



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Estudos visando à utilização da bufotenina obtida de sementes de *Anadenanthera* (Fabaceae: Mimosideae) na síntese de derivados triptamínicos

Leandro Andrade Moreira

Dissertação de Mestrado

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Lucilia dos Santos

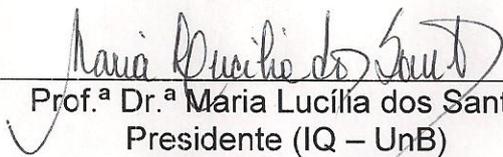
Brasília
Agosto de 2011



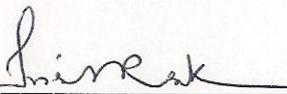
Universidade de Brasília – Instituto de Química

COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Dissertação de Mestrado do aluno **Leandro Andrade Moreira**, intitulada “**Estudos visando à utilização da Bufotenina obtida de Sementes de Anadenanthera (Fabaceae: Mimosideae) na Síntese de derivados Triptamínicos**” apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 15 de agosto de 2011.


Prof.^a Dr.^a Maria Lucília dos Santos
Presidente (IQ – UnB)


Prof. Dr. Angelo Henrique de Lira Machado
Membro Titular (IQ – UnB)


Prof.^a Dr.^a Inês Sabioni Resck
Membro Titular (IQ – UnB)

Brasília, 15 de agosto de 2011.



Universidade de Brasília
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

Estudos visando à utilização da bufotenina obtida de sementes de *Anadenanthera* (Fabaceae: Mimosideae) na síntese de derivados triptamínicos

Leandro Andrade Moreira

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de Brasília como parte dos pré-requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Lucilia dos Santos

Área de Concentração: Química Orgânica

Brasília, 15 de Agosto de 2011.

*Aos meus queridos pais,
José Nascimento e Maria da Conceição
e aos meus estimados irmãos
Wellington e Elaine, pelo carinho e
incentivo.*

Agradecimentos

- Agradeço primeiramente a Deus que me ajudou nos momentos de dificuldade.
- Aos meus pais, José Nascimento e Maria da Conceição, e aos meus irmãos Wellington e Elaine.
- À minha noiva, Maria Aparecida Rocha, pela compreensão, apoio, carinho, e tantas outras contribuições na jornada desse trabalho.
- À professora Maria Lucilia dos Santos, pela orientação, seus ensinamentos, dedicação e paciência.
- Aos colegas de laboratório, Millenna, Adolfo, Roberto (Betinho), Geraldino (Dino), Saulo, Felipe (Fifo), Diego, Mariana, Jéssica, pelos momentos de descontração e de discussão científica.
- Ao professor Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira e ao colega Valter Henrique, pelos estudos teóricos a respeito da reatividade do alcalóide indólico.
- Às amigas do LQAA, Ângela, Joelma, Joyce, Fabiúla e Rosana, pelos momentos de descontração e ajuda para manusear o aparelho CG-EM.
- Aos amigos da Comissão de Gerenciamento de Resíduos (GRP), Eduardo Pereira e Cristina, pela disponibilidade de alguns

reagentes e solventes.

- Aos amigos do LAQMOS pelo compartilhamento de solventes e reagentes bem como as palavras de apoio: Angélica, Lucilia, Pâmela e Eduardo (Kadu).
- Aos professores Peter Bazuzis, Rafael Oliveira Rocha e Wender Alves da Silva por contribuírem com dicas sobre reações orgânicas e empréstimo de livros.
- À professora Inês Sabioni Resck pela obtenção dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear bem como pela contribuição na interpretação destes.
- À professora Cláudia do Ó Pessoa do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará, pela realização dos testes Biológicos/Farmacológicos.
- À CAPES pela concessão de bolsa de estudos.
- À FAP-DF (PROCESSO: 193.000.410/2008) e FINEP/CTINFRA (Processos 970/2001, 1040091/2004 e Contrato 01.04.0091.00).
- Aos professores Angelo Herinque de Lira Machado, Inês Sabioni Resck e Maria Márcia Murta, por aceitarem participar da Banca Examinadora.

RESUMO

A potencialidade do Cerrado Brasileiro (Savana), como fonte de substâncias interessantes sob o ponto de vista químico e farmacológico, tem estimulado uma série de pesquisas visando à descoberta de novas entidades químicas e o desenvolvimento de fármacos. A quantidade do alcalóide indólico bufotenina em sementes de espécies de *Anadenanthera* vem despertando especial atenção quanto ao seu potencial como matéria-prima para preparação de derivados triptamínicos capazes de agir sobre sistema nervoso central, de exibir propriedade antimicrobiana, antitumoral ou de atuar como capturadores de radicais livres. Neste trabalho, sementes de duas árvores nativas do gênero, *A. peregrina* (*var. peregrina*) e *A. peregrina* (*var. falcata*), foram coletadas em dois períodos distintos. O alcalóide bufotenina foi isolado das sementes *Anadenanthera* com elevado padrão de pureza empregando uma adaptação do método de Stromberg. O alcalóide bufotenina foi isolado das sementes com elevado pureza empregando uma adaptação do método de Stromberg. Transformações químicas realizadas na bufotenina forneceram diversos derivados triptamínicos, os quais foram caracterizados por meio de técnicas de CG-EM, IV, RMN ^1H e ^{13}C (uni e bidimensionais). A triagem citotóxica realizada em diferentes linhagens de células tumorais humanas HCT-8 (côlon), SF295 (glioblastoma) e MDA-MB435 (melanoma) por meio do método do MTT mostrou que a bufotenina não é citotóxica enquanto que alguns dos seus derivados exibem potente e seletivo efeito antiproliferativo MDA-MB435, merecendo investigação adicional. Esses dados sugerem que modificações químicas na bufotenina podem fornecer substâncias com atividade antitumoral. A bufotenina juntamente com seus derivados estão sob investigação quanto ao perfil antioxidante.

Palavras-Chave: *Anadenanthera*, alcalóide indólico, bufotenina, derivados triptamínicos.

Abstract

The potentiality of the Brazilian Cerrado (Savannah), as source of interesting substances from the point of view chemical and pharmacological, has stimulated a series of researches aiming the discovery of new chemical entities and the development of drugs. The amount of indole alkaloid bufotenin in seeds of *Anadenanthera* species has attracted special attention regarding its potential as starting material for the preparation of tryptamine derivatives able to act on central nervous system, to exhibit antimicrobial and antitumoral properties or to work like catchers of free radical. In this work, seeds of two native plant of the genus, *A. peregrina* (*var. peregrina*) e *A. peregrina* (*var. falcata*), were collected in two distinct periods. The alkaloid bufotenine was isolated from the seeds of *Anadenanthera* in high purity by using a modification of Stromberg method. Chemical modifications performed on bufotenin furnished several tryptamine derivatives, which were characterized by GC-EM, FT-IR and RMN ^1H and ^{13}C (one and two-dimensional) techniques. The cytotoxicity screening performed in different human cancer cell lines HCT-8 (colon), SF295 (glioblastoma) and MDA-MB435 (melanoma) by the MTT method showed no activity for bufotenin whereas some of its derivatives exhibited potent and selective antiproliferative effect against MDA-MB435, deserving further investigation. These data suggest that chemical modification on bufotenin can provide substances antimural activity. Bufotenin together with its precursors are under investigation concerning the antioxidant profile.

Keywords: *Anadenanthera*, indole alkaloid, bufotenine, tryptamine derivatives

Sumário

Resumo	VI
Abstract	VII
Lista de abreviaturas e acrônimos	X
Lista de Figuras	XII
Lista de Esquemas	XIV
Lista de Tabelas	XVI
Lista de Anexos	XVII
1. Introdução	2
1.1. Atividades farmacológicas dos alcalóides triptamínicos	6
1.2. Reatividade do sistema indólico	12
2. Objetivos	21
2.1. Objetivos gerais	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. Metodologia	23
4. Resultados e discussão	26
4.1. Obtenção e caracterização do alcalóide bufotenina (1)	26
4.1.1. Coleta das sementes de espécies de <i>Anadenanthera</i>	27
4.1.2. Isolamento e caracterização do alcalóide bufotenina	27
4.2. Modificações químicas da bufotenina visando à preparação de novos derivados indólicos de interesse biológico	33
5. Avaliação da atividade citotóxica	64
5.1. Material e métodos	65
5.2. Resultados e Discussão	66

6. Considerações finais	69
6.1. Conclusões	69
6.2. Perspectivas	71
7. Parte Experimental	74
8. Bibliografia	92
9. Anexo	98

Lista de Abreviaturas e Acrônimos

Ac - Acetila

APT – Attached Proton Test

Boc – *tert*-butoxicarbonil

Bn - Benzila

Bz – Benzoíla

^tBume₂Si - *tert*-butildimetilsilil

CCD - Cromatografia em camada delgada

COSY – Correlation Spectroscopy

DABCO - 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano

DMT = *N, N*-dimetiltriptamina

DMAP – 4-Dimetilaminopridina

DMF - *N, N*-Dimetilformamida

DMP - Dess-Martin Periodonano

DMSO - Dimetilsulfóxido

Eq. – Equivalente

Et₃N - Trietilamina

Et – Etila

5-HT = serotonina

HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital

IV – Infravermelho

Ima – Imidazol

IC₅₀ = concentração máxima meia inibitória

LDA – Diisopropilamido de Lítio

LD₅₀ = dose letal

LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital

Me – Metila

MTT - brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazolium

NBS - *N*-Bromosucinamida

p.f. - Ponto de fusão

Ph - Fenil

PMB - *p*-Metóxi-benzil

ppm – Parte por milhão

Py – Piridina

rf – Refluxo

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SERT – transporte de serotonina

t.a. - Temperatura ambiente

Ts – *p*-metil-benzenosulfonila

t-BuOH – *terc*-butanol

TBAB – Brometo de *tetra-n*-butilamônio

TFA - Ácido trifluoroacético

THF – Tetraidrofurano

Lista de Figuras

Figura 1. Bioma Cerrado análise em <i>tiles</i> MODIS (<i>tiles</i> h12/13 v09/11)	2
Figura 2. <i>Anadenanthera peregrina</i> (<i>Piptadenia falcata</i> Benth). Detalhe das folhas, inflorescência, da vagem e sementes	4
Figura 3. Principais alcalóides triptamínicos isolados em plantas	5
Figura 4. 5-Metóxi- <i>N</i> (1)-arilsulfoniltryptamina	8
Figura 5. Harmalina (7)	8
Figura 6. (S)-4-((3-(2-(dimetilamino)etil)-1 <i>H</i> -indol-5-il)metil)-2-oxazolidinona	9
Figura 7. Conjugados serotonina-cinamoílas isolados de <i>Centaurea nigra</i>	9
Figura 8. (A) Estrutura química dos derivados oxindóis SU4984 e SU54042. (B) Inibição da atividade PTK <i>in vitro</i> por SU4984 e SU54042	10
Figura 9. Cymcerina e análogos.	11
Figura 10. Derivados β -carbolínicos	11
Figura 11. Representação química do sistema indólico	12
Figura 12. Estrutura de ressonância predominante	12
Figura 13. Energias dos Orbitais HOMO e HUMO	13
Figura 14. Acidez relativa do pirrol e indol e as estruturas mesoméricas indolil	13
Figura 15. Estrutura de protonação do indol	18
Figura 16. Sementes de espécies de <i>A. peregrina</i>	26
Figura 17. À esquerda, <i>A. peregrina</i> (BCE/UnB) e, à direita, <i>A. peregrina</i> (APCEF)	27
Figura 18. Diagrama de fluxo usado na extração da bufotenina (1)	
Figura 19. Cromatograma do extrato etanólico bruto das sementes de <i>A. peregrina</i>	29
Figura 20. Cromatograma da amostra de bufotenina (1) isolada das sementes de <i>A. peregrina</i>	31
Figura 21. Espectro de massa amostra comparada com banco de dados Wiley.	31
Figura 22. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^{13}C e RMN ^1H (CD_3SOCD_3) do sal quaternário 42 .	35

Figura 23. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^{13}C (CD_3OD) e RMN ^1H (CDCl_3) do sal de amônio quaternário 43 .	36
Figura 24. Regiões diagnósticas do espectro de RMN ^1H e RMN ^{13}C (CD_3OD) do benzoato de bufotenina (44).	39
Figura 25. Região ampliada do espectro 2D HMQC (CD_3OD) do benzoato de bufotenina.HCl (44).	40
Figura 26. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CD_3OD) do tosila derivado (45)	42
Figura 27. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do Boc-derivado (46)	43
Figura 28. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do derivado siliado (47)	45
Figura 29. Comparação das regiões diagnósticas dos espectros RMN ^1H de 1 (CD_3OD) e 48 (CDCl_3)	49
Figura 30. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)	52
Figura 31. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)	53
Figura 32. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (51)	54
Figura 33. Comparação entre RMN ^1H (CDCl_3) do derivado triptofânico (53) e da oxo-carbolina (54)	59
Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do oxo-carbolina (54)	60
Figura 35. Região diagnóstica ampliada do espectro de COSY da oxo-carbolina (54)	61
Figura 36. Modelo esquemático do método do MTT	65
Figura 37. Regiões da bufotenina importantes para o reconhecimento molecular e modificações químicas que resultaram em inibição do crescimento celular	67

Lista de Esquemas

Esquema 1. Formação do ânion indolil e substituição <i>N</i> -indólica	14
Esquema 2. Etapa chave na obtenção de indol-2-carboxamidas e protótipo (<i>lead</i>)	15
Esquema 3. Preparação de indolpirrolmaleimidas via substituição em C-3	15
Esquema 4. Quelação do metal lítio com grupo carboxilatos	16
Esquema 5. Formação do bis(1 <i>H</i> -indol-2-il)metanona	16
Esquema 6. Formação eletrófilo reativo para substituição indólica	16
Esquema 7. Síntese do 7-cloro-(1 <i>H</i> -indol-3-ilmetil)-2-tiohidantoína	17
Esquema 8. Formação de derivado oxo- β -carbolina	17
Esquema 9. Alcalóide (-)-tjipanazola	19
Esquema 10. Formação de oxo-indóis com HCl-DMSO	19
Esquema 11. Derivados oxindóis e β -carbolinas almejados	24
Esquema 12. Formação dos sais de amônio quaternário 41 e 42	34
Esquema 13. Formação do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (43)	35
Esquema 14. Tentativas de desalquilação dos sais de amônio quaternário	37
Esquema 15. Formação do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -indol-5-ol) (44)	38
Esquema 16. Formação do do 3-2-[dimetilamino) etil]-1-tosil-1- <i>H</i> -indol-5-ol (45)	41
Esquema 17. Formação do <i>tert</i> -butil 3(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-il carbonato) (46)	44
Esquema 18. Formação do 2-(5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetilletamina (47)	44
Esquema 19. Tentativas de formação de derivados oxindóis	46
Esquema 20. Redirecionamento da marcha química para obtenção de derivados mais complexos	47
Esquema 21. Formação do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)	48

Esquema 22. Mecanismo de formação do complexo borano.	48
Esquema 23. Formação do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)	51
Esquema 24. Formação do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)	52
Esquema 25. Formação do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina- borano (51)	54
Esquema 26. Tentativas de formação de derivados oxindóis	56
Esquema 27. Planejamento sintético para obtenção de oxo-carbolinas.	57
Esquema 28. Formação do oxo-carbolina (54) a partir do carbometóxi-L- triptofano (53)	57
Esquema 29. Mecanismo da formação do oxo-carbolina	58
Esquema 30. Tentativas de formação de oxo-carbolinas derivadas da bufotenina	62
Esquema 31. Transformação do MTT pela enzima mitocondrial	64

Lista de Tabelas

Tabela 1. Inibição da SERT por derivados <i>N,N</i> -dimetiltriptaminas	7
Tabela 2. Relação de pK_{aH} de indóis em meio ácido	18
Tabela 3. Dados espectroscópicos de RMN 1H e RMN ^{13}C da bufotenina	32
Tabela 4. Comparação dos dados espectrais de RMN 1H da região alifática do cloridrato (44) e com o benzoato de bufotenina (44a)	41
Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN 1H e RMN ^{13}C do complexo borano (48)	50
Tabela 6. Resultados das reações de remoção do grupo borano	55
Tabela 7. Comparação entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios dos grupos metilas e metilenos dos complexos boranos (49 e 50) e dos derivados alquilados (3 e 52)	56
Tabela 8. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos isolados em três linhagens tumorais testadas na concentração de 5 $\mu g/mL$	66

Lista de Anexos

Anexo 1: Chave botânica de <i>Anadenanthera</i>	97
Anexo 2: Cromatograma do extrato etanólico bruto das sementes de <i>A. peregrina</i> e da bufotenina isolada das sementes de <i>A. peregrina</i>	99
Anexo 3: Espectro de massa da amostra de bufotenina comparado com banco de dados Wiley.	100
Anexo 4: IV da bufotenina (1)	101
Anexo 5: RMN ¹ H da bufotenina (1)	102
Anexo 6: RMN ¹³ C da bufotenina (1)	103
Anexo 7: APT da bufotenina (1)	104
Anexo 8: COSY da bufotenina (1)	105
Anexo 9: IV do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidroxiindol) (41)	106
Anexo 10: RMN ¹ H do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidroxiindol) (41)	107
Anexo 11: RMN ¹³ C do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidroxiindol) (41)	108
Anexo 12: IV do iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol) (42)	109
Anexo 13: ¹ H RMN do iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol)(42)	110
Anexo 14: RMN ¹³ C do iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol) (42)	111
Anexo 15: IV do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (43)	112
Anexo 16: RMN ¹ H do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol) (43)	113
Anexo 17: RMN ¹³ C do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol) (43)	114
Anexo 18: IV do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)	115
Anexo 19: RMN ¹ H do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)	116

Anexo 20: RMN ¹³ C do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)	117
Anexo 21: IV do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)	118
Anexo 22: RMN ¹ H do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)	119
Anexo 23: RMN ¹³ C do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)	120
Anexo 24: IV do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)	121
Anexo 25: RMN ¹ H do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)	122
Anexo 26: RMN ¹³ C do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)	123
Anexo 27: IV do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (51)	124
Anexo 28: RMN ¹ H do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (51)	125
Anexo 29: RMN ¹³ C do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-(51)	126
Anexo 30: IV do 5-metóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (3)	127
Anexo 31: RMN ¹ H do 5-metóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (3)	128
Anexo 32: RMN ¹³ C do 5-metóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (3)	129
Anexo 33: IV do 5-benzilóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (52)	130
Anexo 34: RMN ¹ H 5-benzilóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (52)	131
Anexo 35: RMN ¹³ C 5-benzilóxi- <i>N,N</i> -dimetiltriptamina (52)	132
Anexo 36: IV do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -5-ol) (44)	133
Anexo 37: RMN ¹ H do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -5-ol) (44)	134
Anexo 38: RMN C ¹³ do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -5-ol) (44)	135
Anexo 39: COSY do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -5-ol) (44)	136
Anexo 40: HMQC do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1- <i>H</i> -5-ol) (44)	137
Anexo 41: IV do benzoato de bufotenina (44a)	138
Anexo 42: RMN H ¹ do benzoato de bufotenina (44a)	139
Anexo 43: RMN ¹³ C do benzoato de bufotenina (44a)	140
Anexo 44: IV do 3-(2-dimetilamino) etil)-1-tosil-1- <i>H</i> -indol-5-ol (45).	141
Anexo 45: RMN ¹ H do 3-(2-dimetilamino) etil)-1-tosil-1- <i>H</i> -indol-5-ol (45).	142

Anexo 46: RMN ¹³ C do 3-(2-dimetilamino) etil-1-tosil-1- <i>H</i> -indol-5-ol (45).	143
Anexo 47: IV do <i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-il carbonato (46)	144
Anexo 48: RMN ¹ H - <i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-il carbonato (46)	145
Anexo 49: APT do <i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-il carbonato (46).	146
Anexo 50: HMQC do <i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-il carbonato (46)	147
Anexo 51: COSY do <i>tert</i> -butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1 <i>H</i> -indol-5-carbonato (46)	148
Anexo 52: IV do 2-(5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetiletamina (47)	149
Anexo 53: RMN ¹ H do 2-(5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetiletamina (47)	150
Anexo 54: RMN ¹³ C do 2-(5-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N,N</i> -dimetiletamina (47)	151
Anexo 55: IV do cloreto de 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)	152
Anexo 56: RMN ¹ H do cloreto de 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)	153
Anexo 57: RMN ¹³ C do cloreto de 3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)	154
Anexo 58: IV do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -piridino [3,4- <i>b</i>]-3-carboxilato (54)	155
Anexo 59: RMN ¹ H do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -piridino [3,4- <i>b</i>]-3-carboxilato (54)	156
Anexo 60: RMN ¹³ C do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -piridino [3,4- <i>b</i>]-3-carboxilato (54)	157
Anexo 61: HMQC do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -piridino [3,4- <i>b</i>]-3-carboxilato (54)	158
Anexo 62: COSY do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1 <i>H</i> -piridino [3,4- <i>b</i>]-3-carboxilato (54)	159

Introdução

1. Introdução

O bioma Cerrado ocupa cerca de 1/3 do território brasileiro, distribuído principalmente pelo Planalto Central Brasileiro, nos Estados de Goiás, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, parte de Minas Gerais, Bahia e Distrito Federal (Figura 1) e considerado o segundo maior bioma do Brasil. A flora conta com mais de 10.000 espécies vegetais, 4.400 exclusivas dessa região, representando um extenso campo de investigação e utilização sustentável.^{1, 2}

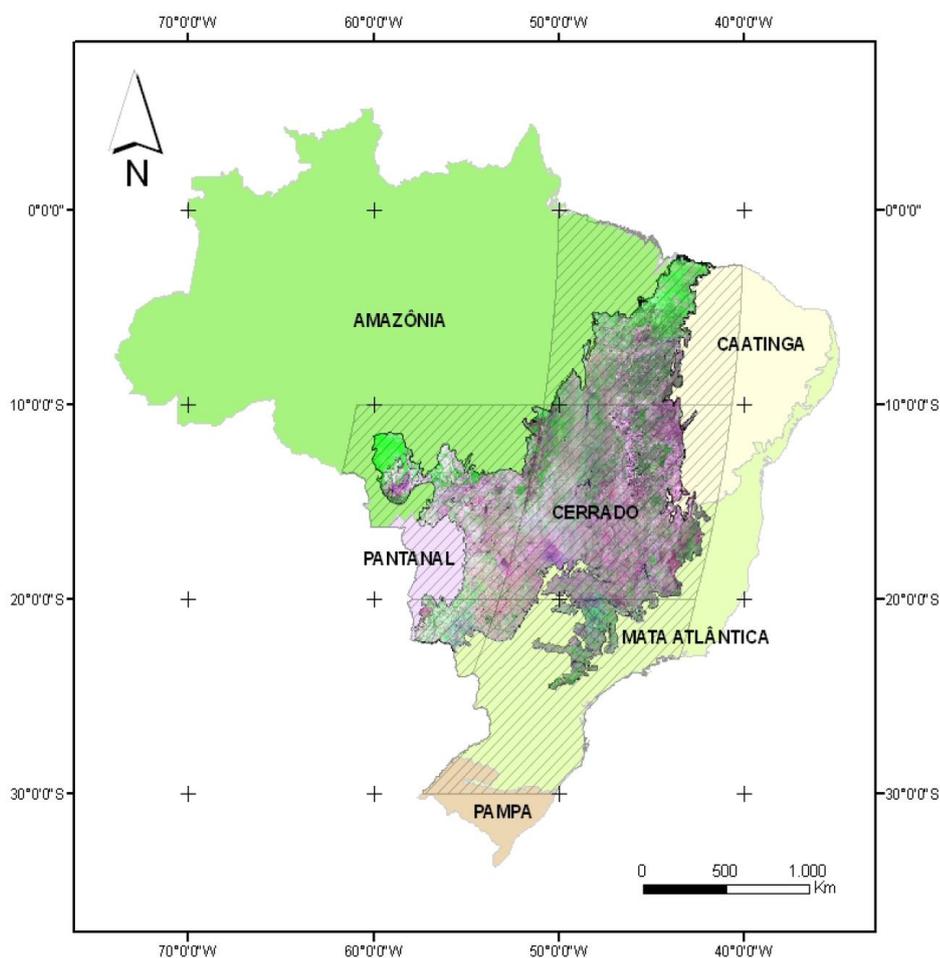


Figura 1. Bioma Cerrado análise em *tiles* MODIS (*tiles* h12/13 v09/11).³

¹<http://www.ibama.gov.br/ecossistemas/cerrado.htm>, acesso em 10 de julho de 2011.

² BORLAUG, N.E, Feeding a world of 10 billion people: the miracle ahead. In: R. Bailey (ed.). Global warming and other eco-myths, p. 29-60. Competitive Enterprise Institute, Roseville, EUA, 2002.

³Anais XIII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Florianópolis, Brasil, 21-26 de abril de 2007, INPE, p. 3877-3883.

Dentre os tipos vegetais da família Leguminosae (formalmente Fabaceae), de vasta distribuição no Cerrado central, destaca-se o gênero *Anadenanthera* (*Fabaceae: Mimosadeae*), que é formado por árvores perenes, generalizadas com duas espécies e quatro variedades, restritas ao Novo Mundo em climas tropicais e subtropicais. Provavelmente, o centro de origem do gênero está nos cerrados e no Distrito Federal onde ocorrem naturalmente duas espécies: *Anadenanthera peregrina* e *Anadenanthera colubrina*.⁴

A espécie *Anadenanthera peregrina* (sinônimo *Piptadenia falcata* Benth, Figura 2), conhecida popularmente como angico-do-cerrado, angico-cascudo, angico-do-campo e arapiraca, é formada por árvores de médio e alto porte, folhas bipinadas, sementes ricas em nitrogênio. Possuem ampla utilização como, por exemplo, arborização, construção civil (vigas e assoalhos), curtumes, e tinturaria. A goma é comestível como goma arábica e também utilizada no tratamento de moléstias pulmonares e substituto para colas industrializadas. A casca é rica em taninos o que a qualifica como eficiente cicatrizante. sendo usada na forma de chá como depurativo do sangue para curar feridas.^{5,6,7,8}

⁴Almeida, S. P.; Proença, C.E.B.; Sano, S. M. e Ribeiro, F. J. 1998 *Cerrado - Espécies vegetais úteis*. Planaltina DF, EMBRAPA, pag. 35.

⁵Altschul, S. von R. 1964. A taxonomic study of the genus *Anadenanthera*. In: Contributions to the Gray Herbarium 193: 1-65.

⁶Sprent, J.I. 1994. Nitrogen acquisition systems in the Leguminosae. In : Sprent, J.I. & McKey, D. (eds.) Advances in Legume Systematics, part 5. The Nitrogen Factor. Royal Botanic Gardens, Kew, UK. 1-16.

⁷Fagg, C.W. 2005. Leguminosas da APA de Cafuringa. In: Netto, PB, Mecnas, V.V. e Cardoso ES (Edits) APA de Cafuringa, a última fronteira natural do DF. Brasília: Semarh. 147-152 e 453-457.

⁸Carvalho, P.E.R. 1994. Espécies florestais brasileiras: recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira. Colombo: EMBRAPA-CNPQ. 640 pp.

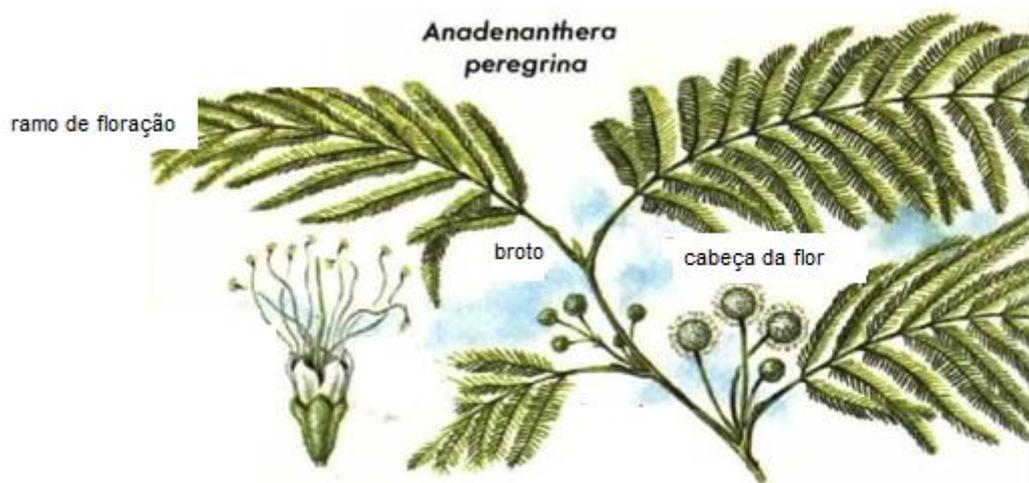


Foto: José Antonio da Silva



vagem

sementes



*Anadenanthera
peregrina*

ramo de floração

broto

cabeça da flor

Figura 2. *Anadenanthera peregrina* (*Piptadenia falcata* Benth). Detalhes da folhas, inflorescências, vagens e sementes (Fonte: Almeida E.R.).²

Registros da literatura indicam que plantas do gênero *Anadenanthera* contêm quantidade pronunciada de alcalóides, principalmente nas sementes, sendo por esse motivo, consideradas como psicoativas,⁹ sendo inclusive presença marcante em rituais religiosos de tribos indígenas da América do Sul.¹⁰

Em 1954, Stromberg isolou das sementes de *Piptadenia peregrina* (formalmente *Anadenanthera peregrina*) uma quantidade significativa do alcalóide indólico bufotenina (**1**, 5-hidróxi-*N,N*-dimetiltriptamina, Figura 3).¹¹ Fish e colaboradores analisaram por métodos de fluorescência e ultravioleta amostras de sementes de *Piptadenia* (*peregrina*, *paniculada*, *macrocarpa*) coletadas no Brasil, Porto Rico e Flórida, em todas as amostras foi detectada a presença de bufotenina, sendo esta isolada na forma de picrato e *N*-óxido.¹² Ribeiro e colaboradores isolaram derivados da triptamínicos de várias espécies vegetais, incluindo a *N,N*-dimetiltriptamina (**2**) da raiz de *Mimosa hostilis*, 5-metóxi-*N,N*-triptamina (**3**) da casca de *Dictyoloma incanescens* e a bufotenina (**1**), isolada pelo método de Stromberg da semente de *Piptadenia colubrina*.¹³ Em 1971, Felows e Bell estudaram o metabolismo de indóis nesta mesma espécie e sugeriram que triptamina (**4**), 5-hidroxitriptamina (**5**, 5-HT), 5-hidróxi-*N*-metiltriptamina (**6**) são os intermediários envolvidos na biossíntese da bufotenina (**1**) a partir do triptofano (Figura 2).¹⁴

⁹(a) Corrêa, M. P. 1984. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura / Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, v1. 747 pp. (b) Maia, G. N. 2004. Caatinga: Árvores e arbustos e suas utilidades. São Paulo: D & Z Computação Gráfica e Editora. 104-113.

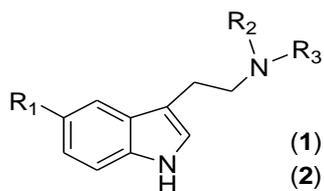
¹⁰(a) Blom, J. D. 2010. *A Dictionary of Hallucinations*, Springer Science Business Media, LLC (DOI 10.1007/978-1-4419-1223-7_2), (b) Martinez, S. T.; Almeida, M. R.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 2501.

¹¹Stromberg, V.L.; *J. Med. Chem.* **1954**, *76*, 1707.

¹²Fish, M. S, Joohanson, M. e Horning, E. C.; *J. American Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5892.

¹³Pachter, I. J.; Zacarias, D.E.; Ribeiro, O. J. *Org. Chem.* **1959**, *24*, 1285.

¹⁴Fellows, L. E.; Bell, E. A.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 2083.



- (1) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{Me}$ (bufotenina)
 (2) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{Me}$ (*N,N*-dimetiltriptamina, DMT)
 (3) $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = R_3 = \text{Me}$ (5-metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina, 5-MeO-DMT)
 (4) $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ (triptamina)
 (5) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ (serotonina, 5-hidroxitriptamina, 5-HT)
 (6) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Me}$ (5-hidróxi-*N*-metiltriptamina)

Figura 3. Principais alcalóides triptamínicos isolados em plantas.

Mais recentemente, a bufotenina (**1**) foi detectada por cromatografia delgada de alta resolução (HPTLC, high-performance thin-layer chromatography), junto com outros alcalóides, da gramínea *Phalaris aquática*, perene em estações frias¹⁵ e do látex extraído da planta medicinal *Brosimum acutifolium* utilizada contra reumatismo e por suas propriedades alucinógenas¹⁶.

Além de ser encontrada em espécies vegetais, principalmente na família Fabaceae, a bufotenina (**1**) tem sido isolada da secreção de pele de anfíbios *Taurinus osteocephalus*, *Osteocephalus oophagus* e *Osteocephala luslangsdorffii*¹⁷. Podendo ser encontrada também na urina de paciente com distúrbios mentais como a esquizofrenia.¹⁸

As propriedades farmacológicas da bufotenina ainda se encontram em estudo e indicam serem semelhantes à da dimetiltriptamina (DMT, **2**), embora não provoque alucinações visuais como os demais alcalóides indólicos. Quando ingerida em grandes quantidades, esta substância pode provocar muitos efeitos indesejáveis do ponto de vista psicológico e circulatório, além de efeitos secundários, tais como: suor, náuseas, visão amarelada e percepção de pontos coloridos.¹⁹

¹⁵ Zhou, L.; Hopkins, A. A.; Huhman, D. V.; Sumner, L. W. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9287.

¹⁶ Moretti, C.; Gaillard, Y.; Grenand, P.; Fabien B. F.; Prévost, J. M.; *J. Ethnopharmac.* **2006**, *106*, 198.

¹⁷ Costa, T. O. G.; Morales, R. A. V.; Brito, J. P. Gordo, M.; Pinto, A. C.; Bloch, Jr. R. C. *Toxicol.* **2005**, *46*, 371.

¹⁸ Saavedra, J. M.; Ubabe, U.; *Psychomatics* **1970**, *11*, 90.

¹⁹ Nunes, D. S.; Rocha Filho, G. M.; Elisabethy, E.; Barata, L. E. S.; *Alcalóides triptamínicos de Piptadenia gonoacanth (mart), macbr e Anadenanthera falcata (Benth)*. Speng. in: Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), Resumo 34, **1982**, Campinas - SP.

A potencialidade do Cerrado como fonte de substâncias interessantes, sob o ponto de vista químico e farmacológico, vem estimulando uma série de pesquisas visando à descoberta de princípios ativos e o desenvolvimento de novos fármacos. A quantidade de alcalóide bufotenina (**1**) presente na semente de espécies de *Anadenanthera* vem despertando especial atenção quanto ao seu potencial como matéria-prima para preparação de derivados triptamínicos, que podem exibir atividade antimicrobiana, antitumoral e atuar como capturadores de radicais livres.

1.1. Atividades farmacológicas dos alcalóides triptamínicos

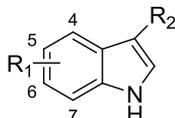
A serotonina ou 5-hidróxitriptamina (5-HT, **5**) é responsável por inúmeras funções do sistema nervoso central, tais como: regulação do humor, sono, atividade sexual, apetite, ritmo cardíaco, funções neuroendócrinas, temperatura corporal, sensibilidade à dor, atividade motora e funções cognitivas. Estudos revelaram que não existe um receptor específico para a 5-HT, mas uma superfamília de 14 receptores, denominados 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆, e 5-HT₇. e que análogos *N,N*-dimetiltriptamínicos apresentam atividades em vários receptores 5-HT, incluindo nos transportadores de serotonina (SERT), que medeiam a recaptção da serotonina na fenda sináptica.²⁰

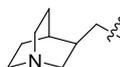
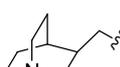
Schimtz e colaboradores investigaram vários análogos *N,N*-dimetiltriptamínicos (Tabela 1). Segundo os pesquisadores, comparado com bufotenina (**1**, Tabela 1, Entrada **a**), os análogos com grupos desativadores no C-5 indólico apresentaram maior inibição da SERT (Tabela 1, Entradas **b – k, n e o**). Por outro lado, a alquilação do grupo hidroxila em C-5 levou a perda total da atividade inibitória da SERT (Tabela 1, Entradas **l e m**). As afinidades de ligação desses análogos triptamínicos à SERT foram determinadas utilizando homogenatos de

²⁰Silva, D. K.; Andrade, F. M. *Rev. Psiquiatr. Rio D'us. Sul* [online]. **2008**, vol.30, n.1.

membrana de células HEK-293, que expressam estavelmente transportadores de serotonina (-hSERT células HEK) em humanos.²¹

Tabela 1. Inibição da SERT por derivados *N,N*-dimetiltriptaminas*



Entrada	R ₁	R ₂	SERT IC ₅₀ (nM)
a (1)	5-OH	-(CH ₂) ₂ N(Me) ₂	1200
b	5-OH	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	11 ± 2
c	5-H	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	58 ± 6
d	5-F	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	4,0 ± 0,6
e	5-Cl	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	7,0 ± 1,3
f	5-Br	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	17 ± 3
g	5-I	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	31 ± 6
h	4-Cl	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	29 ± 4
i	6-Cl	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	36 ± 6
j	7-Cl	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	32 ± 6
k	7-CN	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	2,0 ± 0,4
l	5-OMe	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	1100 ± 300
m	5-OBn	-(CH ₂) ₃ N(Me) ₂	3200
n	5-F		18 ± 3
o	5-CN		2,0 ± 0,3

*Adaptada do trabalho de Schmitz e colaboradores.²⁰

Russel e colaboradores investigaram as atividades de uma série de arilsulfoniltriptaminas em receptores serotoninérgicos. Dos compostos analisados, o 5-metóxi-*N*(1)-arilsulfoniltriptamina (**7**, Figura 4) mostrou-se como potente ligante

²¹Schmitz, W. D.; Denhart, D. J.; Brenner, A. B.; Ditta, J. L.; Mattson, R. J.; Mattson, G. K.; Molski T, F.; Macor, J. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 115, 1619.

receptor de serotonina 5-HT₆ humano, apresentando maior afinidade para esse receptor.²²

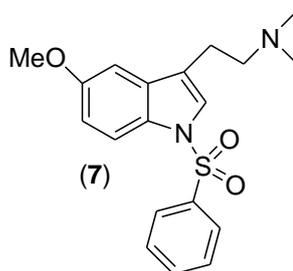


Figura 4. 5-Metóxi-N(1)-arilsulfonilriptamina (7).²¹

Yu e colaboradores investigaram, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, o metabolismo e a farmacocinética da 5-metóxi-N,N-dimetilriptamina (5), encontrada em uma mistura de ervas que compõem uma bebida (*ayhuaska*), que é utilizada em rituais religiosos por algumas tribos indígenas da Amazônia e em cultos da seita Santo Daime. Os pesquisadores mostraram que a 5-MeO-DMT (3) e o seu principal metabólico ativo, bufotenina (1, Figura 3), apresentam alta afinidade *in vitro* com os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{1A}. Esta última apresentou cerca de 10 vezes mais afinidade com receptor 5-HT_{2A} do que o 5-MeO-DMT. A harmalina (5), um estimulante do SNC e inibidor da reversível da monoamina oxidase (MAOI), também é encontrada na mistura de ervas. De acordo com os pesquisadores, sua atividade inibitória sobre a MAO aumenta a exposição sistêmica à 5-MeO-DMT (3), em 3,6-4,4 vezes, como também à bufotenina (1), em 9,9-6,1 vezes.²³

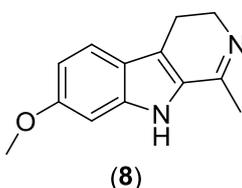


Figura 5. Harmalina (8)

Com base em estudos computacionais, Glen e colaboradores sintetizaram uma série de antagonistas seletivos 5-HT_{1D}. O estudo de relação estrutura-atividade

²²Russell, M. G. N.; Baker, R. J.; Barden, L.; Beer, M. S.; Bristow, L.; Broughton, H. B.; Knowles, M. McAllister, G.; Patel, S.; Castro, J. L.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3881.

²³Shen, H.; Wu, C.; Jiang, X.; Yu, A.; *Biochemical Pharmacology* **2010**, *80*,122.

das novas triptaminas 5-substituídas conduziu a descoberta da 2-oxazolidinona (**9**, Figura 6), como um novo composto com potencial uso para o tratamento da enxaqueca.²⁴

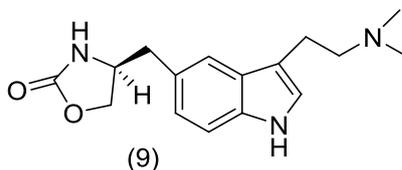


Figura 6. (S)-4-((3-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)metil)-2-oxazolidinona (**9**).²³

Outras atividades biológicas também foram descritas para derivados triptaminícos, por exemplo, derivados conjugados da serotonina, isolados de *Centaurea nigra* (**10**, **11** Figura 7), mostraram exibir atividade contra espécies de bactérias patogênicas. Em especial, o derivado metoxilado (**11**) mostrou-se ativo contra *E. coli* (penicilina-resistente). No ensaio DPPH, esses derivados exibiram significativa atividade como sequestradores de radicais livres (antioxidantes), IC₅₀ 1,2 X 10⁻³ e 6,6 X 10⁻³ mg/mL, respectivamente, comparado ao padrão quercetina (7,6 X 10⁻⁵ mg/mL). Adicionalmente, mostraram-se tóxicos no bioensaio de letalidade (artêmia salina) com LD₅₀ 32,0 x 10⁻³ mg/mL e 63,0 X 10⁻³ mg/mL, respectivamente.²⁵

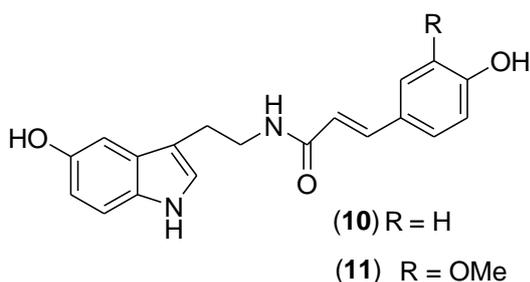


Figura 7. Conjugados serotonina-cinamoílas isolados de *C. nigra*.²⁴

²⁴Glen, R. C.; Martin, G. R.; Hill, A. P.; Hyde, R. M.; Woollard, P. M.; Salmon, J. A.; Buckingham, J.; Robertson, A. D.; *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3566.

²⁴Giacobine, E.; *Molecular Biology to Therapy*, Becker, R.; Giacobine, E.; Eds.; Birkhauser: Boston, **1997**, p. 188.

Derivados contendo o sistema oxindol (indolinones) são encontrados em alguns compostos com reconhecida atividade antitumoral. De acordo com Mohammadi e colaboradores, os compostos oxindóis designados por SU4984 e SU5402 apresentaram expressiva inibição proteína tirosina quinase (PTK) *in vitro* (Figura 8)²⁶. PTKs são componentes críticos nas vias de sinalização que controlam proliferação e diferenciação celular. Inibidores seletivos da PTKs têm considerado valor terapêutico, pois esses incrementam a atividade celular devido à ativação de mutações ou super-expressão, implicada em muitos cânceres humanos (Esquema 8).

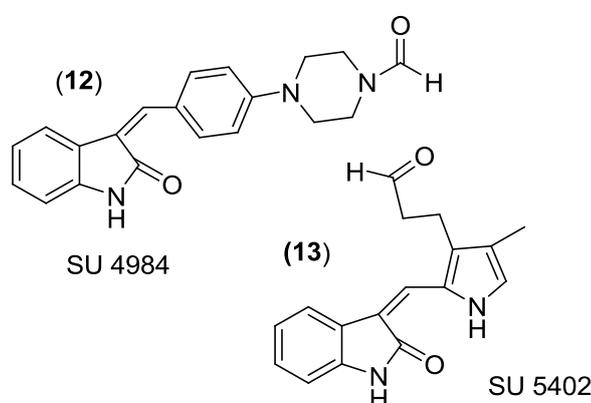


Figura 8. A. Estrutura química dos derivados oxindóis SU4984 e SU54042. Inibidores da atividade PTK *in vitro*.²⁵

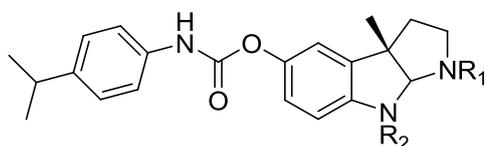
O núcleo indólico também pode dar origem a alcalóides mais complexos gerando estruturas com potencial farmacológico.

Inibidores de colinesterases, enzimas que metabolizam a acetilcolina liberada no processo neurotransmissão [acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE)], são agentes que tem demonstrado excelente desempenho na terapia da Doença de Alzheimer (DA).²⁴ Pesquisadores do Instituto de Saúde dos Estados Unidos desenvolveram um novo princípio ativo anti-BCh, a cymserina, que apresentou alta seletividade na inibição reversível da BChE.²⁷ Esse estudo envolveu a síntese da cimserina (**14**) e de análogos, bisnorcimserina (**15**) e

²⁶ Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, K. P.; Yeh, BK; Hubbard, S. R; Schlessinger, J.; *Science*, **1997**, 276, 955.

²⁷, Becker, R.; Giacobine, E.; *Molecular Biology to Therapy*, Eds.; Birrkauser: Boston, 1997, p. 188-204.

fenetilcymserina (**16**), que também apresentaram atividade anti-colinesterásica (Figura 9).



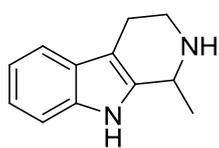
(**14**) cymcerina ($R_1 = R_2 = \text{Me}$)

(**15**) bismorcymcerina ($R_1 = R_2 = \text{H}$)

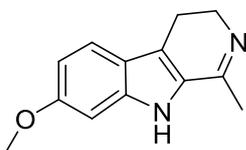
(**16**) fenetilcymcerina ($R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{Me}$)

Figura 9. Cimcerina e análogos.²⁶

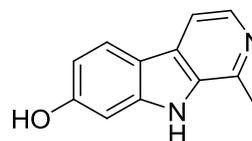
A triptamina (**4**), precursora natural da *N,N*-dimetilriptamina (DMT, **2**), tem sido utilizada na síntese de alcalóides β -carbolínicos de interesse farmacológico.^{28,29} Como mostrado na Figura 10, o núcleo β -carbolínico possui diferentes graus de aromaticidade e constitui a unidade estrutural básica de inúmeros alcalóides indólicos.



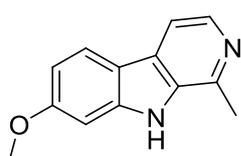
(**17**) tetrahydro- β -carbolina



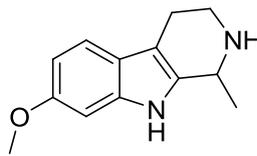
(**8**) harmalina



(**18**) harmol



(**19**) harmina



(**20**) tetrahydro-harmina

Figura 10. Derivados β -carbolínicos.

²⁸Yu, Q.; Holloway, H. W.; Flippen-Anderson, J.; Hoffman, B.; Brossi, A.; Greig, N. H.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4062.

²⁹(a) Zhao, M.; Bi, L.; Wang, W.; Wang, C.; Baudy-Floc'h, M.; Ju, J.; Peng, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6998. (b) Cao, R.; Yi, W.; Wu, Q.; Guan, X.; Feng, M.; Ma, C.; Chen, Z.; Song, H.; Peng, W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6558.

1.2. Reatividade do sistema indólico

Desde o século XIX, com a preparação do corante índigo, a síntese do núcleo indol tornou-se uma das principais linhas de pesquisas no campo da química orgânica, onde vários estudos foram realizados com o intuito de compreender a reatividade do sistema indólico.³⁰ Do ponto de vista estrutural o sistema indólico caracteriza-se pela presença de um anel benzênico fundido ao pirrol (Figura 11), esqueleto básico dos alcalóides indólicos.

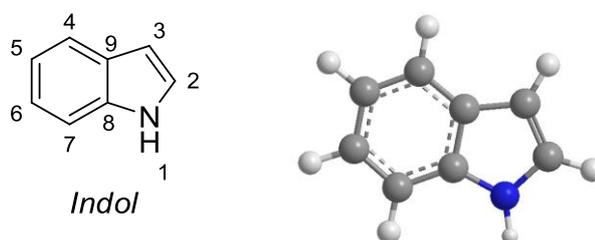


Figura 11. Representação química do sistema indólico.

Esse sistema heterocíclico aromático é altamente reativo com reagentes eletrofílicos. Apresenta um sítio reativo acentuado no C-2 e C-3, principalmente na posição 3, devido estabilidade de uma de suas formas ressonantes com carga (Figura 12).³¹

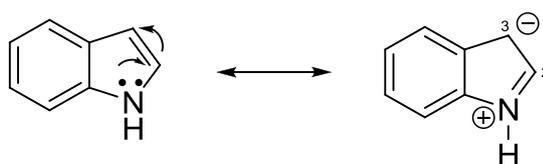


Figura 12. Estrutura de ressonância que envolvem apenas C-2 e C-3.

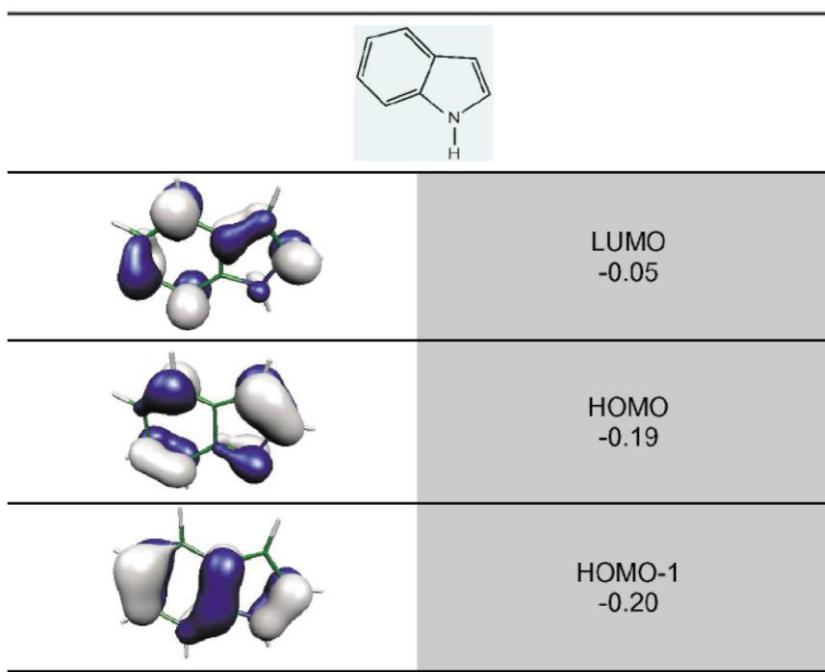
Em 2003, Martínez e colaboradores apresentaram os resultados de cálculos teóricos realizados em alguns hererociclos aromáticos, dentre os quais destacamos os valores relativos à energia dos orbitais HOMO e LUMO do indol (Figura 13) bem com o índice de Fukui, que mede especificamente a reatividade de cada átomo

³⁰Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol IV, 1st Ed, Pergamon Press Ltda, Oxford, **1984**.

³¹Joule, J. A.; Mills, K.; Smith G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3nd Ed, Chapman & Hall London, **1995**.

baseado na energia de reatividade como nucleófilo ou eletrófilo. Os valores apresentados para o ataque eletrofílico apontam que, no caso do indol, os átomos mais reativos são C-3 com 0,18, seguida do C-2 como 0,05 e do N-1 com 0,08. Dados estes considerados importantes para prever e justificar reações no núcleo indólico³².

Figura 13. Energias dos Orbitais HOMO e HUMO³¹(*)



(*) Imagem adaptada do trabalho de Martínez e col. (Gaussian 98-code, Perdew–Wang91/PW91/B3LYP, Ceriuspackage e MOLEKEL).³¹

Como o grupo pirrol, o hidrogênio indólico apresenta uma certa acidez³³. Qualquer base muito forte como hidreto de sódio, butil-lítio ou um reagente de Grignard, captura H-1 formando o ânion indolil, que tem duas principais estruturas mesoméricas nas quais a carga negativa reside principalmente em N-1 e no C-3 da estrutura indólica (Figura 14).³⁰

³² Martínez, A.; Vázquez M. V.; Macedo, J. L.; Sansores E. F.; Salcedo R.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 6415.

³³ Bordwell, F. G.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.

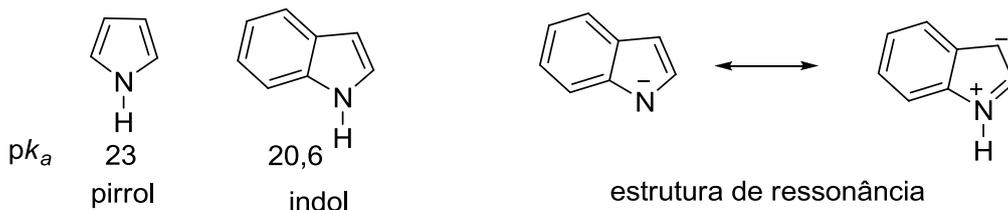
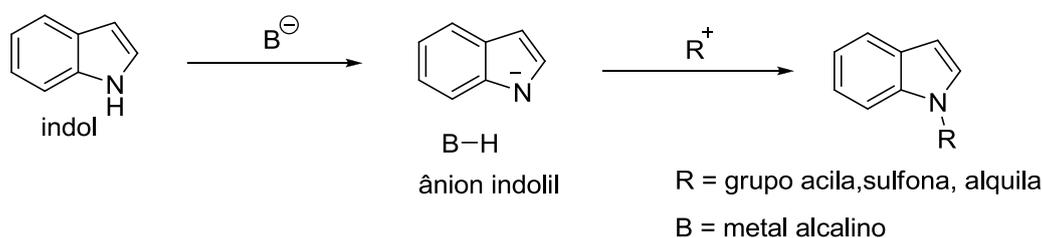


Figura 14. Acidez relativa do pirrol e indol e a estrutura de ressonância indolil.^{30,32}

O ânion indolil se comporta como um nucleófilo no meio reacional, a substituição com eletrófilos em C-3 ou N-1 depende de vários fatores como metal associado (contra-íon), a polaridade do solvente e a natureza do eletrófilo. Geralmente, base contendo sódio e potássio tendem a formar o produto *N* substituído.

Sais de metal alcalino do indolil apresentam caráter iônico considerável e reagem com eletrófilos no nitrogênio, proporcionando uma rota prática para *N*-acilação, -sulfonação e -aquilação (Esquema 1)³⁴.

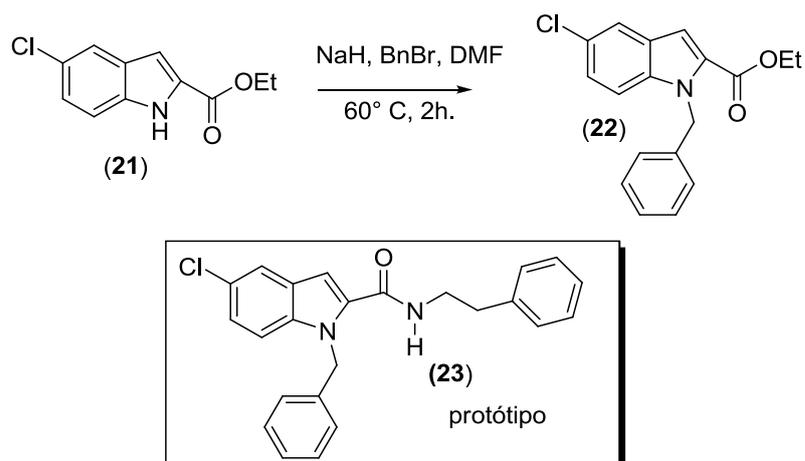


Esquema 1. Formação do ânion indolil e substituição *N*-indólica.³³

Recentemente, Cowley e colaboradores apresentaram uma série de indol-2-carboxamidas, utilizando uma base que tem contra íon sódio e um eletrofílo de carbono, das quais exibiram propriedades antagonistas em receptores canabinóides CB₁. Na marcha química, o precursor foi tratado com hidreto de sódio, seguido de brometo de benzila, obtendo-se o intermediário-chave (**22**) para as indol-2-carboxamidas, com 86% de rendimento (Esquema 2).³⁵

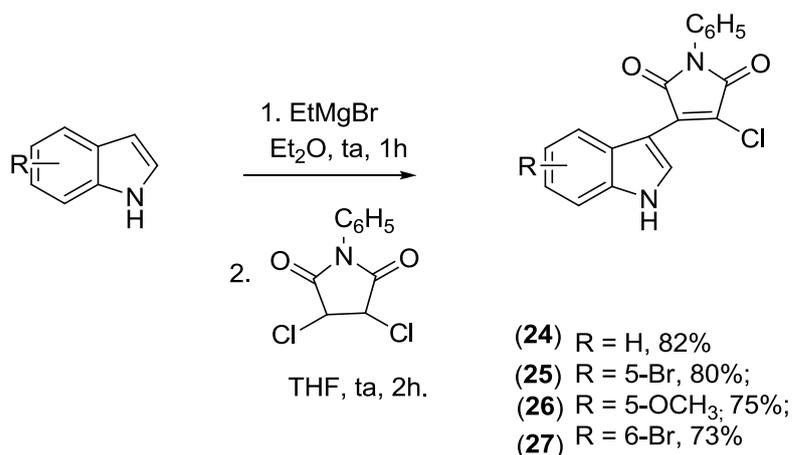
³⁴Sundberg, R. J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 26, 47.

³⁵Cowley, P. M.; Baker, J.; Barn, D. R.; Buchanan, K. I.; Carlyle, I.; Clark, J. K.; Clarkson, K. R.; Deehan, M.; Edwards, D.; Goodwin, R. R.; Jaap, D.; Kiyoi, Y.; Mort, C.; Palin, R.; Walker, P. G.; Ward, N.; Wishart, G.; Young, T.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 497.



Esquema 2. Etapa chave na obtenção de indol-2-carboxamidas e protótipo (*lead*).³⁴

Por outro lado, bases contendo metal magnésio como reagente de Grignard têm uma maior tendência a direcionar a substituição no C-3. Hu e colaboradores utilizaram fenil-3,4-dicloromaleimida na presença do reagente de Grignard para obterem via substituição no C-3 uma série de indolpirrolmaleimida que apresentam atividade antitumoral (Esquema 3).³⁶

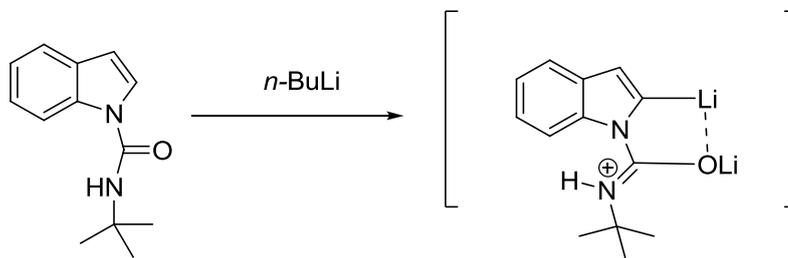


Esquema 3. Preparação de indolpirrolmaleimidas via substituição em C-3.³⁵

Quando indóis protegidos como *N*-sulfona e *N*-carboxilatos são tratados com bases contendo organolítio direcionam a reação na substituição no C-2 via

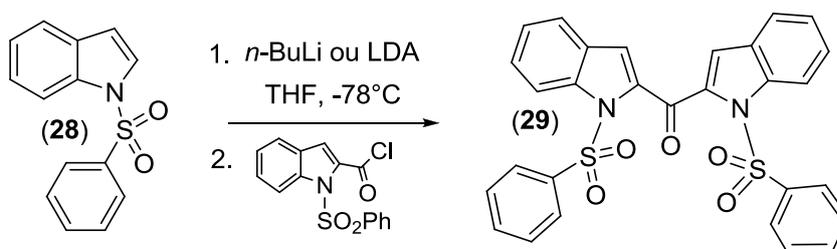
³⁶Xu, G. Q.; Guo, P.; Zhang, C.; He, K. J.; Yang, B.; Hu, Y. Z.; *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1307.

transmetalação. O lítio interage com oxigênio do grupo carboxilato ou sulfona (quelação), direcionando substituição no C-2 (Esquema 4).³¹



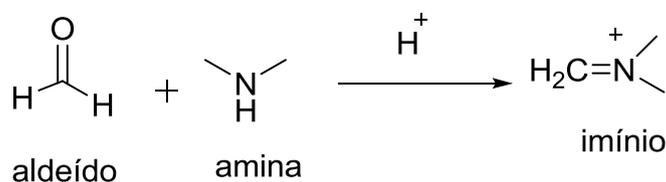
Esquema 4. Quelação do metal lítio com grupo carboxilatos.³¹

Mahboobi e colaboradores destacaram uma nova classe de bis(1*H*-indol-2-il)metanonas (**29**) com atividade contra o câncer, preparadas a partir de *N*-sulfona (**28**) com butillítio ou LDA como base (Esquema 5).³⁷



Esquema 5. Formação do bis(1*H*-indol-2-il)metanona.³⁶

Devido a reatividade acentuada no C-3, o núcleo indólico pode sofrer substituição com eletrófilos gerados *in situ* (Esquema 6), método bastante utilizado para a formação de derivados da gramina e de outros intermediários envolvidos na síntese de alcalóides mais complexos.³⁷

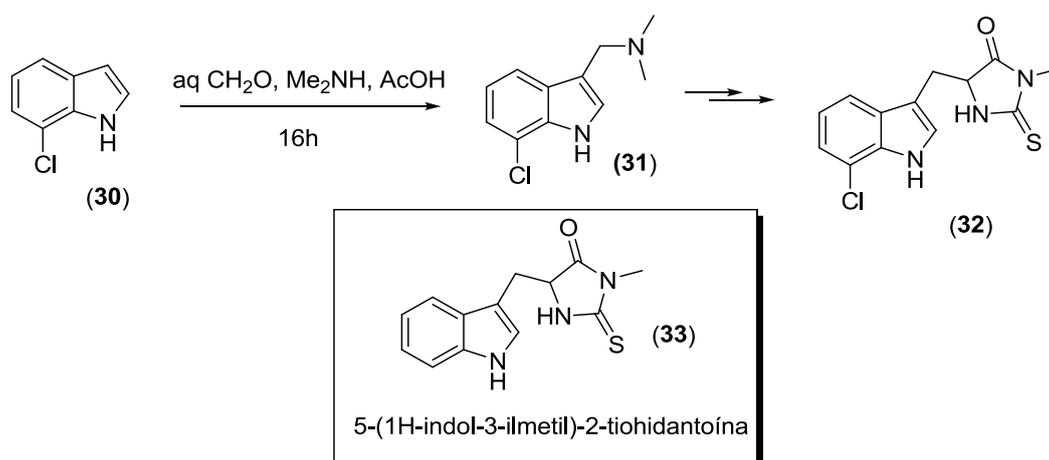


Esquema 6. Formação de eletrófilo (imínio) para substituição indólica.

³⁷Mahboobi, S.; Uecker A.; Sellmer, A.; Cénac, C.; Hoher, H.; Pongratz, H.; Eichhorn, H.; Harald Hufsky, H.; Trumpler, A.; Sicker, M.; Heidel, F.; Fischer, T.; Stocking, C.; Elz, S.; Bohmer, F.; Dove, F.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3101.

