

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA DE SÃO CARLOS**

**Síntese de um intermediário 4-bromoindólico, visando à síntese total do ácido
lisérgico e alcaloides ergolínicos**

Lucas Giani Furniel

Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos Bender Burtoloso

*Monografia apresentada ao Instituto de
Química de São Carlos, da Universidade
de São Paulo, como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Química com opção Fundamental.*

São Carlos, dezembro de 2017

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha família, principalmente a meus pais Claudio e Fernanda, por me educarem, me incentivarem, por demonstrarem amor incondicional e por sempre se esforçarem para que eu tivesse uma boa educação. Só cheguei até aqui por causa do apoio deles.

Agradeço a minha namorada Ana, minha companheira neste desafio, por estar sempre ao meu lado me incentivando, por me proporcionar tantos momentos felizes e por me ensinar tanto. A graduação foi muito menos difícil por causa dela.

Agradeço aos meus amigos da graduação, pelos bons momentos, noites de pôquer, festas e rolês ao longo destes 5 anos.

Agradeço a todos os professores que tive na minha vida, pois sei que o empenho deles fez a diferença no meu aprendizado e formação como pessoa.

Agradeço aos funcionários da biblioteca, do serviço de graduação do IQSC e principalmente aos funcionários da CAQI, Sylvana e André, pelas análises de RMN.

Agradeço aos companheiros de luta do laboratório “Warner Bruce Kover”: João Pedro, João Victor, Pati Momo, Bruna, Bárbara, Camilinha, Meire, Evandro, Gustavo, Rafa Gallo, Alexander, Edsito, Anees, Clarice, João Henrique, Grazi, Rafa Mafra, Nikolas, Marília, Lari, Eduardo e Tharik pelos conselhos, pelas discussões de química, pela ajuda e por fazerem do ambiente de trabalho minha segunda casa. Agradeço em especial ao Anees, pelos ensinamentos e pela paciência durante a minha coorientação.

Agradeço ao professor Antonio pela oportunidade de trabalhar em seu grupo, pela orientação, por estar sempre presente e interessado no nosso trabalho e por nos incentivar a crescer como cientistas, sem nos esquecer dos princípios éticos.

Agradeço à Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de iniciação científica (2016/18817-1) e pelo suporte financeiro aos projetos do grupo.

Agradeço aos professores Antonio Aprigio da Silva Curvelo e André Luiz Meleiro Porto por aceitarem compor a banca examinadora desta monografia e por terem feito parte da minha formação acadêmica.

Agradeço, por fim, a todos que de alguma forma me ajudaram a começar a realizar meu sonho.

“Um trabalho te dá um propósito e um significado. A vida é vazia sem ambos.”

Stephen Hawking

Lista de Figuras

Figura 1. Definições de “Alcaloide” desde 1819.	11
Figura 2. Estrutura da ergolina - núcleo tetracíclico dos alcaloides ergolínicos.	13
Figura 3. Estrutura do ácido D-(+)-lisérgico.	17
Figura 4. Mecanismo proposto para a reação XEC entre haletos de alquila e haletos de arila.	20
Figura 5. Mecanismo para a reação de formação do núcleo indólico.	22
Figura 6. Expansão 1 do espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 14.	23
Figura 7. Expansão 2 do espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 14.	24
Figura 8. Mecanismo para a reação do tipo Appel.	25
Figura 9. Expansão do espectro de RMN- ¹ H de 5.	26
Figura 10. Expansão do espectro de RMN- ¹ H de 17.	26
Figura 11. Ciclo catalítico geral para a reação de acoplamento cruzado de Negishi.	31
Figura 12. Mecanismo da reação de Mitsunobu intramolecular para a formação da aziridina 36.	35
Figura 13. Expansão 1 do espectro de RMN- ¹ H de 9.	36
Figura 14. Expansão 2 do espectro de RMN- ¹ H de 9.	36
Figura 15. Espectro de RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 8.	61
Figura 16. Espectro de RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 8.	62
Figura 17. Espectro no IV de 8.	63
Figura 18. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 14.	64
Figura 19. RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 14.	65
Figura 20. Espectro no IV de 14.	66
Figura 21. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 17.	67
Figura 22. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 5.	68
Figura 23. RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 5.	69
Figura 24. Espectro no IV de 5.	70
Figura 25. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 20.	71
Figura 26. RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 20.	72
Figura 27. Espectro no IV de 20.	73
Figura 28. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 21.	74
Figura 29. RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 21.	75
Figura 30. Espectro no IV de 21.	76
Figura 31. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 22.	77
Figura 32. RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 22.	78
Figura 33. Espectro no IV de 22.	79
Figura 34. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 4.	80
Figura 35. RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 4.	81
Figura 36. Espectro no IV de 4.	82
Figura 37. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 23.	83
Figura 38. RMN- ¹³ C (125 MHz, CDCl ₃) do composto 23.	84
Figura 39. Espectro no IV de 23.	85
Figura 40. RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 27.	86
Figura 41. Espectro no IV de 27.	87
Figura 42. RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 28.	88
Figura 43. Espectro no IV de 28.	89
Figura 44. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 29.	90

Figura 45. RMN- ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto 29.	91
Figura 46. Espectro no IV de 29.	92
Figura 47. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 35.	93
Figura 48. RMN- ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto 35.	94
Figura 49. Espectro no IV de 35.	95
Figura 50. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 9.	96
Figura 51. RMN- ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto 9.	97
Figura 52. Espectro no IV de 9.	98
Figura 53. RMN- ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto 36.	99
Figura 54. RMN- ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto 36.	100
Figura 55. Espectro no IV de 36.	101
Figura 56. RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 37.	102
Figura 57. RMN- ¹³ C (101 MHz, CDCl ₃) do composto 37.	103
Figura 58. Espectro no IV de 37.	104
Figura 59. RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 38.	105
Figura 60. RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 38.	106
Figura 61. Espectro no IV de 38.	107

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação de alguns tipos de alcaloides de acordo com a estrutura de seu heterocíclico nitrogenado.....	12
Tabela 2. Classificação dos alcaloides ergolínicos.	13
Tabela 3. Metodologias descritas para a síntese de derivados dos 4-bromo ou 4-iodotriptofanos.	14
Tabela 4. Resultados da primeira tentativa de acoplamento utilizando a rota A.....	27
Tabela 5. Resultados da segunda tentativa de acoplamento utilizando a rota A.	30
Tabela 6. Resultados obtidos com a segunda tentativa de acoplamento utilizando a rota B.	33

Lista de Esquemas

Esquema 1. Intermediário indólico 1 proposto.	18
Esquema 2. Intermediário indólico-piperidínico sintetizado por nosso grupo.	18
Esquema 3. Análise retrossintética para a síntese do intermediário 1.	19
Esquema 4. Rota sintética proposta para construção do indol 14.	21
Esquema 5. Rota sintética utilizada para construção do iodeto 5, derivado da L-serina.	25
Esquema 6. Rota sintética utilizada para construção do iodeto 4, derivado da L-serina.	28
Esquema 7. Rota sintética utilizada para construção do indol protegido com Boc.	29
Esquema 8. Reação descrita na Tabela 5 na ausência de 23.	30
Esquema 9. Síntese do 3-iodo- <i>N</i> -tosilindol.	32
Esquema 10. Reação teste de acoplamento cruzado de Negishi.	32
Esquema 11. Síntese do indol 29.	32
Esquema 12. Primeira tentativa com a reação de acoplamento de Negishi (rota B).	32
Esquema 13. Síntese da aziridina 36.	34
Esquema 14. Reação de abertura de da aziridina 9 e reações de proteção/desproteção subsequentes.	37

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Abreviatura	Descrição
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
eq	equivalente
Boc	terc-butoxicarbonil
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
THF	tetraidrofurano
CCD	cromatografia em camada delgada
TMSCl	cloreto de trimetilsilano
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ppm	partes por milhão
m	multipeto
t	tripeto
d	dubeto
dd	duplo-dubeto
s	singleto
Hz	Hertz
J	constante de acoplamento
δ	deslocamento químico (ppm)
IV	Infravermelho
MeOH	metanol
COD	1,5-ciclooctadieno
OTf	triflato
Ac	acetil
AcOEt	acetato de etila
ee	excesso enantiomérico
dr	razão diastereisomérica
CTF	catalisador de transferência de fase
TBAF	fluoreto de tetrabutilamônio
AcOH	ácido acético
DIAD	diisopropil azodicarboxilato
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona
CbzCl	cloroformato de benzila
TBDPSCI	cloreto de <i>terc</i> -butildifenilsilil
DBE	1,2-dibromoetano

Resumo

Este trabalho teve por objetivo a síntese do intermediário 4-bromoindólico **1**, derivado do triptofano, que poderá ser empregado na síntese total do ácido lisérgico e derivados. Foram avaliadas 3 estratégias para a síntese deste intermediário. A primeira estratégia consistiu no acoplamento cruzado entre carbonos eletrofílicos catalisado por complexos de Ni, tendo como substratos os 3,4-dihaloindois e iodetos derivados da L-serina. Os substratos indólicos 1-acetil-3-iodo-4-bromoindol e 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-4-bromoindol foram preparados a partir do bloco de construção 2-metil-3-nitroanilina comercialmente disponível, com os rendimentos globais de 8% (5 etapas) e 32% (5 etapas). Já os derivados da serina (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila e (*R*)-benzil(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-iodopropan-2-il)carbamato foram preparados a partir da L-serina com rendimentos de 46% (3 etapas) e 36 % (5 etapas), respectivamente. A primeira estratégia foi estudada e não foi possível obter o produto de acoplamento, observando-se apenas degradação parcial dos materiais de partida. A segunda estratégia consistiu no emprego da reação de acoplamento cruzado de Negishi, tendo como substratos os derivados iodados da L-serina previamente descritos e 1-tosil-3-iodo-4-bromoindol, preparado em duas etapas a partir do 4-bromoindol. Esta estratégia também não se mostrou bem sucedida, havendo apenas formação de produtos de acoplamento duplo. A última estratégia baseou-se na reação de abertura da aziridina *tert*-butil-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)aziridina-1-carboxilato, derivada da DL-serina, promovida pelo ânion do 4-bromoindol. Com esta estratégia foi possível obter o intermediário desejado, com um rendimento de 55% nesta etapa chave.

Sumário

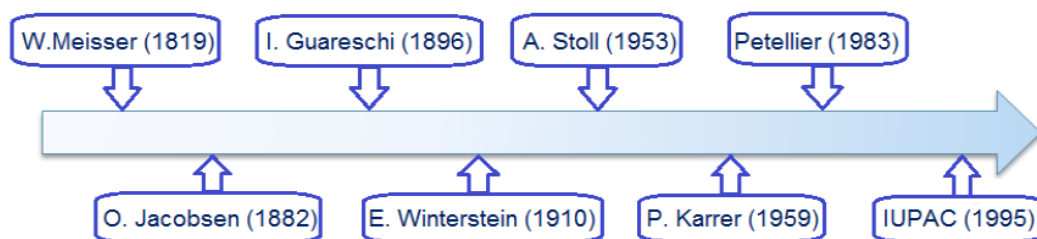
1	Introdução	11
1.1.	Definição de alcaloide	11
1.2.	Classificação dos alcaloides	11
1.3.	Alcaloides ergolínicos	12
1.4.	Ácido Lisérgico	17
2	Objetivos	19
3	Resultados e discussão	20
4	Conclusões	38
5	Parte experimental	39
5.1.	4-bromoindol (8).....	39
5.2.	1-acetil-4-bromoindol (14)	41
5.3.	Hidrocloreto de (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (16)	42
5.4.	(S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (17)	42
5.5.	(<i>R</i>)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila (5)	43
5.6.	(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (20)	43
5.7.	(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)propanoato de metila (21) 44	
5.8.	(<i>R</i>)-benzil(1-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato (22)	45
5.9.	(S)-benzil(1-((<i>tert</i> -butildifenilsilil)oxi)-3-iodopropan-2-il)carbamato (4)	46
5.10.	1-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)-3-iodo-4-bromoindol (23)	46
5.11.	Procedimento geral para as reações de acoplamento descritas nas Tabelas 4 e 5.....	47
5.12.	3-iodo-1-tosil-indol (27)	48
5.13.	(S)-2-((<i>tert</i> -butoxicarbonil)amino)-3-(1-tosil-indol-3-il)propanoato de metila (28).....	48
5.14.	4-bromo-3-iodo-1-tosilindol (29).....	49
5.15.	Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi descritas na Tabela 6. 50	
5.16.	(±)- <i>tert</i> -butil-(1-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato (35)	51
5.17.	(±)- <i>tert</i> -butil-2-(((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)aziridina-1-carboxilato (9).....	52
5.18.	(±)- <i>tert</i> -butil(1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato (36).....	53
5.19.	(±)- <i>tert</i> -butil(1-(4-bromo-1-tosilindol-3-il)-3-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato (37).....	53
5.20.	(±)- <i>tert</i> -butil(1-(4-bromo-1-tosil-indol-3-il)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato (38)	54
6	Referências bibliográficas.....	56
7	Seção de espectros.....	61

1 Introdução

1.1. Definição de alcaloide

Ao longo dos anos, a definição de “alcaloide” foi alvo de debate, uma vez que, desde 1819, várias definições foram propostas por diversos pesquisadores¹, como apresentado na Figura 1.

Figura 1. Definições de “Alcaloide” desde 1819.




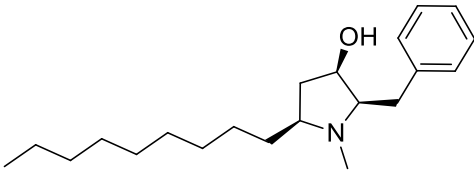
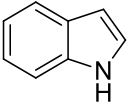
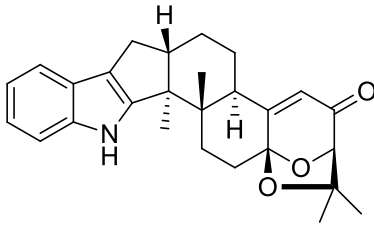
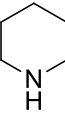
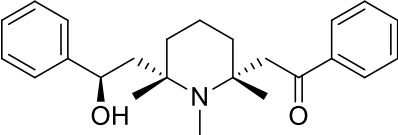
Em 1995, a IUPAC sugeriu a seguinte definição para o termo “Alcaloide”: “Os alcaloides são compostos básicos nitrogenados (na maior parte heterocíclicos) de maior ocorrência no reino vegetal (mas também existem de origem animal). Aminoácidos, peptídeos, nucleotídeos, ácidos nucleicos, amino açúcares e antibióticos não são normalmente classificados como alcaloides. Ainda existem alguns compostos neutros relacionados biogeneticamente com alcaloides que também são classificados como tal”².

O isolamento de grande parte dos alcaloides é facilitado devido a este caráter básico, uma vez que se torna possível a formação de sais solúveis em água com seu tratamento com ácidos minerais³.

1.2. Classificação dos alcaloides

Até o presente momento mais de 10000 alcaloides foram isolados, fazendo com que a tarefa de classificá-los não seja simples¹. Os alcaloides são costumeiramente classificados de acordo com a estrutura que contém o ou um dos átomos de nitrogênio³, como mostra a Tabela 1. Porém, com a complexidade estrutural de alguns alcaloides, surgiram algumas subdivisões desta classificação geral.

Tabela 1. Classificação de alguns tipos de alcaloides de acordo com a estrutura de seu heterocíclico nitrogenado.

Tipo de Alcaloide	Esqueleto	Exemplo
Pirrolidínico	 Pirrolidina	 (+)-Preussina
Indólico	 Indol	 Paspalicina
Piperidínico	 Piperidina	 (-)-Lobelina

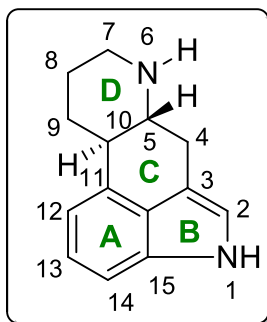
Fonte: HESSE, M. Alkaloids: Nature's curse or blessing, 2002.

Também existe a classificação de alcaloides de acordo com seu aminoácido precursor, que por vezes tem sua estrutura retida de maneira intacta ou pouco modificada na estrutura final do alcaloide. Os principais aminoácidos envolvidos na biossíntese de alcaloides são: ornitina, lisina, ácido nicotínico, triptofano, ácido antranílico e histidina³.

1.3. Alcaloides ergolínicos

Os alcaloides ergolínicos são compostos indólicos, biossintetizados a partir do L-triptofano, que apresentam um núcleo tetracíclico correlacionado estruturalmente a ergolina³, como explicitado na Figura 2.

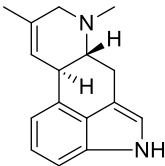
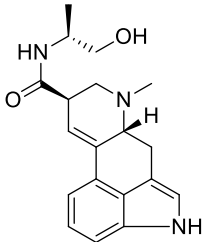
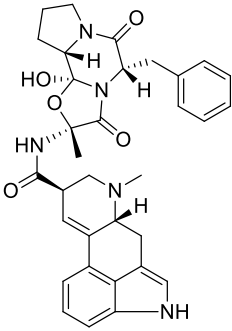
Figura 2. Estrutura da ergolina - núcleo tetracíclico dos alcaloides ergolínicos.



Essa classe de alcaloides representa o maior grupo de metabólitos nitrogenados derivados de fungos. Mais de 80 tipos de alcaloides ergolínicos foram isolados, sendo os fungos do gênero *Claviceps* a fonte principal destes^{4,5}.

Os alcaloides ergolínicos são classificados em três grupos, como mostra a Tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos alcaloides ergolínicos.

Tipo de alcaloide ergolínico	Característica estrutural	Característica medicinal	Exemplo representativo
Clavinas	6,8-dimetilergolinas	Não têm uso medicinal	 agroclavina
Ácido Lisérgico e suas amidas	Ligação amida – no máximo tripeptídeos	Alta atividade farmacológica e utilizados medicinalmente	 ergonovina
Ergopeptídeos	Ligação amida – tetrapeptídeos a peptídeos superiores	Ergotamina e derivados semissintéticos são empregados medicinalmente	 ergotamina

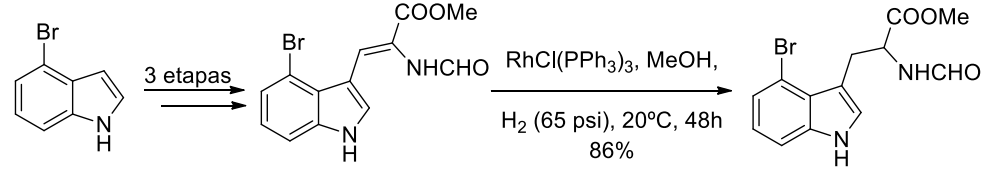
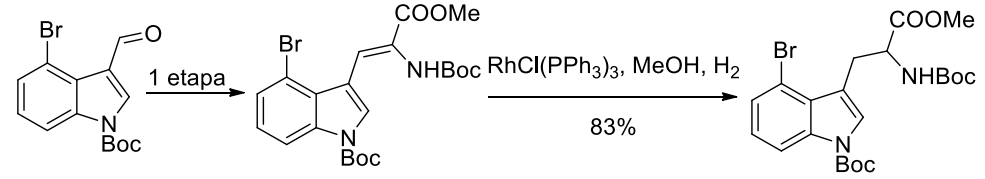
Fonte: American Journal of Pharmaceutical Education, v. 70, n. 5, Article 98, 2006.

A partir do século XX os alcaloides ergolínicos demonstraram relevância na indústria farmacêutica. Por terem como característica a interação com diferentes receptores do sistema nervoso central, esta classe de alcaloides, sejam os representantes de ocorrência natural ou seus derivados semissintéticos, são usados extensamente na medicina moderna^{4,5}. Os alcaloides ergolínicos apresentam como atividades biológicas: atividade uterotônica (indução de parto e diminuição de hemorragias)³, modulação da pressão sanguínea, controle da secreção de hormônios hipofisários, prevenção de enxaqueca, atividades dopaminérgicas e neurolépticas^{4,5}.

Dentre os alcaloides desta classe que são utilizados hoje como medicamentos, destacam-se: Ergonovina (*Ergotrate*, Eli Lilly and Co.), indicado para estimulação da musculatura uterina; Diidroergotamina (*Migranal*, Xcel Pharmaceuticals), indicado para o tratamento de enxaqueca e outros tipos de dores de cabeça; Bromocriptina (*Parlodel*, Sandoz Pharmaceuticals), indicado para o tratamento da secreção descontrolada de hormônios hipofisários e para o tratamento da doença de Parkinson em estágios iniciais^{4,5}.

Devido a estas características, a síntese de 4-halotriptofanos (com halogênio = Br ou I) é de grande importância visando seu uso como intermediário inicial na síntese dos alcaloides ergolínicos. Entretanto, vários dos métodos descritos na literatura apresentam limitações, especialmente quando se necessita de 4-halotriptofanos enantiomericamente enriquecidos. Os procedimentos encontrados na literatura para a síntese deste tipo de núcleo estão detalhados na Tabela 3.

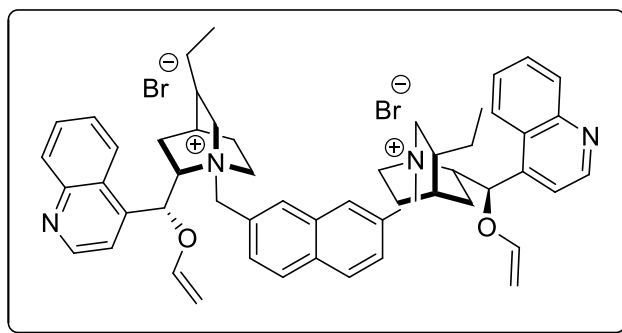
Tabela 3. Metodologias descritas para a síntese de derivados dos 4-bromo ou 4-iodotriptofanos.

Nº	Reação	Referência
1		J. Org. Chem., v. 59, n. 16, p. 4418-4423, 1994
2		Tetrahedron Letters, v. 41, p. 6897-6900, 2000

3		Tetrahedron , v. 67, p. 8515-8528, 2011
4		Tetrahedron Letters, v. 37, n. 52, p. 9309-9312, 1996
5		Organic Letters, v. 12, n. 9, p. 2162-2165, 2010
6		J. Org. Chem., v. 60, n. 6, p. 1486-1487, 1995 e Org. Lett., v. 12, No. 11 p. 2610- 2613, 2010
7		J. Org. Chem., v. 78, p. 7727- 7734, 2013
8		Eur. J. Org. Chem., n. 6, p. 1244- 1253, 2004
9		Org. Lett., v. 16, p. 2622- 2625, 2014

10		J. Org. Chem., v. 72, p. 8115-8118, 2007
11		Tetrahedron, v. 71, n. 23, p. 3833-3837, 2015

Obs: CTF =



Observando a Tabela 3, nota-se que os métodos de 1 e 2 baseiam-se na hidrogenação de um intermediário 4-bromodeidrotriptofano, resultando portanto em produtos racêmicos^{6,7}. Já o método nº 3 consiste em uma reação de adição de Michael em um 4-bromodeidrotriptofano, também resultando em um produto racêmico⁸. As metodologias 4, 5 e 6, por outro lado, permitem acesso a produtos enantiomericamente enriquecidos via reação de hidrogenação assimétrica⁹⁻¹². Porém, estas fazem uso de catalisadores de ródio e fosfinas quirais como ligantes, ambos de custo elevado, tornando seu emprego em reações de larga escala dificultado.

A metodologia 7, baseia-se em uma reação de adição de Michael catalisada por ácido de Lewis, porém resulta em uma mistura racêmica¹³. As metodologias 8 e 9, também dão acesso a 4-bromotriptofanos enantiomericamente enriquecidos, via catálise enzimática^{14,15}. Entretanto, o produto da metodologia 8 tem etapa de purificação problemática, necessitando de fase estacionária de alto custo, sendo que o produto puro somente pode ser obtidos em purificações em pequena escala¹⁴. Já a

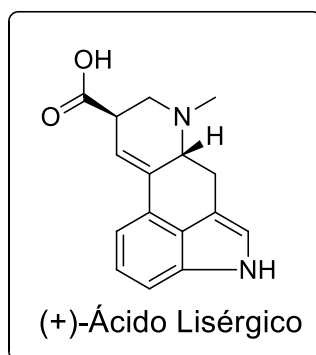
metodologia 9 exibe um rendimento muito baixo, inviabilizando sua utilização¹⁵. A metodologia 10 baseia-se numa reação de alquilação catalisada por um catalisador de transferência de fase quiral¹⁶. Apesar de ser uma metodologia eficiente, este catalisador também apresenta alto custo. A metodologia 11, que consiste em uma reação de abertura de aziridina quiral, é a alternativa mais simples para a obtenção de 4-bromotriptofanos, já que esta não necessita de reagentes caros e pode ser realizada em escala multigrama sem que haja decréscimo no rendimento¹⁷.

Vale ressaltar que em um trabalho de síntese total é muito vantajoso e interessante que os intermediários iniciais da síntese possam ser obtidos em grandes quantidades sem que seja necessário o uso de reagentes de alto custo, uma vez que serão necessárias várias transformações até a obtenção do produto final e, portanto, haverá o consumo de grande quantidade desses.

1.4. Ácido Lisérgico

O ácido lisérgico é um membro dos alcaloides ergolínicos. Sua estrutura está representada na Figura 3.

Figura 3. Estrutura do ácido D-(+)-lisérgico.

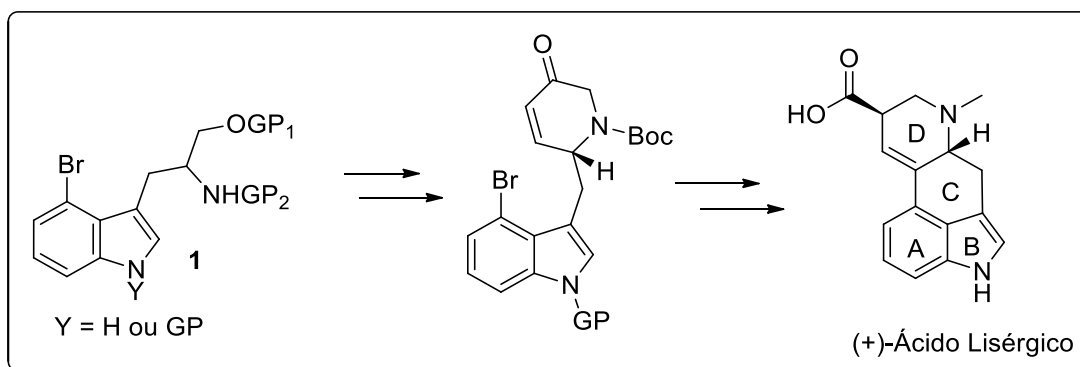


O ácido lisérgico foi isolado do fungo *Claviceps purpurea*, tendo sua estrutura caracterizada em 1949. Após sua caracterização, vários foram conduzidos com o objetivo de sintetizar seus derivados, visando os usos destes no combate a diversas doenças^{3-5,18}. A biossíntese do ácido lisérgico também foi investigada, uma vez que sua elucidação poderia permitir a elaboração de rotas sintéticas biomiméticas.

Devido às atividades farmacológicas anteriormente citadas, vários grupos de pesquisa desenvolveram sínteses totais do ácido lisérgico, utilizando estratégias diversas, desde 1956 até 2017. Atualmente, são 13 sínteses totais descritas na literatura¹⁸⁻³⁰.

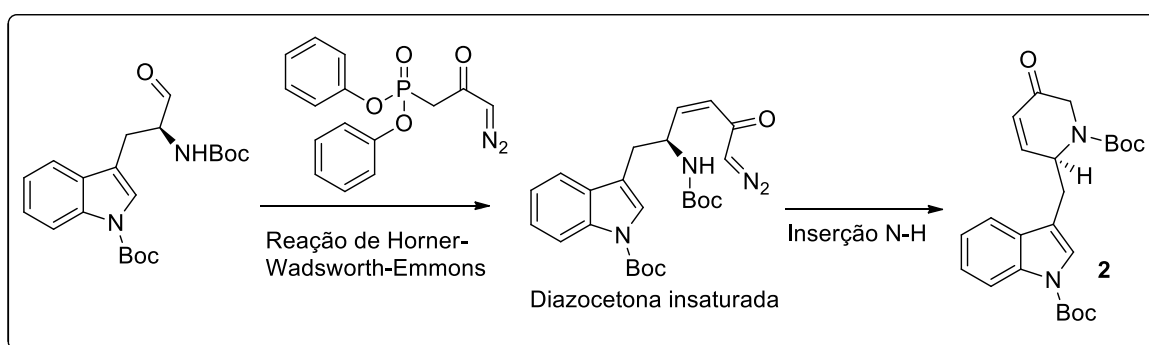
Devido a importância e gama de aplicações dos alcaloides ergolínicos, em especial do ácido lisérgico, propõe-se a síntese de um intermediário indólico **1** que poderá ser empregado na síntese do esqueleto tetracíclico e posteriormente na síntese total do ácido lisérgico e derivados, como apresenta o Esquema 1.

Esquema 1. Intermediário indólico **1** proposto.



Vale ressaltar que o intermediário indólico-piperidínico **2** (Esquema 2), sem a presença do halogênio na posição 4 do núcleo indol e similar ao apresentado acima, já foi sintetizado por nosso grupo via metodologia inédita de construção do anel D³¹. Essa metodologia baseia-se na química das diazocetonas α,β -insaturadas, plenamente estudadas em nosso grupo³²⁻³⁴.

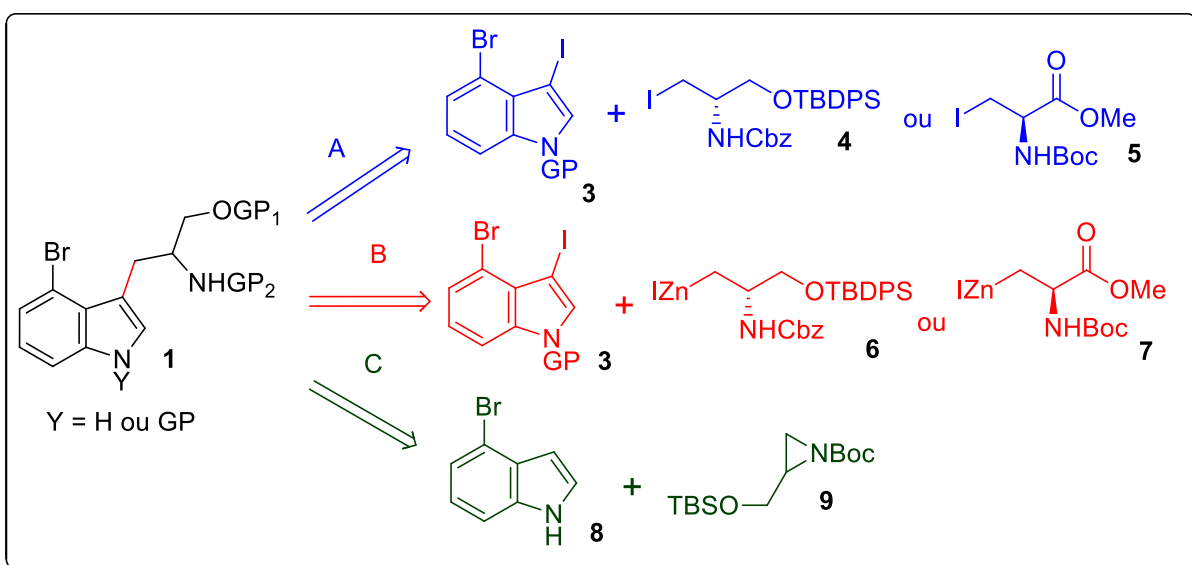
Esquema 2. Intermediário indólico-piperidínico sintetizado por nosso grupo.



2 Objetivos

Avaliar 3 rotas que se baseiam no acoplamento entre derivados da serina e um núcleo indólico halogenado para realizar a construção do intermediário indólico bromado **1**. As estratégias para a realização destes acoplamentos têm como princípios: a reação de acoplamento cruzado entre carbonos eletrofílicos (A), reação de acoplamento de Negishi (B) e reação de abertura de aziridina (C), como apresentado no Esquema 3.

Esquema 3. Análise retrossintética para a síntese do intermediário **1**.

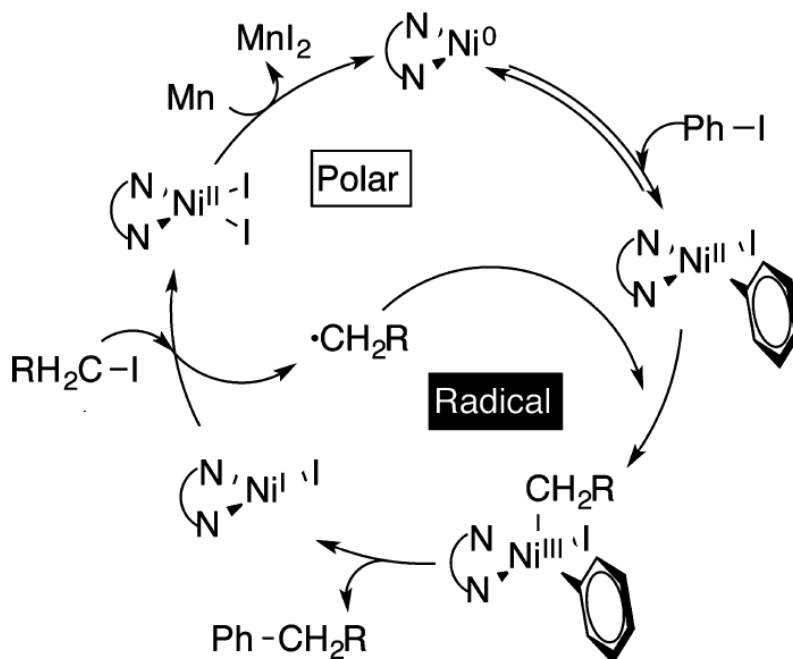


3 Resultados e discussão

A primeira estratégia estudada foi a rota A (esquema 3, vide objetivos), que envolve o acoplamento cruzado entre carbonos eletrofílicos (XEC – cross electrophile coupling) empregando-se complexos de Ni, uma vez que esta metodologia apresenta um maior grau de ineditismo que as outras duas rotas³⁵⁻³⁹.

Esta metodologia foi e está sendo estudada em detalhes por WEIX e seu grupo³⁵⁻³⁸. O mecanismo, apresentado na Figura 4, proposto após diversos estudos cinéticos, está baseado na diferença de reatividade entre haletos de arila e haletos de alquila frente à adição oxidativa ao catalisador de níquel e na distinta propensão a formação de intermediários radicalares³⁶⁻³⁸.

Figura 4. Mecanismo proposto para a reação XEC entre haletos de alquila e haletos de arila.



Adaptado de: Journal of American Chemical Society, v. 135, p. 16192-16197, 2013.

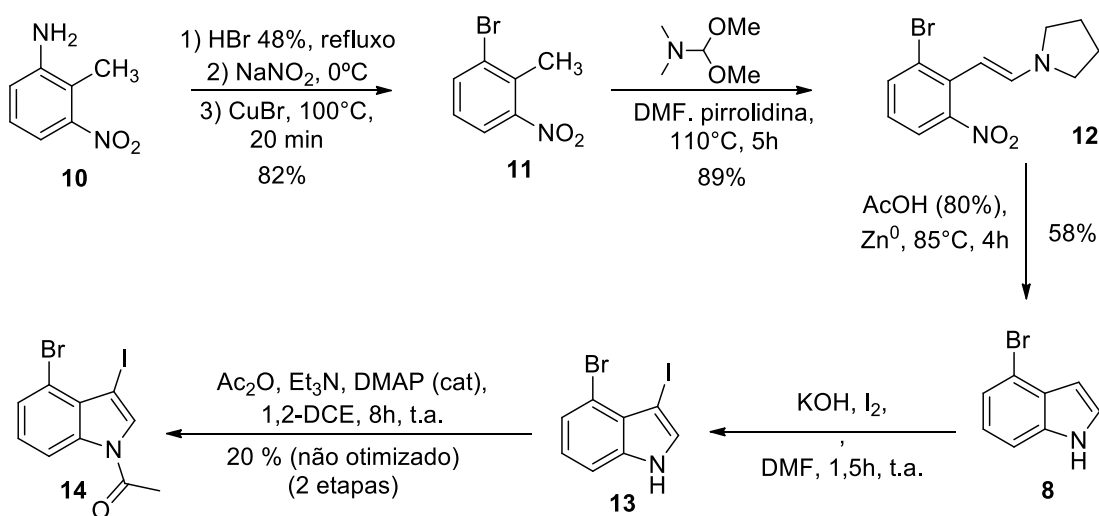
Como apresentado na Figura 4, o ciclo catalítico se inicia com a redução do Ni^{2+} para Ni^0 pela ação do agente redutor (neste caso o Mn^0). Em seguida, ocorre a adição oxidativa do haleto de arila ao complexo de Ni^0 , seguida pela inserção do radical Csp^3 previamente formado em outro centro de níquel. Por fim, ocorre a eliminação redutiva, formando a ligação $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ do produto e regenerando em sequência o catalisador de Ni^{2+} , que pode ser novamente reduzido a Ni^0 , iniciando um novo ciclo catalítico³⁶.

As razões que garantem a seletividade na reação são: maior facilidade de adição oxidativa das ligações Csp^2-X frente ao níquel e a maior tendência de formação de radicais de carbonos sp^3 em comparação a radicais Csp^2 (mais instáveis)³⁶.

Para os primeiros testes frente às condições de acoplamento, foram sintetizados o indol **14** e o iodeto derivado da L-serina **5**. O grupo de proteção acetil foi o escolhido para o 3-iodo-4-bromoindol, pois ele foi empregado por Weix et al no acoplamento entre o *N*-acetil-5-bromoindol e iodooctano nas condições que foram empregadas no presente trabalho³⁵.

Para a síntese do indol **14**, utilizou-se a rota sintética descrita no Esquema 4, partindo-se de 2-metil-3-nitroanilina, obtendo-se um rendimento global de 8%. Até a formação do composto **8**, foi utilizado procedimento empregado por Nicolaou et al⁴⁰.

Esquema 4. Rota sintética proposta para construção do indol **14**.

