

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**UTILIZAÇÃO DE HALETOS METÁLICOS HIDRATADOS COMO
NOVOS CATALISADORES NA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS
ENTRE INDÓIS E OLEFINAS ATIVADAS**

CRISTIANE STORCK SCHWALM

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, fevereiro de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

CRISTIANE STORCK SCHWALM

**UTILIZAÇÃO DE HALETOS METÁLICOS HIDRATADOS COMO
NOVOS CATALISADORES NA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS
ENTRE INDÓIS E OLEFINAS ATIVADAS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Dennis Russowsky
Orientador

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi
Co-orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2010

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre 03/2008 e 02/2010, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky e Co-orientação do Professor Doutor Marco Antonio Ceschi. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:

Profa. Dra. Lucia Helena Brito Baptistella

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Prof. Dr. Eduardo Rolim de Oliveira

Prof. Dr. Dennis Russowsky

Prof. Dr. Marco Antonio Ceschi

Cristiane Storck Schwalm

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Dennis Russowsky, pela dedicação e apoio recebidos e a amizade desenvolvida ao longo deste período sob sua orientação. As frequentes discussões sobre mecanismos, espectroscopia e escrita, muitas vezes acaloradas, sem dúvida muito contribuíram para a minha formação.

Ao professor Marco Antonio Ceschi, meu co-orientador, por ter me acolhido em seu laboratório ao final da minha graduação, me guiando nos primeiros passos deste trabalho, e pelo apoio recebido durante todo o seu desenvolvimento.

Ao professor Henri Schrekker pelo líquido iônico utilizado neste trabalho.

Gostaria de agradecer também a todos aqueles que de alguma forma contribuíram com a minha formação, em especial aos professores Eduardo Rolim de Oliveira, Paulo Henrique Schneider, Aloir Antonio Merlo, Edilson Benvenuto e Ricardo Gomes da Rosa, por, além de serem grandes mestres, sempre terem me apoiado e incentivado, mesmo nos momentos mais difíceis do Mestrado.

Ao Lutiano de Deus Bandeira pelo companheirismo, pelo carinho, pelo cuidado, por todas as risadas e, principalmente, pela paciência e perseverança em me apoiar, incentivar e acalmar nos momentos de maior desespero.

Aos meus grandes amigos Eduardo, Mariana, Lívia, Mariane, Fabrício, Rômulo, Jones, Rachel, Luciana e Júlia por tornarem a jornada muito mais tranquila, seja pelo convívio no laboratório, pela parceria nos estudos, pelo ombro amigo ou pelas cervejas no final de semana.

A minha mãe, Noeli Storck, pelo carinho, zelo e amor inesgotáveis. Por todas as vezes em que liguei pra saber se eu realmente havia acordado ou me visitou de surpresa ao notar qualquer tom de desânimo em minha voz. Ao meu pai, Edio Schwalm, que embora sempre me pergunte com que idade eu vou começar a “trabalhar de verdade”, me deu o suporte necessário durante toda a minha formação, e no fundo não consegue esconder o orgulho por mais esta conquista.

Finalmente eu gostaria de agradecer ao Instituto de Química e seus funcionários, por tornarem viável a execução deste trabalho, e à CAPES pela bolsa de estudos.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. REATIVIDADE QUÍMICA DO NÚCLEO INDÓLICO.....	2
1.2. FUNCIONALIZAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS	4
1.3. ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL CATALISADA POR ÁCIDOS DE LEWIS	5
1.3.1. Reações entre indóis e alquil-alquilideno cetonas.....	6
1.3.1.1. Catálise por triflatos metálicos	6
1.3.1.2. Catálise por haletos metálicos anidros	8
1.3.1.3. Catálise por sais metálicos hidratados	10
1.3.1.4. Catálise por nitratos metálicos	11
1.3.1.5. Catálise por LASCs (<i>Lewis Acid Surfactant Combinations</i>)	11
1.3.1.6. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores.....	12
1.3.2. Reações entre indóis e aril-arilideno cetonas (chalconas)	13
1.3.2.1. Catálise por haletos metálicos anidros	13
1.3.2.2. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores.....	15
1.3.3. Reações entre indóis e nitro-olefinas	16
1.3.3.1. Catálise por haletos metálicos anidros	16
1.3.3.2. Catálise por sais metálicos hidratados	16
1.3.3.3. Catálise por LASCs (<i>Lewis Acid Surfactant Combinations</i>)	17
1.3.3.4. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores.....	17
1.4. ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS NA PRESENÇA DE LÍQUIDOS IÔNICOS	18
1.4.1. Líquidos iônicos como solvente na alquilação de indóis via reação de Friedel- Crafts tipo Michael.....	19
1.4.2. Sistemas catalíticos híbridos contendo líquidos iônicos como promotores Na alquilação de indóis via reação de Friedel-Crafts tipo Michael.....	20
1.4.3. Líquidos iônicos como catalisadores na alquilação de indóis via reação de Friedel- Crafts tipo Michael.....	21
1.5. VERSÕES ASSIMÉTRICAS DA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL	22
1.5.1. Reações com cetonas α,β -insaturadas	22
1.5.2. Reações com nitro-olefinas.....	25
2. OBJETIVOS	29
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO: USO DE HALETOS METÁLICOS HIDRATADOS COMO CATALISADORES NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL- CRAFTS TIPO MICHAEL	30
3.1. REAÇÕES COM ALQUIL-ALQUILIDENO CETONAS	30
3.2. REAÇÕES COM FENIL-ARILIDENO CETONAS (CHALCONAS)	35
3.3. REAÇÕES COM NITRO-OLEFINAS	39
3.3.1. Reações na ausência de solvente	40
3.4. CONCLUSÕES	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO: USO DO LÍQUIDO IÔNICO 43 NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL	46
4.1. REAÇÕES COM CETONAS α,β -INSATURADAS	46
4.1.1. Proposta para a ativação de cetonas α,β -insaturadas por líquidos iônicos	49
4.2. REAÇÕES COM NITRO-OLEFINAS	50
4.3. CONCLUSÕES	52

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO: SÍNTESE DE 1,2,3,4-TETRAIDRO-β-CARBOLINAS	53
5.1. REDUÇÃO DOS NITROADUTOS: SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIPTAMINAS	54
5.2. REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER	57
5.3. CONCLUSÕES	61
6. CONCLUSÕES GERAIS	62
7. PARTE EXPERIMENTAL	63
7.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	63
7.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E ALQUIL- ALQUILIDENO CETONAS CATALISADA POR SnCl ₂ .2H ₂ O	63
7.2.1. 1-(1 <i>H</i> -indol-3-il)pentan-3-ona (24b)	64
7.2.2. 5-(1 <i>H</i> -indol-3-il)hexan-3-ona (24c)	64
7.2.3. 4-(1 <i>H</i> -indol-3-il)nonan-2-ona (24d)	64
7.2.4. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)ciclopentanona (24e)	65
7.2.5. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)ciclohexanona (24f)	65
7.2.6. 1-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)pentan-3-ona (24g)	65
7.2.7. 5-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)hexan-3-ona (24h)	65
7.2.8. 4-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)nonan-2-ona (24i)	66
7.2.9. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)ciclopentanona (24j)	66
7.2.10. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)ciclohexenona (24k)	66
7.2.11. 1-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)pentan-3-ona (24l)	67
7.2.12. 5-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)hexan-3-ona (24m)	67
7.2.13. 3-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)ciclopentanona (24n)	67
7.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS FENIL-ARILIDENO CETONAS 27a-d	67
7.3.1. (<i>E</i>)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (27a)	68
7.3.2. (<i>E</i>)-3-(4-metóxi-fenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (27b)	68
7.3.3. (<i>E</i>)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (27c)	68
7.3.4. (<i>E</i>)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (27d)	68
7.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E FENIL-ARILIDENO CETONAS CATALISADA POR SnCl ₂ .2H ₂ O	69
7.4.1. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28a)	69
7.4.2. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-1-fenilpropan-1-ona (28b)	69
7.4.3. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (28c)	70
7.4.4. 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona (28d)	70
7.4.5. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28e)	70
7.4.6. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-1-fenilpropan-1-ona (28f)	71
7.4.7. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (28g)	71
7.4.8. 3-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona (28h)	71
7.4.9. 3-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28i)	72
7.5. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS NITRO-OLEFINAS 20a-g	72
7.5.1. (<i>E</i>)-(2-nitrovinil)benzeno (20a)	72
7.5.2. (<i>E</i>)-1-metóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (20b)	72
7.5.3. (<i>E</i>)-1-flúor-4-(2-nitrovinil)benzeno (20c)	73
7.5.4. (<i>E</i>)- <i>N,N</i> -dimetil-4-(2-nitrovinil)anilina (20d)	73
7.5.5. (<i>E</i>)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (20e)	73
7.5.6. (<i>E</i>)-1-(2-nitrovinil)naftaleno (20f)	73
7.5.7. (<i>E</i>)-2-(2-nitrovinil)tiofeno (20g)	73
7.6. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE 4a E 20a CATALISADA POR CoCl ₂ .6H ₂ O EM CONDIÇÕES DE REFLUXO	74
7.7. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E NITRO-OLEFINAS CATALISADA POR CoCl ₂ .6H ₂ O NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE	74
7.7.1. 3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (25a)	74
7.7.2. 3-(1-(4-metóxi-fenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25b)	75
7.7.3. 3-(1-(4-flúor-fenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25c)	75

7.7.4.	4-(1-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-nitroetil)- <i>N,N</i> -dimetilanilina (25d)	75
7.7.5.	3-(1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25e)	75
7.7.6.	3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25f).....	76
7.7.7.	3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (25g)	76
7.7.8.	5-metóxi-3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (25h)	76
7.7.9.	5-metóxi-3-(1-(4-metóxi-fenil)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25i)	77
7.7.10.	3-(1-(4-flúor-fenil)-2-nitroetil)-5-metóxi-1 <i>H</i> -indol (25j).....	77
7.7.11.	4-(1-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-nitroetil)- <i>N,N</i> -dimetilanilina (25k)	77
7.7.12.	3-(1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-nitroetil)-5-metóxi-1 <i>H</i> -indol (25l).....	78
7.7.13.	5-metóxi-3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25m).....	78
7.7.14.	5-metóxi-3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (25n).....	78
7.7.15.	2-metil-3-(2-nitro-1-feniletil)-1 <i>H</i> -indol (25o)	78
7.7.16.	2-metil-3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1 <i>H</i> -indol (25p).....	79
7.7.17.	2-metil-3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1 <i>H</i> -indol (25q).....	79
7.8.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE INDÓIS CATALISADA PELO LÍQUIDO IÔNICO 43	79
7.9.	PROCEDIMENTO PARA A REDUÇÃO DOS COMPOSTOS 25a e 25h	79
7.9.1.	2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-feniletanamina (48a)	80
7.9.2.	2-(5-metóxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-feniletanamina (48b)	80
7.10.	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS β -CARBOLÍNICOS VIA REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER.....	80
7.10.1.	(<i>trans</i>)-1,4-difenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49a).....	81
7.10.2.	1-(4-flúor-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49b)	81
7.10.3.	1-(4-cloro-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49c).....	81
7.10.4.	1-(4-bromo-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49d)	82
7.10.5.	1-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49e).....	82
7.10.6.	6-metóxi-1,4-difenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49f)	82
7.10.7.	1-(4-flúor-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49g).....	83
7.10.8.	1-(4-cloro-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49h).....	83
7.10.9.	1-(4-bromo-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49i).....	83
7.10.10.	6-metóxi-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol (49j).....	84
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

LISTA DE ABREVIATURAS

[BMIm]	1-butil-3-metilimidazólio
[DBIm]	1-decil-3-butimidazólio
[HMIm]	1-hexil-3-metilimidazólio
AcacH	Acetilacetona
BINOL	1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DS	Dodecilsulfato
e. e.	Excesso Enantiomérico
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IV	Infravermelho
LASC	<i>Lewis Acid Surfactant Combination</i>
LI	Líquido Iônico
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
lut	2,6-lutidina
MO	Radiação de micro-ondas
OTf	Triflato (trifluorometanosulfonato)
p. f.	Ponto de fusão
py	piridina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
salen	<i>N,N'</i> -etilenobis(salicilimina)
t. a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido Trifluoroacético
TFSI	trifluorometanosulfonimideto
THBCs	1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas
TMSCI	Cloreto de trimetilsilila

RESUMO

No presente trabalho investigou-se a utilização de diferentes haletos metálicos hidratados ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) como catalisadores ácidos de Lewis na alquilação de indóis com olefinas ativadas via reação de Friedel-Crafts.

Nas reações entre indóis e cetonas α,β -insaturadas os melhores resultados foram obtidos com o emprego de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10% em mol) como catalisador. As reações com enonas alifáticas foram realizadas à temperatura ambiente, já a obtenção de adutos indólicos derivados das chalconas só foi possível sob condições de refluxo.

Para as reações com nitro-olefinas os melhores resultados foram observados com a utilização de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10% em mol) como catalisador: seu uso em condições sem solvente, sob aquecimento, permitiu a obtenção de diversos nitroadutos em altos rendimentos e baixos tempos de reação.

Dois dos compostos obtidos através desta metodologia foram utilizados com sucesso como materiais de partida na síntese de tetraidro- β -carbólinas, demonstrando a utilidade sintética da metodologia desenvolvida.

Um novo líquido iônico imidazólico 1-alkil-éter funcionalizado também foi investigado como promotor na reação de alquilação de indóis, sendo utilizado com sucesso como catalisador nas reações com enonas alifáticas e nitro-olefinas em condições de ausência de solvente.

ABSTRACT

In the present work, metal halide hydrates (such as $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) were investigated as Lewis acids catalysts for the Friedel-Crafts alkylation reaction between indoles and activated olefins.

In the reactions of indoles with α,β -unsaturated ketones the best results were achieved using $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ as the catalyst. The reactions with aliphatic enones were carried out at room temperature, while reflux conditions were required for the reactions leading to chalcone indolic derivatives.

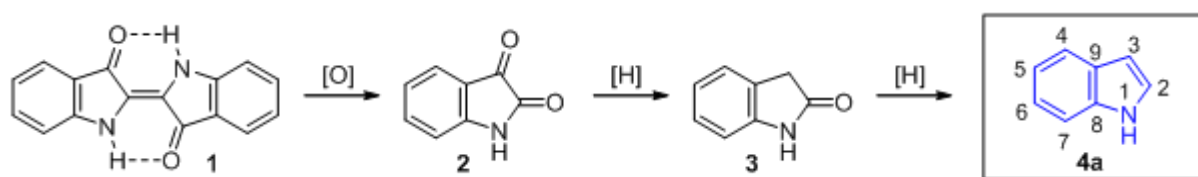
For the reactions with nitroolefins the best results were obtained employing $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as the catalyst: its use under heating, in solvent-free reactions, lead to several nitro adducts in high yields and short reaction times.

Two of the compounds obtained by this methodology were successfully used as starting reagents for the synthesis of tetrahydro- β -carbolines, illustrating the synthetic utility of the developed methodology.

A new 1-alkyl ether functionalized imidazolium ionic liquid was also evaluated as the promoter in the indole alkylation reaction, being successfully employed as the catalyst in reactions with aliphatic enones and nitroolefins under solventless conditions.

1. INTRODUÇÃO

A química do indol teve sua origem com a investigação da estrutura do índigo, um corante azul extraído de plantas do gênero *Indigofera*, nativas de regiões tropicais. Através de reações de oxidação transforma-se o índigo (**1**) em isatina (**2**), que por sua vez é transformada no oxi-indol (**3**) pela redução da carbonila em C-3. Em 1866 o indol (**4a**) foi obtido pela primeira vez a partir da reação de redução do grupo carbonila do oxi-indol, por Baeyer e Knop, mas sua estrutura foi proposta somente em 1869 (Esquema 1).¹



Esquema 1. Obtenção do indol a partir do índigo.

Desde então a obtenção, a reatividade e a aplicação de compostos indólicos vem sendo largamente investigadas junto a diferentes áreas de pesquisa, em especial a área de síntese orgânica.²

A consulta pelo termo “indol” na base de dados Web of Knowledge, restrita a comunicações, artigos completos e patentes publicados a partir de 1945, nos retorna mais de 25.000 resultados. Além de explicitar a extensão com a qual o assunto é estudado, os resultados indicam também um crescimento constante do número de publicações sobre o tema (Figura 1).

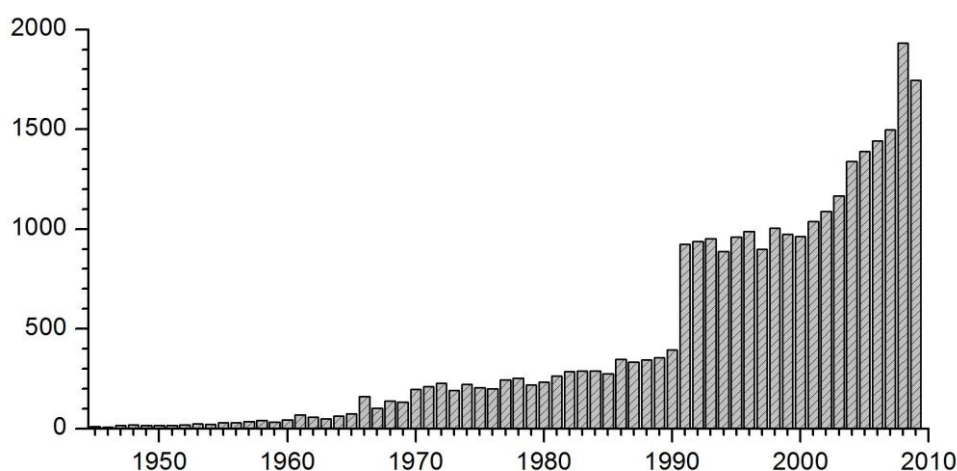


Figura 1. Número de publicações sobre indóis em função do ano (Web of Knowledge, consulta em jan/2010).

Tamanho interesse pode ser justificado pela ocorrência de um grande número de produtos naturais e compostos biologicamente ativos contendo o núcleo indólico em sua estrutura.³

Este núcleo é encontrado, por exemplo, no aminoácido triptofano (**5**), cujos metabólitos são importantes na química biológica tanto de plantas quanto de animais: a heteroauxina (**6**) é um hormônio de crescimento das plantas, enquanto a serotonina (**7**) é um dos mais importantes neurotransmissores dos animais, incluindo o homem.⁴

Diversos outros compostos de ocorrência natural, como alguns alcalóides, metabólitos de fungos e produtos naturais marinhos também apresentam este núcleo em sua estrutura.⁴

Dentre os derivados indólicos utilizados como agentes terapêuticos podemos citar a indometacina (**8**), um dos primeiros agentes anti-inflamatórios não esteroidais, a vinblastina (**9**) e a vincristina (**10**), utilizadas como agentes quimioterápicos contra o câncer, e a reserpina (**11**), a qual já foi largamente utilizada como agente anti-hipertensivo e tranquilizante (Figura 2).⁵

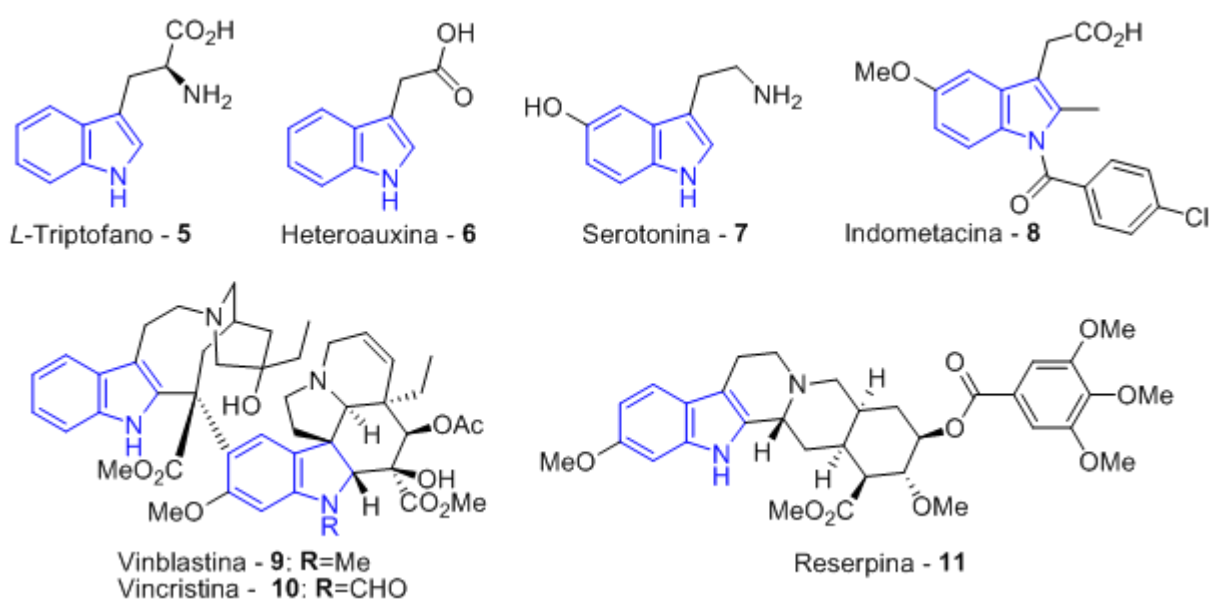
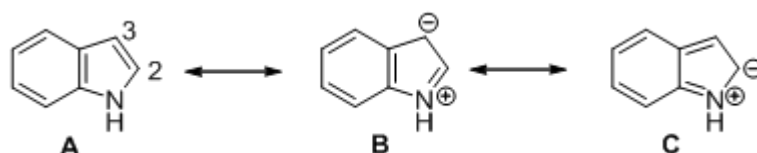


Figura 2. Compostos biologicamente ativos contendo o núcleo indólico em sua estrutura.

1.1. REATIVIDADE QUÍMICA DO NÚCLEO INDÓLICO

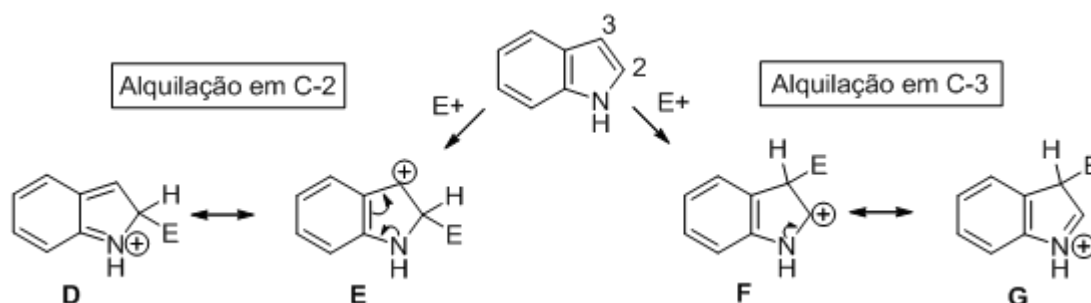
O indol é um composto heteroaromático isoeletrônico ao naftaleno. A participação do par de elétrons do nitrogênio no sistema aromático faz do indol um composto rico em elétrons, tornando-o bastante reativo frente a reações de substituição eletrofílica.⁴

As reações de substituição eletrofílica em indóis ocorrem preferencialmente em C-3, posição cerca de 10^{13} vezes mais reativa que o benzeno.⁶ Estudos computacionais mostram que este é o sítio com maior densidade eletrônica no núcleo indólico,⁷ resultado que pode ser racionalizado através das estruturas de ressonância do indol: a maior contribuição da estrutura **B**, cuja aromaticidade no anel benzênico é mantida, localiza densidade eletrônica em C-3 (Esquema 2).



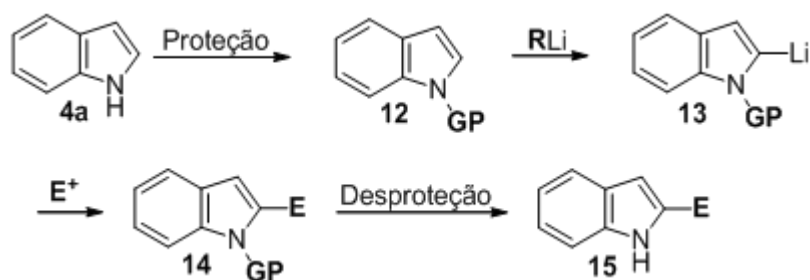
Esquema 2. Estruturas de ressonância eletrônica do indol.

Do ponto de vista da estabilização relativa dos intermediários de reação, a formação de um carbocátion na posição C-2 do núcleo indólico (através da entrada de um eletrófilo em C-3) é mais favorecida, visto que esta espécie pode ser estabilizada por ressonância pelo par de elétrons não compartilhado do nitrogênio, sem comprometimento da aromaticidade do anel benzênico, ao contrário do que ocorre com a formação de um carbocátion em C-3 (Esquema 3).



Esquema 3. Estruturas de ressonância dos carbocátions formados com a entrada de um eletrófilo nas posições C-2 e C-3 do núcleo indólico.

A posição C-2 é a segunda mais suscetível à substituição eletrofílica e sua reatividade deve ser considerada ao avaliar-se o núcleo indólico como um todo, especialmente em processos envolvendo indóis 3-substituídos. No entanto, quando indóis sem substituintes em C-3 são submetidos a reações de substituição eletrofílica, a preparação de um derivado litiado em C-2 é normalmente necessária para a substituição seletiva nesta posição (Esquema 4).^{4,8,9}



Esquema 4. Substituição eletrofílica na posição C-2 do núcleo indólico via intermediário litiado.

O nitrogênio (N-1) não age como um sítio nucleofílico em meio neutro, uma vez que seu par de elétrons está envolvido na conjugação eletrônica do sistema indólico. No entanto, o hidrogênio ligado a ele é fracamente ácido ($pK_a = 16,7$) e em meio básico a posição N-1 apresenta-se como o sítio mais nucleofílico do ânion formado, podendo ser submetido a reações de *N*-alquilação, *N*-acilação e adições do tipo aza-Michael.¹⁰⁻¹²

Indóis, assim como outros heteroaromáticos, também estão sujeitos a processos oxidativos e redutivos, bem como podem ser utilizados como substratos em reações de acoplamento e cicloadições.²

1.2. FUNCIONALIZAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS

A reação de Friedel-Crafts é uma poderosa ferramenta para formação de ligação C-C, a qual vem sendo amplamente estudada, aprimorada e aplicada desde que Charles Friedel e James Mason Crafts reportaram seus primeiros achados, em 1877.¹³

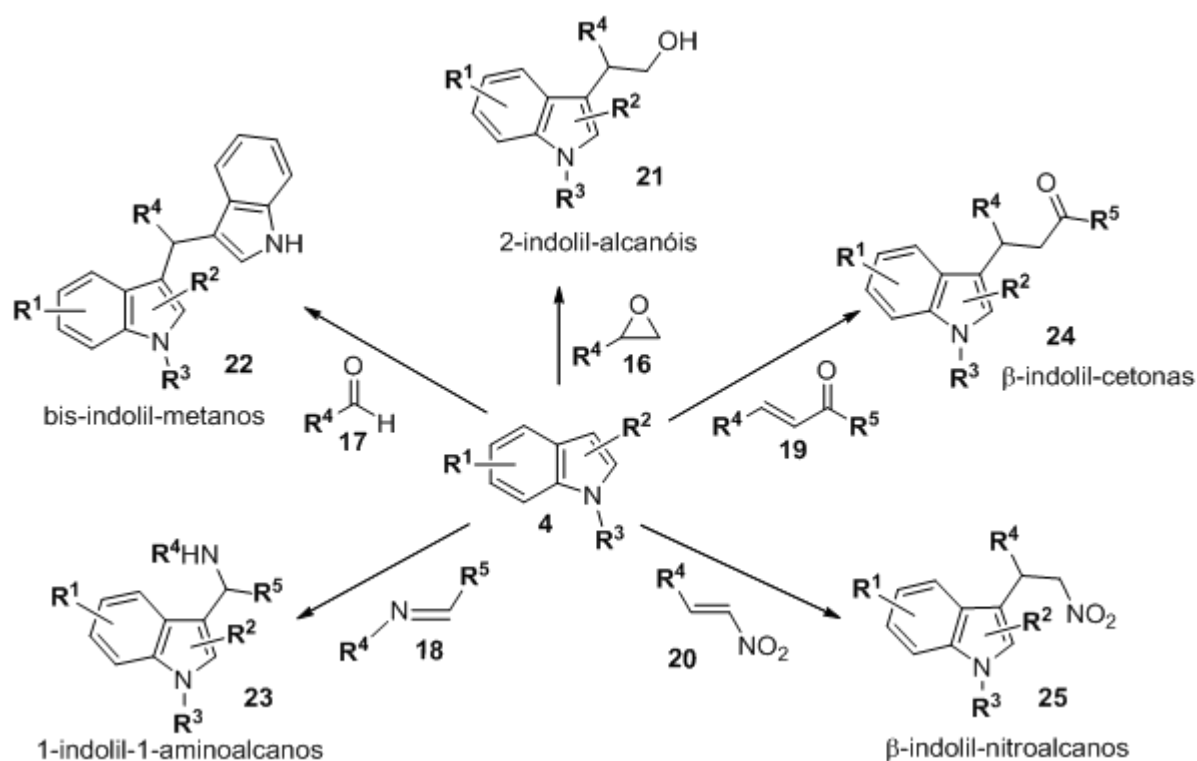
As condições clássicas para as reações de Friedel-Crafts exigiam o uso de quantidades estequiométricas de $AlCl_3$ como promotor, assim como o emprego de haletos de acila e alquila como reagentes eletrofílicos.

No entanto, a constante busca por processos mais eficientes e limpos, seguindo o conceito da “química verde” (*green chemistry*), permitiu que inúmeras metodologias de catálise para a reação de Friedel-Crafts fossem desenvolvidas, ampliando a variedade de substratos eletrofílicos e catalisadores empregados nestas reações.¹⁴

Neste contexto, e levando em conta a reatividade química do núcleo indólico, a reação de Friedel-Crafts apresenta-se como uma ferramenta sintética bastante versátil para a obtenção de derivados indólicos 3-substituídos, os quais podem ser considerados intermediários avançados na síntese de diversos produtos naturais e/ou biologicamente ativos.²

Uma vasta gama de substratos eletrofílicos vem sendo empregada com sucesso nesta reação, permitindo a obtenção de uma grande variedade de derivados indólicos. São

descritas na literatura, por exemplo, reações de alquilação de indóis com epóxidos (**16**),^{15,16} aldeídos (**17**),^{17,18} iminas (**18**)^{19,20} e olefinas ativadas, tais como cetonas α,β -insaturadas (**19**) e nitro-olefinas (**20**), entre outros (Esquema 5).²



Esquema 5. Substratos eletrofílicos empregados na alquilação de indóis via reação de Friedel-Crafts.

Dentre estas possibilidades, a mais extensivamente explorada é a reação de Friedel-Crafts do tipo Michael entre indóis e olefinas ativadas, principalmente com a utilização de cetonas α,β -insaturadas (**19**) e nitro-olefinas (**20**) como eletrófilos. As nitro-olefinas representam aceptores de Michael especialmente interessantes, já que o grupo nitro presente nos correspondentes adutos indólicos **25** pode ser facilmente convertido em outras funcionalidades: a reação de Nef transforma o grupo nitro em carbonila, enquanto sua redução leva à correspondente amina, permitindo a exploração da extensa reatividade desta classe de compostos.^{21,22}

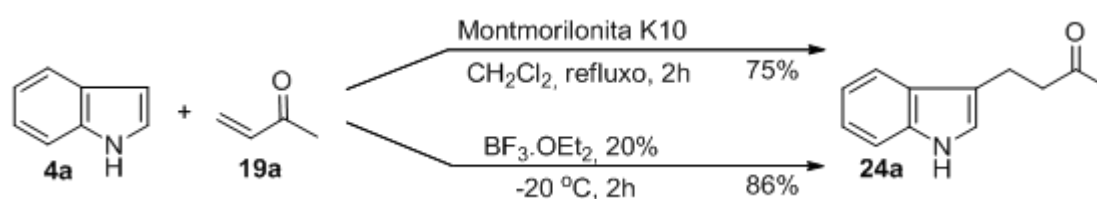
1.3. ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL CATALISADA POR ÁCIDOS DE LEWIS

Grande parte das metodologias inicialmente desenvolvidas para a alquilação de indóis com olefinas ativadas envolvia o uso de ácidos de Brønsted como catalisadores.²³ No entanto, muitas destas metodologias apresentavam como inconvenientes a polimerização

dos substratos e a degradação dos reagentes devido ao meio fortemente ácido. Assim sendo, a busca por metodologias envolvendo condições reacionais mais brandas passou a ser amplamente investigada.²⁴

Em 1988 Iqbal e colaboradores reportaram a reação entre o indol **4a** e metilvinilcetona (**19a**) catalisada por Montmorilonita K10, relacionando a promoção da reação às propriedades ácidas da argila já conhecidas na época.²⁵

No entanto, somente na década de 90 foram reportados os primeiros exemplos da utilização de ácidos de Lewis como catalisadores homogêneos neste tipo de reação, a exemplo do trabalho pioneiro de Dujardin e Poirier, no qual $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ foi utilizado na reação de adição de indol a metilvinilcetona (Esquema 6).²⁶



Esquema 6. Reação entre indol e metilvinilcetona catalisada por argila K10 ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Desde então grande parte dos estudos sobre alquilação de indóis com olefinas eletronicamente deficientes envolvem a utilização de ácidos de Lewis como catalisadores, embora metodologias utilizando ácidos próticos, como ácido sulfâmico²⁷ e ácido trifílico,²⁸ organocatalisadores, como ureias, tioureias e íons 2-aminopiridínio,^{29,30} alumina básica,³¹ e até mesmo fotoindução³² também tenham sido desenvolvidas.

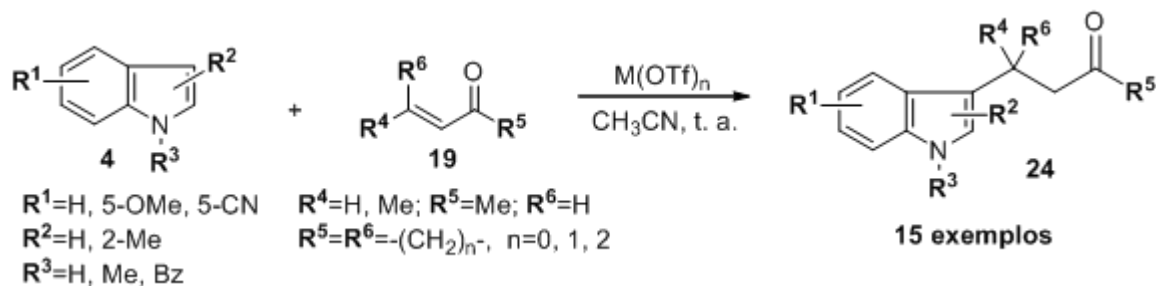
1.3.1. REAÇÕES ENTRE INDÓIS E ALQUIL-ALQUILIDENO CETONAS

1.3.1.1. Catálise por triflatos metálicos

A utilização de triflatos metálicos como catalisadores ácidos de Lewis na reação de alquilação de indóis com olefinas ativadas foi primeiramente reportada em 1996 por Harrington e Kerr, com a utilização de $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ nas reações com diferentes aceptores. No entanto os tempos reacionais observados foram bastante longos, chegando a até sete dias de reação.³³ Posteriormente os mesmos autores reportaram a utilização de $\text{Yb}(\text{OTf})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sob pressão de 13 kilobares, obtendo rendimentos aceitáveis em tempos reacionais menores que os previamente observados (Entradas 1-2, Tabela 1).³⁴

A utilização de outros triflatos metálicos como catalisadores, a exemplo de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$,^{35,36} $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ e $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ ³⁷ também é descrita na literatura. Estes três catalisadores

foram utilizados em condições reacionais semelhantes, empregando acetonitrila como solvente, à temperatura ambiente (Esquema 7).



Esquema 7. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por triflato metálicos.

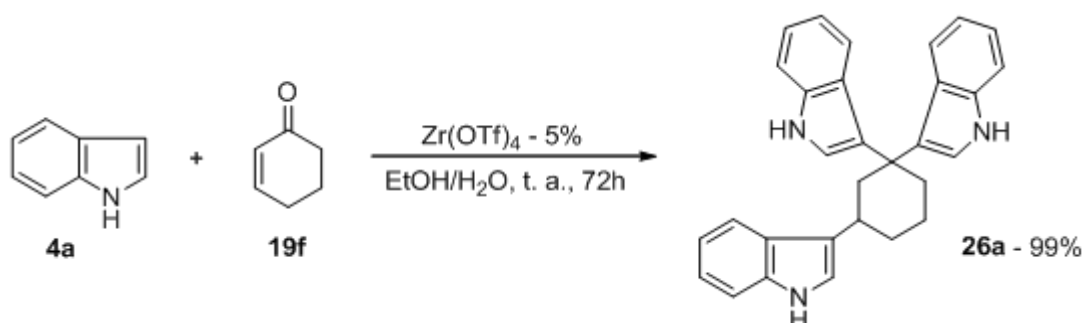
Tabela 1. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por triflato metálicos.

Entrada	M(OTf) _n (% em mol)	Tempo	Rendimento (%)
1	Yb(OTf) ₃ (2,5)	7h–7 dias	37-95
2 ^a	Yb(OTf) ₃ (2,5)	18h-2 dias	56-84
3	Bi(OTf) ₃ (3)	1-2h	85-95
4	Bi(OTf) ₃ (5)	1-3 h	60-95
5	Sc(OTf) ₃ (10)	30 min – 72h	39-94
6	Hf(OTf) ₄ (10)	10 min – 9h	50-99

^aReações realizadas sob pressão de 13 kbar.

Como pode ser observado na Tabela 1, o Bi(OTf)₃ mostrou-se o catalisador mais eficiente nestas condições. O seu uso em quantidades catalíticas permitiu a obtenção de β-indolilcetonas com grande variação estrutural em rendimentos de moderados a bons e baixos tempos de reação (Entradas 3-4).

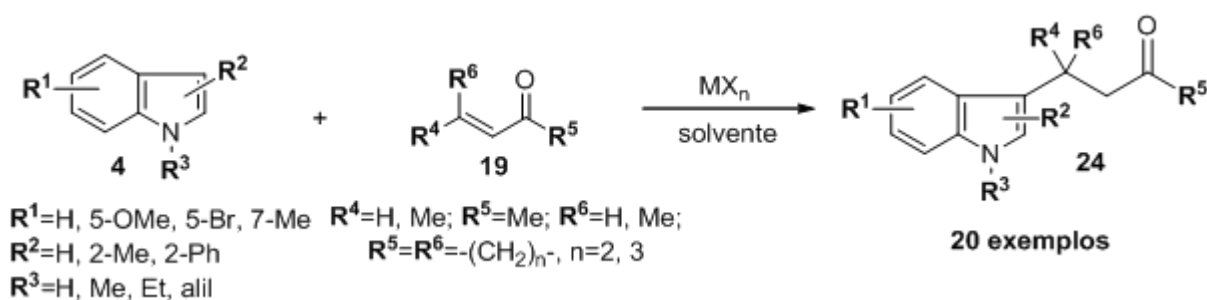
O uso de Zr(OTf)₄ como catalisador também é reportado na literatura, permitindo a obtenção de derivados tris-indólicos a partir da ciclohexenona (Esquema 8).³⁸



Esquema 8. Reação para obtenção de derivados tris-indólicos catalisada por Zr(OTf)₄.

1.3.1.2. Catálise por haletos metálicos anidros

Os primeiros haletos metálicos a serem utilizados como catalisadores na adição de indóis a enonas foram os sais de Índio,^{39,40} levando aos respectivos adutos em rendimentos de moderados a bons. Desde então, a utilização de diversos outros haletos metálicos como catalisadores para esta reação também é descrita na literatura (Esquema 9).



Esquema 9. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos.

Tabela 2. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos.

Entrada	MX _n (% em mol)	Solvente	Temp.	Tempo	Rendimento (%)
1	InBr ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	16–24h	67–95
2	Gal ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	1–2h	84–90
3	Sml ₃ (10)	CH ₃ CN	refluxo	1–6h	85–95
4	AuCl ₃ (5)	CH ₃ CN	t. a.	n. d. ^a	87–97
5	ZrCl ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	5–10 min	90–96
6	HfCl ₄ (10)	CH ₃ CN	t. a.	15 min–12h	30–93

^aNão descrito na literatura.

Observa-se pelos dados da Tabela 2 que a grande maioria dos haletos metálicos utilizados como catalisadores foi eficiente na promoção da reação de alquilação de indóis em condições brandas, fornecendo diversas β-indolilcetonas com rendimentos de moderados a bons, em tempos de reação razoáveis e à temperatura ambiente. A exceção é a metodologia empregando Sml₃ como catalisador, na qual condições de refluxo foram utilizadas.⁴¹

Embora bastante eficientes, todas estas metodologias apresentam como desvantagem operacional o tratamento aquoso, que aumenta consideravelmente a quantidade de etapas envolvidas no processo de separação e purificação dos produtos. Além disso, as reações envolvendo o uso de Gal₃⁴² e HfCl₄⁴³ são realizadas sob atmosfera inerte, exigindo também a utilização de solventes previamente secos.

O ZrCl₄ mostrou-se um catalisador bastante superior, visto que seu emprego como catalisador proporcionou a obtenção dos adutos **24** em rendimentos maiores e tempos reacionais menores que os observados com a utilização dos demais haletos metálicos

(Entrada 5, Tabela 2).⁴⁴ Cabe ainda mencionar que, em contraste com o observado para o uso do $Zr(OTf)_4$, não foi observada a formação de derivados tris-indólicos quando da utilização de ciclohexenona como acceptor de Michael. O ponto negativo da metodologia refere-se à utilização de diclorometano, considerado um solvente ambientalmente agressivo.

Embora a utilização de $AuCl_3$ tenha levado aos produtos com bons rendimentos, não é possível compará-lo diretamente aos demais catalisadores, uma vez que sua utilização foi restrita às reações envolvendo a metilvinilcetona e os tempos reacionais observados não são descritos no trabalho.⁴⁵

→ Utilização de micro-ondas

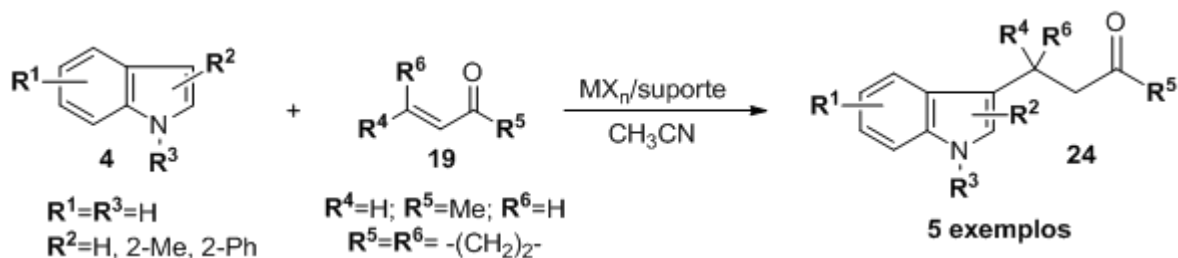
A utilização de Sml_3 como catalisador em conjunto com radiação de micro-ondas (680 W) também é descrita na literatura (Esquema 10).⁴⁶ O emprego desta fonte de energia possibilitou que diferentes adutos fossem obtidos com rendimentos maiores e em tempos reacionais mais curtos do que os observados para a utilização de Sml_3 em condições de refluxo (Entrada 3, Tabela 2).



Esquema 10. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por Sml_3 utilizando micro-ondas.

→ Utilização de suportes sólidos

A utilização de haletos metálicos suportados em minerais e argilas como catalisadores também é descrita na literatura (Esquema 11). Tais metodologias apresentam como vantagem a facilidade de separação do catalisador do meio reacional, uma vez que esta pode ser efetuada por filtração simples.



Esquema 11. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos suportados.

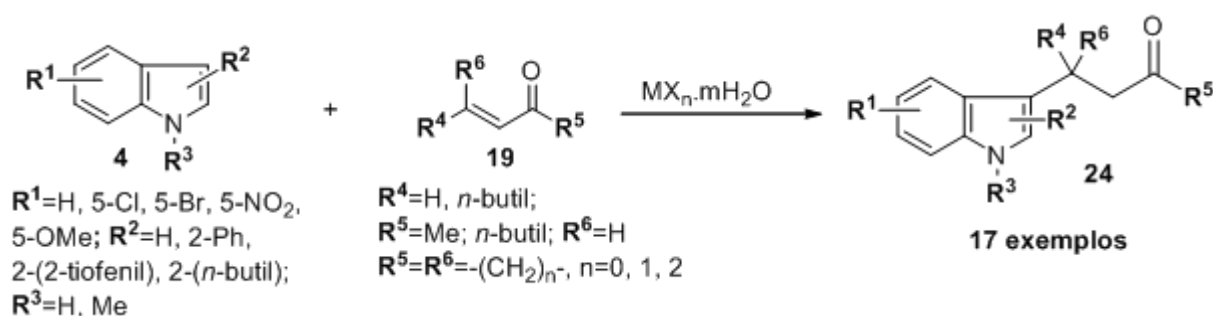
Tabela 3. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos suportados.

Entrada	MX _n	Suporte (g/mmol)	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)
1	FeCl ₃	Montmorilonita K10 (0,1)	t. a.	1-6h	70-93
2	ZnBr ₂	Hidroxiapatita (0,1)	refluxo	4-24h	89-95
3	ZnBr ₂	Fluoroapatita (0,2)	refluxo	4-22h	94-98

Como pode ser observado na Tabela 3, o uso de ZnBr₂^{47,48} e FeCl₃⁴⁹ suportados como catalisadores permitiu a obtenção de derivados indólicos com rendimentos de moderados a bons nas condições acima descritas.

1.3.1.3. Catálise por sais metálicos hidratados

Embora menos estudados, sais metálicos em sua forma hidratada apresentam-se como uma alternativa aos catalisadores anteriores, permitindo que as reações sejam efetuadas ao ar e que solventes ambientalmente menos agressivos, tais como álcoois ou água, sejam utilizados. Alguns exemplos da utilização de hidratos metálicos como catalisadores na reação de alquilação de indóis são apresentados a seguir (Esquema 12).

**Esquema 12.** Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos hidratados.**Tabela 4.** Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por haletos metálicos hidratados.

Entrada	MX _n .mH ₂ O (% em mol)	Solvente	Temperatura	Tempo	Rend. (%)
1	ZrOCl ₂ .8H ₂ O (2)	-	50 °C	30-120 min	77-95
2	NaAuCl ₄ .2H ₂ O (5)	EtOH	t. a.	1-8h	69-95
3	CeCl ₃ .7H ₂ O/NaI/SiO ₂ (30)	-	t. a.	2-48h	30-93

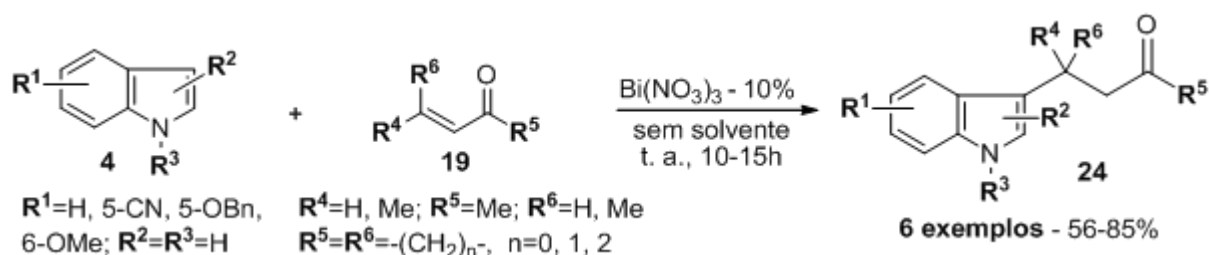
A utilização de NaAuCl₄.2H₂O⁵⁰ e ZrOCl₂.8H₂O⁵¹ em quantidades catalíticas permitiu a obtenção de β-indolilcetonas com bons rendimentos e em tempos razoáveis de reação (Tabela 4, Entradas 1-2).

Já o sistema envolvendo a utilização de CeCl₃.7H₂O-NaI suportado em sílica mostrou-se menos ativo, uma vez que quantidades bem maiores do catalisador (30% em mol)

precisaram ser utilizadas.⁵² No entanto, assim como o $ZrOCl_2 \cdot 2H_2O$, este sistema apresentou reciclabilidade, podendo ser utilizado em 5 ciclos reacionais sem perda considerável da atividade catalítica.

1.3.1.4. Catálise por nitratos metálicos

Além dos triflatos e haletos, nitratos metálicos também foram utilizados como catalisadores, a exemplo do $Bi(NO_3)_3$ (Esquema 13).⁵³

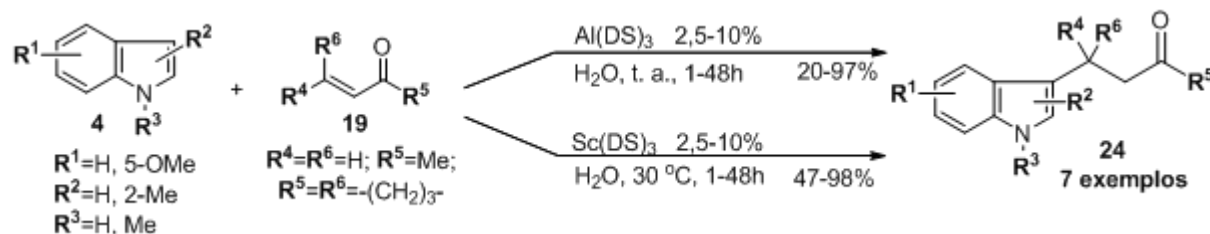


Esquema 13. Reação entre indóis e alquil-alkilideno cetonas catalisada por $Bi(NO_3)_3$.

A utilização de 30% em mol de $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$ à temperatura ambiente em DMSO/ H_2O também possibilitou a obtenção de algumas β -indolilcetonas, embora o objetivo original do trabalho fosse a síntese de derivados tris-indólicos.⁵⁴

1.3.1.5. Catálise por LASCs (*Lewis Acid Surfactant Combinations*)

Catalisadores do tipo LASC são constituídos de cátions metálicos em combinação com ânions surfactantes, possibilitando a utilização de água como solvente para transformações orgânicas. Tanto o $Al(DS)_3$ ⁵¹ como o $Sc(DS)_3$ ⁵² são descritos na literatura como catalisadores para a alquilação de indóis (Esquema 14).

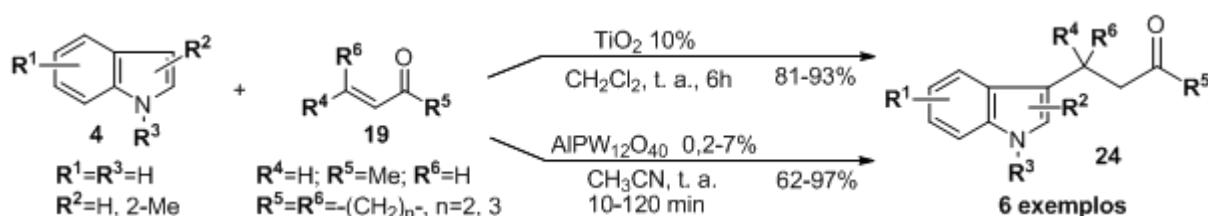


Esquema 14. Reação entre indóis e alquil-alkilideno cetonas catalisada por LASCs.

Embora tempos reacionais longos e rendimentos baixos tenham sido observados em alguns casos, cabe ressaltar que o sistema empregando $\text{Sc}(\text{DS})_3$ como catalisador apresenta uma grande vantagem do ponto de vista operacional; a centrifugação do meio reacional ao término da reação separa o sistema em três fases: uma aquosa (superior), uma contendo o $\text{Sc}(\text{DS})_3$ (sólida, intermediária), e uma orgânica (inferior), possibilitando a separação das substâncias orgânicas e recuperação do catalisador sem o uso de quaisquer solventes no processo de tratamento da reação.

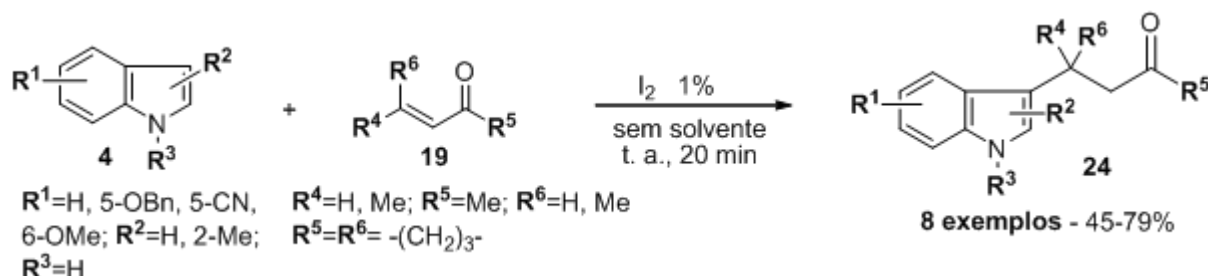
1.3.1.6. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores

$\text{AIPW}_{12}\text{O}_{40}$ ⁵⁵ e TiO_2 nanocristalino⁵⁶ também são reportados na literatura como catalisadores para esta reação (Esquema 15).



Esquema 15. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por $\text{AIPW}_{12}\text{O}_{40}$ ou TiO_2 .

Iodo molecular em quantidade catalítica (1% em mol) também foi empregado com sucesso na síntese de diferentes β -indolilcetonas, em reações sem solvente, à temperatura ambiente. No entanto, um volume considerável de diclorometano é utilizado no tratamento da reação (25 mL numa escala de 1 mmol) e os rendimentos obtidos são apenas moderados (Esquema 16).⁵⁷



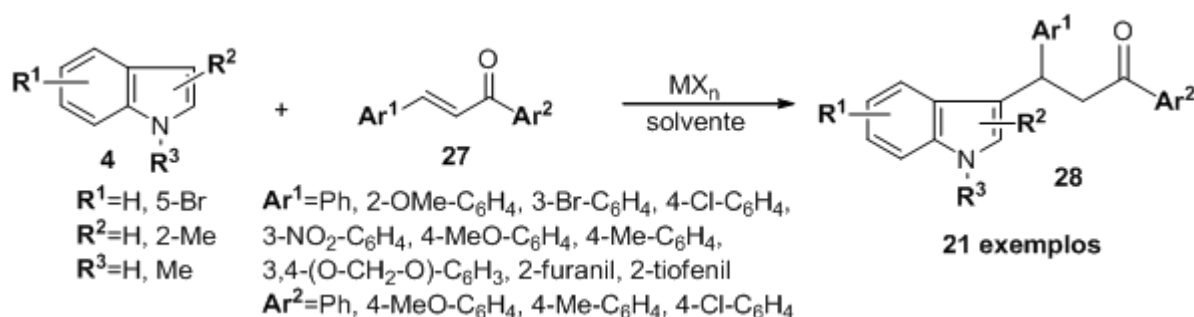
Esquema 16. Reação entre indóis e alquil-alquilideno cetonas catalisada por I_2 .

1.3.2. REAÇÕES ENTRE INDÓIS E ARIL-ARILIDENO CETONAS (CHALCONAS)

1.3.2.1. Catálise por haletos metálicos anidros

Embora muitos dos trabalhos anteriormente citados estendam o uso de suas metodologias para um ou dois exemplos de reação entre indóis e a chalcona (1,3-difenil-2-propen-1-ona, **27a**), poucos são os estudos que exploram a diversidade estrutural das aril-arilideno cetonas (**27**) como aceptores de Michael na alquilação de indóis.

Dentre as metodologias envolvendo a adição de indóis a aril-arilideno cetonas estruturalmente variadas podemos a utilização de haletos metálicos como catalisadores (Esquema 17).



Esquema 17. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por haletos metálicos.

Tabela 5. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por haletos metálicos.

Entrada	MX _n (% em mol)	Solvente	Temp.	Tempo	Rend. (%)
1	SbCl ₃ (10)	CH ₃ CN	refluxo	6-9h	85-98
2	GaCl ₃ (10)	EtOH/H ₂ O	refluxo	6-8h	80-93
3	Gal ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	1-3h	72-90
4	Sml ₃ (10)	CH ₃ CN	refluxo	6h	83-85
5	InBr ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	16-24h	52-73
6	ZrCl ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	5 min	96

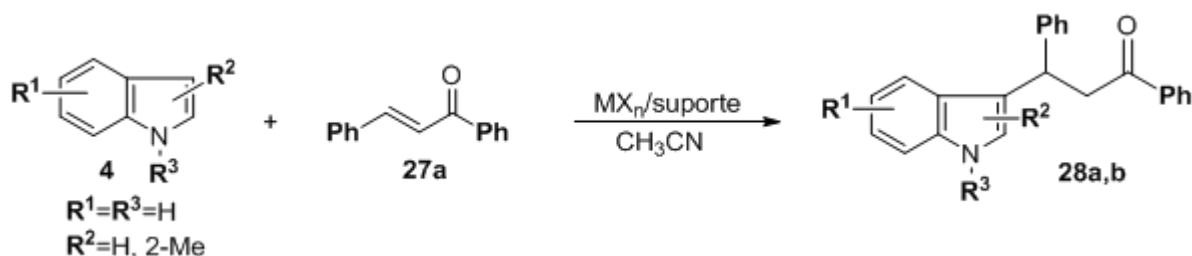
Como pode ser observado através dos dados da Tabela 5, a utilização de SbCl₃,⁵⁸ GaCl₃,⁵⁹ Gal₃,⁴² e Sml₃^{41,46} (Entradas 1-4) levou à obtenção dos produtos em bons rendimentos e tempos de reação razoáveis. A utilização de InBr₃ (Entrada 5), por sua vez, exigiu tempos maiores de reação, levando aos produtos em rendimentos menores que os demais catalisadores.³⁹

Ressalta-se ainda os resultados observados com a utilização de ZrCl₄ como catalisador. Assim como nas reações com alquil-alquilideno cetonas, este mostrou-se um

catalisador muito ativo também para a adição de indóis a chalconas, levando aos produtos em ótimos rendimentos, baixos tempos reacionais e pequena quantidade de catalisador.⁴⁴

→ Utilização de suportes sólidos

Catalisadores a base de haletos metálicos suportados também foram utilizados nas reações entre indóis e aril-arilideno cetonas (Esquema 18).^{25,47,48}



Esquema 18. Reação entre indóis e chalcona catalisada por haletos metálicos suportados.

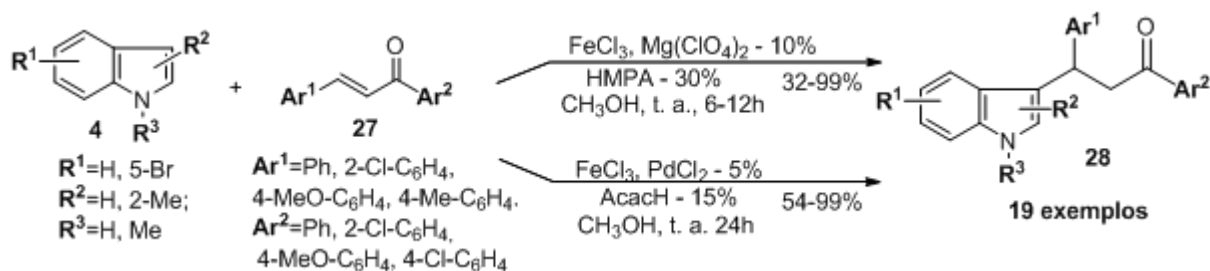
Tabela 6. Reação entre indóis e chalcona catalisada por haletos metálicos suportados.

Entrada	MX _n	Suporte (g/mmol)	Temperatura	Tempo	Rendimento (%)
1	FeCl ₃	Montmorilonita K10 (0,1)	80 °C	5-6h	73-77
2	ZnBr ₂	Hidróxiapatita (0,1)	refluxo	24h	70-95
3	ZnBr ₂	Fluoroapatita (0,2)	refluxo	24h	60-95

Observa-se através dos dados da Tabela 6 que os três sistemas catalíticos foram eficientes na síntese dos derivados indólicos da chalcona. Comparando estes dados com os previamente apresentados na Tabela 3, observa-se ainda que o uso de FeCl₃-K10 nas reações com a chalcona exigiu, além de tempos de reação maiores, aquecimento de 80 °C.

→ Utilização de sistemas bimetálicos

São também descritas na literatura metodologias envolvendo a utilização de sistemas catalíticos bimetálicos (Esquema 19). Xia e colaboradores reportaram o uso de Mg(ClO₄)₂ e FeCl₃ (10% em mol cada) como catalisadores, utilizando 30% em mol de HMPA como aditivo. Este sistema permitiu a obtenção de diferentes adutos derivados do indol e do *N*-metilindol em bons rendimentos (70-96%). No entanto, quando o 5-Br-indol foi submetido à reação com a chalcona, o respectivo aduto foi obtido com rendimento de apenas 32%.⁶⁰



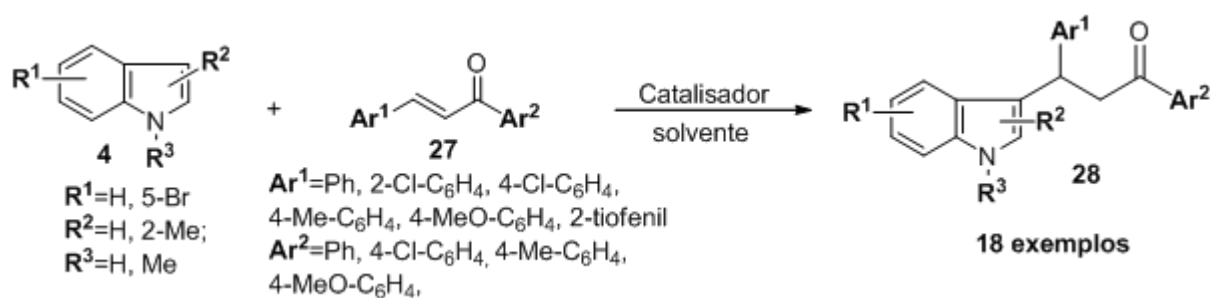
Esquema 19. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por sistemas bimetálicos.

Posteriormente o mesmo grupo reportou um segundo sistema bimetálico, empregando FeCl₃ e PdCl₂ (5% em mol cada) como catalisadores, na presença de 15% em mol de acetilacetona (AcacH) como aditivo.⁶¹

Neste trabalho os autores foram capazes de observar a formação do complexo FePd(chalcona)Cl₅ através de espectrometria de massa de alta resolução, bem como um abaixamento nas frequências de absorção características da chalcona no seu espectro de infravermelho, quando em contato com os sais metálicos. Tais resultados sugerem fortemente que ambos os metais sejam responsáveis pela ativação do sistema α,β-insaturado.

1.3.2.2. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores

Dentre outros exemplos descritos na literatura estão a utilização de TiO₂,⁵⁶ (NH₄)₂Ce(NO₃)₆⁶² e TMSCl⁶³ como catalisadores (Esquema 20) .



Esquema 20. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por outras substâncias

Tabela 7. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por outras substâncias.

Entrada	Catalisador (% em mol)	Solvente	Temp.	Tempo	Rend. (%)
1	(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆ (10)	MeOH	t. a. / ultrassom	3-4h	75-92
2	TiO ₂ (10)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	6h	75-92
3	TMSCl (20)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	24h	55-99

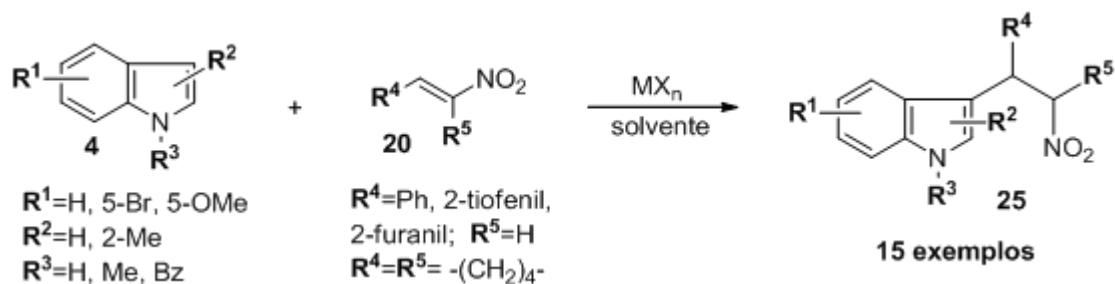
A utilização de TiO_2 ou $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ como catalisadores permitiu a obtenção de diferentes derivados indólicos em bons rendimentos e tempos de reação razoáveis, à temperatura ambiente (Entradas 1-2, Tabela 7).

Já a utilização de TMSCl mostrou-se menos eficiente, uma vez que a quantidade de catalisador requerida é relativamente elevada (20% em mol) e os rendimentos obtidos (55-99%) são em alguns casos insatisfatórios, mesmo após 24 horas de reação.⁶³

1.3.3. REAÇÕES ENTRE INDÓIS E NITRO-OLEFINAS

1.3.3.1. Catálise por haletos metálicos anidros

Dentre as metodologias descritas para a adição de indóis a nitro-olefinas podemos citar o uso de InBr_3 ⁶⁴ e Sml_3 ^{41,46} como catalisadores (Esquema 21).



Esquema 21. Reação entre indóis e nitro-olefinas catalisada por haletos metálicos.

Tabela 8. Reação entre indóis e nitro-olefinas catalisada por haletos metálicos.

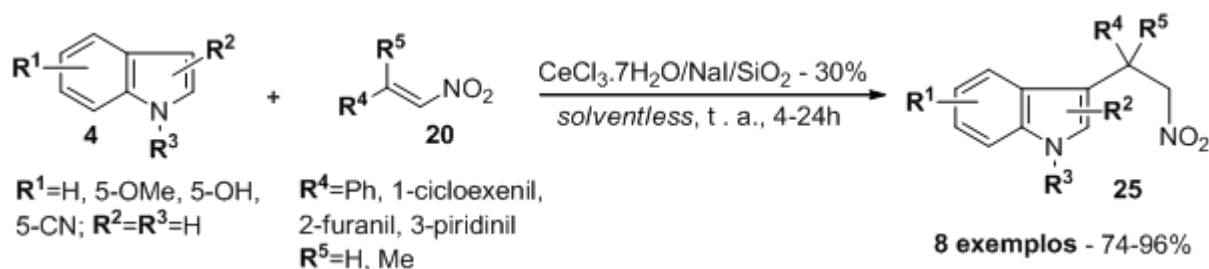
Entrada	MX_n (% em mol)	Solvente	Temp.	Tempo	Rend. (%)
1	InBr_3 (5)	THF/ H_2O	t. a.	2-24h	44-99
2	Sml_3 (10)	CH_3CN	refluxo	1h	92-95
3	Sml_3 (10)	-	MO	2 min	94-96

O uso de InBr_3 como catalisador em meio aquoso permitiu a obtenção dos nitroadutos **25** em rendimentos de moderados a bons. A utilização de Sml_3 em condições de refluxo levou a rendimentos mais altos, e o emprego deste catalisador em conjunto com radiação de micro-ondas possibilitou uma grande diminuição nos tempos reacionais.

1.3.3.2. Catálise por sais metálicos hidratados

A utilização do sistema $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI} / \text{SiO}_2$ como catalisador também é reportada na literatura (Esquema 22). Assim como nas reações com alquil-alquilideno cetonas,

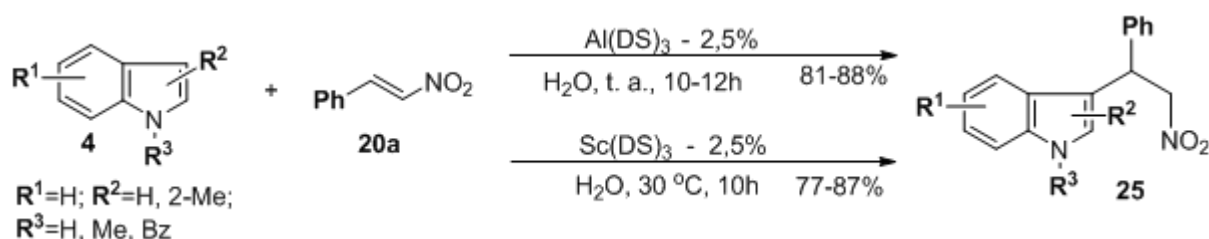
novamente observa-se que uma quantidade consideravelmente alta de catalisador (30% em mol) é necessária para a promoção da reação.⁶⁵



Esquema 22. Reação entre indóis e nitro-olefinas catalisada por $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -Nal/SiO₂.

1.3.3.3. Catálise por LASCs (*Lewis Acid Surfactant Combinations*)

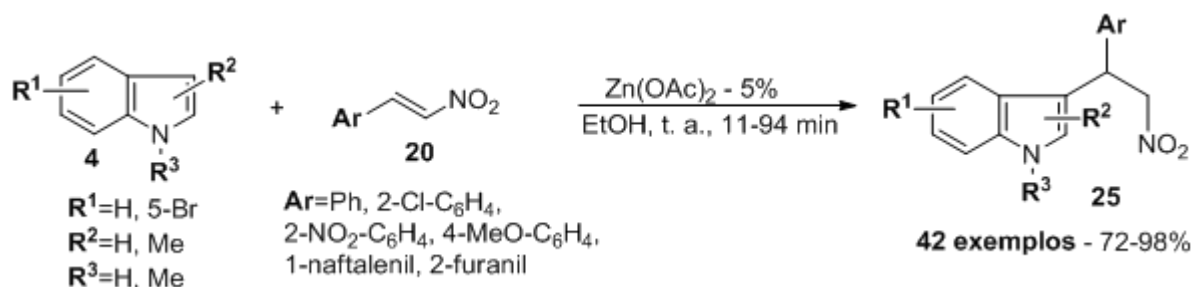
Catalisadores do tipo LASC também foram utilizados na alquilação de indóis com nitro-olefinas. A utilização de $Al(DS)_3$ ⁶⁶ e $Sc(DS)_3$ ⁶⁷ levou à obtenção de derivados do nitroestireno com bons rendimentos (Esquema 23).



Esquema 23. Reação entre indóis e nitroestireno catalisada por LASCs.

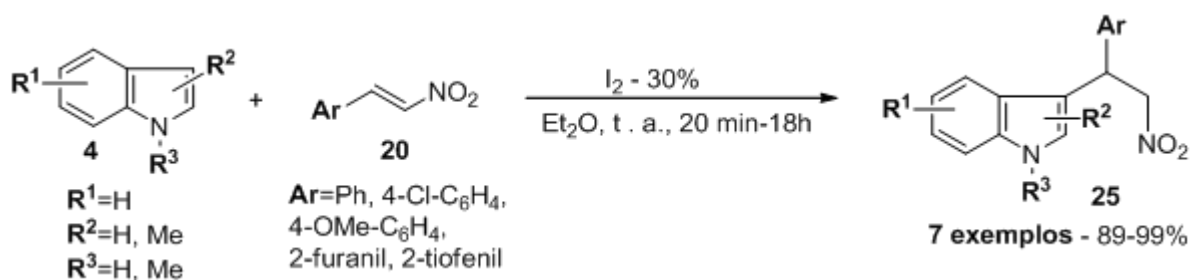
1.3.3.4. Miscelânea – Outras substâncias utilizadas como catalisadores

A utilização de 5% em mol de $Zn(OAc)_2$ em etanol à temperatura ambiente permitiu a obtenção de um impressionante número de nitroadutos em bons rendimentos e tempos de reação inferiores a duas horas (Esquema 24).⁶⁸



Esquema 24. Reação entre indóis e nitro-olefinas catalisadas por $Zn(OAc)_2$.

O emprego de 30% em mol de I₂ como catalisador em éter etílico também mostrou-se eficiente, permitindo a obtenção dos adutos **25** em ótimos rendimentos (Esquema 25).⁶⁹



Esquema 25. Reação entre indóis e nitro-olefinas catalisada por I₂.

1.4. ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS NA PRESENÇA DE LÍQUIDOS IÔNICOS

Os estudos envolvendo a síntese, a caracterização e a aplicação de líquidos iônicos vem recebendo bastante atenção da comunidade científica, principalmente devido às atrativas propriedades físico-químicas apresentadas por esta classe de compostos.

Dentre uma série de propriedades interessantes podemos citar as altas estabilidades química e térmica, baixa inflamabilidade, pressão de vapor negligenciável, polaridade modulável, amplo intervalo de temperatura sob a forma líquida e fácil reciclagem. Além disso, estes compostos solubilizam uma série de substâncias orgânicas e inorgânicas, permitindo sua utilização como solventes ambientalmente menos agressivos em uma variedade de transformações químicas.⁷⁰

Dentre os líquidos iônicos mais utilizados encontram-se aqueles contendo cátions do tipo 1,3-dialquil-imidazólio, cuja facilidade de modificação nas cadeias laterais, aliada à utilização de diferentes contra-ânions, permite o design e a síntese de diversos líquidos iônicos com características específicas. Estes materiais, conhecidos como *task-specific ionic liquids*, vem sendo recentemente utilizados como meio reacional ou catalisadores, tornando diversos processos sintéticos mais eficientes e ambientalmente favoráveis.^{71,72}

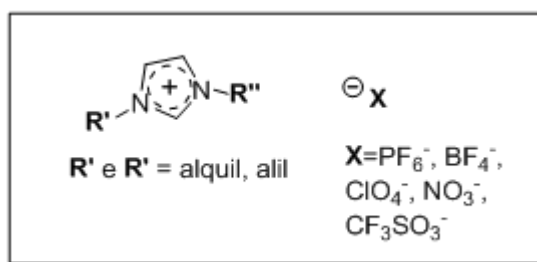
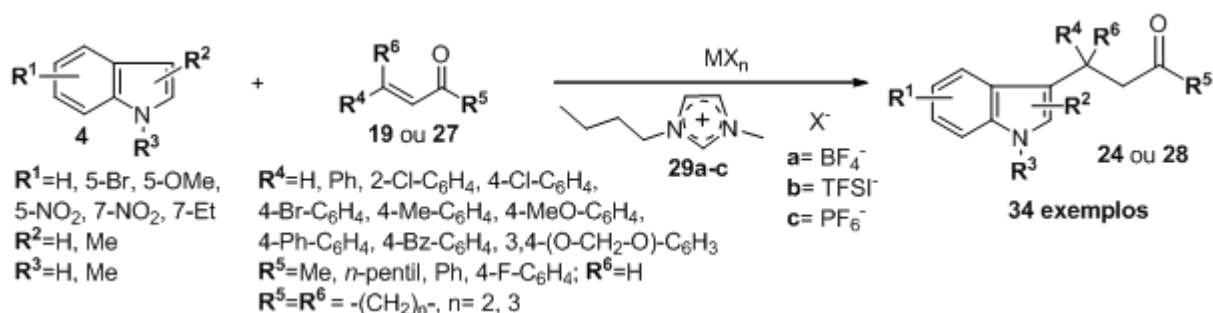


Figura 3. Estrutura geral de um líquido iônico imidazólico

1.4.1. LÍQUIDOS IÔNICOS COMO SOLVENTE NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

Os primeiros registros da utilização de líquidos iônicos nas reações de alquilação de indóis com olefinas ativadas são de 2005, quando Yadav e colaboradores reportaram a utilização de [BMIm]BF₄ (**29a**) como solvente nas reações entre indóis e cetonas α,β -insaturadas catalisadas por Cu(OTf)₂.⁷³ Neste mesmo ano, Li *et al.* reportaram o uso deste líquido iônico como solvente também em reações catalisadas por PdCl₂(CH₃CN).⁷⁴ Posteriormente, o [BMIm]BF₄ também foi utilizado como solvente em reações catalisadas por PdCl₂.⁷⁵

Os líquidos iônicos [BMIm]TFSI (**29b**) e [BMIm]PF₆ (**29c**) foram utilizados como solvente em reações catalisadas por Fe(BF₄)₃.6H₂O.⁴¹



Esquema 26. Reação entre indóis e cetonas α,β -insaturadas utilizando líquido iônico como solvente.

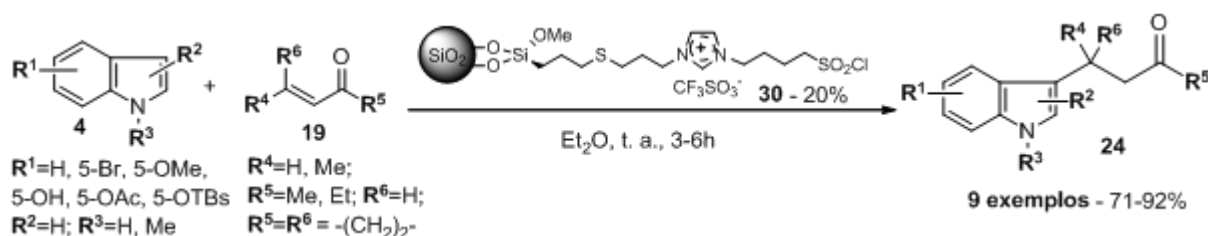
Tabela 9. Reação entre indóis e cetonas α,β -insaturadas utilizando líquidos iônicos como solvente.

Entrada	MX _n (% em mol)	LI	Temp.	Tempo	Rend. (%)
1	Cu(OTf) ₂ (10)	29a	t. a.	2-6 h	82-95
2	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂ (2)	29a	100 °C	2h	73-96
3	PdCl ₂ (5)	29a	120 °C	0,5h	85-97
4	Fe(BF ₄) ₂ .6H ₂ O (3)	29b	t. a.	2-3h	62-92
5	Fe(BF ₄) ₂ .6H ₂ O (3)	29c	t. a.	1-2h	76-78

Em todos estes casos os resultados obtidos com a utilização de líquidos iônicos como solventes foram superiores aos observados com o uso de solventes convencionais, tanto no que diz respeito ao rendimento dos produtos quanto ao tempo de reação.

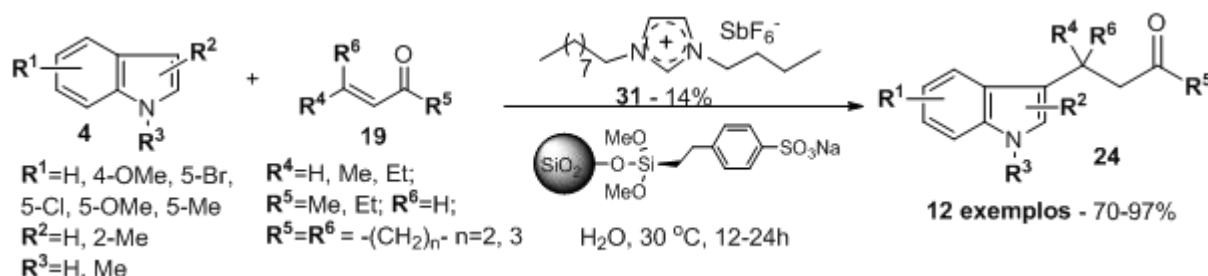
1.4.2. SISTEMAS CATALÍTICOS HÍBRIDOS CONTENDO LÍQUIDOS IÔNICOS COMO PROMOTORES NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

A utilização de sistemas catalíticos híbridos contendo líquidos iônicos também é descrita na literatura. Hagiwara e colaboradores reportaram a utilização de um material a base de sílica contendo um líquido iônico ácido quimicamente ligado à sua superfície (**30**) como catalisador heterogêneo nas reações de alquilação indóis com cetonas α,β -insaturadas. Este sistema catalítico demonstrou reciclabilidade, podendo ser reutilizado por até quatro ciclos reacionais, embora perdas na atividade catalítica sejam observadas, sendo necessários tempos de reação progressivamente maiores a cada reciclo. No entanto, uma recuperação da atividade catalítica é observada quando o catalisador reciclado é tratado com cloreto de tionila.⁷⁶



Esquema 27. Reação entre indóis e cetonas α,β -insaturadas catalisada por material a base de sílica e líquido iônico quimicamente ligado (**30**).

Em um segundo exemplo, uma mistura contendo o líquido iônico [DBIm]SbF₆ (**31**)₆ e um material a base de sílica é utilizada como sistema catalítico. A função do líquido iônico neste sistema é a criação de uma camada hidrofóbica na superfície da sílica, auxiliando a aproximação dos substratos ao catalisador.⁷⁷ A utilização de um sistema análogo envolvendo um catalisador de sílica dopado com Sc também é descrita na literatura, levando a resultados semelhantes.⁷⁸

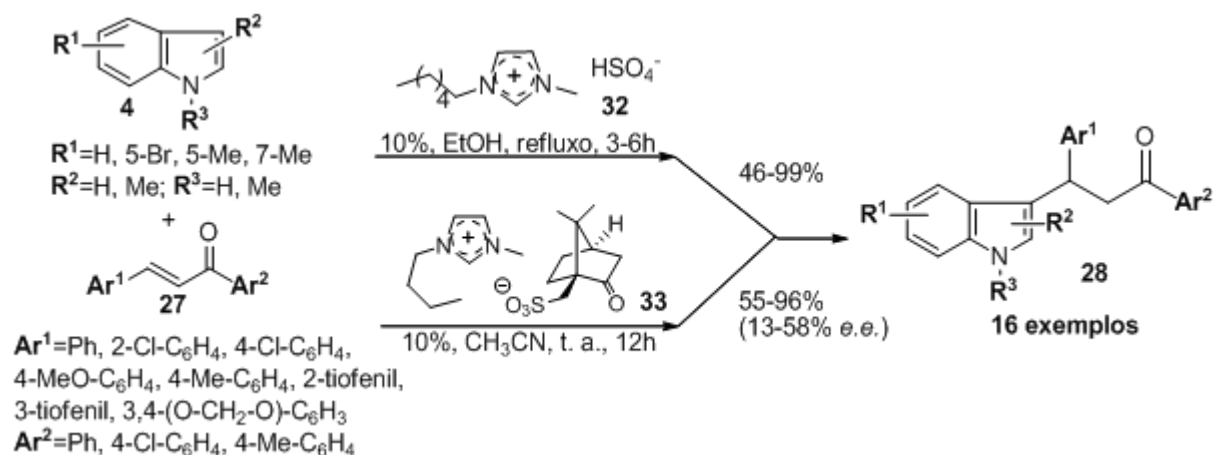


Esquema 28. Reação entre indóis e cetonas α,β -insaturadas catalisada por mistura de material a base de sílica e líquido iônico **31**.

1.4.3. LÍQUIDOS IÔNICOS COMO CATALISADORES NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

Poucos são os exemplos descritos na literatura nos quais a promoção da reação de Friedel-Crafts entre indóis e olefinas ativadas é atribuída exclusivamente ao líquido iônico utilizado.

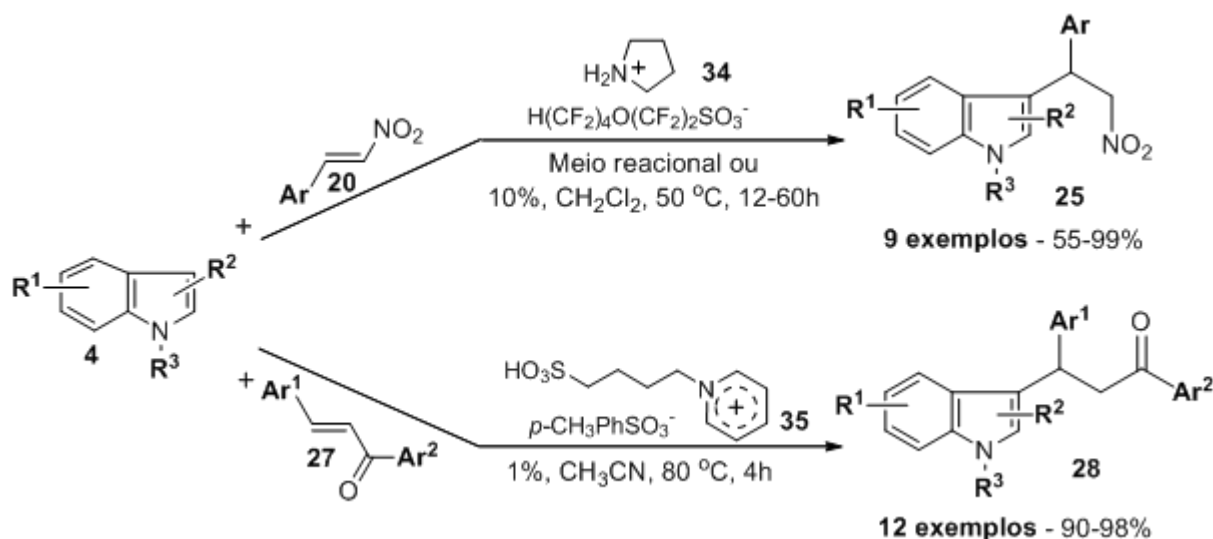
Gu e colaboradores reportaram a utilização de quantidades catalíticas do líquido iônico ácido [HMIIm]HSO₄ (**32**) na reação entre indóis e chalconas, levando aos produtos em bons rendimentos.⁷⁹ Uma versão assimétrica desta reação é reportada por Zhou e colaboradores, na qual a utilização de um líquido iônico contendo o ânion quiral *D*-canforsulfonato (**33**) como catalisador possibilita a obtenção dos produtos com bons rendimentos e excessos enantioméricos moderados.⁸⁰



Esquema 29. Reação entre indóis e aril-arilideno cetonas catalisada por líquidos iônicos.

Na literatura são reportados ainda outros dois exemplos da alquilação de indóis via reação de Friedel-Crafts catalisada por líquidos iônicos não imidazólicos. No primeiro caso um derivado do cátion pirrolidínio (**34**) foi capaz de promover a reação entre indóis e nitro-olefinas quando utilizado como meio reacional ou catalisador em diclorometano.⁸¹

Já no segundo exemplo um líquido iônico contendo o cátion piridínio (**35**) foi utilizado como catalisador, nas reações entre chalconas e indóis, levando aos produtos em bons rendimentos.⁸²



Esquema 30. Reação entre indóis e olefinas ativadas catalisada por líquidos iônicos não imidazólicos.

Observa-se que o número de metodologias envolvendo a utilização de líquidos iônicos nas reações de alquilação de indóis com olefinas ativadas ainda é bastante limitado quando comparado ao número de exemplos envolvendo o emprego de solventes e catalisadores classicamente utilizados em síntese orgânica.

1.5. VERSÕES ASSIMÉTRICAS DA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

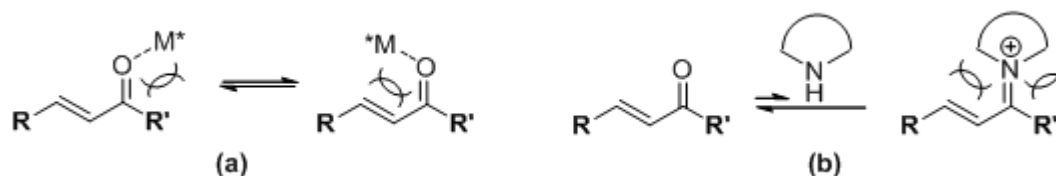
1.5.1. REAÇÕES COM CETONAS α,β -INSATURADAS

Derivados indólicos contendo estereocentros benzílicos com estereoquímica definida constituem estruturas muito importantes no âmbito de produtos naturais e agentes farmacológicos. Por esta razão, muitos esforços tem sido realizados na busca por metodologias que levem a essas estruturas, como, por exemplo, versões assimétricas da reação de alquilação de indóis com olefinas ativadas.²

Embora diversas metodologias enantiosseletivas tenham sido desenvolvidas para a adição de indóis a compostos carbonílicos bidentados como benzilideno malonatos,^{83,84} α -hidróxi-enonas,⁸⁵ enonas α' -fosfóricas,⁸⁶ α' -acilfosfonatos e 2-acil-imidazóis α,β -insaturados,⁸⁷ poucos são os exemplos da utilização de cetonas α,β -insaturadas simples como aceptores de Michael com boa enantiosseletividade.

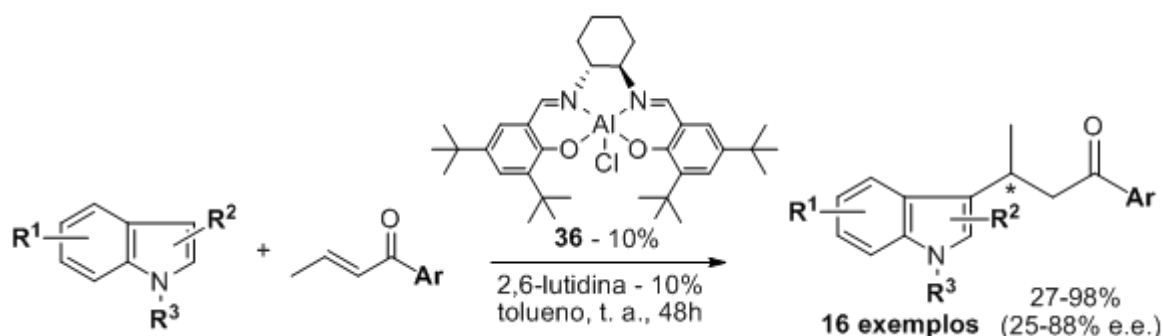
A grande similaridade estérica dos substituintes em uma enona estruturalmente simples dificulta a estereodiferenciação das faces enantiotópicas do aceptor de Michael quando um catalisador metálico com ligantes quirais é utilizado (a). Já a utilização de

aminas secundárias como organocatalisadores fica prejudicada pela dificuldade na formação do intermediário reativo tipo imínio, que é estericamente muito impedido (Esquema 31).



Esquema 31. Dificuldades na estereodiferenciação em reações envolvendo cetonas α,β -insaturadas simples como aceptores de Michael.

Em 2003 Bandini e colaboradores reportaram o primeiro exemplo da adição enantiosseletiva de indóis a enonas não quelantes, através da utilização do complexo $[Al(Salen)Cl]$ (**36**) como catalisador e 2,6-lutidina como aditivo (Esquema 32).^{88,89}



Esquema 32. Adição enantiosseletiva de indóis a cetonas α,β -insaturadas catalisada por $[Al(salen)Cl]$ -lut.

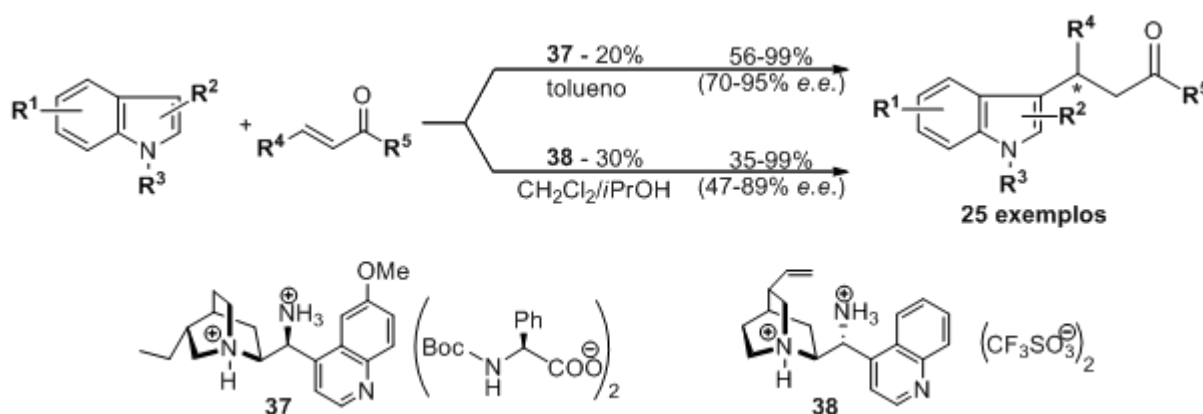
Esta metodologia permitiu a obtenção de diversas β -indolilcetonas com excessos enantioméricos entre 25 e 88%. No entanto, a utilização deste catalisador impõe restrições quanto às estruturas das enonas utilizadas: substratos com grande diferença no volume estérico dos seus substituintes são necessários para que uma boa enantiosseletividade seja observada. Quando a 3-penten-2-ona foi utilizada como aceptor de Michael nas condições descritas, por exemplo, nenhum excesso enantiomérico foi obtido.

Um segundo exemplo da adição enantiosseletiva de indóis a enonas catalisada por complexos metálicos foi descrito em 2007, no qual complexos do tipo Zircônio(IV)-BINOL levaram à obtenção de β -indolilcetonas em bons rendimentos e excessos enantioméricos entre 72 e 98%. Embora a metodologia tenha levado a valores de e.e. mais elevados, as restrições estruturais em relação as enonas utilizadas ainda são observadas.⁹⁰

Os grupos de pesquisa de Melchiorre e Chen, no curso de seus estudos sobre organocatálise via formação de íon imínio, observaram que as aminas secundárias

classicamente utilizadas como organocatalisadores, como a *L*-prolina e as imidazolidinonas de MacMillan, não eram eficientes na promoção da reação de alquilação de indóis com enonas.⁹¹

Estes pesquisadores propuseram então que sais de aminas primárias poderiam ser substitutos eficientes para estes catalisadores, uma vez que possuem requerimentos estéricos menores, facilitando a formação do íon imínio. Em 2007 os dois grupos reportaram, independentemente, os primeiros exemplos da alquilação enantiosseletiva de indóis com enonas utilizando organocatalisadores.^{91,92}



Esquema 33. Adição enantiosseletiva de indóis a cetonas α,β -insaturadas catalisada por sais de aminas.

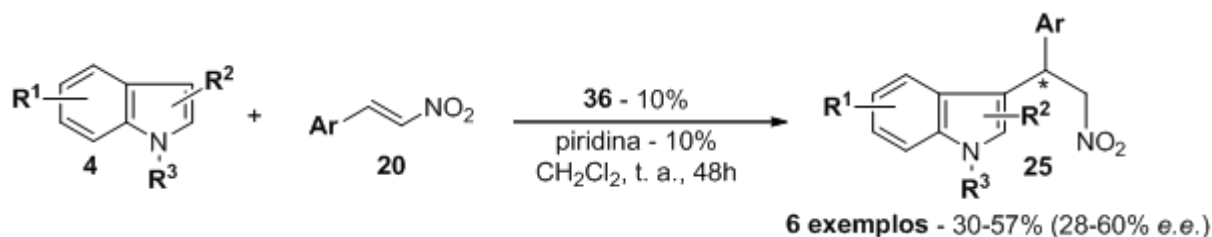
A utilização de **37** ou **38** como catalisadores permitiu a obtenção de um grande número de β -indolilcetonas com rendimentos de moderados a bons e excessos enantioméricos consideráveis. Além disso, substratos com menor diferença no volume estérico de seus substituintes puderam ser utilizados com sucesso, levando aos respectivos produtos com bons valores de *e.e.*

Mais recentemente ácidos fosfóricos quirais também foram reportados como organocatalisadores para a reação de adição de indóis a enonas. No entanto, os resultados descritos na literatura até o momento são inferiores aos obtidos pelas demais metodologias, sendo os valores de *e.e.* observados inferiores a 54% para os dois exemplos descritos.^{93,94}

O uso de uma oxazaborolidinona como catalisador ácido de Lewis quiral também foi recentemente descrito na literatura, levando aos produtos com bons rendimentos e valores de *e.e.* entre 37 e 94%.⁹⁵

1.5.2. REAÇÕES COM NITRO-OLEFINAS

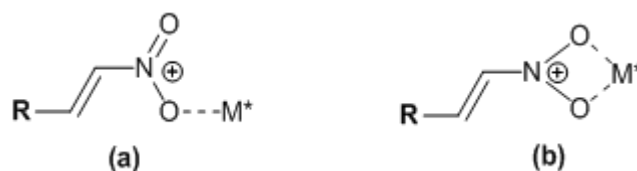
Bandini e colaboradores também foram os pioneiros na adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas, reportando, em 2005, o uso do complexo Al(salen)Cl como catalisador na presença de piridina como aditivo (Esquema 34).²¹



Esquema 34. Adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas catalisada por [Al(salen)Cl]-py.

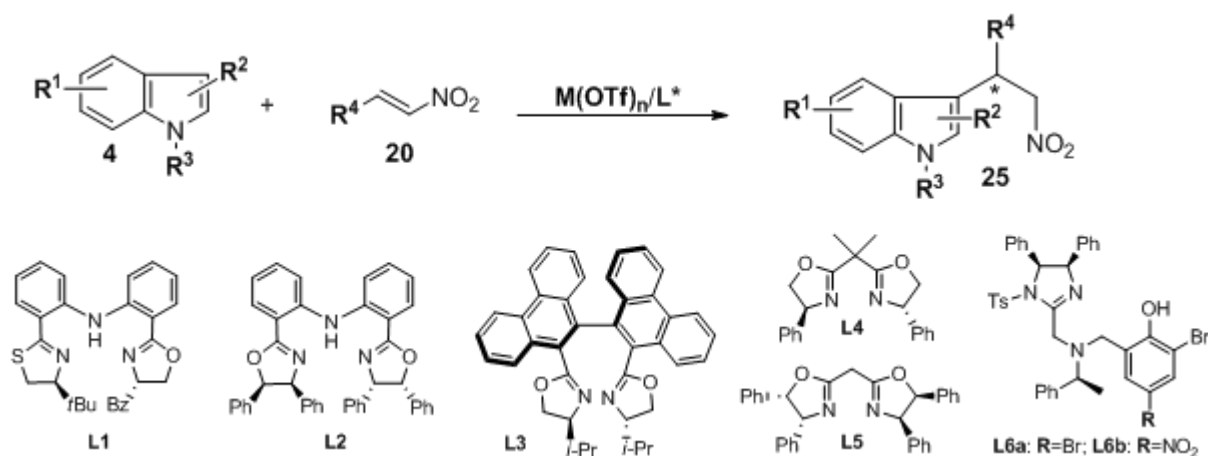
A utilização do Al(salen)Cl como catalisador permitiu a obtenção dos nitroadutos **25** em rendimentos e seletividade apenas moderados. Cabe mencionar que o complexo em questão apresenta um sítio monocatiônico, capaz de interagir com apenas um dos sítios bases de Lewis do grupo nitro.

Neste sentido, uma ativação mais efetiva, assim como uma melhor estereodiferenciação, poderia ser atingida pelo uso de um catalisador com dois sítios de coordenação disponíveis, capaz de formar um complexo do tipo quelato com a nitro-olefina (Esquema 35).²



Esquema 35. Interação de um sítio metálico monocatiônico (a) ou dicatiônico (b) com o grupo nitro.

De fato, diversas metodologias utilizando como catalisadores complexos dicatiônicos de Zinco⁹⁶⁻⁹⁹ e Cobre^{100,101} contendo ligantes quirais foram desenvolvidas, levando a resultados superiores aos previamente reportados (Esquema 36). Um resumo dos resultados descritos para a utilização destes complexos como catalisadores é apresentado na Tabela 10, a seguir.



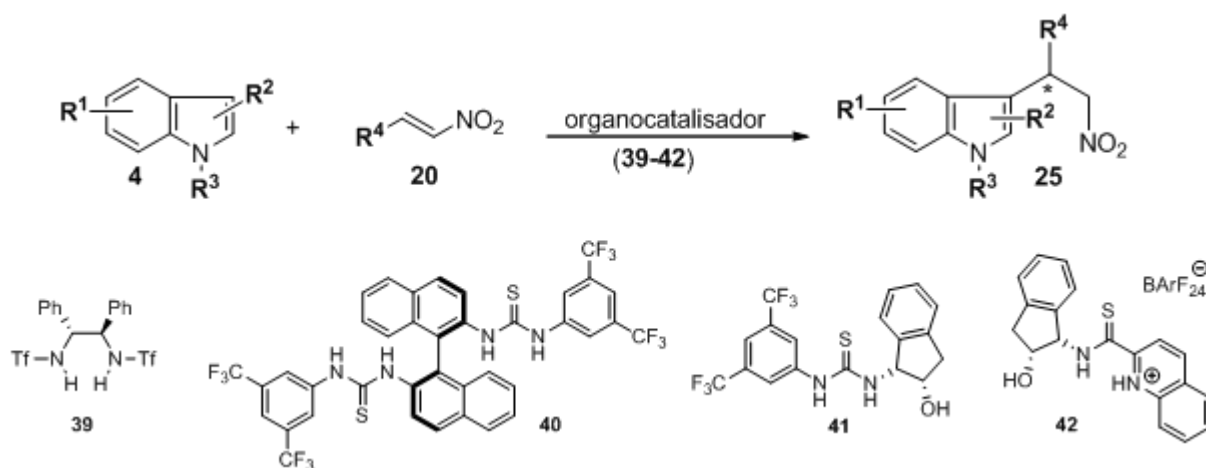
Esquema 36. Adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas catalisada por complexos metálicos quirais.

Tabela 10. Adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas catalisada por complexos metálicos quirais.

Entrada	M(OTf) _n (% em mol)	L* (% em mol)	Rend. (%)	e.e. (%)	n° de exemplos
1	Zn(OTf) ₂ (5)	L1 (5)	88-100	17-71	10
2	Zn(OTf) ₂ (5)	L2 (5)	85-99	77-98	13
3	Zn(OTf) ₂ (10)	L3 (11)	>99	39-79	20
4	Zn(OTf) ₂ (10)	L4 (12)	57-98	21-90	20
5	Cu(OTf) ₂ (10)	L5 (10)	35-94	50-86	43
6	Cu(OTf) ₂ (10)	L6a (11)	80-99	54-81	7
7	Cu(OTf) ₂ (10)	L6b (11)	50-99	55-85	7

Como pode ser observado, a utilização destes complexos como catalisadores permitiu a obtenção de um número bastante expressivo de derivados indólicos, com rendimentos que vão de moderados a excelentes e excessos enantioméricos de até 98%.

A utilização de organocatalisadores nas reações de alquilação de indóis com nitro-olefinas também é descrita na literatura. Enquanto a ativação da maioria dos processos organocatalisados envolvendo compostos carbonílicos α,β -insaturados se dá através da formação de íons imínio como intermediários reativos, a ativação de nitrocompostos é usualmente efetuada através de interações do tipo dupla ligação de hidrogênio com o organocatalisador. Neste contexto, diferentes moléculas com capacidade de sofrer tal tipo de interação foram investigadas como organocatalisadores na reação de adição de indóis a nitro-olefinas (Esquema 37).



Esquema 37. Adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas promovida por organocatalisadores.

Tabela 11. Adição enantiosseletiva de indóis a nitro-olefinas utilizando organocatalisadores.

Entrada	Organocatalisador (% em mol)	Rend. (%)	e.e. (%)	nº de exemplos
1	39 (2)	20-91	11-63	13
2	40 (10-20)	54-98	12-50	7
3	41 (20)	37-88	73-89	8
4	42 (5)	80-96	90-98	21

Embora a bis-sulfonamida **39**¹⁰² e a bis-(aril-tioureia) **40**¹⁰³ sejam estruturalmente capazes de interagir via dupla ligação de hidrogênio com um grupo nitro (através dos dois grupamentos N-H próximos presentes em suas estruturas), seu uso como organocatalisadores na reação de alquilação de indóis com nitro-olefinas levou à obtenção dos nitroadutos **25** com enantiosseletividade entre baixa e moderada (Entradas 1-2, Tabela 11).

A utilização da tioureia **41**, por sua vez, levou aos produtos com excessos enantioméricos bem mais elevados (Entrada 3). Esta pronunciada diferença de enantiosseletividade em relação ao catalisador **40** é atribuída à presença do grupamento hidroxila no substituinte da tioureia **41**. Segundo Herrera e colaboradores, além de ativar a nitro-olefina via dupla ligação de hidrogênio, este organocatalisador seria capaz de interagir com o hidrogênio amínico do indol através do seu substituinte hidroxil, aproximando os dois reagentes e direcionando o ataque nucleofílico do indol à face *Si* da nitro-olefina (Figura 4).¹⁰⁴

Motivados pelos bons resultados descritos na literatura para a utilização de **41** como organocatalisador nas reações de alquilação de indóis, Ganesh e Seidel idealizaram uma série de modificações na estrutura desta tioureia, visando a obtenção de um novo organocatalisador com enantiosseletividade ainda mais pronunciada. Dentre os diversos catalisadores sintetizados, a quinolínio tioamida **42** mostrou-se o mais eficiente, permitindo a

obtenção dos derivados **25** em bons rendimentos e excessos enantioméricos excelentes (Entrada 4).¹⁰⁵

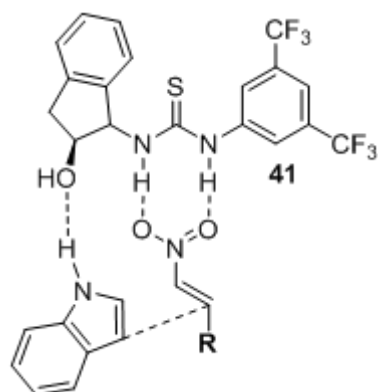


Figura 4. Modelo de ativação bifuncional por **41** na alquilação de indóis com nitro-olefinas.

A utilização de um ácido fosfórico quiral como organocatalisador, levando à obtenção de adutos indólicos com bons rendimentos e excessos enantioméricos superiores a 88%, também foi recentemente descrita na literatura.¹⁰⁶

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como principal objetivo a utilização de haletos metálicos hidratados como catalisadores na reação de alquilação de indóis com enonas e nitro-olefinas, tendo como objetos de estudo diferentes cloretos metálicos disponíveis em nosso laboratório ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Estes materiais exibem baixo custo quando comparados aos catalisadores previamente descritos para esta reação, e uma vez que seu uso é pouco explorado na literatura, cabe uma investigação sobre sua utilização como novos catalisadores economicamente viáveis para a reação de alquilação de indóis.

Paralelamente pretende-se investigar a utilização do líquido iônico **43** (Figura 5) como promotor para esta mesma reação, bem como otimizar as condições reacionais para este processo.

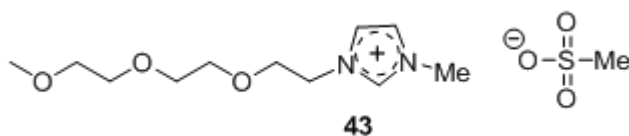


Figura 5. Estrutura do líquido iônico **43**.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Otimização dos parâmetros reacionais da alquilação de indóis com olefinas ativadas, tais como a natureza do haleto metálico utilizado como catalisador, natureza do solvente, estequiometria e temperatura da reação;

b) Síntese de uma série de aril-arilideno cetonas e nitro-olefinas e sua posterior utilização como aceptores de Michael na reação de alquilação de indóis, a fim de avaliar o escopo das metodologias desenvolvidas.

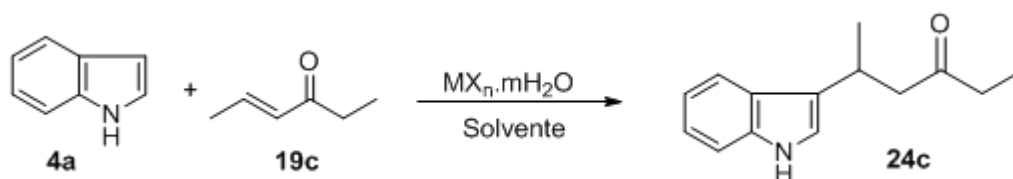
c) Demonstração da utilidade sintética das metodologias desenvolvidas através da síntese de derivados 1,2,3,4-tetraidro- β -carbólicos utilizando os nitroadutos obtidos como materiais de partida.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO: USO DE HALETOS METÁLICOS HIDRATADOS COMO CATALISADORES NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

3.1. REAÇÕES COM ALQUIL-ALQUILIDENO CETONAS

Inicialmente estudou-se o comportamento da reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**) no intuito de otimizar parâmetros reacionais como a natureza e estequiometria do haleto metálico utilizado, tipo de solvente e temperatura da reação (Esquema 38). Um pequeno excesso da cetona α,β -insaturada (1,1 equiv.) em relação ao indol (1 equiv.) foi utilizado, a fim de facilitar o acompanhamento da reação por cromatografia em camada delgada (CCD), possibilitando que o término desta fosse observado pelo consumo total do reagente limitante.

Em todos os experimentos a β -indolilcetona **24c** foi obtida em bons rendimentos, e os resultados são apresentados na Tabela 12.



Esquema 38. Reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**).

Tabela 12. Reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**) sob diferentes condições.

Ent.	$MX_n \cdot mH_2O$	Nº de Equiv.	Solvente	Temperatura	Tempo (h)	Rend. (%)
1	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,1	MeOH	t. a.	96	82
2	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,1	EtOH	t. a.	96	88
3	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	t. a.	96	96
4	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,2	<i>i</i> PrOH	t. a.	96	97
5	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,5	<i>i</i> PrOH	t. a.	96	90
6	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	t. a.	120	93
7	$SrCl_2 \cdot 6H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	t. a.	120	70
8	$CoCl_2 \cdot 6H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	t. a.	120	79
9	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	t. a.	120	85
10	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	refluxo	3	98
11	$CoCl_2 \cdot 6H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	refluxo	5	98
12	$MnCl_2 \cdot 4H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	refluxo	5	96
13	$CrCl_3 \cdot 6H_2O$	0,1	<i>i</i> PrOH	refluxo	5	98
14	-	-	<i>i</i> PrOH	t. a.	96	0

O primeiro haleto metálico estudado foi o $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, uma vez que este já havia sido empregado com sucesso como catalisador ácido de Lewis em trabalhos anteriores.¹⁰⁷ Utilizou-se 10% em mol deste catalisador, à temperatura ambiente em três solventes próticos diferentes, sendo estes escolhidos por serem considerados ambientalmente menos agressivos.

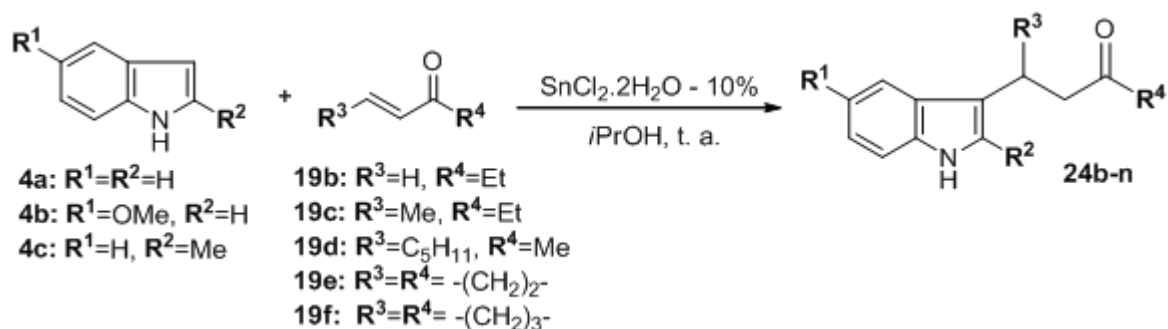
Observa-se que o rendimento do produto **24c** foi levemente maior quando isopropanol foi utilizado como solvente (Entradas 1-3, Tabela 12). Esta observação está de acordo com resultados da literatura, onde já foi relatado que o uso de isopropanol pode melhorar o rendimento desta reação³⁹. Por estas razões o isopropanol foi adotado como solvente padrão para as reações subsequentes.

No que diz respeito à quantidade de catalisador utilizado, as investigações mostraram que não há diferença significativa nos rendimentos obtidos quando diferentes quantidades de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ são utilizadas (Entradas 3-5), e a quantidade de 10% em mol foi adotada como quantidade padrão de catalisador.

Avaliou-se então a atividade de outros haletos metálicos nestas condições (Entradas 6-9). O uso de $\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{SrCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ e $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ também levou ao produto **24c** com bons rendimentos, porém necessitando um tempo reacional maior para o consumo total dos reagentes. Em virtude dos altos tempos de reação observados com o uso destes catalisadores à temperatura ambiente, decidiu-se investigar o emprego de condições de refluxo, através das quais obteve-se bons rendimentos em tempo de reação bem menores, em torno de 5 horas (Entradas 10-13).

Em razão da sua disponibilidade, boa estabilidade e baixo custo, decidiu-se utilizar o $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador preferencial na continuação deste estudo. Embora as condições de refluxo tenham levado a tempos reacionais menores para a reação modelo, decidiu-se por estender o uso deste catalisador em reações à temperatura ambiente, com o objetivo de estabelecer um protocolo que futuramente permita desenvolver uma versão assimétrica para esta reação, onde a temperatura exerce um papel fundamental no controle efetivo da estereosseletividade.

As reações entre os indóis **4a-c** e as cetonas **19b-f** nas condições acima mencionadas permitiram a obtenção das respectivas β -indolilcetonas **24b-n** com rendimentos de moderados a bons. (Esquema 39). Nestes experimentos a marcha da reação foi monitorada por CCD, e após o tempo necessário para o consumo do reagente limitante o bruto reacional foi imediatamente purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 13.



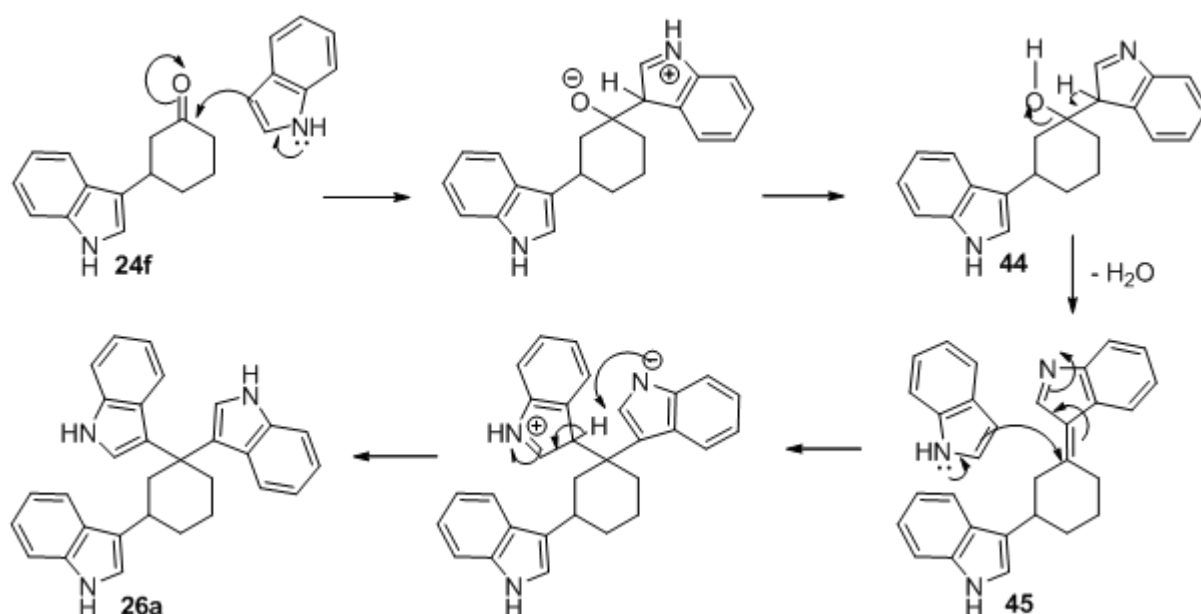
Esquema 39. Reação entre indóis **4a-c** e cetonas α,β -insaturadas **19b-f** catalisada por SnCl₂.2H₂O.

Tabela 13. Reação entre indóis **4a-c** e cetonas α,β -insaturadas **19b-f** catalisada por SnCl₂.2H₂O.

Entrada	Indol		Cetona α,β -insaturada		Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
1	H	H	H	Et	48	24b	96
2	H	H	C ₅ H ₁₁	Me	96	24d	96
3	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -		78	24e	96
4	H	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		72	24f	40
5	MeO	H	H	Et	96	24g	77
6	MeO	H	Me	Et	96	24h	98
7	MeO	H	C ₅ H ₁₁	Me	96	24i	90
8	MeO	H	-CH ₂ -CH ₂ -		72	24j	95
9	MeO	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		32	24k	41
10	H	Me	H	Et	48	24l	97
11	H	Me	Me	Et	72	24m	88
12	H	Me	-CH ₂ -CH ₂ -		48	24n	81

Como pode ser observado, os adutos **24** foram obtidos com altos rendimentos, exceto nos casos onde a 2-ciclohexenona (**19f**) foi utilizada como aceptor de Michael (Entradas 4 e 9, Tabela 13). Nestes dois casos, subprodutos com fatores de retenção bastante próximos foram observados, os quais mostraram uma forte absorção de luz na região do Ultra-Violeta (254 nm).

A formação de um aduto tris-indólico nas reações envolvendo a ciclohexenona é reportada por Shi e colaboradores. O ataque de uma segunda molécula de indol à β -indolilcetona inicialmente formada (**24f**) levaria ao aduto bis-indólico **44**, cuja desidratação leva à imina α,β -insaturada **45**. A adição 1,4 de um terceiro núcleo indólico a **45** leva ao composto tris-indólico **26a** (Esquema 40).³⁸



Esquema 40. Formação do aduto tris-indólico **26** nas reações entre indol e cicloexenona.

Segundo Ko e colaboradores, a formação de um aduto tris-indólico poderia ser favorecida nas reações com a cicloexenona devido à diminuição da tensão torsional no anel de seis membros pela adição de mais dois núcleos indólicos ao composto **24f**. A conversão do carbono sp^2 do grupo carbonila em um carbono sp^3 no anel cicloexânico possibilita que o sistema adote uma conformação cadeira, ocasionando um alívio na tensão torsional.⁵⁴

Por analogia, acredita-se que tais subprodutos possam estar sendo formado nas reações estudadas, causando a diminuição no rendimento para o produto desejado nas reações envolvendo este substrato.

Todos os produtos obtidos (**24b-n**) foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C (^1H RMN e ^{13}C RMN, respectivamente) e Infravermelho (IV), sendo os dados espectroscópicos obtidos compatíveis com as estruturas propostas.

Como um exemplo representativo da caracterização dos produtos obtidos segue a atribuição dos sinais nos espectros de RMN da β -indolilcetona **24c**.

No espectro de ^1H RMN do composto **24c** (Apêndice, p. A-4) observa-se um sinal largo em 8,25 ppm relativo ao hidrogênio amínico do anel indólico. Os multipletos em 7,63 e 7,28 ppm (aparentemente duplos-dupletos) foram atribuídos aos hidrogênios nas posições C-4 e C-7 do núcleo indólico, respectivamente (Figura 6). Ainda relativamente à porção aromática da molécula, observa-se um multipletto entre 7,18 e 7,04 ppm (aparentemente dois duplos-tripletos) referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C-5 e C-6 e um singlete em 6,82 ppm, relativo ao hidrogênio no carbono α -nitrogênio C-2.

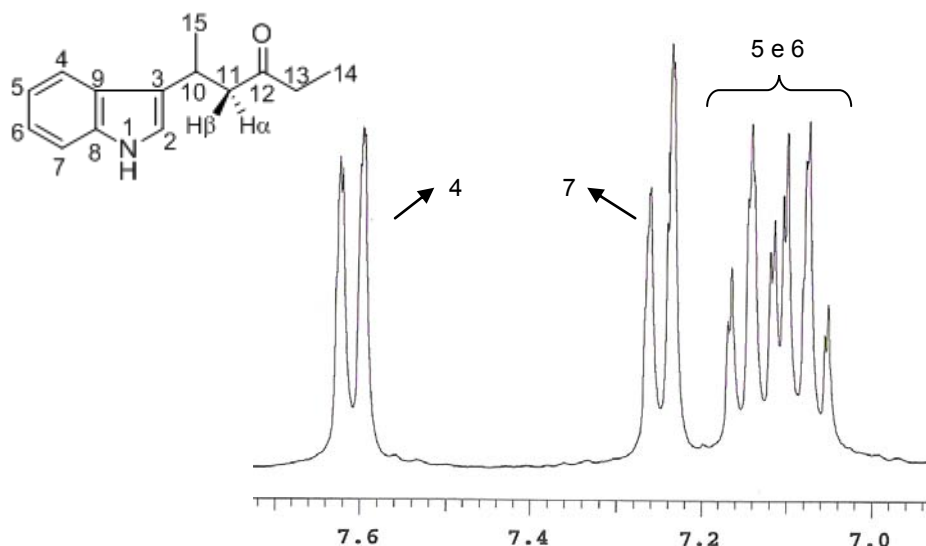


Figura 6. Expansão da região de hidrogênios aromáticos do espectro de ^1H RMN do composto **24c**.

Com relação à porção alifática da molécula, observa-se um multiplete em 3,62 ppm, referente ao hidrogênio no carbono assimétrico C-10; um duplo-duplete em 2,86 ppm ($^2J=15,9$ e $^3J=6,3$ Hz), referente a um dos hidrogênios diastereotópicos em C-11; um duplo-duplete em 2,64 ppm ($^2J=15,9$ e $^3J=8,1$ Hz) referente ao outro hidrogênio diastereotópico em C-11; um quadripeto em 2,31 ppm ($^3J=7,2$ Hz), referente aos hidrogênios em C-13, um duplete em 1,34 ppm ($^3J=6,9$ Hz), referente aos hidrogênios em C-15 e um triplete em 0,96 ppm ($^3J=7,2$ Hz), referente aos hidrogênios em C-14 (Figura 7).

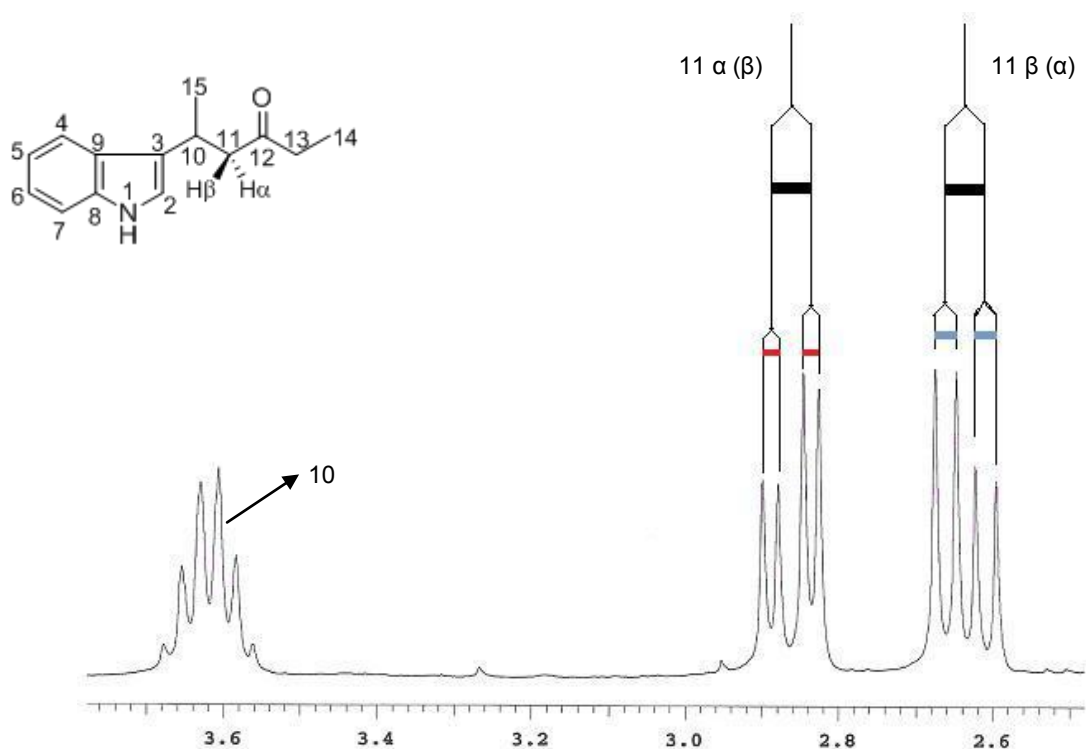


Figura 7. Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de ^1H RMN do composto **24c**.

