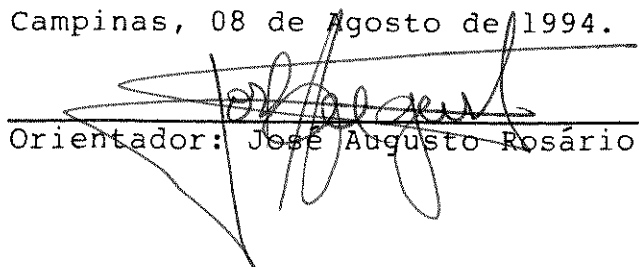


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À REDAÇÃO FINAL DA TESE, DEFENDIDA POR JOANA D'ARC FÉLIX DE SOUSA, E APROVADA PELA COMISSÃO JULGADORA.

Campinas, 08 de Agosto de 1994.


Orientador: José Augusto Rosário Rodrigues

**Síntese Total de (+)-Cularina,
(+)-Sarcocapnina,
(+)-Sarcocapnidina e (+)-Crassifolina**

JOANA D'ARC FÉLIX DE SOUSA *† (So 85)*

Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues *†*

CAMPINAS - 1994

**Dedico esta obra
a meus pais:
José Félix de Sousa
Conceição V. dos Santos Sousa,
pelo amor, dedicação e apoio em todas as horas,
além de tudo que fizeram para que eu alcançasse
meus objetivos.**

**E aos meus irmãos:
Mário José Félix de Sousa
Maria Aparecida Félix de Sousa e
aos meus sobrinhos:
Hernandez, Carolina, Wesley e Isabela.**

**A minha avó:
Maria Conceição de Jesus,
ao meu tio:
Sebastião Félix de Sousa,
ao meu primo:
Carlos Roberto da Silva,
que partiram durante a realização deste trabalho,
mas sempre serão lembrados com muitas saudades.**

**Ao Prof. Dr. José Augusto Rosário
Rodrigues, pela dedicada orientação,
constante estímulo e interesse com que
acompanhou o desenvolvimento deste
trabalho e,**

**ao Prf. Dr. R. Abramovitch pela constante
colaboração, os meus profundos agradecimentos.**

MUITO OBRIGADA

AGRADECIMENTOS

- À direção do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas, pelas condições fornecidas para a realização deste trabalho.
- À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelos auxílios concedidos.
- Aos funcionários do Instituto de Química em especial à Paula, Sônia, Cidinho, Manuela e Márcia, pelo apoio técnico.
- Aos meus amigos de laboratório: Ana Elisa, Pedro, Paulo, Giovani, Aloísia, Bianca, Leonardo, José, Maitê, Vera, Maria José, Angélica, Raquel, Lucília, Alessandra, pela amizade.
- Aos meus verdadeiros e sinceros amigos: Rolien, Rodinei, Conceição, Vítor, Ivânio, Marcelo, Carmen, Regina, Gina, André, Ana Maria, Silvia, Elza e Rita que conheci na UNICAMP, e cuja amizade gostaria de tê-la para sempre.
- À Profa. Dra. Luzia Koike, orientadora na Tese de Mestrado, meus sinceros agradecimentos pelo apoio profissional, humano e espiritual.
- Finalmente, e principalmente, a DEUS TODO PODEROSO, pela vida, fé e saúde concedida.

OBRIGADA

ÍNDICE

Figuras	i
Tabelas	ii
Espectros	iii
Símbolos e Abreviações	vi
Resumo	vii
Abstract	viii

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO	2
1.1 - Alcalóides Cularínicos	2
1.1.1 - Alcalóides Isoquinolínicos	6
1.2 - Biogênese e Química dos Alcalóides Cularínicos	26
1.3 - Acoplamento Oxidativo Intramolecular	30
1.3.1 - Acoplamento Oxidativo Não-Fenólico	31
1.3.2 - Acoplamento Oxidativo Fenólico	41
1.3.3 - Reações Induzidas por Iodo Hipervalente	49
1.4 - Síntese de Alcalóides Cularínicos	56

CAPÍTULO 2

ESTRATÉGIA SINTÉTICA	62
2.1 - Retrospectiva	62

CAPÍTULO 3

OBJETIVOS	65
-----------	----

CAPÍTULO 4

OBTENÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS:	
IMINOFOSFORANOS E CETENOS	67
4.1 - Preparação dos Iminofosforanos 244	67
4.1.1 - Método 1 - Reação de Staudinger	68
4.1.2 - Método 2 - Reação de Mitsunobu	71
4.2 - Preparação dos Cetenos 267	77

CAPÍTULO 5

OBTENÇÃO DAS 1-Benzil-8-Benziloxi-7-Metoxi-3,4-Diidroisoquinolinas 278	
ATRAVÉS DA REAÇÃO AZA-WITTIG	83

CAPÍTULO 6

SÍNTESE DA (±)-Didesidronorcularina 290

VIA ÍON OXÊNIO E VIA ÍON NITRÊNIO **89**

6.1 - Síntese Via íon Ariloxênio 90

6.2 - Síntese Via íon Arilnitrênio 95

CAPÍTULO 7

SÍNTESE DA CULARINA 1.a 102

7.1 - Síntese da (±)-Cularina 1.a' 102

7.2 - Síntese da (+)-Cularina 1.a 103

CAPÍTULO 8

SÍNTESE DAS (+)-CULARINAS 1, (+)-ISOCULARINAS 2

E DA (+)-CRASSIFOLINA 3 **110**

8.1 - Síntese da (+)-Didesidronorcularina 308 e

da (+)-Didesidronorisocularina 309 Via Íon Oxênio 111

8.2 - Síntese das (+)-Cularinas 1 113

8.3 - Síntese das (+)-Isocularinas 2 114

8.4 - Síntese da (+)-Crassifolina 3 116

CAPÍTULO 9

CONCLUSÃO **121**

CAPÍTULO 10

PARTE EXPERIMENTAL **124**

10.1 - Informações Gerais 124

10.1.1 - Reagentes e Métodos 124

10.2 - Síntese dos Iminosfosforanos 244

(via reação de Staudinger e Mitsunobu) 126

10.2.1 - Síntese do veratraldeído 237 126

10.2.2 - Síntese da isovanilina 238 126

10.2.3 - Síntese da 6-bromoisovanilina 239 127

10.2.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-
6-bromobenzaldeído 240.a 127

10.2.5 - Síntese do iminofosforano 244.a
(via reação de Staudinger) 128

10.2.5.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-
6-bromo-β-nitroestireno 241.a 128

10.2.5.2 - Síntese da 3-benziloxi-4-metoxi-
6-bromofenetilamina 242.a 128

10.2.5.3 - Síntese do cloreto de 3-benziloxi-
4-metoxi-6-bromofenetil-

trifeniliminofosfônio <u>243.a</u>	129
10.2.5.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosforano <u>244.a</u>	129
10.2.6 - Síntese do iminofosforano <u>244.a</u> (via reação de Mitsunobu)	130
10.2.6.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo- β -cloroestireno <u>252</u>	130
10.2.6.1.1 - Obtenção do CrCl_3 anidro	130
10.2.6.1.2 - Síntese de <u>252</u>	130
10.2.6.2 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromoestireno <u>253</u>	130
10.2.6.3 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetilálcool <u>257</u>	131
10.2.6.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosforano <u>244.a</u>	132
10.2.6.4.1 - Obtenção do ácido hidrazóico (HN_3)	132
10.2.6.4.2 - Síntese de <u>244.a</u>	132
10.2.7 - Síntese do Iminofosforano <u>244.b</u> (via reação de Staudinger)	133
10.2.7.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído <u>240.b</u>	133
10.2.7.2 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi- β -nitroestireno <u>241.b</u>	133
10.2.7.3 - Síntese da 3-benziloxi-4-metoxifenetilamina <u>242.b</u>	133
10.2.7.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenetil-trifeniliminofosfônio <u>243.b</u>	134
10.2.7.5 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenetil-trifeniliminofosforano <u>244.b</u>	133
10.3 - Síntese do Ceteno <u>267</u>	134
10.3.1 - Síntese do Ceteno <u>267.a</u>	134
10.3.1.1 - Síntese do ácido hipúrico <u>268</u>	134
10.3.1.2 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3,4-dimetoxifenila) <u>269.a</u>	135
10.3.1.2.1 - Síntese de <u>269.a</u> (Forno Microondas)	135
10.3.1.3 - Síntese do ácido homoverátrico <u>270.a</u>	135

10.3.1.4 - Síntese do 3,4-dimetoxifenilceteno <u>267.a.</u>	136
10.3.2 - Síntese do Ceteno <u>267.b...</u>	137
10.3.2.1 - Síntese do <i>para</i> -metoxi-benzaldeído <u>272.</u>	137
10.3.2.2 - Síntese do 3-nitro-4-metoxi-benzaldeído <u>285.</u>	
10.3.2.2.1 - Obtenção do nitrato de acetila.	137
10.3.2.2.2 - Síntese de <u>273..</u>	137
10.3.2.3 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3-nitro-4-metoxifenila) <u>269.b</u>	138
10.3.2.4 - Síntese do ácido 3-nitro- <i>para</i> -homoanísico <u>270.b.</u>	138
10.3.2.5 - Síntese do 3-nitro-4-metoxifenilceteno <u>267.b..</u>	138
10.3.3 - Síntese do Ceteno <u>267.c...</u>	139
10.3.3.1 - Síntese do ácido 3-amino- <i>para</i> -homoanísico <u>270.c</u>	139
10.3.3.2 - Síntese do ácido 3-azido- <i>para</i> -homoanísico <u>270.d</u>	139
10.3.3.3 - Síntese do 3-azido-4-metoxifenetilceteno <u>267.c.</u>	140
10.3.4 - Síntese do Ceteno <u>267.d ...</u>	140
10.3.4.1 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3-benziloxi-4-metoxifenila) <u>269.c</u>	140
10.3.4.2 - Síntese do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenético <u>270.e..</u>	141
10.3.4.3 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenilceteno <u>267.d</u>	141
10.4 - Síntese da 1-(3-azido-4-metoxibenzil)-5-bromo-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>278.b..</u>	142
10.5 - Síntese da ($\pm$)-didesidronorcularina <u>290</u> e da ($\pm$)-didesidronorisocularina <u>291</u> (via íon oxênio).....	142
10.5.1 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-bromo-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>278.a..</u>	142
10.5.2 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>283</u> (com PPh ₃).	143

10.5.2.1 - Síntese de <u>283</u> (com BuLi).	144
10.5.3 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-7-metoxi-8-hidroxi-3,4-diidroisoquinolina <u>284</u> .	144
10.5.4 - Síntese da (±)-7,3',4'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>290</u> [(±)-didesidronorcularina] e da (±)-7,4',5'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>291</u> [(±)-didesidronorisocularina]..	145
10.5.4.1 - Obtenção do bis (trifluoroacetato) de pentafluoriodobenzeno <u>173</u>	145
10.5.4.2 - Síntese de (±)- <u>290</u> e de (±)- <u>291</u>	145
10.6 - Síntese da (±)-didesidronorcularina <u>290</u> (via íon nitrênio).....	146
10.6.1 - Síntese da 1-(3-nitro-4-metoxibenzil)-5-bromo-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>278.c.</u> ..	146
10.6.2 - Síntese da 1-(3-nitro-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>292</u> (com PPh ₃).	147
10.6.2.1 - Síntese de <u>292</u> (com BuLi).	147
10.6.3 - Síntese da 1-(3-amino-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>293</u> ..	148
10.6.4 - Síntese da 1-(3-azido-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>294</u> ..	148
10.6.5 - Síntese da (±)-7,4'-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>297</u> e da (±)-7,4'-dimetoxi-5'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>298</u> ..	149
10.6.6 - Síntese da (±)-7,3',4'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>290</u> [(±)-didesidronorcularina]...	150
10.7 - Síntese da Cularina <u>1.a.</u>	150
10.7.1 - Síntese da (±)-Cularina <u>1.a'</u> ..	150
10.7.2 - Síntese da (+)-Cularina <u>1.a.</u> ..	151
10.8 - Síntese da (±)-didesidronorcularina <u>308</u> e da (±)-didesidronorisocularina <u>309</u> (via íon oxênio)	153
10.8.1 - Síntese da 1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-	

diidroisoquinolina <u>278.d</u> e da 1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi- 6-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina <u>279</u> .	153
10.8.2 - Síntese da 1-(3-hidroxi-4-metoxibenzil)- 7-metoxi-8-hidroxi-3,4-diidroisoquinolina <u>306</u>	154
10.8.3 - Síntese da (±)-7,4'-dimetoxi-3'-hidroxi- 1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>308</u> [(±)-didesidronorcularina] e da (±)-7,4'-dimetoxi- 5'-hidroxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>309</u> [(±)-didesidronorisocularina].	155
10.9 - Síntese da (+)-O-desmetilcularina <u>1.b.</u>	156
10.10 - Síntese da (+)-Cularina <u>1.a</u> ...	156
10.11 - Síntese da (+)-Sarcocapnidina <u>2.b.</u>	157
10.12 - Síntese da (+)-Sarcocapnina <u>2.a.</u> ...	157
10.13 - Síntese da (+)-Crassifolina <u>3</u> ...	158
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS....	159
ESPECTROS.....	184

FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da (+)-Cularina <u>1.a.</u>	3
Figura 2 - Alcalóides do grupo cularínico	4
Figura 3 - Alcalóides isoquinolínicos encontrados na <i>Annonaceae</i> . ..	6
Figura 4 - Esqueletos isoquinolínicos.	8
Figura 5 - Álcoois quirais utilizados como auxiliares quirais em sínteses assimétricas	18
Figura 6 - Complexos de metais de transição utilizados nas sínteses de alcalóides isoquinolínicos quirais	20
Figura 7 - Alcalóides contendo anéis de sete e oito membros	30
Figura 8 - Estados singleto e tripleto do íon nitrênio	32
Figura 9 - Estados singleto e tripleto dos íons oxênios e nitrênios	44
Figura 10 - Compostos de iodo hipervalente utilizados em reações orgânicas	49
Figura 11 - 3,4-Diidroisoquinolinas que levarão à formação do sistema diidroxepina de (±)- <u>290</u> e (±)- <u>297</u> .	89
Figura 12 - Fragmentos resultantes do espectro de massa (E-64) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	94
Figura 13 - Fragmentos resultantes do espectro de massa (E-77) da (±)-7,4-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>297</u>	99
Figura 14 - Modelos moleculares do intermediário <u>301.a</u> responsável pela formação da (+)-cularina <u>1.a.</u>	106
Figura 15 - Projeção de Newman da (+)-cularina <u>1.a.</u>	107
Figura 16 - Projeção de Newman para os alcalóides (+)-cularina <u>1.a.</u> , (+)-O-desmetilcularina <u>1.b.</u> , (+)-sarcocapnina <u>2.a</u> e (+)-sarcocapnidina <u>2.b.</u>	114
Figura 17 - Projeção de Newman da (+)-crassifolina <u>3.</u>	117

TABELAS

Tabela 1 - Condições de síntese da ($\pm$)-didesidronorcularina 290. _____ 91

Tabela 2 - Condições de síntese da ($\pm$)-7,4-dimetoxi-3'-amino-
1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297 _____ 96

ESPECTROS

E-1	- IV (KBr) do veratraldeído <u>237</u>	186
E-2	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do veratraldeído <u>237</u>	187
E-3	- IV (KBr) da isovanilina <u>238</u>	188
E-4	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da isovanilina <u>238</u>	189
E-5	- IV (KBr) da 6-bromoisovanilina <u>239</u>	190
E-6	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 6-bromoisovanilina <u>239</u>	191
E-7	- IV (KBr) do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído <u>240a</u>	192
E-8	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído <u>240a</u>	193
E-9	- IV (KBr) do nitroestireno <u>241a</u>	194
E-10	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do nitroestireno <u>241a</u>	195
E-11	- IV (filme) da amina <u>242a</u>	196
E-12	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) da amina <u>242a</u>	197
E-13	- IV (KBr) do sal de iminofosfônio <u>243a</u>	198
E-14	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do sal de iminofosfônio <u>243a</u>	199
E-15	- IV (KBr) do iminofosforano <u>244a</u>	200
E-16	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do iminofosforano <u>244a</u>	201
E-17	- IV (filme) do cloroestireno <u>252</u>	202
E-18	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do cloroestireno <u>252</u>	203
E-19	- IV (KBr) do estireno <u>253</u>	204
E-20	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do estireno <u>253</u>	205
E-21	- IV (KBr) do álcool <u>257</u>	206
E-22	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do álcool <u>257</u>	207
E-23	- IV (KBr) do ácido hipúrico <u>268</u>	208
E-24	- IV (KBr) da oxazolona <u>269a</u>	209
E-25	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona <u>269a</u>	210
E-26	- IV (KBr) do ácido homoverátrico <u>270a</u>	211
E-27	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido homoverátrico <u>270a</u>	212
E-28	- IV (KBr) do ceteno <u>267a</u>	213
E-29	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno <u>267a</u>	214
E-30	- IV (filme) do <i>para</i> -metoxibenzaldeído <u>272</u>	215
E-31	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do <i>para</i> -metoxibenzaldeído <u>272</u>	216
E-32	- IV (KBr) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído <u>273</u>	217
E-33	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído <u>273</u>	218
E-34	- IV (KBr) da oxazolona <u>269b</u>	219
E-35	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona <u>269b</u>	220
E-36	- IV (KBr) do ácido 3-nitro- <i>para</i> -homoanísico <u>270b</u>	221
E-37	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-nitro- <i>para</i> -homoanísico <u>270b</u>	222

E-38	- IV (KBr) do ceteno <u>267b</u>	223
E-39	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno <u>267b</u>	224
E-40	- IV (KBr) do ácido 3-amino- <i>para</i> -homoanísico <u>270c</u>	225
E-41	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-amino- <i>para</i> -homoanísico <u>270c</u>	226
E-42	- IV (KBr) do ácido 3-azido- <i>para</i> -homoanísico <u>270d</u>	227
E-43	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-azido- <i>para</i> -homoanísico <u>270d</u>	228
E-44	- IV (KBr) do ceteno <u>267c</u>	229
E-45	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno <u>267c</u>	230
E-46	- IV (KBr) da oxazolona <u>269c</u>	231
E-47	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona <u>269c</u>	232
E-48	- IV (KBr) do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenetílico <u>270e</u>	233
E-49	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-benziloxi- 4-metoxifenetílico <u>270e</u>	234
E-50	- IV (KBr) do ceteno <u>267d</u>	235
E-51	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno <u>267d</u>	236
E-52	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278b</u>	237
E-53	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278b</u>	238
E-54	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278a</u>	239
E-55	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278a</u>	240
E-56	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278a</u>	241
E-56	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278a</u>	242
E-57	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>283</u>	243
E-58	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>283</u>	244
E-59	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>284</u>	245
E-60	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>284</u>	246
E-61	- IV (KBr) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	247
E-62	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	248
E-63	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	249
E-63	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	250
E-64	- EM (70 eV) da (±)-didesidronorcularina <u>290</u>	251
E-65	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278c</u>	252
E-66	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278c</u>	253
E-67	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278c</u>	254
E-67	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278c</u>	255
E-68	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>292</u>	256
E-69	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>292</u>	257
E-70	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>293</u>	258
E-71	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>293</u>	259
E-72	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>294</u>	260
E-73	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>294</u>	261
E-74	- IV (KBr) da (±)-7,4'-dimetoxi-3'-amino-1-	

benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina <u>297</u>	262
E-75 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) de (±)- <u>297</u>	263
E-76 - RMN ¹³ C (CDCl ₃) de (±)- <u>297</u>	264
E-76 - RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) de (±)- <u>297</u>	265
E-77 - EM (70 eV) de (±)- <u>297</u>	266
E-78.a- IV (KBr) da (±)-cularina <u>1a'</u>	267
E-78.b- IV (KBr) da (+)-cularina <u>1a</u>	268
E-79.a- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-cularina <u>1a'</u>	269
E-79.b- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-cularina <u>1a</u>	270
E-80 - IV (filme) da (+)-8-fenilmentila <u>303</u>	271
E-81 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-8-fenilmentila <u>303</u>	272
E-82 - IV (filme) do (+)-8-fenilmentol <u>304</u>	273
E-83 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do (+)-8-fenilmentol <u>304</u>	274
E-84 - IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278d</u>	275
E-85 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>278d</u>	276
E-86 - IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>279</u>	277
E-87 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>279</u>	278
E-88 - IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina <u>306</u>	279
E-89 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina <u>306</u>	280
E-90 - RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina <u>306</u>	281
E-90 - RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina <u>306</u>	282
E-91 - IV (KBr) da (±)-didesidronorcularina <u>308</u>	283
E-92 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorcularina <u>308</u>	284
E-93 - IV (KBr) da (±)-didesidronorisocularina <u>309</u>	285
E-94 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorisocularina <u>309</u>	286
E-95 - IV (KBr) da (+)-O-desmetilcularina <u>1b</u>	287
E-96 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-O-desmetilcularina <u>1b</u>	288
E-97 - IV (KBr) da (+)-sarcocapnidina <u>2b</u>	289
E-98 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-sarcocapnidina <u>2b</u>	290
E-99 - IV (filme) da (+)-sarcocapnina <u>2a</u>	291
E-100 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-sarcocapnina <u>2a</u>	292
E-101 - IV (KBr) da (+)-crassifolina <u>3</u>	293
E-102 - RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-crassifolina <u>3</u>	294

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Ar = Arila
Bn = Benzila
ccd = Cromatografia de camada delgada
cce = Cromatografia de camada espessa
d = Sinal duplo (dubleto)
dd = Duplo dubleto
dt = Dubleto de tripleto
DCC = Diccloexilcarbodiimida
DIOP = (4S,5S)-4,5-bis-difenilfosfinometil)2,2-dimetil-1,3-dioxalano
E = Espectro
e e = Excesso enantiomérico
EM = Espectro de massa
hex = Hexano
Hz = Hertz
IR = Intensidade relativa
IV = Espectro de absorção na região infravermelha
J = Constante de acoplamento
lit = Literatura
m = Sinal múltiplo (multiplete)
M = Íon molecular
m/z = Razão massa/carga
pf = Ponto de fusão
Ph = Fenila
PPh₃ = Trifenilfosfina
ppm = Parte por milhão
q = Sinal quádruplo (quarteto)
RMN¹³C = Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN¹H = Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s = Sinal simples (singleto)
t = Sinal triplo (tripleto)
TFA = Ácido trifluoroacético
TFMSA = Ácido trifluorometanossulfônico ou ácido triflico
THF = Tetraidrofurano
TMS = Tetrametilsilano
[α]_D^T = Grau de rotação
 δ = Deslocamento químico
 Δ = Aquecimento

RESUMO

O alcalóide (+)-cularina foi isolado por Manske em 1938 de plantas pertencentes ao gênero *Dicentra* e *Corydalis* e posteriormente outras substâncias foram encontradas definindo a classe dos compostos cularínicos. Duas rotas sintéticas alternativas e convergentes foram propostas para a obtenção da (±)-didesidronorcularina 290 e (±)-didesidronorisocularina 309 na etapa chave. O iminofosforano 244 foi preparado através de uma reação de Staudinger em 95% de rendimento, ou pelo procedimento de Mitsunobu em 98% de rendimento. Após condensar o iminofosforano 244 e o ceteno 267 via uma reação *aza*-Wittig em tolueno a 76°C/14 hs, isolou-se as 1-benzil-3,4-diidroisoquinolinas 278a, 278c e 278d em 76%, 78% e 60% de rendimento, respectivamente. Após desbromação de 278a com butil-lítio e desbenzilação, foi obtido 284 em 83% de rendimento. A ciclização remota intramolecular com NaH e depois com $C_6F_5I(OCOCF_3)_2$ forneceu a (±)-didesidronorcularina 308 (acoplamento *para*) em 36% de rendimento e (±)-didesidronorisocularina 309 (acoplamento *orto*) em 58% de rendimento, provavelmente através de um intermediário íon oxênio. A cularina 1a foi também preparada começando com o derivado nitro 292 que foi reduzido para uma amina em 88% de rendimento e depois de uma diazotação na presença de azoteto de sódio forneceu 294 em 83% de rendimento. Esta azida foi submetida a uma ciclização remota intramolecular com ácido trifílico (-10°C) para fornecer a (±)-aminodidesidronorcularina 297 em 81% de rendimento. A diazotação de (±)-297 forneceu a (±)-didesidronorcularina 290 em 81% de rendimento que após tratamento com cloroacetato de (+)-8-fenilmentila em metanol durante a noite e depois com boro hidreto de sódio forneceu (+)-O-desmetilcularina 1b em 95 % de rendimento, pf 127-128°C (lit 126-127°C), $[\alpha]_D^{25} +323,5^\circ$. A reação de (+)-1b com diazometano forneceu a (+)-cularina 1a, pf 114-115°C (lit 115°C), $[\alpha]_D^{25} +283,8^\circ$ (lit +285°). A metilação redutiva de (±)-309, pelo mesmo procedimento usado para (±)-290, forneceu (+)-sarcocapnidina 2b em 93% de rendimento, pf 125-126°C (lit 126-127°C), $[\alpha]_D^{25} +384^\circ$ (lit +385,4°). A metilação de (±)-2b com diazometano forneceu (+)-sarcocapnina 2a em 97% de rendimento na forma de um óleo, a qual foi cristalizada na forma de cloridrato, pf 212-213°C (lit 213-215°C), $[\alpha]_D^{25} +217^\circ$ (lit +218°).

ABSTRACT

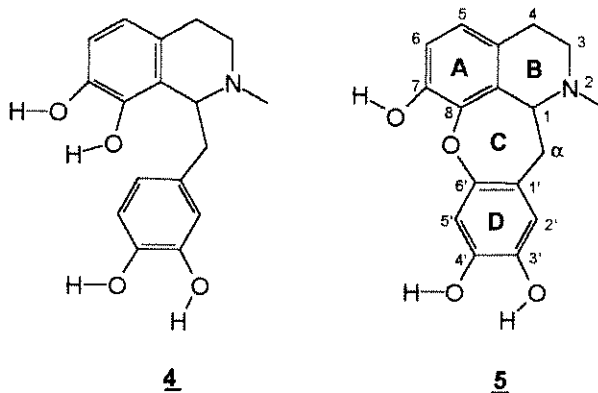
The alkaloid (+)-cularine was isolated by Manske in 1938 from plants belonging to the genera *Dicentra* and *Corydalis*. Two alternative synthetic convergent routes were proposed by us to obtain the (±)-didehydronorcularine 290 and (±)-didehydronorisocularine 309 in the key step. The iminophosphorane 244 was prepared by a Staudinger reaction in 95% yield, or by a Mitsunobu procedure in 98% yield. After condensing the iminophosphorane 244 and the ketene 267 via an *aza*-Wittig reaction in toluene at 76°C/14 hs, we isolated 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines 278a, 278c and 278d in 76%, 78% and 60% yields, respectively. After debromination of 278a with butyllithium and debenzylation, we obtained 284 in 83% yield. A remote intramolecular cyclization with NaH and then with $C_6F_5I(OCOCF_3)_2$ gave the (±)-didehydronorcularine 308 (*para* coupling) in 36% yield and (±)-didehydronorisocularine 309 (*ortho* coupling) in 58% yield, probably through an oxenium ion intermediate. The cularine 1a was also prepared starting with the nitro-derivative 292 which was reduced to an amine in 88% yield and then diazotized in presence of sodium azide to give 294 in 83% yield. This azide was submitted to a remote intramolecular cyclisation with triflic acid (-10°C) to give the (±)-aminodidehydronorcularine 297 in 81% yield. Diazotization of (±)-297 gave the (±)-didehydronorcularine 290 in 81% yield which was treated with (+)-8-phenylmenthyl chloroacetate in methanol overnight and then with sodium borohydride to give (+)-O-demethylcularine 1b in 95% yield, mp 127-128°C (lit 126-127°C), $[\alpha]_D^{25} +323,5^\circ$. Reaction of (+)-1b with diazomethane gave (+)-cularine 1a, mp 114-115°C (lit 115°C), $[\alpha]_D^{25} +283,8^\circ$ (lit +285°). The reductive methylation of (±)-309 by the same procedure used for (±)-290, gave (+)-sarcocapnidine 2b in 93% yield, mp 125-126°C (lit 126-127°C), $[\alpha]_D^{25} +384^\circ$ (+385,4°). Methylation of (+)-2b with diazomethane gave (+)-sarcocapnine 2a in 97% yield as an oil, which was crystallized as hydrochloride, mp 212-213°C (lit 213-215°C), $[\alpha]_D^{25} +217^\circ$ (lit 218°).

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

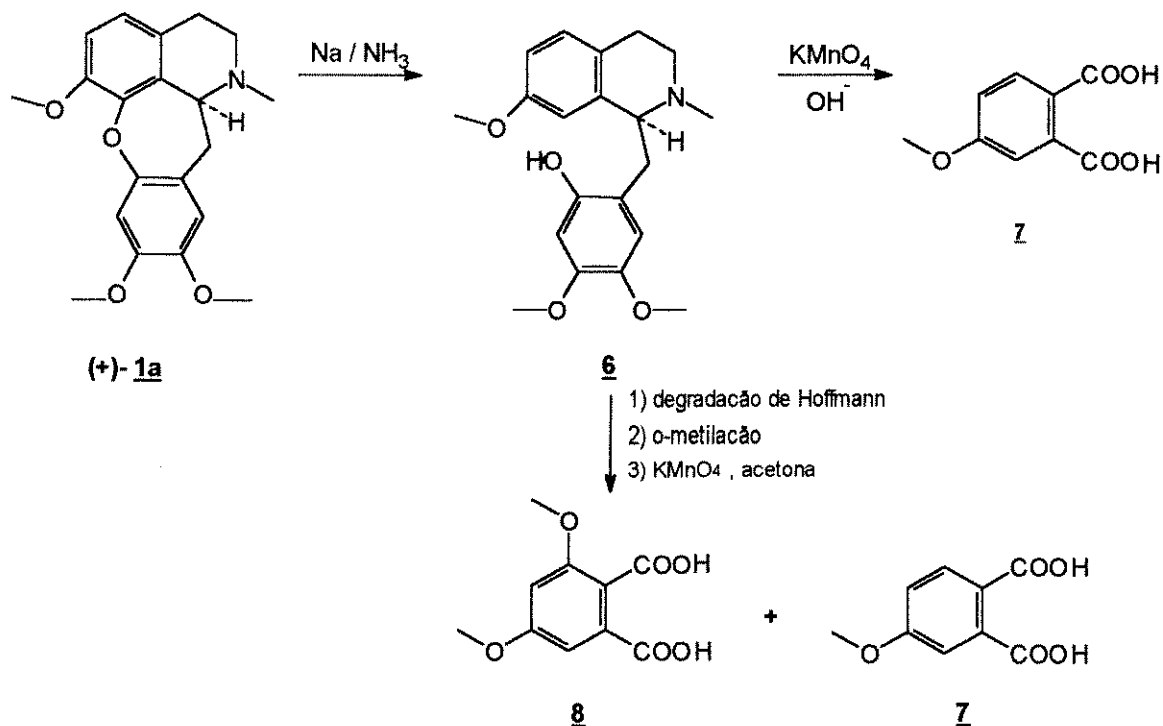
1.1 - ALCALÓIDES CULARÍNICOS

O acoplamento oxidativo intramolecular de benzilisoquinolinas do tipo 4, em plantas, leva à formação de bases tetracíclicas chamadas de alcalóides cularínicos e representados pela estrutura 5(1). As cularinas são um grupo de alcalóides isoquinolínicos, as quais incorporam um sistema diidroxepina no esqueleto molecular. Se o nitrogênio for secundário, os alcalóides podem ser chamados de norcularinas. A ocorrência dos alcalóides cularínicos, na natureza, é principalmente associada com a família Fumaraceae(2,3).



Foi Manske(4), em 1938, o primeiro a isolar o alcalóide (+)-cularina 1.a, figura 1, de plantas pertencentes ao gênero *Dicentra* e *Corydalis*, mas sua estrutura foi deduzida em 1950(5) após uma série de reações degradativas, onde quebrou-se a ligação aril-éter, com sódio e amônia líquida, para gerar a benzilisoquinolina 6. Esta foi degradada para os ácidos 4-metoxiftálico 7 e 2,4,5-trimetoxibenzóico 8, esquema 1(6).

Esquema 1



O isolamento dos ácidos 7 e 8 ajudou a estabelecer as posições dos substituintes metoxilas e a feição estrutural restante da cularina derivou-se de uma consideração da natureza dos produtos de degradação⁽¹⁾. Após estudos de RMN e análises cristalográficas concluíram que o centro assimétrico possui configuração S, que o anel C possui conformação de barco torcido e que o oxigênio funciona como um arco de ligação, figura 1⁽²⁾.

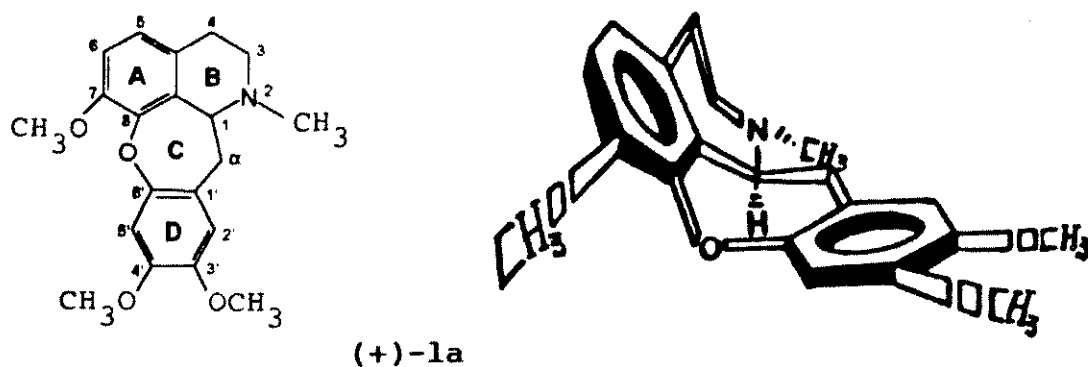
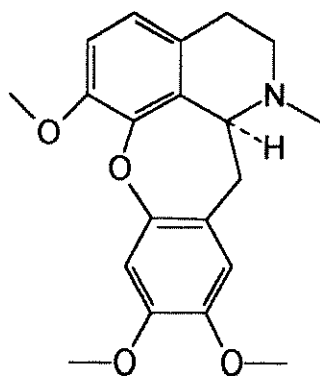
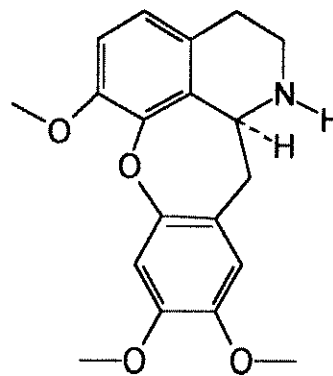


Figura 1 - Estrutura da (+)-Cularina 1.a⁽²⁾.

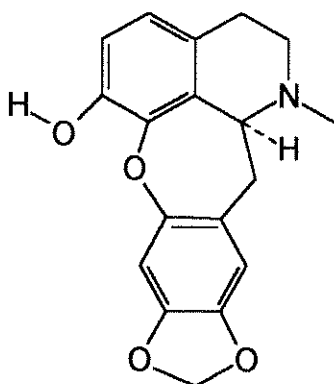
Os quatro alcalóides do grupo cularínico completamente caracterizados são: cularina, cularimina, cularicina e cularidina, figura 2⁽¹⁾.



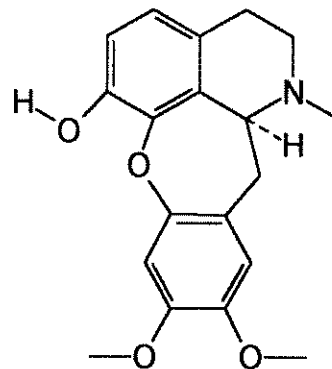
(+)- cularina 1a



(+)- cularimina 9



(+)- cularicina 10



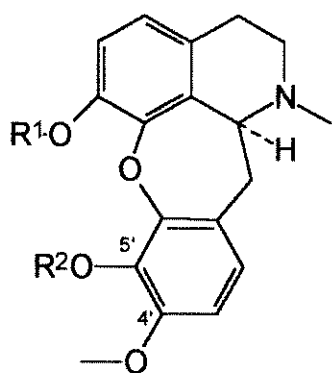
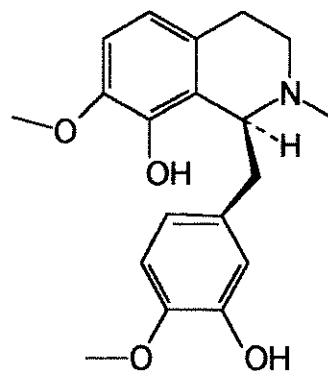
(+)- cularidina 11

Figura 2 - Alcalóides do grupo cularínico⁽¹⁾.

A estrutura destes alcalóides apresenta dois pontos característicos. O primeiro é a substituição em C-7 e C-8 no núcleo isoquinolínico e o segundo é o anel oxepina, formado por uma ligação diaril-éter intramolecular entre o anel A do núcleo isoquinolínico e o grupo 1-benzil, figura 1.

As cularinas possuem atividade relaxante muscular devido ao bloqueio da transferência de cálcio através da membrana celular. O aumento do grau de metilação dos grupos hidroxílicos aumenta a atividade relaxante e isto pode ser atribuído ao alto caráter lipofílico da molécula⁽⁷⁾.

Campello e outros⁽⁸⁾ isolaram da *Sarcocapnos enneaphylla*, em 1982, a (+)-sarcocapnina 2a, o primeiro alcalóide cularínico do tipo cancentrina. A monofenólica (+)-sarcocapnidina 2b e a difenólica (+)-claviculina 2c, são os posteriores exemplos deste tipo de cularinas substituídas em C-7, C-4' e C-5', as quais são chamadas de isocularinas⁽⁹⁾. Estes dois últimos foram isolados junto com a (+)-crassifolina 3 e outros alcalóides cularínicos da *Sarcocapnos crassifolia* e da *Corydalis claviculata* pelos grupos de Boente⁽¹⁰⁾ e Blaschke^(11,12).

2**(+)-**3

- a) (+)-sarcocapnina : $R^1=R^2=CH_3$
 b) (+)-sarcocapnidina: $R^1=CH_3$; $R^2=H$
 c) (+)-claviculina: $R^1=R^2=H$

1.1.1 - Alcalóides Isoquinolínicos

A descoberta da (+)-cularina 1.a, um composto que possui a rara substituição em C-7 e C-8, no anel A, figura 1, atraiu a atenção de vários químicos que queriam formular um esquema biossintético e executar biogeneticamente um modelo de síntese para tal composto⁽⁹⁾.

As cularinas e outros compostos que fazem parte do grupo dos alcalóides isoquinolínicos são derivados de benzilisoquinolinas^(13,14), figura 3.

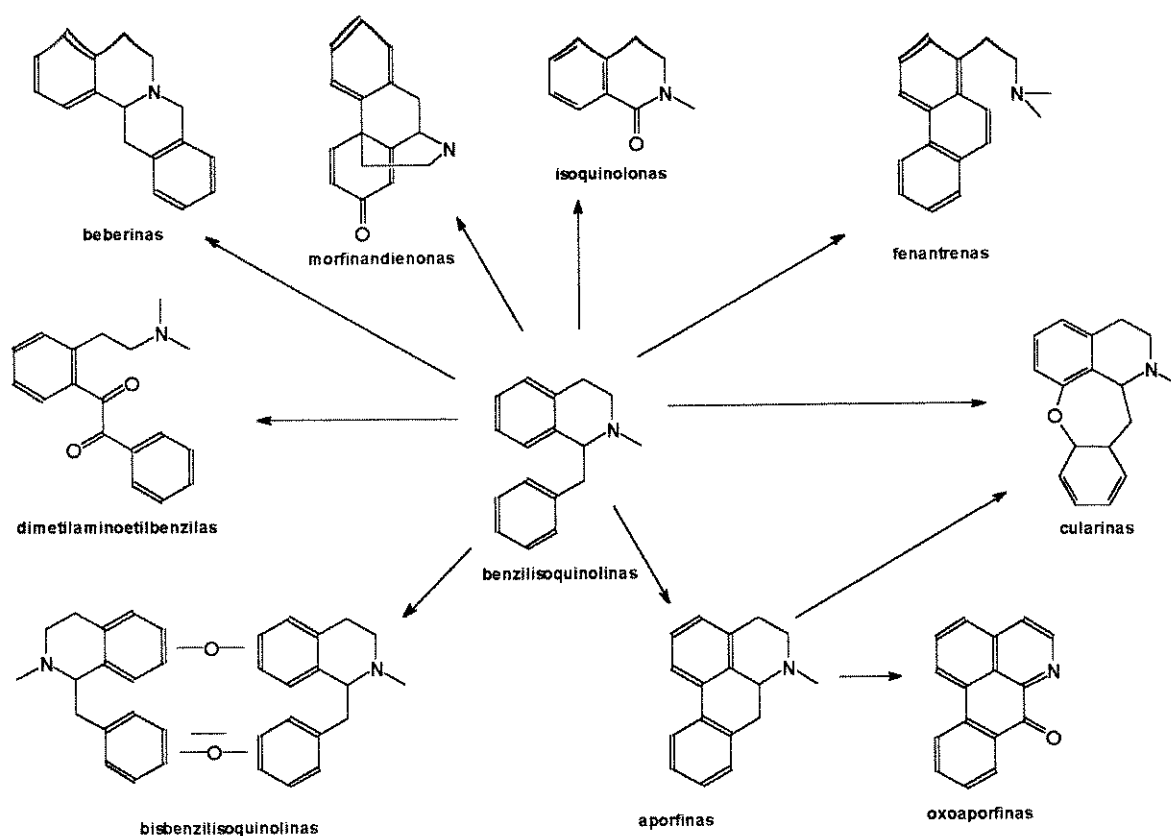
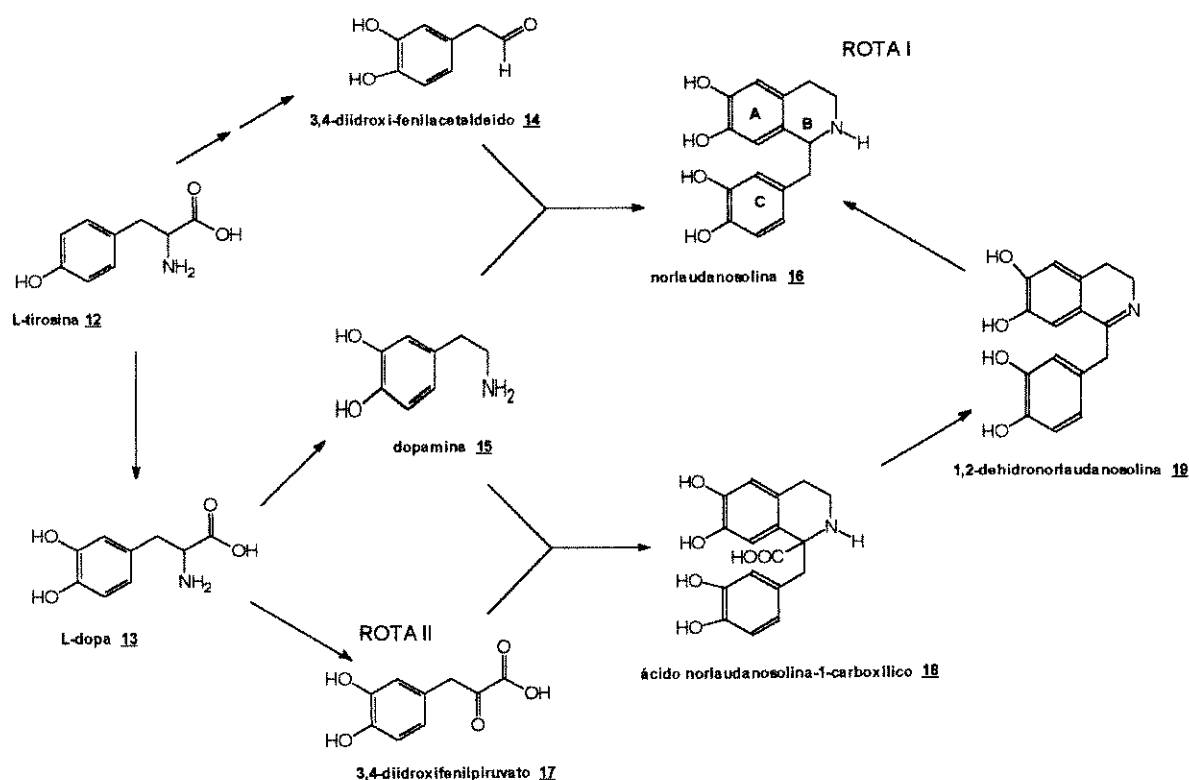


Figura 3 - Alcalóides isoquinolínicos encontrados na *Annonaceae*⁽¹⁴⁾.

A reação inicial na biossíntese da benzilisoquinolina 16, esquema 2, é a condensação de duas unidades aromáticas (ambas derivadas da tirosina), o 3,4-diidroxifenilacetaldeído 14 e a dopamina 15, rota I^(13,14).

Esquema 2



Esta rota sintética foi modificada quando postulou-se que a DOPA 13 era mais facilmente convertida no ácido pirúvico substituído 17 que no aldeído 14 e, sua condensação com a dopamina 15 produzia o ácido norlaudanosolina-1 carboxílico 18, o qual sofre uma subsequente descarboxilação com a eventual formação da norlaudanosolina 16, rota II(13,14).

Devido à freqüente ocorrência de núcleos isoquinolínicos em alcalóides, teve-se um interesse considerável na síntese de derivados isoquinolínicos. Vários métodos foram observados, mas somente três obtiveram maior popularidade: a reação de Bischler-Napieralski(15), Pomeranz-Fritsch(15,16) e a de Pictet-Spengler(15,17).

Os esqueletos isoquinolínicos, figura 4, quando funcionalizados, são usados na preparação de numerosos alcalóides e substâncias com pronunciada atividade biológica(15).

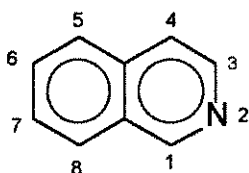
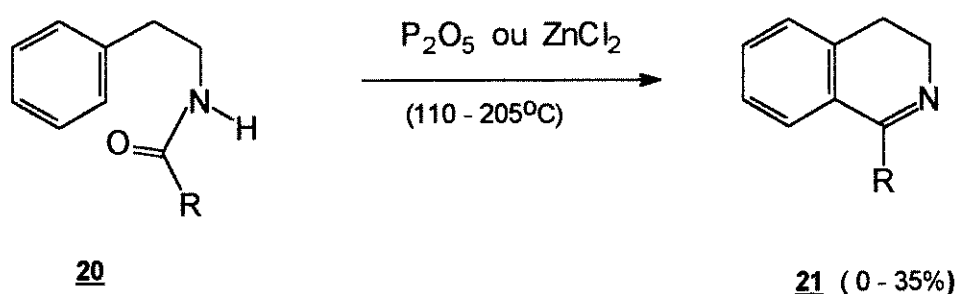


Figura 4 - Esqueletos isoquinolínicos⁽¹⁵⁾.

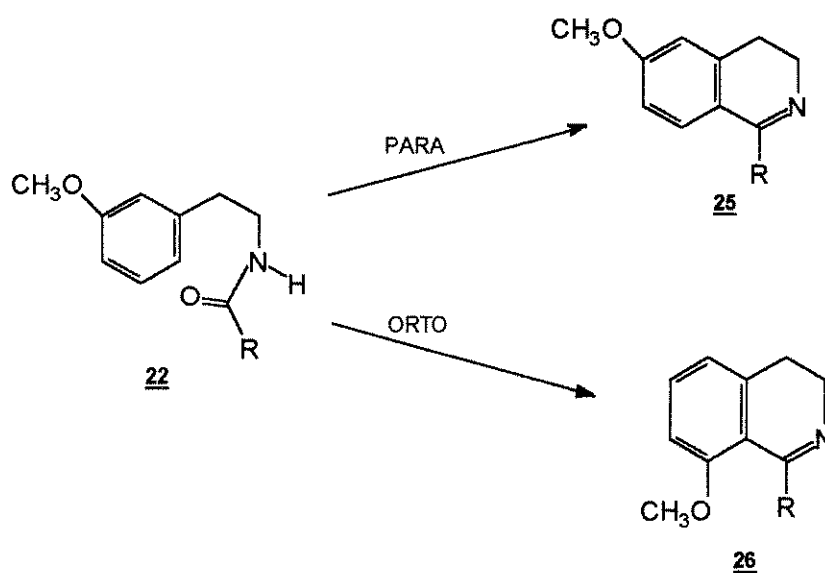
A reação de Bischler-Napieralski⁽¹⁵⁾ consiste na ciclodesidratação de β -fenetilamidas 20 para produzir 3,4-diidroisoquinolinas do tipo 21, esquema 3, por aquecimento a altas temperaturas (110-205°C) com pentóxido de fósforo ou cloreto de zinco anidro. Nenhum rendimento foi dado na descoberta da reação mas os trabalhos posteriores mostraram que os rendimentos são muito baixos (0-35%) nas condições empregadas na reação. As modificações empregando-se baixas temperaturas e agentes condensantes brandos melhoram a reação e o método tornou-se mais usado nas sínteses de derivados isoquinolínicos.

Esquema 3



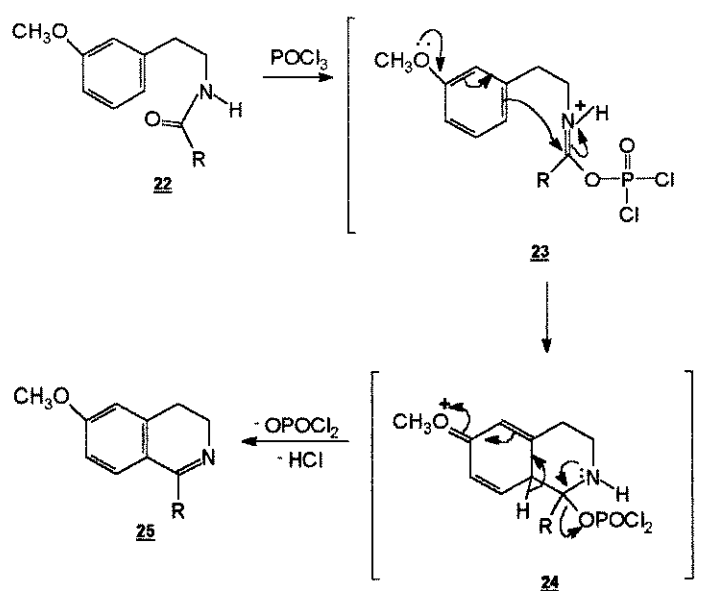
A ciclização de uma *meta*-metoxi- β -fenetilamida 22, gera a 6-metoxi 25 ou 8-metoxi-3,4-diidroisoquinolina 26, esquema 4, dependendo da direção de fechamento do anel. Quando a posição *para* do grupo metoxila estiver livre, este será o ponto de fechamento, levando à formação do derivado 6-metoxi-3,4-diidroisoquinolina 25.

Esquema 4



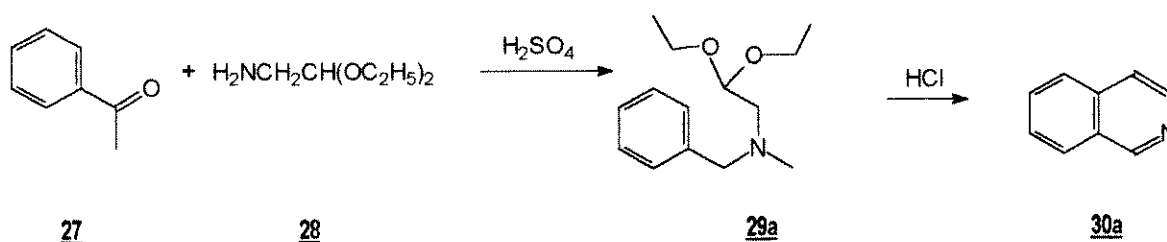
A formação de 25 resulta de um ataque nucleofílico do anel aromático sobre o carbono imínico numa reação catalisada por ácido, esquema 5(15).

Esquema 5



A reação de Pomeranz-Fritsch⁽¹⁵⁾ consiste na ciclização de um benzalaminoacetal 29, esquema 6, resultando na formação do núcleo isoquinolínico 30.

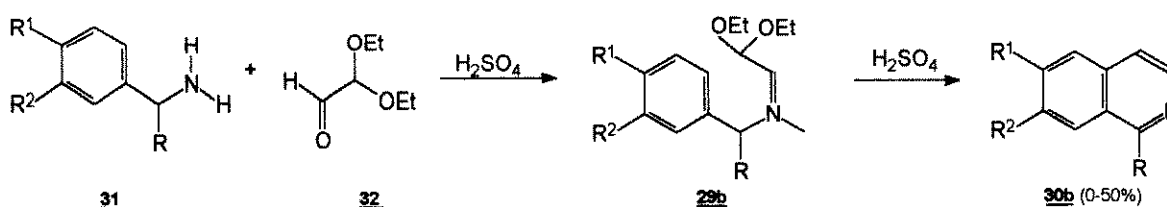
Esquema 6



O processo de ciclização é conduzido em dois estágios: no primeiro, a condensação de 27 e 28 leva ao benzalaminoacetal 29 e no segundo ocorre o fechamento do anel para formar a isoquinolina 30. Na primeira etapa, onde a base de Schiff é formada pela reação entre um aldeído aromático e um aminoacetal, o rendimento é geralmente alto⁽¹⁵⁾. Uma rota alternativa envolve a condensação da correspondente benzilamina com glioxal semiacetal, esquema 7⁽¹⁶⁾.

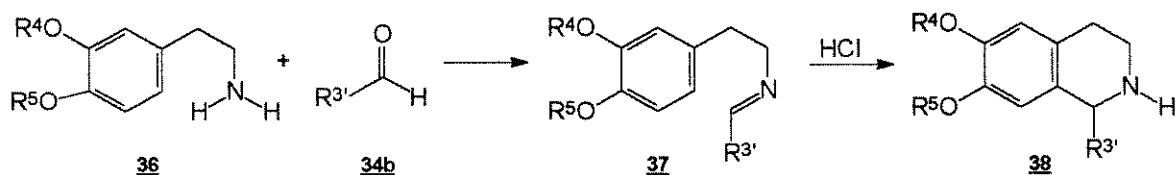
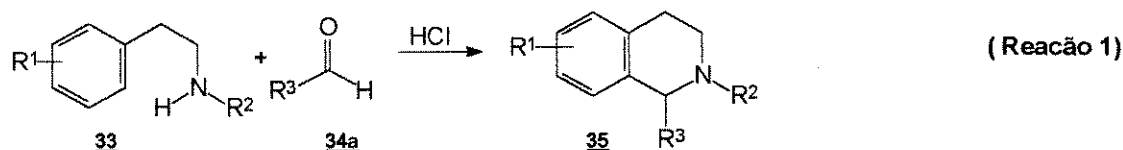
A ciclização do benzalaminoacetal 29, preparado por ambas as maneiras, esquemas 6 e 7, é efetuada em ácido sulfúrico, ou em uma mistura de ácido sulfúrico com outros reagentes ácidos. A temperatura da reação varia de 0°C ou menos (com núcleos reativos tais como alquoxi ou hidroxibenzalaminoacetais) para $150\text{--}160^\circ\text{C}$ (com núcleos não reativos tais como halobenzalaminoacetais). O rendimento da isoquinolina ciclizada é muito variável ($0\text{--}50\%$)^(15,16).

Esquema 7



A reação de Pictet-Spengler^(15,17), na sua forma simplificada, consiste na condensação de uma β -ariletilamina 33, com um grupo carbonílico 34.a na presença de ácido, para produzir uma 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina 35, consistindo num exemplo especial da reação de Manich, esquema 8 (reação 1). A reação foi imediatamente extendida por Decker para a condensação de β -fenetilaminas com vários aldeídos incluindo o formaldeído. Decker conduziu a reação em duas etapas, esquema 8 (reação 2). O intermediário azometina 37 é raramente isolado, embora ele seja freqüentemente formado antes da adição do agente condensante. A temperatura da reação varia de 25-130°C e o rendimento da 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina é na maioria das vezes menor que 50%.

Esquema 8

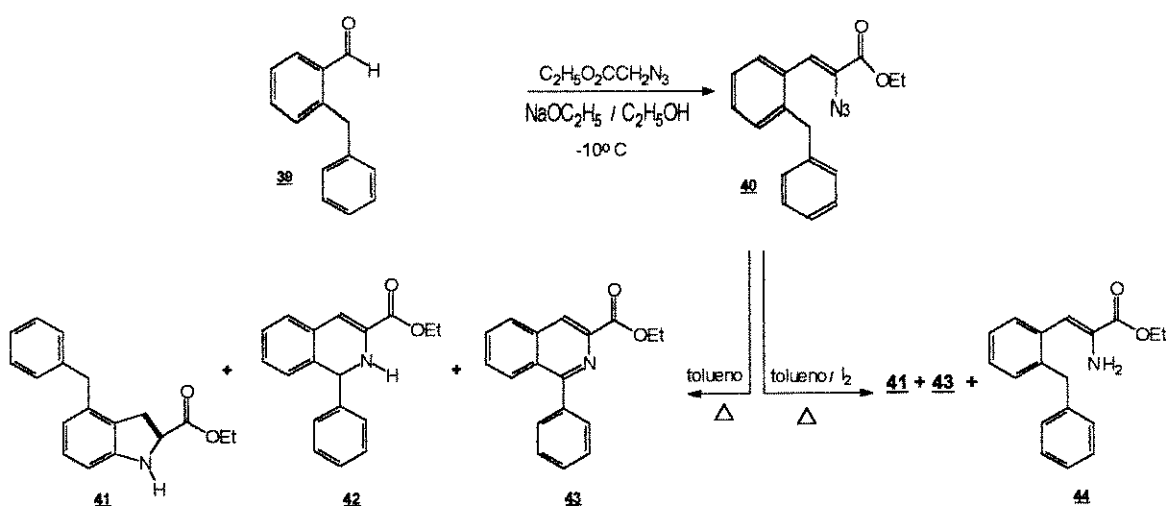


Dependendo dos substituintes no anel aromático e das drásticas condições empregadas, os produtos das reações de Bischler-Napieralski, Pomeranz-Fritsch e Pictet-Spengler podem ser obtidos com rendimentos acima de 80%.

Hickey, Moody e Rees⁽¹⁸⁾ desenvolveram sínteses de isoquinolinas sob condições neutras, as quais envolvem uma decomposição térmica branda de azidocinamatos.

A decomposição térmica branda em tolueno ou xileno, sob refluxo, do azidocinamato 40, preparado do correspondente aldeído e azidoacetato de etila, esquema 9, produz indóis com bons rendimentos, quando uma das posições orto não for substituída, e isoquinolinas quando possuir um grupo *orto* metil ou metileno.

Esquema 9



Na presença de iodo, o qual favorece um processo do tipo radicalar, o rendimento da isoquinolina aumenta e sua formação pode competir com a formação do indol na posição *orto* livre. O iodo também pode catalisar a formação de enaminas através do processo de abstração de hidrogênio^(19,20).

A decomposição da azida 40 em tolueno, sob refluxo e nitrogênio, forneceu três produtos: o 4-benzilindol 41 (42%), a 1,2-diidroisoquinolina 42 (26%) e a isoquinolina 43 em traços (2%).

Quando a decomposição da azida 40 foi feita na presença de iodo (0,1 mol equivalente), mudou-se a razão dos produtos obtidos: houve aumento no rendimento da isoquinolina 43 (40%) e uma grande redução no rendimento do indol 41. Não houve formação da 1,2-diidroisoquinolina 42 apesar da enamina 44 ter sido isolada e caracterizada

como um derivado N-acetil. Acredita-se que a enamina 44 esteja sendo formada de um intermediário nitreno pela abstração de hidrogênio da 1,2-diidroisoquinolina 42⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

A partir de meados da década de 1980, começaram a ser desenvolvidos vários métodos de sínteses altamente estereosseletivas de benziltetraidro- isoquinolinas. Apesar da reação de Pictet-Spengler^(15,17) ter sido extensivamente usada na síntese de alcalóides isoquinolínicos, até então não se conhecia nenhum exemplo onde a estereoquímica tinha sido controlada por um auxiliar quiral. Em geral, a síntese Pictet-Spengler envolve a condensação de uma ariletilamina com um aldeído para produzir uma mistura racêmica de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina, esquema 8. Na reação 1, quando R² é um grupo acil contendo um auxiliar quiral, tem-se um bom método de obtenção enantiosseletiva de 1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas⁽²¹⁾. Assim, da condensação do carbamato 45 (preparado de 3,4-dimetoxifenetilamina e cloroformiato de (-)-8-fenilmetila) com o vinil-éter 46⁽²³⁾ obteve-se 68% de rendimento dos diastereoisômeros 47 e 48 na razão de 83:17, esquema 10.

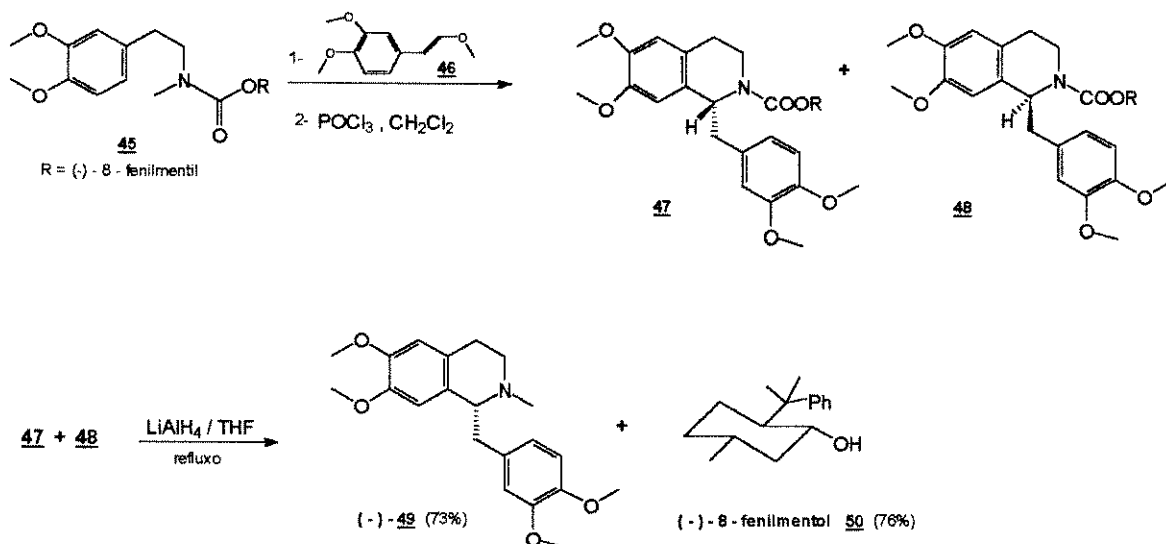
Após o tratamento da mistura de 47 e 48 com hidreto de lítio e alumínio obteve-se a (-)-laudanosina 49 com 73% de rendimento⁽²¹⁾.

As formamidinas quirais têm sido muito exploradas como uma ferramenta para se obter um grande número de alcalóides não racêmicos tais como isoquinolinas, morfínicos, indóis e pirrolidinas. Elas permitem que a reação de formação da ligação assimétrica C-C ocorra na posição α ao grupo amino, esquema 11. Desta maneira, uma grande variedade de (S)-1-alkil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas podem ser formadas com um excesso enantiomérico acima de 90%⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Após o tratamento da mistura de 47 e 48 com hidreto de lítio e alumínio obteve-se a (-)-laudanosina 49 com 73% de rendimento⁽²¹⁾.

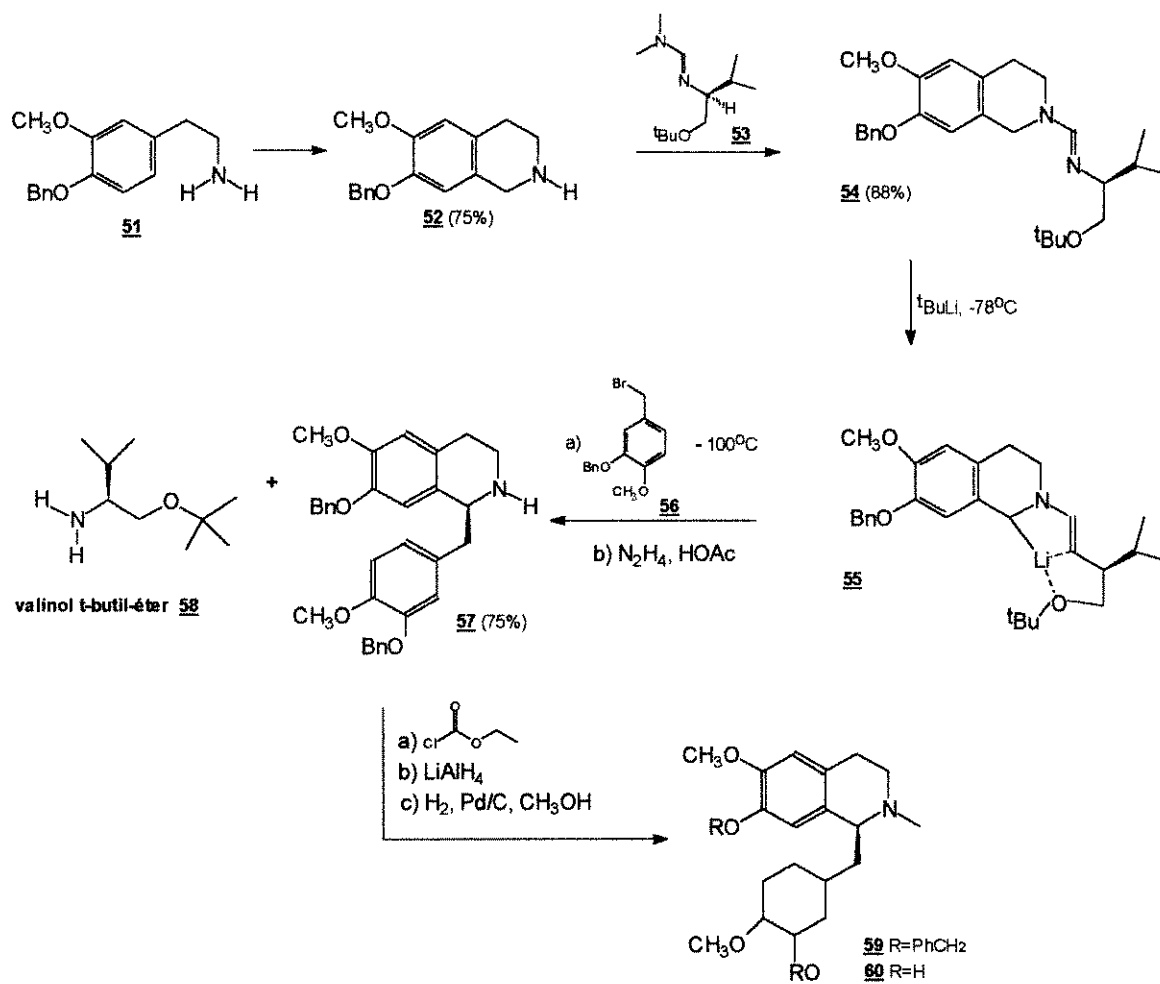
As formamidinas quirais têm sido muito exploradas como uma ferramenta para se obter um grande número de alcalóides não racêmicos tais como isoquinolinas, morfínicos, indóis e pirrolidinas. Elas permitem que a reação de formação da ligação assimétrica C-C ocorra na posição α ao grupo amino, esquema 11. Desta maneira, uma grande variedade de (S)-1-alkil-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas podem ser formadas com um excesso enantiomérico acima de 90%⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Esquema 10



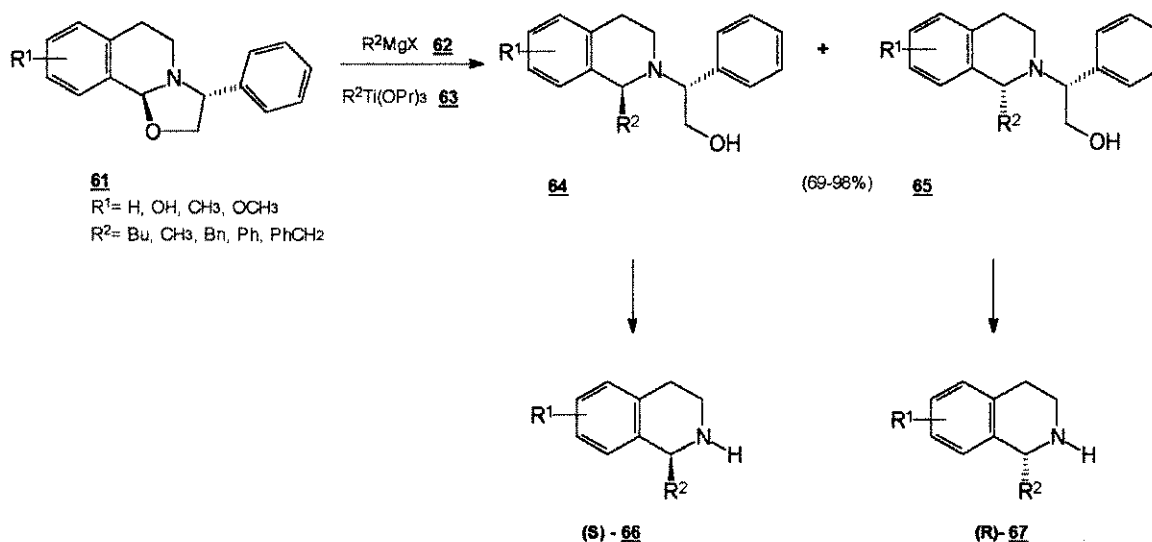
A tetraidroisoquinolina 52 obtida da fenetilamina 51, esquema 11, foi reagida sob aquecimento em tolueno, com o valinol-t-butil-éter formamidina 53 para gerar o composto 54⁽²⁷⁾. A etapa estereosseletiva (etapa chave) foi realizada através do tratamento de 54 com t-butil-lítio a -78°C , gerando-se a espécie litiada 55. Nesta, o brometo de benzila 56 foi introduzido a -100°C e a remoção *in situ* do auxiliar quiral produziu a 1-benzilisoquinolina 57 (70%). A introdução do grupo N-metil foi feita através da redução do derivado formamida para se obter 58, e a hidrogenólise dos éteres benzílicos levou à formação da (+)-reticulina 59⁽²⁷⁾.

Esquema 11



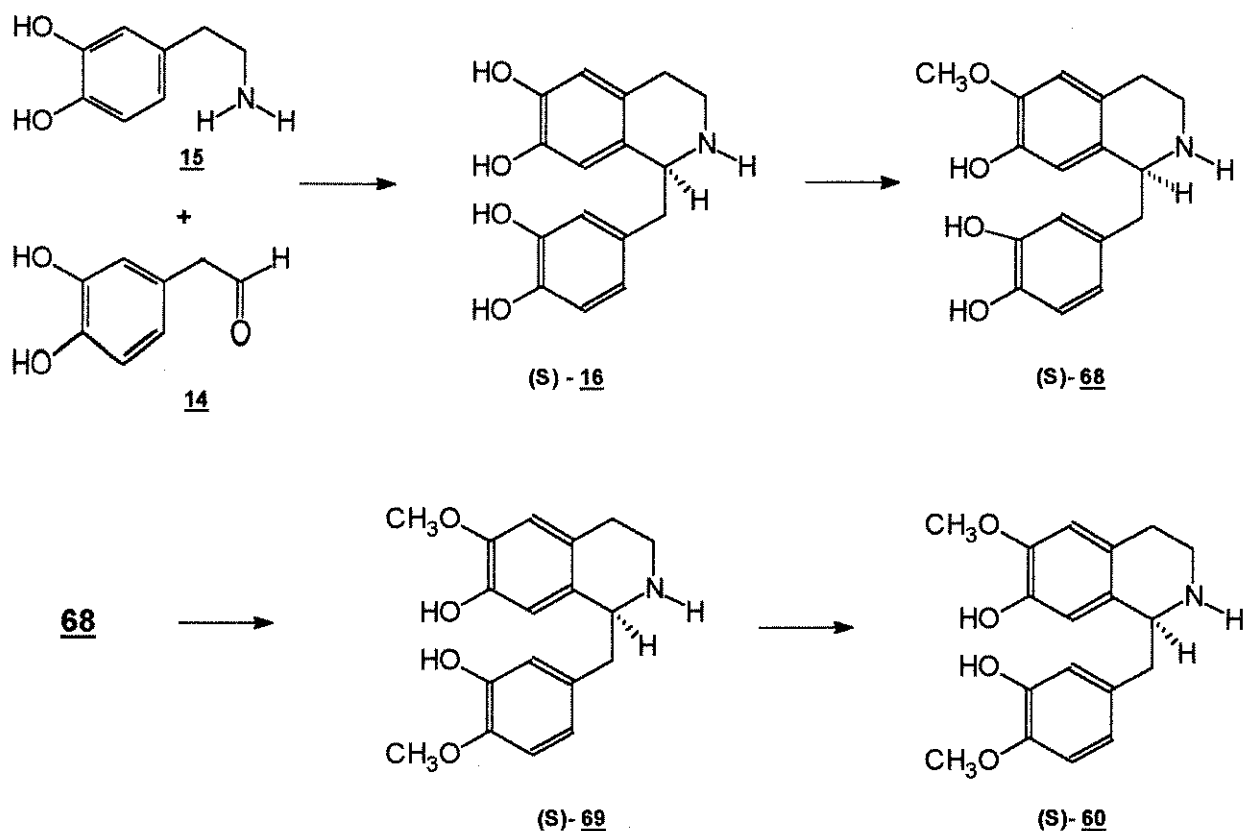
A síntese assimétrica de algumas 1-alquil ou 1-benziltetraidroisoquinolinas enantiomericamente puras tem sido desenvolvida via alquilação ou benzilação de oxazolo-[2,3-a] tetraidroisoquinolinas quirais 61(²⁸), esquema 12. Este reagente sofre uma substituição nucleofílica diastereosseletiva, por uma variedade de reagentes de Grignard 62 ou de compostos alquil ou benziltriisopropoxititânios 63, para gerar os derivados 64 e 65 com um rendimento entre 69-98%. Após a remoção do auxiliar quiral obtém-se as correspondentes (S)-1-alquil ou (R)-1-benziltetraidroisoquinolinas 66 e 67 com rendimentos na faixa de 85%(²⁸).

Esquema 12



Zenk e outros(²⁹⁻³¹) estudaram a condensação estereoespecífica de Pictet-Spengler, catalisada por enzimas, entre a dopamina 15 e o aldeído 14 para se obter benzilisoquinolinas, esquema 13. Nesta, a base tetraoxilada (S)-16 é convertida inicialmente em (S)-68 e depois em (S)-69 pela enzima O-metiltransferase não seletiva, e a reação de N-metilação para gerar a (S)-reticulina 59 é catalisada pela enzima N-metiltransferase estereoquimicamente não específica(³²). Com este estudo Zenk provou que a rota I do esquema 2 é o caminho real na biossíntese de benzilisoquinolinas(¹).

Esquema 13



Os álcoois quirais⁽³³⁾, figura 5, têm sido muito usados como auxiliares quirais de induções assimétricas em vários tipos de aplicações:

- 1) Síntese assimétrica de amino-álcoois, esquema 14 - reação 1. Nesta reação, a redução do fenilglioxalato de 8-fenilmentol **77**, obtido em rendimento quase quantitativo (> 95%) de (-)-8-fenilmentol **50** e cloreto de fenilglioxila **76**, é a etapa chave na obtenção de amino-álcoois⁽³⁴⁾.
- 2) Síntese assimétrica aplicada na alquilação de bases de Schiff quirais derivadas da glicina, esquema 14 - reação 2. Inicialmente ocorre a esterificação das bases de Schiff com álcoois quirais para produzir **82**, e posteriormente este reage com um complexo catalítico de paládio alílico quiral (E^+)⁽³³⁾.

- 3) Síntese assimétrica aplicada em reações de alquilação durante transferência de fase, esquema 14 - reação 3. Nesta reação, o derivado de glicina quiral, o glicinato de (-)-8-fenilmentano-3-il-N-(difenilmetileno) 89 é empregado em reações de alquilação em transferência de fase com iodetos de [^{11}C] metila e [$\alpha\text{-}^{11}\text{C}$] benzila para obter L-[3- ^{11}C] alanina e L-[3- ^{11}C] fenilalanina 90.a e 90.b, respectivamente. As reações são conduzidas num sistema de duas fases, onde o hidróxido de tetrabutilamônio (Q^+OH^-)^(35,36) é o catalisador de transferência de fase.

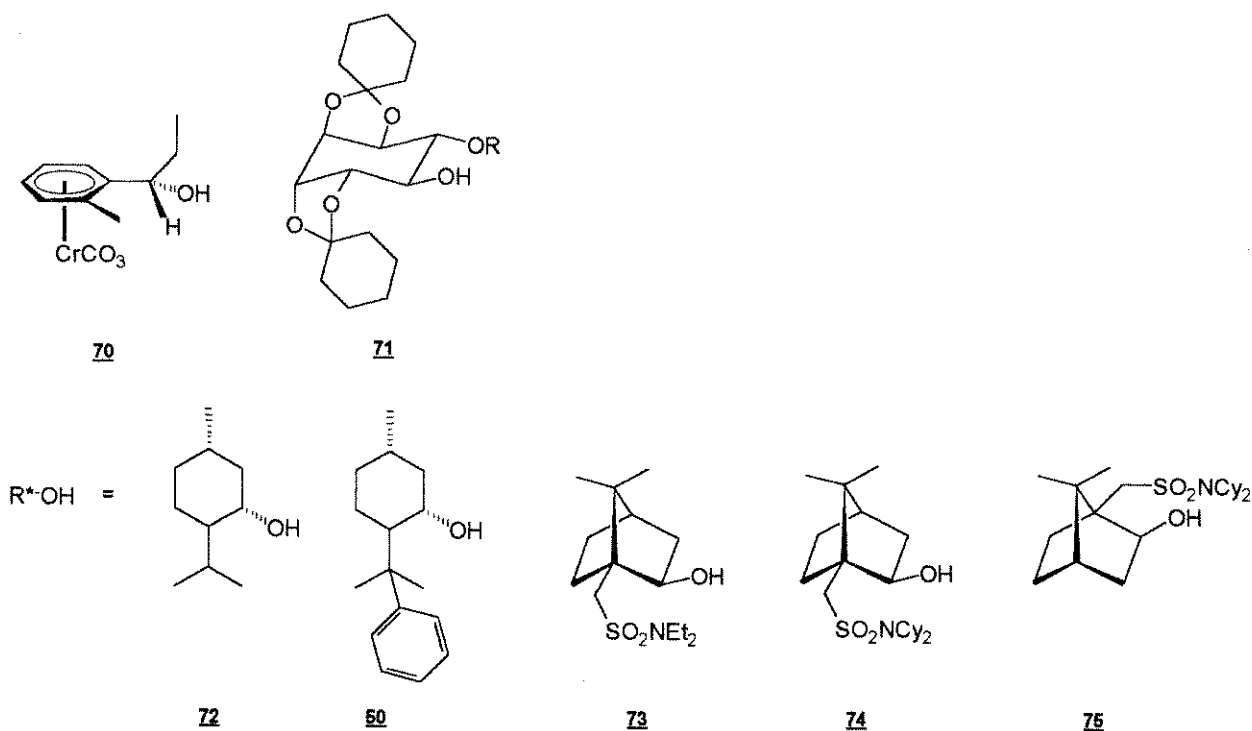
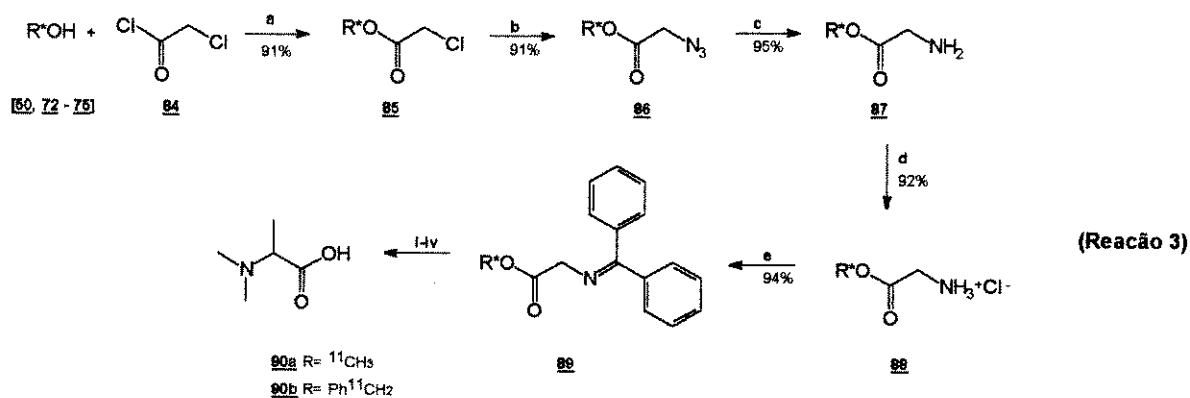
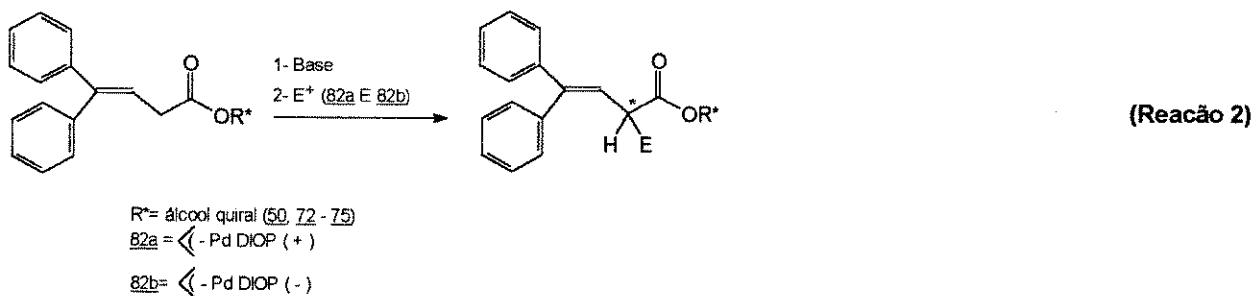
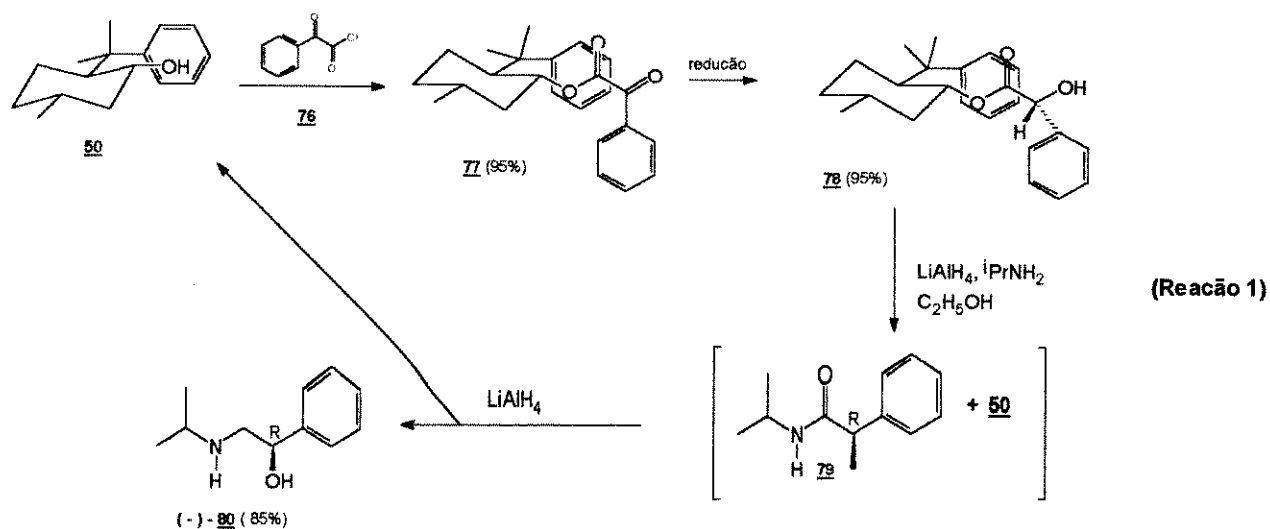


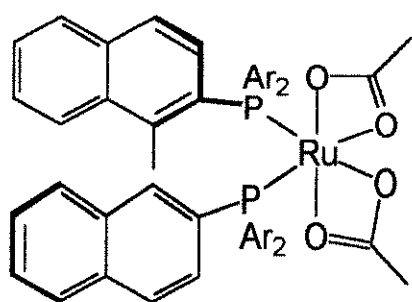
Figura 5 - Álcoois quirais utilizados como auxiliares quirais em sínteses assimétricas⁽³³⁾.