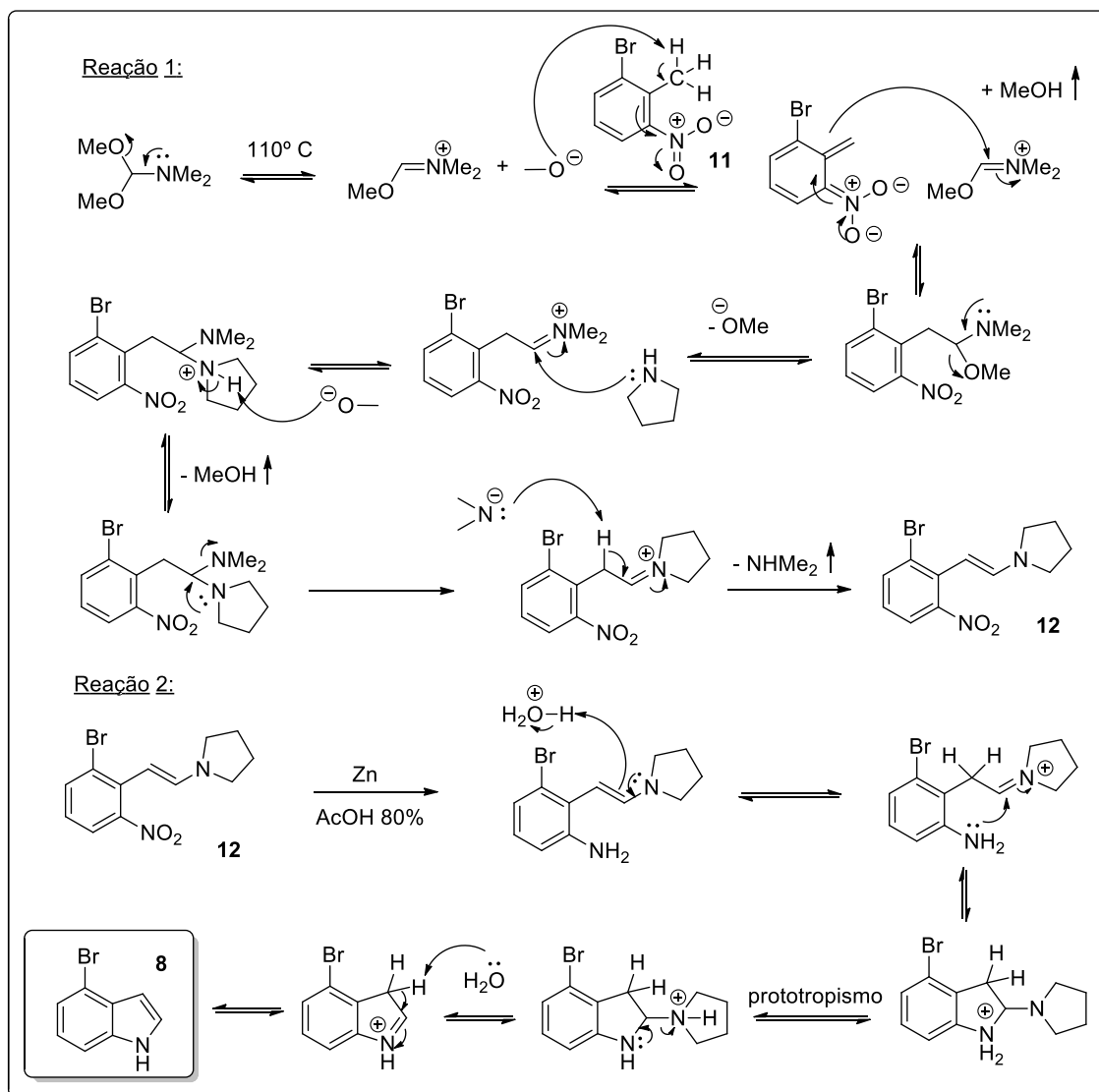


A primeira reação envolveu a formação do sal de diazônio no grupo amina da 2-metil-3-nitroanilina e seu deslocamento para a formação da ligação Csp^2-Br , via reação de Sandmeyer, com rendimento de 82%. As duas reações seguintes do esquema 4, levando a formação do composto **8**, são conhecidas como síntese de indóis de Leimgruber-Batcho, e tem seu mecanismo apresentado na Figura 5. Na primeira, a reação de formação da enamina **12** a partir de **11**, tem como forças motrizes a formação da ligação dupla conjugada com o anel aromático e as saídas

de moléculas de metanol e dimetilamina, que são gases na temperatura reacional, deslocando o equilíbrio para a formação do produto em 89 % de rendimento.

Na reação seguinte, primeiramente ocorre a redução do grupo nitro, gerando um grupo amina. Na sequência, como a reação se passa em meio ácido, ocorre a protonação do carbono da ligação dupla com maior densidade eletrônica, devido à conjugação com o nitrogênio, seguido do ataque do grupo amina recém-formado. Após protonação do anel pirrolidínico, ocorre a formação do imínio intermediário e a saída de pirrolidina como molécula neutra. A remoção de um próton do carbono 3 é favorecida pela geração de aromaticidade, resultando no indol desejado **8** com um rendimento de 58 %.

Figura 5. Mecanismo para a reação de formação do núcleo indólico.



Vale ressaltar que até a formação do 4-bromoindol **8** não foram necessárias purificações dos produtos obtidos em nenhuma das etapas, sendo que os mesmos foram apenas extraídos das misturas reacionais e usados diretamente na reação seguinte, seguindo procedimento descrito por Nicolaou et al⁴⁰.

Em seguida, o indol **8** foi submetido a uma reação de iodação do carbono C3 na presença de base. O produto **13** foi então utilizado, sem purificação, na reação de proteção utilizando-se anidrido acético e DMAP catalítico^{41,42}. Em novas tentativas de preparação do indol **14**, foi notada a presença de produtos de degradação mais polares, via análise por CCD. Dessa forma, após pesquisa bibliográfica, foi tomado conhecimento que 3-iodoindois não protegidos são instáveis e devem ser imediatamente utilizados⁴³. Como a reação de síntese de **13** e a reação de síntese de **14** foram realizadas em dias diferentes, é provável que tenha ocorrido degradação do indol **13**. Assim, o rendimento de 20% em duas etapas pode ser provavelmente otimizado, utilizando-se o procedimento adaptado que foi empregado para a síntese do indol **23**.

A síntese do indol **14** pode ser confirmada pela análise do espectro de RMN-¹H do produto obtido, mostrado nas Figuras 6 e 7.

Figura 6. Expansão 1 do espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **14**.

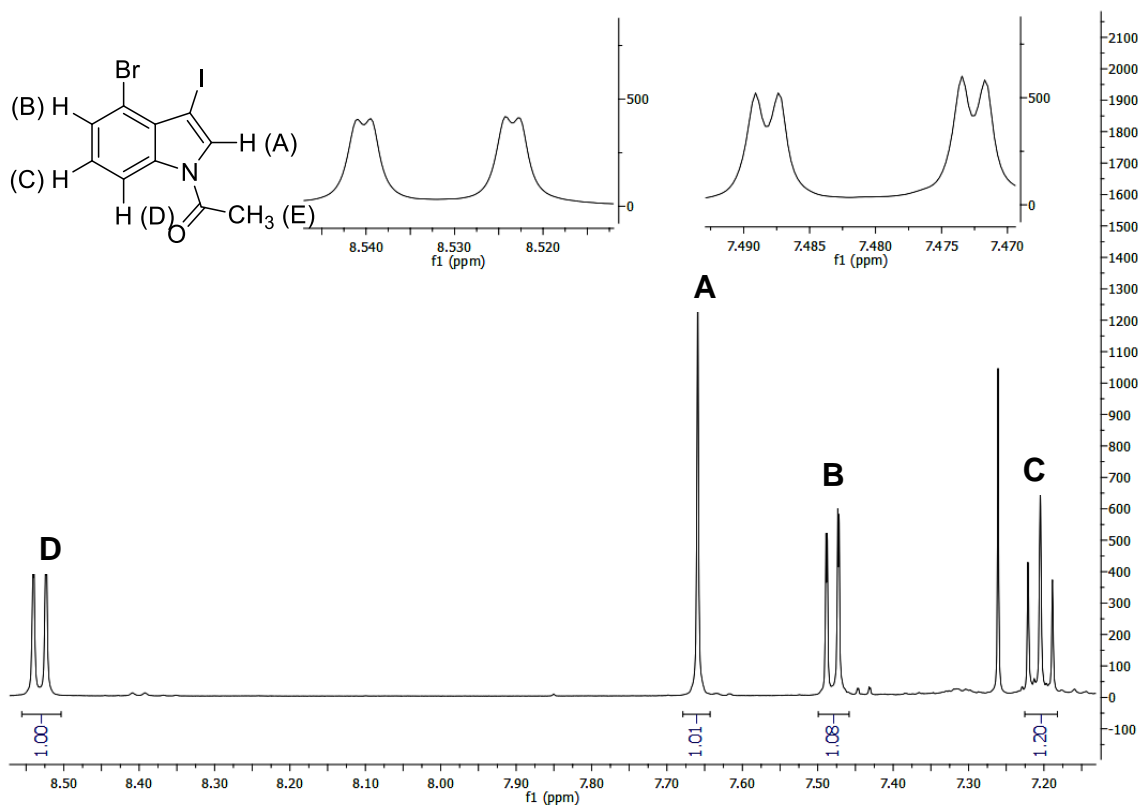
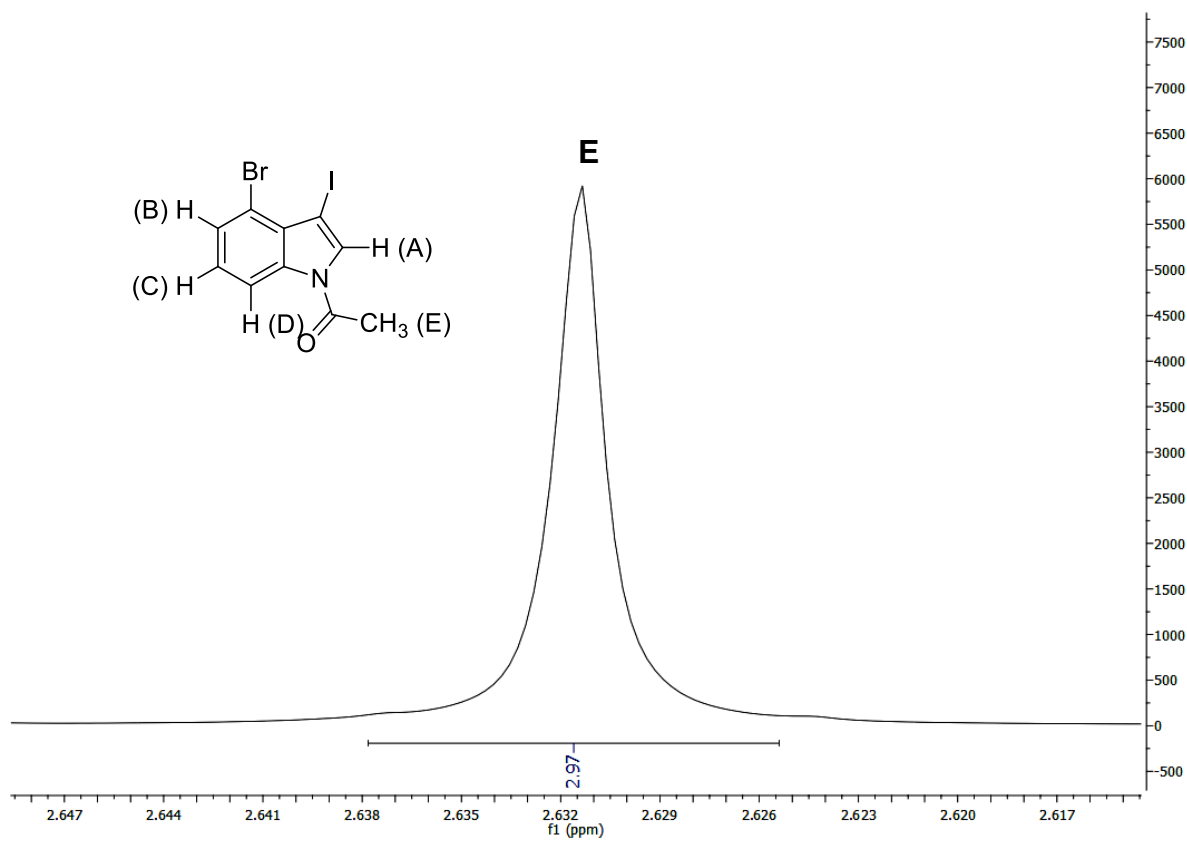


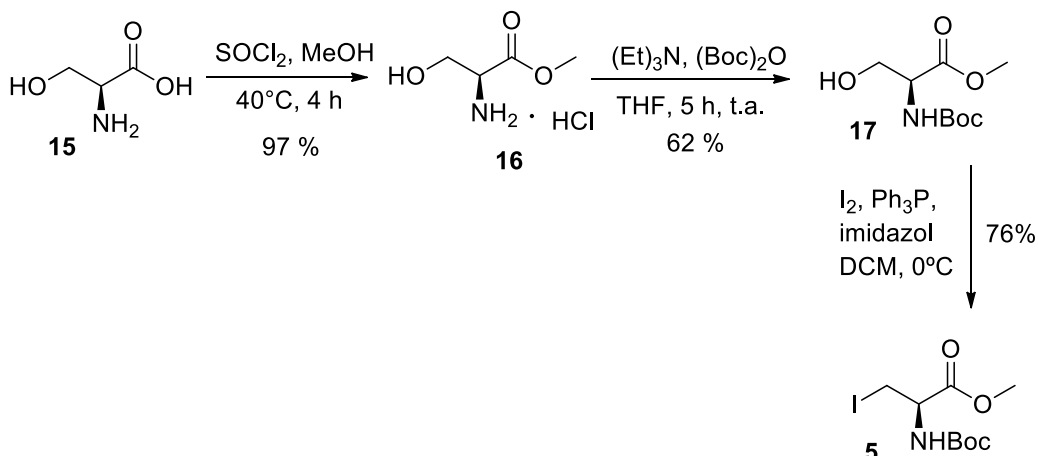
Figura 7. Expansão 2 do espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **14**.



O duplo dubleto em 8,55 ppm ($J = 8,4$ Hz, $J = 0,7$ Hz) corresponde ao hidrogênio D, que acopla com os hidrogênios C e B. O singlete em 7,68 ppm corresponde ao hidrogênio A, que não acopla com nenhum outro hidrogênio devido a sua distância aos demais. O duplo dubleto em 7,50 ppm ($J = 7,6$ Hz, $J = 0,9$ Hz) está relacionado com o hidrogênio B, que acopla com os hidrogênios C e D. O tripleto em 7,22 ppm, corresponde ao hidrogênio C, que acopla com os hidrogênios B e D com a mesma constante de acoplamento ($^3J = 8,2$ Hz). Por fim, o singlete com integral igual a 3 em 2,63 ppm corresponde a metila do grupo acetil.

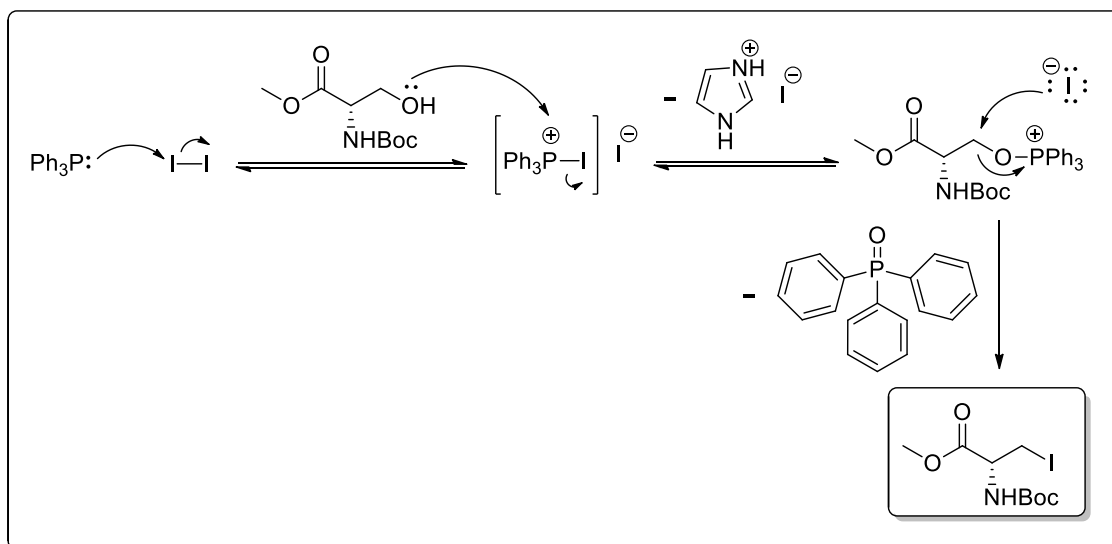
O iodeto **5** derivado da serina, foi preparado a partir do aminoácido natural L-serina em 46% de rendimento global, como mostra o Esquema 5.

Esquema 5. Rota sintética utilizada para construção do iodeto **5**, derivado da L-serina.



A primeira etapa consistiu na clássica reação de esterificação utilizando-se cloreto de tionila, em rendimento quantitativo, gerando o composto **16**⁴⁴. Após a proteção do grupo amina com Boc⁴⁵, realizou-se uma reação do tipo Appel para substituir o grupo hidroxila remanescente da L-serina por iodo, gerando o composto **5** em 76% de rendimento⁴⁶. O mecanismo para esta transformação está apresentado na Figura 8.

Figura 8. Mecanismo para a reação do tipo Appel.



A formação do composto **5** foi confirmada pela análise do espectro de RMN- ^1H , apresentado na Figura 9, e pela sua comparação com o espectro de RMN- ^1H do composto **17** (Figura 10).

Figura 9. Expansão do espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de 5.

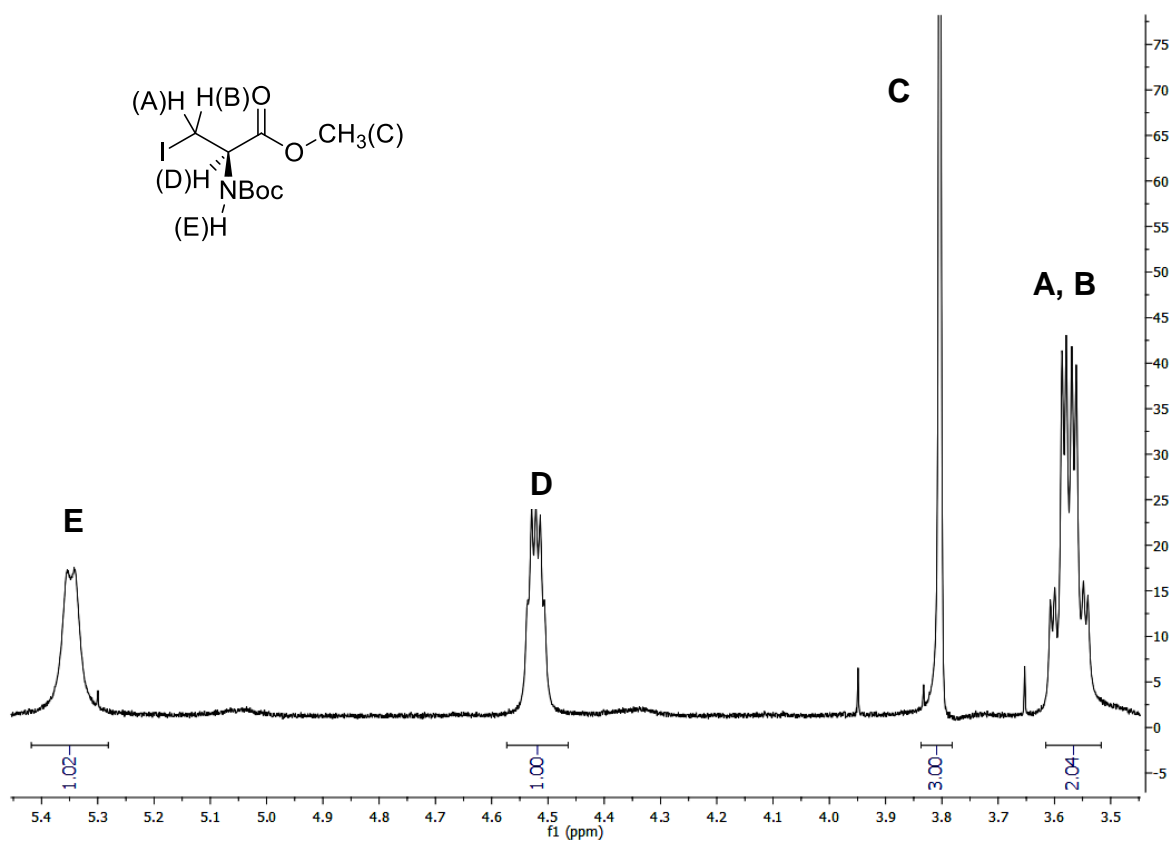
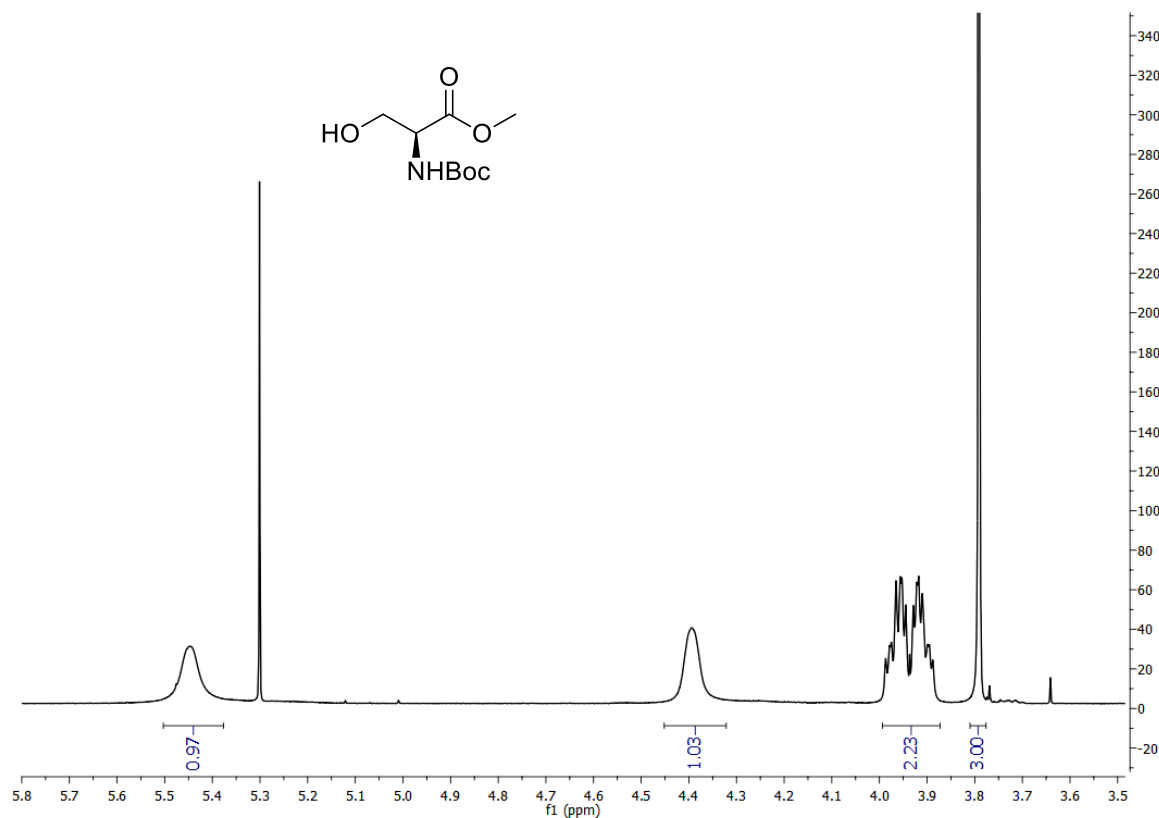


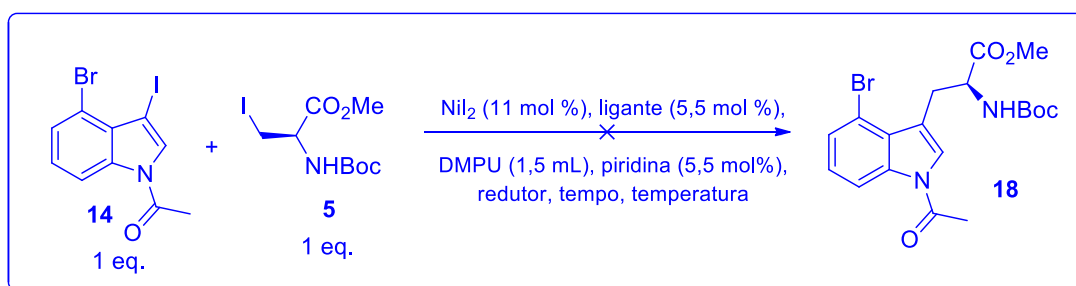
Figura 10. Expansão do espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de 17.



Analisando o espectro de **5**, é possível notar a presença de dubleto em 5,35 ppm, correspondente ao hidrogênio E. O multipletto em 4,53 ppm corresponde ao hidrogênio D, que acopla com o hidrogênio E e com os hidrogênios diastereotópicos A e B. O singlete em 3,81 ppm, integrando para 3 hidrogênios, corresponde aos hidrogênios C. A confirmação da presença do produto desejado, porém, provém do multipletto correspondendo aos hidrogênios diastereotópicos A e B. Observando as Figuras 9 e 10, conclui-se que o sinal correspondente a estes foi deslocado de 3,94 ppm em **17** para 3,58 ppm em **5**. Isso é explicado pela menor eletronegatividade do iodo presente no produto, que blinda os hidrogênios A e B, fazendo com que estes tenham menor deslocamento químico quando comparado com o material de partida.

Com os substratos preparados, estes foram submetidos às condições de acoplamento. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados da primeira tentativa de acoplamento utilizando a rota A.



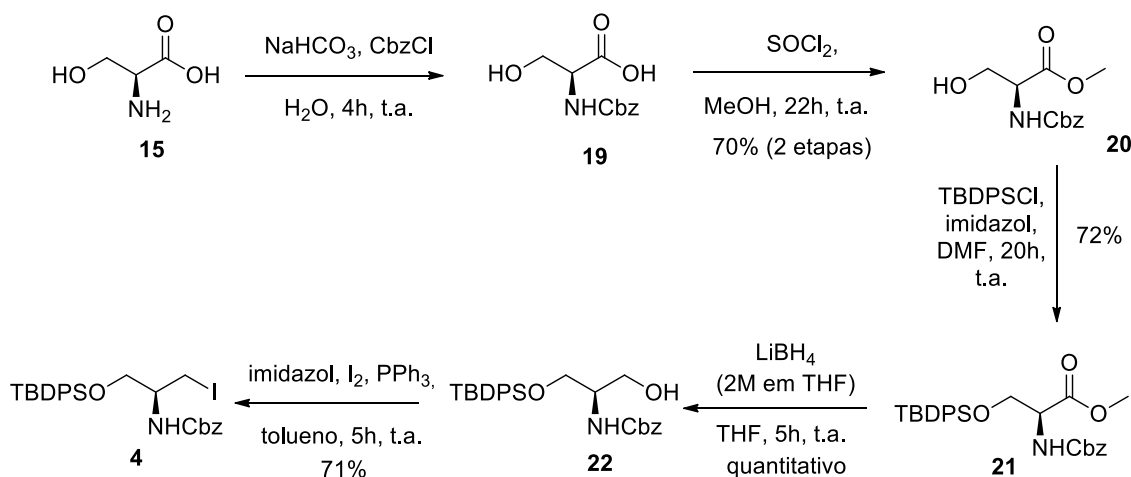
Entrada	Ligante	Redutor	Tempo /h	T / °C	Produtos Observados
1		Mn (2 eq)	14	60	 14 não consumido totalmente
2		Mn (2 eq)	96	t.a.	 14 não consumido totalmente
3		Zn (2 eq)	18	60	 14 não consumido totalmente
4*		Mn (3 eq)	18	50	 14 não consumido totalmente

*1,2 equivalentes de **5**.

Após criteriosa análise dos espectros de RMN-¹H dos compostos isolados das reações apresentadas na Tabela 4, concluiu-se que não foi obtido o produto de acoplamento desejado em nenhuma das entradas. Observou-se que os substratos não se mostraram estáveis em nenhuma das condições de acoplamento utilizadas, já que o iodeto da serina **5** sofreu eliminação para gerar seu respectivo acrilato e o grupo de proteção acetil se mostrou lábil nas condições reacionais. Tendo esses resultados em vista, os substratos para a reação de acoplamento foram substituídos.

Com intuito de evitar a formação do acrilato com a eliminação do iodeto, realizou-se a síntese do iodeto derivado da serina **4**, em cinco etapas a partir da L-serina, com um rendimento global de 36%, conforme apresenta o Esquema 6.

Esquema 6. Rota sintética utilizada para construção do iodeto **4**, derivado da L-serina.



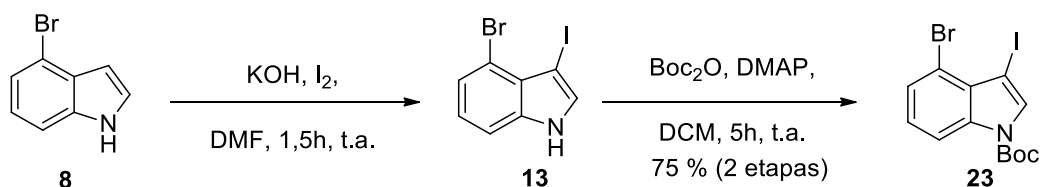
A primeira reação tratou-se da reação de proteção do nitrogênio da L-serina com cloroformato de benzila⁴⁷. O produto protegido **19** foi utilizado sem purificação na reação de esterificação com cloreto de tionila e metanol, obtendo-se **20** com um rendimento razoável de 70 % em duas etapas⁴⁷. A proteção da hidroxila de **20** foi realizada com cloreto de *tert*-butildifenilsilano na presença de imidazol, gerando **21** com 72 % de rendimento³⁷. A redução do éster metílico de **21** a álcool foi realizada utilizando-se solução de LiBH₄ em THF, resultando em **22** com rendimento quantitativo³⁷. Por fim, o álcool **22** foi convertido no seu respectivo iodeto **4** com 71 % de rendimento, via reação de tipo Appel⁴⁸.

Este derivado da serina **4** ainda tem a vantagem, em relação a **5**, de resultar em um produto de acoplamento que já conteria o centro estereogênico que, nas

condições da rota sintética proposta, resultaria na mesma configuração absoluta que o centro estereogênico presente nos alcaloides ergolínicos.

Já para o caso do indol, o grupo de proteção escolhido foi o Boc, sendo que o respectivo indol **23** foi preparado conforme apresenta o Esquema 7.

Esquema 7. Rota sintética utilizada para construção do indol protegido com Boc.

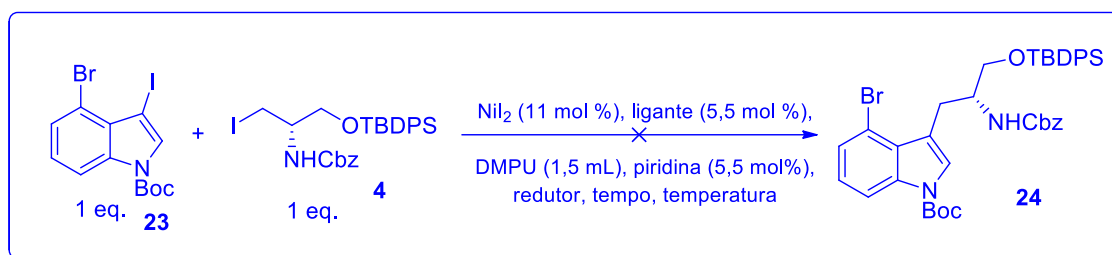


Para a síntese do indol **23**, houve modificação no procedimento de preparação quando comparado a preparação de **8**, uma vez que já se conhecia a instabilidade de 3-iodoindoís desprotegidos. Portanto, este foi imediatamente utilizado na reação de proteção, sem purificação.

Nota-se que nas condições otimizadas de preparação do 3-iodo-4-bromoindol *N*-protegido houve um significativo aumento de rendimento, quando se compara o rendimento para formação de **23** (75% em 2 etapas) e **14** (20 % de rendimento em 2 etapas).

Com os substratos preparados, estes foram então submetidos às condições da reação de acoplamento. Os resultados obtidos estão dispostos na Tabela 5.

Tabela 5. Resultados da segunda tentativa de acoplamento utilizando a rota A.

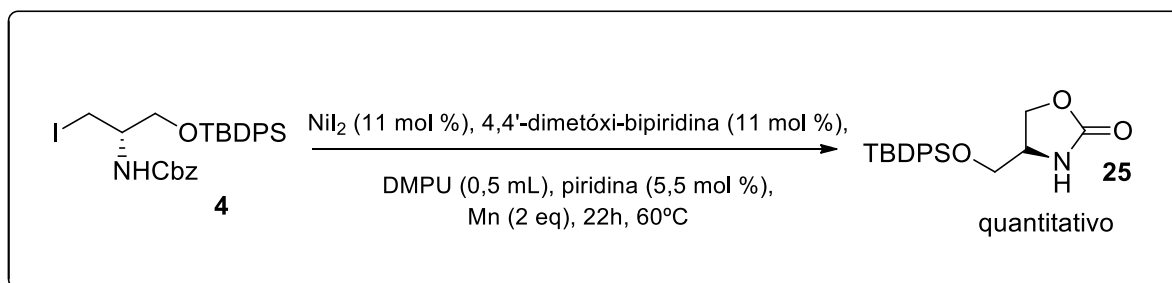


Entrada	Ligante	Redutor	Tempo /h	T / °C	Produtos Observados
1		Mn (2 eq)	20h a t.a. então, 24h a 40°C		 94% , 23 não consumido totalmente
2		Mn (2 eq)	22	60	 87% , 23 não consumido totalmente

Como apresentado na Tabela 5, não se obteve o produto de acoplamento desejado. Ao invés do produto de acoplamento, o que se obteve, em altos rendimentos foi a oxazolidinona **25**, produto de ciclização de **4**.

Para se verificar se o composto **23** não estava participando na reação de formação de **25**, realizou-se a reação na ausência de **23**, como apresentado no Esquema 8.

Esquema 8. Reação descrita na Tabela 5 na ausência de **23**.



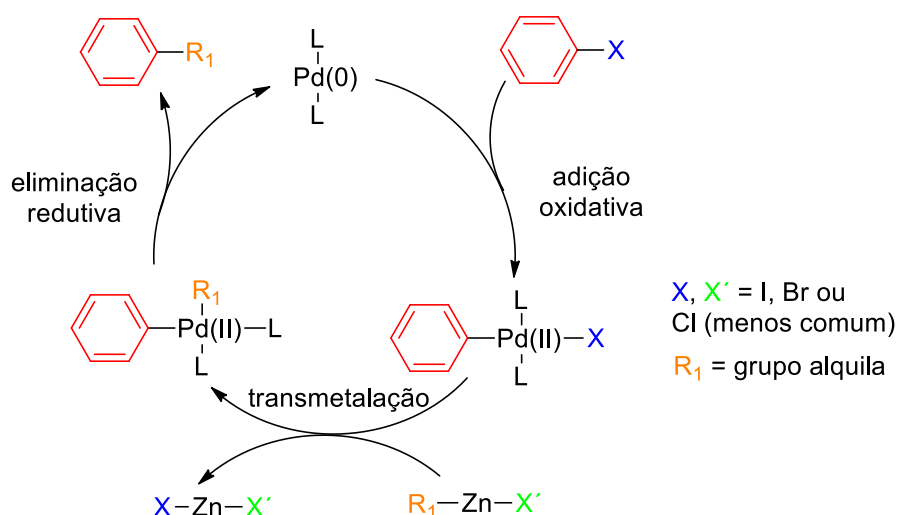
Observando o Esquema 8, conclui-se que o indol **23** não participa da reação paralela de formação da oxazolidinona **25**.

Até este momento, nenhuma tentativa de acoplamento com a rota A havia empregado os mesmos substratos em iguais condições que as empregadas por

Weix et al³⁵ ou Liu et al³⁹. Para tanto, foi repetida a reação entre iodoanisol e um iodeto similar a **5**, porém contendo um éster terc-butilico ao invés de metílico, nas mesmas condições experimentais que as empregadas por Liu et al³⁹. Entretanto, não se observou a formação do produto de acoplamento nem consumo de nenhum dos materiais de partida decorrido o tempo descrito no artigo³⁹.

Como a rota A não se mostrou promissora, os estudos foram voltados para a rota B, que tem por princípio a reação de acoplamento de Negishi. O mecanismo geral desta reação, para um haleto de arila e um haleto de alquila, é apresentado na Figura 11.

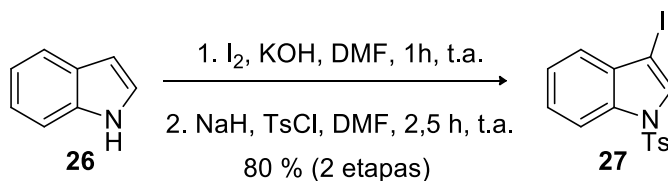
Figura 11. Mecanismo geral para a reação de acoplamento cruzado de Negishi.



A reação se inicia com a adição oxidativa do haleto de arila à espécie de paládio (0), formando um intermediário tetracoordenado. Em seguida, ocorre a transmetalção do organozinco, transferindo o grupo R_1 (alquila, no presente trabalho) para o paládio⁴⁹. A última etapa do ciclo catalítico envolve a eliminação redutiva, formando a ligação $\text{Csp}^2\text{-Csp}^3$ e regenerando o catalisador de Pd^0 .

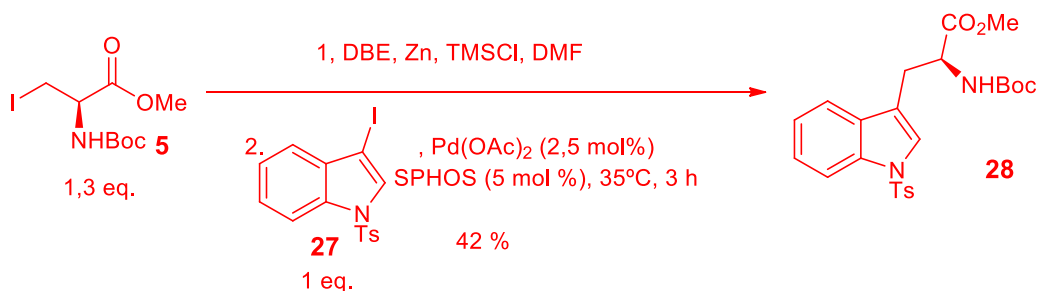
Yokoyama et al conduziram um estudo visando o acoplamento de núcleos indólicos halogenados na posição 3 com espécies organozinco derivados da serina, porém sem explorar os substratos indólicos com iodo ou bromo na posição 4 do núcleo indólico⁵⁰. Com o intuito de avaliar a reprodutibilidade deste método, uma vez que esta é a metodologia envolvendo acoplamento de Negishi que mais se assemelha a rota B, decidiu-se reproduzir uma das reações descritas no artigo. Para tanto, foi sintetizado o substrato 3-iodo-1-tosilindol, de acordo com o Esquema 9.