Por ser este um tema bastante amplo, nessa seção apresentaremos alguns exemplos selecionados em função da maior proximidade com o enfoque deste trabalho.

Cuny e colaboradores relataram a síntese de um membro da classe dos alcalóides 5-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tiohidantoínas via tratamento de um precursor indólico com uma solução aquosa de $\text{CH}_2\text{O}-\text{Me}_2\text{NH}-\text{AcOH}$ (Esquema 7).³⁸



Esquema 7. Síntese do 7-cloro-(1H-indol-3-ilmetil)-2-tiohidantoína.³⁷

A ligação dupla C2-C3 indólica pode reagir com o grupos acilas, como por exemplo, na preparação de oxo- β -carbolinas via ciclização de uma triptamina com trifosgênio em condições de catálise básica. Ferda e Colaboradores sintetizaram uma série de derivados oxo- β -carbolinas funcionalizados explorando essa metodologia (Esquema 8).³⁹



Esquema 8. Formação de derivado oxo- β -carbolina.³⁸

³⁸Teng, X.; Degterev, A.; Jagtap, P.; Xing, X.; Choi, C.; Denu, R.; Yuanb, J.; Cuny, G. D.; *Bioorg. Médi. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5039.

³⁹Ferda, B.; Orsato, A.; Zona, C.; Cervi, G.; Papeo, G.; Felder, E. R.; Nicotra, F.; *Synthesis*, **2010**, 601.

O sistema indólico também é reativo em meio ácido. Himan e Whipple determinaram por ^1H RMN e UV-vis as possíveis posições de protonação do indol usando D_2SO_4 . Segundo os pesquisadores, o cátion 3-*H* indolium é a espécie dominante detectada pelos métodos descritos. Mesmo não conseguindo comprovar outras formas de protonação, levando-se em consideração argumentos físico-químicos e comportamento em outras reações, propuseram outras possíveis posições reativas (Figura 9).⁴⁰

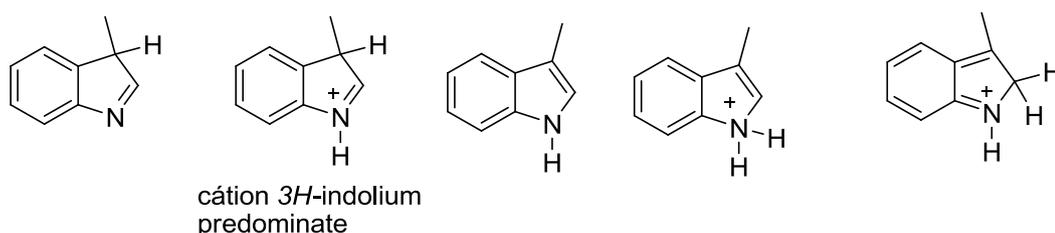


Figura 15. Estrutura de protonação do indol.³⁹

Em 1964, Himan e Lang determinaram o pK_{aH} de alguns derivados indólicos⁴¹, os quais são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Relação de pK_{aH} de indóis em meio ácido⁴⁰.

Cátion	pK_{aH}
Indol	-3,6
1-Metil-indol	-2,3
2-Metil-indol	0,28
3-Metil-indol	-,4,6
Triptamina	- 6,35
Ácido 3-indol acético	- 3.31

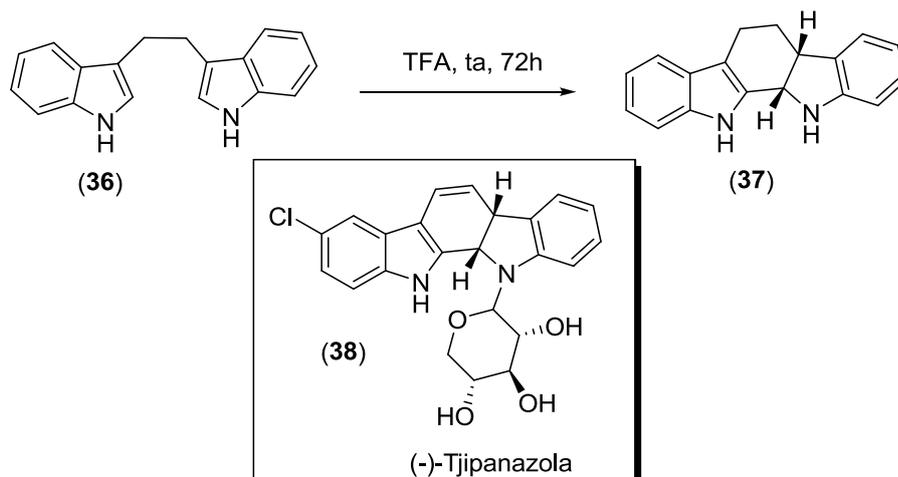
Vários métodos para síntese de alcalóides mais complexos têm sido desenvolvidos com base na reatividade do sistema indólico em meio ácido, formação de dímeros e trímeros⁴² e ciclização intramolecular⁴³, onde a protonação induz ataque nucleofílico no C-2 indólico, seguida de restauração da aromaticidade, a exemplo da síntese do alcalóide (-)-tjipanazola (**38**), descrita por Vranken e colaboradores (Esquema 16).⁴²

⁴⁰Hinman, R. L. ; Whipple , E. B. , *J. Am. Chem. Soc.* **1962** , 84, 2534.

⁴¹Hinman R. L.; Lang, J.; *J Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3796.

⁴²Pal, B.; Giri, V.S.; Jaisankar, P. *Catal Commun.* **2005**, 6, 711.

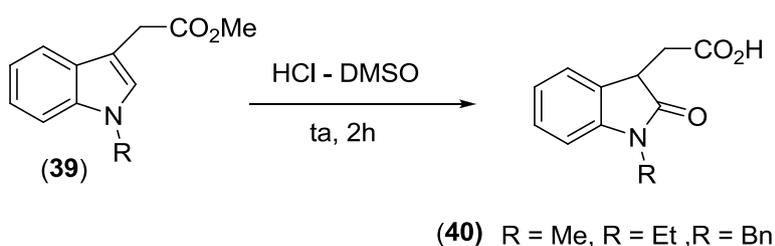
⁴³Gilbert ,E. J.; Ziller, J. W.; Vranken, D.L. *Tetrahedron* **1997**, 53,16553.



Esquema 9. Alcalóide (-)-tjipanazola.⁴²

A ligação C2-C3 pode sofrer oxidação para gerar oxindóis. Os agentes oxidantes frequentemente utilizados são *N*-bromosuccinimida (NBS) na presença de ácido acético/água/THF e hipoclorito de *tert*-butila (*tert*-BuOCl)/trietilamina/ácido acético. Outros oxidantes, como o epoxidante oxaziridina de Davis, a dimetildioxirano(DMD) e tetróxido de ósmio também têm sido explorados.⁴⁴

Suárez-Castillo e colaboradores prepararam vários derivados 2-(2-oxo-3-indol) acetamida pelo uso da combinação ácido clorídrico-DMSO (Esquema 10).⁴⁵



Esquema 10. Formação de oxo-indóis com HCl-DMSO.⁴⁴

⁴⁴Marti, C.; Carreira, E. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.

⁴⁵Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Sánchez-Zavala, E.; Rivera-Becerril, M. R.; Joseph-Nathan, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2374.

Objetivos

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

O presente estudo tem como objetivo central o conhecimento fitoquímico de espécies de *Anadenanthera* (Fabaceae: Mimosoideae) do Cerrado, com enfoque no teor de alcalóides indólicos e investigação do potencial da bufotenina como matéria prima para preparação de novas entidades químicas (NCEs) com possível afinidade para os receptores da serotonina no SNC, a exemplo dos análogos serotoninínicos, ou que poderão manifestar atividade antitumoral e atuarem como capturadores de radicais livres.

2.2. Objetivos específicos

- Obtenção do alcalóide bufotenina a partir de sementes de espécies/variedades de *Anadenanthera* em quantidade suficiente para realização das modificações químicas pretendidas;
- Modificação química da bufotenina visando à preparação de novos derivados indólicos de interesse biológico;
- Estudos visando à utilização dos derivados simples da bufotenina como precursor oxo-carbolinas;
- Avaliação bio/farmacológica da bufotenina e de seus derivados.

Metodología

3. Metodologia

Para se alcançar os objetivos do presente estudo, foram empregadas as seguintes estratégias de ação:

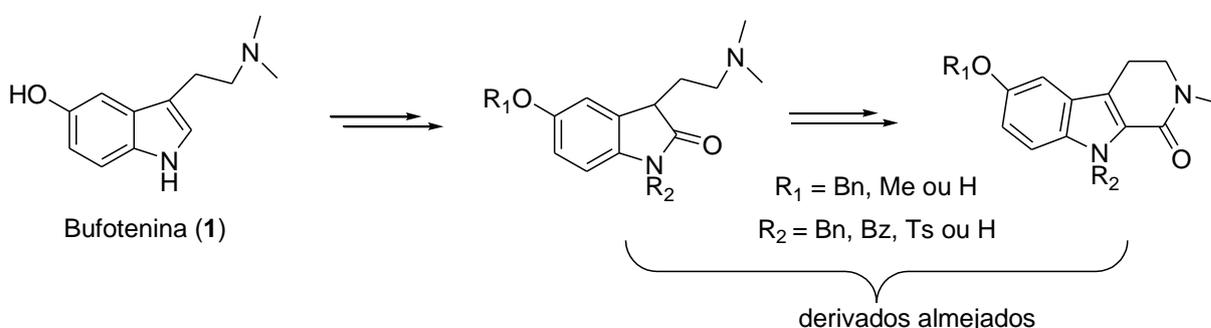
A) Coleta de sementes de espécies de *Anadenanthera peregrina* (vars. *peregrina* e *falcata*) - As sementes de duas espécies do gênero *Anadenanthera* foram coletadas, de agosto a setembro de 2009-2010 nos arredores da Biblioteca Central da Universidade de Brasília (BCE/UnB) e da Associação dos Profissionais da Caixa Econômica Federal (APCEF). Os protocolos de identificação e proteção do patrimônio genético para as espécies em estudos foram previamente definidos.⁴⁶

B) Obtenção do alcalóide bufotenina a partir de sementes de espécies/variedades de *Anadenanthera* - As sementes das espécies selecionadas foram secadas à temperatura ambiente, protegidas da umidade e reduzidas a pó para então proceder-se a extração química por metodologia descrita por Stromberg.¹⁰ O alcalóide bufotenina foi caracterizado por medidas de ponto de fusão (bloco de Köffler), espectroscopia de infravermelho (IR-FT Bomem Hartmann & Braun), combinadas com técnicas uni- e bi-dimensionais de RMN de ¹H e ¹³C (NMR Mercury plus Varian 7.05 T). Os espectros de massas foram adquiridos no aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), utilizando cromatógrafo Shimadzu 7890 A com coluna capilar de 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32mm x 0,25 µm) e hélio como gás carreador (1,0 mL/min).

C) Modificação química da bufotenina visando à preparação de novos derivados indólicos de interesse biológico - Compreende a utilização da bufotenina como material de partida para preparação de novos derivados indólicos planejados. O planejamento sintético para os derivados simples compreendeu a exploração de procedimentos clássicos e modernos envolvendo reações de

⁴⁶RAMOS, L. M. Obtenção do alcalóide indólico bufotenina de sementes de *Anadenanthera* sp (Fabaceae:Mimosideae) do bioma Cerrado e sua utilização para síntese de substâncias biotivas. Dissertação de Mestrado em Química, Instituto de Química, UNB, Brasília, 2008.

proteção da hidroxila fenólica, do nitrogênio indólico e da amina alifática da bufotenina. Os intermediários protegidos foram utilizados como precursores nas rotas de estudo para obtenção de derivados mais complexos (Esquema 11). A purificação dos produtos e intermediários foi realizada por meio de técnicas convencionais (cromatografia e recristalização). A caracterização dos derivados foi realizada por medidas de ponto de fusão (bloco de Köffler), espectroscopia de infravermelho (IR-FT Bomem Hartmann & Braun), combinadas com técnicas uni- e bi-dimensionais de RMN de ^1H e ^{13}C (NMR Mercury plus Varian 7.05 T). Os espectros de massas foram obtidos por meio de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), utilizando cromatógrafo Shimadzu 7890 A.



Esquema 11. Derivados oxindóis e β -carbólinas almeçados.

C) Avaliação bio/farmacológica – Amostras dos extratos brutos, da bufotenina (1) e dos seus derivados foram enviadas para laboratórios especializados em detectar propriedade antitumoral e antioxidante, por meio de modelos experimentais *ex vivo* e *in vivo*. Os ensaios biológicos para determinar a citotoxicidade dos compostos foram realizados pelo grupo da Prof^a Dr^a Cláudia Ó Pessoa do Laboratório de Oncologia Experimental, Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC. Os testes biológicos para a avaliação do perfil antioxidante serão realizados pelo grupo liderado pelo Prof^a Dr^a Damaris Silveira do Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Saúde da Universidade de Brasília (FS/UnB).

***Resultados e
discussão***

4. Resultados e discussão

4.1. Obtenção e caracterização do alcalóide bufotenina (1)

4.1.1. Coleta das sementes de espécies de *Anadenanthera*

As sementes de duas espécies do gênero *Anadenanthera* (Figura 16) foram coletadas, nos períodos de agosto a setembro dos anos de 2009 e 2010, em duas localidades de Brasília: atrás da Biblioteca Central (BCE/UnB) e na entrada principal da Associação dos Profissionais da Caixa Econômica Federal (APCEF).



Figura 16. Sementes de espécies de *A. peregrina*

As espécies vegetais em estudo foram previamente identificadas como sendo *Anadenanthera peregrina*, var. *peregrina* (BCE/UnB) e *Anadenanthera peregrina*, var. *falcata* (APCEF) (Figura 17) e, como forma de garantia da proteção do

patrimônio genético, exsicatas foram depositadas no Herbarium da Universidade de Brasília, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Christopher William Fagg (Anexo 1).



Figura 17. À esquerda, *A. peregrina* (BCE/UnB) e, à direita, *A. peregrina* (APCEF).

4.1.2. Isolamento do alcalóide bufotenina (1)

As sementes das espécies selecionadas foram secadas à temperatura ambiente, protegidas da umidade e reduzidas a pó para então proceder à extração do alcalóide bufotenina (1).

Os primeiros experimentos envolvendo a extração da bufotenina foram realizados em total aderência ao método descrito por Stromberg¹⁰ os quais conduziram ao isolamento alcalóide em rendimento de cerca de 1% nas sementes de ambas as variedades de *A. peregrina* (*peregrina* e *falcata*). Posteriormente, a necessidade de acúmulo da bufotenina (1) em quantidade suficiente para utilização como matéria prima nas modificações químicas pretendidas induziram a optar por trabalhar com a variedade *peregrina* (BCE) em face da maior facilidade de acesso à

planta por estar situada no próprio campus da Universidade bem como a maior disponibilidade, na planta, de sementes com aspecto mais saudável. Com relação ao método extrativo, foram feitas pequenas adaptações em relação ao método descrito por Stromberg.

Conforme descrito na Figura 18, em experimentos independentes, duas porções menores de sementes trituradas foram submetidas à extração com soluções etanólicas de ácido-tartárico 1% (m/v). Os extratos etanólicos ácidos foram concentrados e extraídos várias vezes preliminarmente com diclorometano/clorofórmio para remoção da fração não alcaloifera. A fase aquosa foi fortemente basificada com hidróxido de amônia e extraída várias vezes com clorofórmio. Por esse procedimento, a bufotenina (**1**) foi isolada, após concentração, como um sólido amarelado, ponto de fusão 154 °C (literatura 146,5°C).¹⁰

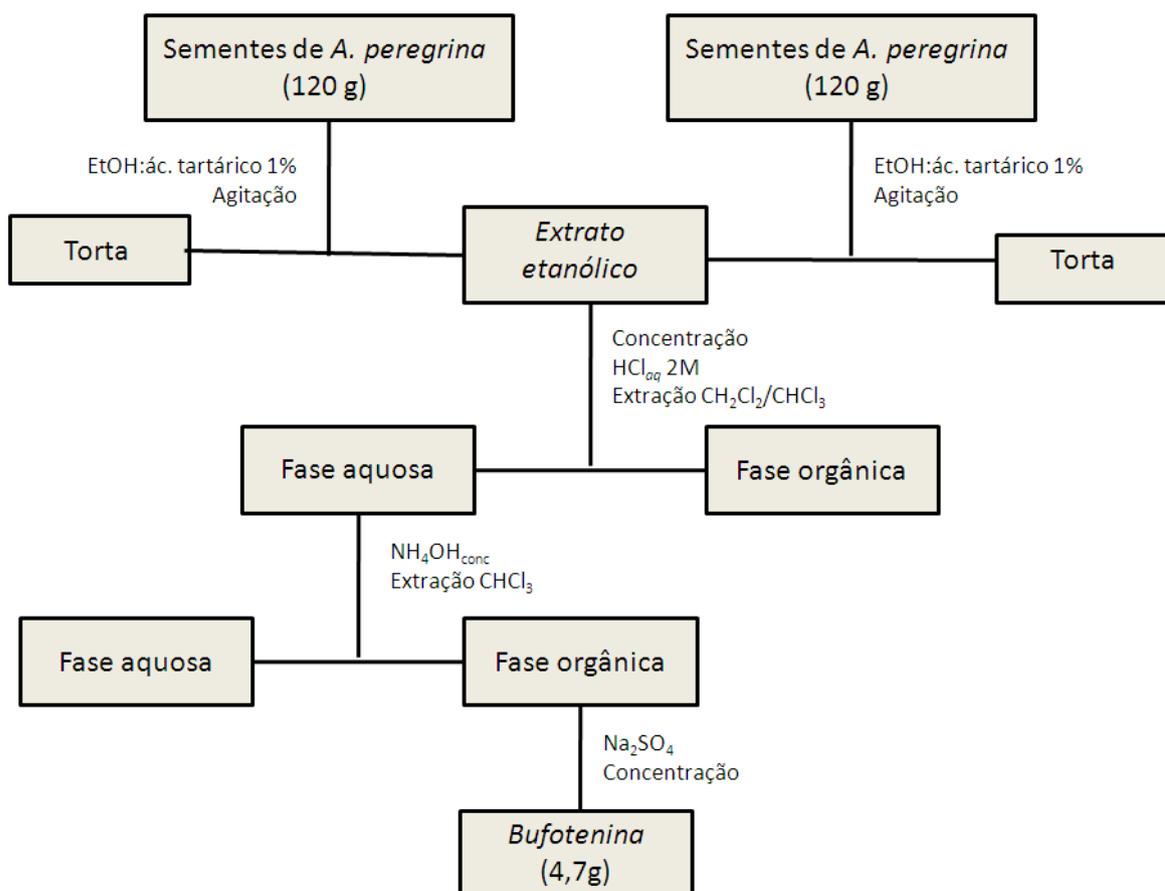


Figura 18. Diagrama de fluxo usado na extração da bufotenina (**1**).

Uma alíquota do extrato etanólico bruto das sementes de *A. peregrina* foi injetada no CG-EM (aparelho, método descrito na seção Parte Experimental). O cromatograma do extrato apresentou vários picos, sendo que os sinais mais representativos foram integrados e obtidos os respectivos espectros de massa. Da análise por similaridade das fragmentações usando o banco de dados Wiley 6th Ed, disponível no aparelho, conclui-se que além da presença da bufotenina, o extrato pode apresentar dioxalano, tocoferol e esteróides (Figura 19). Por esse procedimento, nenhum outro alcalóide indólico foi detectado nas sementes de *A. peregrina*.

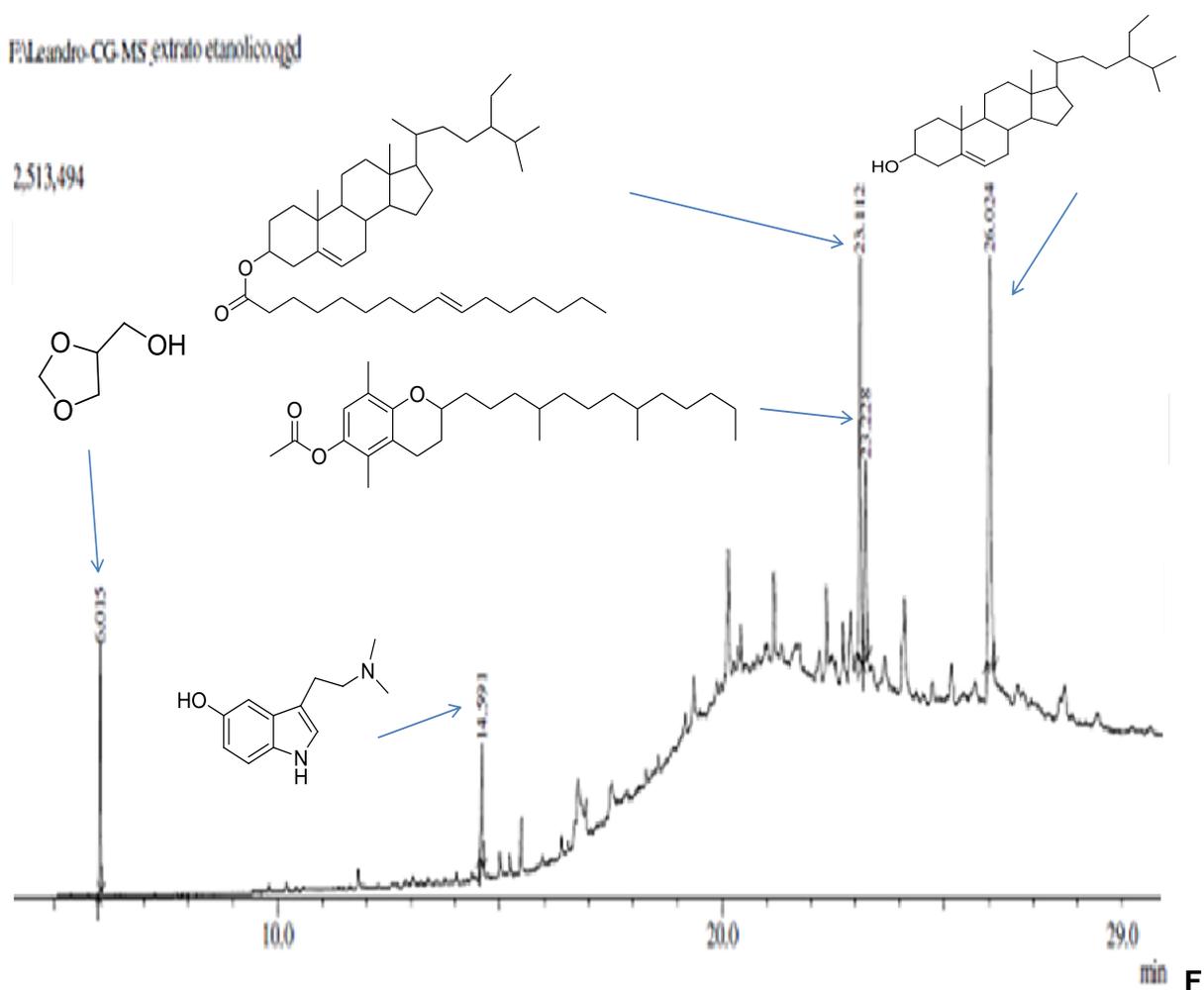


figura 19. Cromatograma do extrato etanólico bruto das sementes de *A. peregrina*.

Paralelamente, uma amostra de bufotenina (1) isolada foi analisada por GC/EM por meio da mesma metodologia utilizada com o extrato etanólico bruto. O cromatograma CG-MS demonstrou que a amostra apresenta elevado grau de pureza (Figura 20) e o espectro de massa confirmou com 98% de similaridade tratar-se do alcalóide almejado (Figura 21).

F:\Leandro-CG-MS\buf.qgd

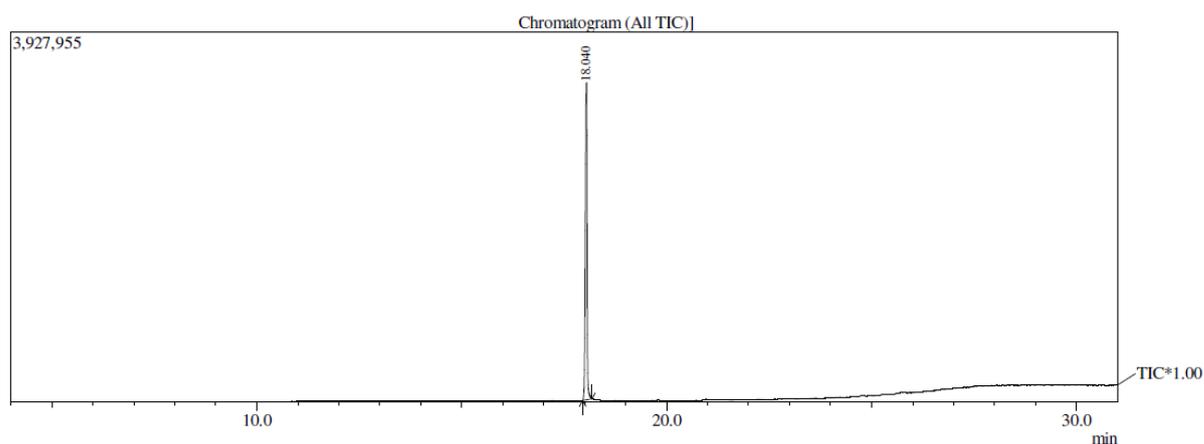


Figura 20. Cromatograma da amostra de bufotenina (1) isolada das sementes de *A. peregrina*

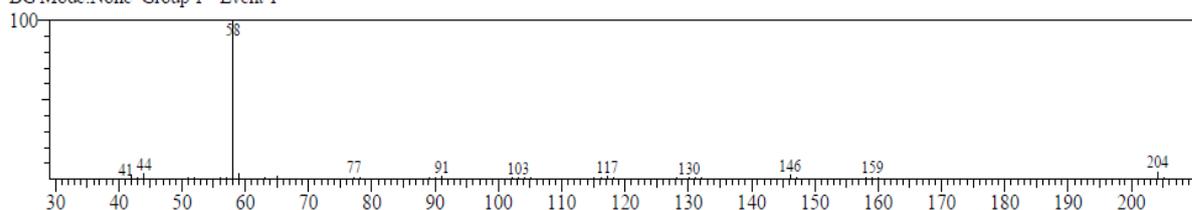
Library Search

<< Target >>

Line#:1 R.Time:18.067(Scan#:1689) MassPeaks:49

RawMode:Single 18.067(1689) BasePeak:58.10(10000)

BG Mode:None Group 1 - Event 1



Hit#:1 Entry:189926 Library:W9N08.lib

SI:98 Formula:C₁₂H₁₆N₂O CAS:487-93-4 MolWeight:204 RetIndex:0

CompName:Bufotenine \$\$ 1H-Indol-5-ol, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]- \$\$ Indol-5-ol, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]- \$\$ Bufotenin \$\$ Cinobufotenine \$\$ Dime

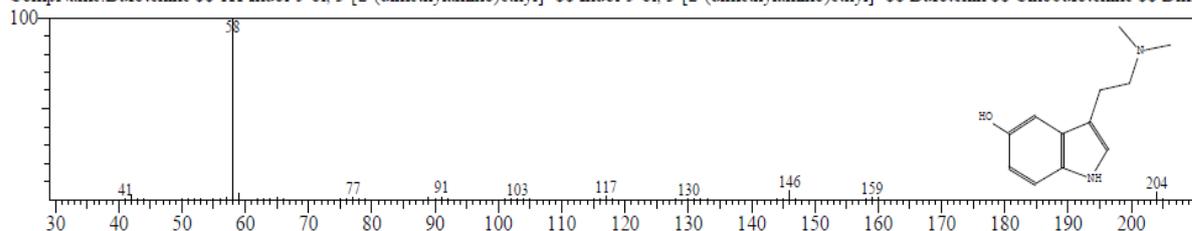
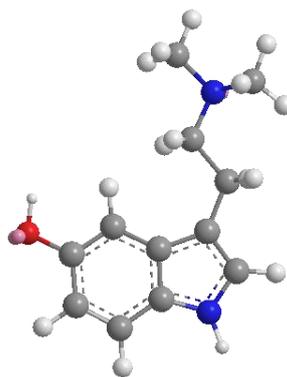
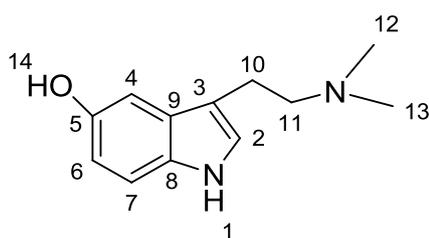


Figura 21. Espectro de massa amostra comparada com banco de dados Wiley.

A caracterização da bufotenina (**1**) por Ressonância Magnética Nuclear foi realizada no equipamento NMR Mercury plus Varian 7.05 T por meio da combinação de experimentos de ^1H RMN e ^{13}C RMN uni- e bi-dimensionais (Anexos 5-8). Na Tabela 3 atribuição dos sinais observados nos espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN com os núcleos presentes na estrutura da bufotenina (**1**).

Tabela 3. Dados espectroscópicos de ^1H RMN e da bufotenina (**1**)*.



Nº H	RMN ^1H δ (multiplicidade)	Nº C	RMN ^{13}C δ
H-1	8,02 (sl)	C-1	--
H-2	7,07 (s)	C-2	122,62
H-3	--	C-3	112,72
H-4	6,97 (d, $J = 2,3$ Hz)	C-4	111,56
H-5	--	C-5	150,55
H-6	6,65 (dd, $J = 8,6; 2,3$ Hz)	C-6	102,54
H-7	7,18 (dd, $J = 8,6; 0,6$ Hz)	C-7	111,56
--	--	C-8	151,52
--	--	C-9	128,45
H-10	2,81 (m)	C-10	20,71
H-11	2,54 (m)	--	60,31
H-12 e 13	2,26 (s)	C-12 e 13	44,75
H-14	9,69 (sl)	--	--

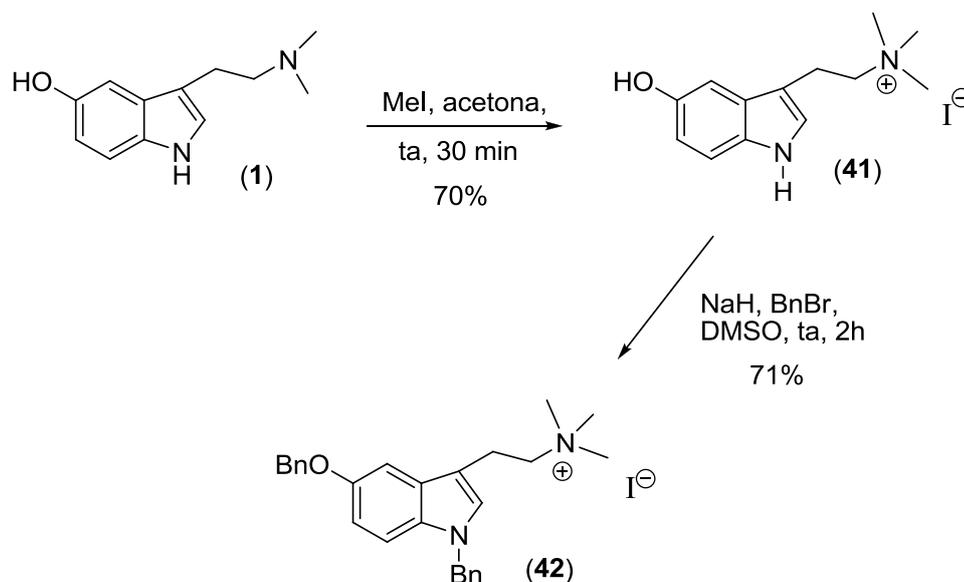
*Deslocamento químico, δ , registrado em parte por milhão (ppm), solvente CD_3COCD_3 .

4.2. Modificações químicas da bufotenina visando à preparação de novos derivados indólicos de interesse biológico.

O interesse em explorar os produtos naturais oriundos da grande biodiversidade brasileira, em especial do Cerrado, como fonte de inspiração para o planejamento racional de novos candidatos a fármacos potentes e seletivos, apresentando baixo perfil de toxicidade, motivaram a realização de diversas modificações químicas na bufotenina (**1**) com objetivo de analisar comparativamente os efeitos dos derivados triptamínicos sobre sistemas biológicos.

O planejamento sintético para obtenção de derivados mais complexos envolveu a realização preliminar de reações de proteção da hidroxila fenólica, do nitrogênio indólico e da amina alifática da bufotenina (**1**). Estudos visando a inserção de grupos protetores alquila empregando brometo de benzila e iodometano geraram os respectivos sais de amônio quaternário (R_4N^+).

Inicialmente, a bufotenina (**1**) foi tratada com iodometano e, em poucos minutos, observou-se o aparecimento de um precipitado branco, o qual foi recristalizado em metanol-acetona, obtendo-se com 70% de rendimento o cátion quaternário **41**. Na etapa seguinte, esse sal quaternário **41** foi dissolvido em dimetilsulfóxido e tratado como hidreto do sódio, seguida da adição de brometo de benzila. Após elaboração usual com acetato de etila, o iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (**42**) foi isolado com elevado rendimento, 90% (Esquema 12).



Esquema 12. Formação dos sais de amônio quaternário **41** e **42**.

A formação do sal quaternário **41** foi confirmada por sinais característicos do grupo metila adicional, mudança de deslocamento dos metilenos da cadeia alifática . (pag. 107 e 110). Com relação à caracterização do grupo benzila do composto **42**, na região aromática do espectro de RMN ^1H (p. 110), destacaram-se onze hidrogênios como multiplete(s) entre 7,52 e 7,18 ppm e um hidrogênio como dupletos em 7,18 ppm. Foram observados ainda um sinal em 3,16 ppm com nove hidrogênios relativo aos grupos metilas do sal de amônio e dois singletos em 5,33 e 5,10 ppm, correspondendo ao hidrogênios benzílicos H-16 e H-15, respectivamente (Figura 22). No espectro de RMN ^{13}C (p. 111), além do grande número de carbonos aromáticos foram confirmados a presença dos dois carbonos benzílicos em 70,01 e 64,99 ppm, correspondendo a C-16 e C-15, nesta ordem (Figura 22).

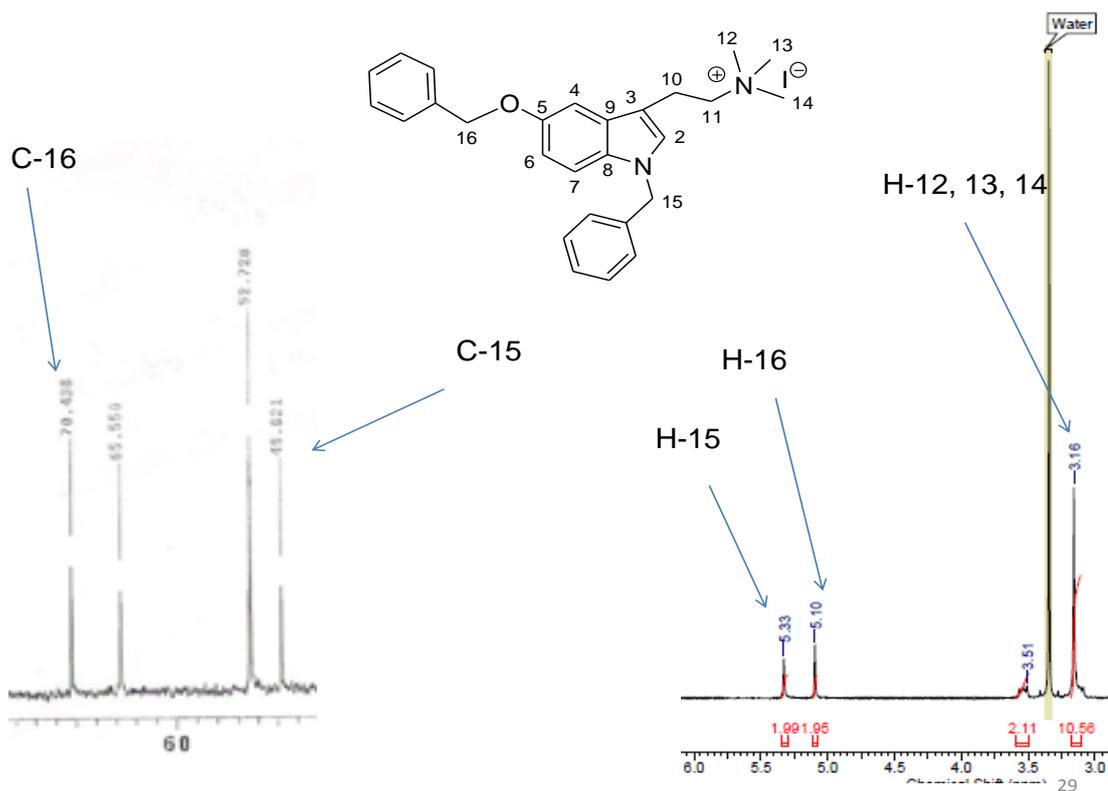
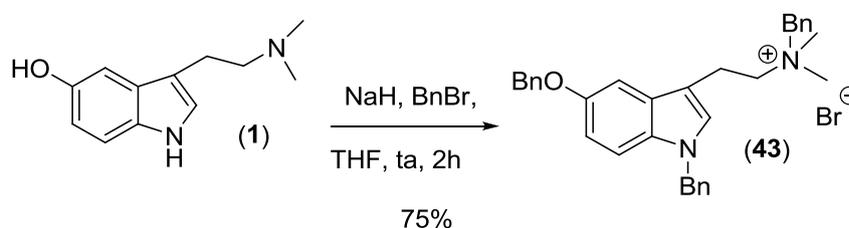


Figura 22. Regiões diagnósticas dos espectros do RMN ^1H e ^{13}C (CD_3SOCD_3) do sal quaternário **42**.

Paralelamente, o alcalóide **1** foi tratado diretamente com hidreto de sódio e brometo de benzila. O produto bruto foi recristalizado em éter etílico-acetona para dar o brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (**43**), com rendimento de 75% (Esquema 12).



Esquema 13. Formação do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (**43**).

No espectro de RMN ^1H do composto **43** (p. 113) destacaram-se dezenove hidrogênios na região de aromático como multipletos e três singletos em 5,29, 5,21 e 5,13 ppm correspondentes aos hidrogênios dos três metilenos benzílicos. No espectro de RMN ^{13}C (p. 114), o carbono benzílico C-25 foi assinalado em 72,01 ppm e C-16 em 64,7 ppm (Figura 23).

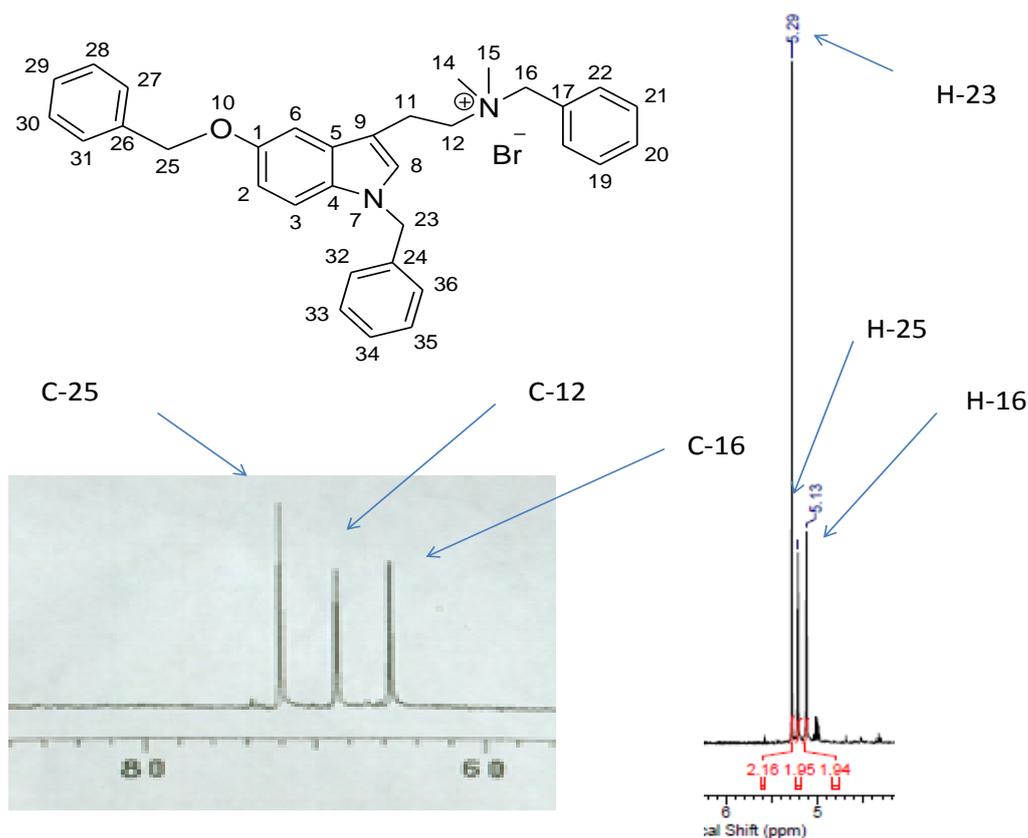
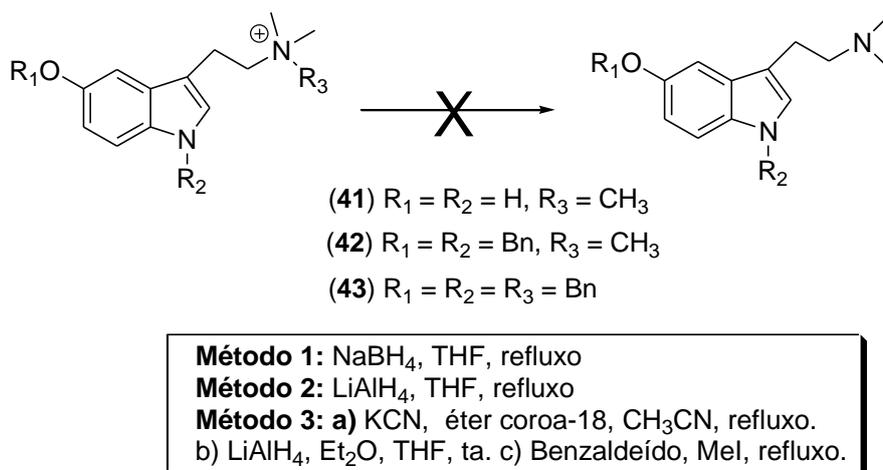


Figura 23. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN $\text{C}^{13}(\text{CD}_3\text{OD})$ e $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ do sal de amônio quaternário **43**.

Com os sais quaternários em mãos, tentou-se a desalquilação do grupo amônio com hidreto de lítio alumínio. Cope e colaboradores⁴⁷ realizaram a desalquilação de sais de amônio quaternário em forma de iodeto com borohidreto de sódio hidreto complexo de lítio e alumínio em THF anidro, sob refluxo. Em nosso caso, foram realizados vários ensaios, variando concentração do agente redutor em THF. Em todas as tentativas a matéria-prima foi totalmente recuperada. Alternativamente, hidreto complexo de lítio e alumínio foi utilizado como agente redutor, no entanto, não se observou o produto de redução. Outra metodologia

⁴⁷Cope, A. C.; Ciganek, E.; Fleckenstein, L. J.; Meisinger, M. A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4651.

testada foi a eliminação de Hofmann seguida de substituição com grupo ciano em presença de cianeto de potássio e éter de coroa-18 em refluxo de acetonitrila, procedimento bastante utilizado com o alcalóide gramina.⁴⁸ De forma semelhante, essa metodologia e variantes usando excesso de cianeto e metanol como solvente falharam em dar o produto de eliminação/substituição, tendo sido a matéria-prima recuperada (Esquema 14).

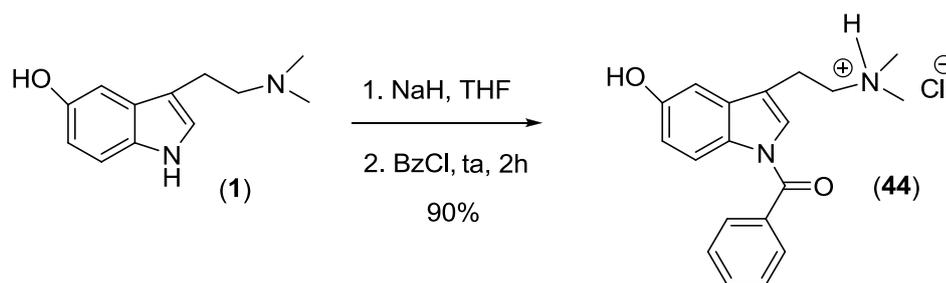


Esquema 14. Tentativas de desalquilação dos sais de amônio quaternário.

Diante desses resultados insatisfatórios e da não seletividade na proteção dos grupos reativos da bufotenina (**1**) outras formas de proteção foram testadas, tais como, com grupos acila, tosila, Boc e silila.

Com esse objetivo, bufotenina (**1**) dissolvida em THF foi tratada com hidreto de sódio e cloreto de benzoíla. Após elaboração usual, o óleo viscoso marrom avermelhado obtido foi recristalizado por três vezes com metanol-éter etílico para fornecer o derivado inédito da bufotenina, o cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol) (**44**), com 90% de rendimento (Esquema 15).

⁴⁸ Markl, C.; Attia, M. I.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby, P. A.; Zlotos, D. P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4583.



Esquema 15. Formação do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol) (**44**).

No espectro de IV da substância **44** (p. 133) destacou-se o pico intenso em 1728 cm^{-1} , que corresponde à vibração de estiramento ligação da C=O. O espectro de RMN ^1H (p. 134) apresentou oito sinais, destacando-se, na região aromática, dois hidrogênios como duplete de duplete em 8,18 ppm ($J = 7.9, 1.3\text{ Hz}$), um hidrogênio como multiplete em 7,64-7,69 ppm, dois hidrogênios como duplete em 7,54 ppm, três hidrogênios como multiplete em 7,48-7,50 ppm e dois hidrogênios como duplete de duplete em 6,95 ppm ($J = 8.9, 2\text{ Hz}$). No espectro de RMN ^{13}C (p. 135) destacaram-se o sinal de acila em 163,1 ppm e onze sinais na região de aromático (Figura 24).

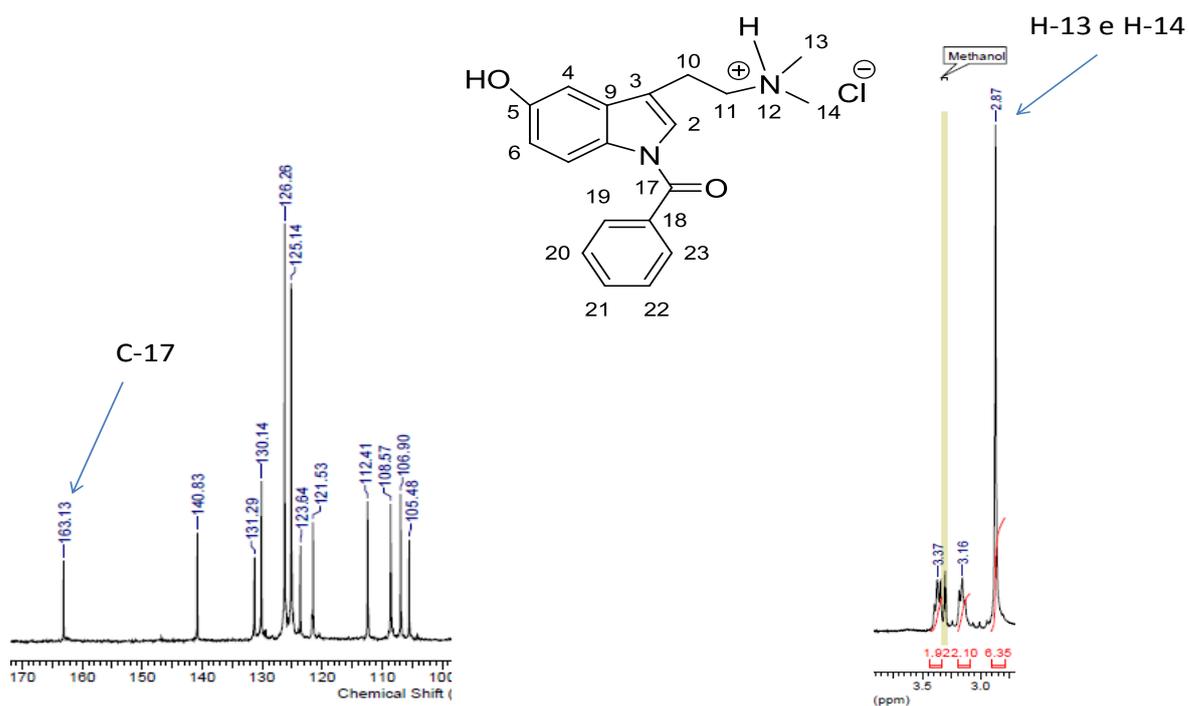


Figura 24. Regiões diagnósticas do espectro de RMN ^1H e ^{13}C (CD_3OD) do benzoato de bufotenina (**44**).

A confirmação do grupo benzoíla no nitrogênio indólico foi confirmada por meio da evidência do acoplamento entre C-17 e o hidrogênio H-2 no espectro 2D HMBC (Figura 25, p. 137).

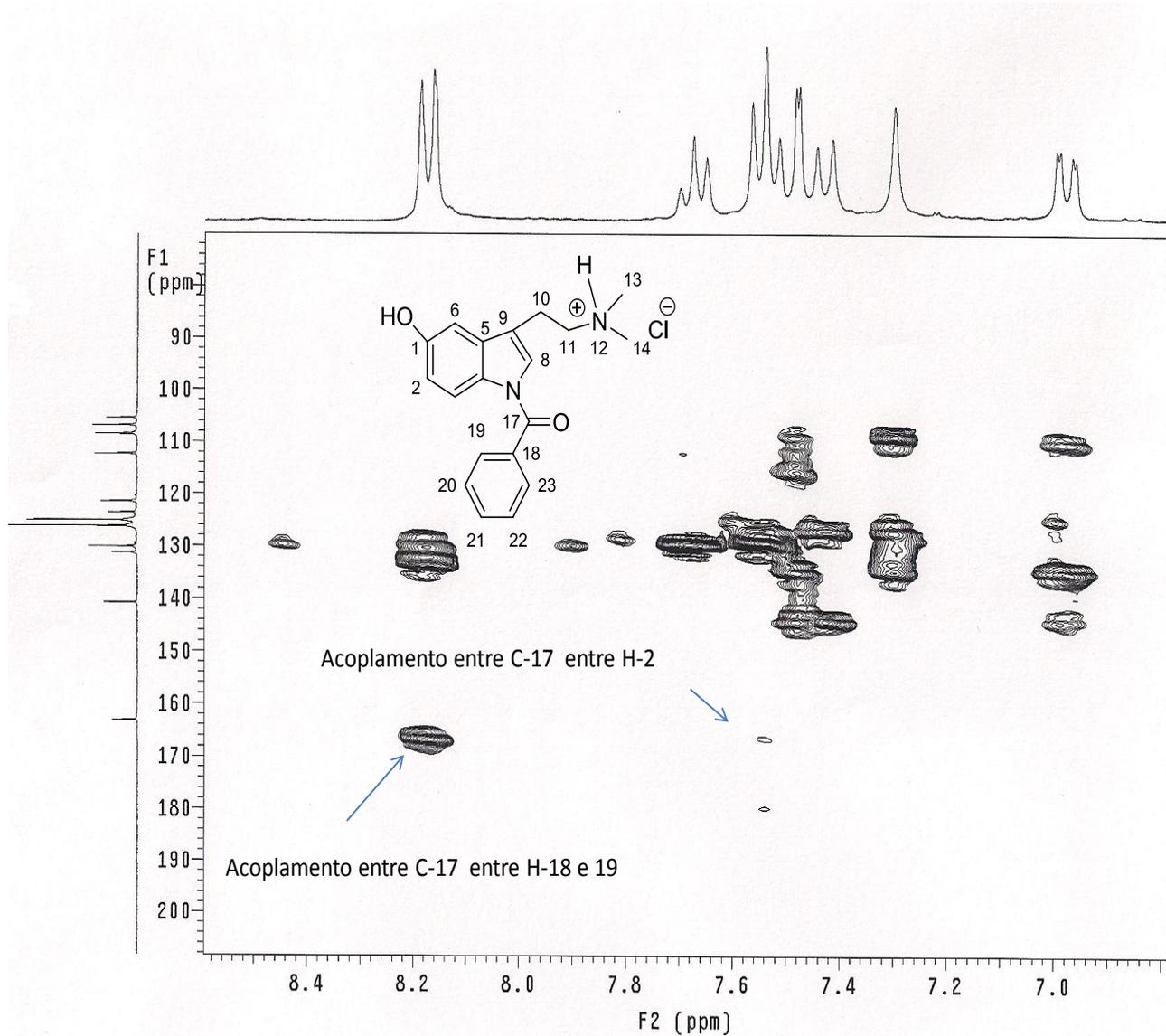
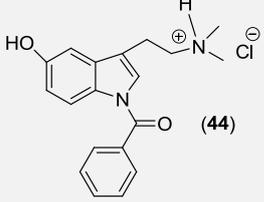
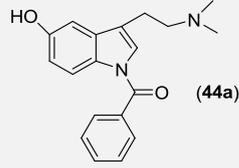


Figura 25. Região ampliada do espectro 2D HMBC (CD_3OD) do benzoato de bufotenina.HCl (**44**).

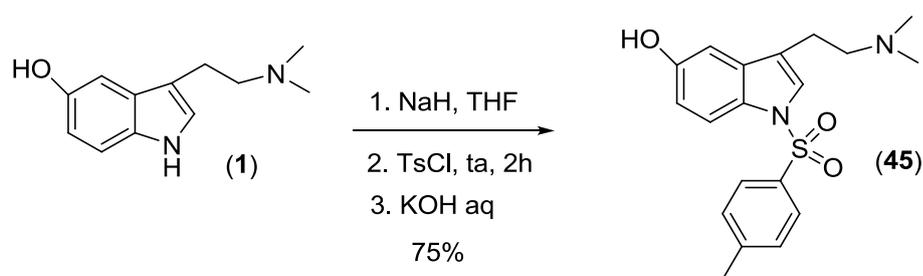
Para neutralização do cloridrato, o composto **44** foi tratado com uma solução de hidróxido de sódio e extraído com clorofórmio para dar um sólido marrom avermelhado cujos dados espectrais comprovaram trata-se do derivado sem carga (**44a**). A Tabela 4 apresenta as principais alterações em termos de deslocamentos químicos observadas na região alifática do espectro de RMN ^1H (p. 139) do 3-(2-(dimetilamino)etil]-1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol (**44a**), comparados com os do cloridrato correspondente (**44**).

Tabela 4. Comparação dos dados espectrais de RMN ^1H da região alifática do cloridrato (**44**) e com o benzoato de bufotenina (**44a**).

 (44)		 (44a)	
H-13, H-14	2,87 (s)	H-13, H-14	2,32 (s)
H-10	3,37 (m)	H-10	2,16 (m)
H-11	3,16 (m)	H-11	2,87 (m)

Deslocamento químico, δ , registrado em parte por milhão (ppm), solventes: **44** (CD_3OD) e **44a** (CDCl_3).

Procedimento análogo foi utilizado para a formação do 3-(2-(dimetilamino)etil)-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (**45**), que foi obtido como um sólido marrom claro, com 75% de rendimento (Esquema 15).



Esquema 15. Formação do 3-(2-(dimetilamino)etil)-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (**45**).

No espectro de IV (p. 141) do composto **45** observa-se um pico intenso em 1396 cm^{-1} correspondente estiramento assimétrico ligação S=O e em 1174 cm^{-1} estiramento simétrico correspondente S-O. O espectro de RMN ^1H (p. 142) do tosilato de bufotenina (**45**) destacaram-se, na região aromática, dois hidrogênios como multiplete em 7,63 ppm, dois hidrogênios como duplete de duplete 7,36 ppm (*J*

= 8.5, 0.6 Hz), um hidrogênio como duplete em 7,21 ppm ($J = 8,8$ Hz), um hidrogênio como singleto em 7.10 ppm, um hidrogênio como duplete em 7,00 ppm ($J = 2.4$ Hz) e um hidrogênio como duplete de duplete em 6,71 ppm. Na região alifática destaque para o sinal em 2,40 ppm referente à metila do grupo toluenosulfonila. O espectro de RMN ^{13}C (p. 143) apresentou quinze sinais, dez dos quais com deslocamentos químicos entre 145,3-110,1 ppm característicos de carbono de aromático, e um sinal em 20,28 ppm referente ao carbono da metila do grupo toluenosulfonila (Figura 26).

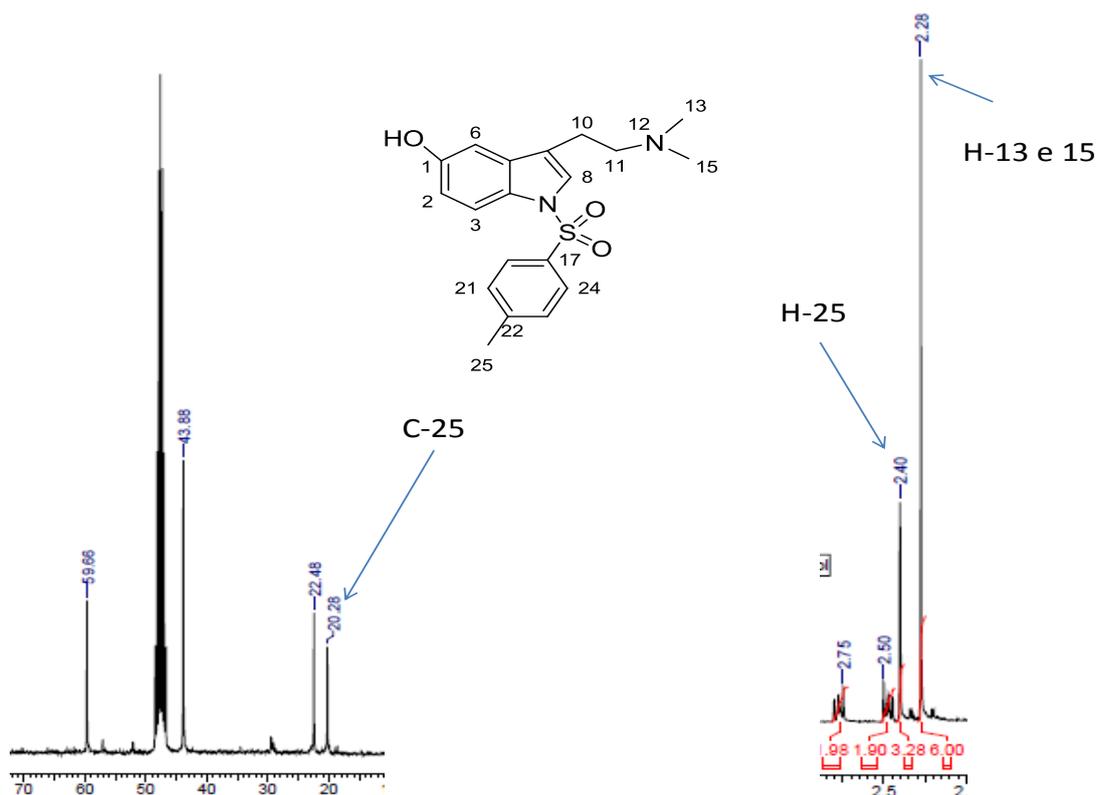
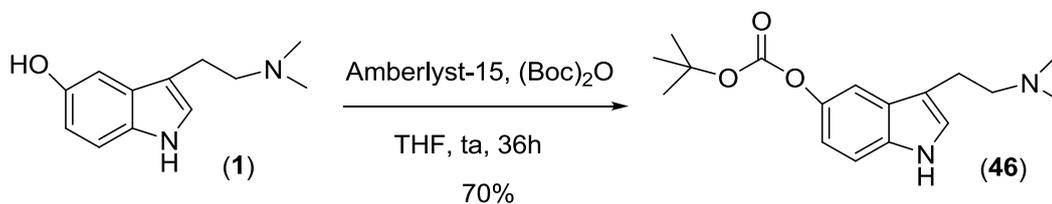


Figura 26. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C (CD_3OD) do derivado tosila (**45**).

A inserção do grupo Boc foi realizada via adaptação da metodologia descrita por Pal e colaboradores⁴⁹, pela qual a bufotenina (**1**) foi tratada com a resina Amberlyst-15 e di-*tert*-butil-dicarbonato, em THF, à temperatura ambiente. Após 36h, o catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio e cromatografado em coluna, para fornecer o *tert*-butil 3-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-5-il carbonato (**23**) como um óleo amarelado

⁴⁹Kumar, J. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *50*, 6244.

com rendimento de 70% (Esquema 16). Pal e colaboradores aplicaram essa metodologia a sistema não indólico, na ausência de solvente.



Esquema 17. Formação do *tert*-butil 3-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-indol-5-il carbonato (**46**).

No espectro de IV do composto **46** (p. 144) observaram-se um pico intenso em 17530 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento ligação C=O e 1245 e 1151 cm^{-1} corresponde ao estiramento C-O. O espectro de RMN ^1H (p. 145) apresentou nove sinais, com destaque para um singleto com nove hidrogênios em $1,58\text{ ppm}$ referente às metilas do grupo Boc. No espectro APT (p. 146) foi observado quatorze sinais, dos quais se destacam o sinal do carbono de carbonato em $153,19\text{ ppm}$, o carbono quaternário do grupo *terc*-butil em $83,06\text{ ppm}$ e suas três metilas em $27,80\text{ ppm}$ (Figura 27).

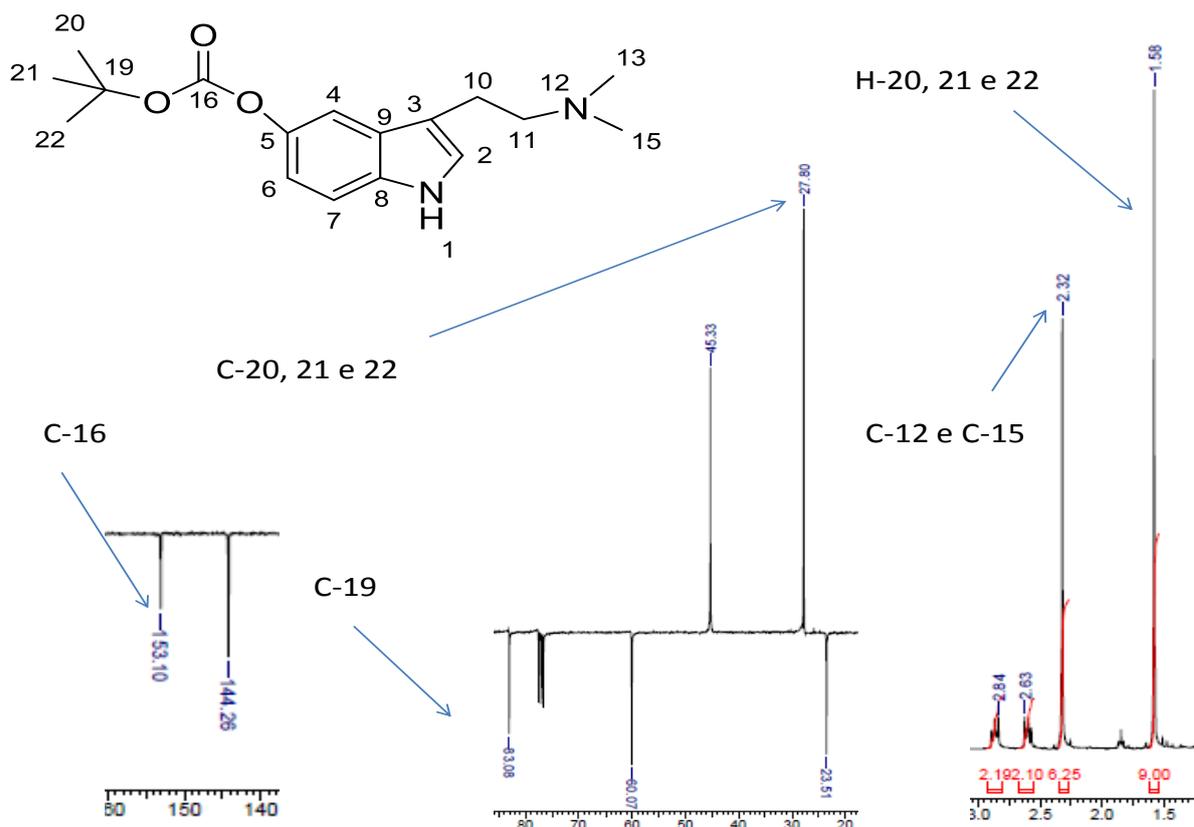
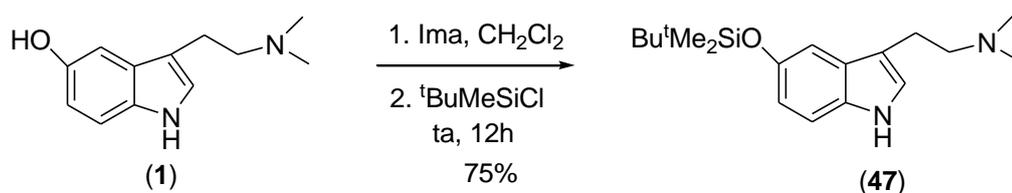


Figura 27. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C (CDCl_3) do Boc-derivado (**46**).

