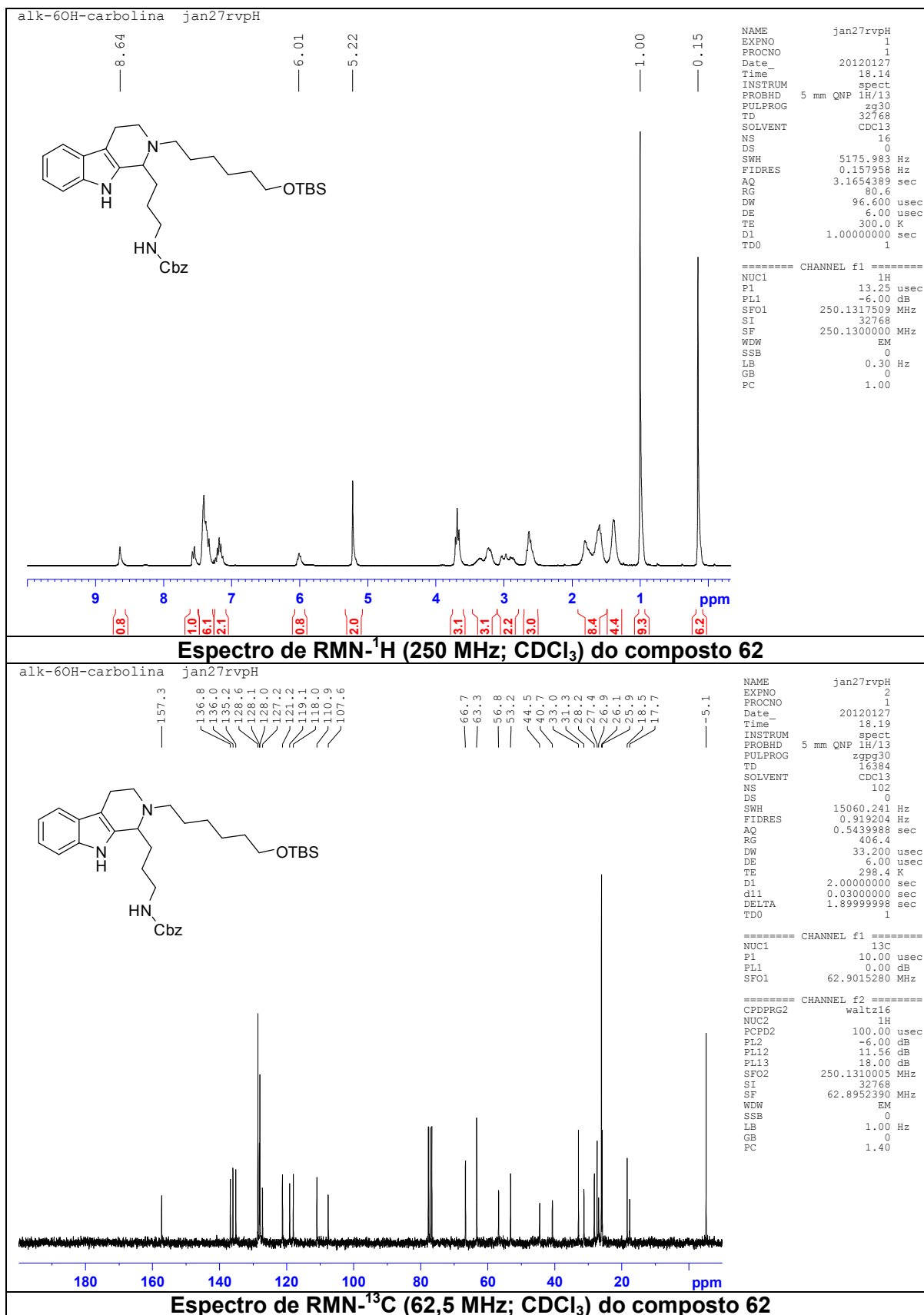


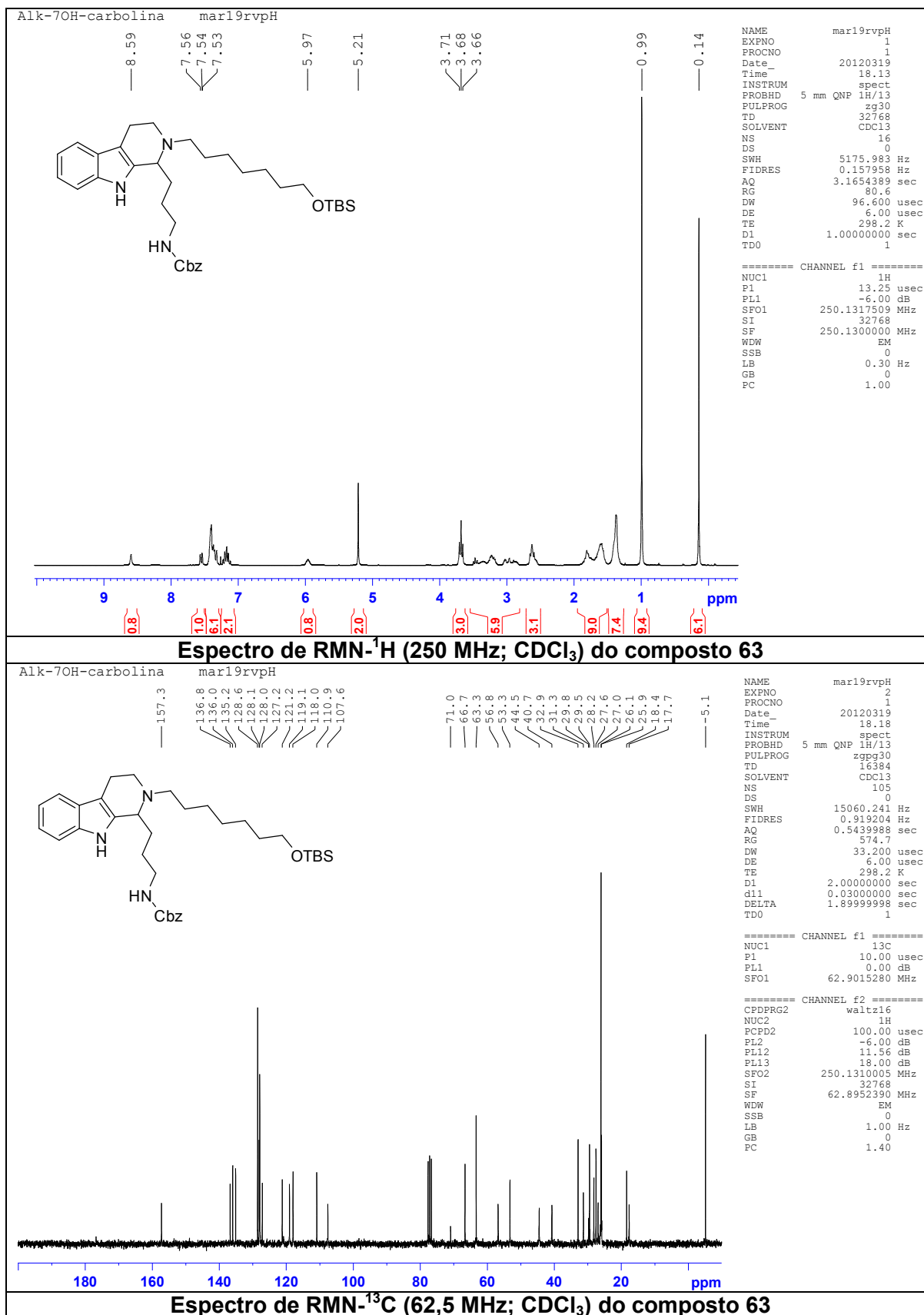
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 60

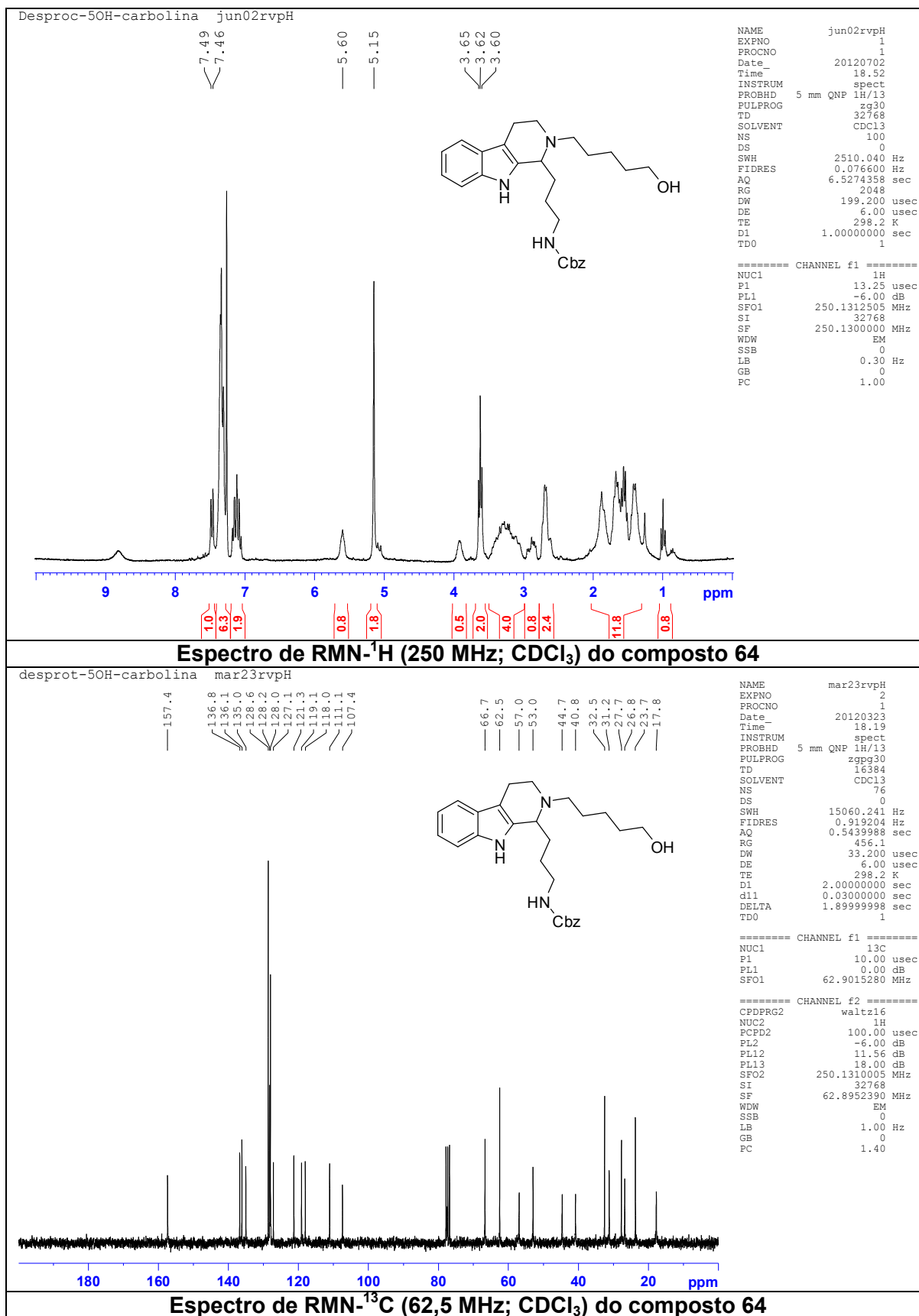


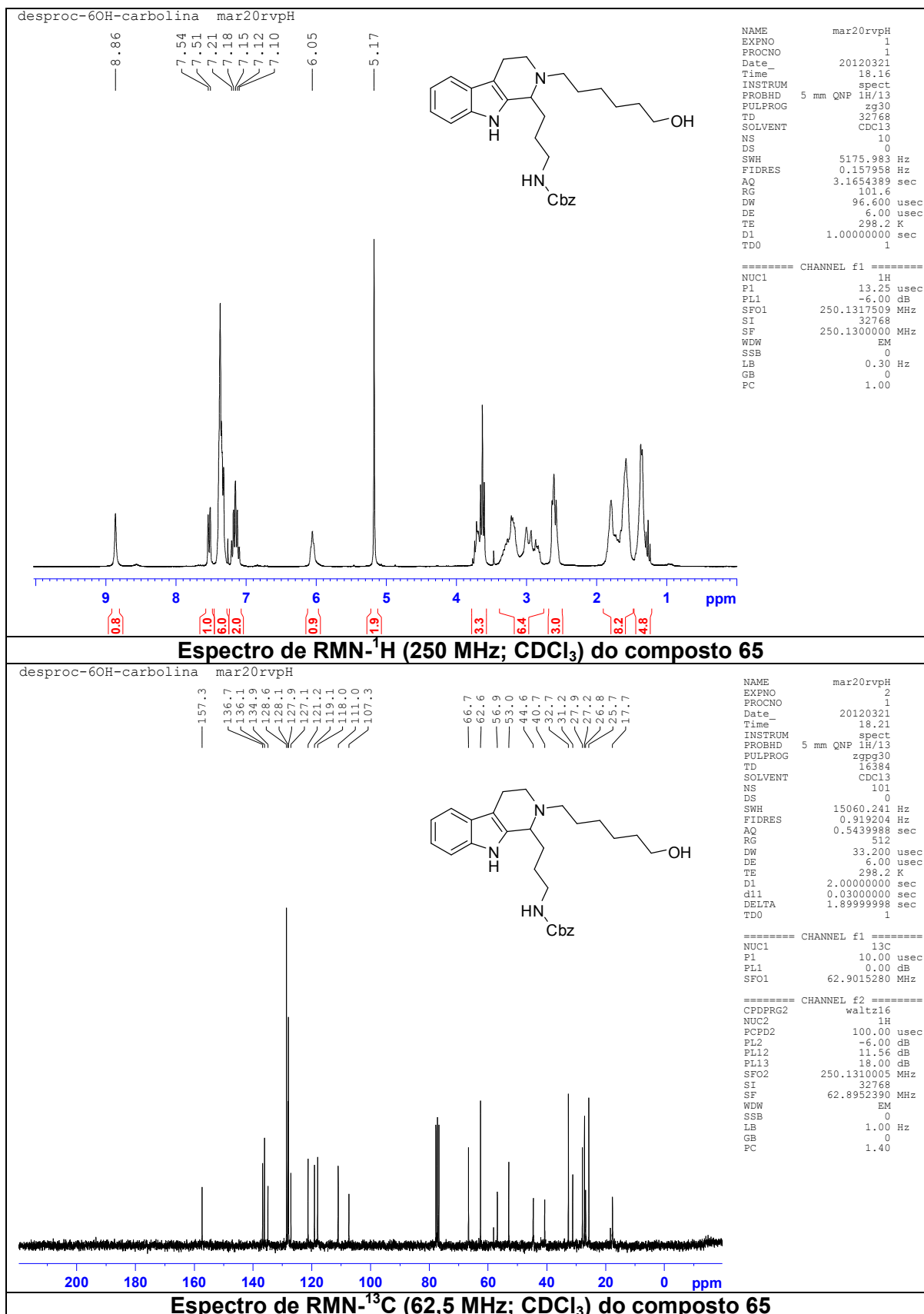
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 60