Esquema 14



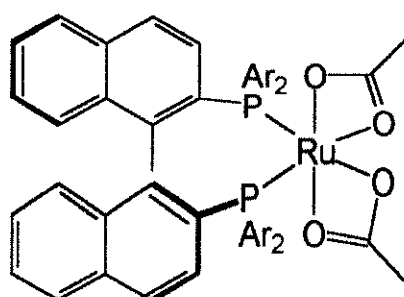
REAGENTES: a) PhNEt₂, éter, refluxo, 3-48 h; b) NaN₃, acetona/ H₂O 6:4 refluxo (30-40 h); c) H₂, Pd/BaSO₄ cat., MeOH (24-48 h); d) HCl gas., Et₂O, 2 h; e) Ph₂C=NH, CH₂Cl₂, 24 h, temperatura ambiente; f) hidróxido de tetrabutílamônio aq. / CH₂Cl₂; g) i) R₁; ii) NH₂OH; iv) OH⁻

Os complexos de $\text{RuX}_2[(R)\text{- ou (S)-BINAP}]$ ($X =$ ligante aniônico), figura 6, catalisam as hidrogenações enantiosseletivas (sob pressões elevadas) de 2-acil-1-alquilideno-1,2,3,4-tetraidroisoquinolinas 93, as quais dão origem a vários alcalóides isoquinolínicos quirais em rendimentos quase quantitativos, esquema 15⁽³⁷⁾.



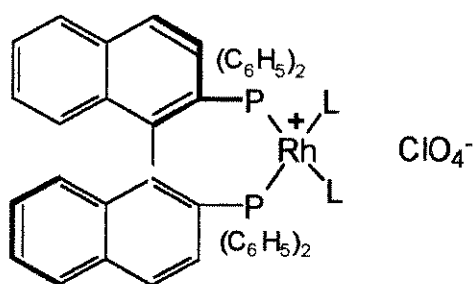
(R)- 91a Ar = C_6H_5

(R)- 91b Ar = $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$



(S)- 91a Ar = C_6H_5

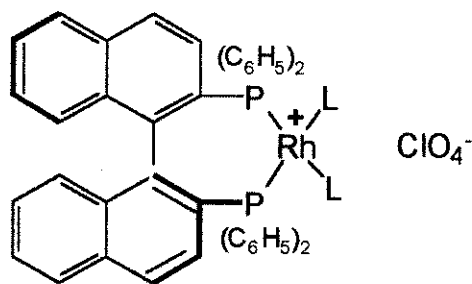
(S)- 91b Ar = $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$



(R)- 92a L-L = 1,5-ciclooctadieno

(R)- 92b L = CH_3OH

(R)- 92c L-L = (R)- BINAP



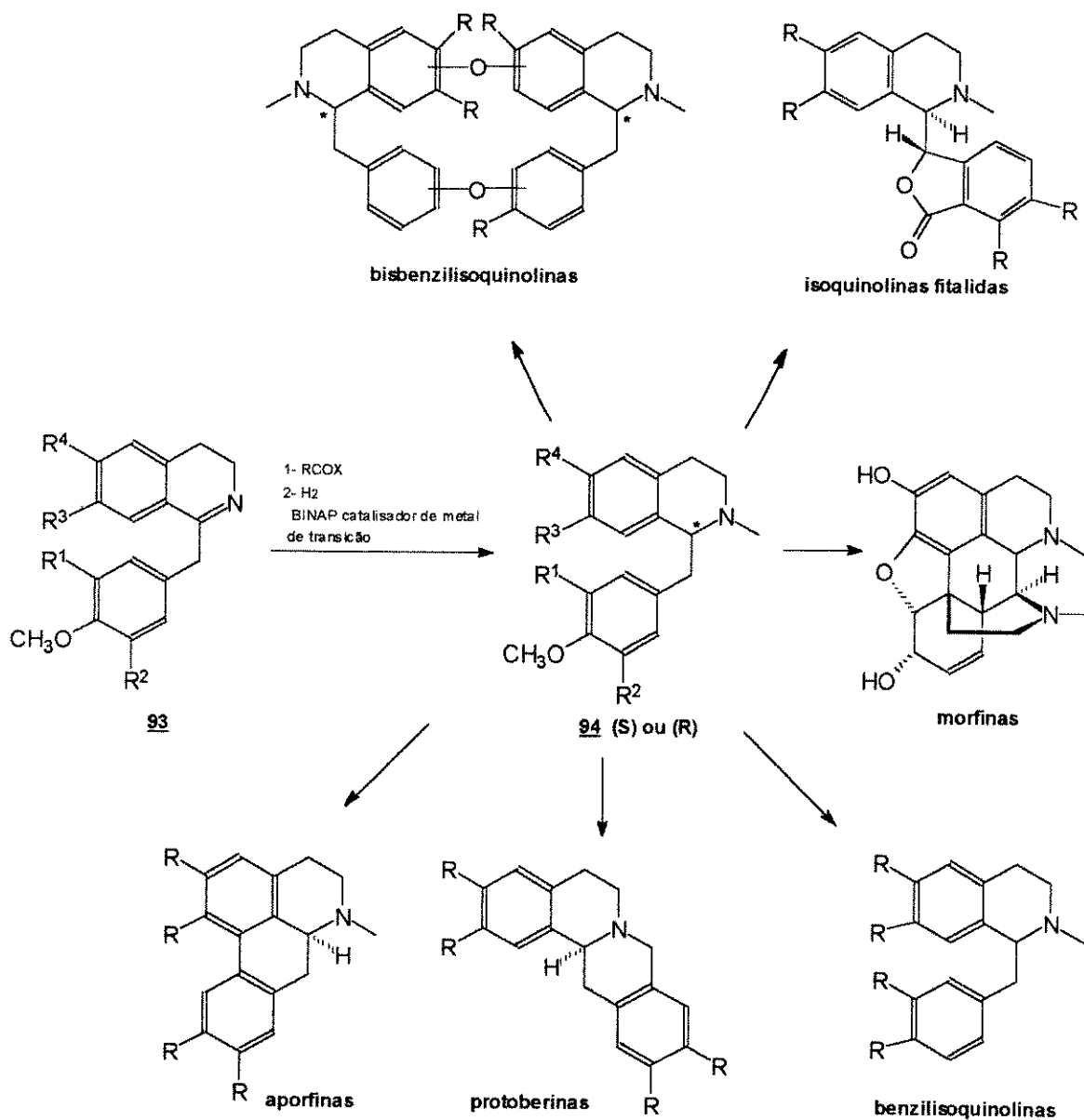
(S)- 92a L-L = 1,5-ciclooctadieno

(S)- 92b L = CH_3OH

(S)- 92c L-L = (R)- BINAP

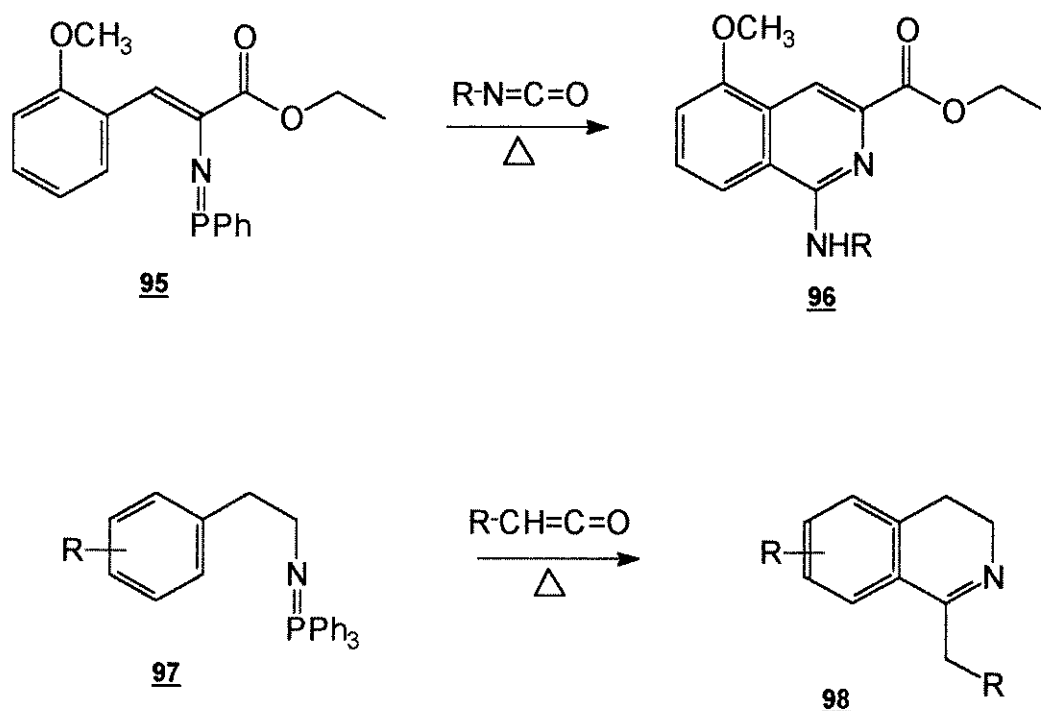
Figura 6 - Complexos de metais de transição utilizados nas sínteses de alcalóides isoquinolínicos quirais⁽³⁷⁾.

Esquema 15



Uma novidade na síntese de núcleos isoquinolínicos, empregada por nosso grupo de pesquisa, é a reação *aza*-Wittig⁽³⁸⁾ entre um iminofosforano e um heterocumuleno, esquema 16. Desta obteve-se as diidroisoquinolinas **96** e **98** com ótimos rendimentos.

Esquema 16



A reação *aza*-Wittig dispensa o uso de reagentes desidratantes fortes (P_2O_5 , H_2SO_4 , $SOCl_2$, etc.) ou ácidos de Lewis, os quais são usualmente empregados nos métodos anteriores de síntese⁽³⁹⁾.

O uso extraordinário de reagentes organofosforados, em geral nas sínteses orgânicas, é devido à facilidade que o fósforo possui em passar de um baixo para um alto número de coordenação [$P(III) \rightarrow P(IV) \rightarrow P(V) \rightarrow P(VI)$] e ocasionalmente voltar para um baixo número de coordenação [isto é, $P(V) \rightarrow P(IV)$]. Os fatores mais importantes são: (a) a alta nucleofilicidade do reagente de fósforo trivalente com respeito a uma grande variedade de eletrófilos; (b) a forte ligação que o fósforo forma com o oxigênio (particularmente $P=O$), enxofre, nitrogênio, halogênios e o carbono; (c) a capacidade que o fósforo possui para estabilizar ânions adjacentes que é melhor ilustrada na síntese da ilida de fósforo⁽³⁸⁾.

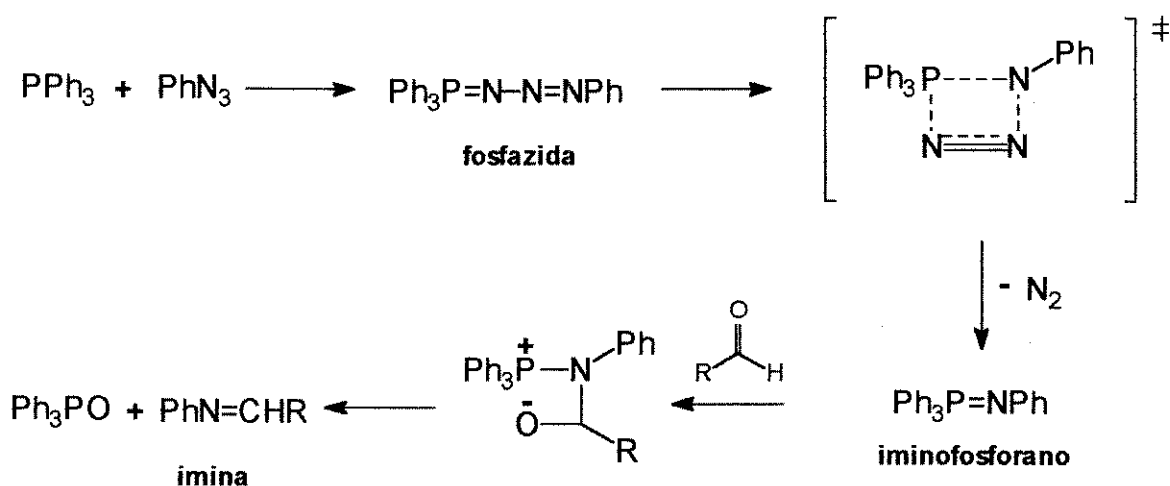
Os iminofosforanos são preparados pela reação de azidas⁽⁴⁰⁾ com reagentes de fósforo (III), esquema 17. Estes compostos de nitrogênio são análogos à ilida de fósforo, isto é:



Descobertos por Staudinger, por volta de 1940, os iminofosforanos sofrem reações com eletrófilos (reação *aza-Wittig*) correspondendo quase exatamente às reações da ilida de fósforo, fornecendo ligações C=N no lugar de C=C, esquema 17. Essa reação é muito usada nas sínteses de vários tipos de compostos heterocíclicos nitrogenados^(38,39).

Esquema 17

Reação de Staudinger



Um método alternativo emprega aminas primárias, as quais reagem com brometo de trifenilfosfina, na presença de trietilamina, para fornecer o brometo de fosfonila e posteriormente o iminofosforano, esquema 18^(38,41,42).

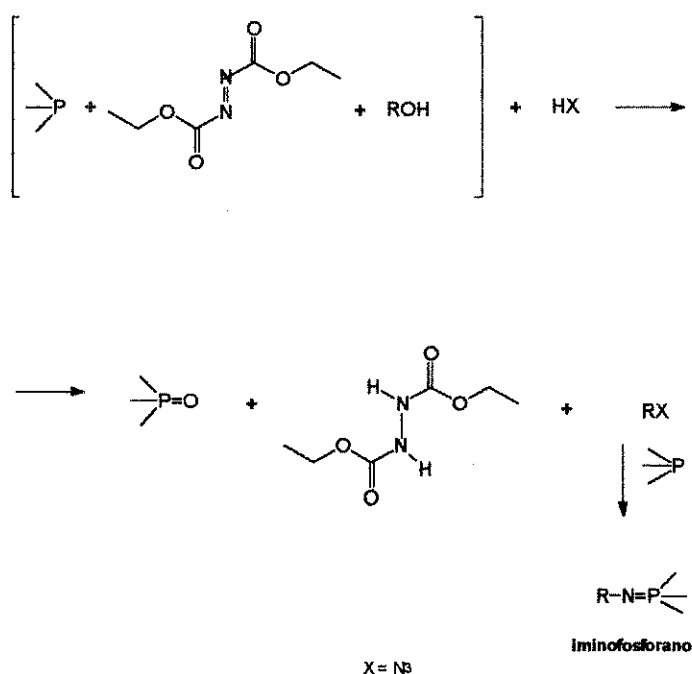
Esquema 18



Os iminofosforanos também podem ser obtidos através da reação de Mitsunobu⁽⁴³⁾, esquema 19. Nesta, ocorre uma reação entre álcoois e componentes ácidos no tratamento com azodicarboxilato de dietila e trifenilfosfina. A reação é feita sob condições neutras e brandas. O sistema trifenilfosfina-azodicarboxilato de dietila tem sido utilizado em sínteses e transformações de várias classes de produtos naturais^(44,45).

Esquema 19

Reação de Mitsunobu

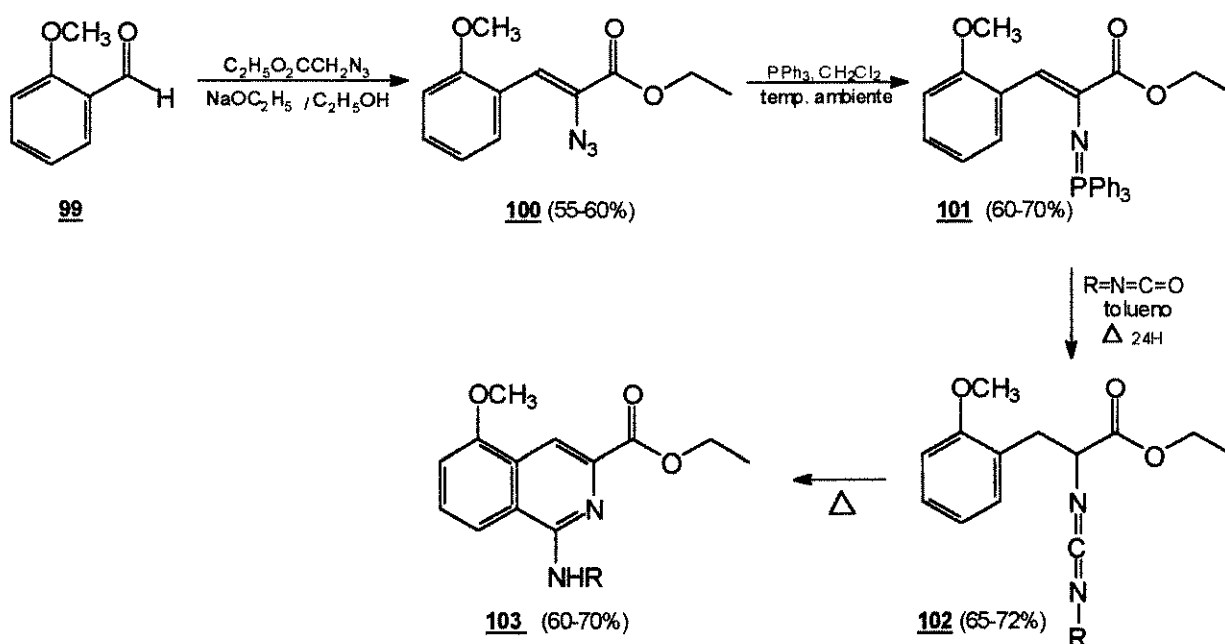


Hoje em dia, os heterocumulenos α,β -insaturados são muito usados como intermediários sintéticos na preparação de compostos heterocíclicos. As reações, especialmente, de cicloadição de tais sistemas heterocumulênicos insaturados como cetenos, isocianatos, isotiocianatos e cetiminas preparam um caminho atrativo para a síntese de uma variedade de heterociclos⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾.

Poucos exemplos de eletrociclização de $6e^- \pi$, induzidos termicamente, de heterocumulenos conjugados têm sido publicados⁽⁴⁸⁾. Foi mencionado somente a ciclização térmica de (β -heteroaril)-vinilcarbodiimidas, estirilcarbodiimidas, estirilisocianatos, β -carbamoilvinilisocianatos e vinilcetenos β -substituídos.

Baseado nestas idéias, fizeram a síntese de isoquinolinas 1,3-dissubstituídas através da eletrociclização de $6e^- \pi$ da carbodiimida conjugada, induzida termicamente. Através da reação de *aza*-Wittig entre o iminofosforano 101 e o isocianato, obteve-se o 2-azoexatrieno 102, contendo uma carbodiimida funcional, a qual sofre ciclização para fornecer o anel isoquinolínico 103, esquema 20⁽⁴⁸⁾.

Esquema 20



A carbodiimida é um intermediário altamente reativo, a qual sofre uma ciclização regioseletiva, seja pelo fechamento heterocíclico do anel seguido pelo deslocamento 1,3 do próton ou, por um ataque nucleofílico do anel aromático no átomo de carbono central da carbodiimida com hibridação $sp^{(48)}$.

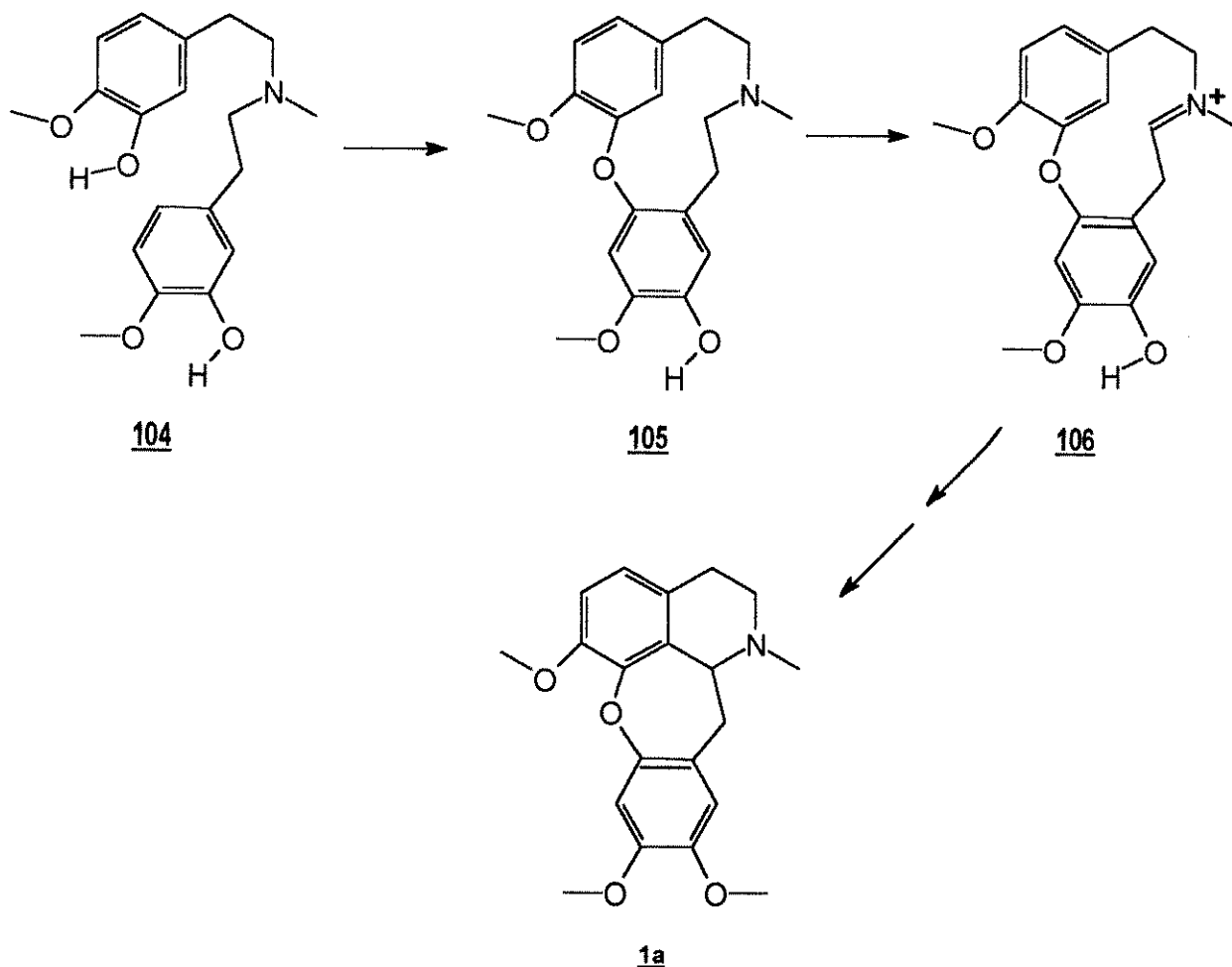
A química das carbodiimidas conjugadas possui uma atenção limitada; foram registradas somente as preparações de carbodiimidas vinílicas e algumas reações de cicloadição intra e intermolecular⁽⁴⁷⁾.

O interesse na síntese de heterociclos, a partir da reação entre iminofosforanos e heterocumulenos, levou à primeira síntese de derivados de piridina pelo fechamento eletrocíclico do anel da carbodiimida conjugada^(46,47), além da síntese de triazóis⁽⁵⁰⁾.

1.2 - BIOGÊNESE E QUÍMICA DOS ALCALÓIDES CULARÍNICOS

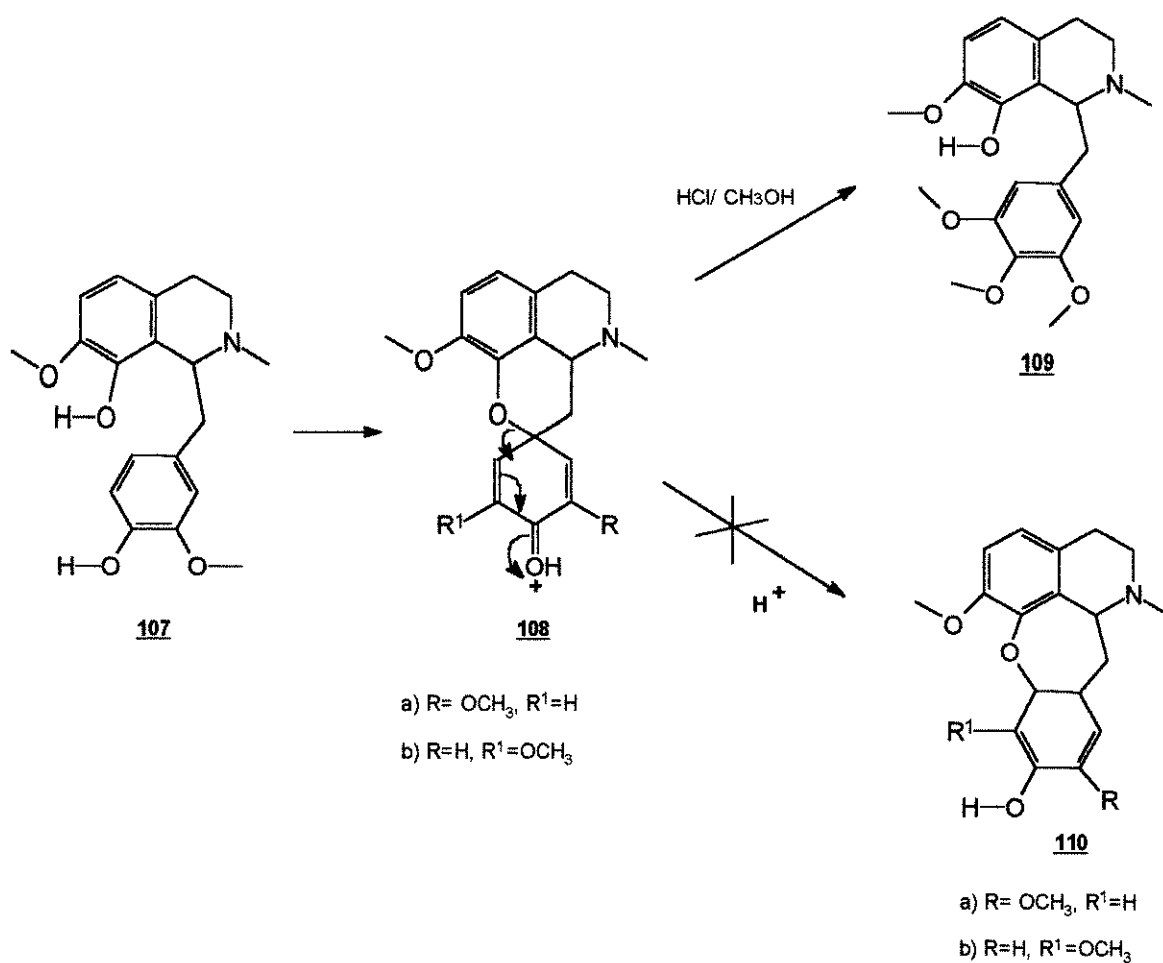
Para a biogênese de alcalóides cularínicos, na natureza, foram propostas três rotas^(2,12,51,52). A primeira ocorre a partir da bisfenetilamina difenólica 104, esquema 21, e envolve uma sequência a qual inclui acoplamento oxidativo fenólico para gerar um anel de onze membros 105, seguida da formação do sistema 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina 1.a através do íon imônio 106. Os dados destes precursores são desconhecidos na natureza.

Esquema 21



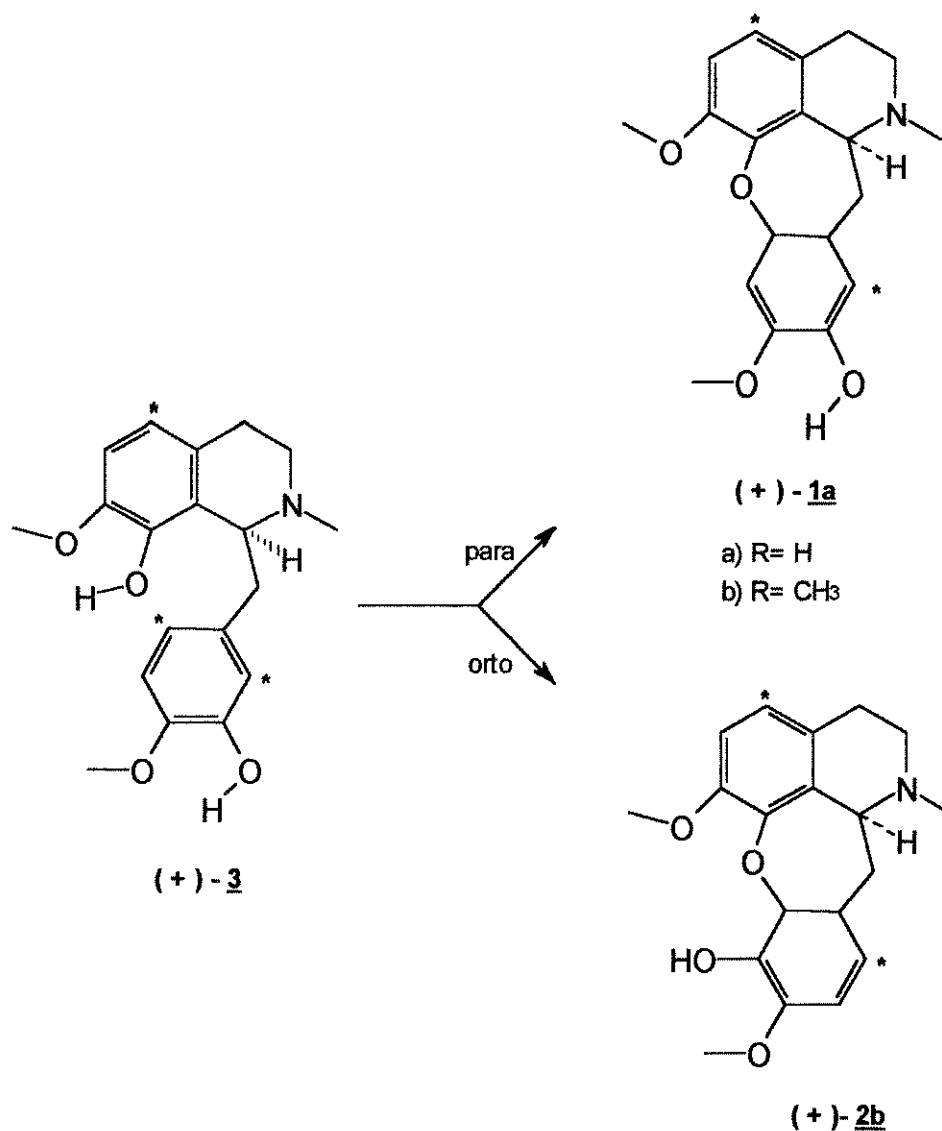
As outras duas rotas iniciam-se com uma tetraidroisoquinolina difenólica. Na primeira, um intermediário, a proclearina **108**, sofre um rearranjo dienona-fenol para fornecer esqueletos cularínicos ou isocularínicos, esquema 22. Não são conhecidos, na natureza, nenhuma proclearina **108** ou cularinas monooxigenadas no anel D. Além disso, nenhuma das proclearinas diastereoisoméricas sintéticas **108.a** e **108.b**, obtidas através do acoplamento oxidativo intramolecular C-O da tetraidroisoquinolina difenólica **107** com $K_3Fe(CN)_6$, foi encontrada para rearranjar-se, em meio ácido, em derivados cularínicos^(2,12,51,52).

Esquema 22



Na segunda, a biogênese da cularina procede pelo acoplamento oxidativo fenólico direto de um outro tipo de composto difenólico, o qual possui os grupos hidroxilas nos carbonos C-8 e C-3' como em 3, esquema 23. Neste, o acoplamento em posição *para* ao C-3' produz o esqueleto da cularina 1.a, enquanto o acoplamento *orto* produz o tipo cancentrina: a isocularina 2(2,9,10,12,51).

Esquema 23



Nos estudos do acoplamento oxidativo fenólico da (+)-crassifolina 3, na presença de $K_3Fe(CN)_6$ esquema 23, notou-se que esta produzia uma mistura de (+)-sarcocapnidina 2.b e (+)-O-desmetilcularina 1.b^(2,9-11,51,53). Blaschke e Scriba⁽¹²⁾ também observaram que quando a (+)-crassifolina 3 era marcada com trítio obtinha-se, do acoplamento oxidativo fenólico, a (+)-cularina radioativa 1.a, provando que a (+)-crassifolina 3 é precursora de alcalóides cularínicos.

1.3 - ACOPLAMENTO OXIDATIVO INTRAMOLECULAR

O acoplamento oxidativo intramolecular de benzilisoquinolinas, figura 3, leva à formação de bases tetracíclicas de alcalóides cularínicos e de vários outros alcalóides isoquinolínicos.

Os acoplamentos oxidativos intramoleculares podem ser fenólicos ou não-fenólicos. Na presença de vários oxidantes químicos ou biológicos, as moléculas combinam-se para formar diferentes produtos, os quais resultam do acoplamento das ligações carbono-oxigênio e/ou carbono-carbono. Estes acoplamentos estão envolvidos na formação natural de diversos compostos tais como ligninas, lignanas, taninos, vários antibióticos e cerca de 10% de todos os alcalóides conhecidos⁽⁵⁴⁾.

A formação de compostos anelares contendo sete ou mais membros tem ocorrido com grande frequência na natureza. Muitos desses compostos possuem os anéis de seis, sete ou mais membros fundidos a um anel benzênico como os alcalóides do grupo isoquinolínico, figura 3, a colchicina 111, kreysigina 112, esteganona 113 e outros, figura 7. (55-57)

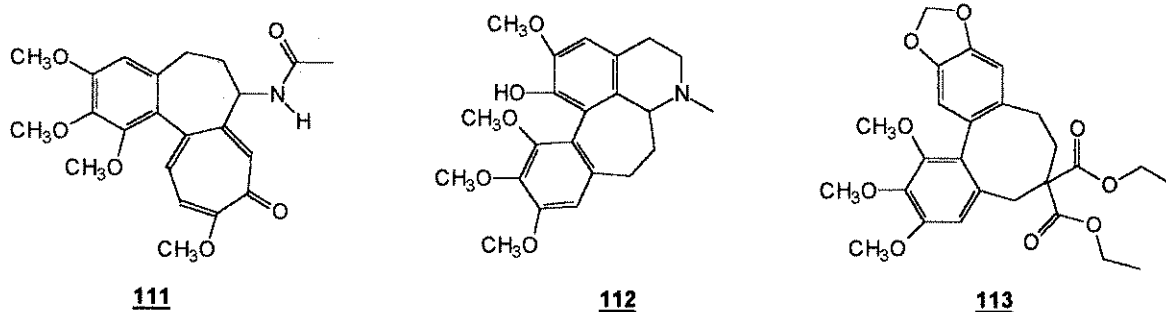


Figura 7 - Alcalóides contendo anéis de sete e oito membros⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

Por outro lado, os anéis de 5 e 6 membros são facilmente formados via substituição eletrofílica intramolecular como: acilações e alquilações de Friedel-Crafts, e ciclizações do tipo Pschorr catalisada por ácido. Infelizmente, a formação de anéis de sete e maiores membros, por esses procedimentos, é muito problemática e tem sido alcançada em apenas

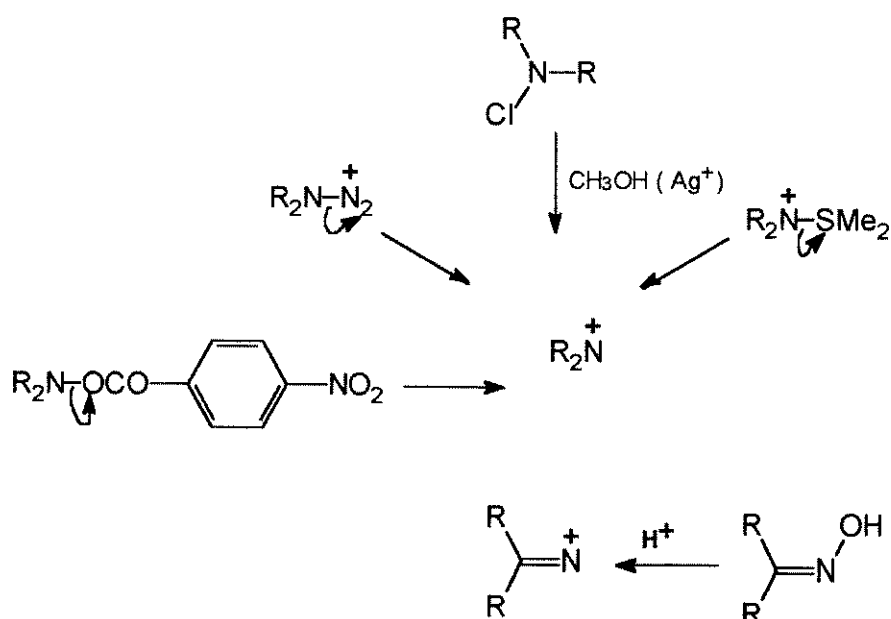
poucos casos e com rendimentos muito baixos. Por este motivo, as reações de acoplamento oxidativo são usadas com muita frequência^(1,2,6).

1.3.1 - Acoplamento Oxidativo Não-Fenólico

Os primeiros e os mais estudados dos intermediários reativos foram os carbenos e os íons carbênios, e estes continuam sendo ativamente focalizados. Nitrenos têm sido muito estudados e sua química tem sido utilizada com grande interesse nas reações de acoplamentos oxidativos intramoleculares^(58,59).

Os íons nitrênicos são gerados principalmente pelo tratamento de oximas ou azidas com ácidos fortes ou pela solvólise de N-cloroanilinas, ou seja, através da heterólise da ligação N-X através de um processo S_N1 , esquema 24.^(40,59,60)

Esquema 24



Espera-se que os íons nitrênicos R_2N^+ , possuam o estado fundamental tripleto, figura 8, a menos que sejam possíveis interações fortemente eletrônicas com os grupos R, ou seja,

se R for um grupo aril ou acil os íons nitrênicos possuirão com certeza o estado fundamental singlete com base nos cálculos semi-empíricos de MNDO^(61,62).

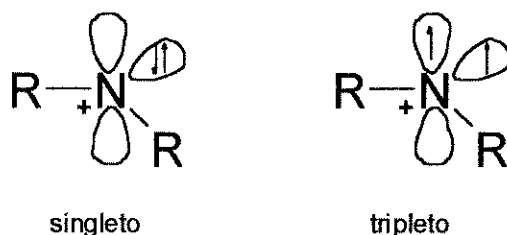
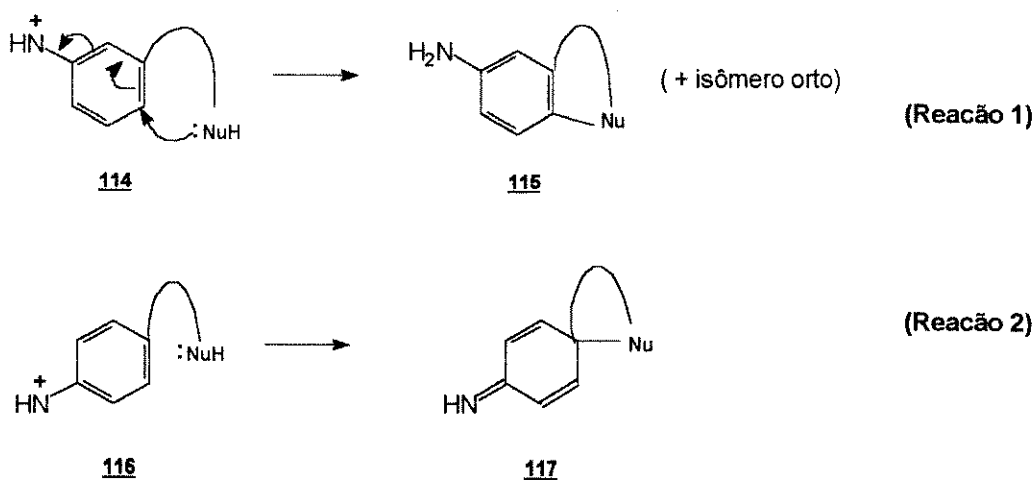


Figura 8 - Estados singlete e tripleto do íon nitrênio⁽⁶¹⁾.

Nos íons arilnitrênicos, apenas 20% da carga positiva está localizada no nitrogênio; com isso, o grupo arila será atacado por nucleófilos. No caso de Ar=fenila, o ataque nas posições *orto* e *para* é esperado para formar intermediários que são conhecidos nas reações de substituição nucleofílica aromática⁽⁶¹⁾.

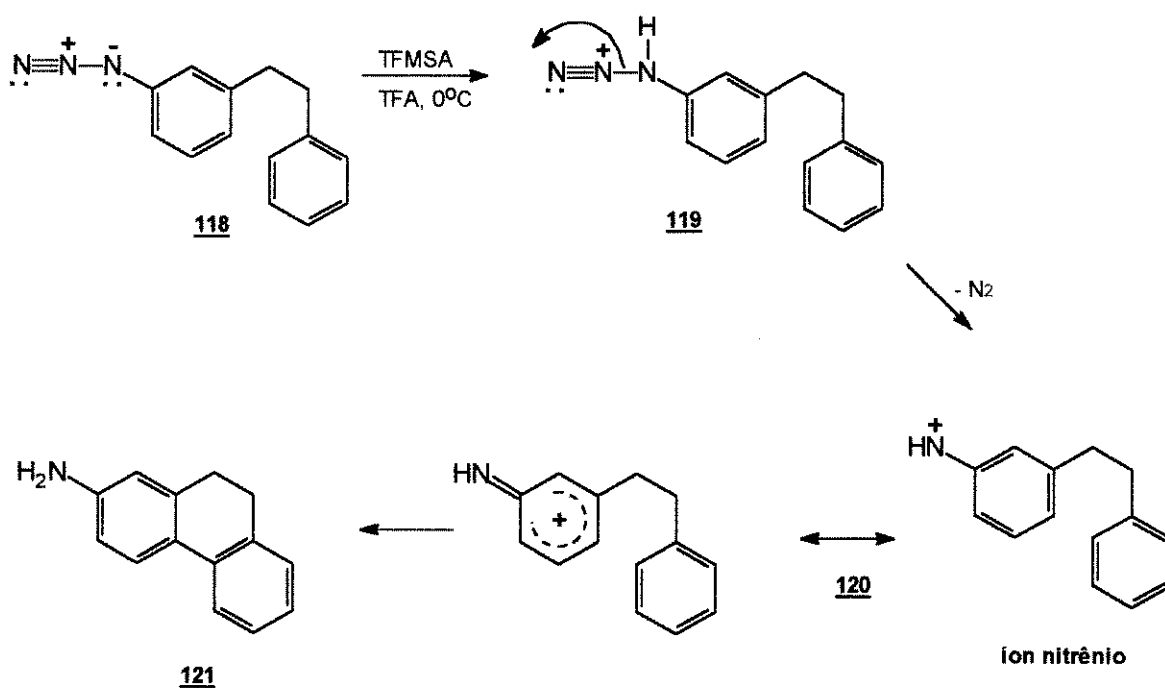
Anéis de seis membros podem ser preparados pela formação intramolecular da ligação C-C. Lactonas de cinco e seis membros também podem ser geradas através da decomposição, catalisada por ácido, de azidas arílicas *meta* substituídas, esquema 25 - reação 1^(61,63,64).

Esquema 25



O ataque nucleofílico em anéis aromáticos de íons arilnitrênicos tem sido muito utilizado. 1-(3-azidofenil)-2-feniletano 118, quando decomposto numa mistura dos ácidos trifluorometanosulfônico ou trifílico (TFMSA, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) e trifluoroacético (TFA, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), esquema 26, forneceu um produto de ataque na posição *para* ao íon fenilnitrênio, o 121. Portanto, os íons arilnitrênicos sofrem ciclização intramolecular levando à formação de uma nova ligação carbono-carbono^(61,64).

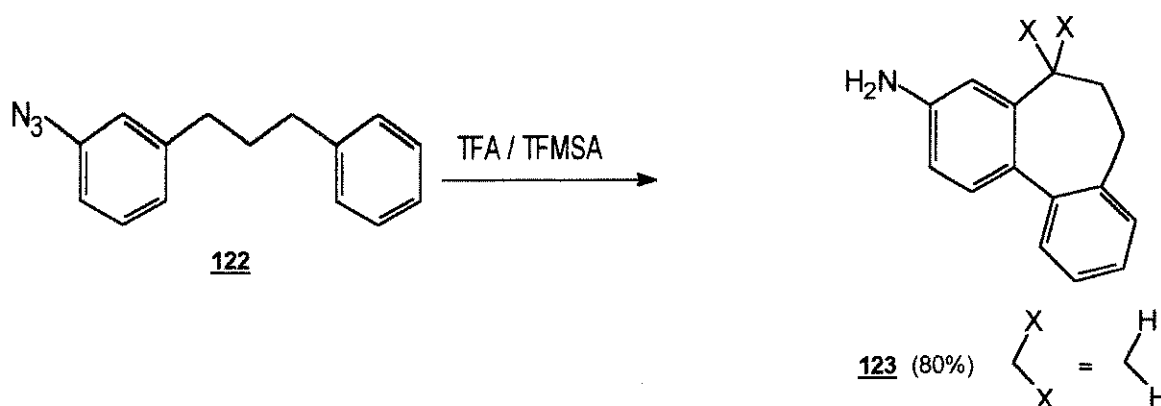
Esquema 26



Ácidos fortes, tais como $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, aceleram bastante a decomposição de azidas fenílicas. Em solução de hidrocarbonetos necessitam-se de temperaturas de 130°C , mas em ácido trifluoroacético a decomposição é completa em apenas 20 minutos a 25°C . Assim, a espécie em decomposição provavelmente será a azida protonada e o íon nitrênio, e não o nitreno, será o produto da segunda etapa da reação^(61,64).

Anéis de sete membros também podem ser formados por este método^(63,65,66). A decomposição de 122 em TFA e TFMSA produziu o 3-amino-6,7-diidro-5H-dibenzo[a,c]-cicloeptatrieno 123 (80%), esquema 27⁽⁶⁵⁾.

Esquema 27

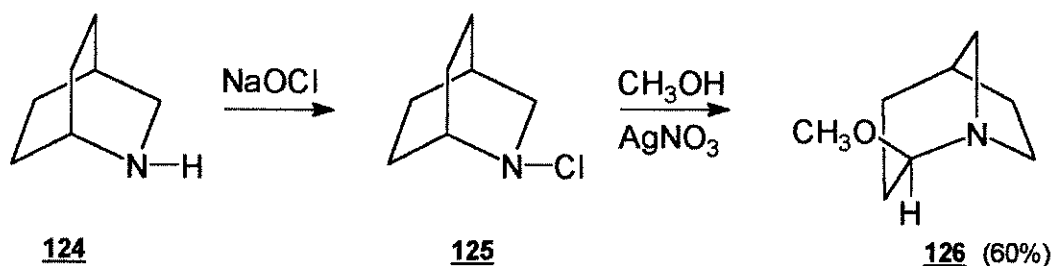


Abramovitch e outros⁽⁶³⁾ também estudaram o ataque nucleofílico, *para* à função arilnitrênio, pelos grupos carboxílicos, conduzindo à formação de produtos com substituição *ipso* e de spiro-lactonas, aumentando assim o potencial sintético desta reação, esquema 25 - reação 2.

A existência de íons nitrênicos foi fortemente evidenciada por Gassman em 1970⁽⁶⁷⁾.

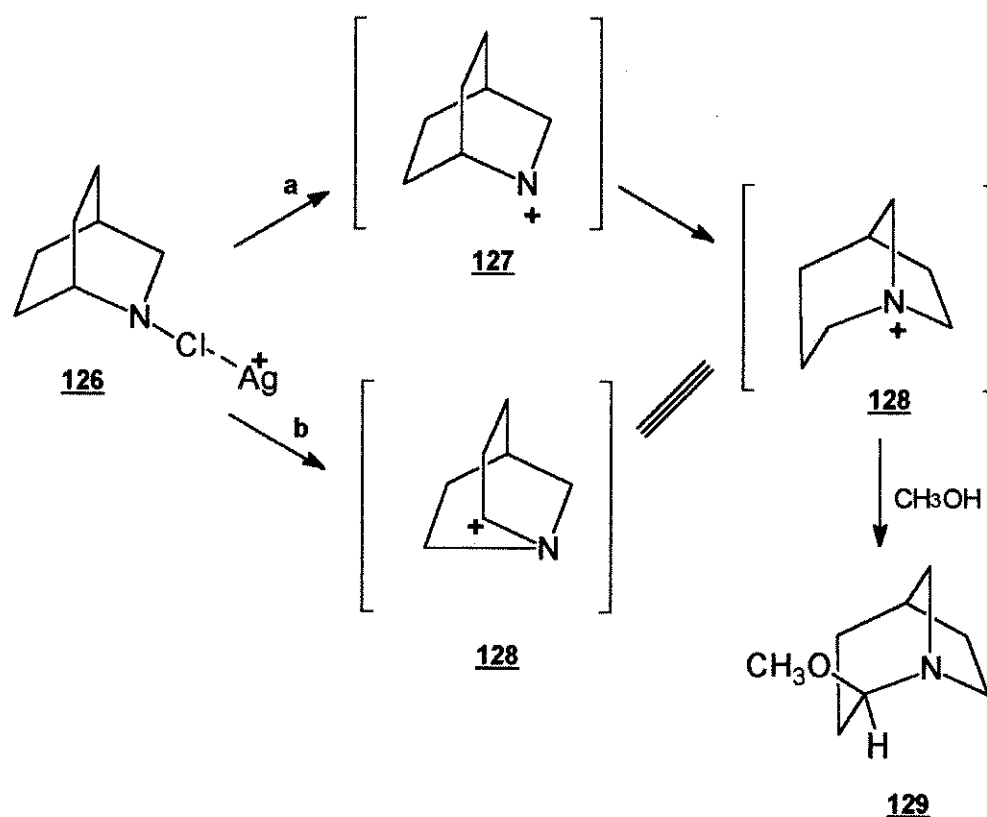
Em estudos de terpenos e compostos bicíclicos relacionados, Gassman obteve amplas evidências da formação de rearranjos em esqueletos bicíclicos via mecanismo de carbocátions. A facilidade de rearranjo destes sistemas carbocíclicos indicou que os azabicíclicos correspondentes são sistemas ideais para se estabelecer a existência da migração de um grupo alquila para um nitrogênio divalente elétron deficiente. Com esse conceito em mente, Gassman converteu a isoquinoclidina 124 em N-cloro-isoquinoclidina 125. Após o refluxo de 125 com uma solução metanólica de nitrato de prata, obteve-se o 2-metoxi-1-azabiciclo-3.2.1-octano 129, esquema 28⁽⁶⁷⁾.

Esquema 28



O rearranjo de **126** para **129** requer a migração de um grupo alquila, com seu par de elétrons, do carbono para o nitrogênio, esquema 29.

Esquema 29



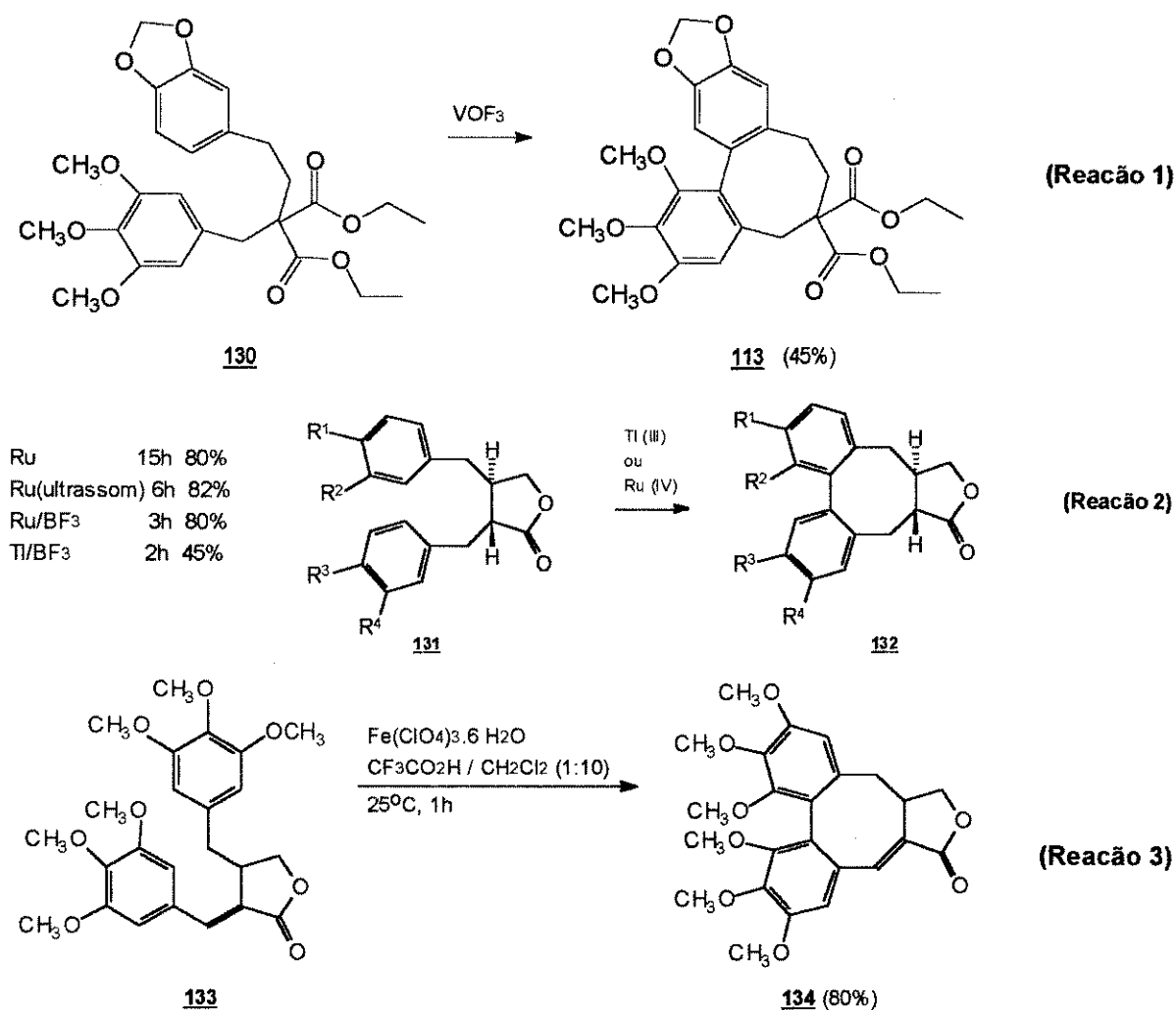
A formação de **129** a partir de **126**, pode ocorrer por dois caminhos. O caminho **a** envolve a remoção do ânion cloreto, pela prata catiônica, para gerar o íon nitrênio **127**

como um intermediário distinto, o qual via migração alquílica produz 128. A adição nucleofílica do solvente, no carbocátion 128 produz 129. A rota alternativa b envolve uma perda sincronizada do cloreto com a migração do grupo alquila, com seu par de elétrons, gerando diretamente 128. Não se pode estabelecer, nesta rota, se houve ou não a formação de um intermediário distinto contendo uma carga positiva no nitrogênio. Indiferentemente, os caminhos a ou b são seguidos ou seja, o grupo alquila migra com seu par de elétrons. Assim, uma espécie nitrogenada elétron deficiente deve ter sido envolvida. Estas observações concluem uma resenha da teoria da existência e das reações de nitrogênios divalentes elétron-deficientes⁽⁶⁷⁾.

Um reagente utilizado com muita frequência na síntese de lignanas dibenzociclooctanos e de alcalóides isoquinolínicos é o oxi-haleto de vanádio, particularmente o oxitrifluoreto de vanádio (VOF_3)⁽⁵⁷⁾.

A síntese de lignanas dibenzociclooctanos, esquema 30, foi realizada empregando-se quatro diferentes reagentes; na presença de VOF_3 , o produto ciclizado foi obtido com um rendimento na faixa de 41 a 61%, reação 1. Na presença de dióxido de $[\text{Ru(IV)}]$, notou-se que o uso de ultrassom ou trifluoreto de boro (BF_3) aceleram as reações; utilizando-se um co-catalisador, trióxido de tálio, obtinha-se apenas cerca de 50% do produto ciclizado, reação 2^(57,68-72). Outra modificação envolveu o uso de perclorato de ferro II $[\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ ⁽⁷³⁾, reação 3, onde o produto foi obtido com um rendimento de 90%.

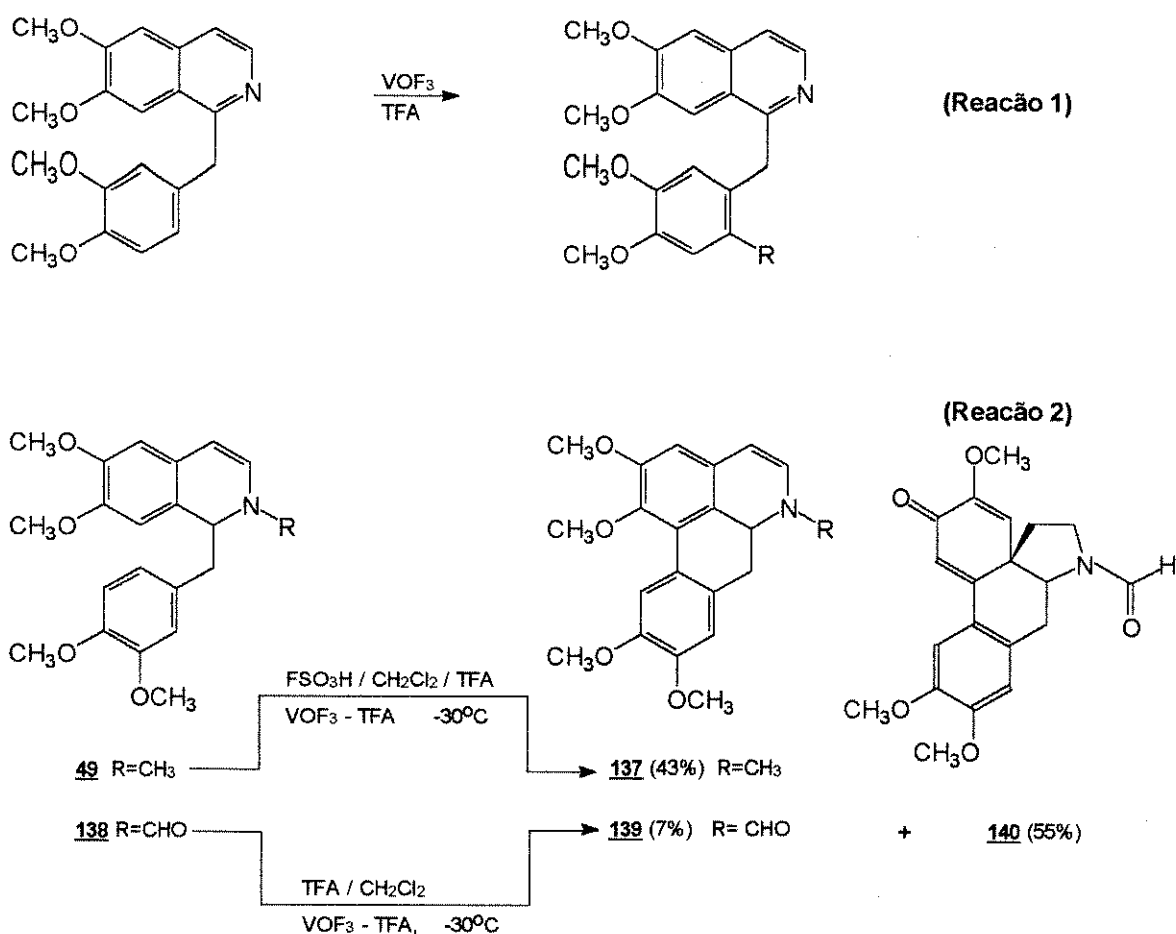
Esquema 30



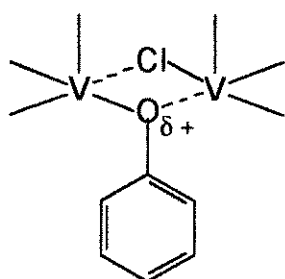
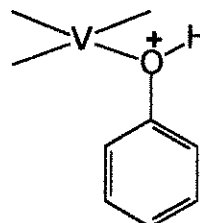
Vários alcalóides isoquinolínicos são obtidos através do acoplamento oxidativo não-fenólico intramolecular de benzilisoquinolinas sob o tratamento com oxitrifluoreto de vanádio (VOF₃) em ácido trifluoroacético (TFA)^(74,75). O estudo foi iniciado com a papaverina **135**, esquema 31 - reação 1, de onde obtive-se um produto de acoplamento intermolecular aril-aril **136** (80%). O tratamento de uma solução da laudanosina **49**, em ácido fluorosulfônico (FSO₃H) e ácido trifluoroacético (TFA), com uma solução de VOF₃ em TFA, reação 2, produziu a (±)-glaucina **137** (43%). Quando a (±)-N-formilnorlaudanosina **138** foi tratada com uma solução de VOF₃ em TFA obtiveram-se dois

produtos: ($\pm$)-N-formilnorglaucina **139** (7%) e ($\pm$)-spirodienona **140** (55%)⁽⁷⁴⁾. O acoplamento eletrooxidativo de **138** em ácido tetrafluorobórico (HBF₄), seguidos de vários tratamentos, produziu a ($\pm$)-glaucina **137** com 79% de rendimento⁽⁷⁵⁾.

Esquema 31

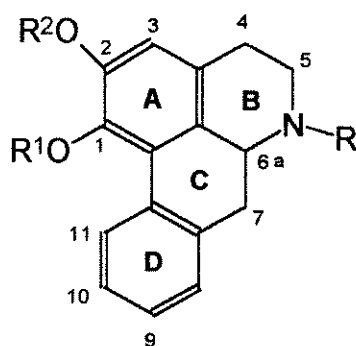


Duas outras formas de vanádio, oxitricloreto de vanádio (V) (VOCl₃) e tetracloreto de vanádio (IV) (VCl₄), têm sido usadas para oxidar fenóis em solventes orgânicos apróticos. Na reação de ambos, forma-se inicialmente um resíduo escuro e insolúvel que deve ser uma espécie de fenolato-vanádio, espécies **141 a** e **b**. Os fenóis oxidados por estes dois reagentes levam exclusivamente a produtos de acoplamento na posição *para*^(54,76).

**141a****141b**

Outro método de síntese de alcalóides isoquinolínicos baseia-se em uma reação de cicloadição intramolecular de benzino⁽⁷⁷⁾.

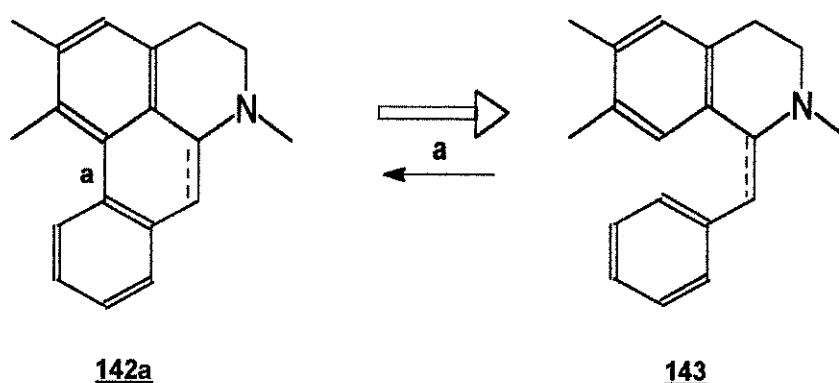
As aporfina 142 são de grande interesse na síntese de alcalóides isoquinolínicos. Uma característica importante dos aporfinóides é a presença de um sistema fenantreno ou diidrofenantreno (anéis A, C e D) na molécula.

**142**

O método clássico de síntese dos aporfinóides está baseado na rota biogenética, a qual considera a ligação biaril "a" como uma estratégia. A formação desta ligação pode ser determinada por (a) acoplamento oxidativo fenólico ou não fenólico; (b) ciclização Pschorr ou (c) fotociclização de um intermediário estilbeno ou diidroestilbeno 143, esquema 32. Na maioria das vezes, estes métodos clássicos de sínteses de aporfinóides deram resultados insatisfatórios devido aos impedimentos estéricos durante a ciclização. Devido a esses problemas desenvolveram-se novos métodos de síntese de aporfinóides, os quais combinam

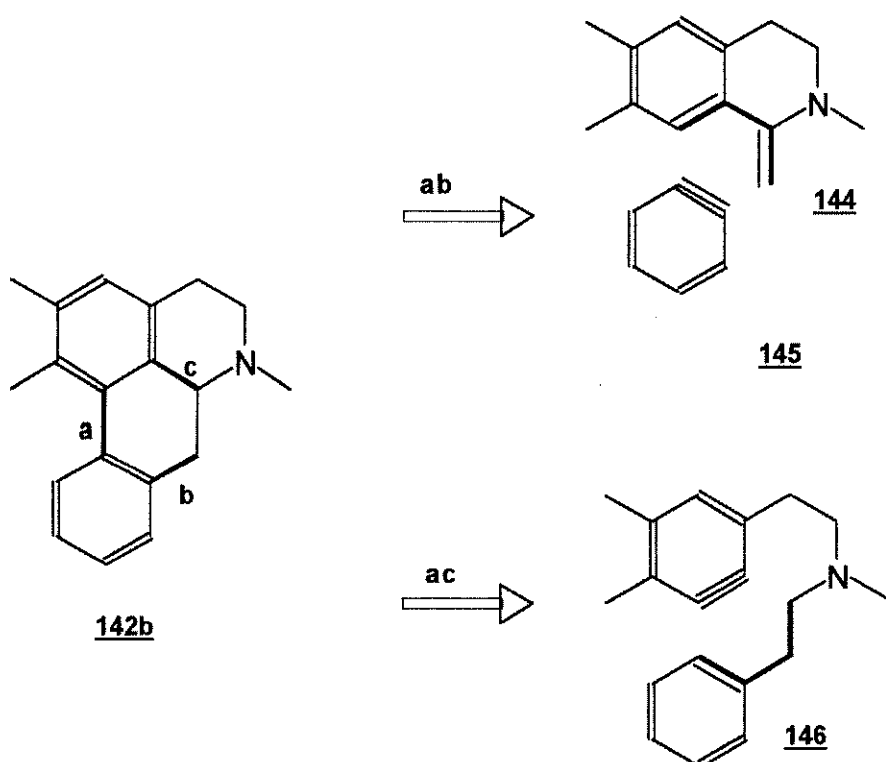
generalidade, convergência, simplicidade e eficiência. Como resultado obteve-se um novo procedimento sintético que é aplicado a uma variedade de diferentes tipos de alcalóides isoquinolínicos e indólicos⁽⁷⁷⁾.

Esquema 32



Na análise retrossintética do esqueleto aporfirínico 142.b examinou-se a possibilidade da construção simultânea das ligações “a” e “b”, ou “a” e “c” por meio de uma reação de Diels-Alder, no último estágio de síntese, esquema 33, ou seja, por uma reação intermolecular entre a metileneisoquinolina 144 e o benzino 145 ou pela reação intramolecular entre um estireno e o benzino 146. Este método não utiliza temperaturas elevadas e fornece bons rendimentos⁽⁷⁷⁾.

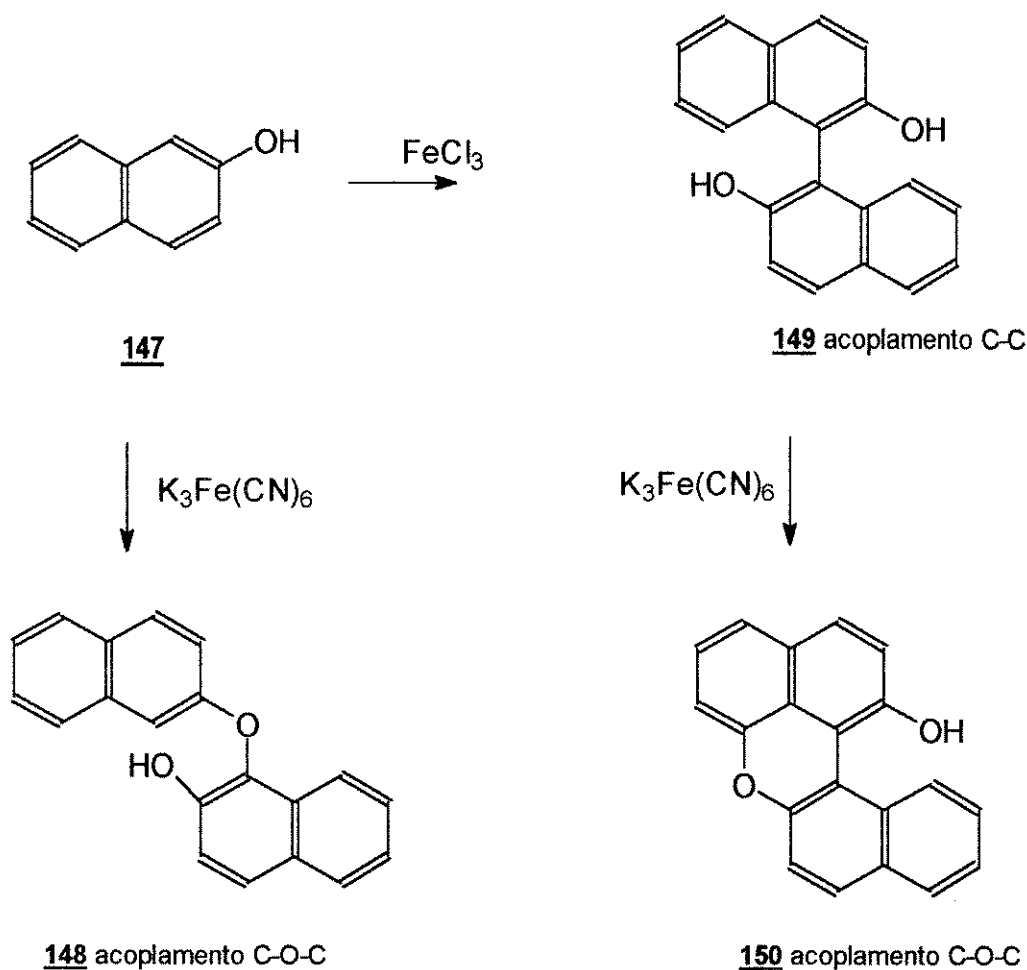
Esquema 33



1.3.2 - Acoplamento Oxidativo Fenólico

Este tipo de acoplamento ocorre com grande frequência na natureza, sendo que o cloreto férrico (FeCl_3) e o ferricianeto de potássio [$\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$] são os oxidantes mais comuns utilizados em oxidações de fenóis. Eles são conhecidos como oxidantes de um elétron e muitas evidências para a intermedicância do radical fenoxi vem de estudos dos sistemas utilizados. Na oxidação do 2-naftol **147**, esquema 34, o produto formado pela oxidação com $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ resulta do acoplamento oxidativo C–O–C, enquanto que na presença de FeCl_3 obtém-se o produto de acoplamento C–C^(54,78-80).

Esquema 34



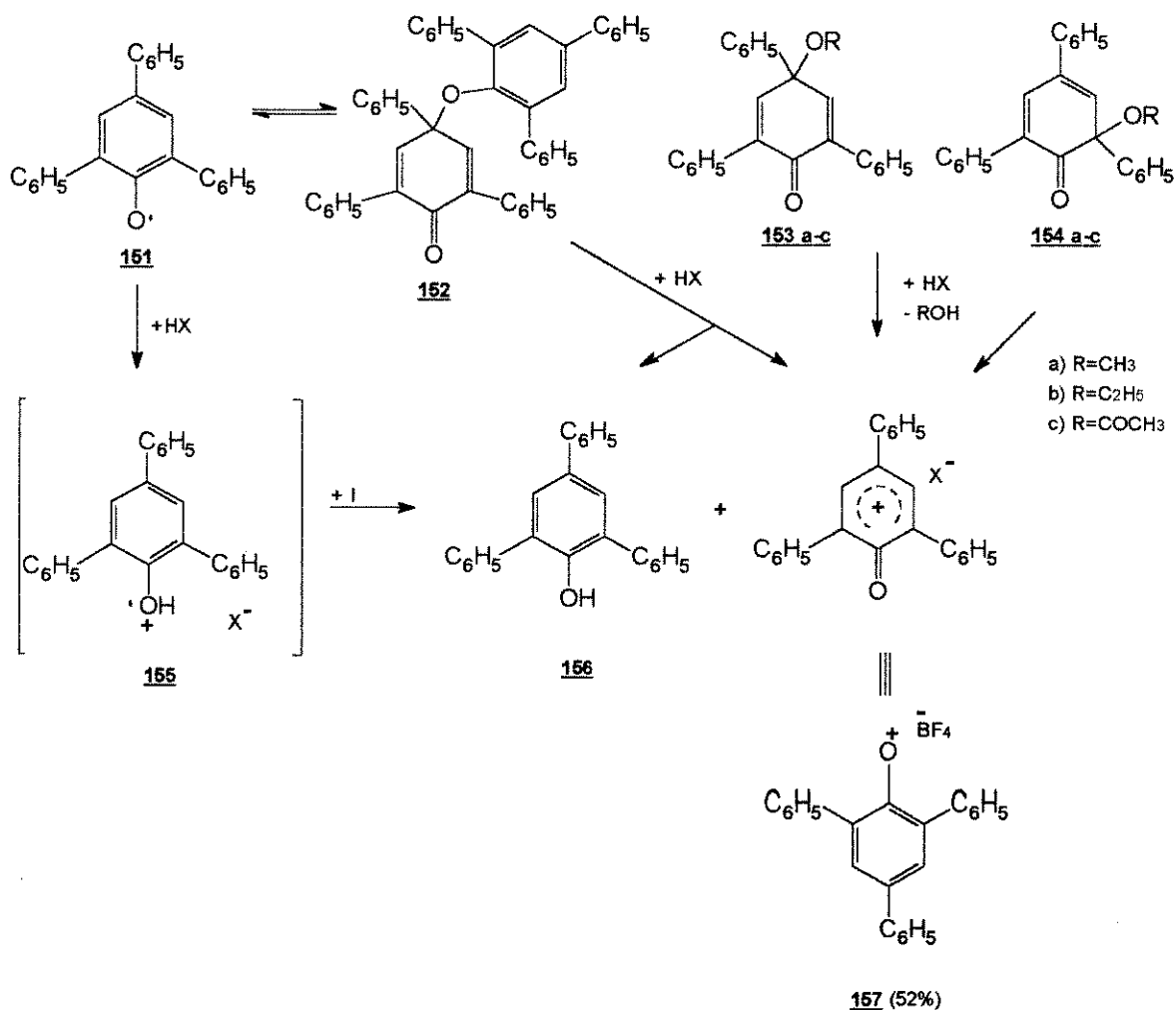
O acoplamento oxidativo fenólico é geralmente realizado na presença de vários oxidantes: Fe (III), Ag (I), Pb (IV), Mn (III), V (IV), V (V), Tl (III), Cu (II) e Bi (V). Métodos eletroquímicos têm sido usados para induzir e estudar oxidações fenólicas de um elétron. Em alguns casos de acoplamento intramolecular obtém-se altos rendimentos, mas geralmente as reações não são específicas e ocorrem com baixos rendimentos. Observou-se também que em muitos casos ocorre a formação de uma complicada mistura de produtos ou uma extensiva polimerização^(81,82). Para tentar resolver estes problemas, desenvolveu-se um novo reagente brando e eficiente para o acoplamento fenólico, o complexo gelatinoso de

prata (I) (82), $[Ag-N\cdots COO]^{-2}$. Este método é altamente seletivo quase não ocorrendo polimerização.

Por volta de 1970, os íons ariloxênios (ArO^+) começaram a ser abordados. Eles representam um desafio sintético e apresentam interessantes possibilidades biossintéticas como nas reações de acoplamento oxidativo. Sofrem o mesmo tipo de ataque nucleofílico, no núcleo aromático, como os correspondentes íons arilnitrênios(83,84).

O isolamento de um sal estável, tal como 157, esquema 35, por Dimroth(85) em 1967, aumentou a probabilidade de evidências da existência dos intermediários íons oxênios nas reações orgânicas(59,85).

Esquema 35



Semelhante aos íons nitrênicos e carbenos, os íons oxênios também possuem estados singletos e tripletos, figura 9. Os grupos arilas estabilizam mais os estados singletos que os estados tripletos, como nos carbenos, devido às interações entre o orbital "p" vazio do heteroátomo com os orbitais π do anel aromático⁽⁸⁴⁾.

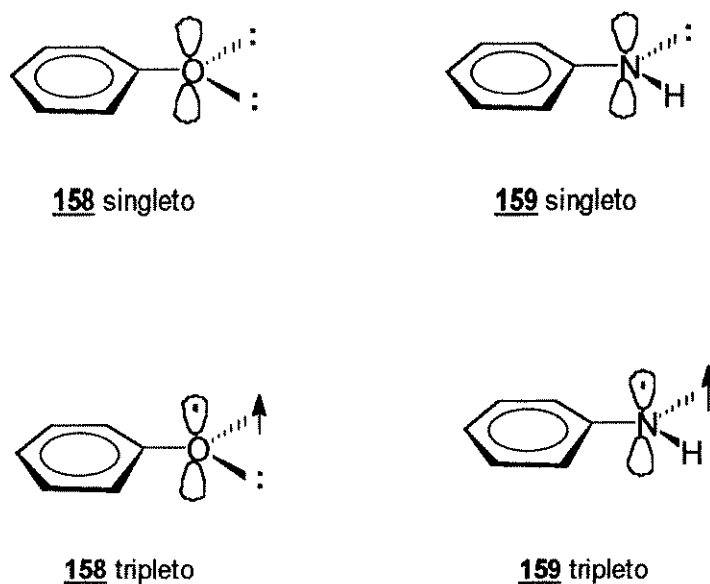
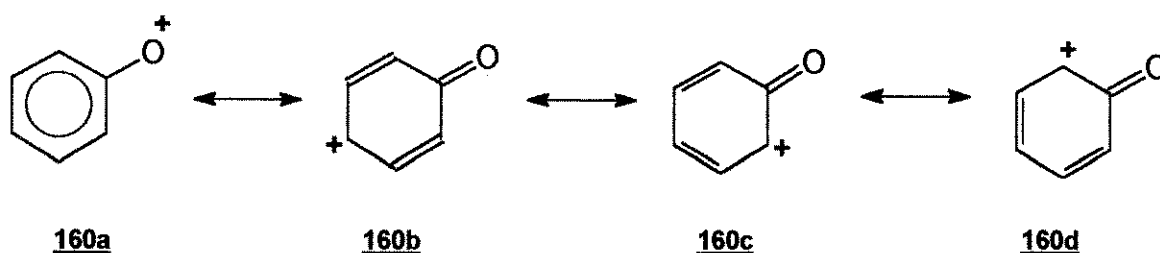


Figura 9 - Estados singletos e tripletos dos íons oxênios e nitrênicos⁽⁸⁴⁾.

