

### UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA

ANDRÉ CAPRETZ AGY

# NOVAS ABORDAGENS PARA A SÍNTESE DE HETEROCICLOS: 1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE TETRAIDROQUINOLINAS ASSIMÉTRICAS 2. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA*[b]*INDÓLICOS VIA REAÇÃO DE FUJIWARA-MORITANI

CAMPINAS 2015

## ANDRÉ CAPRETZ AGY

### NOVAS ABORDAGENS PARA A SÍNTESE DE HETEROCICLOS:

# 1. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE TETRAIDROQUINOLINAS ASSIMÉTRICAS 2. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA*[b]*INDÓLICOS VIA REAÇÃO DE FUJIWARA-MORITANI

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM QUÍMICA NA ÁREA DE QUÍMICA ORGÂNICA

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR ANDRÉ CAPRETZ AGY E ORIENTADA PELO PROF. DR. FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

> CAMPINAS 2015

Agência de fomento: Capes Nº processo: 0

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

Agy, André Capretz, 1987Ag98n Novas abordagens para a síntese de heterociclos: 1. Estudos visando à síntese de tetraidroquinolinas assimétricas 2. Preparação de sistemas ciclopenta[*b*]indólicos via reação de Fujiwara-Moritani / André Capretz Agy. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.
Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Reação de Morita-Baylis-Hillman. 2. Tetraidroquinolinas. 3. Ciclopenta[b]indóis. 4. Reação de Fujiwara-Moritani. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

III. Título.

#### Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: New approches to the synthesis of heterocycles: 1. Studies aiming the synthesis of asymmetric tetrahydroquinolines 2. Preparation of ciclopenta[b]indoles systems via Fujiwara-Moritani reaction Palavras-chave em inglês: Morita-Baylis-Hillman reaction Tetrahydroquinolines Cyclopenta[b]indoles Fujiwara-Moritani reaction Área de concentração: Química Orgânica Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica Banca examinadora: Fernando Antonio Santos Coelho [Orientador] Humberto Márcio Santos Milagre Júlio Cezar Pastre Data de defesa: 31-07-2015 Programa de Pós-Graduação: Química

### **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Orientador)

Feudrald sraraquara) Andmilagel

Prof. Dr. Humberto Márcio Santos Milagre (IQ-UNESP - Araraquara)

Prof. Dr. Júlio Cezar Pastre (IQ-UNICAMP)

Plaster

Este exemplar corresponde à redação final da Dissertação de Mestrado defendida pelo aluno ANDRÉ CAPRETZ AGY, aprovada pela Comissão Julgadora em 31 de julho de 2015.

Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (Presidente da Banca)

Dedico esta dissertação aos meus pais, Sidnei Aparecido Agy e Aparecida Beatriz Capretz Agy. Muito obrigado pelo apoio e amor.

### AGRADECIMENTOS

À minha família (Sidnei, Beatriz, Paula e Aline) pelo apoio e carinho.

Ao professor Fernando Coelho, pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa, pela orientação e discussões construtivas, que contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. Obrigado por toda a sua ajuda, dedicação e paciência.

Ao pós-doc e amigo, Manoel Trindade Rodrigues Jr. (Manolo), pela colaboração nos estudos com as tetraidroquinolinas, além das discussões e sugestões. Obrigado pela sua ajuda carinha!

Aos amigos que fizeram ou fazem parte do Laboratório de Síntese Orgânica de Produtos Naturais e Fármacos: Érica, Nathan, Hugo, Lucas, Zé Tiago, Bruno Guidotti, Daniara, Marília, Tiago, Laís, Bruno Teodoro, Ralph, Hamid, João Paulo, Juliana, André Vargas, Rosi, Lucimara, Nilton e Douglas. Obrigado pelas discussões e aprendizado. Foi realmente um prazer conhecer e conviver com vocês nesse período.

Aos demais colegas dos laboratórios do Prof(s) Ronaldo Aloise Pilli, Luiz Carlos Dias e Carlos Roque Duarte Correia.

Aos técnicos Edson e Carol. Meus agradecimentos também aos demais técnicos e funcionários do Instituto de Química.

Aos professores Júlio Cezar Pastre e Cátia Cristina Capêlo Ornelas Megiatto pelas contribuições feitas no meu exame de qualificação.

À CAPES pela bolsa de mestrado.

Ao Instituto de Química pela infraestrutura concedida.

#### RESUMO

Este trabalho de mestrado foi dividido em duas partes: na primeira, discutimos os resultados referentes a um estudo visando a síntese de tetraidroquinolinas assimétricas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman quirais, e na segunda parte, apresentamos os resultados de uma nova estratégia para a síntese de sistemas ciclopenta[*b*] indólicos.

Os núcleos tetraidroquinolínicos assimétricos estão presentes em diversos produtos naturais e compostos biologicamente ativos, características que nos motivou à prepará-los. Para tal, desenvolvemos uma metodologia para a obtenção de adutos de Morita-Baylis-Hilman enantioenriquecidos, que seriam utilizados como blocos de construção para a síntese dos heterociclos desejados. Os rendimentos para a etapa de formação do aduto foram razoáveis (44 a 84%) e os excessos enantioméricos modestos (29 a 76%). Entretanto, ainda no estágio de preparação das tetraidroquinolinas racêmicas, a reação originou um subproduto que comprometeu a nossa proposta sintética assimétrica, uma vez que o centro estereogênico, controlado anteriormente, era eliminado no subproduto formado. A partir dos dados obtidos, novos estudos poderão ser feitos visando dar continuidade à preparação dos núcleos tetraidroquinolícos assimétricos.

Os sistemas ciclopenta[*b*]indólicos podem apresentar diversas atividades biológicas, uma das razões pela qual estes núcleos são bastante explorados pela comunidade sintética. Esses heterociclos foram preparados via uma reação de Michael do indol à acroleína, seguida da transformação do aldeído formado em um éster conjugado (reação de Wittig) e, por fim, uma reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa). Obtivemos 7 ciclopenta[*b*]indóis com rendimentos globais variando de 17 a 71% e padrão de substituição contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, mostrando a tolerância da metodologia aos diferentes substituintes.

Essa abordagem nos permitiu obter ciclopenta[b]indóis de grande interesse sintético em 2 etapas, utilizando substratos simples e abundantes comercialmente.

### ABSTRACT

This work was divided in two parts: in the first we discuss the results referring to a study aiming at the synthesis of asymmetric tetrahydroquinolines starting from chiral Morita-Baylis-Hillman adducts; and in the second part, we present the results of a new strategy to the synthesis of cyclopenta[b]indoles.

Asymmetric tetrahydroquinoline nuclei are present in various natural products and biologically active compounds, a characteristic that motivated us to prepare them. In order to do that, we developed a methodology to obtain enantioenriched Morita-Baylis-Hillman adducts that would be used as building blocks for the synthesis of the desired heterocycles. The yields for the adduct formation step were reasonable (44 to 84%) and the enantiomeric excess modest (29 to 76%). Nevertheless, in the step of preparation of the racemic tetrahydroquinolines, the reaction originated a subproduct that compromised our asymmetric approach, given that the stereogenic center, previously controlled, was eliminated in the subproduct formed. Starting from the data we obtained, new studies can be performed in order to continue the preparation of asymmetric tetrahydroquinoline nuclei.

The cyclopenta[b]indole system shows various biological activities, one of the reasons why these nuclei are so explored by the synthetic community. These heterocycles were prepared via a Michael reaction of indole to acrolein, followed by the transformation of the aldehyde obtained to a conjugated ester (Wittig Reaction) and, finally, a Fujiwara-Moritani Reaction (Oxidative-Heck Reaction). We obtained 7 cyclopenta[b]indoles with overall yields ranging from 17 to 71%, and substitution pattern containing both electron withdrawing and electron donating groups, showing the tolerance of our methodology toward different substituents.

This approach allowed us to obtain cyclopenta[b]indoles of great synthetic interest in 2 steps, using simple and commercially abundant substrates.

# LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Rota sintética para obtenção de tetraidroquinolinas1
Esquema 2. Esquema geral para reações de MBH2
Esquema 3. Moléculas sintetizadas em nosso grupo de pesquisa
Esquema 4. Proposta mecanística inicial para a reação de MBH4
Esquema 5. Mecanismo geral da reação de MBH6
Esquema 6. Sintese de tetraidroquinolinas via ciclização C-N com Pd9
Esquema 7. Síntese de núcleo tetraidroquinolínico via reação radicalar
Esquema 8. Síntese de tetraidroquinolinas via reação do tipo Povarov10
Esquema 9. Preparação de tetraidroquinolina via reação tandem Michael-aldol11
Esquema 10. Hidrogenação de derivados quinolínicos para obtenção de
tetraidroquinolinas11
Esquema 11. Tetraidroquinolinas oriundas de adutos de MBH enantioenriquecidos 12
Esquema 12. Metodologia desenvolvida por Barrett. Condição: a) CH <sub>3</sub> CN, NaBF <sub>4</sub> , -
40°C, 25 (10 mol%), 10 exemplos, 17 a 93%, 21 a 72% <i>ee</i>
Esquema 13. Metodologia desenvolvida por Schaus. Condição: a) THF, $PEt_3$ (1,0
eq.), -10°C, 29 (10 mol%), 48 h, 8 exemplos, 39 a 88%, 67 a 96% <i>ee.</i>
Esquema 14. Metodologia desenvolvida por Hatakeyama14
Esquema 15. Metodologia desenvolvida por Jiang. Condição: DMAC, 0ºC, CaF2, 36
(10 mol%), 10 exemplos, 75 a 95%, 81 a 94% <i>ee</i> 14
Esquema 16. Mecanismo proposto para a racionalização da metodologia de Jiang 15
Esquema 17 Proparação diastoreossolotiva de tetraidre 1.8 pattiridinas a partir de
Esquerria 17. Freparação diastereosseretiva de tetraldro-1,0-rialtindinas a partir de
adutos de MBH
Lisquema 17. Preparação diastereosseletiva de tetraidro 1,6-haitindinas a partir de adutos de MBH.       21         Esquema 18. Estereoquímica relativa dos derivados de 1,8-naftiridinas       22         Esquema 19. Análise retrossintética para obtenção das tetraidroquinolinas enantioenriquecidas       22         Esquema 20. Proteção do aduto de MBH com grupo TBS       23         Esquema 21. Obtenção de núcleos ciclopenta[ <i>b</i> ]indólicos, via síntese de Fischer e através de sua variação       28         Esquema 22. Síntese de núcleos ciclopenta[ <i>b</i> ]indólicos funcionalizados via adição formal [3+2].       28
Lisquema 17. Preparação diastereosseletiva de tetradolo 1,8-naftiridinas a partir de adutos de MBH

Esquema 24. Formação de núcleo ciclopenta[b]indólico via ciclizaçãode Nazarov29
Esquema 25. Obtenção de sistemas ciclopenta[b]indólicos via cicloadição [3+2]
formal
Esquema 26. Formação de núcleos ciclopenta[b]indólicos via rearranjo de
carbocátion
Esquema 27. Análise retrossintética para obtenção dos derivados
ciclopenta[b]indólicos
Esquema 28. Nova rota sintética proposta para a preparação dos derivados
ciclopenta[b]indólicos32
Esquema 29. A reação de Wittig
Esquema 30. Exemplos de reagentes de fósforo para a reação de Wittig
Esquema 31. Mecanismo da reação de Wittig34
Esquema 32. Formação de sistemas ciclopenta[b]indólicos a partir de cada um dos
isômeros de 101a39
Esquema 33. Proposta mecanística da reação de Heck oxidativa44

# LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparação de adutos de MBH	16
Tabela 2. Preparação dos carbonatos derivados dos adutos de MBH	17
Tabela 3. Hidroxilaçao alílica enantiosseletiva	18
Tabela 4. Escopo dos adutos de MBH enantioenriquecidos preparados	19
Tabela 5. Otimização das condições reacionais para a síntese de tetraidroqu	uinolinas
	24
Tabela 6. Escopo das tetraidroquinolinas racêmicas sintetizadas	25
Tabela 7. Formação dos indóis substituídos	35
Tabela 8. Variação das condições reacionais para formação dos ciclopenta	[b]indóis
	40
Tabela 9. Escopo dos derivados ciclopenta[b]indólicos produzidos	41
Tabela 10. Utilização de bases e suas influencias na razão Z:E dos s	sistemas
ciclopenta[b]indólicos	45

# LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas e numeração de quinolinas e tetraidroquinolinas7
Figura 2. Exemplos de derivados tetraidroquinolínicos biologicamente ativos8
Figura 3. Modelo para indução assimétrica de adutos de MBH via catalisador quiral
(DHQD)2AQN
Figura 4. Sistema de numeração do 1,2,3,4-tetraidrociclopenta[b]indol26
Figura 5. Exemplos de moléculas bioativas contendo o esqueleto
ciclopenta[b]indólico27
Figura 6. Espectro de RMN de 1H para o composto 101a
Figura 7. Etapas para a reação de Mizoroki-Heck e de Fujiwara-Moritani
Figura 8. NOESY para o isômero 102a42
Figura 9. NOESY para o isômero 103a43
Figura 10. Possível isomerização do substrato indólico ou do produto
ciclopenta[b]indólico44
Figura 11. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 40a50
Figura 12. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 40a50
Figura 13. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 40b51
Figura 14. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 40b51
Figura 15. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 40c53
Figura 16. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 40c53
Figura 17. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 40d54
Figura 18. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 40d54
Figura 19. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 4955
Figura 20. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 4956
Figura 21. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 41a58
Figura 22. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 41a58
Figura 23. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 41b59
Figura 24. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 41b59
Figura 25. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 41c61
Figura 26. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 41c61
Figura 27. Espectro de RMN de 1H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) do aduto de MBH 41d62
Figura 28. Espectro de RMN de 13C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) do aduto de MBH 41d62
Figura 29. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 42a64

Figura 30. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 42a.....64 Figura 31. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 42b ......66 Figura 32. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 42b.....66 Figura 33. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 42c.....67 Figura 34. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 42c .....67 Figura 35. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 41d ......69 Figura 36. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 41d.....69 Figura 37. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 50 ......71 Figura 38. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 50 ......71 Figura 39. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51a.....73 Figura 40. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51a..73 Figura 41. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51b.....75 Figura 42.Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51b...75 Figura 43. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51c.....77 Figura 44. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51c..77 Figura 45. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroguinolina 51d.....79 Figura 46.Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51d...79 Figura 47. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51e.....81 Figura 48. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51e..81 Figura 49. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a.....84 Figura 50. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a...84 Figura 51. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a-E.86 Figura 52. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a-E86 Figura 53. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a-Z.87 Figura 54. Espectro de RMN de 13C (CDCI<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a-Z87 Figura 55. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101b.....89 Figura 56. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101b...89 Figura 57. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101c.....91 Figura 58. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101c...91 Figura 59. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101d.....93 Figura 60. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101d...93 Figura 61. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101e.....95 Figura 62. Espectro de RMN de 13C (CDCI<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101e...95 Figura 63. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101f.....97

Figura 64. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101f....97 Figura 65. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101g.....99 Figura 66. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101g...99 Figura 67. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102a .....102 Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado Figura 68. ciclopenta[b]indólico 102a .....102 Figura 69. Espectro de RMN de 1H (CDCI<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103a ......103 Figura 70. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103a ......103 Figura 71. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103b .....105 Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado Figura 72. ciclopenta[b]indólico 103b .....105 Figura 73. Espectro de RMN de 1H (CDCI<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102c .....107 Figura 74. Espectro de RMN de 13C (CDCI3, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102c .....107 Figura 75. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103c ......108 Figura 76. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103c ......108 Figura 77. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102d .....110 Figura 78. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102d ......110 Figura 79. Espectro de RMN de 1H (acetona-d6, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103d .....111 Figura 80. Espectro de RMN de 13C (acetona-d6, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103d .....111 Figura 81. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102e .....113 Figura 82. Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102e ......113

Figura 83. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103e ......114 Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado Figura 84. ciclopenta[b]indólico 103e ......114 Figura 85. Espectro de RMN de 1H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 102g .....116 Espectro de RMN de 13C (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado Figura 86. ciclopenta[b]indólico 102g ......116 Figura 87. Espectro de RMN de 1H (acetona-d6, 250 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103g ......117 Figura 88. Espectro de RMN de 13C (acetona-d6, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[b]indólico 103g.....117

# SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	1
1.2. Aspectos mecanísticos da reação de MBH	3
2. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE TETRAIDROQUINOLINAS	
ASSIMÉTRICAS	7
2.1. Introdução	7
2.1.1. Tetraidroquinolinas	7
2.1.2. Precedentes na literatura para a preparação de tetraidroquinolir	nas
assimétricas	9
2.2. Objetivos	.12
2.3. Resultados e discussões	.12
2.3.1. Precedentes da literatura	.12
2.3.2. Preparação de adutos de MBH enantioenriquecidos	.15
2.3.3. Preparação das tetraidroquinolinas enantioenriquecidas	.21
2.4. Conclusão	.25
3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[b]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D	Е
3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[ <i>b</i> ]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D FUJIWARA-MORITANI	E .26
3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[ <i>b</i> ]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D FUJIWARA-MORITANI	E .26 .26
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> </ol>	E .26 .26 .31
<ol> <li>3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> </ol>	E .26 .26 .31 .32
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> </ol>	E .26 .26 .31 .32 .32
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .32
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>Introdução</li> <li>Proposta</li> <li>Objetivos</li> <li>Objetivos</li> <li>A Resultados e discussões</li> <li>A.1. A reação de Wittig</li> <li>A.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .32 .35
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .32 .35 .37
<ol> <li>PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> <li>3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[<i>b</i>]indólicos</li> </ol>	E .26 .26 .31 .32 .32 .32 .35 .37 .38
<ol> <li>3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> <li>3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[<i>b</i>]indólicos</li> <li>3.5. Conclusão</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .32 .35 .37 .38 .45
<ol> <li>3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[b]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> <li>3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[b]indólicos</li> <li>3.5. Conclusão</li> <li>4. PARTE EXPERIMENTAL</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .32 .35 .37 .38 .45 .47
<ol> <li>3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> <li>3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[<i>b</i>]indólicos</li> <li>3.5. Conclusão</li> <li>4. PARTE EXPERIMENTAL</li> <li>4.1. Considerações gerais</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .35 .37 .38 .45 .47
<ol> <li>3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[<i>b</i>]INDÓLICOS VIA REAÇÃO D</li> <li>FUJIWARA-MORITANI</li> <li>3.1. Introdução</li> <li>3.2. Proposta</li> <li>3.3. Objetivos</li> <li>3.4. Resultados e discussões</li> <li>3.4.1. A reação de Wittig</li> <li>3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos</li> <li>3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)</li> <li>3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[<i>b</i>]indólicos</li> <li>3.5. Conclusão</li> <li>4. PARTE EXPERIMENTAL</li> <li>4.1. Considerações gerais</li> <li>4.2. Procedimento experimental, espectros e dados espectrais referentes ao it</li> </ol>	E .26 .31 .32 .32 .35 .37 .38 .45 .47 .47 em

4.2.1. Procedimento geral para preparação dos adutos de MBH racêmicos48
4.2.2. Procedimento para a preparação dos carbonatos derivados dos adutos de
MBH56
4.2.3. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH quirais63
4.2.4. Procedimento para sililação do aduto de MBH 5070
4.2.5. Procedimento para preparação das tetraidroquinolinas72
4.3. Procedimento experimental, espectros e dados espectrais referentes ao item
382
4.3.1. Procedimento para preparação dos compostos indólicos 3-alquil
substituídos82
4.3.2. Procedimento para a preparação dos núcleos ciclopenta[b]indólicos100

## **1. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

Nesta primeira parte do nosso trabalho temos por objetivo sintetizar adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) racêmicos e torná-los, a partir de uma reação de hidroxilação alílica, enantioenriquecidos. Posteriormente, esses adutos serão utilizados na síntese estereosseletiva de tetraidroquinolinas.



**Esquema 1**. Rota sintética para obtenção de tetraidroquinolinas

Como a formação dos adutos de MBH é essencial para o desenvolvimento do projeto, discutiremos a seguir os principais aspectos da reação de Morita-Baylis-Hillman.

### 1.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)

Em 1968, Morita<sup>1</sup> descreveu pela primeira vez a transformação química que futuramente viria a ser chamada de reação de Morita-Baylis-Hillman. Ele reportou que aldeídos poderiam reagir com derivados acrílicos, na presença de tricicloexilfosfina como catalisador. Quatro anos mais tarde, Baylis e Hillman<sup>2</sup> desenvolveram uma metodologia utilizando DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano), que é menos tóxico e mais barato do que a fosfina. Esta reação resulta na formação de uma ligação  $\sigma$  entre um carbono eletrofílico sp<sup>2</sup> (aldeídos, iminas) e a posição  $\alpha$ de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons (EWG), na presença de uma amina terciária ou fosfina como catalisador (Esquema 2).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> A. Baylis, M. Hillman, Patente alemã 2155113, **1972**; *Chem. Abst.* **1972**, *77*, 34174.



Esquema 2. Esquema geral para reações de MBH

A reação possui características fundamentais para a eficiência de um método sintético como regio e quimiosseletividade, além de originar um centro estereogênico. As condições reacionais são brandas e obtém-se moléculas polifuncionalizadas, contendo, no mínimo, um grupo hidroxila, uma olefina e um grupo retirador de elétrons (éster, cetona, nitrila, sulfona ou fosfonato). Há também uma grande economia atômica nesta transformação, já que todos os átomos presentes nos reagentes são incorporados no produto. Essas características tornam o aduto de MBH uma classe de moléculas bastante versátil como bloco de construção para a síntese de diversos produtos naturais, como evidenciado pelo nosso grupo de pesquisa nos últimos anos (Esquema 3).<sup>3</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> a) G. W. Amarante, M. Benassi, R. N. Pascoal, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 4370. b) P. H. S. Paioti, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6180. c) P. Rezende, P. H. S. Paioti, F. Coelho, *Synth Commun.* **2011**, *41*, 227. d) W. P. Almeida, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937. e) M. T. Rodrigues Jr, J. C. Gomes, J. Smith, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4988. f) G. W. Amarante, F. Coelho, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6749. g) K. R. Luna-Freire, C.F. Tormena, F. Coelho, *Synlett.* **2011**, 2059. h) K. R. Luna-Freire, J. P. S. Scaramal, J. A. L. C. Resende, C. F. Tormena, F. L. Oliveira, R. Aparicio, F. Coelho, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3319. i) C. R. Mateus, F.Coelho, *J. Braz Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386.



Esquema 3. Moléculas sintetizadas em nosso grupo de pesquisa

### 1.2. Aspectos mecanísticos da reação de MBH

A relevância da reação de MBH vêm motivando nos últimos anos grupos de pesquisa a estudarem o seu mecanismo, com o objetivo de elucidar como os adutos de MBH são realmente formados.

Em 1983, Hoffmann e Rabe<sup>4</sup>, propuseram que o mecanismo reacional inicia-se pela adição de Michael de uma amina terciária (NR<sub>3</sub>) I, como o DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano) à olefina ativada II para formação do zwitterion III. Uma reação aldólica entre III e o aldeído IV, seguida de uma etapa de migração interna de próton, resulta na formação do intermediário VI. Na sequência temos a abstração do próton H<sup>1</sup> e eliminação da amina terciária, fornecendo o aduto de MBH como produto (Esquema 4).

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, Angew. Chem. Int. Ed. 1983, 22, 795.



Esquema 4. Proposta mecanística inicial para a reação de MBH

Os autores desta proposta mecanística também especularam sobre a possibilidade de equilíbrio entre dois confôrmeros para o intermediário V, o mais estável, em que se têm menores interações do tipo gauche, e o menos estável e com interações mais fortes, mas que permite a abstração de H<sup>1</sup> e eliminação da amina, que necessitam estar em uma relação antiperiplanar.

Isaacs e Hill<sup>5</sup> estudaram a reação entre acrilonitrila deuterada e acetaldeído, na presença de DABCO, e observaram que o efeito isotópico cinético k<sub>H</sub>/k<sub>D</sub> foi de 1,03. Esse valor indica que a abstração do próton no carbono α à nitrila não ocorre na etapa determinante da reação. A equação para a velocidade de reação, obtida empiricamente pelos autores, nos informa que é de primeira ordem em relação à acrilonitrila, ao acetaldeído e ao DABCO. Mediante este cenário, Isaacs e Hill consideraram que a etapa de formação da ligação carbono-carbono (adição aldólica) era a determinante da velocidade reacional, assumindo a reversibilidade da primeira etapa, que seria a adição de Michael do DABCO à acrilonitrila. Em 2004, nosso grupo de pesquisa, via estudos por espectrometria de massas<sup>6</sup>, interceptou intermediários que suportam a proposta mecanística de Isaacs e Hill.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> J. S. Hill, N. S. Isaacs, *Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> L. L. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Eberlin, Angew. Chem. Int. Ed. Eng. 2004, 43, 4330.

McQuade e colaboradores<sup>7</sup>, também por meio de estudos cinéticos, verificaram que a reação de MBH entre aldeídos e acrilato de metila era de segunda ordem em relação ao aldeído, o que explica a formação de dioxananas, relatadas por Drewes<sup>8</sup>. Além disso, atribuíram o efeito isotópico cinético primário ( $k_{\rm H}/k_{\rm D} = 5,2$ em DMSO) para a etapa de abstração do próton no carbono α à carbonila do éster, sugerindo que a etapa determinante da velocidade de reação seria a abstração do próton. Este resultado contrasta com o encontrado por Isaacs e Hill, que mediante a observação do efeito isotópico cinético k<sub>H</sub>/k<sub>D</sub> próximo a 1 considerado para esta mesma etapa, propuseram a adição do enolato ao aldeído como etapa determinante da reação.

Posteriormente, Aggarwal e colaboradores<sup>9</sup> apresentaram uma proposta mecanística complementar à de McQuade, em que, através de estudos computacionais e cinéticos, propuseram que o próprio aduto de MBH poderia catalisar a reação. Essas novas evidências levaram à formação de um mecanismo geral para a reação de MBH (Esquema 5). A primeira etapa consiste no ataque nucleofílico da amina terciária (I) ao derivado de acrilato (II) formando o zwitterion (III). Este por sua vez, tratando-se de um enolato, reage com o aldeído (IV) via reação aldólica para formar uma nova ligação C-C presente no intermediário (V). A partir de (V) reside a dualidade mecanística da reação. A transferência de próton e eliminação da base para formar os adutos de MBH pode seguir dois caminhos: no primeiro, a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído até 20% de conversão do mesmo e o mecanismo segue a via com formação do estado de transição (IX), onde o hemiacetal participa da tranferência do próton. O isolamento da dioxanona (XI) reforça esta proposta. Após 20% de conversão, observa-se um processo autocatalítico, com o aduto formado atuando como transferidor de próton.

<sup>7</sup> a) K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung, D.T. McQuade, Org. Lett. 2005, 7, 147. b) K. E. Price, S. J. Broadwater, B.J. Walker, D.T. McQuade, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980. <sup>8</sup> S. E. Drewes, N. D. Emslie, N. Karodia, A. A. Khan, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1447.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford, G. C. Lloyd-Jones, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1706.



Esquema 5. Mecanismo geral da reação de MBH

Recentemente, nosso grupo de pesquisa, via espectrometria de massas<sup>10</sup>, evidenciou as espécies propostas por McQuade e Aggarwal, fornecendo suporte ao mecanismo acima representado, destacando deste modo, a realidade dualística da reação, em que, dependendo do estágio no qual ela se encontra, pode operar através de dois intermediários diferentes.

Cantillo e Kappe<sup>11</sup>, através de estudos computacionais, investigaram o mecanismo da reação de MBH, calculando a energia dos intermediários e avaliando dados cinéticos e chegaram à conclusão de que as propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal são competitivas. Dependendo da quantidade de espécies próticas e do estágio em que a reação se encontra, ambos os caminhos reacionais podem acontecer.

Nota-se, diante ao que foi mostrado, que o mecanismo para a reação de MBH ainda não foi completamente elucidado. Seu melhor entendimento, por parte dos grupos de pesquisa, poderia possibilitar a generalização de uma condição

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. V. Ferreira, M. N. Eberlin, F. Coelho, J. Org. Chem. 2009, 74, 3031.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> D. Cantillo, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8615.

reacional, bem como permitiria estabelecer uma versão assimétrica eficiente para a reação.

# 2. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE TETRAIDROQUINOLINAS **ASSIMÉTRICAS**

# 2.1. Introdução

# 2.1.1. Tetraidroquinolinas

A quinolina é uma molécula que contém um anel benzênico e um piridínico fundidos, com o átomo de nitrogênio vizinho ao anel benzênico. Para as tetraidroguinolinas<sup>12</sup>, os carbonos C-2, C3 e C-4 possuem hibridização sp<sup>3</sup>, assim como o nitrogênio. A numeração desses compostos segue as regras definidas pela IUPAC (Figura 1).



Figura 1: Estruturas e numeração de quinolinas e tetraidroquinolinas.

Os compostos heterocíclicos nitrogenados pertencem a uma classe de compostos de grande interesse para as indústrias agroquímica e farmacêutica. Dentre eles, podemos destacar os sistemas tetraidroquinolínicos, presentes em diversos produtos naturais com atividade biológica e em agentes terapêuticos farmalogicamente relevantes (Figura 2).<sup>13</sup>

A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
 V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157.



Figura 2. Exemplos de derivados tetraidroquinolínicos biologicamente ativos.

O ácido martinélico (1), por exemplo, foi isolado a partir das raízes da planta tropical *Martinella iquitosensis* e vem sendo um alvo de muitos grupos de pesquisa. A chamada benzastatina C foi isolada de *Streptomyces sp.* por Yoo e colaboradores e estão estruturalmente relacionadas com o antiviral conhecido como virantmicina. O composto **3** mostrou ser um potencial agonista da dopamina<sup>14</sup> enquanto a angustureína (**4**) e outras substâncias como a galipeína, foram isoladas de uma planta da espécie *Galipea officinales,* nativa da Venezuela.<sup>15</sup> Essas plantas, contendo derivados quinolínicos 2-substituídos, já foram usadas como remédios caseiros para tratar indigestão, disenteria e febre.<sup>16</sup> O composto **5** foi sintetizado e apresentou potencial para o tratamento de asma.<sup>17</sup> Algumas tetraidroquinolinas possuem atividade antibacteriana<sup>13</sup>, como é o caso de **6**, a qual tem sido proposta no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas resistentes a antibióticos convencionais. Derivados 2-metil tetraidroquinolínicos (**7**) mostraram potencialidade no combate ao câncer.

<sup>15</sup> I. Jacquemond-Collet, S. Hannedouche, N. Fabre, I. Fourasté, C. Moulis, *Phytochemistry*. **1999**, *51*, 1167.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> R. F. Heier, L. A. Dolak, J. N. Duncan, D. K. Hyslop, M. F. Linpton, I. J. Martin, M. A. Mauragis, M. F. Piercey, N. F. Nichols, P. J. K. D. Schreur, M. W. Smith, M. W. Moon, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 639.

 <sup>&</sup>lt;sup>16</sup> C. Theeraladanon, M. Ariwasa, M. Nakagawa, A. Nishida, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 827.
 <sup>17</sup> D. Paris, M. Cottin, P. Demonchaux, G. Augert, P. Dupassieux, P. Lenoir, M. J. Peck, D. Jasserand, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*,

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> D. Paris, M. Cottin, P. Demonchaux, G. Augert, P. Dupassieux, P. Lenoir, M. J. Peck, D. Jasserand, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669.

A quantidade expressiva de núcleos tetraidroquinolínicos assimétricos presentes em compostos com potencial farmacológico e a importância destes heterociclos na área de química medicinal, destaca o interesse da comunidade científica em desenvolver metodologias para esta classe de compostos.

# 2.1.2. Precedentes na literatura para a preparação de tetraidroquinolinas assimétricas

Existem na literatura várias metodologias desenvolvidas pra a síntese de tetraidroquinolinas assimétricas. Dentre elas, podemos citar reações de ciclização C-N utilizando paládio como catalisador, reações do tipo Povarov, adição de Michael, hidrogenações a partir de quinolinas e transformações radicalares.

Ghorai e colaboradores<sup>18</sup> reportaram a síntese de tetraidroquinolinas com elevada diastereo- e enantiosseletividade, através da abertura de anéis aziridínicos *N*-ativados com arilacetonitrilas, seguida de uma ciclização C-N, catalisada por paládio (Esquema 6).



Esquema 6. Sintese de tetraidroquinolinas via ciclização C-N com Pd.

Naito e colaboradores<sup>19</sup> prepararam tetraidroquinolinas com alta diastereosseletividade, via uma reação radicalar, utilizando azobisisobutironitrila (AIBN) e hidreto de tributilestanho (Bu<sub>3</sub>SnH), como pode ser visto no esquema 7.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> M. K. Ghorai, Y. Nanaji, A. K. Yadav, Org. Lett. 2011, 13, 4256.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> O. Miyata, A. Shirai, S. Yoshino, T. Nakabayashi, Y. Takeda, T. Kiguchi, D. Fukumoto, M. Ueda, T. Naito, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10092.



