



Este exemplar corresponde à redação final da tese defendida por Genaro Carrasco Leiva e aprovada pela Comissão julgadora. Campinas, 4 de abril de 1991

~~José Augusto R. Rodrigues~~

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química

UNICAMP

INSTITUTO DE QUÍMICA

à coordenação

TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO  
DE ALCALÓIDES AZAHOMOAPORFÍNICOS

GENARO CARRASCO LEIVA

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. José Augusto R. Rodrigues.

CAMPINAS

-1991-

Bc19103279



*Não te escondas, aranha, deixa que a luz do dia  
penetre em tua cova, não te escondas ,aranha.  
Pois nessas claridades entrará a alegria  
e as coisas são alegres quando a luz as banha.*

*Aranha, não te escondas. O esquecimento e a dúvida  
sobrenadam no ambiente do sombrio rincão,  
as coisas acremente são hostis e mudas  
como a tinta sombria da desolação.*

*Aranha, obseva a vida; verás que toda vida  
agradece essa luz com sua palpitação.  
Não te escondas, aranha, essa luz tão querida  
levará a alegria ao teu obscuro rincão !*

**Pablo Neruda**

... *Aos meus pais*

*Maria Elena Leiva*

*Jenaro C. Sánchez*

... *e a*

*H.F. Gorgulho*

### AGRADECIMENTOS

- Ao instituto de química, pelas condições materiais fornecidas.
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento científico e Tecnológico (CNPq)
- Ao Prof. Dr. Rudolph Abramovitch, pelas sugestões e comentários.
- Em especial ao meu orientador Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues pela dedicação, paciência e principalmente pela amizade.

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos amigos: M. Angélica Purchio, Maria José Feltrin,

V. Lúcia dos Santos Acre, Aloisa Laura Moretto

Ana Elisa Pinto Moreira Sorrilha

P. Sérgio de Carvalho

pela dedicada

amizade

Aos meus amigos e companheiros : Marcelo Jara Pérez e Jorge Henríquez Guerrero, pela cooperação que tive para utilizar os micros e imprimir este trabalho.

Agradeço à Professora Doutora Luiza Koike, pelas sugestões, comentários e principalmente pela amizade.

## RESUMO

Recentemente foram isolados novos alcalóides da classe azahomoaporfínicos. Estes alcalóides, que possuem sistemas piridínicos e benzazepínicos fundidos, nos levou a investigar seu potencial sintético. A proposta geral biogenética envolve a fissura do anel seguido depois por fechamento, que pode dirigir à formação de um heterocíclico contendo um átomo de nitrogênio. Sendo este, o primeiro exemplo de aporfínicos incorporando um segundo átomo de nitrogênio em anel C.

Tentamos uma rota sintética onde a reação de ciclização de Bischler-Napieralski nos poderia ajudar a obter o sistema 1-aminoisoquinolínico. A primeira etapa chave da sequencia, deveria ser a reação de homopiperonilisocianato com N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida. Ao ser analisado o produto da reação encontrado foi o 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5-dihomopiperonila de biureto e não a uréia desejada, a qual seria utilizada na reação de Bischler-Napieralski. A sua formação é atribuída à acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio de uréia, que passaria por um derivado lítico que posteriormente reagiria com outra molécula de homopiperonilisocianato.

A segunda parte do trabalho consistiu em procurar outra alternativa, que foi chegar aos sistemas 1-aminoisoquinolínico via reação tipo aza-Wittig, que foi obtido a partir de um iminofosforano com p-toluenosulfonilisocianato, tendo-se alcançado rendimentos globais de 85%. Este é um exelente método para obtenção de 1-aminoisoquinolinas, para as quas existem poucas alternativas disponíveis na literatura.

## Abstract

Recently novel alkaloids derived from aporphines have been isolated. These alkaloids have pyrimidinic and benzazepinic fused systems. We have investigated their synthetic potential. The proposed biogenetic sequences generally involve ring scission often followed by reclosure which may lead to the formation of a nitrogen containing heterocycle.

The first synthetic route that we have studied to prepare 1-aminoisoquinoline was the Bischler-Napieralski procedure. The key step is the reaction of homopiperonylisocyanates with N-(m-nitrophenyl)-p-toluenesulfonamide. The isolated product was 1-(p-toluenesulfonyl)-1-(m-nitrobenzyl)-3,5-bishomopiperonyl biuret and not the expected substituted for the Bischler-Napieralski. The main reason for the isolation of the biuret may be the acidity of N-H group of the intermediate urea. The lithium derivative of the transient urea reacts with a second molecule of homopiperonylisocyanates.

In the second part of this work we tried to find a better route to the 1-aminoisoquinolines. We have used the aza-Wittig reaction of an iminophosphorane with p-toluenesulfonylisocyanate to obtain those compounds in 85% yield after 3 steps. This is an excellent method to prepare 1-aminoisoquinolines. The literature offers few alternatives for these compounds.

## ÍNDICE

1.- Introdução.....	1
2.- Objetivo.....	20
3.- Resultados e Discussão.....	24
3.1.- Tentativa sintética para a Nordragabina.....	24
3.1.1.- Síntese do Homopiperonilisocianato <u>65</u> .....	25
3.1.2.- Síntese da N-(m-nitrobenzil)- p-toluenosulfonilamida <u>69</u> .....	29
3.1.3.- Síntese da 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitro benzil)-3-homopiperonila de uréia <u>71</u> .....	34
3.2.- Tentativa sintética de 11-aminobenzo[d]- 1,3-dioxolo [4,5-g] pirido [4,3,2-jk] [2] benzazepina-6-carboxilato de metila <u>60</u> .....	39
3.3.- Resumo das rotas sintéticas utilizadas.....	48
4.- Conclusão.....	50
5.- Parte Experimental.....	52
Bibliografia.....	59
Apêndice.....	63
Espectros.....	66



## SÍMBOLOS e ABREVIACÕES

Ac.	ácido
Arom.	aromático
ccf	cromatografia de camada fina
cm <sup>-1</sup>	centímetros a menos um
d	dubleto
dd	duplo dubleto
EM	espectro de massa
eV	eletron volts
g	grama
h	hora
Hz	Hertz
<sup>1</sup> HRMN	ressonância magnética nuclear de próton
IV	espectro de infravermelho
J	constante de acoplamento
m	multipleteo
Me	metila
min	minuto
mmol	milimol
MNDO	modified neglect of differential overlap
m/z	massa dividida pela carga
nm	nanometro
p.e	ponto de ebulição
p.f	ponto de fusão
ppm	parte por milhão
rend.	rendimento
s	singleto
t	temperatura
TFA	ácido trifluoracético
TFAA	anidrido do ácido trifluoracético
TFMSA	ácido trifluormetanosulfônico
THF	tetrahidrofurano
tol.	tolueno
UV	espectro ultravioleta
δ	deslocamento químico em ppm.

## CAPÍTULO 1.-

### INTRODUÇÃO

A química da espécie divalente, positivamente carregada, íon nitrênio,  $R^1R^2\ddot{N}^+$ , teve desenvolvimento muito lento, recebendo maior atenção a partir do trabalho de Gassman e seu grupo (para uma revisão vide ref. 2,3,4,5 ).

O íon nitrênio  $H_2\ddot{N}^+$  e os íons alquilnitrênios são preditos, terem estado fundamental tripleto, sendo que, íons acilnitrênios, íons arilnitrênios e anéis pequenos que incorporam nitrogênio como parte do anel, predominam no estado singlete<sup>(6,7)</sup>. Desde que os íons nitrênios não são espécies isoláveis, surgem dificuldades para se comprovar se são ou não intermediários de reações. No entanto, já existem trabalhos onde se têm evidências da formação destas espécies<sup>(7)</sup>.

Íons diarilnitrênios têm sido gerados eletroquimicamente e seus espectros de UV. registrados<sup>(8,9)</sup>. A voltametria cíclica de di-p-anisilamina 1 em diclorometano ou em acetonitrila na presença de suspensão de alumina, ocorre por um processo de oxi-redução reversível envolvendo duas etapas: primeiramente a oxidação de um elétron dá origem ao cátion radical 2, posteriormente a oxidação envolvendo mais um elétron fornece o íon nitrênio protonado 3. Em solventes, de basicidade semelhante à da acetonitrila, a espécie protonada 3 deve estar em equilíbrio com o íon nitrênio 4, cujo tempo de vida foi estimado por voltametria como de aproximadamente um segundo . O composto 3 foi

isolado como sal de hexacloroantimoniato<sup>(8)</sup>. Experimento similar, porém mais intensivo, foi feito por Serve<sup>(9)</sup>. O trabalho de Serve consistiu na oxidação eletroquímica de 5 em acetonitrila, produzindo o cátion radical na forma de cor verde 2. Este radical 2, sob posterior oxidação eletroquímica originou um dicátion na forma de cor azul 6, ao ser hidrolisado por traços de água<sup>(9)</sup> ou ácido trifluoroacético (1%)<sup>(8)</sup>. A eletrólise com potencial controlada de 5 em 2,6-lutidina forma inicialmente a espécie  $Ar_2N^{\cdot+}$  (detectada por medida espectrais de ressonância de spin eletrônico), que pela perda de um segundo elétron produz o íon diarilnitrênio 8. O tempo de vida do dicátion 6 é maior do que um segundo.

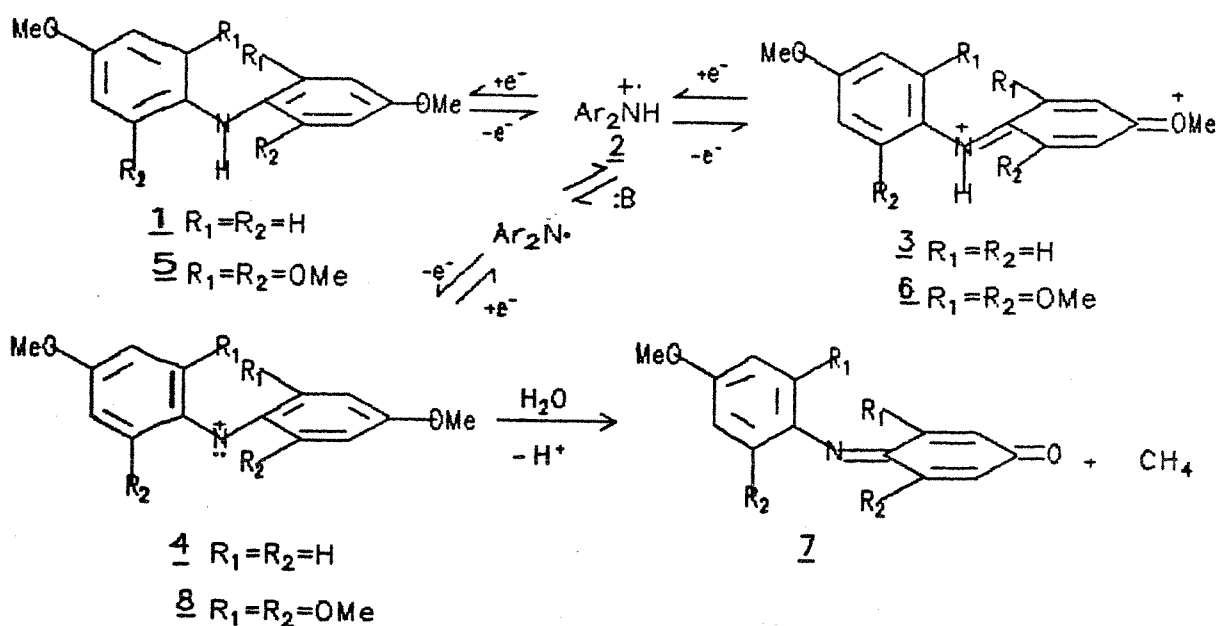


FIGURA 1.- Esquema proposto para geração eletroquímica de íons diarilnitrênios<sup>(9)</sup>.

O único valor de calor de formação publicado, digno de confiança, foi para o íon mais simples,  $\text{H}_2\ddot{\text{N}}^+$ . Este valor<sup>(10)</sup> (304  $\text{Kcal mol}^{-1}$ ) para o estado singlete pode ser comparado com o calculado pelo método MNDO (*Modified Neglect of Differential Overlap*), 313,4  $\text{Kcal mol}^{-1}$ , ou com o cálculo que inclui a interação configuracional como o primeiro estado duplamente excitado<sup>(11)</sup>, que é de 307  $\text{Kcal mol}^{-1}$ .

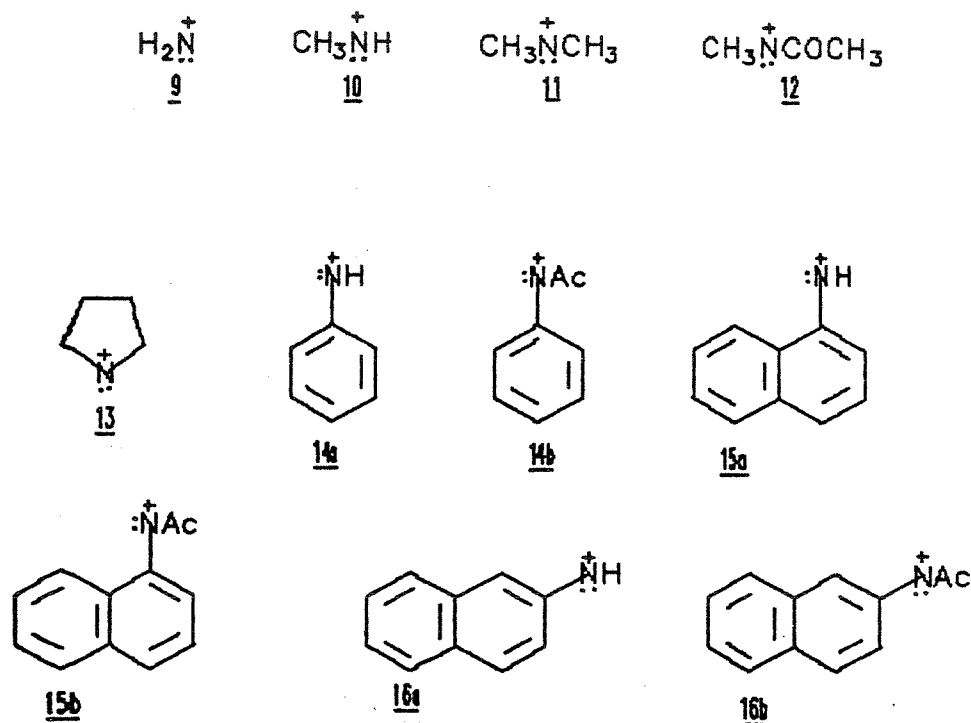


TABELA 1.- Calores de formação ( $\Delta H_f$ ) calculados pelo método MNDO <sup>(11)</sup>, para o estado singlete e tripleto.

Composto	$\Delta H_f$ (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	
	S <sub>0</sub>	T <sub>0</sub>
<u>9</u>	313,4	292,2
<u>10</u>	277,9	271,7
<u>11</u>	259,1	251,1
<u>12</u>	231,5	224,5
<u>13</u>	240,4	250,9
<u>14a</u>	241,5	267,6
<u>14b</u>	203,0	228,3
<u>15a</u>	244,6	273,5
<u>15b</u>	206,3	235,3
<u>16a</u>	247,0	269,6
<u>16b</u>	208,7	230,6

De acordo com os dados da tabela 1., o estado fundamental de  $H_2\ddot{N}^+$  9 é o tripleto, 21,2 Kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que o singlete. De acordo ainda com esta tabela, os íons nitrênicos alifáticos possuem estado fundamental tripleto, enquanto que íons nitrênicos aromáticos devem possuir um estado fundamental singlete. Uma justificativa para essa diferença foi baseada no fato de que os orbitais moleculares dos íons arilnitrênicos tripleto são aromáticos do tipo  $\Pi$  e  $\Pi^*$ , em contraste com os íons alifáticos que são do tipo  $n$  e  $\Pi^*$ .

As geometrias calculadas do estado fundamental (singleto) para 14a e 15a podem ser, encontradas na figura 2. As distorções geométricas, quando comparadas com anilina e alfa-naftalina, indicam contribuições substanciais das formas 14a e 15a. Assim, as ligações nitrogênio-anel de cerca de 1,30 Å para 14a e 15a são consideravelmente menores do que a ligação correspondente na anilina (calculado 1,423Å, observado 1,402Å<sup>(12)</sup> e são próximas ao valor calculado para a formimina 1,281 Å), indicando uma ligação essencialmente dupla nesta posição.

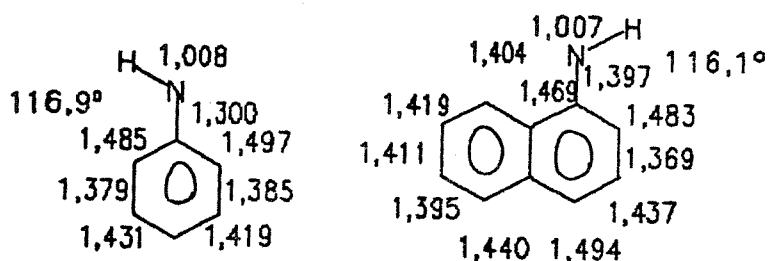


FIGURA 2.- Estruturas MNDO otimizadas para 14a e 15a<sup>(11)</sup>.

Os íons nitrênios têm sido gerados principalmente através de uma clivagem  $S_n^1$  da ligação N-X em  $R_2N-X$ , onde X corresponde a uma variedade de grupos como é mostrado na figura 3.

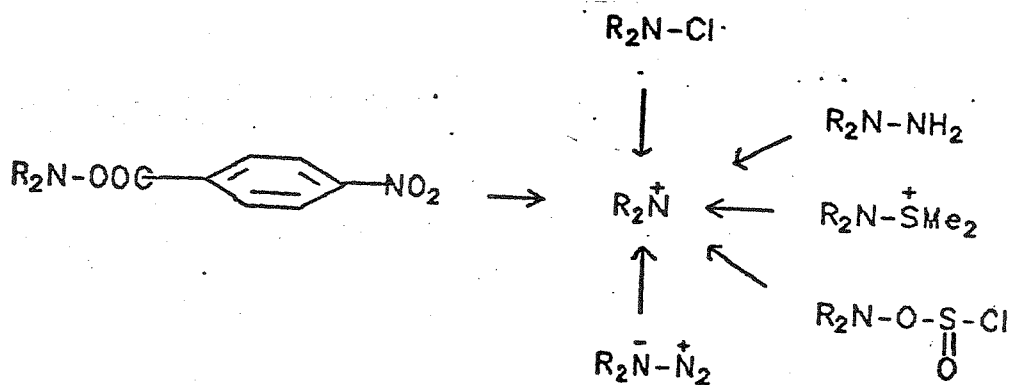


FIGURA 3.- Esquema proposto para obtenção de íons nitrênios a partir de clivagem  $S_n^1$  de ligação  $N-X^{(2)}$ .

A decomposição de azidas orgânicas tem sido muito amplamente estudada. Elas podem ser decompostas por catálise ácida com ácidos protônicos ou de Lewis, por indução térmica, por compostos de fósforos trivalentes, por catálise com metais de transição ou ainda fotoquimicamente.

As fenilazidas reagem com brometo de alumínio e substratos aromáticos fornecendo diarilaminas com rendimentos de 30-40 %<sup>(13)</sup>. Por exemplo; a fenilazida 17 ao ser tratada com brometo de alumínio em tolueno forneceu 4-metildifenilamina 18 (35%) e anilina 19 (22%), mostrado na figura 4.

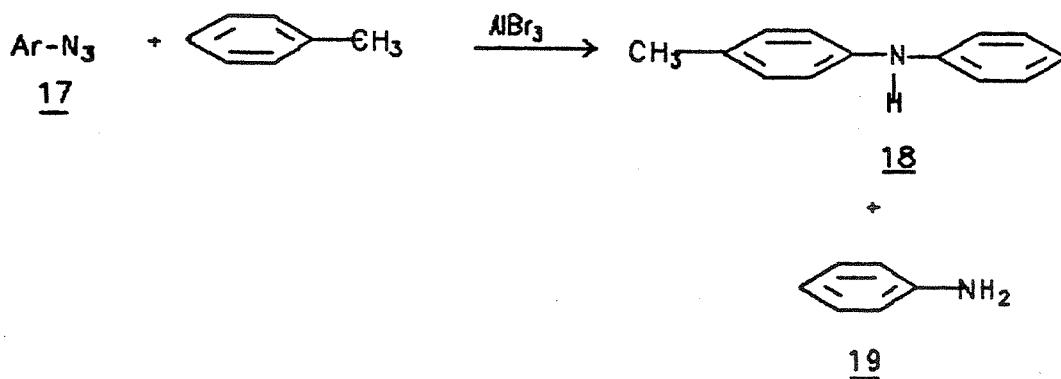


FIGURA 4.- Reação de fenilazida com tolueno tratada com brometo de alumínio<sup>(13)</sup>.

A partir de dados cinéticos destas reações, concluiu-se que para a decomposição da azida catalisada por brometo de alumínio<sup>(14)</sup> dois caminhos podem ser propostos, conforme mostrado na figura 5.

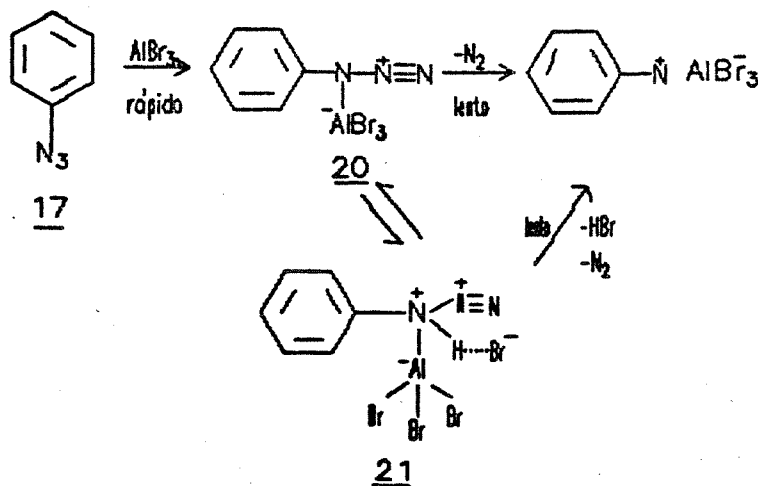


FIGURA 5.- Caminhos propostos para a decomposição da azida catalisada por brometo de alumínio<sup>(14)</sup>.



A decomposição térmica de arilazida pode levar a uma variedade de produtos. A razão para isto é que o nitreno gerado na termólise tem um tempo de vida maior possibilitando reações intramoleculares<sup>(14)</sup>.

Smith e Hall<sup>(15)</sup> realizaram estudos, os quais mostraram que o processo termolítico primário consiste na perda de nitrogênio com formação de arilnitrênio. A termólise e fotólise da fenilazida 17 em ácido acético foram estudadas por Takeuchi e Koyama<sup>(16)</sup>, concluindo que o fenilnitreno sigleto é primeiramente formado e em seguida sofre um rearranjo (expansão do anel), ou é protonado pelo ácido acético produzindo um íon fenilnitrênio, tendo como contra íon o acetato, mostrado na figura 6.

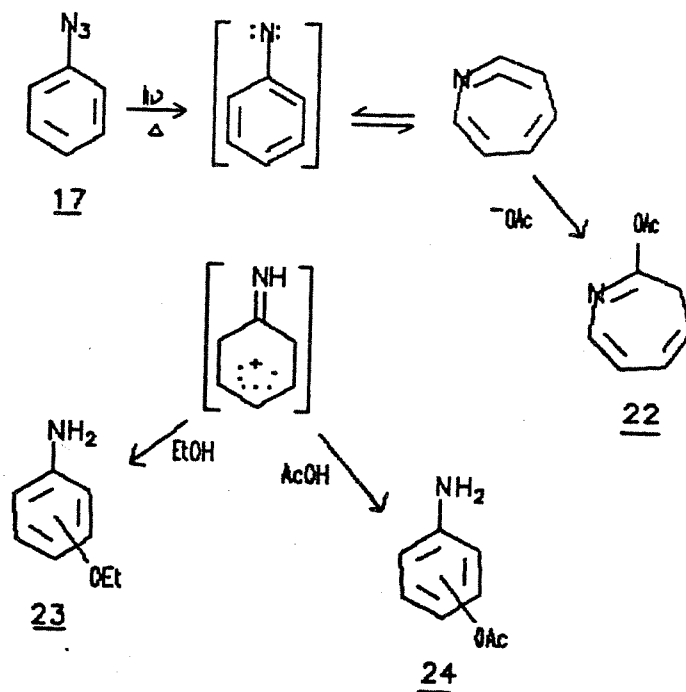


FIGURA 6.- Decomposição térmica e fotoquímica de fenilazida.<sup>(16)</sup>

Takeuchi<sup>(17,18)</sup> e colaboradores, também estudaram a formação de arilnitrênio com a presença de ácido trifluoracético (TFA) e ácido trifluormetanosulfônico (TFMSA) cujo resultado sugere que as diarilaminas são produzidas por N-substituição aromática via íon fenilnitrênio, mostrado na figura 7.