Esquema 9. Síntese do 3-iodo-*N*-tosilindol.



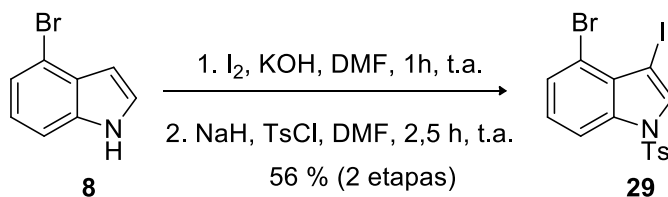
O substrato **27** foi então submetido às condições de acoplamento de Negishi, de acordo com o Esquema 10.

Esquema 10. Reação teste de acoplamento cruzado de Negishi.



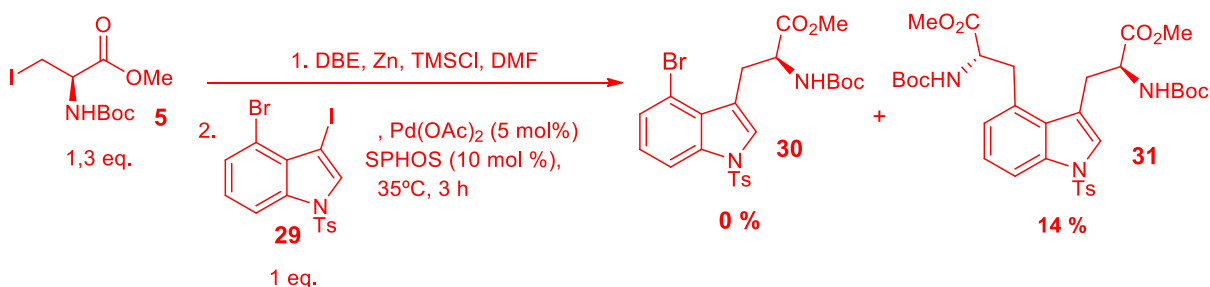
Conclui-se que a reação foi reproduzida com sucesso, já que o rendimento reportado no artigo para esta reação foi 40%. Como, neste artigo, é salientado que o grupo de proteção no nitrogênio do 3-haloindol que gera menos subprodutos é o grupo tosil, foi preparado o substrato **29**, como apresentado no Esquema 11.

Esquema 11. Síntese do indol **29**.



O Esquema 12 apresenta os resultados obtidos com a reação de Negishi utilizando os substratos **5** e **29**.

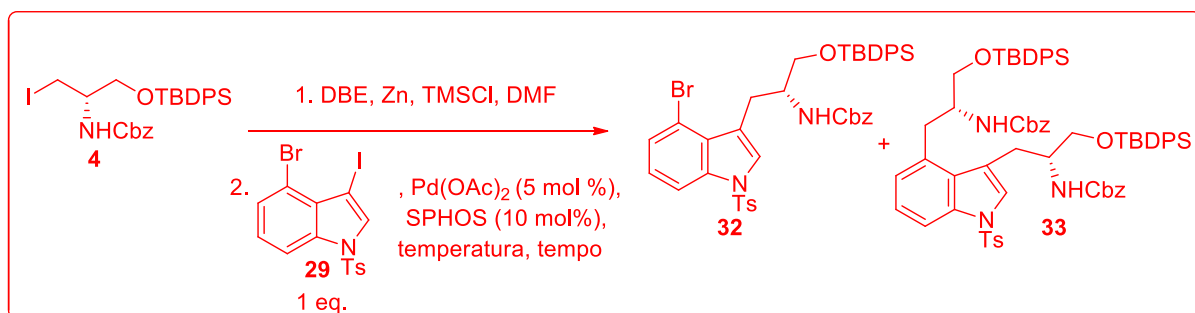
Esquema 12. Primeira tentativa com a reação de acoplamento de Negishi (rota B).



Como apresentado no Esquema 12, ao invés do produto de acoplamento com 1 equivalente de **5**, obteve-se o produto de acoplamento com 2 equivalentes de **5**. Apesar de a reatividade da ligação $\text{Csp}^2\text{-I}$ usualmente ser maior que da ligação $\text{Csp}^2\text{-Br}$ frente a adição oxidativa ao centro de Pd^0 ,⁴⁹ esta diferença não se mostrou suficiente ao ponto de se observar quimiosseletividade para o substrato nas condições reacionais.

Imaginou-se que, utilizando o iodeto derivado da serina **4**, que contém grupos protetores mais volumosos, poder-se-ia impedir ou limitar o acoplamento de um segundo equivalente deste reagente na posição 4 do núcleo indólico, devido ao impedimento que poderia ser gerado pelo derivado da serina ligado ao carbono 3 do núcleo indólico. Os resultados obtidos para as reações de acoplamento, baseando-se nessa hipótese e utilizando-se os substratos **29** e **4** estão dispostos na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados obtidos com a segunda tentativa de acoplamento utilizando a rota B.



Entrada	Equivalentes de 4	Tempo /h	Temperatura / °C	Rendimento de 32	Rendimento de 33	Observações
1	1,0	3	t.a.	0	Traços	29 não consumido, redução de 4
2*	1,0	22	t.a.	0	0	29 não totalmente consumido, redução de 4 , 4-bromotosilindol
3	1,15	24	t.a.	0	0	29 não totalmente consumido, redução de 4 , 4-bromotosilindol
4	1,15	24	60	0	15 %	29 não consumido, redução de 4

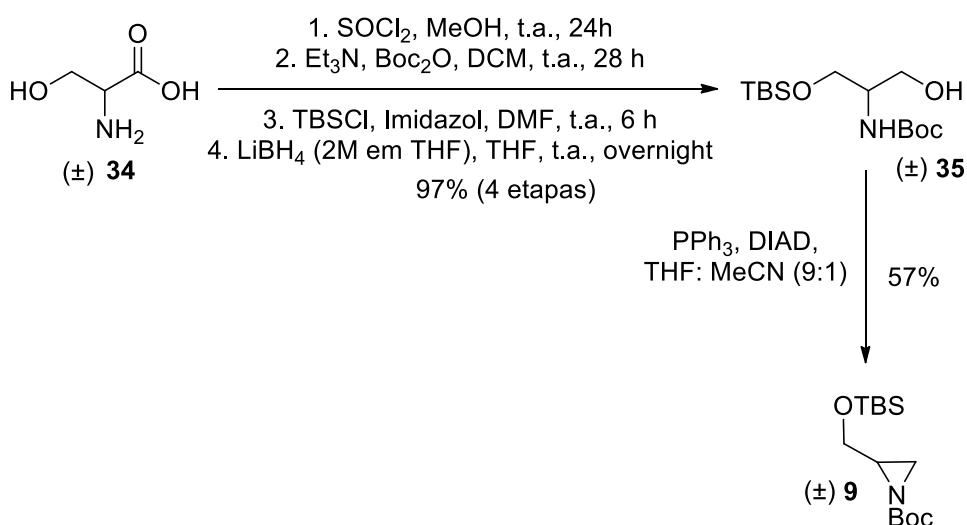
*Solução do organozinco de **4**, adicionado lentamente durante 5h.

Inicialmente, utilizando-se as condições da entrada 1, praticamente não foi observado consumo dos materiais de partida. Com o intuito de favorecer a ocorrência da reação, aumentou-se o tempo de reação de 3 h para 22 h (entrada 2). De maneira similar, não foram observados produtos de acoplamento. Assim, na entrada 3, aumentou-se o tempo de reação em 2 h e a quantidade de **4**, porém a reação se comportou de maneira similar à entrada anterior. Na entrada 4, porém, realizando-se a reação à temperatura de 60°C por 24 h, foi possível observar o acontecimento da reação, porém resultando na formação de um produto de acoplamento com dois equivalentes de **4**, em 15% de rendimento, de maneira similar ao observado no Esquema 12.

Não sendo possível se obter a seletividade necessária com a rota B, foram iniciados os estudos referentes à rota C. Para estes estudos foi empregada a (±)-serina, pois no grupo o aluno de doutorado Edson Emilio Garambel Vilca já havia acumulado uma grande quantidade da aziridina enantiomericamente enriquecida, sintetizada a partir da L-serina. Os compostos racêmicos sintetizados nesse trabalho serão posteriormente utilizados como padrão racêmico para análise por HPLC com coluna quiral.

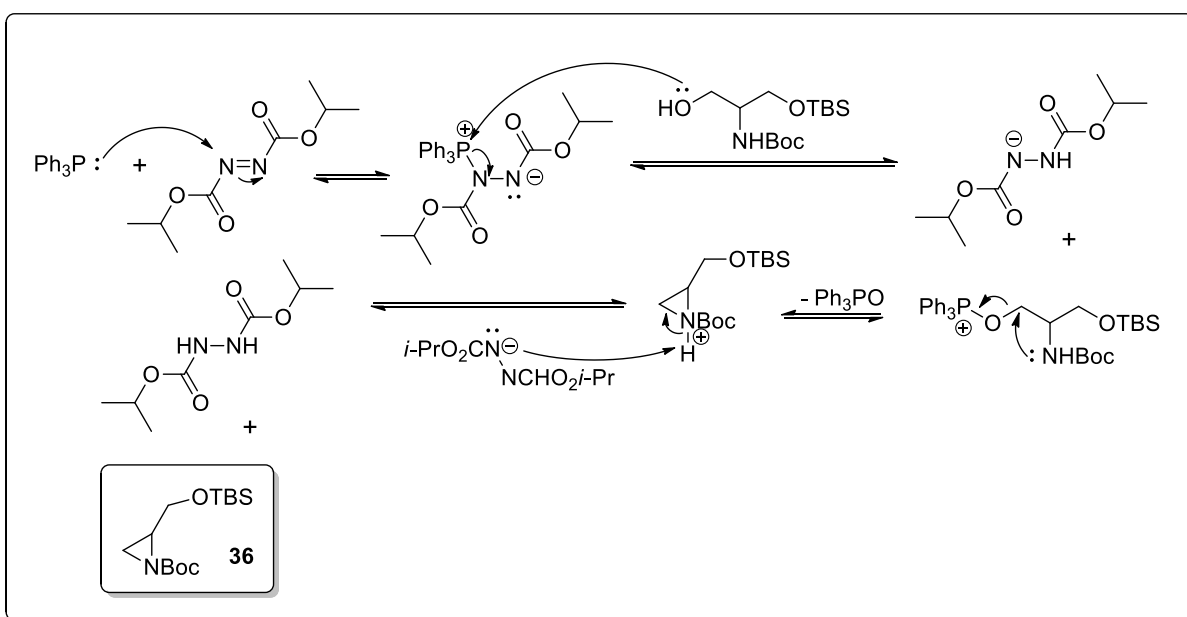
A rota C baseia-se na reação de abertura da aziridina **9**, derivada da (±)-serina, promovida pelo ânion de magnésio gerado *in situ* a partir da desprotonação do 4-bromoindol com brometo de metil magnésio, como descrito por Tokuyama et al¹⁷. O substrato **9** foi preparado de acordo com o Esquema 13.

Esquema 13. Síntese da aziridina 36.



A série de transformações consistiu na sequência de 4 reações: reação de esterificação utilizando-se cloreto de tionila e metanol, reação de proteção do nitrogênio com grupo Boc, proteção da hidroxila com TBS e redução do éster metílico à álcool com LiBH_4 ⁴⁷. Após essa sequência de reações, obteve-se o álcool **35** com 97% de rendimento em 4 etapas. Em seguida, este álcool foi então submetido às condições da reação de Mitsunobu intramolecular⁵¹ para fornecer a aziridina **9**, em 57% de rendimento. O mecanismo para esta transformação está apresentado na Figura 12.

Figura 12. Mecanismo da reação de Mitsunobu intramolecular para a formação da aziridina 36.



A comprovação da formação da aziridina **9** foi obtida analisando-se o espectro de RMN-¹H da mesma, apresentado nas Figuras 13 e 14.

Analisando as Figuras 13 e 14, é possível notar a presença de dois duplos dubletos em 3,80 e 3,63 ppm, correspondentes aos hidrogênios (a) e (b), que são diastereotópicos e acoplam entre si com um constante $^2J = 11,4$ Hz, e acoplam com o hidrogênio (c) com uma constante $^3J = 4,7$ Hz. O multipletto em 2,56 ppm corresponde ao hidrogênio (c), que acopla com os hidrogênios diastereotópicos (a), (b), (d) e (e). Já os dubletos em 2,26 e 2,07 ppm correspondem aos hidrogênios (d) e (e), que acoplam com constantes diferentes com o hidrogênio (c). Por fim, os singletos em 1,45 (9H), 0,90 (9H), 0,08 (3H) e 0,07 (3H) ppm correspondem aos hidrogênios (f), (g), (h) e (i), respectivamente, confirmando a presença do produto **9**.

Figura 13. Expansão 1 do espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 9.

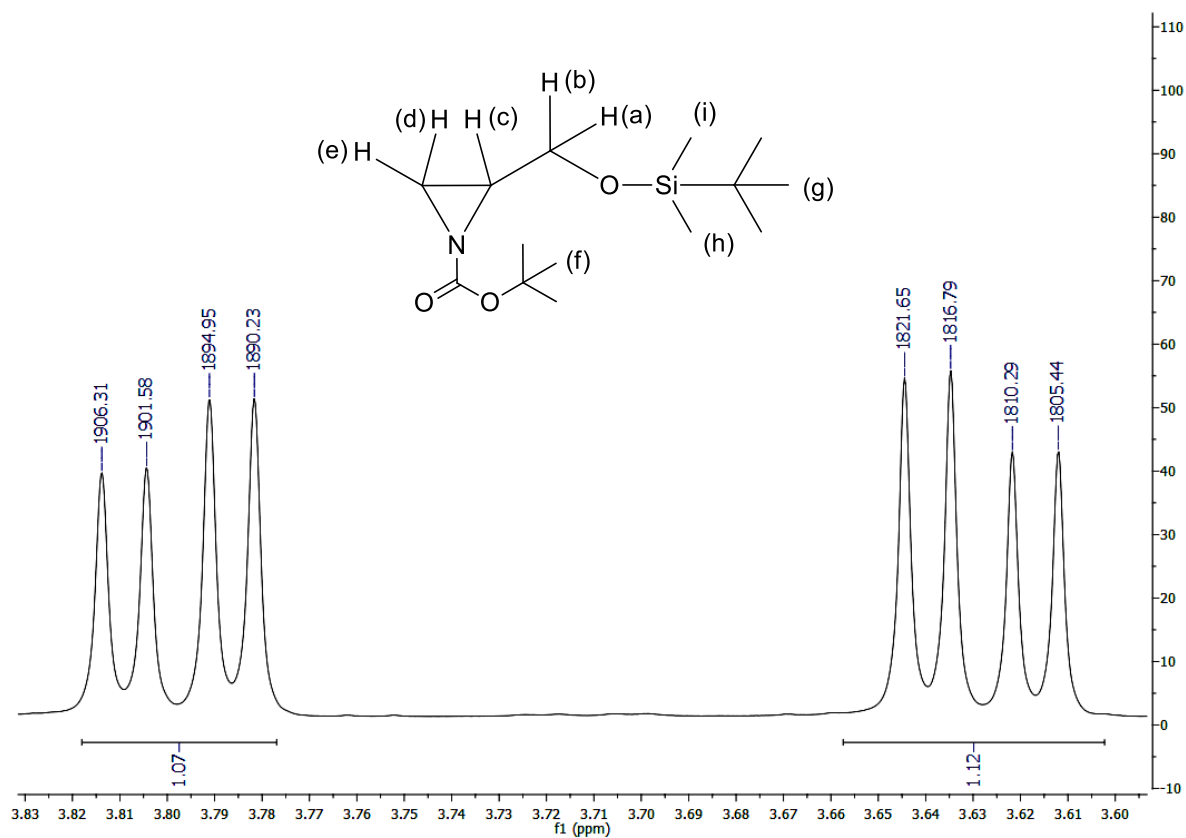
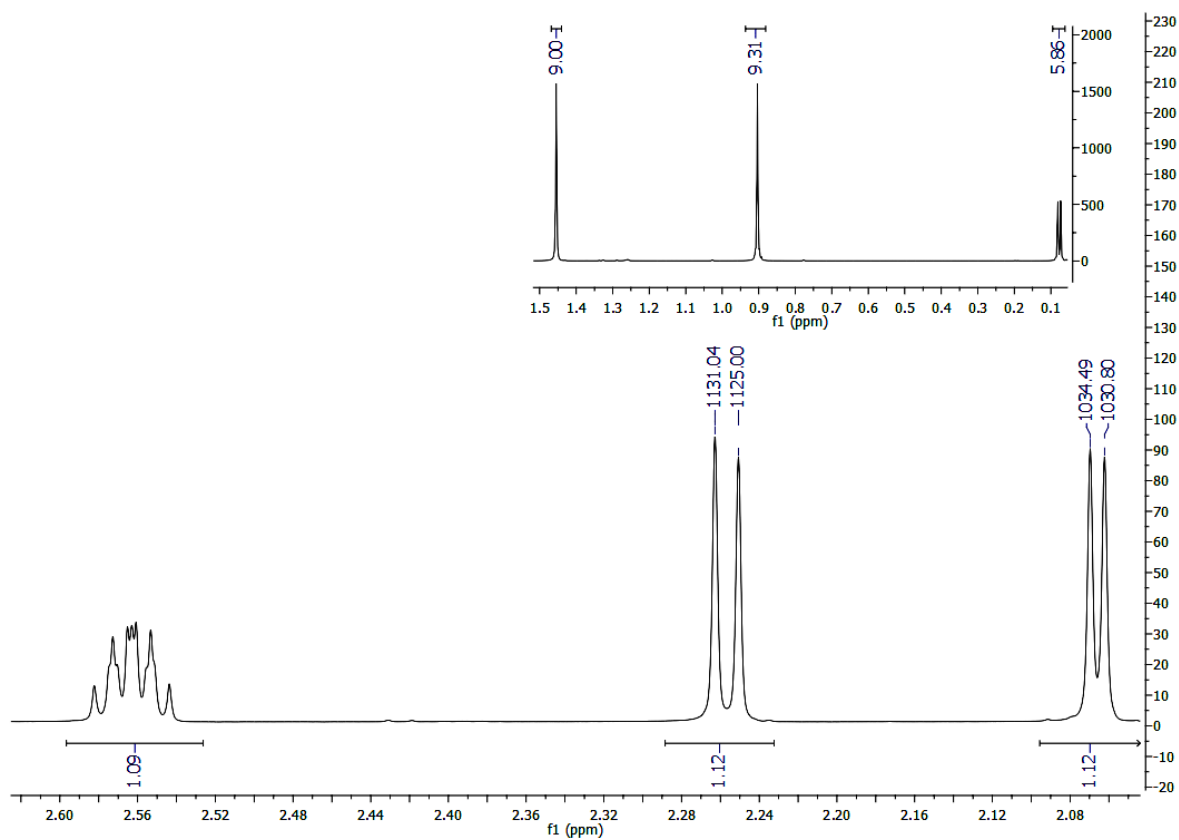
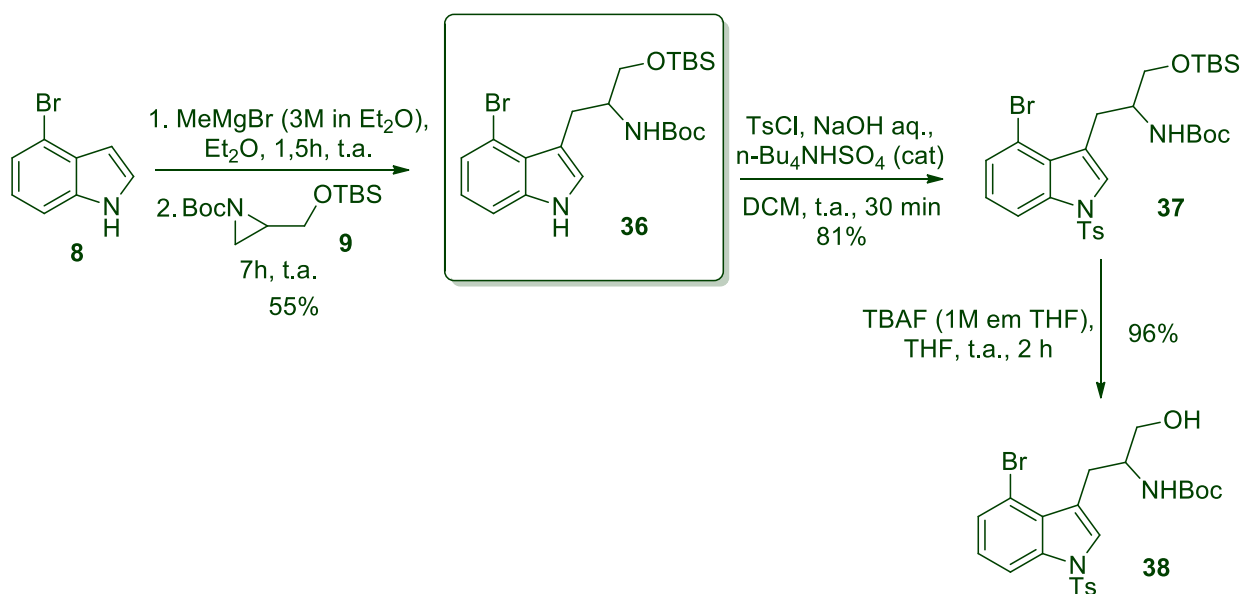


Figura 14. Expansão 2 do espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de 9.



Em seguida, promoveu-se reação de abertura da aziridina **9**, bem como reações de proteção do nitrogênio indólico com grupo tosil e desproteção do grupo TBS, como apresentado no Esquema 14.

Esquema 14. Reação de abertura de da aziridina **9** e reações de proteção/desproteção subsequentes.



Como explicitado no Esquema 14, a rota C foi a que propiciou a obtenção do composto **36**, derivado do triptofano, objetivo deste projeto. Vale ressaltar que esta reação, além de não fazer uso de reagentes de alto custo, pode ser realizada em condições multigrama, o que é muito vantajoso considerando as características de uma síntese total.

4 Conclusões

Após avaliação da rota A, concluiu-se que esta não se mostrou efetiva, não sendo possível a obtenção do intermediário **1**, sendo observado apenas degradação parcial dos materiais de partida durante as tentativas de acoplamento. Os substratos indólicos **14** e **23** foram preparados a partir do bloco de construção 2-metil-3-nitroanilina, com os rendimentos globais de 8% (5 etapas) e 32% (5 etapas). Já os derivados da serina **5** e **4** foram preparados a partir da L-serina com rendimentos de 46% (3 etapas) e 36 % (5 etapas), respectivamente.

A segunda estratégia (acoplamento cruzado de Negishi) também não permitiu acesso ao intermediário **1**, sendo obtidos apenas os produtos **31** e **33** (de acoplamento duplo). Os substratos empregados nesta reação foram os derivados iodados da L-serina previamente descritos e o indol **29**, preparado a partir do 4-bromoindol com 56% de rendimento (2 etapas).

Por fim, avaliou-se a rota C na qual o intermediário 4-bromo indólico **36**, objetivo deste trabalho, foi obtido através da reação de abertura da aziridina **9** promovida pelo 4-bromoindol (**8**), com 55% de rendimento. Os substratos **9** e **8** foram preparados a partir do bloco de construção 2-metil-3-nitroanilina (42%, 3 etapas) e do aminoácido (\pm)-serina (55%, 5 etapas), respectivamente, ambos comercialmente disponíveis.

5 Parte experimental

Os reagentes foram adquiridos de fonte comercial e utilizados sem purificação.

Os solventes foram previamente purificados e secos por refluxo/destilação utilizando o agente dessecante apropriado de acordo com o solvente utilizado, de acordo com procedimentos descritos na literatura.

As vidrarias foram secas sob alto-vácuo e aquecimento utilizando-se pistola de ar quente, e resfriadas sob atmosfera de argônio.

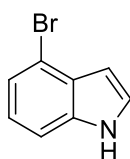
As análises de CCD foram realizadas em folhas cromatográficas com sílica gel 60Å F254 suportada em placa de alumínio (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi obtida utilizando-se os seguintes reveladores: Lâmpada de UV (254 nm), solução de *p*-anisaldeído, solução de permanganato de potássio em KOH aquoso e solução de vanilina.

A purificação dos produtos foi realizada por técnicas de recristalização, extração e cromatografia em coluna. Na purificação dos compostos realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia flash) utilizou-se sílica gel 230-400 mesh 60Å (Aldrich).

As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C foram realizadas nos equipamentos Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear Agilent Technologies - 400/54 Premium Shielded (400MHz) e Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear Agilent Technologies - 500/54 Premium Shielded (500 MHz). Os dados foram tratados utilizando o software MestreNova 6.0.2-5475.

As análises no infravermelho foram realizadas no Espectrômetro FT-IR ALPHA II-Bruker, com janela ZnSe. As amostras foram depositadas como películas finas por deposição de uma solução e deixando-se o solvente evaporar. Os espectros foram analisados no próprio software do fabricante e as figuras obtidas exportadas como PDF.

5.1. 4-bromoindol (8)



Uma suspensão de 2-metil-3-nitroanilina (2,282 g, 15 mmol, 1,0 eq) em água (22 mL) foi aquecida à refluxo e uma solução aquosa de HBr 48% (9 mL) foi adicionada durante 5 minutos. Após 20 minutos em refluxo, esta solução foi resfriada à 0°C e a ela foi adicionada uma solução de NaNO₂ (1,035 g, 15 mmol, 1,0 eq) em água (6 mL), gota a gota, sem permitir que a temperatura interna da mistura reacional ultrapassasse 5°C. A solução alaranjada resultante foi agitada por mais 15 minutos entre 0-5°C. Em seguida, foi adicionada à mistura reacional, gota a gota, uma solução de CuBr (2,797 g, 19,5 mmol, 1,3 eq) e HBr 48 % aquoso (6 mL) em água (15 mL). Após o término da adição, a solução resultante foi então aquecida à 100°C por 20 minutos. Em seguida, após resfriamento à temperatura ambiente, foram adicionados 29 mL de água e a fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 X 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com solução de NH₄OH 3 N (4 X 12 mL), secas com MgSO₄ e concentradas, resultando em **11** (2,693 g, 12,4 mmol, 83 % de rendimento) como um sólido alaranjado. Este material foi então dissolvido em DMF (15 mL), e a esta solução foram adicionados *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (4,94 mL, 37,2 mmol, 3,0 eq) e pirrolidina (1,03 mL, 12,4 mmol, 1,0 eq). Esta solução foi então aquecida à 110°C por 5 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e a ela foram adicionados 30 mL de água. A fase aquosa foi então extraída com éter etílico (3 X 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com água (2 X 30 mL), secas com MgSO₄ e concentradas resultando na enamina **12** (3,298 g, 11,1 mmol, 89% de rendimento) como um líquido vermelho viscoso. Parte deste material bruto (1,935 g, 6,5 mmol, 1,0 eq) foi, em seguida, dissolvido em AcOH 80% aquoso (34 mL), essa mistura aquecida à 75 °C e tratada com zinco granular (3,8318 g, 20-30 mesh, 58,5 mmol, 9,0 eq). Esta suspensão resultante foi então aquecida à 85°C por 4 horas. Após esse tempo, foram adicionados 30 mL de água e a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 X 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com NaHCO₃ saturado (3 X 25 mL), secas com MgSO₄ e concentradas. Este resíduo resultante foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 5%→50%), resultando em **8** (0,733 g, 3,74 mmol, 58% de rendimento) como um líquido verde.

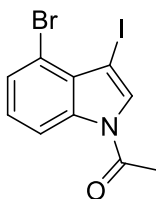
CCD: $R_f = 0,52$ (25% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,30 (1H, s); 7,36-7,31 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H); 7,04 (1H, t, $J = 7,9$ Hz); 6,60 (1H, m).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136,0; 128,6; 124,7; 122,9; 122,7; 114,7; 110,2; 102,9.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3418, 1611, 1563, 1502, 1477, 1332, 1268, 1177, 1142, 1044, 909, 890, 745.

5.2. 1-acetil-4-bromoindol (14)



A uma solução de KOH (566 mg, 10,1 mmol, 4,0 eq) em DMF (10 mL) e 4-bromoindol (495 mg, 2,52 mmol, 1,0 eq) à temperatura ambiente, foi adicionada gota a gota uma solução de I_2 (640 mg, 2,52 mmol, 1,0 eq) em DMF (8 mL).

Após 1,5 horas, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa gelada de NaHSO_3 3% (200 mL) contendo 4 mL de solução de NH_4OH concentrado. Esta solução foi então filtrada e o composto retido no papel de filtro (3-iodo-4-bromoindol) foi dissolvido em AcOEt, seco com MgSO_4 , concentrado e utilizado na reação de proteção sem purificação.

No dia seguinte, trietilamina (527 μL , 3,78 mmol, 1,5 eq), anidrido acético (953 μL , 10,08 mmol, 4,0 eq) e DMAP (61,6 mg, 0,504 mmol, 0,2 eq) foram adicionados a uma solução em agitação de 3-iodo-4-bromoindol **13** sintetizado na etapa anterior em 1,2-DCE. Esta solução foi agitada por 8h à temperatura ambiente.

Passado esse tempo a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluída com AcOEt (30 mL), lavada com solução saturada de NH_4Cl (15 mL) e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 X 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas à vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 5%→25%), resultando em **14** (180 mg, 0,49 mmol, 20% de rendimento em duas etapas) como um sólido branco.

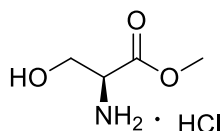
CCD: $R_f = 0,62$ (25% AcOEt/Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,55 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 0,7 Hz); 7,68 (1H, s); 7,50 (1H, dd, J = 7,6 Hz, J = 0,9 Hz); 7,22 (1H, t, J = 8,2 Hz); 2,65 (3H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 167,4; 135,8; 132,7; 129,3; 126,7; 126,5; 116,0; 115,2; 63,2; 24,0.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 1688, 1632, 1595, 1561, 1529, 1467, 1415, 1380, 1353, 1329, 1297, 1265, 1228, 1182, 1164, 1125, 1045, 966, 917, 826, 767, 730, 701, 663, 608.

5.3. Hidrocloreto de (S)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de metila (16)

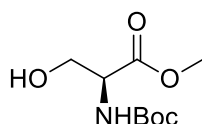


A uma solução de L-serina (211 mg, 2 mmol, 1 eq) em metanol (2,0 mL) à 0°C, foi adicionado gota a gota SOCl_2 destilado (0,5 mL, 6,8 mmol, 3,4 eq). Em seguida, a solução foi aquecida à 40°C por 4h.

Após esse tempo o solvente foi removido em evaporador rotatório e Et_2O foi adicionado. Essa mistura foi então deixada no congelador por 1h e filtrada resultando em **16** (300 mg, 1,93 mmol, 97% de rendimento) como um sólido branco, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

CCD: R_f = 0,43 (50% MeOH/AcOEt).

5.4. (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (17)

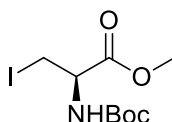


Em um balão de fundo redondo em atmosfera de argônio contendo **16** (0,276 g, 1,77 mmol, 1,0 eq) e THF anidro (6 mL), foram adicionados trietilamina (0,540 mL, 3,89 mmol, 2,2 eq) e Boc_2O (0,41 mL, 1,77 mmol, 1,0 eq) durante 20 minutos à 0°C. Em seguida, a reação foi agitada por 5 horas a temperatura ambiente. Decorrido esse tempo a mistura reacional foi diluída com Et_2O (12 mL). Esta solução foi então lavada com soluções de aquosas de HCl 3% (7,5 mL), NaHCO_3 5% (7,5 mL) e NaCl saturado (7,5 mL). A fase orgânica foi então seca com MgSO_4 e concentrada resultando em **17** (0,239 g, 1,09 mmol, 62 % de rendimento) como um sólido branco que foi utilizado na próxima etapa sem necessidade de purificação.

CCD: R_f = 0,79 (50% MeOH/AcOEt).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,45 (1H, s); 4,40 (1H, s); 3,94 (2H, m), 3,80 (3H, s); 3,58 (2H, m); 2,33 (1H, m); 1,47 (9H, s).

5.5. (*R*)-2-(((*tert*-butoxycarbonil)amino)-3-iodopropanoato de metila (5)



A uma solução de trifenilfosfina (0,357 g, 1,36 mmol, 1,25 eq) e imidazol (0,0927 g, 1,36 mmol, 1,25 eq) em diclorometano (7 mL) foi adicionado I_2 (0,345 g, 1,36 mmol, 1,25 eq) à 0°C. Após a completa dissolução do I_2 , a temperatura da mistura reacional foi elevada à temperatura ambiente por 10 min e novamente resfriada a 0°C. Em seguida **17** (0,239 g, 1,09 mmol, 1,0 eq) foi adicionado a mistura e esta foi agitada por 3,5h a 0°C. Após este tempo a mistura reacional foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio, extraída com AcOEt, lavada com brine. As fases orgânicas combinadas foram então secas com MgSO_4 e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 10%→30%), resultando em **5** (0,272 g, 0,828 mmol, 76% de rendimento) como um sólido amarelado.

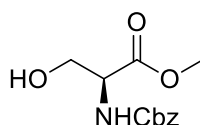
CCD: R_f = 0,43 (15% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.35 (1H, br); 4,53 (1H, m); 3,81 (3H, s); 3,58 (1H, m); 1,47 (9H, s).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170,0; 154,8; 80,47; 53,7; 53,0; 28,3; 7,8.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3370, 2978, 1749, 1715, 1500, 1366, 1346, 1297, 1249, 1211, 1121, 1065, 1003, 908, 856, 830, 775.

5.6. (*S*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de metila (20)



Cloroformato de benzila (6,51 mL, 97% em massa, 45,6 mmol, 1,2 eq) foi adicionado a uma solução de L-serina (4,00 g, 38,0 mmol) em 95 mL de solução aquosa de NaHCO_3 (7,994 g, 95,0 mmol, 2,5 eq). A mistura foi agitada vigorosamente por 4 h à temperatura ambiente. Após esse tempo, a solução foi acidificada com HCl concentrado (pH = 3) e extraída com acetato de etila (3 x 50

mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio e concentradas no evaporador rotatório resultando em **19** como um sólido branco, o qual foi todo utilizado na reação de esterificação sem purificação adicional.

A uma solução da (*L*)-serina protegida **19** em MeOH (60 mL), resfriada à 0°C, foi adicionado cloreto de tionila (4,27 mL, 58 mmol, 1,53 eq.) gota a gota. Após a adição, a suspensão foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 22h. Decorrido esse tempo, concentrou-se a mistura reacional, adicionou-se éter etílico (40 mL) e água (40 mL), e extraiu-se a fase aquosa com éter etílico (2 X 40 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e depois concentradas no evaporador rotatório. O produto **20** foi obtido como um óleo amarelo (6,710 g, 26,5 mmol, 70% de rendimento em duas etapas) e utilizado na próxima reação sem purificação.

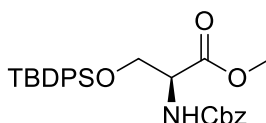
CCD: $R_f = 0,79$ (AcOEt);

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,39-7,30 (5H, m); 5,70 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 5,13 (2H, s); 4,45 (1H, m); 4,02-3,92 (2H, m); 3,79 (3H, s)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171,1; 156,3; 136,1; 128,5; 128,5; 128,1; 67,2; 63,1; 56,1, 52,7.

IV ν_{\max} (puro, cm⁻¹): 3367, 3034, 2954, 2889, 1698, 1518, 1455, 1438, 1341, 1207, 1056, 1027, 975, 912, 775, 737, 696.

5.7. (*S*)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)propanoato de metila (**21**)



Em uma solução do éster bruto **20** (1,482 g, 5,8 mmol, 1,0 eq) em DMF (6 mL), foi adicionado imidazol (1,182 g; 17,4 mmol, 3,0 eq). Resfriou-se a mistura reacional a 0°C e foi adicionado cloreto de *tert*-butildifenilsilil (2,03 mL, 7,6 mmol, 1,3 eq) e deixou-se reagir por 20h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então adicionada água, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 X 40 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO₃ saturada (15 mL) e brine (15mL), secas com MgSO₄ e concentradas no evaporador rotatório. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano,

2%→30%), resultando em **21** (2,059 g, 4,2 mmol, 72% de rendimento) como um óleo incolor.

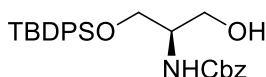
CCD: $R_f = 0,56$ (20% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.,61-7,57 (4H, m), 7,45-7,31 (11H, m), 5.58 (1H, d, $J = 8.6$), 5.05 (2H, s), 4.41-4.36 (1H, m), 4.08-4.00 (1H, m), 3.85-3.81 (1H, m), 3.67 (3H, s), 0.95 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 170,8; 155,9; 136,3; 135,5; 135,5; 132,8; 132,7; 129,9; 129,9; 128,5; 128,2; 128,1; 127,8; 127,8; 67,0; 64,5; 55,9; 52,4; 26,7; 19,2.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3442, 3347, 3070, 3033, 2953, 2932, 2888, 2857, 1723, 1503, 1428, 1342, 1292, 1251, 1204, 1107, 1063, 982, 882, 736, 698, 613.

5.8. (*R*)-benzil(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato (**22**)



A uma solução de LiBH_4 em THF (4,65 mL, 2,0 M, 9,3 mmol, 3,0 eq), à 0°C, adicionou-se uma solução do éster **21** (1,518 g, 3,1 mmol, 1,0 eq) em THF (7,3 mL). A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 6 horas. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional à 0°C e adicionou-se AcOEt (10 mL) e água (10 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 X 15 mL), e, em seguida, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (3 X 30 mL) e secas com MgSO_4 . O produto **22** (1,417 g, 3,1 mmol, quantitativo) foi obtido como um sólido branco e utilizado sem purificação.

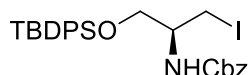
CCD: $R_f = 0,26$ (20% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,65-7,60 (4H, m); 7,45-7,27 (11H, m); 5,32 (1H, br); 5,08 (2H, s); 3,87-3,66 (5H, m); 1,05 (9H, s).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,4; 136,4; 135,5; 135,5; 134,8; 132,7; 130,0; 130,0; 129,6; 128,5; 128,1; 128,0; 127,9; 66,8; 63,9; 63,2; 53,4; 26,9, 19,2.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3438, 3338, 3070, 2955, 2931, 2884, 2857, 1702, 1509, 1471, 1427, 1341, 1309, 1218, 1112, 1060, 823, 740, 700, 613.

