

Impl. 19.10.92

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

"Aplicação da Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 na Análise Conformacional e Determinação Estrutural de Alcalóides Bisbenzilisoquinolinas."

LUZIA KOIKE

tese de doutoramento

Orientador: Prof. Dr. FRANCISCO DE ASSIS MACHADO REIS

Campinas

1982

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Classif.	T
Autor	K 829a
V.	Ex.
Tombo BC/	4699
BE/BC	

CM-00030626-4

Ao Luiz pelo apoio e compreensão
dispensados ao longo de todos es
tes anos.

Aos meus filhos:
Marcos Akio Koike e
Meliane Akemi Koike

AGRADECIMENTOS

A autora deseja expressar seu reconhecimento:

À direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas facilidades que nos proporcionou na realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq) pelos auxílios concedidos.

À Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelos auxílios concedidos.

Aos Profs. Drs. Francisco de A.M. Reis, Anita Joceline Marsaioli e Fred Y. Fujiwara por ensinar a técnica de operação do XL100.

À Profa. Dra. Concetta Kascheres e Prof. Lawrence T. Nielsen pelos espectros de massa (MAT 311 A).

Ao Prof. Dr. Marco Aurélio de Paoli pela tradução dos textos em alemão.

Aos colegas de trabalho pelo estímulo e colaboração em particular, Raquel M. Braga, José Augusto, Ronaldo A. Pilli.

Aos alunos, Mariza M. Nakada, Akie Ito, Márcio Antonio Polezel pela colaboração durante o estágio no laboratório.

Aos funcionários do Instituto de Química, especialmente à Maria Angélica Purchio pelos serviços prestados nas mais diversas tarefas.

A Srta. Maria Júlia Milani Rodrigues, pelo esmero do trabalho datilográfico.

À Profa. Leonor Cantareiro Lombello pela leitura desta tese.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Francisco de Assis M. Reis

Pela orientação liberal e sempre amiga dispensada durante a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Anita Joceline Marsaioli

Pelo incentivo e amizade.

Aos Profs. Drs.:

Ian Ralf C. Bick. Universidade de Tasmânia (Austrália)

O. Vital Brasil e

U. F. Meirelles. Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Antonio Lapa. Escola Paulista de Medicina(São Paulo)

R.A. Seba. Instituto Vital Brasil.

Pelas amostras autênticas e pelo extrato gentilmente cedidos

ÍNDICE GERAL

Página

Introdução Geral.....	1
-----------------------	---

CAPÍTULO 1

1. Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e de ^1H de Alca lôides BBI.....	5
2. Alcalóides do tipo bebeerina.....	6
2.1 Aspectos Conformationais dos Alcalóides tipo be- beerina.....	22
2.2 Alcalóides quaternários do tipo bebeerina e iso- condodendrina.....	30
3. Alcalóides tipo berbamina.	37
3.1 Aspectos Conformationais dos Alcalóides tipo ber bamina.....	41
4. Alcalóides tipo Daphnolina-Repandina.....	45
4.1 Aspectos Conformationais dos Alcalóides da série daphnolina-repandina.....	49
5. Alcalóides da série micranthina.....	56
5.1 Aspectos Conformationais dos Alcalóides da série micranthina.....	59
6. Alcalóides da série Repandulina.....	61
7. Conclusão.....	67

CAPÍTULO 2

Contribuição à Determinação da Estrutura da Repandulina <u>3</u> e Pseudorepandulina (Dielina) <u>4</u>	69
1. Introdução.....	69

2. Objetivo.....	70
3. Síntese dos éteres difenílicos - Modelos para frag - mentação de Birch.....	75
3.1 Síntese do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolue- no <u>5</u>	75
3.1.1 Fragmentação de Birch do 2-(p-cresoxi)-4,5 -metilenodioxitolueno <u>5</u>	83
3.2 Síntese do 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolue- no <u>6</u>	95
3.2.1 Fragmentação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5 -metilenodioxitolueno <u>6</u>	102
3.3 Síntese do 3-(p-cresoci)-4,5-dimetoxitolueno <u>7</u> ..	108
3.3.1 Fragmentação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5 -dimetoxitolueno <u>7</u>	113
4. Conclusão.....	114

CAPÍTULO 3

Parte Experimental.....	115
1. Informações Gerais.....	115
2. Purificação e derivados dos Alcalóides naturais BBI.	117
3. Síntese dos éteres difenílicos. E fragmentação de Birch.....	135
Conclusão Geral.....	160
Bibliografia.....	162

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Bebeerina e seus Derivados.....	7
Figura 2. Condrocurina e Acetato de Condrocurina.....	8
Figura 3. Efeitos da Metilação na bebeerina em RMN- ¹³ C	12
Figura 4. Posição da Metila no anel A de <u>9</u> e <u>10</u> quan do espacialmente comprimida.....	13
Figura 5. Posição da Metila no anel C de <u>9</u> e <u>11</u>	14
Figura 6. Efeitos da Acetilação na bebeerina em RMN- ¹³ C.....	15
Figura 7. Espectro de RMN- ¹³ C da bebeerina <u>2</u> :..... (a) - totalmente desacoplado..... (b) - obtido nas condições de inversão-recu peração.....	16
Figura 8. Espectro de RMN- ¹³ C da 7,12, <u>O</u> , <u>O</u> -dimetil-be- beerina <u>9</u> :..... (a) - totalmente desacoplado..... (b) - obtido nas condições de inversão-recu peração.....	17
Figura 9. Espectro de RMN- ¹³ C da 7,12, <u>O</u> , <u>O</u> -diacetil-be- beerina <u>14</u> :..... (a) - totalmente desacoplado..... (b) - obtido nas condições de inversão-recu peração.....	17
Figura 10. Espectro de RMN- ¹³ C da bebeerina <u>2</u> (a) - totalmente desacoplado..... (b) - obtido através da irradiação na fre - quência de próton..... (c) - totalmente acoplado.....	19

Figura 11. Espectro de RMN- ^{13}C da 7- <u>O</u> -metil-bebeerina <u>10</u>	
(a) - totalmente desacoplado.....	
(b) - obtido através da irradiação na frequên cia de próton	
(c) - totalmente acoplado.....	20
Figura 12. Espectro de RMN- ^{13}C da 12, <u>O</u> -metil-bebeerina . <u>11</u>	
(a) - totalmente desacoplado.....	
(b) - obtido através da irradiação na frequên cia de próton.....	
(c) - totalmente acoplado.....	21
Figura 13. Semi-cadeiras possíveis para o anel B ou B' . dos Alcalóides BBI.....	23
Figura 14. Conformação preferida da bebeerina <u>2</u>	27
Figura 15. Conformação preferida para condrocurina <u>8</u>	28
Figura 16. Conformação preferida para os anéis B e B' de <u>25</u>	33
Figura 17. Conformação preferida da phaeanthina <u>29</u>	43
Figura 18. Conformação preferida da berbamina <u>32</u>	44
Figura 19. Conformação preferida para os anéis B e B' de <u>29</u>	41
Figura 20. Equilíbrio entre as semi-cadeiras do anel B da série daphnolina-repandina.....	51
Figura 21. Conformação preferida para a <u>O</u> -metildaphnan - drina <u>39</u>	54
Figura 22. Conformação preferida para a Repandina	55
Figura 23. Conformação preferida para a Micranthina.....	60
Figura 24a. Espectro de RMN- ^{13}C da Dielina <u>4</u>	
(a) - totalmente desacoplado.....	
(b) - com desacoplamento seletivo de próton H ₅ e H ₈ ,	65

Figura 24b. Ressonância da cetona no anel A da repanduli- na e dielina.....	63
Figura 25. Espectro de F_2 (RMN- 1H) com reagente (região dos aromáticos) de deslocamento químico $E_u(FOD)_3$..	87
Figura 26. Espectro de RMN- 1H de éter metílico de F_2 (re - gião dos 1H aromáticos).....	
(a) - normal.....	
(b) - irradiação sôbre as metilas (expandido) ..	88
Figura 27. Espectro de RMN- ^{13}C de:.....	
(a) - F_{II}	
(b) - F_{II}^{Ac}	105

ÍNDICE DE TABELAS

Página

Tabela 1.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C da série bebeerina-condrocurina.....	9
Tabela 2.	Deslocamentos Químicos de RMN- ¹³ C dos carbonos CH obtido nas condições de inversão-recuperação.....	16
Tabela 3.	Variação do Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C de C ₈ , da bebeerina em relação a seus derivados.....	18
Tabela 4.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C dos carbonos C ₈ , e C ₃ , em <u>8</u> e <u>2</u>	22
Tabela 5.	Deslocamentos Químicos de RMN- ¹ H da bebeerina e seus derivados.....	25
Tabela 6.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C dos Alcalóides Quaternários das séries bebeerina-condrocurina-isocondodendrina.....	32
Tabela 7.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C da série berbamina.....	38
Tabela 8.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C dos Alcalóides da série daphnolina-repandina.....	46
Tabela 9.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C dos carbonos C ₅ , , C _{4a} , , C ₉ e C ₁₄ de <u>37</u> e <u>40</u> ...	52
Tabela 10.	Deslocamentos Químicos em RMN- ¹³ C dos compostos <u>63</u> , <u>64</u> , <u>69</u> , e <u>70</u>	77
Tabela 11.	Dados da Reação de Fragmentação de Birch do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno <u>5</u>	83
Tabela 12.	Dados da Reação de Fragmentação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno <u>6</u>	102

Tabela 13. Deslocamentos Químicos em RMN- ^{13}C de F_{II} e $\text{F}_{\text{II}}^{\text{Ac}}$	106
Tabela 14. Dados da Reação de Fragmentação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno <u>7</u>	113

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Transformações Químicas na Repandulina <u>3</u> e Dielina <u>4</u>	71
Esquema 2. Fragmentação de Birch no derivado <u>55</u> da Repandulina.....	72
Esquema 3. Fragmentação de Birch no derivado <u>59</u> da Dielina.....	72
Esquema 4. Abertura do anel metilenodioxi e poste - rior Fragmentação de Birch do derivado <u>55</u> da Repandulina.....	73
Esquema 5. Fragmentação de Birch no composto <u>5</u>	85

RESUMO

Os alcalóides bisbenzilisoquinolínicos (BBI) são compostos macrocíclicos formados pela junção de duas unidades benziltetrahidroisoquinolínicas.

Foi desenvolvido o emprego da Ressonância Magnética - Nuclear de Carbono-13 na sua determinação estrutural e análise estereoquímica e conformacional. Cerca de 40 compostos foram analisadas e então discutidas aspectos conformacionais de 5 séries diferentes de BBI: bebeerina, berbamina, daphnolina, repandulina e micranthina.

Uma contribuição à determinação estrutural da Repandulina 3 e Dielina 4 também está incluída, inclusive a síntese de éteres difenílicas modelo que foram usadas para um estudo de aplicação da reação de Birch nestes produtos naturais.

Finalmente a junção da Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 com alguns dados de Ressonância Magnética Nuclear de Próton, permitiram uma ampla discussão sobre as conformações preferidas do anel macrocíclico de dezoito membros dos BBI.

SUMMARY

An analysis of ^{13}C NMR of five series of bisbenzylisoquinoline alkaloids was carried out and the chemical shifts of more than forty compounds were assigned.

The viability of the Birch reaction in the structure determination of Repanduline 3 and Dieline 4 was also undertaken. For this purpose three diphenyl-ethers models were synthesized and submitted to metal in liquid ammonia condition. Although the optimum conditions of Birch reaction were not applied to the natural products the behaviour of the model compounds indicated that the methylenedioxy of Repanduline 3 should be transformed to methoxy groups prior to this reaction.

The association of ^1H and ^{13}C NMR data revealed some features of the preferred conformation of these very interesting macrocyclic compounds.

GLOSSÁRIO

Ac	- Acetato.
α	- Efeito ou posição relativa a um grupo funcional.
$[\alpha]_D$	- rotação ótica.
BBI	- bisbenziltetrahidroisoquinolínicos.
BI	- benziltetrahidroisoquinolínicos.
β	- Efeito ou posição relativa a um grupo funcional.
C_x	- Carbono nº x.
ccd	- cromatografia de camada delgada.
cce	- cromatografia de camada espessa.
DA	- Desacoplamento Alternado.
DFL	- Desacoplamento de Faixa Larga.
δ	- deslocamento químico.
$\Delta\delta$	- variação de deslocamento químico.
d	- dubleto.
dd	- dubleto duplo.
DMF	- Dimetilformamida.
EM	- Espectro de massa.
FDFFF	- Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa.
Fig.	- Figura.
γ	- Efeito ou posição relativa a um grupo funcional.
g	- grama.
1H	- próton.
H_y	- próton nº y.
H_z	- Frequência de irradiação ou unidade de constante de acoplamento.
IV	- Espectro infravermelho.
J	- constante de acoplamento.
$LiAlH_4$	- Hidreto de lítio e alumínio.
m	- multiplete.
m/e	- razão massa/carga.
M	- concentração molar.
M^+	- íon molecular.
Me	- Metila.
MeOH	- Metanol.
mg	- miligrama.
multi	- multiplicidade.

v	- estiramento no espectro de infravermelho.
pf	- ponto de fusão.
pi	- piridina.
ppm	- parte por milhão.
R	- Sinal de centro assimétrico.
rf	- relação distância da aplicação da amostra ao fronte da amostra após eluida/distância de aplicação da amostra ao fronte do solvente.
RMN- ¹³ C	- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13.
RMN- ¹ H	- Ressonância Magnética Nuclear de próton.
s	- singleto.
S	- Sinal de centro assimétrico.
t	- triplete.
θ	- diâmetro interno da coluna.
THF	- Tetrahidrofurano.
WC	- W Carbonos.
ZH	- Z prótons.

INTRODUÇÃO GERAL

Os alcalóides bisbenziltetrahydroisoquinolínicos (BBI) formam o maior grupo entre os compostos isoquinolínicos distribuídos em vinte e oito tipos estruturais diferentes [1-5]. Tratam-se de substâncias resultantes do acoplamento de duas unidades benziltetrahydroisoquinolínicas (BI) e possuem, na maioria dos casos, estruturas bastantes complexas. Estes compostos tricíclicos (BI) ao se associarem formam um macrociclo com interações estruturais ao mesmo tempo atraentes e desafiadoras para uma análise acurada do pesquisador em seus aspectos conformacionais.

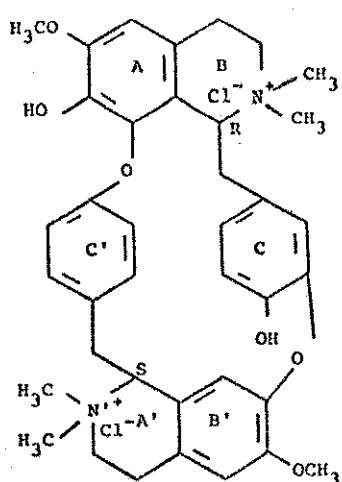
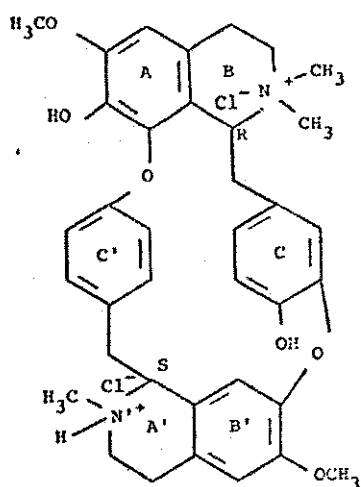
A indiscutível importância desses alcalóides está também associada a uma série de atividades farmacológicas, detectadas em vários de seus membros. Essas atividades vão desde a antituberculosa, anticancerígena, hipotensora, bloqueadora da junção neuromuscular e outras [1-3]. Dentre todas essas variedades, talvez, a mais difundida e popular é a ação bloqueadora da junção neuromuscular conhecida como curarizante.

Os indígenas da região Amazônica descobriram a capacidade que têm certas plantas, ou suas misturas, de provocar dependendo da dose a paralização ou morte de animais, quando utilizadas na caça ou na guerra.

Com o avanço da química a estrutura desses compostos foi sendo discernida; King e colaboradores [6-13], tiveram grande contribuição nesta área. A ação bloqueadora da junção neuromuscular de alguns desses alcalóides foi transferida para uso médico com excelentes resultados nas manobras cirúrgicas, como relaxador muscular.

O interesse pela associação entre estrutura e atividade biológica foi despertado, e ainda hoje se levantam várias hipóteses sobre a origem da ação curarizante [2, 16].

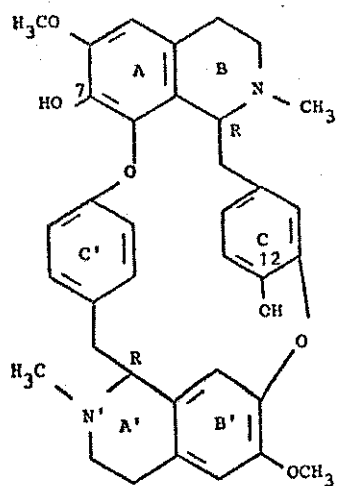
A determinação estrutural destes alcalóides na maioria dos casos é uma tarefa árdua, se constituindo num desafio que muitas vezes consome anos para ser vencido. Um exemplo é o produto natural d-tubocurarina 1b que foi mencionado pela primeira vez por Boehm em 1895 [6]. Os métodos convencionais de síntese e fragmentação [6-13] permitiram por volta de 1948 estabelecer para este produto natural a estrutura 1a. Em 1970, Everett e colaboradores [14], através da cristalografia de raios-X, conseguiram

1a1b (+)-tubocurarina

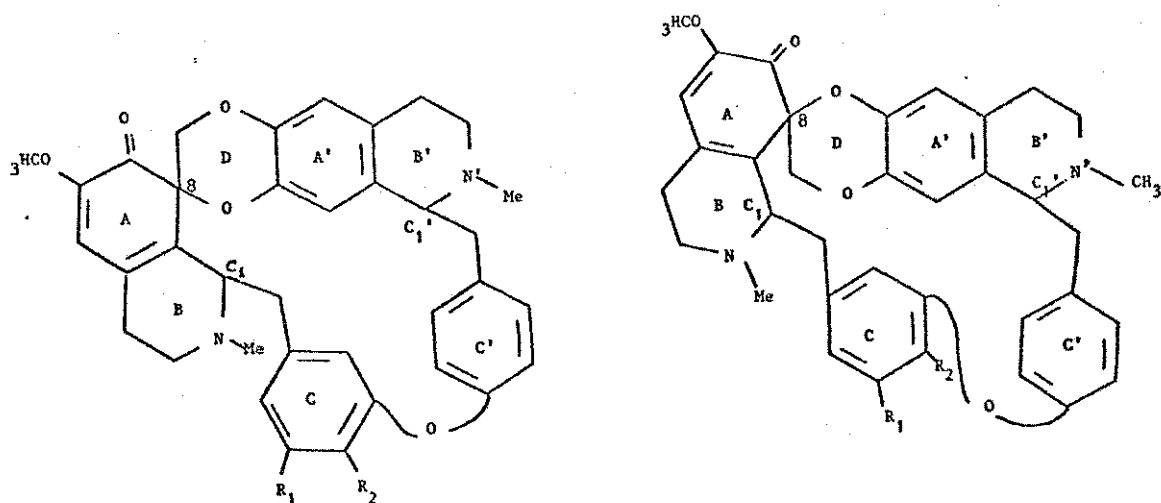
determinar a estrutura definitiva como sendo 1b para a d-tubocurarina. Em seguida Egan [15] analisou essa estrutura 1b através do espectro de Ressonância Magnética Nuclear Protônica (RMN-¹H), propondo alguns aspectos sobre a sua conformação em solução. Como se pode notar, a d-tubocurarina 1b consumiu várias décadas de trabalhos até o estabelecimento final de sua estrutura. No caso da beberina 2, este trabalho levou um século [16]. Ainda hoje existem cerca de trinta alcalóides BBI cujas estruturas estão para ser total ou parcialmente elucidadas [4], apesar da existência de métodos de análise modernos e eficientes, à disposição dos químicos [2].

Nesta tese nosso intuito é, primeiramente desenvolver o emprego da Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN-¹³C) e associá-la com RMN-¹H no estudo destas moléculas extremamente complexas, contribuindo para a elucidação estrutural de novas moléculas, e analisar os vários aspectos estereoquímicos e conformacionais dos mesmos. É também nosso objetivo aplicar esta técnica associando-a a transformações químicas na determinação da estrutura de dois produtos naturais, a repandulina 3a ou 3b [17] e a pseudorepandulina (dielina) 4a ou 4b [18]. Estas, embora já tenham sido isoladas há muito tempo por Bick e colaborado

res [17-21], ainda não tiveram suas estruturas completamente elucidadas, e as configurações absolutas de seus centros assimétricos C_1 , C_1' e C_8 estão ainda por serem determinadas.



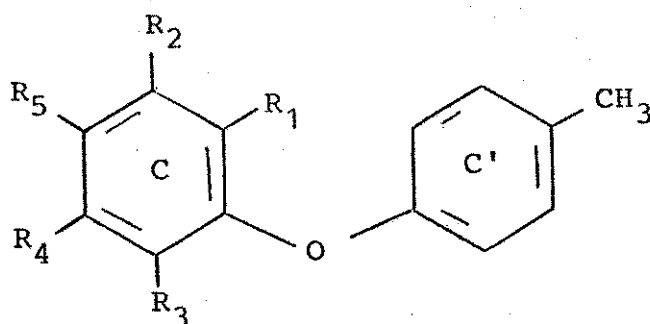
2 bebeerina



3a ou 3b $R_1=R_2 = OCH_2O$; repandulina

4a ou 4b $R_1=H$, $R_2=OCH_3$; pseudorepandulina (dielina)

Uma reação de crucial importância e muito utilizada na determinação estrutural dos alcalóides BBI, é a fragmentação de Birch [1], que será utilizada na resolução das estruturas 3 e 4. As reações de oxidação e de fragmentação de Birch foram empregadas na repandulina 3. A fragmentação de Birch, não produziu bons resultados em 3 [20] uma vez que não foi recuperada a unidade BI, A'B'C', da molécula original. Considerou-se que os baixos rendimentos desta reação se devem à presença do substituinte metilenodioxi na molécula original e à complexidade funcional do anel A. Por esta razão, decidimos fazer uma série de transformações nos dois produtos naturais e aplicar a fragmentação de Birch em um produto mais estável, o que será discutido no capítulo dois. Devido à pequena quantidade, e à grande sensibilidade apresentada por estes produtos, decidimos sintetizar três modelos de éteres difenílicos 5, 6 e 7. O modelo 6 possui padrão de substituições análogo aos anéis C e C' da repandulina 3. Desse modo optimizaremos as condições da reação de fragmentação de Birch antes de aplicá-la aos derivados dos produtos naturais 3 e 4, que será visto detalhadamente no capítulo dois.



- 5 R₁ = -CH₃; R₂ = R₃ = H; R₄ = R₅ = -OCH₂O-
6 R₂ = -CH₃; R₁ = R₅ = H; R₃ = R₄ = -OCH₂O-
7 R₂ = -CH₃; R₁ = R₅ = H; R₃ = R₄ = -OCH₃.

CAPÍTULO 1

1. Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C e ^1H de Alcalóides BBI.

O primeiro espectro de RMN- ^{13}C foi obtido em 1957[52]. Desde então e principalmente a partir de 1970 esta técnica tem sido amplamente aplicada em resoluções estruturais e estereoquímica de compostos orgânicos em geral [24,48,49,52]. A técnica da RMN- ^{13}C nas determinações estruturais já comprovou sua eficiência em várias classes de alcalóides, tais como indólicos e isoquinolínicos[22].

A literatura sobre RMN- ^{13}C de alcalóides isoquinolínicos é bem ampla, e várias revisões já foram feitas [22-24], razão pela qual não a discutiremos nesta tese atendo-nos apenas aos alcalóides BBI.

O estudo de RMN- ^{13}C aplicado aos alcalóides BBI foi iniciado em nossos laboratórios [25]. Dando sequência ao desenvolvimento desta técnica, analisamos cinco tipos de alcalóides BBI conhecidos, a saber: tipo bebeerina, tipo berbamina, tipo daphnandrina, tipo micranthina e tipo repandulina. Desta análise extraímos conclusões que permitem sugestões sobre a formação desses compostos macrocíclicos.

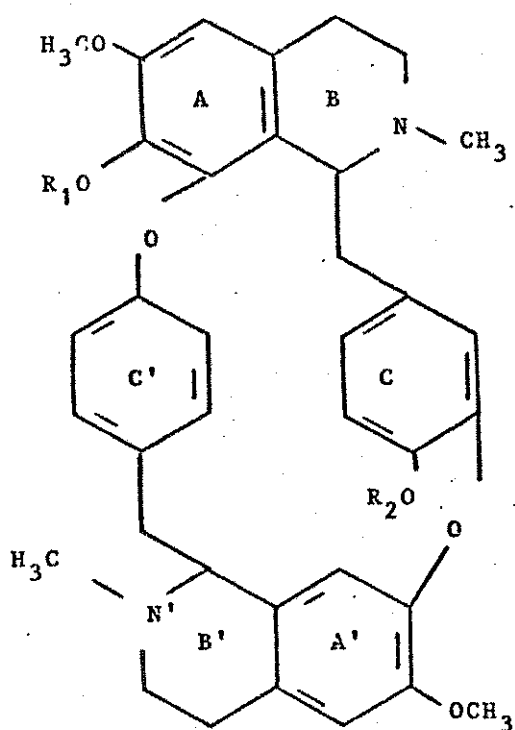
Em virtude da extrema complexidade do trabalho, desde os aspectos mais elementares, como a obtenção dos espectros, até o objetivo final de associá-lo com RMN- ^1H nas determinações estruturais, foram utilizadas várias técnicas para obtenção dos espectros de RMN- ^{13}C .

2. Alcalóides tipo bebeerina.

Os alcalóides do tipo bebeerina possuem as duas unidades BI unidas "cabeça-cauda" [1-5].

A atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos foi feita levando-se em consideração uma análise detalhada dos espectros obtidos nas condições de Desacoplamento em Faixa Larga (D.F.L.), Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa (F.D.F.F.), Acoplamento Total dos Prótons (desacoplamento alternado, D.A.), inversão-recuperação e espectro com desacoplamento seletivo de próton. Partindo-se da bebeerina 2 (fig. 1) [31a e b] e da condrocurina (fig. 2) [4] foram feitas várias transformações químicas que permitiram fazer uma associação dos deslocamentos químicos obtidos dos espectros de RMN- ^{13}C de toda uma série de compostos.

Desta forma foram analisados os dados da bebeerina 2; condrocurina 8; 7,12,O,O-dimetilbebeerina 9; 7,O-metilbebeerina 10; 12,O-metilbebeerina 11; 7,O-metil-12,O-acetilbebeerina 12; 7,O-acetil-12,O-metilbebeerina 13; 7,12,O,O-diacetilbebeerina 14 e 7,12,O,O-diacetilcondrocurina 15 (tabela 1, anexo 1).



<u>2</u> R ₁ =R ₂ =H (a,b=R,R)	<u>12</u> R ₁ =Me; R ₂ =COCH ₃ (a,b=R,R)
<u>8</u> R ₁ =R ₂ =H (a,b=R,S)	<u>13</u> R ₁ =COCH ₃ ; R ₂ =Me (a,b=R,R)
<u>9</u> R ₁ =R ₂ =Me (a,b=R,R)	<u>14</u> R ₁ =R ₂ =COCH ₃ (a,b=R,R)
<u>10</u> R ₁ =Me; R ₂ =H (a,b=R,R)	<u>15</u> R ₁ =R ₂ =COCH ₃ (a,b=R,S)
<u>11</u> R ₁ =H; R ₂ =Me (a,b=R,R)	

Figura 1. - Bebeerina e seus Derivados :

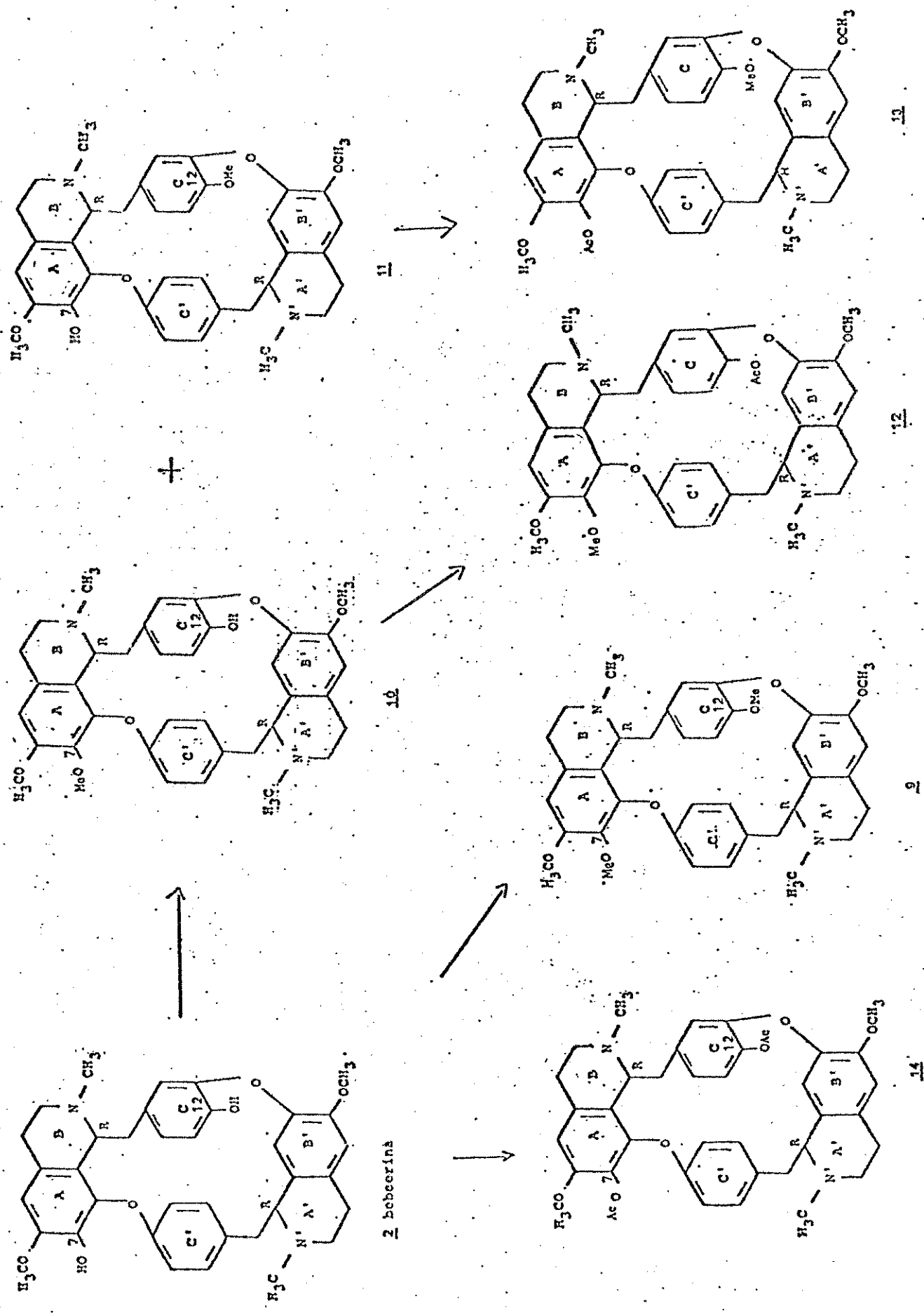


Figura 2

Condrocurina e Acetato de Condrocurina

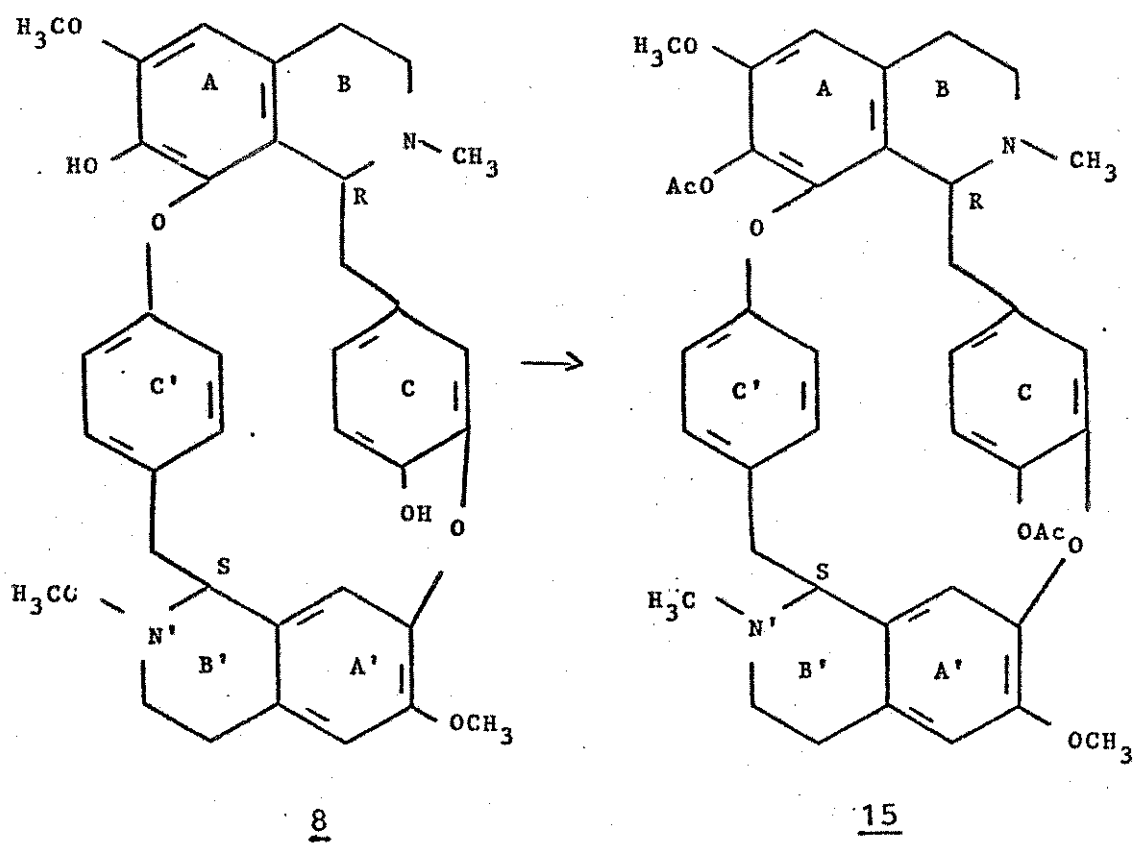


Tabela 1

 δ (ppm) de ^{13}C da série bebeerina-condrocurina

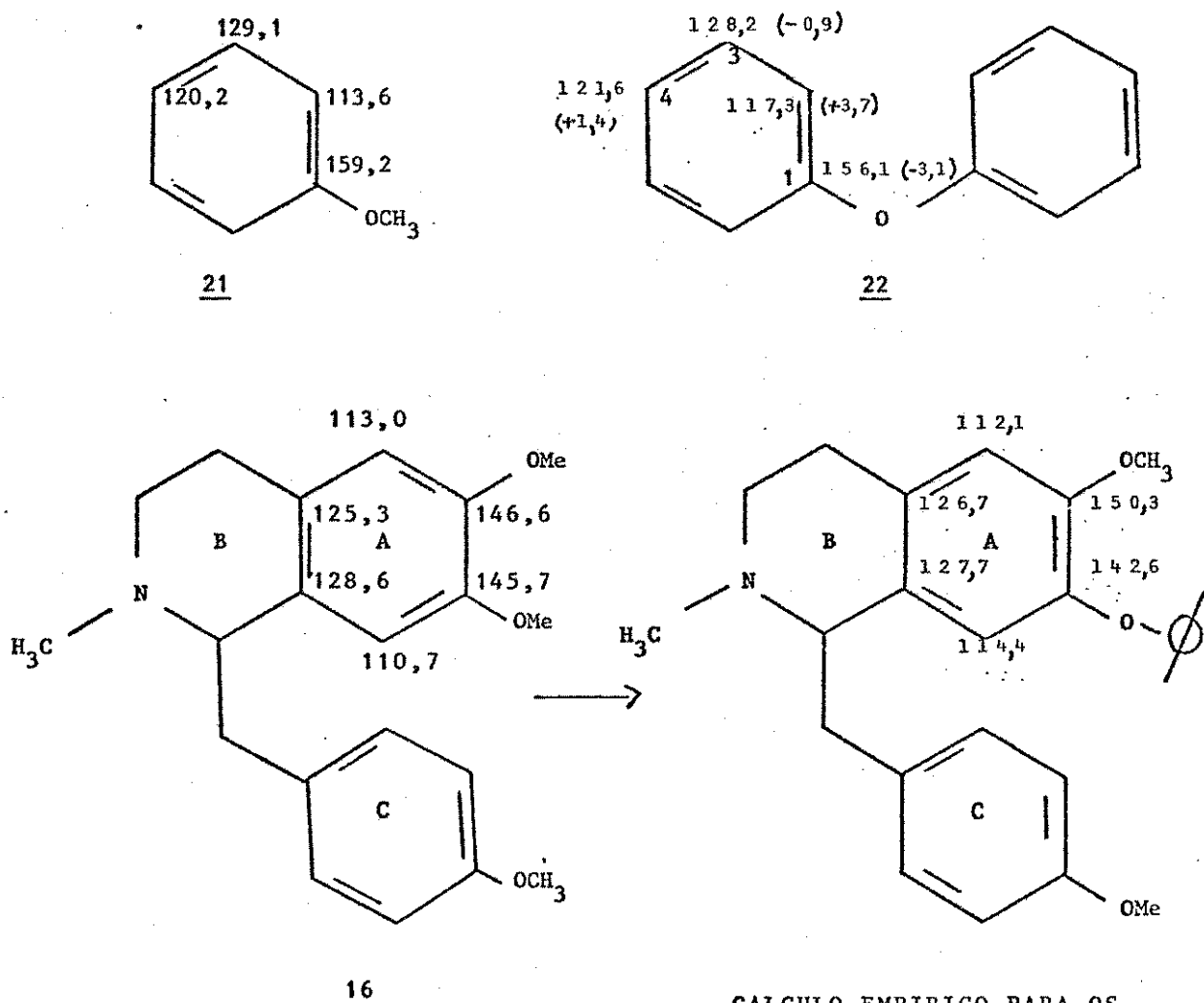
<u>C</u>	<u>2</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>8</u>	<u>15</u>
1	59,8	60,3	60,2	60,2	60,4	60,6	60,2	59,3	58,3
3	43,6	43,1	43,5	43,4	43,1	43,2	42,9	44,2	44,0
4	21,6	21,6	21,9	21,4	21,6	22,1	21,5	23,2	23,2
4a	*123,9	129,4	129,2	124,3	129,5	132,0	132,0	124,6	132,1
5	107,7	108,7	108,8	107,7	108,8	108,7	108,4	107,7	108,1
6	146,8	151,5	151,7	146,5	151,7	150,5	150,2	146,7	150,4
7	137,3	140,1	140,4	137,0	140,3	131,2	130,9	137,2	131,3
8	138,5	145,9	144,8	138,5	145,0	144,4	144,0	137,9	143,8
8a	*124,0	124,2	124,2	124,3	124,1	124,3	123,7	125,4	124,5
α	39,5	38,9	39,4	39,5	39,2	39,3	38,7	40,1	39,5
9	133,2	133,9	133,4	134,1	140,5	134,0	140,1	132,6	139,4
10	120,2	122,1	120,7	121,4	121,8	122,5	121,5	121,0	119,8
11	+142,8	143,9	143,1	143,6	146,5	144,2	146,4	143,1	147,4
12	145,9	148,9	146,1	148,8	139,9	149,2	139,9	145,9	139,3
13	115,2	111,7	115,2	112,8	122,4	112,0	122,2	115,4	122,5
14	125,8	125,0	126,3	124,6	125,2	125,4	124,9	125,7	124,8
1'	64,7	64,9	65,2	64,7	64,6	65,1	64,8	64,4	64,3
3'	44,6	45,6	45,4	45,0	45,0	45,7	45,4	46,5	48,0
4'	24,1	25,2	24,9	24,4	24,6	25,2	25,2	25,2	26,2
4a'	128,4	126,5	128,4	126,5	127,1	126,5	127,7	128,6	127,8
5'	112,0	112,1	112,0	111,9	112,2	112,4	112,0	111,9	112,1
6'	148,2	147,8	148,4	148,3	148,3	148,1	147,9	148,0	148,3
7'	+143,5	143,2	143,5	143,3	143,2	143,3	142,8	143,1	142,8
8'	119,5	116,2	119,3	117,2	117,7	116,3	117,4	117,9	117,7
8a'	128,4	127,9	128,3	127,5	127,2	127,2	128,0	128,1	128,8
α'	39,5	39,4	39,7	39,5	40,1	39,6	39,9	39,0	37,5
9'	131,5	131,5	131,3	131,5	131,2	132,7	132,3	131,7	132,8
10'	131,3	131,9	132,0	131,5	131,9	132,0	131,7	132,2	131,7
11'	114,7	114,7	115,2	114,3	114,8	115,0	114,6	113,2	114,1
12'	155,2	155,2	155,6	155,0	155,4	154,7	154,4	155,4	154,8
13'	113,1	112,9	113,0	113,5	113,2	113,6	113,6	114,9	114,4
14'	129,2	129,0	129,6	129,3	129,3	129,3	129,0	129,9	130,5
NMe	41,3	* 41,3	* 41,5	* 41,4	41,4	* 41,5	* 41,1	+ 42,2	* 42,7
	41,3	* 42,1	* 41,8	* 41,8	41,4	* 42,1	* 41,9	+ 42,5	* 42,0
OMe	55,7	55,7	55,8	56,0	55,7	55,9	55,5	* 55,8	+ 55,8
	55,7	55,7	55,8	56,0	55,7	55,9	55,5	* 56,0	+ 56,0
		60,8	61,0	56,0	60,9	55,9			
		(C-7)	(C-7)		(C-7)				
C=O					168,3	168,2	167,7		168,1
							168,1		168,8
CO-CH ₃		55,7			20,3	20,1	19,6		20,5
		(C ₁₂ OCH ₃)					20,0		20,1

Obs. Os sinais * e + significam que os dados podem estar invertidos.

A atribuição dos deslocamentos químicos da bebeerina 2 foi feita tomando-se a isocondodendrina 18 e os monômeros 16 e 17 como modelos [25].

Os ^{13}C dos anéis A e C' da bebeerina 2 apresentam deslocamentos químicos próximos aos observados nos anéis A e C' da isocondodendrina 18 [25]. Assim, os valores de 107,7; 123,9; 124,0; 137,3; 138,5; 146,8 ppm foram atribuídos aos carbonos C_5 , C_{4a} , C_{8a} , C_7 , C_8 e C_6 respectivamente (anel A) e 113,1; 114,7; 129,2; 131,3; 131,5 e 155,2 ppm foram atribuídos pela ordem aos carbonos C_{13} ; C_{11} ; C_{14} ; C_{10} ; C_9 e C_{12} (anel C').

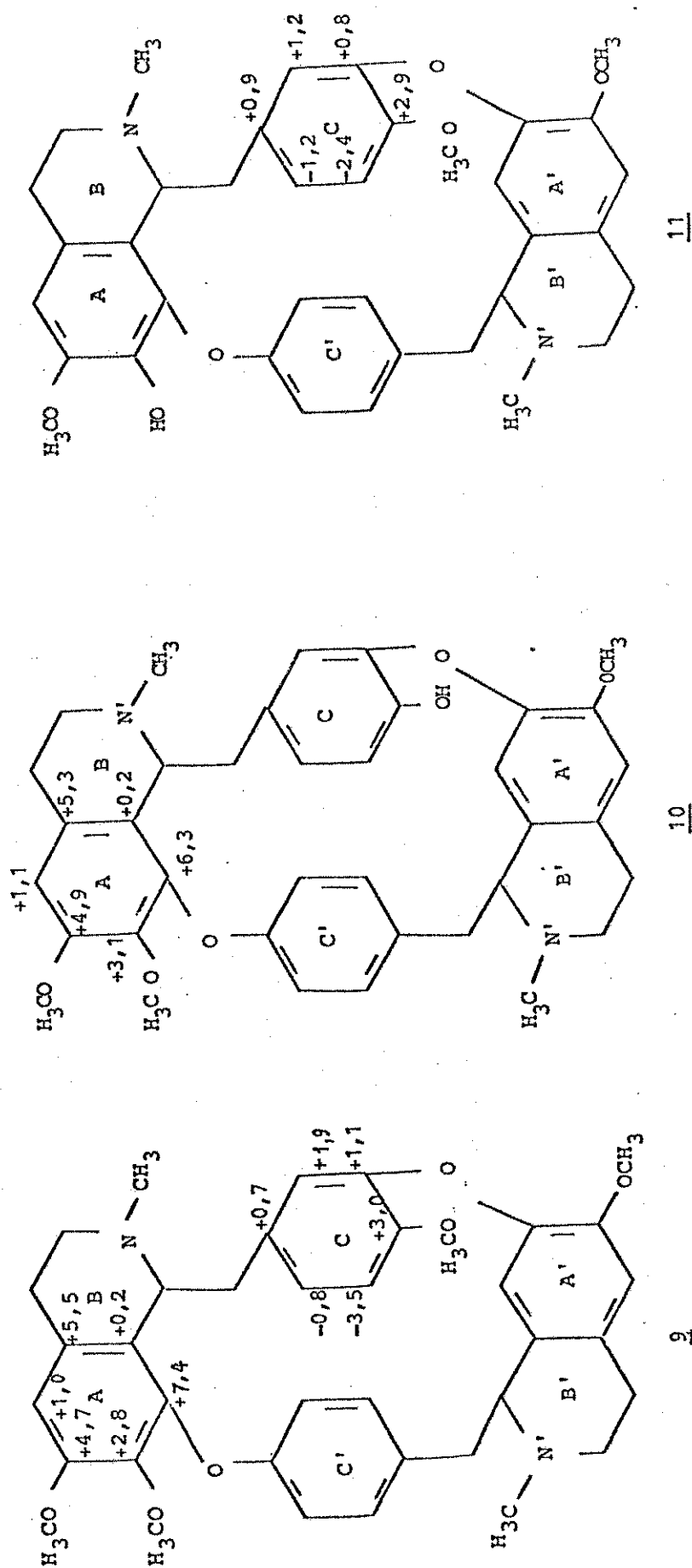
A transformação de um éter metílico (anisol 21) no éter difenílico 22 [26], induz proteção na posição ipso (C_1 , $\Delta\delta = -2,2$ ppm) e desproteção nas posições orto (C_2 e C_6 ; $\Delta\delta = +4,7$ ppm) e para (C_4 , $\Delta\delta = +2,8$ ppm). Calculando-se estes incrementos em relação à metoxila do C_7 no composto 16 obtiveram-se valores que permitem atribuir, com uma boa precisão, os deslocamentos químicos aos carbonos do anel A' de 2. Assim os valores de 112,0;



CALCULO EMPIRICO PARA OS
O ANEL A DA BEBEERINA 2

Figura 3.- Efeitos da Metilação na bebeerina em RMN- ^{13}C

Bebeerina 2



119,5; 128,4; 128,4; 143,5; 148,2 ppm foram atribuídos aos carbonos C_5 ; C_8 ; C_{4a} ; C_{8a} ; C_7 ; C_6 , respectivamente. Foram notadas diferenças nos carbonos C_6 e C_8 , os quais foram confirmados com a análise dos espectros de RMN- ^{13}C dos derivados de 2 e irradiação seletiva na frequência do próton sobre C_8 . Os demais deslocamentos químicos relativos aos carbonos sp^2 foram atribuídos aos carbonos do anel C, a saber, $C_9=133,2$; $C_{10}=120,2$; $C_{11}=142,8$; $C_{12}=145,9$; $C_{13}=115,2$; $C_{14}=125,8$ ppm, os quais também foram confirmados pela análise dos espectros dos diferentes derivados da bebeerina 2.

A metilação seletiva dos fenóis ligados aos carbonos C_7 e C_{12} da bebeerina 2 forneceram os derivados monometilados 10 e 11 (fig. 1). A análise dos deslocamentos químicos destes compostos mostrou sua coerência com a maioria dos deslocamentos químicos dos carbonos da bebeerina 2, exceto para os anéis A e C, nos quais observa-se os efeitos da transformação de fenóis em metoxilas. Assim foi observado no anel A do produto 10 que a metilação do fenol induziu desproteção nas posições: ipso $C_7=140,8$ ppm ($\Delta\delta=+3,1$ ppm), orto $C_6=151,7$ ppm ($\Delta\delta=+4,9$ ppm), $C_8=144,8$ ppm ($\Delta\delta=+6,3$ ppm) e para $C_{4a}=129,2$ ppm ($\Delta\delta=+5,3$ ppm). Por outro lado, no composto 11 a metilação do fenol no C_{12} induziu uma desproteção em ipso $C_{12}=148,8$ ppm ($\Delta\delta=+2,9$ ppm), proteção no $C_{13}=112,8$ ppm ($\Delta\delta=-2,4$ ppm) e pequenos efeitos nas demais posições.

Estes mesmos efeitos foram observados, em intensidades diferentes, pela análise dos deslocamentos químicos de ^{13}C do produto de dimetilação 9 da bebeerina 2 (fig. 3).

Conforme se observou, a metilação do fenol em C_7 no anel A (2→10) produz uma forte desproteção nos carbonos C_7 , C_8 , C_6 e C_{4a} , ipso, orto e para, respectivamente. Estes efeitos podem ser explicados considerando-se as fortes interações espaciais entre a metoxila de C_7 e os dois substituintes em orto, a qual se posiciona acima ou abaixo do plano do anel A, escapando à compressão espacial e deste modo impedindo a conjugação do oxigênio deste grupo com o sistema Π do anel A [25a] (fig. 4).

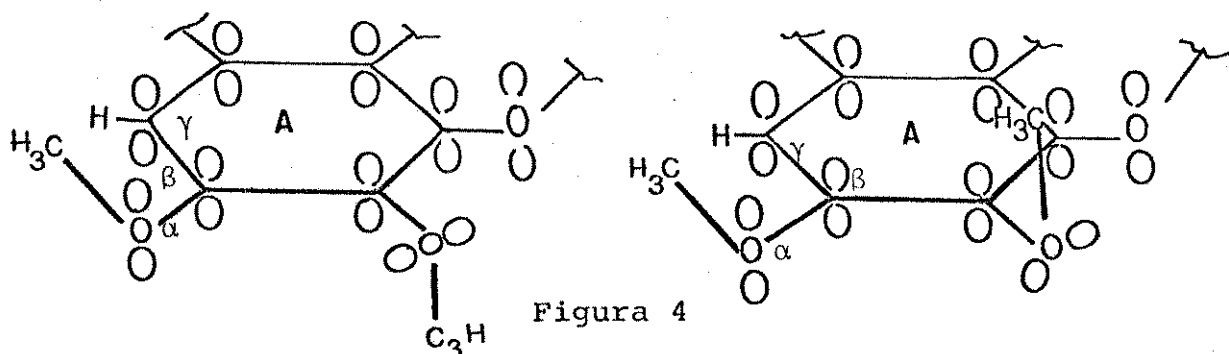


Figura 4

Este fato só ocorre quando a metoxila está duplamente substituída nas posições orto e é conhecido como inibição espacial da ressonância [26]. Nos casos onde houver apenas um único substituinte em orto, como no anel C, a metila fica no mesmo plano do anel aromático, produzindo uma interação γ com o C_{13} e consequente proteção (fig. 5), sem alterar a conjugação dos elétrons do oxigênio com o sistema Π do anel C

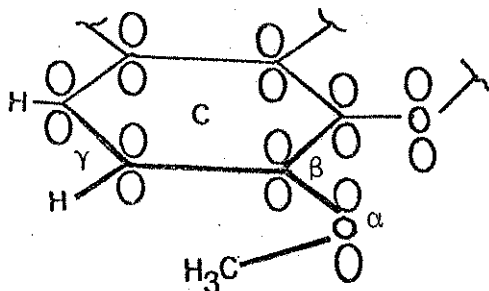


Figura 5

A acetilação dos fenóis sobre os carbonos C_7 e/ou C_{12} dos compostos 2, 8, 10 e 11 para produzir os compostos 14, 15, 12 e 13, respectivamente, apresenta efeitos semelhantes aos observados na acetilação da isocondodendrina (18→20) [25].

Vale a pena ressaltar que a acetilação do fenol orto mono-substituído (anel C), provoca uma acentuada desproteção no C_{13} indo de 2→14 ($\Delta\sigma=+7,0$ ppm) e 2→12 ($\Delta\delta=+7,2$ ppm) e atribuímos a esta desproteção efeitos puramente eletrônicos (fig. 6).

Devido à superposição de picos nos espectros de ^{13}C na região de carbonos sp^2 desta série usamos a técnica de inversão e recuperação para melhor assegurar a atribuição dos deslocamentos químicos e diferenciar os carbonos ligados dos não ligados a hidrogênios. O objetivo do uso desta técnica foi unicamente utilizar o tempo de relaxação relativo, e não o de fazer uma determinação de T_1 . Obtiveram-se os espectros dos compostos 2, 9 e 14 (figs. 7b, 8b, e 9b), nos quais as diferenças de relaxação podem ser claramente observadas. A tabela 2 apresenta os valores dos deslocamentos químicos dos carbonos sp^2 ligados a hidrogênios de 2, 9 e 14 extraídos dos espectros obtidos nas condições de inversão e recuperação.

FIGURA 6

Efeitos da Acetilação na bebeerina em RMN-¹³C

BEBERINA 2

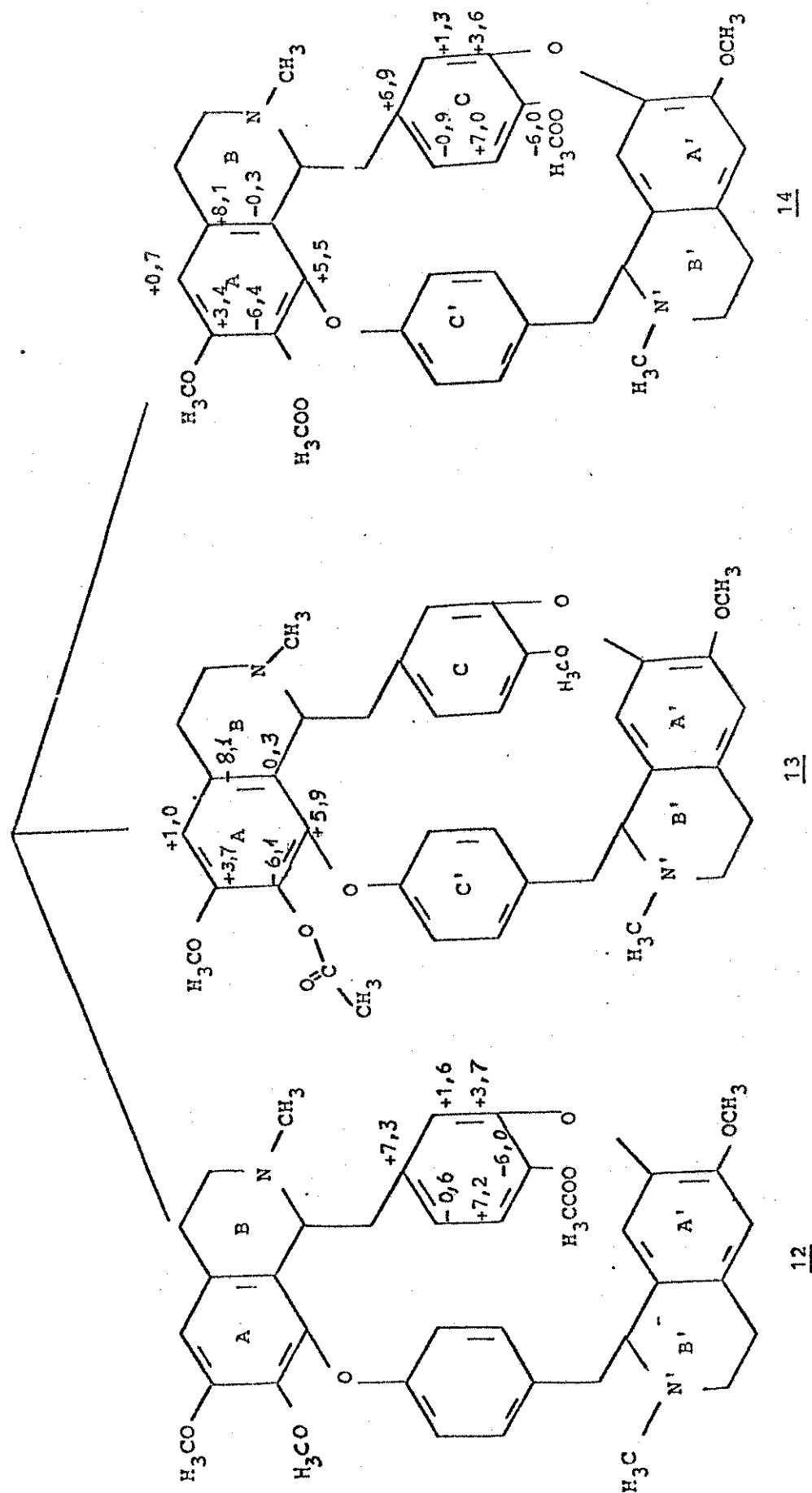


Tabela 2
Deslocamento Químico de RMN- ^{13}C dos carbonos CH obtido nas condições de inversão-recuperação.

C-H Subst.	5	5'	11'	13'	8'	10	13	14	14'	10'
2	107,7	112,0	114,7	113,1	119,5	120,2	115,2	125,8	129,2	131,3
9	108,7	112,1	114,7	112,9	116,2	122,1	111,7	125,0	129,0	131,9
14	108,4	112,0	114,6	113,6	117,4	121,5	122,2	124,9	129,0	131,7

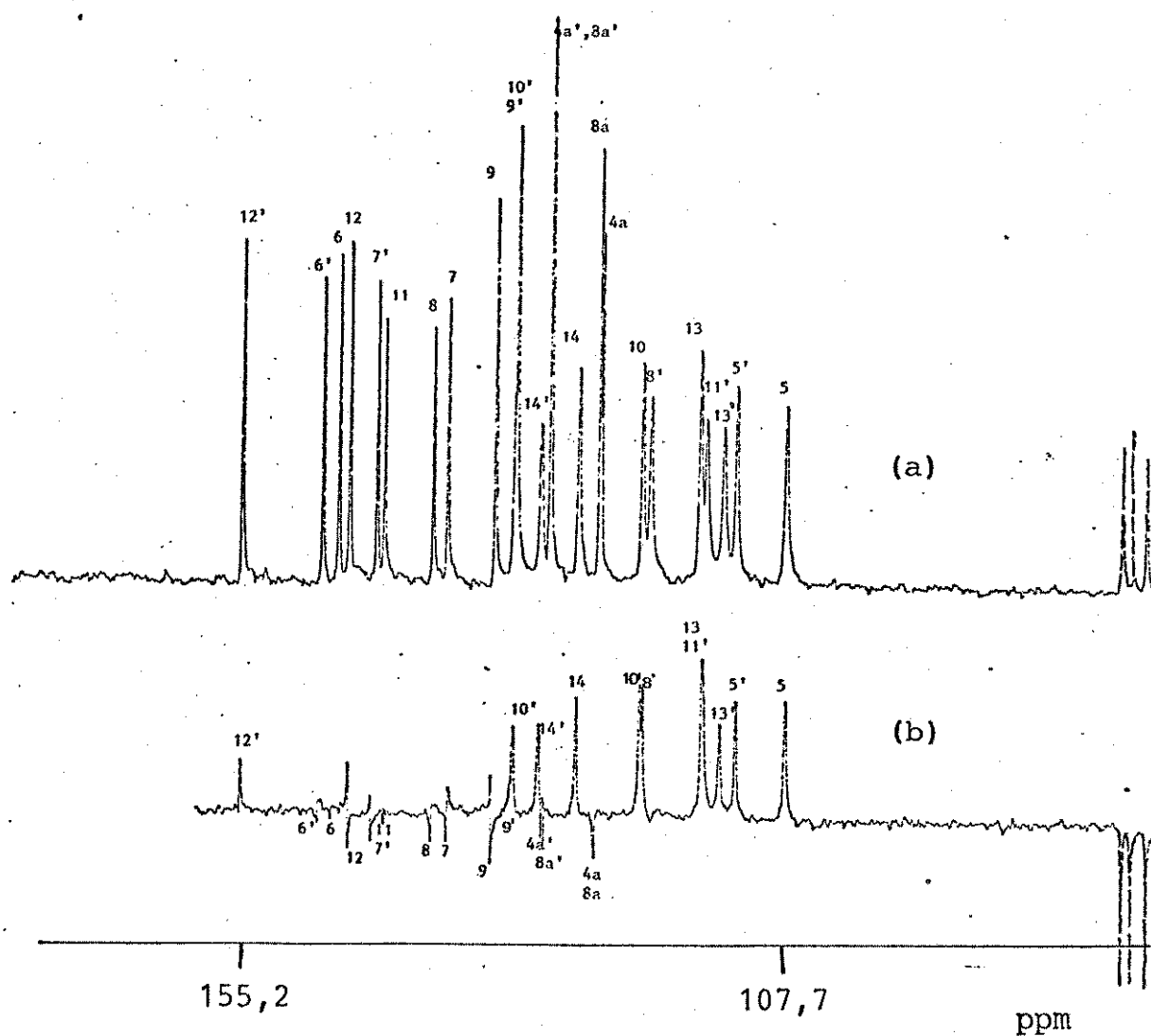


Figura 7 - Espectro de RMN- ^{13}C da bebeerina 2:
(a) totalmente desacoplado
(b) obtido nas condições de inversão-recuperação.