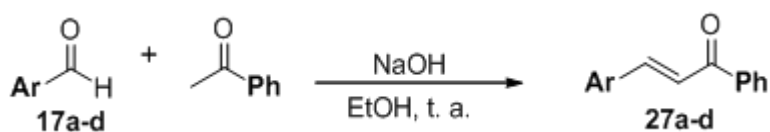
No espectro de ^{13}C RMN da mesma molécula (Apêndice, p. A-5) observa-se um sinal em 211,8 ppm, referente ao carbono carbonílico (C-12). Na região entre 140 e 110 ppm são observados oito sinais: três referentes aos carbonos aromáticos quaternários C-3, C-8 e C-9 (136,4; 126,0 e 120,5 ppm) e cinco sinais referentes aos demais carbonos aromáticos (121,7; 120,2; 118,9; 118,9 e 111,3 ppm) do sistema indólico.

Na região de carbonos alifáticos são observados cinco sinais: em 50,1 e 36,3 ppm aparecem os sinais relativos aos carbonos secundários C-11 e C-13, respectivamente. Em 26,9 ppm observa-se o sinal referente ao carbono terciário C-10 e os sinais em 21,1 e 7,6 ppm referem-se aos carbonos primários C-15 e C-14, respectivamente.

O uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador permitiu a obtenção de diferentes derivados indólicos em condições reacionais brandas. Embora a metodologia tenha exigido longos tempos de reação à temperatura ambiente, demonstrou-se que estes podem ser diminuídos com a utilização de condições de refluxo. Os rendimentos obtidos foram satisfatórios, e quatro derivados indólicos inéditos (**24g,h,l,m**) foram sintetizados.

3.2. REAÇÕES COM FENIL-ARILIDENO CETONAS (CHALCONAS)

Como continuidade deste estudo, decidiu-se investigar a aplicabilidade da metodologia anteriormente desenvolvida nas reações entre indóis e cetonas α,β -insaturadas com substituintes aromáticos. Neste sentido, diferentes fenil-arilideno cetonas (**27a-d**) foram sintetizadas através da reação de condensação aldólica entre a acetofenona e diferentes aldeídos, utilizando procedimento adaptado de Pavia *et. al.* (Esquema 41).¹⁰⁸ Os resultados obtidos na síntese destas cetonas são apresentados na Tabela 14.



Esquema 41. Síntese das fenil-arilideno cetonas **27a-d**.

Tabela 14. Rendimentos obtidos na síntese das fenil-arilideno cetonas **27a-d**.

Entrada	Ar	Fenil-arilideno cetona	Rendimento (%)
1	Ph	27a	85
2	4-MeO-C ₆ H ₄	27b	87
3	1-naftalenil	27c	82
4	2-tiofenil	27d	79

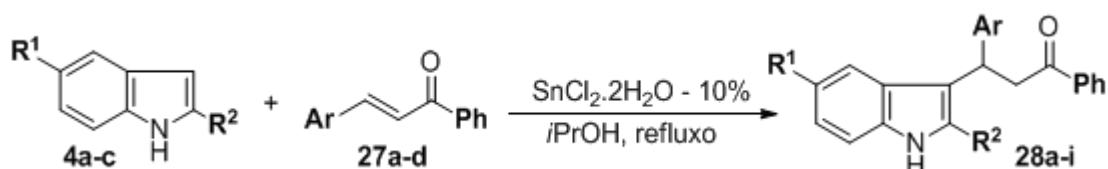
Investigou-se primeiramente a reação entre indol (**4a**) e a cetona **27a** (*trans*-chalcona), nas condições utilizadas anteriormente para as reações com alquil-alquilideno cetonas. No

entanto, em condições de temperatura ambiente, não foi observada a formação de produtos mesmo após 96 horas de reação, sendo possível observar somente a presença do material de partida na análise por CCD.

A menor reatividade da chalcona em relação aos substratos anteriores pode ser atribuída à menor deficiência eletrônica deste acceptor de Michael devido à sua conjugação eletrônica estendida, bem como ao maior impedimento estérico conferido pela presença do substituinte fenil na posição β do sistema insaturado.

Realizou-se então um novo experimento utilizando-se condições de refluxo, mantendo-se constantes os demais parâmetros. Após 8 horas de reação, obteve-se o respectivo aduto (**28a**) com 95% de rendimento após purificação.

Estendeu-se este procedimento para as reações entre os indóis **4a-c** e as fenil-arilideno cetonas **27a-d** (Esquema 42). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 15.



Esquema 42. Reações entre indóis (**4a-c**) e fenil-arilideno cetonas (**27a-d**).

Tabela 15. Reações entre indóis (**4a-c**) e fenil-arilideno cetonas (**27a-d**).

Entrada	Indol		Fenil-arilideno cetona	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
	R ¹	R ²	Ar			
1	H	H	4-MeO-C ₆ H ₄	7	28b	79
2	H	H	1-naftalenil	9	28c	57
3	H	H	2-tiofenil	11	28d	74
4	MeO	H	C ₆ H ₅	8	28e	96
5	MeO	H	4-MeO-C ₆ H ₄	7	28f	95
6	MeO	H	1-naftalenil	8	28g	68
7	MeO	H	2-tiofenil	11	28h	92
8	H	Me	C ₆ H ₅	7	28i	87

Os respectivos adutos **28** foram obtidos com rendimentos de moderados a bons. Um leve acréscimo no tempo reacional foi observado quando a cetona **27d** foi utilizada como acceptor de Michael (Entradas 3 e 7, Tabela 15). Tal fato pode ser atribuído ao caráter eletrodoador do substituinte 2-tiofenil, que diminui a eletrofilicidade da posição β , diminuindo assim a sua reatividade frente ao ataque nucleofílico do indol.

Todos os produtos obtidos (**28a-i**) foram caracterizados por ¹H RMN, ¹³C RMN e IV, sendo os dados obtidos coerentes com as estruturas propostas. Como um exemplo

representativo da caracterização espectroscópica dos produtos obtidos, segue a atribuição dos sinais nos espectros de RMN do aduto **28a**.

O espectro de ^1H RMN do composto **28a** (Apendice, p. A-52) apresenta um sinal largo em 8,03 ppm atribuído ao hidrogênio amínico do anel indólico. Na região de hidrogênios aromáticos, observa-se um duplete em 7,91 ppm ($^3J=7,5$ Hz), atribuído aos hidrogênios **b** e **b'**. Entre 7,6 e 6,9 ppm observa-se uma série de sinais referentes aos demais hidrogênios do núcleo indólico e dos substituintes fenila. O singlete em 6,90 ppm refere-se ao hidrogênio aromático em C-2.

Com relação à porção alifática da molécula, observa-se um multipletto em 5,05 ppm referente ao hidrogênio benzílico em C-10; um duplo-dupletto em 3,80 ppm ($^2J=16,8$ e $^3J=6,9$ Hz) referente a um dos dois hidrogênios diastereotópicos em C-11 e um duplo-dupletto em 3,70 ppm ($^2J=16,8$ e $^3J=7,8$ Hz) referente ao outro hidrogênio em C-11.

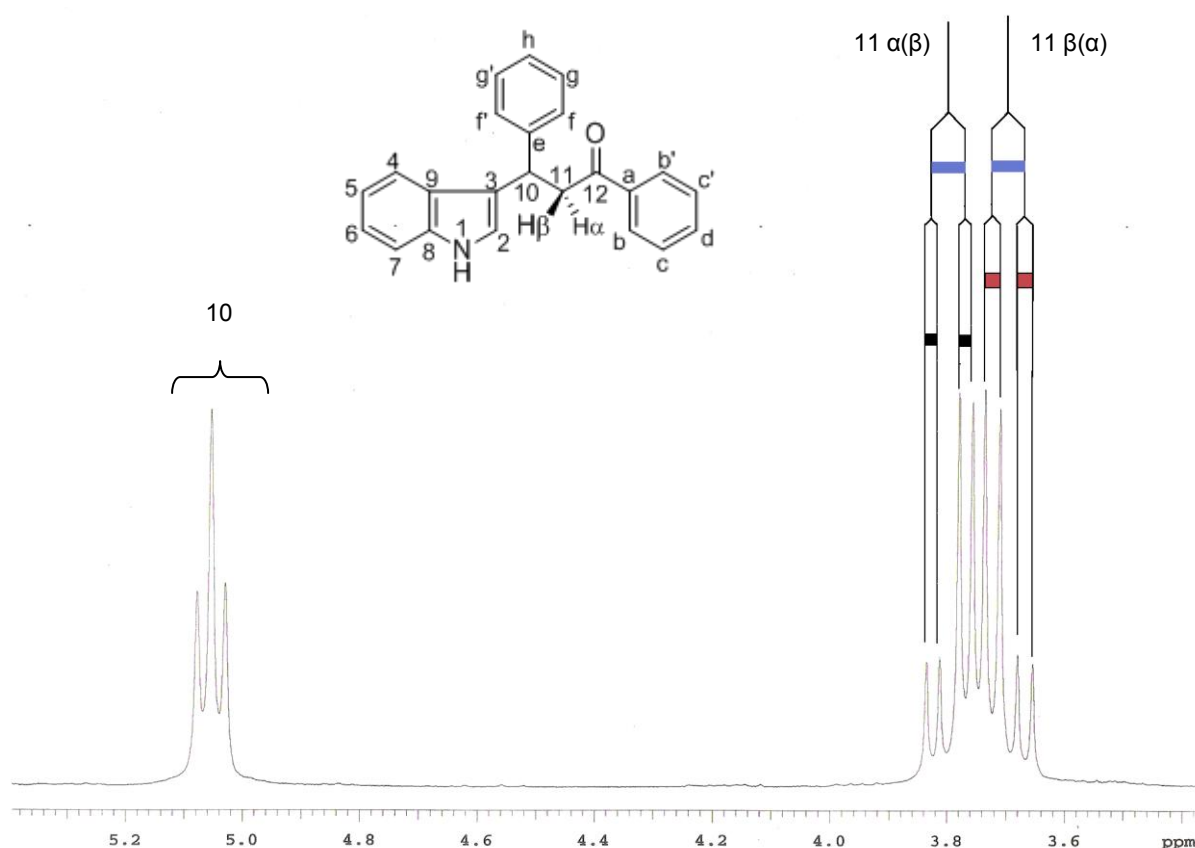


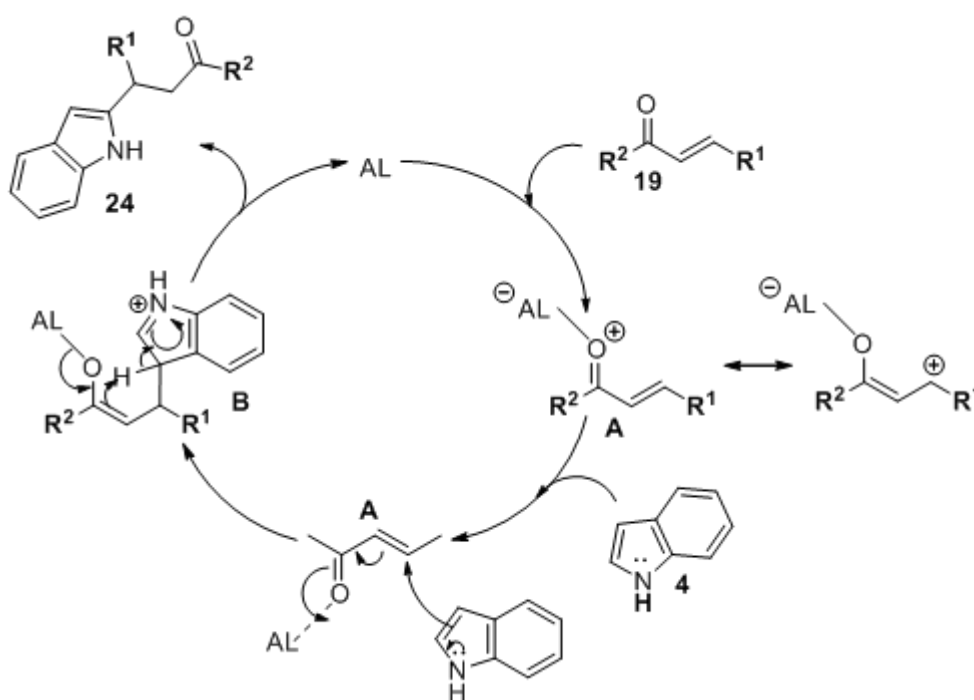
Figura 8. Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de ^1H RMN do composto **28a**.

No espectro de ^{13}C RMN da mesma molécula (Apêndice, p. A-53) observa-se um sinal em 198,7 ppm, relativo ao carbono carbonílico (C-12). Na região entre 145,0 e 110,0 ppm são observados dezesseis sinais relativos aos carbonos aromáticos da molécula e em

frequências mais baixas são observados os sinais referentes aos carbonos C-10 e C-11, em 45,2 e 38,2 ppm, respectivamente.

Uma sugestão mecanística para o processo catalítico para a adição conjugada de indóis à cetonas α,β -insaturadas promovida por ácidos de Lewis pode ser visualizada no Esquema 43.

A complexação do ácido de Lewis com o oxigênio da carbonila do composto α,β -insaturado **19**, ativa a posição β do intermediário oxônio **A** para o ataque nucleofílico do indol, levando à formação do intermediário enolato metálico **B**. A captura do hidrogênio na posição C-3 do núcleo indólico pelo enolato restabelece a aromaticidade do sistema e fornece o aduto **24**, disponibilizando o ácido de Lewis para um novo ciclo catalítico.^{39,42,109}

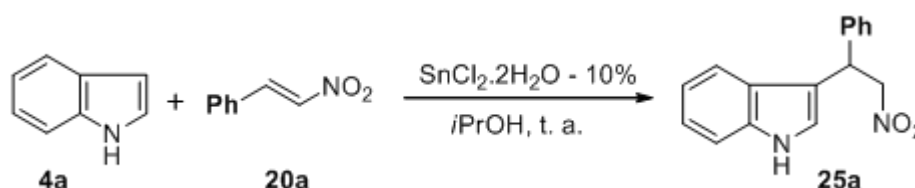


Esquema 43. Proposta mecanística para a Reação de Friedel-Crafts entre indóis e cetonas α,β -insaturadas catalisada por ácido de Lewis.

A utilização de $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ como catalisador em condições de refluxo possibilitou a síntese de diferentes adutos com bons rendimentos, em tempos razoáveis de reação. A metodologia desenvolvida foi aplicada em reações com cetonas com substituintes variados e quatro adutos indólicos inéditos foram sintetizados (**28c,f-h**).

3.3. REAÇÕES COM NITRO-OLEFINAS

Considerando os bons resultados obtidos nas reações entre indóis e enonas, decidiu-se estender a investigação às reações entre indóis e nitro-olefinas. Inicialmente estudou-se a reação entre indol (**4a**) e *trans*- β -nitroestireno (**20**) utilizando $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, em isopropanol, à temperatura ambiente - mesmas condições anteriormente utilizadas nas reações entre indóis e enonas de substituintes alifáticos (Esquema 44). No entanto, mesmo após 96 horas de reação, não foi observado o consumo total dos reagentes através da análise por CCD.



Esquema 44. Reação entre indol (**4a**) e *trans*- β -nitroestireno (**20a**) catalisada por $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Realizou-se então um novo experimento em condições de refluxo, mantendo-se constantes os demais parâmetros. Após 5 horas de reação, foi possível observar por CCD o consumo total dos materiais de partida.

Entretanto, após o tratamento da reação, o aduto **25a** foi obtido com rendimento de apenas 54%. Observou-se a formação de produtos colaterais, bastante polares, que não foram identificados. Uma possível explicação para o baixo rendimento obtido seria a redução parcial do grupo nitro pela ação do $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ presente no meio reacional. O uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como redutor é descrito na literatura, na síntese de derivados de anilinas através da redução de compostos nitroaromáticos.¹¹⁰

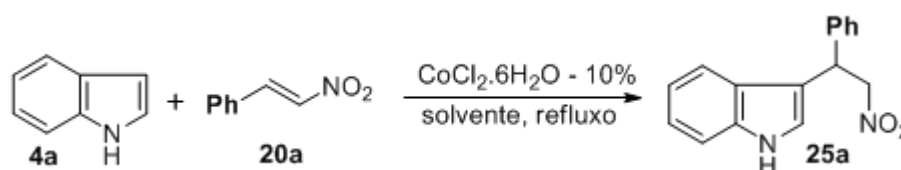
Com o intuito de aumentar a seletividade da reação, passou-se a investigar o uso de outros haletos metálicos como catalisadores, sendo o $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a primeira opção de estudo, devido aos bons resultados obtidos com este catalisador nos experimentos anteriores utilizando enonas como eletrófilos.

Realizou-se um experimento utilizando 10% em mol de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em refluxo de isopropanol, no qual após 2 horas de reação o aduto **25a** foi obtido com 95% de rendimento.

Uma vez que o uso de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em isopropanol permitiu a obtenção do aduto desejado em bom rendimento, decidiu-se investigar a influência de outros solventes nesta reação. Foram realizados experimentos utilizando metanol, etanol, tetraidrofurano, acetonitrila, diclorometano e benzeno, todos em condições de refluxo (Esquema 45).

Os experimentos foram acompanhados por CCD, e não foi possível observar o consumo completo dos reagentes em tempos inferiores a 2 horas para nenhum dos solventes utilizados. Para efeito de comparação dos rendimentos obtidos, todas as reações

foram encerradas e tratadas depois de decorridas 2 horas de reação, mesmo tempo reacional observado com a utilização de isopropanol como solvente. Os resultados obtidos encontram-se na Tabela 16.



Esquema 45. Reação entre indol (**4a**) e *trans*-β-nitroestireno (**20a**) catalisada por CoCl₂·6H₂O.

Tabela 16. Reação entre indol (**4a**) e *trans*-β-nitroestireno (**20a**) em refluxo de diferentes solventes.

Entrada	Solvente	p. e. (°C)	Rendimento (%)
1	MeOH	64,7	72
2	EtOH	78,4	73
3	<i>i</i> PrOH	82,3	95
4	CH ₂ Cl ₂	40,0	0
5	THF	66,0	58
6	C ₆ H ₆	80,1	71
7	CH ₃ CN	82,0	55

Dentre os solventes alcoólicos utilizados, o melhor resultado refere-se ao uso do isopropanol (Entradas 1-3, Tabela 16). Este resultado está possivelmente relacionado ao seu maior ponto de ebulição em relação aos outros dois álcoois: como condições de refluxo foram utilizadas, a maior temperatura de trabalho promove um aumento na velocidade da reação. Esta tendência é também observada para os outros solventes utilizados, a exceção da acetonitrila, que apesar de um ponto de ebulição comparável ao do isopropanol levou a um menor rendimento em 2 horas de reação. Este resultado está possivelmente relacionado ao alto poder coordenante da acetonitrila, que poderia estar concorrendo com o substrato pela coordenação com o ácido de Lewis.

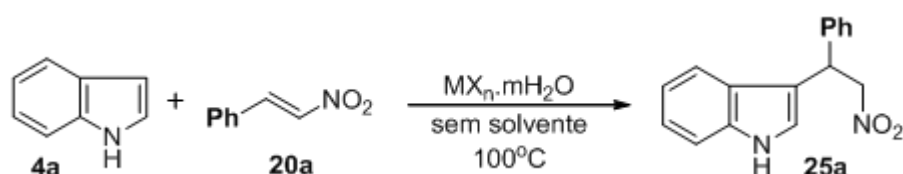
3.3.1. REAÇÕES NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE

Durante o estudo de solventes para a reação entre indol (**4a**) e *trans*-β-nitroestireno (**20a**) catalisada por CoCl₂·6H₂O, acidentalmente ocorreu a evaporação total do solvente em um dos experimentos, no qual foi possível observar o consumo completo dos reagentes em menos de 30 minutos de reação.

Devido a constante busca por procedimentos ambientalmente menos agressivos e mais limpos, na tentativa de minimizar os rejeitos gerados nos processos reacionais, muitos

esforços tem sido realizados para desenvolver reações orgânicas em condições de ausência de solvente (*solventless*). Diferentes metodologias para formação de ligação carbono-carbono ou carbono-heteroatomo, assim como reduções e oxidações, já foram desenvolvidas nessas condições.^{111,112}

Com base neste contexto decidiu-se investigar a possibilidade de execução das reações de alquilação de indóis na ausência de solvente. Desta forma, desenvolveu-se um estudo de variação de ácidos de Lewis nestas condições (Esquema 46). As reações foram acompanhadas por CCD até a observação da conversão completa dos reagentes. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 17.



Esquema 46. Reação entre indol (**4a**) e *trans*- β -nitroestireno (**20a**) na ausência de solvente.

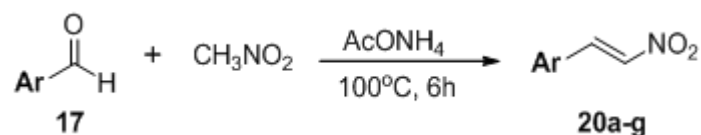
Tabela 17. Reação entre indol (**4a**) e *trans*- β -nitroestireno (**20a**) na ausência de solvente.

Entrada	MX _n .mH ₂ O	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CoCl ₂ .6H ₂ O	0,25	97
2	CrCl ₃ .6H ₂ O	0,50	81
3	CeCl ₃ .7H ₂ O	0,50	93
4	MnCl ₂ .4H ₂ O	2	95
5	NiCl ₂ .6H ₂ O	8	95
6	SrCl ₂ .6H ₂ O	12	96
7	SnCl ₂ .2H ₂ O	2	57
8	-	2	54

Podemos observar que os melhores resultados, no que diz respeito ao tempo de reação, foram obtidos quando CoCl₂.6H₂O foi utilizado como catalisador, embora resultados satisfatórios também tenham sido obtidos com o uso de CrCl₃.6H₂O e CeCl₃.7H₂O.

Devido a alta toxicidade das espécies de Cr(VI), possivelmente geradas no meio ambiente a partir de resíduos de Cr(III), e a existência de dados na literatura reportando o uso do sistema CeCl₃.7H₂O/NaI suportado em sílica como catalisador na alquilação de indóis, decidiu-se continuar os estudos utilizando CoCl₂.6H₂O como catalisador preferencial.

Neste sentido, diferentes nitro-olefinas foram sintetizadas através da condensação entre nitrometano e diferentes aldeídos (**17**) na presença de acetato de amônio, segundo procedimento adaptado da literatura (Esquema 47).¹¹³ Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 18.

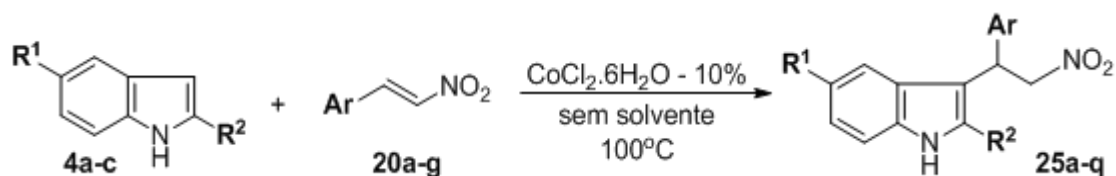


Esquema 47. Síntese das nitro-olefinas **20a-g**.

Tabela 18. Rendimentos obtidos na síntese das nitro-olefinas **20a-g**.

Entrada	Ar	Nitro-olefina	Rendimento (%)
1	Ph	20a	86
2	4-MeO-C ₆ H ₄	20b	84
3	4-F-C ₆ H ₄	20c	65
4	4-N(Me) ₂ -C ₆ H ₄	20d	89
5	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	20e	80
6	1-naftalenil	20f	81
7	2-tiofenil	20g	73

Estendeu-se a utilização de CoCl₂.6H₂O como catalisador na ausência de solvente às reações entre indóis (**4a-c**) e as nitro-olefinas sintetizadas (Esquema 48), sendo os resultados obtidos apresentados na Tabela 19.



Esquema 48. Reação entre indóis (**4a-c**) e nitro-olefinas (**20a-g**) catalisada por CoCl₂.6H₂O.

Tabela 19. Reação entre indóis (**4a-c**) e nitro-olefinas (**20a-g**) catalisada por CoCl₂.6H₂O.

Entrada	Indol		Nitro-olefina	Tempo (min)	Produto	Rendimento (%)
	R ¹	R ²				
1	H	H	4-MeO-C ₆ H ₄	15	25b	92
2	H	H	4-F-C ₆ H ₄	15	25c	97
3	H	H	4-N,N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	60	25d	98
4	H	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	15	25e	90
5	H	H	1-naftalenil	30	25f	97
6	H	H	2-tiofenil	15	25g	98
7	OMe	H	Ph	15	25h	95
8	OMe	H	4-MeO-C ₆ H ₄	15	25i	86
9	OMe	H	4-F-C ₆ H ₄	15	25j	96
10	OMe	H	4-N,N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	30	25k	87
11	OMe	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	15	25l	98
12	OMe	H	1-naftalenil	15	25m	98
13	OMe	H	2-tiofenil	15	25n	93
14	H	Me	Ph	15	25o	94
15	H	Me	1-naftalenil	30	25p	93
16	H	Me	2-tiofenil	15	25q	98

Como pode ser observado nos resultados da Tabela 19, esta metodologia permitiu a obtenção de diversos derivados indólicos com rendimentos de moderados a bons, em baixos tempos de reação.

Um tempo reacional maior foi observado nas reações envolvendo os substratos **20d** e **20f** (Entradas 3, 5, 10 e 15, Tabela 19), embora os respectivos adutos também tenham sido obtidos com bons rendimentos; tal fato pode ser atribuído à menor reatividade destes substratos.

A nitro-olefina **20d** tem como substituinte um anel aromático contendo o grupo fortemente doador de elétrons [*N,N*(Me)₂] na posição *para*, o que diminui a eletrofilicidade da dupla ligação conjugada ao sistema aromático. O substrato **20f**, por sua vez, é substituído por um grupo naftalenil, que além de diminuir a deficiência eletrônica da dupla ligação a ele conjugada, confere um maior impedimento estérico à olefina.

Como um exemplo representativo da caracterização espectroscópica dos nitroderivados obtidos, segue a atribuição dos espectros de RMN do aduto **25a**.

No espectro de ¹H RMN de **25a** (Apêndice, p. A-100) observa-se um sinal largo em 7,84 ppm, atribuído ao hidrogênio amínico do anel indólico. Na região de aromáticos, observa-se um duplete em 7,37 ppm (³J=8,1 Hz) e uma série de sinais entre 7,3 e 7,0 ppm, referentes aos hidrogênios do núcleo indólico e do substituinte fenil. O duplete em 6,97 ppm (³J=1,8 Hz) refere-se ao hidrogênio aromático em C-2.

Em campo mais alto observa-se um multipletto em 5,08 ppm referente ao hidrogênio benzílico em C-10; um duplo-duplete em 4,87 ppm (²J=12,3 e ³J=7,5 Hz) referente a um dos hidrogênios diastereotópicos em C-11 e um duplo-duplete em 4,76 ppm (²J=12,3 e ³J=8,4 Hz) referente ao outro hidrogênio em C-11.

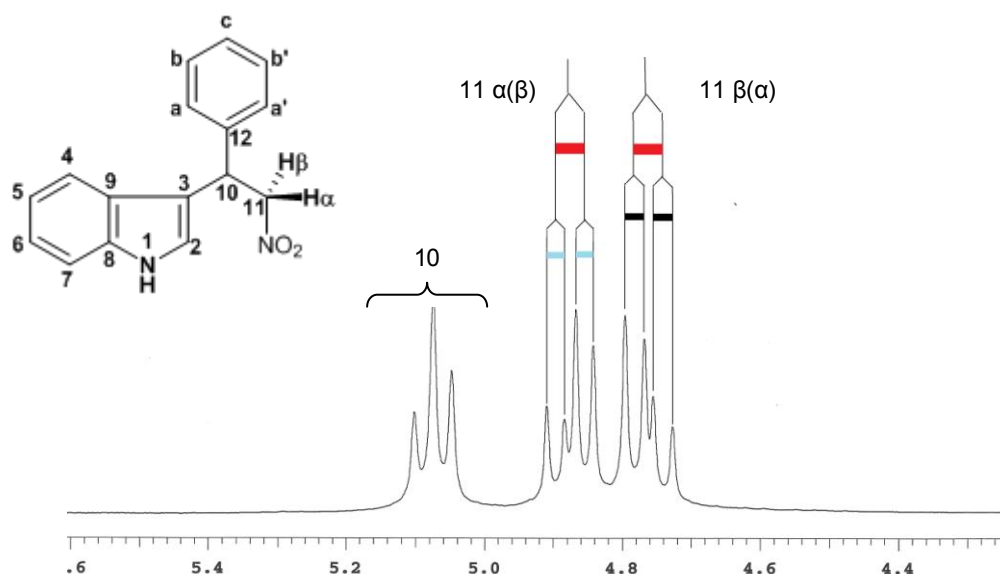


Figura 9. Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de ¹H RMN do composto **25a**.

Cabe mencionar que, embora se assemelhe a um tripleto, o sinal em 5,08 ppm não pode ser assim descrito, pois os valores de J medidos nos dois lados do sinal não são coincidentes. Teoricamente este sinal seria um duplo-duplete, com constantes de acoplamento iguais aos dois valores de 3J para os outros dois conjuntos de duplos-dubletos em campo mais alto. O aparelho de Ressonância Magnética Nuclear utilizado não tem, no entanto, resolução suficiente para que as duas linhas centrais do sinal sejam resolvidas, levando à observação de um sinal alargado para o sistema.

Um sistema de sinais análogo pode ser visualizado com boa resolução no espectro de ^1H RMN aduto **25q**, conforme a Figura 10.

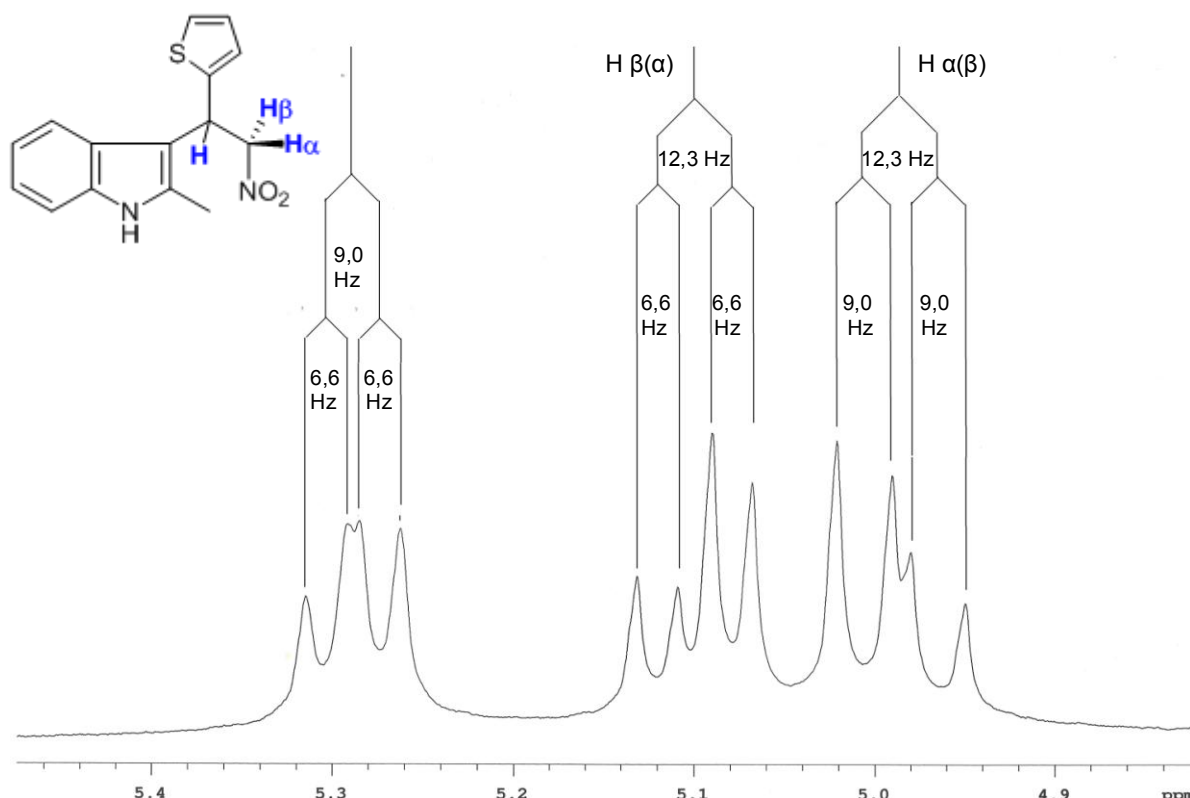


Figura 10. Ampliação do sistema de duplos-dubletos no espectro de ^1H RMN do composto **25q**.

Voltando aos dados espectroscópicos do composto **25a**, no seu espectro de ^{13}C RMN (Apêndice, A-101) pode-se observar um conjunto de doze sinais entre 140,0 e 110,0 ppm relativos aos carbonos aromáticos. Em campo mais alto são observados os sinais referentes aos carbonos C-10 e C-11, em 79,3 e 41,3 ppm, respectivamente.

A metodologia desenvolvida permitiu a obtenção de diversos nitroadutos com bons rendimentos, em tempos de reação inferiores aos observados nas metodologias descritas na literatura. Outra vantagem da metodologia é a realização de reações na ausência de solvente. Além dos compostos previamente descritos na literatura, quatro derivados inéditos (**25k,l,n,p**) foram sintetizados.

3.4. CONCLUSÕES

Demonstrou-se que diferentes haleto metálicos hidratados são capazes de promover a alquilação de indóis com olefinas ativadas. Nas reações com enonas de substituintes alifáticos os melhores resultados foram obtidos com o uso de 10 mol% de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador em isopropanol e as reações puderam ser conduzidas à temperatura ambiente;

Mostrou-se também que este catalisador pode ser empregado nas reações entre indóis e fenil-arilideno cetonas, embora condições de refluxo precisem ser utilizadas.

As reações de alquilação de indóis com nitro-olefinas também foram promovidas por diferentes haleto metálicos hidratados, porém os melhores resultados foram obtidos quando $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ foi utilizado como catalisador na ausência de solvente.

A utilização deste ácido de Lewis apresenta-se como uma ferramenta versátil e eficiente para obtenção de derivados indólicos nitrados, uma vez que possibilitou a obtenção de adutos provenientes de diferentes nitro-olefinas com rendimentos de moderados a bons.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO: USO DO LÍQUIDO IÔNICO 43 NA ALQUILAÇÃO DE INDÓIS VIA REAÇÃO DE FRIEDEL-CRAFTS TIPO MICHAEL

4.1. REAÇÕES COM CETONAS α,β -INSATURADAS

Embora diferentes líquidos iônicos tenham sido utilizados com sucesso como solventes na reação de Friedel-Crafts entre indóis e olefinas ativadas, são poucos os exemplos nos quais LIs são utilizados como promotores desta reação, na ausência de quaisquer outras espécies catalíticas.

Por esta razão, decidiu-se estudar a aplicabilidade de um novo líquido iônico (**43**, Figura 11) como promotor na reação de alquilação de indóis. Este líquido iônico foi recentemente sintetizado^{114,115} no laboratório do Professor Henry Schrekker e gentilmente cedido para os estudos descritos a seguir.

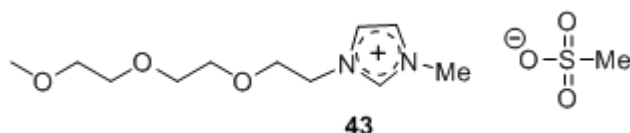
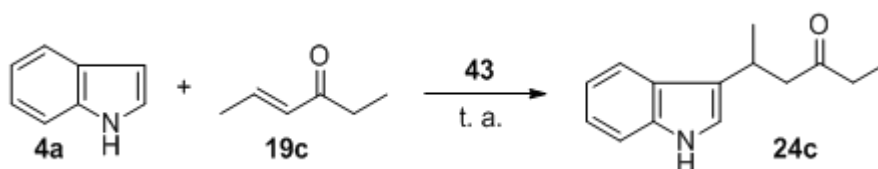


Figura 11. Estrutura do Metanossulfonato de 1-(2-(2-(2-metoxietóxi)etóxi)etil)-3-metil-1H-imidazólio (**42**).

Sob uma perspectiva de “Química Verde” e considerando a possibilidade de interação do tipo ligações de hidrogênio entre líquidos iônicos e sítios bases de Lewis,¹¹⁶ decidiu-se realizar um primeiro experimento utilizando **43** como solvente na reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**), à temperatura ambiente, na ausência de qualquer outro catalisador (Esquema 49). Após 24 horas de reação a β -indolilcetona **24c** foi obtida com rendimento de 95% após extração com éter etílico e purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel.



Esquema 49. Reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**) promovida pelo LI **43**.

Em um segundo experimento nas mesmas condições, desta vez monitorado por CCD, pode-se observar que um intervalo de 5 horas foi suficiente para o término da reação (Entradas 1 e 2, Tabela 20).

A fim de investigar a reciclabilidade do líquido iônico empregado nesta reação, realizou-se um experimento utilizando o LI recuperado da reação anterior. Após o mesmo tempo reacional o produto **24c** pode ser isolado em rendimento comparável (Entrada 3).

Uma vez que este líquido iônico foi efetivo como promotor da reação quando utilizado como solvente, decidiu-se investigar o emprego do LI **43** como catalisador da reação, na ausência de qualquer solvente. Para isso, duas outras condições reacionais foram idealizadas: uma utilizando quantidade equivalente e outra utilizando quantidade catalítica (10% em mol) de **43** em relação ao indol, ambas na ausência de solvente.

Nestes experimentos pode-se isolar o aduto **24c** em 94 e 97% de rendimento, respectivamente, após 5 horas de reação à temperatura ambiente (Entradas 4 e 5).

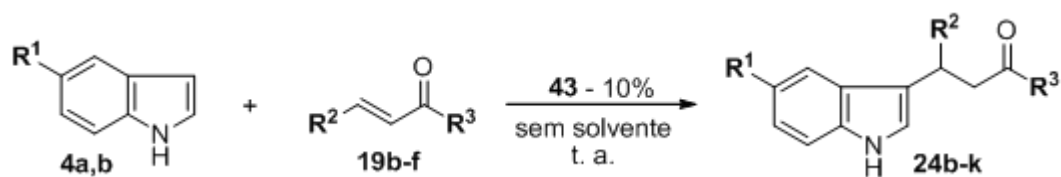
Tabela 20. Efeito da quantidade do LI **43** na reação entre indol (**4a**) e 4-hexen-3-ona (**19c**)

Entrada	Indol (mmol)	4-hexen-3-ona (mmol)	LI 43 (mmol)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	1	1,1	7,6 ^b	24	95
2	1	1,1	7,6 ^b	5	93
3 ^a	1	1,1	7,6 ^b	5	91
4	1	1,1	1,0	5	97
5	1	1,1	0,1	5	94

^aLI **43** recuperado foi utilizado.

^bCorrespondente a 2mL de LI **43**.

Com o objetivo de demonstrar a generalidade da metodologia e considerando que os resultados obtidos nas três condições anteriormente testadas foram essencialmente os mesmos, decidiu-se realizar as reações entre os indóis **4a-b** e as enonas **19b-f** utilizando **43** como catalisador (10% em mol) na ausência de solvente (Esquema 50). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 21.



Esquema 50. Reação entre indóis (**4a,b**) e alquil-alquilideno cetonas (**19b-f**) catalisada pelo LI **43**.

Tabela 21. Reação entre indóis (**4a,b**) e alquil-alquilideno cetonas (**19b-f**) catalisada pelo LI **43**.

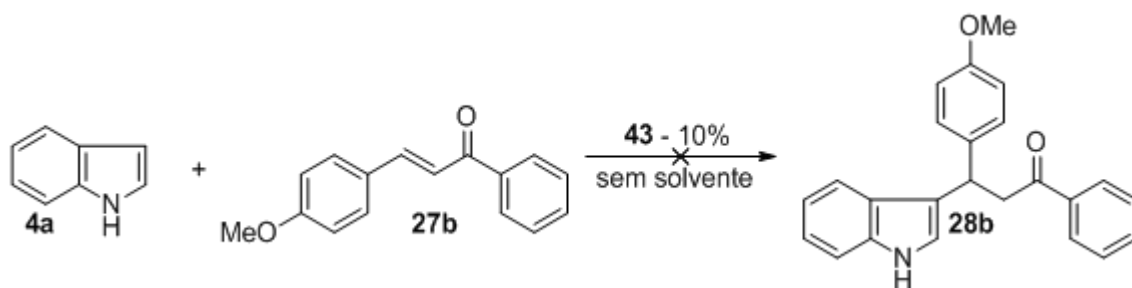
Entrada	Alquil-alquilideno cetona			Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
	Indol	R ²	R ³			
1	H	H	Et	5	24b	99
2	H	C ₅ H ₁₁	Me	5	24d	86
3	H	-CH ₂ -CH ₂ -		5	24e	94
4	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		5	24f	-
5	OMe	H	Et	5	24g	99
6	OMe	Me	Et	5	24h	83
7	OMe	C ₅ H ₁₁	Me	5	24i	79
8	OMe	-CH ₂ -CH ₂ -		5	24j	98
9	OMe	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		5	24k	-

Pode-se observar que diferentes cetonas acíclicas puderam ser utilizadas levando aos respectivos adutos com rendimentos de moderados a bons (Entradas 1-2, 5-7, Tabela 21). Quanto aos aceptores cíclicos, observa-se que os adutos derivados da ciclopentenona também puderam ser obtidos em bons rendimentos (Entradas 3 e 8).

No entanto, nas reações onde a ciclohexenona foi utilizada comoceptor de Michael uma mistura complexa de produtos foi obtida, da qual não foi possível isolar o produto de interesse. Novamente acredita-se que subprodutos oriundos da adição de mais de um núcleo indólico a este composto carbonílico tenham sido formados (Entradas 4 e 9).

Cabe ressaltar que a metodologia presentemente desenvolvida é um dos poucos exemplos onde um líquido iônico é utilizado em quantidades catalíticas nas reações de alquilação de indóis com enonas.

Para investigar a aplicabilidade da metodologia nas adições de indóis a fenil-arilideno cetonas, realizou-se um experimento utilizando a cetona **27b** na reação com o indol **4a**, nas mesmas condições anteriormente descritas (Esquema 51).



Esquema 51. Reação entre indol (**4a**) e a cetona **27b** catalisada pelo LI **43**.

No entanto, não foi observada formação de produtos mesmo após 96 horas de reação à temperatura ambiente, sendo possível observar somente os materiais de partida na

análise por CCD. Realizou-se então um novo experimento, desta vez sob aquecimento de 80 °C, mas novamente nenhum produto foi obtido mesmo após 24 horas de reação.

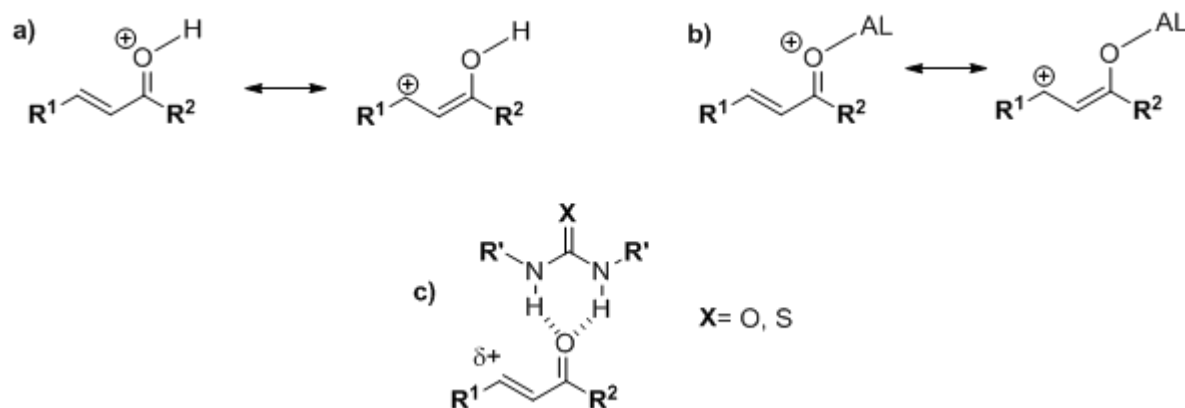
Este resultado contrasta com os observados para as demais metodologias descritas na literatura, visto que nos outros três exemplos existentes, diversas aril-arilideno cetonas puderam ser utilizadas como substratos em reações catalisadas por líquidos iônicos, levando aos adutos indólicos em bons rendimentos.^{79,80,82}

Por outro lado, a presente metodologia é o primeiro exemplo da utilização de cetonas α,β -insaturadas de substituintes alifáticos como aceptores de Michael em reações de alquilação de indóis promovida por líquidos iônicos, na ausência de qualquer outro catalisador. Ressalta-se ainda que esta metodologia tem como vantagem a não utilização de solventes, ao contrário das demais metodologias reportadas.

4.1.1. PROPOSTA PARA A ATIVAÇÃO DE CETONAS α,β -INSATURADAS POR LÍQUIDOS IÔNICOS

A ativação de sistemas carbonílicos em geral, incluindo os α,β -insaturados, se dá, via de regra, através da interação do átomo de oxigênio da carbonila com alguma espécie presente no meio reacional, seja através da protonação por um ácido Brønsted (**a**), da coordenação com um ácido de Lewis (**b**), ou ainda pela formação de ligações de hidrogênio (**c**), como o observado quando ureias e tioureias são utilizadas como organocatalisadores (Esquema 52).¹¹⁷

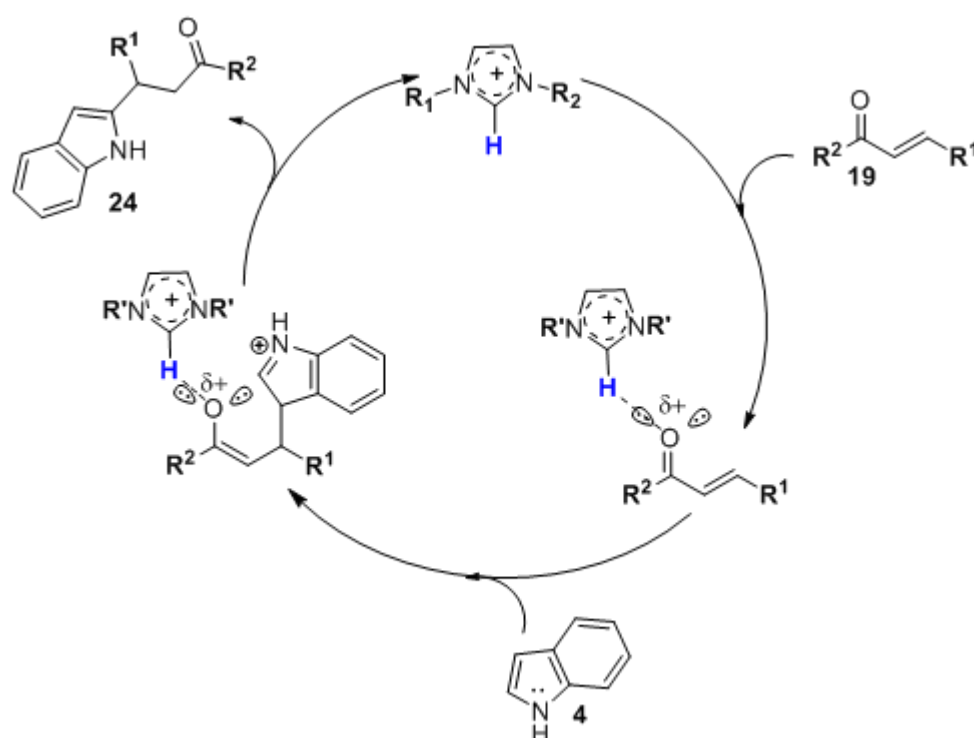
O envolvimento do par de elétrons do oxigênio da carbonila com uma segunda espécie diminui a sua densidade eletrônica, proporcionando um abaixamento na energia do LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) do sistema e facilitando o ataque de um nucleófilo.



Esquema 52. Modelos de ativação para sistemas carbonílicos α,β -insaturados.

Embora estudos demonstrem a natureza ácida do H-2 do núcleo imidazólico, líquidos iônicos 1,3-dialquil substituídos se apresentam como ácidos de Bronsted muito fracos (pK_a entre 21 e 24).¹¹⁸ No entanto, estas moléculas são capazes de formar ligações de hidrogênio,¹¹⁶ e exemplos da literatura sugerem que a ativação de sistemas α,β -insaturados por líquidos iônicos se dê através da interação entre o hidrogênio H-2 do núcleo imidazólico e o oxigênio da carbonila.^{119,120}

Uma proposta de ciclo catalítico para a reação de alquilação de indóis com cetonas α,β -insaturadas catalisada por líquidos iônicos imidazólicos é apresentada no Esquema 53.



Esquema 53. Proposta de ciclo catalítico para a adição de indóis a enonas catalisada por LIs.

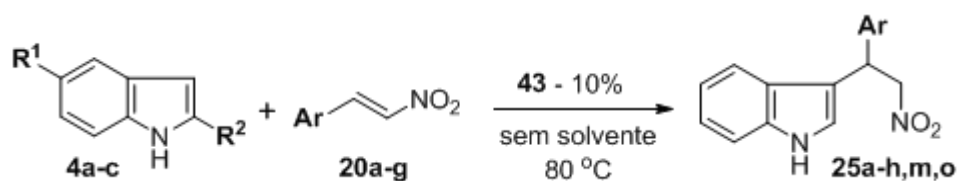
4.2. REAÇÕES COM NITRO-OLEFINAS

Uma vez que o líquido iônico **43** mostrou-se eficiente na promoção da reação entre indóis e cetonas α,β -insaturadas, decidiu-se investigar o seu uso como promotor nas reações de adição de indóis à nitro-olefinas.

Primeiramente realizou-se um experimento utilizando indol (**4a**) e nitroestireno (**20a**) nas mesmas condições anteriormente descritas para as reações com cetonas (10% em mol de **43**, t. a., sem solvente). No entanto, não foi observada formação de produtos através da análise por CCD, mesmo após 96 horas de reação.

Realizou-se então um segundo experimento sob aquecimento de 80 °C, mantidas as demais condições, no qual o aduto **25a** foi obtido com rendimento de 87% após 5 horas de

reação. Estas condições foram então estendidas para as reações entre indóis e diferentes nitro-olefinas (Esquema 54), e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 22.



Esquema 54. Reação entre indóis (**4a-c**) e nitro-olefinas (**20a-g**) catalisada pelo LI **43**.

Tabela 22. Reação entre indóis (**4a-c**) e nitro-olefinas (**20a-g**) catalisada pelo LI **43**.

Entrada	Indol		Nitro-olefina	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
	R ¹	R ²	Ar			
1	H	H	Ph	5	25a	87
2	H	H	4-MeO-C ₆ H ₄	6	25b	86
3	H	H	4-F-C ₆ H ₄	4	25c	90
4	H	H	4-N,N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	5	25d	86
5	H	H	3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃	6	25e	87
6	H	H	1-naftalenil	5	25f	91
7	H	H	2-tiofenil	6	25g	93
8	OMe	H	Ph	4	25h	94
9	OMe	H	1-naftalenil	6	25m	88
10	H	Me	Ph	5	25o	89

Observa-se que a utilização de **43** como catalisador permitiu a obtenção dos demais nitroadutos com rendimentos bons, em tempos reacionais semelhantes.

Até o presente momento há apenas um exemplo descrito na literatura da obtenção destes nitroadutos promovida por líquido iônico, e cabe ressaltar que em relação a este a metodologia desenvolvida no presente trabalho apresenta algumas vantagens.

Embora as reações utilizando o líquido iônico pirrolidínico perfluorado **34** sejam realizadas a uma temperatura um pouco mais baixa (50 °C), exigem um grande excesso de indol em relação à nitro-olefina (2 equiv.) e um tempo reacional maior, variando entre 12 e 24 horas (Esquema 30, Introdução).⁸¹

Além disso, no trabalho supracitado as reações são realizadas utilizando o líquido iônico como meio reacional, sendo que apenas um exemplo da sua utilização em quantidade catalítica (obtenção do aduto **25a**) é descrito; ainda assim, neste caso a reação é realizada na presença de diclorometano como solvente.

4.3. CONCLUSÕES

O líquido iônico **43** mostrou-se eficiente na promoção da reação entre indóis e alquilalquilideno cetonas, podendo ser utilizado em quantidades catalíticas na ausência de solvente ou como meio reacional. Além disso, demonstrou-se a potencial reciclabilidade do sistema quando o LI é utilizado como meio de reação, embora estudos avaliando sua atividade catalítica após um maior número de ciclos sejam necessários.

As reações utilizando nitro-olefinas como aceptores de Michael também foram promovidas por este LI, embora condições mais drásticas (aquecimento) tenham sido necessárias. Ainda assim, pode-se considerar que a metodologia desenvolvida é eficiente e apresenta-se como uma boa ferramenta no contexto da química verde, uma vez que dispensa a utilização de solventes e apresenta alta economia atômica.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO: SÍNTESE DE 1,2,3,4-TETRAIDRO- β -CARBOLINAS

Dentre a grande variedade de compostos biologicamente ativos contendo o núcleo indólico em sua estrutura encontram-se as β -carbolinas. Os compostos desta classe, assim como as 1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas (THBCs), são amplamente encontrados na natureza e exibem uma vasta gama de atividades biológicas, como ação anticonvulsiva, ansiolítica, sedativa, antimicrobiana, antiproliferativa, inseticida e parasiticida, entre outras.¹²¹

A β -carbolina **46**, por exemplo, exibe potencial atividade anti-HIV,¹²² enquanto a THBC **47** promove a inibição do crescimento de células de linhagens de câncer de colon, próstata e pulmão (Figura 12).¹²³

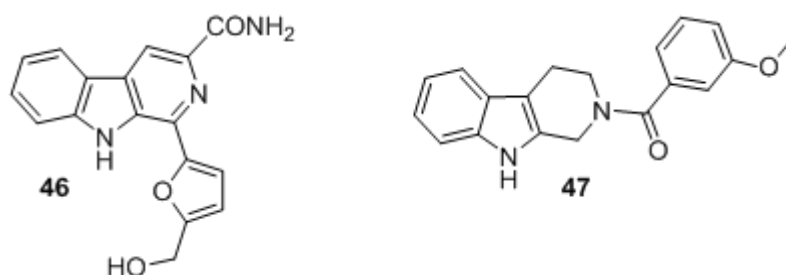
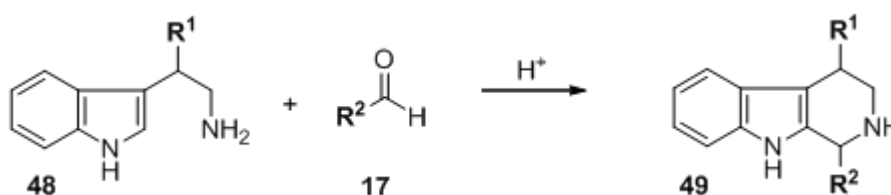


Figura 12. Derivados β -carbolínicos biologicamente ativos.

Neste contexto a reação de Pictet-Spengler apresenta-se como uma ferramenta muito interessante para a síntese de compostos com potencial atividade biológica, uma vez que permite a obtenção do esqueleto tricíclico presente nos compostos β -carbolínicos através da condensação entre triptaminas (**48**) e aldeídos seguida de uma etapa de ciclização (Esquema 55).¹²⁴



Esquema 55. Síntese de THBCs via reação de Pictet-Spengler.

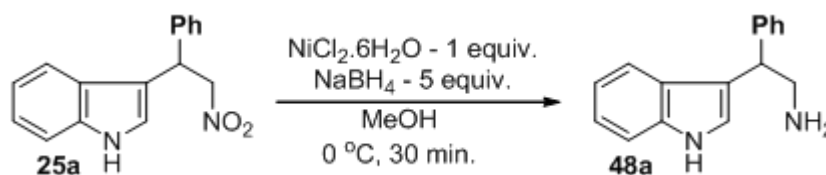
Com o intuito de demonstrar a utilidade sintética das metodologias para a alquilação de indóis desenvolvidas neste trabalho, e considerando que as triptaminas **48** podem ser obtidas a partir da redução de compostos nitroindólicos apropriados, decidiu-se empregar os derivados indólicos **25** como materiais de partida para a obtenção de THBCs **49**.

Neste sentido, os compostos **25a** e **25h** foram sintetizados em escala de 1g (cerca de 5 mmol) através da utilização de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ como catalisador, sendo obtidos em 94 e 91% de rendimento, respectivamente. Estes rendimentos são da mesma ordem que os observados nos experimentos realizados previamente em menor escala (97 e 95%, respectivamente).

5.1. REDUÇÃO DOS NITROADUTOS: SÍNTESE DE DERIVADOS DE TRIPTAMINAS

Diversas metodologias para a redução de derivados nitroindólicos são descritas na literatura. Dentre elas podemos citar a utilização de hidrogênio molecular na presença de níquel Raney,¹²⁵ formiato de amônio na presença de Pd/C¹⁰⁴, boroidreto de sódio na presença de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,¹⁰⁶ zinco em meio ácido¹²⁶ e hidreto de alumínio e lítio²¹ como agentes redutores para estes sistemas.

Devido a disponibilidade dos reagentes no laboratório, decidiu-se primeiramente testar a utilização da combinação $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ na redução do aduto **25a**, segundo procedimento descrito na literatura. (Esquema 56).¹⁰⁶



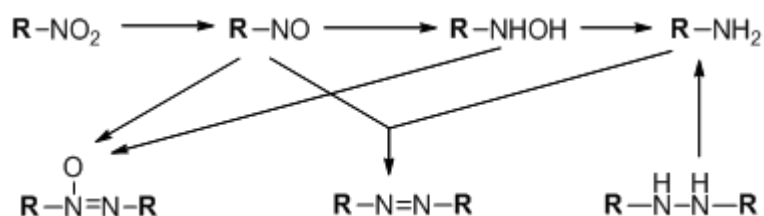
Esquema 56. Redução do aduto **25a** na presença de $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Após tratamento do bruto reacional com solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ e extrações com diclorometano, um sólido marrom claro foi obtido. O espectro de ¹H RMN deste produto bruto apresentou sinais com deslocamentos químicos compatíveis com a estrutura proposta, mas com aspecto bastante alargado, sendo bastante difícil determinar as multiplicidades na região de campo alto.

Além disso, a massa de bruto isolado corresponderia a um rendimento de 65%, valor bem abaixo do descrito na literatura para a mesma reação (94%). Procedeu-se então à purificação do bruto por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se misturas de diclorometano e metanol como eluentes. No entanto, mesmo o produto cromatografado continuou a exibir sinais bastante alargados no espectro de ¹H RMN.

O mecanismo da redução de grupos nitro por NaBH_4 ativada por metais não é bem descrito na literatura, mas estudos sugerem que a espécie cataliticamente ativa seja o boreto metálico gerado *in situ*, que seria capaz de receber densidade eletrônica do HOMO

(*Highest Occupied Molecular Orbital*) da ligação N=O e retrodoar densidade eletrônica para o seu LUMO, ativando a ligação N=O para a hidrogenação.¹²⁷ É sugerido também que diversos intermediários contendo as funcionalidades nitroso, hidroxilamino, azóxi, diazo e hidrazino estejam envolvidos no processo de redução (Esquema 57).¹²⁸



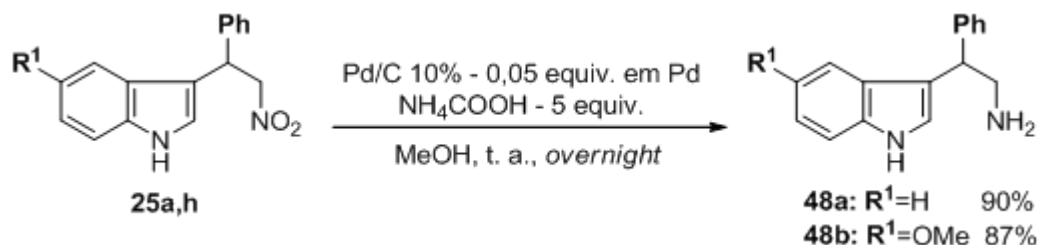
Esquema 57. Possíveis intermediários envolvidos no processo de redução do grupo nitro.

Além disso restam dúvidas sobre a natureza do agente redutor, que poderia ser o hidrogênio molecular evolvido na formação do boreto metálico, algum complexo metal-boroidreto solúvel ou ainda o próprio NaBH₄ em presente em excesso no meio reacional.¹²⁹

Considerando a complexidade do processo envolvido nesta transformação, não é possível afirmar definitivamente quais foram as causas da não obtenção do produto de interesse. No entanto, é possível que o material isolado seja algum complexo do tipo borato estável frente ao tampão ácido utilizado no condições do tratamento da reação.

Decidiu-se então realizar a redução do aduto **25a** através de uma metodologia alternativa, utilizando formiato de amônio como fonte de hidrogênio na presença de Pd/C, conforme procedimento descrito na literatura (Esquema 58).¹⁰⁴

Após a filtração da mistura reacional em celite, lavagem com solução saturada de Na₂CO_{3(aq)} e extrações com acetato de etila o produto foi obtido com rendimento de 90%, exibindo pureza suficiente (através da análise de ¹H RMN) para ser utilizado nas próximas reações sem purificação adicional.



Esquema 58. Redução do aduto **25a** utilizando NH₄COOH como fonte de hidrogênio na presença de Pd/C.

O procedimento foi igualmente utilizado na redução do aduto **25h**, levando à obtenção da correspondente triptamina **48b** com rendimento de 87%.

No que diz respeito ao mecanismo desta redução, observa-se na literatura um consenso a respeito da decomposição do formiato de amônio como primeira etapa da reação.^{130,131}

No entanto, não se sabe ao certo se a redução se dá através de uma transferência de hidrogênio entre o formiato e o grupo nitro, passando por algum complexo do tipo Pd-H oriundo da decomposição do formiato, ou se a decomposição se dá de maneira completa liberando hidrogênio molecular que posteriormente se adsorve na superfície do paládio promovendo a redução.¹³²⁻¹³⁴

A fim de ilustrar a caracterização espectroscópica dos derivados triptamínicos obtidos, seguem algumas observações sobre as mudanças observadas nos espectros de ¹H RMN e IV do derivado **48a** em relação ao seu precursor **25a**.

No espectro de ¹H RMN do composto reduzido **48a** (Apêndice, p. A-151), observa-se que os sinais referentes ao hidrogênio benzílico em C-10 e aos hidrogênios diastereotópicos em C-11 aparecem em campo mais alto (Δ ppm = 0,9 e 1,4, respectivamente) do que os sinais correspondentes em **25a**, o que é compatível com a mudança de natureza do substituinte de um grupo nitro, fortemente retirador de elétrons, para o grupo amino, de efeito indutivo apenas moderado (Figura 13).

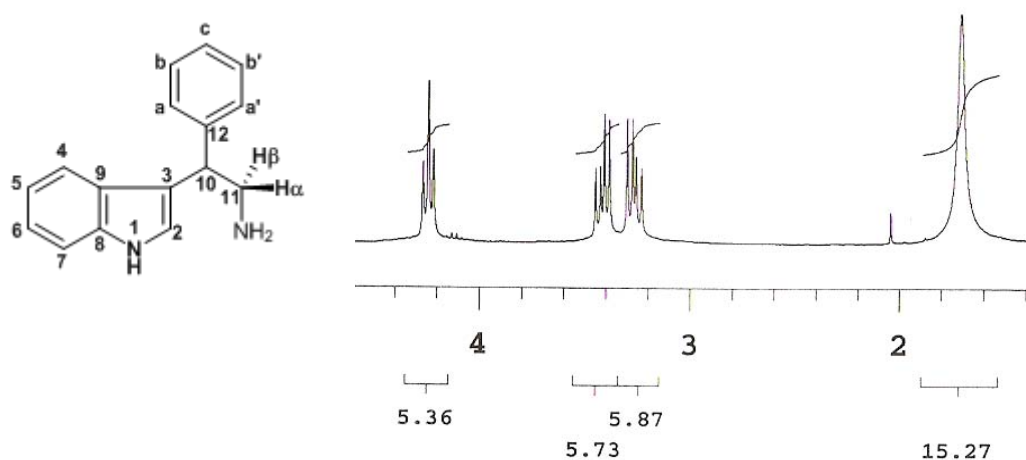


Figura 13. Expansão da região de hidrogênios alifáticos do espectro de ¹H RMN do composto **48a**.

Observa-se ainda o aparecimento de um sinal alargado em 1,71 ppm, referente aos dois hidrogênios do grupo amina gerado na redução do grupo nitro.

No espectro de IV de **48a** observa-se o surgimento de duas bandas referentes aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo amina formado, bem como o desaparecimento dos sinais característicos do grupo nitro (Figura 14).

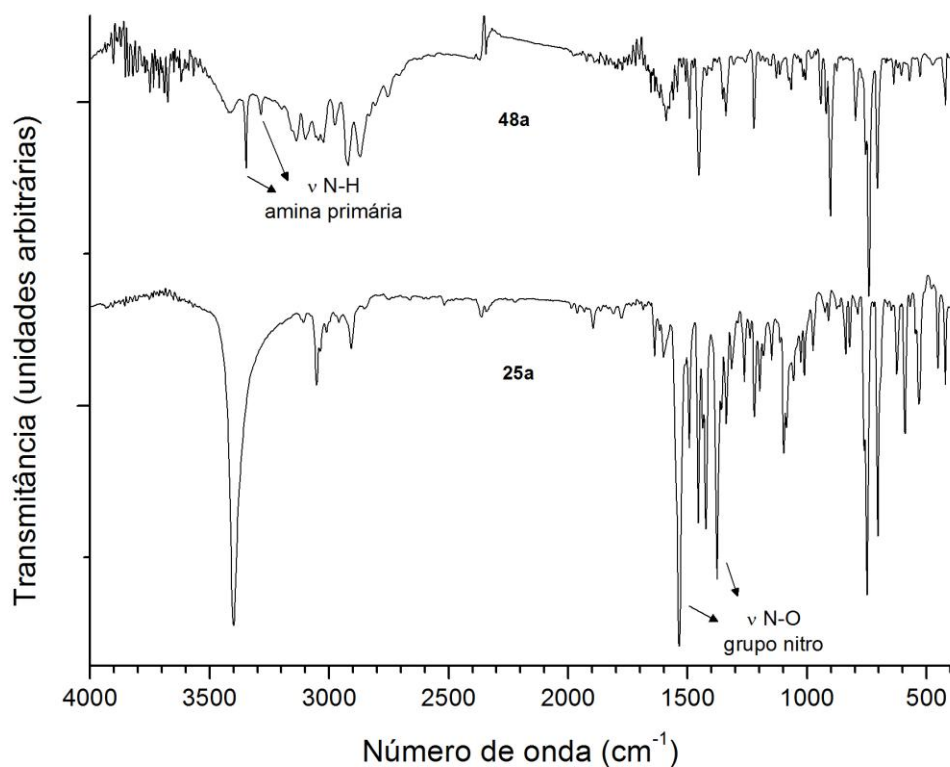
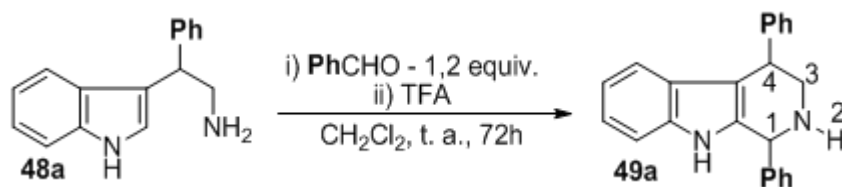


Figura 14. Comparativo entre os espectros de IV dos compostos **48a** (acima) e **25a** (abaixo).

5.2. REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER

De posse dos derivados triptamínicos **48a,b** decidiu-se partir para a síntese das 1,2,3,4-tetraidro- β -carbolinas **49**. Realizou-se primeiramente a reação entre a triptamina **48a** e benzaldeído, utilizando procedimento descrito na literatura (Esquema 59).¹⁰⁶



Esquema 59. Reação de Pictet-Spengler entre **48a** e benzaldeído.

Após tratamento da reação com solução saturada de NaHCO_3 e extrações com diclorometano obteve-se um sólido marrom claro, cuja análise por ^1H RMN mostrou tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros com proporção 87:13 e o benzaldeído em excesso.

A proporção entre os diastereoisômeros foi determinada pela razão das integrais dos sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos α -nitrogênio das duas espécies.

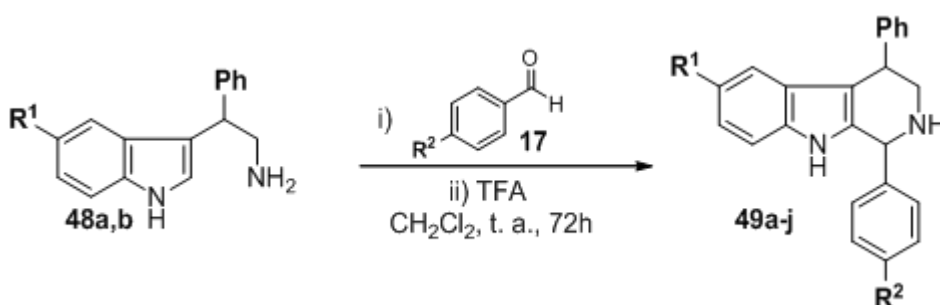
O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, e obteve-se o produto **49a** diastereoisomericamente puro com 70% de rendimento. A estereoquímica relativa *trans* foi atribuída ao composto isolado, por comparação com dados da literatura.¹⁰⁶ Como exemplo da caracterização espectroscópica deste composto, segue a atribuição do seu espectro de ^1H RMN (Apêndice, pg. A-157).

Em região de campo baixo observa-se um sinal largo em 7,70 ppm, atribuído ao hidrogênio amínico do anel indólico. Na região de aromáticos, observa-se uma série de sinais de multiplicidade complexa entre 7,40 e 6,78 ppm, cuja soma dos valores de integral corresponde a 14 hidrogênios. Estes sinais referem-se aos hidrogênios ligados a carbonos aromáticos, tanto do núcleo indólico quanto dos substituintes fenila.

Em 5,25 ppm observa-se um singlete referente ao hidrogênio benzílico em C-1, e em 4,27 ppm observa-se o multiplete referente ao outro hidrogênio benzílico, em C-4. Em campo mais alto observa-se um duplo-duplete em 3,53 ppm ($^2J=12,6$ e $^3J=5,1$ Hz) referente a um dos hidrogênios diastereotópicos em C-3 e um duplo-duplete em 3,02 ppm ($^2J=12,6$ e $^3J=8,7$ Hz) referente ao outro hidrogênio em C-3. Observa-se ainda um sinal alargado em 1,91 ppm, atribuído ao hidrogênio amínico em N-1.

Considerando poucos exemplos da síntese de tetraidro- β -carbolinas contendo substituintes aromáticos simples são reportados na literatura,^{104,135,136} decidiu-se sintetizar uma série de THBCs 1,4-diaril-substituídas através da reação entre as triptaminas **48a,b** e diferentes benzaldeídos *para*-substituídos (Esquema 60). Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 23.

Os rendimentos descritos na tabela referem-se aos produtos purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel. Como pode ser observado, os derivados **49a-j** foram obtidos com rendimentos razoáveis, podendo ser isolados na maioria dos casos como um único diastereoisômero. Ressalta-se que dentre as THBCs obtidas apenas a estrutura **49a** é descrita na literatura, sendo os demais produtos todos inéditos.



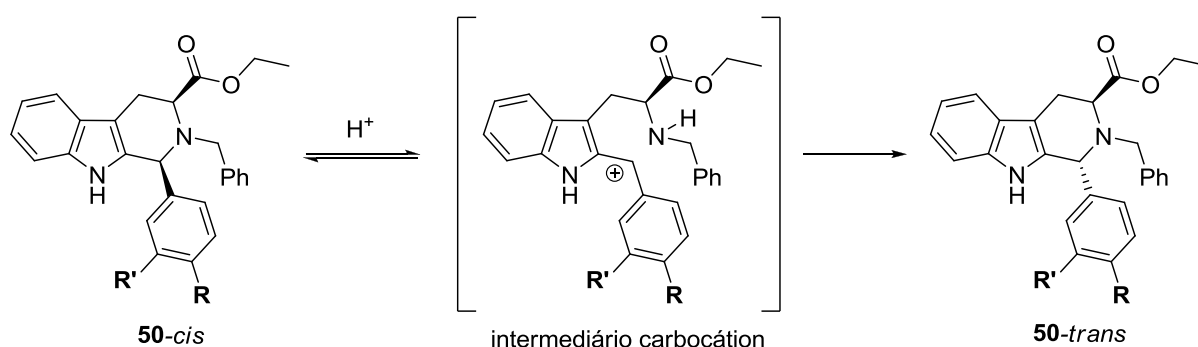
Esquema 60. Síntese das tetraidro- β -carbolinas **49a-j** via reação de Pictet-Spengler.

Tabela 23. Síntese das tetraidro- β -carbolinas **49a-j** via reação de Pictet-Spengler.

Entrada	Triptamina - R ¹	Aldeído - R ²	Produto	Rendimento (%)
1	H	F	49b	78
2	H	Cl	49c	76
3	H	Br	49d	83
4	H	NO ₂	49e	59
5	OMe	H	49f	59
6	OMe	F	49g	69
7	OMe	Cl	49h	82
8	OMe	Br	49i	63 ^a
9	OMe	NO ₂	49j	63

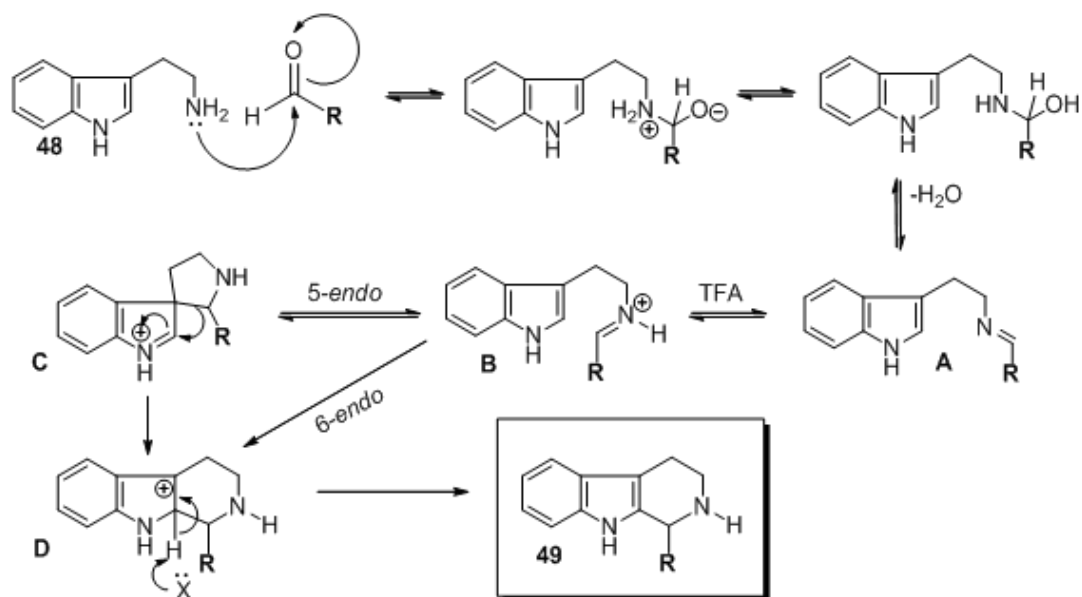
^aMistura de diastereoisômeros.

Uma vez que misturas diastereoméricas são observadas nas análises de ¹H RMN dos produtos brutos, acredita-se que processos de isomerização ocorrendo durante a etapa de purificação cromatográfica sejam responsáveis pelo isolamento de um único isômero. A epimerização em C-1, através da formação de carbocátion pela quebra da ligação C-N em meio ácido, foi recentemente reportada na literatura para sistemas análogos (Esquema 61).¹³⁷



Esquema 61. Proposta de isomerização *cis-trans* para 1,2,3,4-tetraidrocarbolinas 1,3-dissubstituídas.

No que diz respeito ao mecanismo da reação, é bem estabelecido que a etapa inicial é a formação da imina (**A**) pelo ataque da amina à carbonila do aldeído. A imina é então protonada pelo meio ácido, o que aumenta a sua eletrofilicidade, ativando o sistema para a etapa de ciclização. A partir de **B** existem duas possibilidades, uma ciclização 5-endo-trig, levando ao intermediário spiroindólico **C** ou uma ciclização 6-endo-trig, mais favorecida pelas regras de Baldwin,¹³⁸ levando ao intermediário **D** (Esquema 62).



Esquema 62. Mecanismo da Reação de Pictet-Spengler.

Estudos envolvendo marcação isotópica em um sistema semelhante sugerem que o intermediário spiroindólico **C** seja formado rapidamente e de forma reversível.¹³⁹ Além disso, mostrou-se que a migração da ligação C-C(1) em **C** também leva a formação do intermediário **D**. No entanto, restam dúvidas sobre em que extensão o intermediário **D** é formado por um ataque direto de C-2 à imina ou através do derivado spiroindólico **C**.^{135,138} Na etapa final da reação ocorre a perda de um próton pelo intermediário **D**, fornecendo o produto **49** através da rearomatização do núcleo indólico.

Cabe ainda mencionar que as tetraidro- β -carbolinas podem ser facilmente transformadas nas respectivas β -carbolinas através de deidrogenação utilizando Pd/C⁵³ ou ainda nas respectivas 3,4-diidro- β -carbolinas através da oxidação por DDQ,¹⁴⁰ entre outras metodologias. Considerando que os produtos obtidos são em sua maioria inéditos e que compostos estruturalmente bastante semelhantes, como **51** e **52** (Figura 15), apresentaram atividade antitumoral promissora contra diversas linhagens de células cancerígenas humanas,¹⁴⁰ fica em aberto a possibilidade de estudo da potencial atividade biológica desta série de compostos.

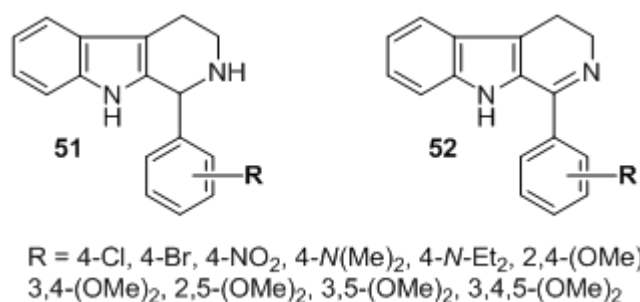


Figura 15. Derivados β -carbolínicos com atividade antitumoral.

5.3. CONCLUSÕES

A metodologia previamente desenvolvida para a alquilação de indóis com nitro-olefinas permitindo a obtenção de intermediários avançados na síntese de β -carbolinas.

As metodologias descritas na literatura puderam ser aplicadas com sucesso ao sistema estudado, permitindo a obtenção de derivados 1,2,3,4-tetraidro- β -carbolínicos em poucas etapas e com rendimentos satisfatórios.

Uma série de compostos inéditos foi sintetizada, abrindo um leque de possibilidades para estudos futuros, como a sua transformação em derivados carbolínicos, funcionalização através grupo amino e estudos de potencial atividade biológica.

6. CONCLUSÕES GERAIS

Neste estudo demonstrou-se a eficiência de diferentes haletos metálicos hidratados na promoção da reação de Friedel-Crafts entre indóis e olefinas ativadas.

Nas reações com cetonas α,β -insaturadas os melhores resultados foram obtidos pelo uso de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Seu uso em reações à temperatura ambiente permitiu a obtenção de derivados de alquil-alquênil cetonas, e derivados das chalconas puderam ser obtidos utilizando-se condições de refluxo.

Para as reações com nitro-olefinas, o $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ levou aos melhores resultados. Seu uso como catalisador em reações sem solvente, sob aquecimento, permitiu a obtenção de diversos nitroadutos com bons rendimentos e tempos de reação inferiores a uma hora.

Demonstrou-se também a utilização do líquido iônico **43** como catalisador ou meio reacional em reações de alquilação de indóis com enonas à temperatura ambiente. Nitro-olefinas também puderam ser empregadas como aceptores nas reações catalisadas por **43**, neste caso sob aquecimento de 80 °C.

Finalmente, demonstrou-se a utilidade sintética das metodologias desenvolvidas, mostrando a viabilidade de síntese de derivados β -carbólicos a partir dos adutos obtidos, em poucas etapas reacionais.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

As fenil-arilideno cetonas **27a-d** e as nitro-olefinas **20a-g** foram preparadas de acordo com procedimentos descritos na literatura.^{108,113} Os solventes e demais reagentes utilizados neste trabalho foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação, a exceção do hexano, previamente destilado. Todos os experimentos foram realizados ao ar.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e de ^{13}C (^1H RMN e ^{13}C RMN, respectivamente) foram obtidos em um espectrômetro Varian VNMRS, operando a 300 MHz e 75 MHz para as análises de ^1H e ^{13}C , respectivamente, utilizando-se CDCl_3 como solvente. Os deslocamentos químicos (δ) são descritos em parte por milhão (ppm), tendo o sinal do tetrametilsilano ($\delta = 0,0$ ppm) como referência para as análises de ^1H e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado ($\delta = 77,0$ ppm) para as análises de ^{13}C . As multiplicidades dos sinais são descritas de maneira abreviada: s, singleto; d, duplete; t, tripleto; m, multiplete; dd, duplo-duplete e sl, sinal largo. As constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de Infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Varian 640-IR, com varredura na região entre 4000 a 400 cm^{-1} , e as frequências de absorção são expressas em cm^{-1} . Os compostos oleosos foram analisados na forma de filme sobre janela de NaCl e os sólidos na forma de pastilhas de KBr.

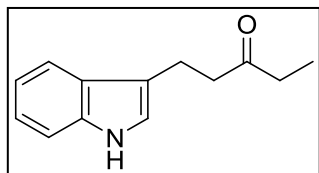
Os pontos de fusão foram medidos em um microscópio Olympus BX41 equipado com placa de aquecimento Mettler-Toledo FP82HT (controlador Mettler-Toledo FP90). As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (200–60 mesh) como fase estacionária e misturas variáveis de hexano e acetato de etila como eluentes.

7.2. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E ALQUIL-ALQUILIDENO CETONAS CATALISADA POR $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

A um balão de fundo redondo de 10 mL adicionou-se, nesta ordem, a alquil-alquilideno cetona (**17a-f** - 1,1 mmol), o indol (**4a-c** - 1 mmol), o $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,1 mmol) e isopropanol (2 mL). Submeteu-se a mistura reacional à agitação magnética, à temperatura ambiente, pelo tempo apropriado (Tabela 13). Ao término da reação, observado pela análise por CCD, removeu-se o solvente em evaporador rotatório e purificou-se o produto bruto através de

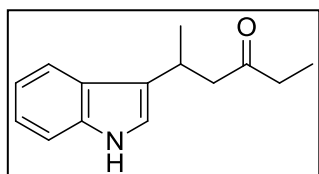
cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.2.1. 1-(1*H*-indol-3-il)pentan-3-ona (24b)



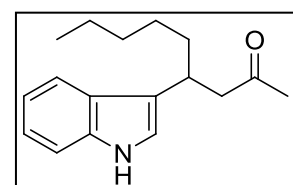
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um sólido marrom com p.f. 86-87 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (sl, 1H); 7,56 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,20-7,05 (m, 2H); 6,89 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 3,03 (t, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,77 (t, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,26 (q, $J=7,5$ Hz, 2H); 1,01 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 211,8; 136,2; 127,0; 121,8; 121,5; 119,0; 118,5; 114,9; 111,2; 42,7; 35,9; 19,3; 7,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3323 (NH); 1704 (C=O); 1458; 736 cm^{-1} .

7.2.2. 5-(1*H*-indol-3-il)hexan-3-ona (24c)



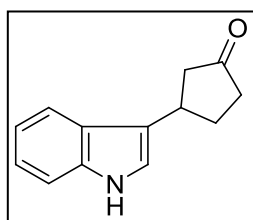
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um óleo viscoso marrom. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (sl, 1H); 7,63 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,18-7,04 (m, 2H); 6,82 (s, 1H); 3,62 (m, 1H); 2,86 (dd, $J=15,9$ e 6,3 Hz, 1H); 2,64 (dd, $J=15,9$ e 8,1 Hz, 1H); 2,31 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 0,96 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 211,8; 136,4; 126,0; 121,7; 120,5; 120,2; 118,9; 118,9; 111,3; 50,1; 36,3; 26,9; 21,1; 7,6; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3411 (NH); 2971; 1705 (C=O); 1458; 1375; 1354; 1341; 743 cm^{-1} .

7.2.3. 4-(1*H*-indol-3-il)nonan-2-ona (24d)



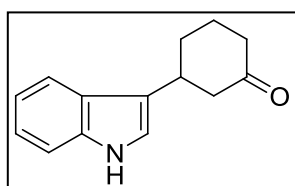
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um óleo viscoso marrom. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (sl, 1H); 7,64 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,31 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,21-7,05 (m, 2H); 6,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,88 (dd, $J=15,9$ e 7,5 Hz, 1H); 2,78 (dd, $J=15,9$ e 6,9 Hz, 1H); 2,00 (s, 3H); 1,62-1,82 (m, 2H); 1,23 (sl, 6H); 0,81 (sl, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 209,2; 136,5; 126,5; 121,8; 121,2; 119,2; 119,1; 118,8; 111,3; 50,2; 35,8; 32,9; 31,8; 30,4; 27,2; 22,5; 14,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3412 (NH); 2956; 2928; 2856; 1707 (C=O); 1458; 1357; 742 cm^{-1} .

7.2.4. 3-(1*H*-indol-3-il)ciclopentanona (24e)



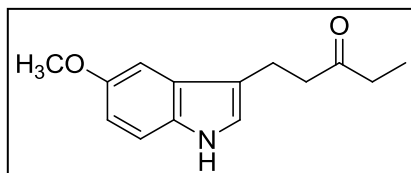
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um óleo viscoso marrom. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,34 (sl, 1H); 7,60 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,32 (dd, $J=7,8$ e 0,9 Hz, 1H); 7,19 (dt, $J=7,5$ e 1,2 Hz, 1H); 7,12 (dt, $J=7,5$ e 1,2 Hz, 1H); 6,88 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 3,65 (m, 1H); 2,72 (dd, $J=18,0$ e 7,2 Hz, 1H); 2,65-2,17 (m, 4H); 2,17-1,98 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 220,0; 136,6; 126,5; 122,1; 120,0; 119,2; 118,9; 118,2; 111,3; 45,2; 38,1; 33,6; 29,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3410 (NH); 1734 (C=O); 1458; 1401; 1230; 1169; 744 cm^{-1} .

7.2.5. 3-(1*H*-indol-3-il)ciclohexanona (24f)



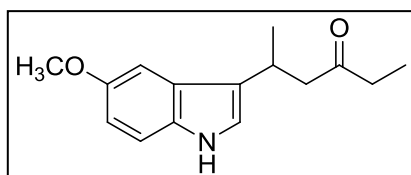
O composto foi obtido com rendimento de 40% como um óleo viscoso marrom. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (sl, 1H); 7,61 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,20 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,11 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 6,94 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 3,43 (m, 1H); 2,92-2,72 (m, 1H); 2,72-2,57 (m, 1H); 2,57-2,33 (m, 2H); 2,33-2,16 (m, 1H); 2,16-1,62 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 212,1; 136,4; 126,0; 122,1; 120,4; 119,5; 119,2; 118,9; 111,3; 48,0; 41,5; 35,9; 31,6; 24,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3411 (NH); 2971; 1705 (C=O); 1458; 1375; 1354; 1340; 743 cm^{-1} .

7.2.6. 1-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il)pentan-3-ona (24g)



O composto foi obtido com rendimento de 80% como um sólido marrom com p.f. 94-95°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (sl, 1H); 7,24 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,02 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,81 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 2,42 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 1,05 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 211,5; 153,9; 131,4; 127,6; 122,2; 115,1; 112,2; 111,8; 100,6; 56,0; 42,6; 36,1; 19,4; 7,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3340 (NH); 1704 (C=O); 1487; 1456; 1211; 1173; 806 cm^{-1} .

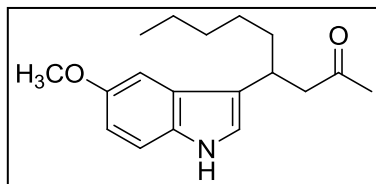
7.2.7. 5-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il)hexan-3-ona (24h)



O composto foi obtido com rendimento de 98% como um óleo viscoso marrom. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (sl, 1H); 7,16 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,83 (dd, $J=8,7$ e 2,1 Hz, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 2,86 (dd, $J=15,9$ e 6,0 Hz, 1H); 2,65 (dd, $J=15,9$ e 8,4 Hz, 1H); 2,32 (q, $J=7,2$ Hz, 2H); 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 3H); 0,98 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 211,6;

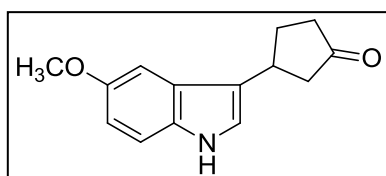
153,5; 131,6; 126,4; 121,0; 120,4; 112,0; 111,7; 100,9; 55,8; 50,0; 36,3; 26,8; 21,1; 7,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3407 (NH); 3383; 2964; 1705 (C=O) cm^{-1} .

7.2.8. 4-(5-metóxi-1H-indol-3-il)nonan-2-ona (24i)



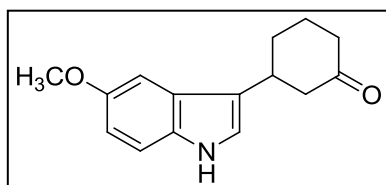
O composto foi obtido com rendimento de 90% como um óleo marrom viscoso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (sl, 1H); 7,16 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,42 (m, 1H); 2,85 (dd, $J=15,9$ e 7,5 Hz, 1H); 2,76 (dd, $J=15,9$ e 6,9 Hz, 1H); 2,00 (s, 3H); 1,60-1,80 (m, 2H); 1,38-1,07 (sl, 6H); 0,81 (sl, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 209,3; 153,4; 131,7; 126,8; 122,0; 118,3; 111,9; 111,5; 101,2; 55,8; 50,0; 35,7; 32,6; 31,7; 30,3; 27,1; 22,4; 13,9; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3408 (NH); 2954; 2929; 1707 (C=O); 1484; 1457; 1215 cm^{-1} .

7.2.9. 3-(5-metóxi-1H-indol-3-il)ciclopentanona (24j)



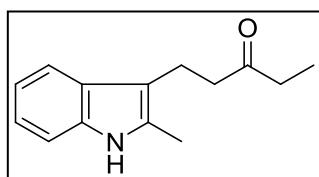
O composto foi obtido com rendimento de 95% como um óleo marrom viscoso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (sl, 1H); 7,21 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,88 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,87 (dd, $J=8,7$ e 2,1 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,62 (m, 1H); 2,72 (dd, $J=18,0$ e 7,2 Hz, 1H); 2,55-2,22 (m, 4H); 2,15-1,98 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 219,8; 153,5; 131,7; 126,8; 120,8; 117,7; 112,0; 111,9; 100,9; 55,8; 45,1; 37,9; 33,4; 29,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3408 (NH); 1736 (C=O); 1485; 1457; 1440; 1212; 1167 cm^{-1} .

7.2.10. 3-(5-metóxi-1H-indol-3-il)ciclohexenona (24k)



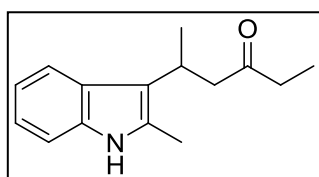
O composto foi obtido com rendimento de 41% como um óleo marrom viscoso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (sl, 1H); 7,15 (d, $J=8,7$, 1H); 6,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,78 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,29 (m, 1H); 2,76-2,65 (m, 1H); 2,56-2,44 (m, 1H); 2,44-2,24 (m, 2H); 2,20-2,08 (m, 1H); 2,13-1,69 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 212,1; 153,8; 131,6; 126,4; 121,2; 119,2; 112,2; 112,0; 110,9; 56,0; 48,0; 41,5; 35,8; 31,5; 24,9; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3406 (NH); 2360; 1701 (C=O); 1484; 1456; 1216; 1171 cm^{-1} .

7.2.11. 1-(2-metil-1H-indol-3-il)pentan-3-ona (24l)



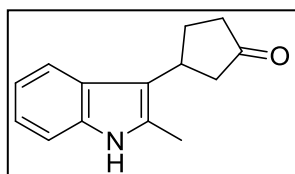
O composto foi obtido com rendimento de 97% como um óleo marrom viscoso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (sl, 1H); 7,44 (m, 1H); 7,20-6,94 (m, 3H); 2,95 (t, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,68 (t, $J=7,2$ Hz, 2H); 2,35-2,20 (m, 5H); 0,97 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 211,9; 135,1; 131,1; 128,0; 120,6; 118,8; 117,5; 110,3; 110,0; 42,7; 36,1; 18,4; 11,2; 7,6; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3400 (NH); 2975; 2936; 2919; 1708 (C=O); 1462; 742 cm^{-1} .

7.2.12. 5-(2-metil-1H-indol-3-il)hexan-3-ona (24m)



O composto foi obtido com rendimento de 88% como um óleo marrom viscoso. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (sl, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,17-7,10 (m, 1H); 7,09-6,98 (m, 2H); 3,55 (m, 1H); 2,97 (dd, $J=15,6$ e 7,8 Hz); 2,76 (dd, $J=15,6$ e 7,2 Hz); 2,32-2,21 (m, 5H); 1,39 (d, $J=7,2$ Hz, 3H); 0,87 (d, $J=7,5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 211,8; 135,4; 130,4; 126,8; 120,3; 118,7; 118,6; 114,6; 110,5; 49,1; 36,5; 27,1; 21,0; 11,6; 7,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (puro, filme): 3400 (NH); 2969; 2933; 1705 (C=O); 1461; 742 cm^{-1} .

7.2.13. 3-(2-metil-1H-indol-3-il)ciclopentanona (24n)



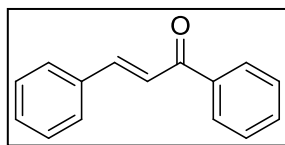
O composto foi obtido com rendimento de 81% como um sólido amarelo com p.f. 135-136 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (sl, 1H); 7,53 (d, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,23-7,00 (m, 2H); 3,59 (m, 1H); 2,87-2,20 (m, 10H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 219,8; 135,5; 130,9; 126,7; 120,9; 119,1; 118,6; 111,8; 110,7; 44,3; 39,4; 34,5; 29,7; 12,1; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3342 (NH); 2961; 2897; 1729 (C=O); 1461; 1231; 1137; 743 cm^{-1} .

7.3. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS FENIL-ARILIDENO CETONAS 27a-d

A um erlenmeyer adicionou-se 6,6 mmol do aldeído apropriado (Tabela 14), 600 mg de acetofenona (5 mmol) e 4 mL de etanol 95%. Submeteu-se a mistura reacional à agitação magnética até a dissolução de todos os reagentes. Adicionou-se 0,5 mL de solução de $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (15 mol/L), e manteve-se a agitação até a mistura reacional tornar-se bastante turva (cerca de 15 minutos). Ao erlenmeyer adicionou-se 10 mL de gelo e, após o derretimento deste, extraiu-se a mistura 3 vezes com éter etílico. As fases orgânicas

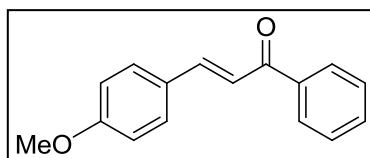
combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl_(aq), secas sob MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O produto foi purificado através de recristalização de etanol 95% a quente.

7.3.1. (E)-1,3-difenil-prop-2-en-1-ona (27a)



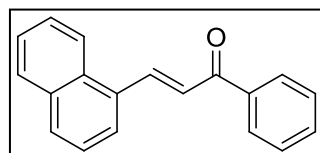
O composto foi obtido com rendimento de 85% como um sólido incolor com p.f. 57-58 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,00 (m, 2H); 7,82 (d, *J*=15,9 Hz, 1H); 7,69-7,61 (m, 2H); 7,61-7,47 (m, 4H); 7,46-7,38 (m, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 190,6; 144,8; 138,2; 134,8; 132,8; 130,5; 128,9; 128,6; 128,5; 128,4; 122,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3060; 1662 (C=O); 1604; 1594; 1575; 1340; 1219; 746 cm⁻¹.

7.3.2. (E)-3-(4-metóxfenil)-1-fenilprop-2-en-1-ona (27b)



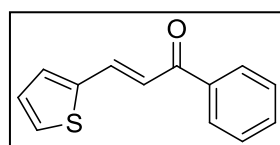
O composto foi obtido com rendimento de 87% como um sólido amarelado com p.f. 76-77 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06-7,98 (m, 2H); 7,79 (d, *J*=15,3 Hz, 1H); 7,65-7,46 (m, 5H); 7,42 (d, *J*=15,3 Hz, 1H); 6,94 (d, *J*=8,7 Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 190,6; 161,6; 144,7; 138,4; 132,5; 130,2; 128,5; 128,4; 127,5; 119,7; 114,4; 55,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1658 (C=O); 1600; 1577; 1512; 1264; 1214; 1017; 985 cm⁻¹.

7.3.3. (E)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilprop-2-en-1-ona (27c)



O composto foi obtido com rendimento de 82% como um sólido amarelo com p.f. 85-86 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, *J*=15,3 Hz, 1H); 8,26 (d, *J*=8,1 Hz, 1H); 8,08 (m, 2H); 7,96-7,87 (m, 3H); 7,68-7,49 (m, 7H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 190,3; 141,1; 138,2; 133,7; 132,9; 132,4; 131,7; 130,8; 128,8; 128,7; 128,6; 127,0; 126,3; 125,4; 125,0; 124,7; 123,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3048; 1662 (C=O); 1602; 1348; 1310; 1208; 1008; 782; 694 cm⁻¹.

7.3.4. (E)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (27d)

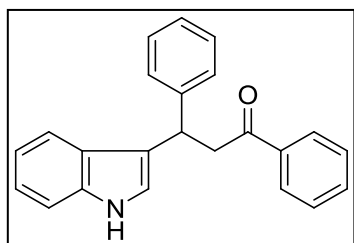


O composto foi obtido com rendimento de 79% como um sólido amarelo com p.f. 58-59 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,04-7,98 (m, 2H); 7,95 (d, *J*=15,3 Hz, 1H); 7,62-7,55 (m, 1H); 7,54-7,46 (m, 2H); 7,42 (d, *J*=5,1 Hz, 1H); 7,39-7,29 (m, 2H); 7,09 (dd, *J*=5,1 e 3,9 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 189,8; 140,3; 138,1; 137,2; 132,7; 132,0; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 120,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1652 (C=O); 1584; 1573; 1281; 1216; 980; 700 cm⁻¹.

7.4. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E FENIL-ARILIDENO CETONAS CATALISADA POR SnCl₂.2H₂O

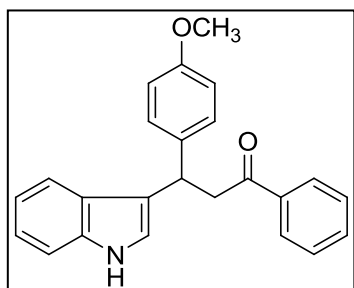
A um balão de fundo redondo de 10 mL equipado com condensador de refluxo adicionou-se, nesta ordem, a fenil-arilideno cetona (1,1 mmol), o indol (1 mmol), o SnCl₂.2H₂O (0,1 mmol) e isopropanol (2 mL). Submeteu-se a mistura reacional a aquecimento até sua temperatura de refluxo, na qual ela foi mantida sob agitação magnética pelo tempo apropriado (Tabela 15). Ao término da reação, evidenciado por análise de CCD, removeu-se o solvente em evaporador rotatório e purificou-se o produto bruto através de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.4.1. 3-(1*H*-indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28a)



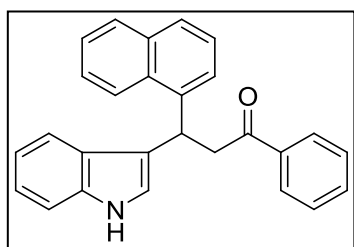
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um sólido marrom com p.f. 130-131 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (sl, 1H); 7,91 (d, *J*=7,5 Hz, 2H); 7,51 (t, *J*=7,2 Hz, 1H); 7,46-7,06 (m, 10H); 6,99 (t, *J*=7,2 Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,05 (m, 1H); 3,80 (dd, *J*=16,8 e 6,9 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J*=16,8 e 7,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198,7; 144,2; 137,0; 136,6; 133,0; 128,5; 128,4; 128,1; 127,8; 126,5; 126,2; 122,0; 121,4; 119,4; 119,3; 119,1; 111,1; 45,2; 38,2; IV *v*_{máx} (KBr): 3411 (NH); 1681 (C=O); 1456; 1448; 745; 700 cm⁻¹.

7.4.2. 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-1-fenilpropan-1-ona (28b)



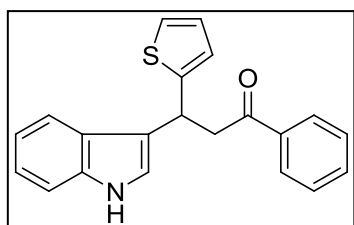
O composto foi obtido com rendimento de 80% como um sólido amarronzado com p.f. 114-115 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (sl, 1H); 7,92 (d, *J*=7,8 Hz, 2H); 7,53 (t, *J*=7,5 Hz, 1H); 7,47-7,36 (m, 3H); 7,29 (d, *J*=7,8 Hz, 1H); 7,25 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,13 (t, *J*=7,5 Hz, 1H); 7,00 (t, *J*=7,5 Hz, 1H); 6,95 (d, *J*=1,5 Hz, 1H); 6,78 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 5,01 (t, *J*=6,9 Hz, 1H); 3,83-3,63 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 198,8; 157,9; 137,1; 136,6; 136,3; 133,0; 128,7; 128,5; 128,1; 126,5; 122,0; 121,3; 119,5; 119,3; 113,7; 111,1; 55,1; 45,3; 37,4; IV *v*_{máx} (KBr): 3420 (NH); 1670 (C=O); 1510; 1249; 1177; 1031; 746 cm⁻¹.

7.4.3. 3-(1*H*-indol-3-il)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (28c)



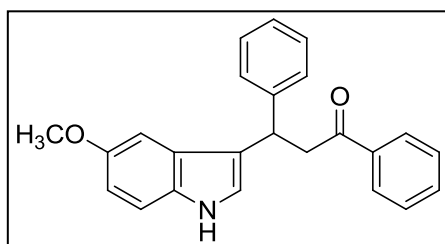
O composto foi obtido com rendimento de 60% como um sólido amarronzado com p.f. 97-98 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,29 (m, 1H); 7,96-7,80 (m, 4H); 7,68 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 7,54-7,17 (m, 9H); 7,09 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,92 (m, 1H); 3,94 (dd, *J*=17,4 e 7,8 Hz, 1H); 3,73 (dd, *J*=17,4 e 6,3 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198,5; 139,9; 137,0; 136,6; 134,0; 133,1; 131,4; 128,8; 128,6; 128,0; 127,0; 126,6; 126,1; 125,5; 125,3; 124,4; 123,6; 122,2; 122,0; 119,4; 119,3; 118,9; 111,2; 44,6; 33,2; IV *v*_{máx} (KBr): 3412 (NH); 3055; 1681 (C=O); 1596; 1448; 1337; 1269; 780; 743 cm⁻¹.

7.4.4. 3-(1*H*-indol-3-il)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona (28d)



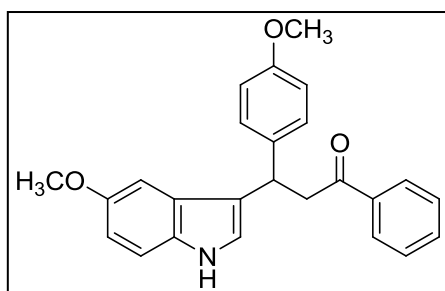
O composto foi obtido com rendimento de 74% como um sólido marrom com p.f. 143-144 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (sl, 1H); 7,93 (d, *J*=8,1 Hz, 2H); 7,53 (t, *J*=7,5 Hz, 2H); 7,42 (t, *J*=7,5 Hz, 2H); 7,31 (d, *J*=8,1 Hz, 1H); 7,20-7,00 (m, 4H); 6,95-6,83 (m, 2H); 5,36 (t, *J*=7,2 Hz, 1H); 3,83 (d, *J*=7,2 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198,1; 148,7; 137,0; 136,5; 133,1; 128,6; 128,1; 126,5; 126,2; 124,2; 123,4; 122,2; 121,6; 119,5; 119,4; 119,0; 111,2; 46,1; 33,5; IV *v*_{máx} (KBr): 3409 (NH); 3057; 1682 (C=O); 1268; 743; 689 cm⁻¹.

7.4.5. 3-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28e)



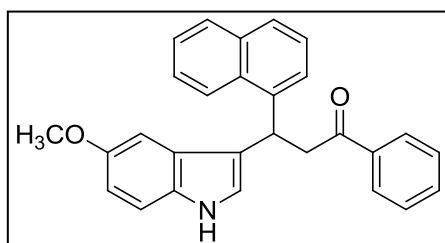
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um sólido amarelo com p.f. 136-137 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (sl, 1H); 7,92 (d, *J*=7,2 Hz, 2H), 7,6-7,1 (m, 9H); 6,92 (d, *J*=1,5 Hz, 1H); 6,85-6,73 (m, 2H); 5,00 (m, 1H); 3,84-3,64 (m, 5H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 198,7; 153,7; 144,1; 137,1; 133,0; 131,7; 128,5; 128,4; 128,1; 127,8; 127,0; 126,2; 122,2; 118,8; 112,1; 111,8; 101,4; 55,7; 45,1; 38,2; IV *v*_{máx} (KBr): 3366 (NH); 1679 (C=O); 1485; 1457; 1448; 1214; 1170; 723 cm⁻¹.

7.4.6. 3-(5-metóxi-1H-indol-3-il)-3-(4-metóxi-fenil)-1-fenilpropan-1-ona (28f)



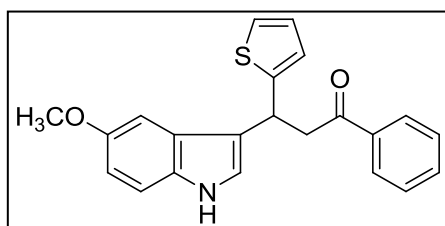
O composto foi obtido com rendimento de 95% como um sólido marrom com p.f. 70-71 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (sl, 1H); 7,91 (d, $J=7,8$ Hz, 2H); 7,52 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,40 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 7,24 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,83 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,77 (d, $J=8,4$ Hz, 3H); 4,95 (t, $J=7,2$ Hz, 1H); 3,81-3,61 (m, 8H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198,9; 157,9; 153,6; 137,1; 136,2; 133,0; 131,7; 128,7; 128,5; 128,0; 126,9; 122,1; 119,1; 113,7; 112,0; 111,8; 101,4; 55,7; 55,1; 45,2; 37,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3400 (NH); 2929; 1683 (C=O); 1509; 1485; 1247; 1212; 1175; 1033 cm^{-1} .

7.4.7. 3-(5-metóxi-1H-indol-3-il)-3-(naftalen-1-il)-1-fenilpropan-1-ona (28g)



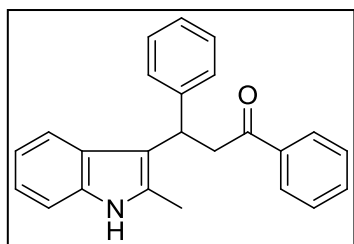
O composto foi obtido com rendimento de 70% como um sólido amarronzado com p.f. 156-157 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,35-8,26 (m, 1H); 7,94 (d, $J=7,8$ Hz, 2H); 7,9-7,78 (m, 2H); 7,70 (d, $J=6,9$ Hz, 1H); 7,58-7,29 (m, 7H); 7,15 (d, $J=9,0$ Hz, 1H); 6,85 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,82-6,74 (m, 2H); 5,88 (m, 1H); 3,95 (dd, $J=17,4$ e 7,8 Hz, 1H); 3,79 (dd, $J=17,4$ e 6,3 Hz, 1H); 3,66 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198,5; 153,8; 139,8; 137,1; 134,1; 133,1; 131,8; 131,5; 128,6; 128,5; 128,1; 127,1; 127,0; 126,1; 125,5; 125,3; 124,3; 123,6; 122,9; 118,8; 112,2; 111,8; 101,3; 55,8; 44,6; 33,2; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3412 (NH); 1680 (C=O); 1484; 1212; 780 cm^{-1} .

7.4.8. 3-(5-metóxi-1H-indol-3-il)-1-fenil-3-(tiofen-2-il)propan-1-ona (28h)



O composto foi obtido com rendimento de 92% como um sólido amarelado com p.f. 153-154 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,98-7,88 (m, 3H); 7,54 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 7,21 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,10 (m, 1H); 7,04 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,94-6,85 (m, 2H); 6,83 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 5,32 (m, 1H); 3,82-3,75 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198,1; 153,9; 148,7; 137,0; 133,1; 131,6; 128,6; 128,1; 126,7; 126,5; 124,2; 123,5; 122,3; 118,8; 112,3; 111,9; 101,3; 55,9; 46,0; 33,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3382 (NH); 1680 (C=O); 1485; 1438; 1213; 1171; 732 cm^{-1} .

7.4.9. 3-(2-metil-1H-indol-3-il)-1,3-difenilpropan-1-ona (28i)

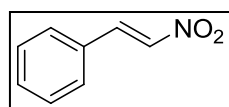


O composto foi obtido com rendimento de 87% como um sólido amarelado com p.f. 108-109 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,82 (m, 2H); 7,74 (sl, 1H); 7,51-7,40 (m, 2H); 7,41-7,28 (m, 4H); 7,27-7,17 (m, 2H); 7,17-7,08 (m, 2H); 7,06-6,94 (m, 2H); 5,08 (m, 1H); 3,95 (dd, $J=16,5$ e $7,5$ Hz, 1H); 3,87 (dd, $J=16,5$ e $6,6$ Hz, 1H); 2,30 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 199,2; 144,2; 137,1; 135,4; 132,9; 131,7; 128,4; 128,2; 128,0; 127,5; 127,4; 125,9; 120,6; 119,1; 119,0; 113,4; 110,4; 43,5; 36,7; 12,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3400 (NH); 3056; 3025; 1679 (C=O); 1459; 1448; 745 cm^{-1} .

7.5. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS NITRO-OLEFINAS 20a-g

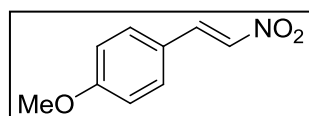
A um balão de fundo redondo de 25 mL equipado com condensador de refluxo adicionou-se, nesta ordem, 8 mmol do aldeído apropriado (Tabela 18), 24 mL de CH_3NO_2 (0,45 mol) e NH_4OAc (616 mg, 8 mmol). Submeteu-se a mistura reacional à temperatura de 100 °C, sob agitação magnética, por 6 h. Vertereu-se a mistura reacional a um erlenmeyer contendo 100 mL de água com gelo e a extraiu-se a mistura aquosa com éter etílico (2 X). As fases orgânica combinadas foram lavadas com solução saturada de $\text{NaCl}_{(\text{aq})}$, secas sob MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Os produtos foram obtidos com grau de pureza razoável (por ^1H RMN) e utilizados nas reações posteriores sem purificação adicional.

7.5.1. (E)-(2-nitrovinil)benzeno (20a)



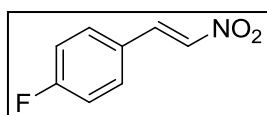
O composto foi obtido com rendimento de 86% como um sólido amarelo com p.f. 58-59 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J=13,8$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J=13,8$ Hz, 1H); 7,57-7,41 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 139,0; 137,0; 132,1; 130,0; 129,3; 129,1; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3108; 1631; 1513; 1496; 1343; 969 cm^{-1} .

7.5.2. (E)-1-metóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (20b)



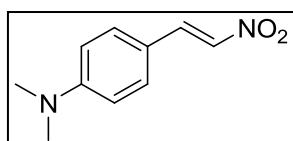
O composto foi obtido com rendimento de 84% como um sólido amarelo com p.f. 85-86 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (d, $J=13,8$ Hz, 1H); 7,45 (d, $J=13,8$ Hz, 1H); 7,43 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 162,9; 139,0; 135,0; 131,2; 122,5; 114,9; 55,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1603; 1517; 1496; 1327; 1310; 1251; 1174 cm^{-1} .

7.5.3. (E)-1-flúor-4-(2-nitrovinil)benzeno (20c)



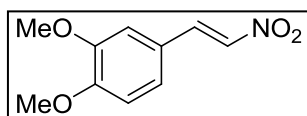
O composto foi obtido com rendimento de 65% como um sólido alaranjado com p.f. 98-99 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, $J=13,8$ Hz, 1H); 7,61-7,51 (m, 3H); 7,20-7,12 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 164,9 (d, $J=253$ Hz); 137,8; 136,8; 131,3 (d, $J=9$ Hz); 126,3 (d, $J=4$ Hz); 116,8 (d, $J=22$ Hz); IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3112; 1636; 1595; 1503; 1343; 1232; 967; 828; 515 cm^{-1} ,

7.5.4. (E)-N,N-dimetil-4-(2-nitrovinil)anilina (20d)



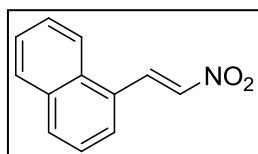
O composto foi obtido com rendimento de 89% como um sólido vermelho com p.f. 175-176 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, $J=13,5$ Hz, 1H); 7,49 (d, $J=13,5$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 6,69 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 3,08 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 152,9; 140,3; 132,0; 131,4; 117,3; 111,9; 40,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1594; 1532; 1483; 1319; 1264; 1183 cm^{-1} .

7.5.5. (E)-1,2-dimetóxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (20e)



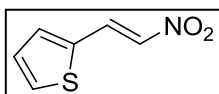
O composto foi obtido com 80% de rendimento como um sólido amarelo com p.f. 140-141 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,97 (d, $J=13,5$ Hz, 1H); 7,54 (d, $J=13,5$ Hz, 1H); 7,18 (dd, $J=8,4$ e 1,8 Hz); 7,14 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 6,92 (d, $J=8,4$ Hz, 1H); 3,95 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 152,8; 149,5; 139,3; 135,1; 124,6; 122,8; 111,3; 110,2; 56,1; 56,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1598; 1515; 1492; 1339; 1264; 1232; 1163; 1142 cm^{-1} .

7.5.6. (E)-1-(2-nitrovinil)naftaleno (20f)



O composto foi obtido com rendimento de 81% como um sólido amarelo com p.f. 85-86 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (d, $J=13,5$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,95 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,85-7,83 (m, 1H); 7,67 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,62-7,50 (m, 3H); 7,46 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 138,3; 135,9; 133,6; 132,5; 131,4; 128,9; 127,6; 126,8; 126,7; 126,3; 125,3; 122,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3110; 1631; 1505; 1330; 1274; 1242; 953; 774 cm^{-1} .

7.5.7. (E)-2-(2-nitrovinil)tiofeno (20g)



O composto foi obtido com rendimento de 73% como um sólido marrom esverdeado com p.f. 78-79 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d,

$J=13,5$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J=5,1$ Hz, 1H); 7,52-7,43 (m, 2H); 7,15 (dd, $J=5,1$ e 3,9 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 135,1; 134,6; 133,6; 132,0; 131,6; 128,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1621; 1524; 1491; 1324; 951; 822; 724 cm^{-1} .

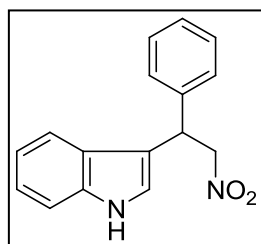
7.6. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE 4a E 20a CATALISADA POR $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ EM CONDIÇÕES DE REFLUXO

A um balão de fundo redondo de 10 mL equipado com condensador de refluxo adicionou-se, nesta ordem, 164 mg de nitroestireno (**20a**, 1,1 mmol), 117 mg de indol (**4a**, 1 mmol), 24mg de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 mmol) e o solvente apropriado (2 mL). Submeteu-se a mistura reacional a aquecimento até sua temperatura de refluxo, na qual ela foi mantida sob agitação magnética pelo tempo apropriado (Tabela 16). Ao término da reação, evidenciado por análise de CCD, removeu-se o solvente em evaporador rotatório e purificou-se o produto bruto através de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.7. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO ENTRE INDÓIS E NITRO-OLEFINAS CATALISADA POR $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ NA AUSÊNCIA DE SOLVENTE

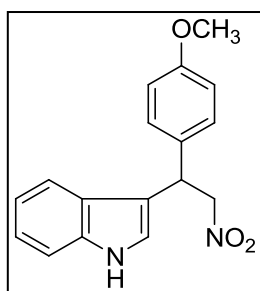
A um balão de fundo redondo de 10 mL adicionou-se, nesta ordem, a nitro-olefina (1,1 mmol), o indol (1 mmol) e o $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,1 mmol). Submeteu-se a mistura reacional a aquecimento até a temperatura de 100 °C, na qual ela foi mantida sob agitação magnética pelo tempo apropriado (Tabela 19). Ao término da reação, evidenciado por análise de CCD, o bruto foi dissolvido em sílica e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.7.1. 3-(2-nitro-1-feniletil)-1H-indol (**25a**)



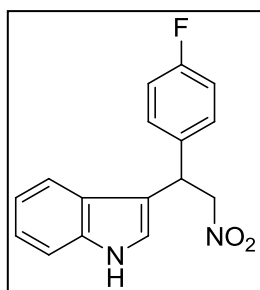
O composto foi obtido com rendimento de 97% como um sólido marrom com p.f. 99-100 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (sl, 1H); 7,37 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,25-7,05 (m, 7H); 7,00 (t, $J=7,2$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 5,08 (m, 1H); 4,87 (dd, $J=12,3$ e 7,5 Hz, 1H); 4,76 (dd, $J=12,3$ e 8,4 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 139,1; 136,2; 128,7; 127,6; 127,3; 125,8; 122,3; 121,5; 119,6; 118,6; 113,7; 111,3; 79,3; 41,3; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3401 (NH); 3052; 1536; 1455; 1424; 1377; 1097; 750; 704 cm^{-1} .

7.7.2. 3-(1-(4-metóxi-fenil)-2-nitroetil)-1H-indol (25b)



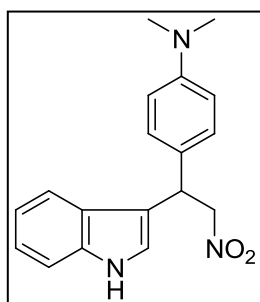
O composto foi obtido com rendimento de 92% como um sólido amarronzado com p.f. 146-147 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (sl, 1H); 7,43 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,24 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,19 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,07 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J=1,5$ Hz, 1H); 6,84 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 5,14 (m, 1H); 5,04 (dd, $J=12,3$ e 7,5 Hz, 1H); 4,89 (dd, $J=12,3$ e 8,4 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 158,8; 136,5; 131,2; 128,8; 126,1; 122,6; 121,4; 119,9; 119,0; 114,8; 114,3; 111,3; 79,7; 55,2; 40,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3379 (NH); 1547; 1511; 1463; 1422; 1377; 1245; 1029; 750 cm^{-1} .

7.7.3. 3-(1-(4-flúor-fenil)-2-nitroetil)-1H-indol (25c)



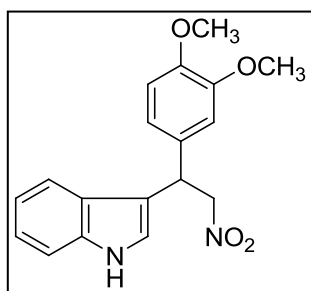
O composto foi obtido com rendimento de 97% como um sólido laranja com p.f. 77-78 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,10 (sl, 1H); 7,39 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,37-7,16 (m, 4H); 7,11-6,95 (m, 4H); 5,16 (m, 1H); 5,04 (dd, $J=12,6$ e 7,5 Hz, 1H); 4,89 (dd, $J=12,6$ e 8,7 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 162,1 (d, $J=245$ Hz); 136,5; 134,9 (d, $J=3$ Hz); 129,3 (d, $J=8$ Hz); 125,9; 122,8; 121,4; 120,0; 118,8; 115,8 (d, $J=21$ Hz); 114,2; 111,4; 79,5; 40,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3371 (NH); 1542; 1508; 1430; 1378; 1224; 748 cm^{-1} .

7.7.4. 4-(1-(1H-indol-3-il)-2-nitroetil)-N,N-dimetilanilina (25d)



O composto foi obtido com rendimento de 98% como um sólido rosa com p.f. 131-133 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (sl, 1H); 7,46 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,24-7,00 (m, 5H); 6,71 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 5,10 (m, 1H); 5,03 (dd, $J=11,7$ e 7,5 Hz, 1H); 4,88 (dd, $J=11,7$ e 8,4 Hz, 1H); 2,92 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 149,8; 136,5; 128,4; 126,7; 126,2; 122,5; 121,4; 119,8; 119,1; 115,1; 112,7; 111,3; 79,9; 40,8; 40,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3434 (NH); 2916; 1611; 1519; 1379; 817; 743 cm^{-1} .

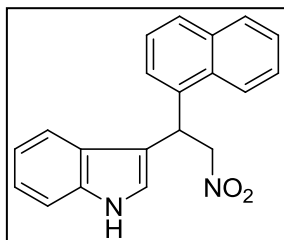
7.7.5. 3-(1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-nitroetil)-1H-indol (25e)



O composto foi obtido com rendimento de 90% como um sólido laranja com p.f. 77-78 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (sl, 1H); 7,43 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,16 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 7,05 (t, $J=7,5$ Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,87-6,80 (m, 2H); 6,76 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 5,11 (m, 1H); 5,00 (dd, $J=12,3$ e 7,5 Hz,

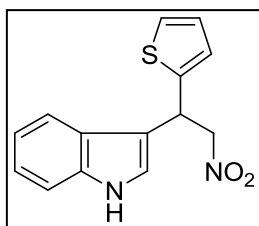
1H); 4,87 (dd, $J=12,3$ e $8,4$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 149,0; 148,2; 136,4; 131,7; 125,9; 122,4; 121,5; 119,7; 119,6; 118,7; 114,2; 111,4; 111,3; 111,1; 79,6; 55,7; 55,7; 41,1; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3405 (NH); 1549; 1515; 1262; 1141; 1023; 745 cm^{-1} .