Esquema 7. Síntese de núcleo tetraidroquinolínico via reação radicalar.

A adição do radical estanil formado *in situ* ocorreria sobre o aldeído. O novo radical poderia reagir com a dupla conjugada levando aos núcleos tetraidroquinolínicos. Nas condições reacionais especificadas, uma nova ciclização ocorre originando a lactona. A formação majoritária do diastereisômero *cis* deve-se a coordenação inicial da estanana às carbonilas do aldeído e do éster antes de ocorrer a ciclização radicalar.

Outra metodologia elegante foi desenvolvida por Doyle e colaboradores.<sup>20</sup> Trata-se de uma reação do tipo Povarov entre iminas e ciclopropenos catalisada por ácido de Lewis e que fornece tetraidroquinolinas substituídas com boa regiosseletividade e excelente diastereosseletividade. Essa transformação possui economia atômica, além de ser limpa, uma vez que o ciclopropeno é gerado *in situ* a partir do enoldiazoacetato e o único subproduto é o gás nitrogênio (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntese de tetraidroquinolinas via reação do tipo Povarov.

Os núcleos tetraidroquinolínicos também podem ser obtidos via uma reação tandem Michael-aldol entre *o*-aminobenzaldeídos *N*-protegidos (**17**) e compostos carbonílicos  $\alpha$ , $\beta$  – insaturados (**18**), na presença de NaHCO<sub>3</sub> e BnEt<sub>3</sub>NCI, como reportado por Hamada e cols.<sup>21</sup> (Esquema 9).

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> P. M. Truong, M. D. Mandler, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3278.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> K. Makino, O. Hara, Y. Takiguchi, T. Katano, Y. Asawaka, K. Hatano, Y. Hamada, Tetrahedron. Lett. 2003, 44, 8925.



**Esquema 9.** Preparação de tetraidroquinolina via reação tandem Michael-aldol.

Outra maneira simples para obtenção de tetraidroquinolinas seria a partir da hidrogenação catalítica homogênea de quinolinas. Para tal, podemos utilizar um catalisador de irídio quiral, na presença de MeOH e CF<sub>3</sub>COOH, como fez Xu e colaboradores (Esquema 10).<sup>22</sup> A ausência de ligantes de fosfina, assim como a não necessidade de se trabalhar em gás inerte, conferem praticidade ao método.



**Esquema 10.** Hidrogenação de derivados quinolínicos para obtenção de tetraidroquinolinas.

Diante do exposto, ou seja, a variedade de atividade biológicas possíveis para os sistemas contendo núcleos tetraidroquinolínicos assimétricos e a necessidade em se explorar metodologias alternativas para obtenção de diferentes padrões de substituição nas tetraidroquinolinas, nos estimulou a avaliar a possibilidade de preparar esses heterocíclicos utilizando adutos de MBH, como blocos de construção.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Z.-H. Li, T.-L. Wang, Y.-M. He, Z.-J. Wang, Q.-H. Fan, J. Pan, L.-J. Xu, Org. Lett. 2008, 10, 5265.

### 2.2. Objetivos

Baseado na importância sintética dos adutos de MBH, temos por objetivo avaliar a síntese enantiosseletiva dessas substâncias e também utilizá-los para a obtenção de 1,2,3,4-tetraidroquinolinas assimétricas.



Esquema 11. Tetraidroquinolinas oriundas de adutos de MBH enantioenriquecidos

### 2.3. Resultados e discussões

### 2.3.1. Precedentes da literatura

A reação de MBH, apesar de suas vantagens, como regio e quimiosseletividade, condições reacionais brandas e alta economia atômica, também possui desvantagens, sendo, talvez, a principal delas, a falta de uma versão assimétrica geral. Existem várias abordagens relatadas na literatura para obtenção de adutos de MBH assimétricos, mas nenhuma pode ser considerada geral, já que são dependentes de substratos e exigem condições experimentais particulares.<sup>23</sup> Uma das primeiras versões reportadas foi desenvolvida por Barrett<sup>24</sup> na reação entre aldeídos e vinilcetonas, utilizando uma pirrolizidina como catalisador quiral (Esquema 12). Os adutos foram obtidos com excessos enantioméricos (*ee*) de 21 a 72%. A limitação da metodologia consiste na restrição à vinilcetonas.

 <sup>&</sup>lt;sup>23</sup> a) J. E. Taylor, S.D. Bull, J. M. Williams, *J. Chem. Soc. Rev.* 2012, *41*, 2109. b) A. Moyano, R. Rios, *Chem. Rev.* 2011, *111*, 4703. c) Y. Wei, M. Shi, *Acc. Chem. Res.* 2010, *43*, 1005. d) V. Carrasco-Sanchez, M. J. Simirgotis, L. S. Santos, *Molecule* 2009, *14*, 3989.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> A. G. M. Barrett, A. S. Cook, A. Kamimura, Chem. Commun. 1998, 2533.



**Esquema 12.** Metodologia desenvolvida por Barrett. Reagentes e condições: a) CH<sub>3</sub>CN, NaBF<sub>4</sub>, - 40<sup>o</sup>C, 25 (10 mol%), 10 exemplos, 17 a 93%, 21 a 72% *ee.* 

Mais tarde, Schaus<sup>25</sup> descreveu uma metodologia fazendo uso de ácidos de Brønsted quirais derivados do H<sub>8</sub> – BINOL como catalisadores, na reação entre aldeídos e 2-ciclohexenona (Esquema 13). Os rendimentos variaram de 39 a 88% e os excessos enantioméricos foram de 67 a 96%. Apesar dos bons resultados, a metodologia é limitada, pois só se aplica a 2-ciclohexenona.



**Esquema 13.** Metodologia desenvolvida por Schaus. Reagentes e condições: a) THF, PEt<sub>3</sub> (1,0 eq.), -10<sup>o</sup>C, 29 (10 mol%), 48 h, 8 exemplos, 39 a 88%, 67 a 96% *ee.* 

Hatakeyama<sup>26</sup> aplicou um catalisador quiral derivado da cinchona **33** para essa reação (Esquema 14). No entanto, o elevado custo do acrilato requerido e a difícil preparação do catalisador são fatores limitantes. Os excessos enantioméricos foram elevados, mas os rendimentos são baixos, já que parte do produto é perdida na forma de uma dioxanana, que apresenta baixo excesso enantiomérico.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> a) Y. Iwabuchi, M. Nakatami, N.Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219. b) A. Nakano, M. Ushiyama, Y. Iwabuchi, S. Hatakeyama, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1790. c) A. Nakano, S. Kawahara, S. Akamatsu, K. Morokuma, M. Nakatani, Y. Iwabuchi, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 381. d) A. Nakano, K. Takahashi, J.Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5357. e) E. M. Sarkar, E. N. Wanzala, S. Shibara, K. Katahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama *Chem. Commun.* **2009**, 5907.



Esquema 14. Metodologia desenvolvida por Hatakeyama

Recentemente, Jiang<sup>27</sup> reportou uma metodologia de hidroxilação alílica enantiosseletiva de carbonatos derivados de adutos de MBH, na presença de H<sub>2</sub>O e uma base de Lewis quiral (Esquema 15). Diferente dos exemplos anteriores, essa metodologia é uma dessimetrização de adutos de MBH.



**Esquema 15.** Metodologia desenvolvida por Jiang. Reagentes e condições: DMAC, 0°C, CaF<sub>2</sub>, **36** (10 mol%), 10 exemplos, 75 a 95%, 81 a 94% *ee.* 

Segundo os autores, essa reação pode ocorrer pelo caminho A ou B (Esquema 16). Na presença da catálise pela base de Lewis (DHQD)<sub>2</sub>AQN, o íon *terc*-butóxido se origina através da expulsão do carbonato, que então gera o íon hidróxido no meio reacional. Em condições adequadas, o íon hidróxido pode agir como nucleófilo e realizar uma nova adição tipo Michael para formar o aduto de MBH de novo. Não se pode descartar a possibilidade da formação do íon hidrogenocarbonato no meio reacional, que pode agir como substituto da água. Essa metodologia foi utilizada com sucesso na preparação de vários adutos de MBH quirais, com elevados excessos enantioméricos.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> B. Zhu, L. Yan, Y. Pan, R. Lee, H. Liu, Z. Han, K.-W. Huang, C.-H. Tan, Z. Jiang, J. Org. Chem. 2011, 76, 6894.



Esquema 16. Mecanismo proposto para a racionalização da metodologia de Jiang

Esses resultados nos motivaram a utilizar a metodologia de hidroxilação alílica enantiosseletiva desenvolvida por Jiang e colaboradores, a fim de obtermos os adutos de MBH enantioenriquecidos e utilizá-los como substratos para a síntese de tetraidroquinolinas substituídas quirais.

### 2.3.2. Preparação de adutos de MBH enantioenriquecidos

Inicialmente, preparamos adutos de MBH racêmicos a partir de uma metodologia desenvolvida, previamente, em nosso laboratório.<sup>28</sup> Como substrato para essa reação, utilizamos aldeídos aromáticos halogenados em posição *orto*, que reagiram com acrilato de metila (4 equiv.), na presença de DABCO como catalisador (0,65 equiv.) e em banho de ultrassom. Os adutos foram obtidos com rendimentos variando de 83 a 97% e tempos reacionais variando de 26 a 68 horas (Tabela 1).

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> F. Coelho, W. P. Almeida, P. Veronese, E. C. S. Lopes, G. P. C. Silveira, R. C. Rossi, C. H. Pavam, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.

			0
	38 39	40 a-0	ł
Entrada	Aduto de MBH	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	O <sub>2</sub> N Br 40a	68	86
2	F 40b	65	97
3	GH OF CI 40c	26	93
4	H O N CI 40d	46	83

Tabela 1. Preparação de adutos de MBH

<sup>a</sup> Rendimentos referem-se aos produtos purificados isolados.

Em todos os casos, os aldeídos aromáticos possuem grupos retiradores de elétrons, o que aumenta o eletrofilicidade do carbono carbonílico, favorecendo a etapa de adição aldólica presente na reação de MBH.

A caracterização dos adutos de MBH foi feita por espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) e por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os espectros no IV mostram algumas bandas típicas para esses compostos. A hidroxila, por exemplo, possui uma banda larga e situa-se entre 3365 e 3443 cm<sup>-1</sup>. Os estiramentos das carbonilas referentes aos ésteres, apresentam valores que variam na faixa entre 1685 e 1721 cm<sup>-1</sup>.

As análises por RMN de <sup>1</sup>H indicam também sinais característicos. Os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos são dois simpletos que apresentam deslocamentos na região de 5,55-6,38 ppm, enquanto que os sinais correspondentes aos hidrogênios carbinólicos se mostram na forma de simpletos e estão no intervalo de 5,81-6,03 ppm. Os sinais para os hidrogênios aromáticos

variam de 7,26 à 8,47 ppm. Para a ressonância magnética nuclear de <sup>13</sup>C, observamos absorções entre 66 a 71 ppm para o carbono carbinólico e de 166-167 ppm para o carbono da carbonila do éster.

Após a obtenção dos adutos de MBH prepararamos, na sequência, os carbonatos.<sup>29</sup> Esses compostos apresentam um bom grupo de saída, o qual pode gerar o íon terc-butóxido no meio reacional, característica que os tornam substratos interessantes para a reação de hidroxilação alílica. Para a preparação dos carbonatos derivados dos adutos, reagiu-se o substrato 40 com um dicarbonato (1,05 equiv.), na presença de DMAP (0,1 equiv.) como catalisador (Tabela 2).

0 0

	$R \xrightarrow{CO_2Me} Bu^{t}O \xrightarrow{O} O$ $Bu^{t}O \xrightarrow{O} O$ $DMAP, 0$ $atm N$	$\begin{array}{c} OBoc\\ O^{t}Bu\\ CH_{2}Cl_{2},\\ z, \text{ t.a.} \end{array} \qquad OBoc\\ CH_{2}Cl_{2},\\ 41 \text{ a-d} \end{array}$	
Entrada	Produto	Tempo (min)	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	OBoc O <sub>2</sub> N Br 41a	40	38
2	F 41b	90	69
3	OBoc CO <sub>2</sub> Me CI 41c	65	70
4	OBoc Cl Cl 41d	50	47

Tabela 2. Preparação dos carbonatos derivados dos adutos de MBH

<sup>a</sup> Rendimentos referem-se aos produtos purificados isolados.

A análise dos espectros na região do IV, mostra o desaparecimento da banda larga próxima a 3400 cm<sup>-1</sup>, atribuída anteriormente à hidroxila. Além disso,

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> D. J. V. C. van Steenis, T. Marcelli, M. Lutz, A. L. Spek, J. H. van Marseveen, H. Hiemstra, Adv. Synth.Cat. 2007, 349, 281.

observamos a presença de duas bandas entre 1720 e 1750 cm<sup>-1</sup>, correspondentes aos estiramentos da carbonila do éster e ao estiramento da carbonila do carbonato.

A análise do espectros de RMN de <sup>1</sup>H mostra um simpleto entre 1,40-1,46 ppm, com integração para 9H. Este sinal indica que o grupo *terc*-butila foi incorporado nas moléculas, o que comprova a formação do carbonato de MBH. Os espectros de <sup>13</sup>C apresentam deslocamentos de 152 ppm para a carbonila do carbonato e de 165 ppm para a carbonila do éster.

Uma vez preparados, os carbonatos foram utilizados como substrato para a reação de hidroxilação alílica enantiosseletiva, visando fornecer os adutos de MBH quirais. Utilizamos o aduto **41a** como substrato modelo para o nosso estudo inicial. Os resultados obtidos são resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Hidroxilaçao alílica enantiosseletiva



<b>Entrada</b> <sup>a</sup>	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento % (ee%) <sup>b</sup>
1	0	34	45 (69)
2	-10	72	44 (76)
<b>3</b> °	-10	72	42 (76)

<sup>a</sup> As reações foram feitas a partir de 0,07 mmol de substrato e 2 equivalentes de CaF<sub>2</sub> e de H<sub>2</sub>O. <sup>b</sup> Os rendimentos referem-se ao produto purificado isolado e os excessos foram determinados por HPLC. <sup>c</sup> Foram utilizados 5 equivalentes de CaF<sub>2</sub> e de H<sub>2</sub>O.

Observamos que a diminuição da temperatura levou a um aumento no excesso enantiomérico (entradas 1 e 2). O aumento do número de equivalentes de água ou de fluoreto de cálcio não promoveu alterações significativas nos resultados. A condição que levou ao maior excesso enantiomérico é mostrada na entrada 2 (Tabela 3). Para esse caso obtivemos um excesso enantiomérico de 76% e um rendimento de 44%, com a reação sendo mantida a – 10  $^{\circ}$ C e utilizando dois equivalentes de água e dois de fluoreto de cálcio. Apesar dos resultados moderados,

essa condição foi utilizada para a preparação de outros adutos de MBH enantioenriquecidos (Tabela 4).

	$R \xrightarrow{CO_2Me} \frac{H_2O, CaF}{(DHQD)_2}$	$F_2, DMAC$ AQN, 72h	
	41 a-d	42 a-d	
Entrada	Produto	Rendimento <sup>a</sup> (%)	<i>ee</i> <sup>b</sup> (%)
1	O <sub>2</sub> N Br 42a	44	76
2	PH O F F 42b	71	45
3	QH O I N CI 42c	84	44
4	OH O CI H O CI H O H O H O H O H O H O H O H O	68	29

Tabela 4. Escopo dos adutos de MBH enantioenriquecidos preparados

<sup>a</sup> Os rendimentos referem-se aos produtos purificados isolados. <sup>b</sup> Os excessos enantioméricos foram determinados por método de HPLC.

Os adutos de MBH foram obtidos em rendimentos de razoáveis a bons (44 a 84%) e excessos enantioméricos de até 76%, determinados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), utilizando uma coluna com fase estacionária quiral derivada da celulose e como eluente uma mistura de hexano:isopropanol (95:5 V/V) para resolução dos enantiômeros.
Shibata e colaboradores elaboraram uma proposta para explicar como o catalisador poderia induzir a formação de adutos de MBH assimétricos.<sup>30</sup> O átomo de nitrogênio quinuclidínico do (DHQD)<sub>2</sub>AQN poderia atacar os carbonato de MBH **41** via  $S_N2'$  resultando em intermediários como o representado em **I**. Interações  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre o aduto de MBH e o catalisador bloqueariam a face *Si* do aduto, o que permitiria, no nosso caso, que o nucleófilo hidróxido atacasse a face *Re* para formação do aduto com configuração absoluta *S*, atribuída por comparação com os dados disponíveis literatura<sup>31</sup>, em que a estereoquímica absoluta do aduto foi determinada por cristalografia de raio-X.