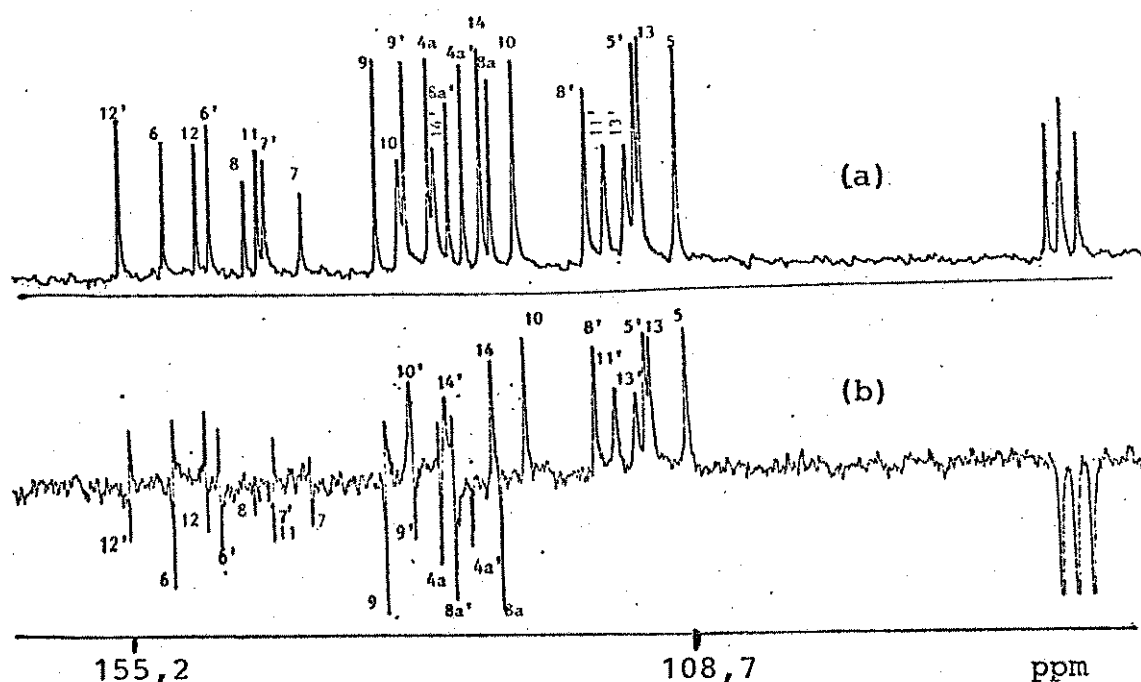


Fig.8 - Espectro de RMN- ^{13}C da 7,12,O,O-dimetil-bebeerina **9**

(a) - totalmente desacoplado

(b) - obtido nas condições de inversão-recuperação

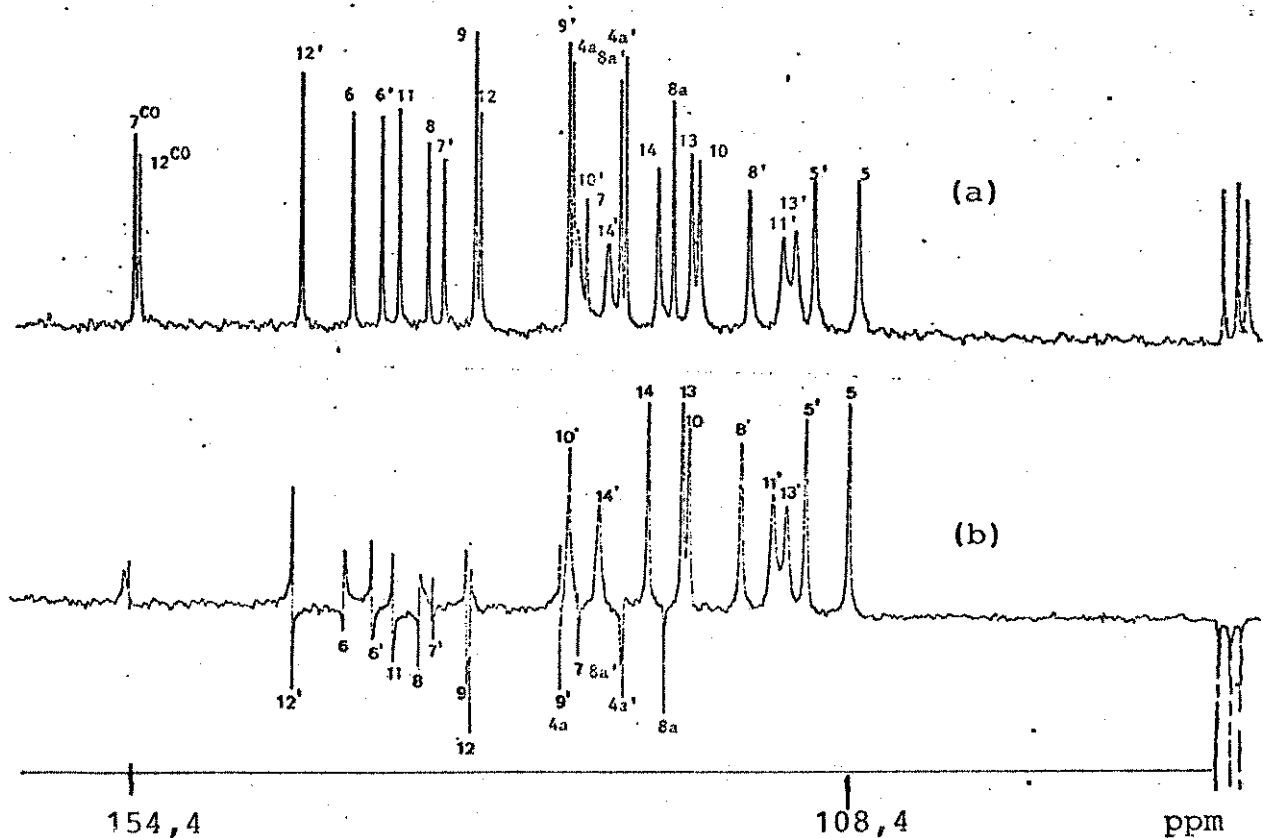


Fig. 9 - Espectro de RMN- ^{13}C da 7,12,O,O-diacetil bebeerina **14**

(a) - totalmente desacoplado

(b) - obtido nas condições de inversão-recuperação

Para concluir a atribuição dos carbonos sp^2 deve ser ressaltada a importância do emprego dos espectros de ^{13}C , feitos com irradiação seletiva, na frequência de prótons. Esta técnica permitiu a atribuição inequívoca do C_8' na bebeerina 2 e seus derivados.

Para o C_8' dos compostos 2, 10 e 11 foram atribuídos os valores de 119,5, 119,3 e 117,2 ppm.

O próton H_8' da bebeerina 2 absorve em $\delta = 6,04$ ppm e em seus derivados 10 e 11 em $\delta = 6,00$ e 5,60 ppm, respectivamente. Este deslocamento químico está a campo mais alto do que os demais prótons aromáticos. Esta observação facilitou consideravelmente a obtenção destes espectros de ^{13}C , assim irradiando na frequência de próton, 600 Hz em 10, 560 Hz em 11 e 604 Hz em 2, o dubleto que se observa no espectro totalmente acoplado a 119,3 ppm em 10 (fig. 11c), 117,2 ppm em 11 (fig. 12c) e 119,5 ppm em 2 (fig. 10c), tornou-se singlete, conforme se nota nas figuras 11b, 12b e 10b respectivamente. Observou-se que à medida que se aumenta o volume do substituinte sobre o C_{12} aumenta a compressão espacial sobre o C_8 , e conseqüentemente ocorre uma proteção no deslocamento químico deste carbono (tabela 3).

Tabela 3

Variação do Deslocamento Químico em RMN- ^{13}C de C_8 , da bebeerina em relação a seus derivados.

	<u>2</u> $\rightarrow$ <u>9</u>	<u>2</u> $\rightarrow$ <u>11</u>	<u>2</u> $\rightarrow$ <u>14</u>	<u>2</u> $\rightarrow$ <u>12</u>	<u>2</u> $\rightarrow$ <u>13</u>
C_8'	-3,3	-2,3	-2,1	-1,8	-3,2
$\Delta\delta$ (ppm)					

Os valores de deslocamentos químicos na região dos carbonos sp^3 da bebeerina 2 podem ser divididos em dois grupos: 64,7; 44,6; 41,3; 39,5; 24,1 ppm foram atribuídos aos carbonos $C_{1'}$; $C_{3'}$; $N'CH_3$; $C_{\alpha'}$ e C_4 , no anel B' tomando a laudanosina 17 como modelo, e 59,8; 43,6; 41,3; 39,5 e 21,6 ppm atribuídos aos C_1 , C_3 , $N-CH_3$, C_{α} , C_4 respectivamente, por comparação com o anel B da isocondodendrina 18 [25]. Esta atribuição mostra-se coerente com a dos demais compostos desta série (tabela 1).

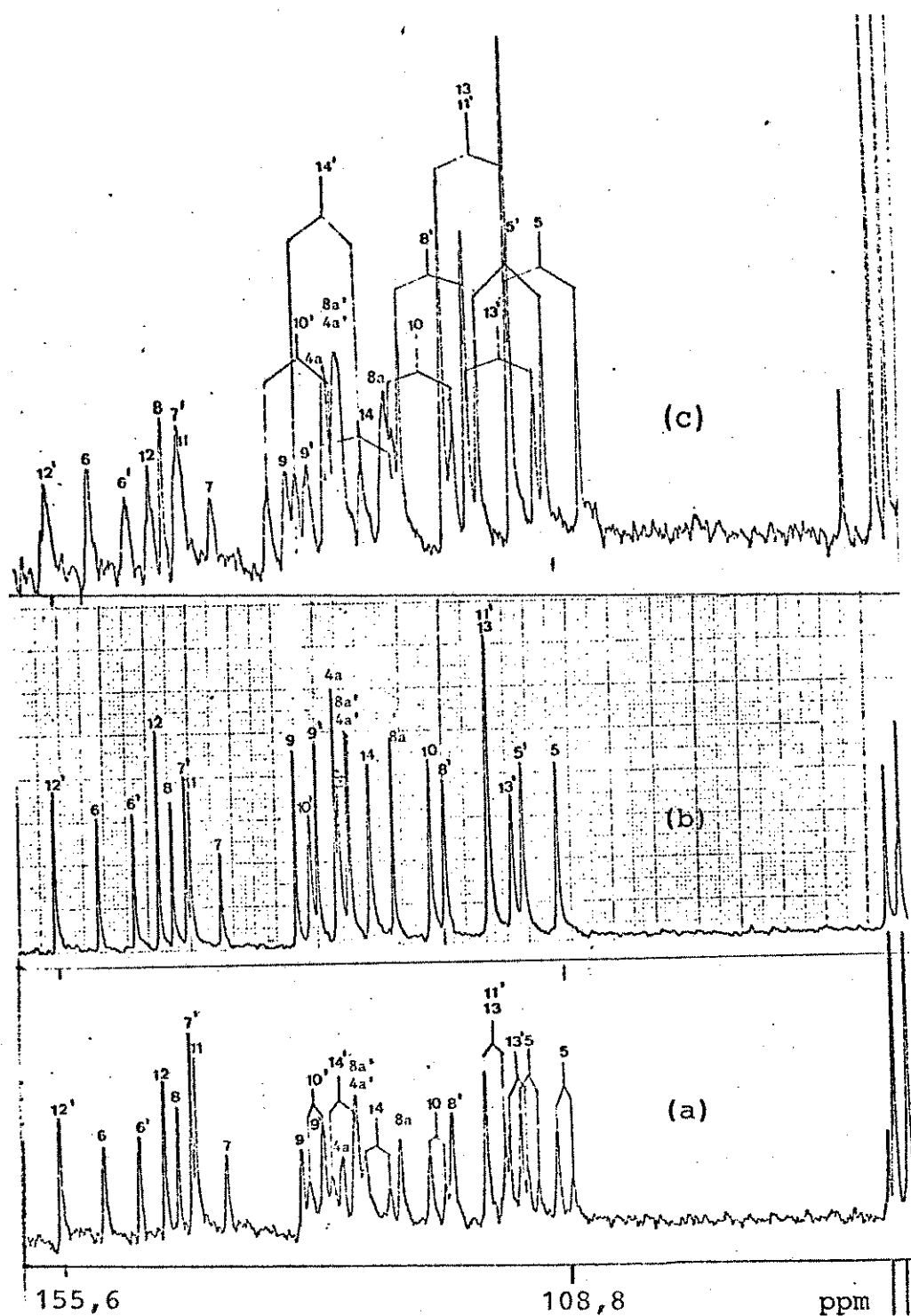


Fig. 11 - Espectro de RMN- ^{13}C da 7,0-metilbebeerina 10

- (a) - totalmente desacoplado
- (b) - obtido através da irradiação na frequência de próton.
- (c) - totalmente acoplado.

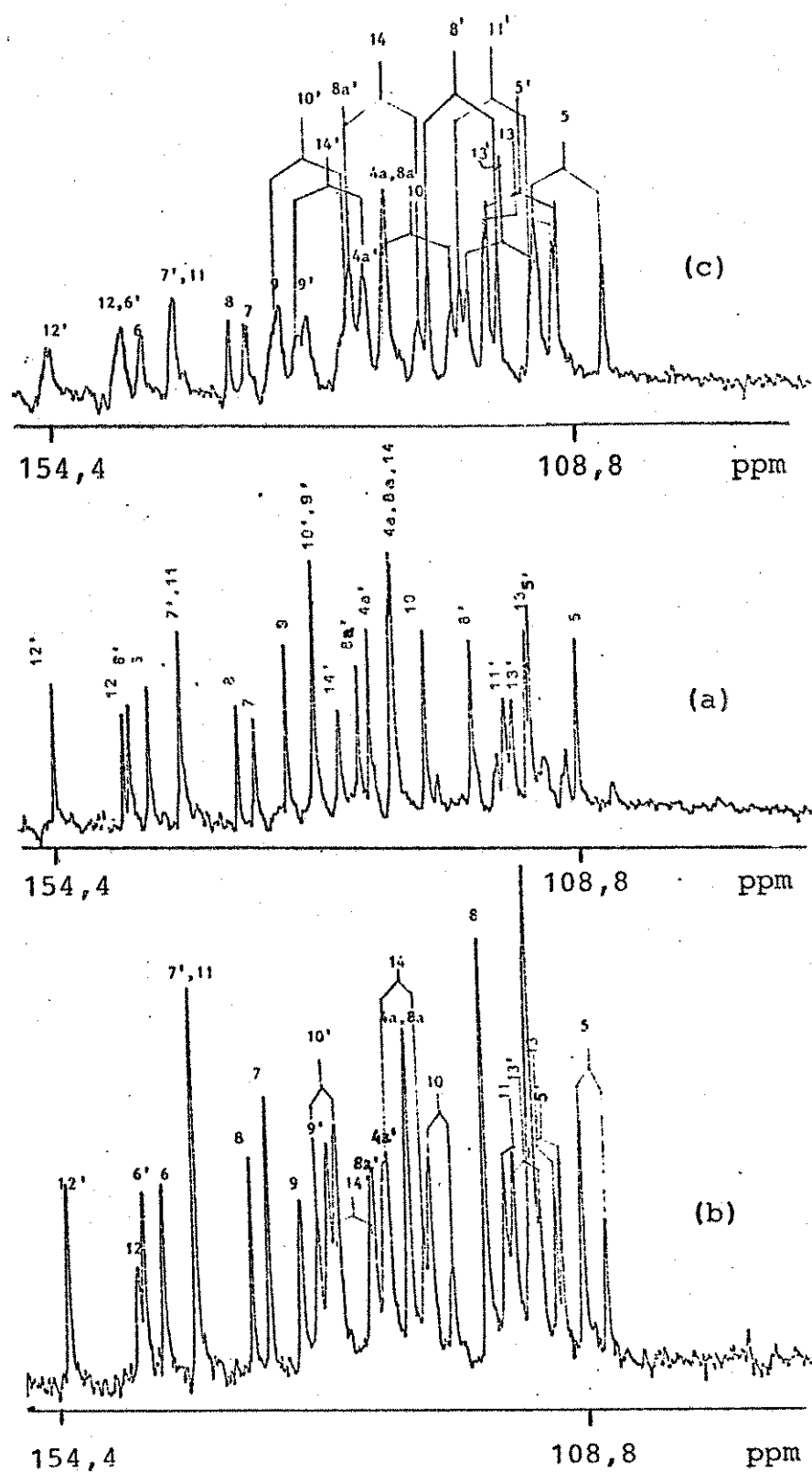


Fig. 12 - Espectro de RMN- ^{13}C da 12,0-metilbebeerina 11

(a) - totalmente desacoplado

(b) - obtido através da irradiação na frequência de próton.

(c) - totalmente acoplado

2.1. Aspectos conformacionais dos alcalóides tipo bebeerina.

Da atribuição cuidadosa de toda esta série de compostos ressaltam-se pontos interessantes que dão margem a uma análise dos aspectos conformacionais dos alcalóides bebeerínicos, principalmente em relação aos anéis B e B' e à estrutura macrocíclica de 18 membros extremamente complexa, formada pela junção das duas porções benzilisoquinolínicas que constituem estes alcalóides.

Os anéis B e B' destes compostos foram enfocados visando detectar dados que indicassem uma conformação preferencial para os substituintes ali presentes. Com o uso de modelos "Dreiding" construíram-se todas as semi-cadeiras possíveis considerando as configurações R ou S no C₁ ou C₁' (figura 13).

Propõe-se que os valores de δ dos carbonos C₄ ou C₄' sejam diagnósticos da posição relativa do N-CH₃ ou N'-CH₃. Assim, considerando-se o anel B' do composto 2, o C₄, a 24,1 indica que o N'-CH₃ está em posição preferencialmente equatorial. Por outro lado, o C₃, a 44,6 ppm ($\Delta\delta_{16 \rightarrow 2} = -1,7\text{ppm}$) é resultado de uma interação "γ gauche" entre o C α ' e C₃, concluindo-se que a fórmula 13 B é aquela que melhor explica o deslocamento dos carbonos desta parte da estrutura de 2. O C₄ a 21,6 ppm indica claramente uma maior interação com o N-CH₃, que assim deve estar em posição axial, tendo o anel B ou conformação expressa pela figura 13 D.

Comparando-se 2 com seu diastereoisomero a condrocurina 8 nota-se que os deslocamentos químicos dos carbonos são na totalidade muito semelhantes, exceto para C₈' que sofre proteção de $\Delta\delta = -1,6\text{ ppm}$ ($\delta = 119,5\text{ ppm}$ em 2 para $\delta = 117,9\text{ ppm}$ em 8), e para C₃, que sofre desproteção de $\Delta\delta = +1,9\text{ ppm}$ ($\delta = 44,6\text{ ppm}$ em 2 para $\delta = 46,5\text{ ppm}$ em 8). A conformação preferida para o anel B' de ambos os compostos 2 e 8 é uma semi-cadeira onde o C α ' está pseudo-axial em 2 e pseudo-equatorial em 8 (pág. 24)

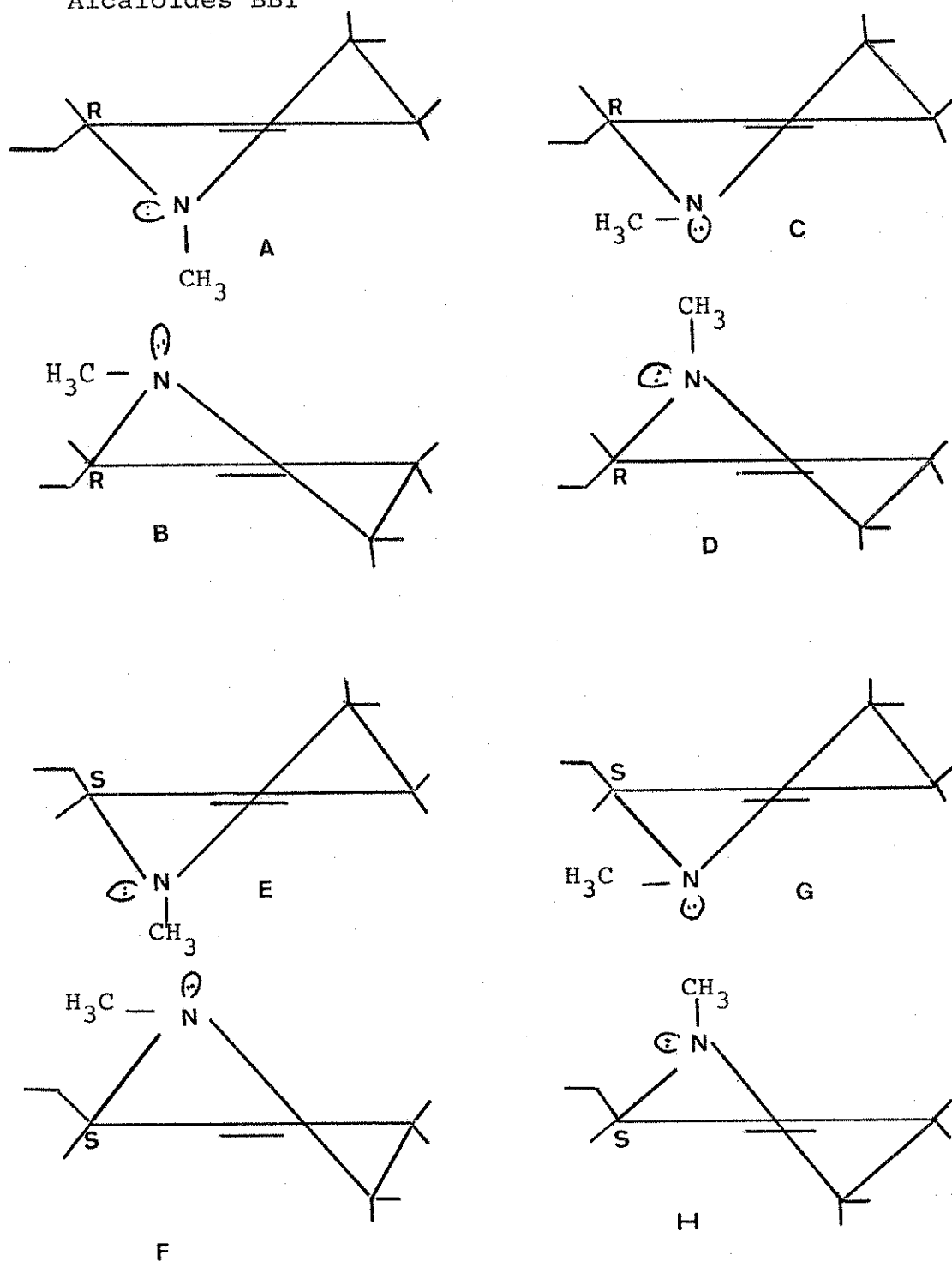
Tabela 4

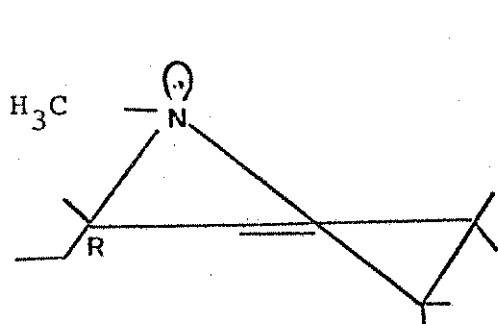
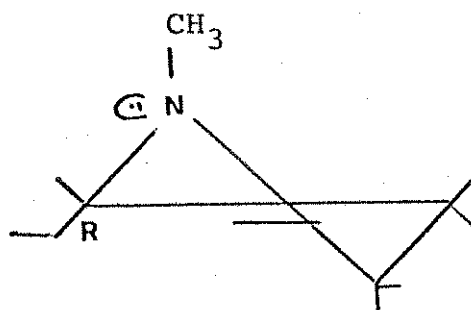
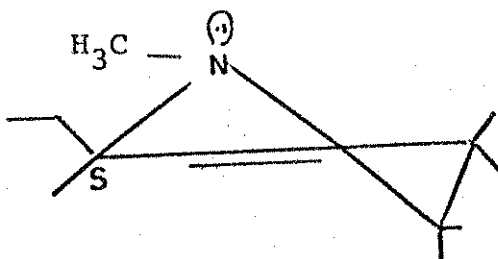
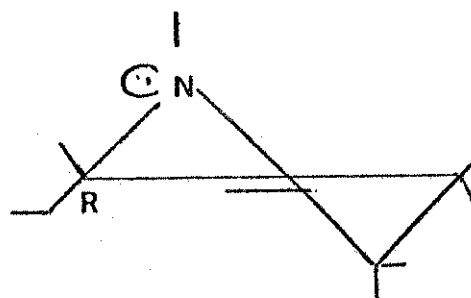
Deslocamentos Químicos em RMN-¹³C dos carbonos C₈' e C₃, em 8 e 2.

Composto	C ₈ , ppm	C ₃ , ppm
8	117,9	46,5
2	119,5	44,6
$\Delta\delta$	-1,6	+1,9

FIGURA 13

Semi-cadeiras possíveis para o anel B ou B' dos
Alcalóides BBI



Anel B' de 2Anel B de 2
CH₃Anel B' de 8Anel B de 8

Desta forma notou-se uma interação peri entre o C₈, e o C α', e uma eliminação da interação "γ gauche" entre Cα' e C3', causando proteção no C₈, ($\Delta\delta = -1,6$ ppm) e desproteção no C₃, ($\Delta\delta = +1,9$ ppm), respectivamente, na condrocurarina 8 (tabela 4).

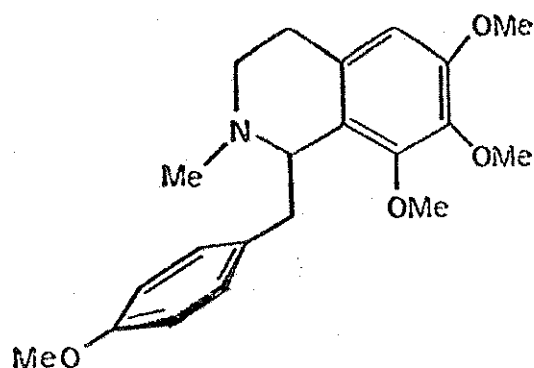
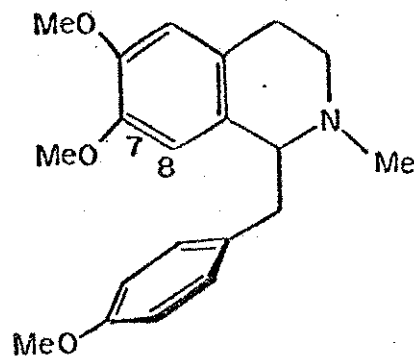
Os espectros de RMN-¹H desses alcalóides foram cuidadosamente analisados com vista a uma comparação com os dados de RMN-¹³C. Os valores dos deslocamentos químicos estão apresentados na tabela 5.

Conforme já foi visto anteriormente, o C₈, sofre proteção quando o fenol na posição C₁₂ é metilado ou acetilado por transformação de 2 → 9, 2 → 11, 2 → 13, 2 → 12 e 2 → 14. O mesmo se observa com relação aos C_{4a}, e C₆, que também sofrem proteção, embora em menor intensidade. No espectro de próton o H₈, é protegido enquanto o H₁₄, sofre desproteção. A fim de melhor compreender estas modificações, que sem dúvida estariam relacionadas às conformações assumidas pelo anel macrocíclico de 18 membros, fez-se um estudo conformacional usando-se modelos "Dreiding".

Sabe-se que a laudamosina 17 adquire uma conformação preferida, onde o anel C fica dobrado e abaixo do plano dos anéis A e B. A presença de um substituinte no C₈, como no composto 23 [30], faz com que o anel C tenda a se afastar dos anéis A e B.

Tabela 5 - Dados de RMN-¹H da bebeerina e seus derivados.

Substância	δ (ppm)							
	OMe	NMe	H-5	H-5'	H-8'	H-10	H-13	H-14
<u>2</u>	3,97 (s)	2,55 (s), 2,35 (s)	6,75 (s)	6,61	6,04	6,66 (d, J = 2,0)	6,87 (d, J = 8,3)	7,03 (dd, J = 2,0; 8,3)
<u>9</u>	3,93; 3,91, 3,76; 3,74	2,56; 2,34	6,77	6,64	5,59	6,62 (d, J = 2,0)	6,87 (d, J = 8,3)	7,23 (dd, J = 2,0; 8,3)
<u>10</u>	3,95; 3,92, 3,80	2,60; 2,32	6,77	6,64	6,00	6,71 (d, J = 2,0)	6,88 (d, J = 8,3)	7,03 (dd, J = 2,0; 8,3)
<u>11</u>	3,92; 3,90 3,74	2,51; 2,34	6,74	6,60	5,60	6,54 (d, J = 2,0)	6,86 (d, J = 8,3)	7,23 (dd, J = 2,0; 8,3)
<u>12</u>	3,85; 3,82 3,70	2,52; 2,30 2,12	6,53	6,63	5,60	6,58 (d, J = 2,0)	6,91 (d, J = 8,5)	7,18 (dd, J = 2,0; 8,5)
<u>13</u>	3,90; 3,85, 3,70	2,55; 2,30 2,07	6,70	6,57	5,50	6,60 (d, J = 2,0)	6,78 (d, J = 8,5)	7,15 (dd, J = 2,0; 8,5)
<u>14</u>	3,83	2,30; 2,51 2,11 2,06	6,58	6,61	5,58	m	6,91 (d, J = 8,3)	7,13 (dd, J = 2,0; 8,3)

2317

Na série bebeerina os anéis A', B' e C' adotam a conformação dobrada semelhante a laudanosina 17. Os anéis A, B e C apresentam uma conformação estendida, em virtude da substituição no C₈, que afasta o anel C de forma semelhante ao que se observa no composto 23. Em função das análises desenvolvidas sugere-se que em solução estes alcalóides adquirem conformações preferidas apresentada na figura 14 para a série bebeerina 2 e na figura 15 para a condrocurina 8.

Em função da conformação proposta para a bebeerina 2 (fig. 14) observou-se que quando se introduz um substituinte maior na posição C₁₂ o anel C sofre rotação projetando o C₁₂ para a parte externa da molécula a fim de aliviar a compressão espacial existente no interior desta. Esta rotação aproxima o H₈, ao mesmo tempo que afasta o H₁₄, da região de proteção anisotrópica do anel C'. Por exemplo na transformação da bebeerina 2 em 7,12,0,0-dimetilbebeerina 9, nota-se proteção do próton H₈, ($\Delta\delta = -0,45$ ppm) e desproteção do H₁₄, ($\Delta\delta = +0,20$ ppm) pág 29. A rotação altera também a conjugação do éter difenílico A'-O-C destes alcalóides aumentando a conjugação do oxigênio com o anel A' e causando uma proteção nos deslocamentos químicos dos carbonos C₈, C₆, e C_{4a}. O C₆, é o menos afetado, devido a efeitos secundários relativos à presença da metoxila.

Comparando-se as conformações propostas para a bebeerina 2 (fig. 14) e condrocurina 8 (fig. 15) observa-se que neste último o H₈, está mais direcionado para o interior da zona de proteção do anel C'. A maior proteção no deslocamento químico do

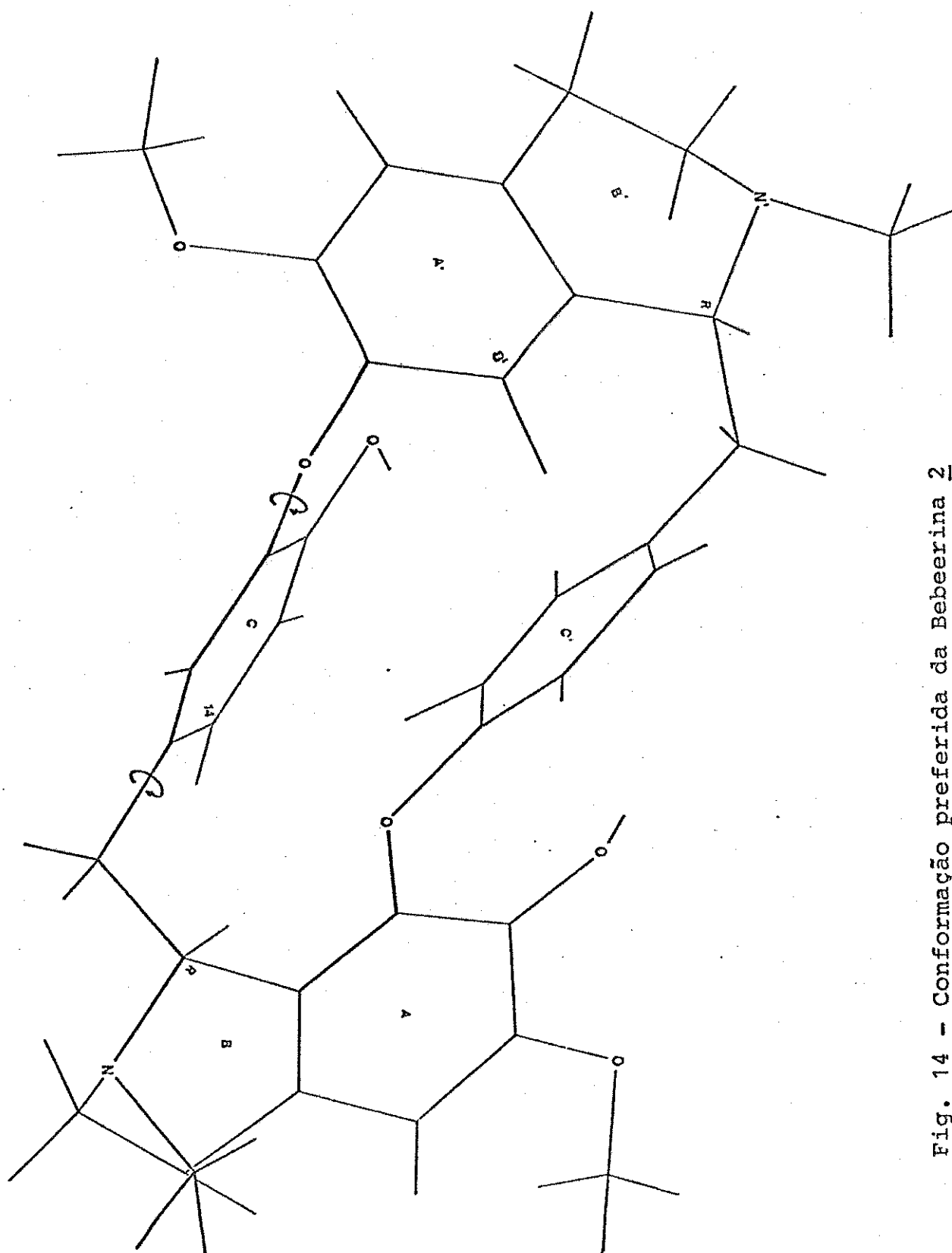


Fig. 14 - Conformação preferida da Bebeerina 2

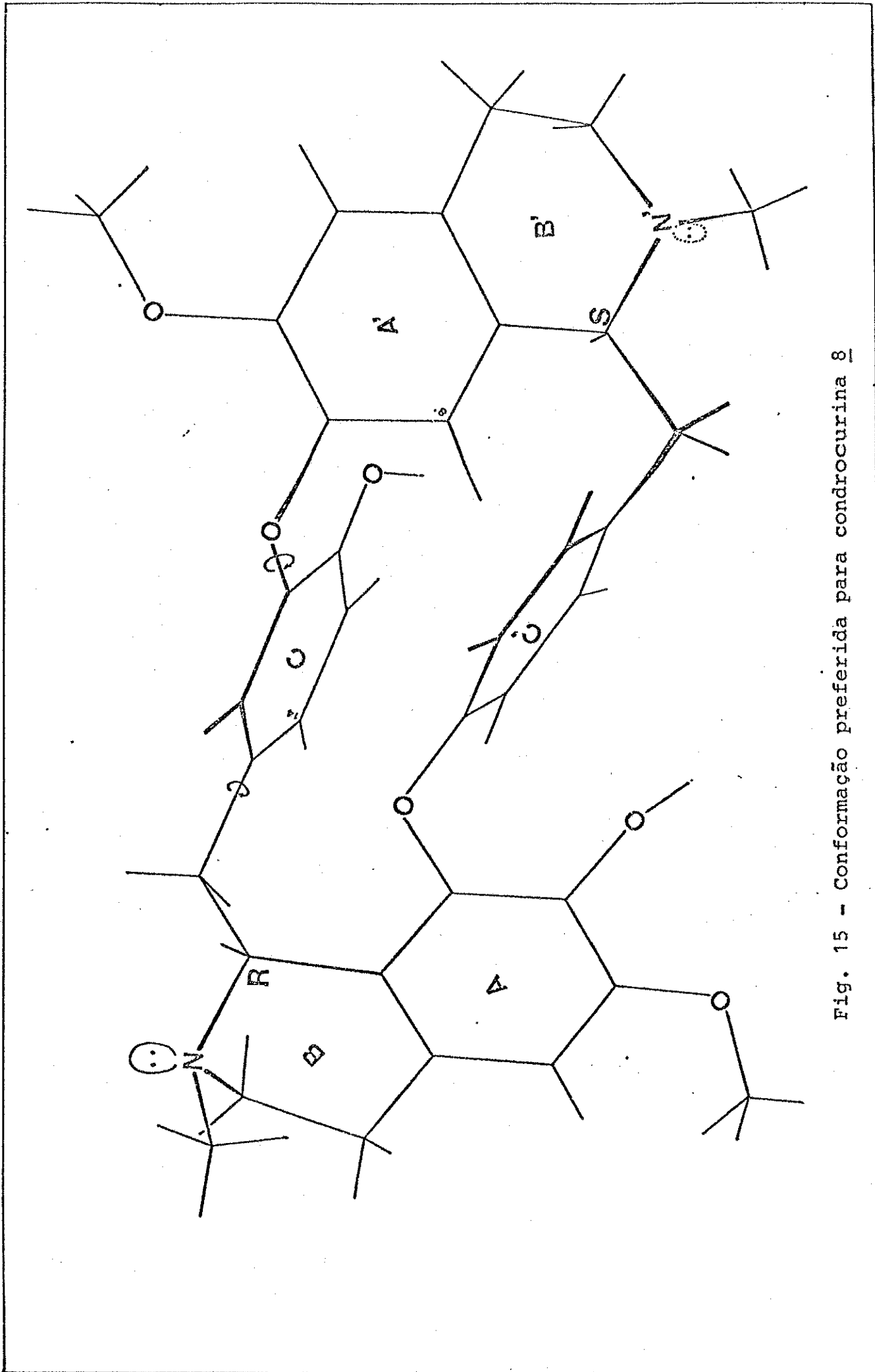
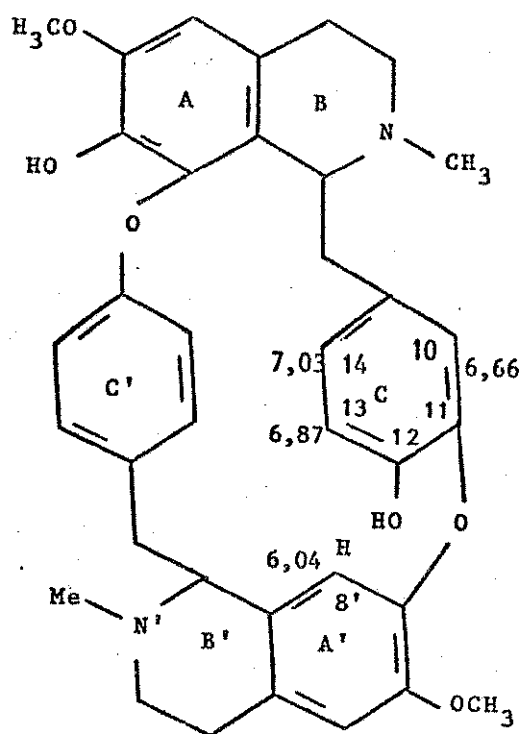
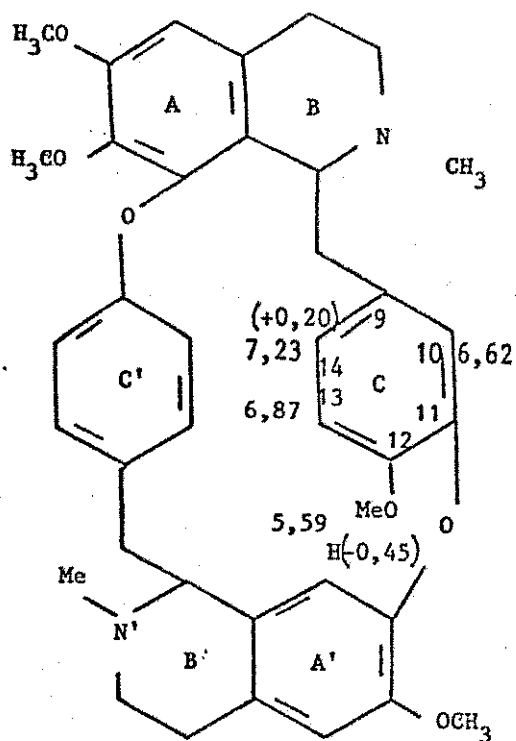


Fig. 15 - Conformação preferida para condrocurina 8

H_8 , da condrocurina 8 ($\delta = 5,90$ ppm) em relação ao H_8 , da bebeerina 2 ($\delta = 6,04$ ppm) confirma esta observação e suporta a conformação proposta para os compostos desta série.



Bebeerina 2



7,12-O,O-dimetilbebeerina 9

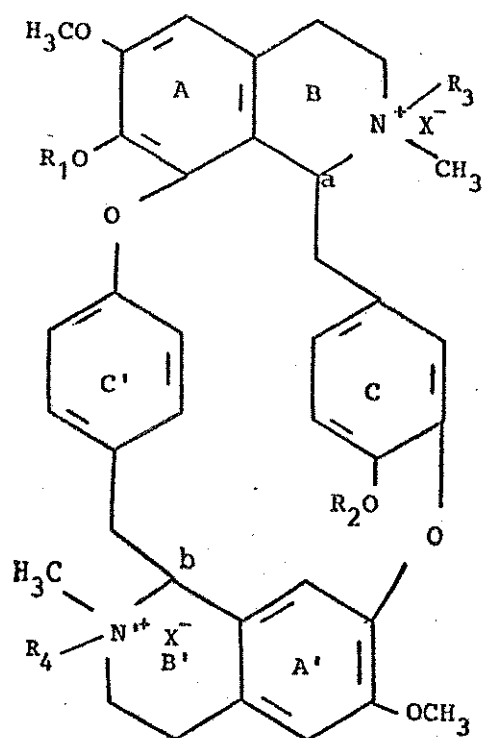
2.2. Alcalóides quaternários do tipo bebeerina e isocondodendrina

Os sais quaternários dos alcalóides BBI estão amplamente distribuídos na natureza, atribuindo-se a eles uma grande importância na química farmacêutica [1]. Entre estes alcalóides existem muitas estruturas de difícil resolução, e um exemplo, já citado anteriormente, é a (+) tubocurarina 1b, que é um sal monoquaternário, e por muito tempo foi considerada um sal diquaternário 2a [14, 28].

A RMN- ^{13}C destes sais apresentam vários aspectos importantes, entre os quais ressaltam-se a comprovação das atribuições dos deslocamentos químicos aos carbonos dos anéis B e B' da bebeerina 2, confirmando as sugestões das conformações preferidas destas moléculas, e a observação dos efeitos de transformação do nitrogênio terciário em quaternário no sistema tetrahydroisoquinolina em RMN- ^{13}C .

Uma correlação dos dados espectrais dos sais quaternários da bebeerina e seus derivados nos permite assinalar sem maiores dificuldades os carbonos das moléculas desta série. Esta correlação foi feita entre os seguintes compostos: cloreto de (+)-tubocurarina 1b, iodeto de N,N'-dimetilisocondodendrina 24, iodeto de N,N',-dimetilbebeerina 25, iodeto de O,O-dimetil, N,N'-bebeerina 26, cloridrato de bebeerina 27 e cloreto de O,O-dimetil-N,N'-dimetilcondrocurina 28 (tabela 6, anexo 2) [32, 33].

A transformação de uma base para um sal quaternário N-metilado, provoca alterações em todos os deslocamentos químicos dos carbonos pertencentes aos anéis B e B', assim como nos carbonos $\text{C}_9, \text{C}_9', \text{C}\alpha$ e $\text{C}\alpha'$. Estas alterações são resultantes de efeitos eletrônicos e espaciais, podendo ser observados quando se transforma os compostos 2 $\rightarrow$ 25, 9 $\rightarrow$ 26, 19 $\rightarrow$ 24. (pág 34 e 35)



- 1b - $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=CH_3$; $X=Cl^-$ (a,b=R,S)
25 - $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=CH_3$; $X=I^-$ (a,b=R,R)
26 - $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_3$; $X=I^-$ (a,b=R,R)
27 - $R_1=R_2=R_3=R_4=H$; $X=Cl^-$ (a,b=R,R)
28 - $R_1=R_2=R_3=R_4=Me$; $X=Cl^-$ (a,b=R,S)

De acordo com o que foi visto anteriormente na análise conformacional da bebeerina 2, o grupo N-CH₃ ocupa uma posição preferencialmente axial no anel B e, conseqüentemente a entrada do novo grupo metila deverá ser na posição equatorial. Neste anel observa-se uma desproteção nos carbonos C₃ ($\Delta\delta = +11,4$ ppm) e C₁ ($\Delta\delta = +6,1$ ppm) devido a efeitos eletrônicos pelo comprometimento do dubleto do nitrogênio na formação do sal 25. A introdução do metila na posição equatorial provoca uma interação "γ gauche" com o C_α ($\Delta\delta = -2,7$ ppm). O C_{8a}, também é protegido em função do efeito γ acentuado pela fixação de uma das metilas em posição axial ($\Delta\delta = -4,1$ ppm). Os deslocamentos químicos $\delta = 51,1$ ppm [$2N^+CH_3$ (axial)]; 52,9, 52,4 ppm [$2N^+CH_3$ (equatorial)] foram atribuídos às metilas sobre os nitrogênios dos anéis B e B' (página 33).

Tabela 6

δ (ppm) de ^{13}C dos alcalóides BBI quaternários das séries bebeerina-condrocurina-isocondodendrina

<u>C</u>	<u>1b</u>	<u>28</u>	<u>25</u>	<u>26</u>	<u>27</u>	<u>24</u>
1	68,7	68,5	65,9	66,5	61,9	69,2
3	54,5	54,7	55,0	55,3	45,0	54,3
4	23,6	23,6	23,6	24,3	21,1	23,8
4a	120,1	125,4	120,4	125,6	120,0	121,2
5	108,7	109,7	108,8	110,3	107,9	109,8
6	149,6	154,3	149,0	154,4	148,9	149,8
7	138,8	140,4	137,5	140,4	137,7	137,5
8	137,4	143,8	138,2	144,9	138,2	138,6
8a	119,8	119,9	119,9	121,2	120,0	119,2
α	38,6	39,7	36,8	37,4	40,2	37,7
9	129,0	130,8	129,1	130,2	128,0	127,4
10	124,0	123,6	123,3	124,0	120,0	129,8
11	142,4	142,5	142,0	143,0	142,1	118,2
12	148,8	149,2	147,7	149,4	147,7	154,6
13	116,7	114,5	117,1	114,1	116,5	114,9
14	127,4	127,8	123,9	124,6	126,0	129,4
1'	65,1	72,7	72,5	73,4	64,7	69,2
3'	45,9	54,2	55,0	55,5	44,4	54,3
4'	22,6	23,6	23,6	24,3	21,1	23,8
4a'	124,4	123,2	123,1	123,6	123,5	121,2
5'	112,3	112,9	113,0	113,7	112,3	109,8
6'	150,3	150,9	149,9	151,4	149,2	149,8
7'	146,4	146,0	145,2	145,4	144,2	137,5
8'	118,4	116,7	117,1	117,9	116,8	138,6
8a'	121,0	121,3	122,7	123,1	121,9	119,2
α'	40,0	37,0	38,0	38,8	39,7	37,7
9'	129,9	129,5	128,6	129,7	127,3	127,4
10'	134,0	134,1	131,6	132,3	131,9	129,8
11'	115,3	114,5	115,5	115,5	114,3	118,2
12'	156,4	156,5	155,7	156,6	155,1	154,6
13'	113,1	112,9	113,0	113,7	113,7	114,9
14'	130,8	131,2	129,9	130,9	130,1	129,4
⁺ NMe	40,5 (N'),	*51,0,	51,1,	*51,4,	40,4,	51,8,
		*51,2,	51,1,	*51,6,	40,4,	51,8,
	* 51,3 (N),	+52,9,	*52,4,	+52,8,		53,0,
		+54,7	*52,9	+53,5		53,0
	* 54,5 (N)					
OMe	56,4,	§56,1,	+56,4,	§56,7,	55,9,	57,0,
	56,4	§56,5,	+56,7	§56,9,	55,9	57,0
		56,5,		57,3,		
C ₇ OCH ₃		60,7		61,4		

Obs. Os sinais *, + e § significam que os dados podem estar invertidos.

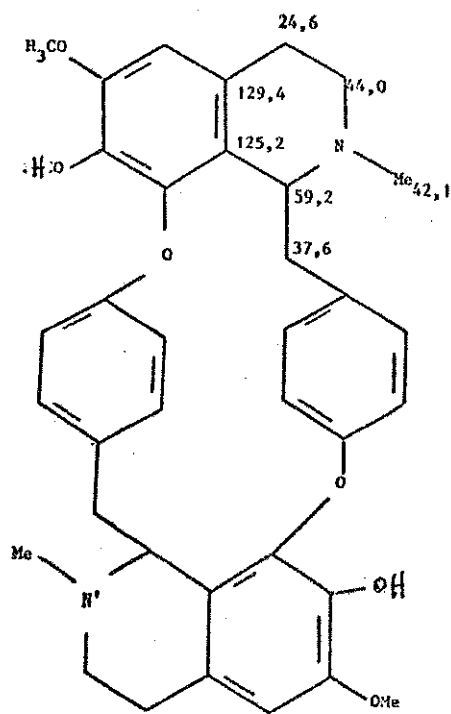
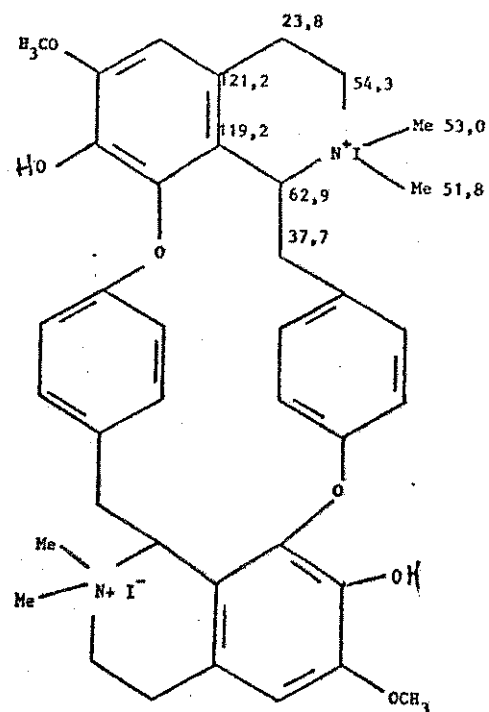
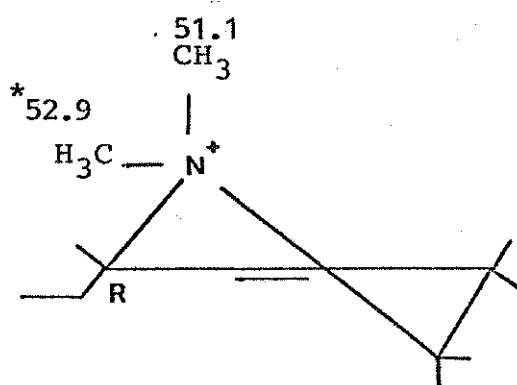
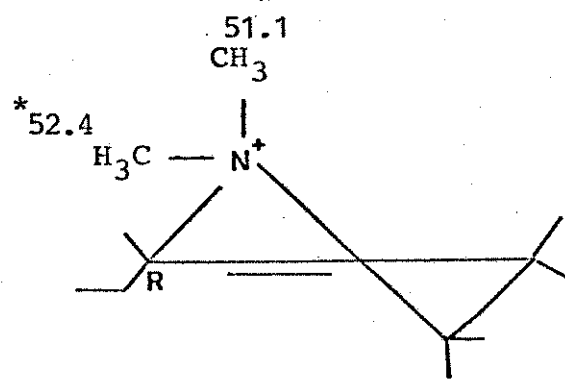
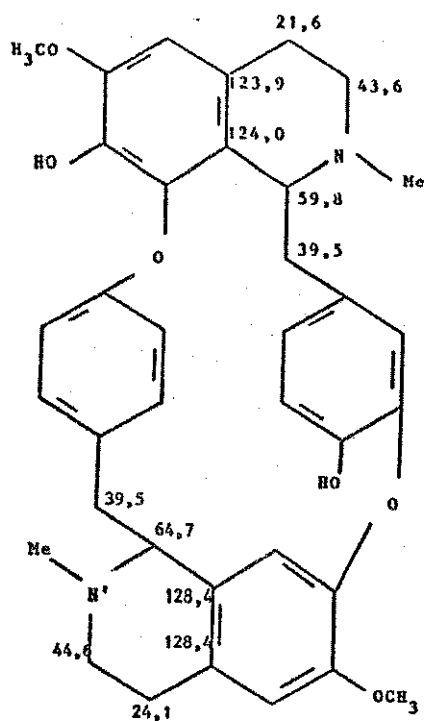
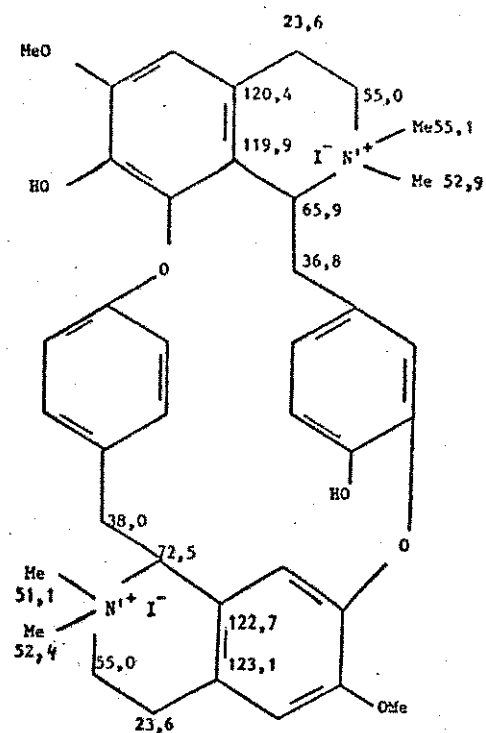
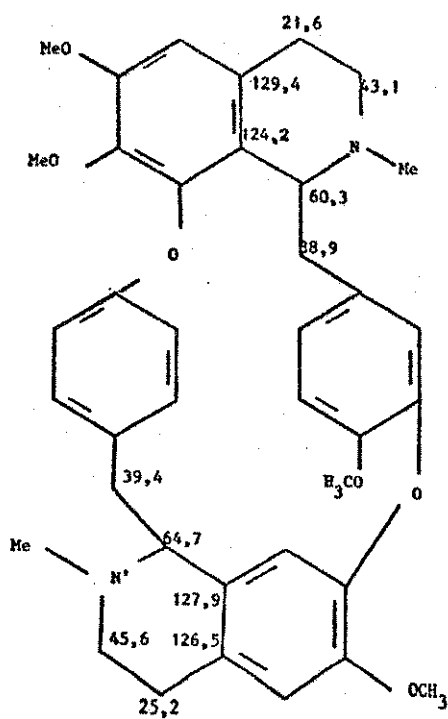
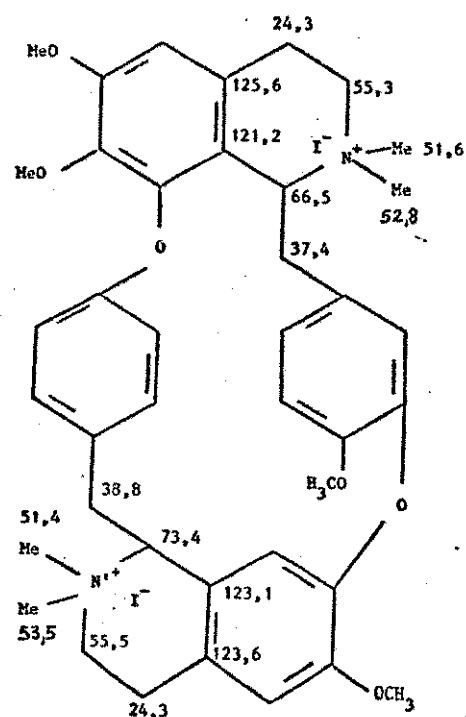
1924Anel B' de 25Anel B de 25

Fig. 16

Conformação preferida para os anéis B e B' de 25

* - os deslocamentos químicos podem ser interconvertidos.

225926

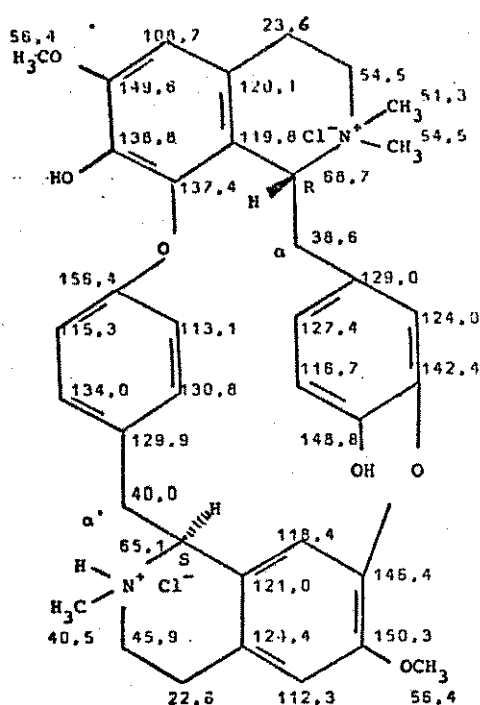
O comprometimento do dubleto do nitrogênio dos alcalóides desta série para um iodeto N-metilado perturba a conjugação dos anéis A, A', C e C' provocando proteção nos carbonos ligados diretamente aos anéis B ou B', e pequena desproteção nos carbonos situados a duas ou três ligações em relação ao anel B ou B'.

No anel B' viu-se, que o grupo N'-CH₃ ocupa, na bebeerina 2, uma posição preferencialmente equatorial. A transformação de 2 → 25 provocou neste anel desproteção eletrônica em C₃, ($\Delta\delta$ = +10,4 ppm) e C₁, ($\Delta\delta$ = +7,8 ppm). Examinando-se a semicadeira B' na figura 16, nota-se que a entrada da metila na posição axial, introduz uma interação "γ gauche" com o C₄, sendo este efeito atenuado pelo efeito eletrônico de desproteção em sentido contrário, resultando numa pequena proteção ($\Delta\delta$ = -0,5 ppm).

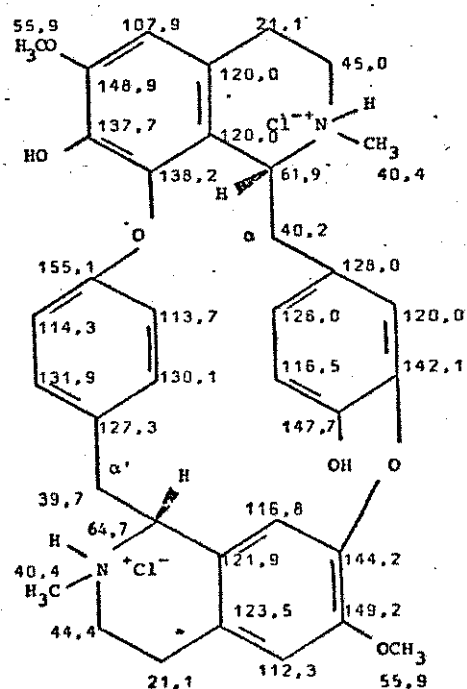
Nos carbonos C_α' e C_{8a}', confirma-se a esperada interação "γ gauche" de proteção de $\Delta\delta$ = -1,5 e -5,7 ppm, respectivamente.