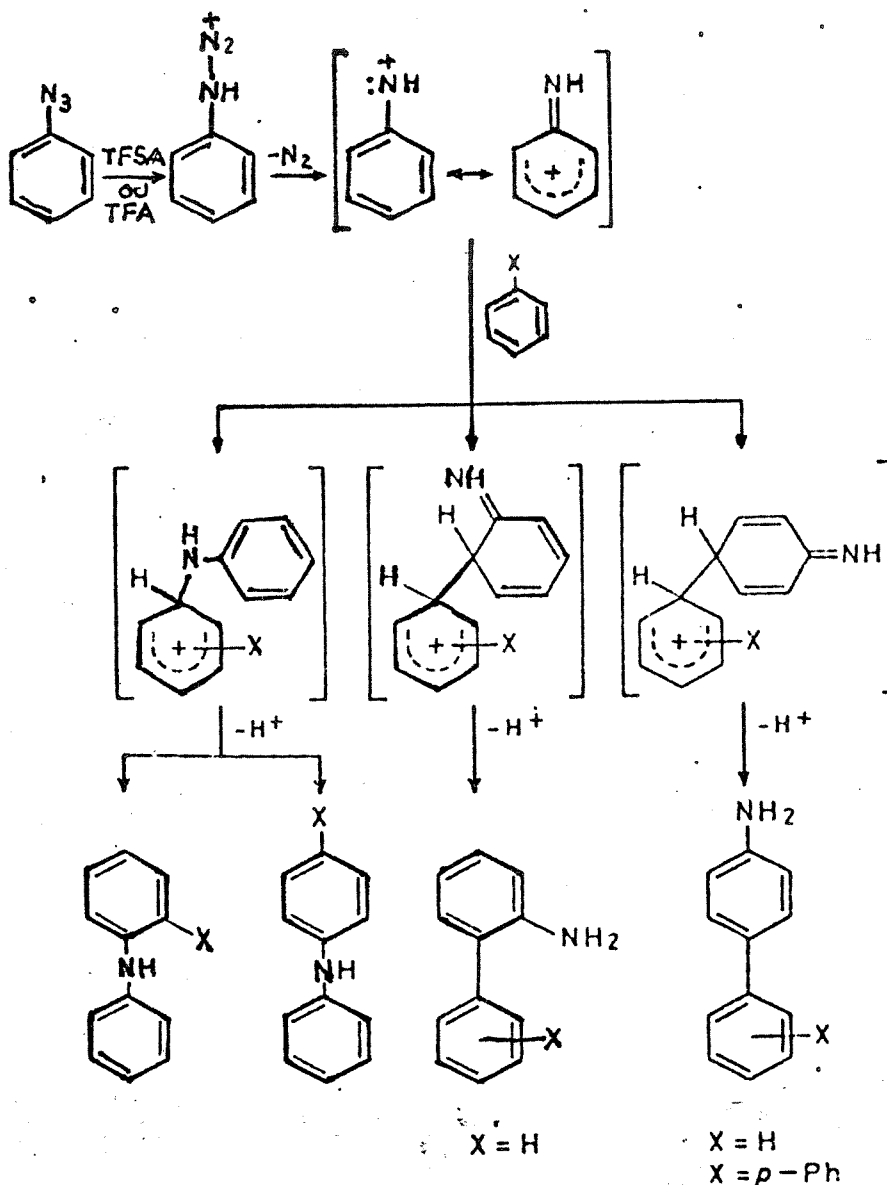


FIGURA 7.- Decomposição da fenilazida em presença de TFA e TFMSA.<sup>(17)</sup>

Quando alquilazida e arilazida são tratadas com compostos de fósforos trivalentes, por exemplo trifenilfosfina 25, é formado primeiro o aduto 26 podendo ser isolado a baixa temperatura. Quando a temperatura é aumentada foi observado a evolução de  $N_2$  e a fosfimina 28 pode ser isolada, mostrado na figura 8.

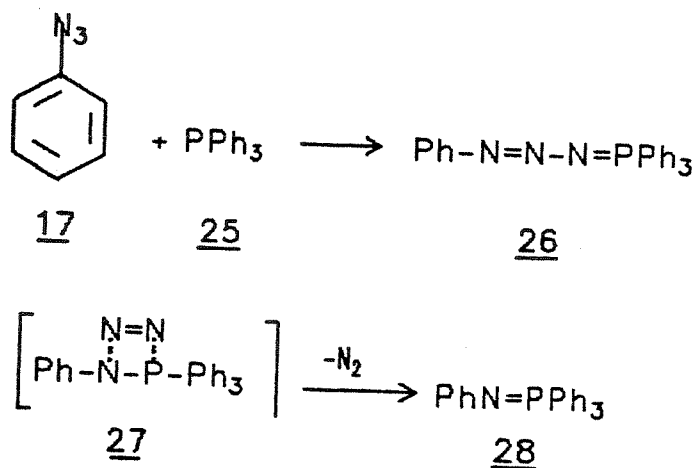


FIGURA 8.- Decomposição de fenilazida por trifenilfosfina<sup>(31)</sup>.

A decomposição de azidas catalisadas por ácidos protônicos ocorre através de uma protonação inicial do nitrogênio alfa com posterior eliminação de  $N_2$  num processo que pode ser sincronizado ou não-sincronizado. A perda de  $N_2$  num processo não-sincronizado levaria à formação do íon nitrênio.

Recentemente o íon arilnitrênio<sup>(1)</sup> tem tido uma grande atenção com respeito a sua geração, propriedades e aplicações sintéticas. Segundo cálculos realizados<sup>(2)</sup> o arilnitrênio tem uma estrutura planar com ângulo de ligação  $116,9^\circ$  para R-N-H e com carga positiva distribuída entre o grupo N-H e as posições orto e para do anel. No estado fundamental esta carga está mais intensamente localizada no anel que na ligação N-H.

O estado singlete e tripleto do íon fenilnitrênio como exemplo foi otimizado com base de Gaussian<sup>(19)</sup>, mostrado na figura 9.



FIGURA 9.- Estado singlete do íon fenilnitrênio 29s e estado tripleto do íon fenilnitrênio 29t<sup>(19)</sup>.

O estado fundamental, pode ser representado em termos ligação-valência pela estrutura 29s, que é mostrada na figura 9. O íon fenilnitrênio tem orbital p vazio que faz *overlap* com os orbitais  $\pi$  do anel benzênico. Na estrutura 29s, a carga positiva do heteroátomo é deslocalizada para o anel aromático por doação de elétrons, análogo à situação do cátion benzila. O estado tripleto 29t, do íon fenilnitrênio possui orbital tipo p- $\pi$ , isto envolve ressonância do anel benzênico e análogo ao radical benzila, sendo que a carga positiva permanece no heteroátomo.

A fenilazida quando tratada com ácido clorídrico fornece a p-cloroanilina 30, e a primeira etapa do processo de decomposição da azida ,envolve a protonação do hidrogênio alfa. A etapa seguinte, poderia ser o ataque simultâneo do íon cloreto na posição para, concomitante com a saída de nitrogênio, ou a saída de nitrogênio e formação do cátion nitrênio,que seria interceptada pelo íon cloreto produzindo a p-cloroanilina <sup>(21)</sup>, mostrado na figura 10.

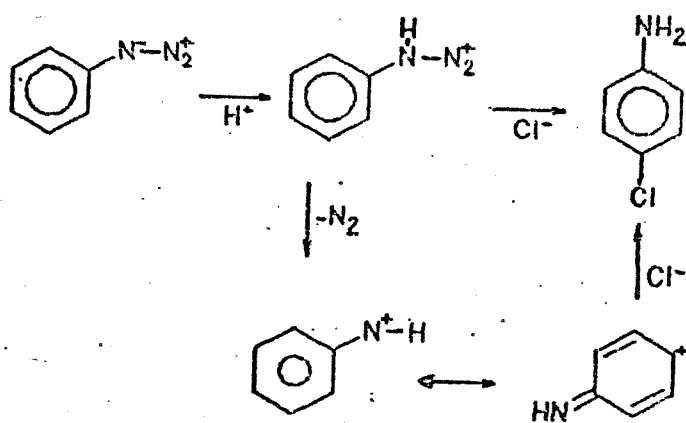


FIGURA 10.- Esquema proposto para decomposição de arilazida catalizada por ácido protônico. <sup>(21)</sup>

No tratamento de fenilazida 17 com ácido sulfúrico concentrado, em água, foi isolado como produto final o p-aminofenol 31, mostrado na figura 11.

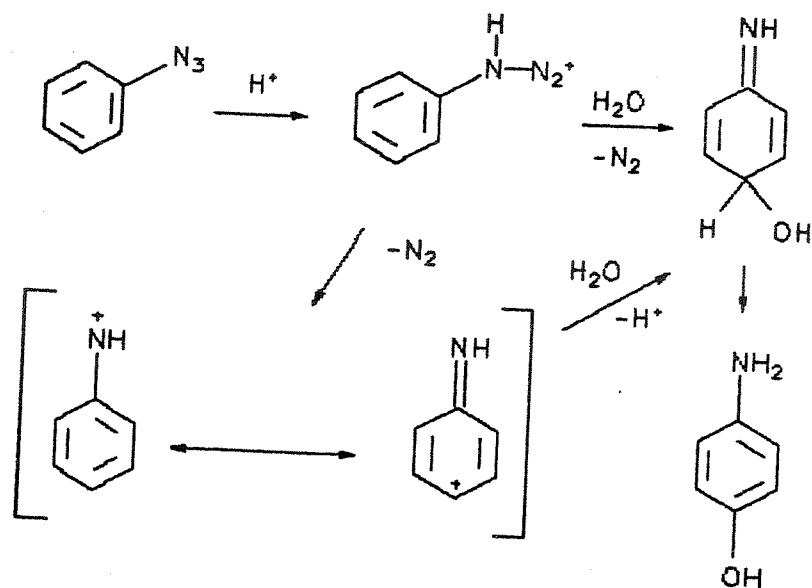


FIGURA 11.- Mecanismo proposto para formação de fenol a partir de fenilazida.

Para decomposição de azidas catalizadas por ácidos protônicos, a escolha destes deve ser feita com base no tipo de reação esperada para o íon nitrênio formado. Um sistema onde um ataque nucleofílico intramolecular é desejado, requer um ácido suficientemente forte para decompor a azida e um contra-íon, que deve possuir o baixo caráter nucleofílico para evitar a competição com o grupo nucleofílico responsável pelo ataque intramolecular.

Frequentemente são usados os ácidos TFA e TFMSA. O TFA usado em um sistema onde não é necessário um ácido extremamente forte, e como seu contra íon (trifluoracetato), tem baixa nucleofilicidade, dificilmente ocorrerá adição.

As azidas que não são suficientemente básicas podem ser protonadas pelo TFMSA, cuja acidez é muito maior que o TFA, e cujo contra-íon (trifluormetano sulfonato) tem um baixíssimo poder nucleofílico. A inconveniência no seu uso é que por ser um super-ácido os produtos formados podem ser instáveis na sua presença.

Do ponto de vista sintético é de grande interesse sistemas onde os íons arilnitrênios podem ser interceptados intramolecularmente<sup>(22)</sup>.

Quando o composto 3-azidobibenzil 32 é tratado com TFMSA, a 0°C e com TFA, foi verificada a ciclização, isolando-se 2-amino-9,10-dihidrofenantreno 33 (72%), 4-amino-9,10-dihidrofenantreno 34 (15%), juntamente com o produto de abstração de hidrogênio 35 (2%)<sup>(23)</sup>, mostrados na figura 12.

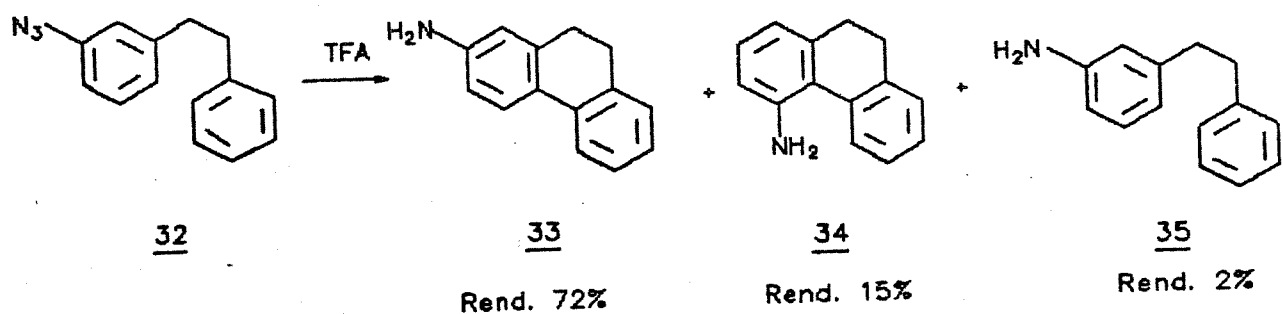
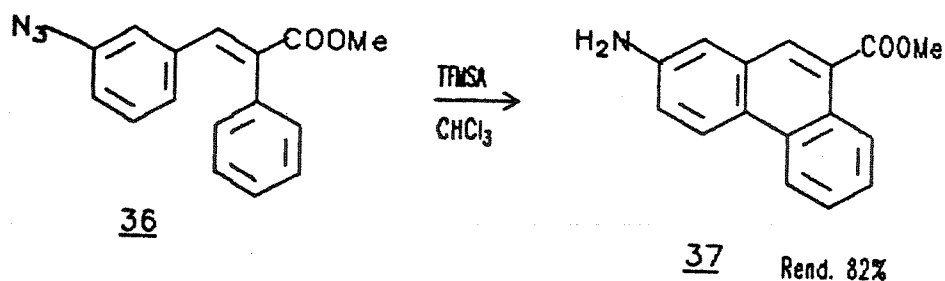
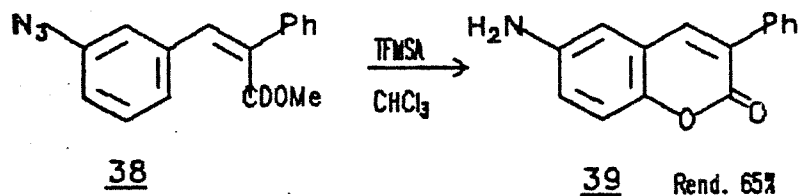


FIGURA 12.- Redução de 3-azidobibenzil<sup>(23)</sup>.

A ciclização também ocorre para o trans-azidocinamato de metila 36, onde o íon nitrênio gerado em TFMSA usando  $\text{CHCl}_3$  como solvente, interceptado intramolecularmente pelo sistema  $\Pi$  eletrônico do anel benzênico, isolou-se 2-aminofenantreno-9-carboxilato de metila 37 com 82%.

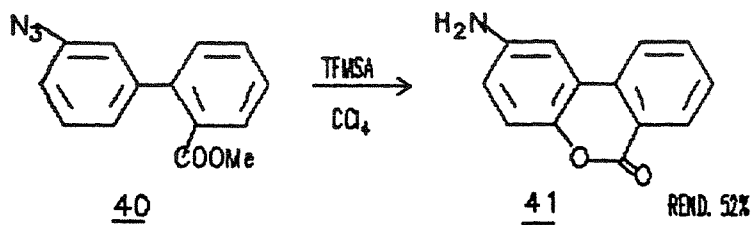


Foi verificado que ligações de tipo C-O também podem ser formadas. O cis-m-azidocinamato de metila 38 foi decomposto em clorofórmio pelo TFMSA, onde foi isolou-se a lactona de seis membros 39 com rendimento 65%<sup>(29)</sup>.

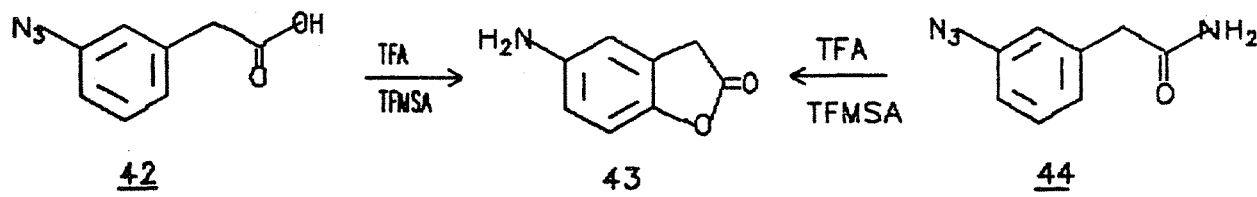




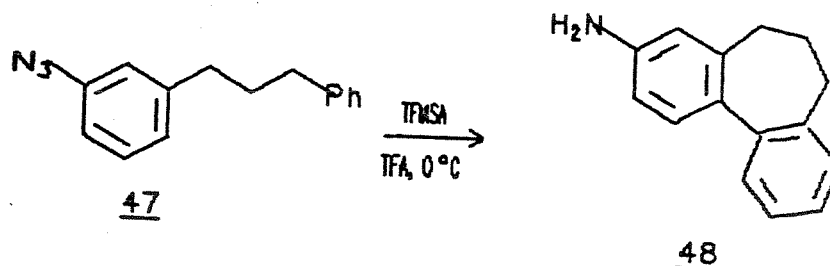
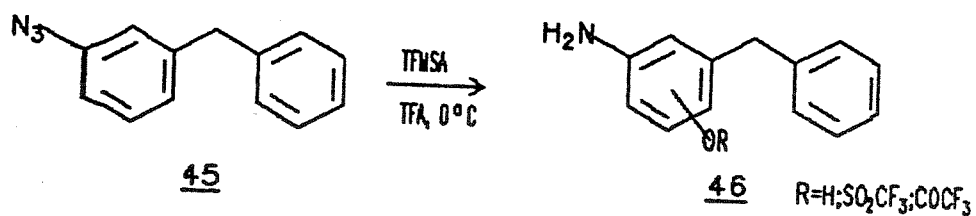
O 3-azido-2-metilcarboxidifenil 40 também foi decomposto por TFMSA em  $\text{CCl}_4$ , onde foi isolado-se a lactona 41 com rendimento de 52%<sup>(23)</sup>.



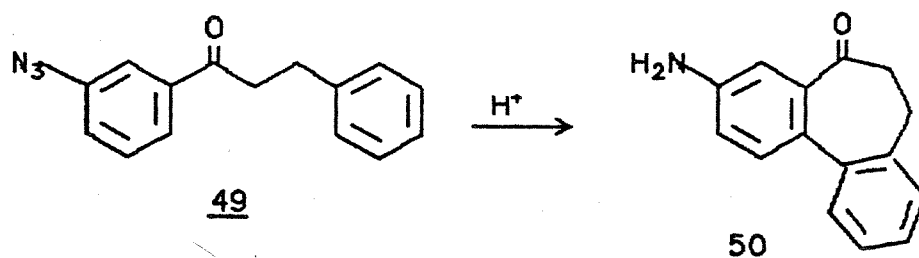
São encontrados também ciclizações envolvendo lactonas de cinco membros através da decomposição de azidas.



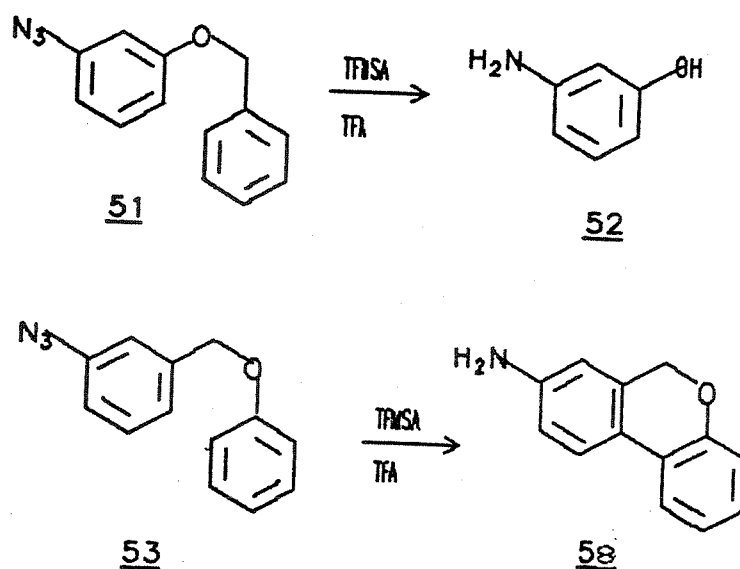
Esperava-se que a decomposição do 3-azidodifenilmetano 45 levaria a um ataque intramolecular com a formação de um anel de cinco membros, porém, quando este foi tratado com TFMSA / TFA foram isolados somente produtos de adição do contra-íon do ácido. Já ciclizações envolvendo formação de anéis de sete membros ocorrem com bons rendimentos<sup>(41)</sup>.



Por este caminho, também são formadas cetonas em anéis de sete membros<sup>(41)</sup>.



Na tentativa de decomposição envolvendo éteres, onde o oxigênio se encontra ligado ao anel do grupo azido, não ocorre ciclização, e somente obtém o produto de desbenzilação. A ciclização ocorre quando o oxigênio não é orto ao centro catiônico  $\pi$  arílico<sup>(41)</sup>.



Ciclizações em sistemas de anéis aporfínicos, com a formação do produto macrocíclico de 16 membros, foram observadas através do ataque eletrofílico intramolecular pelo íon nitrênio com núcleos aromáticos como exemplo 1-(p-azidobenzil)-7-benziloxi-6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina 76 que sofre uma substituição eletrofílica intramolecular para dar o composto macrocíclico 77, com rendimento de 30% <sup>(24)</sup>, mostrada na figura 13.

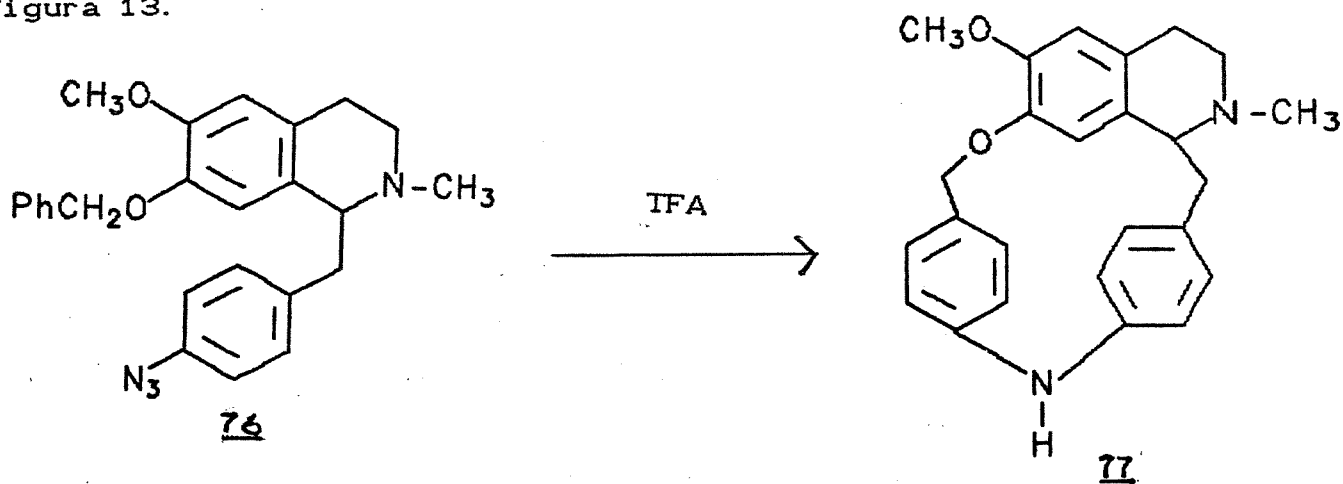
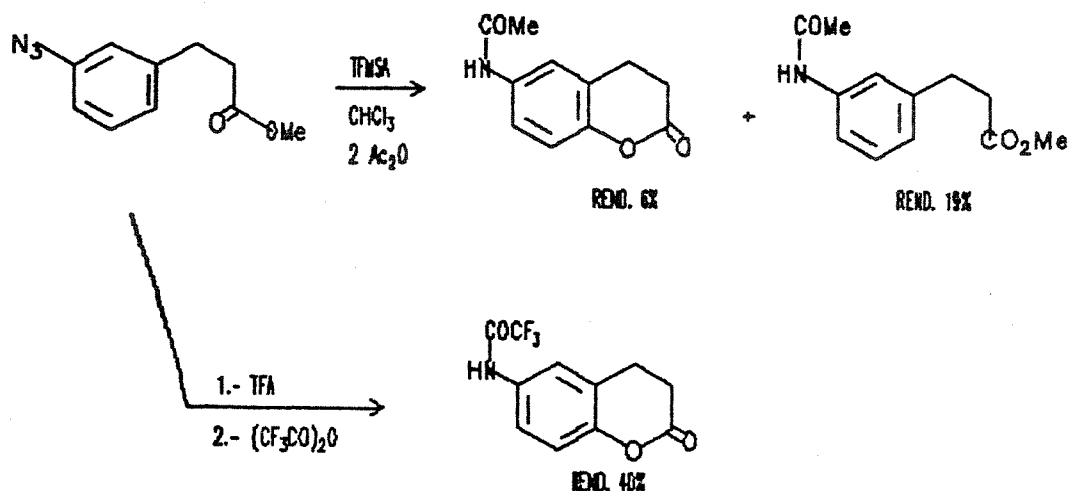


FIGURA 13.- Decomposição da azida 76 para dar composto macrocíclico 77 <sup>(24)</sup>

As ciclizações ocorrem com redução do  $N_3$  a amina e, em muitos casos a dificuldade de isolar o produto é devido à instabilidade das aminas no meio reacional. Uma alternativa que tem sido tentada é a decomposição com TFA em presença do TFAA, com intercepção da amina para obter a amida correspondente<sup>(29)</sup>.



Como podemos ver o íon arilnitrênio tem sido muito amplamente estudado, no que se refere às aplicações sintéticas e também tem despertado interesse devido a ser um possível intermediário dos metabólitos reativos de compostos amino e nitroaromático, que apresentam atividade mutagênica e carcinogênica (25,26,27,28,29,30,31).

## CAPÍTULO 2. -

### OBJETIVO

Pretendemos desenvolver rotas sintéticas visando a obtenção de esqueletos aporfínicos, que constituem os primeiros alcalóides da classe dos azahomoaporfínicos, recentemente isolado de plantas da família *Annonacea*, *Eupomatiaceae* e *Berberidaceae*; como exemplo a Dragabina, Nordragabina<sup>(32)</sup>, Espiguetidina e Espiguetina<sup>(33)</sup>, mostrada na figura 14.