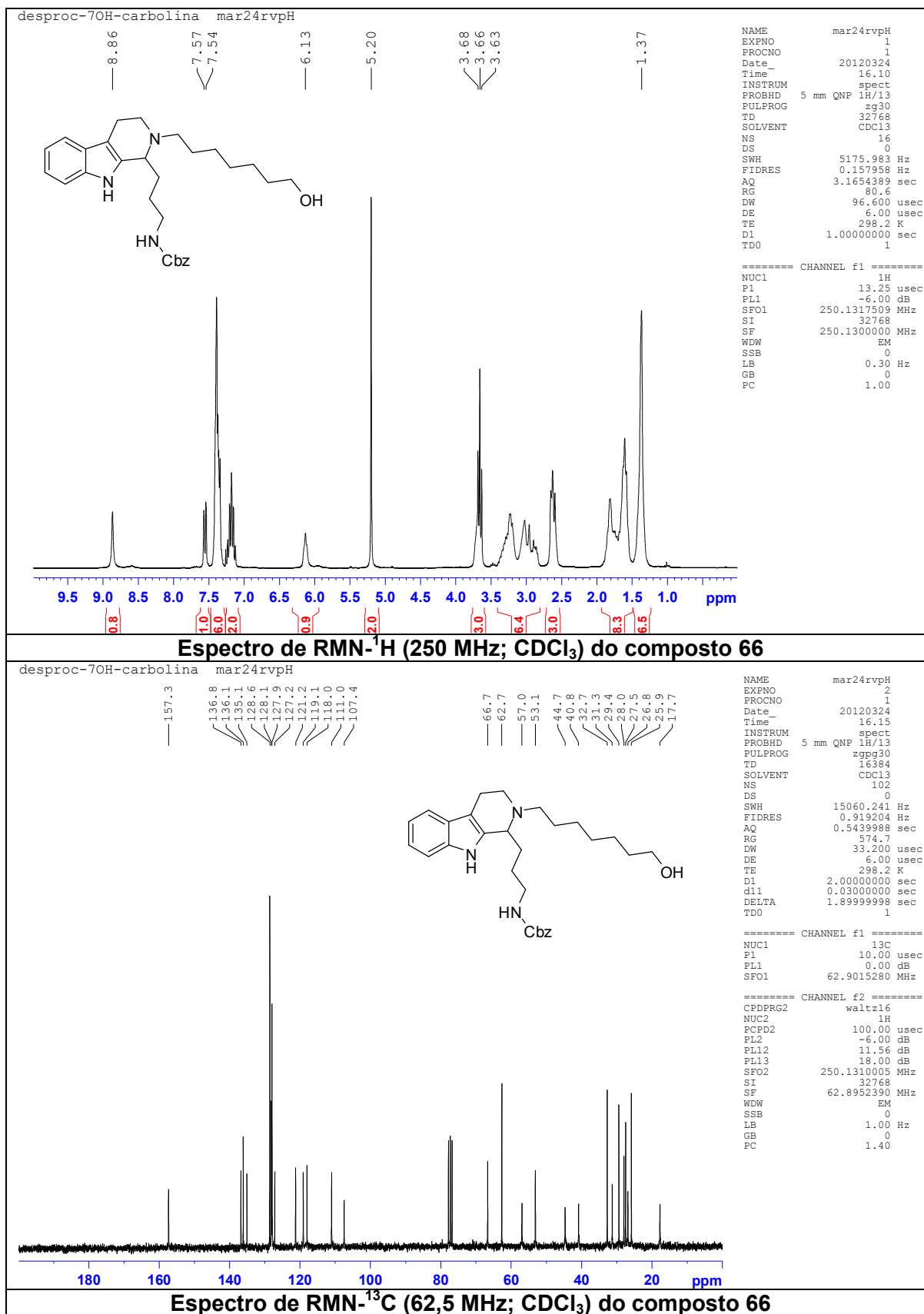


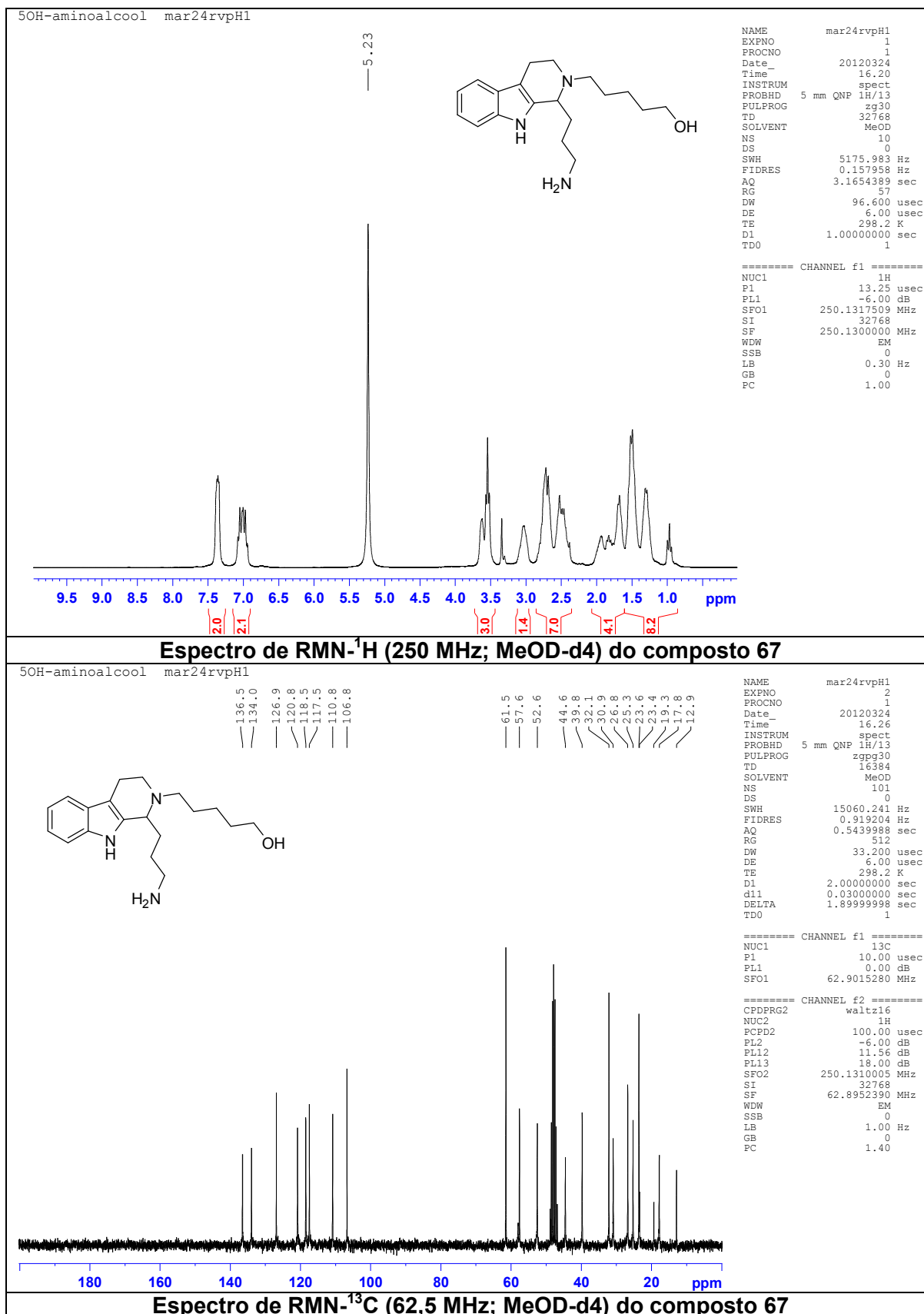


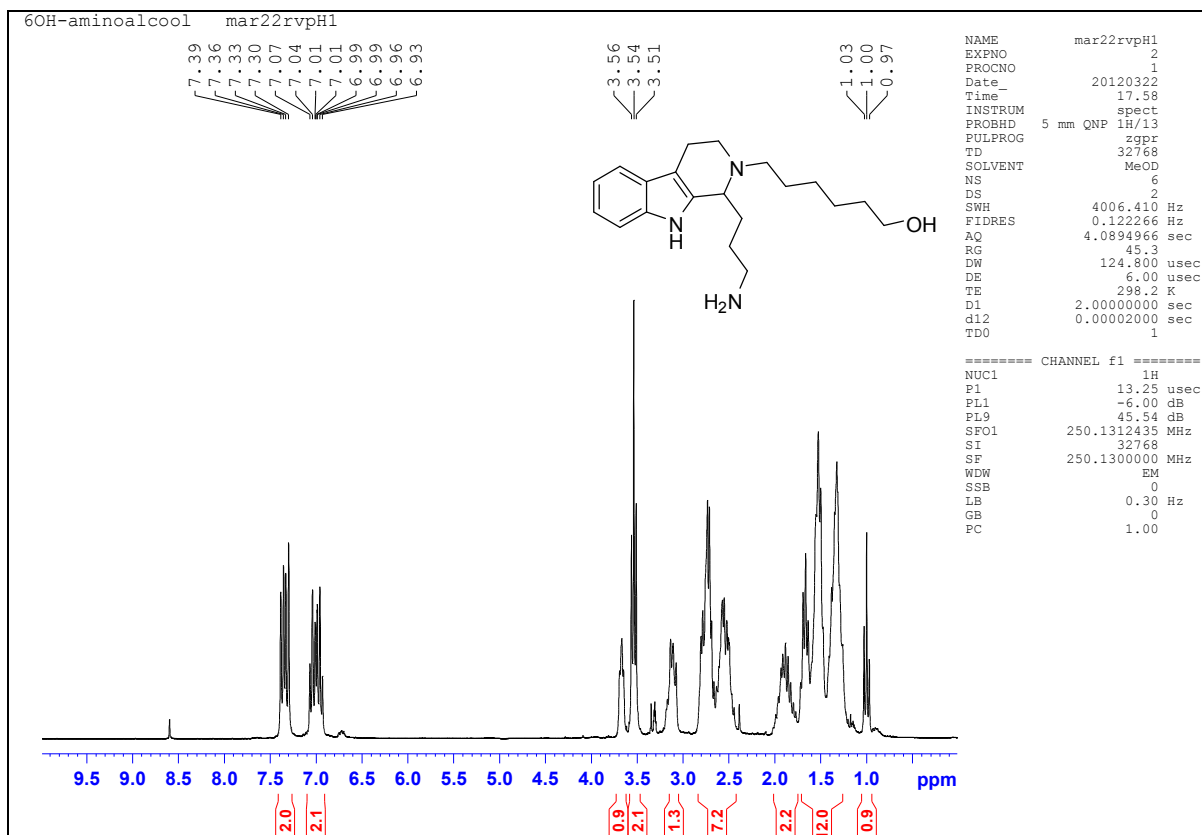




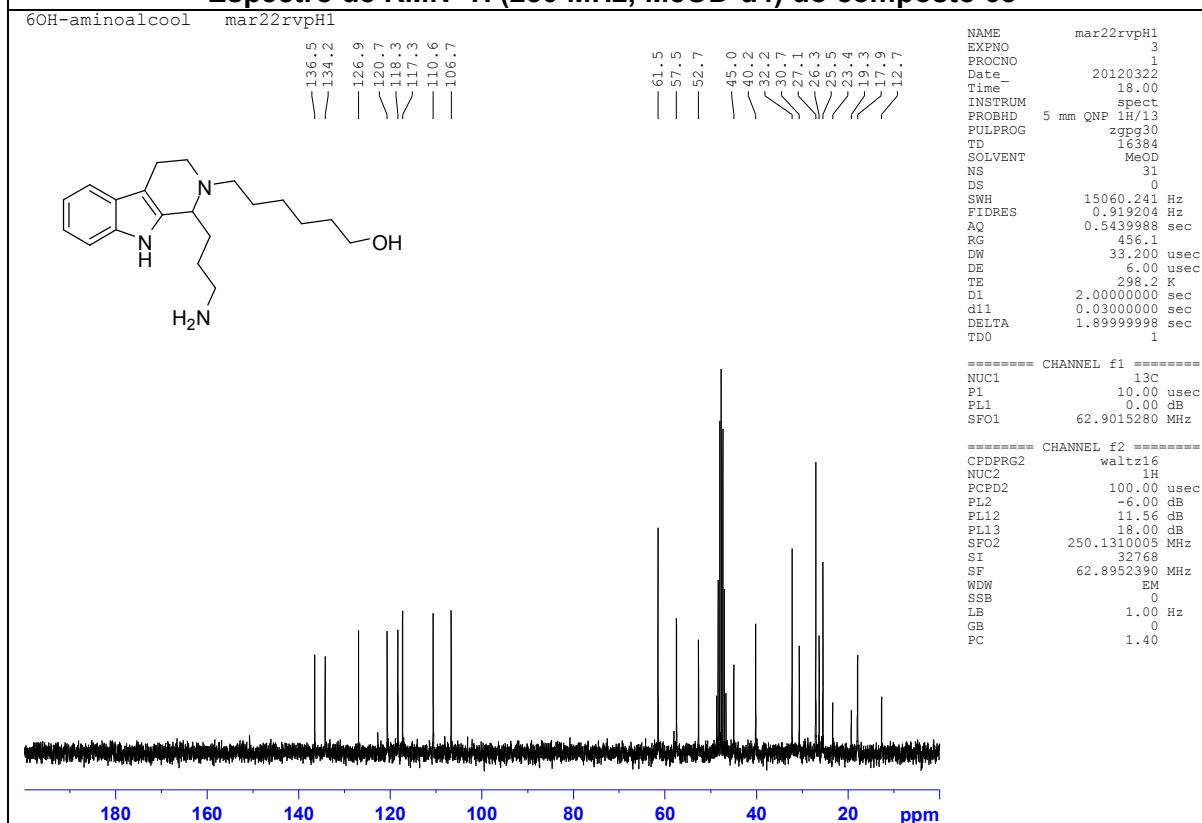




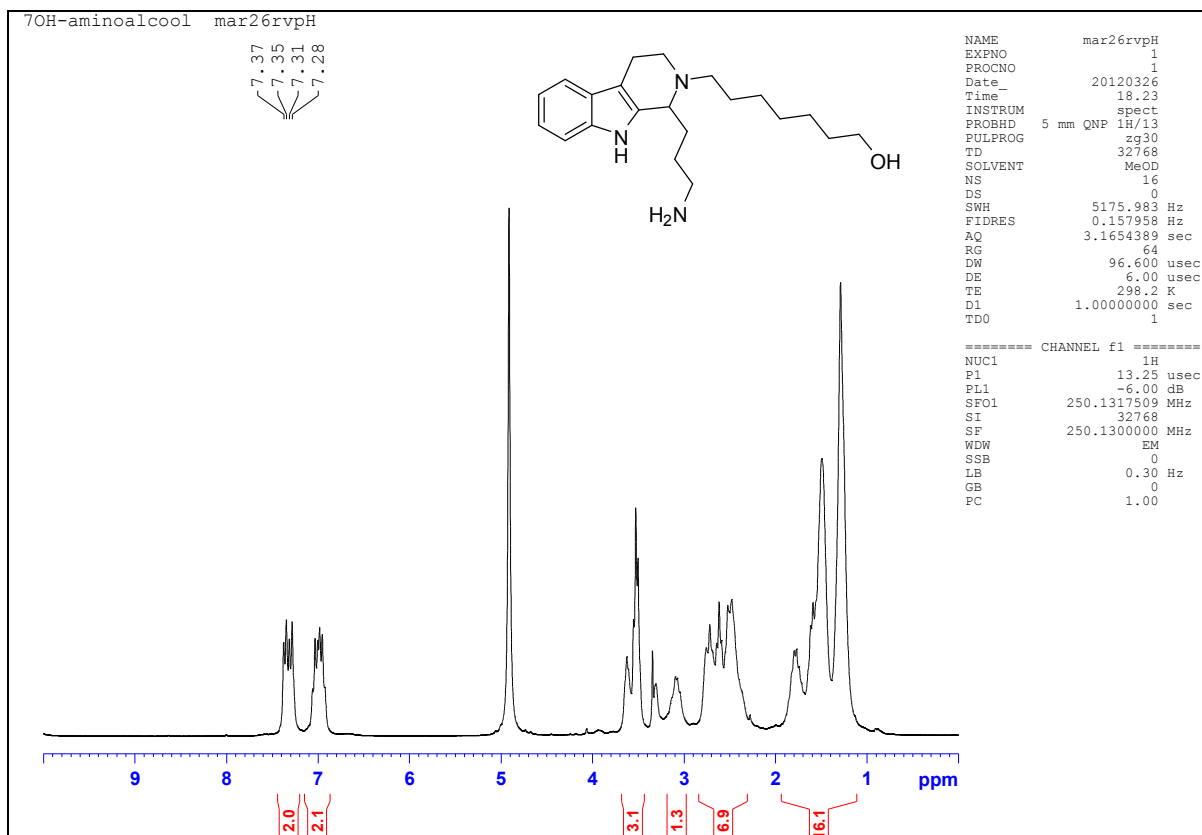




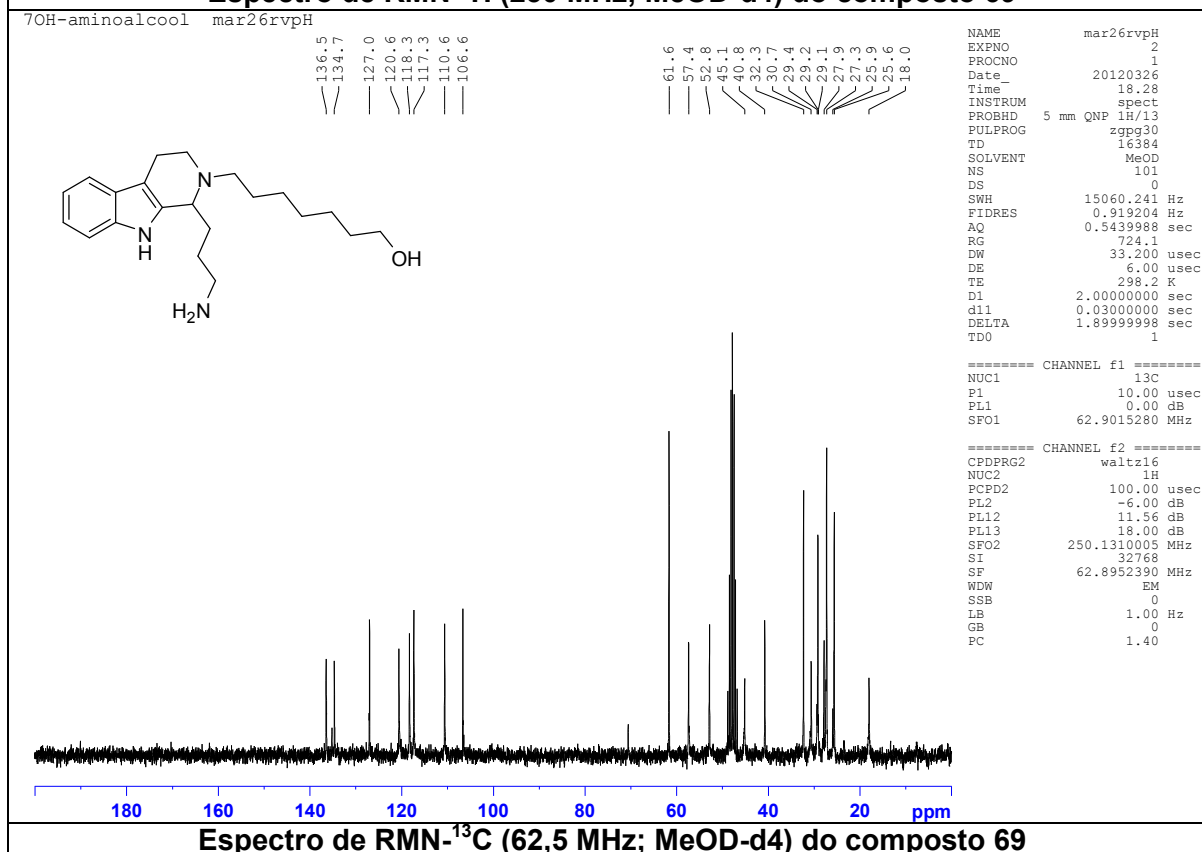
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; MeOD-d₄) do composto 68



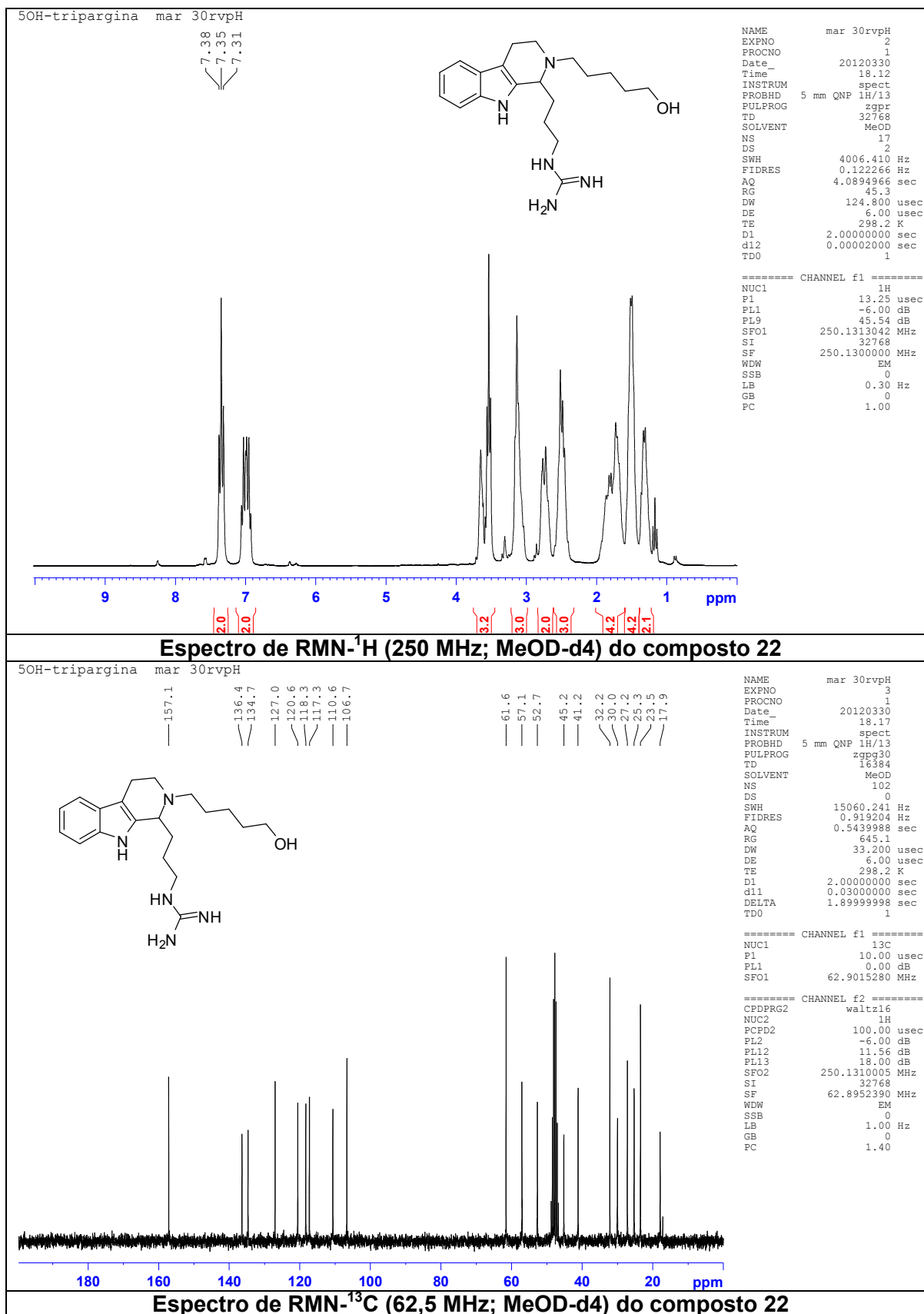
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; MeOD-d₄) do composto 68