7.7.6. 3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1H-indol (25f)



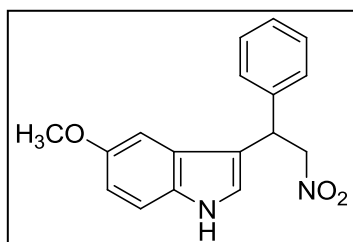
O composto foi obtido com rendimento de 97% como um sólido avermelhado com p.f. 140-142 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (d, $J=8,4$ Hz); 8,05 (sl, 1H); 7,91-7,86 (m, 1H); 7,82-7,74 (m, 1H); 7,59-7,32 (m, 6H); 7,23-7,15 (m, 1H); 7,09-6,97 (m, 2H); 6,07 (m, 1H); 5,12 (dd, $J=12,9$ e $8,1$ Hz, 1H); 5,07 (dd, $J=12,9$ e $7,2$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 136,6; 134,6; 134,2; 131,1; 129,1; 128,3; 126,8; 126,1; 125,9; 125,3; 124,6; 122,7; 122,6; 120,0; 118,8; 114,3; 111,4; 78,5; 37,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3420 (NH); 1545; 1509; 1458; 1381; 796; 777; 743 cm^{-1} .

7.7.7. 3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1H-indol (25g)



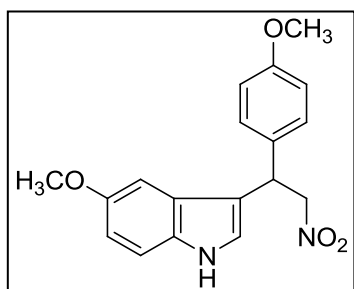
O composto foi obtido com rendimento de 98% como um sólido avermelhado com p.f. 86-87 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,03 (sl, 1H); 7,49 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,22-7,05 (m, 3H); 6,98 (d, $J=2,7$ Hz, 1H); 6,96-6,87 (m, 2H); 5,42 (m, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,99 (dd, $J=12,3$ e $8,1$ Hz, 1H); 4,92 (dd, $J=12,3$ e $8,1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 142,8; 136,2; 126,9; 125,5; 125,1; 124,8; 122,5; 121,9; 119,9; 118,6; 113,6; 111,5; 79,8; 36,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3416 (NH); 1550; 1455; 1433; 1418; 1377; 747; 720 cm^{-1} .

7.7.8. 5-metóxi-3-(2-nitro-1-feniletíl)-1H-indol (25h)



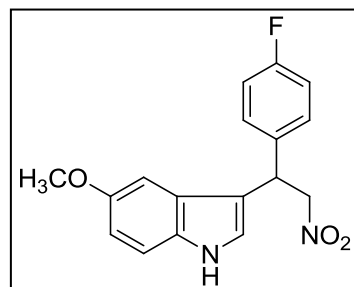
O composto foi obtido com rendimento de 95% como um sólido amarronzado com p.f. 130-131 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (sl, 1H); 7,32-7,15 (m, 6H); 6,93 (s, 1H); 6,86-6,80 (m, 2H); 5,11 (m, 1H); 5,00 (dd, $J=12,3$ e $7,5$ Hz, 1H); 4,89 (dd, $J=12,3$ e $8,4$ Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,0; 139,1; 131,5; 128,8; 127,7; 127,5; 126,5; 122,3; 113,9; 112,6; 112,1; 100,7; 79,4; 55,8; 41,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3447 (NH); 1548; 1482; 1453; 1440; 1379; 1209; 1177 cm^{-1} .

7.7.9. 5-metóxi-3-(1-(4-metóxi-fenil)-2-nitroetil)-1H-indol (25i)



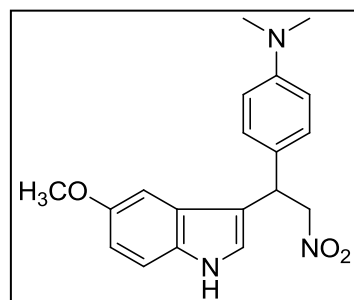
O composto foi obtido com rendimento de 86% como um sólido amarelado com p.f. 141-142 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (sl, 1H); 7,28-7,21 (m, 3H); 6,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 6,88-6,82 (m, 4H); 5,09 (m, 1H); 5,02 (dd, $J=11,7$ e 7,2 Hz, 1H); 4,88 (dd, $J=11,7$ e 7,8 Hz, 1H); 3,77 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 158,9; 154,2; 131,6; 131,1; 128,8; 126,6; 122,1; 114,4; 114,3; 112,7; 112,1; 100,9; 79,7; 55,8; 55,2; 40,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3434 (NH); 2959; 1545; 1513; 1480; 1456; 1247; 1208 cm^{-1} .

7.7.10. 3-(1-(4-flúor-fenil)-2-nitroetil)-5-metóxi-1H-indol (25j)



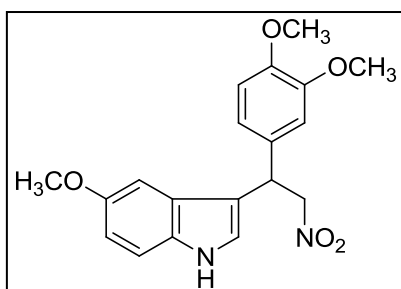
O composto foi obtido com rendimento de 96% como um sólido marrom com p.f. 102-103 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (sl, 1H); 7,28-7,20 (m, 2H); 7,17 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 7,00-6,88 (m, 3H); 6,83 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 6,78 (d, $J=2,1$ Hz, 1H); 5,08 (m, 1H); 4,97 (dd, $J=12,3$ e 7,5 Hz, 1H); 4,83 (dd, $J=12,3$ e 8,4 Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 161,9 (d, $J=245$ Hz); 154,0; 134,8 (d, $J=3$ Hz); 131,5; 129,3 (d, $J=8$ Hz); 126,3; 122,1; 115,7 (d, $J=21$ Hz); 113,6; 112,6; 112,2; 100,7; 79,4; 55,7; 40,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3434 (NH); 1551; 1509; 1482; 1454; 1439; 1377; 1226; 1207; 808 cm^{-1} .

7.7.11. 4-(1-(5-metóxi-1H-indol-3-il)-2-nitroetil)-N,N-dimetilanilina (25k)



O composto foi obtido com rendimento de 87% como um sólido rosa com p.f. 134-135 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (sl, 1H); 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,21-7,14 (m, 2H); 6,96 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,87 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,83 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 6,68 (d, $J=9,0$ Hz, 2H); 5,07-4,95 (m, 2H); 4,92-4,80 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,90 (s, 6H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,0; 149,7; 131,6; 128,4; 126,9; 126,6; 122,2; 114,7; 112,9; 112,5; 112,0; 101,0; 79,8; 55,8; 40,7; 40,6; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3408 (NH); 1616; 1541; 1524; 1484; 1376; 1210; 1201 cm^{-1} .

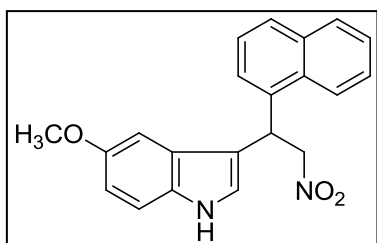
7.7.12. 3-(1-(3,4-dimetóxi-fenil)-2-nitroetil)-5-metóxi-1H-indol (25l)



O composto foi obtido com rendimento de 98% como um sólido amarronzado com p.f. 131-132 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (sl, 1H); 7,15 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 6,94-6,74 (m, 6H); 5,06 (m, 1H); 4,98 (dd, $J=11,7$ e 7,2 Hz, 1H); 4,86 (dd, $J=11,7$ e 8,4 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 153,9; 149,0;

148,1; 131,6; 131,5; 126,4; 122,2; 119,6; 113,8; 112,3; 112,1; 111,2; 111,1; 100,7; 79,5; 55,7; 55,7; 55,6; 41,1; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3436 (NH); 2955; 2931; 2830; 1544; 1510; 1259; 1020 cm^{-1} .

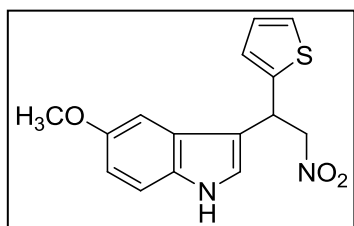
7.7.13. 5-metóxi-3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1H-indol (25m)



O composto foi obtido com rendimento de 98% como um sólido marrom com p.f. 76-77 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,97 (sl, 1H); 7,92-7,74 (m, 2H); 7,58-7,17 (m, 5H); 6,95-6,81 (m, 3H); 6,00 (t, $J=7,8$ Hz, 1H); 5,08 (d, $J=7,8$ Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ

154,2; 134,6; 134,2; 131,7; 131,2; 129,1; 128,3; 126,8; 126,6; 125,9; 125,3; 124,5; 123,3; 122,7; 114,0; 112,7; 112,1; 100,7; 78,5; 55,8; 37,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3420 (NH); 1549; 1484; 1457; 1437; 1376; 1213; 800; 777 cm^{-1} .

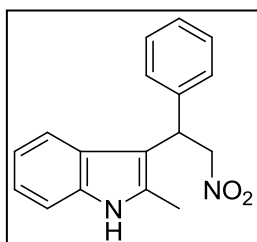
7.7.14. 5-metóxi-3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1H-indol (25n)



O composto foi obtido com rendimento de 93% como um sólido marrom esverdeado com p.f. 83-85 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (sl, 1H); 7,26-7,20 (m, 2H); 7,06-6,89 (m, 5H); 5,45 (m, 1H); 5,04 (dd, $J=12,6$ e 7,5 Hz, 1H); 4,99 (dd, $J=12,6$ e 8,1 Hz, 1H); 3,85 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 154,1;

142,9; 131,4; 126,9; 126,1; 125,1; 124,8; 113,5; 112,6; 112,6; 112,2; 100,6; 79,9; 55,8; 36,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3336 (NH); 2929; 2829; 1551; 1489; 1436; 1376; 1214; 716 cm^{-1} .

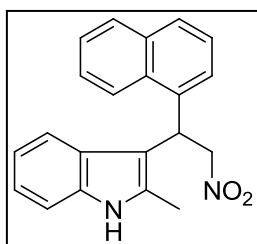
7.7.15. 2-metil-3-(2-nitro-1-feniletíl)-1H-indol (25o)



O composto foi obtido com rendimento de 94% como um sólido rosado com p.f. 102-103 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (sl, 1H); 7,35 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,32-7,16 (m, 6H); 7,08 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 5,23-5,04 (m, 3H); 2,28 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 139,5; 135,3; 132,8; 128,7; 127,2; 127,0; 126,8; 121,2; 119,6; 118,5; 110,7; 108,7;

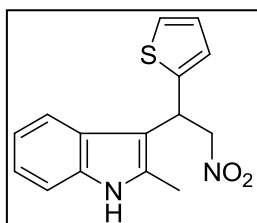
78,6; 40,4; 11,8; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3403 (NH); 1550; 1459; 1428; 1377; 743; 700 cm^{-1} .

7.7.16. 2-metil-3-(1-(naftalen-1-il)-2-nitroetil)-1H-indol (25p)



O composto foi obtido com rendimento de 94% como um sólido amarelado com p.f. 150-151 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (m, 1H); 7,89-7,82 (m, 2H); 7,79 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J=7,2$ Hz, 1H); 7,52-7,39 (m, 3H); 7,28-7,21 (m, 1H); 7,15-7,03 (m, 2H); 5,92 (m, 1H); 5,25 (dd, $J=12,9$ e 6,9 Hz, 1H); 5,19 (dd, $J=12,9$ e 8,7 Hz, 1H); 2,27 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 135,3; 134,5; 134,1; 132,9; 131,3; 129,1; 128,3; 127,3; 126,6; 125,8; 125,1; 124,3; 123,0; 121,4; 119,8; 118,4; 110,7; 108,3; 78,0; 37,4; 12,3; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3366 (NH); 3050; 1550; 1458; 1426; 1384; 778; 741; 614 cm^{-1} .

7.7.17. 2-metil-3-(2-nitro-1-(tiofen-2-il)etil)-1H-indol (25q)



O composto foi obtido com rendimento de 98% como um sólido marrom com p.f. 90-91 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (sl, 1H); 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,16-6,95 (m, 4H); 6,87-6,80 (m, 2H); 5,29 (dd, $J=9,0$ e 6,6 Hz, 1H); 5,10 (dd, $J=12,3$ e 6,6 Hz, 1H); 4,99 (dd, $J=12,3$ e 9,0 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 143,2; 135,2; 133,0; 126,7; 126,1; 124,6; 124,2; 121,1; 119,5; 118,4; 110,7; 108,1; 78,7; 36,4; 11,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3404 (NH); 1551; 1460; 1427; 1378; 745; 702 cm^{-1} .

7.8. PROCEDIMENTO GERAL PARA A REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO DE INDÓIS CATALISADA PELO LÍQUIDO IÔNICO 43

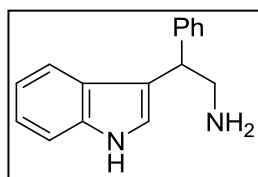
A um balão de fundo redondo de 10 mL adicionou-se, nesta ordem, 32 mg de **43** (0,1 mmol), 1,1 mmol do acceptor de Michael e 1,1 mmol de indol. Submeteu-se a mistura reacional a aquecimento até a temperatura de 80 °C, na qual ela foi mantida sob agitação magnética pelo tempo apropriado (Tabelas 21 e 22). Ao término da reação, evidenciado por análise de CCD, o bruto foi impregnado em sílica e purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.9. PROCEDIMENTO PARA A REDUÇÃO DOS COMPOSTOS 25a e 25h¹⁰⁴

A um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 1 mmol de **25a** ou **25b** em 5 mL de metanol adicionou-se, nesta ordem, Pd/C 10% (52 mg) e HCOONH_4 (315 mg, 5 mmol). A

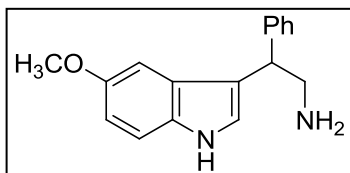
mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante uma noite, à temperatura ambiente, e então filtrada em celite, sendo este lavado diversas vezes com metanol. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório e ao resíduo sólido adicionou-se solução saturada de $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{aq})}$, ajustando-se o pH em 8. A mistura foi extraída com acetato de etila (3X). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas. Os produtos foram obtidos com pureza razoável (através de ^1H RMN) e utilizados nas próximas reações sem purificação adicional.

7.9.1. 2-(1*H*-indol-3-il)-2-feniletanamina (48a)



O composto foi obtido com rendimento de 90% como um sólido amarronzado com p.f. 129-130 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (sl, 1H); 7,45 (d, $J=7,8$ Hz, 1H); 7,35-7,10 (m, 7H); 7,02 (t, $J=7,5$ Hz, 2H); 4,25 (m, 1H); 3,42 (dd, $J=12,6$ e 7,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, $J=12,6$ e 7,8 Hz, 1H); 1,71 (sl, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 142,9; 136,5; 128,5; 128,1; 127,0; 126,4; 122,1; 121,3; 119,4; 119,3; 117,4; 111,1; 47,1; 46,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3415; 3348; 2921; 2870; 1453; 903; 742 cm^{-1} .

7.9.2. 2-(5-metóxi-1*H*-indol-3-il)-2-feniletanamina (48b)



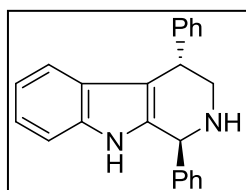
O composto foi obtido com rendimento de 87% como um sólido amarronzado com p.f. 129-130 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,21 (sl, 1H); 7,35-7,17 (m, 6H); 7,01 (m, 1H); 6,87 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 6,82 (dd, $J=8,4$ e 2,4 Hz, 1H); 4,20 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,42 (dd, $J=12,6$ e 7,2 Hz, 1H); 3,27 (dd, $J=12,6$ e 7,8 Hz, 1H); 1,50 (sl, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153,8; 142,9; 131,6; 128,5; 128,1; 127,4; 126,4; 122,0; 117,2; 122,1; 111,8; 101,3; 55,8; 47,2; 46,9; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3349; 3138; 3041; 2930; 1488; 1474; 1213; 890 cm^{-1} .

7.10. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DE DERIVADOS β -CARBOLÍNICOS VIA REAÇÃO DE PICTET-SPENGLER¹⁰⁶

A um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 0,3 mmol de **48a** (0,3 mmol) e 240 mg de MgSO_4 em 2 mL de diclorometano adicionou-se 0,36 mmol do aldeído apropriado. Submeteu-se a mistura reacional à agitação magnética durante uma hora, à temperatura ambiente. Após este período, resfriou-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se 45 μL de TFA (0,6 mmol). Permitiu-se que a mistura reacional novamente atingisse a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por mais 72h.

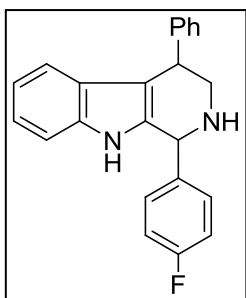
Ao término deste período, tratou-se a mistura reacional pela adição de solução saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ a 0°C , ajustando-se o pH em 8. A mistura reacional foi filtrada em celite, as fases separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano (2X). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de $\text{NaCl}(\text{aq})$, secas sob MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando um gradiente de hexano e acetato de etila como eluente.

7.10.1. (trans)-1,4-difenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49a)



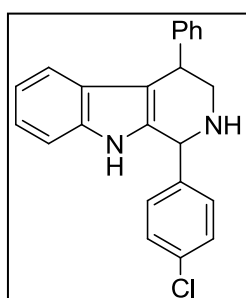
O composto foi obtido com rendimento de 70% como um sólido amarronzado com p.f. $184\text{-}185^\circ\text{C}$. configuração relativa *trans* foi assumida em comparação com dados da literatura.¹⁰⁶ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (sl, 1H); 7,40-7,21 (m, 10 H); 7,18 (d, $J=8,1$ Hz, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,90-6,78 (m, 2H); 5,25 (s, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,53 (dd, $J=12,6$ e $5,1$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J=12,6$ e $8,7$ Hz, 1H); 1,91 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 143,0; 141,4; 135,9; 135,8; 128,9; 128,6; 128,4; 128,4; 128,3; 126,7; 126,5; 121,5; 119,8; 119,3; 112,5; 110,7; 58,2; 52,9; 41,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3405; 3319; 3052; 3019; 2952; 2811; 1451; 1273; 750; 697 cm^{-1} .

7.10.2. 1-(4-flúor-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49b)



O composto foi obtido com rendimento de 78% como um sólido amarelo com p.f. $99\text{-}100^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (sl, 1H); 7,40-7,14 (m, 8H); 7,12-6,97 (m, 3H); 6,92-6,80 (m, 2H); 5,27 (s, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,52 (dd, $J=12,6$ e $4,8$ Hz, 1H); 3,02 (dd, $J=12,6$ e $9,0$ Hz, 1H); 2,11 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 162,5 (d, $J=246$ Hz); 142,8; 137,2 (d, $J=3$ Hz); 136,0; 135,3; 130,2 (d, $J=8$ Hz); 128,4; 128,3; 126,6; 126,5; 121,6; 119,8; 119,3; 115,7 (d, $J=21$ Hz); 112,5; 110,7; 57,2; 52,4; 41,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3403; 3058; 3029; 2928; 1603; 1511; 1454; 1226; 836; 745; 702 cm^{-1} .

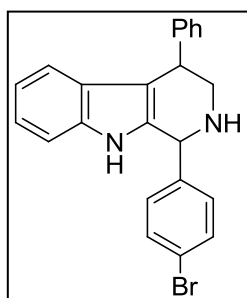
7.10.3. 1-(4-cloro-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49c)



O composto foi obtido com rendimento de 76% como um sólido amarelo com p.f. $91\text{-}92^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (sl, 1H); 7,34-7,19 (m, 8H); 7,14 (d, $J=8,1$ Hz, 2H); 7,08-7,01 (m, 1H); 6,9-6,8 (m, 2H); 5,07 (s, 1H); 4,33 (m, 1H); 3,45 (dd, $J=12,9$ e $5,1$ Hz, 1H); 2,97 (dd, $J=12,9$ e $8,4$ Hz, 1H); 2,03 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 142,8; 140,0; 136,0; 135,1; 134,1; 129,9; 129,0; 128,4; 128,3; 126,6; 121,7; 119,8;

119,4; 112,6; 110,8; 57,3; 52,4; 41,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3404; 1490; 1454; 1091; 743; 701 cm^{-1} .

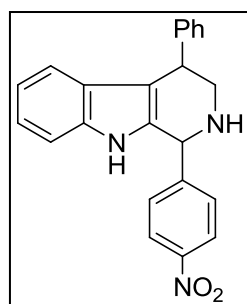
7.10.4. 1-(4-bromo-fenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49d)



O composto foi obtido com rendimento de 83% como um sólido amarelo amarronzado com p.f. 172-173 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (sl, 1H); 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 2H); 7,34-7,19 (m, 8 H); 7,09 (m, 1H); 6,92-6,80 (m, 2H); 5,26 (s, 1H); 4,37 (m, 1H); 3,52 (dd, $J=12,6$ e 5,1 Hz, 1H); 3,03 (dd, $J=12,6$ e 8,4 Hz, 1H); 1,86 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 142,7; 140,4; 135,9; 134,9; 131,9; 130,3; 128,4; 126,5; 122,2; 121,7; 119,8; 119,3; 112,5; 110,8; 57,3; 52,3; 41,2; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3409; 3302;

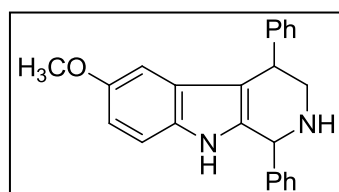
1488; 1449; 1090; 1011; 742 cm^{-1} .

7.10.5. 1-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49e)



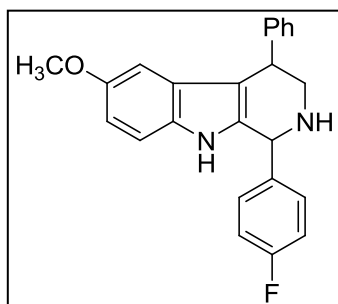
O composto foi obtido com rendimento de 59% como um sólido amarelo com p.f. 191-192 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 7,65 (sl, 1H); 7,53 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); 7,35-7,19 (m, 6H); 7,15-7,06 (m, 1H); 6,95-6,86 (m, 2H); 5,39 (s, 1H); 4,38 (m, 1H); 3,49 (dd, $J=12,6$ e 5,1 Hz, 1H); 3,05 (dd, $J=12,6$ e 7,5 Hz, 1H); 1,98 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 149,0; 147,7; 142,7; 136,1; 133,9; 129,5; 128,5; 128,3; 127,7; 126,5; 124,0; 122,1; 119,9; 119,6; 113,0; 110,9; 57,1; 51,8; 41,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3396; 3287; 1600; 1518; 1454; 1347; 744; 703 cm^{-1} .

7.10.6. 6-metóxi-1,4-difenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49f)



O composto foi obtido com rendimento de 59% como um sólido amarelo amarronzado com p.f. 111-112 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,00 (sl, 1H); 7,36-7,18 (m, 10H); 6,95 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 6,66 (dd, $J=8,7$ e 2,1 Hz, 1H); 6,23 (d, $J=1,8$ Hz, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,51 (s, 3H); 3,43 (dd, $J=12,9$ e 5,4, 1H Hz); 2,94 (dd, $J=12,9$ e 8,7 Hz, 1H); 2,02 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153,4; 142,6; 141,2; 136,3; 131,1; 128,8; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 127,0; 126,5; 112,1; 111,3; 111,1; 102,0; 58,0; 55,5; 52,4; 41,4; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3407; 3295; 2933; 1485; 1453; 1215; 701 cm^{-1} .

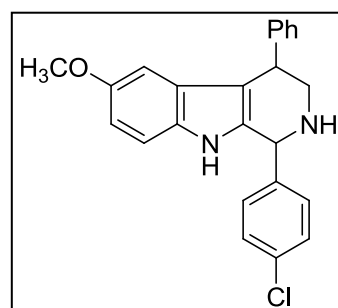
7.10.7. 1-(4-flúor-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49g)



O composto foi obtido com rendimento de 69% como um sólido amarelo com p.f. 183-184 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,54 (sl, 1H); 7,38-7,21 (m, 7H); 7,12-7,01 (m, 4H); 6,72 (dd, $J=8,7$ e 2,4 Hz, 1H); 6,24 (d, $J=2,4$ Hz, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,60-3,47 (m, 4H); 3,03 (dd, $J=12,6$ e 8,7 Hz, 1H); 2,00 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 162,6 (d, $J=246$ Hz); 153,6; 142,6; 137,3 (d, $J=3$ Hz); 136,2; 131,0; 130,2 (d, $J=8$ Hz); 128,6; 128,4;

127,1; 126,6; 115,7 (d, $J=21$ Hz); 112,5; 111,4; 111,3; 102,1; 57,5; 55,6; 52,6; 41,6; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3262; 3235; 2925; 1601; 1508; 1488; 1436; 840; 816; 705 cm^{-1} .

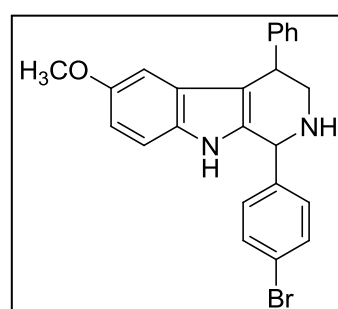
7.10.8. 1-(4-cloro-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49h)



O composto foi obtido com rendimento de 82% como um sólido amarelado com p.f. 181-182 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (sl, 1H); 7,38-7,17 (m, 9H); 7,05 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 6,70 (dd, $J=8,7$ e 1,8 Hz, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 4,31 (m, 1H); 3,60-3,43 (m, 4H); 3,00 (dd, $J=12,6$ e 8,7 Hz, 1H); 1,97 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153,6; 142,6; 140,0; 135,9; 134,1; 131,1; 129,9; 128,9; 128,4; 128,4; 127,1; 126,6; 112,5; 111,4;

111,4; 102,1; 57,5; 55,6; 52,4; 41,5; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3410; 3324; 2937; 1486; 1455; 1216; 1092; 702 cm^{-1} .

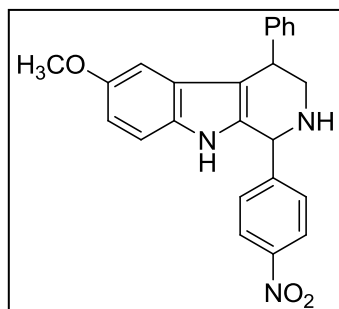
7.10.9. 1-(4-bromo-fenil)-6-metóxi-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49i)



O composto foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros, com rendimento de 63%, na forma de um sólido marrom com p.f. 134-135 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H); 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 2H); 7,43 (sl, 1H); 7,38-7,21 (m, 6H); 7,12 (d, $J=8,7$ Hz, 1H); 6,76-6,71 (m, 1H); 6,25 (d, $J=2,7$ Hz, 1H); 5,25 (s, 1H); 4,34 (m, 1H); 3,63-3,47 (m, 4H); 3,04 (dd, $J=12,9$ e 8,7 Hz, 1H); 1,80 (sl, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 154,2; 153,6; 142,6;

141,7; 140,5; 135,8; 132,2; 131,9; 131,2; 130,2; 129,5; 128,7; 128,6; 128,4; 128,4; 128,1; 127,0; 126,9; 126,6; 125,4; 124,4; 122,2; 119,9; 115,9; 112,9; 112,4; 111,4; 102,1; 101,5; 57,4; 57,1; 55,6; 55,4; 52,2; 41,4; 38,7; 29,7; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3403; 3305; 2935; 1485; 1453; 1218; 834; 702 cm^{-1} .

7.10.10. 6-metóxi-1-(4-nitrofenil)-4-fenil-2,3,4,9-tetraidro-1H-pirido[3,4-b]indol (49j)



O composto foi obtido com rendimento de 63% como um sólido amarelo com p.f. 184-185 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (d, *J*=8,4 Hz, 2H); 7,54 (d, *J*=8,7 Hz, 2H); 7,50 (sl, 1H); 7,37-7,22 (m, 5H); 7,13 (d, *J*=8,7 Hz, 1H); 6,75 (dd, *J*=9,0 e 2,4 Hz, 1H); 6,29 (d, *J*=1,8 Hz, 1H); 5,38 (s, 1H); 4,35 (m, 1H); 3,57 (s, 3H); 3,50 (dd, *J*=12,6 e 5,1 Hz, 1H); 3,06 (dd, *J*=12,6 e 7,8 Hz, 1H); 1,90 (sl, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 153,7; 149,1; 147,6; 142,5; 134,7; 131,3; 129,4; 128,4; 128,3; 127,0; 126,6; 123,8; 112,7; 111,7; 111,5; 102,1; 57,1; 55,6; 51,7; 41,0; IV $\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 3416; 1514; 1484; 1455; 1348; 1216; 700 cm⁻¹.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Van Order, R. B.; Lindwall, H. G. *Chem. Ber.* **1942**, *30*, 69-96.
- 2) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 9608-9644.
- 3) Glasby, J. S. *Encyclopedia of the Alkaloids*; Plenum Publishing Corporation, 1975.
- 4) Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press, 1996.
- 5) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*; 2 ed.; Wiley: Chichester, 2002.
- 6) Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.
- 7) Robert, B. H. *Int. J. Quantum Chem.* 1968; Vol. 2, p.p. 165-177.
- 8) Bergman, J.; Venemalm, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497.
- 9) Liu, Y. B.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7135-7137.
- 10) Hayat, S.; Attaur, R.; Iqbal Choudhary, M.; Khan, K. M.; Schumann, W.; Bayer, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9951-9957.
- 11) Jorapur, Y. R.; Jeong, J. M.; Chi, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2435-2438.
- 12) Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Taimoory, S. M. D. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 157-160.
- 13) Olah, G. A.; Krishnamurti, R.; Prakash, G. K. S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Elsevier Ltd.: Oxford, 1991; Vol. 3, p.p. 294-339.
- 14) *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*; Bandini, M.; Umani-Ronchi, A., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, 2009.
- 15) Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Sreedhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6213-6216.
- 16) Liu, Y. H.; Liu, Q. S.; Zhang, Z. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 916-921.
- 17) Sheng, S. R.; Wang, Q. Y.; Ding, Y.; Liu, X. L.; Cai, M. Z. *Catal. Lett.* **2009**, *128*, 418-422.
- 18) Rahimizadeh, M.; Bakhtiarpoor, Z.; Eshghi, H.; Pordel, M.; Rajabzadeh, G. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 1465-1469.
- 19) Liu, Z.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 119-123.

- 20) Yu, P.; He, J.; Yang, L.; Pu, M.; Guo, X. D. *J. Catal.* **2008**, *260*, 81-85.
- 21) Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality* **2005**, *17*, 522-529.
- 22) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley VHC: New York, 2001.
- 23) Noland, W. E.; Christensen, G. M.; Sauer, G. L.; Dutton, G. G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 456-457.
- 24) Poupaert, J. H.; Bukuru, J.; Gozzo, A. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 929-932.
- 25) Iqbal, Z.; Jackson, A. H.; Rao, K. R. N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2577-2580.
- 26) Dujardin, G.; Poirier, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 900-909.
- 27) An, L. T.; Zou, J. P.; Zhang, L. L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4297-4300.
- 28) Zhang, H. B.; Liu, L.; Liu, Y. L.; Chen, Y. J.; Wang, J.; Wang, D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 173-181.
- 29) Gabriella, D.; Herrera, R. P.; Riccia, A. *Synlett* **2004**, 2374-2378.
- 30) Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Seerla, S. K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2819-2822.
- 31) Ballini, R.; Clemente, R. R.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 191-196.
- 32) Moran, J.; Suen, T.; Beauchemin, A. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 676-679.
- 33) Harrington, P. E.; Kerr, M. A. *Synlett* **1996**, 1047-1048.
- 34) Harrington, P.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 1256-1265.
- 35) Reddy, A. V.; Ravinder, K.; Goud, T. V.; Krishnaiah, P.; Raju, T. V.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6257-6260.
- 36) Alam, M. M.; Varala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5115-5119.
- 37) Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J. *Synlett* **2005**, 2492-2494.
- 38) Shi, M.; Cui, S. C.; Li, Q. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6679-6684.
- 39) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3700-3704.
- 40) Yadav, J. S.; Abraham, S.; Reddy, B. V. S.; Sabitha, G. *Synthesis* **2001**, 2165-2169.
- 41) Zhan, Z. P.; Yang, R. F.; Lang, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3859-3862.

- 42) Huang, Z. H.; Zou, H. P.; Jiang, W. Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7965-7968.
- 43) Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4172-4177.
- 44) Kumar, V.; Kaur, S.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7001-7005.
- 45) Li, Z. G.; Shi, Z. J.; He, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5049-5054.
- 46) Zhan, Z. P.; Lang, K. *Synlett* **2005**, 1551-1554.
- 47) Tahir, R.; Banert, K.; Solhy, A.; Sebti, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 39-42.
- 48) Tahir, R.; Banert, K.; Sebti, S. *Appl. Catal., A* **2006**, *315*, 147-149.
- 49) Singh, D. U.; Singh, P.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1265-1271.
- 50) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Chiarini, M.; D'Anniballe, G.; Marinelli, F. *Synlett* **2004**, 944-950.
- 51) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafarpour, M.; Ghaderi, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 150-155.
- 52) Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Bosco, M.; Foglia, G.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4594-4597.
- 53) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.
- 54) Ko, S. K.; Lin, C. C.; Tu, Z. J.; Wang, Y. F.; Wang, C. C.; Yao, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 487-492.
- 55) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *244*, 168-172.
- 56) Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Choudary, B. M.; Sreedhar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 867-872.
- 57) Banik, B. K.; Fernandez, M.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2479-2482.
- 58) Maiti, G.; Kundu, P. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2309-2316.
- 59) Xu, R.; Ding, J. C.; Chen, X. A.; Liu, M. C.; Wu, H. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 676-679.
- 60) Zhou, W.; Li, L.; Xu, L. W.; Qiu, H. Y.; Lai, G. Q.; Xia, C. G.; Castanet, A. S. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1638-1645.
- 61) Gao, Y. H.; Yang, L.; Zhou, W.; Xu, L. W.; Xia, C. G. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 114-118.
- 62) Ji, S. J.; Wang, S. Y. *Synlett* **2003**, 2074-2076.

- 63) Xu, L. W.; Zhou, W.; Yang, L.; Xia, C. G. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3095-3104.
- 64) Bandini, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-ronchi, A. *Synthesis* **2002**, 1110-1114.
- 65) Bartoli, G.; Bosco, M.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Lucarelli, L.; Marcantoni, E.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1941-1944.
- 66) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Nowrouzi, F. *Chem. Commun.* **2005**, 789-791.
- 67) Manabe, K.; Aoyama, N.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 174-176.
- 68) Meshram, H. M.; Kumar, D. A.; Reddy, B. C. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1002-1006.
- 69) Lin, C. C.; Hsu, J. M.; Sastry, M. N. V.; Fang, H. L.; Tu, Z. J.; Liu, J. T.; Yao, C. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11751-11757.
- 70) Peter Wasserscheid, T. W. E. *Ionic Liquids in Synthesis*; Wiley: Weinheim, 2003.
- 71) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015-2050.
- 72) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615-2665.
- 73) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G.; Reddy, K. V.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9541-9544.
- 74) Li, W. J.; Lin, X. F.; Wang, J.; Li, G. L.; Wang, Y. G. *Synlett* **2005**, 2003-2006.
- 75) Lin, X. F.; Cui, S. L.; Wang, Y. G. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 414-418.
- 76) Hagiwara, H.; Sekifuji, M.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Quanxi, B.; Qiao, K.; Yokoyama, C. *Synlett* **2008**, 608-610.
- 77) Gu, Y. L.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 175-178.
- 78) Gu, Y. L.; Ogawa, C.; Kobayashi, J.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 7217-7220.
- 79) Gu, D. G.; Ji, S. J.; Wang, H. X.; Xu, Q. Y. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1212-1223.
- 80) Zhou, W.; Xu, L. W.; Li, L.; Yang, L.; Xia, C. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5225-5227.
- 81) Lin, J. H.; Zhang, C. P.; Zhu, Z. Q.; Chen, Q. Y.; Xiao, J. C. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 394-398.
- 82) Yu, C. J.; Liu, C. J. *Molecules* **2009**, *14*, 3222-3228.

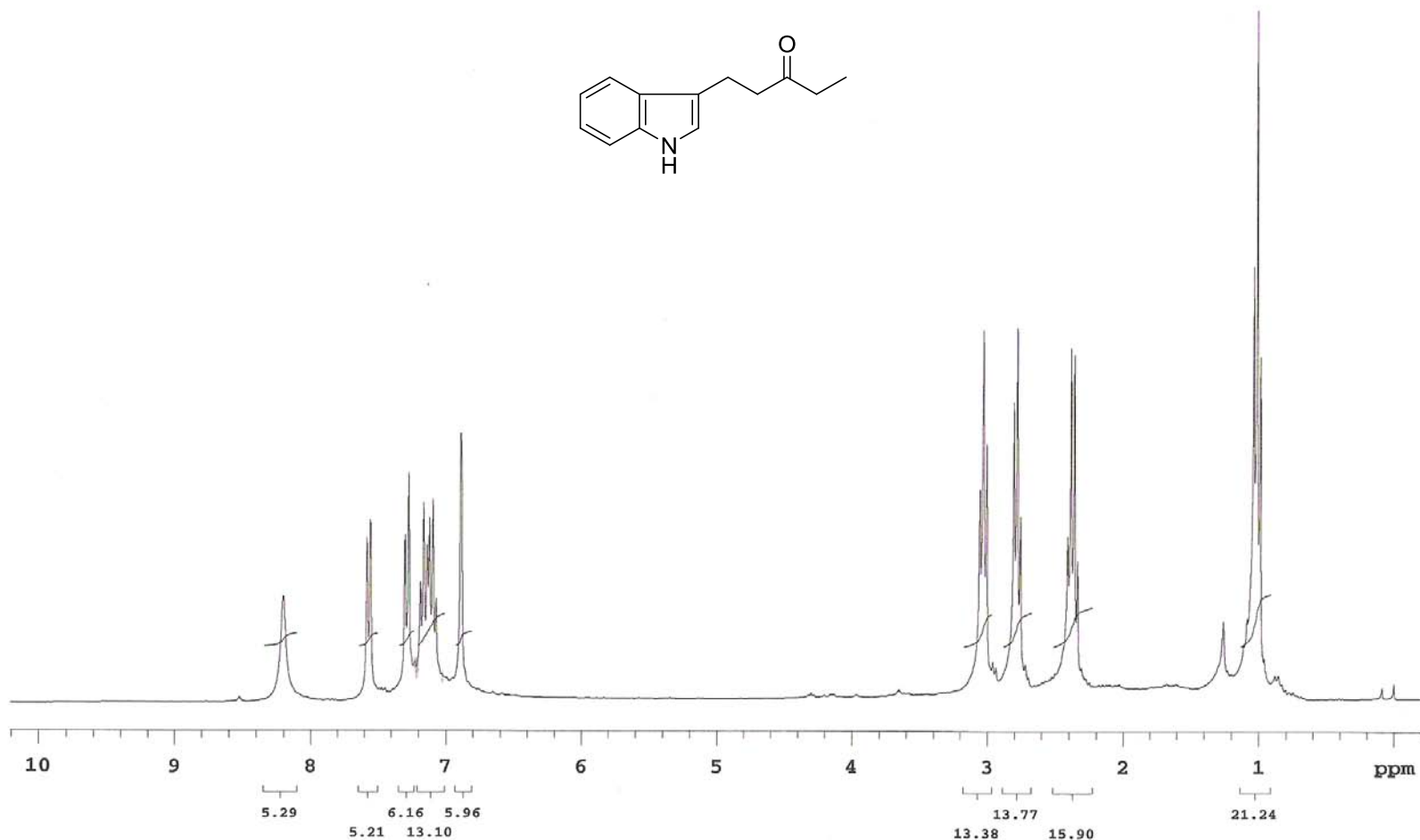
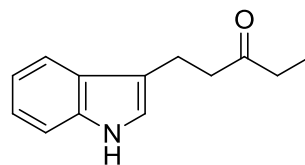
- 83) Ye, M. C.; Li, B.; Zhou, J.; Sun, X. L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6108-6110.
- 84) Rasappan, R.; Hager, M.; Gissibl, A.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6099-6102.
- 85) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Kardak, B. G.; Garcia, J. M.; Linden, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154-4155.
- 86) Yang, H. Y.; Hong, Y. T.; Kim, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2281-2284.
- 87) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H. J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029-10041.
- 88) Bandini, M.; Fagioli, M.; Melchiorre, P.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5843-5846.
- 89) Bandini, M.; Fagioli, M.; Garavelli, M.; Melloni, A.; Trigari, V.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7511-7518.
- 90) Blay, G.; Fernandez, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601-2604.
- 91) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403-1405.
- 92) Chen, W.; Du, W.; Yue, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L. S.; Chen, Y. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816-821.
- 93) Scettri, A.; Villano, R.; Acocella, M. R. *Molecules* **2009**, *14*, 3030-3036.
- 94) Tang, H. Y.; Lu, A. D.; Zhou, Z. H.; Zhao, G. F.; He, L. N.; Tang, C. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1406-1410.
- 95) Adachi, S.; Tanaka, F.; Watanabe, K.; Harada, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5206-5209.
- 96) Jia, Y. X.; Zhu, S. F.; Yang, Y.; Zhou, Q. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 75-80.
- 97) Lu, S. F.; Du, D. M.; Xu, J. X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2115-2118.
- 98) Lin, S. Z.; You, T. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1010-1016.
- 99) McKeon, S. C.; Muller-Bunz, H.; Guiry, P. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4833-4841.
- 100) Singh, P. K.; Bisai, A.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1127-1129.
- 101) Yokoyama, N.; Arai, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3285-3287.
- 102) Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566-2571.
- 103) Fleming, E. M.; McCabe, T.; Connon, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7037-7042.

- 104) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 6576-6579.
- 105) Ganesh, M.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464-16465.
- 106) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 4016-4018.
- 107) Russowsky, D.; Lopes, F. A.; da Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165-169.
108. Pavia, D. L. L., G. M.; Kriz, G. S.; Engel, R. G. *Introduction to Organic Laboratories Techniques: A Small Scale Approach*; 1 ed.; Brooks/Cole: Pacific Grove, 1998.
109. Tabatabaeian, K.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N. O.; Khorshidi, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 112-116.
- 110) Bellamy, F. D.; Ou, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839-842.
- 111) Tanaka, K. *Solvent-free Organic Synthesis*; 1 ed.; Wiley: Weinheim, 2003.
- 112) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025-1074.
- 113) Ford, P. W.; Narbut, M. R.; Belli, J.; Davidson, B. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5955-5960.
- 114) Migliorini, M. V.; Donato, R. K.; Benvegnu, M. A.; Dupont, J.; Goncalves, R. S.; Schrekker, H. S. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 971-975.
- 115) Schrekker, H. S.; Silva, D. O.; Gelesky, M. A.; Stracke, M. P.; Schrekker, C. M. L.; Goncalves, R. S.; Dupont, J. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 426-433.
116. Johnson, K. E.; Pagni, R. M.; Bartmess, J. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 1077-1101.
117. Pihko, P. M. *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 2062-2064.
118. Sowmiah, S.; Srinivasadesikan, V.; Tseng, M. C.; Chu, Y. H. *Molecules* **2009**, *14*, 3780-3813.
119. Yang, M.-H. Y., G-B; Zheng, Y-F *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6471-6474.
120. Muthukrishnan, M. B., U. M. V; Puranik, V. G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2643-2648.
121. Valdez, R. H.; Tonin, L. T. D.; Ueda-Nakamura, T.; Dias, B. P.; Morgado-Diaz, J. A.; Sarragiotto, M. H.; Nakamura, C. V. *Acta Trop.* **2009**, *110*, 7-14.
122. Tang, J. G.; Wang, Y. H.; Wang, R. R.; Dong, Z. J.; Yang, L. M.; Zheng, Y. T.; Liu, J. K. *Chem. Biodiversity* **2008**, *5*, 447-460.

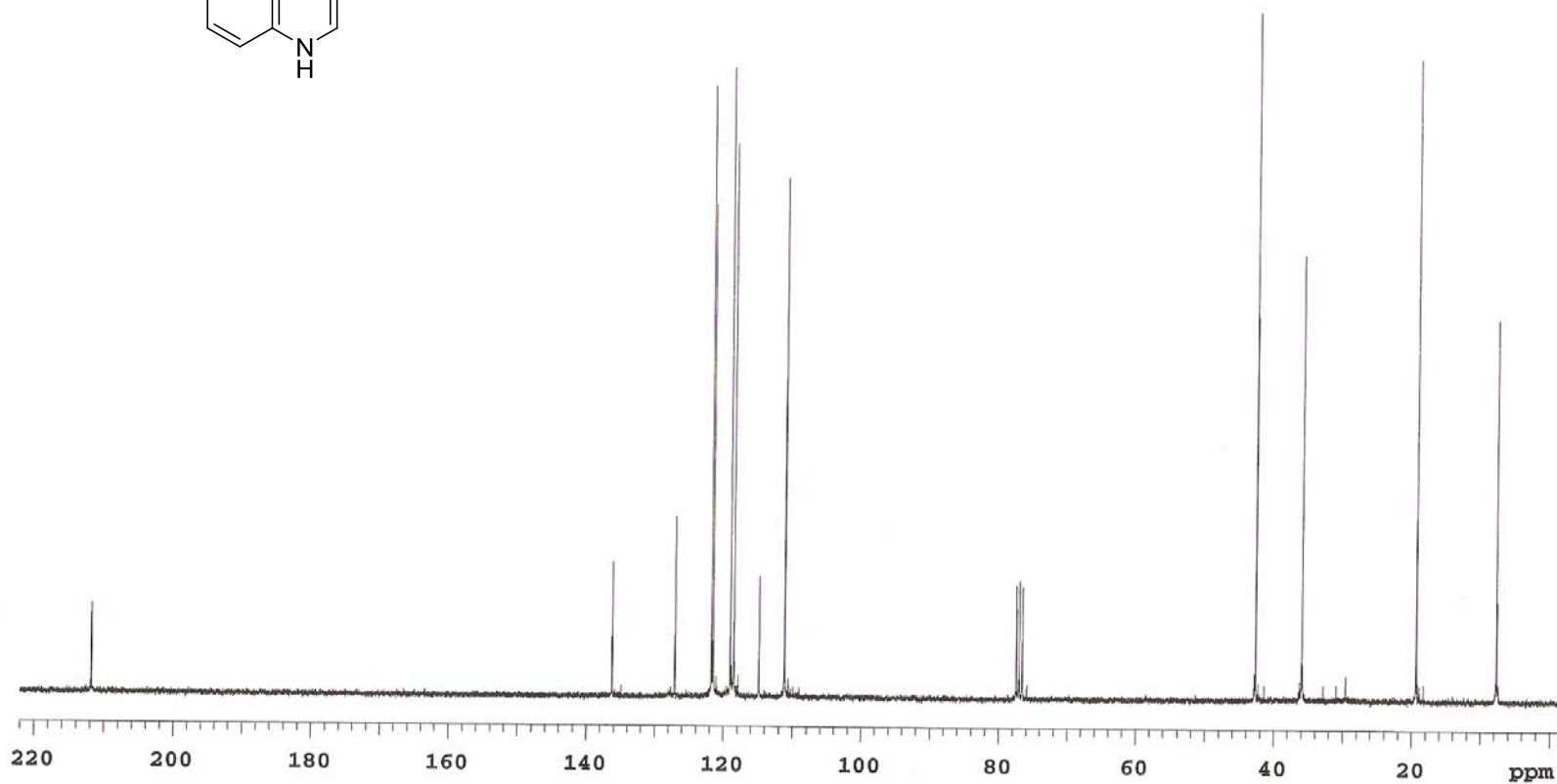
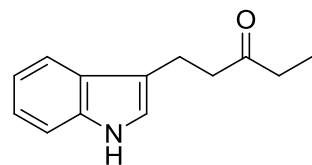
123. Mahale, S.; Aubry, C.; Jenkins, P. R.; Marechal, J. D.; Sutcliffe, M. J.; Chaudhuri, B. *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 287-297.
124. Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
125. Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giuli, S.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Paoletti, M. *Synthesis* **2008**, 320-324.
126. Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173-5183.
127. Rahman, A.; Jonnalagadda, S. B. *Catal. Lett.* **2008**, *123*, 264-268.
128. Pogorelic, I.; Filipan-Litvic, M.; Merkas, S.; Ljubic, G.; Capanec, I.; Litvic, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *274*, 202-207.
129. Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801-6802.
130. Hanson, R. W. *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 430-431.
131. Rajagopal, S.; Spatola, A. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1347-1355.
132. Anwer, M. K.; Sherman, D. B.; Roney, J. G.; Spatola, A. F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1284-1289.
133. Wiener, H.; Blum, J.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4481-4486.
134. Saha, A.; Ranu, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6867-6870.
135. Kusurkar, R. S.; Alkobati, N. A. H.; Gokule, A. S.; Puranik, V. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1654-1662.
136. Semenov, B. B.; Novikov, K. A.; Spitsin, A. N.; Azev, V. N.; Kachala, V. V. *Chem. Nat. Compd.* **2004**, *40*, 585-590.
137. Kumpaty, H. J.; Van Linn, M. L.; Kabir, M. S.; Forsterling, F. H.; Deschamps, J. R.; Cook, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2771-2779.
138. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*; Li, J. J.; Corey, E. J., Eds.; Willey & Sons Inc.: Hoboken, 2005.
139. Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.
140. Shen, Y. C.; Chen, C. Y.; Hsieh, P. W.; Duh, C. Y.; Lin, Y. M.; Ko, C. L. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 32-36.

APÊNDICE

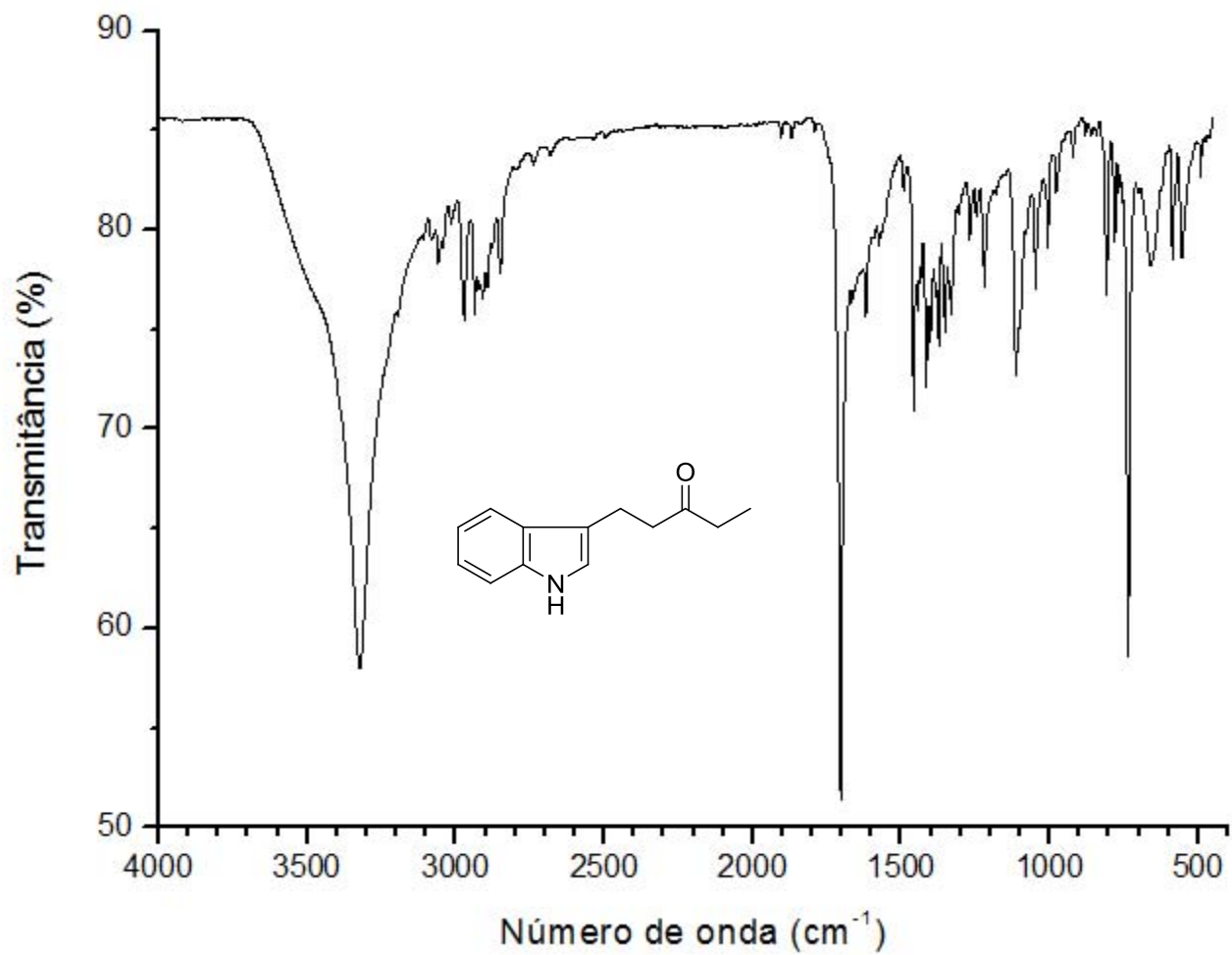
**Espectros de Ressonância Magnética Nuclear (^1H e ^{13}C) e
Infravermelho**



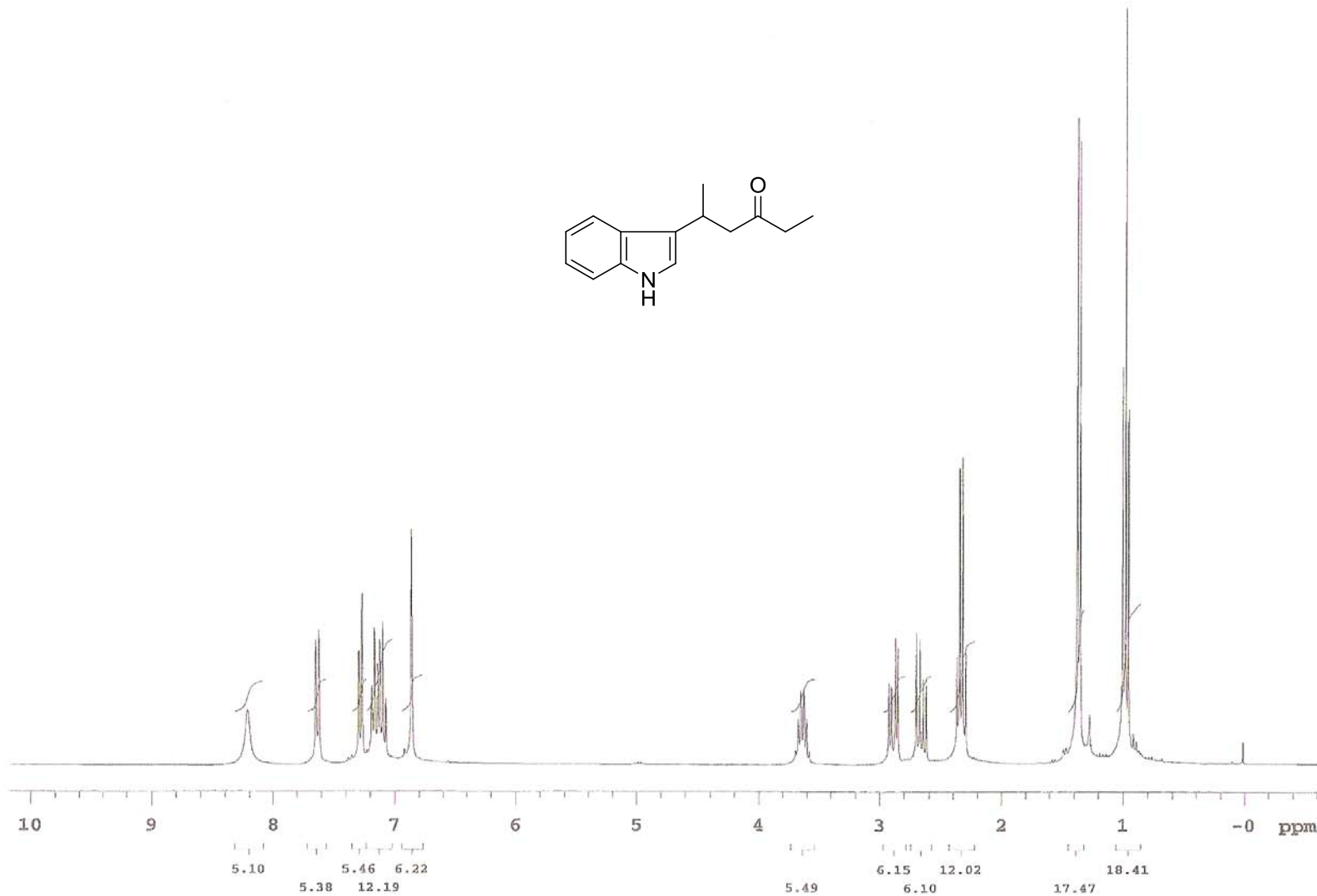
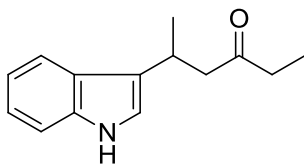
Espectro de ^1H RMN do composto **24b** (CDCl_3 , 300 MHz)



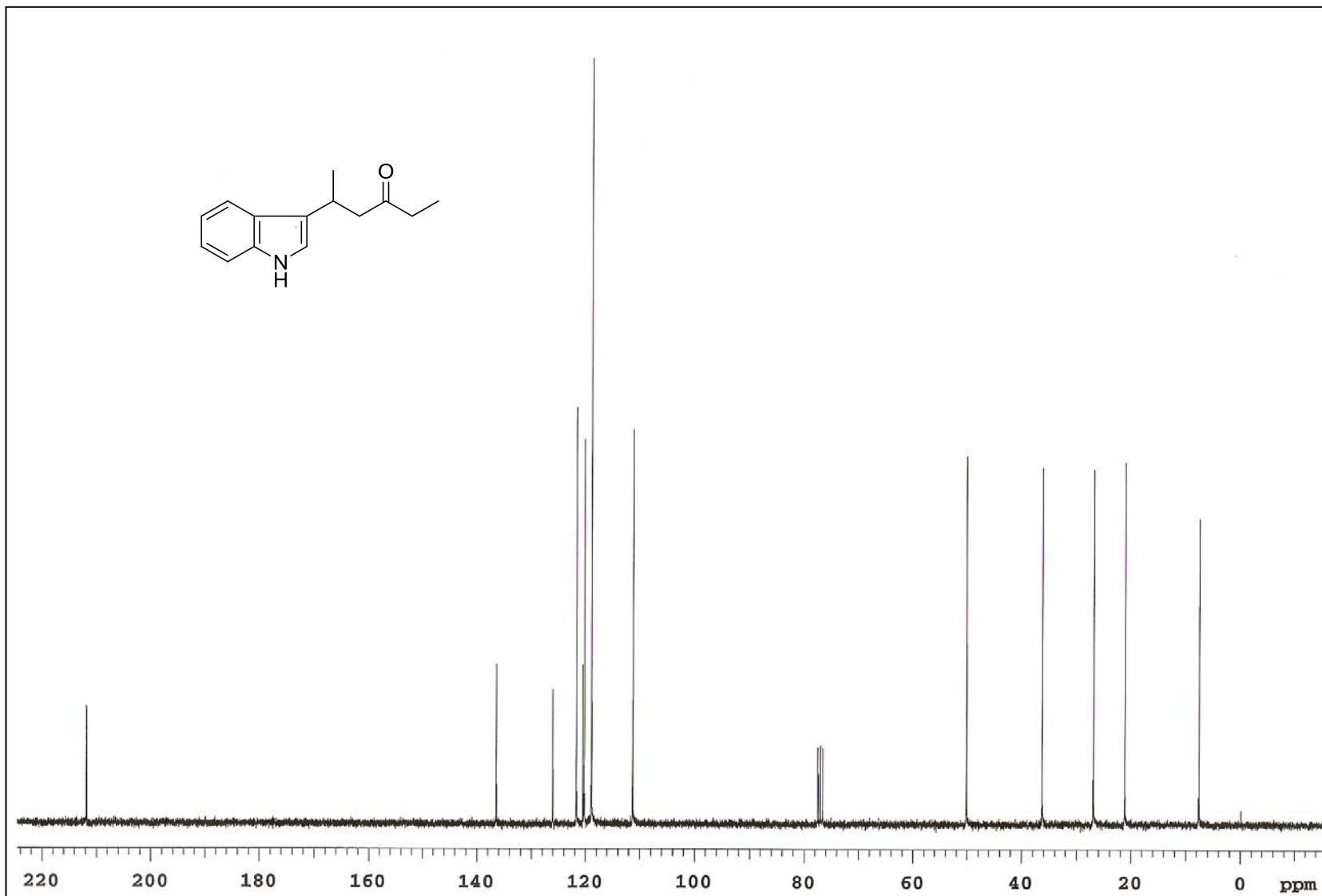
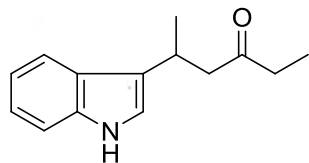
Espectro de ^{13}C RMN do composto **24b** (CDCl_3 , 75 MHz)



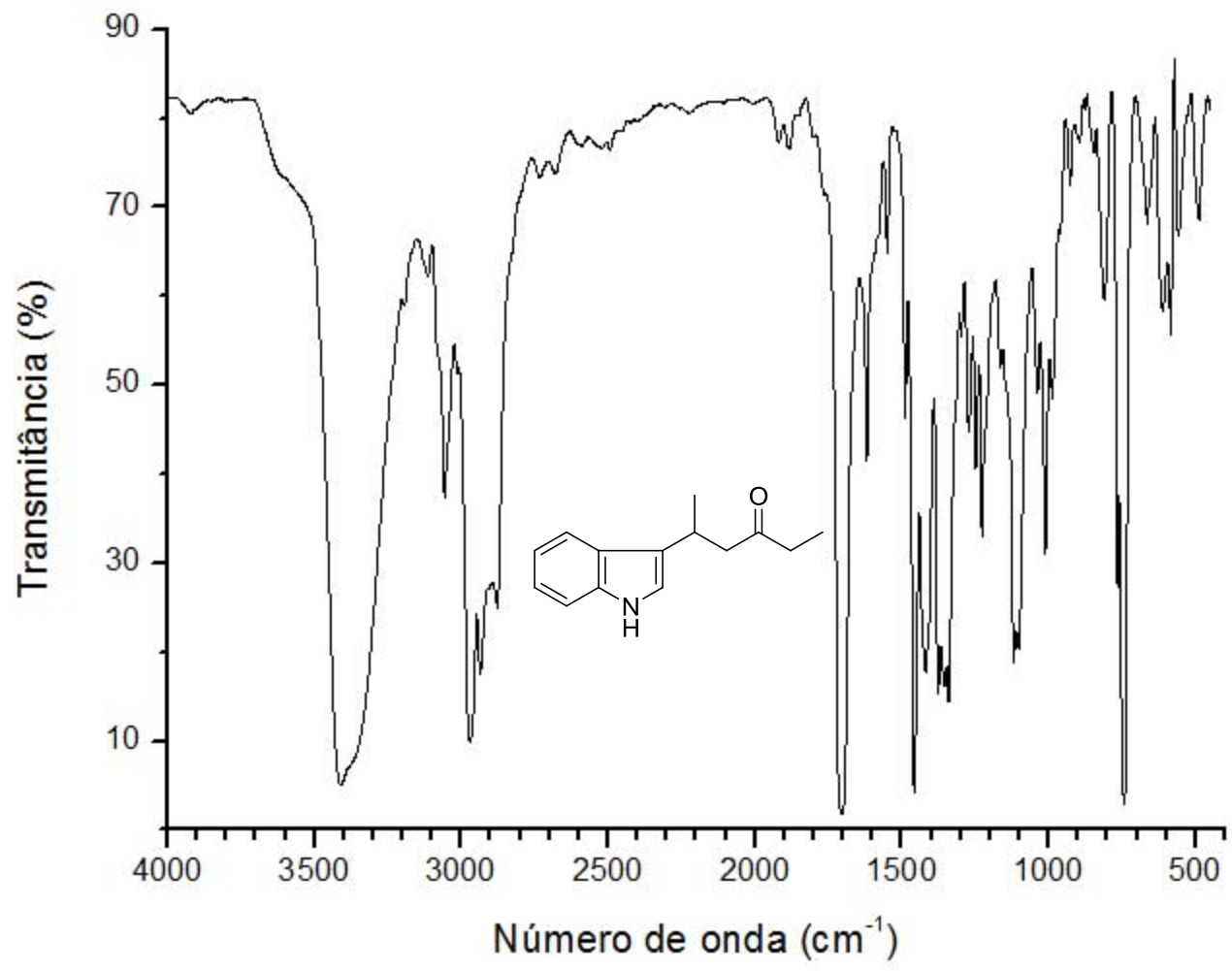
Espectro de IV do composto **24b** (KBr)



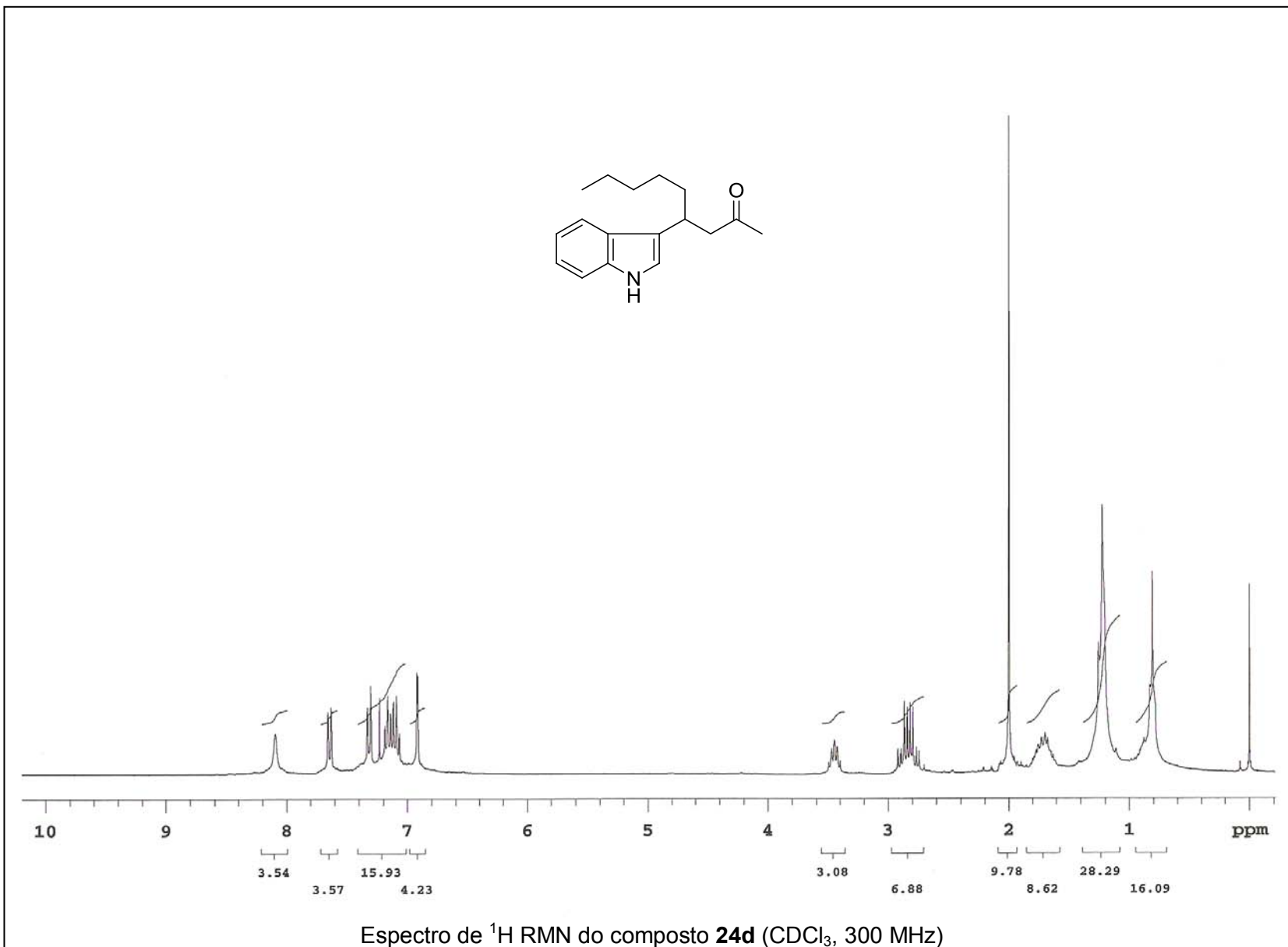
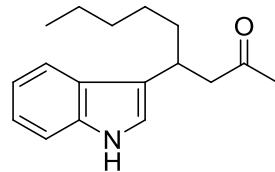
Espectro de ^1H RMN do composto **24c** (CDCl_3 , 300 MHz)

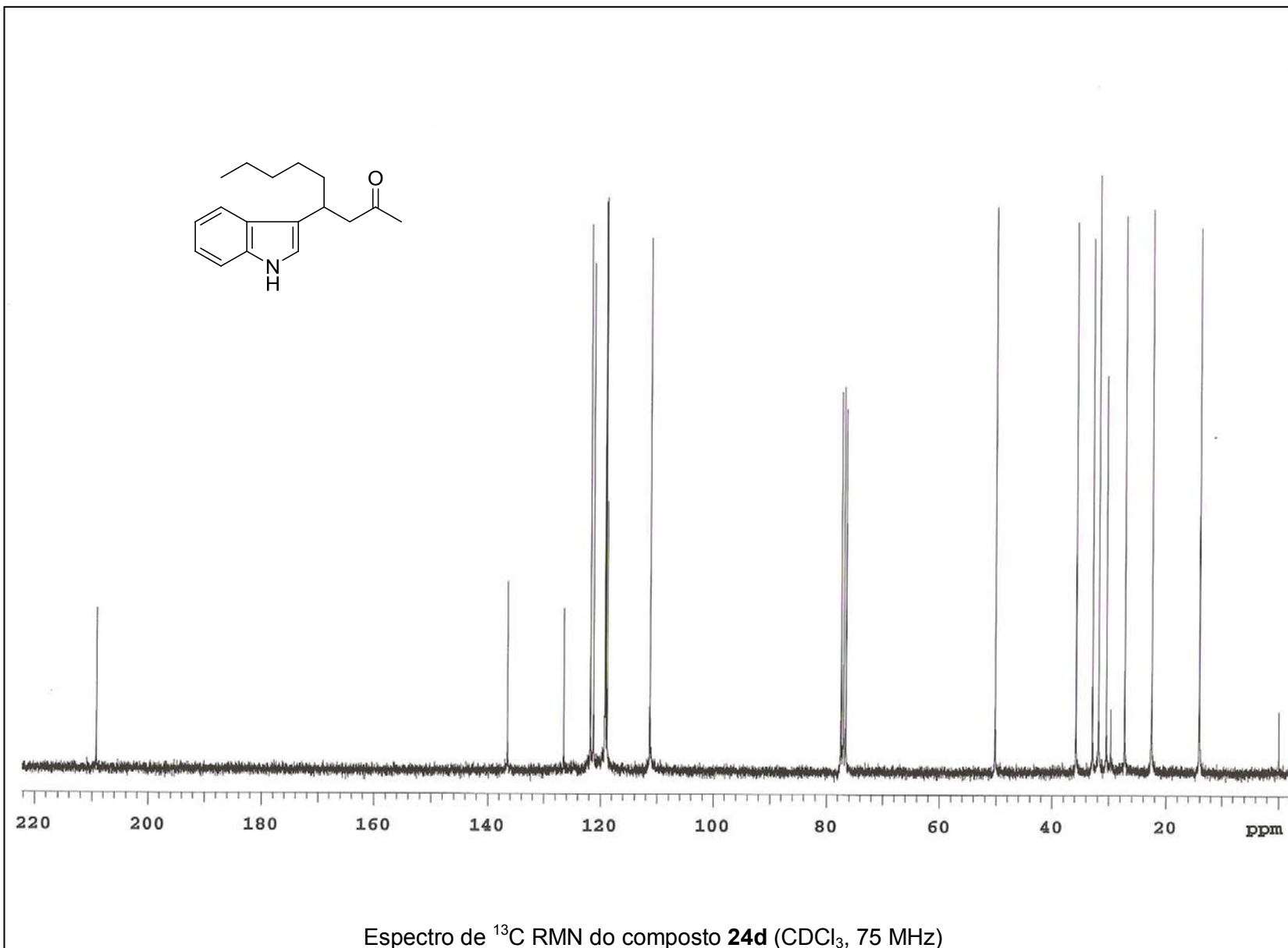
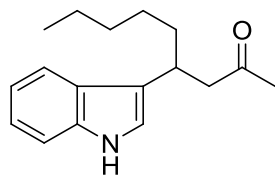


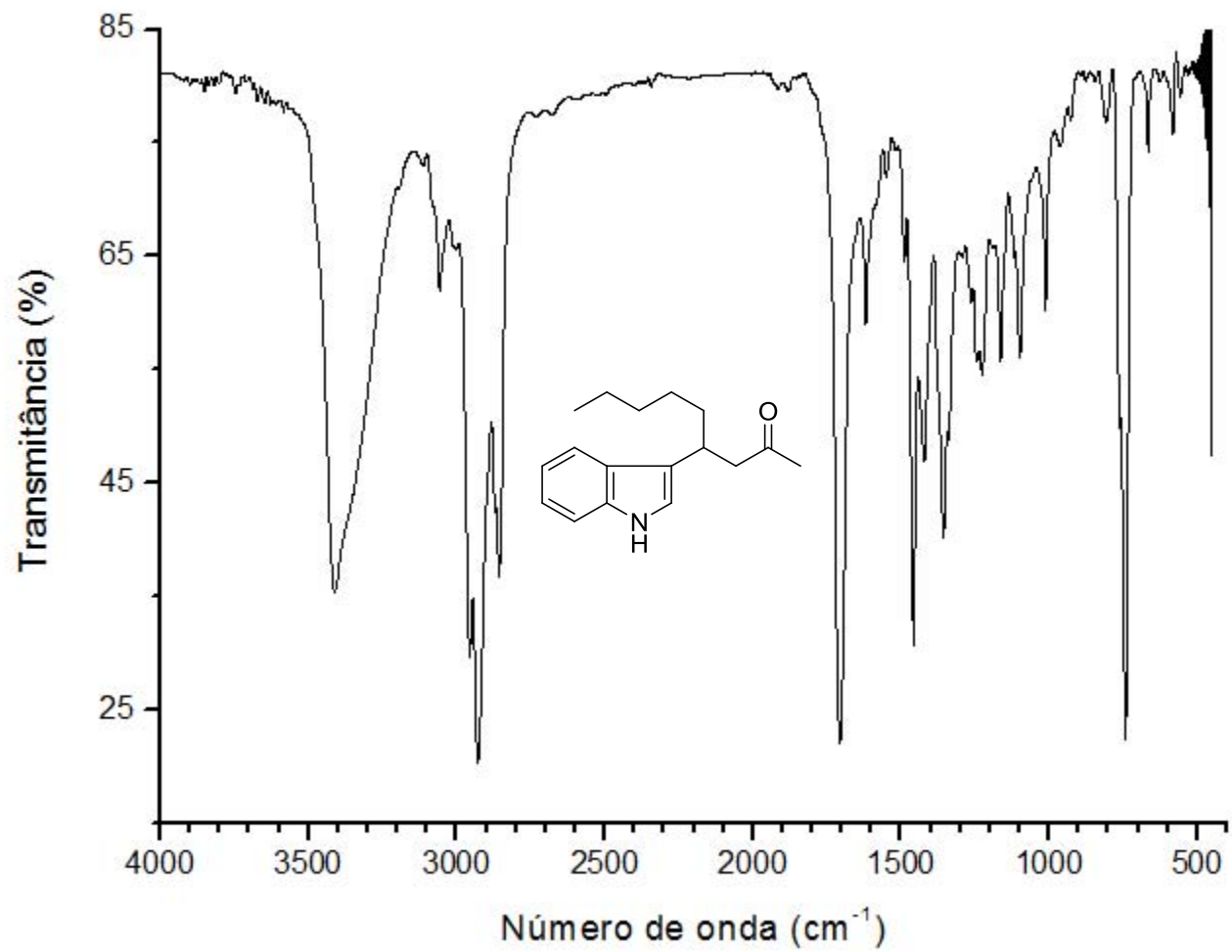
Espectro de ^{13}C RMN do composto **24c** (CDCl_3 , 75 MHz)



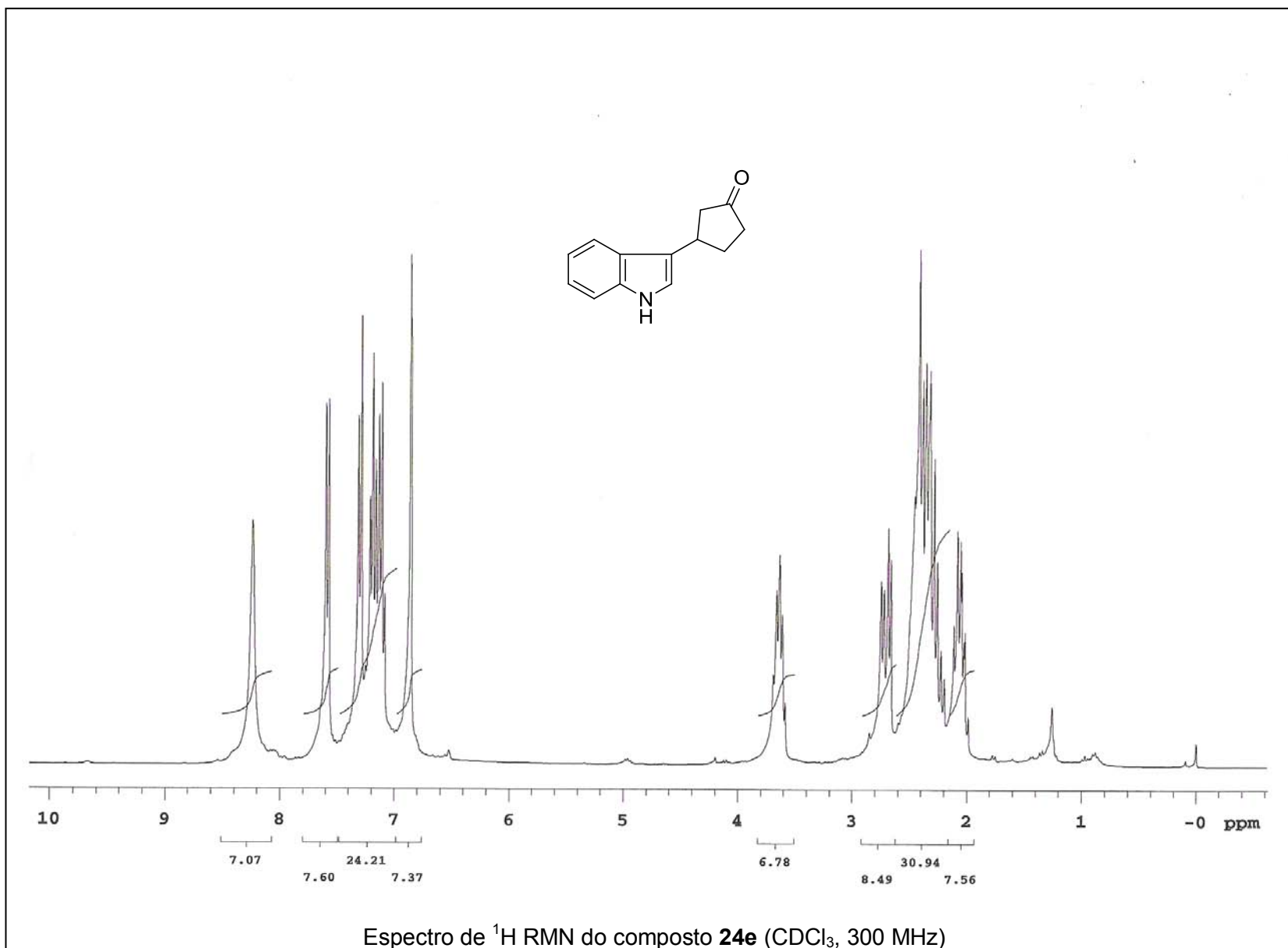
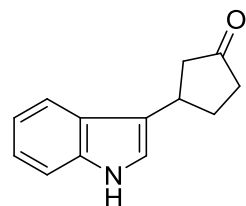
Espectro de IV do composto **24c** (puro, filme)

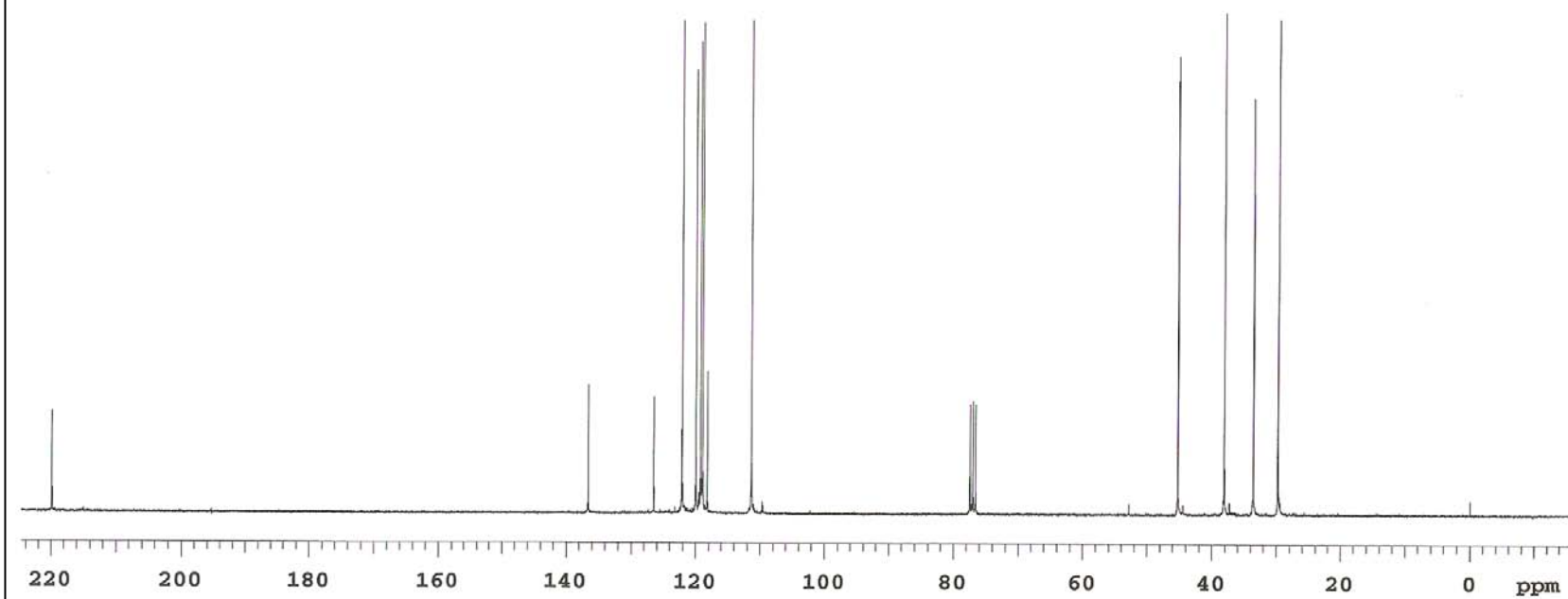
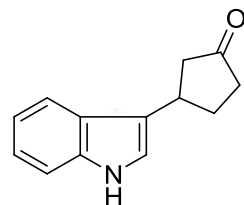




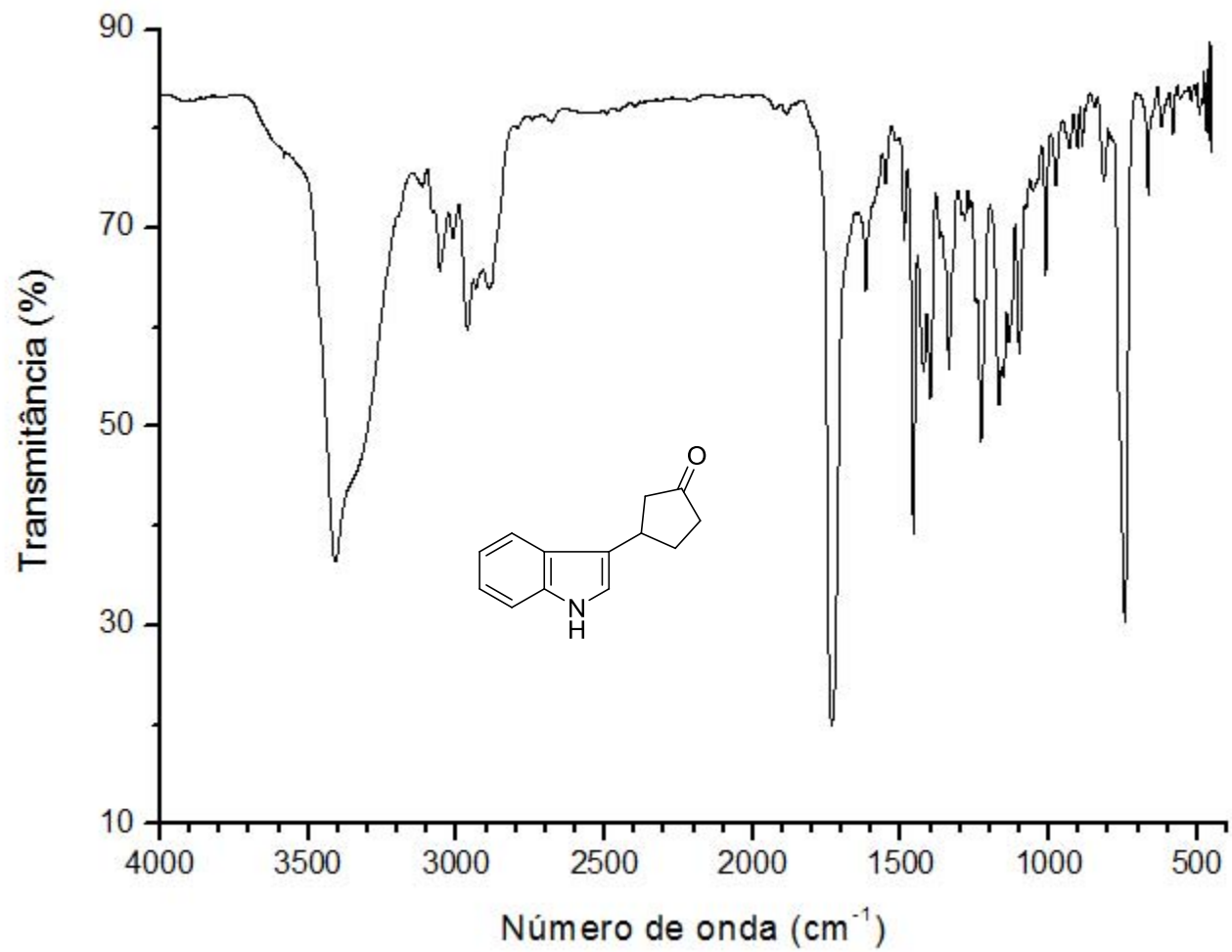


Espectro de IV do composto **24d** (puro, filme)

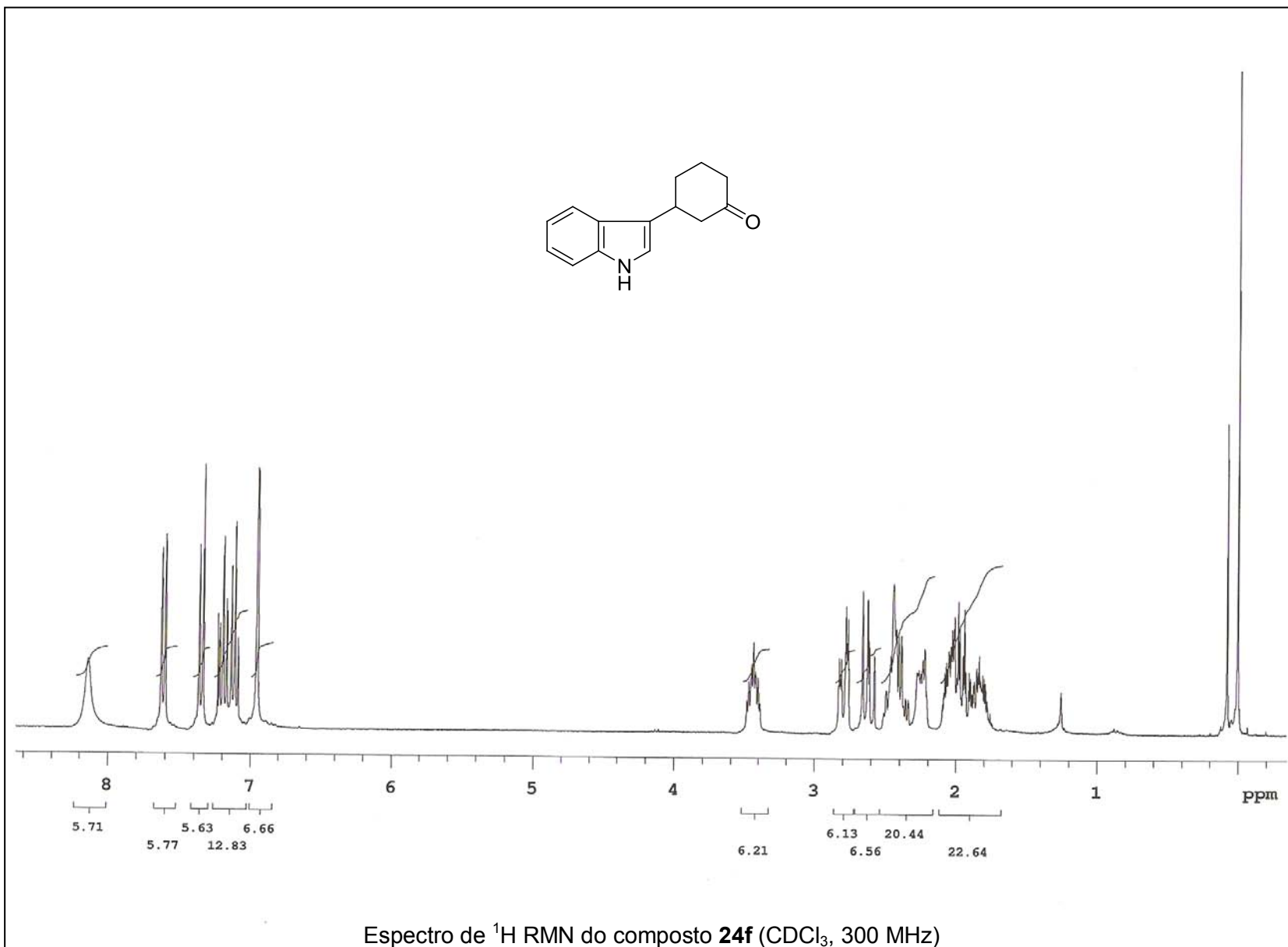
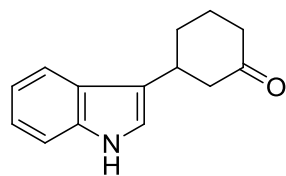


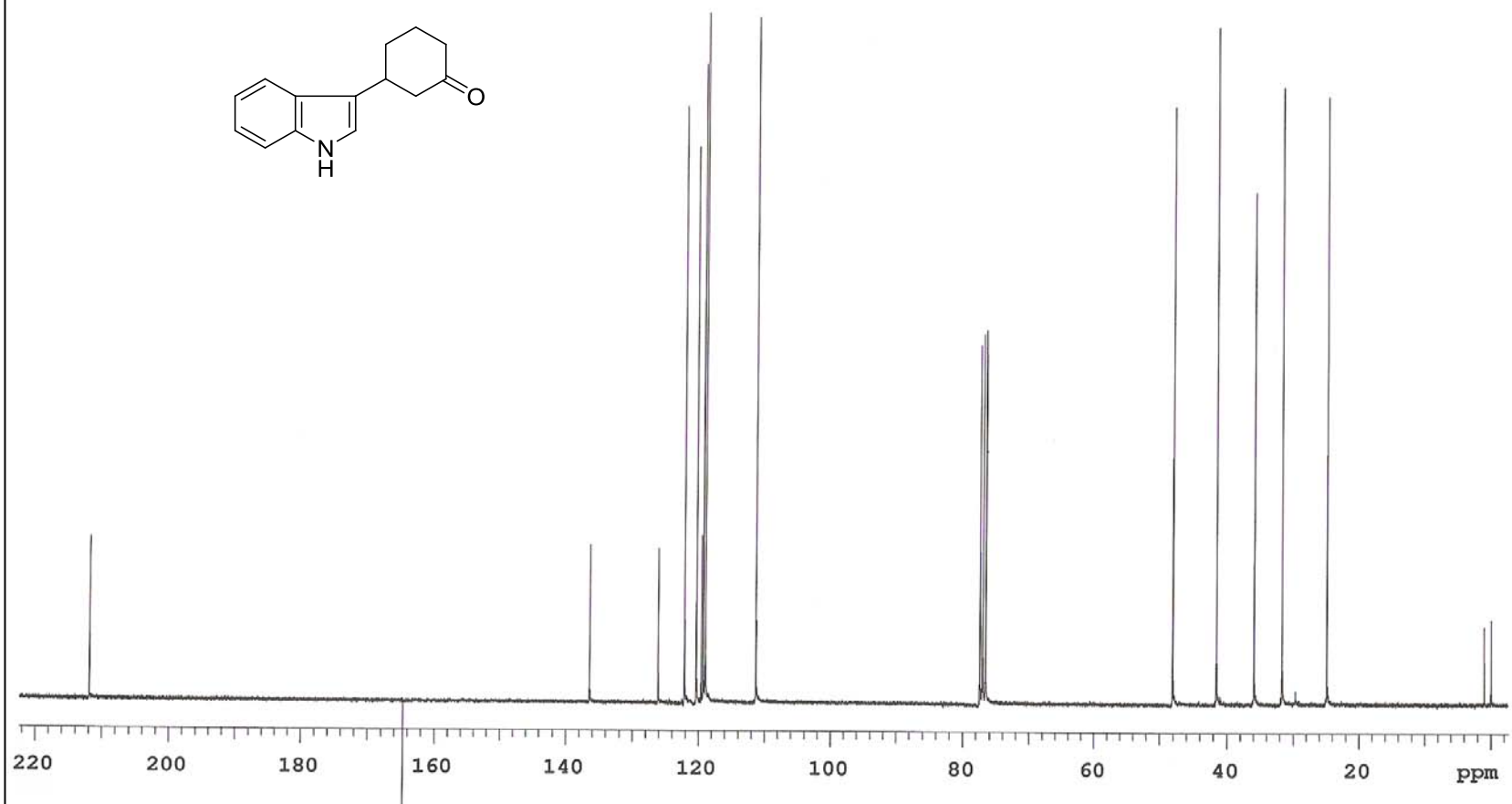
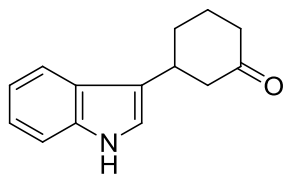


Espectro de ^{13}C RMN do composto **24e** (CDCl_3 , 75 MHz)

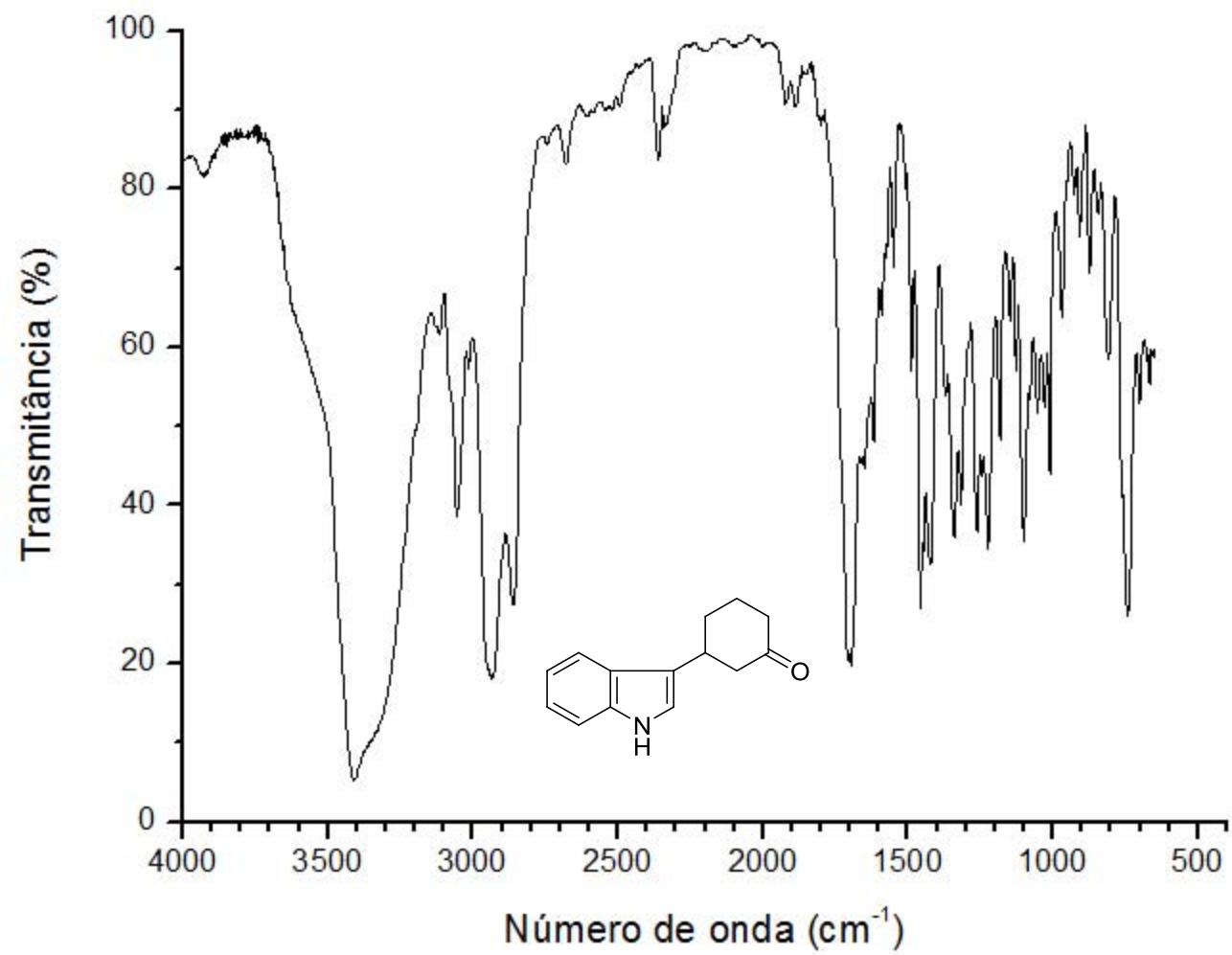


Espectro de IV do composto **24e** (puro, filme)

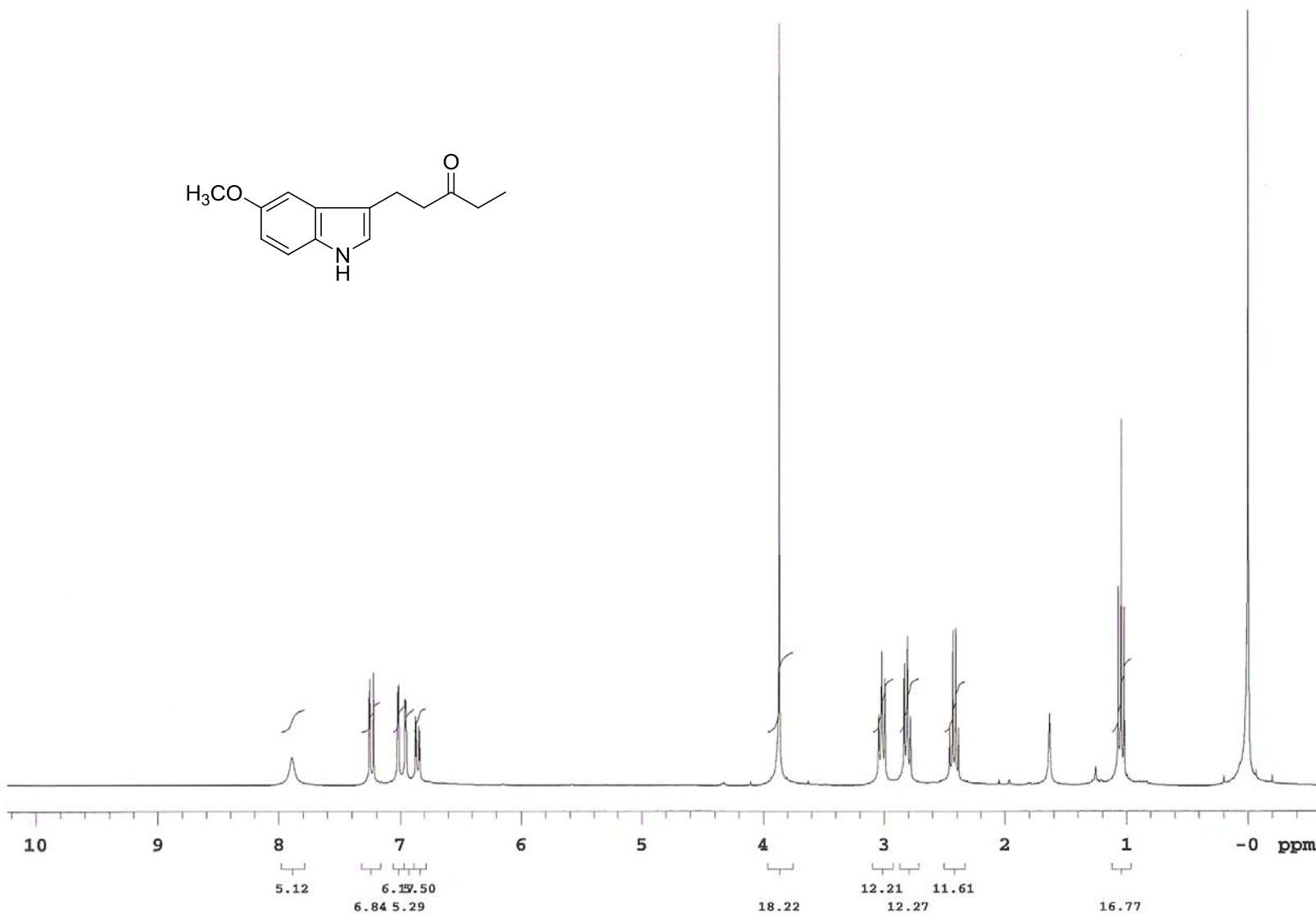
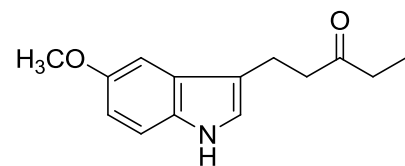




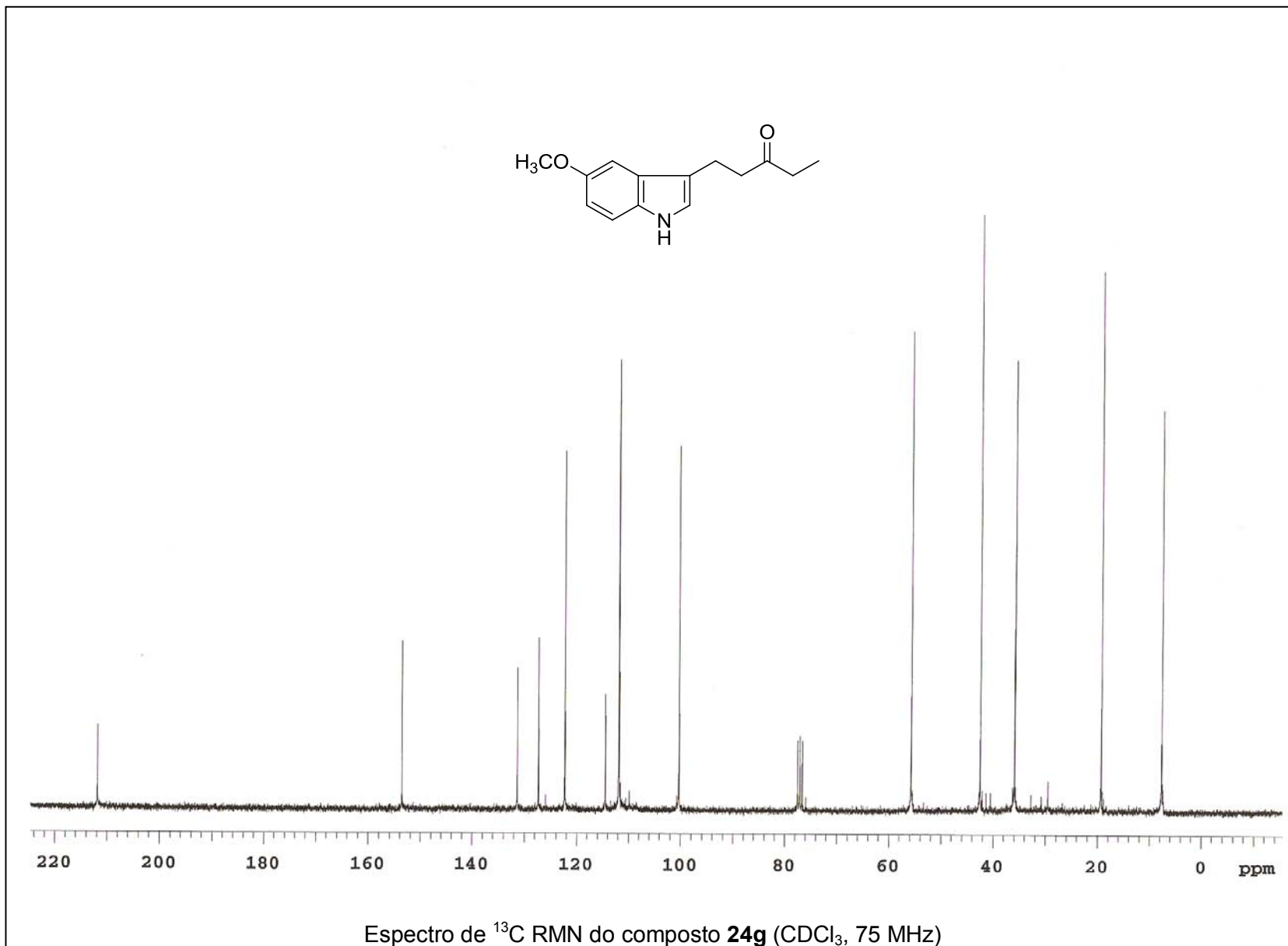
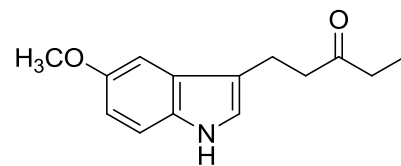
Espectro de ^{13}C RMN do composto **24f** (CDCl_3 , 75 MHz)

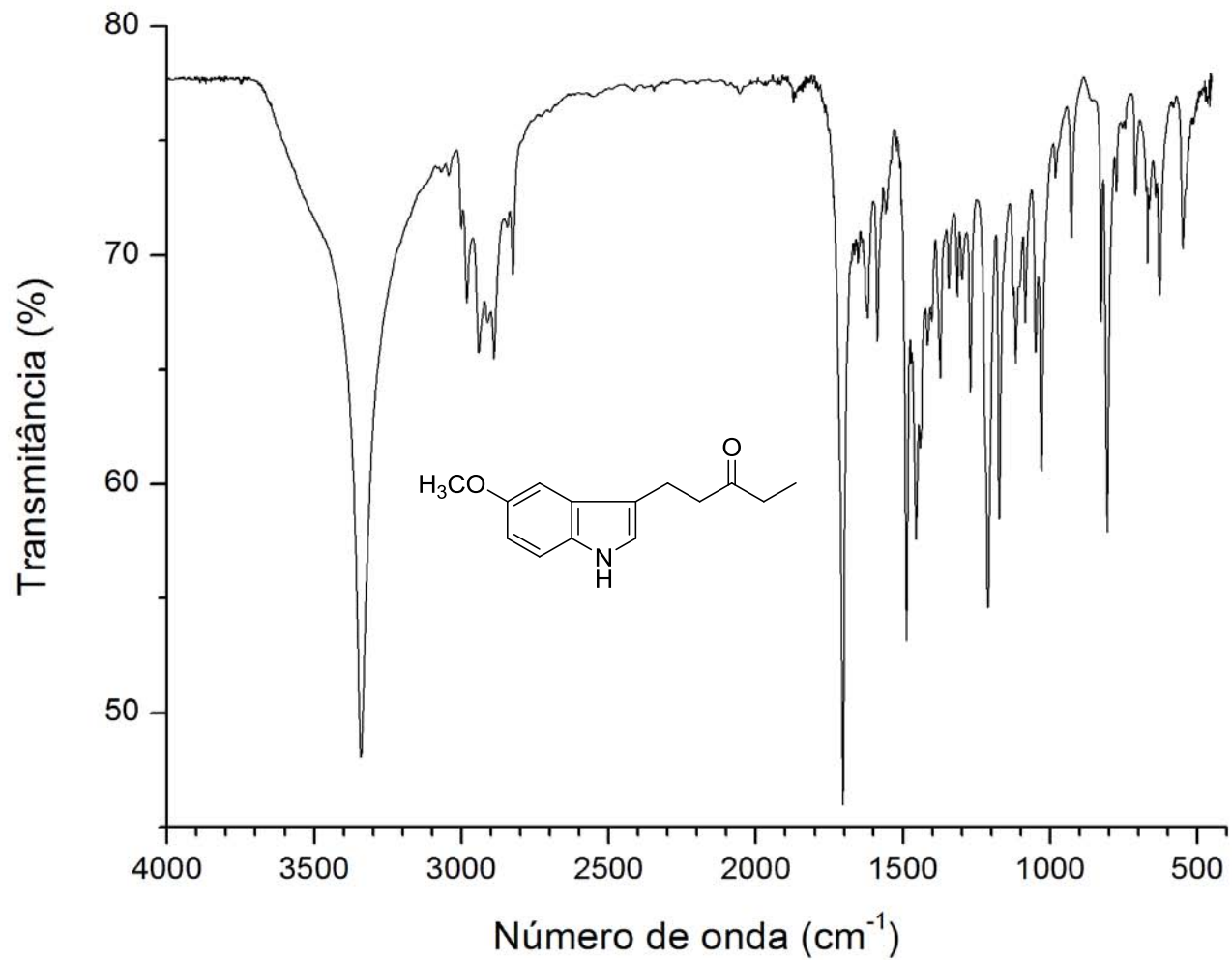


Espectro de IV do composto **24f** (puro, filme)

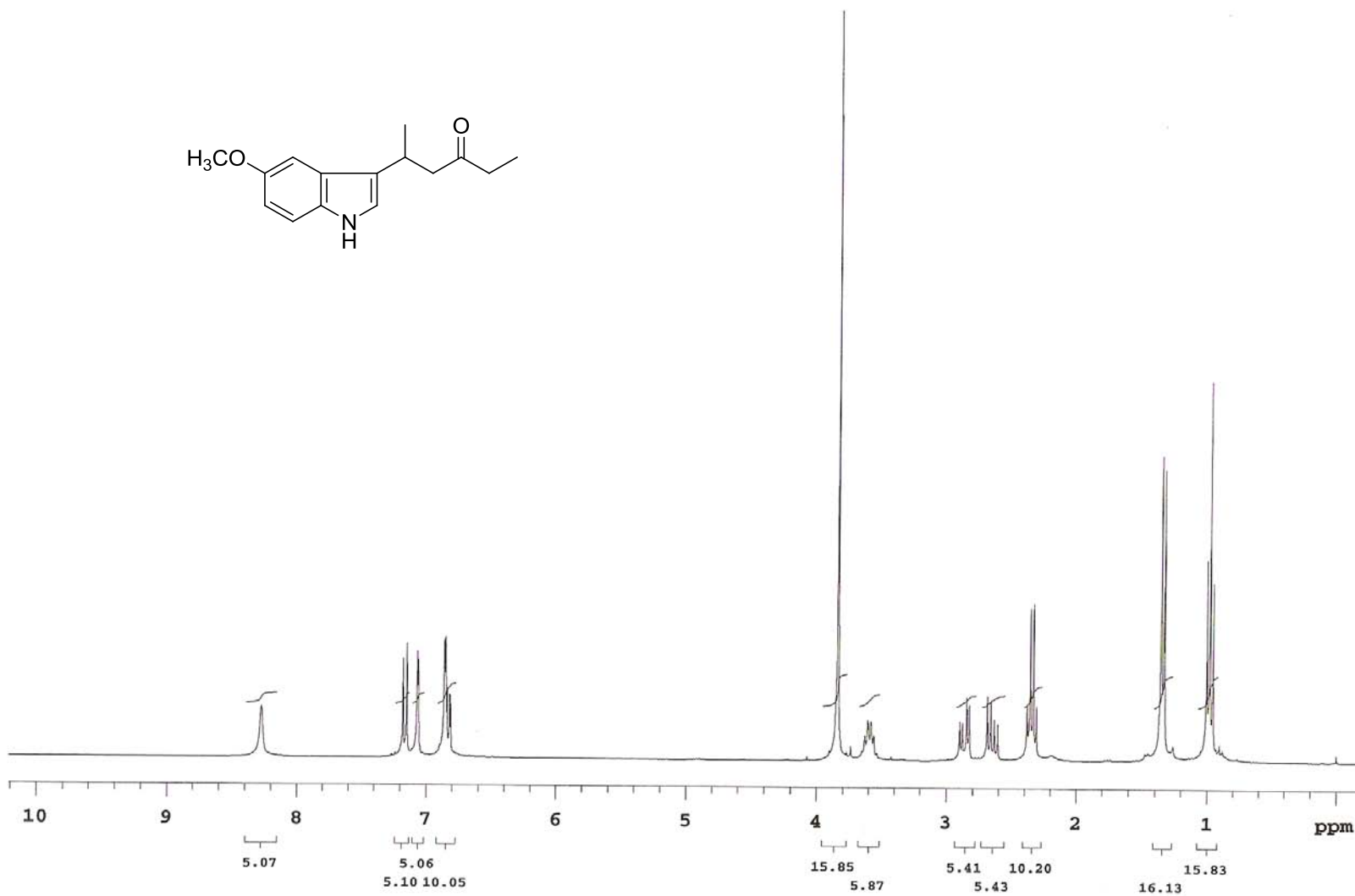
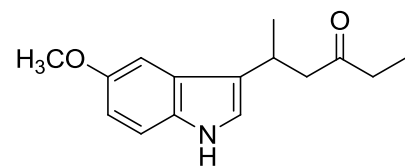


Espectro de ¹H RMN do composto **24g** (CDCl₃, 300 MHz)

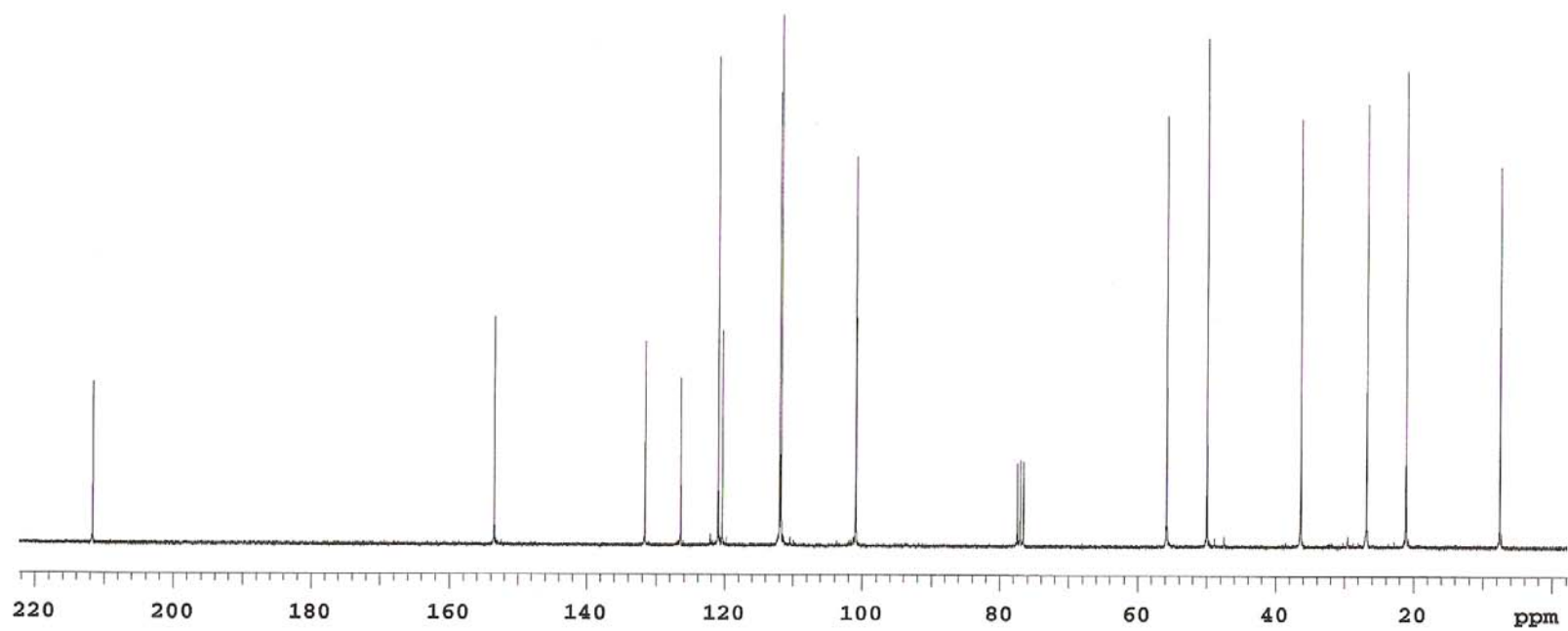
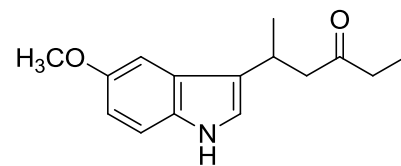




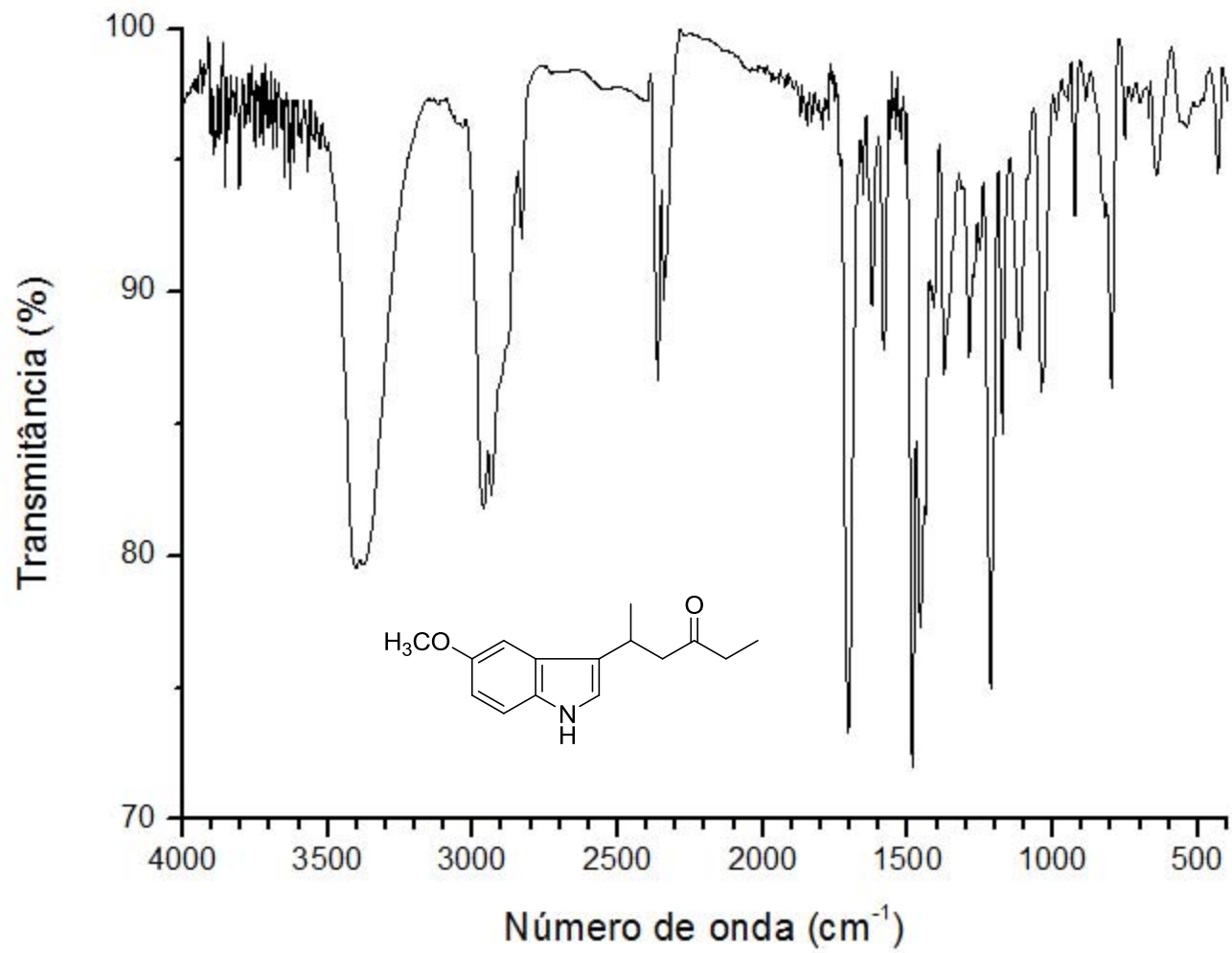
Espectro de IV do composto **24g** (KBr)