5.9. (S)-benzil(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)-3-iodopropan-2-il)carbamato (**4**)



A uma solução em agitação de **22** (600 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq) em tolueno (15 mL) foram adicionados imidazol (194,0 mg, 2,85 mmol, 2,2 eq), I₂ (786,8 mg, 3,10 mmol, 2,4 eq) e trifenilfosfina (676,7 mg, 2,58 mmol, 2,0 eq). Esta solução foi mantida em agitação à temperatura ambiente por 5 horas.

Em seguida, adicionou-se a mistura reacional solução aquosa de tiosulfato de sódio 10 % (8 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (6 mL). A fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 X 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram, em seguida, lavadas com solução de tiosulfato de sódio 10 % (10 mL), brine (10 mL) e secas com MgSO₄. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 0%→20%), resultando em **5** (529 mg, 0,92 mmol, 71% de rendimento) como um sólido branco.

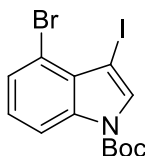
CCD: R_f = 0,60 (20% AcOEt/Hexano);

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7,66-7,62 (4H, m); 7,46-7,30 (11H, m); 5,09 (2H, s); 5,03 (1H, d, J = 8,8 Hz); 3,85 (1H, dd, J = 10,0 Hz, J = 3,9 Hz); 3,75 (1H, m); 3,63 (1H, dd, J = 10, Hz, J = 5,5 Hz); 3,48 (1H, m); 3,42 (1H, m); 1,06 (9H, s).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155,5; 136,2; 135,5; 135,5; 132,8; 132,7; 129,9; 129,9; 128,5; 128,2; 127,8; 127,8; 127,7; 66,9; 64,4; 52,3; 26,9, 19,3; 8,09.

IV ν_{\max} (puro, cm⁻¹): 3412, 3327, 3070, 3047, 3033, 2957, 2930, 2891, 2857, 1721, 1709, 1500, 1471, 1427, 1325, 1304, 1261, 1225, 1193, 1112, 1008, 823, 740, 700, 613.

5.10. 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-iodo-4-bromoindol (**23**)



A uma solução de KOH (118 mg, 2,1 mmol, 4,0 eq) em DMF (4 mL) e 4-bromoindol (103 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) à temperatura ambiente, foi adicionada gota a gota uma solução de I₂ (134 mg, 0,53 mmol, 1,0 eq) em DMF (2 mL).

Após 1,5 horas, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa gelada de NaHSO₃ 3% (200 mL) contendo 4 mL de NH₄OH concentrado. Esta solução foi então rapidamente filtrada e o composto retido no funil de placa porosa (3-iodo-4-

bromoindol) foi dissolvido em AcOEt, seco com MgSO_4 , concentrado e utilizado imediatamente na reação de proteção.

Em sequência, Boc_2O (127 mg, 0,58 mmol, 1,1 eq) foi adicionado a uma solução de DMAP (1,3 mg, 0,011 mmol, 0,02 eq) e de 3-iodo-4-bromoindol sintetizado na etapa anterior em DCM (6 mL). Esta solução foi agitada à temperatura ambiente por 5 horas.

Passado esse tempo, foi adicionado a mistura reacional HCl 1 N aquoso (15 mL), AcOEt (10 mL), e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 X 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 e concentradas à vácuo. O produto **23** (167,0 mg, 0,40 mmol, 75 % em 2 etapas) foi obtido como um óleo vermelho e utilizado sem purificação.

CCD: $R_f = 0,85$ (25% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,26 (1H, d, $J = 8,3$ Hz); 7,81 (1H, s); 7,43 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 0,8$ Hz), 7,16 (1H, t, $J = 8,1$ Hz); 1,53 (9H, s).

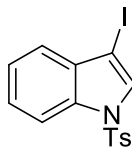
RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148,1; 135,7; 133,3; 128,3; 126,5; 125,7; 115,2; 114,7; 85,2; 61,1; 28,1.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 1743, 1597, 1558, 1523, 1470, 1412, 1359, 1337, 1276, 1259, 1244, 1181, 1153, 1134, 1072, 1054, 933, 847, 804, 774, 735.

5.11. Procedimento geral para as reações de acoplamento descritas nas Tabelas 4 e 5.

NiI_2 (3,75 mg, 0,12 mmol, 0,11 eq), ligante (0,006 mmol, 0,055 eq), indol **14** ou **23** (0,11 mmol, 1,0 eq) e derivado da serina **5** ou **4** (0,11 mmol, 1,0 eq) foram adicionados a um vial de 5 mL fechado com um septo de borracha e atmosfera de argônio foi então estabelecida. Em seguida, foi adicionado DMPU (1,5 mL) e piridina (1 μL). A esta solução foi então adicionado o agente redutor (Zn ou Mn, 0,22 mmol, 2 eq) e a reação foi então aquecida a determinada temperatura por determinado tempo. Após este tempo a mistura reacional foi então diretamente inserida na coluna e purificada por cromatografia em coluna flash utilizando misturas de AcOEt/Hexano como eluente.

5.12. 3-iodo-1-tosil-indol (27)



A uma solução de KOH (539 mg, 9,6 mmol, 4,0 eq) e indol (277 mg, 2,4 mmol, 1,0 eq) em DMF (5 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada gota a gota uma solução de I₂ (609 mg, 2,4 mmol, 1,0 eq) em DMF (3 mL).

Após 2 horas, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa gelada de NaHSO₃ (3%, 200 mL) contendo 4 mL de NH₄OH concentrado. Esta solução foi então rapidamente filtrada e o composto retido no funil de placa porosa (3-iodoindol) foi dissolvido em AcOEt, seco com MgSO₄, concentrado e utilizado imediatamente na reação de proteção.

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 144 mg, 3,6 mmol, 1,5 eq) foi adicionado a uma solução do bruto da reação anterior em DMF (6,0 mL) à 0°C e essa solução foi agitada a esta temperatura por 30 min. A esta mistura, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (496 mg, 2,6 mmol, 1,1 eq) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 2,5h.

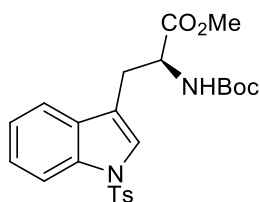
Após este tempo foi adicionada água, e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (2 x 20 mL), secas com MgSO₄ e concentradas à vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 0%→20%), resultando em **27** (752 mg, 80 % em 2 etapas) como um sólido laranja.

CCD: $R_f = 0,60$ (15% AcOEt/Hexano);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.98 – 7.93 (m, 1H), 7.80 – 7.74 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 2.34 (s, 3H).

IV ν_{max} (puro, cm⁻¹): 1594, 1576, 1518, 1492, 1441, 1369, 1305, 1294, 1266, 1188, 1171, 1125, 1109, 1088, 1023, 1014, 922, 813, 797, 754, 743, 702, 688, 656.

5.13. (S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-(1-tosil-indol-3-il)propanoato de metila (28)



1,2-Dibromoetano (7 μ L, 0,08 mmol, 0,4 eq) foi adicionado a uma suspensão de zinco (pó, 102 mg, 1,56 mmol, 7,8 eq) em DMF (0,5 mL), e esta mistura foi agitada à 50°C por 30 min sob atmosfera de argônio. Essa mistura foi resfriada à temperatura ambiente, a ela foi adicionado cloreto de trimetilsilano (2 μ L, 0,0156 mmol, 0,078 eq) e continuou-se a agitação por mais 30 min à temperatura ambiente. O composto **5** (85,6 mg, 0,26 mmol, 1,3 eq) em DMF (0,5 mL) foi adicionado a mistura reacional e esta foi então agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Passado este tempo, a agitação foi cessada para decantação do zinco. A solução sobrenadante foi então transferida para um vial contendo **27** (79,4 mg, 0,20 mmol, 1,0 eq), Pd(OAc)₂ (1,12 mg, 0,005 mmol, 0,025 eq), e S-PHOS (4,11 mg, 0,01 mmol, 0,05 eq). A mistura reacional foi então agitada à 35°C por 3h. Decorrido este tempo, a reação foi vertida em água (10 mL) e a fase aquosa extraída com AcOEt (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (2 x 20 mL), secas com MgSO₄ e concentradas à vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 5%→40%), resultando em **28** (51,4 mg, 42% de rendimento) como um óleo vermelho.

CCD: R_f = 0,54 (25% AcOEt/Hexano);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 5,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

IV ν_{\max} (puro, cm⁻¹): 3392, 2977, 2953, 2930, 1743, 1709, 1597, 1497, 1447, 1365, 1278, 1251, 1213, 1169, 1121, 1084, 1060, 1019, 976, 858, 813, 798, 760, 745, 703, 669.

5.14. 4-bromo-3-iodo-1-tosilindol (**29**)



A uma solução de KOH (240 mg, 4,28 mmol, 4,0 eq) e 4-bromoindol (211 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq) em DMF (8 mL) à temperatura ambiente, foi adicionada gota a gota uma solução de I₂ (272 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq) em DMF (6 mL).

Após 1 hora, a mistura reacional foi vertida em uma solução aquosa gelada de NaHSO₃ 3% (100 mL) contendo 2 mL de NH₄OH concentrado. Esta solução foi

então rapidamente filtrada e o composto retido no funil de placa porosa (3-iodo-4-bromoindol) foi dissolvido em AcOEt, seco com MgSO_4 , concentrado e utilizado imediatamente na reação de proteção.

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 55,6 mg, 1,39 mmol, 1,3 eq) foi adicionado a uma solução do bruto da reação anterior em DMF (6,0 mL) à 0°C e essa solução foi agitada a esta temperatura por 30 min. A esta mistura, foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (224 mg, 1,18 mmol, 1,1 eq) e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 2,5h.

Após este tempo foi adicionada água, e a fase aquosa extraída com AcOEt (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (2 x 20 mL), secas com MgSO_4 e concentradas à vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 0%→20%), resultando em **29** (288 mg, 0,61 mmol, 56% em 2 etapas) como um sólido branco.

CCD: $R_f = 0,75$ (25% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 145,8, 134,8, 134,5, 132,8, 130,1, 128,9, 127,0, 126,9, 126,0, 115,6, 112,9, 62,5, 21,6.

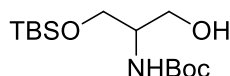
IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 1595, 1556, 1465, 1407, 1372, 1230, 1178, 1161, 1089, 1032, 921, 773, 688.

5.15. Procedimento geral para as reações de acoplamento de Negishi descritas na Tabela 6.

1,2-Dibromoetano (3,5 μL , 0,04 mmol, 0,4 eq) foi adicionado a uma suspensão de zinco (pó, 51,0 mg, 0,78 mmol, 7,8 eq) em DMF (0,5 mL), e esta mistura foi agitada à 50°C por 30 min sob atmosfera de argônio. Essa mistura foi resfriada à temperatura ambiente, a ela foi adicionado cloreto de trimetilsilano (2 μL , 0,0078 mmol, 0,078 eq) e continuou-se a agitação por mais 30 min à temperatura ambiente. O composto **5** (65,9 mg, 0,115 mmol, 1,15 eq) em DMF (0,5 mL) foi adicionado a mistura reacional e esta foi então agitada à temperatura ambiente por 2 horas. Passado este tempo, a agitação foi cessada para decantação do zinco. A solução sobrenadante foi então transferida para um vial contendo **29** (47,6 mg, 0,10

mmol, 1,0 eq), Pd(OAc)₂ (1,12 mg, 0.005 mmol, 0,05 eq), e S-PHOS (4,11 mg, 0,01 mmol, 0,10 eq). A mistura reacional foi então agitada à 60°C por 24h. Decorrido este tempo, a reação foi vertida em água (10 mL) e a fase aquosa extraída com AcOEt (2 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com brine (2 x 20 mL), secas com MgSO₄ e concentradas à vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash.

5.16. (±)-*terc*-butil-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato (35)



A uma solução de DL-serina (3,00 g, 28,5 mmol, 1,0 eq) em metanol (35 mL) à 0°C foi adicionado gota a gota SOCl₂ destilado (5,2 mL, 72 mmol, 2,5 eq). Em seguida, a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24h. Após esse tempo o solvente foi removido em evaporador rotatório e o sólido branco resultante utilizado na próxima etapa sem purificação. A este bruto foi adicionado 64 mL de DCM, seguido de uma solução de trietilamina (7,96 mL, 57 mmol, 2,0 eq) e Boc₂O (6,54 mL, 28,5 mmol, 1,0 eq) em 20 mL de DCM. Em seguida, a reação foi agitada por 28 horas à temperatura ambiente. Decorrido este tempo foi esta solução foi vertida em água (20 mL), e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 80 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ e concentradas à vácuo. O óleo incolor obtido foi utilizado na próxima etapa sem purificação. O éster bruto obtido na etapa anterior foi dissolvido em DMF (25 mL), e a esta solução foi adicionado imidazol (5,82 g, 85,5 mmol, 3,0 eq). Resfriou-se a mistura reacional a 0°C e foi adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilil (5,58 g, 37,0 mmol, 1,3 eq) e deixou-se reagir por 6h à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então adicionada água, a fase aquosa foi extraída com Et₂O (3 X 80 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃ (25 mL) e brine (25 mL), secas com MgSO₄ e concentradas no evaporador rotatório resultando em um óleo incolor. O resíduo foi então dissolvido em THF (35 mL) e a esta solução foi adicionada uma solução de LiBH₄ em THF (19,0 mL, 2,0 M, 38 mmol, 1,3 eq) à 0°C. Em seguida, a reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 18 horas. Decorrido este tempo, resfriou-se a mistura reacional à 0°C e adicionou-se AcOEt (30 mL) e água (30 mL). A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 X 30 mL), e, em seguida, as fases orgânicas

combinadas foram lavadas com brine (3 X 30 mL) e secas com MgSO_4 . O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 5%→25%), resultando em **35** (8,49 g, 27,8 mmol, 97 % de rendimento em 4 etapas) como um óleo incolor.

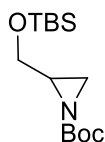
CCD: $R_f = 0,60$ (25% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5,14 (br s, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 3H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,0, 79,5, 64,0, 63,6, 52,6, 28,3, 25,8, 18,2, -5,6.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3347, 2954, 2930, 2884, 2856, 1691, 1500, 1471, 1391, 1366, 1314, 1251, 1169, 1089, 1052, 1026, 833, 776, 689.

5.17. (\pm)-*terc*-butil-2-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)aziridina-1-carboxilato (**9**)



A uma solução de Ph_3P (4,982 g, 19,0 mmol, 1,5 eq) em THF-MeCN (9:1, 189 mL) foi adicionado gota à gota DIAD (3,74 mL, 19,0 mmol, 1,5 eq) à 0 °C. Após 15 min de agitação, uma solução de **35** (3,868 g, 12,7 mmol, 1,0 eq) em THF (25 mL) foi adicionada a essa solução, gota a gota, durante 15 min. A mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e agitada por 24 horas. Decorrido este tempo os componentes voláteis foram evaporados e resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 2%→10%), resultando em **9** (2,074 g, 57 % de rendimento) como um óleo incolor.

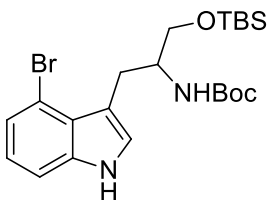
CCD: $R_f = 0,54$ (5% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3,80 (dd, $J = 11,4, 4,7$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J = 11,4, 4,9$ Hz, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,07 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162,1, 81,0, 63,4, 38,4, 29,2, 27,9, 25,9, 18,3, -5,30.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 2955, 2930, 2897, 2887, 2858, 1721, 1472, 1463, 1392, 1367, 1304, 1253, 1219, 1160, 1094, 836, 777.

5.18. (\pm)-*tert*-butil(1-(4-bromo-1H-indol-3-il)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato (36**)**



Em um balão de fundo redondo de 25 mL previamente flambado foi adicionado **8** (442 mg, 2,2 mmol, 1,0 eq) e éter seco (8 mL) sob atmosfera de argônio. A esta solução foi adicionado MeMgBr (3,0 M em éter, 0,90 mL, 2,9 mmol, 1,3 eq) à temperatura ambiente. Observou-se intenso borbulhamento. Após esta mistura ser agitada à temperatura ambiente por 1,5 h, foi adicionado **9** (1,047 g, 3,6 mmol, 1,7 eq) em éter seco (3 mL). A mistura reacional foi então agitada à temperatura ambiente por 7 h. Decorrido este tempo, a reação foi terminada com a adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl (5 mL). A fase aquosa foi extraída com éter (3 x 20 mL) e as frações orgânicas combinadas foram lavadas com brine (25 mL), secas com MgSO₄ e concentradas. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 15%→30%), resultando em **36** (591 mg, 1,2 mmol, 55 % de rendimento) como um óleo vermelho.

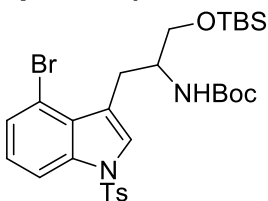
CCD: R_f = 0,54 (25% AcOEt/Hexano);

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,34 e 0,99 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155,7, 137,6, 125,8, 124,2, 123,9, 122,5, 114,3, 113,6, 110,5, 78,9, 64,8, 53,1, 28,3, 28,1, 26,0, 18,3, -5,35, -5,40.

IV ν_{\max} (puro, cm⁻¹): 3426, 3305, 2953, 2928, 2857, 1688, 1503, 1471, 1425, 1391, 1365, 1334, 1251, 1169, 1111, 1086, 1060, 1042, 833, 773, 736.

5.19. (\pm)-*tert*-butil(1-(4-bromo-1-tosilindol-3-il)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)carbamato (37**)**



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados **36** (570 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq), Bu₄N.HSO₄ (67,9 mg, 0,2 mmol, 0,14 eq) e CH₂Cl₂ (10 mL). A esta solução foi adicionada uma solução de aquosa de NaOH 50% (0,61 mL) à temperatura ambiente. Após agitação por 5 minutos, foi adicionado a mistura reacional TsCl (458 mg, 2,4 mmol, 2,0 eq). Em seguida, a reação foi agitada a temperatura ambiente por 45 min. Decorrido este tempo a reação foi vertida em água, a fase aquosa extraída com éter (3 x 25 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com brine (10 mL), secas com MgSO₄ e concentradas. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 5%→25%), resultando em **37** (608 mg, 0,95 mmol, 81 % de rendimento) como um sólido amarelo pálido.

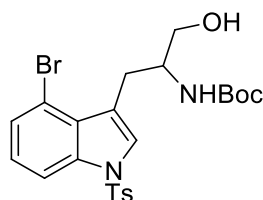
CCD: R_f = 0,45 (10% AcOEt/Hexano);

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,17 – 3,03 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,36 e 1,05 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 155,3, 145,0, 136,4, 135,0, 129,9, 129,0, 127,8, 126,8, 125,8, 125,2, 122,5, 119,7, 114,5, 112,8, 79,2, 64,6, 52,0, 28,3, 25,9, 21,5, 18,3, -5,42, -5,47.

IV ν_{\max} (puro, cm⁻¹): 3410, 2954, 2929, 2857, 1705, 1367, 1250, 1173, 1120, 1103, 985, 936, 776, 670.

5.20. (±)-*terc*-butil(1-(4-bromo-1-tosil-indol-3-il)-3-hidroxipropan-2-il)carbamato (**38**)



A um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados **37** (587 mg, 0,92 mmol, 1,0 eq) e THF seco (5 mL). Em seguida, foi adicionado a esta solução TBAF (1,0 M em THF, 2,03 mL, 2,03 mmol, 2,2 eq) à temperatura ambiente. A reação foi agitada a esta temperatura por 2 h. Decorrido este tempo foi adicionado a mistura reacional uma solução saturada de NaHCO₃ (aq). Em seguida, a fase aquosa foi

extraída com AcOEt (3 x 25 mL), as frações orgânicas combinadas foram lavadas com brine (15 mL), secas com MgSO_4 e concentradas. O resíduo foi então purificado por cromatografia em coluna flash (sílica gel, AcOEt/Hexano, 40%→60%), resultando em **38** (460 mg, 0,88 mmol, 96 % de rendimento) como um sólido branco.

CCD: R_f = 0,47 (50% AcOEt/Hexano);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7,97 – 7,92 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,79 (dd, J = 11,1, 3,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 14,9, 5,5 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,2, 145,2, 136,4, 134,8, 130,0, 128,7, 127,9, 126,8, 126,1, 125,4, 119,2, 114,3, 112,9, 79,9, 65,1, 53,5, 28,2, 27,6, 21,6.

IV ν_{max} (puro, cm^{-1}): 3404, 2977, 2930, 2873, 1689, 1597, 1554, 1512, 1455, 1412, 1367, 1306, 1293, 1247, 1172, 1131, 1088, 1053, 984, 812, 775, 741, 703, 671, 616.

6 Referências bibliográficas

- 1 HESSE, M. **Alkaloids**: Nature's curse or blessing. New York: John Wiley, 2002. 413 p.
- 2 MOSS, G.P.; SMITH, P.A.S.; TAVERNIER; D. Glossary of class names of organic compounds and reactive intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995). **Pure and Applied Chemistry**, v. 67, n. 8 e 9, p. 1307-1375, 1995.
- 3 DEWICK, P.M. **Medicinal natural products**: A biosynthetic approach. 2nd Edition. New York: John Wiley, 2002. 292 p.
- 4 SCHIFF, P. Ergot and its alkaloids. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 70, n. 5, Article 98, 2006.
- 5 WALLWEY, C.; LI, S. M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes. **Natural Products Reports**, v 28, p. 496, 2011.
- 6 HORWELL, D. C.; NICHOLS, P. D.; RATCLIFFE, G. S.; ROBERTS, E. Synthesis of Conformationally Constrained Tryptophan Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 59, n. 16, p. 4418-4423, 1994.
- 7 BAGLEY, M. C.; HIND, S. L.; MOODY, C. J. Studies towards the synthesis of diazonamide A. Synthesis of the indole bis-oxazole fragmente. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 6897-6900, 2000.
- 8 GRIFFITHS-JONES, C. M.; KNIGHT, D. W.A total synthesis of (\pm)- α -cyclopiazonic acid using a cationic cascade as a key step. **Tetrahedron**, v. 67, p. 8515-8528, 2011.
- 9 YOKOYAMA, Y.; KONDO, K.; MITSUHASHI, M.; MURAKAMA, Y. Total Synthesis of Optically Active Chanoclavine-i. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 52, p. 9309-9312, 1996.
- 10 LIM, H. J.; GALLUCCI, J. C.; RAJANBABU, T. V. Annulated Diketopiperazines from Dipeptides or Schöllkopf Reagents via Tandem Cyclization-Intramolecular N-Arylation. **Organic Letters**, v. 12, n. 9, p. 2162-2165, 2010.
- 11 YOKOYAMA, Y; MATSUMOTO, T.; MURAKAMI, Y. Optically Active Total Synthesis of Clavicipitic Acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 1486-1487, 1995.

- 12 DECK, J. A.; MARTIN, S. F. Enantioselective Synthesis of (+)-Isolysergol via Ring-Closing Metathesis. **Organic Letters**, v. 12, No. 11 p. 2610-2613, 2010.
- 13 MARI, M. BARTOCCINI, F.; PIERSANTI, G. Synthesis of (-)-Epi-Indolactam V by an Intramolecular Buchwald– Hartwig C–N Coupling Cyclization Reaction **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, p. 7727-7734, 2013.
- 14 YOKOYAMA, Y.; HIKAWA, H.; MITSUHASHI, M.; UYAMA, A.; HIROKI, Y.; MURAKAMI, Y. Total Synthesis without Protection: Three-Step Synthesis of Optically Active Clavicipitic Acids by a Biomimetic Route. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 6, p. 1244-1253, 2004.
- 15 SMITH, D. R. M.; WILLEMSE, T.; GKOTSI, D. S.; SCHEPENS, W.; MAES, B. U. W.; BALLEET, S.; GOSS, R. J. M. The First One-Pot Synthesis of L-7-Iodotryptophan from 7-Iodoindole and Serine, and an Improved Synthesis of Other L-7-Halotryptophans. **Organic Letters**, v. 16, p. 2622-2625, 2014.
- 16 KU, J.; JEONG, B.; JEW, S.; PARK, H. Enantioselective Synthesis of (-)-*cis*-Clavicipitic Acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, p. 8115-8118, 2007.
- 17 NOJI, T.; OKANO, K.; TOKUYAMA, H. A concise total synthesis of (-)-indolactam V. **Tetrahedron**, v. 71, p. 3833-3837, 2015.
- 18 KORNFELD, E.; WOODWARD, R. The total synthesis of lysergic acid. **Journal American Chemical Society**, v. 78, p. 3087-3114, 1956.
- 19 LIU, Q.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Organic Letters**, v. 13, n. 18, p. 4810-4810, 2011.
- 20 RAMAGE, R.; COULTON, S. A new synthetic route to (±) lysergic acid. **Tetrahedron**, v. 37, p. 157-164, 1981.
- 21 REBEK, J.; SHUE, Y. Synthesis of ergot alkaloids from tryptophan. **Journal American Chemical Society**, v. 106, p. 1813-1819, 1984.
- 22 CACCHI, S.; ORTAR, G. A concise, palladium-catalyzed approach to (±) lysergic acid. **Tetrahedron**, v. 19, p. 3117-3120, 1988.
- 23 MOLDVAI, I.; SZANTAY, C. Enantioefficient synthesis of α-ergocryptine: First direct synthesis of (+)-lysergic acid. **Journal Organic Chemistry**, v. 69, p. 5993-6000, 2004.
- 24 HENDRICKSON, J.; WANG, J. A new synthesis of lysergic acid. **Organic Letters**, v. 6, n. 1, p. 3-6, 2004.

- 25 INUKI, S.; OHNO, H. Total synthesis of (\pm)-lysergic acid, lysergol and Isolysergol by Palladium-catalyzed domino cyclization of amino allenes bearing a bromoindolyl group. **Organic Letters**, v. 10, n. 22, p. 5239-5242, 2008.
- 26 INUKI, S.; OHNO, H. Enantioselective total synthesis of (+)-lysergic acid, (+)-lysergol and (+)-Isolysergol by palladium-catalyzed domino cyclization of allenes bearing a bromoindolyl group. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 2072-2083, 2011.
- 27 IWATA, A.; OHNO, H. Formal total synthesis of (+)- lysergic acid via Zn(II)-mediated regioselective ring-opening reduction of 2-alkynyl-3-indolyloxirane. **Journal Organic Chemistry**, v. 76, p. 5506-5512, 2011.
- 28 UMEZAKI, S.; FUKUYAMA, T. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Organic Letters**, v. 15, n. 16, p. 4230-4233, 2013.
- 29 LIU, Q.; JIA, Y. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **Journal Organic Chemistry**, v. 78, p. 10885–10893, 2013.
- 30 KANNO, R.; YOKOSHIMA, S.; KANAI, M.; FUKUYAMA, T. Total synthesis of (+)-lysergic acid. **The Journal of Antibiotics**, p.1-8, 2017
- 31 VILCA, Edson Emilio Garambel. **Síntese de um intermediário indólico-piperidínico, visando a síntese total do ácido lisérgico**. 2014. 155 p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.
- 32 BURTOLOSO, A. C. B.; DIAS, R. M. P.; BERNARDIM, B. α,β -Unsaturated Diazoketones as Useful Platforms in the Synthesis of Nitrogen Heterocycles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, p. 921-934, 2015.
- 33 ROSSET, I.; BURTOLOSO, A. Preparation of α,β -unsaturated diazoketones from aldehydes. Application in the construction of substituted dihydropyridin-3-ones. **Journal Organic Chemistry**, v. 78, p. 9464-9470, 2013.
- 34 PINHO, V.; BURTOLOSO, A. Total synthesis of (-)-Indolizidine 167B via an unusual Wolff rearrangement from an α,β -unsaturated diazoketones. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 876-878, 2012.
- 35 EVERSON, D. A.; SHRESTHA, R.; WEIX, D. J. Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of Aryl Halides with Alkyl Halides. **Journal of American Chemical Society**, v. 132, p. 920-921, 2010.

- 36 EVERSON, D. A.; JONES, B. A.; WEIX, D. J. Replacing Conventional Carbon Nucleophiles with Electrophiles: Nickel-Catalyzed Reductive Alkylation of Aryl Bromides and Chlorides. **Journal of American Chemical Society**, v. 134, p. 6146-6159, 2012.
- 37 WEIX, D. J. Methods and Mechanisms for Cross-Electrophile Coupling of Csp^2 Halide with Alkyl Electrophiles. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, p. 1767-1775, 2015.
- 38 BISWAS, S.; WEIX, D. J. Mechanism and Selectivity in Nickel-Catalysed Cross-Electrophile Coupling of Aryl Halides with Alkyl Halides. **Journal of American Chemical Society**, v. 135, p. 16192-16197, 2013.
- 39 LU, X.; YI, J.; ZHANG, Z.; DAI, J.; LIU, J.; XIAO, B.; FU, Y.; LIU, L. Expedient Synthesis of Chiral α -Amino Acids through Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling. **Chemistry a European Journal**, v. 20, p. 15339 – 15343, 2014.
- 40 NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; HUANG, X.; SIMONSEN, K. B.; KOUMBIS, A. E.; BIGOT, A. Studies toward Diazonamide A Initial Synthetic Forays Directed toward the Originally Proposed Structure. **Journal of American Chemical Society**, v. 126, p. 10162-10173, 2004.
- 41 BOCCHI, V.; PALLA, G. High Yield Selective Bromination and Iodination of Indoles in *N,N*-Dimethylformamide. **Synthesis**, v. 12, p. 1096-1097, 1982.
- 42 PHIPPS, R. J.; GRIMSTER, N. P.; GAUNT, M. J. Cu(II)-Catalyzed Direct and Site-Selective Arylation of Indoles Under Mild Conditions. **Journal of American Chemical Society**, v. 130, p. 8172–817, 2008.
- 43 SAULNIER, M. G.; GRIBBLE, G. W. Generation and Reactions of 3-Lithio-1-(phenylsulfonyl)indole. **Journal Organic Chemistry**, v. 47, n. 5, p. 757-761, 1982.
- 44 VILAÇA, H.; HORTELÃO, A. C. L.; CASTANHEIRAS, E. M. S.; QUEIROZ M. R. P.; HILLIOU, L.; HAMLEY, I. W.; MARTINS, J. A.; FERREIRA, P. M. T. Dehydrodipeptide Hydrogelators Containing Naproxen N-Capped Tryptophan: Self-Assembly, Hydrogel Characterization, and Evaluation as Potential Drug Nanocarriers. **Biomacromolecules**, v. 16, p. 3562-3572, 2015.
- 45 NAVARRE, L.; MARTINEZ, R.; GENET, J.; DARSES, S. Access to Enantioenriched α -Amino Esters via Rhodium-Catalyzed 1,4-

- Addition/Enantioselective Protonation. **Journal of American Chemical Society**, v. 130, p. 6159-6169, 2008.
- 46 PRASAD ATMURI, N. D.; LUBELL, W. D. Preparation of *N*-(Boc)-Allylglycine Methyl Ester Using a Zinc-mediated, Palladium-catalyzed Cross-coupling Reaction. **Organic Syntheses**, v. 92, p. 103-116, 2015.
- 47 KAWAMURA, Meire Yasuko. **Emprego de Diazocetonas α,β -Insaturadas com Geometria Z na Direta Construção de Esqueletos Indolizidínicos e Piperidínicos Funcionalizados**. 2016. 207 p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica e Biológica) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016.
- 48 OLLIVIER, A.; GOUBERT, M.; TURSUN, A.; CANET, I.; SINIBALDI, M. Orthogonally protected glycerols and 2-aminodiols: useful building blocks in heterocyclic chemistry. **ARKIVOC**, v. ii, p. 108-126, 2010.
- 49 TSUJI, J. **Palladium Reagents and Catalysts**. 1 ed. New York: John Wiley and Sons, 1995, 560 p.
- 50 TANAKA, M. HIKAWA, H. YOKOYAMA, Y. Convenient synthesis of chiral tryptophan derivatives using Negishi cross-coupling. **Tetrahedron**, v. 67, p. 5897-5901, 2011.
- 51 COLARUSSO, S.; CONTE, I.; DI FILIPPO, M.; ERCOLANI, C.; MACKAY, A.C.; PALUMBI, M. C.; FERREIRA, M. R. R.; STANSFIELD, I., ZARAMELLA, S.; NARJES, F.; HABERMANN, J. Development of a Scalable Chiral Synthesis of MK-3281, an Inhibitor of the Hepatitis C Virus NS5B Polymerase. **SYNLETT**, No. 11, p. 1527–1532, 2011.

7 Seção de espectros

Figura 15. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

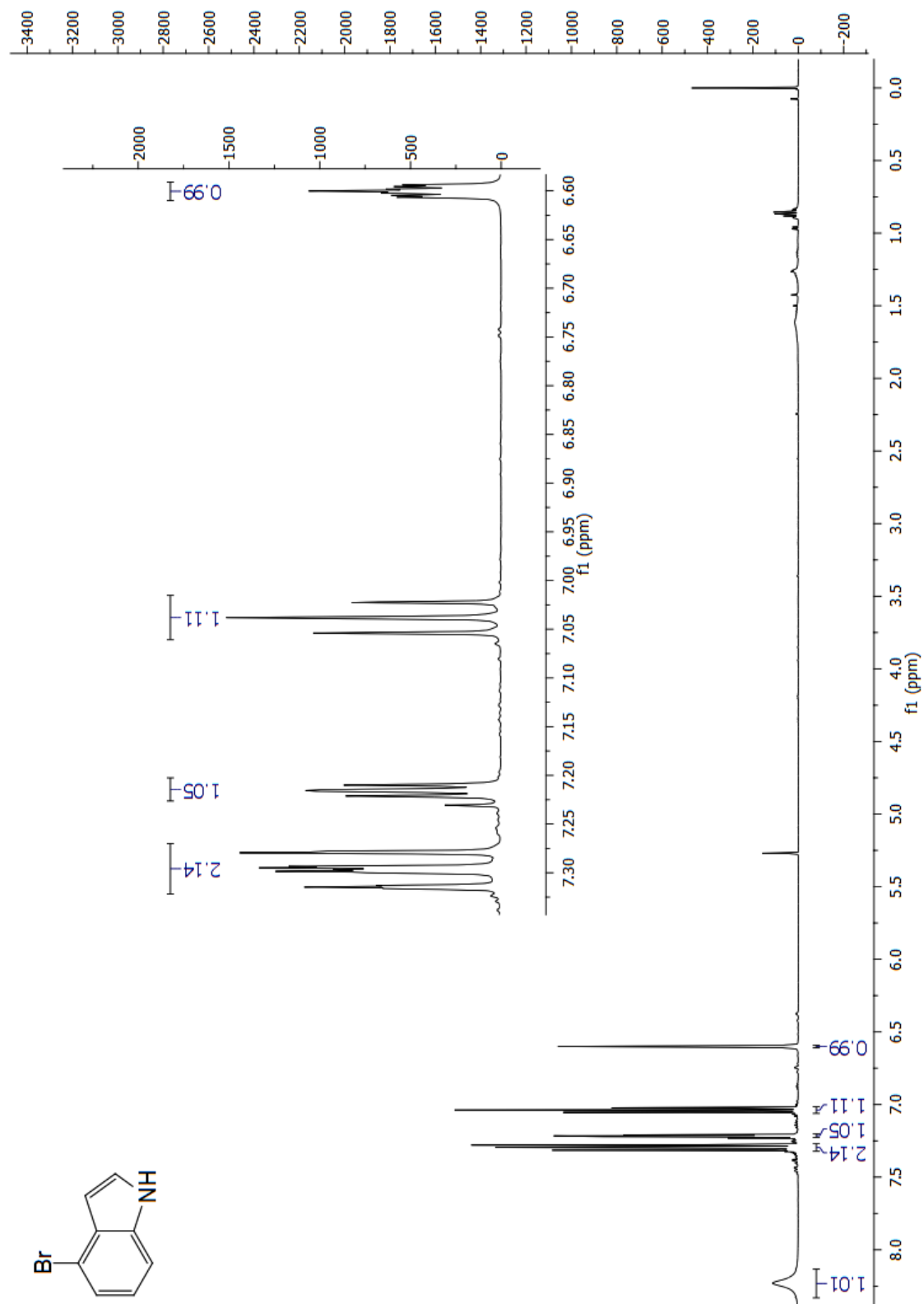


Figura 16. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

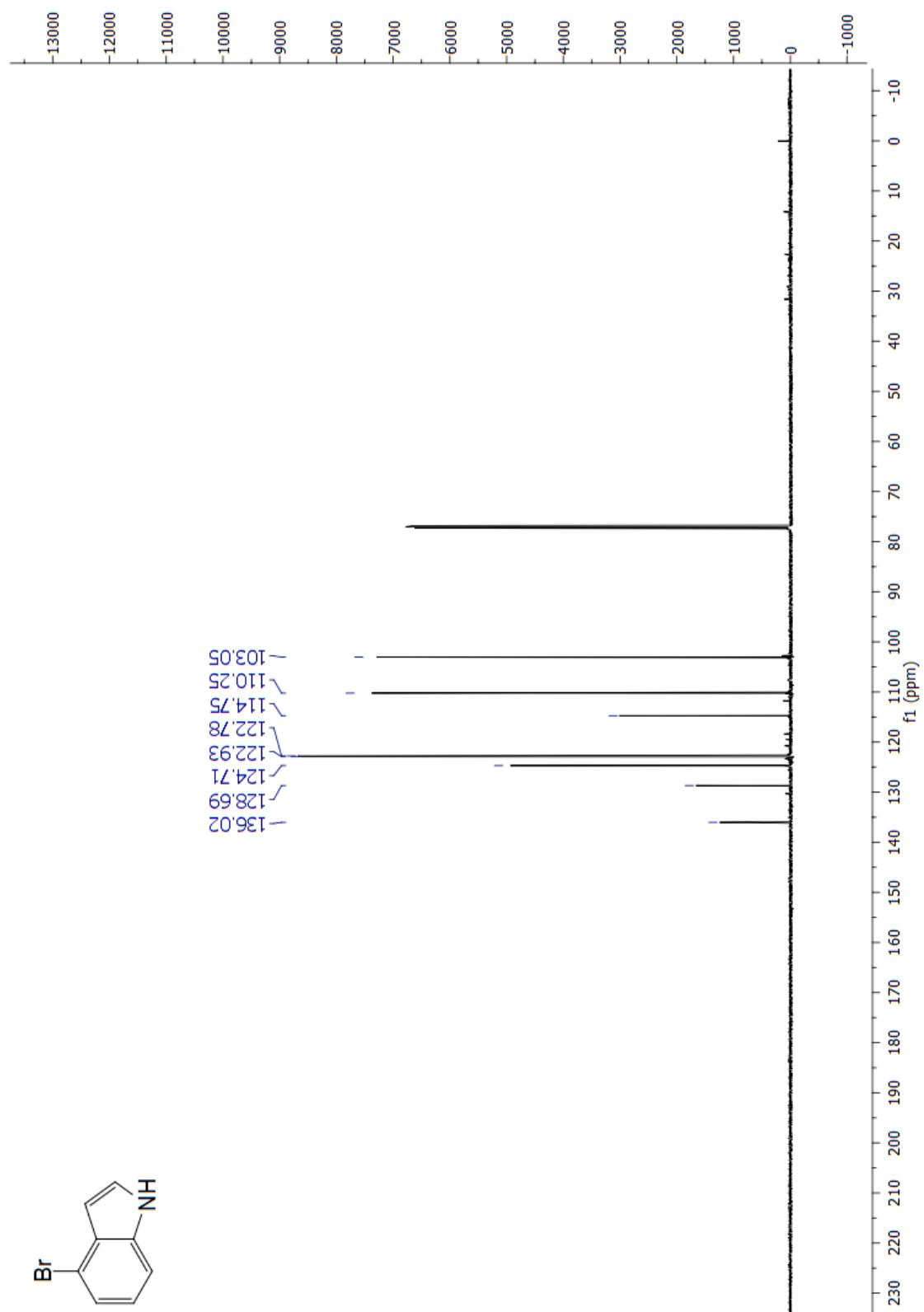


Figura 17. Espectro no IV de 8.