O grupo silyla também foi explorado como grupo protetor para a hidroxila fenólica. A preparação do derivado silyla envolveu o tratamento da bufotenina (**1**) com imidazol e cloreto de *tert*-butildimetilsilil em diclorometano. Ao final de 12 horas, a mistura reacional foi lavada com água e solução saturada de bicarbonato de sódio e cromatografado em coluna, obtendo-se o 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletamina (**47**), como um sólido amarelo, em 78% de rendimento (Esquema 18).



Esquema 18. Formação do 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletamina (**47**).

No espectro de IV do composto **47** (p. 149) observaram-se um pico intenso em 1483 cm^{-1} correspondente à vibração de estiramento ligação Si-CH₃ em 752 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação Si-C. O espectro de ¹H RMN (p. 150) do derivado **47** apresentou onze sinais, dos quais se destacam quatro hidrogênios na região aromática, nove hidrogênios como singlete em 1,01 ppm e seis hidrogênios como singlete em 0,20 ppm. No espectro de ¹³C RMN (p. 151) destacou-se em 25.81 ppm os três carbonos do grupo *tert*-butila, o carbono quaternário C-17 em 18,23 ppm e duas metilas ligadas diretamente ao átomo silício em -4.43 ppm (Figura 28).

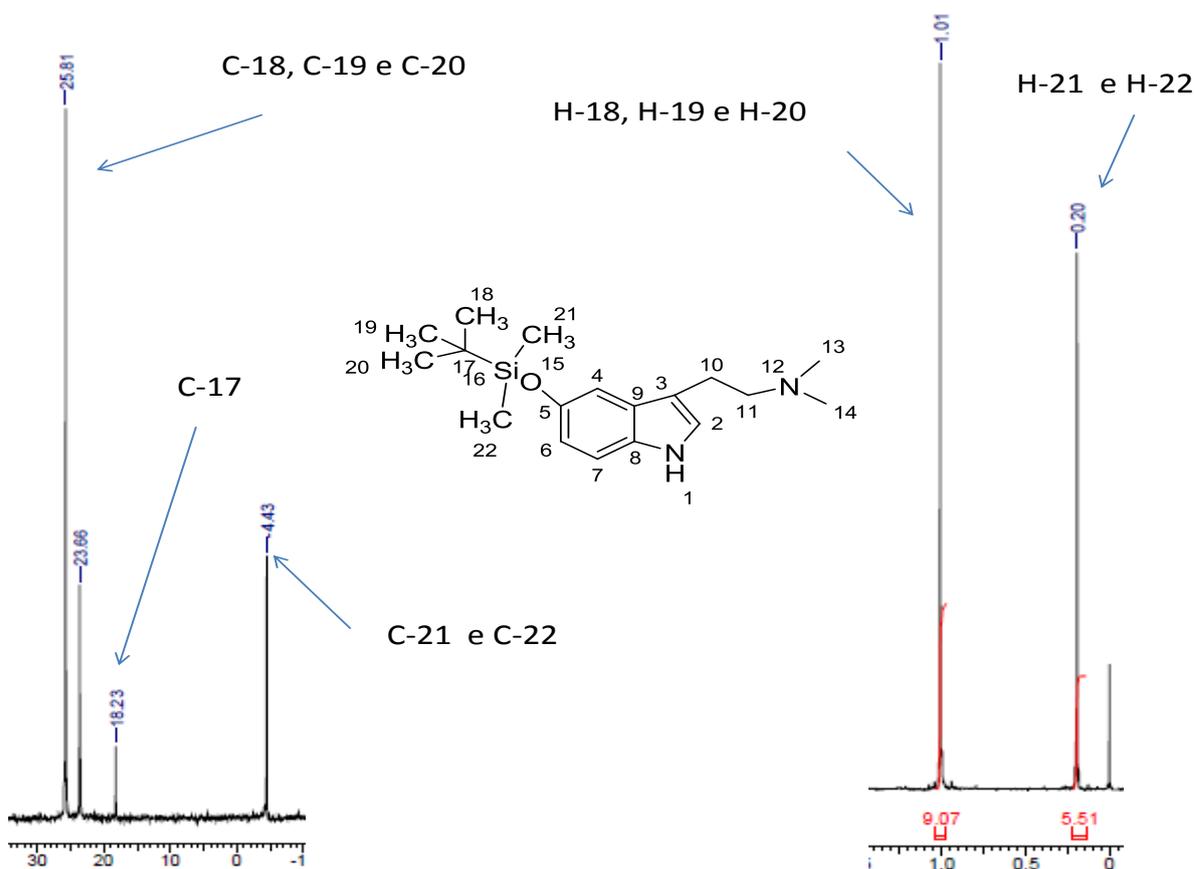
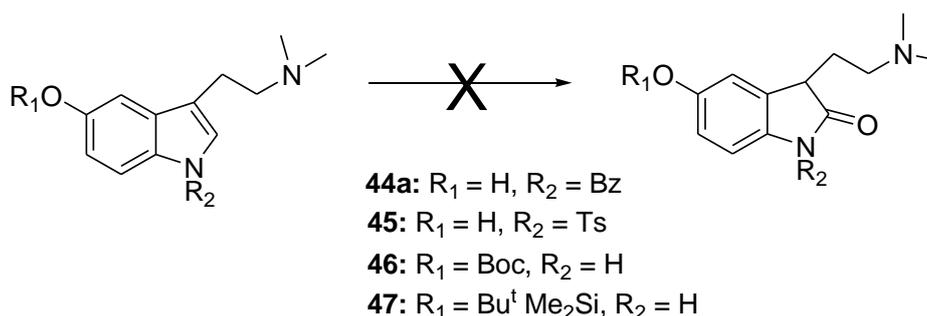


Figura 28. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C (Solvente: CDCl₃) do derivado siliado (**47**).

Com os grupos reativos da bufotenina protegidos, foi dada continuidade à marcha química para formação de derivados oxindóis via reação de oxidação. Em experimentos independentes, os compostos **44a**, **45**, **46** e **47** foram dissolvidos em DMSO e tratados com ácido clorídrico concentrado, sob agitação e temperatura ambiente,^{50,44} não se observando a oxidação pretendida. Em todos os ensaios, foi constatada decomposição total dos derivados da bufotenina, evidenciada pelo desaparecimento das características espectrais dos sistemas aromáticos. Para contornar esse resultado, tentou-se trabalho com ambiente reacional mais brando e temperatura mais baixa, em torno de 0° C. Mesmo assim, não foi obtido a resposta desejada. Com esses resultados insatisfatórios, decidiu-se explorar outros agentes oxidantes. O uso da *N*-bromosuccinimida (NBS) e ácido acético ou *t*-BuOH e água.⁵¹ Esta metodologia é bastante utilizada para formação de spiroxindóis.^{52, 53} Nenhuma das alternativas conduziu à formação dos derivados oxindóis almejados (Esquema 19).



Método 1: DMSO, HCl conc, ta (ou 0°C)
Método 2: NBS, AcOH (ou *t*-BuOH), H₂O, THF, ta

Esquema 19. Tentativas de formação de derivados oxindóis.

Diante desses resultados, conclui-se que a utilização de grupos protetores mais estáveis seria uma condição recomendada para se avançar na direção de preparação de derivados mais complexos da bufotenina, haja vista que grupos acila

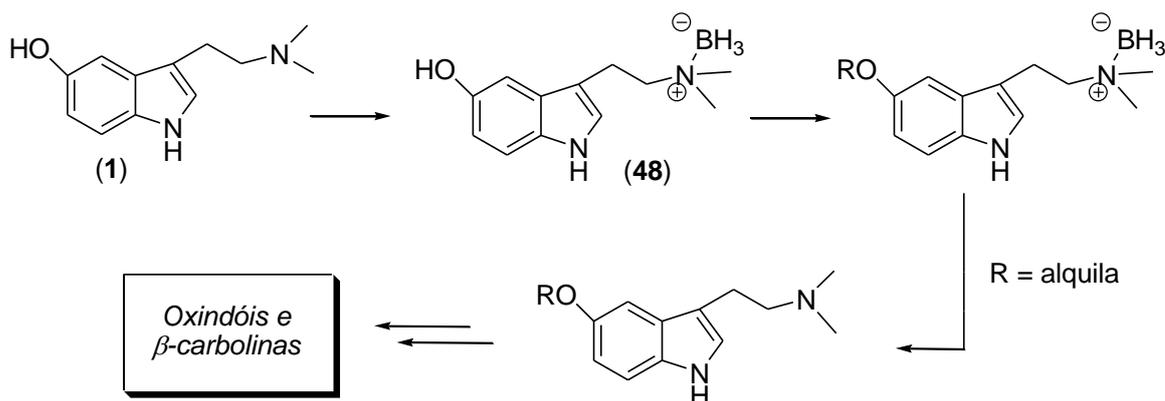
⁵⁰ Takase, S.; Uchida, I.; Tanaka, H.; Aoki, H.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5879.

⁵¹ Pellegrini, C.; Strassler, C.; Weber, M.; Borschberg, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1979.

⁵² Marti, C.; Carreira, E. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.

⁵³ Fuchs, J. R.; Funk, R. L.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 677.

e silila podem hidrolisar em ambientes reacionais ácido e a hidroxila desprotegido poderia oxidar facilmente. Nesse sentido, retornou-se a idéia de proteger o nitrogênio indólico e a hidroxila com grupo alquila. Devido à facilidade da bufotenina (1) sofrer superalquilações, incluindo a formação do sal quaternário, optou-se pela proteção prévia do nitrogênio alifático na forma de complexo borano, seguida de aquilação do fenol e clivagem do complexo borano (Esquema 20).



Esquema 20. Redirecionamento da marcha química para obtenção de derivados mais complexos.

O primeiro trabalho que descreve a estratégia de proteção de uma amina terciária na forma de complexo borano envolveu a síntese da macrolactona (+)-usaramina.⁵⁴ Outro trabalho que mereceu atenção está relacionado com a síntese de compostos peptídicos,⁵⁵ onde um complexo borano foi preparado via complexo dimetilsulfeto borano dissolvido em diclorometano, utilizado como precursor em reações de substituição nucleofílica e, posteriormente, desproteção.

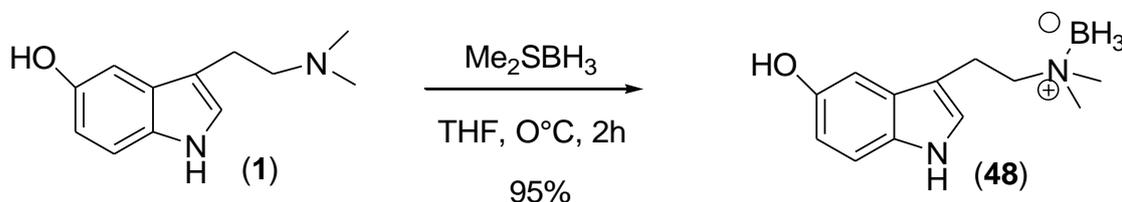
Em analogia aos procedimentos descritos na literatura,⁵⁶ a bufotenina (1) foi tratada com dimetilsulfeto borano, em tetrahydrofurano a 0°C, por 2h. Para nossa surpresa, foi obtido em rendimento quase quantitativo um produto bem menos polar

⁵⁴White, D. J.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Jayasingh, L.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4268.

⁵⁵Tam, A.; Raines, R. T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1055

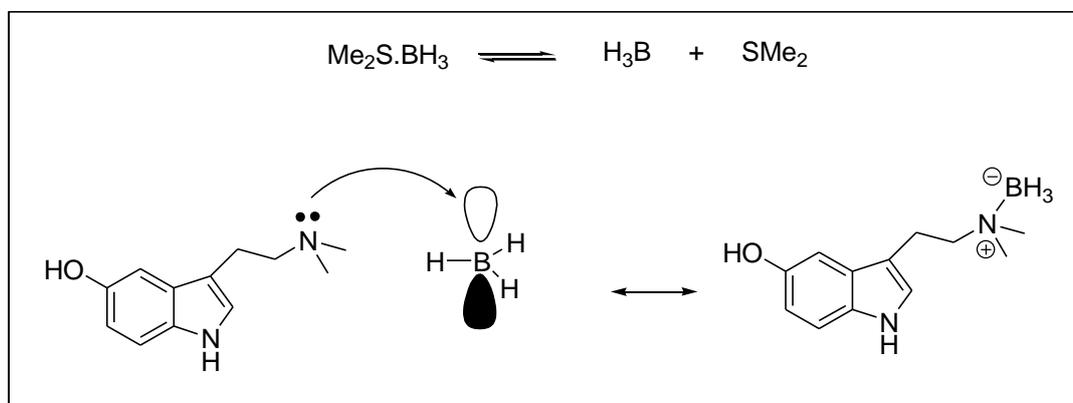
⁵⁶Gomes, J. M.; Gil, L.; Ferroud, C.; Olesker, A. G.; Martin, M. T.; Marazano, C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4898.

que seu precursor que não precisou utilizar nem um método de purificação, o qual foi caracterizado como o complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano **48** (Esquema 21).



Esquema 21. Formação do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (**48**).

A formação de complexo borano pode ser explicada por uma reação ácido-base de Lewis, onde o par de elétrons do nitrogênio é doado para formar a ligação coordenada com o átomo de boro (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo de formação do complexo borano.

No espectro de IV (p. 115) destacaram-se a absorção em 3406 cm^{-1} referente ao estiramento N-H indólico e as absorções em 2278, 2309, 2387 cm^{-1} características do estiramento B-H. Comparado com a matéria-prima, o complexo borano (**48**) apresentou no espectro de RMN ^1H características espectrais similares as do alcalóide de partida (Figura 28, p. 102 e 116), exceto por modificações nos deslocamentos químicos de todos os sinais. As alterações mais evidentes foram

observadas nos deslocamentos dos hidrogênios metilênicos que variaram de 2,57 e δ 2,57 ppm para 3,02 e 3,12 ppm, respectivamente, e nos deslocamentos químicos das metilas que de 2,25 ppm mudou para 2,66 ppm (Figura 29). No espectro de RMN ^{13}C (p. 117) a mudança de deslocamento químico dos carbonos foi menos intensa (Figura 29, Anexos p. 103 e 117). Os assinalamentos dos hidrogênios e dos carbonos do complexo borano (**48**) encontra-se registrados na Tabela 5.

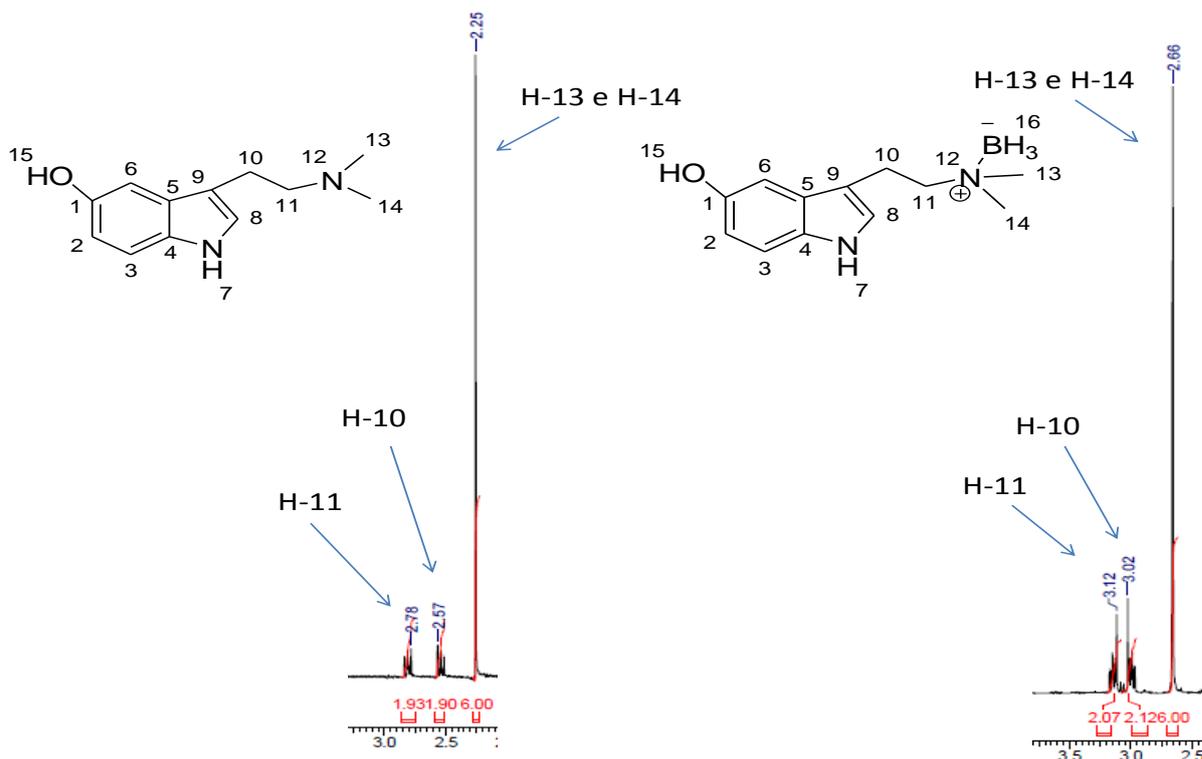
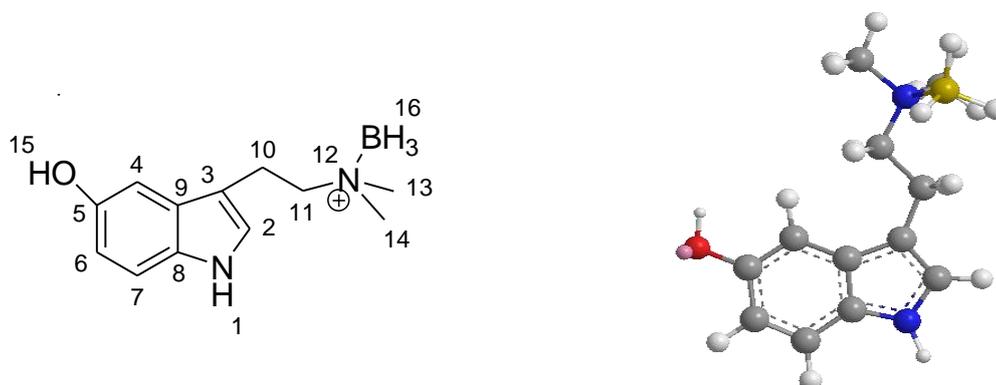


Figura 29. Comparação entre as regiões diagnósticas dos espectros RMN ^1H de **1** (CD_3OD) e **48** (CDCl_3).

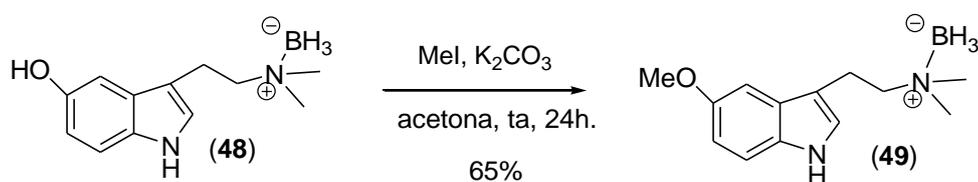
Tabela 5. Dados espectroscópicos de ^1H RMN e ^{13}C RMN do complexo borano (**48**)*.



Nº H	^1H RMN δ (multiplicidade)	Nº C	^{13}C RMN δ
H-1	7,55 (sl)	--	--
H-2	7,12 (s)	C-2	123,6
--	--	C-3	110,5
H-4	7,01 (d, $J=2,3$ Hz)	C-4	111,6
--	--	C-5	150,7
H-6	6,75 (dd, $J=8,6$ e $2,3$ Hz)	C-6	102,5
H-7	7,22 (dd, $J=8,6$ e $0,6$ Hz)	C-7	111,6
--	--	C-8	131,6
--	--	C-9	128,11
H-10	3,00 (m)	C-10	20, 2
H-11	3,15 (m)	C-11	64, 7
H-14 e H-13	2,66 (s)	C-14 e H-15	50, 8
H-15	9,81 (sl)	--	--

Deslocamento químico, δ , registrado em parte por milhão (ppm), solvente CD_3COCD_3 .

Com o complexo borano em mãos, foi iniciado o estudo da proteção da hidroxila fenólica com grupos alquila. Inicialmente, o complexo **48** foi tratado com carbonato de potássio e iodometano, dissolvidos em acetona. A reação foi acompanhada por CCD e, após 24 h, foi observado que toda matéria-prima tinha sido consumida. O produto bruto foi purificado por meio de coluna cromatográfica, obtendo-se a 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (**49**) como sólido branco, em 65% de rendimento (Esquema 21).



Esquema 23. Formação do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (**49**).

No espectro de IV (p. 118) destacaram-se a absorção em 3407 cm⁻¹ referente ao estiramento N-H indólico e as absorções em 2367, 2302, 2279 cm⁻¹ características do estiramento B-H. O espectro de RMN ¹H (p. 119) apresentou oito sinais, com destaque para singleto em 3,88 ppm referente aos três hidrogênios do grupo metoxila, confirmado no espectro RMN ¹³C (p. 120) pelo sinal em 51,74 ppm (Figura 30).

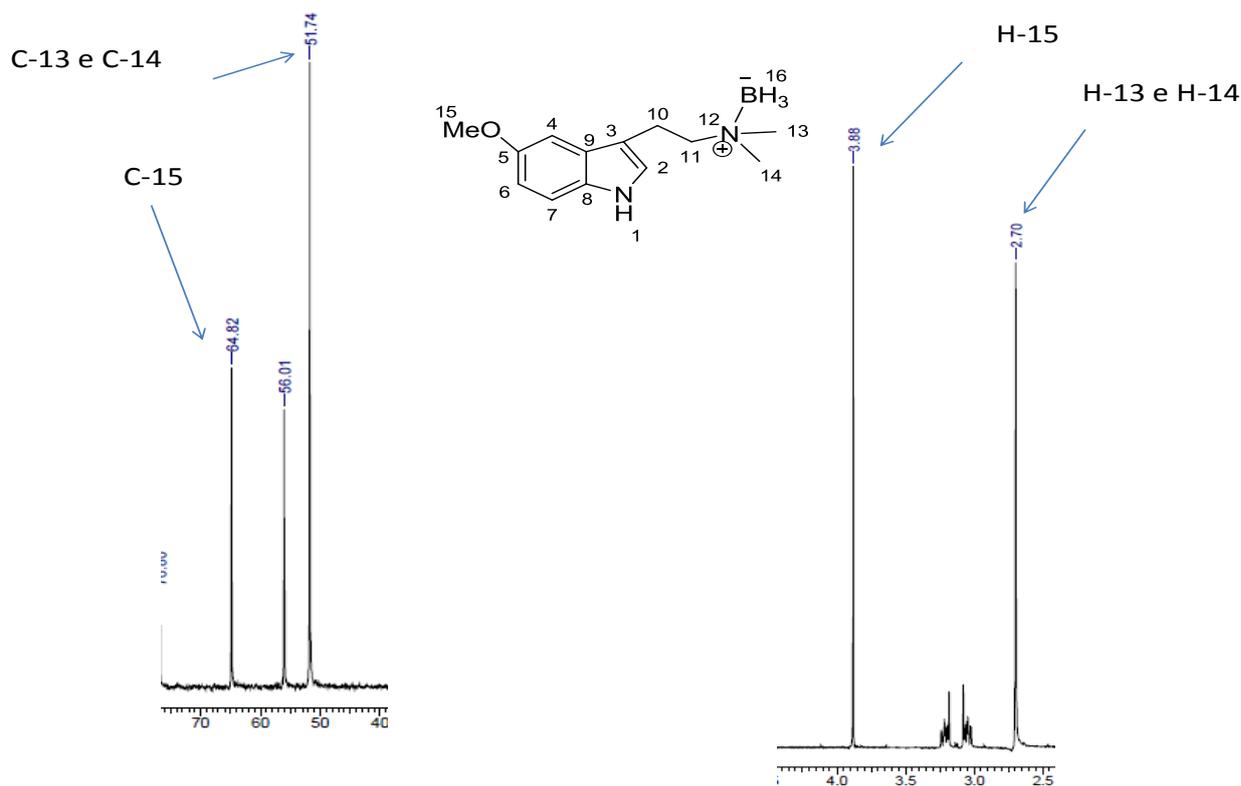
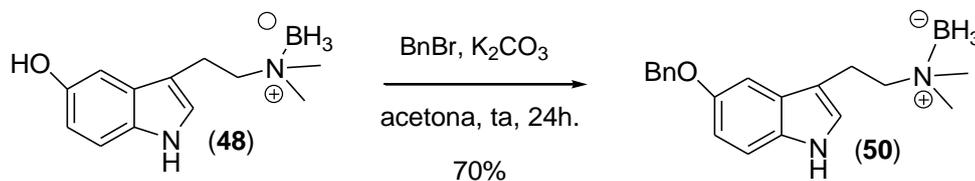


Figura 30. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e de RMN ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (**49**).

Por metodologia similar, o complexo **48**, foi transformado no complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**50**) em 70% de rendimento, como um sólido amarelado (Esquema 24).



Esquema 24. Formação do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**50**).

No espectro de IV (p. 121) destacaram-se a absorção em 3358 cm^{-1} relativa ao estiramento N-H indólico e as absorções em 2364 , 2313 , 2267 cm^{-1} características do estiramento B-H. O espectro de RMN ^1H (p. 122) apresentou sete sinais, dos quais se destacaram vários multipletos entre $7,48$ - $6,98\text{ ppm}$

correspondentes aos nove hidrogênios aromáticos e um singlete em δ 5,14 ppm referente ao metileno do grupo benzila. No espectro de RMN ^{13}C (p. 123) foram constatados quatorze sinais, com destaque para o carbono benzílico em 70,99 ppm (Figura 31).

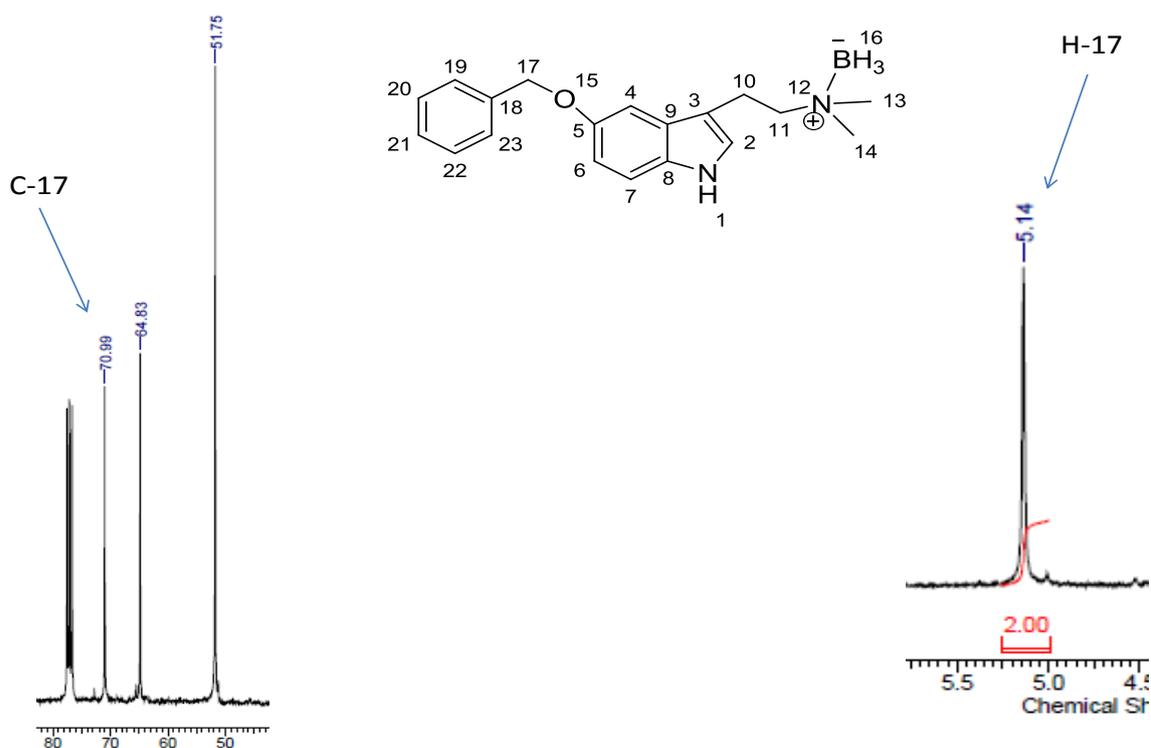
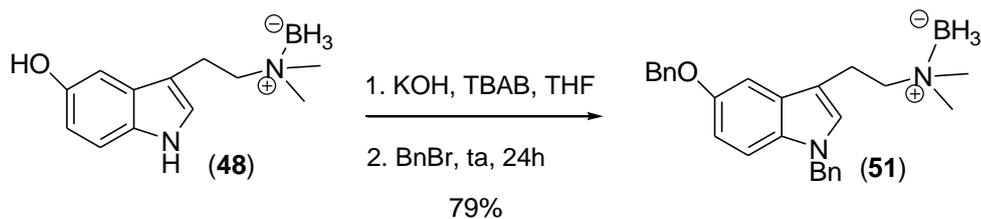


Figura 31. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**50**).

A proteção simultânea do grupo O-H e N-H no complexo borano **48** foi realizada de acordo com metodologia de empregando-se hidróxido de potássio e brometo de alquila em condições de transferência de fase. A reação chegou ao final quando toda a matéria-prima foi consumida (24h, CCD). Após purificação por meio de coluna cromatográfica, obteve-se o complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**51**), como um sólido branco em 79% de rendimento (Esquema 23).



Esquema 25. Formação do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**51**).

No espectro de IV (p. 124) destacaram-se além do estiramento N-H em 3406 cm^{-1} , três absorções características do estiramento B-H em $2367, 2305, 2273\text{ cm}^{-1}$. O espectro de RMN ^1H (p. 125) apresentou quatorze hidrogênios na região de aromático entre $6,95\text{-}7,53\text{ ppm}$ e dois sinais em $5,23$ e $5,17\text{ ppm}$, correspondentes aos hidrogênicos benzílicos. No espectro de RMN ^{13}C (p. 126) foram registrados treze sinais, com destaque para os sinais dos carbonos benzílicos em $66,40$ e $47,57\text{ ppm}$ (Figura 32).

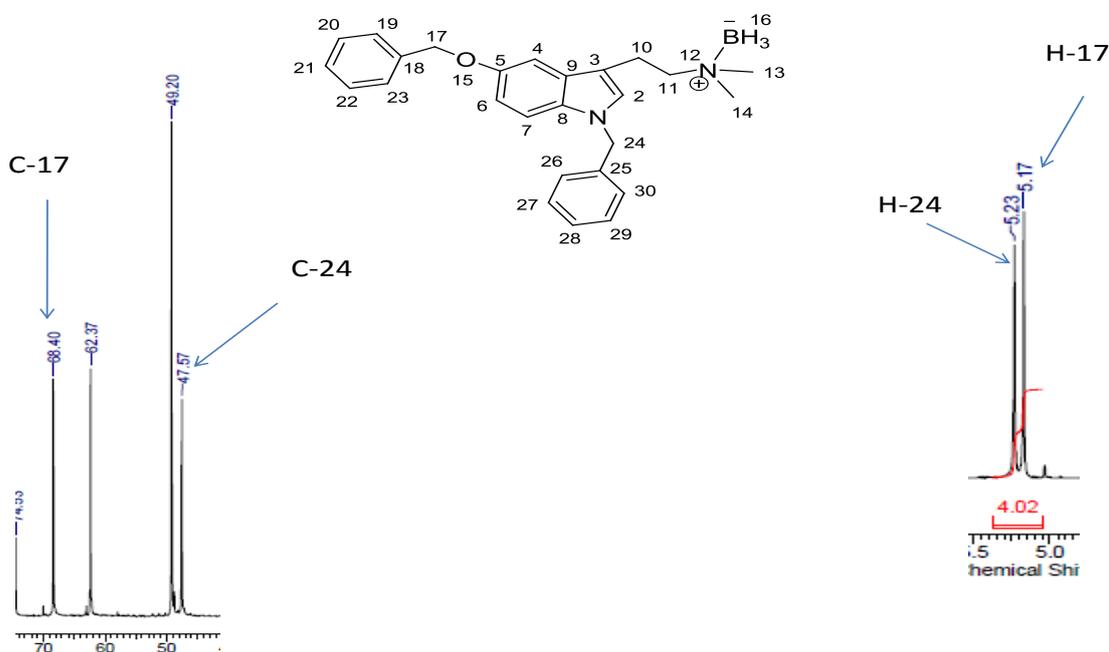
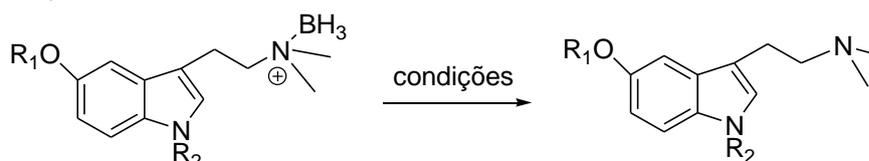


Figura 32. Regiões diagnósticas dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C (CDCl_3) do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**51**).

Dando continuidade ao planejamento sintético proposto, duas metodologias^{57,58} foram utilizadas com o objetivo de remover o grupo borano: hidrogenação catalítica e hidrólise ácida. Os resultados encontram-se registrados na (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados das reações de remoção do grupo borano.



Entrada	Complexo borano	R ₁	R ₂	Condições	Produto	Rend.(%)
a	48	H	H	Pd/C, MeOH, atm H ₂ , ta, 12 h	1	75
b	49	Me	H	Pd/C, MeOH, atm H ₂ , ta, 12 h	3	75
c	50	Bn	H	HCl _{aq} 2 M, THF, refluxo, 12h	52	70
d	51	Bn	Bn	HCl _{aq} 2 M, THF, refluxo, 12h	NI	--

NI = Produto não isolado.

Como mostrado na Tabela 6, a técnica de hidrogenação catalítica foi testada inicialmente com complexo borano **48** dissolvido em metanol e Pd/C, atmosfera de hidrogênio. Após 12 h, a mistura reacional foi filtrada em uma camada de celite e o produto bruto foi cromatografado em coluna de sílica gel, para fornecer a bufotenina (Entrada **a**). Determinadas as condições adequadas para realizar a remoção do grupo borano por hidrogenação catalítica, o complexo borano **49** foi submetido ao mesmo procedimento, gerando o composto **3** (Entrada **b**).

⁵⁷ Liu, X.; Cook, J. M.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 4023.

⁵⁸ Blakemore, P. R.; Kim, S. K.; Schulze, V. K.; White, J. D.; Yokochi, A. F. T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, 1, 1831.

Tendo em mente que o grupo benzila pode ser removido por hidrogenação catalítica, os complexos boranos **50** e **51** foram submetidos a tratamento com HCl_{aq} 2 M, em THF, sob refluxo. No caso do complexo **50**, a remoção do grupo borano gerou o produto esperado **52** com rendimento satisfatório (Tabela 6, Entrada **c**). Entretanto, a aplicação dessa mesma metodologia ao complexo borano **51** gerou uma mistura de produtos com ΔR_f menor que 0,1 de difícil de separação (Tabela 6, Entrada **d**). Outras metodologias foram testadas, entretanto, não se obteve sucesso.

Nos espectros de IV dos derivados alquilados **3** e **50** (p. 127 e 130) destacaram-se o estiramento N-H indólico em torno de 3200 e a ausência dos estiramentos correspondentes ao grupo BH_3 . Nos espectros de RMN ^1H (p. 128 e 131) foram observadas alterações nos deslocamentos químicos. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios dos grupos metilas e metilenos dos complexos boranos (**49** e **50**) e dos derivados alquilados (**3** e **52**) encontram-se registrados na Tabela 7.

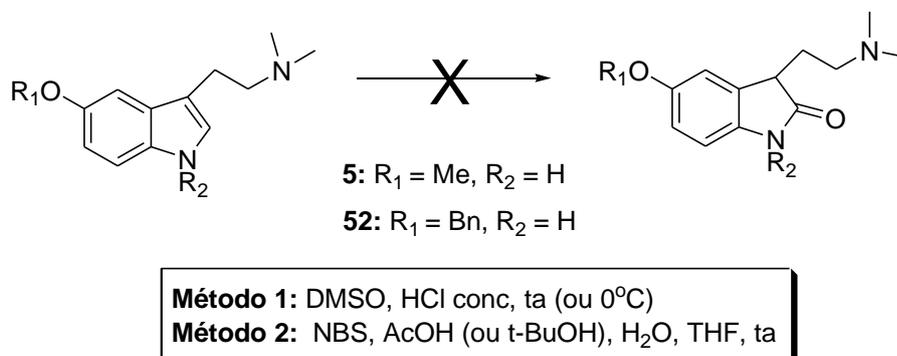
Tabela 7. Comparação entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios dos grupos metilas e metilenos dos complexos boranos (**49** e **50**) e dos derivados alquilados (**3** e **52**).*

RMN ^1H do complexo borano 49		RMN ^1H do derivado alquilado 3	
Grupos	δ (multiplicidade)	Grupos	δ (multiplicidade)
CH_3 e CH_3	2,70 (s)	CH_3 e CH_3	2,37 (s)
CH_2	3,18 (m)	CH_2	2,91 (m)
CH_2	3,08 (m)	CH_2	2,70 (m)

RMN ^1H do complexo borano 50		RMN ^1H do derivado alquilado 52	
Grupos	δ (multiplicidade)	Grupos	δ (multiplicidade)
CH_3 e CH_3	2,67 (s)	CH_3 e CH_3	2,65 (s)
CH_2	3,15 (m)	CH_2	3,04 (m)
CH_2	3,00 (m)	CH_2	3,04 (m)

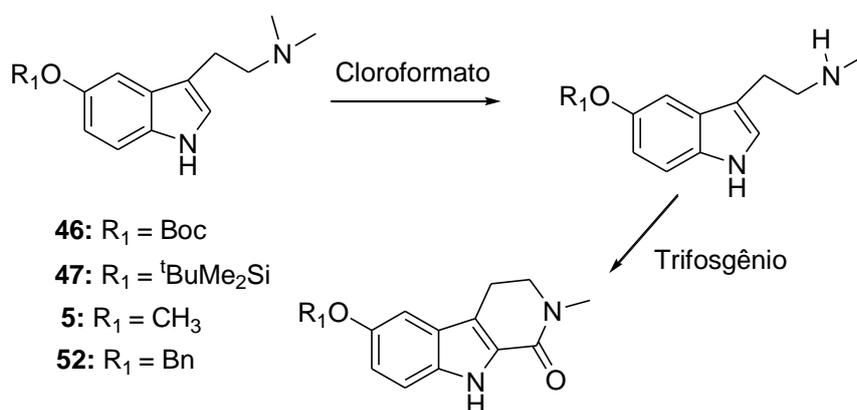
*Deslocamentos químicos, δ , em parte por milhão (ppm), **49**, **50**, **3** (CDCl_3) e **52** (CD_3OD).

Com os derivados alquilados em mãos, tentou-se a formação de oxindóis utilizando as duas metodologias já trabalhadas com derivados acilados e sililados, não sendo confirmada a formação dos derivados indólicos almejados (Esquema 26) e novos procedimentos não foram testados ainda.



Esquema 26. Tentativas de formação de derivados oxindóis.

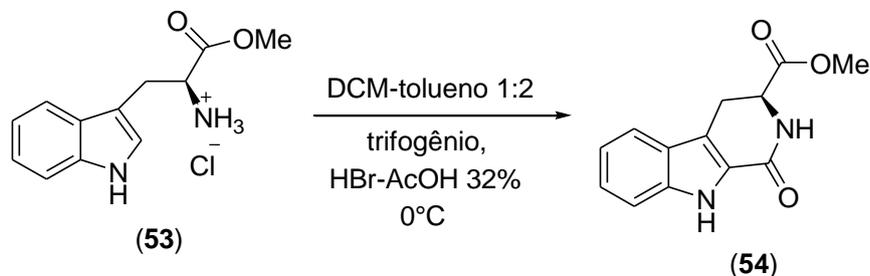
Em face desses resultados, a atenção foi voltada para a rota visando à formação de derivados oxo-carbolinas, baseada na redução da amina terciária com cloroformato, seguida de ciclização intermolecular com trifosgênio (Esquema 27).



Esquema 27. Planejamento sintético para obtenção de oxo-carbolinas.

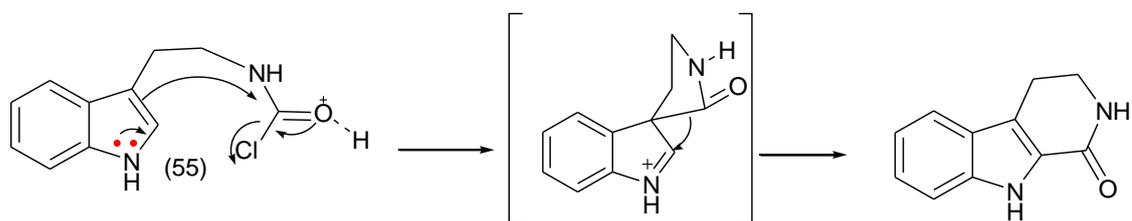
Inicialmente, foi testado a ciclização intermolecular com o éster metílico do triptofano (**53**) disponível no laboratório. O derivado triptofânico foi dissolvido em diclorometano e tolueno, trifosgênio e uma solução de AcOH-HBr foram adicionados e a mistura foi mantida sob agitação a 0°C. Ao final de 2h, a mistura reacional foi

diluída com clorofórmio e basificada com solução de bicarbonato de sódio saturado. O produto bruto foi cromatografado em coluna, obtendo-se a oxo-carbolina (**54**) com 74% de rendimento.



Esquema 28. Formação do oxo-carbolina (**54**) a partir do éster metílico do L-triptofano (**53**).

As primeiras tentativas foram executadas somente com tolueno, no entanto, não se observou a formação do composto esperado, provavelmente, devido à insolubilidade da matéria-prima em tolueno.³⁶ Para contornar essa situação, foram utilizados a mistura de solvente diclorometano-tolueno. De acordo com a literatura⁵⁹, mecanisticamente, a transformação química se processa via formação do intermediário clorado (**55**), seguida de ataque nucleofílico da dupla ligação que gera um sistema espiro no C-3 indólico sofrendo rearranjo tipo Pictet-Splengler (Esquema 29).



Esquema 29. Mecanismo da formação do oxo-carbolina.

⁵⁹Xiong, Z.; Gao, D, A.; Cogan, D. A.; Goldberg, D, R.; Hao, M. R.; Neil Moss, Pack, N. M. E.; Pargellis, C.; Skow, D.; Trieselmann, T.; Werneburg, B.; White, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 8, 1994.

No espectro de IV da substância **54** (p. 155) destacaram-se o pico intenso em 1732 cm^{-1} que corresponde à vibração de estiramento ligação C=O do grupo éster e 1669 cm^{-1} corresponde à vibração de estiramento ligação C=O da lactama cíclica e o sinal do estiramento N-H indólico largo em 3449 cm^{-1} . No espectro de ^1H RMN (p. 156) são observados dez sinais dos quais, destacaram-se os quatros hidrogênios na região de aromático entre 7,59-6,56 ppm, um hidrogênio em 7,59 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$), um hidrogênio em 7,49 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$), um hidrogênio em 7,30 (dd, $J = 1,0\text{ Hz}$), 7,14 (dd, $J = 1,0\text{ Hz}$). Comparando com a matéria-prima, foi constatada a ausência do sinal do hidrogênio na posição C-2 indólico (Figura 33).

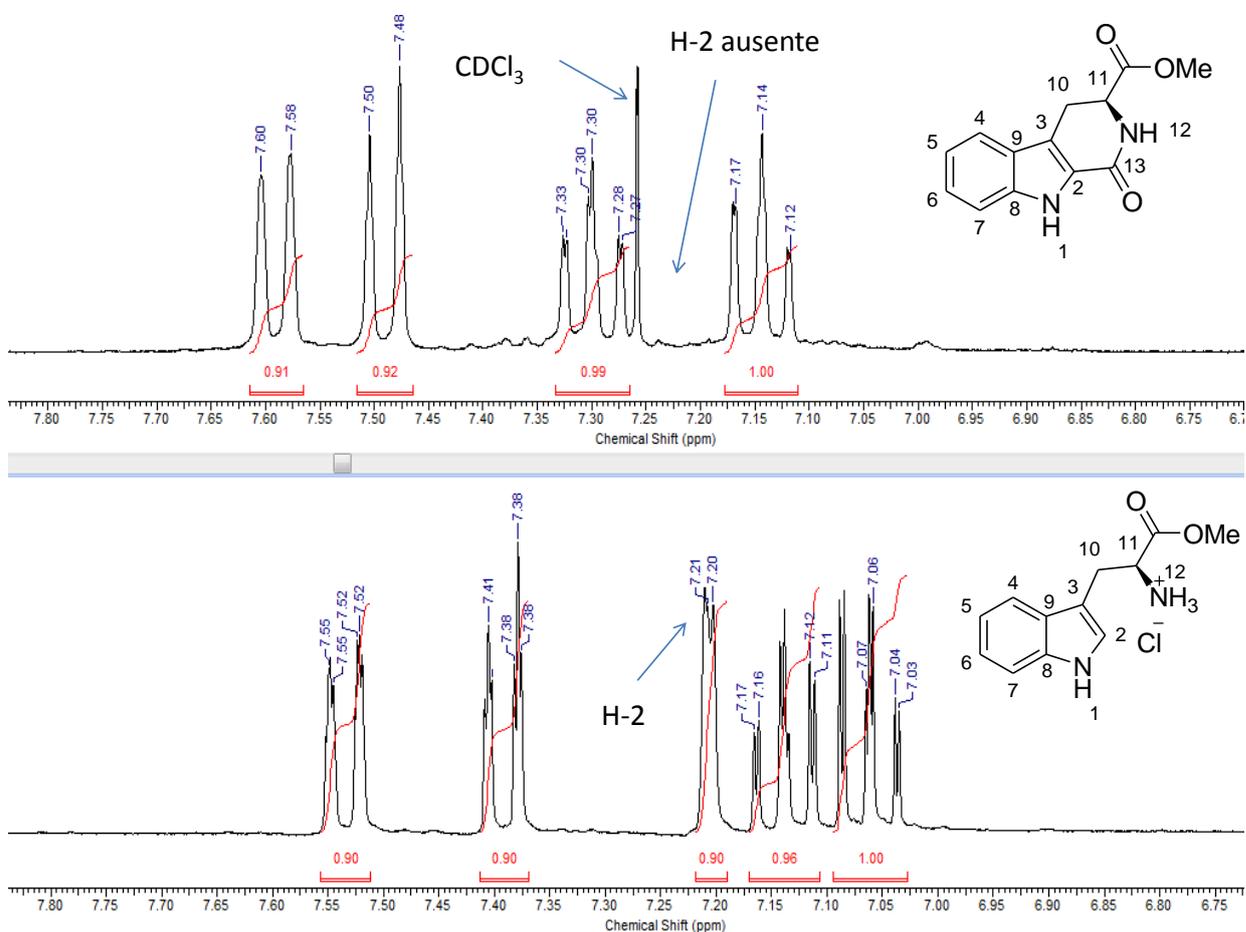


Figura 33. Comparação entre RMN ^1H do derivado triptofânico **53** e da oxo-carbolina **54** (CDCl_3).

O espectro de RMN ^{13}C (p. 157) apresentou-se onze sinais, dentre os quais se destacou o sinal do grupo C=O da lactama em $171,4\text{ ppm}$ (Figura 34).

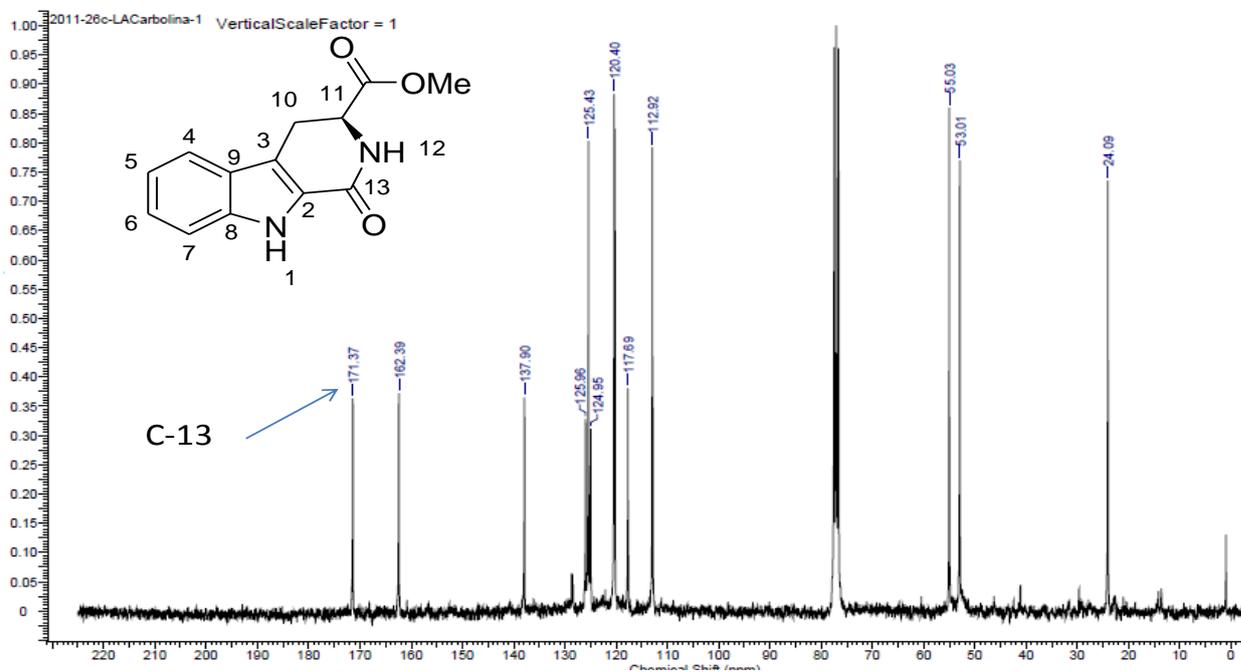


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) do oxo-carbolina **54**.

No espectro do COSY mostrou uma correlação entre hidrogênios H-10 diastereotópico e o hidrogênio na posição H-11 (Figura 35, p. 159).

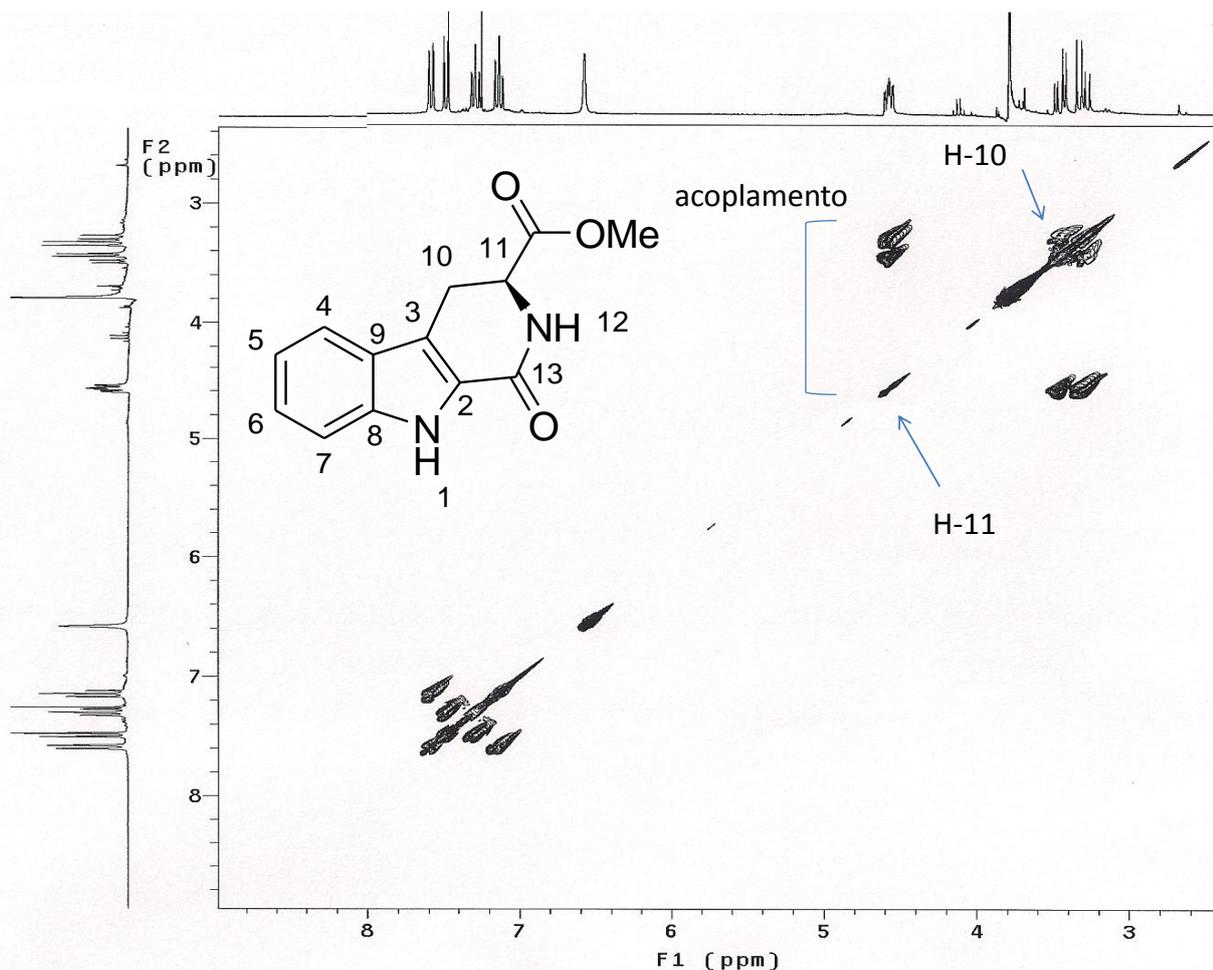
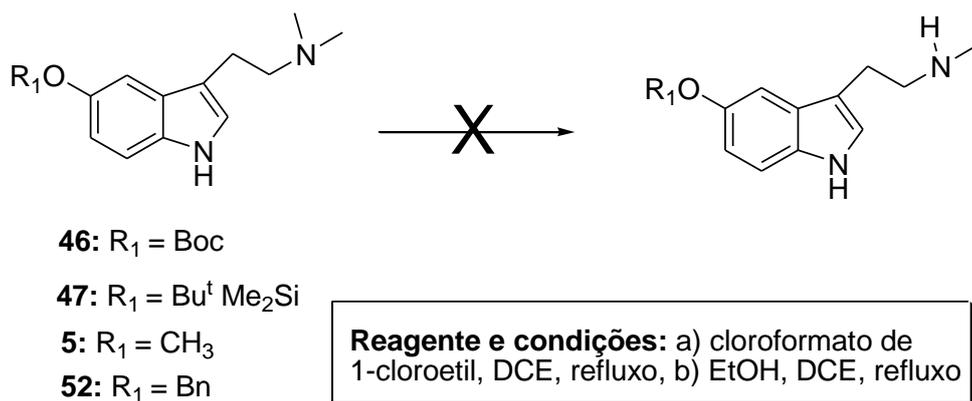


Figura 35. Região diagnóstica ampliada do espectro de COSY (CDCl_3) da oxo-carbolina **54**.

Com esse resultado satisfatório, foi dada continuidade a rota sintética planejada, redução da amina terciária para amina secundária seguida de ciclização intramolecular com trifosgênio. Inicialmente, em experimentos independentes, o derivado **3** foi tratado com cloroformato de 1-cloroetila em dicloroetano, sob refluxo, por 12 h. Etanol foi adicionado às respectivas misturas reacionais que foram mantidas por refluxo por 12 h adicionais. Ao final desse tempo, as respectivas misturas reacionais foram diluídas com éter etílico, lavadas e concentradas. O resíduo foi disposto às condições de ciclização já testadas com o derivado éster metílico-triptofano, resultando em mistura intratável, resultado idêntico obtido com os derivados **3**, **46**, **47** e **52** sob as mesmas condições reacionais (Esquema 30).



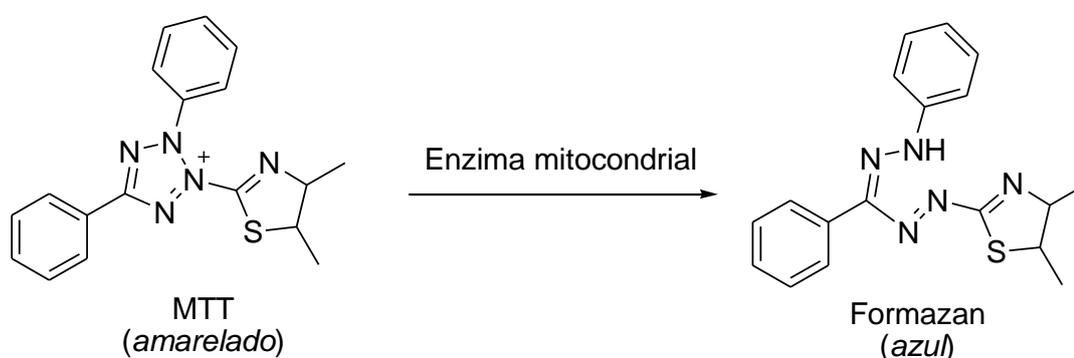
Esquema 30. Tentativas de formação de oxo-carbolinas derivadas da bufotenina.

Considerando-se as várias propriedades farmacológicas apresentadas por esta classe de compostos, as preparações de derivados da bufotenina geraram grandes expectativas quanto a suas atividades em testes farmacológicos, amostras de bufotenina (**1**) e dos seus derivados (**3**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **48**, **49**, **50** e **51**) foram enviadas para a Prof^a Dr^a Cláudia do Ó Pessoa do Laboratório de Oncologia Experimental (LOE), do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Saúde da Universidade Federal do Ceará para avaliação da citotoxicidade em linhagens de células tumorais.

***Avaliação da
atividade
citotóxica***

5. Avaliação da atividade citotóxica

A avaliação da atividade citotóxica dos compostos **1**, **3**, **41**, **42**, **43**, **44**, **45**, **48**, **49**, **50** e **51** foi realizada pelo método de quimio-sensibilidade do MTT. Este método foi descrito em 1983 por Mosman⁶⁰ e fundamenta-se na capacidade da enzima mitocondrial, succinil-desidrogenase converter o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difeniltetrazolium (MTT), de cor amarelada, em formazan, de cor azul (Esquema 31).



Esquema 31. Transformação do MTT pela enzima mitocondrial.

A taxa de conversão é detectada por colorimetria, onde se avalia a viabilidade e o estado metabólico das células, pois somente as células em bom estado realizam a conversão. Esse método permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação.⁶¹

⁶⁰Mosman, T.. *J.Immunol. Methods*, **1983**, 65, 55.

⁶¹Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K.D.; Kansara, M.; Rudert, F.; *Journal of Immunology*.**1996**, 156, 4092.

5.1. Material e métodos

As linhagens tumorais utilizadas, MDA-MB435 (melanoma - humano), HCT-8 (cólón - humano) e SF-295 (glioblastoma - humano), foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As amostras foram dissolvidas em DMSO na concentração estoque de 10 mg/mL (extratos) e 1 mg/mL (compostos isolados).

Para determinação da inibição do crescimento celular pelo método do MTT (Figura 38), as células foram plaqueadas em placas de 96 cavidades nas seguintes densidades: $0,7 \times 10^5$ (HCT-8), $0,6 \times 10^5$ (SF295) e $0,1 \times 10^6$ (MDAMB-435). As amostras foram adicionadas e as placas foram incubadas por 72 h em estufa a 5% de CO₂ a 37°C. Os extratos (50 µg/mL) e os compostos (5 µg/mL) foram testados em uma única concentração em triplicata em dois experimentos independentes. As absorbâncias foram obtidas com o auxílio de um espectrofotômetro de placa a 550 nm.

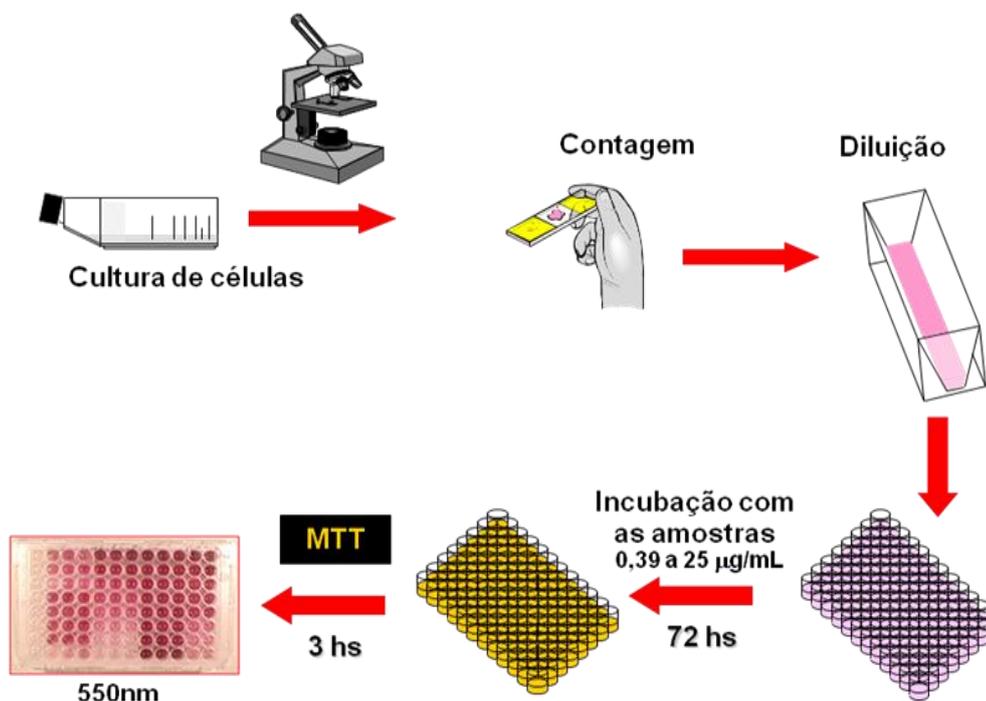


Figura 35. Modelo esquemático do método do MTT.