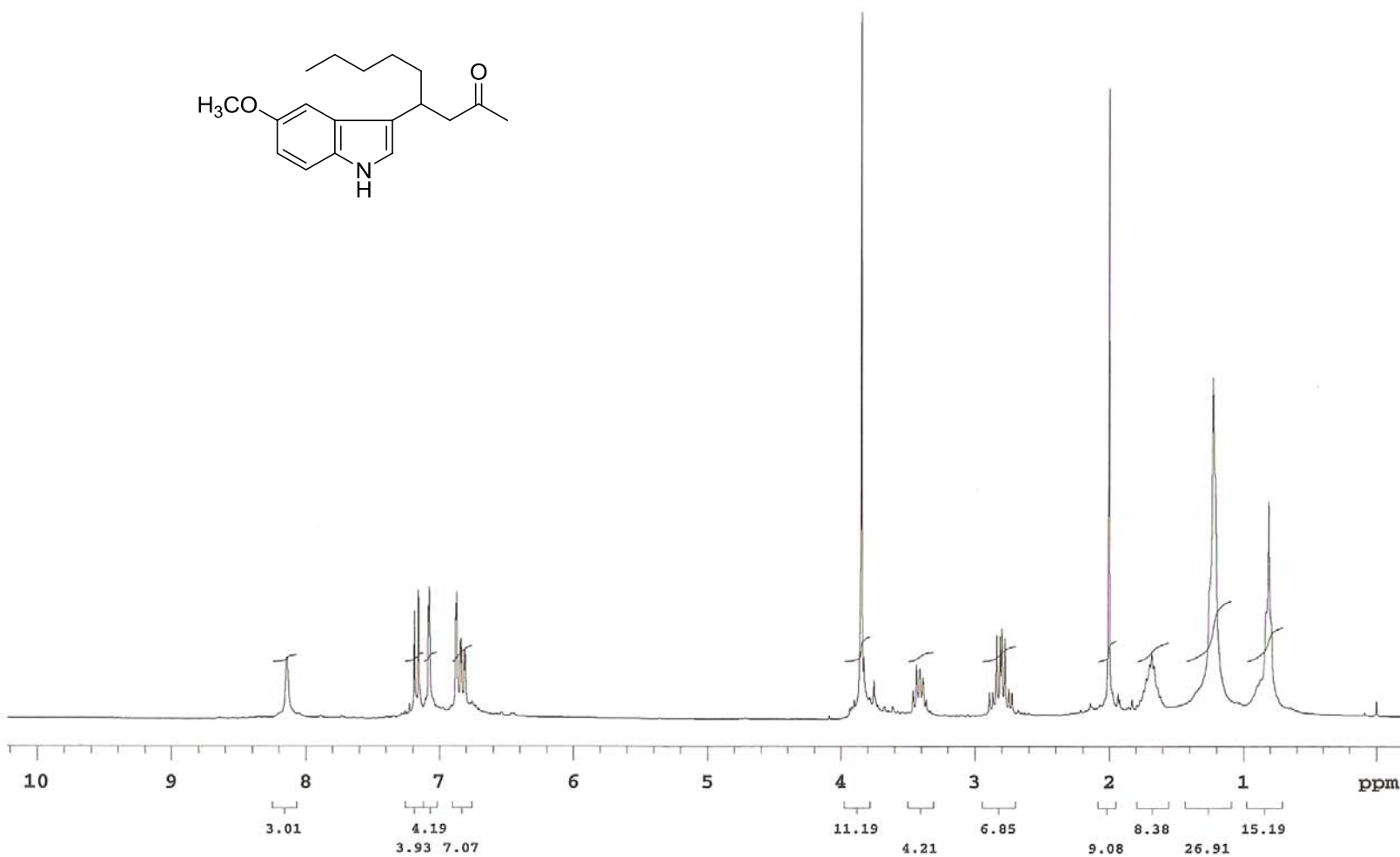
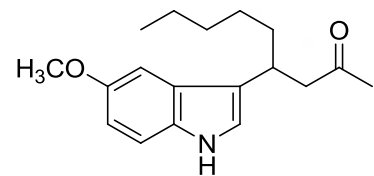
Espectro de ¹H RMN do composto **24h** (CDCl₃, 300 MHz)



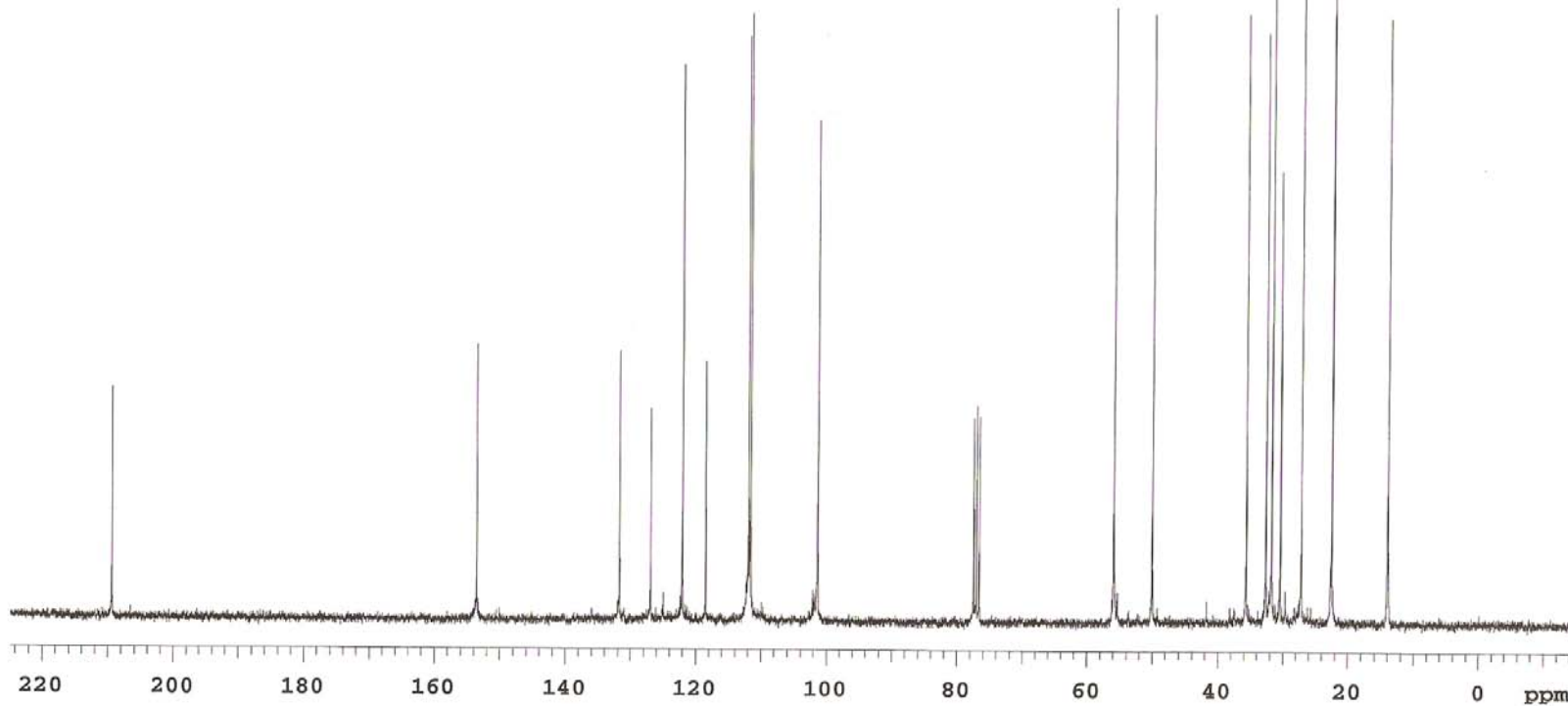
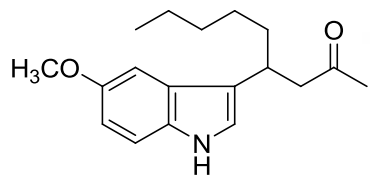
Espectro de ¹³C RMN do composto **24h** (CDCl₃, 75 MHz)



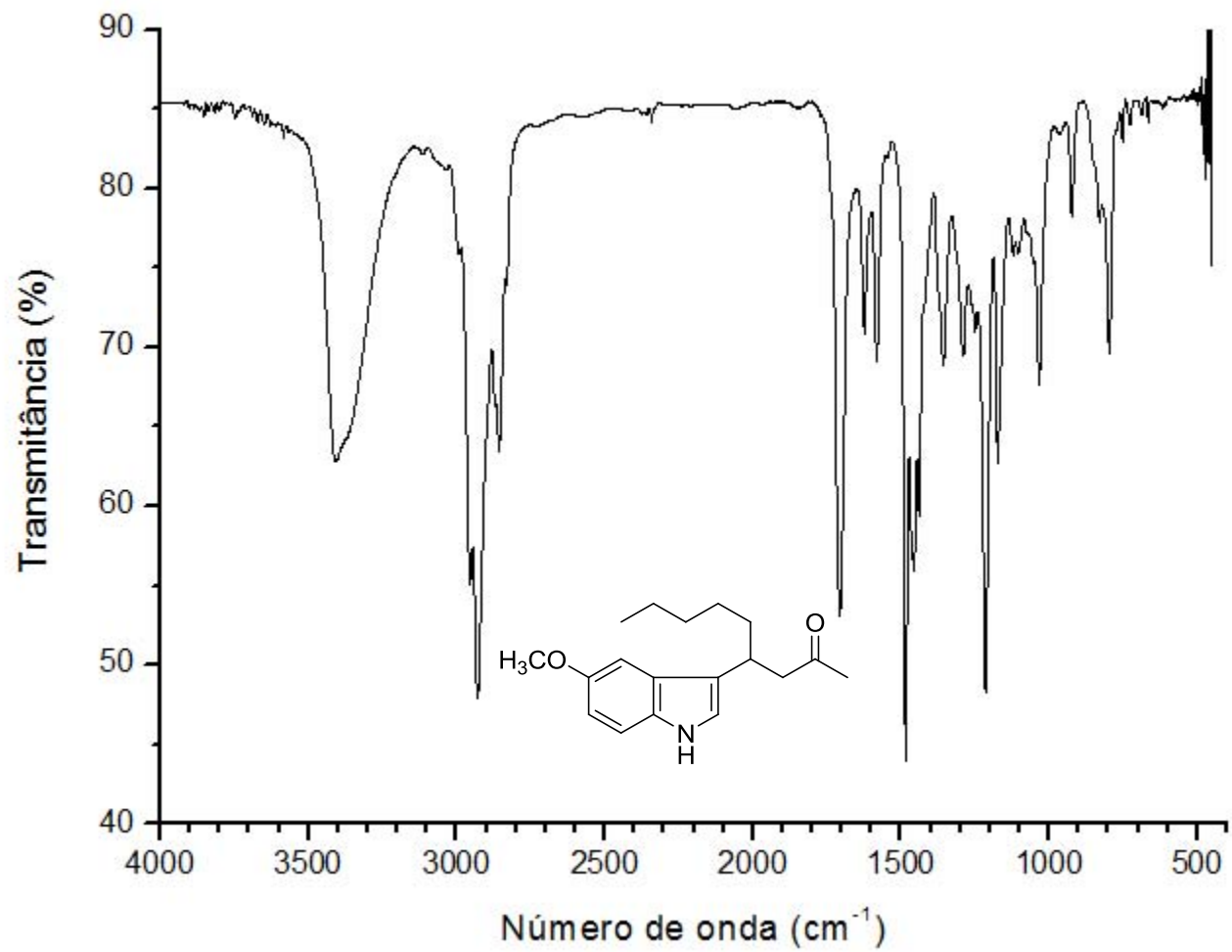
Espectro de IV do composto **24h** (puro, filme)



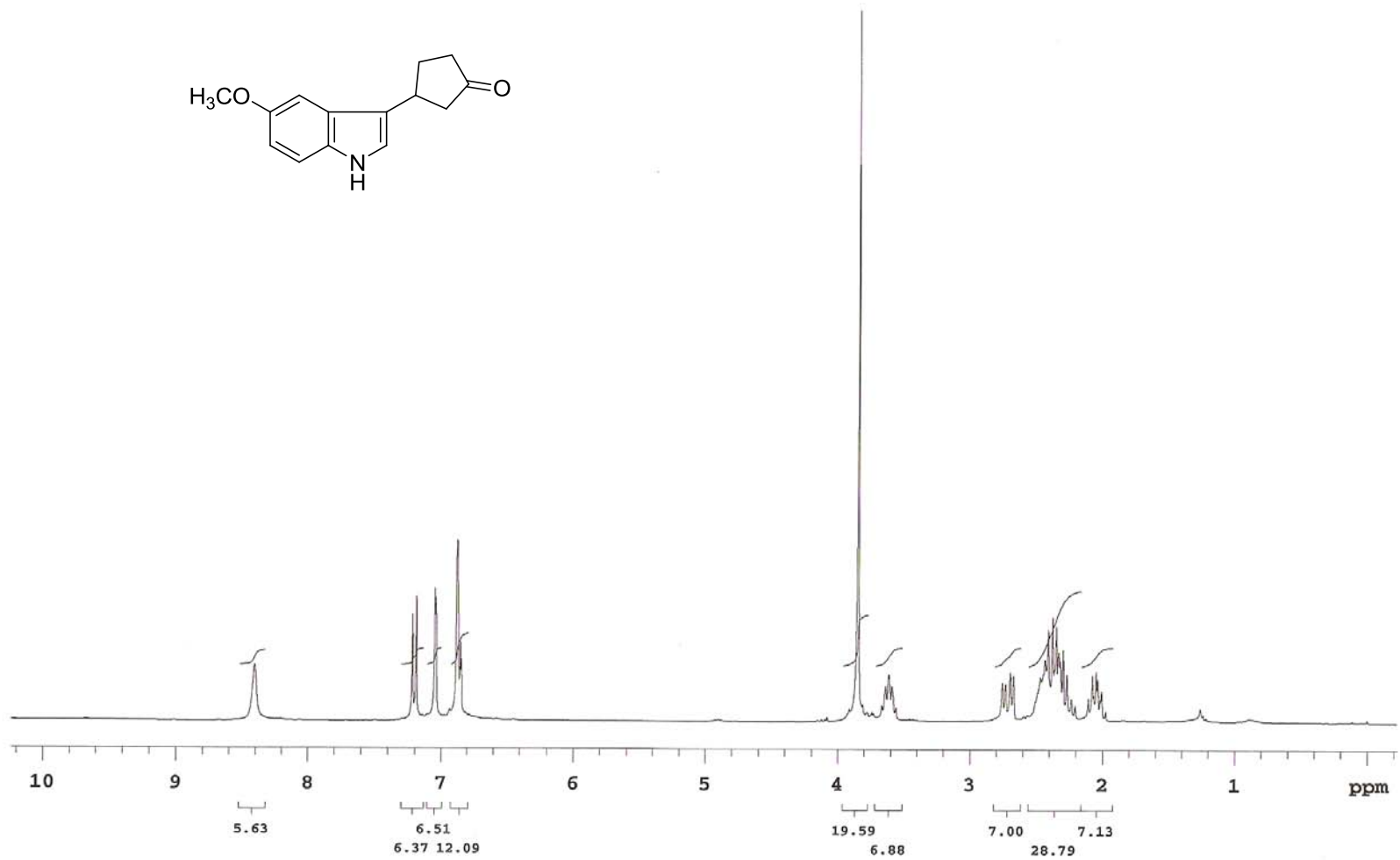
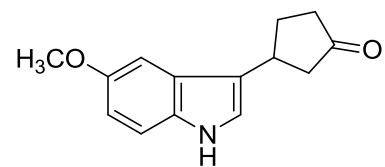
Espectro de ^1H RMN do composto **24i** (CDCl_3 , 300 MHz)



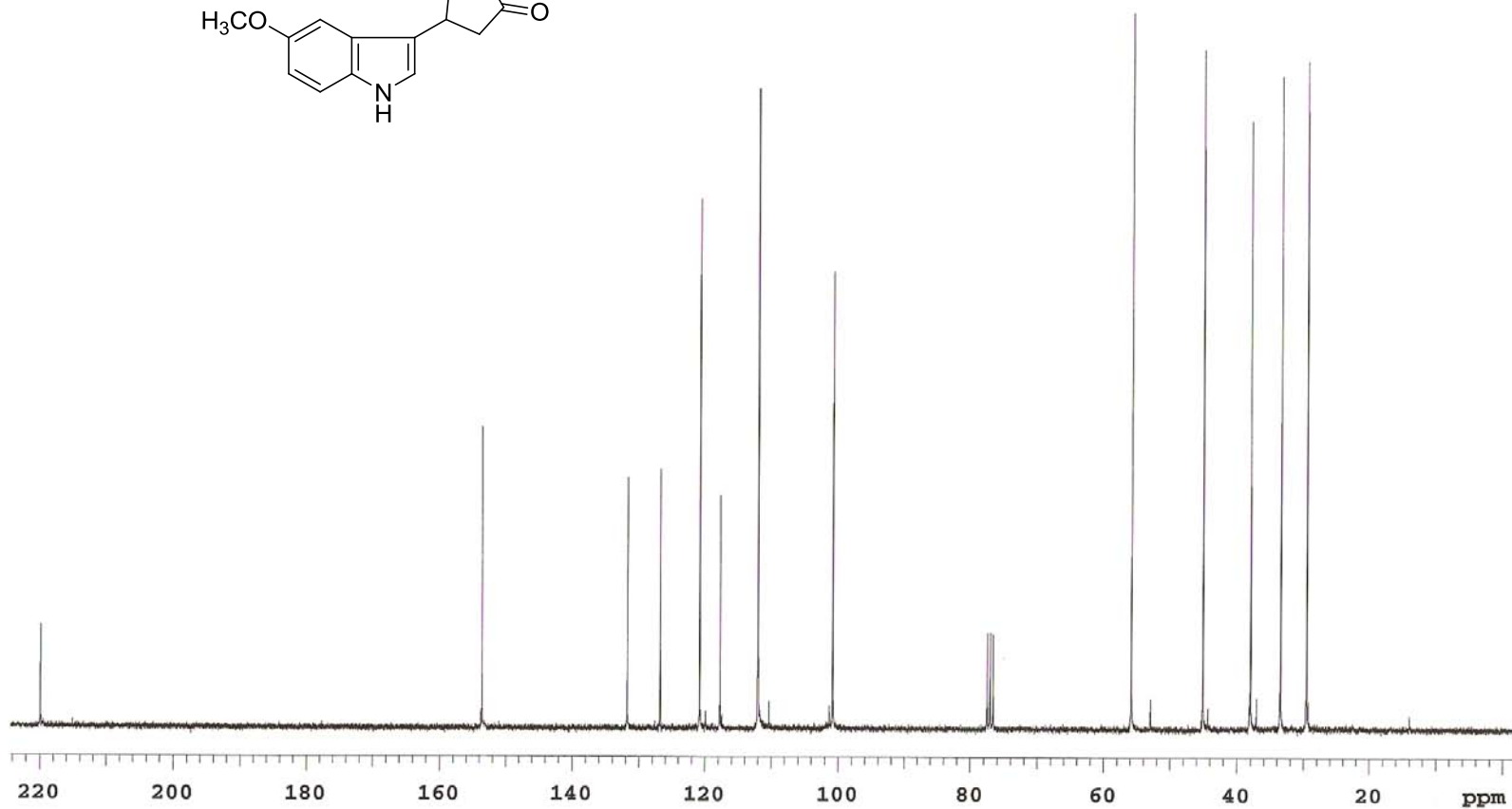
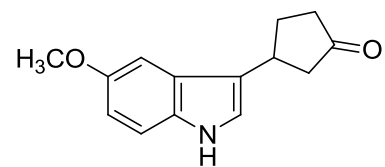
Espectro de ¹³C RMN do composto **24i** (CDCl₃, 75 MHz)



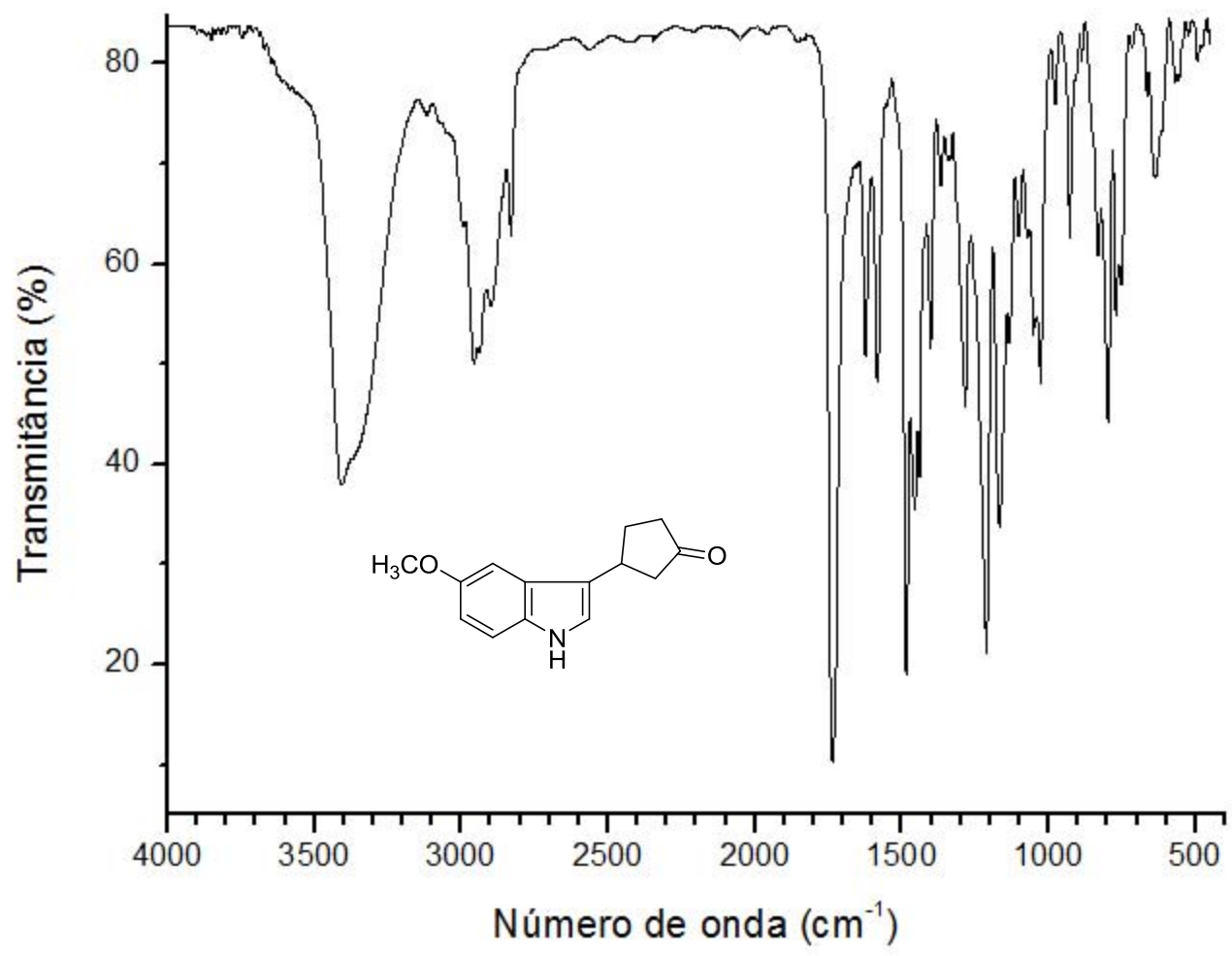
Espectro de IV do composto **24i** (puro, filme)



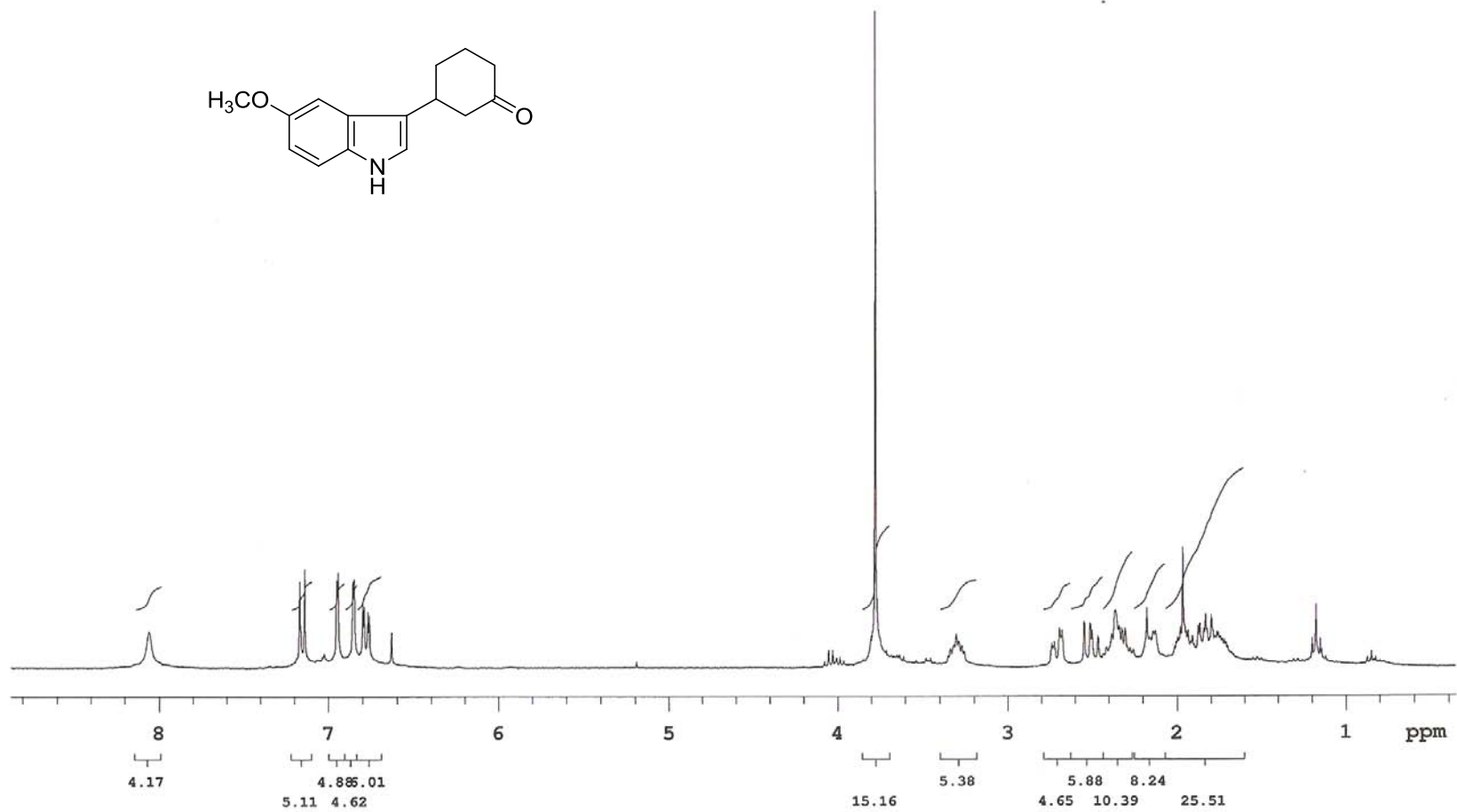
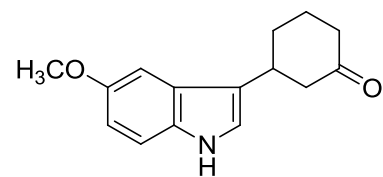
Espectro de ^1H RMN do composto **24j** (CDCl_3 , 300 MHz)



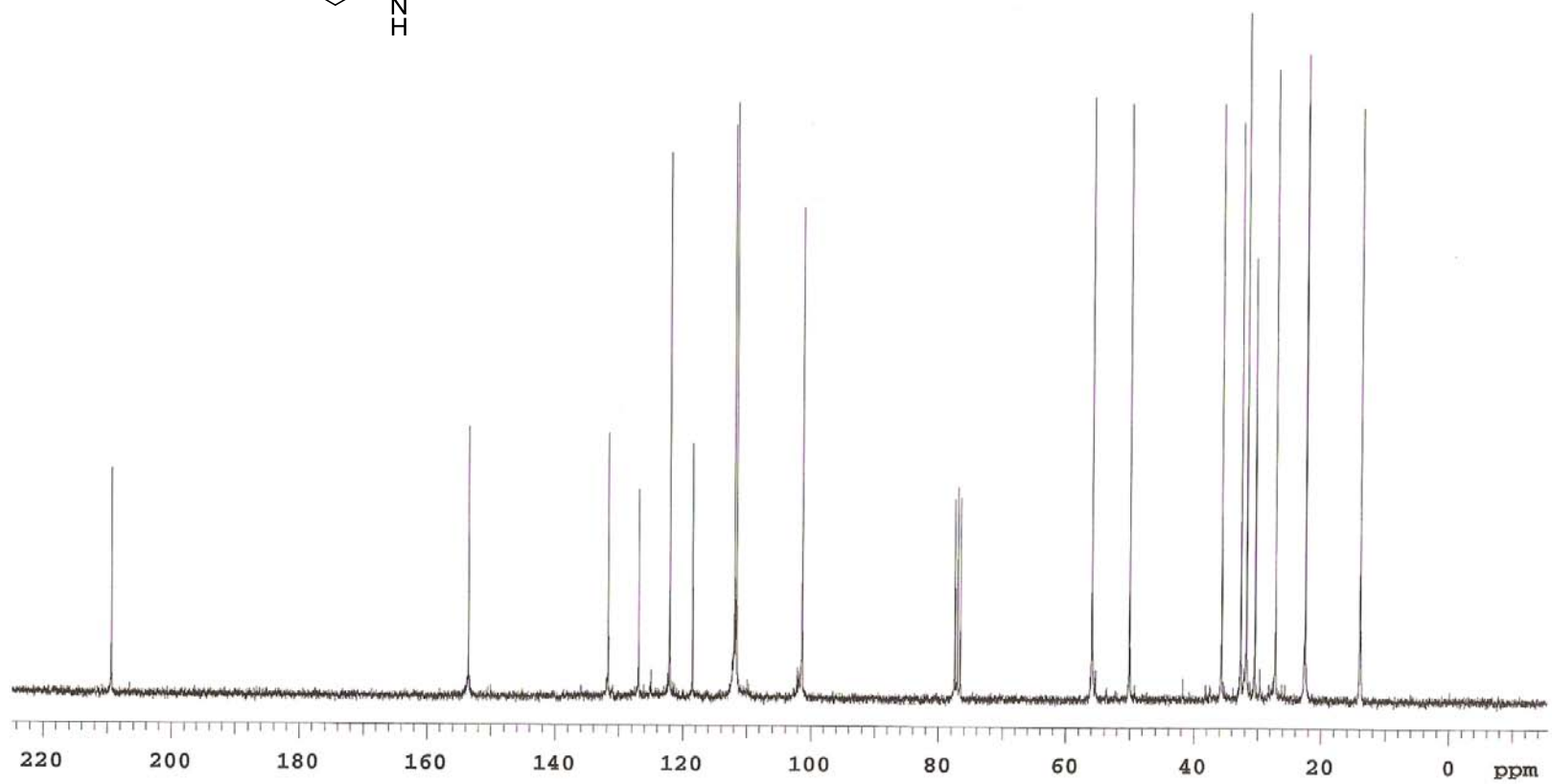
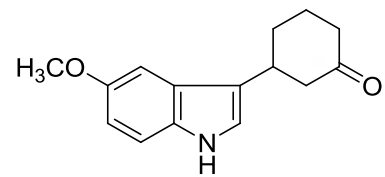
Espectro de ¹³C RMN do composto **24j** (CDCl₃, 75 MHz)



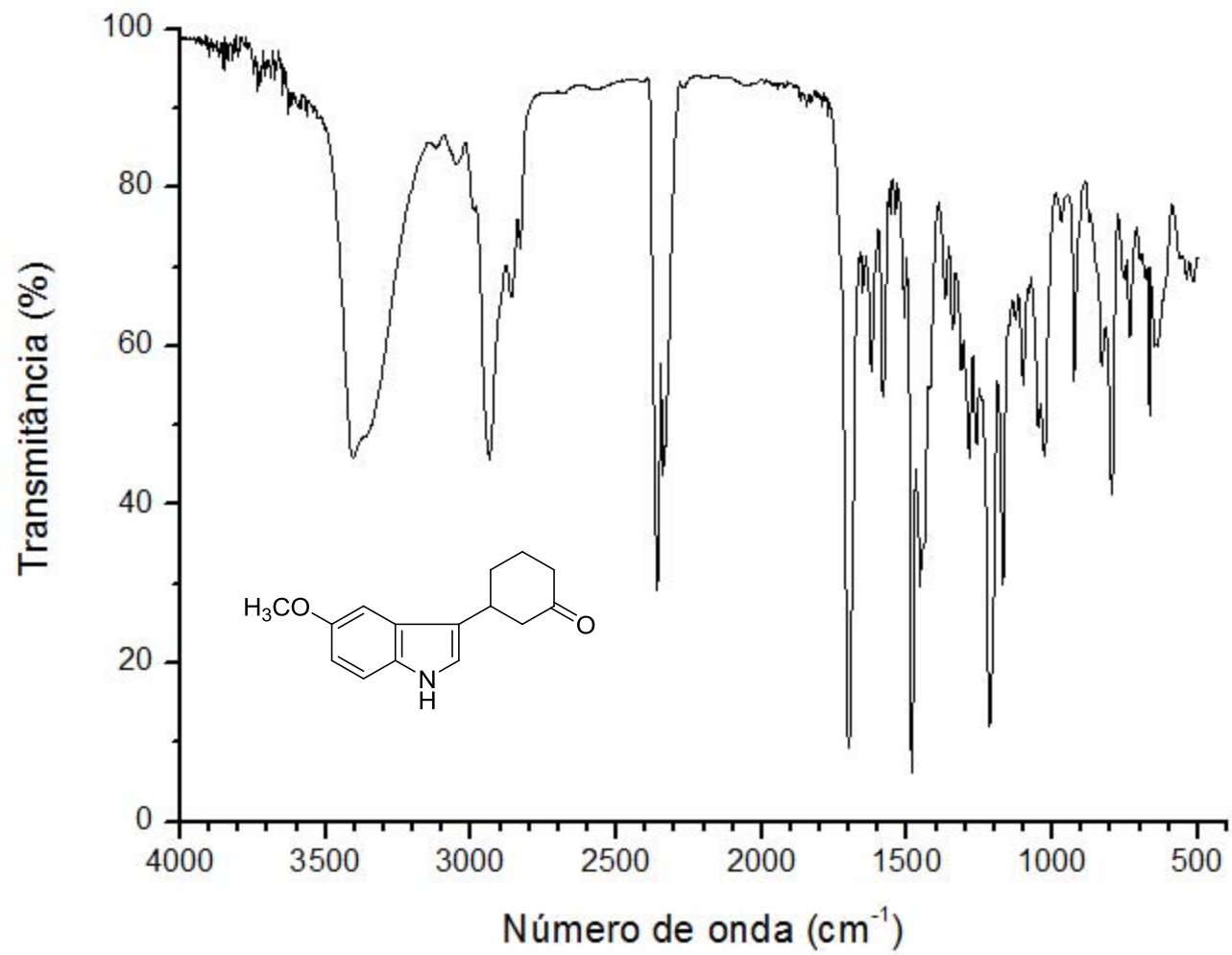
Espectro de IV do composto **24j** (puro, filme)



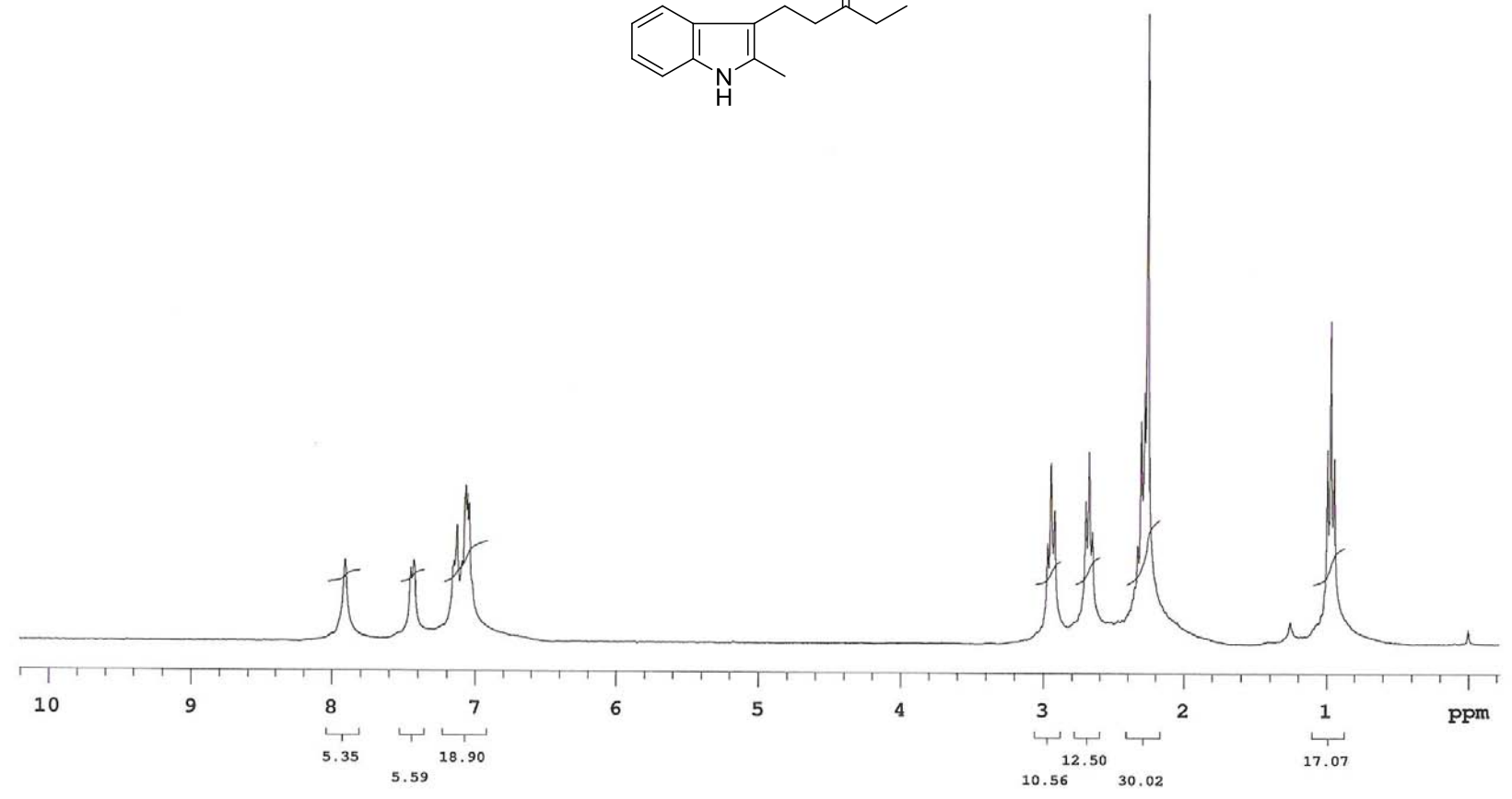
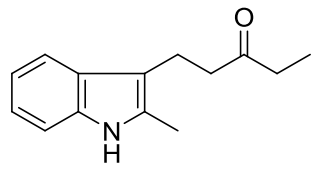
Espectro de ¹H RMN do composto **24k** (CDCl₃, 300 MHz)



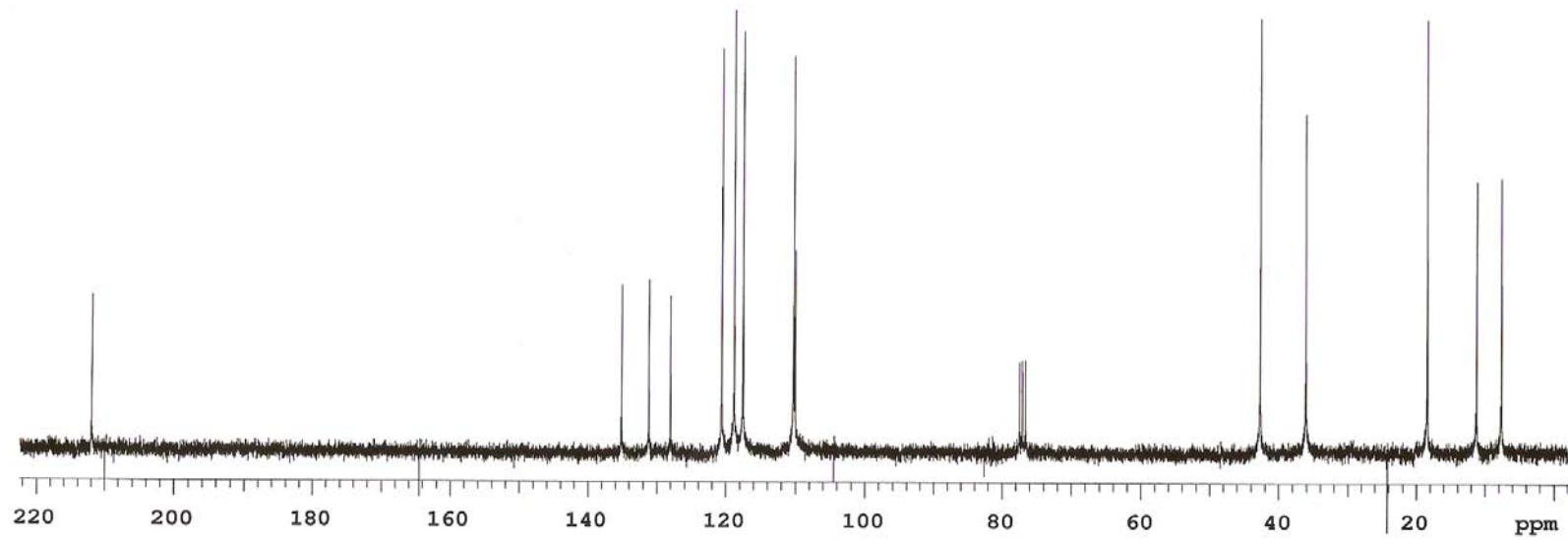
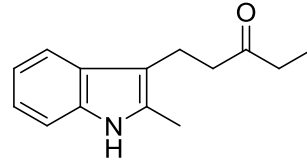
Espectro de ¹³C RMN do composto **24k** (CDCl₃, 75 MHz)



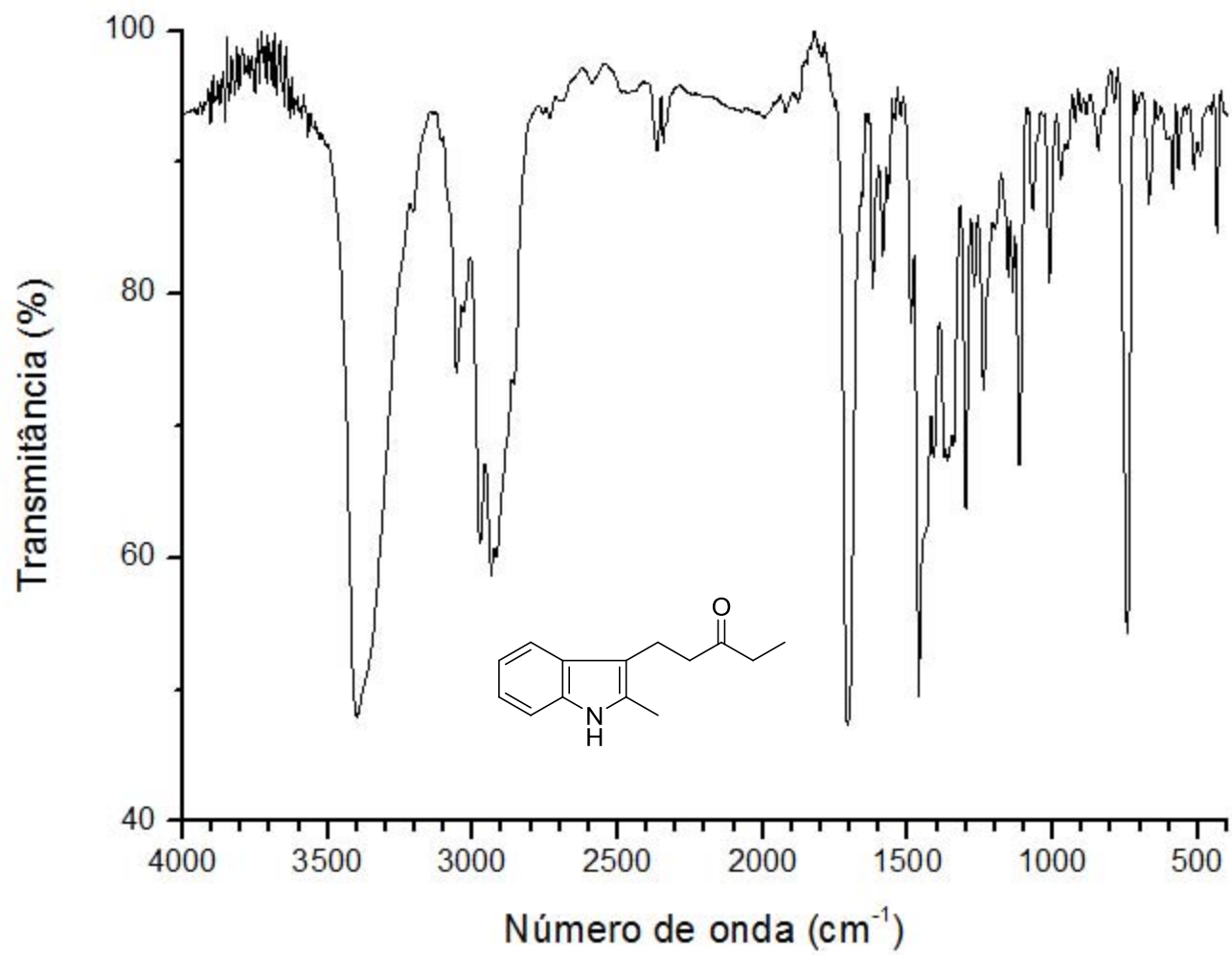
Espectro de IV do composto **24k** (puro, filme)



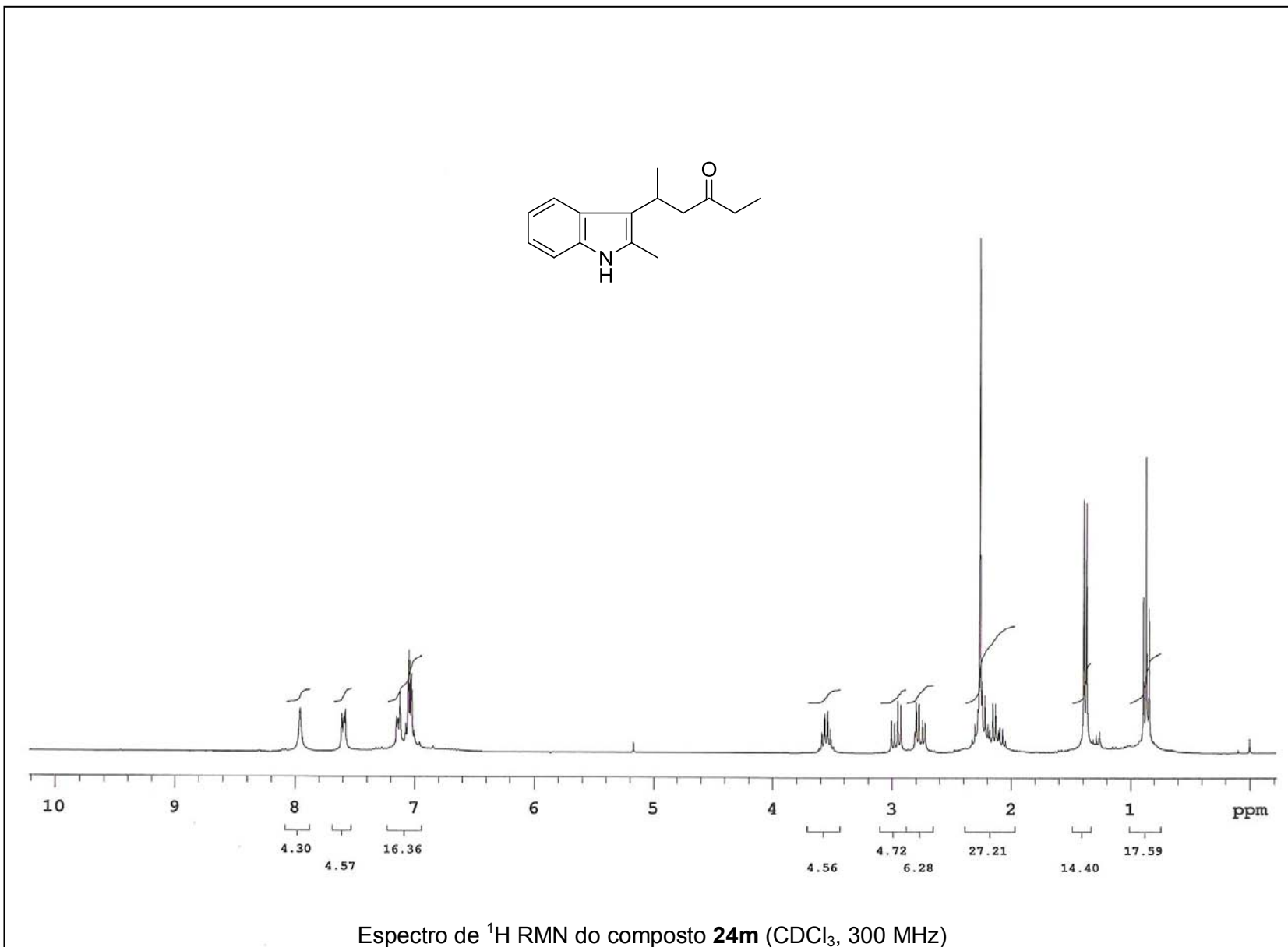
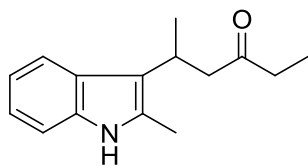
Espectro de ¹H RMN do composto **24I** (CDCl₃, 300 MHz)

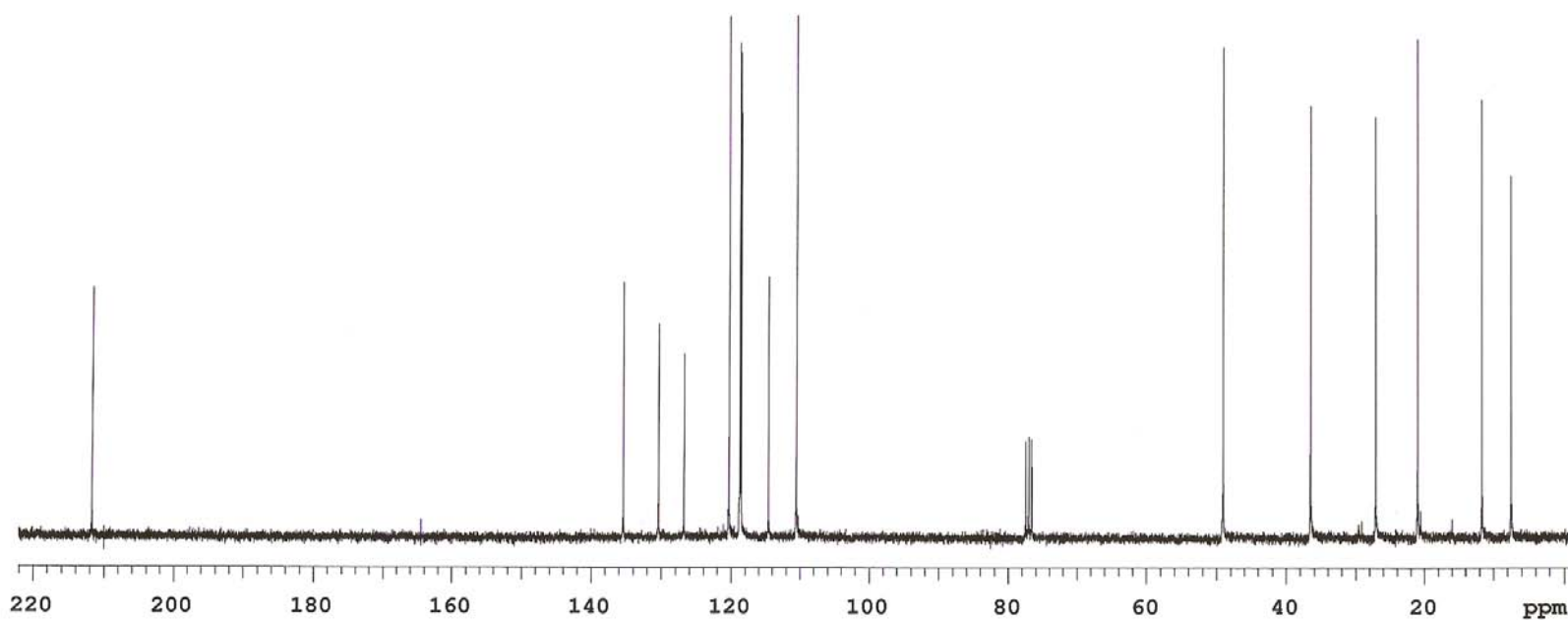
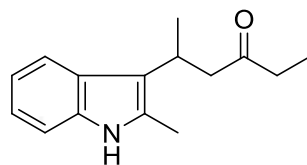


Espectro de ^{13}C RMN do composto **24I** (CDCl_3 , 75 MHz)

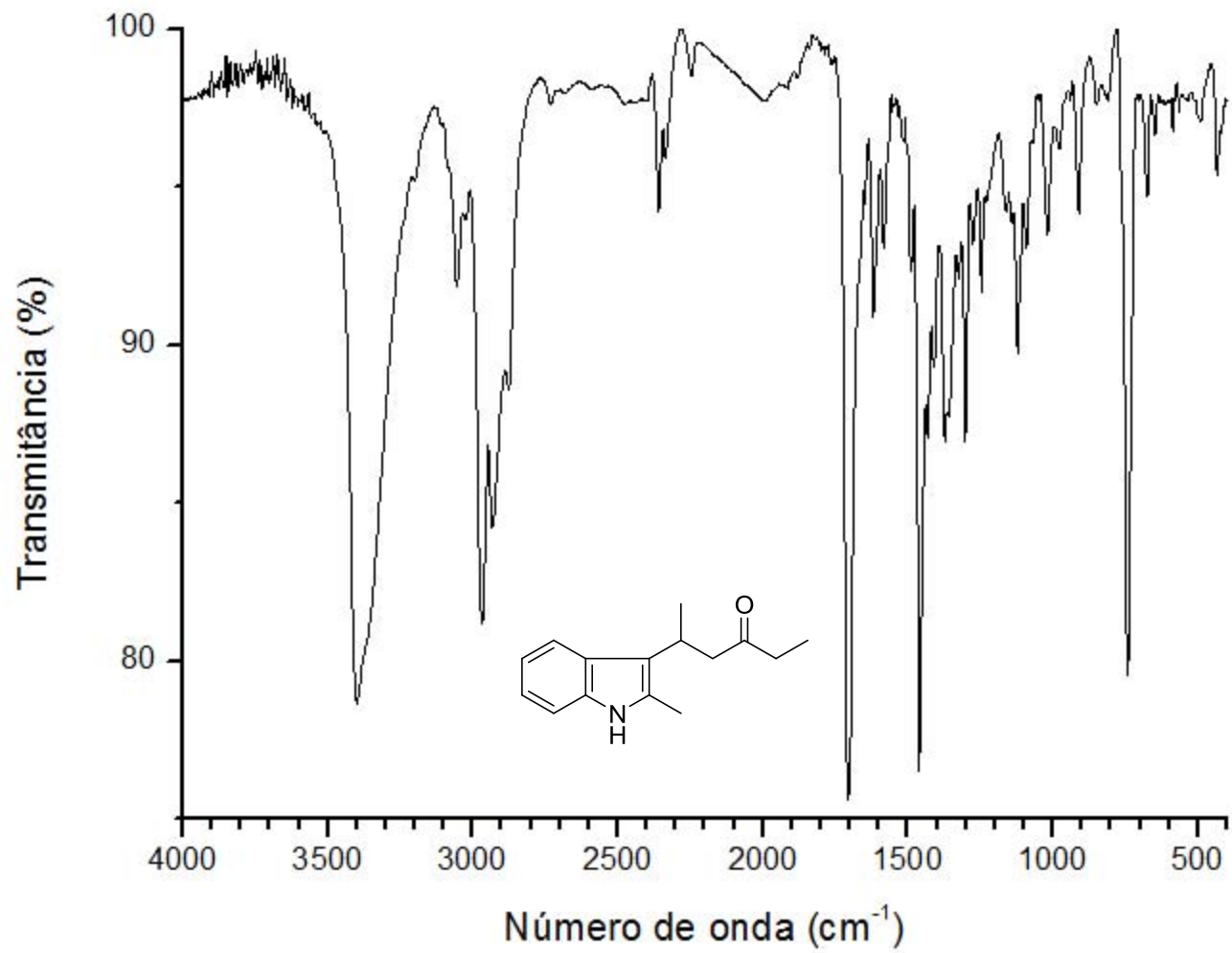


Espectro de IV do composto **24I** (puro, filme)

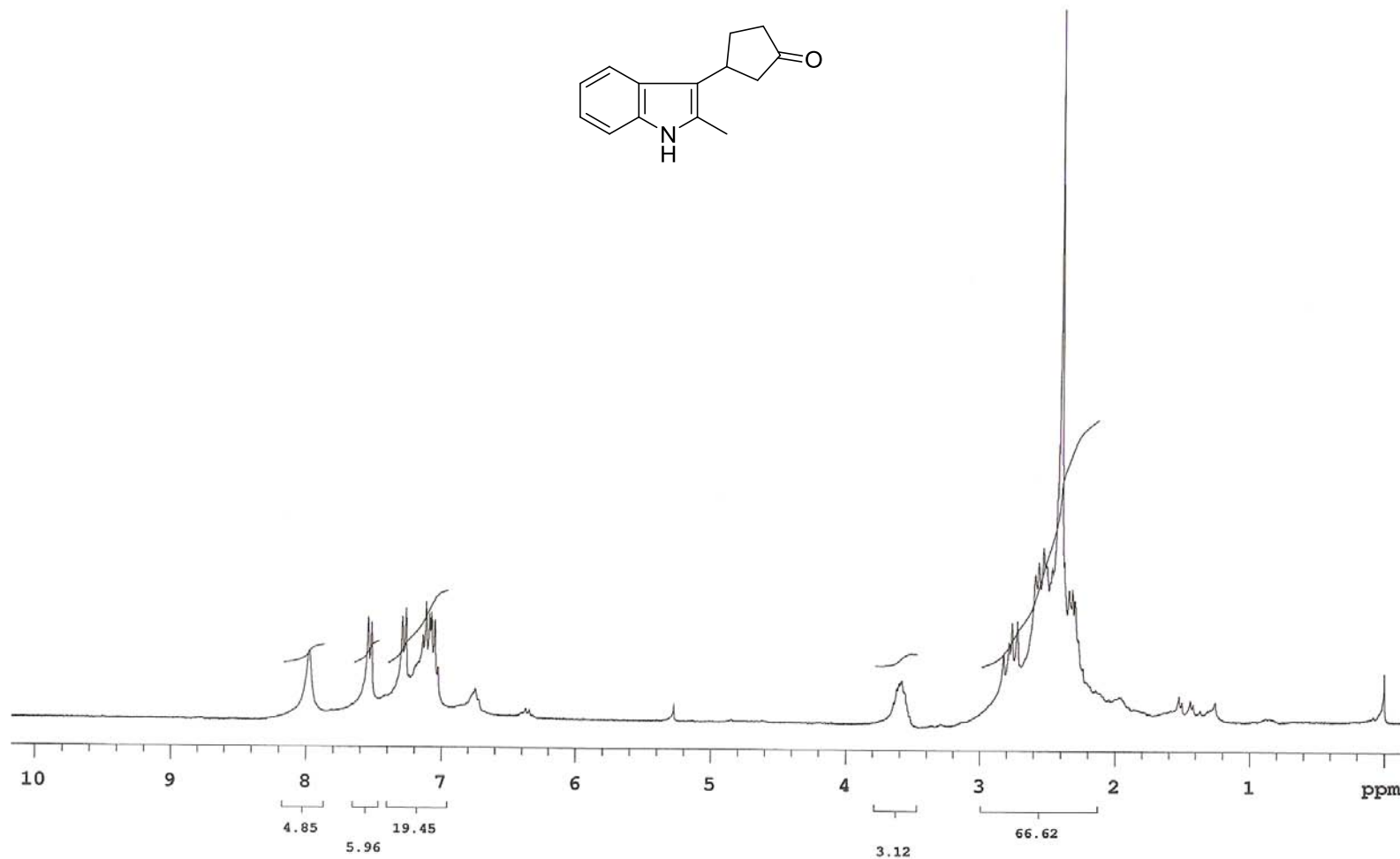
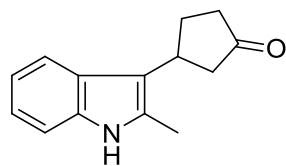




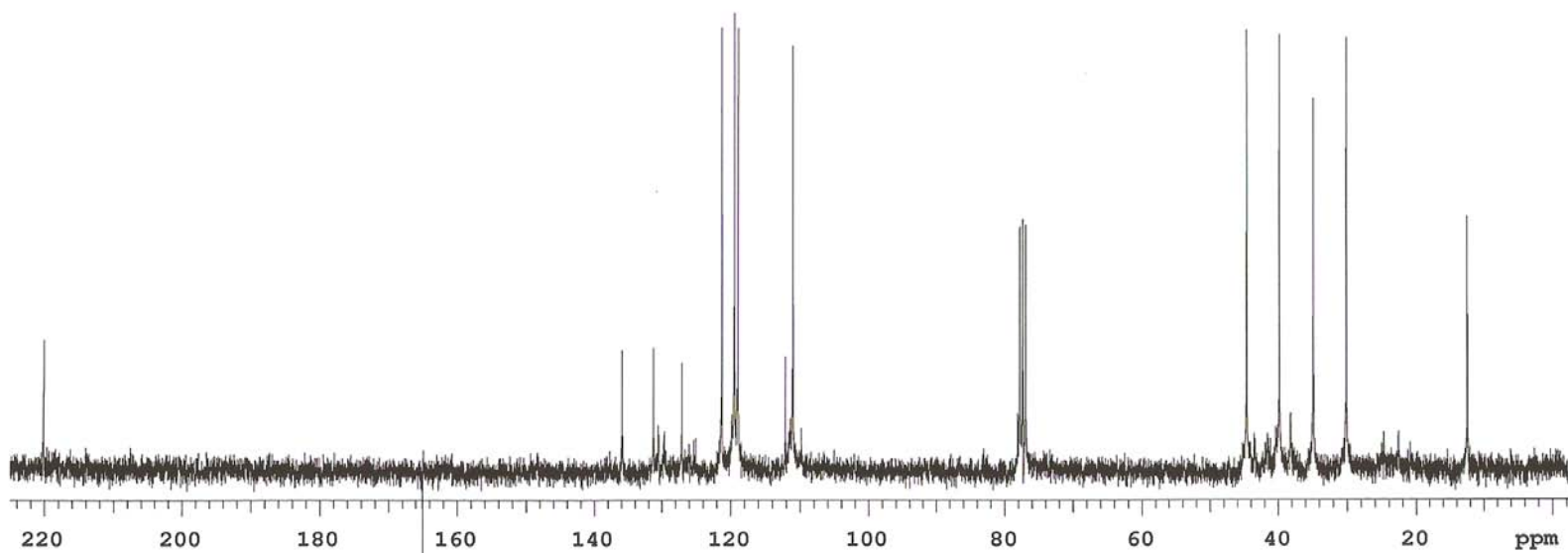
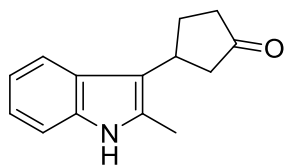
Espectro de ^{13}C RMN do composto **24m** (CDCl_3 , 75 MHz)



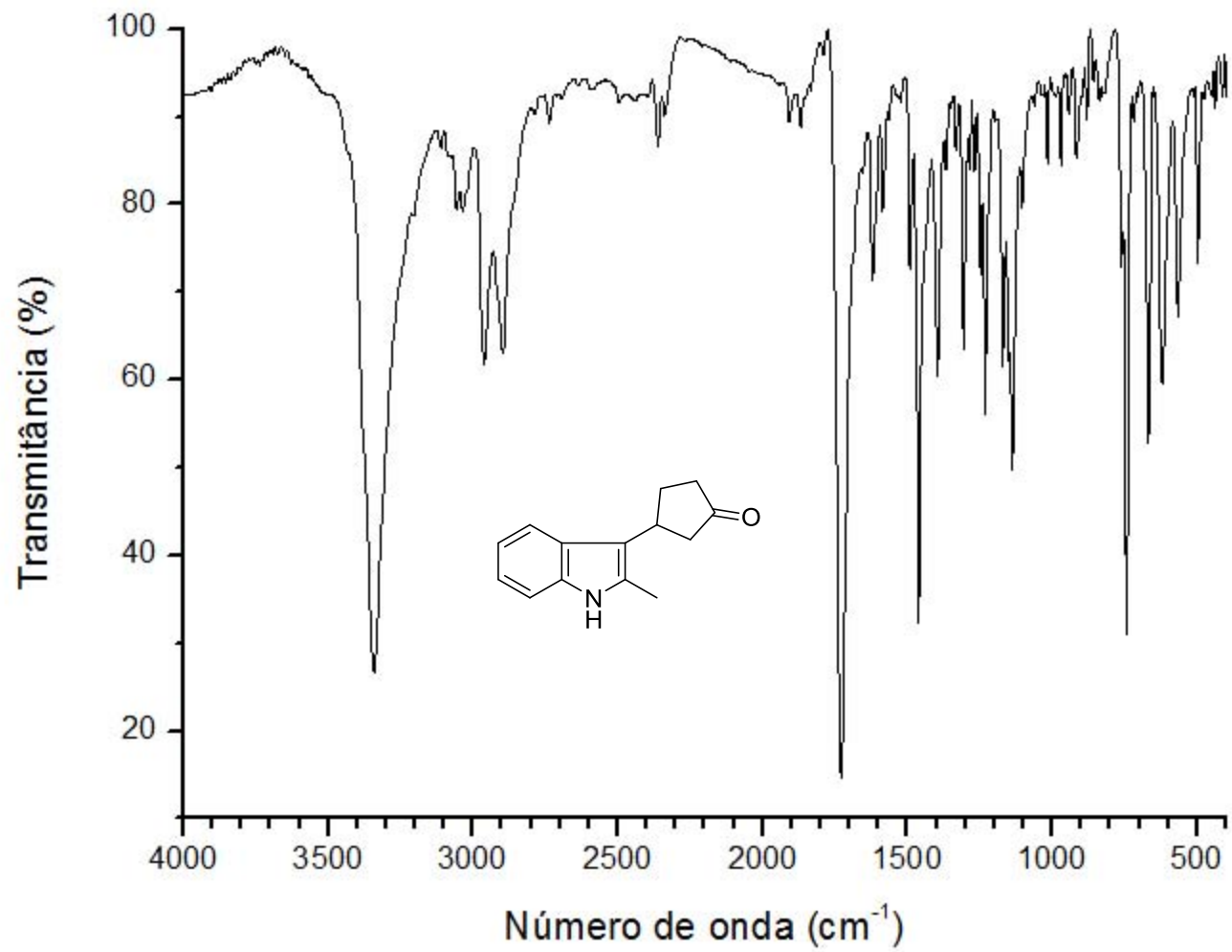
Espectro de IV do composto **24m** (puro, filme)



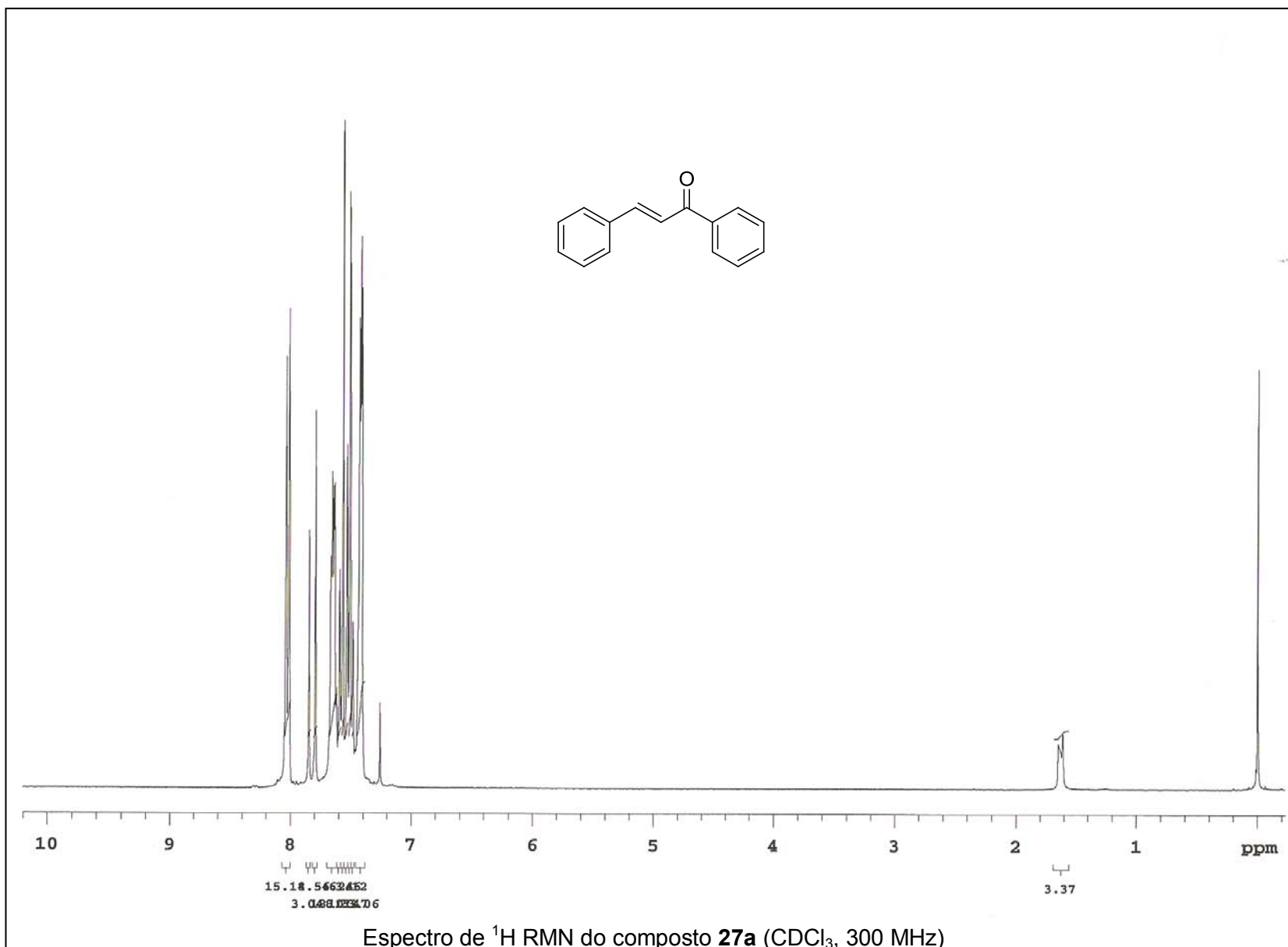
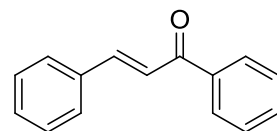
Espectro de ^1H RMN do composto **24n** (CDCl_3 , 300 MHz)

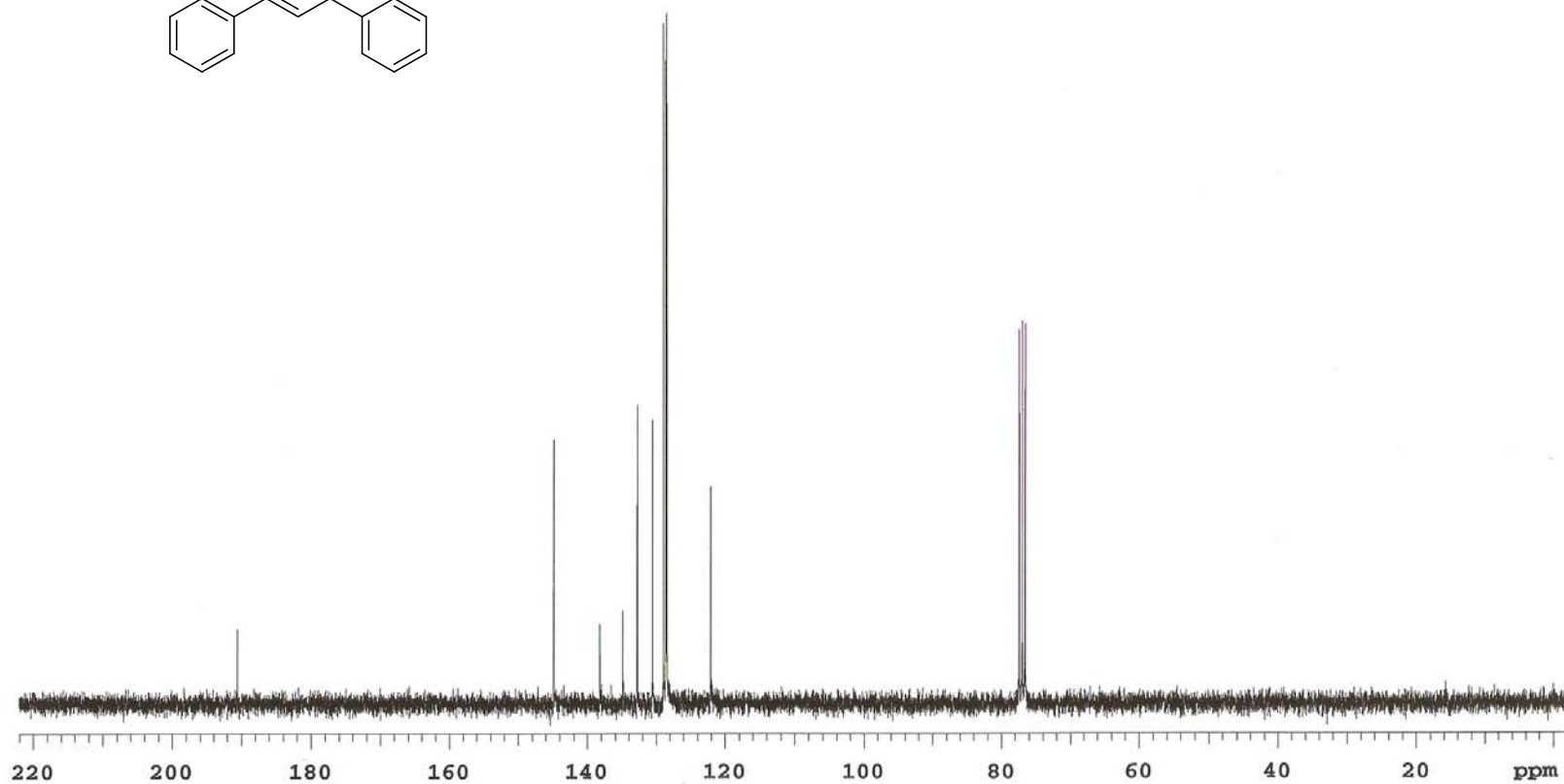
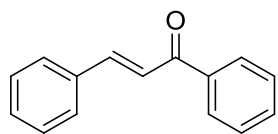


Espectro de ^{13}C RMN do composto **24n** (CDCl_3 , 75 MHz)

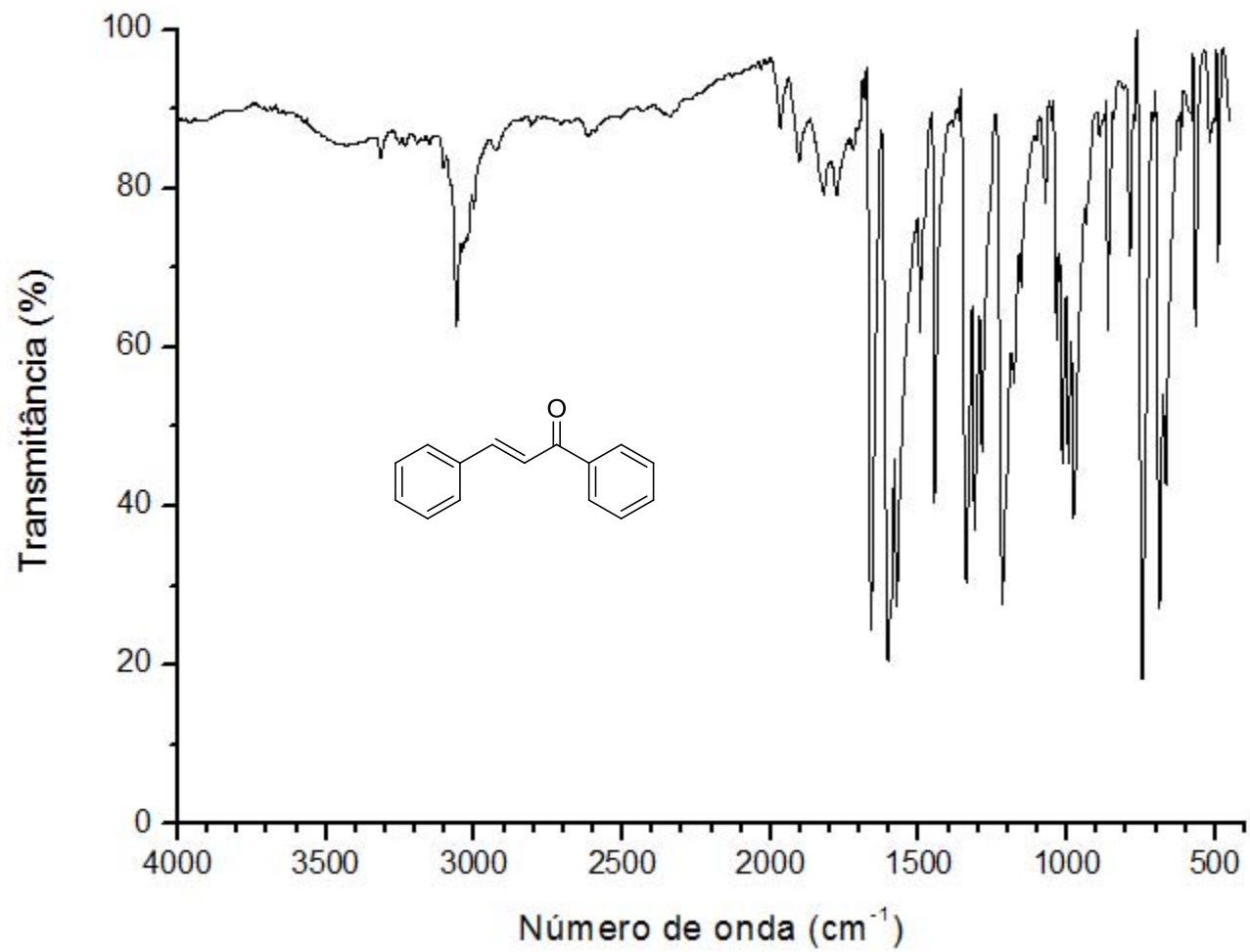


Espectro de IV do composto **24n** (KBr)

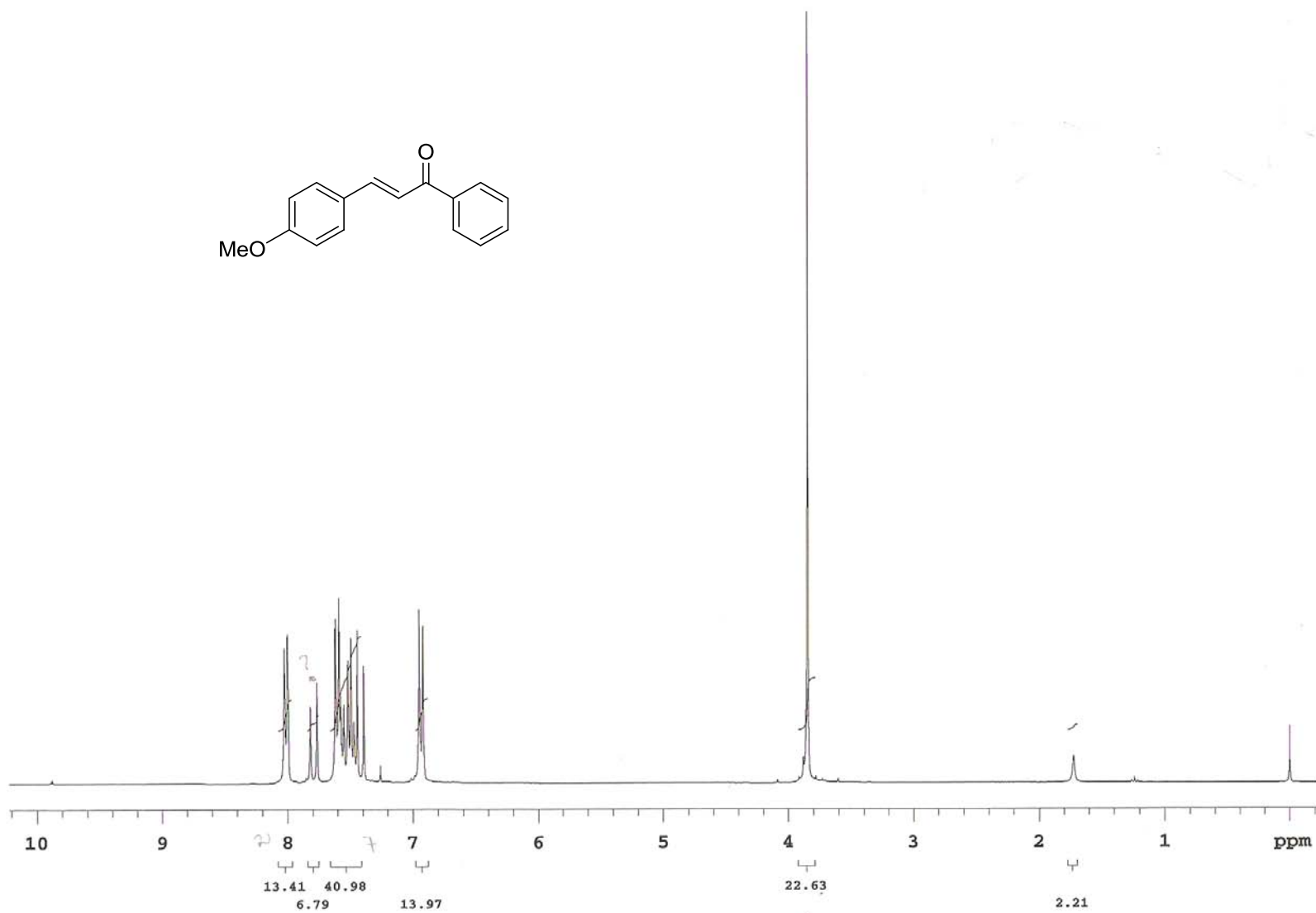
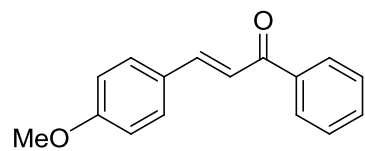




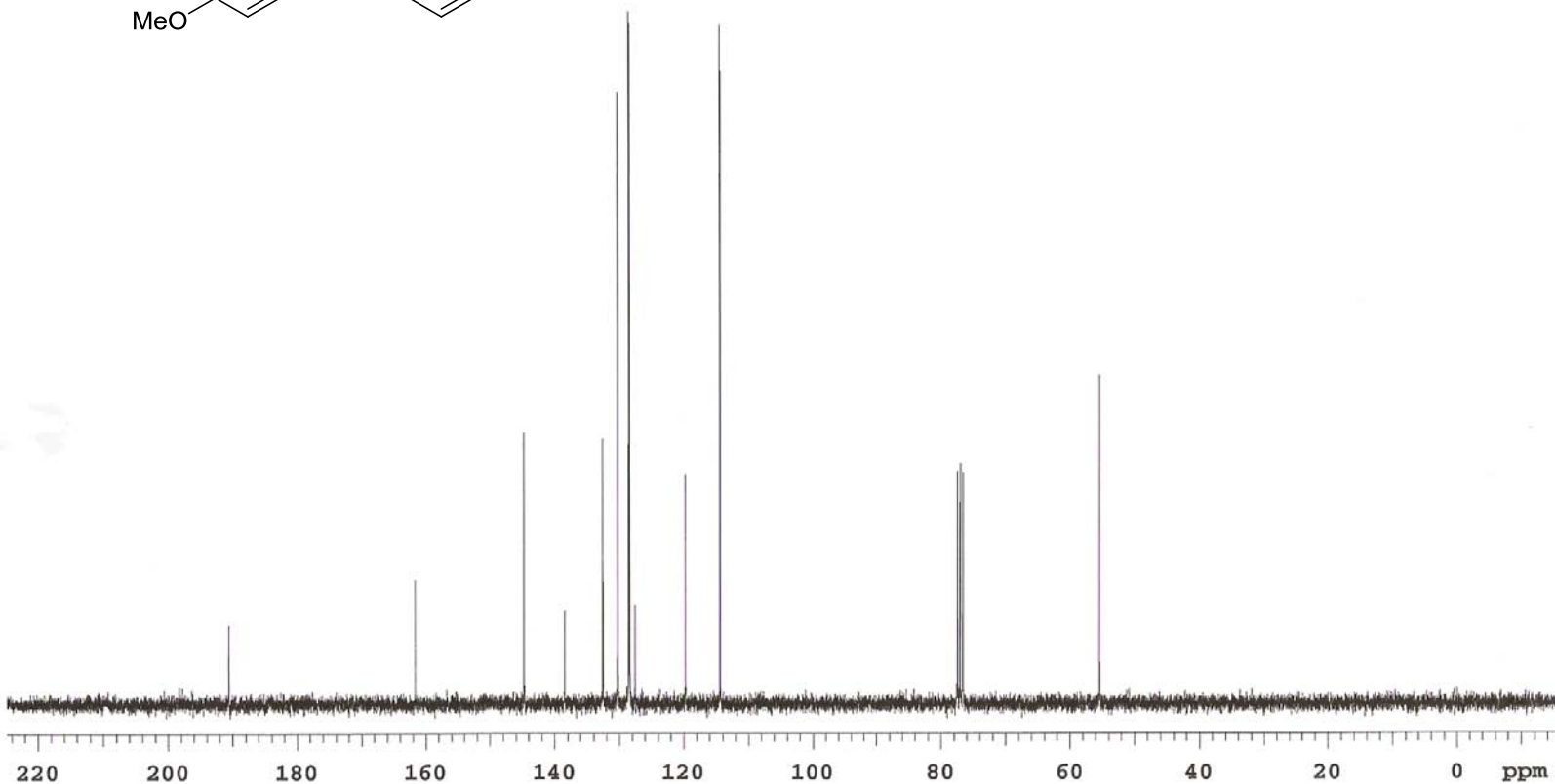
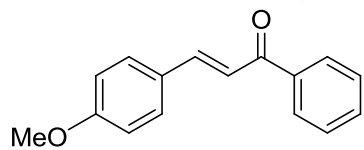
Espectro de ^{13}C RMN do composto **27a** (CDCl_3 , 75 MHz)



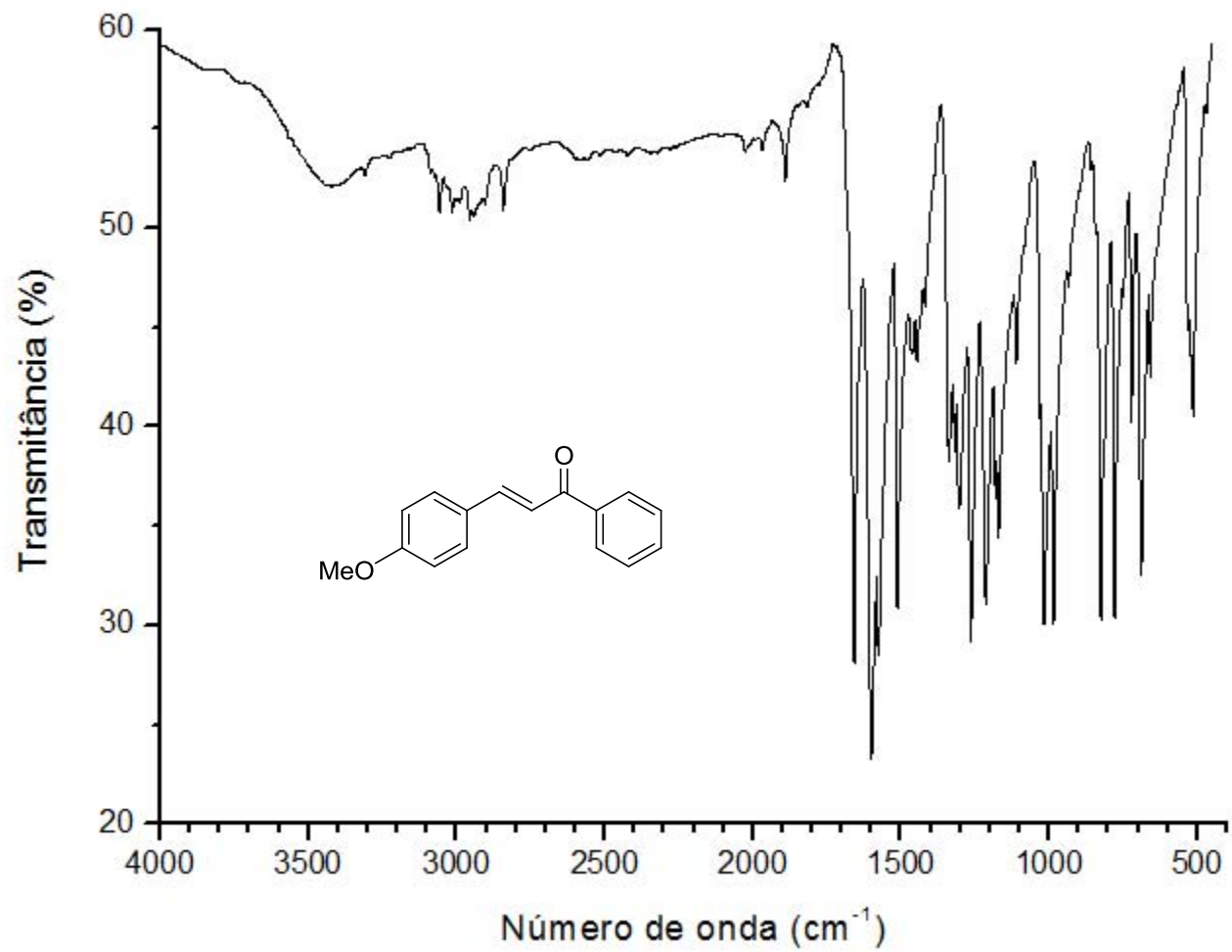
Espectro de IV do composto **27a** (KBr)



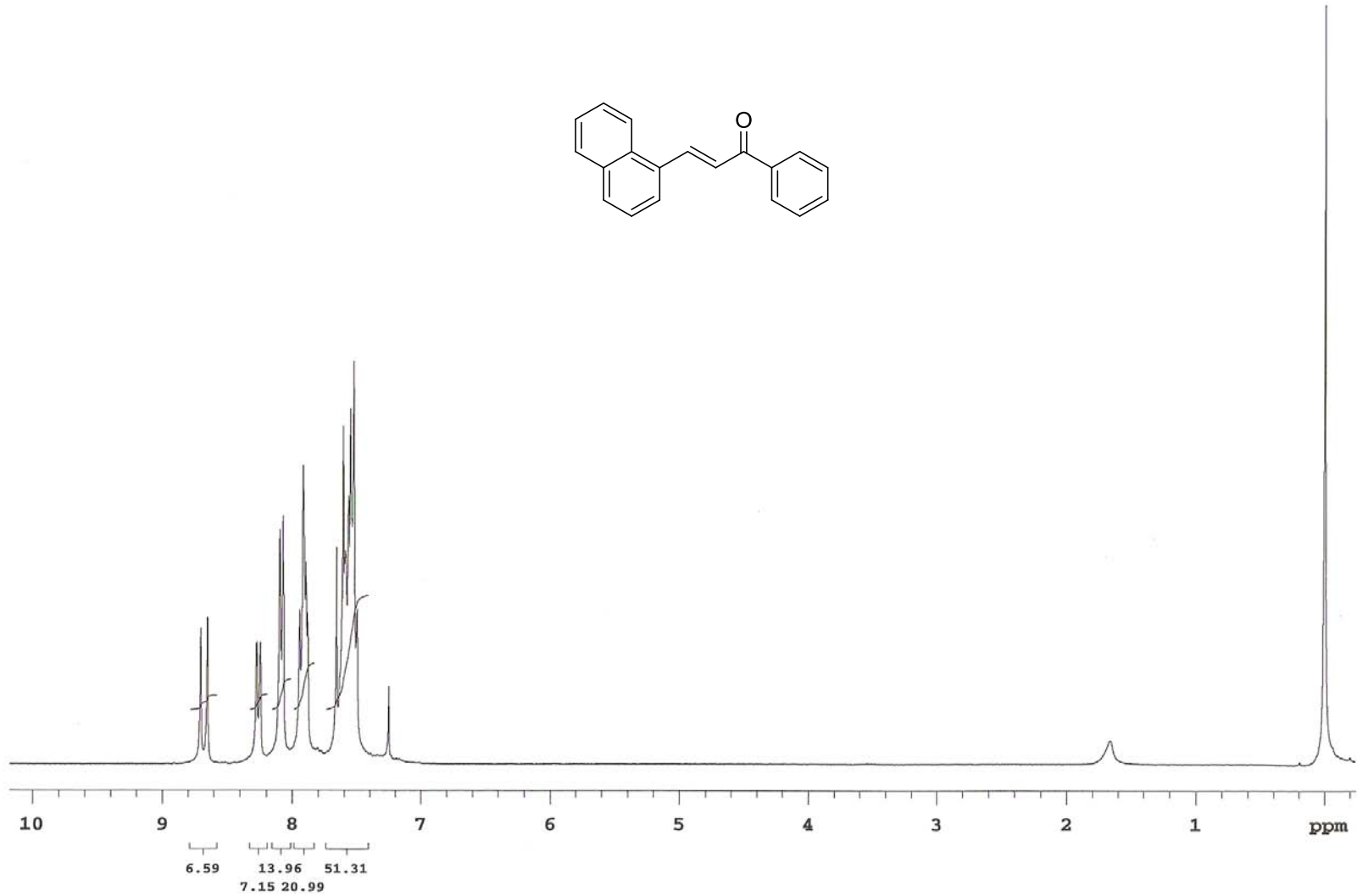
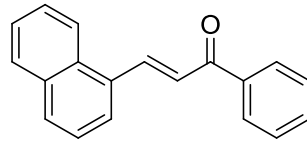
Espectro de ¹H RMN do composto **27b** (CDCl₃, 300 MHz)



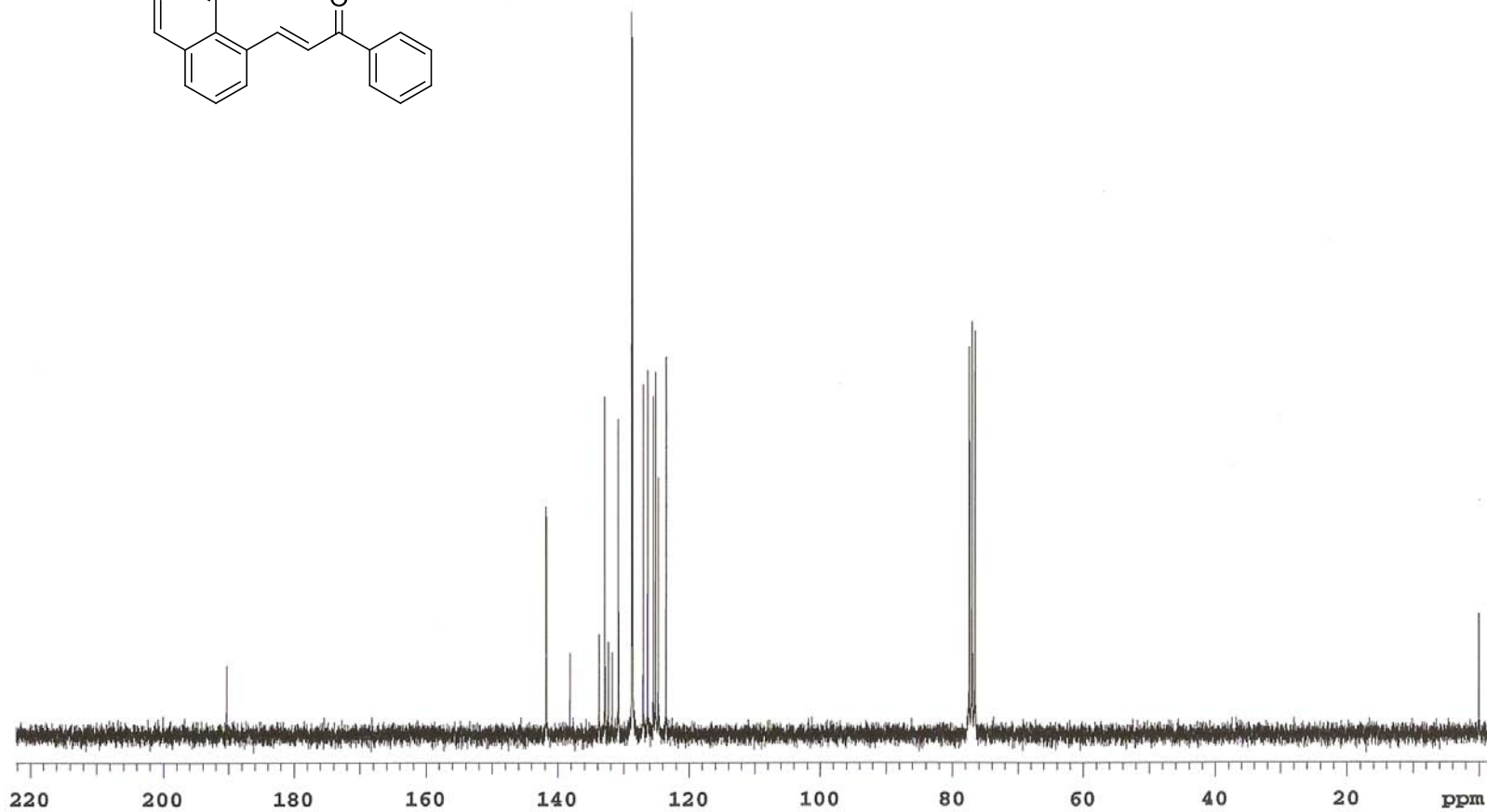
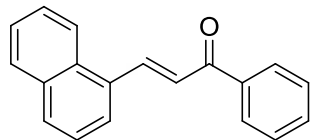
Espectro de ^{13}C RMN do composto **27b** (CDCl_3 , 75 MHz)



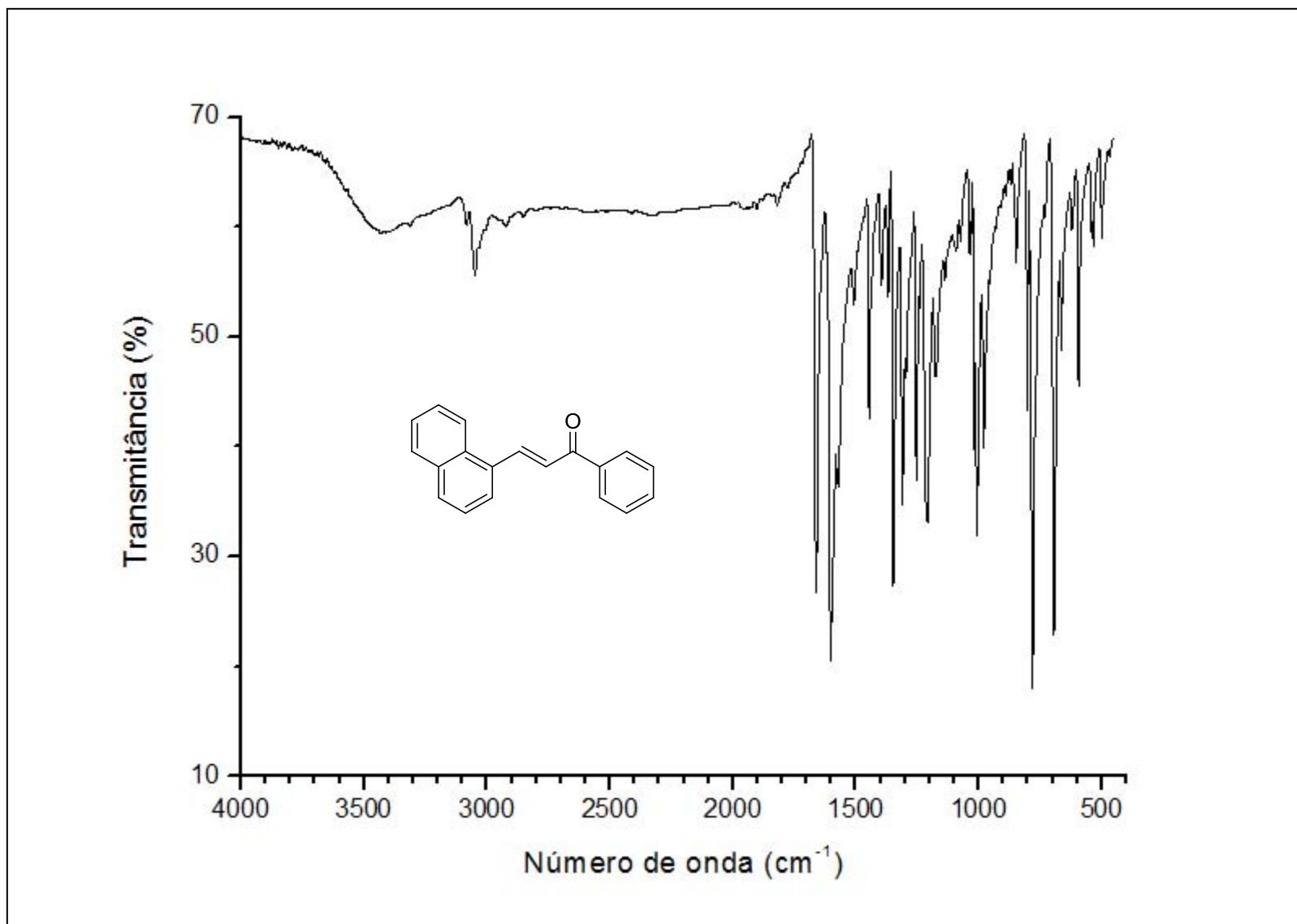
Espectro de IV do composto **27b** (KBr)



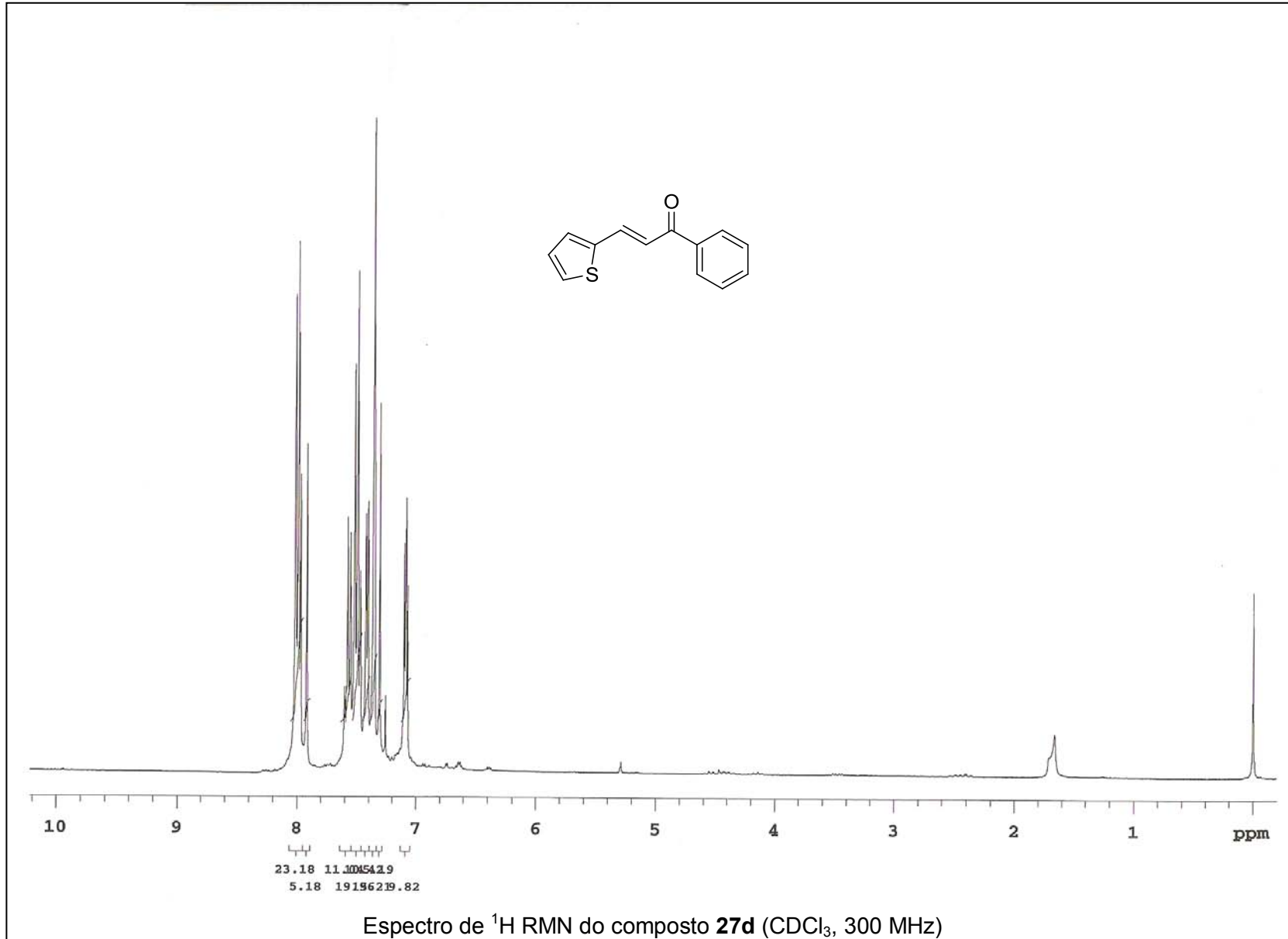
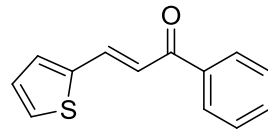
Espectro de ^1H RMN do composto **27c** (CDCl_3 , 300 MHz)

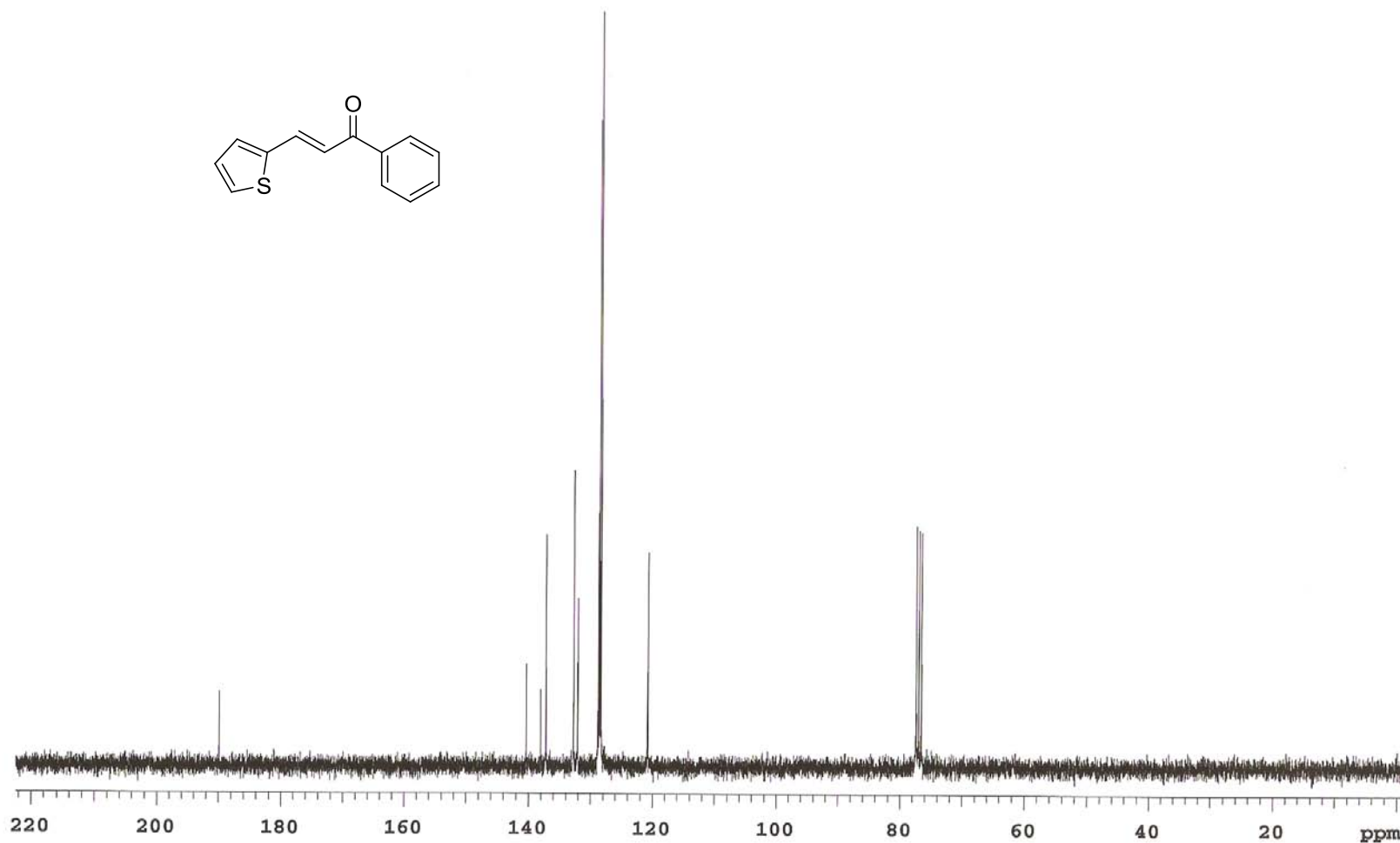
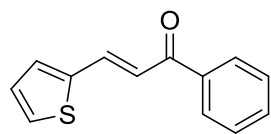


Espectro de ^{13}C RMN do composto **27c** (CDCl_3 , 75 MHz)

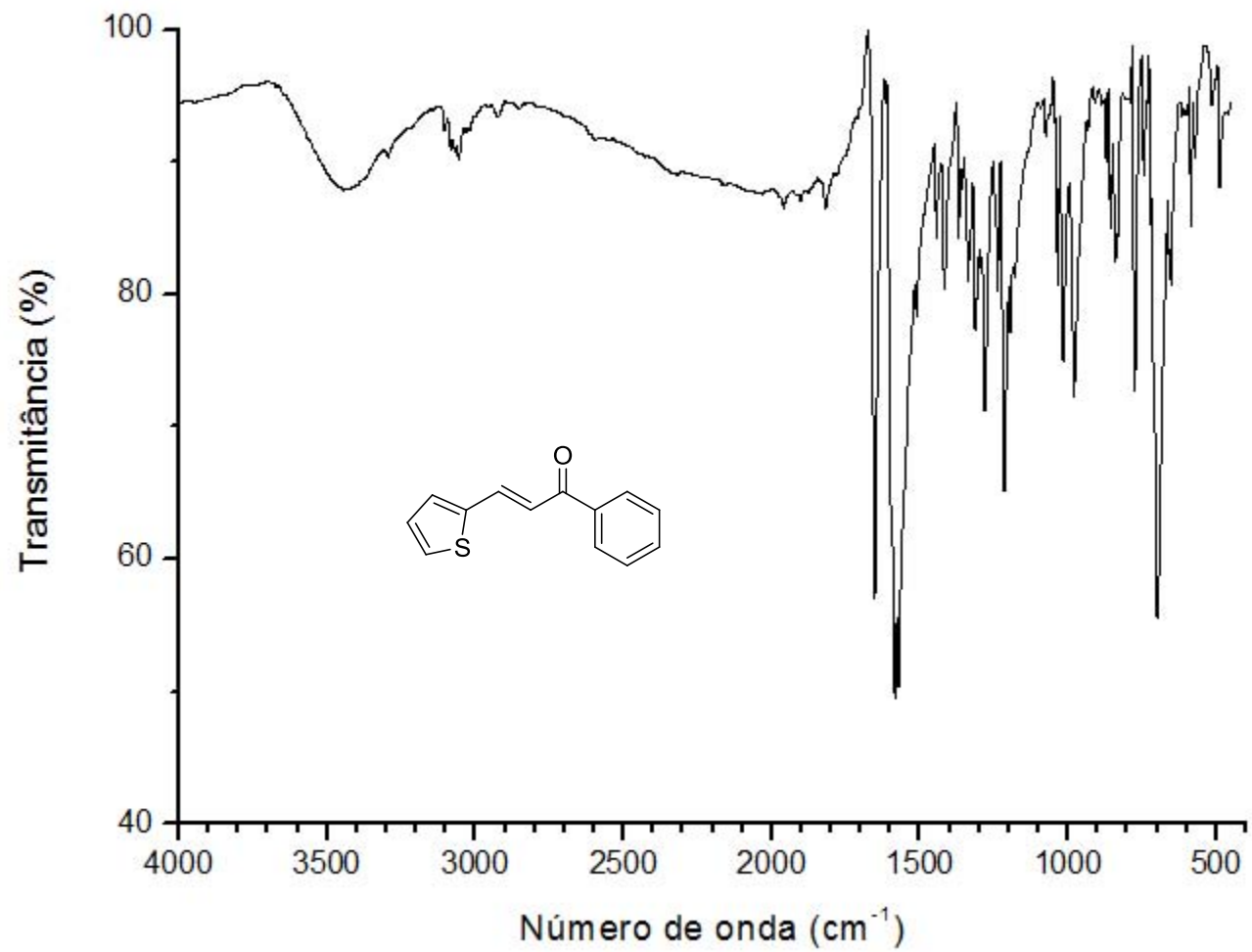


Espectro de IV do composto **27c** (KBr)

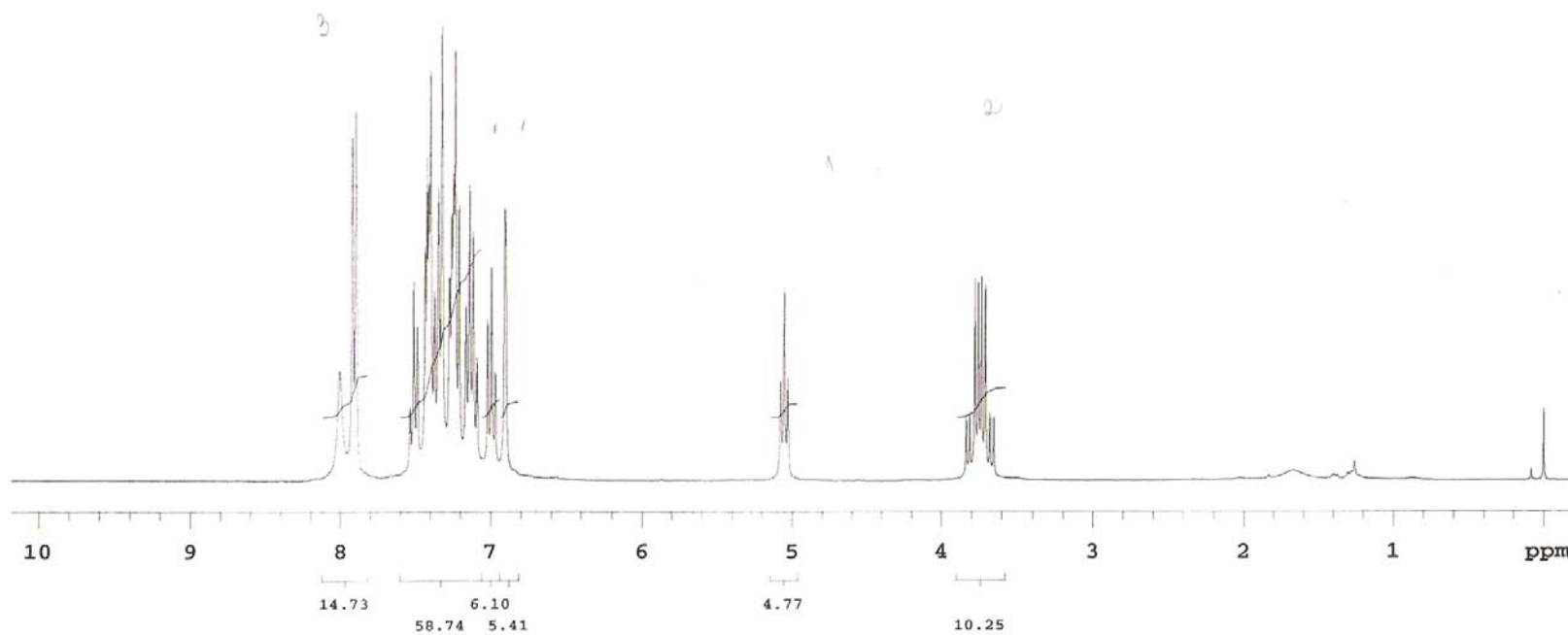
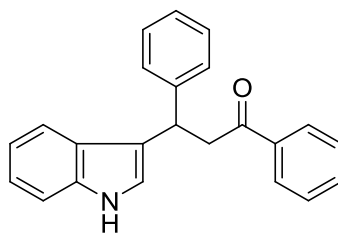




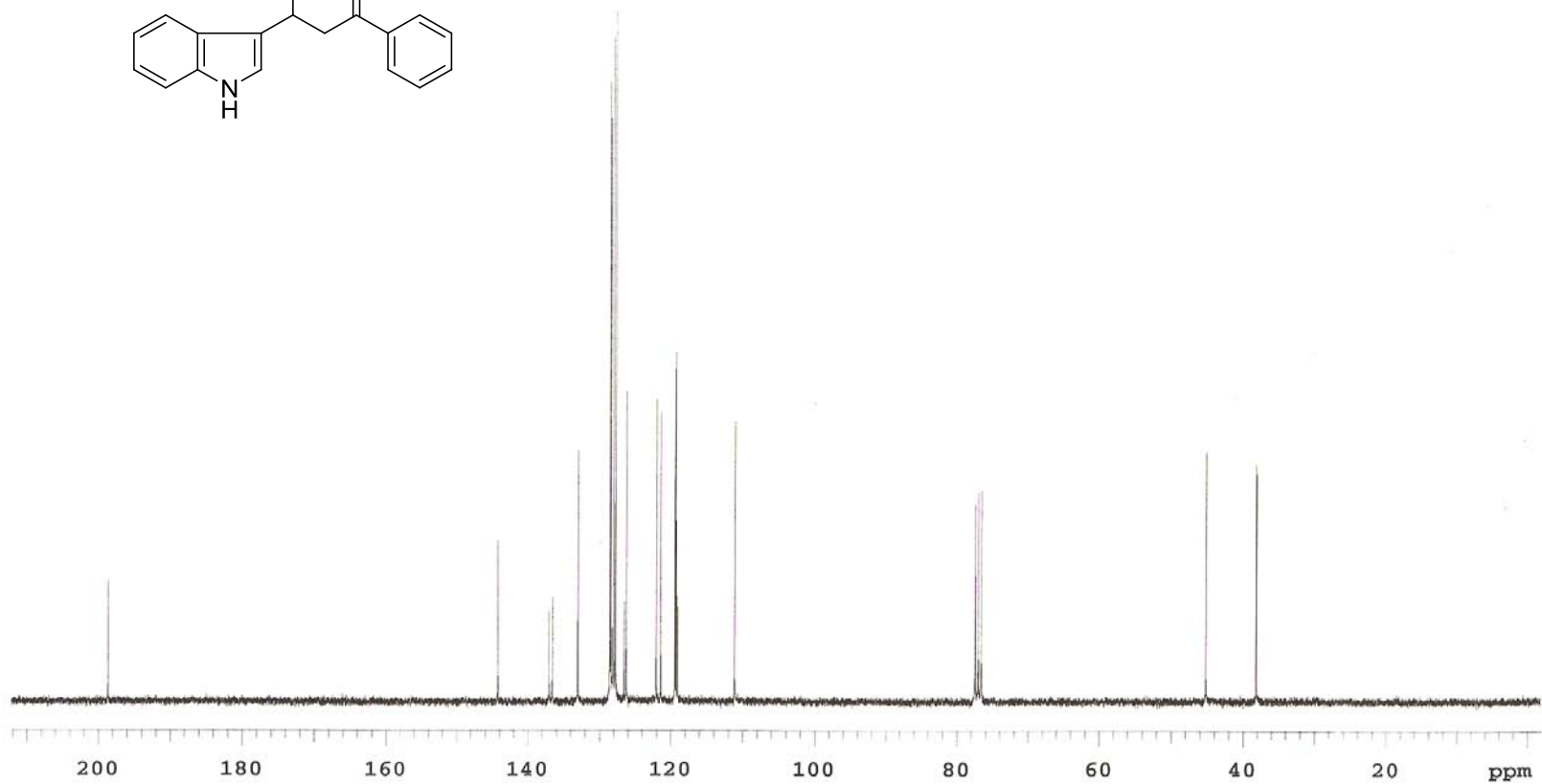
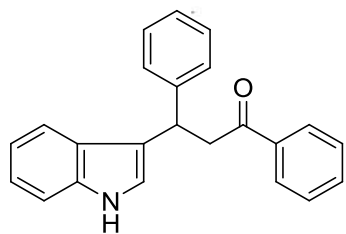
Espectro de ¹³C RMN do composto **27d** (CDCl₃, 75 MHz)