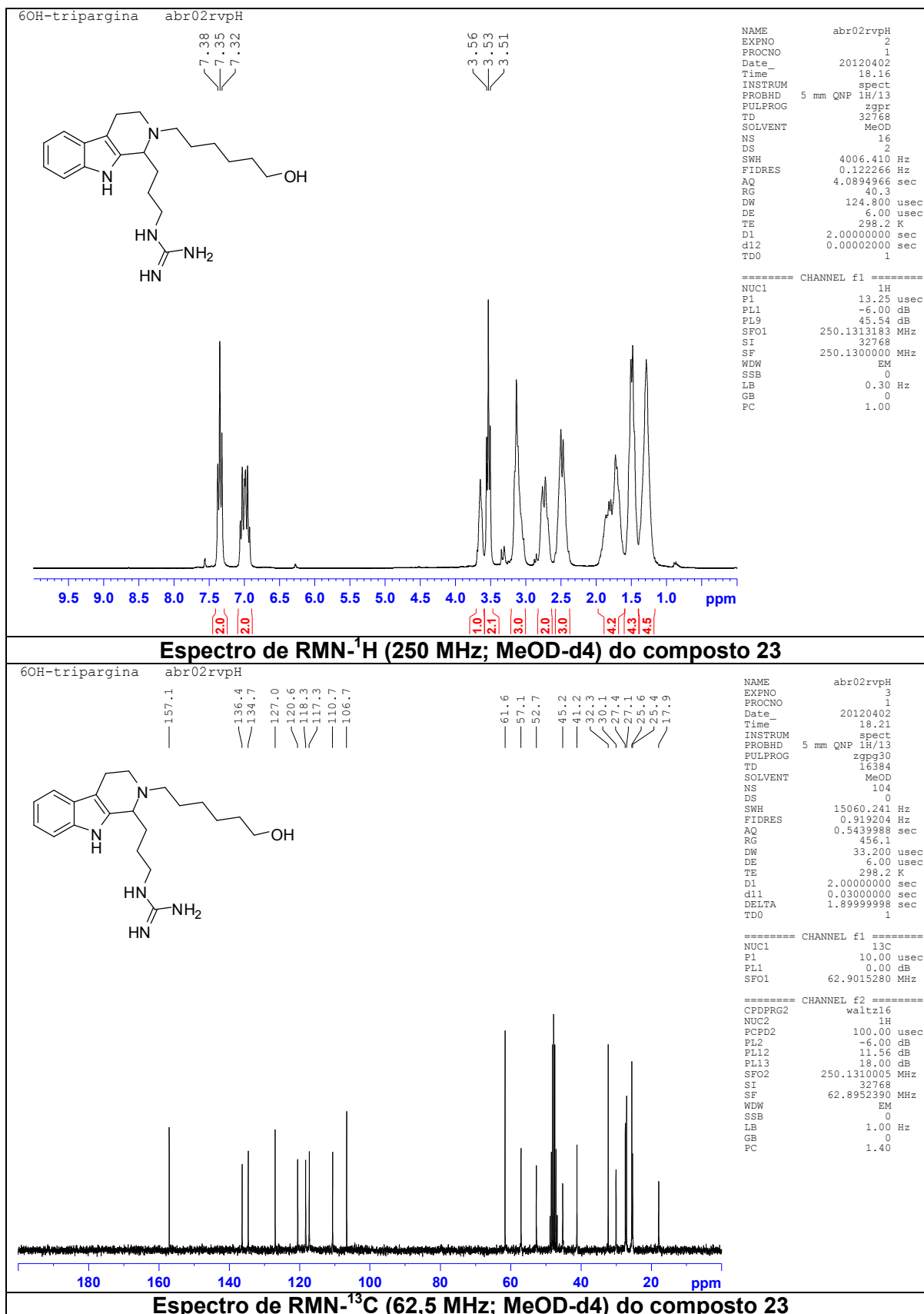


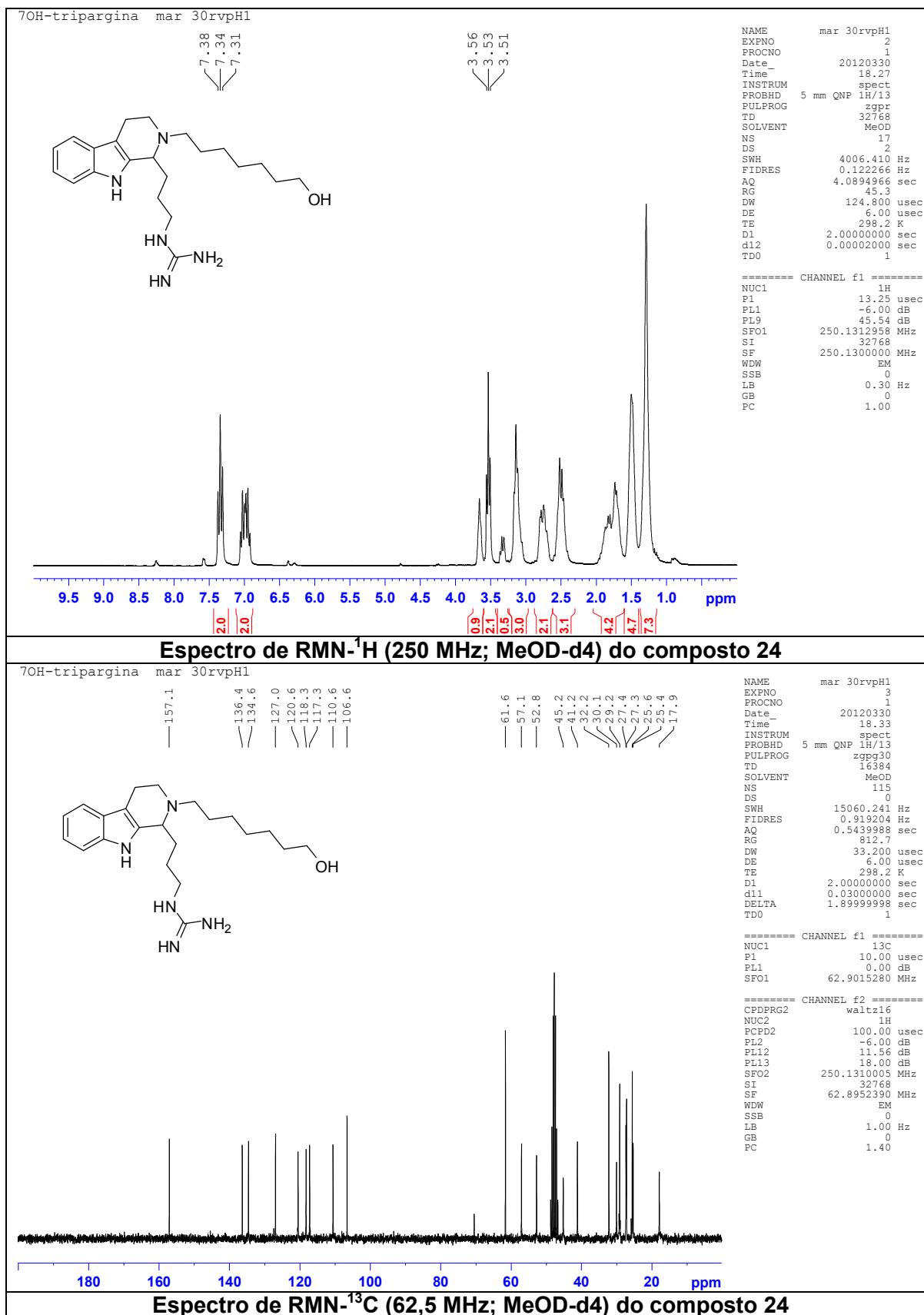
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; MeOD-d₄) do composto 69

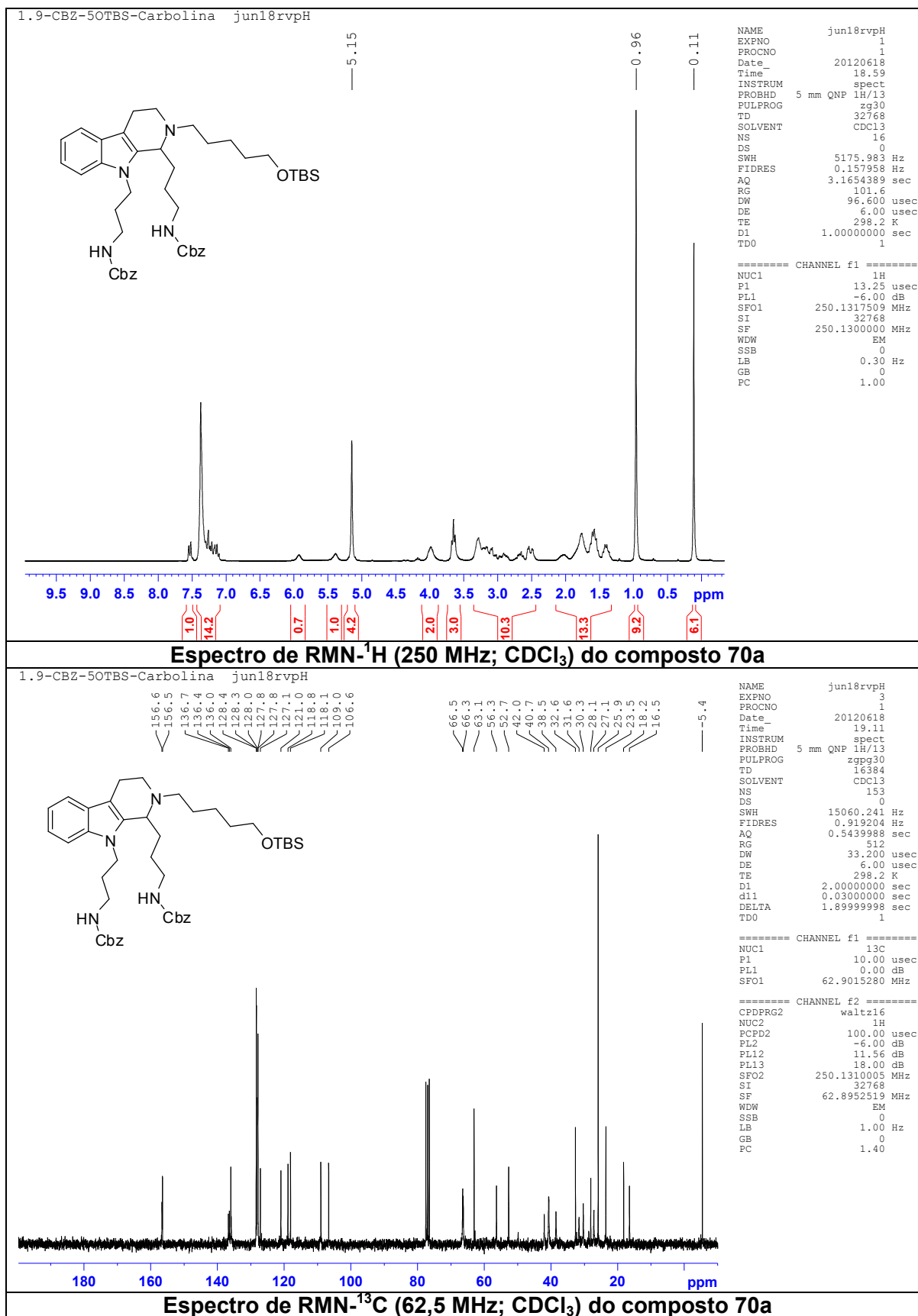


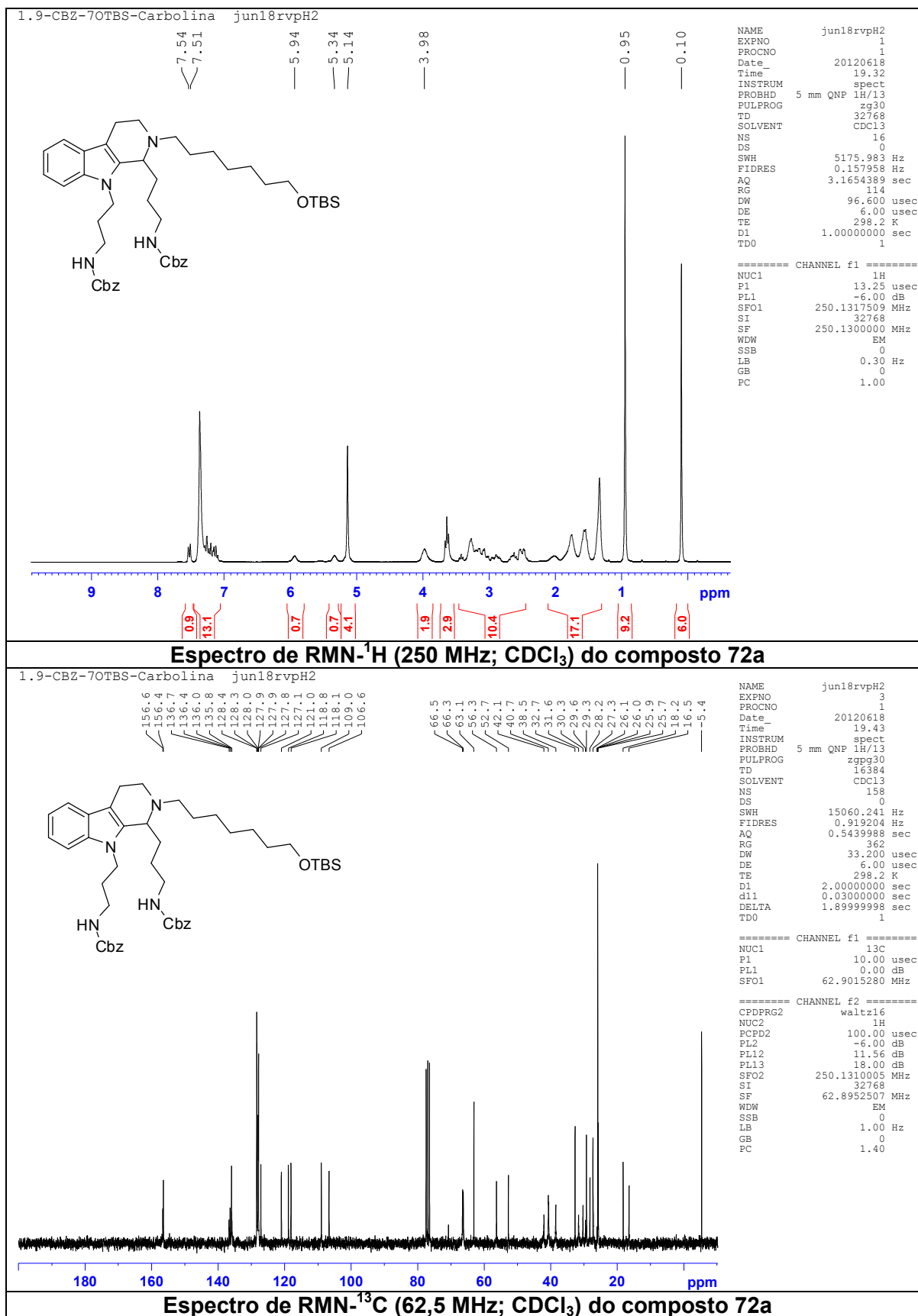
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; MeOD-d₄) do composto 69