Um íon fenoxênio pode ser representado pelos tautômeros de ressonância, isto é, pelo íon fenoxênio **160.a** e pelos cátions oxocicloexadienilos **160.b-160.d**, esquema 36⁽⁸⁶⁾.

Esquema 36

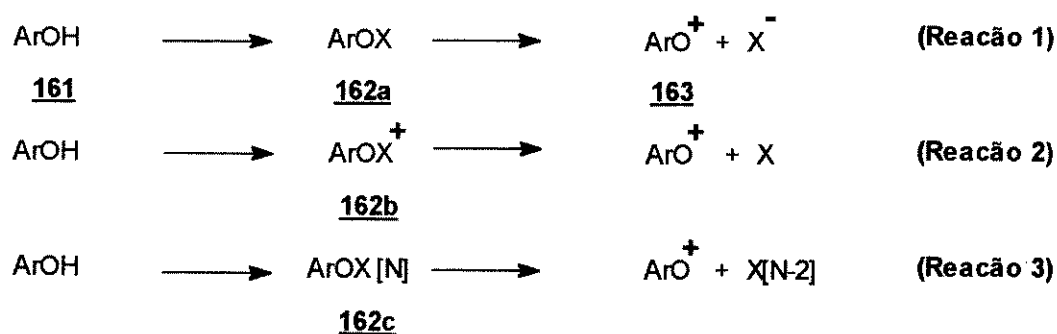


A maioria dos métodos biossintéticos de oxidações fenólicas ocorrem através do processo de um elétron para produzir radicais ariloxi ($\text{ArO}^\bullet$) e estas espécies neutras sofrem reações posteriores. Processos tais como acoplamento homolítico, acoplamento heterolítico, inserção radicalar e formação de quinona-metídeo ocorrem através de várias formas de radicais sincronizados, especificamente pela imposição de enzimas⁽⁸¹⁾.

O processo de oxidação fenólica de dois elétrons para gerar íons ariloxênios (ArO^+) tem sido menos explorado. Eles têm sido propostos como possíveis intermediários em oxidações fenólicas na presença de Ti (III) , Cu (II) e HIO_4 , além de estarem implicados na obtenção de metafosfatos a partir de monofosfatos quinólicos. Alguns exemplos de íons ariloxênios têm sido gerados e estudados eletroquimicamente, e os seus exemplos altamente deslocalizados são muito estáveis para serem isolados^(81,85).

Os íons ariloxênios (ArO^+) são menos explorados, como intermediários em sínteses, que os correspondentes radicais ariloxi ($\text{ArO}^\bullet$) apesar de oferecerem várias vantagens, como as seguintes: (a) Alguns métodos atrativos para a produção de íons ariloxênios são mostrados no esquema 37 - reações 1-3.

Esquema 37



Nas reações 1 e 2, a produção do íon ariloxênio 163 provém de uma dissociação requerida num procedimento de oxidação. Na reação 3, a dissociação é acompanhada por uma mudança de valência no grupo X previamente ligado. Nas três reações se X estiver ligado a um grupo hidroxil particular, as reações seguintes serão específicas se outros grupos

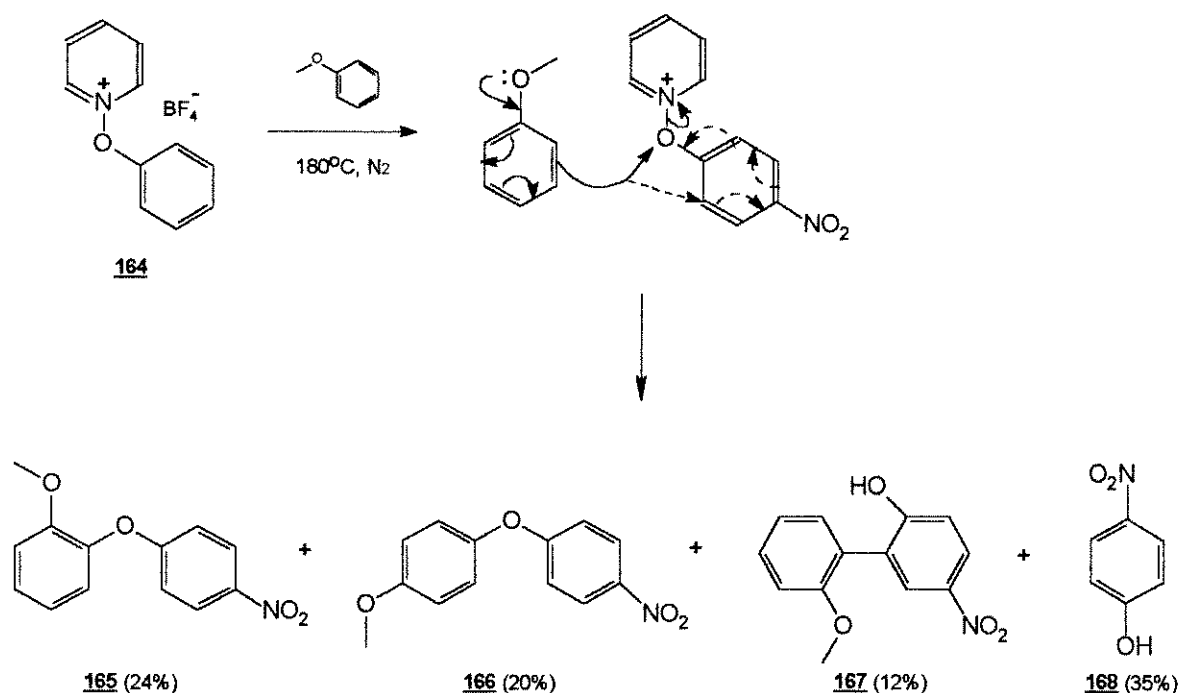
oxidáveis estiverem presentes. (b) Considerando-se que os radicais ariloxi ($\text{ArO}^\bullet$) possam dimerizar-se, principalmente pela formação da ligação C–O–C, os íons ariloxênios (ArO^+) poderão interagir com espécies sem carga predominando a formação da ligação C–C. (c) Os radicais ariloxi e os íons ariloxênios reagirão com nucleófilos por reações de controle inter e intramolecular. (d) Um próton benzílico pode ser eliminado para gerar quinona-metídeo por substituição, ciclização e rearranjos^(81,87).

Na maioria dos casos é muito difícil saber se uma reação particular procede-se via íons ariloxênios ou diretamente dos intermediários 162.a-c. Contudo, PhO^+ tem sido gerado de PhONHOTs em condições fortemente ácidas, comprovando ser um poderoso eletrófilo que acopla diretamente com um nucleófilo fraco tal como benzeno. Os compostos 162.a ($\text{X} = \text{SAr}$) fornecem íons ariloxênios (ArO^+) 163, e os compostos 162.b [$\text{X} = \text{S}(\text{Pr}^i)\text{NR}_2$, $\text{S}(\text{Tol})\text{NR}_2$, SMe_2] também produzem íons 163. Na produção de ArO^+ pelas reações 1, 2 ou 3, algumas condições devem ser seguidas: (i) ArOX deve ser acessível; (ii) ArOX deve decompor-se em condições brandas para gerar ArO^+ ; (iii) X não deve ser um nucleófilo forte para que seja evitado o ataque em ArO^+ ^(81,86,88).

Os compostos 162.c estão envolvidos em oxidações que utilizam íons metálicos tais como: Tl (III), Cu (II), Pb (IV), Cr (VI) e as oxidações eletroquímicas também podem gerar íons ariloxênios 163.

A decomposição térmica do intermediário 162.b ($\text{X} = \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) também gera íons 163, ou seja, os íons ariloxênios também podem ser gerados termicamente a partir dos sais correspondentes de N-ariloxipiridínio. Assim, a decomposição do p-nitrofenoxipiridínio tetrafluoroborato 164 em anisol por 5 horas a 180°C sob nitrogênio, esquema 38, produziu uma mistura de 2-(165, 24%) e 4-metoxifenil-4-nitrofenil éter (166, 20%), resultantes do acoplamento oxidativo C–O–C; 2-hidroxi-2'-metoxi-5-nitrofenil 167 (12%) e p-nitrofenol 168 (35%). A termólise de 164 em mesitileno produziu 2,4,6-trimetilfenil-4-nitrofenil éter (20%), tetrafluoroborato de piridínio 168 (35%) e não foi detectado nenhum bimesitilo^(87,89,90-93).

Esquema 38

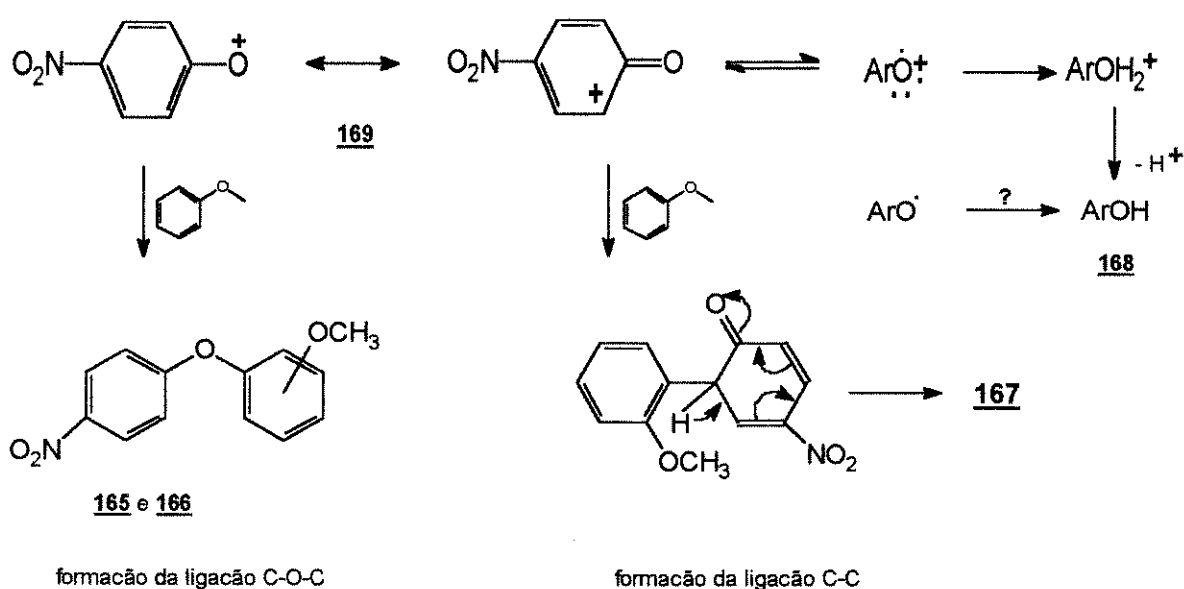


Três possíveis mecanismos foram sugeridos para avaliar os produtos formados⁽⁸⁷⁾:

- clivagem homolítica da ligação N–O produzindo $\text{ArO}^{\bullet}$ e $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^{\bullet+}$. $\text{ArO}^{\bullet}$ adicionará ao anisol ($\text{Ar}'\text{H}$) para formar um complexo σ de onde ArOAr' e ArOH são formados pela abstração de hidrogênio.
- clivagem heterolítica da ligação N–O produzindo ArO^+ e piridina. ArO^+ , por analogia com carbenos e nitrenos, pode existir como um singlete (ArO^+) ou um tripleto ($\text{ArO}^{\bullet+}$). Nesta clivagem ocorre um ataque eletrofílico do cátion singlete ao $\text{Ar}'\text{H}$, formando ArOAr' , enquanto o cátion tripleto abstrai H para produzir $\text{ArOH}_2^+ \longrightarrow \text{ArOH} + \text{H}^+$.
- ataque nucleofílico sincronizado do anisol sobre a carga positiva do anel, que é formada simultaneamente com o deslocamento da piridina, só que o íon ariloxênio não é formado.

A formação dos éteres bifenílicos 165 e 166 e do nitrofenil 167 a partir de 164, em anisol, foi melhor avaliada analisando-se o ataque no núcleo aromático ativado pelo íon *para*-nitrofenoxênio 169, esquema 39.

Esquema 39



Os íons ariloxênios podem ser gerados em soluções de solventes orgânicos e, a presença de um substituinte retirador de elétrons no núcleo aromático, favorecerá a formação de produtos resultantes do acoplamento intramolecular C-O-C sobre os produtos de acoplamento C-C em reações com substratos aromáticos. Nestas reações de acoplamentos intramoleculares, a molécula pode adotar uma conformação mais apropriada para ocorrer o fechamento do anel^(87,89,90).

Após vários estudos sobre a funcionalização dos íons arilnitrênios e ariloxênios, concluiu-se que estes oferecem vantagens aparentemente consideráveis na síntese de sistemas anelares de sete membros e, provavelmente, também para anéis maiores.

1.3.3 - Reações Induzidas por Iodo Hipervalente

Recentemente, uma variedade de compostos organoiodo hipervalentes (iodoxibenzenos) começaram a ser explorados como oxidantes em sínteses orgânicas. Os mais utilizados são iodossilbenzeno 170, diacetato de iodobenzeno (PIDA) 171, bis(trifluoroacetato) de iodobenzeno (PIFA) 172, bis (trifluoroacetato) de pentafluoriodobenzeno 173, dimetoxycarbonilmetanido de feniliodônio 174, bis(fenilsulfonil) de feniliodôniometanido 175, cloreto de difeniliodônio 176 e cloreto de (feniletinil)feniliodônio 177, figura 10.

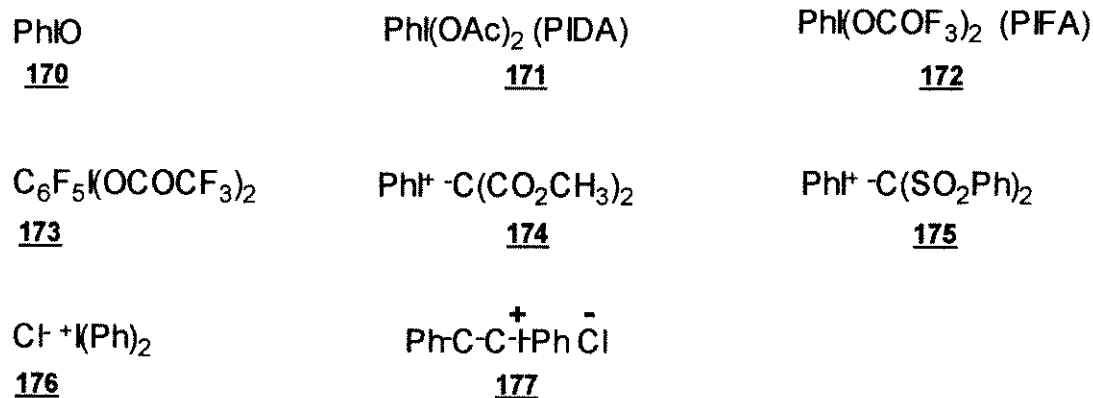
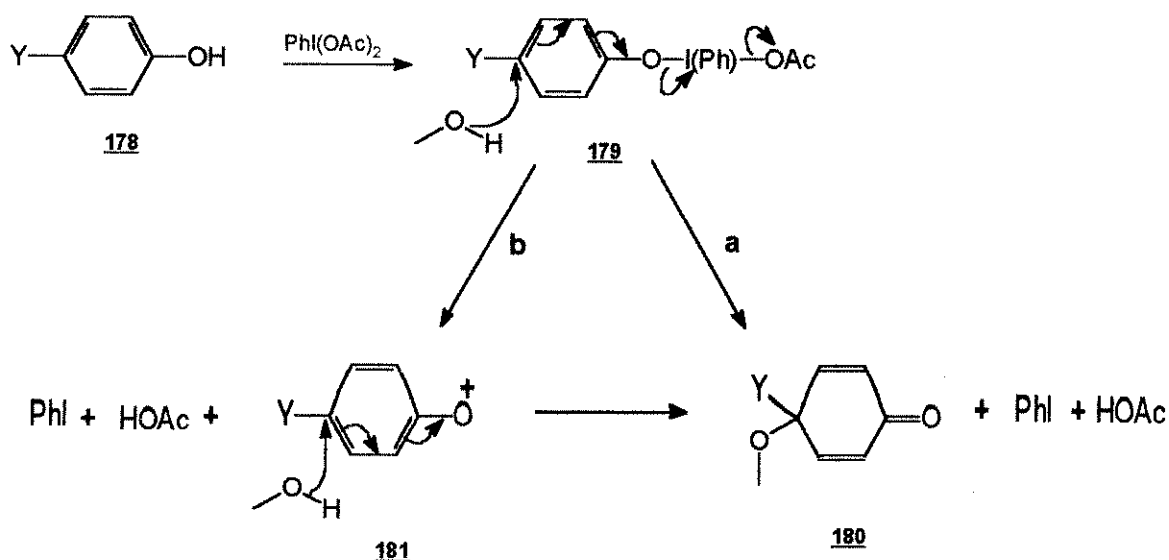


Figura 10 - Compostos de iodo hipervalente utilizados em reações orgânicas.

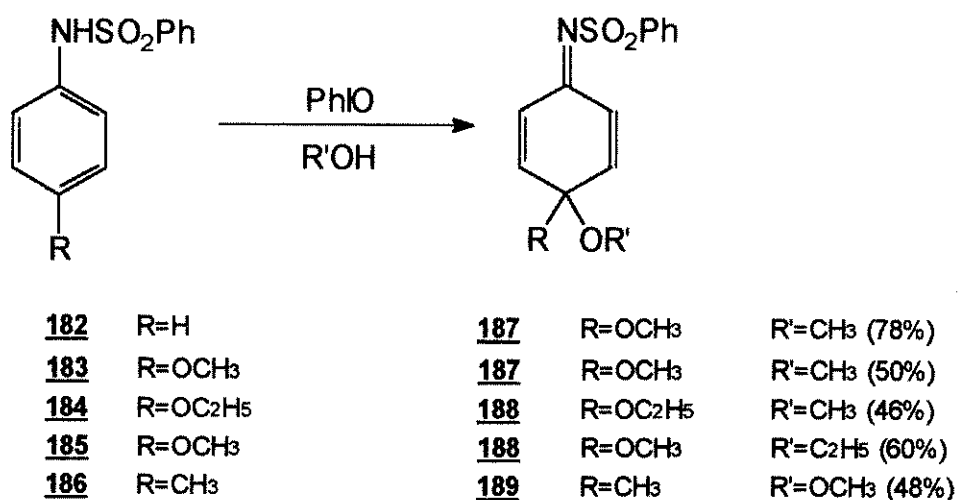
Dentre as reações de oxidação na presença de compostos organoiodo hipervalentes destacam-se as oxidações dos grupos hidroxilas e de compostos organosulfúricos⁽⁹⁴⁾. Reagentes tais como o PIDA 171 e o PIFA 172 são empregados nas sínteses de quinonas a partir de fenóis, esquema 40, com rendimentos acima de 70%^(81,95-97). Os produtos são característicos de um processo de oxidação de dois elétrons, mas o mecanismo da reação ainda não é conhecido. Eles podem proceder-se via íons ariloxênios transitórios (caminho a) ou um ataque do metanol diretamente no intermediário 179 (caminho b).

Esquema 40



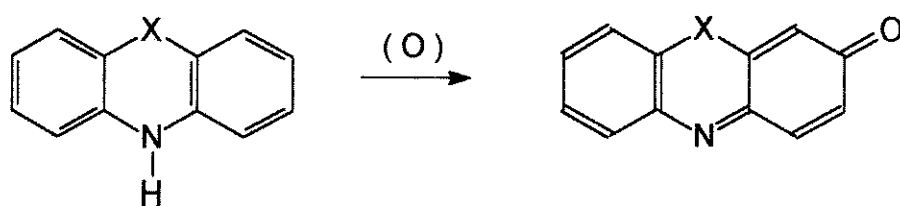
Além das sínteses de quinonas a partir de fenóis, destacam-se as sínteses de quinona-iminas a partir de aminas heterocíclicas, esquema 41. Nestas reações pode-se utilizar tanto o reagente 170 como os 172 ou 173 (na presença de base K_2CO_3 ou DBU). Este método também permite a obtenção de quinona-imidas monoacetais a partir de amidas⁽⁹⁸⁾.

Esquema 41



Os derivados de iodo hipervalente 170 e 173 também estão sendo empregados como oxidantes de aminas, um método relativamente novo, esquema 42⁽⁹⁹⁾.

Esquema 42



SUBSTRATOS

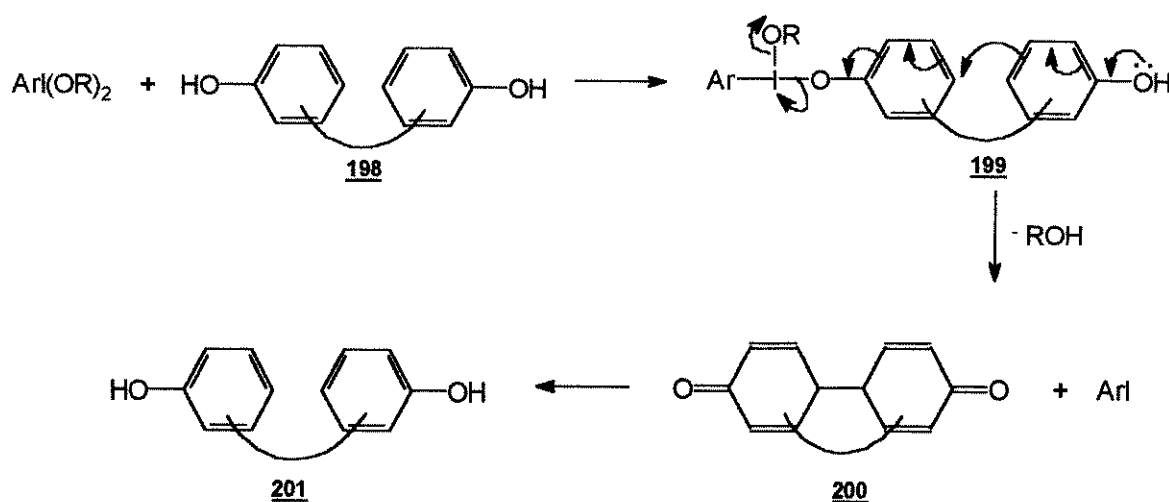
<u>190</u>	X= S
<u>191</u>	X= CH=CH
<u>192</u>	X= O
<u>193</u>	X= C(C ₆ H ₅) ₂

PRODUTOS

<u>194</u>	(70%)
<u>195</u>	(20%)
<u>196</u>	(70%)
<u>197</u>	(50%)

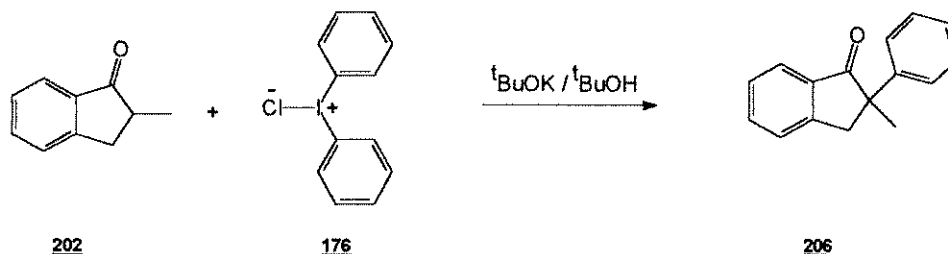
Uma das principais reações de oxidação realizadas pelos derivados de iodo hipervalente, figura 10, são as que levam à formação de ligações carbono-carbono, esquema 43⁽¹⁰⁰⁻¹⁰⁴⁾.

Esquema 43



O esquema 44 mostra a fenilação da 2-metil-1-indanona 202 com cloreto de difeniliodônio 176 para produzir a 2-metil-2-fenil-1-indanona 206.

Esquema 44

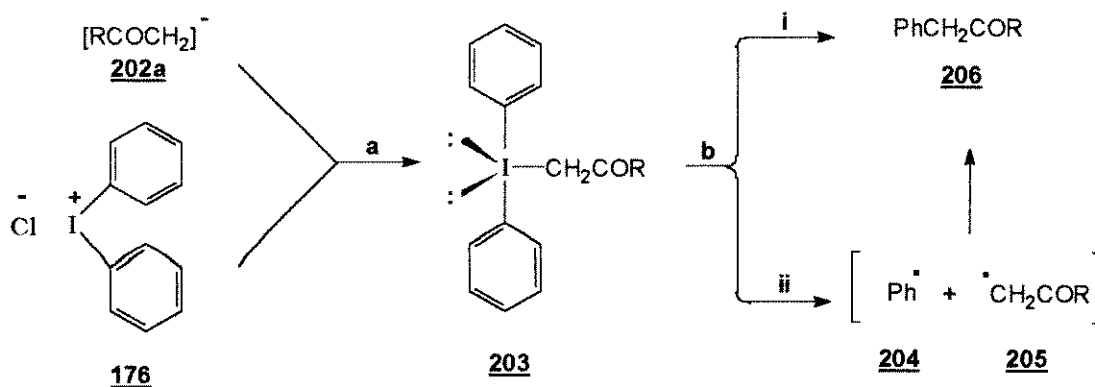


Dentre os vários caminhos possíveis para esta transformação, um deles baseia-se nas seguintes transformações, esquema 45⁽¹⁰⁰⁾.

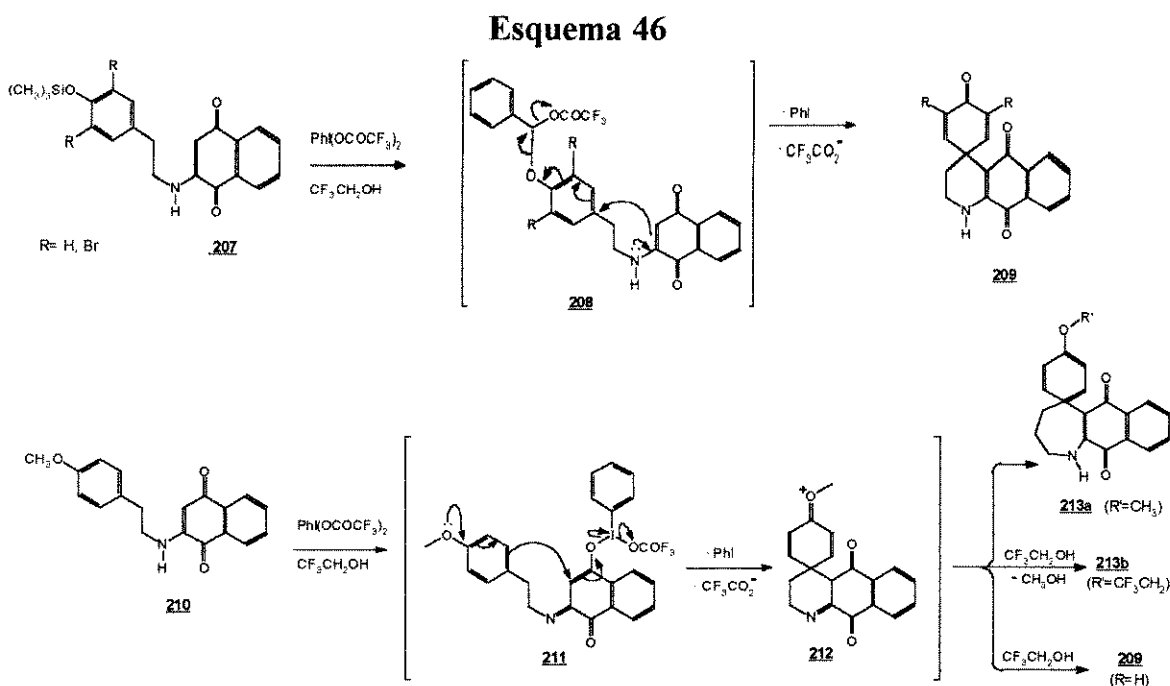
- Adição do ânion enolato no centro positivo do iodo para produzir o intermediário de iodo tricoordenado 203.
- A formação da ligação C–C via acoplamento dos ligantes, com eliminação redutiva de iodobenzeno.

As variações nos mecanismos ocorrem na etapa b, a qual pode ser sincronizada ou radicalar. A reação sincronizada direta corresponde ao acoplamento de ligantes axial-equatorial (caminho i). O segundo caminho é uma decomposição radicalar e acoplamento radicalar (caminho ii).

Esquema 45



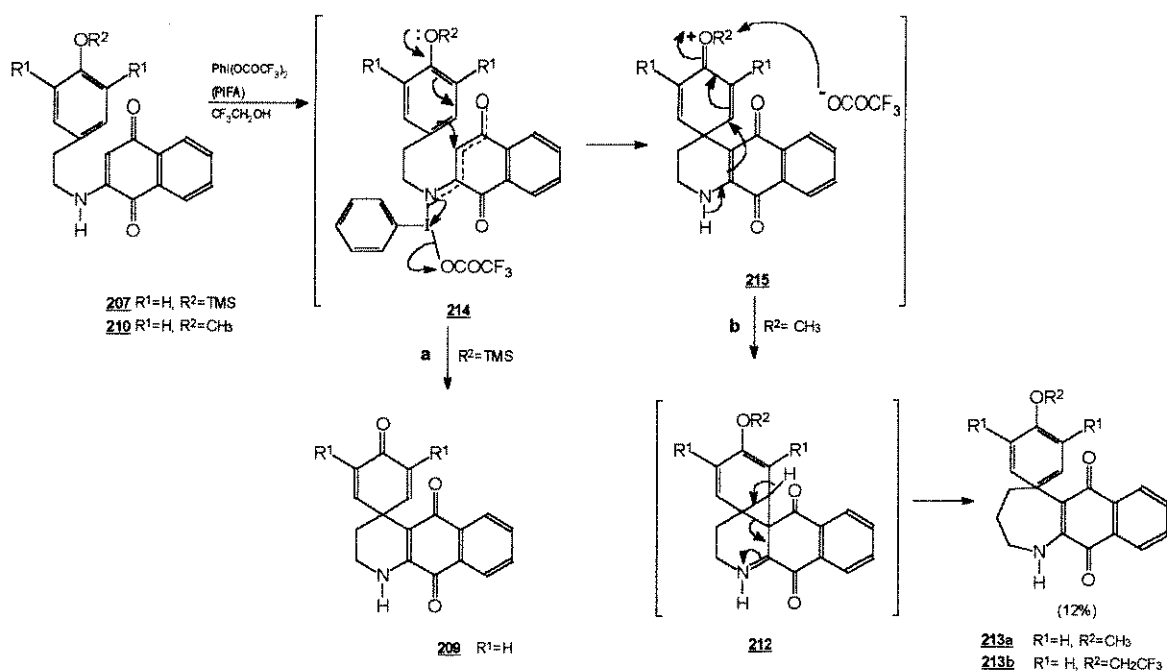
A oxidação de fenóis O-sililados *para* substituídos 207 pelo reagente PIFA 172, em 2,2,2-trifluoroetanol, produziu o spirociclo 209 via formação da ligação carbono-carbono. Entretanto, a oxidação do O-metil éter 210 com o reagente PIFA 172, sob as mesmas condições, produziu uma mistura de 209 (31%) e de produtos resultantes do rearranjo dienona-fenol (213.a, 24% e 213.b, 29%), esquema 46⁽¹⁰⁰⁾.



As reações apresentadas no esquema 46 ilustram a possibilidade de duas maneiras diferentes de adição do reagente PIFA 172. No caso da transformação 207 → 209, a reação entre o silil éter e o reagente PIFA produziu 208, e a adição nucleofílica dirigida pelo sistema enamina produziu 209. No caso de 210, o sistema enamina não participa da adição nucleofílica sobre o PIFA para produzir 211, e a reação posterior gera 212 com a perda de iodobenzeno e trifluoroacetil. As reações subsequentes envolvem deslocamento de um grupo metila pelo 2,2,2-trifluoroetanol (210 → 209), rearranjos (210 → 213.a) e adição-eliminação e rearranjo (210 → 213.b)⁽¹⁰⁰⁾. Destes resultados, notou-se que presumivelmente a reação ocorre com a formação inicial de um intermediário de

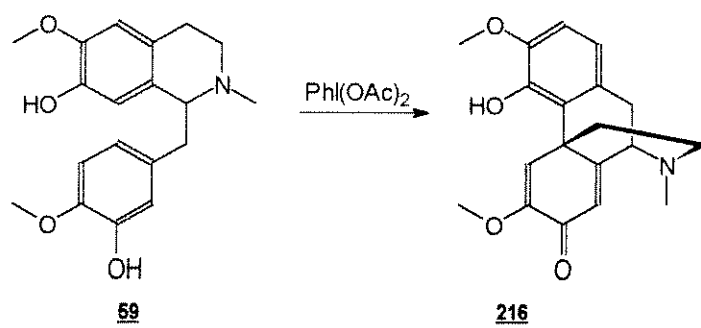
deslocamento *ipso* 215, esquema 47. Quando $R^2 = \text{TMS}$, ocorre clivagem da ligação O- R^2 para produzir 209 (caminho a). Por outro lado, quando $R^2 = \text{Me}$, a clivagem da ligação O- R^2 será mais difícil, ocorrendo então um rearranjo dienona-fenol para gerar 213.a e 213.b (caminho b)⁽¹⁰⁵⁾.

Esquema 47



Outro exemplo mostra a eficiência do reagente PIDA 171 nas reações de acoplamento oxidativo intramolecular da reticulina 59 para produzir a salutaridina 216, esquema 48, e outros compostos análogos resultantes de acoplamentos aril-aril. O reagente PIDA é específico para esta reação enquanto os outros oxidantes não são efetivos^(100,102, 106,107).

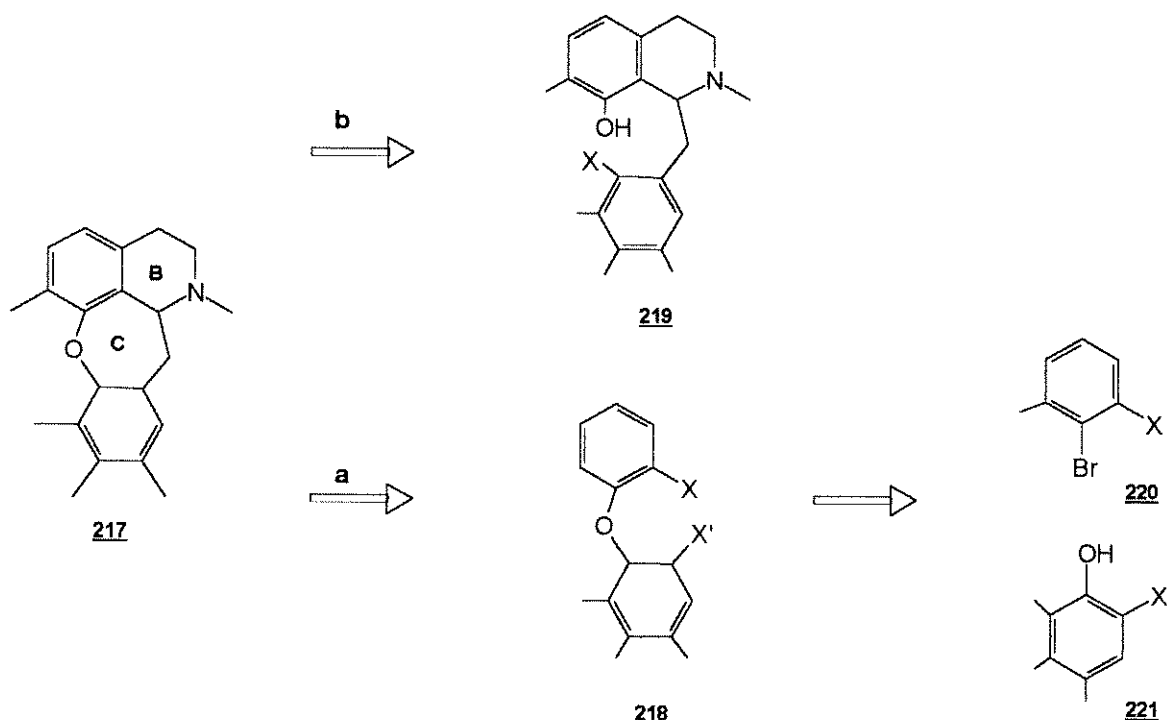
Esquema 48



1.4 - SÍNTESE DE ALCALÓIDES CULARÍNICOS

Existem duas rotas gerais para a síntese de cularinas e ambas possuem como etapa chave a formação da ligação diaril-éter, esquema 49. A rota a envolve a formação desta ligação através da reação de Ullmann, no estágio inicial de síntese, com a subsequente construção dos anéis C e B. A rota b inicia-se com a síntese de uma benzilisoquinolina substituída e leva para o último estágio de sequência a introdução da função diaril-éter via condensação intramolecular de Ullmann ou acoplamento oxidativo fenólico^(2,3,108).

Esquema 49

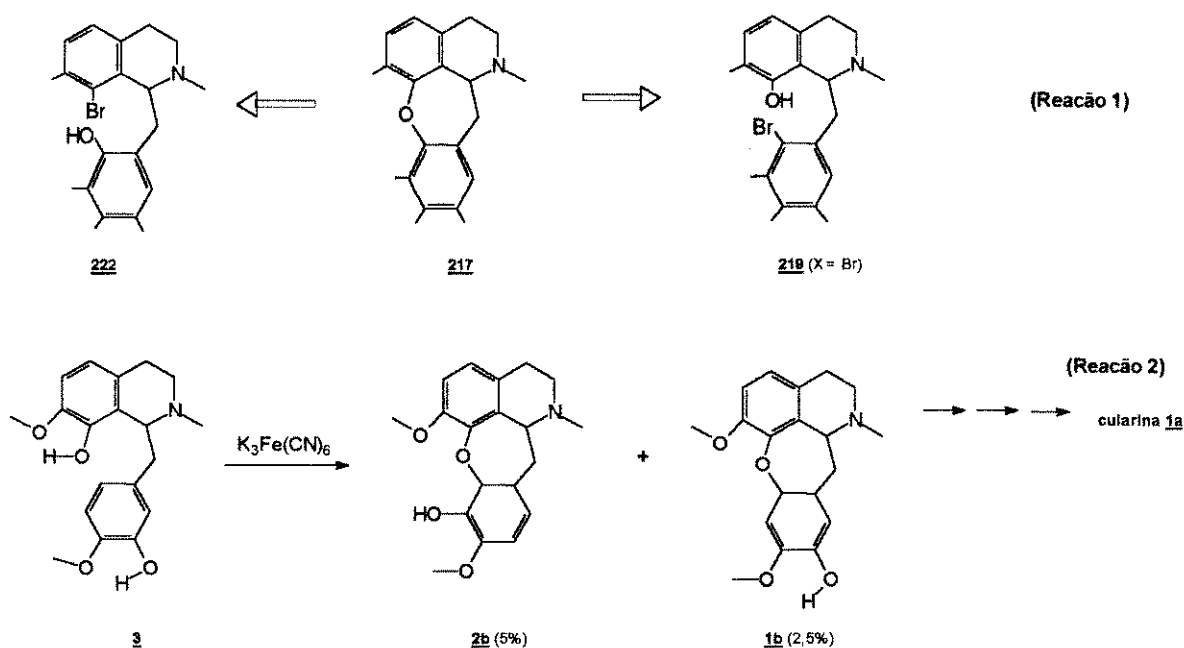


Na rota a, existe uma desvantagem pois as várias etapas envolvidas nesta síntese, inclusive a de formação do anel B, ocorrem com baixos rendimentos^(2,3,109-111).

Na rota b, a formação da ligação diaril-éter ocorre na etapa final de síntese. Os melhores resultados foram obtidos pela reação de Ullmann via dois diferentes tipos de

intermediários, esquema 50 - reação 1, através do aquecimento destes com óxido de cobre (II) na presença de base. Os melhores rendimentos na etapa de ciclização foram obtidos quando 219 e 222 possuíam nitrogênio terciário^(2,3,6).

Esquema 50

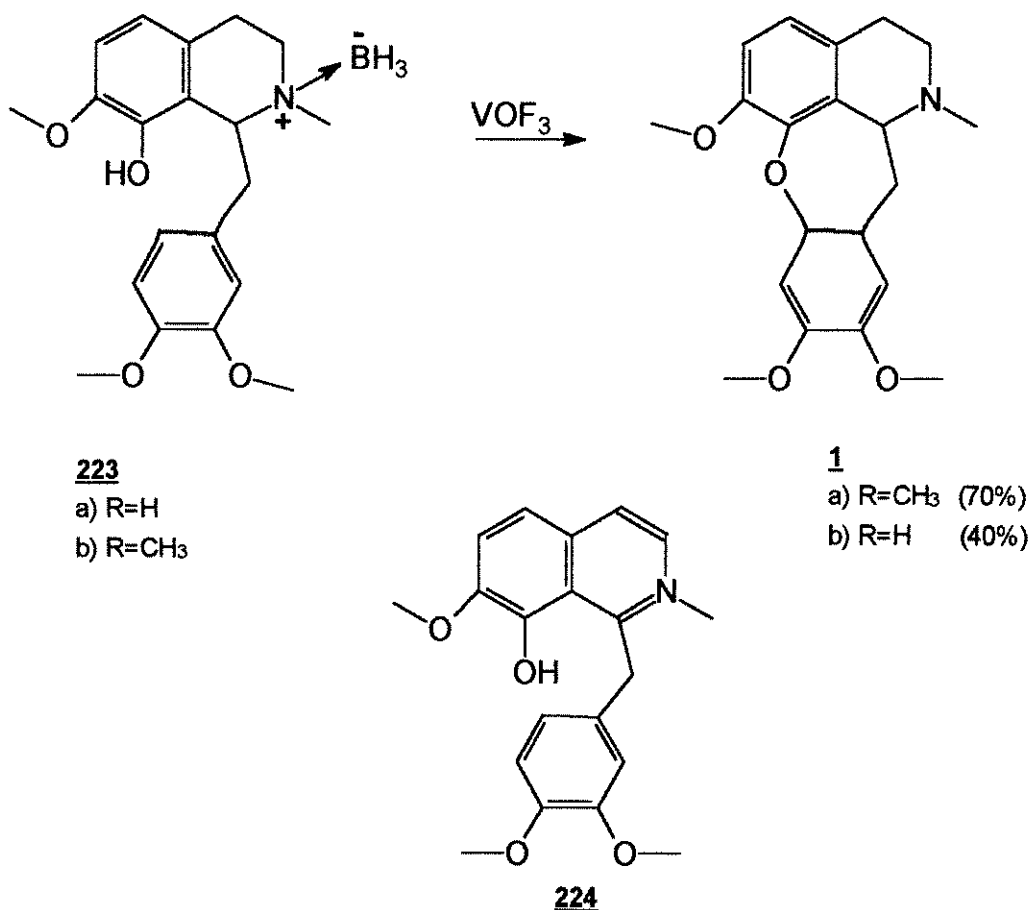


Ainda sobre a rota b do esquema 49, a formação da ligação diaril-éter pode também ocorrer através do acoplamento oxidativo fenólico de uma benzil- isoquinolina difenólica, na presença de ferricianeto de potássio, obtendo-se baixos rendimentos, esquema 50 - reação 2. Desta oxidação foi possível a obtenção de dois produtos, dependendo da natureza de acoplamento nas posições *orto* ou *para*^(2,3,9,10,12,51,112).

Pelo uso de oxitrifluoreto de vanádio (VOF_3), em ácido trifluoroacético (TFA), como reagente oxidante, detectou-se que o complexo crassifolina-borano 223.a produzia a O-desmetilcularina 1.b com 40% de rendimento, esquema 51. Posteriormente, detectou-se este acoplamento oxidativo no complexo-borano 223.b, ou seja, de uma tetraidrobenzilisoquinolina monofenólica obteve-se a cularina 1.a com 70% de rendimento.

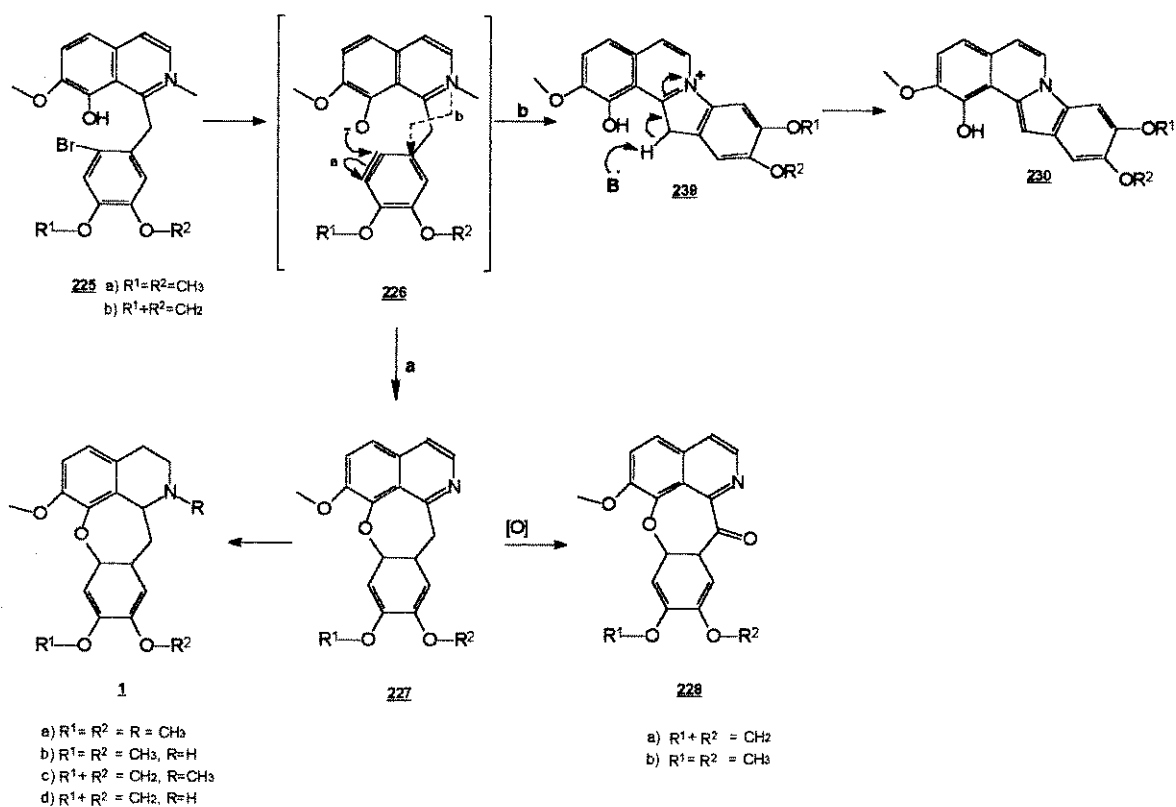
Entretanto, esta ciclização oxidativa não foi detectada na correspondente benzilisoquinolina 224⁽²⁾.

Esquema 51



Outra rota de síntese de alcalóides cularínicos baseia-se em um outro caminho de ciclização para formar a ligação estratégica C–O. Esta ciclização consiste no ataque de um íon fenóxido sobre um intermediário benzino 226, esquema 52, gerado pela ação de dimetil sódio no anel aromático da 6'-bromo- benzilisoquinolina 225. Nesta síntese, o intermediário benzino 225.b foi atacado intramolecularmente pelos nucleófilos fenoxila e nitrogênio para gerar o composto cularínico 227.b (20%) via O-ataque, junto com a pirrocolina 230.b (65%) via N-ataque^(2,113).

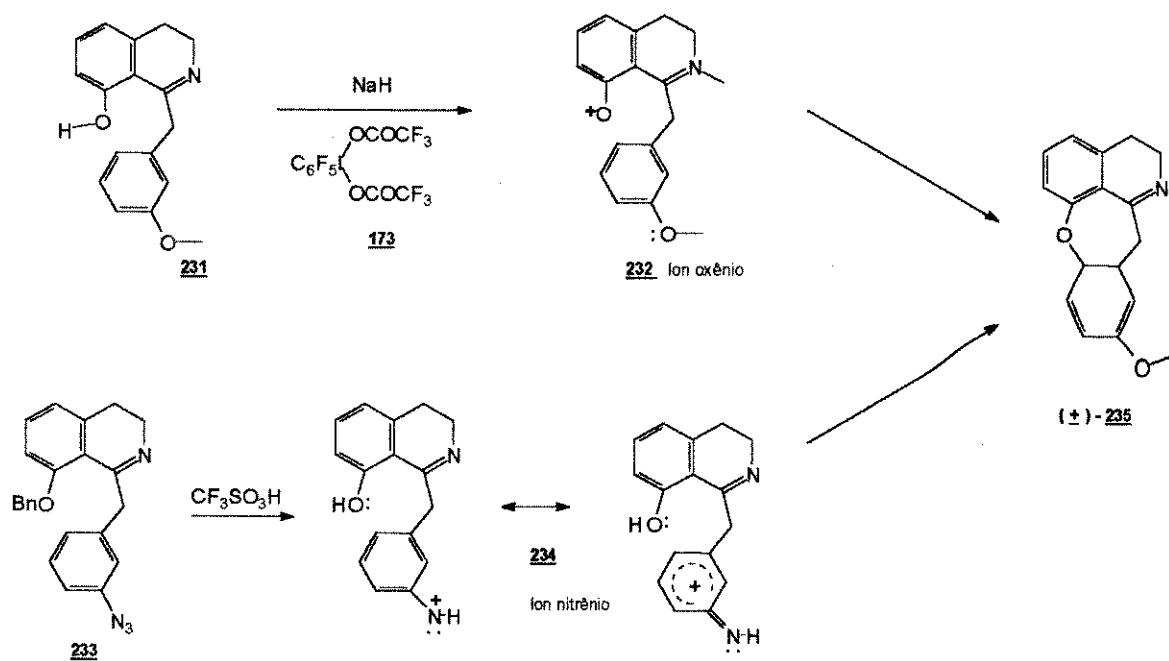
Esquema 52



Este último método oferece uma vantagem sobre os outros porque permite a preparação de N-norcularinas, cularinas e oxocularinas (185) de um intermediário comum como a tetraidronorcularina 226(2).

O nosso grupo de pesquisa desenvolveu um novo método para a formação da ligação diaril-éter, o qual baseia-se na obtenção de intermediários ariloxênios e arilnitrênios, esquema 53. Sob condições brandas, obteve-se ($\pm$)-didesidro-norcularinas do tipo 235 com bons rendimentos.

Esquema 53



CAPÍTULO 2

ESTRATÉGIA SINTÉTICA

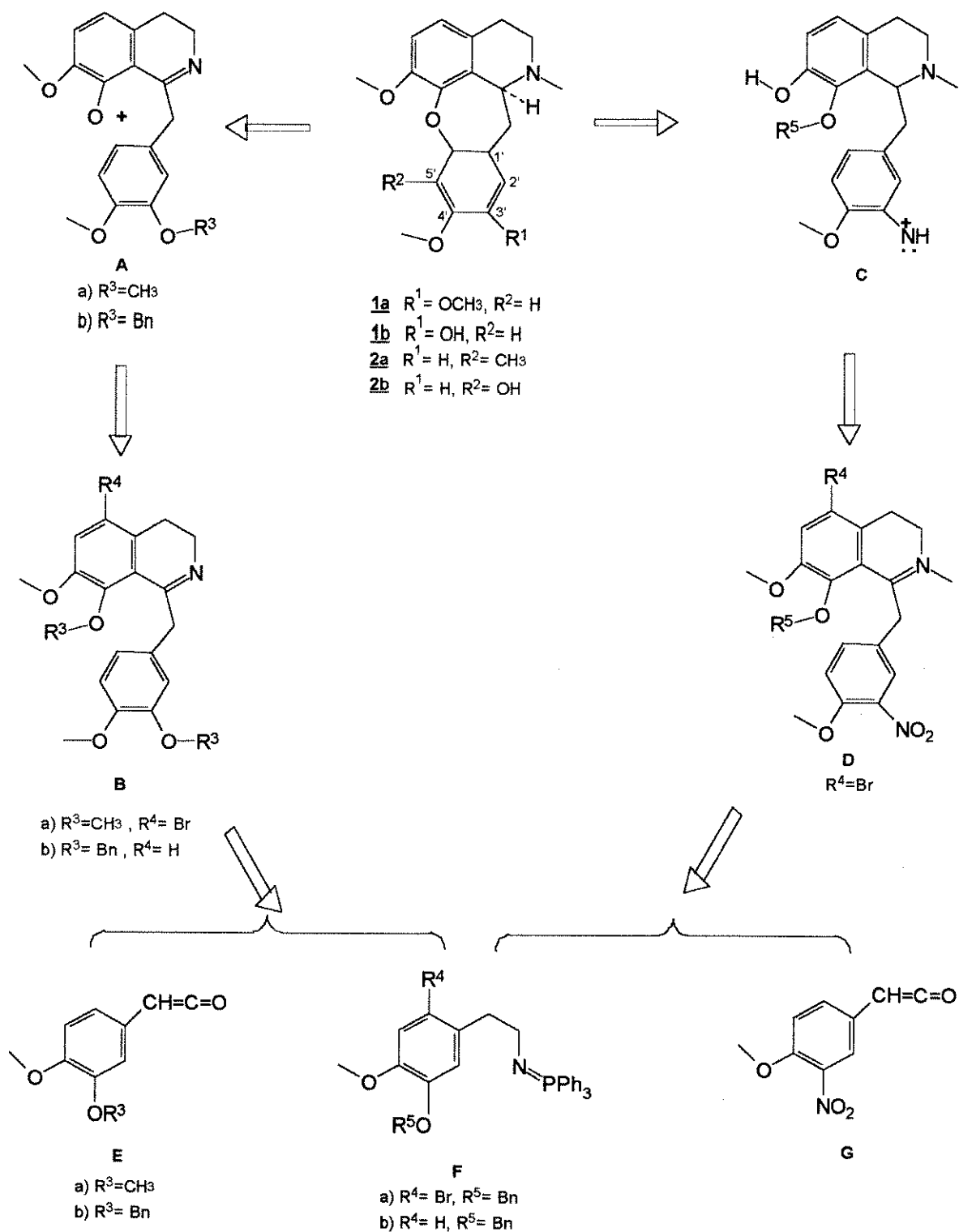
2.1- RETROSPECTIVA

Uma das etapas-chave na obtenção de alcalóides cularínicos e isocularínicos é a formação do sistema diidroxepina (sistema anelar de sete membros). Na literatura (citada na introdução), os métodos mais utilizados baseiam-se no acoplamento oxidativo fenólico na presença de ferricianeto de potássio $[K_3Fe(CN)_6]$, cujos rendimentos estão na faixa de 2 a 10%. Após fazermos a análise retrossintética da cularina 1 e isocularina 2, esquema 54, propusemos que a formação do sistema diidroxepina possa ocorrer através da oxidação intramolecular via intermediário ariloxênio ou arilnitrênio, que é uma reação inédita na obtenção de alcalóides cularínicos. Sugerimos estes dois mecanismos porque o grupo de pesquisa vem trabalhando há algum tempo com estes intermediários reativos.

Outra etapa chave na síntese de alcalóides cularínicos é a obtenção dos núcleos isoquinolínicos B e D. Na literatura (citada na introdução), as sínteses mais utilizadas ocorrem entre uma amina e um aldeído na presença de reagentes desidratantes fortes obtendo-se baixos rendimentos em alguns casos. Baseados nestas informações, propusemos que estes núcleos seriam obtidos através de uma reação *aza*-Wittig entre um ceteno (E ou G) e o iminofosforano F, tratando-se também de uma reação inédita na obtenção de núcleos isoquinolínicos.

Uma novidade empregada neste projeto é a metilação redutiva assimétrica de ($\pm$)-didesidronorcularinas e ($\pm$)-didesidronorisocularinas em um único pote reacional para produzir alcalóides cularínicos e isocularínicos com bons rendimentos.

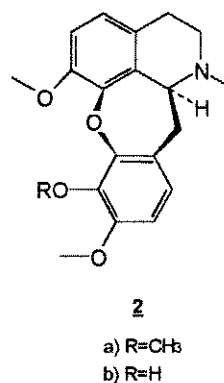
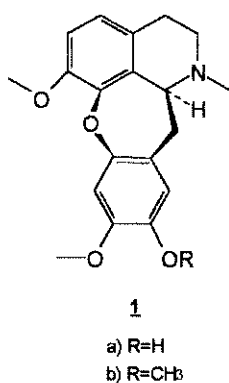
Esquema 54



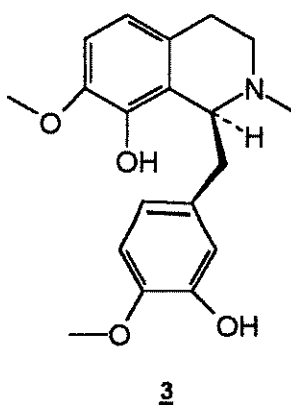
CAPÍTULO 3

OBJETIVOS

Tendo como base a análise retrossintética discutida no capítulo 2, realizamos um estudo inédito das reações de acoplamento oxidativo intramolecular através de duas rotas alternativas de síntese: uma via íon oxênio e outra via íon nitrênio, visando a obtenção dos alcalóides (+)-cularina 1.a, (+)-O-desmetilcularina 1.b, (+)-sarcocapnina 2.a, (+)-sarcocapnidina 2.b.



Foi também objetivo deste projeto a realização de metilações redutivas assimétricas no último estágio de síntese dos alcalóides 1 e 2, a qual também levará à obtenção de outro alcalóide: a (+)-crassifolina 3.



CAPÍTULO 4

OBTENÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS: IMINOFOSFORANOS E CETENOS

4.1 - PREPARAÇÃO DOS IMINOFOSFORANOS 244

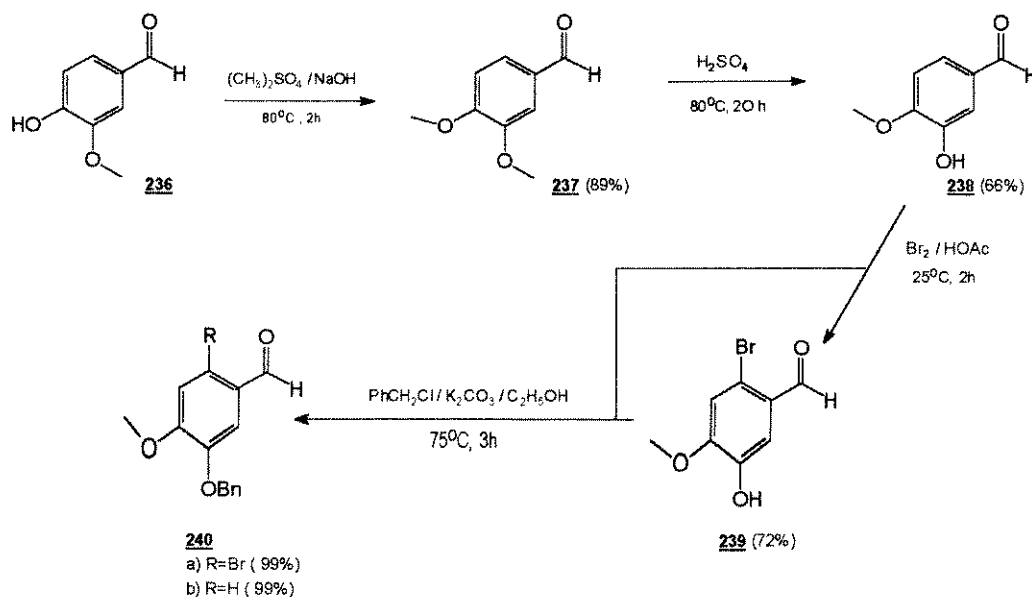
Os iminosfosforanos E, esquema 54, propostos na estratégia sintética, foram obtidos seguindo-se simultaneamente dois métodos: reação de Staudinger⁽³⁸⁾, método 1 (a partir da amina 242) e reação de Mitsunobu^(44,45), método 2 (a partir do álcool 257), esquema 84. Ambos partiram de um intermediário comum, a vanilina 236, como mostrado no esquema 55.

A hidroxila da vanilina 236 foi metilada em sulfato de metila⁽¹¹⁴⁾ para gerar o veratraldeído 237 (p.f.= 43-44°C; lit.⁽¹¹⁴⁾: 43-44,5°C) [espectros de IV (E-1) e de RMN¹H (E-2)] num rendimento de 89%.

O veratraldeído 237 foi tratado com ácido sulfúrico concentrado⁽¹¹⁵⁾ para gerar a isovanilina 238 (p.f.= 110-112°C; lit.⁽¹¹⁵⁾: 110-113°C). A clivagem etérea ocorreu no grupo metoxila em posição meta à função carbonílica, semelhantemente à clivagem ocorrida nos derivados aminocarbonílicos^(115,116). O espectro de 238 na região do IV (E-3) mostrou o aparecimento da banda ν_{O-H} entre 3500-3040 cm⁻¹ e o espectro de RMN¹H (E-4) apresentou um singleto a 5,87 ppm referente a esta hidroxila.

A isovanilina 238 sofreu uma reação de bromação na presença de ácido acético⁽¹¹⁷⁾, produzindo a 6-bromoisovanilina 239 (p.f.= 112-113°C; lit.⁽¹¹⁷⁾: 112-114°C) [espectros de IV (E-5) e de RMN¹H (E-6)]. Esta proteção no carbono C-6 é necessária para a etapa de ciclização. A hidroxila de 239 foi protegida através de uma reação de benzilação⁽¹¹⁸⁾ produzindo o 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240.a (p.f.= 64-65°C) cujos espectros na região do IV (E-7) e de RMN¹H (E-8) não apresentaram os sinais referentes à hidroxila. O composto 240.b foi obtido após uma reação de benzilação de 238.

Esquema 55



Observação: A rota global de síntese encontra-se nos esquemas 84 e 85, páginas 118 e 119, respectivamente.

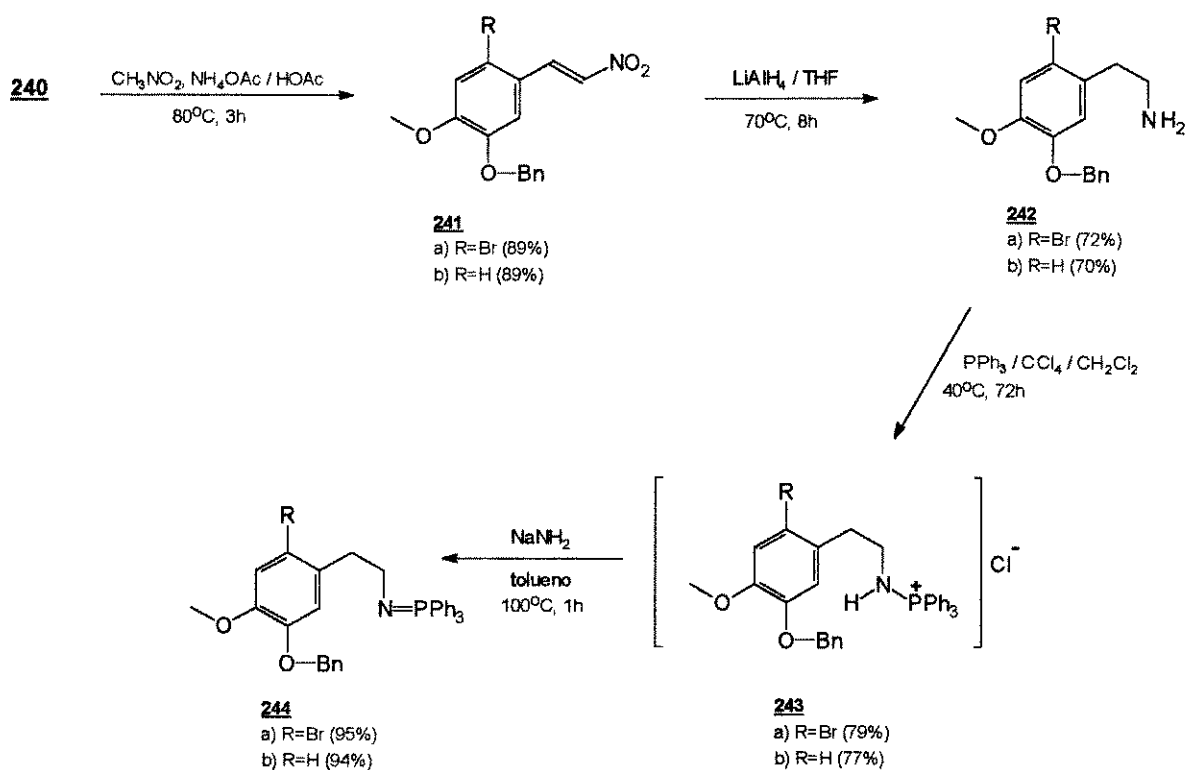
4.1.1 - Método 1 - Reação de Staudinger^(38,40,41,124)

Por este método, o iminofosforano **244** foi obtido transformando-se a amina **242** no sal de fosfônio **243**, esquema 56. Os dados espectrais apresentados são referentes à transformação **240.a** → **244.a**.

Para se obter a amina **242**, primeiramente obtivemos o 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo-β-nitroestireno **241** após uma reação de **240** com nitrometano na presença de tampão $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$, através da condensação de Claisen-Shmidt⁽¹¹⁹⁾. O espectro na região do IV (E-9) apresentou uma absorção de deformação axial assimétrica a 1485 cm^{-1} e a outra de deformação axial simétrica a 1340 cm^{-1} (absorção característica do grupo $-\text{NO}_2$). O espectro de RMN^1H (E-10) apresentou dois dubletos a 8,30 ppm e 7,42 ppm ($J_{\alpha,\beta} = 13\text{ Hz}$) referentes aos hidrogênios vinílicos α e β , respectivamente, ao anel aromático.

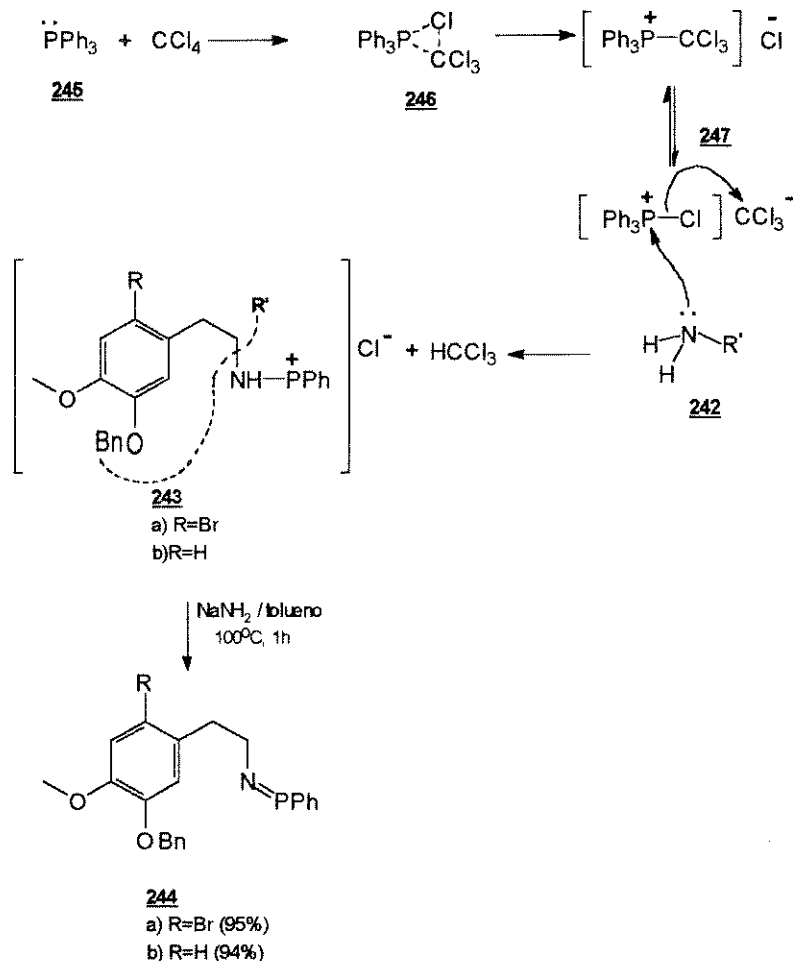
A 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetilamina **242** foi obtida após uma reação de redução de **241** com hidreto de lítio e alumínio⁽¹²⁰⁾. Seu espectro na região do IV (E-11) mostrou a ausência da absorção de deformação axial do C-H vinílico a 3100 cm^{-1} e das duas bandas características do grupo nitro a 1485 cm^{-1} e a 1340 cm^{-1} , com o aparecimento da banda de deformação axial da ligação N-H a 3379 cm^{-1} . O espectro de RMN¹H (E-12) apresentou um singlete a 4,48 ppm referente aos 2 hidrogênios do grupo NH₂, além do multiplete a 2,90 ppm referente aos hidrogênios α e β ao anel aromático.

Esquema 56



O sal de fosfônio 243 foi obtido reagindo-se a amina 242 com trifenilfosfina e tetracloreto de carbono anidro por 72 horas a 40°C⁽¹²¹⁾. Ele apresentou na região do IV (E-13) a vibração de deformação axial da ligação N-H entre 3600-3300 cm⁻¹, a deformação da ligação C-P a 1430 cm⁻¹ e as da ligação N-P a 1180 cm⁻¹ e 1020 cm⁻¹^(38,122-124). Seu espectro de RMN¹H (E-14) foi coerente com a estrutura obtida.

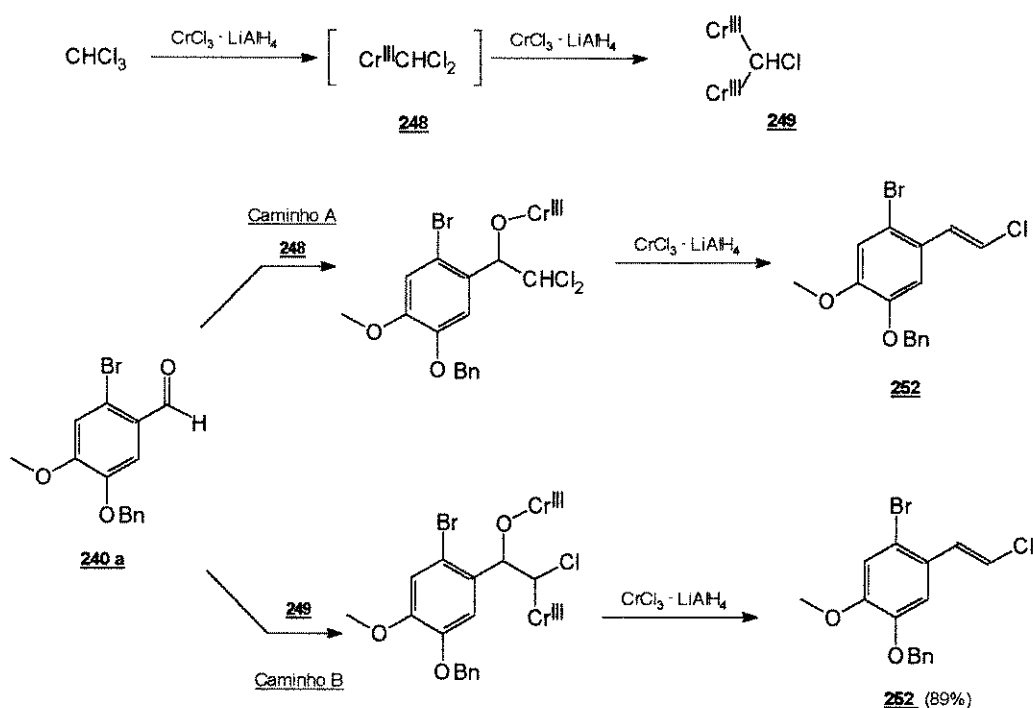
Através da reação de Staudinger^(38,40,41,124), esquema 57, ocorreu inicialmente a formação do sal de fosfônio quaternário 247, o qual sofreu um ataque nucleofílico da amina 242 para gerar o sal de fosfônio 243. Após uma reação de 243 com amideto de sódio⁽⁴¹⁾, obtivemos o 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosforano 244, um sólido amarelado (p.f.= 152-153°C), com 95% de rendimento. Ele apresentou na região do IV (E-15) a ausência da banda de deformação axial da ligação N-H (do sal de fosfônio 243, E-13) entre 3600-3300 cm⁻¹, mantendo-se a deformação da ligação C-P a 1430 cm⁻¹ e as da ligação N-P a 1165 cm⁻¹ e 1020 cm⁻¹^(38,122-124). O espectro de RMN¹H (E-16) apresentou um multiplete a 3,10 ppm (4 H); um singlete a 3,78 ppm (3 H); um singlete a 5,15 ppm (2 H); um singlete a 6,80 ppm (1 H) e um multiplete a 7,56 ppm (21 H).

Esquema 57**4.1.2 - Método 2 - Reação de Mitsunobu⁽⁴³⁻⁴⁵⁾**

Por este método, o iminofosforano **244.a** foi obtido a partir do álcool **257**. Para a obtenção deste álcool, primeiramente obtivemos o 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo- β -cloroestireno **252** após uma reação de halometilação do aldeído **240.a**, na presença de clorofórmio anidro e de um reagente organocrômio⁽¹²⁵⁾, por 6 horas. O reagente de cromo de baixa valência foi gerado após uma reação do cloreto de cromo (III) anidro⁽¹²⁶⁾ e meio mol de hidreto de lítio e alumínio em THF anidro a 0°C. Nesta reação, o cloreto de cromo (III) foi reduzido para formar um reagente que comporta-se semelhantemente ao cloreto de cromo (II)^(125,127,128).

Existem duas possibilidades para se gerar espécies reativas da reação entre o CHCl_3 e o $\text{CrCl}_3 \cdot \text{LiAlH}_4$, esquema 58. Em uma delas ocorre a formação do dialocarbenóide de crômio 248 que levará ao caminho A, na outra ocorre a formação do carbodiânion 249 que levará ao caminho B. Os dados da literatura^(125,127) revelam que a formação de (E)-haletos de vinila ocorra através da reação entre o aldeído e a espécie carbodiânion 249 (caminho B).

Esquema 58

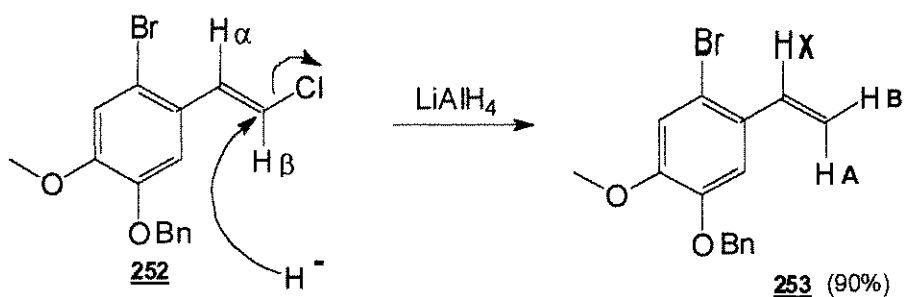


Os dados espectrais do composto 252 foram comparados com os dados do aldeído 240.a (E-7 e E-8). O espectro na região do IV (E-17) mostrou a ausência das bandas $\nu_{\text{C=O}}$ e C-H do aldeído (1685 cm^{-1} e 2840 cm^{-1} , respectivamente, E-7) e o aparecimento das absorções de deformação axial do C-H vinílico a 3060 cm^{-1} e 3010 cm^{-1} . O espectro de RMN^1H (E-18) mostrou a ausência do singlete a 10,20 ppm, referente ao hidrogênio da função carbonílica do aldeído 7 (E-8), com o aparecimento de dois dubletos a 6,35 ppm

(H_{α} , $J_{\alpha,\beta}$ = 13,5 Hz), confirmando a presença exclusiva do isômero E.

O 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromoestireno 253, foi obtido após uma reação de desalogenação de 252, na presença de hidreto de lítio e alumínio e THF anidro^(129,130), por 8 horas, através de um mecanismo de adição/eliminação, esquema 59. Seu espectro de RMN¹H (E-20) apresenta um sistema ABX onde o próton X a 6,97 ppm (fortemente desprotegido pelo anel) acopla-se com o próton A (J_{XA} = 18 Hz) e com o próton B (J_{XB} = 8,2 Hz) desdobrando-se num duplo dubleto. O próton A a 6,73 ppm (duplo dubleto) acopla-se com o próton X (J_{AX} = 18 Hz) e com o próton B (J_{AB} = 2,7 Hz). O próton B a 6,57 ppm (duplo dubleto) acopla-se com o próton X (J_{BX} = 8,2 Hz) e com o próton A (J_{BA} = 2,7 Hz). Seu espectro na região do IV (E-19) foi coerente com a estrutura obtida.

Esquema 59



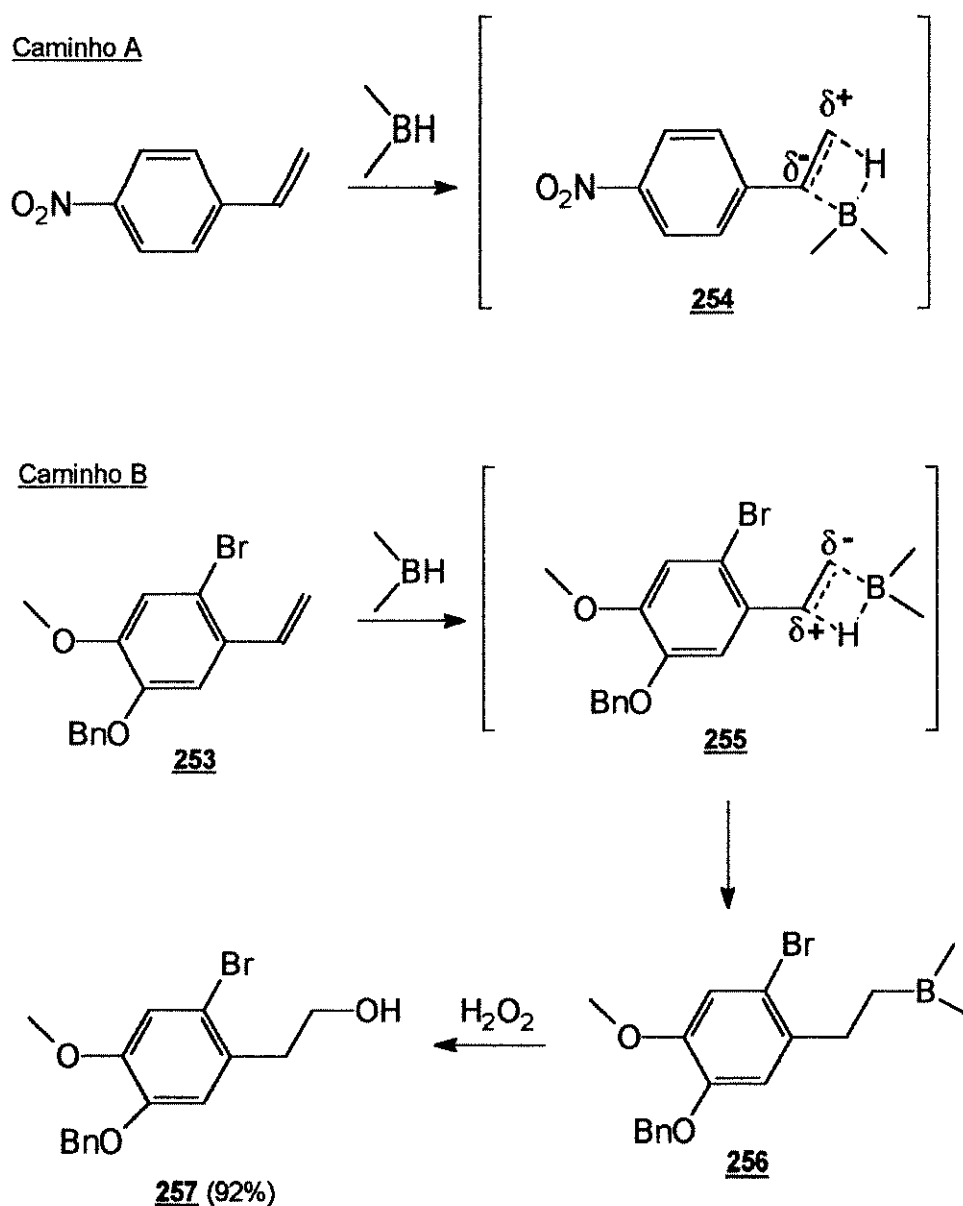
O 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetilálcool 257, foi obtido após o tratamento do alqueno 253 com a combinação SnCl_4 - NaBH_4 em THF anidro através de uma reação de hidroboração. O acoplamento de SnCl_4 com NaBH_4 leva à formação de um complexo estanho-borano de baixa valência^(131,132).

O rendimento da reação depende do tempo de reação entre a mistura SnCl_4 e NaBH_4 ⁽¹³²⁾. No nosso trabalho esta mistura reagiu durante um período de 3 horas à temperatura ambiente. Fizemos isso para evitar a formação de alcanos⁽¹³²⁾.

A razão molar de substrato: SnCl_4 : NaBH_4 foi de 1:1:4 e a reação foi feita à temperatura ambiente por um período de 7 horas⁽¹³¹⁾.

A adição de borano na olefina 253, envolve um estado de transição de quatro membros e o efeito dos substituintes, na direção de adição, é determinada pela influência de dois possíveis estados de transição, caminhos A e B, esquema 60.