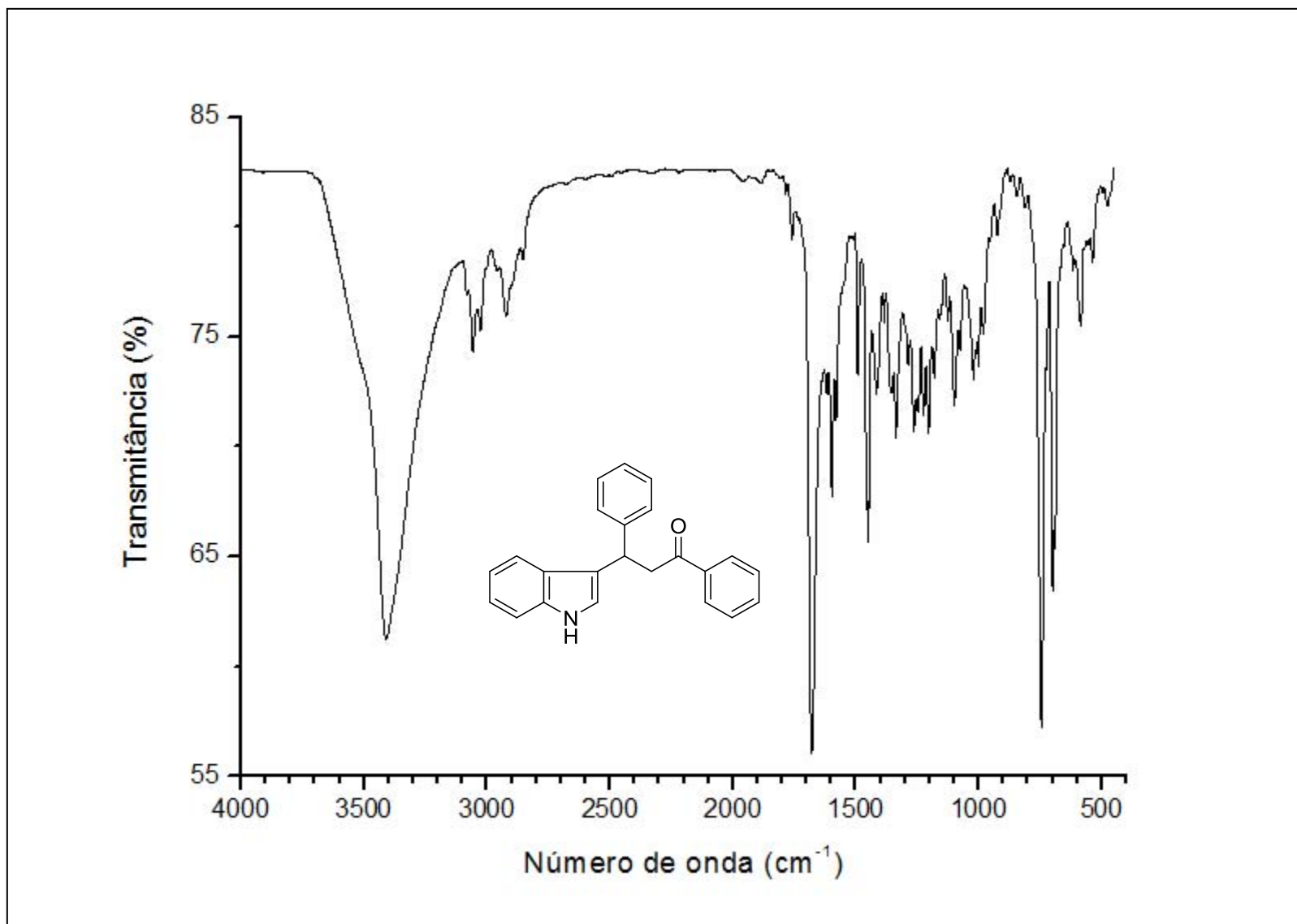
Espectro de IV do composto **27d** (KBr)



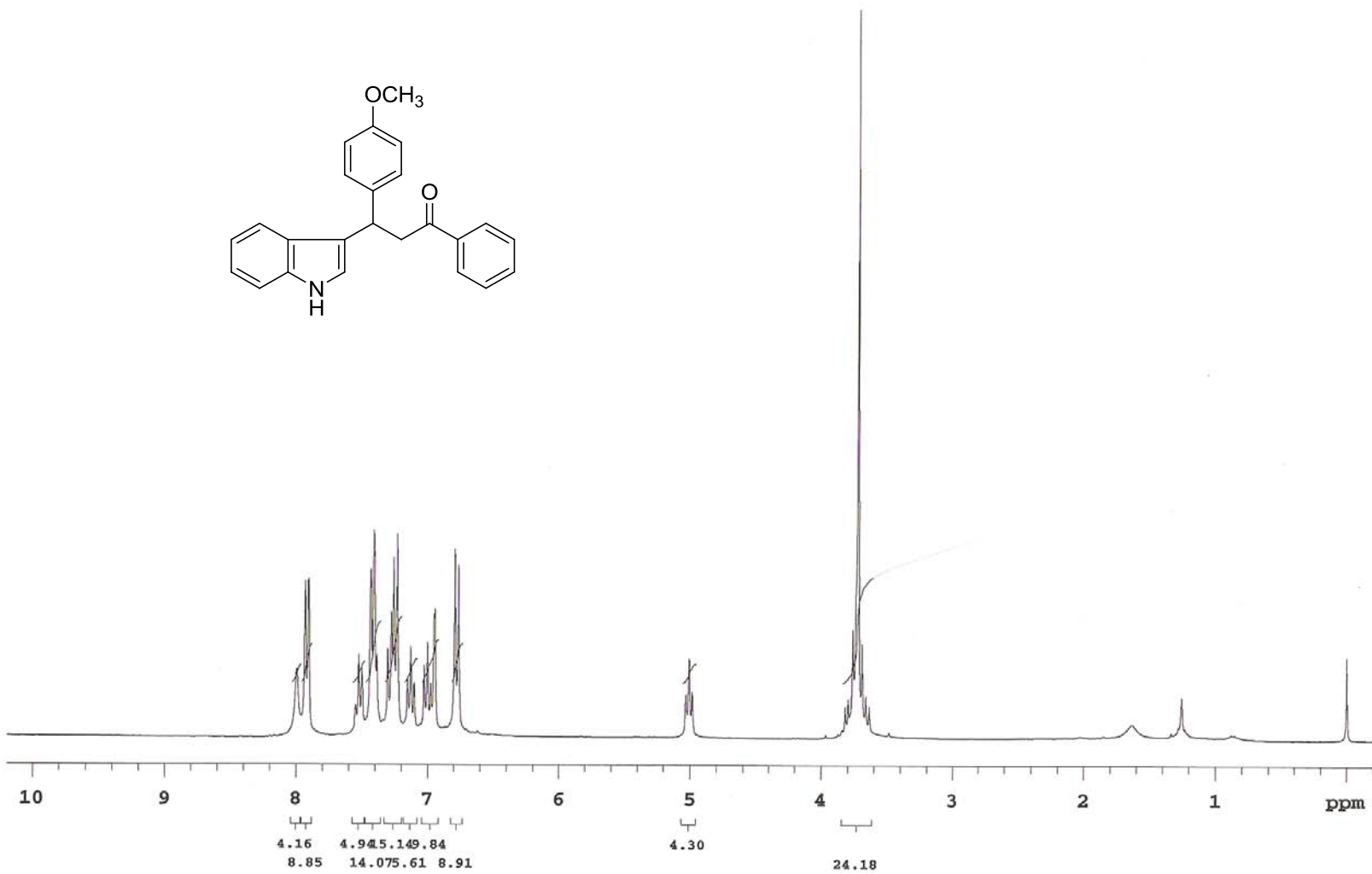
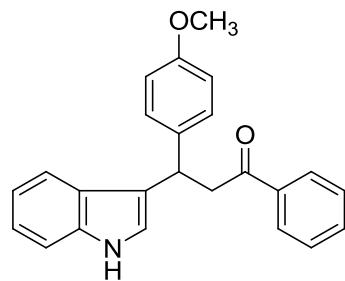
Espectro de ^1H RMN do composto **28a** (CDCl_3 , 300 MHz)



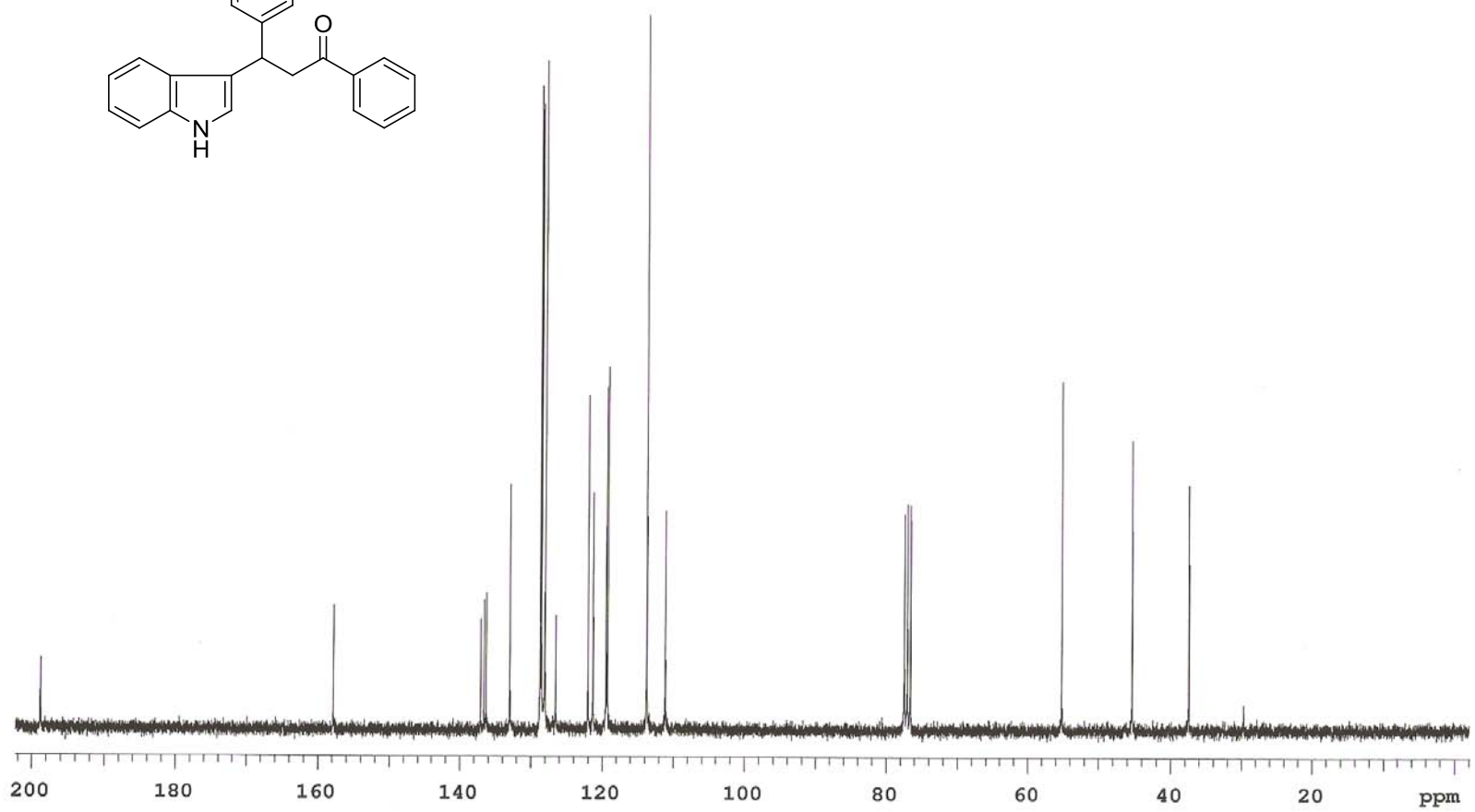
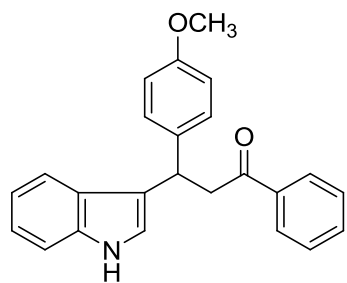
Espectro de ^{13}C RMN do composto **28a** (CDCl_3 , 75 MHz)



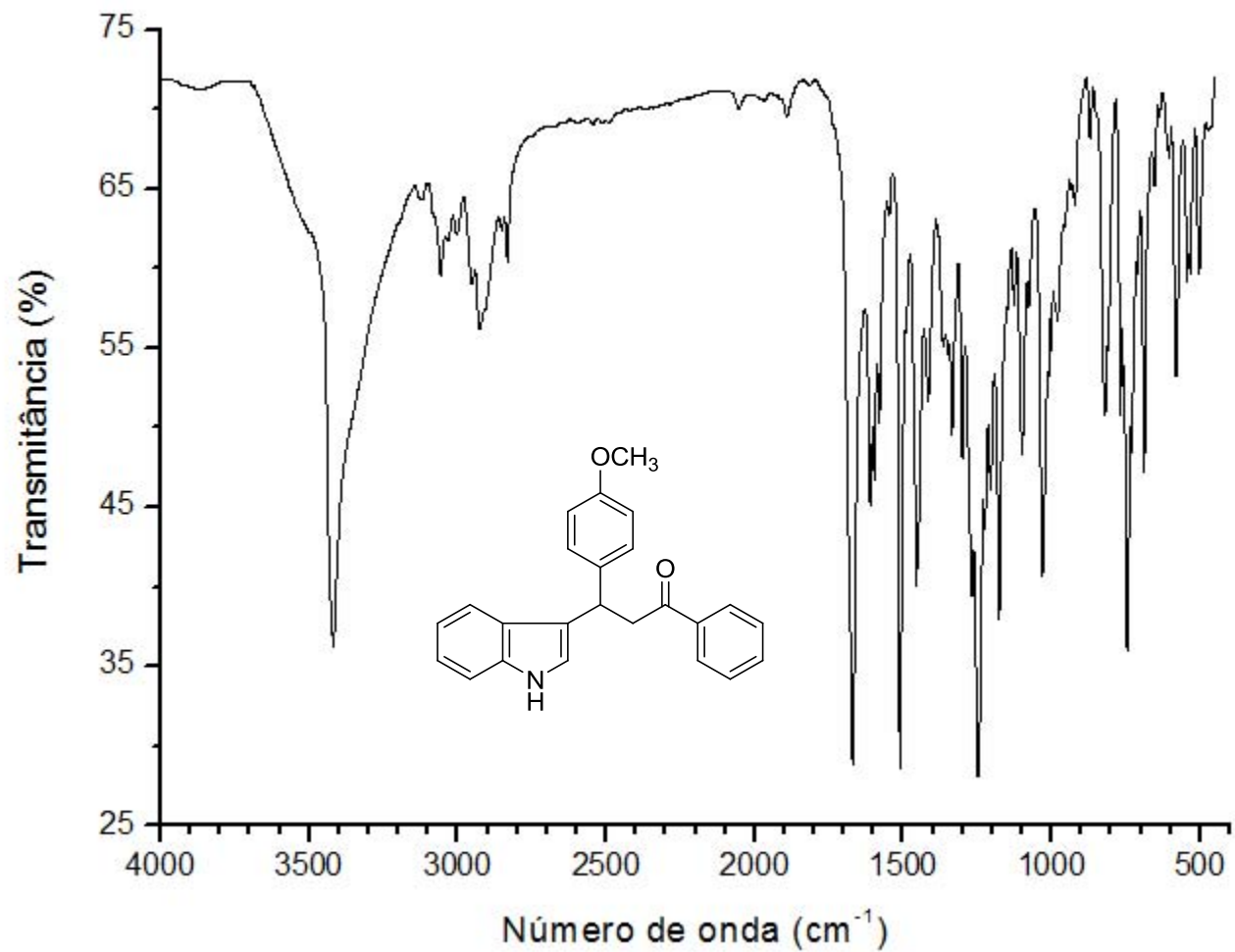
Espectro de IV do composto **28a** (KBr)



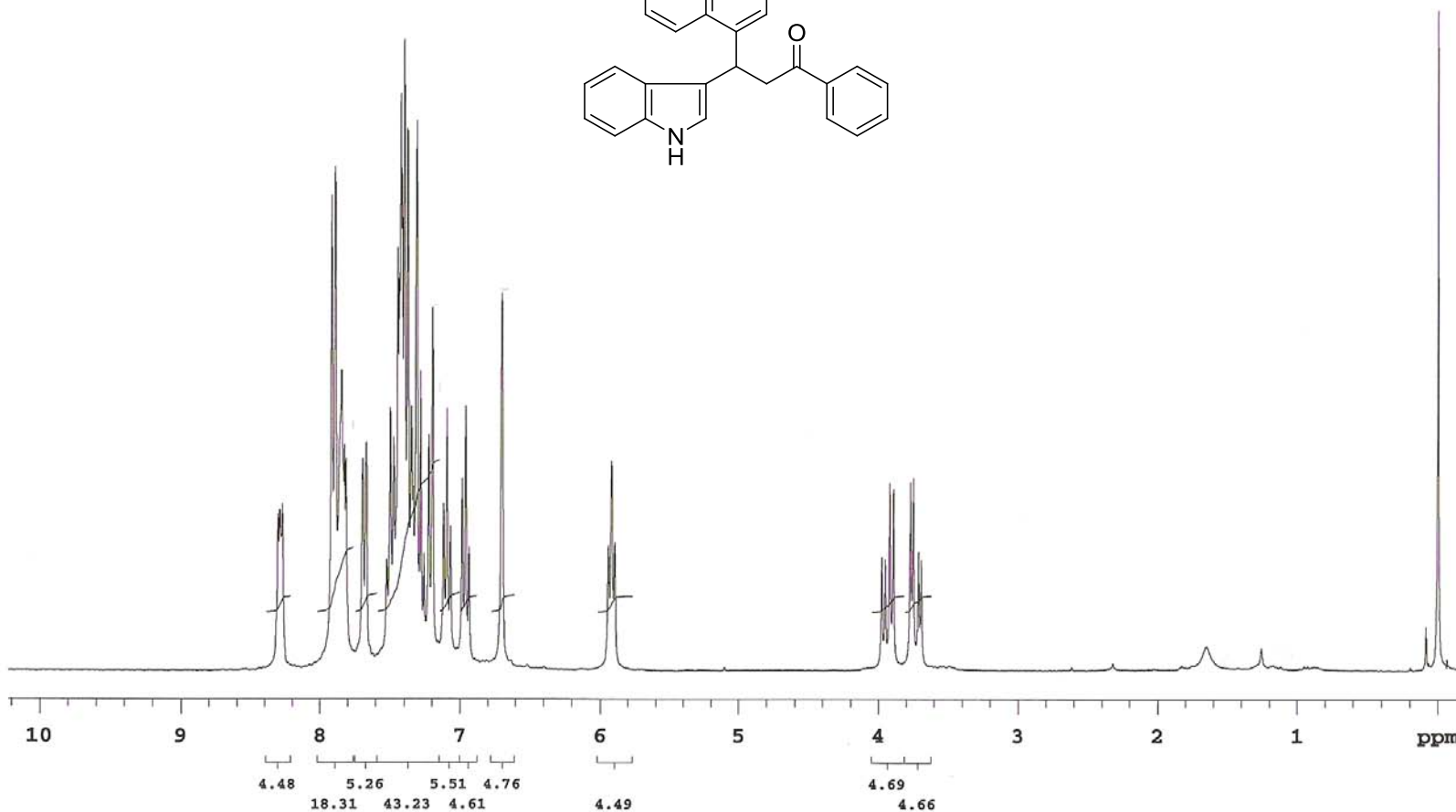
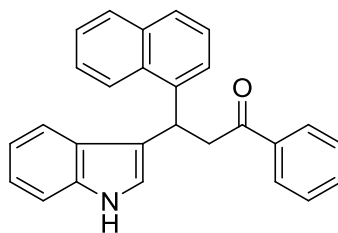
Espectro de ^1H RMN do composto **28b** (CDCl₃, 300 MHz)



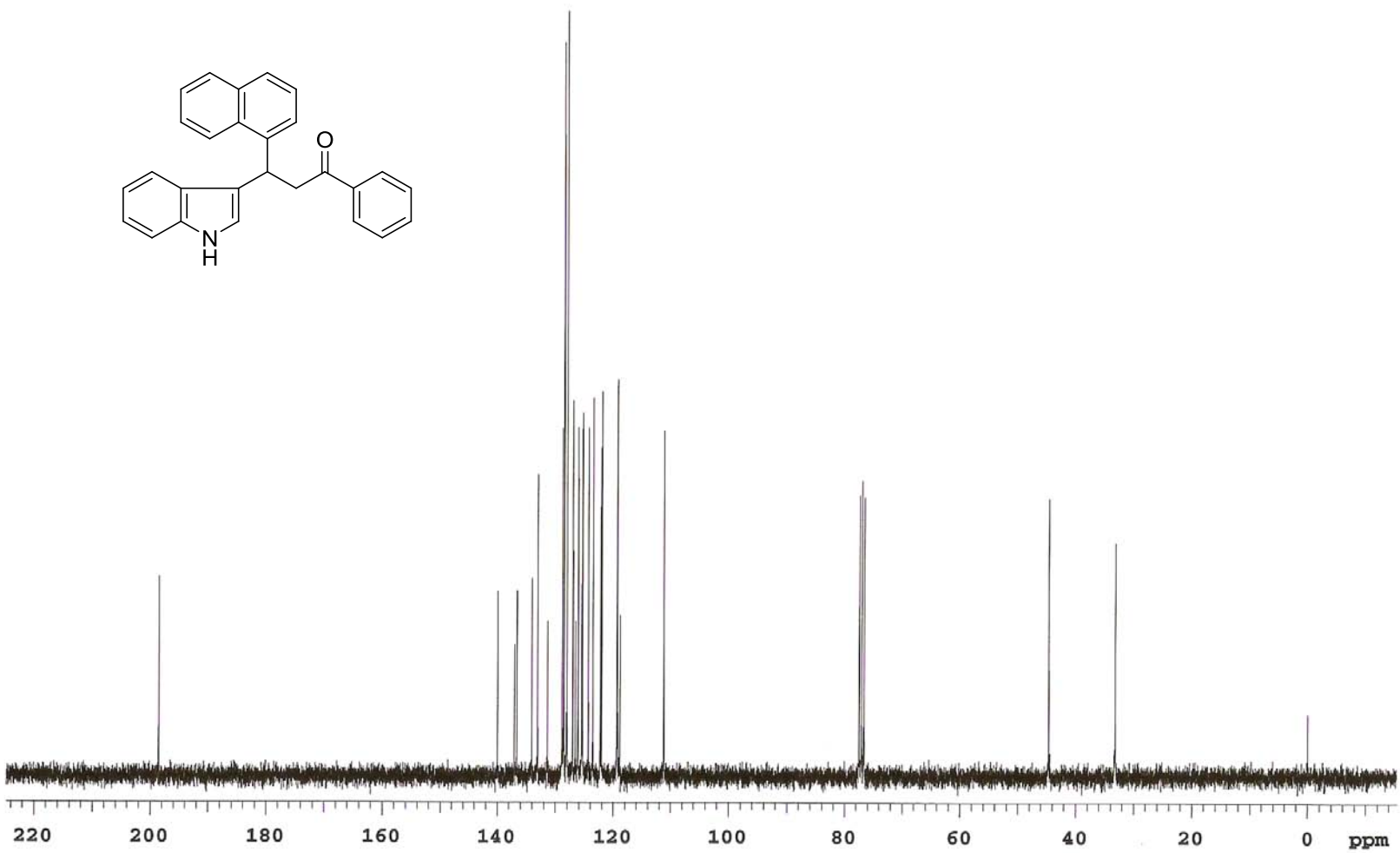
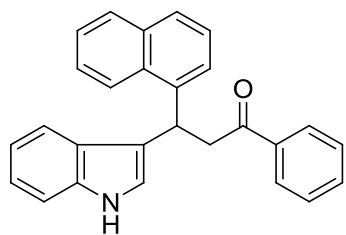
Espectro de ^{13}C RMN do composto **28b** (CDCl₃, 75 MHz)



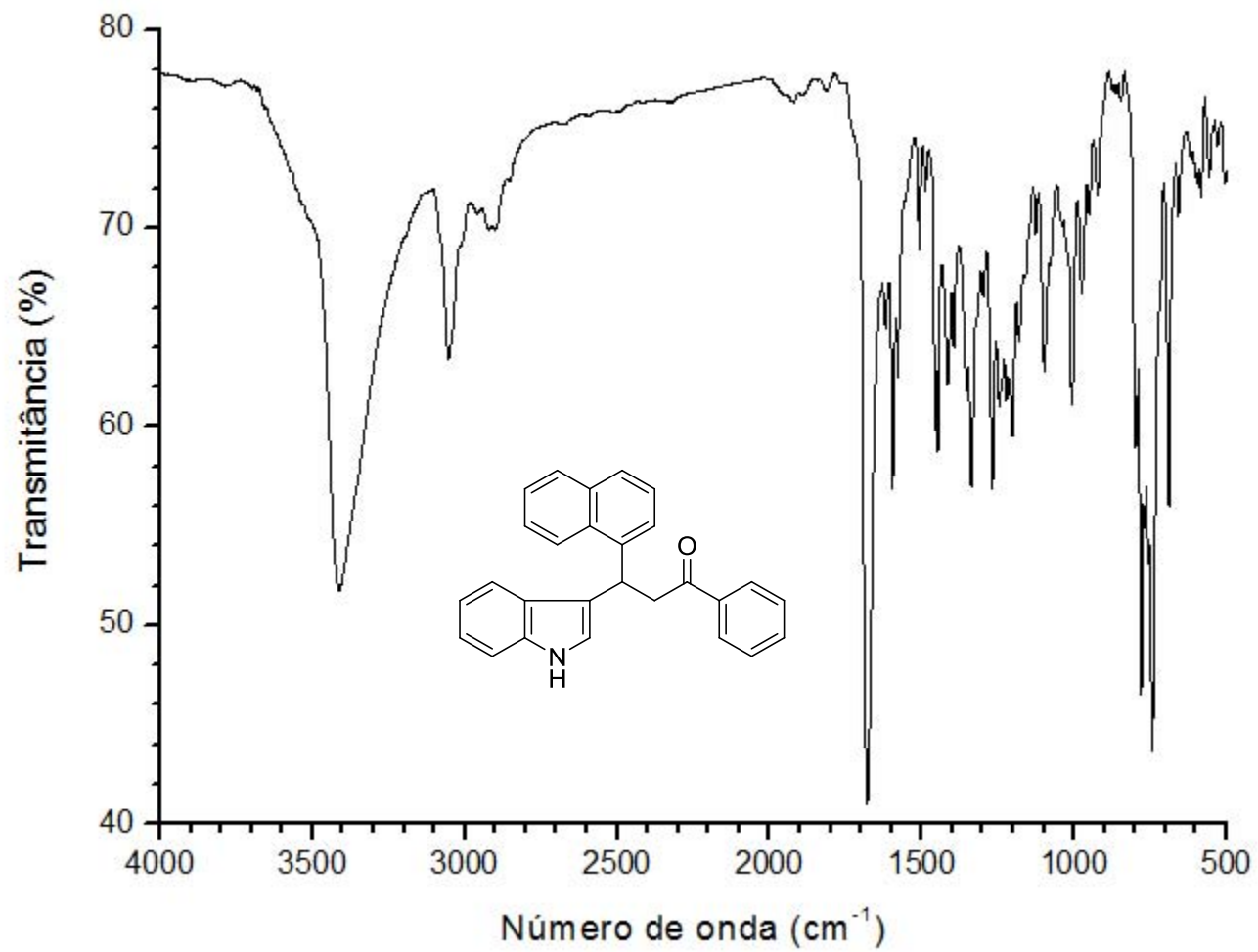
Espectro de IV do composto **28b** (KBr)



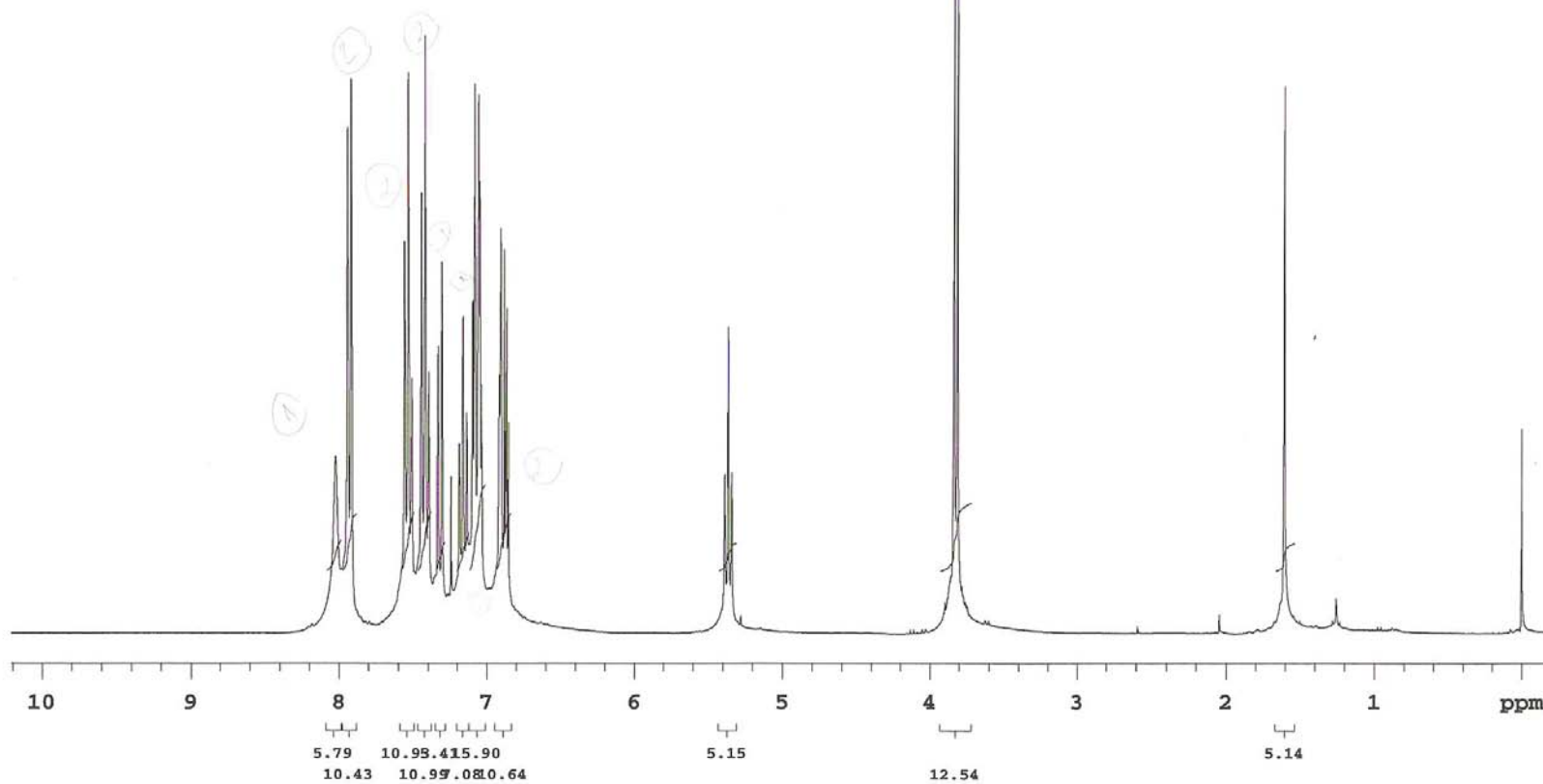
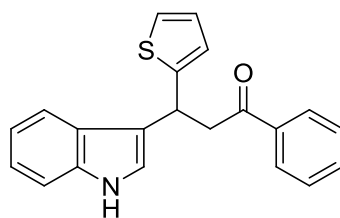
Espectro de ^1H RMN do composto **28c** (CDCl_3 , 300 MHz)



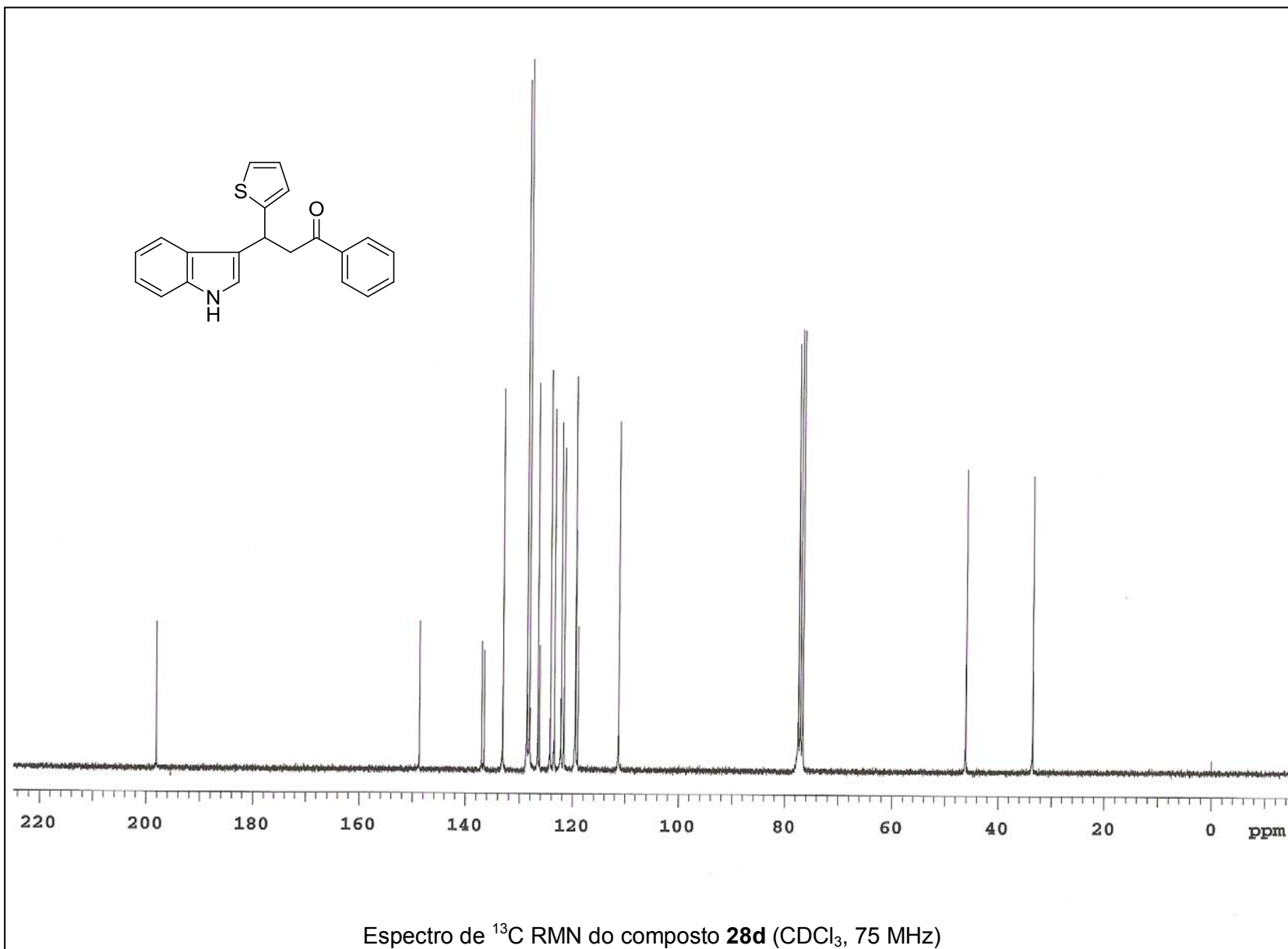
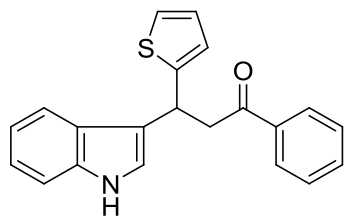
Espectro de ^{13}C RMN do composto **28c** (CDCl_3 , 75 MHz)



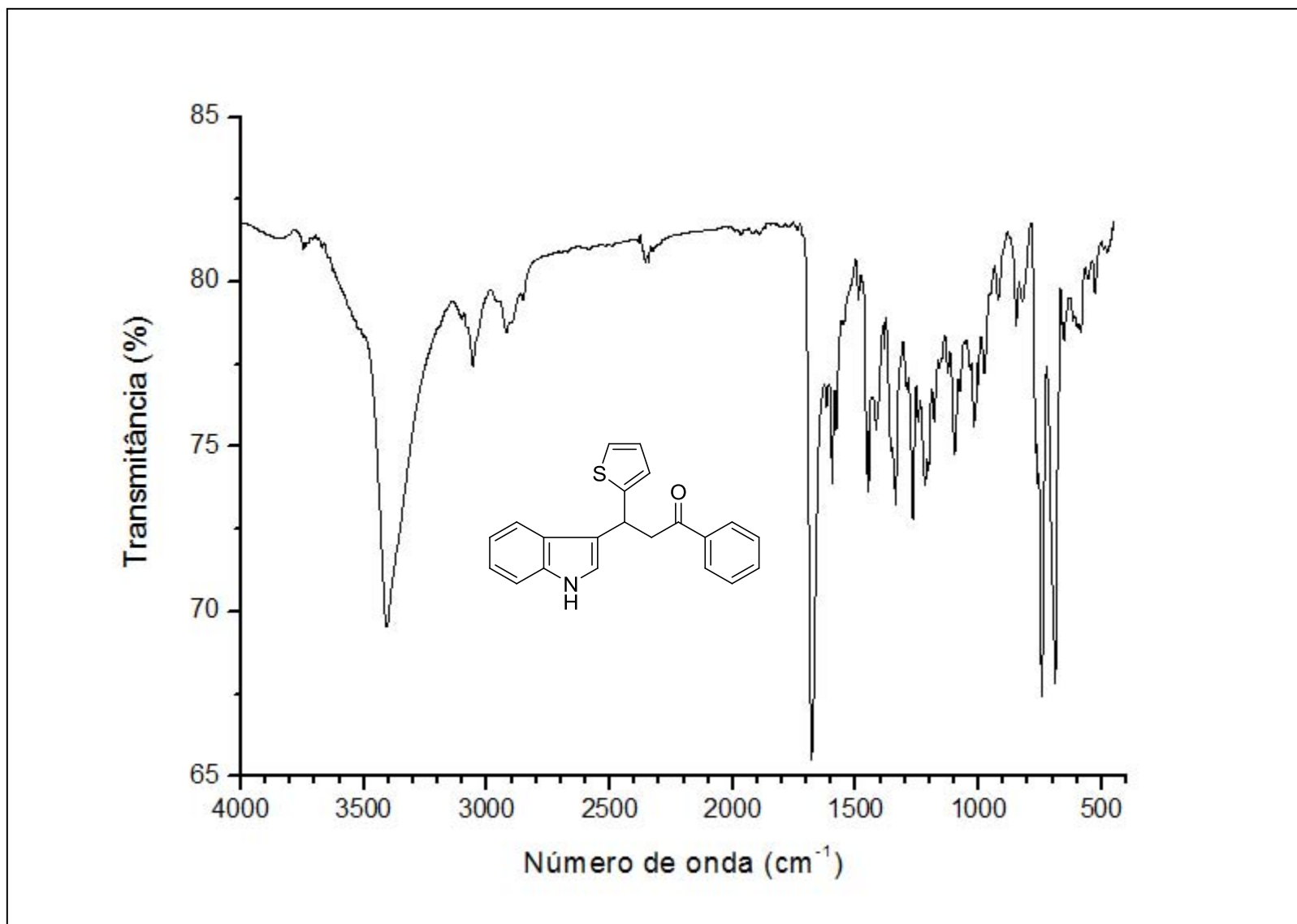
Espectro de IV do composto **28c** (KBr)



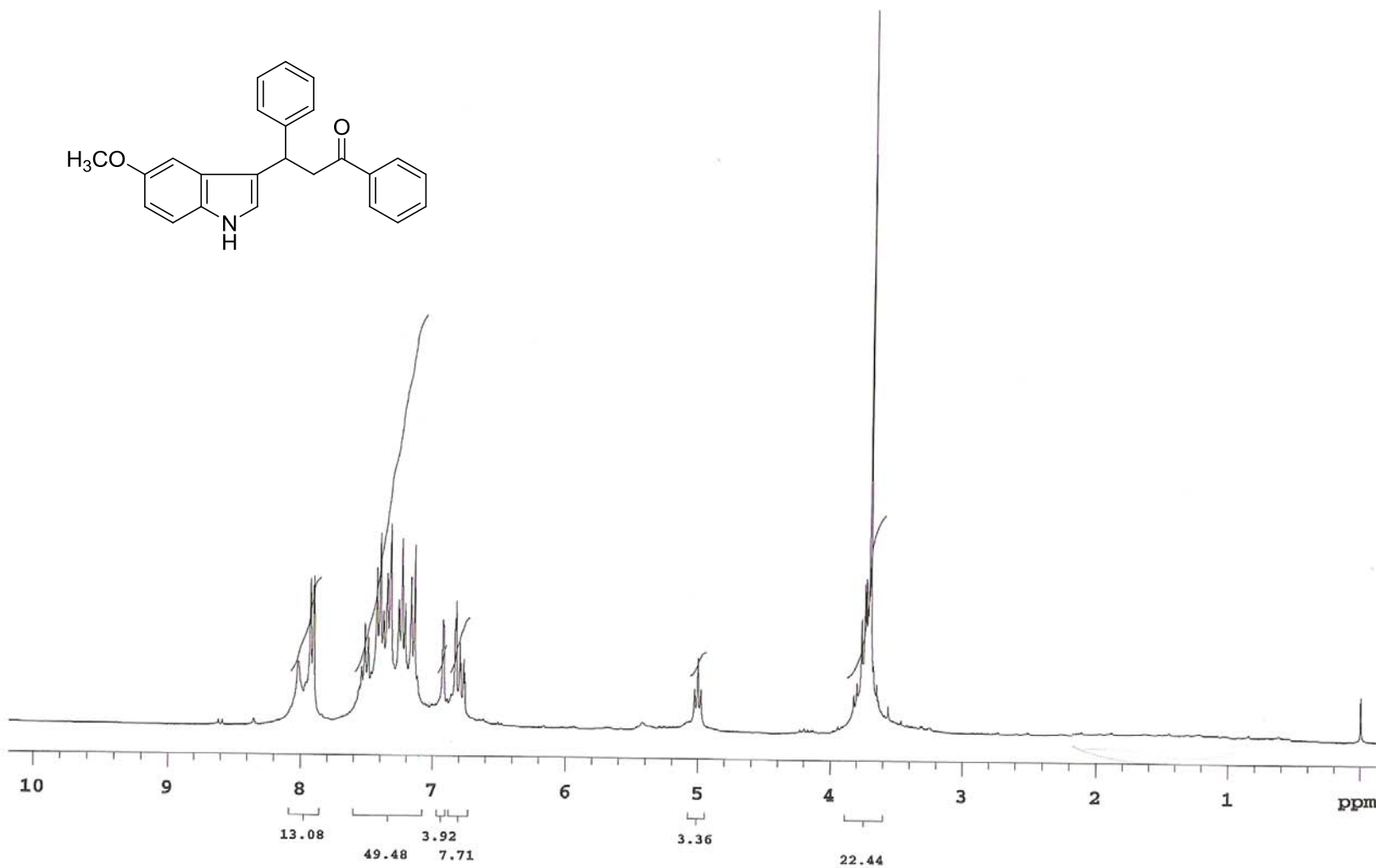
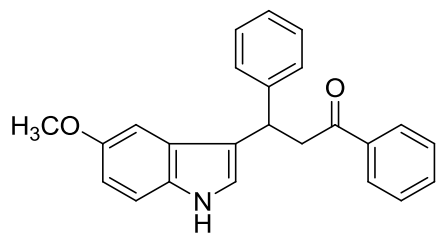
Espectro de ^1H RMN do composto **28d** (CDCl_3 , 300 MHz)



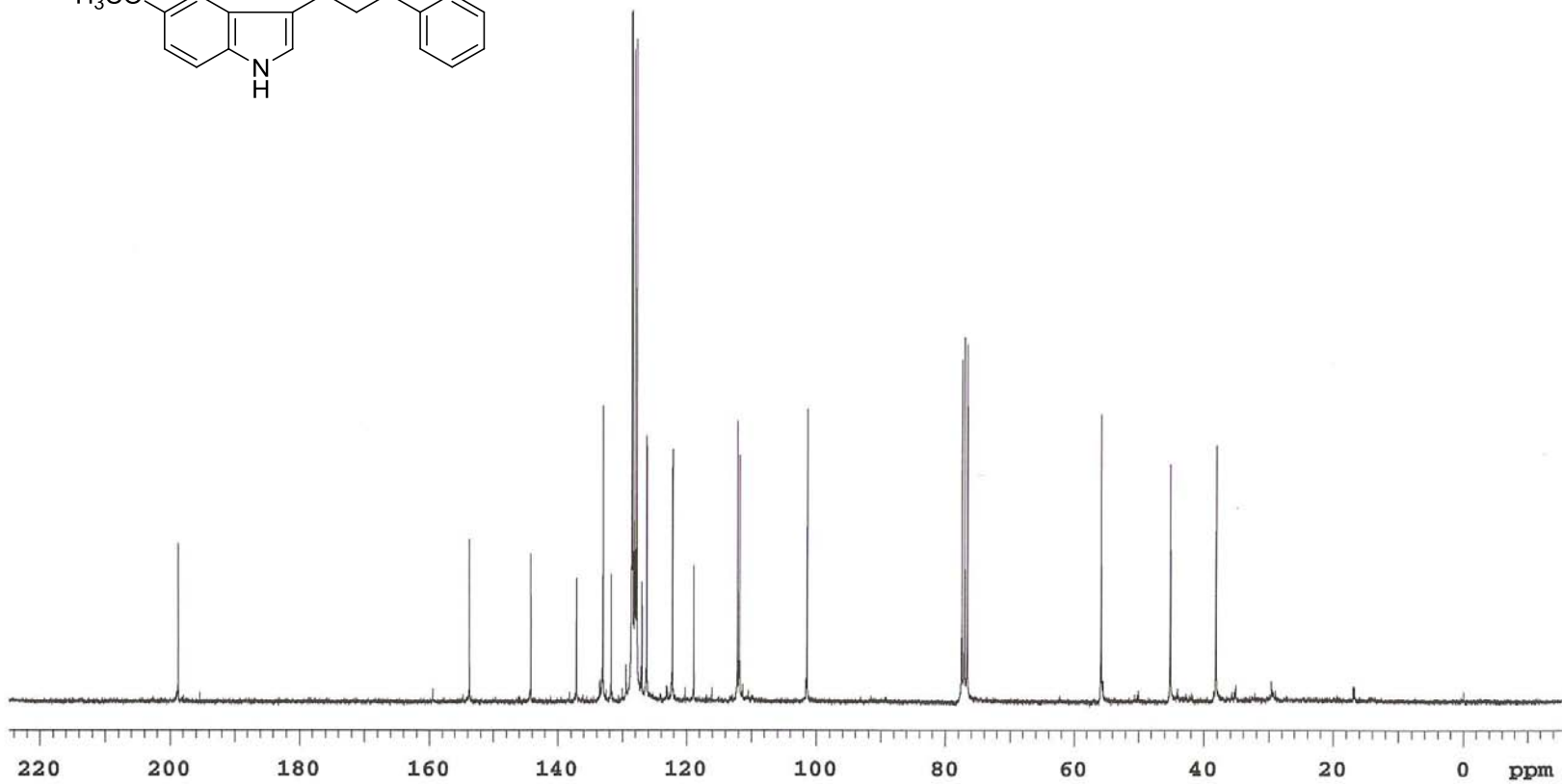
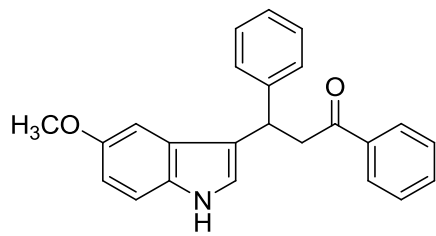
Espectro de ¹³C RMN do composto **28d** (CDCl₃, 75 MHz)



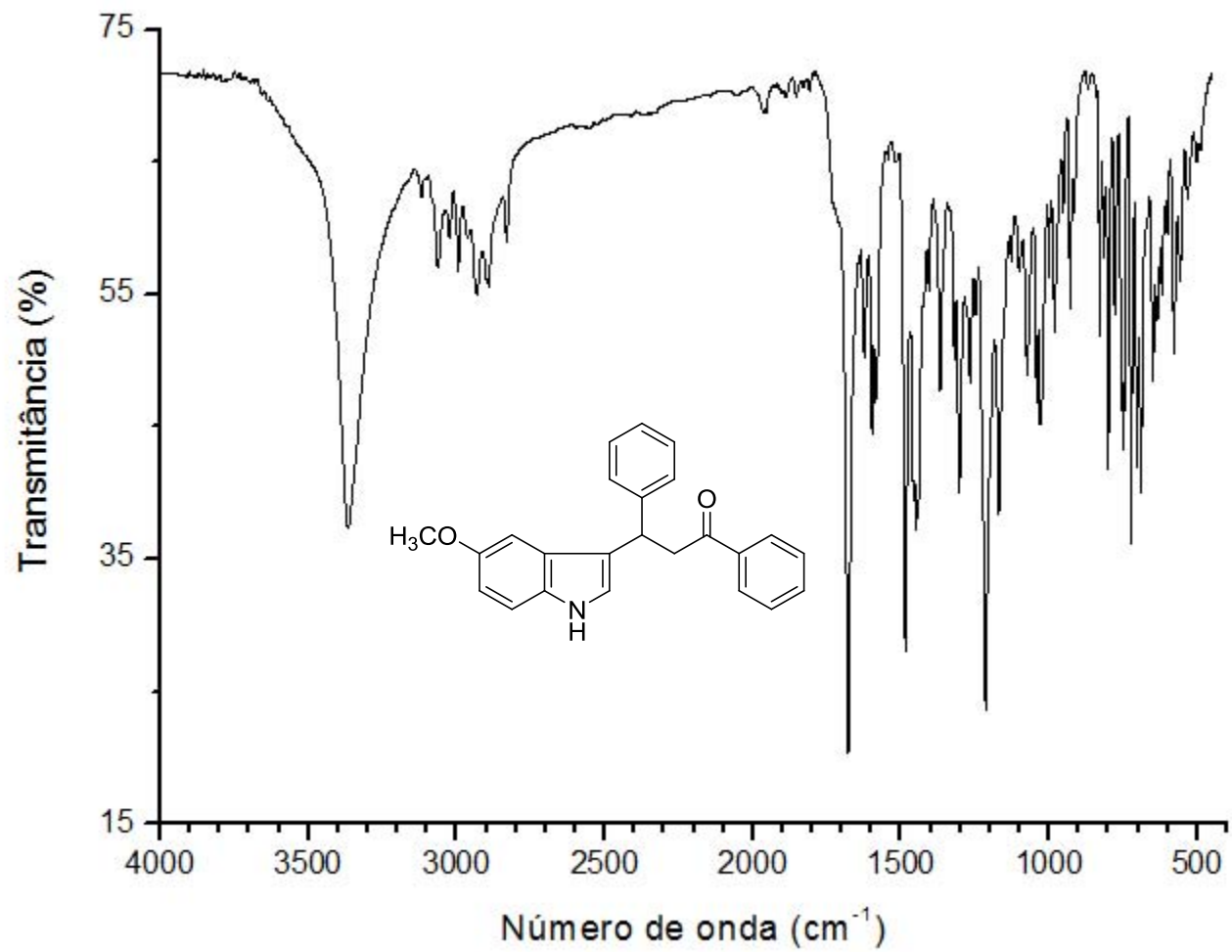
Espectro de IV do composto **28d** (KBr)



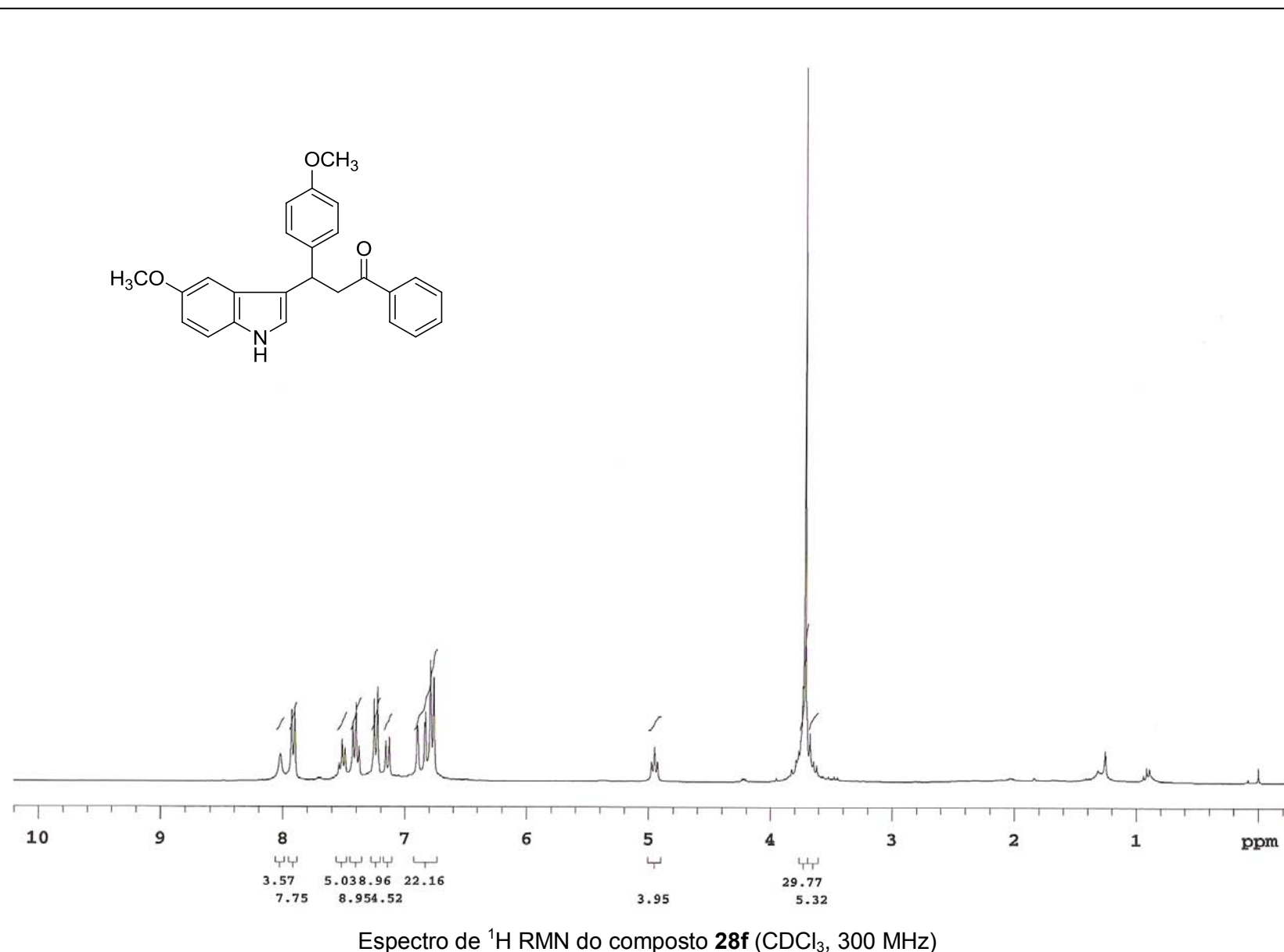
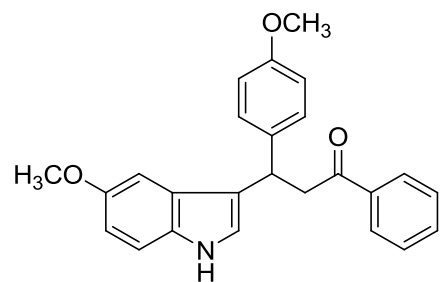
Espectro de ^1H RMN do composto **28e** (CDCl_3 , 300 MHz)

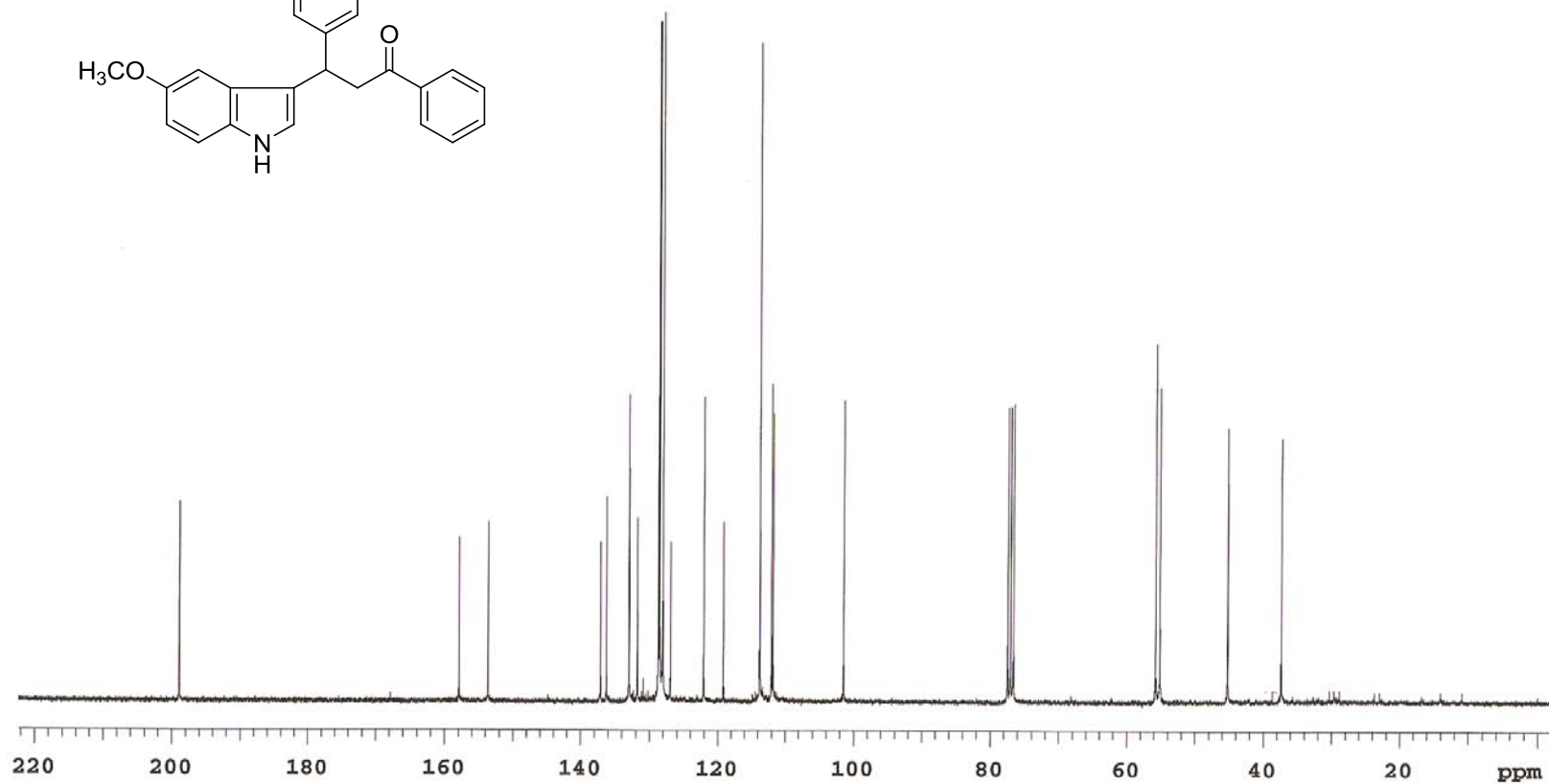
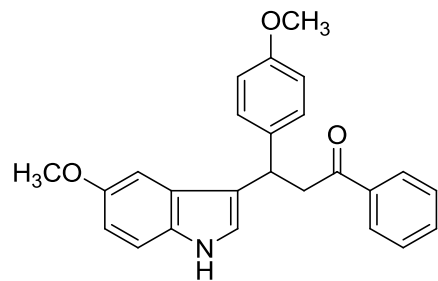


Espectro de ¹³C RMN do composto **28e** (CDCl₃, 75 MHz)

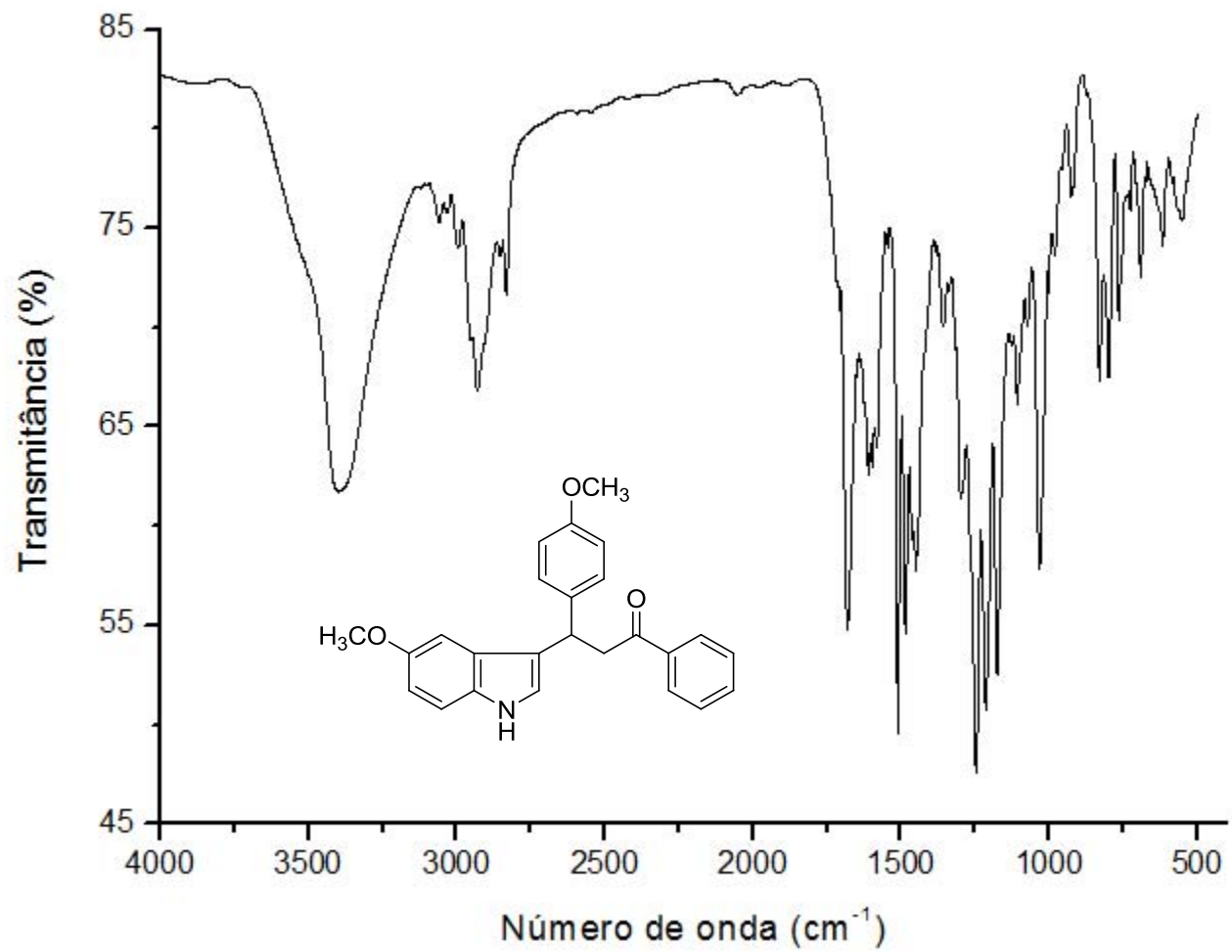


Espectro de IV do composto **28e** (KBr)

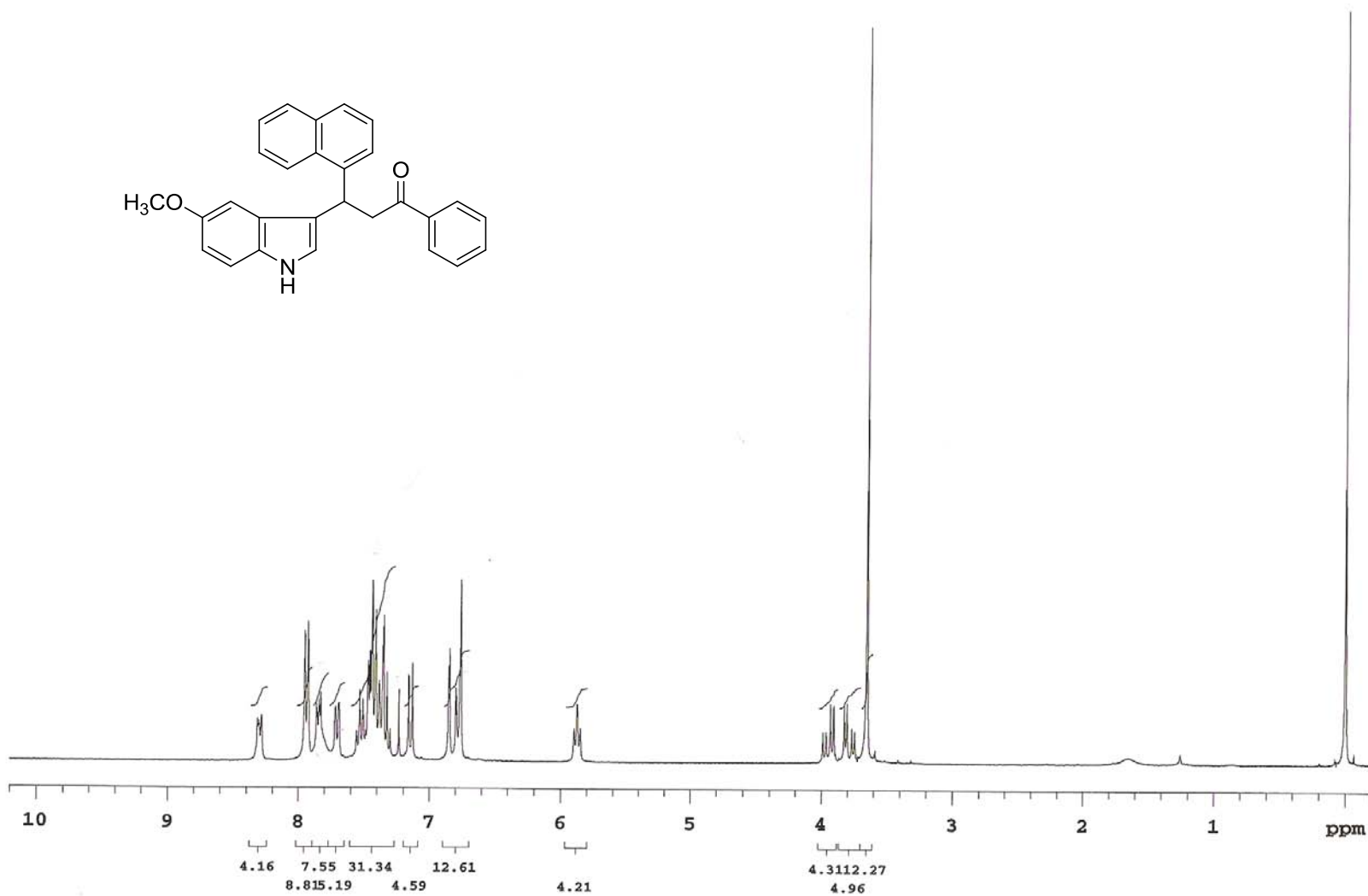
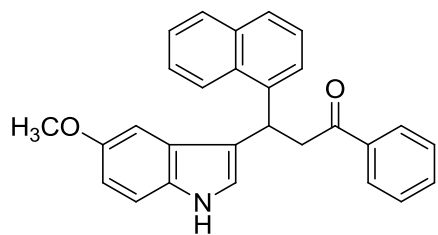




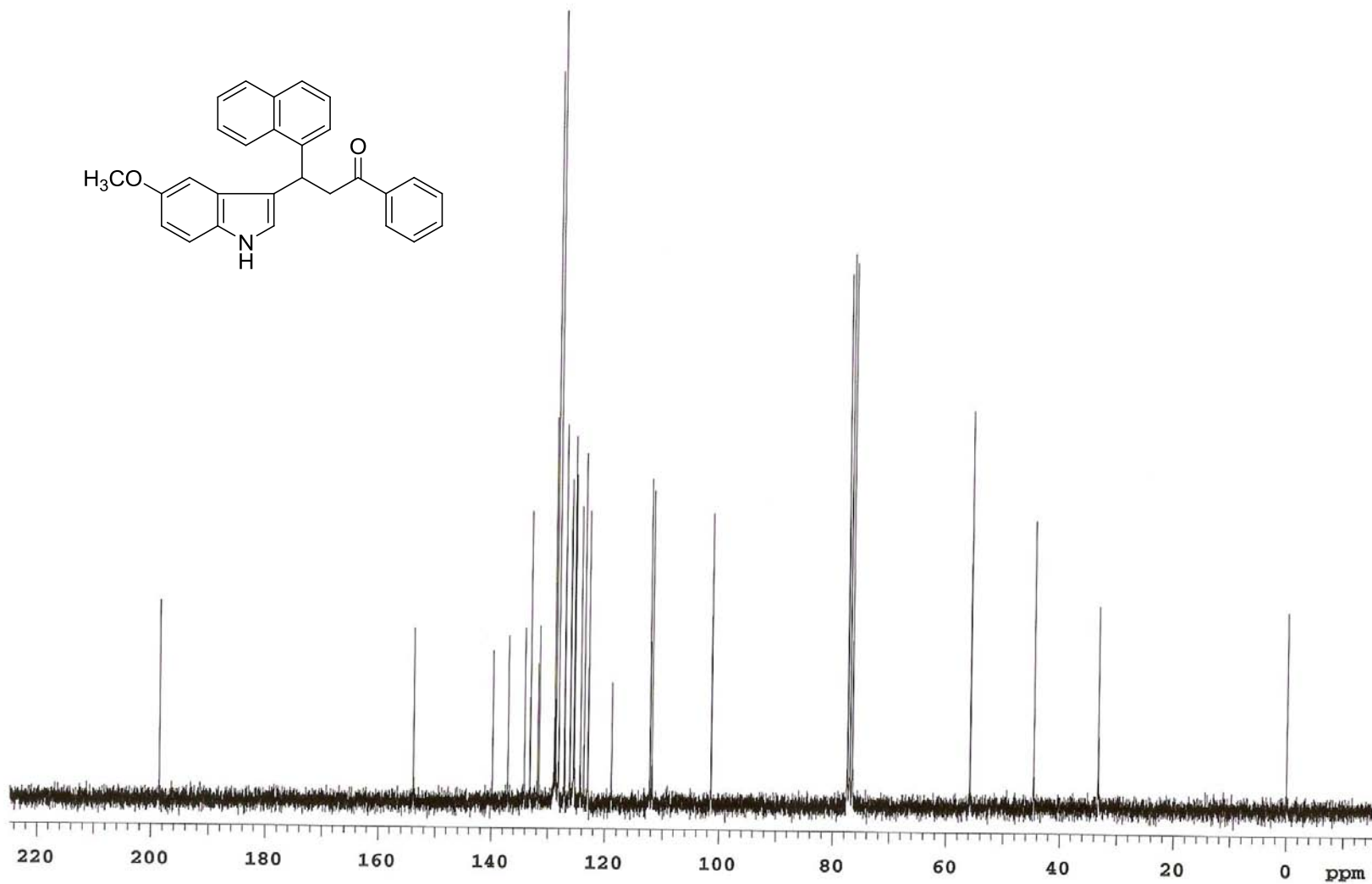
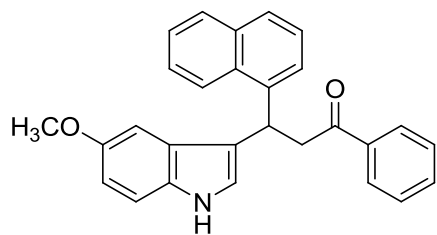
Espectro de ¹³C RMN do composto **28f** (CDCl₃, 75 MHz)



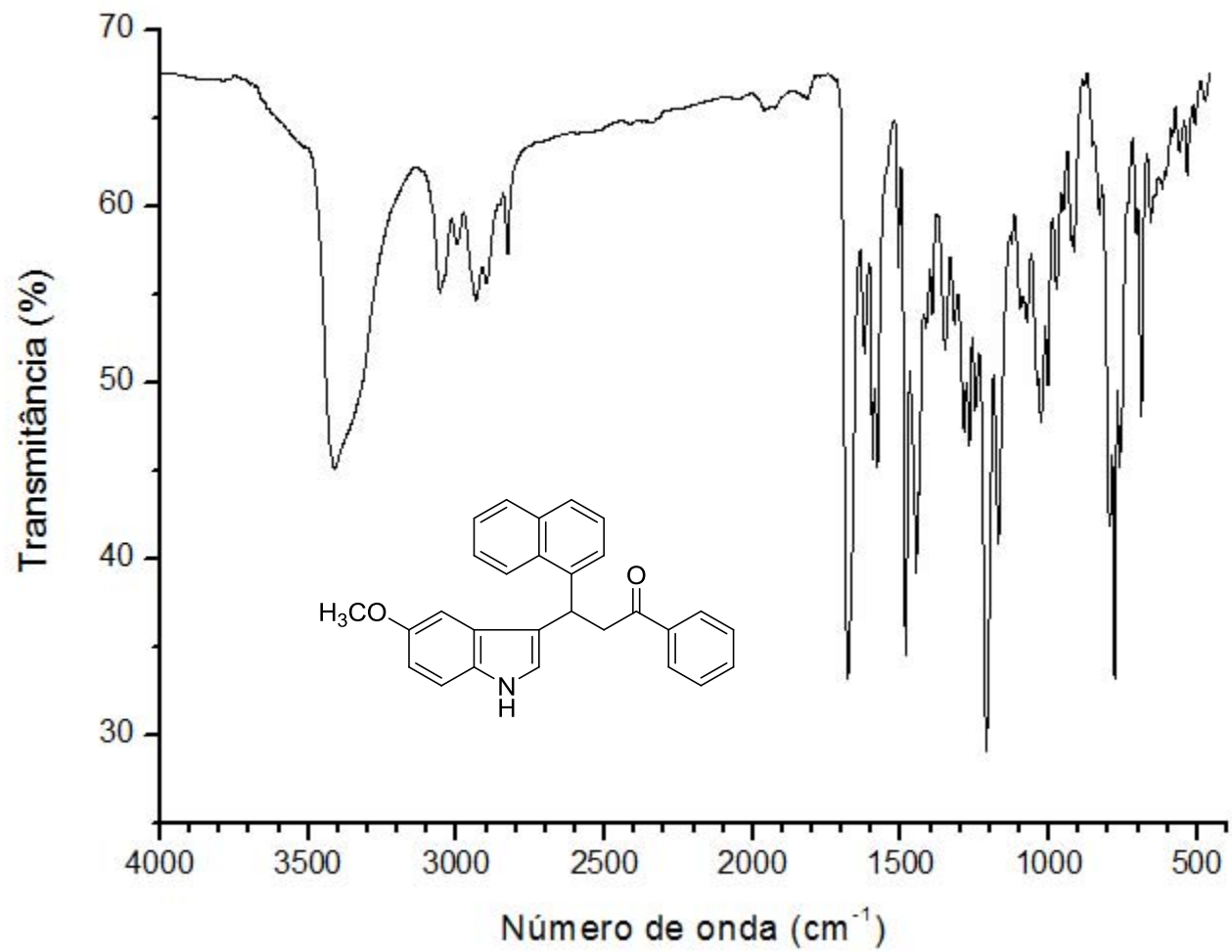
Espectro de IV do composto **28f** (KBr)



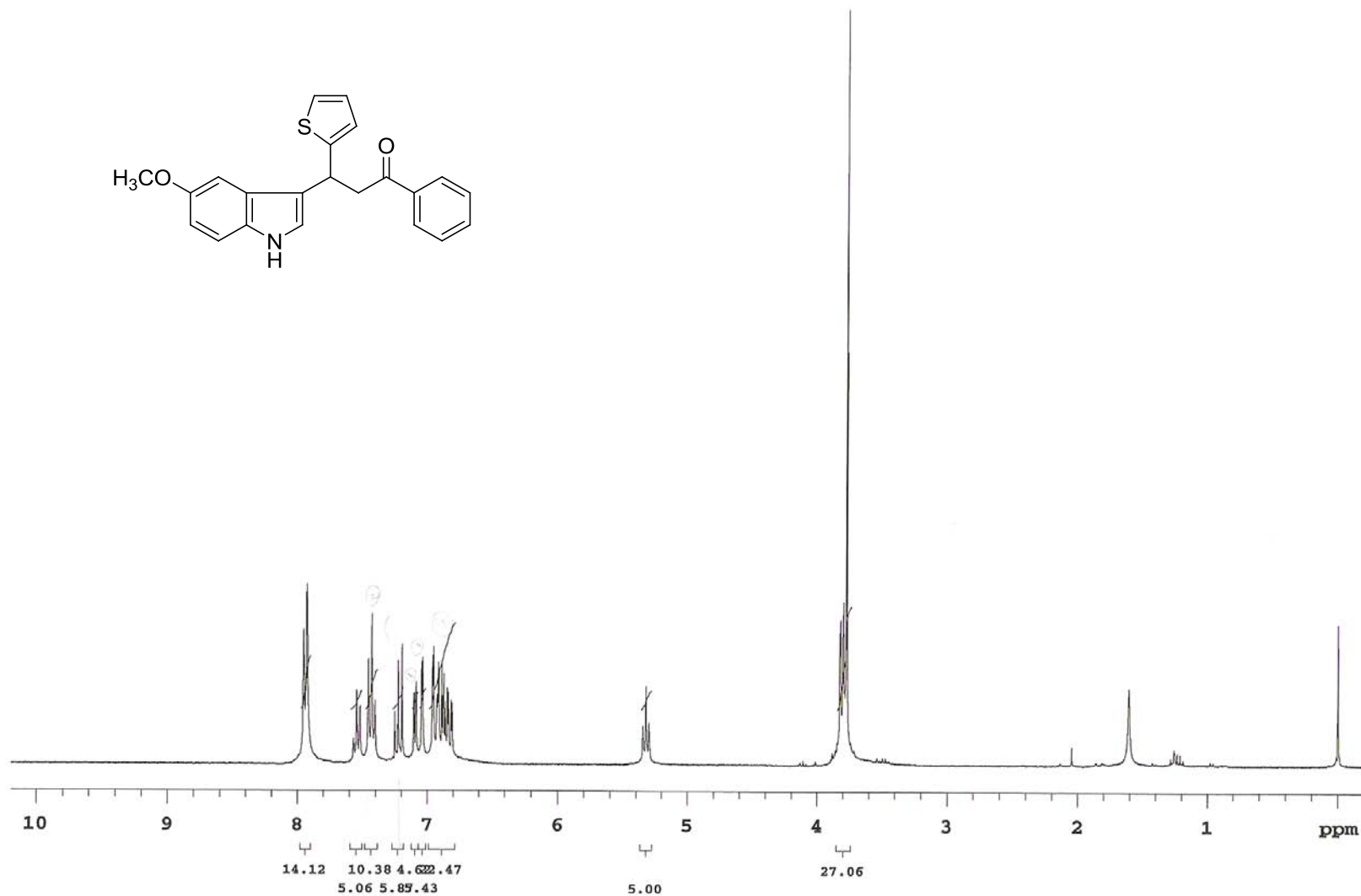
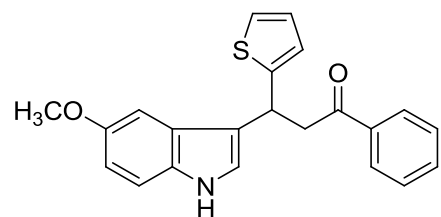
Espectro de ^1H RMN do composto **28g** (CDCl_3 , 300 MHz)



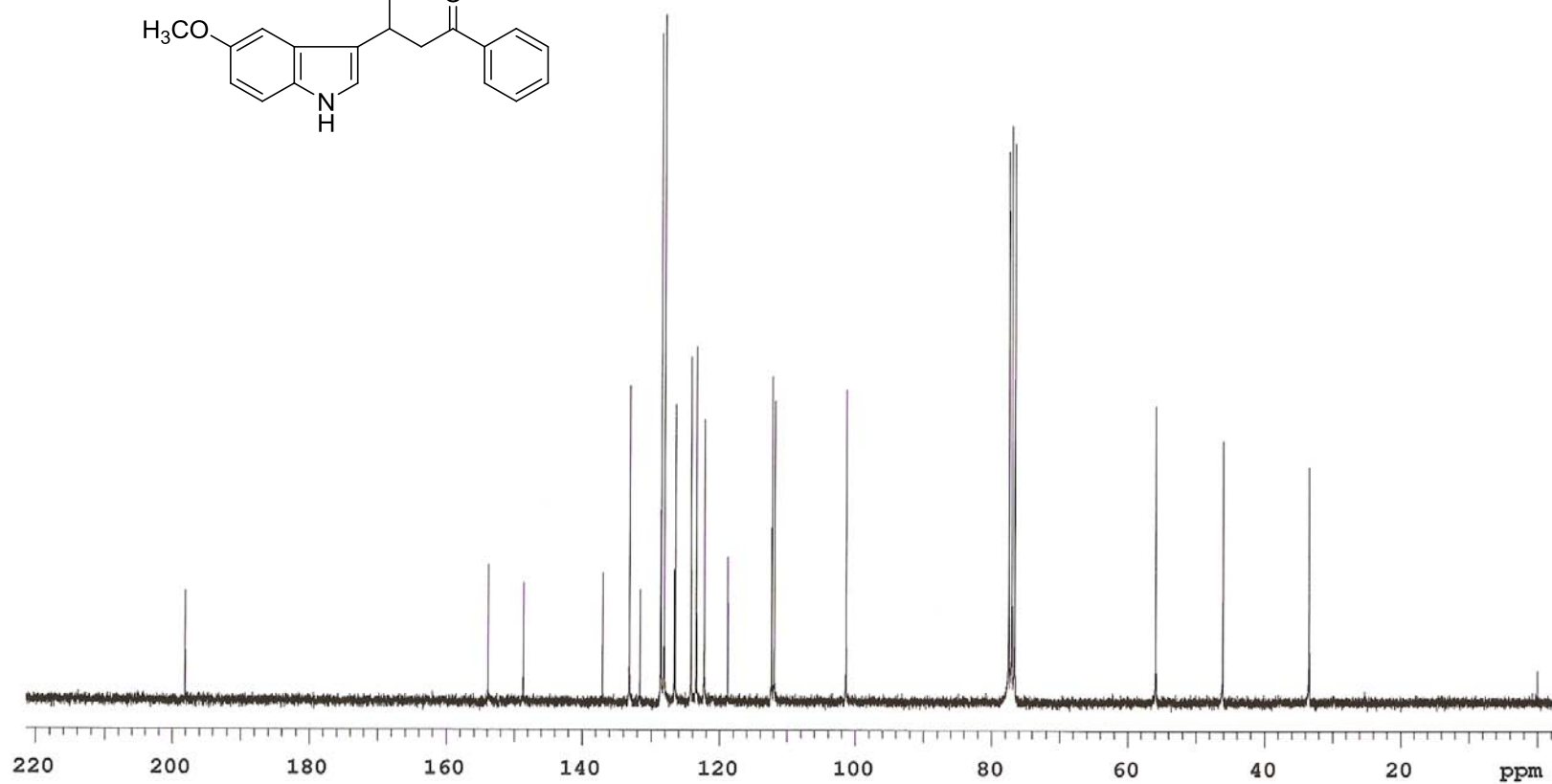
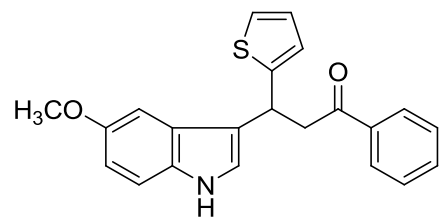
Espectro de ¹³C RMN do composto **28g** (CDCl₃, 75 MHz)



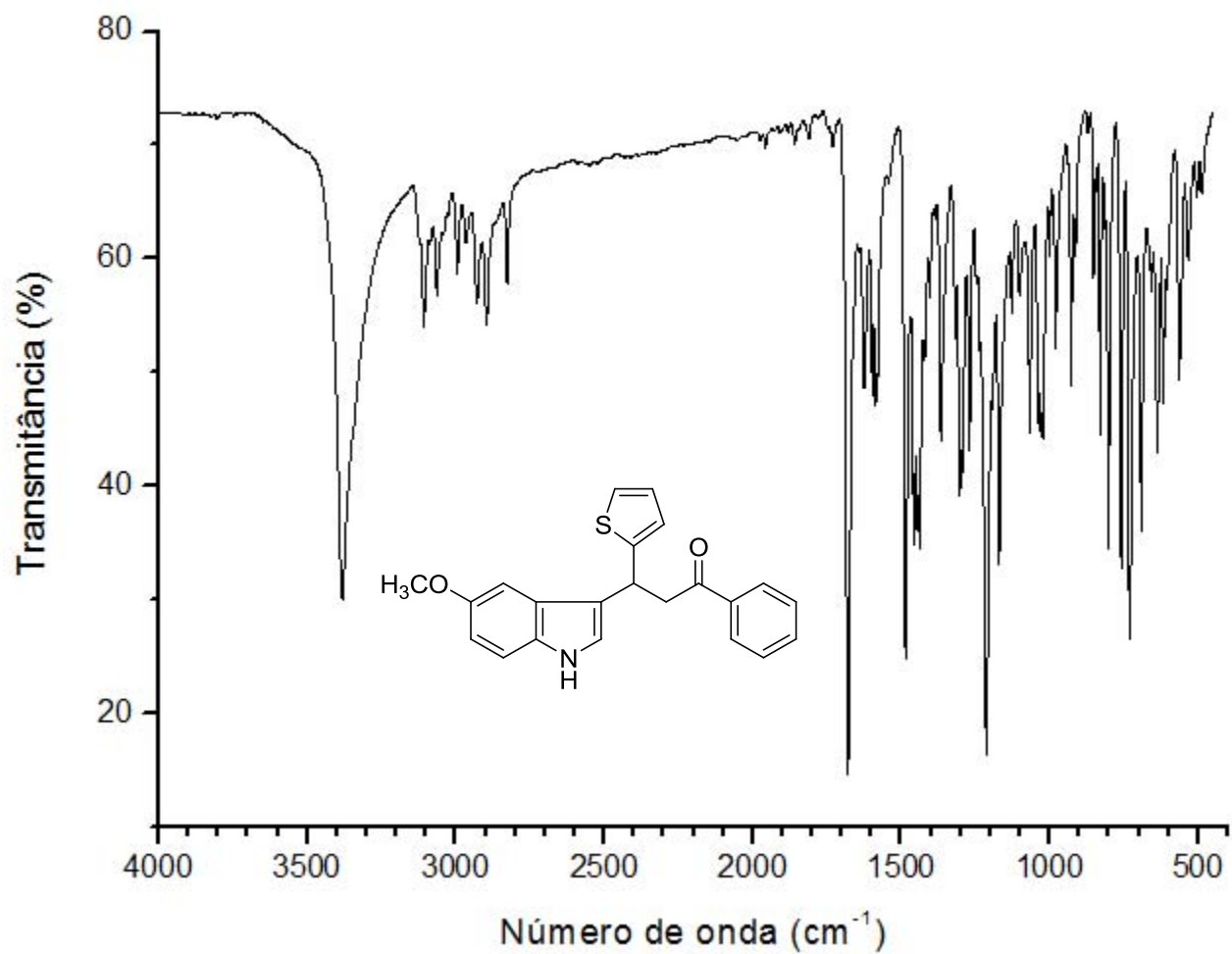
Espectro de IV do composto **28g** (KBr)



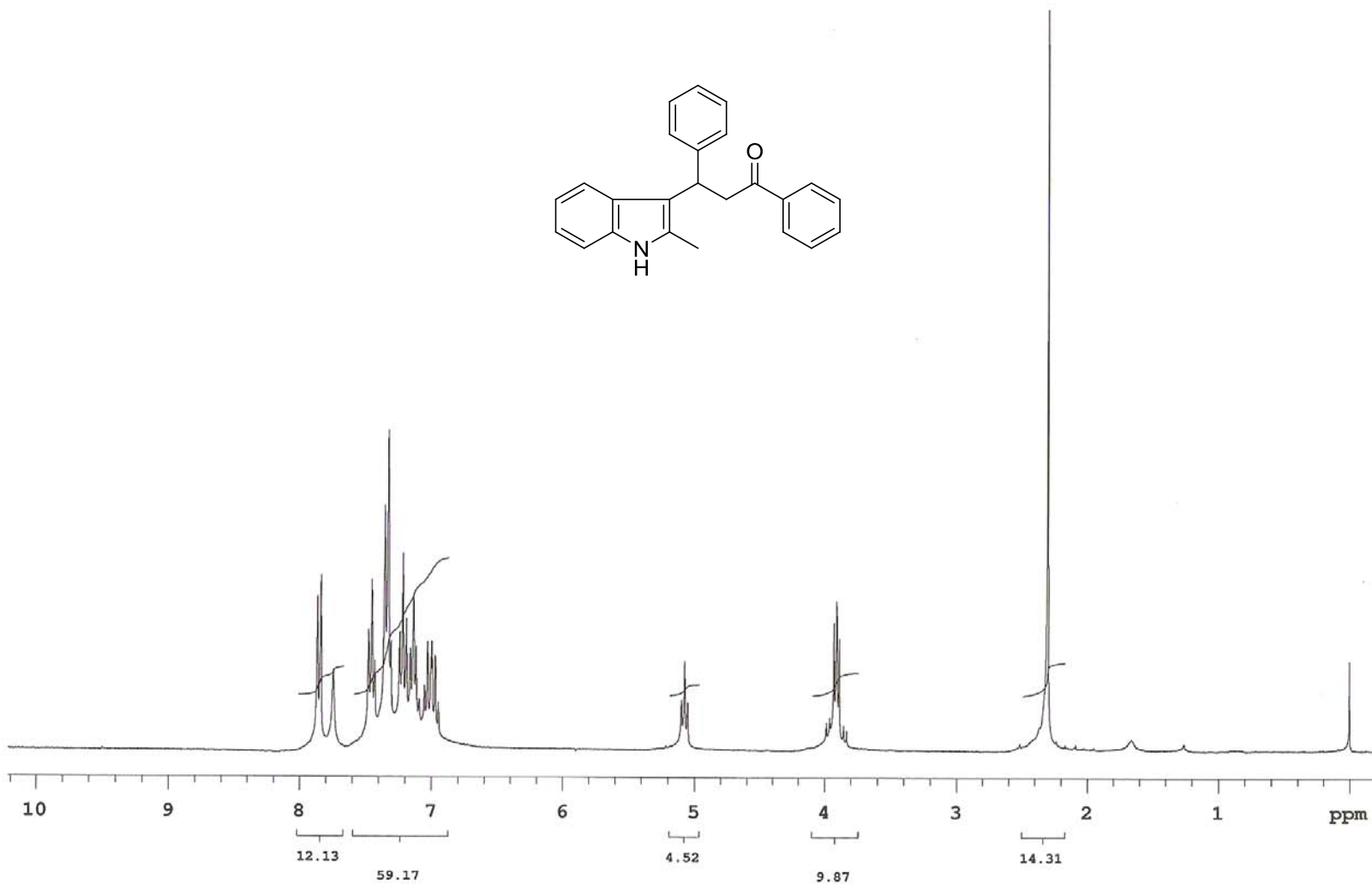
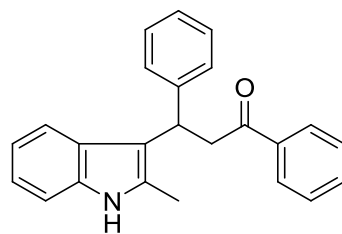
Espectro de ^1H RMN do composto **28h** (CDCl_3 , 300 MHz)



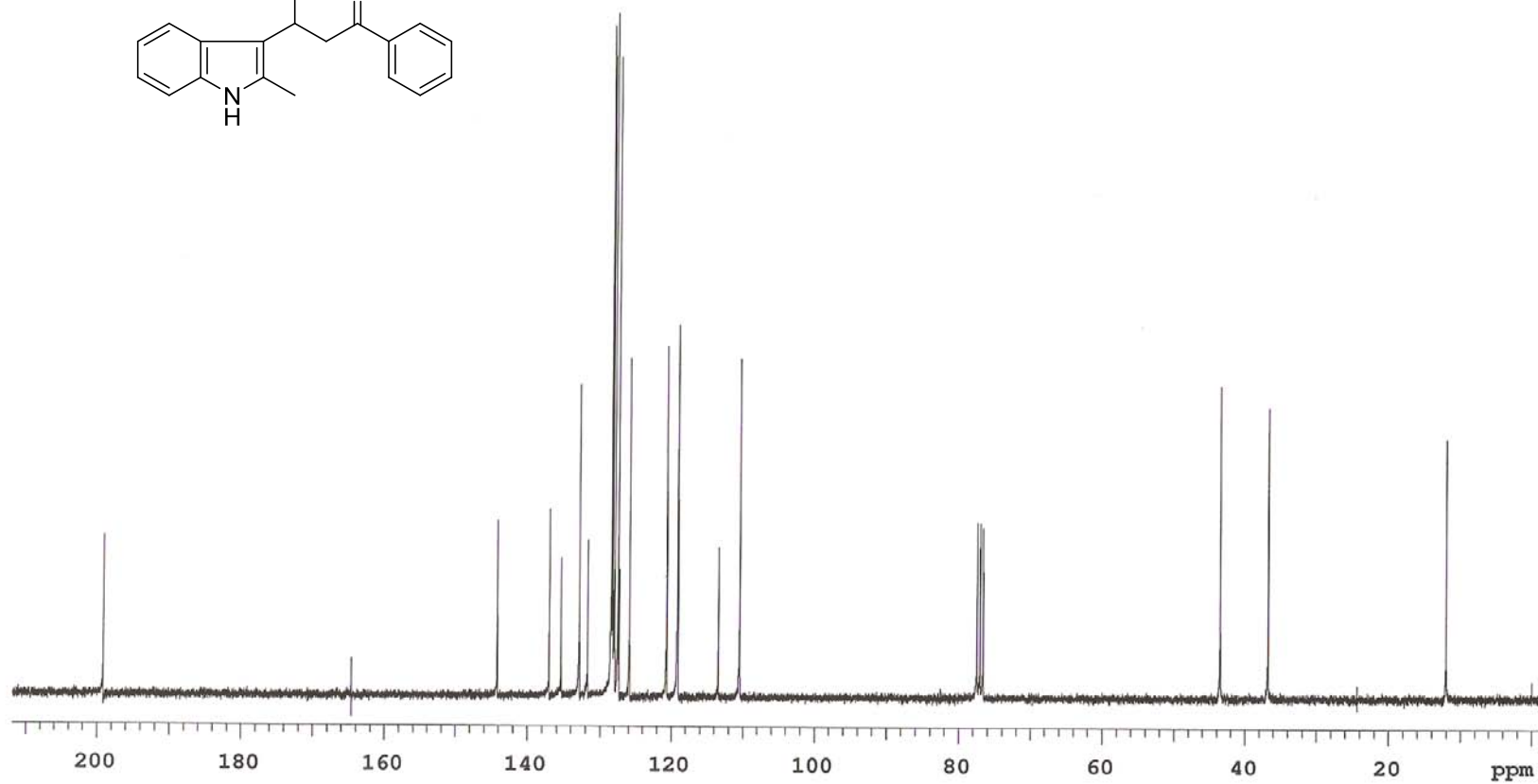
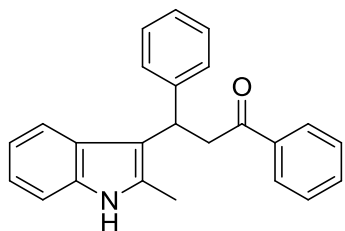
Espectro de ¹³C RMN do composto **28h** (CDCl₃, 75 MHz)



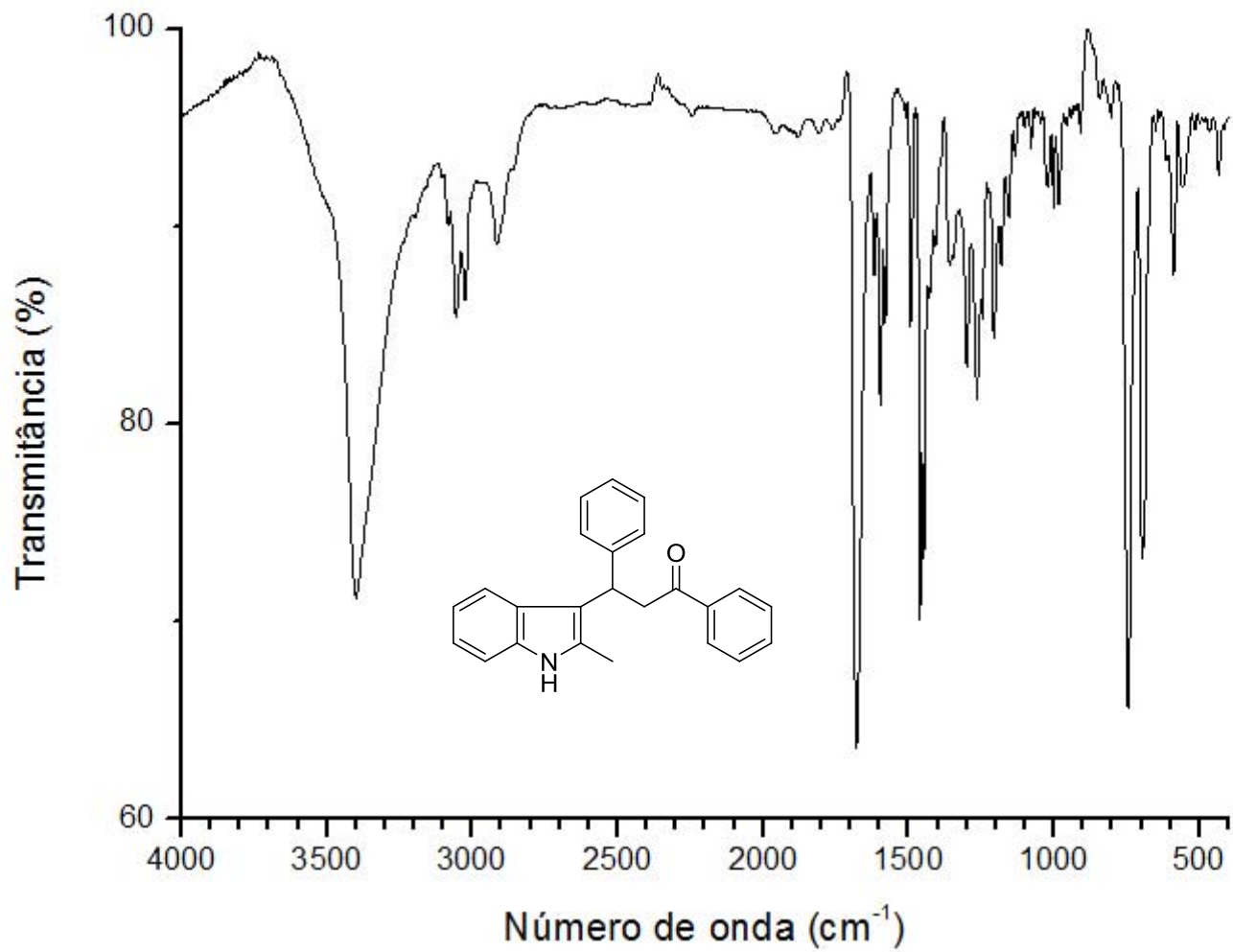
Espectro de IV do composto **28h** (KBr)



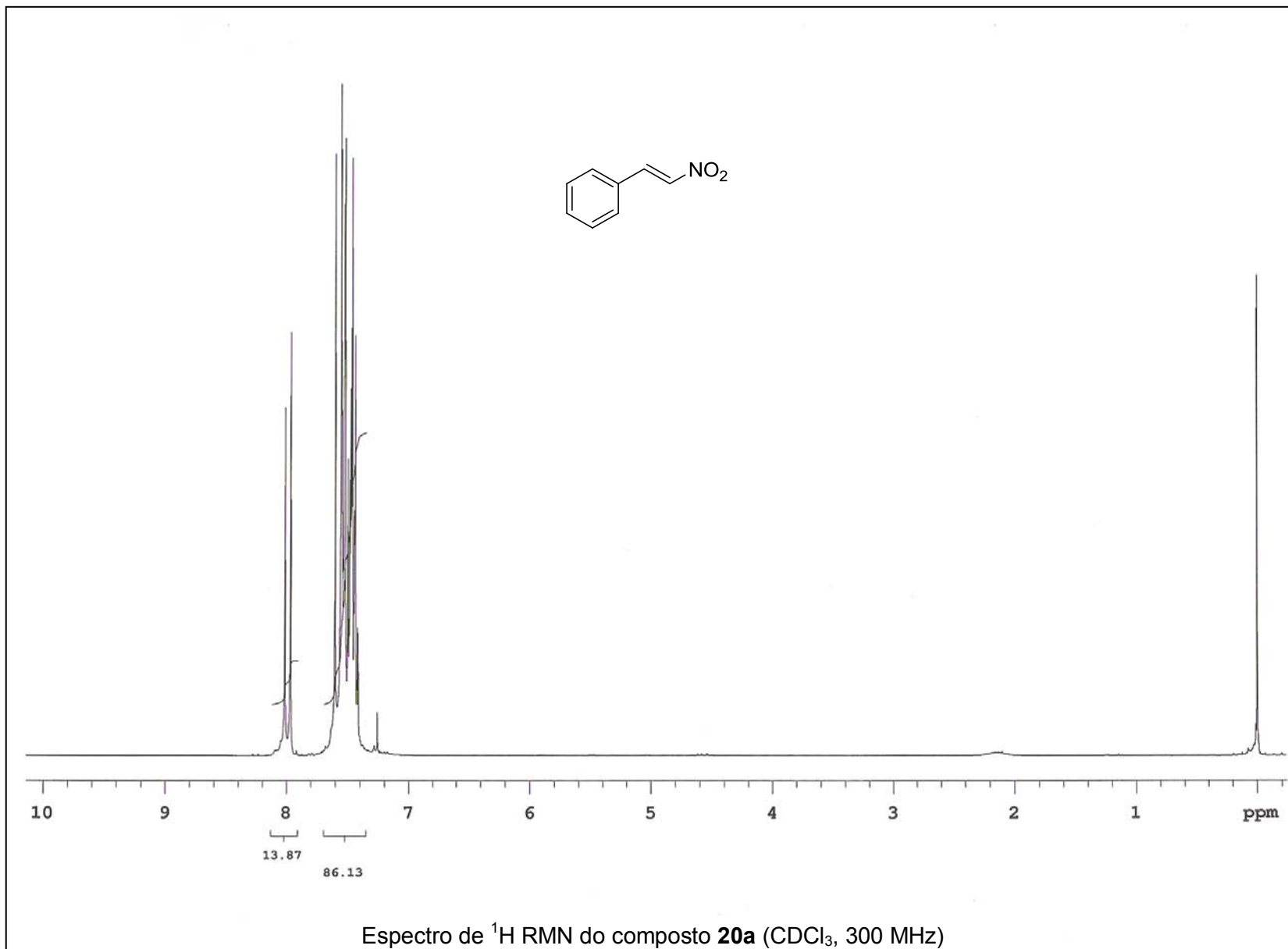
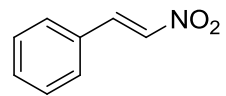
Espectro de ^1H RMN do composto **28i** (CDCl_3 , 300 MHz)

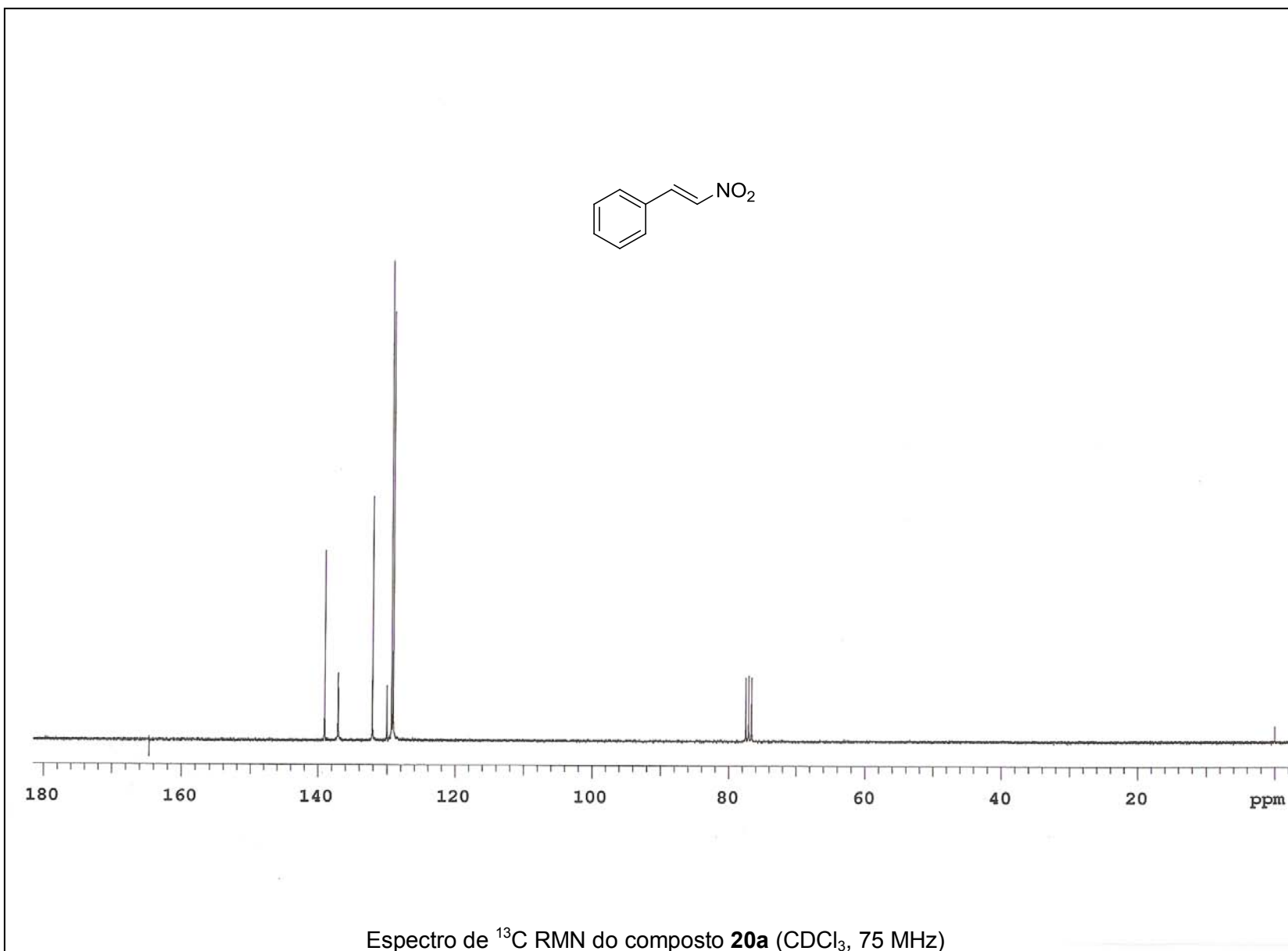
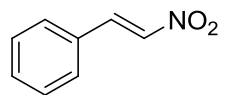


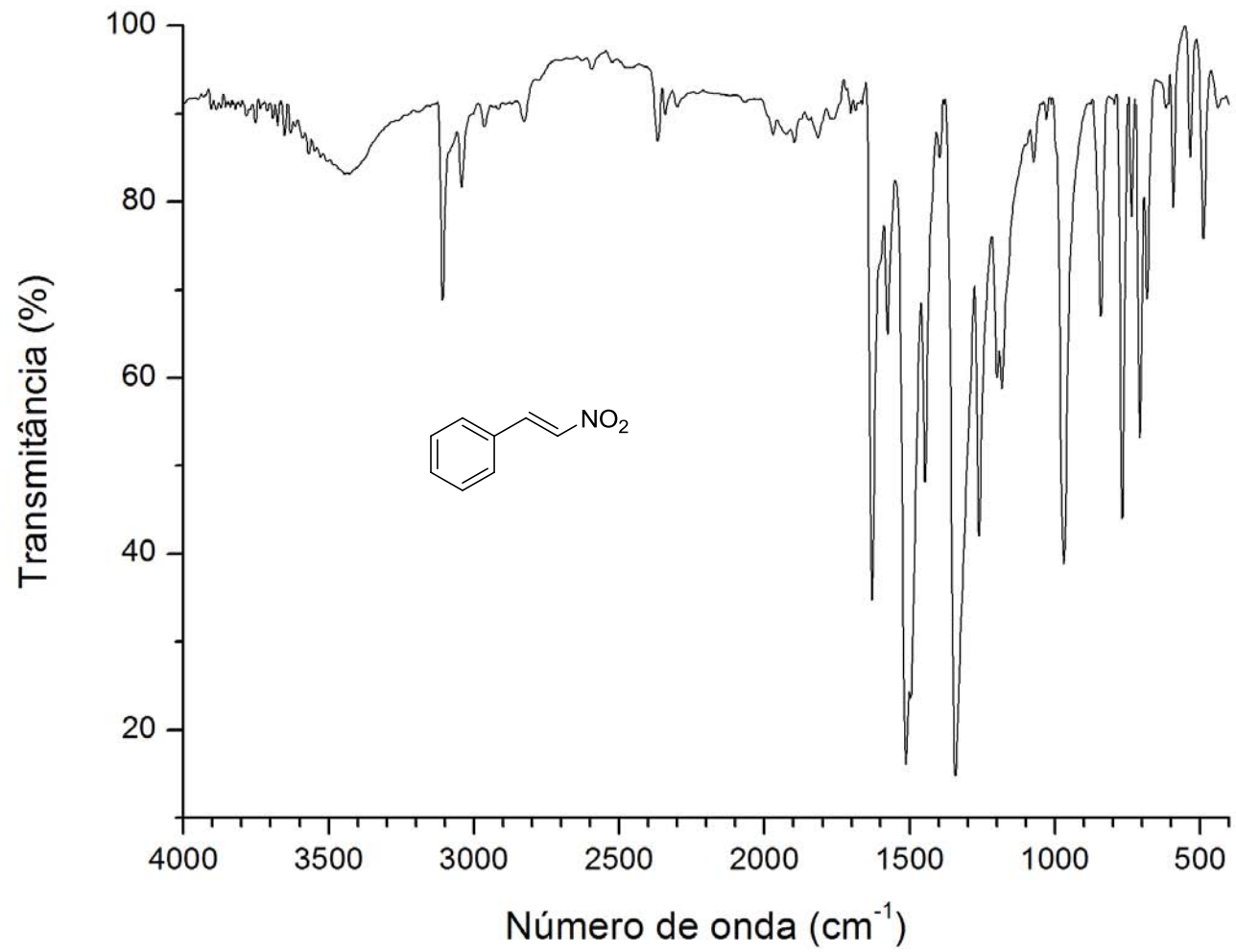
Espectro de ^{13}C RMN do composto **28i** (CDCl_3 , 75 MHz)



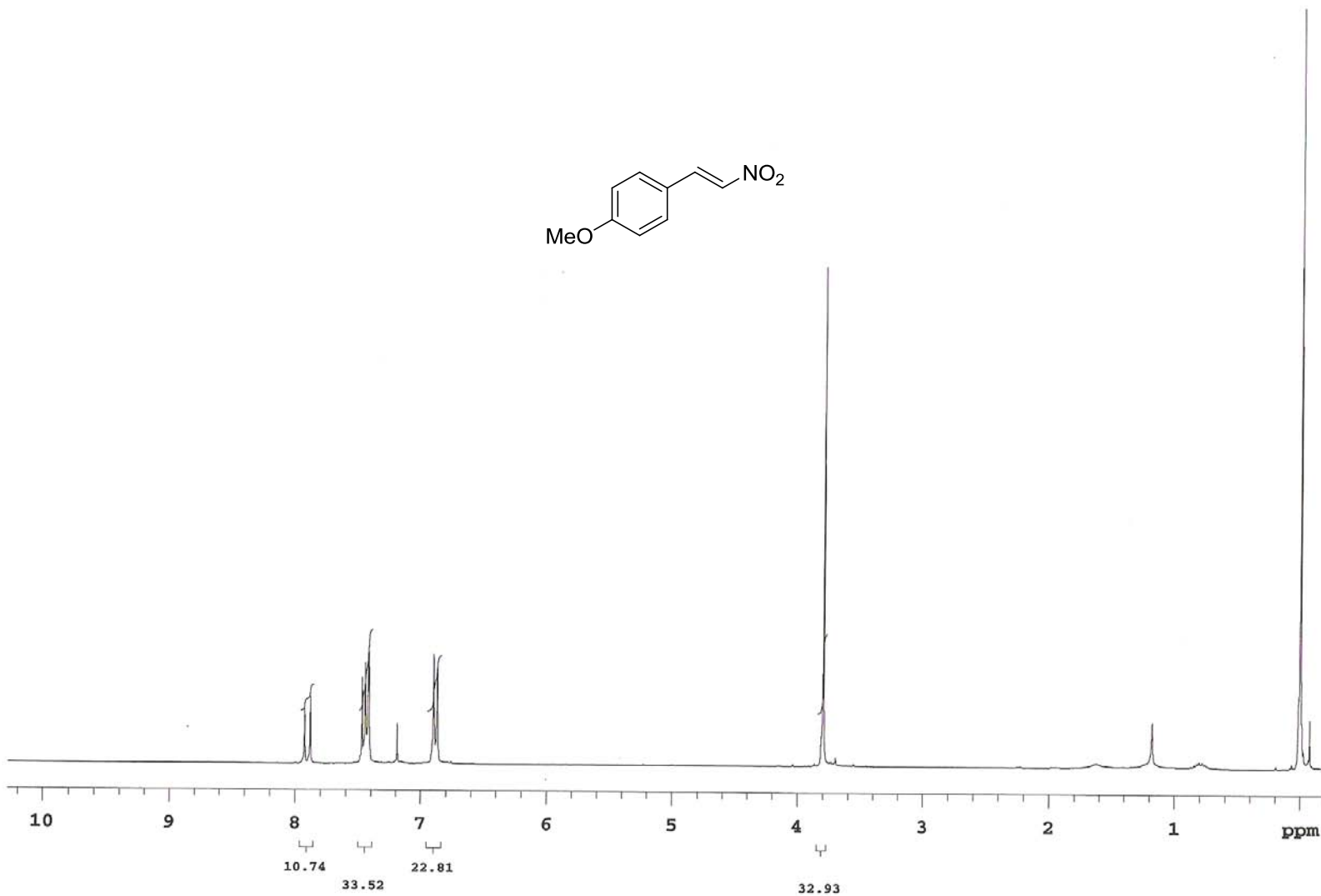
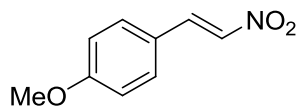
Espectro de IV do composto **28i** (KBr)



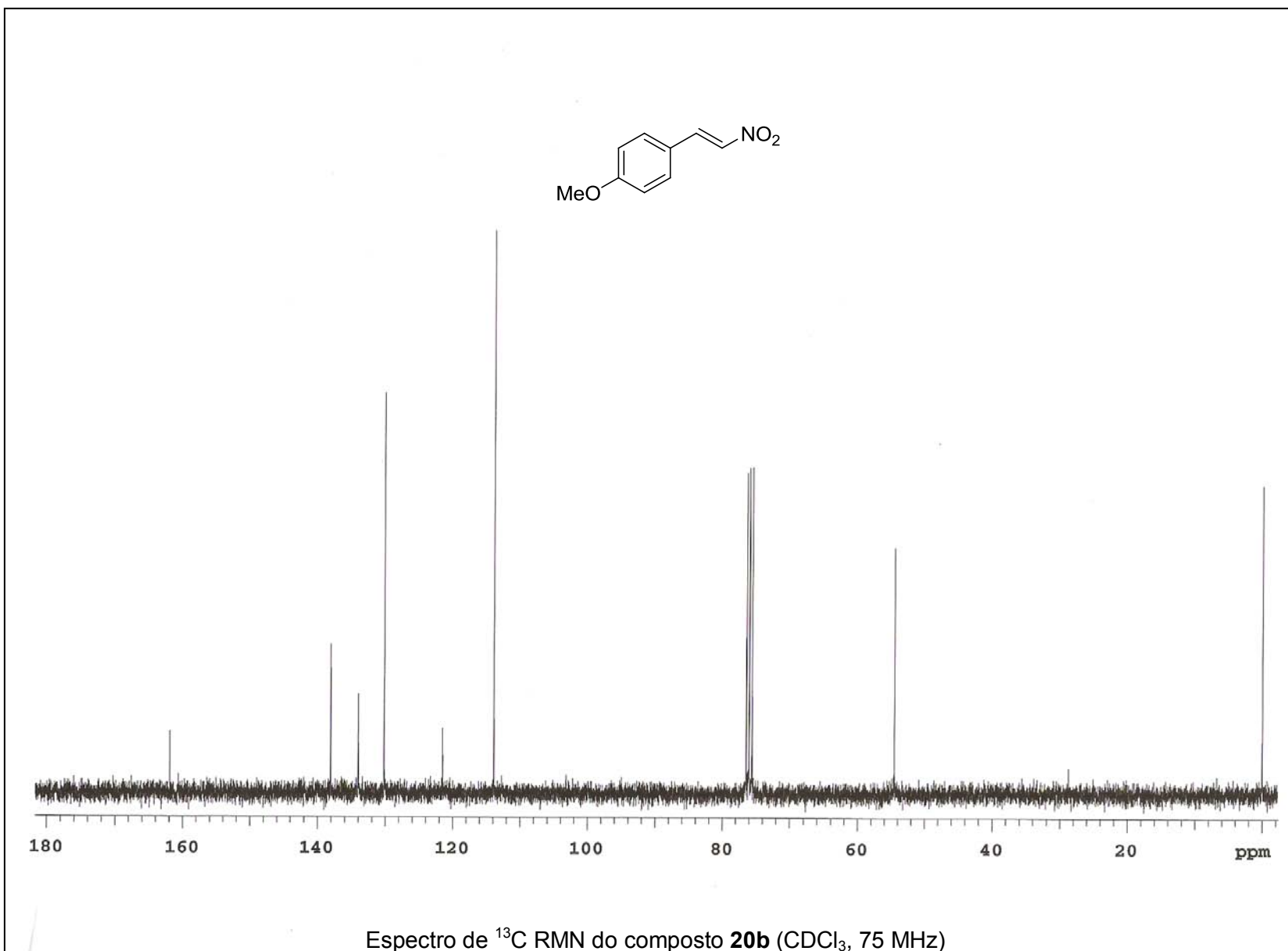
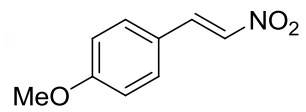


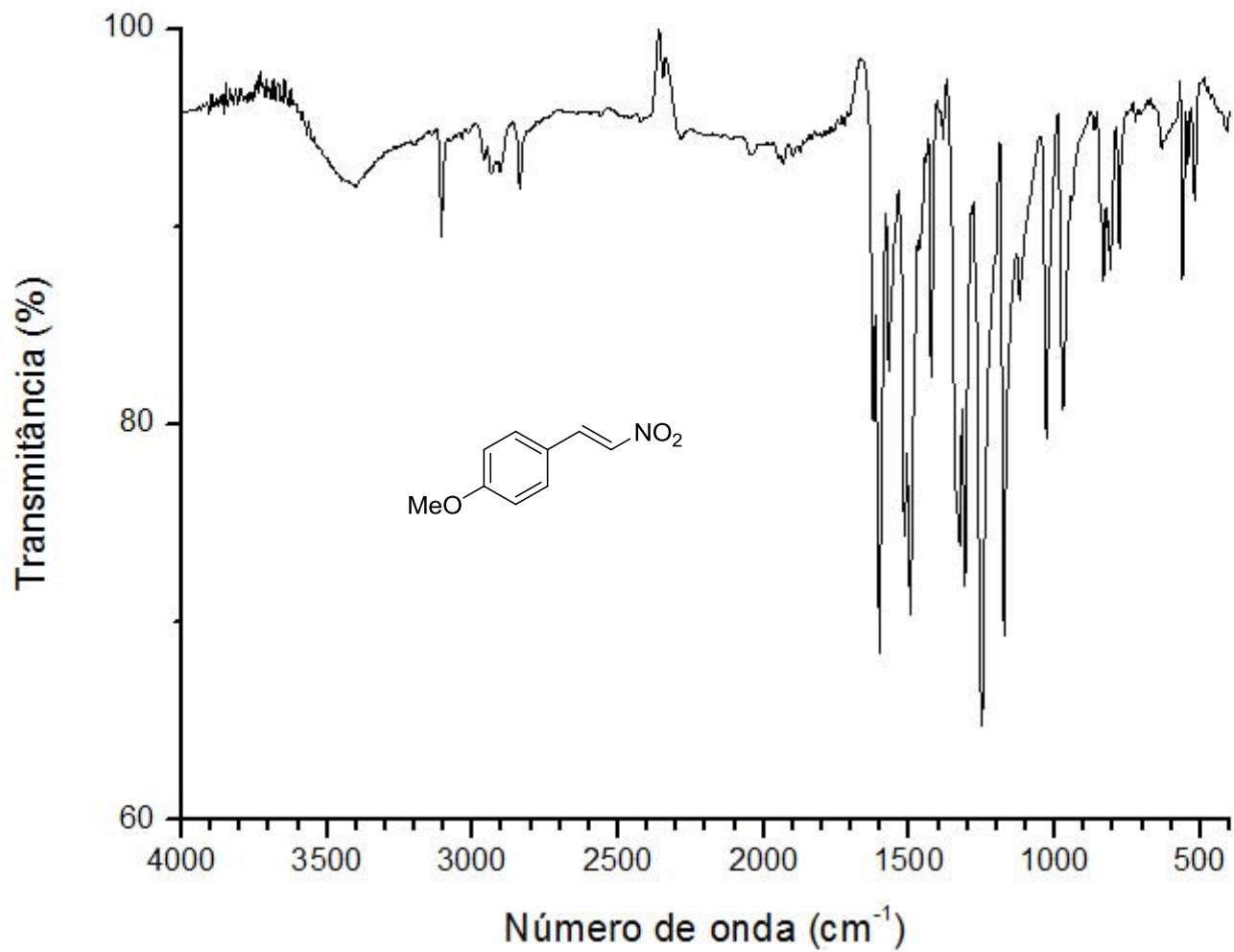


Espectro de IV do composto **20a** (KBr)