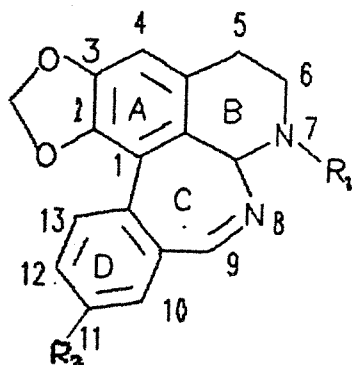


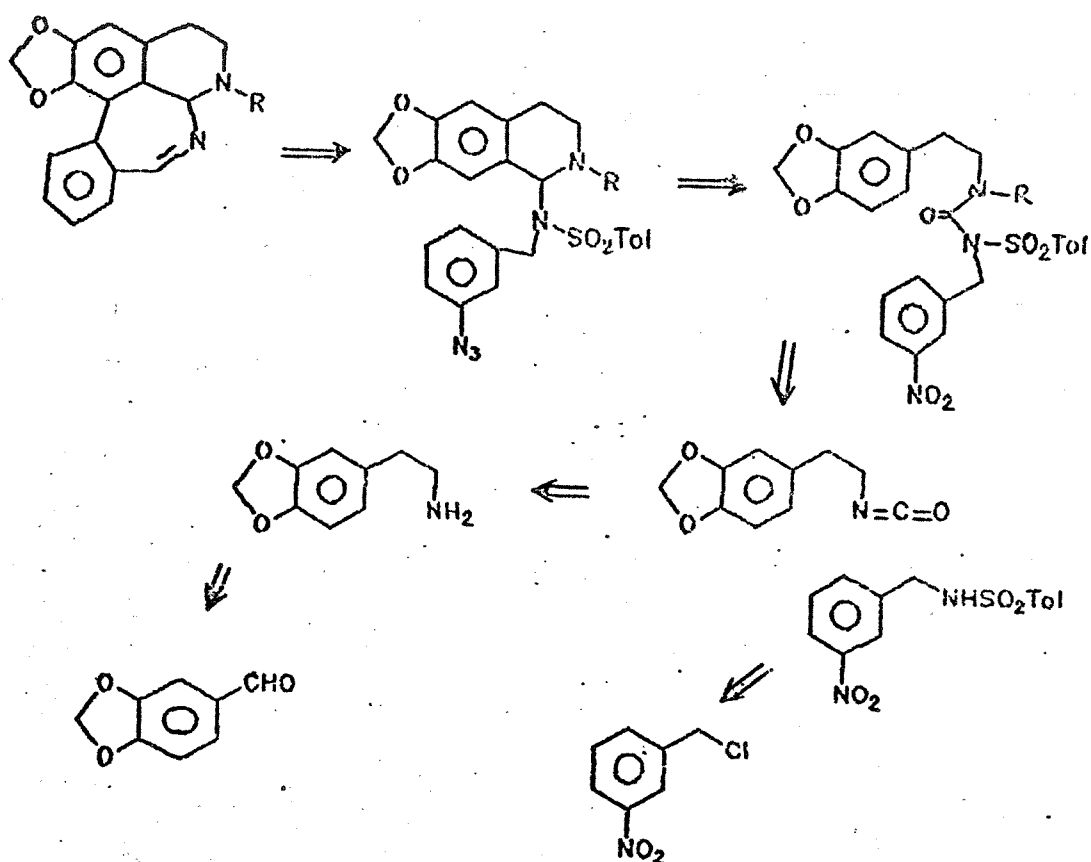
FIGURA 14. - Alcalóides Azahomoaporfínicos , onde

$R_1 = CH_3$	$R_2 = H$	(54 dragabina)
$R_1 = H$	$R_2 = H$	(55 nordragabina)
$R_1 = CH_3$	$R_2 = OH$	(56 espiguetidina)
$R_1 = CH_3$	$R_2 = OCH_3$	(57 espiguetina).

A estratégia para sintetizar estes compostos visa explorar o potencial das reações de ciclizações intramoleculares envolvendo íons nitrênicos na etapa chave, pela reação decomposição ácida de arilazidas.

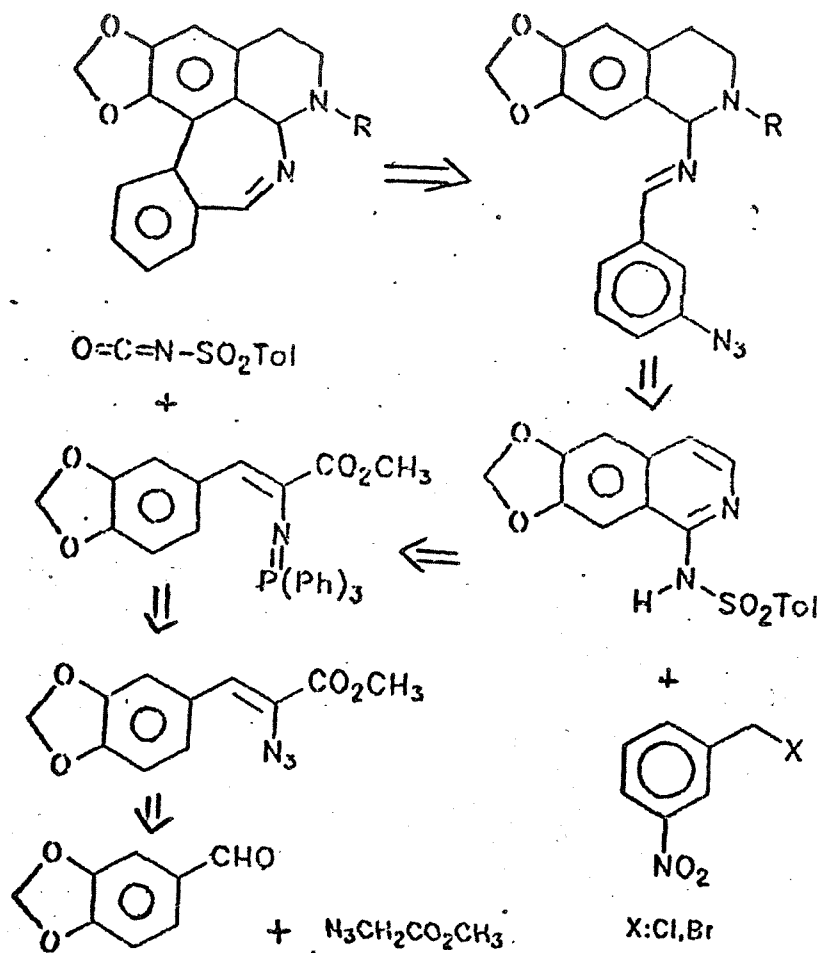
A análise retro-sintética do sistema azahomoaporfínico sugere que o nitrogênio da ligação dupla (N-8) pode ser obtido de uma amina adequadamente protegida. O anel isoquinolínico ( reação de ciclização Bischler-Napieralski<sup>(34)</sup>) pode vir de uma uréia dissubstituída, que pode ser gerada a partir de um isocianato reagindo com uma amina convenientemente dissubstituída, mostrada no Esquema-I

ESQUEMA-I.



Uma outra estratégia pode ser adotada. O anel de sete membros pode ser formado pela mesma metodologia discutida no Esquema-I. A diferença reside na formação do anel isoquinolínico. Este é obtido através do procedimento de Pedro Molina<sup>(35)</sup>, que obtém a 1-aminoisoquinolina através de uma reação Aza-wittig entre um iminofosforano e um isocianato, ver Esquema-II.

ESQUEMA-II.



Em nosso trabalho nos propomos a preparar arilazidas m-substituidas, que possam ser precursores em potencial desse compostos e viabilizarmos a ciclização através de decomposição destas azidas. Pretendemos também estabelecer para cada reação o melhor meio que nos conduza a rendimentos mais elevados e avaliar o potencial de cada alternativa.



## CAPÍTULO 3.-

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1.- Tentativa sintética para a Nordragabina.

Iniciamos nossos estudos, visando a obtenção do anel de sete membros do sistema tetracíclico da nordragabina 55, ver figura 15.

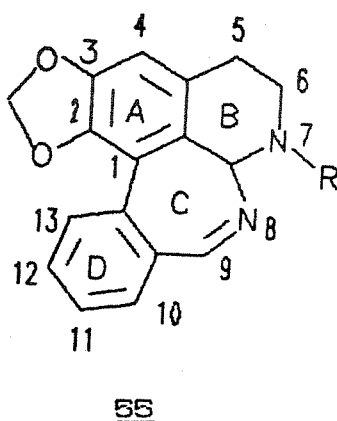


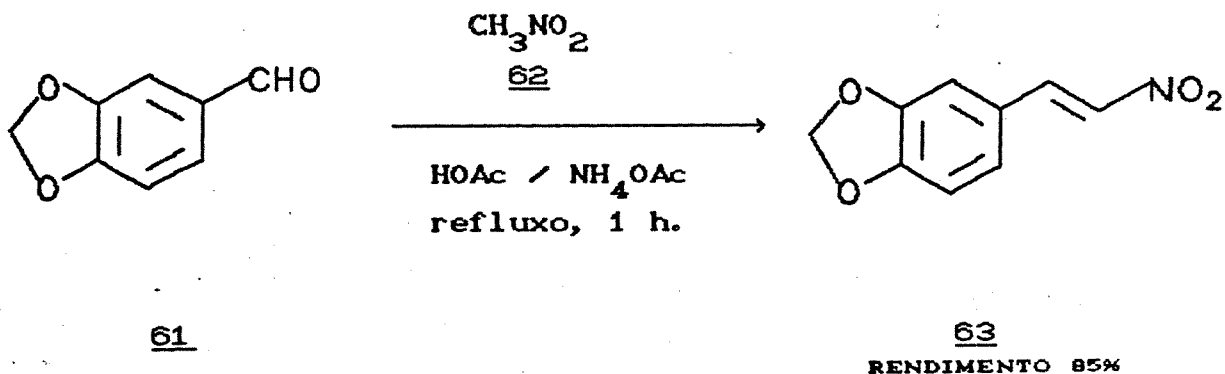
FIGURA 15 Alcalóides Azahomoaporfínicos, onde R pode ser H (nordragabina) 55

Esta sequência envolve duas etapas chaves. A primeira é a reação do isocianato com a benzilamina substituída para formar a uréia que pode trazer dificuldades em função dos substituintes da amina. A segunda é a ciclização final através de íons arilnitrênios gerados pela decomposição ácida de uma arilazida. A dificuldade pode ser em função da exigência de um ácido forte (TFA ou TFMSA), para gerar o íon nitrênio que pode atacar outros centros em função da sua alta acidez, e provocar reações indesejáveis.

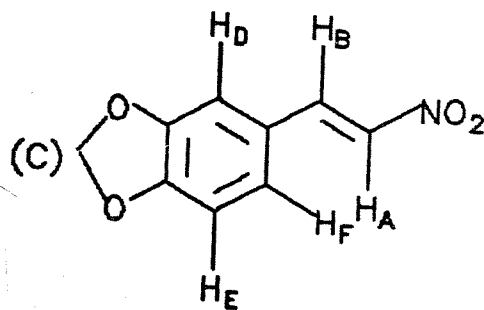
### 3.1.1.- Síntese do Homopiperonilisocianato 65

Na rota sintética que propomos para obtenção do homopiperonilisocianato 65, a primeira reação envolve uma reação de condensação.

Usou-se piperonal 61 como produto de partida que reagiu com nitrometano 62. Isolou-se um sólido amarelo que foi recristalizado com metanol a quente, com rendimento de 85%. O espectro de IV mostrou absorções em  $3100\text{ cm}^{-1}$  atribuída a presença de C-H aromático, em  $1630\text{ cm}^{-1}$  atribuída a ligação dupla conjugada com o anel aromático, em  $1610\text{ cm}^{-1}$  atribuída de deformação axial C-C do anel, em  $1500\text{ cm}^{-1}$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao grupo nitro. No espectro de  $^1\text{HRMN}$ . observou-se um singlete em  $\delta\ 6,07$  (s, 2H) atribuído ao  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ , um multiplete em  $\delta\ 6,87$  a  $\delta\ 7,11$  (m, 3H arom.), um singlete em  $\delta\ 7,27$  atribuído ao solvente ( $\text{CHCl}_3$ ) e dois singletos em  $\delta\ 7,48$  e  $\delta\ 7,94$  (d, 2H) atribuído ao C-H do grupo vinílico. Estes dados estão concordantes com o composto 63. O ponto de fusão  $158-160^\circ\text{C}$  estava próximo ao da literatura  $158^\circ\text{C}$ ,  $161^\circ\text{C}$ . (36,97)



O espectro de  $^1\text{HRMN}$  está de acordo com a estrutura proposta 63. Observamos três prótons ligados a um anel aromático.  $\text{H}_\text{D}$   $\delta$  7,01 é desdobrado por  $\text{H}_\text{F}$  ( $J_\text{DF} \approx 2$ );  $\text{H}_\text{F}$  é desdobrado por  $\text{H}_\text{D}$  ( $J_\text{FD} \approx 2$ ), por  $\text{H}_\text{B}$  ( $J_\text{FB} \approx 2$ ) e por  $\text{H}_\text{E}$  ( $J_\text{FE} \approx 8$ ). Podemos perceber o duplo dubleto centrado em  $\delta$  7,09.  $\text{H}_\text{E}$  é desdobrado por  $\text{H}_\text{F}$  ( $J_\text{EF} \approx 8$ ) dando um dubleto em campo um pouco mais alto em relação aos demais prótons aromáticos em  $\delta$  6,88. Para os prótons  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  observamos um sinal singlete  $\delta$  6,07 enquanto para os prótons vinílicos são observados em campo baixo;  $\text{H}_\text{B}$  ( $\delta$  7,94) é desdobrado por  $\text{H}_\text{A}$  ( $J_\text{AB} \approx 14$ );  $\text{H}_\text{A}$  ( $\delta$  7,48) é desdobrado por  $\text{H}_\text{B}$  ( $J_\text{BA} \approx 14$ ). Sendo as constantes de acoplamento para sistema vinílico características do acoplamento trans.



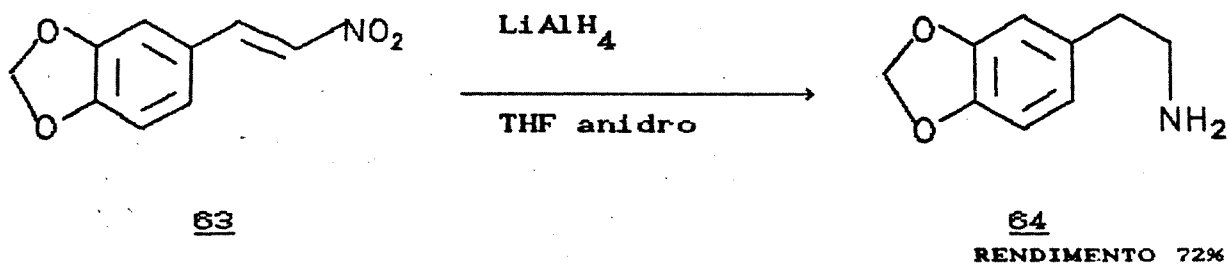
## DESLOCAMENTO QUÍMICO PARA OS PRÓTONS

H <sub>n</sub>	δ
A	7,48
B	7,94
C	6,07
D	7,01
E	6,88
F	7,09

## CONSTANTE DE ACOPLAMENTO SPIN-SPIN DE PROTONS

J	Valor de J Hz
J <sub>AB</sub>	≈ 14
J <sub>EF</sub>	≈ 8
J <sub>FD</sub> , J <sub>FB</sub>	≈ 2

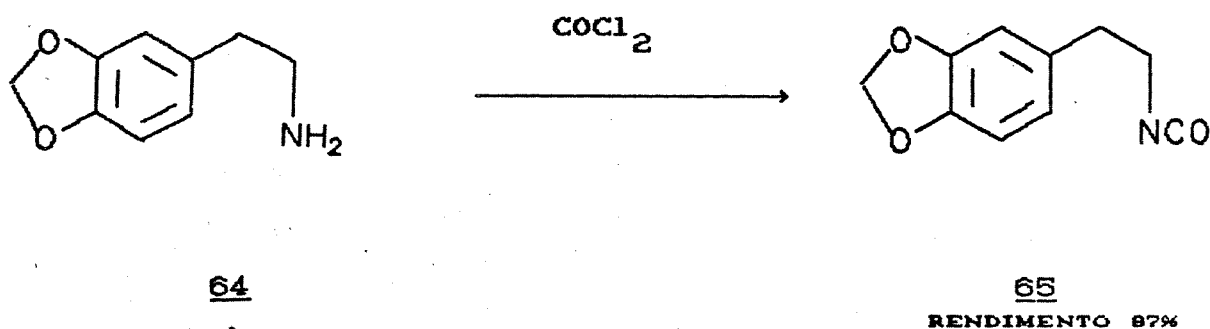
Foi obtido a homopiperonilamina 64 através de uma dupla redução com  $\text{LiAlH}_4$  do composto 63, com rendimento de 72%, usando-se THF anidro, como solvente. No espectro de IV. foram encontradas absorções em  $3400$  e  $3300 \text{ cm}^{-1}$ , correspondentes ao grupo amino. Não foi observada a banda de absorção correspondente ao grupo nitro (38,39).



Para a mesma redução usou-se também a técnica do extrator Soxhlet, com  $\text{LiAlH}_4$  em THF anidro e 48 h. de refluxo para obter-se o composto 64 com rendimento de 63%.

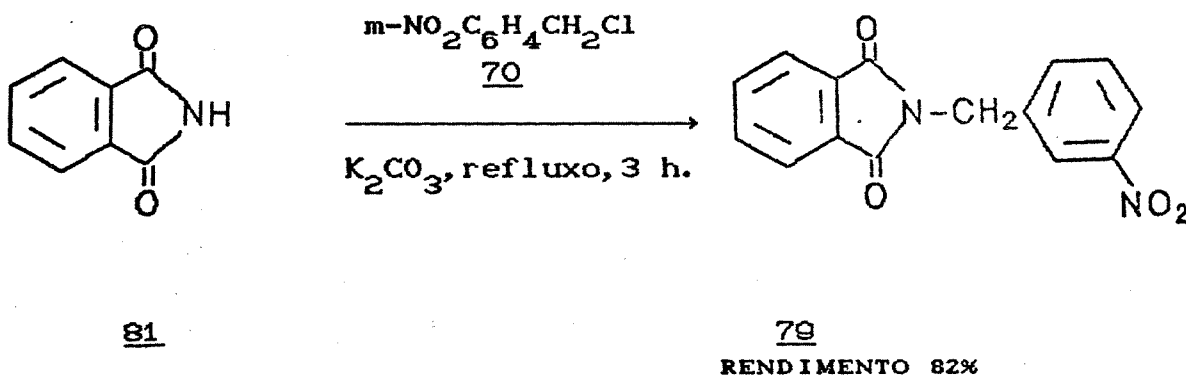
Transformamos o composto 64 no isocianato derivado 65 através de reação de fosgenação (ver Apêndice), com rendimento de 87%. O espectro de IV mostrou absorções em 3150, e 3050  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas à presença de C-H aromático ; 2950  $\text{cm}^{-1}$  e 2800  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas à presença de C-H alifático ; 2300  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à presença de CNO e em 1735  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à presença de CO. Estes dados são concordantes com a estrutura proposta. (40)

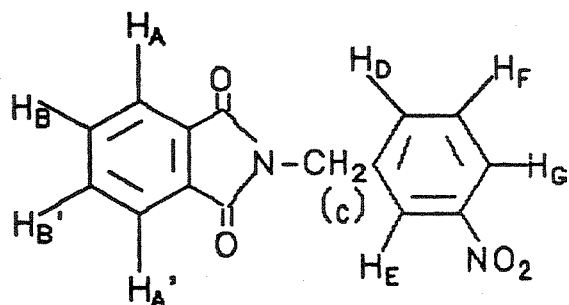
Esta foi umas das etapas mais difíceis de trabalhar, já que uma vez produzida a amina 64, devemos imediatamente continuar com a fosgenação e em seguida produzir isocianato 65 para fazer reagir com a amina secundária 69. Tudo em uma só etapa, o que exige mais de 20 h. de trabalho no laboratório.



### 3.1.2.- Síntese da N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida 69

Foi iniciado o caminho para a obtenção do composto 69, pela reação de o-ftalimida 81 com cloreto de m-nitrobenzila 70 para a obtenção do m-nitrobenzil-o-ftalimida 79 na forma de cristais incolores com rendimento de 82%. No espectro de IV. foram encontradas as seguintes absorções:  $3100\text{ cm}^{-1}$  vibrações do estiramento C-H aromáticos;  $1760$  e  $1700\text{ cm}^{-1}$  da estiramento dos dois grupos CO da o-ftalimida;  $1525$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao grupo nitro. No espectro de  $^1\text{HRMN}$ . foi observado um singlete em  $\delta 4,95$  (2H) atribuídas ao grupo metileno, e um multiplete em  $\delta 7,49$  e  $\delta 8,29$  (8H arom.) O ponto de fusão  $156-157^\circ\text{C}$ , é próximo ao da literatura  $157^\circ\text{C}^{(42)}$ .





#### DESLOCAMENTO QUÍMICO DOS PRÓTONS

H <sub>n</sub>	δ
HA e HA'	7,87-7,90
HB e HB'	7,74-7,77
Hc	4,95
HD	7,78
HE	8,28
HF	7,52
Hg	8,15

A próxima etapa envolveu a síntese de Gabriel. Tentamos a formação do cloridrato de m-nitrobenzilamina 80, porém sem êxito, mesmo sendo feitas as seguintes modificações: na primeira não usamos o sal da o-ftalimida e na segunda agregamos hidrazina hidratada em metanol com refluxo, para favorecer este tipo de reação.

A N-alquilimida com hidrazina hidratada reagiria para dar um produto intermediário, que se decomporia por meio de ácido clorídrico para obter uma amina primária, mostrada na figura 16, como não foi possível obter a amina desejada, optamos então por outra alternativa que nos levasse ao composto 69.

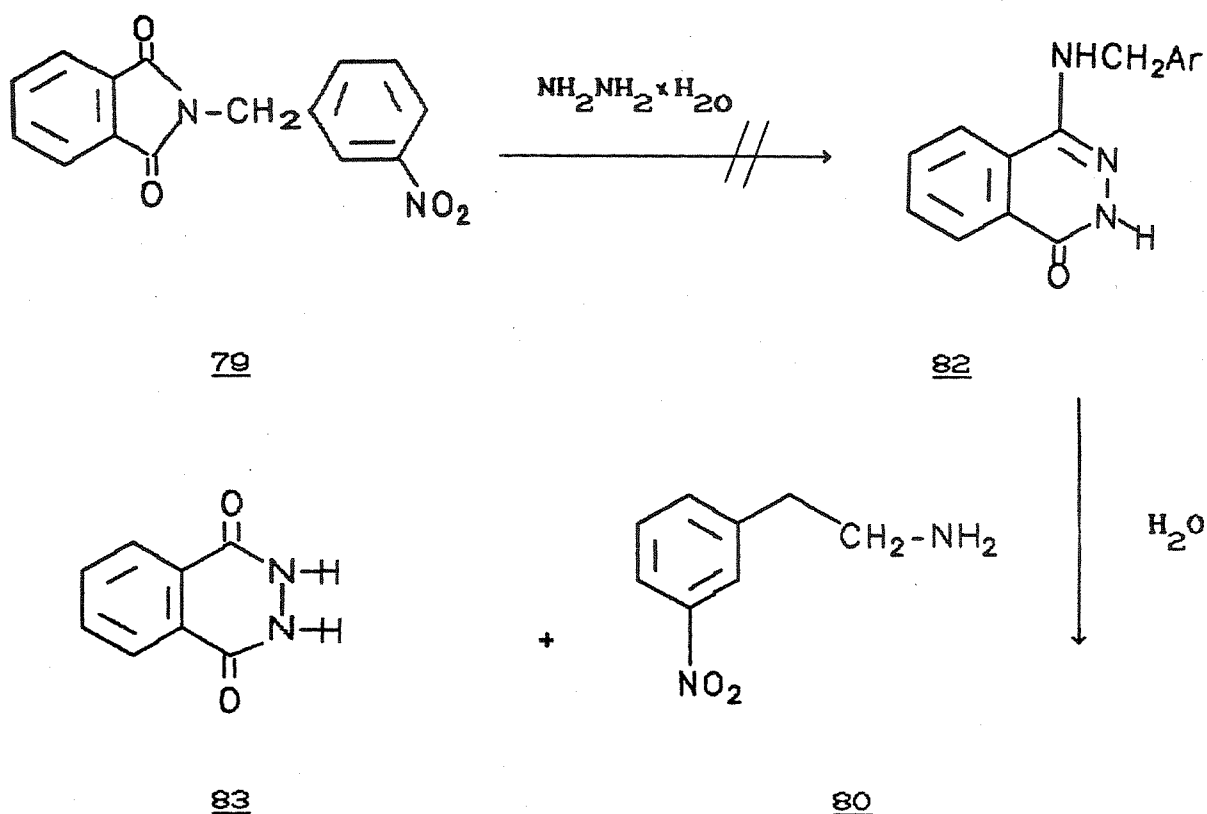
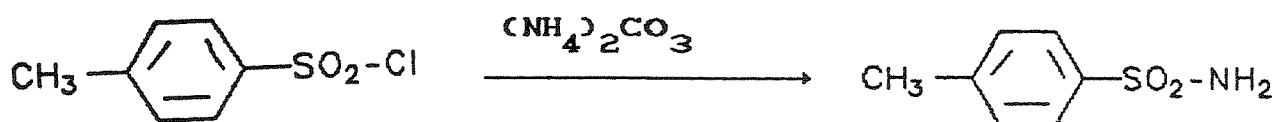


FIGURA 16.-Modificação da síntese de Gabriel <sup>(43)</sup>

Foi iniciada a outra parte da rota, pela reação de cloreto de p-toluenosulfonila 66 com carbonato de amônio. Isolou-se um sólido incolor que foi recristalizado com H<sub>2</sub>O a quente, com rendimento de 75%. O espectro de IV. indica absorção em 3300 cm<sup>-1</sup> e 3250 cm<sup>-1</sup> que podem ser atribuídas ao estiramento da ligação N-H e 1320 cm<sup>-1</sup> e 1140 cm<sup>-1</sup> atribuídas ao grupo SO<sub>2</sub>. No espectro de massa encontrou-se o íon molecular m/z=171 (Ver esquema III). Estes dados estão concordantes com o composto 67, e seu ponto de 138-140°C, está próximo ao da literatura 138 °C. <sup>(43)</sup>





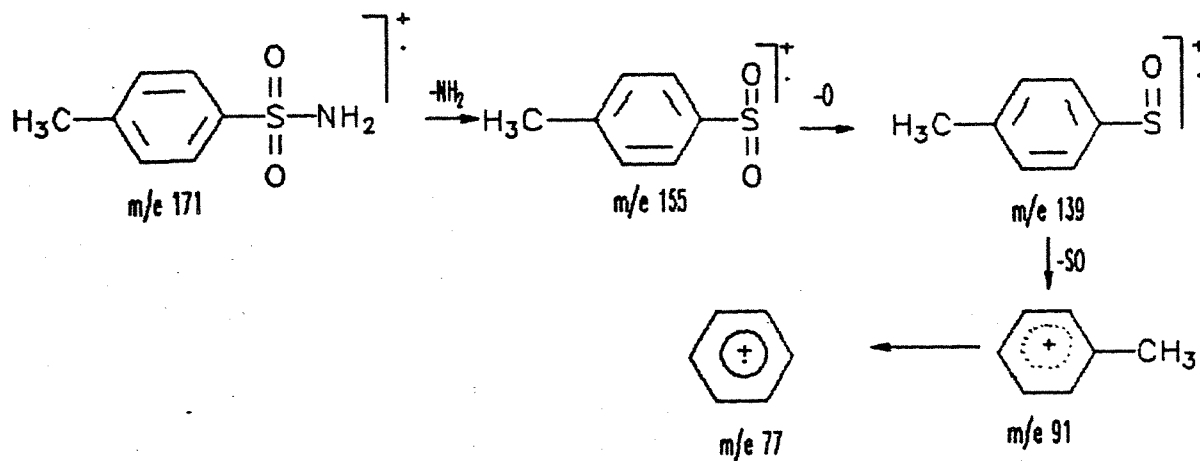
66

67

RENDIMENTO 75%

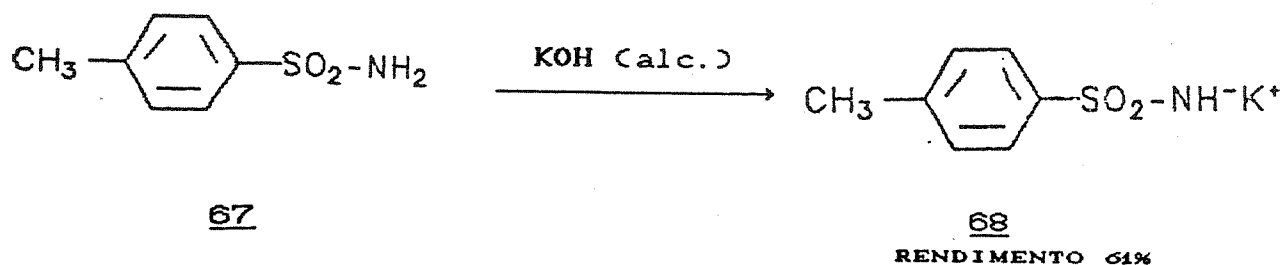
OTIMIZAÇÃO DO RENDIMENTO

Razão	<u>66</u> (MMOLES)	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (MMOLES)	<u>67</u> (%)
10/20	5,40	21,87	45,73
10/22	7,24	31,35	45,71
10/24	11,96	56,25	63,62
10/26	10,96	56,25	65,42
10/28	4,98	27,71	75,03
10/30	9,55	56,87	74,38
10/40	8,34	66,25	75,21
10/60	4,62	55,00	75,18

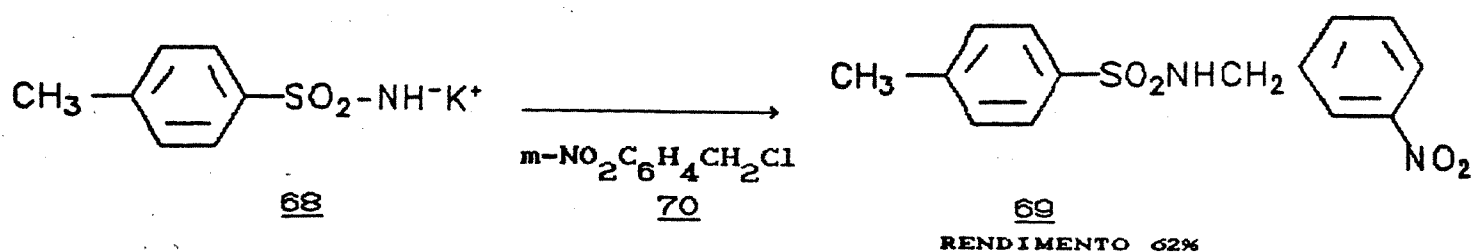


ESQUEMA III. Mecanismo proposto para a fragmentação do composto 67

A p-toluenosulfonilamida de potássio 68 foi obtida através da perda de um hidrogênio do composto 67 mediante uma solução básica de hidróxido de potássio, com rendimento de 61%. (45)



Imediatamente procedeu-se uma substituição nucleofílica com cloreto de m-nitrobenzila 70 para dar N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida 69 na forma de cristais incolores com rendimentos de 62%. No espectro de IV. encontrou-se as seguintes absorções: 3440  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento N-H de grupo amino secundário; 3100  $\text{cm}^{-1}$  atribuída à presença de C-H aromático; 1528  $\text{cm}^{-1}$  e 1348  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas à presença do grupo nitro; 1330  $\text{cm}^{-1}$  e 1152  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas à presença do grupo  $\text{SO}_2$ . O ponto de fusão é 125-129°C e o da literatura 145-146 °C (46) Estes dados estão concordantes com o composto 69.