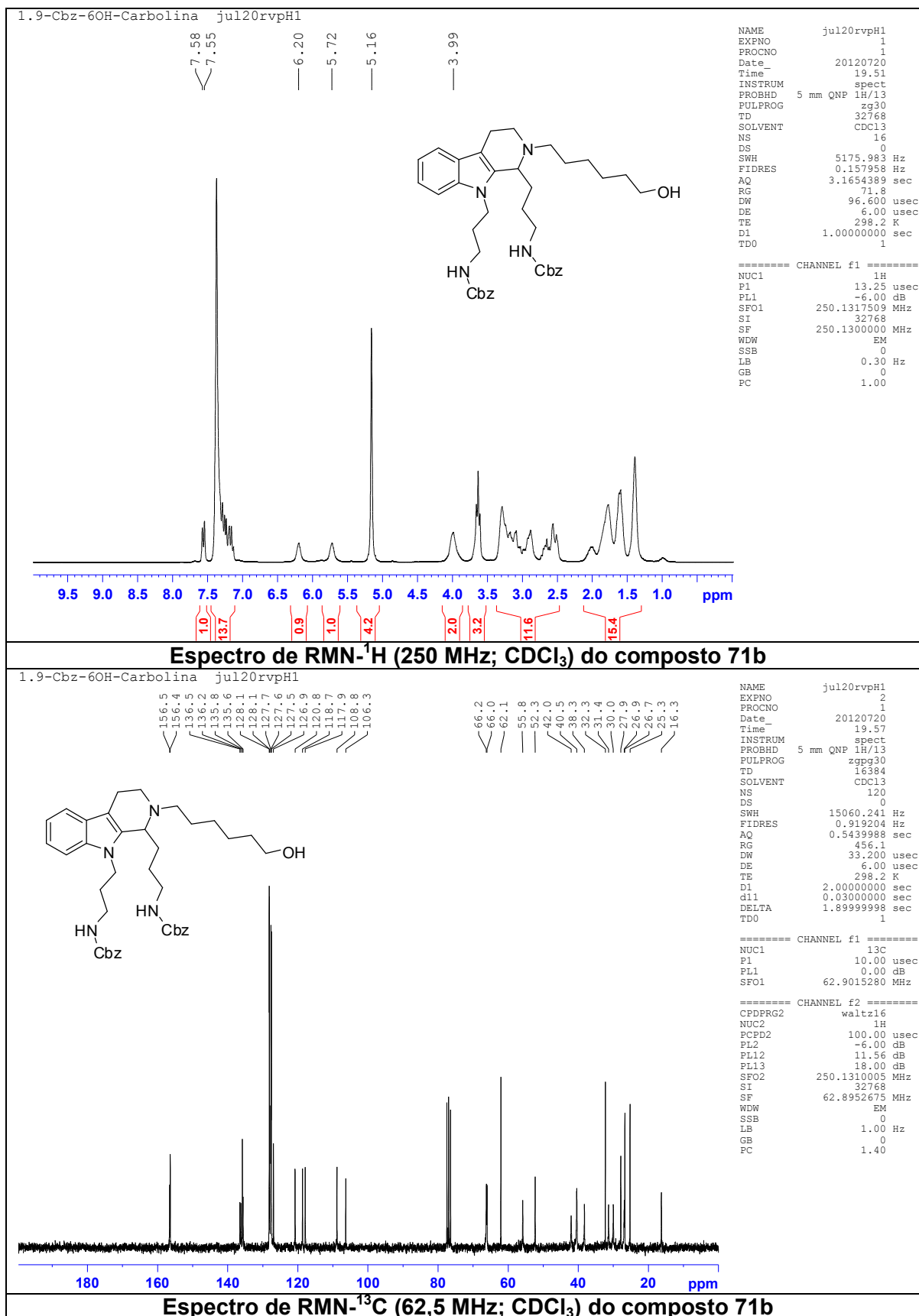


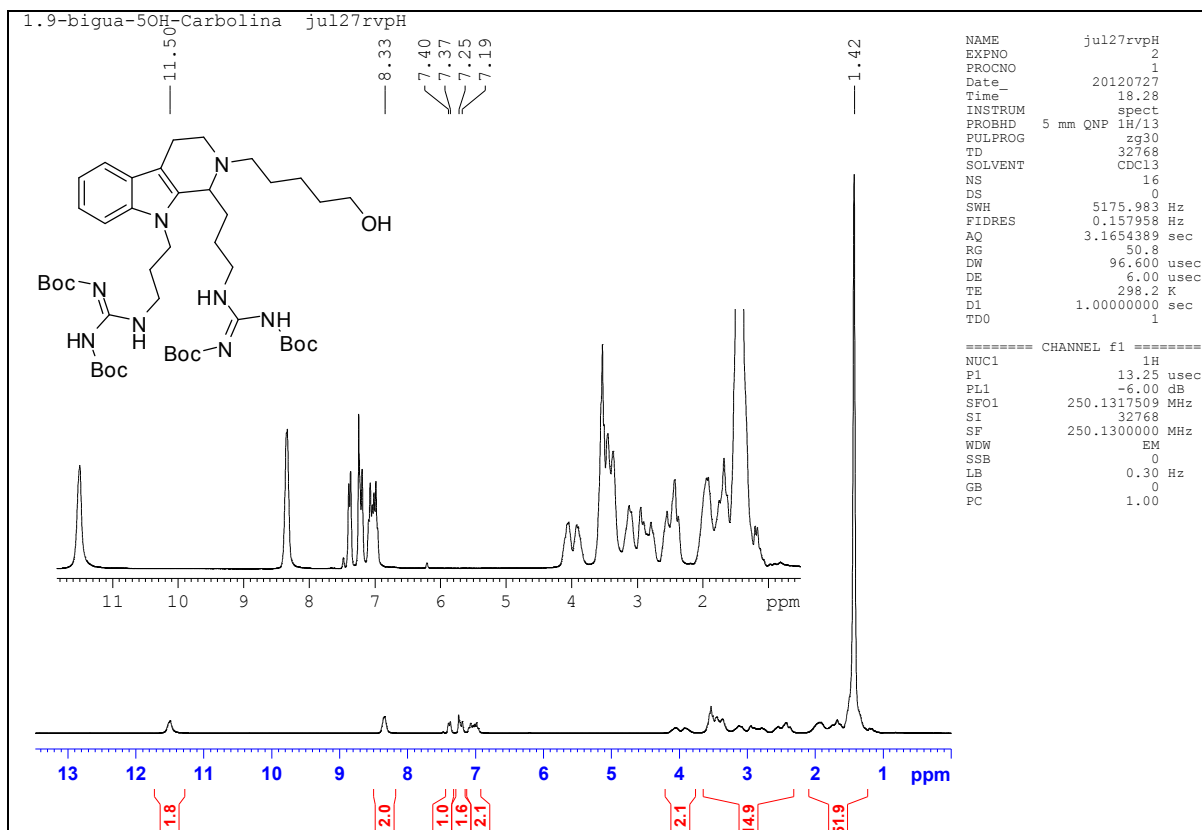




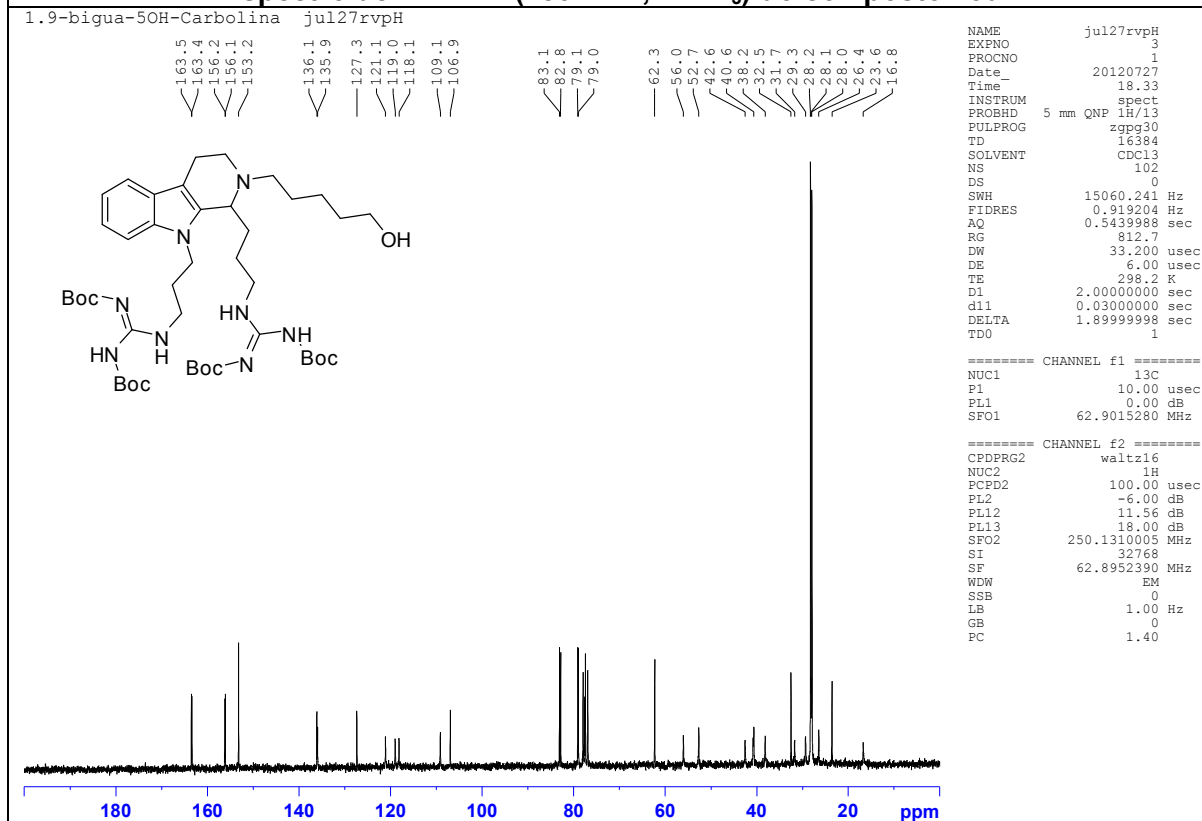




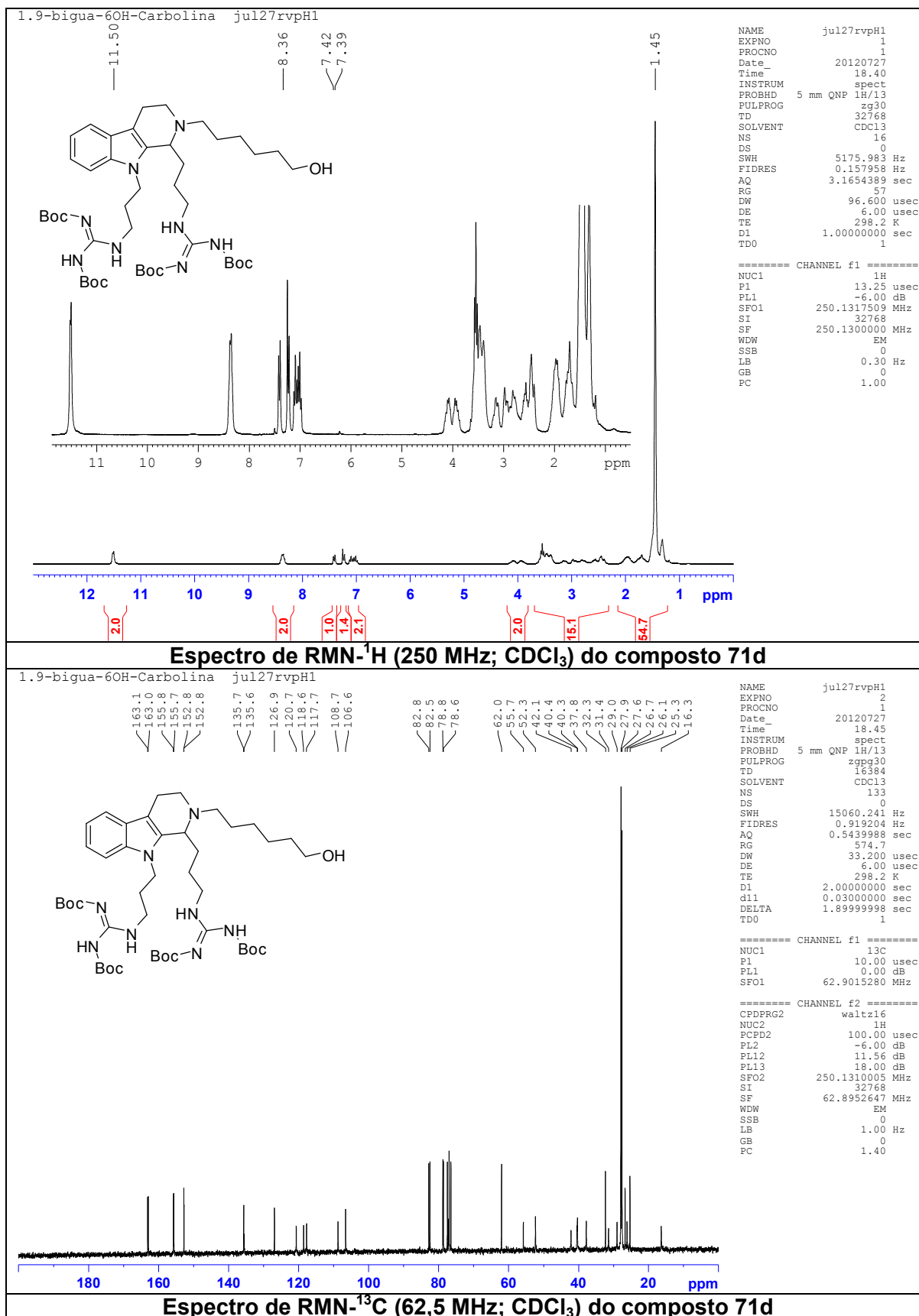


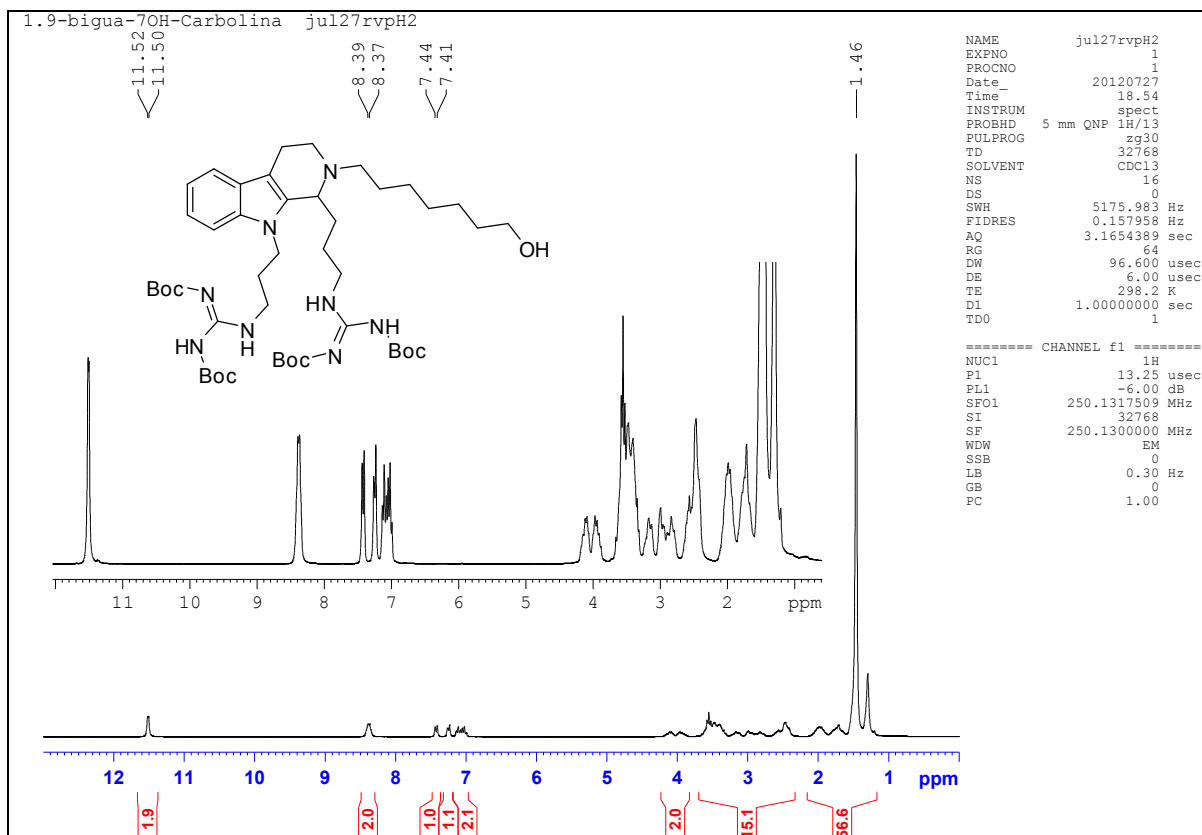


Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 70d

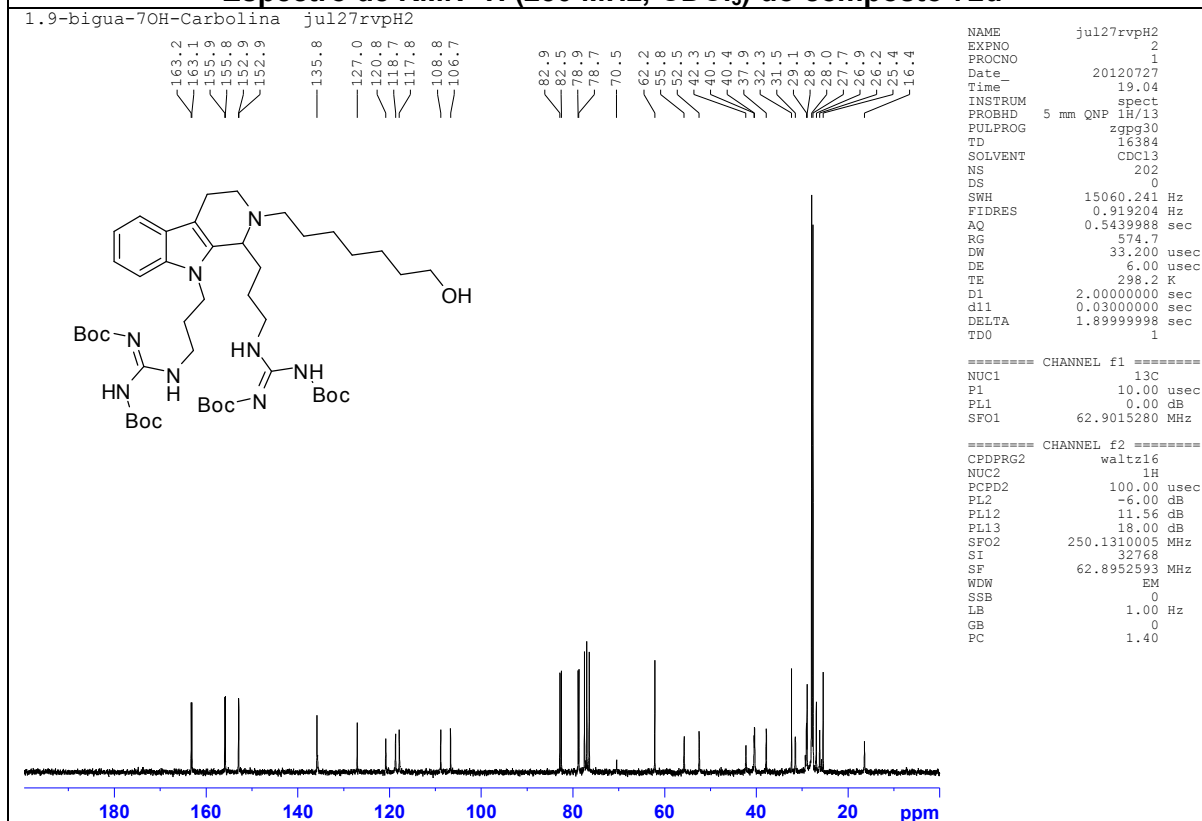


Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 70d

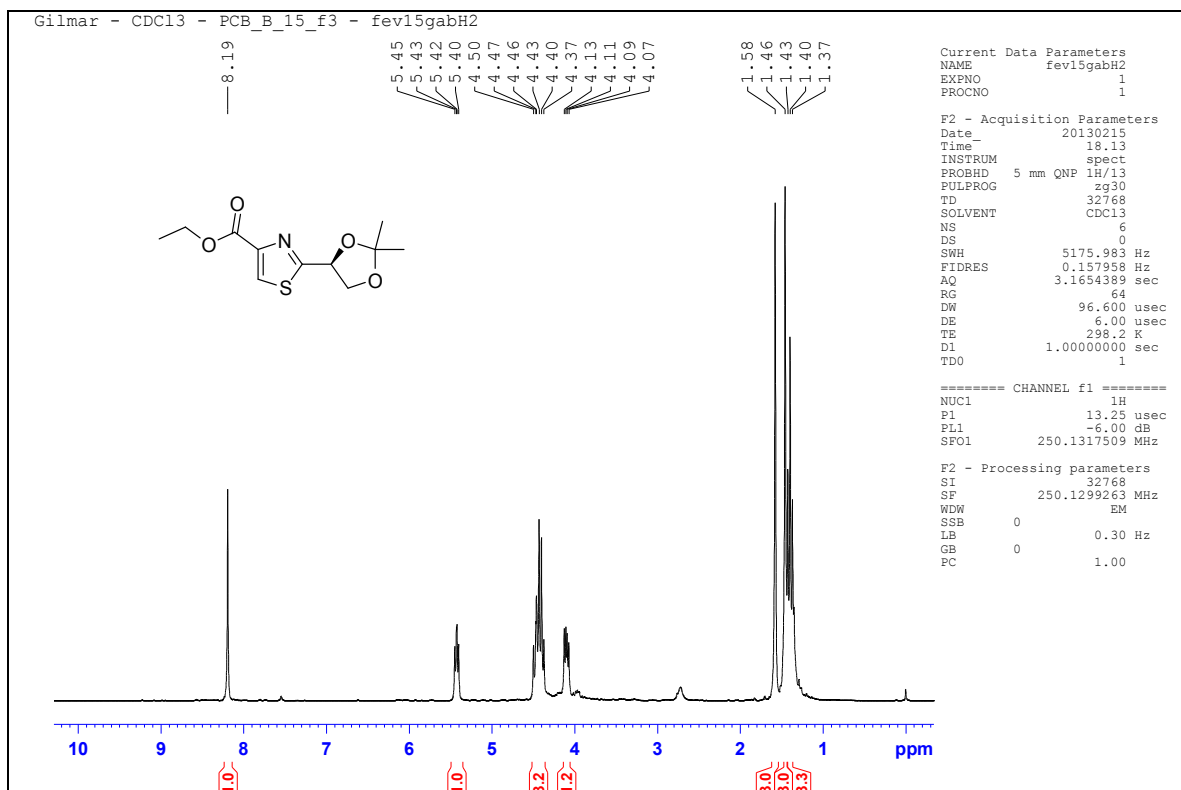




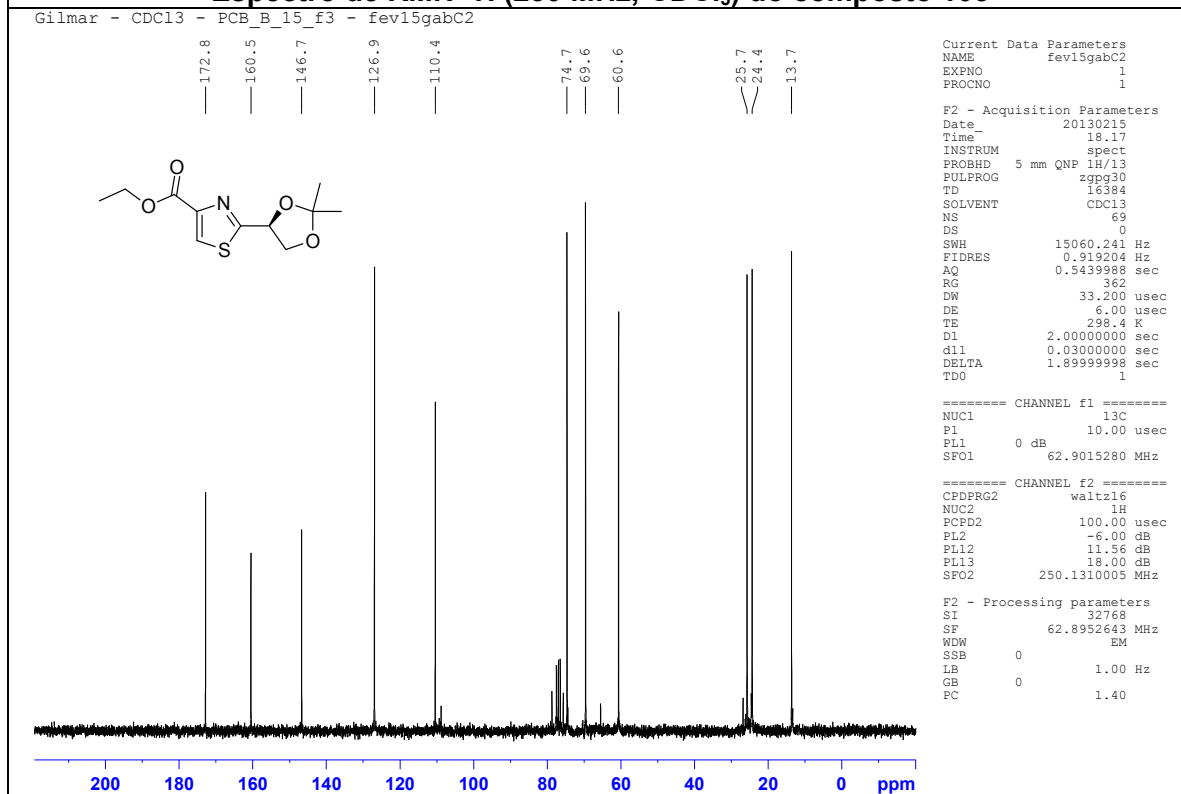
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 72d



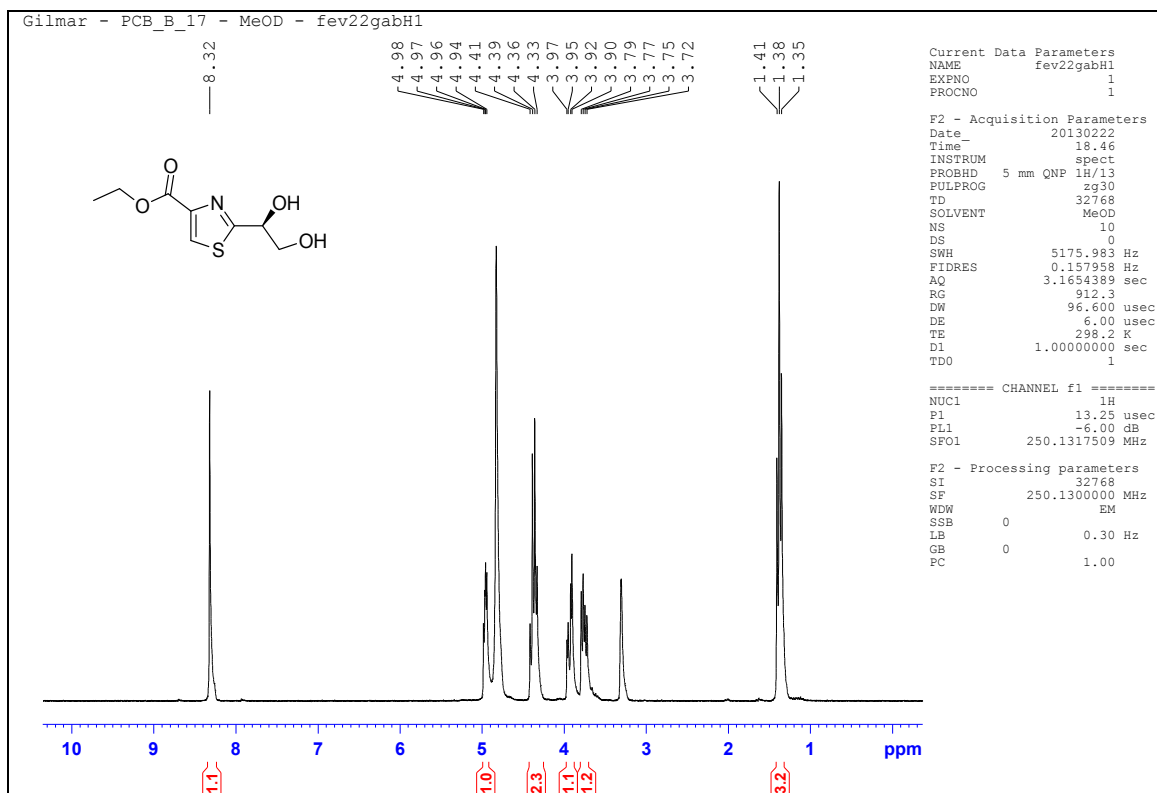
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 72d