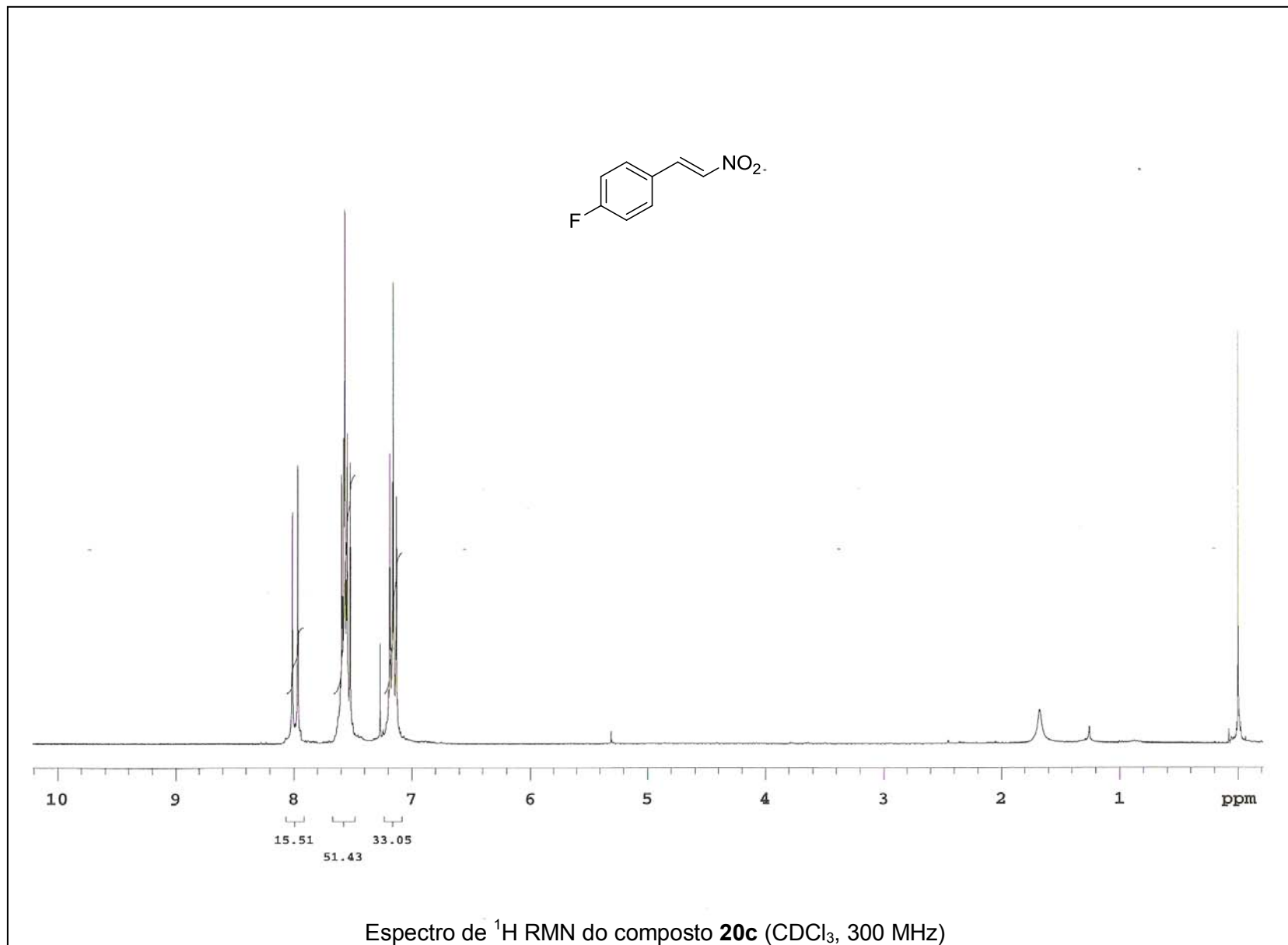
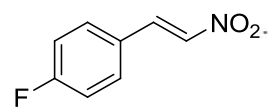


Espectro de ^1H RMN do composto **20b** (CDCl_3 , 300 MHz)

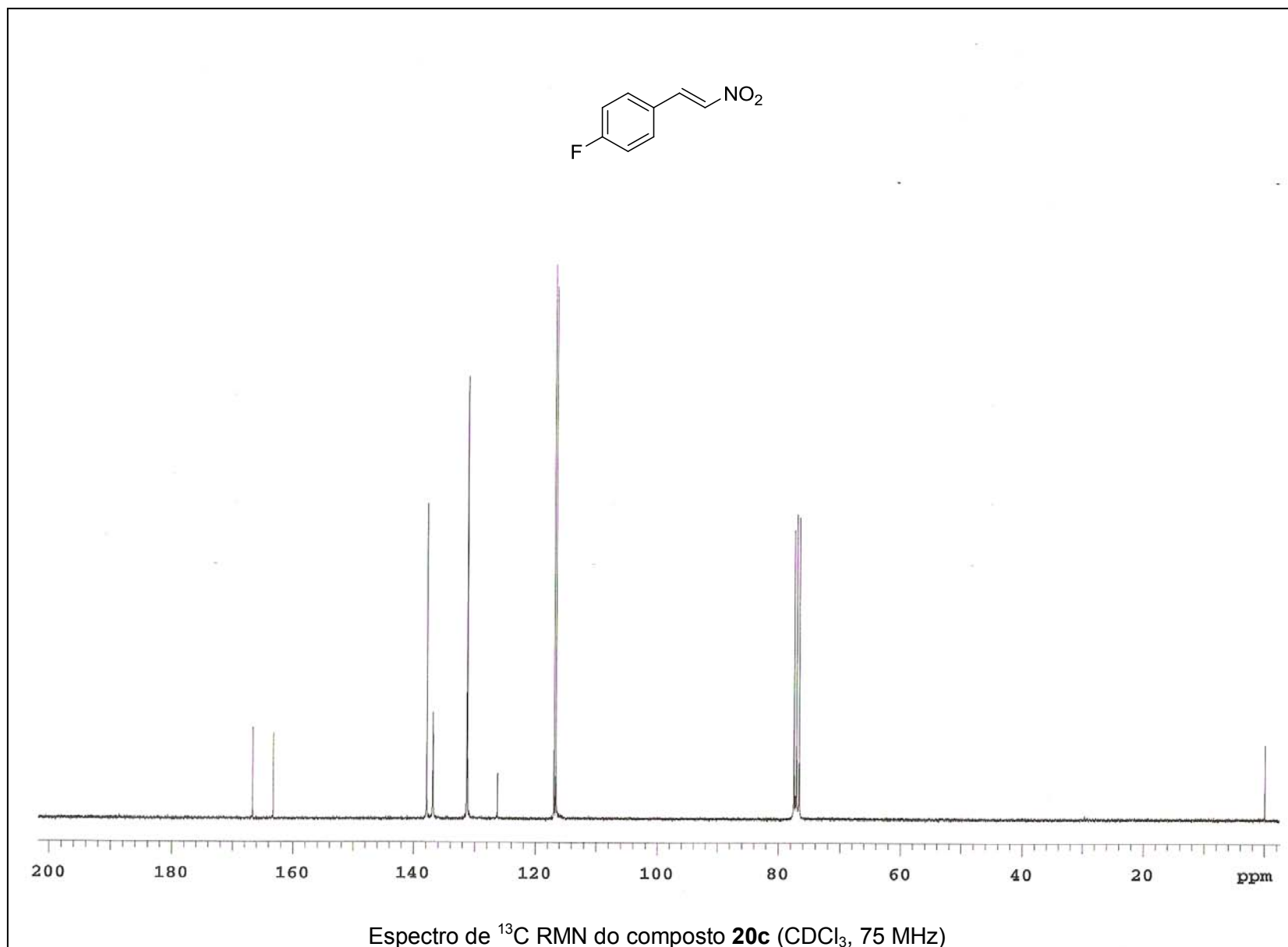
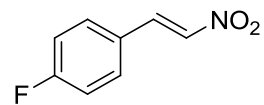


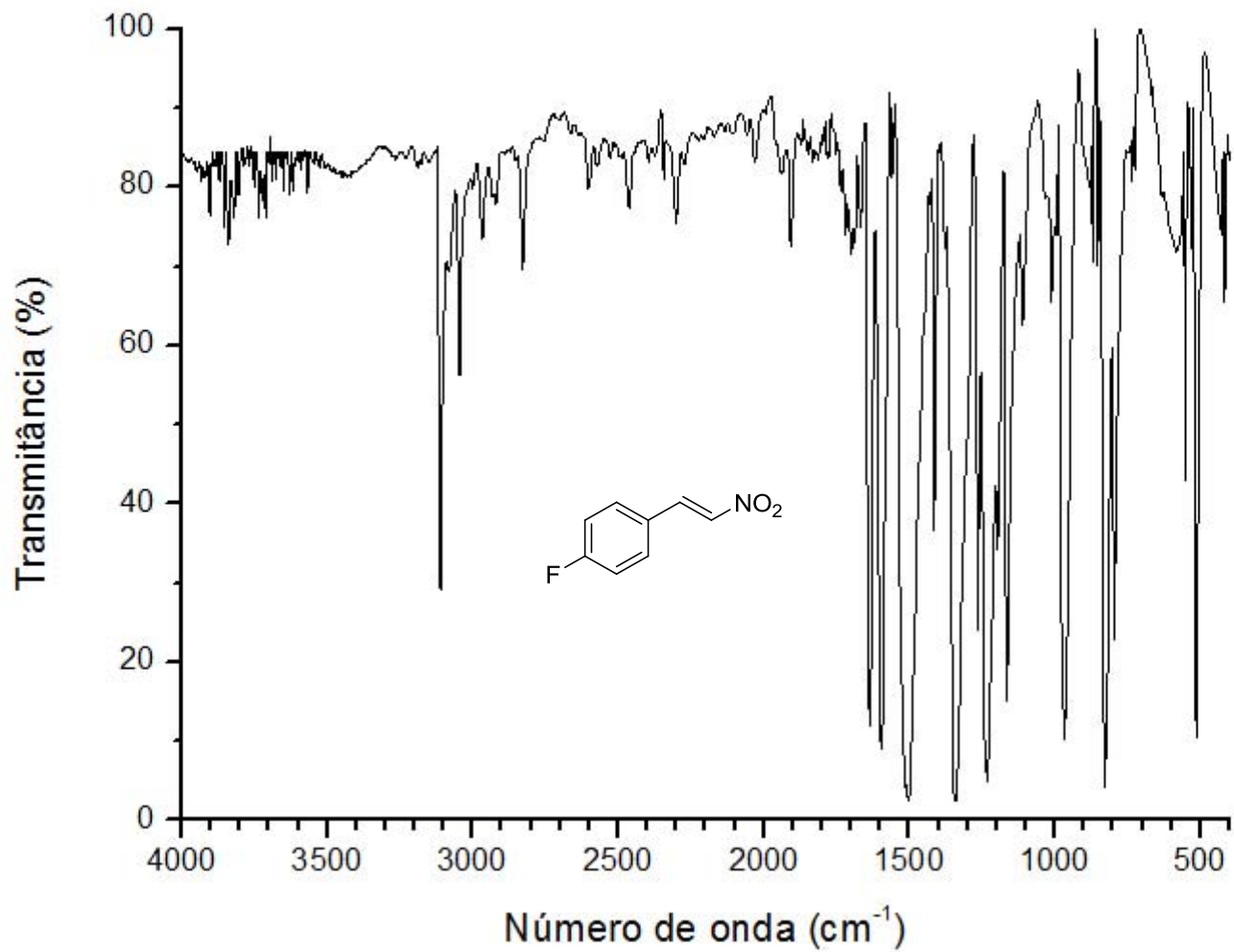


Espectro de IV do composto **20b** (KBr)

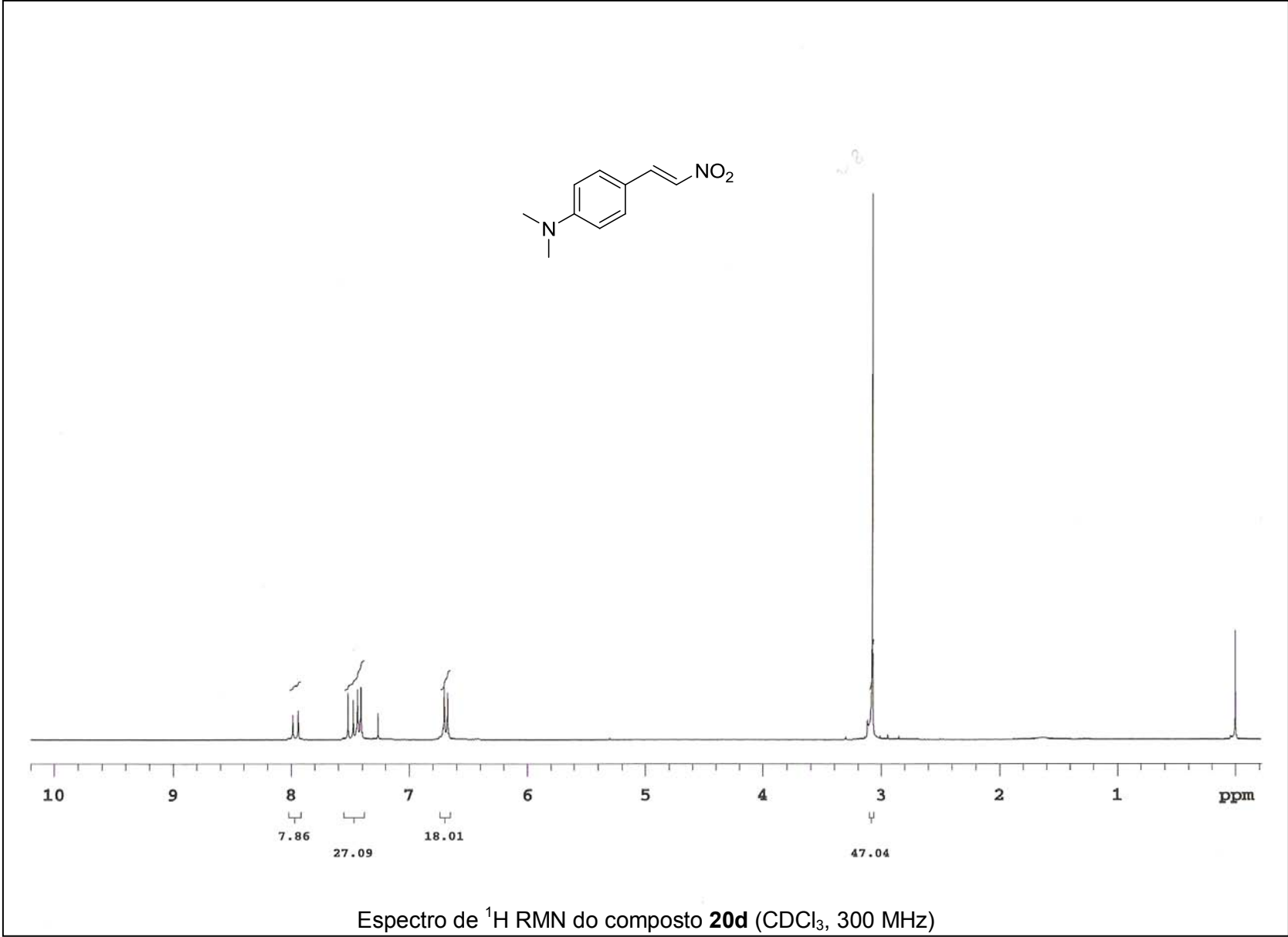
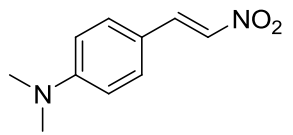


Espectro de ^1H RMN do composto **20c** (CDCl_3 , 300 MHz)

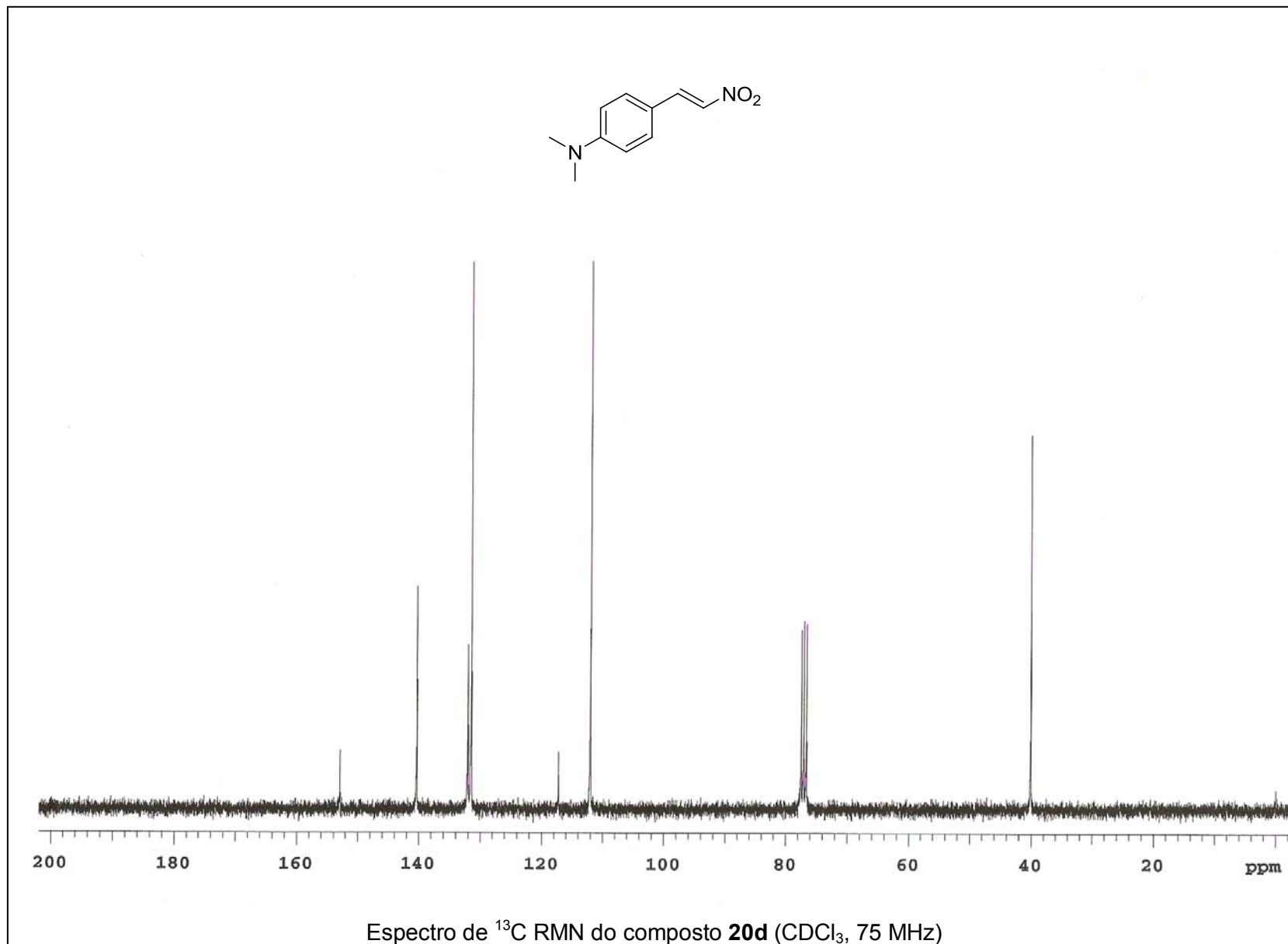
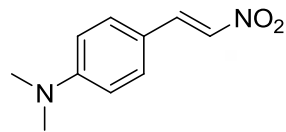


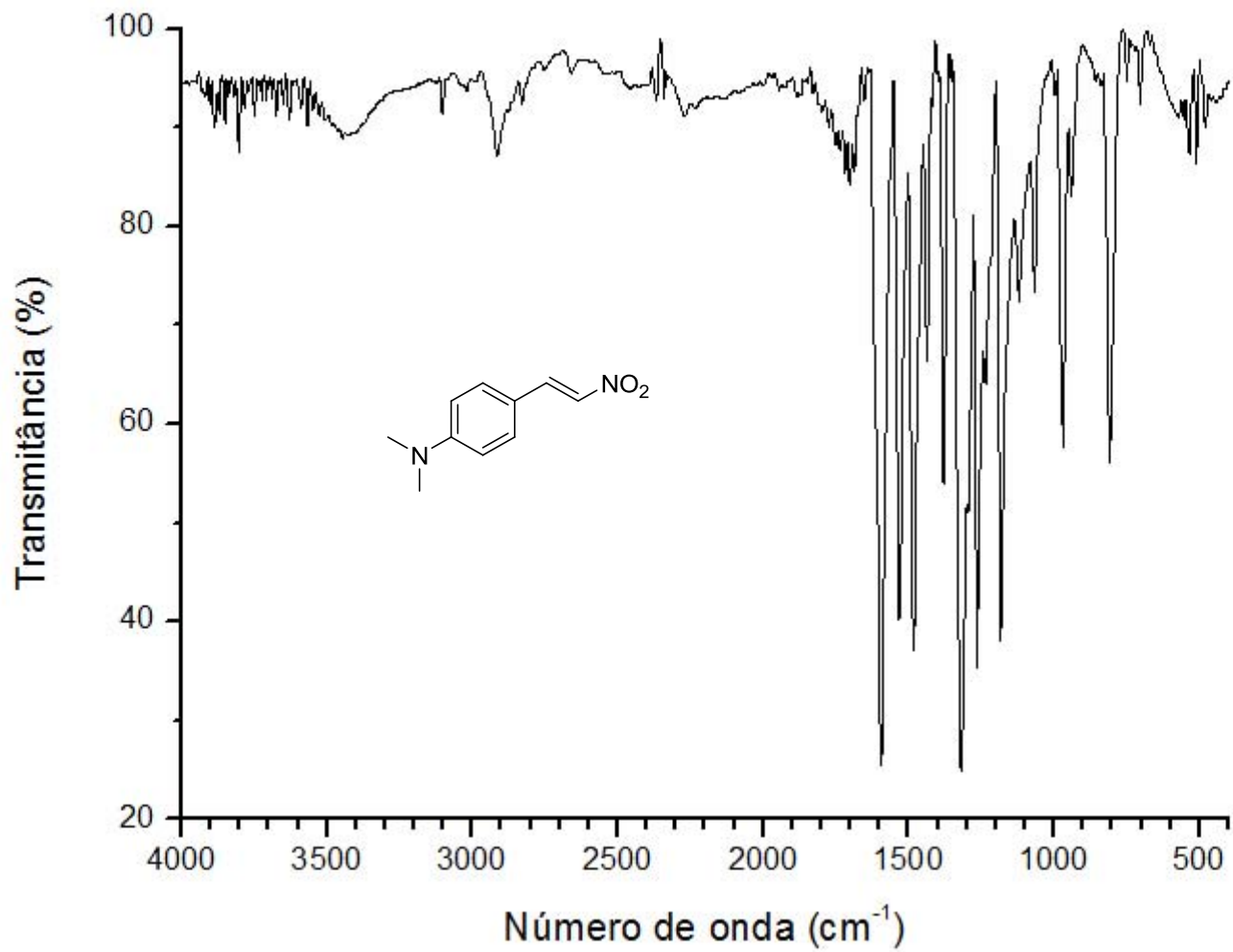


Espectro de IV do composto **20c** (KBr)

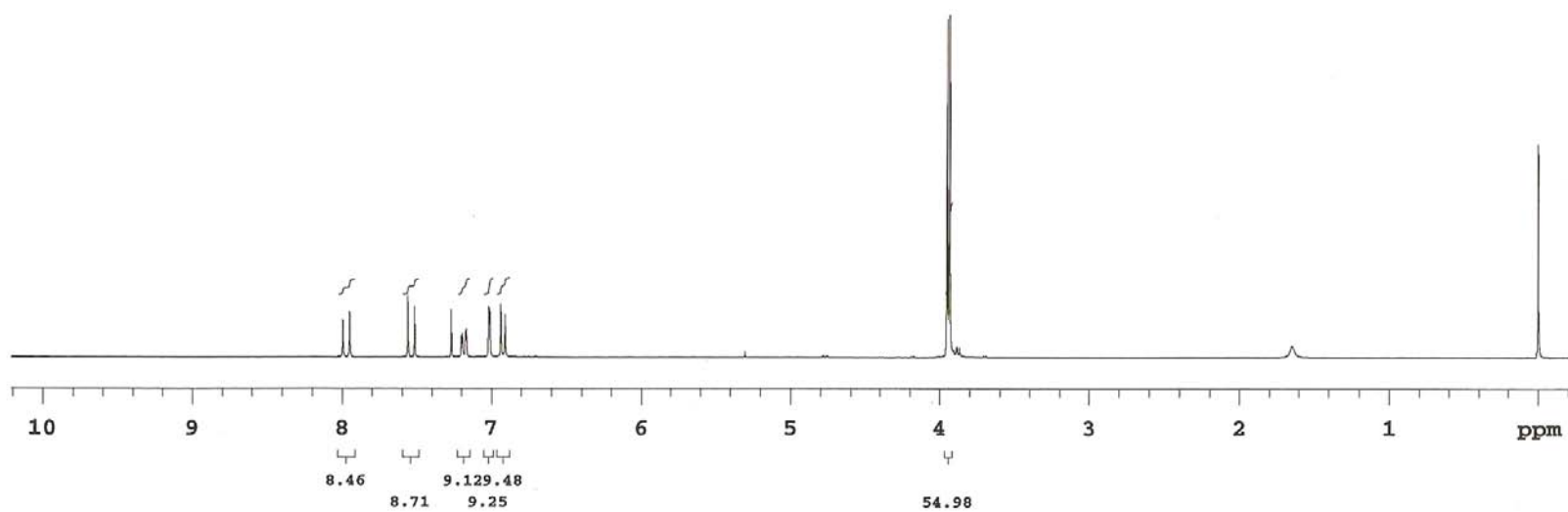
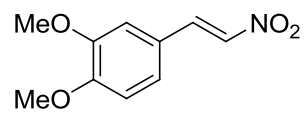


Espectro de ¹H RMN do composto **20d** (CDCl₃, 300 MHz)

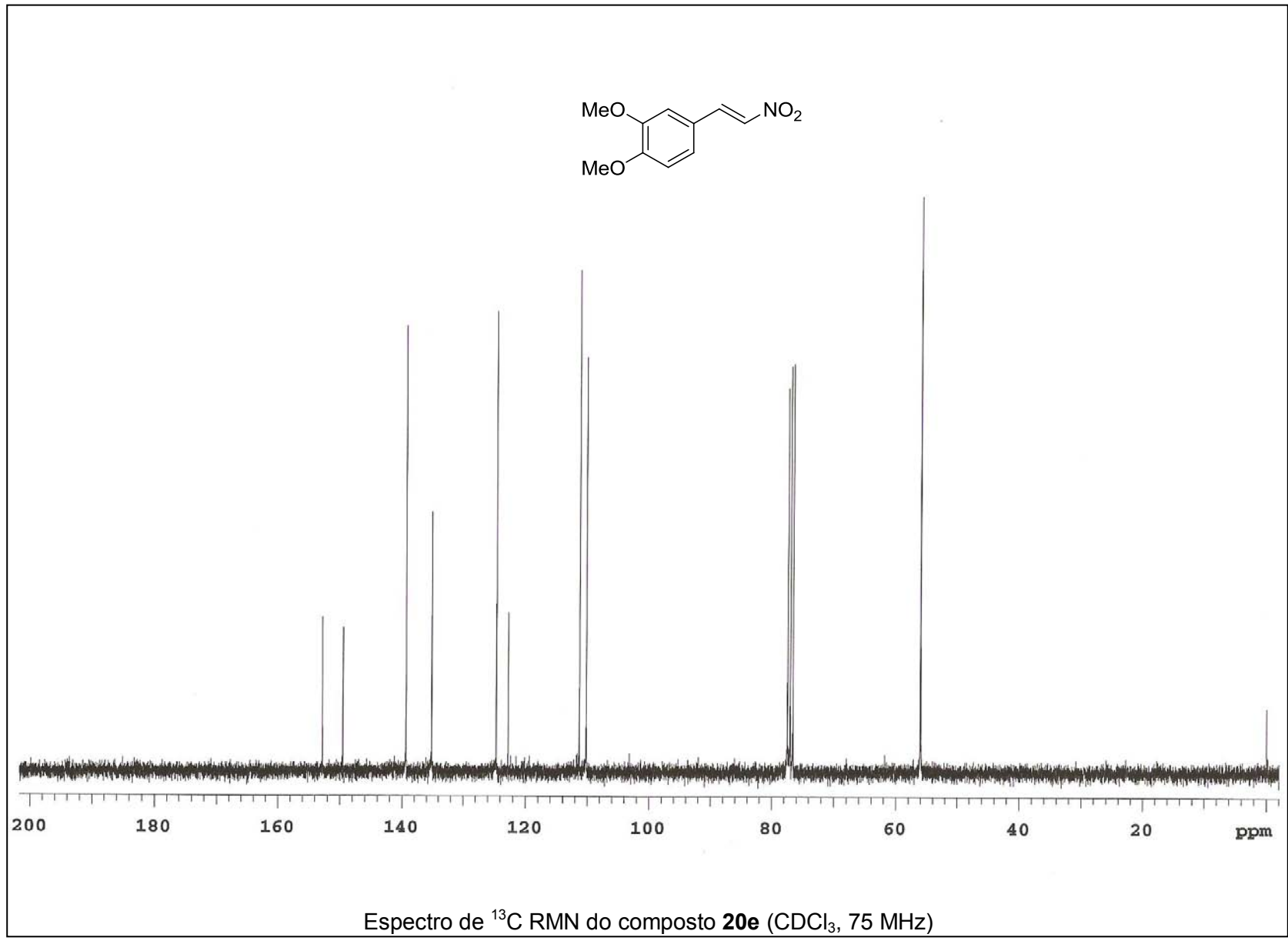
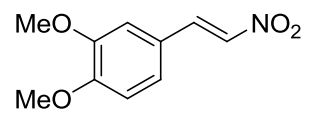


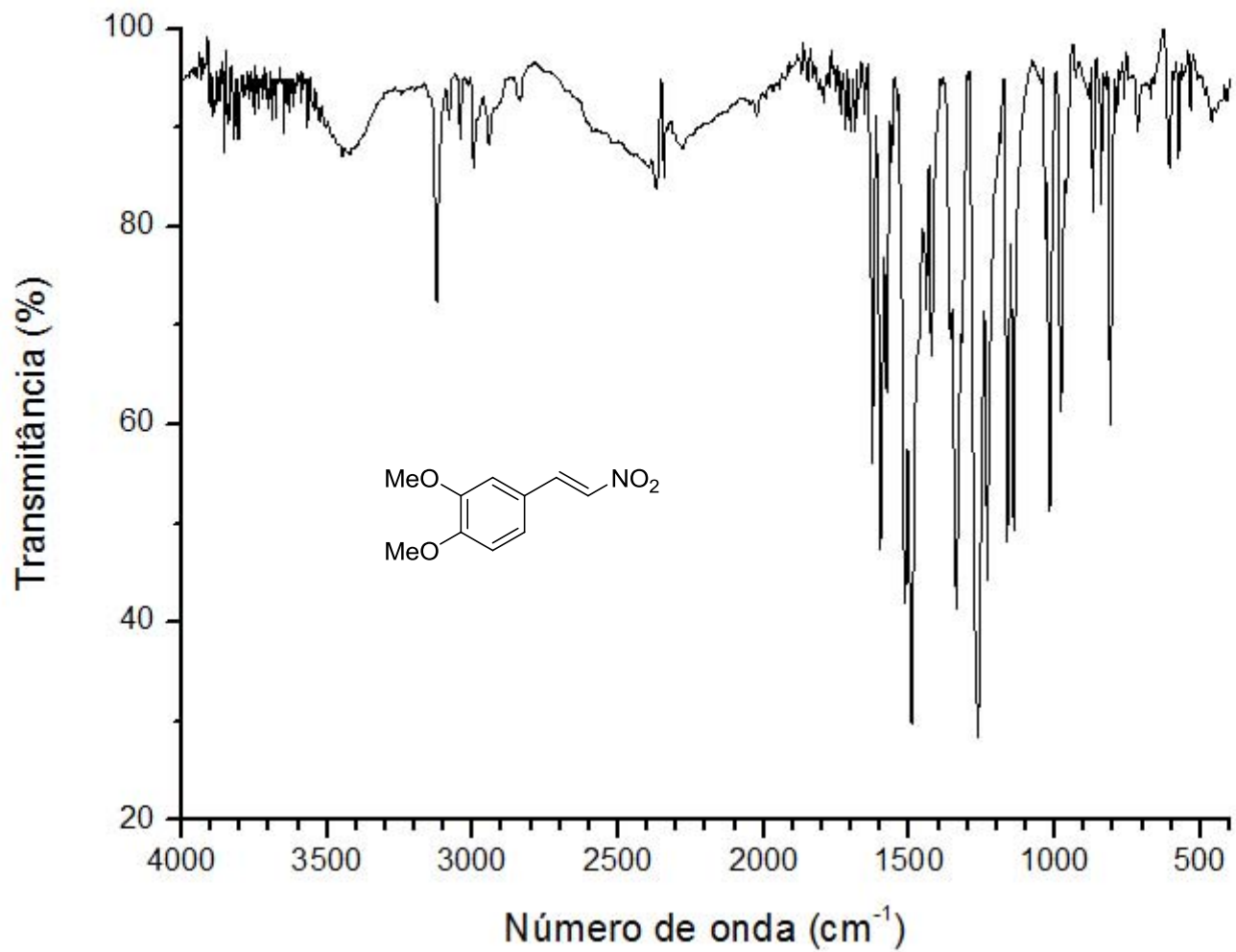


Espectro de IV do composto **20d** (KBr)

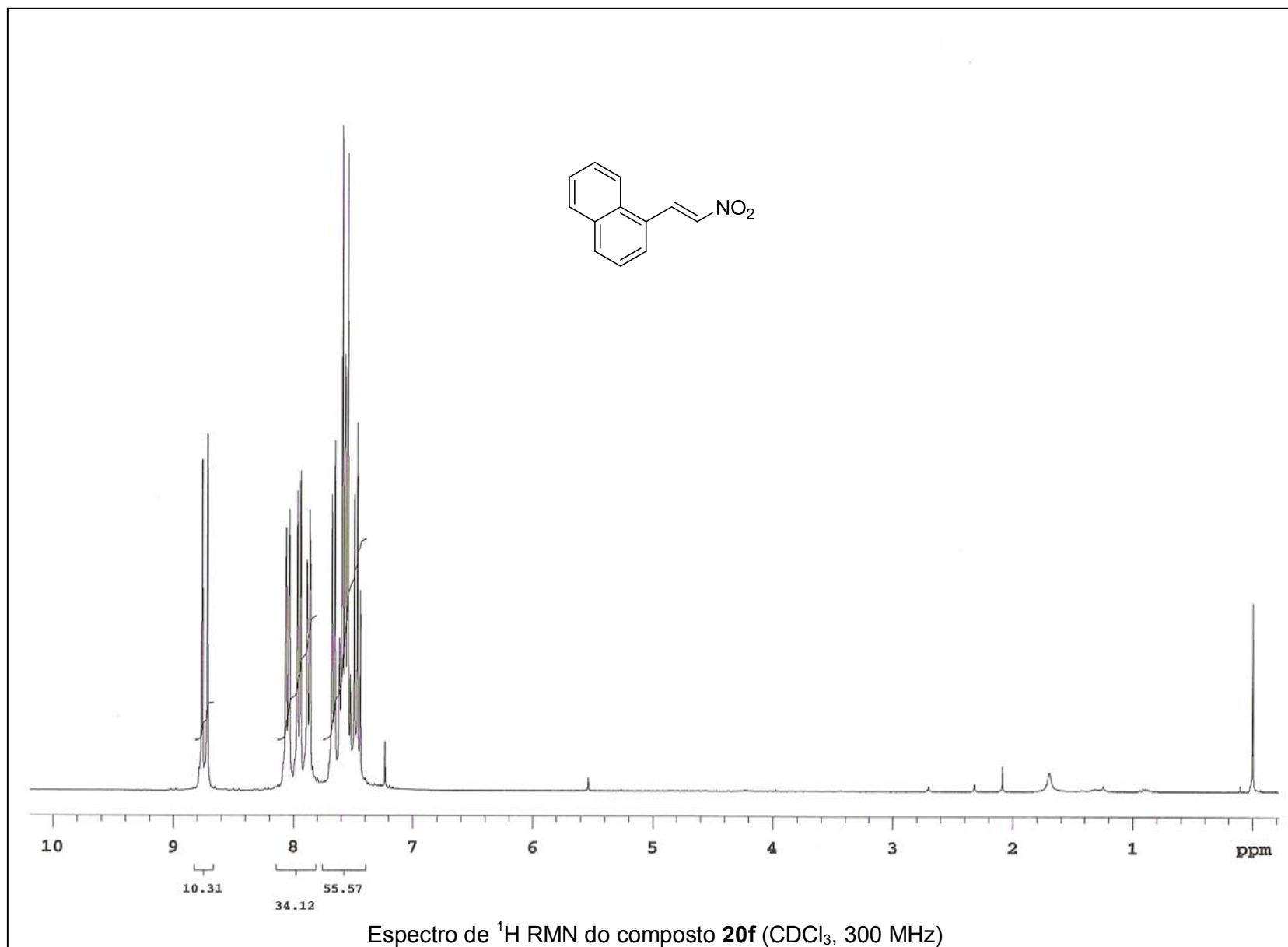
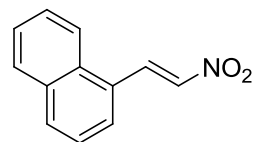


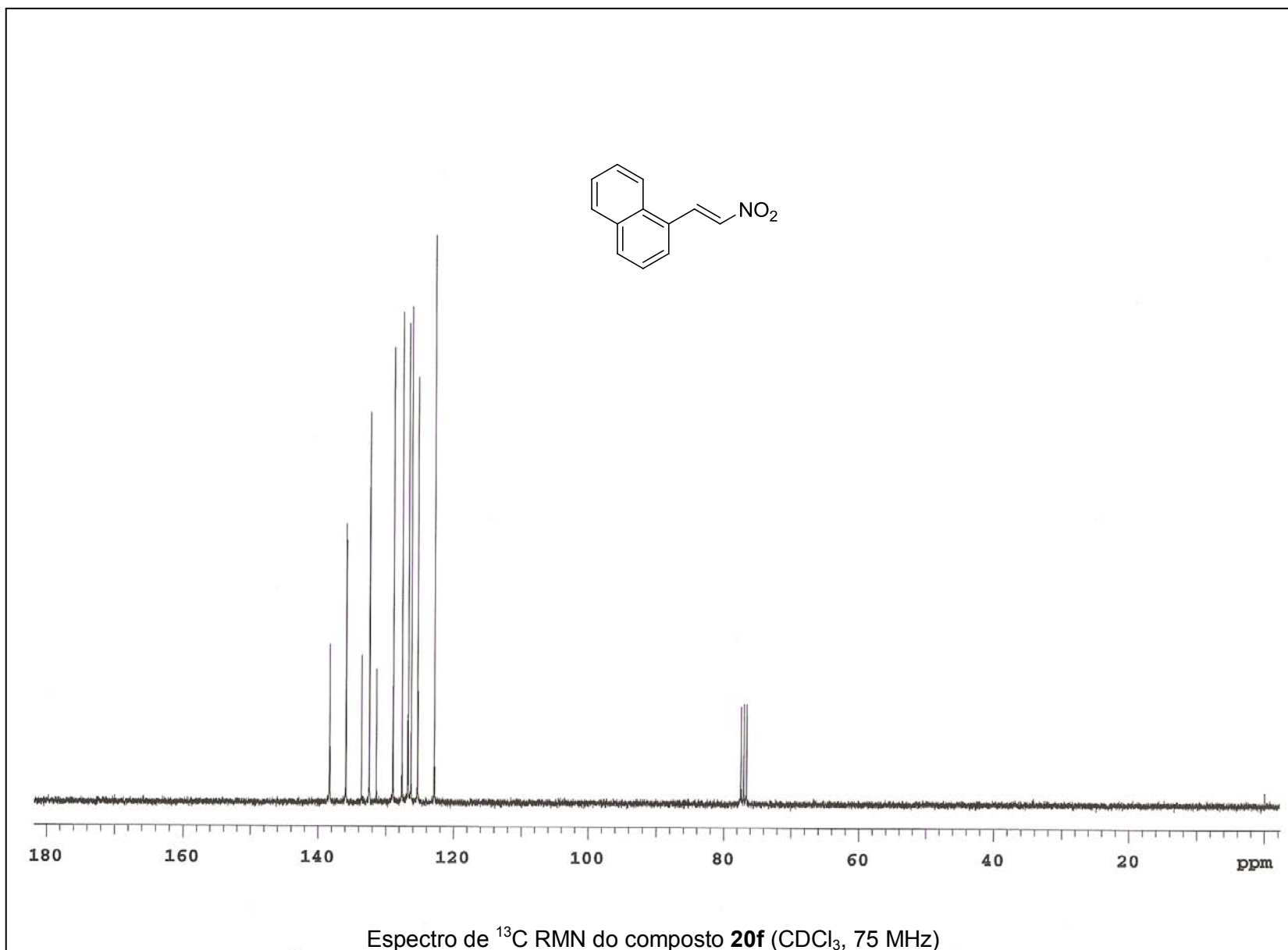
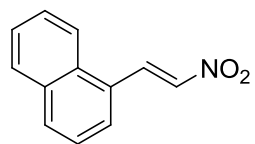
Espectro de ¹H RMN do composto **20e** (CDCl₃, 300 MHz)

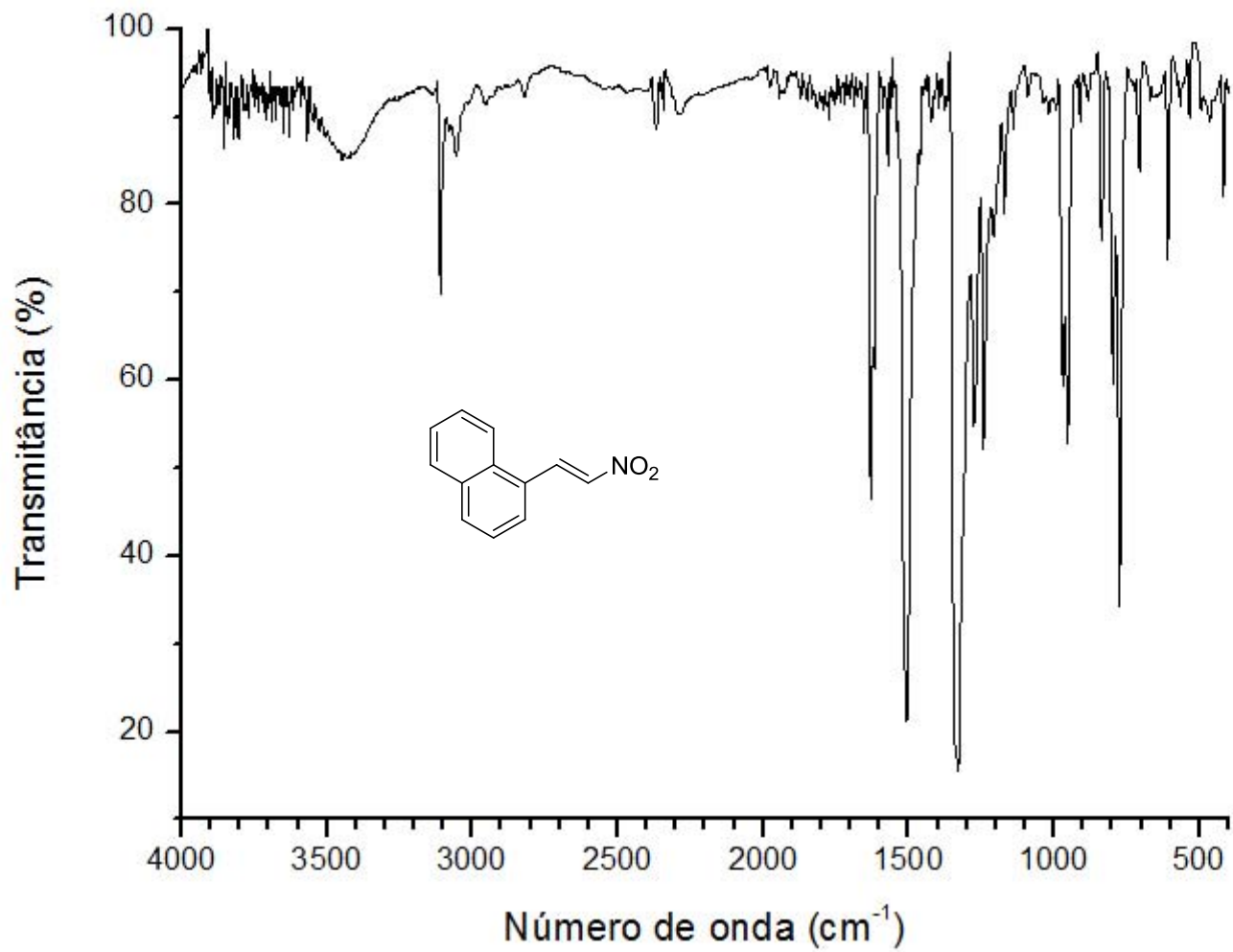




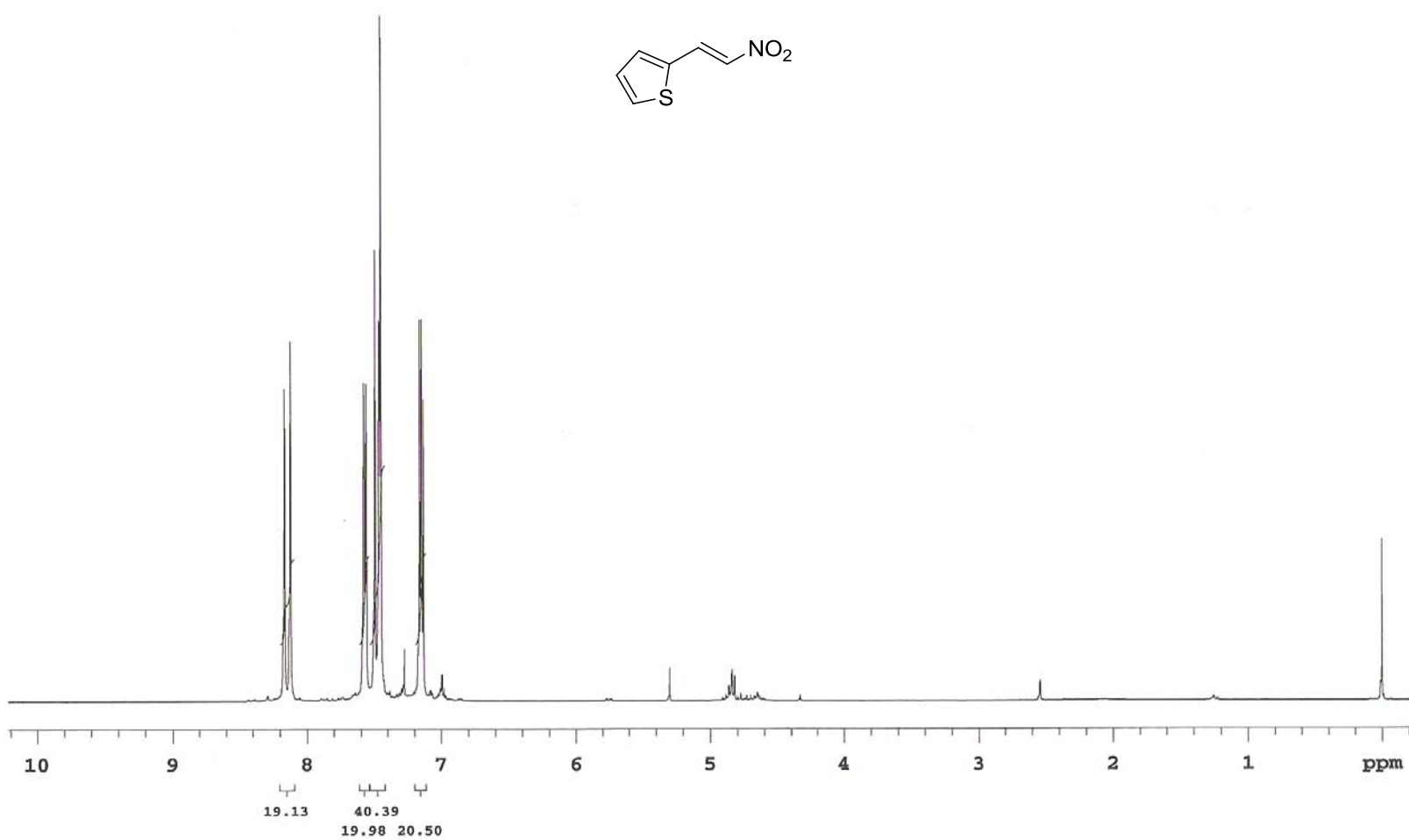
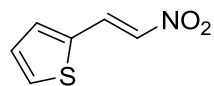
Espectro de IV do composto **20e** (KBr)



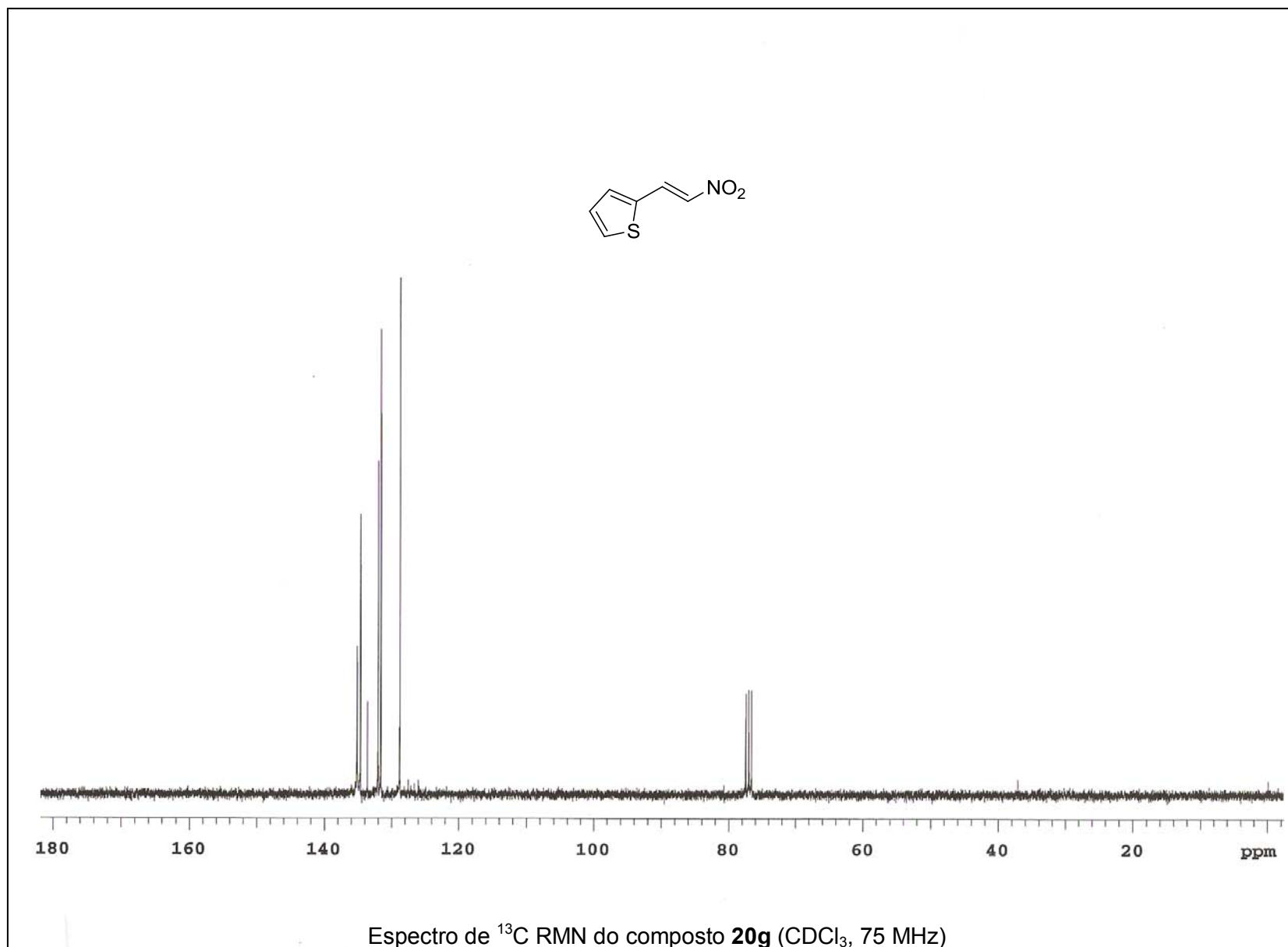
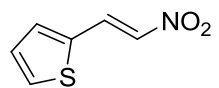


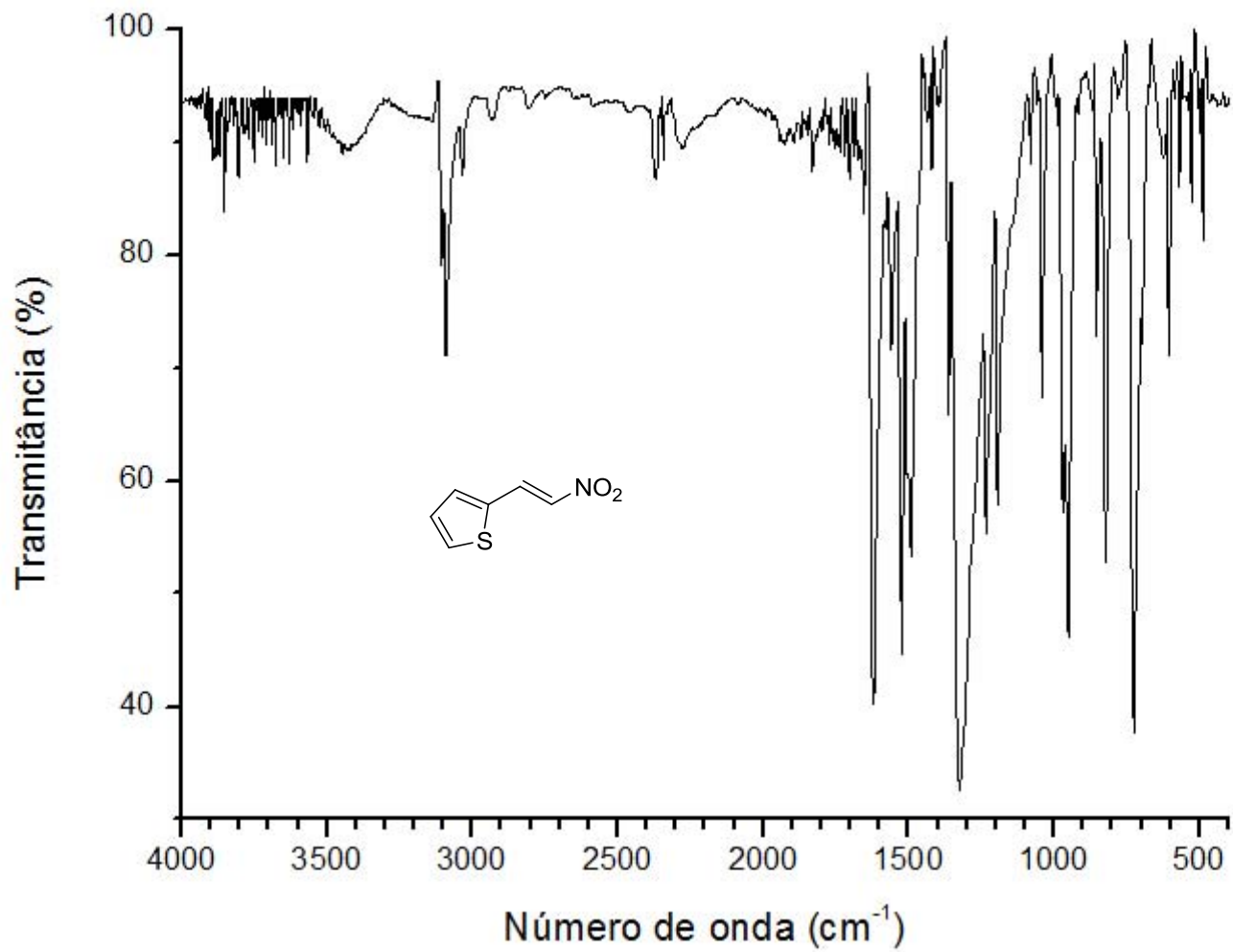


Espectro de IV do composto **20f** (KBr)

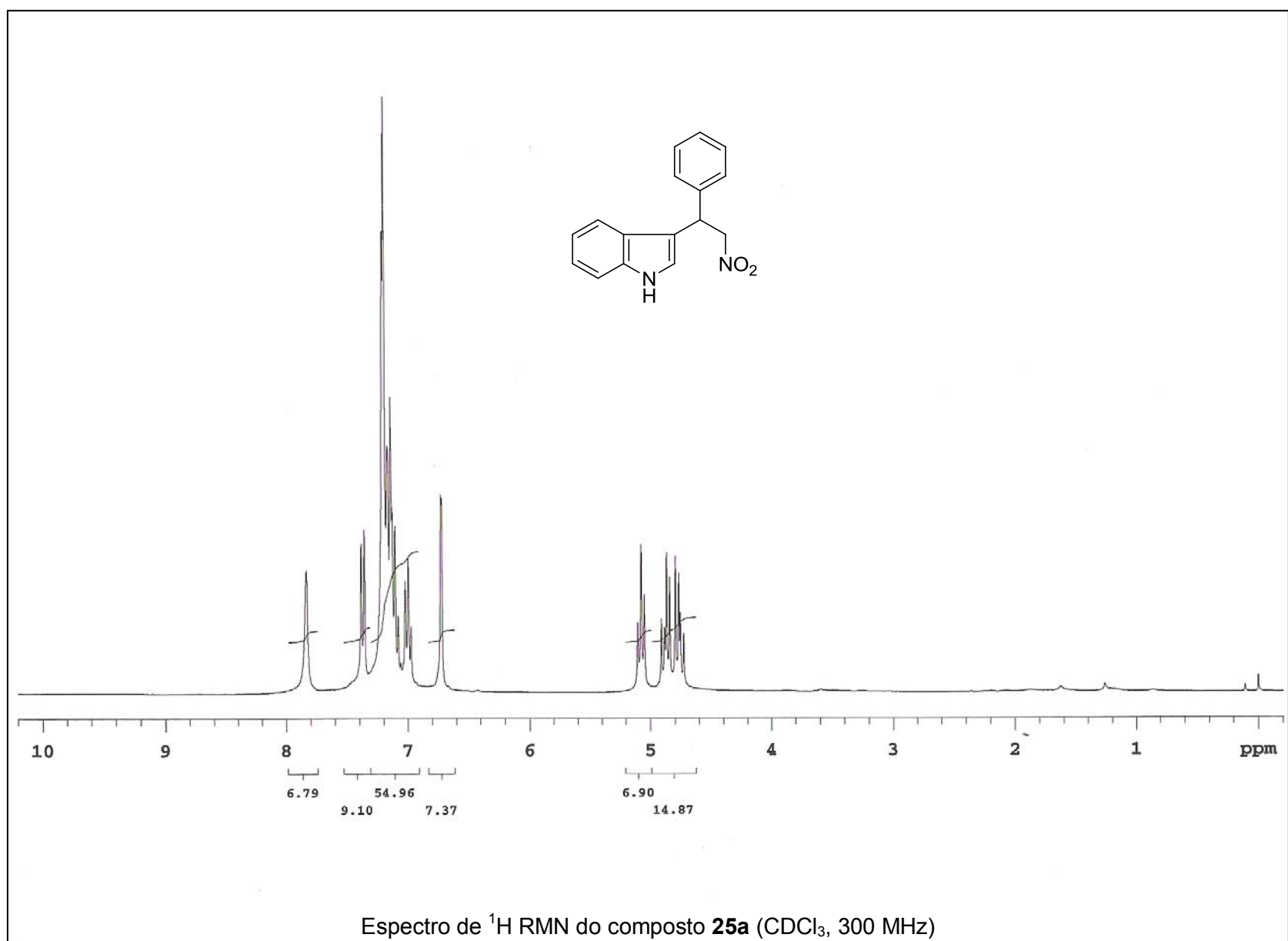
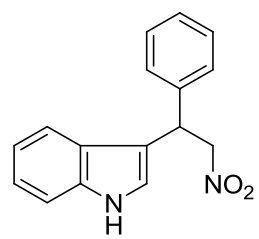


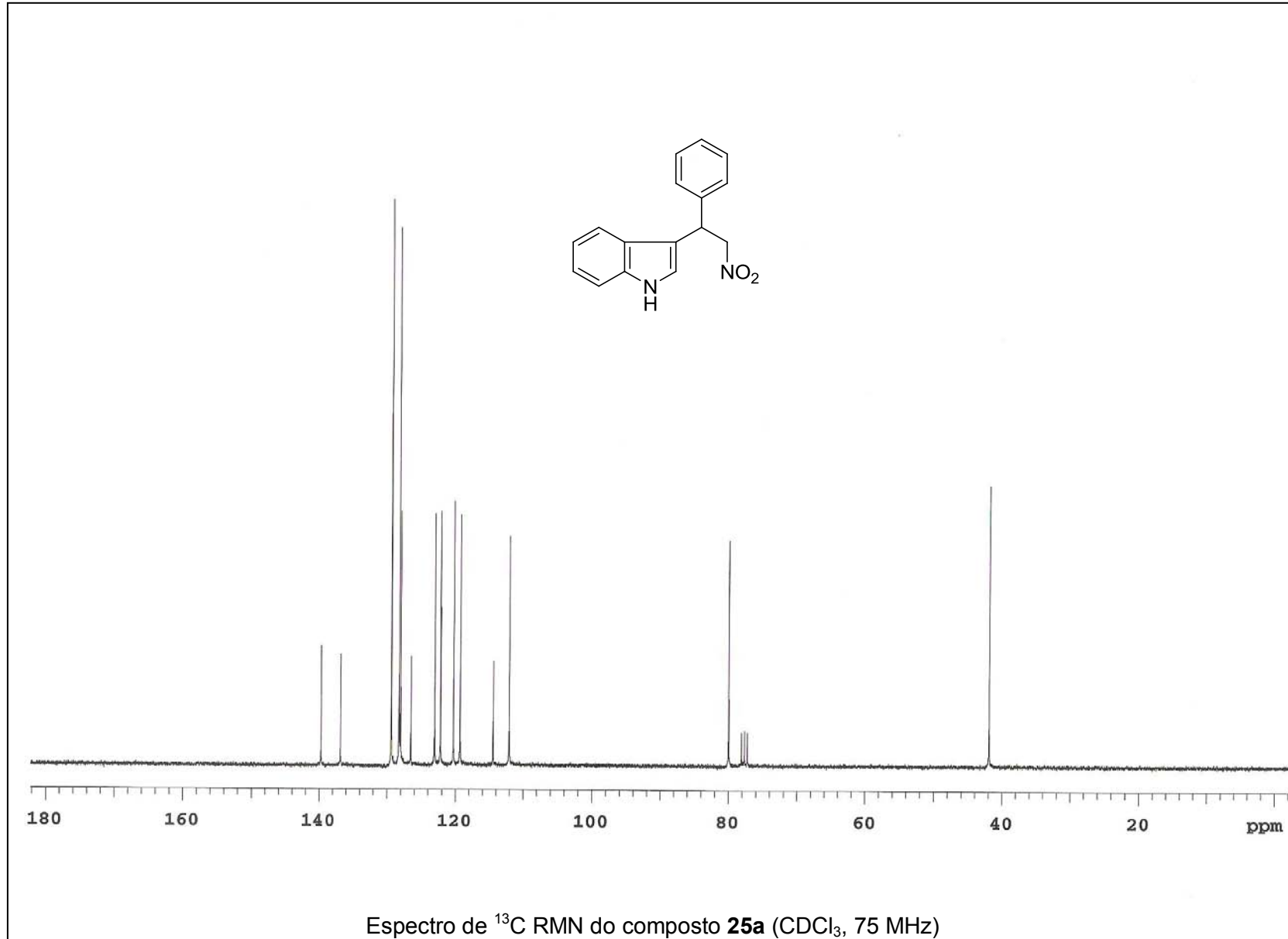
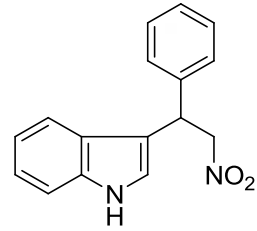
Espectro de ¹H RMN do composto **20g** (CDCl₃, 300 MHz)

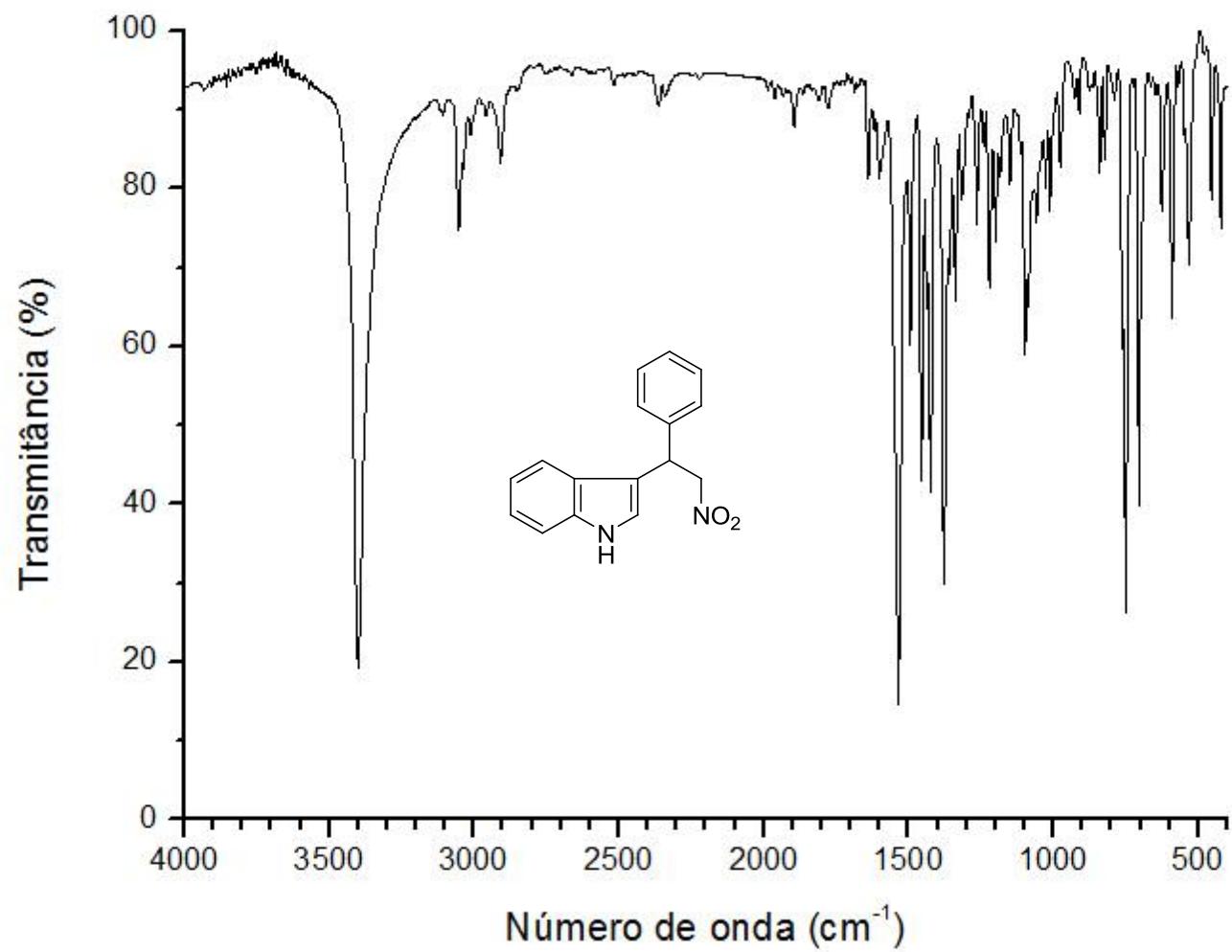




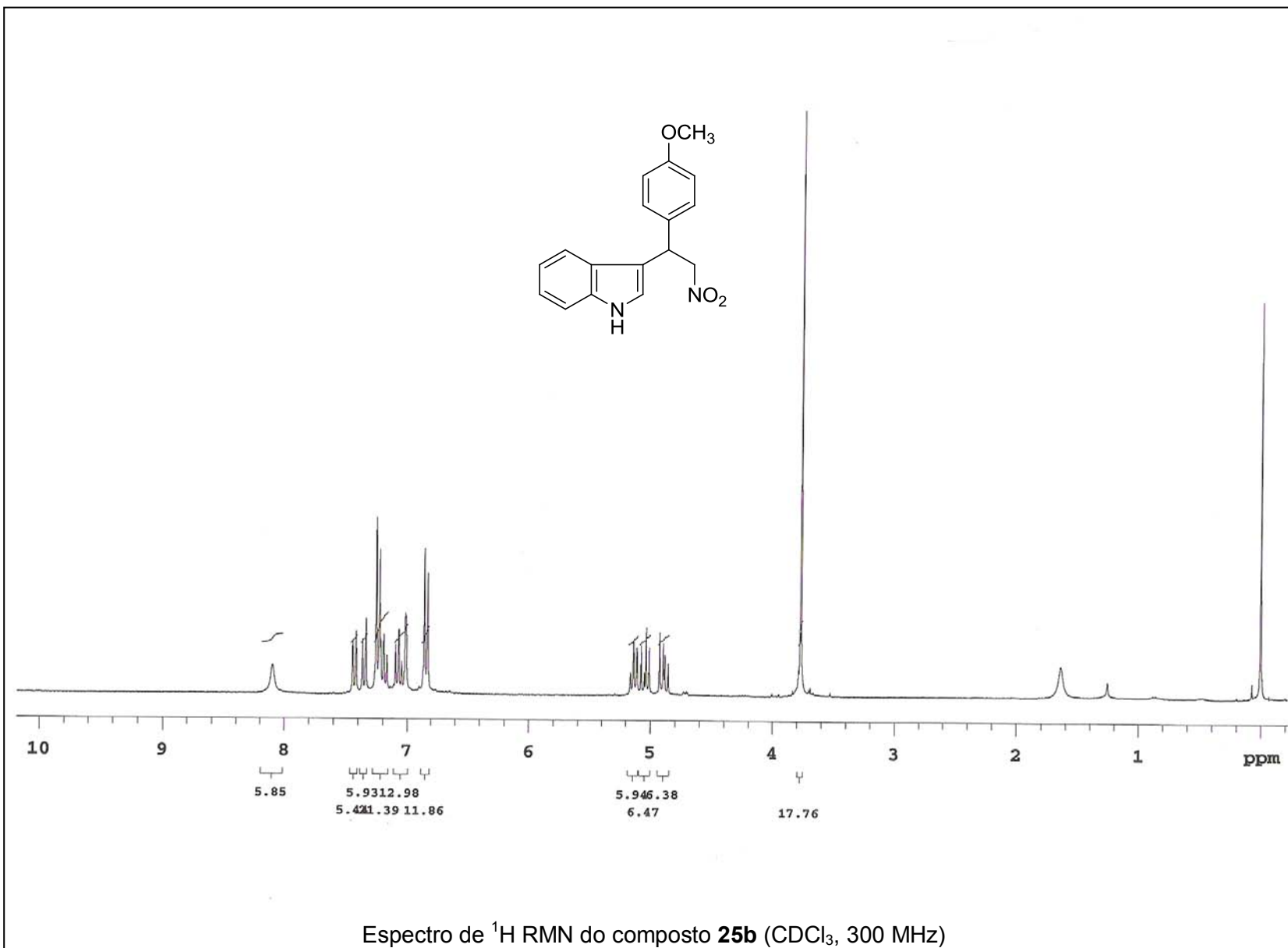
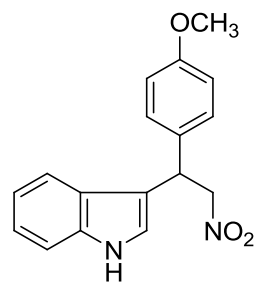
Espectro de IV do composto **20g** (KBr)



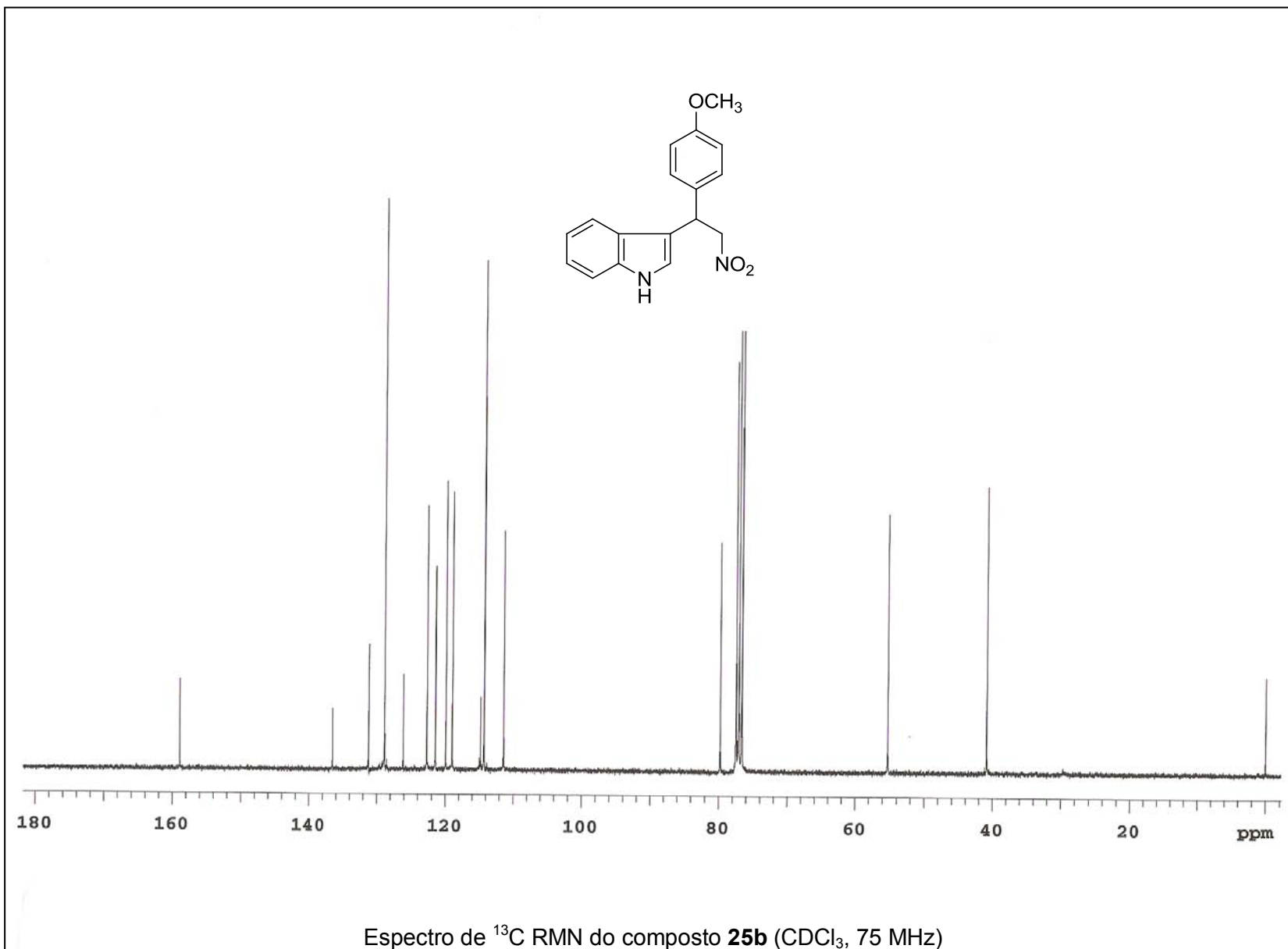
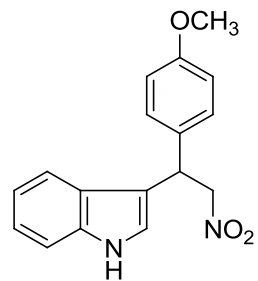


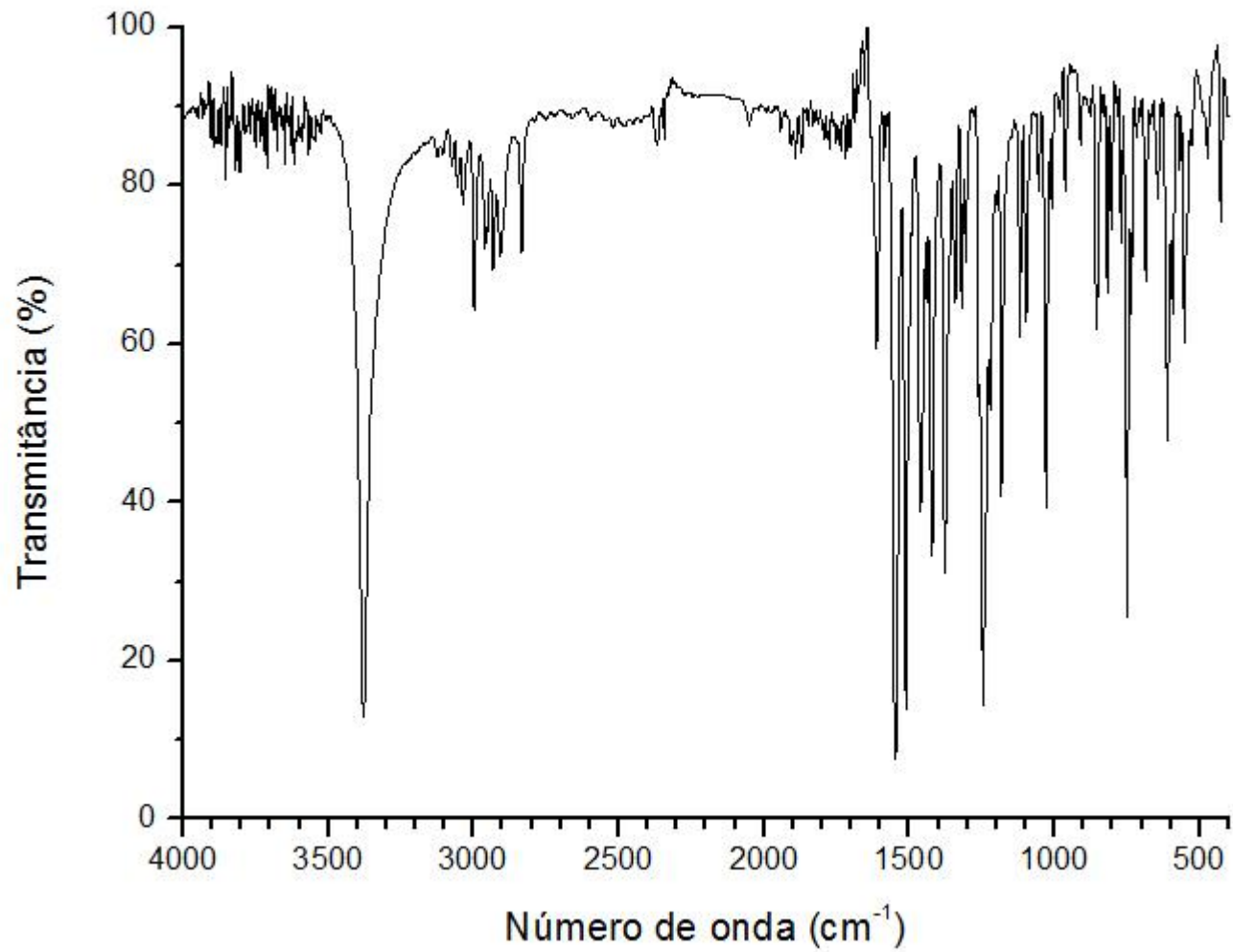


Espectro de IV do composto **25a** (KBr)

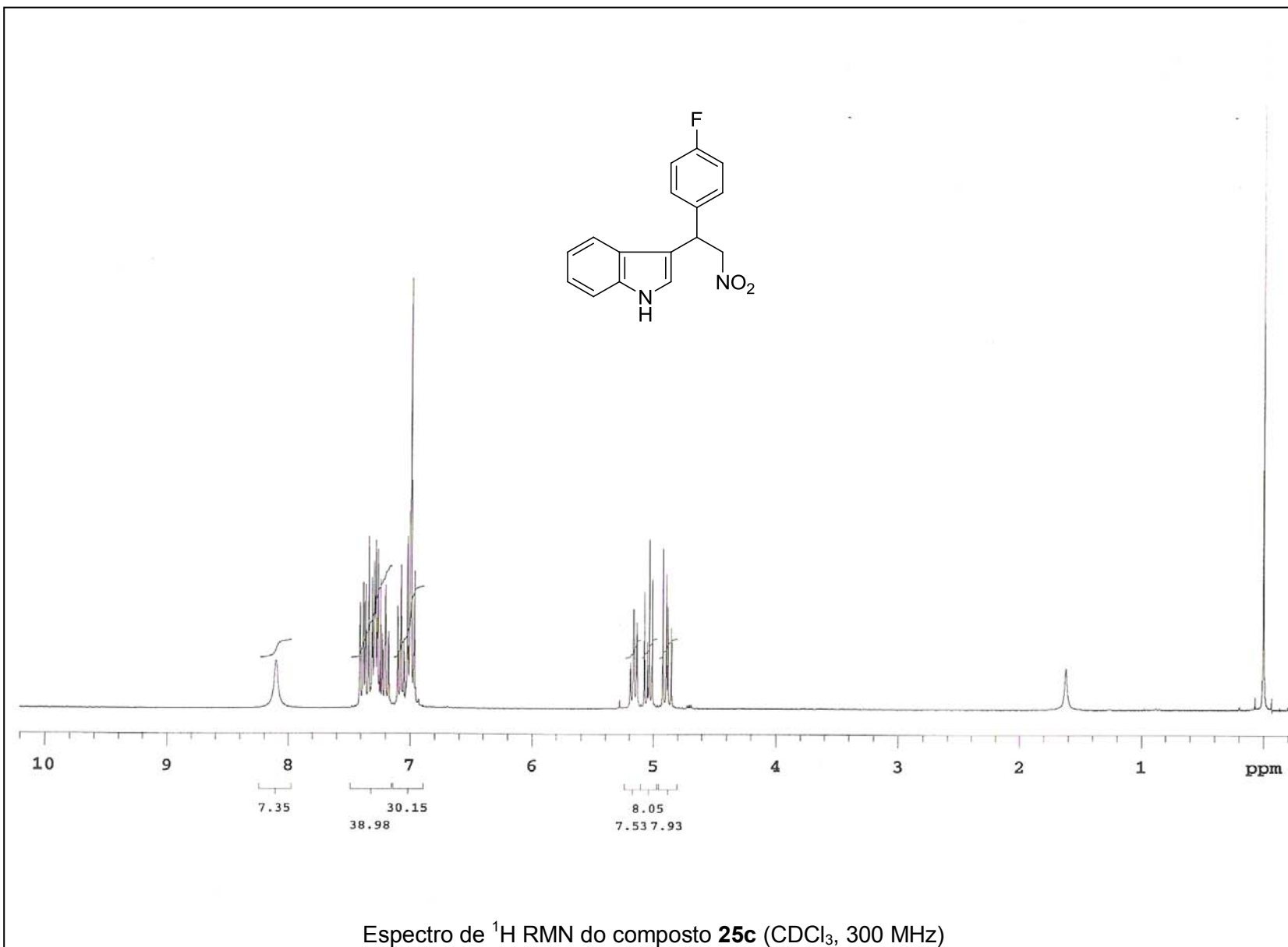
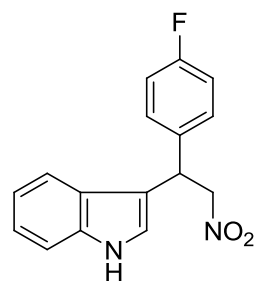


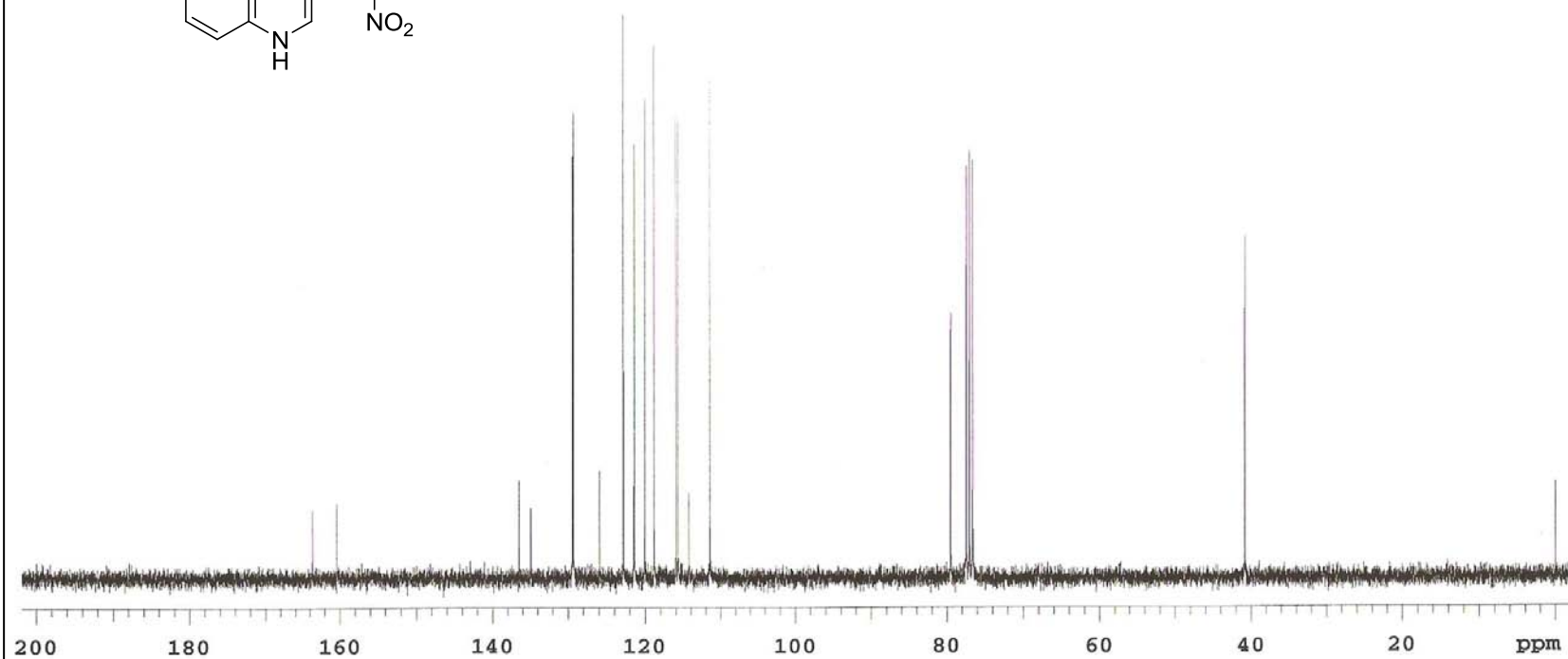
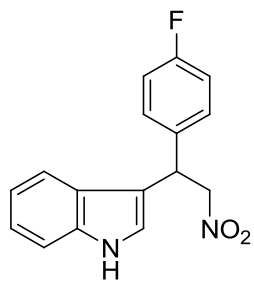
Espectro de ^1H RMN do composto **25b** (CDCl_3 , 300 MHz)



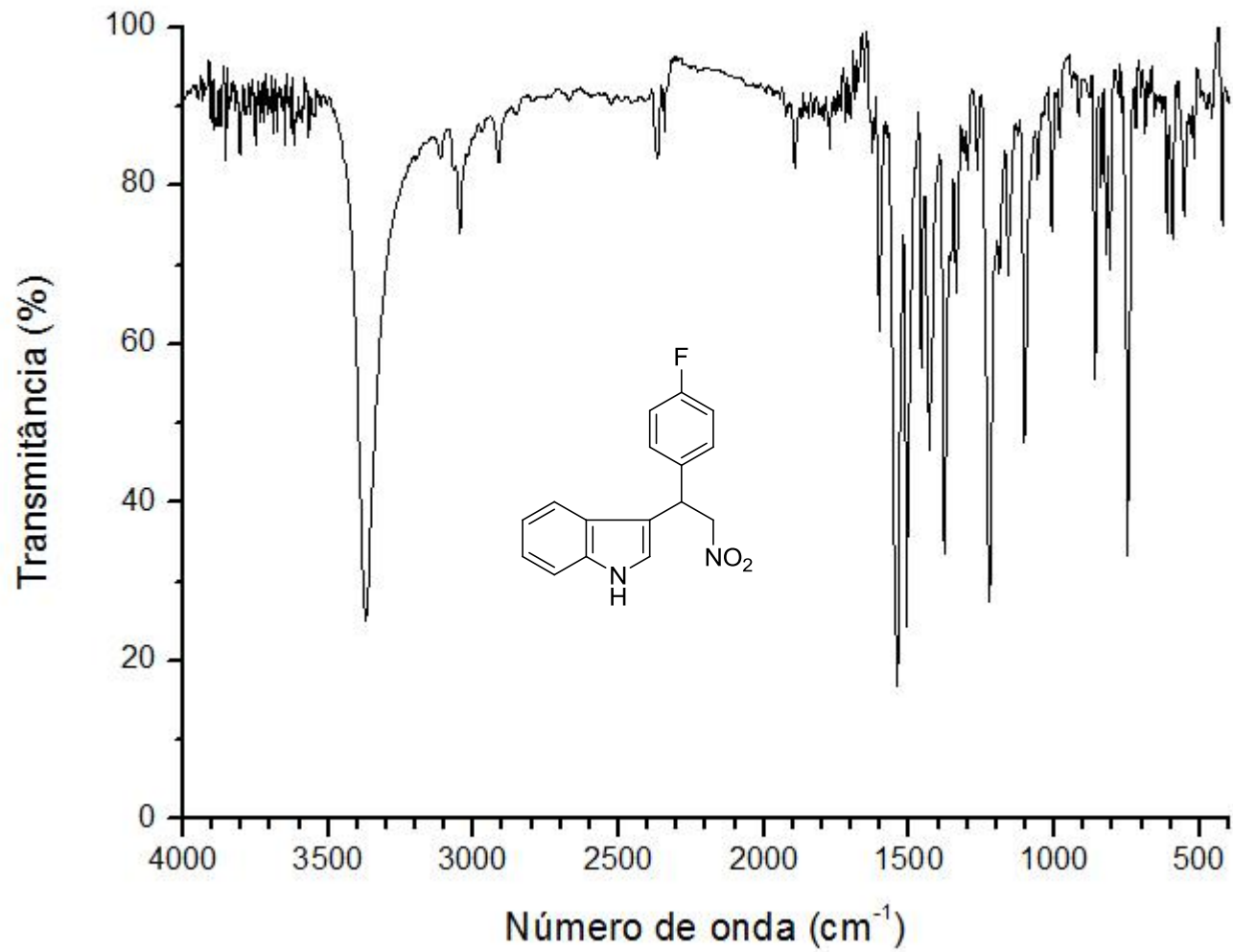


Espectro de IV do composto **25b** (KBr)

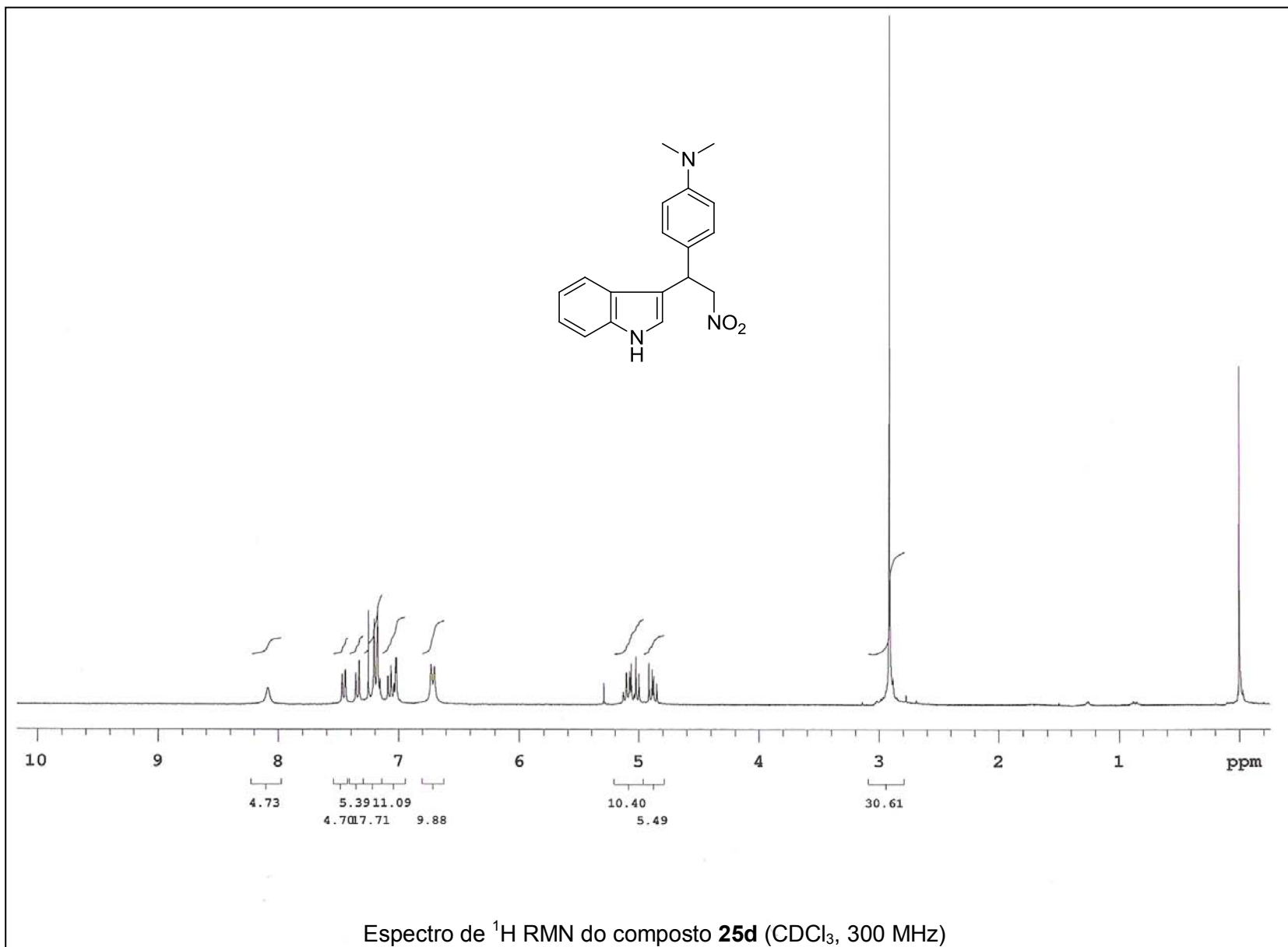
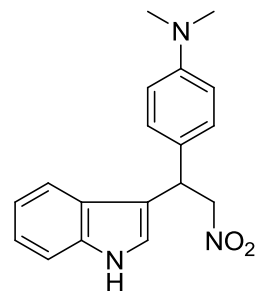


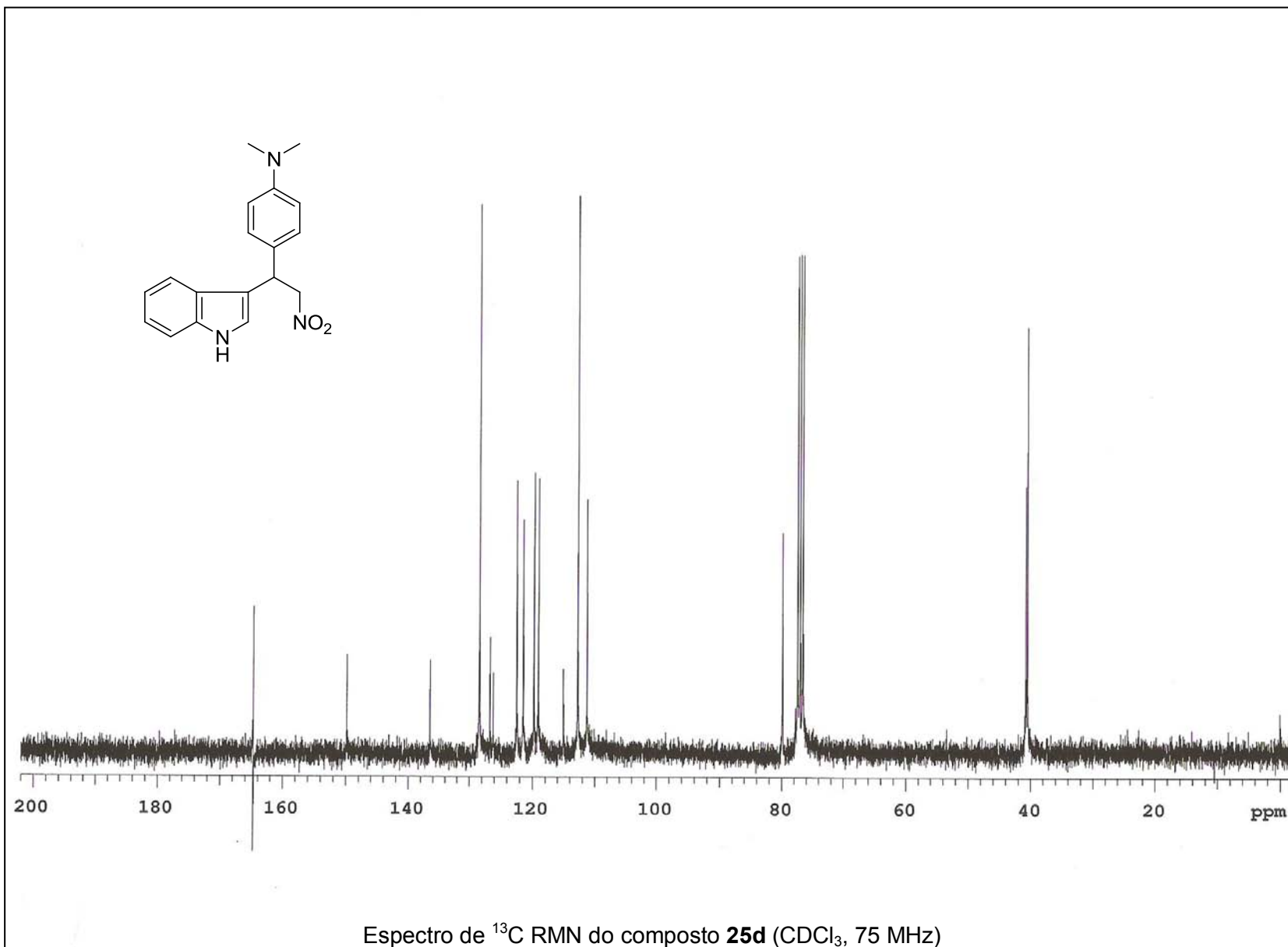
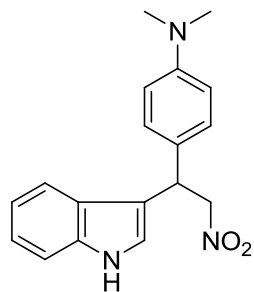


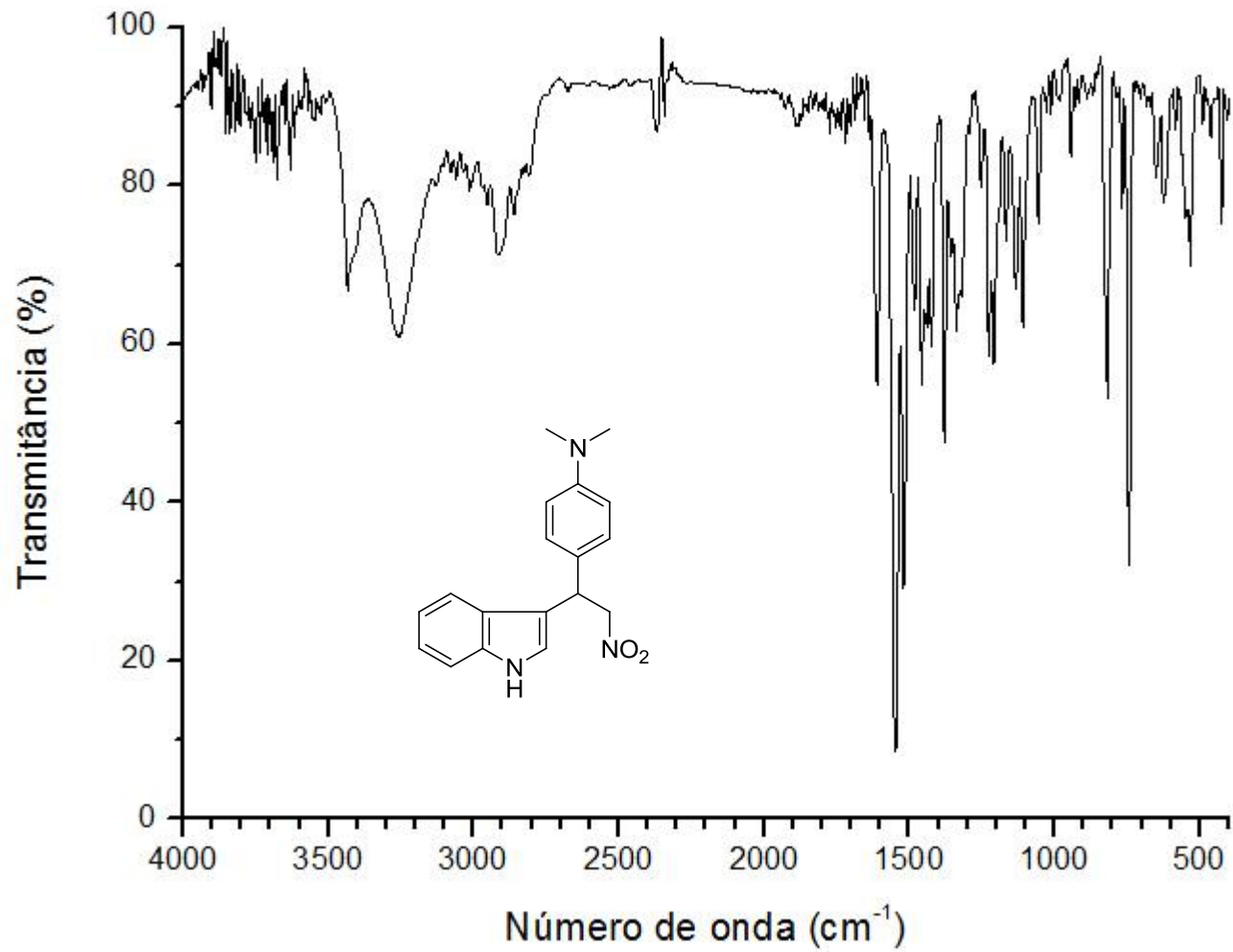
Espectro de ¹³C RMN do composto **25c** (CDCl₃, 75 MHz)



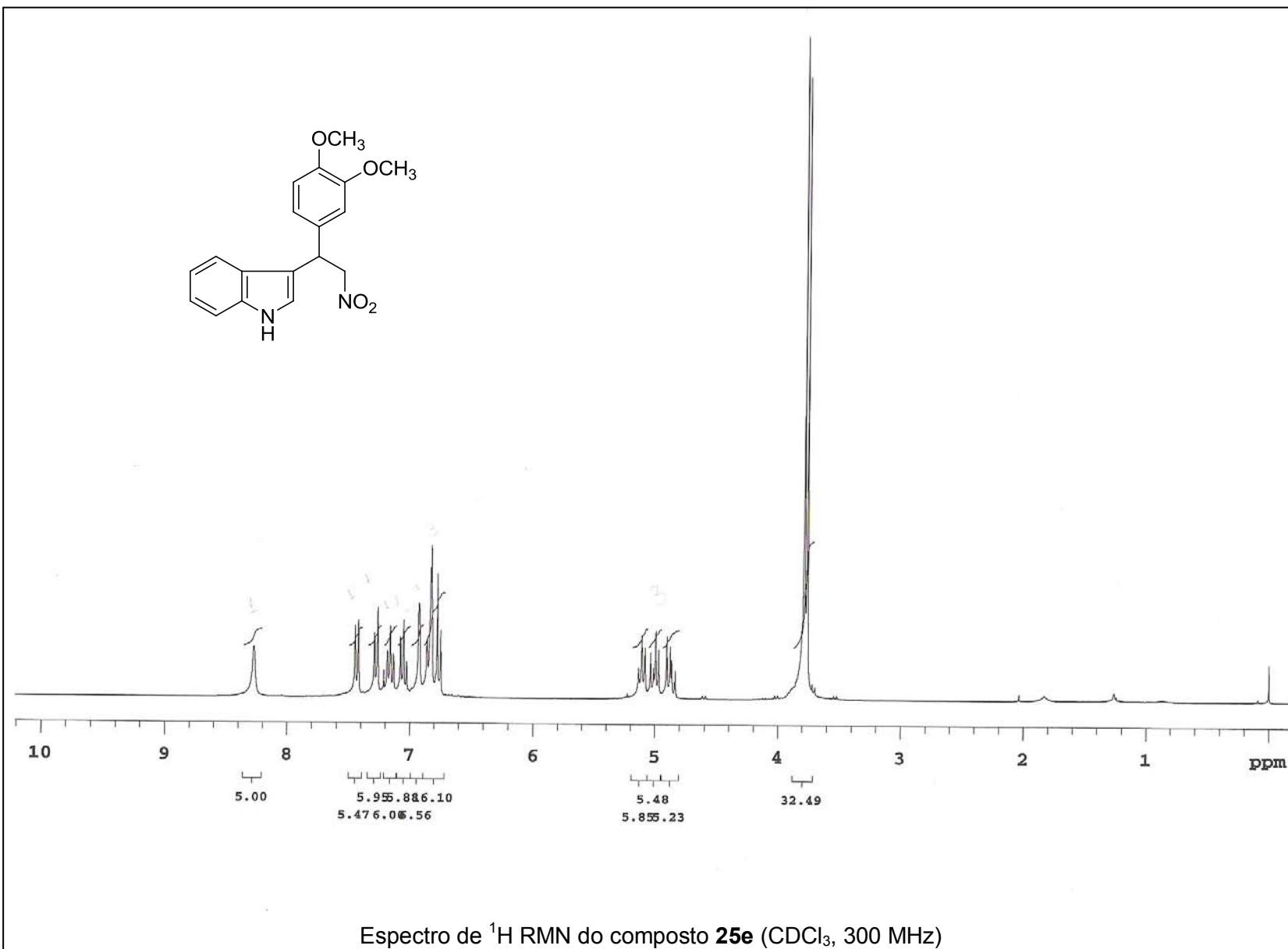
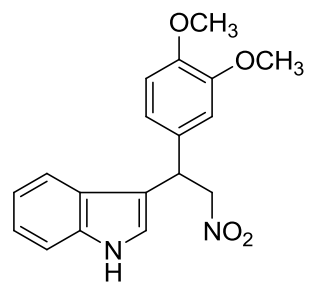
Espectro de IV do composto **25c** (KBr)

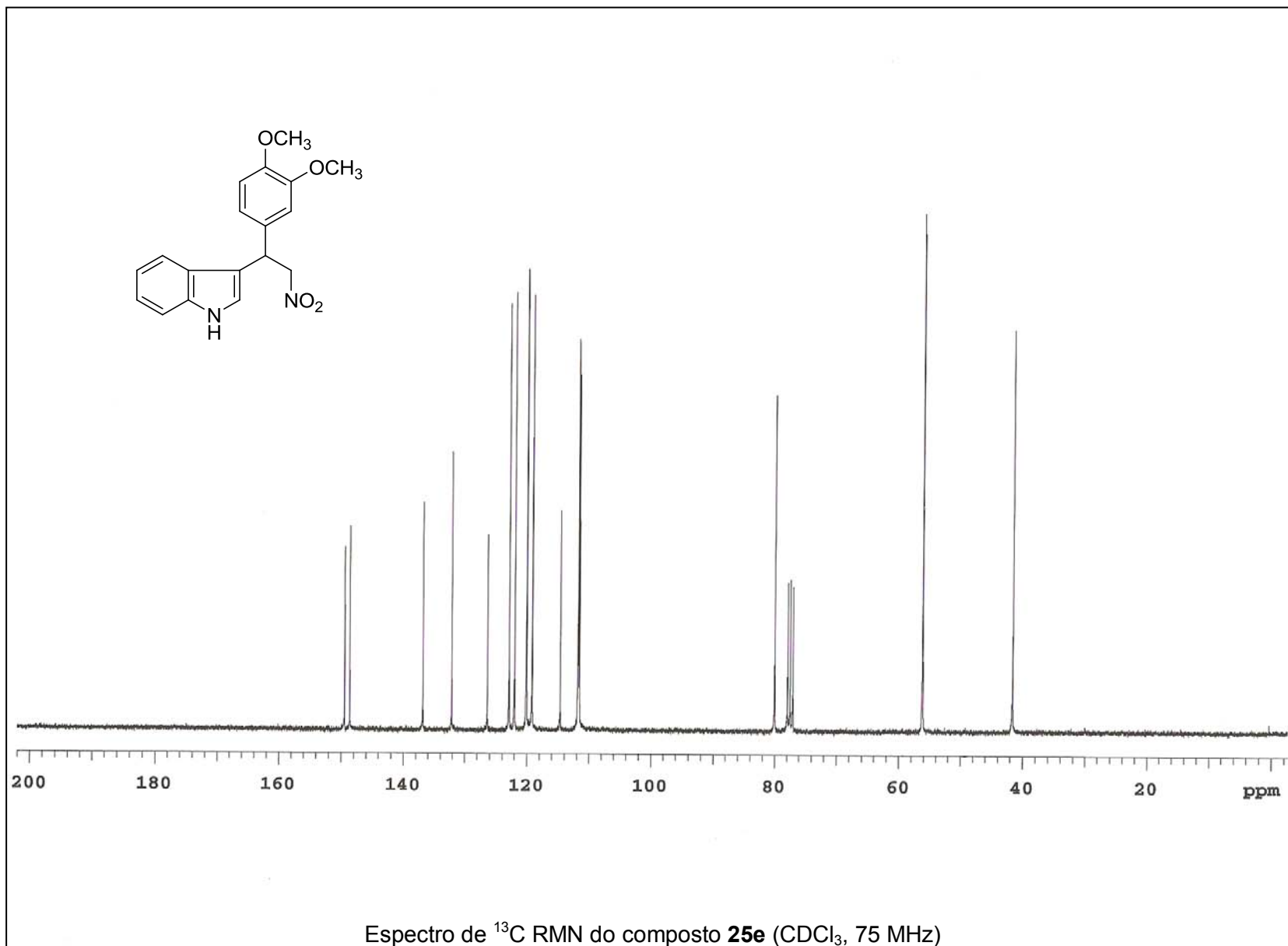


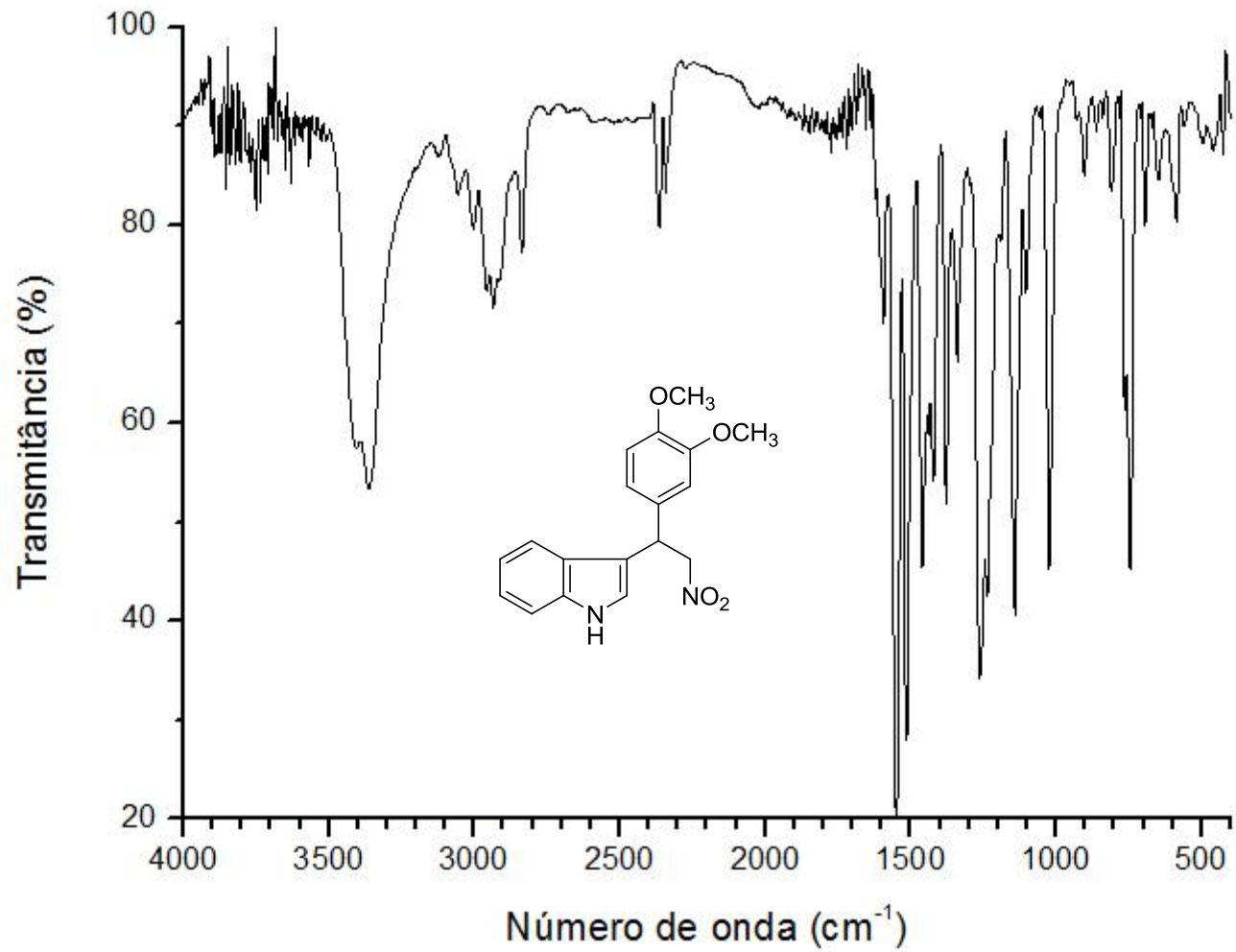




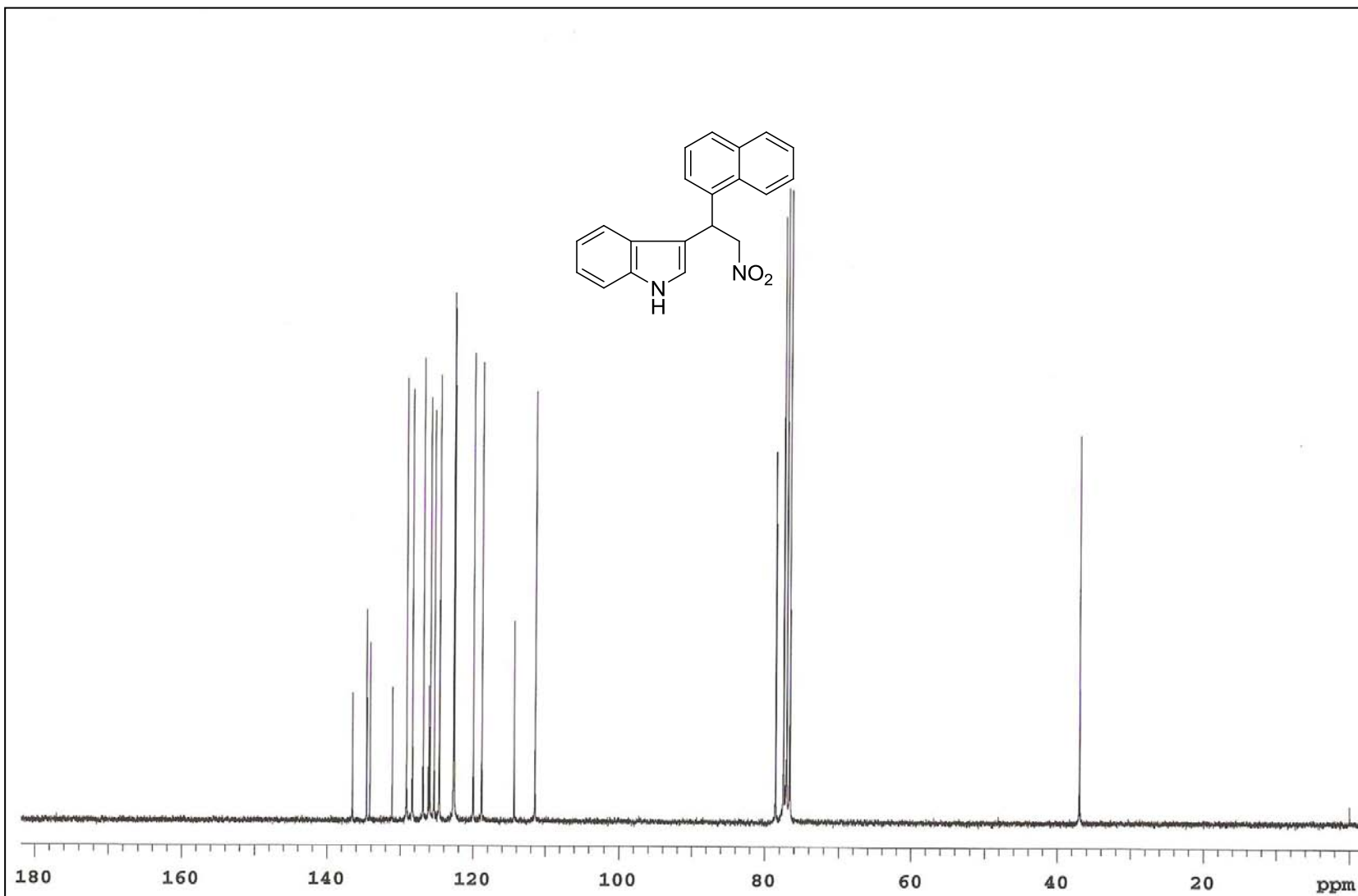
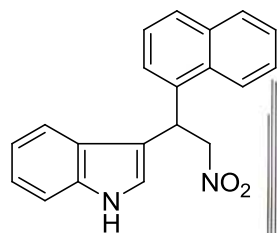
Espectro de IV do composto **25d** (KBr)



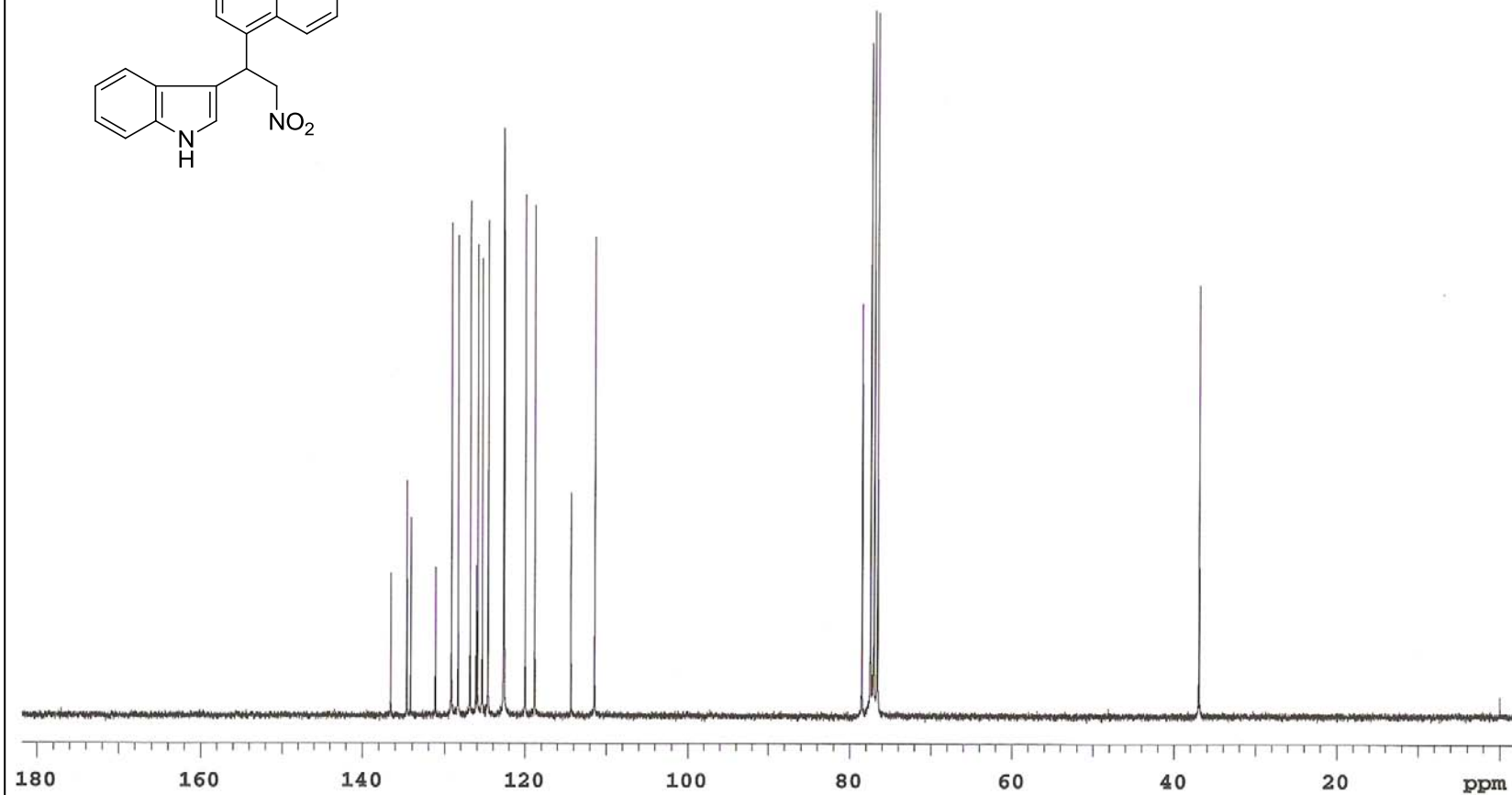
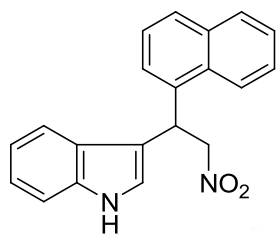