3.1.3.-Síntese da 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3-homopiperonila de uréia 71

Infelizmente, não conseguiu-se o alvo desejado que era a formação do composto 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3-homopiperonila de uréia 71. A primeira tentativa foi reagir a amina disubstituída correspondente 69 com o isocianato 65 variando suas concentrações até duplicar a concentração da amina. Também foram realizadas modificações relacionadas com a temperatura, bases e tempo de exposição, como mostrado na tabela 3.

CONDIÇÕES	BASES	SOLVENTES	PRODUTOS*
72h / t. a.		Benzeno	<u>65</u> , <u>69</u>
72h / t. a.		Tolueno	<u>69</u>
2h / 0°C		"	<u>69</u>
4h / 0°C		"	<u>65</u> , <u>69</u>
2h / -75°C		"	<u>65</u> , <u>69</u>
24h / t. a.	triethylamina	"	<u>69</u>
4h / 0°C	triethylamina	"	<u>69</u>
4h / 0°C	NaH	"	<u>69</u>
1h / t. a.	NaH	"	<u>69</u>
-75°C	t-BuLi	"	<u>72</u>

\* ou REAGENTE RECUPERADO

t. a. = TEMPERATURA AMBIENTE

TABELA 3 - Tentativas para obter o composto 71 , partindo de homopiperonilisocianato 65 na presença de N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida 69 .

A dificuldade em conseguir a uréia 71 como produto da reação é devido principalmente a acidez do hidrogênio ligado ao nitrogênio da uréia, onde a reação continuou para o derivado lítico. Este analogamente reage com outra molécula de isocianato 65 para formar o composto 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5-dihomopiperonila de biureto 72, mostrado na figura 18.

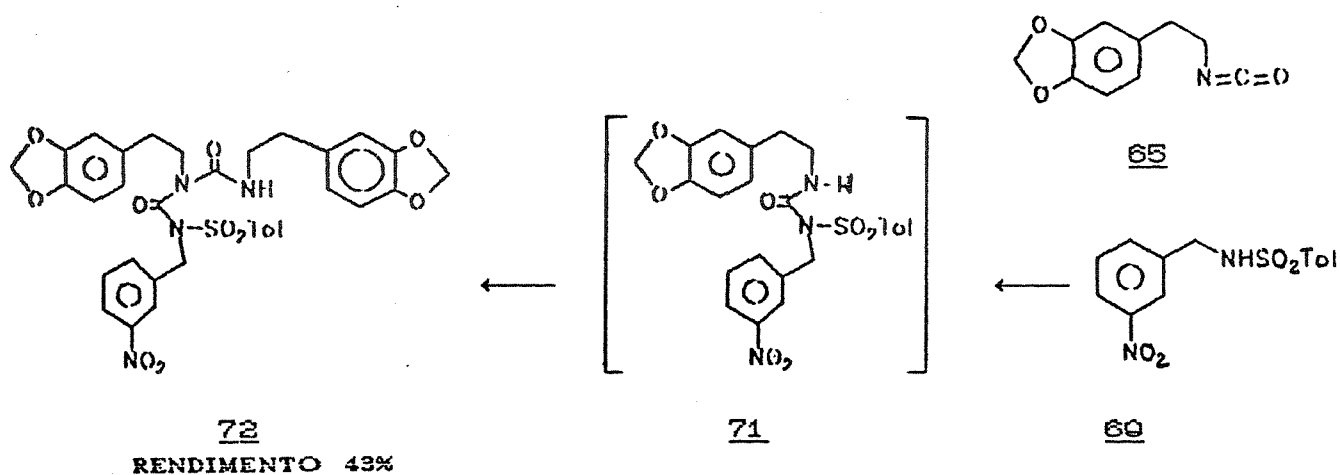
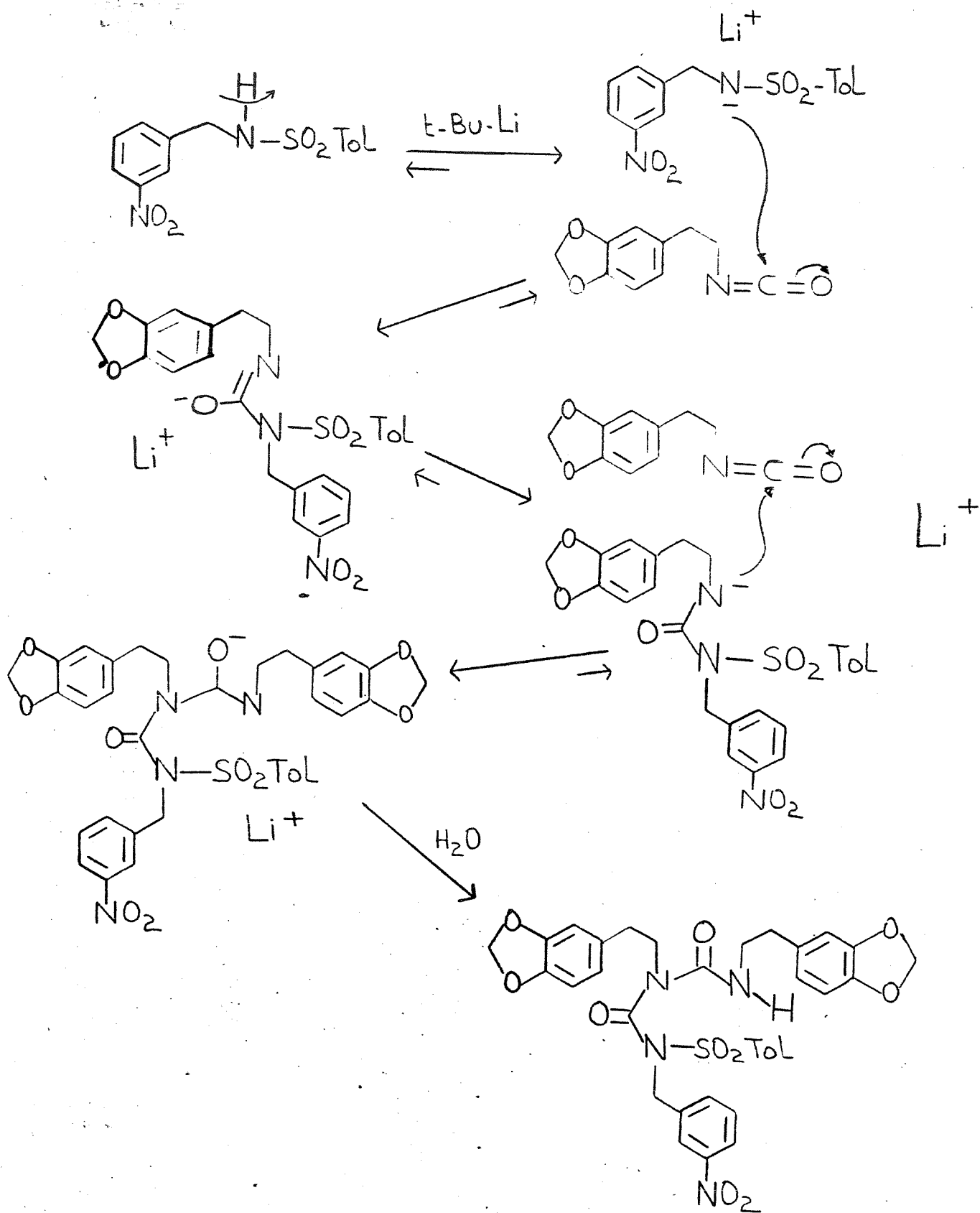


FIGURA 18.- Obtenção do composto 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5-dihomopiperonila de biureto 72.

Conforme o que foi discutido anteriormente, não se conseguiu obter o produto almejado 71 com a reação tipo Wohler<sup>(47)</sup>. Obtivemos para esta reação uma dimerização que reagiu em meio altamente básico cujo produto final foi um óleo com rendimento de 43%.

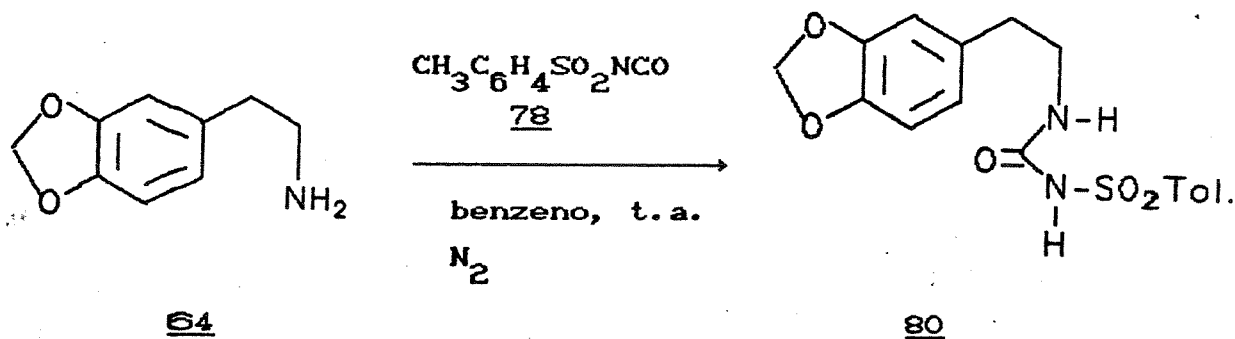
Em visita ao Instituto de Química (UNICAMP, Abril de 1990) o Prof. Dr. R.A. Abramovitch (Universidade de Clemson, U.S.A.) propôs um mecanismo para esta reação, o qual é mostrado no Esquema IV.

ESQUEMA-IV



Foram observadas no espectro de IV. absorções em  $3440\text{cm}^{-1}$  atribuída ao NH, em  $1680\text{ cm}^{-1}$  atribuída à carbonila, em  $1500\text{ cm}^{-1}$  e  $1330\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao grupo  $\text{NO}_2$ , em  $1460\text{ cm}^{-1}$  e  $1240\text{ cm}^{-1}$  atribuídas ao grupo  $\text{SO}_2$ . No espectro de  $^1\text{HRMN}$ , foi observado um singlete em  $\delta\ 2,48$  (3H), atribuída ao metila, também foram observados dois tripletos em  $\delta\ 2,73$  (4H) e  $\delta\ 3,98$  (4H) correspondente ao grupo metileno proveniente do homopiperonila; um singlete em  $\delta\ 4,38$  (2H) atribuído ao metileno do m-nitrobenzila; um singlete em  $\delta\ 5,90$  atribuído ao  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$  e um multiplete em  $\delta\ 6,70$  a  $\delta\ 8,00$  (m,14H, arom.). Estes dados são coerentes com o composto 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5- dihomopiperonila de biureto 72.

Outra alternativa estudada foi obter a uréia 59 a partir de homopiperonilamina 64 com p-toluenosulfonilisocianato 78.



Foi cromatografado o resíduo formado em coluna de alumina previamente ativada a 300°C durante 4h, e foi obtido duas frações oleosas. Porém encontrou-se muita dificuldade em purificar estas frações e este método foi abandonado, sem que os produtos tenham sido identificados.

Continuando com nossos estudos de sistemas heterocíclicos, resolvemos então utilizar outra rota sintética, que nos levasse à obtenção de compostos tipos azahomoaporfínicos, na tentativa de encontrar melhores condições experimentais que propiciassem rendimentos mais significativos.

Na literatura encontramos um método para anelação de anel piridínico via iminofosforano, o qual provém de um anel indólico, mostrado na figura 20<sup>(35)</sup>.

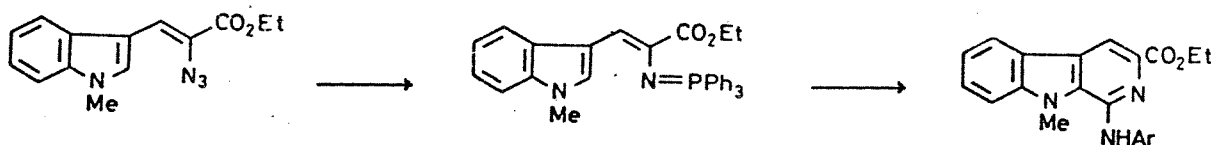


FIGURA 20. - Síntese de 3-etoxicarbonil-9-metil-3-fenilamino-pirido [3,4-b] indol.

Esta metodologia foi adaptada em nossa rota sintética (ver esquema II), com as mesmas condições da literatura, tentando obter outro caminho que nos levasse ao composto desejado.

A diferença existente em relação a rota anterior está na aromaticidade do sistema piridínico, mesmo assim decidimos estudar a síntese do composto 60.

3.2.- Tentativa sintética para 11-aminobenzo [d]-1,3-dioxolo [4,5-g] pirido [4,3,2-jk] [2] benzazepina-6-carboxilato de metila.

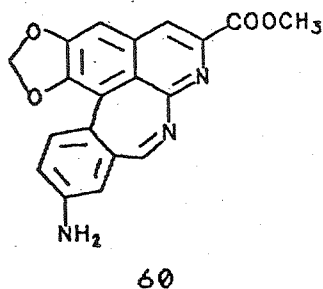
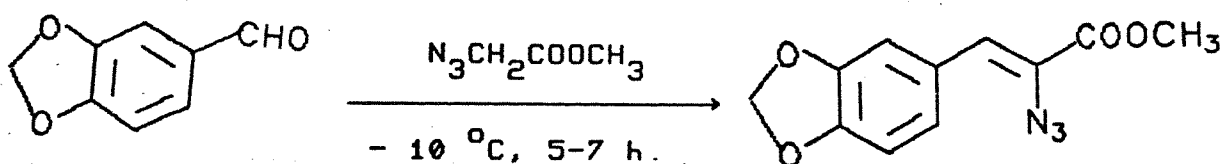


FIGURA 21.-Alcalóides azahomoaporfínico 60

Para síntese de 60 foi desenvolvida uma rota envolvendo reações simples. Ela teve início com o piperonal 61 que reagiu com azido acetato de metila (ver Apêndice). Isolamos um sólido amarelo que foi recristalizado com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / hexano (1:1 v/v), com rendimento de 96%. O espectro de IV mostrou uma absorção em  $2125\text{ cm}^{-1}$  característico de  $\text{N}_3$  e  $1720\text{ cm}^{-1}$  de carbonila. O espectro de  $^1\text{HRMN}$  apresentou um singlete de  $\delta$  3,83 (3H) atribuído a metoxila e outro singlete de  $\delta$  5,93 (2H) atribuído ao  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ . O produto da reação era um sólido amarelo com ponto de fusão  $73-74^\circ\text{C}$  e para o qual encontramos um íon molecular  $m/z = 247$  (9%).



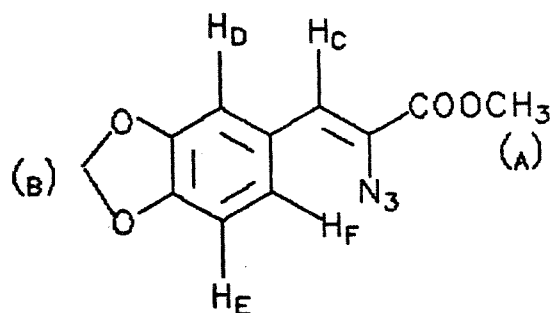
61

73

RENDIMENTO 96%

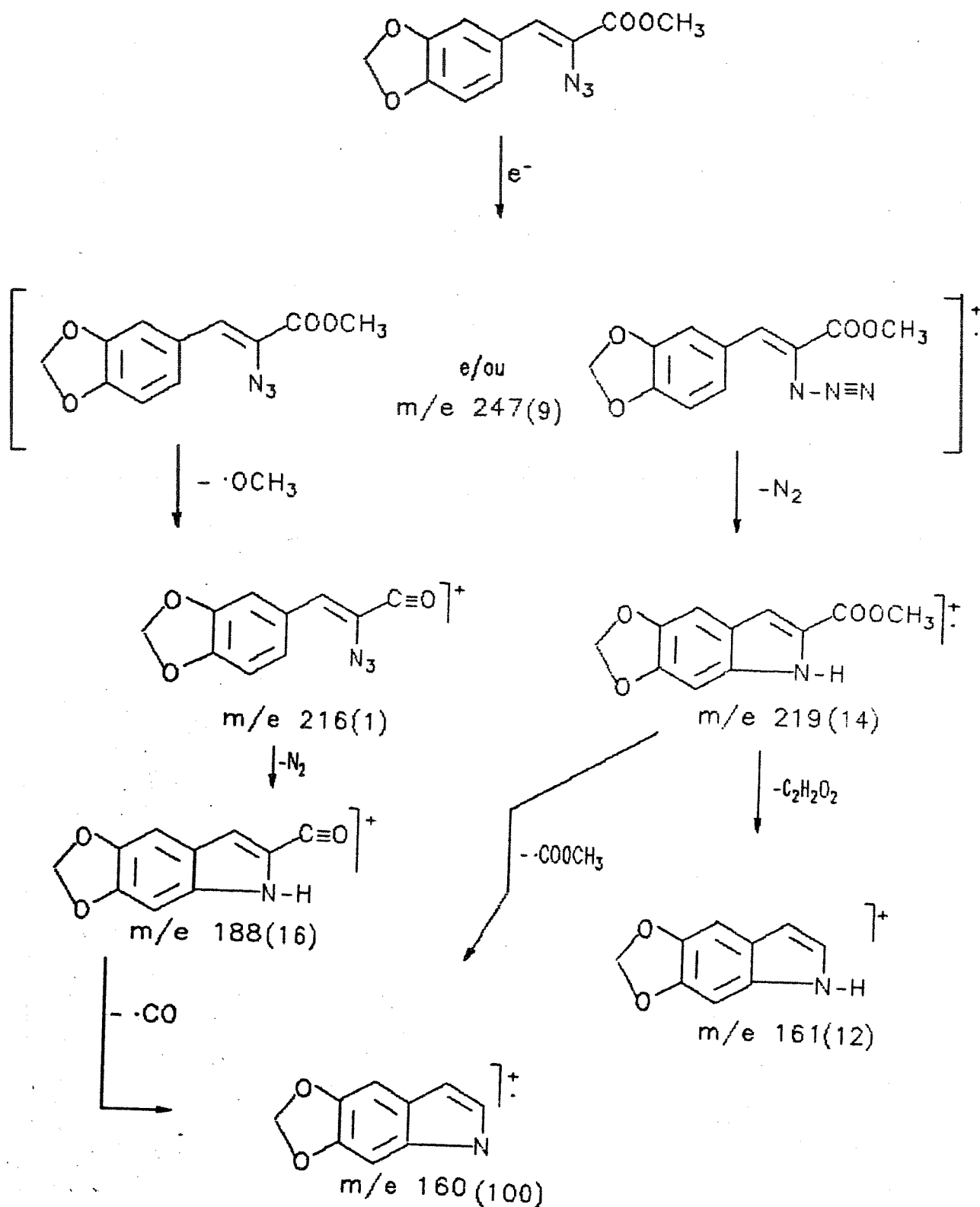


O Espectro de  $^1\text{HRMN}$  está concordante com a estrutura proposta 73. Observamos um singlete em  $\delta$  3,82 referente aos prótons  $\text{H}_A$ . Para os prótons  $\text{H}_B$  observamos outro singlete em  $\delta$  5,93 , enquanto o próton vinílico  $\text{H}_C$  é observado em campo baixo  $\delta$  7,5 . Podemos também observar os três prótons que estão ligados ao anel aromático.  $\text{H}_F$  é desdobrado por  $\text{H}_D$  ( $J_{FD} \approx 2$ ),  $\text{H}_C$  ( $J_{FC} \approx 2$ ) e  $\text{H}_E$  ( $J_{FE} \approx 8$ ), onde observamos o duplo dubleto centrado em  $\delta$  7,12.  $\text{H}_E$  ( $\delta$  6,73) é desdobrado por  $\text{H}_F$  ( $J_{EF} \approx 8$ ) dando um dubleto e  $\text{H}_D$  encontramos sobreposto ao próton  $\text{H}_E$ .

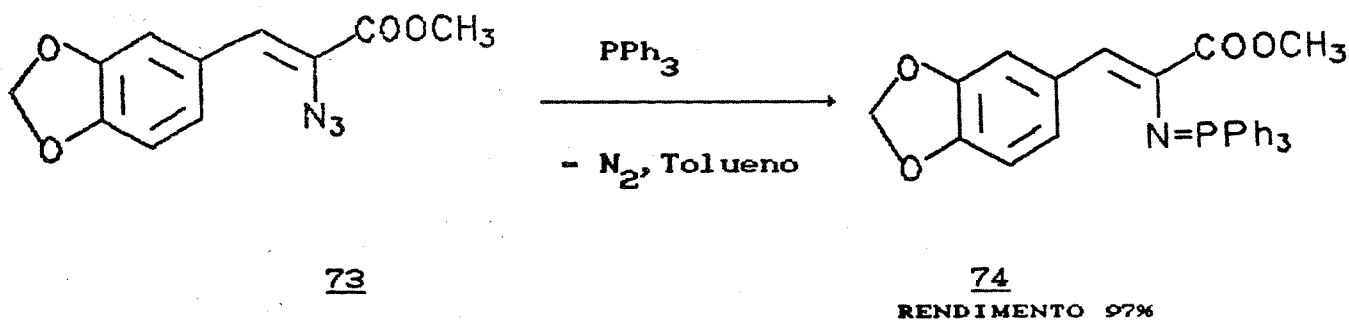


Foi estudada a fragmentação do espectro de massa para o composto 73 onde o mecanismo proposto é mostrado no Esquema V.

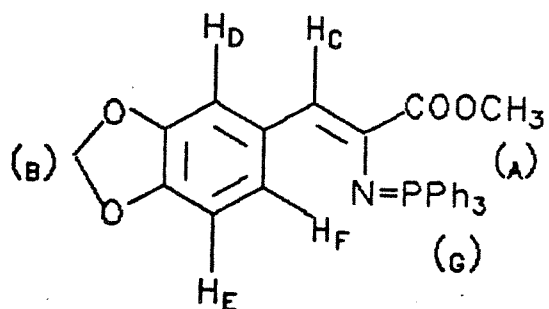
ESQUEMA-V



O imino fosforano 74 foi obtido através da decomposição do 2-azido-1-(3,4-metilenodioxibenzeno)propeno-2-enolato de metila 73 por trifenilfosfina. Isolamos um sólido amarelo que foi rescritalizado com benzeno / hexano (1:1 v/v), com rendimento de 97%. O espectro IV mostrou absorção  $3050\text{ cm}^{-1}$  atribuído à presença de C-H aromático ; em  $1680\text{ cm}^{-1}$  atribuído ao CO. Observamos no espectro de  $^1\text{HRMN}$ . um singleto de  $\delta\ 3,38$  (3H) atribuído a metoxila, um singleto  $\delta\ 5,85$  (2H) atribuído ao  $\text{O-CH}_2\text{O}$  e um multiplete na região de  $\delta\ 6,62$  a  $\delta\ 8,25$  (20H aromático). O produto da reação tem ponto de fusão  $169-170\text{ }^\circ\text{C}$  e encontramos um íon molecular  $m/z\ 481$  (53%). A análise elementar calculada para a fórmula  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$  foi C, 72,34% ; H, 5,00% ; N, 2,90% e encontrada C, 73,85% ; H, 4,97% ; N, 2,67%.