Esquema 60



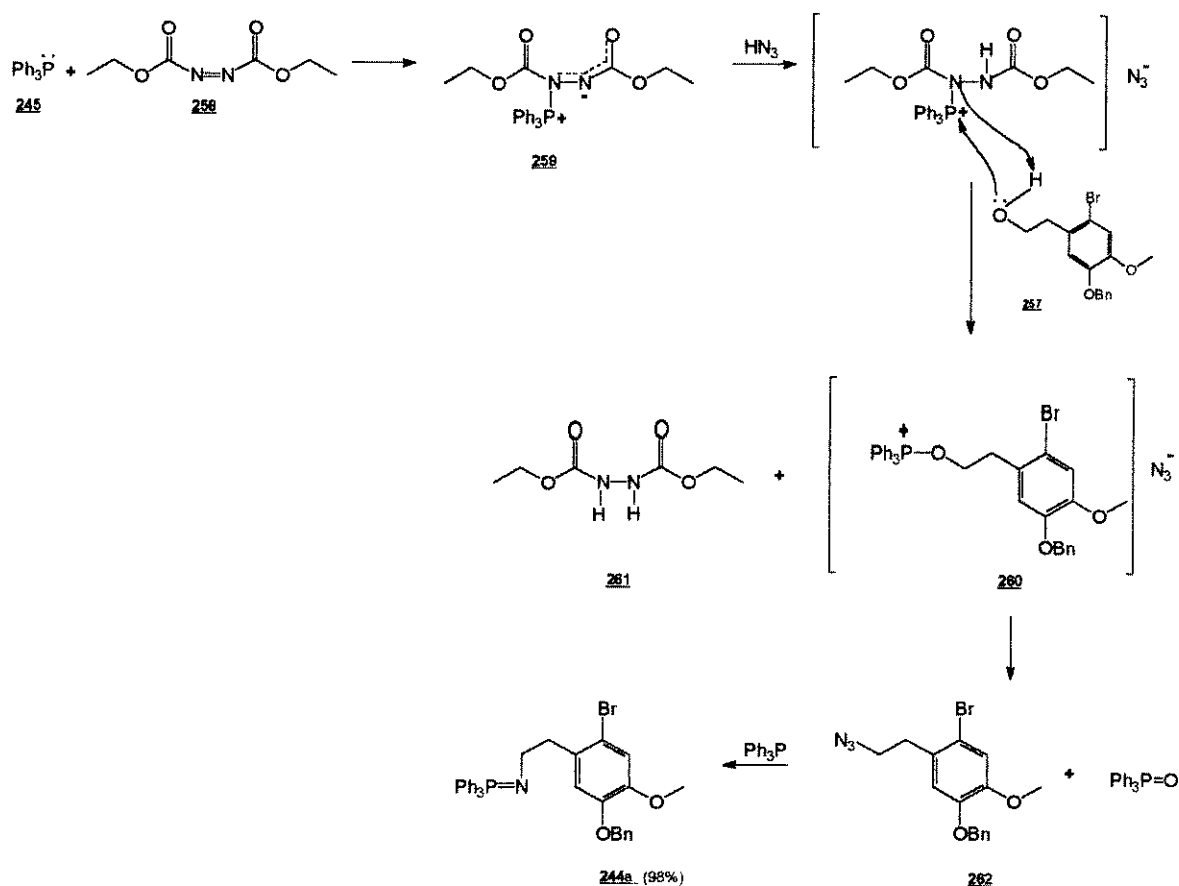
Um grupo retirador de elétrons, tal como *para*-nitro, favorece o estado de transição formado pelo caminho A, resultando num aumento de adição de boro na posição α do anel^(133,134).

Em nossa síntese temos um grupo *p*-metoxi, doador de elétrons, o qual favorece o estado de transição formado pelo caminho B e diminui a adição de boro na posição α do anel. A hidroxila foi introduzida numa direção anti-Markovnikov^(131,134).

O álcool 257 apresentou na região do IV (E-21) a ausência da absorção de deformação axial do C-H vinílico (3080 cm^{-1} , E-19, composto 253) e o aparecimento da banda $\nu_{\text{O-H}}$ entre $3600\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$. O espectro de RMN¹H (E-22) mostrou a ausência dos prótons vinílicos e o aparecimento de dois tripletos a 2,65 ppm (2H, Ar-CH₂) e a 3,63 ppm (2H, -CH₂-OH).

O iminofosforano 244.a foi obtido após uma reação de Mitsunobu⁽⁴³⁾ entre o álcool 257 e um componente ácido na presença do sistema trifenilfosfina-azodicarboxilato de dietila, 245-258, em THF anidro, esquema 61. A reação foi feita num único pote à temperatura de 65°C, por 7 horas. Inicialmente, o álcool 257 foi convertido na azida 262, a qual sofreu uma reação de Staudinger^(38,41), *in situ*, com a trifenilfosfina para gerar, após a perda de nitrogênio, o iminofosforano 244.a⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ com um rendimento de 98%. Seus dados físicos e espectroscópicos foram coerentes aos dados obtidos de sua síntese via reação de Staudinger [espectros de IV (E-15) e de RMN¹H (E-16)].

Esquema 61



A função do azidocarboxilato de dietila **258** é de ativar a trifenilfosfina **245** para um ataque nucleofílico do álcool **257**. Inicialmente ocorre⁽⁴³⁾:

- (a) - formação do sal de fosfônio quaternário **259**;
- (b) - protonação de **259**;
- (c) - formação do sal alcoxifosfônio **260**;
- (d) - deslocamento tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ da espécie resultante **260**;
- (e) - reação de Staudinger, *in situ*, da azida **262** com a trifenilfosfina, adicionada em excesso.

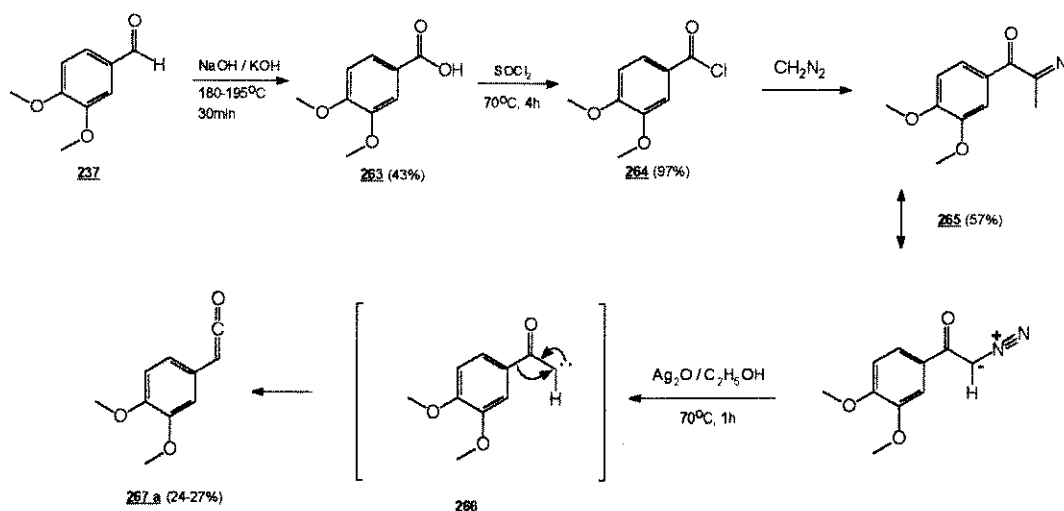
Nestas condições ativadas, o ácido hidrazóico, HN_3 ⁽¹³⁵⁾, serve de portador de íon azoteto⁽¹³⁶⁾.

4.2 - Preparação dos Cetenos 267

Os heterocumulenos α , β insaturados tais como cetenos, isocianatos, isotiocianatos e cetiminas são muito usados como intermediários sintéticos na preparação de compostos heterocíclicos⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Dentre estes o ceteno é o de nosso interesse, pois através de uma reação aza-Wittig entre este e o iminofosforano 244 obteremos os núcleos isoquinolínicos desejados.

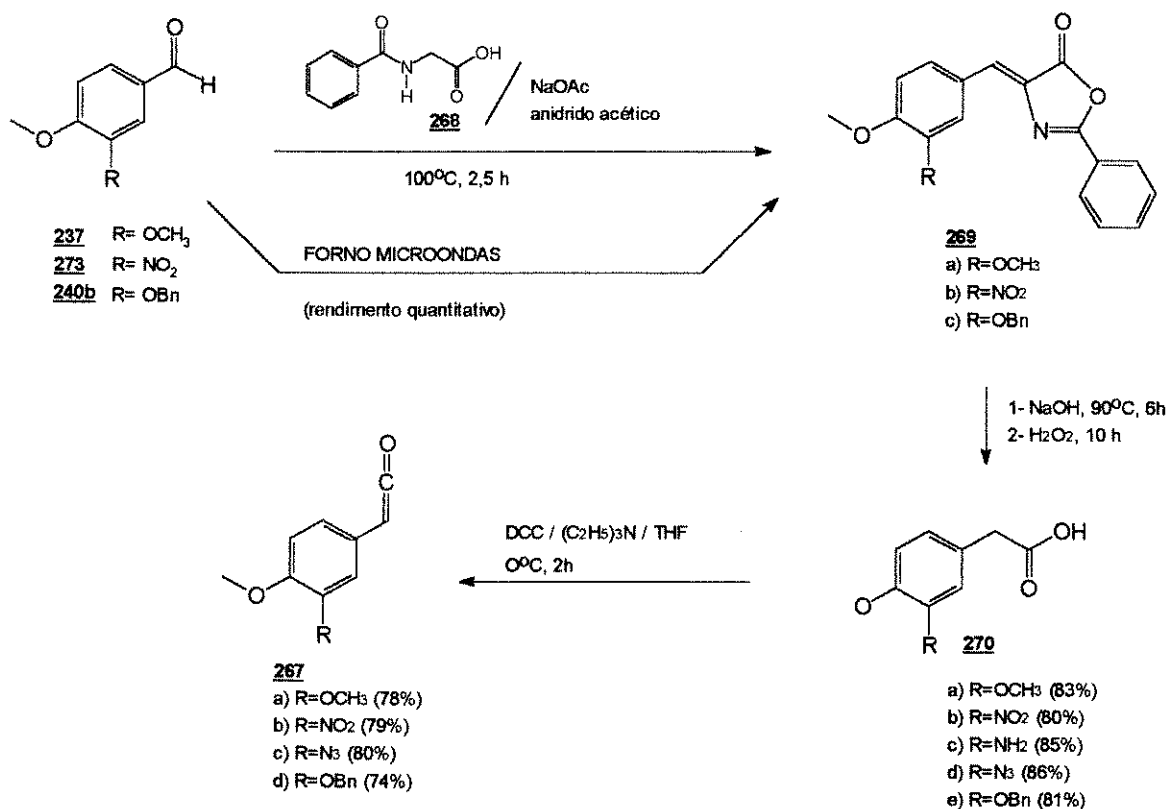
Os cetenos E e G, esquema 54, propostos na estratégia sintética, foram inicialmente obtidos a partir de α -diazo-cetonas através do rearranjo de Wolff, na presença de óxido de prata⁽¹³⁷⁾, esquema 62. Assim, o veratraldeído 237 foi oxidado, reação de Cannizzaro, para o ácido verátrico 263 (43%), após uma reação com uma mistura de hidróxido de sódio e hidróxido de potássio numa temperatura de 180-195°C⁽¹³⁸⁾. O ácido 263 foi transformado ao cloreto de 3,4-dimetoxibenzoila 264⁽¹³⁹⁾ (97%), o qual reage com uma solução etérea de diazometano⁽¹⁴⁰⁾ para dar origem à 3,4-dimetoxibenzil- α -diazo-cetona 265^(141,142) (57%), um sólido higroscópico. Este último deu origem ao ceteno 267.a (24%-27%), cujo mecanismo envolve a perda de nitrogênio gerando o ceto-carbeno 266 que se rearranja posteriormente ao ceteno 267.a⁽¹³⁷⁾ (27%).

Esquema 62



Devido aos baixos rendimentos obtidos nesta rota sintética, empregamos um outro método de síntese, esquema 63, o qual baseia-se inicialmente na obtenção das oxazolonas 269 (a partir de aldeídos aromáticos)⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾ que darão origem aos respectivos ácidos. Estes sofrerão uma reação de desidratação intramolecular para fornecer os cetenos desejados⁽¹⁴⁶⁾.

Esquema 63

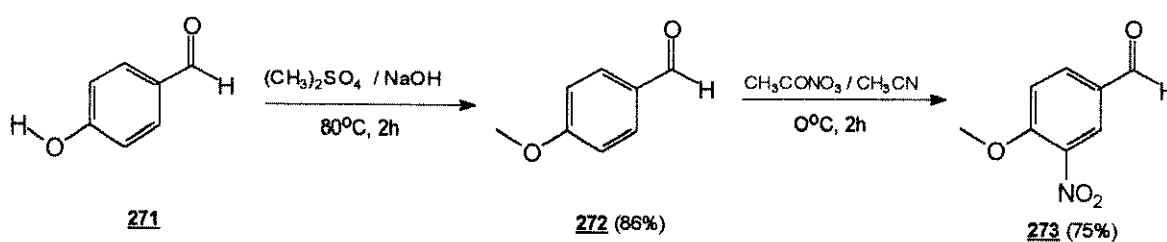


Para se obter as oxazolonas 269, preparamos inicialmente o ácido hipúrico 268⁽¹⁴⁷⁾, um sólido branco (p.f.= 186-187°C; lit.⁽¹⁴⁷⁾: 186-187°C) [espectro de IV (E-23)], o qual reagindo-se inicialmente com o veratraldeído 237 na presença de acetato de sódio e anidrido acético⁽¹⁴³⁾ a 100°C, por 2 horas e meia, esquema 63, forneceu o ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3,4-dimetoxifenila) 269.a, um sólido amarelo (p.f.= 151-152°C; lit.⁽¹⁴³⁾: 151-152°C), com 76% de rendimento.

Esta oxazolona também foi obtida de uma reação realizada em forno microondas, onde 237, 268 e acetato de sódio foram misturados de forma homogênea e a mistura resultante levada ao forno microondas^(144,145) por 10 minutos. A oxazolona 269.a foi obtida com rendimento quantitativo. Ela mostrou na região do IV (E-24) um par de bandas a 1784 cm^{-1} e 1766 cm^{-1} ($-\text{COOR}$) e outra banda a 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$). Seu espectro de RMN^1H (E-25) foi coerente com a estrutura obtida. Através da reação no forno microondas, obtivemos as oxazolonas 269.b [espectros de IV (E-34) e de RMN^1H (E-35)] e 269.c [espectros de IV (E-46) e de RMN^1H (E-47)], ambas com rendimentos quantitativos, esquema 63.

A obtenção de 273 que deu origem à oxazolona 269.b, iniciou-se com a metilação⁽¹¹⁴⁾ do *para*-hidroxibenzaldeído 271 para gerar o *para*-metoxibenzaldeído 272 (86%) [espectro de IV (E-30) e de RMN^1H (E-31)], esquema 64. Este sofreu uma reação de nitração, na presença de nitrato de acetila⁽¹⁴⁸⁾, para produzir o 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273 (73%), um sólido amarelo (p.f.= 72-73°C) [espectro de IV (E-32) e de RMN^1H (E-33)].

Esquema 64

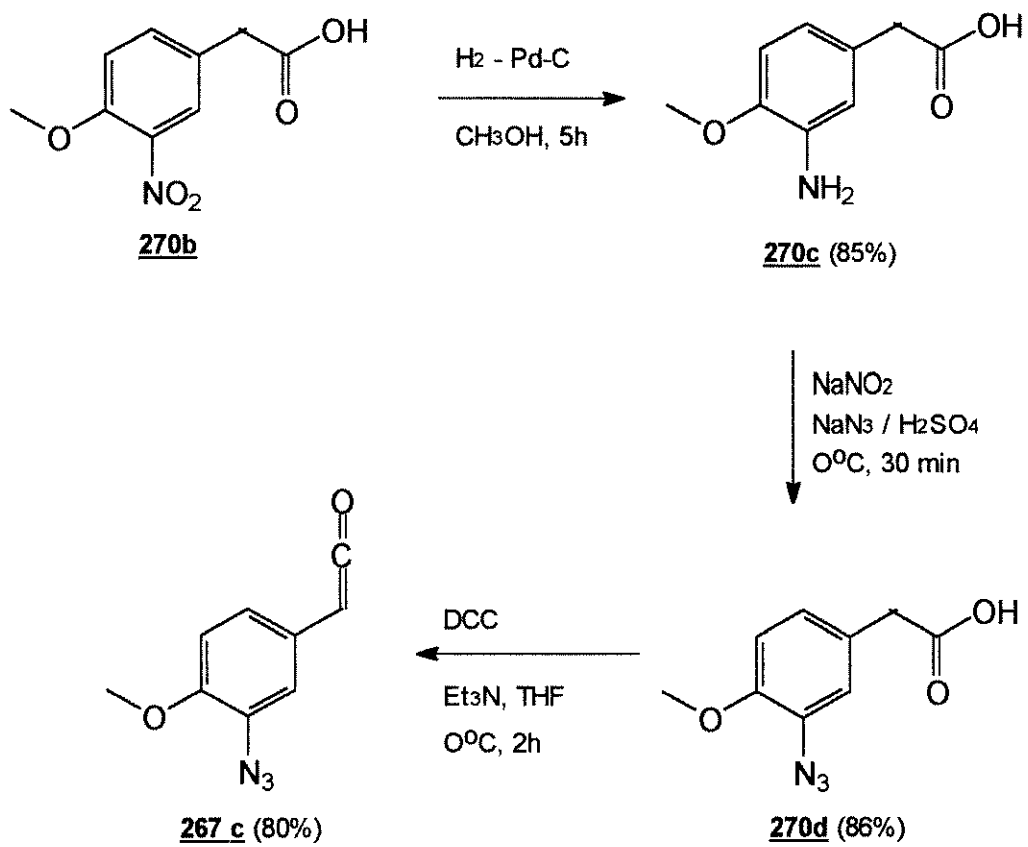


Os ácidos 270 foram obtidos após uma reação das oxazolonas 269 com hidróxido de sódio, seguida de uma posterior adição de peróxido de hidrogênio⁽¹⁴⁹⁾, esquema 63 . Os espectros na região do IV [270.a (E-26), 270.b (E-36) e 270.e (E-48)] mostraram a vibração de deformação axial da hidroxila do ácido entre 3600-2900 cm^{-1} e o estiramento $\nu_{\text{C=O}}$ a 1710 cm^{-1} . Os espectros de RMN¹H [270.a (E-27), 270.b (E-37) e 270.e (E-49)] apresentaram um singlete na região de 11 ppm referente ao hidrogênio do grupo carboxílico.

Os cetenos 267, esquema 63, foram obtidos após uma reação de desidratação intramolecular dos ácidos 270.a,b,d,e na presença de dicicloexilcarbodiimida e quantidades catalíticas de trietilamina a 0°C sob nitrogênio⁽¹⁴⁶⁾. Os espectros na região do IV [267.a (E-28), 267.b (E-38), 267.c (E-44) e 267.d (E-50)] mostraram o estiramento da ligação CH=C=O na região de 2118 cm^{-1} . Os espectros de RMN¹H [267.a (E-29), 267.b (E-39), 267.c (E-45) e 267.d (E-51)] foram coerentes com as estruturas obtidas.

A obtenção do ceteno 267.c iniciou-se a partir do ácido 270.b, o qual sofreu uma reação de hidrogenação catalítica onde o grupo nitro foi reduzido a uma amina⁽¹⁵⁰⁾, ou seja, ao ácido 3-amino-*para*-homoanísico 270.c (85%) [espectros de IV (E-40) e de RMN¹H (E-41)]. Este ácido foi submetido a uma reação de diazotação do grupo amino, na presença de nitrito de sódio, azoteto de sódio e ácido sulfúrico^(151,152), produzindo o ácido 3-azido-*para*-homoanísico 270.d (86%)[espectros de IV (E-42) e de RMN¹H (E-43)], o qual deu origem ao ceteno 267.c (80%), esquema 65.

Esquema 65

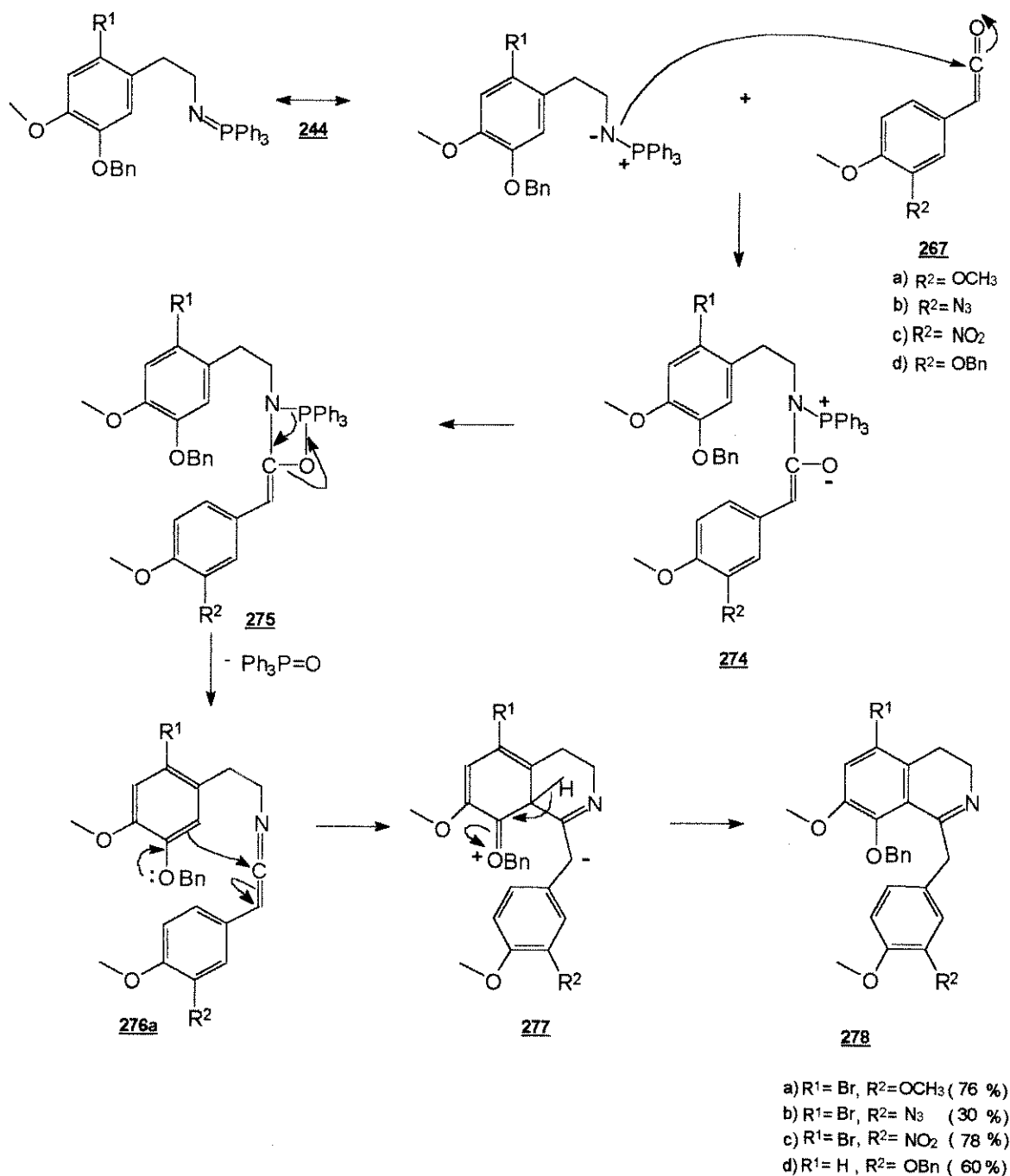


CAPÍTULO 5

OBTENÇÃO DAS 1-Benzil-8-Benziloxi-7-Metoxi-3,4-Diidroisoquinolinas 278 ATRAVÉS DA REAÇÃO AZA-WITTIG

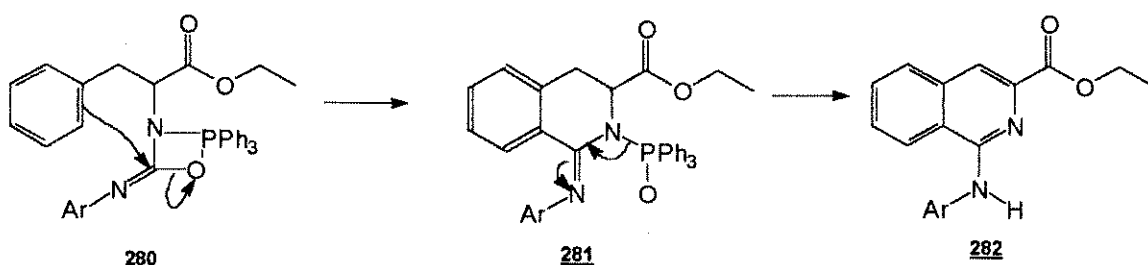
Uma das etapas chave na síntese de alcalóides cularínicos, proposta na estratégia sintética, é a obtenção dos núcleos isoquinolínicos B e D, esquema 54, através de um método inédito que é a reação *aza*-Wittig^(38,39,153) entre um iminofosforano e um ceteno. A reação entre estes dois intermediários, mostrada no esquema 66, foi feita em tolueno na temperatura de 75°C⁽⁴⁸⁾ por 14 horas, onde inicialmente ocorreu a formação de uma espécie altamente reativa, a ceteno-imina 276.a, a qual sofreu um ataque nucleofílico intramolecular do anel aromático sobre o carbono hibridizado sp, ocorrendo daí o fechamento heterocíclico, durante o tratamento térmico, com a formação das 3,4-diidroisoquinolinas 278.a (76%), 278.b (30%), 278.c (78%) e 278.d (60%). Estas foram obtidas na forma de precipitados, os quais foram recristalizados em éter de petróleo.

Esquema 66



O ataque nucleofílico sofrido pela ceteno-imina 276.a é semelhante ao ataque nucleofílico sofrido pela carbodiimida 280, esquema 67, também nas sínteses de isoquinolinas⁽⁴⁸⁾.

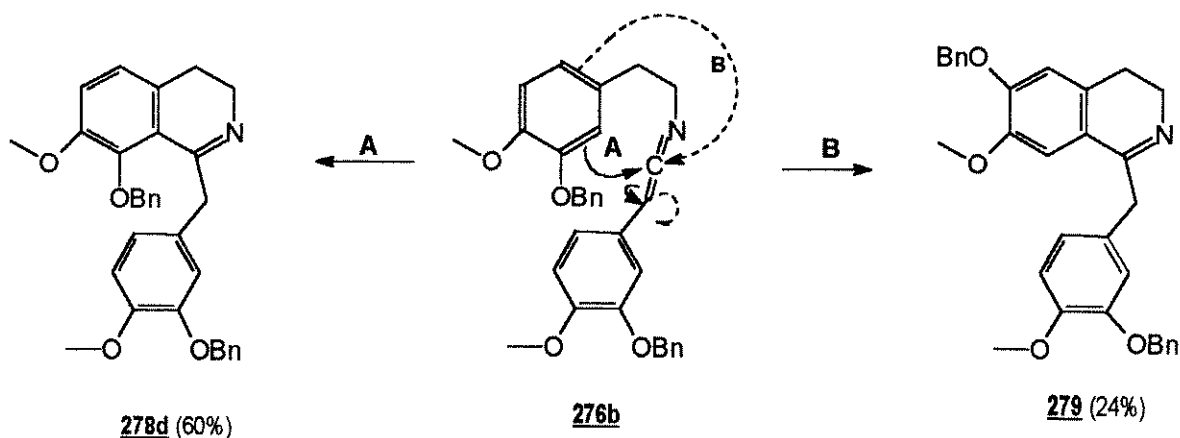
Esquema 67



A diidroisoquinolina **278.b** foi obtida paralelamente à **278.c** porque queríamos evitar várias reações no núcleo isoquinolínico, uma vez que **278.b** estaria mais próxima de se transformar na cularina **1.a**. Infelizmente ela foi obtida com um rendimento muito baixo (30%).

A presença de bromo em C-6 do anel aromático do iminofosforano **244** foi planejada de modo a evitar que o fechamento heterocíclico da ceteno-imina **276.a** ocorresse numa posição indesejada como em **276.b**, esquema 68. Esta ceteno-imina possui duas posições possíveis de fechamento heterocíclico. O caminho **a** levou à formação da 1-benzil-8-benziloxi-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina **278.d** (60%) e o caminho **b** levou à formação da 1-benzil-6-benziloxi-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina **279** (24%), um intermediário na síntese do alcalóide (-)-laudanósina **49**. O composto **278.d** dará origem a alcalóides cularínicos **1**, isocularínicos **2** e à crassifolina **3**.

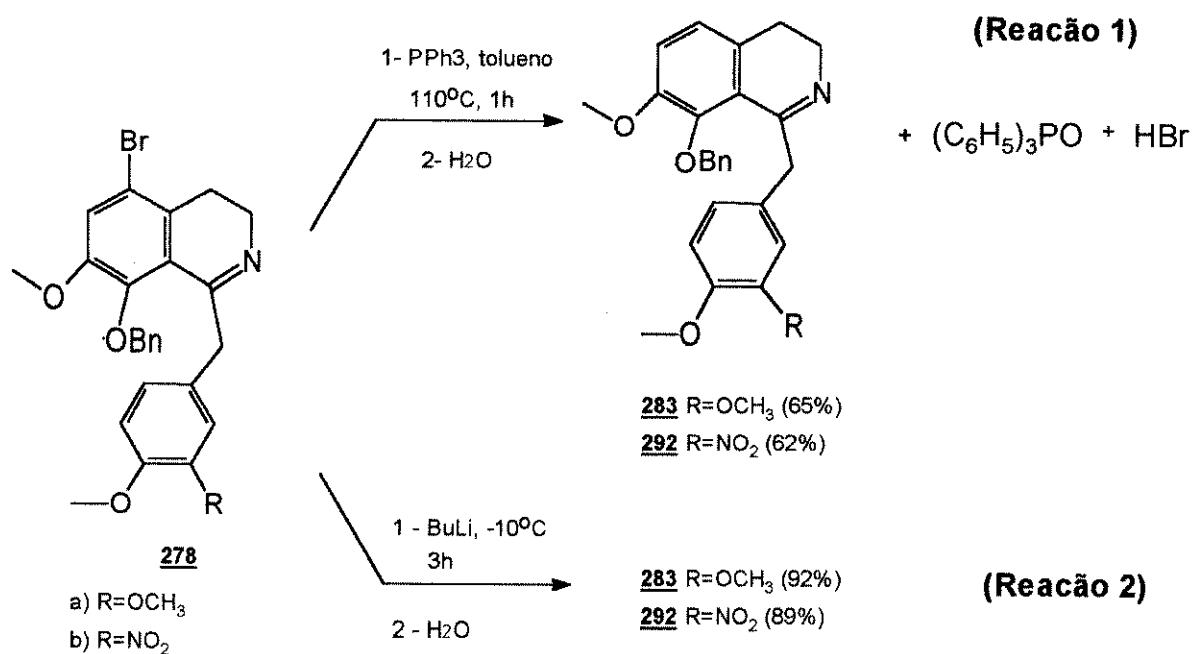
Esquema 68



Os espectros na região do IV mostraram o estiramento $\nu_{C=N}$ ⁽¹⁰⁹⁾ a 1627 cm^{-1} [278.a (E-54)], a 1623 cm^{-1} [278.b (E-52)], a 1622 cm^{-1} [278.c (E-65)], a 1623 cm^{-1} [278.d (E-84) e 279 (E-86)], características em 3,4-diidroisoquinolinas, as quais foram confirmadas pela análise elementar e pelos espectros de RMN¹H⁽²⁹⁾ [278.a (E-55); 278.b (E-53); 278.c (E-66), 278.d (E-85) e 279 (E-87)] e de RMN¹³C^(29,154) [278.a (E-56) e 278.c (E-67)].

Nos métodos de síntese de alcalóides cularínicos (citados na introdução) a metilação redutiva, normal ou assimétrica, da ligação C=N é realizada logo após a obtenção das 3,4-diidroisoquinolinas. De acordo com nossos objetivos propostos, esta reação será feita na etapa final após a obtenção dos sistemas diidroxepínicos (sistema anelar de 7 membros). Assim, as 3,4-diidroisoquinolinas 278.a e 279.c, foram submetidas a uma reação de desalogenação do anel aromático, esquema 69, na presença de trifenilfosfina e tolueno a 110°C ⁽¹⁵⁵⁾, por 10 horas (reação 1). Após este período, a adição de água favoreceu a formação de ácido bromídico e de óxido de trifenilfosfina. As 3,4-diidroisoquinolinas 283 e 292 foram obtidas com rendimentos de 65 e 62%, respectivamente. Diante destes resultados, realizamos novamente esta reação, na presença de butil-lítio^(156,157), onde as 3,4-diidroisoquinolinas 283 e 292 foram obtidas com rendimentos de 92 e 89%, respectivamente.

Esquema 69



Os espectros na região do IV mostraram o estiramento $\nu_{C=N}$ a 1627 cm⁻¹ [**283** (E-57)] e a 1622 cm⁻¹ [**292** (E-68)] e os espectros de RMN¹H mostraram em **283** (E-58) e em **292** (E-69) a presença de mais um dubleto (1H), confirmando a ocorrência da desalogenação.

CAPÍTULO 6

SÍNTESE DA (±)-Didesidronorcularina 290 VIA ÍON OXÊNIO E VIA ÍON NITRÊNIO

A segunda etapa chave na obtenção de alcalóides cularínicos, proposta em nossos objetivos, é a obtenção do sistema diidroxepina (anel de sete membros), através de duas rotas alternativas de síntese: uma via íon ariloxênio e outra via íon arilnitrênio^(64,84,87,89).

A síntese via íon ariloxênio ocorreu no núcleo isoquinolínico 284 e a síntese via íon arilnitrênio ocorreu no núcleo isoquinolínico, figura 11. Igual ao que ocorre na cularina 1, figura 1, os compostos (±)-290 e (±)-297 são dobrados em torno da ligação O...CH₂ axial, do anel de sete membros sendo cada um deles isômeros conformacionais, em consequência disso eles são axialmente quirais.

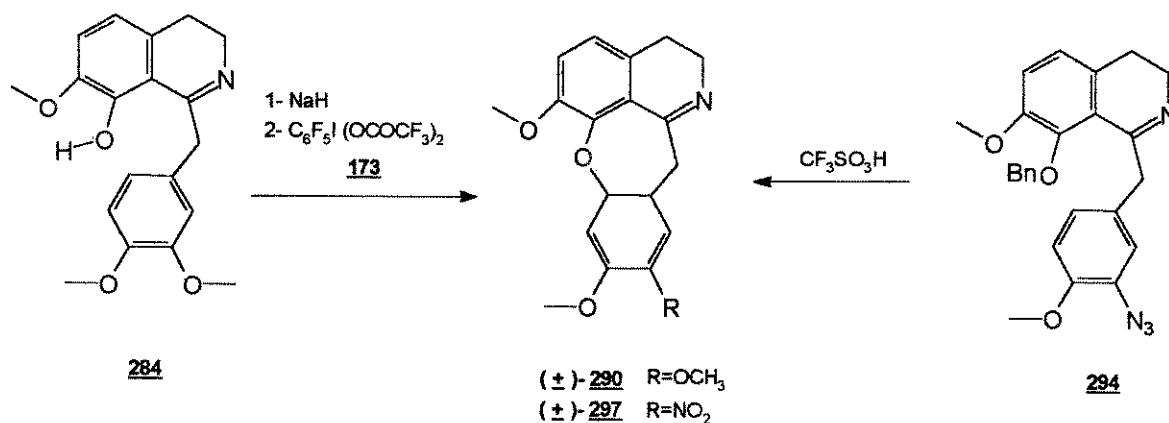


Figura 11 - 3,4-Diidroisoquinolinas que levarão à formação do sistema diidroxepina de (±)-290 e (±)-297.

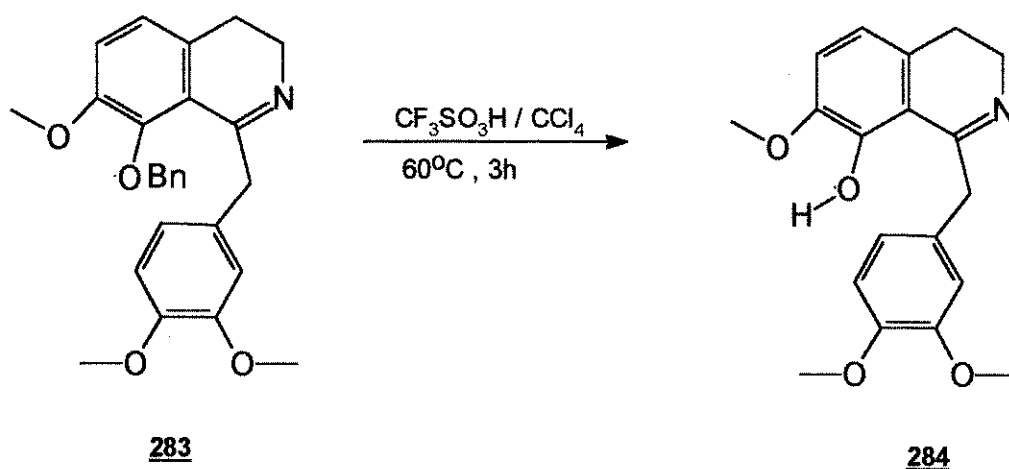
Este novo método de obtenção da ligação diaril-éter, empregada neste trabalho de pesquisa, visou explorar métodos mais suaves para aproveitar o potencial destes intermediários reativos na formação do sistema diidroxepina, uma vez que os íons ariloxênios sofrem o mesmo tipo de ataque nucleofílico como os correspondentes íons arilnitrênios^(64,84,87,89). Estes métodos oferecem vantagens aparentemente consideráveis na síntese de sistemas anelares de sete membros, e provavelmente também para anéis maiores,

e diferem totalmente dos métodos existentes até hoje na literatura, os quais envolvem reações de oxidação fenólica ou condensação de Ullmann^(2,3,29).

6.1 - Síntese Via Íon Ariloxênio

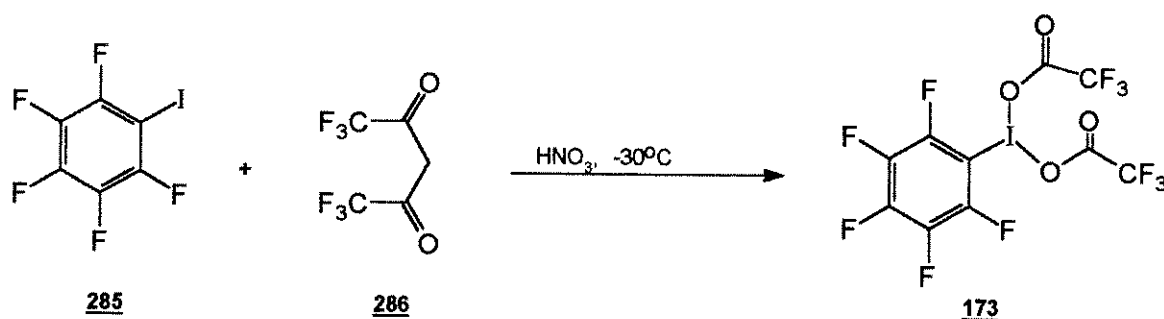
O acoplamento oxidativo intramolecular, via íon ariloxênio^(87,90,91), ocorrerá na 3,4-diidroisoquinolina 284, figura 11. Esta foi obtida, num rendimento de 83%, após uma reação de desbenzilação de 283, na presença de quantidades catalíticas de ácido trifílico⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾, esquema 70. O espectro de 284 na região do IV (E-59) mostrou as bandas (ν_{O-H}) a 3437 cm^{-1} e ($C=N$) a 1626 cm^{-1} enquanto o espectro de RMN¹H (E-60) apresentou um singlete (1H, -OH) a 4,85 ppm.

Esquema 70



Para favorecer a formação do íon ariloxênio em 284 preparamos o reagente de oxidação $[\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2]$ 173 (em 93% de rendimento), após uma reação entre o iodopentafluorobenzeno 285 e anidrido trifluoroacético 286 na presença de ácido nítrico⁽¹⁶¹⁾, esquema 71 o qual apresentou-se como um sólido branco (p.f.= $118-120^{\circ}\text{C}$; lit.⁽¹⁶¹⁾: $119-120^{\circ}\text{C}$).

Esquema 71



Para se obter a ($\pm$)-didesidronorcularina 290, fizemos várias tentativas de síntese^(90,162,163), tabela 1, empregando-se a mesma razão molar entre 284 e 173 (1:1). A reação foi acompanhada por c.c.d., onde verificamos que após 2 horas de reação não mais ocorria a formação de produto, sendo a temperatura o fator predominante da reação. O rendimento do produto ciclizado teve um aumento significativo com a diminuição da temperatura de 10°C (30%) para -10°C (87%).

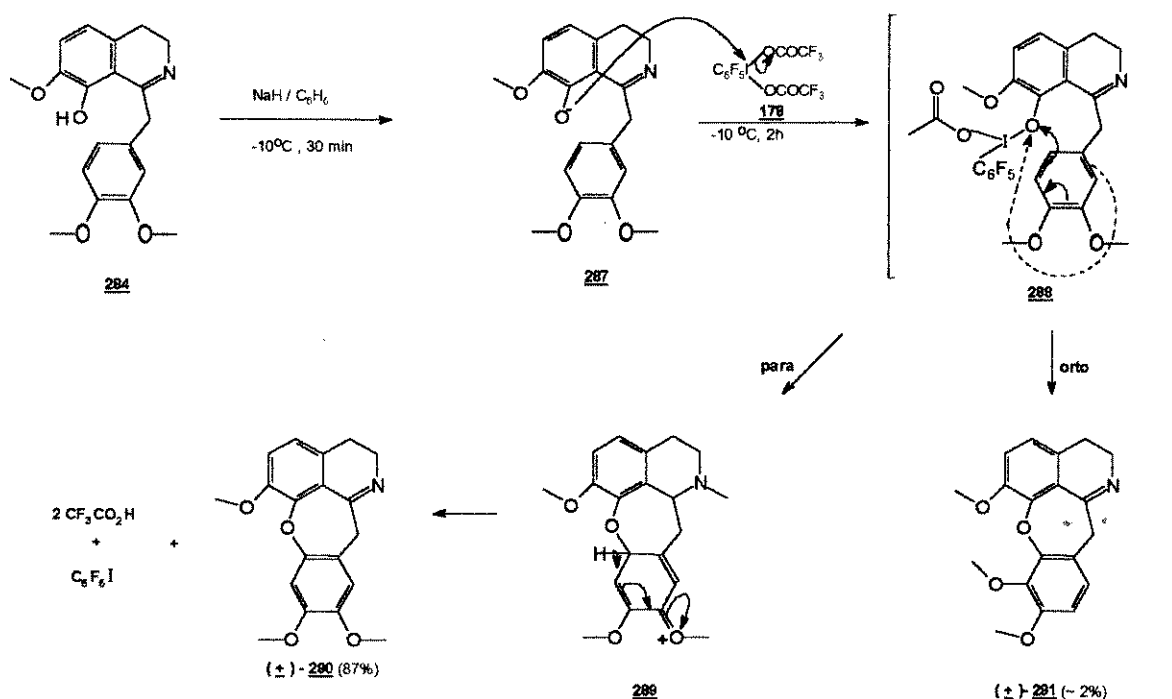
Tabela 1 - Condições de síntese da ($\pm$)-didesidronorcularina 290.

Reação	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	5 – 10	2	30
2	0	2	54
3	-10 – -8	2	87
4	-10 – -8	4	87

Na formação de ($\pm$)-290, esquema 72, gerou-se inicialmente o fenolato 287, a -10°C, o qual foi adicionado ao $\text{C}_6\text{F}_5\text{I}(\text{OCOCF}_3)_2$ 173, sob diferentes temperaturas, para produzir o intermediário 288^(31,32,38,81,83,84). Este intermediário deu origem ao íon ariloxênio ArO^+ que levou à formação da ligação intramolecular C–O–C dos compostos ($\pm$)-290 (87%) e ($\pm$)-291 (~2%), resultantes do acoplamento nas posições *para* e *orto* ao C-3' (-OCH₃),

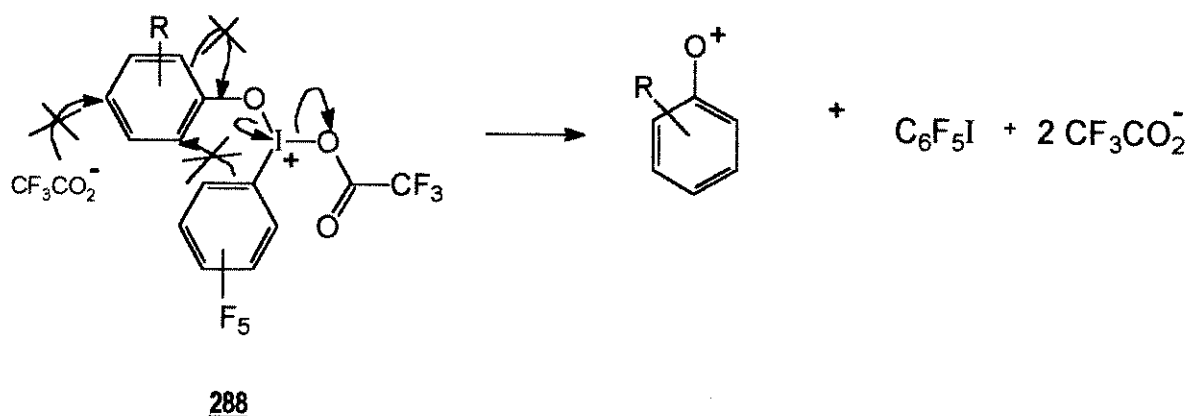
respectivamente. Esta é a etapa crucial desta via mecanística. A presença de muitos átomos de flúor, no intermediário 288, ajudou a facilitar a formação do íon ariloxênio.

Esquema 72



A oxidação de fenóis por compostos de iodo hipervalentes foi recentemente relatada^(81,95,103-105,107,164). Uma das principais reações são as arilações intramoleculares, as quais envolvem somente a formação de ligações C–C. No esquema 72, enfatizamos a formação da ligação C–O–C através de uma substituição eletrofílica aromática pelo íon ariloxênio. Para gerar o íon ariloxênio livre de ArOX⁺ **288** é necessário que X não seja somente um bom grupo de saída, mas também um nucleófilo fraco para que seja evitado o ataque em ArO⁺⁽⁸¹⁾. Em nosso trabalho, empregamos o reagente de oxidação C₆F₅I(OCOCF₃)₂ **173**⁽¹⁶¹⁾ não somente pelo fato de C₆F₅I⁺(OCOCF₃) ser um bom grupo de saída e CF₃CO₂[–] ser um fraco nucleófilo, mas também pelo fato de C₆F₅[–] não ser capaz de promover a formação intramolecular da ligação C–C, esquema 73.

Esquema 73



O rendimento do produto ciclizado ($\pm$)-290 foi bem superior aos reportados nas ciclizações intramoleculares de fenóis na presença de compostos de iodo hipervalente.

No final da reação o iodo (III) foi reduzido para iodo (II) e os precipitados isolados. A ($\pm$)-didesidronorcularina 290, um sólido branco (p.f. = 128-129°C) apresentou na região do IV (E-61) o estiramento $\nu_{C=N}$ (109) a 1624 cm^{-1} . O espectro de RMN¹H(165) (E-62) apresentou dois tripletos a 2,40 ppm (2H) e 2,55 ppm (2H); quatro singletos a 3,10 ppm (2H), a 3,78 ppm (3H), a 3,85 ppm (3H) e a 3,89 ppm (3H) e, na região aromática, um singlete a 6,52 ppm (1H), um dubleto a 6,78 ppm (1H, $J = 8,5$ Hz), um singlete a 6,86 ppm (1H) e um dubleto a 6,78 ppm (1H, $J = 8,5$ Hz).

O espectro de RMN¹³C(29,154) (E-63) apresentou sinais em 20,8; 43,5; 35,8; 58,2; 58,6; 60,6; 113,4; 116,3; 117,2; 118,3; 128,7; 129,4; 129,9; 149,3; 149,7; 149,9; 150,8; 151,1 e 158,7 ppm.

O espectro de massa^(1,166,167) (E-64) mostrou um íon molecular com m/z 325 (IR 35,9%), correspondendo ao peso molecular de ($\pm$)-290, figura 12. O pico base com m/z 310 (IR 100%) é devido ao íon M-15, cujo fragmento (fragmento a) corresponde à perda de um radical metila do grupo *para*-metoxila. A perda deste grupo resultou na formação do cátion quinonóide estável. O pico com m/z 294 (IR 69,7%) corresponde ao íon M-31 (fragmento b) e o pico com m/z 159 (IR 12,2%) corresponde ao íon M-166 (fragmento c).

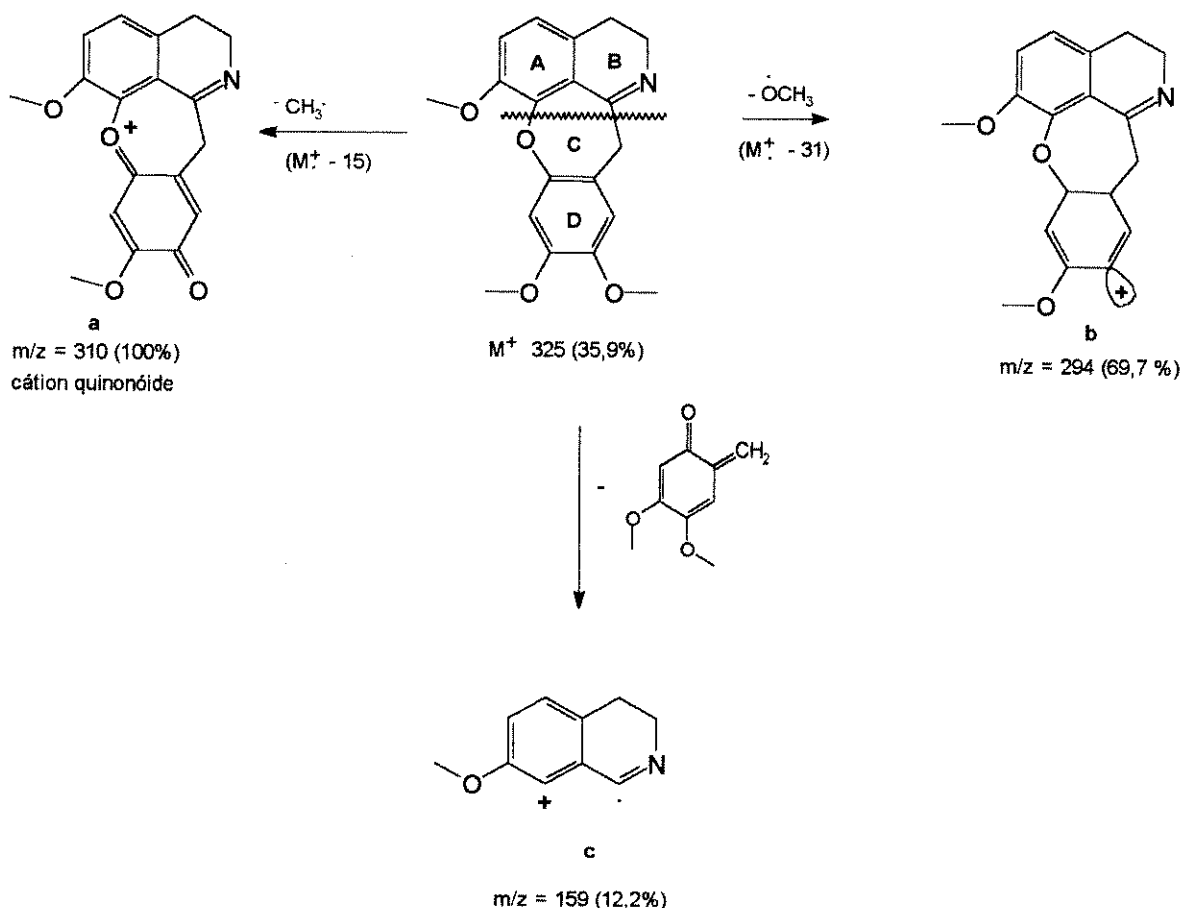


Figura 12 - Fragmentos resultantes do espectro de massa (E-64) da $(\pm)$ -didesidronorcularina 290.

Os dados de análise elementar para $C_{19}H_{19}NO_4$ (calculado: C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30% e encontrado: C, 70,14; H, 5,86; N, 4,30%) ajudaram a confirmar a estrutura $(\pm)$ -290.

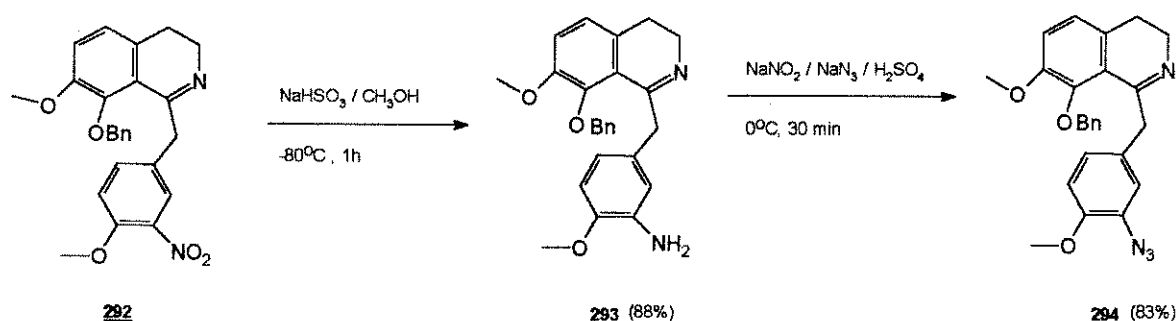
A $(\pm)$ -didesidronorisocularina 291, um sólido branco (p.f. = 131-132°C), foi obtido com um rendimento muito baixo, não sendo possível a obtenção de seus dados espectrais. Os dados de análise elementar para $C_{19}H_{19}NO_4$ (calculado: C, 70,14; H, 5,86; N, 4,30% e encontrado: C, 70,16; H, 5,85; N, 4,32%).

6.2 - Síntese Via Íon Arilnitrênio

O acoplamento oxidativo intramolecular, via íon arilnitrênio^(64,84), ocorreu na diidroisoquinolina 294, figura 11. Para obtê-la, inicialmente o grupo nitro de 292 foi reduzido na presença de hipossulfito de sódio⁽¹⁶⁸⁾ para gerar a 3,4-diidroisoquinolina 293 (88%), esquema 74, a qual apresentou na região do IV (E-70) os estiramentos das ligações N-H a 3508 cm^{-1} e C=N a 1624 cm^{-1} e o espectro de RMN¹H (E-71) mostrou um singlete a 4,80 ppm (2H, -NH₂).

O grupo amino de 293, sofreu uma reação de diazotação, na presença de nitrito de sódio, azoteto de sódio e ácido sulfúrico^(151,152), esquema 74, para gerar 294, em 83% de rendimento. Ela mostrou na região do IV (E-72) a ausência do par de bandas a 3508 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H de 293 (E-70), com o aparecimento de uma absorção a 2138 cm^{-1} referente ao grupo azido e, o estiramento $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ a 1627 cm^{-1} . Os dados de RMN¹H (E-73) foram coerentes com a estrutura obtida.

Esquema 74



Para favorecer a formação do íon nitrênio, a 3,4-diidroisoquinolina 294 foi submetida, por várias vezes, tabela 2, à reação de decomposição do grupo azido pelo tratamento com ácido trifílico (TFMSA, CF₃SO₃H)^(63,66,169) onde ocorreu um acoplamento intramolecular em posição *para* ao íon nitrênio, esquema 75. Nas quatro tentativas, a reação foi acompanhada através de c.c.d., onde verificamos que após 10 horas de reação não mais

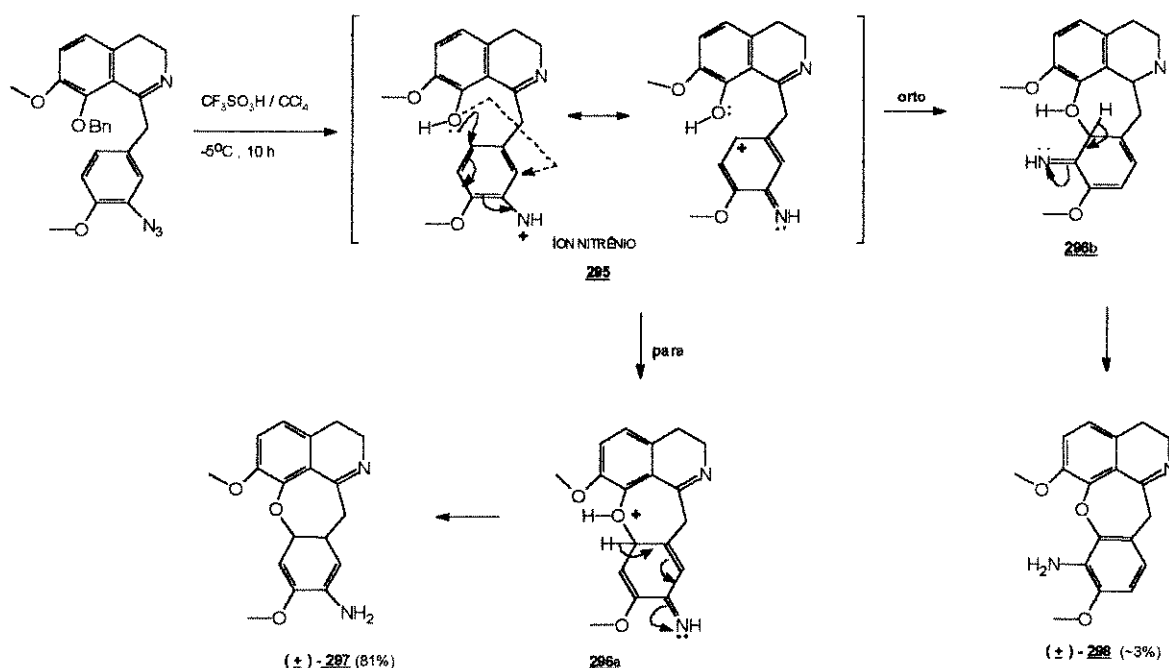
ocorria a formação de produto. A razão molar entre 294 e o ácido foi a mesma nas quatro reações, onde novamente a temperatura foi o fator predominante da reação. O rendimento do produto ciclizado também teve um aumento significativo com a diminuição da temperatura de 25°C (28%) para -5°C (81%).

**Tabela 2 - Condições de síntese da
(±)-7,4-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297.**

Reação	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	25	10	28
2	0	10	51
3	-5	10	81
4	-5	15	81

A racionalização mecanística de decomposição, esquema 75, envolveu a formação de um íon nitrênio no estado singlete (intermediário 295). Como ocorre nos íons oxênios, o estado singlete será mais estável que o estado tripleto devido à presença do grupo arila⁽⁸⁴⁾. Através de um acoplamento intramolecular C–O–C de 295. A escolha do ácido trifílico é devido ao fato de ser um ácido forte para protonar o grupo azido, além de ter um contra-íon (ânion triflato) com fraca nucleofilicidade, dificultando a interceptação dos intermediários de Wheland, esquema 76.

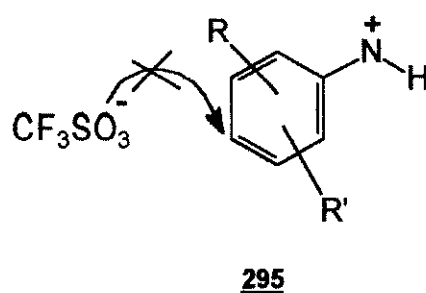
Esquema 75



Como resultado, obtivemos dois produtos: um de ciclização *para*, (±)-**297** (81%), e outro de ciclização *orto*, (±)-**298** (3%), ao íon nitrênio.

O composto (±)-**297**, um sólido amarelado (p.f.= $135\text{-}136^\circ\text{C}$) mostrou na região do IV (E-74) a ausência da absorção em 2138 cm^{-1} referente ao grupo azido de **294** (E-72), com o aparecimento de um par de bandas entre $3450\text{-}3555\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento da ligação N-H e também a banda de estiramento $\nu_{\text{C}=\text{N}}^{(109)}$ a 1625 cm^{-1} .

Esquema 76



O espectro de RMN¹H⁽¹⁶⁵⁾ (E-75) apresentou dois tripletos a 2,37 ppm (2H) e 2,54 ppm (2H); quatro singletos a 3,05 ppm (2H), a 3,76 ppm (3H), a 3,83 ppm (3H) e a 4,78 ppm (2H) e, na região aromática, um singleto a 6,50 ppm (1H), um dubleto a 6,76 ppm (1H, J= 8,7 Hz), um singleto a 6,82 ppm (1H) e um dubleto a 6,84 ppm (1H, J= 8,7 Hz).

O espectro de RMN¹³C^(29,154) (E-76) apresentou sinais em 22,8; 40,2; 45,7; 58,1; 60,1; 118,1; 118,9; 119,5; 123,1; 129,8; 132,1; 132,4; 148,1; 149,8; 150,1; 151,8; 152,3 e 160,3 ppm.

O espectro de massa^(1,166,167) (E-77) mostrou um íon molecular com m/z 310 (IR 19,9%), correspondendo ao peso molecular de (±)-297, figura 13. O pico base com m/z 295 (IR 100%) é devido ao íon M-15, cujo fragmento (fragmento a) corresponde à perda de um radical metila do grupo m-metoxila. O pico com m/z 309 (IR 11,1%) corresponde ao íon M-1 onde ocorre a formação de um cátion do tipo quinonóide (fragmento b). O pico com m/z 279 (IR 49,3%) corresponde ao íon M-31 (fragmento c) e o pico com m/z 159 (IR 15,8%) corresponde ao íon M-151 (fragmento d).

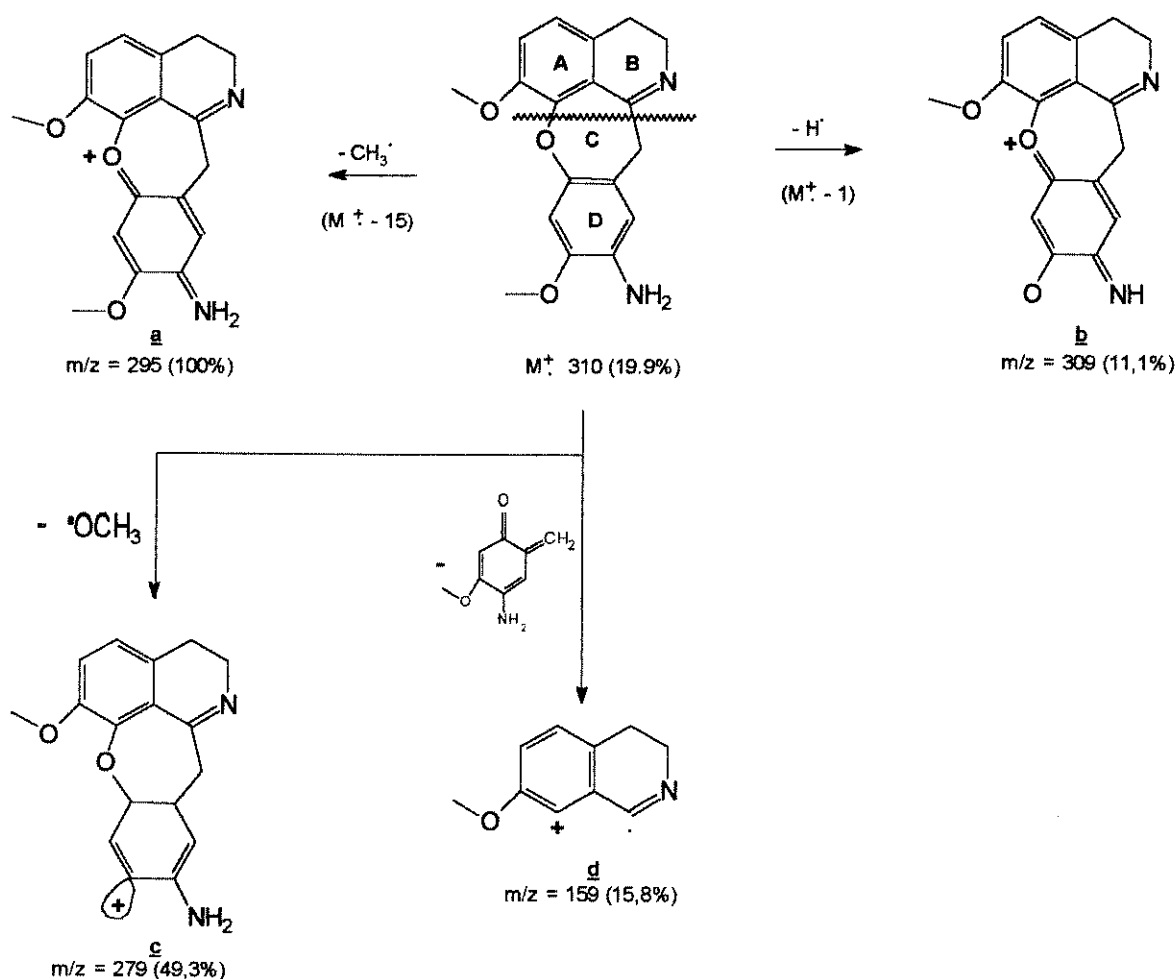


Figura 13 - Fragmentos resultantes do espectro de massa (E-77) da ($\pm$)-7,4-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297.

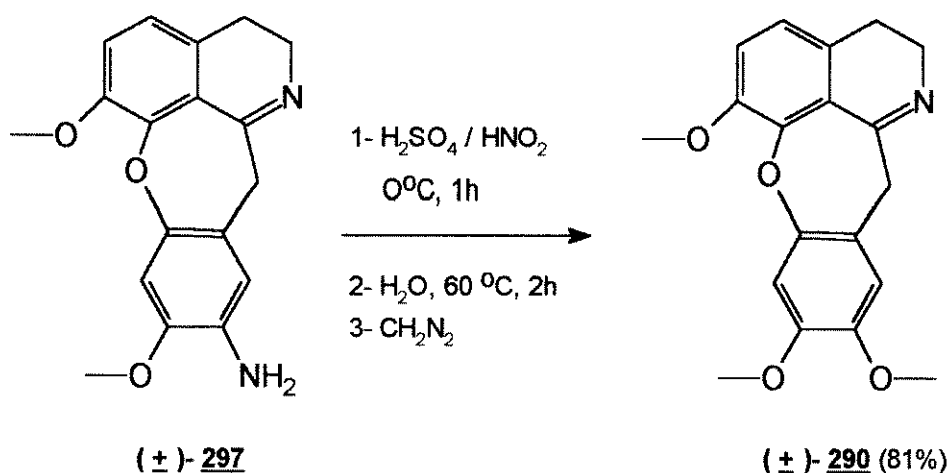
Os dados de análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (calculado: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03% e encontrado: C, 69,69; H, 5,81; N, 9,04%) ajudaram a confirmar a estrutura ($\pm$)-297.

O composto ($\pm$)-298, um sólido amarelo (p.f. = 138-139°C) também foi obtido com um rendimento muito baixo, não sendo possível portanto a obtenção de seus dados espectrais. Os dados de análise elementar para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (calculado: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03% e encontrado: C, 69,69; H, 5,88; N, 9,05%).

A presença de uma função arilamina primária abre a possibilidade de se preparar uma variedade de derivados substituídos via íon diazônio. Assim, ($\pm$)-297 foi convertido ao

correspondente fenol⁽¹⁷⁰⁾, o qual, seguido de extração, foi metilado (CH_2N_2)⁽¹⁴⁰⁾ para gerar $(\pm)$ -290 em 81% de rendimento, esquema 77.

Esquema 77



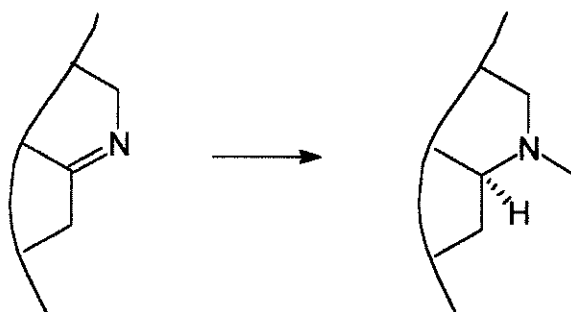
Os dados espectrais de $(\pm)$ -290 (E-61, E-62, E-63, E-64) foram similares aos do composto $(\pm)$ -297 (E-74, E-75, E-76, E-77), exceto para as bandas correspondentes ao grupo $-\text{NH}_2$ e à presença do grupo $-\text{OCH}_3$ adicional (^1H , $\delta = 3,89$ ppm).

Os íons arilnitrênios foram previamente usados para se preparar anéis de sete membros^(63,65,66), mas a rota sintética do esquema 75 é o primeiro exemplo de formação de um sistema oxepina. O rendimento para a obtenção do anel tipo cularina $(\pm)$ -297 (81%) é apreciavelmente maior que os reportados em metodologias de fechamento de anel.

CAPÍTULO 7

SÍNTESE DA CULARINA 1.a

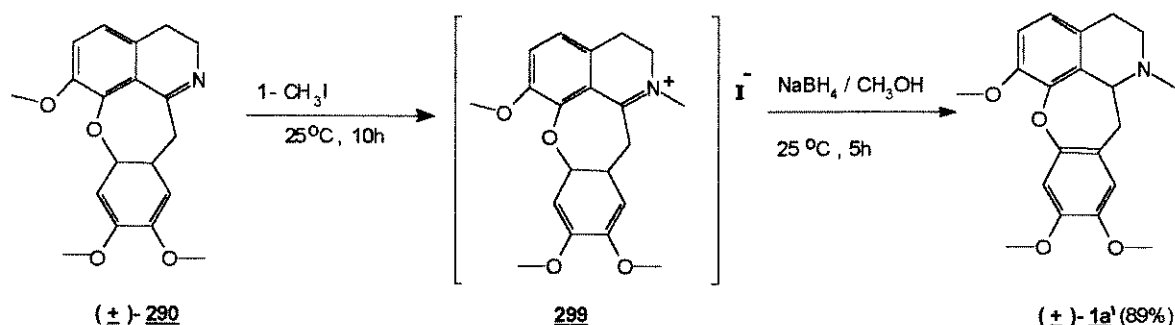
Na síntese de alcalóides cularínicos, geralmente, a metilação redutiva da ligação C=N ocorre logo após a obtenção das 3,4-diidroisoquinolinas (citados na introdução). Em nosso trabalho de síntese propusemos realizar esta reação na etapa final, após a reação de desbromação do anel aromático com o objetivo de se evitar a formação de produtos indesejáveis, devido à acidez do hidrogênio no carbono (reduzido) adjacente ao nitrogênio. Outro motivo é a utilização de fortes reagentes na obtenção do sistema diidroxepínico.



7.1 - Síntese da (±)-Cularina 1.a'.

A cularina racêmica (±)-1.a' foi obtida através da metilação redutiva da ligação C=N da (±)-didesidronorcularina 290, esquema 78. Após uma reação entre (±)-290 e iodeto de metila, por 10 horas, ocorreu a formação do sal metiodídeo 299, o qual foi reduzido na presença de boro hidreto de sódio⁽¹⁷¹⁾. O precipitado obtido foi recristalizado em éter de petróleo, ocorrendo a formação de cristais amarelados de (±)-cularina 1.a' com p.f.= 113-114°C. Este ponto de fusão foi idêntico ao encontrado na literatura (lit.⁽¹⁰⁹⁾: 113-114°C).

Esquema 78



O espectro na região do IV (E-78.a) mostrou o estiramento $\nu(\text{N-CH}_3)$ a 2385 cm^{-1} , com a ausência do estiramento $\nu(\text{C=N})$ a 1624 cm^{-1} [(±)-290 (E-61)].

O espectro de RMN¹H (E-79.a) apresentou dois tripletos a 2,35 ppm (2H) e a 2,50 ppm (2H), um singlete a 2,60 ppm (3H), um multiplete a 3,10 ppm (2H), três singletos a 3,79 ppm (3H), a 3,84 ppm (3H) e a 3,87 ppm (3H), um quarteto a 4,45 ppm (1H, J= 16 Hz e 12 Hz) e, na região aromática, um singlete a 6,51 ppm (1H), um dubleto a 6,77 ppm (1H, J= 8,5 Hz), um singlete a 6,85 ppm (1H) e um dubleto a 6,87 ppm (1H, J= 8,5 Hz).

A análise elementar apresentou para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (calculado: C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10% e encontrado: C, 70,36; H, 6,78; N, 4,11%).

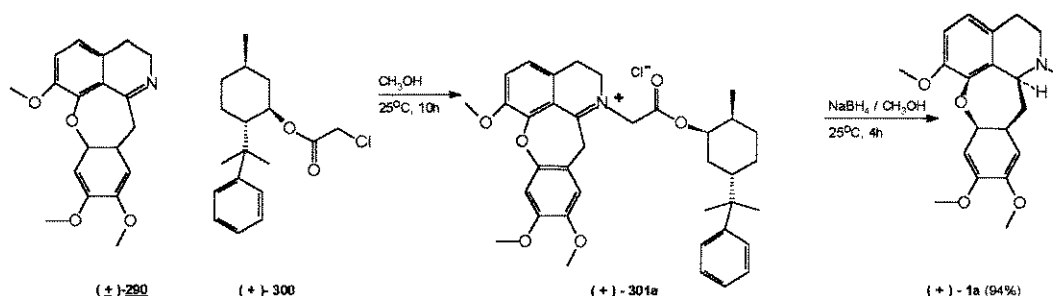
7.2 - Síntese da (+)-Cularina 1.a

A síntese assimétrica de alcalóides isoquinolínicos pode ser realizada na presença de vários auxiliares quirais, dentre eles: as formamidinas quirais⁽²⁴⁻²⁷⁾, oxalolo[2,3-a]tetraidroisoquinolinas quirais⁽²⁸⁾, catálise enzimática⁽²⁹⁻³¹⁾, álcoois quirais^(21,33-36) e complexos de rutênio II⁽³⁷⁾.

A cularina oticamente ativa foi preparada pelo tratamento de (±)-290 com o auxiliar quiral cloroacetato de (1R,2S,5R)-(+)-5-metil-2-(1-metil-1-feniletil) cicloexila 300 [cloroacetato de (+)-8-fenilmentila], em metanol com agitação à temperatura ambiente por 10

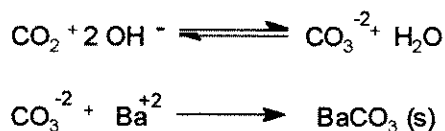
horas para ocorrer inicialmente a formação do sal 301.a, esquema 79. Este sal foi reduzido na presença de boro hidreto de sódio, agitação por 4 horas, para fornecer a (+)-cularina 1.a na forma de cristais brancos (94%); p.f. = 114-115°C (semelhante ao ponto de fusão encontrado na literatura (lit.⁽¹⁷²⁾: 115°C); $[\alpha]_D^{25} = +284,3^\circ$ (c= 0,8 g/l em MeOH) [lit.⁽¹⁷²⁾: $[\alpha]_D^{25} = +285,0^\circ$ (c= 0,8 g/l em MeOH)], correspondendo a um e.e. > 99% (baseado no valor da rotação ótica).

Esquema 79



A adição de NaBH_4 em 301.a foi acompanhada da evolução de CO_2 , o qual foi detectado através de sua absorção em uma solução de $\text{Ba}(\text{OH})_2$. Na superfície desta solução ocorreu a formação de uma película branca de BaCO_3 ⁽¹⁷³⁾, esquema 80.

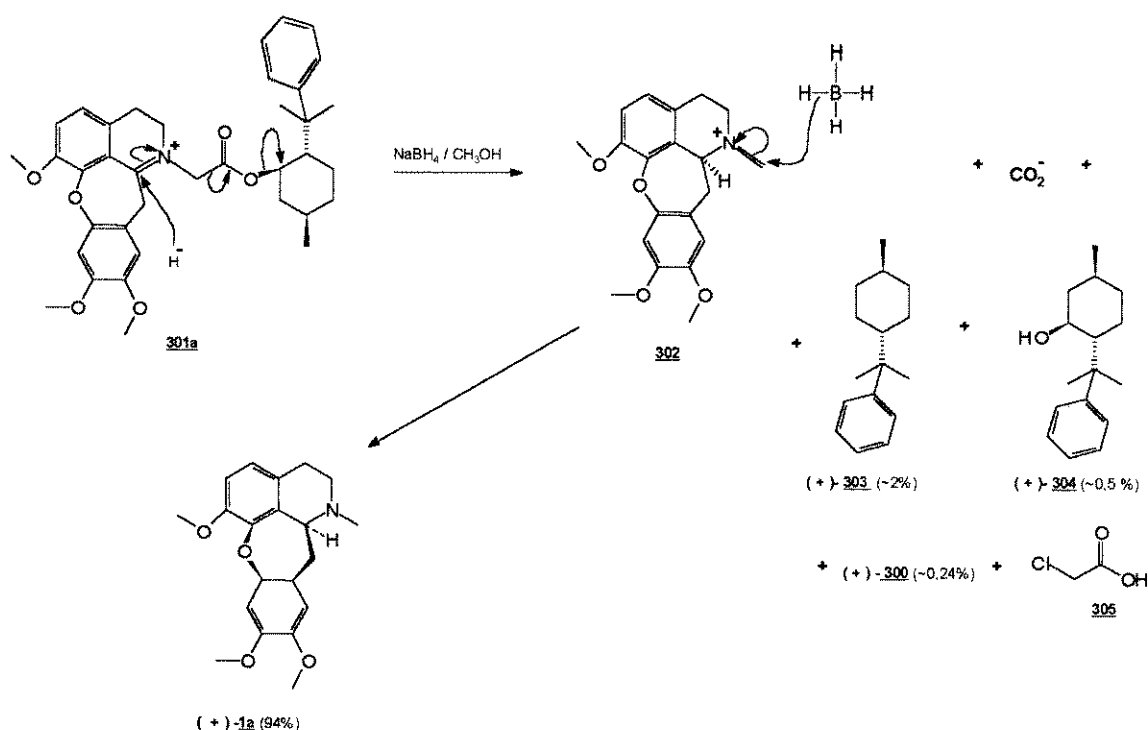
Esquema 80



A partir desses dados propusemos uma racionalização mecanística de redução, esquema 81, onde além da formação de (+)-1.a, ocorreu também a formação de (+)-8-fenilmentila 303 e (+)-8-fenilmentol 304 (devido ao excesso de (+)-300 adicionado na reação). O mecanismo desta reação está sendo estudado. Assim, HCl é liberado na primeira

etapa, esquema 79. Uma alternativa para esta racionalização, mostrada no esquema 81, seria o ataque do íon hidreto em C-1 da diidroisoquinolina com a eliminação de CO_2 para gerar o intermediário 302; neste caso, o hidrogênio do metanol se aloja em C-1 do auxiliar quiral.

Esquema 81



O alto rendimento da (+)-cularina 1.a (94%) a partir da imina ($\pm$)-290 requer uma redução altamente diastereosseletiva e subsequente resolução cinética, seguida de uma descarboxilação.

Claramente o grupo (+)-8-fenilmentil deve proteger um lado da diidroisoquinolina mais eficientemente que o outro. O modelo molecular de 301.a ⁽¹⁷⁴⁾ sugere que o calor de formação do conformero de menor energia 301.b que protege o lado convexo (o qual resulta na aproximação do íon hidreto para gerar o produto desejado de configuração S) é 3Kcal/mol menor que o conformero 301.c que protege o lado côncavo, figura 14.

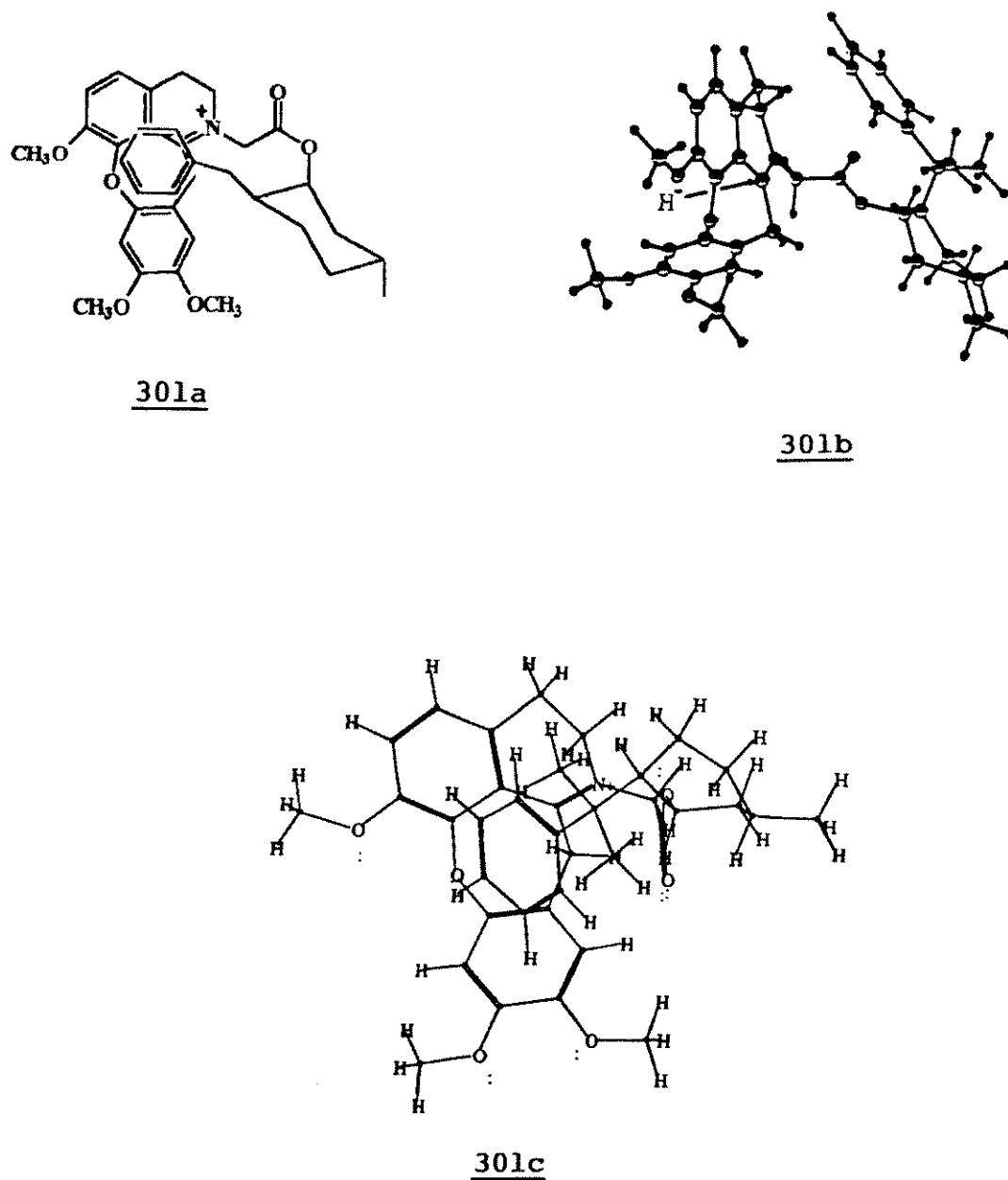


Figura 14 - Modelos moleculares do intermediário 301.a responsável pela formação da (+)-cularina 1.a.