**Figura 3.** Modelo para indução assimétrica de adutos de MBH via catalisador quiral (DHQD)2AQN (adaptado da referência 32)

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> T. Furukawa, J. Kawazoe, W.Zhang, T. Nishimine, E. Tokunaga, T, Matsumoto, M. Shiro, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> H.-L. Cui, J. Peng, X. Feng, W. Du, K. Jiang, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1574.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Figura adaptada da referência 30.

## 2.3.3. Preparação das tetraidroquinolinas enantioenriquecidas

Recentemente descrevemos uma metodologia simples e direta para a síntese diastereosseletiva de tetraidro-1,8-naftiridinas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).<sup>33</sup> Essa metodologia se baseia no uso de adutos de MBH (racêmicos) derivados de 2-halopiridinas ou 2-haloquinolinas, que são sililados e em seguida submetidos a uma adição de Michael e substituição nucleofílica aromática, em uma única etapa, levando à formação de 1,8-tetraidronaftiridinas com um elevado controle da estereoquímica relativa dos dois novos centros formados no processo (Esquema 17).





A diastereosseletividade obtida nessa reação é controlada pela presença de um grupo funcional volumoso que direciona a etapa de protonação pela face contrária em que ele se encontra, levando assim ao intermediário **44** de configuração relativa *sin* e, por fim, ao produto cis, como podemos ver através da projeção de Newman a seguir (Esquema 18).

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> M. T. Rodrigues Jr, J. C. Gomes, J. Smith, F. Coelho, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4988.





Se essa sequência for iniciada com um aduto enantiomericamente puro, seria possível obter tetraidroquinolinas com elevada pureza enantiomérica (Esquema 19). Vale ressaltar que os adutos nitrogenados **40c** e **40d** (Tabela 4) permitiriam dar continuidade ao trabalho desenvolvido no grupo para síntese das tetraidro-1,8-naftiridinas, agora em uma versão enantiosseletiva.



**Esquema 19.** Análise retrossintética para obtenção das tetraidroquinolinas enantioenriquecidas

Antes de prepararmos as tetraidroquinolinas enantioenriquecidas, testamos a sequência para a síntese desses heterociclos em sua versão racêmica. O nosso objetivo era checar a reprodutibilidade da metodologia desenvolvida e ao mesmo tempo preparar padrões racêmicos<sup>35</sup> que nos permitiriam, em uma etapa posterior, avaliar a pureza enantiomérica dos heterociclos obtidos a partir dos adutos de MBH quirais. Para isso, nós incorporamos inicialmente o grupo protetor TBS ao

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Esquema adaptado da dissertação de mestrado de Juliana Cristina Gomes Morita-Baylis-Hillman na síntese de antitumorais. 2010. 174f. Dissertação de Mestrado em Química – Instituto de Química, Universidade de Campinas, Campinas. 2010.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> A preparação das tetraidroquinolinas racêmicas foi feita em colaboração com o pós-doc Manoel Trindade Rodrigues Jr.

aduto de MBH **49**. Assim uma solução de **49**, em diclorometano, foi tratada com TBSOTf, Et<sub>3</sub>N e DMAP para fornecer o éter sililado **50**, em 89% de rendimento (Esquema 20).



Esquema 20. Proteção do aduto de MBH com grupo TBS

Os espectros de ressonância magnética de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C confirmam que houve a proteção da hidroxila do aduto com o grupo TBS, constatado pelo aparecimento no espectro de <sup>1</sup>H dos três simpletos em -0,09 e 0,08 e 0,83 ppm, respectivamente. Os dois primeiros valores de deslocamentos correspondem a três hidrogênios de cada uma das metilas e o último valor são os nove hidrogênios do grupo *terc*-butila. Esses sinais no espectro de <sup>13</sup>C aparecem, respectivamente em - 4,7, -4,6 e 18,3 ppm.

O aduto de MBH sililado **50**, por sua vez, foi utilizado como substrato modelo para otimização das condições reacionais para formação da tetraidroquinolina **51a**, na presença de base (3 equiv.) e triptamina (1,2 equiv.) como nucleófilo (Tabela 5).

NO <sub>2</sub>	OTBS CO <sub>2</sub> Me – Br	Solvente, base		+	CO <sub>2</sub> Me NO <sub>2</sub> HN	
				518	52a	
Entrada	Solvente	Temperatura	Base	Tempo (h)	51a (%)ª (cis/trans <sup>b</sup>	<b>52a(%)</b> ª
1	Metanol	Refluxo	Et₃N	24	58 (13:1)	34
2	Metanol	t.a	Et₃N	72	30 (16:1) <sup>c</sup>	18
3	CH₃CN	t.a	Et₃N	72	22 (4:1) <sup>c</sup>	20
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a	Et₃N	72	27 (3:1) <sup>c</sup>	19
5	Metanol	Refluxo	DIPEA	24	58 (12:1)	34
6	Metanol	Refluxo	DABCO	33	54 (10:1)	28

#### Tabela 5. Otimização das condições reacionais para a síntese de tetraidroquinolinas

OTBS

<sup>a</sup> Rendimento isolados. <sup>b</sup> Diastereosseletividade foi determinada através de RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional, medindo-se a constante de acoplamento carbinólico. <sup>c</sup> Material de partida foi parcialmente recuperado.

A metodologia funcionou adequadamente para todos os casos. O grau de diastereosseletividade foi reprodutível, mas observamos em todos os casos, a formação do do produto de eliminação **52a** em quantidade significativa. Na tentativa de diminuir a proporção deste subproduto na mistura, em relação ao produto **51a**, foram feitas reações à temperatura ambiente e em diferentes solventes e bases. No entanto, não obtivemos o sucesso desejado. Outros nucleófilos também foram testados, utilizando a melhor condição obtida anteriormente (entrada 1). Os resultados obtidos foram resumidos na Tabela 6.

OTBS CO <sub>2</sub> Br NO <sub>2</sub> 50	Me MeOH, Et <sub>3</sub> N	OTBS CO <sub>2</sub> Me + NO <sub>2</sub> R 51a-e	CO <sub>2</sub> Me NO <sub>2</sub> R 52a-e
Entrada	R	51 a-e (%) <sup>a</sup> %(cis:trans) <sup>b</sup>	<b>52 a-e (%)</b> ª
1	-(CH <sub>2</sub> )2indoil	<b>51a</b> , 58% (13:1)	<b>52a</b> , 34%
2	-CH2Ph(OMe)3	<b>51b</b> , 35% (11:1)	<b>52b</b> , 48%
3	$-CH_2CH=CH_2$	<b>51c</b> , 52% (13:1)	<b>53c</b> , 43%
4	-(CH2)2C6H4OMe	<b>51d</b> , 53% (12:1)	<b>52d</b> , 43%
<b>5</b> <sup>c</sup>	-CH₂Ph	<b>51e</b> , 60% (11:1)	<b>52e</b> , 35%

Tabela 6. Escopo das tetraidroquinolinas racêmicas sintetizadas

<sup>a</sup> Os rendimentos referem-se aos produtos purificados isolados. <sup>b</sup> A diastereosseletividade foi obtida por RMN <sup>1</sup>H a partir do bruto reacional, através da medida da constante de acoplamento do próton carbinólico.

A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostra a presença de um duplo dupleto de dupleto por em torno de 2,80 ppm, típico para as tetraidroquinolinas. Este sinal corresponde ao hidrogênio do carbono em posição α à carbonila. Observamos o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios metilênicos dos adutos, além da integração dos hidrogênios restantes ser compatível com o esperado, confirmando que os heterociclos foram obtidos. Os espectros de <sup>13</sup>C apresentam os sinais dos carbonos alifáticos e aromáticos que são compatíveis com a estrutura química esperada para esses compostos.

Nas condições testadas, os rendimentos das tetraidroquinolinas formadas variaram de 35 a 60%, mas em nenhum momento conseguimos diminuir a formação do subproduto **52**, que é sempre significativa, o que acarreta a perda do centro estereogênico previamente controlado. Sendo assim, as tetraidroquinolinas enantioenriquecidas não foram sintetizadas.

## 2.4. Conclusão

A metodologia possibilitou a preparação de adutos de MBH distintos daqueles obtidos por Jiang, com excessos enantioméricos de 29 a 76%, exceto para

o aduto contendo o grupo nitro, que foi preparado pelo autor com ee de 91%. Na etapa de ciclização para obter-se as tetraidroquinolinas, observamos também a formação de diidroguinolinas, tais como, 52, por meio da eliminação do OTBS, levando à perda do centro estereogênico formado na etapa de hidroxilação alílica. Isto comprometeu a continuidade da rota sintética e por esse motivo nos a abandoná-la. Vale ressaltar que obtivemos tetraidroquinolinas a partir de adutos sililados em uma única etapa, com excelente diastereosseletividade e formando heterociclos ainda não relatados na literatura, com possibilidade de apresentarem atividade biológica. No futuro, um trabalho de otimização mais criterioso deverá ser desenvolvido com o objetivo não só de obter adutos de MBH com melhores excessos enantioméricos, como também tetraidroquinolinas com maiores rendimentos e sem o produto de eliminação.

## 3. PREPARAÇÃO DE SISTEMAS CICLOPENTA[b]INDÓLICOS VIA **REAÇÃO DE FUJIWARA-MORITANI**

## 3.1. Introdução

Diversos derivados indólicos já foram reconhecidos como compostos biologicamente ativos. Dentre estes derivados, temos os núcleos 1,2,3,4tetraidrociclopenta[b]indólicos, representados a seguir (Figura 4).



Figura 4. Sistema de numeração do 1,2,3,4-tetraidrociclopenta[b]indol

Este núcleo esta presente na paspalina (53) por exemplo, um metabólico fúngico<sup>36</sup>, isolado da espécie *Claviceps paspali* (Figura 5). Acredita-se que este composto possa ser o precursor de micotoxinas tremorgênicas<sup>37</sup>. O Yuehchukene (54) é um alcalóide bis-indol que possui atividade abortiva<sup>38</sup> e os derivados

 <sup>&</sup>lt;sup>36</sup> J. P. Springer, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 231.
 <sup>37</sup> S. Uhlig, C. J. Botha, T. Vralstad, E. Role´n, C. O. Miles, *J. Agric. Food. Chem.* **2009**, *57*, 11112.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Y.-C. Kong, K.-F. Cheng, R. C. Cambie, P. G. Waterman, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 47.

ciclopenta[b]indólicos MK-0524 (55) e (56) agem como antagonistas do receptor da prostaglandina D2.<sup>39</sup> Outras funções biológicas vêm sendo descritas em compostos que apresentam esse padrão estrutural, como antioxidantes<sup>40</sup> e inseticidas.<sup>41</sup>



Figura 5. **Exemplos** de moléculas bioativas contendo esqueleto 0 ciclopenta[b]indólico

Existem na literatura diversas metodologias para a síntese de derivados ciclopenta[b]indólicos. Dentre elas, podemos citar a síntese de Fischer, cicloadições [3+2] formais, alquilações de Friedel-Crafts, ciclizações Nazarov, entre outros exemplos.

A síntese de Fischer entre a fenilidrazina e a ciclopentanona, ou, como propôs Knochel em 2010, por meio de uma variação organometálica empregando sais de arenodiazônio e alquilzinco funcionalizados, possibilitou a obtenção de sistemas ciclopenta[b]indólicos (Esquema 21).42

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> T. Yokosaka, H. Nakayama, T. Nemoto, Y. Hamada, Org. Lett. 2013, 15, 2978.

 <sup>&</sup>lt;sup>40</sup> O. T. Talaz, G. Ilhami, S. Goksu, N. Saracoglu, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6583.
 <sup>41</sup> M. F. Qiao, N. Y. Ji, X. H. Liu, K. Li, Q. M. Zhu, Q. Z. Xue, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5677.

<sup>42</sup> B. A. Hang, Z. G. Zhang, J. S. Li, P. Knochel, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 9513.



**Esquema 21.** Obtenção de núcleos ciclopenta[*b*]indólicos, via síntese de Fischer e através de sua variação

A reação clássica possui algumas desvantagens em relação ao método que utiliza sais de arenodiazônio. A primeira é o meio altamente ácido, no qual a tolerância dos grupos funcionais é moderada. A disponibilidade restrita de arilidrazinas e a formação de regioisômeros quando as cetonas não são simétricas podem também ser inconvenientes.

Outra metodologia interessante desenvolvida por Katritzky, permitiu a preparação destes heterociclos funcionalizados via uma reação de cicloadição [3+2] formal (Esquema 22).<sup>43</sup>



**Esquema 22.** Síntese de núcleos ciclopenta[*b*]indólicos funcionalizados via adição formal [3+2].

Inicialmente, a litiação do indol **63**, seguida da adição do eletrófilo, funcionaliza a cadeia alquílica. Na sequência, na presença de brometo de zinco, tem-se a formação do cátion **65** e a cicloadição formal [3+2] com os alcenos, resultando na obtenção de **66**.

<sup>43</sup> A. R. Katritzky, G. Zhang, L. Xie, I. Ghiviriga, J. Org. Chem. 1996, 61, 7558.

Guo e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a síntese de ciclopenta[*b*]indóis altamente diastereo- e enantiosseletiva.<sup>44</sup> Primeiramente, tem-se uma α-alquilação de aldeídos catalisada por uma tiouréia quiral, seguida por duas alquilações de Friedel-Crafts catalisadas por um ácido de Brönsted. Essas reações organocatalisadas consecutivas permitiram a síntese de diversos derivados ciclopenta[*b*]indólicos (Esquema 23).



**Esquema 23.** Preparação de ciclopenta[*b*]indóis via α-alquilação do aldeído e duas alquilações de Friedel-Crafts

Em 2010, Giannis e colaboradores<sup>45</sup> relataram a formação de um núcleo ciclopenta[*b*]indólico via ciclização de Nazarov. Esta foi uma das etapas para a síntese do 16-epi-terpindol E, objetivo dos autores. A reação é uma eletrociclização  $4\pi$  e foi promovida, no caso, por luz (350 nm), levando à obtenção de um único diastereoisômero **75** (Esquema 24).



**Esquema 24.** Formação de núcleo ciclopenta[*b*]indólico via ciclizaçãode Nazarov.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> B. Xu, Z.-L. Guo, W.-Y. Jin, Z.-P. Wang, Y.-G. Peng, Q.-X. Guo, Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 1059.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> F. Churruca, M. Fousteris, Y. Ishikawa, M. v. W. Rekowski, C. Hounsou, T. Surrey, A. Giannis, Org. Lett. 2010, 12, 2096.

Essa classe de heterociclo pode ser preparada a partir de alcoóis propargílicos, baseado na ativação eletrofílica dos alcinos. Iwasawa e colaboradores<sup>46</sup> desenvolveram uma metodologia elegante, em que a utilização de Pt (II) como catalisador gera no meio reacional o alquilideno **79**. Este intermediário, através de uma reação de cicloadição [3+2] formal com éteres vinílicos **77**, permite a construção de sistemas ciclopenta[*b*]indólicos (Esquema 25).





Outra forma de acesso aos núcleos ciclopenta[*b*]indólicos consiste em um rearranjo de carbocátions oriundos de 2-indoilciclopropilcetonas, tais como **81**, em uma sequência dominó. Essa ciclização catiônica em cascata é possível utilizando apenas um ácido de Lewis, como relatado por Ila e cols. (Esquema 26).<sup>47</sup>



**Esquema 26.** Formação de núcleos ciclopenta[*b*]indólicos via rearranjo de carbocátion.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> K. Saito, H. Sogou, T. Suga, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 689.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> A. K. Yadav, S. Perunchelaratan, H. Ila, H. Junjappa, J. Org. Chem. 2007, 72, 1388.

#### 3.2. Proposta

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma rota original para a síntese ciclopenta[*b*]indóis<sup>48</sup>, como esquematizado na análise retrossintética a seguir.



**Esquema 27.** Análise retrossintética para obtenção dos derivados ciclopenta[b]indólicos.

O sistema ciclopenta[*b*]indólico foi preparado a partir de uma reação de alquilação intramolecular tipo Friedel-Crafts de um carbocátion, obtido pelo tratamento em meio ácido, de um β-hidróxi-éster adequadamente substituído. Este, por sua vez, foi preparado diretamente a partir de um aduto de MBH via uma reação de adição de Michael, utilizando o indol, como doador de Michael. Em etapas posteriores da adição, ocorre a formação de um carbocátion como intermediário do processo, essa rota é limitada para substratos que possuam grupos doadores de elétrons do anel aromático (aduto de MBH).