A transformação da bebeerina 2 em cloridrato 27 mostrou efeito pouco acentuado nos deslocamentos químicos dos carbonos próximos aos nitrogênios, o contrário do que acontece na formação do iodeto de N,N'-dimetil, bebeerina: 25.

A transformação da isocondodendrina 19 [25] em seu sal N,N'-dimetilado 24 mostra efeitos semelhantes (já vistos), indo de 2 → 25.



(R,S) cloreto de d-tubocurarina 1b



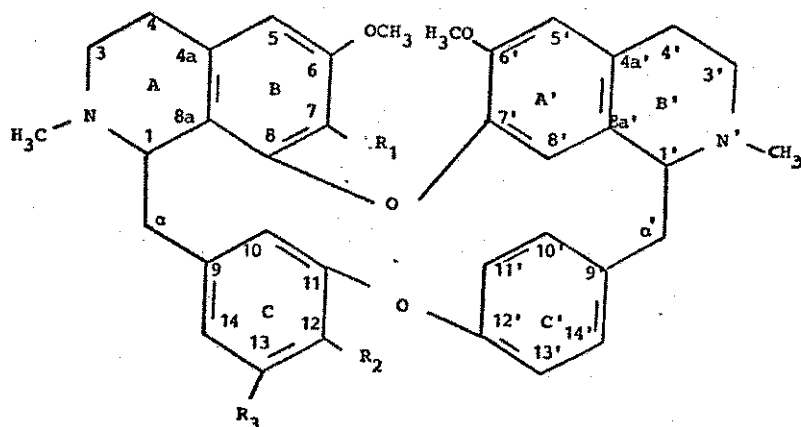
(R,R)-cloridrato de bebeerina 27

A análise do espectro de RMN- ^{13}C da d-tubocurarina 1b mostrou que este composto é efetivamente um cloridrato de um sal monoquaternário [28].

3. Alcalóides tipo Berbamina

Os alcalóides BBI do tipo berbamina possuem suas unidades BI unidas "cauda-cauda". Embora haja esta diferença nas ligações éter-difenílicas das porções BI, os alcalóides desta série possuem muitas analogias com os da série bebeerina. Portanto, a experiência adquirida na análise de RMN- ^{13}C anteriormente feita, será de grande utilidade.

A atribuição dos deslocamentos químicos de ^{13}C da phaeanthina 29; tenuipina 30; nortenuipina 31; berbamina 32; O-acetilmortenuipina 33 e O-acetil berbamina 34 (tabela 7, anexo 3); foi feita através da análise dos espectros obtidos em DFL e DA, além dos efeitos de O-metilação e O-acetilação, de forma análoga à já empreendida na série bebeerina.



29 phaeanthina; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$; $\text{R}_3=\text{H}$ (R,R)

30 ternuipina; $\text{R}_1=\text{OMe}$; $\text{R}_2=\text{R}_3=-\text{OCH}_2\text{O}-$ (S,S)

31 nortenuipina; $\text{R}_1=\text{OH}$; $\text{R}_2=\text{R}_3=-\text{OCH}_2\text{O}-$ (S,S)

33 O-acetilmortenuipina; $\text{R}_1=\text{OCOCH}_3$; $\text{R}_2=\text{R}_3=-\text{OCH}_2\text{O}-$ (S,S)

32 berbamina; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=\text{OH}$; $\text{R}_3=\text{H}$ (R,S)

34 O-acetilberbamina; $\text{R}_1=\text{OCH}_3$; $\text{R}_2=-\text{OCOCH}_3$; $\text{R}_3=\text{H}$ (R,S)

35 tetrandrina; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$; $\text{R}_3=\text{H}$ (S,S)

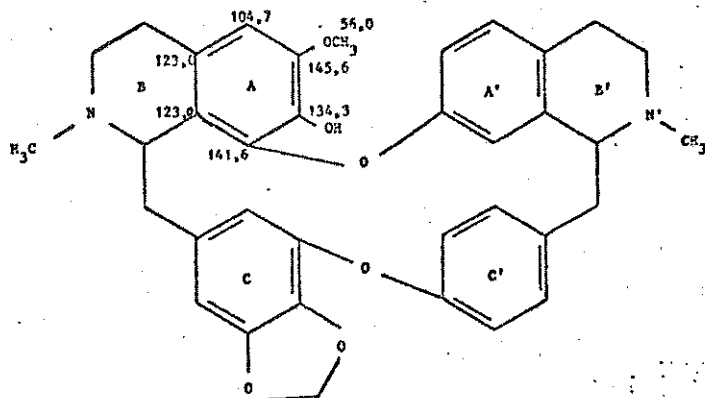
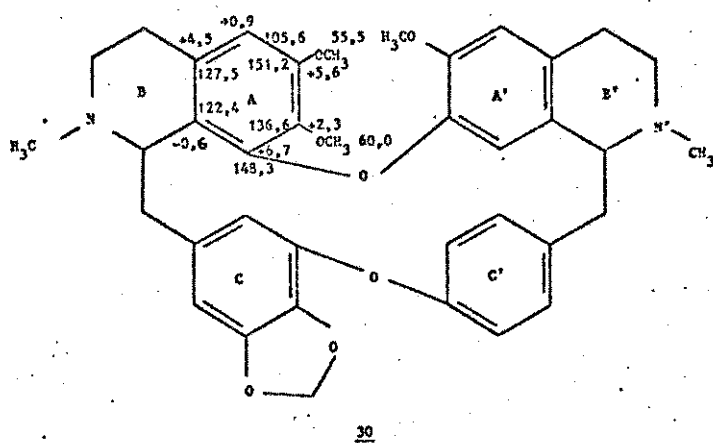
Tabela 7

Dados de RMN- ^{13}C da série berbamina

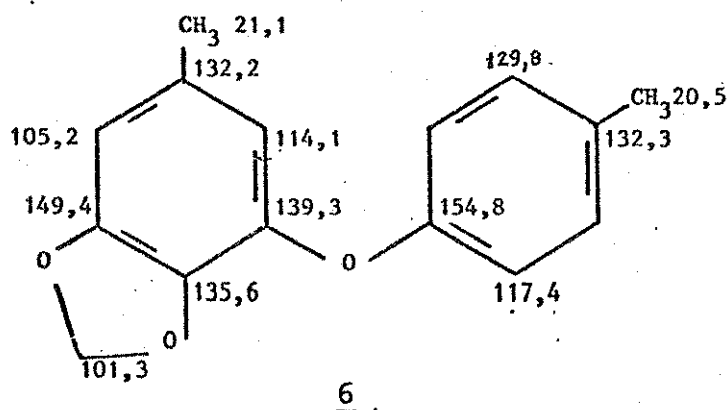
<u>C</u>	<u>29</u>	<u>30</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>33</u>	<u>34</u>
C-1	61,4	61,4	61,5	62,0	61,4	62,0
C-3	44,1	44,0	44,0	44,7	43,8	44,8
C-4	22,1	22,0	21,7	23,9	22,0	23,8
C-4a	*128,0	*127,5	123,0	129,0	134,9	127,1
C-5	105,8	105,6	*104,7	105,4	105,6	105,4
C-6	151,2	151,2	145,6	151,7	149,7	151,7
C-7	137,9	136,6	134,3	136,8	130,9	137,8
C-8	148,2	148,3	141,6	147,7	147,0	147,6
C-8a	123,0	122,4	123,0	120,1	122,4	120,3
C- α	41,9	42,2	42,2	37,5	42,7	37,6
C-9	134,9	136,4	136,5	134,0	136,5	137,8
C-10	116,2	110,3	110,3	115,3	110,5	116,9
C-11	146,9	143,1	143,1	143,8	143,1	151,4
C-12	149,3	133,4	133,3	147,3	133,4	141,5
C-13	111,6	148,1	148,2	114,6	148,4	121,2
C-14	122,6	104,5	*104,5	123,5	104,6	123,3
C-1'	63,9	63,7	63,5	63,4	64,1	63,7
C-3'	45,3	45,0	45,0	45,2	45,5	45,9
C-4'	25,3	24,8	25,2	24,8	24,9	25,5
C-4 α '	*128,1	*127,9	+128,2	127,9	128,9	128,5
C-5'	112,7	112,5	112,8	111,1	112,5	111,0
C-6'	148,5	148,5	148,6	149,9	148,7	149,7
C-7'	143,7	143,6	143,3	143,4	142,6	143,3
C-8'	120,0	120,0	120,4	119,7	120,5	119,6
C-8a'	*127,8	*127,2	+127,7	126,3	127,7	126,6
C- α '	38,3	38,2	37,5	38,2	39,7	38,1
C-9'	134,9	134,9	135,1	134,6	134,9	135,2
C-10'	+129,9	+129,9	\$129,9	*130,0	*130,0	*130,1
C-11'	121,7	121,5	121,4	121,2	121,6	121,9
C-12'	153,6	153,3	153,1	153,9	153,4	153,9
C-13'	121,7	121,5	121,4	121,4	121,6	121,7
C-14'	+132,4	+132,4	\$132,3	*132,0	*132,4	*132,1
NMe	\$42,3	42,0	42,2	+42,6	+42,2	42,7
NMe'	\$42,6	42,0	42,2	+42,0	+42,1	42,7
OMe	55,8	55,5	56,0	55,7	55,9	55,7
OMe (C-7)	56,1 55,8	55,5	56,0	55,7	55,7	55,5
OCH ₂ O	60,1	60,0		60,3		60,4
C=O ²		101,2	101,2		101,3	
COCH ₃					167,5	169,0
					19,7	20,8

Obs. Os sinais *, + e \$ significam que os dados podem estar invertidos.

Dos deslocamentos químicos observados na região dos carbonos sp^2 da nortenuipina 31 os valores de δ à 104,7; 123,0; 123,0; 134,3; 141,6; 145,6 ppm foram atribuídos aos carbonos C_5 , C_{8a} , C_{4a} , C_7 , C_8 e C_6 , respectivamente, (anel A), e 112,8; 120,4; 127,7; 128,2; 143,3; 148,6 ppm na ordem dos carbonos C_5' , C_8' , C_{8a}' , C_{4a}' , C_7' , C_6' (no anel A'), por comparação com os anéis A e A' da bebeerina 2. A análise do espectro de RMN- ^{13}C da ternuipina 30, comprovou a atribuição feita para 31. Com efeito, a entrada da metila no fenol C_7 de 31 não alterou os deslocamentos químicos dos demais carbonos, exceto aqueles atribuídos ao anel A. Assim, no composto 30 o C_5 a 105,6 ppm ($\Delta\delta = +0,9$ ppm); C_{8a} 122,4 ppm ($\Delta\delta = -0,6$ ppm); C_{4a} a 127,5 ppm ($\Delta\delta = +4,5$ ppm), C_7 a 136,6 ($\Delta\delta = +2,3$ ppm); C_8 a 148,3 ($\Delta\delta = +6,7$ ppm); C_6 a 151,2 ($\Delta\delta = +5,6$ ppm), observamos que os efeitos mais significativos se localizam nas posições ipso, orto e para, deste anel (desproteção) devido à inibição espacial da ressonância da metoxila sobre o C_7 , por estar duplamente substituído em orto, como já foi visto na série anterior.



Os demais valores dos carbonos sp^2 encontrados no espectro da nortenuipina 31 foram atribuídos aos carbonos: $C_9=136,5$, $C_{10}=110,3$; $C_{11}=143,1$; $C_{12}=133,3$; $C_{13}=148,2$ e $C_{14}=104,5$ ppm (anel C) e $C_{9'}=135,1$; $C_{10'}=129,9$; $C_{11'}=121,4$; $C_{12'}=153,1$; $C_{13'}=121,4$ e $C_{14'}=132,3$ ppm (anel C') por comparação com o composto modelo 6 (o qual será visto com detalhes no capítulo 2).



As diferenças observadas quando se comparam os deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis C e C' da nortenuipina 31 aos do modelo 6 se devem ao fato de neste último haver livre rotação dos anéis aromáticos, enquanto que no produto natural a compressão espacial impede essa rotação. A principal evidência disto é a inequivalência dos carbonos $C_{10'}$, $C_{14'}$ e $C_{11'}$ e $C_{13'}$ de 31.

Nos espectros de RMN- ^{13}C da nortenuipina 31 (S,S), a berbamina 32 (R,S), e phaeanthina 29 (R,R), os deslocamentos químicos atribuídos aos carbonos dos anéis A, A' e C' foram semelhantes, o que não ocorreu nos anéis C de 29 e 32, que possuem padrão de substituição diferente quando comparados com o mesmo anel de 31.

Aos carbonos do anel C de 32 foram atribuídos $C_9 = 134,0$; $C_{10}=115,3$; $C_{11}=143,8$; $C_{12}=147,3$; $C_{13}=114,6$ e $C_{14}=123,5$ por analogia com o anel C da bebeerina 2. Algumas diferenças nos deslocamentos químicos foram encontradas, e isto se deve às diferentes conformações que este anel (C) adota em 2 e em 32. A metilação do C_{12} induz os conhecidos efeitos nas posições ipso ($\Delta\delta = +2,0$ ppm), orto ($C_{11}\Delta\delta=+3,1$ ppm e $C_{13}\Delta\delta=-3,0$ ppm) e para ($\Delta\delta = +0,9$ ppm), passando de 32 $\rightarrow$ 29, conforme já foi observado quando da metilação do fenol sobre o C_{12} da bebeerina 2, para fornecer o composto 11.

A acetilação do fenol sobre o C_7 da nortenuipina 31 forneceu a O-acetilnortenuipina 33, produzindo efeitos já vistos na acetilação da bebeerina 2 para 14. A análise do espectro do acetato 33 confirma a atribuição feita para o anel A de 31 e 30. Do mesmo modo, a análise do espectro da O-acetilberbamina 34 confirma as atribuições feitas para os carbonos do anel C de 29 e 32.

A atribuição dos deslocamentos dos carbonos sp^3 desta série foi de grande importância na análise dos aspectos conformacionais e configuracionais do anel macrocíclico.

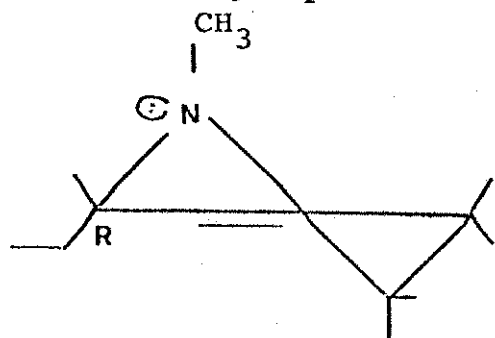
Tomando-se o espectro da phaeanthina 29 como modelo, dividimos os deslocamentos químicos dos carbonos em dois grupos: 61,4; 44,1; 22,1 e 41,9 ppm aos carbonos C_1 , C_3 , C_4 e $C\alpha$, respectivamente, (anel B), por analogia com o anel B da bebeerina 2; e 63,9; 45,3; 25,3 e 38,3 ppm na ordem C_1' , C_3' , C_4' e $C\alpha'$ (anel B') por analogia com o anel B do monômero 16.

3.1. Aspectos conformacionais dos alcalóides da série berbamina.

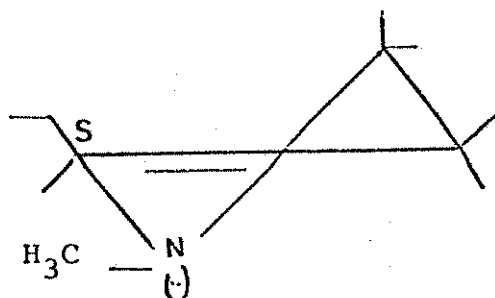
Considerando os deslocamentos químicos dos carbonos do anel B' e examinando as possíveis conformações, podemos dizer que o anel B' de 29 tende para uma semi-cadeia onde o grupo $N'-CH_3$ ocupa uma posição equatorial com pouca interação deste grupo com o C_4 , ($\delta = 25,3$ ppm) e com uma interação "γ gauche" com $C\alpha'$. O anel B tende para uma semi-cadeia em que o grupo metila de $N-CH_3$ prefere a posição axial com interação "γ gauche" com o C_4 ($\delta = 22,1$ ppm) e sem interação com $C\alpha$ (fig. 19).

Figura 19

Conformação preferida para os anéis B e B' de 29



Anel B de 29



Anel B' de 29

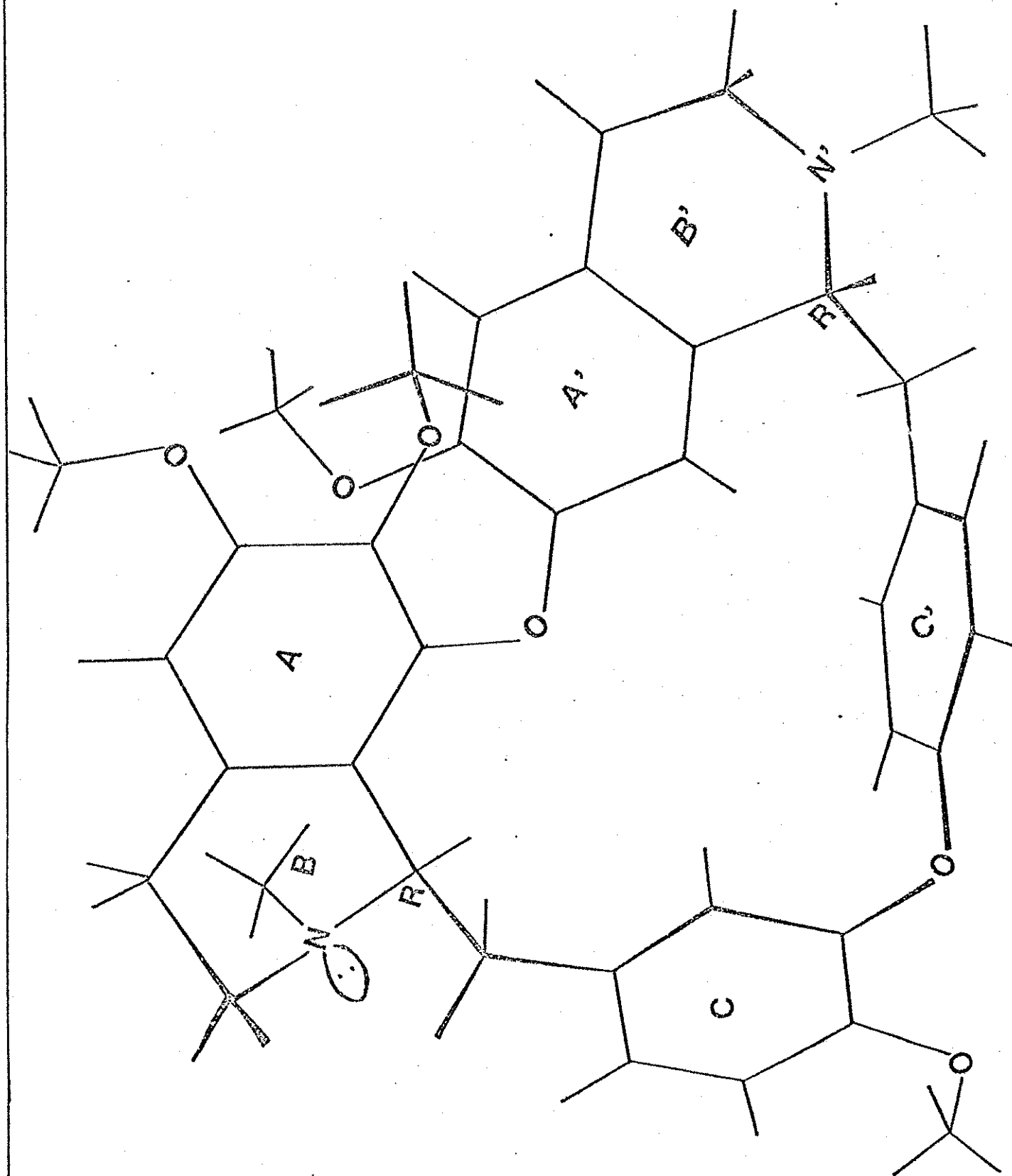
Com o objetivo de encontrar indicações espectroscópicas que ajudassem a determinação da configuração absoluta desses compostos, comparamos os deslocamentos químicos dos carbonos sp^3 do par R,R phaeanthina 29 e R,S berbamina 32. Dessa comparação verificou-se que, quando os centros quirais C_1 e C_1' do produto natural têm a mesma configuração (RR ou SS), o $\Delta\delta = [C\alpha - C\alpha']$ é grande. Quando as configurações dos carbonos C_1 e C_1' são diferentes (RS ou SR), os valores de $\Delta\delta = [C\alpha - C\alpha']$ são menores, tendendo para zero.

No composto 32, cujos centros assimétricos C_1 e C_1' possuem configuração R e S, respectivamente, os valores de δ são próximos ($C\alpha = 37,5$ ppm e $C\alpha' = 38,2$ ppm) com um $\Delta\delta = 0,7$ ppm. No composto 29, cujos centros assimétricos C_1 e C_1' possuem configuração R e R, têm ($C\alpha = 41,9$ ppm e $C\alpha' = 38,3$ ppm) o $\Delta\delta = 3,6$ ppm. O valor extremo nesta série foi encontrado na ternuipina 30 ($\Delta\delta = 4,0$ ppm). Estes dados nos indicam que existe maior interação espacial na série R,R e S,S do que na série R,S ou S,R. Neste tipo de alcalóide BBI, os deslocamentos químicos do $C\alpha$ e $C\alpha'$ são sensíveis à configuração dos centros quirais, e estes valores podem ser indicativos de alcalóides que tenham configuração idêntica (R,R ou S,S) ou diferentes (RS ou SR) nos centros quirais C_1 e C_1' .

Como na série bebeerina, foi feita uma análise do anel macrocíclico usando-se modelos moleculares "Dreiding" e considerações tiradas da análise cristalográfica de raios-X da tetrandrina 35 [34], bem como da análise minuciosa dos deslocamentos químicos do espectro de RMN- ^{13}C da phaeanthina 29, que é enantiômero da tetrandrina 35. Esta análise confirmou que também em solução essa molécula adquire uma conformação dobrada para os anéis A', B' e C' e estendida para os anéis A, B e C, e o grupo metila de N'CH₃ do anel B' desta série ocupa posição preferencialmente equatorial e o metila de N-CH₃ do anel B ocupa posição preferencialmente axial de forma semelhante à estrutura cristalina [34].

As conformações preferidas para a phaeanthina 29 e berbamina 32 estão propostas nas figs. 17 e 18 respectivamente. Observa-se que a mudança da configuração do C_1 , produz modificações conformacionais não apenas na sua vizinhança como também em todo o anel macrocíclico, e em consequência a conformação do anel B é alterada. Nota-se que o deslocamento químico do C_4 da phaeanthina 29 é 22,1 ppm e na berbamina 32 é 23,9 ppm indicando

uma redução da população conformacional da semi-cadeia na qual o metila de $N-CH_3$ é axial.



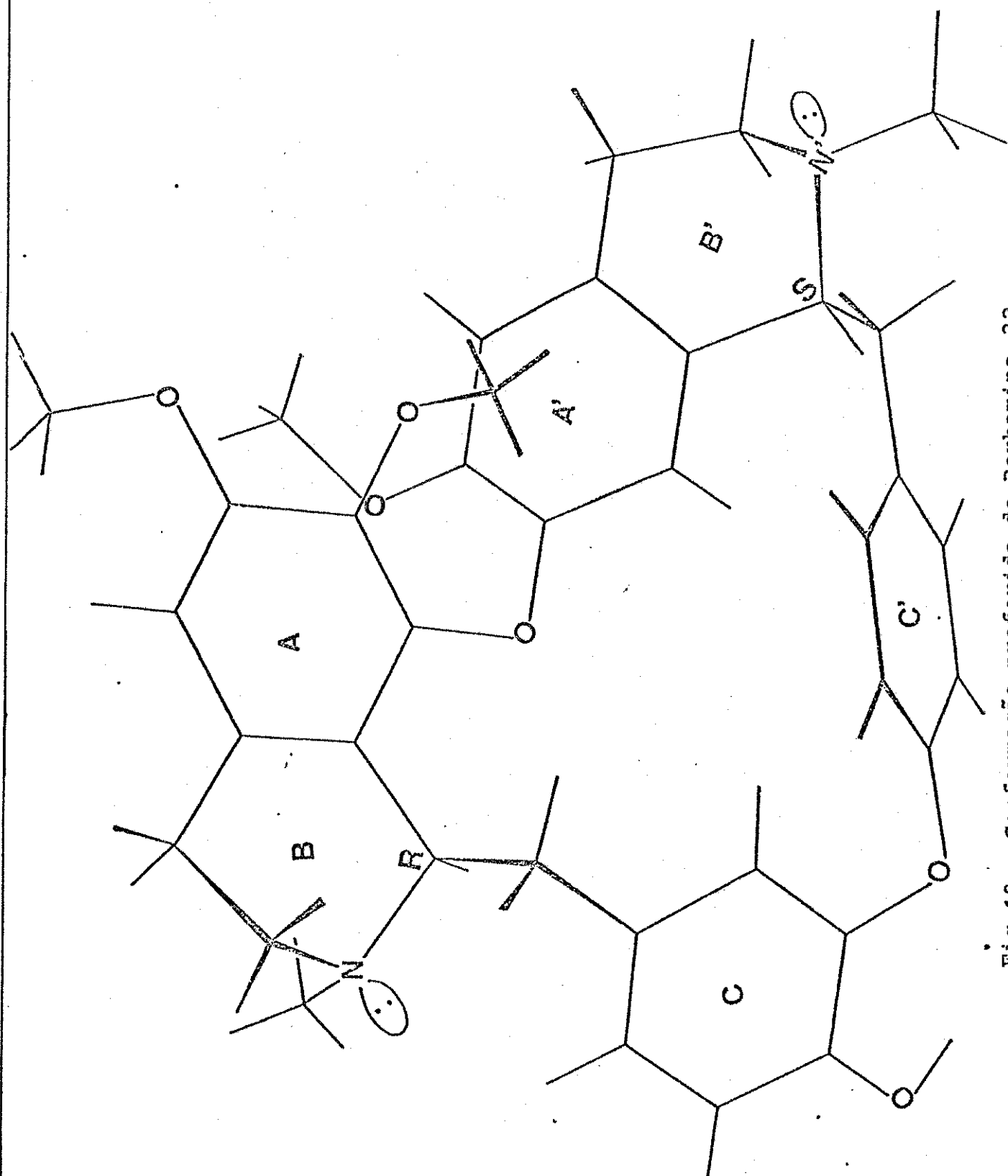


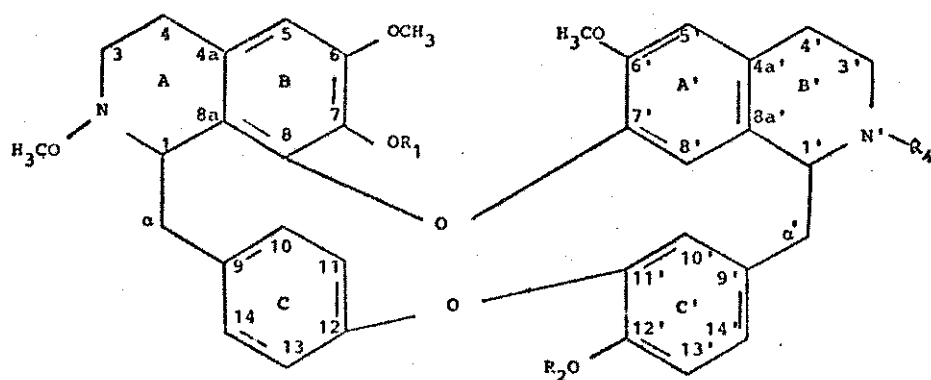
Fig.18 - Conformação preferida de Berberina 32

4. Alcalóides do tipo Daphnolina-Repandina

Os compostos desta série, embora tenham, como na série precedente (série berbamina), as unidades benzilisoquinolinas unidas "cauda-cauda", possuem peculiaridades que tornam a conformação do macrociclo diferente, inclusive com uma menor flexibilidade. Na presente série o anel C apresenta um padrão de substituição com a junção éter difenólica (C-O-C') em para ao C α , e no anel C' esta relação é meta.

A exemplo das demais, nesta série de compostos dispomos de produtos diastereoisoméricos, que associados à disponibilidade de substâncias com aminas, secundárias e terciárias no anel B' serão importantes na compreensão de suas conformações preferidas, principalmente no que se refere à posição relativa dos N-CH₃ ou N'-CH₃ nas respectivas semi-cadeias dos anéis B ou B'.

Analizamos os espectros da daphnolina 36, N-metildaphnolina 37 [35], daphnandrina 38, O-metildaphnandrina 39, repandina 40 e O-metilrepandina [36] 41 (tabela 3, anexo 4).



36 daphnolina

$R_1=R_2=R_4=H$ (S,R)

37 N-metildaphnolina

$R_1=R_2=H$; $R_4=CH_3$ (S,R)

38 daphnandrina

$R_1=H$; $R_2=CH_3$; $R_4=H$ (S,R)

39 O-metildaphnandrina

$R_1=R_2=CH_3$; $R_4=H$ (S,R)

40 repandina

$R_1=R_4=CH_3$; $R_2=H$ (S,S)

41 O-metilrepandina

$R_1=R_2=R_4=CH_3$ (S,S)

Tabela 8

δ (ppm) de ^{13}C dos alcalóides BBI da
série Daphnolina-repandina

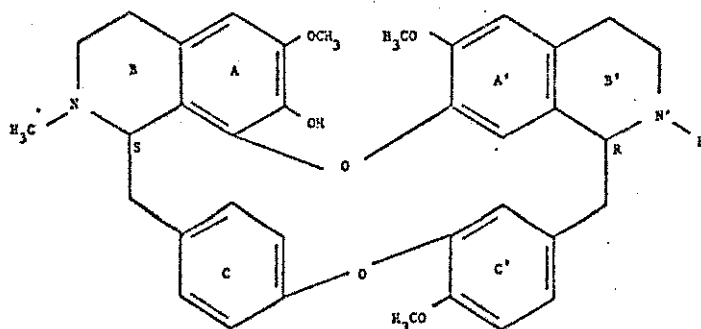
<u>C</u>	<u>36</u>	<u>37</u>	<u>38</u>	<u>39</u>	<u>40</u>	<u>41</u>
1	60,8	60,9	61,3	61,5	59,7	60,5
3	44,6	45,0	45,3	45,3	43,8	44,4
4	23,6	24,4	24,8	25,2	25,9	26,4
4a	121,9	122,9	122,9	127,5	127,0	127,6
5	104,5	104,7	104,7	105,7	106,5	106,8
6	147,9	146,7	147,0	151,3	151,2	151,9
7	133,6	133,4	133,6	137,5	136,0	136,0
8	141,2	141,3	141,7	147,9	148,3	148,5
8a	121,9	122,7	123,4	* 122,7	121,1	121,9
α	39,9	40,0	39,8	39,8	40,7	40,6
9	130,2	130,6	130,9	130,7	132,3	133,9
10	127,7	128,6	127,9	127,6	129,9	129,9
11	121,7	121,4	121,9	* 122,1	120,1	120,3
12	151,6	152,6	151,9	151,6	155,0	155,4
13	120,4	120,5	120,8	120,8	121,6	121,7
14	130,9	131,3	131,0	131,1	131,4	131,4
1'	54,7	64,3	55,0	54,8	65,4	65,5
3'	38,5	43,6	39,3	38,9	46,1	46,6
4'	29,0	28,4	29,9	29,6	22,5	23,2
4a'	128,0	128,7	129,1	128,2	130,9	131,1
5'	111,8	111,2	112,2	111,7	112,1	112,5
6'	148,3	148,2	148,5	148,3	148,9	149,0
7'	144,0	143,3	144,1	144,7	144,2	144,5
8'	116,3	117,3	116,4	+ 115,7	119,8	120,3
8a'	127,2	124,3	127,9	127,9	127,2	127,6
α'	42,0	38,3	42,6	42,3	43,8	43,6
9'	138,7	138,6	139,3	139,3	137,5	137,9
10'	115,8	116,8	116,2	+ 115,9	119,4	120,3
11'	144,0	143,7	146,2	147,0	146,5	* 148,5
12'	145,9	146,0	149,5	149,5	145,9	* 148,6
13'	114,7	114,2	110,9	110,8	116,7	113,3
14'	123,2	124,5	123,0	123,0	123,7	123,4
NCH_3	41,8	41,8	41,9	41,3	* 41,8	+ 42,2
$\text{N}'\text{CH}_3$		41,8			* 41,1	+ 41,6
OCH_3	* 55,0	* 56,1	* 55,2	§ 55,9	+ 55,4	§ 56,3
	* 55,9	* 55,3	* 55,9	§ 55,9	+ 54,9	§ 55,4
			* 56,1	§ 54,8		§ 55,7
C_7OCH_3				60,3	59,4	59,7

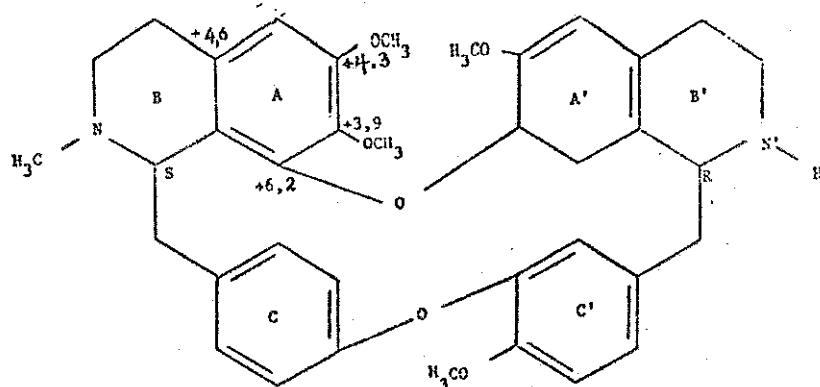
Obs. Os sinais *, § e + significam que os dados podem estar invertidos.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN- ^{13}C aos carbonos foi iniciada com a daphnandrina 38. Para o anel A foram atribuídos aos carbonos C_5 , $\delta = 104,7$; C_{4a} , $\delta = 122,9$; C_{8a} , $\delta = 123,4$; C_7 , $\delta = 133,6$; C_8 , $\delta = 141,7$ e C_6 , $\delta = 147,0$ ppm, por analogia com o anel A da nortenuipina 31. E para o anel A' atribuiu-se aos carbonos $\text{C}_{5'}$, $\delta = 112,2$; $\text{C}_{8'}$, $\delta = 116,4$; $\text{C}_{8a'}$, $\delta = 127,9$; $\text{C}_{4a'}$, $\delta = 129,1$; $\text{C}_{7'}$, $\delta = 144,1$ e $\text{C}_{6'}$, $\delta = 148,5$ ppm, também por comparação com o anel A' de nortenuipina 31. No composto 38 o C_8 está acentuadamente protegido, quando comparado com 31; isto se deve a uma maior interação espacial, peri, do $\text{C}\alpha'$ com o C_8 .

O anel C da daphnandrina, a exemplo dos alcalóides desta série está para di-substituído, e atribuímos os deslocamentos químicos 120,8; 121,9; 127,9; 130,9; 131,0 e 151,9 ppm aos carbonos na ordem C_{13} , C_{11} , C_{10} , C_9 , C_{14} e C_{12} , por analogia com o anel C' de 29 que possui o mesmo padrão de substituição. E atribuímos os deslocamentos químicos 116,2; 110,9; 123,0; 139,3; 146,2 e 149,5 ppm aos carbonos $\text{C}_{10'}$, $\text{C}_{13'}$, $\text{C}_{14'}$, C_9' , $\text{C}_{11'}$ e $\text{C}_{12'}$, respectivamente, por analogia aos carbonos do anel C de 29, pela mesma razão acima.

A atribuição dos anéis A, A', C e C' de 38 foi confirmada quando foi analisado o espectro do derivado O-metilado no C_7 (que é a O-metildaphnandrina 39), o qual apresentou somente diferenças no anel A. Portanto a transformação do fenol em éter metílico induziu desproteção em ipso ($\Delta\delta = +3,9$ ppm), em orto ($\Delta\delta = +4,3$ ppm no C_6 e $\Delta\delta = +6,2$ ppm no C_8) e na posição para ($\Delta\delta = +4,6$ ppm), efeito este já visto na série berbamina (no anel A de 31 $\rightarrow$ 30) e bebeerina (no anel A de 2 $\rightarrow$ 9).



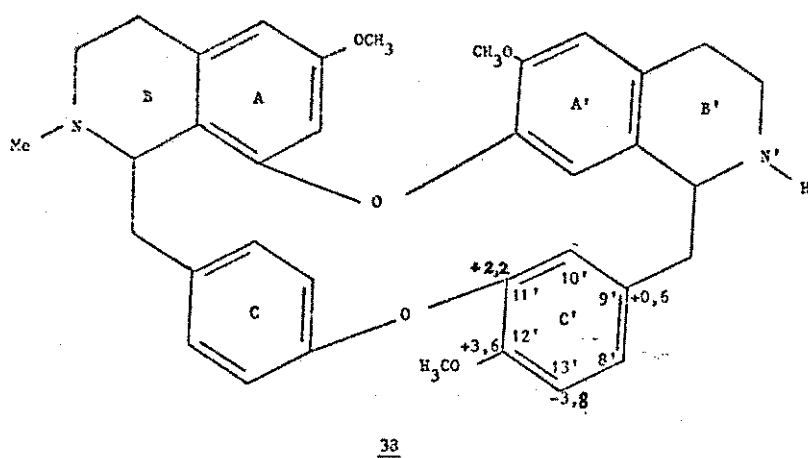
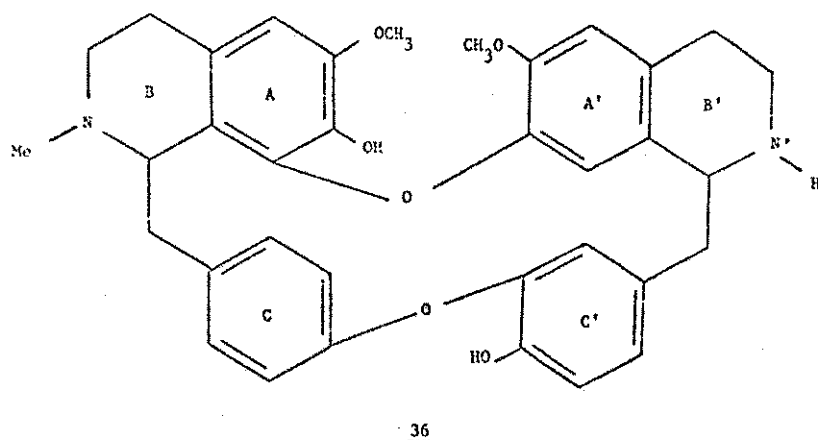


39

O composto 36 apresentou um espectro cujos deslocamentos químicos foram semelhantes a 38, exceto quanto aos carbonos do anel C', mas ao compararmos com os carbonos deste mesmo anel do composto O-metilado no carbono C₁₂ em 38, notaram-se os mesmos efeitos encontrados no anel C da série bebeerina (2 → 9).

Na transformação da amina secundária 36 em amina terciária 37 também não se observa diferença com relação aos deslocamentos químicos dos carbonos sp².

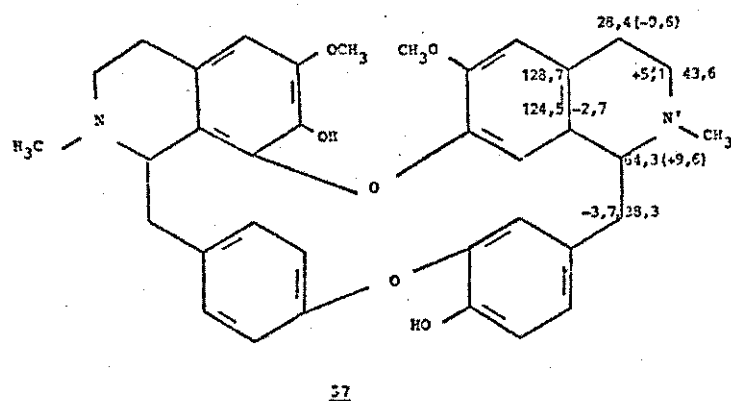
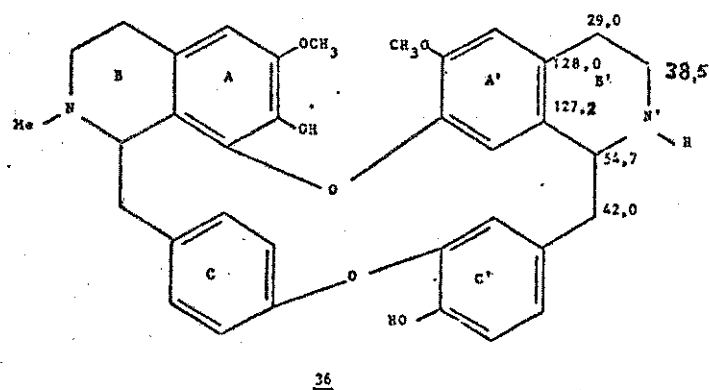
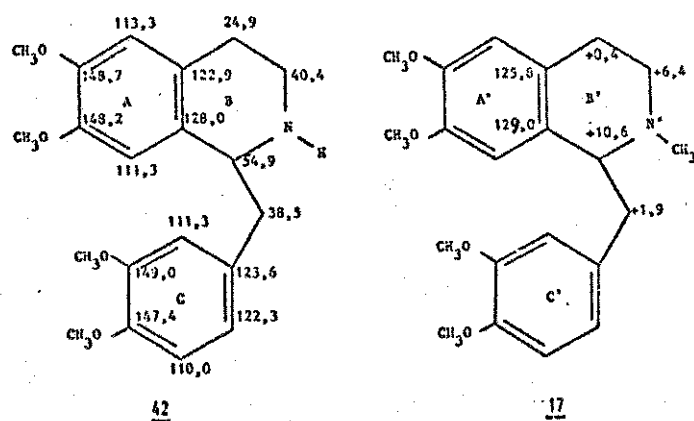
Ao se voltar a atenção aos deslocamentos químicos dos carbonos sp³ nos compostos desta série, atribuímos os valores 24,8; 39,8; 41,9; 45,3; 61,3 aos carbonos na ordem C₄, C_α, N-CH₃, C₃ e C₁ (anel B de 38), tomando como modelo o B' da condrocurina 8. E os valores 29,9; 39,3; 42,6; 55,0; aos carbonos C₄', C₃', C_α' e C₁', respectivamente, por analogia aos deslocamentos químicos dos carbonos do anel B da norlaudonossina 42 [22].



4.1. Aspectos conformacionais dos alcalóides da série daphnolina-repandina.

A análise dos efeitos observados na transformação da norlaudanosina 42 [22] para a laudanosina 17 [25] trouxe, uma grande contribuição a este estudo. A mudança de uma base secundária para terciária no anel B destes monômeros provoca somente efeito β de desproteção nos carbonos C_3 ($\Delta\delta = +6,4$ ppm) e C_1 ($\Delta\delta = +10,6$

50
 ppm) com pequenas modificações C_4 , C_α e C_{8a} , indicando a entrada da metila na posição equatorial. A fim de observarmos estes efeitos na série BBI fez-se a transformação de 36 $\rightarrow$ 37 e analisou-se o espectro de RMN- ^{13}C de 37. Foi visto o efeito de desproteção nos



C_3 ($\Delta\delta = +5,1$ ppm) e C_1 ($\Delta\delta = +9,6$ ppm), e proteção γ no C_{8a} ($\Delta\delta = -2,7$ ppm) e $C_{\alpha'}$ ($\Delta\delta = -3,7$ ppm), alterando-se muito pouco C_4 . Os efeitos observados na N-metilação da daphnolina (36 $\rightarrow$ 37) não foram rigorosamente iguais aos verificados na N-metilação da norlaudanosina (42 $\rightarrow$ 17). Atribui-se estas diferenças à maior flexibilidade dos monômeros, estando estes sujeitos a mudanças conformacionais mais rápidas e frequentes do que os BBI.

O deslocamento químico do C_4 , (28,4 ppm) indica que o grupo metila sobre o nitrogênio de 37 entrou na posição equatorial, sendo que nos demais compostos desta série, os deslocamentos químicos do carbono C_4 variou entre 23,6 a 26,4 ppm. Estes valores intermediários indicam que o anel B está sujeito a maiores mudanças conformacionais, aumentando o equilíbrio entre as populações de semi-cadeiras com $N-CH_3$ axial e equatorial. A interação γ entre o grupo $N-CH_3$ com o C_4 sofre o efeito destas mudanças (fig. 20), apresentando valores de deslocamentos químicos intermediários.

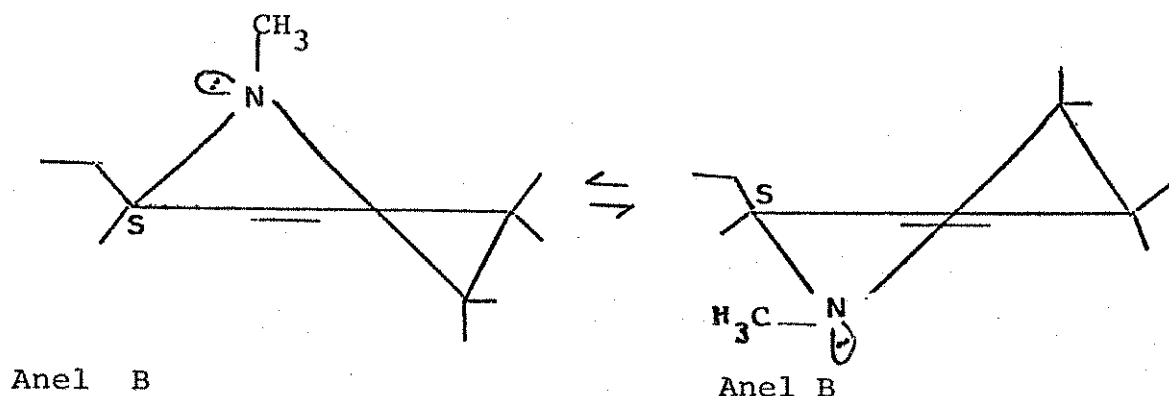
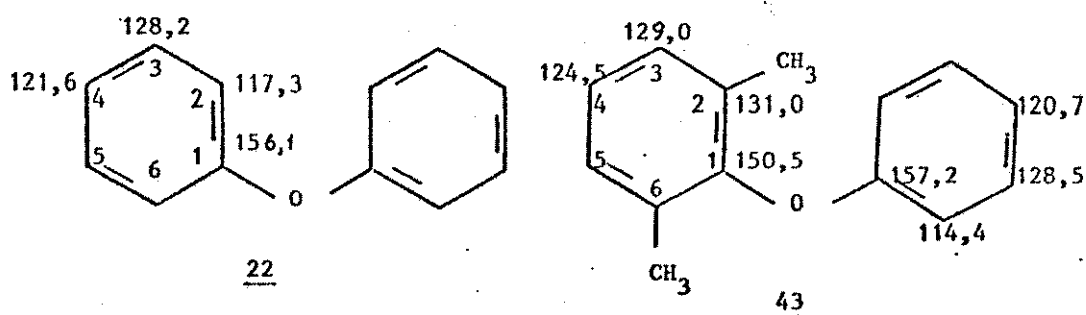


Figura 20. - Equilíbrio entre as semi-cadeiras do anel B da série daphnolina-repandina.

A comparação feita entre a N-metildaphnolina 37 (S,R), e repandina 40 (S,S), confirmou que também nesta série BBI o valor de $\Delta\delta$ entre o $C\alpha$ e $C\alpha'$ de um mesmo composto dá indicações sobre a configuração dos centros quirais C_1 e C_1' . Quando estes centros quirais têm a mesma configuração (S,S ou R,R) como por exemplo na repandina 40, o valor de $\Delta\delta = [C\alpha - C\alpha'] = 3,1$ ppm, e quando os centros quirais têm diferentes configurações (RS ou S,R), como em 37, o $\Delta\delta [C\alpha - C\alpha'] = 1,7$ ppm.

Analisando-se os compostos 22 e 43 podemos notar que os ângulos interplanares formados pelos anéis A e B são bastante diferentes entre os dois compostos. No composto 22, que não tem



substituente na posição orto, os anéis A e B tendem a se complanarizar para maior conjugação e o ângulo médio interplanar é de aproximadamente 33° . Já em 43 duplamente substituído nas posições orto, esse ângulo vai para 67° [26]. No espectro de RMN- ^{13}C destes compostos 22 $\rightarrow$ 43, nota-se que o C_4 sofre considerável desproteção ($\Delta\delta = +2,9$ ppm), possivelmente em consequência de efeitos eletrônicos. Os demais carbonos de 43 estão também influenciados pela entrada do substituinte, além da mudança de conjugação proveniente da alteração do ângulo inteplanar dos anéis A e B.

Uma análise dos deslocamentos químicos de 40 e de 37 que pertencem a séries diastereoisômeras, mais precisamente dos carbonos C_5 , $\text{C}_{4a'}$, C_9 e $\text{C}_{14'}$, os quais estão na posição para à ligação éter difenilica entre os BI (tabela 9) nos leva a concluir que na série repandina (S,S) os ângulos entre os planos dos anéis A e A' e C e C' são maiores em relação à série dephnolina (SR).

Tabela 9
Deslocamentos Químicos em RMN- ^{13}C dos carbonos C_5 , $\text{C}_{4a'}$, C_9 , e $\text{C}_{14'}$ de 37 e 40.

Subst.	C_5	$\text{C}_{4a'}$	C_9	$\text{C}_{14'}$
<u>37</u>	104,7	128,7	130,6	124,5
<u>40</u>	106,5	130,9	132,3	123,7
$\Delta\delta$	+1,8	+2,2	+1,7	-0,8

O deslocamento químico do C_8 , pode confirmar as modificações angulares existentes nas ligações etéreas dos anéis AA' e CC' das séries SR e SS. Na série SR o C_8 , está sujeito a maior compressão espacial do anel C', apresentando um $\delta = 117,3$ em 37, enquanto que na série SS, o composto 40, tem o C_8 , a $\delta = 119,8$ ppm. Isto é notado quando se examina o modelo molecular de ambas as séries diastereoisoméricas (figs. 21 e 22).

Nesta série de alcalóides BBI o anel C que possui padrão de substituição em para que normalmente influencia a conformação dobrada, tem essa possibilidade impedida pelo substituinte ligado ao C_8 . Por outro lado, a porção BI A'B'C', onde o C_8' não tem substituinte que facilitaria uma conformação dobrada, apresenta um padrão meta de substituição no anel C' que impede esta possibilidade. Concluimos que para haver conformação dobrada é necessário a relação para di-substituído no anel C ou C' combinado com a ausência de substituinte no carbono C_8 ou C_8' . Não havendo a combinação desses dois fatores nesta série, prevalece a conformação estendida para ambas as porções BI.

A análise das conformações propostas para os alcalóides das séries S,R (O-metildaphnandrina 39) e SS (repandina 40) evidencia claramente as alterações nos ângulos interplanares entre os éteres A-O-A' e C-O-C' em consequência da mudança de configuração no C_1 . Estas alterações são comprovadas, pelos deslocamentos químicos dos carbonos sp^2 já comentadas e são confirmadas pela RMN- 1H tomando-se o δ do próton H8' nos diferentes compostos das duas séries.

Nos compostos de configurações S,R: daphnolina 36, N-metil-daphnolina 37, daphnandrina 38, e O-metildaphnandrina 39 o próton H_8 , ressona a 5,76; 5,73; 5,66 e 5,70 ppm respectivamente. Examinando-se a conformação proposta para a O-metildaphnandrina 39 (fig. 21) observa-se que o H_8 , está direcionado para a região de proteção anisotrópica dos anéis C e C', razão pela qual sofre ressonância a campo mais alto dos demais prótons aromáticos.

Nos alcalóides de configuração S,S repandina 40 e O-metilrepandina 41 os H_8 , sofrem ressonância a $\delta = 6,33$ e $6,38$ ppm. Na conformação proposta para a repandina 40 (fig. 22) este próton (H_8 ,) está direcionado na região desproteção anisotrópica do anel C', compensando dessa forma a proteção causada pelo anel C, consequentemente o H_8 , sofre ressonância a campo mais alto que os demais prótons aromáticos e ao mesmo tempo mais desprotegido quando comparado com o mesmo próton na daphnolina 36 e em seus derivados 37, 38 e 39. Estas diferenças observadas nos δ do H_8 , que são $\geq 0,6$ ppm nos compostos S,R e SS são ilustrativas das modificações acentuadas que se produzem nestes compostos macrocíclicos pela mudança de configuração no centro quiral C_1 .

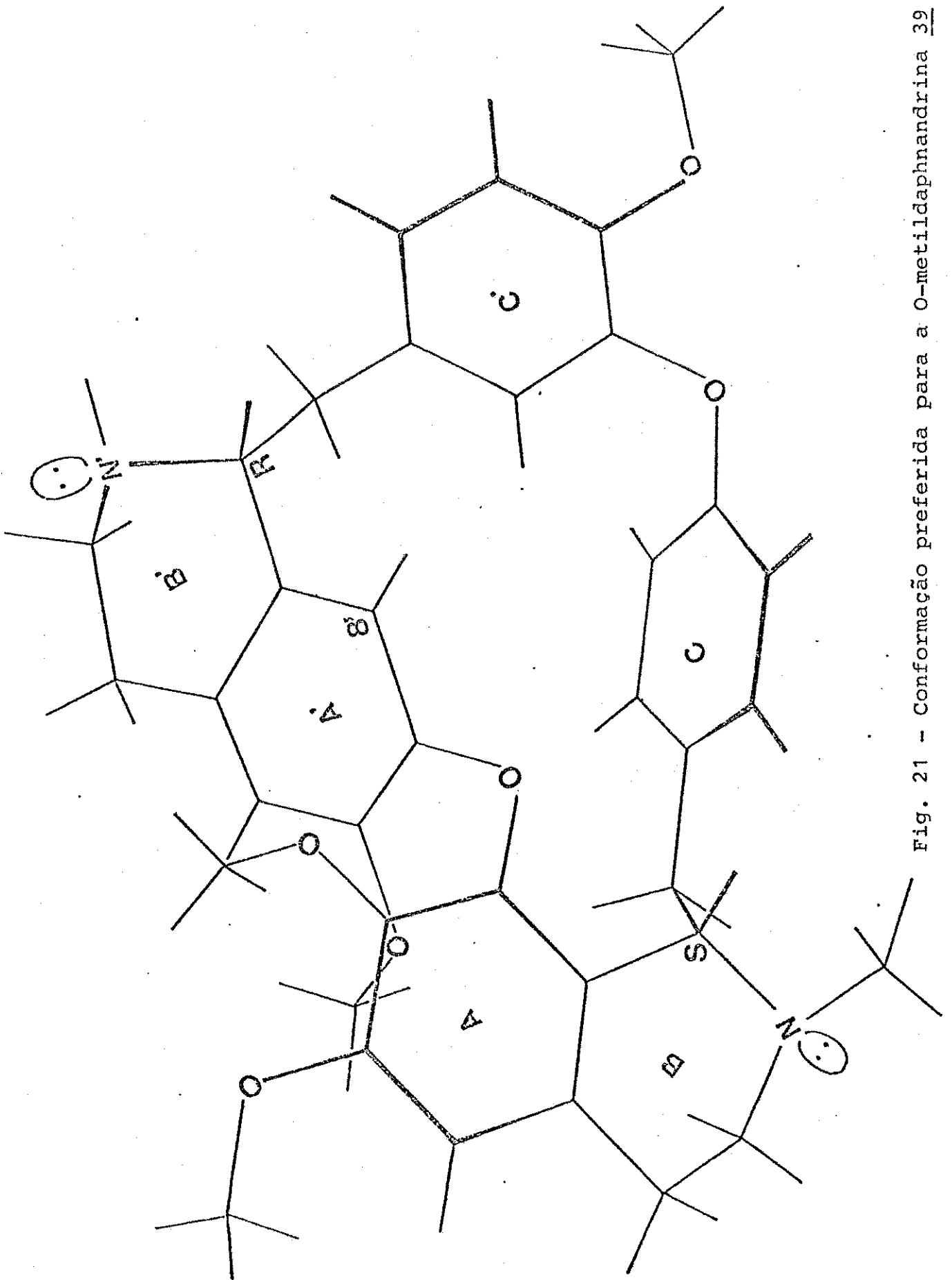


Fig. 21 - Conformação preferida para a O-metildaphnandrina 39

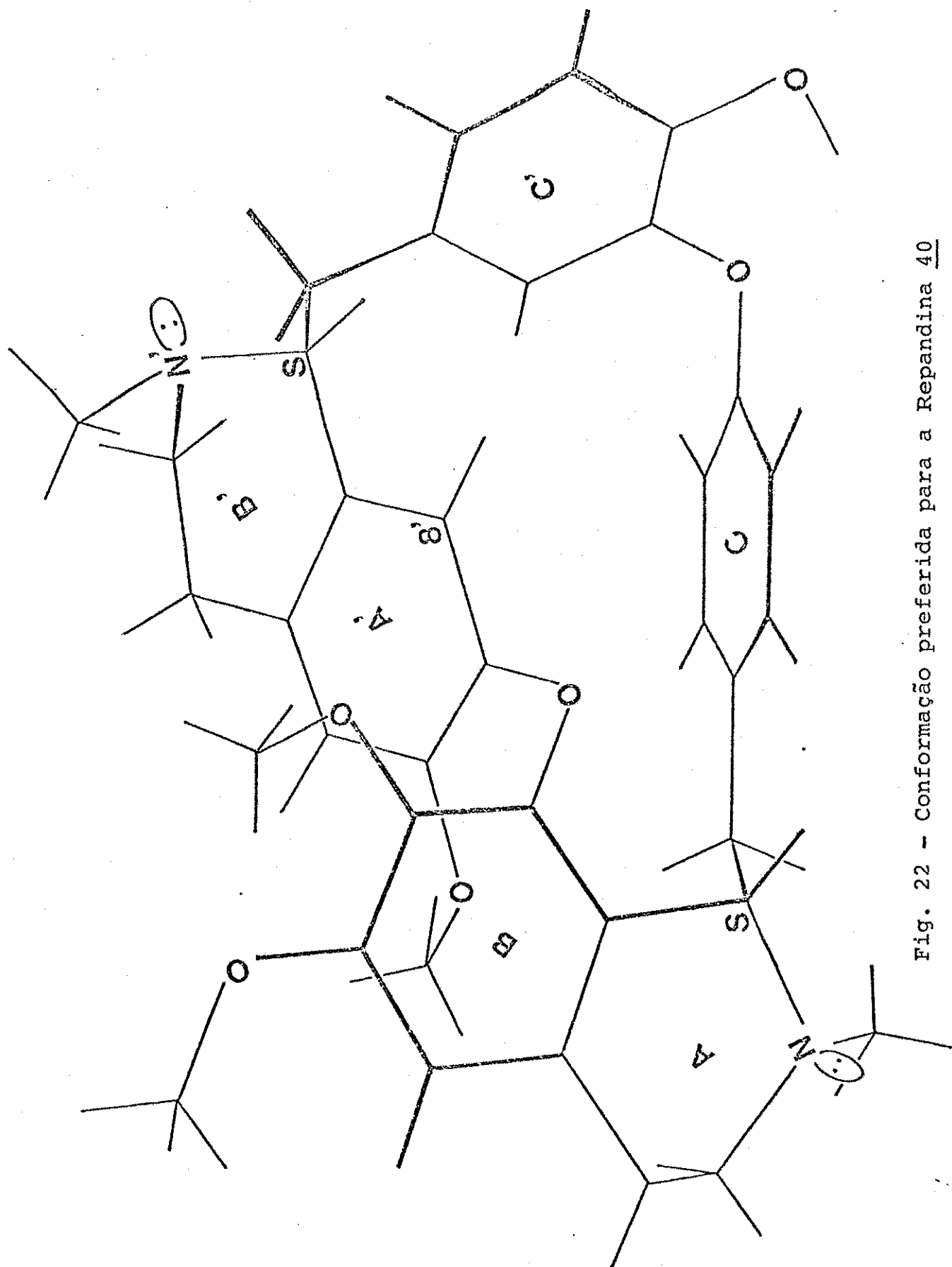
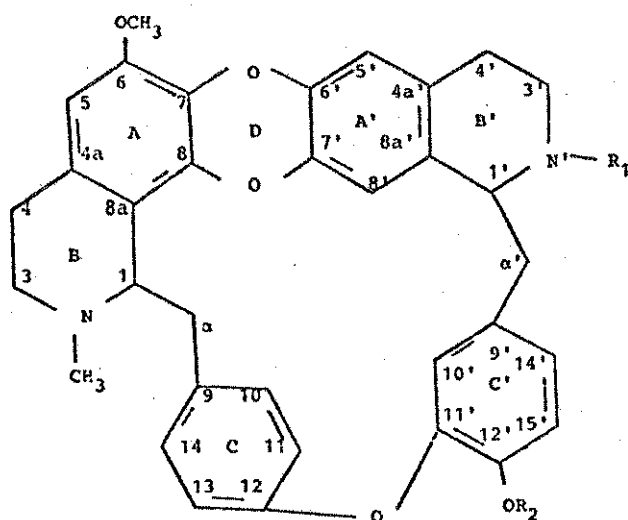


Fig. 22 - Conformação preferida para a Repandina 40

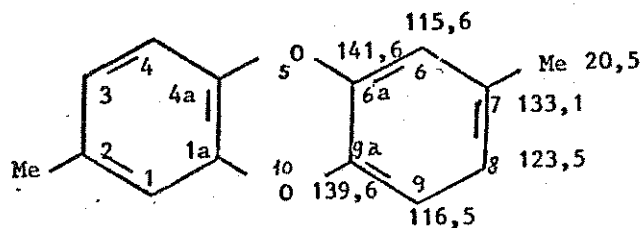
5. Alcalóides da série micranthina

Na série micranthina a junção das duas unidades benzilisoquinolinas formam um anel suplementar (anel D) do tipo dibenzodioxínico, o que torna estes compostos menos flexíveis quando comparados com os das séries precedentes. Serão analisadas, além da micranthina 44, a O-metilmicranthina 45 e a N,O-dimetilmicranthina 46.