O espectro na região do IV (E-78.b) de $(\pm)$ -1.a' e $(+)$ -1.a foram superponíveis e mostrou o estiramento ν (N-CH₃) a 2385 cm⁻¹, com a ausência do estiramento $\nu_{C=N}$ a 1624 cm⁻¹ [($\pm$)-290 (E-61)].

Os espectros de RMN¹H(1,51,165,167) (E-79.a) de $(\pm)$ -1.a' e (E-79.b) de $(+)$ -1.a também foram superponíveis, onde (E-79.b) apresentou dois tripletos a 2,35 ppm (2H) e a 2,50 ppm (2H), um singletto a 2,60 ppm (3H), dois duplo dubletos a 2,98 ppm (1H, J= 16 Hz e 12 Hz) e a 3,24 ppm (1H, J= 16 Hz e 4 Hz), três singletos a 3,79 ppm (3H), a 3,84 ppm (3H) e a 3,87 ppm (3H), um duplo dubleto a 4,44 ppm (1H, J= 12 Hz e 4 Hz) e, na região aromática, um singletto a 6,51 ppm (1H), um dubleto a 6,77 ppm (1H, J= 8,5 Hz), um singletto a 6,85 ppm (1H) e um dubleto a 6,87 ppm (1H, J= 8,5 Hz). Este espectro mostrou a presença de um sistema ABX onde H_X apareceu como um duplo dubleto centrado em 4,44 ppm, acoplando-se com H_A e H_B com constantes de acoplamento de J_{AX}= 4 Hz e J_{BX}= 12 Hz, respectivamente. H_A a 3,24 ppm e H_B a 2,98 ppm apresentaram-se como duplo dubletos com constante de acoplamento de J_{AB}= 16 Hz (sendo J_{AX}= 4 Hz e J_{BX}= 12 Hz). A projeção de Newman mostrou que o ângulo diedral entre H_X e H_B é de aproximadamente 180°, enquanto que o ângulo diedral entre H_X e H_A é próximo de 60° e entre H_A e H_B é de aproximadamente 120°, figura 15; sendo portanto coerentes com os valores das constantes de acoplamento.

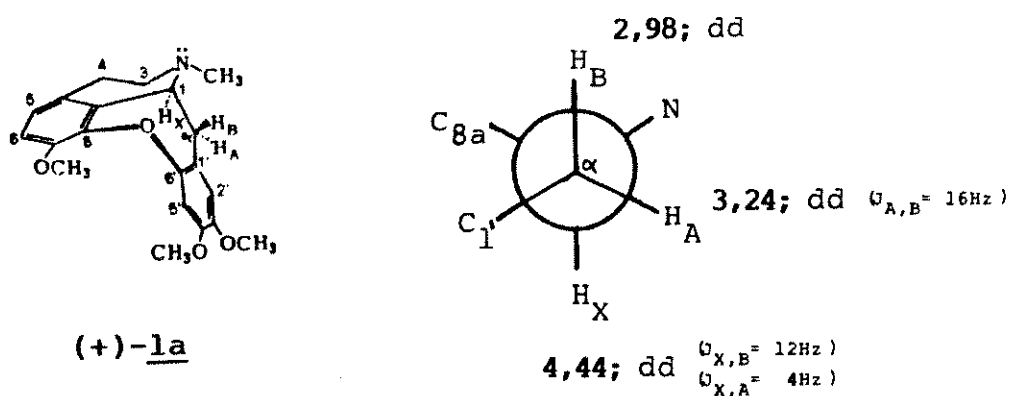


Figura 15 - Projeção de Newman da $(+)$ -cucurbitina 1.a.

A análise elementar apresentou para $C_{20}H_{23}NO_4$ (calculado: C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10% e encontrado: C, 70,36; H, 6,80; N, 4,10%).

Após a análise dos dados obtidos, pudemos confirmar que realmente obtivemos a (±)-cularina 1.a' e a (+)-cularina 1.a.

Os dados espectrais de (+)-303 (E-80 e E-81) e (+)-304 (E-82 e E-83)⁽¹⁷⁴⁾ foram coerentes com as estruturas obtidas

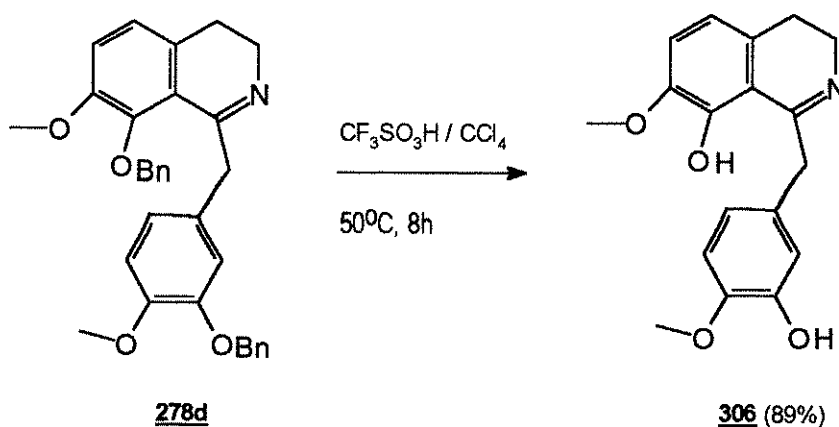
CAPÍTULO 8

SÍNTESE DAS (+)-Cularinas 1, (+)-Isocularinas 2 E DA (+)-Crassifolina 3

Estendendo os nossos estudos de síntese da cularina 1, resolvemos sintetizar outros alcalóides cularínicos do tipo cancentrina, substituídos em C-7, C-4' e C-5', chamados de isocularinas. Destes alcalóides, em particular a (+)-sarcocapnidina 2.b foi isolada junto com a (+)-crassifolina 3 e outros alcalóides cularínicos. Em estudos do acoplamento oxidativo fenólico de 3, esquema 23, notou-se que esta produzia uma mistura de (+)-O-desmetilcularina 1.b (enneafillina) e (+)-sarcocapnidina 2.b, as quais dão origem a outros alcalóides cularínicos e isocularínicos, respectivamente⁽⁸⁻¹²⁾.

Seguindo o raciocínio do esquema 23 e dos métodos sintéticos empregados em nosso trabalho de síntese, a 1-benzil-8-benziloxi-7-metoxi-3,4-diidroisoquinolina 278.d obtida no esquema 66 foi transformada na 3,4-diidroisoquinolina 306 através da desbenzilação de 278.d, na presença de ácido trifluorometanosulfônico⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾, esquema 82, em 89% de rendimento. Ela apresentou na região do IV (E-88) os estiramentos $\nu_{\text{O-H}}$ a 3470 cm^{-1} e $\nu_{\text{C=N}}$ a 1624 cm^{-1} .

Esquema 82



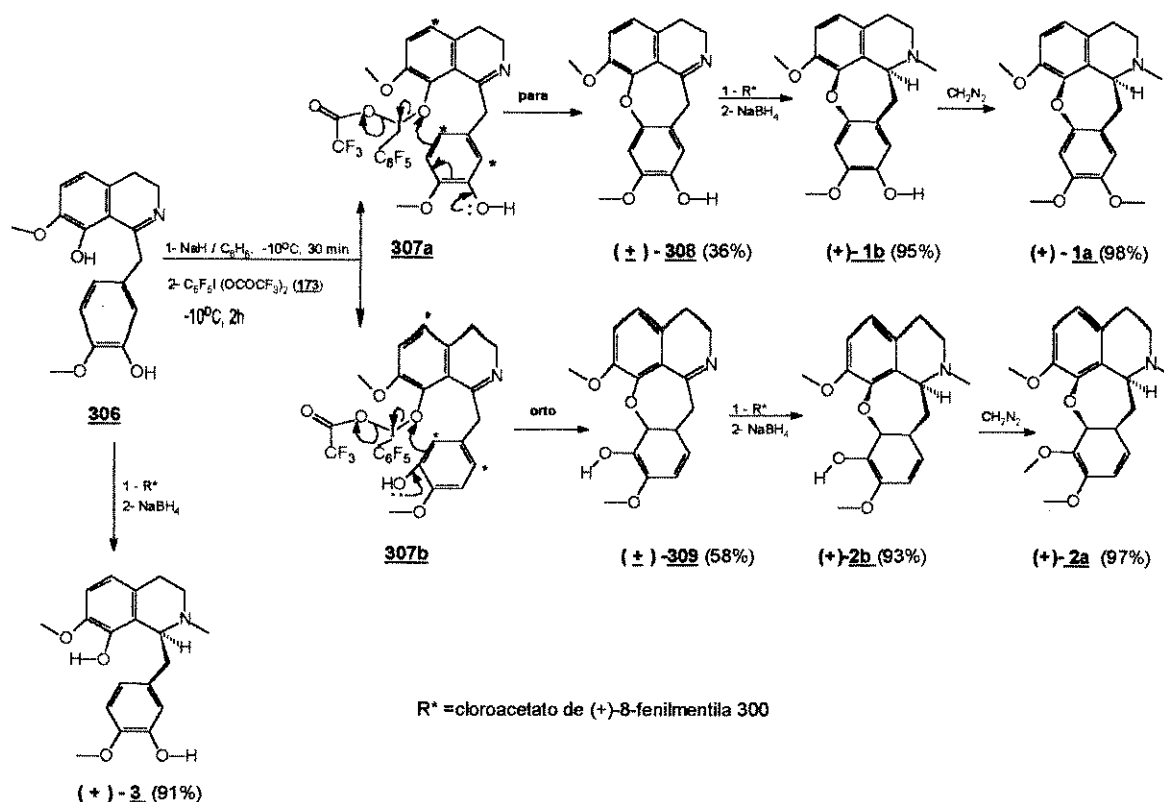
O espectro de RMN¹H (E-89) mostrou um singlete a 4,85 ppm (2H, -OH) e o espectro de RMN¹³C (E-90) apresentou sinais em 20,9; 37,1; 44,9; 55,7; 56,8; 112,3; 113,4; 116,6; 118,4; 119,2; 120,1; 125,3; 128,3; 142,9; 145,9; 146,7; 146,8 e 159,5 ppm.

8.1 - Síntese Da (±)-Didesidronorcularina 308 e da (±)-Didesidronorisocularina 309 Via Íon Oxênio

As diidroisoquinolinas difenólicas possuem duas posições, *orto* e *para* a C-3' (-OH), possíveis de ocorrer o acoplamento oxidativo intramolecular, levando à formação de alcalóides cularínicos e isocularínicos^(8-12,51,52).

No acoplamento oxidativo intramolecular de 306, na presença de bis(trifluoroacetato) de pentafluoroiodobenzeno 173^(90,161-163), esquema 83, houve a formação de uma mistura de (±)-didesidronorcularina 308 e (±)-didesidronorisocularina 309, que foram separadas em c.c.e. (CHCl₃: MeOH - 99:1) e identificados por RMN¹H como sendo (±)-308 (p.f.= 135-136°C; 36% de rendimento) e (±)-309 (p.f.= 143-144°C; 58% de rendimento). Igualmente aos compostos (±)-290 e (±)-297, as (±)-308 e (±)-309 também são axialmente quirais.

Esquema 83



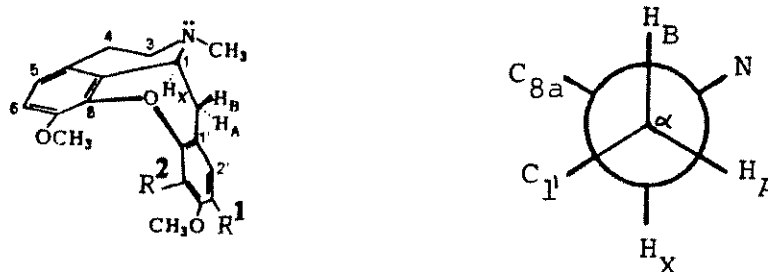
O espectro na região do IV mostrou os estiramentos ν_{O-H} e $\nu_{C=N}$ em 3561 cm⁻¹ e 1624 cm⁻¹ [(±)-**308** (E-91)] e em 3483 cm⁻¹ e 1626 cm⁻¹ [(±)-**309** (E-93)].

Os espectros de RMN¹H ajudaram na identificação dos produtos separados^(1,8,10,51,52), apresentando as diferenças nos prótons em C-2', C-3' e C-5'. Em (±)-**308** (E-92) encontramos, na região aromática, dois dubletos a 6,78 ppm (1H, J= 8,5 Hz) e a 6,90 ppm (1H, J= 8,5 Hz); e dois singletos a 6,59 ppm (1H) e a 6,83 ppm (1H). Em (±)-**309** (E-94) encontramos, na região aromática, quatro dubletos a 6,76 ppm (1H, J= 8,5 Hz), a 6,95 ppm (1H, J= 8,5 Hz), a 6,55 ppm (1H, J= 8,5 Hz) e a 6,68 ppm (1H, J= 8,5 Hz). Estes dados serviram para distinguir as (±)-**308** de (±)-**309**, as quais foram submetidas à reação de metilação redutiva assimétrica, como mostrado nos esquemas 79 e 81.

8.2 - Síntese das (+)-Cularinas 1

A redução assimétrica de $(\pm)$ -308, na presença de cloroacetato de (+)-8-fenilmentila, esquema 83, levou à formação da (+)-O-desmetilcularina 1.b, em 95% de rendimento. Ela apresentou-se na forma de sólido amarelo, cujo ponto de fusão (p.f.= 127-128°C) foi bem próximo ao da literatura (lit.⁽⁵²⁾: 126-127°C).

O espectro de 1.b na região do IV (E-95) mostrou os estiramentos $\nu_{\text{O-H}}$ a 3555 cm^{-1} e ν (N-CH₃) a 2380 cm^{-1} . O espectro de RMN¹H^(1,51) (E-96) apresentou dois tripletos a 2,41 ppm (2H) e a 2,54 ppm (2H), um singlete a 2,58 ppm (3H), dois duplo dubletos a 3,07 ppm (1H, J= 15,8 Hz e 12 Hz) e a 3,25 ppm (1H, J= 15,8 Hz e 4,5 Hz), dois singletos a 3,85 ppm (3H) e a 3,86 ppm (3H), um duplo dubleto a 4,45 ppm (1H, J= 12 Hz e 4,5 Hz), um singlete a 4,90 ppm (1H, OH) e, na região aromática, um singlete a 6,58 ppm (1H), um dubleto a 6,75 ppm (1H, J= 8,5 Hz), um singlete a 6,81 ppm (1H) e um dubleto a 6,88 ppm (1H, J= 8,5 Hz). Este espectro mostrou a presença de um sistema ABX (igual ao da (+)-cularina 1.a, figura 15) onde H_X apareceu como um duplo dubleto centrado em 4,45 ppm, acoplando-se com H_A e H_B com constantes de acoplamento de J_{AX}= 4,5 Hz e J_{BX}= 12 Hz, respectivamente. H_A a 3,25 ppm e H_B a 3,07 ppm apresentaram-se como duplo dubletos com constante de acoplamento de J_{AB}= 15,8 Hz (sendo J_{AX}= 4,5 Hz e J_{BX}= 12 Hz). A projeção de Newman mostrou que o ângulo diedral entre H_X e H_B é de aproximadamente 180°, enquanto que o ângulo diedral entre H_X e H_A é próximo de 60° e entre H_A e H_B é de aproximadamente 120°, figura 16; sendo portanto coerentes com os valores das constantes de acoplamento. Ela apresentou grau de rotação $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +323,5^\circ$ (c= 0,8 g/l em MeOH), cujo valor não foi comparado ao da literatura pois a mesma não contém nenhum dado sobre o valor do grau de rotação ótica da (+)-O-desmetilcularina 1.b.



- 1a) $R^1 = \text{OCH}_3$; $R^2 = \text{H}$
 1b) $R^1 = \text{OH}$; $R^2 = \text{H}$
 2a) $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OCH}_3$
 2b) $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{OH}$

Figura 16 - Projeção de Newman para os alcalóides (+)-cularina 1.a, (+)-O-desmetilcularina 1.b, (+)-sarcocapnina 2.a e (+)-sarcocapnidina 2.b.

A (+)-O-desmetilcularina 1.b foi metilada, com uma solução etérea de diazometano⁽¹⁴⁰⁾, para produzir a (+)-cularina 1.a, em 98% de rendimento, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +283,8^\circ$ ($c = 0,8$ g/l em MeOH) [lit.⁽¹⁷²⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +285,0^\circ$ ($c = 0,8$ g/l em MeOH)], correspondendo a um e.e. > 99% (baseado no valor da rotação ótica). Seus dados físicos e espectroscópicos foram coerentes aos obtidos anteriormente (E-78.b e E-79.b).

8.3 - Síntese Das (+)-Isocularinas 2

A redução assimétrica de ($\pm$)-309, na presença de cloroacetato de (+)-8-fenilmentila, esquema 83, levou à formação da (+)-sarcocapnidina 2.b, em 93% de rendimento, como um sólido branco (p.f. = 125-126°C; lit.⁽¹⁰⁾: 126-127°C). Seu espectro na região do IV (E-97)

mostrou a ausência do estiramento $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ a 1626 cm^{-1} [(±)-309 (E-93)] e o aparecimento dos estiramentos $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ a 3486 cm^{-1} e $\nu(\text{N}-\text{CH}_3)$ a 2378 cm^{-1} .

O espectro de RMN^1H (1,10,51) (E-98) apresentou dois tripletos a 2,42 ppm (2H) e a 2,53 ppm (2H), um singlete a 2,59 ppm (3H), dois duplo dubletos a 3,09 ppm (1H, $J = 15,9\text{ Hz}$ e $11,9\text{ Hz}$) e a 3,27 ppm (1H, $J = 15,9\text{ Hz}$ e $4,6\text{ Hz}$), dois singletos a 3,85 ppm (3H) e a 3,87 ppm (3H), um duplo dubleto a 4,51 ppm (1H, $J = 11,9\text{ Hz}$ e $4,6\text{ Hz}$) e, na região aromática, quatro duplo dubletos a 6,52 ppm (1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), a 6,63 ppm (1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), a 6,75 ppm (1H, $J = 8,5\text{ Hz}$) e a 6,93 ppm (1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), além de um singlete a 7,15 ppm (1H, OH). Este espectro mostrou a presença de um sistema ABX (igual ao da (+)-cularina 1.a, figura 15) onde H_X apareceu como um duplo dubleto centrado em 4,51 ppm, acoplando-se com H_A e H_B com constantes de acoplamento de $J_{\text{AX}} = 4,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{BX}} = 11,9\text{ Hz}$, respectivamente. H_A a 3,27 ppm e H_B a 3,09 ppm apresentaram-se como duplo dubletos com constante de acoplamento de $J_{\text{AB}} = 15,9\text{ Hz}$ (sendo $J_{\text{AX}} = 4,6\text{ Hz}$ e $J_{\text{BX}} = 11,9\text{ Hz}$). A projeção de Newman mostrou que o ângulo diedral entre H_X e H_B é de aproximadamente 180° , enquanto que o ângulo diedral entre H_X e H_A é próximo de 60° e entre H_A e H_B é de aproximadamente 120° , figura 16; sendo portanto coerentes com os valores das constantes de acoplamento.

O grau de rotação $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +384,0^\circ$ ($c = 0,0696\text{ g/l}$ em MeOH) foi bem próximo ao obtido na literatura [lit.⁽¹⁰⁾: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +385,4^\circ$ ($c = 0,0696\text{ g/l}$ em MeOH)]; correspondendo a um e.e. $> 99\%$ (baseado no valor da rotação ótica).

A (+)-sarcocapnidina 2.b foi metilada, com uma solução etérea de diazometano⁽¹⁴⁰⁾, para produzir a (+)-sarcocapnidina 2.a, em 97% de rendimento, como um óleo viscoso amarelo. Seu espectro na região do IV (E-99) não apresentou o estiramento $\nu_{\text{O}-\text{H}}$ a 3486 cm^{-1} [2.b (E-97)] e o espectro de RMN^1H (E-100)^(1,8,51) apresentou um triplete a 2,50 ppm (2H), um singlete a 2,54 ppm (3H), um triplete a 2,73 ppm (2H), dois duplo dubletos a 3,17 ppm (1H, $J = 15,8\text{ Hz}$ e $10,7\text{ Hz}$) e a 3,36 ppm (1H, $J = 15,8\text{ Hz}$ e $3,7\text{ Hz}$), três singletos a 3,81 ppm (3H), a 3,88 ppm (3H) e a 3,91 ppm (3H), um duplo dubleto a 4,30 ppm (1H, $J = 10,7\text{ Hz}$ e $3,7\text{ Hz}$) e, na região aromática, quatro duplo dubletos a 6,56 ppm (1H, $J = 8,5\text{ Hz}$),

a 6,75 ppm (1H, $J = 8,6$ Hz), a 6,78 ppm (1H, $J = 8,5$ Hz) e a 6,85 ppm (1H, $J = 8,5$ Hz), além de um singlete a 7,15 ppm (1H, OH). Este espectro mostrou a presença de um sistema ABX (igual ao da (+)-cularina 1.a, figura 15) onde H_X apareceu como um duplo dubleto centrado em 4,30 ppm, acoplando-se com H_A e H_B com constantes de acoplamento de $J_{AX} = 3,7$ Hz e $J_{BX} = 10,7$ Hz, respectivamente. H_A a 3,27 ppm e H_B a 3,09 ppm apresentaram-se como duplo dubletos com constante de acoplamento de $J_{AB} = 15,9$ Hz (sendo $J_{AX} = 3,7$ Hz e $J_{BX} = 10,7$ Hz). A projeção de Newman mostrou que o ângulo diedral entre H_X e H_B é de aproximadamente 180° , enquanto que o ângulo diedral entre H_X e H_A é próximo de 60° e entre H_A e H_B é de aproximadamente 120° , figura 16; sendo portanto coerentes com os valores das constantes de acoplamento. Ela foi cristalizada como um cloridrato de MEOH/HCl na forma de um sólido amarelado (p.f. = $212-213^\circ\text{C}$; lit.⁽⁸⁾: $213-215^\circ\text{C}$), o qual apresentou um grau de rotação $[\alpha]_D^{25} = +217,0^\circ$ ($c = 0,3$ g/l em EtOH) que também foi bem próximo ao obtido na literatura [lit.⁽⁸⁾: $[\alpha]_D^{25} = +218^\circ$, $c = 0,3$ g/l em EtOH)]; correspondendo a um e.e. $> 99\%$ (baseado no valor da rotação ótica).

8.4 - Síntese Da (+)-Crassifolina 3

A (+)-Crassifolina 3, o primeiro alcalóide natural difenólico 7,8,3',4'-tetraoxigenado tetraidrobenzil-isoquinolina^(2,3,8-12), foi obtida após uma redução assimétrica de 306, esquema 83, em 91% de rendimento, como um sólido branco (p.f. = $62-63^\circ\text{C}$; lit.⁽⁵²⁾: $61-63^\circ\text{C}$). Seu espectro na região do IV (E-101) mostrou a ausência do estiramento $\nu_{C=N}$ a 1624 cm^{-1} [306(E-88)] e o aparecimento do estiramento ν (N-CH₃) a 2375 cm^{-1} .

O espectro de RMN¹H^(10,29,51,52) (E-102) apresentou um singlete a 2,37 ppm (3H), dois tripletos a 2,40 ppm (2H) e a 2,52 ppm (2H), dois duplo dubletos a 3,05 ppm (1H, $J = 14$ Hz e $8,7$ Hz) e a 3,22 ppm (1H, $J = 14$ Hz e $3,9$ Hz), dois singletos a 3,78 ppm (3H) e a 3,82 ppm (3H), um duplo dubleto a 4,12 ppm (1H, $J = 8,7$ Hz e $3,9$ Hz), um singlete a 4,80 ppm (2H, OH) e, na região aromática, dois dubletos a 6,58 ppm (1H, $J = 9$ Hz) e a 6,73 ppm (1H, $J = 9$ Hz), um duplo dubleto a 6,79 ppm (1H, $J = 9$ Hz e $2,3$ Hz) e dois dubletos a 6,84

ppm (1H, $J = 2,3$ Hz) e a 6,90 ppm (1H, $J = 9$ Hz). Este espectro também mostrou a presença de um sistema ABX (igual ao da (+)-cularina 1.a, figura 15) onde H_X apareceu como um duplo dubleto centrado em 4,12 ppm, acoplando-se com H_A e H_B com constantes de acoplamento de $J_{AX} = 3,9$ Hz e $J_{BX} = 8,7$ Hz, respectivamente. H_A a 3,22 ppm e H_B a 3,05 ppm apresentaram-se como duplo dubletos com constante de acoplamento de $J_{AB} = 14$ Hz (sendo $J_{AX} = 3,9$ Hz e $J_{BX} = 8,7$ Hz). A projeção de Newman mostrou que o ângulo diedral entre H_X e H_B é de aproximadamente 180° , enquanto que o ângulo diedral entre H_X e H_A é próximo de 60° e entre H_A e H_B é de aproximadamente 120° , figura 17 sendo portanto coerentes com os valores das constantes de acoplamento.

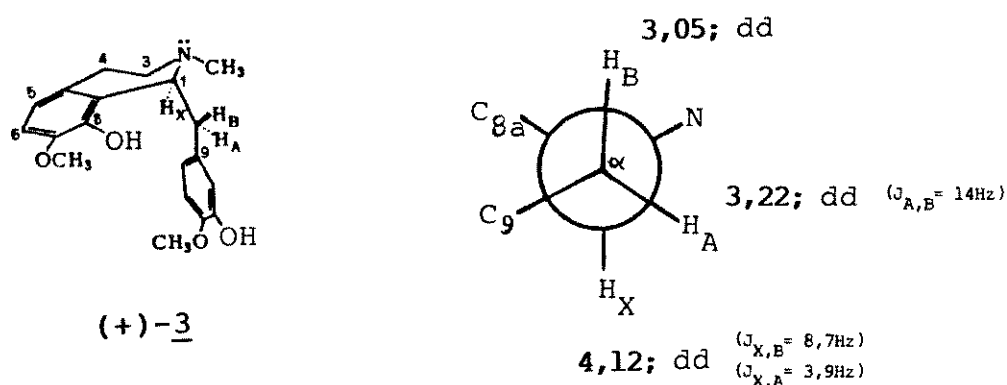


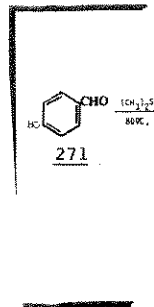
Figura 17 - Projeção de Newman da (+)-crassifolina 3.

O grau de rotação $[\alpha]_D^{25} = +18,2^\circ$ ($c = 1,6$ g/l em MeOH) foi bem próximo ao obtido na literatura [lit.⁽¹⁰⁾: $[\alpha]_D^{25} = +20,6^\circ$ ($c = 1,6$ g/l em MeOH)]; correspondendo a um e.e. > 88% (baseado no valor da rotação ótica).

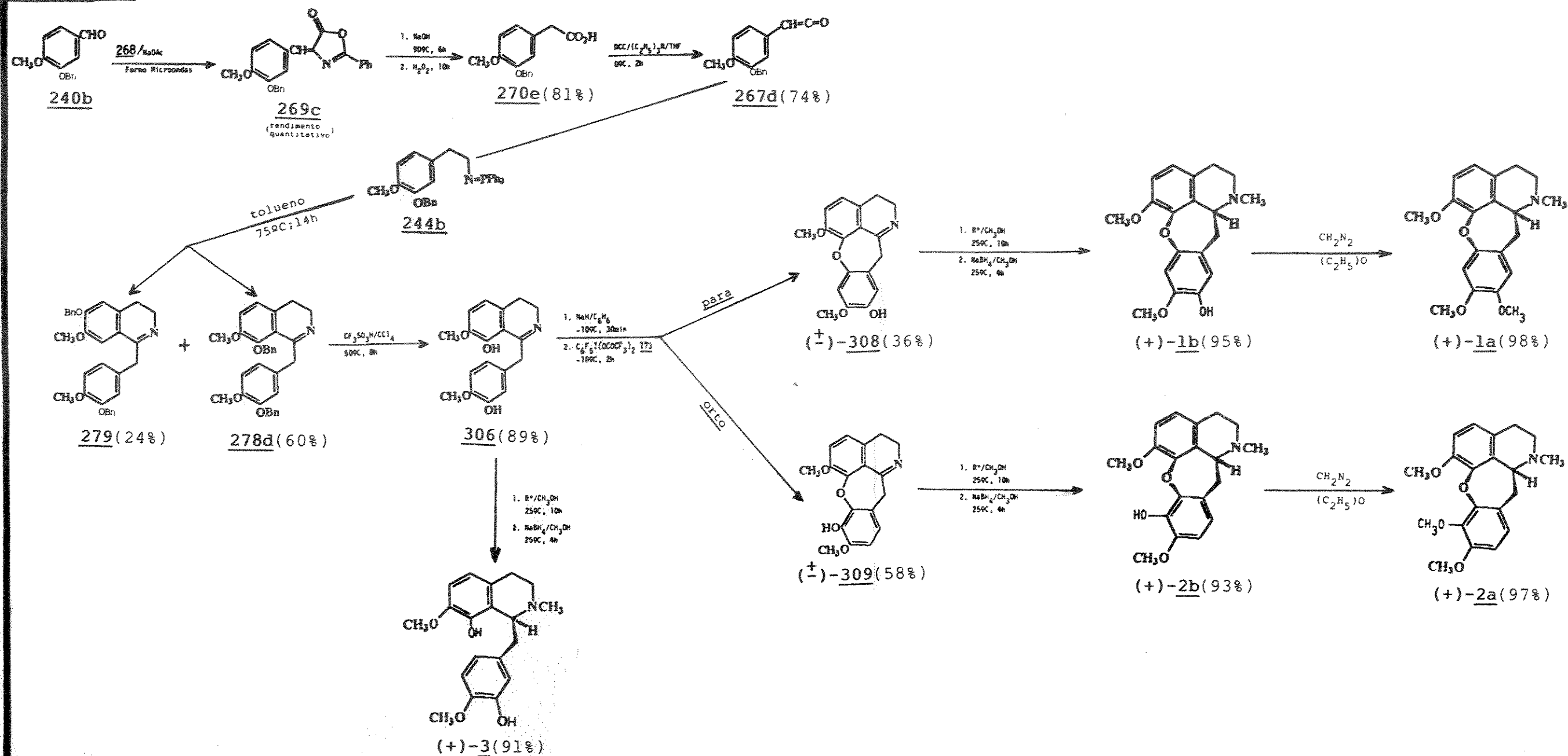
Observação: Os esquemas 84 e 85, a seguir, apresentam a rota global das sínteses efetuadas neste trabalho.

COc1ccc(C=O)cc1>>COc1ccc(C(=O)O)cc1

 (CH₃)₂SO, 50 °C, 18 h



Esquema 85



CAPÍTULO 9

CONCLUSÃO

Neste trabalho, desenvolvemos dois novos métodos empregados na síntese de sistemas cularínicos. Foram preparadas as substâncias naturais: (+)-cularina 1.a, (+)-O-desmetilcularina 1.b, (+)-sarcocapnina 2.a, (+)-sarcocapnidina 2.b e (+)-crassifolina 3.

O primeiro método novo e geral, consistiu na síntese de 3,4-diidroisoquinolinas através da reação *aza*-Wittig entre um iminofosforano e um heterocumuleno sob condições brandas, sem a utilização de reagentes desidratantes fortes e com bons rendimentos. Exploramos a obtenção de iminofosforanos por meio de duas reações: via reação de Staudinger (entre uma arilfenetilamina e um reagente de fósforo III) e de uma reação de Mitsunobu (entre um arilfenetilálcool e um reagente de fósforo III). Ambos forneceram produtos com excelentes rendimentos.

A obtenção do heterocumuleno (ceteno) foi explorada por meio de reações de desidratação intramolecular de ácidos arilfenéticos. Esta também forneceu bons rendimentos.

O segundo método novo e geral consistiu na obtenção de sistemas cularínicos por meio de intermediários reativos como os íons ariloxênios e arilnitrênios. Baseado em suas reatividades, seguimos concomitantemente duas rotas sintéticas: uma via íon ariloxênio e a outra via íon arilnitrênio para se obter a ($\pm$)-didesidronorcularina 290. O emprego destes intermediários possibilitou a obtenção de sistemas diidrooxepínicos (anel de 7 membros) com bons rendimentos. Esta metodologia permite realizar ciclizações intramoleculares em condições brandas com controle sobre a regiosseletividade e é uma excelente alternativa para a tradicional ciclização oxidativa que em geral proporciona rendimentos decepcionantes. A presença de uma arilamina primária no produto de ciclização via íon nitrênio abre a possibilidade de obtenção de uma ampla variedade de derivados substituídos através da química do íon diazônio. Esta é a primeira vez que a formação de sistema oxepina é obtido através de ciclização via íons nitrênios. O trabalho enfatiza também a

formação de ligação C–O–C pela substituição eletrofílica aromática através da participação de íon oxênio gerado em condições brandas e num meio reacional de fraca nucleofilicidade. O sucesso alcançado por estas ciclizações é um incentivo para aplicá-las em futuros projetos de síntese de outros alcalóides, alguns já em andamento em nosso laboratório.

Uma novidade empregada neste projeto foi a metilação redutiva assimétrica de (±)-didesidronorcularinas e (±)-didesidronorisocularinas em um único pote reacional, produzindo alcalóides cularínicos e isocularínicos com bons rendimentos. (obtem-se NCH₃-isoquinolinas). Trata-se de um procedimento simples, barato e que proporciona altos rendimentos químicos e óticos (e.e. > 99%) além de se constituir uma boa alternativa para a hidrogenação de enamidas catalisada por complexos de BINAP-rutênio (método de Noyori⁽³⁷⁾) que requer alta pressão e temperatura (obtem-se NH-isoquinolinas). Esta metodologia é também um avanço em relação aos procedimentos que empregam a incorporação de auxiliares quirais; redução e eliminação do auxiliar quiral (métodos de Meyers⁽²⁴⁻²⁷⁾ e Yamato⁽²⁸⁾).

CAPÍTULO 10

PARTE EXPERIMENTAL

10.1 - INFORMAÇÕES GERAIS

10.1.1 - Reagentes e Métodos

Solventes como THF, benzeno, tolueno, tetracloreto de carbono, clorofórmio, diclorometano, éter etílico, éter de petróleo, etanol, metanol, acetonitrila e acetona foram devidamente tratados de acordo com os métodos de Vogel⁽¹⁷⁵⁾.

As reações realizadas foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (ccd - 0,25 mm de espessura), com gel de sílica HF₂₅₄₋₃₆₆ mm (Merck).

Nas purificações realizadas em cromatografia de camada espessa (cce - 1 mm de espessura), utilizou-se gel de sílica HF₂₅₄₋₃₆₆ mm (Merck) distribuído sobre placas de vidro de 20x20 cm e reveladas com lâmpada de ultravioleta de 254-305 nm.

Nas preparações cromatográficas realizadas em coluna, utilizou-se gel de sílica 60 (70-230 mesh ASTM).

Os solventes utilizados nas recristalizações dos produtos sólidos são indicados caso a caso.

Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em aparelho Fisher-Johns (placa de aquecimento acoplada ao microscópio).

Os espectros de absorção na região infravermelha (IV) foram obtidos em aparelho Perkin-Elmer modelo 399B ou Perkin-Elmer modelo 1600 FTIR, em pastilhas de KBr ou ainda em filmes com cела de NaCl, sendo utilizada, como referência, a absorção em 1601 cm⁻¹ de um filme de poliestireno.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelhos Bruker modelo AW-80, Bruker AC-300/P ou Varian Gemini-300. Os solventes utilizados são especificados caso a caso. Os deslocamentos químicos (δ) são fornecidos em unidades de ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz.

Os espectros de massa por impacto de elétrons foram obtidos em aparelho Varian modelo AT-311A com geometria Nier-Johnson reversa e voltagem nominal de 70 eV.

A determinação das fórmulas elementares foi realizada num aparelho Perkin-Elmer modelo 2400 CHN.

O grau de rotação $[\alpha]_D^{25}$ foi obtido em polarímetro da Carl Zeiss, modelo Polamat A com lâmpada de mercúrio, a 546 nm e Carl Zeiss, modelo 373147 com lâmpada de sódio, a 589 nm. A conversão do $[\alpha]_{Hg}$ para $[\alpha]_{Na}$ foi realizada utilizando-se as seguintes fórmulas^(176,177):

$$[\alpha]_{\text{Hg}}^T = 1,17543 [\alpha]_{\text{Na}}^T$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^T = [\alpha]_{\text{Na}}^T / (c \text{ (g/100 ml)} \cdot 1 \text{ (dm)})$$

onde:

$[\alpha]_{\text{D}}^T$ - rotação específica,

$[\alpha]_{\text{Hg}}^T$ - rotação lida no aparelho,

$c \text{ (g/100 ml)}$ - concentração da amostra,

1 (dm) - comprimento da cela (0,2),

$T \text{ (}^\circ\text{C)}$ - temperatura.

10.2 - SÍNTESE DO IMINOFOSFORANO 244 VIA REAÇÃO DE STAUDINGER E MITSUNOBU

10.2.1 - Síntese do veratraldeído 237⁽¹¹⁴⁾

A uma solução de hidróxido de sódio (1,34 g; 33,50 mmols) em 13 ml de água destilada, adicionou-se a vanilina 3 (3,0 g; 19,70 mmols). Agitou-se a suspensão e adicionou-se o sulfato de metila (3 ml; 31,70 mmols) pelo funil com equalizador de pressão. Após isso, a mistura foi refluxada por cerca de 2 horas. Deixou-se a mistura esfriar, adicionou-se água destilada (10 ml) e extraiu-se com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com NaOH 10% e depois com água, até pH neutro. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio anidro e após filtração e evaporação do solvente obteve-se o veratraldeído 237 (2,91 g; 17,50 mmols) na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 89%.

p.f.= 43-44°C (lit.⁽¹¹⁴⁾: 43-44,5°C)

IV (KBr) cm^{-1} (E-1): 2842 (CH aldeído); 1682 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1588; 1512; 1465 ($-\text{C}=\text{C}-$); 1267 (Ar-O-CH₃); 1136 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS) (E-2): δ = 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,85 (d, 1H, J= 7,8 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 7,8 Hz e 1,9 Hz); 7,32 (d, 1H, J= 1,9 Hz); 9,74 (s, 1H).

10.2.2 - Síntese da isovanilina 238⁽¹¹⁵⁾

Uma solução de veratraldeído 237 (1,0 g; 6,02 mmols) e ácido sulfúrico concentrado (5 ml) foi aquecida a 65°C e agitada por 20 horas, sob nitrogênio. Após este período, a mistura foi esfriada e colocada em 50 g de gelo picado. Após agitação por 15 minutos, a mistura foi filtrada e extraída com diclorometano. Os extratos obtidos foram extraídos com uma solução de hidróxido de sódio 1N. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com diclorometano. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o produto foi recristalizado em etanol, de onde obteve-se a isovanilina 238 (600 mg; 3,95 mmols), na forma de sólido branco.

Rendimento: 66%.

p.f.= 110-112°C (lit.⁽¹¹⁵⁾: 110-113°C)

IV (KBr) cm^{-1} (E-3): 3500-3040 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2833 (CH aldeído); 1674 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1277 (Ar-O-CH₃); 1121 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-4): δ = 3,99 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 6,97 (d, 1H, J= 7,8 Hz); 7,41 (dd, 1H, J = 7,8 Hz e 2,0 Hz); 7,44 (d, 1H, J= 2,0 Hz); 9,85 (s, 1H).

10.2.3 - Síntese da 6-bromoisovanilina 239⁽¹¹⁷⁾

Uma solução da isovanilina 238 (500 mg; 3,29 mmols) e ácido acético glacial (3,0 ml) foi tratada gradualmente com bromo (0,54 g; 3,34 mmols) em ácido acético glacial (1,0 ml). Essa mistura foi deixada em repouso por 1,5 horas. Após este período o sólido formado foi filtrado e seco no dessecador, sob vácuo. Este sólido foi recristalizado em etanol de onde obteve-se a 6-bromoisovanilina 239 (550 mg; 2,38 mmols) na forma de sólido branco.

Rendimento: 72%.

p.f.= 112-113°C (lit.⁽¹¹⁷⁾: 112-114°C)

IV (KBr) cm^{-1} (E-5): 810, 800 (benzeno tetrassubstituído)

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-6): δ = 4,0 (s, 3H); 6,10 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 7,57 (s, 1H); 10,26 (s, 1H).

10.2.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240.a⁽¹¹⁸⁾

A uma solução de 6-bromoisovanilina 239 (500 mg; 2,17 mmols), carbonato de potássio (330 mg; 2,38 mmols), iodeto de potássio (13 mg; 0,086 mmol) em etanol a 95% (5 ml), adicionou-se cloreto de benzila (320 mg; 2,58 mmols) e refluxou-se por 4 horas. Após este período, adicionou-se água destilada (5,0 ml), concentrou-se a mistura, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 10% (5,0 ml) e extraiu-se com diclorometano. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro, evaporação do solvente e recristalização em etanol, obteve-se o bromobenzaldeído 240.a (690 mg; 2,15 mmols) na forma de sólido branco.

Rendimento: 99%.

p.f.= 64-65°C

IV (KBr) cm^{-1} (E-7): 2840 (CH aldeído); 1685 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1590; 1510; 1445 ($-\text{C}=\text{C}-$); 1270 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$); 1145 ($\text{C}-\text{O}$); 810 (benzeno tetrassubstituído); 740; 700 (benzeno monossubstituído)

RMN¹H (CCl_4/TMS) (E-8): δ = 3,93 (s, 3H); 4,98 (s, 2H); 6,91 (s, 1H); 7,36 (m, 5H); 7,67 (s, 1H); 10,20 (s, 1H).

10.2.5 - Síntese do Iminofosforano 244.a Via Reação de Staudinger

10.2.5.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo- β -nitroestireno 241.a⁽¹¹⁹⁾

Uma solução de 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240.a (600 mg; 1,87 mmols) e nitrometano (320 mg; 5,18 mmols) em tampão acetato $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{HOAc}$ (2,0 ml) foi refluxada por 3 horas. Após resfriamento, a mistura reacional foi colocada em um béquer contendo gelo picado. O sólido formado foi filtrado e dissolvido em diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com uma solução de hidróxido de amônio 10% e depois com água. Após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o produto foi recristalizado em etanol, de onde obteve-se o nitroestireno 241.a (600 mg; 1,65 mmols) na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 88%.

p.f. = 97-98°C

IV (KBr) cm^{-1} (E-9): 3100 ($-\text{C}=\text{C}-\text{H}$); 1485; 1340 ($-\text{NO}_2$).

RMN^1H (CCl_4/TMS) (E-10): δ = 3,92 (s, 3H); 5,0 (s, 2H); 6,86 (s, 1H); 7,29 (s, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,42 (d, 1H, J = 13 Hz); 8,30 (d, 1H, J = 13 Hz).

10.2.5.2 - Síntese da 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetilamina 242.a⁽¹²⁰⁾

A uma solução resfriada de hidreto de lítio e alumínio (250 mg; 6,58 mmols) em THF anidro (15 ml), adicionou-se uma mistura do nitroestireno 241.a (500 mg; 1,37 mmols) em THF anidro (15 ml) e refluxou-se por 8 horas. Após este período, destruiu-se o excesso de hidreto de lítio e alumínio pela adição de água. Após filtração, a mistura foi extraída com éter etílico e seca sobre carbonato de potássio anidro. Essa amina foi purificada em coluna cromatográfica (hex.: CH_2Cl_2 -6:4). Desta obteve-se a amina 242.a (330 mg; 0,98 mmol) na forma de óleo amarelo.

Rendimento: 72%.

IV (filme) cm^{-1} (E-11): 3379 (N-H); 1601 (N-H); 1372 (C-N); 1266 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}$); 1139 (C-O).

RMN^1H (CCl_4/TMS) (E-12): δ = 2,90 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,62 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 6,77 (s, 1H); 7,33 (m, 6H).

10.2.5.3 - Síntese do cloreto de 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosfônio 243.a⁽¹²¹⁾

Uma solução da amina 242.a (160 mg; 0,48 mmol), trifenilfosfina (130 mg; 0,48 mmol), tetracloreto de carbono anidro (100 mg; 0,48 mmol) e diclorometano anidro (7,0 ml) foi aquecida para 40°C e agitada por 72 horas, sob nitrogênio. Após este período, evaporou-se o solvente e o produto foi recristalizado com uma mistura de acetona:clorofórmio (1:1). Obteve-se o sal de iminofosfônio 243.a (220 mg; 0,37 mmol) na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 79%.

p.f.= 172-173°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-13): 3600-3300(N-H); 1430 (C-P); 1255 (Ar-O-CH₂Ar); 1180; 1020 (N-P)^(38,122-124).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-14): δ = 3,0 (m, 5H); 3,87 (s, 3H); 5,20 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,55 (m, 21H).

10.2.5.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosforano 244.a⁽⁴¹⁾

Uma solução do sal de iminofosfônio 243.a (200 mg; 0,32 mmol), tolueno anidro (10 ml) e amideto de sódio (14 mg; 0,56 mmol) foi aquecida para 100°C e agitada por 1 hora sob nitrogênio. Após este período evaporou-se o solvente e o produto foi recristalizado em uma mistura de acetona:clorofórmio (1:1). Obteve-se o iminofosforano 244.a (180 mg; 0,30 mmol) na forma de sólido amarelado.

Rendimento: 95%.

p.f.= 152-153°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-15): 1580; 1510; 1470 (C=C); 1430 (C-P); 1260 (Ar-O-CH₃); 1165; 1010 (N-P)^(38,122-124).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-16): δ = 3,10 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 5,15 (s, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,56 (m, 21H).

Anál. Elem.: Calculado para C₃₄H₃₁BrNO₂P: C, 68,46; H, 5,24; N, 2,35%.

Encontrado: C, 68,48; H, 5,25; N, 2,36%.

10.2.6 - Síntese do Iminofosforano 244.a Via Reação de Mitsunobu

10.2.6.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo- β -cloroestireno 252

10.2.6.1.1 - Obtenção do CrCl_3 anidro⁽¹²⁶⁾

Uma solução de $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10g; 37,50 mmols) e SOCl_2 (25 ml) foi refluxada por 4 horas. Após esse período, o excesso de SOCl_2 foi removido a vácuo e o CrCl_3 anidro foi colocado num dessecador, contendo hidróxido de potássio, por 24 horas. O rendimento foi quantitativo.

10.2.6.1.2 - Síntese de 252 ^(125,127,128)

CrCl_3 anidro (5,0 g; 31,60 mmols) suspenso em THF anidro (50 ml) foi tratado com LiAlH_4 (0,60 g; 15,80 mmols), sob nitrogênio a 0°C. Uma solução de 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240.a (2 g; 6,20 mmols) e clorofórmio anidro (1,48 g; 12,40 mmols) em THF anidro (30 ml), foi adicionada na suspensão a 0°C. Após agitação a 65°C por 6h, a mistura reacional foi colocada em água e extraída com diclorometano. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado em coluna cromatográfica (CHCl_3). Obteve-se o cloroestireno 252 (1,96 g; 5,54 mmols), na forma de óleo amarelo.

Rendimento: 89% (isômero E).

IV (filme) cm^{-1} (E-17): 3060-3020, 1670 ($\text{RCH}=\text{CHR}$).

RMN^1H (CCl_4/TMS) (E-18): δ = 3,77 (s, 3H); 4,93 (s, 2H); 6,35 (d, 1H, J = 13,5 Hz); 6,94 (s, 1H); 7,04 (d, 1H, J = 13,5 Hz); 7,25 (m, 5H); 7,54 (s, 1H).

10.2.6.2 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromoestireno 253^(129,130)

A uma suspensão de LiAlH_4 (710 mg; 18,70 mmols) em THF anidro (15 ml), a 0°C, adicionou-se uma solução de 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromo- β -cloroestireno 252 (1,60 g; 4,53 mmols) em THF anidro (30 ml). Após isso, a mistura foi refluxada por 8 horas e, após resfriamento, o excesso de LiAlH_4 foi destruído pela adição de água e a mistura foi filtrada e extraída com diclorometano. Após secagem sobre sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o óleo residual foi purificado em

coluna cromatográfica (CHCl_3). Obteve-se bromoestireno 253 (1,30 g; 4,10 mmols) na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 90%.

p.f. = 40-41°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-19): 3080, 1665 ($\text{RCH}=\text{CHR}$).

RMN¹H (CCl_4/TMS) (E-20): δ = 3,58 (s, 3H); 5,08 (s, 2H); 6,57 (dd, 1H, J = 8,2 Hz e 2,7 Hz); 6,73 (dd, 1H, J = 18 Hz e 2,7 Hz); 6,85 (s, 1H); 6,97 (dd, 1H, J = 18 Hz e 8,2 Hz); 7,17 (m, 5H); 7,25 (s, 1H).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$: C, 60,21; H, 4,74%.

Encontrado: C, 60,21; H, 4,75%.

10.2.6.3 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetilálcool 257^(131,132)

$\text{SnCl}_4\text{-NaBH}_4$ foi preparado pela mistura de SnCl_4 (520 mg; 2,0 mmols) com NaBH_4 (300 mg; 8,0 mmols) em THF anidro à temperatura ambiente por 3 horas. Após este período adicionou-se uma solução de 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromoestireno 253 (640 mg; 2,0 mmols) em THF anidro. Após 7 horas adicionou-se peróxido de hidrogênio 30% (0,5 ml) diluído com água (0,5 ml). Esta mistura foi deixada em repouso, durante a noite, e depois acidificada com ácido clorídrico 10%. A solução ácida foi extraída com diclorometano e, após secagem sobre sulfato de magnésio anidro e evaporação do solvente, o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (CHCl_3). Obteve-se álcool 257 (630 mg; 1,96 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 92%.

p.f. = 55-56°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-21): 3600-3200 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1595; 1510; 1410 (C-OH); 1460 (C=C); 1260 (Ar-O-CH_3); 1130 (C-O).

RMN¹H (CCl_4/TMS) (E-22): δ = 2,65 (t, 2H); 3,63 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,60 (s, 1H); 5,02 (s, 2H); 6,70 (s, 1H); 7,28 (m, 5H); 7,39 (s, 1H).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrO}_3$: C, 56,99; H, 5,08%.

Encontrado: C, 56,99; H, 5,09%.

10.2.6.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromofenetil-trifeniliminofosforano 244.a

10.2.6.4.1 - Obtenção do ácido hidrazóico (HN₃)⁽¹³⁵⁾

Em uma mistura de azida de sódio (2,2 g; 33,84 mmols) com água quente (3 ml) adicionou-se benzeno (13 ml) e resfriou-se para 0°C. Nesta temperatura e com agitação adicionou-se ácido sulfúrico (1,63 g; 16,63 mmols). Terminada essa adição, a mistura foi esfriada para 0°C e a fase orgânica foi decantada e seca sobre sulfato de sódio anidro.

10.2.6.4.2 - Obtenção de 244.a⁽⁴³⁾

Em uma solução do álcool 257 (600 mg; 1,78 mmols) em THF anidro (5 ml) adicionou-se uma solução de ácido hidrazóico em benzeno (2,2 ml), seguida por uma solução de azodicarboxilato de dietila (400 mg; 2,3 mmols) em THF anidro (5 ml). À mistura restante adicionou-se uma solução de trifenilfosfina (1,03 g; 3,9 mmols) em THF anidro (8 ml). Após 1 h à temperatura ambiente e sob nitrogênio, a mistura reacional foi aquecida por 7 h a 65°C. Após este período evaporou-se o solvente e o sólido formado foi recristalizado em acetona: clorofórmio (1:1). Obteve-se o iminofosforano 244.a (1,04 g; 1,74 mmols), na forma de um sólido amarelado.

Rendimento: 98%.

Os dados físicos e espectrais conferem com os obtidos em sua síntese via reação de Staudinger (E-15 e E-16).

10.2.7 - SÍNTESE DO IMINOFOSFORANO 244.b VIA REAÇÃO DE STAUDINGER

10.2.7.1 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi-benzaldeído 240.b⁽¹¹⁸⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do bromobenzaldeído 240.a. Partiu-se da isovanilina 238 (500 mg; 3,29 mmols) e obteve-se o benzaldeído 240.b (790 mg; 3,26 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 99%.

p.f. = 61-63°C (lit.⁽¹⁷⁶⁾: 61-64°C).

10.2.7.2 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxi- β -nitroestireno 241.b⁽¹¹⁹⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do bromo-nitroestireno 241.a. Partiu-se do benzaldeído 240.b (700 mg; 2,89 mmols) e obteve-se o nitroestireno 241.b (730 mg; 2,56 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 89%.

p.f. = 109-110°C.

10.2.7.3 - Síntese da 3-benziloxi-4-metoxifenetilamina 242.b⁽¹²⁰⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese da amina 242.a. Partiu-se do nitroestireno 241.b (700 mg; 2,46 mmols) e obteve-se a amina 242.b (440 mg; 1,71 mmols), na forma de óleo amarelo.

Rendimento: 70%.

10.2.7.4 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenetil- trifeniliminofosfônio 243.b⁽¹²¹⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do sal de iminofosfônio 243.a. Partiu-se da amina 242.b (400 mg; 1,56 mmols) e obteve-se o sal de iminofosfônio 243.b (660 mg; 1,19 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 77%.

p.f. = 169-170°C.

10.2.7.5 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenil-trifeniliminofosforano 244.b⁽⁴¹⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do sal de iminofosforano 244.a (via reação de Staudinger). Partiu-se do sal de iminofosfônio 243.b (600 mg; 1,08 mmols) e obteve-se o iminofosforano 244.b (520 mg; 1,01 mmols), na forma de sólido amarelado.

Rendimento: 94%.

p.f.=150-151°C.

10.3 - SÍNTESE DO CETENO 267

10.3.1 - Síntese do Ceteno 267.a

10.3.1.1 - Síntese do ácido hipúrico 268⁽¹⁴⁷⁾

Em um balão, 1 litro, contendo hidróxido de amônio concentrado (273 g; 7,79 mmols), adicionou-se uma solução de ácido cloroacético (9,5 g; 0,10 mol) em água (10 ml). Este foi coberto e deixado em repouso por 4 dias. Após este período concentrou-se a solução para aproximadamente 30 ml. Na solução residual adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio (5,0 g; 0,13 mol) em água (10 ml) e a mistura foi aquecida até desaparecer o odor de amônia. A solução resultante foi filtrada, diluída com água (5,0 ml) e resfriada abaixo de 30°C. Com agitação adicionou-se cloreto de benzoíla (15 g; 0,11 mol) por 30 min. e, em seguida, uma solução gelada de hidróxido de sódio (8,0 g; 0,20 mol) em água (20 ml) também por 30 min. Após 30 min. de agitação, a mistura foi colocada em ácido clorídrico concentrado (12,5 ml) e esfriada. O sólido formado foi filtrado, seco e recrystalizado em tetracloreto de carbono e depois com água. Obteve-se o ácido hipúrico 268 (12,50 g; 0,07 mol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 69%.

p.f.= 186-187°C (lit.⁽¹⁴⁷⁾: 186-187°C).

IV (KBr) cm^{-1} (E-23): 3600-3100 ($\nu_{\text{O-H}}$); 3340 (N-H); 1760-1740 ($\nu_{\text{C=O}}$ ácido e $\nu_{\text{C=O}}$ amida).

10.3.1.2 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3,4-dimetoxifenila) 269.a⁽¹⁴³⁾

Num erlenmeyer, uma mistura de veratraldeído 237 (10,67 g; 0,06 mols), ácido hipúrico 268 (12,80 g; 0,072 mols), acetato de sódio (5,34 g; 0,07 mols) e anidrido acético (20,0 g; 0,17 mols) foi aquecida por 2,5 horas. Após este período adicionou-se álcool etílico (27 ml) e a mistura foi deixada em repouso, durante a noite. O sólido formado foi filtrado, lavado com álcool gelado (10 ml) e depois com água quente (10 ml). Obteve-se a oxazolona 269.a (15,1 g; 0,05 mol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 76%.

p.f. = 151-152°C (lit.⁽¹⁴³⁾: 151-152°C).

IV (KBr) cm^{-1} (E-24): 3090 (C=C); 1784, 1766 (CO-O-); 1650 (C=N); 1270; 1156 (R-O-R).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-25): δ = 3,97 (s, 3H); 4,03 (s, 3H); 6,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,21 (s, 1H); 7,55 (m, 5H); 8,13 (dd, 1H, J = 8,4 Hz e 1,8 Hz); 8,18 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

10.3.1.2.1 - Síntese de 269.a (Forno Microondas)^(144,145)

Utilizando-se as mesmas relações molares do item 10.3.2, a oxazolona 269.a foi obtida de uma reação feita em forno microondas. Nesta, o ácido hipúrico 268 foi misturado, de uma forma homogênea, com o veratraldeído 237 e o acetato de sódio; e a mistura resultante foi levada ao forno microondas por um período de 5 minutos. Rendimento: 100%.

10.3.1.3 - Síntese do ácido homoverátrico 270.a⁽¹⁴⁹⁾

Uma mistura da oxazolona 269.a (14 g; 0,05 mol) e uma solução de hidróxido de sódio 10% (70 ml) foi refluxada por 7 horas (até cessar evolução de amônia). Após este período adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 40% (6 ml). A mistura foi esfriada com gelo e sal e nela adicionou-se peróxido de hidrogênio 30% (5,3 ml) diluído com água (5,3 ml). Esta mistura foi deixada em repouso, durante a noite, e depois acidificada com ácido clorídrico concentrado (30 ml). A solução ácida quente foi extraída com benzeno quente e seca com sulfato de magnésio anidro.

Após remoção do solvente, adicionou-se álcool metílico (70 ml) contendo ácido sulfúrico concentrado (1,1 ml) e a mistura foi refluxada por 5 horas. Após este período o álcool metílico foi evaporado e o líquido residual foi resfriado e agitado com água fria (35 ml). A mistura foi extraída com benzeno, lavada com uma solução de carbonato de sódio 10% e depois com água destilada. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro e evaporação do solvente, a mistura foi destilada, sob pressão reduzida, e o homoveratrato de metila foi coletado entre 176-178°C. Este foi refluxado com uma solução de hidróxido de sódio 10% (18 ml) e, após 30 min. a solução foi resfriada em banho de gelo e colocada, vagarosamente sobre uma mistura de ácido clorídrico concentrado (9 ml) e gelo (25 g), em agitação. Após repouso por 1 hora, os cristais foram filtrados e lavados com água gelada e deixados, durante a noite, num dessecador contendo hidróxido de sódio e cloreto de cálcio. Após recristalização em benzeno, obteve-se o ácido homoverátrico 270.a (7,37 g; 0,04 mol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 83%.

p.f. = 97-98°C (lit.⁽¹⁴⁹⁾: $\approx$ 98°C).

IV (KBr) cm^{-1} (E-26): 3600-2900 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-27): δ = 3,58 (s, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,74 (dd, 1H, J = 8,4 Hz e 1,8 Hz); 12,0 (s, 1H).

10.3.1.4 - Síntese do 3,4-dimetoxifenilceteno 267.a⁽¹⁴⁶⁾

A uma solução de dicicloexilcarbodiimida (740 mg; 3,60 mmols) em THF anidro (50 ml), adicionou-se uma quantidade catalítica de trietilamina destilada. A esta mistura, esfriada a 0°C com agitação e sob nitrogênio, adicionou-se uma solução do ácido homoverátrico 270.a (700 mg; 3,60 mmols) em THF anidro (5,0 ml). Após a adição, a mistura foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente e concentrada a vácuo. Após recristalização em éter de petróleo obteve-se o ceteno 267.a (500 mg; 2,81 mmols) na forma de sólido branco.

Rendimento: 78%.

p.f. = 81-82°C

IV (KBr) cm^{-1} (E-28): 3050 ($-\text{CH}=\text{C}-$); 2118 ($-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$); 1600, 1514, 1450 ($\text{C}=\text{C}$); 1271 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$); 1177 ($\text{C}-\text{O}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-29): δ = 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,80 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,10 (s, 1H); 7,95 (dd, 1H, J = 8,4 Hz e 1,8 Hz); 8,10 (d, 1H, J = 1,8 Hz).

10.3.2 - Síntese do Ceteno 267.b

10.3.2.1 - Síntese do *para*-metoxibenzaldeído 272⁽¹¹⁴⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do veratraldeído 237. Partiu-se do *para*-hidroxibenzaldeído 271 (4,0 g; 32,79 mmols) e obteve-se o *para*-metoxibenzaldeído 272 (3,86 g; 28,18 mmols), na forma de óleo amarelo.

Rendimento: 86%.

IV (filme) cm^{-1} (E-30): 2840 (CH aldeído); 1682 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1578; 1511; 1459 ($-\text{C}=\text{C}-$); 1261 (Ar-O-CH₃); 1161 (C-O).

RMN¹H (CCl₄/TMS) (E-31): δ = 3,82 (s, 3H); 6,96 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 7,79 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 9,84 (s, 1H).

10.3.2.2 - Síntese do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273

10.3.2.2.1 - Obtenção do nitrato de acetila⁽¹⁴⁸⁾

Em uma solução de nitrato de prata (5,0 g; 29,43 mmols) e acetonitrila anidra (20 ml), a 20°C, adicionou-se cloreto de acetila (2,31 g; 29,43 mmols) em acetonitrila anidra (20 ml) e deixou-se a mistura reagir por 2 horas, a -20°C. Após este período filtrou-se a mistura, de onde obteve-se o nitrato de acetila (2,72 g; 25,90 mmols), com rendimento de 88%.

10.3.2.2.2 - Síntese de 273⁽¹⁴⁸⁾

Em uma solução de nitrato de acetila (2,50 g; 23,81 mmols) e acetonitrila anidra (20 ml), a 0°C, adicionou-se o *para*-metoxibenzaldeído 272 (2,0 g; 14,60 mmols) e deixou-se reagir por 2 horas a 0°C. Após este período a reação permaneceu durante a noite à temperatura ambiente. Evaporou-se o solvente e o sólido obtido foi purificado em coluna cromatográfica (hex.:EtOAc - 7:3). Obteve-se o 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273 (1,98 g; 10,94 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 75%.

p.f. = 72-73°C

IV (KBr) cm^{-1} (E-32): 2867 (CH aldeído); 1678 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1534; 1353 ($-\text{NO}_2$).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-33): δ = 4,1 (s, 3H); 7,25 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 8,1 (dd, 1H, J = 8,3 Hz e 2,7 Hz); 8,4 (d, 1H, J = 2,7 Hz); 9,95 (s, 1H).

10.3.2.3 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3-nitro-4-metoxifenila) 269.b^(144,145)

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese da oxazolona 269.a (forno microondas). Partiu-se do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273 (1,95 g; 10,77 mmols) e obteve-se a oxazolona 269.b (3,49 g; 10,77 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 100%.

p.f. = 186-188°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-34): 3050 (C=C); 1793, 1772 (CO-O); 1657 (C=N); 1530, 1347 ($-\text{NO}_2$); 1170 (R-O-R).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-35): δ = 4,05 (s, 3H); 7,17 (s, 1H); 7,60 (m, 5H); 8,19 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 8,28 (dd, 1H, J = 8,9 Hz e 2,3 Hz); 8,92 (d, 1H, J = 2,3 Hz).

10.3.2.4 - Síntese do ácido 3-nitro-*para*-homoanísico 270.b⁽¹⁴⁹⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do ácido homoverátrico 270.a. Partiu-se da oxazolona 269.b (3,44 g; 10,62 mmols) e obteve-se o ácido 3-nitro-*para*-homoanísico 270.b (1,79 g; 8,48 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 80%.

p.f. = 132-133°C (lit.⁽¹⁷⁸⁾: 132-133°C).

IV (KBr) cm^{-1} (E-36): 3600-2900 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$); 1541, 1328 ($-\text{NO}_2$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-37): δ = 3,75 (s, 2H); 4,05 (s, 3H); 7,28 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 7,50 (dd, 1H, J = 8,9 Hz e 2,3 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 2,3 Hz); 11,50 (s, 1H).

10.3.2.5 - Síntese do 3-nitro-4-metoxifenilceteno 267.b⁽¹⁴⁶⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do 3,4-dimetoxifenilceteno 267.a. Partiu-se do ácido 270.b (1,0 g; 4,74 mmols) e obteve-se o ceteno 267.b (720 mg; 3,73 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 79%.

p.f. = 126-127°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-38): 3050 ($-\text{C}=\text{C}-$); 2122 ($-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$); 1601, 1515, 1450 (C=C); 1531, 1355 ($-\text{NO}_2$), 1272 (Ar-O-CH₃).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-39): δ = 3,95 (s, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,30 (d, 1H, J= 8,9 Hz); 7,84 (dd, 1H, J= 8,9 Hz e 2,3 Hz); 8,40 (d, 1H, J= 2,3 Hz).

Anál. Elem.: Calculado para C₉H₇NO₄: C, 55,96; H, 3,65; N, 7,25%.
Encontrado: C, 55,96; H, 3,66; N, 7,26%.

10.3.3 - Síntese do Ceteno 267.c

10.3.3.1 - Síntese do ácido 3-amino-*para*-homoanísico 270.c⁽¹⁵⁰⁾

Colocou-se uma solução do ácido 3-nitro-*para*-homoanísico 270.b (750 mg; 3,55 mmols) em metanol anidro, juntamente com paládio sob carvão no frasco do hidrogenador, onde processou-se a hidrogenação catalítica a uma pressão de 45 psi e a 25°C. Após 5 horas a mistura foi filtrada e evaporada. Obteve-se o ácido 270.c (540 mg; 2,98 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 85%.

p.f.= 124-125°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-40): 3500-3000 (N-H e ν_{O-H}); 1710 ($\nu_{C=O}$); 1300-1200 (C-N); 1150 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-41): δ = 3,70 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 4,25 (s, 2H); 6,48 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,60 (d, 1H, J= 2,0 Hz); 6,70 (dd, 1H, J= 8,5 Hz e 2,0 Hz); 10,80 (s, 1H).

10.3.3.2 - Síntese do ácido 3-azido-*para*-homoanísico 270.d^(151,152)

Uma solução do ácido homoanísico 270.c (500 mg; 2,76 mmols) e ácido acético glacial (4 ml) foi adicionada em uma outra solução contendo nitrito de sódio (300 mg; 4,35 mmols) em ácido sulfúrico (2 ml) a 0°C. Adicionou-se azoteto de sódio (500 mg; 7,69 mmols) e a mistura foi deixada à temperatura ambiente por 30 minutos, para ocorrer completa diazotação; depois foi colocada num frasco contendo uma solução de acetato de sódio (3,0 g; 36,59 mmols), hidrato de hidrazina 85% (1 ml), gelo picado (3 g) e água destilada (6 ml). O sólido formado foi filtrado e recristalizado em acetona. Obteve-se o ácido 270.d (490 mg; 2,37 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 86%.

p.f.= 118-119°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-42): 3300-2900 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2100 ($-\text{N}_3$); 1710 ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-43): δ = 3,75 (s, 2H); 3,95 (s, 3H); 6,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz); 7,35 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e 2,1 Hz); 10,85 (s, 1H).

10.3.3.3 - Síntese do 3-azido-4-metoxifenilceteno 267.c⁽¹⁴⁶⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do 3,4-dimetoxi-fenilceteno 267.a. Partiu-se do ácido 270.d (450 mg; 2,17 mmols) e obteve-se o ceteno 267.c (330 mg; 1,75 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 80%.

p.f. = 109-110°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-44): 3060 ($-\text{CH}=\text{C}-$); 2130 ($\text{CH}=\text{C}=\text{O}$); 2101 ($-\text{N}_3$); 1600, 1513, 1449 ($\text{C}=\text{C}$); 1268 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-45): δ = 3,95 (s, 3H); 6,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 7,15 (s, 1H); 7,95 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e 2,1 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

10.3.4 - Síntese do Ceteno 267.d

10.3.4.1 - Síntese do ácido acrílico da azalactona do α -benzoilamino- β -(3-benziloxi-4-metoxifenila) 269.c^(144,145)

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese da oxazolona 269.a (forno microondas). Partiu-se do 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído 240.b (570 mg; 2,36 mmols) e obteve-se a oxazolona 269.c (910 mg; 2,36 mmols), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 100%.

p.f. = 174-175°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-46): 3056 ($\text{C}=\text{C}$); 1788; 1777 ($\text{CO}-\text{O}-$); 1652 ($\text{C}=\text{N}$); 1269 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{CH}_3$); 1158 ($\text{R}-\text{O}-\text{R}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-47): δ = 3,96 (s, 3H); 5,30 (s, 2H); 6,96 (d, 1H, J = 8,4 Hz); 7,16 (s, 1H); 7,45 (m, 10H); 8,09 (dd, 1H, J = 8,4 Hz e 2,0 Hz); 8,16 (d, 1H, J = 2,0 Hz).

10.3.4.2 - Síntese do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenético 270.e⁽¹⁴⁹⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do ácido homoverátrico 270.a. Partiu-se da oxazolona 269.c (840 mg; 2,18 mmols) e obteve-se o ácido 270.e (590 mg; 2,17 mmols), na forma de sólido branco.

Rendimento: 81%.

p.f.= 119-120°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-48): 3300-2700 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1701 ($\nu_{\text{C=O}}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-49): δ = 3,55 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 5,03 (s, 2H); 6,87 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,35 (m, 5H); 7,60 (d, 1H, J = 1,9 Hz); 8,10 (dd, 1H, J = 8,2 Hz e 1,9 Hz); 10,95 (s, 1H).

10.3.4.3 - Síntese do 3-benziloxi-4-metoxifenilceteno 267.d⁽¹⁴⁶⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese do 3,4-dimetoxifenilceteno 267.a. Partiu-se do ácido 270.e (570 mg; 2,10 mmols) e obteve-se o ceteno 267.d (390 mg; 1,54 mmols), na forma de sólido branco.

Rendimento: 74%.

p.f.= 105-106°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-50): 3050 (C=C); 2118 ($-\text{CH}=\text{C}=\text{O}$); 1597; 1514; 1464 (C=C); 1268 (Ar-O-CH_3).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-51): δ = 3,89 (s, 3H); 5,10 (s, 2H); 6,85 (d, 1H, J = 8,2 Hz); 7,40 (m, 5H); 7,12 (s, 1H); 7,95 (dd, 1H, J = 8,2 Hz e 1,9 Hz); 8,15 (d, 1H, J = 1,9 Hz).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 75,58; H, 5,55%.

Encontrado: C, 75,58; H, 5,56%.

10.4 - SÍNTESE DA 1-(3-AZIDO-4-METOXIBENZIL)-5-BROMO-7-METOXI-8-BENZILOXI-3,4-DIIDROISOQUINOLINA 278.b⁽⁴⁸⁾

Em uma solução do iminofosforano 244.a (200 mg; 0,34 mmol) em tolueno anidro, a 0°C e sob nitrogênio, adicionou-se uma solução do ceteno 267.c (120 mg; 0,63 mmol) em tolueno anidro. Após 2 horas, a temperatura foi lentamente elevada para 75°C. Após 14 horas o solvente foi evaporado e o sólido formado foi purificado em c.c.e. (CH₂Cl₂:hex.:EtOAc - 40:30:25). Obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 278.b (51 mg; 0,10 mmol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 30%.

p.f. = 168-169°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-52): 2114 (–N₃); 1623 (ν_{C=N}).

RMN¹H⁽²⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-53): δ = 2,26 (t, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,12 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 6,74 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,78 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e 2,0 Hz); 6,81 (s, 1H); 7,02 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e 2,0 Hz); 7,28 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para C₂₅H₂₃BrN₄O₃: C, 70,08; H, 5,65; N, 13,08%.

Encontrado: C, 70,10; H, 5,68; N, 13,09%.

10.5 - SÍNTESE DA (±)-Didesidronorcularina 290 e DA (±)-Didesidronorisocularina 291 VIA ÍON OXÊNIO

10.5.1 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-5-bromo-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 278.a⁽⁴⁸⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 278.b. Partiu-se do iminofosforano 244.a (1,0 g; 1,68 mmols) e do ceteno 267.a (430 mg; 2,43 mmols). Após recristalização em éter de petróleo, obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 278.a (630 mg; 1,27 mmols), na forma de sólido branco.

Rendimento: 76%.

p.f. = 158-159°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-54): 1627 (ν_{C=N})⁽¹⁰⁹⁾.

RMN¹H⁽²⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-55): δ = 2,25 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,10 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 6,92 (dd, 1H, J = 8,3 Hz e 2,3 Hz);

7,04 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,10 (d, 1H, J= 2,3 Hz); 7,35 (s, 1H); 7,50 (m, 5H).

RMN¹³C(29,154) (CDCl₃) (E-56): δ = 21,2; 37,3; 44,8; 56,8; 56,6; 57,8; 58,7; 112,2; 115,6; 117,1; 118,4; 119,2; 119,5; 120,2; 124,3; 125,4; 129,1; 133,4; 133,7; 148,9; 149,9; 150,2; 151,3; 159,2.

Anál. Elem.: Calculado para C₂₆H₂₆BrNO₄: C, 62,91; H, 5,28; N, 2,82%.
Encontrado: C, 62,91; H, 5,26; N, 2,82%.

10.5.2 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 283 (com PPh₃)⁽¹⁵⁵⁾

Uma solução da 3,4-diidroisoquinolina 278.a (300 mg; 0,60 mmol) e trifenilfosfina (160 mg; 0,60 mmol) em tolueno anidro, foi agitada e aquecida numa temperatura de 110°C, por um período de 10 horas. A solução fria foi agitada com água destilada (30 ml) por um período de 1 hora e extraída com benzeno. Após secagem sobre carbonato de potássio anidro, evaporação de solvente e recristalização em éter de petróleo, obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 283 (160 mg; 0,38 mmol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 65%.

p.f.= 142-143°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-57): 1627 ($\nu_{C=N}$); 1265 (Ar-O-CH₂-Ar); 1183 (C-O).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-58): δ = 2,24 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 3,10 (s, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 5,01 (s, 2H); 6,95 (dd, 1H, J= 8,3 Hz e 2,3 Hz); 6,99 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,05 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,08 (d, 1H, J= 2,3 Hz); 7,18 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,45 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para C₂₆H₂₇NO₄: C, 74,80; H, 6,52; N, 3,35%.
Encontrado: C, 74,81; H, 6,51; N, 3,35%.

10.5.2.1 - Síntese de 283 (com BuLi)⁽¹⁵⁶⁾

A uma solução da 3,4-diidroisoquinolina 278.a (250 mg; 0,50 mmol) em THF anidro (15 ml) a -10°C, adicionamos com agitação, n-butil-lítio (2,0 ml; 2,4 M em hexano). Após 1 hora a temperatura da mistura foi elevada para 5°C, onde manteve-se por 2 horas. Após este período a mistura foi agitada com água destilada (10 ml) e extraída com éter etílico. Após secagem sobre carbonato de potássio anidro, evaporação de solvente e recristalização em éter de petróleo, obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 283 (190 mg; 0,47 mmol), na forma de sólido branco. Rendimento: 92%.

10.5.3 - Síntese da 1-(3,4-dimetoxibenzil)-7-metoxi-8-hidroxi-3,4-diidroisoquinolina 284⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾

Uma solução da 3,4-diidroisoquinolina 283 (100 mg; 0,31 mmol) e ácido trifluorometanosulfônico (40 mg; 0,27 mmol) foi agitada e aquecida para 60°C por um período de 3 horas. A mistura resultante foi lavada várias vezes com água e, após secagem sobre carbonato de potássio anidro, evaporação de solvente e recristalização em éter de petróleo, obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 284 (65 mg; 0,20 mmol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 83%.

p.f.= 137-138°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-59): 3437 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1626 ($\nu_{\text{C=N}}$).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-60): δ = 2,27 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,85 (s, 1H); 6,93 (dd, 1H, J= 8,3 Hz e 2,3 Hz); 6,98 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,02 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 7,05 (d, 1H, J= 2,3 Hz); 7,16 (d, 1H, J= 8,3 Hz).

10.5.4 - Síntese da (±)-7,3',4'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 290 [(±)-didesidronorcularina] e da (±)-7,4',5'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 291 [(±)-didesidronorisocularina]

10.5.4.1 - Obtenção do bis(trifluoroacetato) de pentafluoriodobenzeno [C₆F₅I(OCOCF₃)₂] 173⁽¹⁶¹⁾

A uma solução de pentafluoriodobenzeno 285 (1,02 g; 5,0 mmols) e anidrido trifluoroacético 286 (2,50 ml; 0,0177 mmol) a -30°C, adicionou-se ácido nítrico (0,45 ml; 0,107 mmol). Após a adição, deixou-se a temperatura atingir 20°C. A partir daí a solução foi aquecida por 2 horas a 50°C, de onde obteve-se um precipitado amarelo. Através do aquecimento por 1,5 hora a 40°C, sob alto vácuo, obteve-se 173 (2,42 g; 4,65 mmols), na forma de sólido branco.

Rendimento: 93%.

p.f. = 118-120°C (lit.⁽¹⁶¹⁾: 119-120°C).

10.5.4.2 - Síntese de (±)-290 e (±)-291^(90,100,162,163)

A uma solução da 3,4-diidroisoquinolina 284 (60 mg; 0,18 mmol) e benzeno anidro (15 ml), a -10°C, adicionou-se hidreto de sódio (4,50 mg; 0,19 mmol). Após 30 minutos de agitação a -10°C, adicionou-se o [C₆F₅I(OCOCF₃)₂] 173 (104 mg; 0,2 mmol). Após 2 horas de agitação a -10°C, o produto foi extraído com benzeno, secado sobre carbonato de potássio anidro e o solvente evaporado. Obteve-se uma mistura de (±)-290 e (±)-291 (53,04 mg; 0,16 mmol; 89% de rendimento), na forma de sólido branco.

Esta mistura foi separada em c. c. e. (CHCl₃:MeOH - 99:1) de onde obteve-se os seguintes resultados:

(±)-didesidronorcularina 290

sólido branco (51,85 mg; 0,16 mmol), após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 87%.

p.f. = 128-129°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-61): 1624 (ν_{C=N}); 1260 (Ar-O-Ar).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-62): δ = 2,40 (t, 2H); 2,55 (t, 2H); 3,10 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,52 (s, 1H);

6,78 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,86 (s, 1H); 6,87 (d, 1H, J= 8,5 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃) (E-63): δ = 20,8; 43,5; 35,8; 58,2; 58,6; 60,6; 113,4; 116,3; 117,2; 118,3; 128,7; 129,4; 129,9; 149,3; 149,7; 149,9; 150,8; 151,1; 158,7.

EM (E-64): m/z (%) = 325 (M⁺, 35,9); 310 (100); 294 (69,7); 224 (5,8); 190 (5,4); 159 (12,2).

Anál. Elem.: Calculado para C₁₉H₁₉NO₄: C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30%.
Encontrado: C, 70,14; H, 5,86; N, 4,30%.

(±)-didesidronorisocularina 291

sólido branco (1,10 mg; 3,38.10⁻³ mmol).

Rendimento: ~2%.

p.f.= 131-132°C.

Anál. Elem.: Calculado para C₁₉H₁₉NO₄: C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30%.

Encontrado: C, 70,16; H, 5,85; N, 4,32%.

10.6 - SÍNTESE DA (±)-Didesidronorcularina 290 VIA ÍON NITRÊNIO

10.6.1 - Síntese da 1-(3-nitro-4-metoxibenzil)-5-bromo-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 278.c⁽⁴⁸⁾

Semelhante ao procedimento utilizado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 278.b. Partiu-se do iminofosforano 244.a (370 mg; 0,62 mmol) e do ceteno 267.b (260 mg; 1,35 mmols). Após recristalização em éter de petróleo, obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 278.c (250 mg; 0,49 mmol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 78%.

p.f.= 179-180°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-65): 1622 ($\nu_{C=N}$)⁽¹⁰⁹⁾; 1532, 1357 (-NO₂).

RMN¹H⁽²⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-66): δ = 2,30 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,20 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 5,05 (s, 2H); 7,18 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,35 (dd, 1H, J= 8,8 Hz e 2,2 Hz); 7,40 (s, 1H); 8,12 (d, 1H, J= 2,2 Hz); 7,56 (m, 5H).

RMN¹³C^(29,154) (CDCl₃) (E-67): δ = 22,3; 38,1; 45,2; 58,7; 58,9; 59,1; 116,8; 118,7; 120,2; 120,8; 125,2; 125,5; 129,1; 130,2; 133,6; 133,7; 133,9; 135,3; 148,9; 150,1; 150,4; 151,2; 160,1.