5.2. Resultados e discussão

Como mostrado na Tabela 8, uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas. Amostras sem atividade (SA), com pouca atividade (PA, inibição de crescimento celular variando de 1 a 50%), com atividade moderada (Mo, inibição de crescimento celular variando de 50 a 75%) e com muita atividade (MA, inibição de crescimento variando de 75 a 100%).

Tabela 8. Percentual de inibição do crescimento celular (IC%) dos compostos isolados em três linhagens tumorais testadas na concentração de 5 µg/mL.

Amostras	Linhagens celulares		
	HCT-8	MDA-MB435	SF295
1	PA (22,83%)	PA (34,42%)	PA (20,71%)
3	PA (26,21%)	PA (31,88%)	PA (23,48%)
41	PA (20,18%)	PA (34,16%)	PA (22,30%)
42	PA (22,22%)	MA (81,83%)	PA (23,58%)
43	PA (41,35%)	MA (100%)	PA (42,86%)
44	PA (15,71%)	PA (32,39%)	PA (23,89%)
45	PA (23,87%)	PA (28,92%)	PA (26,08%)
48	PA (24,39%)	Mo (56,56%)	PA (22,35%)
49	PA (5,17%)	PA (31,54%)	SA
50	Mo (55,45%)	Mo (62,73%)	Mo (50,55%)
51	PA (14,63%)	PA (24,36%)	PA (19,98%)

De acordo com os dados experimentais, dos onze compostos testados, apenas os sais quaternário com grupo benzila **42** e **43** apresentaram elevado e

seletivo potencial citotóxico frente à linhagem MDA-MB435. Já o complexo borano da bufotenina (48) e o seu derivado monosubstituído com grupo benzila (50), apresentaram potencial citotóxico moderado em pelo menos uma das três linhagens empregadas.

Esses resultados evidenciam que a bufotenina (1) não é citotóxica para as linhagens de células tumorais testadas. Interessantemente, os seus sais quaternários e complexos borano contendo um ou mais grupo benzila se destacaram dos demais derivados, sugerindo que além da presença do grupo polar com carga positiva na cadeia lateral, a presença do grupo benzila é importante para o perfil citotóxico dessa classe de compostos (Figura 36).

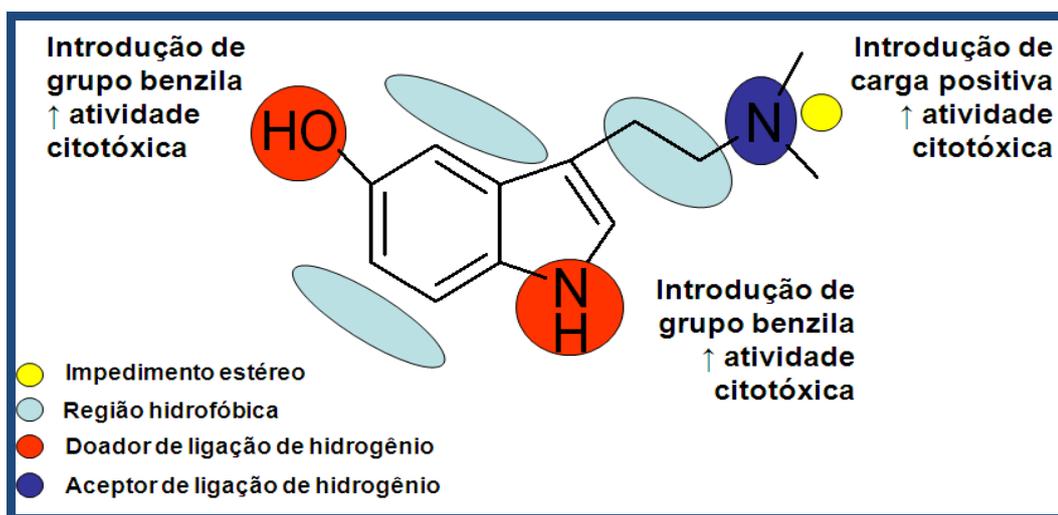


Figura 36. Regiões da bufotenina importantes para o reconhecimento molecular e modificações químicas que resultaram em inibição do crescimento celular.

Considerações finais

6. Considerações finais

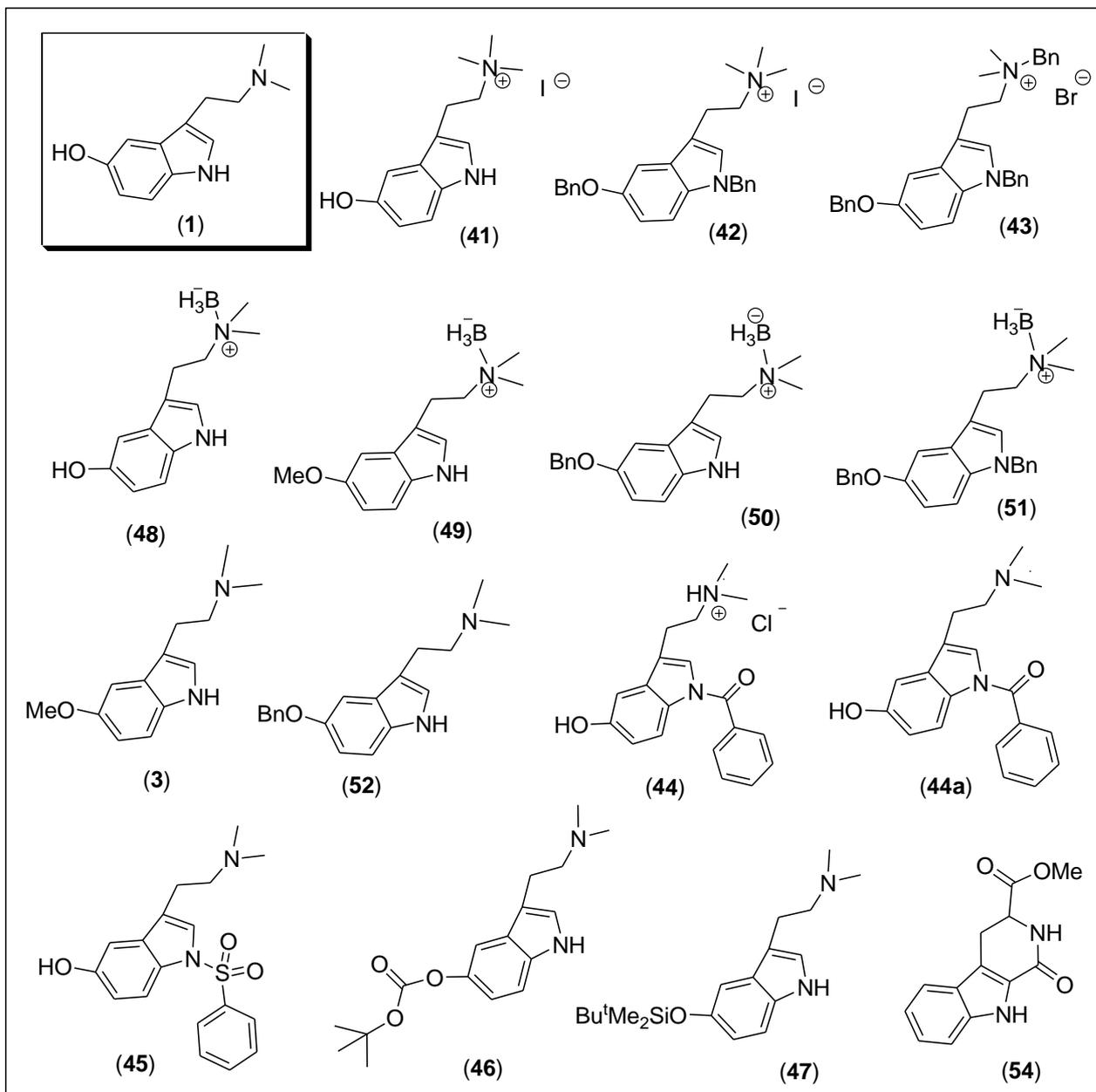
6.1. Conclusões

A presente dissertação abordou a importância das plantas do bioma Cerrado no cenário da Química Medicinal, em especial, da espécie *Anadenanthera peregrina* (Fabaceae: Mimosideae) por apresentar em suas sementes quantidades apreciáveis do alcalóide bufotenina (**1**), o qual poderá ser aproveitado de maneira sustentável para a obtenção de uma série de derivados triptamínicos com possíveis atividades biológicas.

Considerando os pressupostos que nortearam a execução do presente estudo, os seguintes objetivos foram atingidos:

- Das sementes de *Anadenanthera peregrina* foi isolado o alcalóide bufotenina (**1**) como único derivado triptamínico e, a partir deste, foram produzidos e caracterizados uma diversidade de compostos triptamínicos tais como: sais de amônio quaternário, derivados alquilados, carboxilados, sulfonado, além de complexos borano (Quadro 1), muitos deles não registrados na literatura, de acordo com as bases consultadas.
- Os procedimentos usados nas modificações químicas mostraram-se bastante eficientes, inclusive em relação ao controle da seletividade, evidenciada no protocolo usado para benzilação e sulfonação que permitiu a proteção do nitrogênio indólico mantendo a hidroxila fenólica desprotegida.
- A proteção de amina terciária via formação de um complexo borano provou ser um método alternativo para obtenção de derivados indólicos *O*-alquilados e *N*-alquilados, evitando-se a formação de sais quaternários na cadeia lateral.

- Os ensaios farmacológicos evidenciaram que a bufotenina (1) não é citotóxica para as linhagens de células tumorais testadas, porém modificações químicas na sua estrutura podem fornecer compostos com potencial antitumoral elevado e seletivo.

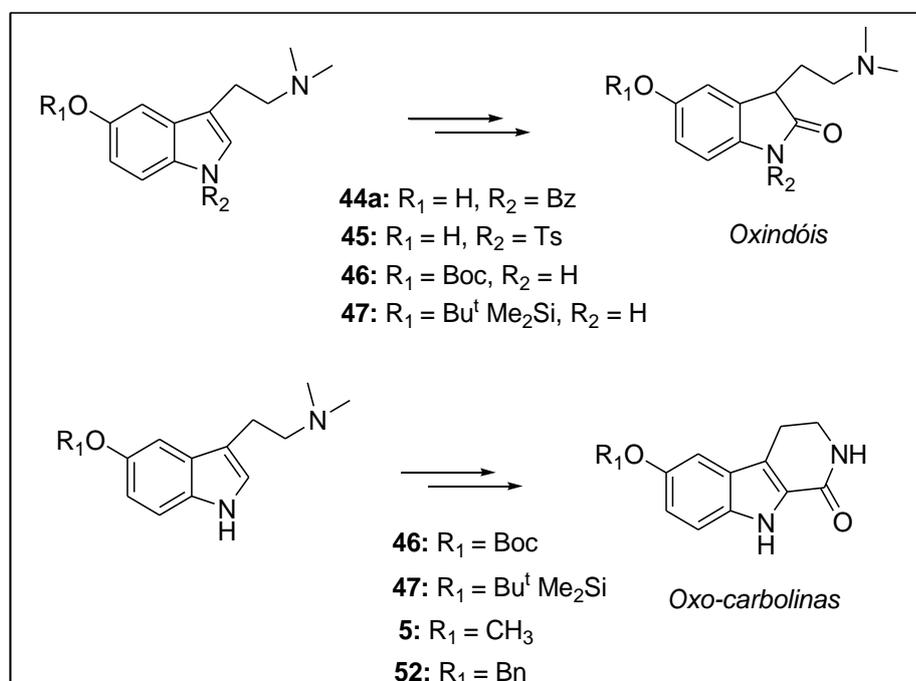


Quadro 1. Bufotenina e derivados triptamínicos produzidos.

6.2. Perspectivas

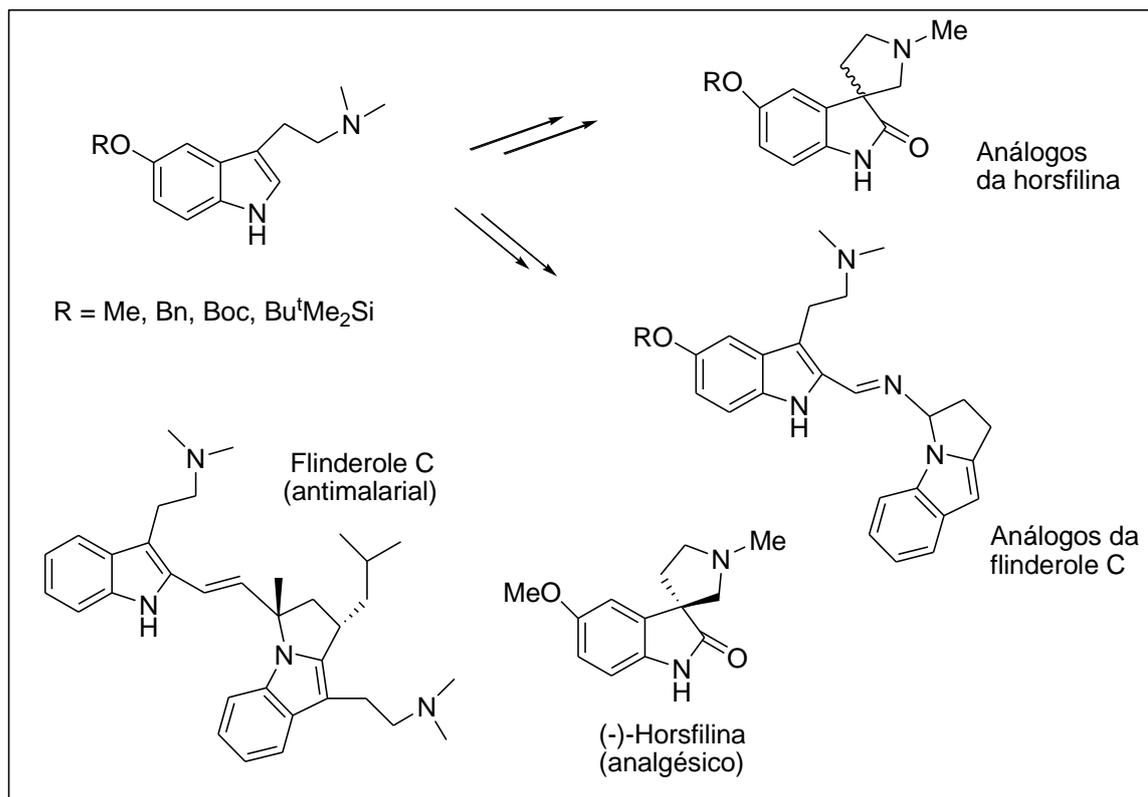
Os avanços alcançados nesse estudo, em especial quanto ao domínio das transformações químicas na bufotenina (**1**), fundamentam diversas perspectivas de atuação nesse campo, como por exemplo:

- Estudos por cristalografia de raio X para elucidação do modelo atômico do complexo borano (**48**), que diferentemente da matéria-prima apresenta padrão de cristalização bem definido.
- Estudos visando à utilização dos derivados triptamínicos obtidos na síntese de novos compostos indólicos contendo oxigênio na posição C-5, presente em poucos alcalóides indólicos como no caso da bufotenina (**1**). Dentre os alcalóides pretendidos destacamos alguns exemplos com moderada complexidade (oxindóis e oxo-carbolinas, Quadro 2) e de elevada complexidade (p.e. análogos da horsfilina ou da flinderola C⁶², Quadro 3).
- Em colaboração com pesquisadores de outros laboratórios especializados, realizar ensaios em modelo *ex vivo* visando identificação das possíveis atividades bio/farmacológicas.



Quadro 2. Alcalóides de complexidade molecular moderada.

⁶²Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2864.



Quadro 3. Alcalóides de elevada complexidade molecular.^{55,56}

***Parte
experimental***

Parte experimental

Procedimentos Gerais

- ◆ Os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados sem purificação adicional, exceto nas reações que requereram um maior grau de pureza e condições anidras.
- ◆ A bufotenina foi extraída de sementes de duas árvores nativas do gênero *Anadenanthera*, identificadas previamente como *A. peregrina* (*var. peregrina*) e *A. peregrina* (*var. falcata*), coletadas em dois períodos distintos, nas proximidades da Universidade de Brasília – Campus Darcy Ribeiro.
- ◆ As análises em cromatografia em camada delgada foram efetuadas em placas de silicagel suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm (Merck), utilizando como reveladores, iodo, luz ultravioleta, Dragendorff, ácido molibdofosfórico e vanilina sulfúrica.
- ◆ Os produtos foram purificados por recristalização, cromatografia clássica em coluna, usando como suporte sílica gel 60 (0,04-0,06 mm) e como eluentes: hexano:acetato de etila, metanol, acetato de etila:metanol:hidróxido de amônio em concentrações apropriadas.
- ◆ Os pontos de fusão foram determinados no bloco de Köfler e apresentados sem correção.
- ◆ Os espectros de IV foram registrados nos espectrômetros Bomem Hartmann & Braun (MB – 100), utilizando pastilhas de NaCl e filme de cloreto de sódio com valores expressos em cm⁻¹.
- ◆ Os espectros de RMN ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetro Varian Mercury plus (300 MHz e 75 MHz, 7.05 T), utilizando como solvente, clorofórmio-d, dimetilsulfóxido-d₆, acetona-d₆ e metanol-d₄. As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos foram expressos em δ (ppm)

com referência ao TMS. Os padrões de acoplamento definidos por s (simpleto), d (duplete), m (multiplete), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplete de dupletos), e sl (simpleto largo) e J definido em Hz. O assinalamento dos hidrogênios e carbonos foi confirmado por experimentos uni e bidimensionais (APT, COSY, HMQC, HMBC) quando necessário.

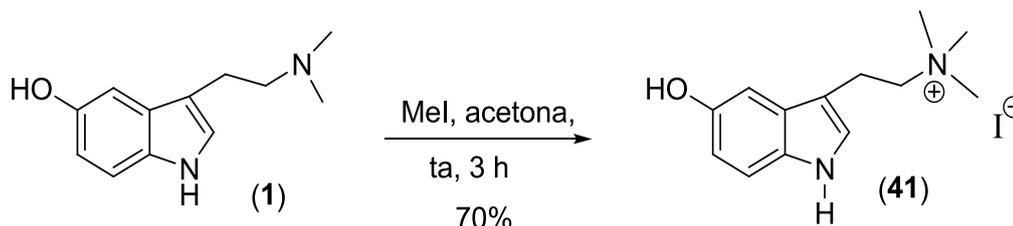
- ◆ Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM), utilizando cromatógrafo Shimadzu 7890 A, com coluna capilar de 5%-fenil-95%-metilsiloxano (HP5, 30 mm x 0,32mm x 0,25 μ m) e hélio como gás carreador (1,0 mL/min). A temperatura do forno foi programada de 60 a 240°C, a uma taxa de aquecimento de 3°C/min. Um miligrama de amostra foi dissolvida em 1,5 mL de metanol e 1 μ L da solução foi injetada no modo com divisão de fluxo (1:50), em injetor a 250°C. Os espectros de massas obtidos foram comparados como dados da biblioteca Wiley 6ª Ed.
- ◆ Os nomes dos compostos foram atribuídos segundo o programa ChemDraw Ultra 6.0, que segue as regras da IUPAC. Os espectros de uni-dimensionais foram processados utilizando o programa ACDlabs 12.0 e programa do próprio espectrômetro.

Extração da bufotenina (1) de sementes de *Anadenanthera*¹⁰



As sementes de *Anadenanthera* foram secadas à temperatura ambiente, protegidas da umidade e reduzidas a pó para então proceder à extração química, onde 120 g de sementes trituradas foram agitadas em 300 mL de etanol comercial a 96% e 1% ácido tartárico durante quatro horas, com uso de agitador magnético. A suspensão foi filtrada em funil de Buchner; o filtrado etanólico foi reservado e a torta foi submetida a um segundo ciclo de extração. Em experimento paralelo, uma segunda amostra de 120 g do pó foi submetida ao mesmo protocolo. Os filtrados etanólicos provenientes das duas amostras foram combinados e concentrados no rotaevaporador. O resíduo foi diluído com 40 mL de água destilada e acidificado com 60 mL de HCl 2N. A solução ácida resultante foi transferida para um funil de separação, extraída 9 vezes com 60 mL de diclorometano e uma vez com 60 mL clorofórmio. A fase aquosa foi alcalinizada a pH 9-10 com hidróxido de amônio concentrado e, em seguida, extraída por 10 vezes com 60 mL de clorofórmio. As fases orgânicas foram reunidas, o combinado secado com sulfato de sódio e concentrado no rotaevaporador, fornecendo a bufotenina (1) como sólido amarelado [4,50g, 2,9%, R_f 0,49 (MeOH), p.f. 155 °C, (literatura R_f 0,27 (metanol), p.f. 146,5°C).⁷ **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3399, 3237, 1619, 1466, 1247, 1223, 1171, 827, 797. **NMR ¹H (300 MHz, acetona-d)** δ : 9,74 (sl, 1H), 7,18 (dd, $J = 0,6$ e 8,6 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,76 - 6,61 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,26 (s, 6H). **NMR ¹³C (75 MHz, acetona-d₆)** δ : 150,5, 122,7, 111,4, 102,5, 60,3, 44,7, 23,5.

Iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidróxindol) (41)

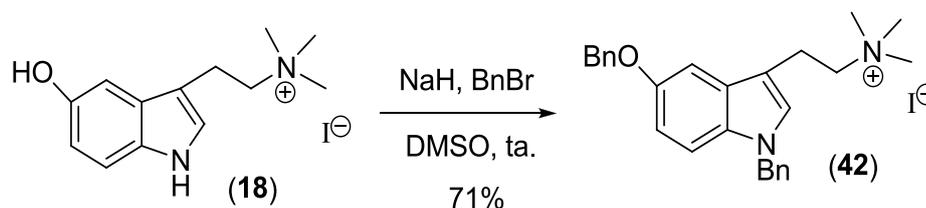


Parâmetros	(1)	Acetona	CH ₃ I
N° Eq.	1,0	--	2,0
MM (g/mol)	204,27	--	141,94
Massa (g)	0,204	--	0,283
Volume (mL)	--	3	--
N° mols	1,0x10 ⁻³	--	2,0x10 ⁻³

Em um balão de 100 mL adaptado com um condensador de refluxo, foram adicionados 6 mL de acetona e 0,204 g de bufotenina (1) e 0,13 mL de iodeto de metila, gota a gota. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por cerca de 3h, quando se observou a precipitação de um sólido. A suspensão foi filtrada em funil de Buchner, o resíduo sólido foi lavado com cerca de 10 mL de acetona gelada e secado no dessecador para fornecer um sólido branco, caracterizado como o iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidróxilindol) (41), (0,243 g, 70%, p.f. 207-210°C).

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: 3347, 3413, 1638, 1617, 1456, 1201, 1096, 616. **NMR ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ :** 10,65 (sl, 1H), 8,72-8,66 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 6,62-6,59 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,88-6,88 (m, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 6,61-6,60 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,48-2,47 (m, 9H). **NMR ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ :** 150,7; 131,1; 127,6; 112,4; 112,1; 107,7; 102,6; 65,7; 52,9; 19,1.

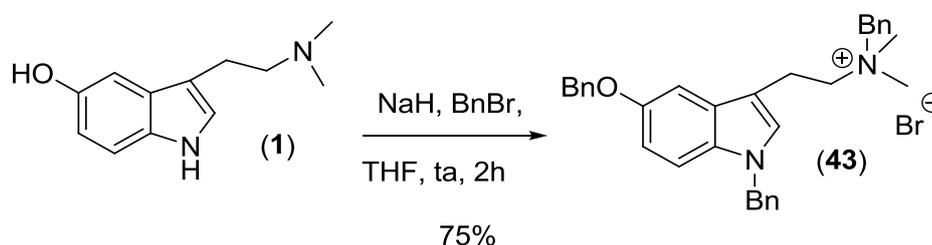
Iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (42)



Parâmetros	(2)	DMSO	PhCH ₂ Br	NaH
Eq.	1,0	--	3,0	6,8
MM (g/mol)	346,21	--	171,0	29,33
Massa (g)	0,346	--	0,513	0,20
Volume (mL)	--	3	--	--
Nº mols	1,0x10 ⁻³	--	3,0x10 ⁻³	6,8x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,346 g do sal de bufotenina **2** e 3 mL DMSO previamente tratado e, em seguida, foi adicionado 0,20 g de hidreto de sódio sem lavar com hexano. A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, durante 20 min, quando então foi adicionado 0,35 mL de brometo de benzila e a agitação foi mantida por 5 h, à temperatura ambiente. Ao final foram adicionados 5 mL de acetato de etila e a mistura foi lavada por 6 vezes com água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à pressão reduzida, fornecendo o iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (**42**), como sólido claro (373 mg; 71%, p.f. 225-227°C). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3389, 1485, 1214, 1184, 1030, 741, 704. **NMR ¹H (300 MHz, DMSO-d₆)** δ : 7,52 - 7,18 (m, 11H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,59 - 3,49 (m, 4H), 3,16 (s, 9H). **NMR ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆)** δ : 152,5; 138,3; 137,6; 131,5; 128,5; 127,4; 111,9; 111,1; 108,0; 102,5; 70,0; 65,0; 52,2; 49,1; 18,6.

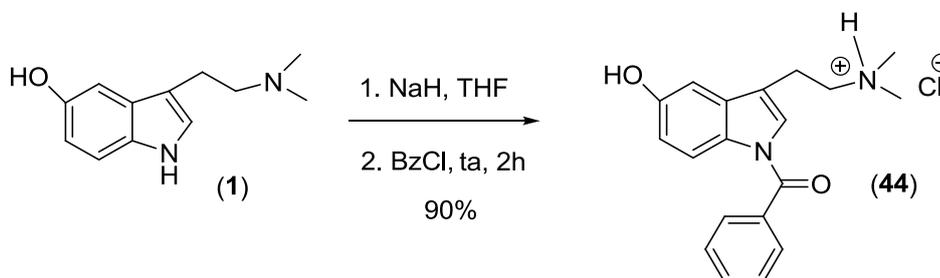
Brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzilindol) (43)



Parâmetros	(1)	Acetona	PhCH ₂ Br	NaH
Eq.	1,0	--	3,0	6,8
MM (g/mol)	204,27	--	171,0	29,33
Massa (g)	0,2043	--	0,564	0,20
Volume (mL)	--	3	--	--
Nº mols	1,0x10 ⁻³	--	3,3x10 ⁻³	8,3x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,204 g de bufotenina **1** e 3 mL THF seco e, em seguida, foram adicionados 0,20 g hidreto de sódio. A mistura foi deixada sobre agitação, à temperatura ambiente, durante 20 min, quando então foi adicionado 0,40 mL de brometo de benzila e a agitação foi mantida por 5 horas adicionais, à temperatura ambiente. Ao final desse tempo, foram adicionados 6 mL de água destilada e a mistura foi extraída por 2 vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado, à pressão reduzida, fornecendo sólido escuro. O produto foi recristalizado com metanol-éter, fornecendo brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (**20**) (357 mg, 75%, p.f. 121-123 °C). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3512, 3414, 2945, 2365, 2318, 2270, 1488, 1213, 1169, 805, 509. **NMR ¹H (300MHz, CDCl₃)** δ : 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 8H), 7,23 - 7,04 (m, 5H), 7,00 - 6,89 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,69 - 2,67 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 166,7; 144,4; 134,9; 133,7; 129,9; 128,7; 127,3; 125,1; 116,0; 112,2; 110,6; 109,2; 57,7; 42,3; 20,6.

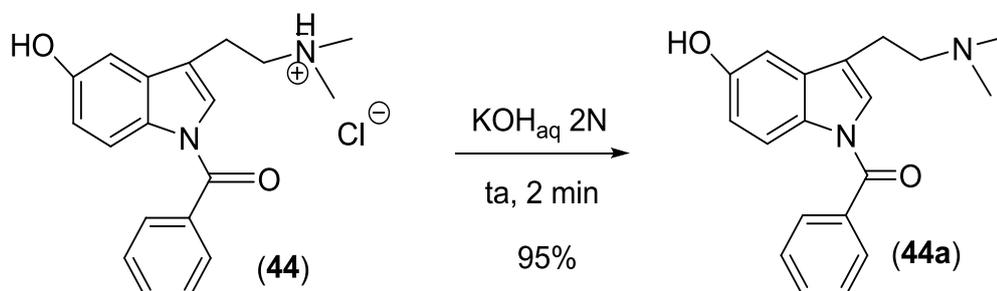
Cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol) (44)



Parâmetros	(1)	BzCl	THF	NaH
Eq.	1,0	3,0	--	8,3
MM (g/mol)	204,27	140,56	--	23,99
Massa (g)	0,2043	0,1405	--	0,201
Volume (mL)	--	--	3	--
Nº mols	1,0x10 ⁻³	1,0x10 ⁻³	--	8,3x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL contendo 0,204 g de bufotenina (1) dissolvida em 3 mL THF seco foi adicionado 0,201g hidreto de sódio. A mistura foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, durante 20 min e, em seguida, foi adicionado 0,140 g de cloreto de benzoíla. Após 2 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo escuro resultante foi recristalizado 4x em acetona-éter, fornecendo sólido marrom caracterizado como cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol) (44) (0,310 g, 90%, p.f. 115 °C). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3237, 2945, 1727, 1445, 1268, 1173, 715. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,18 (dd; $J = 7,2, 1,3$ Hz; 2H), 7,68 (m, 1H), 7,54(m, 2H), 7,45 (m, 3H), 6,98 (dd; $J = 8,6, 2,0$ Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,87 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 150,7; 135,2; 129,7; 126,5; 124,4; 110,3; 110,3; 108,4; 108,2; 68,4; 62,4; 49,2; 47,6; 18,9.

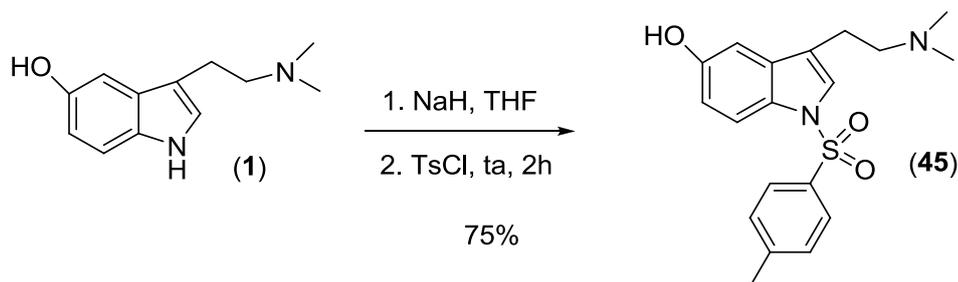
3-[2-(Dimetilamino)etil]-1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol (44a)



Parâmetros	(44)	KOH 2N
Eq.	1,0	--
MM (g/mol)	308,38	--
Massa (g)	0,344 g	--
Volume (mL)	--	5
Nº mols	$1,0 \times 10^{-3}$	10

Em um balão de 25 mL, 0,344 g do cloridrato **44** foram dissolvidos em 5 mL de uma solução aquosa de KOH 2N. Imediatamente após a dissolução, a mistura foi extraída 5x com 4 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e concentrada no rotaevaporador, fornecendo óleo marrom claro caracterizado como o 3-[2-(dimetilamino) etil]-1-benzoil-1-*H*-indol-5-ol (**44a**) (0,277 g, 95%). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3289, 1723, 1600, 1551, 1388, 1288, 1176, 1090, 1067, 801, 712. **RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ : 8,73 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 7,2, 1,3$ Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,61(m, 2H), 7,39 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,6, 2$ Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,87 (s, 6H). **RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ : 165,4; 144,1; 134,6; 133,4; 129,8; 128,7; 123,0; 115,5; 113,7; 111,6; 110,7; 60,1; 44,6; 23,3.

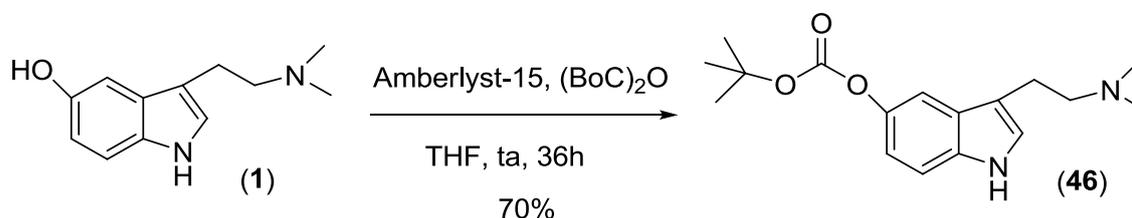
3-(2-(Dimetilamino)etil)-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (45)



Parâmetros	(1)	THF	TsCl	NaH
Eq.	1,0	--	3,0	8,3
MM(g/mol)	204,27	--	190.65	23,99
Massa (g)	0,2043		0,572	0,201
Volume (mL)	--	4	--	--
N° mols	1,0x10 ⁻³	--	3,0x10 ⁻³	8,3x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL contendo bufotenina (**1**) dissolvida em THF seco foi adicionado 0,201 g de hidreto de sódio. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 20 min, em seguida, foi adicionado 0,572 g de cloreto *p*-toluenosulfonila. Após 2 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida e o resíduo escuro resultante foi recristalizado 4x numa mistura de acetona-éter e o solvente concentrado no rotaevaporador. Em seguida, o resíduo foi dissolvido em 5 mL de uma solução aquosa de KOH 2N e a mistura extraída 5x com 4 mL de diclorometano. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador fornecendo, sólido marrom escuro que foi caracterizado 3-(2-(dimetilamino)etil)-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (**45**) (0,3056 g, 85%, p.f: 79-80°C). **IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹**: 3399,3157, 2922, 2778, 1563,1543, 1460, 1396, 1274, 1174,1090, 1022,797,717. **NMR ¹H (300 MHz, acetona-d₆) δ** : 7,67 – 7,60 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,5, 0,6 Hz, 2H), 7,1 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,00 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 2,85 – 2,72 (m, 2H), 2,54 - 2.43 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 6H). **NMR ¹³C (75 MHz, acetona-d₆) δ** : 145,3; 142,7; 135,0; 132,4; 128,3; 124,1; 115,5; 112,6; 111,3; 59,7; 43,9; 22,5; 20,3.

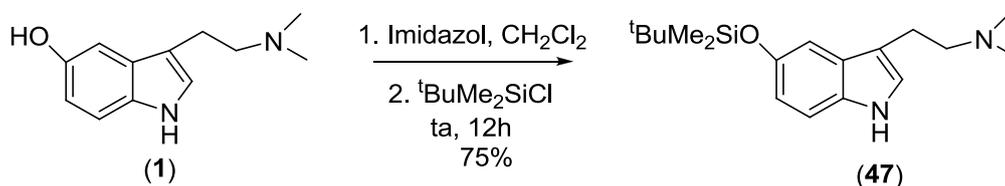
tert-Butil 3(2-(dimetilamino) etil-1*H*-indol-5-il carbonato (46)



Parâmetros	(1)	$(\text{BoC})_2\text{O}$	Amberlyst-15	THF
Eq.	1,0	1,0	15% m/m	--
MM(g/mol)	204,27	218,25	--	--
Massa(g)	0,2043	0,21825	0,0306	--
Volume (mL)	--	--	--	1,5
Nº mols	$1,0 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	--	--

A uma mistura de 0,2043 g de dicarbonato de *tert*-butila e 0,0306g de Amberlyst-15 dissolvidos em THF, foi adicionada 0,2043 g de bufotenina (1). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente e, após 36 horas, o solvente foi evaporado no rotaevaporador, o resíduo foi diluído com diclorometano e filtrado. A fase orgânica foi lavada 3x com água destilada e secada com sulfato de sódio. O óleo amarelado resultante foi cromatografado em coluna de sílica com 0,1% hidróxido de amônio-acetato de etila, fornecendo um óleo amarelo, caracterizado como *tert*-butil 3(2-(dimetilamino) etil-1*H*-indol-5-il carbonato (46). (0,197g, 70%). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3406, 3146, 2931, 1753, 1402, 1202, 1245, 1151, 887. **RMN ^1H (300 MHz , CDCl_3) δ** : 8,88 (s, 1 H), 7,33 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,3, 8,7$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,58 (s, 9H). **RMN ^{13}C (75 MHz , CDCl_3) δ** : 153,1; 144,3; 134,2; 127,5; 123,5; 115,6; 114,0; 111,58, 110,5; 83,1; 60,1; 45,3; 27,8; 23,5.

2-[5-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il]-*N,N*-dimetiletamina (47)



Parâmetros	(1)	Imidazol	t-BuMe ₂ SiCl	CH ₂ Cl ₂
Eq.	1,0	1,2	1,2	--
MM (g/mol)	204,27	68,08	150,72	--
Massa (g)	0,102	0,0531	0,0979	--
Volume (mL)	--	--	--	3
N° mols	0,5x10 ⁻³	6.5 x10 ⁻⁴	7,8 x10 ⁻⁴	--

Em um balão de 50 mL, 0,102g de bufotenina (1) e 0,0531 g de imidazol foram dissolvidos em 3 mL de diclorometano. Após 20 min, 0,0979 g de cloreto de *tert*-butildimetilsilila foi adicionado. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 h. Ao final desse tempo, a mistura foi diluída com diclorometano 3 mL e lavado 2x com água e 1x com solução aquosa 2N de hidróxido de potássio. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente concentrado. O óleo amarelo residual foi purificado por cromatografia em coluna com 0,1% hidróxido de amônio-acetato de etila, para fornecer um sólido amarelo caracterizado como 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletamina (47) (0,119g, 75%, p.f. 123). **IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹:** 3332, 2925, 2851, 2365, 1746, 1588, 1483, 1259, 1208, 951, 879, 632. **NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :** 8,02 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,04 – 6,92 (m, 1H), 6,80 – 6,69 (m, 1H), 2,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 1,02 (s, 9H), 0,26 (s, 6H), 1,05 – 0,92 (m, 23H), 0,26 – 0,13 (m, 14H). **NMR ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ :** 148,9; 131,8; 128,0; 122,3; 116,1; 113,7; 111,3; 108,3; 60,2; 45,4; 25,8; 23,7; 18,2; -4,40.

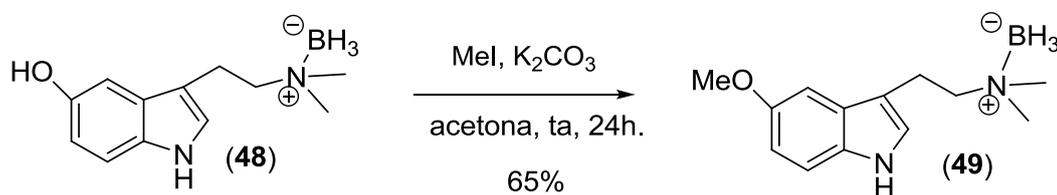
Complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina borano (48)



Parâmetros	(1)	THF	Me ₂ SBH ₃
Eq.	1	--	2
MM (g/mol)	204,27	--	75.96
Massa (g)	0,204	--	0,1519
Volume (mL)	--	4	--
Nº mols	1,0x10 ⁻³	--	2,0x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL contendo 0,204 g de bufotenina (1) dissolvida em 4 mL THF seco foi adicionado 0,1519 g de solução de THF 10 M de BH₃-Me₂S. A mistura reacional foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente, até que toda matéria-prima fosse consumida (CCD, metanol-acetato de etila 1:1, vanilina sulfúrica) cerca de 2 h. O solvente foi evaporado à pressão reduzida, o resíduo escuro resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado 3x com uma solução de hidróxido de amônia 5%. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, concentrada no rotaevaporador. O óleo vermelho escuro resultante foi cromatografado em coluna de sílica gel, utilizando acetato de etila-hexano 1:5, para fornecer um óleo marrom claro caracterizado como o complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48). (0,2071 g, 95%). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3395, 3028, 2894, 1697, 1576, 1485, 1485, 1220, 927, 698. **RMN ¹H (300 MHz, acetona-d₆)** δ : 9,81 (s, 1H), 7,22 (dd, $J = 8,6, 0,6$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,01 (dt, $J = 2,4, 0,6$ Hz, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,66 (s, 6H). **RMN ¹³H (75 MHz, acetona-d₆)** δ : 150,7; 131,6; 128,1; 123,3; 111,6; 111,6; 102,4; 64,6; 50,9; 20,2.

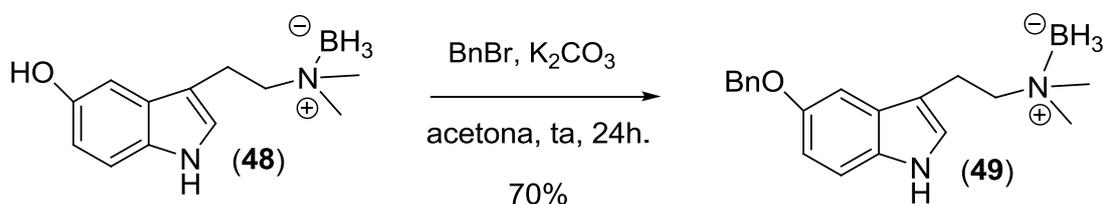
Complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina borano (49)



Parâmetros	(48)	Acetona	MeI	K ₂ CO ₃
Eq	1,0	--	10,0	10,0
MM (g/mol)	218,10	--	141,94	138,21
Massa (g)	0,109	--	0,213	0,691
Volume (mL)	--	3	--	--
Nº mols	0,50x10 ⁻³	--	5,0x10 ⁻³	5,0x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL contendo 0,109 g do complexo borano **48** dissolvido em de 3 mL acetona anidra foi adicionado 0,691 g de carbonato de potássio. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura durante 20 min, em seguida, 0,213 g de iodeto de metila foi adicionada e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Após 24 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, o óleo amarelo claro foi dissolvido em diclorometano e lavado 3x com água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, concentrada no rotoevaporador e o óleo amarelo claro resultante foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel, com acetato de etila-hexano 1:5, fornecendo sólido branco caracterizado como complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (**49**) (0,075 g, 65%, p.f: 134-136 °C). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3418, 2951, 2385, 2282, 1584, 1489, 1281, 1214, 1169, 1038, 984, 880, 826, 801, 507. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7,94 (s, 1H), 7,26(d, $J = 8.5$, 1H), 7,08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,70 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 150,7; 131,6; 128,5; 123,5; 112,4; 111,9; 111,62; 110,5; 102,4; 64,7; 50,9; 20,2.

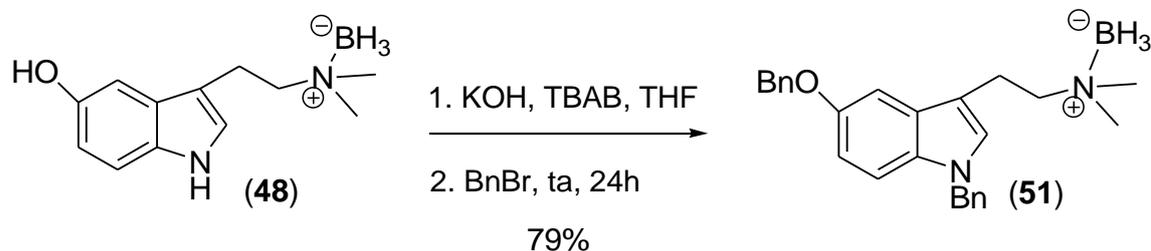
Complexo 5-benzóxi-dimetiltriptamina borano (50)



Parâmetros	(48)	Acetona	BnBr	K ₂ CO ₃
Eq.	1	--	10,0	10,0
MM (g/mol)	218,10	--	171,04 g / mol	138,21
Massa (g)	0,109g	--	0,855	0,691
Volume (mL)	--	3	--	--
N° mols	0,5x10 ⁻³	--	5,0x10 ⁻³	5,0x10 ⁻³

Em um balão de 50 mL contendo 0,109g do complexo borano **48** dissolvido em de acetona anidra, foi adicionada 0,691g de carbonato de potássio. A mistura foi mantida sob agitação à temperatura durante 20 min, em seguida, adicionou-se iodeto de metila e a mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Após 24 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, o óleo amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado 3x com água destilada. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, concentrada no rotoevaporador e o óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel, gradiente 20% acetato de etila-hexano, fornecendo sólido amarelo caracterizado como o complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**50**) (0,096 g, 70%, p.f.135-137°C). **IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹**: 3358, 2359, 2364,2313, 2267, 1623, 1488, 1448, 1274, 732, 698, 616. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ** : 7,97(s, 1H), 7,37 (m, 7H), 6,96 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,67 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ** : 153,1; 137,6; 131,6; 128,57-127,7; 122,8;113,0; 112,1; 111,6; 102,2; 71,0; 64,8; 51, 8; 20,5 .

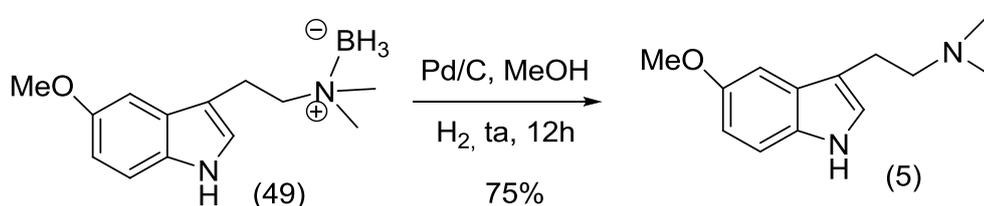
Complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina borano (51)



Parâmetros	(48)	TBAB	KOH	BnBr	THF
Eq	1,0	0,12	8,0	8,0	--
MM (g/mol)	218,10	322,37	56,105	171,04	--
Massa (g)	0,109	0,0193	0,224	0,684	
Volume (mL)	--	--	--	--	4
Nº mols	$0,5 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$	

Em um balão de 50 mL contendo 0,109 g do complexo borano (**48**) dissolvido em 4mL de THF seco, foram adicionados, 0,684g de brometo de benzila, 0,0193 g de TBAB e 0,224 g de hidróxido de potássio. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Após 24 h, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, óleo amarelo resultante foi dissolvido em diclorometano e lavado sucessivamente com água destilada e solução de saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi secada utilizando sulfato de sódio anidro e solvente foi evaporado. O óleo amarelo resultante foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel, gradiente 20% acetato-hexano, fornecendo um sólido branco caracterizado como o complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (**51**) (0,157 g, 79%, p.f.102-104°C). **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2365, 2269, 1493,17, 1457, 1219, 1174, 736. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 7,53-6,95 (m, 14H), 6,68 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,69 (s, 6H). **RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃)** δ : 150,7; 135,2; 129,7; 126,4; 124,4; 110,3, 110,3, 108,4; 108,2; 99,94, 68,4; 62,4; 49,2; 47,6; 18,0.

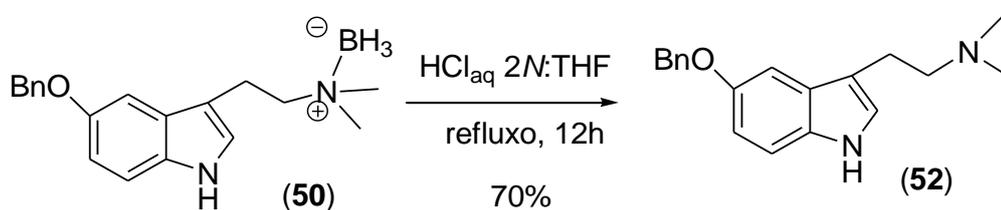
5-Metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (3)



Parâmetros	(49)	Pd/C 10%	Metanol
Eq	--	--	--
MM(g/mol)	--	--	--
Massa(g)	0,1908	0,105	--
Volume (mL)	--	--	44
N° mols	4,59x10 ⁻⁴	--	--

Em um balão de 100 mL contendo 0,1908 g do complexo borano **49** dissolvido em 44 mL de metanol, foi adicionada 0,105 g de Pd/C 10 %. O ar atmosférico da mistura reacional foi expurgado e a suspensão foi mantida em agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de H₂. Ao final de 12 horas, a suspensão foi filtrada através de uma cama de celite. A fase orgânica foi concentrada no rotaevaporador e o resíduo cromatografado em coluna sílica gel, com 0,1 % hidróxido de amônio-acetato de etila, fornecendo óleo amarelado caracterizado como a 5-metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (**5**) (0,075g, 75%) **IV (KBr)** $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 3297,1582, 1488,1457, 1214, 798. **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ : 8,14 (d, *J* = 7,1, 1H), 7,65 (d, *J* = 5,0, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,1, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,86 (s, 6H). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ : 150,8; 135,2; 129,7; 126,4-124,4; 110,3; 110,3; 108,4; 108,2; 68,4; 62,4; 49,2; 47,6; 18,0.

5-Benziloxi-dimetiltriptamina (52)

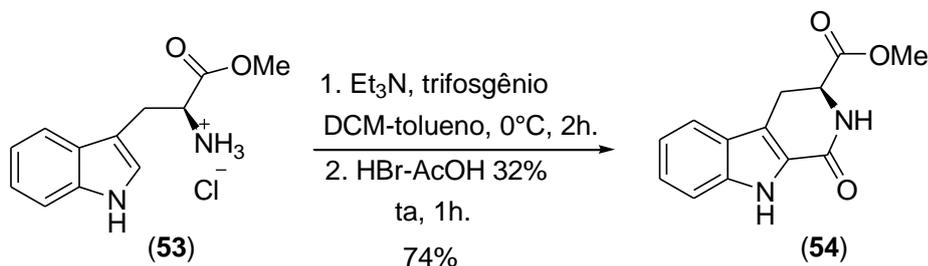


Parâmetros	(52)	$\text{HCl}_{\text{aq}} 2\text{N}$	THF
Eq.	1,0	--	--
MM(g/mol)		--	--
Massa(g)	0,100	--	--
Volume (mL)	--	3	5
Nº mols	$3,24 \times 10^{-4}$	--	--

Em um balão de 50 mL contendo 0,100g do complexo borano (50) dissolvido em 5 mL de THF, foram adicionados 3 mL de uma solução aquosa de ácido clorídrico 2 N. A mistura reacional foi mantida sob agitação e refluxo e ao final de 12 h foi concentrada no rotaevaporador, diluída com 3 mL de água e basicada (pH=8) com hidróxido de amônia concentrado, gota a gota. Em seguida, a mistura foi extraída 3x com 5 mL diclorometano. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna sílica gel, gradiente 0,1% hidróxido de amônio-acetato de etila, fornecendo um óleo amarelado, caracterizado como a 5-benzilóxi-dimetiltriptamina (52) (0,070 g, 70%)

IV (KBr) $\nu_{\text{máx}} \text{ cm}^{-1}$: 2942, 1583, 1488, 1214, 1036. **RNM ^1H (300MHz, Metanol- d_4)** δ : 7,46 – 7,39 (m, 2 H), 7,36 – 7,21 (m, 4 H), 7,19 – 7,08 (m, 2 H), 6,85 (dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,10 – 3,01 (m, 4 H), 2,65 (s, 6 H) **RMN ^{13}C (300 MHz, DMSO- d_6)** δ : 152,5, 138,3, 137,6, 131,5, 128,6, 127,6, 127,0, 126,6, 111,9, 111,1, 108,0, 102,5, 70,0, 65,0, 52,2, 49,1, 18,6.

Metil-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4,-b] indol-3-carboxilato (54)



Parâmetros	(30)	Et ₃ N	Trifosgênio	HBr-AcOH
Eq	1	4,8	0,8	8
MM(g/mol)	218,25	101,1	296,75	---
Massa(g)	0,21825	0,508	0,2374	---
Nº mols	1,0 x10 ⁻³	4,8 x10 ⁻³	8,4 x10 ⁻⁴	8,3 x10 ⁻³

O composto **30** dissolvido em 30 mL diclorometano-tolueno (1:2) seco e 0,7 mL trietilamina, sob atmosfera de nitrogênio e em banho de gelo, foi adicionado gota a gota trifosgênio diluído em 10 mL de tolueno gelado, durante 30 min. A mistura foi deixada sob agitação e temperatura ambiente e, ao final de 2h, foi adicionado 1,5 mL da solução de ácido bromídrico em ácido acético 32%. Após 1h, a mistura foi diluída com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução saturada de bicarbonato de sódio, água destilada e secada com sulfato de sódio. O solvente foi evaporado no rotaevaporador e o resíduo cromatografado em sílica gel com 0,1% de hidróxido de amônio-acetato de etila para fornecer um óleo amarelado caracterizado como metil-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4, -b] indol-3-carboxilato (**31**) (0,1807 g, 74%). **IV (KBr) $\nu_{\text{máx}}$ cm⁻¹: NMR ¹H (300MHz, CDCl₃) δ : 10,36 (s , 1 H), 7,59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J* = 1.0, 7.7 Hz, 1 H), 7,17(dd, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1 H), 6,58 (s , 1 H), 4,58 (ddd, *J* = 1.9, 6.2, 9.4 Hz, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 2 H), 3,41 – 3,26 (m, 2 H). RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) δ : 171,4, 162,4, 137,9, 126,6, 125.2, 120,4, 117,7, 112,1, 54,0, 24,1.**

8. Referências bibliográficas

1. <http://www.ibama.gov.br/ecossistemas/cerrado.htm>, acesso em 10 de julho de 2011.
2. BORLAUG, N.E, Feeding a world of 10 billion people: the miracle ahead. In: R. Bailey (ed.). Global warming and other eco-myths, p. 29-60. Competitive Enterprise Institute, Roseville, EUA, 2002.
3. Anais XIII Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto, Florianópolis, Brasil, 21-26 de abril de 2007, INPE, p. 3877-3883.
4. Almeida, S. P.; Proença, C.E.B.; Sano, S. M. e Ribeiro, F. J. 1998 *Cerrado - Espécies vegetais úteis*. Planaltina DF, EMBRAPA, pag. 35.
5. Altschul, S. von R. 1964. A taxonomic study of the genus *Anadenanthera*. In: Contributions to the Gray Herbarium 193: 1-65.
6. Sprent, J.I. 1994. Nitrogen acquisition systems in the Leguminosae. In : Sprent, J.I. & McKey, D. (eds.) *Advances in Legume Systematics*, part 5. The Nitrogen Factor. Royal Botanic Gardens, Kew, UK. 1-16.
7. Fagg, C.W. 2005. Leguminosas da APA de Cafuringa. In: Netto, PB, Mecnas, V.V. e Cardoso ES (Edits) *APA de Cafuringa, a última fronteira natural do DF*. Brasília: Semarh. 147-152 e 453-457.
8. Carvalho, P.E.R. 1994. *Espécies florestais brasileiras: recomendações silviculturais, potencialidades e uso da madeira*. Colombo: EMBRAPA-CNPQ. 640 pp.
9. (a) Corrêa, M. P. 1984. *Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas*. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura / Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, v1. 747 pp. (b) Maia, G. N. 2004. *Caatinga: Árvores e arbustos e suas utilidades*. São Paulo: D & Z Computação Gráfica e Editora. 104-113.
10. (a) Blom, J. D, 2010. *A Dictionary of Hallucinations*, Springer Science Business Media, LLC (DOI 10.1007/978-1-4419-1223-7_2), (b) Martinez, S. T.; Almeida, M. R.; Pinto, A. C.; *Quim. Nova* **2009**, 32, 2501.
11. Stromberg, V.L.; *J. Med. Chem.* **1954**, 76, 1707.

12. Fish, M. S.; Johnson, M. e Horning, E. C.; *J. American Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5892.
13. Pachter, I. J.; Zacarias, D.E.; Ribeiro, O. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1285.
14. Fellows, L. E.; Bell, E. A.; *Phytochemistry* **1971**, *10*, 2083.
15. Zhou, L.; Hopkins; A. A.; Huhman; D. V.; Sumner, L. W. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 9287.
16. Moretti, C.; Gaillard, Y.; Grenand, P.; Fabien B. F.; Prévost, J. M.; *J. Ethnopharmac.* **2006**, *106*, 198.
17. Costa, T. O. G.; Morales, R. A. V.; Brito, J. P. Gordo, M.; Pinto, A. C.; Bloch, Jr. R. C. *Toxicon* **2005**, *46*, 371.
18. Saavedra, J. M.; Ubabe, U.; *Psychomatics* **1970**, *11*, 90.
19. Nunes, D. S.; Rocha Filho, G. M.; Elisabethy, E.; Barata, L. E. S.; *Alcalóides triptamínicos de Piptadenia gonoacanth (mart), macbr e Anadenanthera falcata (Benth)*. Speng. in: Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), Resumo 34, **1982**, Campinas - SP.
20. Silva, D. K.; Andrade, F. M. *Rev. Psiquiatr. Rio D'us. Sul* [online]. **2008**, vol.30, n.1.
21. Schmitz, W. D.; Denhart, D. J.; Brenner, A. B.; Ditta, J. L.; Mattson, R. J.; Mattson, G. K.; Molski T, F.; Macor, J. E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *115*, 1619.
22. Russell, M. G. N.; Baker, R. J.; Barden, L.; Beer, M. S.; Bristow, L.; Broughton, H. B.; Knowles, M. McAllister, G.; Patel, S.; Castro, J. L.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3881.
23. Shen, H.; Wu, C.; Jiang, X.; Yu, A.; *Biochemical Pharmacology* **2010**, *80*, 122.
24. Glen, R. C.; Martin, G. R.; Hill, A. P.; Hyde, R. M.; Woollard, P. M.; Salmon, J. A.; Buckingham, J.; Robertson, A. D.; *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3566.
25. Giacobine, E.; *Molecular Biology to Therapy*, Becker, R.; Giacobine, E.; Eds.; Birrkhauser: Boston, **1997**, p. 188.
26. Mohammadi, M.; McMahon, G.; Sun, L.; Tang, C.; Hirth, K. P.; Yeh, BK, Hubbard, S. R; Schlessinger. J.; *Science*, **1997**, *276*, 955.
27. Becker, R.; Giacobine, E.; *Molecular Biology to Therapy*, Eds.; Birrkhauser: Boston, 1997, p. 188-204.

28. Yu, Q.; Holloway, H. W.; Flippen-Anderson, J.; Hoffman, B.; Brossi, A.; Greig, N. H.; *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4062.
29. (a) Zhao, M.; Bi, L.; Wang, W.; Wang, C.; Baudy-Floc'h, M.; Ju, J.; Peng, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6998. (b) Cao, R.; Yi, W.; Wu, Q.; Guan, X.; Feng, M.; Ma, C.; Chen, Z.; Song, H.; Peng, W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6558.
30. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol IV, 1st Ed, Pergamon Press Ltda, Oxford, **1984**.
31. Joule, J. A.; Mills, K.; Smith G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3rd Ed, Chapman & Hall London, **1995**.
32. Martínez, A.; Vázquez M. V.; Macedo, J. L.; Sansores E. F.; Salcedo R.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6415.
33. Bordwell, F. G.; *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.
34. Sundberg, R. J. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *26*, 47.
35. Cowley, P. M.; Baker, J.; Barn, D. R.; Buchanan, K. I.; Carlyle, I.; Clark, J. K.; Clarkson, K. R.; Deehan, M.; Edwards, D.; Goodwin, R. R.; Jaap, D.; Kiyoi, Y.; Mort, C.; Palin, R.; Walker, P. G.; Ward, N.; Wishart, G.; Young, T.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 497.
36. Xu, G. Q.; Guo, P.; Zhang, C.; He, K. J.; Yang, B.; Hu, Y. Z.; *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1307.
37. Mahboobi, S.; Uecker, A.; Sellmer, A.; Cénac, C.; Hoche, H.; Pongratz, H.; Eichhorn, H.; Harald Hufsky, H.; Trumpler, A.; Sicker, M.; Heidel, F.; Fischer, T.; Stocking, C.; Elz, S.; Bohmer, F.; Dove, F.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3101.
38. Teng, X.; Degterev, A.; Jagtap, P.; Xing, X.; Choi, C.; Denu, R.; Yuan, J.; Cuny, G. D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5039.
39. Ferda, B.; Orsato, A.; Zona, C.; Cervi, G.; Papeo, G.; Felder, E. R.; Nicotra, F.; *Synthesis*, **2010**, 601.
40. Hinman, R. L.; Whipple, E. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2534.
41. Hinman, R. L.; Lang, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3796.
42. Pal, B.; Giri, V. S.; Jaisankar, P. *Catal Commun.* **2005**, *6*, 711.
43. Gilbert, E. J.; Ziller, J. W.; Vranken, D. L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16553.
44. Marti, C.; Carreira, E. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.

45. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; M.; Sánchez-Zavala, E.; Rivera-Becerril, M. R.; Joseph-Nathan, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2374.
46. RAMOS, L. M. Obtenção do alcalóide indólico bufotenina de sementes de *Anadenanthera* sp (Fabaceae:Mimosideae) do bioma Cerrado e sua utilização para síntese de substâncias biotivas. Dissertação de Mestrado em Química, Instituto de Química, UNB, Brasília, 2008.
47. Cope, A. C.; Ciganek, E.; Fleckenstein, L. J.; Meisinger, M. A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4651.
48. Markl, C.; Attia, M. I.; Julius, J.; Sethi, S.; Witt-Enderby, P. A.; Zlotos, D. P.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4583.
49. Kumar, J. S.; Iqbal, J.; Pal, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *50*, 6244.
50. Takase, S.; Uchida, I.; Tanaka, H.; Aoki, H.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5879.
51. Pellegrini, C.; Strassler, C.; Weber, M.; Borschberg, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1979.
52. Marti, C.; Carrreira, E. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
53. Fuchs, J. R.; Funk, R. L.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 677.
54. White, D. J.; Amedio, J. C.; Gut, S.; Jayasingh, L.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4268.
55. Tam, A.; Raines, R. T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1055
56. Gomes, J. M.; Gil, L.; Ferroud, C.; Olesker, A. G.; Martin, M. T.; Marazano, C.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4898.
57. Liu, X.; Cook, J. M.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4023.
58. Blakemore, P. R.; Kim, S. K.; Schulze, V. K.; White, J. D.; Yokochi, A. F. T.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2001**, *1*, 1831.
59. Xiong, Z.; Gao, D. A.; Cogan, D. A.; Goldberg, D. R.; Hao, M. R.; Neil Moss, Pack, N. M. E.; Pargellis, C.; Skow, D.; Trieselmann, T.; Werneburg, B.; White, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *8*, 1994.
60. Mosman, T.. *J. Immunol. Methods*, **1983**, *65*, 55.
61. Berridge, M. V.; Tan, A. S.; McCoy, K.D.; Kansara, M.; Rudert, F.; *Journal of Immunology*. **1996**, *156*, 4092.
62. Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2864.