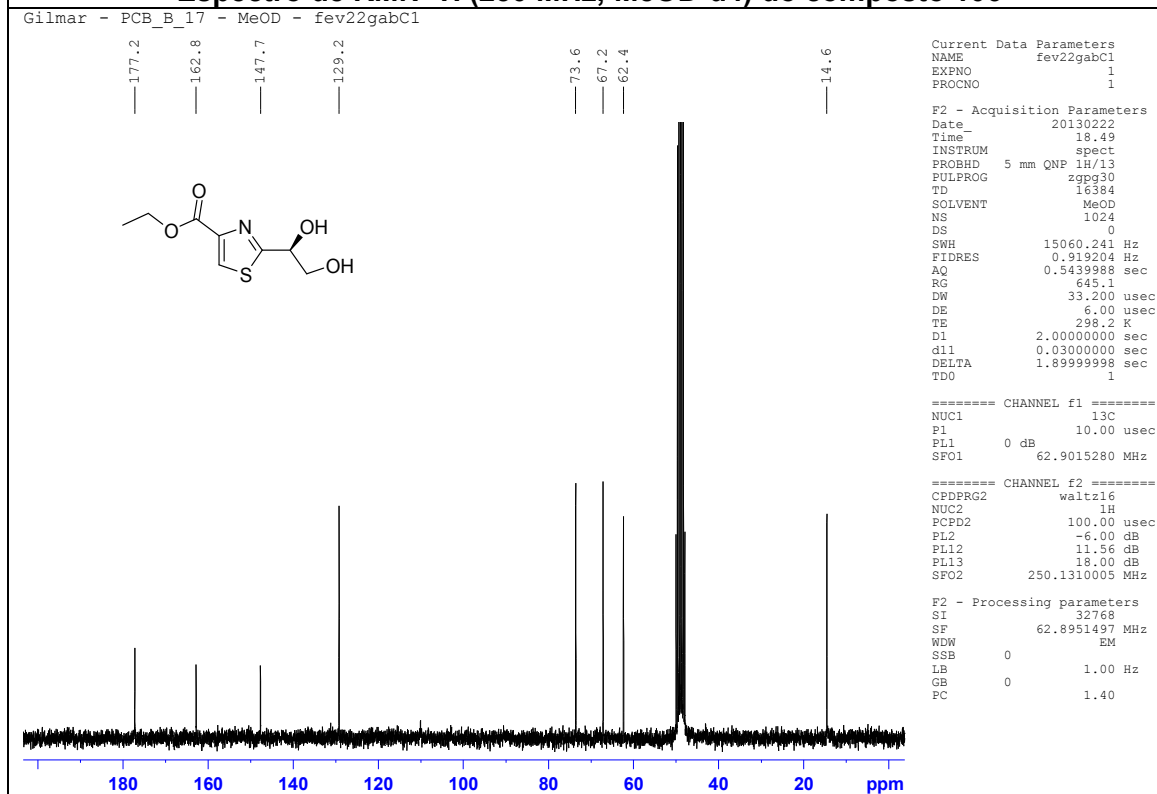
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 105



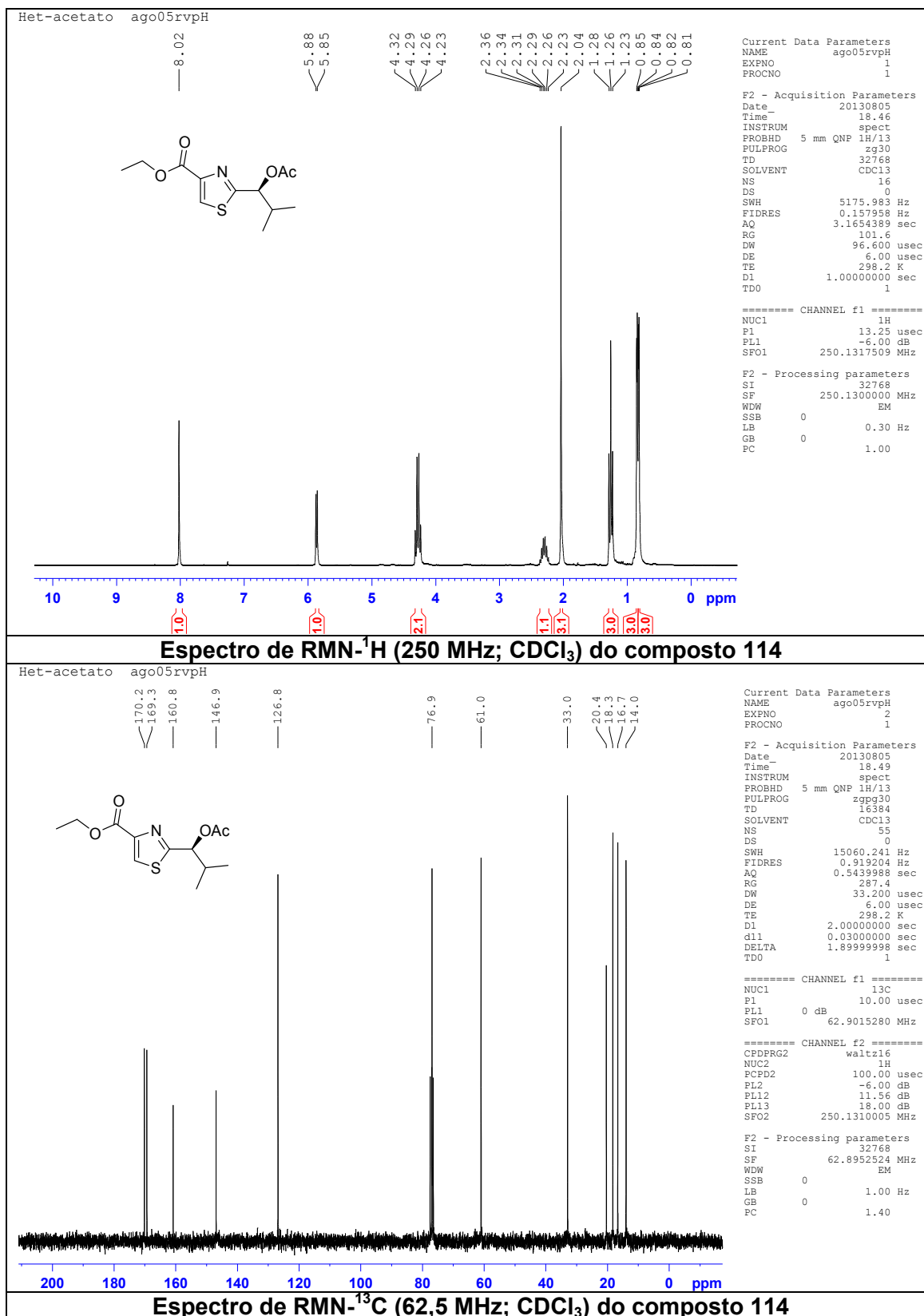
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 105

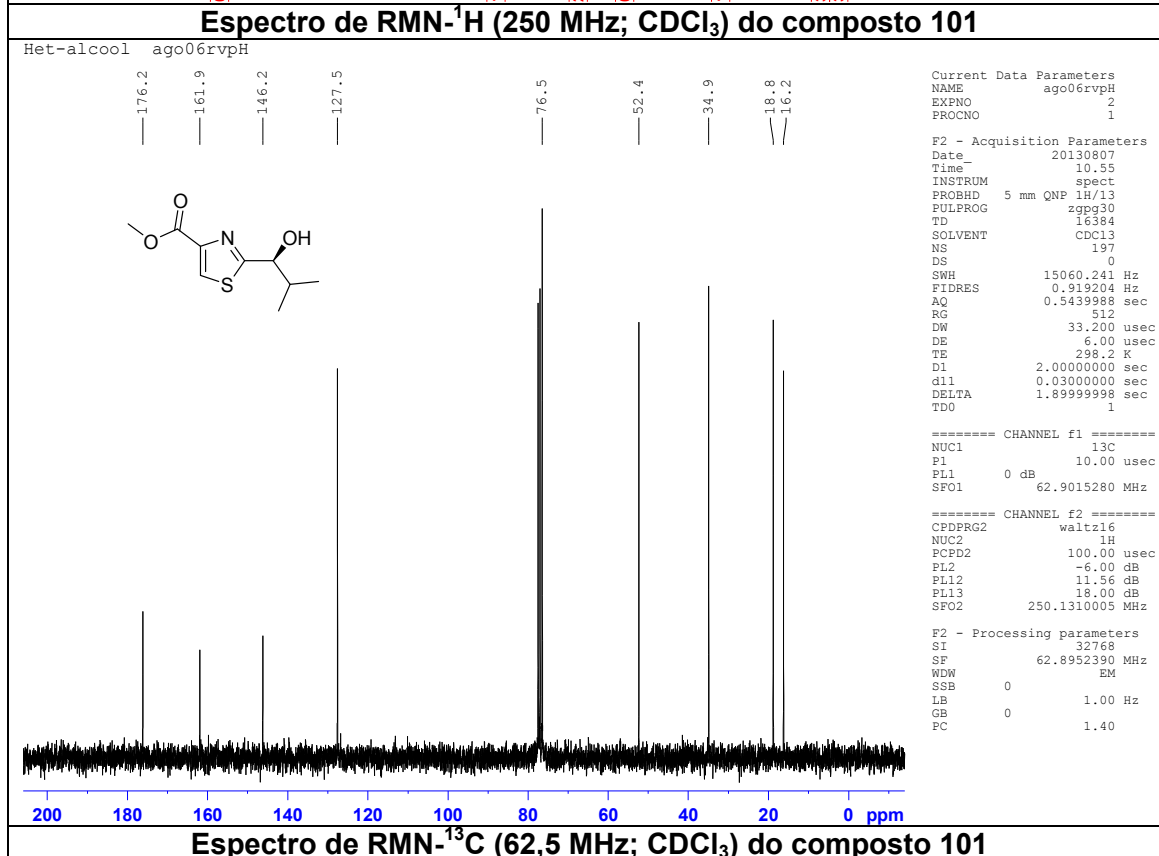
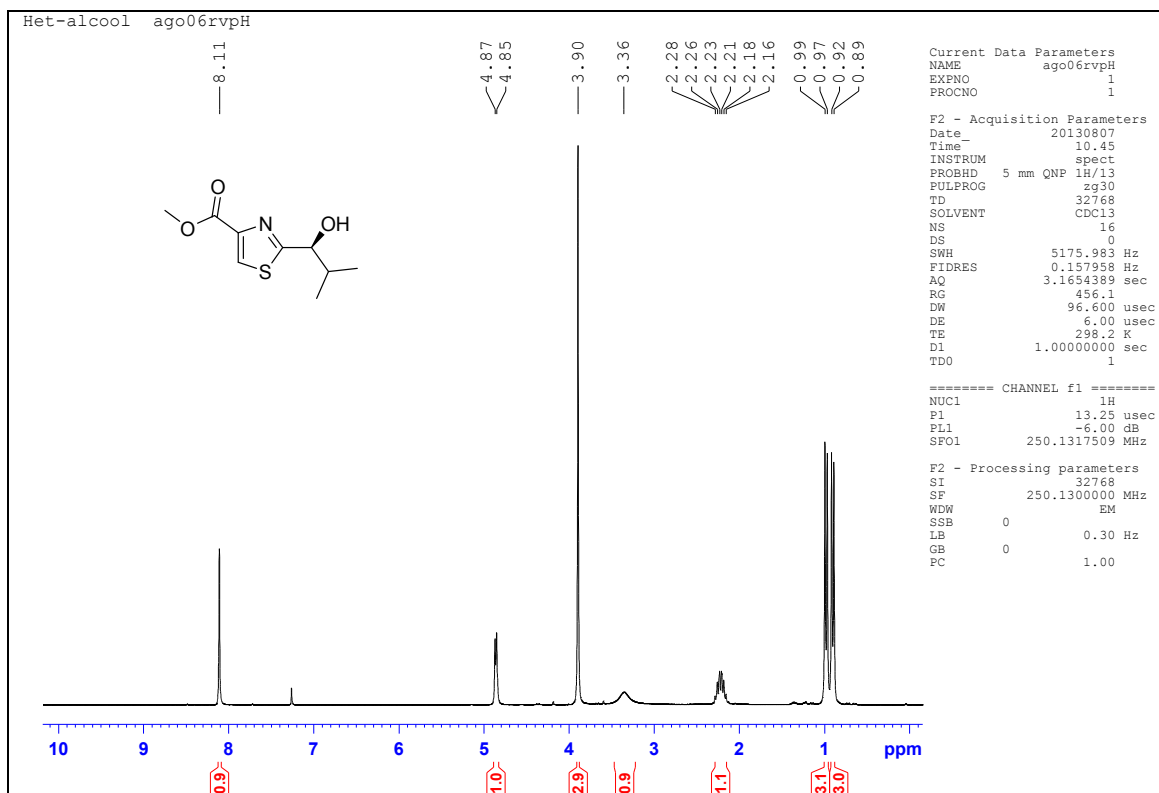


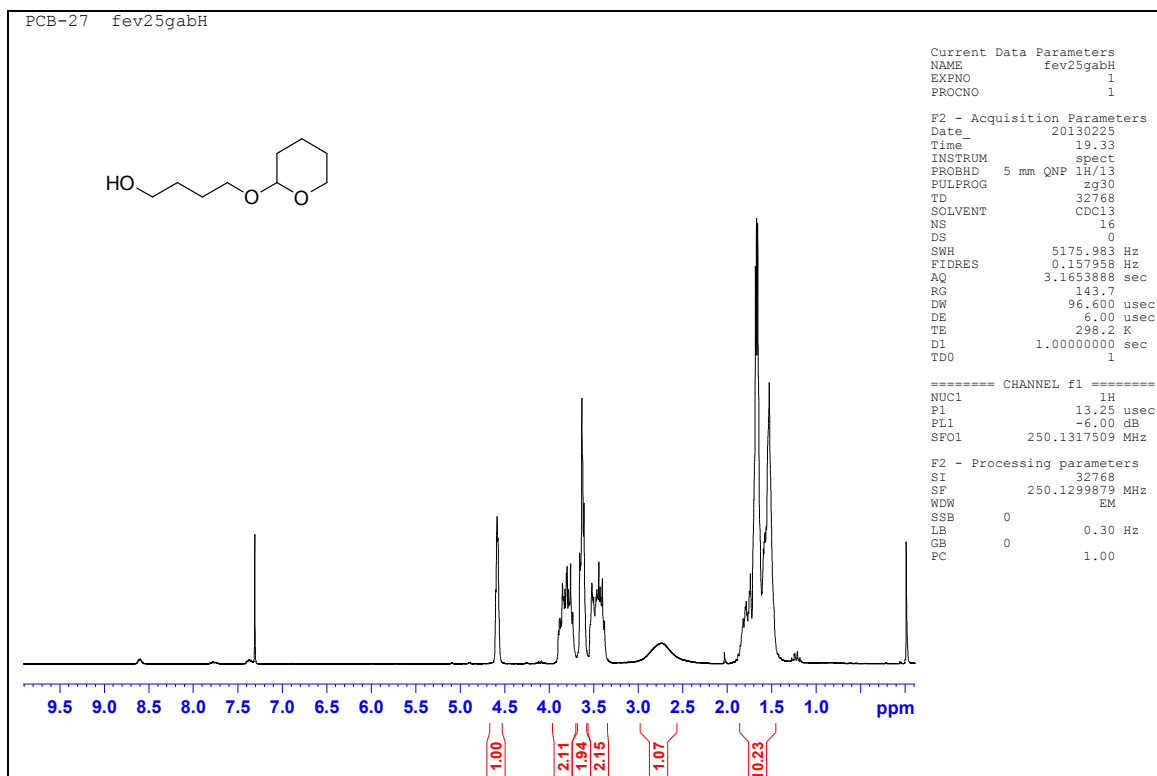
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; MeOD-d₄) do composto 106



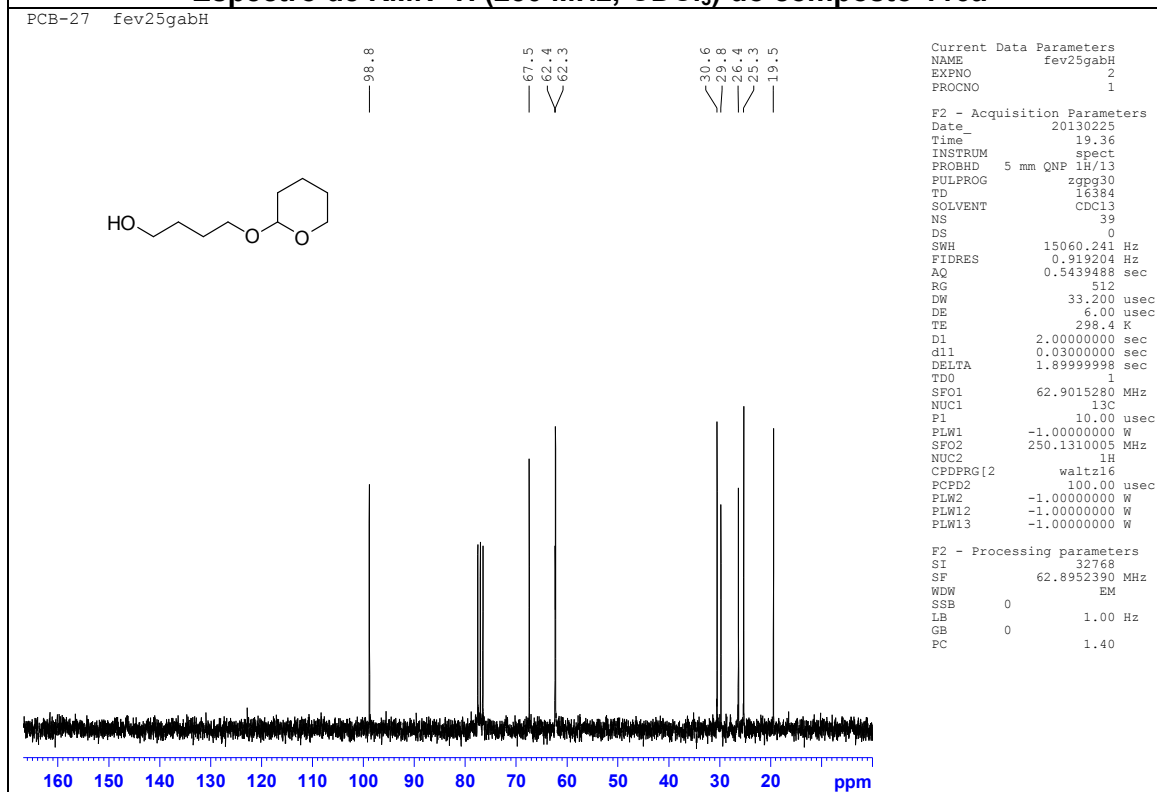
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; MeOD-d₄) do composto 106



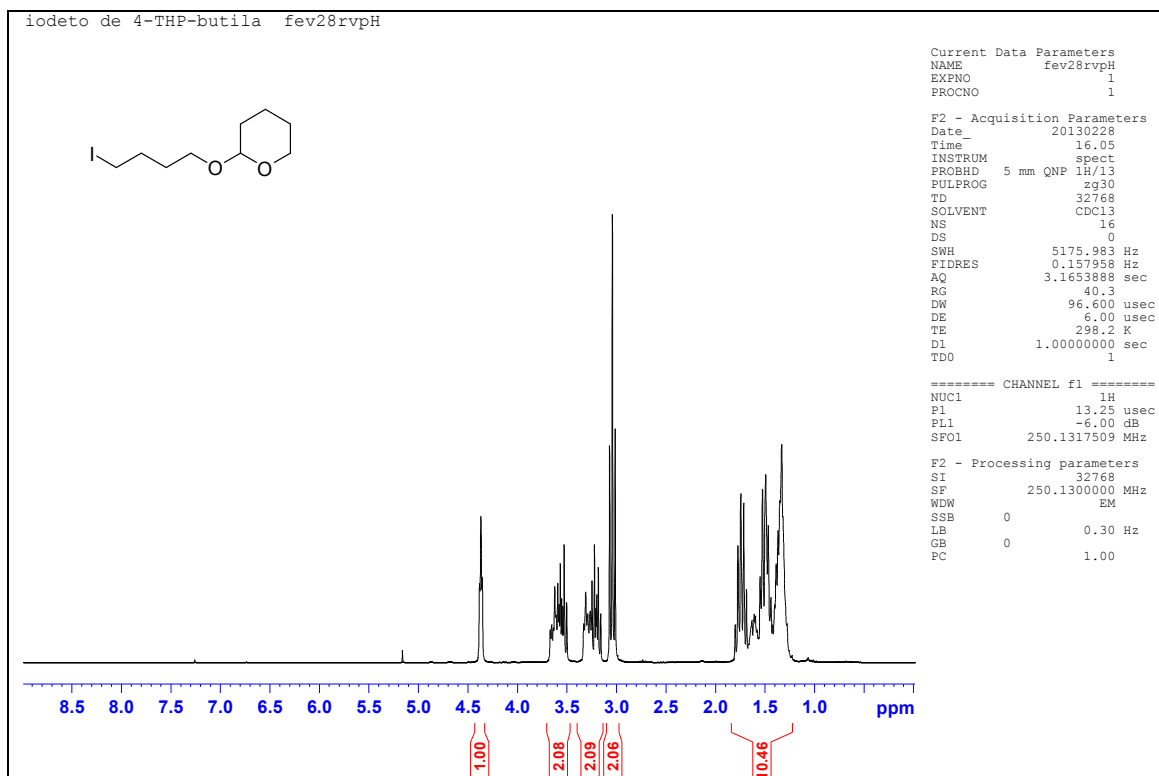




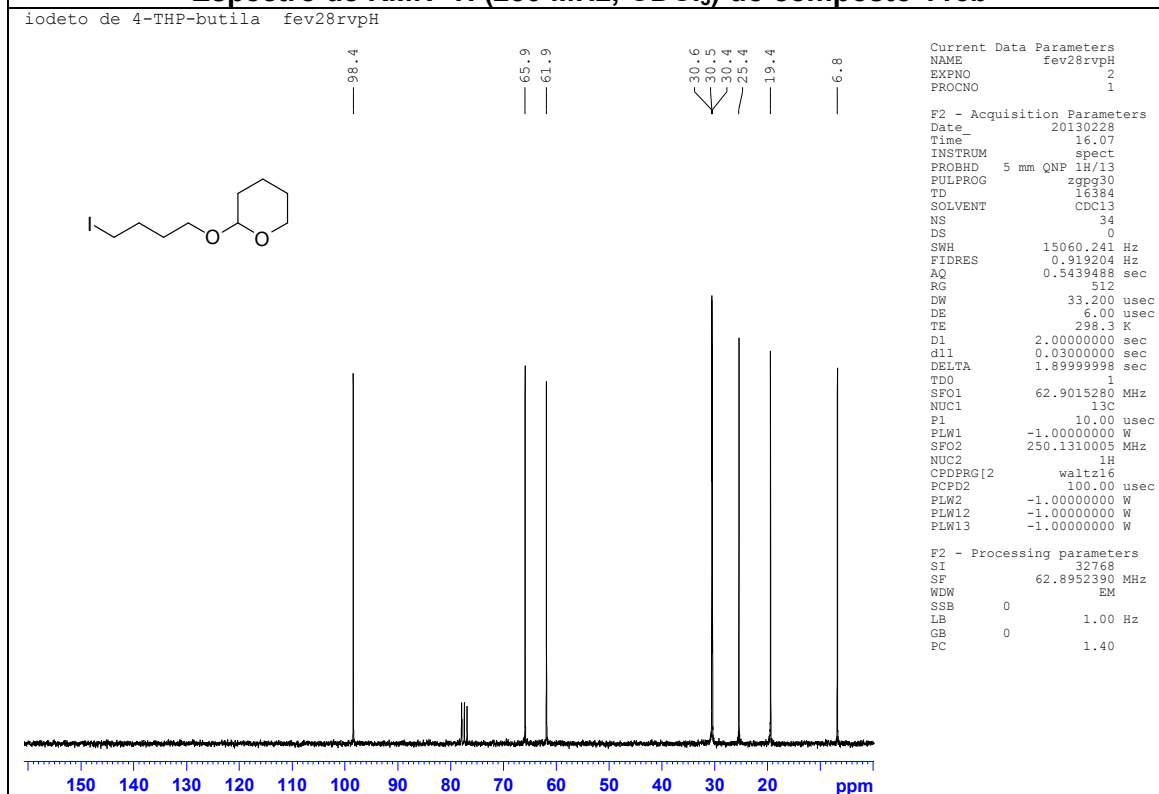
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 116a