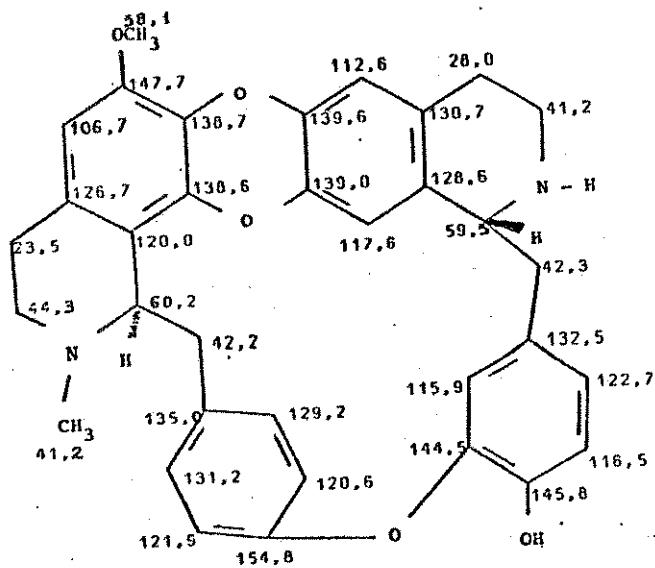
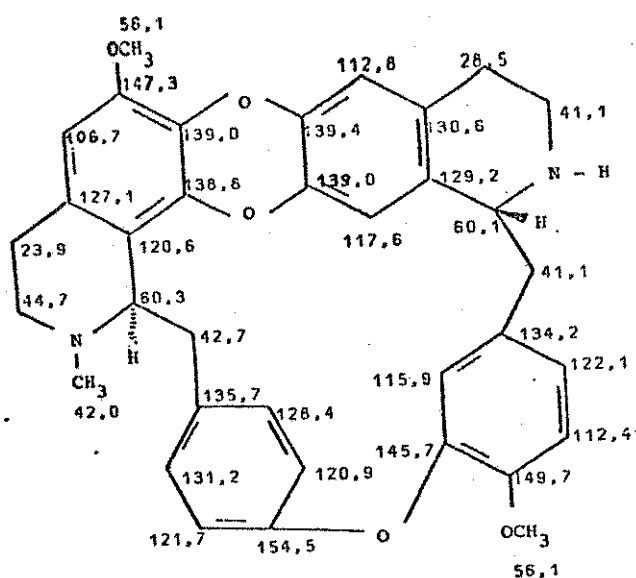
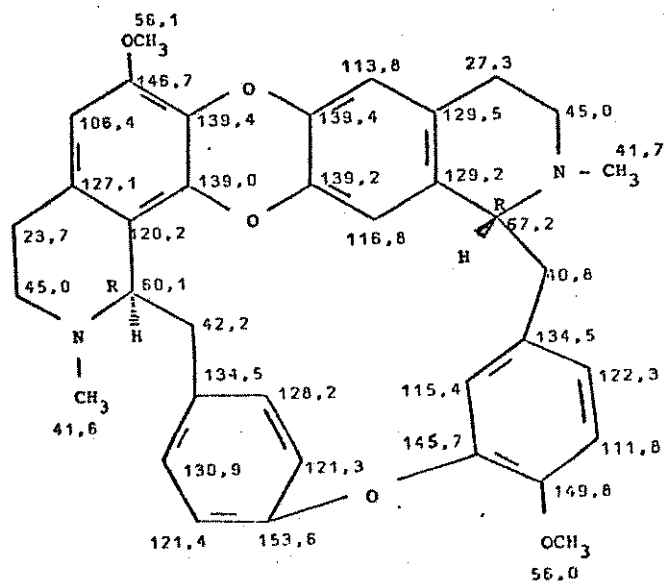


Tipo micranthina

Os deslocamentos químicos dos ^{13}C da micranthina 44 evidenciaram, de imediato, valores para os deslocamentos químicos dos carbonos ^{13}C sp^2 diferentes dos demais BBI analisados. Em função desta diferença foi sintetizado o dibenzodioxina 47.



47

(R,R) Micranthina 44(R,R) O,metil,micranthina 45(R,R) O,metil,N,metil,micranthina 46

Aos carbonos sp^2 de 44 totalmente substituídos os valores: 138,6; 138,7; 139,0 e 139,6 foram atribuídos aos carbonos C_8 , C_7 , C_7' e C_6 , respectivamente, por comparação com os deslocamentos químicos dos carbonos semelhantes no modelo 47. Os carbonos $C_5 = 106,7$ ppm, $C_{4a} = 126,7$ ppm, $C_{8a} = 120,0$ e $C_6 = 147,7$ ppm foram atribuídos por comparação com os mesmos carbonos do anel A da phaeanthina 29 que é o modelo mais próximo, sendo confirmada pela correlação com os demais compostos desta série. A phaeanthina 29 também serviu de modelo para a seguinte atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos ^{13}C dos anéis C e C': $C_9 = 135,0$ ppm; $C_{10} = 129,2$ ppm; $C_{11} = 120,6$ ppm; $C_{12} = 154,8$ ppm; $C_{13} = 121,9$ ppm; $C_{14} = 131,2$ ppm (para o anel C); $C_{9'} = 132,5$ ppm; $C_{10'} = 115,9$ ppm; $C_{11'} = 144,5$ ppm; $C_{12'} = 145,8$ ppm; $C_{13'} = 116,5$ ppm e $C_{14'} = 122,2$ ppm (anel C'). Os demais carbonos sp^2 foram assim atribuídos: $C_5' = 112,6$ ppm; $C_8' = 117,6$ ppm; $C_{4a'} = 130,7$ ppm e $C_{8a'} = 128,6$ ppm, por comparação com os carbonos C_5 , C_8 , C_{4a} e C_{8a} da daphnandrina 38.

A análise dos dados da O-metilamicranthina 45 permitiram confirmar as atribuições acima, principalmente as dos carbonos do anel C, pois aqui também notamos os efeitos que a metilação do fenol sobre o C_{12} , provoca nos deslocamentos químicos deste anel, ou seja, desproteção em ipso C_{12} , ($\Delta\delta = +3,9$ ppm), orto C_{11} , ($\Delta\delta = +1,2$ ppm) e para C_9 , ($\Delta\delta = +1,7$ ppm), e proteção no carbono C_{13} , orto ($\Delta\delta = -4,1$ ppm), este último devido à interação "γ gauche" entre a metila sobre o fenol e o C_{13} .

Os deslocamentos químicos dos carbonos alifáticos de 44 foram divididos em dois grupos, e foram atribuídos ao C_4 $\delta = 23,5$ ppm, N- CH_3 $\delta = 41,2$ ppm; $C\alpha$ $\delta = 42,2$ ppm, C_3 $\delta = 44,3$ ppm, C_1 $\delta = 60,2$ ppm do anel B, por analogia ao anel B da daphnolina 36 e carbonos C_4 , $\delta = 28,0$ ppm, C_3 , $\delta = 41,2$ ppm; $C\alpha'$ $\delta = 42,3$ ppm e C_1 , $\delta = 59,5$ ppm, como o anel B' de 36.

A N'-metilação da O-metil-micranthina 45 produzindo 46, comprovou, pela semelhança dos deslocamentos químicos apresentados com relação à 44 e 45 que a atribuição destes compostos está correta. A única exceção são os carbonos do anel B', o que já era esperado pela reação de N'-metilação e onde notamos o efeito β de desproteção nos carbonos C_3 , ($\Delta\delta = +3,9$ ppm) e C_1 , ($\Delta\delta = +7,1$ ppm) e fraca interação γ no C_4 , ($\Delta\delta = -1,2$ ppm) e no $C\alpha'$ ($\Delta\delta = -0,3$ ppm).

5.1. Aspectos conformacionais dos alcalóides da série micranthina

A existência do sistema dibenzodioxínico formando o anel D altera enormemente a conformação do macrociclo dos compostos desta série. Na unidade BI, composta pelos anéis A, B e C, o anel C, apesar de apresentar a relação para entre o $C\alpha$ e a ligação éter difenílica, não pode tomar uma conformação dobrada. Por outro lado, a unidade BI, formada pelos anéis A'B' e C', não apresenta substituição no carbono C_8 , e no entanto o anel C' tem o carbono $C\alpha'$ e a ligação éter difenílica em relação meta, tendo que adotar a conformação estendida. Por outro lado o sistema dibenzodioxínico formado pela junção dos anéis A e A' forçam ambas as porções BI a adotarem conformações estendidas. Consequentemente a flexibilidade destes compostos é consideravelmente mais crítica do que a dos compostos das séries precedentes, devendo apresentar, em solução, uma predominância da conformação apresentada na fig. 23.

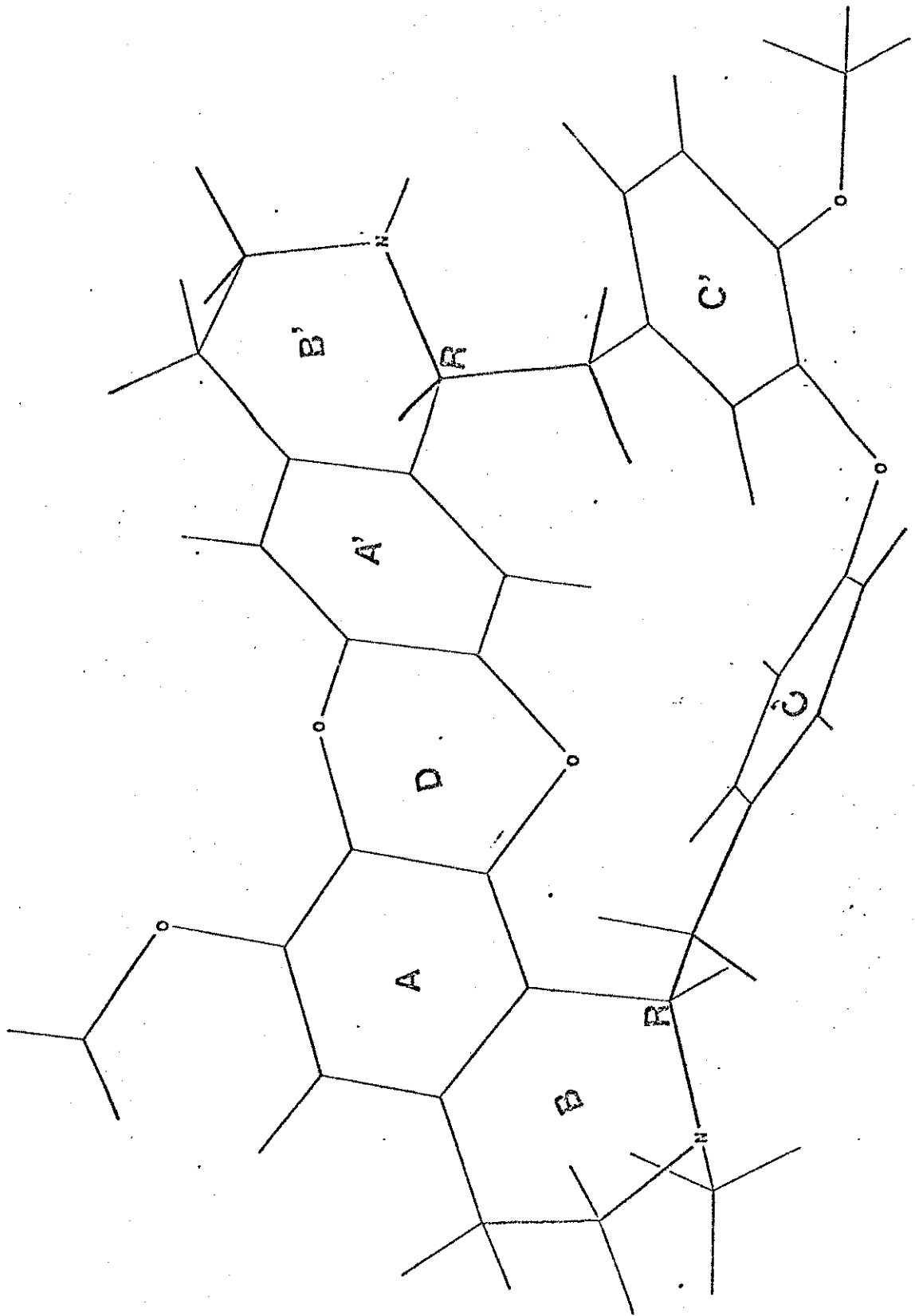
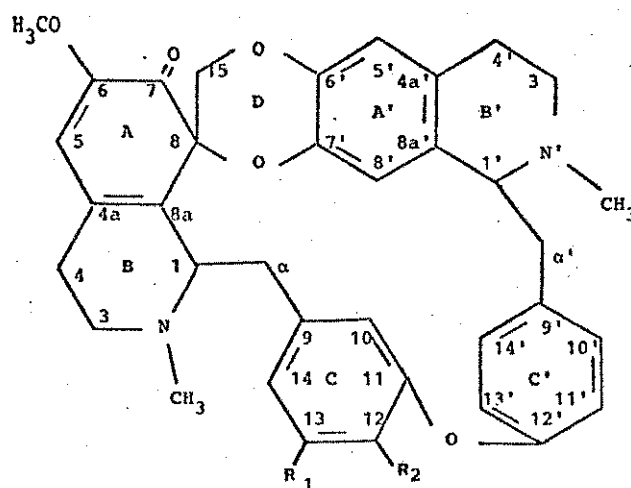


Fig. 23 - Conformação preferida para a Micranthina 44

6. Alcalóides da série Repandulina

Os componentes desta série possuem estrutura bem distinta dos demais alcalóides bisbenzilisoquinolinas. Essas diferenças consistem principalmente na presença de um anel D que liga os anéis A e A' e de uma ciclohexadienona no lugar do anel totalmente aromático (anel A) encontrado em todas as séries aqui vistas. Foram feitas as atribuições dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN- ^{13}C da repandulina 3 e pseudo-repandulina (dielina) 4 e seus respectivos produtos de redução, repandulinól 48 e dielinol 49 [20].

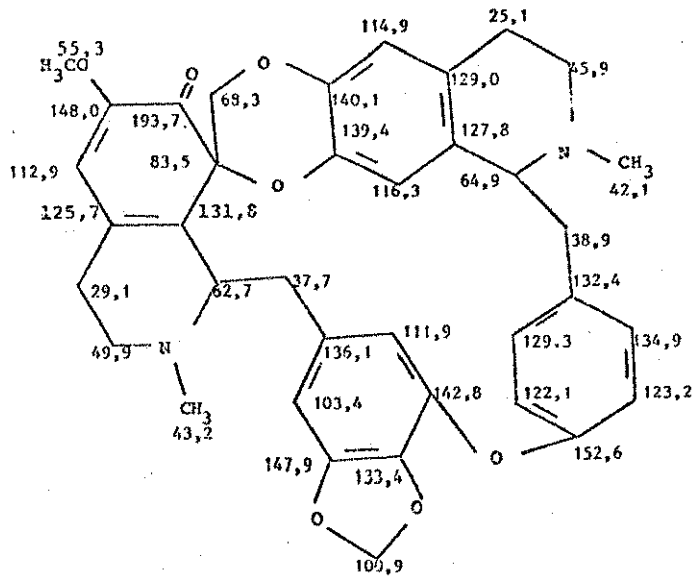


Tipo Repandulina

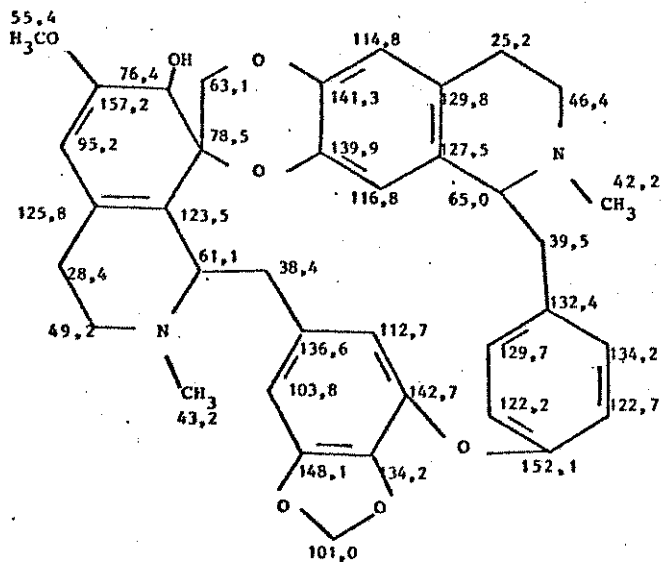
Para a atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos dos anéis C e C' de 3 usou-se como modelo os deslocamentos químicos dos carbonos dos anéis C e C' da tenuipina 30. Desse modo, foram atribuídos aos carbonos do anel C os respectivos deslocamentos químicos: $\text{C}_{14} = 103,8$; $\text{C}_{10} = 111,9$; $\text{C}_{12} = 133,4$; $\text{C}_9 = 136,1$; $\text{C}_{11} = 142,8$ e $\text{C}_{13} = 147,9$ ppm e ainda $\delta = 101,0$ ppm ao carbono pertencente ao substituinte metilenodioxi.

Para o anel C' foram atribuídos aos carbonos $\text{C}_{11'}$, $\text{C}_{13'}$, $\text{C}_{10'}$, $\text{C}_{9'}$, $\text{C}_{14'}$ e $\text{C}_{12'}$, na ordem, os deslocamentos químicos 123,2; 122,1; 134,9; 132,4; 129,3 e 152,6 ppm.

Os carbonos do anel A' foram atribuídos levando-se em consideração o anel A' do composto que mais se assemelha, isto é, a micranthina 44, portanto foram atribuídos aos carbonos $\text{C}_{5'}$, $\text{C}_{8'}$, $\text{C}_{8a'}$, $\text{C}_{4a'}$, $\text{C}_{7'}$, $\text{C}_{6'}$, os deslocamentos 114,9; 116,3; 127,8; 129,0; 139,4; 140,1 ppm, respectivamente.

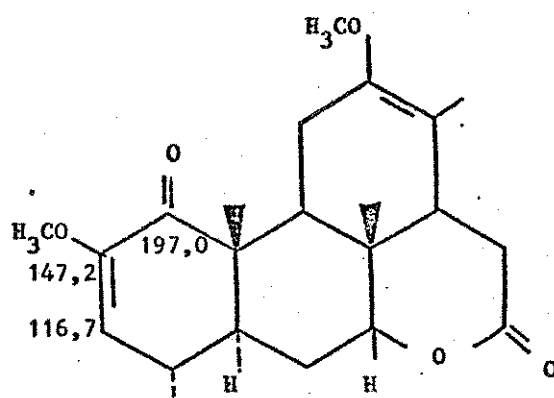


Repandulina 3



Repandulinol 48

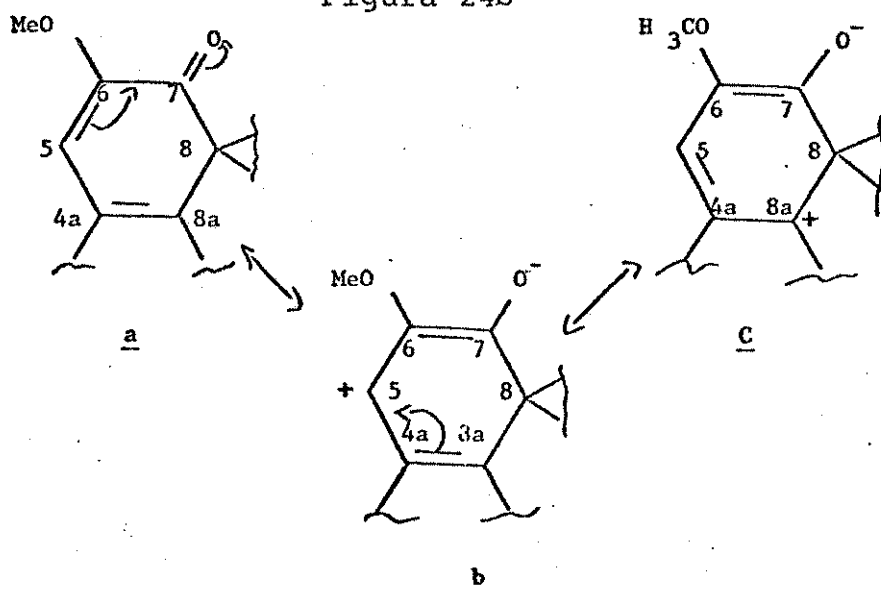
Quanto aos carbonos sp^2 remanescentes, atribui-se 193,7 ppm à carbonila, e os deslocamentos químicos (δ) a 148,0; 131,8; 125,7 e 112,9 ppm aos carbonos C_6 , C_{8a} , C_{4a} e C_5 , respectivamente. O deslocamento do C_5 foi confirmado pela observação do espectro totalmente acoplado, comparação com o espectro da dielinol 49, e da irradiação seletiva na frequência de próton no espectro de ^{13}C de 4, usando-se o deslocamento químico do próton H_5 . Com efeito, irradiando na frequência de 549 Hz o sinal duplo



50

do C_5 na dielina 4 coalesce (fig 24a) Por outro lado podemos observar no modelo mais próximo que encontramos na literatura [38], o composto 50, deslocamentos químicos semelhantes os dos carbonos C_7 , C_6 e C_5 . A atribuição da $C_{4a} = 125,7$ ppm e $C_{8a} = 131,7$ ppm foi feita considerando as formas de ressonância da cetona conjugada. Observando a fig.24b vê-se que a posição relativa ao C_{8a} é a que mais deve sentir os efeitos da retirada de elétrons por ressonância, e por conseguinte deve estar mais desprotegida.

Figura 24b



Aos carbonos alifáticos de 3 foram atribuídos os seguintes deslocamentos químicos: C_1 , = 64,9; C_3 , = 45,9; C_4 , = 25,1 e $C\alpha'$ = 38,9 ppm (para o anel B'), os quais permaneceram inalterados após a redução deste composto para fornecer o álcool 48. Os carbonos do anel B foram atribuídos comparando-se com os carbonos situados na mesma posição no composto 4 e no produto de redução 48; portanto foram atribuídos C_1 = 62,7; C_3 = 49,9; C_4 = 29,1; $C\alpha$ = 37,7 ppm, respectivamente.

A análise espectral do repandulinol 48 confirma a atribuição feita para a repandulina 3. Os carbonos dos anéis C, C', B' e A' não apresentaram diferenças nos deslocamentos químicos. No anel A, os carbonos posicionados β (C_5 ; $\Delta\delta$ = -17,7 ppm) e δ (C_{8a} ; $\Delta\delta$ = -8,3 ppm) sofreram proteção devido à retirada da conjugação, o que se poderia prever, pois a eliminação das formas de ressonância (fig.24a) cessa o efeito de desproteção observada no produto natural. O carbono carbonílico ao se transformar em álcool secundário sofreu proteção de $\Delta\delta$ = -117,3 ppm; e induziu proteção no carbono C_8 ($\Delta\delta$ = -5,0 ppm) e desproteção no C_6 ($\Delta\delta$ = +9,2 ppm). Os carbonos do anel B também sofreram ligeiras modificações nos seus deslocamentos químicos e assim foram atribuídos: C_1 = 61,1; C_3 = 49,2; C_4 = 28,4 e $C\alpha$ = 38,4 ppm.

A principal diferença entre a pseudo-repandulina 4 e a repandulina 3 é o substituinte do anel C, que em 4 é metoxi e em 3 metilenodioxí. Na atribuição da dielina 4 os carbonos pertencentes ao anel C foram assinalados levando-se em consideração o anel da phaeanthina 29, portanto foram assinalados C_9 = 135,7; C_{10} = 117,7; C_{11} = 146,0; C_{12} = 148,6; C_{13} = 110,9 e C_{14} = 123,4 ppm. Os demais anéis não apresentaram diferenças com relação à repandulina 3. A redução de 4 forneceu 49, que apresentou os mesmos efeitos ao passar 3 $\rightarrow$ 48, confirmando as atribuições feitas para a repandulina 3. Devemos ressaltar aqui que a irradiação seletiva no carbono C_5 da dielina 4 na frequência do próton H_5 [(549 Hz) fig. 24a] confirmou a atribuição feita para este carbono tanto em 3 como em 4.

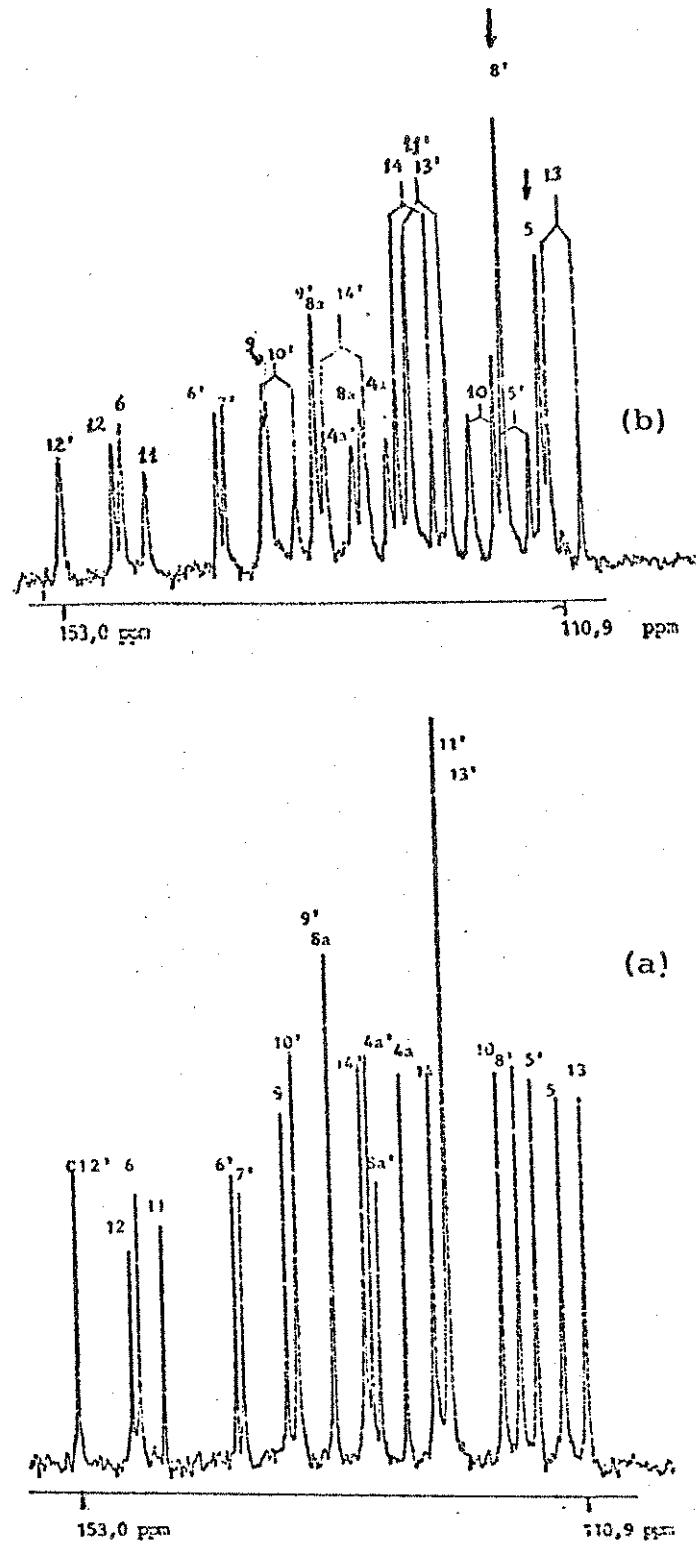
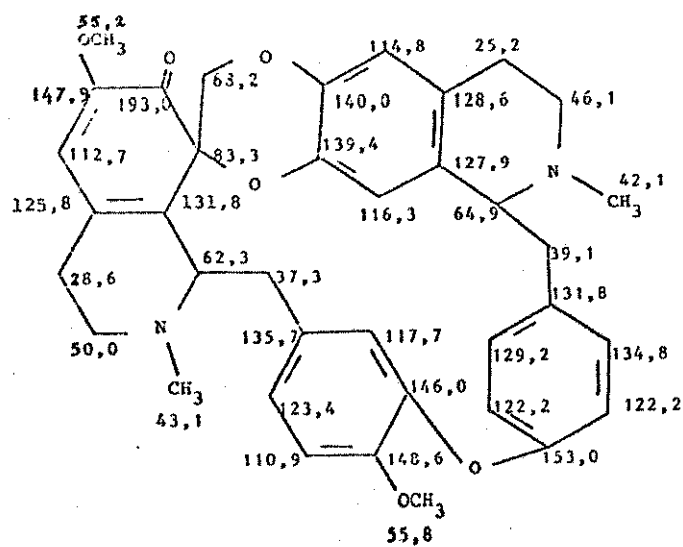
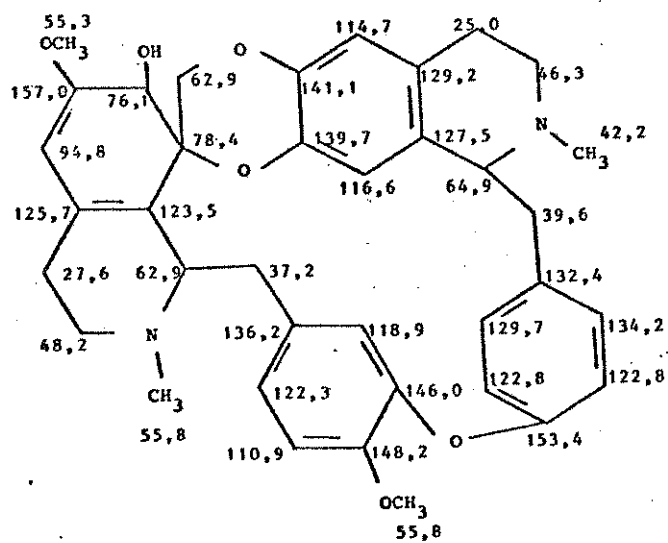


Figura 24a - Espectro de RMN- ^{13}C da dielina 4

(a) - totalmente desacoplado

(b) - com desacoplamento seletivo

de próto H_5 e $\text{H}_{8'}$.

Pseudorepandulina (Dielina) 4Pseudorepandulinol (Dielinol) 49

7. Conclusão.

A análise das conformações de várias séries de alcalóides BBI em solução foi o fruto de um trabalho exaustivo de interpretação dos dados de RMN- ^{13}C em alguns casos associada a RMN- ^1H . Várias dezenas de alcalóides BBI naturais, além de moléculas usadas como modelos, cálculos empíricos e o uso de modelos moleculares tipo "Dreiding" permitiram este estudo, do qual queremos ressaltar como conclusão os seguintes tópicos:

As semi-cadeiras representadas pelos anéis B e B' foram bastante enfocadas. Baseado nos deslocamentos dos carbonos C_4 ou C_4' , C_3 ou C_3' , e $\text{C}\alpha$ ou $\text{C}\alpha'$ pode-se agora sugerir uma conformação preferida, apesar do fato natural da inversão do par eletrônico do nitrogênio e destes anéis possuírem uma certa flexibilidade. Com efeito, o deslocamento do carbono C_4 ou C_4' pode definir a posição do metila ($\text{N}-\text{CH}_3$ ou $\text{N}'-\text{CH}_3$) como sendo axial ($\delta \approx 21$ ppm) ou equatorial ($\delta \approx 28$ ppm). Valores intermediários significam proporções de equilíbrio entre estas duas possibilidades.

A análise dos δ entre os carbonos $\text{C}\alpha$ e $\text{C}\alpha'$ dão indicação sobre a configuração dos carbonos C_1 e C_1' , nas séries N-metil, daphnolina-repandina [41], phaeantina-berbamina [40]. Assim quando estes carbonos têm a mesma configuração R,R ou S,S o $\Delta\delta$ é maior do que em casos R,S ou S,R, quando os valores tendem a ser nulos.

A análise dos deslocamentos químicos dos carbonos sp^2 dos anéis A e A'; B e B' deram informações sobre os ângulos interplanares nos quais estão dispostos estes pares de anéis ligados na forma de éteres difenílicos.

Verificou-se também que no macrocíclico de 18 átomos formado pela junção de duas unidades benzilisoquinolinas (BI), uma delas tende a adotar uma conformação dobrada e a outra a ficar estendida. Estas conformações estão na dependência da presença ou não de substituinte no C_8 ou C_8' . Sabia-se que nos alcalóides BI o anel C tende a ficar dobrado e abaixo dos anéis A e B, mas que a presença de um substituinte no C_8 impede essa conformação [30]. Conseguimos comprovar este fato nos alcalóides BBI, além de evidenciar que o padrão de substituição dos anéis C e C' também é determinante na conformação que as unidades BI

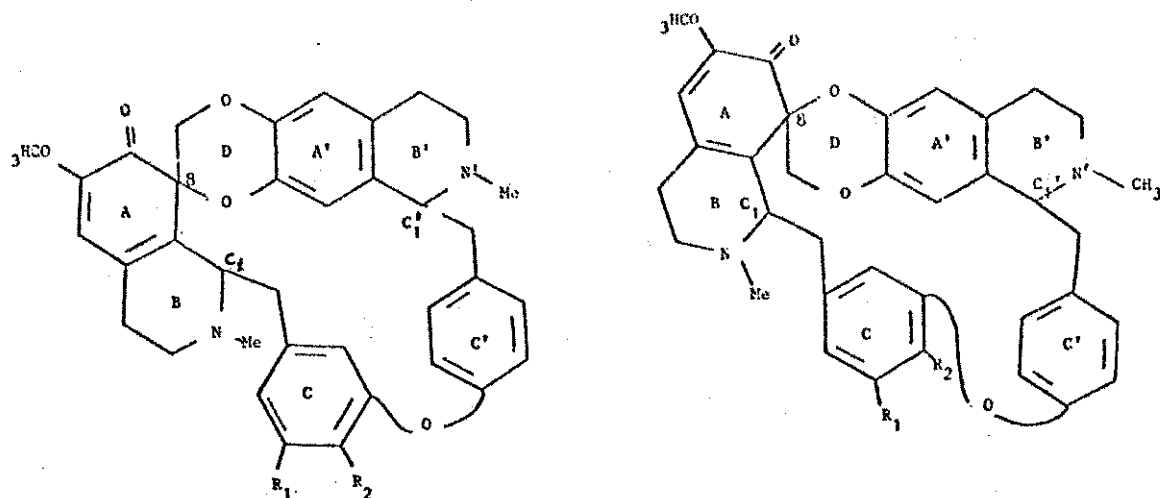
adotam. Para que a conformação dobrada exista é essencial, além do carbono C_8 ou C_8 , não estar substituído, que também o Ca ou Ca' e o éter difenílico (anel C ou C') estejam em relação para. Se esta relação for meta a conformação estendida prevalecerá [39, 40, 41].

Nota: Após a conclusão desta tese obtivemos cópia de um trabalho sobre Ressonância Magnética Nuclear de Carbono - 13 de Alcalóides bisbenziltetrahidroisoquinolínicos. Os compostos analisados são diferentes das nossas. Trata-se de uma tese de doutoramento que nunca foi publicada em literatura primária [67].

CAPÍTULO 2

CONTRIBUIÇÃO À DETERMINAÇÃO DA ESTRUTURA DA REPANDULINA 3 PSEUDO
REPANDULINA (DIELINA) 41. Introdução

A repandulina 3 é um alcalóide bisbenzilisoquimolíni-co (BBI) isolado por Bick [17, 19-21] de diversas espécies de *Daphnandras* Australianas desde 1946. Posteriormente, em 1975, um segundo alcalóide do mesmo tipo a Pseudorepandulina (Dielina) 4 foi isolado [18]. Estes compostos possuem uma estrutura peculiar entre os alcalóides BBI, notadamente quanto ao anel A, que não é aromático. Apesar de muitos anos passados desde o isolamento de 3, ainda persistem dúvidas quanto à sua estrutura, e as configurações absolutas jamais foram determinadas [5]. As possíveis estruturas para estes produtos, a ou b, estão representadas abaixo.

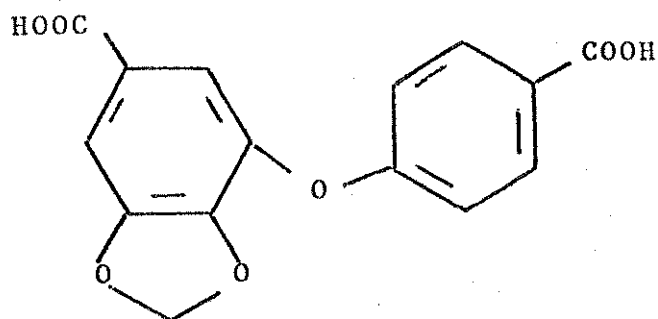


3a ou 3b $R_1=R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$; repandulina

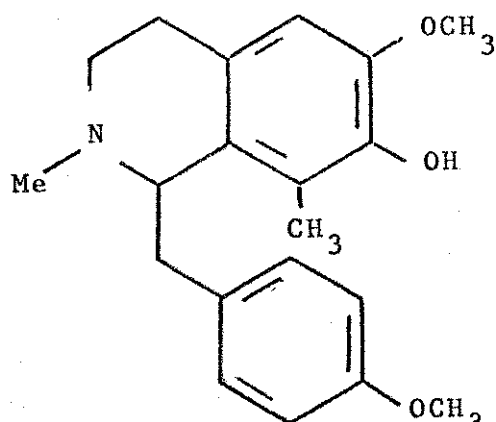
4a ou 4b $R_1=\text{H}, R_2=\text{O}\cdot\text{CH}_3$; pseudorepandulina (dielina)

Devido à sua fragilidade, estes compostos não fornecem bons rendimentos quando submetidos a reações químicas clássicas e comuns na determinação estrutural dos alcalóides BBI. Oxidação com permanganato de potássio e fragmentação de Birch

em potássio e amônia líquida da repandulina 3, produziram o ácido repandulínico 51 [17] e a hemirepandulina 52 [20], respectivamente.



51 Ácido Repandulínico



52 Hemirepandulina

No esquema 1 estão as transformações a que a repandulina 3 ($R_1=R_2=O-CH_2O$) foi submetida e que permitiram a determinação de sua estrutura parcial, sempre considerando as duas hipóteses possíveis a ou b [5].

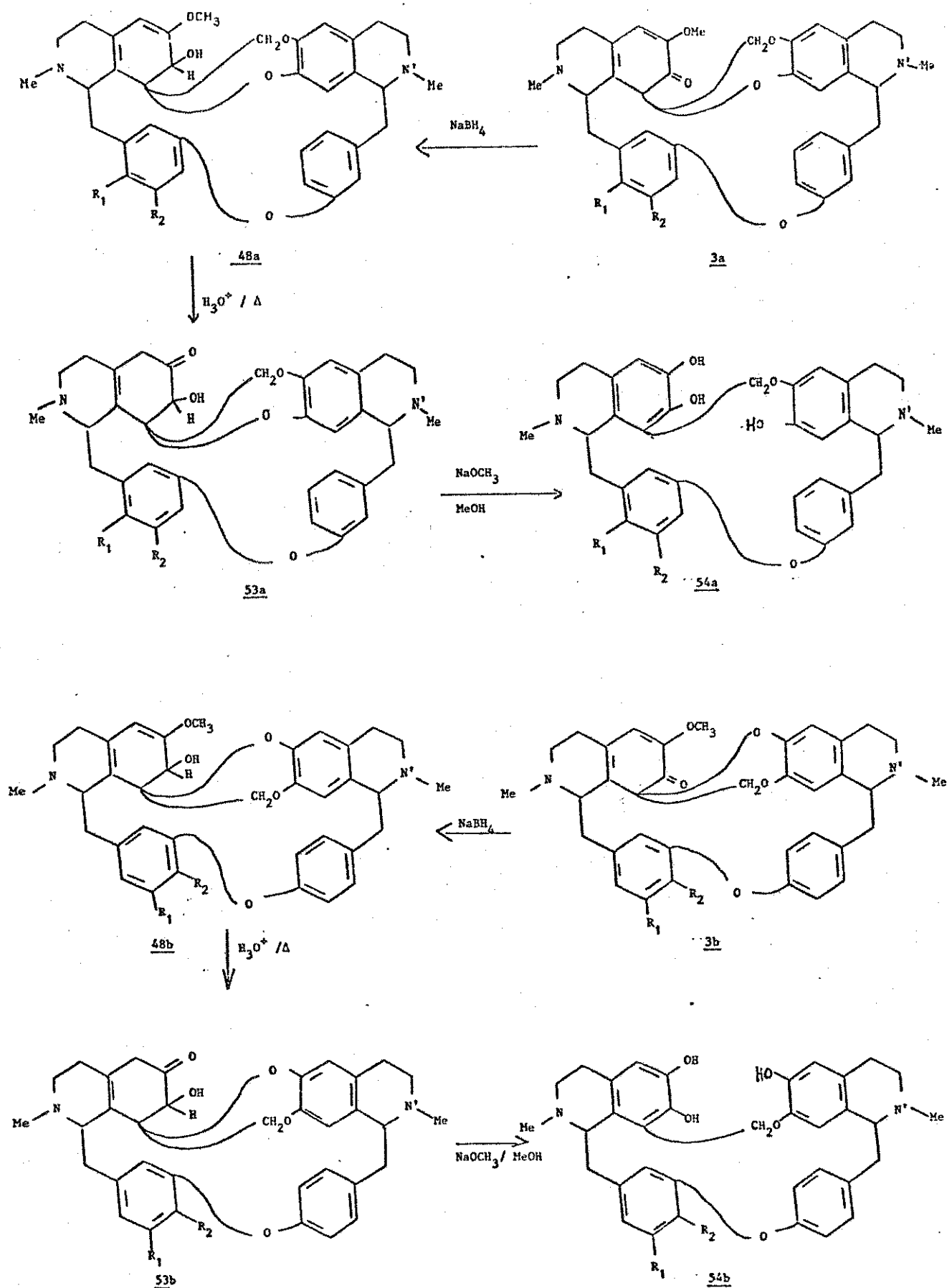
2. Objetivo

Conforme pudemos demonstrar no capítulo 1 desta tese, a ressonância magnética nuclear é uma técnica extremamente útil na determinação estrutural mesmo de moléculas bastante complexas, como os alcalóides BBI. Nosso objetivo é associá-la às transformações químicas e dessa forma determinar a estrutura da repandulina 3 e da dielina 4.

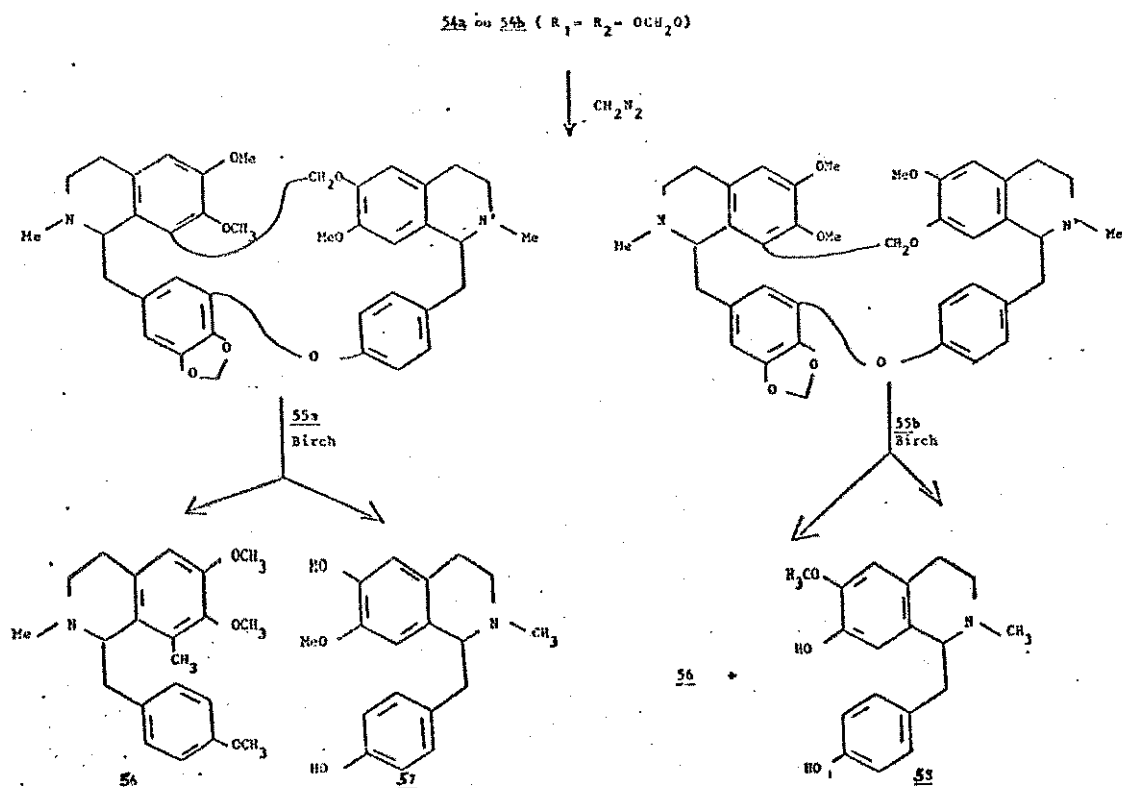
A reação de Birch [20], conforme já foi visto anteriormente, quando aplicada ao produto natural 3 não deu bons resultados e conseqüentemente não permitiu obter muitas informações sobre o mesmo. Pretendemos repetir as reações sumarizadas no esquema 1, tanto para repandulina 3 como para dielina 4 e, uma vez obtidos os compostos 54a ou 54b, metilar os fenóis e em seguida aplicar a reação de Birch em 55a ou b para o caso da

ESQUEMA 1

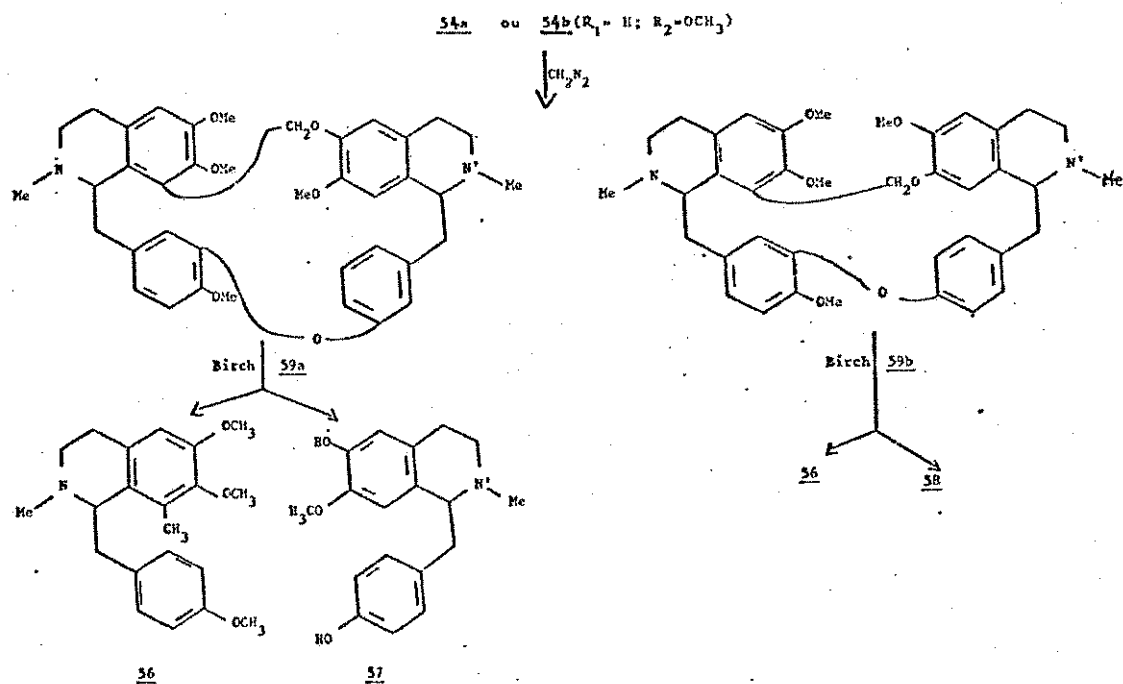
Transformações Químicas na Repandulina 3 e Dielina 4.



repandulina; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$
 dielina; $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{OCH}_3$

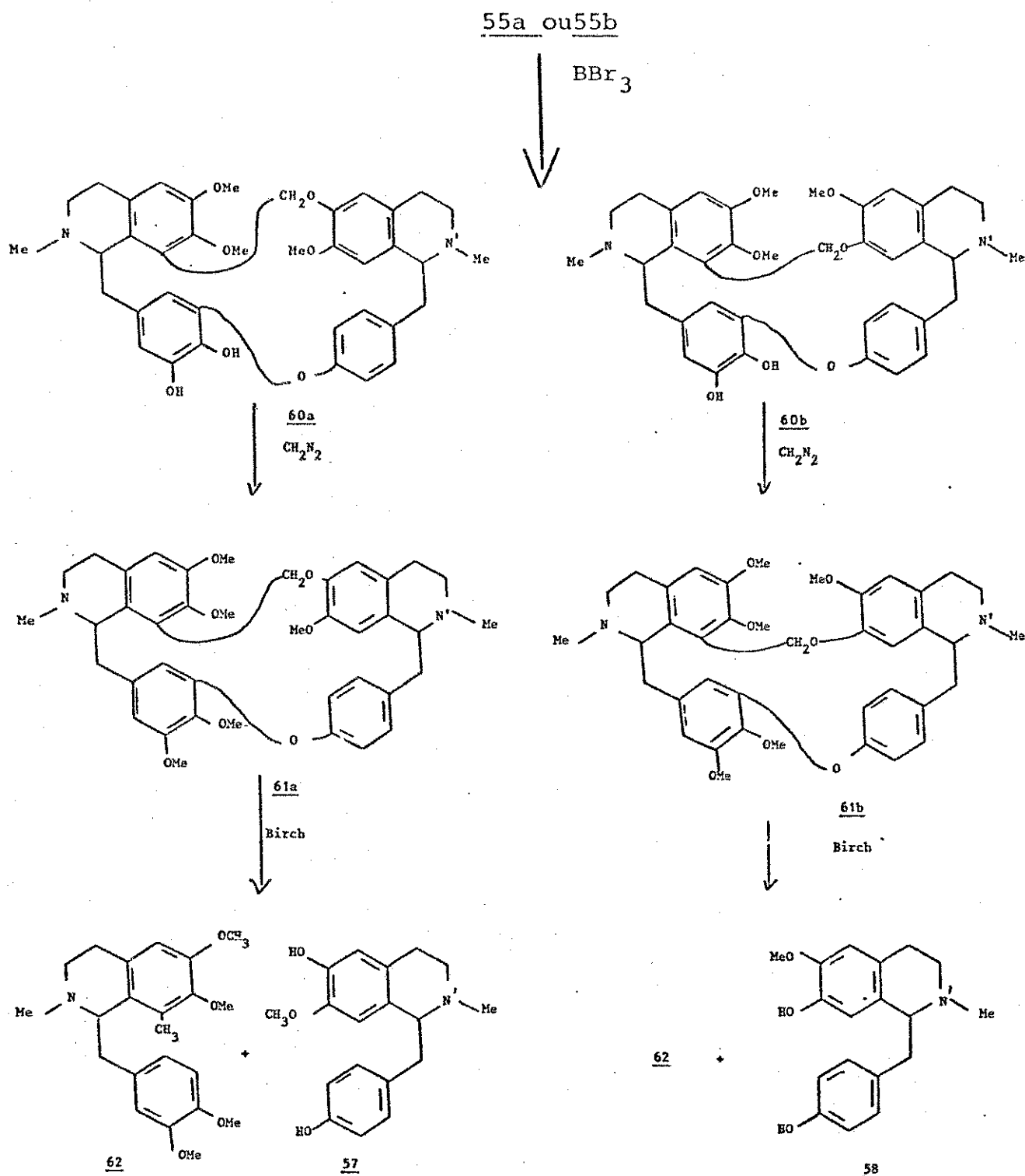


ESQUEMA 3



repandulina 3 (esquema 2) e em 59a ou b o composto 4 (esquema 3). Realizaremos também um estudo de RMN-¹³C em cada um dos produtos obtidos pelas transformações indicadas nos esquemas 1, 2 e 3. De fato, a abertura do anel D na transformação de 53 → 54 (esquema 1) será

ESQUEMA 4



decisiva, pois os efeitos da metilação e acetilação de 54 nos espectros de RMN-¹³C serão distintos e permitirão a escolha entre as duas estruturas possíveis. Considerando-se a experiência adquirida com a análise de RMN-¹³C, espera-se que através da análise dos espectros do produto 54 e seus derivados metilados e acetilados constatem-se efeitos distintos nos deslocamentos químicos nos carbonos das posições ipso, orto e para. Dessa forma a análise dos ¹³C sp² do anel A' indicará, principalmente no carbono que estiver em relação para o fenol que se espera obter, uma

alteração mais acentuada. Assim, se esta for mais evidente no carbono C_{4a} , a estrutura será 54a, e se for no C_{8a} , a estrutura será 54b (esquema 1).

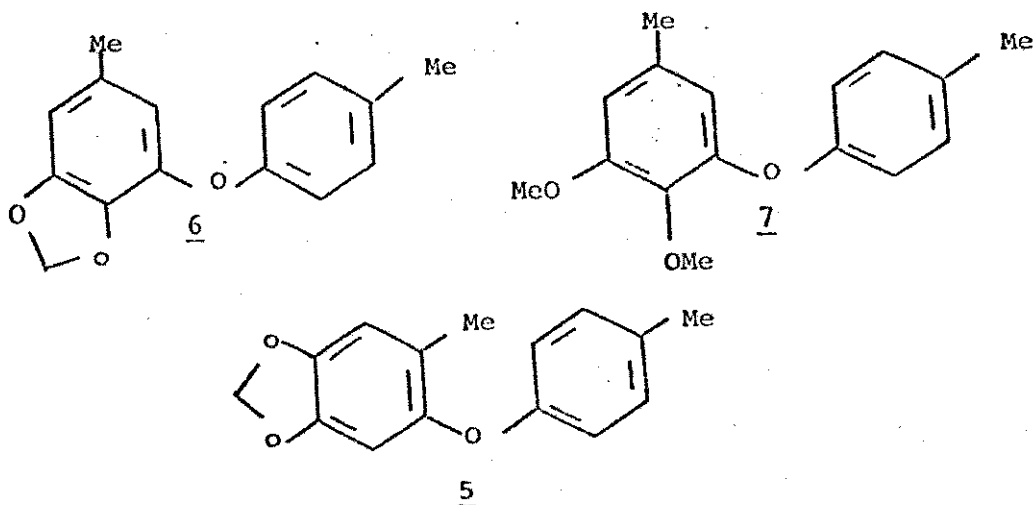
Com base no mesmo raciocínio acima, os efeitos observados nos deslocamentos químicos dos monômeros resultantes da reação da fragmentação de Birch do composto 55a ou b e 59a ou b levarão a uma confirmação final sobre a estrutura plana da repandulina 3.

Além da particularidade do anel A, um problema suplementar na estrutura da repandulina 3 é a existência de um grupo metilenodioxi no anel C que diminui drasticamente os rendimentos na fragmentação de Birch.

Devido à pequena quantidade de produtos naturais existentes e com o objetivo de encontrar melhores condições para aplicar esta reação nos compostos 55 e 59, além de melhor avaliar as diferenças de comportamento dos grupos metilenodioxi e metoxilas nesta reação, decidimos numa primeira fase sintetizar as moléculas modelos 5 e 6 com diferentes posições do grupo metilenodioxi, e 7 com substituintes dimetoxi, e neles acharmos as melhores condições para fragmentação de Birch.

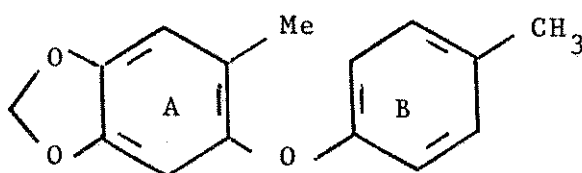
A molécula 6 foi escolhida por ter o mesmo padrão de substituição nos anéis C e C' de 3. A síntese da molécula 7 tem por objetivo, se for comprovado realmente que o grupo metilenodioxi é o causador do baixo rendimento na fragmentação de Birch, a comparação com um derivado dimetoxilado da repandulina 3.

Pela transformação do grupo metilenodioxi [50], de 3 obtem-se o composto 60a ou b (esquema 4), que após metilação das novas funções fenólicas origina 61a ou b e finalmente, aplicando-se a reação de Birch nestes compostos (esquema 4) obteremos os monômeros 62 e 57 ou 62 e 58. Uma medida de dicroísmo nuclear nos dará o sinal dos centros assimétricos C_1 e $C_{1'}$, ficando ainda o C_8 a ser determinado.



3. Síntese dos éteres difenílicos modelos para fragmentação de Birch.

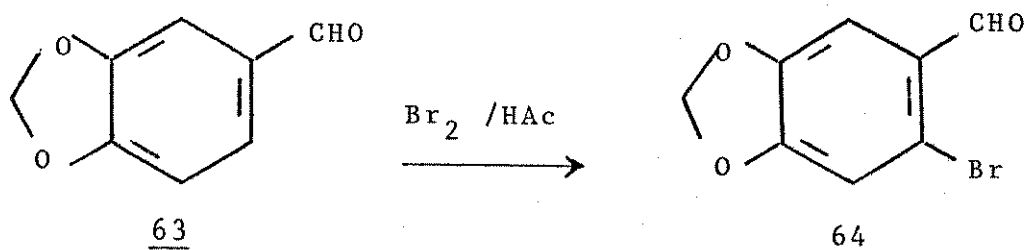
3.1. Síntese do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5.

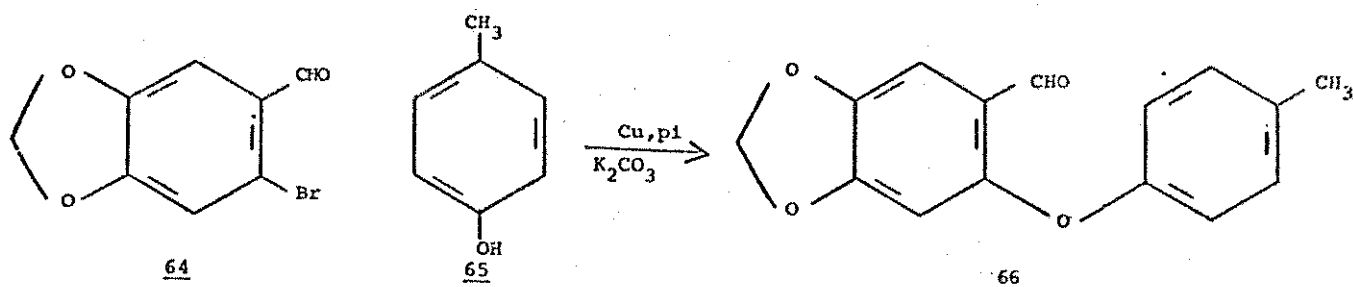


5

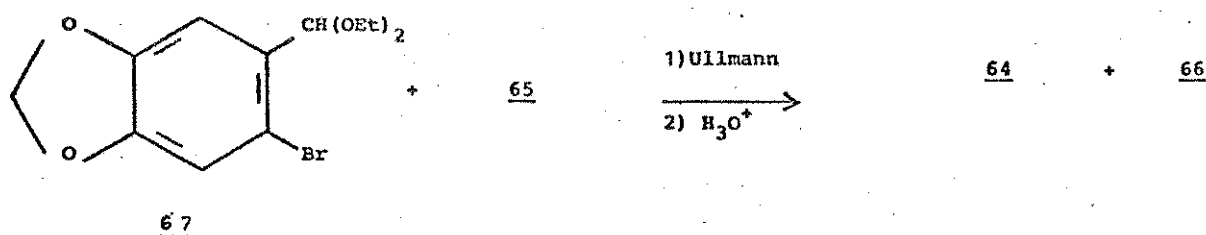
Devido à maior disponibilidade de matéria prima o composto 5 foi o primeiro a ser sintetizado. A estratégia da síntese consistiu em preparar o 6-bromopiperonal 64 e condensá-lo com p-cresol 65 [42] para se obter o dímero 66, que seria transformado em 5 por redução total da função aldeídica.