Anexos

Anexo 1: Chave botânica de *Anadenanthera*

- 1a. Textura da superfície do fruto rugoso, áspero e opaco, anteras sem glândulas no botão floral.....2. *A. peregrina*
- 2a. Fruto reto.....1a. *A. peregrina* var. *peregrina*
- 2b. Fruto curvado ou em forma de foice.....1b. *A. peregrina* var. *falcata*
- 1b. Textura da superfície do fruto lisa e brilhosa, anteras com glândula no botão floral3. *A. colubrina*
- 3a. Fruto com margem ondulada e regularmente contraída entre as sementes, botão floral esbranquiçado, inflorescências terminais em forma de panícula2a. *A. colubrina* var. *colubrina*
- 3b. Fruto com margem ondulada ou não e irregularmente contraída entre as sementes, botão floral não esbranquiçados, inflorescências axilares ou terminais em forma de racemo2b. *A. colubrina* var. *cebil*

1. *Anadenanthera peregrina* (L.) Speg. Physis 6:313. 1923.

Arbusto até árvore alta, tronco até 3-27m e 20-40cm diâmetro; ritidoma de cor acinzentada até quase preto com muitas lenticelas, sem ou com projeções com espinhos no tronco quando jovem, depois **com ritidoma grossa**, folhas multifolioladas, folhas e caules pubérulos e depois glabras. Estípulas pubescentes linear 6x0,5mm rapidamente decídua. Eixo foliar 12-20(30) cm, maiores raquis 10,5-19,5 cm, pecíolo 15-45mm, pecíolo base mais escuro 4-8mm, glândula normalmente basal ou às vezes até metade do pecíolo e plana 0,5-5mm; pinas de (10)13-22(30) jugos, glândulas pequenas entre últimas 1-3(5) pares de pinas, ráquis de pina maiores 35-95mm, folíolos de pinas maior (25)45-90 jugos, folíolos maiores oblongos 0,5-5(2-8) x 0,5-1(1,5) mm, uma nervura. Pedúnculos 1-8 por nó, (1,75)2,0-3,2(4) cm na antese, pubérulo; capítulo normalmente axilar 10-18mm diâmetro com filamentos verde-branco ou amarelo-creme; involúcro pubérulo bi-dentato de um mm **a $\frac{3}{4}$ no base do pedúnculo**; bractéolo deltóide 1-2mm; flores haplostêmmones 5 pétalas; cálice 0,5-2,6mm; corola 2-3,5mm, ambos campanulados; filetes brancas, 10 por flor e livres, 5-8mm, anteras sem glândula no botão floral. Fruto reto ou falcado, oblongo-elongado 1-3 por capítulo, 9-33,5x1,5-2,8mm sem estipe, estipe 1-3,5cm, margem ondulada ou não entre sementes, textura da superfície rugosa, áspera e opaca, 8-16 sementes; sementes muita finas e compressas, circular com margem fina até 1mm, castanha-escura a preta e lustrosa, 10-20 mm diâmetro, com pleurograma no centro 5-7mm.

1.1 *Anadenanthera peregrina* (L.) Speg. var. *peregrina*

Sinonímia: *Mimosa peregrina* L., *Acacia peregrina* (L.) Willd., *Piptadenia peregrina* (L.) Benth., *Niopa peregrina* (L.) Britton & Rose, *Acacia angustiloba* DC.

1.2 *Anadenanthera peregrina* (L.) Speg. var. *falcata* (Benth.) Altschul

Sinonímia: *Piptadenia falcata* Benth., *Anadenanthera falcata* (Benth.) Speg.

2. *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan Kew Bull. 2:182 1955.

Arbusto até árvore alta, tronco até 3-30m e 30-50cm diâmetro; ritidoma acinzentada 2-5cm grossa glabra ou rugosa, sem ou com projeções no tronco quando jovem, folhas multifolioladas, folhas e caules pubérulos e depois glabros. Estípulas pubescentes lineares 6x0,5mm, rapidamente decídua. Eixo foliar (4)11-16,5 (20) cm, maiores ráquis 9,5-15 cm com sulco, pecíolo 12-18mm, base de pecíolo mais escuro 6mm, glândula achatada no pecíolo 0,5-4mm no centro até apical posição; pinas de (7)24-33(35)jugos, glândulas pequenas entre últimas 1-6(7) pares de pinas, ráquis de pinas maiores (12)20-40(70)mm às vezes com mucro 1,5-2mm, folíolos de maiores pinas (20)50-67(80) jugos, folíolos maiores oblongos (1)2-3(6) x 0,5-0,75(1,5)mm, nervura **obscura** ou com uma. Pedúnculos 1-7 por nó, 1,5-(4) cm no antese, pubérulos ou glabras; capítulo normalmente axilar ou agrupados em racemos ou panículas no ápices, 15-20mm diâmetro com filamentos brancos ou amarelo-creme; involúcro glabro diretamente embaixo do capítulo; bracteolo deltóide 1-2mm; flores haplostêmmones 5 pétalas; cálice (0,6)-(3)mm; corola (2,5)-(4)mm, ambos campanulado; filetes brancos, 10 por flor e livres, 5-8mm, anteras com glândula no botão floral, rapidamente decíduo. Fruto reto ou falcado, oblongo-elongado 1-2 por capítulo, 10,5-29(32)x(1)1,5-2(3)cm com estipe, estipe 1,5-2,5cm, margem ondulada ou não entre sementes, textura da superfície lisa e brilhosa, 8-16 sementes; sementes muita finas e compressas, circular com margem fina até 1mm, castanha-obscura e lustrosa, 12-20 mm diâmetro, com pleurograma no centro 5-4mm.

2.1 *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *colubrina*

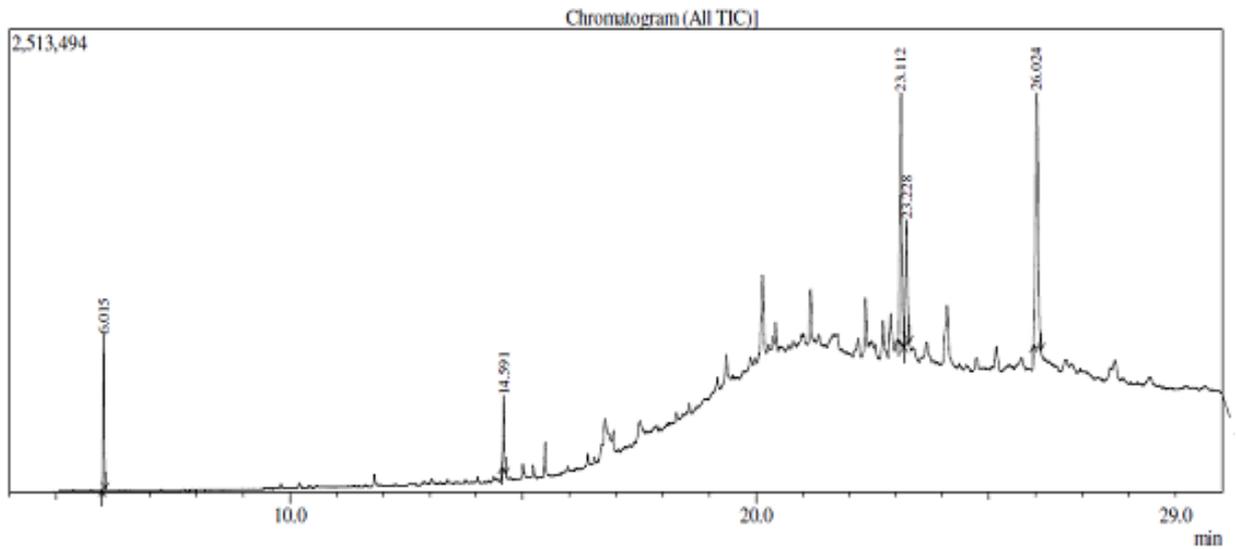
Sinonímia: *Mimosa colubrina* Vell., *Acacia colubrina* (Vell.) Mart., *Piptadenia colubrina* (Vell.) Benth.

2.2 *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb.) Altschul

Sinonímia: *Acacia cebil* Griseb., *Piptadenia macrocarpa* Benth., *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan, *Piptadenia microphylla* Benth., *Piptadenia hassleriana* Chod.

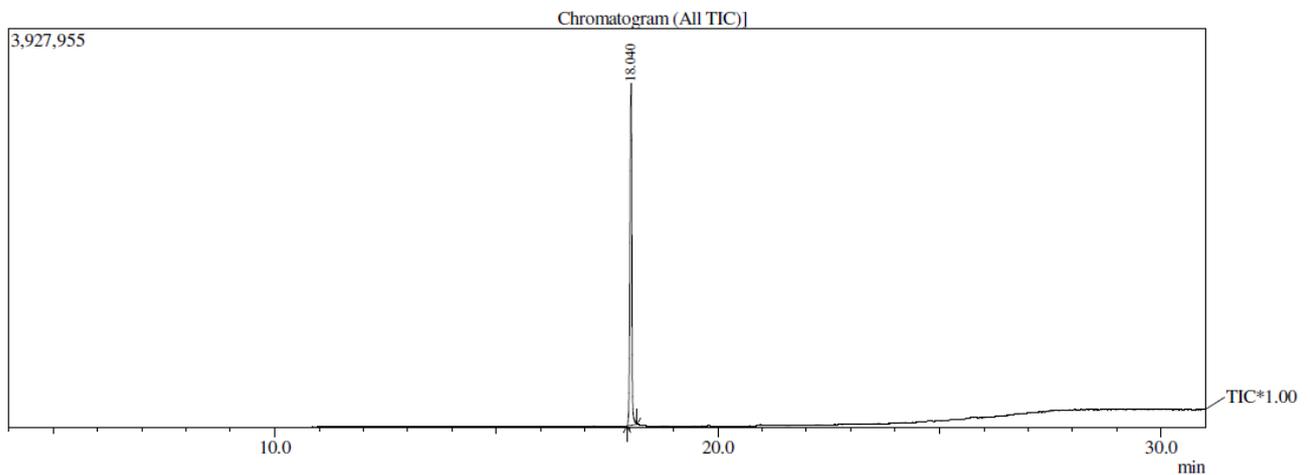
Anexo 2: Cromatograma do extrato etanólico bruto das sementes de *A. peregrina* e da bufotenina isolada das sementes de *A. peregrina*

F:\Leandro-CG-MS\extrato etanolico.qgd



Cromatograma do extrato etanólico bruto

F:\Leandro-CG-MS\buf.qgd



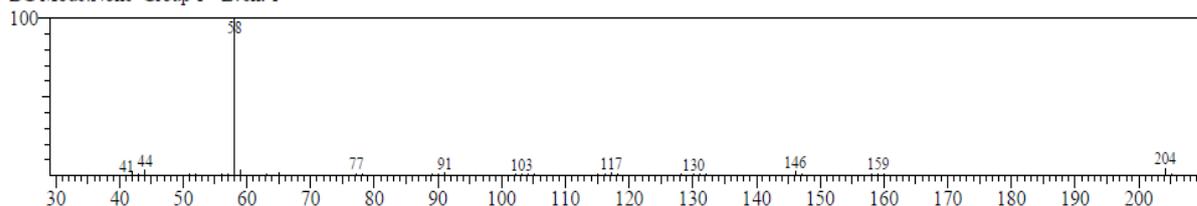
Cromatograma da amostra de bufotenina (1)

Anexo 3: Espectro de massa da amostra de bufotenina comparado com banco de dados Wiley.

Library Search

<< Target >>

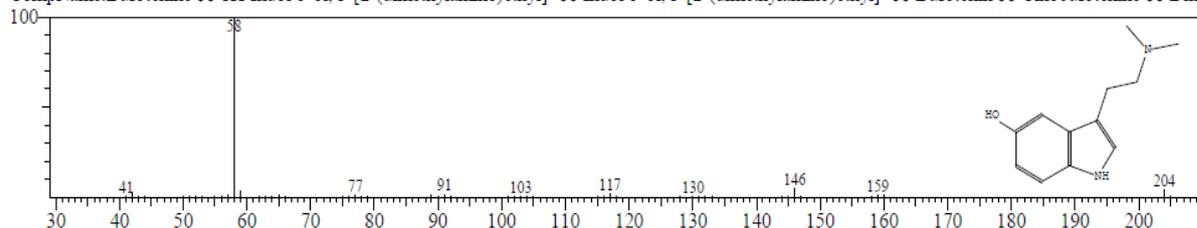
Line#:1 R.Time:18.067(Scan#:1689) MassPeaks:49
RawMode:Single 18.067(1689) BasePeak:58.10(10000)
BG Mode:None Group 1 - Event 1



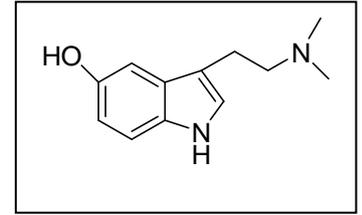
Hit#:1 Entry:189926 Library:W9N08.lib

SI:98 Formula:C₁₂H₁₆N₂O CAS:487-93-4 MolWeight:204 RetIndex:0

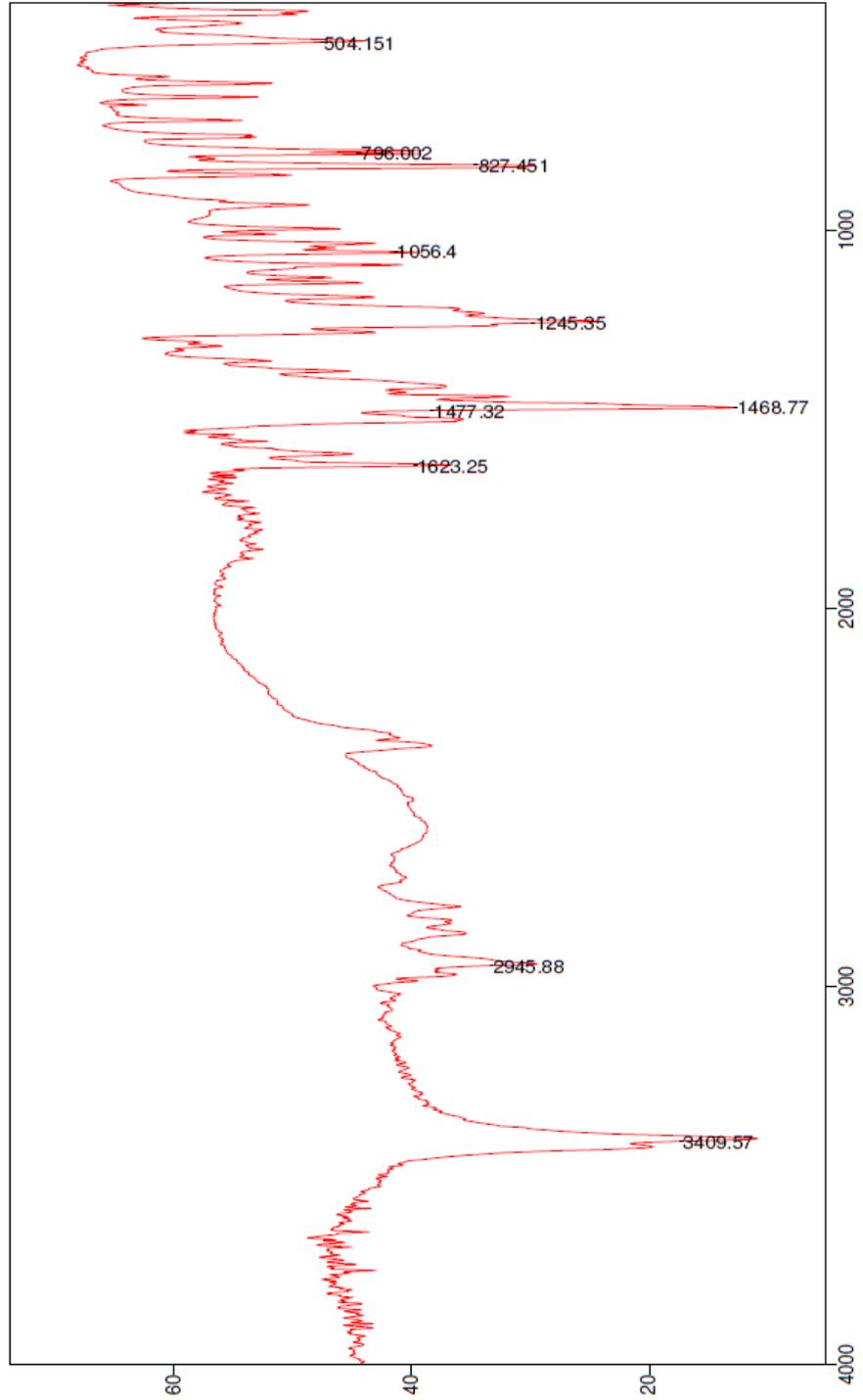
CompName:Bufotenine \$\$ 1H-Indol-5-ol, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]- \$\$ Indol-5-ol, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]- \$\$ Bufotenin \$\$ Cinobufotenine \$\$ Dime



Anexo 4: IV da bufotenina (1)

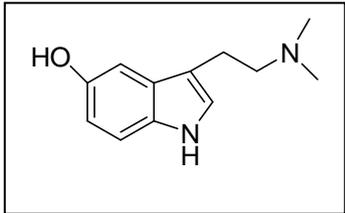


File # 7 = BUJF
Sample Description: KBr - béquer
Scans= 15 Slow
13/05/2011 12:01
Mode= 2 (Mid-IR)
Res=4 cm-1
Zero Filling= 1 x
Apod= Cosine



Transmittance / Wavenumber (cm-1)

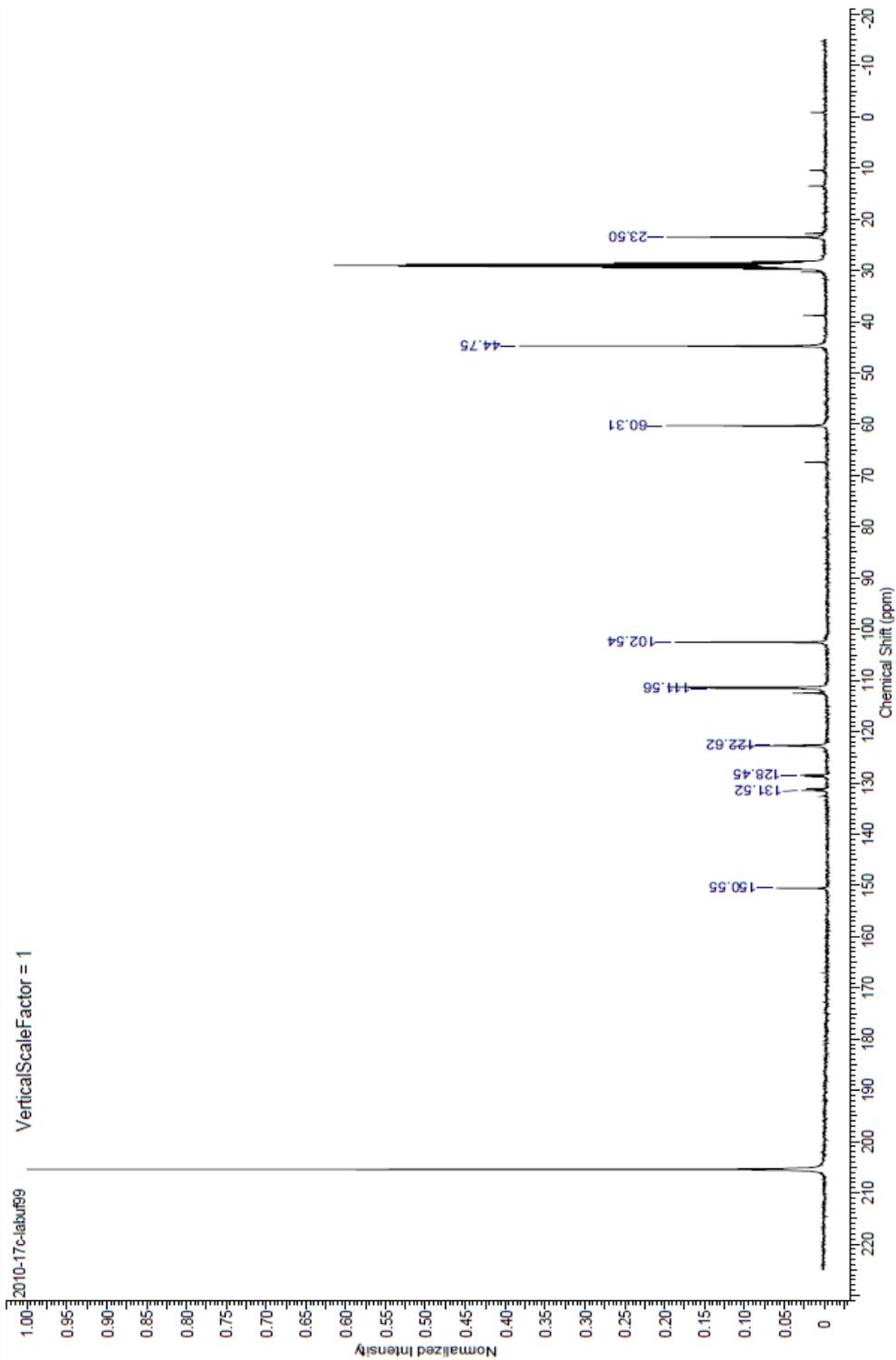
Anexo 6: RMN ¹³C da bufotenina (1)



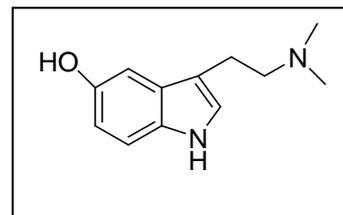
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

02/05/2011 10:15:58

Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2010-17c-labuf99_leandro	Date	Apr 27 2010	Date Stamp	Apr 27 2010
File Name	F:\Disco removivel (E)\2010-17c-labuf99_fidfid	Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	13C	Number of Transients	4444
Original Points Count	32500	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	acetone
Spectrum Offset (Hz)	7922.4966	Spectrum Type	STANDARD	Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE	



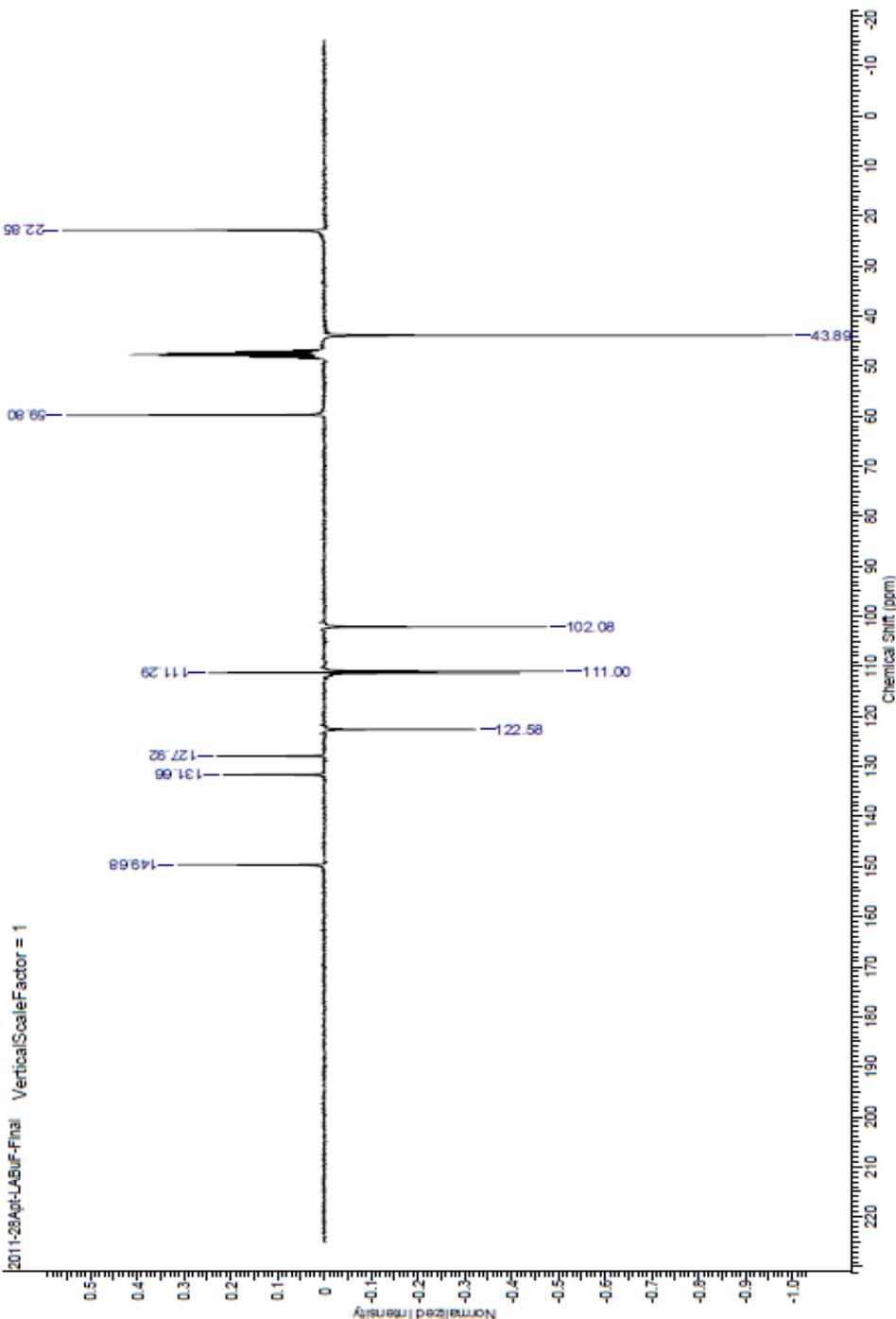
Anexo 7: APT da bufotenina (1)



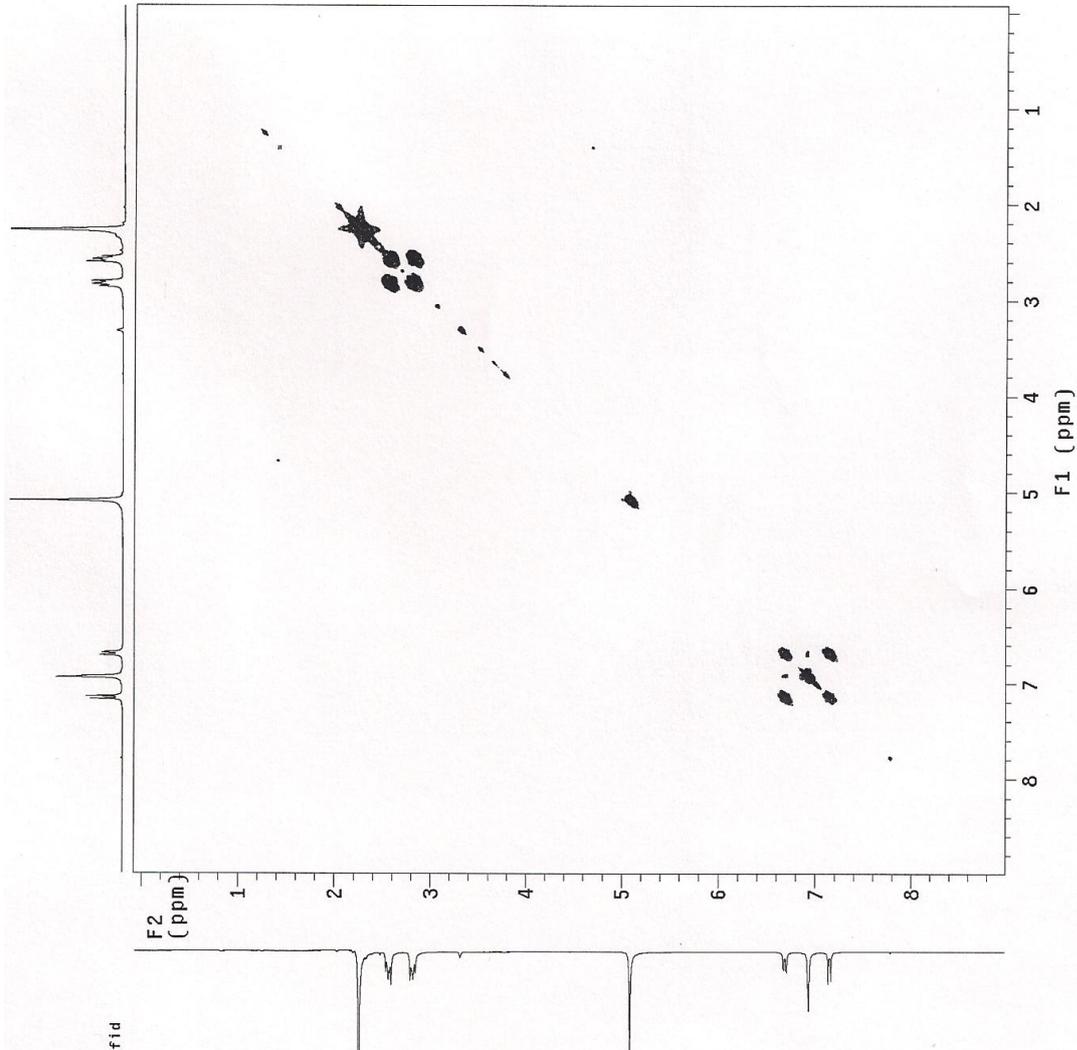
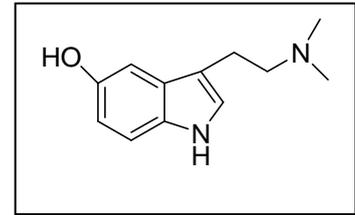
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/inmrproci/

14/7/2011 23:41:36

Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2011-28Apt-LABUF-Final_Leandro_LITMO	Date	Jul 11 2011	Date Stamp	Jul 11 2011
File Name	E:\2011-28Apt-LABUF-Final\01fid	Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	4984
Original Points Count	32500	Pulse Sequence	APT	Receiver Gain	26.00	Solvent	METHANOL-d4
Spectrum Offset (Hz)	7922.4509	Spectrum Type	APT	Sweep Width (Hz)	18115.94	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



Anexo 8: COSY da bufotenina (1)



2011-28COSY-LABuF-Final
Leandro
LITHO

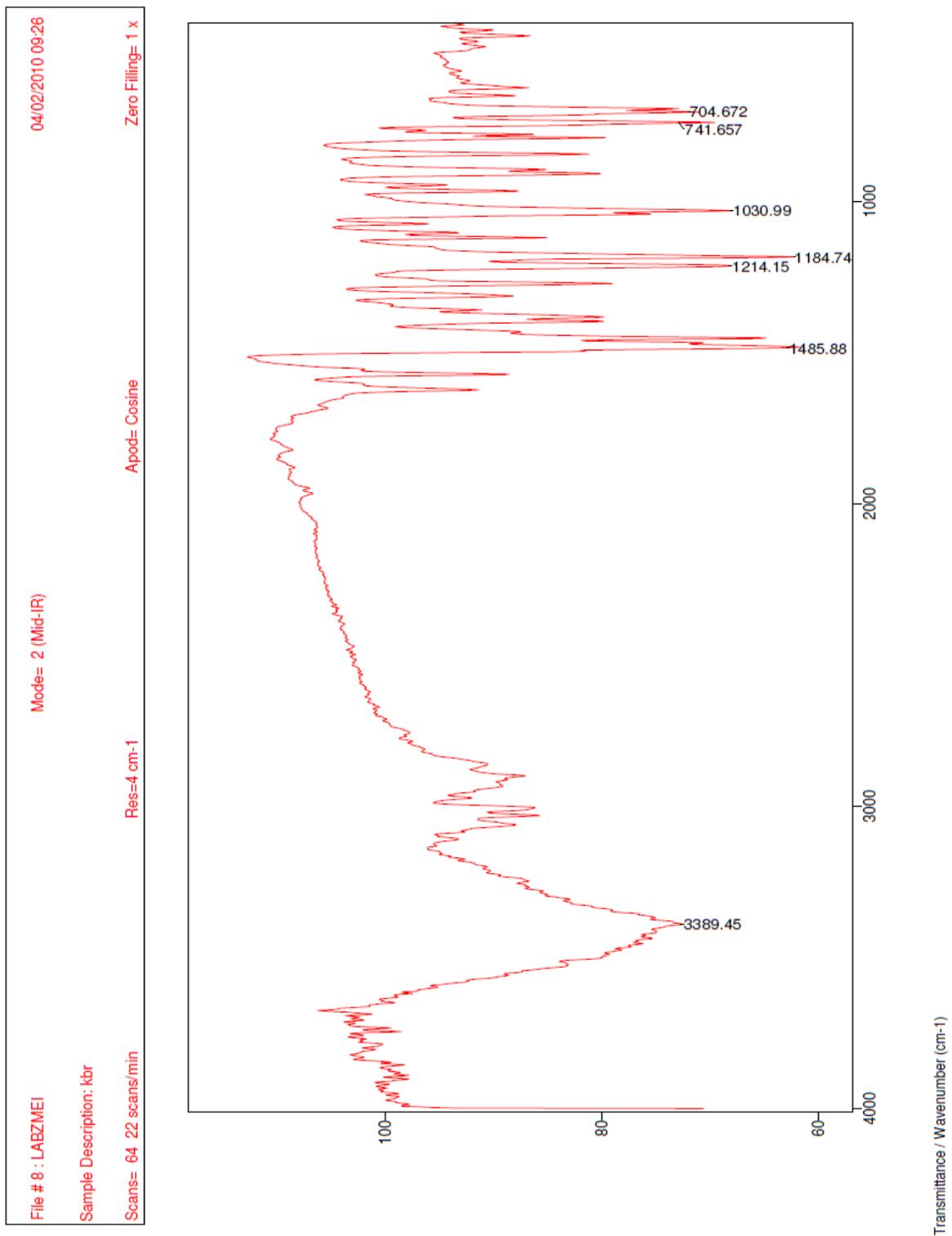
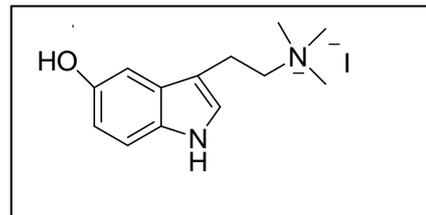
File: /home/alunos/vmrssys/data/LITHO/2011-28COSY-LABuF-Final.fid

Pulse Sequence: gcOSY

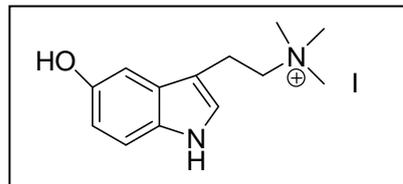
Solvent: cd3od
Ambient temperature
Operator: alunos
File: 2011-28COSY-LABuF-Final
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.301 sec
Acq. time 0.188 sec
Width 2722.6 Hz
2D Width 2722.6 Hz
32 repetitions
256 increments
OBSERVED F2 F1 00.0685495 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.094 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.094 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 1 hr, 46 min, 45 sec

Anexo 9: IV do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidroxiindol) (41)

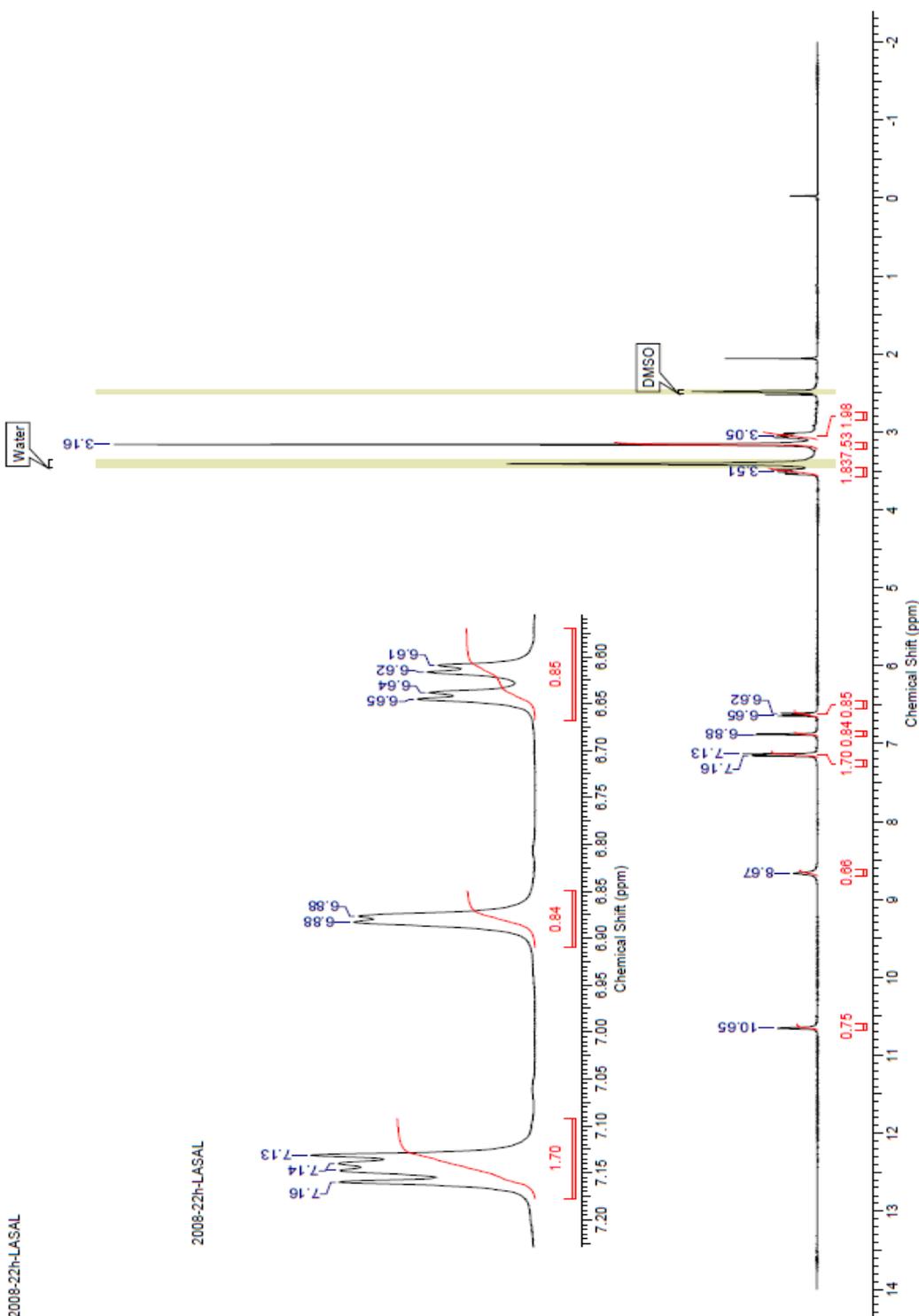


Anexo 10: RMN ¹H do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidroxiindol) (41)

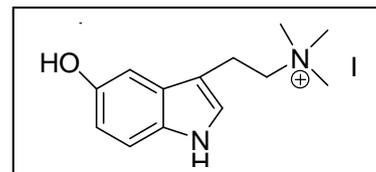


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

Acquisition Time (sec)	6.7688	Comment	2008-22h-LASAL Luciana	Date	May 29 2008	Date Stamp	May 29 2008
File Name	E:\fid\Fid 2008\2008-22h-LASAL.fid	Points Count	32768	Nucleus	¹ H	Number of Transients	32
Original Points Count	32500	Spectrum Type	STANDARD	Receiver Gain	10.00	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	1800.3932	Frequency (MHz)	300.07	Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE	
		Pulse Sequence	s2pul				
		Sweep Width (Hz)	4800.77				



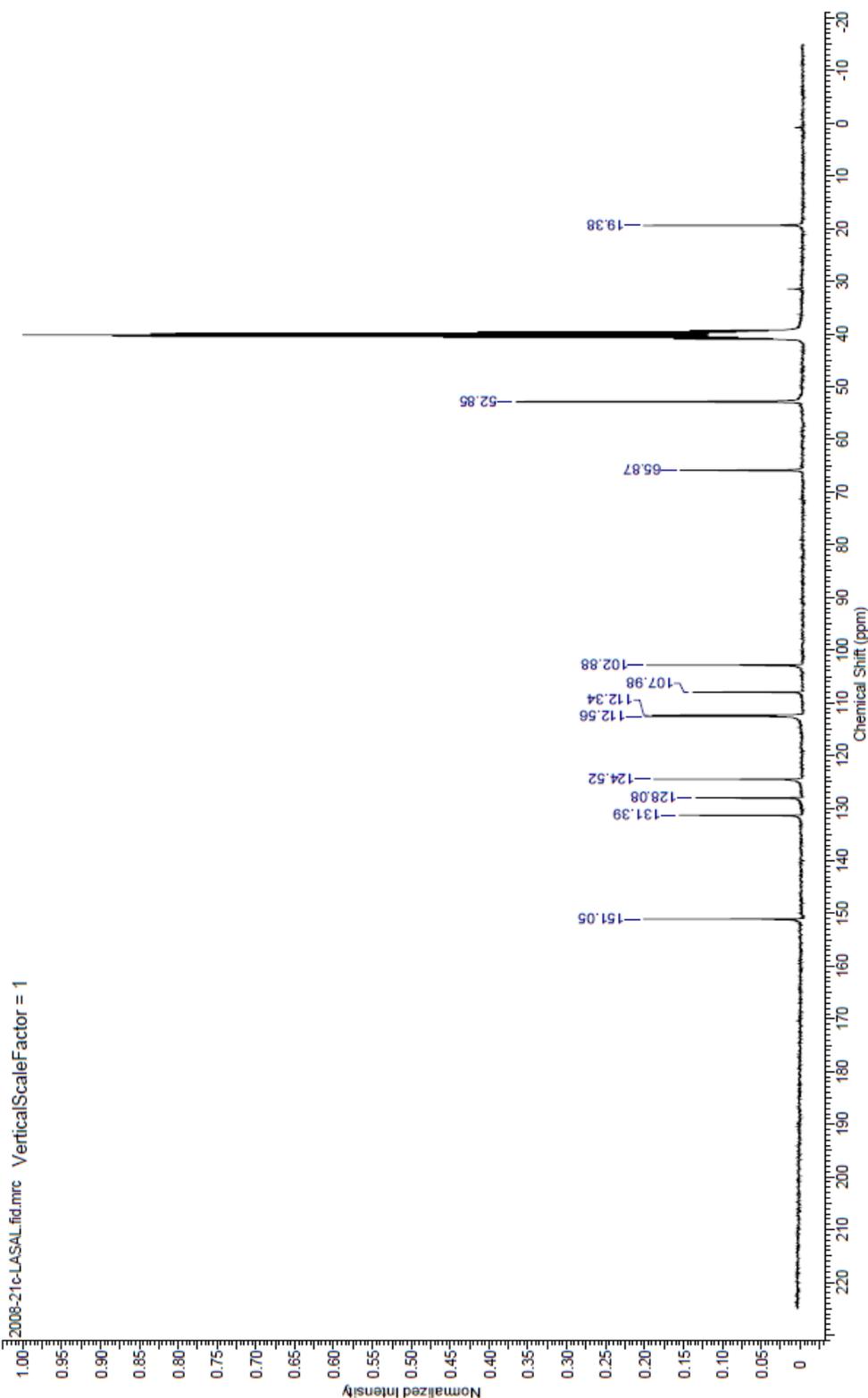
Anexo 11: RMN ¹³C do iodeto de (trimetil)etanamônio-(5-hidróxindol) (41)



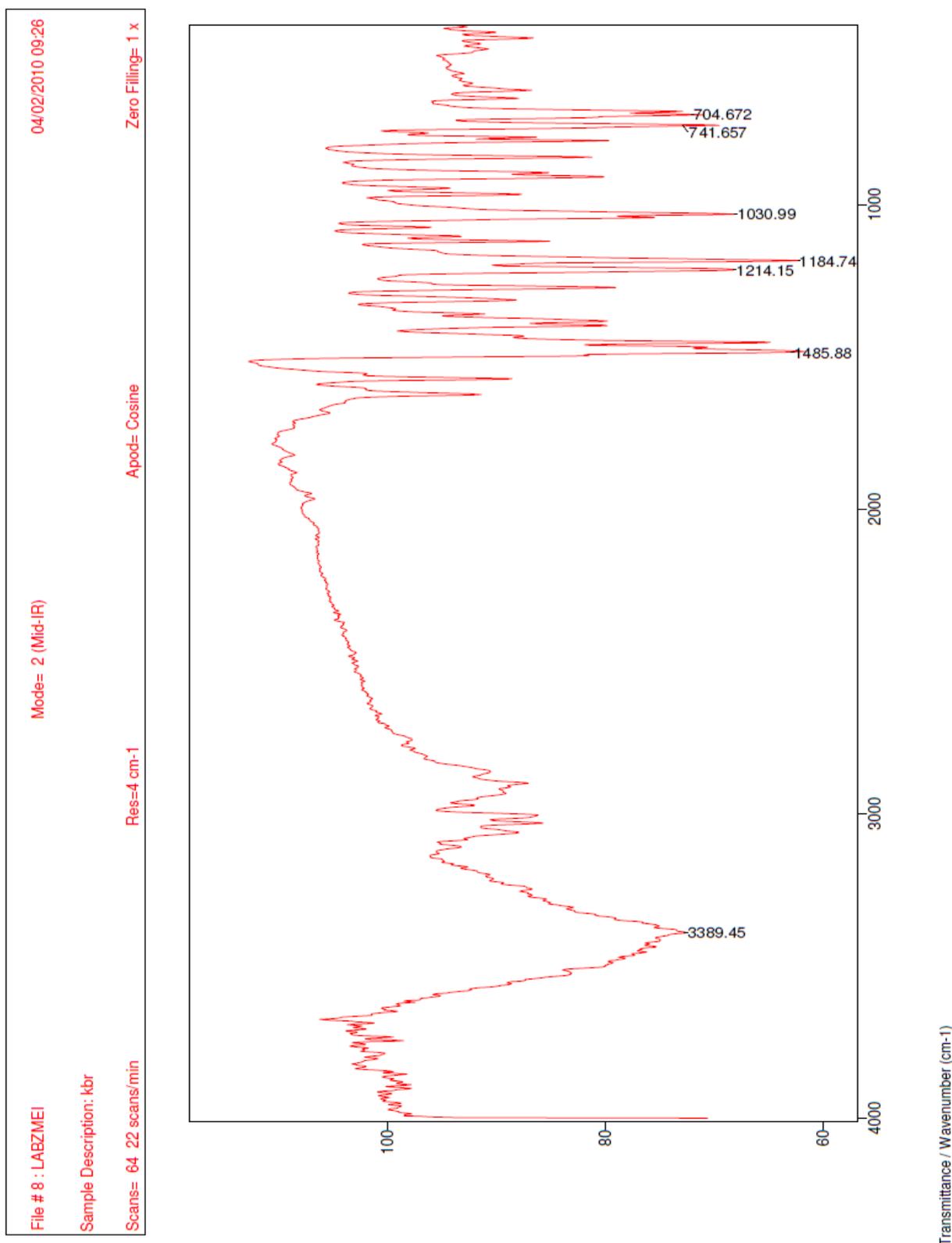
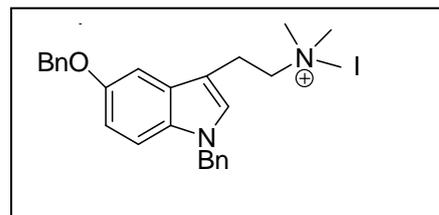
02/05/2011 10:57:39

This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproci/

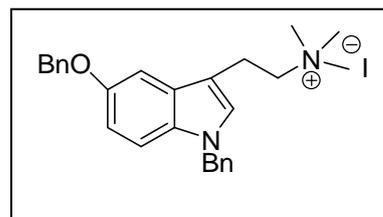
Acquisition Time (sec)	0.0001	Date	26 Jun 2008 15:10:02
File Name	F:\Disco removivel (E)\fid\Fid 2008\2008-22h-LASAL_fid\2008-21c-LASAL_fid.mrc	Frequency (MHz)	75.46
Nucleus	¹³ C	Original Points Count	65536
Pulse Sequence	s2pul	Spectrum Type	STANDARD
		Spectrum Offset (Hz)	7922.4463
		Sweep Width (Hz)	18115.94



Anexo 12: IV do Iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5- benzoxindol) (42)



Anexo 13: ¹H RMN do Iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (42)

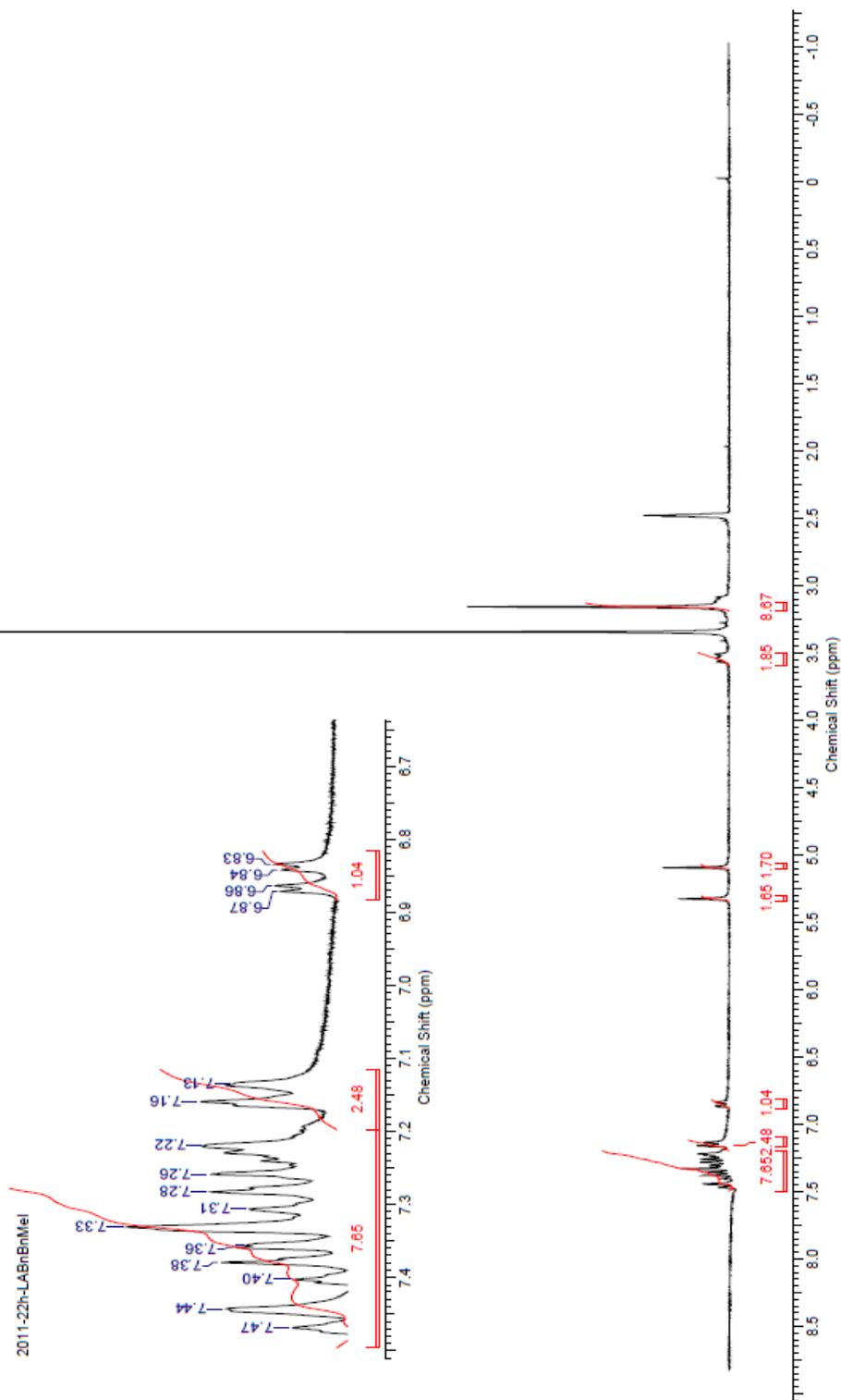


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

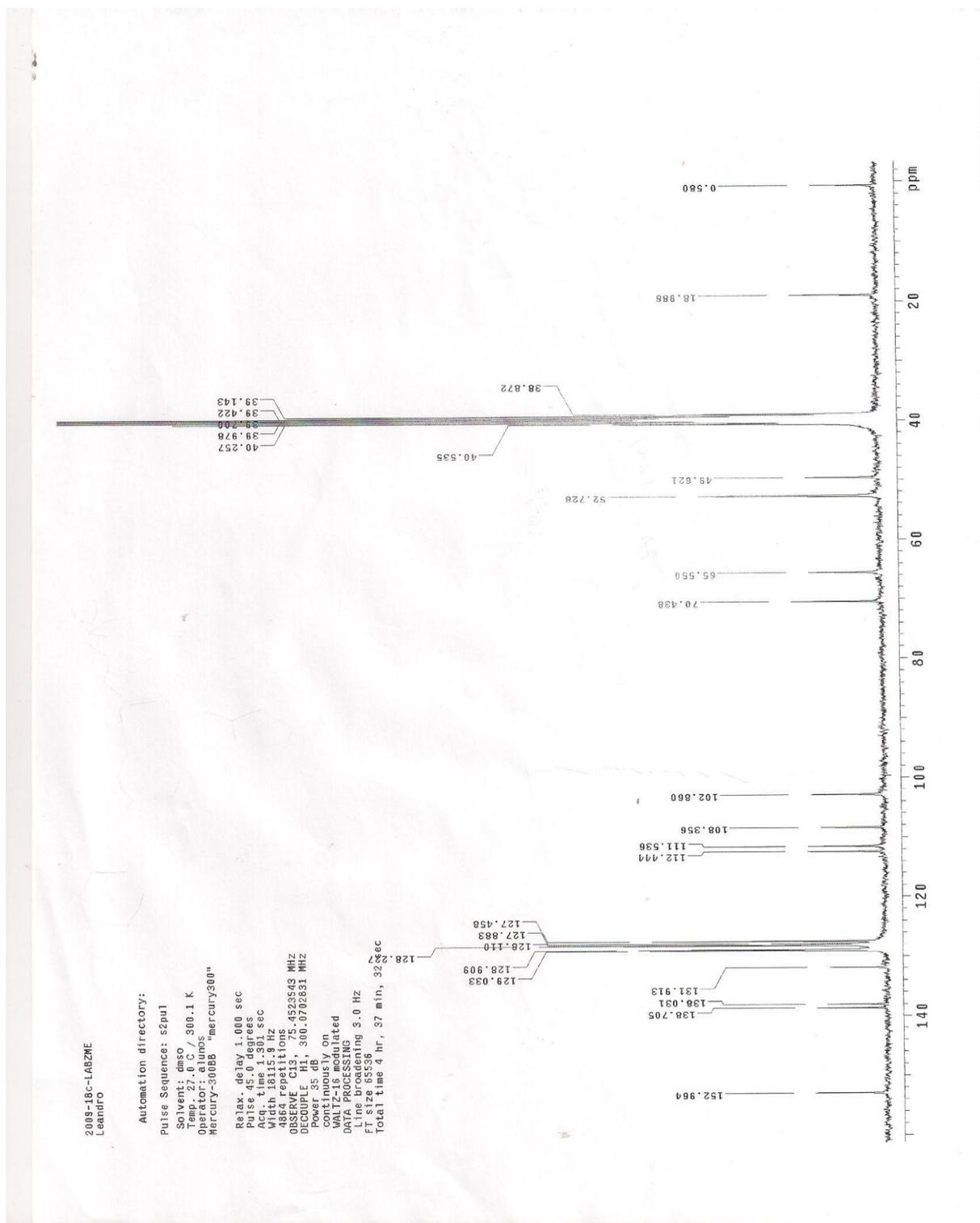
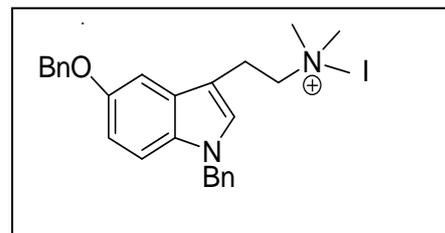
23/08/2011 13:35:59

Acquisition Time (sec)	10.8815	Comment	2011-22h-LABnBnMeI	Leandro LITMO	Date	May 30 2011	Date Stamp	May 30 2011
File Name	E:\2011-22h-LABnBnMeI.fid				Nucleus	1H		
Original Points Count	32500	Points Count	32768	Frequency (MHz)	300.07	Number of Transients	32	
Spectrum Offset (Hz)	1170.4283	Spectrum Type	STANDARD	Pulse Sequence	s2pul	Solvent	DMSO-d6	
				Sweep Width (Hz)	2856.83	Temperature (degrees C)	AMBIENT TEMPERATURE	

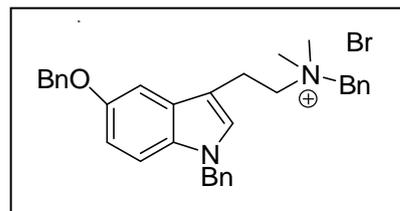
2011-22h-LABnBnMeI



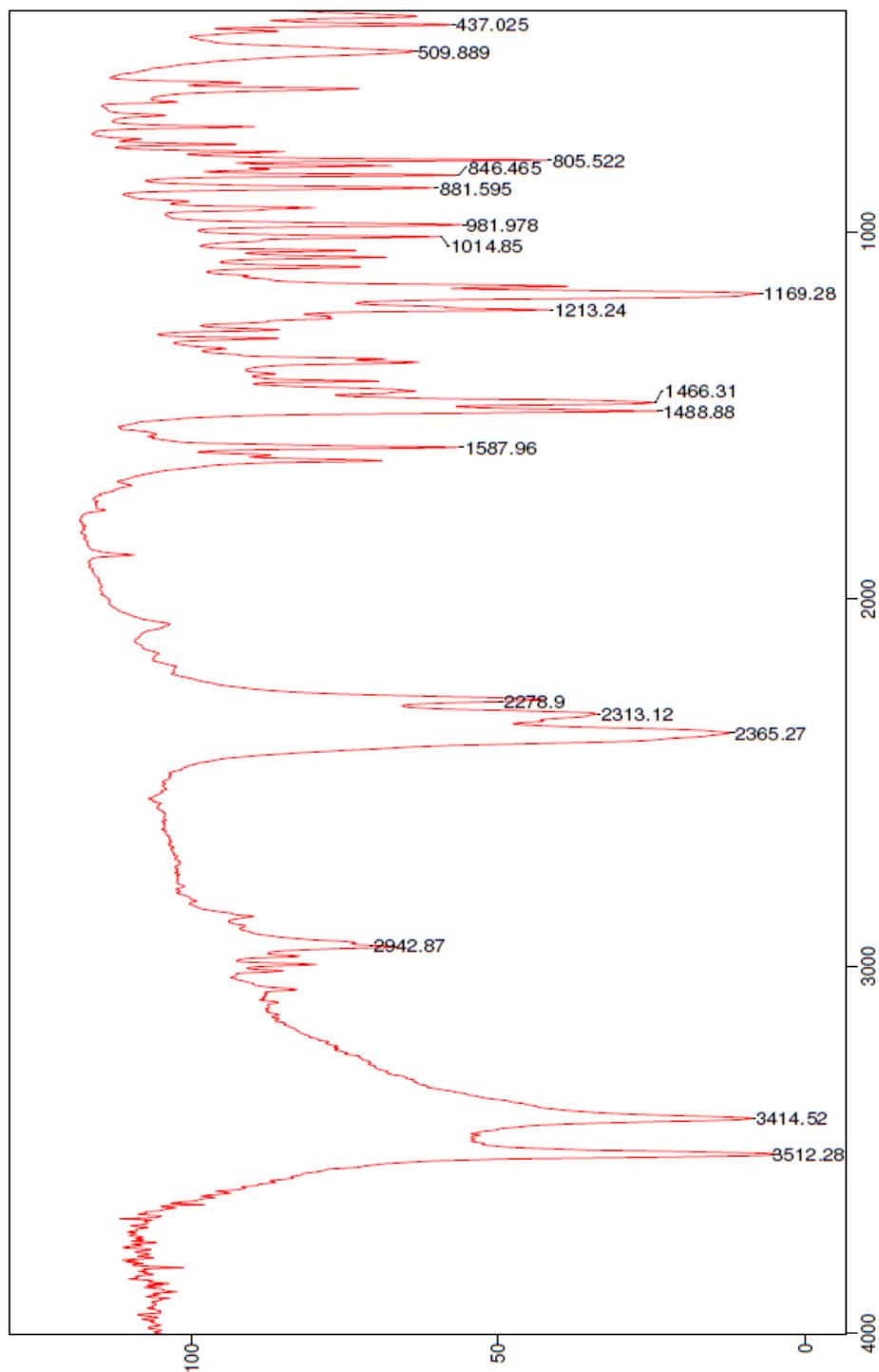
Anexo 14: RMN ¹³C do Iodeto de (trimetil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (42)



Anexo 15: IV do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (43)

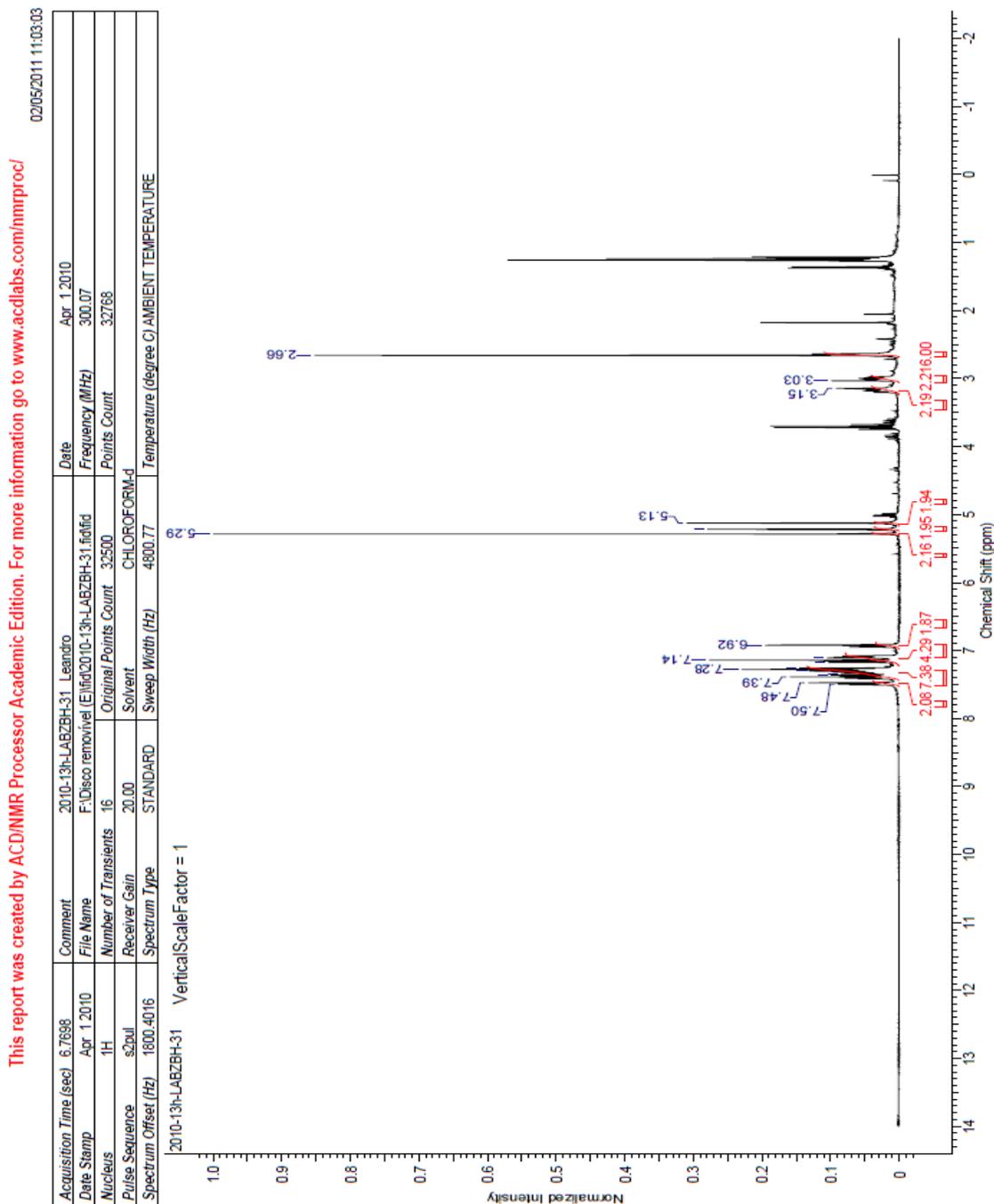
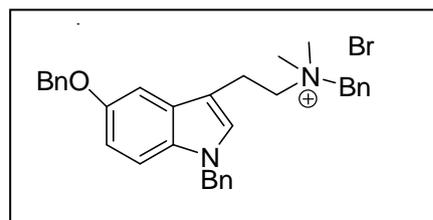