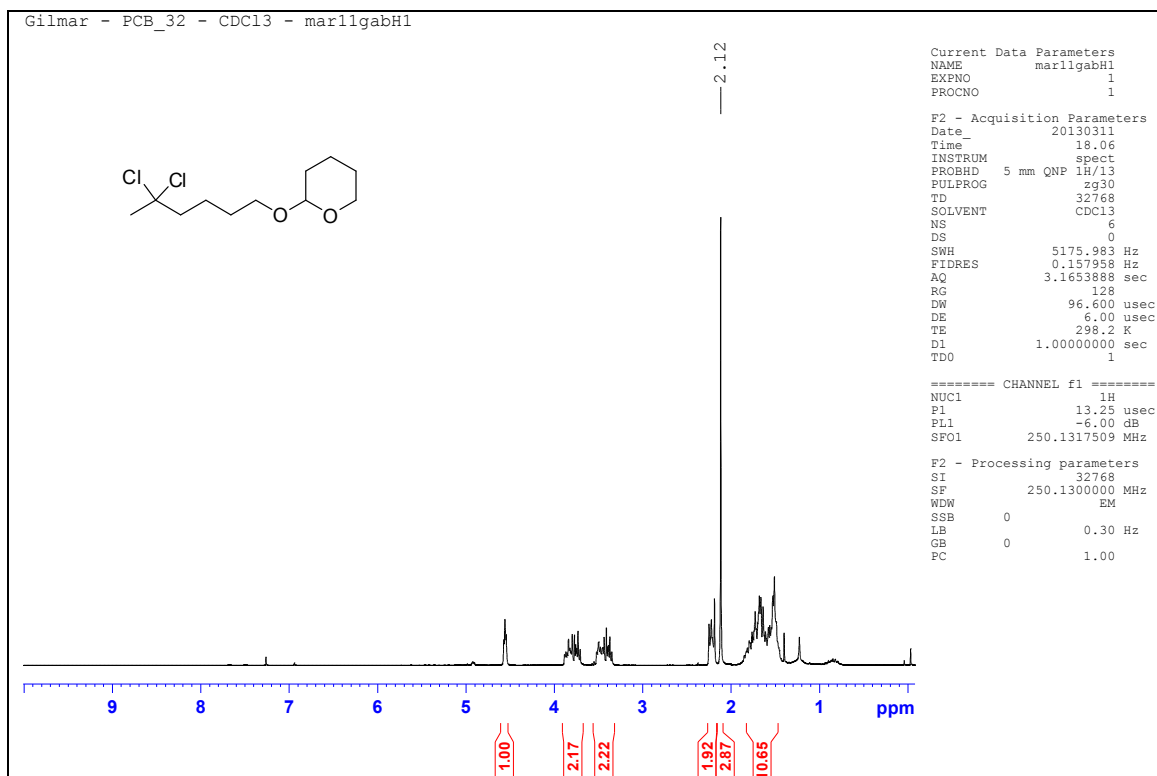
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 116a



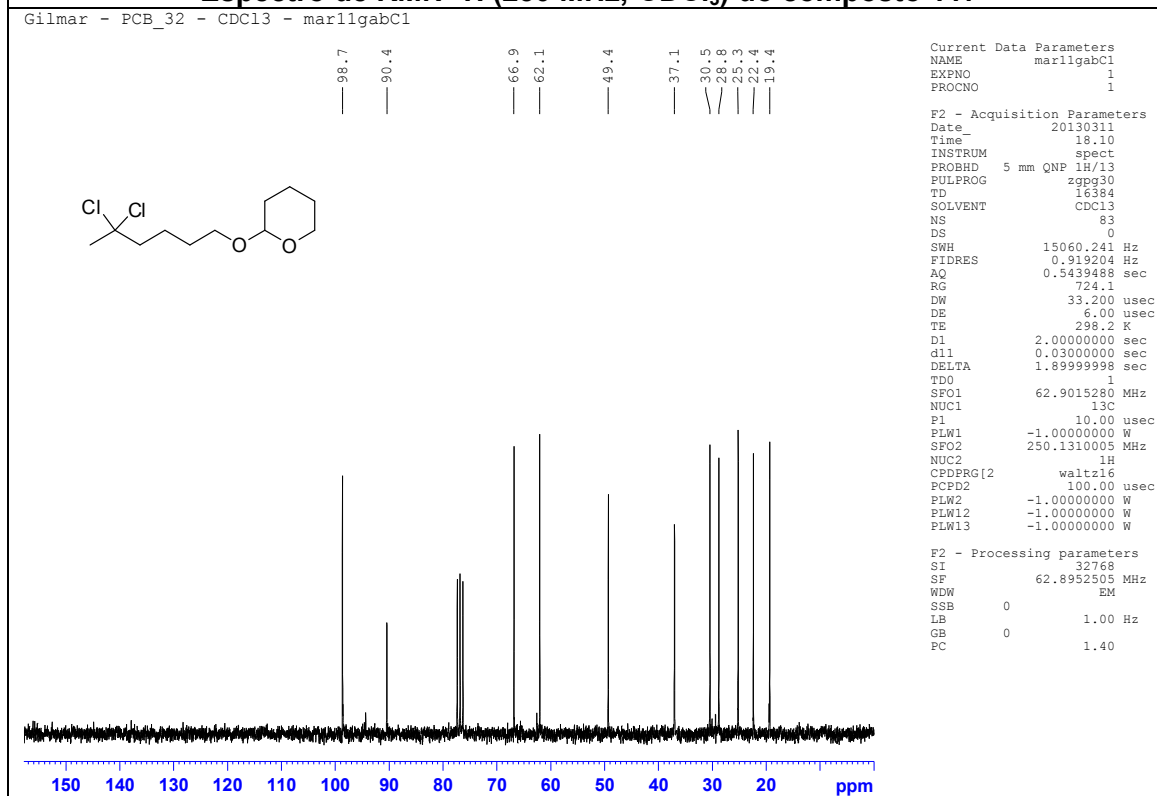
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 116b



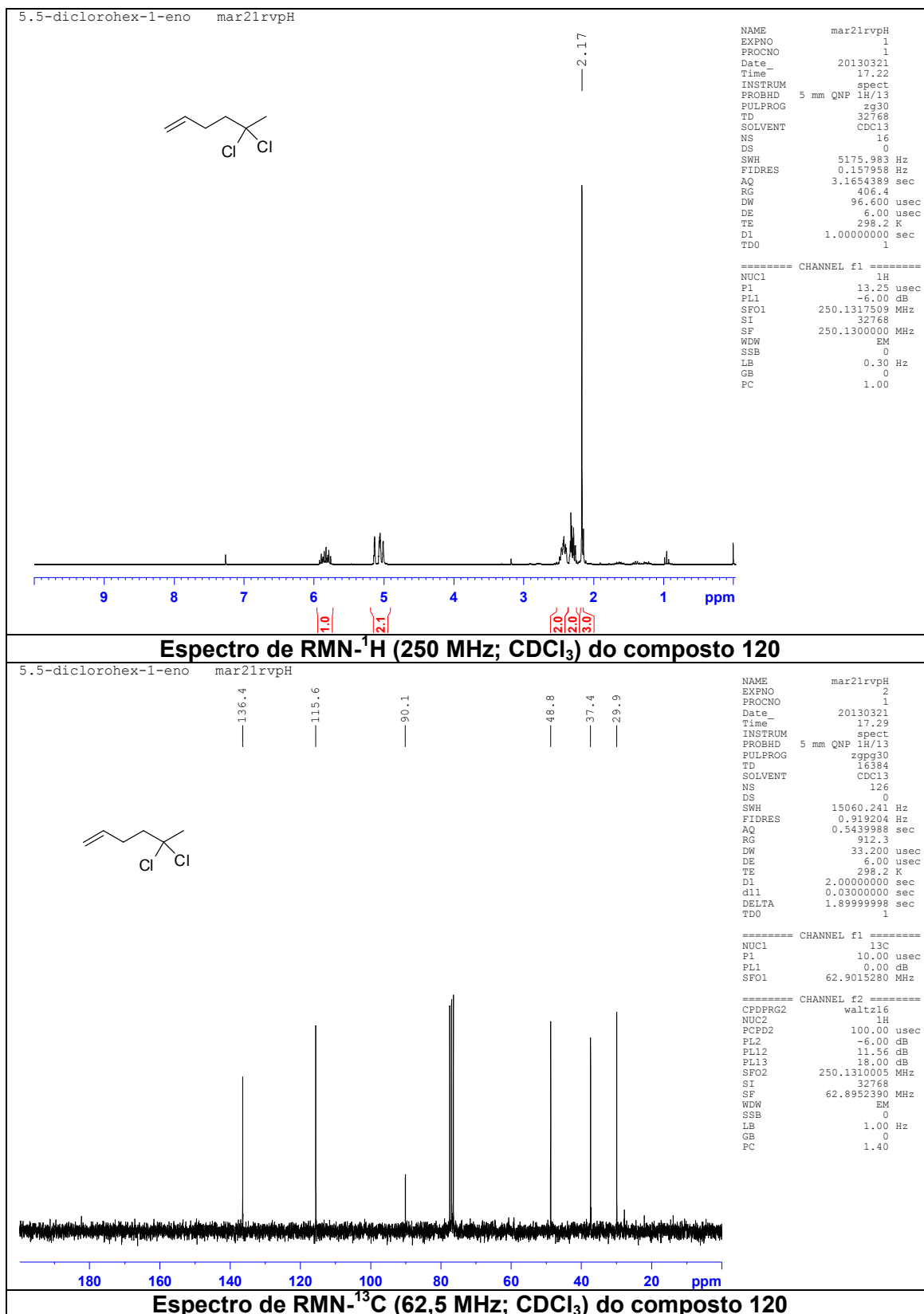
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 116b

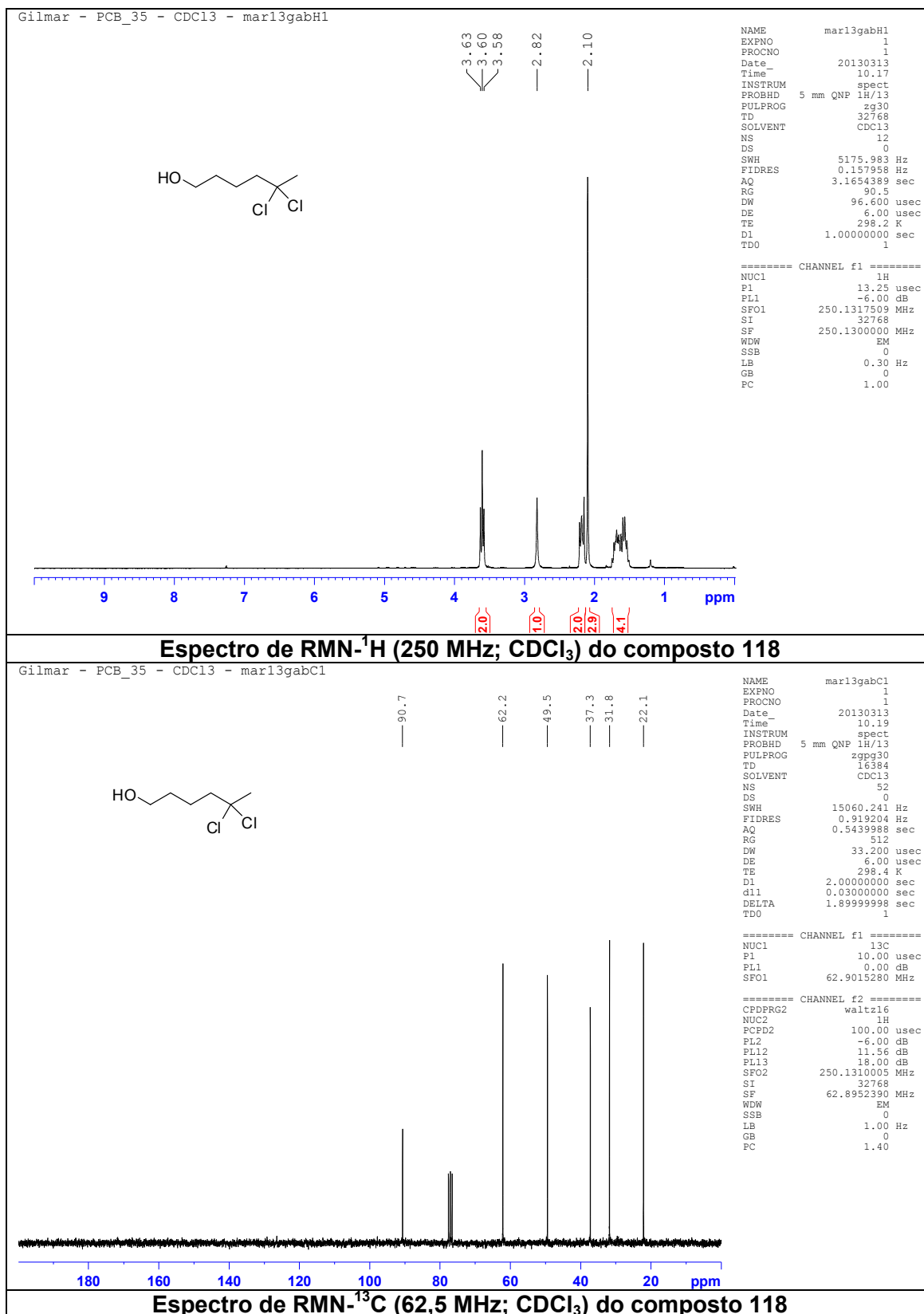


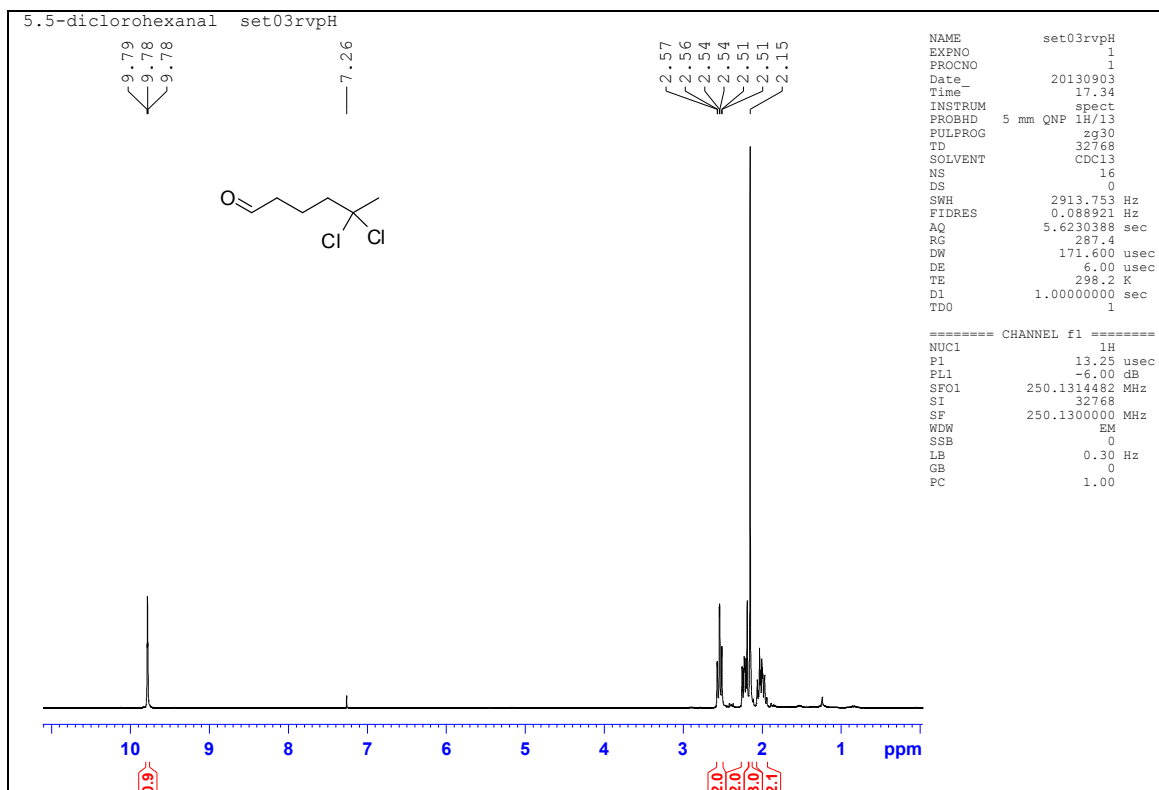
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 117



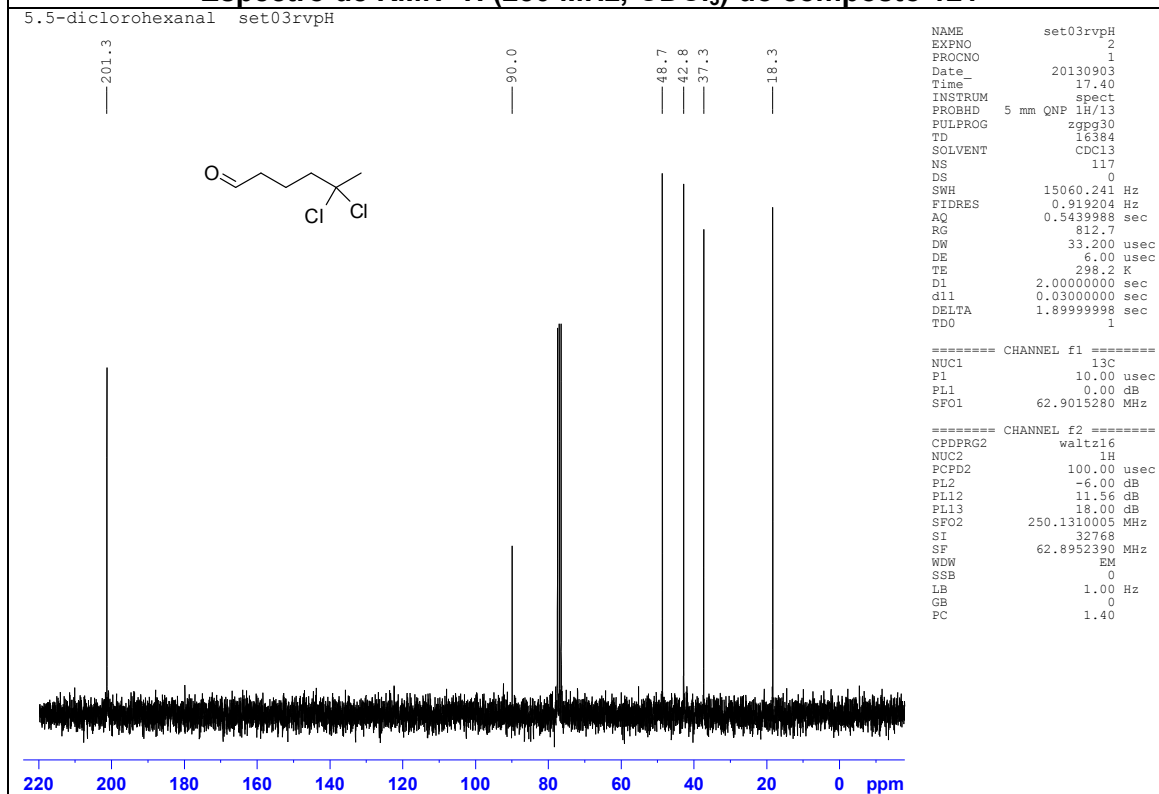
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 117