O piperonal 63 foi bromado pelo método de Parijs [43], obtendo-se o 6-bromopiperonal 64 [44]. O composto 66 foi obtido por uma condensação de Ullmann [42] entre 64 e 65 usando-se como catalisador o cobre em pó com rendimento de 41%. Esta mesma reação foi repetida usando-se óxido de cobre em substituição ao cobre, mas o rendimento diminuiu para 30%.

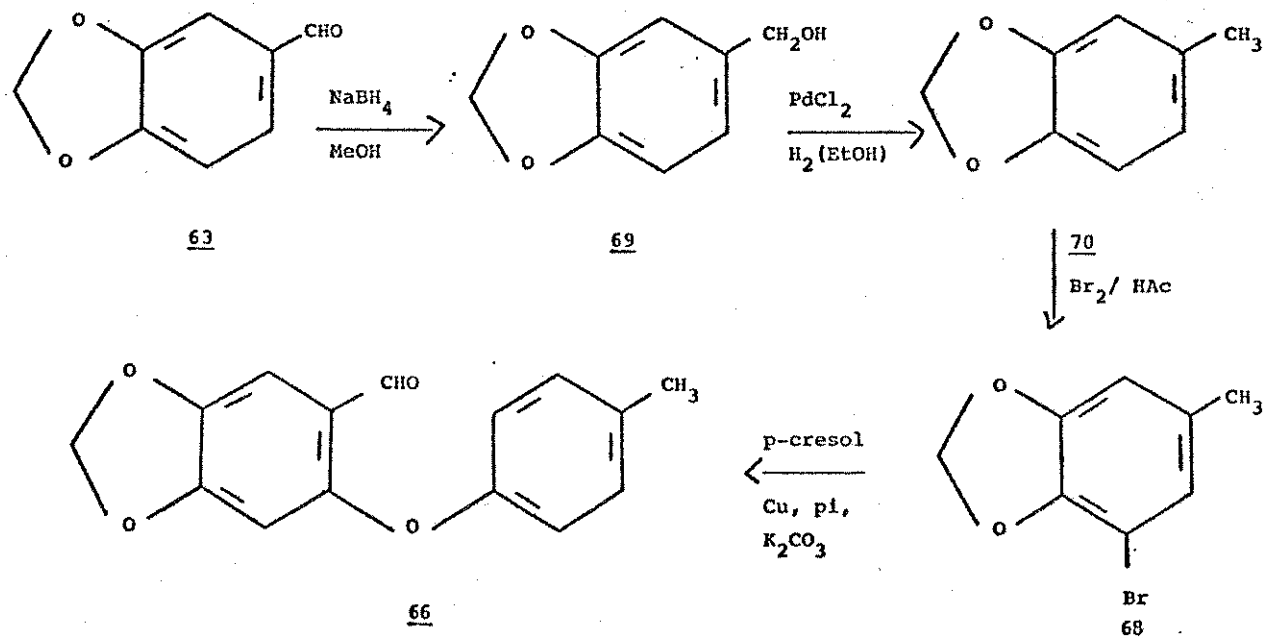




Após caracterização do composto 66 e considerando a possibilidade da função aldeído ser a causadora do baixo rendimento desta reação, preparou-se o acetal dietílico 67 [45] que foi condensado com 65, mas os rendimentos não ultrapassaram os 17%. Atribuiu-se a impendimento espacial a diminuição deste rendimento.



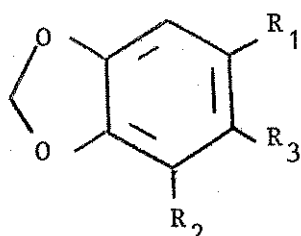
Nova tentativa de aumentar o rendimento da reação de Ullmann [42] foi feita através da preparação do 5-bromo-3,4-metilenodioxitolueno 68 e em seguida repetir a condensação obedecendo o esquema abaixo.



A obtenção do composto 69 [46a] por redução com hidreto de lítio e alumínio em THF não apresentou novidades e a hidrogenólise de 69 produziu 70 [47a]. Infelizmente, a bromação de 70 forneceu uma mistura de vários compostos com diferentes padrões de bromação.

Esgotadas as tentativas para melhorar o rendimento na obtenção de 66, optou-se pela condensação direta de 63 com 65, utilizando-se cobre em pó como catalisador.

Todos os compostos intermediários obtidos na síntese de 66 são compostos conhecidos e foram caracterizados [46a, b,c; 47a,b,c]. Por esse motivo, as sínteses destes compostos não foram discutidas com detalhes. Por serem úteis na atribuição dos espectros de RMN- ^{13}C dos compostos que serão discutidos mais adiante, os deslocamentos químicos de RMN- ^{13}C dos compostos 63, 64, 69 e 70 se encontram na tabela 10 [48, 49, 52].



- 63 - $\text{R}_1=\text{CHO}$; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 69 - $\text{R}_1=-\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 70 - $\text{R}_1=-\text{CH}_3$; $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$
 64 - $\text{R}_1=-\text{CHO}$; $\text{R}_2=\text{H}$; $\text{R}_3=\text{Br}$

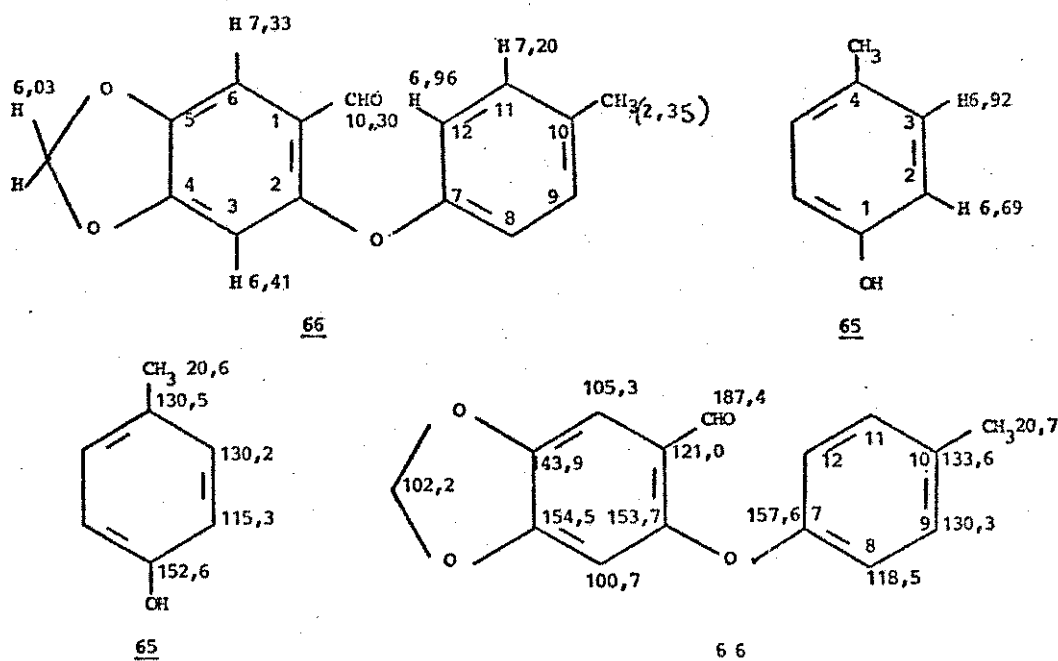
Tabela 10. - Deslocamentos Químicos em RMN- ^{13}C dos compostos 63, 64, 69, e 70.

substância	<u>63</u>	<u>69</u>	<u>70</u>	<u>64</u>
1	131,4	134,9	131,0	128,8
2	107,8	107,9	109,3	107,9
3	148,2	147,8	147,2	149,3
4	152,6	146,7	145,0	153,1
5	106,3	107,7	107,7	113,0
6	128,1	120,3	121,2	121,3
CHO	189,6			189,9
$-\text{CH}_2\text{OH}$		64,4		
$-\text{OCH}_2\text{O}$	101,7	100,8	100,4	102,6
$-\text{CH}_3$			21,0	

O aldeído 66 apresentou um espectro de massa com íon molecular a 256 (M^+) com intensidade relativa de 60%.

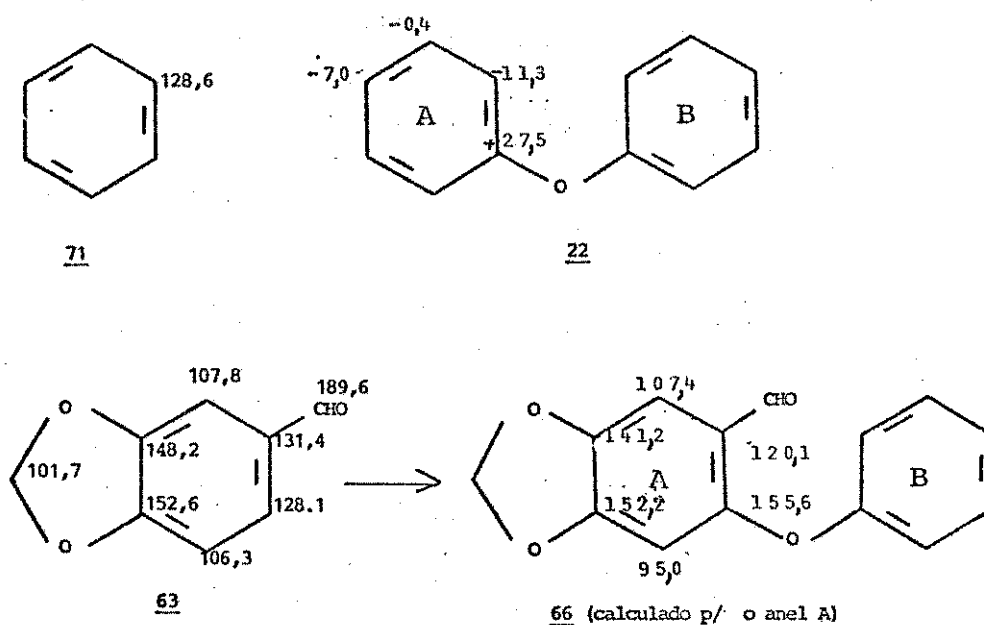
O espectro na região do infravermelho nos revelou claramente uma banda intensa a 1680 cm^{-1} , correspondente a $\nu_{C=O}$ de aldeído aromático, 1640, 1520, 1500 e 1460 cm^{-1} referente a $\nu_{C=C}$ e bandas médias a 2860 e 2760 cm^{-1} devido a ν_{C-H} de aldeído.

O espectro de RMN- 1H apresentou sinais característicos a $\delta = 10,30\text{ ppm}$ (próton do aldeído), $\delta = 6,03\text{ ppm}$ (prótons do grupo metilenodioxi) e $\delta = 2,35\text{ ppm}$ (prótons do grupo metila do anel B). Notou-se também um sistema A_2B_2 que foi atribuído aos prótons do anel B, portanto o dubleto a $7,20\text{ ppm}$ foi atribuído aos prótons (equivalentes) H_9 e H_{11} , os quais acoplam com os prótons H_8 e H_{12} (equivalentes) com constante de acoplamento $J_{H_8-H_9} = J_{H_{10}-H_{11}} = 8\text{ Hz}$. Deste modo aos prótons H_8 e H_{12} foi assinalado o dubleto a $\delta = 6,96\text{ ppm}$. Esta atribuição foi feita por comparação ao espectro de RMN- 1H do p-cresol 65 [51]. O sinal a $\delta = 7,33\text{ ppm}$ foi atribuído ao próton H_6 por haver competição entre os efeitos de desproteção eletrônica exercida pela função aldeído e a proteção pelo grupo metilenodioxi. Ao próton H_3 foi atribuído $\delta = 6,41\text{ ppm}$ por estar protegido eletronicamente pelos dois oxigênios em orto.



Para identificar os sinais do espectro de RMN- ^{13}C nos carbonos da molécula 66 levou-se em consideração a análise das estruturas finas do espectro totalmente acoplado (D.A) e os deslocamentos químicos do p-cresol 65 [52]. Notaram-se neste espectro sinais característicos, tais como, $\delta = 187,4\text{ ppm}$ (dubleto)

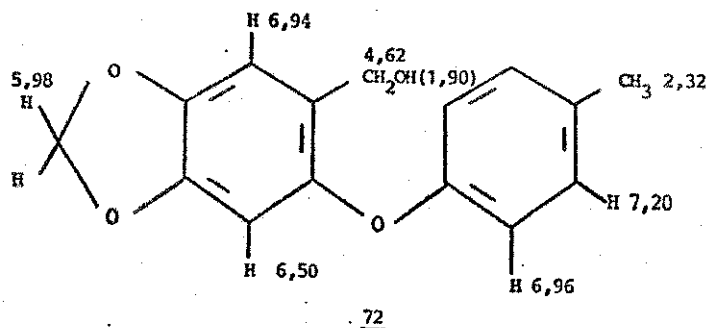
referente à carbonila do aldeído aromático, $\delta = 102,2$ ppm (tripleto) referente ao carbono do substituinte metilenodioxi e $\delta = 20,7$ ppm (quarteto) ao carbono do grupo metila sobre o C_{10} ; além disso observou-se a presença de doze carbonos na região dos aromáticos. Ao C_6 foi atribuído o sinal $\delta = 105,3$ ppm e ao C_3 , $\delta = 100,7$ ppm, o sinal mais desprotegido foi assinalado ao C_6 por estar posicionado orto à carbonila. Deste modo foi comprovada a síntese do composto 66. Podemos confirmar a atribuição dos carbonos do anel A desse composto comparando-os aos dados dos deslocamentos químicos encontrados nos cálculos empíricos da entrada do grupo éter fenílico no piperonal 63 [52] (tabela 10). Para isso foram utilizados os $\Delta\delta$ encontrados na transformação do benzeno 71 [52] em éter difenílico 22 [26]. Apesar dos deslocamentos químicos encontrados nos cálculos empíricos apresentarem diferenças, eles servem como orientação para a atribuição, considerando-se somente as ordens de grandeza.



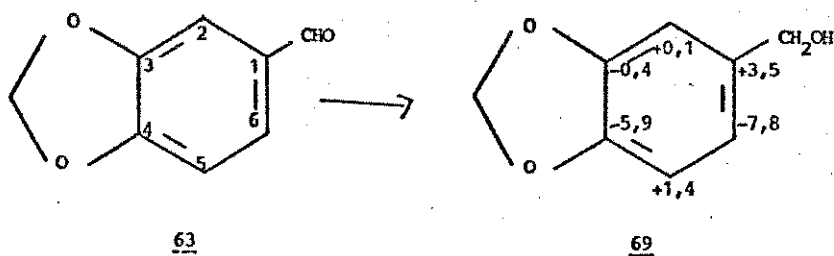
A redução de 66 com boro-hidreto de sódio forneceu o álcool 2 (-p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzílico 72. O espectro de massa deste composto apresentou íon molecular a 258 (M^+). A banda larga a 3400 cm^{-1} no espectro de infravermelho devido ao estiramento $\nu_{\text{O-H}}$ do álcool e a ausência da banda da carbonila e $\nu_{\text{C=O}}$ de aldeído no espectro do reagente 66 confirmam que o composto 72 foi sintetizado.

No espectro de RMN- ^1H notou-se a presença do sinal

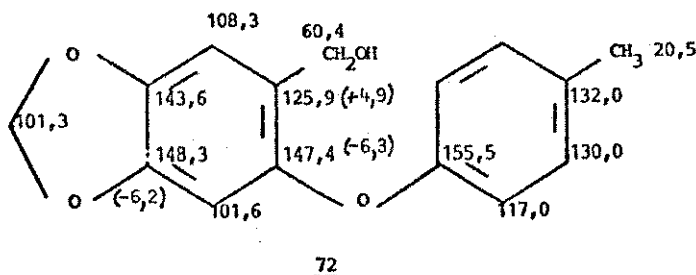
dos prótons metilênicos do álcool benzílico $\delta = 4,62$ ppm e o próton do álcool a $\delta = 1,9$ ppm que desaparece com adição de D_2O . Comparando-se os espectros dos compostos 66 e 72 nota-se uma ligeira proteção do próton H_6 que se situa orto ao ponto de reação, e desproteção em H_3 em meta a este grupo. Isto se deve à variação nas densidades eletrônicas do anel benzênico pela retirada dos efeitos da carbonila.



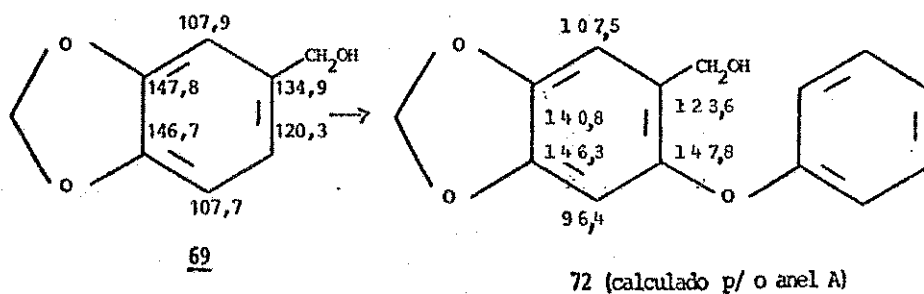
No espectro de RMN- ^{13}C ^{de 72} nota-se o mesmo efeito observado na transformação do composto 63 para o 69, ou seja, desproteção em ipso ($\Delta\delta = +4,9$ ppm), proteção no C_2 ($\Delta\delta = -6,3$ ppm) e no C_4 ($\Delta\delta = -6,2$ ppm), além dos sinais característicos de que a redução foi bem sucedida, como $\delta = 60,4$ ppm correspondente ao carbono ligado ao álcool e a ausência do sinal da carbonila do composto de partida. O carbono metilênico do álcool em 69 se encontra protegido (normalmente ele ressona a 65,4 [52] para o álcool



benzílico) devido ao "efeito γ " produzido pela interação com o oxigênio da ligação éter-difenílica.

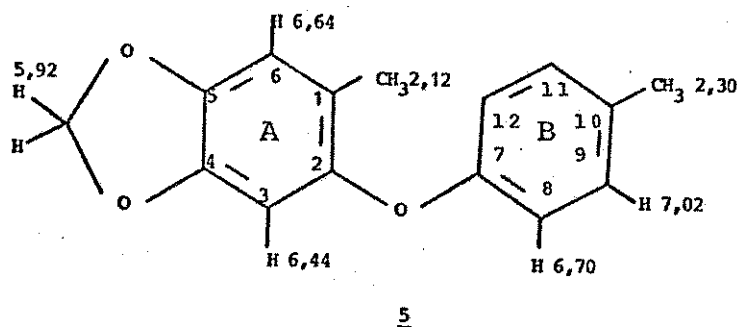


A atribuição dos deslocamentos químicos ao composto 72 pode ser comparada com a obtida através dos cálculos empíricos feitos de maneira análoga a de 66, ou seja, entrada do grupo fenoxi no álcool piperonílico 69, usando-se incrementos encontrados na transformação do benzeno 71 [52] em éter difenílico 22 [26].



Finalmente o composto 5 foi preparado por hidrogenólise de 72 catalisada por cloreto de paládio. O espectro de massa de 5 apresentou íon molecular a M^+ 242 com intensidade relativa de 100%. O espectro na região do infravermelho evidenciou a ausência da banda $\nu_{\text{O-H}}$ do álcool 72.

O espectro de RMN- ^1H do produto 5, comparado com o espectro do reagente 72, indicou o aparecimento de um grupo metila $\delta = 2,12$ ppm e o desaparecimento do metileno correspondente ao álcool benzílico, assim como do próton do álcool ($-\text{OH}$).

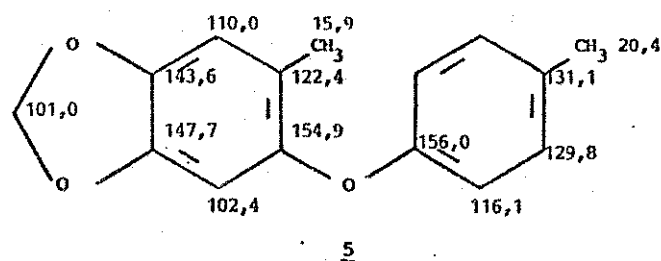


O grupo metila sobre o carbono C_1 ressona a $\delta = 2,12$ ppm, ou seja, mais protegido que uma metila normal, como por exemplo no tolueno $\delta = 2,30$ [53], isto se deve à anisotropia do anel B sobre esta metila.

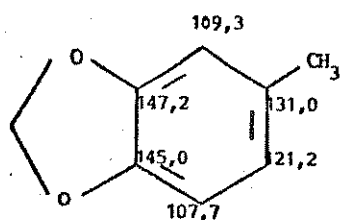
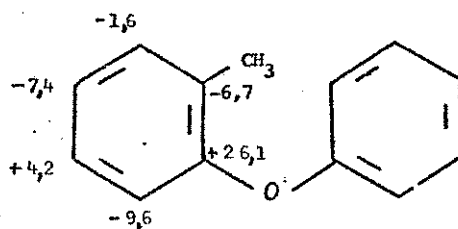
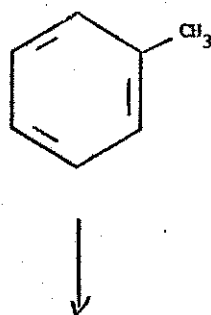
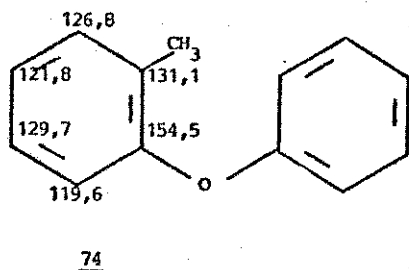
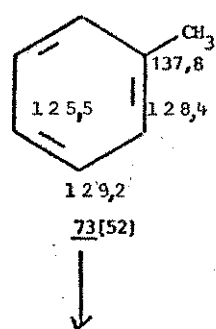
O espectro de RMN- ^{13}C confirmou a atribuição de RMN- ^1H , mostrando a presença de um grupo metila bastante protegido 15,9

ppm, devido ao efeito γ com o oxigênio da ligação éter-difenílica.

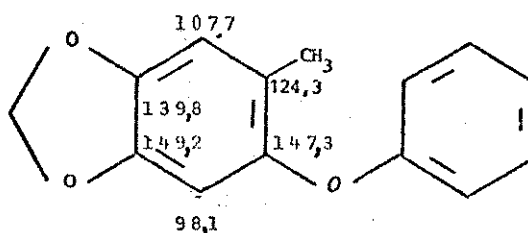
O C_1 também se encontra bastante protegido $\delta = 122,4$ ppm (normalmente a 130,0 ppm, como o carbono C_4 do p-cresol 65 [52]), provavelmente devido à proteção eletrônica que o grupo p-cresoxi exerce sobre este carbono.



Pode-se também confirmar a atribuição dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN- ^{13}C do composto 5 através de cálculos empíricos feitos pela transformação de 73 em 74 [26]. E, transportando estes incrementos para 70, calculam-se empiricamente os deslocamentos químicos para o anel A de 5.



70



5 (calculado p/ o anel A)

3.1.1. Reação de Fragmentação de Birch com 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5

O éter difenílico 5 sintetizado foi submetido à fragmentação de Birch [54] com metal em amônia líquida sob diferentes condições de reação que se encontram sumarizadas na tabela 11. Como resultado dessa reação obteve-se uma mistura complexa de produtos que por cromatografia de camada espessa foi separada em dois produtos principais: F_1 e F_2 . A espectrometria de massa evidenciou que ambos os produtos F_1 e F_2 possuíam o mesmo peso molecular, M^+ 214 e que se tratavam de éteres difenílicos resultantes da perda de metanol do composto 5, pela fragmentação do substituinte metilenodioxi. Notou-se também que os compostos F_1 e F_2 devem ser isômeros de posição do grupo fenólico, pois apresentam dados espectrais bastante semelhantes.

Tabela 11

Dados da reação de fragmentação de Birch do
2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5

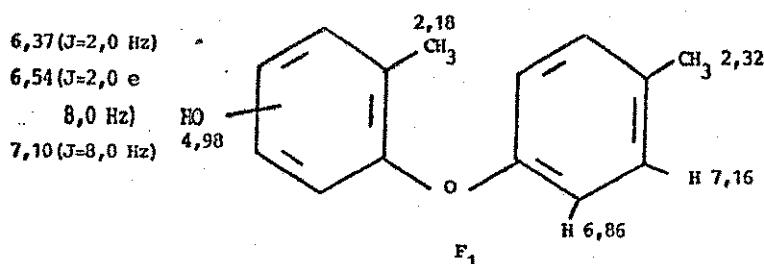
Reagente (mg)	Metal	Tempo (h)	Composto F_1 (mg)	Rendimento %	Composto F_2 (mg)	Rendimento %
204,60	Li	1	12,01	6,7	48,2	26,8
225,10	Na	1	34,17	17,1	62,8	31,5
292,85	Li	2	32,35	12,5	112,5	43,4
198,04	Na	2	21,53	12,2	82,0	46,7

O composto F_1 apresentou um espectro de infravermelho com banda larga a 3380 cm^{-1} característico de estiramento $\nu_{\text{O-H}}$.

O espectro de RMN- ^1H revelou a presença de dois grupos metilas, $\delta = 2,32\text{ ppm}$ que foi atribuído à metila sobre o C_{10} e $\delta = 2,18\text{ ppm}$ à metila sobre o C_1 . O próton a $\delta = 4,98\text{ ppm}$ que desaparece com adição de D_2O foi revelador da presença do grupo $-\text{OH}$. A ausência dos prótons do grupo metilenodioxi confirma a abertura do anel. A presença de OH associado à ausência de prótons

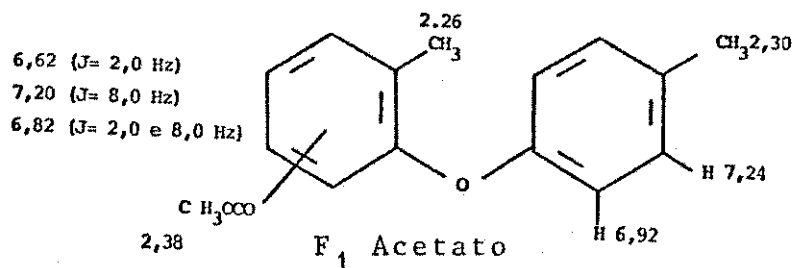
carbinólicos no espectro dos prótons são indicações seguras de que F_1 é um fenol.

O espectro de prótons indicou a presença de um sistema A_2B_2 . O sinal duplo a $\delta = 6,86$ ppm ($J=8\text{Hz}$), atribuído aos prótons H_8 e H_{12} (equivalentes) e o sinal duplo a $\delta = 7,16$ ppm ($J=8\text{Hz}$), foi atribuído aos prótons H_9 e H_{11} (equivalentes). Nesse espectro foram visualizados mais 3 prótons: um sinal duplo a $\delta = 6,37$ ($J=2\text{Hz}$), característico de acoplamento meta; outro sinal a $\delta = 6,54$, um dubleto duplo de $J=8$ e 2Hz , respectivamente, característico de acoplamento orto e meta; e finalmente um sinal a $\delta = 7,10$ ppm dubleto com $J=8\text{Hz}$, característico de acoplamento orto.



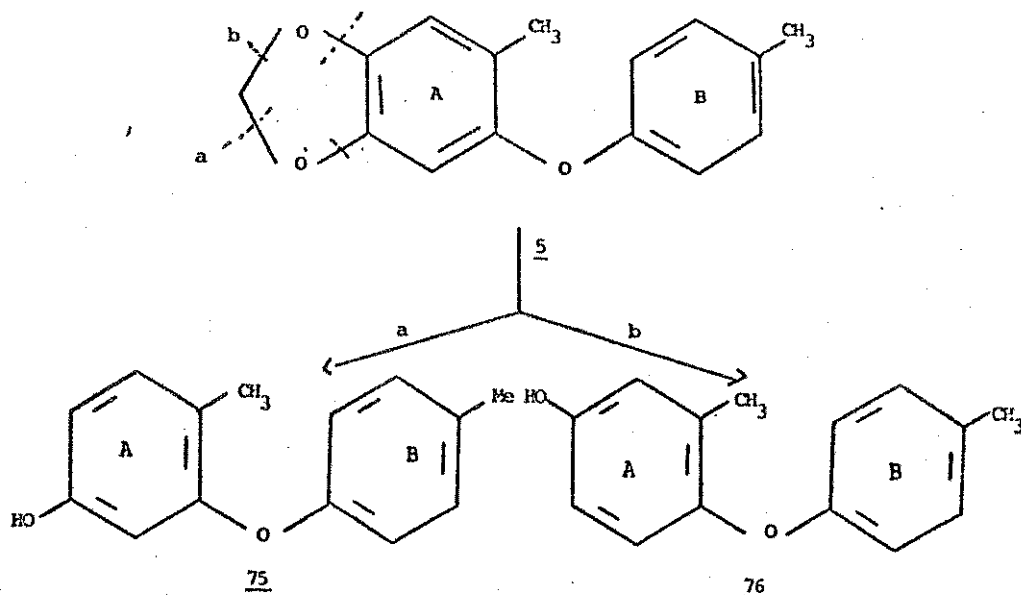
O composto F_1 foi acetilado originando acetato de F_1 e o espectro de massa deste último apresentou íon molecular a M^+ 256. O espectro de infravermelho apresentou uma absorção intensa a 1770 cm^{-1} característico de carbonila de acetato [57] e não apresentou o estiramento relativo a ν_{O-H} .

O espectro de RMN- ^1H apresentou sinais característicos da formação do acetato com a presença de três grupos metilas a $\delta = 2,30$, $2,26$ e $2,38$, este último atribuído ao metila do acetato. Evidenciou também o sistema A_2B_2 atribuído aos prótons H_8 e H_{12} , $\delta = 6,92$ ppm e H_9 , H_{11} , $\delta = 7,24$ ppm, ambos dubletos, com $J=8\text{Hz}$. Novamente restaram os prótons $\delta = 6,62$ (dubleto, $J=2\text{Hz}$) a $\delta = 7,20$ ppm (dubleto, $J=8\text{Hz}$) e a $\delta = 6,82$ (dubleto, duplo $J=8$ e 2Hz)



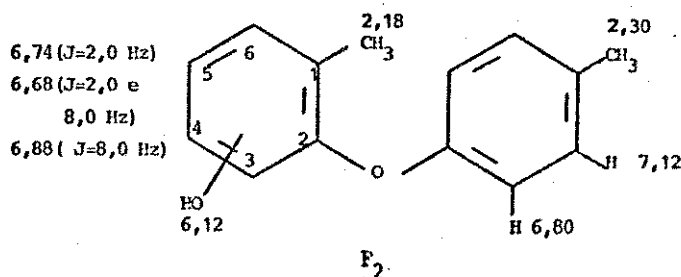
Estes dados não foram suficientes para determinar se F_1 corresponde à estrutura 75 ou 76, compostos estes resultantes da fragmentação do grupo metilenodioxí de 5 (esquema 5).

ESQUEMA 5

Fragmentação de Birch no composto 5

O segundo produto F_2 , cujo íon molecular no espectro de massa foi idêntico ao de F_1 , M^+ 214, apresentou absorção no infravermelho em 3350 cm^{-1} correspondente à $\nu_{\text{O-H}}$.

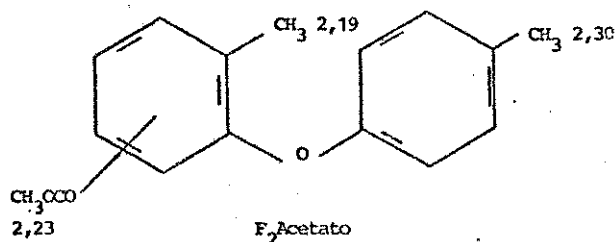
O espectro de RMN- ^1H mostrou dois sinais, um a $\delta = 2,30$ e outro a $2,18\text{ ppm}$ que foram atribuídos às metilas sobre os anéis B e A, respectivamente. O sistema A_2B_2 do anel B foi claramente observado e o $\delta = 6,80\text{ ppm}$ (dubleto, $J = 8\text{ Hz}$) atribuído aos prótons H_8 e H_{12} (equivalentes) e $\delta = 7,12\text{ ppm}$ atribuído aos prótons H_9 e H_{11} (equivalentes).



O deslocamento $\delta = 6,12$ foi atribuído ao próton fenólico por sofrer troca com o deutério após adição de D_2O . Observamos com muita dificuldade mais três prótons na região aromática, ou seja, $\delta = 6,74$ (dubleto com $J = 2\text{ Hz}$), $\delta = 6,68$ (dubleto,

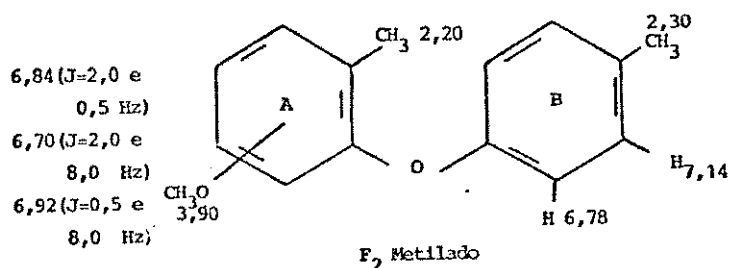
duplo, $J = 8$ e 2 Hz respectivamente) e $\delta = 6,88$ (dubleto com $J = 8\text{ Hz}$). Para confirmação destes picos foi usado reagente de deslocamento químico, $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ (fig. 25). Notou-se que os três últimos prótons deslocaram-se bastante e que são pertencentes ao anel A, e um pequeno deslocamento foi notado nos prótons H_8 e H_{12} , o que significa que o reagente de deslocamento complexou fortemente com o fenol.

Foi preparado o acetato de F_2 e o espectro de massa apresentou íon molecular a $\text{M}^+ 256$. No espectro de infravermelho observou-se banda a 1765 cm^{-1} característica de carbonila de acetato [57]. O espectro de RMN- ^1H deste composto foi de difícil interpretação devido à superposição de sinais na região de prótons aromáticos. Somente os prótons alifáticos puderam ser atribuídos, a saber: $\delta = 2,30$ ppm metila sobre o anel B, $\delta = 2,19$ ppm metila sobre o C_1 e $\delta = 2,23$ ppm correspondente à metila do acetato.



Os dados físicos do F_2 acetato foram insuficientes para interpretação, e por isso ele foi hidrolizado e em seguida reagido com diazometano [50] obtendo-se o éter metílico de F_2 .

O espectro de massa de F_2 metilado apresentou íon molecular a $\text{M}^+ 228$. O espectro de RMN- ^1H foi claramente assinalado pelo uso da técnica de dupla irradiação. Esta irradiação foi iniciada sobre as metilas. A fig. 26 apresenta a região dos prótons aromáticos do éter metílico de F_2 , ou melhor, 26a apresenta o espectro normal e 26b o espectro irradiado com expansão. Observou-se o sistema



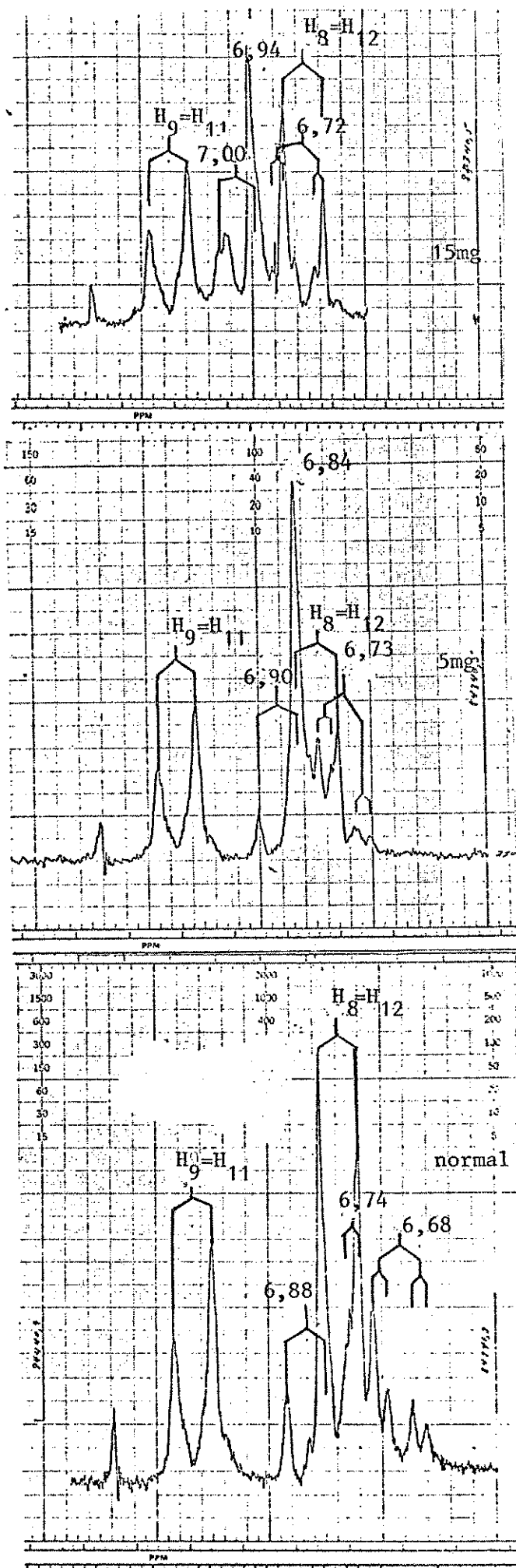


Figura 25: Espectro de F_2 ($\text{RMN}-^1\text{H}$) com reagente (região dos ^1H aromático de deslocamento químico $\text{Eu}(\text{FOD})_3$)

A_2B_2 do anel B, e foi atribuído $\delta = 7,14$ ppm aos prótons H_9 e H_{12} ($J = 8\text{Hz}$) e $\delta = 6,78$ ppm aos prótons H_8 e H_{11} ($J = 8\text{Hz}$). Os sinais $\delta = 6,84$ ppm (d, d; $J = 2$ e $0,5\text{Hz}$); $\delta = 6,70$ ppm (d, d; $J = 8$ e 2Hz) e $\delta = 6,92$ ppm (d, d; $J = 8$ e $0,5\text{Hz}$) pertencem aos prótons do anel A e são compatíveis com um sistema aromático 1, 3, 4 tri-substituído.

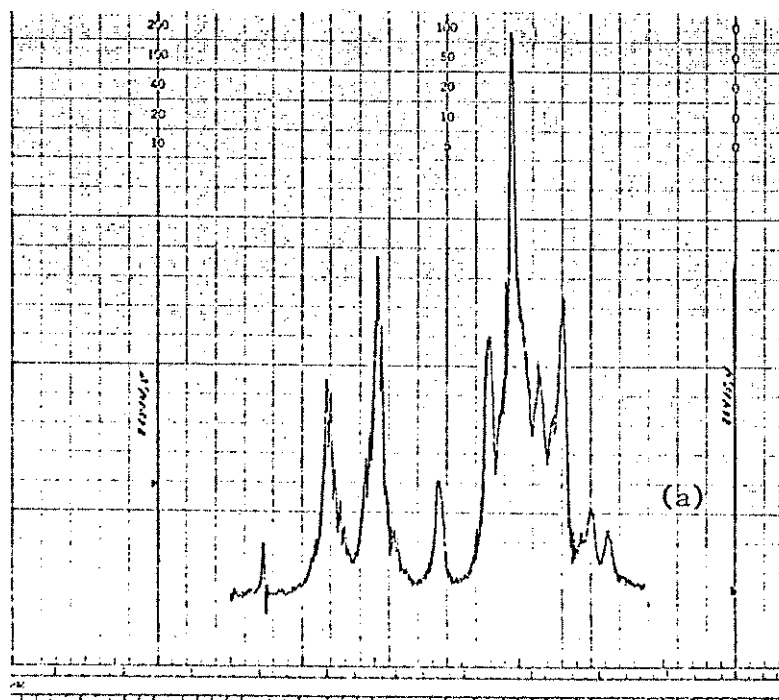
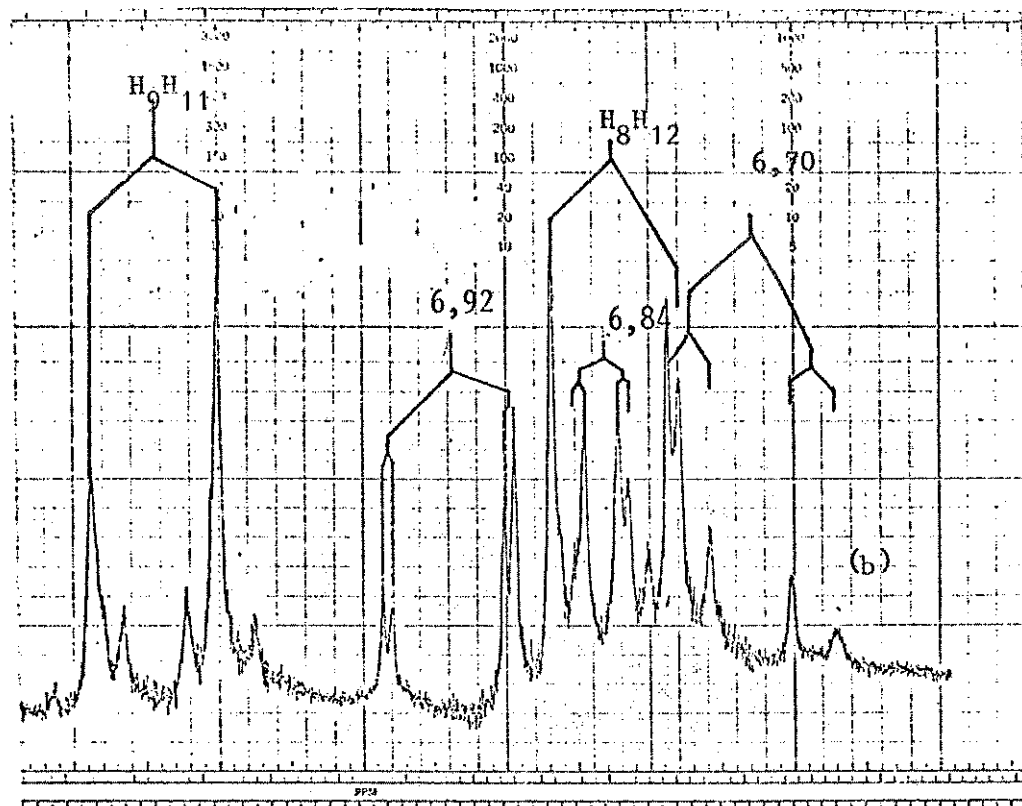
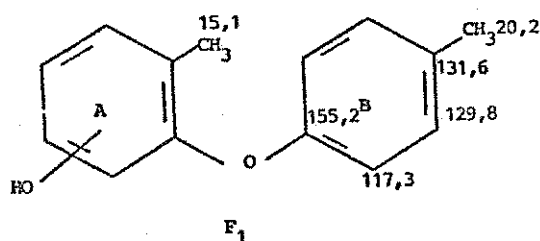


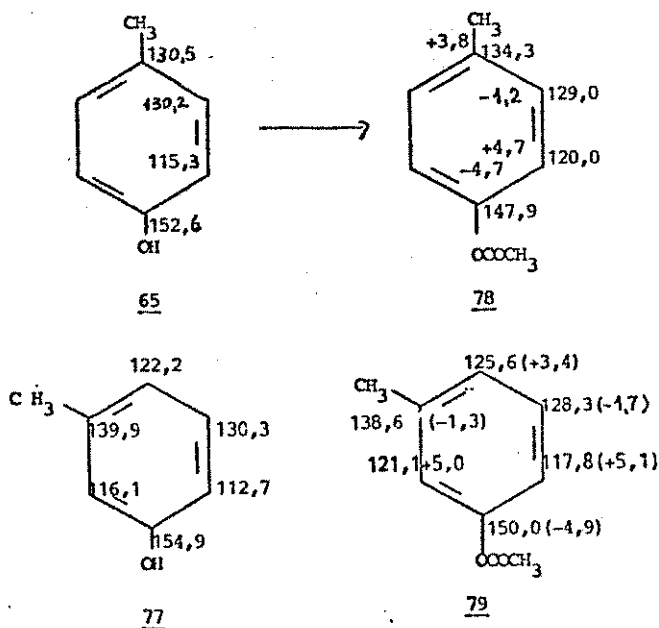
Figura 26: Espectro de RMN- ^1H do éter metílico de F_2 (região do ^1H aromáticos)
a-normal
b-irradiação sobre as metilas(expandido)

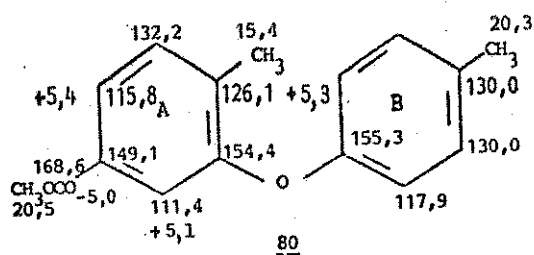
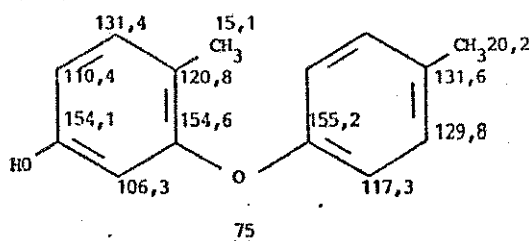
Os dados desenvolvidos foram insuficientes para determinar a estrutura de F_2 , a exemplo do que ocorreu com F_1 , permanecendo a opção entre as estruturas 75 ou 76.

A análise do espectro de RMN- ^{13}C de F_1 indicou a presença de dois grupos metilas a $\delta = 20,2$ ppm (metila sobre o carbono 10) e $\delta = 15,1$ ppm (metila sobre o C_1), sete carbonos sp^2 ligados a um hidrogênio, e cinco carbonos sp^2 não ligados a hidrogênios. A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos dos compostos 64, 69 e 5 permitiu assinalar os carbonos do anel B, a saber: $C_7 = 155,2$ ppm; $C_8, C_{12} = 117,3$ ppm; C_9 e $C_{11} = 129,8$ ppm e $C_{10} = 131,6$ ppm. Para o anel A foi atribuído ao carbono $C_1 = 120,8$ ppm baseado no espectro em D.A, ficando duvidosos os deslocamentos 106,3; 154,1; 154,6; 131,4 e 110,4 ppm.



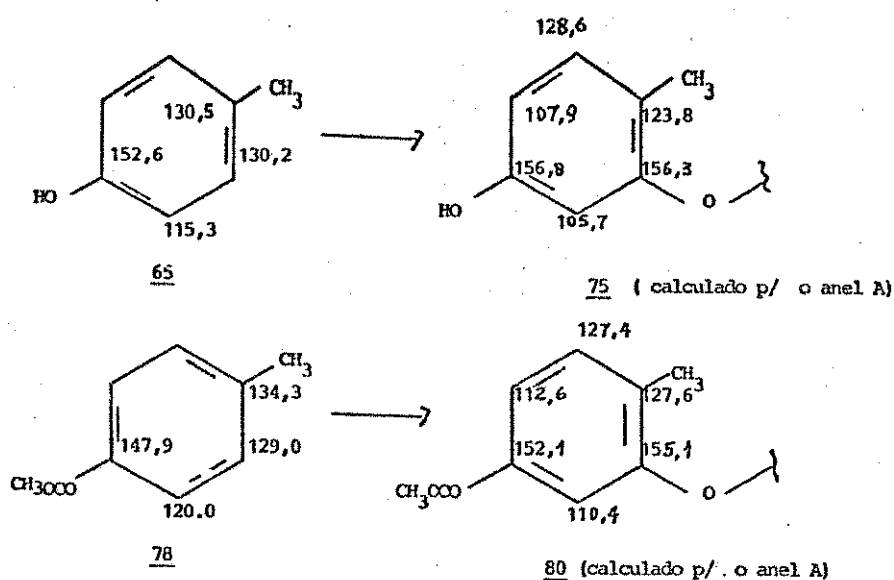
Os efeitos provocados pela acetilação do p-cresol 65 e m-cresol 77 nos deslocamentos químicos de carbonos ao se transformar 65 $\rightarrow$ 78 e 77 $\rightarrow$ 79, foram comparados aos observados pela acetilação de F_1 , e desta maneira foi possível assinalar a estrutura 75 para a fração F_1 .



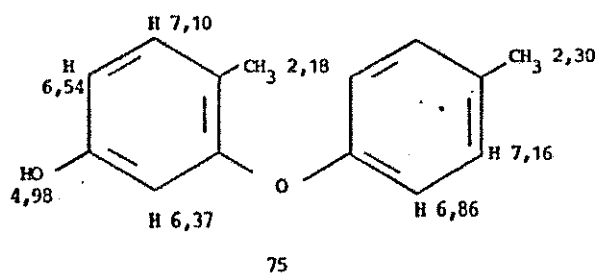


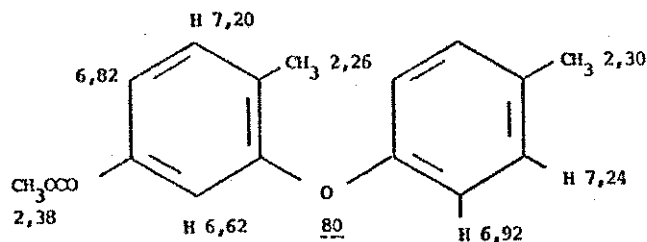
Com efeito, o espectro de RMN- ^{13}C de 80 apresentou três metilas: $\delta = 20,3$ (metila sobre o C_{10} ; $\delta = 15,4$ (metila sobre o carbono 1) e $\delta = 20,5$ ppm (metila do acetato), e o carbono carbonílico 168,6 ppm. Os carbonos do anel B desse composto foram atribuídos facilmente devido a equivalência dos carbonos, e também pela semelhança com os deslocamentos químicos dos carbonos correspondentes no composto 75. Portanto, foram atribuídos aos carbonos $\text{C}_{10} = 130,0$; $\text{C}_9, \text{C}_{11} = 130,0$ ppm; C_8 e $\text{C}_{12} = 117,9$ ppm; $\text{C}_7 = 155,3$ ppm. Quanto aos carbonos remanescentes, foi notada a forte desproteção no C_1 ($\Delta\delta = +5,3$ ppm), normalmente observada em posição para a fenóis quando acetilados (65 $\rightarrow$ 78 $\Delta\delta = +3,8$ ppm), confirmando que a hidroxila em 75 se localiza no carbono 4. Notaram-se também dois carbonos sp^2 ligados a hidrogênios, que sofreram acentuada desproteção e foram assinalados aos $\text{C}_3 = 111,4$ ($\Delta\delta = +5,1$) ppm e $\text{C}_5 = 115,8$ ($\Delta\delta = +5,4$) ppm em orto ao acetato. Nos carbonos sp^2 não ligados a hidrogênios notou-se forte proteção no carbono C_4 (observada na transformação 65 $\rightarrow$ 78), e portanto ao carbono C_4 foi atribuído $\delta = 149,1$ ppm ($\Delta\delta = -5,0$ ppm) e

$C_2 = 154,4$ ppm que variou pouco ($\Delta\delta = -0,2$ ppm). Retrocedendo ao composto fenólico 75 atribuímos os deslocamentos químicos dos carbonos do anel A ($C_2 = 154,6$; $C_3 = 106,3$; $C_4 = 154,1$; $C_5 = 110,4$; $C_6 = 110,4$ ppm). A atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos dos compostos 75 e 80 foi confirmada através de cálculos empíricos, usando-se os incrementos obtidos na transformação do tolueno 73 para 2 fenoxitolueno 74 [26] e transportados à entrada do grupo fenoxi na posição meta do p-cresol 65 e do acetato de p-cresol 78, como vemos a seguir.



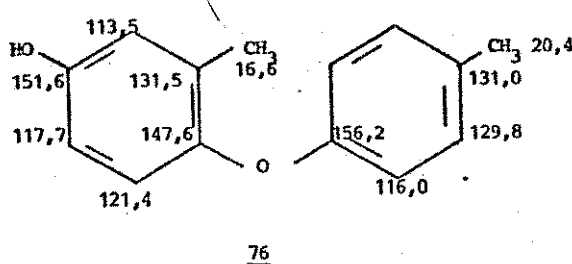
A RMN- ^{13}C dos produtos da fragmentação Birch de 5 foi decisiva na elucidação estrutural dos compostos obtidos. Uma vez decidido que F_1 corresponde a 75, pôde-se atribuir os prótons do anel A de 75 e 80.





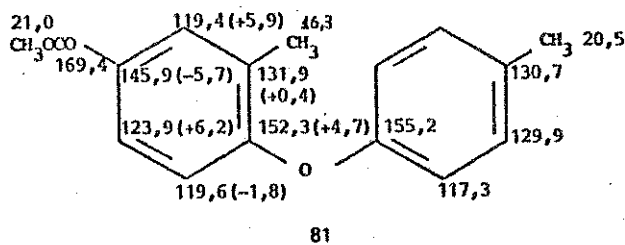
Em função dos resultados obtidos nos espectros de RMN- ^{13}C do produto F_1 e seu derivado foi feito um estudo análogo para o produto F_2 e seus derivados, acetilado e metilado.

Desse modo, o espectro de RMN- ^{13}C do composto F_2 apresentou duas metilas, uma a $\delta = 20,4$ ppm (metila sobre o C_{10}) e outra a $\delta = 16,6$ ppm (metila sobre o C_1), estando a última mais impedida devido à interação γ entre ela e o oxigênio da ligação éter-difenílica. O anel B foi facilmente assinalado por comparação com o composto 75, ou seja, C_8 e C_{12} com deslocamento químico 116,0 ppm, C_9 e C_{11} com $\delta = 129,8$ ppm, C_{10} com $\delta = 131,0$ ppm e C_7 com $\delta = 156,2$ ppm. A comparação de F_2 com seu acetato 81, permitiu atribuir aos carbonos C_1 $\delta = 131,5$ ppm; C_2 $\delta = 147,6$ ppm; C_3 $\delta = 121,4$ ppm; C_4 $\delta = 117,7$ ppm; C_5 $\delta = 151,6$ ppm; C_6 $\delta = 113,5$ ppm. O acetato F_2 apresentou um espectro cujos deslocamentos químicos confirmaram a atribuição do fenol 76. Aos

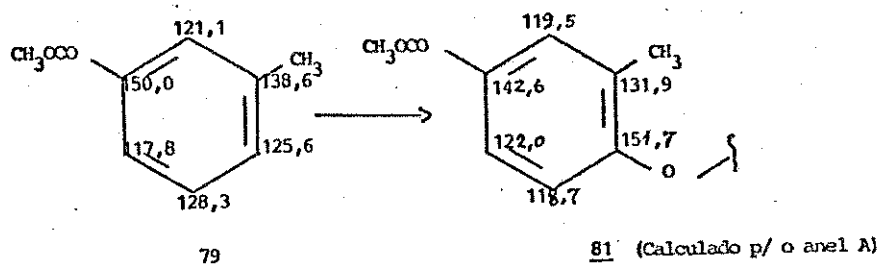
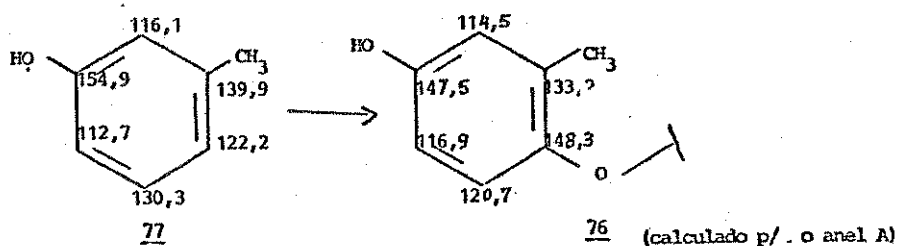


carbonos do anel B foram atribuídos: C_8 e $\text{C}_{12} = 117,3$; C_9 e $\text{C}_{11} = 129,9$; $\text{C}_{10} = 130,7$ e $\text{C}_7 = 155,2$ ppm. Nos carbonos do anel A foram observados efeitos análogos quando se passa de m-cresol 77 para acetato de m-cresol 79, ^{pág 89} ou seja, proteção no carbono $\text{C}_5 = 145,9$ ppm ($\Delta\delta = -5,7$ ppm); desproteção nos carbonos $\text{C}_4 = 123,9$ ppm ($\Delta\delta = +6,2$ ppm), $\text{C}_6 = 119,4$ ppm ($\Delta\delta = +5,9$ ppm) e $\text{C}_2 = 152,3$

ppm ($\Delta\delta = +4,7$ ppm) e pequeno efeito nos carbonos $C_1 = 131,9$ ($\Delta\delta = +0,4$ ppm) e $C_3 = 119,6$ ppm ($\Delta\delta = -1,8$ ppm) em 81.

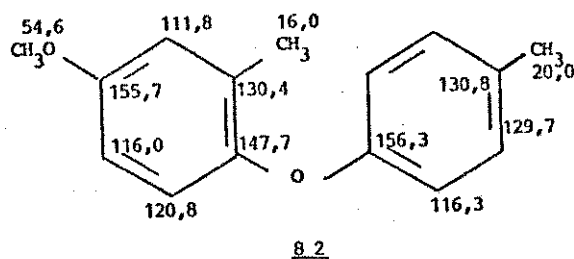


A atribuição dos deslocamentos químicos aos carbonos dos compostos 76 e 81 pode ser confirmada através de cálculos em péricos feitos de maneira análoga apra 75 e 80, ou seja, com a entrada do grupo fenoxi na posição 4 do m-cresol 77 e do acetato de m-cresol-79, como é mostrado no esquema abaixo:

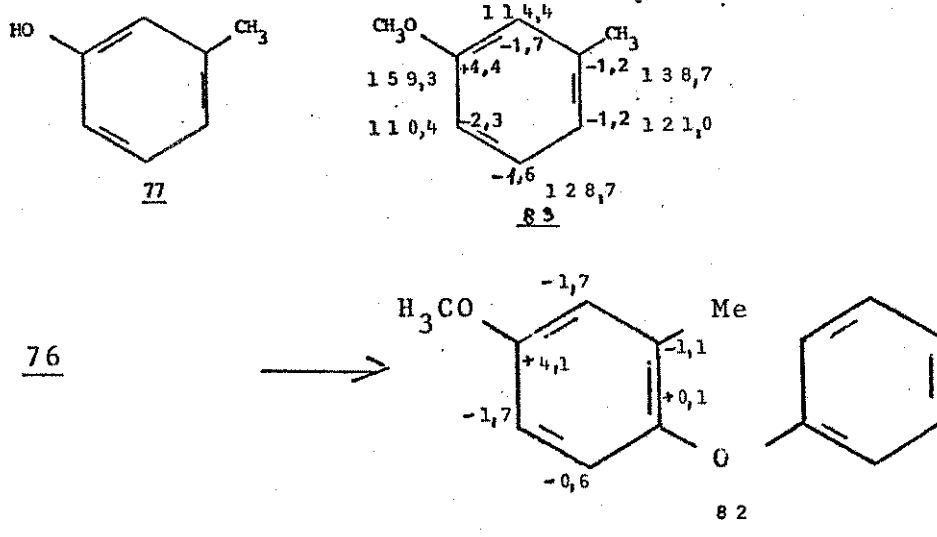


Como um dado suplementar foi analisado o espectro de ^{13}C do produto da metilação de 76, que originou 82. Neste espectro notaram-se sinais característicos de $\delta = 20,0$ ppm referente à metila sobre o anel B, $\delta = 16,0$ ppm metila sobre o anel A e $\delta = 54,6$ ppm metila sobre o oxigênio. Notam-se também os sinais referentes aos carbonos C_8 e C_{12} , $\delta = 116,3$ ppm; os sinais dos

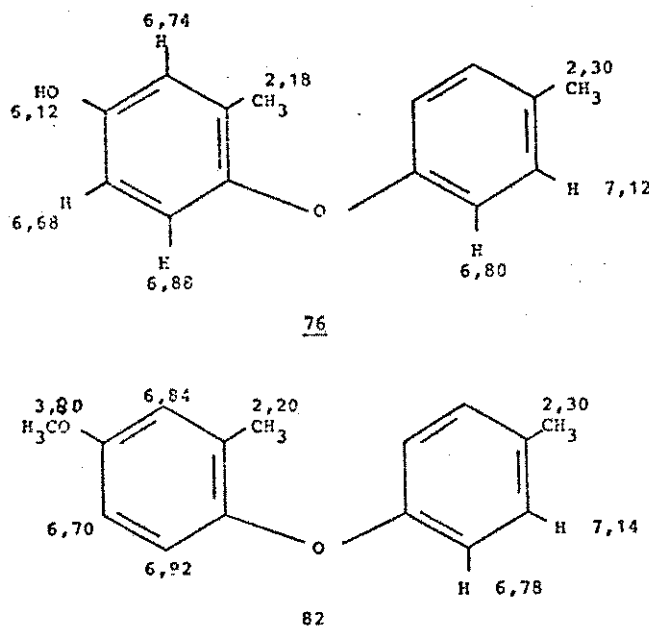
carbonos C_9 e C_{11} , $\delta = 129,7$ ppm e dos carbonos C_{10} , $\delta = 130,8$ ppm e C_7 , $\delta = 156,3$ ppm, respectivamente.