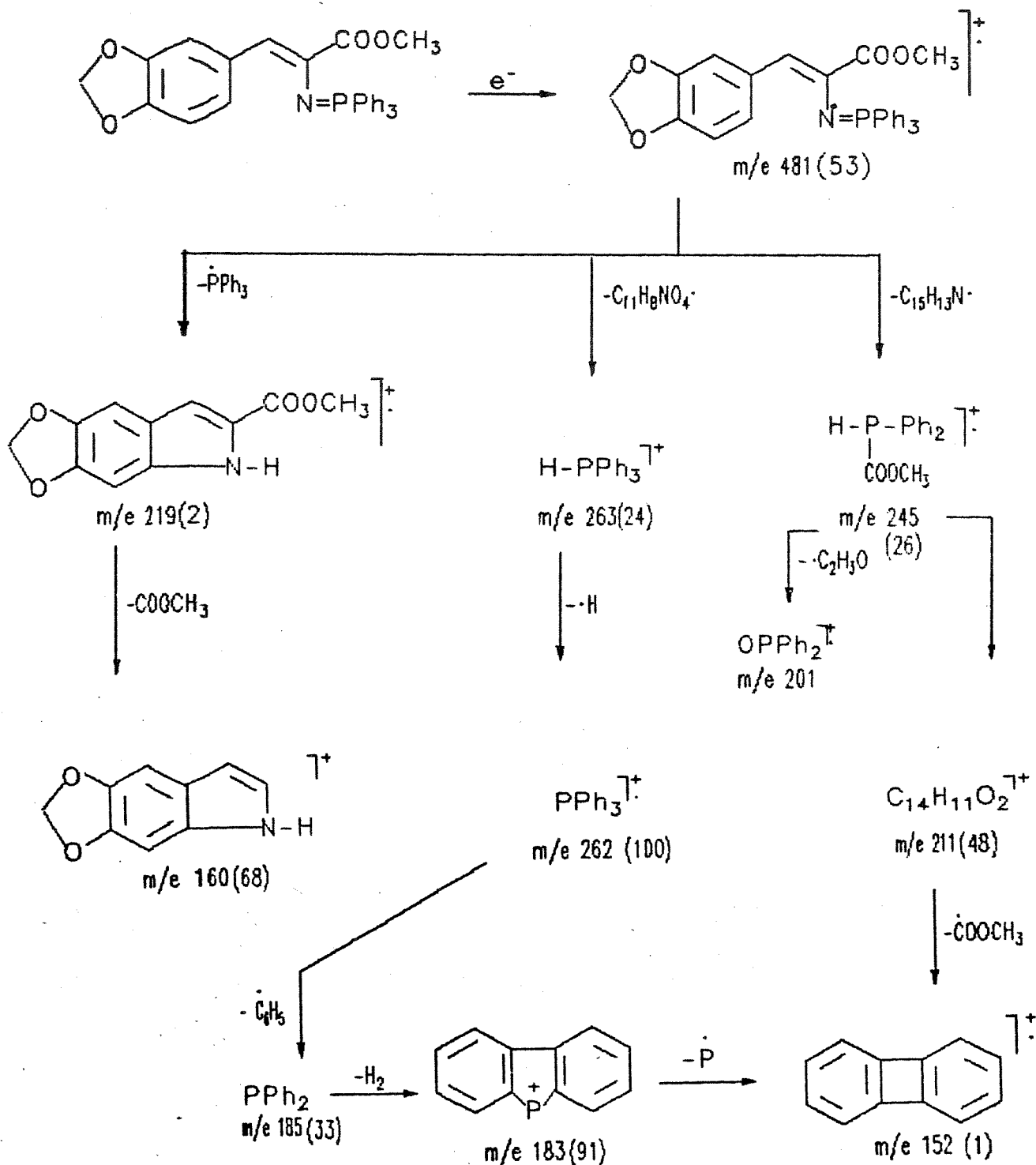


No espectro de  $^1\text{HRMN}$ , observamos um singlete em  $\delta$  3,38 referente aos prótons da metoxila. Outro singlete em  $\delta$  5,85 para os prótons  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ . O próton vinílico  $\text{H}_c$  é observado em campo baixo  $\delta$  8,25. Os prótons  $\text{H}_E$  ( $J_{EF} \approx 4$ ) e  $\text{H}_F$  ( $J_{FE} \approx 4$ ) são observados em campo pouco mais alto em relação aos demais prótons aromáticos  $\delta$  6,62 e  $\delta$  6,58 respectivamente. Podemos também observar os 17 prótons entre  $\delta$  7,20 e 8,00, dos quais um sinal do solvente  $\text{CHCl}_3$   $\delta$  7,30.  $\text{H}_b$  está sobreposto entre  $\delta$  7,20 e 7,40.

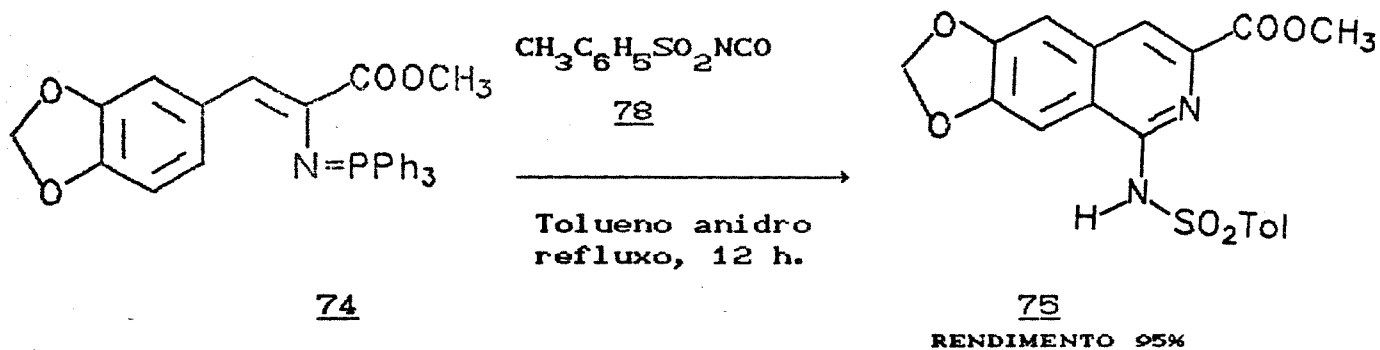


Estudamos também a fragmentação do composto 74, onde o mecanismo proposto é mostrado no Esquema VI.

ESQUEMA-VI.

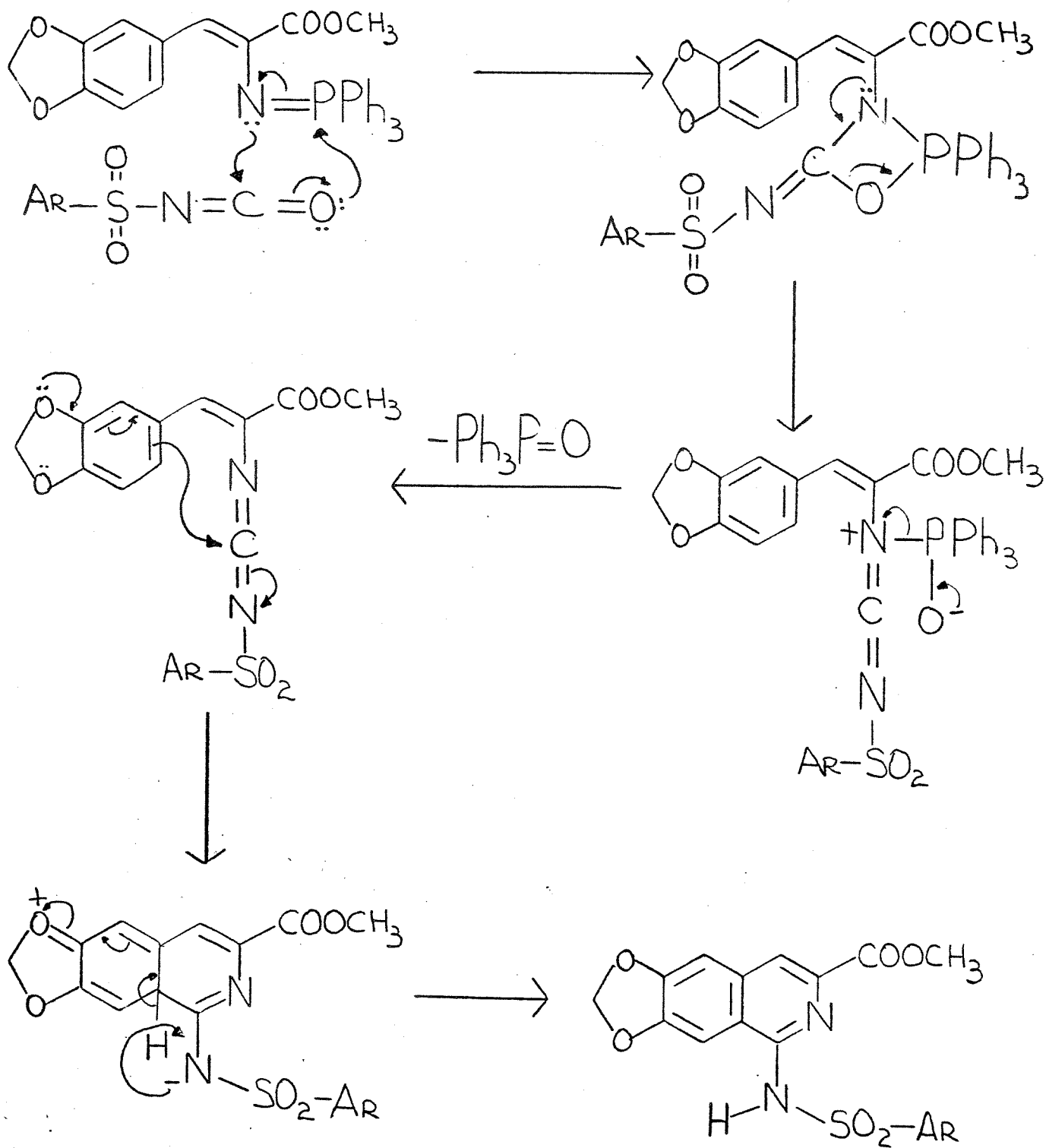


A próxima etapa de síntese envolveu a reação Aza-Wittig<sup>(48)</sup>. Reagiu-se o composto 74 com p-toluenosulfonil-isocianato 78. Isolou-se um sólido amarelo que foi recristalizado com tolueno /hexano (1:1 v/v), com rendimento de 95%. Foi analisado os dados de IV, <sup>4</sup>HRMN e íon molecular m/z= 400 (72%). No espectro de <sup>4</sup>HRMN foram observadas as seguintes absorções: δ 2,4 (3H) atribuído ao metila, δ 4,0 referente à metoxila, em δ 6,1 atribuído ao O-CH<sub>2</sub>-O e um multiplete na região de δ 7,1 a δ 7,8 (7H arom.). O espectro de IV forneceu banda em 3450 cm<sup>-1</sup> de NH, em 1715 cm<sup>-1</sup> de carbonila, em 1320 e 1150 cm<sup>-1</sup> atribuída ao grupo SO<sub>2</sub>. A análise elementar calculada para a fórmula C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S foi C, 56,99% ; H, 4,03% e a encontrada C, 58,07% ; H, 4,14%.



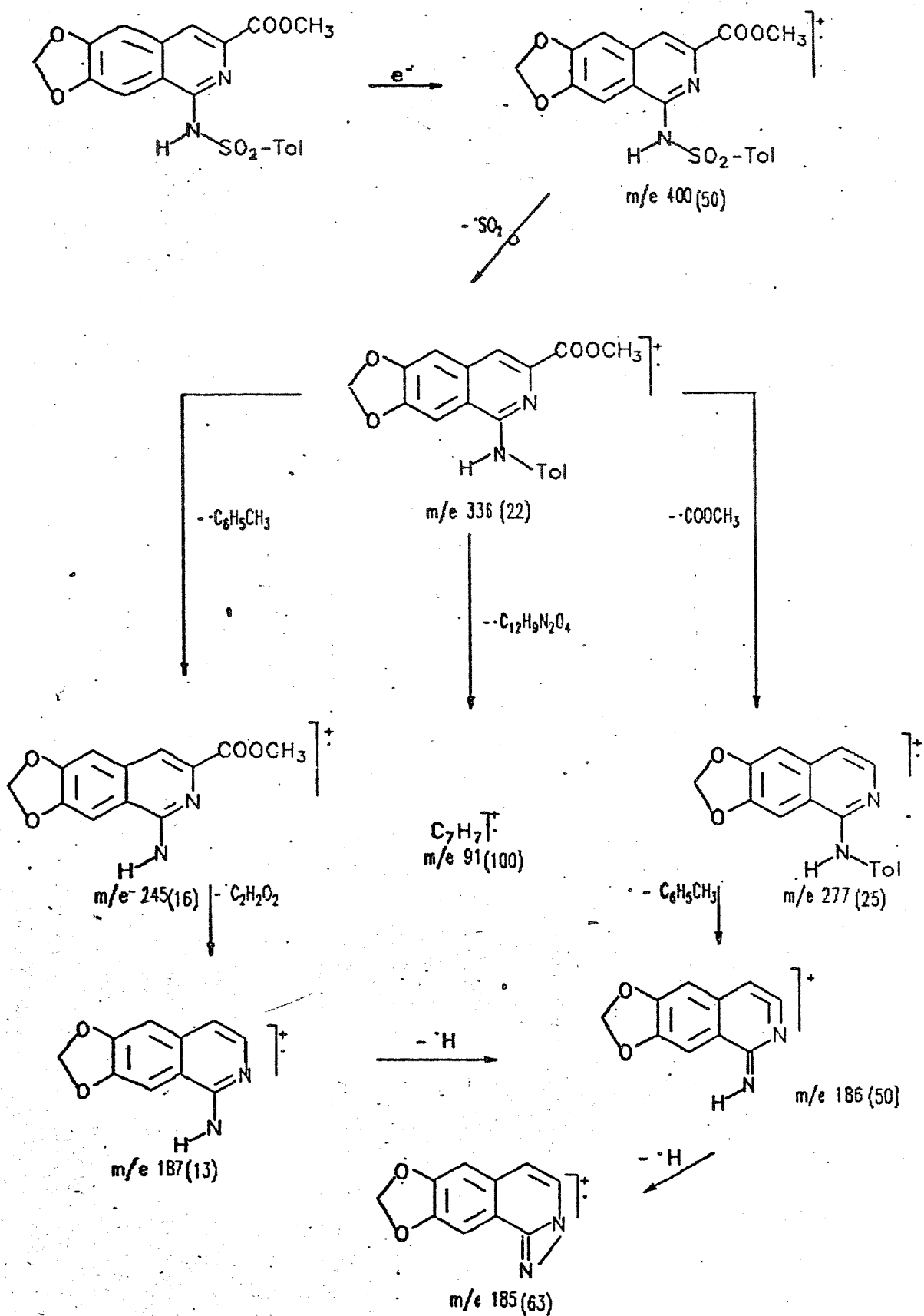
Podemos comprovar que o composto 75 foi obtido em três etapas, cujo rendimento global foi 88,5%. O mecanismo para a reação AZA-WITTIG é mostrado no esquema VII, de acordo com a proposta de P. Molina.<sup>(48)</sup>

ESQUEMA-VII.



O estudo do espectro de massa do composto 75 é mostrado no Esquema VIII.

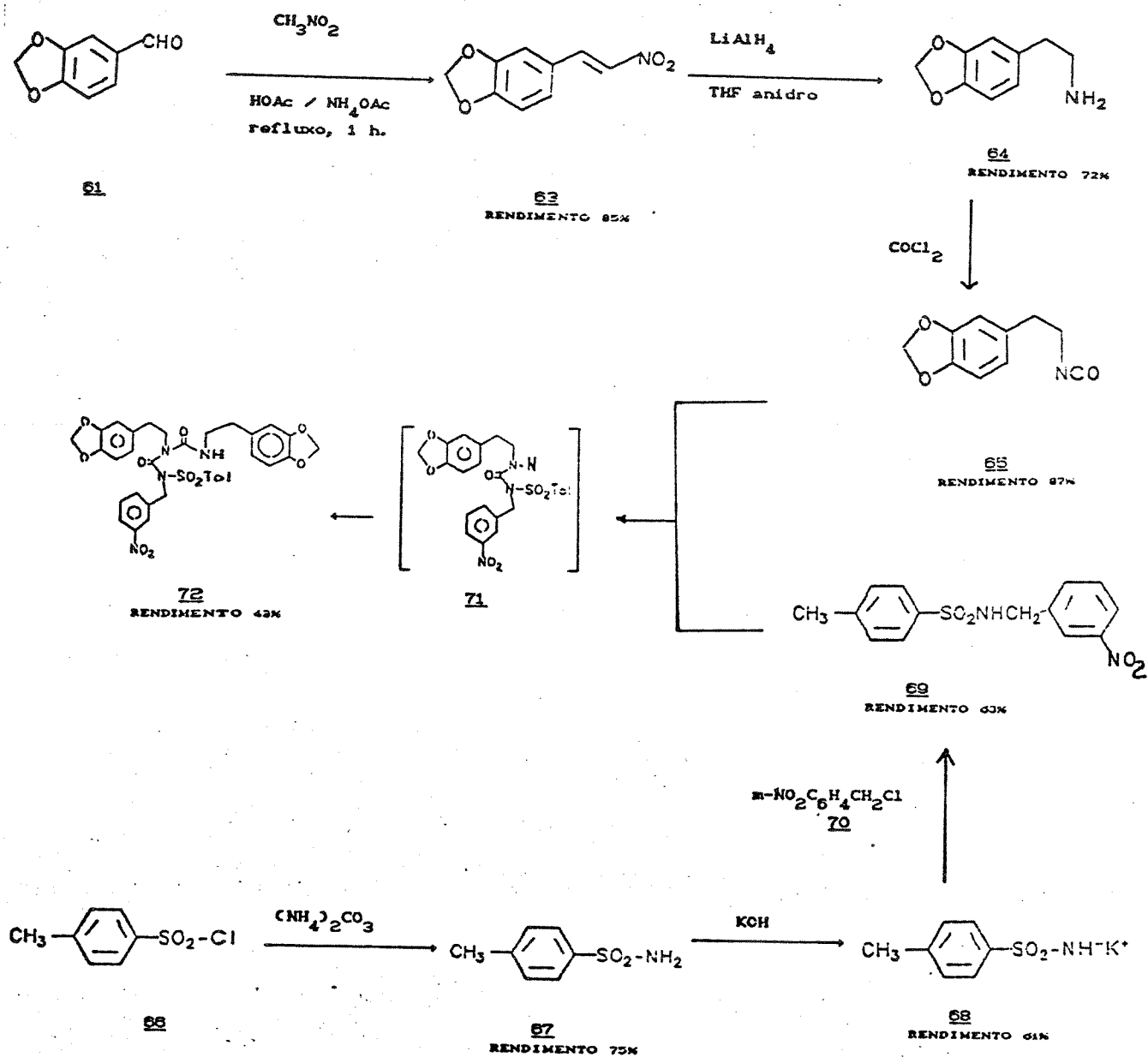
ESQUEMA-VIII.



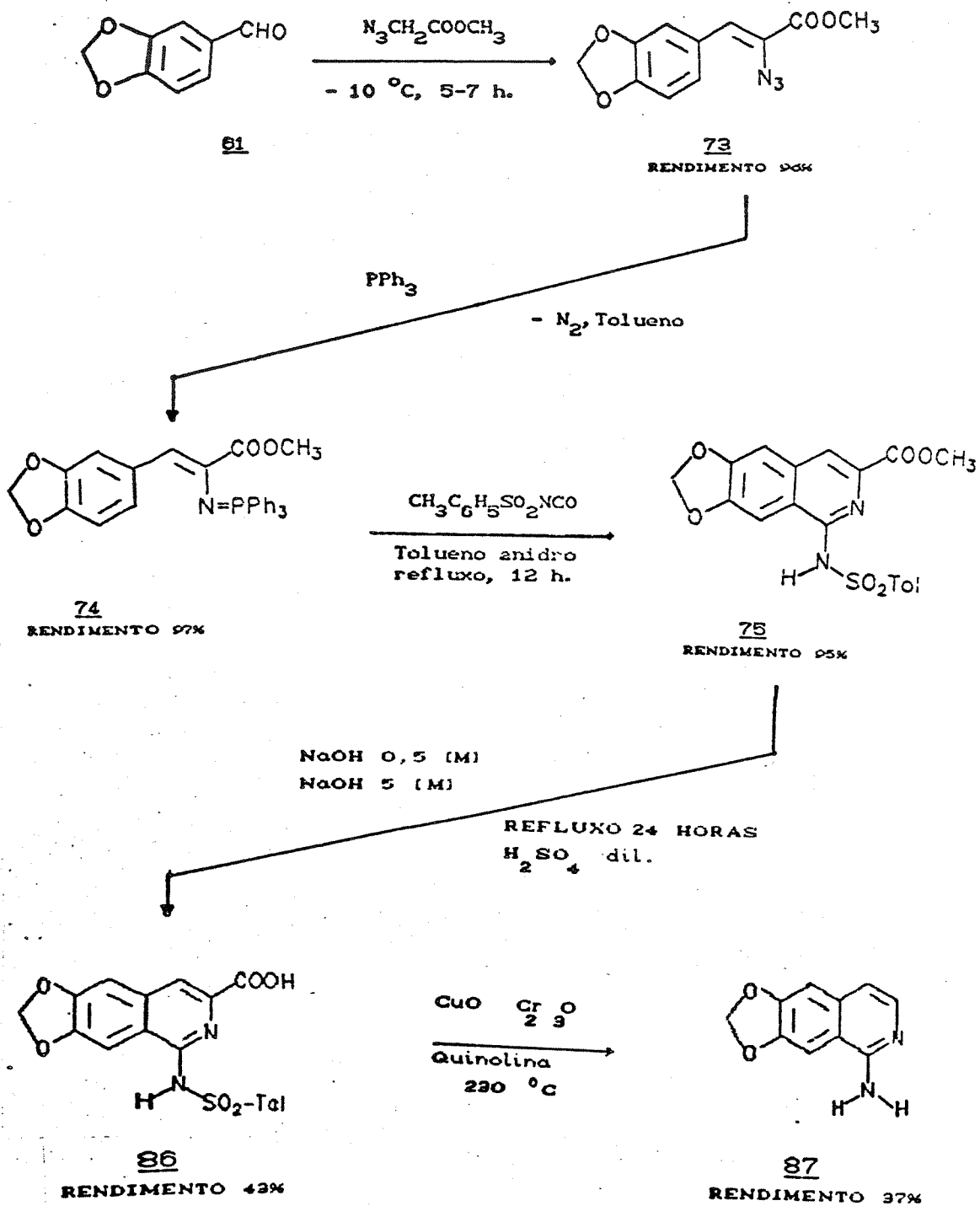


### 3.3. Resumo das rotas sintéticas utilizadas.

#### 3.3.1. Tentativa sintética para a Nordragabina.



3.3.2 Tentativa sintética para 11-aminobenzo [d]-1,3-dioxolo [4,5-g] pirido [4,3,2-jk] [2] benzazepina-6-carboxilato de metila.



## CAPÍTULO 4. -

### CONCLUSÕES

- Em nosso estudo de síntese para a nordragabina 54, podemos constatar, que dificilmente obteríamos a sua formação a partir do caminho proposto pela reação de ciclização de Bischler-Napieralski.

- Na tentativa de obtenção do composto 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3-homopiperonila de uréia 71 a partir do homopiperonilisocianato 65 com N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida 69, não nos foi possível obter a uréia desejada, devido a várias dificuldades encontradas, entre elas; encontrar melhores condições de reação, os baixos rendimentos, dificuldades de purificação e a instabilidade dos intermediários.

- A quantidade de fosgênio que se pode produzir para reagir com a amina 64 é até 15 mmol. Para quantidades superiores a esta, o rendimento do homopiperonilisocianato 65 decresce e dificulta sua purificação.

- O caminho seguido, apesar de utilizar reagentes econômicos e de fácil acesso, mostrou ser de difícil execução prática, devido principalmente à dificuldades de purificação e a instabilidade dos intermediários.

- No estudo de síntese para 11-aminobenzo [d]-1,3-dioxolo [4,5-g] pirido[4,3,2-jk] [2] benzazepina-6-carboxilato de metila , constatamos, que a rota sintética pode ser viável, porém ainda é necessário muito estudo para otimizar este caminho de síntese.

- A obtenção de 1-aminoisoquinolínico 75 a partir de iminofosforano 74 com p-toluenosulfonilisocianato 78 envolveu a reação Aza-Wittig. Este é um excelente método para a obtenção de 1-aminoisoquinolinas.

- Os rendimentos globais obtidos foram 85% para a obtenção de 1- aminoisoquinolínico 75, onde foi proposto por nós uma nova rota para obter estes compostos.

- Estes resultados preliminares aqui descritos, nos parecem bastantes relevantes, e pretendemos continuar o seu estudo explorando o aspecto sintético para a obtenção de alcalóides azahomoaporfínicos.

## CAPÍTULO 5.

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Informações Gerais

Para as separações cromatográficas realizadas em coluna utilizou-se sílica gel 60 Art. 7734 (Merck) nas quantidades especificadas. Os solventes utilizados nas separações foram produtos analiticamente puros. Nas cromatografias de camada delgada foram utilizadas suspensões de gel de sílica PF 254 (Merck) em água destilada, distribuídas sobre placa de vidro de 20x 5 cm. e reveladas com lâmpada ultravioleta (254 nm).

Determinou-se os pontos de fusão em aparelho Fisher-Johns (placa de aquecimento acoplada com lente de aumento).

Registrou-se os espectros de absorção na região do infravermelho em espectrometro Perkin-Elmer modelo 399B e Jasco A-202, filme em cela de cloreto de sódio ou pastilha de brometo de potássio anidro, utilizando-se como referência a absorção em  $1601\text{ cm}^{-1}$  de filme de poliestireno.