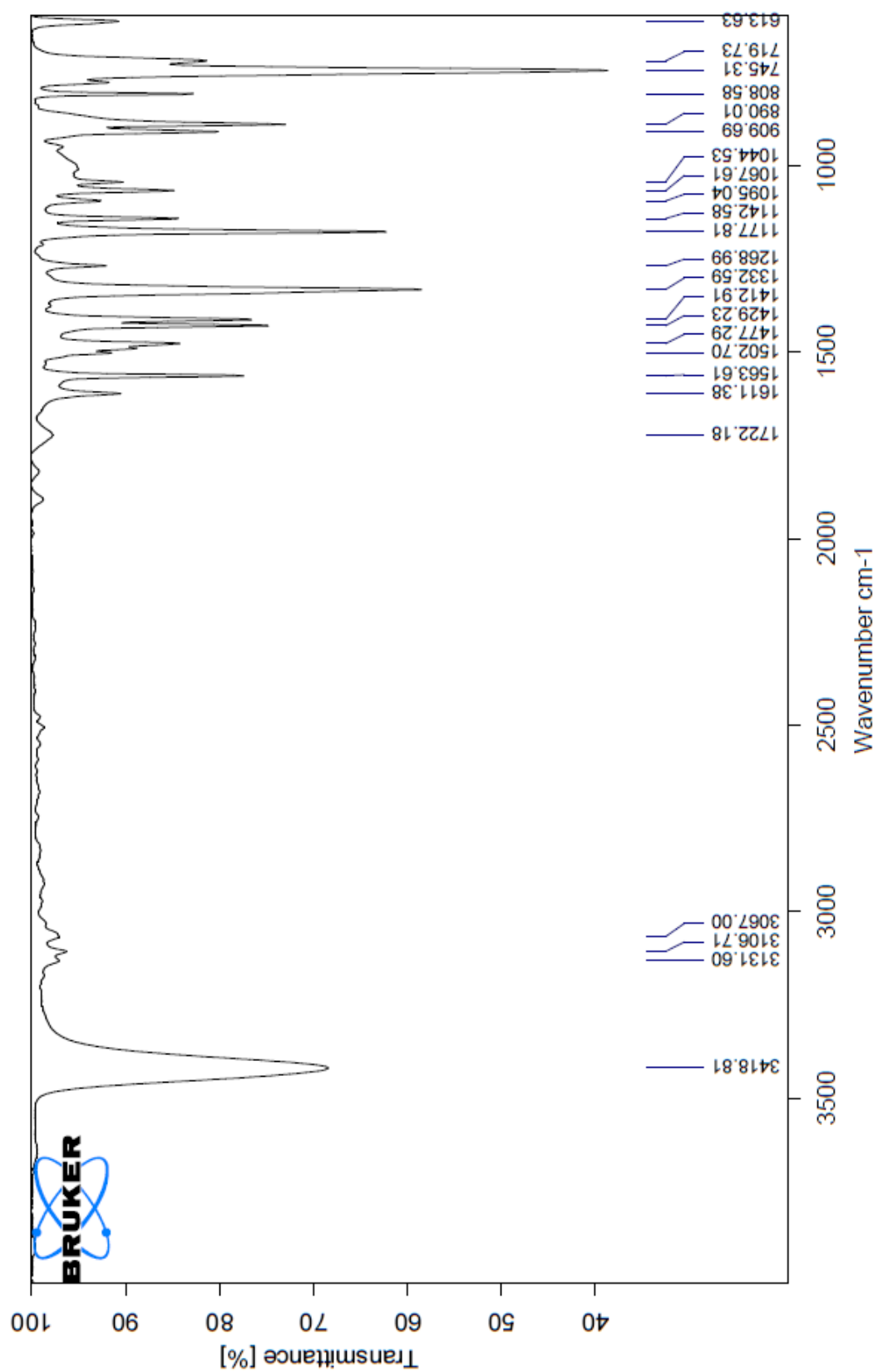


Figura 18. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **14**.

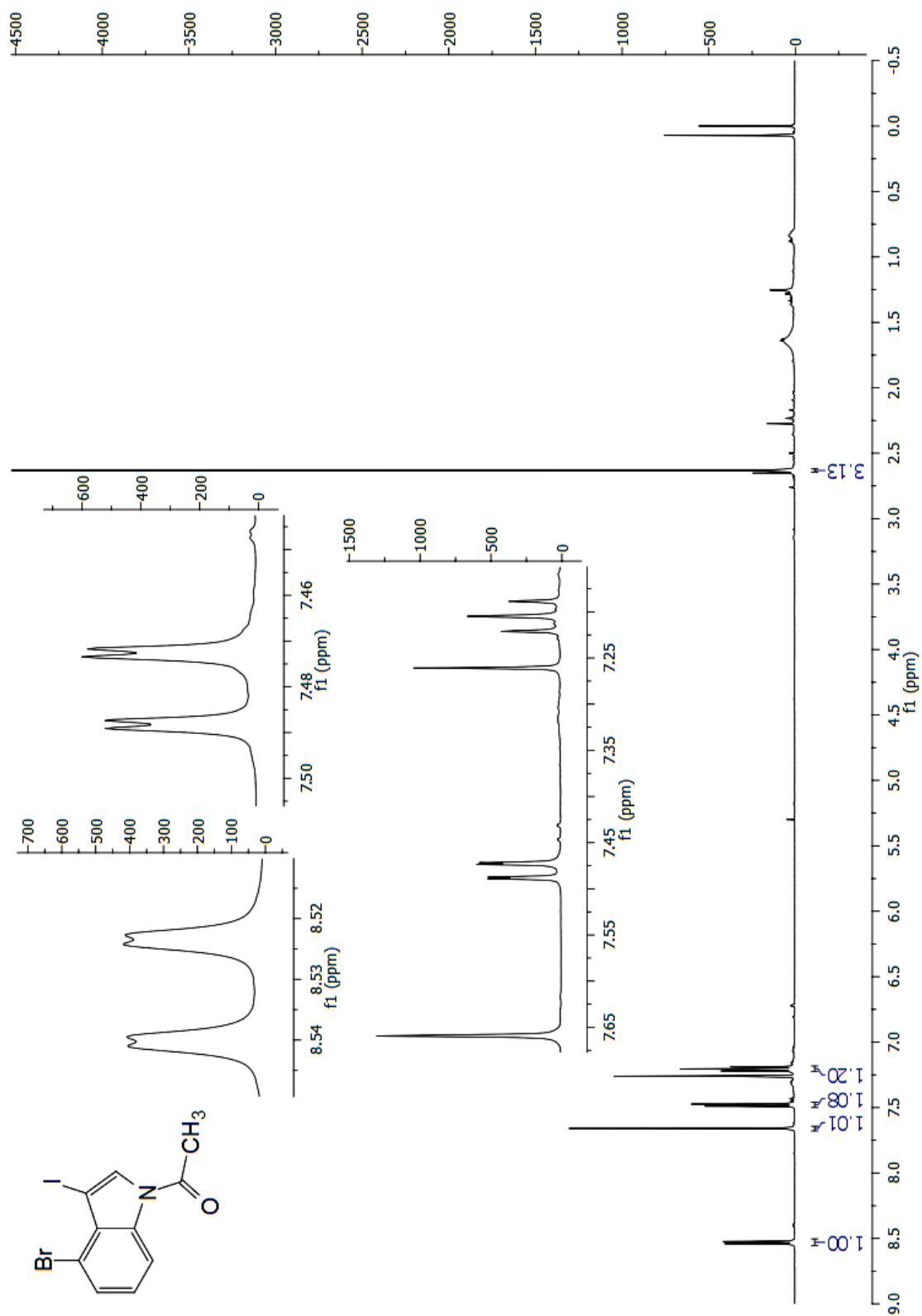


Figura 19. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto 14.

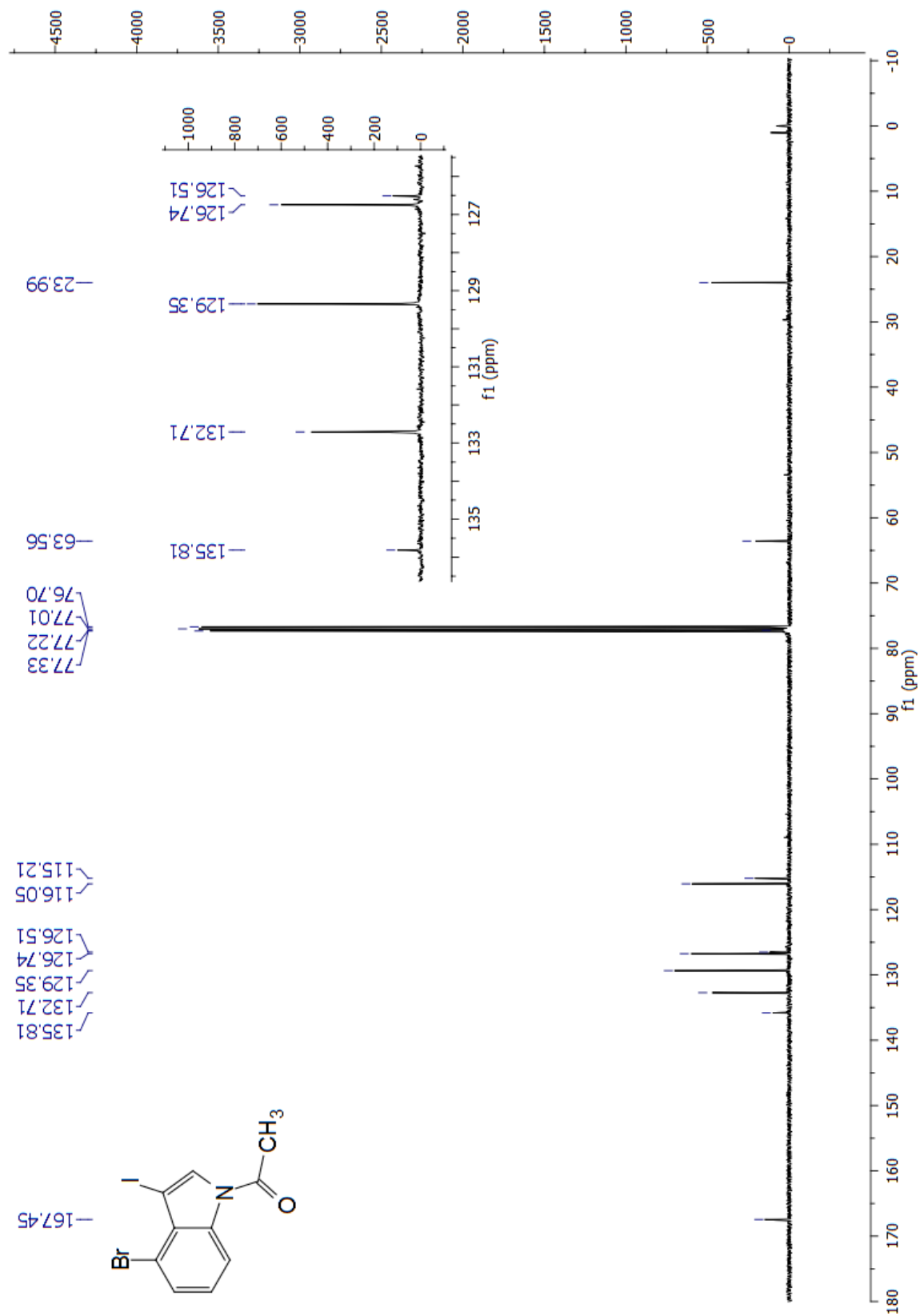


Figura 20. Espectro no IV de 14.

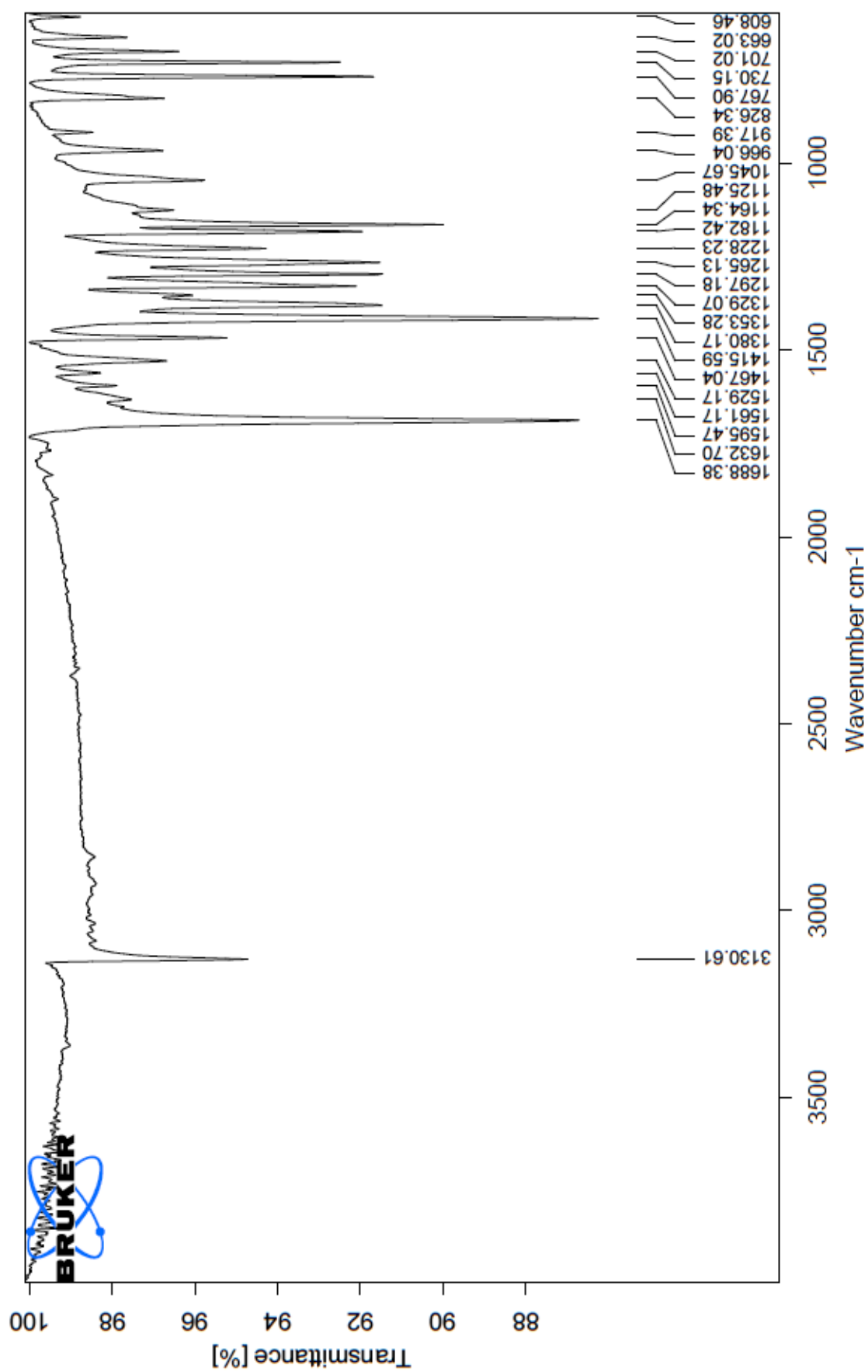


Figura 21. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **17**.

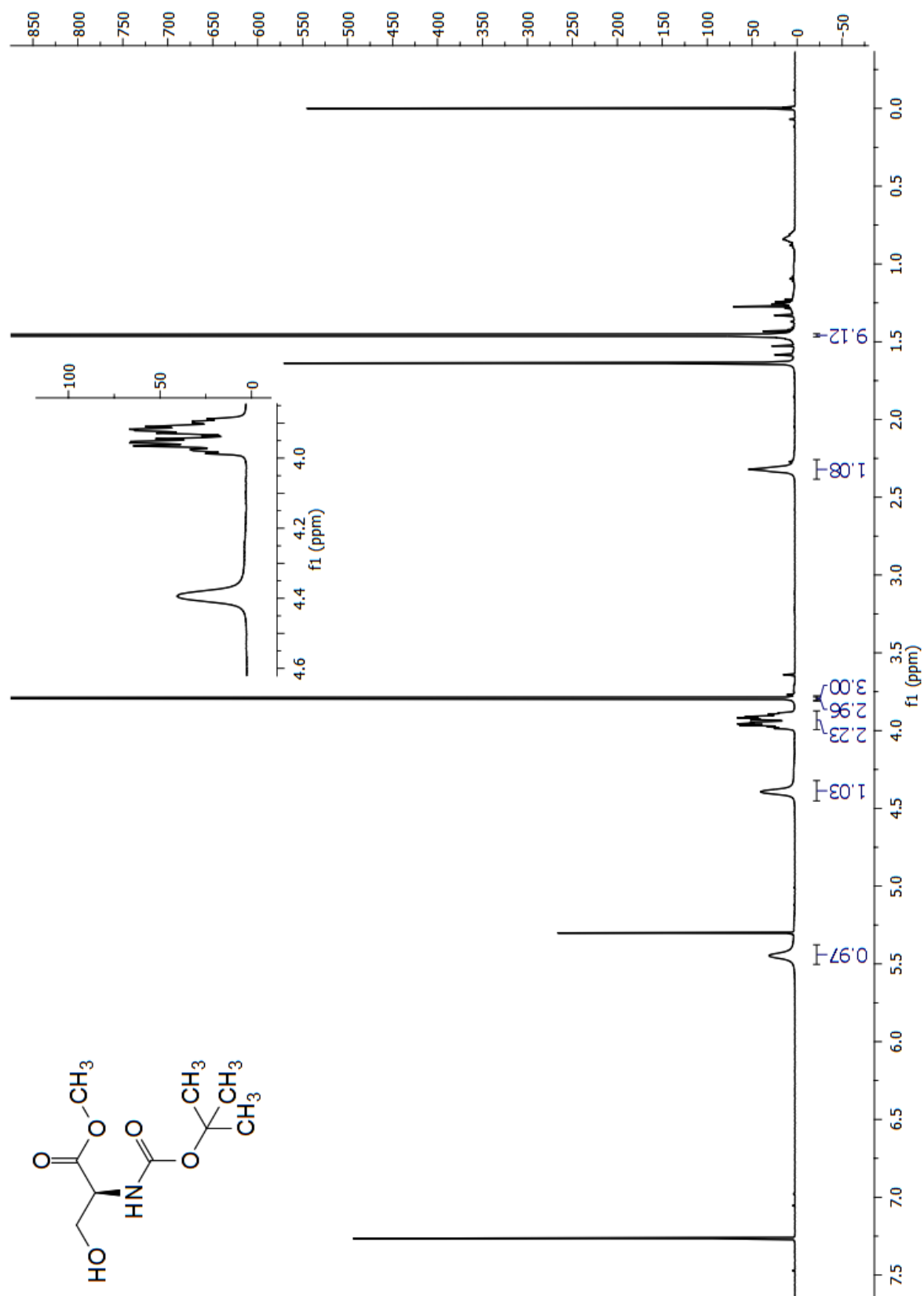


Figura 22. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **5**.

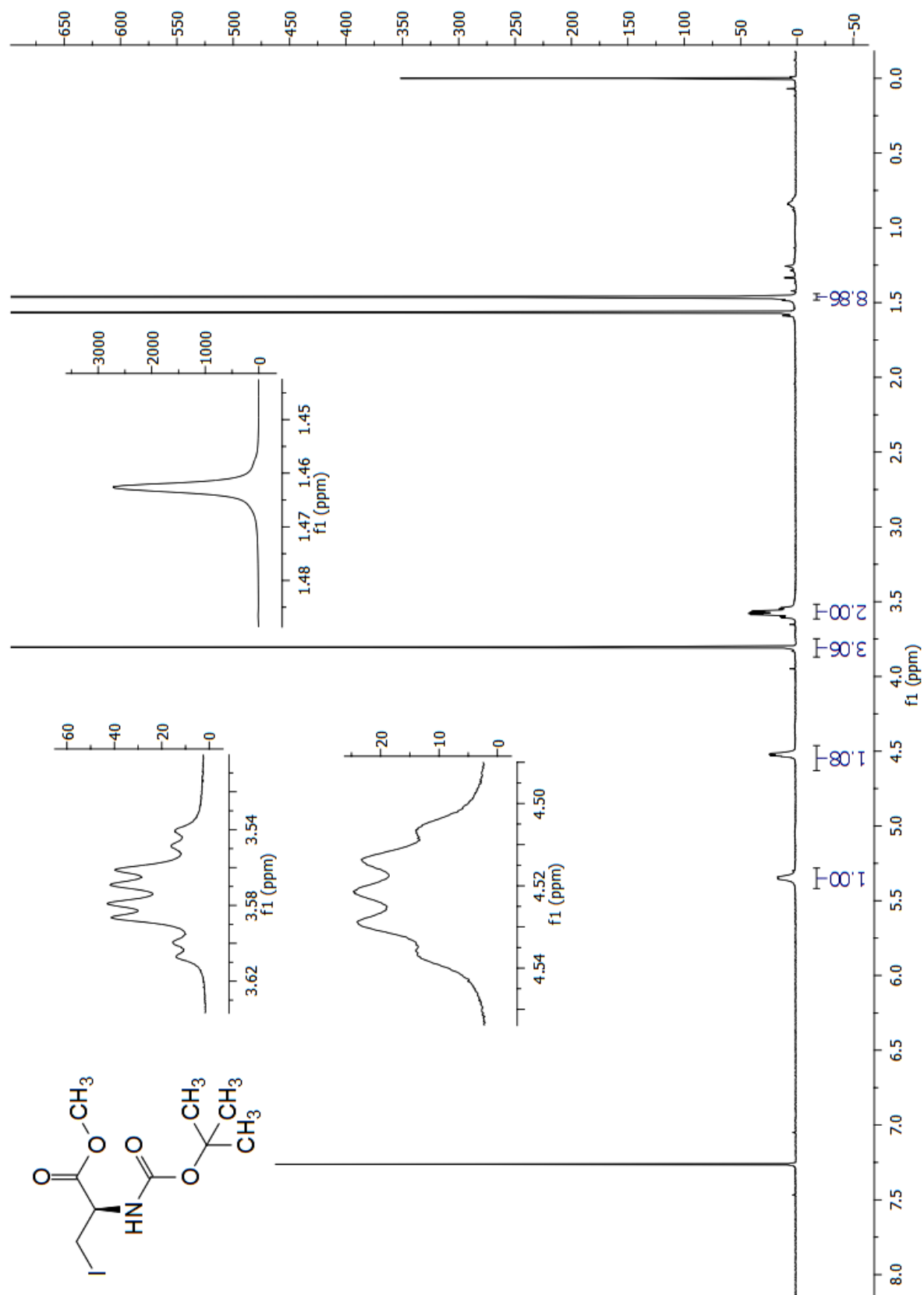


Figura 23. RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 5.

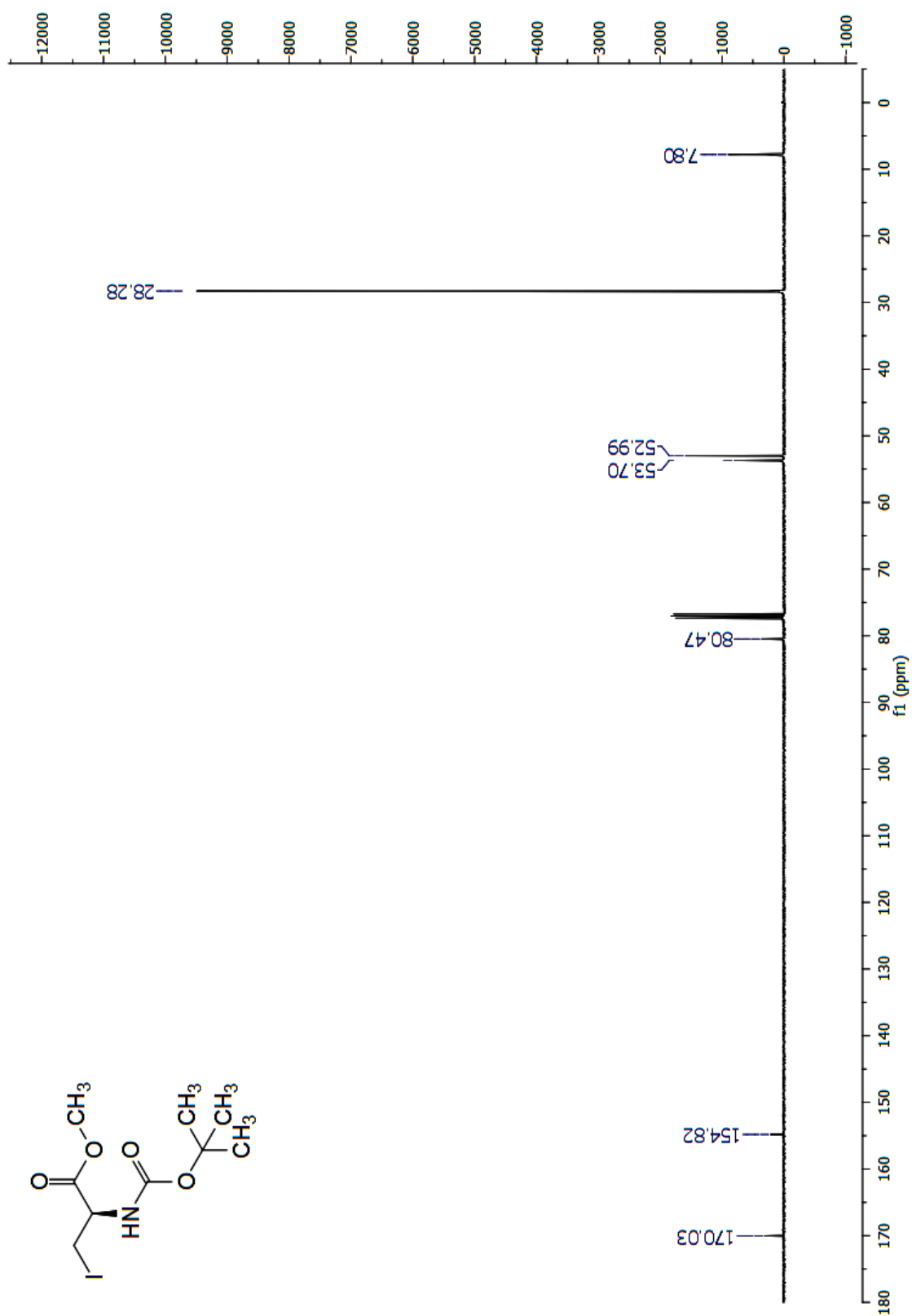


Figura 24. Espectro no IV de 5.

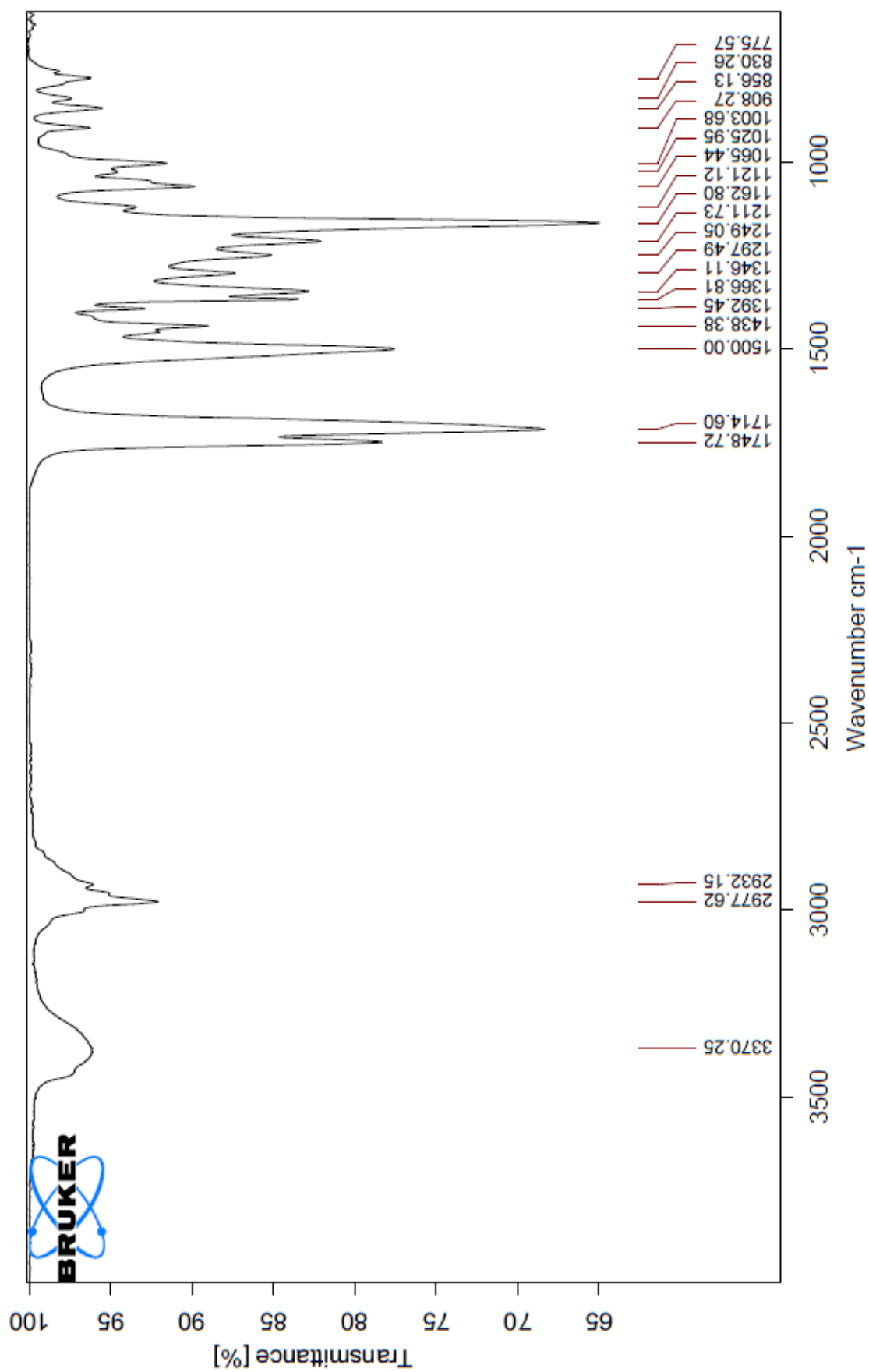


Figura 25. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

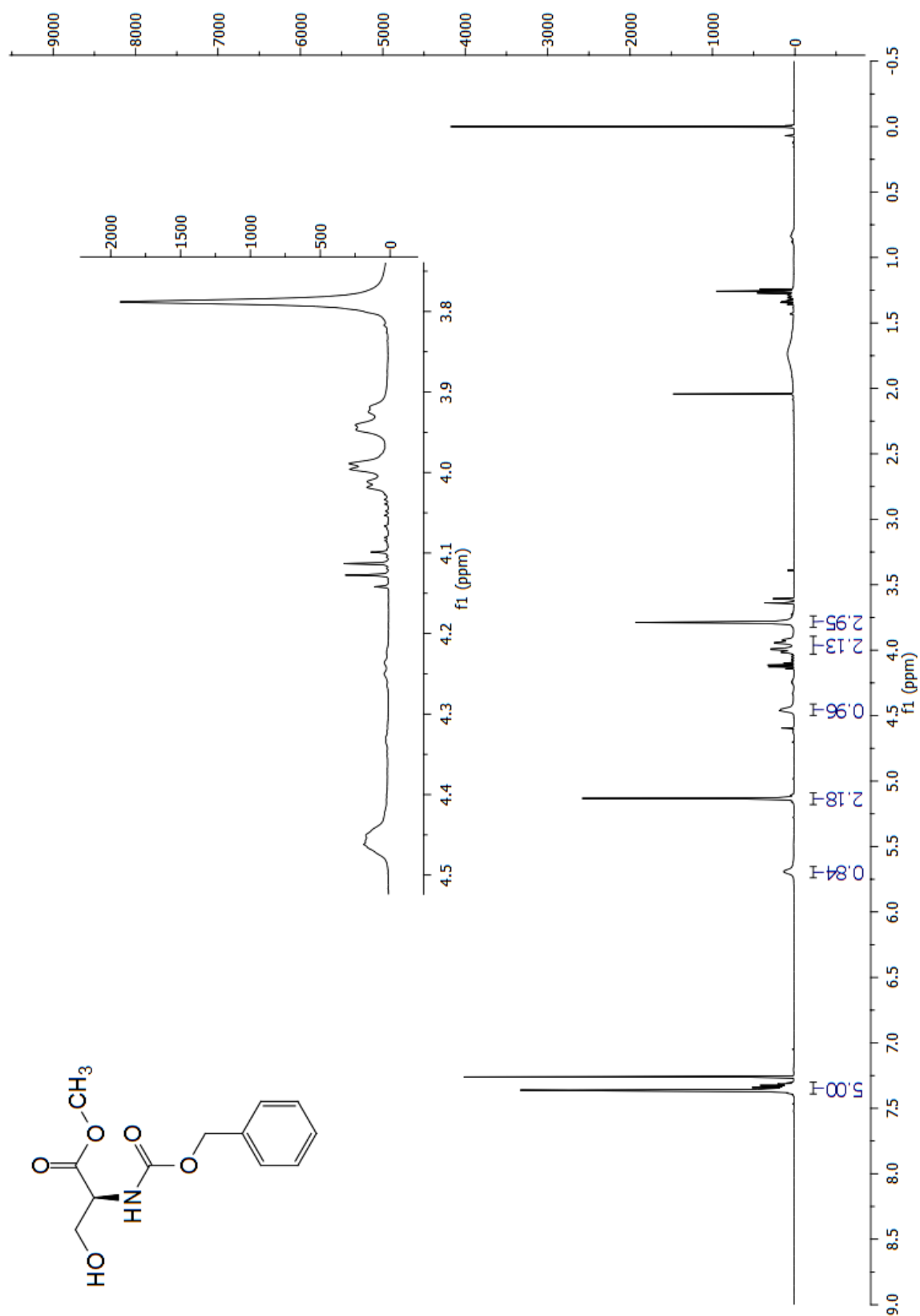


Figura 26. RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

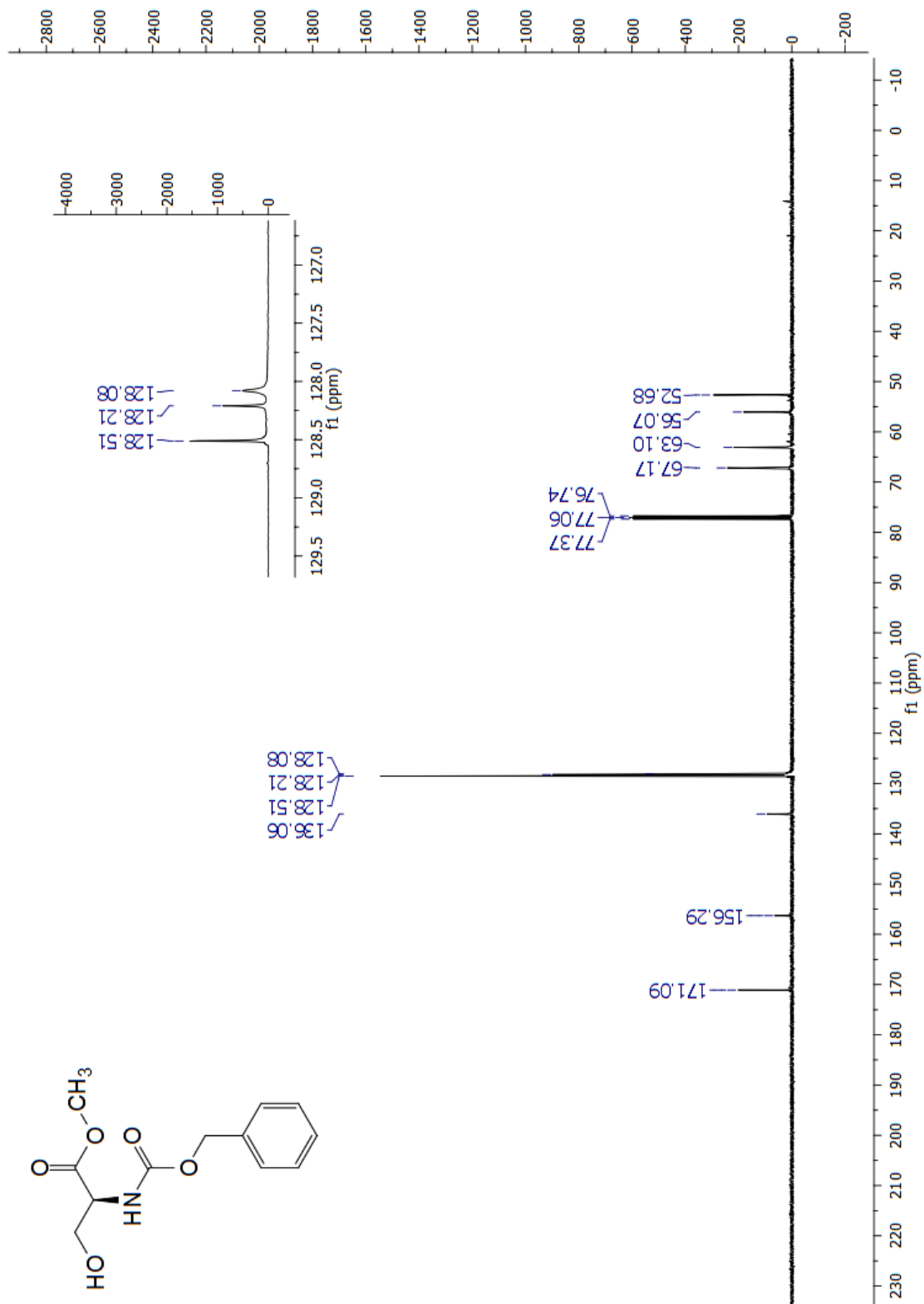


Figura 27. Espectro no IV de 20.