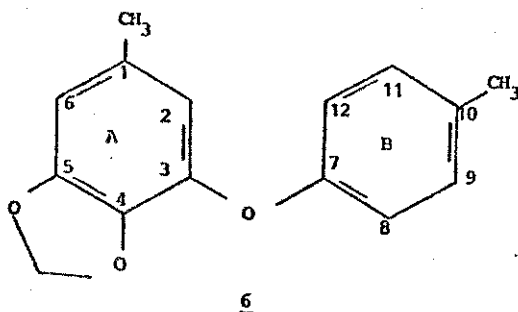
Comparando os deslocamentos químicos do anel A de $76 \rightarrow 82$ observam-se efeitos análogos ao passar de $77 \rightarrow 83$ [52], com a ressalva que em 82 temos o efeito do substituinte na posição 2.



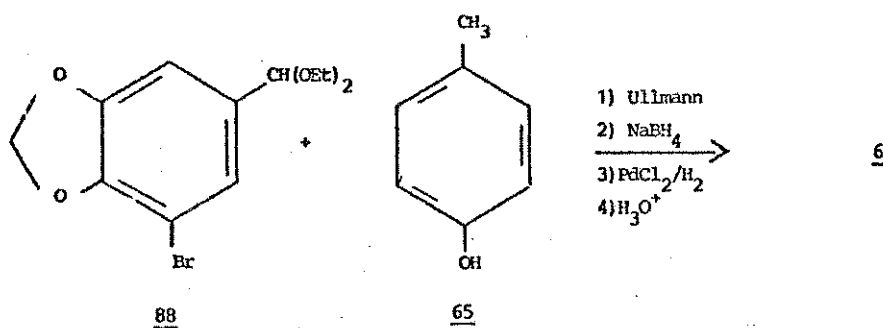
Retrocedendo aos compostos 76 , 82 podemos agora assinalar os prótons do anel A.



3.2. Síntese do 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 6

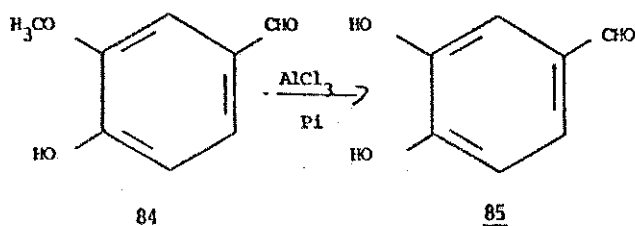


O éter difenílico 6 cuja estrutura tem o mesmo padrão de substituição dos anéis C e C' da repandulina 3 foi sintetizada através de uma condensação de Ullmann [42] entre o acetal dietílico do 5-bromopiperonal 88 e o p-cresol 65

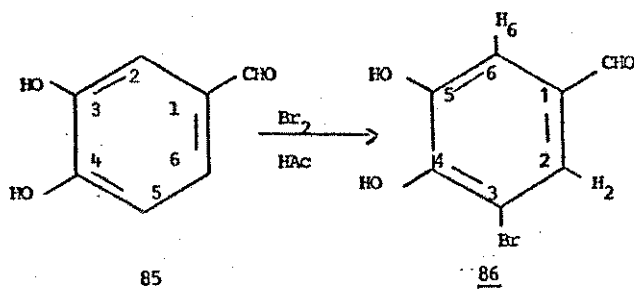


O substrato 88 foi obtido partindo-se da vanilina 84, que através de uma desmetilação com AlCl_3 /piridina produziu o aldeído protocatecuico 85 [58a] de ponto de fusão 154°C (cristalizado de éter etílico). O espectro de massa apresentou íon molecular à M^+ , 138 (100) e M^+-1 , 137 (95). O espectro de RMN- ^1H deste composto revelou o êxito da reação pelo aparecimento do grupo hidroxila a $\delta = 8,57$ ppm (integração para dois ^1H os quais desaparecem com adição de D_2O) e ausência do grupo metoxila existente no reagente 84.

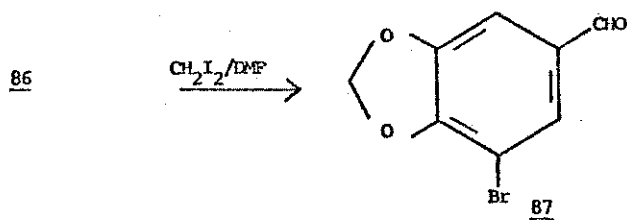
O espectro de RMN- ^{13}C confirma a síntese do aldeído protocatecuico 85 pela ausência do carbono referente à metoxila existente em 84. A bromação de 85 nos forneceu o aldeído 5-bromo protocatecuico 86 [59] cujo ponto de fusão foi de $224,2-224,5^\circ\text{C}$ (cristalizado em éter etílico), e que apresentou no espectro de massa fragmentos típicos de composto bromado m/e 217 e m/e 215,



com intensidade relativa de 100 e 97%, respectivamente. O espectro de RMN-¹H nos revelou dois prótons aromáticos, um a $\delta = 7,39$ ppm correspondente ao próton H₆ e outro a $\delta = 7,63$ ppm correspondente ao próton H₂, ambos sinais duplos com acoplamento meta



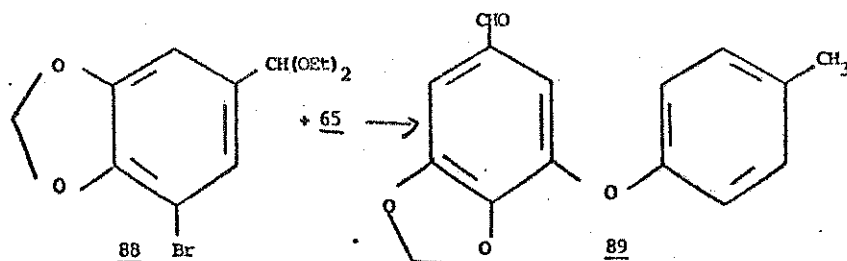
com constante de 2Hz. Através do método de Tomita [60] o aldeído 5-bromoprotocatecuico 86 foi transformado em 5-bromopiperonal 87 por uma reação de metilenação com CH₂I₂ em DMF.



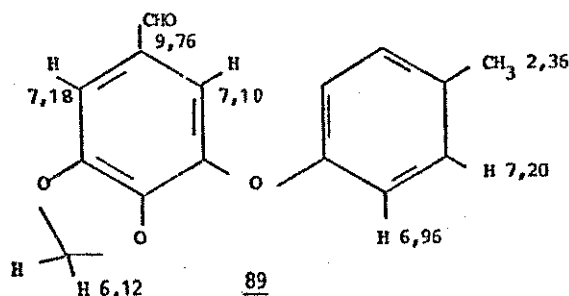
A substância 87 apresentou um ponto de fusão 122,2-122,8°C [60] [cristalizado de clorofórmio-metanol (2:8)] e espectro de massa com íon molecular a M⁺ 230, 228, com intensidade relativa de 97 e 100%, respectivamente, típica do composto bromado. A ausência da frequência de estiramento $\nu_{\text{O-H}}$ no espectro de infravermelho indicou que a síntese de 87 teve êxito. O espectro de RMN-¹H apresentou absorções características dos prótons do grupo metilenodioxí $\delta = 6,26$ ppm e ausência dos prótons fenólicos.

A confirmação da existência desse composto foi feita pela análise do espectro de RMN- ^{13}C , notando-se a presença de $\delta = 102,4$ ppm (triplete no espectro totalmente acoplado) referente ao carbono do metilenodioxi.

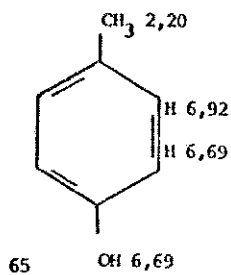
A reação de Ullmann [42] entre 87 e 65 produziu o composto esperado 89, mas com baixo rendimento (10%). Em função deste resultado a reação foi feita usando-se o acetal dietílico 88 [45] e após condensação com o p-cresol 65 e tratamento ácido do produto bruto obteve-se 89 com rendimento de 30%. Esta reação



foi também testada usando como catalisador tanto o Cu como CuO , ambos em pó. Notou-se que com CuO o rendimento aumentou para 40%. A purificação deste composto foi feita em cromatografia de camada espessa, e seu ponto de fusão foi de $64,1-64,5^\circ\text{C}$ cristalizado de éter de petróleo (30-40). O espectro de massa apresentou íon molecular a $M^+ 256$ com intensidade relativa de 100%; no espectro de infravermelho notamos bandas intensas $\nu_{\text{C=O}}$ 1700 cm^{-1} de aromático, bandas médias $\nu_{\text{C-H}}$ 2800 e 2740 de aldeído, $\nu_{\text{C-H}}$ 3000 e 2920 cm^{-1} de aromático e alifático e $\nu_{\text{C=C}}$ 1625, 1600, 1500 e 1440 cm^{-1} de aromático. O espectro, de RMN- ^1H apresentou sinais característicos, tais como $\delta = 6,12$, prótons do grupo metilenodioxi; $\delta = 2,36$ ppm, prótons do grupo metila do anel B e $\delta = 9,76$ ppm próton aldeídico. O sistema A_2B_2 do anel B foi atribuído



levando-se em consideração os deslocamentos químicos dos prótons do p-cresol 65 [51], portanto $\delta = 7,20$ [H_9 e H_{11} ($J=8\text{Hz}$)] e $6,96$ [H_8 e H_{12} ($J = 8\text{ Hz}$)].

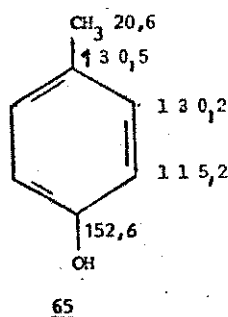


Os dois sinais remanescentes $\delta = 7,18$ e $\delta = 7,10$ ppm (dubleto com $J = 2\text{Hz}$) foram atribuídos da seguinte maneira: ao próton H_2 foi atribuído $\delta = 7,10$ ppm pois tanto o H_6 como o H_2 têm substituintes em orto que são oxigênios, o H_2 está mais protegido por se localizar na região de proteção anisotrópica do anel B, e portanto ao H_6 foi atribuído $\delta = 7,18$ ppm.

A confirmação da estrutura do composto 89 foi feita por RMN- ^{13}C . A atribuição dos sinais de ^{13}C foi baseada nos espectros de FDFL, FDFD e D.A.

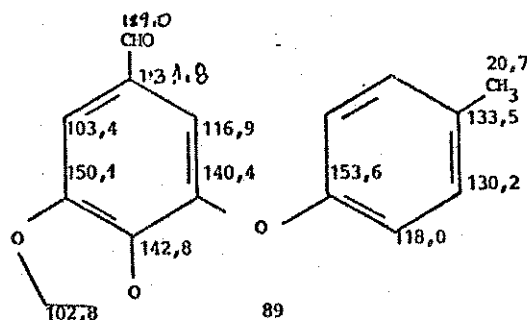
Os sinais a 189,0; 102,8 e 20,7 ppm foram atribuídos à carbonila aldeídica, ao metilenodioxí e à metila ligada ao C_{10} , respectivamente.

Para a atribuição dos carbonos do anel B tomamos como padrão o p-cresol 65 [52], desse modo foram atribuídos os desloc

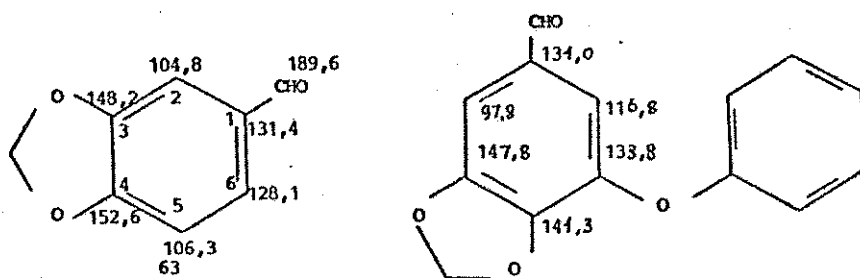


camentos químicos do $C_7 = 153,6$ ppm, C_8 e $C_{12} = 118,0$ ppm, C_9 e $C_{11} = 130,2$ ppm e $C_{10} = 133,5$ ppm. Ao anel A foram atribuídos os deslocamentos químicos dos carbonos baseados nos espectros totalmente acoplado, deste modo os deslocamentos $\delta = 131,8$ (s); 116,9 (d); 140,4 (s); 142,8 (s); 150,1 (s); 103,4 (d) ppm foram atribuídos aos carbonos $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$, respectivamente.

Esta atribuição (anel A) pôde ser confirmada através de cálculos empíricos feitos pela entrada do grupo fenoxi na posição 5 do piperonal 63 [52], usando os mesmos incrementos para 66 (pag 79). Neste cálculo o C₃ sofre forte efeito do substituinte e por este motivo em 89 está mais desprotegido.

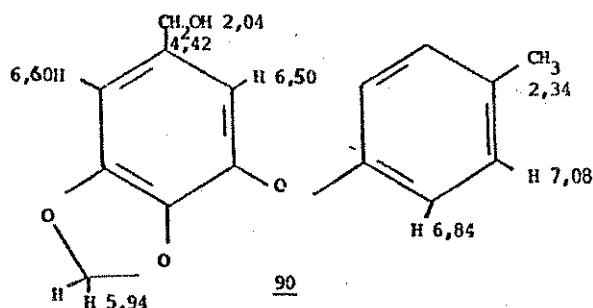


Como nosso objetivo era a síntese do composto 6, submetemos o aldeído 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 89 a uma redução com boro-hidreto de sódio [56] em metanol, e obtivemos o álcool 90 de aspecto oleoso, cujo espectro de massa apresentou íon molecular à M⁺ 242, com intensidade relativa de 100%. A presença no espectro de infravermelho da banda larga a 3300 cm⁻¹ referente a ν_{O-H}, e a ausência da carbonila existente no espectro do reagente indicam que o álcool foi obtido. O seu espectro de RMN-¹H apresentou sinais característicos de álcool benzílico a δ = 4,42 ppm, correspondente ao metileno, e do próton da função alcoólica a δ = 2,04 ppm, que desaparece com adição de D₂O. A retirada da conjugação do anel A na transformação do aldeído em álcool provocou proteção nos prótons localizados em orto, H₆ (Δδ = -0,58 ppm) e H₂ (Δδ = -0,60 ppm). Os deslocamentos químicos dos prótons do anel B não sofreram modificação acentuada com relação a 89. O espectro de RMN-¹³C confirmou a síntese de

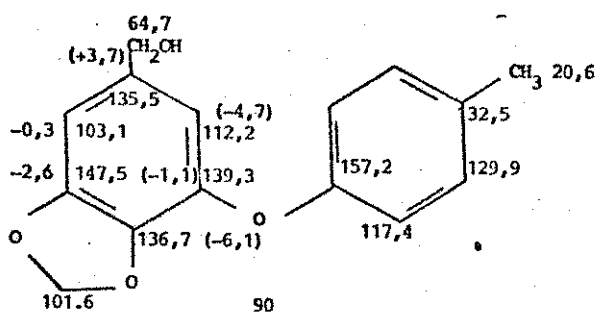


89 (calculado p/a o anel A)

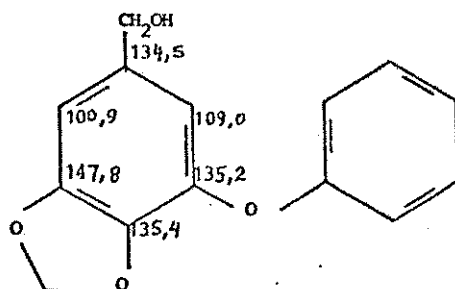
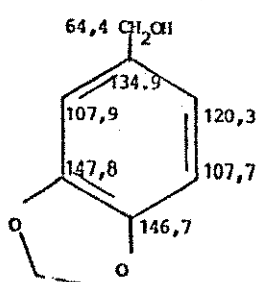
90 através do deslocamento δ = 64,7 ppm correspondente ao carbono metilênico do álcool. A transformação do composto 89 em 90 trouxe mudanças nos deslocamentos químicos do anel A. Essas mudanças



são resultantes da retirada da conjugação existente entre o sistema Π do anel A e a carbonila do aldeído. Foi observada proteção de $\Delta\delta = -4,7$ ppm no carbono C_2 , $\Delta\delta = -1,1$ ppm no C_3 , $\Delta\delta = -6,1$ ppm no C_4 , $\Delta\delta = -2,6$ ppm no C_5 , $\Delta\delta = -0,3$ ppm no C_2 e desproteção eletrônica no C_1 ($\Delta\delta = +3,7$ ppm). No anel B o único carbono que sofreu modificação foi o C_7 (desproteção de $+3,6$ ppm) resultante da modificação da conjugação eletrônica entre os anéis A e B. Podem-se comprovar as assinalações feitas através de cálculos empíricos pela entrada do grupo fenoxi na posição 5 do álcool piperonílico 69, com os mesmos incrementos usado para o cálculo de 89.

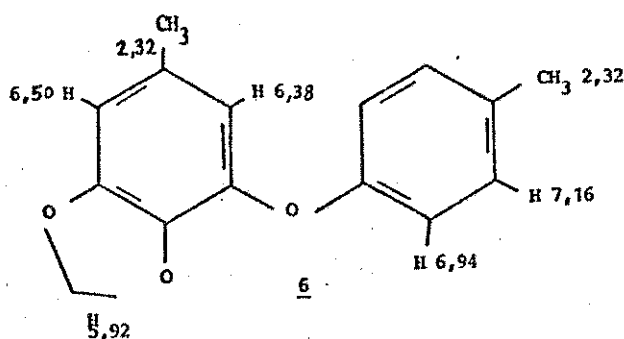


Finalmente a hidrogenação [47a] de 90 nos forneceu 6, cujo ponto de fusão foi $58,4-58,9^\circ\text{C}$ (cristalizado de éter de petróleo 30-50). A ausência da banda $\nu_{\text{O-H}}$ no espectro de infravermelho e o íon molecular a $M^+ 242$ no espectro de massa indicaram que o composto foi obtido. A existência de dois grupos metilas a

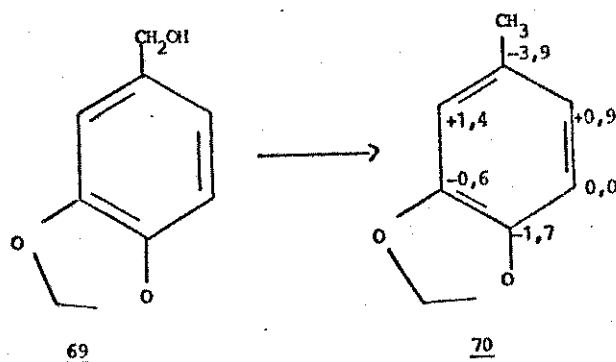
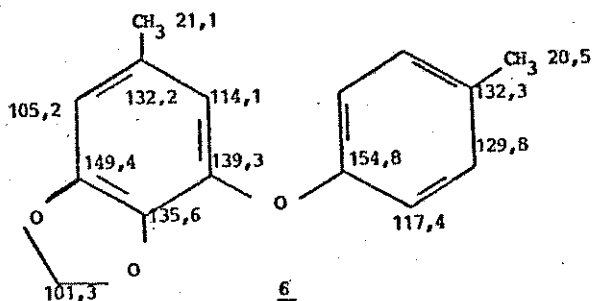


90 (Calculado p/ o anel A)

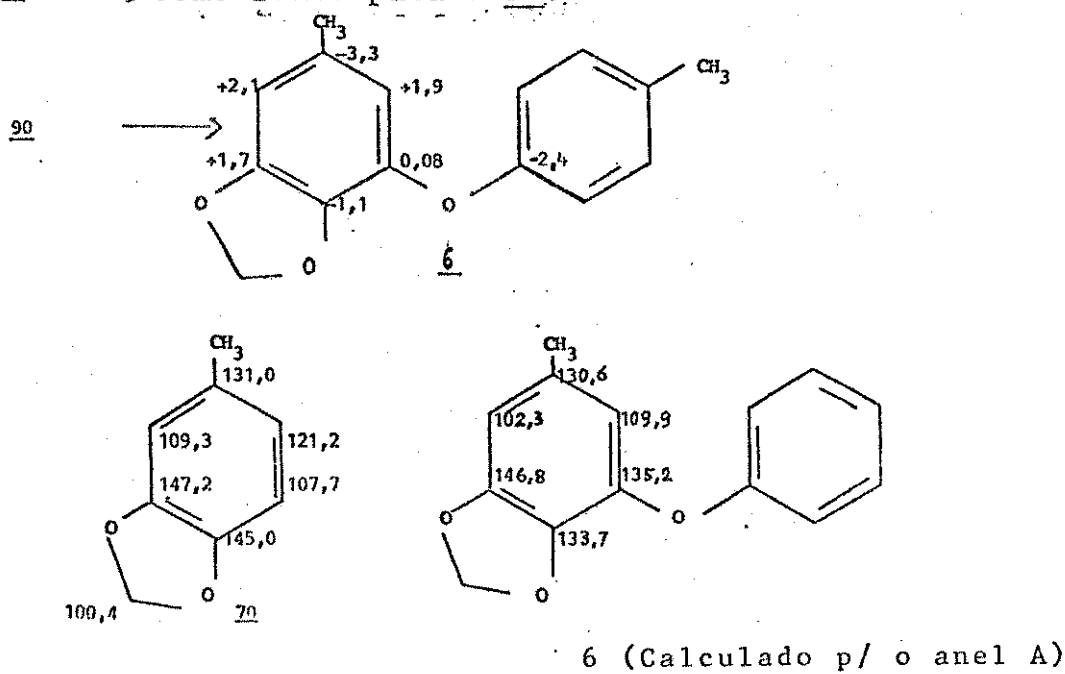
$\delta = 2,32$ ppm com integração para 6 prótons e a ausência do sinal dos prótons metilênicos pertencentes ao carbono alcoólico do reagente 90 no espectro de RMN- ^1H , revelaram a síntese de 6. A hidrogenólise de 90 provocou pequena proteção nos prótons H_6 ($\Delta\delta = -0,10$ ppm), e H_2 ($\Delta\delta = -0,12$ ppm), devido ao efeito indutivo que o grupo metila exerce sobre os prótons do anel A. Os prótons do anel B não sofreram alteração comparados com o reagente. O espectro de RMN- ^{13}C confirma a obtenção de 6 pela presença de dois grupos metilas $\delta = 20,5$ ppm metila sobre o carbono C_{10} e $\delta = 21,1$ ppm metila sobre o carbono C_1 . Nos carbonos do anel A observou-se proteção no carbono C_1 ($\Delta\delta = -3,3$ ppm), devido à proteção indutiva



que o grupo metila exerce sobre este carbono, desproteção na posições orto C_2 ($\Delta\delta = +1,9$ ppm) e C_6 ($\Delta\delta = +2,1$ ppm) e meta ($\Delta\delta = +1,7$ ppm), e proteção em para C_4 ($\Delta\delta = -1,1$ ppm), [90 $\rightarrow$ 6]. Este mesmo efeito foi observado quando se reduziu o álcool piperonílico 69 em 3,4 metilenodioxitolueno 70 [52]. (tabela 10 pág 77).



A atribuição dos carbonos do anel B de 6 foi facilitada pela analogia com os valores dos deslocamentos químicos no mesmo anel em 89 e 90. Notou-se entretanto que o C₇ protegeu ($\Delta\delta = -2,4$ ppm) e atribuímos a esta proteção o aumento da conjugação sobre o anel B. Neste composto também podemos confirmar as atribuições do anel A através de cálculos empíricos feitos considerando-se a entrada do fenoxi na posição 3 do 3,4 metilenodioxitolueno 70 [52], como feito para o 90.



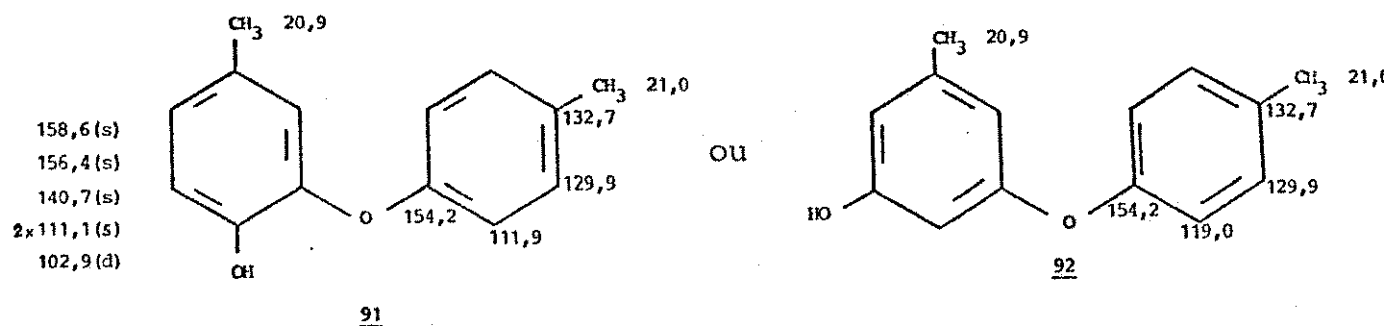
3.2.1. Fragmentação de Birch do 3-(p-crosoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 6 [54]

A fragmentação de Birch foi aplicada em 6 por três vezes as condições das reações estão simplificadas na tabela 12, e, como na reação anterior (composto 5), forneceu uma mistura

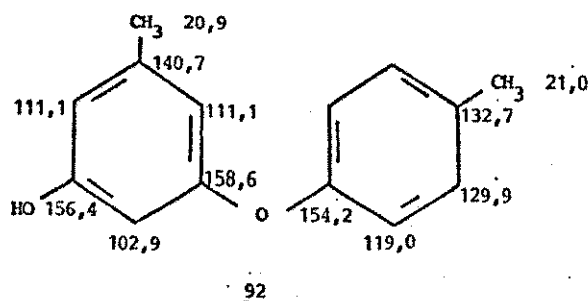
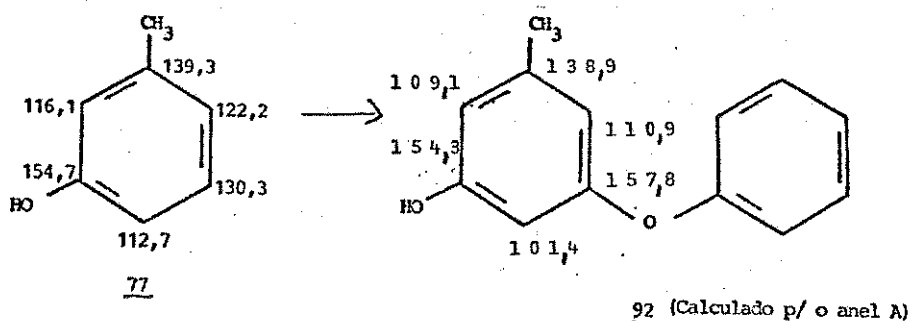
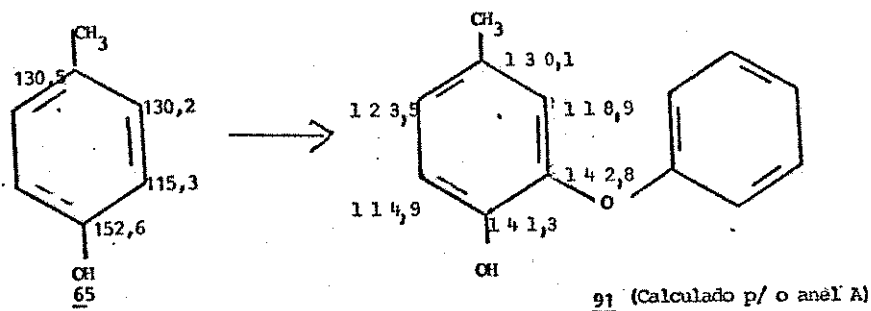
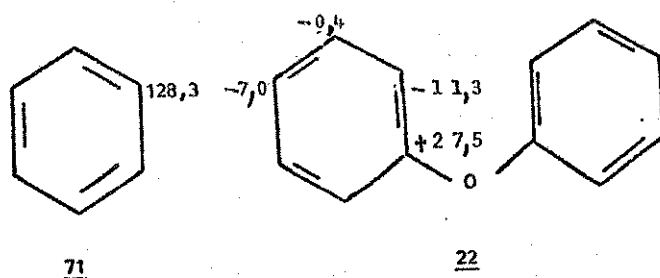
Tabela 12 - Dados da reação de fragmentação de Birch do 3-(p-crosoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 6.

Reagente <u>6</u> (mg)	Produto bruto (mg)	Metal	Tempo (h)	F _I (mg)	F _{II} (mg)
500,0	333,00	Na	1	180,0	18,0
820,0	679,12	Na	2	300,0	66,4
228,7	47,76	Na	2	10,5	9,0

de produtos. Para separação destes produtos foram testados vários sistemas de eluentes em c.c.d, apresentando sempre uma mancha. Usando a técnica de cromatografia a gás com diferentes tipos de colunas (OV-17, SE-30, carbox 20 M) inclusive a técnica de sililação como também foi utilizada coluna capilar, obteve-se um único pico no cromatograma. Embora não houvesse uma nítida separação em c.c.d e os demais dados físicos acusassem mistura neste produto de reação, separou-se tentativamente os componentes dessa mistura por cromatografia de camada espessa [CHCl_3 : MeOH 95:5)], (silica PF), eluída por quatro vezes. Sua revelação sob a lâmpada de U.V não apresentou nitidez, mas mesmo assim extraímos duas faixas (F_I e F_{II}). A análise dos dados de infravermelho de F_I revelou ser um composto fenólico, o espectro de massa apresentou íon molecular a M^+ 108, e o espectro de RMN- ^{13}C indicou claramente que F_I era o p-cresol 65 com traços de m-cresol 77. Analisando-se de maneira análoga a fração F_{II} , seu espectro de massa apresentou o íon molecular a M^+ 214. O espectro de RMN- ^{13}C mostrou que se tratava de uma mistura de p-cresol 65 [52] e um éter difenílico fenólico (figura 27a), sendo este resultante da quebra do metilenodioxí do reagente 6. Em virtude da dificuldade encontrada para interpretar o espectro de RMN- ^1H da mistura, e como observamos que a acetilação do fenol em RMN- ^{13}C apresenta efeitos marcantes, a estrutura do dímero contido em F_{II} , foi feita baseada nos deslocamentos químicos do ^{13}C de F_{II} e do acetato de F_{II} . A tabela 13 apresenta os dados dos deslocamentos de ^{13}C destas frações e as respectivas supressões dos deslocamentos químicos relativos ao p-cresol 65 e seu acetato 78 (fig.27b). Os deslocamentos químicos remanescentes de F_{II} podem ser atribuídos tanto ao composto 91 como ao 92. Os deslocamentos químicos dos carbonos do



anel B do dímero foram facilmente assinalados tomando-se como modelo o mesmo anel dos compostos 89, 90 e 6. Os cálculos empíricos obtidos pela entrada do grupo fenoxi na posição 2 do p-cresol 65 e na posição 3 do m-cresol 77 (usando-se os mesmos incrementos obtidos na transformação do benzeno 71 [52] no éter difenílico 22 [26], mostraram claramente que os valores observados no espectro de F_{II} estão coerentes com os calculados para 92, definindo dessa forma a estrutura deste composto.



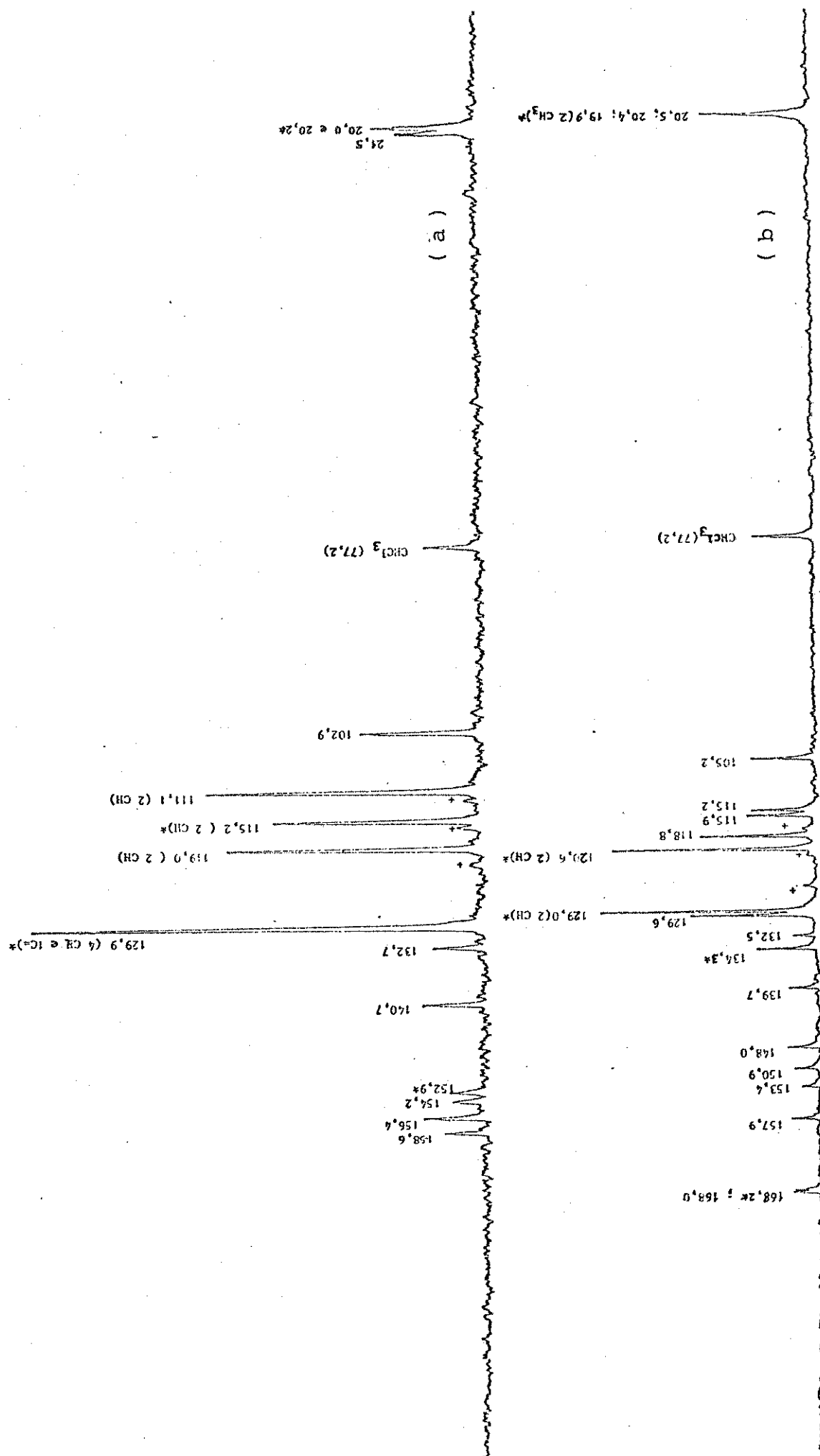


Figura 27. Espectro de RMN- ^{13}C de:

-(a) FII ; (b) FIIAC

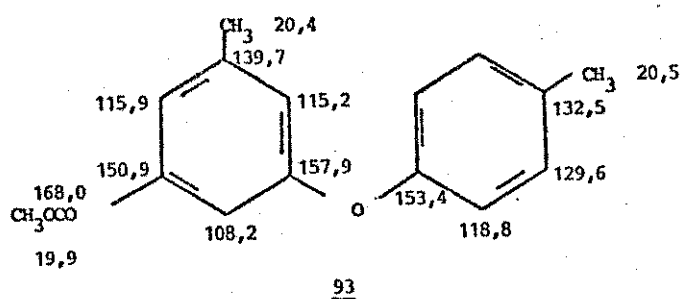
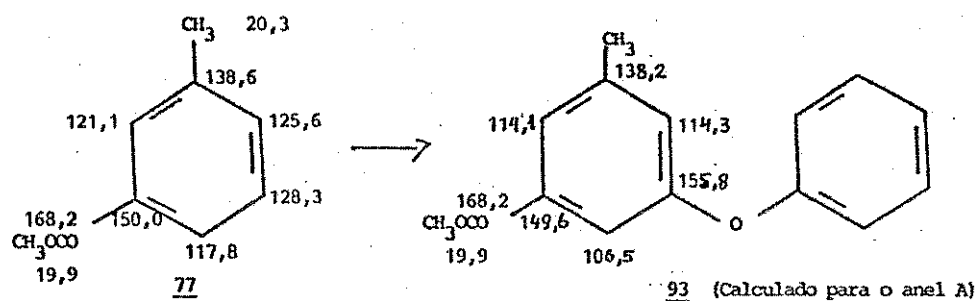
-(*) deslocamentos químicos do p-cresol ; (+) deslocamentos químicos do m-cresol.

Tabela 13
Deslocamentos Químicos em
RMN- ^{13}C de F_{II} e F_{II} acetato (F_{II} Ac)

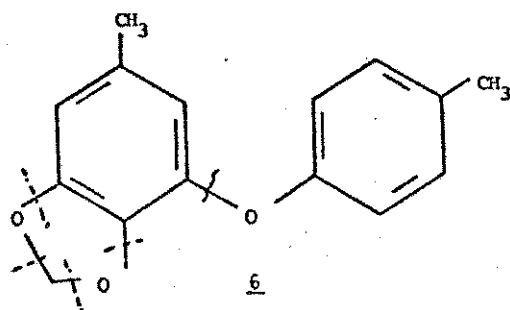
F_{II}	multi.	p-cresol	F_{II} Ac	multi.	p-cresol Ac
158,6	s		168,2	s	*
156,4	s		168,0	s	
154,2	s		157,9	s	
152,9	s	*	153,4	s	
140,7	s		150,9	s	
132,7	s		148,0	s	*
129,9	1s e 4d	*	139,7	s	
119,0	d		134,5	s	
115,2	2d	*	132,5	s	
111,1	d		129,6	d	
102,9	d		129,0	2d	*
21,0	q		120,6	2d	*
20,9	q		118,8	2d	
20,2	q	*	115,9	d	
			115,2	d	
			105,2	d	
			20,5	q	
			20,4	q	
			19,9	2q	*

Observação: * deslocamentos químicos do p-cresol 65 e do acetato de p-cresol 78, respectivamente.

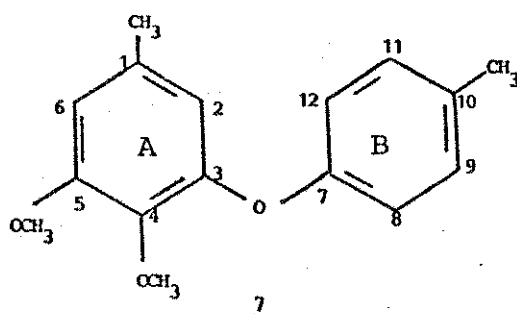
Com o objetivo de confirmar esta atribuição analisamos RMN- ^{13}C do acetato de F_{II} . Após suprimir os dados referentes ao p -cresol 65 deste espectro de RMN- ^{13}C , e usando-se os cálculos empíricos análogos ao composto F_{II} , obtivemos dados relativos aos deslocamentos químicos para o anel A do acetato de F_{II} , e desse modo confirmamos que o dímero acetilado é o composto 93.



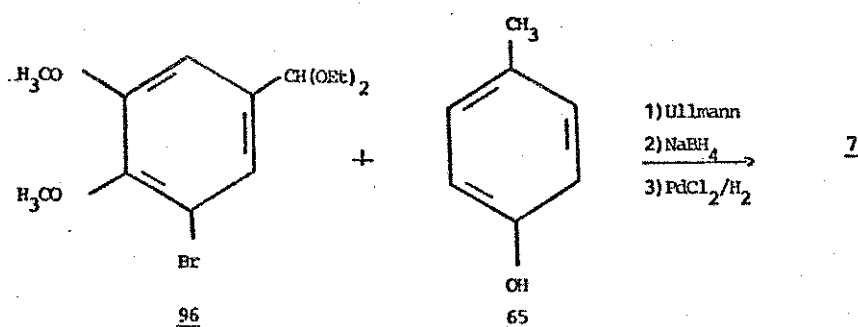
Em vista destes resultados podemos concluir que a quebra das ligações decorrente da fragmentação de Birch em 6 se processa tanto na ligação éter difenólica como no substituinte metilenodioxi, como vemos a seguir.



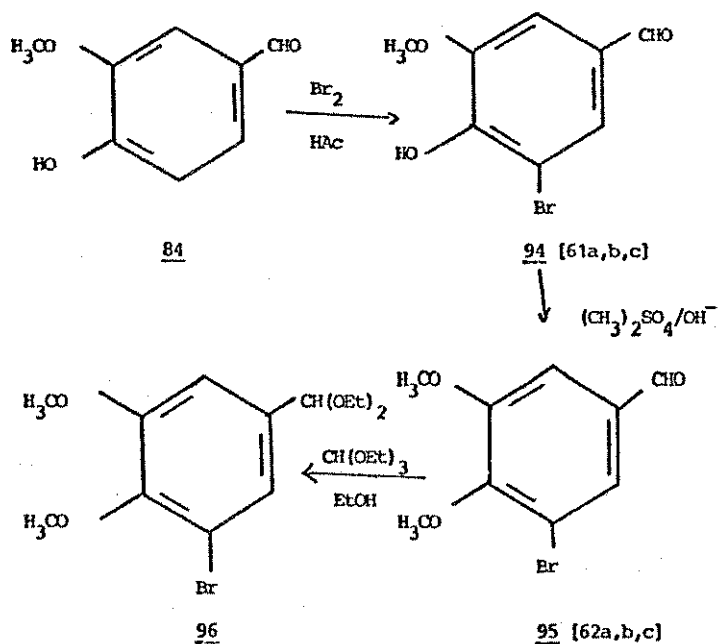
3.3. Síntese do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7



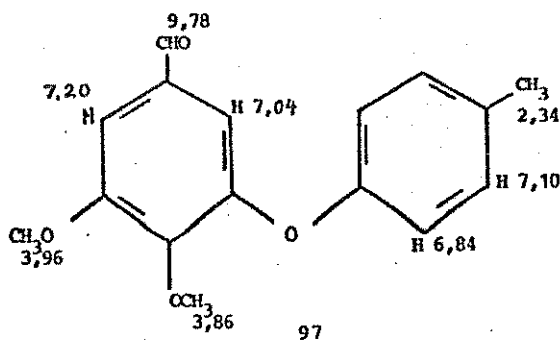
O composto 7 foi sintetizado através da condensação de Ullmann [42] entre acetal dietílico do 5-bromoveratraldeído 96 e p-cresol 65.



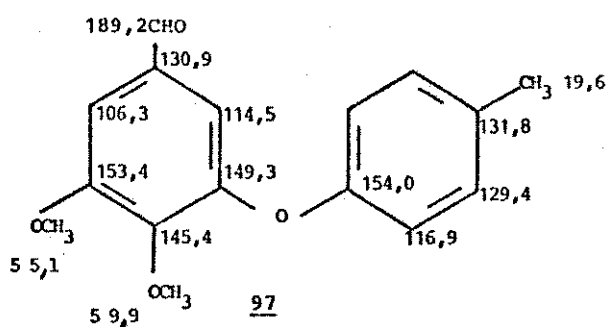
O composto 96 foi sintetizado seguindo o método de Tomita [42] a partir da vanilina 84. Uma condensação entre 96 e



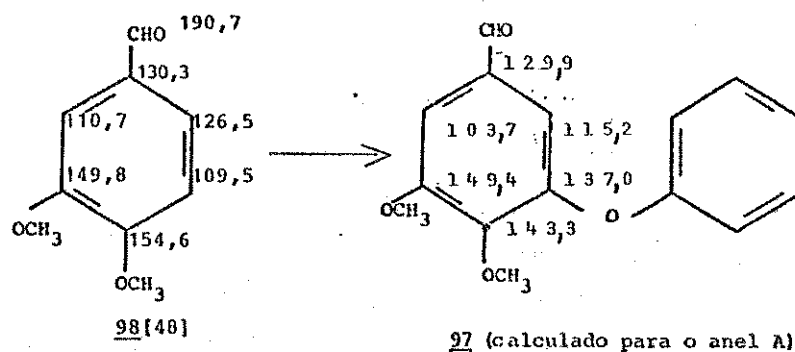
p-cresol 65, seguida de hidrólise, forneceu 97, composto de aspecto oleoso, cujo espectro na região do infravermelho apresentou: $\nu_{C=O}$ a 1690 cm^{-1} característico de carbonila aldeídica conjugada, $\nu_{C=C}$ aromático $1580, 1500, 1450, 1420$ e 1380 cm^{-1} . O espectro de massa apresentou íon molecular a M^+ 256. A análise do espectro de RMN- 1H não trouxe maiores novidades quando relacionado com 89. Devemos ressaltar que o grupo metoxila sobre o C_4 ,



por se encontrar duplamente substituído na posição orto, tem sua conjugação prejudicada com o anel A e seus prótons ressonam a campo mais alto $\delta = 3,89\text{ ppm}$ [29]. O espectro de RMN- ^{13}C deste composto foi atribuído considerando-se as estruturas finas do espectro totalmente acoplado (D.A.), o modelo p-cresol 65 e a atribuição feita para o composto 89 e seus derivados 90 e 6. Desse modo foram atribuídos aos carbonos do anel B os deslocamentos químicos $C_7 = 154,0\text{ ppm}$; C_8 e $C_{12} = 116,9\text{ ppm}$; C_9 e $C_{11} = 129,4\text{ ppm}$ e $C_{10} = 131,8\text{ ppm}$ e ainda $19,6\text{ ppm}$ à metila sobre o carbono C_{10} . Aos carbonos do anel A foram atribuídos os deslocamentos $130,9; 114,5; 149,3; 145,4; 153,4; 106,3\text{ ppm}$ na ordem C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6 , tomando como modelo o veratraldeído 98. Esta atribuição foi confirmada através de cálculos empíricos, considerando-se a entrada do grupo fenoxi no veratraldeído 98 [52]



e obtendo-se assim os deslocamentos químicos calculados para o anel A de modo análogo ao composto 89. Vale a pena ressaltar que a



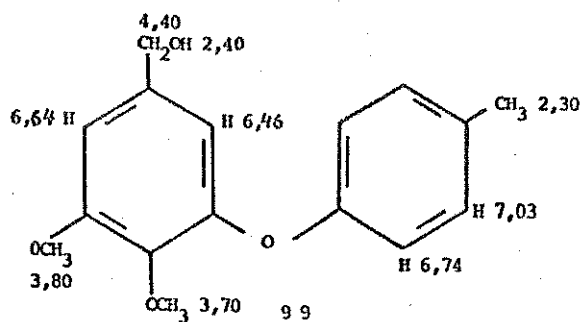
dupla substituição nas posições orto o grupo metoxila ligado ao carbono C_4 é forçado para fora do plano do anel A, inibindo a ressonância deste grupo metoxila com o referido anel e consequentemente desprotegendo-o ($\delta = 59,9$ ppm), ao passo que o carbono da metoxila ligado ao C_5 ressona a campo normal ($\delta = 55,1$ ppm). O sinal da carbonila apareceu a $\delta = 190,7$ ppm.

Embora a hidrogenólise de 97 dê diretamente o composto 7, fizemos a sua redução com boro-hidreto [55] de sódio para obtermos o álcool 99 a fim de analisarmos os dados de RMN- ^{13}C e compará-lo com o álcool 90.

O álcool 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxibenzílico 99 apresentou um espectro com bandas $\nu_{\text{O-H}}$ 3300 cm^{-1} e o desaparecimento da carbonila do reagente 97. O espectro de massa apresentou íon molecular a M^+ 274. O espectro de RMN- ^1H evidenciou os prótons metilênicos do grupo alcoólico a $\delta = 4,40$ ppm e o próton do álcool a $\delta = 2,42$ ppm, o qual desaparece com adição de D_2O . Os prótons do anel B foram atribuídos considerando-se o anel B de 90. No anel A notamos a proteção eletrônica resultante da retirada da conjugação deste anel ao se transformar 97 em 99, ou seja, H_6 , $\Delta\delta = -0,56$ ppm; H_2 , $\Delta\delta = -0,58$ ppm. Este efeito de proteção se estendeu também às metoxilas, protegendo a ambas de $\Delta\delta = -0,16$ ppm.

E os prótons da metoxila sobre C_4 estão mais protegidos em relação aos da metoxila sobre C_5 , por estar duplamente substituída em orto.

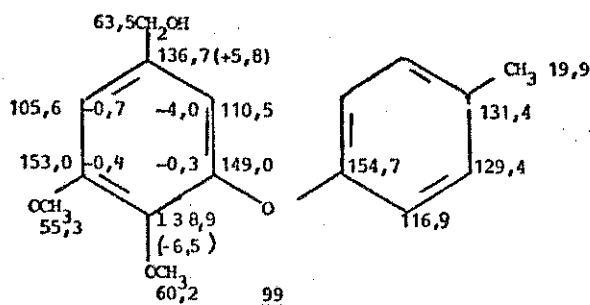
O espectro de RMN- ^{13}C veio a confirmar a síntese de 99, apresentando o carbono metilênico a $\delta = 63,5$ ppm. Notamos também que a retirada da conjugação da carbonila com o anel A, em 97, provocou proteção eletrônica em 99 nas posições orto C_6 , $\Delta\delta = -0,7$ ppm; C_2 , $\Delta\delta = -4,0$ ppm e para C_4 , $\Delta\delta = -6,5$ ppm; e desproteção em ipso C_1 , $\Delta\delta = +5,8$ ppm.



A hidrogenólise de 99 [47a] forneceu o composto 7 [66] de aspecto oleoso, cujo espectro de infravermelho indicou a ausência da banda referente ao estiramento ν_{O-H} que estava presente no reagente 99.

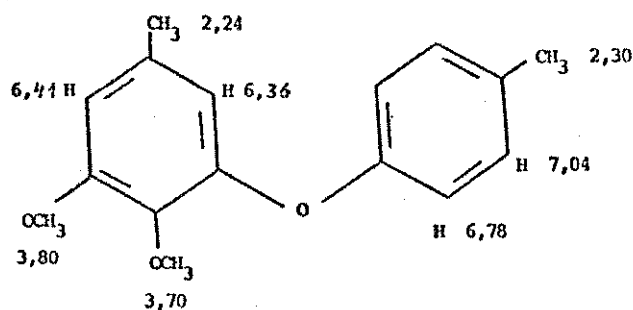
O espectro de massa deste composto apresentou íon molecular a M^+ 258, com intensidade relativa de 100%.

O espectro de RMN- 1H apresentou sinais característicos da obtenção de 7, ou seja, a presença de dois grupos metilas $\delta = 2,30$ ppm metila sobre o C_{10} e $\delta = 2,24$ ppm metila sobre o C_1 . Os prótons dos grupos metoxilas não apresentaram diferenças



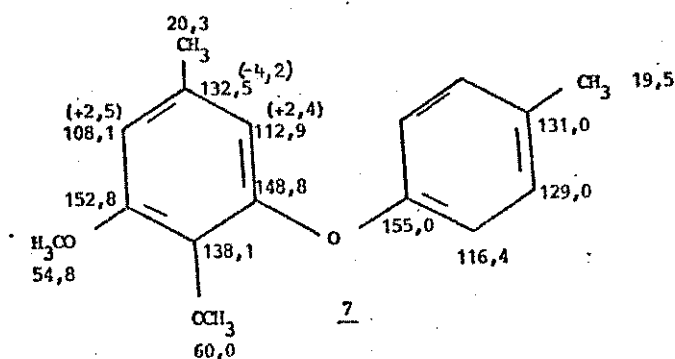
em seus deslocamentos químicos, bem como os prótons do anel B quando comparados com 99. A redução do álcool (99 $\rightarrow$ 7) provocou proteção nos prótons H_6 ($\Delta\delta = -0,23$ ppm) e H_2 ($\Delta\delta = -0,10$ ppm), o que pode ser atribuído a proteção indutiva do grupo metila sobre o carbono C_1 .

O espectro de RMN- ^{13}C mostrou claramente a síntese de 7, através da presença de dois carbonos pertencentes aos grupos metilas $\delta = 19,5$ ppm, metila sobre o carbono C_{10} e $\delta = 20,3$ ppm, metila sobre o carbono C_1 .

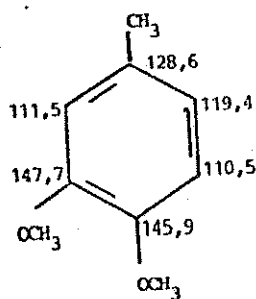


7

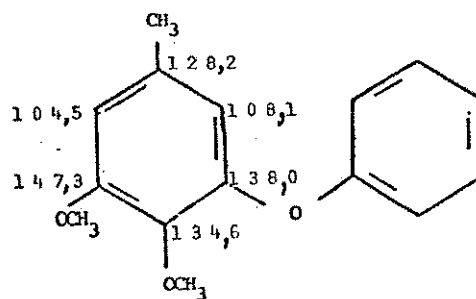
Os carbonos do anel B não apresentaram diferenças nos deslocamentos químicos quando comparados aos do composto 6. No anel A notamos desproteção no C_2 ($\Delta\delta = +2,4$ ppm) e C_6 ($\Delta\delta = +2,5$ ppm), isto se deve à retirada da interação γ existente entre o próton alcoólico e os carbonos C_2 e C_6 . Observou-se também uma proteção no C_1 ($\Delta\delta = -4,2$ ppm), devido ao efeito indutivo da metila sobre este carbono. Esta atribuição pode também ser confirmada através de cálculos empíricos pela entrada do fenoxi no 3,4-dimetoxitolueno 100, apesar das diferenças entre os valores obtidos e calculados, como foi feito para o composto 99.



7



100



7 (calculado para o anel A)

3.3.1. Fragmentação do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7.

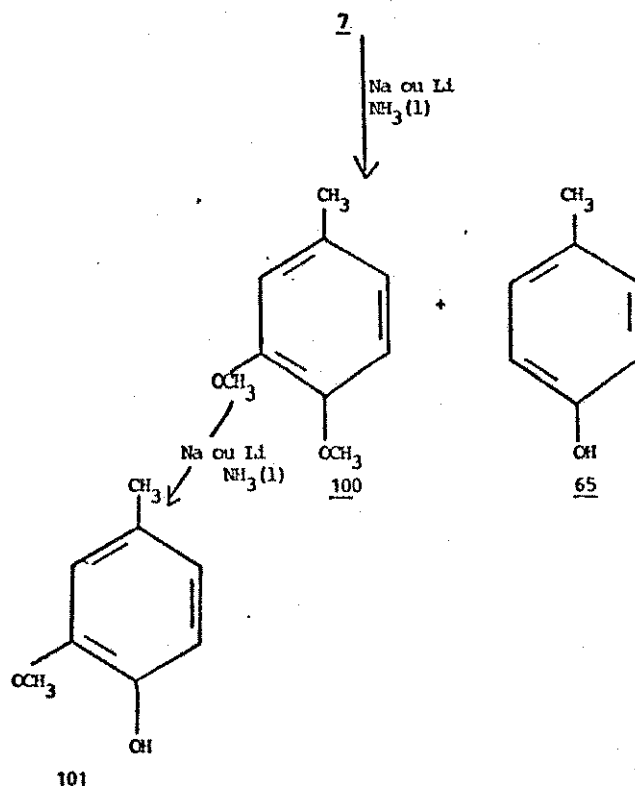
A reação de Birch foi feita com o modelo 7, usando-se lítio ou sódio como metais redutores, e os dados desta reação estão resumidos na tabela 14.

Tabela 14

Dados da reação fragmentação do 3-(p-cresoxi)-4,5 - dimetoxitolueno 7

Composto (g)	Tempo (h)	metal	bruto (g)	F ₁ (g)	F ₂ (g)	F ₃ (g)
1,34	2	Na	0,931	0,305	0,178	0,236
0,40	2	Li	0,300	0,084	0,056	0,083

Ao contrário das reações análogas discutidas anteriormente nos compostos 5 e 6 com substituinte metilenodioxi, esta reação apresentou resultados bastante satisfatórios. O produto bruto da reação foi facilmente separado por cromatografia de camada espessa, da qual se extraíram três produtos: o 3,4-dimetoxitolueno [64a e b], 3 metoxi-4-hidroxitolueno 101 [63] e o p-cresol 65 . Estes compostos foram facilmente identificados, pois existem na literatura. Nesta reação notamos que a fragmentação da ligação éter difenílica foi total e explicamos que o composto 101 pode ser produto da fragmentação de Birch de 100 [65].



4. Conclusão

Os resultados obtidos pela fragmentação dos três modelos 5, 6 e 7 com metal em presença de amônia líquida foram de grande importância para decidir a estratégia a ser usada na de terminação da estrutura da repandulina 3 e pseudorepandulina 4. Em vista deles concluímos que a abertura do grupo metilenodioxi se faz necessária na repandulina 3 para se obter o composto dime toxilado 61 e finalmente se aplicar a fragmentação de Birch. Já para a pseudorepandulina 4, tudo indica que se aplicarmos a rea ção no composto 59, obter-se-ão as duas unidades monoméricas 56 e 57 ou 56 e 58 (esquema 3) que determinarão a estrutura deste produto natural.

O emprego da fragmentação de Birch nos modelos 5 e 6, que contêm substituinte metilenodioxo, não levaram à quebra total da ligação éter-difenílica, resultando também em baixos rendimentos.

Na reação de Birch da repandulina 3 o grupo metileno-dioxo é transformado em metoxila. Esta reação quando aplicada a os nossos modelos 5 e 6 levam apenas à fenóis não sendo detecta dos a presença de éter metílicos.

Em virtude da pouca disponibilidade de tempo não foi possível a aplicação da reação de fragmentação de Birch nos pro dutos naturais, mas optimizou-se as condições de reação desta fragmentação.

A síntese dos éteres difenílicos 5, 6 e 7 permitiu avaliar as melhores condições a serem empregadas na reação de Birch dos produtos naturais, repandulina 3 e dielina 4. Por ou tro lado estes compostos (6 e 7) tem padrões de substituição co muns a alguns alcalóides BBI. Pela simples oxidação de suas meti las benzílicas pode-se chegar aos intermediários na síntese to tal de alcalóides bisbenzilisoquinolínicos [5].

CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

1. Informações Gerais

1.1.

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho da Mettler acoplado ao F.P.25.

Os espectros na região do infravermelho foram feitos em espectrômetro Perkin-Elmer 337, 339B ou em Jasco A-202, em pastilhas de KBr, em emulsão de nujol ou ainda filme com janelas de KBr. Usamos como referência as absorções de 1601 e 1028 cm^{-1} de um filme de polietireno.

Os espectros de massa de baixa resolução foram obtidos em espectrômetro MAT-311 e Finnigan modelo 1015/SL, e os de alta resolução obtidos em espectrômetro MAT 311A.

Os espectros de RMN- ^1H foram obtidos em instrumento Varian modelo XL-100 (100 MHz) ou T-60 (60 MHz). O solvente utilizado, salvo indicação contrária, foi CDCl_3 (99,8%). Os deslocamentos são dados em ppm, usando-se TMS (tetrametilsilano) como referência interna a $\delta = 0$ ppm.

Os espectros de RMN- ^{13}C foram obtidos no espectrômetro da Varian XL-100 A15 (25,2 MHz) com Transformada de Fourier. Quando usada referência interna (diâmetro do tubo 12 mm) o solvente utilizado foi CDCl_3 , salvo indicação contrária, e quando usada referência externa em microsonda (diâmetro do tubo 1,7 mm), utilizaram-se simplesmente solventes destilados. As referências usadas foram $\delta = 76,90$ ppm para CDCl_3 e $\delta = 77,2$ ppm para CHCl_3 . Obtiveram-se vários tipos de espectros: totalmente desacoplado, DFL (desacoplamento em faixa larga); totalmente acoplados, D.A. (desacoplamento alternado); parcialmente acoplados, FDFF (frequência de desacoplamento fora de faixa); irradiação seletiva na frequência de próton e inversão e recuperação, segundo a fórmula $(\pi - \tau - \frac{\pi}{2} - T)n$; $\tau = 0,3$ e $T = 20$ s.

Para as cromatografias de camada delgada (c.c.d.) de espessura 0,25 mm, usou-se sílica $\text{HF}_{254-366 \text{ nm}}$ da Merck ou alumina neutra $\text{GF}_{254-366 \text{ nm}}$ da Carlo Erba. Para as cromatogra-

fias de camada espessa (c.c.e., 1 mm de espessura) utilizou-se sílica $\text{PF}_{254-366 \text{ nm}}$ da Merck. As cromatografias foram visualizadas com uma lâmpada de ultravioleta da Mineralight UV-SL-25 (254-305 nm). A revelação dos alcalóides foi feita pulverizando-se a placa com o reagente Dragendorff, solução de metanol-ácido sulfúrico (1:1) seguida de aquecimento (pirólise). As substâncias não alcaloidais foram reveladas simplesmente pela pulverização com a solução metanol-ácido sulfúrico (1:1), seguida de aquecimento (pirólise).