Obteve-se os espectros de ressonância magnética protônica em instrumento VARIAN modelo T-60, XL 100, Bruker Aw-80 ou Genini-300 usando tetrametilsilano como referência interna. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades de ppm. e os espectros de massa (70 eV) em um instrumento Varian modelo Mat-311A.

Nas evaporações de solventes utilizou-se um evaporador rotativo Büchi RE-120, com as temperaturas do banho sempre inferiores ao ponto de ebulição (à pressão normal) do solvente evaporado.

Preparou-se os solventes anidros de acordo com os procedimentos descritos por Vogel<sup>(50)</sup> e os reagentes de partida foram adquiridos junto à Aldrich Chemical Co., Inc.

### 5.1 -Preparação de $\beta$ -nitro-3,4-metilenodioxiestireno 63<sup>(36,37)</sup>.

A uma mistura de piperonal (1,0 g., 6,7 mmol) em nitrometano (0,9 ml), a 25°C, com agitação magnética, adicionou-se uma solução (4 ml), (HOAc. 38 ml/NH<sub>4</sub>OAc.4g.) e a manteve-se sob agitação e refluxo por uma hora foi acrescentado água (20 ml) e neutralizou-se com bicarbonato de sódio. Extraíu-se a fase orgânica com éter etílico (4\*50 ml), secando-se com sulfato de sódio anidro e evaporando o solvente. Os cristais formados foram recristalizados com metanol a quente para obter 1,1g de 63 na forma de agulhas amarelas, (85%); p.f. 158-160 °C, p.f. da literatura 158 °C<sup>(36)</sup>, 161 °C<sup>(37)</sup>; IV (KBr) 3140, 2940, 1630(C=C), 1610, 1500(NO<sub>2</sub>), 1460, 1340(NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,07 (s, 2H), 6,87 a 7,11 (m, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

### 5.2- Preparação de Homopiperonilamina 64<sup>(38,39)</sup>

Resfriou-se uma suspensão de LiAlH<sub>4</sub> (0,4 g., 13 mmol) em THF anidro (20 ml) sob atmosfera de nitrogênio, em banho de gelo com agitação magnética e gotejou-se uma solução de  $\beta$ -nitro-3,4-metilenodioxiestireno 63 (1,0 g., 5,2 mmol) em THF anidro (20 ml). Manteve-se esta reação nestas condições por duas horas e posteriormente em temperatura ambiente por quinze horas. O excesso de LiAlH<sub>4</sub> foi cuidadosamente destruído pela adição de água, filtrou-se e lavou-se com éter etílico (4\*20 ml). Extraíu-se a solução aquosa com éter etílico, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente e foi obtido 0,64g de 64, um óleo (72%); IV (NaCl) 3400 (NH), 3300, 2950, 1650, 1600, 1500, 1240, 1030 cm<sup>-1</sup>.

### 5.3 - Preparação de Homopiperonilisocianato 65<sup>(40)</sup>

Resfriou-se uma solução de homopiperonilamina 64 (1,0 g., 6 mmol) em tolueno anidro (10 ml) em banho de gelo/NaCl até atingir a temperatura de  $-10^{\circ}\text{C}$ . quando adicionou-se fosgênio (ver apêndice) gota a gota até formação do precipitado. Após isso, aqueceu-se a mistura lentamente até que o cloreto de carbamoila fosse decomposto ( $50-70^{\circ}\text{C}$ ) e a seguir a mistura foi resfriada. Converteu-se o cloridrato, da amina formada, em cloreto de carbamoila com excesso de fosgênio, aquecendo-se novamente até atingir a temperatura de refluxo. Eliminou-se o HCl gasoso (sinal do término da reação) e evaporou-se o solvente para dar um óleo 1,0 g. (87%) de 65; IV(NaCl) 3025, 2920, 2280(NCO), 1735(CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.4 - Preparação de p-tolueno sulfonilamida 67<sup>(44)</sup>

Triturou-se conjuntamente o cloreto de p-toluenosulfonila (4,2 g., 22 mmol) e carbonato de amônio (12,5 g., 130 mmol), até obter-se uma pulverização uniforme. Misturou-se com agitação mecânica em um banho de água por 2h. Resfriou-se e adicionou-se água fria para remover o excesso de sal de amônio. Filtrou-se, e os cristais formados foram recristalizados com água a quente para dar 2,8 g. (75%) de 67; p.f.  $138-140^{\circ}\text{C}$ , p.f. da literatura  $138^{\circ}\text{C}$ <sup>(44)</sup>; IV(KBr) 3300(NH), 1560, 1320(SO<sub>2</sub>), 1140(SO<sub>2</sub>)  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5.5 - Preparação de p-toluenosulfonilamida de potássio 68<sup>(45)</sup>

Triturou-se KOH (0,5 g., 9 mmol) e adicionou-se metanol anidro (10 ml), com agitação magnética. Após duas horas acrescentou-se uma solução de p-toluenosulfonilamida (1,0 g., 6 mmol) em metanol anidro (10 ml), mantendo a reação com agitação durante 24 h., filtrou-se e lavou-se com éter etílico para obter 0,74g de 68 na forma de placas . (61%).

### 5.6-Preparação de N-(m-nitrobenzil)-p-toluenosulfonilamida 69<sup>(46)</sup>

Preparou-se por digestão de uma solução de cloreto de m-nitrobenzila (1,0 g., 5,8 mmol) em metanol (95%) com o sal p-toluenosulfonilamida de potássio 68 (1,2 g., 5,8 mmol) durante toda a noite, formando 1,1g de cristais incolores de 69 (62%); p.f. 125-129 °C, p.f. da literatura 145-146 °C<sup>(46)</sup>; IV(KBr) 3440 (NH), 3100, 2900, 1528(NO<sub>2</sub>), 1348(NO<sub>2</sub>), 1330(SO<sub>2</sub>), 1152(SO<sub>2</sub>), 1088 cm<sup>-1</sup>.

### 5.7-Preparação\* de 2-azido-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)-propeno-2-eonato de metila 73

Dissolveu-se sódio (1,84 g., 80 mmol) em metanol anidro (55 ml) a temperatura de -10 °C, com uma boa agitação e adicionou-se gota a gota uma mistura de piperonal (3,0 g., 20 mmol) e azido acetato de metila (9,2 g., 80 mmol), (ver apêndice). Manteve-se a reação nestas condições durante 5-7 h. até verificar-se , através de c.c.f., o término da reação. Uma vez



consumido todo o aldeído adicionou-se gelo à mistura e extraiu-se com éter etílico (4\*100 ml), lavou-se a fase etérea com H<sub>2</sub>O/NaCl, e extraiu-se com éter etílico, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O composto formado foi recristalizado com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano (1:1 v/v) para dar 73; 4,7 g. (96%); p. f. 73-74 °C; IV(KBr) 2955, 2900, 2125(N<sub>3</sub>), 1720(CO), 1610, 1505 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HRMN (100,1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,83 (s,3H), 5,93 (s,2H), 6,74 (d,H) 7,16 (d,H) 7,50 (d,H); em (70 eV, 110 °C) m/z(%) 247(9), 219(14), 188(16), 161(12), 160(100), 102(20).

#### 5.8.-Preparação de 2-trifenilfosforanilideneamino-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)-propeno-2-eonato de metila 74

Misturou-se trifenilfosfina (2,62 g., 10 mmol) com uma solução de 2-azido-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)propeno-2-eonato de metila 73, (2,47 g., 10 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (50 ml) com agitação magnética a temperatura de 0 °C, manteve-se nestas condições durante 30 m. e posteriormente a temperatura ambiente por 12 h.. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e o produto recristalizado com benzeno/hexano (1:1 v/v) para obter 4,65g de 74 na forma de cristais amarelos (97%); p. f. 169-170 °C; IV(KBr) 3050, 2950, 2900, 1680, 1600, 1580 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,38(s,3H), 5,85(s,2H), 6,62 a 8,25(m,20H); em (70 eV., 110 °C) m/z (%) 481(53), 263(24), 262(100), 261(26), 245(26), 211(48), 201(77), 185(33), 184(18), 183(91), 160(68), 108(79), 107(18). A análise elementar calculada para a fórmula C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>P foi C, 72,34%; H, 5,00%; N, 2,90% e a encontrada C, 73,85%; H, 4,97%; N, 2,67%.

5.9-REAÇÃO AZA-WITTIG: 1-(p-toluenosulfonilamino)-3-metoxi-carbonil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 75

Preparou-se uma solução de 2-trifenilfosforanildeneamino-1-(3,4-metileno-dioxibenzeno)propeno-2-enolato de metila 74, (0,96 g., 2 mmol) em tolueno anidro (20 ml) a temperatura de 0 °C, sob atmosfera de nitrogênio com agitação magnética e adicionou-se gota-gota p-toluenosulfonilisocianato 78, (0,39 g., 2 mmol) . Após 45 m. aqueceu-se a mistura ,com agitação constante, até atingir a temperatura de refluxo por 12 h., resfriou-se e evaporou-se o solvente à pressão reduzida e o produto formado foi recristalizado com tolueno/hexano (1:1 v/v) para obter 75g de 75 na forma de cristais amarelos, (95%); p.f. 235-237 °C; IV(KBr) 3450(NH), 3200, 3000, 1715(CO), 1600, 1550, 1440(SO<sub>2</sub>), 1320, 1250(SO<sub>2</sub>), 1150 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>HRMN (100,1 MHz, C<sub>2</sub>CL<sub>4</sub>), 2,4(s,3H), 4,0(s,3H), 6,1(s,2H), 7,1 a 7,8(m,7H). em (70 eV., 110 °C) m/z (%) 400(72), 336(35), 277(42), 245(21), 187(16), 186(72), 185(100). A análise elementar calculada para a fórmula C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S foi C, 56,99%; H, 4,03% e a encontrada C, 58,07%, H, 4,14%.

5.10-Preparação de 1-(p-toluenosulfonilamida)-3-carboxil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 86

Preparou-se uma solução de 1-(p-toluenosulfonilamida)-3-metoxicarbonil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 75 (0,42g , 1,0 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2ml), com agitação magnética e adicionou-se NaOH 0,5 M v(10ml) e NaOH 5 M (0,2ml). Após isso, aqueceu-se a mistura a 80°C por 24 horas, resfriou-se e adicionou-se 1 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diluído. Extraiu-se a fase orgânica com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 \* 50ml).

Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente . Os cristais formados foram recristalizados em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano para dar 0.12 g. (43%); p.f. 275-277°C; IV (KBr) 3450,3200,3000,1720 (CO),1600,1550,1460( $\text{SO}_2$ ),1250( $\text{S}_2$ )  $\text{cm}^{-1}$ , em (70 eV, 110°C) m/z (%),386(11), 322(14),278(11),185(28),160(72),123(17),101(28), 99(22),91(100).

#### 5.11.-Preparação de 1-amino-6,7-metilenodioxoisoquinolina 87

Mistura-se com agitação magnética,cromito de cobre (0.05 g.,0,16 mmol) e 3ml de quinolina, aquece-se a 230 °C e adicione-se pouco a pouco o ácido 86 (0,45 g.,1.17 mmol). Manteve-se a mistura a 230°C durante a adição do ácido. O solvente foi evaporado à pressão reduzida e logo adicione-se HCl 50% v/v, (6ml). A mistura extraída com diclorometano foi lavada com HCl 10% v/v,com NaOH 10% e varias vezes com água destilada. Foi extraída a fase orgânica com diclorometano (4\*50 ml), seca-se com sulfato de sódio anidro e evapora-se o solvente até obter um óleo 0,17 g. (37%) de 87; IV (NaCl) 3380, 3180,3050,1580,1520,1400,1220,1080  $\text{cm}^{-1}$

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- R.A. Abramovitch, Serek H.R. Barton and Jean-Pierre Finet. Tetrahedron, 44, 3039, (1988).
- 2.- R.A. Abramovitch, R. Jeryaraman, em " Azides and Nitrenes " , ed. e.f.v. Scriven, Academic Press, New York, cap. 6, (1984).
- 3.- R.A. Abramovitch, em " Organic Reative Intermediates " , ed. J. Mc. Manus, Academic Press, New York, p.127, (1983).
- 4.- P. Lansbury, em " Nitrenes " , Willey, ed. W. Lowowski, Willey, New York, p.405, (1970).
- 5.- R.A. Abramovitch, R.A. Davis, Chem. Rev., 64, 149, (1964).
- 6.- S.T. Lee, K. Morokuma, J. Am. Chem. Soc., 93, 6863, (1971).
- 7.- G.F. Koser, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 461, (1973).
- 8.- U. Svanholm, U.D. Parker, J. Am. Chem. Soc., 96, 1234, (1974).
- 9.- D. Serve, J. Am. Chem. Soc. , 97 , 432, (1975).
- 10.- J. L. Franklin, j. g. Dillard, J. M. Rosenstock; T. Herron, K. Drasd, F.J. Field, Natl. Stand. Ref. Data Sir., (U.S. Natl. Bur. Stand.), 26, NSRDS-NBS, (1969).
- 11.- G.P. Ford , J. D. Scriber, J. Am. Chem. Soc. 103 , 4281, (1981).
- 12.- D.G. Lister , J. K. Tyler , J. H. Hoeg. , W. H. Larsen, J. Mol. Struct. , 23, 253, (1974).
- 13.- W. Borshe, H. Hahm , Chem. Ber. , 82 , 260 , (1949).
- 14.- R.A. Abramovitch, E.P. Kyba , em " The Chemistry of the azido Group " , ed. S. Patai, Willey, New York, p. 243, (1971).
- 15.- P.A.S. Smith, J. H. Hall, J. Am. Chem. Soc., 84 , 480 , (1962).

- 16.- H. Takeuchi , K. Kayama , J. Chem. Soc. , Chem. Commun. ,  
1254, (1982).
- 17.- Hiroshi Takeuchi, Satoshi Hayakawa, and Hirotaka Murai,  
J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1287, (1988).
- 18.- Hiroshi Takeuchi, and Katsuyuki Takano., J. Chem. Soc.  
Prekin Trans. I , 611, (1986).
- 19.- Yi Li, R.A. Abramovitch , K. N. Houk , J. Org. Chem. ,  
54 , 2911, (1989).
- 20.- George P. Ford and P.S. Herman , J. Am. Chem. Soc. ,  
111 , 3987 , (1989).
- 21.- K. Clausws, H, Hurzeler, Helv. Chim. Acta , 37 , 383 , (1954).
- 22.- H. Takeuchi, Y. Okazaki, Heterocycles , 21 , 657 , (1984).
- 23.- R.A. Abramovitch, M. Cooper, S. Iyer, R. Jeyaraman and J.A.R.  
Rodrigues, J. Org. Chem , 47 , 4819, (1982).
- 24.- R.A. Abramovitch , Pennamuthinas Chinna, J. Chem. Soc. ,  
Chem. Commun. , 3, (1989).
- 25.- M. Pelecanou and M. Novak, J. Am. Chem. Soc. , 107 , 4499 ,  
(1985).
- 26.- G.R. Underwood, R.B. Kirsch, J. Chem. Soc. ,  
Chem. Commun. , 136, (1985).

27. - G.R. Underwood, R.B. Kirsch, Tetrahedron Lett. , 26 , 147 , (1985).
28. - M. Novak, A. K. Roy, J. Org. Chem. , 50 , 571 , (1985).
29. - M. Demblungck, M.F. Lhomme, J. L. Lomme, J. Org. Chem. 48, 1171, (1983)
30. - G. Stork, M. Tornasz, J. Am. Chem. Soc. 84 310, (1962).
31. - A.G. Schultz and M. Shen, Tetrahedron Lett., 2969, (1979)
32. - Bruce K. Cassels, André Cavé, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1481, (1986).
33. - S. Rasamizafy, R. Hocquemiller, André Cavé, J. Nat. Prod., 50, 674, (1988).
34. - G. Fodor and S. Nagubandi, Tetrahedron 36, 1279, (1980).
35. - Pedro Molina and Pilar M. Fresnada, J. Chem. Soc. Perkin Trans I , 1819, (1988).
36. - F. Benington , R. D. Morin, Leland C. Clark and R. Phyllis Fox, J. Org. Chem. , 23 ,1979, (1958).
37. - I. Baxter, L.T. Allan, and G. A. Swan, J. Chem. Soc. , 3645, (1965).
38. - Idem ref. 37, p.3650.
39. - F. Dallacker, D. Bernabei, D. Katzke and Piet-Hein Benders, Chem. Ber., 104, 2517, (1971).

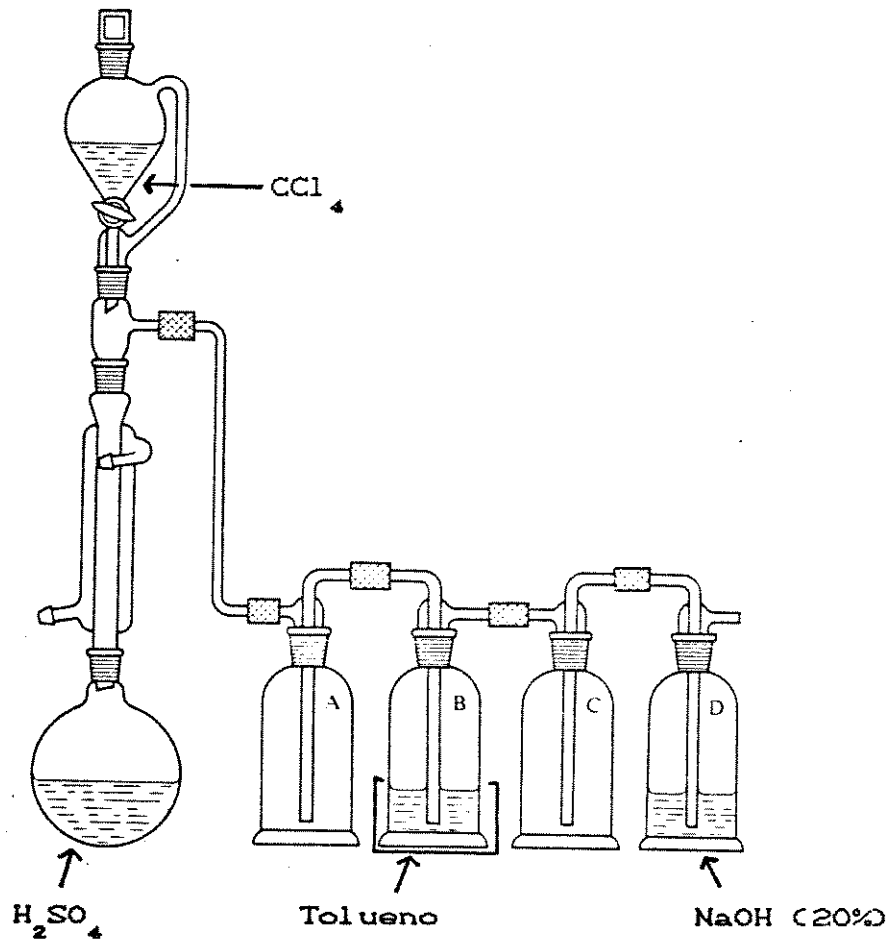
- 40.- Reinhard Richter and Henri Ulrich , em "Synthese and Preparative Applications of Isocyanates", ed. S. Patai, J. Wiley & Sons, New York, p.747, (1977).
- 41.- idem ref. 2, p.341.
- 42.- Harry Raymond and Richard Helmuth Fred Manske, J. Chem. Soc., 2348, (1926).
- 43.- Arthur Vogel, em "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry ", 4<sup>th</sup> ed., Longman, London and New York, p.650 (1979).
- 44.- idem ref.43, cap. II.
- 45.- B. Johnson and Joseph A. Ambler, J. Am. Chem. Soc. , 36, 382, (1914).
- 46.- idem ref. 45, 385, (1914).
- 47.-R. J.W. Cremlyn and R. H. Still, em "Named and Miscellaneous Reaction in Practical Organic Chemistry", ed John Willey & Sons , Inc., New York, 148, (1967).
- 48.- Pedro Molina, A. Tárraga and N.J.Lidón, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I , 1727, (1990).
- 49.- Idem ref. 35.
- 50.- idem ref. 43.
- 51.- Keisuke Kurita and Yoshio Iwakura, " Organic Synthese" , v.8 715, (1989).

## APENDICE

### 1) Fosgênio (Cloreto de Carbonila).

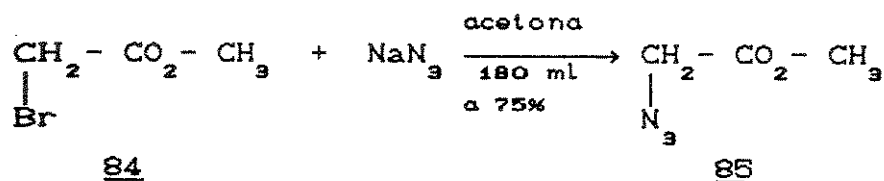
Devido ao caráter muito venenoso do gás (p.e.  $8^{\circ}\text{C}$ ), todas as operações em que for usado devem ser realizadas em uma capela equipada com um poderoso exaustor. Todo o excesso de fosgênio deve ser absorvido em solução de hidróxido de sódio a 20%. A preparação do gás raramente é executada no laboratório, podemos, porém, preparar pequenas quantidades, da seguinte maneira: A aparelhagem (montada em capela, ver figura), consistiu em um balão de 150 ml com um pequeno condensador reto de refluxo. Um funil de separação com pressão equalizada e tubo de desprendimento que conduz a um frasco lavador vazio foi posto no topo do condensador. Ligou-se um frasco lavador a um balão de Buchner, usado como frasco coletor. Em um balão de 125ml foi adicionado ácido sulfúrico fumegante, (10ml) ao qual adicionamos 2% (em peso) de Kieselguhr (terras de infusório), previamente aquecido a  $400^{\circ}\text{C}$ , tetracloreto de carbono foi introduzido no funil de separação e tolueno anidro no frasco coletor B, resfriado com gelo seco. O ácido sulfúrico foi aquecido até  $120-130^{\circ}\text{C}$  em um banho de óleo e o tetracloreto de carbono gotejado lentamente; o fosgênio resultante foi absorvido no tolueno, enquanto o gás clorídrico escapava do sistema.





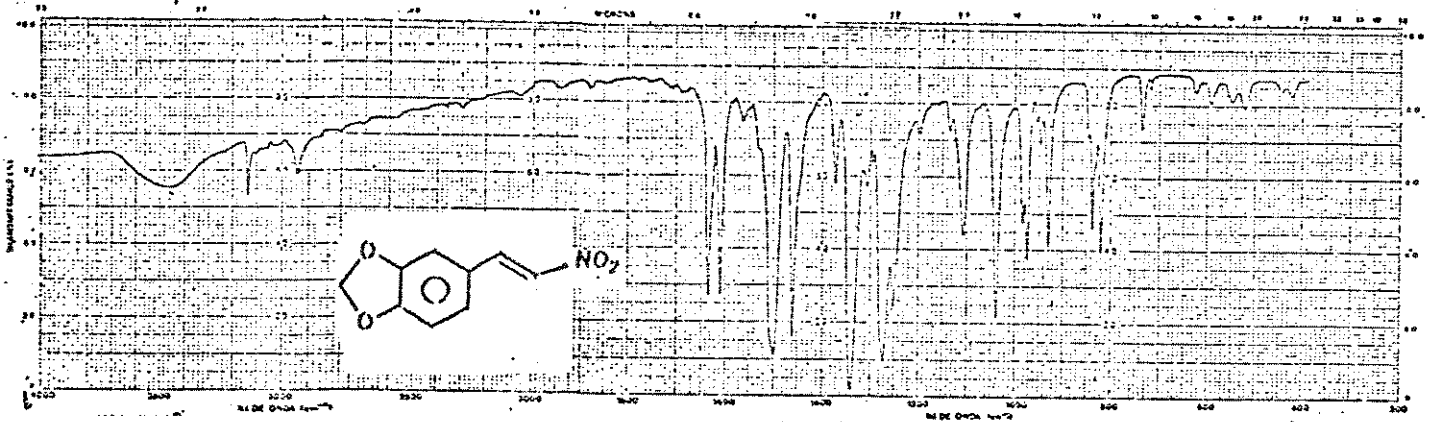
Esquema da aparelhagem para a produção de fosgênio.

2) Preparação de Azidoacetato de metila- 85

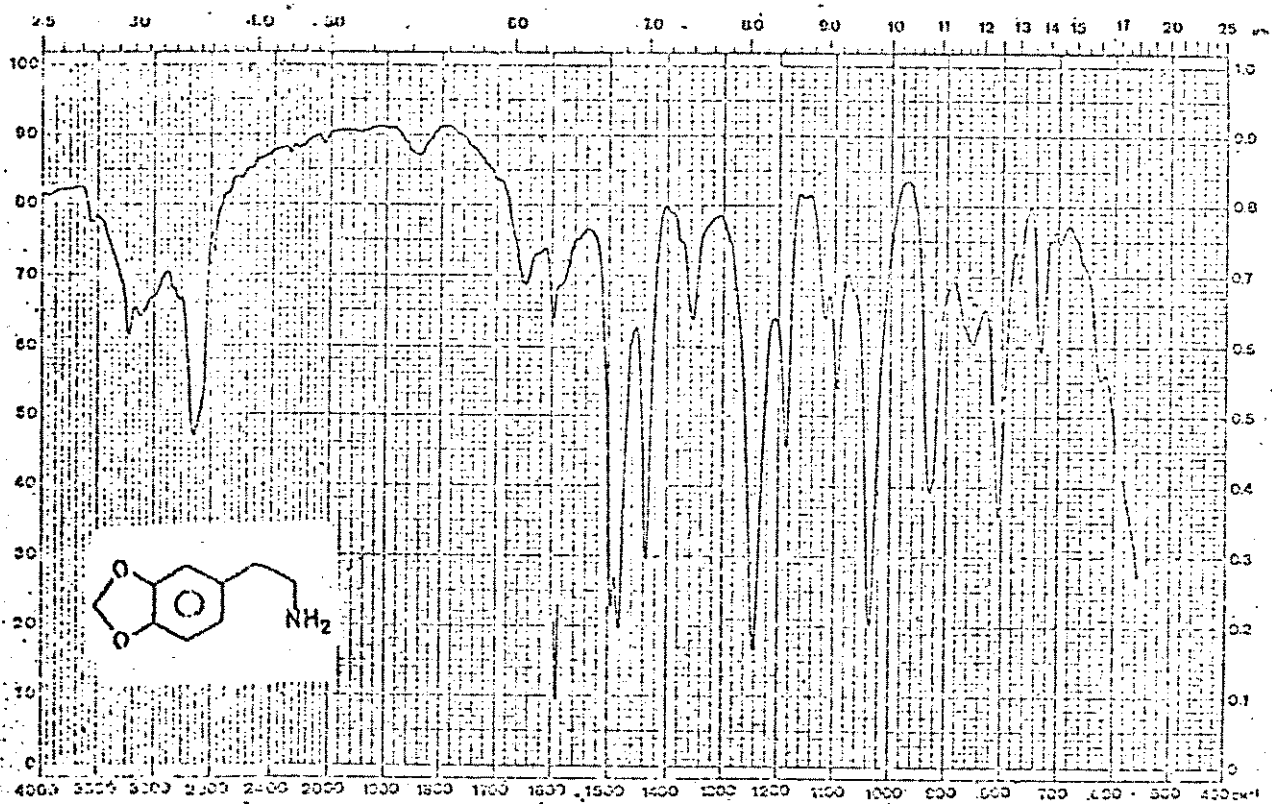


Misturou-se azoteto de Sódio (48,1g) com uma solução de brometo de acetato de metila(61,2g) em 180ml de uma solução de acetona (75% v/v) com agitação magnética e refluxo durante 18h. Evaporou-se a acetona à pressão reduzida e adicionamos 15 ml de H<sub>2</sub>O. Extraíu-se com éter, secamos com sulfato de sódio anidro , evaporou-se o solvente e o produto foi destilado a vácuo para dar o composto 85 , com rendimento de 85%. No espectro de infravermelho pode-se observar a presença de uma absorção em 2125cm<sup>-1</sup> característica do grupo azido.