04/02/2010 09:49
 Zero Filling= 1 x
 Apod= Cosine
 Res=4 cm-1
 Mode= 2 (Mid-IR)
 File # 8 : LABZ
 Sample Description: kbr
 Scans= 64 21 scans/min

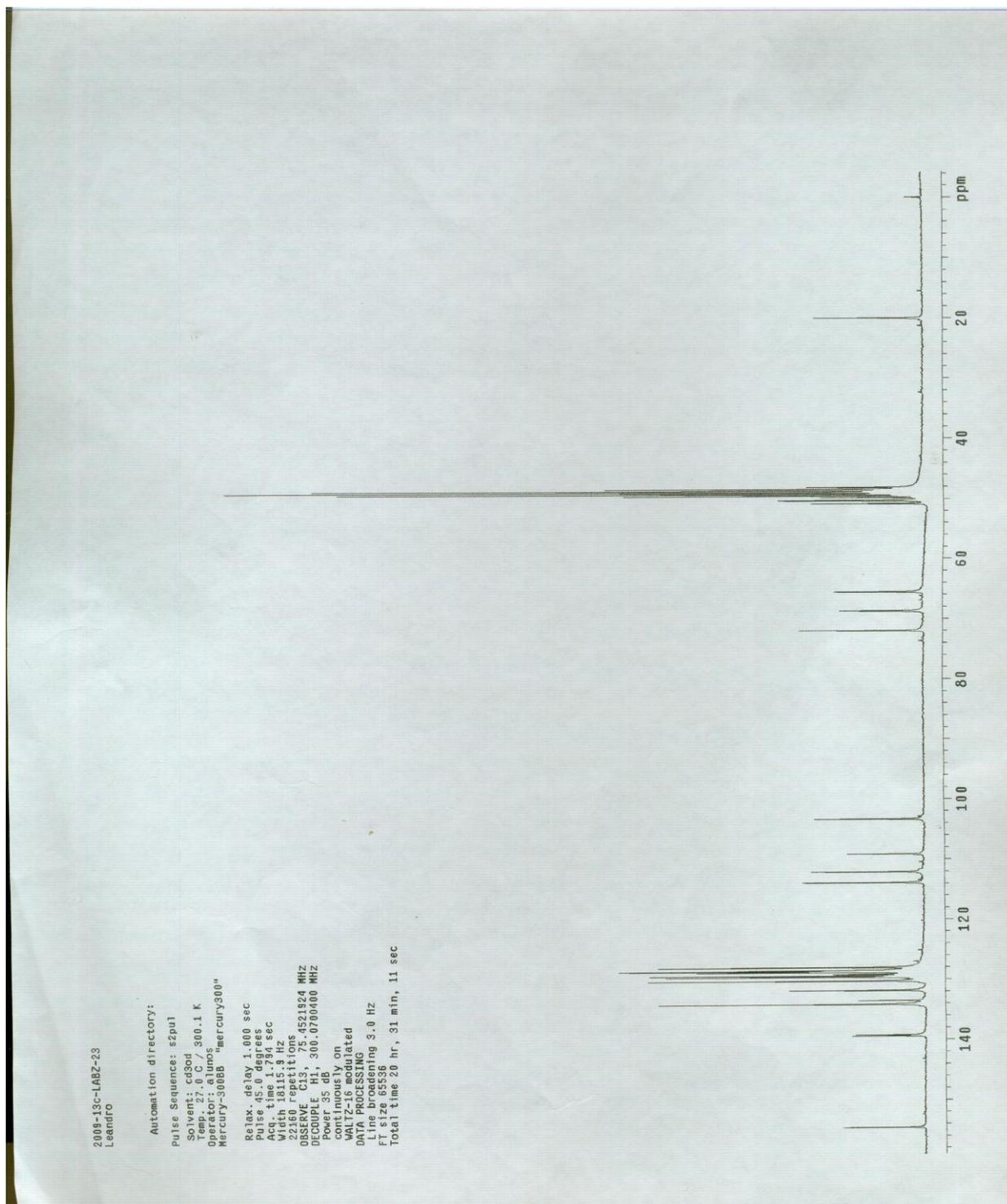
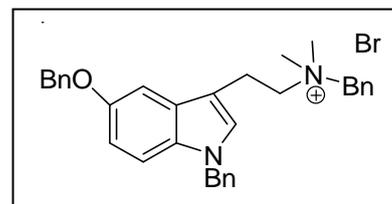


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

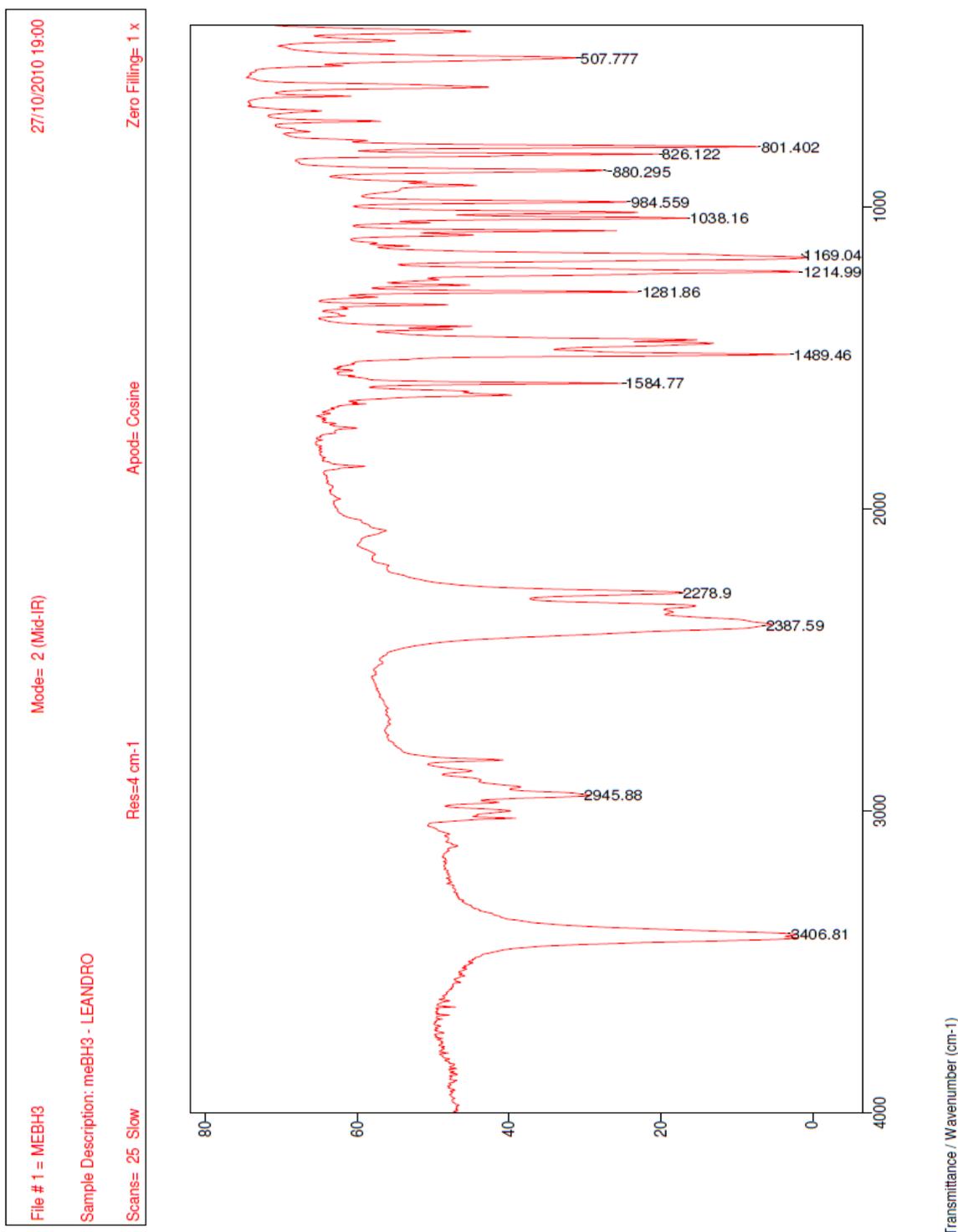
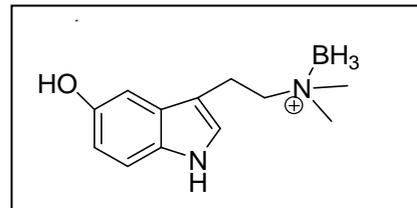
Anexo 16: RMN ¹H do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (43)



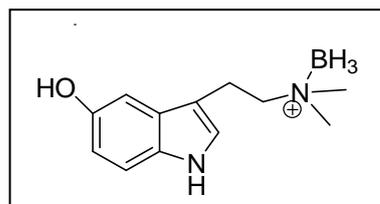
Anexo 17: RMN ¹³C do brometo de dimetil(benzil)etanamônio-(1-benzil-5-benzoxindol) (43)



Anexo 18: IV do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)

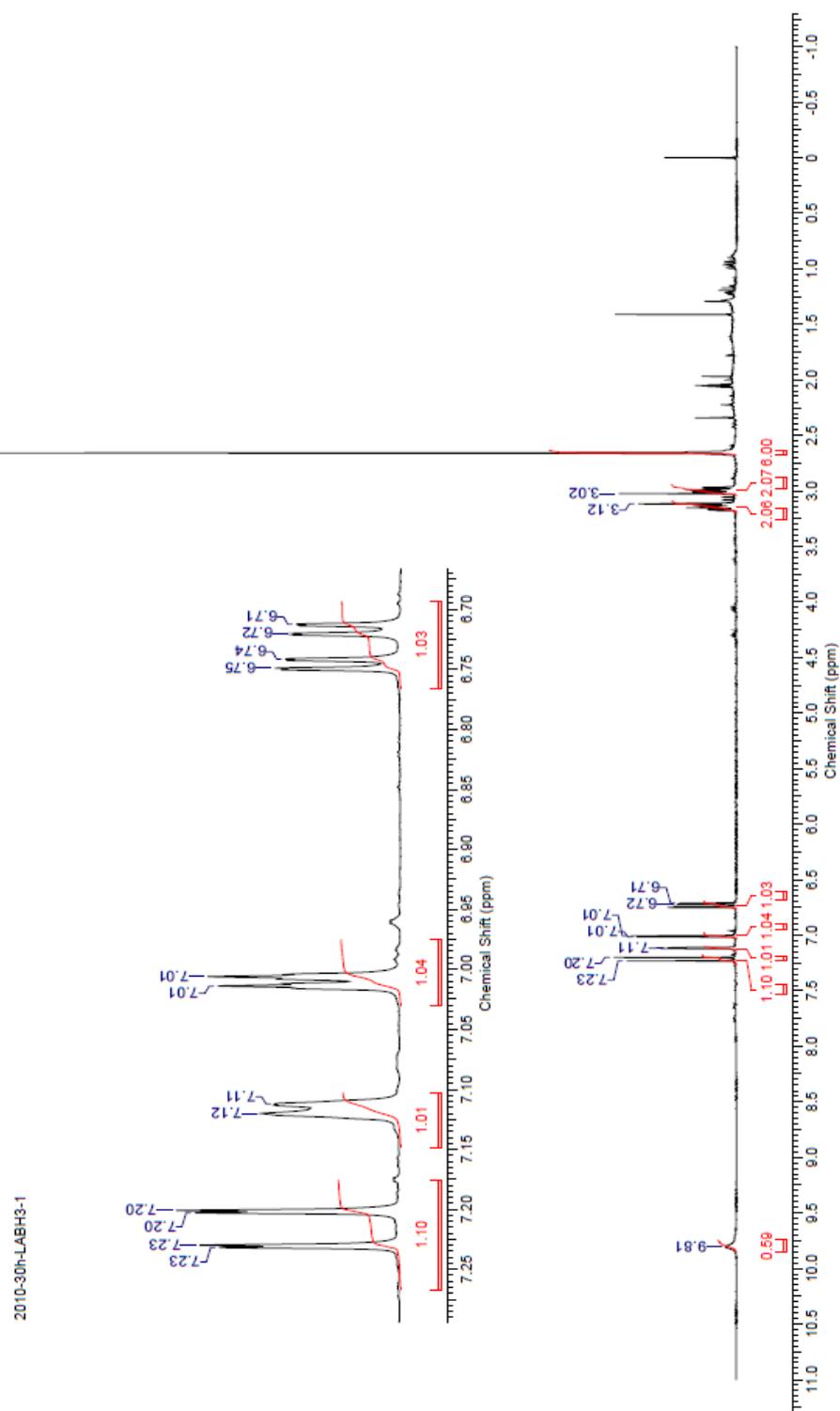


Anexo 19: RMN ¹H do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)

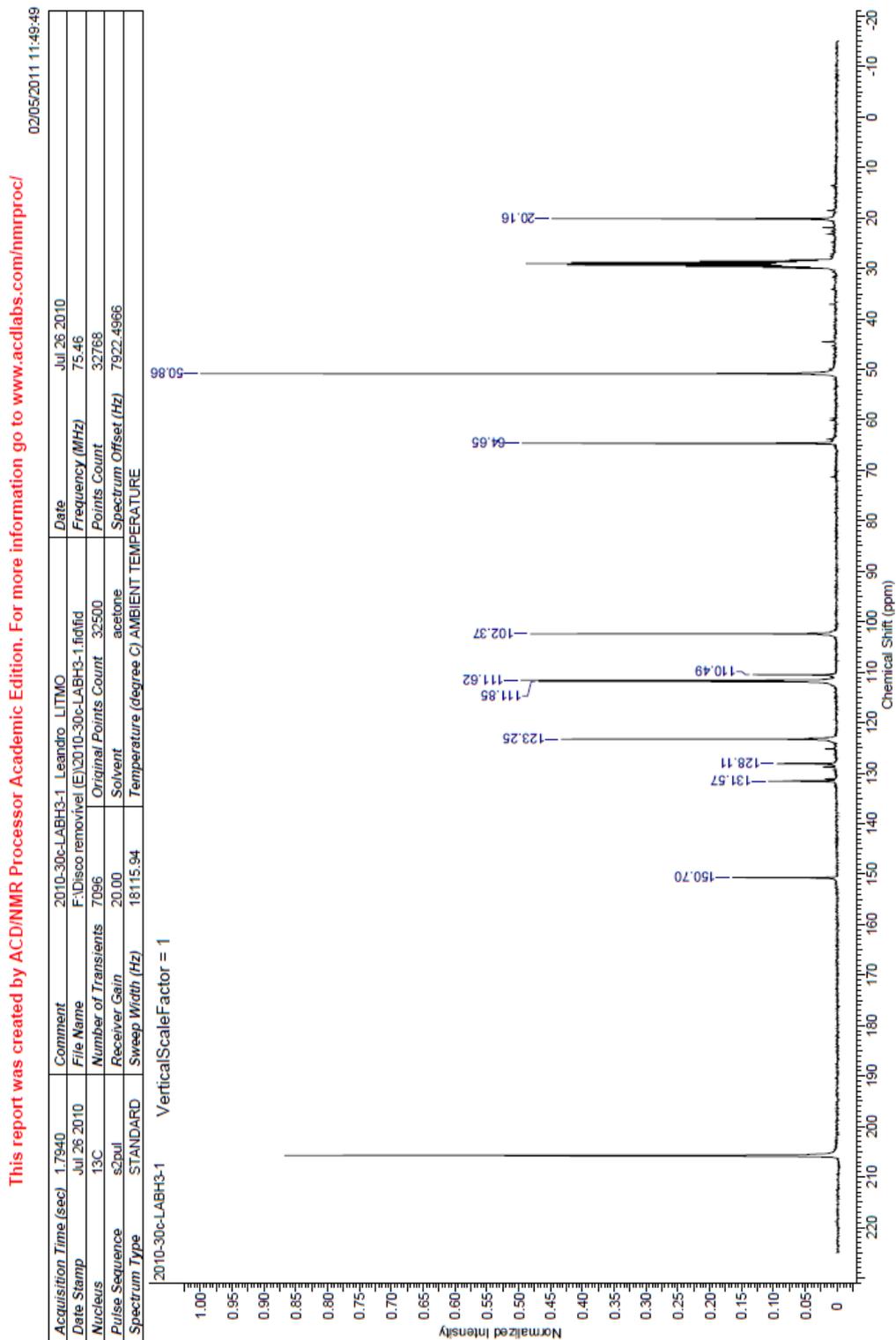
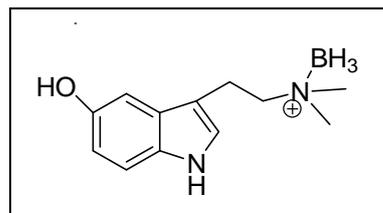


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

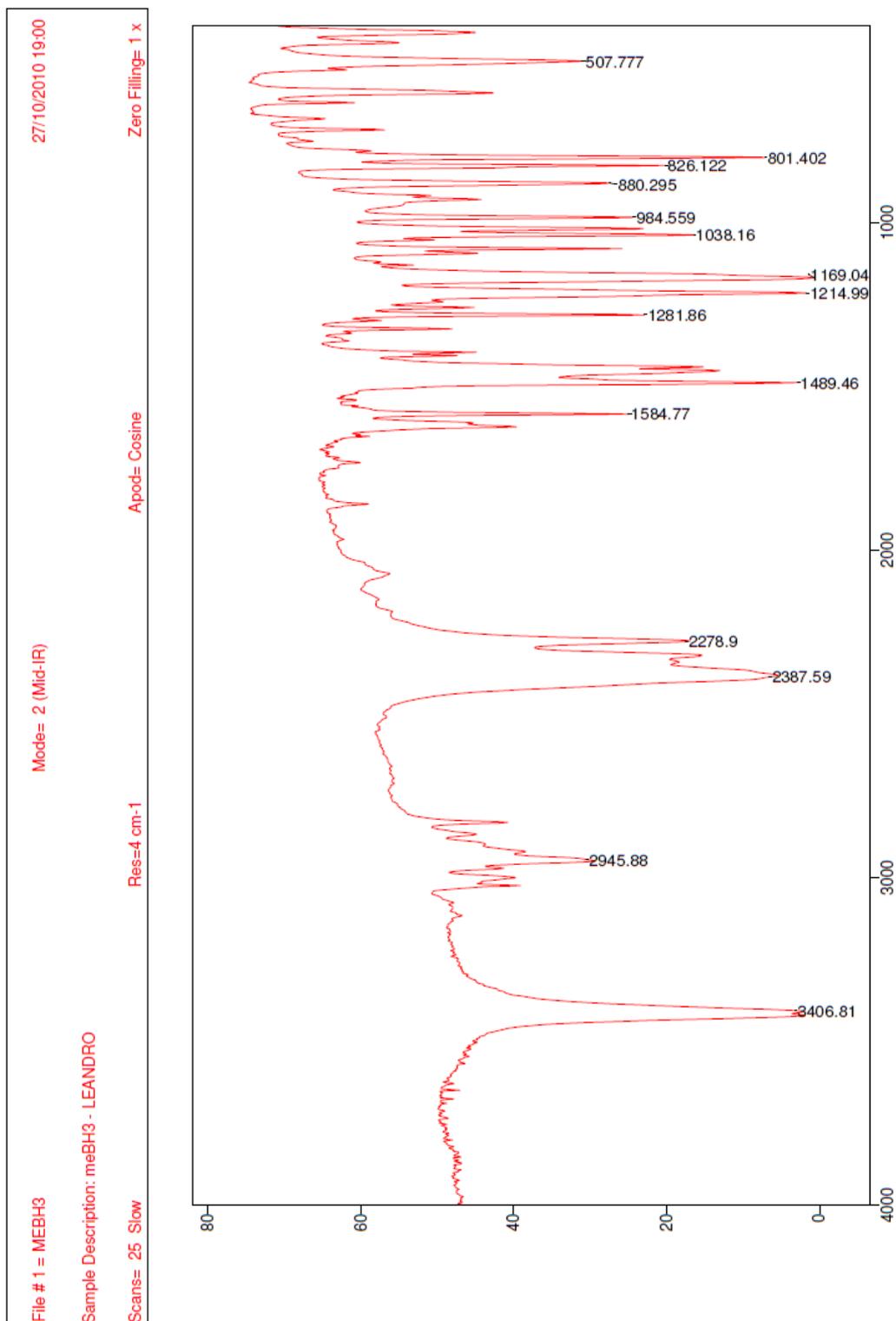
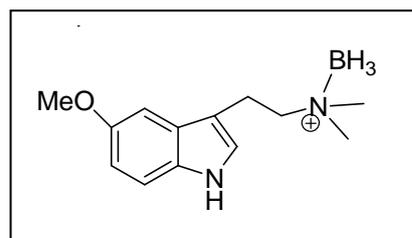
Acquisition Time (sec)	8.0252	Date	Jul 26 2010
File Name	E:\2010-30h-LABH3-1.fid	Nucleus	¹ H
Original Points Count	32500	Points Count	300.07
Spectrum Offset (Hz)	1500.3413	Pulse Sequence	s2pul
		Sweep Width (Hz)	3601.01
		Temperature (degrees C)	AMBIENT TEMPERATURE
		Number of Transients	10
		Receiver Gain	10.00
		Solvent	acetone



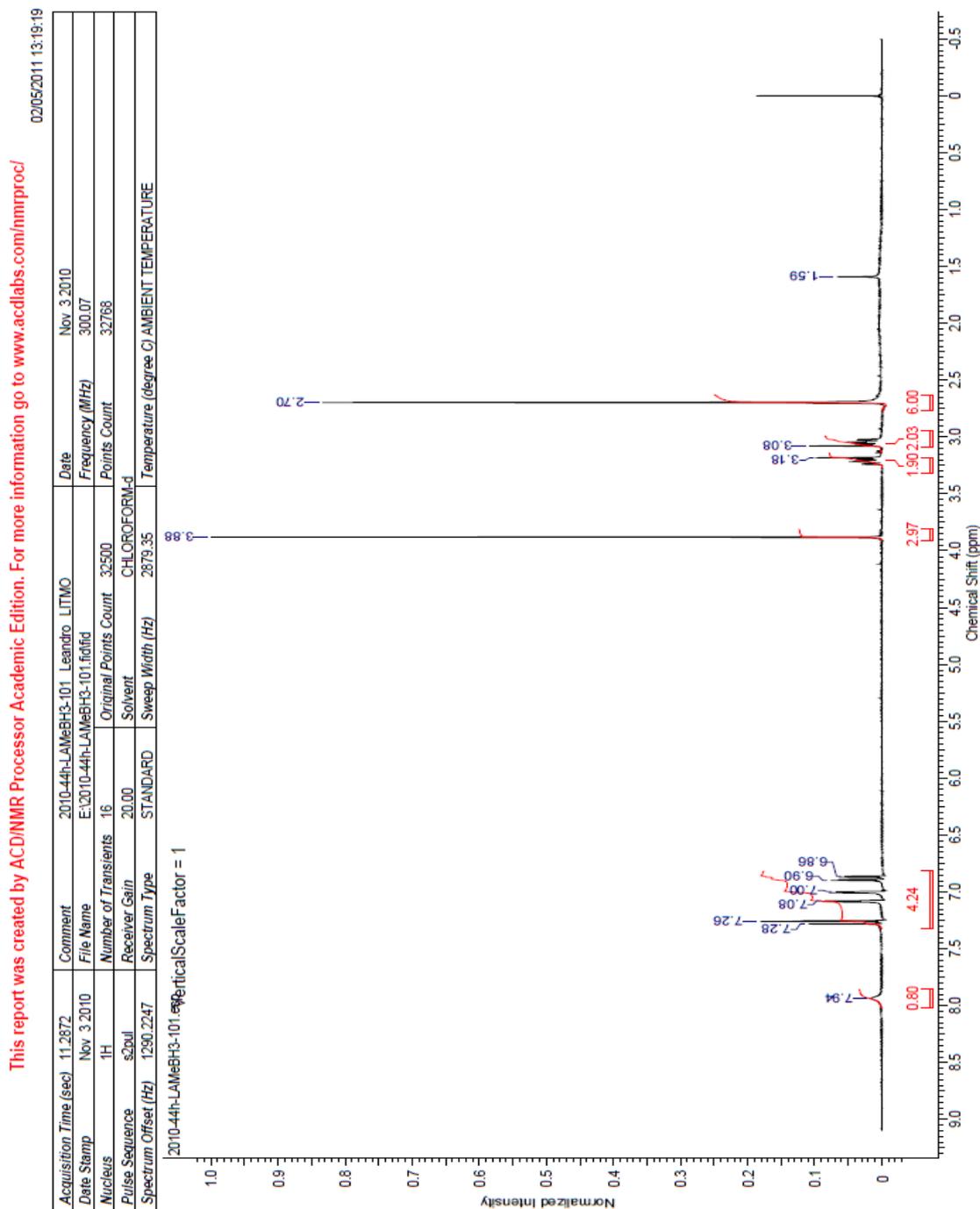
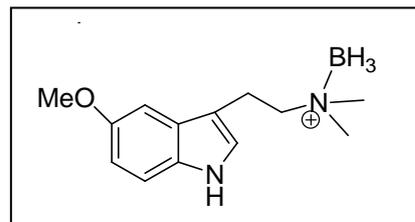
Anexo 20: RMN ¹³C do complexo 5-hidróxi-dimetiltriptamina-borano (48)



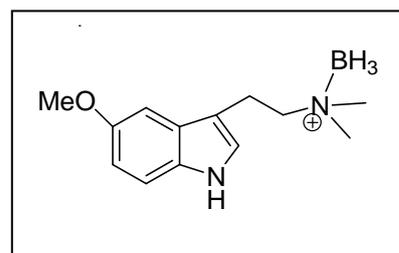
Anexo 21: IV do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (48)



Anexo 22: RMN ¹H do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)



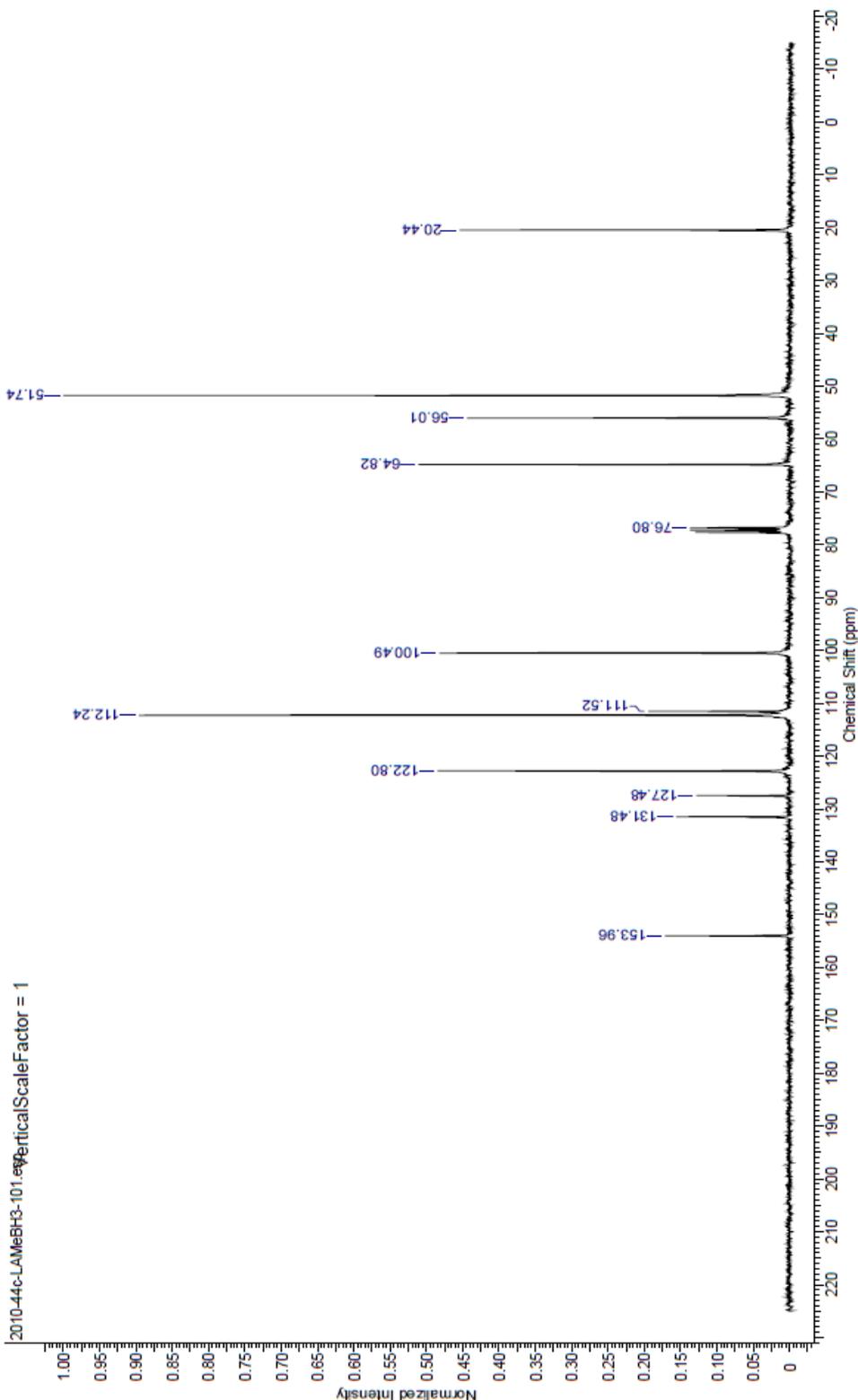
Anexo 23: RMN ¹³C do complexo 5-metóxi-dimetiltriptamina-borano (49)



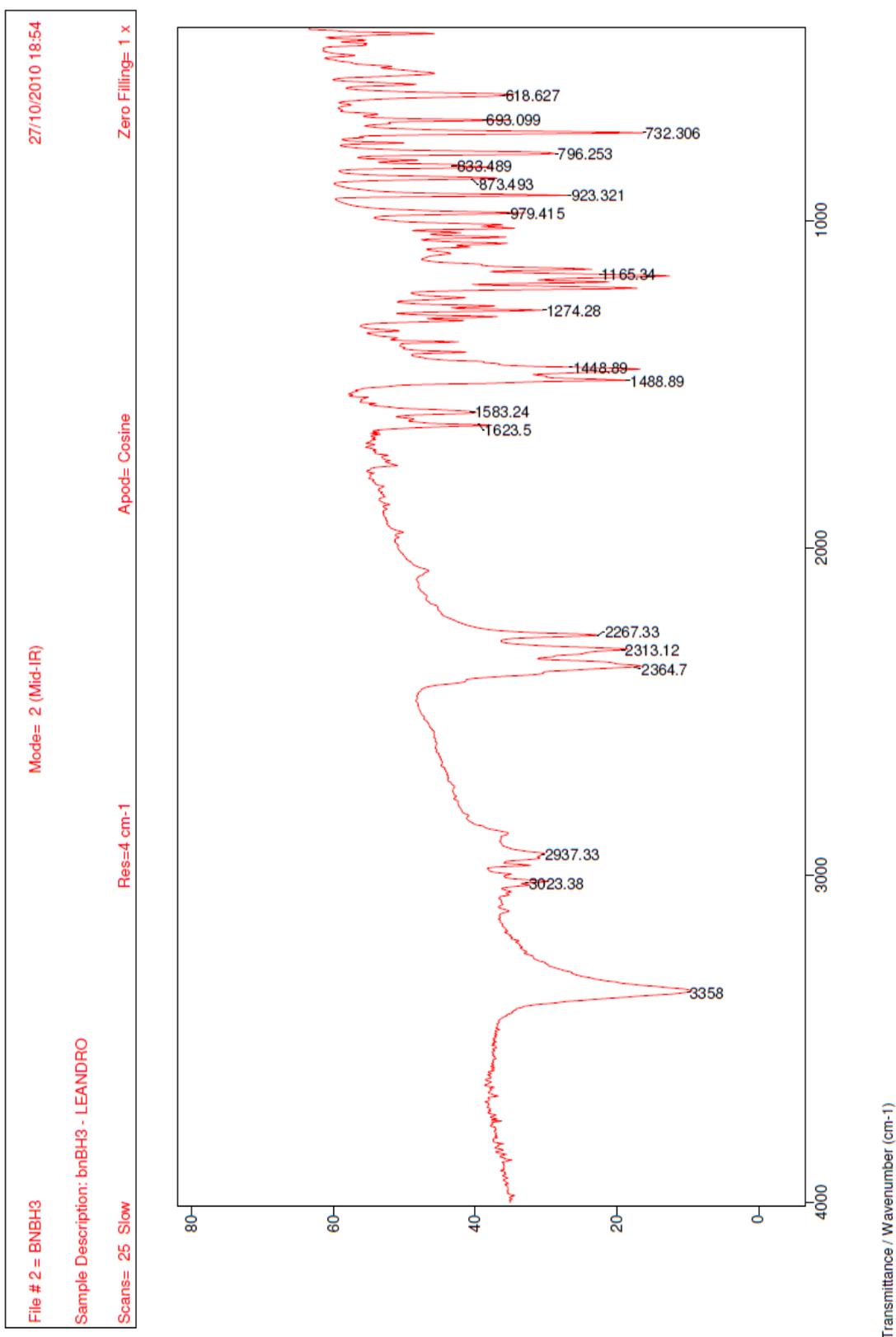
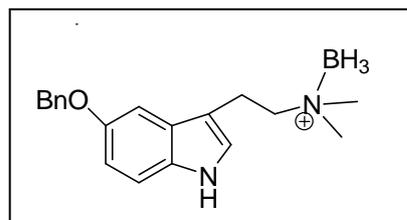
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

02/05/2011 13:22:19

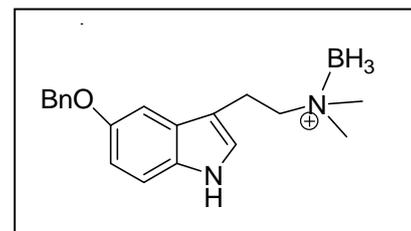
Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2010-44c-LAMeBH3-101	Leandro LITMO	Date	Nov 3 2010
Date Stamp	Nov 3 2010	File Name	E:\2010-44c-LAMeBH3-101.fid.tif		Frequency (MHz)	75.46
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	520	Original Points Count	32768	Points Count
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	CHLOROFORM-d	
Spectrum Offset (Hz)	7922.4609	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18115.94	Temperature (degree C)
						AMBIENT TEMPERATURE



Anexo 24: IV do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)



Anexo 25: RMN ¹H do complexo 5-benzilóxi-dimetiltriptamina-borano (50)



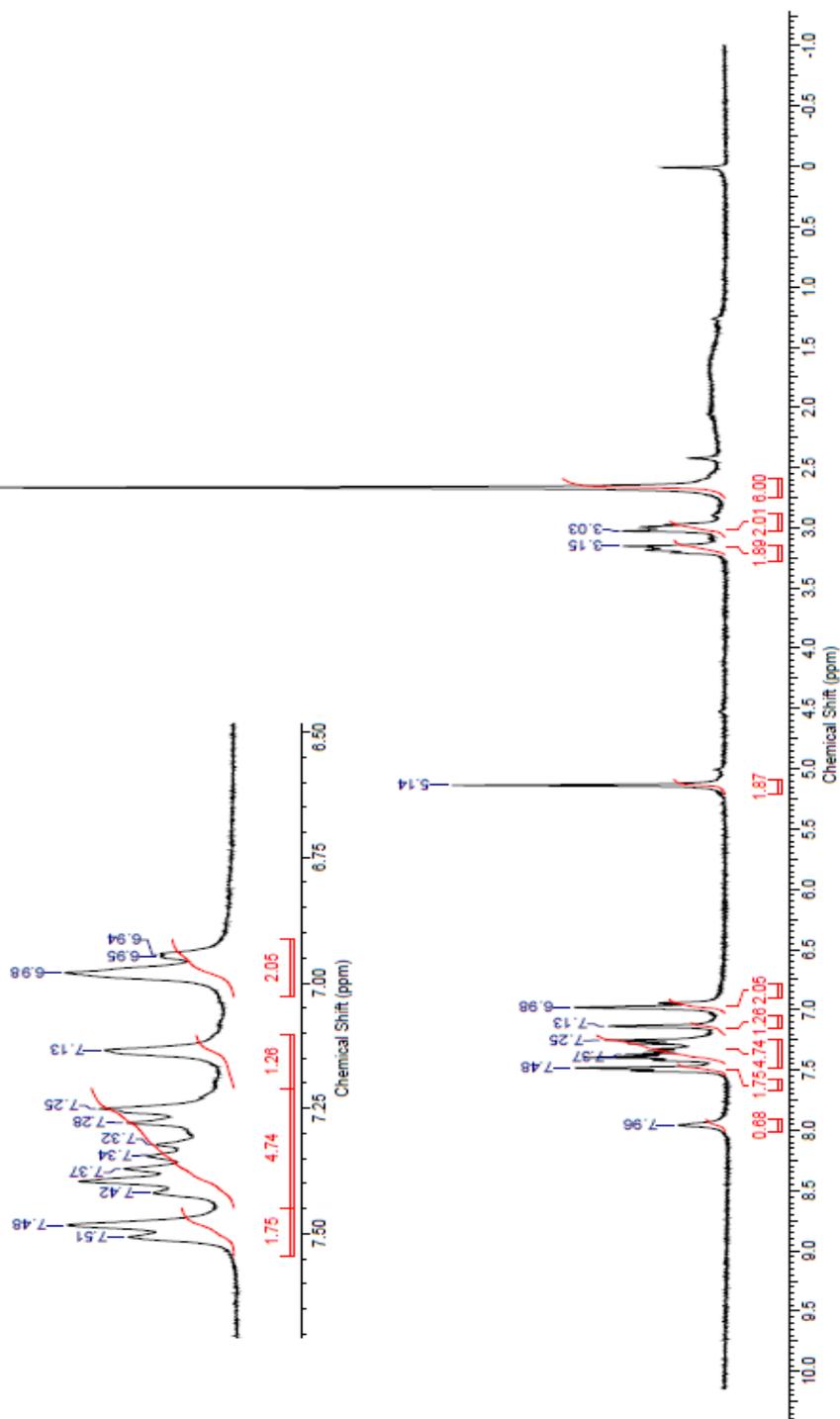
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

24/08/2011 14:26:12

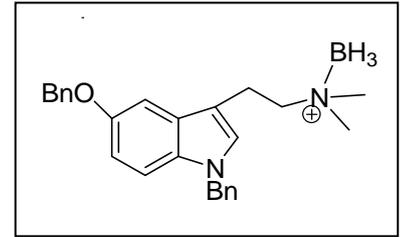
Acquisition Time (sec)	9.7207	Comment	2010-44h-LABnBH3-101	Leandro LITWO	Date	Nov. 3. 2010	
Date Stamp	Nov. 3. 2010	File Name	F:\2010-44h-LABnBH3-101.fid		Frequency (MHz)	300.07	
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	32500	Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	CHLOROFORM-d		
Spectrum Offset (Hz)	1371.8159	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3343.36	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

2010-44h-LABnBH3-101 VerticalScaleFactor = 1

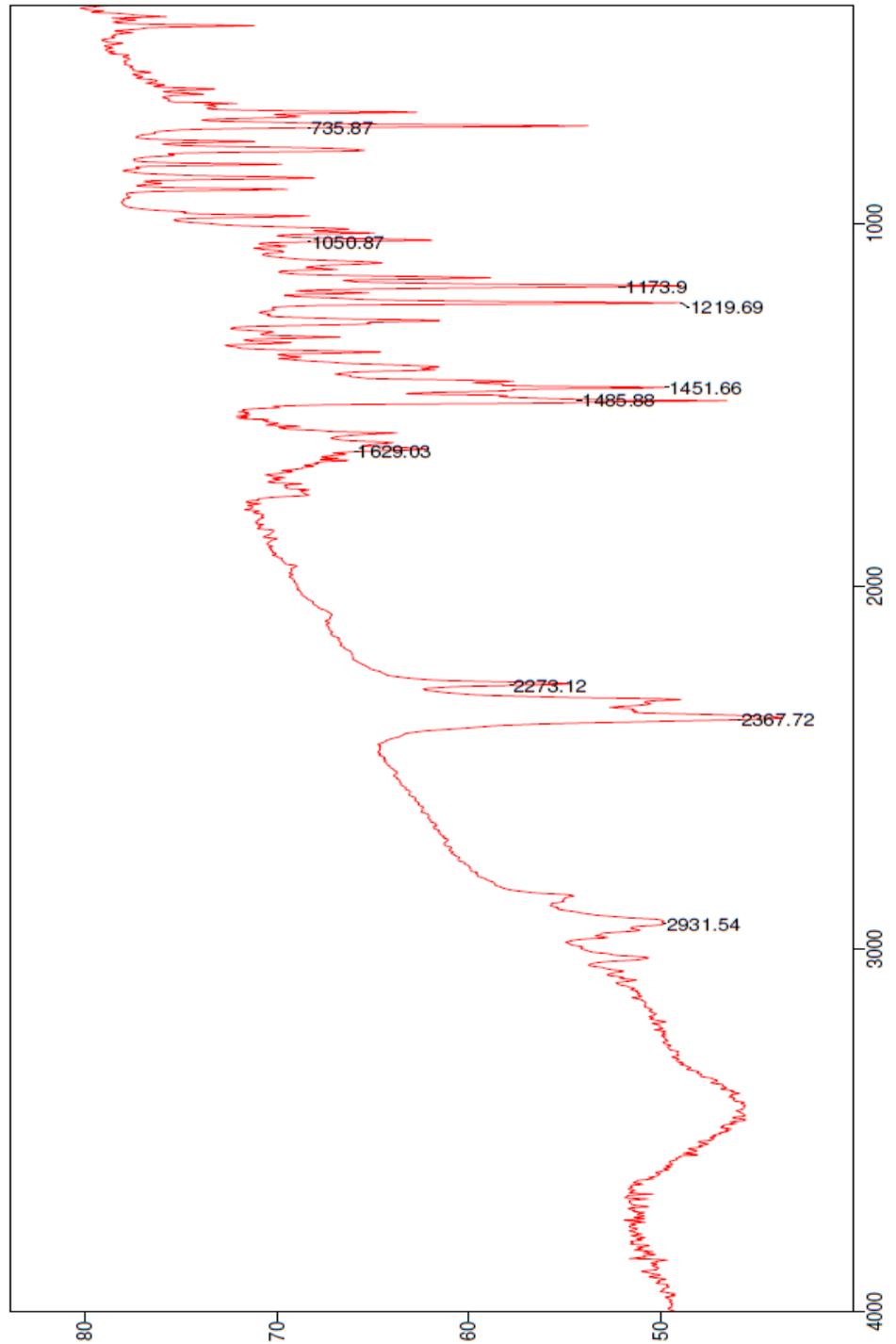
2010-44h-LABnBH3-101



Anexo 27: IV do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (51)

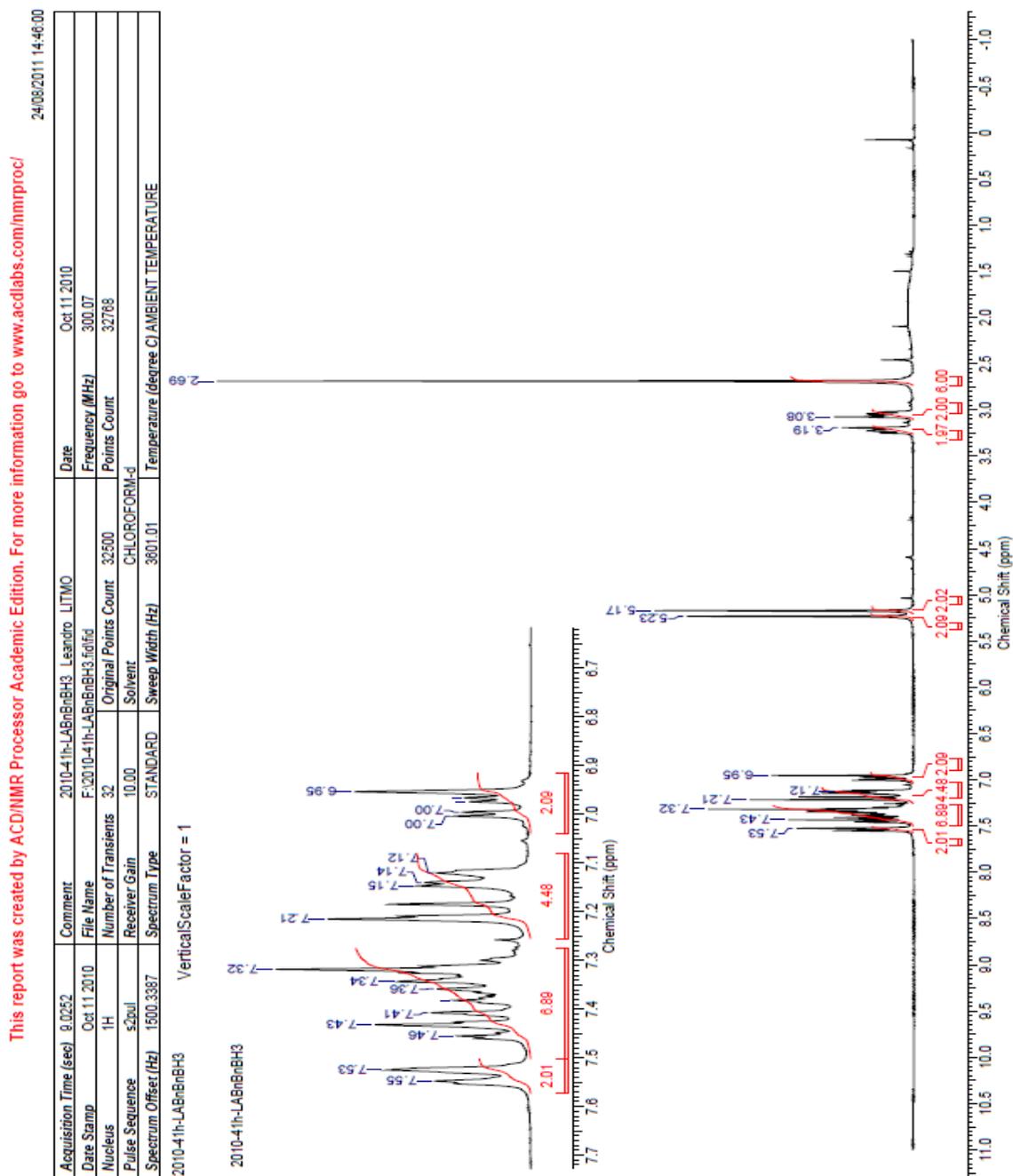
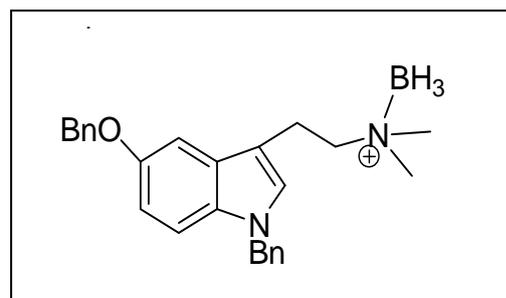


File # 3 = BNBNBH3
Sample Description: bnbnBH3 - Leandro
Scans= 25 Slow
Mode= 2 (Mid-IR)
Res=4 cm-1
Apod= Cosine
Zero Filling= 1 x
27/10/2010 18:07

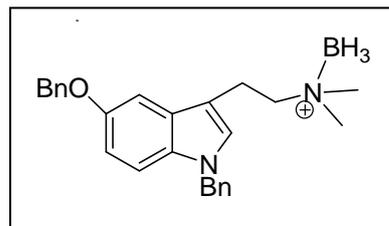


Transmittance / Wavenumber (cm-1)

Anexo 28: RMN ¹H do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (51)



Anexo 29: RMN ¹³C do complexo 5-benzilóxi-1-benzil-dimetiltriptamina-borano (28)

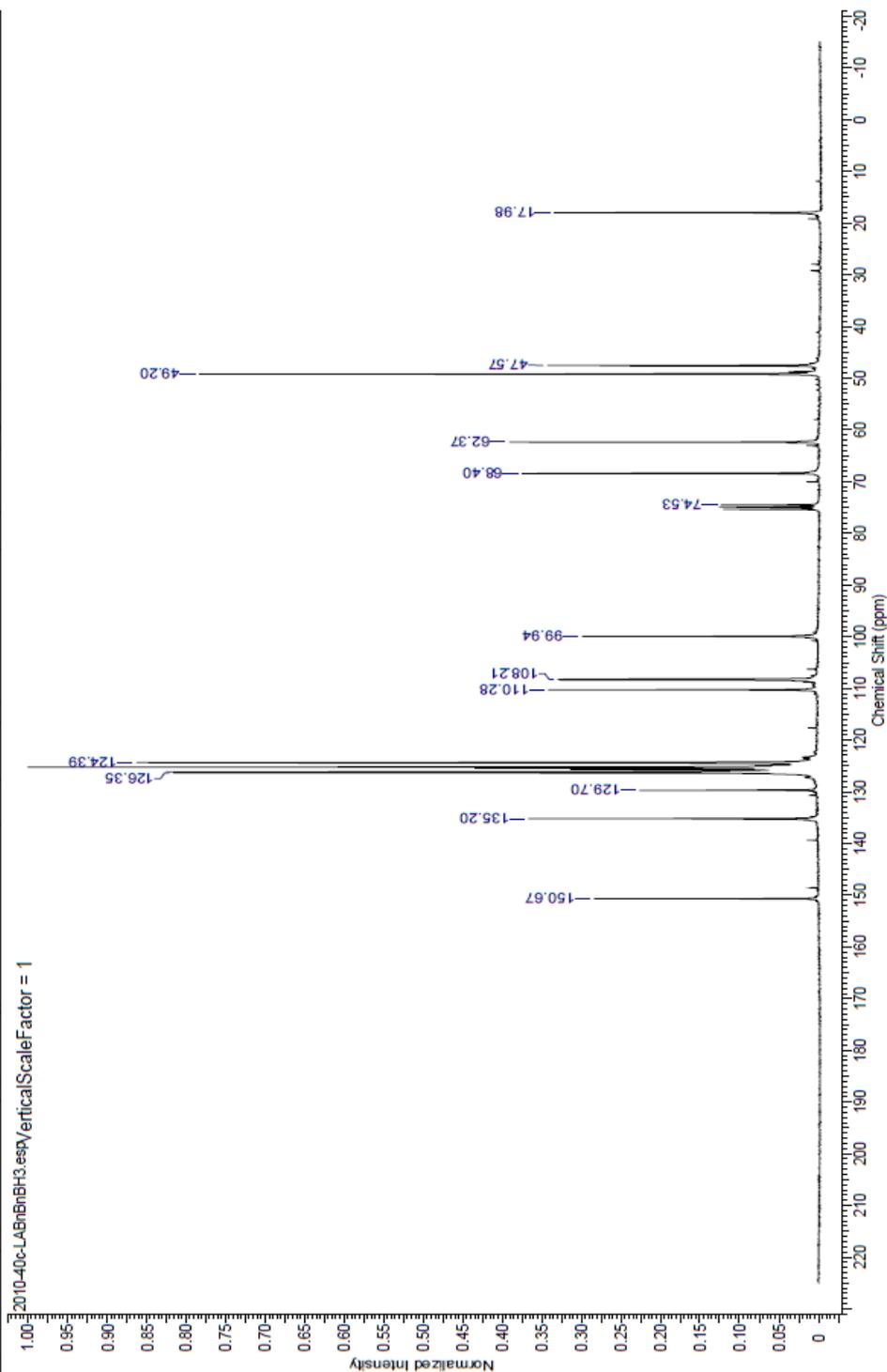


02/05/2011 13:33:50

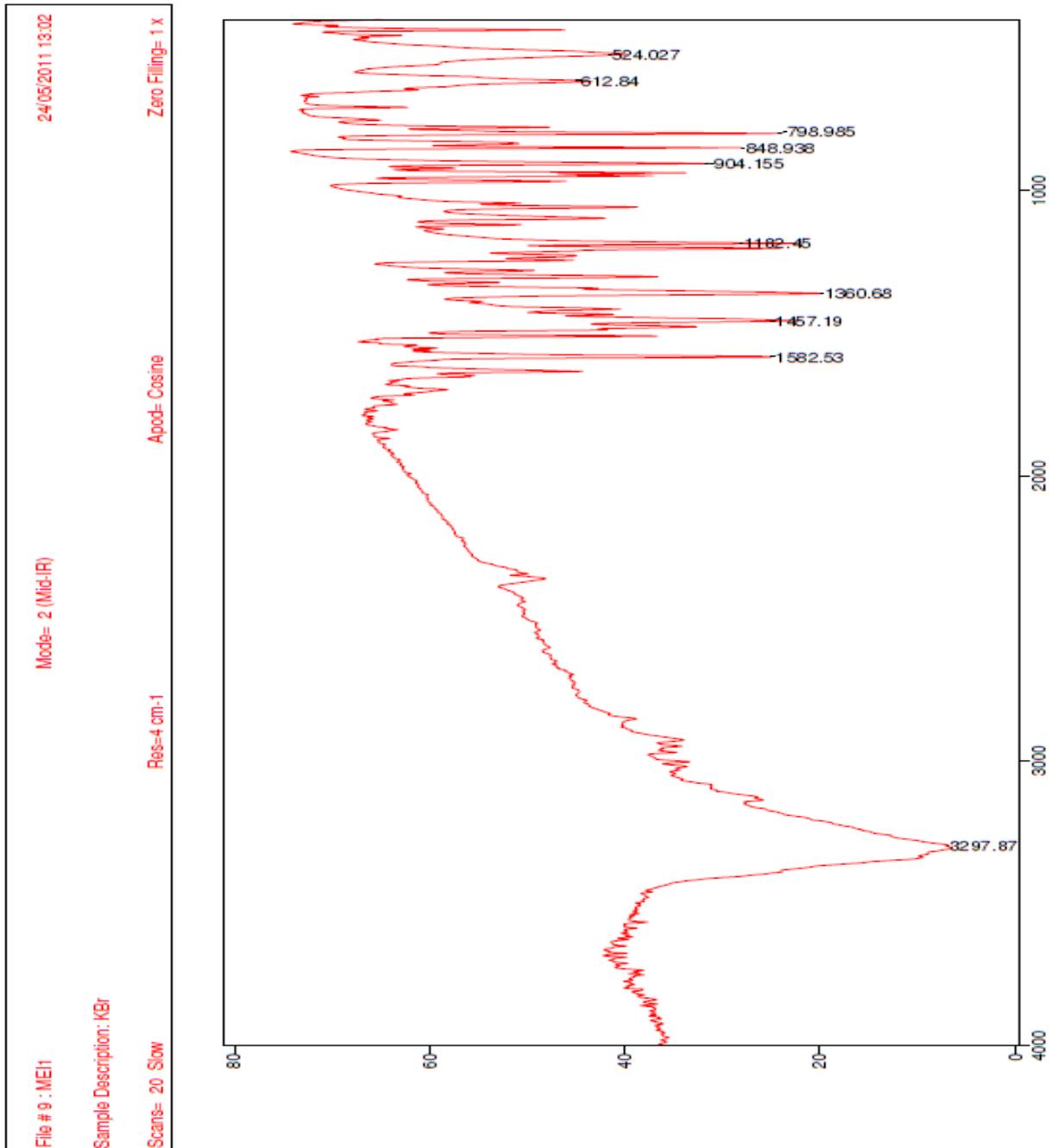
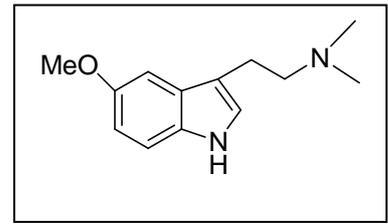
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2010-40c-LABnBnBH3_Leandro_LITMO	Date	Oct. 5 2010
Date Stamp	Oct. 5 2010	File Name	E:\2010-40c-LABnBnBH3.fid\fid	Frequency (MHz)	75.46
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	8000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2bul	Receiver Gain	20.00	Solvent	DEUTERIUM OXIDE
Spectrum Offset (Hz)	7922.4795	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18115.94
				Temperature (dsgree C)	AMBIENT TEMPERATURE

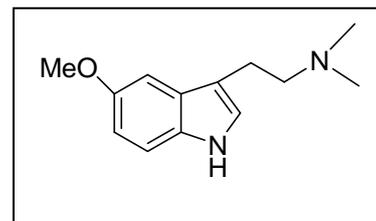
VerticalScaleFactor = 1



Anexo 30: IV do 5-metóxi- *N,N*-dimetiltriptamina (3)



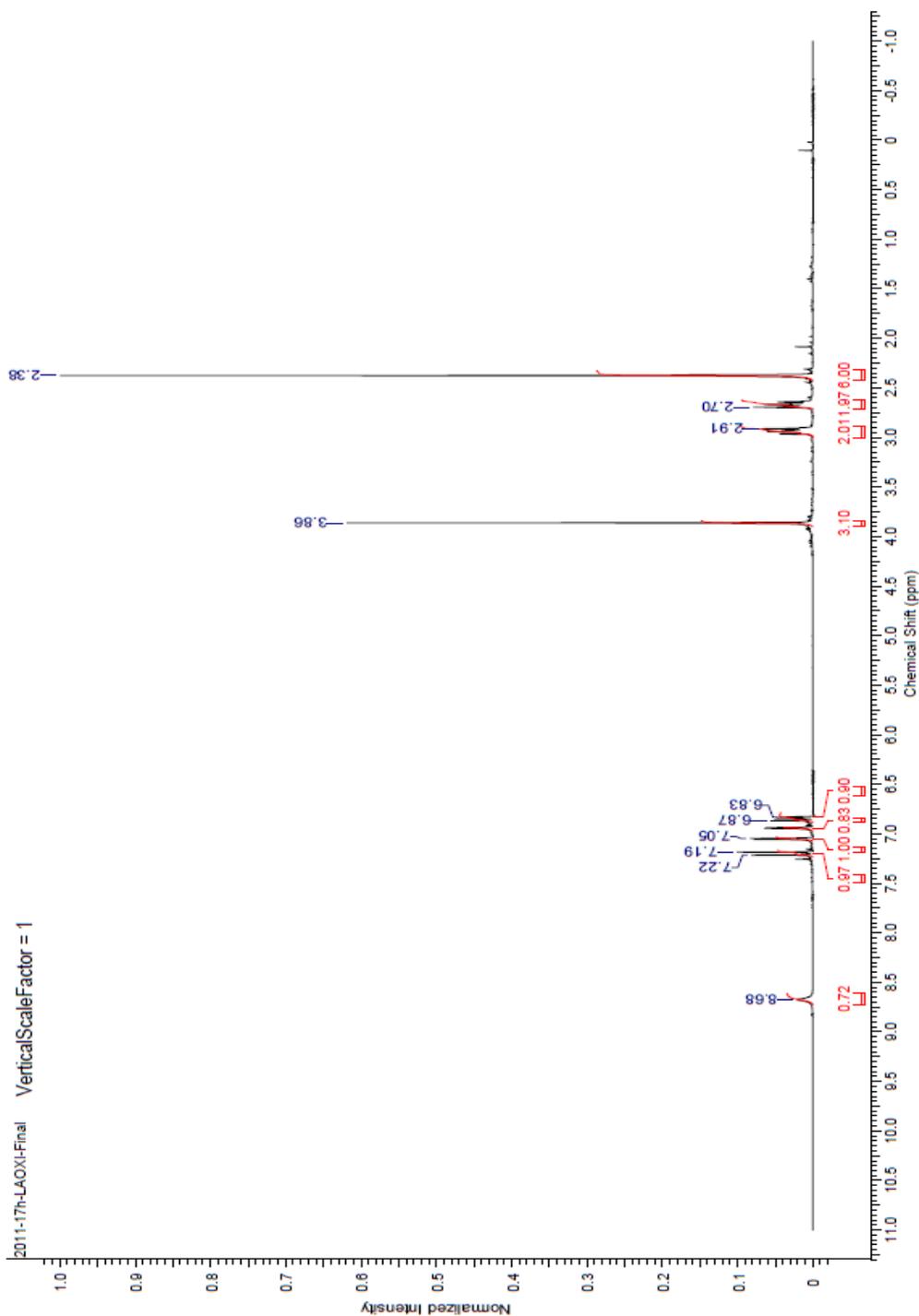
Anexo 31: RMN ¹H do 5-metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (3)



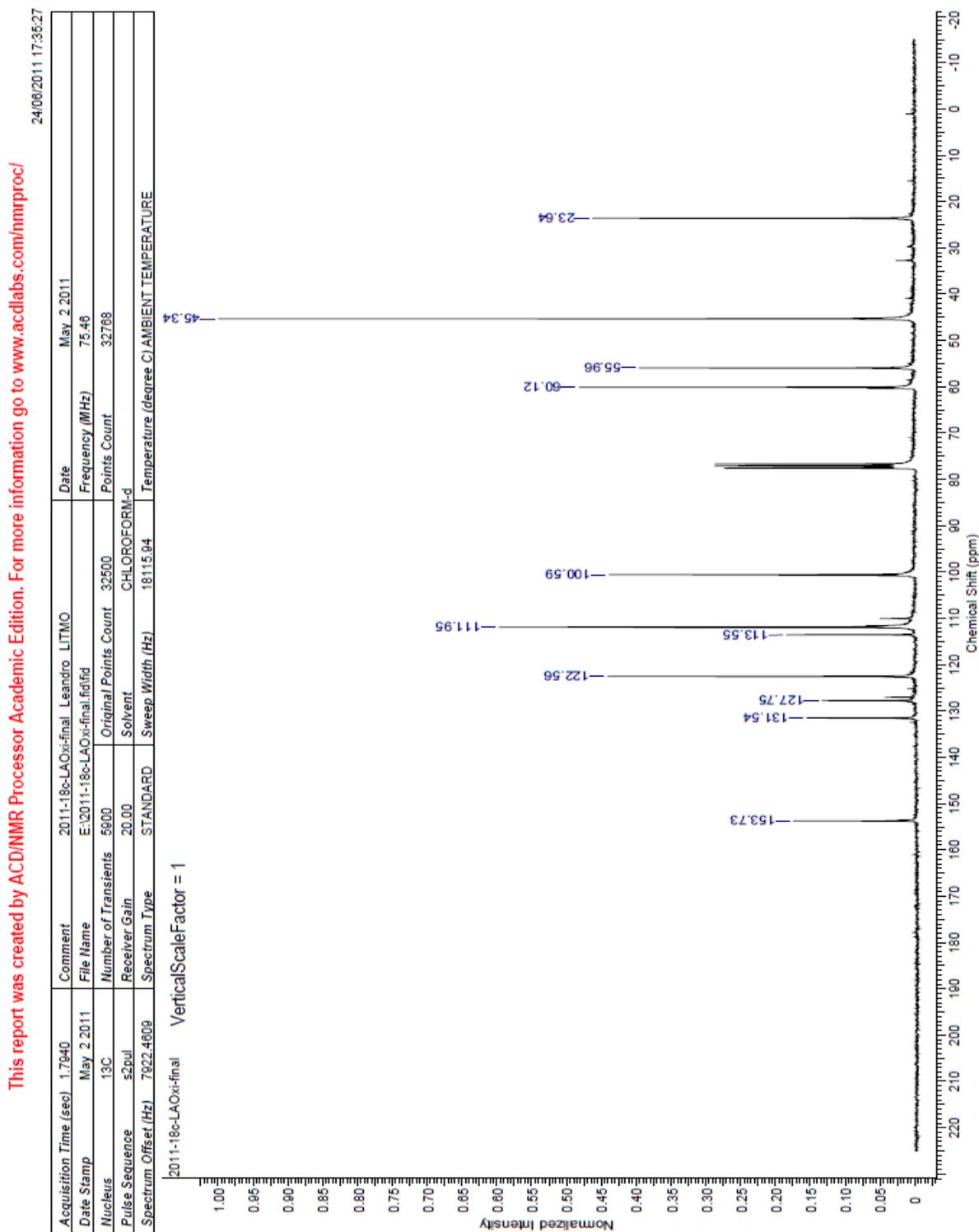
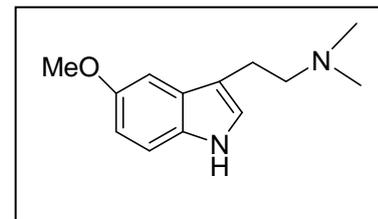
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