Dando continuidade a um projeto de pesquisa que visa a síntese de uma biblioteca de derivados ciclopenta[*b*]indólicos, decidimos investigar uma nova rota sintética para a obtenção desses heterociclos com um padrão de substituição diferente (Esquema 28).

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Marília Simão dos Santos. A potencialidade sintética da reação de Morita-Baylis-Hillman explorada na síntese de compostos tricarbonilados vicinais e derivados ciclopenta[b]indólicos. 2012. 208f. Dissertação de Mestrado em Química – Instituto de Química, Universidade de Campinas, Campinas. 2012.



**Esquema 28.** Nova rota sintética proposta para a preparação dos derivados ciclopenta[b]indólicos

Nessa nova rota, o derivado ciclopenta[*b*]indólico **90** poderia ser obtido a partir do éster conjugado **89** via uma reação de Heck oxidativa. Este intermediário, por sua vez, seria formado a partir de um aldeído via reação de Wittig, o qual poderia ser preparado a partir de uma reação de alquilação de Friedel-Crafts do indol (**86**) com metilvinil cetona (**87**).

## 3.3. Objetivos

A segunda parte dessa dissertação de mestrado consiste no desenvolvimento de uma nova metodologia para a preparação de cilopenta[*b*]indóis a partir de indóis 3-substituídos, via uma reação de Heck oxidativa (Reação de Fujiwara-Moritani). O escopo dessa nova metodologia foi também avaliado nesse trabalho.

## 3.4. Resultados e discussões

#### 3.4.1. A reação de Wittig

A reação de um ilídio de fósforo com um aldeído ou cetona foi primeiramente relatada por Wittig e Geissler,<sup>49</sup> sendo um método para olefinação de carbonilas, com formação de óxido de fosfina como subproduto (Esquema 29). Apesar de ser um método eficiente para a geração de olefinas com excelente

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann.* **1953**, 44-57.

controle da estereosseletividade, essa metologia apresenta uma economia de átomos muito pobre.



#### Esquema 29. A reação de Wittig

Diversos reagentes de fósforo são conhecidos para a reação de Wittig e a natureza desses reagentes divide a reação em três categorias, nomeadamente a reação de Wittig "clássica" de ilídios de fósforo, a reação de Horner-Wadsworth-Emmons com ânions fosfonato e a reação de Horner-Wittig com ânions de óxido de fosfina (Esquema 30).



Esquema 30. Exemplos de reagentes de fósforo para a reação de Wittig.

O mecanismo da reação de Wittig foi considerado por muitos anos como o mostrado no esquema 29, envolvendo dois intermediários, a betaína e a oxafosfetana.<sup>50</sup> No entanto, há um debate sobre qual dos dois intermediários desempenha um papel mais importante no mecanismo e como cada intermediário poderia influenciar na estereoquímica do alceno formado. Estudos de RMN de <sup>31</sup>P

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> T. Takeda, *Modern Carbonyl Olefination – Methods and Applications.* 2004, Weinheim: WILEY-VCH.

em baixa temperatura, além de cálculos computacionais suportam que oxafosfetanas possuem menor energia do que a betaína.<sup>51,52,53</sup> Deste modo, o mecanismo atualmente aceito está representado no esquema mostrado abaixo (Esquema 31).



Esquema 31. Mecanismo da reação de Wittig<sup>54</sup>

A estereosseletividade da reação de Wittig pode ser explicada por este mecanismo. Primeiramente, o Ilídio 97 reage com o composto carbonílico 98, formando as oxa-fosfetanas cis e trans, as quais, via eliminação sin estereoespecífica, resultam nos alcenos Z e E, respectivamente. Sob condições cinéticas, o alceno Z tende a predominar, indicando a formação preferencial da cisoxa-fosfetana. Para condições termodinâmicas, a equilibração das oxa-fosfetanas com os reagentes, permite que a trans-oxa-fosfetana seja a majoritária, favorecendo o alceno E. Estudos de velocidade de reação<sup>55,56,57</sup> suportam esta racionalização, mostrando que a cis-oxa-fosfetana decompõe-se mais rapidamente via retro-Wittig do que o isômero trans.

A extensão da decomposição retro-Wittig depende da natureza dos substituintes no ilídio e das condições reacionais empregadas. Por exemplo, ilídios estabilizados, que são aqueles que possuem um substituinte R capaz de estabilizar o ânion do ilídio (grupos retiradores de elétrons como CO<sub>2</sub>Me, CN), são menos reativos do que outros ilídios e reagem apenas com aldeídos, para fornecer

54 Esquema adaptado da referência 42.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> E. Vedejs, K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> E. Vedejs, G. P. Meier, K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *103*, 2823.

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> F. Ramirez, C. P. Smith, J. F. Pilot, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6722.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, M. S. Mutter, R. R. Inners, H. R. Almond Jr., R. R. Whittle, R. A Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> E. Vedejs, T. Fleck, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> E. Vedejs, C. F. Marth, R. Ruggeri, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3940.

preferencialmente o alceno *E*. A estereosseletividade, neste caso, deve-se ao fato de que a reação ocorre sob controle termodinâmico. Já para ilídios nãoestabilizados, que apresentam substituinte R que desestabiliza o ânion do ilídio (grupos doadores alquílicos, por exemplo), reagem geralmente sob controle cinético favorecendo a formação do alceno *Z*.

## 3.4.2. Preparação dos indóis 3-alquil substituídos

Esse parte do nosso trabalho se iniciou com a preparação dos derivados ciclopenta[*b*]indólicos. Assim, a adição de Michael do indol à acroleína<sup>58</sup> (3 equiv.), mediada por um catalisador derivado da morfolina (2 equiv.), seguida por uma reação de Wittig<sup>59</sup>, utilizando 1,2 equivalentes de **100**, levou à obtenção dos indóis substituídos **101a-g**, com rendimentos globais que variaram de 13 a 82%. Os resultados estão resumidos na Tabela 7.

R₂ ↓ + N R₁ 97	98	$\frac{P_{1}}{R_{1}}$	$ \begin{array}{c}                                     $	$\xrightarrow{n}_{D_2 \text{Et}} \xrightarrow{R_2}_{N_1}$ $\xrightarrow{R_1}$ 101a-g	∑-Ö
Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tempo (h) (duas etapas)	101a-g (%) <sup>a</sup> (duas etapas)	<b>E:Z</b> <sup>b</sup>
1	Н	Н	9	<b>101a</b> ; 82	5:1
2	Me	Н	33	<b>101b</b> ; 52	17:1
3	Н	5-Br	10	<b>101c</b> ; 57	7:1
4	Н	5-OMe	5	<b>101d</b> ; 36	6:1
5	Н	5-OBn	5	<b>101e</b> ; 53	6:1
<b>6</b> °	Bn	Н	25	<b>101f</b> ; 13	>95:5
7	Н	F	50	<b>101g</b> ; 54	4:1

#### Tabela 7. Formação dos indóis substituídos

<sup>a</sup> Rendimentos para as duas etapas e referem-se à mistura dos dois isômeros. <sup>b</sup> Diastereosseletividade foi obtida através de RMN <sup>1</sup>H do bruto reacional, medindo-se a constante de acoplamento do próton α olefínico. <sup>c</sup> O material de partida indólico não foi todo consumido na primeira etapa.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> S.-K. Xiang, B. Zhang, L.-H. Zhang, Y. Cui, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8097.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> B. Das, B, Veeranjaneyulu, P. Balasubramanyam, M. Srilatha, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21, 2762*.

Não houve isolamento e caracterização do aldeído **99** formado, pois este degrada-se rapidamente. Os rendimentos foram de 13 a 82% para as duas etapas e a diastereosseletividade *E:Z* foi medida por RMN de <sup>1</sup>H do bruto reacional. Para o caso com o flúor como substituinte em R<sub>2</sub>, tivemos a menor razão *E:Z* de 4:1. A presença de substituintes volumosos em R<sub>1</sub>, como o grupo benzila, resultou em uma reação com melhor diastereosseletividade, na qual observamos apenas o diastereoisômero *E* (ver entrada 6, Tabela 7)

A caracterização dos compostos **101a-f** foi feita a partir da mistura de isômeros da olefina. A espectroscopia de absorção na região do infravermelho, geralmente, apresenta para ésteres alifáticos, freqüências de absorção para as carbonilas na faixa de 1735 a 1750 cm<sup>-1</sup>. A conjugação de ligações dupla C=C com a carbonila aumenta o carácter da ligação simples na carbonila e também no alceno, via deslocalização dos elétrons  $\pi$  do sistema, fazendo com que a constante de força diminua para os dois casos e, consequentemente, menores são as freqüências observadas. Isto pode ser observado nos ésteres conjugados preparados, com freqüências que variaram de 1698 à 1721 cm<sup>-1</sup>.

A ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H apresenta sinais entre 1,2 e 4,2 ppm aproximadamente, referentes à porção alifática dos compostos **101a-f**, indicando que houve, de fato, a incorporação da cadeia alquílica ao núcleo indólico. Para o composto **101a**, por exemplo, o sinal do hidrogênio H<sup>1</sup> é um dupleto de tripletes na região de 5,8-5,9 ppm, com maior constante de acoplamento referente ao acoplamento com H<sup>2</sup> (por volta de 15,7 Hz para o isômero *E* e 11,6 Hz para o *Z*) e a menor constante indica o acoplamento entre H<sup>1</sup> e H<sup>3</sup>. A razão diastereoisomérica manteve-se em 5:1 com relação àquela calculada para o bruto reacional e pode ser observada pelos valores de integração de 1,00 e 0,19, como exemplificado pelo espectro a seguir (Figura 6).



Figura 6. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto **101a**.

O espectro de <sup>13</sup>C possui os sinais correspondentes ao esperado, com carbonos alifáticos variando de 14 a 71 ppm, aproximadamente, carbonos aromáticos na faixa de 100 a 158 ppm e o carbono da carbonila por volta de 166-167 ppm.

De posse destes derivados indólicos **101a-f**, testamos a ciclização para formação dos derivados ciclopenta[*b*]indólicos, via uma reação de Heck oxidativa (Fujiwara-Moritani).

## 3.4.3. A reação de Fujiwara-Moritani (Heck oxidativa)

A formação de uma nova ligação C-C é uma reação crucial em síntese orgânica e uma das maneiras mais eficientes de realizar essa reação é através da catálise metálica. A reação de Mizoroki-Heck é um exemplo, em que os produtos contém uma ligação C=C pelo acoplamento de haletos de vinila ou arila com alcenos. O processo global pode envolver dois eventos de funcionalização: o primeiro é a formação do haleto de vinila ou arila (quando o haleto não for comercial) e, o segundo, a formação da ligação C-C entre os reagentes, catalisada por Pd(0). Quando este acoplamento acontece sem a necessidade de arenos funcionalizados

com halogênios, temos a chamada reação de Fujiwara-Moritani<sup>60</sup>, ou seja, o acoplamento oxidativo direto e catalisado por Pd(II) entre alcenos e arenos (Figura 7).<sup>61</sup>



Figura 7. Etapas para a reação de Mizoroki-Heck e de Fujiwara-Moritani

## 3.4.4. Preparação dos sistemas ciclopenta[b]indólicos

Primeiramente, testamos um método que utiliza acetato de paládio como catalisador e um peróxido como oxidante para a preparação dos sistemas ciclopenta[*b*]indólicos.<sup>62</sup> A reação ocorre em 1,4-dioxano e ácido acético como solvente (Esquema 32).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> M. Oestreich, The MIZOROKI-HECK Reaction. John Wiley & Sons, Ltd: United Kingdom, 200

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Figura adaptada da referência 55.

<sup>62</sup> N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 3125.



**Esquema 32.** Formação de sistemas ciclopenta[*b*]indólicos a partir de cada um dos isômeros de **101a.** 

Cada um dos isômeros isolados do material de partida reagiu nas mesmas condições para verificarmos se a reação seria estereoespecífica e, no nosso caso, o alceno **101a-***E* deveria resultar em **103a**, enquanto **101a-***Z* formaria **102a**, ou se haveria isomerização da dupla ligação, quer seja no próprio material de partida, quer seja no produto. Os resultados indicam que a razão entre os ciclopenta[*b*]indóis **102a** e **103a** se mantém, independente do alceno, no material de partida, ser *cis* ou *trans.* Isto mostra que a reação não foi estereoespecífica em nenhum dos dois testes, conduzindo à mesma proporção entre **102a** e **103a** nas duas situações, indicando que a isomerização, provavelmente, direciona o sistema para o equilíbrio termodinâmico. Como a estereoquímica do alceno não influencia na razão entre **102a** e **103a**, decidimos utilizar a mistura isomérica dos alcenos **101a-***f* como substratos para a reação de Heck oxidativa.

Posteriormente, outra condição foi testada, utilizando oxigênio molecular como oxidante ao invés de hidroperóxido, com menores quantidades de acetato de paládio (10 mol%) e com um ligante piridínico.<sup>63</sup> A reação foi feita em *terc*-butanol e ácido acético como solvente e forneceu a mistura dos produtos **102a** e **103a** com rendimento de 86%. Desta maneira, testamos diferentes condições reacionais, com o objetivo de otimizar a reação (Tabela 8).<sup>64</sup>

<sup>63</sup> E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9578.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> Apesar das condições reacionais diferentes em relação ao Esquema 18, acredita-se que isto não interfira na proporção entre os produtos também nesta situação, justificando o mistura isomérica utilizada como material de partida.

E:Z = 5:1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> , N t-Butanol/AcOH (4/1	$\xrightarrow{\text{CO}_2\text{Me}}$	$H + EtO_2C$	CO <sub>2</sub> Et
101a			102a	103a
Entrada <sup>a</sup>	Pd(OAc)₂ (%mol)	Equiv. do ligante	Temperatura (ºC)	Rendimento <sup>a</sup> % 102a+103a
1	10	0,4	75	57+29
<b>2</b> <sup>b</sup>	5	0,4	75	15+10
3	10	0,2	75	55+25
<b>4</b> <sup>b</sup>	10	0,4	45	6+2

Tabela 8. Variação das condições reacionais para formação dos ciclopenta[b]indóis

<sup>a</sup> Rendimentos referem-se aos produtos purificados isolados. <sup>b</sup> Recuperou-se o material de partida.

Observando a tabela 8, vemos que a melhor condição é aquela representada pela entrada 1, uma vez que menor temperatura, menor número de equivalentes do ligante ou da quantidade de catalisador, forneceram resultados inferiores.

De posse da melhor condição reacional dentre as testadas, buscou-se ampliar o escopo dos ciclopenta[*b*]indóis variando os substituintes nos derivados indólicos, com grupos doadores ou retiradores de elétrons (Tabela 9).

R <sub>2</sub>	Pd(OA t-Buta	$(Ac)_2, O_2, O_2, O_2, O_2, O_2, O_2, O_2, O$	$ \xrightarrow{R_2} \xrightarrow{N_{EtO_2C}} \\ R_1 \\ R_1 $	$H$ + $R_2$ $R_1$ $R_1$	∕CO₂Et
101a-f			102a-f	103;	a-f
Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>a</sup>	102a-f: 103a-f <sup>b</sup>
1	Н	Н	24	86	2:1
<b>2</b> °	Me	Н	69	33	100:0
3	Н	5-Br	66	30	2:1
4	Н	5-OMe	24	68	3:1
5	Н	5-OBn	28	54	3:1
<b>6</b> <sup>d</sup>	Bn	Н	72	-	-
7	Н	F	71	48	2:1

Tabela 9. Escopo dos derivados ciclopenta[b]indólicos produzidos

<sup>a</sup> Rendimentos referem-se à mistura dos isômeros. <sup>b</sup> A razão foi calculada baseada no rendimento de cada um dos isômeros isolados. <sup>c</sup> Obteve-se apenas o isômero trans. <sup>d</sup> Não foi possível o isolamento e caracterização do composto devido à formação de uma mistura complexa de produtos.

Foi possível obter derivados ciclopenta[*b*]indólicos com rendimentos de moderados a bons (30-86%), exceto na entrada 6, onde a formação de uma mistura complexa de compostos não permitiu o isolamento e caracterização do produto desejado. Grupos retiradores de elétrons no anel indólico aumentam o tempo reacional consideravelmente, assim como o substrato com o nitrogênio metilado. No primeiro caso, pode ser que o bromo e flúor dificultem a paladação do indol, enquanto que no segundo caso, o efeito estérico exercido pela metila é que pode dificultar a ativação do indol pelo paládio II.