As cromatografias em coluna sob pressão de nitrogênio foram montadas em sílica tipo-60H da Merck, e as cromatografias sob pressão normal foram montadas em sílica de diâmetro 0,05-0,25 mm da Carlo-Erba. As dimensões da coluna e as quantidades de adsorventes variaram de acordo com a utilização.

Para as reações de hidrogenólise utilizou-se um aparelho da Parr Instrument Company modelo 3910, usando-se 45 psi de pressão de hidrogênio.

1.2.

A bebeerina 2 foi gentilmente doada pelo Prof. Dr. R.A. Seba (Instituto Vital Brasil) e pelo Prof. Dr. O. Vital Brasil da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

O cloreto de (+) tubocurarina foi gentilmente doado pelo Prof. Dr. Antonio Lapa (Escola Paulista de Medicina).

Os compostos condrocurina 8, phaeanthina 29, ternuipina 30, nortenuipina 31, berbamina 32, daphnolina 36, daphnandrina 38, micranthina 44, O-metilmicranthina 45, a O-metil-N-metilmicranthina 46 e o extrato da Daphnandra Dielsii foram gentilmente doados pelo Prof. Dr. Ian Ralf. C. Bick da Universidade de Tasmânia (Austrália).

A repandulina 3, pseudorepandulina 4 e a repandulina 40 foram obtidas do extrato alcaloídico da Daphnandra Dielsii enviado pelo Prof. Dr. I.R.C. Bick.

2. Purificação e derivados dos alcalóides naturais BBI

2.1. Purificação da bebeerina 2

A cromatografia em camada delgada, eluída com 5% de CH_3OH em CHCl_3 (em atmosfera de amônia), da amostra de bebeerina 2 recebida, indicou que tratava de uma mistura de alcalóides, com dois em maior quantidade ($\text{rf} = 0,31$ e $\text{rf} = 0,20$)

Uma coluna cromatográfica de 5 cm de diâmetro por 1 m de comprimento foi montada com sílica (0,05-0,20 mm, Carlo Erba), usando-se como eluente uma solução de 3% de metanol em clorofórmio. A seguir foram adicionadas 20,0g da amostra que continha a bebeerina 2 adsorvida em 50g da mesma sílica usada na montagem da coluna. Da coluna foram eluídas 46 frações de 250 ml, as quais foram reunidas usando-se indicações da c.c.d. As frações 1-17 revelaram uma mistura de compostos (0,10g), as frações 18-24 continham a bebeerina 2 [16,80g (84%)] ; as frações 25-32 (1,05g), uma mistura de bebeerina e isocondodendrina e finalmente as frações 33-46 (2,74g) continham a isocondodendrina pura. Os dados físicos da bebeerina 2 e isocondodendrina 18 isoladas desta coluna estão coerentes com os da literatura[4].

2.2. Obtenção da 7-O-metilbebeerina 10 e 12-O-metilbebeerina 11 (metilação seletiva da bebeerina 2) [31b]

4g ($6,7 \times 10^{-2}$ moles) de bebeerina 2 foram distribuídas em quatro valores de 500 ml (1g cada) e diluídas em 250 ml de uma solução clorofórmio-metanol (8:2). Após esfriar a solução em banho de gelo-água, adicionou-se diazometano (preparado no dia a partir de nitrosometilurêia, solubilizado em éter) em pequenas porções (1 ml). A reação foi acompanhada por c.c.d. [sílica HF HCl_3 -MeOH, (97:3), em atmosfera de amônia] até o aparecimento de três manchas (rfs, 0,41; 0,37; 0,31) cuja concentração foi superficialmente quantificada revelando-se esta c.c.d com solução de Dragendorff seguida de uma solução de H_2SO_4 - CH_3OH (1:1) e carbonizada em chapa de aquecimento.

Os solventes foram evaporados e os produtos brutos das quatro frações foram reunidos (4,13g) e cromatografados em

c.c.e. (Sílica PF) nas mesmas condições de c.c.d. Foram obtidos: 0,412g ($6,8 \times 10^{-4}$ moles) de 12-O-metilbebeerina 11, 1,78g ($2,9 \times 10^{-2}$ moles) de 7-O-metilbebeerina 10, 1,6g de bebeerina 2 e 0,300g de uma mistura de 10 e 11.

7-O-metilbebeerina 10 (rf = 0,37)

P.F.: 119,2-124,0 °C [hexano:acetato de etila (1:9)]

$[\alpha]_D^{25} = -249$ (C; 0,10; CHCl_3)

E.M., em m/e: 608 (M^+ , 10), 204 (14), 192 (86), 190 (46), 158 (100).

RMN- ^1H , δ (ppm), (100 MHz): 7,03 [1H, H_{14} , dd ($J = 2,0$ e $8,3$ Hz)]; 6,88 [1H, H_{13} , d ($J = 8,3$ Hz)]; 6,77 (1H, H_5 , s); 6,71 [1H, H_{10} , d ($J = 2,0$ Hz)]; 6,64 (1H, H_5 , s); 6,00 (1H, H_8 , s); 3,95 (3H, OCH_3 , s); 3,92 (3H, OCH_3 , s); 3,80 (3H, C_7OCH_3 , s); 2,60 (3H, NCH_3 , s); 2,32 (3H, NCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm) (CDCl_3): 155,6 (C_{12}); 151,7 (C_6); 148,4 (C_6); 146,1 (C_{12}); 144,8 (C_8); 143,5 (C_7); 143,1 (C_{11}); 140,4 (C_7); 133,4 (C_9); 132,0 (C_{10}); 131,3 (C_9); 129,6 (C_{14}); 129,2 (C_{4a}); 128,4 (C_{4a}); 128,3 (C_{8a}); 126,3 (C_{14}); 124,2 (C_{8a}); 120,7 (C_{10}); 119,3 (C_8); 115,2 (C_{13}); 115,2 (C_{11}); 113,0 (C_{13}); 112,0 (C_5); 108,8 (C_5); 65,2 (C_1); 61,0 (C_7OMe); 60,2 (C_1); 2x55,8 (2xOMe); 45,4 (C_3); 43,5 (C_3); 41,8, 41,5 (2x NCH_3); 39,7 (C_α); 39,4 (C_α); 24,9 (C_4); 21,9 (C_4).

E.M. de Alta Resolução: $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{N}_2$ requer m/e 608,2886 encontrado m/e 608,2897 (M^+)

Dados da bebeerina 2 [4]

P.F.: 213-214,6 °C [MeOH]

$[\alpha]_D^{25} = -285$ [C; 0,10; CHCl_3]

E.M., em m/e; 594 (M^+)

RMN- ^1H , δ (ppm), ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_3\text{COD}$), (100 MHz): 7,03 [1H, H_{14} , dd ($J = 2,0$ e $8,3$ Hz)]; 6,87 [1H, H_{13} , d ($J = 8,3$ Hz)]; 6,75 (1H, H_5 , s); 6,66 [1H, H_{10} , d ($J = 2,0$ Hz)]; 6,61 (1H, H_5 , s); 6,04 (1H, H_8 , s); 3,97 (6H, 2x OCH_3 , s); 2,55 (3H, NCH_3 , s); 2,35 (3H, NCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm), ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$): 155,2 (C_{12}); 148,2 (C_6); 146,8 (C_6); 145,9 (C_{12}); 143,5 (C_7); 142,8 (C_{11}); 138,5 (C_8); 137,3 (C_7); 133,2 (C_9); 131,5 (C_9); 131,3 (C_{10}); 129,2 (C_{14}); 128,4 (C_{8a}); 128,4 (C_{4a}); 125,8 (C_{14}); 124,0 (C_{8a}); 123,9 (C_{4a}); 120,2 (C_{10}); 119,5 (C_8); 115,2 (C_{13}); 114,7 (C_{11}); 113,1 (C_{13}); 112,0 (C_5); 107,7 (C_5); 64,7 (C_1); 59,8 (C_1); 2x55,7 (2xOMe); 44,6 (C_3); 43,6

(C₃); 2x41,3 (2xNCH₃); 39,5 (C_α); 39,5 (C_α); 24,1 (C₄); 21,6 (C₄).

12, O-metilbebeerina 11 (rf = 0,41) [31a].

P.F.: 150-152 °C

$[\alpha]_D^{25} = -300,4$ (C; 0,10; CHCl₃)

E.M., em m/e: 608 (M⁺)

RMN-¹H, δ (ppm) (CDCl₃), (100 MHz): 7,23 [1H, H₁₄, dd (J = 2,0; 8,3)]; 6,86 [1H, H₁₃, d (J = 8,3 Hz)]; 6,74 (1H, H₅, s); 6,60 (1H, H₅, s); 6,54 [1H, H₁₀, d (J = 2Hz)]; 5,60 (1H, H₈, s); 3,92 (3H, OCH₃, s); 3,90 (3H, OCH₃, s); 3,74 (3H, C₁₂OCH₃, s); 2,51 (3H, NCH₃, s); 2,34 (3H, NCH₃, s).

RMN-¹³C, δ (ppm), (CDCl₃): 155,0 (C₁₂); 148,8 (C₁₂); 148,3 (C₆); 146,5 (C₆); 143,6 (C₁₁); 143,3 (C₇); 138,5 (C₈); 137,0 (C₇); 134,1 (C₉); 131,5 (C₁₀); 131,5 (C₉); 129,3 (C₁₄); 127,5 (C_{8a}); 126,5 (C_{4a}); 124,6 (C₁₄); 124,3 (C_{4a}); 124,3 (C_{8a}); 121,4 (C₁₀); 117,2 (C₈); 114,3 (C₁₁); 113,5 (C₁₃); 112,8 (C₁₃); 111,9 (C₅); 107,7 (C₅); 64,7 (C₁); 60,2 (C₁); 3x56,0 (3xOCH₃); 45,0 (C₃); 43,4 (C₃); 41,8, 41,4 (2xNCH₃); 39,5 (C_α); 39,5 (C_α); 24,4 (C₄); 21,4 (C₄).

2.3. Obtenção da 7,12-O,O-dimetilbebeerina 9 [31a].

0,5g de bebeerina 2 forma dissolvidas em 120,0 ml de uma solução de 5% de metanol em clorofórmio, em um balão de 250 ml. Esta solução foi esfriada e a seguir foi adicionada uma solução de diazometano em éter (1 ml cada vez). A reação foi acompanhada por c.c.d. [Sílica H eluída em CHCl₃-MeOH (95:5), em atmosfera de amônia] e parada quando o reagente foi consumido, fornecendo uma substância de rf = 0,62. Após o término da reação o solvente foi evaporado, obtendo-se 0,523g (8,4 x 10⁻⁴ moles) do produto bruto (100% de rendimento).

P.F.: 132-136 °C [CHCl₃-hexano (9:1)]

$[\alpha]_D^{25} = -279,6$ [C; 0,10; CHCl₃]

E.M., em m/e: 622 (M⁺); 621 (30); 312 (100).

RMN-¹H, δ (ppm), (CDCl₃), (100 MHz): 7,23 [1H, H₁₄, dd (J = 2,0, 8,3 Hz)]; 6,87 [1H, H₁₃, d (J = 8,3 Hz)]; 6,77 (1H,

H_5 , s); 6,64 (1H, H_5 , s); 6,62 [1H, H_{10} , d ($J = 2,0$ Hz)]; 5,59 (1H, H_8 , s); 3,93 (3H, OCH_3 , s); 3,91 (3H, OCH_3 , s); 3,76 (3H, C_7OCH_3 , s); 3,74 (3H, $C_{12}OCH_3$, s); 2,56 (3H, NCH_3 , s); 2,34 (3H, NCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm) ($CDCl_3$): 155,2 (C_{12}); 151,5 (C_6); 148,9 (C_{12}); 147,8 (C_6); 145,9 (C_8); 143,9 (C_{11}); 143,2 (C_7); 140,1 (C_7); 133,9 (C_9); 131,9 (C_{10}); 131,5 (C_9); 129,4 (C_{4a}); 129,0 (C_{14}); 127,9 (C_{8a}); 126,5 (C_{4a}); 125,0 (C_{14}); 124,2 (C_{8a}); 122,1 (C_{10}); 116,2 (C_8); 114,7 (C_{11}); 112,9 (C_{13}); 112,1 (C_5); 111,7 (C_{13}); 108,7 (C_5); 64,9 (C_1); 60,8 (C_7OCH_3); 60,3 (C_1); 3x55,7 (3x OCH_3); 45,6 (C_3); 43,1 (C_3); 42,1, 41,3 (2x NCH_3); 39,4 (C_α); 38,9 (C_α); 25,2 (C_4); 21,6 (C_4).

2.4. Obtenção do 7,12-O-O-diacetilbebeerina 14 [31a].

0,5g de bebeerina 2 foram dissolvidas em 25 ml de piridina (seca) em um balão de 100 ml. A seguir foram adicionados 0,5 ml de anidrido acético e deixou-se durante a noite sob agitação em atmosfera protegida da umidade. A reação foi acompanhada por c.c.d. eluída com 20% de metanol em clorofórmio, até o consumo total do reagente. A seguir foram adicionados 20,0 ml de água destilada e deixou-se sob agitação durante 1 hora. A reação foi tratada com clorofórmio (3 vezes de 20,0 ml). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado, obtendo-se 0,470g ($6,9 \times 10^{-4}$ moles), 82,4% de rendimento de 7,12-O-O-diacetilbebeerina 14 (rf = 0,65).

P.F.: 135-136,4 °C [acetato de etila-hexano (8:2)]

$[\alpha]_D^{25} = -242$, [C; 0,12; $CHCl_3$]

E.M., em m/e: 678 (22), 340 (100)

RMN- 1H , δ (ppm) ($CDCl_3$), (60 MHz): 7,13 [1H, H_{14} , dd ($J = 2,0$; 8,3 Hz)]; 6,91 [1H, H_{13} , d ($J = 8,3$ Hz)]; 6,61 (1H, H_5 , s); 6,58 (1H, H_5 , s); 5,58 (1H, H_8 , s); 3,83 (6H, 2x OCH_3 , s); 2,51 (3H, NCH_3 , s); 2,30 (3H, NCH_3 , s); 2,11 (3H, $C_{12}COCH_3$, s); 2,06 (3H, C_7COCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm) ($CDCl_3$): 168,1 (C_7OCOCH_3); 167,7 ($C_{12}OCOCH_3$); 154,4 (C_{12}); 150,2 (C_6); 147,9 (C_6); 146,4 (C_{11});

144,0 (C₈); 142,8 (C₇); 140,1 (C₉); 139,9 (C₁₂); 132,3 (C₉);
 132,0 (C_{4a}); 131,7 (C₁₀); 130,9 (C₇); 129,0 (C₁₄); 128,0 (C_{8a}); 127,7
 (C_{4a}); 124,9 (C₁₄); 123,7 (C_{8a}); 122,2 (C₁₃); 121,5 (C₁₀);
 117,4 (C₈); 114,6 (C₁₁); 113,6 (C₁₃); 112,0 (C₅); 108,4 (C₅);
 64,8 (C₁); 60,2 (C₁); 2x55,5 (2xOCH₃); 45,4 (C₃); 42,9 (C₃);
 41,9, 41,1 (2x NCH₃); 39,9 (C_α); 38,7 (C_α); 25,2 (C₄); 21,5
 (C₄); 20,0 (C₇OCOCH₃); 19,6 (C₁₂OCOCH₃).

E.M. de alta resolução:

C₄₀H₄₂O₈N₂ requer m/e 678,2941; encontrado m/e 678, 2932 (M⁺)

2.5. Obtenção do 7-O-metil-12-O-acetilbebeerina 12

Este composto foi obtido do mesmo modo que a 7,12-O,O-diacetilbebeerina 14, com as seguintes proporções de reagentes:

0,100g de 7-O-metilbebeerina 10

10,0 ml de piridina (seca)

0,40 ml de anidrido acético

Foram obtidas 0,08g (1,2 x 10⁻⁴ moles) de 12 rf = 0,50, com rendimento de 74%.

P.F.: 96,7-99,0 °C [acetato de etila-hexano (99:1)].

[α]_D²⁵ = -318,5 °C (C; 0,12; CHCl₃)

E.M., em m/e: 650 (M⁺, 73), 340 (100), 312 (90).

RMN-¹H, δ(ppm), (60 MHz): 7,18 [1H, H₁₄, dd (J = 2,0; 8,3)]; 6,91 (1H, H₁₃, s); 6,63 (1H, H₅, s); 6,58 [1H, H₁₀, d (J = 2,0 Hz)]; 6,53 (1H, H₅, s); 5,60 (1H, H₈, s); 3,85 (3H, OCH₃, s); 3,82 (3H, OCH₃, s); 3,70 (3H, C₇COCH₃, s); 2,52 (3H, NCH₃, s); 2,30 (3H, NCH₃, s); 2,12 (3H, C₁₂COCH₃, s).

RMN-¹³C, δ(ppm) (CDCl₃): 168,3 (C₁₂OCOCH₃); 155,4 (C₁₂); 151,7 (C₆); 148,3 (C₆); 146,5 (C₁₁); 145,0 (C₈); 143,2 (C₇); 140,5 (C₉); 140,3 (C₇); 139,9 (C₁₂); 131,9 (C₁₀); 131,2 (C₉); 129,5 (C_{4a}); 129,3 (C₁₄); 127,2 (C_{8a}); 127,1 (C_{4a}); 125,2 (C₁₄); 124,1 (C_{8a}); 122,4 (C₁₃); 121,8 (C₁₀); 117,7 (C₈); 114,8 (C₁₁); 113,2 (C₁₃); 112,2 (C₅); 108,8 (C₅); 64,6 (C₁); 60,9 (C₇OCH₃); 60,4 (C₁); 2x55,7 (2xOCH₃); 45,0 (C₃); 43,1 (C₃); 2x41,4 (2xNCH₃); 40,1 (C_α); 39,2 (C_α); 24,6 (C₄); 21,6 (C₄); 20,3 (C₁₂OCOCH₃).

E.M. de alta resolução:

$C_{39}H_{42}O_7N_2$ requer m/e 650,2992, encontrado m/e 650,3020 (M^+).

2.6. Obtenção do 7-O-acetil-12-O-metilbebeerina 13 [31a].

Este composto foi obtido do mesmo modo que a 7-O-metil-12-O-acetilbebeerina 12, com as seguintes proporções de reagentes:

0,08g de 12-O-metilbebeerina 12

10,0 ml de piridina (seca)

0,4 ml de anidrido acético (tratado)

Foram obtidas 0,07g de 17-O-acetil-12,O-metilbebeerina 13 (rf = 0,60), com rendimento de 82%.

P.F.: 210-214°C [acetato de etila-metanol (9:1)]

$[\alpha]_D^{25} = -310$ ($CHCl_3$)

E.M., em m/e: 650 (M^+)

RMN- 1H , δ (ppm), (60 MHz): 7,15 [1H, H_{14} , dd ($J = 2,0$; 8,5 Hz)]; 6,78 [1H, H_{13} , d ($J = 8,5$ Hz)]; 6,70 (1H, H_5 , s); 6,60 [1H, H_{10} , d ($J = 2,0$ Hz)]; 6,57 (1H, H_5 , s); 5,50 (1H, H_8 , s); 3,90 (3H, OCH_3 , s); 3,85 (3H, OCH_3 , s); 3,70 (3H, $C_{12}OCH_3$, s); 2,55 (3H, NCH_3 , s); 2,30 (3H, NCH_3 , s); 2,07 (3H, C_7OCOCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 168,2 (C=O); 154,7 (C_{12}); 150,5 (C_6); 149,2 (C_{12}); 148,1 (C_6); 144,4 (C_8); 144,2 (C_{11}); 143,3 (C_7); 134,0 (C_9); 132,7 (C_9); 132,0 (C_{10}); 132,0 (C_{4a}); 131,2 (C_7); 129,3 (C_{14}); 127,2 (C_{8a}); 126,5 (C_{4a}); 125,4 (C_{14}); 124,3 (C_{8a}); 122,5 (C_{10}); 116,3 (C_8); 115,0 (C_{11}); 113,6 (C_{13}); 112,4 (C_5); 112,0 (C_{13}); 108,7 (C_5); 65,1 (C_1); 60,6 (C_1); 55,9 (3 x OCH_3); 45,7 (C_3); 43,2 (C_3); 42,1 (NCH_3); 41,5 (NCH_3); 39,6 ($C\alpha'$); 39,3 ($C\alpha$); 25,2 (C_4); 22,1 (C_4); 20,1 (C_7COCH_3).

2.7. Obtenção da 7,12,O,O-diacetilcondrocurina 15 [31a].

A 7,12,O,O-diacetilcondrocurina 15 foi preparada do mesmo modo que a 7,12,O,O-diacetilbebeerina 14 (reação 2.4) , usando as seguintes proporções de reagentes:

0,130g de condrocurina 8

10,0 ml de piridina

0,50 ml de anidrido acético

O produto da reação foi purificado em c.c.e. [silica P.F., eluente CHCl_3 MeOH (8:2)], obtendo-se 0,100g de 15 com rendimento de 67,6%.

RMN- ^1H , δ (ppm) (60 MHz): 7,4-6,4 (10H, aromáticos, m), 5,66 (1H, H_8 , s), 3,9 (6H, C_6OCH_3 e $\text{C}_6'\text{OCH}_3$, s), 2,29 (3H, $\text{N}'\text{CH}_3$, s), 2,16 (3H, $\text{N}-\text{CH}_3$, s), 2,03 (3H, $\text{C}_{12}\text{OCOCH}_3$, s), 1,97 (3H, C_7OCOCH_3).

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 168,8 (C_7OCOCH_3) ; 168,1 ($\text{C}_{12}\text{OCOCH}_3$) ; 154,8 (C_{12}); 150,4 (C_6); 148,3 (C_6); 147,4 (C_{11}); 143,8 (C_8); 142,8 (C_7); 139,4 (C_9); 139,3 (C_{12}); 132,8 (C_9); 132,1 (C_{4a}); 131,7 (C_{10}); 131,3 (C_7); 130,5 (C_{14}); 128,8 (C_{8a}); 127,8 (C_{4a}); 124,8 (C_{14}); 124,5 (C_{8a}); 122,5 (C_{13}); 119,8 (C_{10}); 117,7 (C_8); 114,4 (C_{13}); 114,1 (C_{11}); 112,1 (C_5); 108,1 (C_5); 64,3 (C_1); 58,3 (C_1); 55,8 (OCH_3); 56,0 (OCH_3); 48,0 (C_3); 44,0 (C_3); 42,7 (NCH_3); 42,0 (NCH_3); 39,5 (C_α); 37,5 (C_α'); 26,2 (C_4); 23,2 (C_4); 20,5 (C_7OCOCH_3) ; 20,1 ($\text{C}_{12}\text{OCOCH}_3$)

2.8. Iodeto de N,N'-dimetilbebeerina 25

0,6g de bebeerina 2, foram dissolvidas em uma mistura de clorofórmio-metanol (1:10) mantida sob agitação, sendo adicionado 1,0 ml de iodeto de metila. A reação foi acompanhada por c.c.d. até o consumo total da bebeerina 2. O solvente foi evaporado, resultando em 0,73g do produto bruto (82,7% de rendimento).

P.F.: 245-247°C (cristalizado de água) [32]

RMN-¹³C, δ (ppm) (CDCl₃ + MeOH): 155,7 (C₁₂); 149,9 (C₆); 149,0 (C₆); 147,7 (C₁₂); 145,2 (C₇); 142,0 (C₁₁); 138,2 (C₈); 137,5 (C₇); 131,6 (C₁₀); 129,9 (C₁₄); 129,1 (C₉); 128,6 (C₉); 123,9 (C₁₄); 123,3 (C₁₀); 123,1 (C_{4a}); 122,7 (C_{8a}); 120,4 (C_{4a}); 119,9 (C_{8a}); 117,1 (C₈); 117,1 (C₁₃); 115,5 (C₁₁); 113,0 (C₅); 113,0 (C₁₃); 108,8 (C₅); 72,5 (C₁); 65,9 (C₁); 56,7 (C₆OCH₃); 56,4 (C₆OCH₃); 52,9 (N'⁺CH₃); 52,4 (N'⁺CH₃); 51,1 (N'⁺CH₃); 51,1 (N'⁺CH₃); 55,0 (C₃); 55,0 (C₃); 38,0 (C α); 36,8 (C α); 23,6 (C₄); 23,6 (C₄).

2.9. Iodeto de O,O-dimetil-N,N'-dimetilbebeerina 26 [32].

Este composto foi preparado do mesmo modo que o composto 25 (2.8) usando-se as seguintes proporções de reagentes:

0,5g ($8,0 \times 10^{-4}$ moles) de 7,12 ,O,O-dimetilbebeerina 14
1 ml de iodeto de metila (0,016 moles)

Após evaporação do solvente obtiveram-se 0,7g do produto (94,2% de rendimento).

RMN- ^{13}C , δ (ppm) ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$): 156,6 ($\text{C}_{12,}$); 154,4 (C_6); 151,4 ($\text{C}_{6,}$); 149,4 (C_{12}); 145,4 ($\text{C}_7,$); 144,9 (C_8); 143,0 (C_{11}); 140,4 (C_7); 132,3 ($\text{C}_{10,}$); 130,9 ($\text{C}_{14,}$); 130,2 (C_9); 129,7 ($\text{C}_{9,}$); 125,6 (C_{4a}); 124,6 (C_{14}); 124,0 (C_{10}); 123,6 ($\text{C}_{4a,}$); 123,1 ($\text{C}_{8a,}$); 121,2 (C_{8a}); 117,9 ($\text{C}_8,$); 115,5 ($\text{C}_{11,}$); 114,1 (C_{13}); 113,7 ($\text{C}_{13,}$); 113,7 ($\text{C}_5,$); 110,3 (C_5); 73,4 ($\text{C}_1,$); 66,5 ($\text{C}_1,$); 61,4 ($\text{C}_7 \text{ COCH}_3$); 57,3 ($\text{C}_6 \text{ OCH}_3$); 56,9 ($\text{C}_6 \text{ COCH}_3$); 56,7 ($\text{C}_{12} \text{ OCH}_3$); 55,5 ($\text{C}_3,$); 55,3 (C_3); 53,5 ($\text{N}^+ \text{CH}_3$); 52,8 ($\text{N}^+ \text{CH}_3$); 51,6 ($\text{N}^+ \text{CH}_3$); 51,4 ($\text{N}^+ \text{CH}_3$); 38,8 ($\text{C}\alpha'$); 37,4 ($\text{C}\alpha$); 24,3 ($\text{C}_4,$) e 24,3 (C_4).

2.10. Iodeto de N,N' dimetilisocondodendrina 24 [32].

Este composto foi preparado do mesmo modo que o composto 25 (2.8), usando-se as seguintes proporções de reagentes:

0,5g ($8,0 \times 10^{-4}$ moles) de isocondondendrina 18
1 ml (0,026 moles) de iodeto de metila

Após evaporação do solvente foram obtidas 0,66g do produto (90,6% de rendimento).

RMN- ^{13}C , δ (ppm), ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$): 154,6 (C_{12} e $\text{C}_{12,}$); 149,8 (C_6 e $\text{C}_{6,}$); 138,6 (C_8 e $\text{C}_{8,}$); 137,5 (C_7 e $\text{C}_{7,}$); 129,8 (C_{10} e $\text{C}_{10,}$); 129,4 (C_{14} e $\text{C}_{14,}$); 127,4 (C_9 e $\text{C}_{9,}$); 121,2 (C_{4a} e $\text{C}_{4a,}$); 119,2 (C_{8a} e $\text{C}_{8a,}$); 118,2 (C_{11} e $\text{C}_{11,}$); 114,9 (C_{13} e $\text{C}_{13,}$); 109,8 (C_5 e $\text{C}_{5,}$); 69,2 (C_1 e $\text{C}_{1,}$); 54,3 (C_3 e $\text{C}_{3,}$); 37,7 ($\text{C}\alpha$ e $\text{C}\alpha'$); 23,8 (C_4 e $\text{C}_{4,}$); 53,0 ($2\text{N}^+ \text{CH}_3$); 51,8 ($2\text{N}^+ \text{CH}_3$); 57,0 (2COCH_3).

2.11. Cloridrato de bebeerina 27

0,5g de bebeerina 2 foram dissolvidas em 10,0 ml de uma solução de clorofórmio-metanol (1:10). Adicionou-se 1 ml de ácido clorídrico concentrado e deixou-se sob agitação durante a noite. A reação foi acompanhada por placa de c.c.d. até consumo

total do reagente. O precipitado obtido foi filtrado e lavado até pH neutro com água destilada gelada, obtendo-se 0,510g de cloridreto de bebeerina 27, com rendimento de 89,6%.

P.F. = 266-267°C [32]

RMN- ^{13}C , δ (ppm), ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$): 155,1 (C_{12}); 149,2 (C_6); 148,9 (C_6); 147,7 (C_{12}); 144,2 (C_7); 142,1 (C_{11}); 138,2 (C_8); 137,7 (C_7); 131,9 (C_{10}); 130,1 (C_{14}); 128,0 (C_9); 127,3 (C_9); 126,0 (C_{14}); 123,5 (C_{4a}); 121,9 (C_{8a}); 120,0 (C_{10}); 120,0 (C_{8a}); 120,0 (C_{4a}); 116,8 (C_{8a}); 116,5 (C_{13}); 114,3 (C_{11}); 113,7 (C_{13}); 112,3 (C_5); 107,9 (C_5); 64,7 (C_1); 61,9 (C_1); 55,9 (2 x OCH_3); 45,0 (C_3); 44,4 (C_3); 40,2 (Ca); 39,7 (Ca'); 40,4 (2NCH_3); 21,1 (C_4 e C_4').

2.12. Cloreto de O,O,dimetil-N,N'-dimetilcondrocurina 28

0,150g ($2,20 \times 10^{-4}$ moles) de cloreto de d-tubocurari na 1b foram dissolvidas em uma solução etanólica 0,5 M de KOH 0,8 ml e em seguida foram adicionadas 2 ml de CH_3I . Deixou-se sob agitação durante a noite, e a reação foi acompanhada por c.c.d. em placa de celulose (Merck DC Alufolien F₂₅₄) com o eluente BuOH + HAc e H_2O (30:15:5). Após o término da reação evaporou-se o solvente, obtendo-se 0,315g de produto bruto.

Solubilizaram-se 0,315g de 28 em 15 ml de metanol, foram adicionadas 0,06g de AgCl protegido de luz e a reação foi mantida sob agitação durante a noite. Filtrou-se o sólido amarelo e o filtrado foi evaporado, obtendo-se assim 0,15g (95% de rendimento).

P.F. = 260-264°C (cristalizado de metanol) [33]

RMN- ^{13}C , δ (ppm), ($\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}$), 156,5 (C_{12}); 154,3 (C_6); 150,9 (C_6); 149,2 (C_{12}); 146,0 (C_7); 143,8 (C_8); 142,5 (C_{11}); 140,4 (C_7); 134,1 (C_{10}); 131,2 (C_{14}); 130,8 (C_9); 129,5 (C_9); 127,8 (C_{14}); 125,4 (C_{4a}); 123,6 (C_{10}); 123,2 (C_{4a}); 121,3 (C_{8a}); 119,9 (C_{8a}); 116,7 (C_8); 114,5 (C_{13}); 114,5 (C_{11}); 112,9 (C_5); 112,9 (C_{13}); 109,7 (C_5); 72,7 (C_1); 68,5 (C_1); 60,7 ($\text{C}_7 \text{OCH}_3$); 56,5 (2xOCH_3); 56,1 (OCH_3); 54,7

(C₃); 54,2 (C₃,); 51,2 (N⁺CH₃); 51,0 (N⁺CH₃); 54,7 e 52,8 (2xN⁺CH₃); 39,7 (C_α); 37,0 (C_α,); 23,6 (C₄ e C₄,).

2.13. Obtenção da O-acetilnortenuipina 33

A acetilação da nortenuipina 31 foi feita usando-se o mesmo método para a obtenção da 7,12,O,O-diacetilbebeerina 14 (reação 2.4), com as seguintes proporções de reagentes:

0,137g de nortenuipina
10,0 ml de piridina
40 gotas de anidrido acético

O produto da reação foi purificado em c.c.e [silica tipo PF, CHCl₃-MeOH(8:2), obtendo-se 0,090 g de O-acetilnortenuipina 33 (rendimento 62%).

RMN-¹H, δ (ppm), (60 MHz): 7,2-6,13 (9H, m); 6,0 (2H, OCH₂O, s); 3,73 (3H, C₆-OCH₃, s); 3,43 (3H, C₆, -OCH₃, s); 2,59 (3H, N⁺CH₃, s); 2,36 (3H, N-CH₃, s); 1,63 (3H, COCH₃, s).

RMN-¹³C, δ (ppm): 167,5 (C=O); 153,4 (C₁₂,); 148,4 (C₁₃); 149,7 (C₆); 148,7 (C₆,); 147,0 (C₈); 143,1 (C₁₁); 142,6 (C₇,); 136,5 (C₉); 134,9 (C_{4a}); 134,9 (C₉,); 133,4 (C₁₂); 132,4 (C₁₄,); 130,9 (C₇); 130,0 (C₁₀,); 128,9 (C_{4a},); 127,7 (C_{8a},); 122,4 (C_{8a}); 121,6 (C₁₁,); 121,6 (C₁₃,); 120,5 (C₈,); 112,5 (C₅,); 110,5 (C₁₀); 105,6 (C₅); 104,6 (C₁₄); 101,3 (OCH₂O); 64,1 (C₁,); 61,4 (C₁); 55,9 (C₆ OCH₃); 55,7 (C₆, OCH₃); 45,5 (C₃,); 43,8 (C₃); 42,7 (C_α); 42,2 (N CH₃); 42,1 (N⁺CH₃); 39,7 (C_α,); 24,9 (C₄,) e 22,0 (C₄); 19,7 (COCH₃).

2.14. Obtenção da O-acetilberbamina 34

A berbamina foi acetilada pelo mesmo método usado na acetilação da bebeerina 2 (reação 2.4), com as seguintes proporções de reagentes:

0,07g de berbamina 32

10 ml de piridina
0,5 ml de anidrido acético

O produto da reação foi purificado em c.c.e. [silica PF, eluente CDCl_3 -MeOH, (8:2)], obtendo-se 0,05g de O-acetilberbamina 34, com rendimento de 67%.

RMN- ^1H , δ (ppm), (60 MHz): 7,4-6,29 (10H, aromático, m), 3,80 (3H, C_6 OCH_3 , s), 3,60 (3H, C_6 OCH_3 , s), 3,21 (3H, C_7 OCH_3 , s), 2,63 (3H, $\text{N}'\text{-CH}_3$, s), 2,26 (3H, NH_3 , s), 2,20 (3H, COCH_3 , s).

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 169,0 (C=O); 153,9 (C_{12}); 151,7 (C_6); 151,4 (C_{11}); 149,7 (C_6); 147,6 (C_8); 143,3 (C_7); 141,5 (C_{12}); 137,8 (C_7); 137,8 (C_9); 135,2 (C_9); 132,1 (C_{14}); 130,1 (C_{10}); 128,5 (C_{4a}); 127,1 (C_{4a}); 126,6 (C_{8a}); 123,3 (C_{14}); 121,9 (C_{11}); 121,7 (C_{13}); 121,2 (C_{13}); 120,3 (C_{8a}); 119,6 (C_8); 116,9 (C_{10}); 111,0 (C_5); 105,4 (C_5); 63,7 (C_1); 62,0 (C_1); 60,4 (C_7 OCH_3); 55,7 (C_6 OCH_3); 55,5 (C_6 OCH_3); 45,9 (C_3); 44,8 (C_3); 42,7 (N-CH_3 e $\text{N}'\text{CH}_3$); 38,1 ($\text{C}\alpha'$); 37,6 ($\text{C}\alpha$); 25,5 (C_4); 23,8 (C_4); 20,8 (COCH_3).

2.15. Obtenção da N-metildaphmolina 37 [35]

0,05g de daphnolina 36 foram dissolvidas em 10,0 ml de metanol e a seguir foram adicionados 2 ml de uma solução aquosa com 37% de formaldeído. A reação foi agitada durante cinco horas à temperatura ambiente. A seguir um excesso de boro-hidreto de sódio (0,03g) foi adicionado e continuou-se a agitação por mais quatro horas, à temperatura ambiente. O excesso de boro-hidreto de sódio foi destruído mediante adição de 5 ml de uma solução de ácido acético (3%). O solvente foi evaporado e a solução residual alcalinizada com NH_4OH . Adicionaram-se 10 ml de água destilada e a seguir a reação foi extraída com clorofórmio (3 vezes de 5 ml). A fase orgânica foi lavada com água destilada (até pH neutro), secada com sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado, obtendo-se 0,046g de 37 (90% de rendimento).

RMN- ^1H , δ (ppm), (60 MHz): 7,0-6,0 (10H, aromáticos, m), 5,73

(1H, H₈, s), 3,79 (3H, C₆OCH₃, s), 3,56 (3H, C₆-OCH₃, s), 2,56 (6H, N-CH₃ e N'-CH₃, s).

RMN-¹³C, δ (ppm): 152,6 (C₁₂); 148,2 (C₆); 146,7 (C₆); 146,0 (C₁₂); 143,7 (C₁₁); 143,3 (C₇); 141,3 (C₈); 138,6 (C₉); 133,4 (C₇); 131,3 (C₁₄); 130,6 (C₉); 128,7 (C_{4a}); 128,6 (C₁₀); 124,5 (C₁₄); 124,3 (C_{8a}); 122,9 (C_{4a}); 122,7 (C_{8a}); 121,4 (C₁₁); 120,5 (C₁₃); 117,3 (C₈); 116,8 (C₁₀); 114,2 (C₁₃); 111,2 (C₅); 104,7 (C₅); 64,3 (C₁); 60,9 (C₁); 56,1 (C₆OCH₃); 55,3 (C₆OCH₃); 45,0 (C₃); 43,6 (C₃); 41,8 (N-CH₃ e N'-CH₃); 40,0 (Cα); 38,6 (Cα'); 28,4 (C₄) e 24,4 (C₄).

2.16. Obtenção da O-metildaphandrina 39

A O-metildaphnandrina foi metilada pelo mesmo método da 7,12,-O,O-dimetilbebeerina 9 (reação 2.3), com as seguintes proporções de reagentes:

0,09g de daphnandrina 38

dissolvido em CHCl₃ + MeOH (1:9)

adicionou-se diazometano até que o reagente fosse consumido, o qual foi observado por c.c.d.

O produto da reação foi purificado em c.c.e. de sílica, eluído com CHCl₃-MeOH (8:2), sob atmosfera de amônia, obtendo-se 0,07g de O-metildaphnandrina 39, com rendimento de 76,0%.

RMN-¹H, δ (ppm), (60 MHz): 7,40-6,43 (10H, aromático, m), 5,70 (1H, H₈, s), 3,86 (3H, C₆-OCH₃, s), 3,69 (3H, C₆-OCH₃, s), 3,30 (3H, C₇-OCH₃, s), 2,73 (6H, NCH₃ e N'-CH₃, s).

RMN-¹³C, δ (ppm): 151,6 (C₁₂); 151,3 (C₆); 149,5 (C₁₂); 148,3 (C₆); 147,9 (C₈); 147,0 (C₁₁); 144,7 (C₇); 139,3 (C₉); 137,5 (C₇); 131,1 (C₁₄); 130,7 (C₉); 128,2 (C_{4a}); 127,9 (C_{8a}); 127,6 (C₁₀); 127,5 (C_{4a}); 123,0 (C₁₄); 122,7 (C_{8a}); 122,1 (C₁₁); 120,8 (C₁₃); 115,9 (C₁₀); 115,7 (C₈); 111,7 (C₅); 110,8 (C₁₃); 105,7 (C₅); 61,5 (C₁); 60,3 (C₇OCH₃); 55,9 (C₆OCH₃); 55,9 (C₁₂OCH₃); 54,8 (C₆OCH₃); 54,8 (C₁); 45,3 (C₃); 42,3 (Cα'); 41,3 (N-CH₃); 39,8 (Cα); 38,9 (C₃); 29,6 (C₄); 25,2 (C₄).

2.17. Obtenção da O-metilrepandina 41

A O-metilrepandina 41 foi preparada do mesmo modo que a 7,12,O,O-dimetilbebeerina 9 (reação 2.3), com as seguintes porções de reagentes:

0,112g de repandina 40

10 ml de metanol

adição de diazometano dissolvido em éter, até a c.c.d. eluída com $\text{CHCH}_3\text{-MeOH}$, (7:3), sob atmosfera de amônia, acusar o final da reação.

O produto da reação foi purificado por c.c.e. (nas mesmas condições que a c.c.d.) e foram obtidas 0,063g da O-metil repandina 41 (54,8% de rendimento).

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,4-6,3 (10H, aromáticos, m), 3,97 (3H, $\text{C}_{12}\text{-OCH}_3$, s), 3,77 (3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$, s), 3,40 (3H, $\text{C}_6\text{-OCH}_3$), 3,04 (3H, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$, s), 2,53 (6H, N-CH_3 e $\text{N}'\text{-CH}_3$, s) [36].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 155,4 (C_{12}); 151,9 (C_6); 149,0 (C_6); 148,6 (C_{12}); 148,5 (C_{11}); 148,5 (C_8); 144,5 (C_7); 137,9 (C_9); 136,0 (C_7); 133,9 (C_9); 131,4 (C_{14}); 131,1 (C_{4a}); 129,9 (C_{10}); 127,6 (C_{4a}); 127,6 (C_{8a}); 123,4 (C_{14}); 121,9 (C_{8a}); 121,7 (C_{13}); 120,3 (C_{11}); 120,3 (C_{10}); 120,3 (C_8); 113,3 (C_{13}); 112,5 (C_5); 106,8 (C_5); 65,5 (C_1); 60,5 (C_1); 59,7 (C_7OCH_3); 56,3 (C_6OCH_3); 55,7 ($\text{C}_{12}\text{OCH}_3$); 55,4 (C_6OCH_3); 46,6 (C_3'); 44,4 (C_3); 43,6 ($\text{C}\alpha'$); 42,2 (N-CH_3); 41,6 ($\text{N}'\text{CH}_3$); 40,6 ($\text{C}\alpha$); 26,4 (C_4) e 23,2 (C_4).

2.18. Obtenção do repandulinol 48 [20]

0,251g de repandulina 3 foram colocadas em suspensão em 10,0 ml de metanol, adicionaram-se 0,300g de boro-hidreto de sódio e refluxou-se durante 15 minutos, quando então a solução descoloriu. A seguir 17,0 ml de água foram adicionados à reação, de onde precipitou um sólido branco. Após filtração foram obtidas 0,213g de repandulinol 48 (84,8% de rendimento).

P.F. = 181-183°C (metanol) [20]

RMN¹H, δ (ppm), (100 MHz): 7,6-6,0 (8H, aromáticos, m), 6,06 (2H, OCH₂O, s), 5,12 (1H, H₅, s), 4,66 (1H, H₅, s), 4,52 [2H, CH₂-OH, d (J = 10 Hz)], 4,24 [1H, CH₂-OH, s (largo que desaparece com D₂O)], 3,66 (3H, C₅-OCH₃, s), 2,68 (3H, N'CH₃, s), 2,38 (3H, N-CH₃, s) [21].

RMN-¹³C, δ (ppm): 157,2 (C₆); 152,1 (C₁₂); 148,1 (C₁₃); 142,7 (C₁₁); 141,3 (C₆); 139,9 (C₇); 136,6 (C₉); 134,2 (C₁₂); 134,2 (C₁₀); 132,4 (C₉); 129,8 (C_{4a}); 129,7 (C₁₄); 127,5 (C_{8a}); 125,8 (C_{4a}); 123,5 (C_{8a}); 122,7 (C₁₁); 122,2 (C₁₃); 116,8 (C₈); 114,8 (C₅); 112,7 (C₁₀); 103,8 (C₁₄); 101,0 (OC H₂O); 95,2 (C₅); 78,5 (C₈); 76,4 (C₇); 65,0 (C₁); 63,1 (C₁₅); 61,1 (C₁); 55,4 (C₆OCH₃); 49,2 (C₃); 46,4 (C₃); 43,2 (NCH₃); 42,2 (N'CH₃); 39,5 (C α); 38,4 (C α); 28,4 (C₄); 25,2 (C₄).

2.19. Obtenção do dielinol 49

Este composto foi obtido de maneira análoga à repandulina 3 (reação 2.18), com as seguintes proporções dos reagentes:

- 0,253g de pseudorepandulina 4 (dielina)
- 10,0 ml de metanol
- 0,150g de boro-hidreto de sódio

Obtiveram-se 0,206g de dielinol 49 com rendimento de 80%.

P.F. = 150-155 (cristalizado de metanol)

RMN-¹H, δ (ppm), (100 MHz), 7,5-6,4 (8H, aromáticos, m), 5,07 (1H, H₅, s), 4,56 (1H, H₅, s), 4,47 (2H, CH₂-OH, d, J = 10 Hz), 3,92 (3H, C₁₂-OCH₃, s), 3,58 (3H, C₅-OCH₃, s), 2,62 (3H, N'-CH₃, s), 2,37 (3H, N-CH₃, s).

RMN-¹³C, δ (ppm): 157,0 (C₆); 153,4 (C₁₂); 148,2 (C₁₂); 146,0 (C₁₁); 141,1 (C₆); 139,7 (C₇); 136,2 (C₉); 134,2 (C₁₀); 132,4 (C₉); 129,7 (C₁₄); 129,2 (C_{4a}); 127,5 (C_{8a}); 125,7 (C_{4a}); 123,5 (C_{8a}); 122,8 (C₁₁ e C₁₃); 122,3 (C₁₄); 118,9 (C₁₀); 116,6 (C₈); 114,7 (C₅); 110,9 (C₁₃); 94,8 (C₅); 78,4 (C₈); 76,1 (C₇); 64,9

$(C_{1,})$; 62,9 (C_{15}); 62,9 (C_1); 55,8 ($N \underline{CH}_3$); 55,8
 $(C_{12} \underline{OCH}_3)$; 55,3 ($C_6 \underline{OCH}_3$); 48,2 (C_3); 46,3 ($C_{3,}$) ;
 42,2 ($N' \underline{CH}_3$); 39,6 ($C\alpha'$); 37,2 ($C\alpha$); 27,6 (C_4) e 25,0
 $(C_{4,})$.

2.20. Síntese do 2,7-dimetil-dibenzo-p-dioxina 47

2.20.1. Preparação do 2-bromo-p-cresol [37a,d]

10g de p-cresol (0,092 moles) foram dissolvidas em 50 ml de clorofórmio em um balão de duas bocas sob agitação magnética. Adaptou-se a este balão um funil equalizador de pressão pelo qual foram adicionados 22,3g de bromo (0,139 moles), durante uma hora. A reação foi deixada durante a noite sob agitação em sistema aberto para eliminar o excesso de bromo. O solvente foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se um óleo que por destilação a 102°C e 20 mmHg, forneceu 9,2g de 2-bromocresol (0,04 moles). Rendimento: 52,7%

E. M., em m/e (%): 188, 186 (30 e 29,5), 107 (100) [M^+ - 81]

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3700-3200 [O-H, largo), 3030, 2920 (C-H, alifático e aromático), 1620, 1580, 1500, 1420 [-C=C-] [36c]

RMN⁴-¹H, δ (ppm): 7,16 [2H, H₃, s], 7,00 [1H, H₅, d (δ = 8 Hz)], 6,70 [1H, H₆, d (J = 8 Hz)], 5,15 [1H, OH, s (largo que desaparece com adição de D₂O)], 2,24 [3H, H₈, s] [36d]

2.20.2. Preparação do 2,7-dimetil-dibenzo-p-dioxina 47

4,64g de 2-bromo-p-cresol (0,025 moles) foram dissolvidas em 67,8 ml de piridina seca em um balão de 2 bocas de 500 ml. Após a adição de 0,49g de iodeto de potássio (3×10^{-3} moles) e 5,5g de carbonato de potássio (0,04 moles), a reação foi mantida sob atmosfera de nitrogênio e aquecida até refluxo (banho de óleo a 100°C). Finalmente foram adicionados 1,58g de cobre (0,025 moles) em pó. Depois de oito horas de refluxo a reação foi interrompida e a piridina eliminada, resultando uma pasta marrom. Esta foi dissolvida em benzeno e passada em coluna filtrante de alumina neutra (30g, coluna 2,0 cm) obtendo-se uma fração que forneceu 1,2g de um óleo. Uma c.c.d. [silica HF, eluente CHCl₃:n.hexano (9:1)] este óleo revelou tratar-se de uma mistura com um produto predominante de rf = 0,6.

Uma cromatografia em coluna de sílica tipo H sob pressão de N_2 , usando mistura de $CHCl_3$:n-hexano (9:1), forneceu 12 frações das quais as de 4 a 9 reunidas permitiram a obtenção de 0,8g de 47. Rendimento: 15,2%

P.F.: 110,5-117,4°C (éter de petróleo 30-50°)

Análise elementar para $C_{14}H_{12}O_2$

calculada: C(79,24), H(5,66)

encontrada: C(79,23), H(5,90)

E.M., em m/e (%): 212 (100)

I.V., $\nu_{\max}^{KBr}$ (cm^{-1}): 3300, 2820 (C-H, alifático e aromático), 1590, 1510, 1450 (-C=C-)

RMN- 1H , δ (ppm): 6,63 [6H, s (prótons aromáticos)], 2,26 (6H, 2CH₃, s)

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 141,5 (C_{1a} e C_{6a}), 139,5 (C_{4a} e C_{9a}), 133,1 (C_2 , C_7), 123,5 (C_3 , C_8), 116,5 (C_4 , C_9), 115,6 (C_1 , C_6), 20,5 (2 x CH₃).

3. Sínteses dos éteres difenílicos. E fragmentação de Birch.

3.1.1. Preparação do 6-bromopiperonal [43, 44] 64 .

5g de piperonal 63 ($3,3 \times 10^{-2}$ moles) foram dissolvidos em 10 ml de ácido acético glacial sob agitação magnética em um balão de duas bocas de 100 ml. Adaptou-se a este balão um funil equalizador de pressão pelo qual foi adicionado lentamente uma solução de 6,28g de bromo (0,04 moles) em 50 ml de ácido acético glacial. A reação foi deixada sob agitação em sistema aberto durante a noite, para eliminar o excesso de bromo. Da reação precipitou 0,858g de um sólido branco. O filtrado foi concentrado, precipitando mais 2,7g do sólido branco. Os sólidos foram reunidos, dissolvidos em 50 ml de uma solução de bisulfito de sódio (1M a quente) e filtrados. O filtrado foi basificado com solução de hidróxido de potássio (50%), e precipitou um sólido que foi separado, lavado e cristalizado em metanol, fornecendo 1,75g do 6 bromopiperonal 64. Rendimento: 23%

P.F.: $127,7^{\circ}\text{C}$ (metanol) [44]

Análise Elementar para $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrO}_3$:

calculada: C(42,10), H(2,19)

encontrada: C(42,09), H(2,06)

E.M., em m/e (%): M^+ 230, 228 (100, 98), 200, 198 (30,40)

I.V.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 2920, 2860 [-C-H, alifático e aromático], 1250, 1040 (=C-O-C-)

RMN- ^1H , δ (ppm): 10,17 [1H, (aldeído), s], 7,33 [1H, H_5 , s], 7,04 [1H, H_2 , s], 6,06 [2H, metilenodioxí, s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 189,9 ($\text{C}=\text{O}$), 153,1 (C_4), 149,3 (C_3), 128,8 (C_1), 121,3 (C_6), 113,0 (C_5), 107,9 (C_2), 102,6 (O- CH_2 -O)

3.1.2. Preparação do álcool piperonílico 69 [46a]

83,3 mg de hidreto de lítio e alumínio ($2,3 \times 10^{-3}$ moles) foram suspensos em 10 ml de THF seco em um balão de 2 bocas. Ao balão foram adaptados um condensador e um funil equalizador de pressão (sistema protegido de umidade), através do qual foi adicionada lentamente uma solução de 164,4 mg de pipe

ronal 63 ($1,1 \times 10^{-3}$ moles) em 5 ml de THF seco. Após a adição a reação foi aquecida até refluxo e deixada por duas horas. Uma c.c.d. (silica HF, eluente clorofórmio) indicou o final da reação, que apresentou uma mancha de $rf = 0,13$. A seguir foram adicionados lentamente 10 ml de água para destruir o excesso de $LiAlH_4$. A reação foi extraída com éter (5 vezes 10 ml), e os extratos etéreos reunidos, secados com sulfato de sódio e filtrados. O solvente foi evaporado a baixa pressão e obteve-se um sólido (158,8 mg) com rendimento de 91%. O produto bruto foi cristalizado de uma mistura clorofórmio-metanol (3:1).

P.F.: 55-56°C [$CHCl_3$:MeOH (3:1)] [46b]

I.V., ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3300 (-O-H, banda longa), 2900 (C-H, alifático e aromático), 1500, 1490, 1440 (-C=C-) [46b]

E.M., em m/e (%): M^+ 152 (100)

RMN- 1H , δ (ppm): 6,70 [3H, s (prótons aromáticos)], 5,8 [2H, OCH_2-O , s], 4,50 [2H, $-CH_2OH$, s], 2,9 [1H, $-OH$, s, largo que aparece com adição de D_2O] [46c].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 147,8 (C_3), 146,7 (C_4), 134,9 (C_1), 120,3 (C_6), 107,9 (C_2), 107,7 (C_5), 100,8 (OCH_2O), 64,4 ($-CH_2OH$) [44]

3.1.3. Preparação do 3,4 metilenodioxitolueno 70 [47a]

200 mg de álcool piperonílico 69 ($1,0 \times 10^{-3}$ moles) foram dissolvidos em 10 ml de etanol absoluto em um recipiente do hidrogenador da Parr modelo 3910. Adicionaram-se 30 mg de cloreto de paládio, e o aparelho foi ligado com 45 psi (≈ 3 atms) de pressão de hidrogênio. Após quatro horas e meia de reação, uma c.c.d. (silica HF, eluente clorofórmio) indicou o final da reação, onde revelou-se uma mancha de $rf = 0,76$. A reação foi filtrada e o solvente evaporado a pressão reduzida, sobrando um líquido (170 mg) de alto ponto de ebulição, que foi caracterizado como sendo o composto 70. Rendimento: 95%

IV, ν_{max}^{filme} (cm^{-1}): 2880 (C-H alifático e aromático), 1500, 1490, 1430 (C=C-), 1245 (=C-O-C) [47b]

RMN - 1H , δ (ppm): 6,7 (3H, s, aromático), 5,9 [2H, $O-CH_2O$, s], 2,3 [3H, CH_3 , s] [43c]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 147,2 (C_3), 145,0 (C_4), 131,0 (C_1), 121,2 (C_6),
 109,3 (C_2), 107,7 (C_5), 100,4 (OCH_2O), 21,0 (CH_3)
 [47c]

3.1.4. Preparação do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 66 (Reação de Ullmann) [42]

4g de 6-bromopiperonal 64 (0,017 moles) e 2g de p-cresol 65 (0,018 moles) foram dissolvidas em 50,0 ml de piridina seca em um balão de três bocas. Adicionaram-se 2g de carbonato de potássio (0,014 moles) finamente pulverizado. A reação foi aquecida sob agitação e atmosfera de nitrogênio até a temperatura do banho atingir 150°C . A seguir foi acrescentada 1g de cobre em pó (0,016 moles), e a temperatura do banho foi mantida a 150°C por oito horas. O solvente foi destilado a pressão reduzida e obteve-se uma massa marrom, que foi solubilizada em uma mistura de água e metanol (1:1). Esta mistura foi extraída com éter (5 vezes de 20 ml). A fase orgânica foi lavada sucessivamente com as soluções hidróxido de sódio (3%), ácido cítrico (5%), ácido clorídrico (5%) e água (3 vezes 15,0 ml de cada solução) e secada com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o resíduo oleoso (3,48g) foi passado em uma coluna filtrante de alumina [Ø col 2 cm, 30g de alumina, eluente clorofórmio]. Obteve-se uma fração cujo solvente foi evaporado. A c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio:n-hexano (9:1)] nos revelou duas manchas principais de rfs) 0,58 e 0,32, respectivamente. Esta mistura foi separada em uma coluna (Ø col 3,5 cm, silica H 50g) sob pressão de nitrogênio, sendo colhidas 20 frações. As frações 1-7 reunidas forneceram 20g de 2-(p-cresoxi)-4,5 metilenodioxibenzaldeído 66, (rf = 0,58) e as frações 8-20 reunidas 0,5g de 6 bromopiperonal. Rendimento: 41%

E.M., em m/e (%): 256 (60), 164 (100)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3040, 2900 ($-\text{C}-\text{H}$ aromático e alifático),
 2860, 2760 ($\text{CO}-\text{H}$ aldeído), 1680 ($-\text{CH}=\text{O}$), 1640, 1520,
 1500, 1460 ($\text{C}=\text{C}$), 1260, 1030 ($\text{C}=\text{C}-\text{O}-\text{C}$)

RMN- ^1H , δ (ppm): 10,30 [1H, aldeído, s], 6,96 [2H, H_8 e H_{12} , d
 (J = 8Hz)], 7,33 [1H, H_6 , s], 7,20 [2H, H_9 e H_{11} , d
 (J = 8Hz)], 6,41 [1H, H_3 , s] 6,03 [2H, OCH_2O , s], 2,35
 [3H, CH_3 , s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 187,4 ($\text{C}=\text{O}$), 157,6 (C_7), 153,7 (C_2), 154,5 (C_4), 143,9 (C_5), 133,6 (C_{10}), 130,3 (C_9 e $_{11}$), 121,1 (C_1), 118,5 (C_8 e $_{12}$), 105,3 (C_6), 100,7 (C_3), 102,2 (OCH_2O), 20,7 (CH_3).

3.1.5. Preparação do acetal dietílico do 6-bromopiperonal 67 [45]

1,67g de 6-bromopiperonal 64 (0,073) e 1 ml do etanol seco foram adicionados a 3 ml de ortoformato de trietila (0,09 moles). A seguir foram adicionadas 0,032g de cloreto de amônia (6×10^{-4} moles) e a reação foi refluxada por cinco horas. Uma c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio:n-hexano (9:1)] indicou o final da reação, que revelou uma mancha de $\text{rf} = 0,31$. O solvente remanescente foi destilado, e obteve-se uma mistura que foi passada em uma coluna filtrante [silica de coluna, 5g, θ col 0,5 cm, eluente clorofórmio]. Colheu-se uma única fração, que após evaporação do solvente produziu 1,9g do acetal dietílico do 6-bromopiperonal com rendimento de 86%.

RMN- ^1H , δ (ppm): (CCl_4), 7,40 [1H, H_3 , s], 6,79 [1H, H_6 , s], 6,0 [2H, OCH_2O , s], 5,48 [1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$, s], 3,48 [4H, OCH_2CH_3 , t ($J = 8\text{Hz}$)], 1,21 [6H, OCH_2CH_3 , e ($J = 8\text{Hz}$)]

3.1.6. Preparação do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 72 [42]

3.1.6-A. Reação de Ullmann

Nesta reação foram utilizadas as mesmas condições da reação 3.1.4, com as seguintes proporções dos reagentes:

1,4g de acetal dietílico do 6-bromopiperonal (0,05 moles)

1,26g de p-cresol (0,012 moles)

0,8g de carbonato de potássio ($2,0 \times 10^{-3}$ moles)

0,3g de cobre em pó ($4,7 \times 10^{-3}$ moles)

200 ml de piridina seca.

3.1.6-B. Hidrólise da reação 3.1.6-A [42]

O produto bruto obtido na reação anterior foi tratado com 5 ml de solução de ácido clorídrico 10%, e deixado sob agitação durante duas horas. A fase aquosa foi extraída com éter (5 vezes de 10 ml), os extratos etéreos foram reunidos e lavados com água até pH neutro. A seguir foram secados com sulfato de magnésio, filtrados e o éter foi evaporado. Rendimento: 17%.

O 6 bromopiperonal e parte de piperonal foram recuperados. Os dados físicos foram idênticos aos do produto da reação 3.1.4.

3.1.7. Preparação do álcool 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzílico 72 [55]

1,5g de 2-(p-cresoxi)-4,5 metilenodioxibenzaldeído 66, (0,006 moles) foi dissolvida em 10 ml de metanol e colocada em um balão de 50 ml, imerso em um banho de água e gelo. A reação foi mantida sob agitação e adicionaram-se cuidadosamente, 0,220g de boro-hidreto de sódio (0,006 moles). Uma c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio] indicou o final da reação, que revelou uma mancha $r_f = 0,11$. Foram adicionados 10 ml de água para destruir o excesso de boro-hidretode sódio e a seguir a reação foi extraída com éter (5 vezes de 10 ml). As frações etéreas foram reunidas, secadas com sulfato de magnésio, filtradas e o solvente foi evaporado. Um produto líquido viscoso foi obtido (1,4g), sendo identificado como o álcool 72 (com rendimento de 94%).