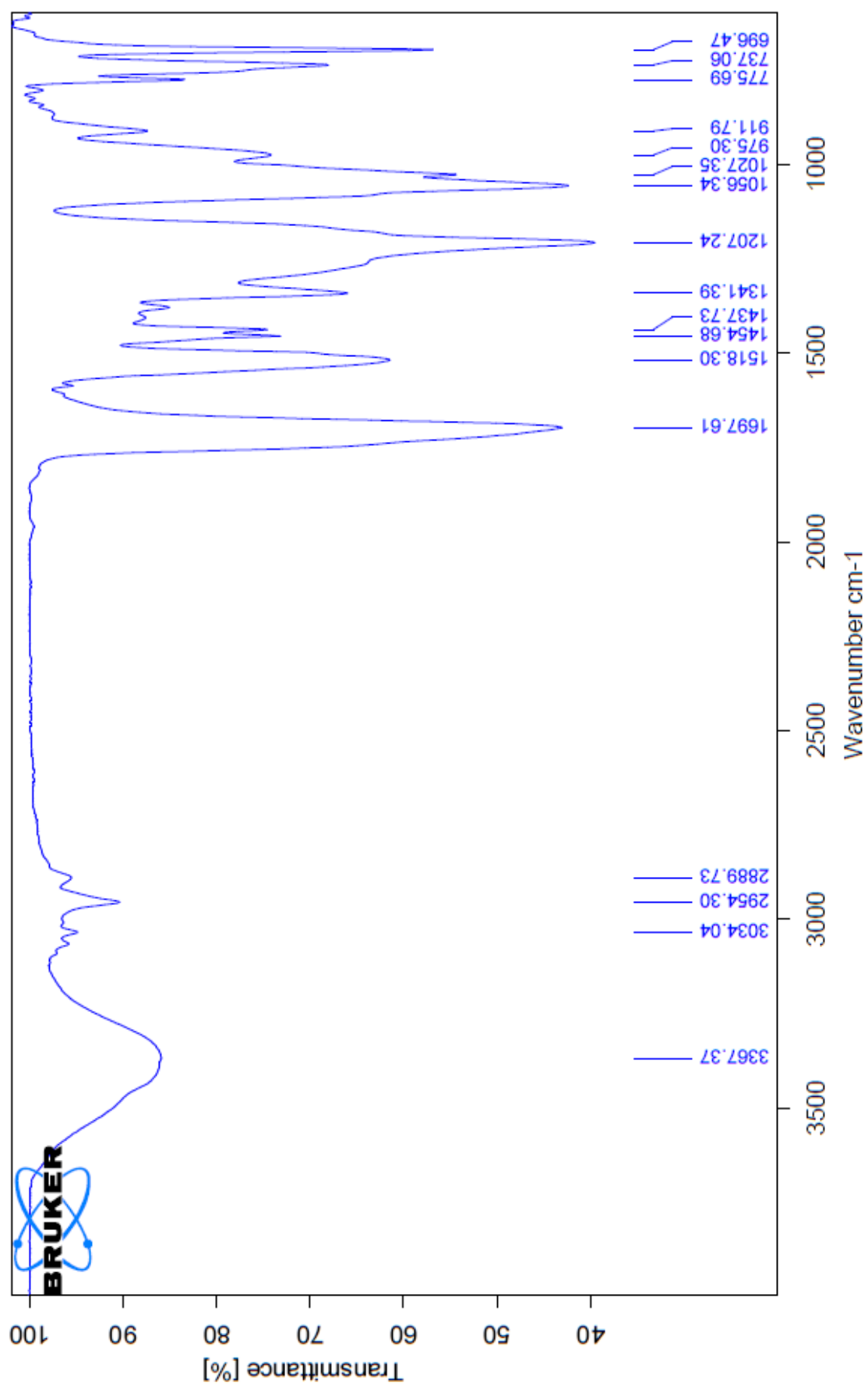


Figura 28. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

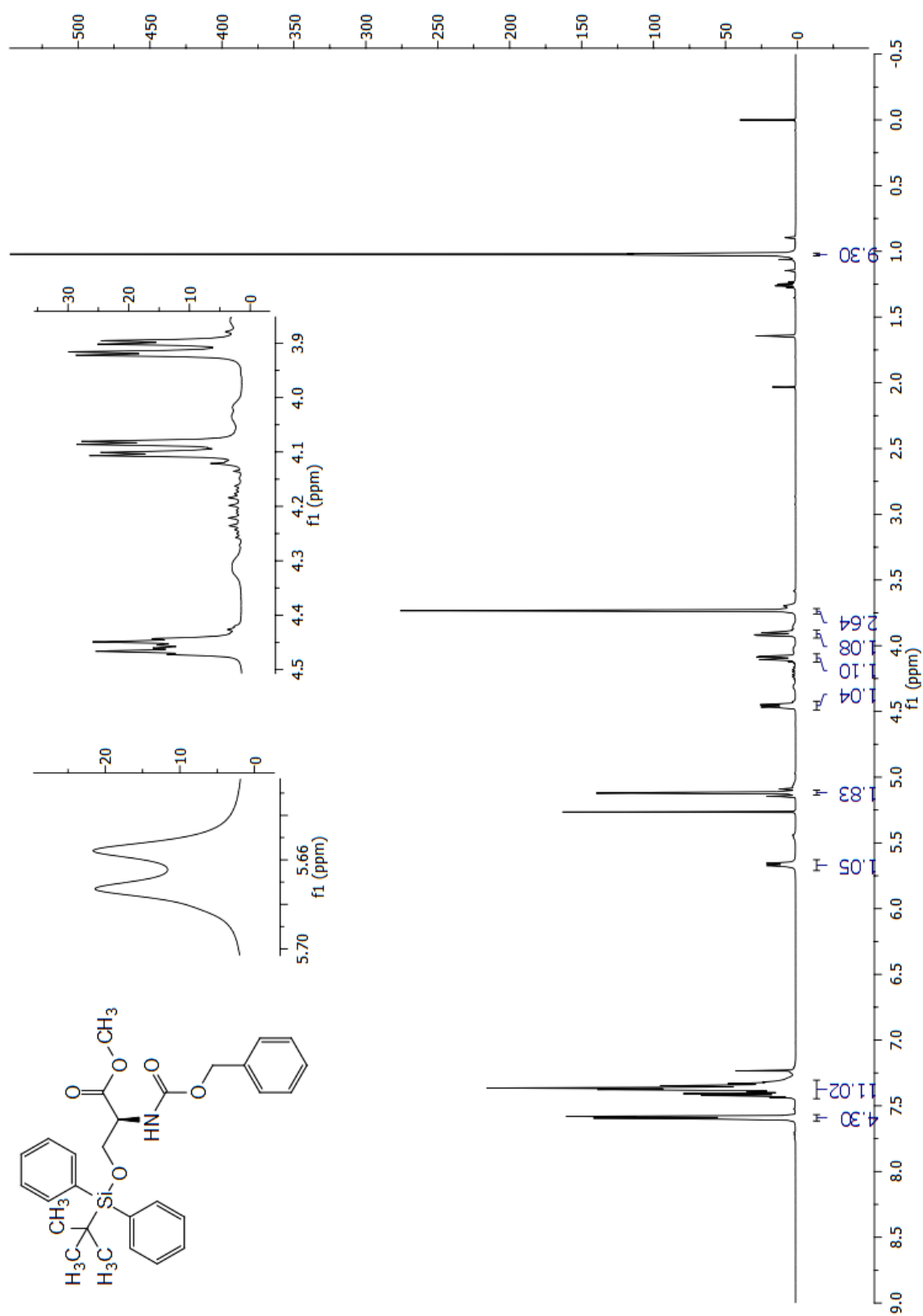


Figura 29. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **21**.

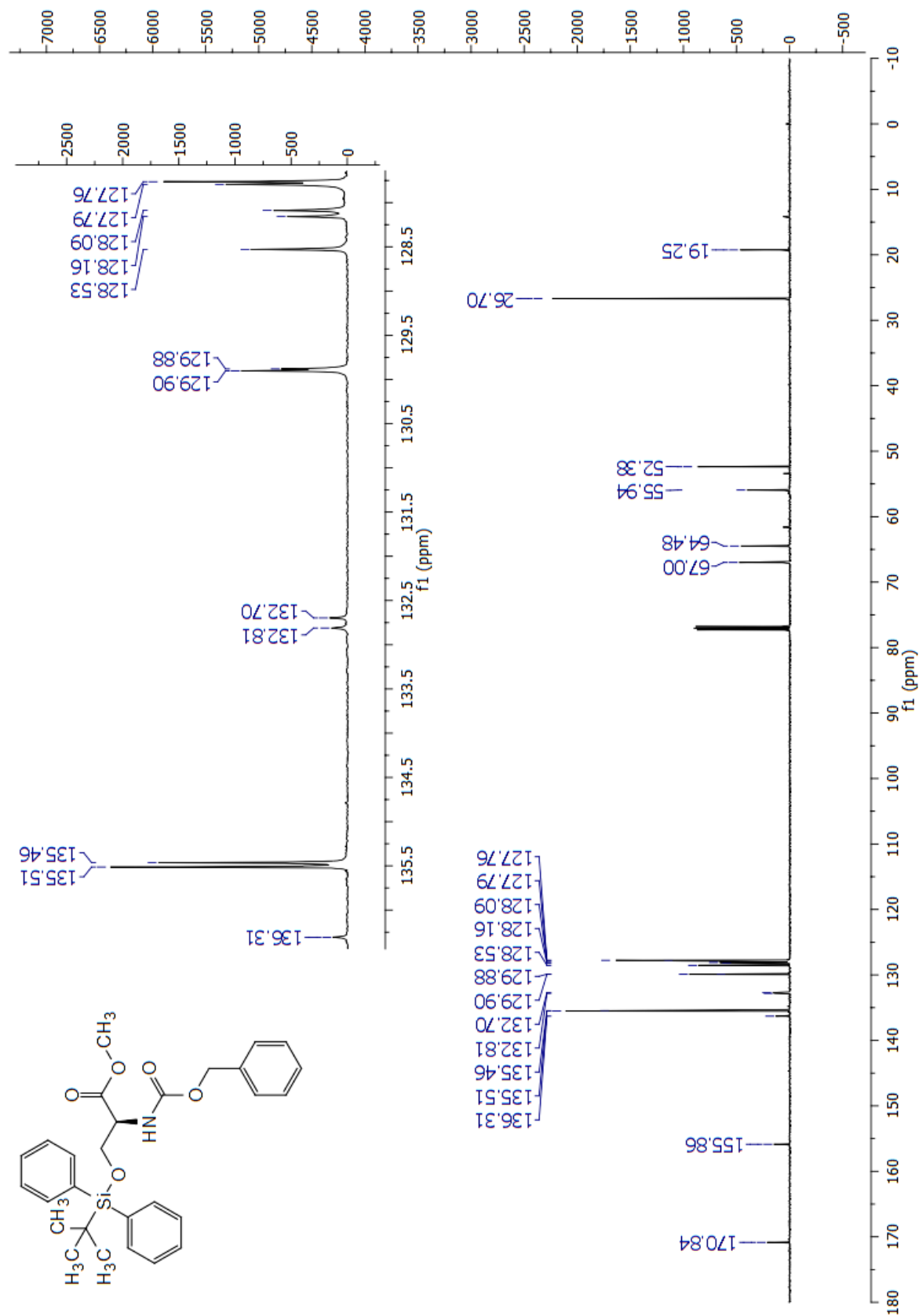


Figura 30. Espectro no IV de 21.

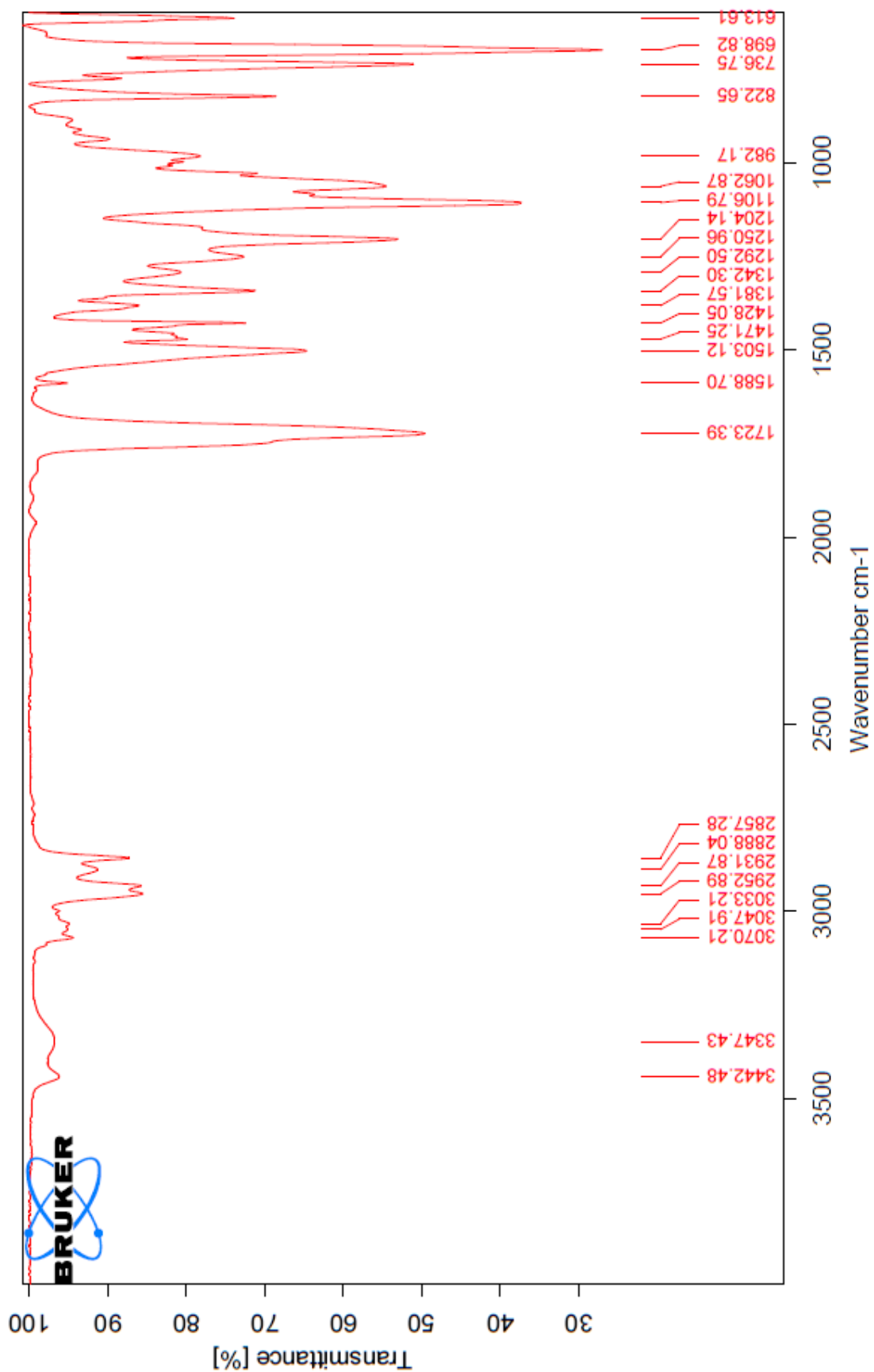


Figura 31. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **22**.

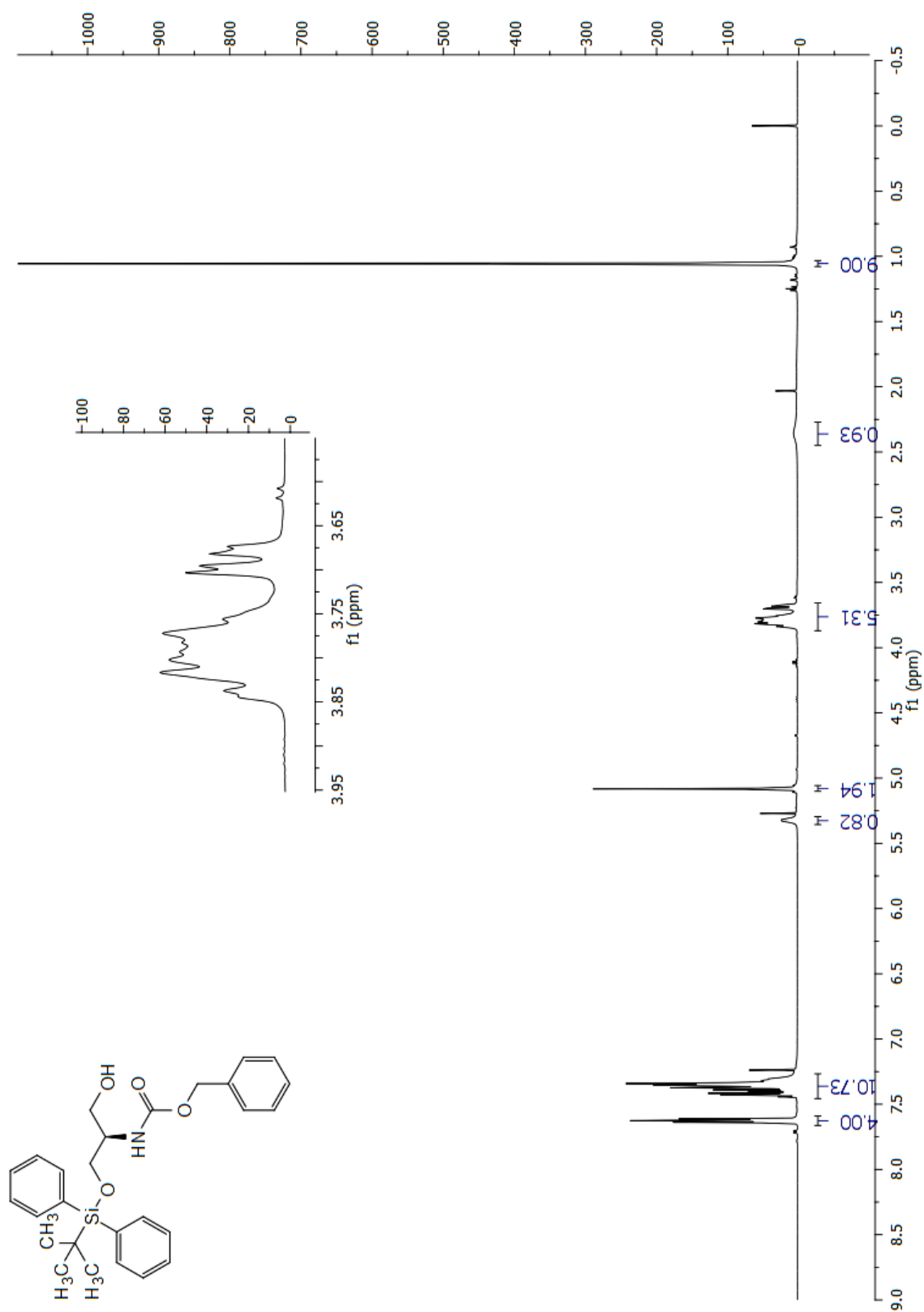


Figura 32. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **22**.

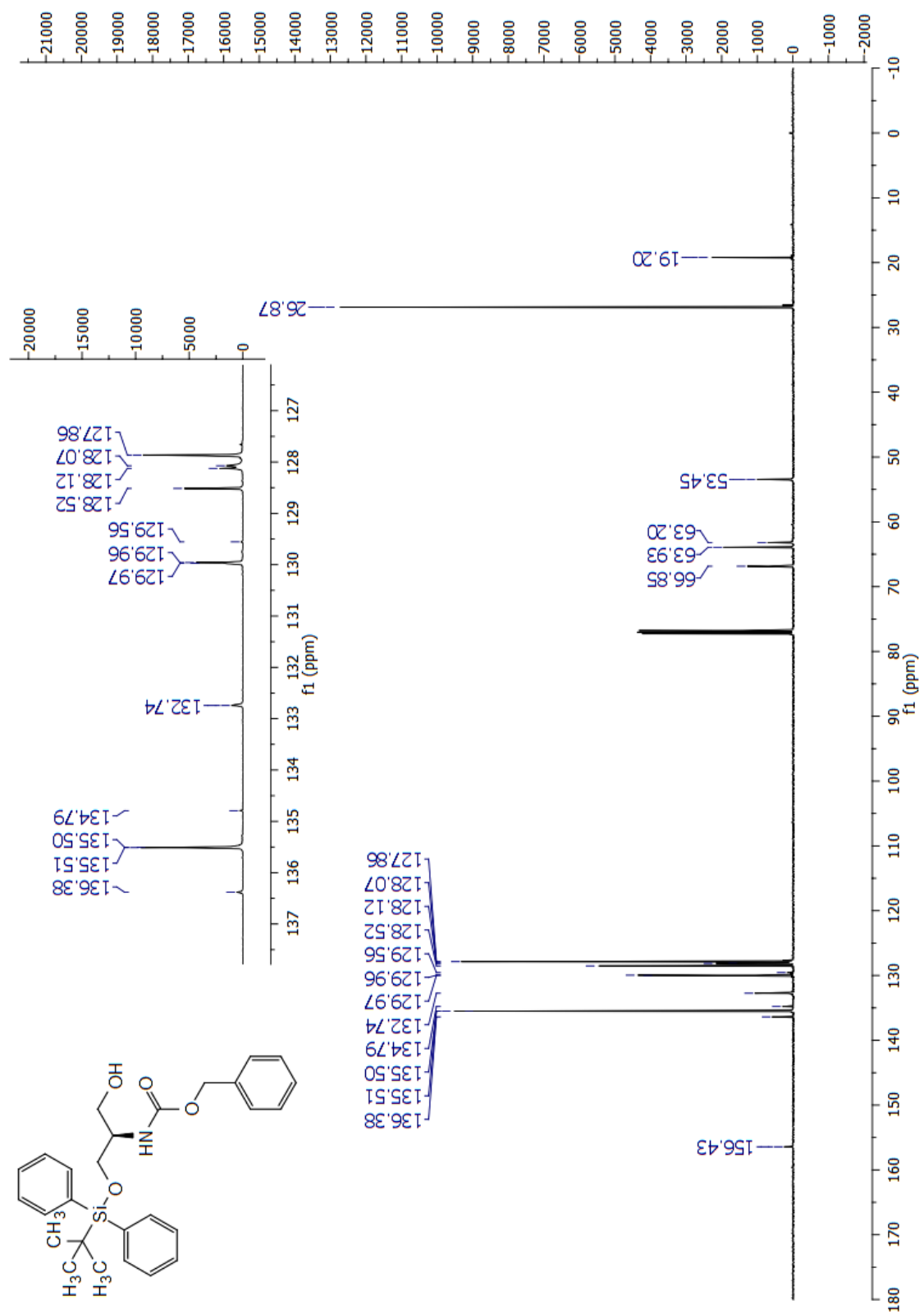


Figura 33. Espectro no IV de 22.

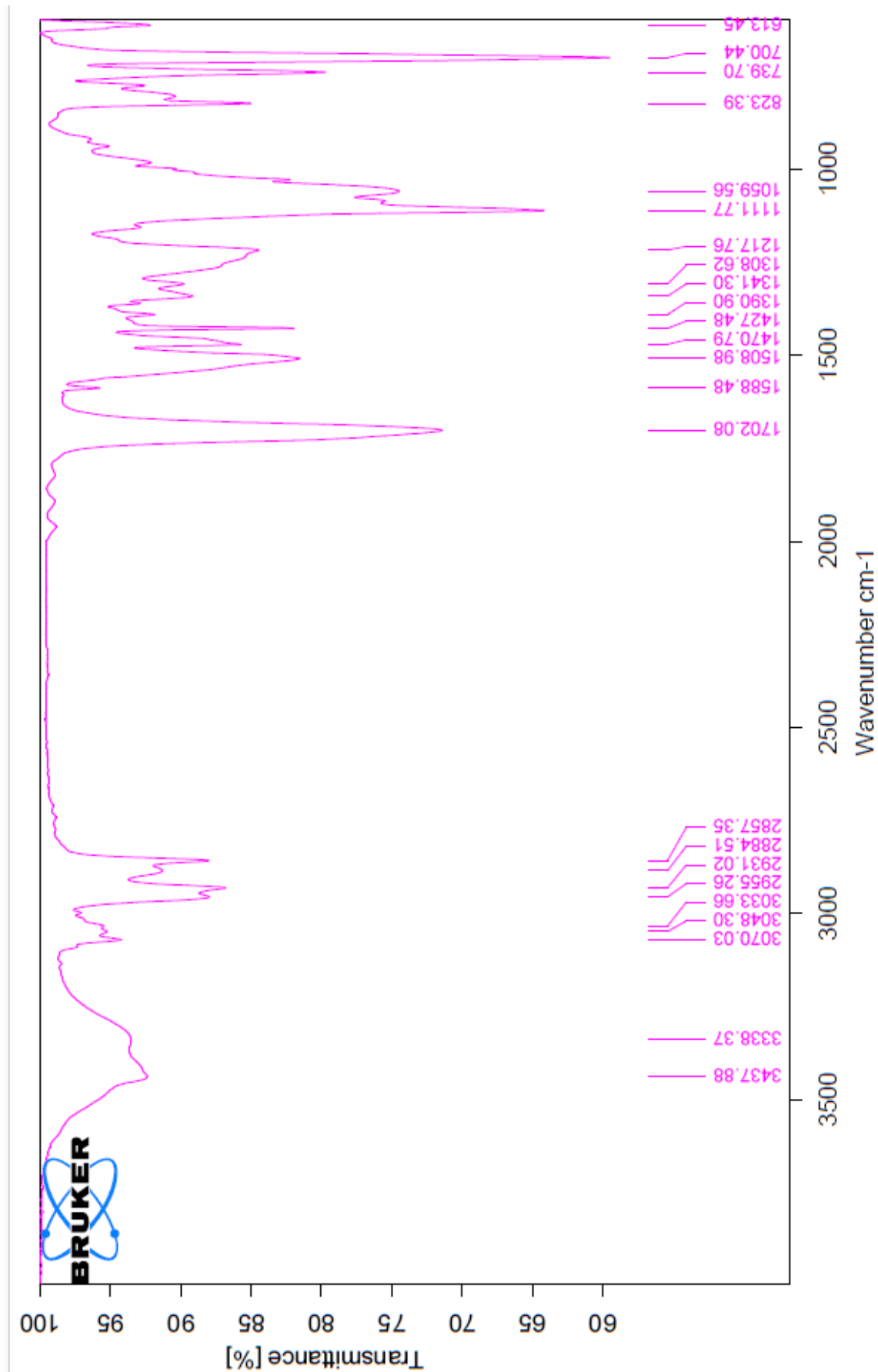


Figura 34. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

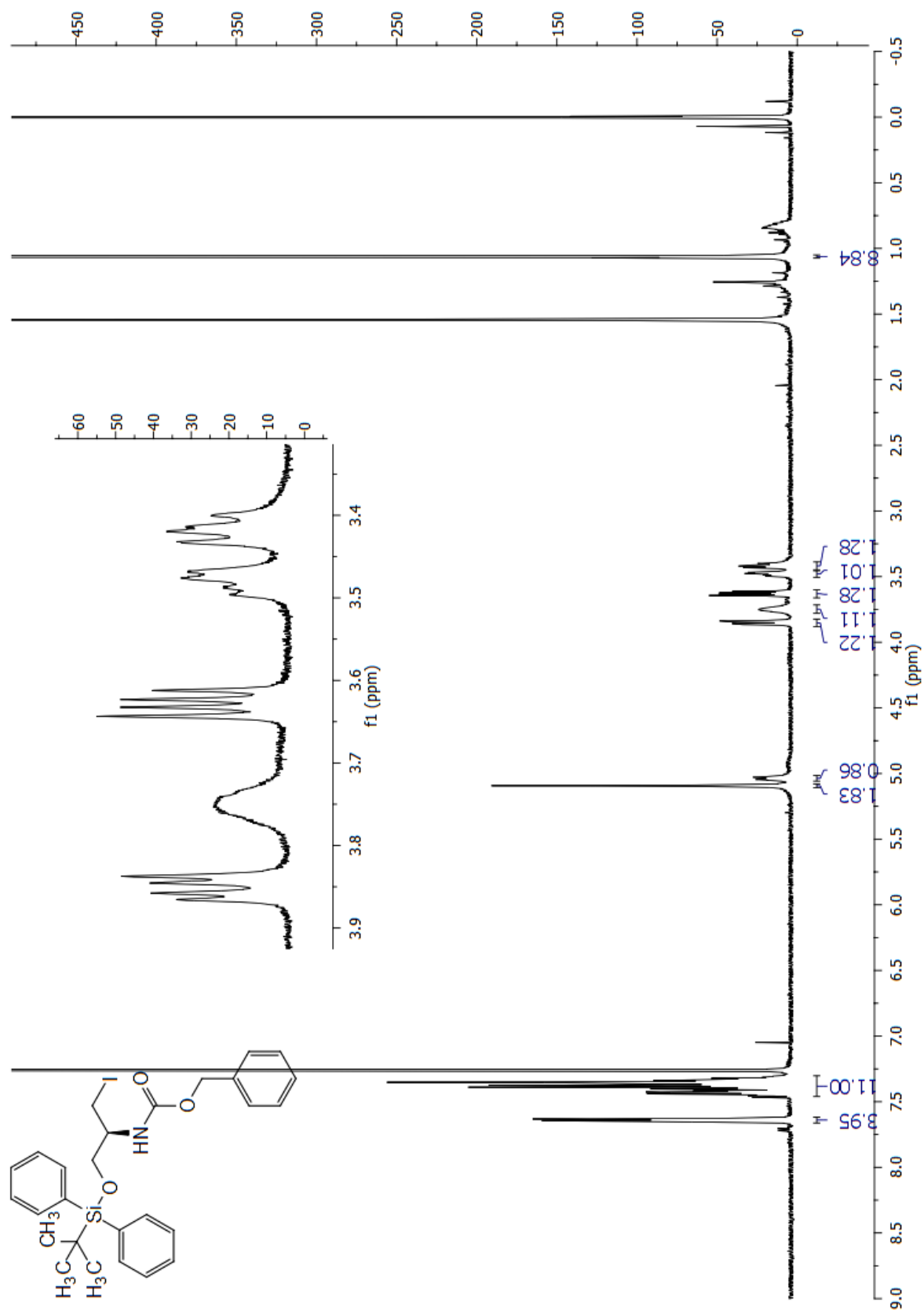


Figura 35. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **4**.

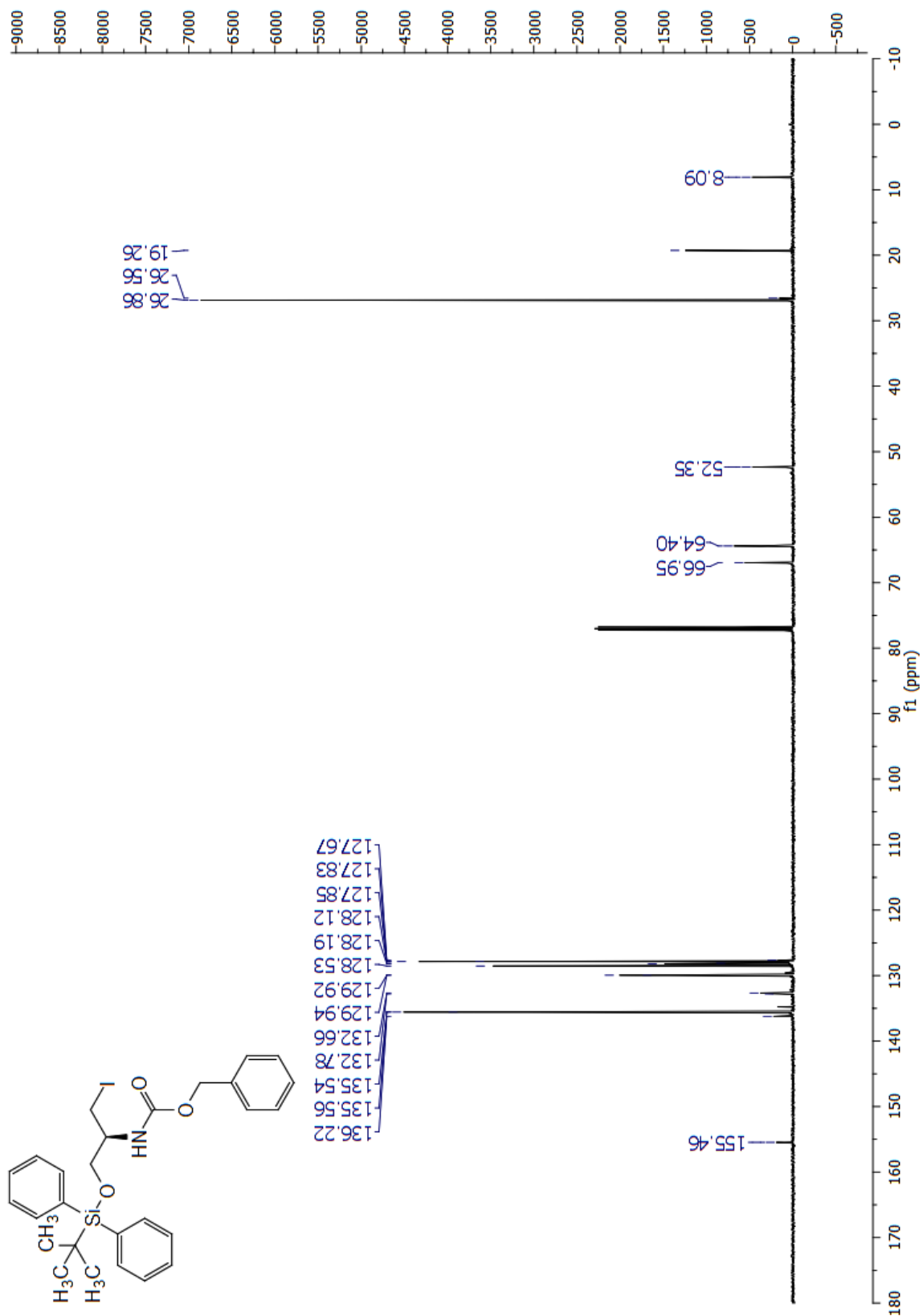


Figura 36. Espectro no IV de 4.