A estereosseletividade foi modesta para todos os compostos e com diastereoisômero majoritário *Z*, contrário ao que se esperaria, exceto na entrada 2, em que apenas o diastereosômero *E* se forma. A explicação para tal constatação poderia ser a maior estabilidade para os compostos *Z* em casos onde uma ligação de hidrogênio intramolecular seria passível de ocorrer.

Os isômeros dos sistemas ciclopenta[*b*]indólicos são facilmente separáveis em cromatografia de adsorção em sílica, todavia, no momento da caracterização por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C unidimensional, não foi possível a

correspondência inequívoca entre qual espectro equivaleria a qual isômero. Para contornar este impasse, recorremos a técnica de RMN 2D, NOESY, adequada para se estudar as configurações das moléculas via interações espaciais entre os hidrogênios.

Pode-se ver para o isômero Z, que a irradiação do sinal referente ao hidrogênio do alceno (nomeado como C) por volta de 5,7 ppm, acarreta no incremento dos sinais dos hidrogênios alifáticos (A e B) entre 3,0 e 3,4 ppm, o que atesta a estereoquímica Z (Figura 8).



Figura 8. NOESY para o isômero 102a

Para o isômero *E*, a irradiação do hidrogênio do alceno promove um incremento no sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio (nomeado F), indicando que a configuração do composto é, de fato, *E* (Figura 9).



Figura 9. NOESY para o isômero 103a.

Estabelecida a configuração de cada isômero, notou-se para todas as reações de preparação dos análogos ciclopenta[*b*]indólicos, que havia a formação de uma mancha mais apolar em placas de cromatografia de camada delgada, referentes ao isômero *Z* e de uma mancha mais polar referente ao composto *E*. A partir disto, caracterizaram-se todos os compostos via RMN de <sup>1</sup>H e de<sup>13</sup>C unidimensional, com diferenças pouco significativas entre os isômeros, que apresentam sinais característicos para os espectros de RMN de <sup>1</sup>H, como um singleto entre 5,6 e 5,7 ppm referente ao hidrogênio do alceno e multipletos entre 2,8 e 3,6 ppm, que são sinais dos hidrogênios alifáticos.

A proposta mecanística para a reação consiste na paladação inicial em C-2, originando o intermediário B, seguida da inserção da olefina formando C e, por fim, a β-eliminação resulta na formação dos derivados ciclopenta[*b*]indólicos **102** e **103** (Esquema 33).<sup>65</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> E. M. Ferreira, H. Zhang, B. M. Stoltz, *Tetrahedron*. **2004**, *64*, 5987.



Esquema 33. Proposta mecanística da reação de Heck oxidativa

Diante do mecanismo proposto, existe a possibilidade da espécie HPdLn(OAc), formada no meio reacional, se inserir na ligação  $\pi$  do substrato **101a** ou nos produtos **102a** e **103a**, levando à formação do outro isômero, como representado na figura 10 a seguir.



**Figura 10.** Possível isomerização do substrato indólico ou do produto ciclopenta[*b*]indólico.

Estas isomerizações também podem ocorrer do composto *Z* para o *E*. A fim de minimizá-las, propusemos a utilização de bases no meio reacional, as quais poderiam diminuir a quantidade ou tempo de vida da espécie HPdLn(OAc) presente. Foram empregados 1 equivalente de carbonato de potássio ou acetato de sódio como base, nas mesma condição otimizada anteriormente para a preparação dos heterociclos (Tabela 10).

**Tabela 10.** Utilização de bases e suas influencias na razão *Z:E* dos sistemas ciclopenta[*b*]indólicos

O E E H	Pd(OAc) <sub>2</sub> , O <sub>2</sub> ,	C, base, 24 h	H + $H$ + $H$ H H H	CO <sub>2</sub> Et
101a			102a	103a
Entrada	Base	Rendimento(%) 102a ( <i>Z</i> )	Rendimento(%) 103a ( <i>E)</i>	Razão <i>Z</i> : <i>E</i>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	52	40	1,3
2	NaOAc	48	40	1,2

A utilização das bases melhorou o rendimento e diminuiu a razão entre os isômeros (sem a presença da base, Z:E = 2:1), o que era esperado, visto que, não fosse a isomerização, o produto majoritário deveria ser o *E*, pois a reação é estereoespecífica e o substrato em maior quantidade *E* resulta no sistema ciclopenta[*b*]indólico de mesma configuração. No entanto, compostos ainda apresentam isomerização no meio reacional.

#### 3.5. Conclusão

Com uma estratégia simples, partindo de indóis substituídos e acroleína, sintetizou-se sistemas ciclopenta[*b*]indólicos na forma de misturas isoméricas. No caso em que o nitrogênio do anel indólico estava metilado, obtivemos apenas o isômero *trans*.

Os análogos sintetizados ainda não foram relatados na literatura e, segundo nosso conhecimento, apenas uma metodologia foi desenvolvida para

obtenção de sistemas ciclopenta[b]indólicos com um padrão de substituição semelhante.<sup>66</sup>

Os compostos contém substituintes retiradores ou doadores de elétrons e foram preparados com rendimentos globais de 17 a 71%, mostrando que a metodologia é tolerante a diferentes substituintes.



<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Procedimento adaptado de E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9578.

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

#### 4.1. Considerações gerais

Os aldeídos utilizados para as reações de Morita-Baylis-Hillman (MBH) são todos comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company. O ultrassom aplicado nestas reações de MBH foi do modelo GA 1000 (1000 W e 25 KHz). Outros reagentes foram adquiridos de fornecedores especializados e empregados sem tratamento prévio.

O solvente anidro dimetilacetamida que foi utilizado era proveniente da Aldrich Chemical Company. Para o diclorometano anidro, houve um tratamento prévio específico para o solvente, o qual foi destilado sob hidreto de cálcio.

O monitoramento de reações foi feito em cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplacas Merck, utilizando lâmpada de UV (400-700 nm) e soluções reveladoras de vanilina sulfúrica, solução etanólica de ácido fosfomolíbidico 5% ou ninidrina, seguida da carbonização com soprador térmico. As purificações foram realizadas em colunas cromatográficas de adsorção, utilizando sílica gel como fase estacionária (70-230 mesh) e flash (230-400 mesh), ou, então, utilizou-se o colunador automático Biotage Isolera 4S. Os excessos enantioméricos dos adutos de MBH foram determinados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) empregando a coluna quiral OD-H (4,6 mm x 250 mm) com a fase estacionária composta por tris-(3,5-dimetilfenilcarbamato) de celulose e a mistura de hexano:isopropanol (95:5 em V/V) foi usada como eluente, com fluxo de 1 mL/min e à 25°C (equipamento Shimadzu Proeminence, bomba: LC20AT, detector: arranjo de diodos).

As caracterizações por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram realizadas nos espectrômetros Bruker 250 MHz para <sup>1</sup>H e 62,5 MHz para <sup>13</sup>C e Varian Inova 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm utilizando como padrão interno clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) com  $\delta$  7,26 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$  77,16 ppm para <sup>13</sup>C ou acetona deuterada [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO] com  $\delta$  2,05 ppm para <sup>1</sup>H e  $\delta$  29,92 e 206,68 ppm para <sup>13</sup>C. As multiplicidades dos picos de hidrogênio ou de carbono foram indicadas segundo a convenção: s (simpleto; sl(simpleto largo); d (dupleto); dd (duplo dupleto); ddd (duplo dupleto); t (tripleto); dt (duplo tripleto); q (quarteto) e m (multipleto). Para

os compostos **101a-f**, os espectros de H<sup>1</sup> e <sup>13</sup>C foram feitos contendo a mistura isomérica. No caso do RMN de H<sup>1</sup> descreveu-se os sinais para o diastereoisômero *E* e para os isômeros *Z* relatou-se apenas os sinais que não se sobrepunham aos sinais dos composto *E*. Para os espectros de <sup>13</sup>C todos os sinais foram indicados para ambos os isômeros, estando os dois presentes.

Os espectros de RMN foram processados no programa TopSpin 3.1.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos no aparelho Cary 360 FTIR, onde as amostras foram aplicadas diretamente como filme sobre cristal de diamante. As freqüências de absorção foram expressas em cm<sup>-1</sup>.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos nos equipamentos Micromass (Manchester-UK) instrumento Q-Tof (modo positivo) de configuração ESI-QqTof com resolução 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF e Thermo LTQ – FT – Ultra instrumento ESI (modo positivo) com precisão de massa menor que 1 ppm.

Os pontos de fusão foram obtidos por meio do aparelho Gehaka-PF 1500 Farma, com um termômetro não aferido.

A nomenclatura dos compostos foi feita através do programa Marvin Sketch 5.5.0.1 correspondendo à nomenclatura oficial da IUPAC.

# 4.2. Procedimento experimental, espectros e dados espectrais referentes ao item 2.

4.2.1. Procedimento geral para preparação dos adutos de MBH racêmicos



À uma solução do aldeído de partida (5 mmols – 1 equivalente) em acrilato de metila (20 mmols) foi adicionado 3,25 mmols de 1,4diazabiciclo[2.2.2.]octano (DABCO). A reação permaneceu sob banho de ultrassom, com tempos reacionais que variaram de 26 a 68 horas, sendo monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao término da reação, o acrilato de metila foi removido sob pressão reduzida e o resíduo solubilizado em acetato de etila (50 mL). Foram feitas duas lavagem com água destilada (50 mL) e uma com solução saturada de NaCI (50 mL). A fase orgânica foi separada e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e posteriormente, sob pressão reduzida, concentrou-se a fase orgânica. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila variando entre 80:20 a 70:30 (V:V).

#### Composto 40a: 2-[(2-bromo-5-nitrofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila



**Tempo reacional:** 68 horas; **Rendimento:** 86%; **Característica**: sólido branco **IV (filme ):** 3429, 3084, 1685, 1525, 1344, 1151, 1029 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 3,45 (sl, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,55 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 8,01 (dd, *J* = 2,7 e 8,7 Hz); 8,42 (d, *J* = 2,7Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 52,6; 71,4; 123,9; 124,0; 128,0; 130,2; 134,0; 139,9; 142,4; 147,8; 166,8.

#### Composto 40b: 2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila



**Tempo reacional:** 65 horas; **Rendimento:** 97%; **Característica:** óleo incolor **IV (filme ):** 3443, 2957, 1709, 1504, 1139, 968 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 3,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 5,76 (s, 1H); 5,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,71-6,92 (m, 2H); 7,36-7,48 (m, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 52,2; 66,7 (d,  $J_{C,F} = 3,0$  Hz); 103,9 (t,  $J_{C,F} = 25,5$  Hz); 111,5 (dd, ,  $J_{C,F} = 21,1$  e 3,7 Hz); 124,4 (dd,  $J_{C,F} = 13,7$  e 4,0 Hz); 126,5; 129,3 (dd,  $J_{C,F} = 9,6$  e 5,5 Hz); 140,8; 159,4 (dd,  $J_{C,F} = 160$  e 12 Hz); 163,4 (dd,  $J_{C,F} = 160,1$  e 12,0 Hz); 166,8.



Figura 11. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 40a



Figura 12. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 40a



Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 40b



Figura 14. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 40b



Composto 40c: 2-[(2-cloropiridin-3-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila

Tempo reacional: 26 horas; Rendimento: 97%; Característica: óleo amarelo.

**IV (filme ):** 3443, 2954, 1719, 1408, 1264, 1143, 1037, 756 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 3,73 (s, 3H); 3,87 (sl, 1H); 5,60 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,26 (dd, J = 4,8 e 7,6 Hz, 1 H); 7,90 (dd, J = 1,7 e 7,6 Hz, 1 H); 8,27 (dd, J = 1,7 e 4,6 Hz, 1 H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 52,4; 69,2; 123,0; 127,7; 135,6; 137,6; 140,0; 148,9; 149,9; 166,9.





Tempo reacional: 46 horas; Rendimento: 83%; Característica: óleo incolor

**IV (filme ):** 3365, 2954, 1721, 1331, 1266, 1141, 1057, 1031 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 3,66 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 5,63 (s, 1H); 6,03 (sl, 1H); 6,38 (s, 1H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,67-7,73 (m, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,5Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 52,5; 69,5; 127,4; 127,5; 127,9; 128,0; 128,4; 130,8; 132,9; 137,3; 140,4; 147,3; 149,5; 167,1.



Figura 15. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 40c



Figura 16. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 40c



Figura 17. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 40d



Figura 18. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 40d



#### Composto 49: 2-[(2-bromo-3-nitrofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila

**Tempo reacional:** 21 horas; **Rendimento:** 92%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 3443, 2955, 1709, 1532, 1354, 1143, 1031 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  3,44 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 5,50 (s, 1H); 5,98 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H); 6,34 (s, 1H); 7,47 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 1,6 e 7,9 Hz, 1H); 7,79 (dd, *J* = 1,6 e 7,9 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 52,59; 71,70; 114,40; 124,46; 127,96; 128,41; 131,72; 140,12; 143,32; 151,45; 166,97.



Figura 19. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 49


Figura 20. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 49

# 4.2.2. Procedimento para a preparação dos carbonatos derivados dos adutos de MBH



À uma solução do aduto de MBH **40** (3 mmol - 1 equivalente) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (0,6 M), sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionado Boc<sub>2</sub>O (3,15 mmol) e 0,30 mmol de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). A solução foi mantida sob agitação magnética pelo tempo indicado, à temperatura ambiente. Ao término da reação, o resíduo foi concentrado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel flash (230-400 mesh), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila variando entre 90:10 a 70:30 (V:V).

## Composto 41a:2-[(2-bromo-5-nitrofenil)({[(terc-butoxi)carbonila]oxi})metil]prop-2-enoato de metila



**Tempo reacional:** 40 min; **Rendimento:** 38%; **Característica:** sólido branco **PF:** 104-105 °C

**IV (filme ):** 2991, 2961, 1752, 1726, 1531, 1350, 1335, 1270, 1249, 1141, 1078 cm<sup>-1</sup> **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,46 (s, 9H); 3,73 (s, 3H); 5,75 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,81 (s, 1H); 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 8,02 (d, J = 8,9 Hz, 1 H); 8,22 (s, 1H). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 27,9; 52,5; 74,3; 83,8; 123,8; 124,6; 129,2; 131,2; 134,5; 137,3; 140,0; 147,6; 152,2; 165,0.

Composto 41b: 2-({[(terc-butoxi)carbonil]oxi}(2,4-difluorofenil)metil)prop-2enoato de metila



**Tempo reacional:** 90 min; **Rendimento:** 69%; **Característica:** óleo incolor **IV (filme ):** 2983, 2957, 1748, 1728, 1508, 1274, 1247, 1143, 1084 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,46 (s, 9H); 3,71 (s, 3H); 5,91 (s, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,72-6,90 (m, 2H); 7,20-7,38 (m, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 27,8; 52,2; 69,6 (d,  $J_{C,F} = 2,9$  Hz); 83,2; 104,3 (t,  $J_{C,F} = 25,6$  Hz); 111,5 (dd,  $J_{C,F} = 21,2$  e 3,7 Hz); 126,8; 130,1 (dd,  $J_{C,F} = 9,9$  e 5,0 Hz); 138,3; 152,2; 162,0 (dd,  $J_{C,F} = 154,6$  e 12,2 Hz); 164,0 (dd,  $J_{C,F} = 152,1$  e 11,6 Hz); 165,1.



Figura 21. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 41a



Figura 22. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 41a



Figura 23. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 41b



Figura 24. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 41b

Composto 41c: 2-({[(terc-butoxi)carbonil]oxi}(2-cloropiridin-3-il)metil)prop-2enoato de metila



Tempo reacional: 65 min; Rendimento: 70%; Característica: sólido branco PF: 108-110 °C

**IV (filme ):** 2981, 2955, 1742, 1721, 1581, 1288, 1265, 1141, 1089 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,41 (s, 9H); 3,68 (s, 3H); 5,69 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 7,20 (dd, *J* = 4,9 e 7,7 Hz, 1H); 7,70 (dd, *J* = 1,8 e 7,7 Hz, 1H); 8,30 (dd, *J* = 1,8 e 4,7 Hz, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 27,9; 52,4; 72,5; 83,5; 122,8; 128,9; 132,4; 137,5; 137,6; 149,6; 150,8; 152,2; 165,1.