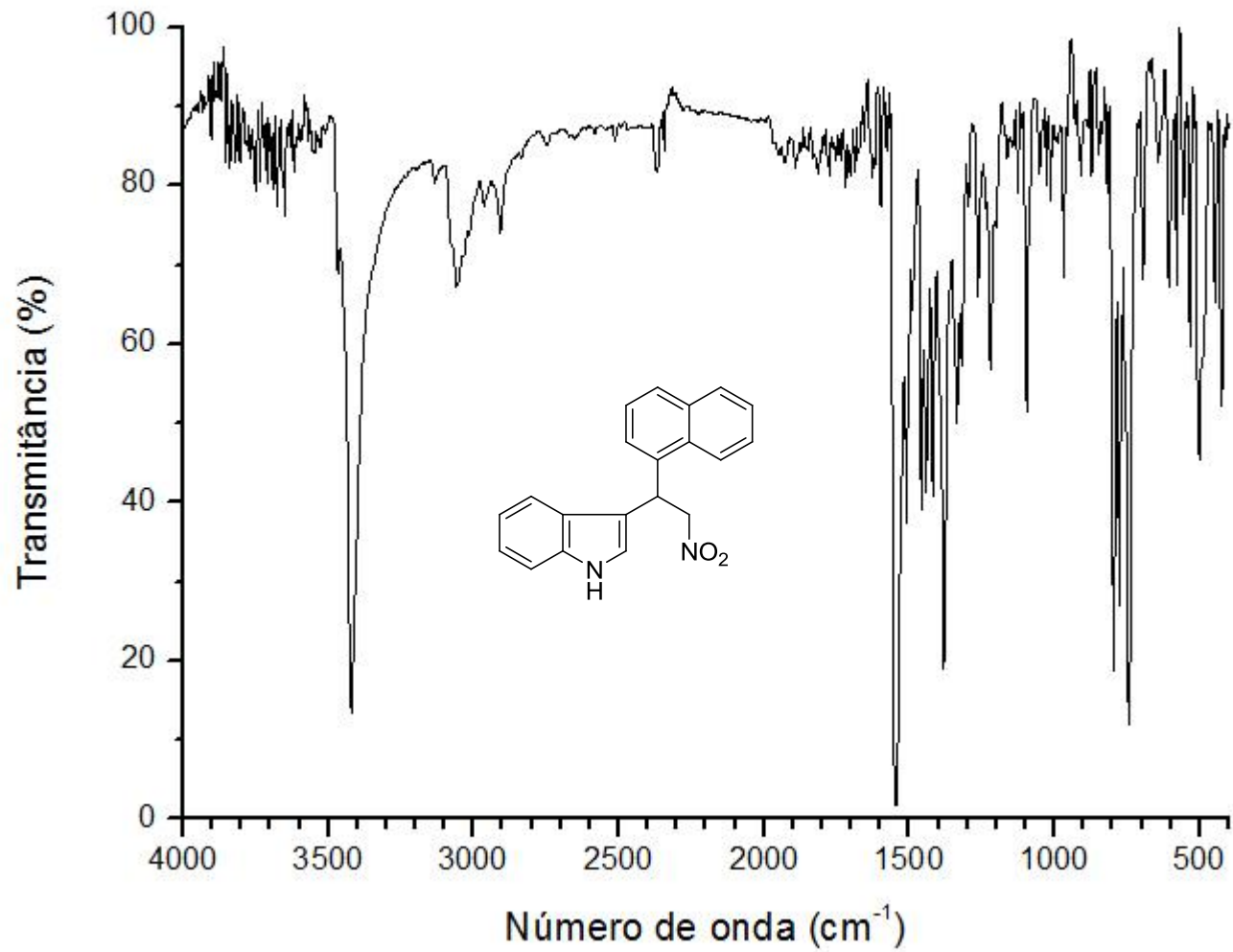
Espectro de IV do composto **25e** (KBr)



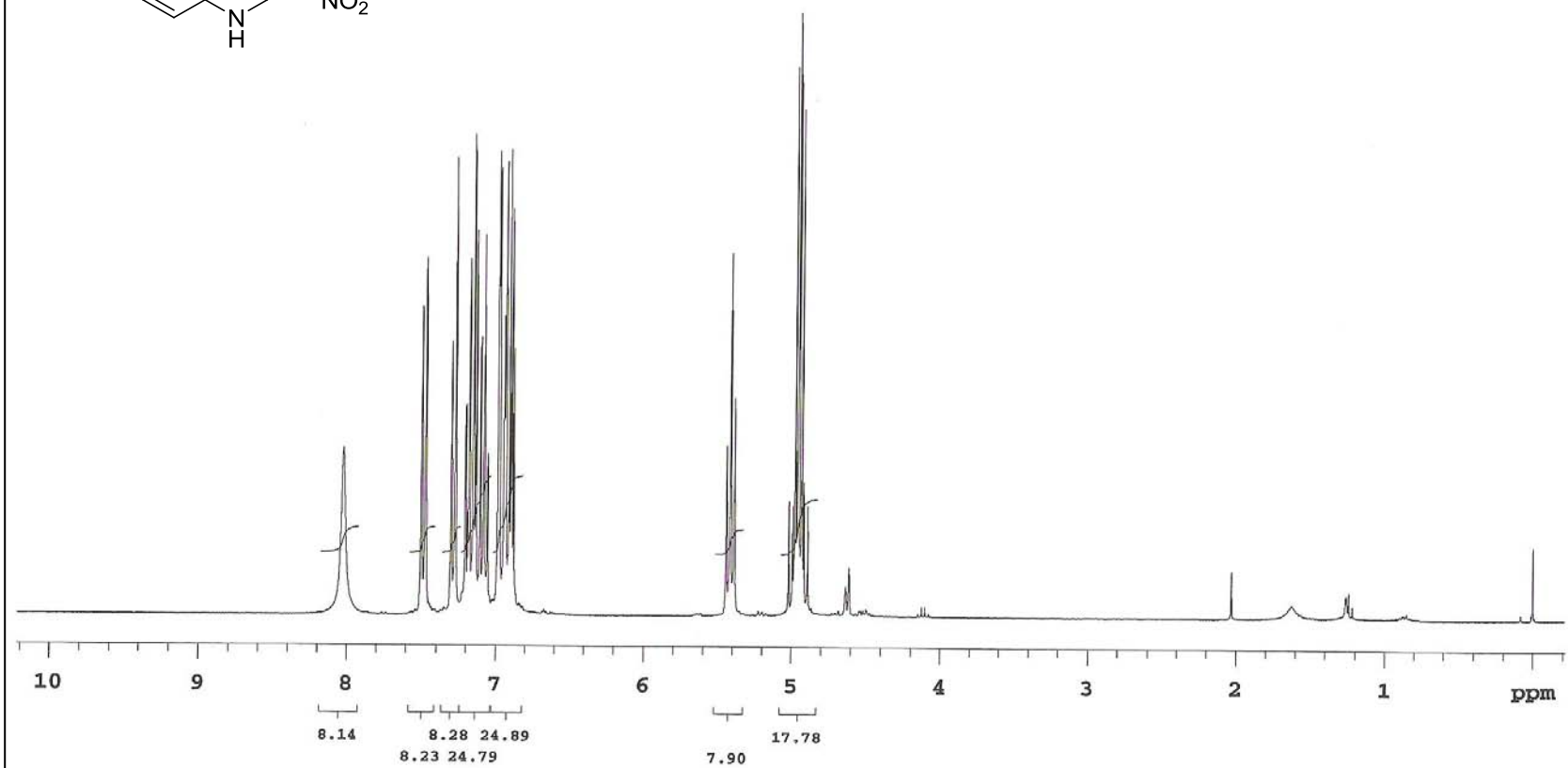
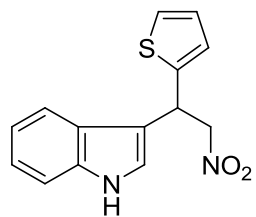
Espectro de ¹H RMN do composto **25f** (CDCl₃, 300 MHz)



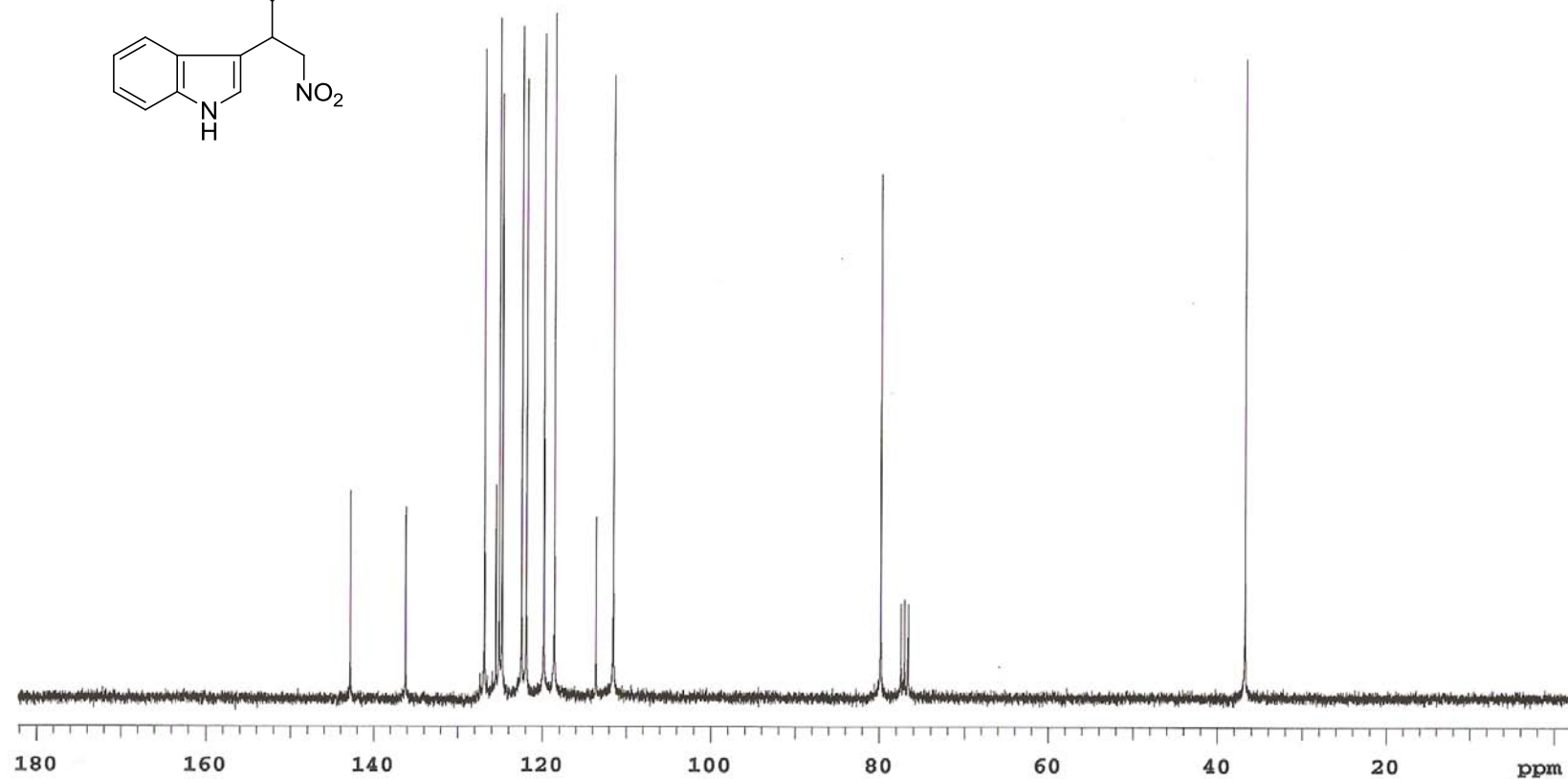
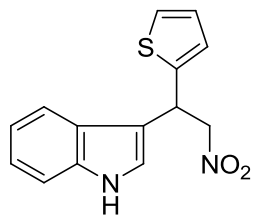
Espectro de ^{13}C RMN do composto **25f** (CDCl_3 , 75 MHz)



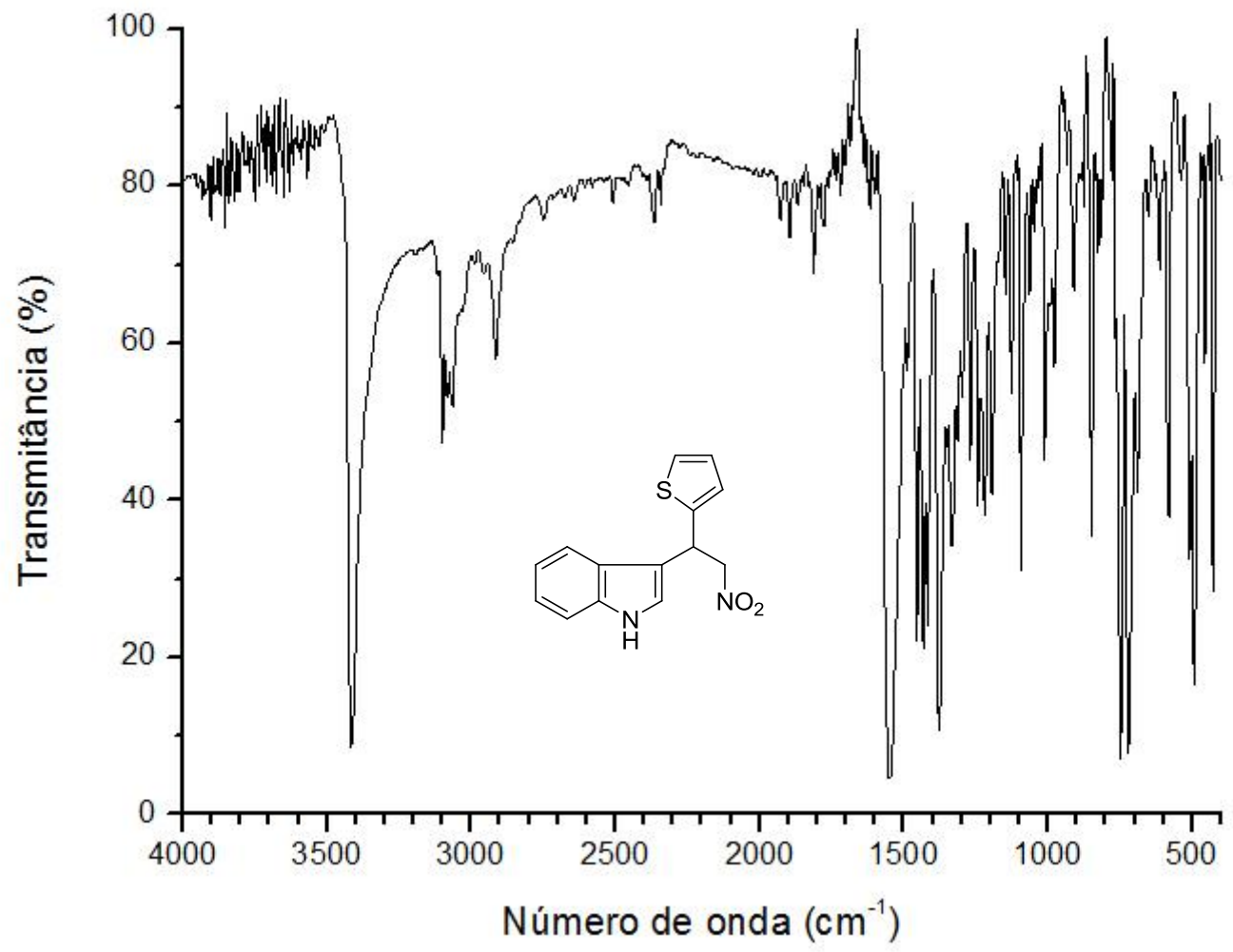
Espectro de IV do composto **25f** (KBr)



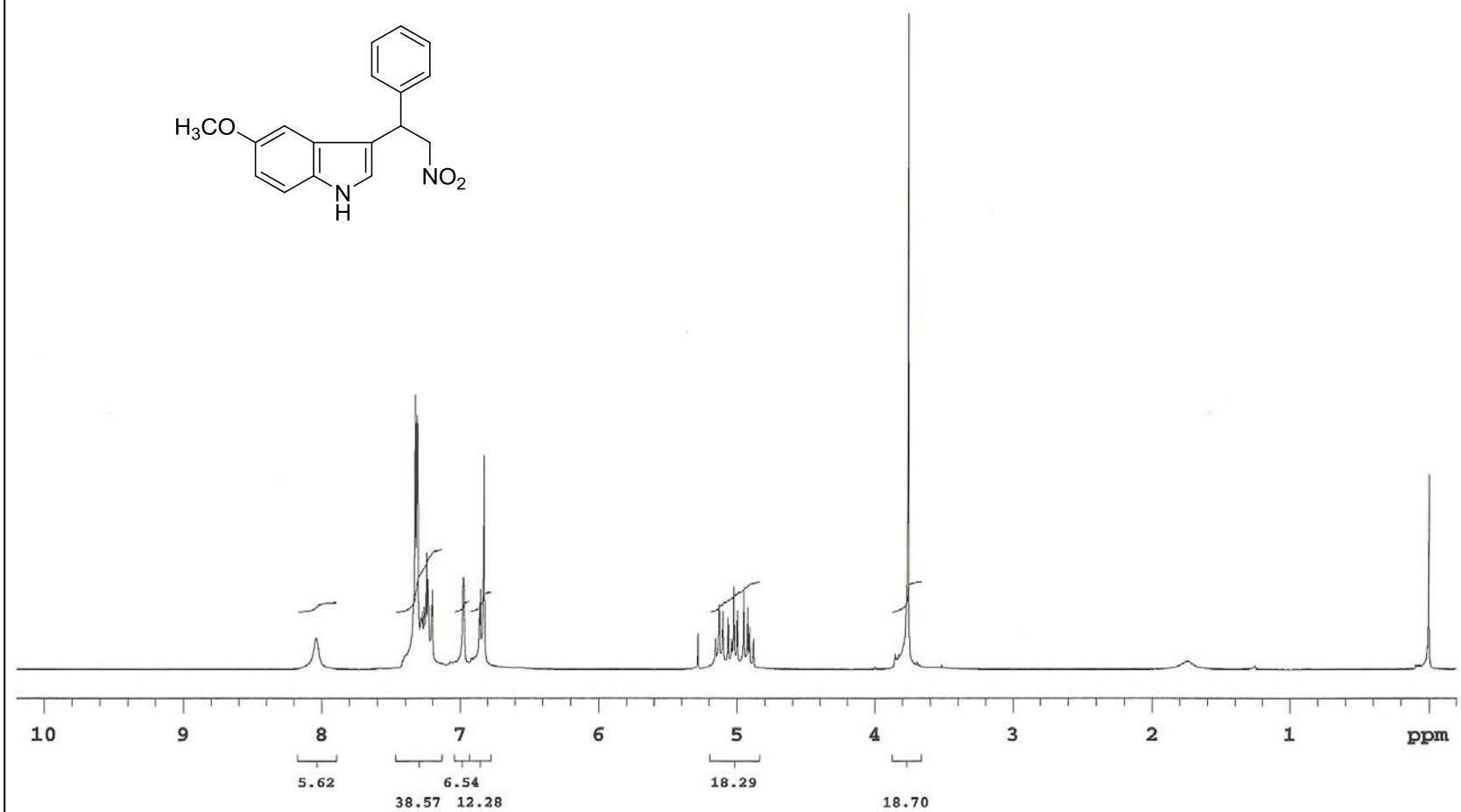
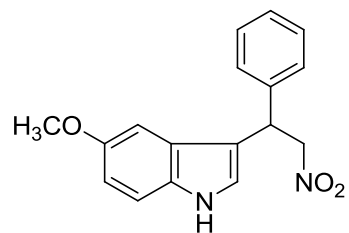
Espectro de ^1H RMN do composto **25g** (CDCl_3 , 300 MHz)



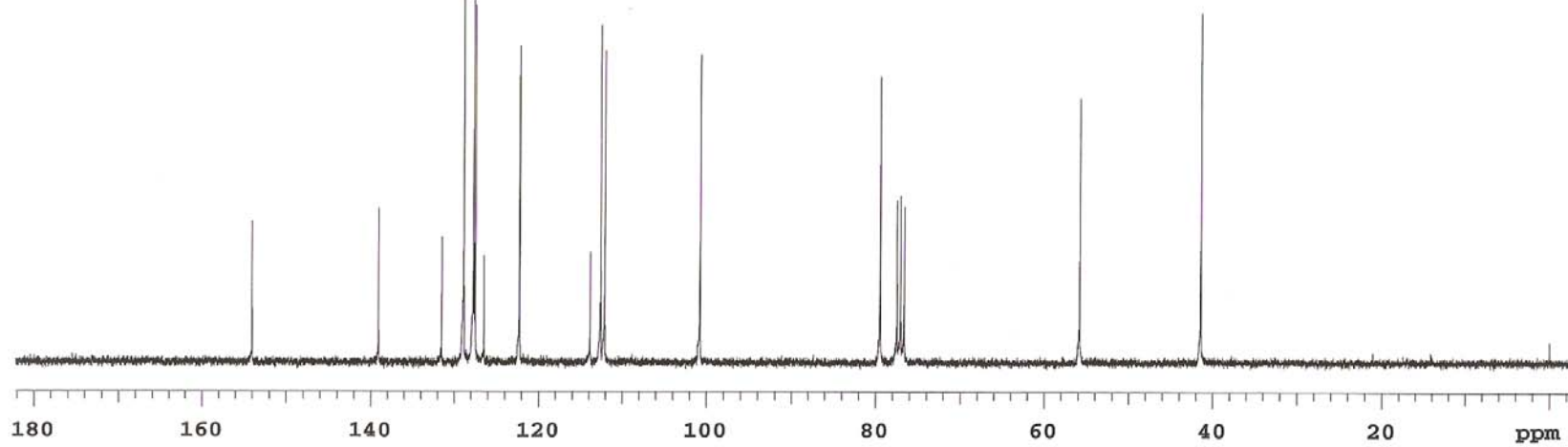
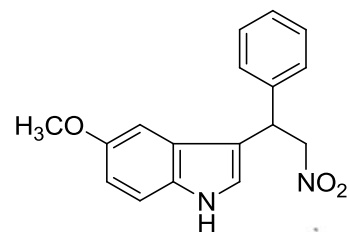
Espectro de ^{13}C RMN do composto **25g** (CDCl_3 , 75 MHz)



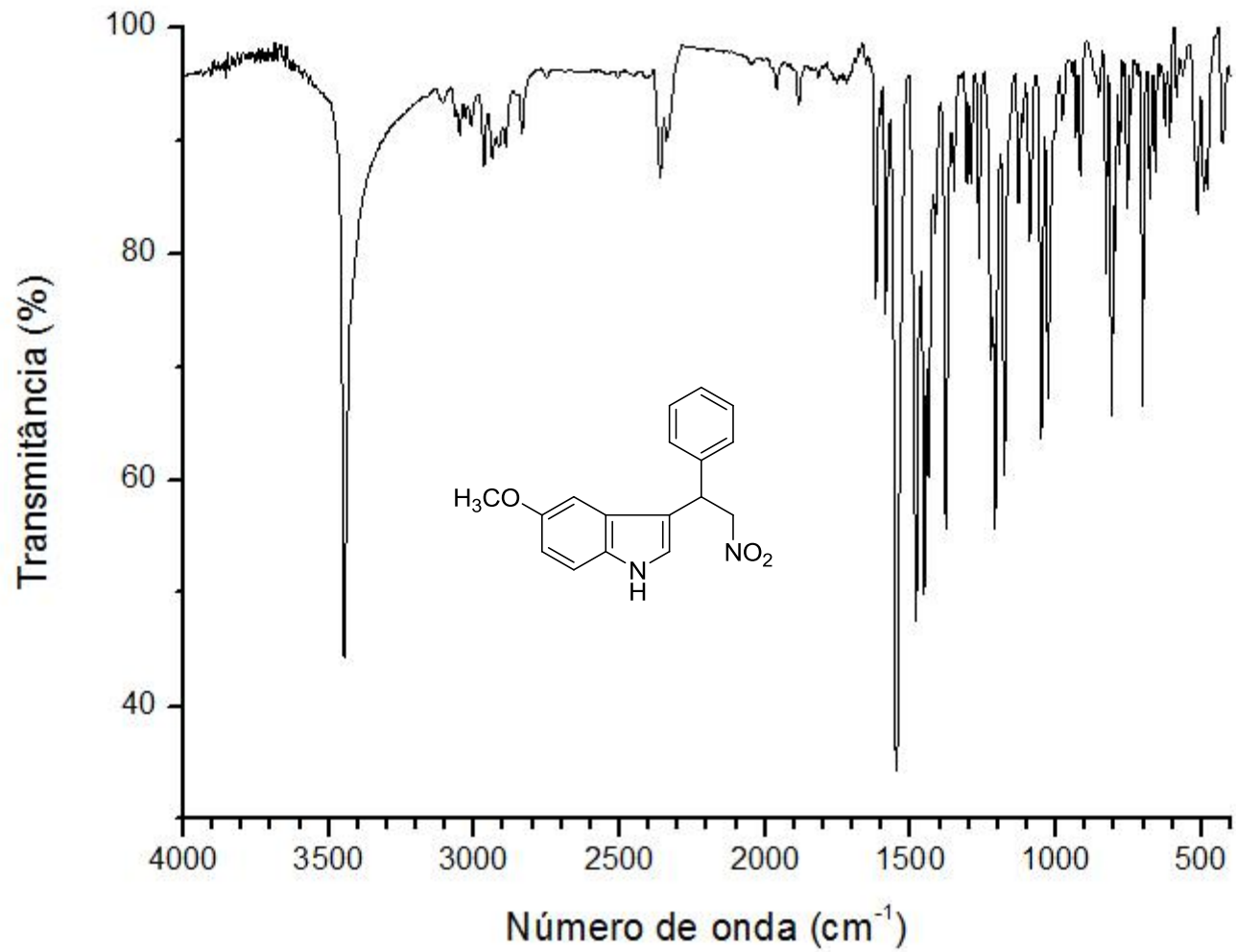
Espectro de IV do composto **25g** (KBr)



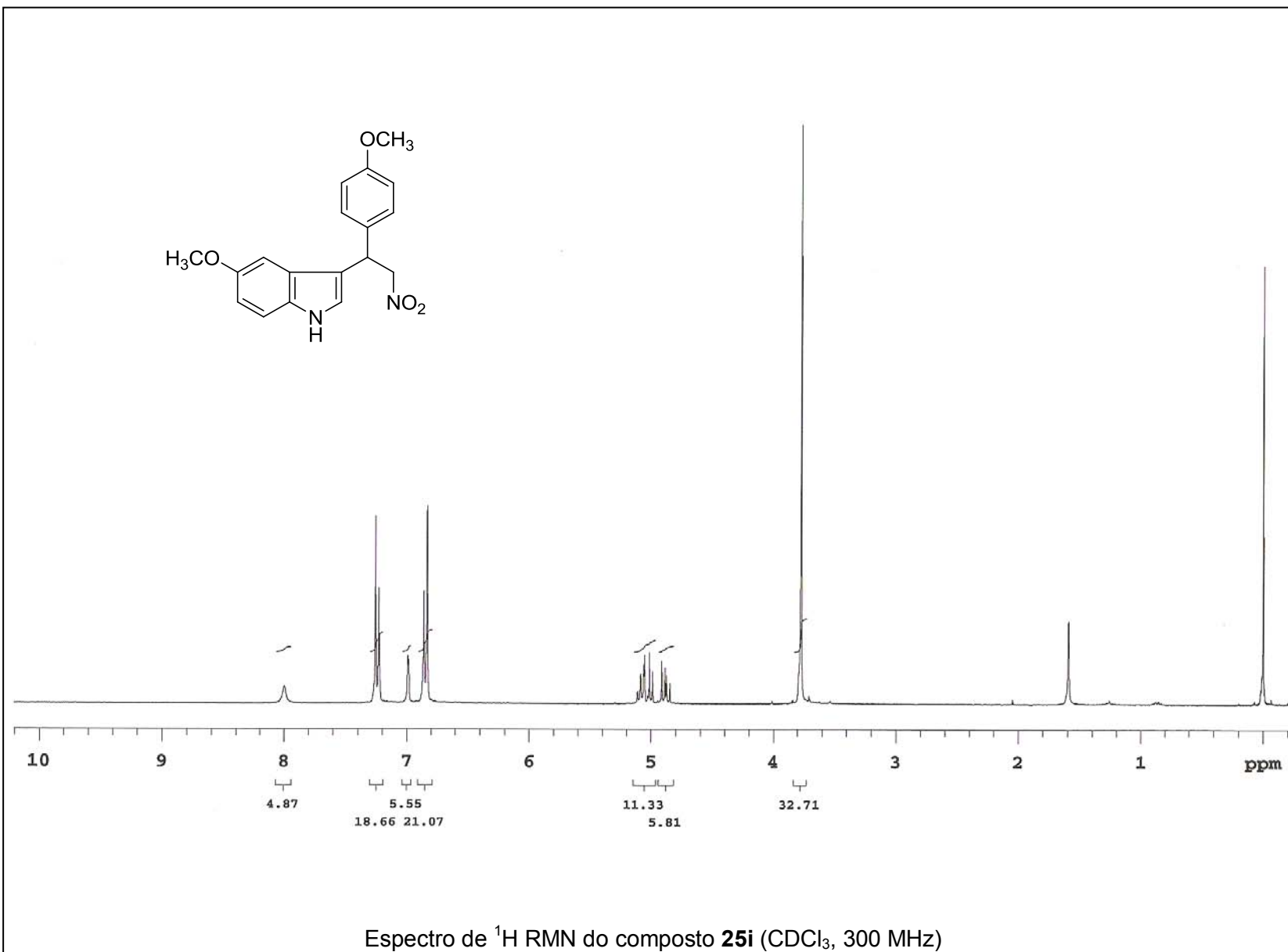
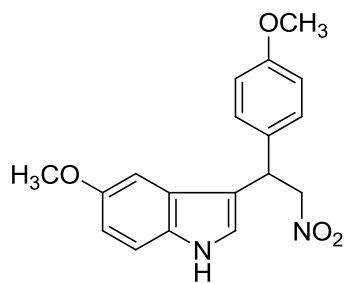
Espectro de ¹H RMN do composto **25h** (CDCl₃, 300 MHz)

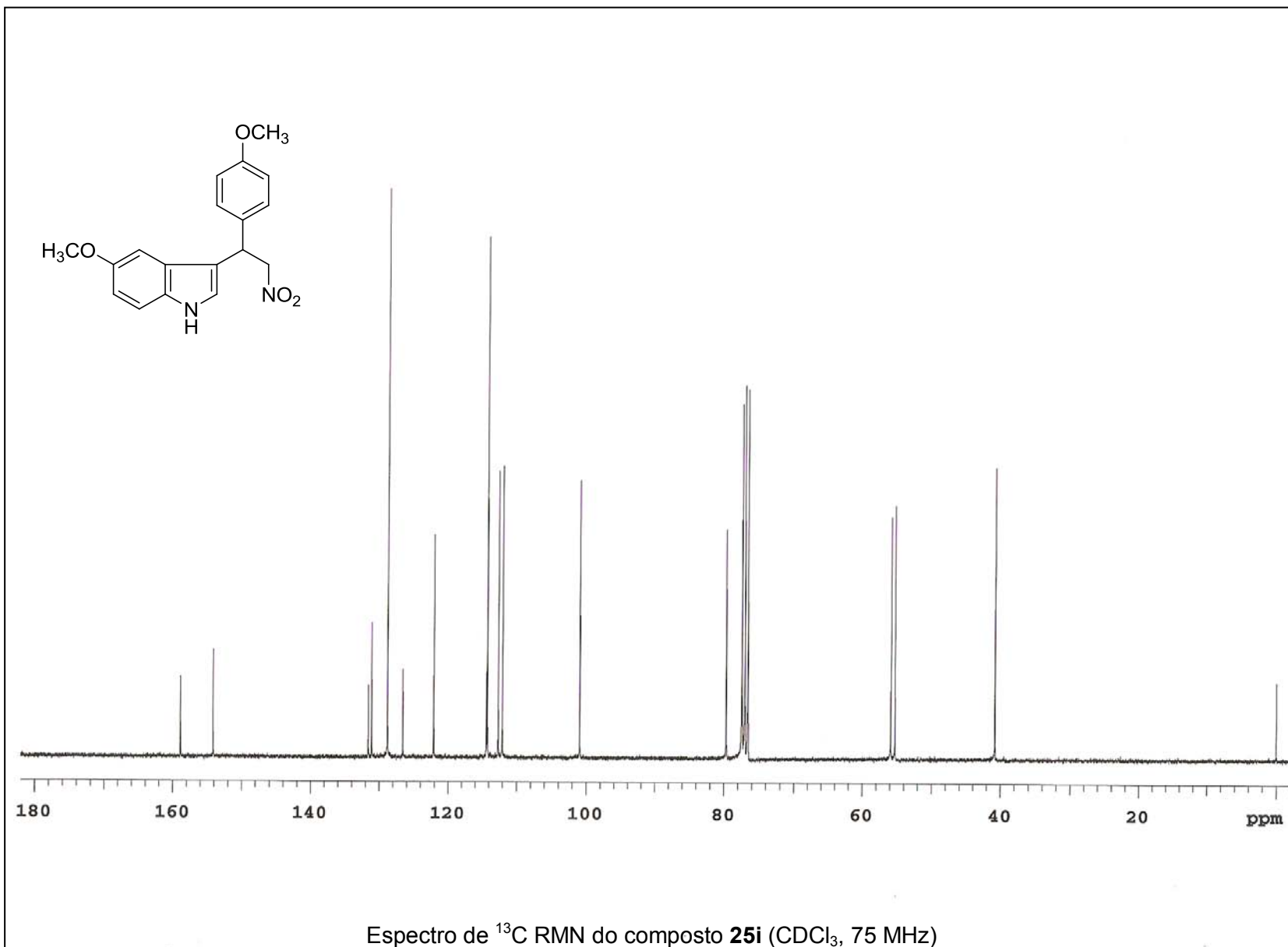


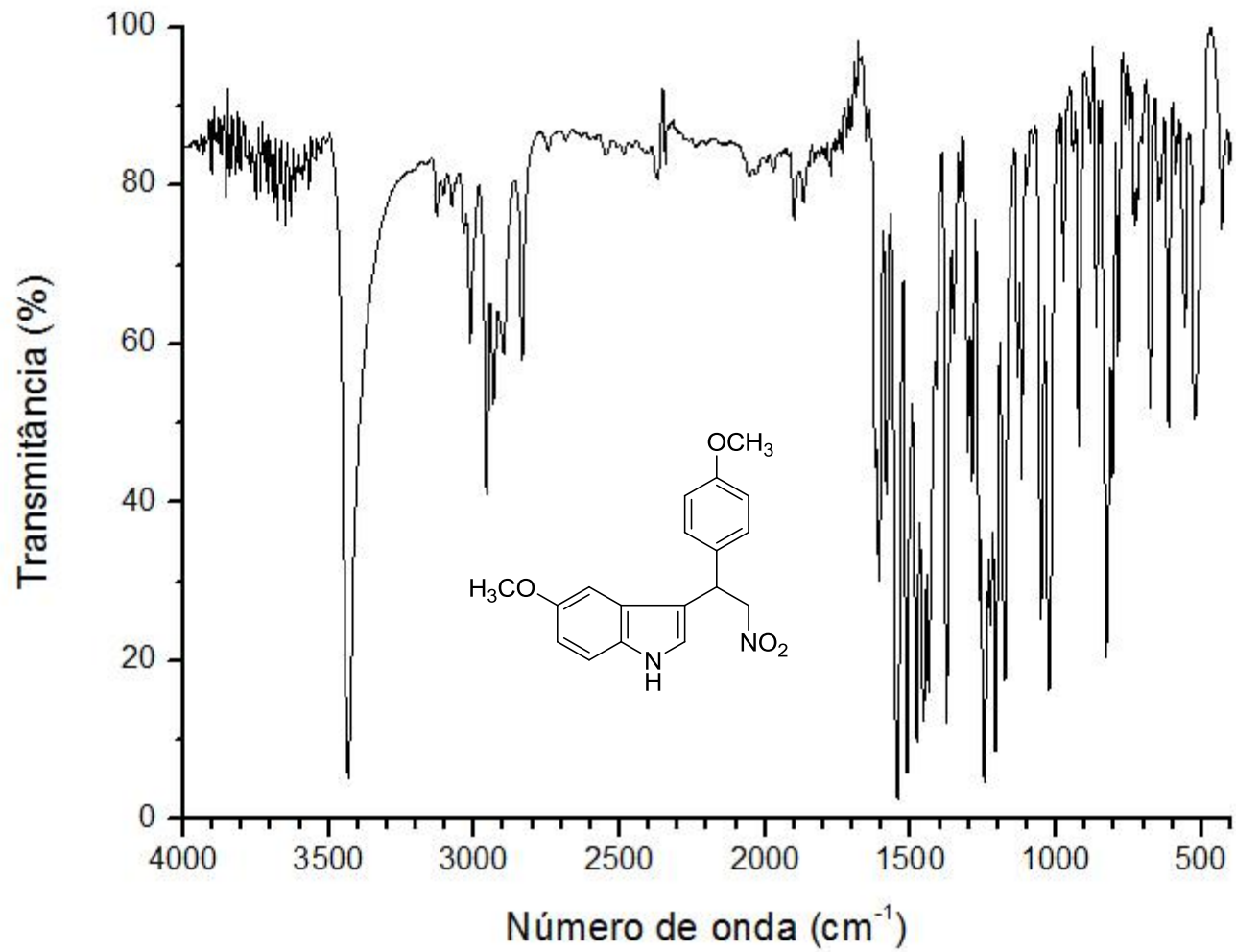
Espectro de ¹³C RMN do composto **25h** (CDCl₃, 75 MHz)



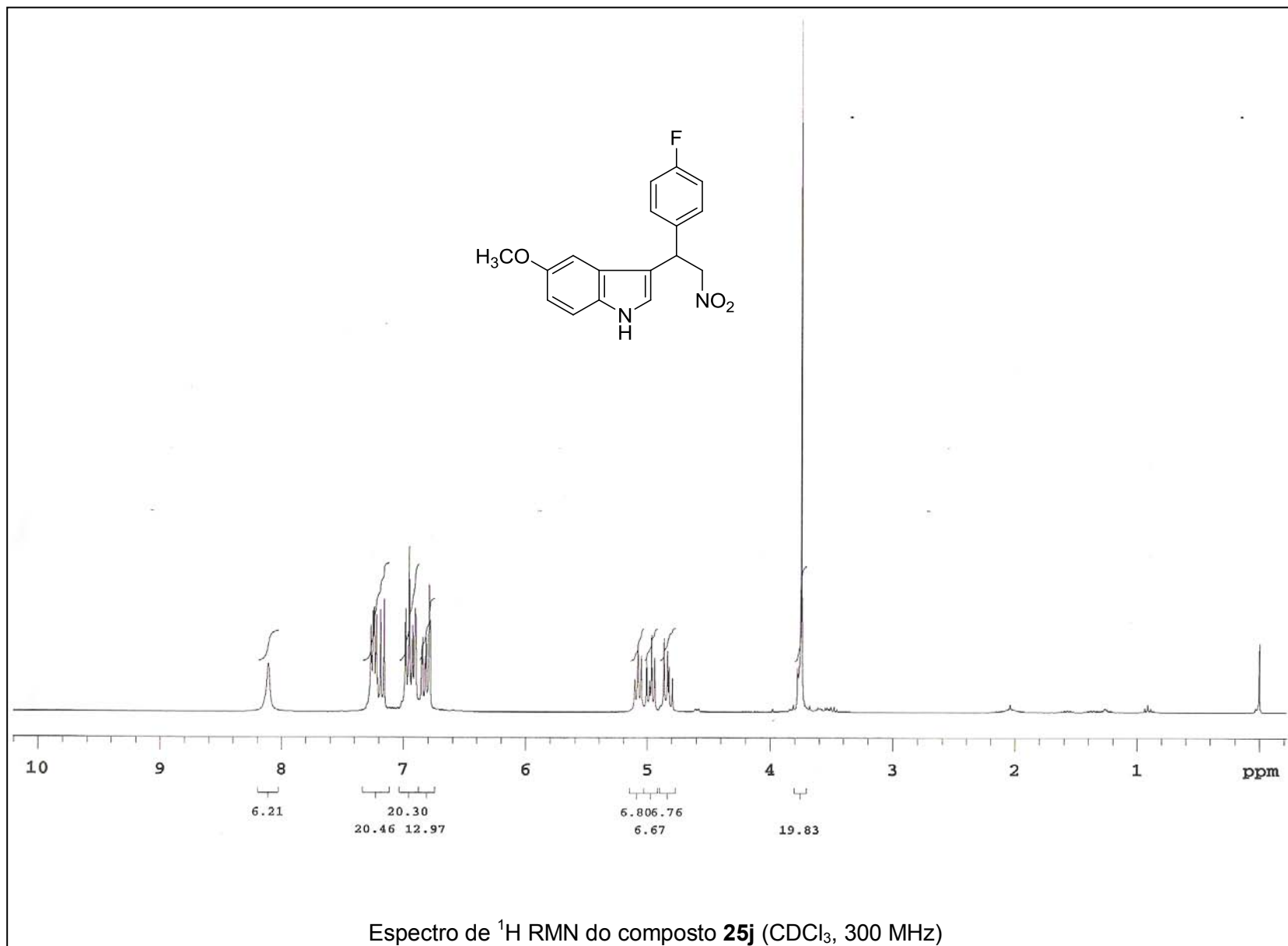
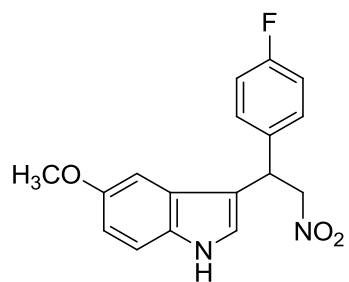
Espectro de IV do composto **25h** (KBr)

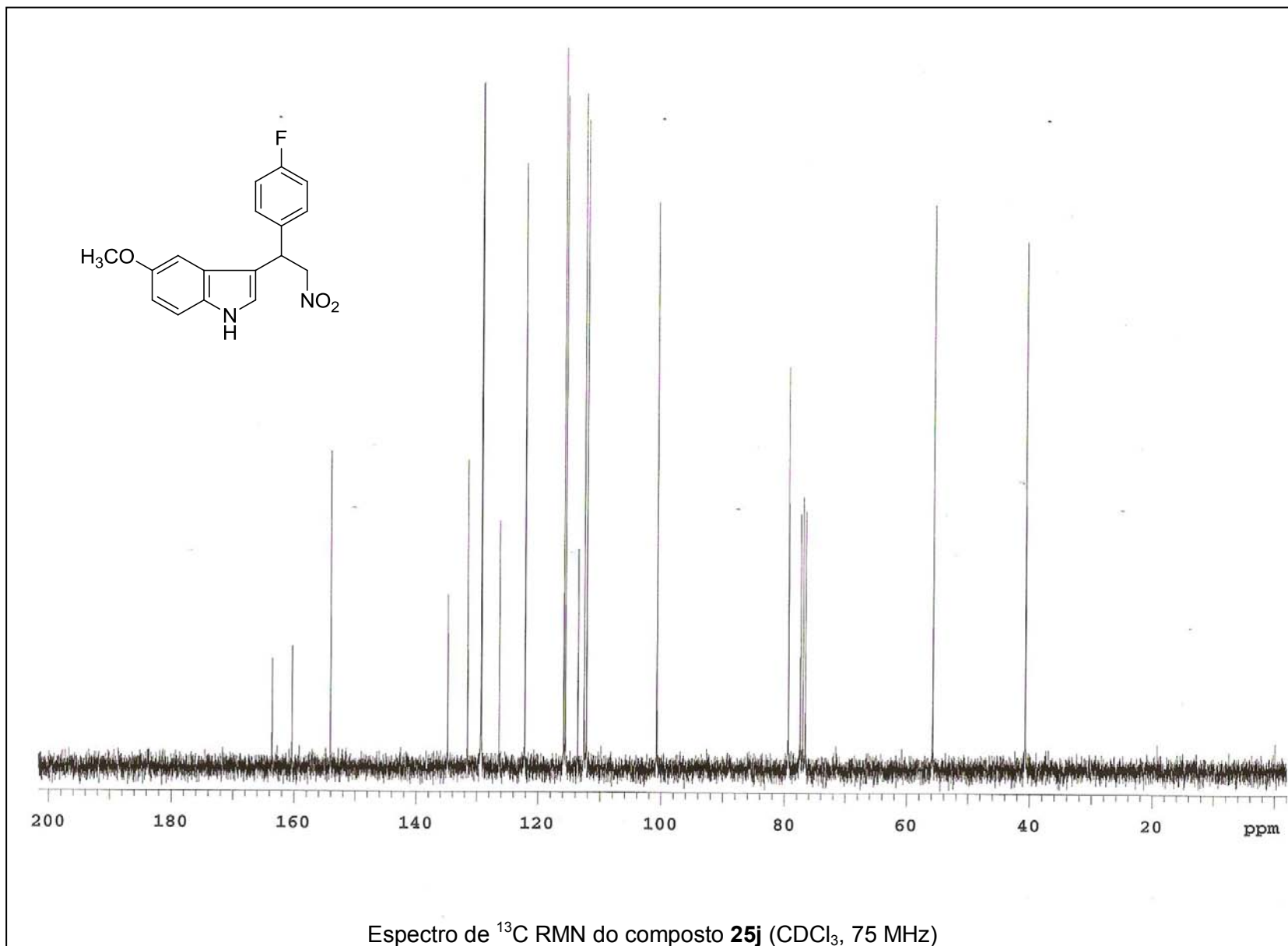


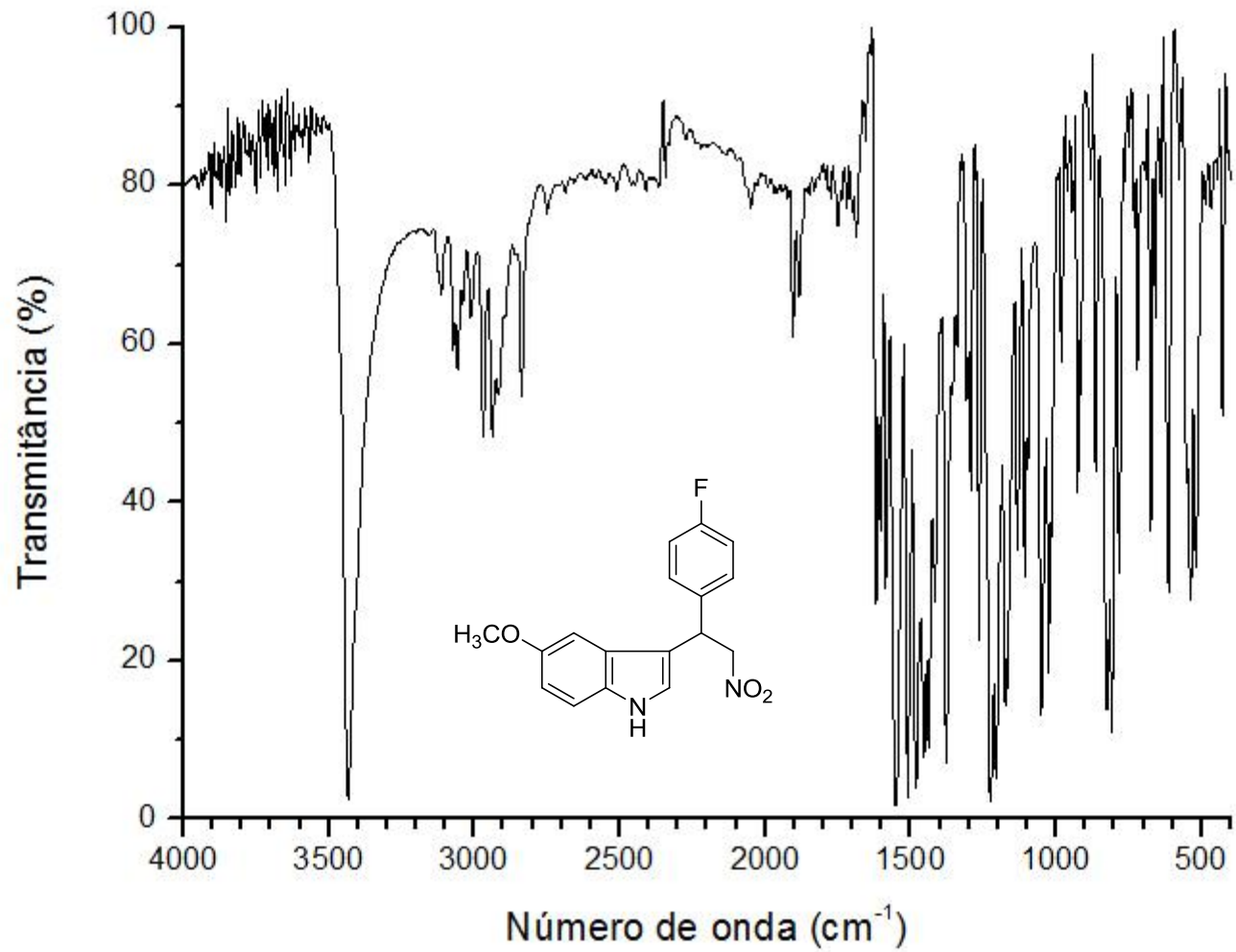




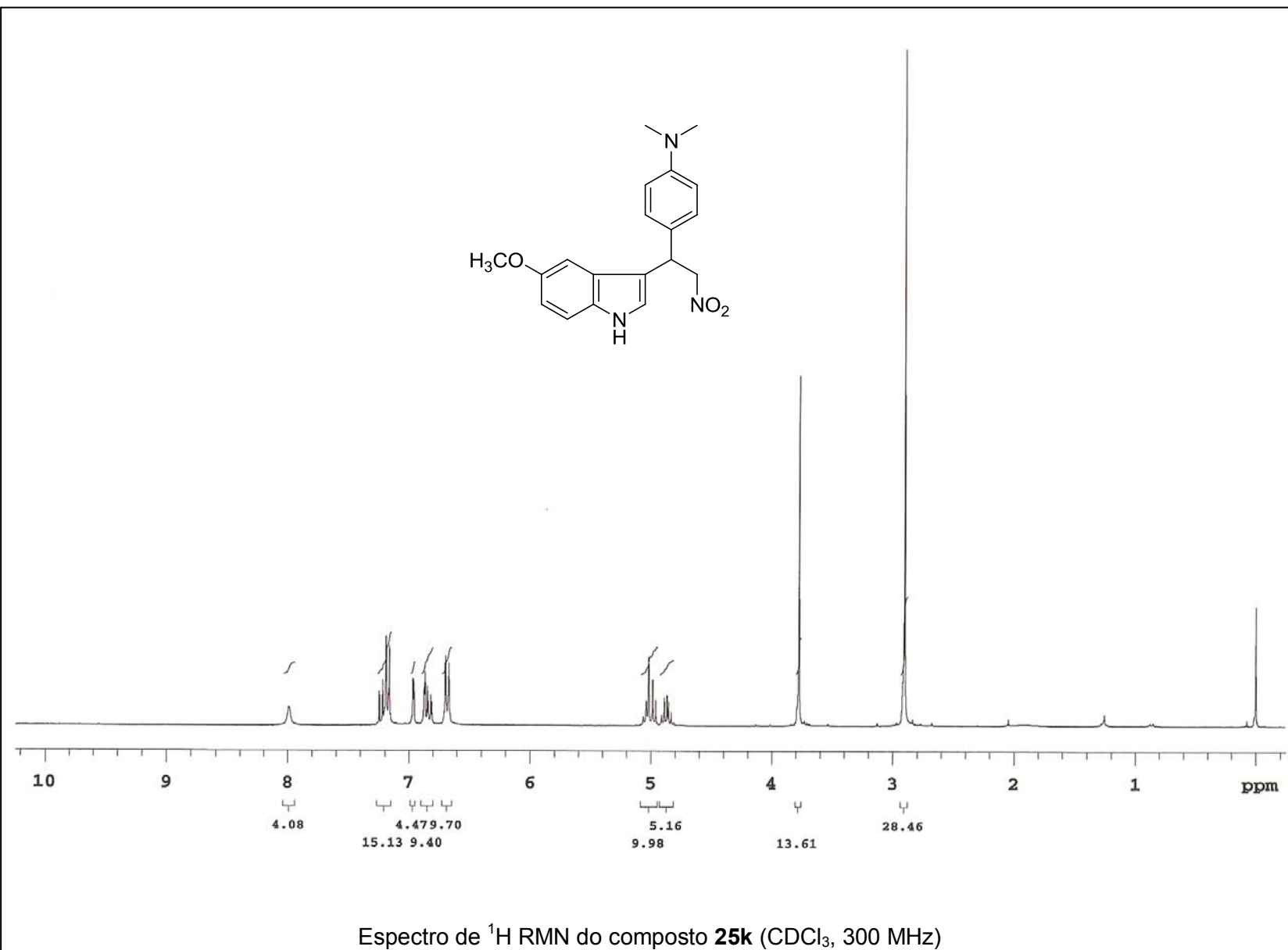
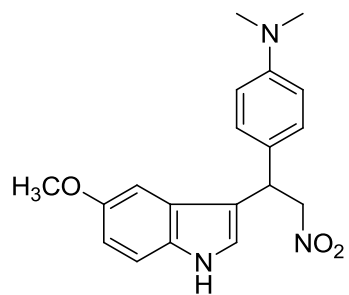
Espectro de IV do composto **25i** (KBr)

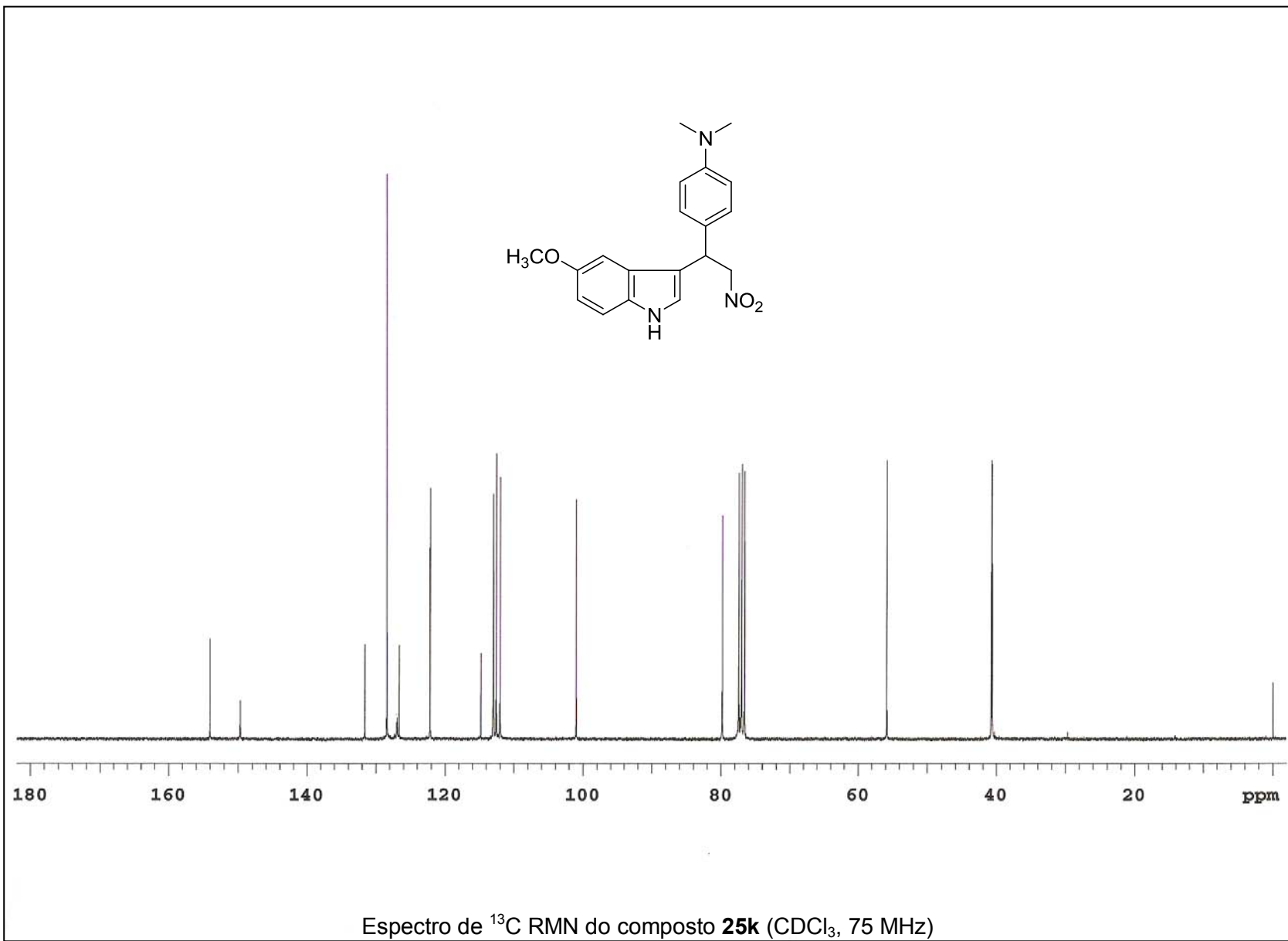
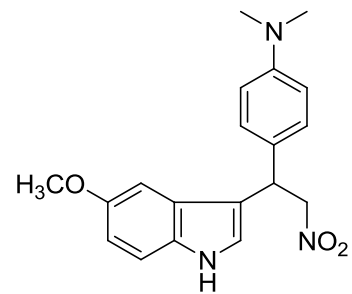


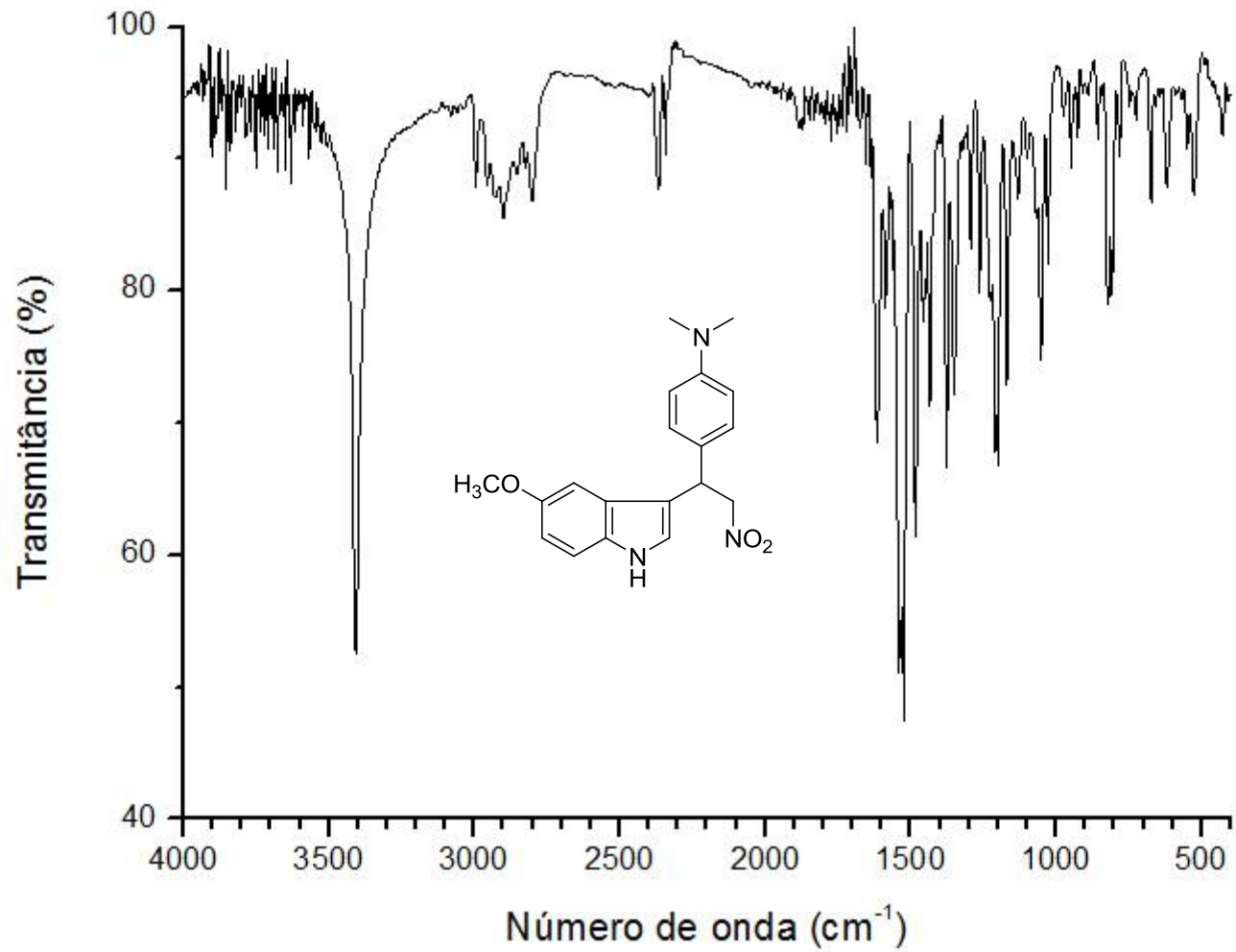




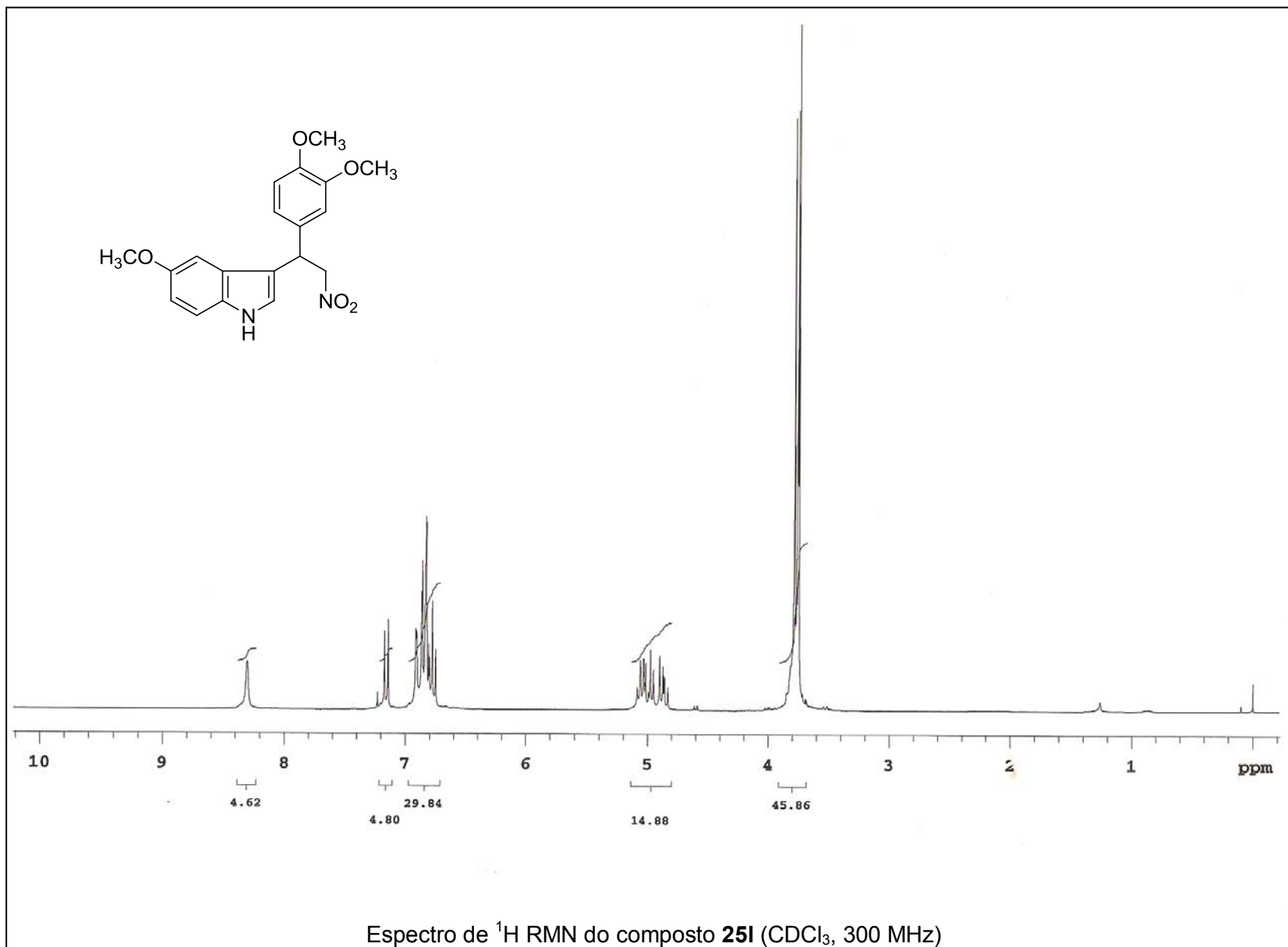
Espectro de IV do composto **25j** (KBr)

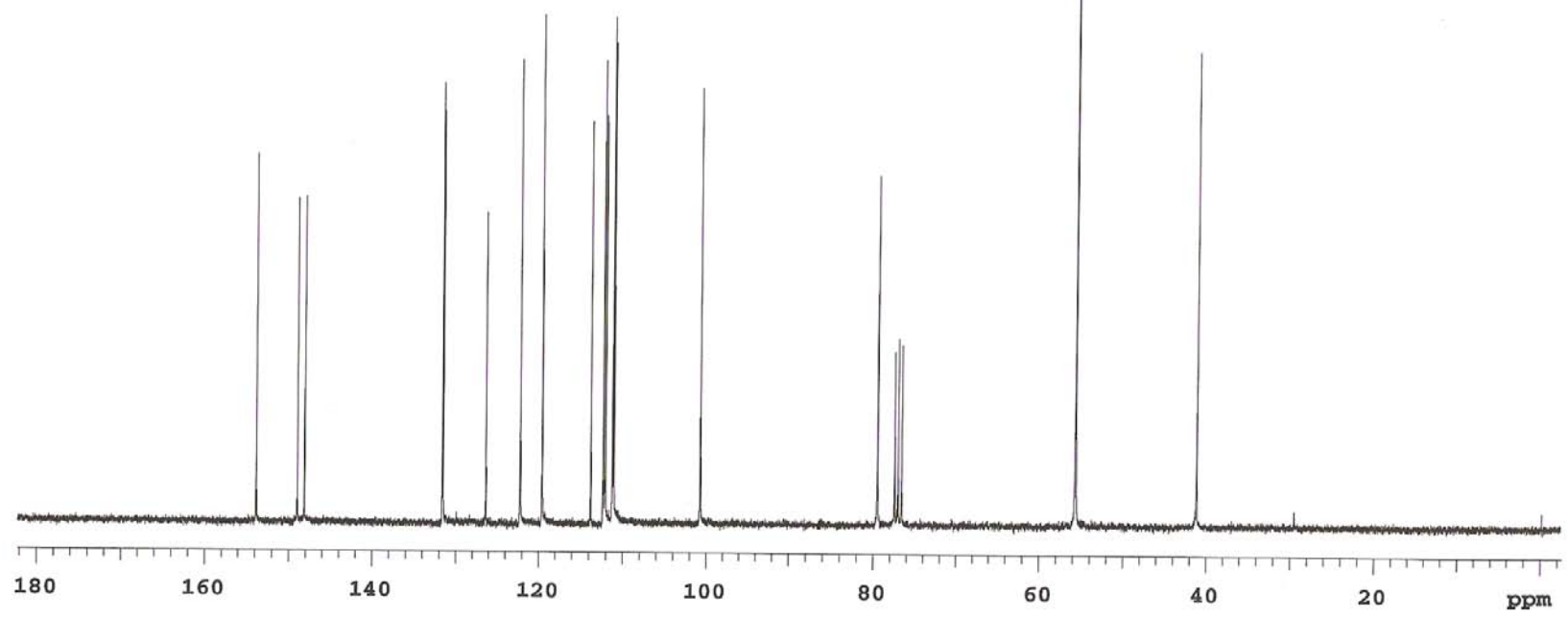
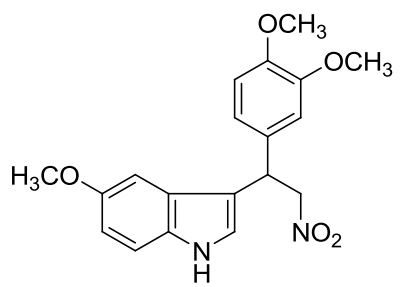


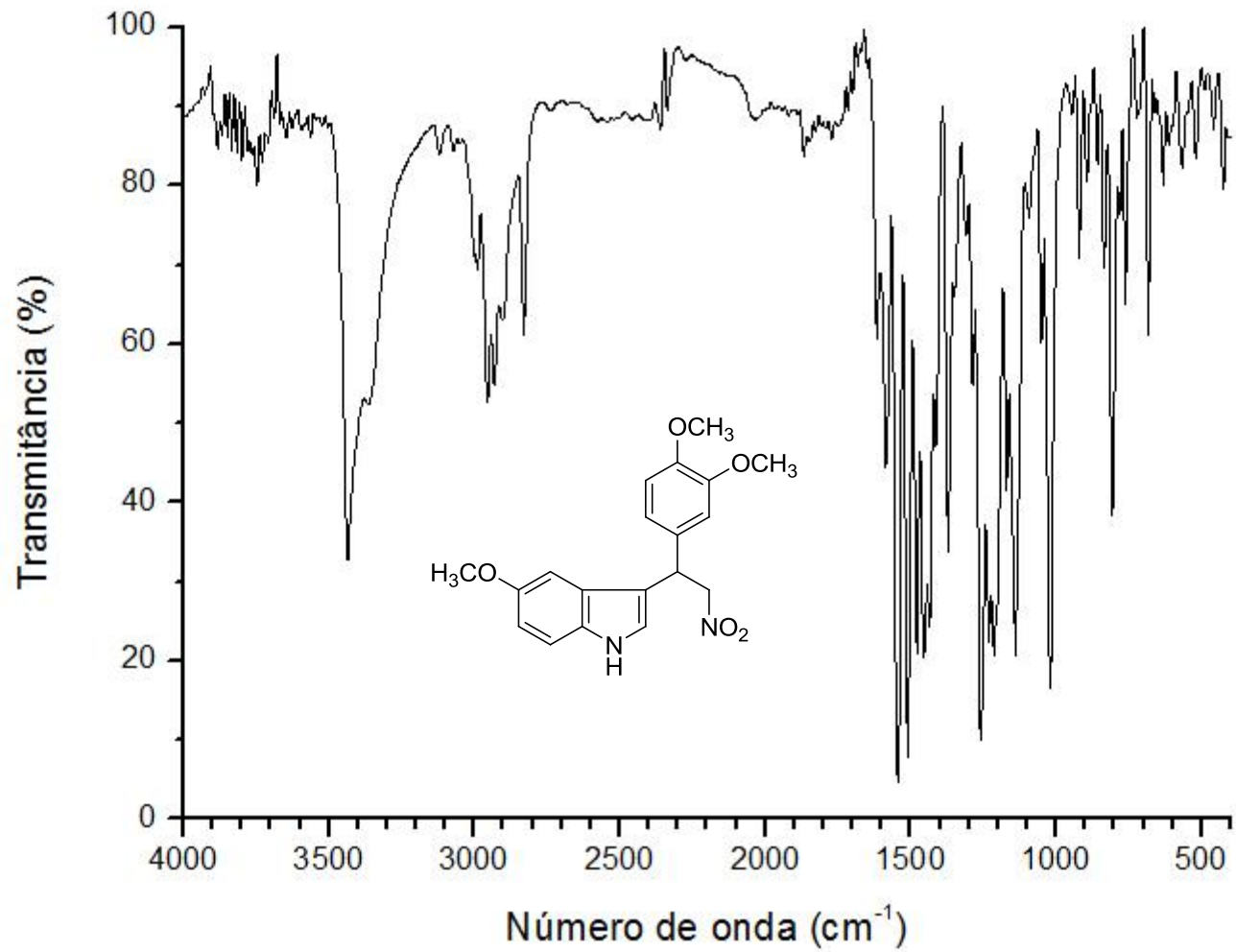




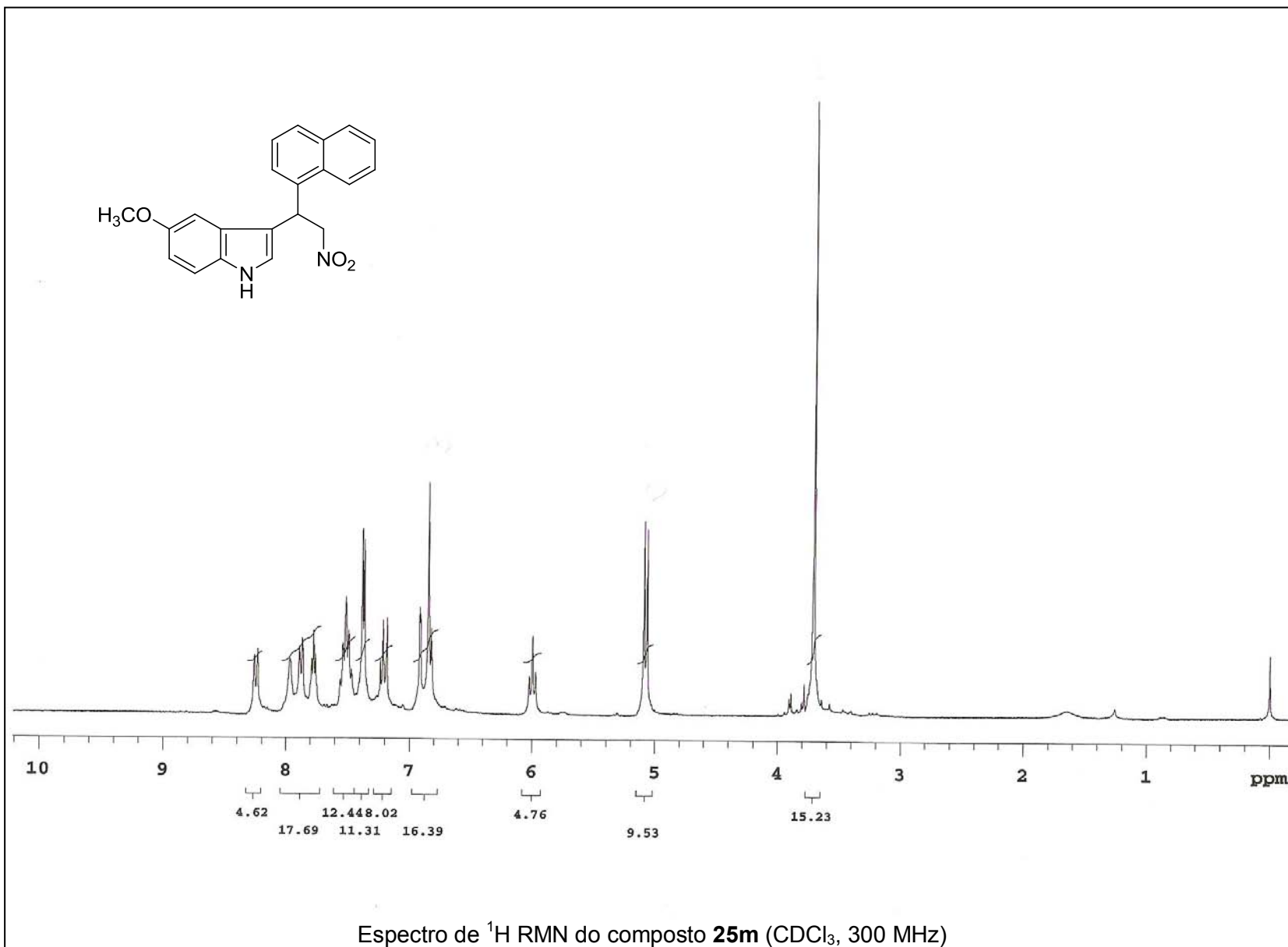
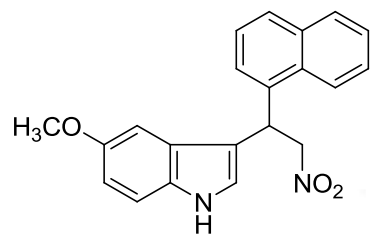
Espectro de IV do composto **25k** (KBr)

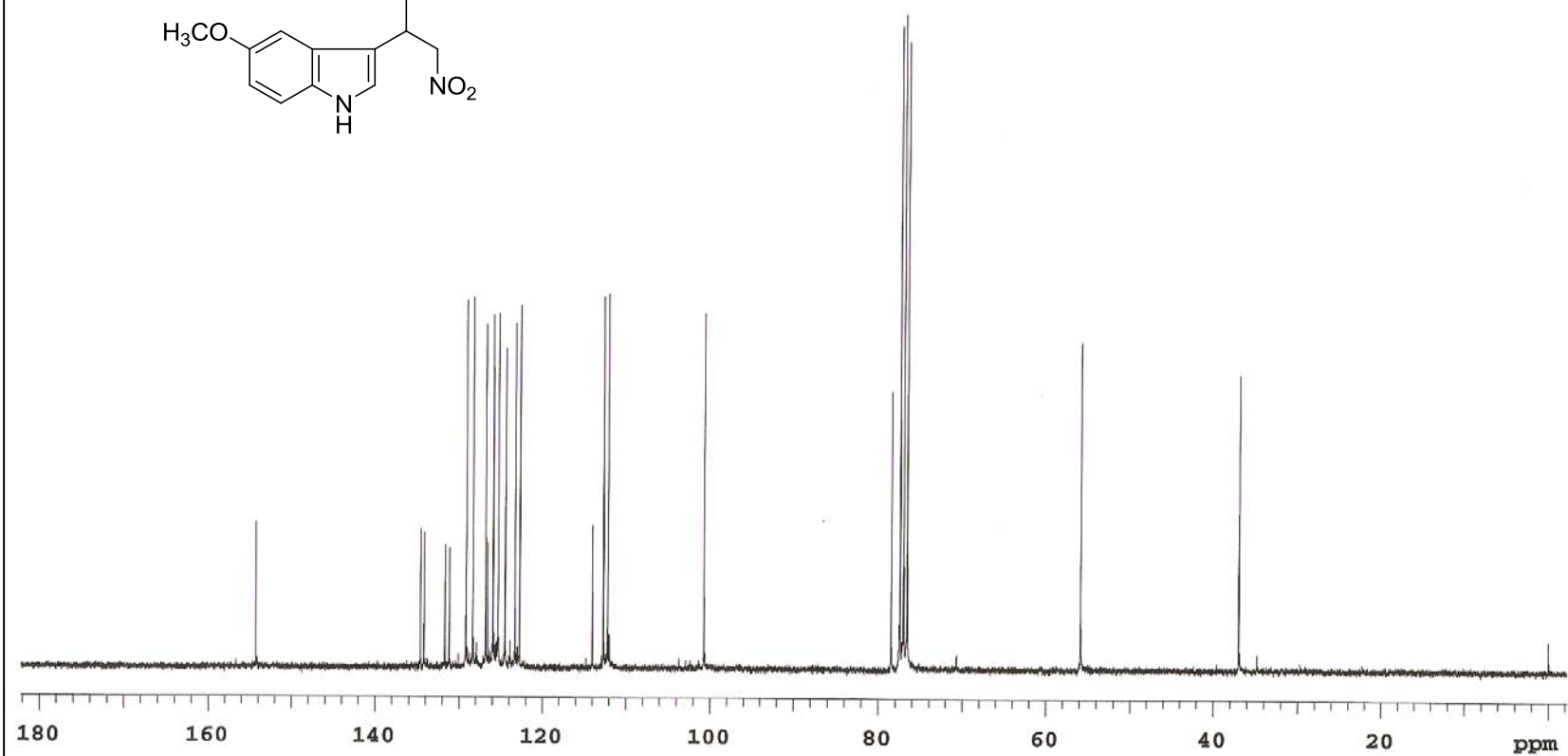
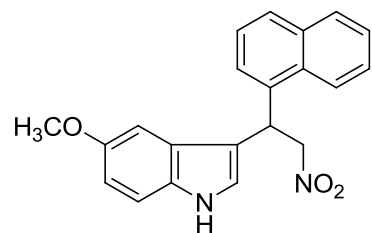




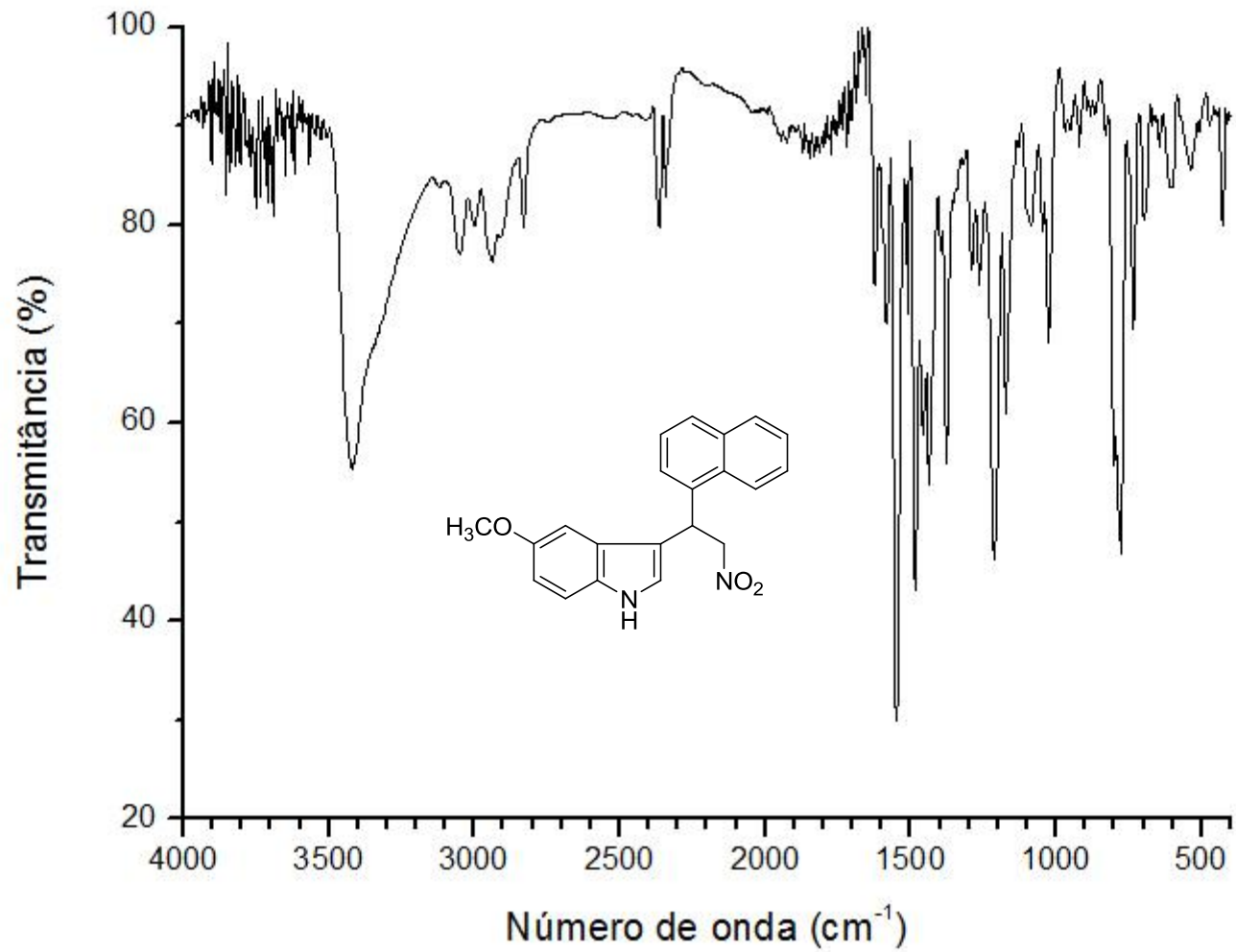


Espectro de IV do composto **25I** (KBr)

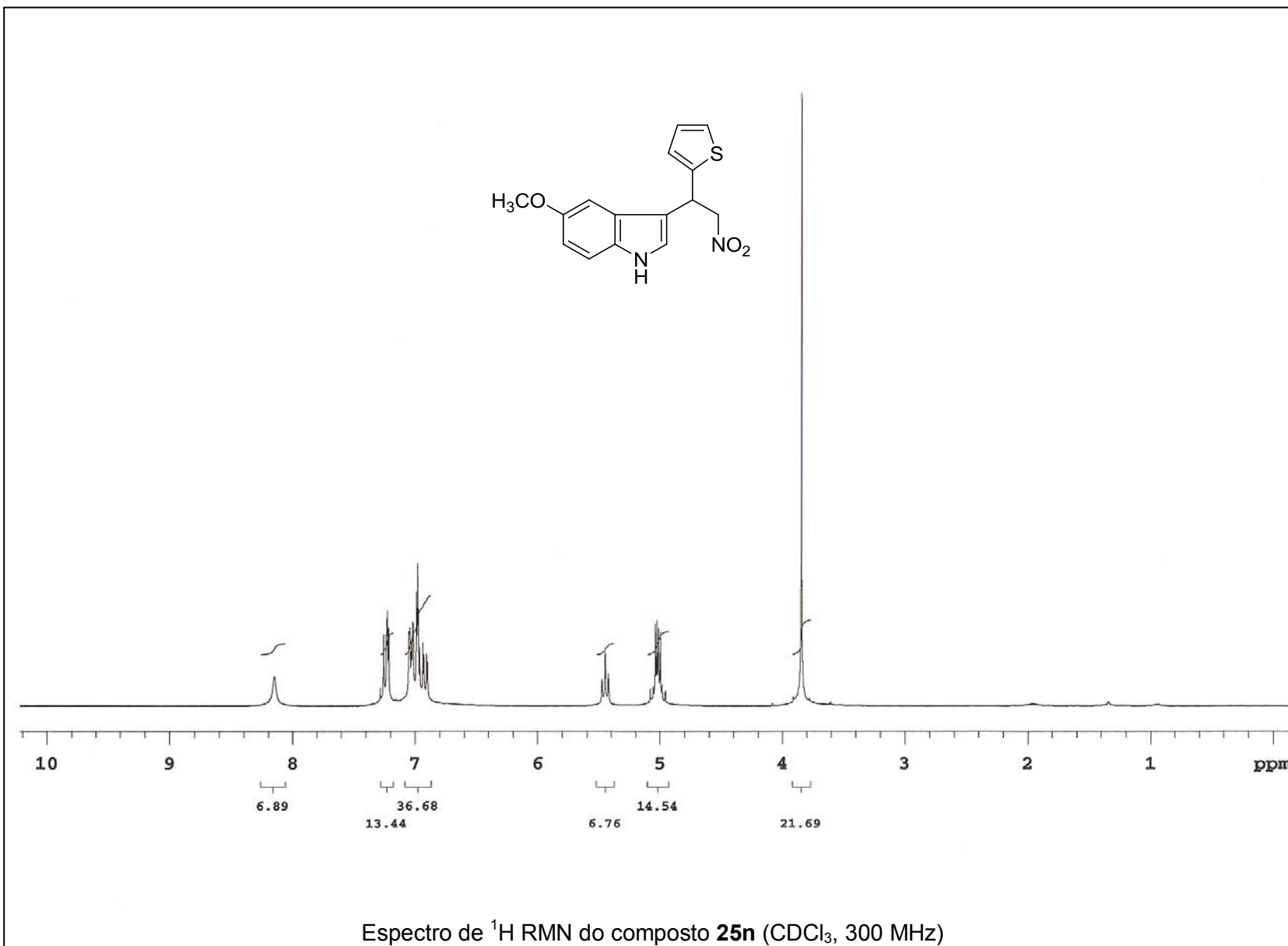
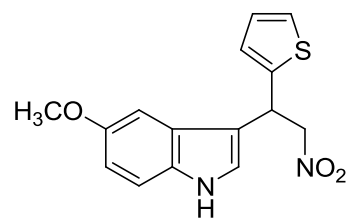


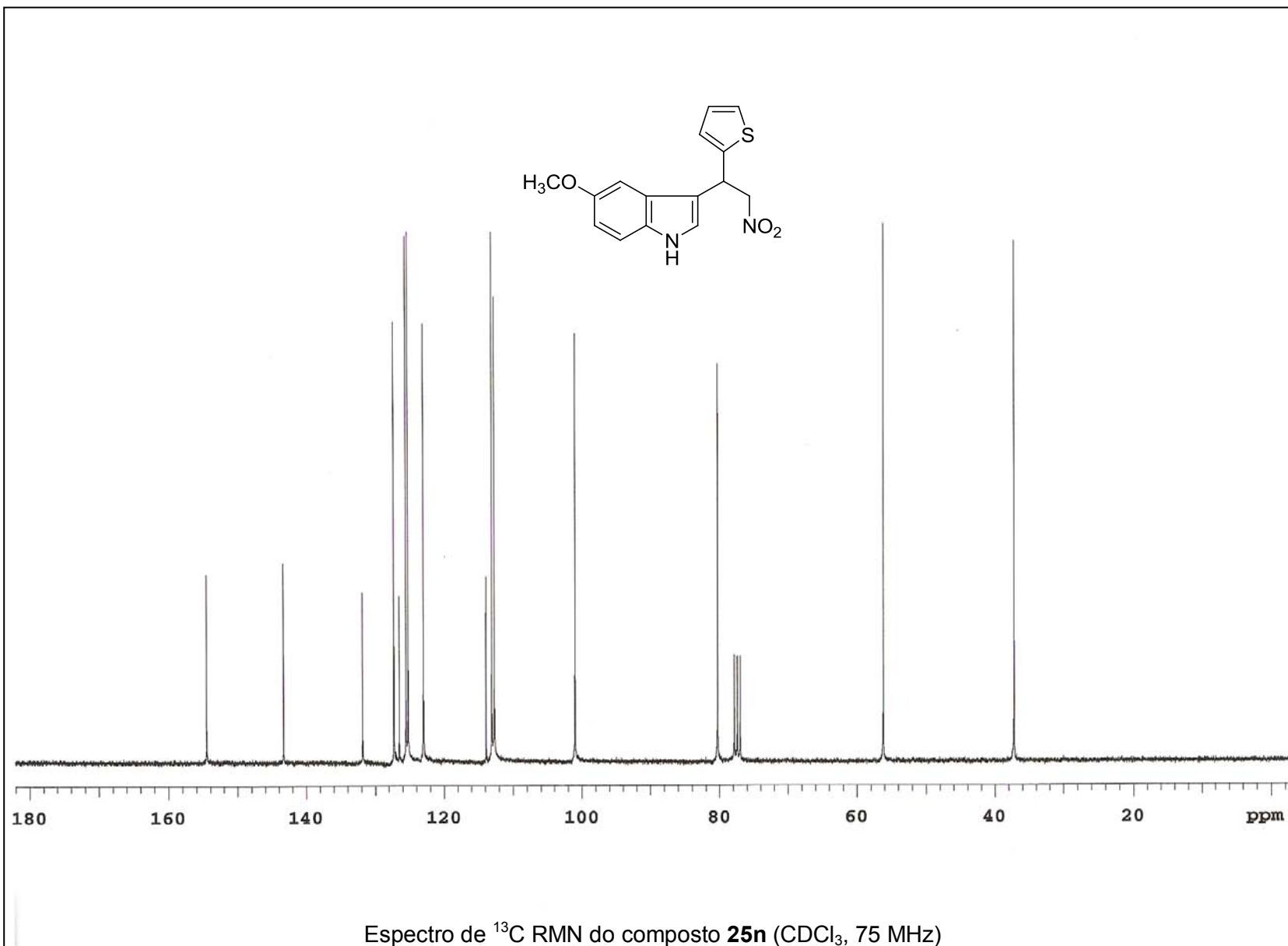
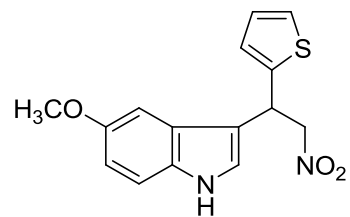


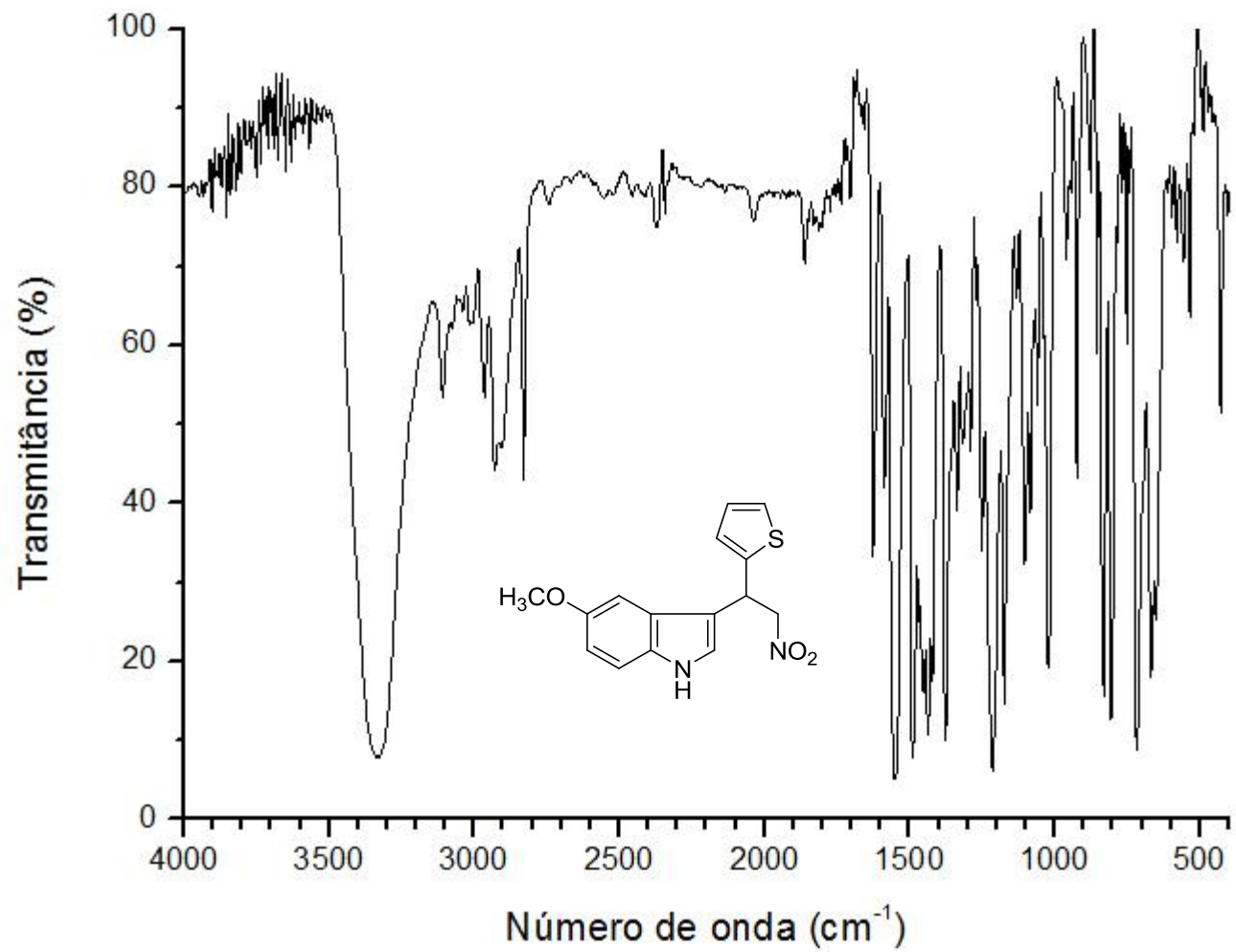
Espectro de ¹³C RMN do composto **25m** (CDCl₃, 75 MHz)



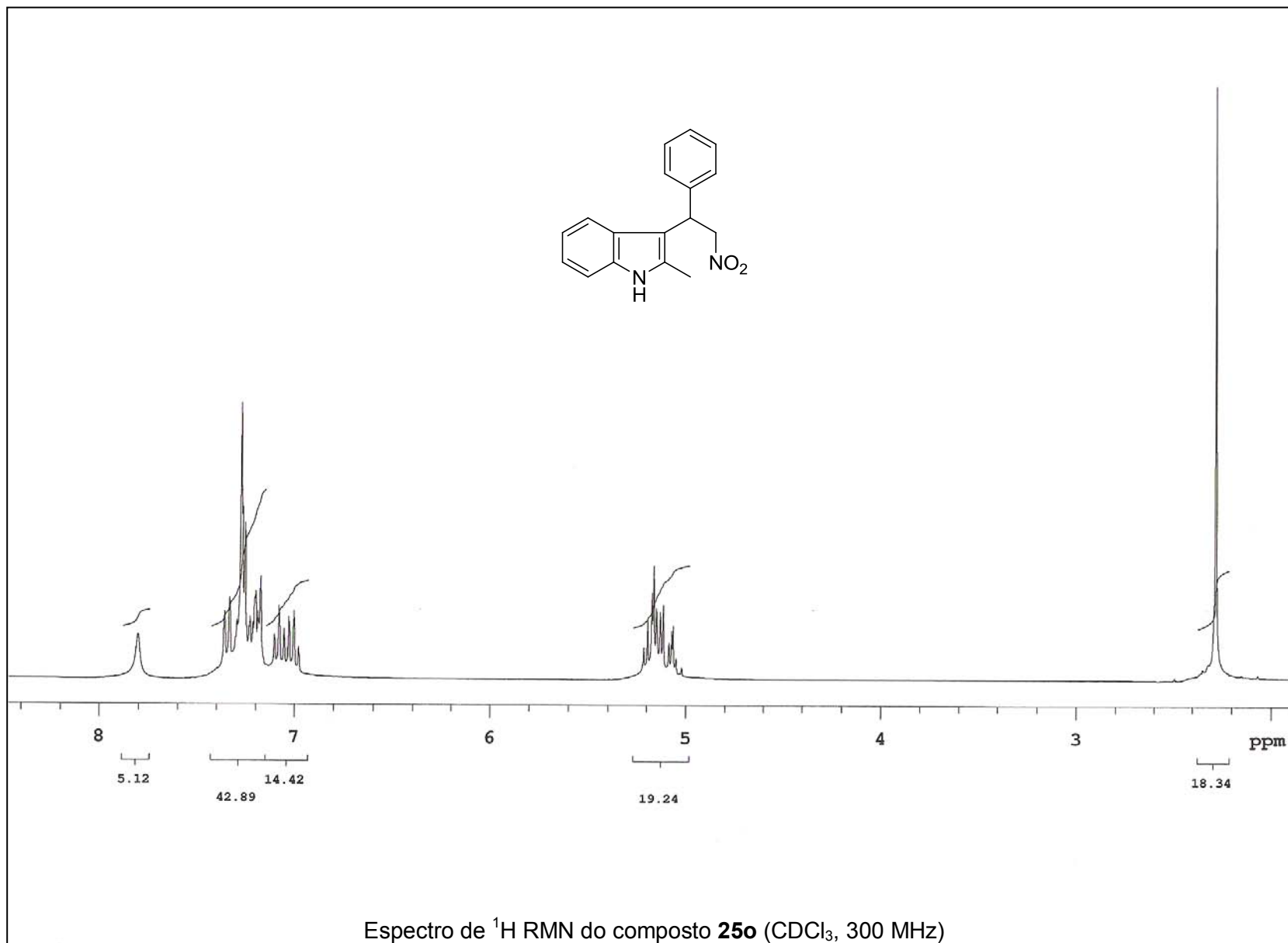
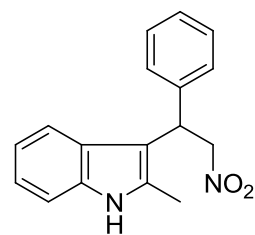
Espectro de IV do composto **25m** (KBr)



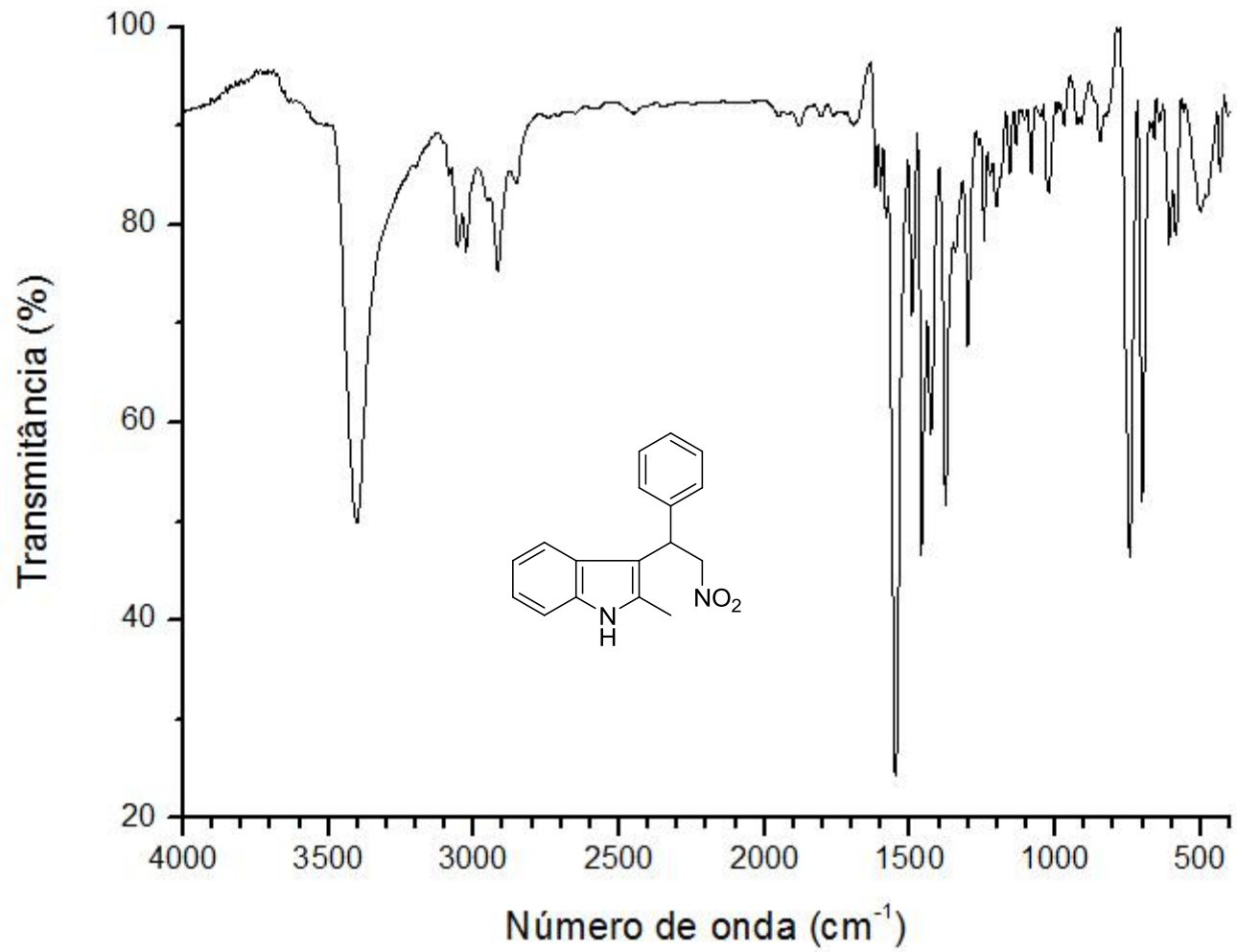




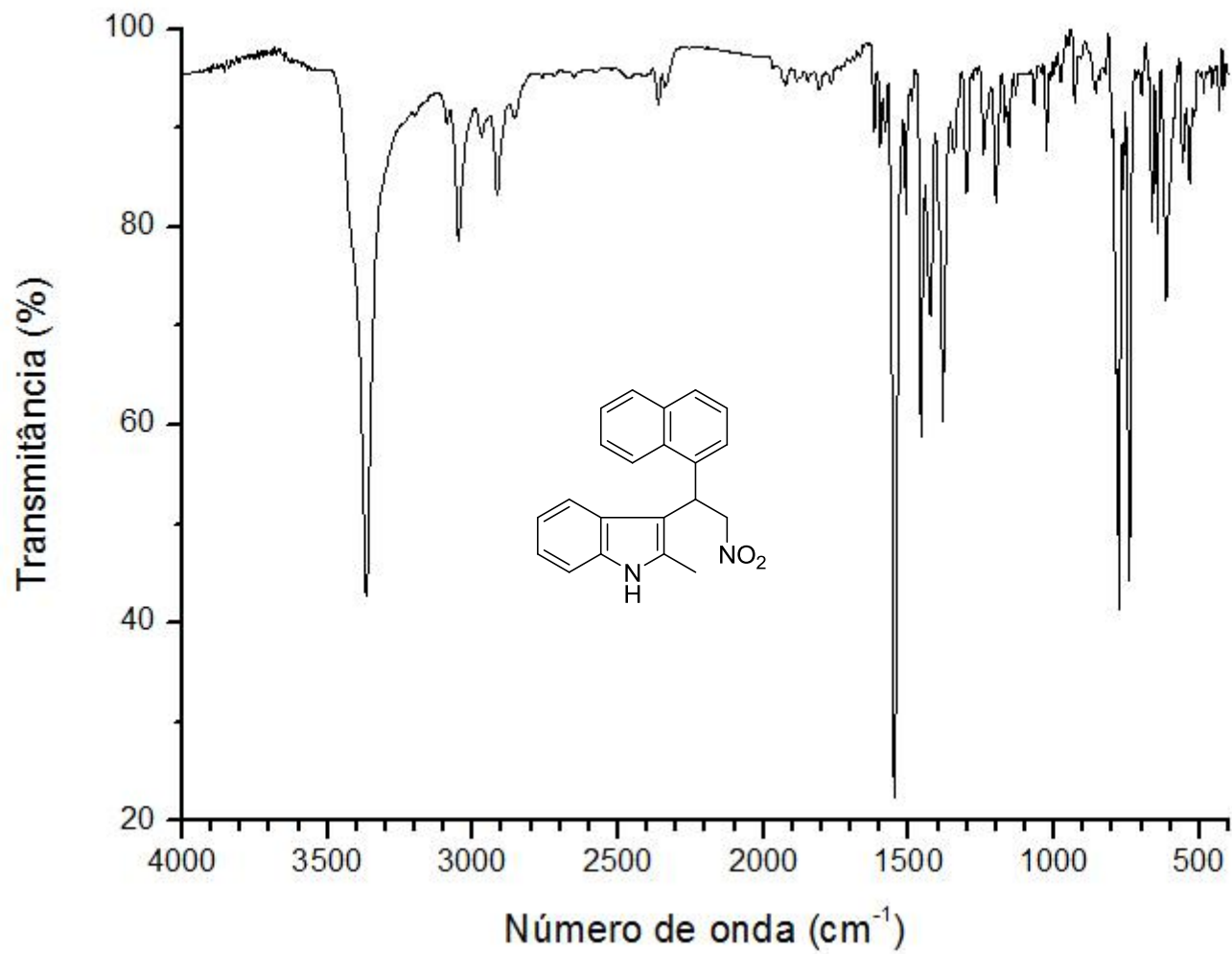
Espectro de IV do composto **25n** (KBr)



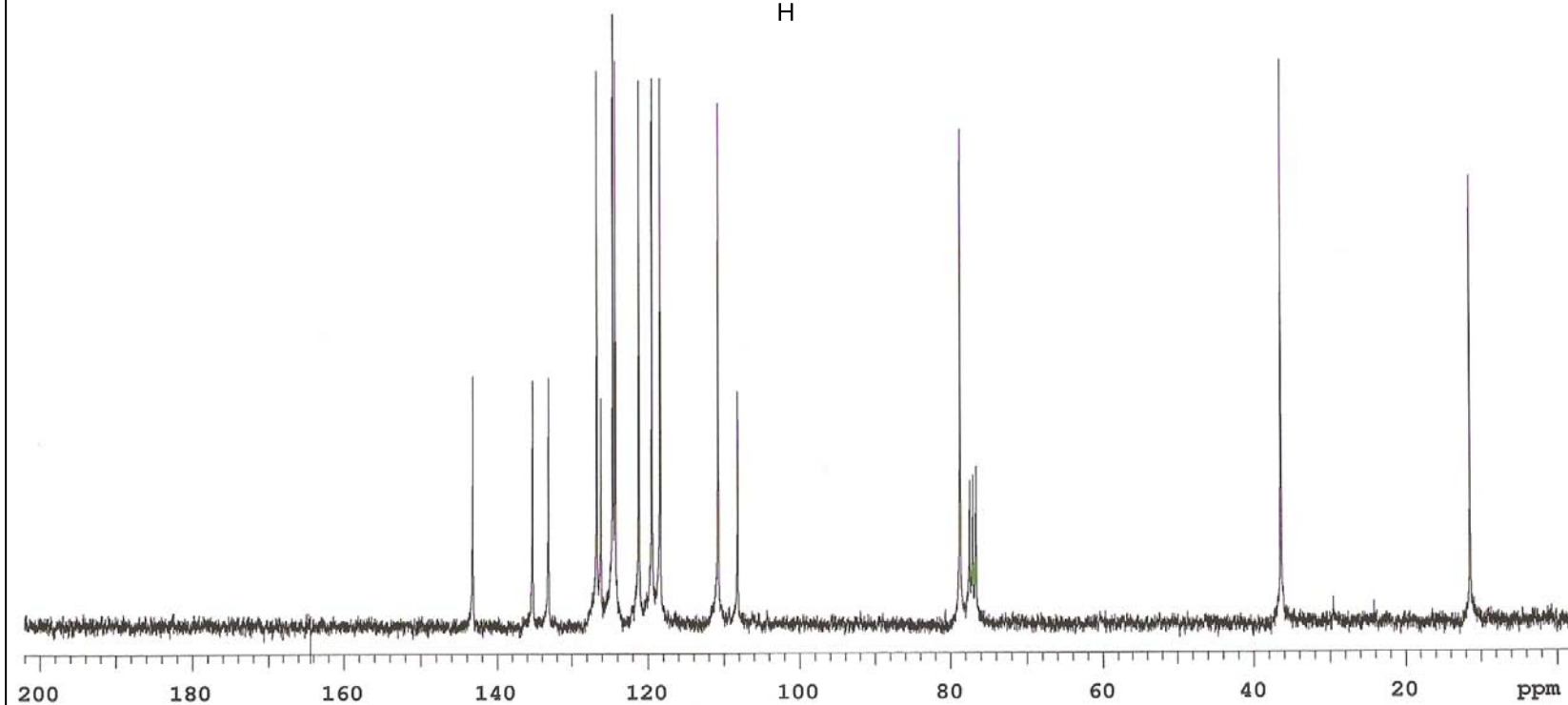
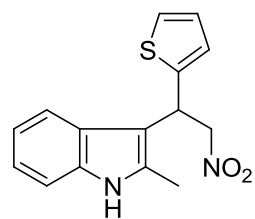
Espectro de ¹H RMN do composto **25o** (CDCl₃, 300 MHz)



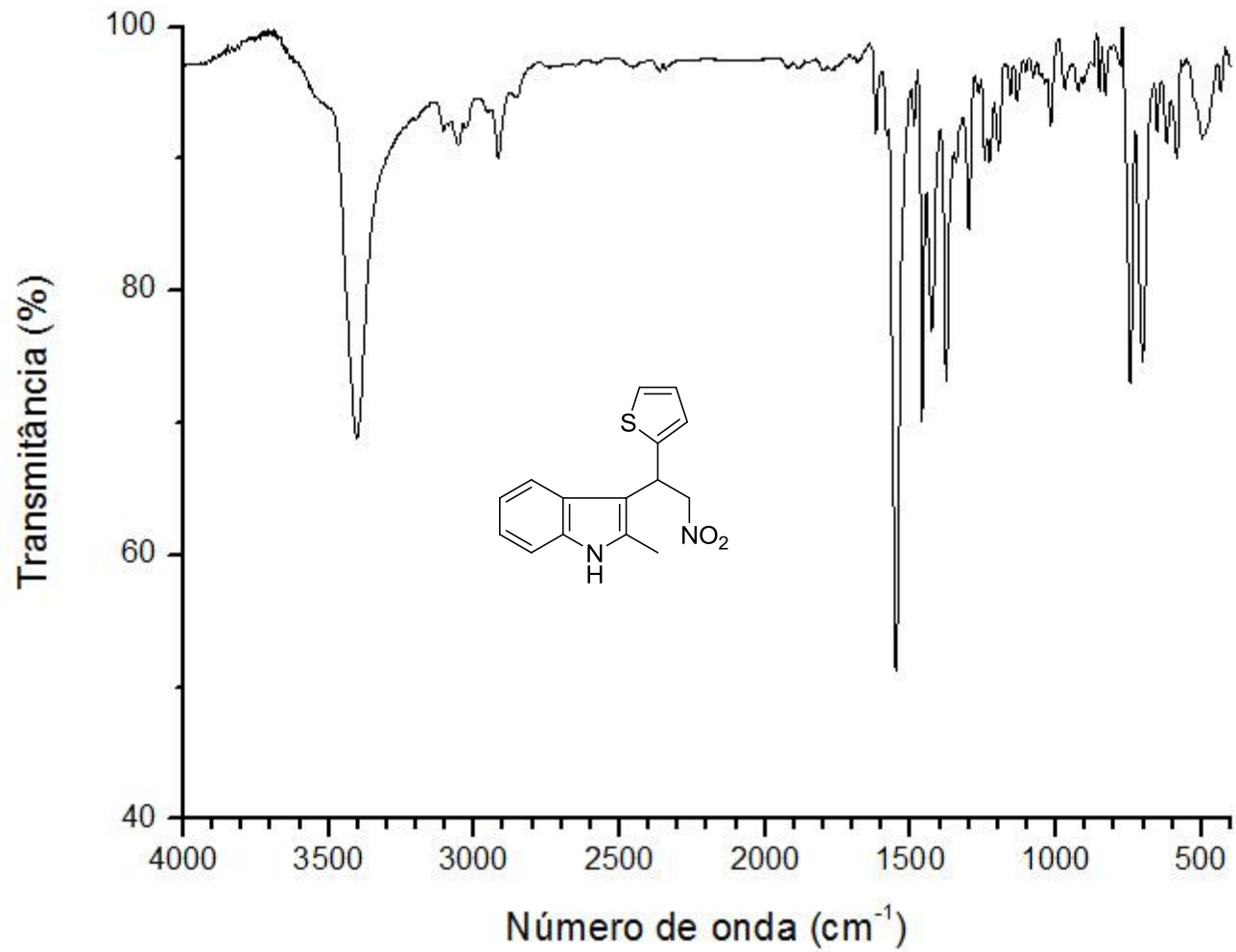
Espectro de IV do composto **25o** (KBr)



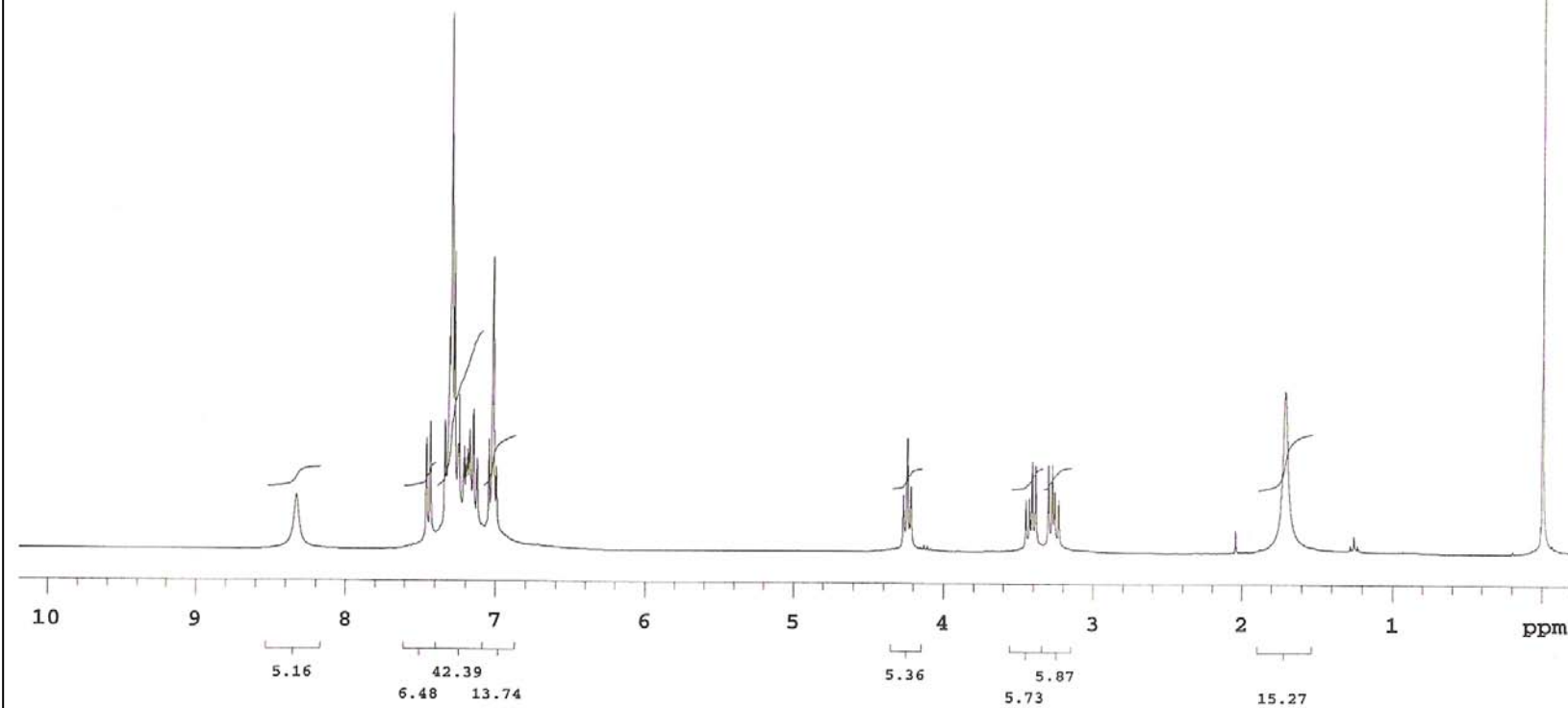
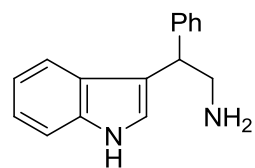
Espectro de IV do composto **25p** (KBr)



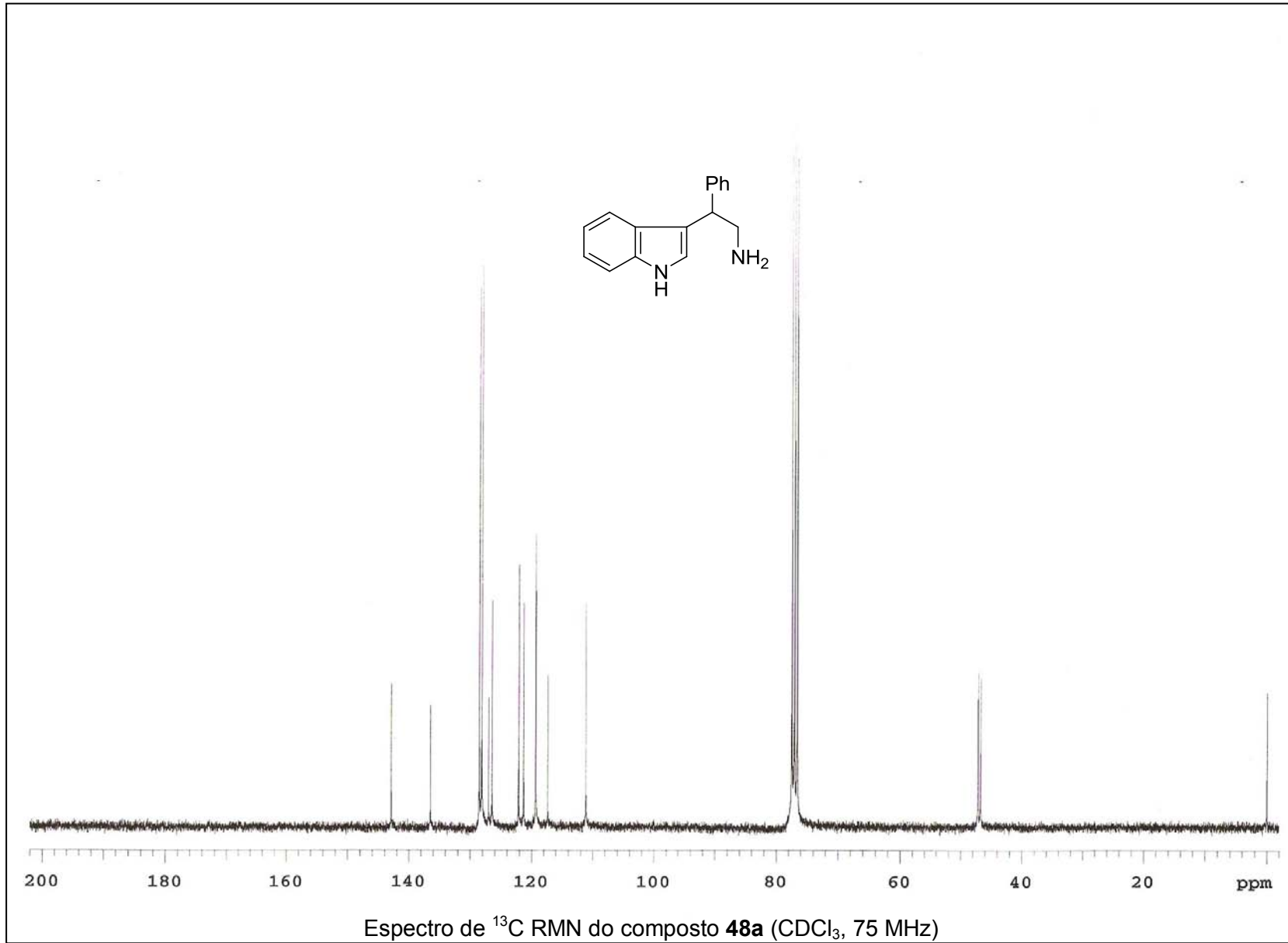
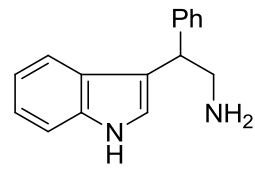
Espectro de ^{13}C RMN do composto **25q** (CDCl_3 , 75 MHz)

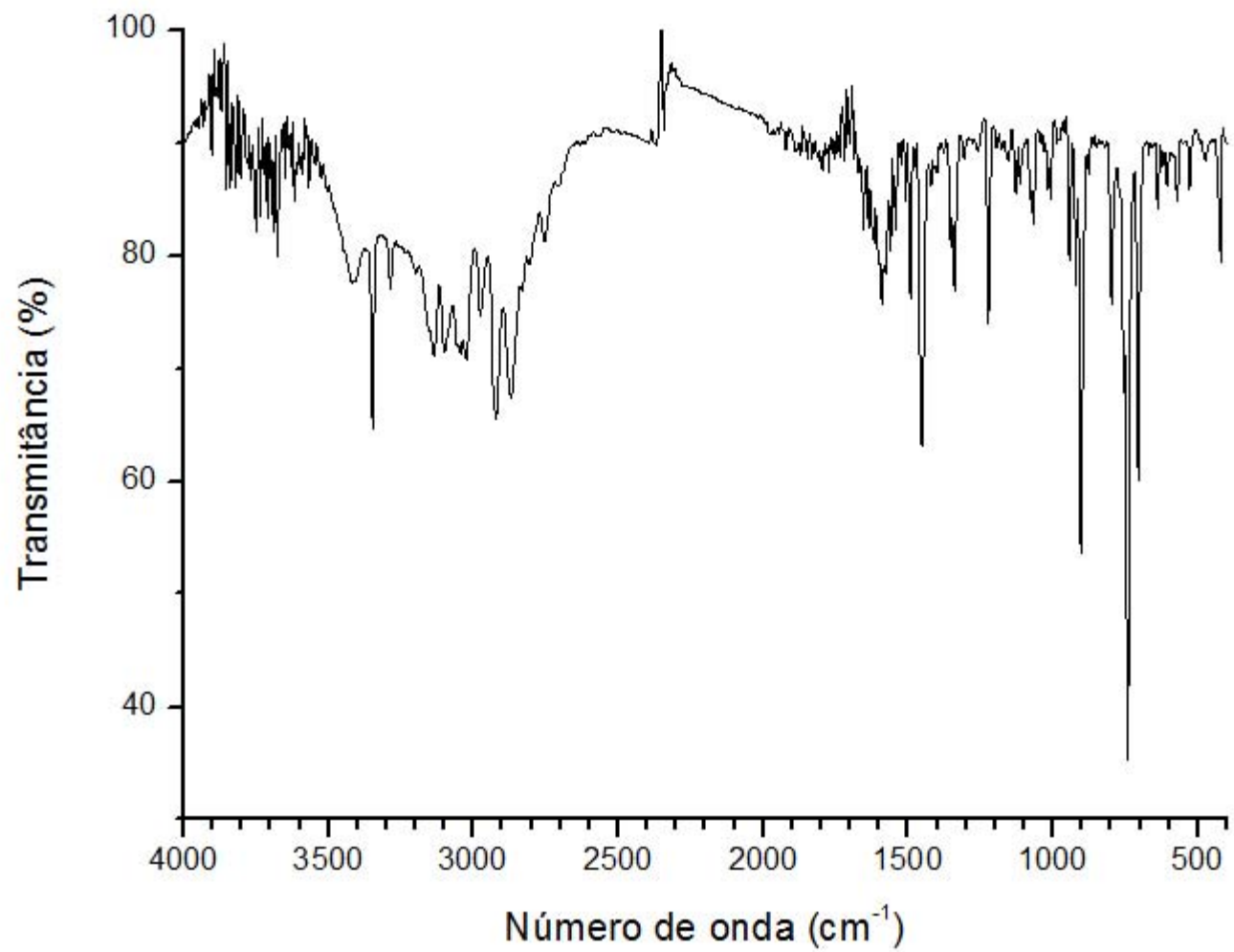


Espectro de IV do composto **25q** (KBr)