Anál. Elem.: Calculado para C₂₅H₂₃BrN₂O₅: C, 58,72; H, 4,53; N, 5,48%.
Encontrado: C, 58,74; H, 4,54; N, 5,49%.

10.6.2 - Síntese da 1-(3-nitro-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 292(com PPh₃)⁽¹⁵⁵⁾

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 283 (na presença de PPh₃). Partiu-se da 3,4-diidroisoquinolina 278.c (80 mg; 0,19 mmol) e obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 292 (40 mg; 0,11 mmol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 62%.

p.f. = 175-176°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-68): 1622 ($\nu_{C=N}$).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-69): δ = 2,28 (t, 2H); 2,59 (t, 2H); 3,19 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 5,04 (s, 2H); 7,10 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,15 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,20 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,25 (dd, 1H, J= 8,8 Hz e 2,2 Hz); 8,11 (d, 1H, J= 2,2 Hz); 7,55 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₅: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48%.
Encontrado: C, 69,42; H, 5,60; N, 6,49%.

10.6.2.1 - Síntese de 292 (com BuLi)⁽¹⁵⁶⁾

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 283 (na presença de BuLi). Partiu-se da 3,4-diidroisoquinolina 278.c (100 mg; 0,20

mmol) e obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 292 (75 mg; 0,18 mmol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 89%.

10.6.3 - Síntese da 1-(3-amino-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 293⁽¹⁶⁸⁾

Uma solução do composto 292 (100 mg; 0,11 mmol) em etanol quente (2,5 ml), foi tratada com uma solução de hipossulfito de sódio (350 mg) em água (2,5 ml) e a mistura resultante foi refluxada por 1 hora. Depois de frio, o precipitado foi filtrado e recristalizado com uma solução aquosa de piridina 40%. Obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 293 (82 mg; 0,20 mmol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 88%.

p.f. = 164-165°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-70): 3508 (N-H); 1624 ($\nu_{\text{C=N}}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-71): δ = 2,27 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,14 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,80 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,71 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,75 (dd, 1H, J = 8,7 Hz e 2,0 Hz); 6,79 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,85 (1H, 8,7 Hz); 7,32 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,60; H, 6,51; N, 6,96%.

Encontrado: C, 74,62; H, 6,52; N, 6,98%.

10.6.4 - Síntese da 1-(3-azido-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 294^(151,152)

Semelhante ao procedimento empregado na síntese do ácido 3-azido-p-homoanísico 270.d. Partiu-se da 3,4-diidroisoquinolina 305 (82 mg; 0,20 mmol) e obteve-se a 3,4-diidroisoquinolina 294 (72 mg; 0,17 mmol), na forma de sólido amarelo.

Rendimento: 83%.

p.f. = 149-150°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-72): 2138 ($-\text{N}_3$); 1627 ($\nu_{\text{C=N}}$).

RMN¹H (CDCl_3/TMS) (E-73): δ = 2,26 (t, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,12 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 6,69 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 6,73 (d, 1H, J = 2,0 Hz); 6,77 (dd, 1H,

$J = 8,7 \text{ Hz e } 2,0 \text{ Hz}$; 6,84 (d, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$);
6,89 (d, 1H, $J = 8,7 \text{ Hz}$); 7,30 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 70,08; H, 5,65; N, 13,08%.
Encontrado: C, 70,09; H, 5,66; N, 13,10%.

10.6.5 - Síntese da ($\pm$)-7,4'-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297 e da ($\pm$)-7,4'-dimetoxi-5'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 298^(64,169)

A uma solução da 3,4-diidroisoquinolina 294 (70 mg; 0,16 mmol) e tetracloreto de carbono anidro (10 ml) a -5°C , adicionou-se ácido trifluorometanosulfônico (200 mg; 1,34 mmols) e agitou-se por 10 horas nesta temperatura. Após este período, a mistura foi lavada várias vezes com água e, após secagem sobre carbonato de potássio anidro e evaporação do solvente, obteve-se uma mistura de ($\pm$)-297 e ($\pm$)-298 (42,84 mg; 0,14 mmol; 84% de rendimento), na forma de sólido amarelo.

Esta mistura foi separada em c. c. e. (CHCl_3 :MeOH - 99:1) de onde obteve-se os seguintes resultados:

($\pm$)-297

sólido amarelado (41,31 mg; 0,13 mmol), após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 81%.

p.f. = $135\text{--}136^\circ\text{C}$.

IV (KBr) cm^{-1} (E-74): 3450-3555 (N-H); 1625 ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$)⁽¹⁰⁹⁾.

RMN¹H (CDCl_3 /TMS) (E-75): $\delta = 2,37$ (t, 2H); 2,54 (t, 2H); 3,05 (s, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,78 (s, 2H); 6,50 (s, 1H); 6,76 (d, 1H, $J = 8,6 \text{ Hz}$); 6,82 (s, 1H); 6,84 (d, 1H, $J = 8,6 \text{ Hz}$).

RMN¹³C^(29,154) (CDCl_3) (E-76): $\delta = 22,8$; 40,2; 45,7; 58,1; 60,1; 118,1; 118,9; 119,5; 123,1; 129,8; 132,1; 132,4; 148,1; 149,8; 150,1; 151,8; 152,3; 160,3.

EM^(1,166,167) (E-77): m/z (%) = 310 (M^+ , 19,9); 309 (11,1); 295 (100); 279 (49,3); 160 (6,4); 159 (15,8).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03%.
Encontrado: C, 69,69; H, 5,81; N, 9,04%.

(±)-298

sólido amarelo (1,44 mg; $0,46 \cdot 10^{-3}$ mmol).

Rendimento: ~3%.

p.f. = 138-139°C.

Anál. Elem.: Calculado para $C_{18}H_{18}N_2O_3$: C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03%.

Encontrado: C, 69,69; H, 5,88; N, 9,05%.

10.6.6 - Síntese da (±)-7,3',4'-trimetoxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 290 [(±)-didesidronorcularina]

Uma solução de (±)-297 (30 mg; 0,1 mmol) em ácido sulfúrico 30% (2 ml) e ácido nitroso (3 ml) a 0°C, foi agitada por 1 hora. Após esse período, adicionou-se água destilada (10 ml) e a mistura foi aquecida a 60°C, por 2 horas. Após extração com éter etílico e evaporação do solvente, o produto foi tratado com uma solução etérea de diazometano (obtido a partir de diazald e uma solução etanólica de KOH)⁽¹⁴⁰⁾. Obteve-se a (±)-didesidronorcularina 290 (25,47 mg; 0,078 mmol), na forma de sólido branco, após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 81%.

Os dados físicos e espectroscópicos conferem com os obtidos anteriormente (item 10.5.4.2).

10.7 - SÍNTESE DA CULARINA 1.a

10.7.1 - Síntese da (±)-Cularina 1.a'⁽¹⁷¹⁾

Em uma solução da (±)-didesidronorcularina 290 (25 mg; 0,077 mmol) e metanol anidro, adicionou-se iodeto de metila em excesso (78,07 mg; 0,55 mmol). A mistura permaneceu em repouso por um período de 10 horas. Após este período, o frasco reacional foi colocado em banho de gelo e, com agitação, adicionou-se, aos poucos, boro hidreto de sódio (13,62 mg; 0,36 mmol) e a mistura foi agitada por 5 horas à temperatura ambiente. Ao final deste período evaporou-se o solvente e tratou-se o resíduo com água destilada e extraiu-se com clorofórmio. Após secagem sobre carbonato de potássio anidro e evaporação do solvente, obteve-se cristais amarelos (25,22 mg; 0,074 mmol) (p.f. = 105-106 °C). Após recristalização em éter de petróleo, obteve-se a (±)-Cularina 1.a' (23,14 mg; 0,068 mmol), na forma de cristais amarelados.

Rendimento: 89%.

p.f.= 113-114°C (lit. (109): 113-114°C)
 IV (KBr) cm^{-1} (E-78.a): 2385 ($\nu_{\text{N-CH}_3}$).

RMN¹H(1,51,165,167) (CDCl_3/TMS) (E-79.a): δ = 2,35 (t, 2H); 2,50 (t, 2H); 2,60 (s, 3H); 3,10 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,45 (q, 1H, J= 16 Hz e 12 Hz); 6,51 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,85 (s, 1H), 6,87 (d, 1H, J= 8,5 Hz).

Anál. Elem.: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10%.
 Encontrado: C, 70,36; H, 6,78; N, 4,11%.

10.7.2 - Síntese da (+)-Cularina 1.a^(21,22)

Em uma solução da ($\pm$)-didesidronorcularina 290 (35 mg; 0,11 mmol) e metanol, adicionou-se, em excesso, o cloroacetato de (+)-8-fenilmentila 300 (71,40 mg; 0,23 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 10 horas. Após este período, o frasco reacional foi colocado em banho de gelo e, com agitação, adicionou-se, aos poucos, boro hidreto de sódio (18,49 mg; 0,49 mmol) e a mistura foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. Ao final deste período evaporou-se o solvente e tratou-se o resíduo com água destilada e extraiu-se com clorofórmio. Após secagem sobre carbonato de potássio anidro e evaporação do solvente, obteve-se uma mistura de ($\pm$)-1.a, cloroacetato de (+)-8-fenilmentila 300, (+)-8-fenilmentila 303 e (+)-8-fenilmentol 304 (35,99 mg; 0,11 mmol, 98% de rendimento), na forma de sólido amarelado.

Esta mistura foi separada em c. c. e. (CHCl_3 :hex.:MeOH - 75:24:1) de onde obteve-se os seguintes resultados:

(+)-cularina 1.a

cristais amarelados (35,60 mg; 0,104 mmol) (p.f.= 111-113°C).

Após recristalização em éter de petróleo, obteve-se:

cristais brancos (34,52 mg; 0,101 mmol).

Rendimento: 94%.

p.f.= 114-115°C (lit.(172): 115°C).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 284,3^\circ$ (c = 0,8 g/l em MeOH); [(lit.(172): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 285^\circ$; (c = 0,8 g/l em MeOH)].

IV (KBr) cm^{-1} (E-78.b): 2385 ($\nu_{\text{N-CH}_3}$) - superponível ao espectro da ($\pm$)-Cularina 1.a'.

RMN¹H(1,51,165,167)(CDCl₃/TMS) (E-79.b): δ = 2,35 (t, 2H); 2,50 (t, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,98 (dd, 1H, J= 16 Hz e 12 Hz); 3,24 (dd, 1H, J= 16 Hz e 4 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,44 (dd, 1H, J= 12 Hz e 4 Hz); 6,51 (s, 1H); 6,77 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,85 (s, 1H); 6,87 (d, 1H, J= 8,5 Hz).

Anál. Elem.: Calculado para C₂₀H₂₃NO₄: C, 70,36; H, 6,79; N, 4,10%.
Encontrado: C, 70,36; H, 6,80; N, 4,10%.

(+)-8-fenilmentila **303** (0,99 mg; 4,60.10⁻³ mmol).

óleo amarelo.

Rendimento: ~2%.

IV (filme) cm⁻¹ (E-80): 3053 (C=C); 2922 (C-H); 1601-1492 (C=C); 1452 (-CH₃); 1192-1071 (C=C); 766, 711 (anel aromático monossustituído).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-81): δ = 0,85 (d, 3H, J= 5,8 Hz); 1,26 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,62 (m, 10H); 7,40 (m, 5H).

(+)-8-fenilmentol **304** (0,27 mg; 1,16.10⁻³ mmol).

óleo amarelo.

Rendimento: ~0,5%.

IV (filme)⁽¹⁷⁹⁾ cm⁻¹ (E-82): 3567,3406 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2950, 2919 (C-H); 1598-1479 (C=C); 1457 (-CH₃); 1422, 1236 (C-OH); 1159-1029 (C=C); 762, 702 (anel aromático monossustituído).

RMN¹H⁽¹⁷⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-83): δ = 0,89 (3H, J= 6 Hz); 1,30 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,68 (m, 9H); 3,52 (dt, 1H, J= 10 Hz e 5 Hz); 7,43 (m, 5H).

cloroacetato de (+)-8-fenilmentila **300** (0,17 mg; 0,55.10⁻³ mmol).

sólido branco.

Rendimento: ~0,24%.

p.f.= 82-83°C (lit.⁽¹⁸⁰⁾: 82-84°C).

10.8 - SÍNTESE DA (±)-Didesidronorcularina 308 e DA (±)-Didesidronorisocularina 309 VIA ÍON OXÊNIO

10.8.1 - Síntese da 1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 278.d e da 1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-6-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 279⁽⁴⁸⁾

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 278.b. Partiu-se do iminofosforano 244.b (0,50 g; 0,97 mmol) e do ceteno 267.d (370 mg; 1,46 mmols) e obteve-se uma mistura das 3,4-diidroisoquinolinas 278.d e 279 (403,2 mg; 0,82 mmol, 84% de rendimento), na forma de sólido branco.

Esta mistura foi separada em c. c. e. (CHCl₃:MeOH - 99:1), de onde obteve-se os seguintes resultados:

1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 278.d sólido branco (288 mg; 0,59 mmol), após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 60%.

p.f. = 153-154°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-84): 1623 (ν_{C=N})⁽¹⁰⁹⁾.

RMN¹H⁽¹⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-85): δ = 2,31 (t, 2H); 2,60 (t, 2H); 3,15 (s, 2H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,01 (s, 2H); 5,03 (s, 2H); 6,94 (dd, 1H, J = 8,3 Hz e 1,8 Hz); 6,98 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,08 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 7,20 (d, 1H, J = 8,3 Hz); 7,38 (m, 5H); 7,47 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para C₃₂H₃₁NO₄: C, 77,87; H, 6,33; N, 2,84%.

Encontrado: C, 77,88; H, 6,34; N, 2,84%.

1-(3-benziloxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-6-benziloxi-3,4-diidroisoquinolina 279 sólido branco (114,2 mg; 0,23 mmol).

Rendimento: 24%.

p.f. = 148-149°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-86): 1623 (ν_{C=N})⁽¹⁰⁹⁾.

RMN¹H⁽¹⁹⁾ (CDCl₃/TMS) (E-87): δ = 2,30 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,13 (s, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 5,04 (s, 2H); 6,93 (dd, 1H, J= 8,5 Hz e 1,9 Hz); 6,98 (s, 1H); 7,0 (s, 1H); 7,05 (d, 1H, J= 1,9 Hz); 7,10 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 7,40 (m, 5H); 7,49 (m, 5H).

Anál. Elem.: Calculado para C₃₂H₃₁NO₄: C, 77,87; H, 6,33; N, 2,84%.
Encontrado: C, 77,89; H, 6,35; N, 2,85%.

10.8.2 - Síntese da 1-(3-hidroxi-4-metoxibenzil)-7-metoxi-8-hidroxi-3,4-diidroisoquinolina 306⁽¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da 3,4-diidroisoquinolina 284. Partiu-se da diidroisoquinolina 278.d (320 mg; 0,65 mmol) e ácido trifluorometanosulfônico (81 mg; 0,54 mmol), cuja mistura reagiu a 50°C por 8 horas. Obteve-se, após recristalização em éter de petróleo, a 3,4-diidroisoquinolina 306 (180 mg; 0,58 mmol), na forma de sólido branco.

Rendimento: 89%.

p.f.= 127-128°C.

IV (KBr) cm⁻¹ (E-88): 3470 ($\nu_{\text{O-H}}$); 1624 ($\nu_{\text{C=N}}$).

RMN¹H (CDCl₃/TMS) (E-89): δ = 2,52 (t, 2H); 2,80 (t, 2H); 3,50 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,85 (s, 2H); 6,60 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 6,71 (d, 1H, J= 1,8 Hz); 6,76 (dd, 1H, J= 8,3 Hz e 1,8 Hz); 6,80 (d, 1H, J= 8,3 Hz); 6,85 (d, 1H, J= 8,3 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃) (E-90): δ = 20,9; 37,1; 44,9; 55,7; 56,8; 112,3; 113,4; 116,6; 118,4; 119,2; 120,1; 125,3; 128,3; 142,9; 145,9; 146,7; 146,8; 159,5.

Anál. Elem.: Calculado para C₁₈H₁₉NO₄: C, 69,00; H, 6,11; N, 4,47%.
Encontrado: C, 68,90; H, 6,11; N, 4,47%.

10.8.3 - Síntese da (±)-7,4'-dimetoxi-3'-hidroxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 308

[(±)-didesidronorcularina] e da (±)-7,4'-dimetoxi-5'-hidroxi-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 309
[(±)-didesidronorisocularina] (22,90,100,162,163)

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da (±)-didesidronorcularina 290. Partiu-se da 3,4-diidroisoquinolina 306 (170 mg; 0,54 mmol) e do pentafluoroiodo-bis-trifluoroacetato [$C_6F_5I(OCOCF_3)_2$] 173 (296 mg; 0,56 mmol) e obteve-se uma mistura das 3,4-diidroisoquinolinas 308 e 309 (160 mg; 0,514 mmol, 94 % de rendimento), na forma de sólido amarelado.

Esta mistura foi separada em c.c.e. ($CHCl_3$:MeOH - 99:1), de onde obteve-se os seguintes resultados:

(±)-didesidronorcularina 308

sólido branco (61,20 mg; 0,20 mmol).

Rendimento: 36%.

p.f.= 135-136°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-91): 3561 (ν_{O-H}); 1624 ($\nu_{C=N}$).

RMN¹H(1,8,10,51) ($CDCl_3$ /TMS) (E-92): δ = 2,43 (t, 2H); 2,56 (t, 2H); 3,30 (s, 2H); 3,84 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,90 (s, 1H); 6,59 (s, 1H); 6,78 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,83 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, J= 8,5 Hz).

Anál. Elem.: Calculado para $C_{18}H_{17}NO_4$: C, 69,44; H, 5,50; N, 4,50%.

Encontrado: C, 69,46; H, 5,51; N, 4,51%.

(±)-didesidronorisocularina 309

sólido branco (98,60 mg; 0,32 mmol).

Rendimento: 58%.

p.f.= 143-144°C.

IV (KBr) cm^{-1} (E-93): 3483 (ν_{O-H}); 1626 ($\nu_{C=N}$).

RMN¹H(1,8,10,51) ($CDCl_3$ /TMS) (E-94): δ = 2,45 (t, 2H); 2,57 (t, 2H); 3,33 (s, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,55 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,68 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,76 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,95 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 7,15 (s, 1H).

Anál. Elem.: Calculado para $C_{18}H_{17}NO_4$: C, 69,44; H, 5,50; N, 4,50%.

Encontrado: C, 69,44; H, 5,49; N, 4,50%.

10.9 - SÍNTESE DA (+)-O-DESMETILCULARINA 1.b^(21,22)

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da (+)-Cularina 1.a (síntese assimétrica). Partiu-se da (±)-didesidronorcularina 308 (75 mg; 0,24 mmol) e o produto obtido foi purificado em coluna cromatográfica (CHCl₃:MeOH - 99:1), de onde obteve-se a (+)-O-desmetilcularina 1.b (75,05 mg; 0,23 mmol), na forma de cristais amarelos.

Rendimento: 95%.

p.f. = 127-128°C (lit.⁽⁵²⁾: 126-127°C).

$[\alpha]_D^{25} = + 323,5^\circ$ (c = 0,8 g/l em MeOH).

IV (KBr) cm⁻¹ (E-95): 3555 (ν_{O-H}); 2380 (ν_{N-CH₃}).

RMN¹H(1,51)(CDCl₃/TMS) (E-96): δ = 2,41 (t, 2H); 2,54 (t, 2H); 2,58 (s, 3H); 3,07 (dd, 1H, J = 15,8 Hz e 12,0 Hz); 3,25 (dd, 1H, J = 15,8 Hz e 4,5 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 4,45 (dd, 1H, J = 12 Hz e 4,5 Hz); 4,90 (s, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,81 (s, 1H); 6,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

10.10 - SÍNTESE DA (+)-CULARINA 1.a⁽¹⁴⁰⁾

Tratou-se a (+)-O-desmetilcularina 1.b (55 mg; 0,17 mmol) com uma solução etérea de diazometano (CH₂N₂) (obtido a partir de diazald e uma solução etanólica de KOH), de onde obteve-se a (+)-Cularina 1.a (56 mg; 0,16 mmol), na forma de sólido branco, após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 98%.

$[\alpha]_D^{25} = + 283,8^\circ$ (c = 0,8 g/l em MeOH); [lit.⁽¹⁷²⁾: $[\alpha]_D^{25} = + 285^\circ$ (c = 0,8 g/l em MeOH)].

Os dados físicos e espectroscópicos conferem com os obtidos anteriormente (item 10.7.2).

10.11 - SÍNTESE DA (+)-SARCOCAPNIDINA 2.b^(21,22)

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da (+)-Cularina 1.a (síntese assimétrica). Partiu-se da (±)-didesidronorisocularina 309 (55 mg; 0,18 mmol) e obteve-se a (+)-sarcocapnidina 2.b (54 mg; 0,17 mmol), na forma de sólido branco, após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 93%.

p.f. = 125-126°C (lit.⁽¹⁰⁾: 126-127°C).

$[\alpha]_D^{25} = + 384^\circ$ (c = 0,0696 g/l em MeOH); [(lit.⁽¹⁰⁾: $[\alpha]_D^{25} = + 385,4^\circ$; c = 0,0696 g/l em MeOH)].

IV (KBr) cm^{-1} (E-97): 3486 ($\nu_{\text{O-H}}$); 2378 ($\nu_{\text{N-CH}_3}$).

RMN¹H(1,10,51) (CDCl_3/TMS) (E-98): δ = 2,42 (t, 2H); 2,53 (t, 2H); 2,59 (s, 3H); 3,09 (dd, 1H, J = 15,9 Hz e 11,9 Hz); 3,27 (dd, J = 15,9 Hz e 4,6 Hz); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 4,51 (dd, 1H, J = 11,9 Hz e 4,6 Hz); 6,52 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,63 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 6,93 (d, 1H, J = 8,5 Hz); 7,15 (s, 1H).

10.12 - SÍNTESE DA (+)-SARCOCAPNINA 2.a⁽¹⁴⁰⁾

Tratou-se a (+)-sarcocapnidina 2.b (36 mg; 0,11 mmol) com uma solução etérea de diazometano (CH_2N_2) e obteve-se a (+)-sarcocapnina 2.a (37 mg; 0,108 mmol), na forma de óleo viscoso amarelo, após purificação em coluna cromatográfica ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ - 99:1). Ela foi cristalizada como cloridrato de MeOH e HCl na forma de sólido amarelado.

Rendimento: 97%.

p.f. = 212-213°C (lit.⁽⁸⁾: 213-215°C).

$[\alpha]_D^{25} = + 217^\circ$ (c = 0,3 g/l em EtOH); [(lit.⁽⁸⁾: $[\alpha]_D^{25} = + 218^\circ$; (c = 0,3 g/l em EtOH) (do cloridrato)].

IV (filme) cm^{-1} (E-99): 2379 ($\nu_{\text{N-CH}_3}$) (do óleo).

RMN¹H(1,8,51) (CDCl₃/TMS) (E-100): δ = 2,50 (t, 2H); 2,54 (s, 3H); 2,73 (t, 2H); 3,17 (dd, 1H, J= 15,8 Hz e 10,7 Hz); 3,36 (dd, 1H, J= 15,8 Hz e 3,7 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 4,30 (dd, 1H, J= 10,7 Hz e 3,7 Hz); 6,56 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,75 (d, 1H, J= 8,6 Hz); 6,78 (d, 1H, J= 8,5 Hz); 6,85 (d, 1H, J= 8,6 Hz) (do óleo).

10.13 - SÍNTESE DA (+)-CRASSIFOLINA 3^(21,22)

Semelhante ao procedimento empregado na síntese da (+)-Cularina 1.a (síntese assimétrica). Partiu-se da 3,4-diidroisoquinolina 306 (30 mg; 0,096 mmol) e obteve-se a (+)-crassifolina 3 (28,69 mg; 0,087 mmol), na forma de sólido branco, após recristalização em éter de petróleo.

Rendimento: 91%.

p.f.= 62-63°C (lit.⁽⁵²⁾: 61-63°C).

$[\alpha]_D^{25} = + 18,2^\circ$ (c = 1,6 g/l em MeOH); [(lit.⁽¹⁰⁾: $[\alpha]_D^{25} = + 20,6^\circ$; (c = 1,6 g/l em MeOH)].

IV (KBr) cm⁻¹ (E-101): 3554 (ν_{O-H}); 2375 (ν_{N-CH_3}).

RMN¹H(1,10,51) (CDCl₃/TMS) (E-102): δ = 2,37 (s, 3H); 2,40 (t, 2H); 2,52 (t, 2H); 3,05 (dd, 1H, J= 14 Hz e 8,7 Hz); 3,22 (dd, J= 14 Hz e 3,9 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 4,12 (dd, 1H, J= 8,7 Hz e 3,9 Hz); 4,88 (s, 2H); 6,58 (d, 1H, J= 9 Hz); 6,73 (d, 1H, J= 9 Hz); 6,79 (dd, 1H, J= 9 Hz e 2,3 Hz); 6,84 (d, 1H, J= 2,3 Hz); 6,90 (d, 1H, J= 9 Hz).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M. Shamma; "The Isoquinoline Alkaloids"; Academic Press, Inc., New York, 1972, pg. 153-161.
2. L. Castedo; in "The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids"; (J. D. Phillipson, M. F. Roberts and M. H. Zenk, Ed.); Springer-Verlag, Berlin, 1985, pg. 79-82, 102-125.
3. L. Castedo and R. Suau; "The Cularine Alkaloids"; (A. Brossi, Ed.); Vol. 29, Cap. 6, Academic Press, Inc., New York, 1986.
4. R. H. F. Manske; "The Alkaloids of Fumariaceous Plants. *Corydalis Claviculata*"; Can. J. Res., 1940, 18 (Sec. B), 97-99.
5. R. H. F. Manske; "The Alkaloids of Fumariaceous Plants. The Structures of Cularine and of Cularimine"; J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 55-59.
6. G. A Cordell; "Introduction to Alkaloids"; John Wiley & Sons, New York, 1981, pg. 317, 368.
7. P. D'Ocon, R. Blasco, L. Candenias, D. Ivorra, S. López, C. Villaverde, L. Castedo and D. Cortes; "Inhibition of Calcium Entry Induced by Cularines and Isocrasifoline in Uterine Smooth Muscle"; Eur. J. Pharmacol., 1991, 196, 183-187.
8. M. J. Campello, L. Castedo, J. M. Saá, R. Suau and M. C. Vidal; "Cancentrine-Type Cularine Alkaloids: Sarcocapnine and Oxosarcocapnine"; Tetrahedron Lett., 1982, 23, 239-240.

9. T. Kametani, K. Fukumoto and M. Fujihara; "Biosynthesis of Cularine"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1971, 352-353.
10. J. M. Boente, L. Castedo, R. Cuadros, A. Rodríguez de Lera, J. M. Saá, R. Suau and M. C. Vidal; "New Phenolic Isocularine and Benzyloisoquinoline Alkaloids and Their Biogenetic Relationship"; Tetrahedron Lett., 1983, 24, 2303-2306.
11. G. Blaschke and G. Scriba; "New Papaveraceae Alkaloids Including an 7,8-Oxygenated Isocularine, The Postulated Precursor of the Cularine Alkaloids"; Z. Naturforsch., 1983, 38, 670.
12. G. Blaschke and G. Scriba; "The Biosynthesis of Cularine"; Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5855-5856.
13. A Mckillop; "An Introduction to the Chemistry of the Alkaloids"; Butterworth & Co., London, 1970, pg. 12-15.
14. G. A. Swan; "An Introduction to the Alkaloids"; John Wiley & Sons, New York, 1967, pg. 291-301.
15. R. Adams, H. Adkins, A. H. Blatt, A. C. Cope, F. C. McGrew, C. Niemann and H. R. Snyder; Org React., Vol. VI, Caps. 2, 3 e 4, J. Wiley & Sons, New York, 1971.
16. E. Schlittler und John Müller; "Eine neue Modifikation der Isochinolinsynthese nach Pomeranz-Fritch"; Helv. Chim. Acta, 1948, 31, 914-924.
17. R. H. F. Manske: in "The Alkaloids"; (Eds. R. H. F. Manske and H. L. Holmes); Vol. IV, Academic Press, New York, 1954, pg. 1-21.

18. D. M. B. Hickey, C. J. Moody and C. W. Rees; "Synthesis of Isoquinolines from Azidocinnamates; the Effect of Iodine"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1982, 3-4.
19. L. Henn, D. M. B. Hickey, C. J. Moody and C. W. Rees; "Formation of Indoles, Isoquinolines and Other Fused Pyridines from Azidoacrylates"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1, 1984, 2189-2196.
20. C. J. Moody and L. G. Ward; "[2,3] Fused Indoles. Synthesis of Carboniles and Azepino[4,5-b] Indoles from 3-(2-Alkylindol-3-yl)-2-Azidoacrylates"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1, 1984, 2895-2901.
21. D. L. Comins and M. M. Badawi; "Asymmetric Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines. An Enantioselective Synthesis of (-)-Laudanosine"; Tetrahedron Lett.; 1991, 32, 2995-2996.
22. D. L. Comins, R. R. Goehring, S. P. Hoseph and S. O'Connor; "Asymmetric Synthesis of 2-Alkyl(Aryl)-2,3-dihydro-4-pyridones by Addition of Grignard Reagents to Chiral 1-Acyl-4-methoxypyridinium Salts"; J. Org. Chem., 1990, 55, 2574-2576.
23. C. Earnshaw, C. J. Wallis and S. Warren; "Synthesis of E- and Z-Vinyl Ethers by the Horner-Wititg Reaction"; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 3099-3106.
24. L. Gottlieb and A. I. Meyers; "An Asymmetric Synthesis of Aphorphine and Related Alkaloids via Chiral Formamidines. (+)-Glaucine, (+)-Homoglaucine and (-)-8,9-Dimethoxythalisopavine; J. Org. Chem., 1990, 55, 5659-5662.

25. A. I. Meyers, D. A. Dickman and M. Boes; "Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids"; Tetrahedron, 1987, 43, 5095-5108.
26. A. I. Meyers, D. A. Dickman and T. R. Bailey; "Asymmetric Synthesis of 2-Alkylpyrrolidines and Piperidines. Synthesis of (+)-Metazocine"; J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 7974-7978.
27. A. I. Meyers and J. Guiles; "The Asymmetric Total Synthesis of (+)-Reticuline"; Heterocycles, 1989, 28, 295-301.
28. K. Hashigaki, K. Kan, N. Qais, Y. Takeuchi and M. Yamato; "Asymmetric Synthesis of 1-Benzyltetrahydroisoquinolines Using Chiral Oxazolo [2,3,a] Tetrahydroisoquinolines"; Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, 1126-1131.
29. M. J. Mueller and M. H. Zenk; "The Biosynthesis of the Cularine Alkaloids"; Liebigs Ann. Chem., 1993, 557-563.
30. M. J. Mueller and M. H. Zenk; "Early Precursors in the Biosynthesis of Cularine-type Benzylisoquinoline Alkaloids"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1993, 73-75.
31. M. H. Zenk, M. Rueffer, M. Amann and B. Deus-Neumann; "Benzylisoquinoline Biosynthesis by Cultivated Plant Cells and Isolated Enzymes"; J. Nat. Prod., 1985, 48, 725-738.
32. R. Stadler and M. H. Zenk; "A Revision of the Generally Accepted Pathway for the Biosynthesis of the Benzyltetrahydroisoquinoline Alkaloid Reticuline"; Liebigs Ann. Chem., 1990, 555-562.

33. J. P. Genet, N. Kopola, S. Juge, J. Ruiz-Montes, O. A. C. Antunes and S. Tanier; "Double Asymmetric Synthesis: Palladium Chiral Complexes in the Alkylation of Chiral Schiff Bases Derived from Glycine"; Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3133-3136.
34. A. Solladié-Cavallo and M. Becheqroun; "Diastereoselective Reduction of an α -Keto-Ester Derived From (-)-8-Phenylmenthol: A 4-step synthesis of R-Halostachine analogue"; Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 1165-1171.
35. Karl-Johan Fasth, G. Antoni and B. Långström; "Asymmetric Synthesis of L-[3- ^{11}C] Alanine and L-[3- ^{11}C] Phenylalanine by a Phase-Transfer Alkylation Reaction"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1, 1988, 3081-3084.
36. B. Långström, B. Stridsberg and G. Bergson; "Asymmetric Synthesis of Alanine by Methylation of Chiral Isocyanoacetic Esters"; Chem. Scr., 1978-79, 13, 49-51.
37. M. Kitamura, Yi Hsiao, M. Ohta, M. Tsukamoto, T. Ohta, H. Takaya and R. Noyori; "General Asymmetric Synthesis of Isoquinoline Alkaloids. Enantioselective Hydrogenation of Enamides Catalysed by BINAP-Ruthenium (II) Complexes"; J. Org. Chem., 1994, 59, 297-310.
38. R. Appel and M. Halstenberg; in "Organophosphorus Reagentes in Organic Synthesis", (Ed. J. I. G. Cadogan); Academic Press; New York, 1979, pgs. 1-15, 223-268, 433-466.

39. H. Takeuchi, Shun-ichi Ianagida, T. Ozaki, S. Tagiwara and S. Eguchi; "A New Versatile Synthesis of Oxazoles by Intramolecular Aza-Wittig Reaction"; J. Org. Chem., 1989, 54, 431-434.
40. R. A. Abramovitch and E. P. Kyba, in "The Chemistry of the Azido Group"; (Ed. S. Patai), Cap. 5, J. Willey & Sons, New York, 1971.
41. H. Zimmer and G. Singh; "Synthesis of Some Triphenylphosphinalkylimines and Mono- and Dialkylaminotriphenylphosphonium Halides; J. Org. Chem., 1963, 28, 483-486.
42. P. Molina, A. Arques and Ma. A. Alías; "Heterocumulene Mediated Annellation of a [1,3,4] Thiadiazine or [1,3,4] Oxadiazine Ring into an Imidazole Ring: Preparation and Crystal Structure of Some Derivatives of the Unknown Imidazo [1,5-d] [1,3,4] Thiadiazine and Imidazo [1,5-d] [1,3,4] Oxadiazine Ring Systems"; Tetrahedron, 1990, 46, 4353-4370.
43. E. Fabiano, B. T. Golding and M. M. Sadeghi; "A Simple Conversion of Alcohols into Amines"; Synthesis, 1987, 190-192.
44. O. Mitsunobu; "The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products"; Synthesis, 1981, 1-28.
45. H. Loibner und E. Zbiral; "Reaktionen mit Phosphororganischen Verbindungen. Neuartige Synthetische Aspekte des Systems Triphenylphosphin-Azodicarbonsäureester-Hydroxyverbindung"; Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2100-2113.
46. P. Molina, A. Arques, F. M. Fresneda, M. V. Vinader, M. de la C. Foces-Foces and F. Hernandez Cano; "Heterocyclization Reactions of Conjugated

Heterocumulenes. Synthesis of Pyridine Derivatives by a Tandem Aza-Wittig/Electrocyclization Strategy"; Chem. Ber., 1989, 122, 307-313.

47. P. Molina, P. M. Fresneda and P. Alarcón; "Conjugated Carbodiimides: Preparation and Thermal Cyclization to 2-Aminopyridine Derivatives"; Tetrahedron Lett., 1988, 29, 379-380.
48. P. Molina, A. Tárraga and M. J. Lidón; "Preparation and Thermal Ring-closure of β -Aryl Vinyl Carbodi-imides: Synthesis of Isoquinolines Derivatives"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1, 1990, 1727-1731.
49. A. D. Allen, A. Stevenson and T. T. Tidwell; "Hydration Reactivity of Persistent Conjugated Ketenes"; J. Org. Chem., 1989, 54, 2843-2848.
50. P. Molina, M. Alajarín, A. Ferao and Ma. J. P. Vega; "New Heterocyclization Reactions for the Preparation of Fused [1,2,4] Triazoles: Synthesis of 1,2,4-Triazolo [4,3-b] [1,2,4] Triazole Derivatives from 4-Amino-1,2,3,4-Triazoles and Carbodi-imides via Iminophosphoranes and Disubstituted Thioureas"; J. Chem Soc.; Perkin Trans 1, 1987, 2667-2672.
51. T. Kametani, K. Fukumoto and M. Fujihara; "Biogenetic-Type Synthesis of Cularine"; Bioorg. Chem., 1971, 1, 40-50.
52. A. H. Jackson, G. W. Stewart, G. A. Charnock and J. A. Martin; "Phenol Oxidation. Synthesis of the Benzyloisoquinoline Alkaloid Cularine"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1, 1974, 1911-1920.
53. H. Guinaudeau and P. Allais; "New Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis Claviculata*"; Hetrocycles, 1984, 22, 107-111.

54. P. D. McDonald and G. A. Hamilton; in "Mechanisms of Phenolic Oxidative Coupling Reactions"; (W. S. Trahanovsky, Ed.); Academic Press, New York, 1973, pg. 97-133.
55. T. Kametani; "The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids"; Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1969.
56. R. S. Ward; "Asymmetric Synthesis of Lignans"; Tetrahedron, 1990, 46, 5029-5041.
57. N. A. Petasis and M. A. Patane; "The Synthesis of Carbocyclic Eight-Membered Rings"; Tetrahedron, 1992, 48, 5775-5821.
58. J. U. Nef; in "Reactive Molecules"; (C. Wentrup, Ed.), John Wiley & Sons, New York, 1984.
59. R. A. Abramovitch; in "Organic Reactive Intermediates"; (S. P. McManus, Ed.), Caps. 3 e 4, Academic Press, New York, 1973.
60. R. A. Abramovitch and R. Jeyaraman; in "Azides and Nitrenes"; (E. F. V. Scriven, Ed.), Cap. 6, Academic Press, New York, 1984.
61. W. Lwowski; in "Reactive Intermediates"; (M. Jones Jr. and R. A. Moss, Ed.); Vol. 3, Cap. 8, John Wiley & Sons, 1985.
62. G. P. Ford and J. D. Scribner; "MNDO Molecular Orbital Study of Nitrenium Ions Derived from Carcinogenic Aromatic Amines and Amides"; J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 4281-4291.

63. R. A. Abramovitch, A. Hawi, J. A. R. Rodrigues and T. R. Trombetta'; "Remote Intramolecular Functionalization of Arylnitrenium Ions. ipso-Substitution and Spiro-Lactone Formation"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1986, 283-284.
64. R. A. Abramovitch, M. Cooper, S. Iyer, R. Jeyaraman and J. A. R. Rodrigues; "Intramolecular Cyclization of Arylnitrenium Ions. Formation of Carbon-Carbon Bonds and of Lactones"; J. Org. Chem., 1982, 47, 4819-4820.
65. R. A. Abramovitch, R. Jeyaraman and K. Yannakopoulou; "Remote Intramolecular Functionalization of Arylnitrenium Ions. Seven-membered Ring Formation"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1985, 1107.
66. A. J. C. de Souza, G. del Ponte, R. A. Abramovitch, J. Miller, A. F. Neto; Abstract of paper presented at 3rd Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Carlos, SP, Brazil, 1989, PS 4.21, pg. 152.
67. P. G. Gassman; "Nitrenium Ions"; Accounts Chem. Res., 1970, 3, 26-33.
68. R. S. Ward; "The Synthesis of Lignans and Neolignans"; Chem. Soc. Rev., 1982, 11, 75-125.
69. A. S. Kende and L. S. Liebeskind; "Total Synthesis of ($\pm$)-Seteganacin"; J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 267-268.
70. G. E. Schneiders and R. Stevenson; "Structure and Synthesis of ($\pm$)-Wuweizisu C"; J. Org. Chem., 1981, 46, 2969-2971.

71. K. Tomioka, T. Ishiguro, Y. Iitaka and K. Koga; "Asymmetric Total Synthesis of Natural (-)- and Unnatural (+)-Steganacin"; Tetrahedron, 1984, 40, 1303-1312.
72. R. E. Damon and R. H. Schlessinger; "A Short Synthesis of ($\pm$)-Isostegane"; J. Org. Chem., 1976, 41, 3772-3773.
73. M. Tanaka, H. Mitsuhashi and T. Wakamatsu; "A Practical Method for the Oxidative Coupling of Aromatic Compounds"; Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4161-4164.
74. S. M. Kupchan, A. J. Liepa, V. Kameswaran and R. F. Bryan; "Novel Nonphenol Oxidative Coupling"; J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 6861-6863.
75. R. E. Damon and R. H. Schlessinger; "On the Mechanism of Formation of Spirodienone Products of Nonphenol Oxidative Coupling"; J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 5622-5626.
76. W. L. Carrick, G. L. Karapinka and G. T. Kwiatkowski; "The Oxidative Coupling of Phenols Using Vanadium Tetrachloride and Vanadium Oxytrichloride"; J. Org. Chem., 1969, 34, 2388-2392.
77. L. Castedo, D. Domínguez and E. Guitián; in "Heterocycles in Bio-organic Chemistry"; (Eds. J. Bergman, H. C. Van de Plas and M. Simony); The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1991, pg. 154-179.
78. B. S. Thyagarajan; "Oxidations by Ferricyanide"; Chem. Rev., 1958, 58, 439-460.

79. M. Shporer, G. Ron, A. Loewenstein and G. Navon; "Study of Some Cyano-Metal Complexes by Nuclear Magnetic Resonance. Kinetics of Electron Transfer between Ferri- and Ferrocyanide Ions"; Inorg. Chem., 1965, 6, 672-681.
80. R. J. Campion, C. F. Deck, P. King Jr. and A. C. Wahl; "Kinetics of Electron Exchange between Hexacyanoferrate (II) and (III) Ions"; Inorg. Chem., 1967, 6, 672-681.
81. A. Pelter and S. M. A. Elgendy; "Phenolic Oxidatives with Phenyliodonium Diacetate"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1, 1993, 1891-1896.
82. Tarasankar Pal and Anjali Pal; "Silver (I)-Gelatin Complex: A Novel Reagent for Oxidative Phenol Coupling"; J. Indian Chem. Soc., 1989, 66, 236-238.
83. W. A. Waters; "Comments on the Mechanism of One-electron Oxidation of Phenols: A Fresh Interpretation of Oxidative Coupling Reactions of Plant Phenols"; J. Chem. Soc. (B), 1971, 2026-2029.
84. Yi Li, R. A. Abramovitch and K. N. Houk; "Relationship of Conformational Effects in Phenyloxenium and Phenylnitrenium Cations to Intramolecular Reactivities. *Ab Initio* Electronic Structures"; J. Org. Chem., 1989, 54, 2911-2914.
85. K. Dimroth, W. Umbach und H. Thomas; "Stabile Phenoxy-Kationen aus Arilierten Phenolen"; Chem. Ber., 1967, 100, 132-141.
86. Y. Endo, K. Shudo and T. Okamoto; "Acid-Catalized Solvolysis of N-Sulfonil- and N-Acyl-O-arylhydroxylamines. Phenoxyenium Ions"; J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 6393-6397.

87. R. A. Abramovitch, M. Inbasekaran and S. Kato; "Thermolysis of Aryloxypyridinium Sats. Possible Generation of Aryloxenium Ions"; J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 5428-5430.
88. Y. Endo, K. Shudo and T. Okamoto; "Formation of Pummerer's Ketone from 4-Methylphenoxenium Ion. An Acid-Catalized Solvolysis of N-p-Toluenesulfonyl-O-(4-Tolyl)-Hydroxylamine in p-Cresol"; Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 3769-3770.
89. R. A. Abramovitch, R. Bartnik, M. Cooper, N. L. Bassanayake, Hang-Young Hwang, M. N. Inbasekaran and G. Rusek; "Intramolecular Cyclization of Aryloxenium Ions. C-O-C and C-C Bond Formation. A Novel Ortho Effect"; J. Org. Chem., 1982, 47, 4817-4818.
90. R. A. Abramovitch, G. Alvernhe, R. Bartnik, N. L. Dassanayake, M. N. Inbasekaran and S. Kato; "Aryloxenium Ions. Generation from N-(Aryloxy)pyridinium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile"; J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 4558-4565.
91. R. A. Abramovitch, G. Alvernhe and M. N. Inbasekaran; "Aryloxenium Ions from N-Aryloxypyridinium Salts and Aryloxyamine Derivatives"; Tetrahedron Lett., 1977, 1113-1116.
92. Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto; "A Novel Phenol-Benzene C-C Coupling Reaction. An Acid-Catalized Reaction of N-Acyl-O-arylhydroxylamines with Benzenes"; J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 7721-7723.

93. R. A. Abramovitch and M. N. Inbasekaran; "Benzoxazolo [2,3-a] pyridinium Tetrafluoroborates. Possible Generation of an Aryloxenium Ion"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1978, 149-150.
94. D. H. R. Barton, C. R. A. Godfrey, J. W. Morzycki, W. B. Motherwell and A. Stobie; "Observations on the Chemistry of the Iodoxy Group"; Tetrahedron Lett., 1982, 23, 957-960.
95. Y. Tamura, T. Yakura, Jun-ichi Haruta and Y. Kita; "Hypervalent Iodine Oxidation of p-Alkoxyphenols and Related Compounds: A General Route to p-Benzoquinone Monoacetals and Spiro Lactones"; J. Org. Chem., 1987, 52, 3927-3930.
96. A. S. Mitchell and R. A. Russel; "Oxidations of Substituted Phenols with Hypervalent Iodine: Applications to the Phthalide Annulation Route to Anthraquinones"; Tetrahedron Lett., 1993, 34, 545-548.
97. S. Spyroudis and A. Varvoglis; "Synthesis and Reactivity of 2-Oxidodiaryliodonium Zwitterions"; J. Chem. Soc.; Perkin Trans 1, 1984, 135-137.
98. R. Barret and M. Maudon; "Preparation of Quinone-Imide Ketals from Amides with Hypervalent Organo-Iodine Compounds"; Tetrahedron Lett., 1991, 32, 2133-2134.
99. R. Barret and M. Daudon; "Transformation of Acridines and Azepines into the Corresponding 3-Oxo-heterocycles by Means of Hypervalent Aromatic Iodine Compounds"; Monatsh. Chem., 1991, 122, 323-325.

100. R. M. Moriarty and R. K. Vaid; "Carbon-Carbon Bond Formation Via Hypervalent Iodine Oxidations"; Synthesis, 1990, 431-447.
101. H. Togo, M. Aoki and M. Yokoyama; "Alkylation of Aromatic Heterocycles with Oxalic Acid Monoalkyl Esters in the Presence of Trivalent Iodine Compounds"; Chem. Lett., 1991, 1691-1694.
102. D. G. Vanderlaan and M. A. Schwartz; "Synthesis and Oxidative Coupling of ($\pm$)-3-Oxoreticuline"; J. Org. Chem., 1985, 50, 743-747.
103. J. D. White, G. Caravatti, T. B. Kline and E. Edstrom; "Biomimetic Total Synthesis of (-)-Codeine"; Tetrahedron, 1983, 39, 2393-2397.
104. J. D. White, W. K. M. Chong and K. Thirring; "Phenolic Oxidative Coupling with Hypervalent Iodine. A Synthesis of 6a-Epipretazettine"; J. Org. Chem., 1983, 48, 2300-2302.
105. Y. Kita, T. Yakura, H. Tohma, K. Kikuchi and Y. Tamura; "A Synthetic Approach to Discorhabdin Alkaloids: Hypervalent Iodine Oxidation of p-Substituted Phenol Derivatives to Azacarbocyclic Spirodienones"; Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1119-1120.
106. C. Szántay, M. Bárczai-Beke, P. Péchy, G. Blaskó and G. Dörnyei; "Studies Aimed at the Synthesis of Morphine. Synthesis of ($\pm$)-Salutaridine via Phenolic Oxidative Coupling of ($\pm$)-Reticuline"; J. Org. Chem., 1982, 47, 594-596.
107. C. Szántay, G. Blaskó, M. Bárczai-Beke, P. Péchy and G. Dörnyei; "Studies Aiming at the Synthesis of Morphine. Studies on Phenolic Coupling of N-Norreticuline Derivatives"; Tetrahedron Lett., 1980, 21, 3509-3512.

108. A. R. de Lera, J. M. Saá, R. Suau and L. Castedo; "Synthetic Approaches to Cularines. Nucleophilic Addition and Substitution"; J. Heterocycl. Chem., 1987, 24, 613-622.
109. T. Kametani and K. Fukumoto; "Cularine and Related Compounds. A Total Synthesis of ($\pm$)-Cularine"; J. Chem. Soc., 1963, 4289-4296.
110. T. Kametani, K. Fukumoto, S. Shibuya and T. Nakano; "Cularine and Related Compounds. Investigation of the Ullmann Reaction Products of Methyl (2-Bromo-4,5-Dimethoxyphenyl) Acetate with Phenolic Compounds and an Approach to the Total Synthesis of Cularine"; Chem. Pharm. Bull., 1963, 11, 1299-1305.
111. I. Noguchi and D. B. McLean; "Synthesis of ($\pm$)-Cularicine"; Can. J. Chem., 1975, 53, 15-130.
112. A. R. Battersby and M. Dekker; in "Oxidative Coupling of Phenols"; (W. I. Taylor, Ed.), Vol. 1, Academic Press, New York, pg. 140-142.
113. J. M. Boente, L. Castedo, A. Rodríguez de Lera, J. M. Saá, R. Suau and M. C. Vidal; "Oxocomposteline and Oxocularine, Structure and Synthesis"; Tetrahedron Lett., 1983, 24, 2295-2298.
114. J. S. Buck; Org. Synthesis Collective, Vol. II, J. Wiley & Sons, New York, 1948, pg. 619-621.

115. A. Brossi, H. Gurien, A. I. Rachlin and S. Teitel; "Selective Demethylation of 3,4-Dimethoxy-Substituted Aromatic Aldehydes and Ketones"; J. Org. Chem., 1967, 32, 1256-1270.
116. H. Bruderer and A. Brossi; "Synthesis in der Isochinolinreihe zur Partiellen Atherspaltung 6,7-Dimethoxy-Substituierter 3,4-Dihydro-Isochinoline und Isochinoline"; Helv. Chem. Acta, 1965, 48, 1945-1956.
117. T. A. Henry and T. M. Sharp; "Mercuration of Some Polyhydroxybenzaldehydes and their Monomethyl Ethers"; J. Chem. Soc., 1930, 2279-2289.
118. M. Lorient, E. Brown et J. P. Robin; "Synthesis Totales et Etudes de Lignanes Biologiquement Actifs. Application de L' α -Hydroxyalkylation de β -Benzyl- γ -Butyrolactones a la Creation de Squelettes Phenyltetraline et Bisbenzocyclooctadiene-5"; Tetrahedron, 1983, 39, 2795-2798.
119. W. Wiegand; "Synthesis of 1-(4-Methoxybenzoyl)-N-Methyl-6,7-Methylenedioxy-1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline"; Chem. Abst., 1964, 6988f.
120. F. Bennington, R. D. Morin, Le Land C. Clark Jr. and Phyllis Fox; "Psychopharmacological Activity of Ring- and Side Chain-Substituted β -Phenethylamines"; J. Org. Chem., 1958, 23, 1979-1984.
121. R. Appel, R. Kleinstück, K. D. Zienh und F. Knoll; "Über Die Gemeinsame Einwirkung von Ammoniak (Aminen, Iminen) und Tetrachlorkohlenstoff auf Phosfine"; Chem. Ber., 1970, 103, 3631-3639.
122. R. F. Hudson; in "Structure and Mechanism in Organo-Phosphorus Chemistry"; (A. T. Blomquist, Ed.), Cap. 5, Academic Press, New York, 1969.

123. L. C. Thomas; in "The Identification of Functional Group in Organophosphorus Compounds"; Cap. 5, Heyden, New York, 1974.
124. H. R. Allcock; in "Phosphorus-Nitrogen Compounds"; Cap. 4, Academic Press, New York, 1972.
125. K. Takai, K. Nitta and K. Utimoto: "Simple and Selective Method for $RCHO \longrightarrow (E)\text{-}RCH=CHX$ Conversion by Means of a $CHX_3\text{-}CrCl_2$ System"; J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 7408-7410.
126. T. Moeler; Inorganic Syntheses, Vol. V, McGraw-Hill Book Company, New York, 1957, pg. 153-158.
127. T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura and H. Nozaki; "Highly Selective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Mediated by Chromium (II) Reagents"; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1982, 55, 561-568.
128. Tse-Lok Ho and G. A. Olah; "Synthetic Methods and Reactions. Coupling of Benzylic and Allylic Halides and Demobration of vic-Dibromides with Vanadium (III) Chloride/Lithium Tetrahydroaluminate, $VCl_3\text{-}LiAlH_4$ Reagent"; Synthesis, 1977, 170-171.
129. J. March; Advanced Organic Chemistry; J. Wiley & Sons, New York, 3rd. edition, 1985, pg. 389-392.
130. D. A. Rowlands; "Synthetic Reagents"; (S. S. Pizey, Ed.), Vol. I, J. Wiley & Sons, New York, 1979, pg. 247-353.

131. S. Kano, Y. Yuasa and S. Shibuya; "Formation of Alcohols from Alkenes by Reaction with $\text{SnCl}_4\text{-NaBH}_4$ "; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1979, 796.
132. S. Kano, Y. Tanaka and S. Hibino; "Formation of Alcohols from Alkenes with $\text{TiCl}_4\text{-NaBH}_4$ "; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1980, 414-415.
133. H. C. Brown and G. Zweifel; "Hydroboration. Directive Effects in the Hydroboration of Olefins"; J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4708-4712.
134. H. C. Brown and R. L. Sharp; "Hydroboration. Directive Effects in the Hydroboration of Some Substituted Styrenes"; J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 5851-5854.
135. H. Wolff; Org. React., (R. Adams *et al.*, Ed.), Vol. III, Cap. 8, J. Wiley & Sons, New York, 1967.
136. F. A. Carey and R. J. Sundberg; "Advanced Organic Chemistry"; Plenum Press, New York, 2nd. edition, Part B, 1983, pg. 101-106.
137. G. Shroeter; "Über die Hofmann-Curtiusche die Beckmannsche und die Benzilsäure-Umlagerung"; Berichte, 1909, 42, 2336-2349.
138. I. A. Pearl; Org. Syntheses Collective, Vol. IV, J. Wiley & Sons, New York, 1963, pg. 974-977.
139. J. N. Ashley, W. H. Perkin and R. Robinsom; "Strychnine and Brucine. Preparation of Some Isomerides of Dinitrostrychol and Trinitrostrychol"; J. Chem. Soc., 1930, 382-395.

140. L. F. Fieser and M. Fieser; in "Reagents for Organic Synthesis", 3rd. edition, Vol. 1, John Wiley & Sons, New York, 1967, pg. 191-195.
141. A. L. Wilds and A. L. Meader, Jr., "The Use of Higher Diazohydrocarbons in the Arndt-Eistert Synthesis"; J. Org. Chem., 1948, 13, 763-779.
142. D. Hodson, G. Holt and D. K. Wall; "Diazoketones from the Interaction of Diazoalkanes with Carboxylic Acid-Dicyclohexylcarbodi-imide Mixtures"; J. Chem. Soc. (C), 1970, 971-973.
143. J. S. Buck and W. S. Ide; Org. Syntheses Collective, Vol. II, J. Wiley & Sons, New York, 1948, pg. 55-56
144. R. A. Abramovitch; "Applications of Microwave Energy in Organic Chemistry. A Review"; Org. Prep. Proced. Int., 1991, 23, 683-711.
145. A. B. Alloun, B. Labiad and D. Villemin; "Application of Microwave Heating Techniques for Dry Organic Reactions"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1989, 386-387.
146. G. A. Olah, An-Hsiang Wu and O. Farooq; "Intramolecular Dehydration of Dialkylacetic Acids and Trimethylsilylacetic Acid with Dicyclohexylcarbodiimide to the Corresponding Stable Ketenes"; Synthesis, 1989, 568.
147. A. W. Ingersoll and S. H. Babcock; Org. Syntheses Collective, Vol. II, J. Wiley & Sons, New York, 1948, pg. 328-329.

148. H. Burton and P. F. G. Prail; "The Structure of Acyl Nitrates"; J. Chem. Soc., 1955, 729-731.
149. H. R. Snyder, J. S. Buck and W. S. Ide; Org. Syntheses Collective, Vol. II, J. Wiley & Sons, New York, 1948, pg. 333-336.
150. M. Kohno, S. Sasao and Shun-Ichi Murahashi; "Synthesis of Phenethylamines by Hydrogenation of β -nitrostyrenes"; Bull. Chem. Soc. Jpn., 1990, 63, 1252-1254.
151. H. H. Hodgson and W. H. H. Norris; "Replacement of the Diazonium by the Azido Groups in Acid Solution"; J. Chem. Soc., 1949, 762-763.
152. C. K. Banks and O. M. Gruhzt; "Some Chemotherapeutically Active Sulfones. Azido Substituted Sulfones"; J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 1268-1269.
153. J. A. R. Rodrigues, G. L. Carrasco and J. D. F. de Souza; Manuscript in preparation.
154. L. Castedo, R. Riguera y F. J. Sardina; "Espectroscopia ^{13}C -RMN de Alcaloides Aporfinicos. Efectos Fenol-Fenoxido"; An. Quím., 1981, 77C, 138-142.
155. H. Hoffmann, L. Horner, H. G. Wippel und D. Michael; "Enthalogenierung von Phenolen und Aromatischen Aminen. Austausch Phenolischer Hydrosylgruppen gegen Chlor"; Chem. Ber., 1962, 95, 523-527.

156. R. G. Jones; in "Organic Reactions"; (R. Adams, H. Adkins, A. H. Blatt, A. C. Cope, F. C. McGrew, C. Niemann and H. R. Snyder, Eds.), Vol. 6, Cap. 7, John Wiley & Sons, New York, 1951.
157. J. Einhorn and J. L. Luche; "Ultrasound in Organic Synthesis. *In Situ* Generation and Uses of Butyllithium Reagents in Several Synthetic Reactions"; J. Org. Chem., 1987, 52, 4124-4126.
158. A. H. Jackson and G. W. Stewart; "Synthesis of the Alkaloid Cularine by Phenol Coupling"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1971, 149-150.
159. A. R. Battersby, R. Southgate, J. Staunton and M. Hirst; "Synthesis of (+)- and (-)-Scoulerine and of (+)- and (-)-Coreximine"; J. Chem. Soc. (C), 1966, 1052-1057.
160. R. A. Abramovitch, P. Chinnasamy, K. Evertz, G. Huttner; "Cyclisation of Arylnitrenium Ions to the Aporphine Ring System: Remarkable Formation of a Sixteen-membered Ring by an Intramolecular Electrophilic Aromatic Substitution"; J. Chem. Soc.; Chem. Commun., 1989, 3-5.
161. M. Schmeisser, K. Dahmen und P. Sartori; "Perfluoracyloxy-Verbindungen des Positiven Jobs"; Chem. Ber., 1967, 100, 1633-1637.
162. R. M. Moriarty, H. Hu and S. C. Gupta; "Direct α -Hydroxylation of Ketones Using Iodobenzene"; Tetrahedron Lett., 1981, 22, 1283-1286.
163. M. Fieser; "Reagents for Organic Chemistry"; Vol. 11, John Wiley & Sons, New York, 1984, pg. 11.

164. G. F. Koser and R. H. Wettach; "Hypervalent Organoiodine. Reactions of Silver Arylsulfonates with Iodosobenzene Dichloride"; J. Org. Chem., 1977, 42, 1476-1478.
165. N. S. Bhacca, J. C. Craig, R. H. F. Manske, S. K. Roy, M. Shamma and W. A. Slusarchyk; "The Configuration and Conformation of Cularine"; Tetrahedron, 1966, 22, 1467-1475.
166. M. Ohashi, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W. A. Slusarchyk and C. Djerassi; "Mass Spectrometry in Structural and Stereochemical Problems. Aporphines and Related Alkaloids"; J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2807-2810.
167. T. Kametani, S. Shibuya, C. Kibayashi; "The Structure of Cularidine"; Tetrahedron Lett., 1966, 3215-3219.
168. H. H. Hodgson and E. R. Ward; "Some Reactions and Derivatives of 6- and 7-Nitro-2-Naphthylamines. Bromination, Halogeno-Derivatives and the Preparation of the New 7-Nitro-2-Naphthol"; J. Chem. Soc., 1947, 327-331.
169. R. A. Abramovitch, J. A. R. Rodrigues, T. R. Trombetta; Unpublished results of the intramolecular trapping of phenolic -OH by arylnitrenium ions (1986). T. R. Trombetta; Master's thesis, Institute of Chemistry - UNICAMP, Brazil, 1986.
170. T. I. Godovikova, O. A. Rakitin and L. I. Khmel'nitskii; "Diazotisation of Weakly Basic Aromatic and Heterocyclic Amines in Strongly Acid Media"; Russ. Chem. Rev., 1983, 52, 440-445.

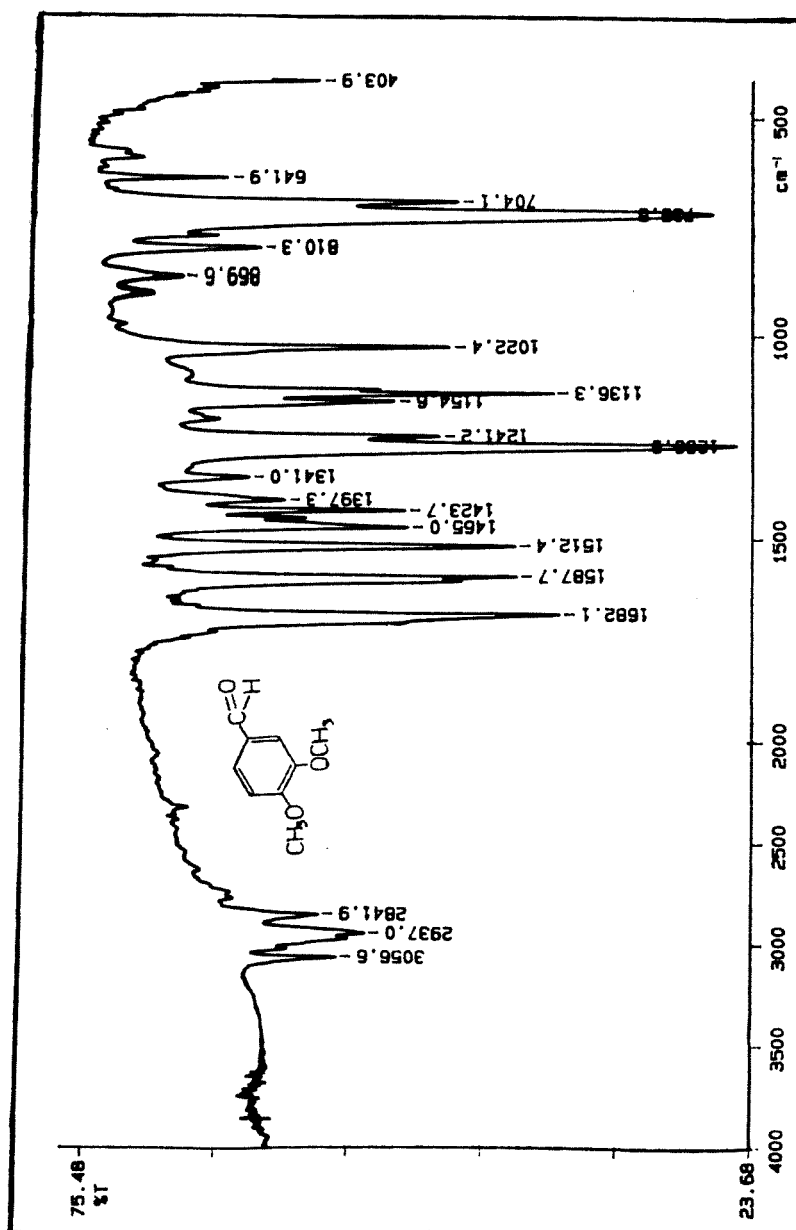
171. T. Kametani, S. Takano, K. Masuko and F. Sasaki; "Bisbenzyloisoquinoline Alkaloids and Related Compounds. A Total Synthesis of Diastereoisomeric Mixture of Liensinine"; Chem. Pharm. Bull., 1966, 14, 67-72.
172. T. Kametani and S. Shibuya; "Cularine and Related Compounds. Total Syntheses of ($\pm$)-Cularimine and ($\pm$)-Cularine"; J. Chem. Soc., 1965, 5565-5566.
173. N. Baccan, O. E. S. Godinho, L. M. Aleixo and E. Stein; "Introdução à Semimicroanálise Qualitativa"; UNICAMP, IQ, Campinas, 1983, pg. 124-140.
174. Using PC Model from Serena Software and the MMX force field derived from MM2 (QCPE-395, 1977) of N. L. Allinger, with the pi-VESCF routines from MMPI (QCPE-318), also by N. L. Allinger, as modified by J. McKelvey and J. J. Gajewski.
175. A. I. Vogel; in "Textbook of Practical Organic Chemistry"; 4th edition, Longman Inc., New York, 1978.
176. N. L. Allinger, *et al.*; "Química Orgânica"; Guanabara Dois S.A., Rio de Janeiro, 1978, pg. 89.
177. Catálogo de instruções para uso de polarímetro fotoelétrico Polamat A (Carl Zeiss).
178. A. Burger and S. Avakian; "Some Derivatives of Homoanisic Acid"; J. Org. Chem., 1940, 5, 606-609.
179. E. Vedejs; *Org. Syntheses*, Vol. 65, J. Wiley & Sons, New York, 1987, pg. 203-213.

180. D. R. Lide; in "Handbook of Chemistry and Physics", 71st. edition, CRC Press, Boston, 1990-1991.

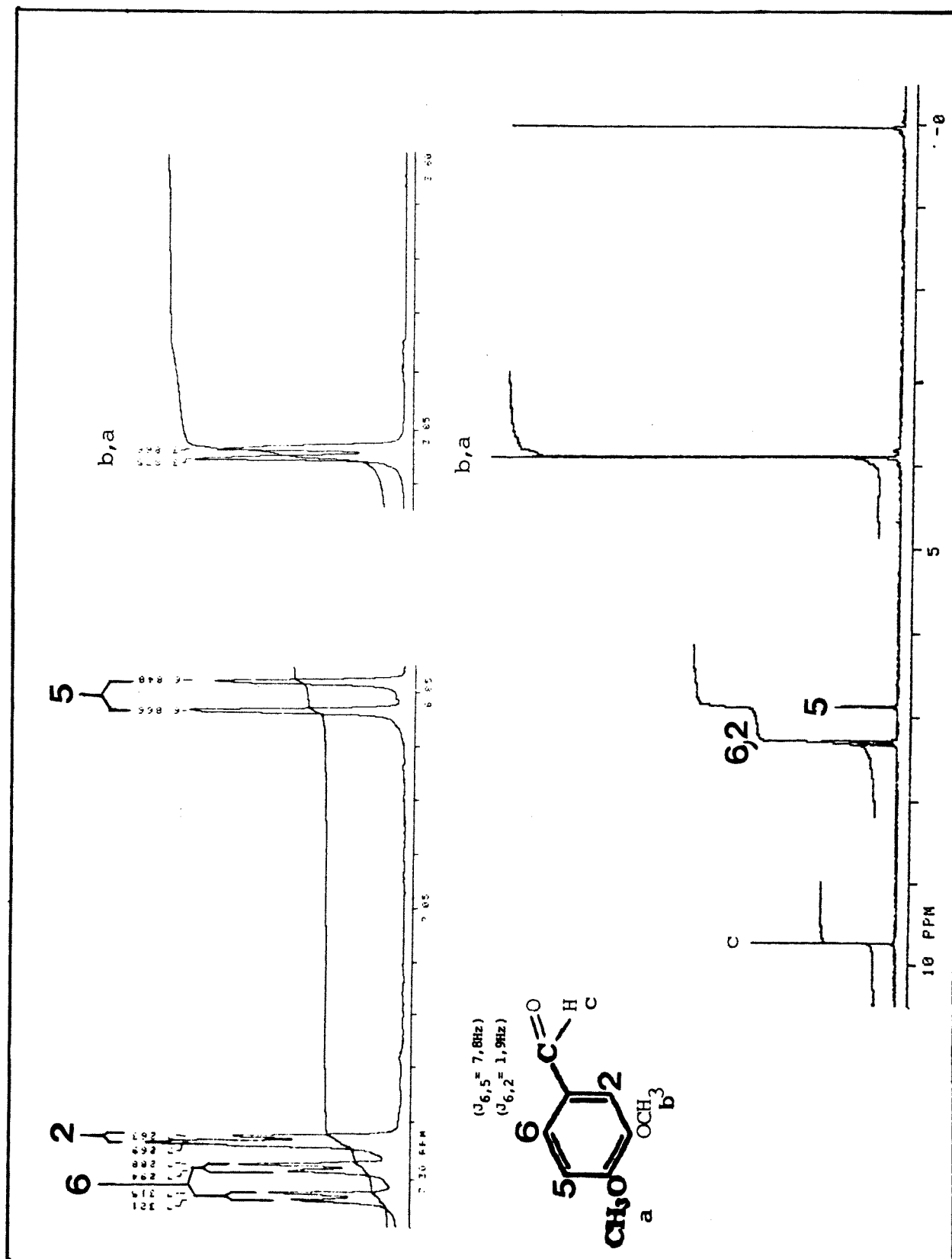
ESPECTROS

ESPECTROS

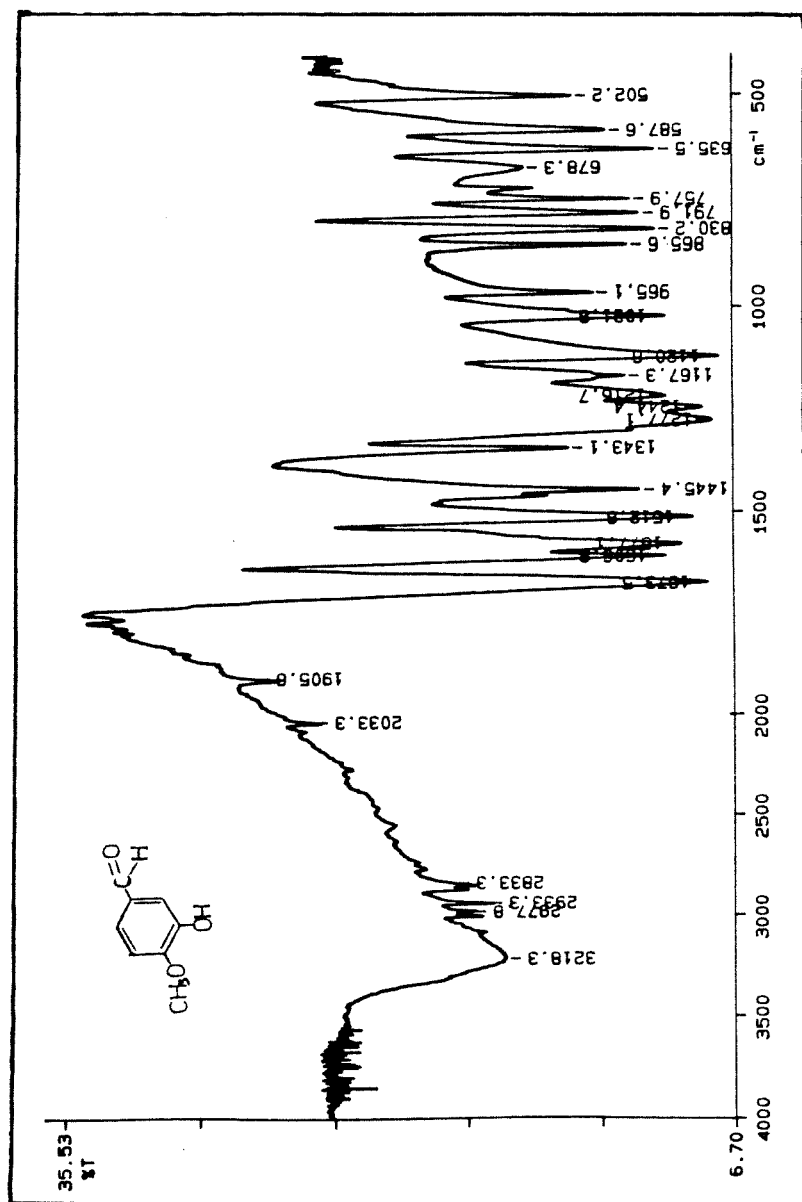
E-1	- IV (KBr) do veratraldeído 237	186	E-53	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 278b	238
E-2	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do veratraldeído 237	187	E-54	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 278a	239
E-3	- IV (KBr) da isovanilina 238	188	E-55	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 278a	240
E-4	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da isovanilina 238	189	E-56	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina 278a	241
E-5	- IV (KBr) da 6-bromoisovanilina 239	190	E-56	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina 278a	242
E-6	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 6-bromoisovanilina 239	191	E-57	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 283	243
E-7	- IV (KBr) do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240a	192	E-58	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 283	244
E-8	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240a	193	E-59	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 284	245
E-9	- IV (KBr) do nitroestireno 241a	194	E-60	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 284	246
E-10	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do nitroestireno 241a	195	E-61	- IV (KBr) da (±)-didesidronorcularina 290	247
E-11	- IV (filme) da amina 242a	196	E-62	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorcularina 290	248
E-12	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) da amina 242a	197	E-63	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da (±)-didesidronorcularina 290	249
E-13	- IV (KBr) do sal de iminofosfônio 243a	198	E-63	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da (±)-didesidronorcularina 290	250
E-14	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do sal de iminofosfônio 243a	199	E-64	- EM (70 eV) da (±)-didesidronorcularina 290	251
E-15	- IV (KBr) do iminofosforano 244a	200	E-65	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 278c	252
E-16	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do iminofosforano 244a	201	E-66	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 278c	253
E-17	- IV (filme) do cloroestireno 252	202	E-67	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina 278c	254
E-18	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do cloroestireno 252	203	E-67	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina 278c	255
E-19	- IV (KBr) do estireno 253	204	E-68	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 292	256
E-20	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do estireno 253	205	E-69	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 292	257
E-21	- IV (KBr) do álcool 257	206	E-70	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 293	258
E-22	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do álcool 257	207	E-71	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 293	259
E-23	- IV (KBr) do ácido hipúrico 268	208	E-72	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 294	260
E-24	- IV (KBr) da oxazolona 269a	209	E-73	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 294	261
E-25	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona 269a	210	E-74	- IV (KBr) da (±)-7,4'-dimetoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297	262
E-26	- IV (KBr) do ácido homoverátrico 270a	211	E-75	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) de (±)-297	263
E-27	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido homoverátrico 270a	212	E-76	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) de (±)-297	264
E-28	- IV (KBr) do ceteno 267a	213	E-76	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) de (±)-297	265
E-29	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno 267a	214	E-77	- EM (70 eV) de (±)-297	266
E-30	- IV (filme) do para-metoxibenzaldeído 272	215	E-78.a	- IV (KBr) da (±)-cularina 1a'	267
E-31	- RMN ¹ H (CCl ₄ /TMS) do para-metoxibenzaldeído 272	216	E-78.b	- IV (KBr) da (+)-cularina 1a	268
E-32	- IV (KBr) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273	217	E-79.a	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-cularina 1a'	269
E-33	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273	218	E-79.b	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-cularina 1a	270
E-34	- IV (KBr) da oxazolona 269b	219	E-80	- IV (filme) da (+)-8-fenilmentila 303	271
E-35	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona 269b	220	E-81	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-8-fenilmentila 303	272
E-36	- IV (KBr) do ácido 3-nitro-para-homoanísico 270b	221	E-82	- IV (filme) do (+)-8-fenilmentol 304	273
E-37	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-nitro-para-homoanísico 270b	222	E-83	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do (+)-8-fenilmentol 304	274
E-38	- IV (KBr) do ceteno 267b	223	E-84	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 278d	275
E-39	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno 267b	224	E-85	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 278d	276
E-40	- IV (KBr) do ácido 3-amino-para-homoanísico 270c	225	E-86	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 279	277
E-41	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-amino-para-homoanísico 270c	226	E-87	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 279	278
E-42	- IV (KBr) do ácido 3-azido-para-homoanísico 270d	227	E-88	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 306	279
E-43	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-azido-para-homoanísico 270d	228	E-89	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 306	280
E-44	- IV (KBr) do ceteno 267c	229	E-90	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) da 3,4-diidroisoquinolina 306	281
E-45	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno 267c	230	E-90	- RMN ¹³ C (CDCl ₃) (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina 306	282
E-46	- IV (KBr) da oxazolona 269c	231	E-91	- IV (KBr) da (±)-didesidronorcularina 308	283
E-47	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da oxazolona 269c	232	E-92	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorcularina 308	284
E-48	- IV (KBr) do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenetílico 270e	233	E-93	- IV (KBr) da (±)-didesidronorisocularina 309	285
E-49	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenetílico 270e	234	E-94	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (±)-didesidronorisocularina 309	286
E-50	- IV (KBr) do ceteno 267d	235	E-95	- IV (KBr) da (+)-O-desmetilcularina 1b	287
E-51	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) do ceteno 267d	236	E-96	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-O-desmetilcularina 1b	288
E-52	- IV (KBr) da 3,4-diidroisoquinolina 278b	237	E-97	- IV (KBr) da (+)-sarcocapnidina 2b	289
			E-98	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-sarcocapnidina 2b	290
			E-99	- IV (filme) da (+)-sarcocapnina 2a	291
			E-100	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-sarcocapnina 2a	292
			E-101	- IV (KBr) da (+)-crassifolina 3	293
			E-102	- RMN ¹ H (CDCl ₃ /TMS) da (+)-crassifolina 3	294



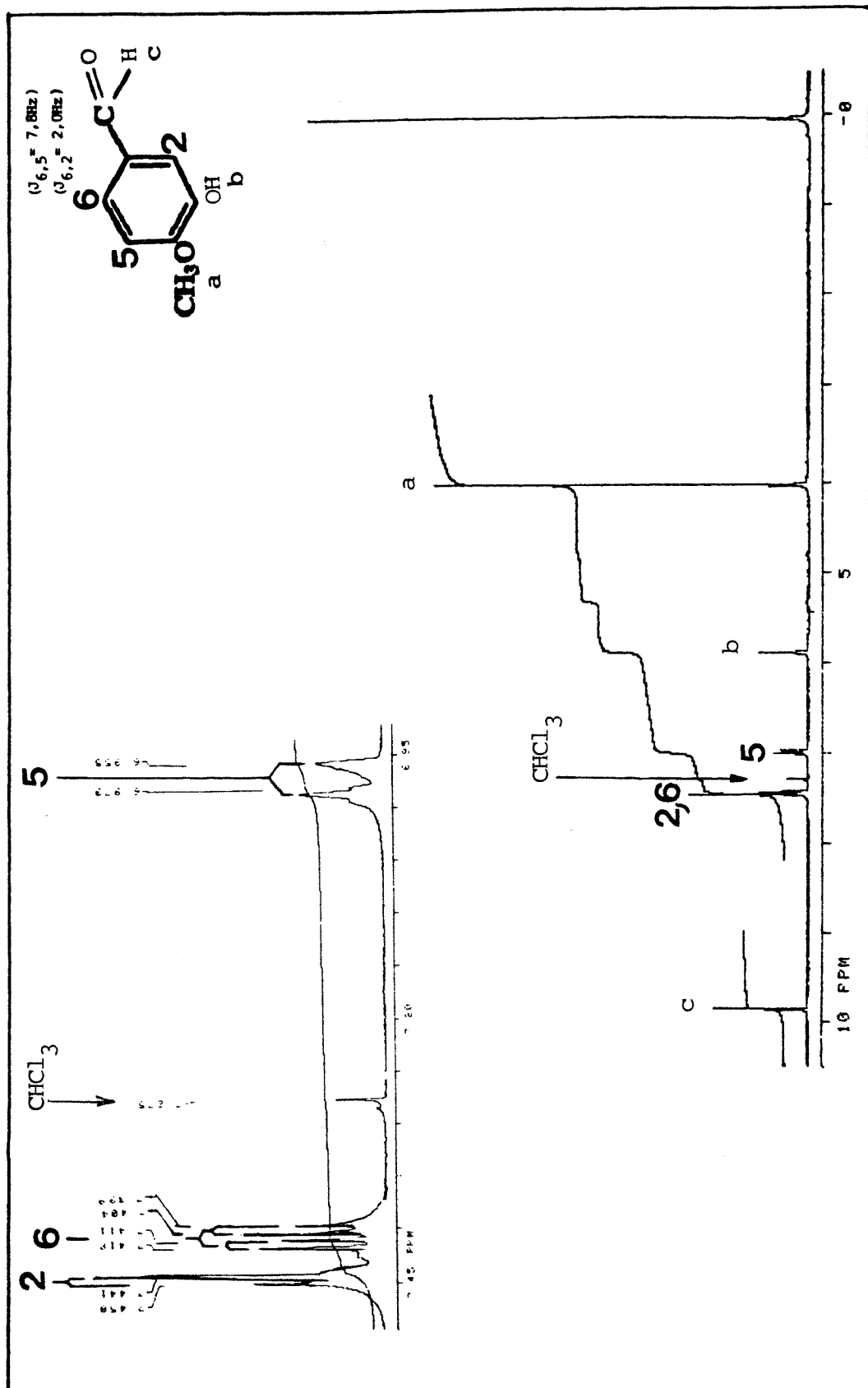
E-1 - IV(KBr) do veratraldeído 237

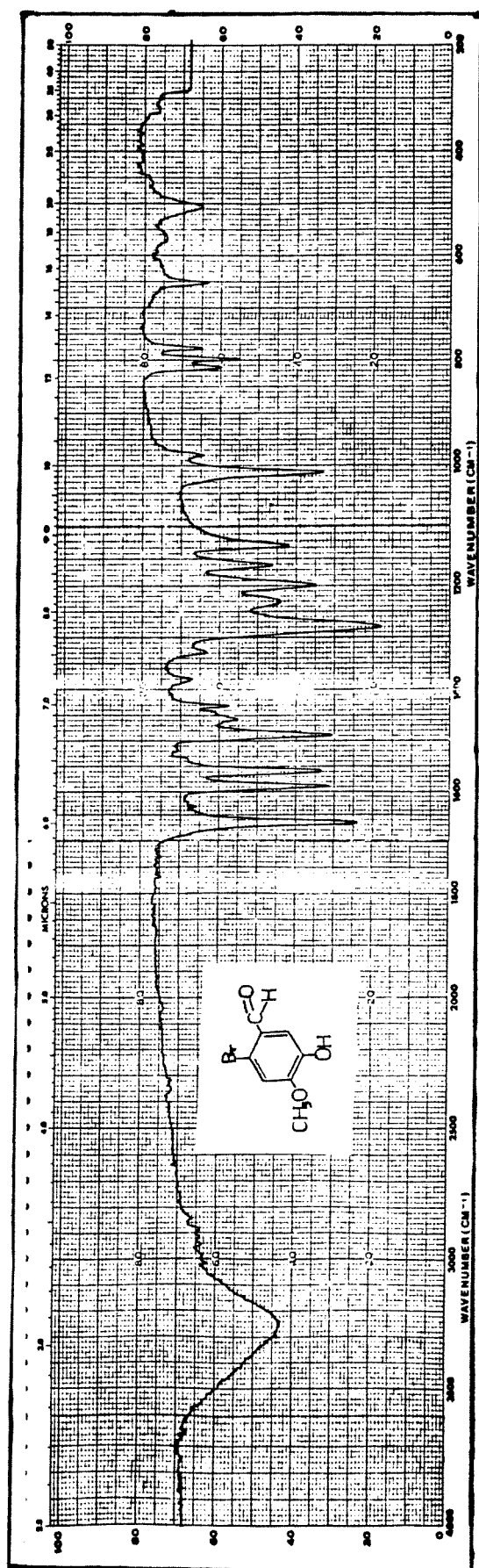


E-2 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CCl}_4/\text{TMS})$ do veratraldeído 237