# Composto 41d: 2-({[(terc-butoxi)carbonil]oxi}(2-cloroquinolin-3-il)metil)prop-2enoato de metila



**Tempo reacional:** 50 min ; **Rendimento:** 47%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2982, 2957, 1742, 1721, 1581, 1288, 1265, 1142, 1088 cm<sup>-1</sup>

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,40 (s, 9H); 3,65 (s, 3H); 5,76 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,45 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 8,11 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 27,6; 52,2; 72,3; 83,2; 126,8; 127,4; 127,7; 128,2; 128,6; 129,7; 130,9; 137,3; 137,6; 147,3; 149,6; 152,0; 164,9.



Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 41c



Figura 26. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 41c



Figura 27. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 41d



Figura 28. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 41d

# 4.2.3. Procedimento geral para a preparação de adutos de MBH quirais



O carbonato derivado do aduto de MBH **41** (0,1 mmol - 1 equivalente), H<sub>2</sub>O (0,2 mmol) e CaF<sub>2</sub> (0,2 mmol) foram solubilizados em 1,5 mL de DMAC e agitados, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, a 0 °C, por 10 minutos, seguido da adição do catalisador quiral (DHQD)<sub>2</sub>AQN (0,01 mmol). A mistura reacional permaneceu sob agitação a 0 °C pelo tempo indicado, até o consumo total do material de partida (aduto). O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:acetato de etila, variando de 90:10 a 80:20 (V:V).





Tempo reacional: 72 horas; Rendimento: 44%; Característica: sólido branco; ee: 76%

**IV (filme ):** 3429, 3084, 1685, 1525, 1344, 1151, 1029 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  3,45 (sl, 1H); 3,79 (s, 3H); 5,55 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 8,01 (dd, J = 2,7 e 8,7 Hz); 8,42 (d, J = 2,7Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 52,6; 71,4; 123,9; 124,0; 128,0; 130,2; 134,0; 139,9; 142,4; 147,8; 166,8.









Composto 42b: 2-[(2,4-difluorofenil)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila

Tempo reacional: 72 horas; Rendimento: 71%; Característica: óleo incolor; ee: 45%

**IV (filme ):** 3443, 2957, 1709, 1504, 1139, 968 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 3,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 5,76 (s, 1H); 5,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,71-6,92 (m, 2H); 7,36-7,48 (m, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  52,2; 66,7 (d,  $J_{C,F} = 3,0$  Hz); 103,9 (t,  $J_{C,F} = 25,5$  Hz); 111,5 (dd, ,  $J_{C,F} = 21,1$  e 3,7 Hz); 124,4 (dd,  $J_{C,F} = 13,7$  e 4,0 Hz); 126,5; 129,3 (dd,  $J_{C,F} = 9,6$  e 5,5 Hz); 140,8; 159,4 (dd,  $J_{C,F} = 160$  e 12 Hz); 163,4 (dd,  $J_{C,F} = 160,1$  e 12,0 Hz); 166,8.

Composto 42c: 2-[(2-cloropiridin-3-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de metila



Tempo reacional: 72 horas; Rendimento: 84%; Característica: óleo amarelo; ee: 44%.

**IV (filme ):** 3443, 2954, 1719, 1408, 1264, 1143, 1037, 756 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  3,73 (s, 3H); 3,87 (sl, 1H); 5,60 (s, 1H); 5,86 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 7,26 (dd, J = 4,8 e 7,6 Hz, 1 H); 7,90 (dd, J = 1,7 e 7,6 Hz, 1 H); 8,27 (dd, J = 1,7 e 4,6 Hz, 1 H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 52,4; 69,2; 123,0; 127,7; 135,6; 137,6; 140,0; 148,9; 149,9; 166,9.



Figura 31. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 42b



Figura 32. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 42b



Figura 33. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 42c



Figura 34. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 42c



### Composto 42d: 2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidroxi)]prop-2-enoato de metila

Tempo reacional: 72 horas; Rendimento: 68%; Característica: óleo incolor; ee: 29%

IV (filme): 3365, 2954, 1721, 1331, 1266, 1141, 1057, 1031 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 3,66 (sl, 1H); 3,77 (s, 3H); 5,63 (s, 1H); 6,03 (sl, 1H); 6,38 (s, 1H); 7,51-7,57 (m, 1H); 7,67-7,73 (m, 1H); 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,5Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 52,5; 69,5; 127,4; 127,5; 127,9; 128,0; 128,4; 130,8; 132,9; 137,3; 140,4; 147,3; 149,5; 167,1.



Figura 35. Cromatograma da mistura racêmica do aduto de MBH 41d



Figura 36. Cromatograma da mistura enantioenriquecida do aduto de MBH 41d

## 4.2.4. Procedimento para sililação do aduto de MBH 50



À uma solução do aduto de MBH **49** (2 mmol - 1 equivalente) em 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, em banho de gelo e sob agitação magnética, foi adicionado trietilamina (3 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,2 mmol). Em seguida, foi adicionado TBSOTf (2,4 mmol) e o banho de gelo foi removido. A reação foi mantida à temperatura ambiente, sob agitação magnética, sendo a sua evolução acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após o seu término, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano : acetato (90: 10 em V:V).

#### Tempo reacional: 1 hora; Rendimento: 89%; Característica: óleo amarelo

**IV (filme ):** 2954, 2931, 2888, 2859, 1722, 1536, 1255, 1084, 838, 780 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  -0,09 (s, 3H); 0,08 (s, 3H); 0,83 (s, 9H); 3,69 (s, 3H); 5,74 (s, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,56 (dd, *J* = 1,7 e 7,8 Hz, 1H); 7,68 (dd, *J* = 1,6 e 7,8 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** -4,7; -4,6; 18,3; 25,9; 52,1; 71,7; 114,1; 124,1; 126,7; 128,0; 132,5; 142,4; 145,2; 151,4; 166,0.



Figura 37. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 50



Figura 38. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do aduto de MBH 50

# 4.2.5. Procedimento para preparação das tetraidroquinolinas



À uma solução do aduto de MBH sililado **50** (0,14 mmol – 1 equivalente) em metanol (1mL) foram adicionados 0,42 mmol de trietilamina e 0,18 mmol do nucleófilo amina. A mistura reacional foi refluxada por 24 horas. Após esse tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia em coluna com sílica gel flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:acetato de etila (70:30 em V:V).

## Composto 51a: 4-[*tert-*butildimetilsilil)oxi]-1-[2-(1H-indol-3-il)etil]-8-nitro-1,2,3,4,-tetraidroquinolina-3-carboxilato de metila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 58%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2954, 2938, 2857, 1737, 1519, 1342, 1253, 1078 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** -0,09 (s, 3H); 0,16 (s, 3H); 0,82 (s, (9H); 2,79-3,42 (m, 3H); 3,64-3,74 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,82 (m, 1H); 5,17 (s, 1H); 6,74 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 6,97 (d, J = 1,9 Hz, 1H); 7,10-7,37 (m, 4H); 7,58-7,70 (m, 2H); 8,02 (s, 1H). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** -4,7; -3,7; 18,2; 22,7; 25,7; 44,5; 44,6; 52,2; 56,6; 68,7; 111,3; 112,9; 116,5; 118,8; 119,7; 122,2; 127,5; 130,0; 133,6; 136,4; 139,8; 140,2; 171,0.

**EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SiNa: 532,2238 [M+Na]<sup>+</sup>. Encontrado: 532,2222



Figura 39. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51a



Figura 40. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51a

Composto 51b: 4-[*tert*-butildimetilsilil)oxi]-8-nitro-1-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil] 1,2,3,4,-tetraidroquinolina-3-carboxilato de metila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 35%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2954, 2929, 2857, 1737, 1519, 1331, 1234, 1124, 1005 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** -0,11; 0,12; 0,75; 2,81 (ddd, *J* = 12,5, 4,7 e 2,3 Hz); 3,39-3,67 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,81 (s, 6H); 3,82 (s, 3H); 4,12 (s, 1H); 4,14 (s, 1H); 5,14 (s, 1H); 6,49 (s, 2H); 6,77 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,28 (dd, *J* = 7,5 e 1,5 Hz, 1H); 7,67 (dd, *J* = 8,2 e 1,6 Hz, 1H);

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** -4,7; -3,6; 18,1; 25,7; 44,0; 44,2; 52,1; 56,4; 60,0; 61,0; 68,5; 105,7; 117,1; 127,4; 130,2; 131,6; 133,9; 137,8; 140,0; 140,8; 153,5; 170,9.

**EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>SiNa: 569,2290 [M+Na]<sup>+</sup>. Encontrado: 569,2271



Figura 41. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51b



Figura 42. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51b

Composto 51c: 4-[*tert*-butildimetilsilil)oxi]-8-nitro-1-(prop-2-en-1-il)-1,2,3,4,tetraidroquinolina-3-carboxilato de metila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 52%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2954, 2929, 2888, 2857, 1739, 1521, 1342, 1253, 1072 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  -0,10; 0,12; 0,79; 2,83 (ddd, *J* = 2,0, 5,3 e 12,6 Hz, 1H); 3,48-3,68 (m, 4H); 3,75 (s, 3H); 5,14 (s, 1H); 5,16-5,29 (m, 2H); 5,72-5,88 (m, 1H); 6,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,24 (dd, *J* = 7,3 e 1,6 Hz, 1H); 7,66 (dd, *J* = 8,2 e 1,6 Hz, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** -4,9; -3,9; 17,9; 25,5; 43,8; 44,8; 51,9; 58,2; 68,5; 116;3; 119,3; 127,4; 129,7; 132,7; 133,5; 139,1; 140,3; 170,7.

**EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa: 429,1816 [M+Na]<sup>+</sup>. Encontrado: 429,1802



Figura 43. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51c



Figura 44. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCI<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51c

Composto 51d: 4-[*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-[2-(4-metoxifenil)etil]-8-nitro-1,2,3,4,-tetraidroquinolina-3-carboxilato de metila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 53%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2954, 2929, 2857, 1739, 1514, 1342, 1247, 1074 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), \delta** -0,11; 0,14; 0,79; 2,65-2,93 (m, 3H); 3,06-3,32 (m, 2H); 3,54-3,72 (m, 2H)); 3,78 (s, 6H); 5,14 (s, 1H); 6,72 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 7,23 (dd, *J* = 8,6 e 1,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, *J* = 8,6 e 1,4 Hz, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** -4,7; -3,8; 18,1; 25,7; 32,4; 44,5; 52,1; 55,4; 57,7; 68,6; 114,2; 116,5; 127,3; 129,8; 129,9; 130,7; 133,5; 139,8; 139,9; 158,4; 170,9.

**EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SiNa: 523,2235 [M+Na]<sup>+</sup>. Encontrado: 523,2236



Figura 45. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51d



Figura 46. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51d

Composto 51e: 1-benzil-4-[*tert*-butildimetilsilil)oxi]-8-nitro-1,2,3,4,tetraidroquinolina-3-carboxilato de metila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 60%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2952, 2933, 2901, 2857, 1739, 1519, 1342, 1219, 1063 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  -0,05 (s, 3H); 0,15 (s, 3H); 0,79 (s, 9H); 2,85 (ddd, J = 12,2, 5,1 e 2,1 Hz, 1H); 3,49 (ddd, J = 12,2, 5,1 e 1,0 Hz, 1H); 3,63-3,78 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 4,29 (s, 2H); 5,17 (s, 1H); 6,70 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,16-7,29 (m, 6H); 7,64 (dd, J = 8,0 e 1,6 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** - 4,8; 3,7; 18,1; 25,7; 44,5; 44,6; 52,1; 58,8; 68,7; 116,3; 127,6; 127,7; 128,1; 128,6; 129,8; 133,6; 136,2; 139,1; 140,5; 170,7.

**EMAR (TOF-MS)** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa: 479,1973 [M+Na]<sup>+</sup>. Encontrado: 479,1968



Figura 47. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da tetraidroquinolina 51e



Figura 48. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) da tetraidroquinolina 51e

4.3. Procedimento experimental, espectros e dados espectrais referentes ao item 3.

# 4.3.1. Procedimento para preparação dos compostos indólicos 3alquil substituídos



À uma solução de indol (1,47 mmol – 1 equivalente) em THF (11 mL), sob atmosfera de N<sub>2</sub> e agitação magnética, adicionou-se morfolina•TFA (0,29 mmol) e acroleina (4,41 mmol). A reação foi acompanhada por CCD e permaneceu sob agitação magnética pelo tempo indicado, à temperatura ambiente. Na sequência, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e trocou-se novamente a atmosfera do balão reacional por N<sub>2</sub>, adicionando, posteriormente, diclorometano anidro (3 mL) para solubilizar o resíduo. Após solubilização deste, acrescentou-se o reagente de Wittig (1,2 equivalentes), e a mistura reacional resultante foi mantida sob agitação magnética por 1 hora. Ao término da reação, o resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:acetato de etila, variando de 90:10 a 80:20 (V:V).

#### Composto 101a: 5-(1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros E:Z = 5:1

**Tempo reacional:** 9 horas; **Rendimento:** 82%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 3391, 2982, 2937, 2849, 1700, 1648, 1186, 1160, 1031 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,28 (t, *J* = 7,1Hz, 3H); 2,62 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,93 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,89 (dt, *J* = 15,7 e 1,6 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,02-7,23 (m, 3H); 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,02 (s,1H).

Isômero cis : 3,10 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,79 (dt, *J* = 11,5 e 1,6 Hz, 1H); 6,25-6,36 (m, 1H)

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,4; 24,0; 32,8; 60,3; 111,3; 115,2; 118,8; 119,4; 121,5; 121,8; 122,1; 127,4; 136,5; 149,0; 166,9.

Isômero cis: 14,4; 24,6; 29,4; 60,0; 111,2; 115,6; 119,0; 119,3; 120,1; 121,5; 122,0; 127,6; 136,5; 150,1; 166,7.



Figura 49. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a



Figura 50. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101a

Composto 101a: (2E)-5-(1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,28 (t, *J* = 7,1Hz, 3H); 2,62 (q, *J* = 7,7 Hz, 2H); 2,93 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,89 (dt, *J* = 15,7 e 1,6 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,02-7,23 (m, 3H); 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,02 (s,1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,4; 23,9; 32,7; 60,1; 111,1 115,0; 118,8; 119,3; 121,6; 121,7; 122,0; 127,3; 136,5; 149,3; 167,1

#### Composto 101a: (2Z)-5-(1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,28 (t, *J* = 7,1Hz, 3H); 2,93 (t, *J*= 7,3 Hz, 2H); 3,10 (q, *J*= 7,5 Hz, 2H); 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,79 (dt, *J* = 11,5 e 1,6 Hz, 1H); 6,25-6,36 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,02-7,23 (m, 3H); 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 8,02 (s,1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,4; 24,6; 29,4; 60,0; 111,2; 115,6; 119,0; 119,3; 120,1; 121,5; 122,0; 127,6; 136,5; 150,1; 166,7.



Figura 51. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101a-E



Figura 52. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado E-101a



Figura 53. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado Z-101a



Figura 54. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101a-Z

#### Composto 101b: 5-(1-metil-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros *E:Z* = 17:1

**Tempo reacional:** 33 horas; **Rendimento:** 52%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 2982, 2933, 2853, 1713, 1655, 1266, 1180, 1160, 1039 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,64 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,92 (dt, *J* = 15,8 e 1,6 Hz, 1H); 6,86 (s, 1H); 7,05-7,17 (m, 2H); 7,22-7,33 (m, 2H); 7,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). Isômero cis: 1,24 (t, *J* = 7,0Hz, 3H); 3,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 3,50 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 5,81 (dt, *J* = 11,5 e 1,6 Hz, 1H); 6,28-6,39 (m, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,4; 23,9; 32,7; 33,0; 60,3; 109,3; 113,8; 118,8; 118,9; 121,7; 126,3; 127,8; 137,2; 149,0; 166,8.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 258,1489 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 258,1487



Figura 55. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101b



Figura 56. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101b

Composto 101c: 5-(5-bromo-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros E:Z = 7:1

**Tempo reacional:** 10 horas; **Rendimento:** 57%; **Característica:** sólido bege **IV (filme ):** 3350, 2982, 2928, 2851, 1698, 1655, 1460, 1274, 1192, 1154, 1037 cm<sup>-1</sup> **RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,57 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,85 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,90 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,01-7,28 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

Isômero cis: 3,08 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,24 (m, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,76 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,3; 23,7; 32,5; 60,4; 112,4; 112,8; 114,6; 121,3; 121,8; 122,9; 124,7; 129,0; 135,0; 148,7; 166,9.