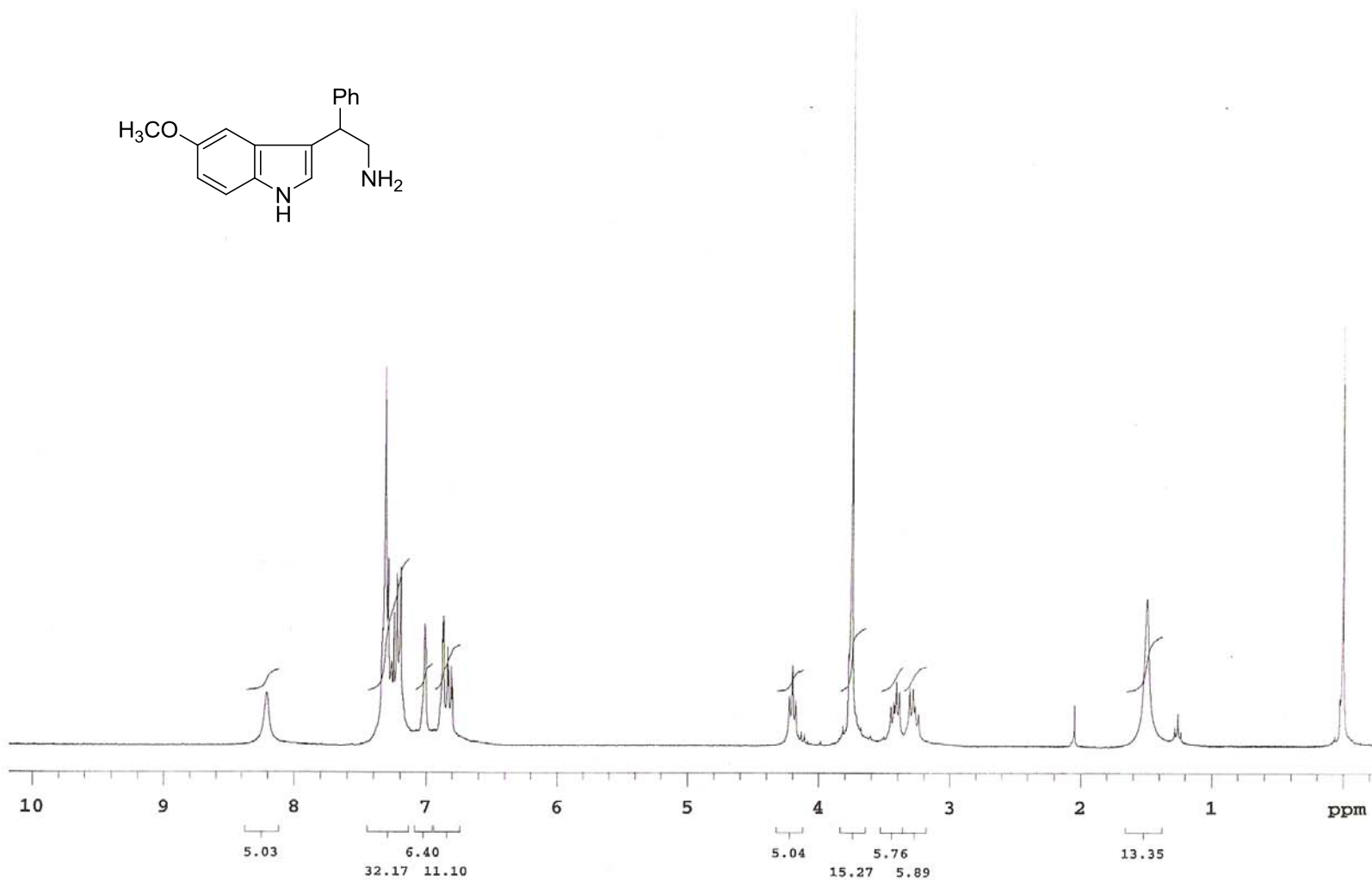
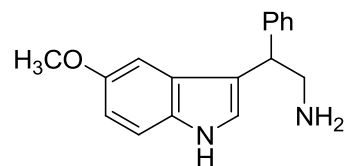


Espectro de ¹H RMN do composto **48a** (CDCl₃, 300 MHz)

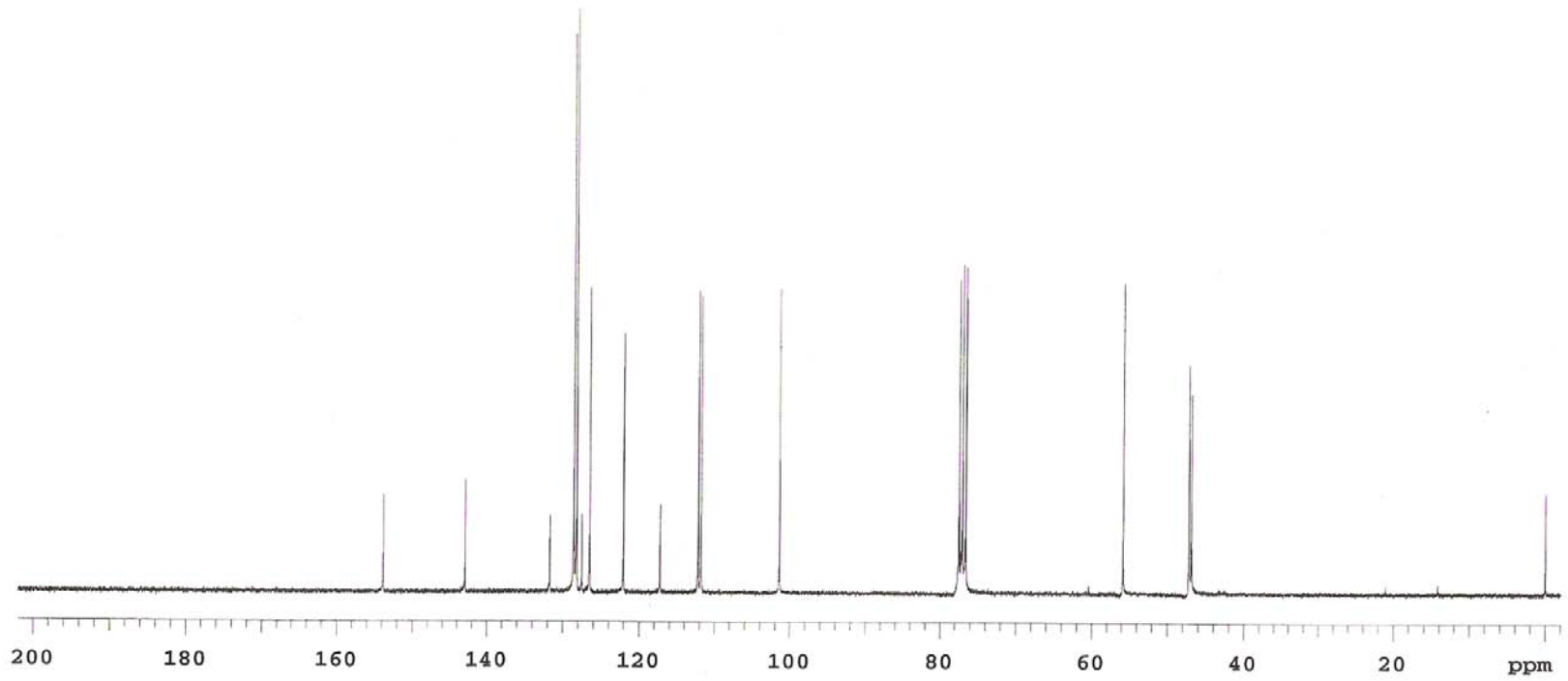
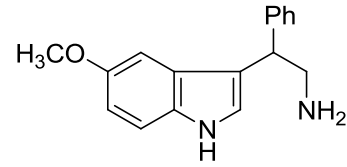




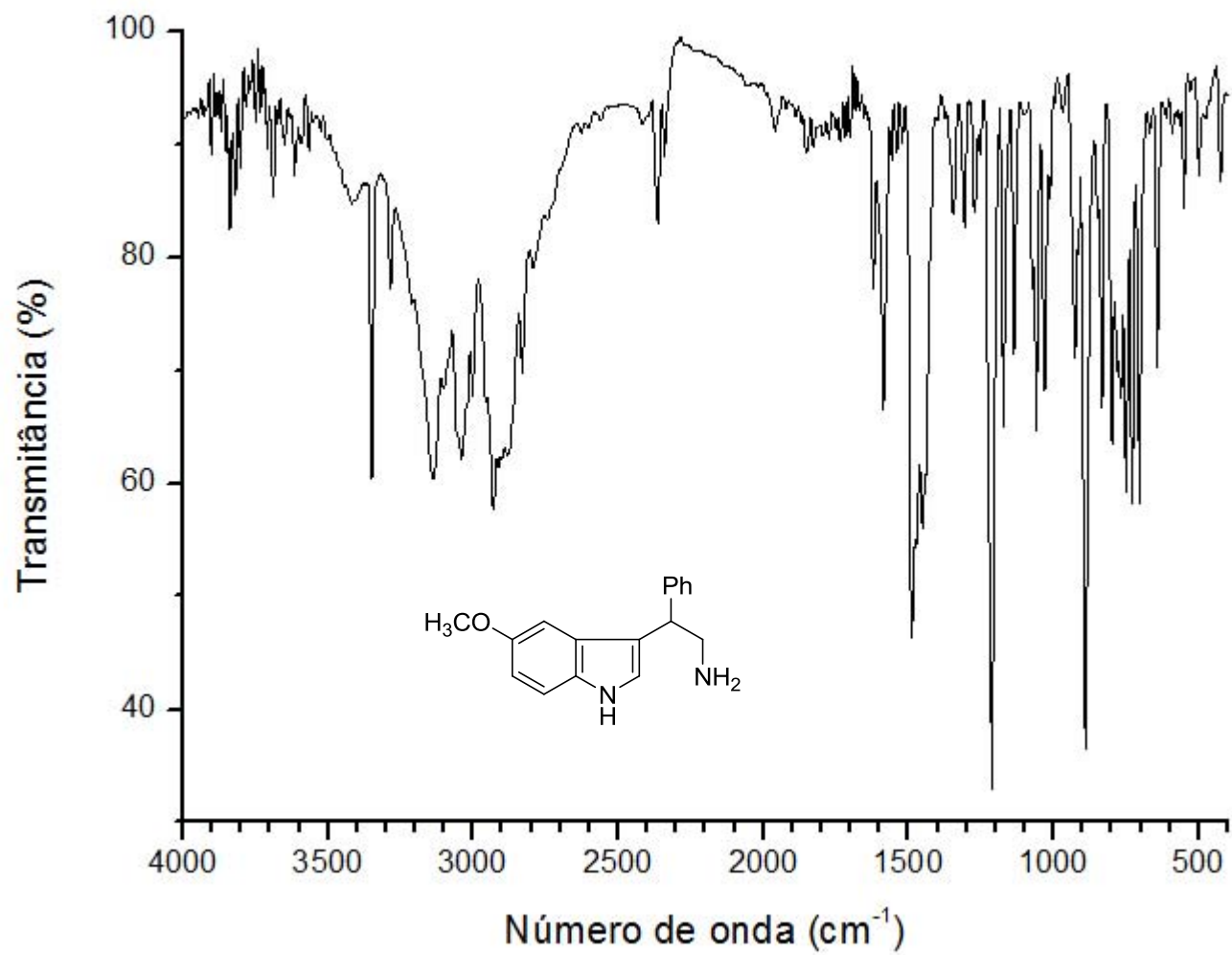
Espectro de IV do composto **48a** (KBr)



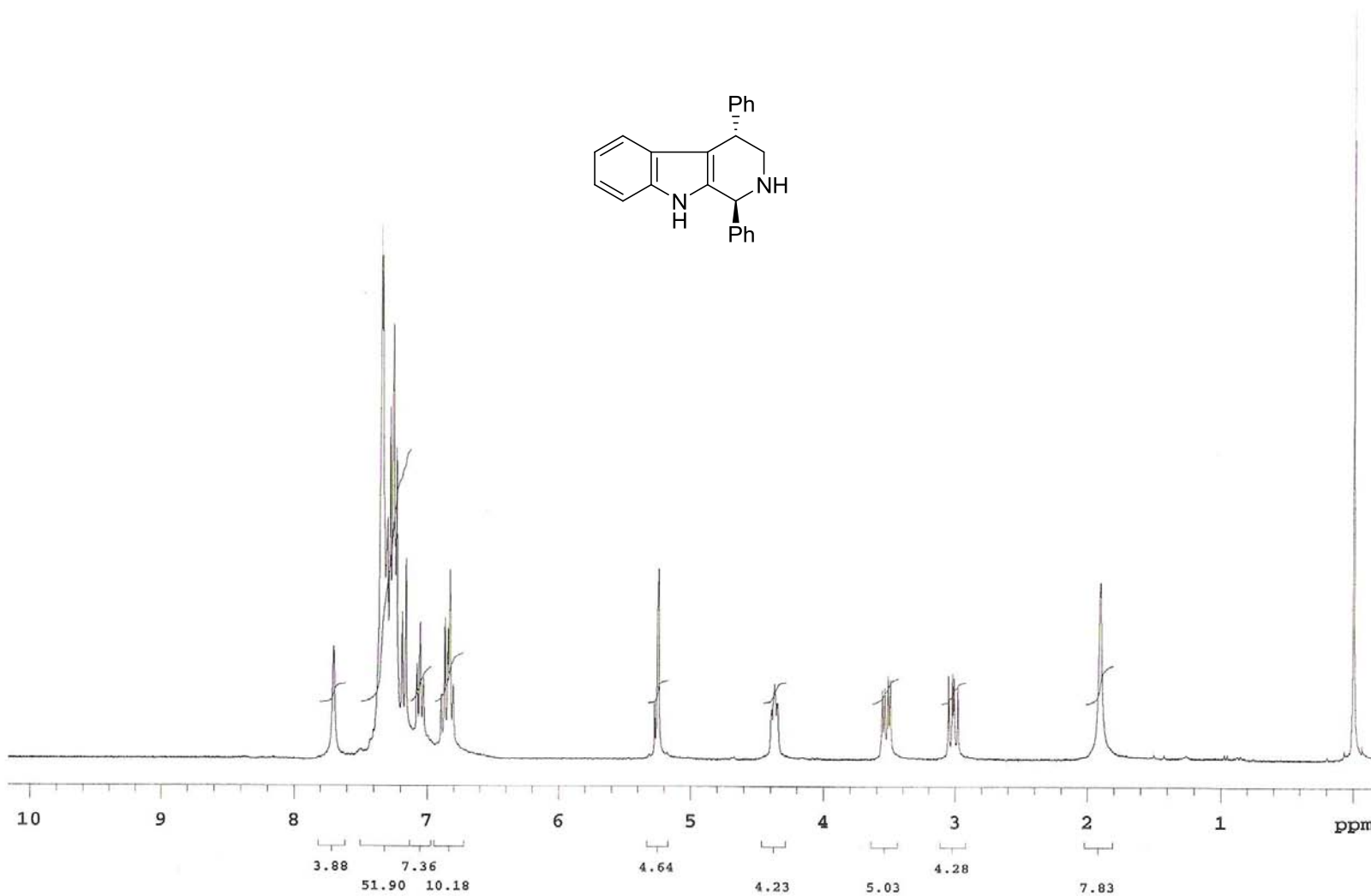
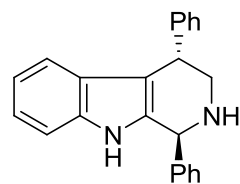
Espectro de ¹H RMN do composto **48b** (CDCl₃, 300 MHz)



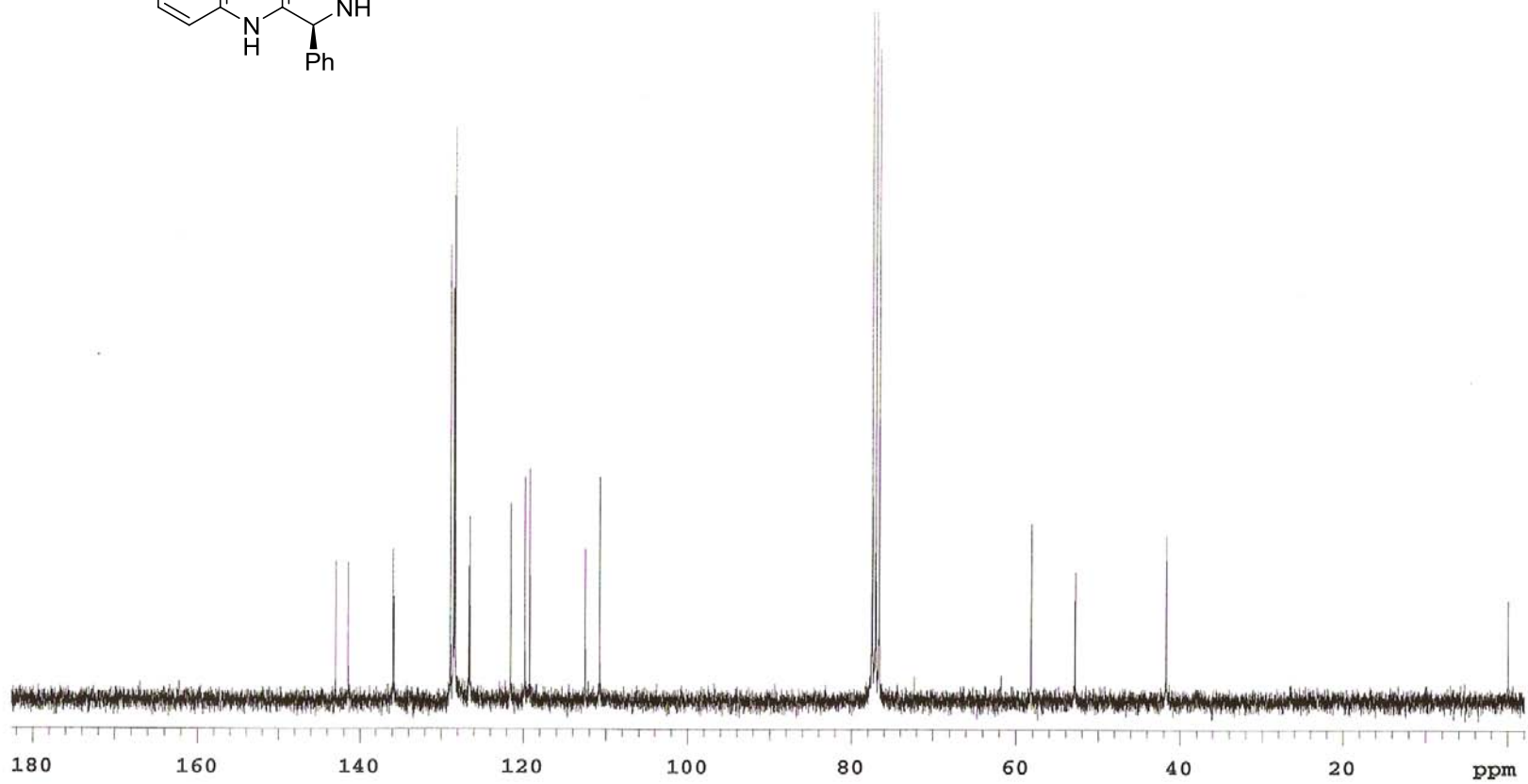
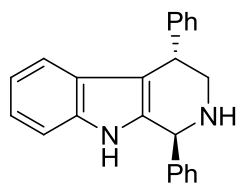
Espectro de ^{13}C RMN do composto **48b** (CDCl_3 , 75 MHz)



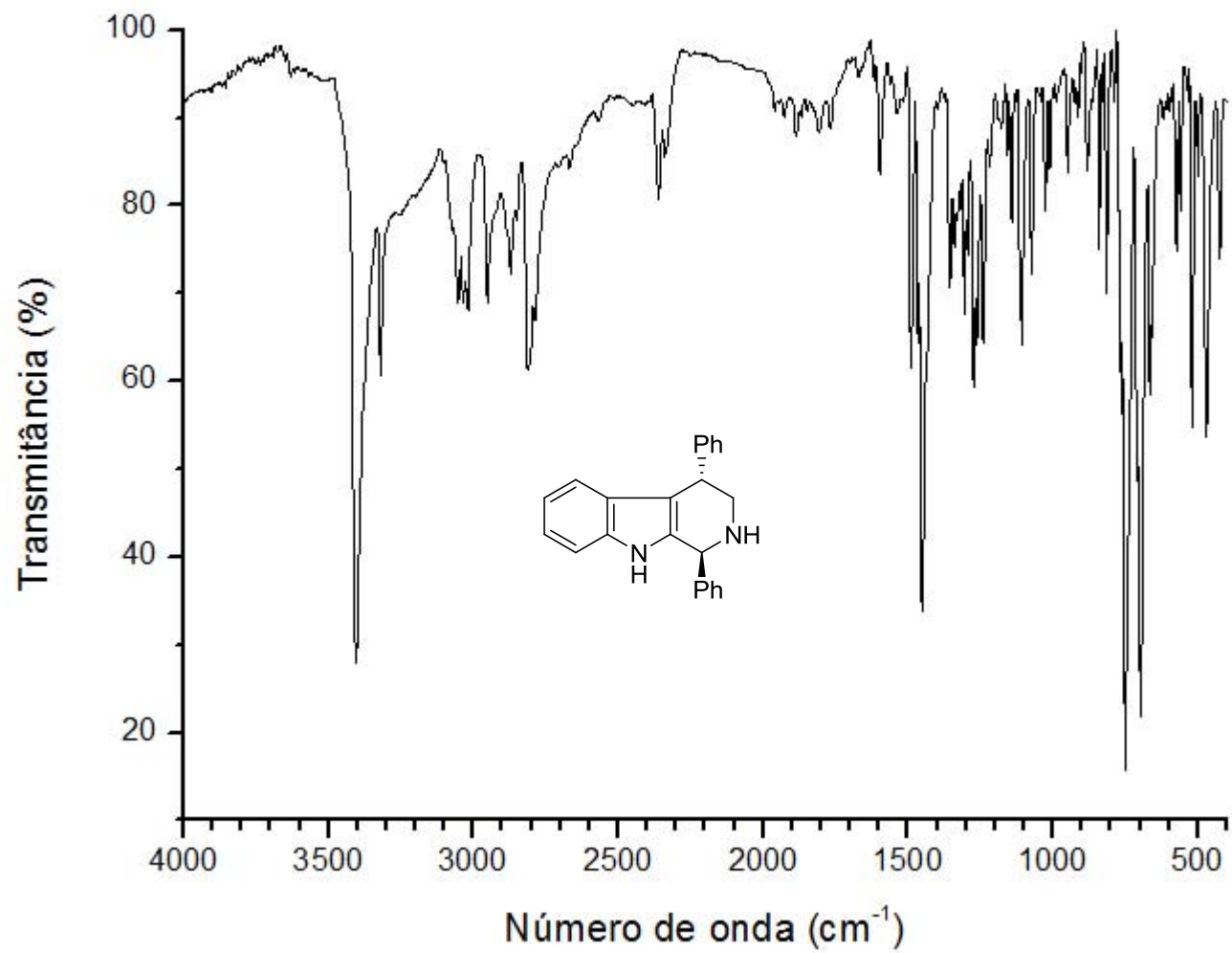
Espectro de IV do composto **48b** (KBr)



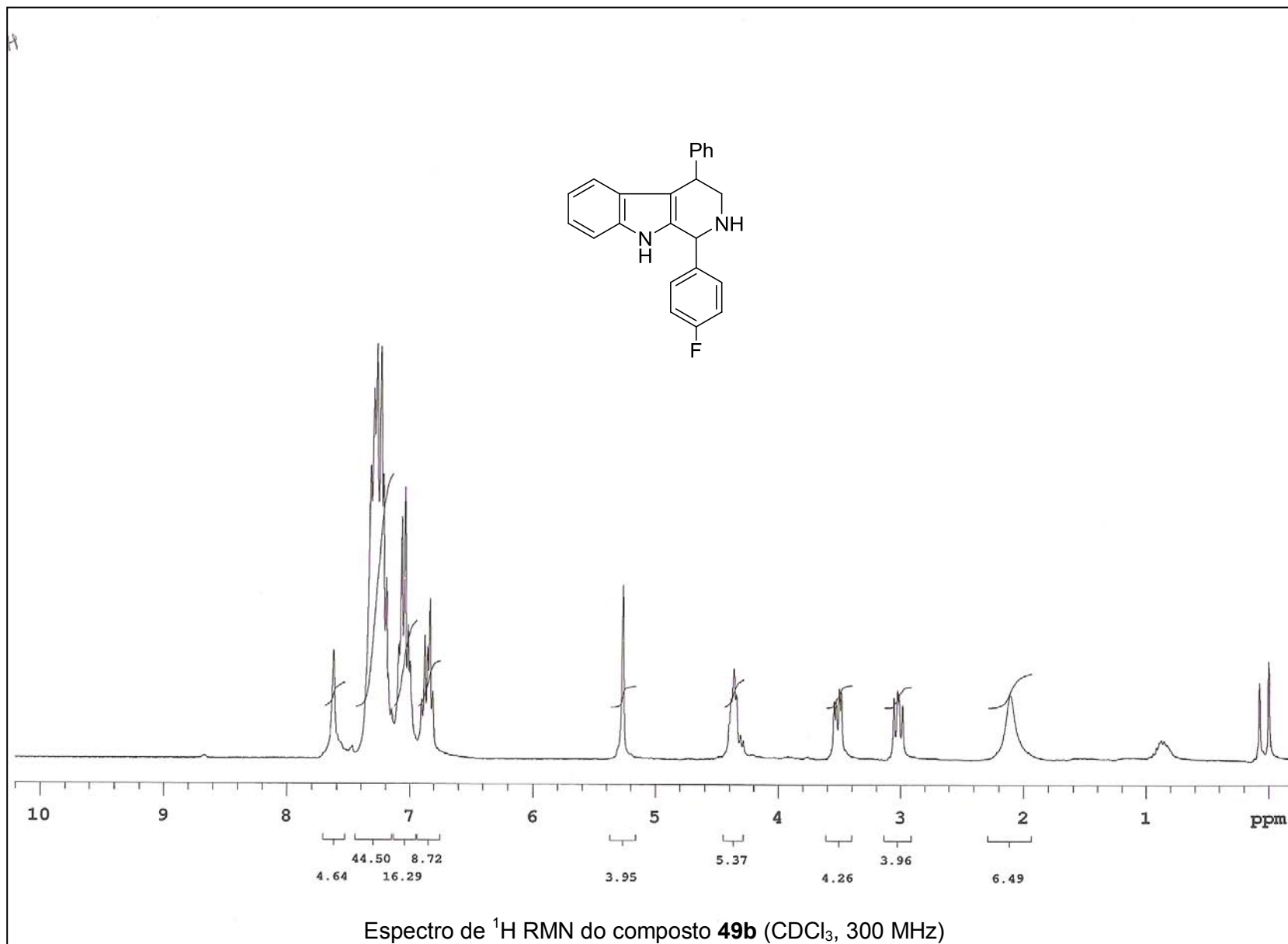
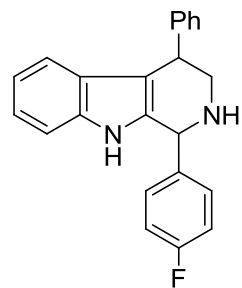
Espectro de ^1H RMN do composto **49a** (CDCl_3 , 300 MHz)

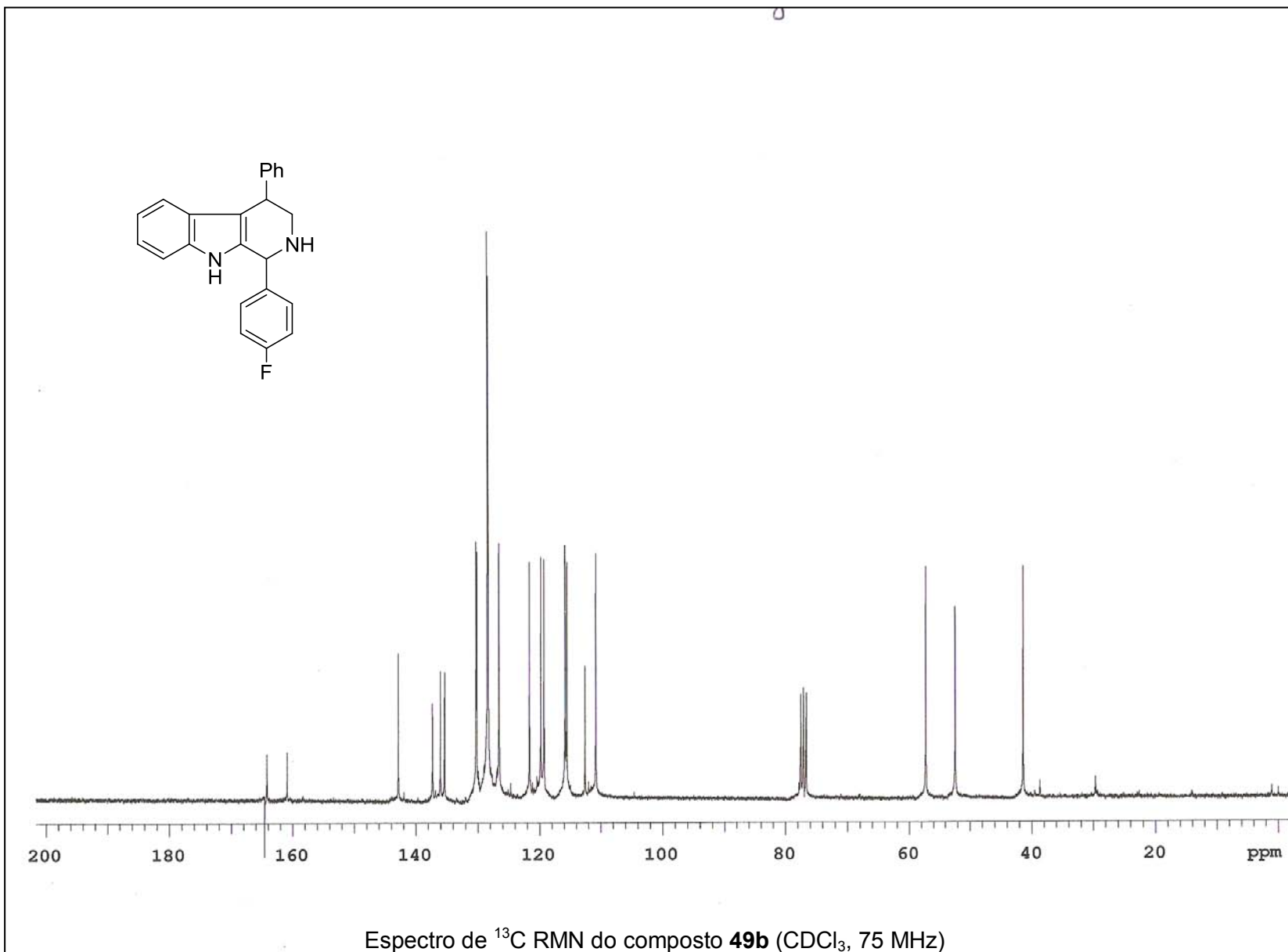
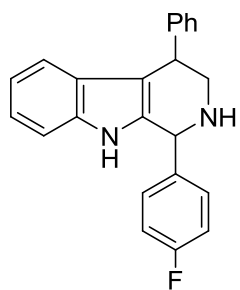


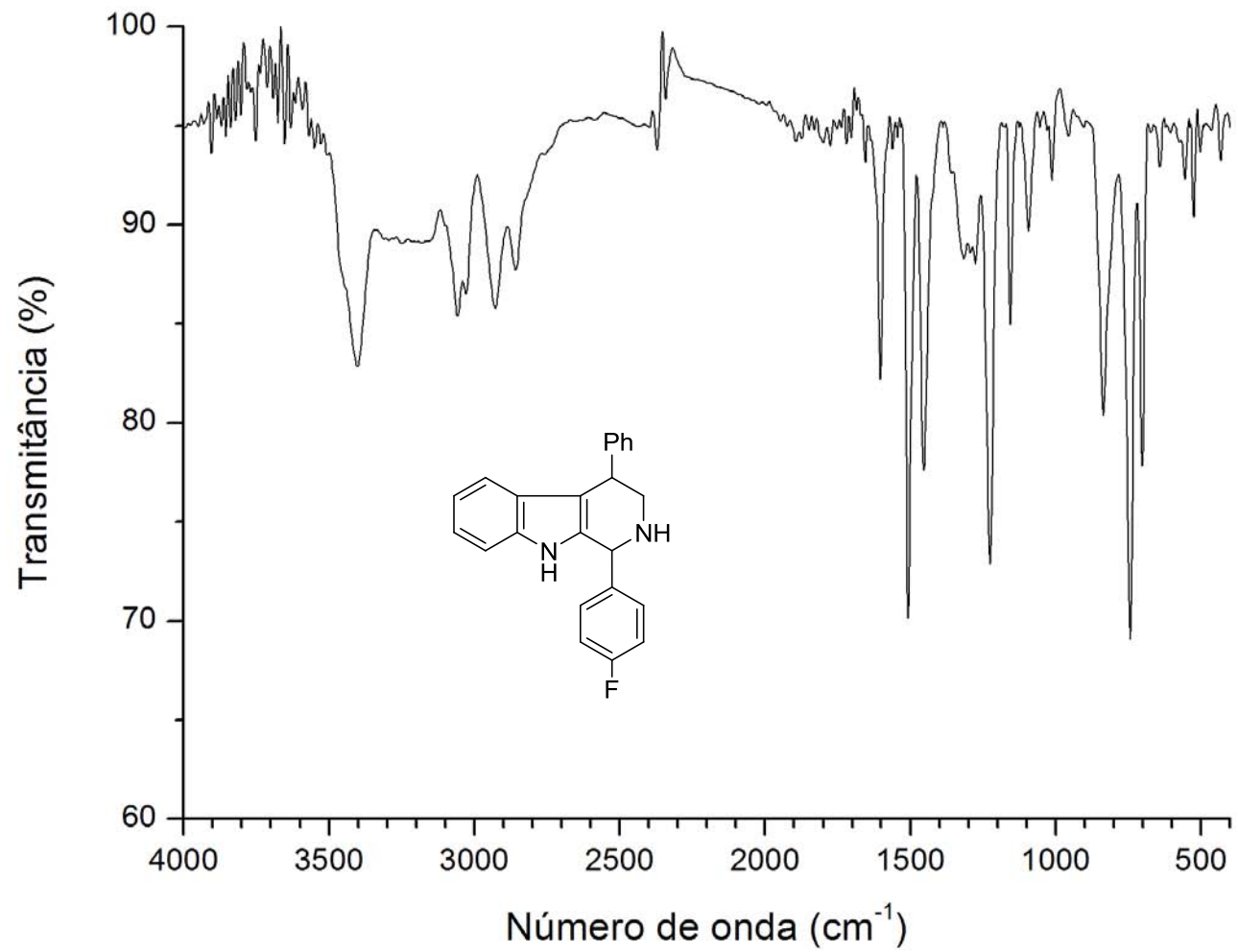
Espectro de ^{13}C RMN do composto **49a** (CDCl_3 , 75 MHz)



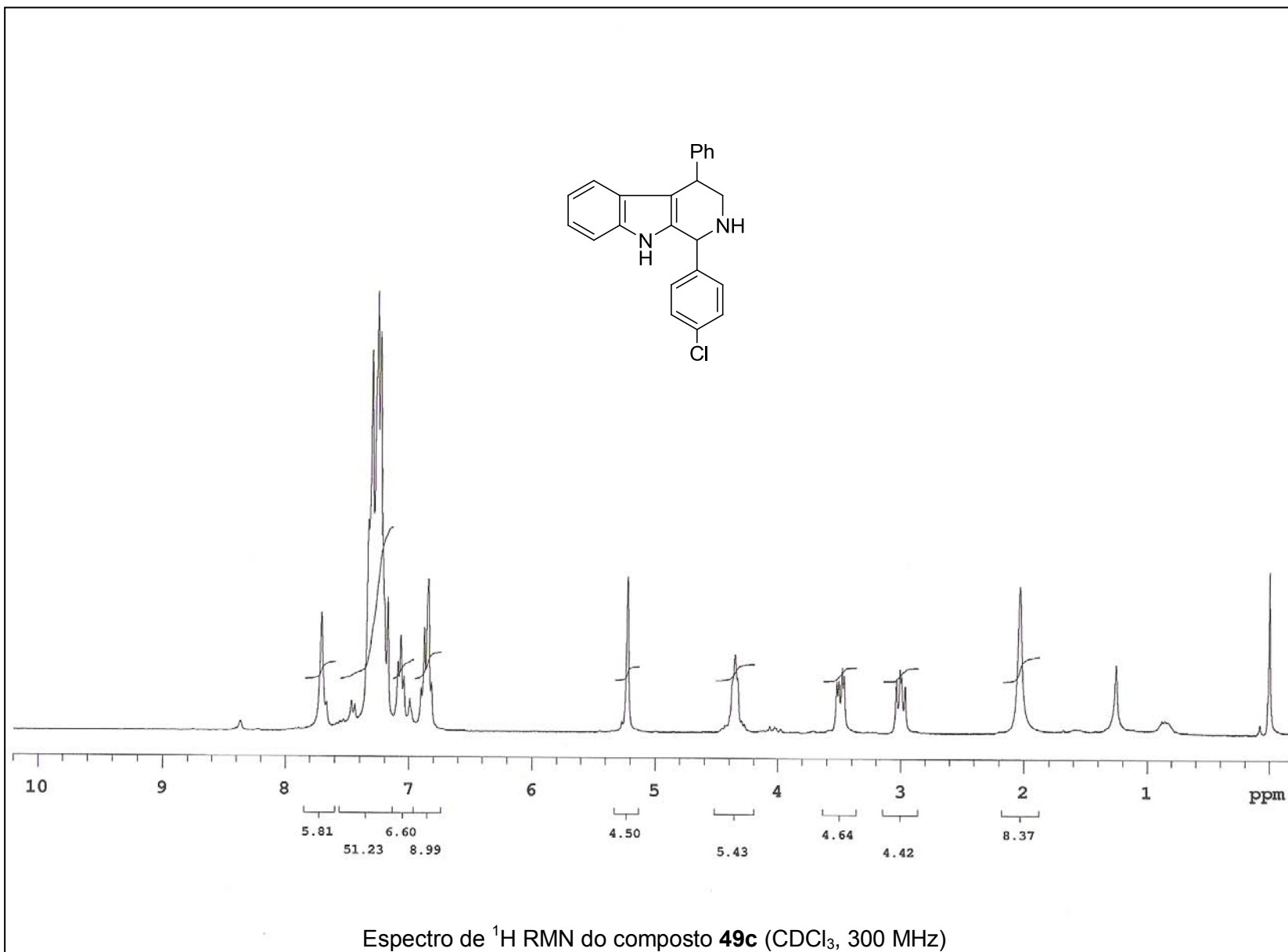
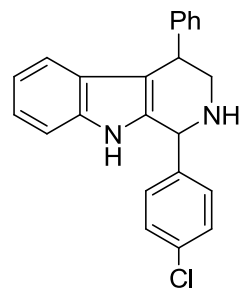
Espectro de IV do composto **49a** (KBr)

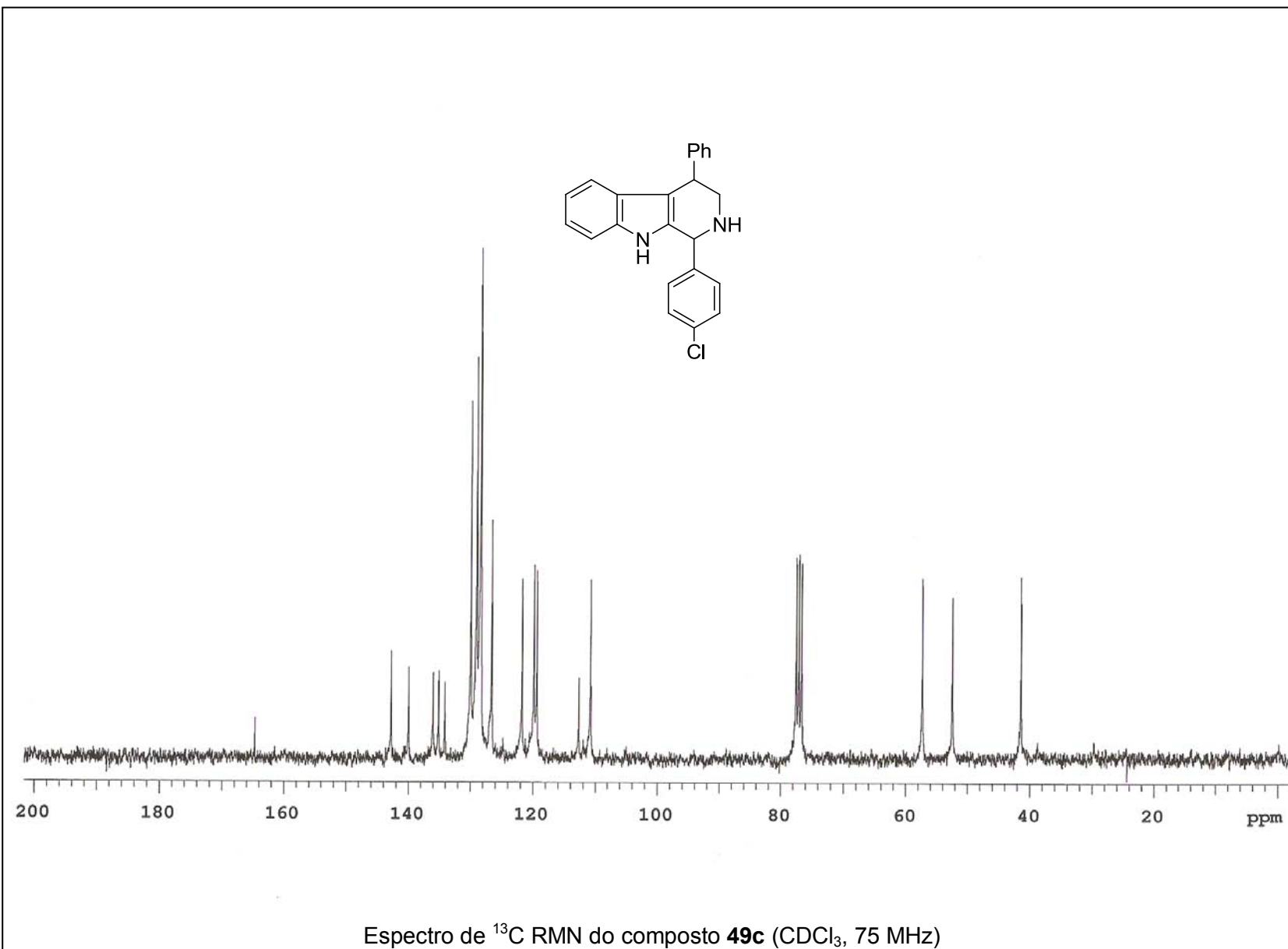
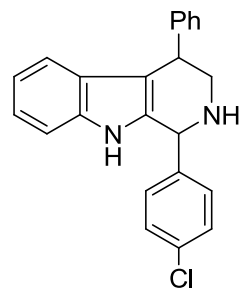


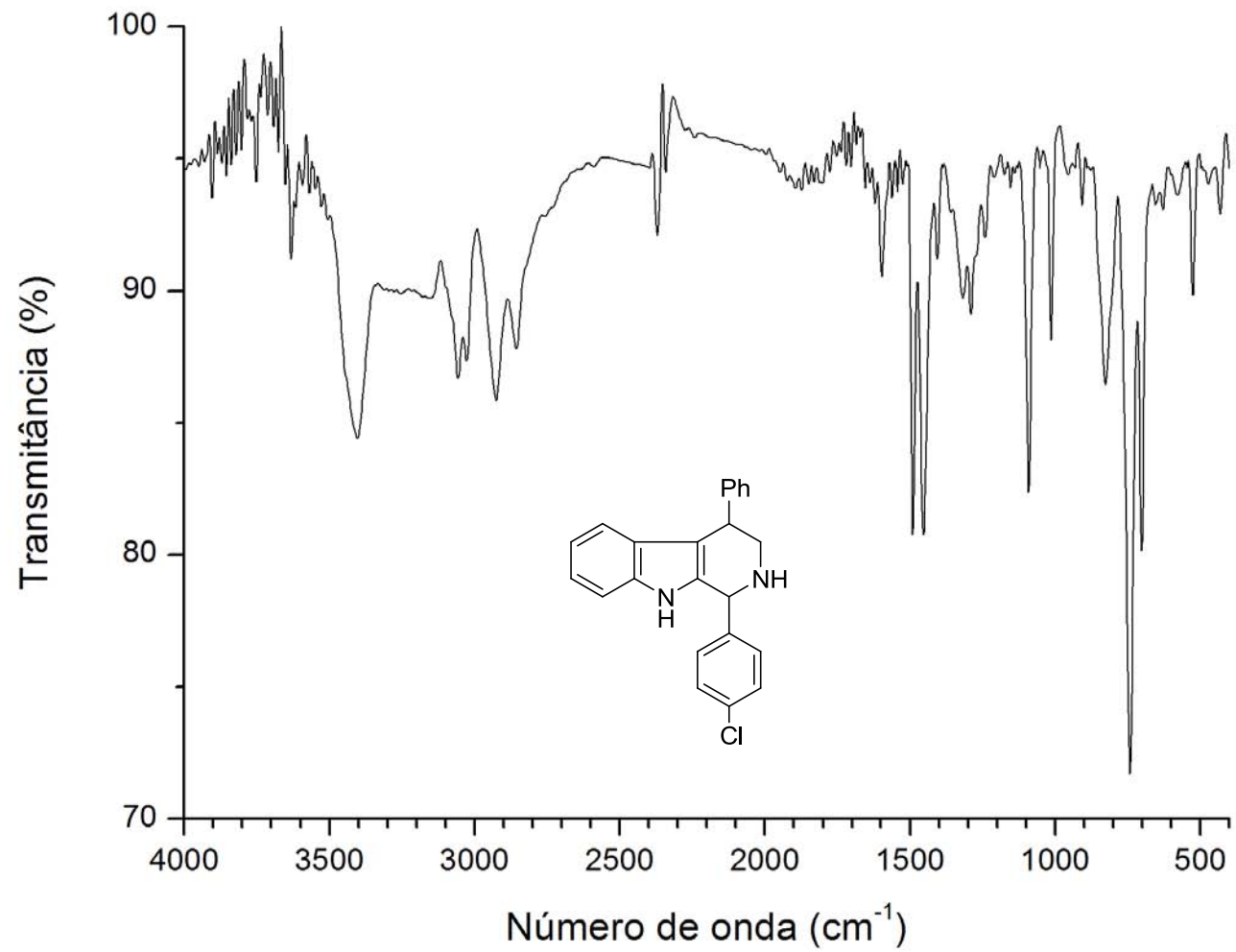




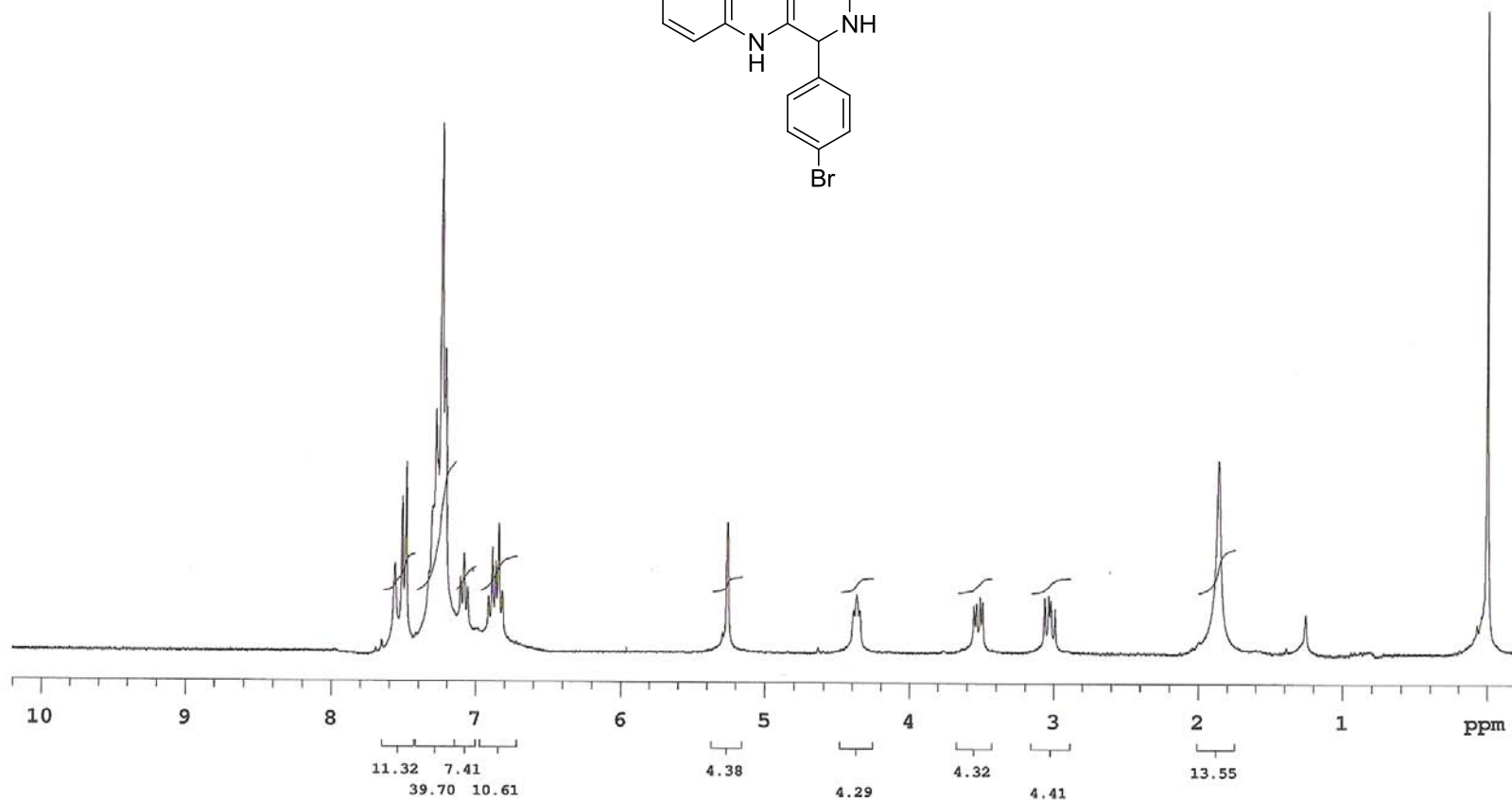
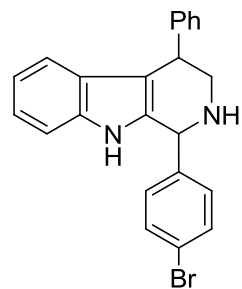
Espectro de IV do composto **49b** (KBr)



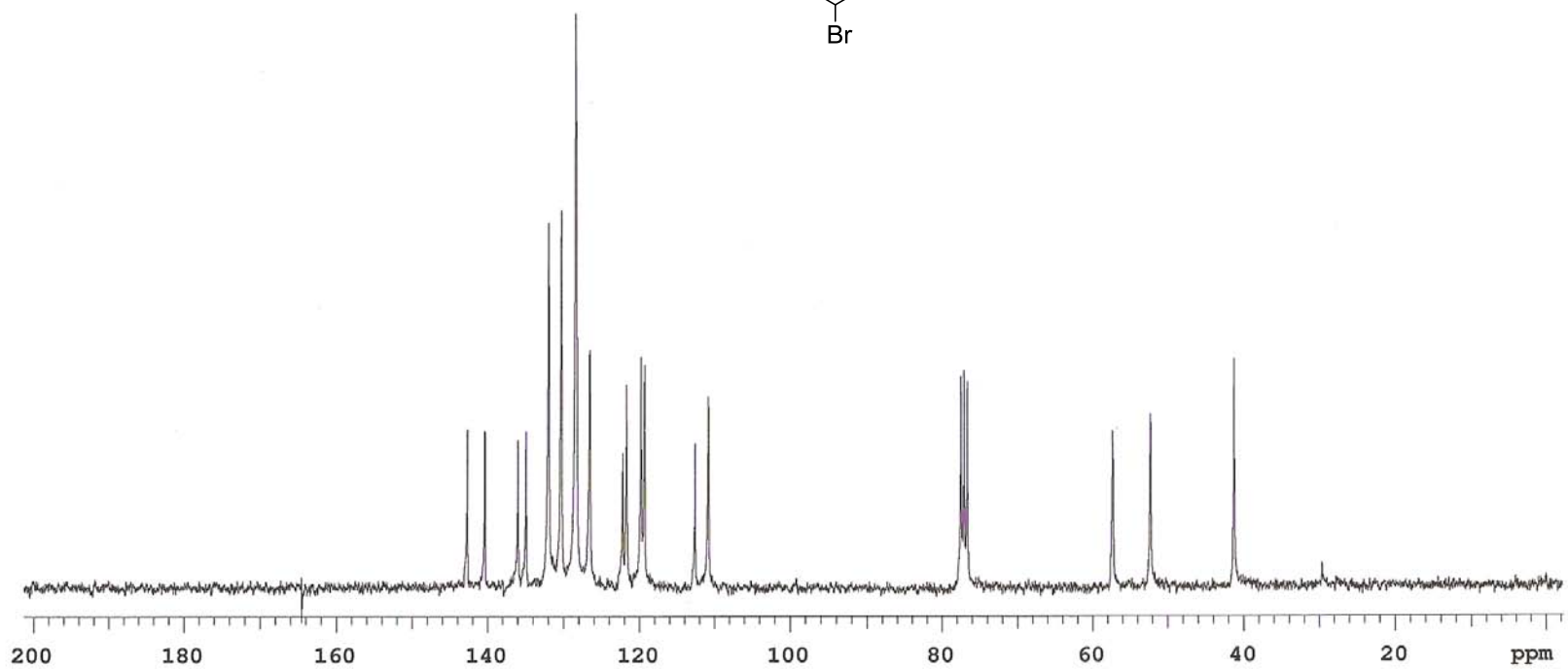
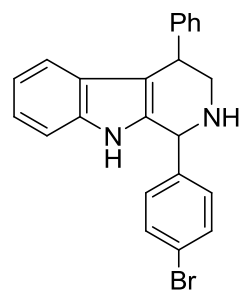




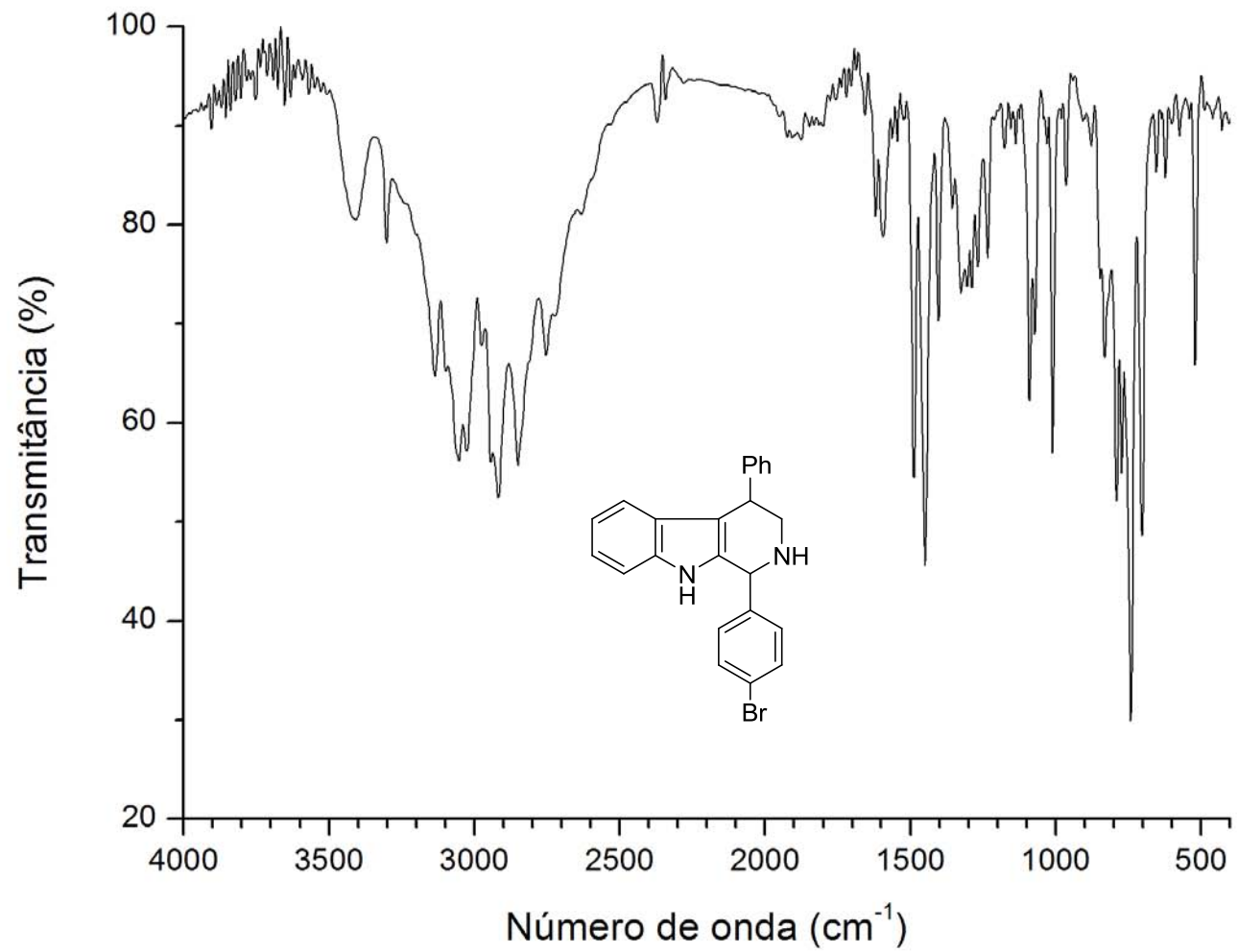
Espectro de IV do composto **49c** (KBr)



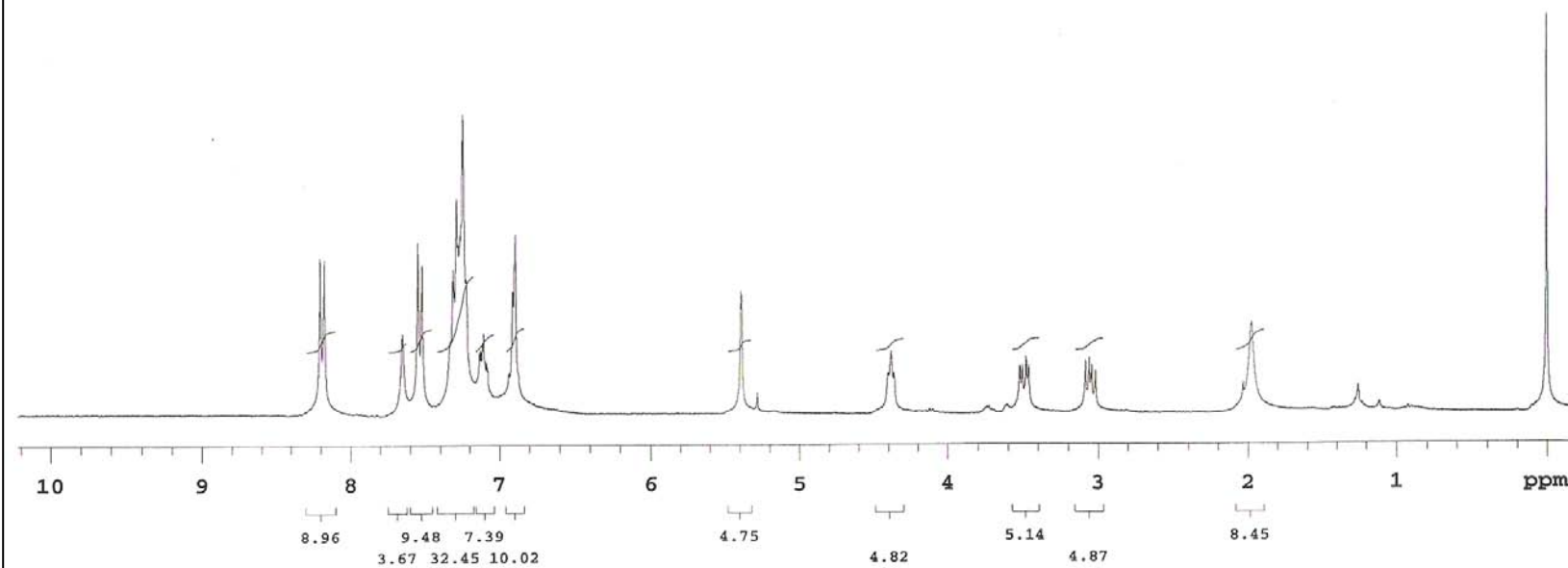
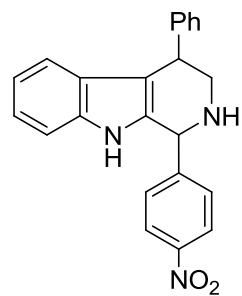
Espectro de ^1H RMN do composto **49d** (CDCl_3 , 300 MHz)



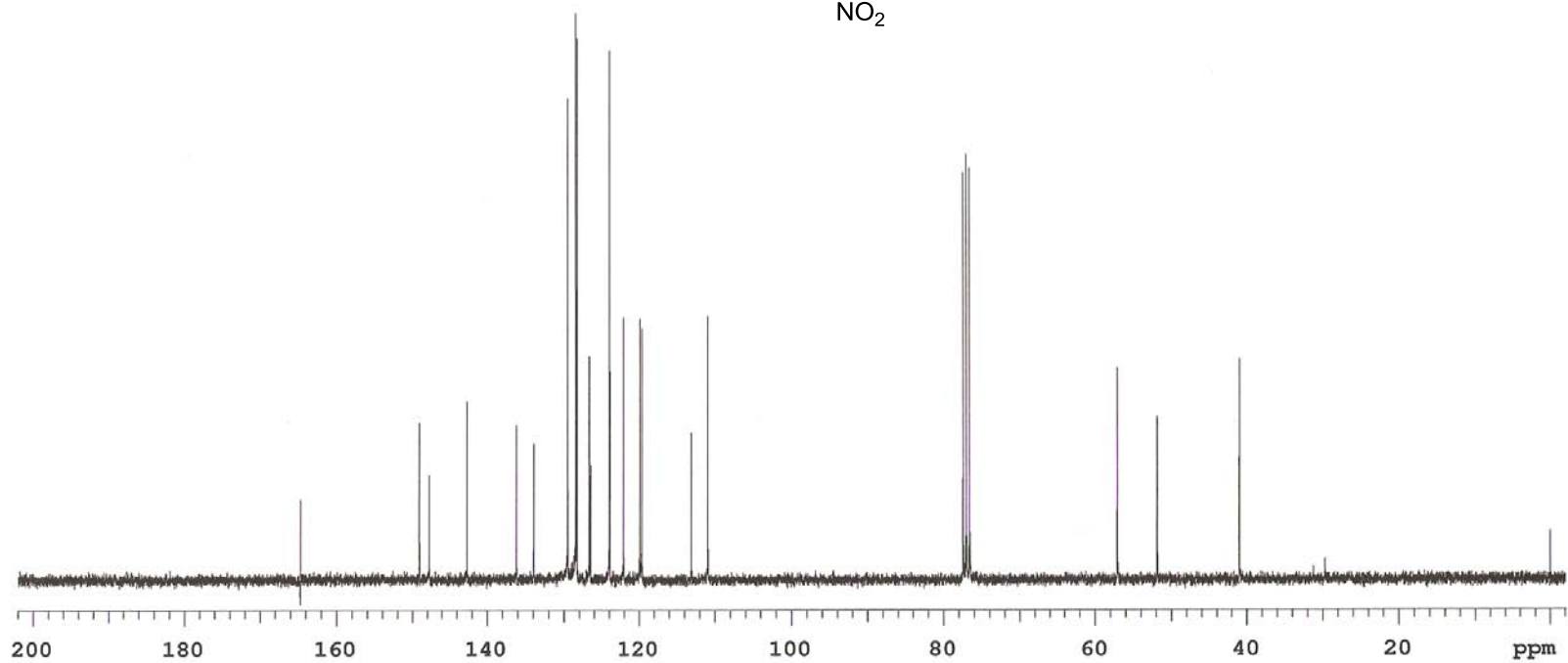
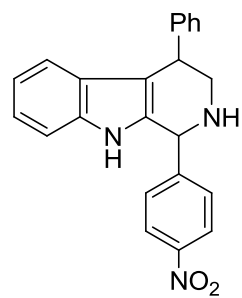
Espectro de ^{13}C RMN do composto **49d** (CDCl_3 , 75 MHz)



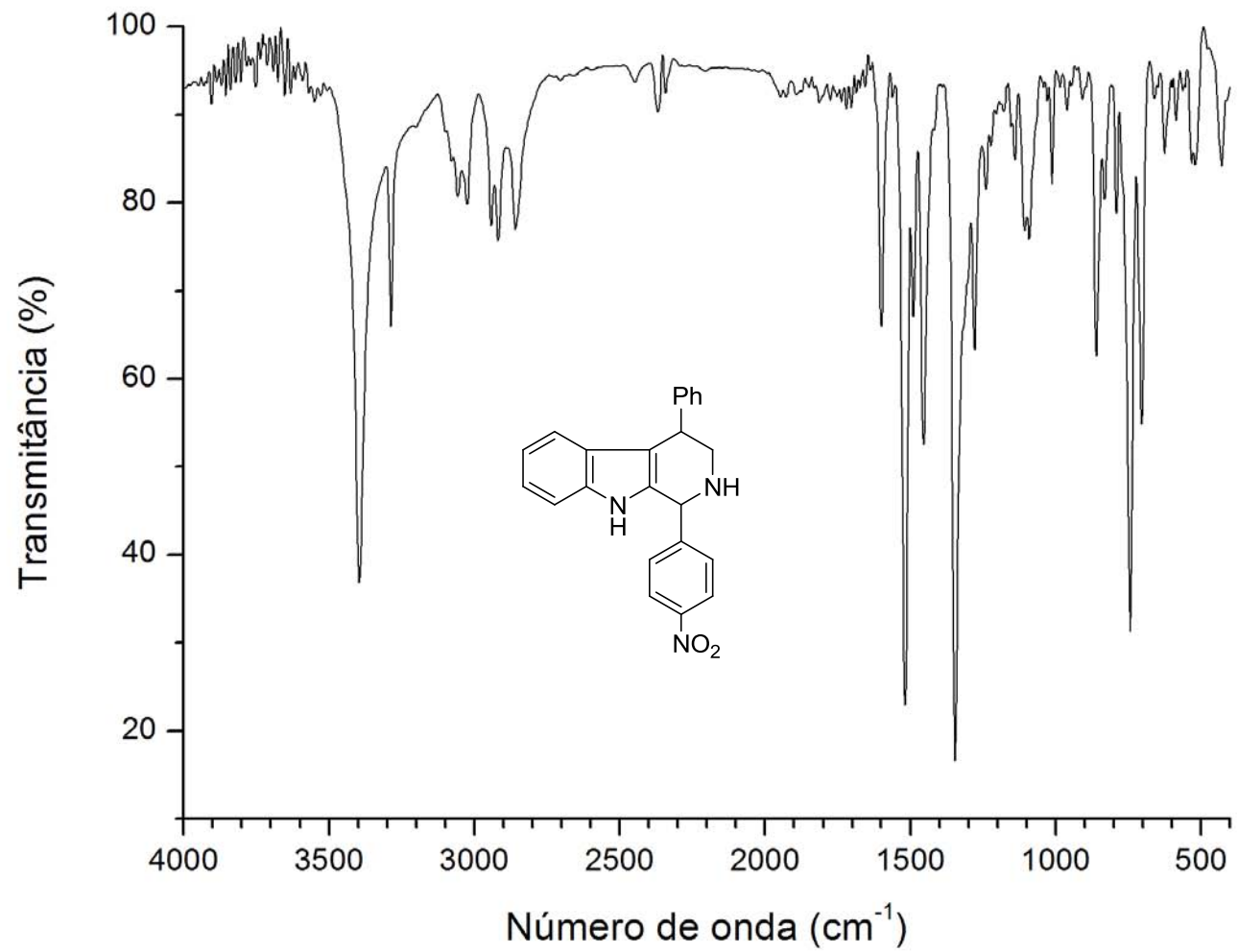
Espectro de IV do composto **49d** (KBr)



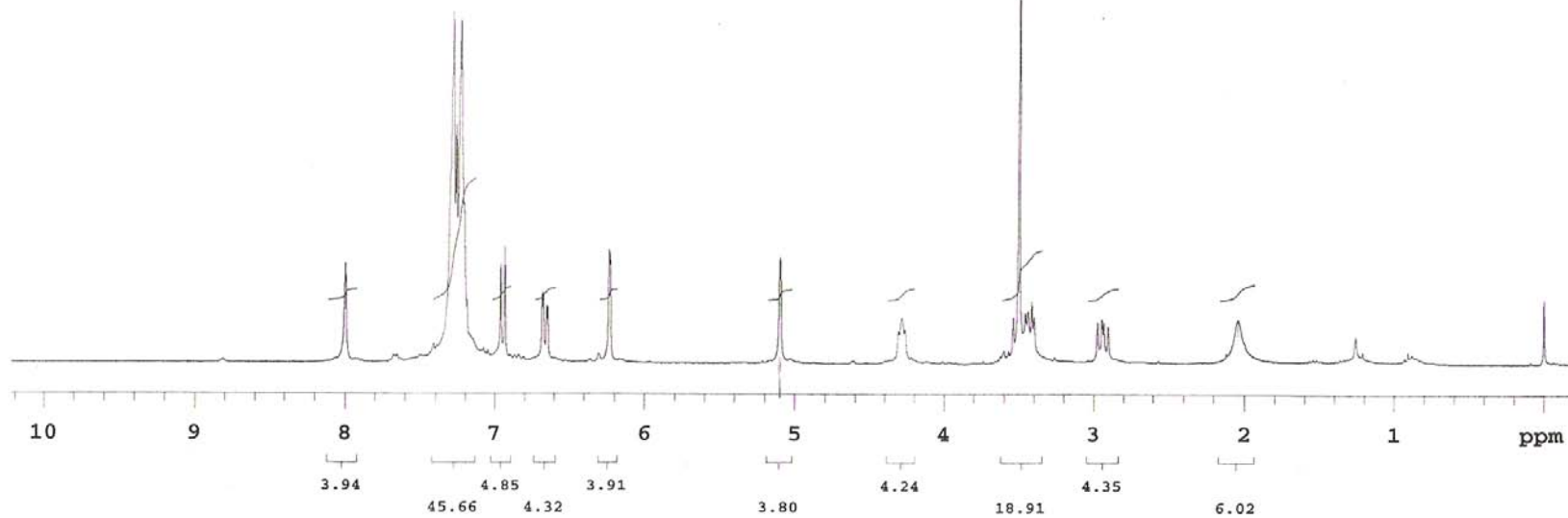
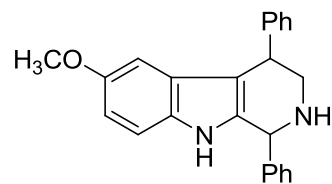
Espectro de ^1H RMN do composto **49e** (CDCl_3 , 300 MHz)



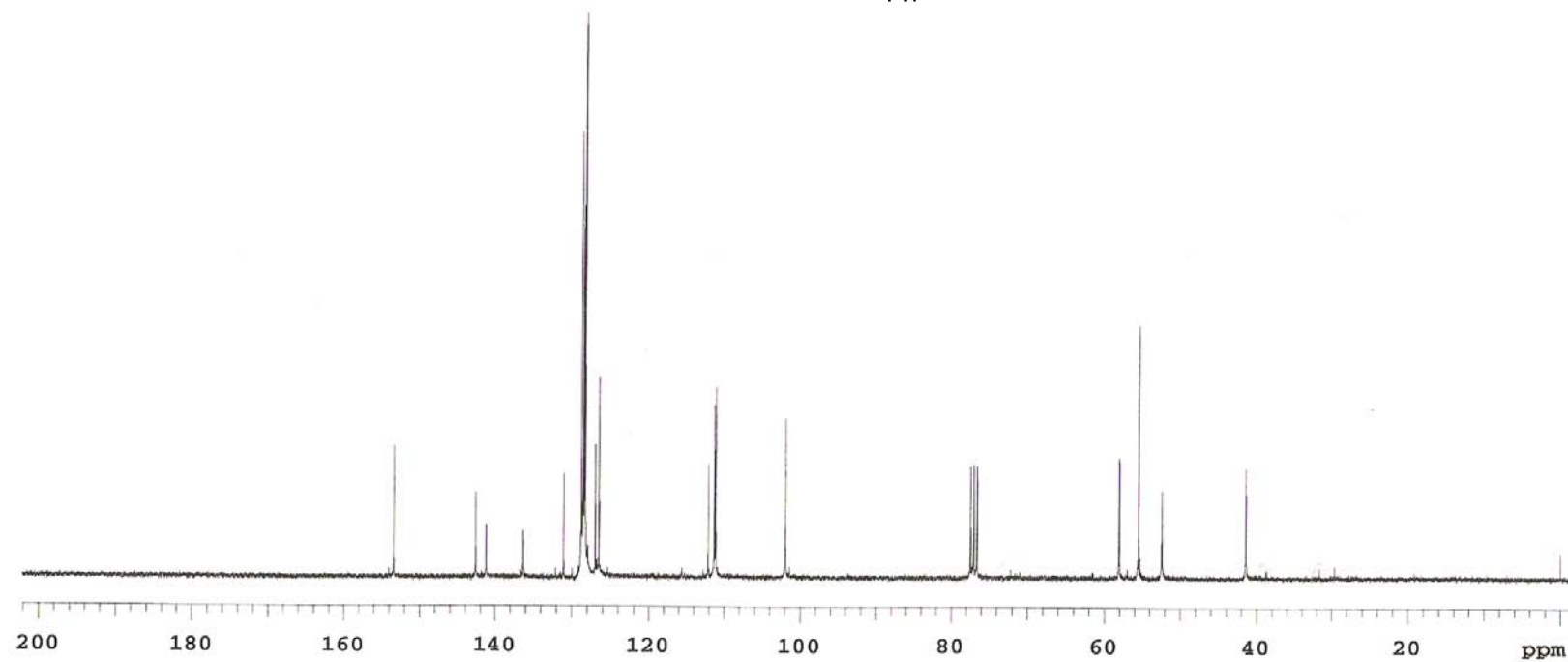
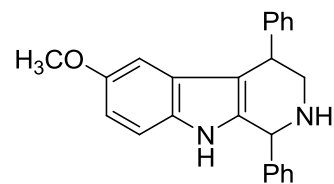
Espectro de ¹³C RMN do composto **49e** (CDCl₃, 75 MHz)



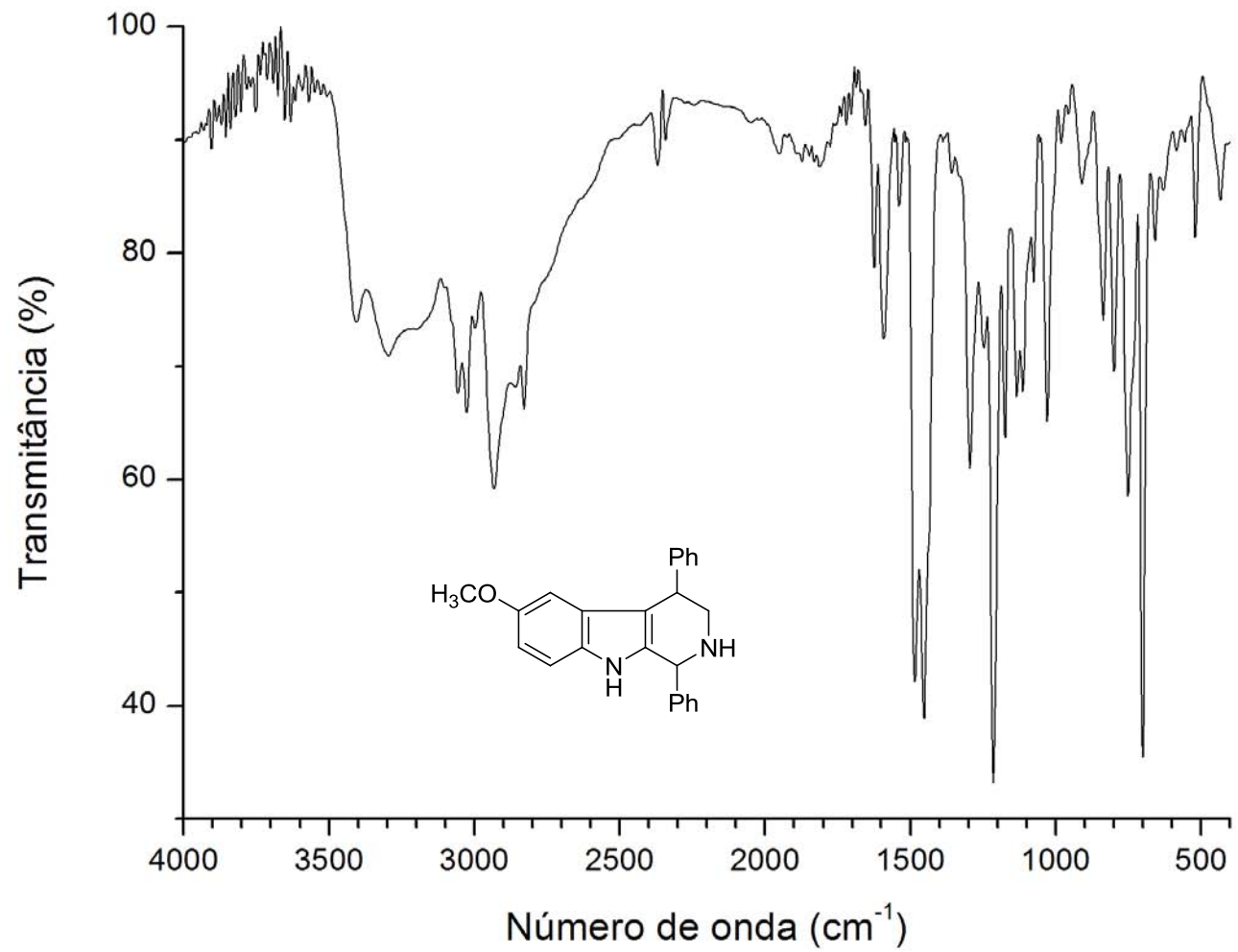
Espectro de IV do composto **49e** (KBr)



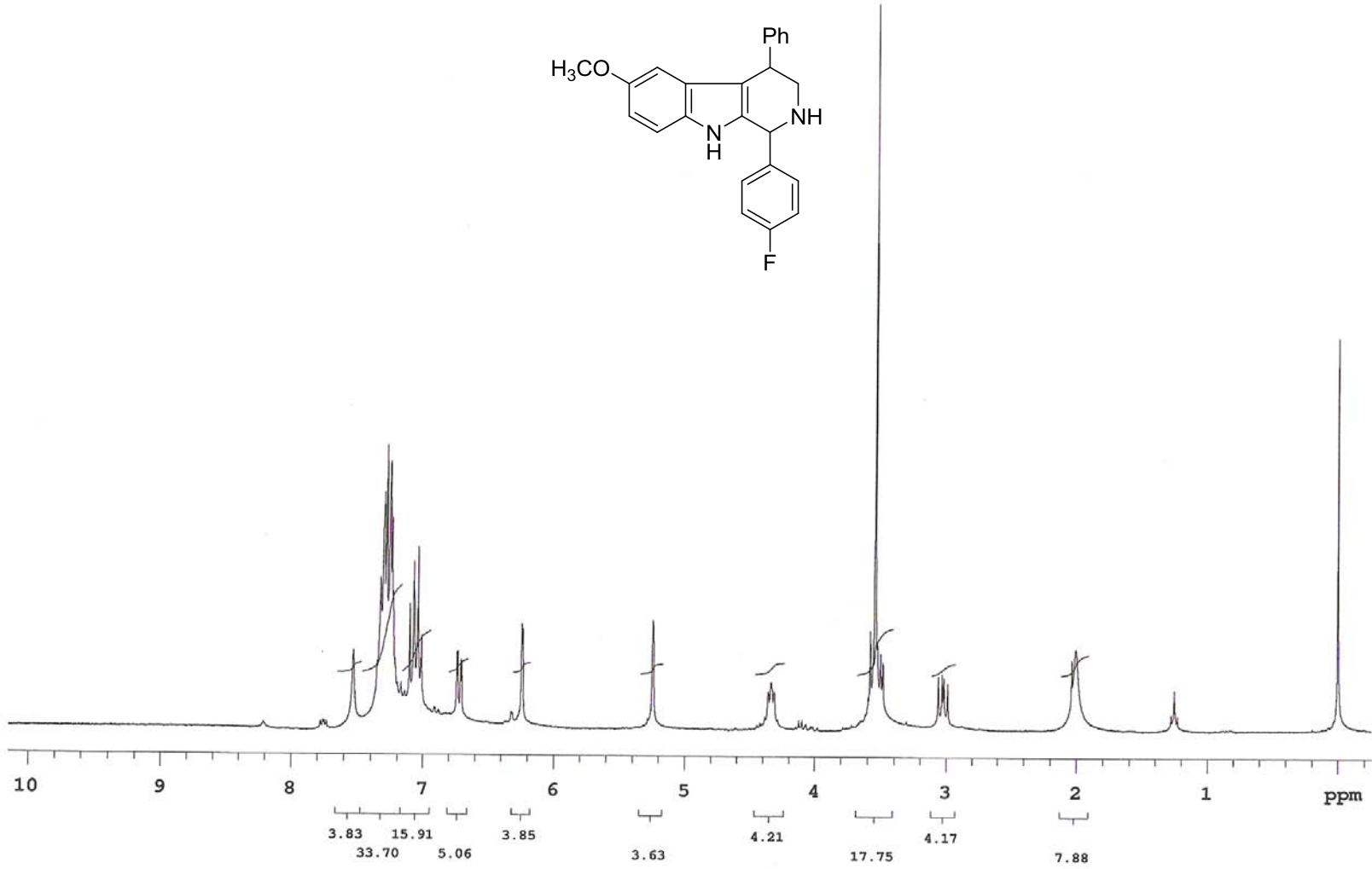
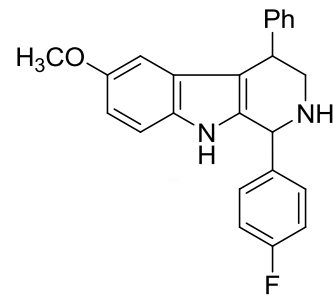
Espectro de ¹H RMN do composto **49f** (CDCl₃, 300 MHz)



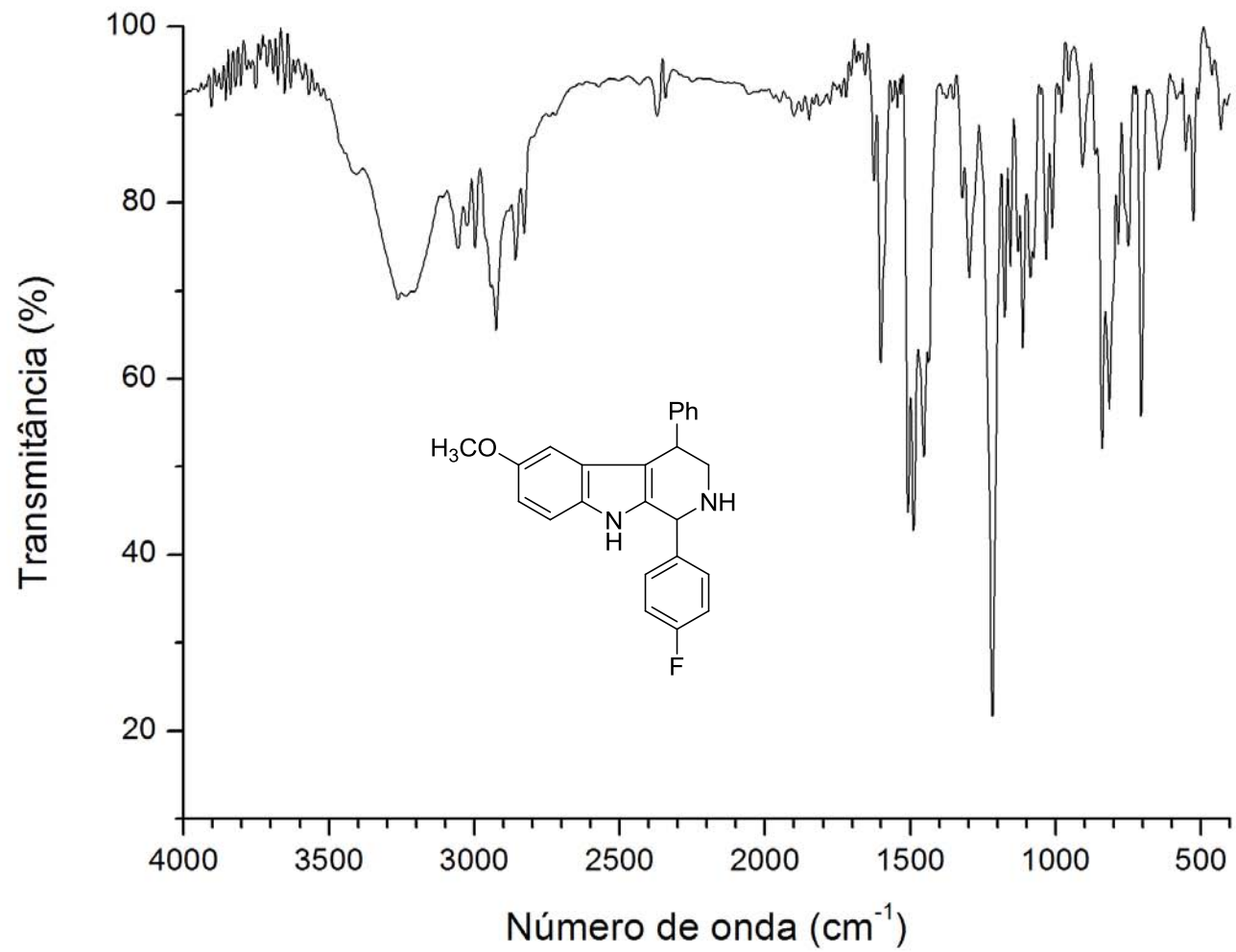
Espectro de ¹³C RMN do composto **49f** (CDCl₃, 75 MHz)



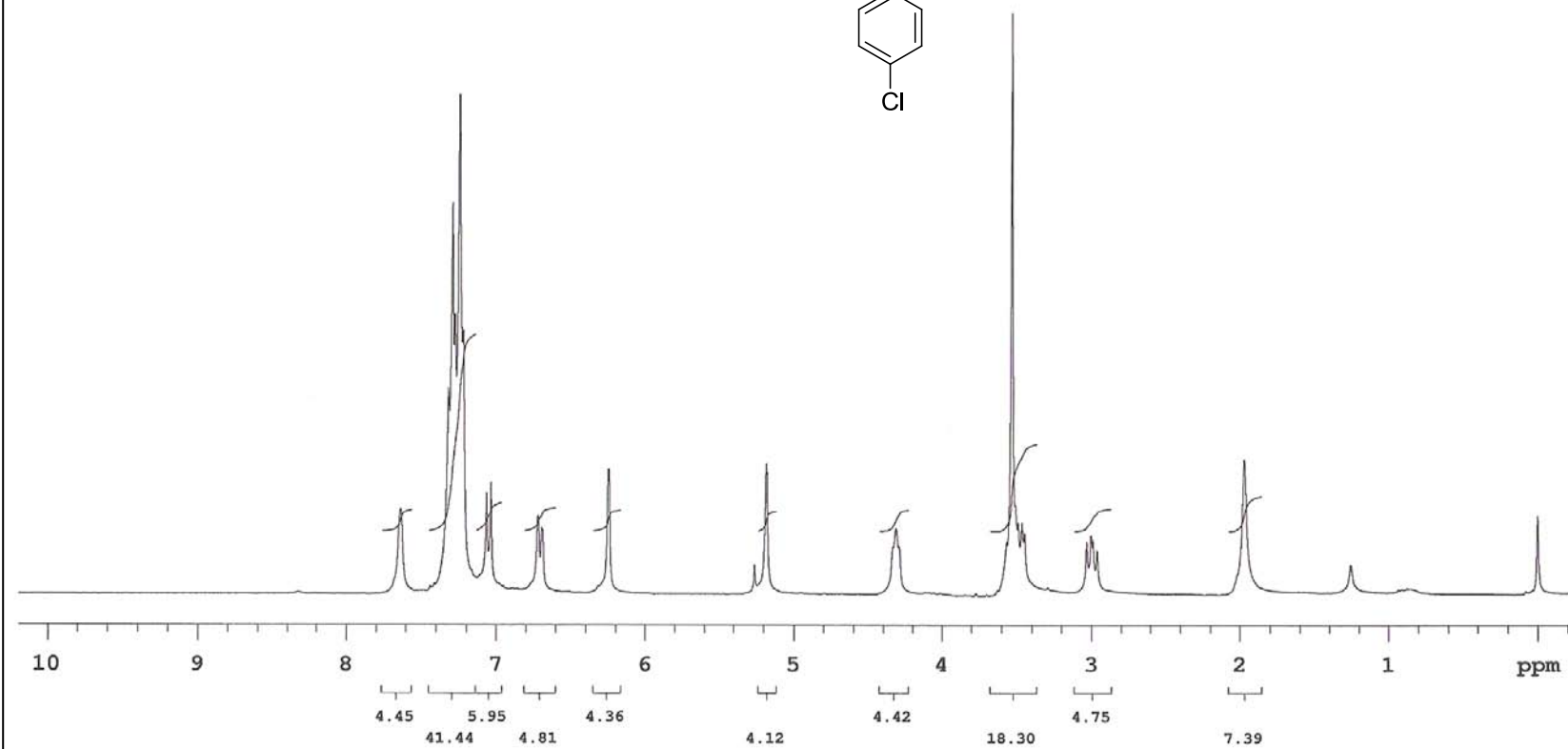
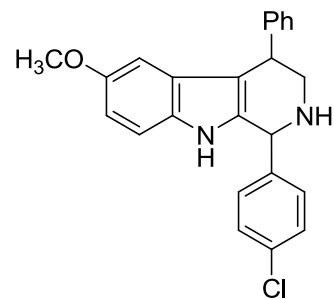
Espectro de IV do composto **49f** (KBr)



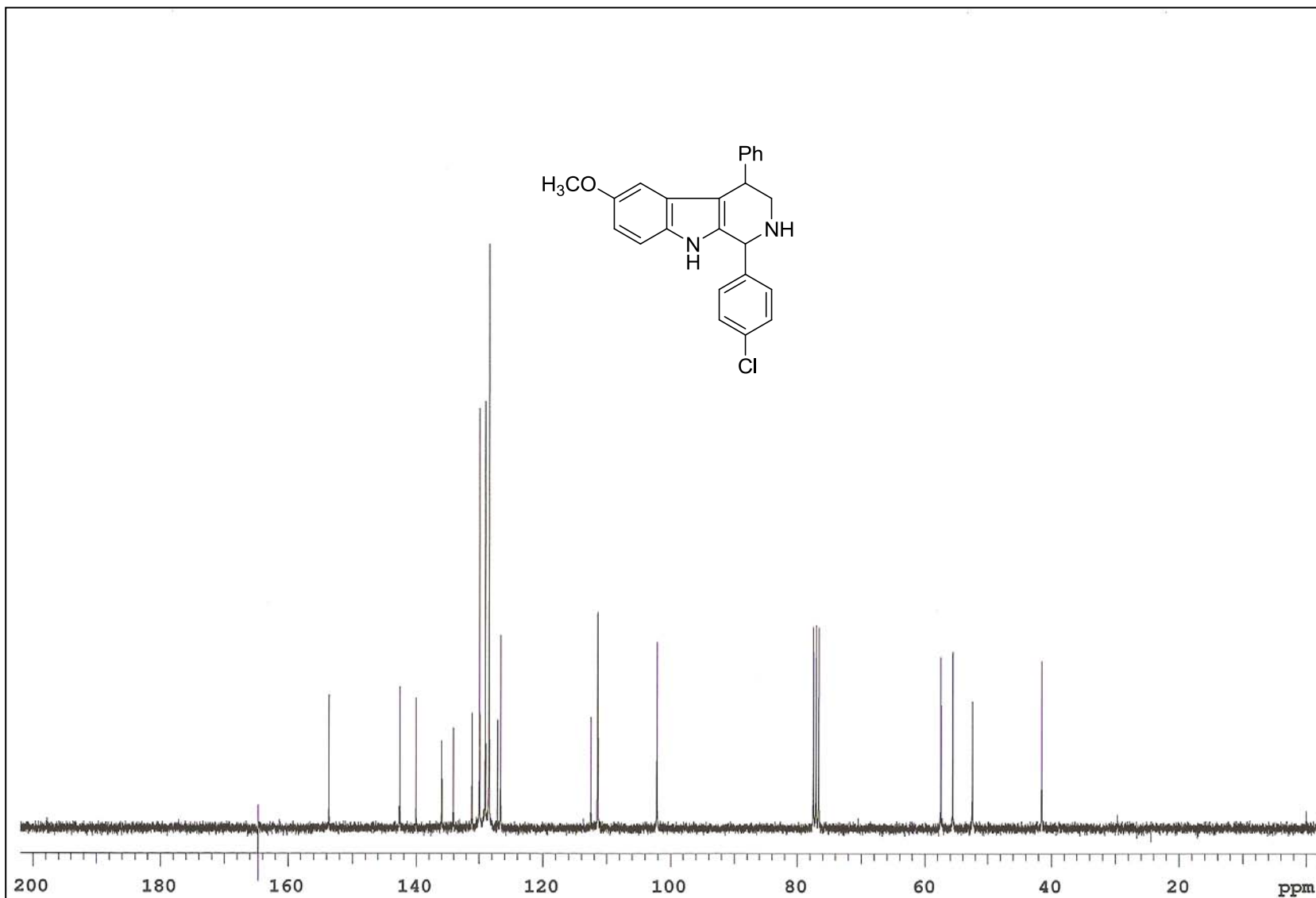
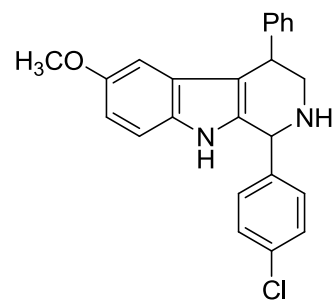
Espectro de ¹H RMN do composto **49g** (CDCl₃, 300 MHz)



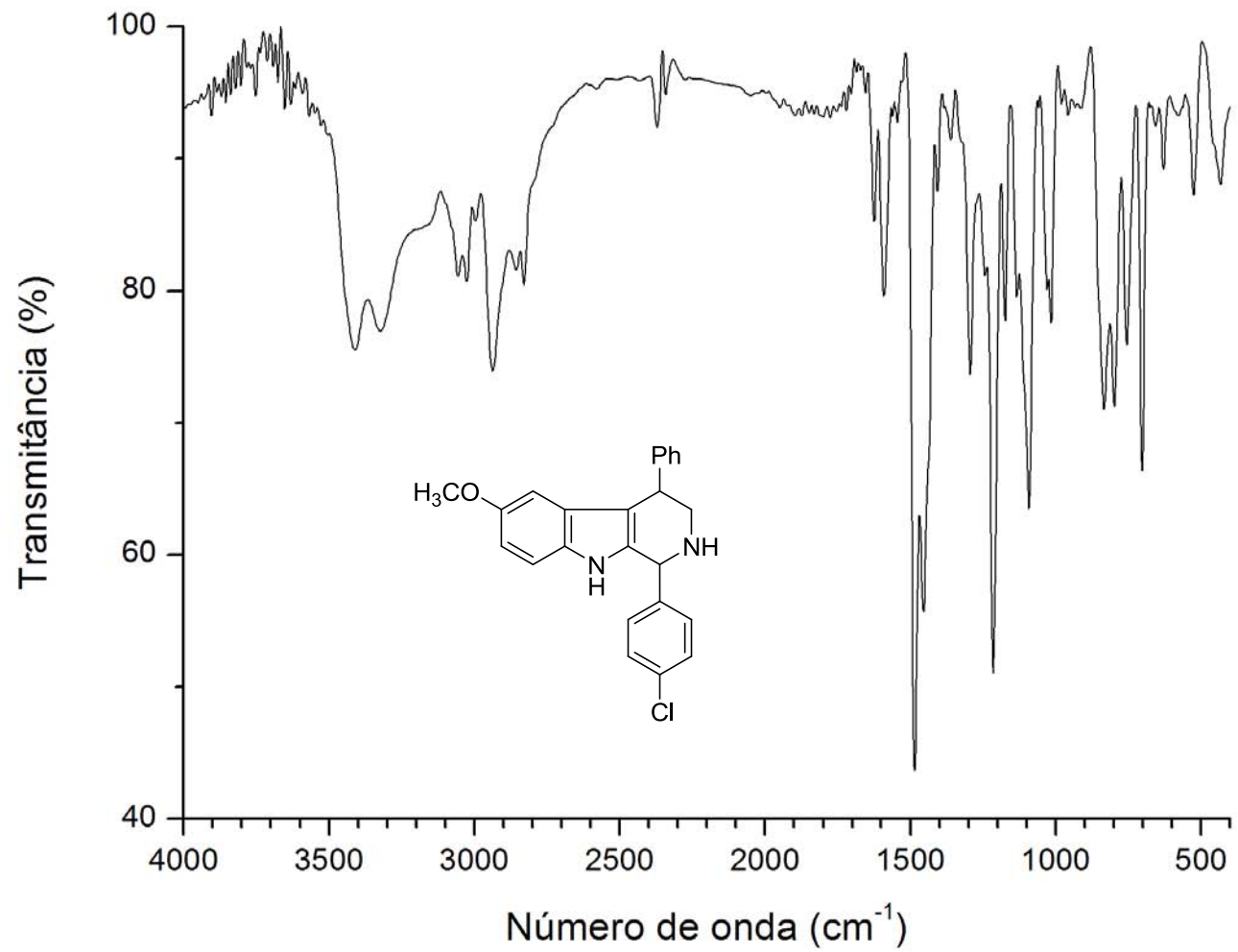
Espectro de IV do composto **49g** (KBr)



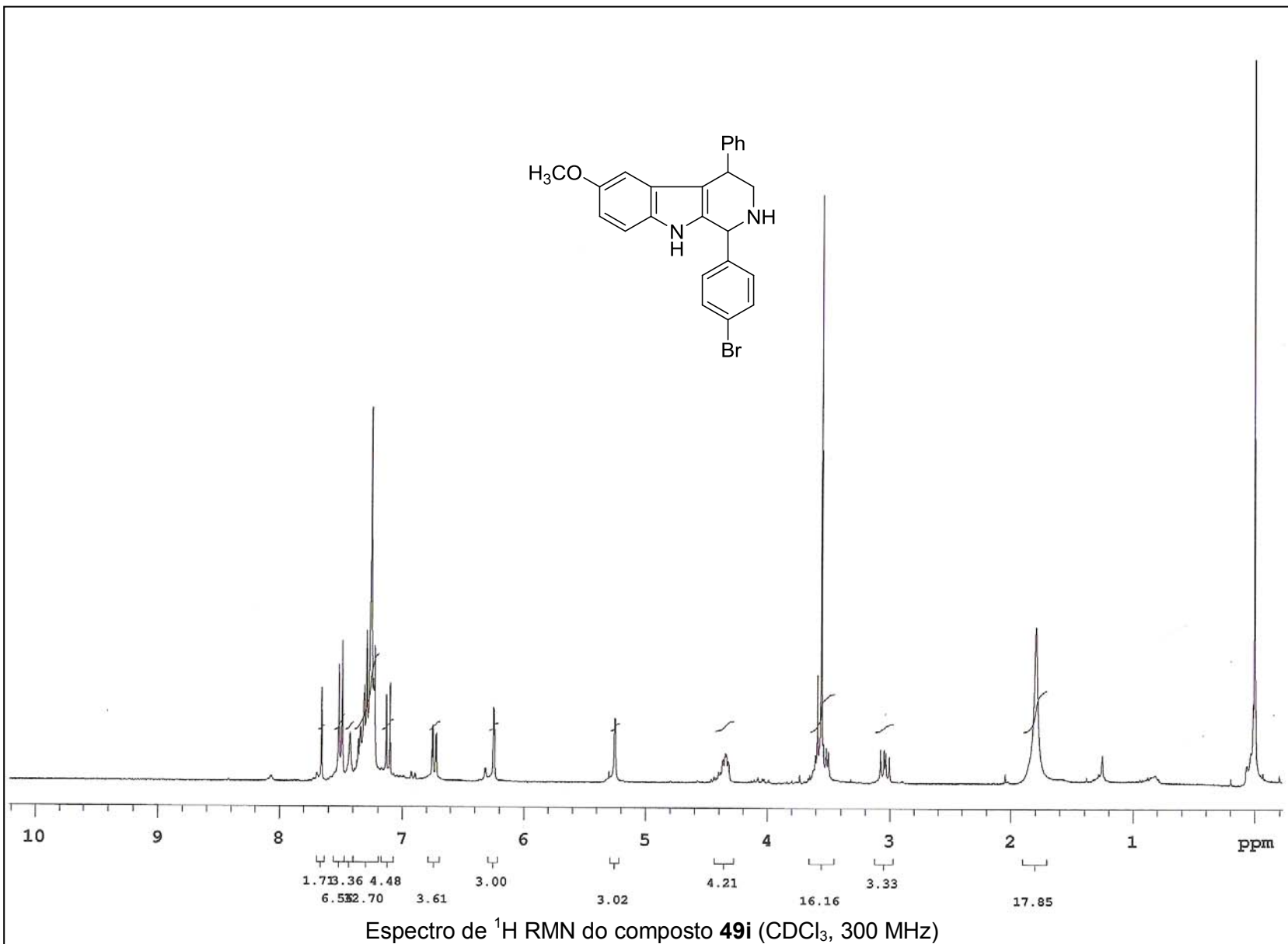
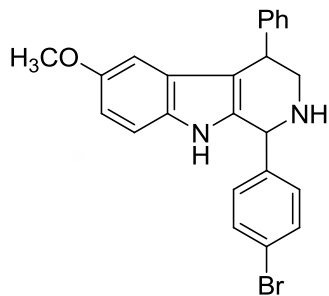
Espectro de ^1H RMN do composto **49h** (CDCl_3 , 300 MHz)

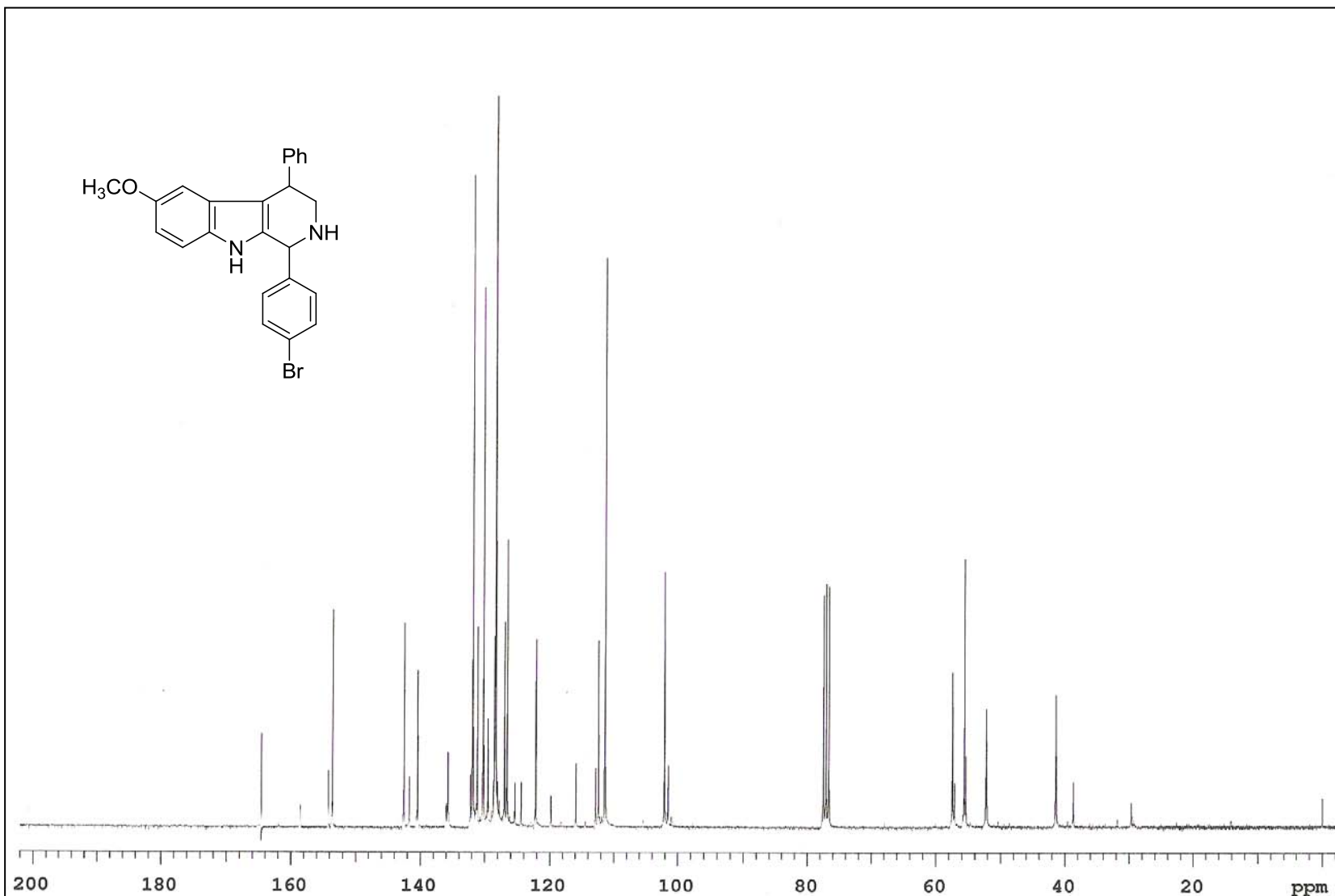
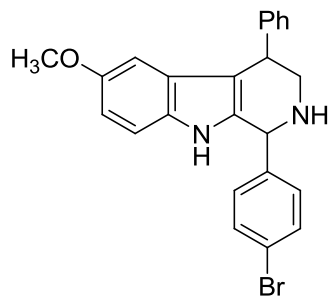


Espectro de ¹³C RMN do composto **49h** (CDCl₃, 75 MHz)

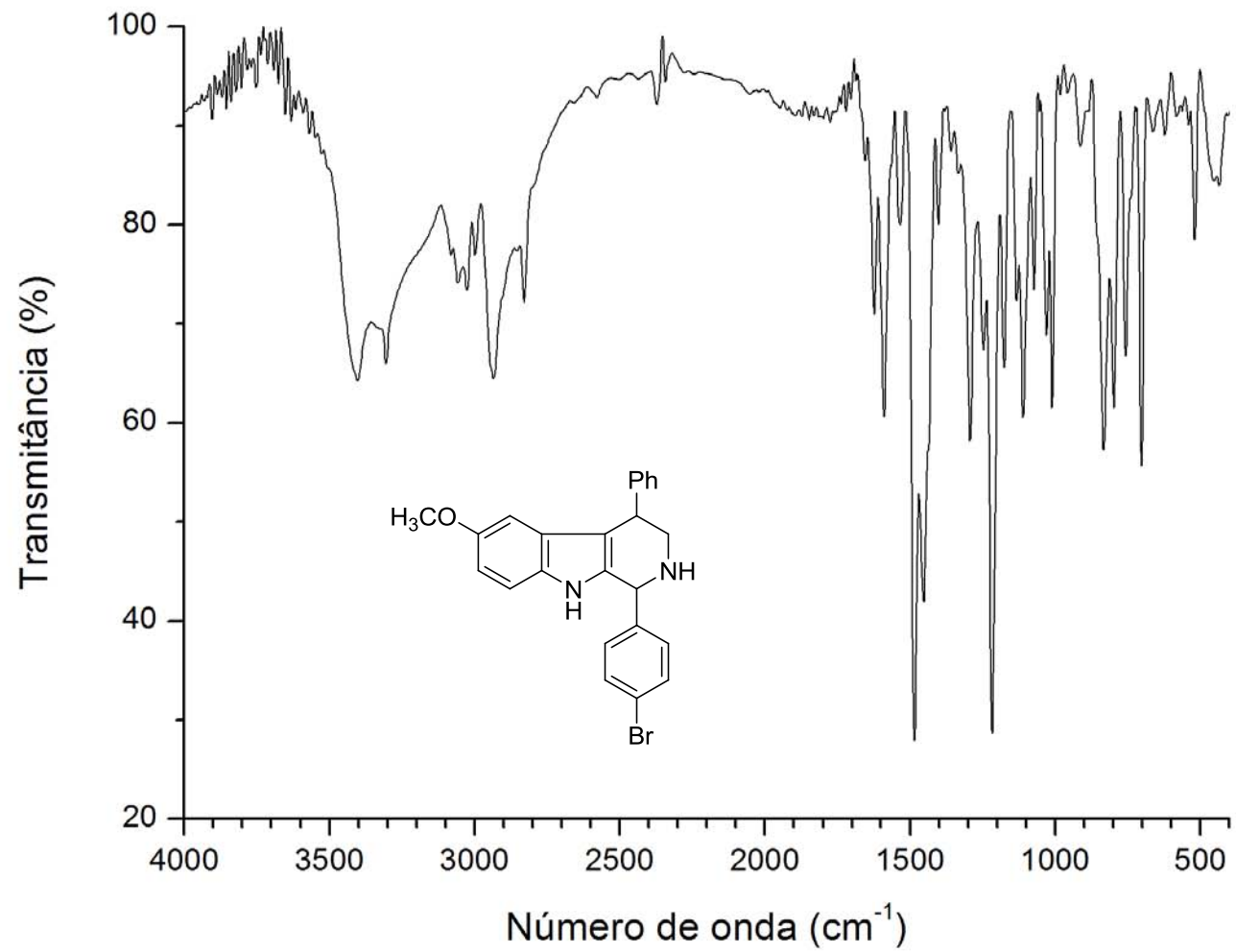


Espectro de IV do composto **49h** (KBr)

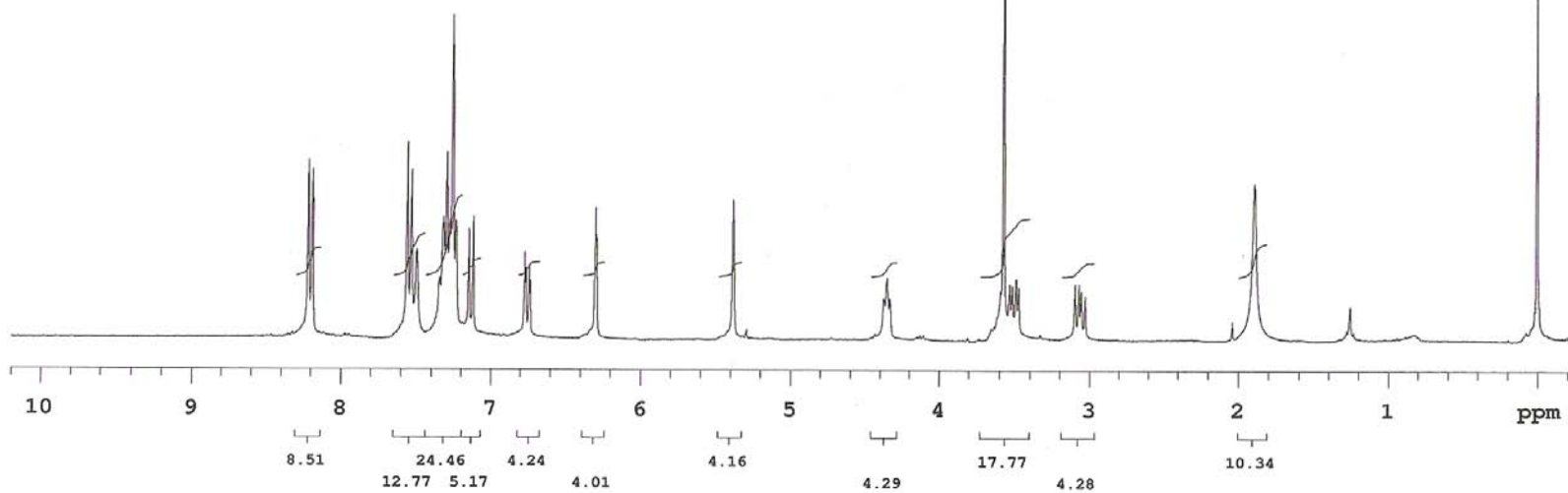
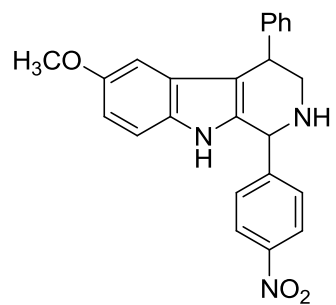




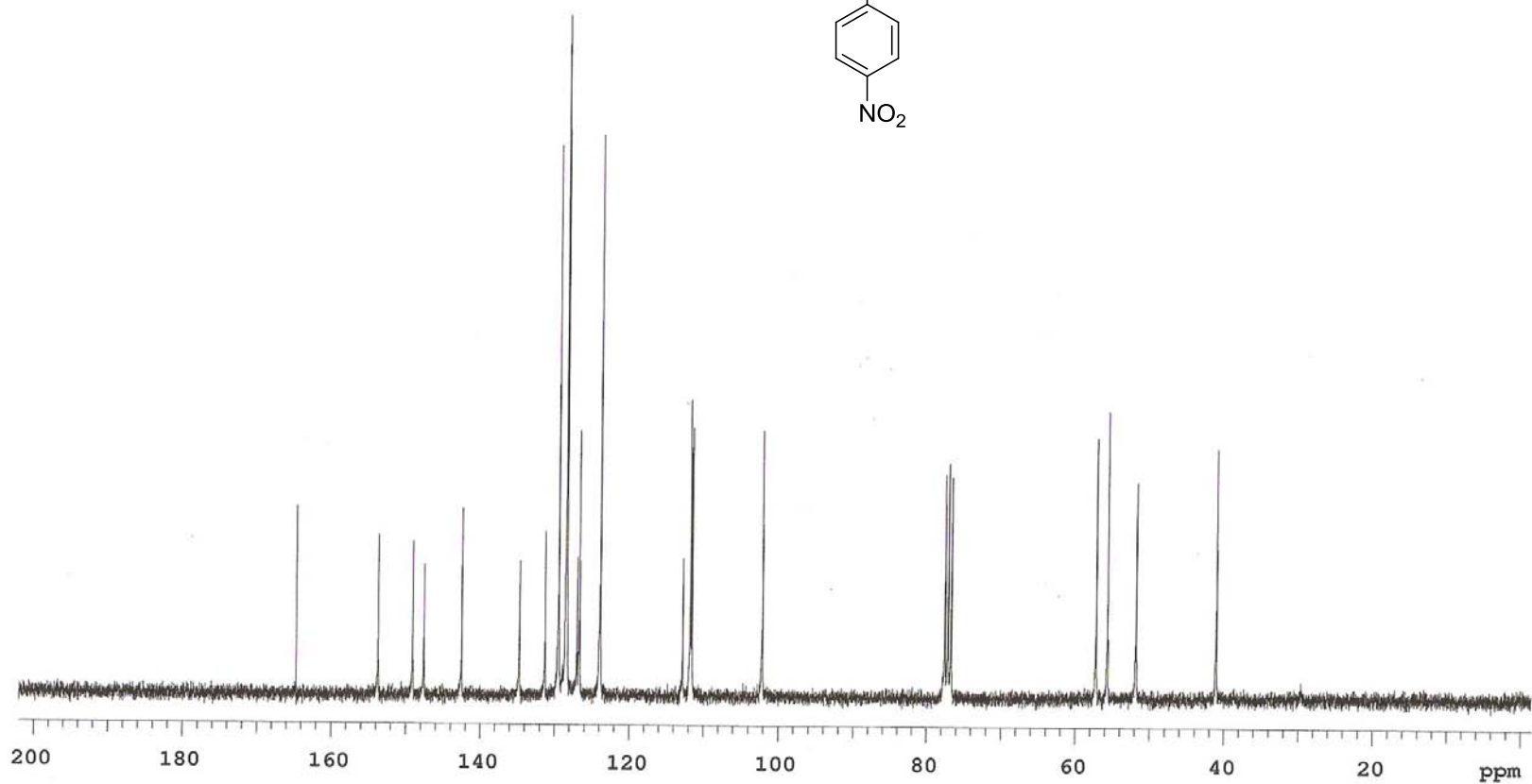
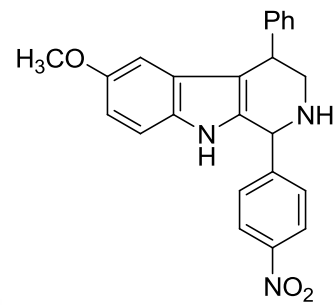
Espectro de ¹³C RMN do composto **49i** (CDCl₃, 75 MHz)



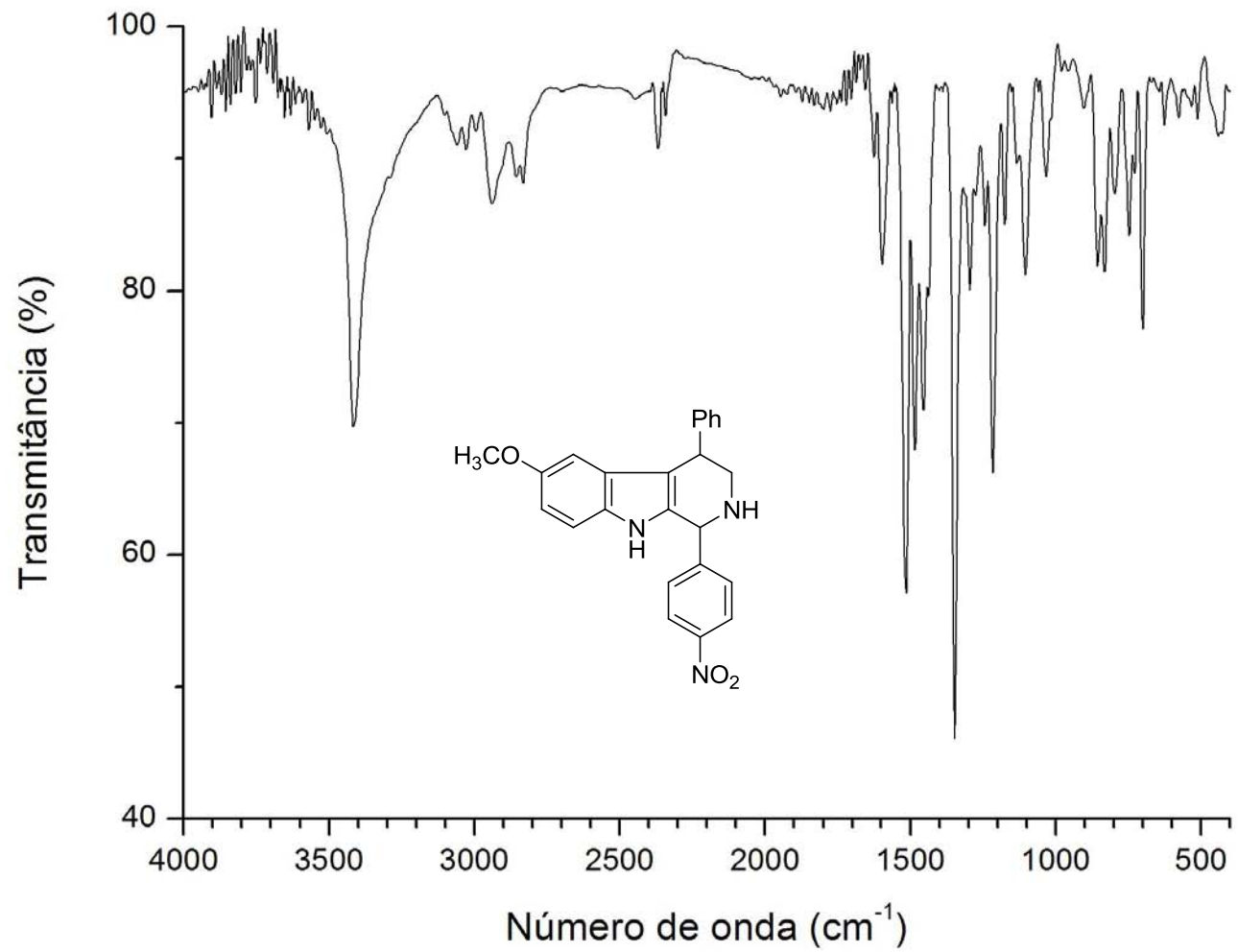
Espectro de IV do composto **49i** (KBr)



Espectro de ^1H RMN do composto **49j** (CDCl_3 , 300 MHz)



Espectro de ¹³C RMN do composto **49j** (CDCl₃, 75 MHz)



Espectro de IV do composto **49j** (KBr)