14/06/2011 20:36:19

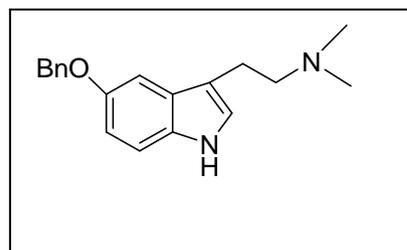
Acquisition Time (sec)	9.0252	Comment	2011-17h-LAOXI-Final	Leandro_LITMO	Date	Apr 29 2011	Date Stamp	Apr 29 2011
File Name	F:\2011-17h-LAOXI-Final.fid.tif	Frequency (MHz)	300.07	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	
Original Points Count	32500	Points Count	32768	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	10.00	
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1500.3387	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3801.01	
Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE						



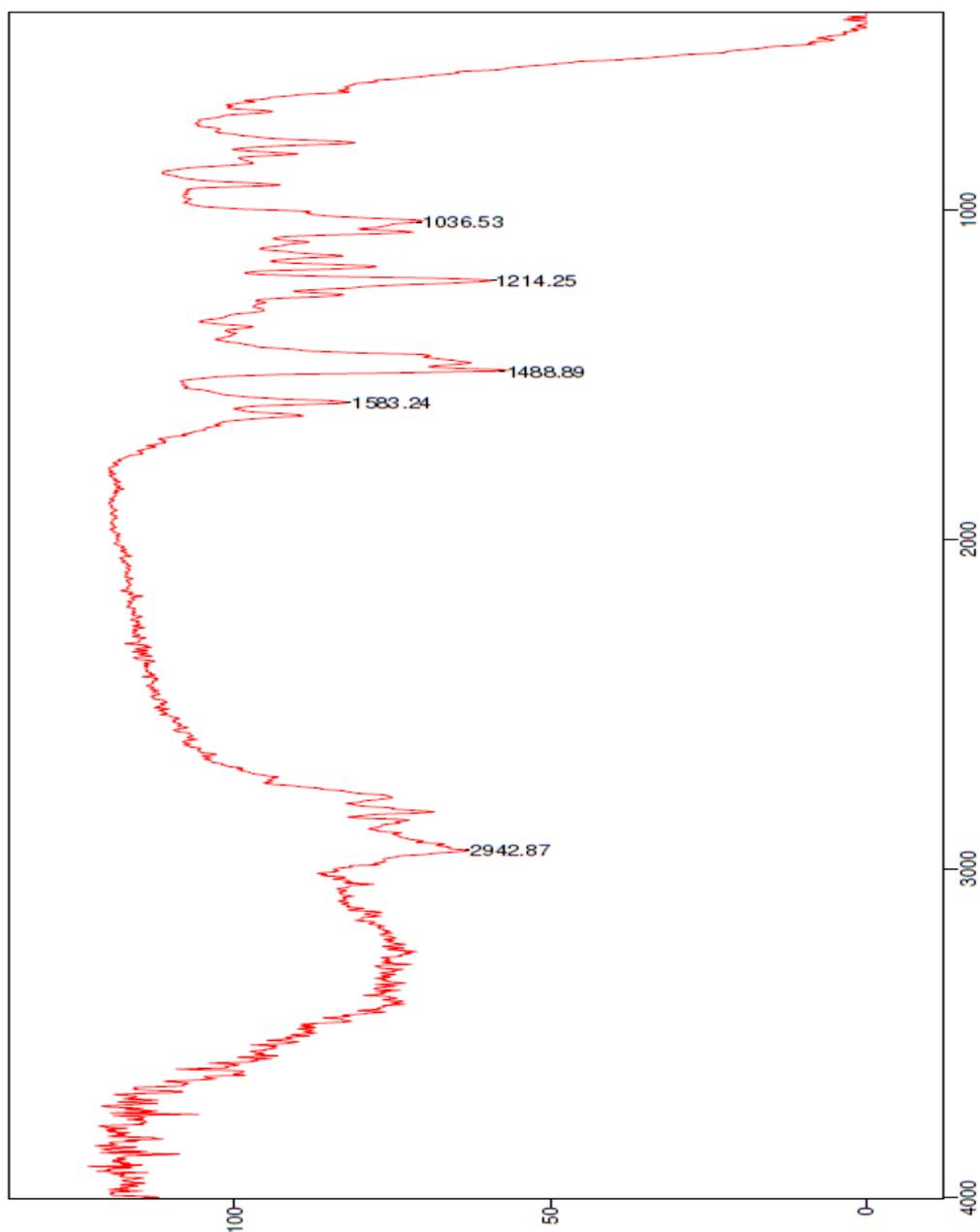
Anexo 32: RMN ¹³C do 5-metóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (3)



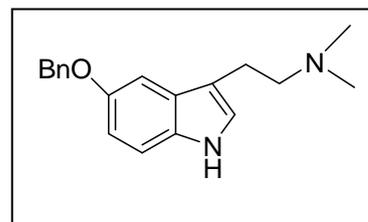
Anexo 33: IV do 5-benzilóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (52)



File #18 : BNODMT
Sample Description: filme
Scans= 4 Slow
Mode= 2 (Mid-IR)
Res=4 cm-1
Apod= Cosine
Zero Filling= 1 x
25/05/2011 15:52



Anexo 34: RMN ¹H 5-benzilóxi-*N,N*-dimetiltriptamina (52)

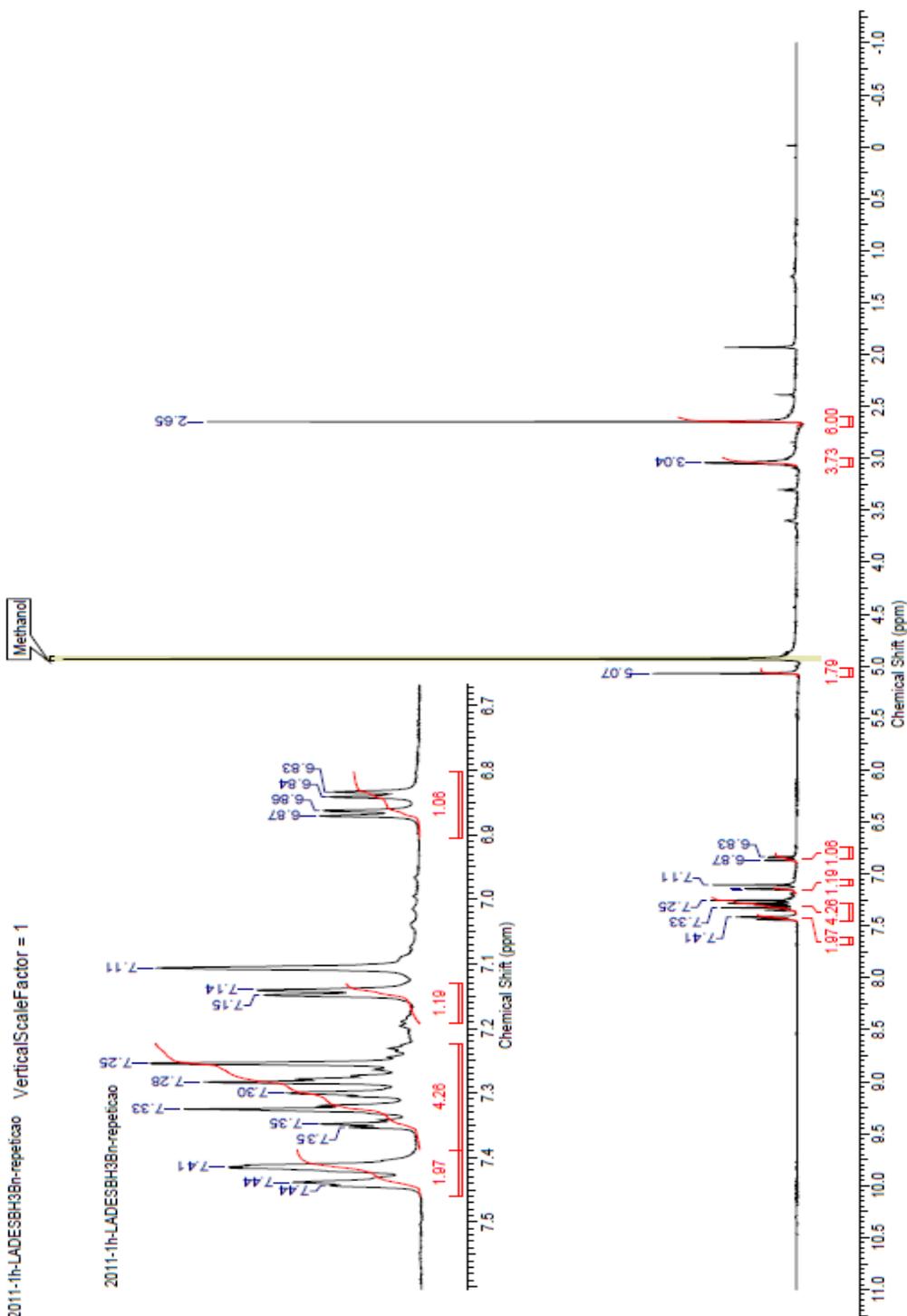


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

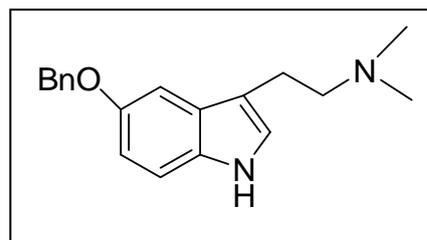
24/08/2011 15:01:58

Acquisition Time (sec)	9.0252	Comment	2011-1h-LADESBH3Bn-repeticao_Leandro_20 mg	Date	Jan 5 2011
Date Stamp	Jan 5 2011	File Name	F:\2011-1h-LADESBH3Bn-repeticao.fid	Frequency (MHz)	300.07
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Points Count	32768
Pulse Sequence	s2ou	Receiver Gain	10.00	Solvent	METHANOL-d4
Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3601.01	Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE

2011-1h-LADESBH3Bn-repeticao VerticalScaleFactor = 1



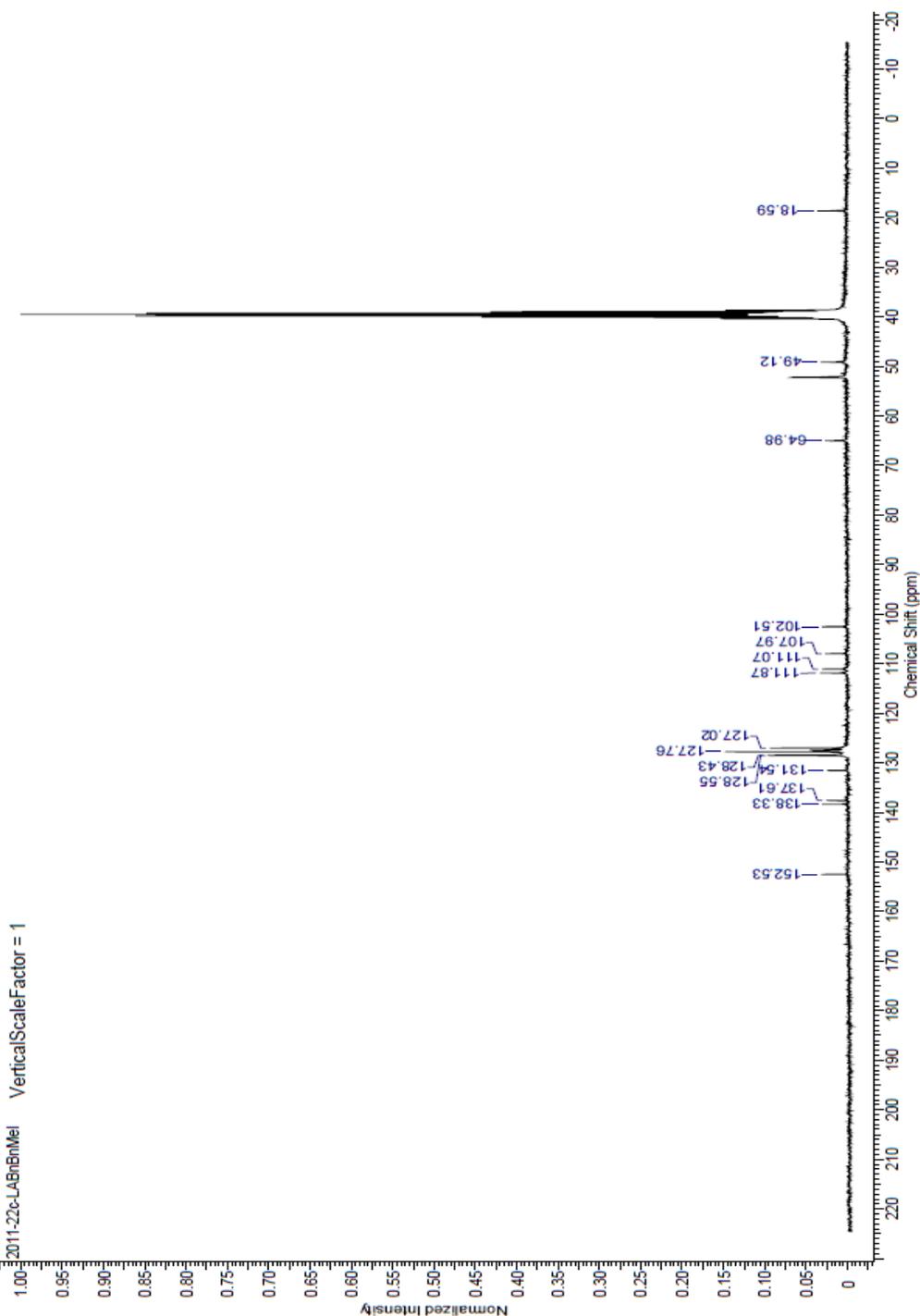
Anexo 35: RMN ¹³C do 5-benzilóxi-N,N-dimetiltriptamina (52)



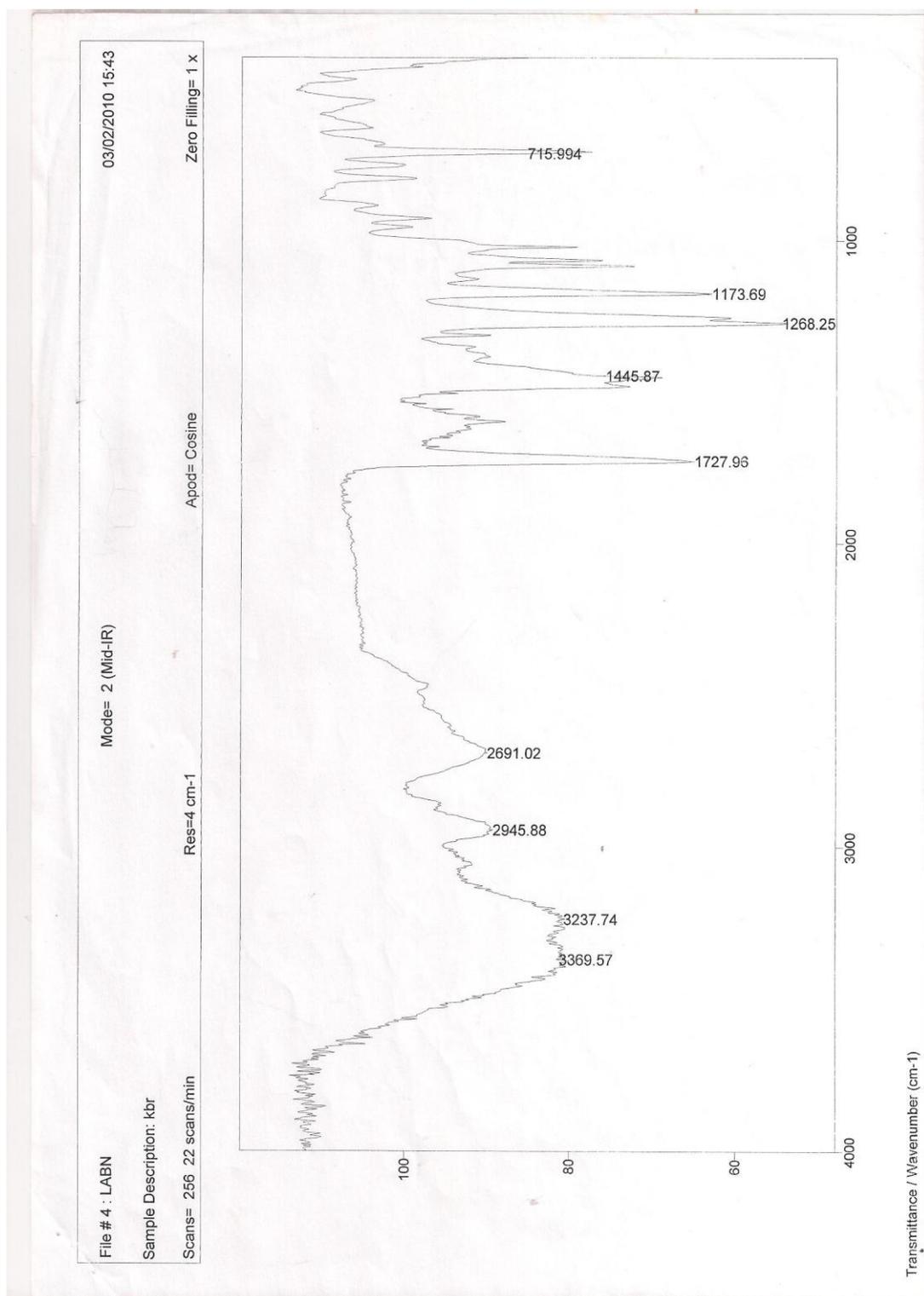
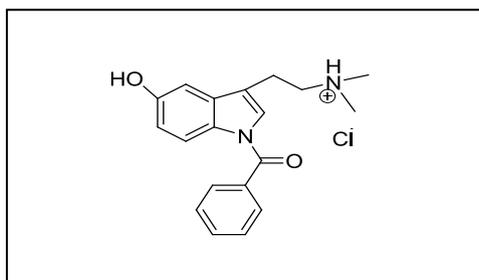
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

31/05/2011 15:09:58

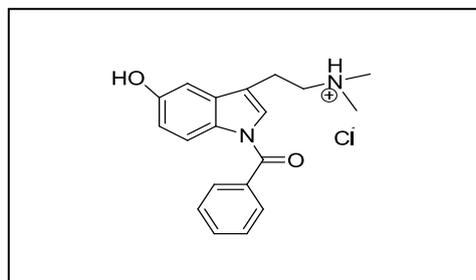
Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2011-22c-LABnLeandro_LITMO	Date	May 30 2011	Date Stamp	May 30 2011
File Name	F:\2011-22c-LABn\fidfid			Nucleus	13C	Number of Transients	5680
Original Points Count	32500	Points Count	32768	Receiver Gain	20.00	Solvent	DMSO-d6
Spectrum Offset (Hz)	7890.8242	Spectrum Type	STANDARD	Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE	



Anexo 36: IV do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-5-ol) (44)

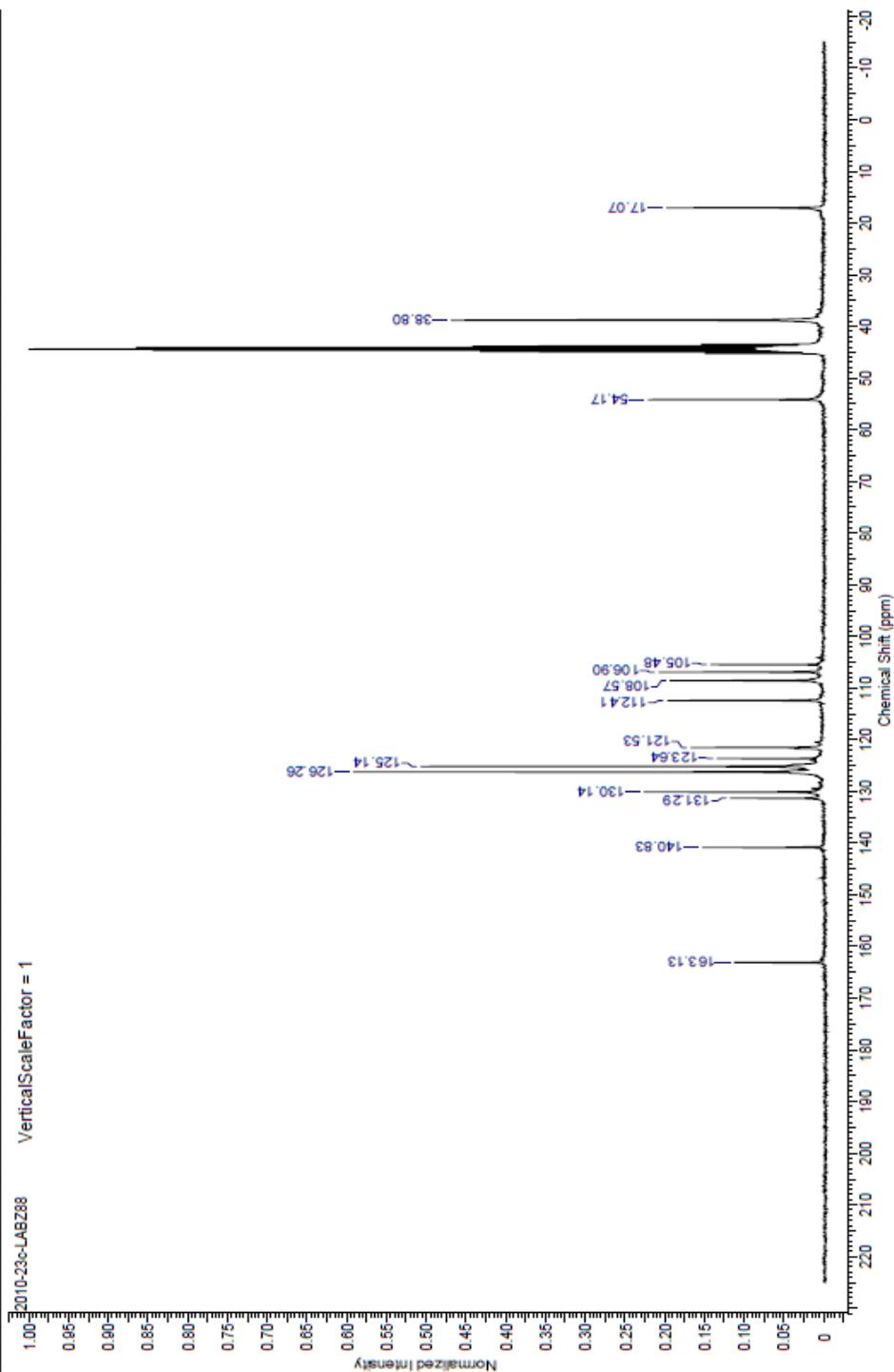


Anexo 38: RMN C¹³ do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-5-ol) (44)

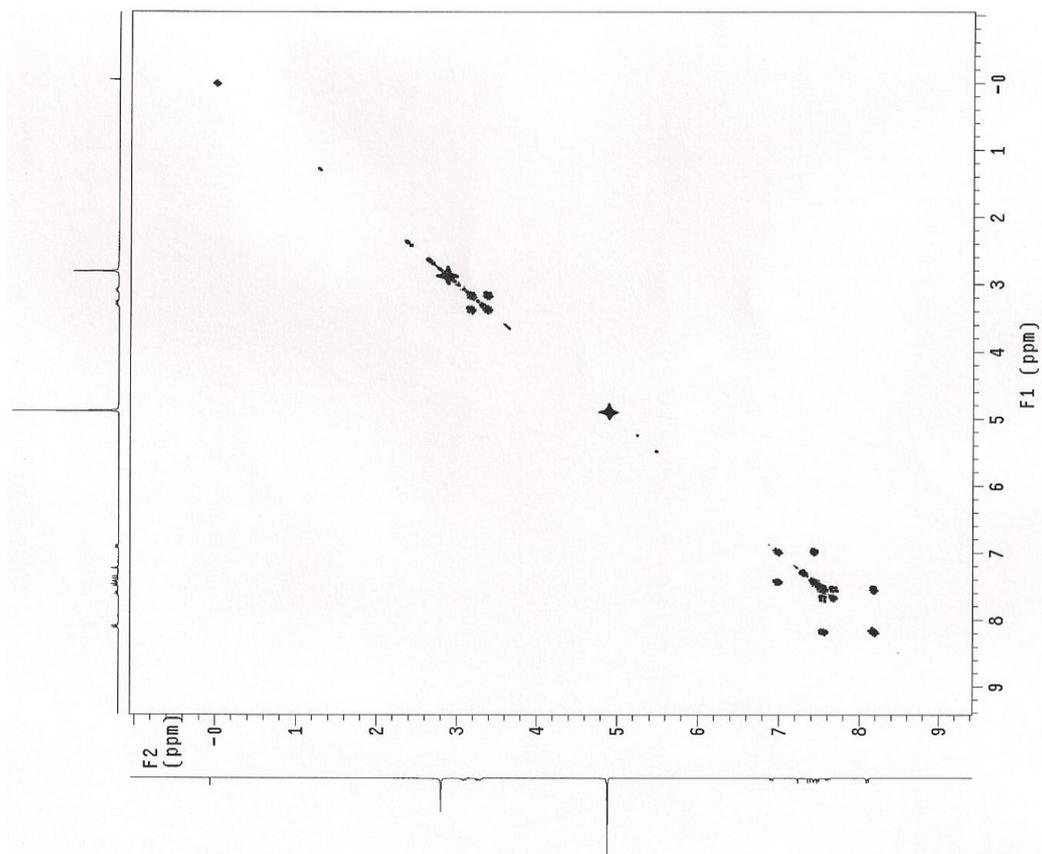
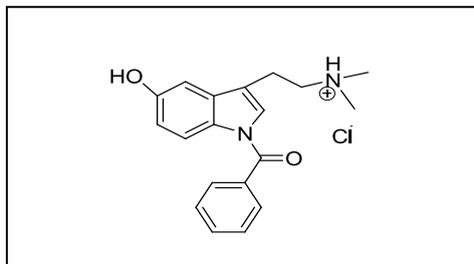


This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/inmrproc/

Acquisition Time (sec)	1.7840	Comment	2010-23c-LABZ88	Leandro	Date	Jun. 18. 2010	Date Stamp	Jun. 18. 2010
File Name	E:\2010-23c-LABZ88.tif	Points Count	32788	75.46	Nucleus	13C	Number of Transients	6308
Original Points Count	32500	Spectrum Type	STANDARD	52pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	METHANOL-d4
Spectrum Offset (Hz)	7922.4809	VerticalScaleFactor	1	18115.94	Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE	



Anexo 39: COSY do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-5-ol) (44)



2010-18COSY-LABZ18
 Leandro

File: /home/aluos/vnmrSYS/data/LITHO/2010-18COSY-LABZ18.fid

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: cd3od

Temp.: 22.0 C / 295.1 K

Operator: aluos

File: 2010-18COSY-LABZ18

Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.301 sec

Acq. time 0.163 sec

Width 3145.6 Hz

2D depth 3145.6 Hz

4 excitations

128 increments

OBSERVE F1, 300.0685495 MHz

DATA PROCESSING

F1 DATA PROCESSING

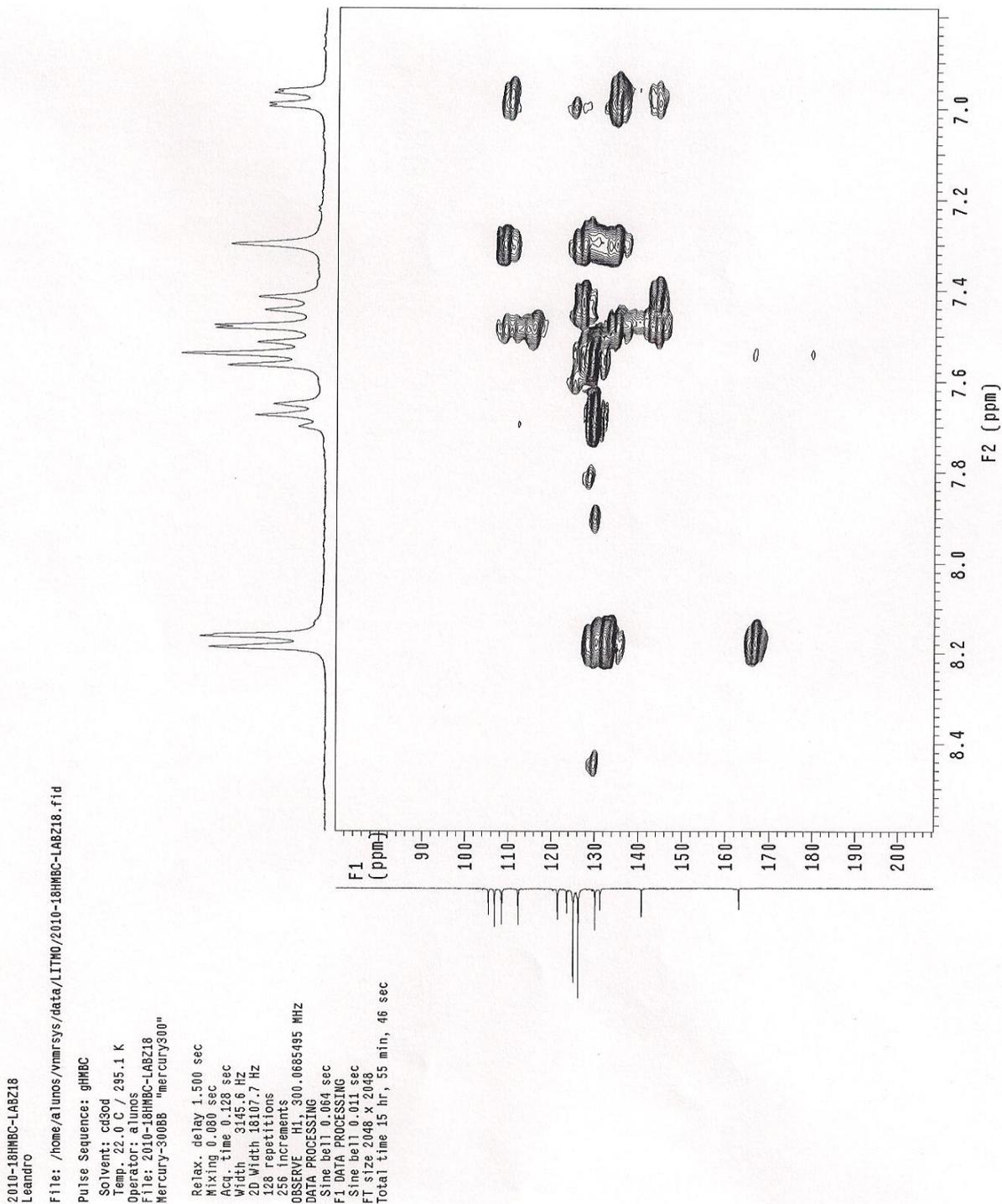
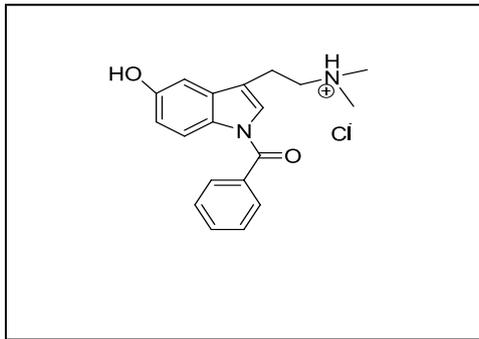
Sine bell 0.081 sec

Sine bell 0.081 sec

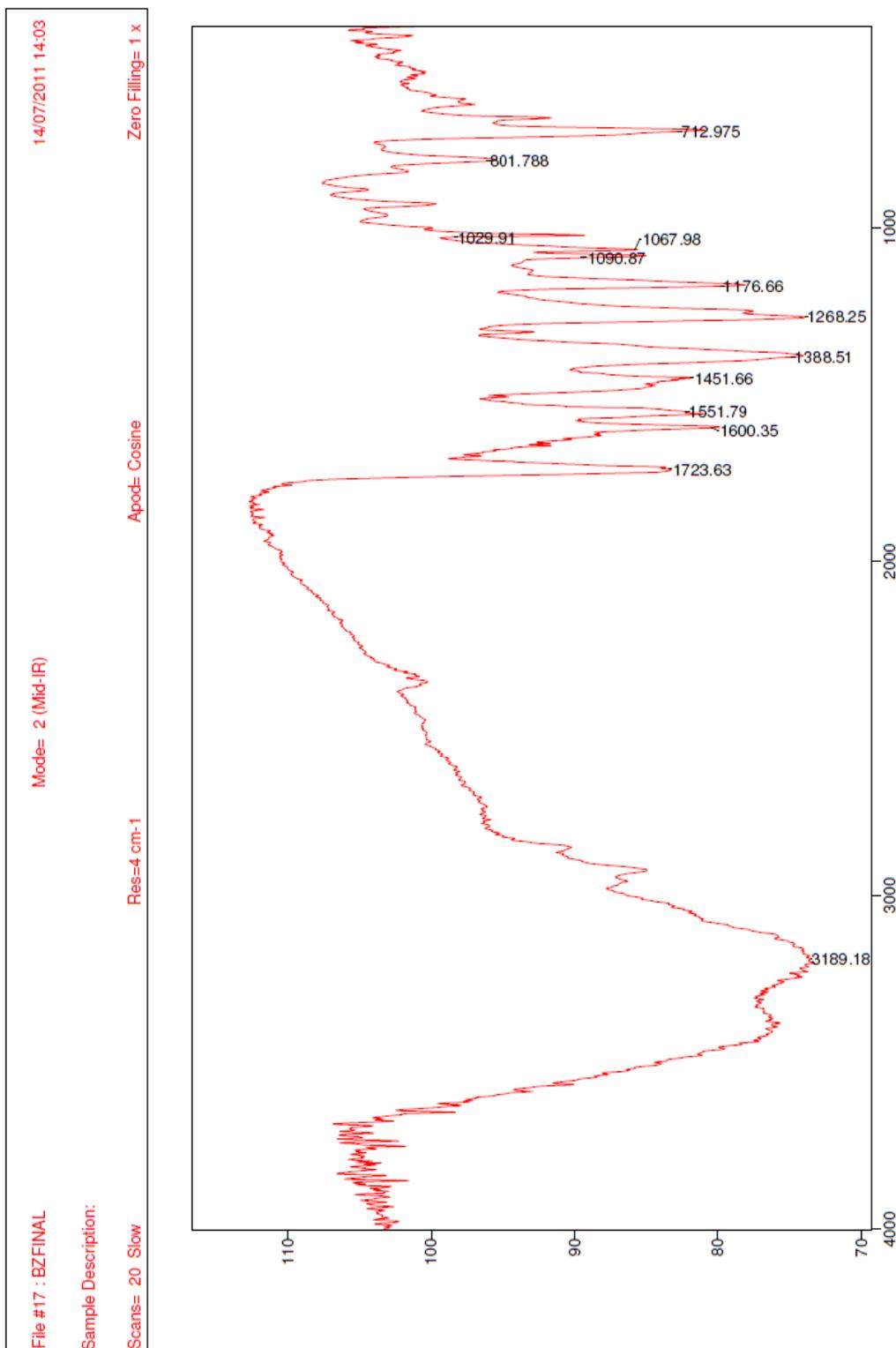
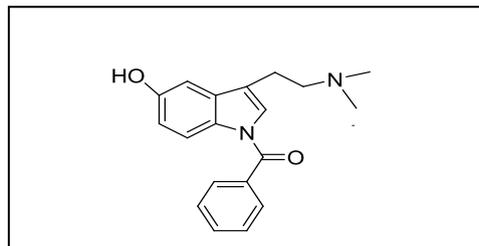
FT size 2048 x 2048

Total time 14 min, 5 sec

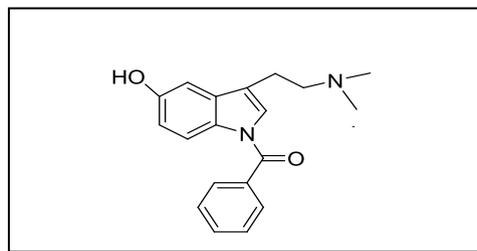
Anexo 40: HMQC do cloreto de dimetiletanamônio-(1-benzoil-1-*H*-5-ol) (44)



Anexo 41: IV do benzoato de bufotenina (44a)



Anexo 42: RMN H¹ do benzoato de bufotenina (44a)



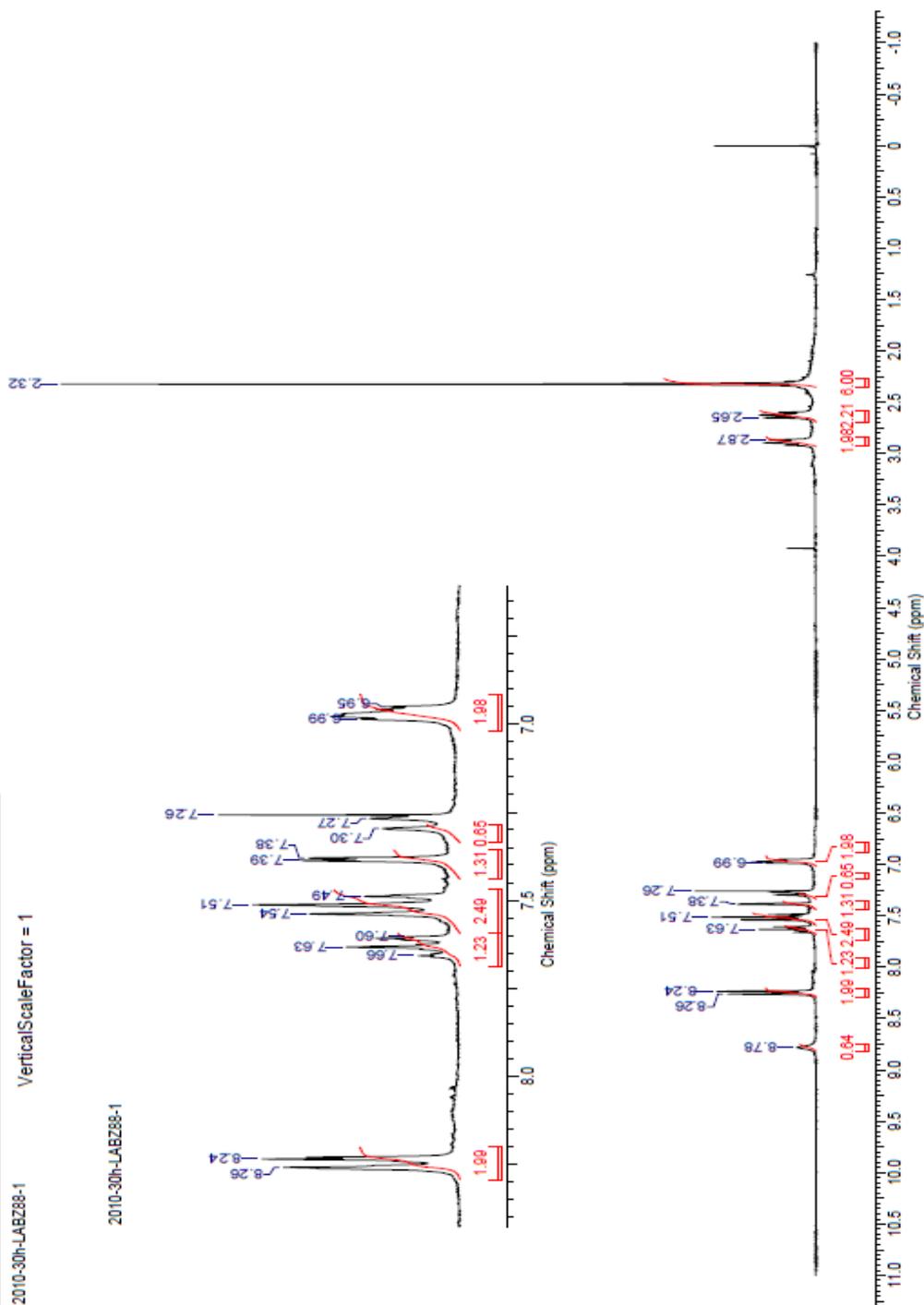
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

24/08/2011 15:26:20

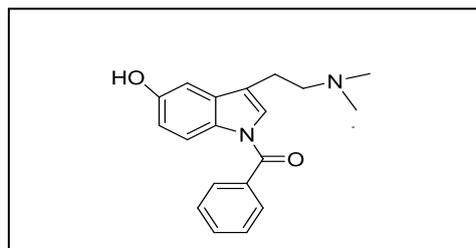
Acquisition Time (sec)	9.0252	Comment	2010-30h-LABZ88-1	Leandro LITMO	Date	Jul 27 2010	Date Stamp	Jul 27 2010
File Name	F:\2010-30h-LABZ88-1.fidfid	Frequency (MHz)	300.07		Nucleus	¹ H	Number of Transients	32
Original Points Count	32500	Points Count	32788		Pulse Sequence	zgpg30	Receiver Gain	20.00
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1500.3387		Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3801.01
Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE						

2010-30h-LABZ88-1 VerticalScaleFactor = 1

2010-30h-LABZ88-1



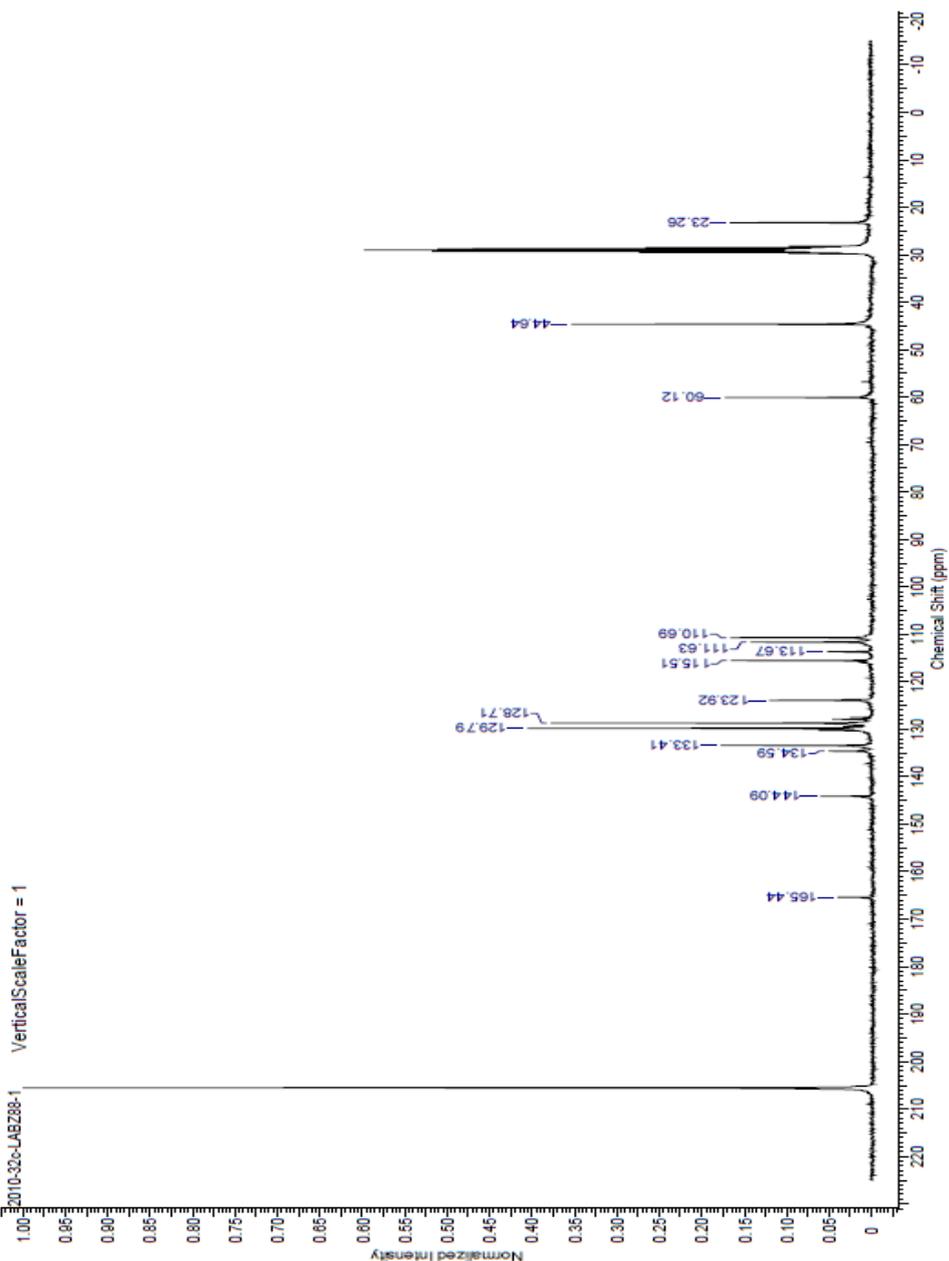
Anexo 43: RMN ¹³C do benzoato de bufotenina (44a)



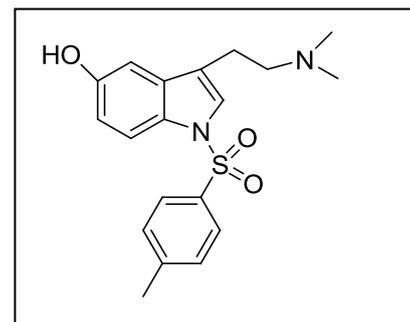
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/inmpro/

28/08/2011 19:52:18

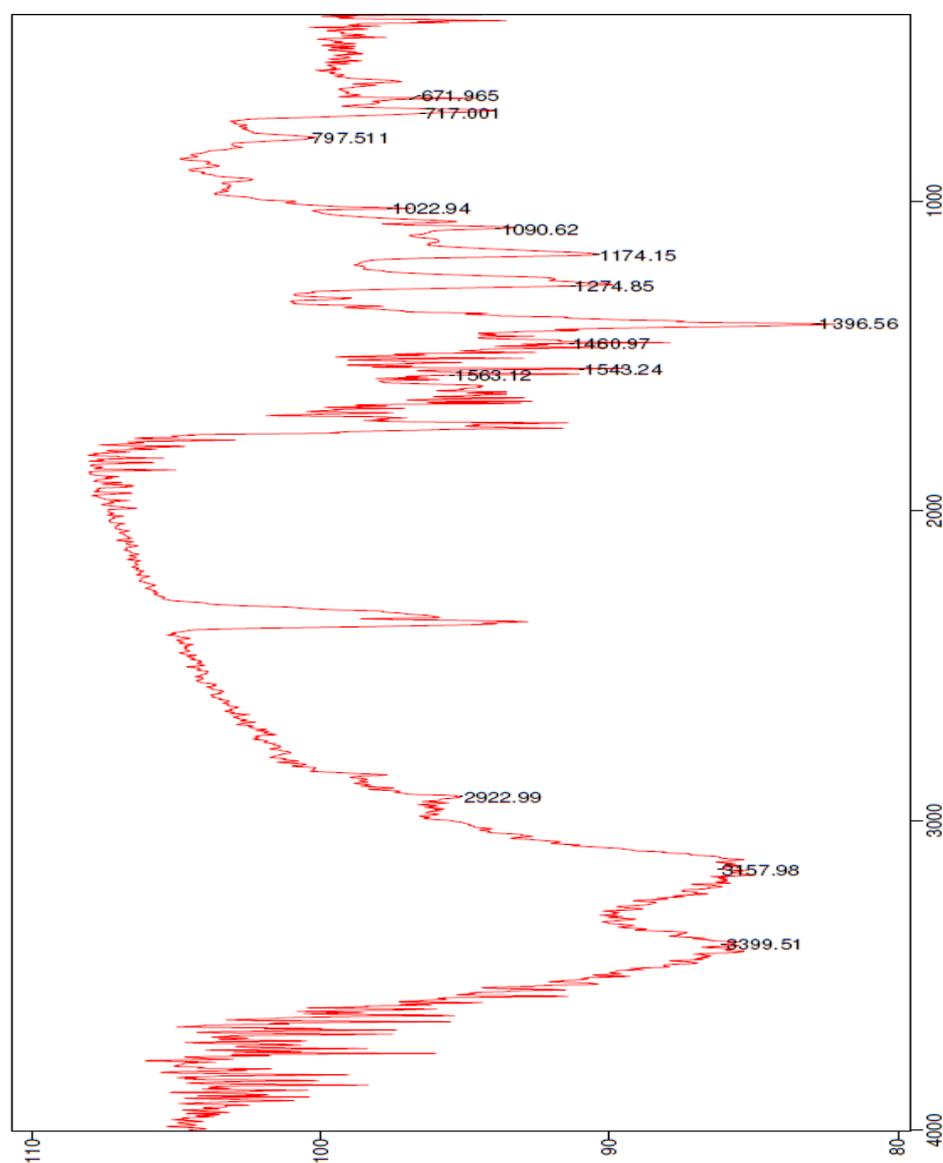
Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2010-32c-LABZ88-1	Leandro LITMO	30 mg	Date	Aug.10.2010	Date Stamp	Aug.10.2010
File Name	F:\2010-32c-LABZ88-1	foldid				Nucleus	13C	Number of Transients	4350
Original Points Count	32500	Points Count	32788	75.46	52ul	Receiver Gain	20.00	Solvent	acetone
Spectrum Offset (Hz)	7922.4941	Spectrum Type	STANDARD	18115.94		Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE	



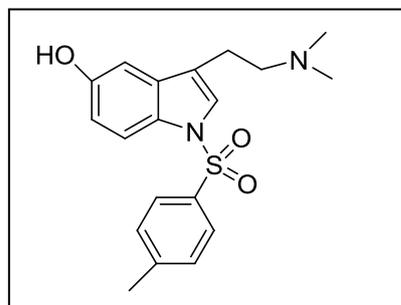
Anexo 44: RMN ¹H do 3-(2-dimetilamino) etil)-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (45).



File #16: SULFONA1
Sample Description: KBr - béquer
Scans: 15 Slow
13/05/2011 12:18
Mode: 2 (Mid-IR)
Res: 4 cm-1
Apod: Cosine
Zero Filling: 1 x



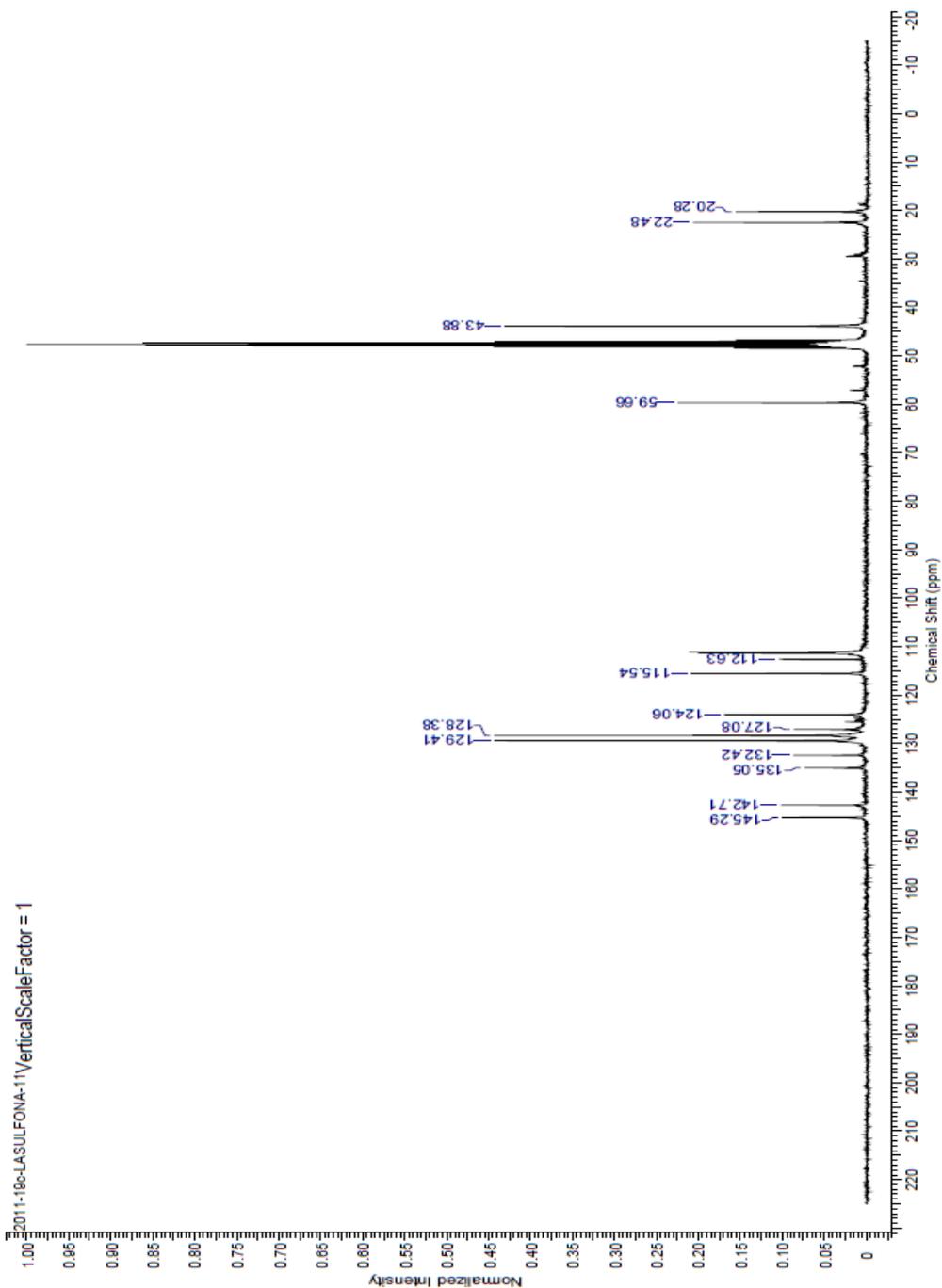
Anexo 46: RMN ¹³C do 3-(2-dimetilamino) etil-1-tosil-1-*H*-indol-5-ol (45).