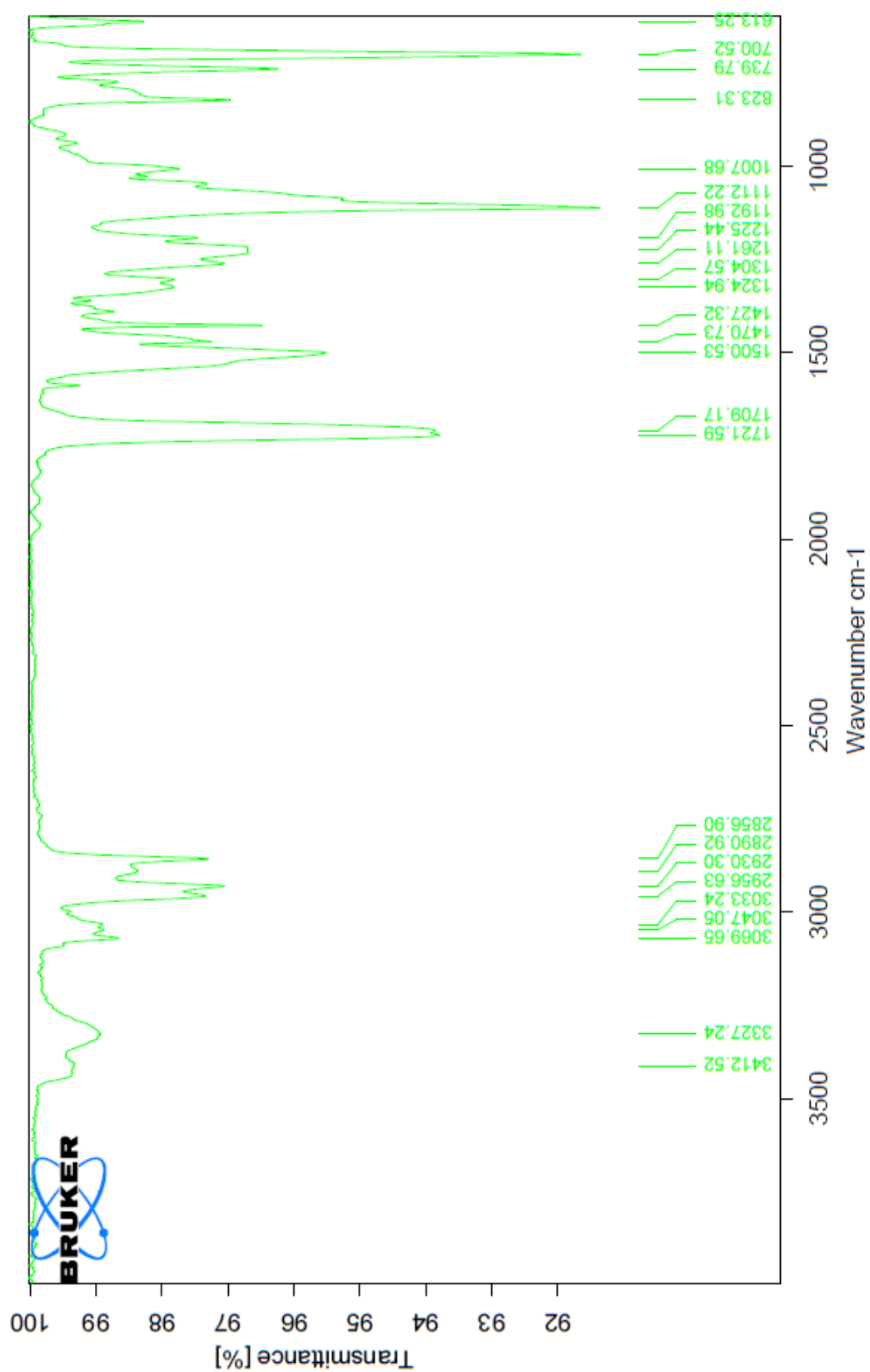


Figura 37. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

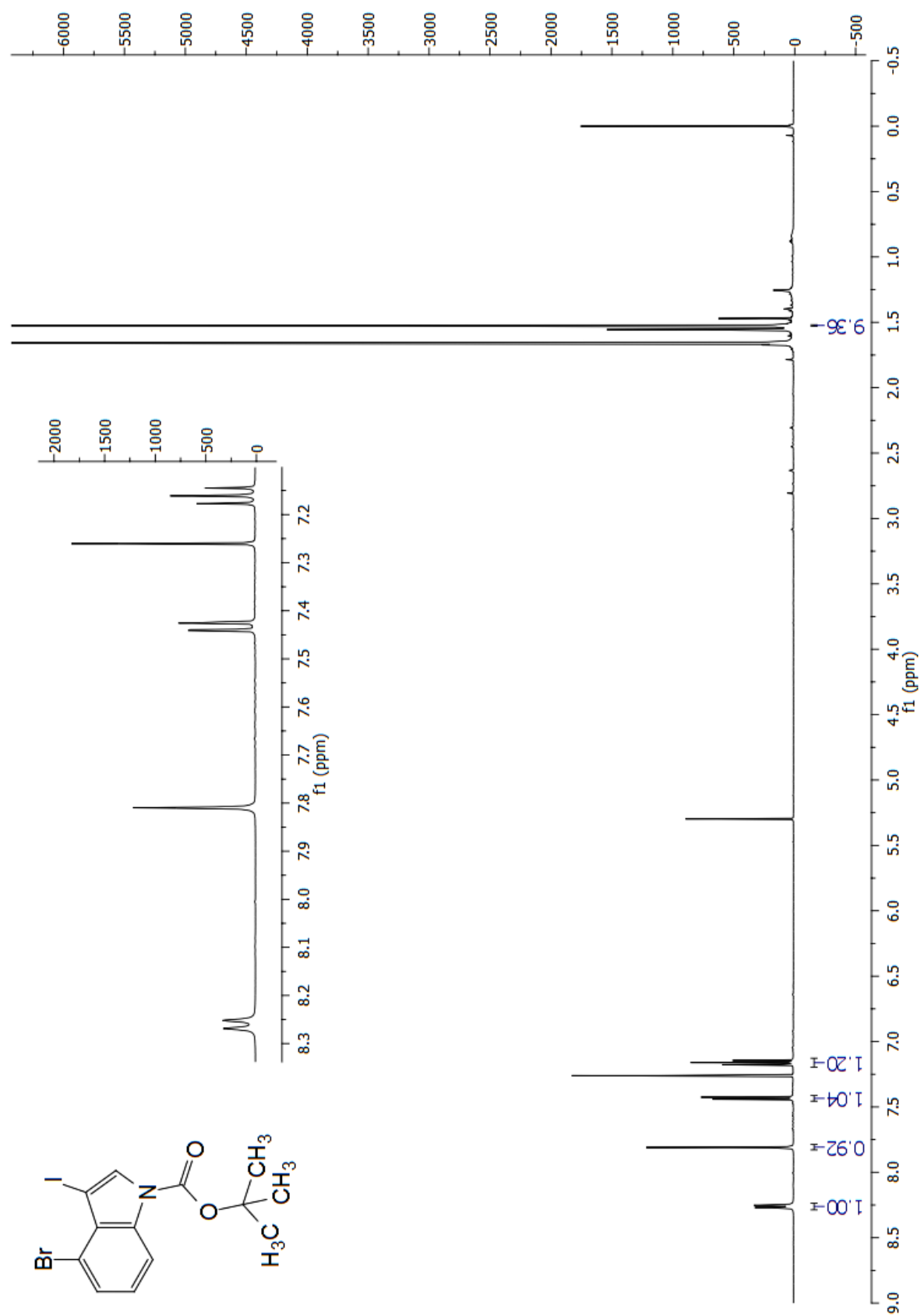


Figura 38. RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

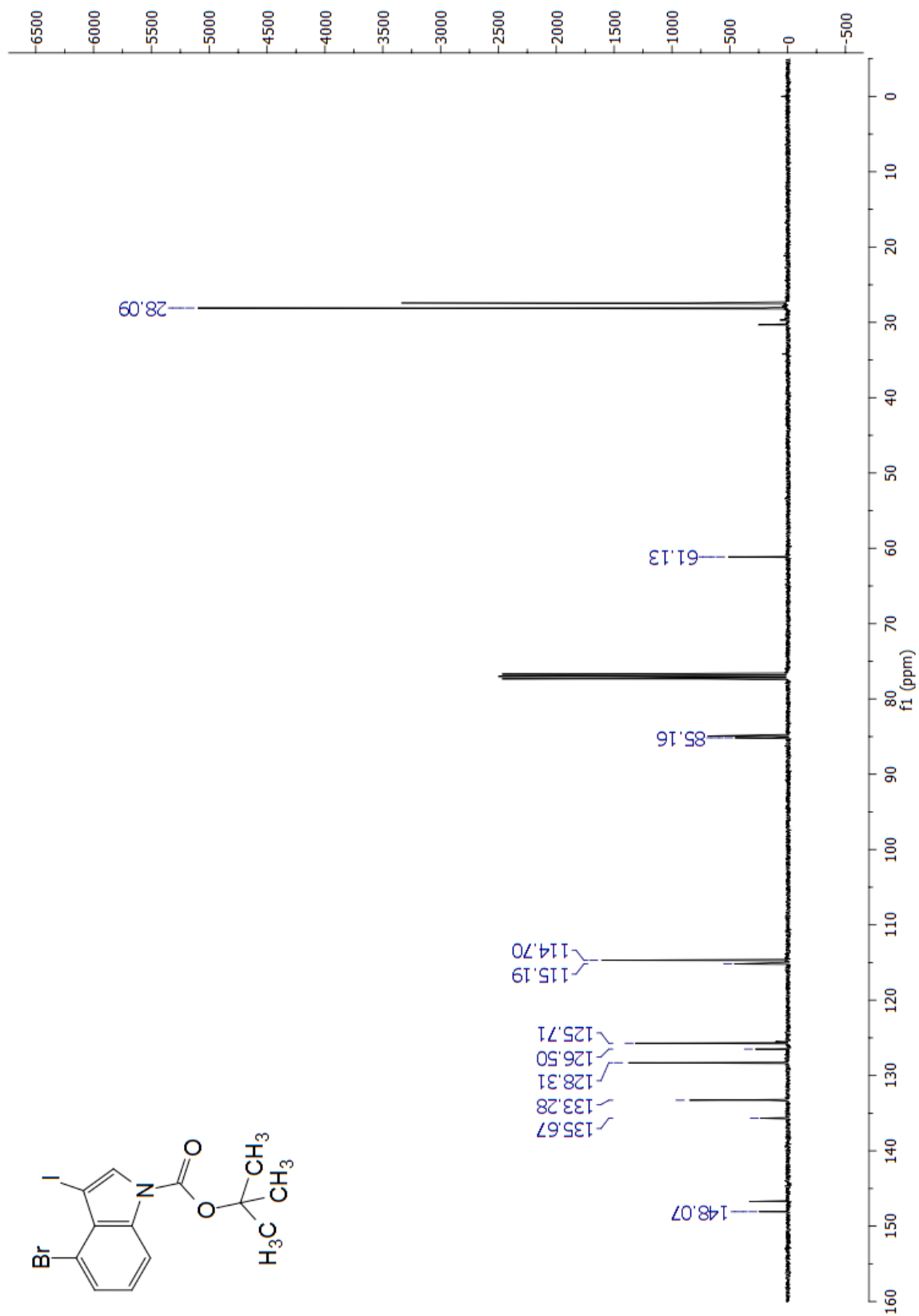


Figura 39. Espectro no IV de 23.

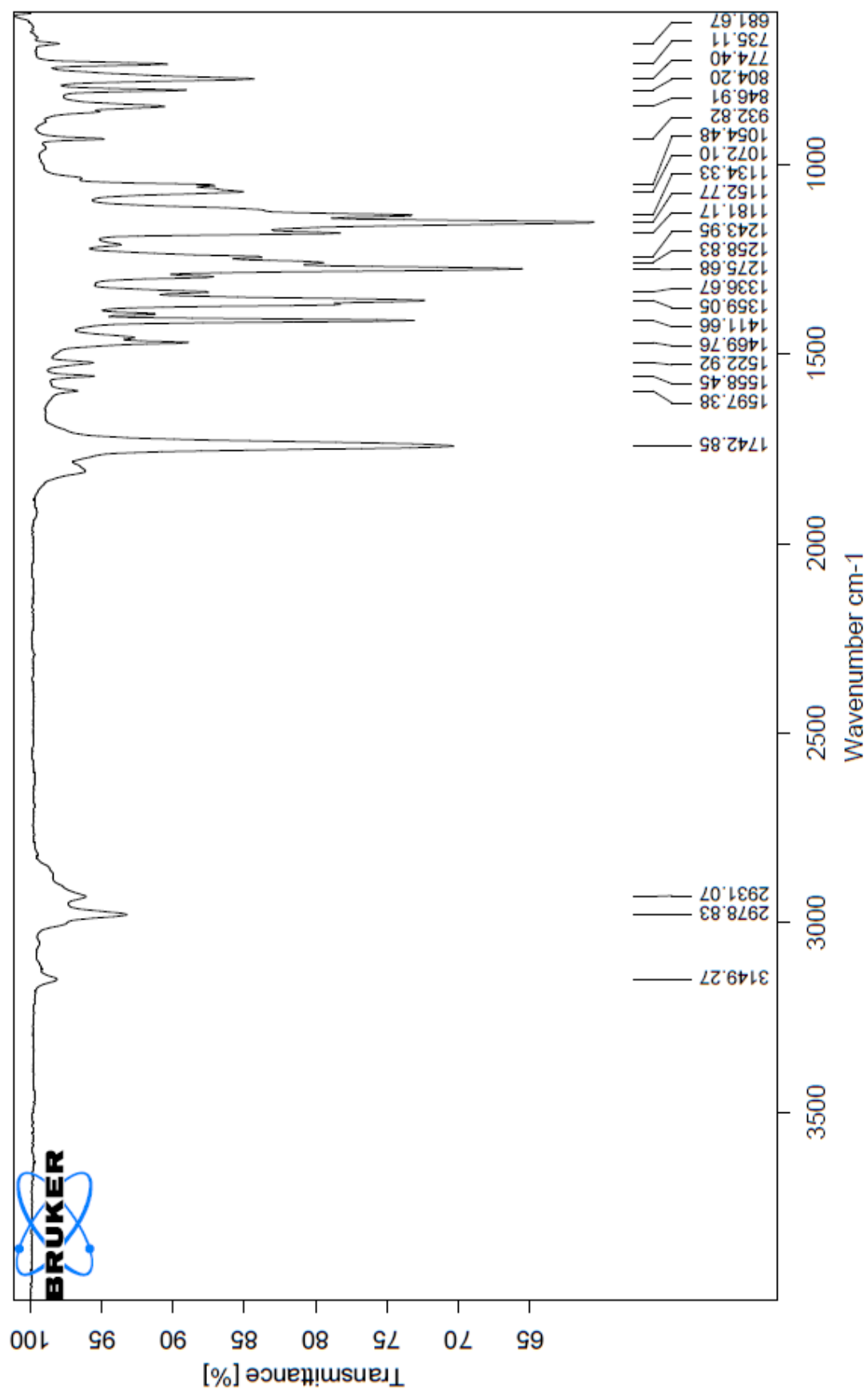


Figura 40. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **27**.

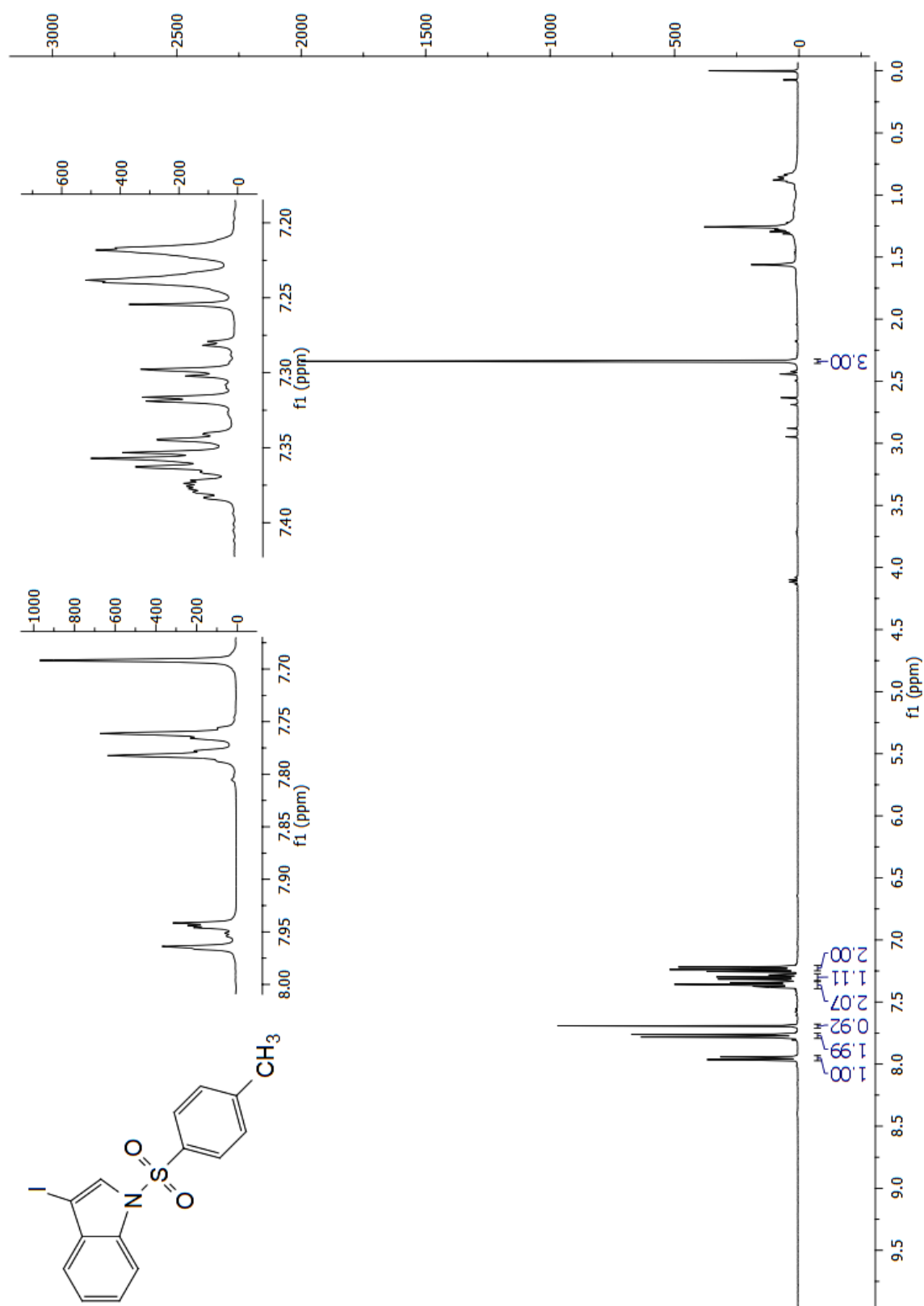
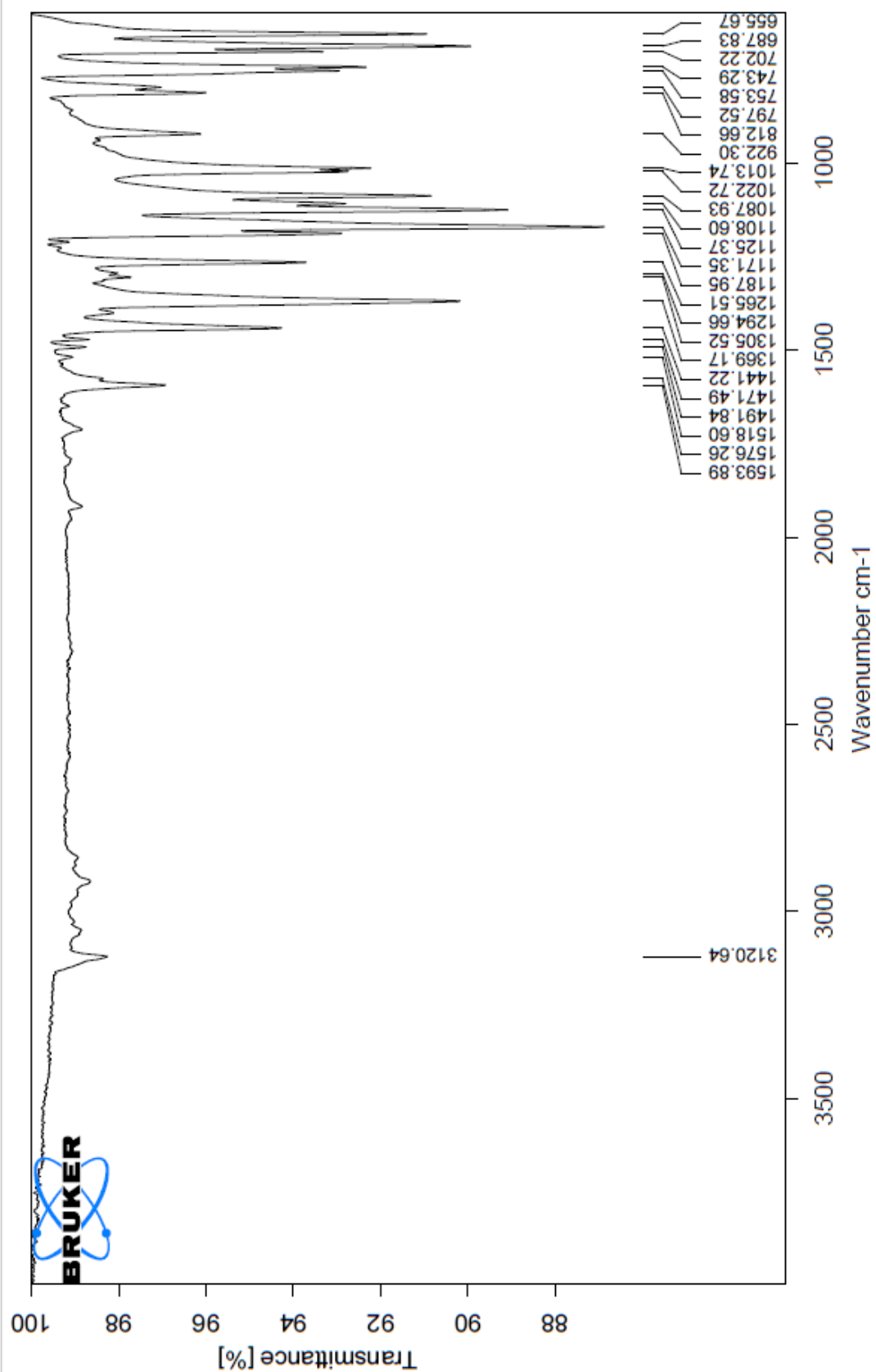


Figura 41. Espectro no IV de 27.

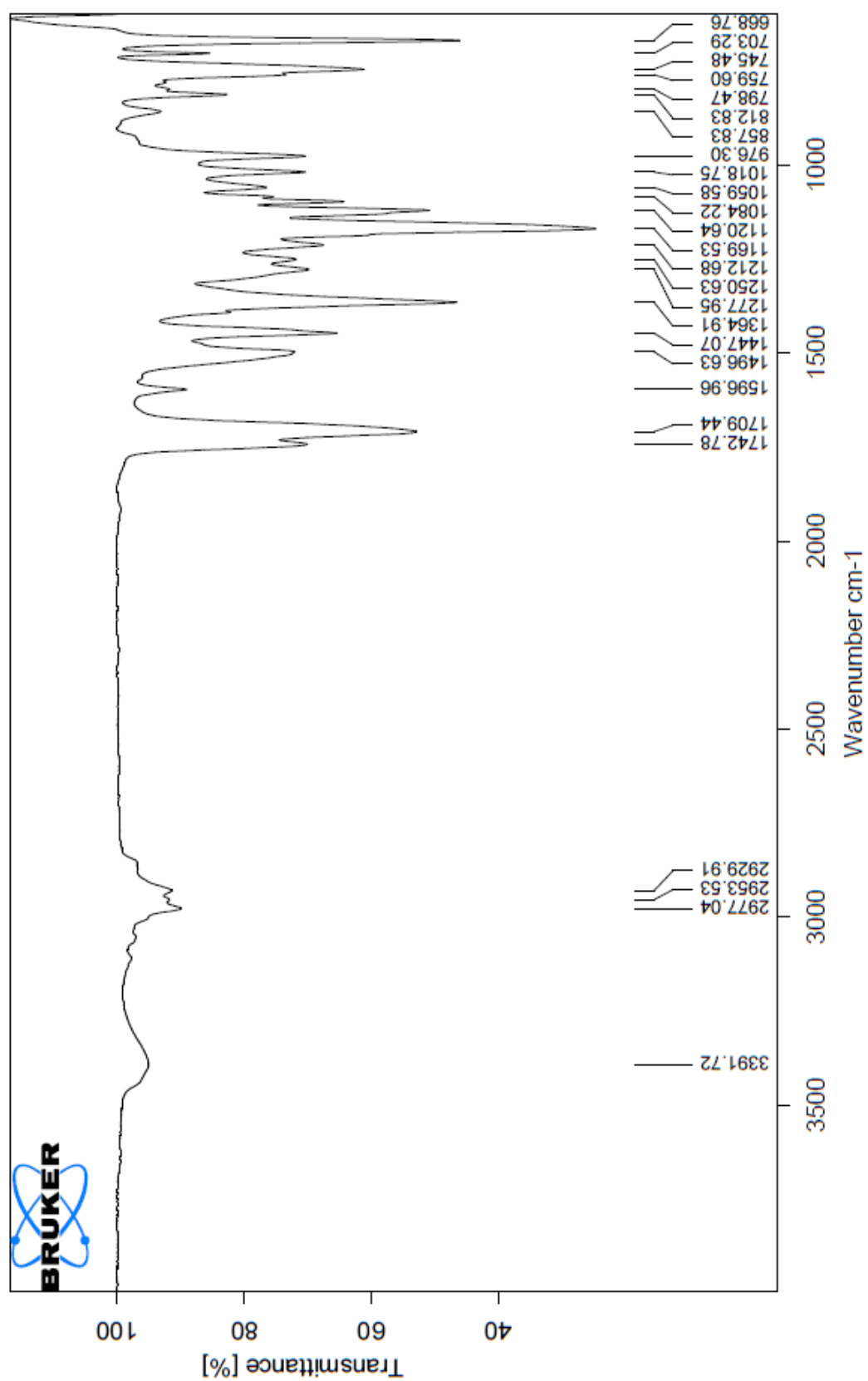


Chemical structure of compound 10: CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N2C=C3C(=C2)C(=C(C=C3)C[C@H](C3=CC(=O)OC(C)(C)C)C3=O)C

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks from 1.04 to 8.02 ppm. The spectrum includes an inset for the aromatic region (7.2-8.0 ppm).

¹³C NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks from 2.33 to 8.91 ppm. The spectrum includes an inset for the aliphatic region (3.5-5.0 ppm).

Figura 43. Espectro no IV de 28.



Chemical structure: Cc1ccc(cc1)S(=O)(=O)n2c(I)c(Br)ccc2

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks from 0 to 8.5 ppm. The x-axis is labeled f1 (ppm). The y-axis is labeled f1 (ppm). The spectrum shows a complex pattern of peaks, with a large peak at 7.8 ppm and a smaller peak at 7.2 ppm. The inset shows the aromatic region from 7.2 to 8.0 ppm.

Integration values: 1.00, 0.93, 2.05, 1.00, 2.14, 1.08, 2.88, 2.88.

Figura 45. RMN- ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **29**.

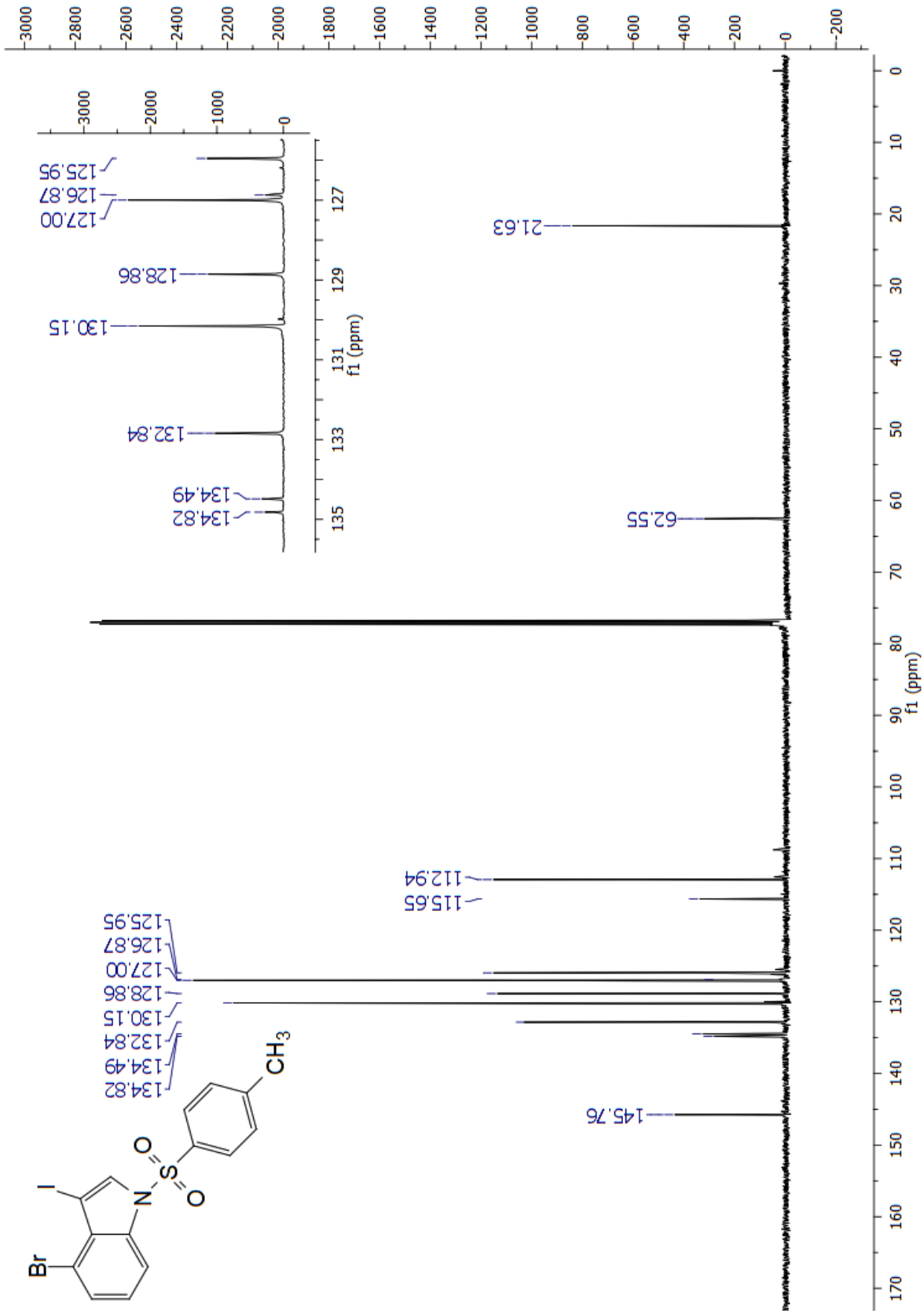


Figura 46. Espectro no IV de **29**.

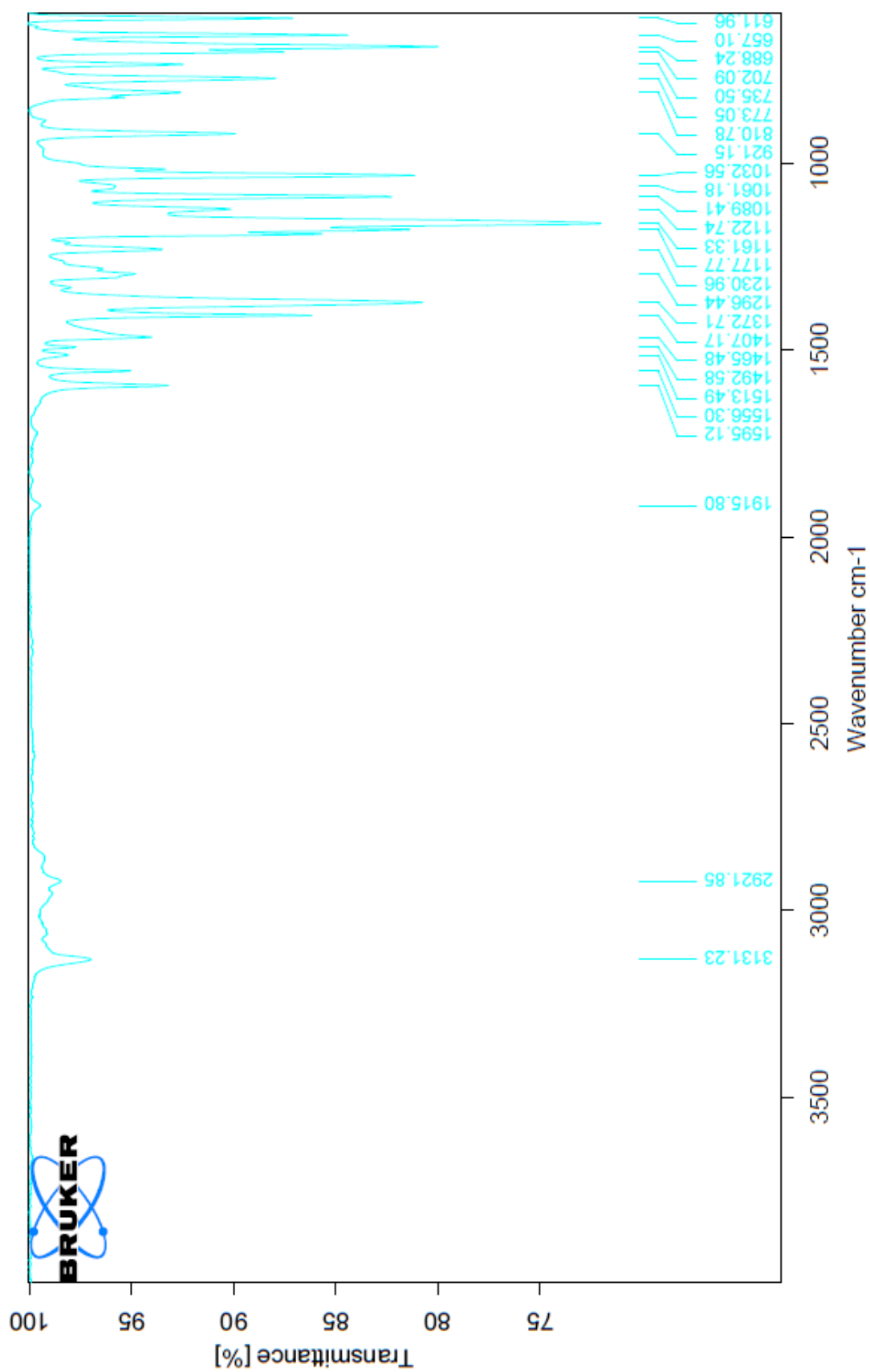


Figura 47. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **35**.

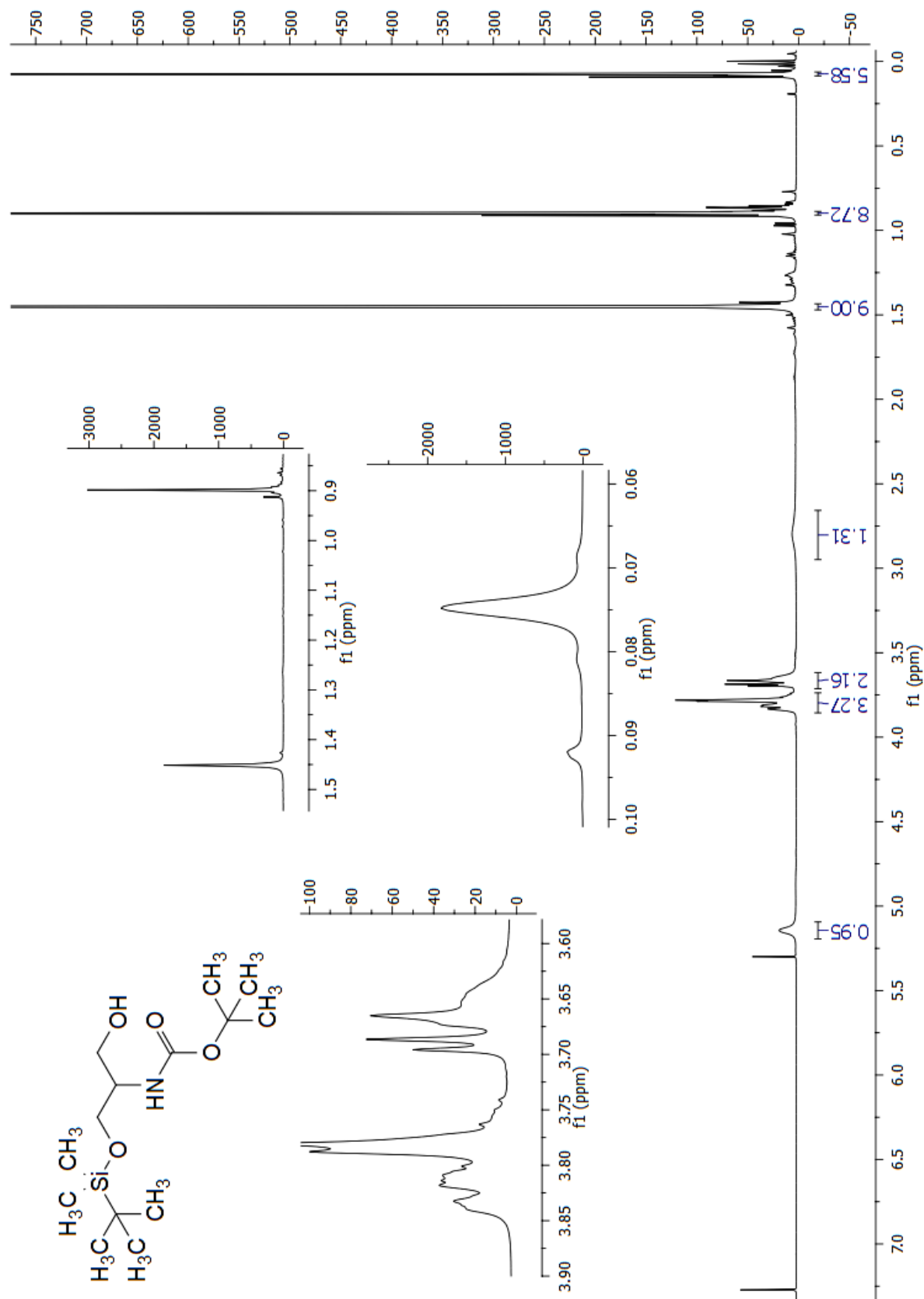


Figura 48. RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **35**.

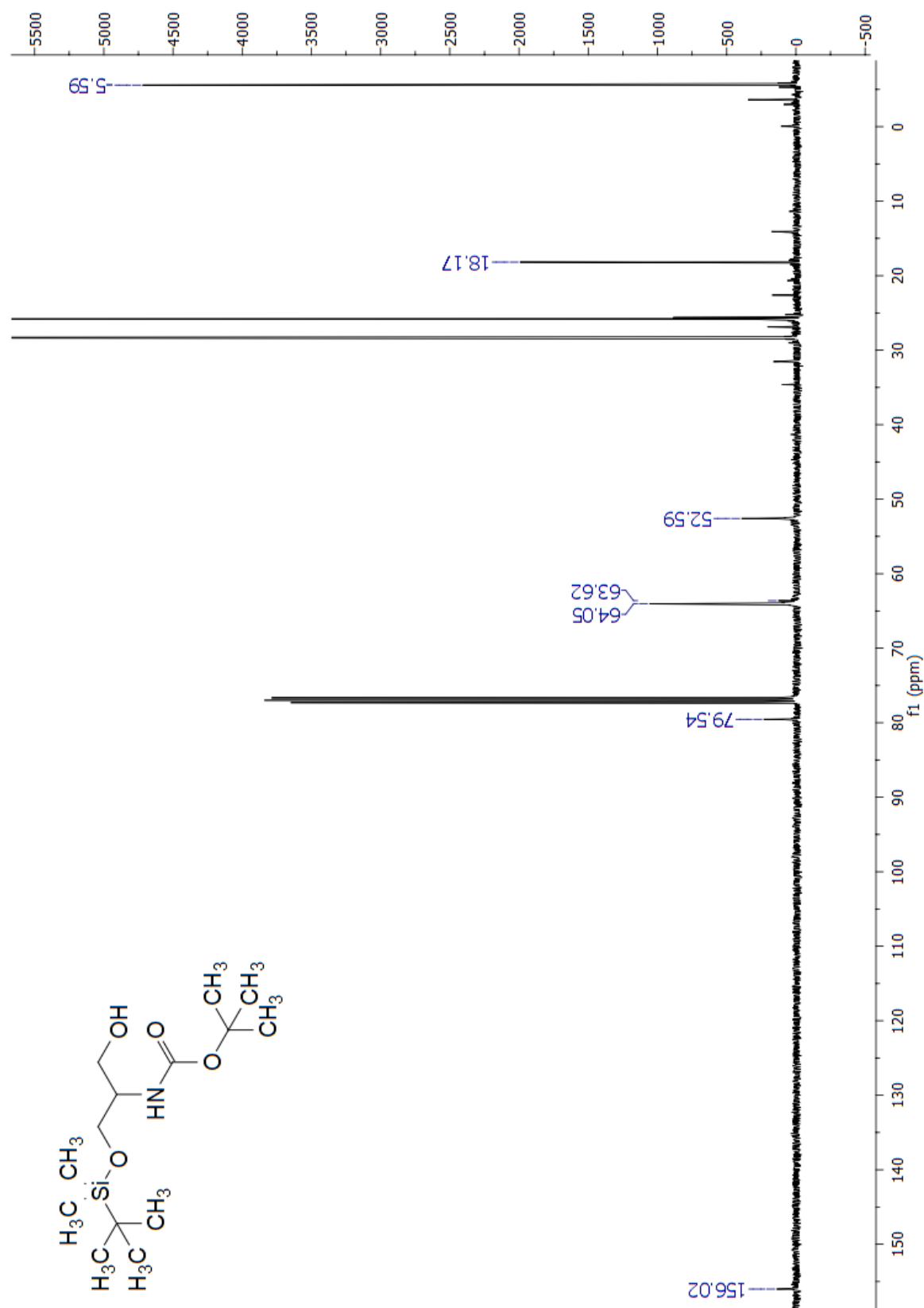


Figura 49. Espectro no IV de 35.