E.M., em m/e (%): 258 (100)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3400 [O-H, largo (álcool)], 3010, 2980, 2900 (C-H alifático e aromático), 1630, 1620, 1590, 1500, 1490, 1430 (C=C-), 1270, 1210 (=C-O-C).

RMN- ^1H , δ (ppm): (CCl_4); 7,20 [2H, H_9 e H_{11} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,94 [1H, H_6 , s]; 6,96 [2H, H_8 e H_{12} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,50 [1H, H_3 , s], 5,98 [2H, OCH_2O , s], 4,62 [2H, CH_2OH , s], 2,32 [3H, CH_3 , s], 1,9 [1H, OH , s (largo que desaparece com adição de D_2O)].

RMN- ^{13}C δ (ppm): 155,5 (C_7), 148,3 (C_4), 147,4 (C_2), 143,6 (C_5), 132,0 (C_{10}), 130,0 (C_9 e H_{11}), 125,9 (C_1), 117,0 (C_8 e

C_{12}), 108,3 (C_6), 101,6 (C_3), 101,3 (OCH_2O), 60,4 (CH_2OH), 20,4 (CH_3).

3.1.8. Preparação do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5 [47a]

1,2g do álcool 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzílico 72 (0,05 moles) foi solubilizada em 15,0 ml de etanol seco e colocada no frasco do hidrogenador Parr modelo 3910. A seguir foram adicionadas 0,02g de cloreto de paládio. Esta mistura foi colocada no aparelho a 45 psi de pressão de hidrogênio. Após três horas de reação foi feita uma c.c.d [silica HF, eluente, clorofórmio:n-hexano (1:1)] que indicou o término da reação, revelando-se uma mancha a $rf = 0,90$. A reação foi filtrada e o solvente evaporado, produzindo-se 1,1g de 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5. Rendimento: 96%.

I.V., $\nu_{\max}^{\text{filme}}$, (cm^{-1}): 3020, 2900 (C-H, aromático e alifático)
1610, 1505, 1470 (C=C-), 1260, 1220 (=C-O-C-)

E.M., em m/e (%): M^+ 242 (100)

RMN- 1H , δ (ppm): 7,02 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8Hz$)], 6,70 [2H, H_8 e H_{12}], d ($J = 8Hz$)], 6,64 [1H, H_6 , s], 6,44 [1H, H_3 , s], 5,92 [2H, OCH_2O , s], 2,30 [3H, $C_{10}CH_3$, s], 2,12 [3H, C_1CH_3 , s].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 156,0 (C_7), 147,7 (C_4), 154,9 (C_2), 143,6 (C_5), 131,1 (C_{10}), 129,8 (C_9 e $_{11}$), 122,4 (C_1), 116,1 (C_8 e C_{12}), 110,0 (C_6), 102,4 (C_3), 101,0 (OCH_2O), 20,5 ($C_{10}CH_3$), 15,9 (C_1CH_3).

3.2. Reação de Birch do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5 [54]

3.2.1. Método Geral da Reação de Fragmentação de Birch [48]

Em um balão de 100 ml com 3 bocas foram adaptados um condensador tipo "dedo frio", uma entrada para amônia e uma para nitrogênio. Tanto no condensador como em um banho, onde o balão seria imerso, foi colocada uma mistura refrigerante de acetona e

gelo seco $\approx -75^{\circ}\text{C}$.

A seguir foram condensados aproximadamente 30 ml de amônia, e adicionados pequenos pedaços de sódio, ou lítio até coloração azul permanente. A solução do éter difenílico em 10 ml de THF foi sifonada para o balão contendo amônia líquida. À medida que a solução descorava eram adicionadas pequenas quantidades do metal redutor, e a reação foi interrompida após um período de persistência da cor azul (por 1 ou 2 horas). A seguir a reação foi deixada em sistema aberto sob agitação durante a noite, para eliminação da amônia, após o que foram adicionados, 10 ml de água e uma solução de ácido clorídrico (3%) até $\text{pH} = 3$. A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (5 vezes de 20 ml). O clorofórmio foi lavado com água (3 vezes de 10 ml), secado com sulfato de sódio, filtrado e evaporado.

3.2.2. Reação de Birch (com lítio) do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5 [54]

Nesta reação foram utilizadas as condições do método geral 3.2.1. com as seguintes proporções dos reagentes:

204,57 mg do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno ($8,4 \times 10^{-3}$ moles)

15,0 ml de THF seco

30,0 ml de amônia

100 mg de lítio metálico ($4,3 \times 10^{-3}$ moles)

A permanência da cor azul nesta reação foi de 1 hora.

Um produto bruto de 150 mg foi obtido, e uma c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio:metanol (98:2)], indicou duas manchas com $\text{rf} = 0,41$ e $0,36$, respectivamente. A separação foi feita através de c.c.e. (3 placas de silica PF) nas mesmas condições que c.c.d. A faixa que correspondeu à $\text{rf} = 0,41$ foi identificada como 2-(p-cresoxi)-4-hidroxitolueno 75 (12,7 mg), com 6,7% de rendimento, e a faixa de $\text{rf} = 0,36$ forneceu 48,2 mg de 2-(p-cresoxi)-5-hidroxitolueno 76, com rendimento de 26,8%.

Dados físicos: 2-(p-cresoxi)-4-hidroxitolueno

E.M., em m/e: M^+ 214 (88), 84 (67), 82 (100), 57 (95).

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$: 3400 (O-H), 3020 (C-H aromático), 2920, 2860 (C-H, alifático), 1600, 1500, 1470 (C=C-), 1220 (C-O-C-)

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,16 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 7,10 [1H, H_6 , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,86 [2H, H_8 e $_{12}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,54 [1H, H_5 , d, d ($J = 8\text{Hz}$, $J = 2\text{Hz}$ respectivamente)], 6,37 [1H, H_3 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 4,98 [1H, -OH, s (largo que desaparece com adição de D_2O)], 2,30 [3H, C_{10}CH_3 , s], 2,18 [3H, C_1CH_3 , s].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 155,2 (C_7), 154,6 (C_2), 154,1 (C_4), 131,6 (C_{10}), 131,4 (C_6), 129,8 (C_9 e $_{11}$), 120,8 (C_1), 117,3 (C_8 e C_{12}), 110,4 (C_5), 106,3 (C_3), 20,2 (C_{10}CH_3), 15,1 (C_1CH_3).

Dados físicos do 2-(p-cresoxi)-5-hidroxitolueno

E.M., em m/e (%): 214 (100), 122 (30)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$: 3360 (-O-H largo), 3020, 2920, 2860 (CH, aromático e alifático), 1620, 1580, 1480, 1470 (C=C-), 1220 (C-O-C)

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,12 [2H, H_7 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,88 [1H, H_3 , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,80 [2H, H_8 e $_{12}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,74 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,68 [2H, H_4 , d.d. ($J = 8\text{Hz}$ e 2Hz respectivamente)], 6,12 [1H, OH, s, largo que desaparece com adição de D_2O], 2,30 [3H, C_{10}CH_3 , s], 2,18 [3H, C_1CH_3 , s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 156,2 (C_7), 151,6 (C_5), 147,6 (C_2), 131,5 (C_1), 131,0 (C_{10}), 129,8 (C_9 e $_{11}$), 121,4 (C_3), 117,7 (C_4), 116,0 (C_8 e $_{12}$), 113,5 (C_6), 20,4 (C_{10}CH_3), 16,6 (C_1CH_3).

3.2.3. Reação de Birch (com sódio) do 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 5 [54]

Nesta reação foram utilizadas as condições da reação

3.2.1, com as seguintes proporções de reagentes:

225,10 mg de 2-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno ($9,3 \times 10^{-4}$ moles)

15,0 ml de THF seco

100 mg de sódio metálico ($4,3 \times 10^{-3}$ moles)

O tratamento do produto bruto desta reação foi idêntico ao anterior, e foram obtidas 34,17 mg de 75 (17,1% de rendimento) e 62,8 mg de 76 (31,5% de rendimento). Os dados físicos foram idênticos aos da reação 3.2.2.

3.2.4. Preparação do 2-(p-cresoxi)-5-acetiltolueno 81 [31a]

0,111 g de 2-(p-cresoxi)-4-hidroxitolueno 76, ($5,1 \times 10^{-4}$ moles) foram dissolvidas em 10 ml de piridina seca em um balão de 25 ml. Sob atmosfera protegida de umidade foi adicionado 1 ml de anidrido acético (1×10^{-3} moles). A reação foi agitada e refluxada durante duas horas. O anidrido acético remanescente foi destruído pela adição de 5 ml de água e pela agitação durante uma hora. A seguir a fase aquosa foi extraída com clorofórmio (5 vezes de 10 ml). Os extratos clorofórmicos foram reunidos, lavados com uma solução de HCl (5%) e em seguida com água (3 vezes de 10 ml) e secados com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e obtiveram-se 80 mg de um produto bruto. Uma c.c.d. em sílica tipo HF eluída com clorofórmio:n-hexano (1:1) revelou a presença de impurezas. Uma c.c.e. (sílica PF) nas mesmas condições de c.c.d. forneceu 60 mg de 2-(p-cresoxi)-5-acetiltolueno 81. Rendimento: 55%.

E.M., em m/e: 256 (30), 214 (100)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3040, 2920 (C-H, aromático e alifático)
1700 (C=O, acetato), 1600, 1510, 1490 (C=C-), 1250,
1210 (=C-O-C)

RMN- ^1H , δ (ppm) (CCl_4): 6,96 a 6,76 [7H, aromáticos, m]; 2,30 [3H, C_{10}CH_3 , s]; 2,23 [3H, OCOCH_3 , s]; 2,19 [3H, C_1CH_3 , s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 169,4 (OCOCH_3); 155,2 (C_7); 152,3 (C_2); 145,9 (C_5); 131,9 (C_1); 130,7 (C_{10}); 129,9 (C_9 e C_{11}); 123,9 (C_4); 119,6 (C_3); 119,4 (C_6); 117,3 (C_8 e C_{12}); 21,0 (OCOCH_3); 20,5 (C_{10}CH_3); 16,3 (C_1CH_3).

3.2.5. Hidrólise do acetato de 2-(p-cresoxi)-5-acetiltolueno 81.

58 mg do 2-(p-cresoxi)-5-acetiltolueno 81, ($2,3 \times 10^{-4}$ moles) foram colocadas em um balão de 15 ml contendo 5 ml de solução de hidróxido de sódio (20%). Em seguida a reação foi agitada por duas horas, acidificada com HCl (10%) até pH $\approx$ 3 e extraída com clorofórmio (5 vezes de 5 ml). Os extratos clorofórmicos foram reunidos e lavados com água, secados com sulfato de sódio anidro e filtrados, e o solvente foi evaporado, produzindo 40 mg de produto bruto. Um espectro de RMN-¹H confirmou a hidrólise do grupo acetila.

3.2.6. Preparação do 2-(p-cresoxi)-5-metoxitolueno [56].

0,040 g do 2-(p-cresoxi)-5-hidroxitolueno ($1,9 \times 10^{-4}$ moles) foi solubilizada em 10 ml de éter seco em um balão de 15 ml. O balão foi imerso em um banho de gelo, foi adicionada uma solução de 2 ml de diazometano em éter e agitou-se por duas horas. Uma c.c.d. de sílica, eluída com clorofórmio-n-hexano (1:1) indicou o final da reação, mas com uma leve impureza no ponto de aplicação. Uma c.c.e. nas mesmas condições que a c.c.d. forneceu 32 mg do composto 82, com um rendimento de 74%.

E.M., em m/e: M^+ 228 (100), 91 (30), 213 (20)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3020, 2930 (C-H, aromático e alifático),
1600, 1580, 1490 (C=C-), 1220 (=C-O-C)

RMN-¹H, δ (ppm): 7,14 [2H, H₉ e H₁₁, d (J = 8Hz)], 6,92 [1H, H₃, d (J = 8Hz), 6,84 [1H, H₆, d (J = 2Hz)], 6,78 [2H, H₈ e H₁₂, d (J = 8Hz)], 6,70 [1H, H₄, d.d (J = 8Hz e 2Hz respectivamente)], 3,80 [3H, OCH₃, s], 2,30 [3H, C₁₀CH₃, s], 2,20 [3H, C₁CH₃, s].

RMN-¹³C, δ (ppm): 156,3 (C₇), 155,7 (C₅), 147,7 (C₂), 130,8 (C₁₀), 130,4 (C₁), 129,7 (C₉ e H₁₁), 120,8 (C₃), 116,3 (C₈ e C₁₂), 116,0 (C₄), 111,8 (C₆), 54,6 (OCH₃), 20,0 (C₁₀CH₃), 16,0 (C₁-CH₃).

3.2.7. Preparação do 2-(p-cresoxi)-4-acetiltolueno 80

Nesta reação foram utilizadas as mesmas condições que para a obtenção do composto 81 (3.2.4), com as seguintes proporções dos reagentes:

46,9 mg de 2-(p-cresoxi)-4-hidroxitolueno 75 ($2,2 \times 10^{-4}$ moles)
 5,0 ml de piridina seca
 1,0 ml de anidrido acético (1×10^{-3} moles)

A purificação do produto bruto da reação foi idêntica à realizada para a reação 3.2.4, e foram obtidas 31 mg do 2-(p-cresoxi)-4-acetiltolueno, com rendimento de 55%.

E.M., em m/e, 256

I.V., $\delta_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3090, 2900 (C-H, aromático e alifático),
 1770 (C=O), 1600, 1520, 1420 (C=C), 1220 (=C-O-C)

RMN- ^1H , δ (ppm), (CCl_4): 7,24 [2H, H_9 e H_{11} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 7,20
 [1H, H_6 , dd ($J = 8\text{Hz}$ e 2Hz respectivamente)], 6,92
 [2H, H_8 e H_{12} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,82 [1H, H_5 , dd ($J = 8\text{Hz}$
 e 2Hz respectivamente)], 6,62 [1H, H_3 , d ($J = 2\text{Hz}$)],
 2,38 [3H, O-CO-CH_3 , s], 2,30 [3H, $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s], 2,26 [3H,
 $\text{C}_1\text{-CH}_3$, s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 168,6 (C=O), 155,3 (C_7), 154,4 (C_2), 149,1 (C_4),
 132,2 (C_6), 130,0 (C_9 , C_{11} e C_{10}); 126,1 (C_1); 117,9 (C_8 e
 C_{12}), 115,8 (C_5), 111,4 (C_3), 20,5 (O-CO-CH_3), 20,3 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$),
 15,4 ($\text{C}_1\text{-CH}_3$).

3.3. Preparação do 3 - (p-cresoxi) -4,5-metilenodioxitolueno 6

3.3.1. Preparação do 3,4-dihidroxibenzaldeído 85 (aldeído proto catecuico) [58a].

50g de vanilina (0,34 moles) foram dissolvidas em 400 ml de diclorometano seco e a seguir adicionadas lentamente, (com a ajuda de um funil de adição) e sob agitação, a um balão contendo 48,5g de cloreto de alumínio. Com o sistema protegido da umidade foram gotejados lentamente 114 ml de piridina (1,41 moles). Após esta adição a reação foi deixada sob aquecimento por 24 horas, e em seguida esfriada e acidificada (pH = 3) com uma solução de ácido clorídrico 50%. Da reação separaram-se duas fases. A fase orgânica foi lavada com água destilada, secada com sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi eliminado, restando 0,2g de vanilina que não reagiu. A fase aquosa foi extraída com éter (5 vezes de 40 ml) e os extratos etéreos reunidos, lavados com água (2 vezes de 20 ml), secados com sulfato de magnésio e a seguir filtrados. O éter foi eliminado até o concentrado atingir um volume de 50 ml, de onde cristalizaram-se 20g de aldeído protocatecuico. Uma c.c.d. de sílica tipo HF eluída com clorofórmio: metanol (98:2) da água mãe revelou duas manchas, principais, de $r_f = 0,5$ e $0,2$, respectivamente. Da água mãe foi eliminado o solvente e o sólido obtido por filtração foi cromatografado em coluna [sílica tipo H, 60g, θ col = 2,5 cm, eluente clorofórmio: metanol (98:2)] sob pressão de nitrogênio. Desta coluna foram coletadas 30 frações. Nas dez primeiras isolaram-se 0,5g de vanilina 84 ($r_f = 0,5$) e as frações remanescentes, reunidas, forneceram 9g de aldeído protocatecuico 85 ($r_f = 0,2$). Rendimento: 62% .

P.F.: 154°C (cristalizado de éter diluído)

Análise elementar para $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$:

calculada: C(60,87), H(4,35)

encontrada: C(60,77), H(4,29)

E.M., em m/e: 138 (100), 137 (95)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3320 (O-H, largo), 1710, 1700 ($-\text{CH}-\text{O}^- \leftrightarrow -\text{CH}=\text{O}$), 1600, 1530, 1440, 1440, 1420, 1390 (C=C) [58b]

RMN- ^1H , δ (ppm), $[\text{CO}(\text{CD}_3)_2]$: 9,75 [1H, CHO , s], 8,57 [2H, OH , s,

que desaparece com adição de D_2O], 7,33 [1H, H_2 , d (J = 2Hz), 7,30 [1H, H_6 , dd (J = 8Hz e 2Hz respectivamente) 6,97 [2H, H_5 , d (J = 8Hz)] [58c].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 191,8 ($C=O$), 152,7 (C_4), 145,3 (C_3), 128,8 (C_1), 125,5 (C_6), 114,8 (C_5), 114,1 (C_2) [52]

3.3.2. Preparação do 5 bromo-3,4-dihidroxibenzaldeído 86 (aldeído 5-bromoprotocatecuico) [59]

22g de aldeído protocatecuico 85 (0,16 moles) foram dissolvidas em 200 ml de ácido acético glacial em um balão de 500 ml de duas bocas. Esta solução foi mantida sob agitação e imersa em um banho a $10^{\circ}C$. A seguir foi lentamente adicionada uma solução de 31g de bromo (0,19 moles) em 50 ml de acético glacial. A reação foi mantida a $10^{\circ}C$ sob agitação durante 3 horas, e deixada aquecer até a temperatura ambiente, permanecendo à noite em sistema aberto para eliminar o excesso de bromo. Dessa reação precipitou 17,6g do aldeído 5-bromoprotocatecuico 86. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida à temperatura ambiente e precipitou 3,8g de um sólido que em c.c.d. em sílica tipo HF, eluída com clorofórmio:metanol (95:5), revelou duas manchas principais de $rf = 0,30$ e $0,43$. Este sólido foi cromatografado em coluna de sílica H [10g, θ col = 2 cm, eluente clorofórmio:metanol (97:3)], sob pressão de nitrogênio. Desta coluna coletaram-se 35 frações de 10 ml, as frações de 1-10 reunidas forneceram 1,8g do aldeído 5-bromoprotocatecuico ($rf = 0,43$), as frações 11-15 forneceram 0,2g da mistura de 86 e 85, comprovado por c.c.d, e as frações 16 em diante, 1,2g de aldeído protocatecuico 85. Rendimento total: 56%.

P.F . . . 224,2-224,5 $^{\circ}C$ (éter) [59]

Análise Elementar para $C_7H_5BrO_3$

calculada : C(39,0), H(2,32)

encontrada: C(39,12), H(2,21)

E.M., em m/e: , 217, 215 (100,97), 189, 187 (40,40)

I.V., ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}): 3420 (-O-H), 3000 (CH aromático)

1720, 1710 ($-CH-O^- \leftrightarrow -CH=O$), 1580, 1440, 1410 ($-C=C-$).

RMN- 1H , δ (ppm): 9,83 [1H, $\underline{CHO}$, s], 9,14 [2H, OH, s (largo que desaparece com adição de D_2O), 7,63 [1H, H_6 , d (J = 2Hz)], 7,39 [1H, H_2 , d (J = 2Hz)].

3.3.3. Preparação do 5-bromo-3,4-metilenodioxibenzaldeído 87 [60]

17,1g de aldeído 5-bromoprotocatecuico 85 (0,079 moles), 35g de diiodometano (0,131 moles), 1,5g de cobre em pó (0,02 moles) e 35g de carbonato de potássio (0,25 moles) foram misturadas com 102 ml de dimetilformamida em um balão de 500 ml, mantido sob agitação e refluxo durante 4 horas (temperatura do banho: 140°C). Após o refluxo a reação foi esfriada e em seguida foram adicionados 50 ml de água, extraída com éter (5 vezes de 20 ml). Os extratos etéreos, depois de reunidos e lavados sucessivamente com soluções de ácido clorídrico (2%), hidróxido de sódio (1%) e água (com 20 ml de cada solução por 5 vezes) foram secados com carbonato de potássio. Após filtração o solvente foi removido por destilação a pressão reduzida, fornecendo 10,9g que, após cristalização em clorofórmio:metanol (4:6) forneceram 10,5g de 5-bromopiperonal. A água mãe foi cromatografada em c.c.d. de sílica tipo HF, eluída com clorofórmio:n-hexano (9:1), revelando duas manchas principais de rfs 0,50 e 0,43. Foi feita c.c.e. com 400 mg desta mistura [sílica PF, eluente clorofórmio:n-hexano (9:2)] em quatro placas que, após extração, permitiram a obtenção de 180 mg de 5-bromopiperonal 87 (rf = 0,5) e 200 mg de piperol 63. Rendimento de 87: 64%.

RE. : 122,2-122,8°C (CHCl₃-MeOH) [60]

Análise Elemental para C₈H₅BrO₃:

calculado: C(42,10), H(2,12)

encontrado: C(42,12), H(2,08)

E.M., em m/e (%): M⁺ 230,228 (97,100), 201, 199 (30,29), 63 (40), 62,(50)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 2860 (-C-H alifático), 2800 (-CO-H), 1690 (-CH=O), 1600, 1500, 1490, 1430 (-C=C-), 1270 (=C-O-C)

RMN-¹H, δ (ppm): 9,92 [1H, CHO, s], 7,62 [1H, H₆, d (J = 2Hz)], 7,33 [1H, H₂, d (J = 2Hz)], 6,26 [2H, OCH₂O, s].

RMN-¹³C, δ (ppm): 188,7 (C=O), 150,9 (C₄), 148,7 (C₃), 132,5 (C₁), 130,6 (C₆), 106,0 (C₂), 102,4 (OCH₂O), 100,6 (C₅).

3.3.4. Preparação do acetal dietílico do 5-bromopiperonal 88 [45]

Nesta reação utilizaram-se as mesmas condições da reação 3.1.5, com as seguintes proporções de reagentes:

10,5g de 5-bromopiperonal 87 (0,05 moles)
 0,1g de cloreto de amônia (0,002 moles)
 3,45g de ortoformato de trietila (0,025 moles)
 3 ml de etanol

Foram obtidas 11,9g de acetal dietílico do 5-bromopiperonal 89. Rendimento: 86%.

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 2980, 2900 (C-H, alifático), 1600, 1500, 1470, 1420 (C=C), 1250 (C-O-C).

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,03 [1H, H_6 , d (J = 2Hz)], 6,83 [1H, H_2 , d (J = 2Hz)], 5,99 [2H, OCH_2O , s], 5,40 [1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$, s], 3,43 [4H, OCH_2CH_3 , q (J = 6Hz)], 1,19 [6H, OCH_2CH_3 , t (J = 6Hz)].

3.3.5. Preparação do 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 89 [42]

Nesta reação utilizaram-se as mesmas condições que para a obtenção do composto 66 (3.1.6), com exceção do tempo de reação, que foi deixada durante 12 horas, com as seguintes proporções de reagentes:

10g de acetal dietílico do 5-bromopiperonal 87 (0,043 moles)
 10g de p-cresol (0,092 moles)
 9g de carbonato de potássio (0,065 moles)
 1,8g de óxido de cobre (0,023 moles)
 50 ml de piridina seca

A pureza do produto bruto foi verificada em c.c.d. em sílica HF, eluída com clorofórmio:n-hexano (9:1), apresentando-se como componente principal uma mancha de $r_f = 0,53$. A purificação foi feita em cromatografia de coluna sob pressão de nitrogênio [sílica H, 60g, θ col 2,5 cm eluente clorofórmio:n-hexano (8:2)] e foram eluídas 50 frações de 10 ml. As frações 12-22

reunidas forneceram 4,4g de 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 89. Rendimento: 40%. Das demais frações obteve-se o 5-bromopiperonal 87.

PF: 64,1-64,5°C (éter de petróleo 30-40)

Análise Elementar para $C_{15}H_{12}O_4$

calculada: C(70,31), H(5,47)

encontrada: C(70,46), H(4,90)

E.M., em m/e (%): 256 (100), 150 (30)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3000, 2930 (C-H aromático e alifático), 2800, 2740 (-CO-H), 1700 (-CH=O), 1625, 1600, 1500, 1440 (-C=C-), 1290, 1220, (=C-O-C)

RMN- ^1H , δ (ppm): 9,76 [1H, CHO , s], 7,20 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 7,18 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 7,10 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,96 [2H, H_8 e $_{12}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,12 [2H, OCH_2O , s], 2,36 [3H, $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 189,0 (C=O), 153,6 (C_7), 150,1 (C_5), 142,8 (C_4), 140,4 (C_3), 133,5 (C_{10}), 131,8 (C_1), 130,2 (C_9 e $_{11}$), 118,0 (C_8 e $_{12}$), 116,9 (C_2), 103,4 (C_6), 102,8 (OCH_2O), 20,7 (CH_3).

3.3.6. Preparação do álcool 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzílico 90 [55]

Nesta reação foram utilizadas as mesmas condições que para a obtenção do composto 72 (3.1.7), com as seguintes proporções de reagentes:

4,0g de 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzaldeído 86 (0,016 moles)
0,65g de boridreto de sódio (0,017 moles)
20,0 ml de metanol

Por c.c.d. de sílica HF, eluída com clorofórmio, verificou-se o término da reação, apresentando-se uma mancha de $r_f = 0,14$. Rendimento: 80%.

E.M., em m/e (%): 242 (100), 240 (30), 105 (40)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3300 (-O-H), 2800 (C-H, alifáticos), 1635, 1610, 1500, 1440 (-C=C-), 1290, 1220 (=C-O-C-)

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,08 [2H, H_9 e H_{11} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,84 [2H, H_8 e H_{12} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,60 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,50 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 5,94 [2H, OCH_2O , s], 4,42 [2H, OCH_2OH , s], 2,34 [3H, CH_3 , s], 2,04 [1H, $-\text{OH}$, s (lar go que desaparece com adição de D_2O)].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 157,2 (C_7), 147,5 (C_5), 139,3 (C_3), 136,7 (C_4), 135,5 (C_1), 132,5 (C_{10}), 129,9 (C_9 e H_{11}), 117,4 (C_8 e C_{12}), 112,2 (C_2), 103,1 (C_6), 101,6 (OCH_2O), 64,7 (CH_2OH), 20,6 (C_{10}CH_3)

3.3.7. Preparação de 3-(p-cresoxi)-4,5 metilenodioxitolueno 6 [47a]

Nesta reação utilizaram-se as mesmas condições que pa ra a obtenção do composto 5 (3.1.8), com as seguintes proporções de reagentes:

- 3g de álcool 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxibenzílico 90
(0,012 moles)
- 60 mg de cloreto de paládio ($3,4 \times 10^{-3}$ moles)
- 10 mg de álcool etílico seco.

Uma c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio:hexano (7:2)] indicou o final da reação, apresentando-se uma mancha de $r_f = 0,76$. Rendimento: 80%.

P.F. .°. 58,4-58,9°C (éter de petróleo 30-50)

Análise Elementar para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$

calculada: C(70,31), H(5,47)

encontrada: C(70,46), H(4,87)

E.M., em m/e (%): M^+ 242 (50), 108 (100)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3010, 2920 ($-\text{C}-\text{H}$, aromático e alifático) 1640, 1610, 1500, 1490 ($-\text{C}=\text{C}-$), 1290, 1280, 1220 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$)

RMN- ^1H , δ (ppm): 7,16 [2H, H_9 e H_{11} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,94 [2H, H_8 e H_{12} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,50 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,38 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 5,92 [2H, OCH_2O , s], 2,32 [6H, $\text{C}_{10}-\text{CH}_3$ e C_1-CH_3 , s].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 154,8 (C_7), 149,4 (C_5), 139,3 (C_3), 135,6 (C_4), 132,3 (C_{10}), 132,2 (C_1), 129,8 (C_9 e $_{11}$), 117,4 (C_8 e C_{12}), 114,1 (C_2), 105,2 (C_6), 101,3 (OCH_2O), 20,5 ($\text{C}_{10}-\text{CH}_3$), 21,1 (C_1-CH_3).

3.4. Reação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5-metilenodioxitolueno 6 [54]

Nesta reação foram utilizadas as condições do método geral 3.2.1. com as seguintes proporções de reagentes:

-820 mg de 5-(p-cresoxi)-3,4-metilenodioxitolueno 6 ($3,4 \times 10^{-3}$ moles)

-100 mg de sódio metálico ($4,3 \times 10^{-3}$ moles)

-15 ml de THF seco

Esta reação produziu 0,679g de produto bruto, que apresentou uma mancha em c.c.d. e um pico em cromatografia de gás. No entanto, os demais dados físicos revelaram claramente tratar-se de uma mistura. Tentativas de purificação por c.c. es₂ pessa de sílica PF eluída três vezes com clorofórmio:metanol (99:1) permitiu obter 0,300 g de p-cresol e 0,066 g de uma mistura mais rica em um de seus componentes. Esta mistura foi analisada por RMN- ^1H e ^{13}C , o que revelou tratar-se de p-cresol 65 e 3-(p-cresoxi)-5 hidroxitolueno 92

Dados de F_{II}

E.M., em m/e: M^+ 214

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3360 (O-H largo), 3020, 2920, (C-H, aromático e alifático), 1620, 1580, 1480, (C=C).

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 158,6 (s); 156,4 (s); 154,2 (s); 152,9 (s); 140,9 (s); 140,7 (s); 132,7 (s); 129,9 (s e d); 119,0 (d); 115,2 (d); 111,1 (d); 102,9 (d); 21,0 (q); 20,9 (q); 20,2 (q).

Dados de F_{II} Ac:

E.M., em m/e: 256

RMN- ^{13}C ; δ (ppm): 168,2 (s); 168,0 (s); 157,9 (s); 153,4 (s);
150,9 (s); 148,0 (s); 139,7 (s); 134,5 (s); 132,5 (s);
129,6 (d); 129,0 (d); 120,6 (d); 118,8 (d); 115,9 (d);
115,2 (d); 105,2 (d); 20,5 (q); 20,4 (q); 19,9 (q).

3.5. Síntese do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7

3.5.1. Preparação do 5-bromo-3-metoxi-4 hidroxibenzaldeído (5-bromovanilina 94 [61a])

5g de vanilina 84 (0,33 moles) foram dissolvidas em 100 ml de anidrido acético em um balão de 500 ml; a seguir foram adicionadas 16,7 g de acetato de sódio anidro (0,204 moles) e aqueceu-se até dissolução. Após o resfriamento da solução, foram gotejadas lentamente 60g de bromo (0,375 moles) sob agitação a 25°C. A reação foi deixada em sistema aberto, sob agitação, durante a noite, para eliminar o excesso de bromo, e precipitou um sólido que, sob cristalização de etanol:acetona (7:3), forneceu 55,9g de 5-bromovanilina 94. Uma c.c.d. [silica HF, eluente clorofórmio-n-hexano (9:1)], revelou uma única mancha de $rf = 0,30$. Rendimento: 73%.

PF .°. 165-166°C [61a]

E.M., em m/e (%): 231, 229 (100, 99), 230 (71), 228 (60)

I.V., $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3300 (-O-H, largo), 2980 (C-H, aromático e alifático), 1675 (-CH=O), 1630, 1590, 1510, 1400 (-C=C) [61b]

RMN-¹H, δ (ppm), [(CD₃)₂CO]: 9,78 [1H, CHO, s], 9,21 [1H, O-H, s (largo que desaparece com adição de D₂O)], 7,66 [1H, H₆, d (J = 2Hz)], 7,42 [1H, H₂, d (J = 2Hz)], 4,0 [3H, OCH₃, s] [61c]

3.5.2. Preparação do 5 bromo-3,4-dimetoxibenzaldeído (5-bromovanilaldeído) 95 (62a)

26,4g de 5-bromovanilina 94 (0,114 moles) foram dissolvidas em 43 ml de água em ebulição em um balão de 500 ml com 3 bocas. A seguir foi adicionada uma solução quente de 34,3 ml de hidróxido de potássio (4,2 M). O balão foi imerso num banho de água a temperatura entre 50 e 55°C. Sob agitação constante adicionaram-se 25,0 ml de sulfato de metila (0,25 moles) em três porções (13,2 ml, 2,6 ml e 9,2 ml), mantendo-se sempre o pH básico com solução de hidróxido de potássio (4,2M). Ao final da última

adição de sulfato de metila foram juntados à reação 14,5 ml de hidróxido de potássio (4,2 M). A reação foi mantida no banho (50-55°C) por mais vinte minutos, e então esfriada precipitando um sólido que foi separado e cristalizado em éter de petróleo, fornecendo 22,8g de 5-bromoveratraldeído 95, com rendimento de 81,4%.

P.F.: 64,0-64,5°C (éter de petróleo 30-40) [62a]

E.M., em m/e (%): M^+ 245, 243 (100,97), 166 (64), 94 (58)

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹) 2950 (C-H, alifático e aromático), 1690 (-CH=O), 1570, 1490 (-C=C-) [62b]

RMN-¹H, δ (ppm): 10,50 [1H, CHO , s], 7,63 [1H, H_6 , d (J = 2Hz)], 7,36 [1H, H_2 , d (J = 2Hz)], 4,0 [6H, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$ e $\text{C}_4\text{-OCH}_3$, s] [62c]

3.5.3. Preparação do acetal dietílico do 5-bromo-3,4-dimetoxiben^zaldeído 96 [45]

Nesta preparação foram utilizadas as mesmas condições que para a obtenção do composto 88 (3.3.4), com as seguintes proporções de reagentes:

20g de 5-bromoveratraldeído 95 (0,082 moles)

15g de ortoformato de trietila (0,101 moles)

12,5 ml de etanol seco

Foram obtidas 15,01g do acetal dietílico de 5-bromoveratraldeído 96. Rendimento: 80%

RMN-¹H, δ (ppm), (CCl_4): 7,17 [1H, H_2 , d (J = 2Hz)], 6,90 [1H, H_6 , d (J = 2Hz)], 5,37 [1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$, s], 3,90 [3H, $\text{C}_3\text{-OCH}_3$, s], 3,83 [3H, $\text{C}_4\text{-OCH}_3$, s], 3,53 [4H, OCH_2CH_3 , q (J = 6Hz)], 1,27 [6H, OCH_2CH_3 , t (J = 6,0 Hz)].

3.5.4. Preparação do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxibenzaldeído 97 [52]

Nesta preparação foram utilizadas as mesmas condições

que para a obtenção do composto 89 (3.3.5), com as seguintes porções de reagentes:

12g de acetal dietílico do 5-bromoveratraldeído 96 (0,05 moles)
 9,6g de carbonato de potássio (0,07 moles)
 12g de p-cresol (0,11 moles)
 1,8g de óxido de cobre (0,023 moles)
 40 ml de piridina

Uma c.c.d., em alumina neutra GF, eluída com benzeno:n-hexano (6:4), do produto da reação revelou duas manchas principais de rfs = 0,43 e 0,29, respectivamente. O produto bruto foi cuidadosamente cromatografado em coluna de alumina neutra [225g, Ø col 3 cm, eluente benzeno:n-hexano (1:1)] de onde foram coletadas 40 frações de 20 ml. As frações de 5 a 15, reunidas forneceram 2,0g de 5-bromoveratraldeído 96 (rf = 0,43) as frações 16-19 revelaram uma mistura de 96 e 97 (1.5g) e as frações 20 a 32, reunidas, 6,0g de 97, com rendimento de 45%.

E.M., em m/e (%): M^+ 271 (100), 272 (17)

I.V., $\nu_{\max}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3000, 2925 (-C-H, alifático e aromático),
 2800, 2700 (-CO-H), 1690 (-CH=O), 1580, 1500, 1450,
 1420, 1380 (-C=C), 1220 (=C-O-C-)

RMN- ^1H , δ (ppm), (CCl_4): 9,78 [1H, CHO , s], 7,20 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 7,10 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 7,04 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,84 [2H, H_8 e $_{12}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 3,96 [3H, C_5OCH_3 , s], 3,86 [3H, $\text{C}_4\text{-OCH}_3$, s], 2,34 [3H, $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s]

RMN- ^{13}C , δ (ppm), (CHCl_3): 189,2 (C=O), 154,0 (C_7), 153,4 (C_5), 149,3 (C_3), 145,4 (C_4), 131,8 (C_{10}), 130,9 (C_1), 129,4 (C_9 e $_{11}$), 116,9 (C_8 e $_{12}$), 114,5 (C_2), 106,3 (C_6), 59,9 ($\text{C}_4\text{-OCH}_3$), 55,1 ($\text{C}_5\text{-OCH}_3$), 19,6 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$)

3.5.5. Preparação do álcool 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxibenzílico 99 [55]

Nesta preparação foram utilizadas as mesmas condições que para a obtenção do composto 90 (3.3.6), com as seguintes porções de reagentes:

5g de 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxibenzaldeído (0,019 moles)
 0,31g de boro-hidreto de sódio (0,008 moles)
 50 ml de metanol

Obtiveram-se 4,0g de álcool 5-(p-cresoxi)-3,4-dimetoxibenzílico 99. Rendimento: 80%

E.M., em m/e: M^+ 274 (100)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}): 3600, 3400 (O-H, largo), 3060, (C-H aromático e alifático), 1590, 1510, 1440, 1430 (C=C), 1260 (=C-O-C-).

RMN- ^1H , δ (ppm), (CCl_4): 7,03 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,74 [2H, H_8 e $_{12}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,64 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,46 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 4,40 [2H, CH_2OH , s], 3,80 [3H, $\text{C}_5\text{-OCH}_3$, s], 3,70 [3H, $\text{C}_4\text{-OCH}_3$, s], 2,40 [3H, O-H, s (largo que desaparece com adição de D_2O)], 2,30 [3H, $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$, s].

RMN- ^{13}C , δ (ppm): 154,7 (C_7), 153,0 (C_5), 149,0 (C_3), 138,9 (C_4), 136,7 (C_1), 131,4 (C_{10}), 129,4 (C_9 e $_{11}$), 116,9 (C_8 e C_{10}), 110,5 (C_2), 105,6 (C_6), 63,5 (CH_2OH), 60,2 ($\text{C}_4\text{-OCH}_3$), 55,3 ($\text{C}_5\text{-OCH}_3$), 19,9 ($\text{C}_{10}\text{-CH}_3$).

3.5.6. Preparação do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7 [47a]

Nesta preparação foram utilizadas as mesmas condições que para a obtenção do composto 6 (3.3.7), com as seguintes proporções de reagentes:

3,9g de álcool 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxibenzílico (0,015 moles)
 50 mg de cloreto de paládio (3×10^{-3} moles)
 10,0 ml de etanol tratado.

Foram obtidas 3,0g de 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7. Rendimento: 80%.

E.M., em m/e (%), M^+ 258 (100)

I.V., $\nu_{\text{filme}}^{\text{max}}$ (cm^{-1}), 2930 (C-H, alifático e aromático), 1580, 1500, 1460 (C=C), 1230, 1220 (=C-O-C-)

RMN- ^1H , δ (ppm) (CCl_4), 7,04 [2H, H_9 e $_{11}$, d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,78

[2H, H_8 e H_{12} , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,41 [1H, H_6 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 6,36 [1H, H_2 , d ($J = 2\text{Hz}$)], 3,80 [3H, $C_5\text{-OCH}_3$, s], 3,70 [3H, $C_4\text{-OCH}_3$, s], 2,30 [3H, $C_{10}\text{-CH}_3$, s], 2,20 [3H, $C_1\text{-CH}_3$, s].

RMN- ^{13}C , δ (ppm) (CHCl_3): 155,0 (C_7), 152,8 (C_5), 148,8 (C_3), 138,1 (C_4), 132,5 (C_1), 131,0 (C_{10}), 129,0 (C_9 e C_{11}), 116,4 (C_8 e C_{12}), 112,9 (C_2), 108,1 (C_6), 60,0 ($C_4\text{-OCH}_3$) 54,8 ($C_5\text{-OCH}_3$), 20,3 ($C_1\text{-CH}_3$), 19,2 ($C_{10}\text{-CH}_3$).

3.6. Reação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7 com sódio metálico [54]

3.6.1. Nesta reação foram utilizadas as condições do método geral 3.2.1. com as seguintes proporções de reagentes:

1,34g de 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno ($5,2 \times 10^{-3}$ moles)
 20,0 ml de THF seco
 30,0 ml de amônia líquida
 0,25 g de sódio metálico (0,011 moles)
 permanência da cor azul por 2 horas

Nesta reação foram obtidas 0,931g de um produto bruto oleoso que em c.c.d. em sílica HF, eluída com clorofórmio-n-hexano (9:1), revelou 3 manchas de rfs = 0,75, 0,50 e 0,43, respectivamente. Uma c.c.e. foi feita eluindo três vezes a mesma placa com o mesmo eluente da c.c.d. Da substância correspondente ao rf = 0,75 obtiveram-se 304,9 mg de 3,4-dimetoxitolueno 100 com 38,6% de rendimento. Da faixa que correspondeu ao rf = 0,50 obtiveram-se 178,1 mg de 3 hidroxi-4-metoxitolueno 101 com um rendimento de 24,8%, e, finalmente, a que correspondeu ao rf = 0,43 produziu 235,6 mg de p-cresol 65, com 41,9% de rendimento.

-p-cresol 65

I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3350 ($-\text{O}-\text{H}$), 3050, 2950, 2900 ($\text{C}-\text{H}$, aromático, alifático), 1620, 1600, 1520, 1440 ($-\text{C}=\text{C}-$)

RMN- ^1H , δ (ppm) (CCl_4), δ , 6,85 [2H, H_3 e H_5 , d ($J = 8\text{Hz}$)], 6,69 [1H, OH , s (que desaparece com adição de D_2O)], 6,53 [2H, H_2 e H_6 , d ($J = 8\text{Hz}$)], 2,26 [3H, $C_1\text{-CH}_3$, s]

3.6.2. Reação de Birch do 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno 7 com lítio [54]

Nesta reação foram usadas as mesmas condições que na reação anterior (3.6.1), com as seguintes proporções de reagentes, e persistência da cor azul durante duas horas:

400 mg de 3-(p-cresoxi)-4,5-dimetoxitolueno ($1,5 \times 10^{-3}$ moles)
 50 mg de lítio ($7,1 \times 10^{-3}$ moles)
 30 ml de amônia líquida
 15 ml de THF seco

Após a separação do produto bruto em c.c.e. foram obtidas: 83,7 mg de 3,4-dimetoxitolueno 100 (35,5% de rendimento); 55,8 mg de 3 hidroxil-4-metoxileno 101 (rendimento de 26,1%) e 83,3 mg de p-cresol 65 (49,8% de rendimento). Os dados físicos destes compostos foram idênticos aos correspondentes da reação anterior.

-3,4-dimetoxitolueno 100 [64a e b]

E.M., em m/e (%): 152 (100), 136 (30)
 I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3000, 2950, 2820 (C-H aromático alifático), 1620, 1590, 1530, 1460 (C=C), 1260, 122,0 (C-O-C).
 RMN²⁴-¹H, δ (ppm), (CCl_4): 2,27 [3H, C₁-CH₃, s], 3,72 [6H, C₃-OCH₃ e C₄-OCH₃, s], 6,60 [3H, H₂, H₃ e H₆, s]
 RMN-¹³C, δ (ppm): 147,7 (C₃), 145,9 (C₄), 128,6 (C₁), 119,4 (C₆), 111,5 (C₂), 110,5 (C₅), 53,9 (C₃-OCH₃), 53,8 (C₄-OCH₃), 19,10 (C₁-CH₃).

- 3 metoxil-4 hidroxitolueno 101 [63]

E.M., em m/e (%): 138 (100)
 I.V., $\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3300 (O-H), 2900, 2800 (C-H alifático) 1600, 1510, 1420 (C=C), 1280, 1240 (C-O-C)
 RMN-¹H, δ (ppm) (CCl_4): 6,80 [1H, H₂, s], 6,78 [1H, H₅, s], 6,66 [1H, H₆, s], 5,60 [1H, O-H, s (largo que desaparece com adição de D₂O)], 3,81 [3H, C₃-OCH₃, s], 2,27 [3H, C₁-CH₃, s]
 RMN-¹³C, δ (ppm): 145,5 (C₃), 144,3 (C₄), 130,4 (C₁), 119,8 (C₆), 115,2 (C₅), 110,6 (C₂), 55,3 (C₃-OCH₃), 20,1 (C₁-CH₃).

CONCLUSÃO GERAL

O trabalho exposto nesta tese permitiu discernir diferentes aspectos sobre as conformações em solução dos alcalóides bisbenzilisoquinolínicos.

As conformações das semi-cadeiras dos anéis B e B' , os ângulos interplanares entre os éteres difenílicos formados pelos anéis A e A' , C e C' e o macrociclo de 18 membros foram enfocados e permitirão extrapolações no estudo de outras séries de alcalóides BBI.

Os dados de RMN de ^{13}C apresentados serão certamente úteis na determinação estrutural de outros BBI a serem isolados como também aqueles já conhecidos cujas estruturas estão apenas parcialmente determinadas.

O estudo da reação de Birch com moléculas modelo permitiu encontrar melhores condições na aplicação desta reação aos produtos naturais repandulina 3 e dielina 4. Este trabalho deixou claro que o grupo metilenodioxí na repandulina deve ser transformado em dimetoxi antes da reação de Birch.

A associação das transformações químicas, com a RMN de ^{13}C na determinação estrutural da repandulina 3 e dielina 4 não foi possível de ser realizada por uma questão de tempo, mas certamente será empreendida brevemente.

A síntese das moléculas modelo usadas para o estudo da reação de Birch foi importante pois elas são um passo na direção da síntese total de alguns alcalóides bisbenzilisoquinolícos.

O desafio aceito de desenvolver a RMN de ^{13}C nos alcalóides BBI foi levado a termo e deverá servir de incentivo ao estudo de outros produtos naturais de complexidade semelhante.

BIBLIOGRAFIA

- [1] "Isoquinoline Alkaloids Research", Shama, M.; Moniot, J.L. ; Plenum Press, New York, 1978, 71.
- [2] "The Bisbenzylisoquinoline Alkaloids Occurence, Structure , and Pharmacology", Cava, M.P.; Buck, K.T.; Stuart, K.L.; Alkaloids, New York, 1977, 16, 300.
- [3] "Structural Requeriments of Tumor - Inhibitory Activity Among Benzylisoquinoline Alkaloids and Related Synthetic Compounds", Kupchan, S.M.; Altland, H.W.; J. Med Chem., 1973, 16(8), 913.
- [4] "Bisbenzylisoquinoline Alkaloids - A Review", Mukherjee, K.P.; Mukherjee, R.J.; Natur. Prod., 1979, 42, 1.
- [5] "The Isoquiline Alkaloids", Shama, M.; Academic Press, New York, 1972, 116.
- [6] "Curare Alkaloids. Part I. Tubocurarine", King, H.; J. Chem. Soc., 1935, 1381.
- [7] "Curare Alkaloids. Part II. Tubocurarine and Bebeerine", King, H.; J. Chem. Soc., 1935, 1276.
- [8] "Curare Alkaloids. Part III. Pot-curare", King, H.; J. Chem. Soc., 1937, 1472.
- [9] "Curare Alkaloids. Part IV. Bebeerine and Tubocurarine Orientation of Phenolic Group", King, H.; J. Chem. Soc., 1939, 1157.
- [10] "Curare Alkaloids. Part V. Alkaloids of Some Chondrodendron Species and the Origin of Radix Pareirae Bravae", King, H. ; J. Chem. Soc., 1940, 737.
- [11] "Curare Alkaloids. Part VI. Alkaloids from Chondrodendron Tomentosum R. and P.", King. H.; J. Chem. Soc., 1947, 936.

- [12] "Curare Alkaloids. Part VII. Constitution of dextro tubocurarine chloride", King, H.; J. Chem. Soc., 1948, 265.
- [13] "Curare Alkaloids. Part VIII. Examination of Commercial Curare, Chondrodendron Tomentosum R. and P. and Anomospermum Grandifolium Eichl", King. H.; J. Chem. Soc., 1948, 1945.
- [14] "Revision of the Structures of (+) - tubocurarine chloride and (+) - chondrocurine", Lowe, L.A.; Wilkinson, S. and Everett, J.A.; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1970, 1020.
- [15] "Solution Conformation of (+) Tubocurarine Chloride", Egan, R.S.; Stanaszek, R.S.; Willianson, D.F.; J. Chem. Soc., Perkin II, 1973, 716.
- [16] "The Alkaloids Chemistry and Physiology", Kulka, M.; eds Manske, R.H.F. and Holmes, L.H.; Academic Press, New York, 1954, 227.
- [17] "Alkaloids of Daphnandra Species. Part. IV. Observations on Repanduline", Bick, I.R.C.; Doebel, K.; Taylor, W.I. and Todd, A.R.; J. Chem. Soc.; 1953, 692.
- [18] "Alkaloids From a New Daphnandra SP. Isolation and Structure of Pseudorepanduline", Bick, I.R.C.; Leow, H.M.; Sotheeswaran, S.; Tetrahedron Lett., 1975, 26, 2219.
- [19] "Alkaloids of Daphnandra Species. Part V. An Examination of the Alkaloids Content of D. micrantha and of D. Tenuipes. Isolation of Some Minor Daphnandra Alkaloids", Bick, I.R.C.; Taylor, W.I.; Todd, A.R.; J. Chem. Soc., 1953, 695.
- [20] "Alkaloids of Daphnandra Species. Part VII. Chemical Evidence for the Structure of Repanduline", Harley-Mason, J.; Howard, A.S.; Taylor, W.I.; Vernengo, M.J.; Bick, I.R.C.; Clezy, P.S.; J. Chem. Soc. (C), 1967, 1948.
- [21] "Alkaloids of Daphnandra Species. Part VIII. The Structure of Repanduline. The Evidence based on mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance", Bick, I.R.C.; Bowie, J.H.; Harley Mason, J.; Williams, D.H.; J. Chem. Soc. (C), 1967, 1951.

- [22] "Carbon 13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids" , Shama, M.; Hindenlang, D.M.; Plenum Press, New York, 1979 , 305.
- [23] "Topics in Carbon-13 NMR Spectroscopy", Wenkert, E.; Buckwalter, B.L.; Burflit, I.R.; Gasic, M.J.; Gottlieb, H.E. ; Hagaman, E.W.; Schell, F.M. and Wovkulich, P.W.; Wiley Interscience, New York, 1976.
- [24] "The ^{13}C -NMR Spectra Isoquinoline Alkaloids", Hughes, D.W. ; MacLean, D.B.; Alkaloids, New York, 1981, 18, 223.
- [25] " ^{13}C -NMR Spectral Analysis of Some Isoquinoline Alkaloids" , Marsaioli, A.J.; Ruveda, E.A.; Reis, F.A.M.; Phytochemistry, 1978, 17, 1655.
- [25a] "Alcalóides Isoquinolínicos: Isolamento, síntese e RMN- ^{13}C ". Marsaioli, A. J.; tese de doutoramento, Unicamp, Instituto - Química, 1978.
- [26] "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Studies of ortho-Substituted Anisoles and Diphenyl Ethers", Buchanam, G.W.; Can. J. Chem., 1974, 52, 767.
- [27] "Techniques for Signal Assignment in ^{13}C -NMR Spectroscopy of Naturally Occurring Aromatic Compounds", Gottlieb, H.E.; Israel J. Chem., 1977, 16, 57.
- [28] "Molecular Conformation of (+)-tubocurarine chloride, a monoquaternary curare alkaloid", James, M.N.G.; Coddington, P.W. ; J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1972, 1174.
- [29] "Structural correlations in the NMR Spectra of bisbenzylisoquinoline and aporphine alkaloids", Bick, I.R.C.; Harley-Mason, J.; Sheppard, N. and Vernengo, M.J.; J. Chem. Soc., 1961, 1896.
- [30] "Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants CCXVI . Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Benzylisoquinoline. Derivatives N-Methylcocclaurine Type Bases", Tomita, M.; Shingu, T.; Fujitami, K.; Fusukawa, H; Chem. Pharm. Bull, 1965, 13(8), 921.

- [31a] "(R,R) (-,-) 12'-O-methylcurine and (R,R) (-,-) O,O-dimethylcurine Two New Alkaloids from Guatteria megallophylla Diels" , Galeffi, C.; Marini-Betollo, G.B.; Vecchi, D.; Gazz. Chim. Ital., 1975, 107, 1207.
- [31b] "Textbook of Practical Organic Chemistry Vogel's", Longman , London, fourth edition, 1978, 292.
- [32] "Curare Alkaloids from Chondrodendron tomentosum Ruiz and Pavon", Dutcher, J.D.; J. Am. Chem. Soc., 1946, 88, 419.
- [33] "Dequartenization of Curare Bases with Sodium Thiophenoxide and Ethanolamine", Naghaway, J.A.; Taito, O.; Sowle, J.; J. Pharm. Sci., 1978, 68(8), 1204.
- [34] "Conformation and Reactivity of the Macrocyclic Tumor-Inhibitory Alkaloid Tetrandrine", Gilmore, C.J.; Bryan, R.F.; Kupchan, M.S.; J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1947.
- [35] "Structure of Stepinonine a New Dimeric Benzyloisoquinoline-2-phenyl-s-monotetrahydroisoquinoline alkaloid", Ibuka, T. ; Konoshima, T.; Inubushi, Y.; Chem. Pharm. Bull.; 1975, 23(1), 114.
- [36] "Structural Correlations in the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Bisbenzyloisoquinoline and Aporphine Alkaloids" , Bick, I.R.C.; Harley-Mason, J.; Sheppard, N.; Vernengo, J.M.; J. Chem. Soc. C, 1961, 1896.
- [37a] "Ueber die Einwirkung von Brom auf p-Kresol, Substitutions producte und Pseudobromide des p-Kresols", Zincke, Th.; Weidderhold, K.; Ann., 1902, 320, 202.
- b. "Dictionary of Organic Compounds", Eyre and Spottiswood, 1965, 1, 433.
- c. "Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories Philadelphia Infrared Spectra, 1972, 8864.
- d. "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories Philadelphia, NMR Spectra, 1972, 2072.

- [38] "The use of Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance in Natural Products Chemistry", Werli, F.W.; Nishida, T.; Fortschr.Chem. Org. Natursffe, 1979, 36, 78.
- [39] "Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Conformational Aspects of The Curine Class of Bis(benzylisoquinoline) Alkaloids", Koike, L.; Marsaioli, A.J.; Reis, F. de A.M.; J. Org. Chem., 1981, 46, 2385.
- [40] "Stereochemical Aspects and ^{13}C NMR Spectroscopy of the Berbamine Class of Bis (benzylisoquinoline) Alkaloids", Koike, L.; Marsaioli, A.J.; Ruveda, E.A.; Reis, F.de A.M.; Bick, I. R.C.; Tetrahedron Lett., 1979, 3767.
- [41] " ^{13}C NMR Spectroscopy and Conformational Analysis of the Daphnoline-Repandine Class of Bis(benzylisoquinoline) Alkaloids", Koike, L.; Marsaioli, A.J.; Reis, F.A.M.; Bick, I.R. C.; será publicado em outubro no J.Org.Chem., 1982, 47.
- [42] "Cupric Oxide as an Efficient Catalyst in Ullmann Condensation Reaction", Tomita, M.; Fujitami, K.; Aoyagi, Y.; Chem. Pharm. Bull., 1965, 13, 1341.
- [43] "The Replacement of the Aldehyde Groups in Piperonal and its Derivatives", Parijs, A.H.; Rec. Trav. Chim., 1930, 47, 27.
- [44] "Dictionary of Organic Compounds", Eyre and Spottswood, 1965, 1, 461.
- [45] "Influence of Substituents on the Direction of Ring-Closure in the Bischler Nipieralski Isoquinoline Synthesis I", Fujitani, K.; Matsumoto, N.; Yoshioka, K.; Yoshida, I.; Inubuschi, Y.; Yakugaku Zasshi, 1964, 84(4), 329.
- [46a] "Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride I-Aldehydes, Ketones, Esteres, Acids Chlorides and Acid Anhydrides", Nystron, R.F.; Brown, W.C.; J.Am.Chem.Soc., 1947, 69, 1197.

- [46b] "The Aldrich Library of Infrared Spectra", Aldrich Chemical Company, Inc. 1970, 518A.
- [46c] "The Aldrich Library of NMR Spectra", Aldrich Chemical Company, Inc., 1974, 5, 16C.
- [47a] "Catalytic Debenzylation the Effect of Substitution on the Strength of the Benzyl and N-Benzyl Linkages", Baltzly, R. ; Buck, J.S.; J. Am. Chem. Soc., 1943, 65, 1984.
- [47b] "The Sadtler Standard Infrared Grating Spectra", 1973, 27 , 26704R.
- [47c] "The Sadtler Standard NMR Spectra", 1973, 24, 15496 M.
- [48] "Handbook of ^{13}C NMR Spectra", Toda, F.; Oshima, T.; Ishida, J.; Takeshira, J.; Saito, K.; Tanaka, K.; Sankyo Publishing, Inc, 1981.
- [49] "Carbon-13 NMR Spectroscopy", Stothers, Y.B.; Academic Press, New York, 1972, 197.
- [50] "Seletive Removal of an Aromatic Methylenedioxy Group", Teitel, S.; O'Brien, J.P.; J. Org. Chem., 1976, 41, 1957.
- [51] "The Sadtler Standard NMR Spectra", 1972, 15, 9491M.
- [52] " ^{13}C NMR Spectroscopy", Bretmaier, E.; Verlary Chemie, New York, 1978, 185.
- [53] "Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos", Silverstein, R.M.; Bassler, G.C.; Morrill, T.C.; 3ª edição, Guanabara Dois, 1979, 141.
- [54] "La Estructura de Ternupina, Nortenuipina y Repandinina" , Bick, I.R.C.; Harley-Mason, J.; Vernengo, M.J.; An. Asoc. Chim. Argent., 1963, 51, 135.
- [55] "Textbook of Practical Organic Chemistry", Vogel's, Longman, London, fourth edition, 1978, 353.

- [56] igual à 55, pag. 292.
- [57] "Infrared Absortion Spectroscopy-Practical", Nakanishi, K. ; Holden-Day, Inc. - San Francisco, 1962.
- [58a] "Cleavage of Alkyl O-Hydroxyphenyl Ethers", Lange, R.G.; J. Org. Chem., 1962, 27, 2037.
- [58b] "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler, Research Laboratories Philadelphia Infrared Spectra, 1972, 11, 10196.
- [58c] "The Sadtler Standard NMR Spectra", Sadtler, Research Laboratories Philadelphia, NMR Spectra, 1972, 7, 4283M.
- [59] "Über die Reduktion von β -Nitrostyrolen nut Lithium aluminum hydrid", Erne, M.; Ramirez, F.; Helv. Chim. Acta, 1950,33(5), 912.
- [60] "Cupric Oxide as an Efficient Catalyst in Methylation of Catechols", Tomita, M.; Aoyagi, Y.; Chem. Pharm. Bull., 1968, 16(3), 523.
- [61a] "The Reaction of 5-bromovanillin and Sodium Metoxide", MacIvor, R.A.; Pepper, J.M.; Canad. J. Chem., (1953), 31, 298.
- [61b] "The Sadtler Standard Spectra", Sadtler Research Laboratories, Philadelphia, Infrared Spectra, 1966, 2, 1632.
- [61c] "The Sadtler Standard Spectra" Nuclear Magnetic Resonance Spectra, 1970, 14, 9200M.
- [62a] "Experiments on the Orientation of Substitutes Catechol Ethers", Jones, T.C.H.; J. Chem. Soc., 1917, 11, 903.
- [62b] "The Aldrich Library of Infrared Spectra", Pouchert, C.J.; Campbell, J.R.; 2 ed., 1975, 807C.
- [62c] Igual a 56b; 1968, 9, 5786M.

- [63] "Über das vereinfachte Wolff-Kishner- Verfahren bei aromatischen Oxyoxo-Verbindungen"; Lock, G.; Monatsh, 1954, 85, 802.
- [64a] "The Sadtler Standard Spectra ", Standard Infrared Grating Spectra; 1972, 5, 4718 M.
- [64b] " The Sadtler Standard Spectra ", Standard NMR Spectra, 1976, 4, 2626 M.
- [65] "Reactions of Organic and Organometallic Compounds With Solutions of Metals in Liquid Ammonia"; Watt, G. W.; Chem. Rev, 1950, 46, 317.
- [66] "Cleavage reaction of diphenyl ether derivatives by Grignard Reagent II"; Tomita M.; Watanabe, Y.; J. Pharm. Soc. Japan, 1953, 73, 1283.
- [67] "¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Naturally Occurring Substances: Part I, Sesquiterpenes; Part II, Isoquinoline Alkaloids ". Stephens, R. L.; Tese de doutoramento, Rice University, 1978.