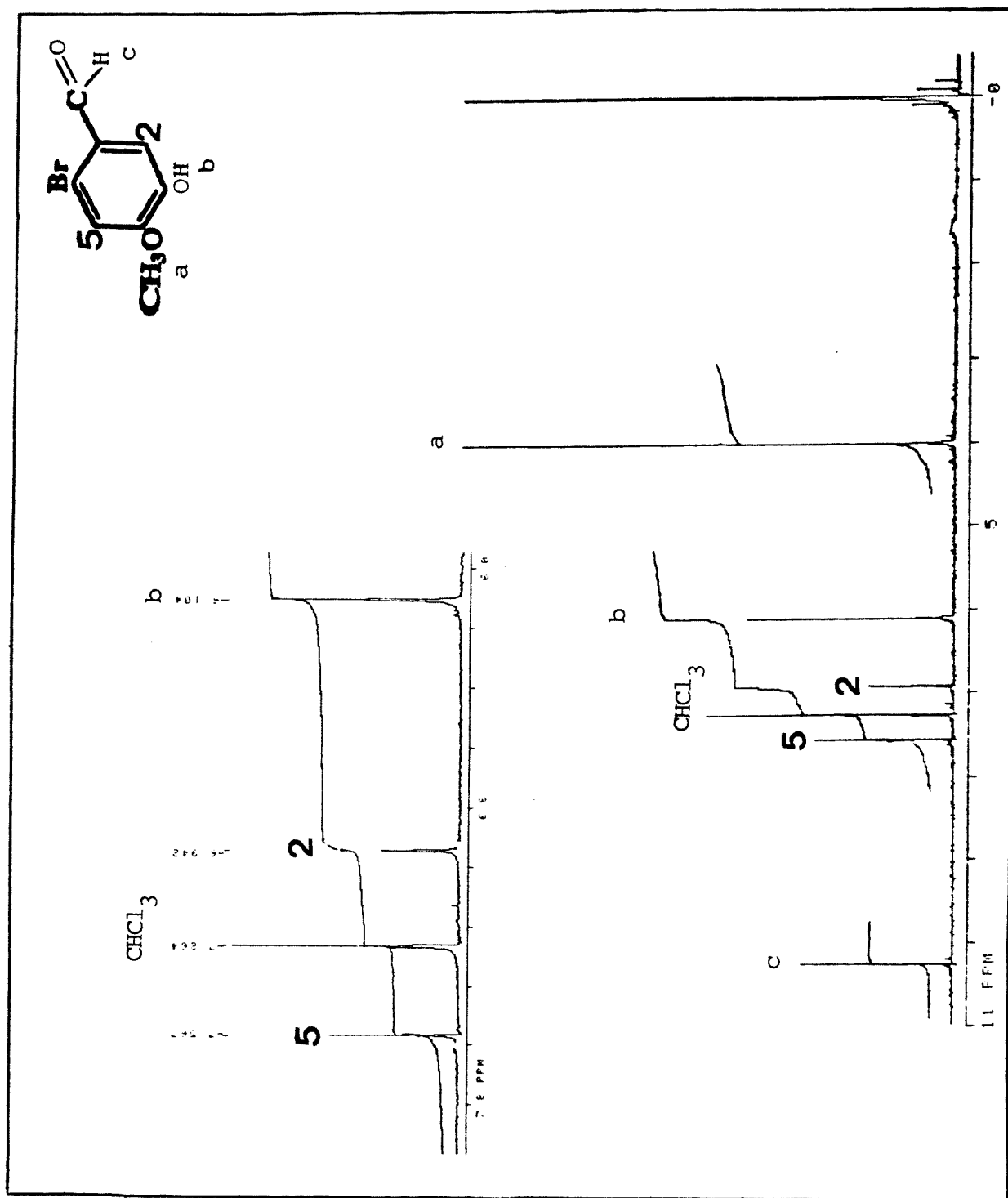


E-3 - IV(KBr) da isovanilina 238

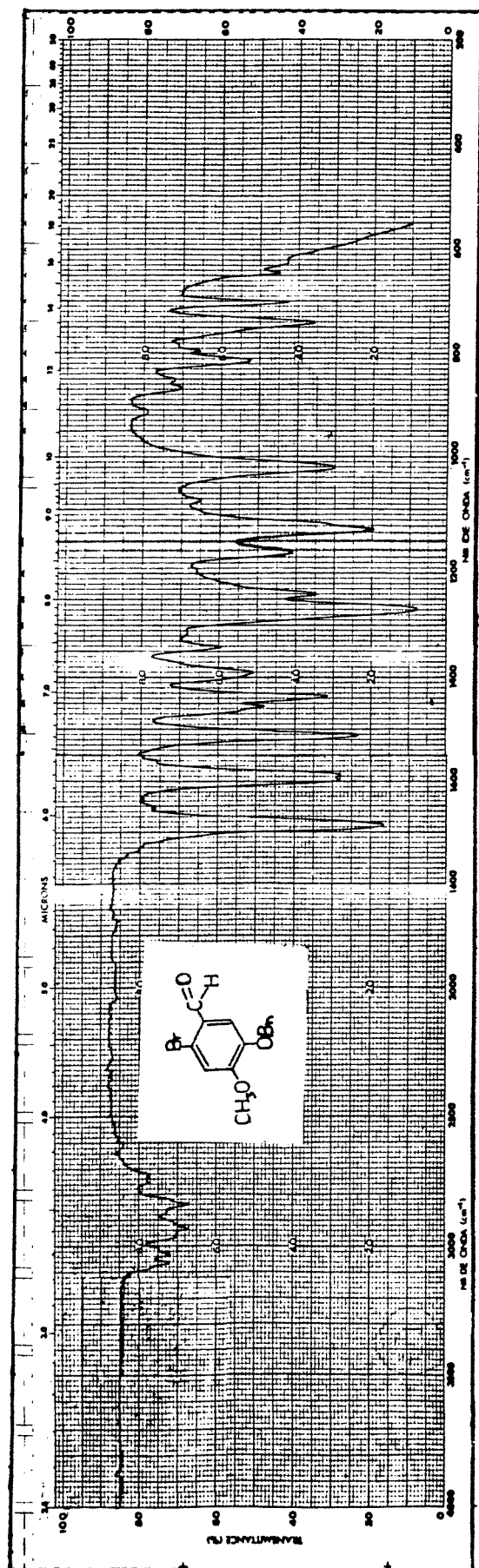
E-4 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da isovanilina 238



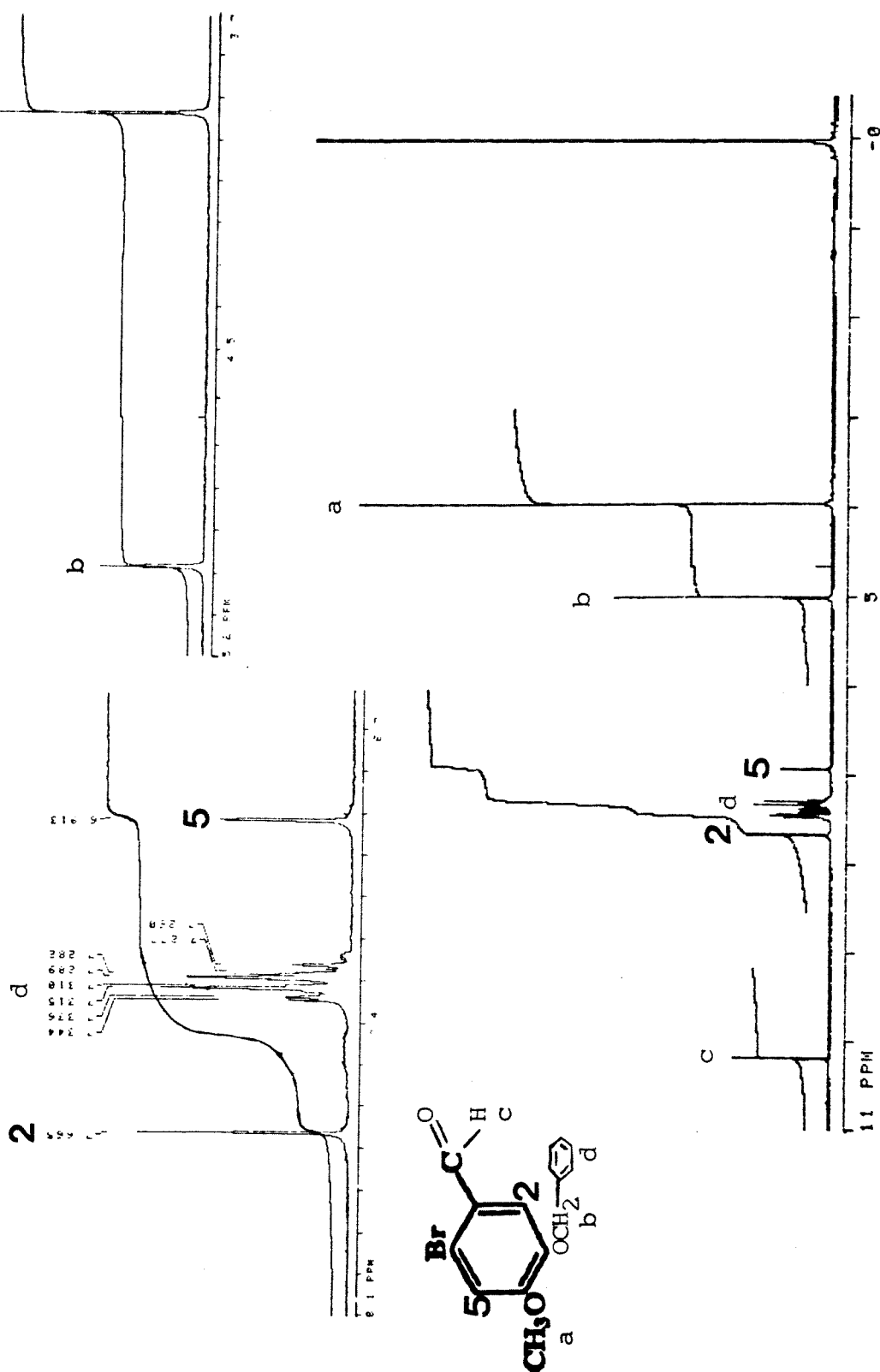
E-5 - IV(KBr) da 6-bromoisovanilina 239



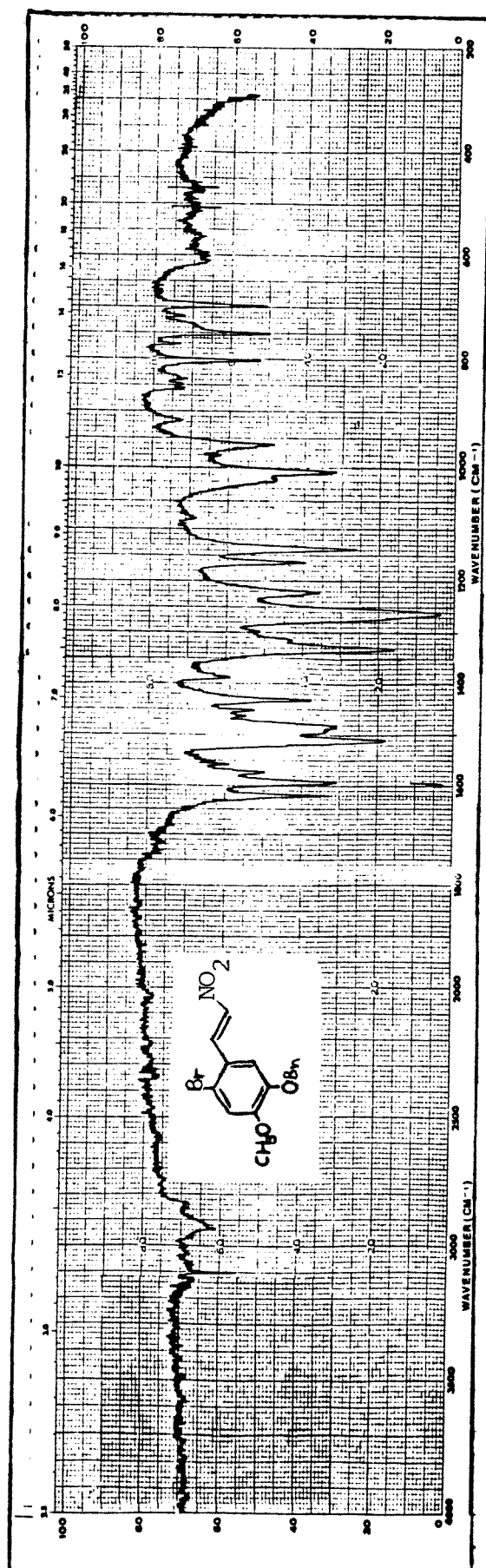
E-6 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da 6-bromoisovanilina 239



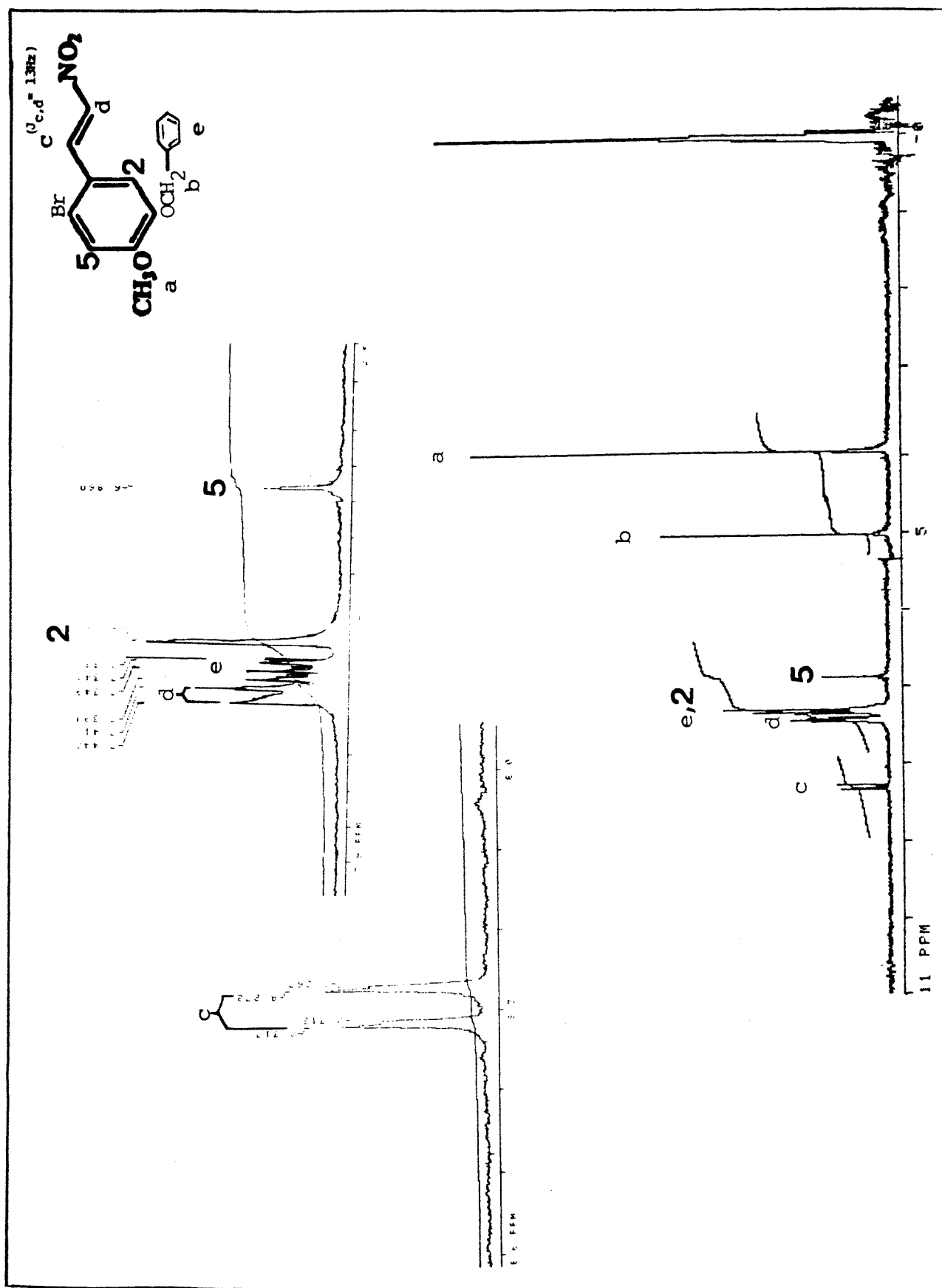
E-7 - IV(KBr) do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240a

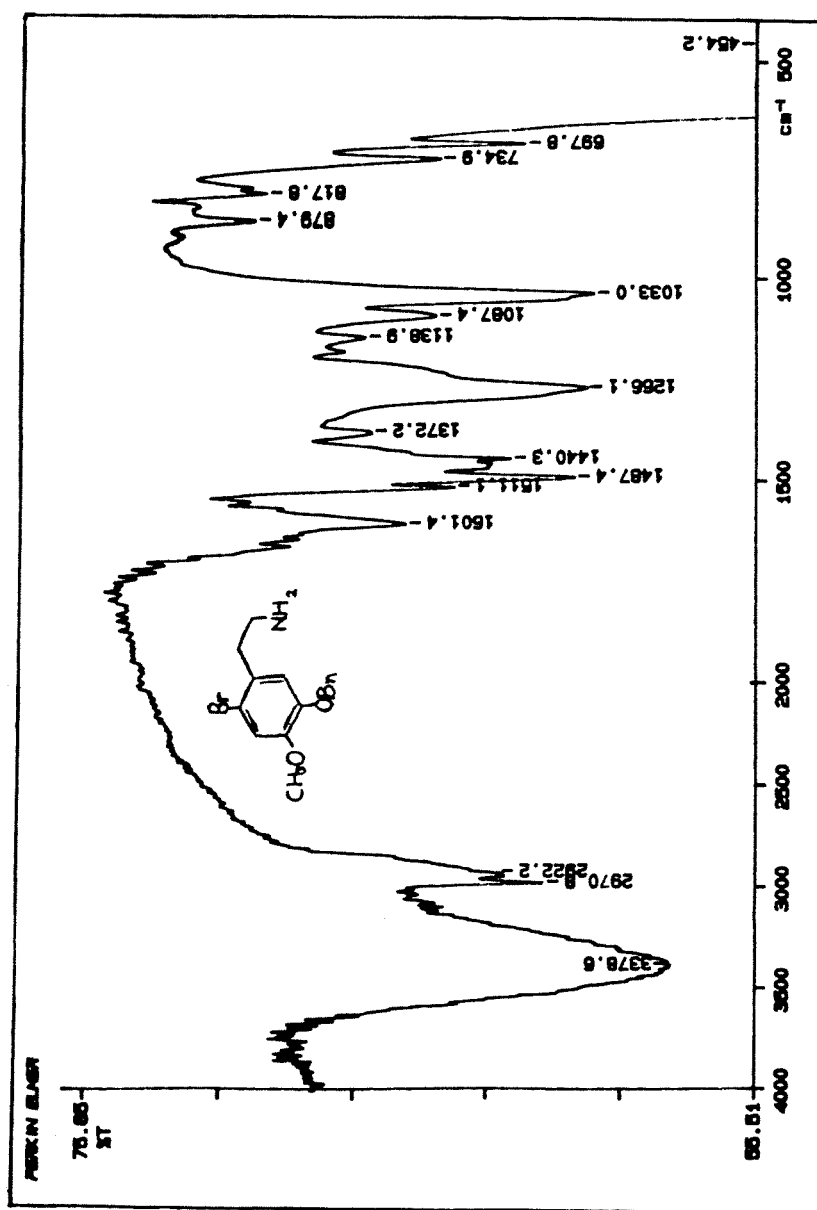


E-8 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CCl}_4/\text{TMS})$ do 3-benziloxi-4-metoxi-6-bromobenzaldeído 240a

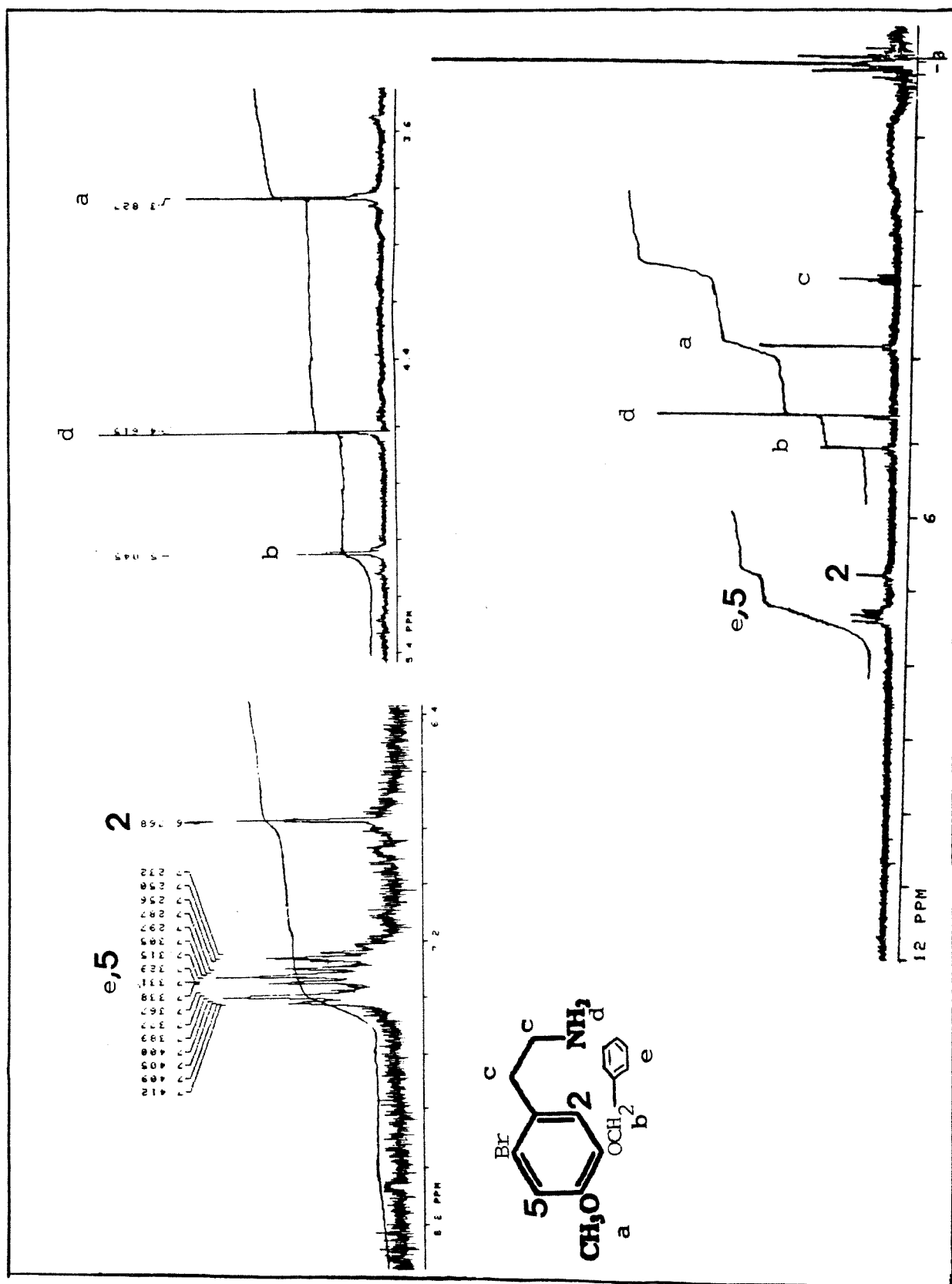


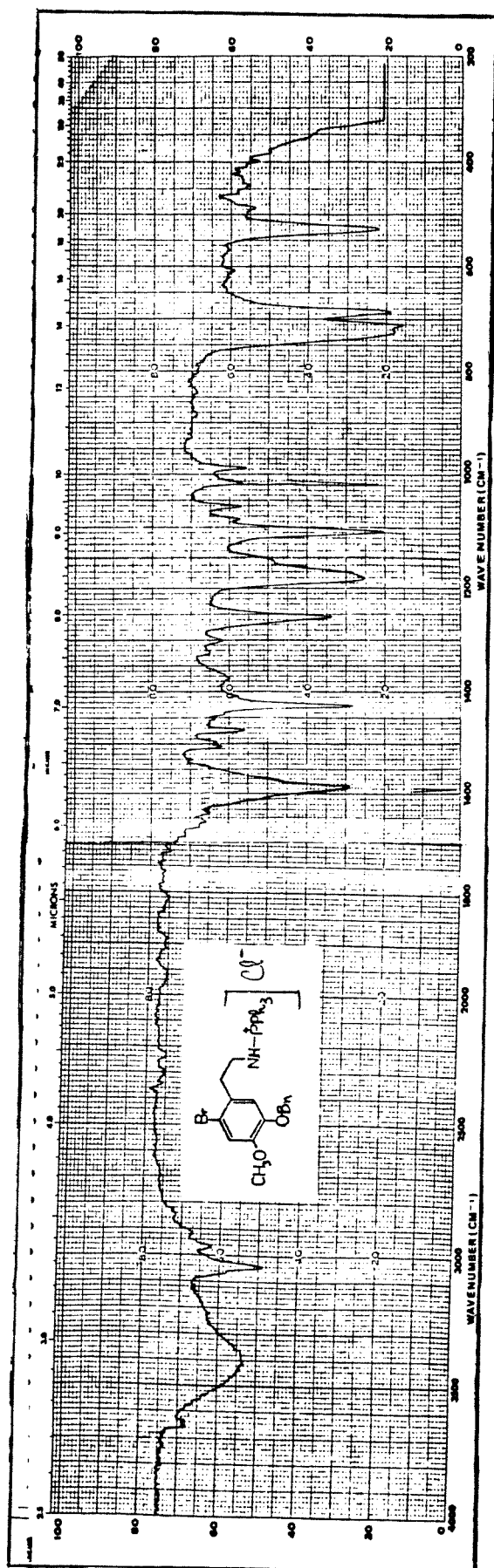
E-9 - IV(KBr) do nitroestireno 241a

E-10 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do nitroestireno **241a**

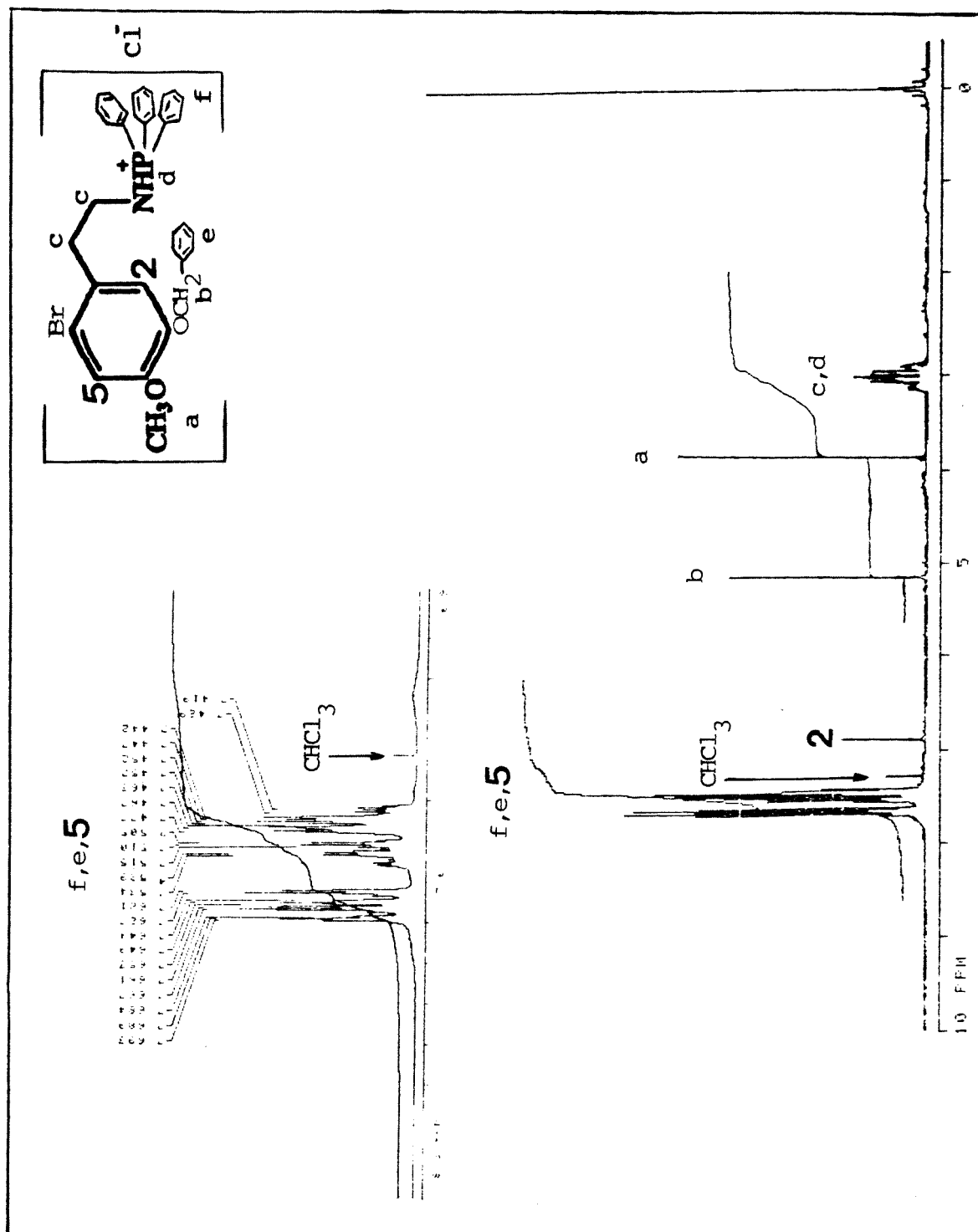


E-11 - IV(filme) da amina 242a

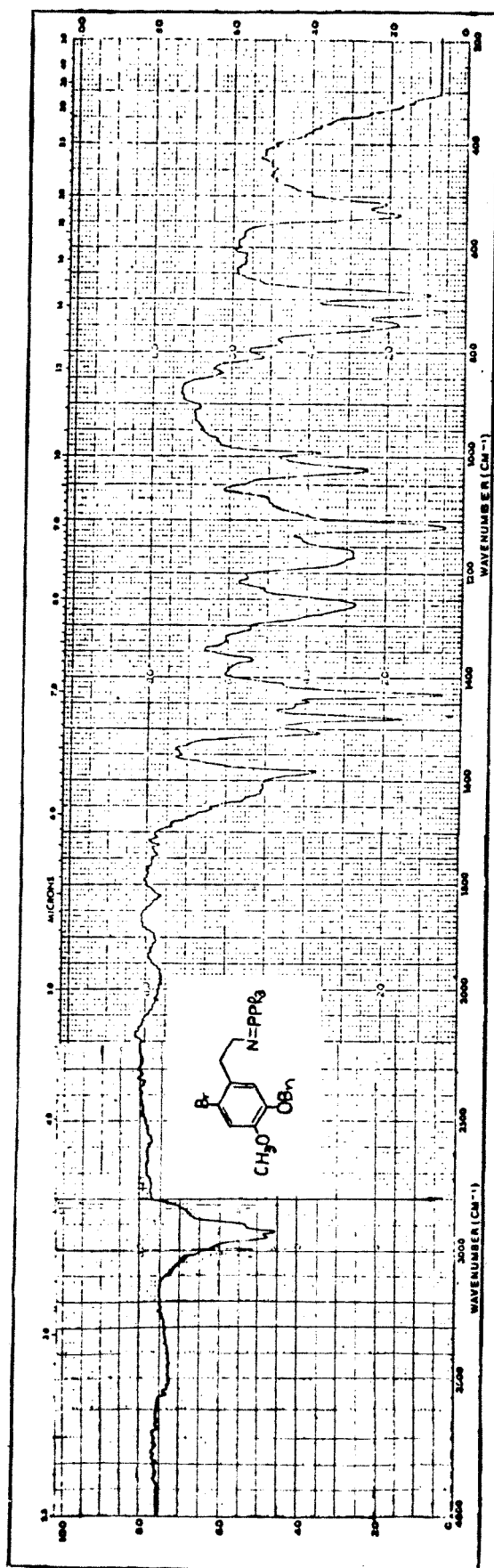
E-12 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da amina 242a



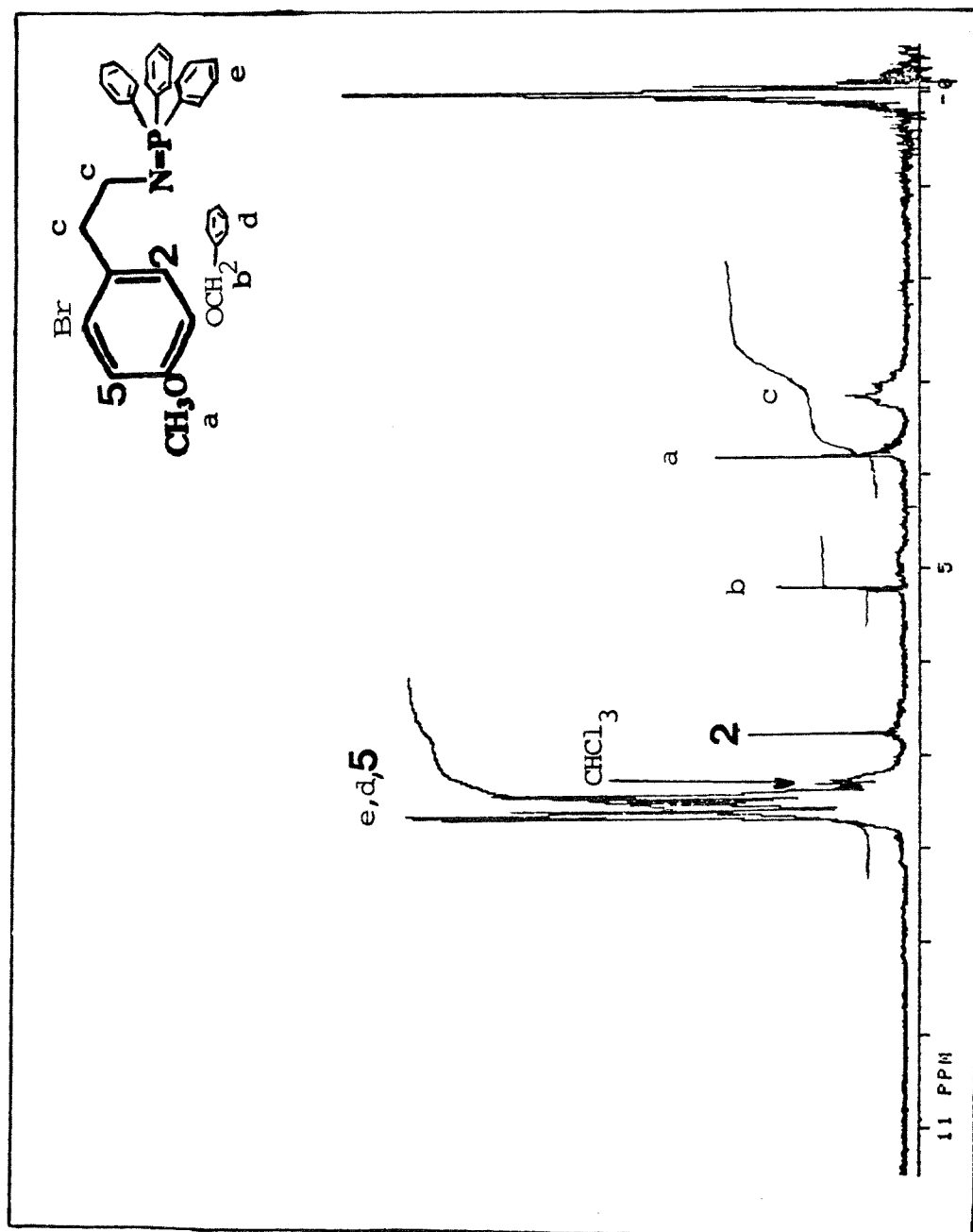
E-13 - IR(KBr) do sal de iminofosfônio 243a

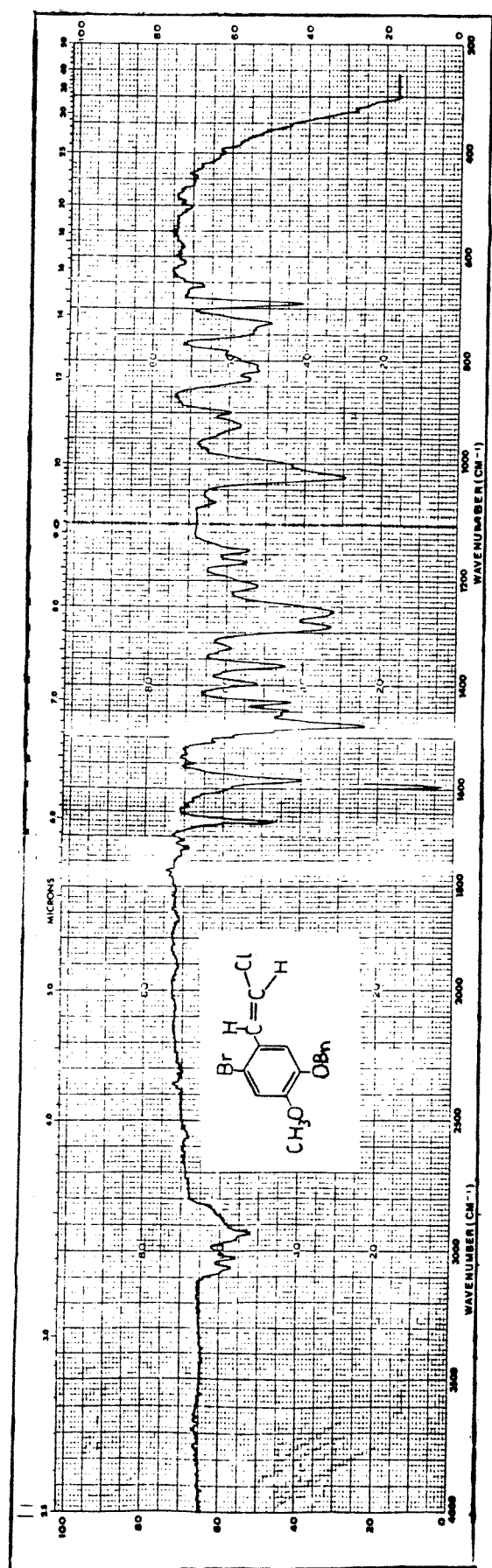


E-14 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do sal de iminofosfônio 243a

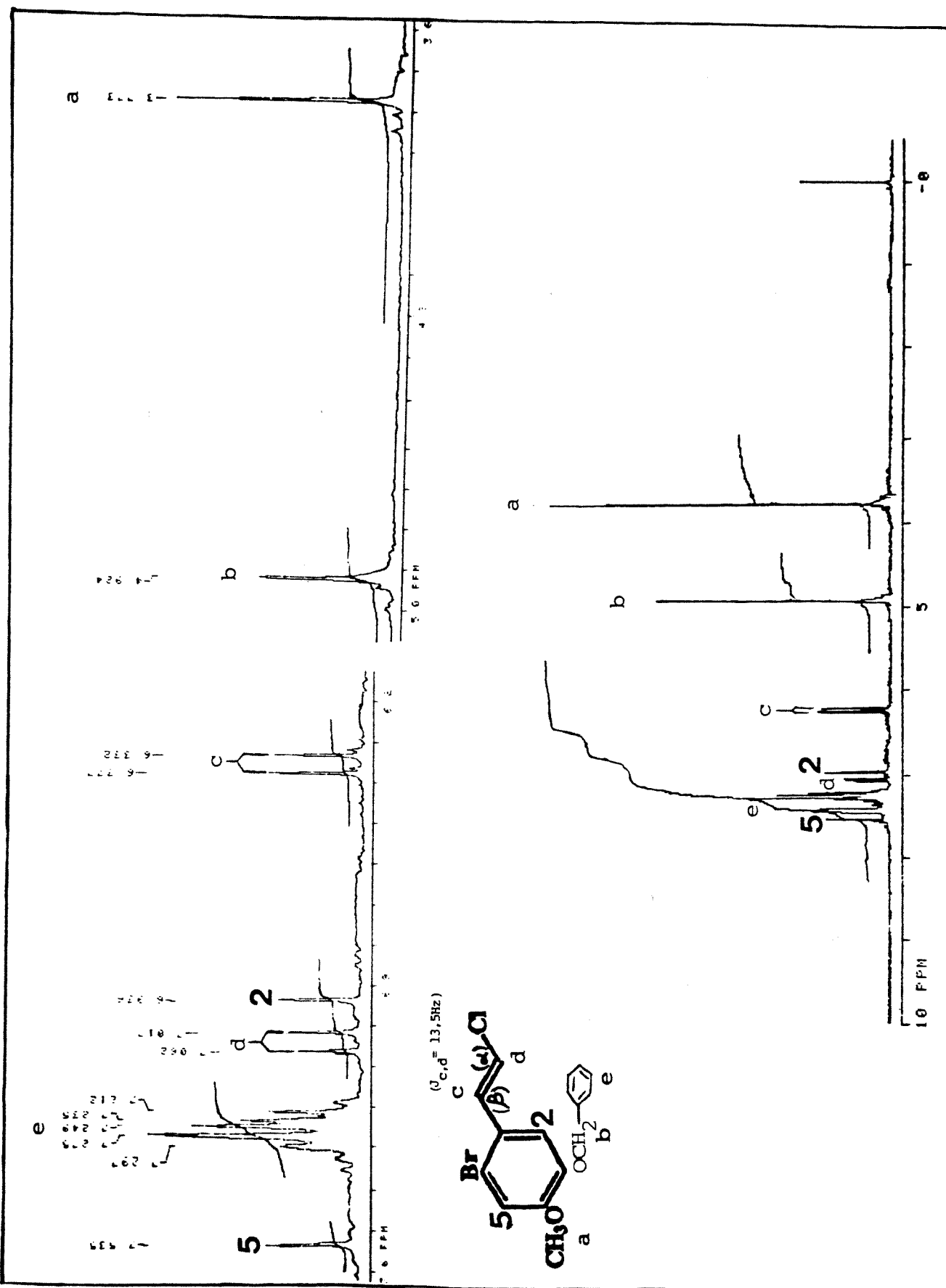


E-15 - IV(KBr) do iminofosforano 244a

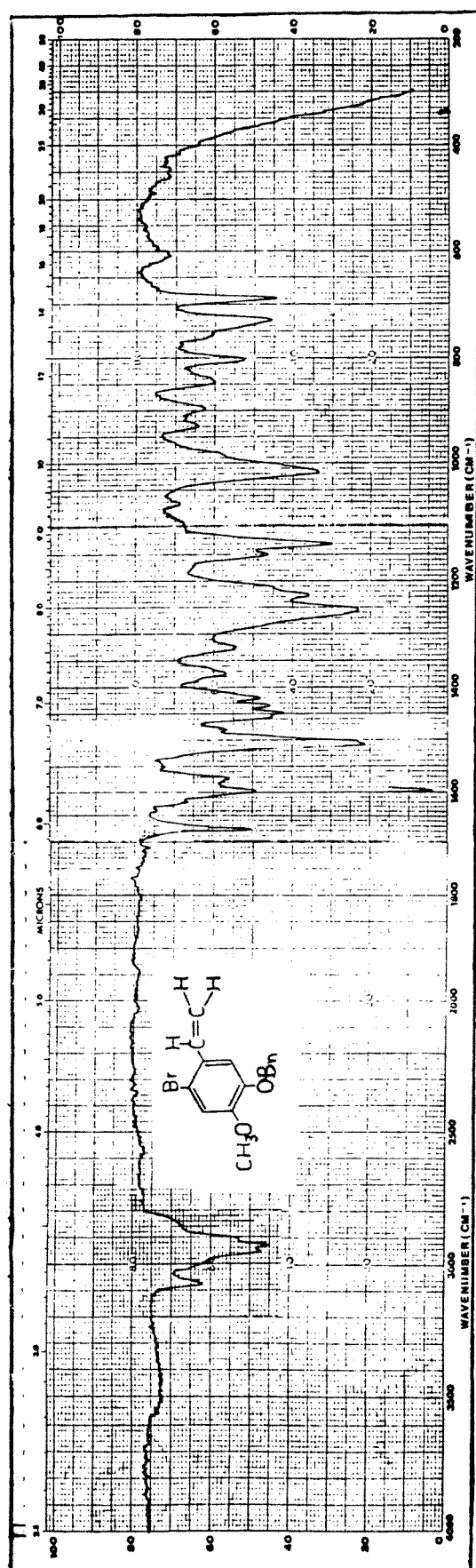
E-16 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do iminofosforano 244a



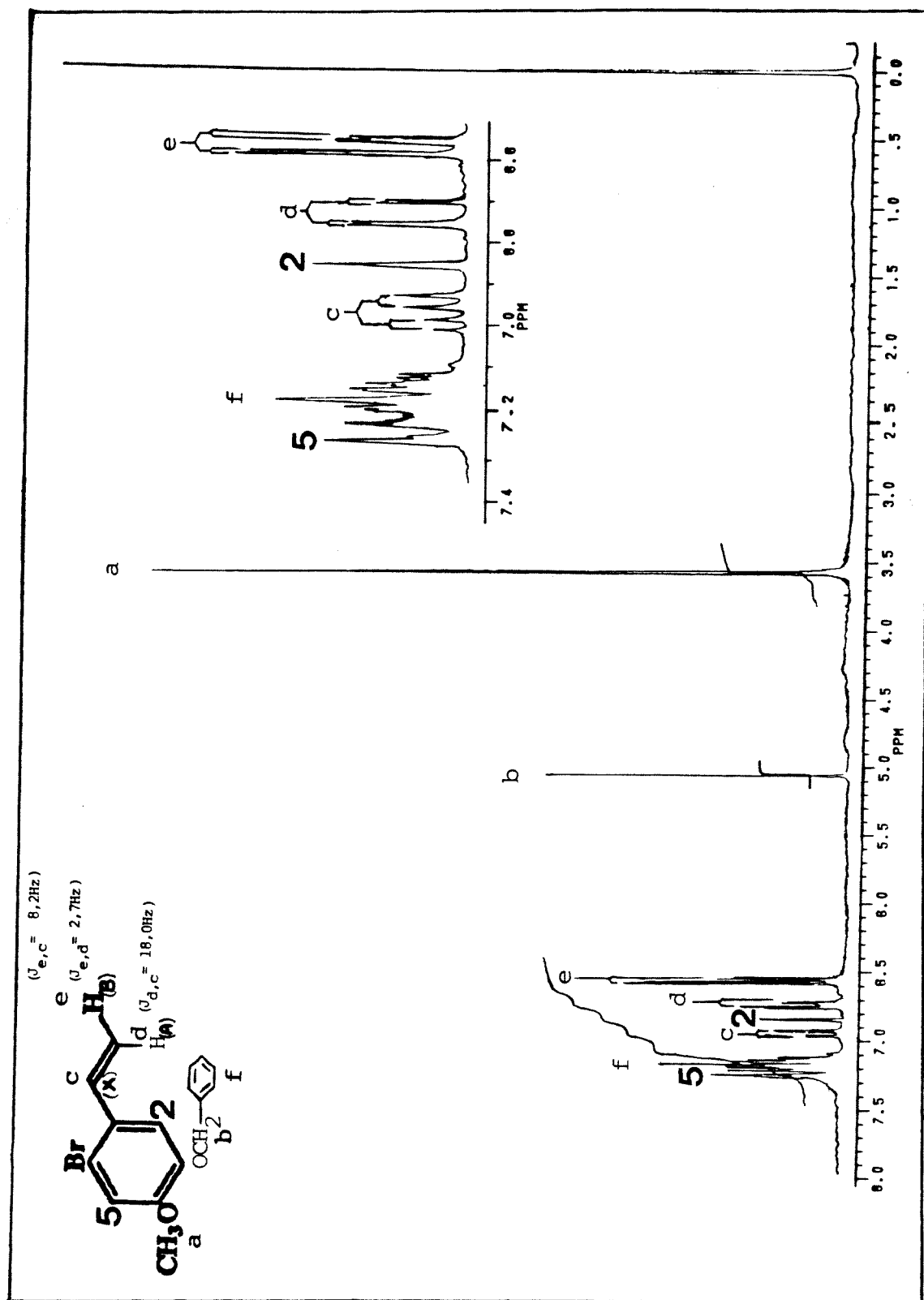
E-17 - IR(filme) do cloroestireno 252

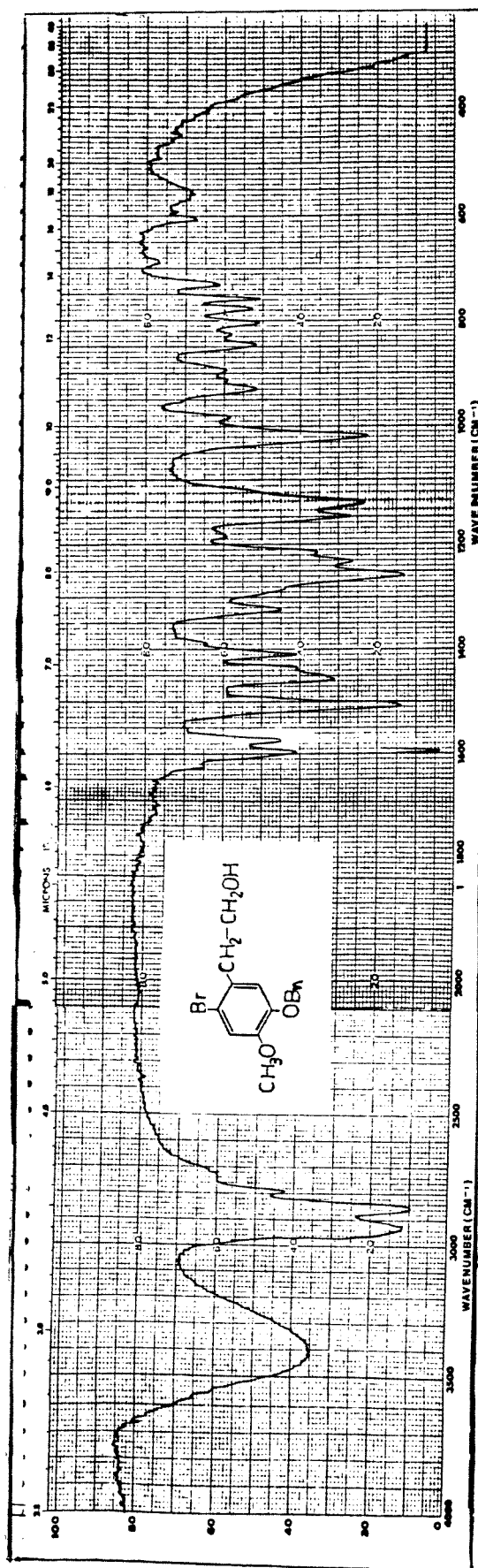


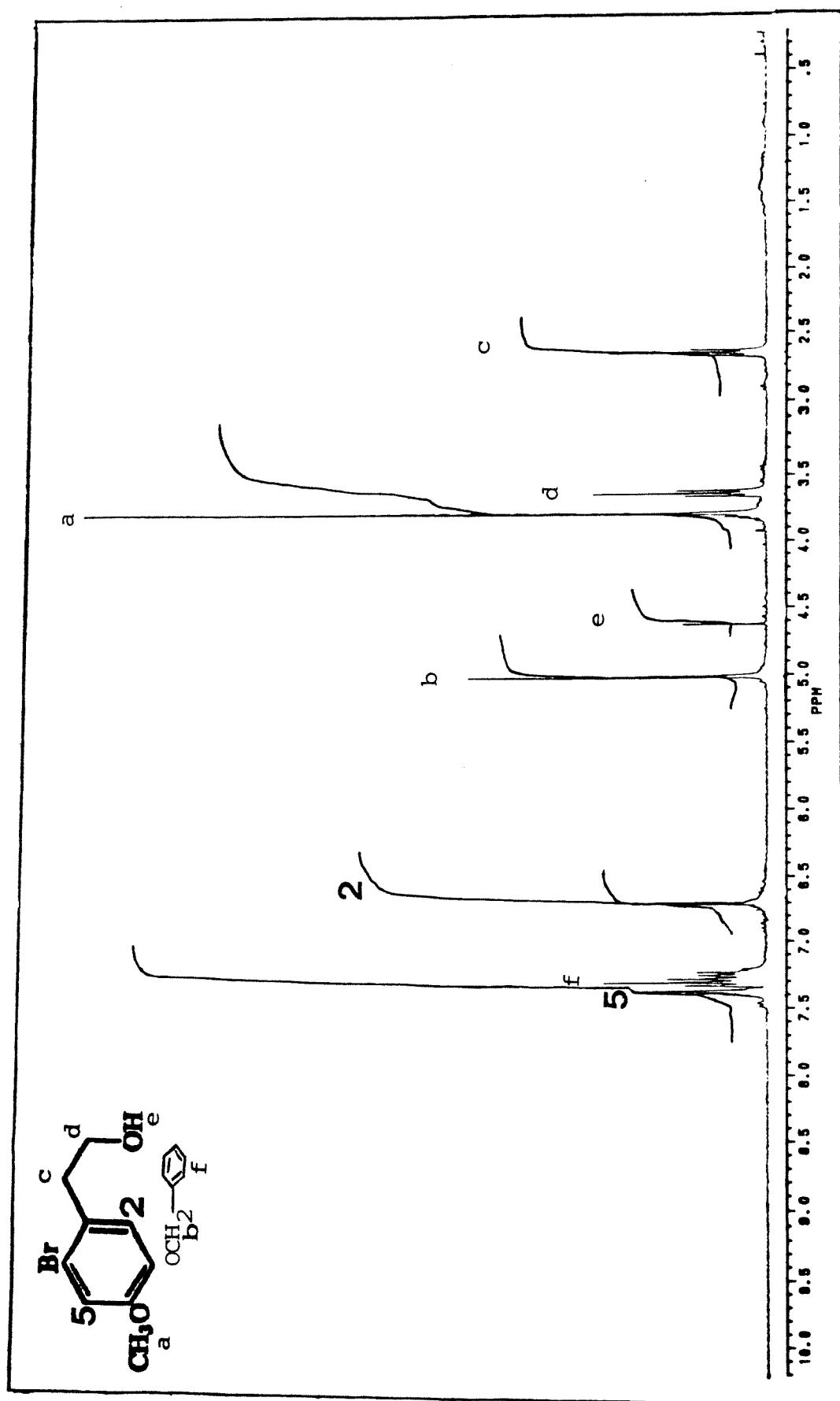
E-18 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CCl}_4/\text{TMS})$ do cloroestireno 252

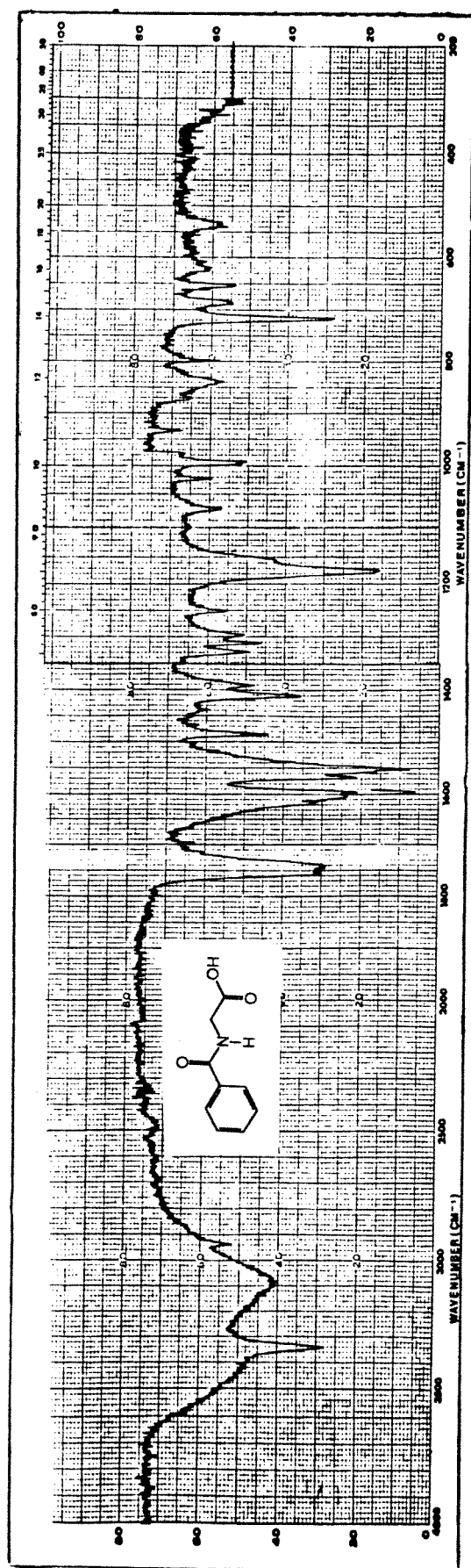


E-19 - IV(KBr) do estireno 253

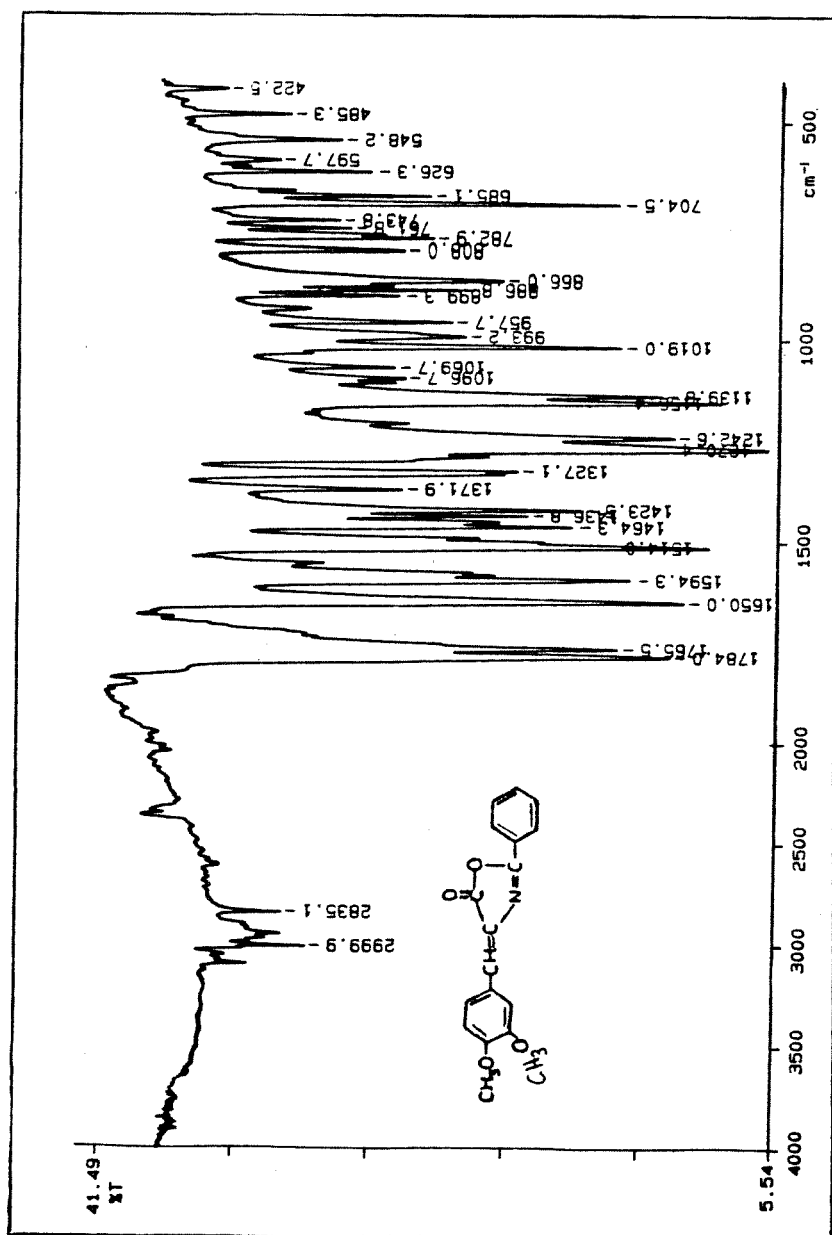
E-20 - RMN¹H(CCl₄/TMS) do estireno 253

E-21 - IV(KBr) do álcool 257

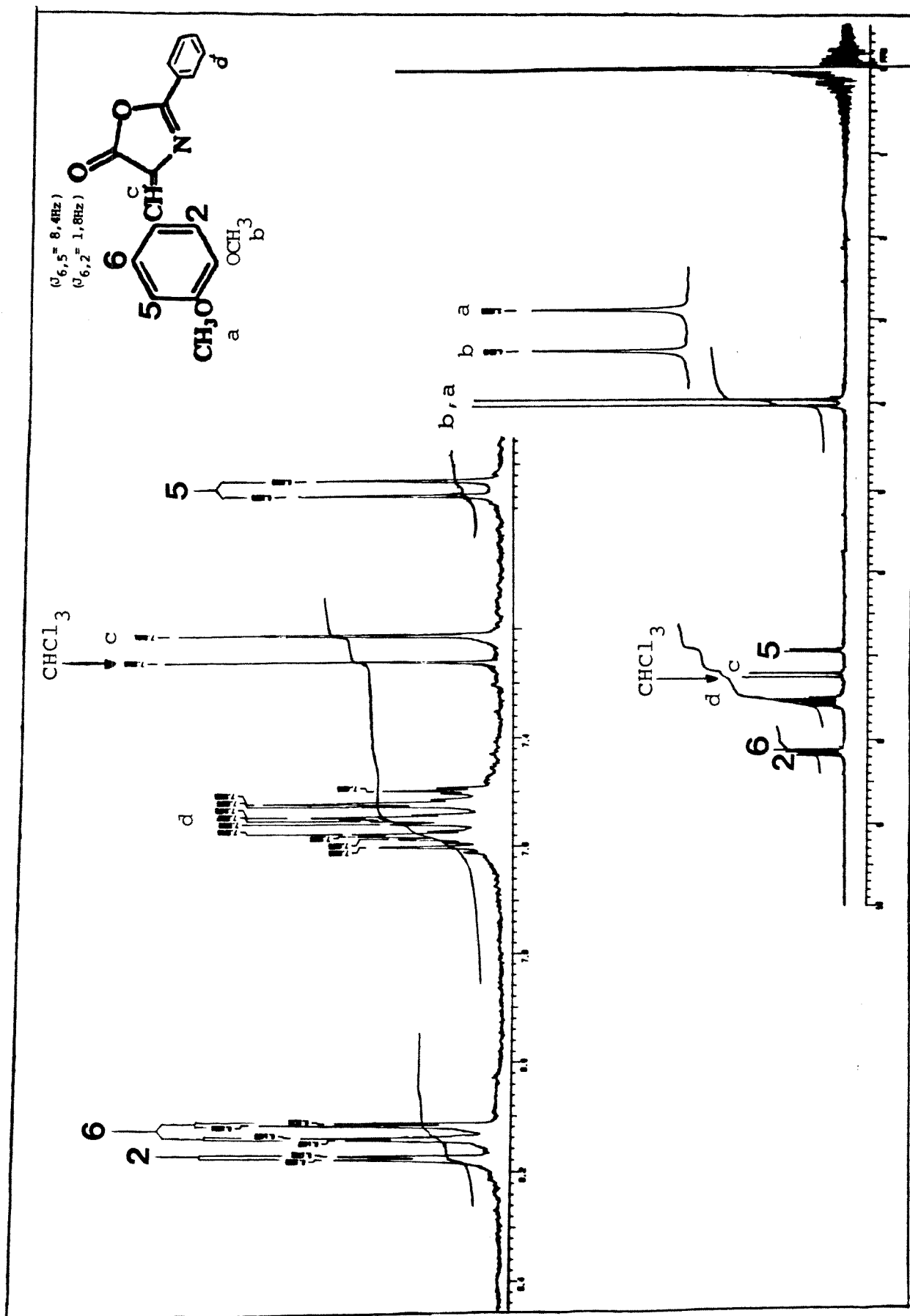
E-22 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CCl}_4/\text{TMS})$ do álcool 257

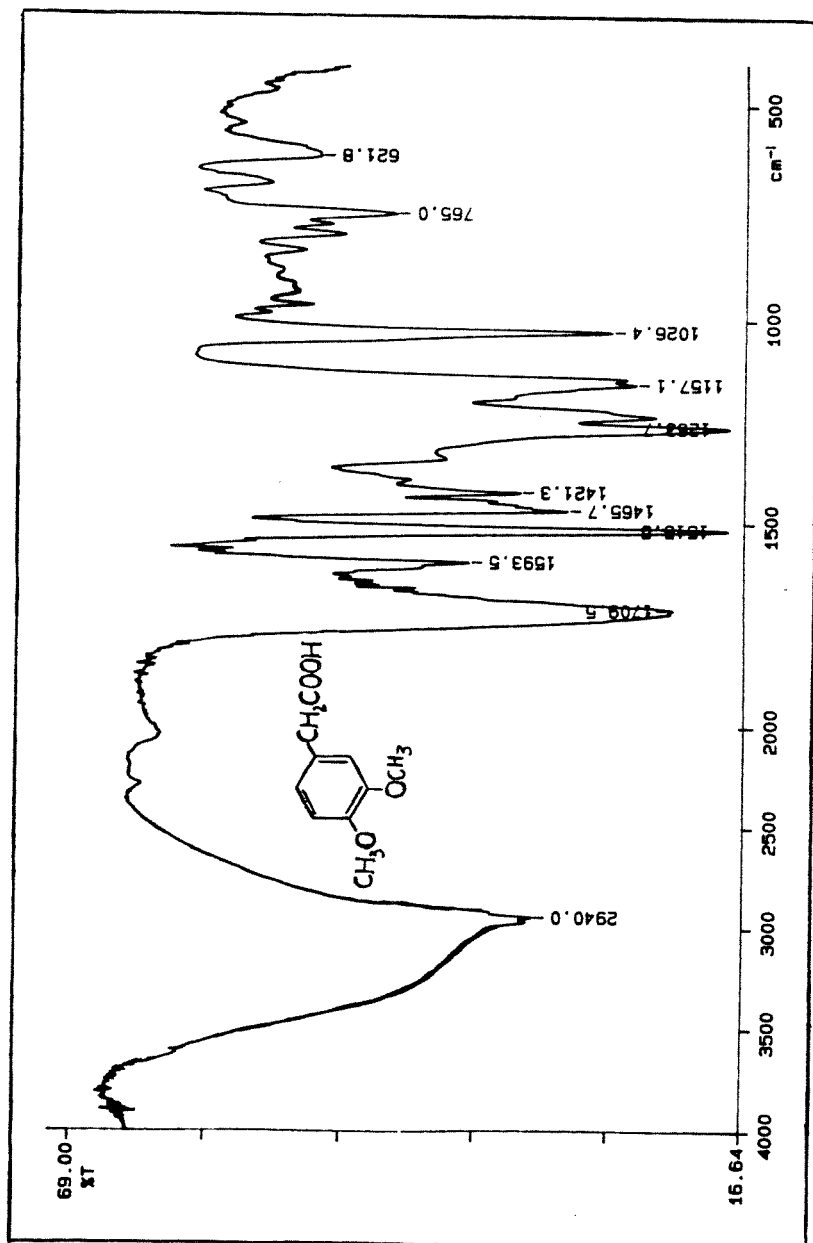


E-23 - IR(KBr) do ácido hipúrico 268

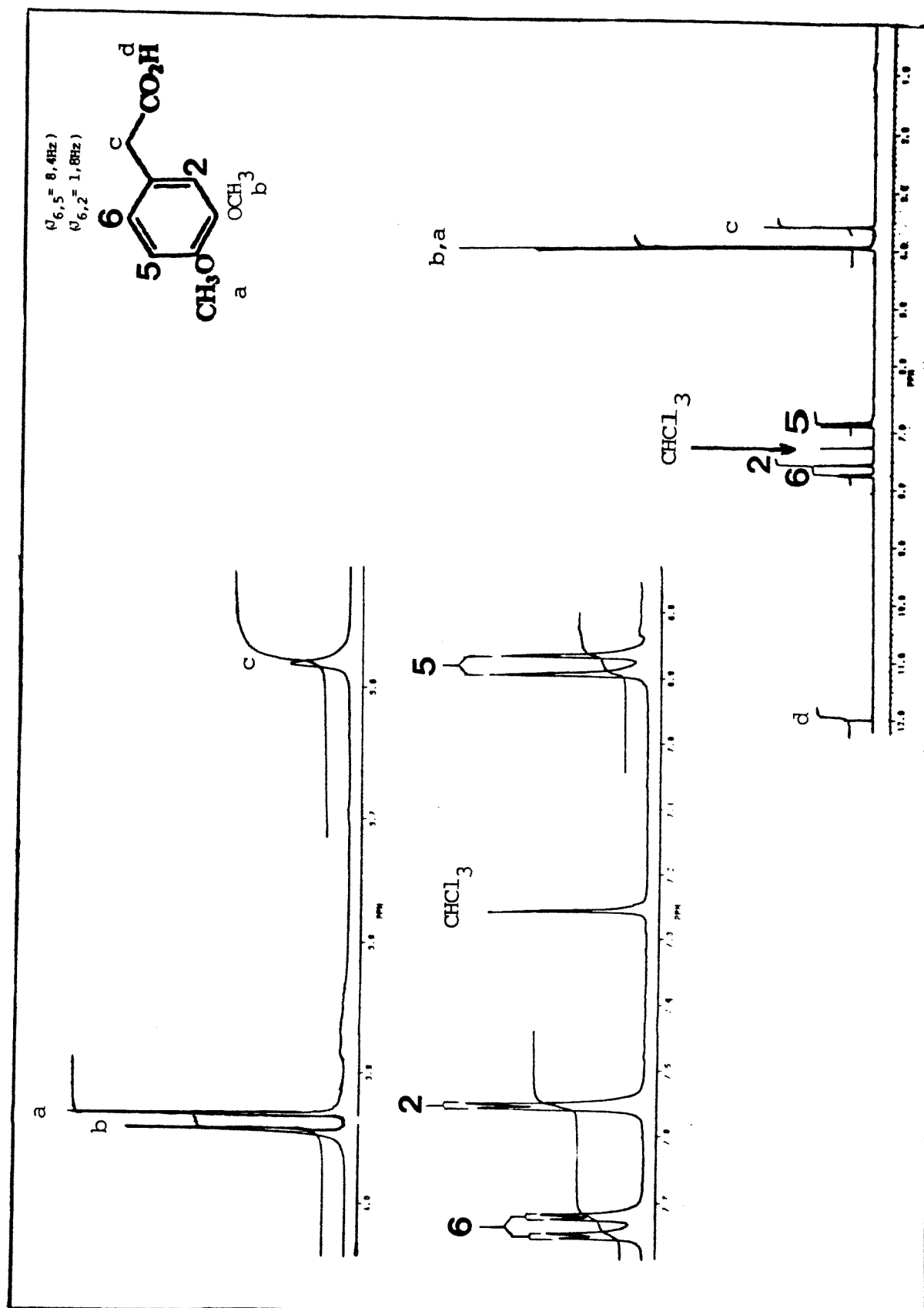


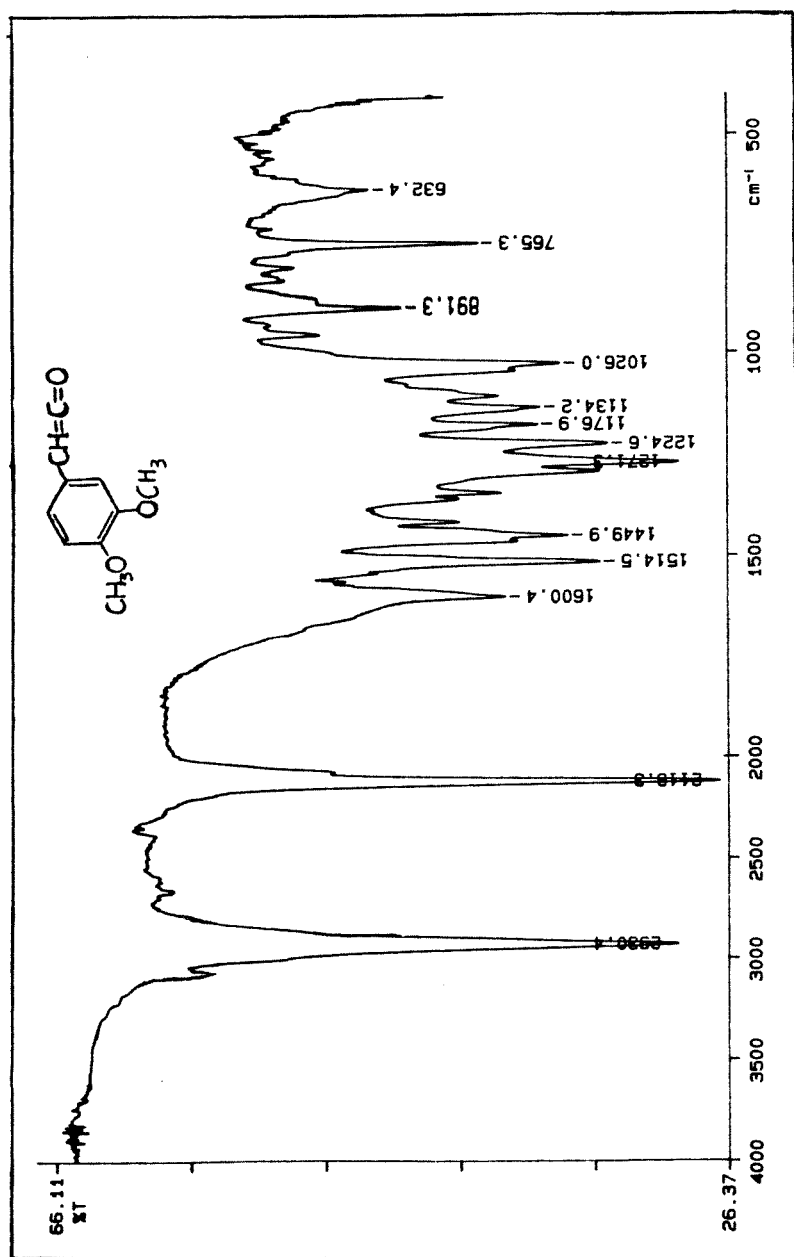
E-24 - IV(KBr) da oxazolona 269a

E-25 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da oxazolona 269a

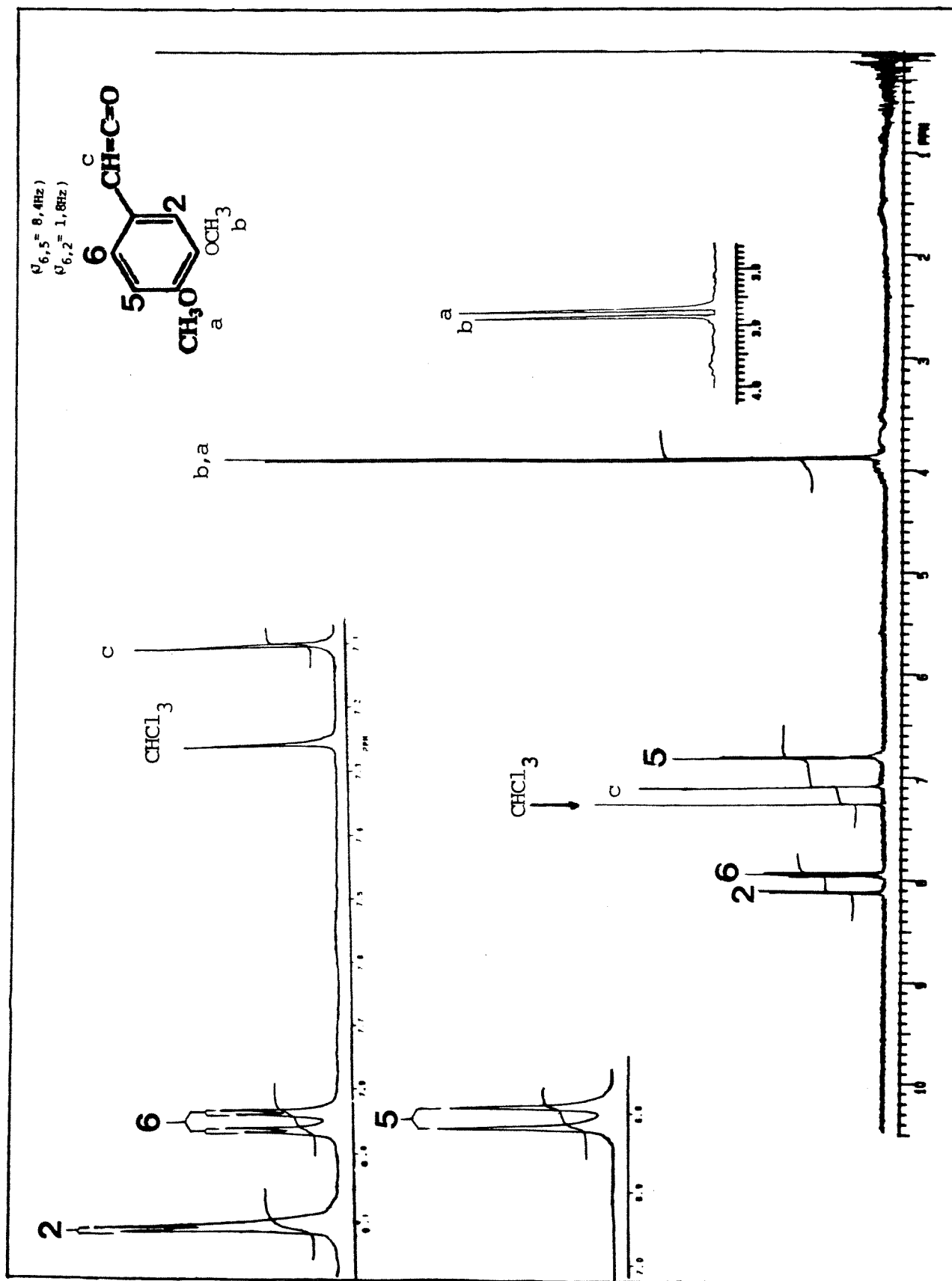


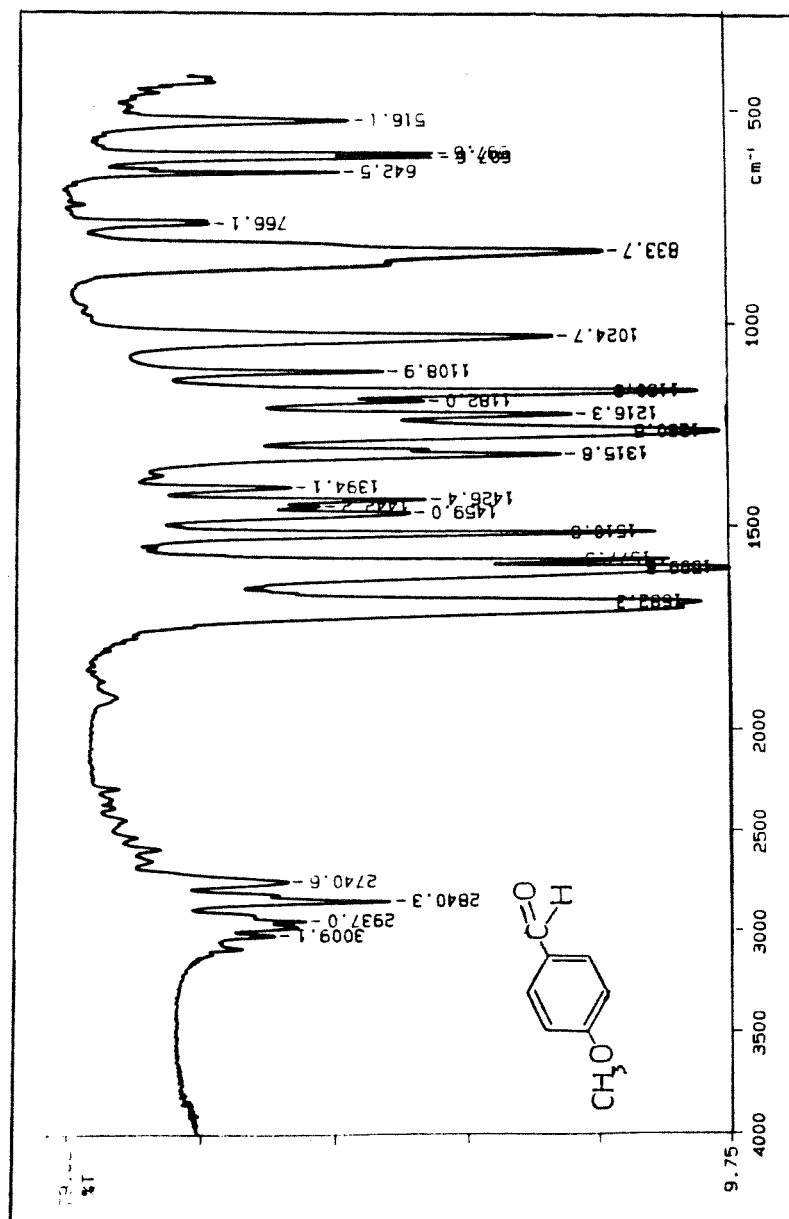
E-26 - IV(KBr) do ácido homoverátrico 270a