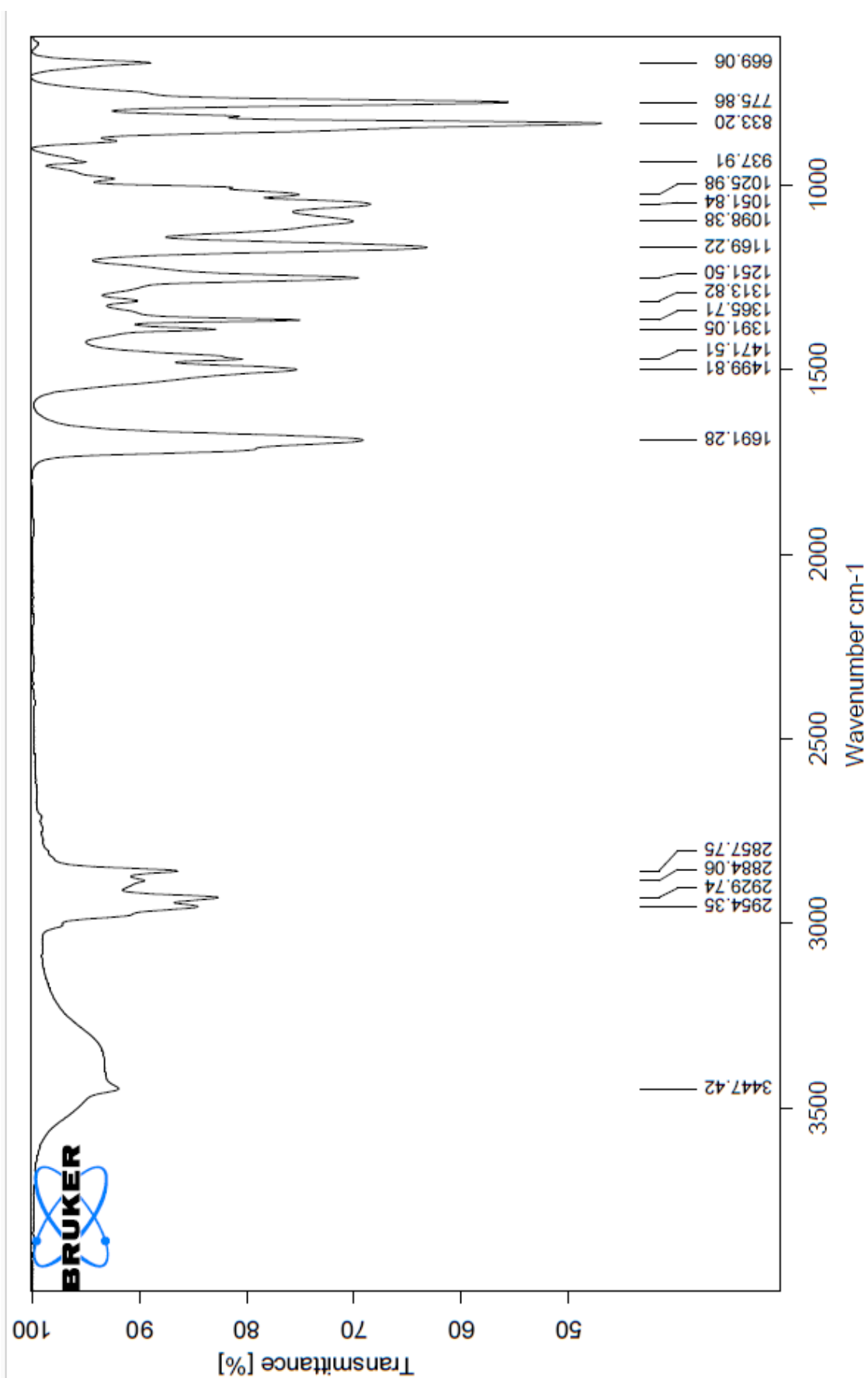
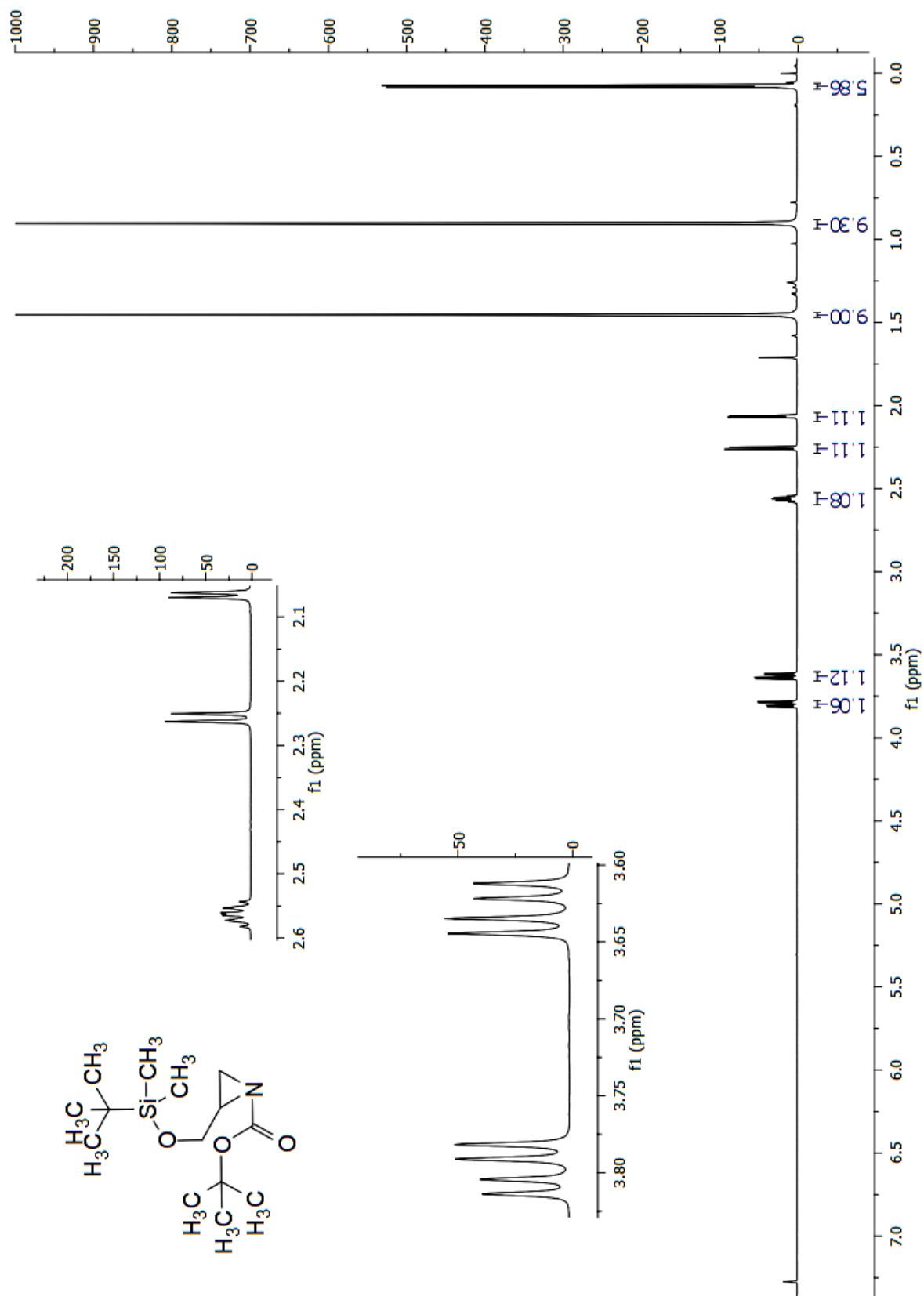


Figura 50. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **9**.



[illegible]

Figura 52. Espectro no IV de 9.

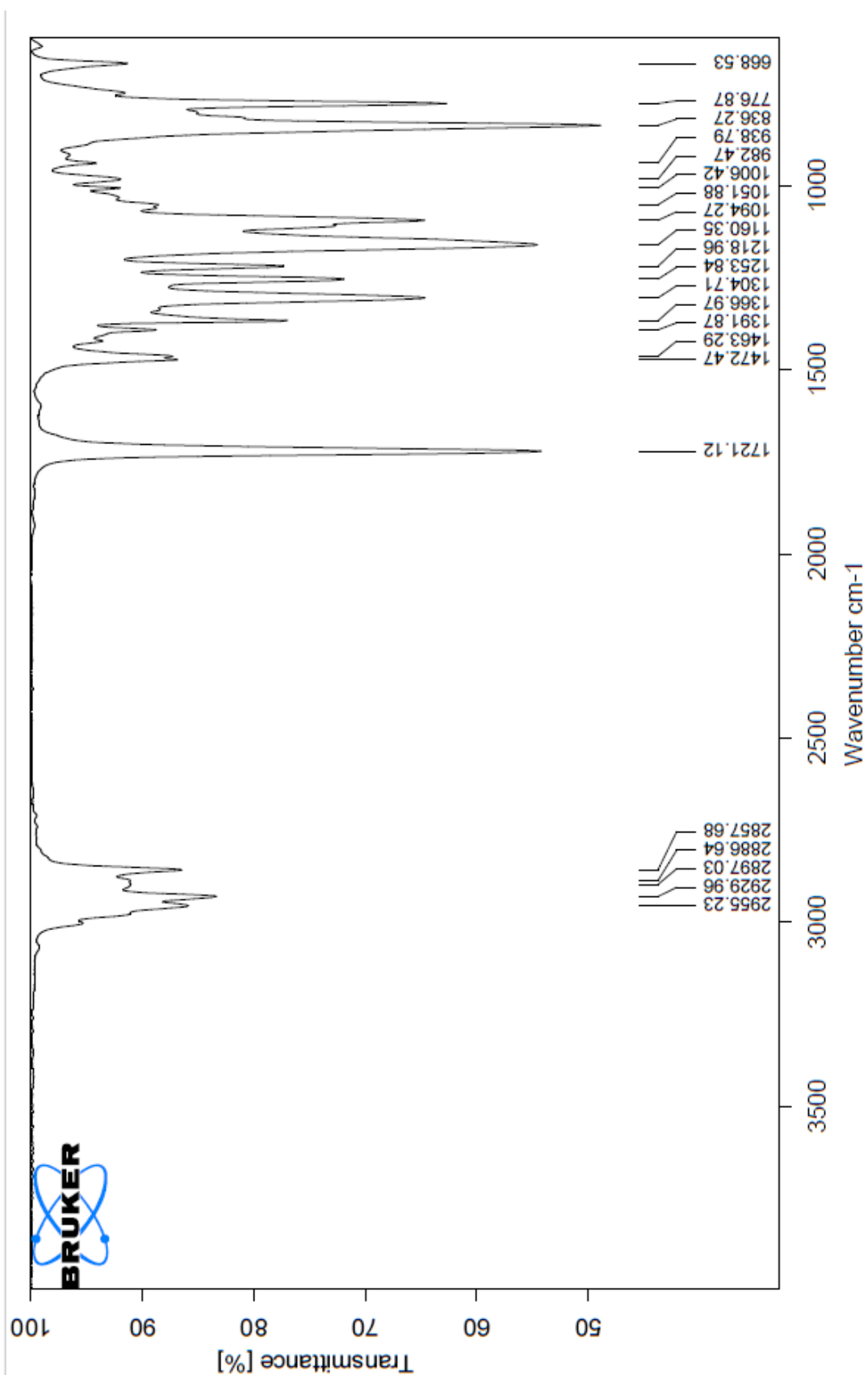


Figura 53. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **36**.

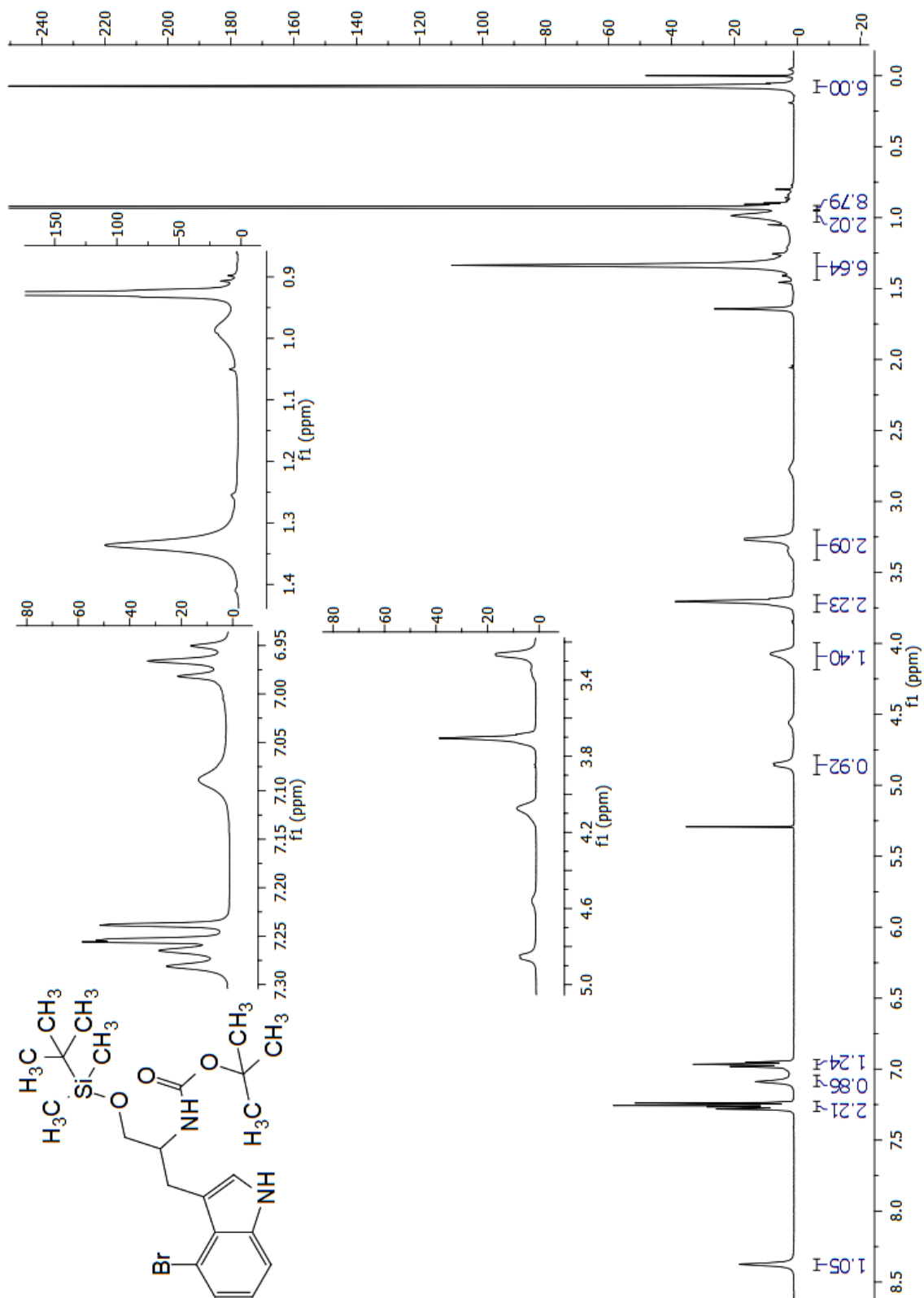


Figura 54. RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **36**.

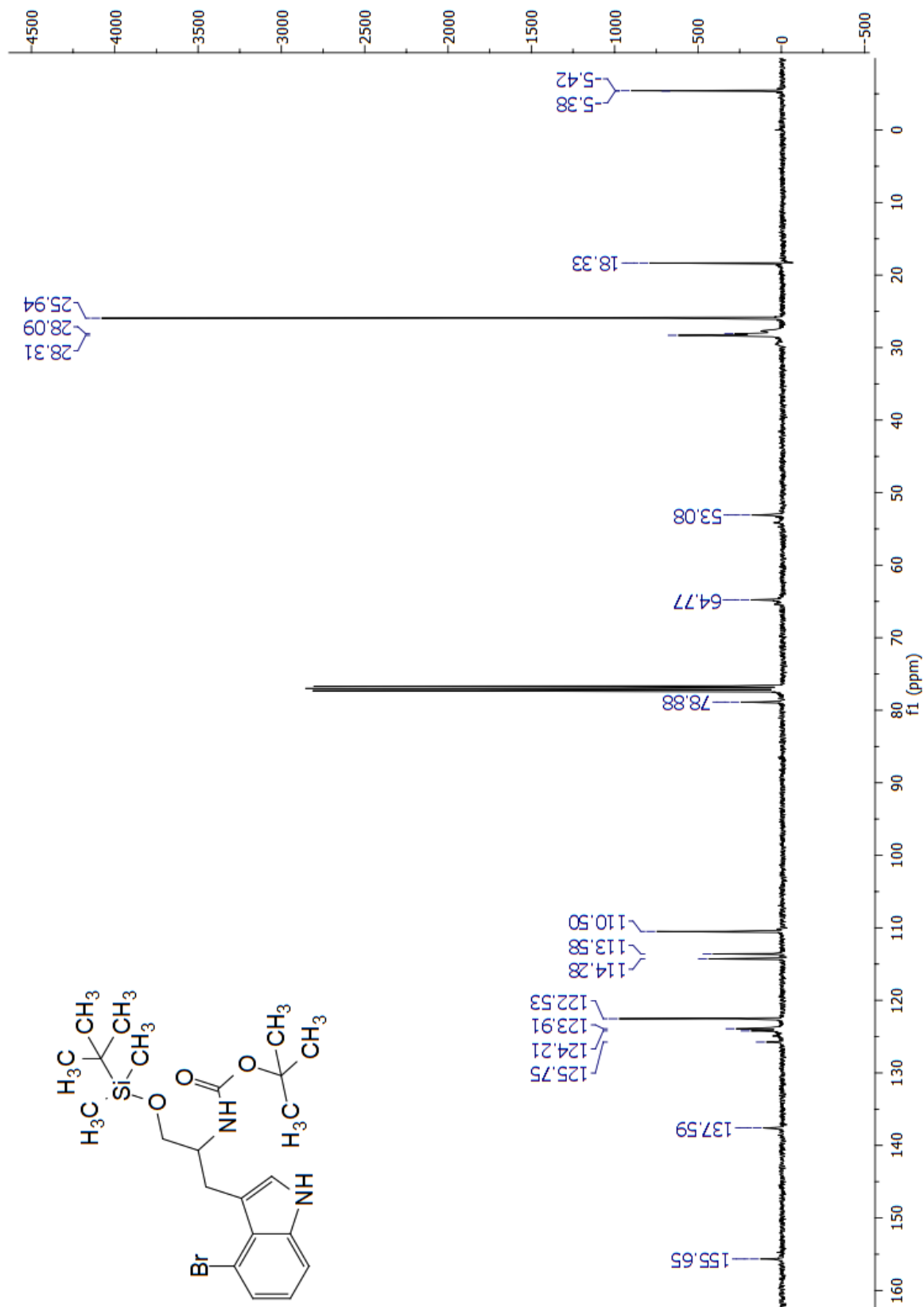
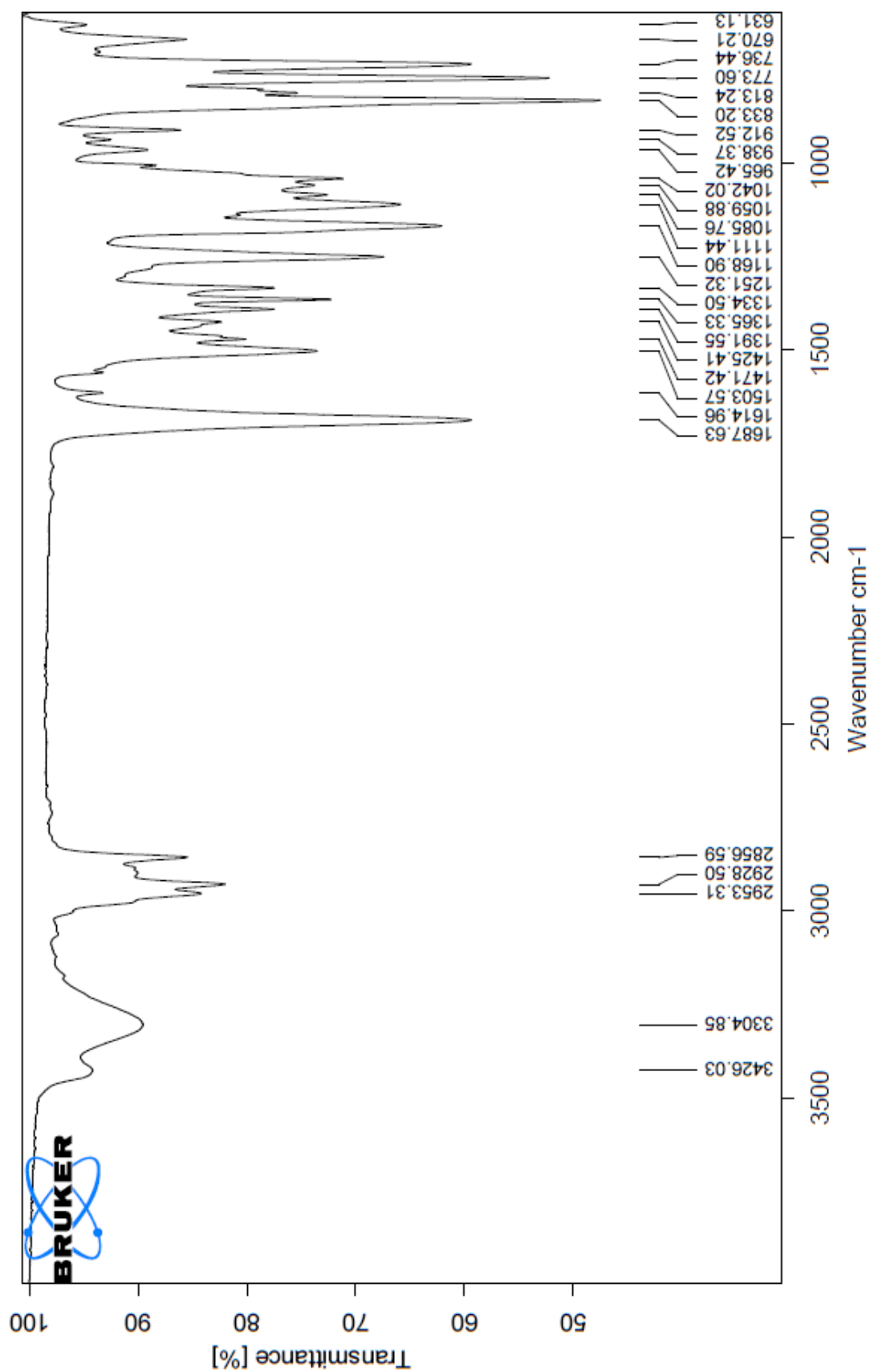


Figura 55. Espectro no IV de 36.



[illegible]

Figura 57. RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 37.

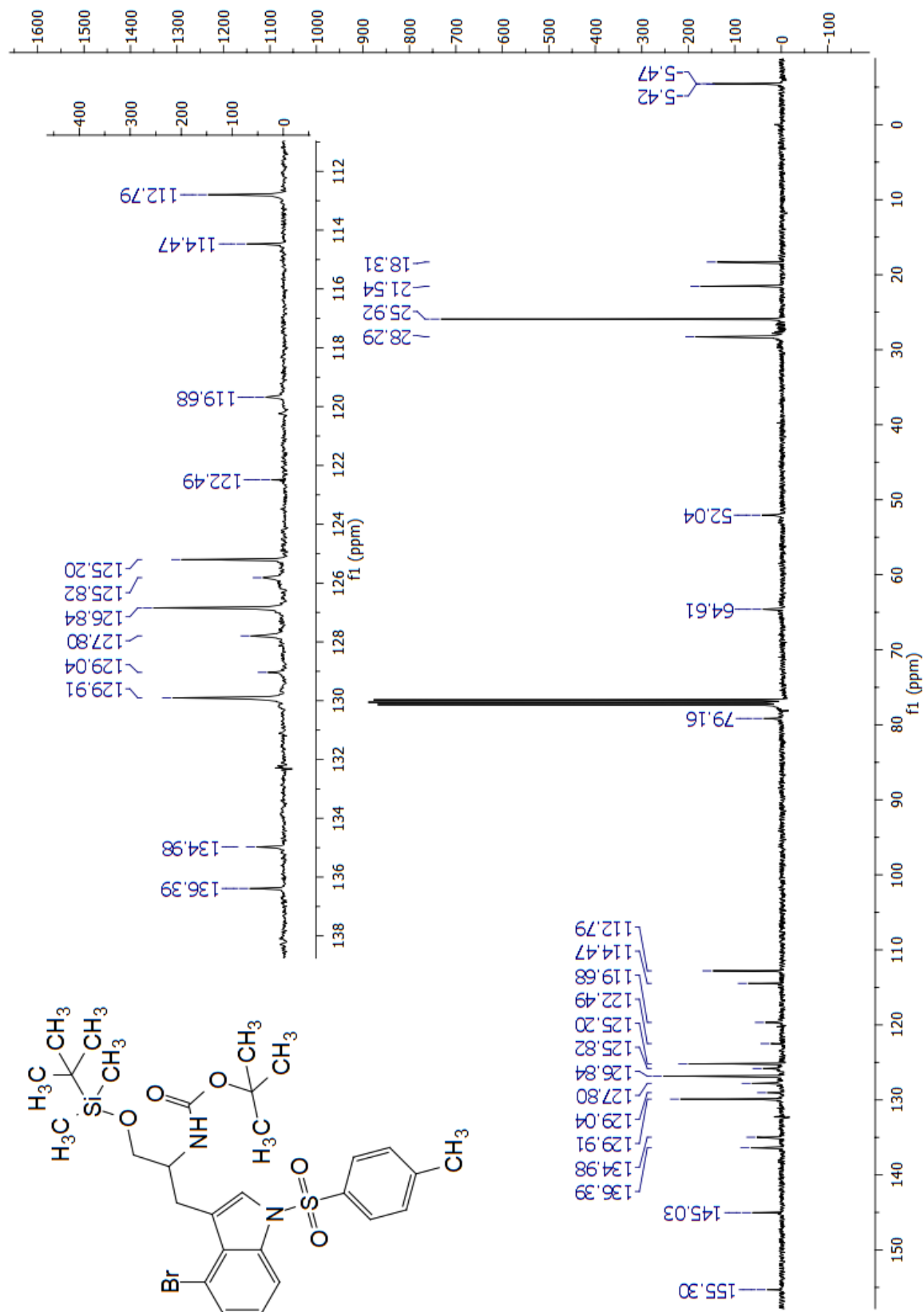


Figura 58. Espectro no IV de 37.

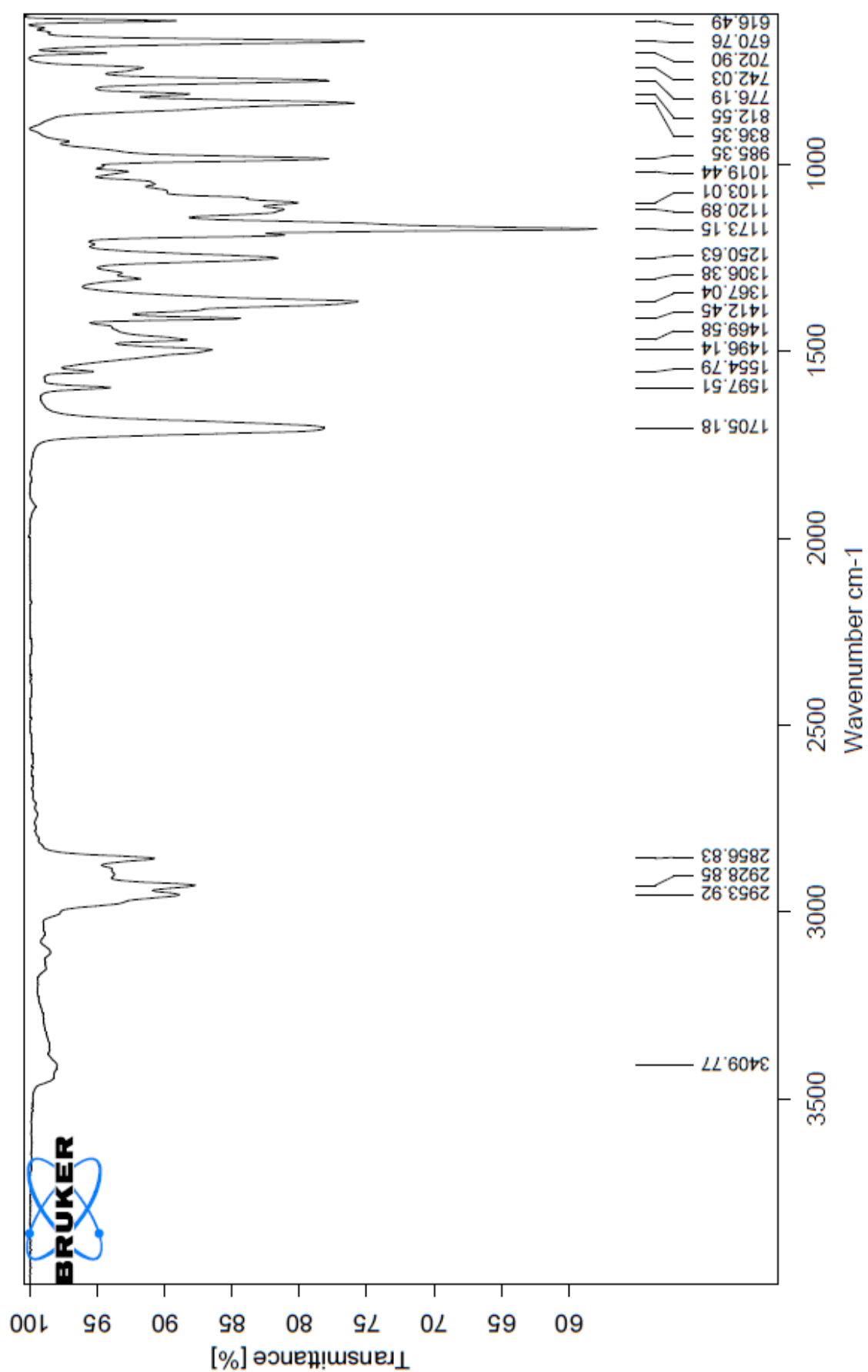


Figura 59. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **38**.

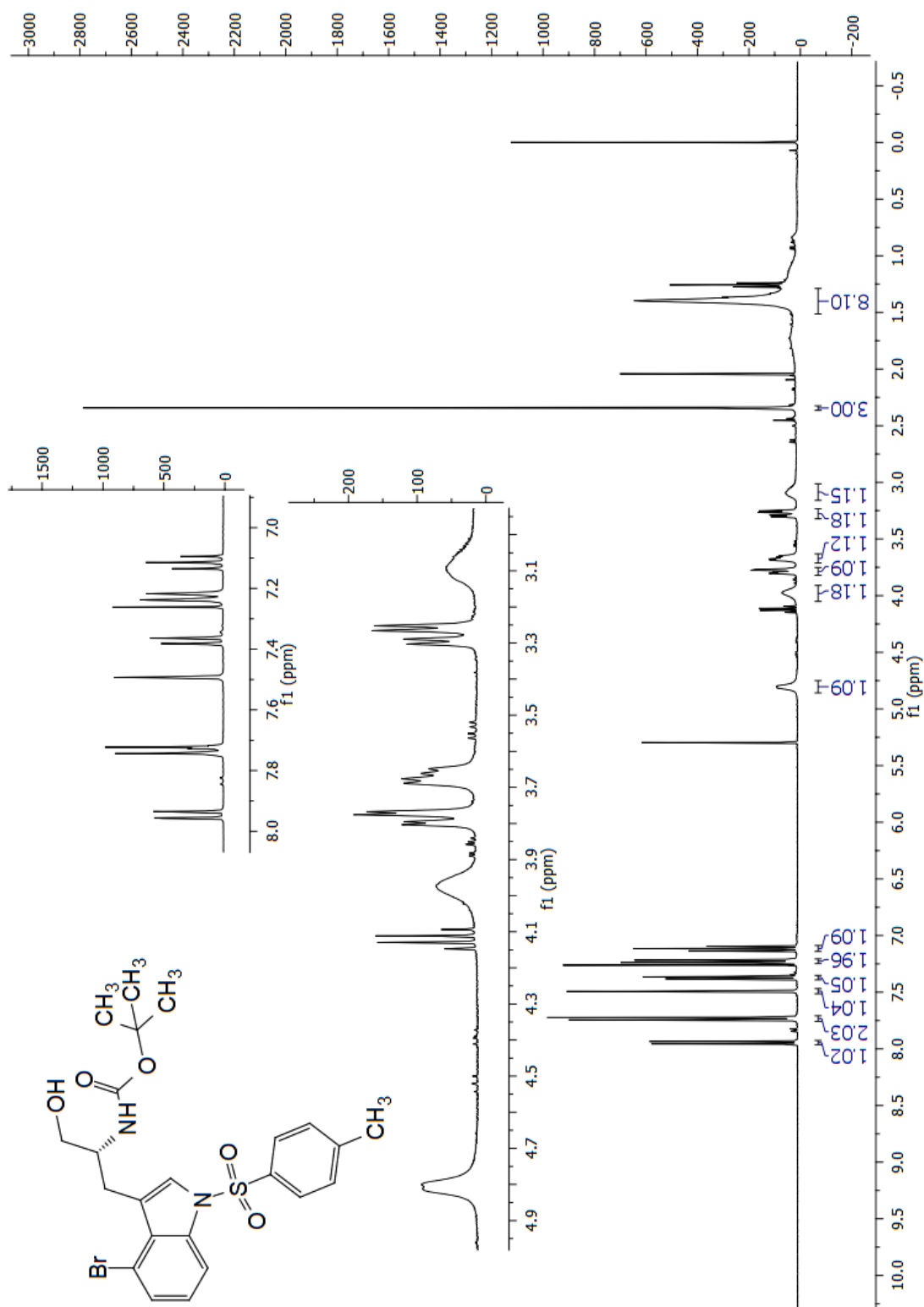


Figura 60. RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **38**.

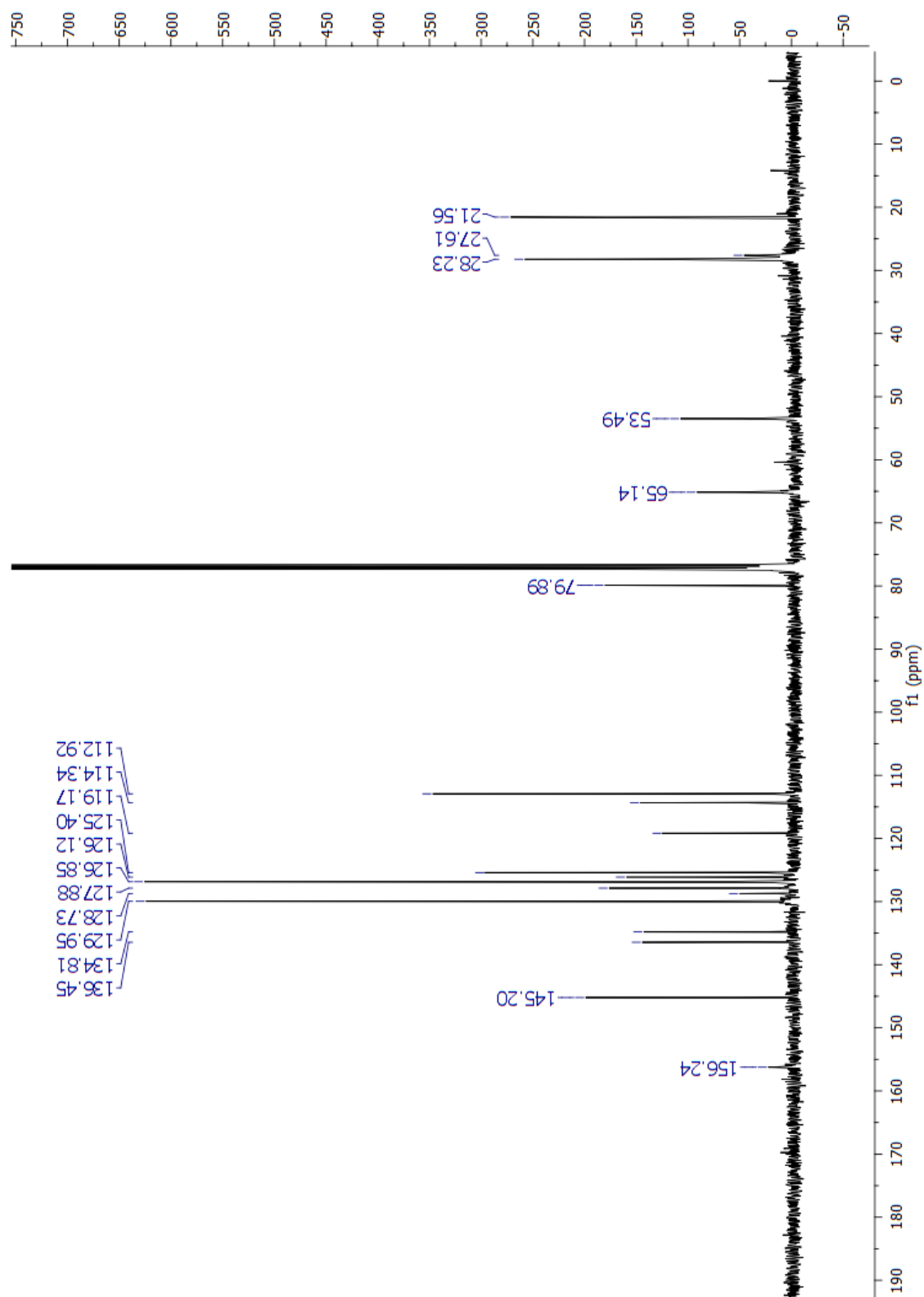


Figura 61. Espectro no IV de 38.