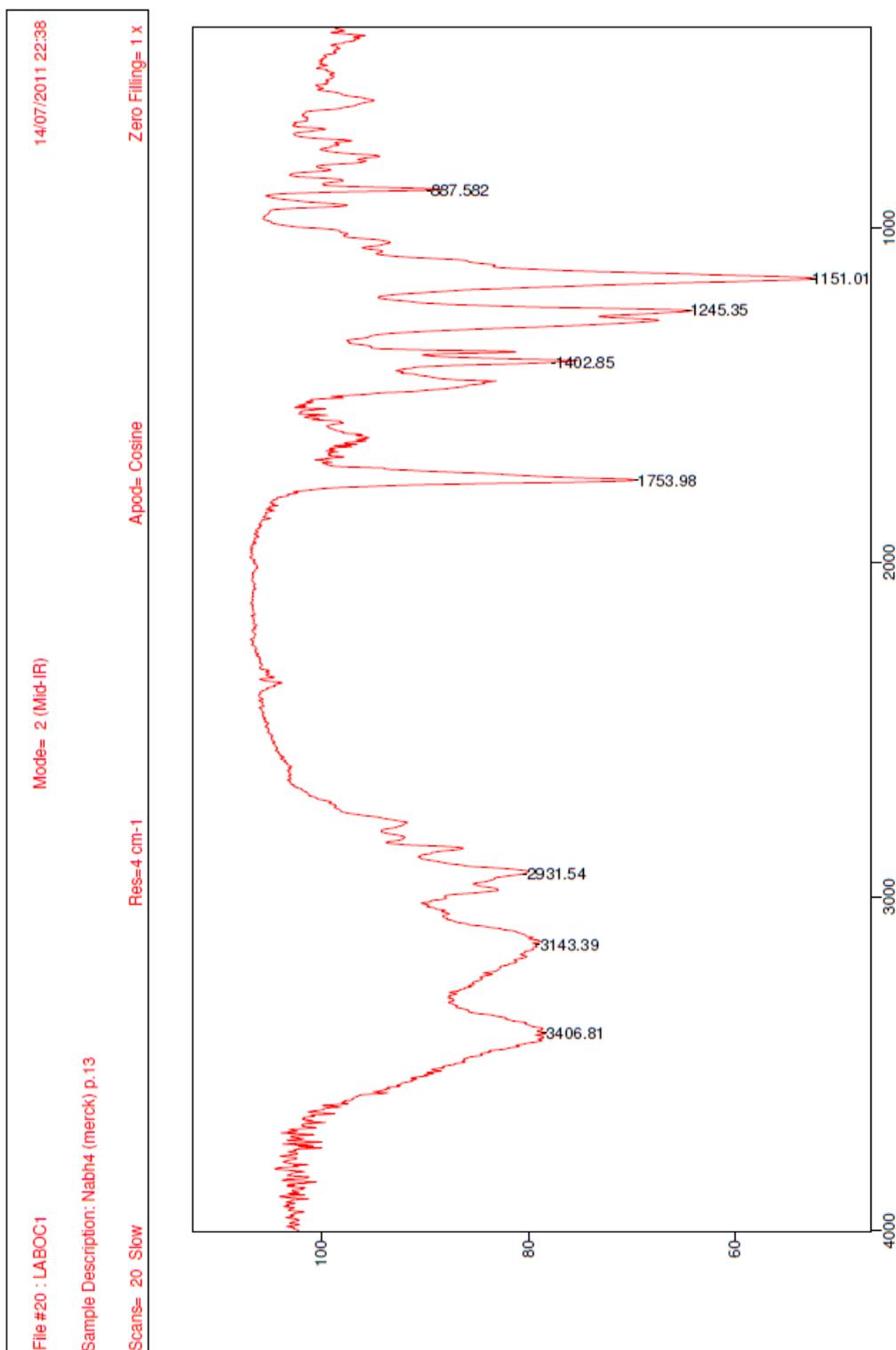
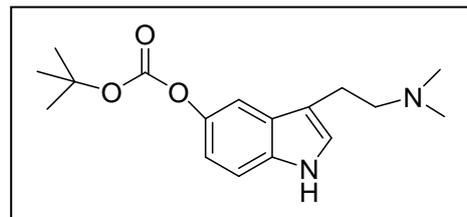
This report was created by ACD/IMMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/imrproc/

14/06/2011 20:07:28

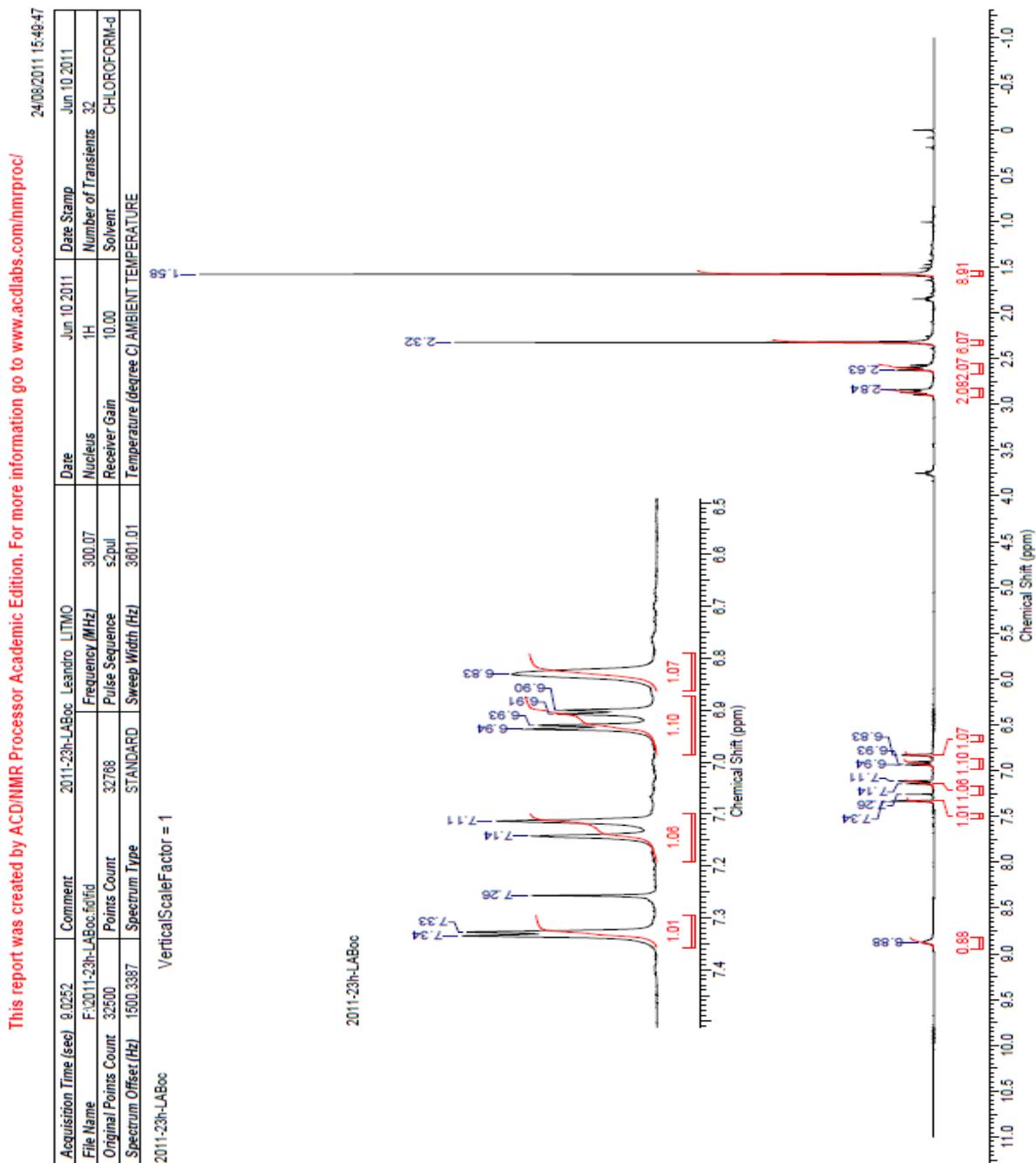
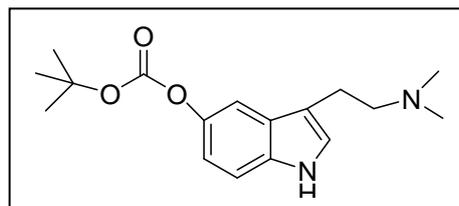
Acquisition Time (sec)	1.7840	Comment	2011-18c-LASULFONA-11_Leandro_LITMO	Date	May 9 2011
Date Stamp	May 9 2011	File Name	F:\2011-18c-LASULFONA-11.fid.fid	Frequency (MHz)	75.48
Nucleus	13C	Number of Transients	5000	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	METHANOL-d4
Spectrum Offset (Hz)	7922.4873	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18115.94
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



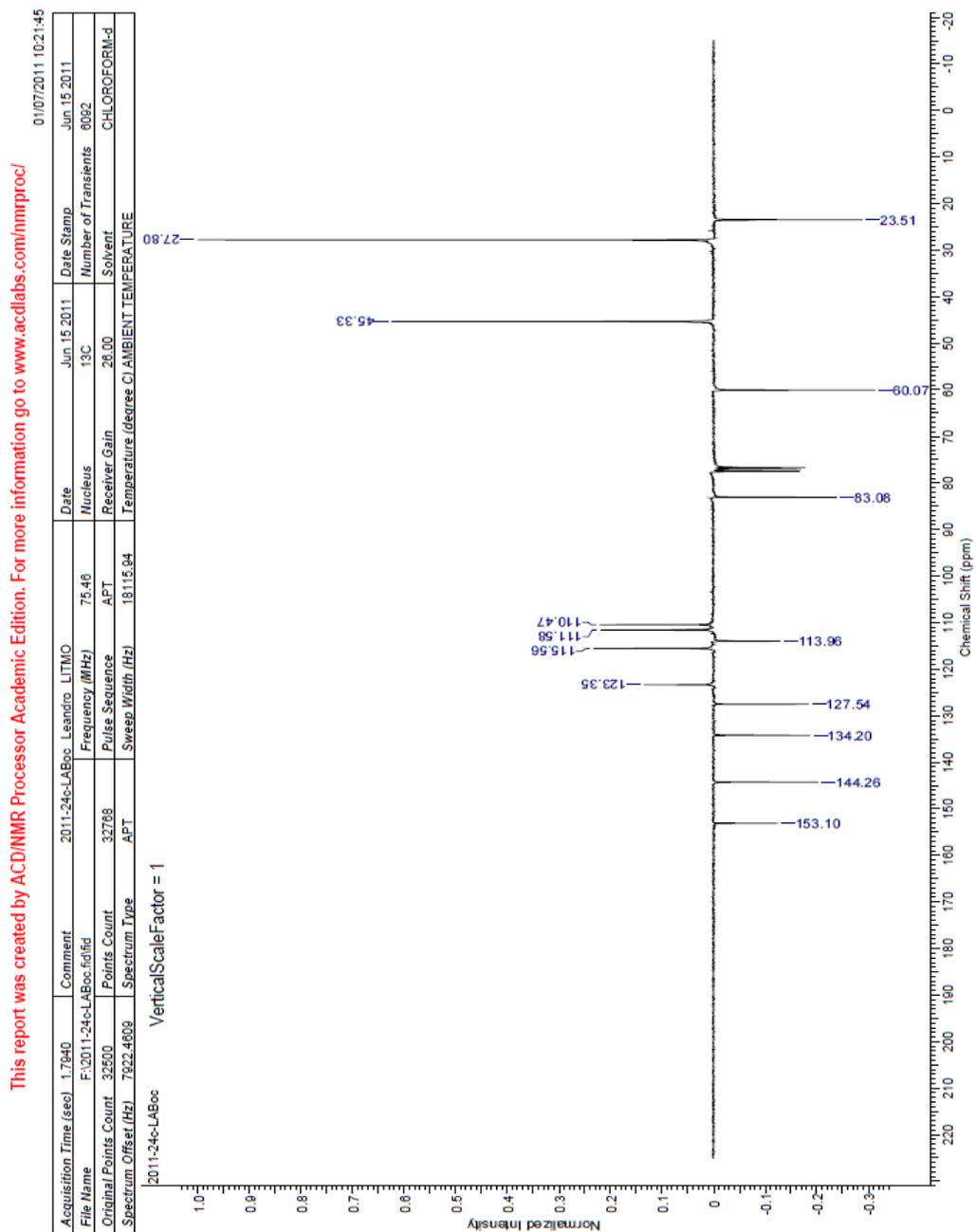
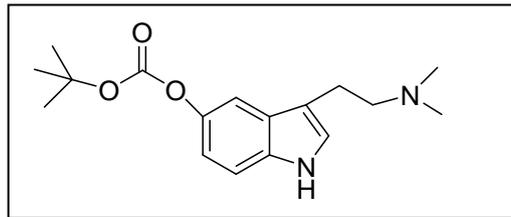
Anexo 47: IV do *terc*-butil 3-(2-
(dimetilamino) etil-1H-indol-5-il
carbonato (46)



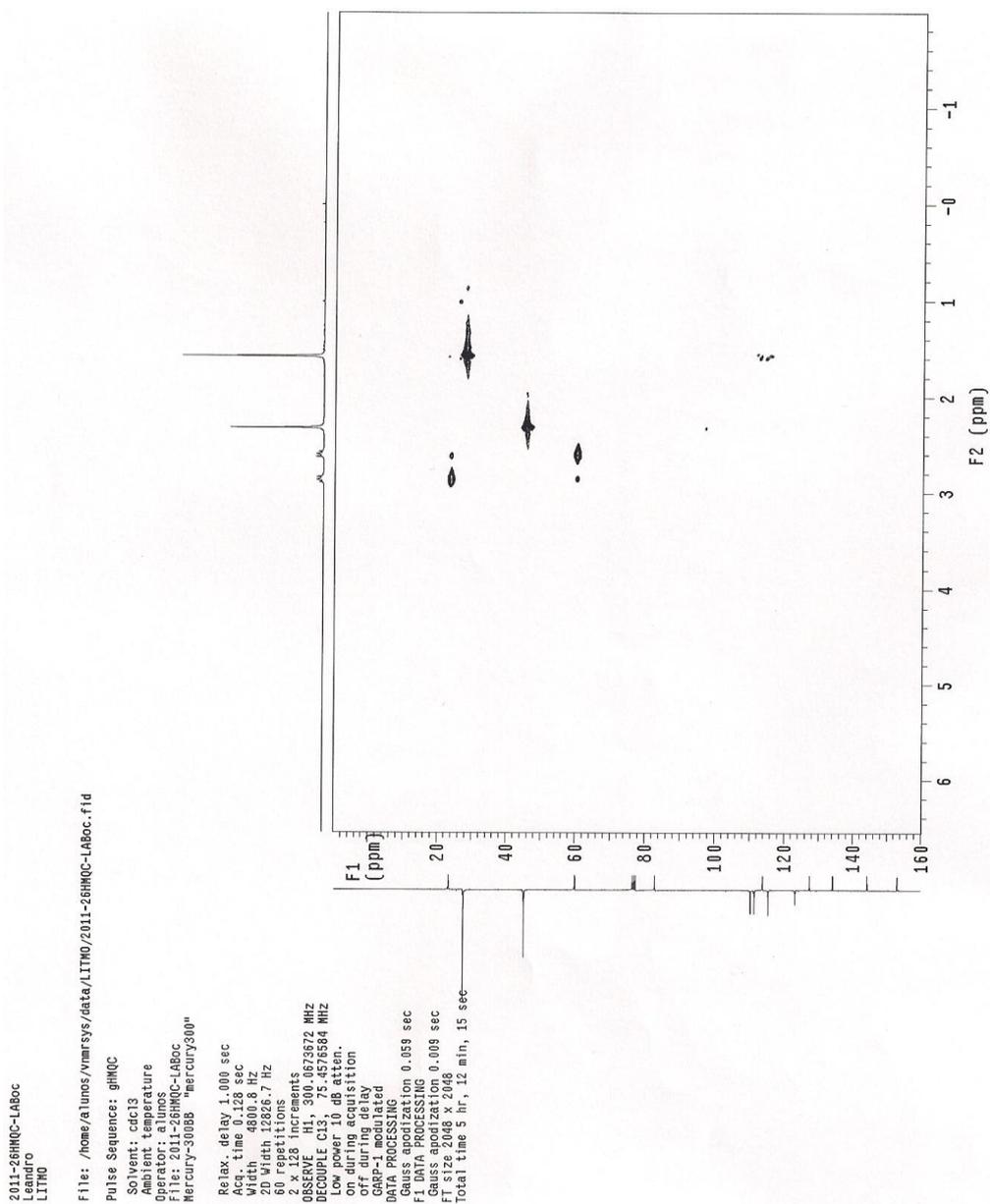
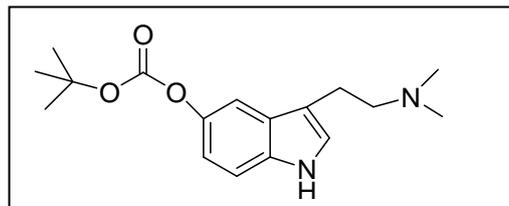
Anexo 48: RMN ¹H - *terc*-butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1H-indol-5-il carbonato (46)



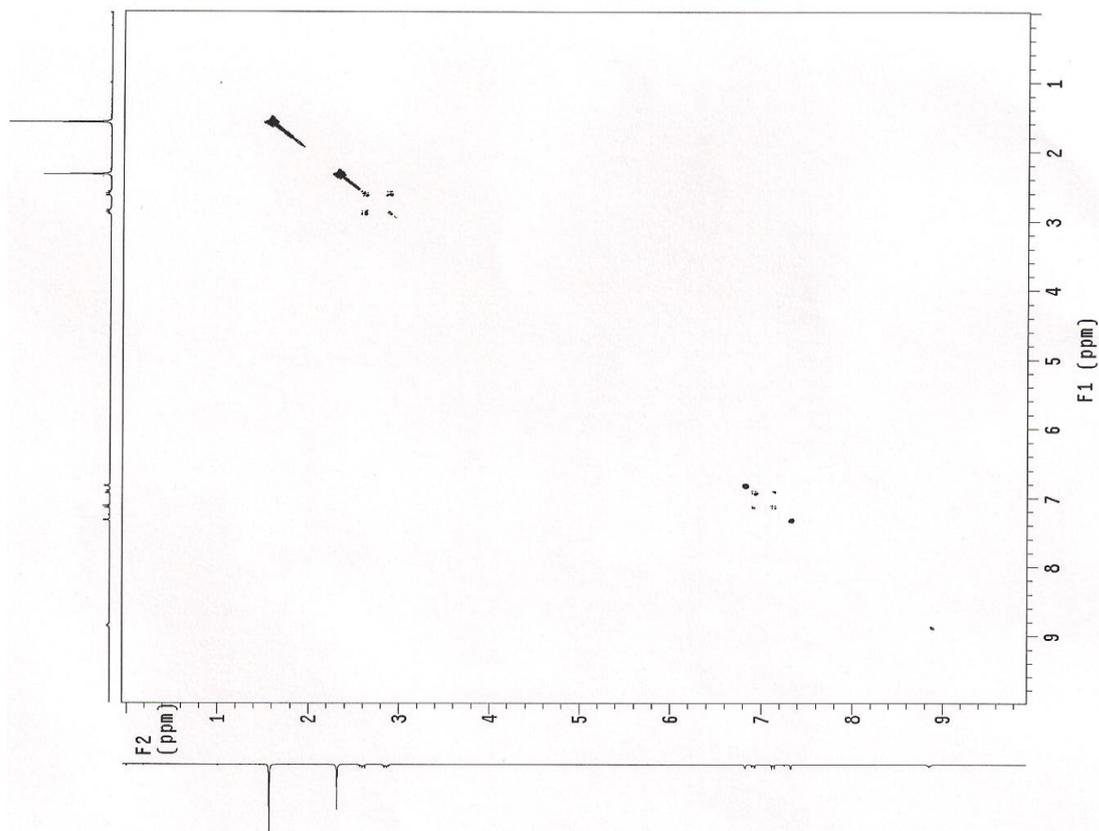
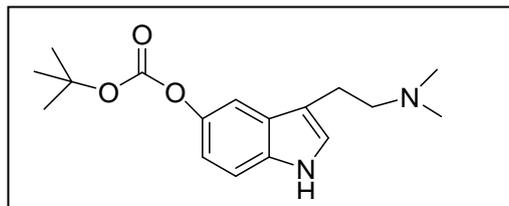
Anexo 49: APT do *tert*-butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1H-indol-5-il carbonato (46)



Anexo 50: HMQC do *tert*-butil 3-(2-(dimetilamino) etil)-1H-indol-5-il carbonato (46)



Anexo 51: COSY do *tert*-butil 3-(2-(dimetilamino) etil-1H-indol-5- il carbonato (46)



2011-27COSY-LAboc
Leandro
LITHO

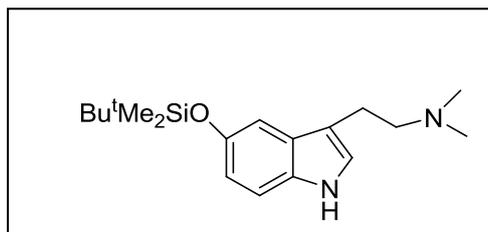
File: /home/atlunos/vnmr/sys/data/LITHO/2011-27COSY-LAboc.fid

Pulse Sequence: gCOSY

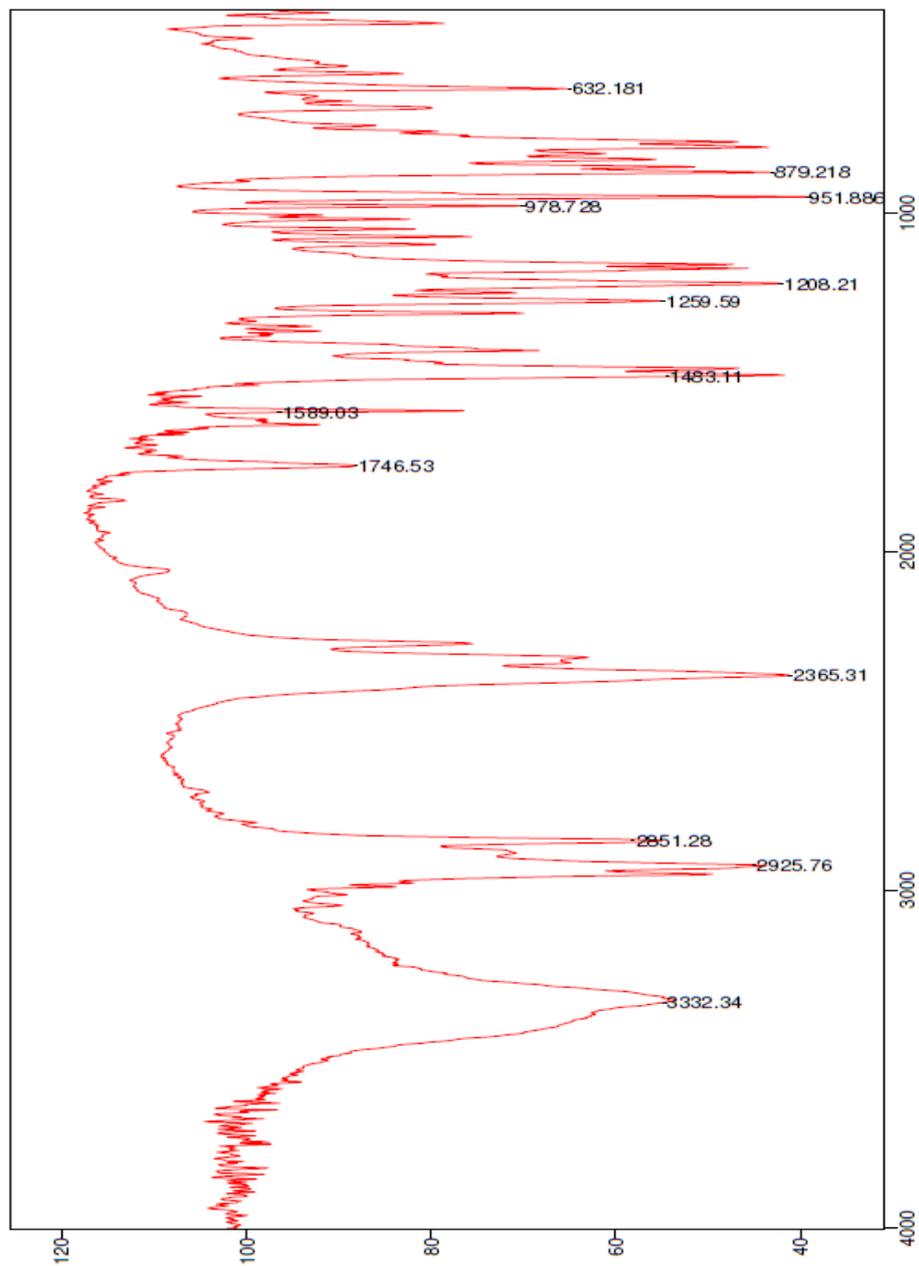
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: atlunos
File: 2011-27COSY-LAboc
Mercury-3000B "mercury300"

Relax. delay 1.301 sec
Acq. time 0.213 sec
Width 4800.8 Hz
ZD Width 4800.8 Hz
40 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0673672 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.107 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.093 sec
F1 size 2048 X 2048
Total time 2 hr, 15 min, 22 sec

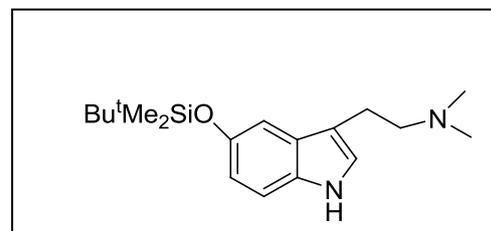
Anexo 52: IV do 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetil-etamina (47)



File#22 : LASI
Sample Description:
Scans= 20 Slow
Mode= 2 (Mid-IR)
Res=4 cm-1
14/07/2011 14:57
Zero Filling= 1 X
Apod= Cosine



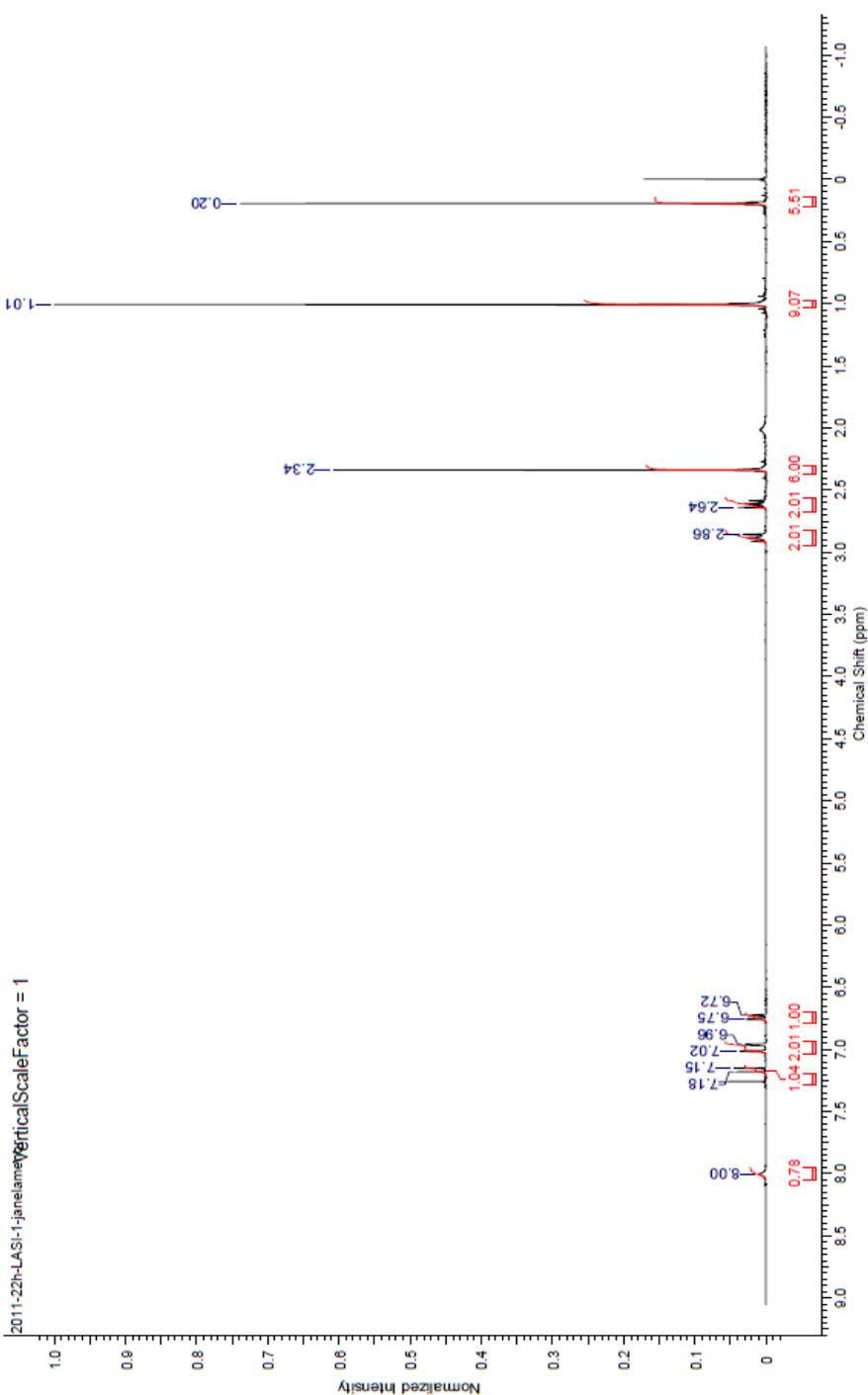
Anexo 53: RMN ¹H do 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletamina (47)



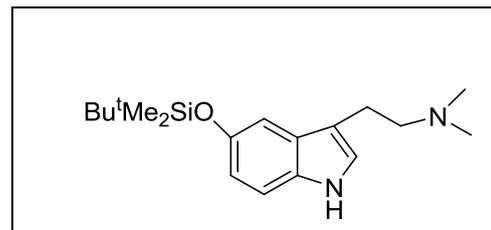
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

14/06/2011 19:18:10

Acquisition Time (sec)	10.7055	Comment	2011-22h-LAS1-1-janelamenor_ Leandro LITMO	Date	May 30 2011
Date Stamp	May 30 2011	File Name	F:\2011-22h-LAS1-1-janelamenor.fid\fid	Frequency (MHz)	300.07
Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	1188.4744	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	3035.82
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



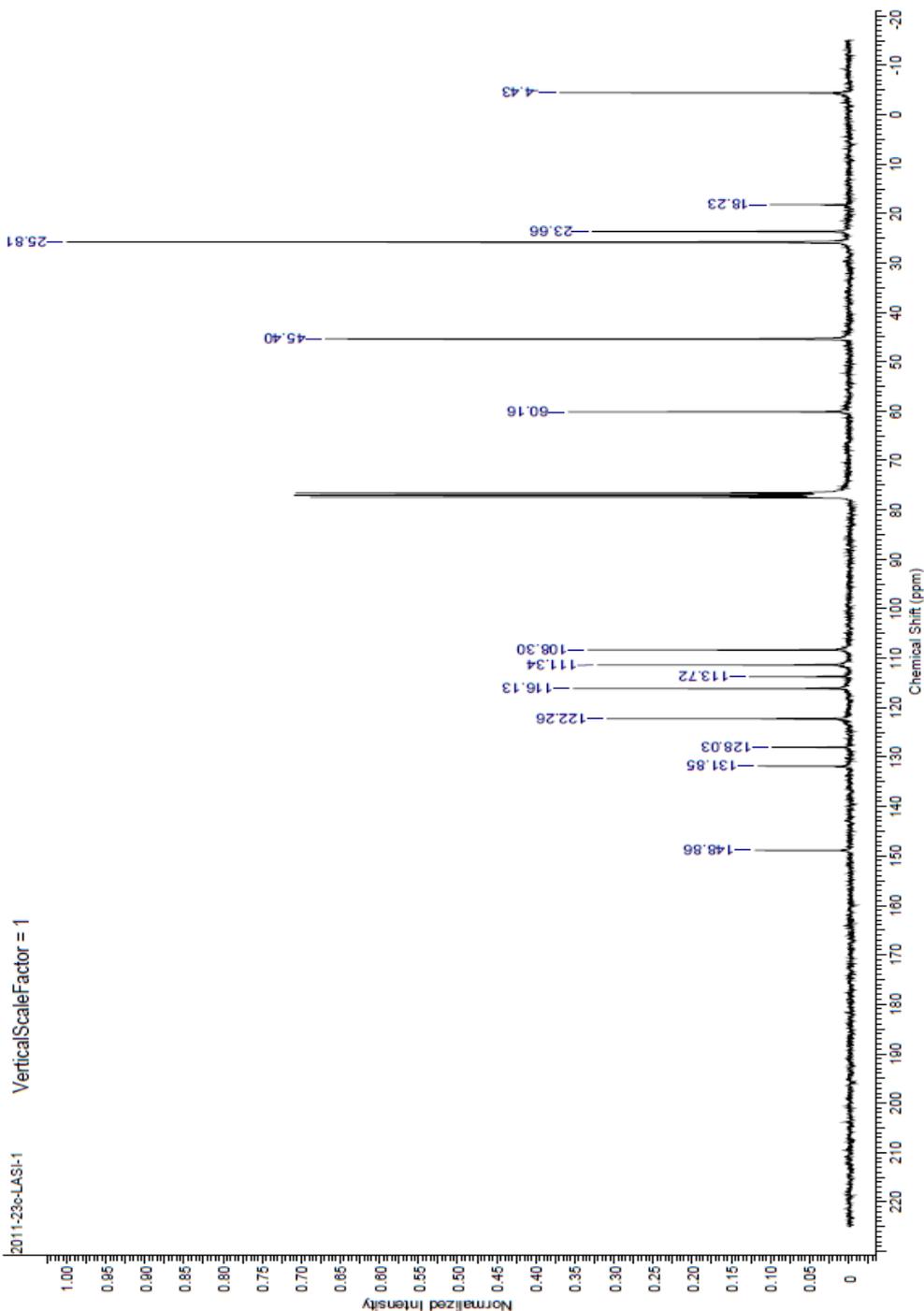
Anexo 54: RMN ¹³C do 2-(5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetiletamina (47)



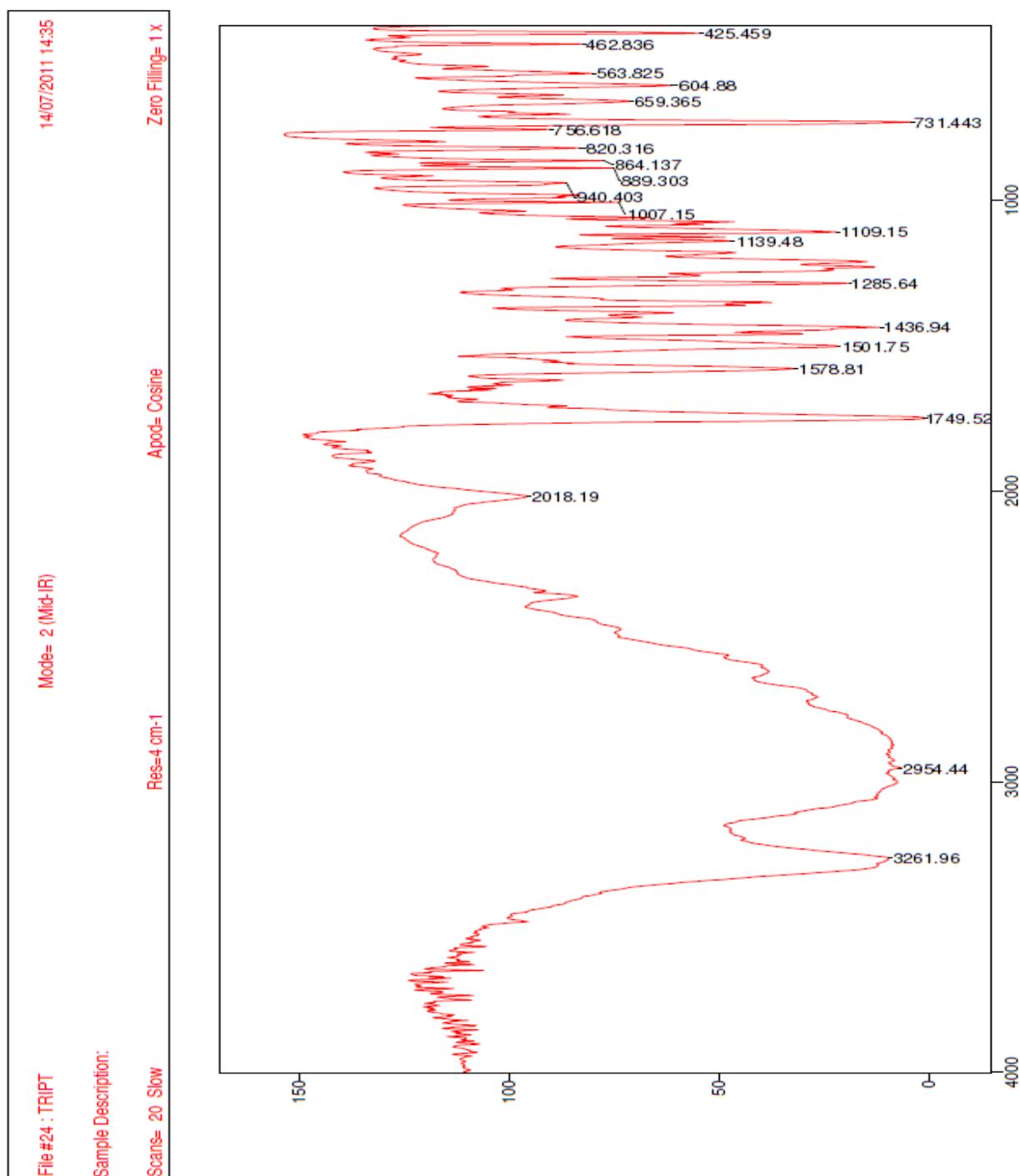
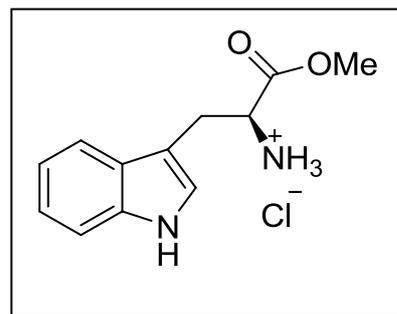
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

14/06/2011 18:23:08

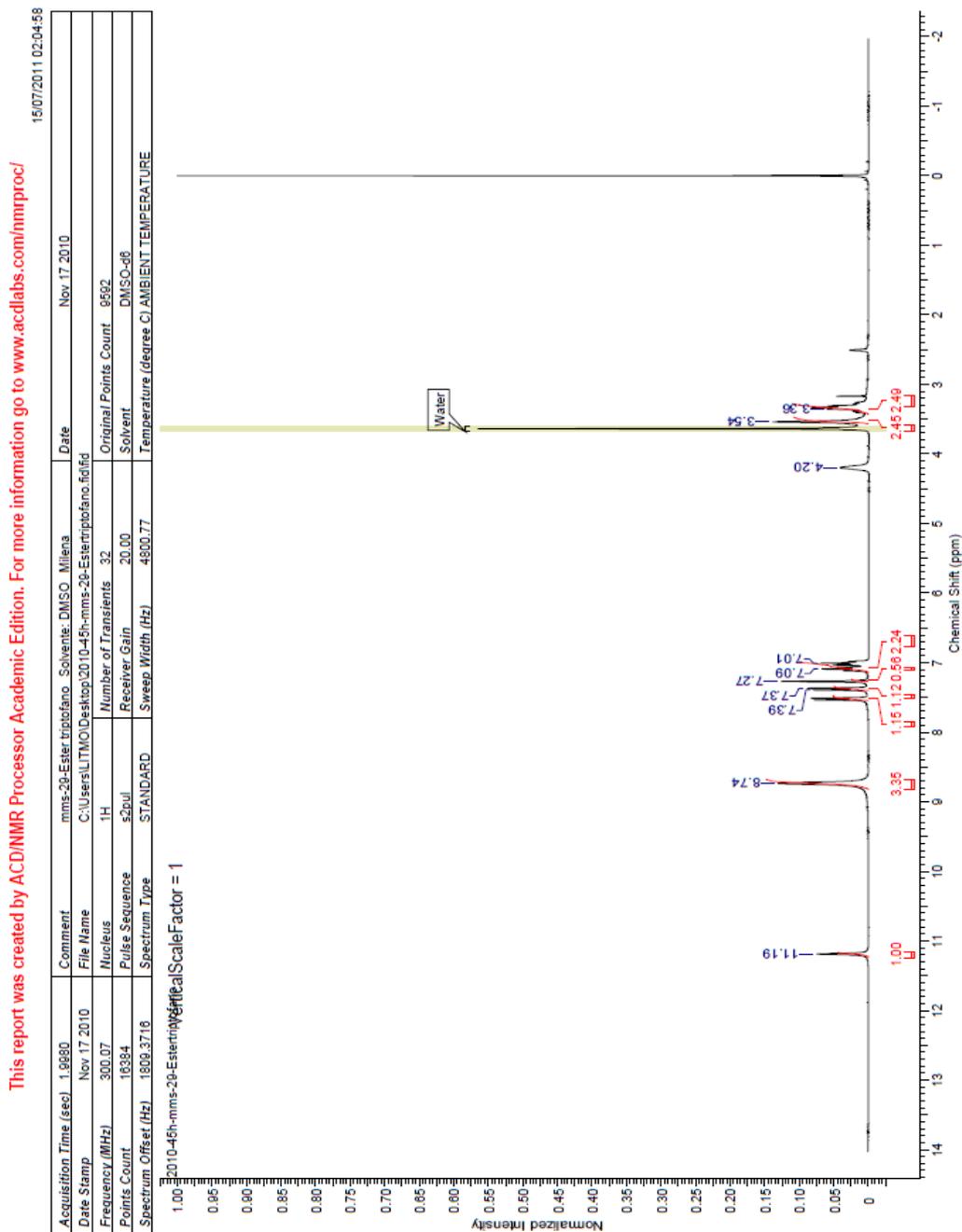
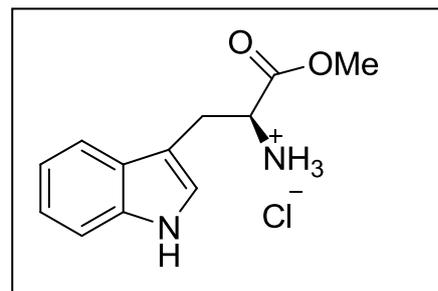
Acquisition Time (sec)	1.7840	Comment	2011-23c-LASI-1	Leandro LITMO	Date	Jun 8 2011	Date Stamp	Jun 8 2011
File Name	F:\2011-23c-LASI-1.fidfid	Frequency (MHz)	75.46		Nucleus	13C	Number of Transients	6304
Original Points Count	32500	Pulse Sequence	52pul		Receiver Gain	20.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	7920.0503	Spectrum Type	STANDARD		Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE		



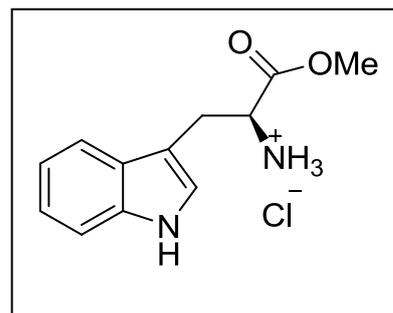
Anexo 55: IV do cloreto de (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)



Anexo 56: RMN ¹H do cloreto de (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)



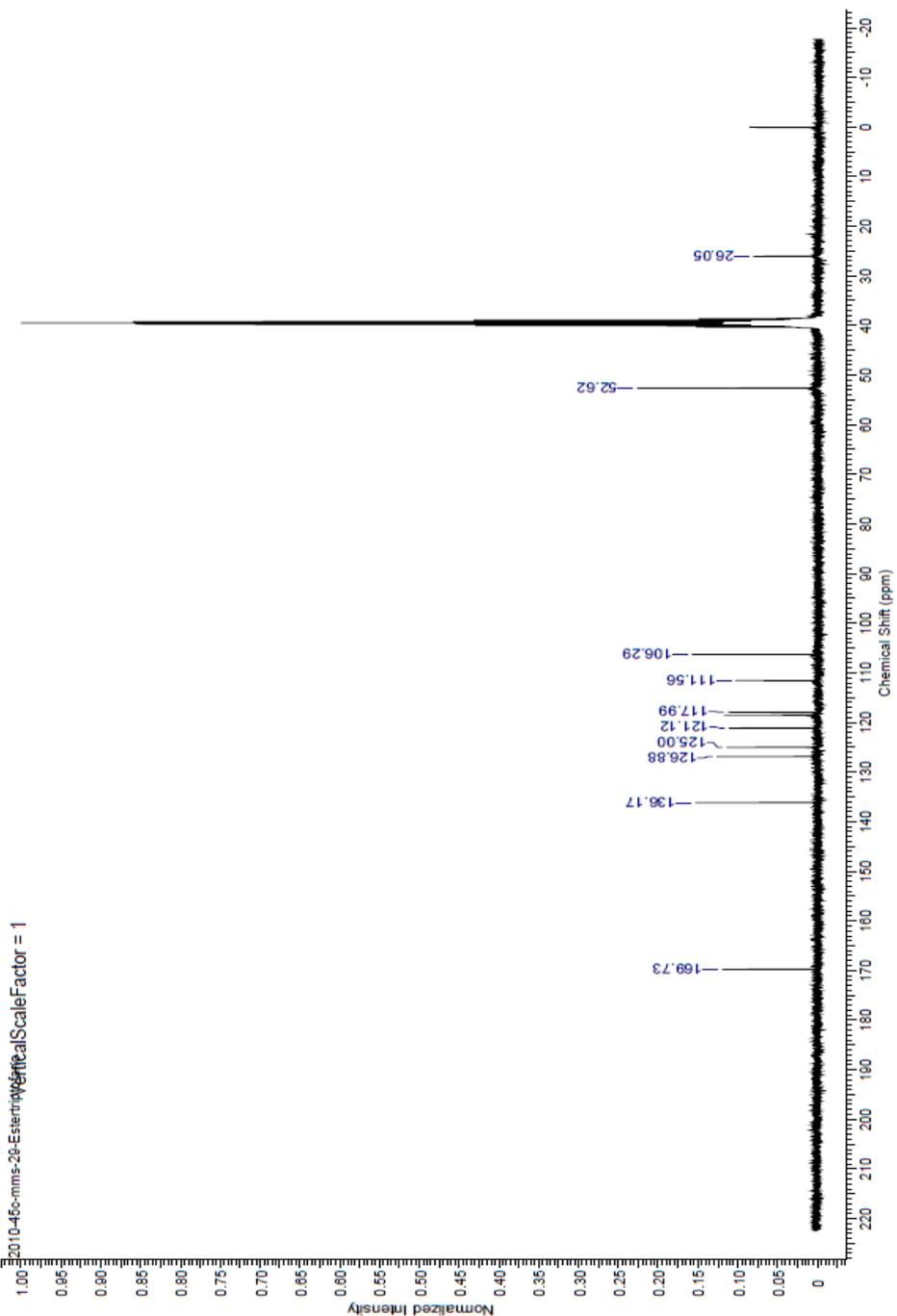
Anexo 57: RMN ¹³C do cloreto de (S)-3-(1H-indol-3-il)-1-metóxi-1-oxopropan-2-amônio (53)



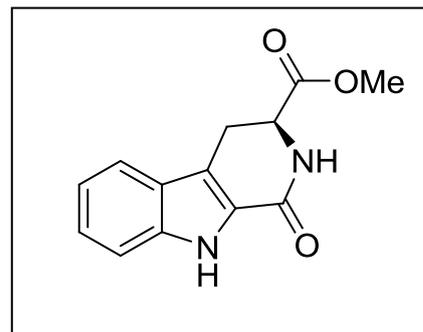
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

15/07/2011 02:07:13

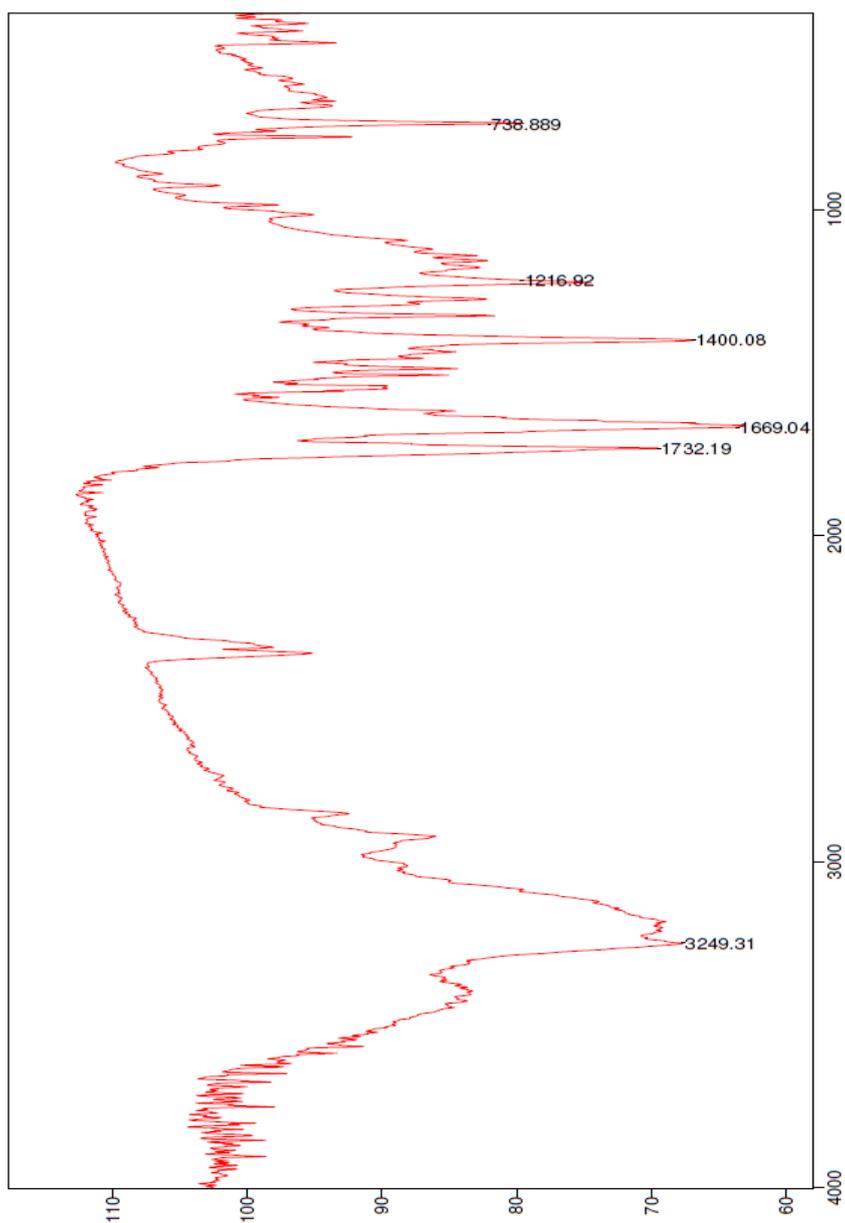
Acquisition Time (sec)	1.3005	Comment	mms-20-Ester tripofano_13C_Millema	Date	Nov 17 2010
Date Stamp	Nov 17 2010	File Name	C:\Users\LTMO\Desktop\2010-46c-mms-20-Ester tripofano.fid.tif	Original Points Count	23580
Frequency (MHz)	75.46	Nucleus	13C	Solvent	DEUTERIUM OXIDE
Points Count	32788	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00
Spectrum Offset (Hz)	7724.4150	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18115.94
				Temperature (degrees C)	AMBIENT TEMPERATURE



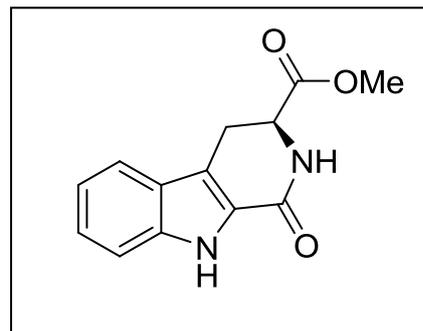
Anexo 58: IV do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H-piridino[3,4-b]-3-carboxilato (54)



File #13 : CARBO1
Sample Description: Nabih4 (merck) p.13
Scans= 20 Slow
Mode= 2 (Mid-IR)
Res=4 cm-1
Apod= Cosine
Zero Filling= 1 x
14/07/2011 22:46



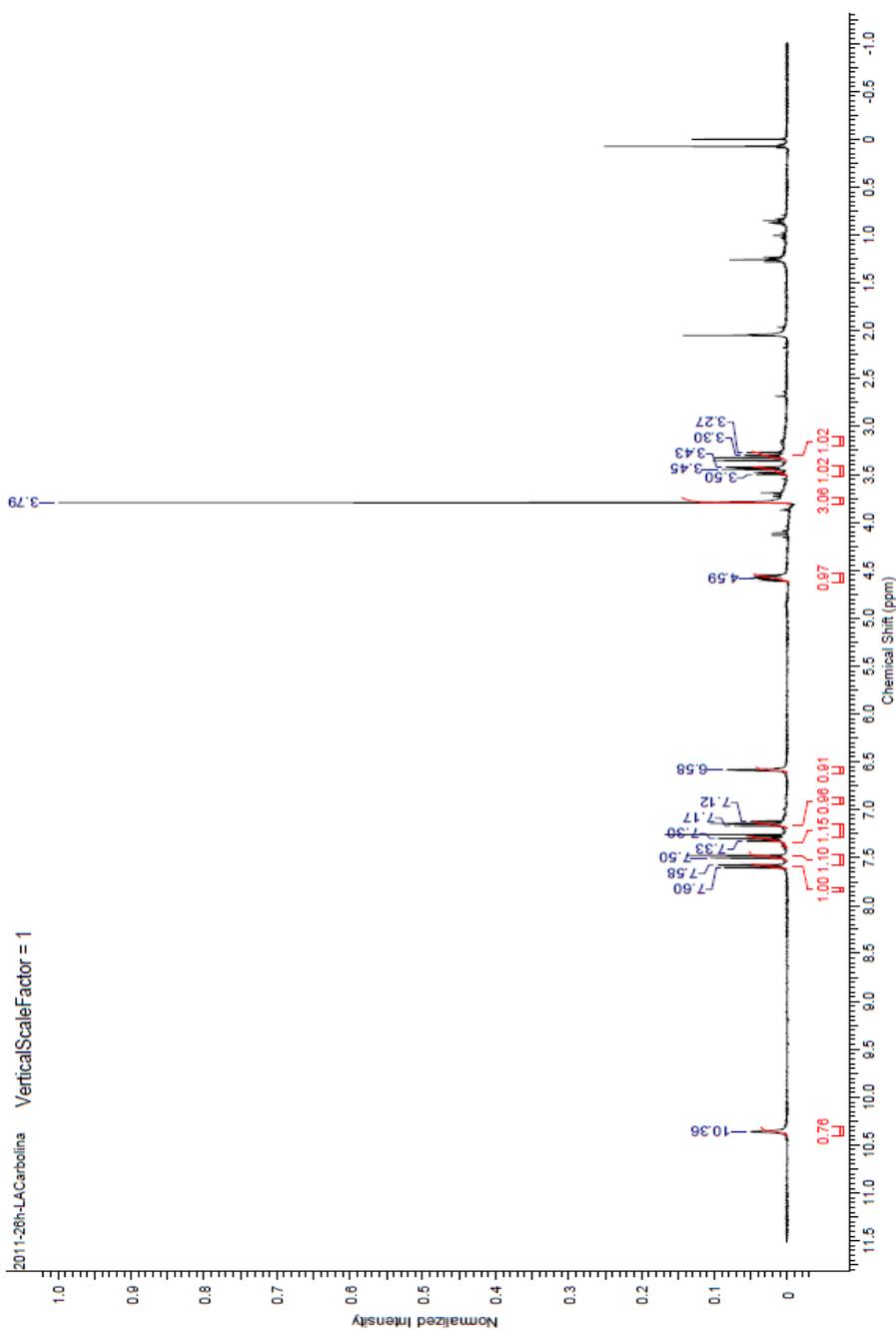
Anexo 59: RMN ¹H do (S)-metil 1-oxo-2, 3,4,9- tetraidro-1H-piridino [3,4-b]-3-carboxilato (54)



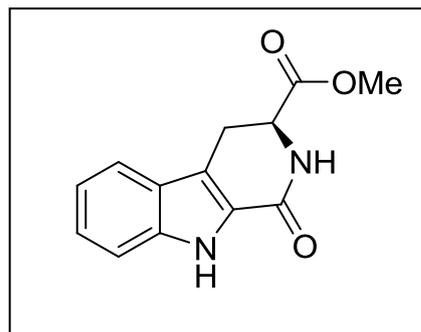
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrprocl

03/07/2011 08:59:25

Acquisition Time (sec)	8.6515	Comment	2011-28h-LACarbolina_Leandro_LITMO	Date	Jun 28 2011	Date Stamp	Jun 28 2011
File Name	F:\2011-28h-LACarbolina.fidfid	Frequency (MHz)	300.07	Nucleus	¹ H	Number of Transients	10
Original Points Count	32500	Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Spectrum Type	STANDARD
Solvent	CHLOROFORM-d	Spectrum Offset (Hz)	1576.5377	Sweep Width (Hz)	3756.57		
Temperature (degree C)	AMBIENT	TEMPERATURE					



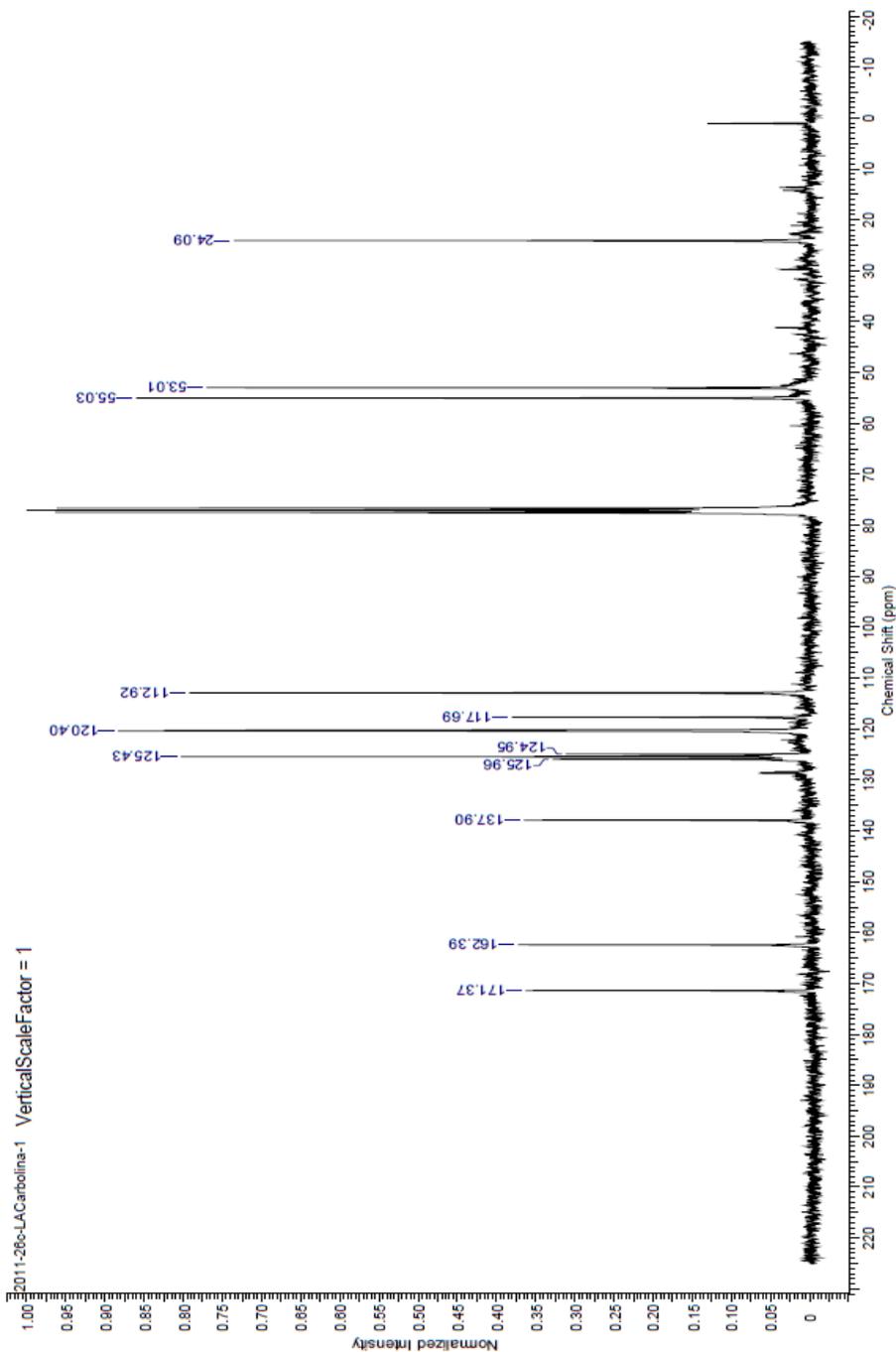
Anexo 60: RMN ¹³C do (S)-metil 1-oxo-2, 3,4,9-tetraidro-1H-piridino[3,4-b]-3-carboxilato (54)



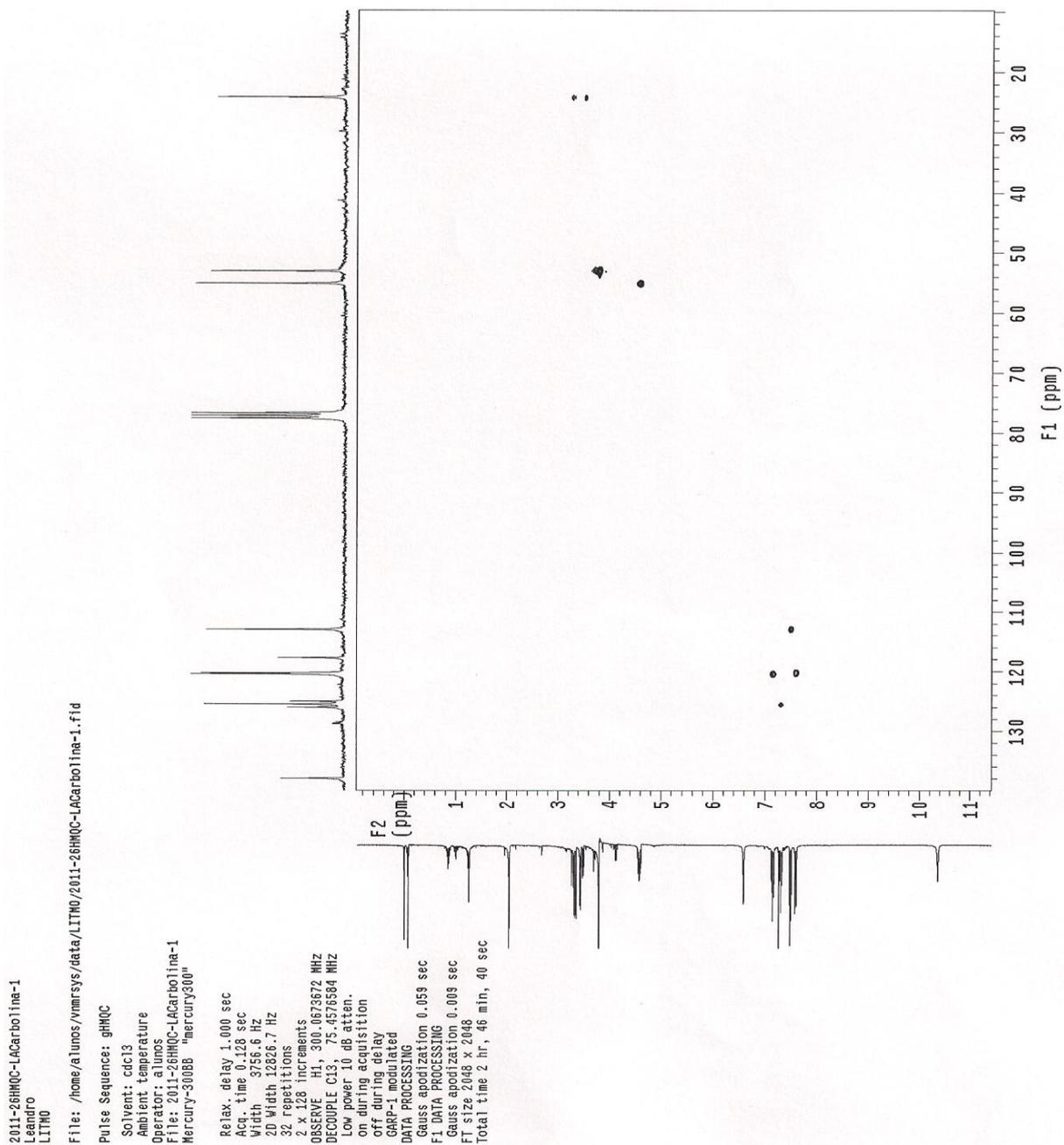
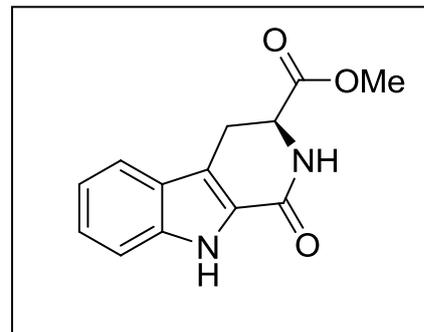
This report was created by ACD/NMR Processor Academic Edition. For more information go to www.acdlabs.com/nmrproc/

03/07/2011 10:43:59

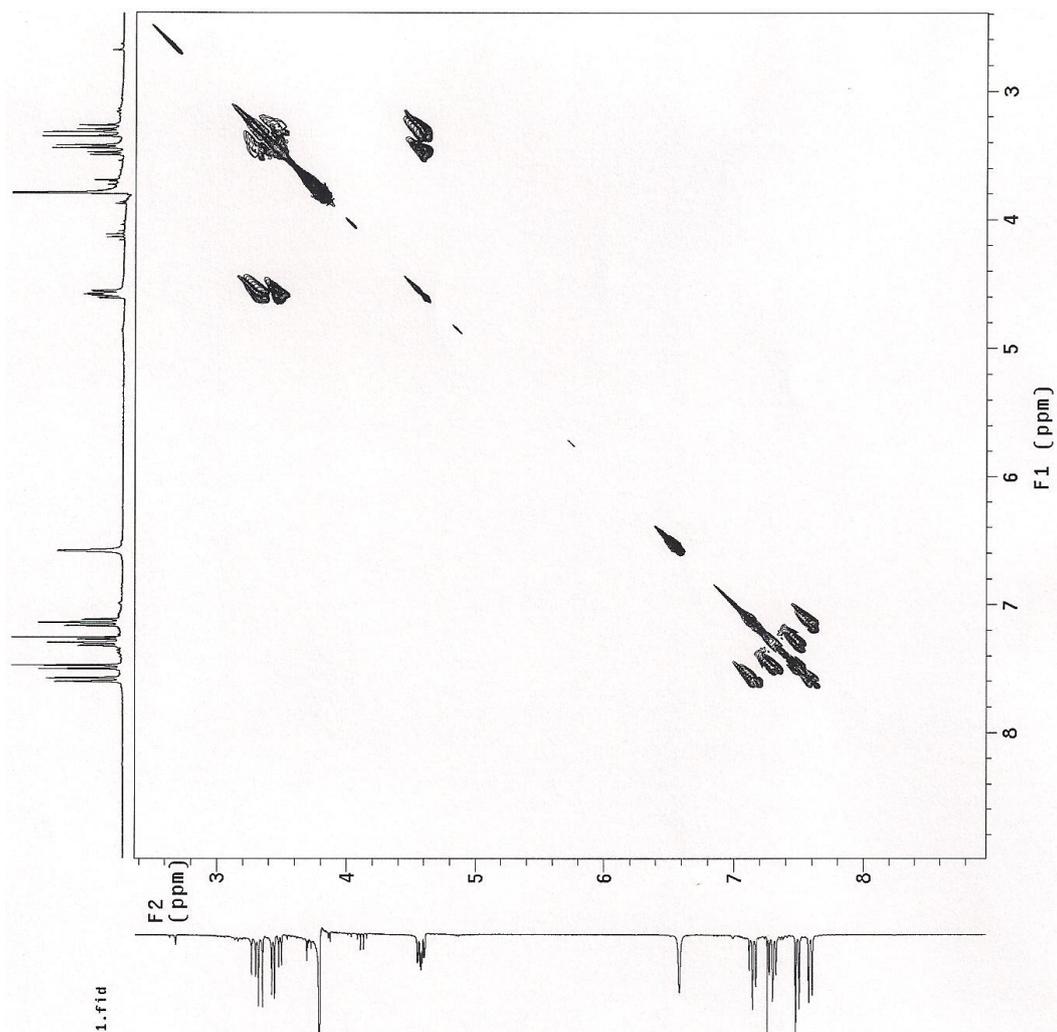
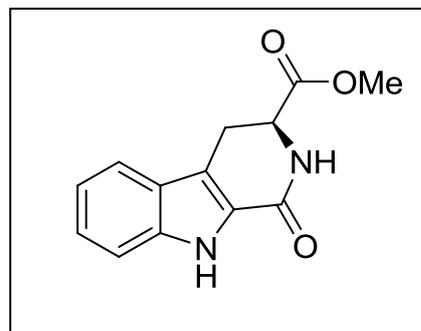
Acquisition Time (sec)	1.7940	Comment	2011-286-LACarbolina-1 Leandro LITMO	Date	Jun.30.2011
Date Stamp	Jun 30 2011	File Name	C:\Users\Andrade\Desktop\2011-286-LACarbolina-1.fid.fid	Frequency (MHz)	75.46
Nucleus	¹³ C	Number of Transients	3304	Original Points Count	32788
Pulse Sequence	s2pul	Receiver Gain	20.00	Solvent	CHLOROFORM-d
Spectrum Offset (Hz)	7922.4909	Spectrum Type	STANDARD	Sweep Width (Hz)	18116.94
				Temperature (degree C)	AMBIENT TEMPERATURE



Anexo 61: HMQC do (S)-metil 1-oxo-2, 3,4,9-tetraidro-1H-piridino [3,4-b]-3-carboxilato (54)



Anexo 62: COSY do (S)-metil 1-oxo-2,3,4,9-tetraidro-1H-piridino [3,4-b]-3-carboxilato (54)



2011-27COSY-LACarbolina-1
 Leandro
 LITMO
 File: /home/alunos/vmrsys/data/LITMO/2011-27COSY-LACarbolina-1.fid
 Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: cdcl3
 Temperature:
 Operator: alunos
 File: 2011-27COSY-LACarbolina-1
 Mercury-30088 "mercury300"
 Relax delay 1.301 sec
 Acq time 0.136 sec
 Width 3256.6 Hz
 2D Width 3256.6 Hz
 60 repetitions
 256 increments
 OBSERVE H1, 300.0673672 MHz
 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.068 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sine bell 0.136 sec
 F1 size 4096 X 4096
 Total time 6 hr, 28 min, 35 sec