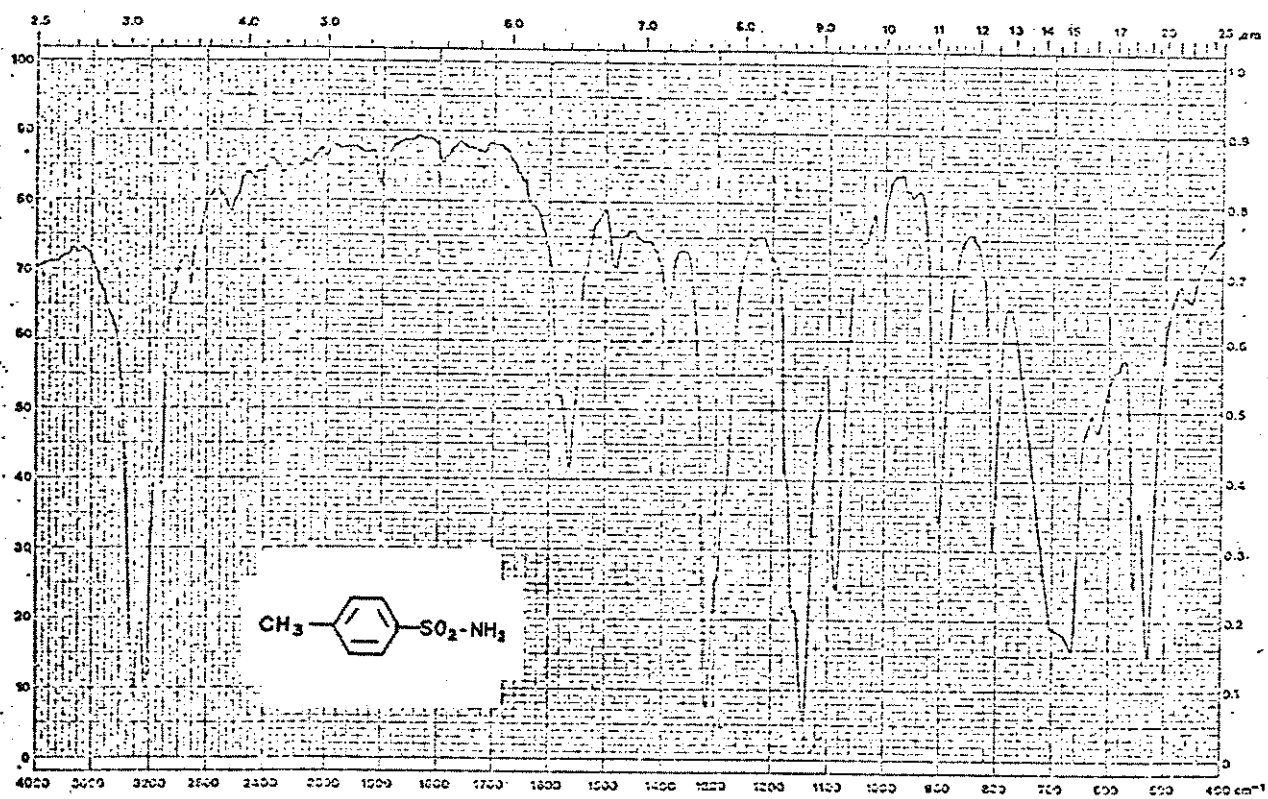
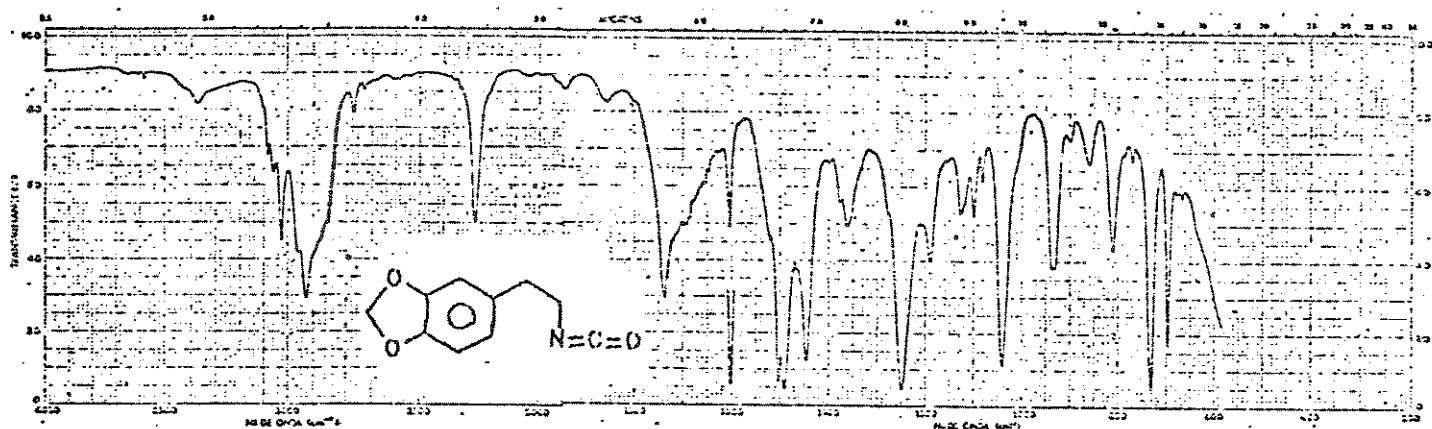
## ESPECTROS

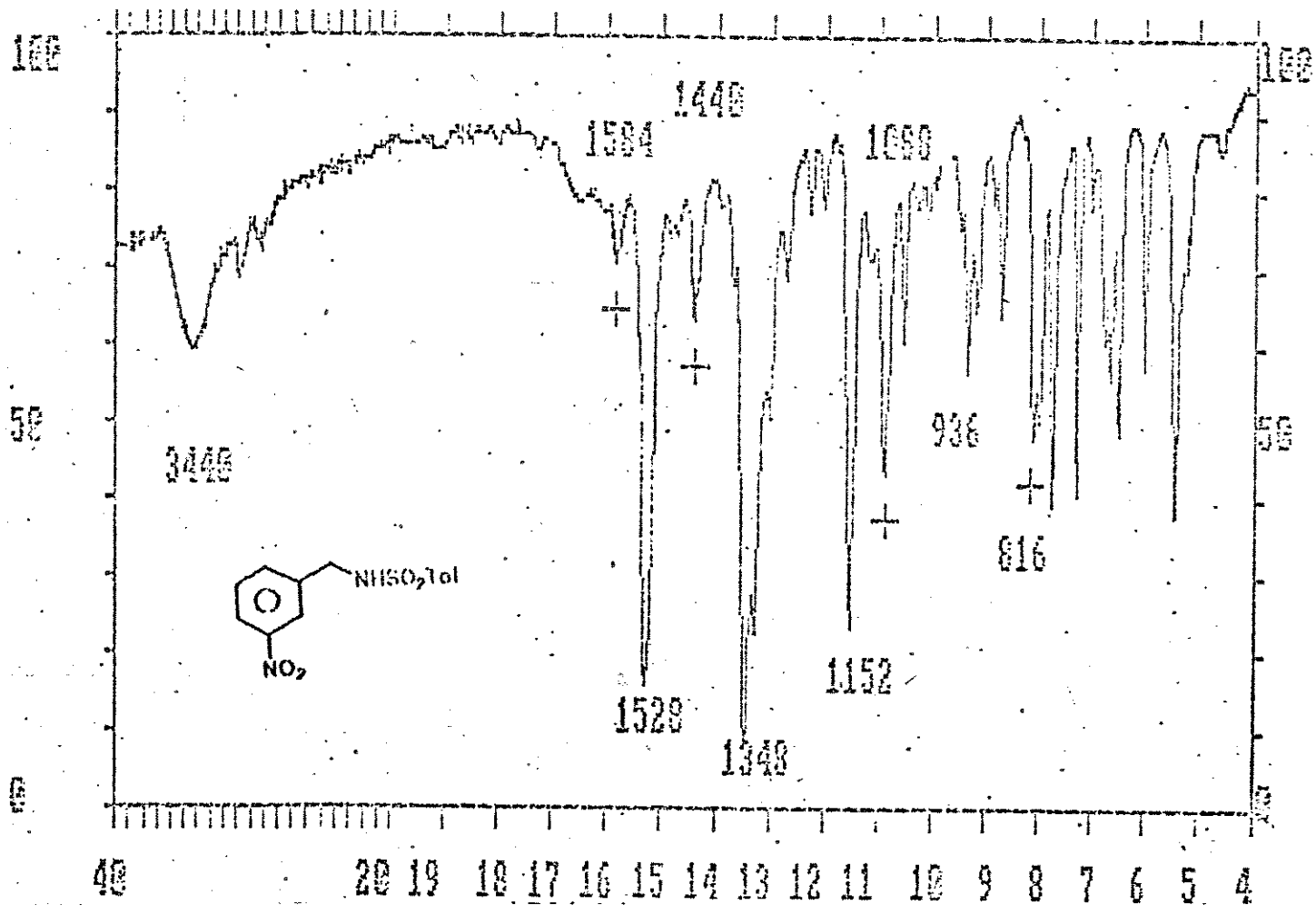


1) Espectro de infravermelho de  $\beta$ -nitrometilenodioxoestireno 63

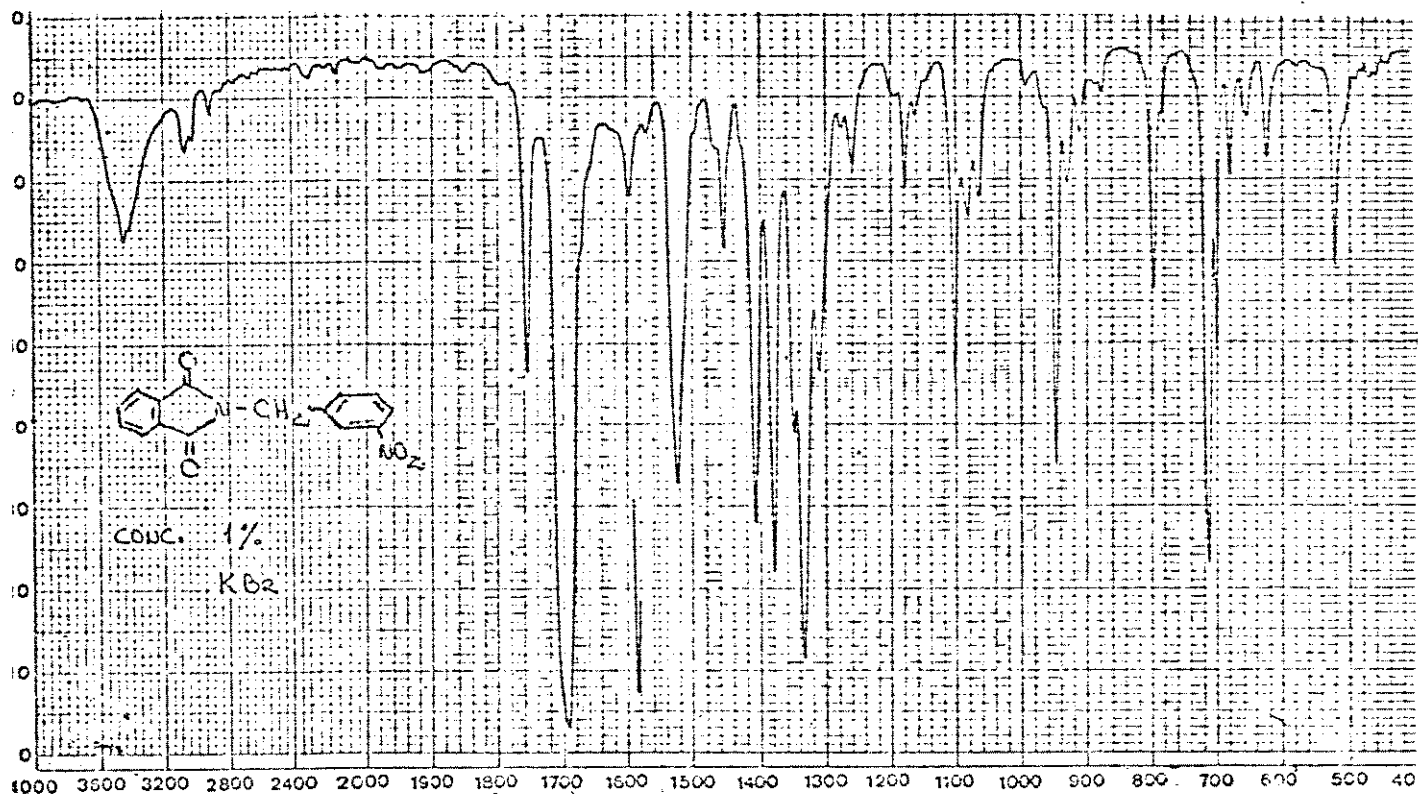


2) Espectro de infravermelho de Homopiperonilamina 64

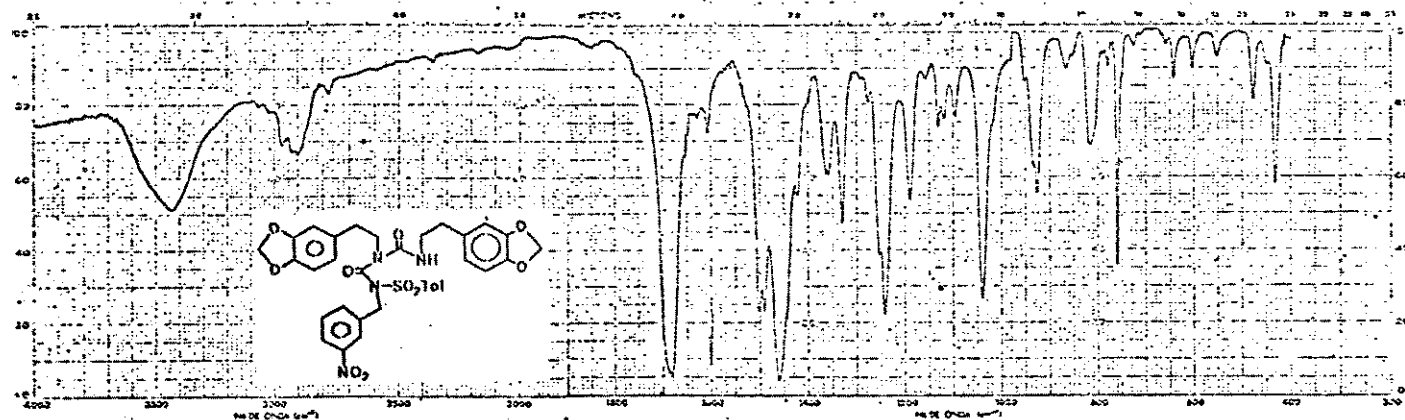




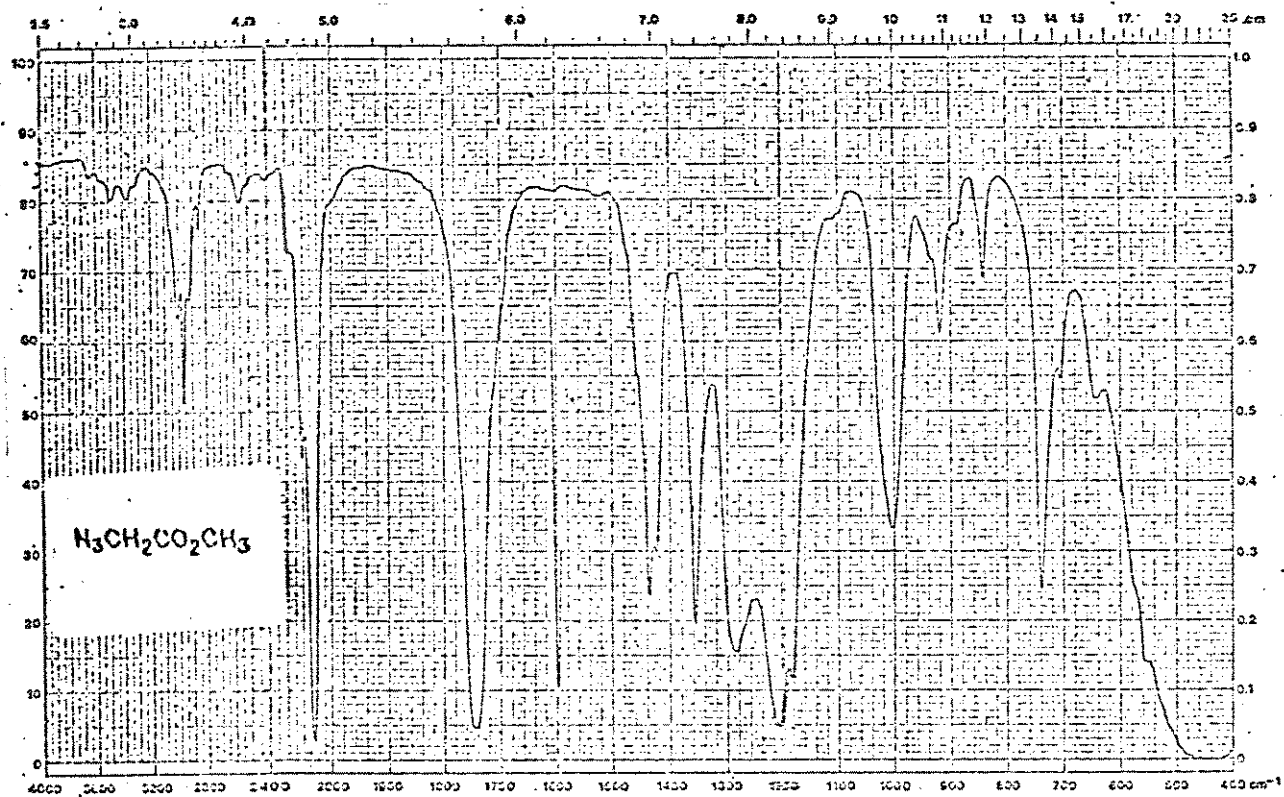
5) Espectro de infravermelho de N-(m-nitrobenzil)-p-tolueno-sulfonilamida 69.



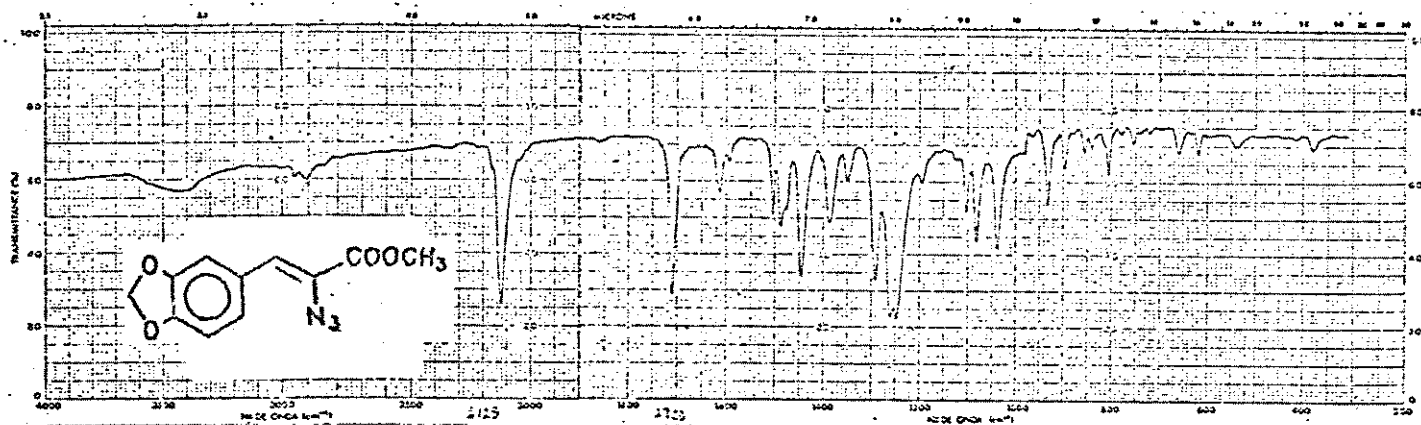
6) Espectro de infravermelho de m-nitrobenzil-o-ftalimida 79



7) Espectro de infravermelho de 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5-dihomopiperonila de biureto 72.

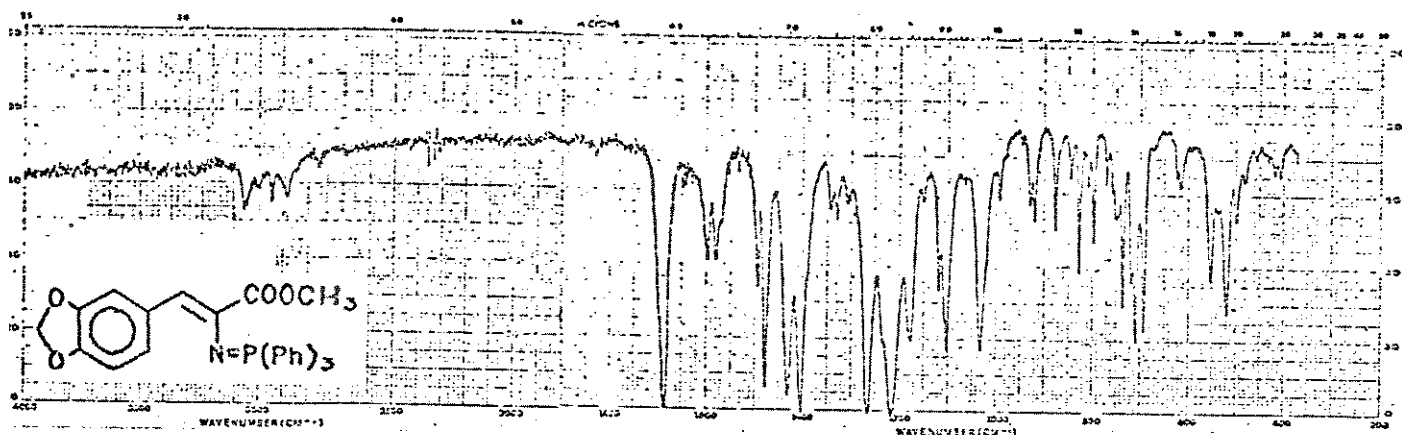


8) Espectro de infravermelho de azidoacetato de metila 85

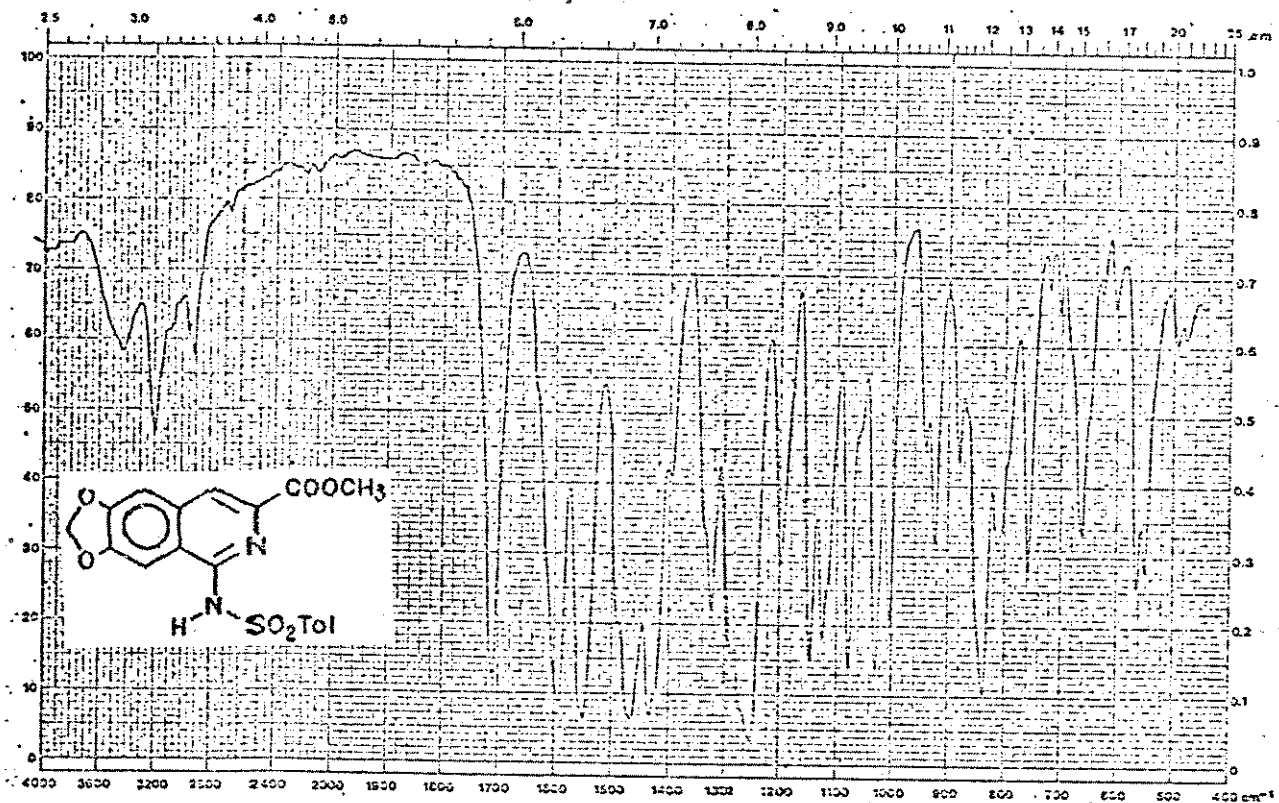


9) Espectro de infravermelho de 2-azido-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)-propeno-2-eonato de metila 73