Isômero de cis: 14,3; 24,3; 29,3; 60,0; 112,4; 112,7; 115,0; 120,0; 121,4; 121,8; 124,6; 129,2; 135,0; 149,6; 166,7.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 322,0437 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 322,0430.



Figura 57. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101c



Figura 58. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101c
Composto 101d: 5-(5-metóxi-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros E:Z = 6:1

**Tempo reacional:** 5 horas; **Rendimento:** 36%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 3384, 2982, 2937, 2851, 2833, 1704, 1655, 1486, 1214, 1175, 1033 cm<sup>-1</sup> **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), \delta** 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,63 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,89 (s, 3H); 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H); 5,92 (dt, *J* = 15,6 e 1,4 Hz, 1H); 6,87-7,17 (m, 4H); 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Isômero cis: 3,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,82 (dt, *J* = 11,5 e 1,6 Hz, 1H); 6,29-6,40 (m, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,3; 24,6; 29,3; 56,0; 60,3; 100,6; 112,0; 112,2; 114,8; 121,7; 122,4; 127,7; 131,6; 149,1; 153,9; 166,9.

Isômero de cis: 14,3; 23,9; 32,6; 56,0; 59,9; 100,8; 111,9; 112,0; 115,2; 120,1; 120,7 127,9; 131,6; 150,1; 153,9; 166,6.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 274,1438 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 274,1434



Figura 59. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101d



Figura 60. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101d

Composto 101e: 5-(5-benziloxi-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros E:Z = 6:1

**Tempo reacional:** 5 horas; **Rendimento:** 53%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 3388, 2982, 2928, 2853, 1704, 1655, 1484, 1454, 1186, 1028 cm<sup>-1</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H); 2,64 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H); 4,27 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 5,18 (s, 2H); 5,96 (d, J = 15,7 Hz, 1H); 6,92 (s, 1H); 7,00 (dd, J = 8,8 e 2,1 Hz, 1H); 7,10-7,29 (m, 3H); 7,36-7,58 (m, 6H); 8,16 (s, 1H).

Isômero *cis*: 3,15 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 5,87 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 6,32-6,42 (m, 1H). **RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 14,3; 23,7; 32,6; 60,3; 71,1; 102,4; 112,0; 112,7; 114,7 121,6; 122,5; 127,6; 127,7; 127,8; 128,5; 131,8; 137,7; 149,1; 153,0; 166,9. Isômero de *cis*: 14,3; 24,6; 29,3; 59,9; 71,1; 102,5; 111,9; 112,7; 115,1; 120,0; 121,6; 127,6; 127,7; 127,8; 128,5; 131,8; 137,7; 150,1; 153,0; 166,6.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 350,1751 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 350,1746.



Figura 61. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101e



Figura 62. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101e

Composto 101f: (2E)- 5-(1-benzil-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Isômero trans

**Tempo reacional:** 25 horas; **Rendimento:** 13%; **Característica:** óleo amarelo **IV (filme ):** 3039, 3026, 2937, 1721, 1465, 1443, 1316, 1180 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>),**  $\delta$  1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,64 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 2,96 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 4,19 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,28 (s, 2H); 5,88 (dt, *J* = 15,7 e 1,5 Hz, 1H); 5,93 (s, 1H); 7,01-7,23 (m, 6H); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,29-7,35 (m, 1H); 7,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,4; 24,0; 32,9; 50,0; 60,3; 109,8; 114,6; 119,0; 119,1; 121,8; 121,9; 125,7; 126,9; 127,7; 128,0; 128,8; 136,9; 137,8; 148,9; 166,8.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 334,1802 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 334,1806.



Figura 63. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101f



Figura 64. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101f

Ester conjugado com indol benzilado - CDCl3 - 250 MHz - jun10acaH1

Composto 101g: 5-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pent-2-enoato de etila



Mistura de isômeros E:Z = 4:1

**Tempo reacional:** 50 horas; **Rendimento:** 54%; **Característica:** óleo incolor **IV (filme ):** 3367, 2983, 2928, 2853, 1700, 1655, 1488, 1456, 1177, 1037 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,60 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,28 (s, 2H); 5,88 (dt, *J* = 15,7 e 1,5 Hz, 1H); 6,88-7,13 (m, 3H); 7,18-7,30 (m, 1H); 8,11 (s, 1H).

Isômero *cis*: 3.07 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H); 5,80 (dt, *J* = 11,5 e 1,7 Hz, 1H); 6,24-6,35 (m, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 14,4; 23,9; 32,6; 60,4; 103,7 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 23,4 Hz); 110,5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 26,3 Hz); 111,9 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 9,7 Hz); 115,4 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 4,7 Hz); 121,9; 123,4; 127,7 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 9,7 Hz); 133,0; 148,7; 157,8 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 235 Hz); 166,9.

Isômero *cis*: 14,4; 24,6; 29,3; 60,0; 103,8 (d,  $J_{C,F} = 23,4$  Hz); 110,3 (d,  $J_{C,F} = 26,3$  Hz); 111,8 (d,  $J_{C,F} = 9,7$  Hz); 115,8 (d,  $J_{C,F} = 4,7$  Hz); 120,3; 121,9; 127,9 (d,  $J_{C,F} = 9,7$  Hz); 133,0; 149,7; 157,8 (d,  $J_{C,F} = 235,0$  Hz); 166,6.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>FNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 262,1238 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 262,1235.



Figura 65. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do éster conjugado 101g



Figura 66. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do éster conjugado 101g

## 4.3.2. Procedimento para a preparação dos núcleos ciclopenta[*b*]indólicos<sup>66</sup>



À um balão de 25 mL, previamente flambado e com uma barra de agitação magnética, adicionou-se Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,08 mmol), 7 mL de uma mistura de *t*-BuOH e AcOH (4:1 em V/V, respectivamente) e nicotinato de etila (0,3 mmol). Trocou-se a atmosfera do balão por O<sub>2</sub> (3x, balão), aqueceu-se o sistema à 80 °C e após 10 minutos, acrescentou-se 1mL de uma solução de indol (0,80 mmol - 1 equivalente) em *t*-BuOH/AcOH (4:1, x mL) à mistura reacional, que foi mantida sob agitação magnética por um tempo específico para cada substrato. Ao término da reação, o meio reacional foi diretamente submetido a uma filtração em sílica gel (1X5 cm, AcOEt como eluente) e o filtrado foi concentrado sob atmosfera reduzida. O resíduo foi, então, purificado por cromatografia em coluna de gel de silia flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano:acetato de etila, variando de 95:5 a 80:20 (V:V).

Composto 102a: 2-[(3*Z*)-1H,2H,3H,4H-ciclopenta*[b]*indol-3-ilidenoacetato de etila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 57%; **Característica:** sólido verde claro **IV (filme ):** 3388, 2978, 2926, 1678, 1601, 1562, 1193, 1173, 1043 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 3,00-3,04 (m, 2H); 3,28-3,31 (m, 2H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,67 (s, 1H); 7,11 (dt, *J* = 7,5 e 0,8 Hz, 1H); 7,28 (dt, *J* = 7,5 e 1,0 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 10,39 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,6; 22,9; 38,0; 60,0; 103,7; 112,8; 120,0; 120,7; 123,4; 125,0; 135,9; 140,7; 142,1; 152,8; 168,9.

Composto 103a: 2-[(3*E*)-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[*b*]indol-3-ilideno]acetato de etila



**Tempo reacional:** 24 horas; **Rendimento:** 29%; **Característica:** sólido verde claro **IV (filme ):** 3246, 2976, 2926, 1665, 1611, 1542, 1182, 1152, 1056 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 3,00-3,04 (m, 2H); 3,28-3,31 (m, 2H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,67 (s, 1H); 7,11 (dt, *J* = 7,5 e 0,8 Hz, 1H); 7,28 (dt, *J* = 7,5 e 1,0 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 10,39 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,6; 22,9; 38,0; 60,0; 103,7; 112,8; 120,0; 120,7; 123,4; 125,0; 135,9; 140,7; 142,1; 152,8; 168,9.



Figura 67. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102a



Figura 68. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102a



Figura 69. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 103a



Figura 70. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 103a

Composto 103b: ilideno]acetato de etila



Tempo reacional: 69 horas; Rendimento: 33%; Característica: sólido branco

**PF:** 164-166 <sup>o</sup>C

IV (filme): 2978, 2920, 2898, 1693, 1611, 1169, 1037 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,88-2,96 (m, 2H); 3,57-3,65 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 6,04 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,05-7,14 (m, 1H); 7,22-7,33 (m, 2H); 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 14,6; 23,2; 31,0; 37,2; 59,7; 104,2; 109,9; 119,8; 120,7; 123,2; 124,6; 134,8; 142,1; 144,4; 154,4; 167,9.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 256,1332 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 256,1328



**Figura 71.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103b** 



Figura 72. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 103b

Composto 102c: ilideno]acetato de etila

2-[(3Z)-7-bromo-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[b]indol-3-



Tempo reacional: 66 horas; Rendimento: 19%; Característica: sólido amarelo PF: 174-177 °C

**IV (filme ):** 3388, 2978, 2926, 1678, 1601, 1562, 1193, 1173, 1043 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), δ** 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 2,89-2,96 (m, 2H); 3,20-3,29 (m, 2H); 4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,67 (s, 1H); 7,21-7,36 (m, 2H); 7,68 (s, 1H); 10,42 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,5; 22,8; 37,8; 60,2; 104,8; 113,1; 114,1; 123,0; 124,9; 127,7; 134,6; 140,4; 141,7; 152,3; 168,8.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 320,0281 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 320,0275.

Composto 103c: ilideno]acetato de etila

2-[(3E)-7-bromo-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[b]indol-3-



Tempo reacional: 66 horas; Rendimento: 11%; Característica: sólido amarelo PF: 223-225 °C

**IV (filme ):** 3385, 2982, 2929, 1689, 1614, 1199, 1182, 1043 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,93-3,00 (m, 2H); 3,25-3,32 (m, 2H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,70 (s, 1H); 7,28-7,38 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 10,46 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,5; 22,8; 37,8; 60,2; 104,8; 113,1; 114,2; 123,1; 124,9; 127,7; 134,7; 140,5; 141,7; 152,3; 168,8.



Figura 73. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102c



**Figura 74.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **102c** 



Figura 75. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103c** 



**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103c** 

Composto 102d: ilideno]acetato de etila

2-[(3Z)-7-metoxi-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[b]indol-3-



Tempo reacional: 24 horas; Rendimento: 50%; Característica: sólido amarelo PF: 144-146 °C

**I IV (filme ):** 3399, 2978, 2926, 2855, 1689, 1605, 1193, 1171, 1052 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,94-3,03 (m, 2H); 3,24-3,32 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,64 (s, 1H); 6,92-7,01 (m, 2H); 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H); 10,30 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,6; 28,9; 38,0; 55,9; 60,0; 101,4; 103,5; 113,6; 116,1; 123,5; 135,3; 137,5; 141,2; 152,8; 154,2; 168,9.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 272, 1281 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 272,1279.

Composto 103d: ilideno]acetato de etila

2-[(3E)-7-metóxi-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[b]indol-3-



Tempo reacional: 24 horas; Rendimento: 18%; Característica: sólido amarelo PF: 180-182 <sup>o</sup>C

**IV (filme ):** 3385, 2982, 2929, 1689, 1614, 1199, 1182, 1043 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, acetona-d6), δ** 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,93-2,99 (m, 2H); 3,52-3,58 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 5,98 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 6,88 (dd, *J* = 8,9 e 2,5 Hz, 1H); 7,06 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 10,29 (s, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, acetona-d6), δ** 14,9; 24,1; 37,1; 55,9; 59,8; 102,3; 104,4; 114,0; 116,0; 125,3; 134,6; 139,5; 144,0; 154,0; 155,4; 168,0.



Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **102d** 



**Figura 78.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **102d** 



**Figura 79.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103d** 



**Figura 80.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103d** 

Composto 102e: ilideno]acetato de etila

2-[(3Z)-7-benziloxi-1H,2H,3H,4H-ciclopenta[b]indol-3-



Tempo reacional: 28 horas; Rendimento: 41%; Característica: sólido marrom PF: 144-146 °C

IV (filme): 3380, 2978, 2922, 2853, 1687, 1599, 1193, 1173, 1052 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de** <sup>1</sup>**H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,35 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); 2,92-3,05 (m, 2H); 3,21-3,33 (m, 2H); 4,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H); 5,11 (s, 2H); 5,65 (s, 1H); 7,02-713 (m, 2H); 7,25-7,55 (m, 6H); 10,33 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ** 14,5; 22,8; 37,9; 60,0; 70,9; 103,0; 103,5; 113,6; 116,7; 123,4; 127,7; 127,9; 128,6; 135,3; 137,6; 141,3; 152,7; 153,4; 168,9.

**EMAR (FT-MS, m/z))** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>: 348,1594 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 348,1588.

Composto 103e: 2-[(3*E*)-7-benzilóxi-1H,2H,3H,4H-ciclopenta*[b]*indol-3-ilideno]acetato de etila



Tempo reacional: 28 horas; Rendimento: 13%; Característica: sólido amarelo PF: 165-166 °C

**IV (filme ):** 3377, 2977, 2923, 2851, 1689, 1602, 1162, 1044 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, acetona-d6),**  $\delta$  1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 2,93-3,00 (m, 2H); 3,22-3,30 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,23 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 5,11 (s, 2H); 5,65 (s, 1H); 6,99-7,09 (m, 2H); 7,28-7,51 (m, 6H); 10,30 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, acetona-d6), δ** 14,6; 22,9; 38,0; 60,0; 70,9; 103,0; 103,5; 113,6; 116,7; 123,4; 127,7; 128,0; 128,7; 135,4; 137,7; 141,3; 152,8; 153,4; 168,9.



Figura 81. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102e



Figura 82. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102e



Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 103e



Figura 84. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 103e

Composto 102g: ilideno]acetato de etila





Tempo reacional: 32 horas; Rendimento: 30%; Característica: sólido verde PF: 136-138 °C

IV (filme): 3395, 2987, 2926, 2853, 1674, 1603, 1190, 1165, 1043 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>), \delta** 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); 2,93-3,01 (m, 2H); 3,23-3,32 (m, 2H); 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H); 5,65 (s, 1H); 7,03 (dt, *J* = 9,3 e 2,5 Hz, 1H); 7,20 (dd, *J* = 9,3 e 2,3 Hz, 1H); 7,32 (dd, *J* = 9,0 e 4,4 Hz, 1H); 10,42 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>), \delta** 14,5; 22,8; 37,8; 60,1; 104,5; 105,1 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 23,2 Hz); 113,5 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 9,2 Hz); 113,6 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 26,8 Hz); 123,3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 9,9 Hz); 135,3 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 5,2 Hz); 138,6; 142,2; 152,5; 157,8 (d, *J*<sub>C,F</sub> = 235,8 Hz); 168,8.

**EMAR (FT-MS, m/z)** calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>FNO<sub>2</sub><sup>+</sup>: 260,1081 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrado: 260,1075.

Composto 103g: 2-[(3*E*)-7-benziloxi-1H,2H,3H,4H-ciclopenta*[b]*indol-3ilideno]acetato de etila



Tempo reacional: 32 horas; Rendimento: 18%; Característica: sólido amarelo PF: 200-201 °C

**IV (filme ):** 3388, 2926, 2855, 1698, 1613, 1197, 1175, 1041 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, acetona-d6),**  $\delta$  1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3H); 2,93-3,00 (m, 2H); 3,52-3,60 (m, 2H); 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,02 (dd, J = 9,1 e 2,5 Hz, 1H); 7,27 (dd, J = 9,4 e 2,5 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 9,1 e 4,4 Hz, 1H); 10,53 (s, 1H).

**RMN de** <sup>13</sup>**C (62,5 MHz, acetona-d6),**  $\delta$  14,9; 24,0; 36,9; 60,0; 105,6; 105,7 (d,  $J_{C,F} = 23,4 \text{ Hz}$ ); 113,3 (d,  $J_{C,F} = 26,5 \text{ Hz}$ ); 114,3 (d,  $J_{C,F} = 9,6 \text{ Hz}$ ); 125,1 (d,  $J_{C,F} = 9,7 \text{ Hz}$ ); 134,4 (d,  $J_{C,F} = 5,1 \text{ Hz}$ ); 140,9; 145,3; 153,7; 158,7 (d,  $J_{C,F} = 233,9 \text{ Hz}$ ); 167,8.



Figura 85. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico 102g



**Figura 86.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **102g** 



Figura 87. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 250 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103g** 



Figura 88. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (acetona-d<sub>6</sub>, 62,5 MHz) do derivado ciclopenta[*b*]indólico **103g**