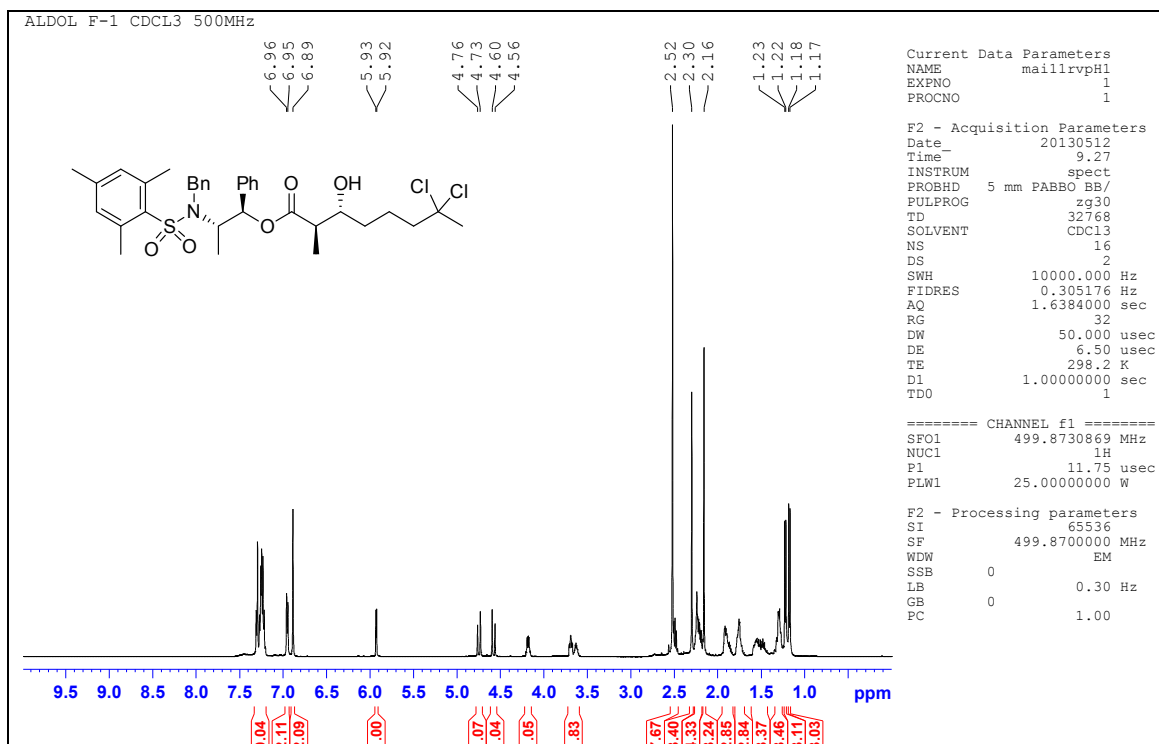




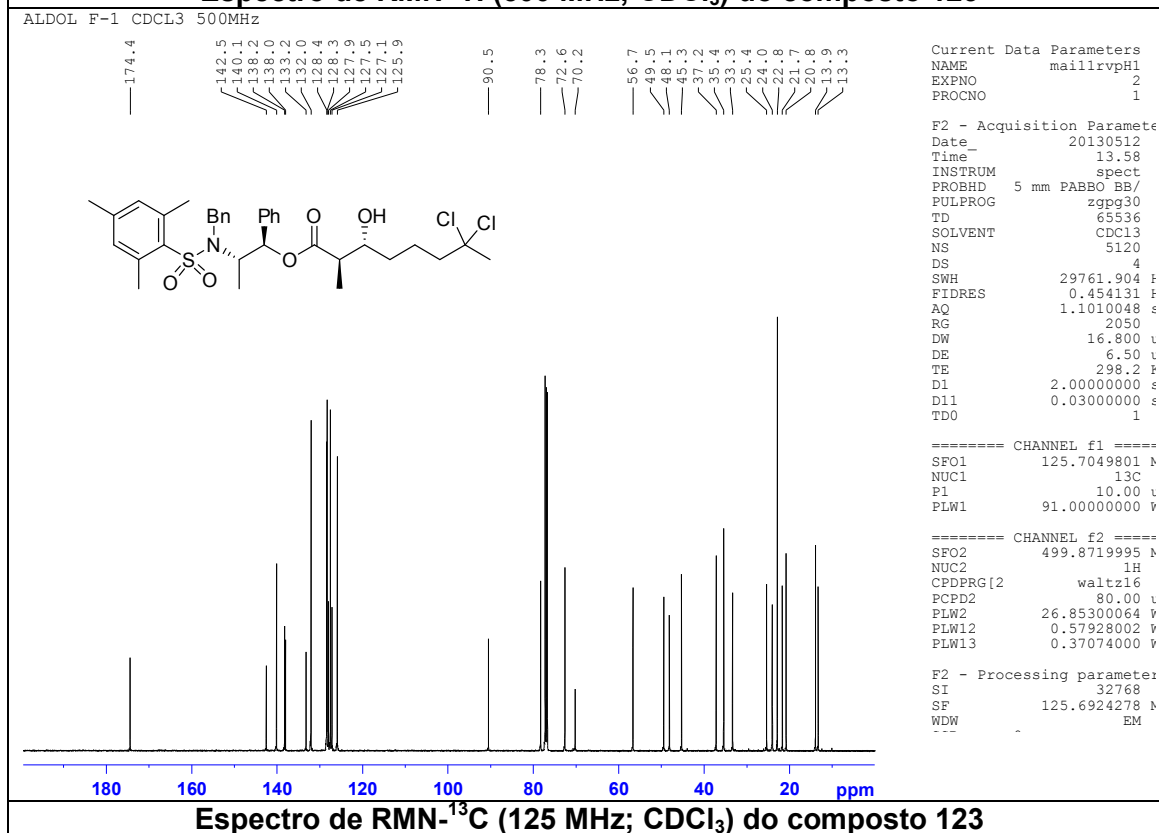
Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 121



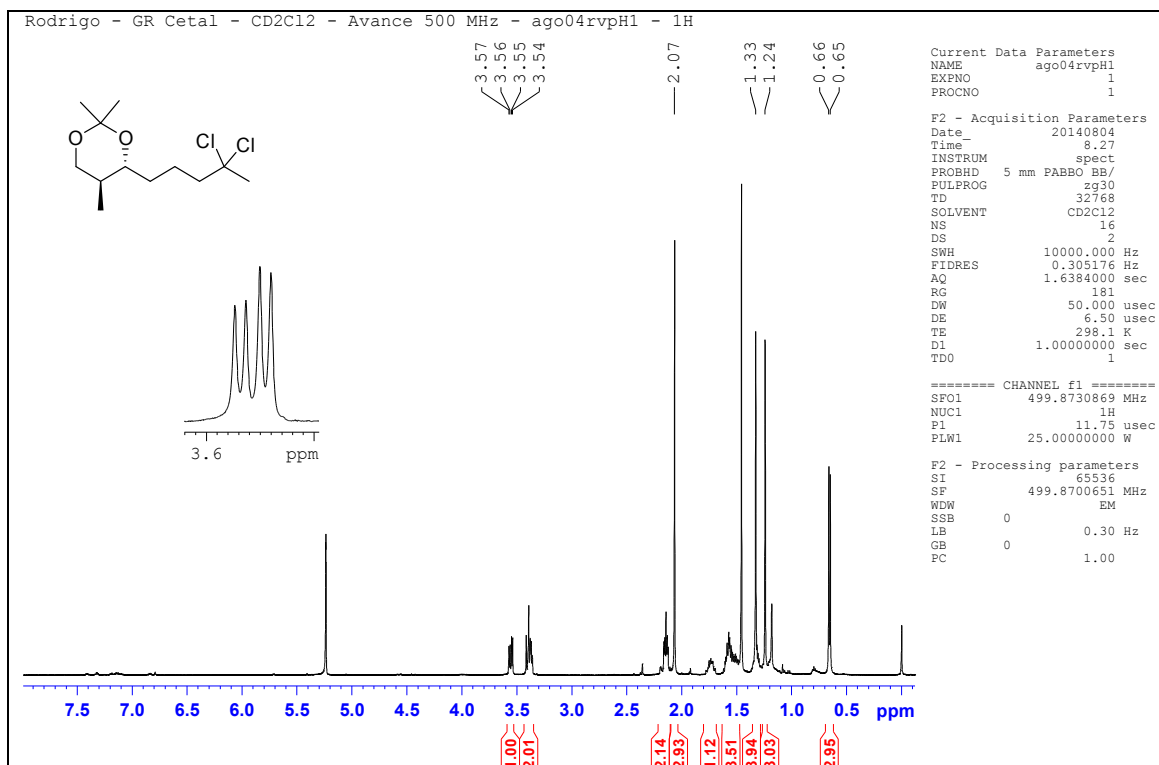
Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 121



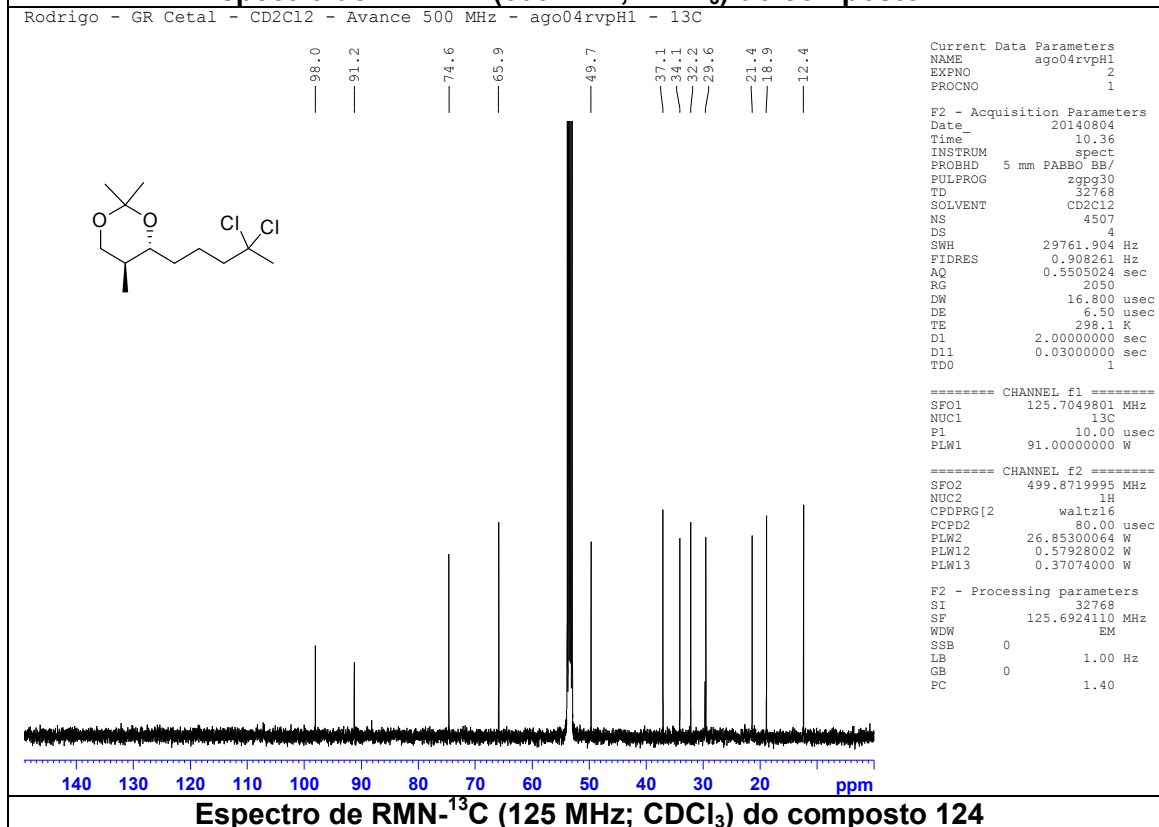
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃) do composto 123



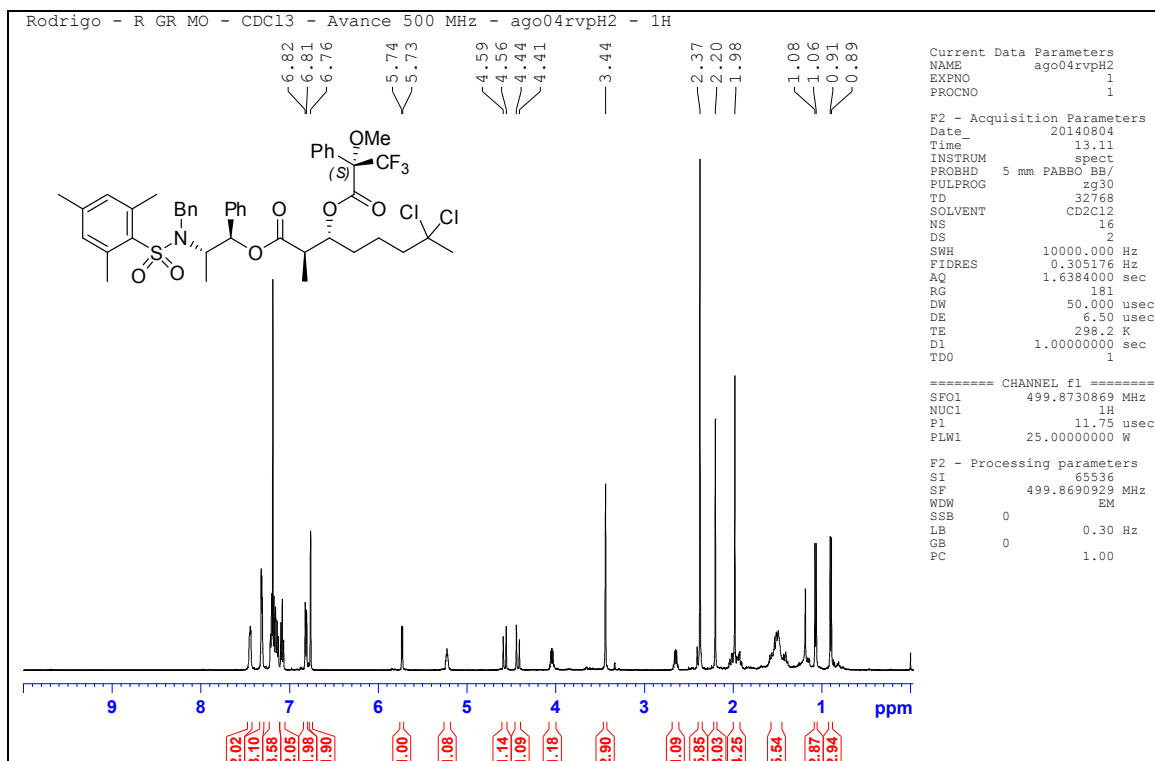
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃) do composto 123



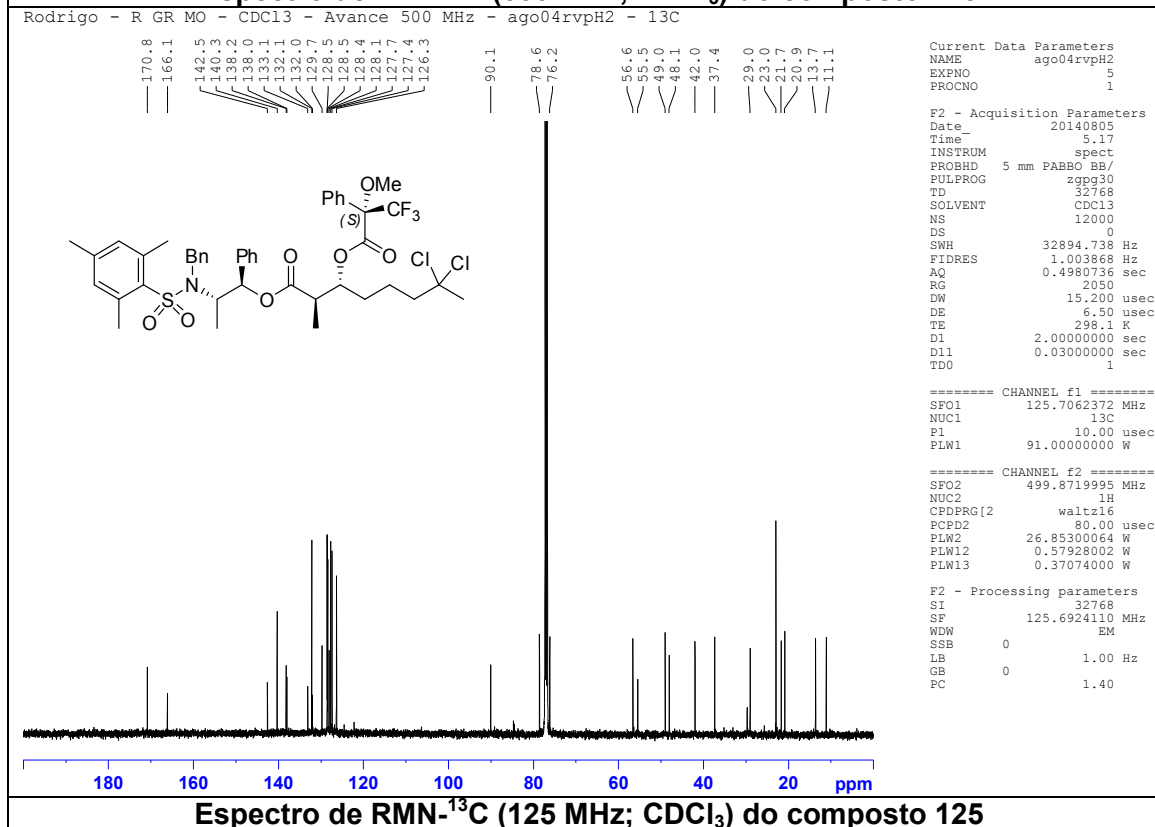
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃) do composto 124



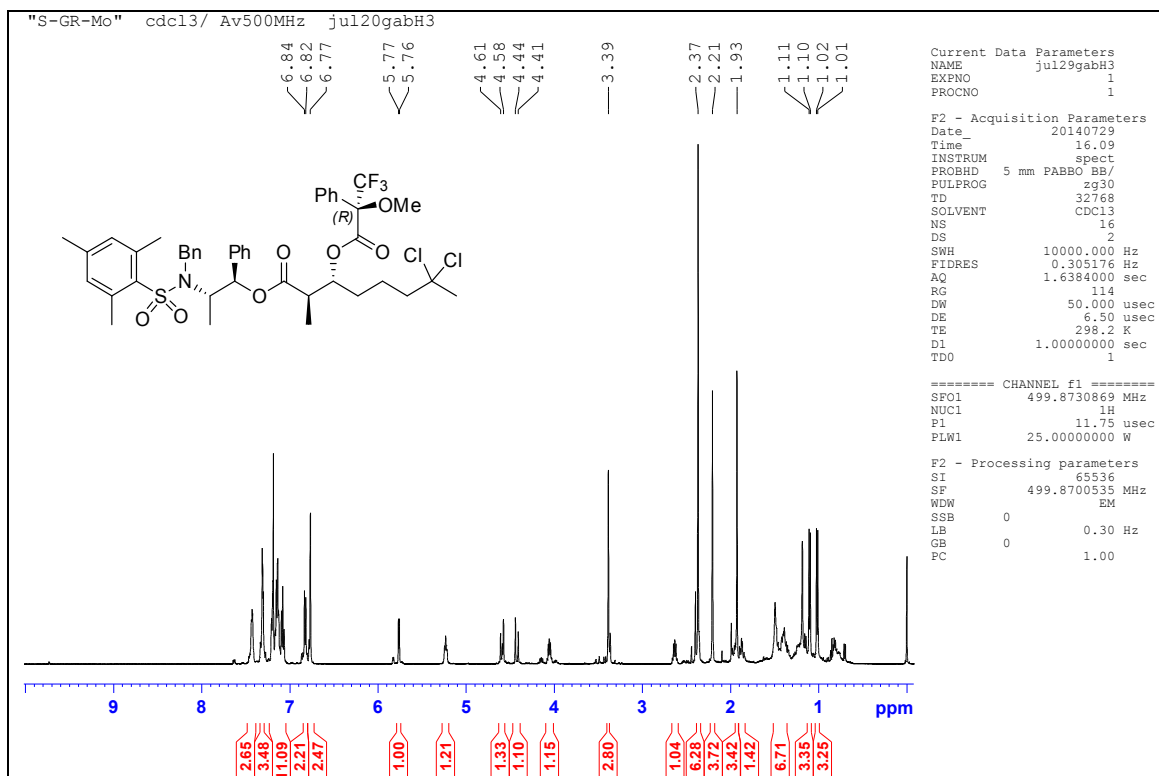
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃) do composto 124