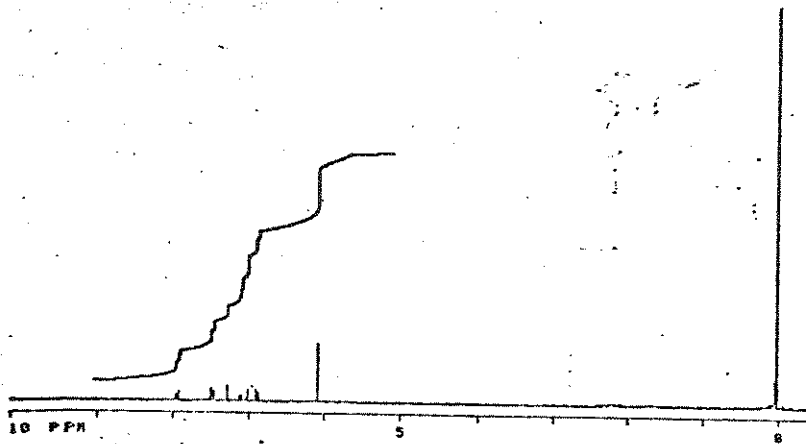




10) Espectro de infravermelho de 2-trifenilfosforanilideneamino-1-(3,4-metilenodioxibenzeno)-propeno-2-eonato de metila 74

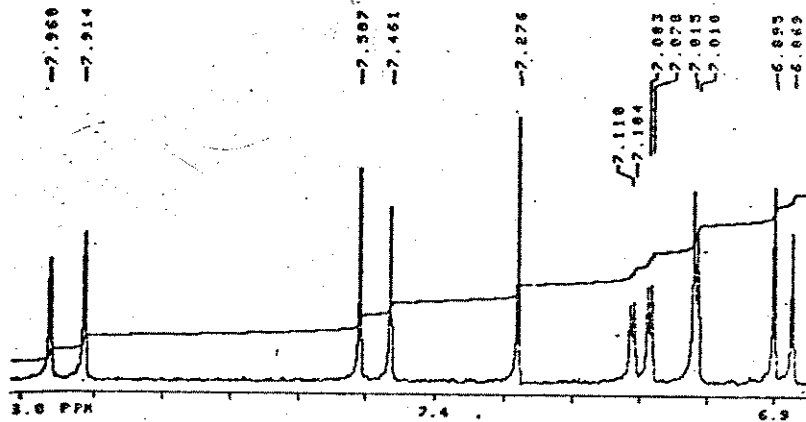
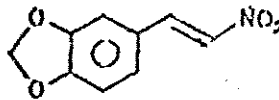


11) Espectro de infravermelho de 1-(p-toluenosulfonilamina)-3-metoxicarbonil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 75

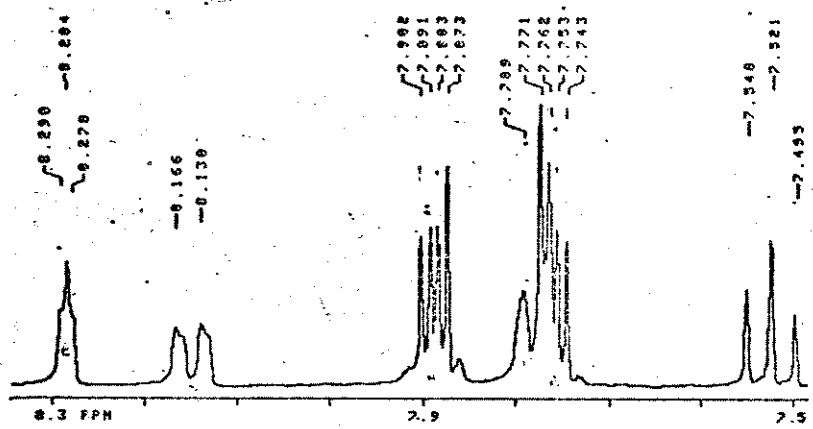
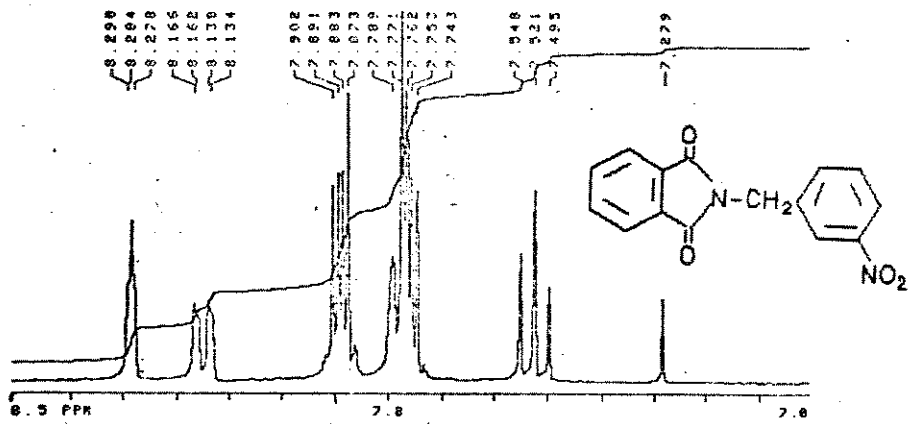
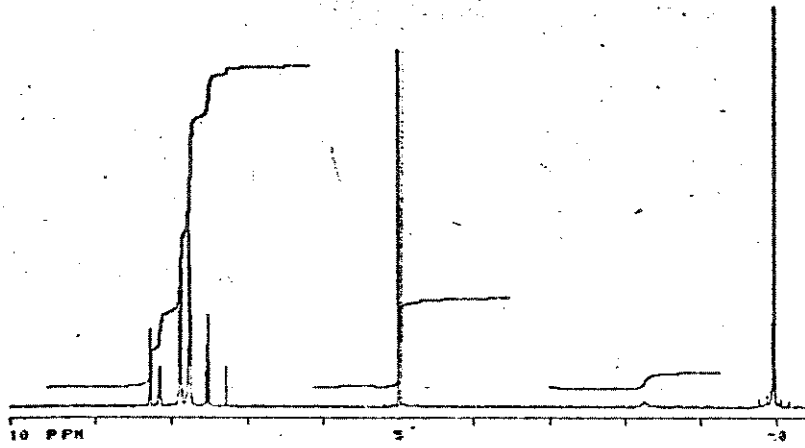


.GENARO : CDCL3/TMS  
 EXP1 PULSE SEQUENCE: S2PUL  
 DATE 09-13-90  
 SOLVENT CDCL3  
 FILE H

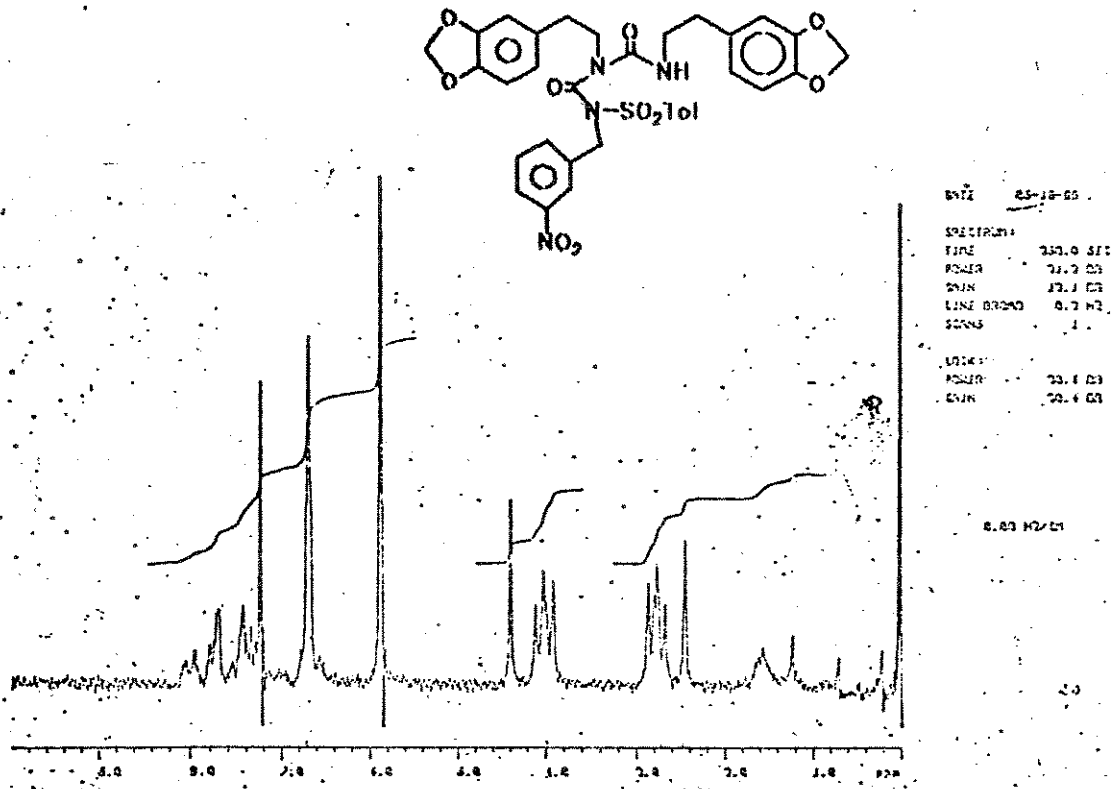
OBSERVE PROTON  
 FREQUENCY 300.075 MHZ  
 SPECTRAL WIDTH 5000.0 HZ  
 ACQ. TIME 3.002 SEC  
 PULSE WIDTH 45 DEGREES  
 AMBIENT TEMPERATURE  
 NO. REPETITIONS 16  
 DOUBLE PRECISION ACQUISITION  
 DATA PROCESSING  
 FT SIZE 64K  
 DISPLAY  
 WIDTH OF PLOT 10.5 PPM  
 START OF PLOT -0.5 PPM



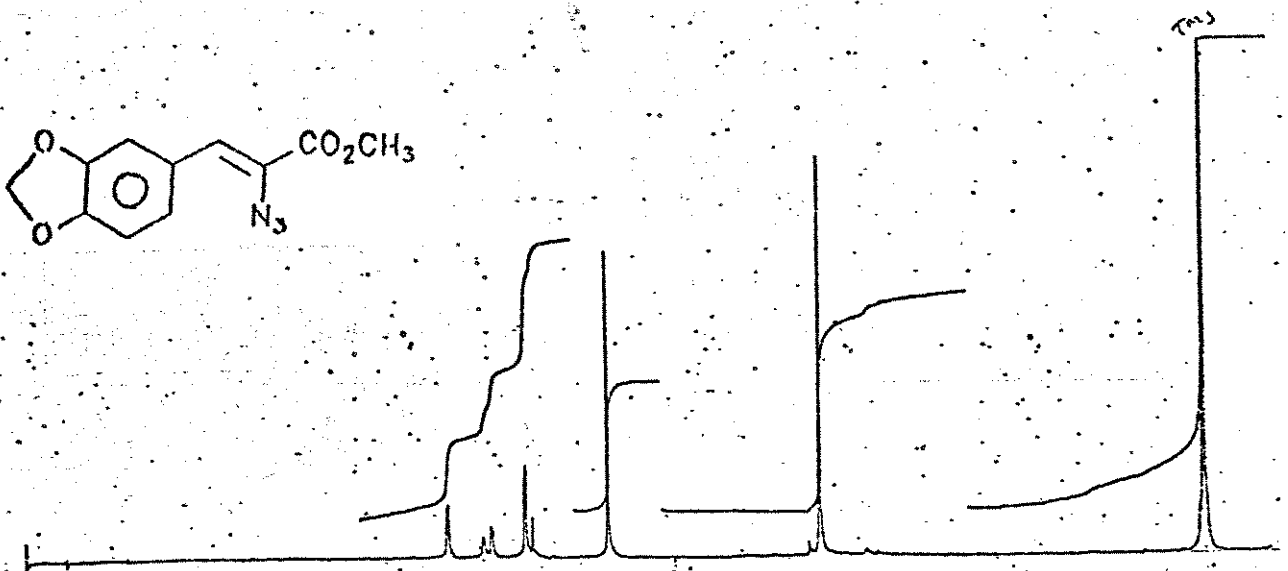
12) Espectro <sup>1</sup>HRMN de  $\beta$ -nitrometilenodioxoestireno 63



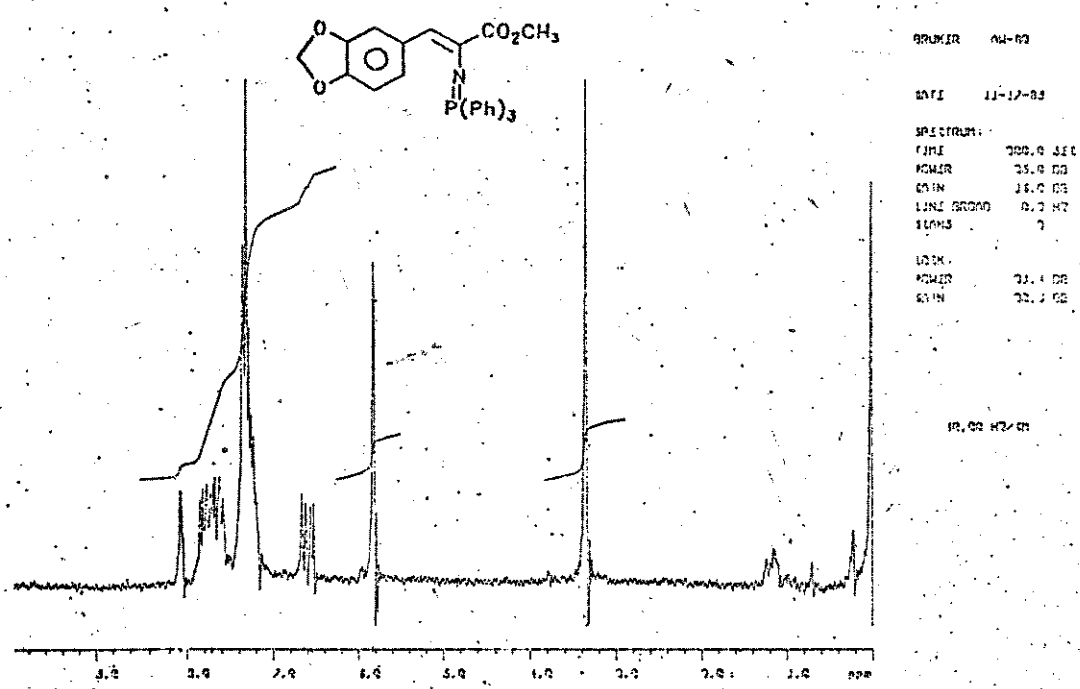
13) Espectro <sup>1</sup>HRMN de m-nitrobenzil-o-ftalimida 79



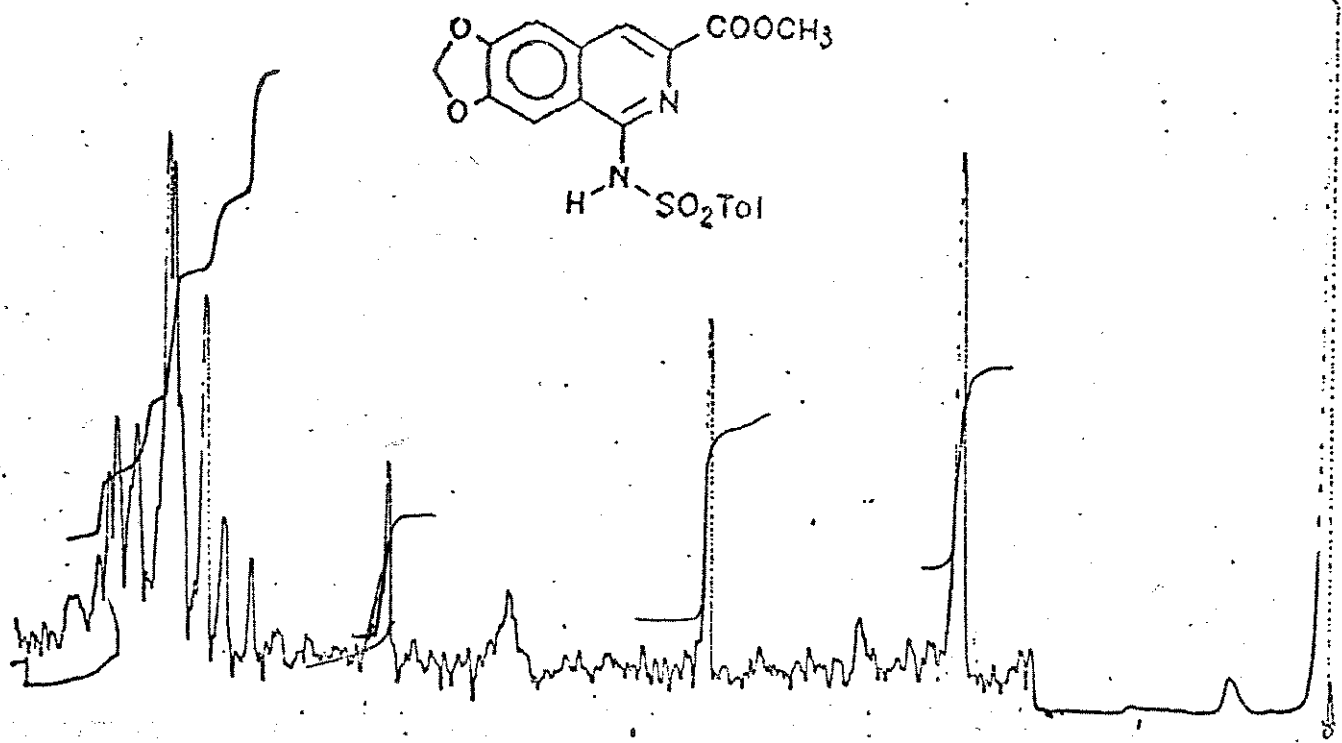
14) Espectro <sup>1</sup>HRMN de 1-(p-toluenosulfonil)-1-(m-nitrobenzil)-3,5-dihomopiperonila de biureto 72



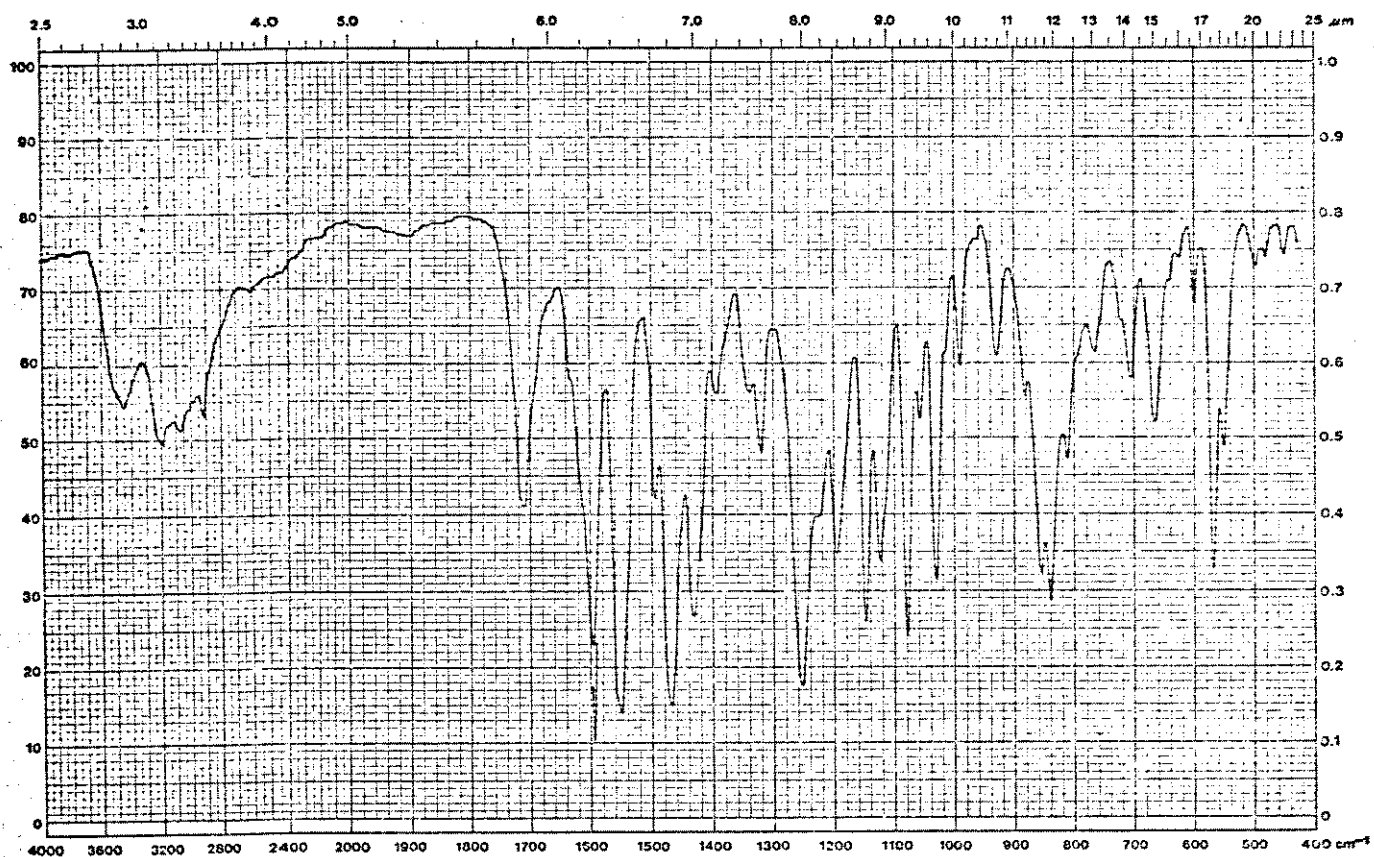
15) Espectro <sup>1</sup>HRMN de 2-azido-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)-propeno-2-eonato de metila 73



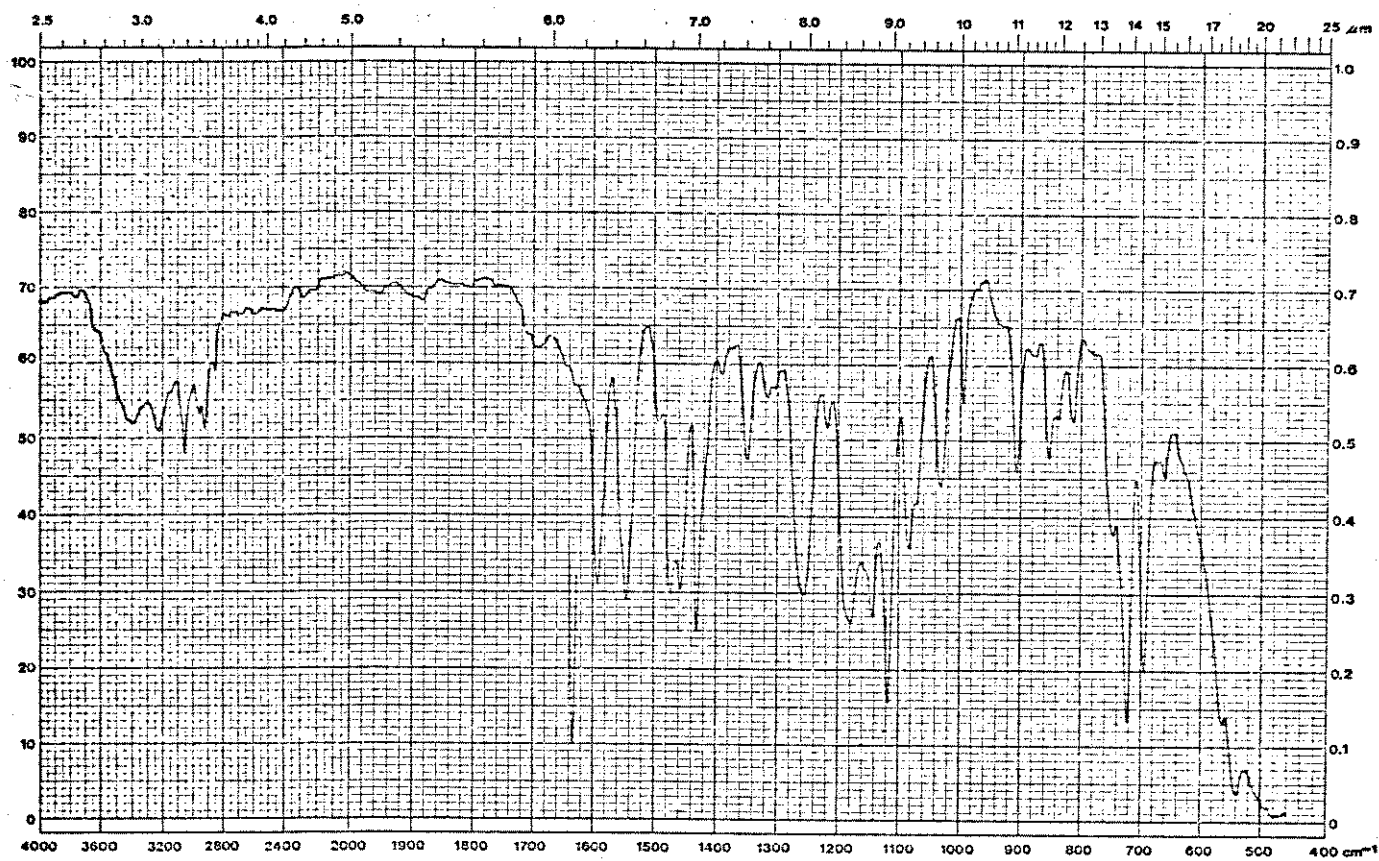
16) Espectro <sup>1</sup>HRMN de 2-trifenilfosforanilideneamino-1-(3,4-metilenodioxobenzeno)-propeno-2-eonato de metila Z4



17) Espectro <sup>1</sup>HRMN de 1-(p-toluenosulfonilamino)-3-metoxicarbonil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 75



18) Espectro de infravermelho de 1-(p-toluenosulfonilamina)  
-3-carboxil-6,7-metilenodioxoisoquinolina 86



19) Espectro de infravermelho de 1-amino-6,7-metileno  
dioxoisoquinolina 87