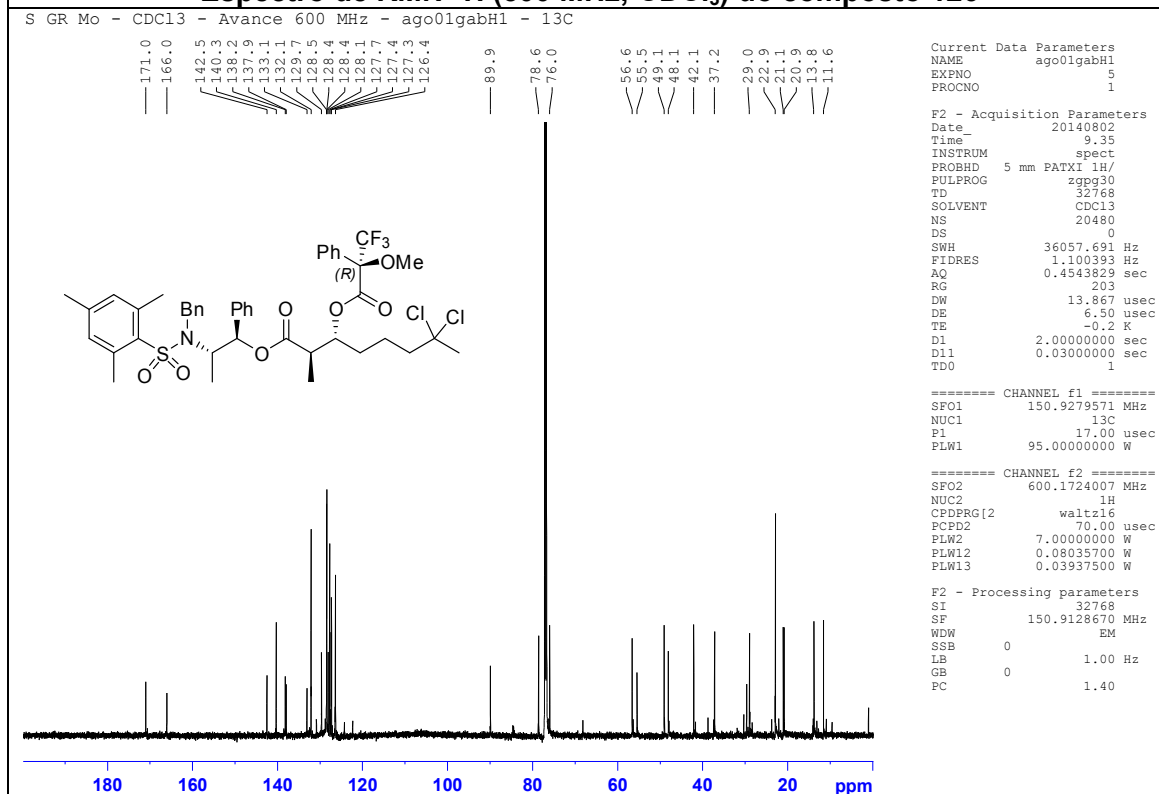
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃) do composto 125



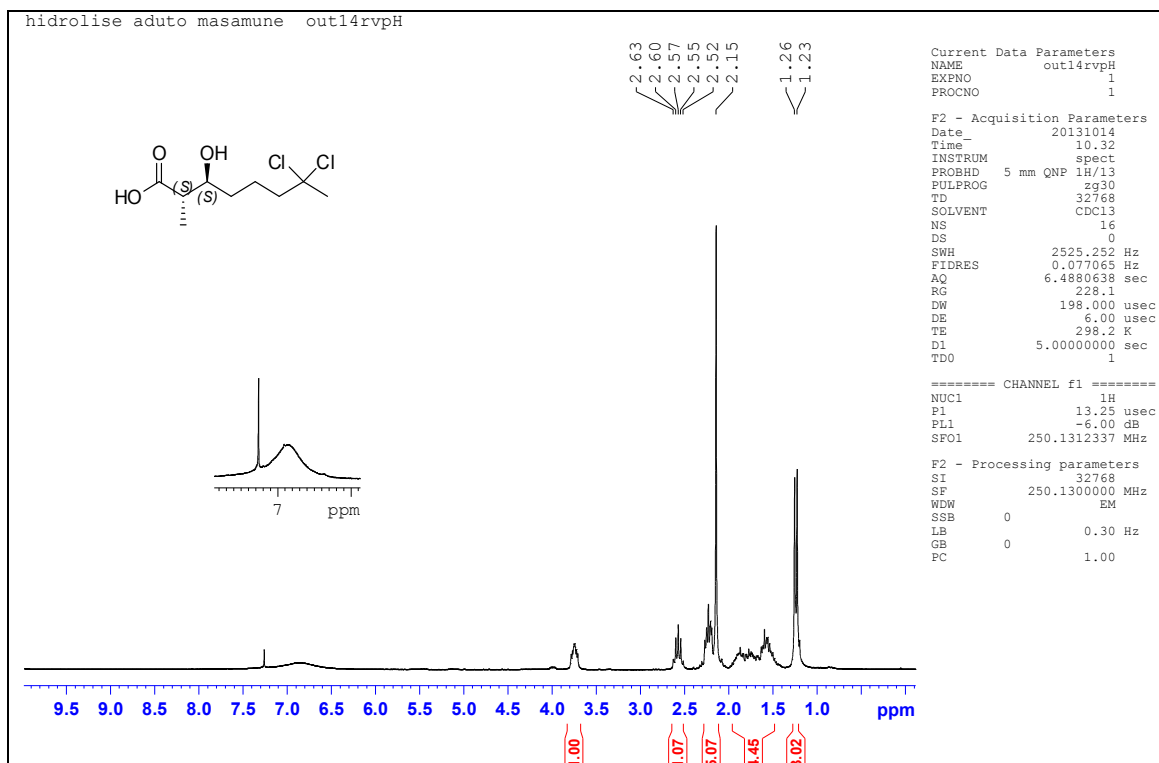
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃) do composto 125



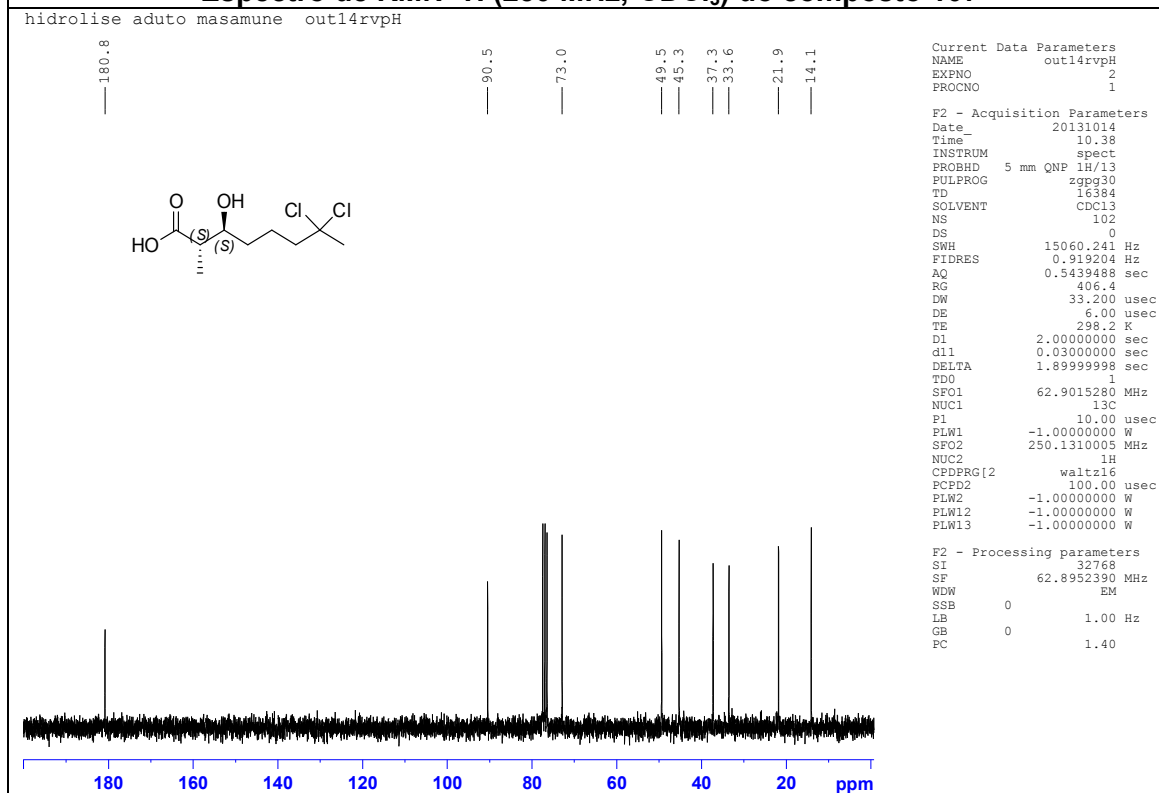
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃) do composto 126



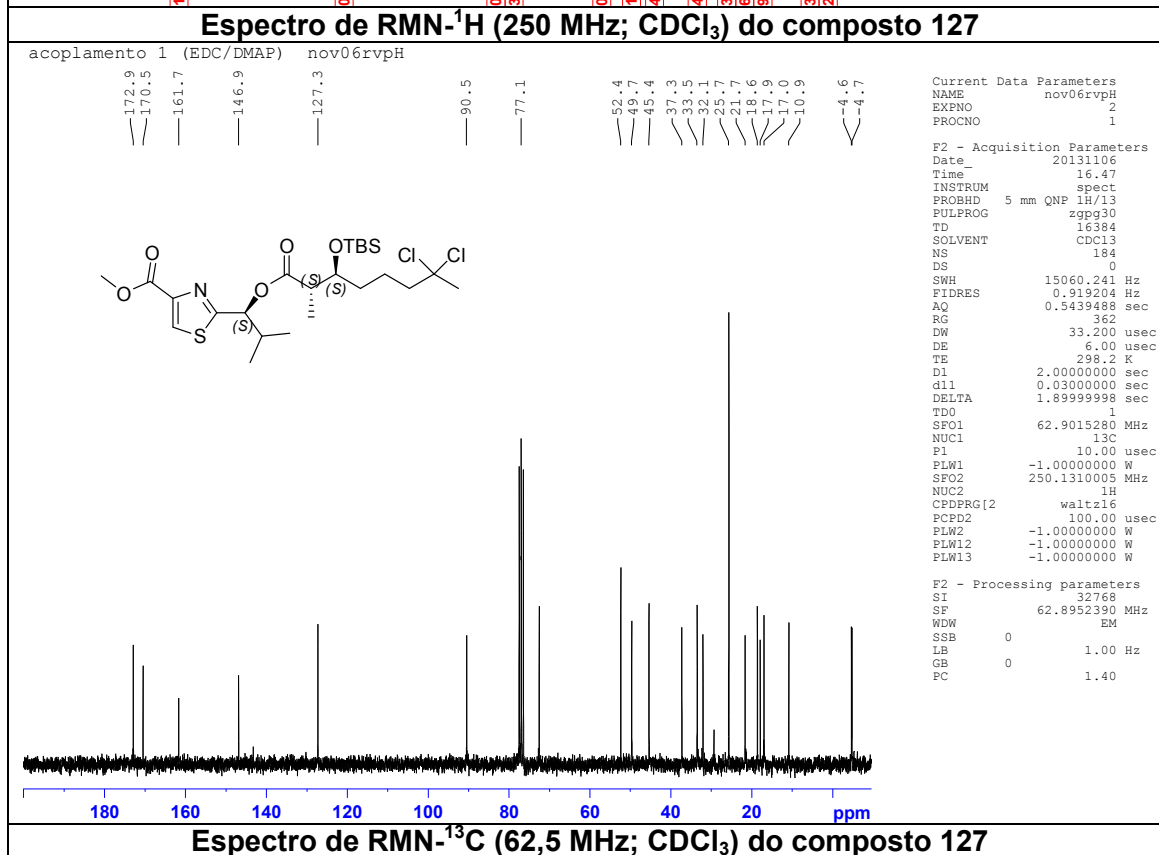
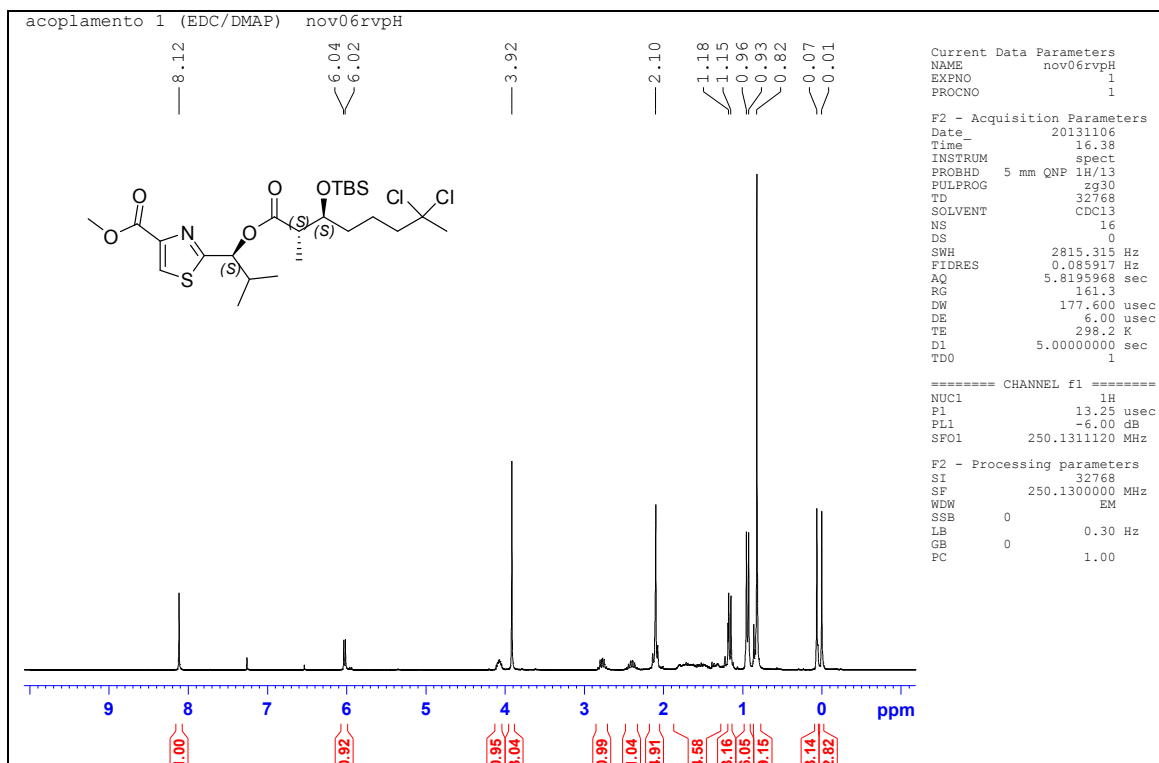
Espectro de RMN-¹³C (150 MHz; CDCl₃) do composto 126

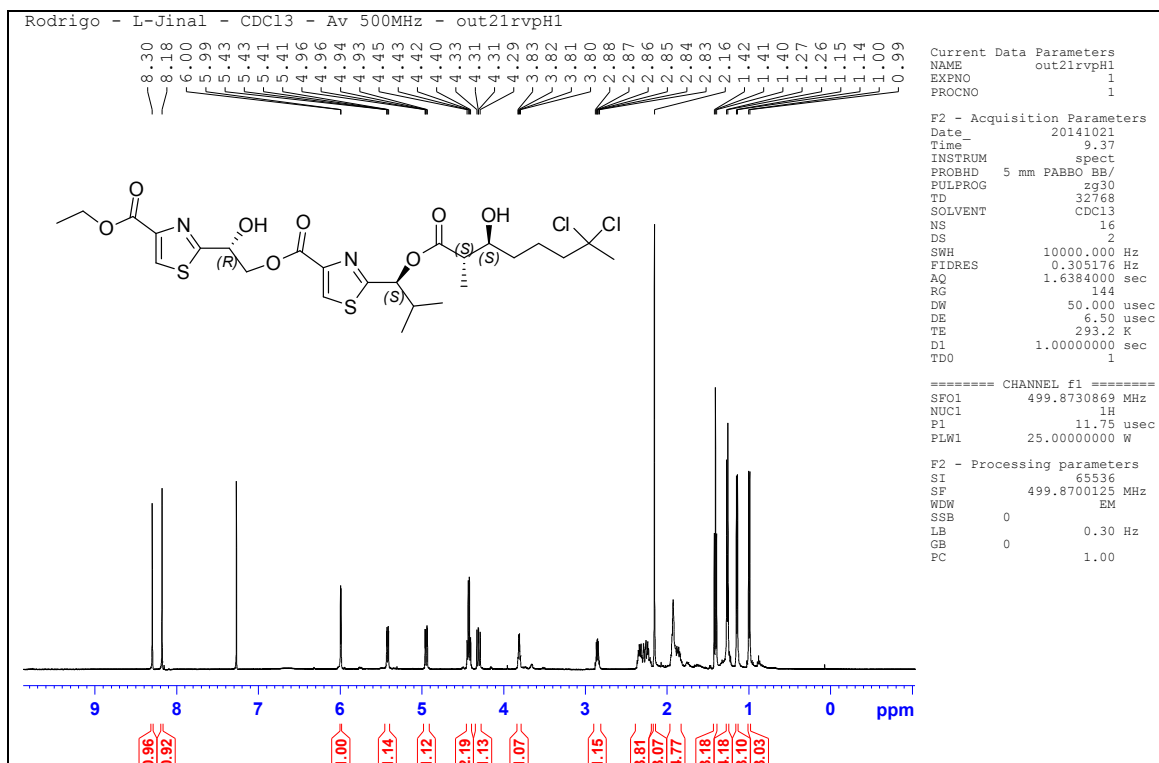


Espectro de RMN-¹H (250 MHz; CDCl₃) do composto 107

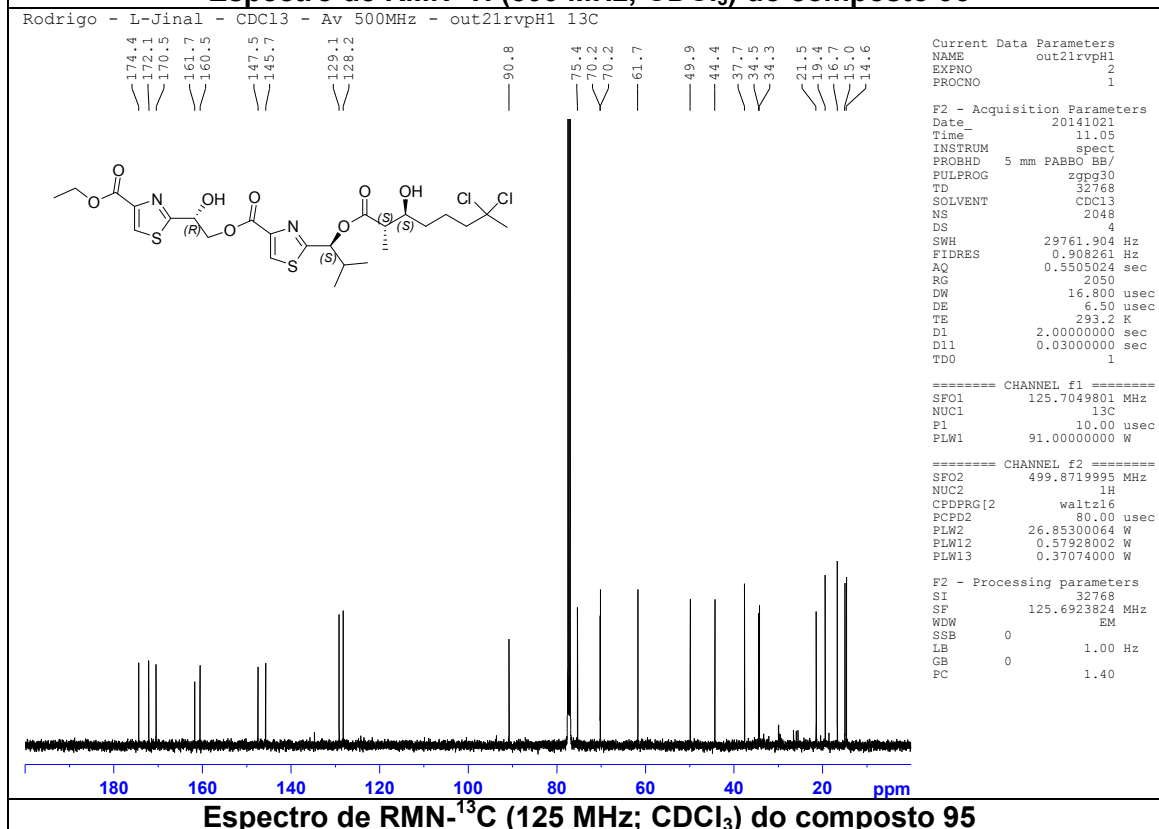


Espectro de RMN-¹³C (62,5 MHz; CDCl₃) do composto 107





Espectro de RMN-¹H (500 MHz; CDCl₃) do composto 95



Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; CDCl₃) do composto 95