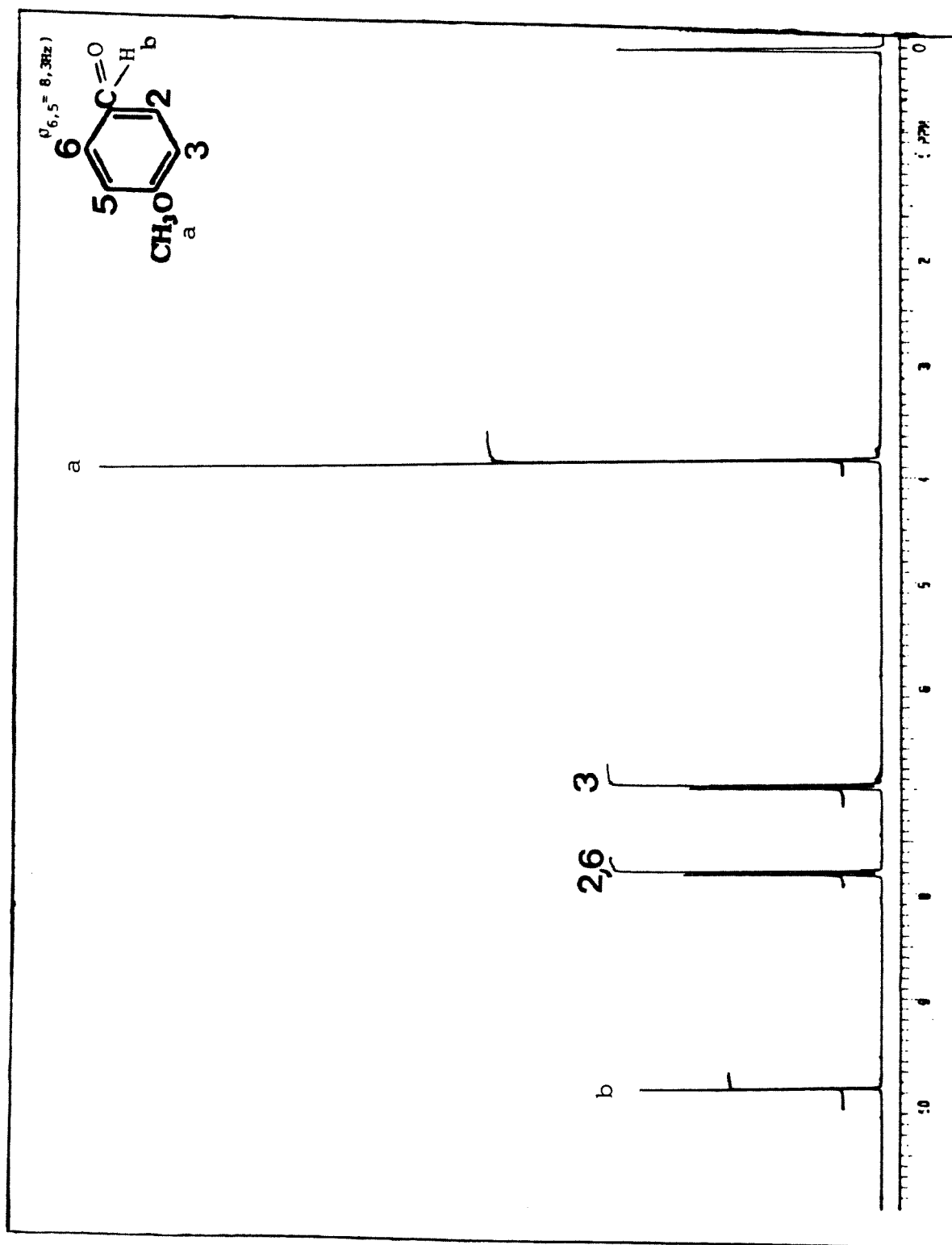
E-27 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do ácido homoverátrico 270a

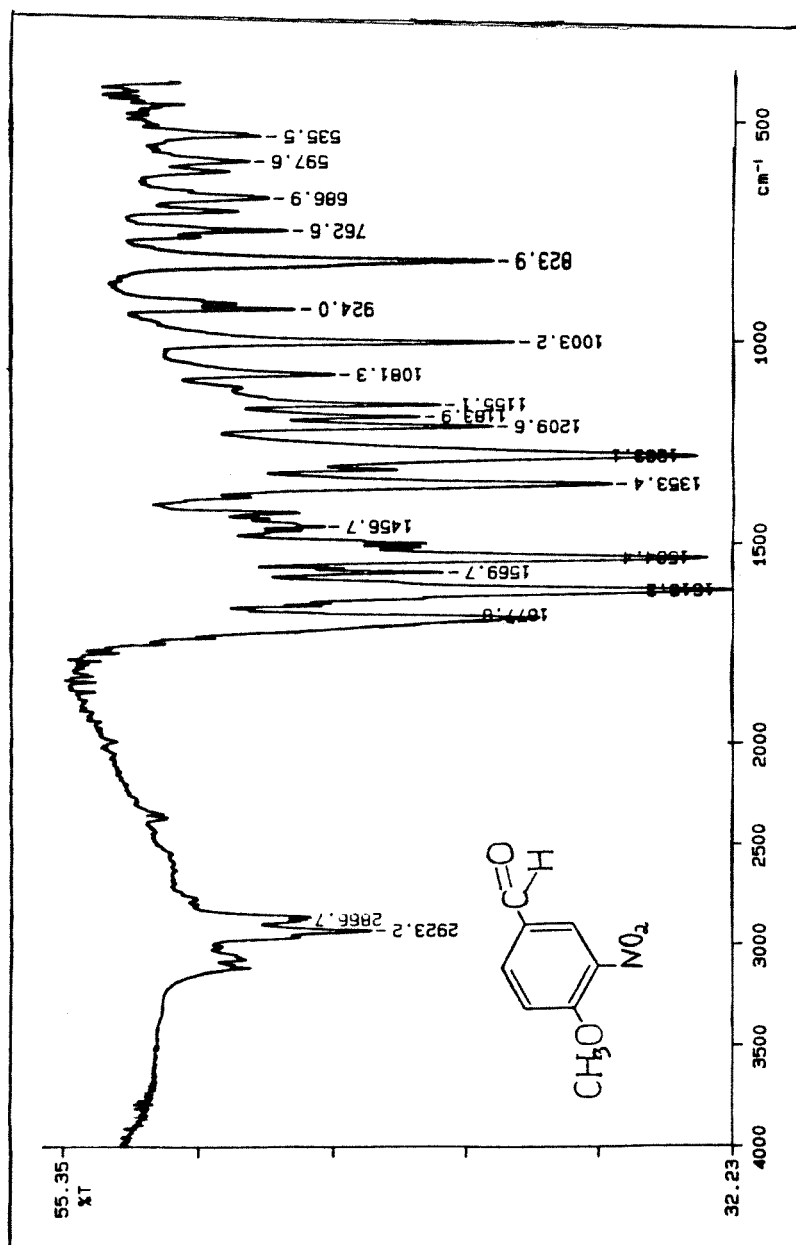


E-28 - IV(KBr) do ceteno 267a

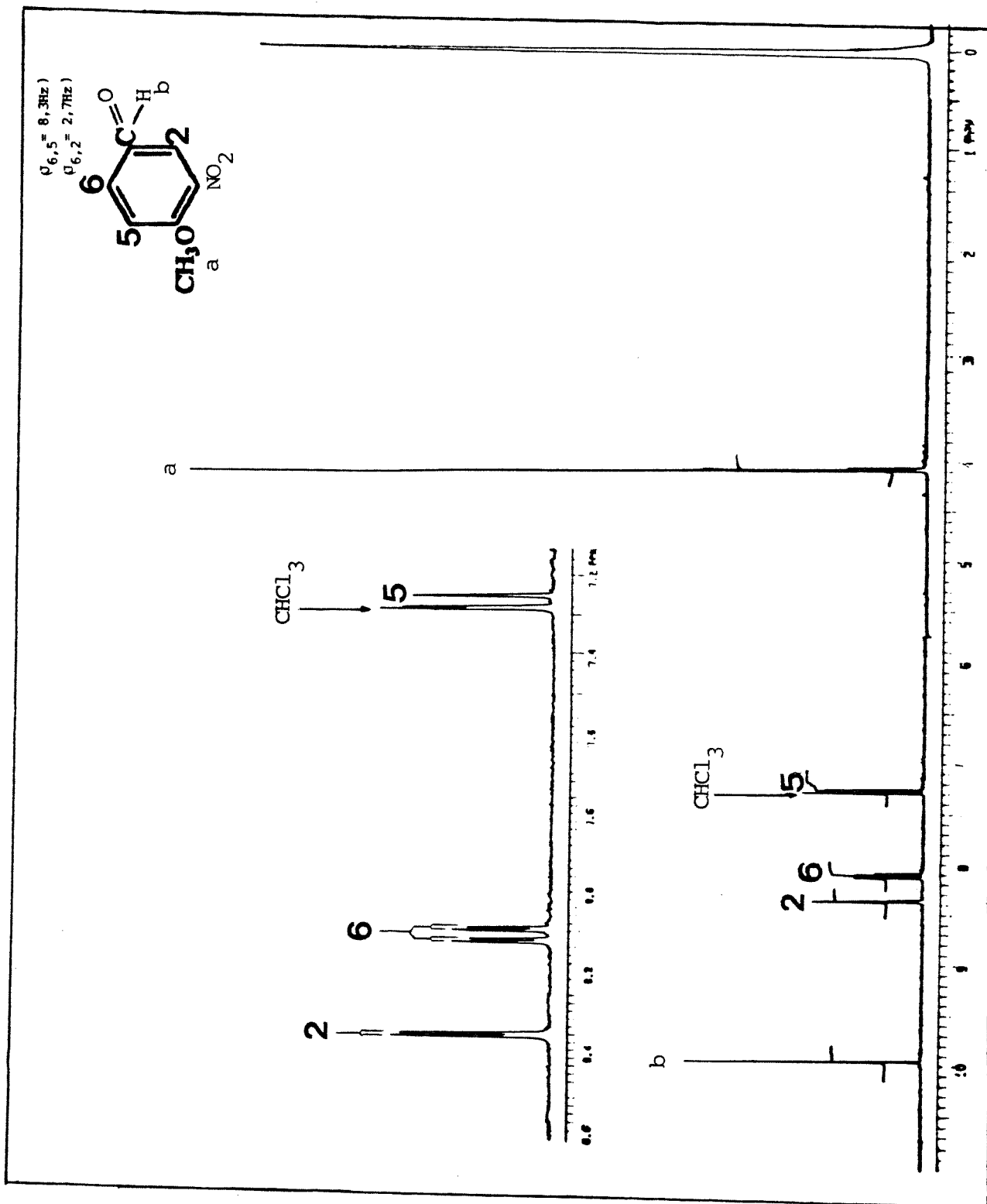
E-29 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do ceteno 267a

E-30 - IV(filme) do para-metoxibenzaldeído 272

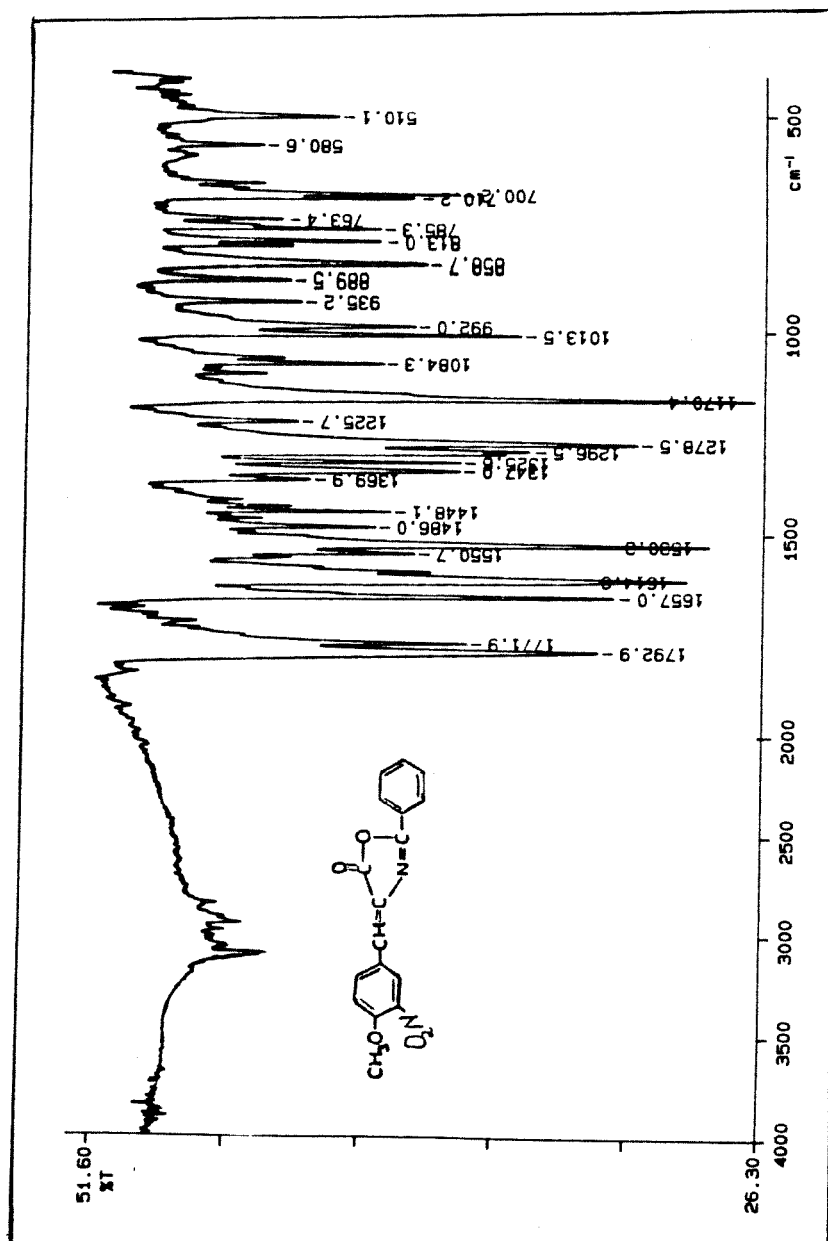
E-31 - RMN ^1H (CCl_4/TMS) do para-metoxibenzaldeído 272



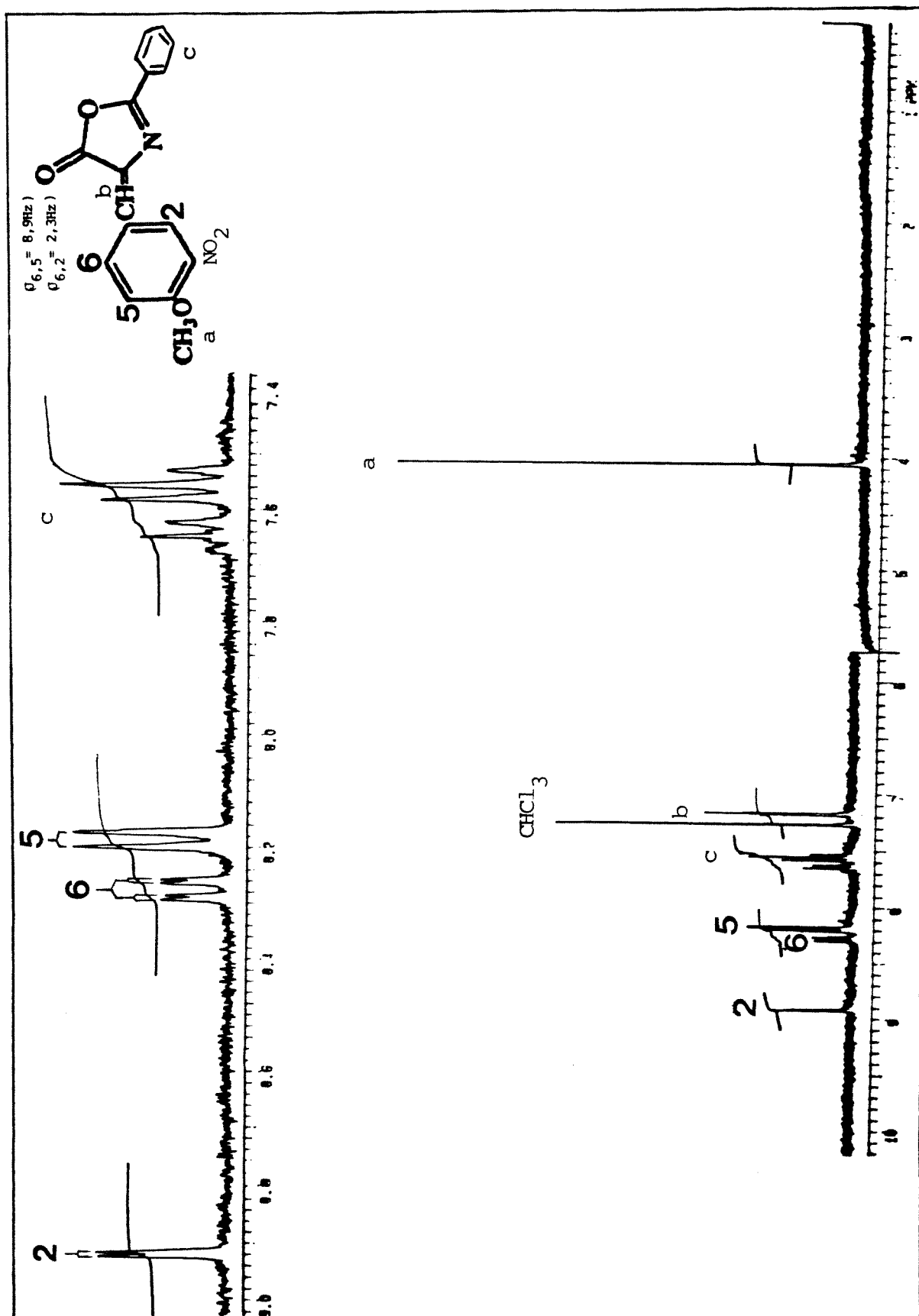
E-32 - IV(KBr) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273

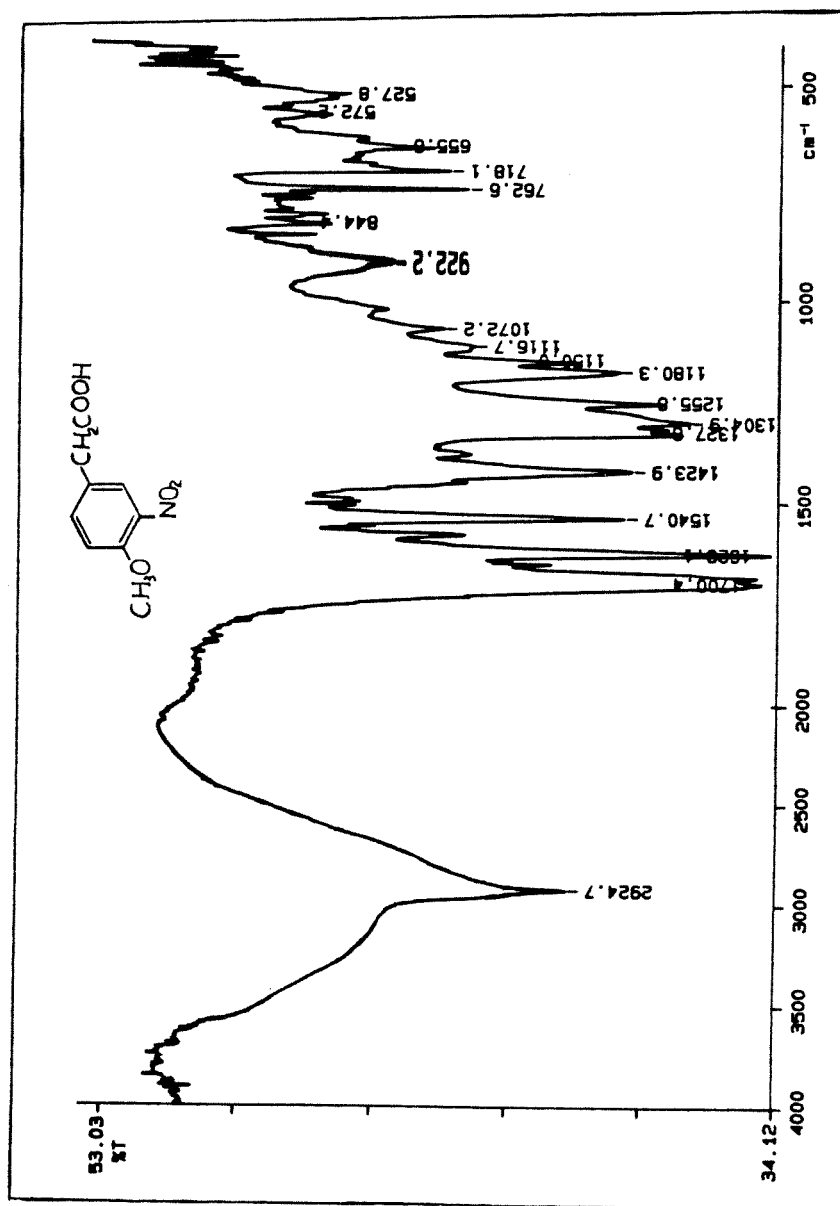


E-33 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do 3-nitro-4-metoxibenzaldeído 273

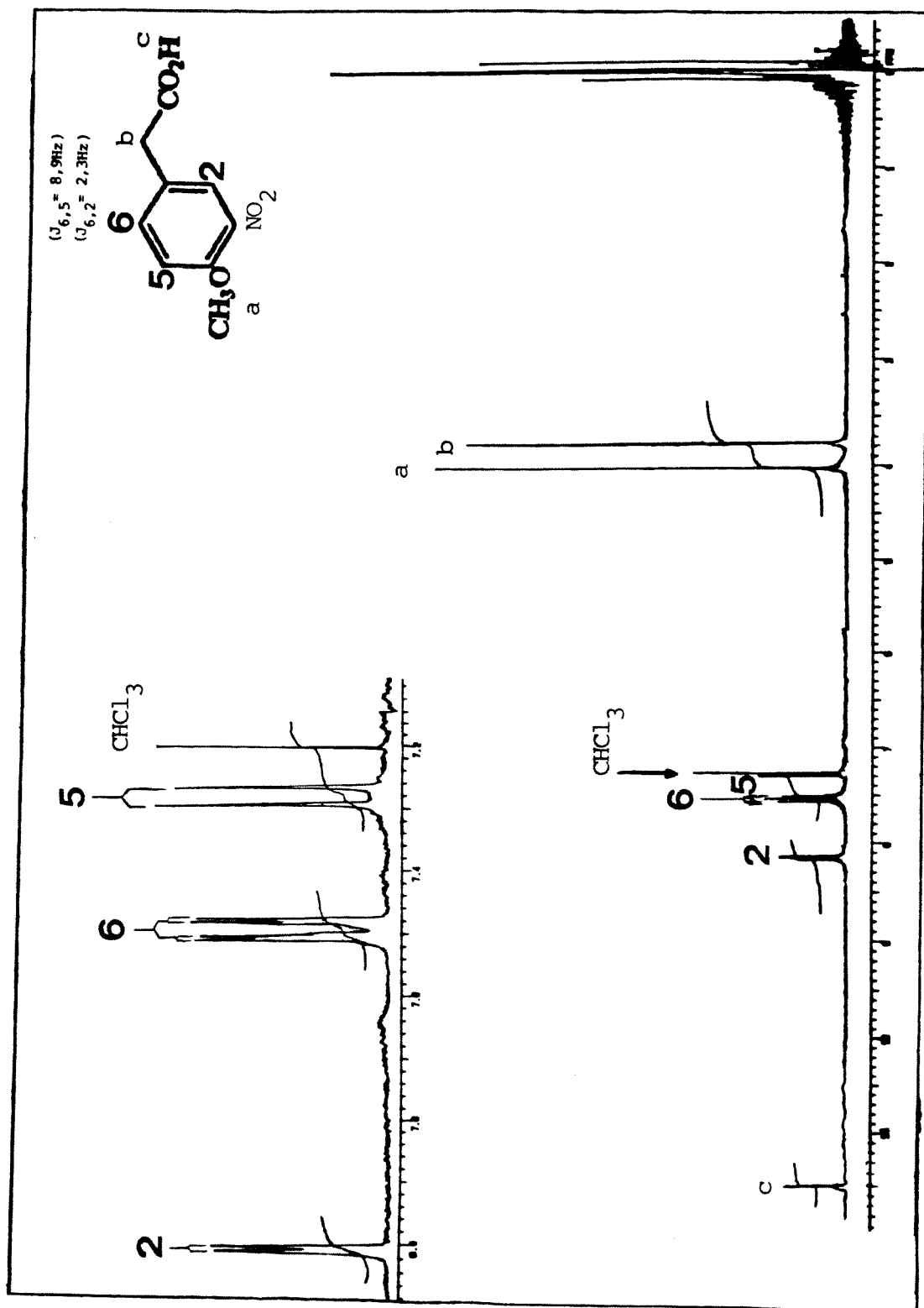


E-34 - IV(KBr) da oxazolona 269b

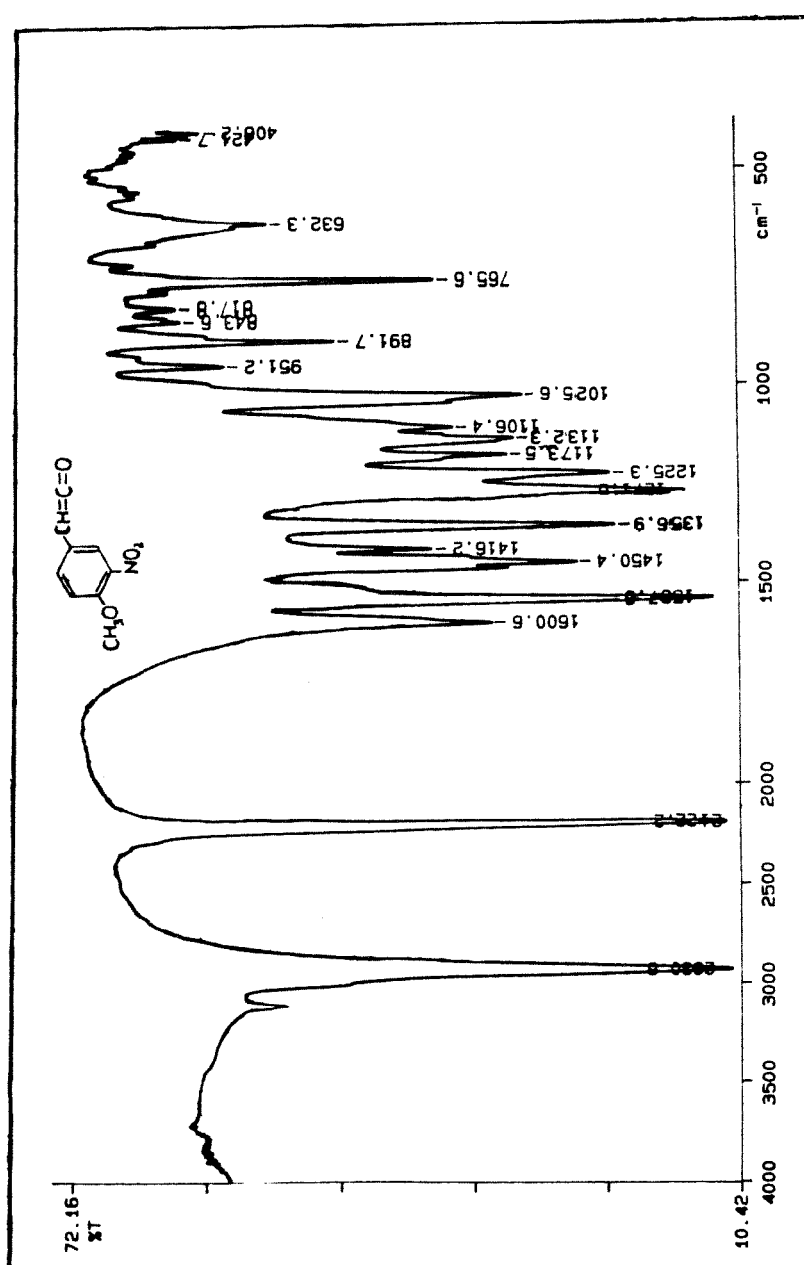
E-35 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da oxazolona 269b



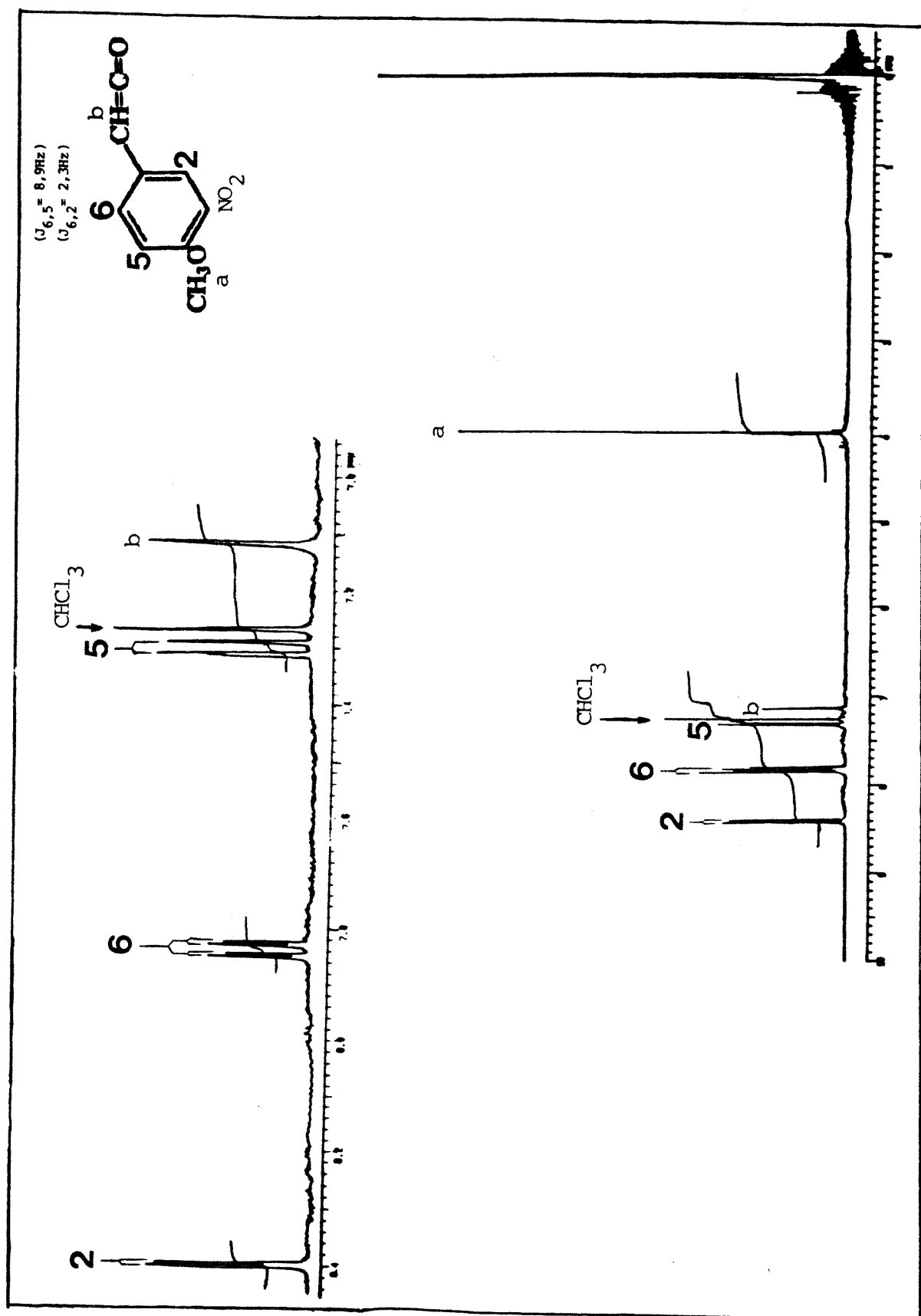
E-36 - IR(KBr) do ácido 3-nitro-para-homoanísico 270b

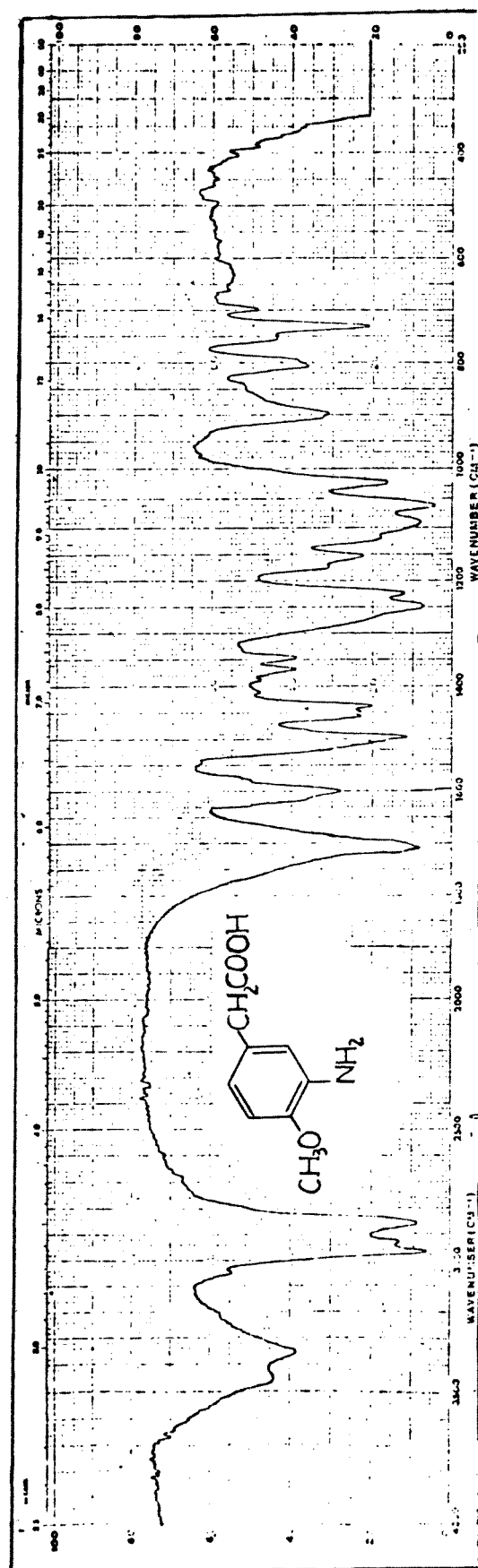


E-37 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do ácido 3-nitro-para-homoanísico 270b

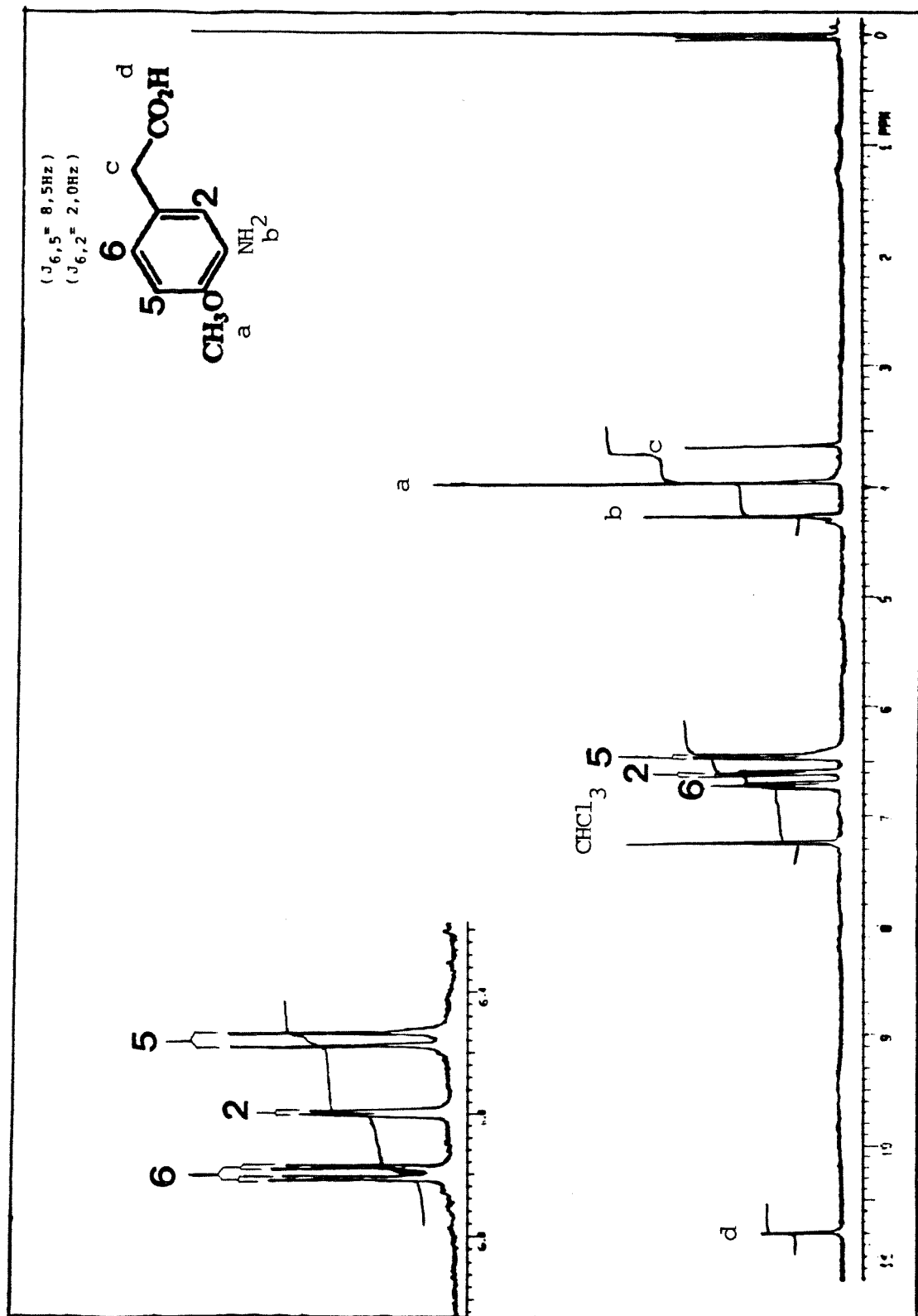


E-38 - IV(KBr) do ceteno 267b

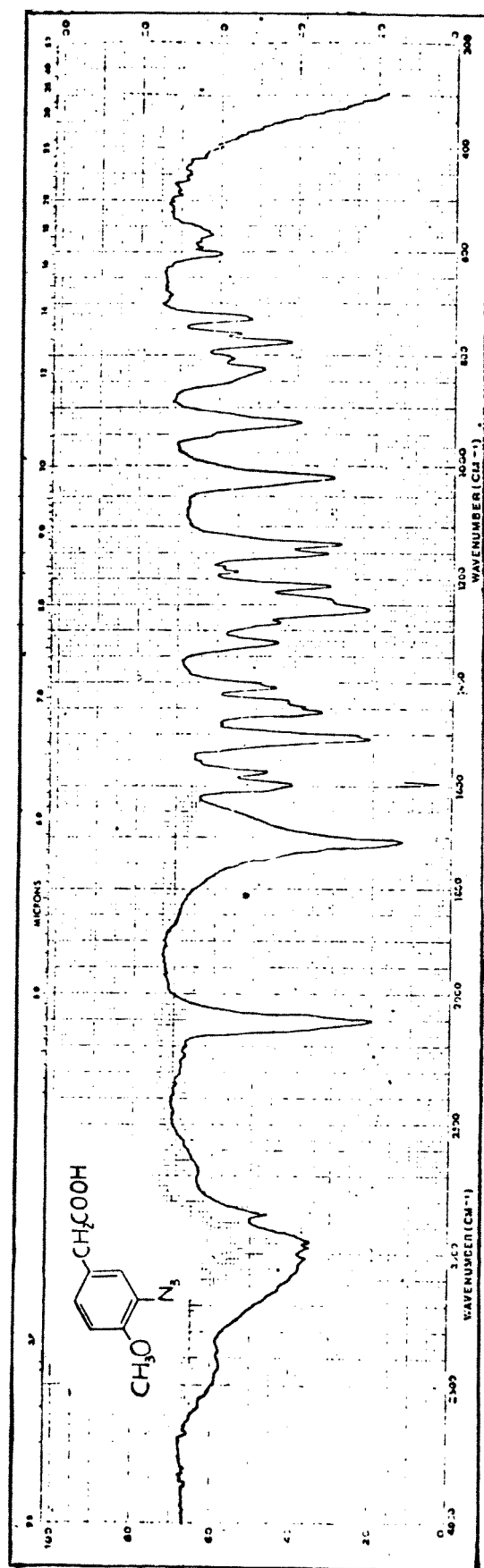
E-39 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do ceteno 267b



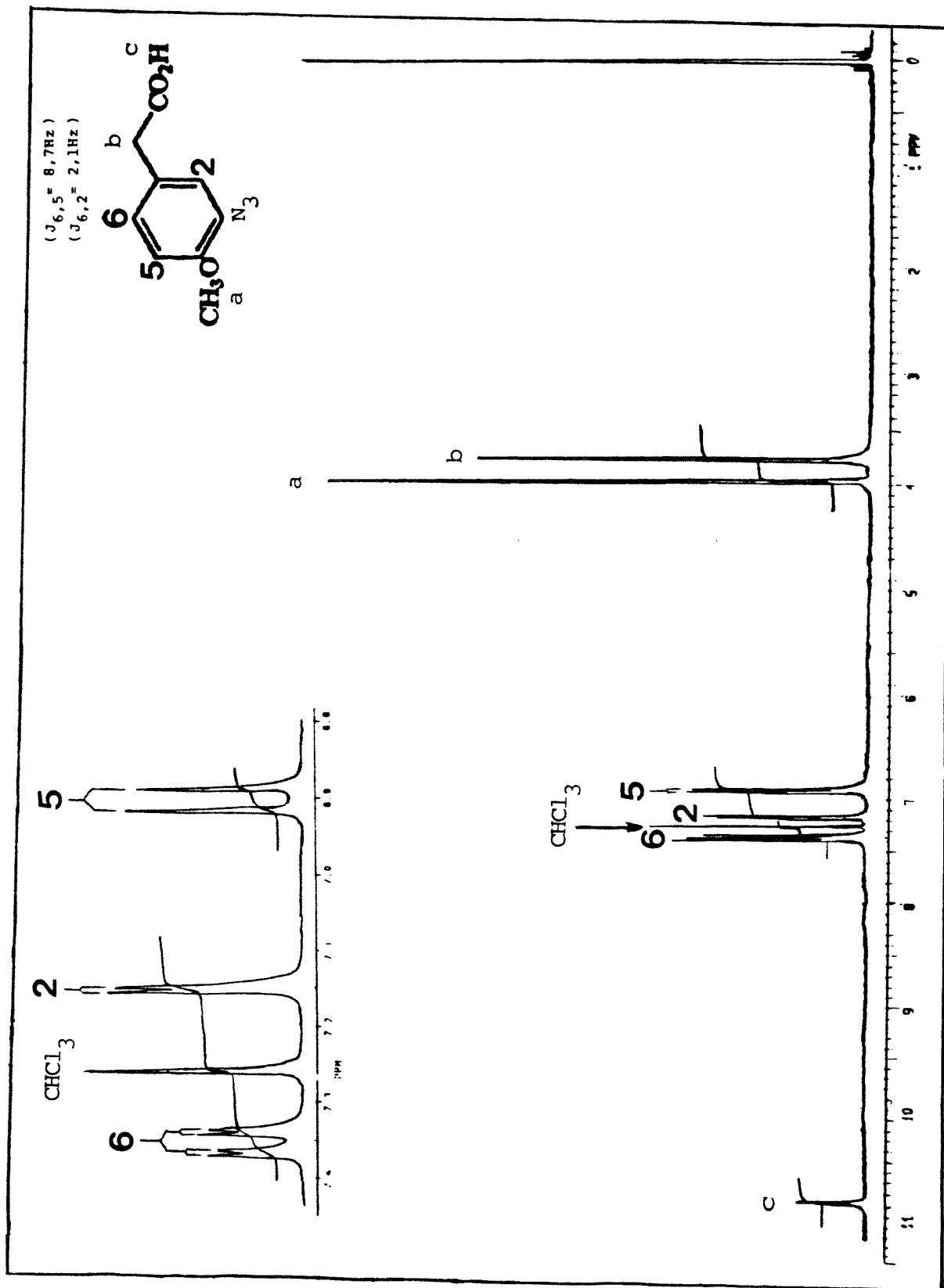
E-40 - IV(KBr) do ácido 3-amino-para-homoanísico 270c



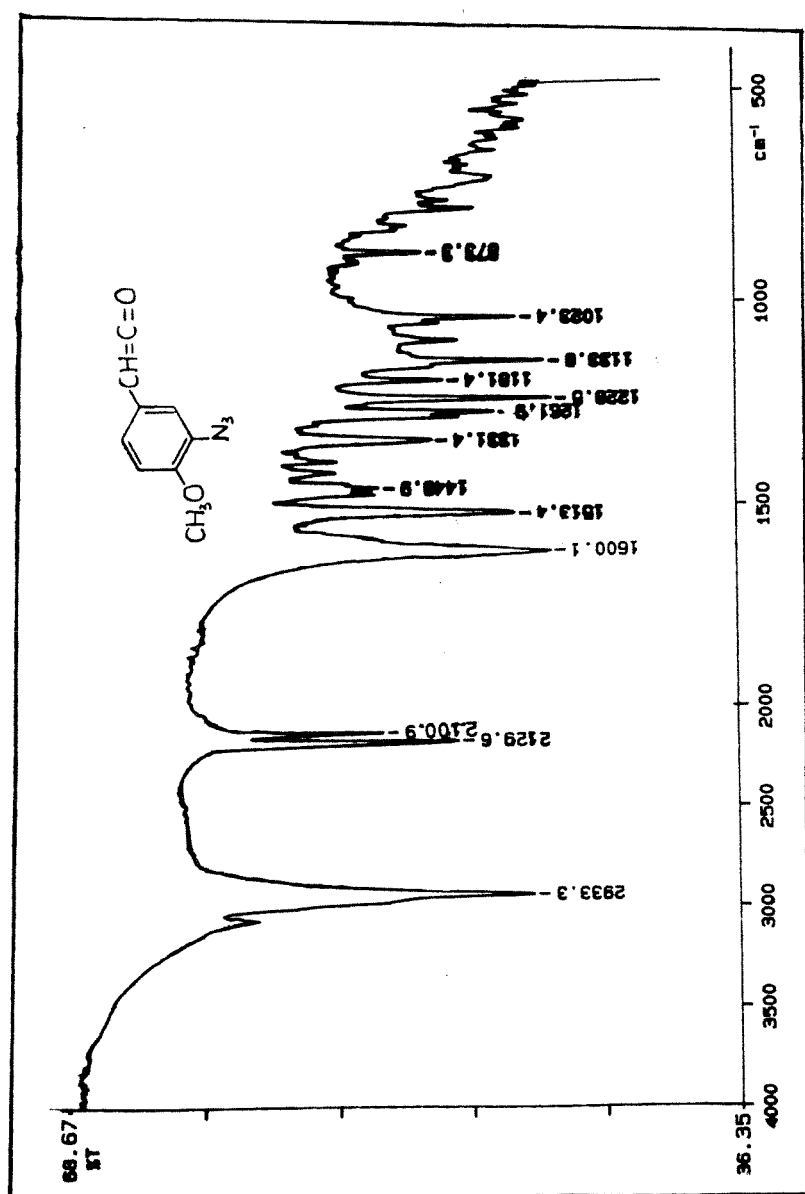
E-41 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ do ácido 3-amino-para-homoanísico 270c



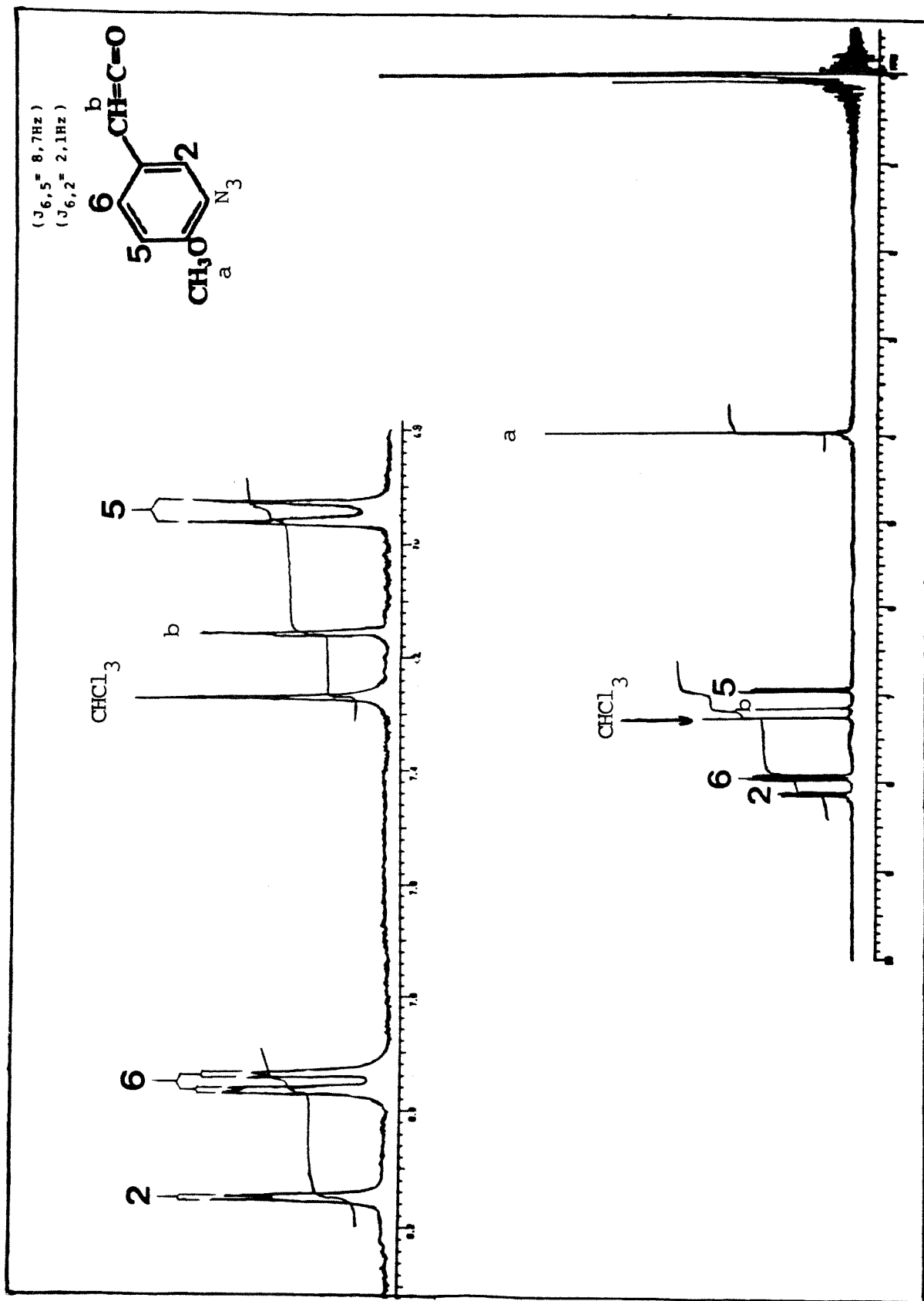
E-42 - IR(KBr) do ácido 3-azido-para-homoanísico 270d

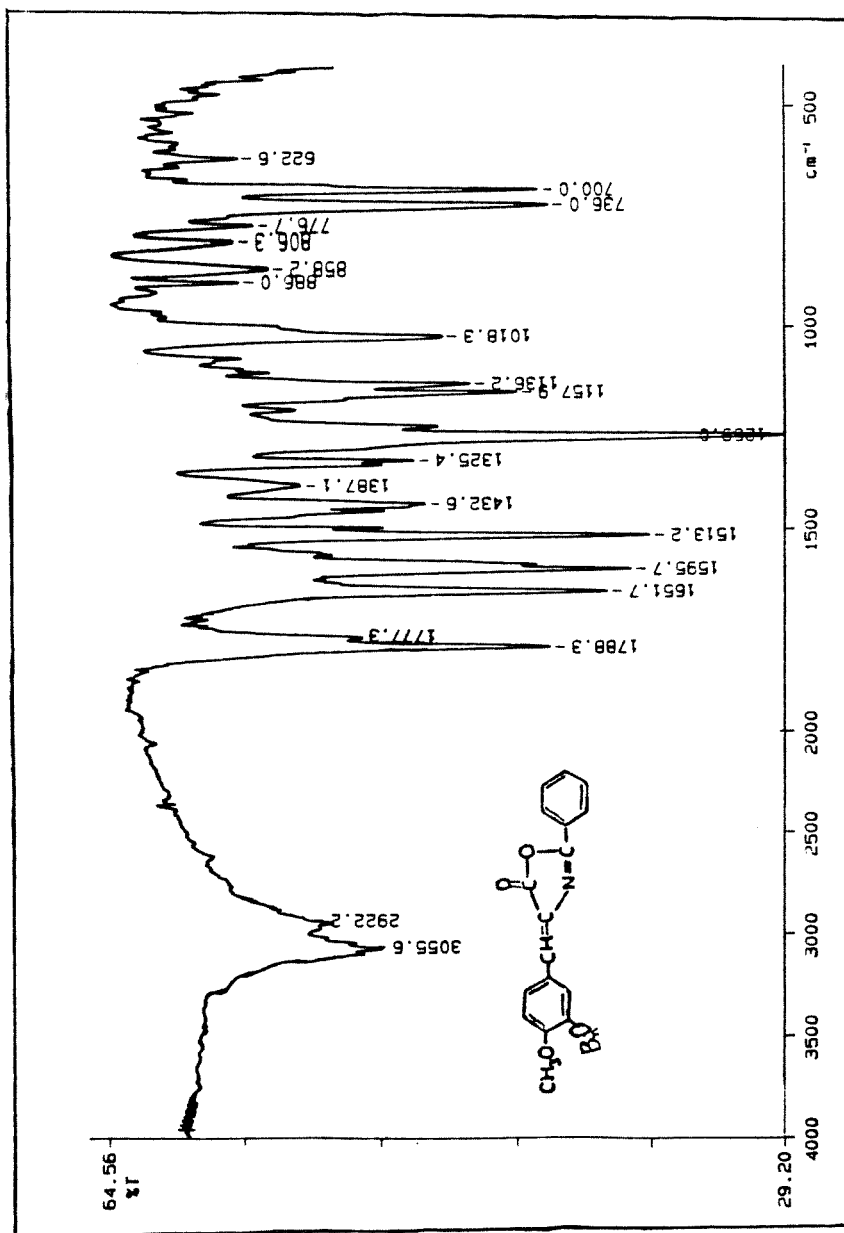


E-43 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do ácido 3-azido-para-homoanísico 270d

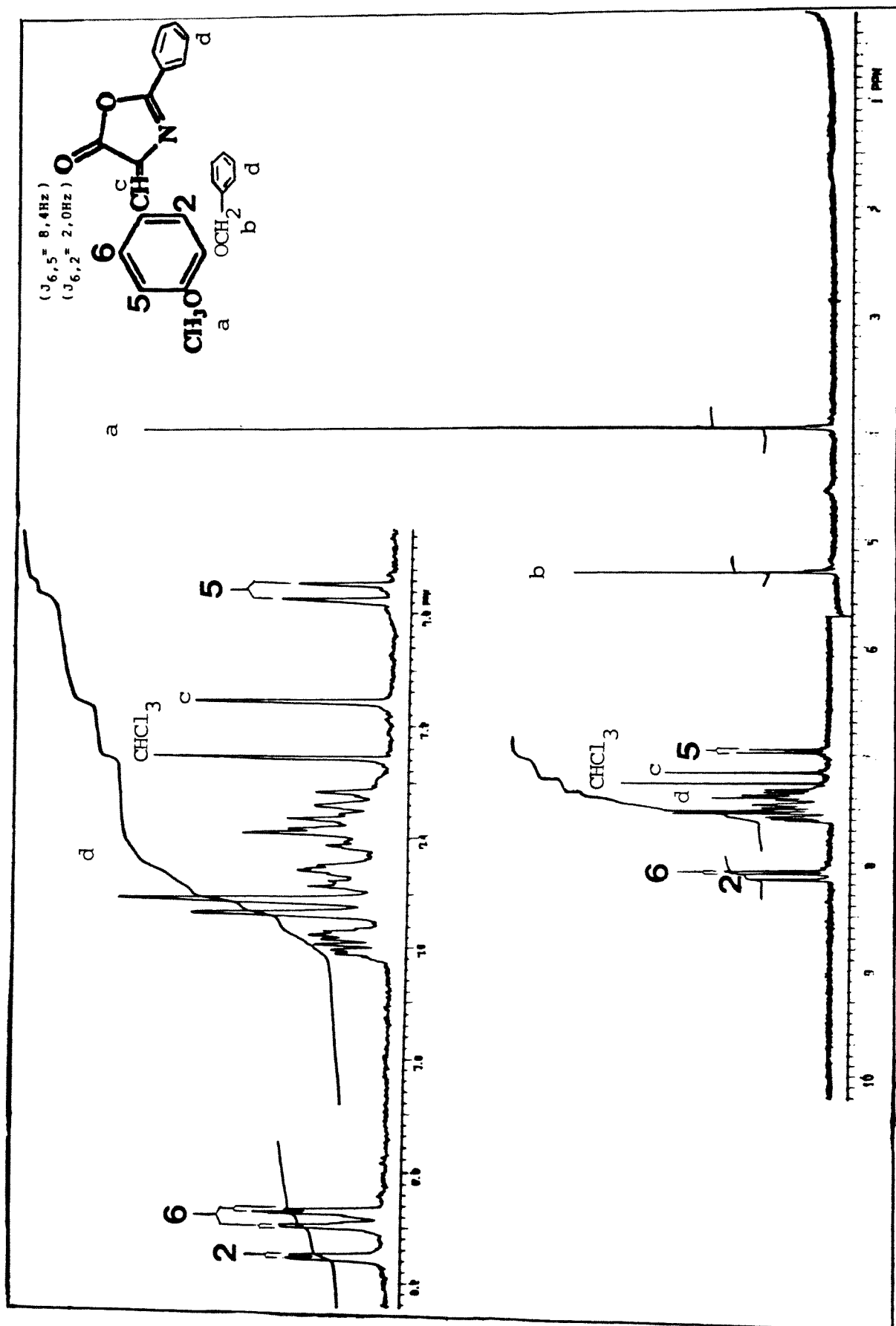


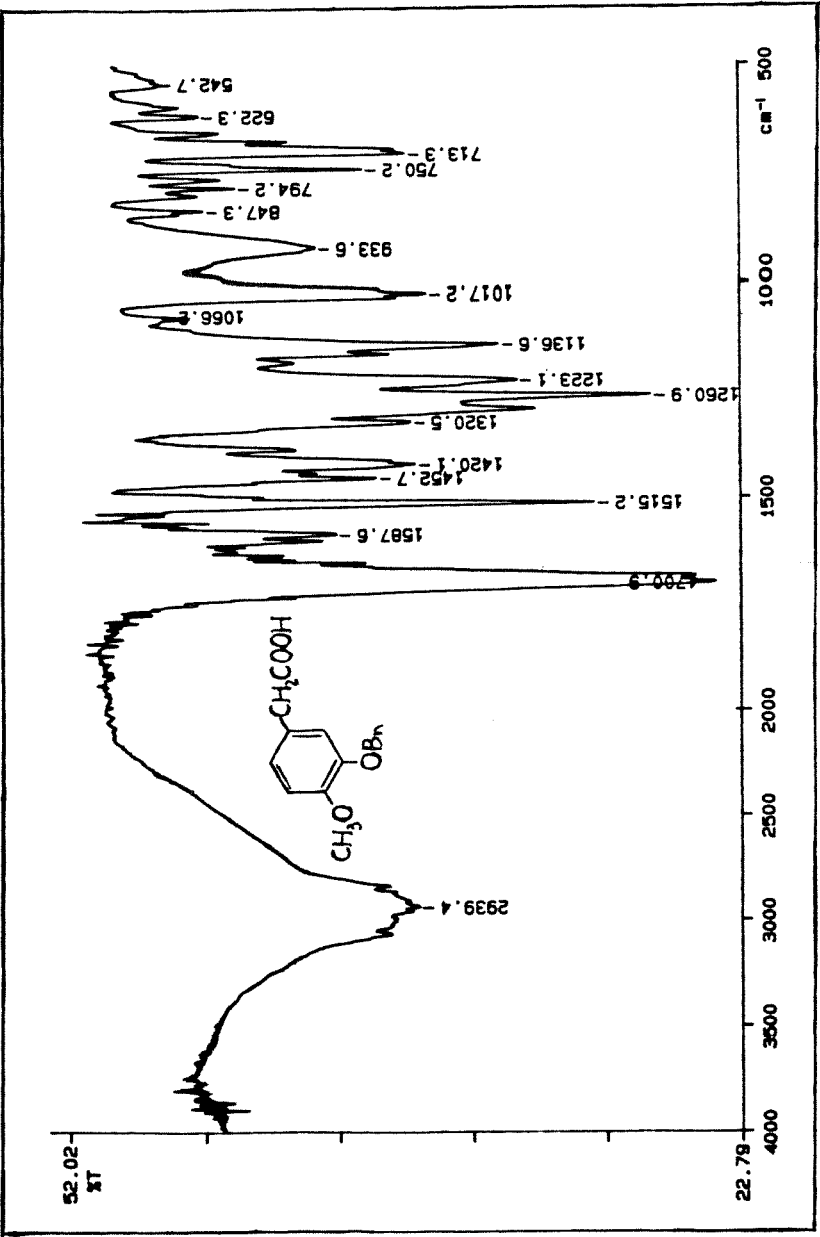
E-44 - IV(KBr) do ceteno 267c

E-45 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do ceteno 267c

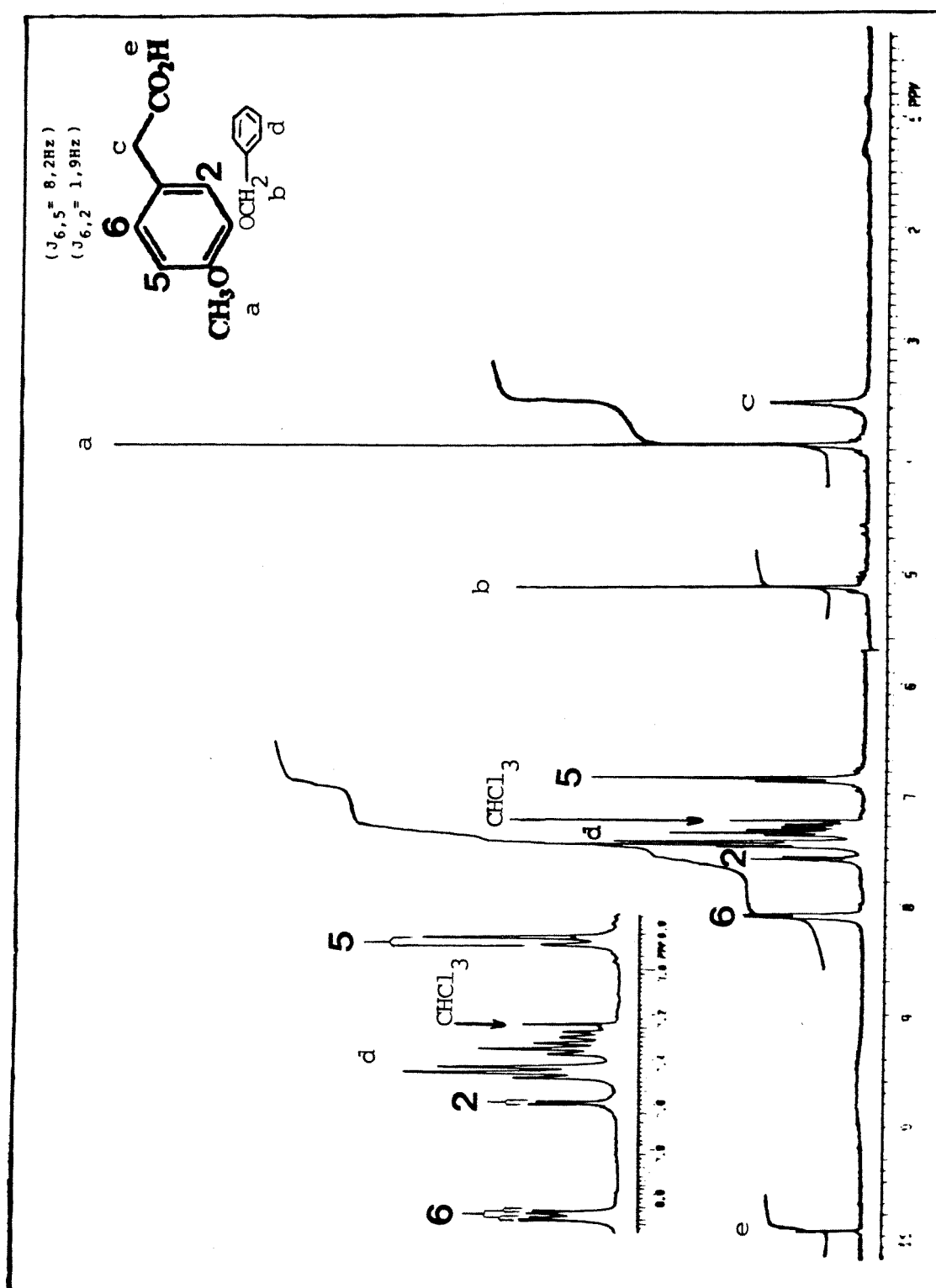


E-46 - IV(KBr) da oxazolona 269c

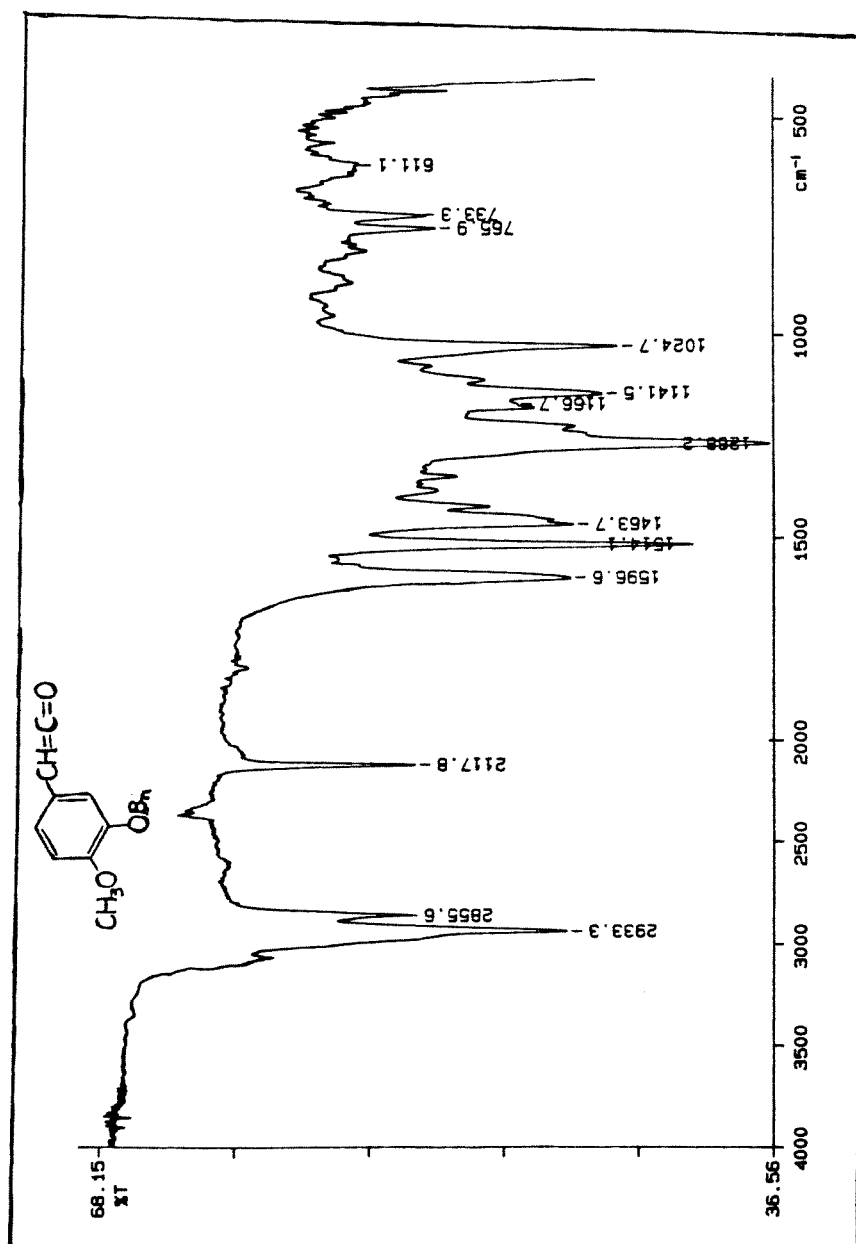
E-47 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da oxazolona 269c



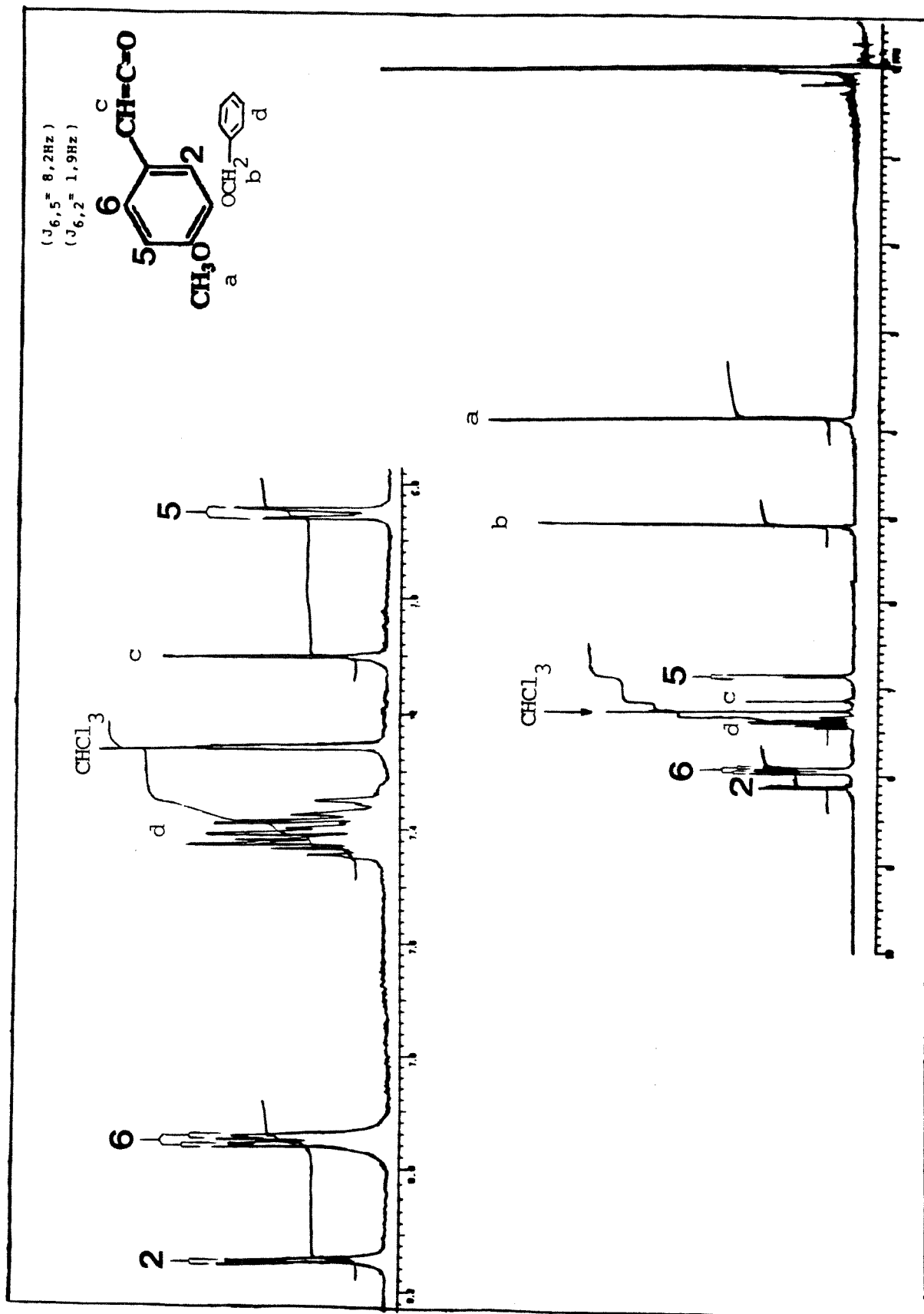
E-48 - IV(KBr) do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenetílico 270e

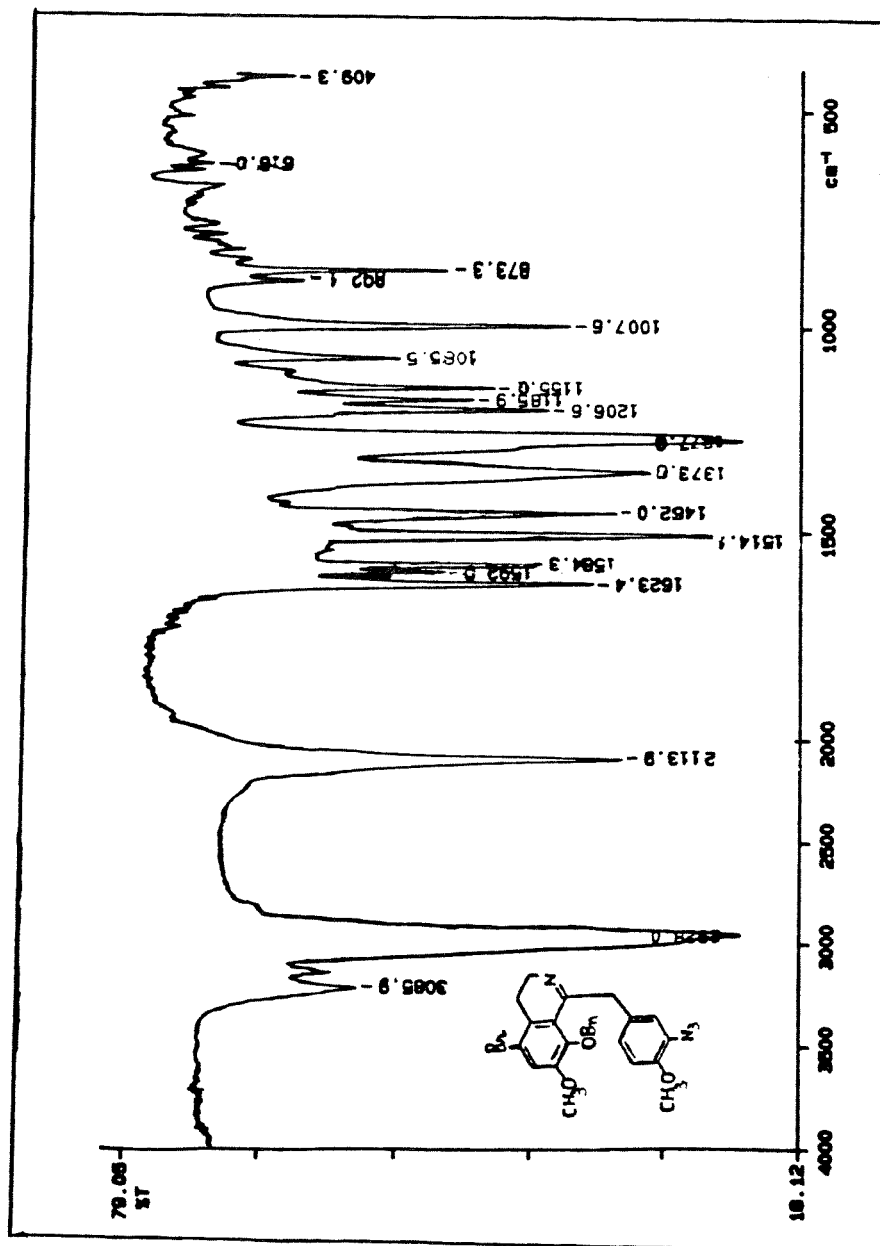


E-49 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do ácido 3-benziloxi-4-metoxifenético 270e

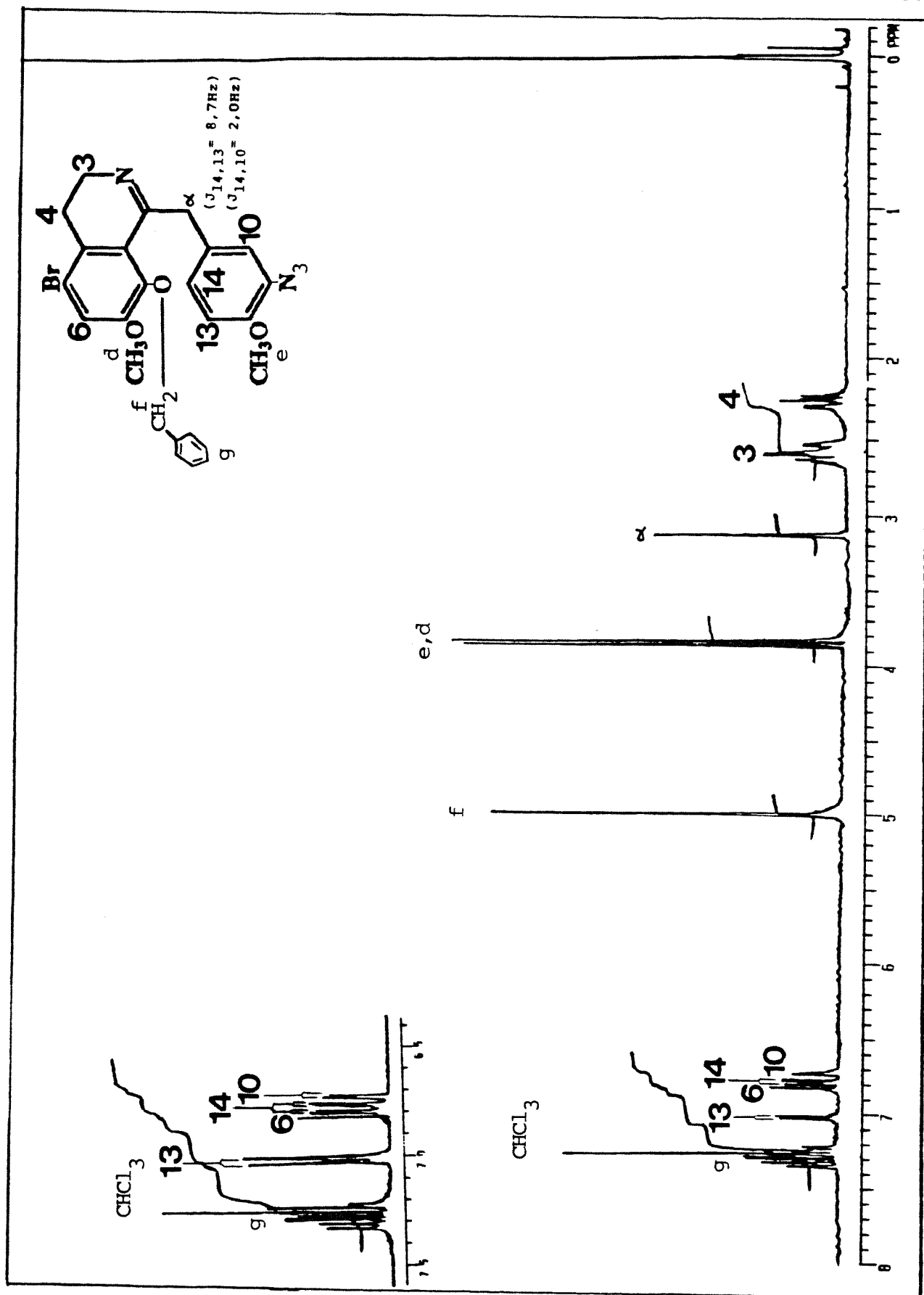


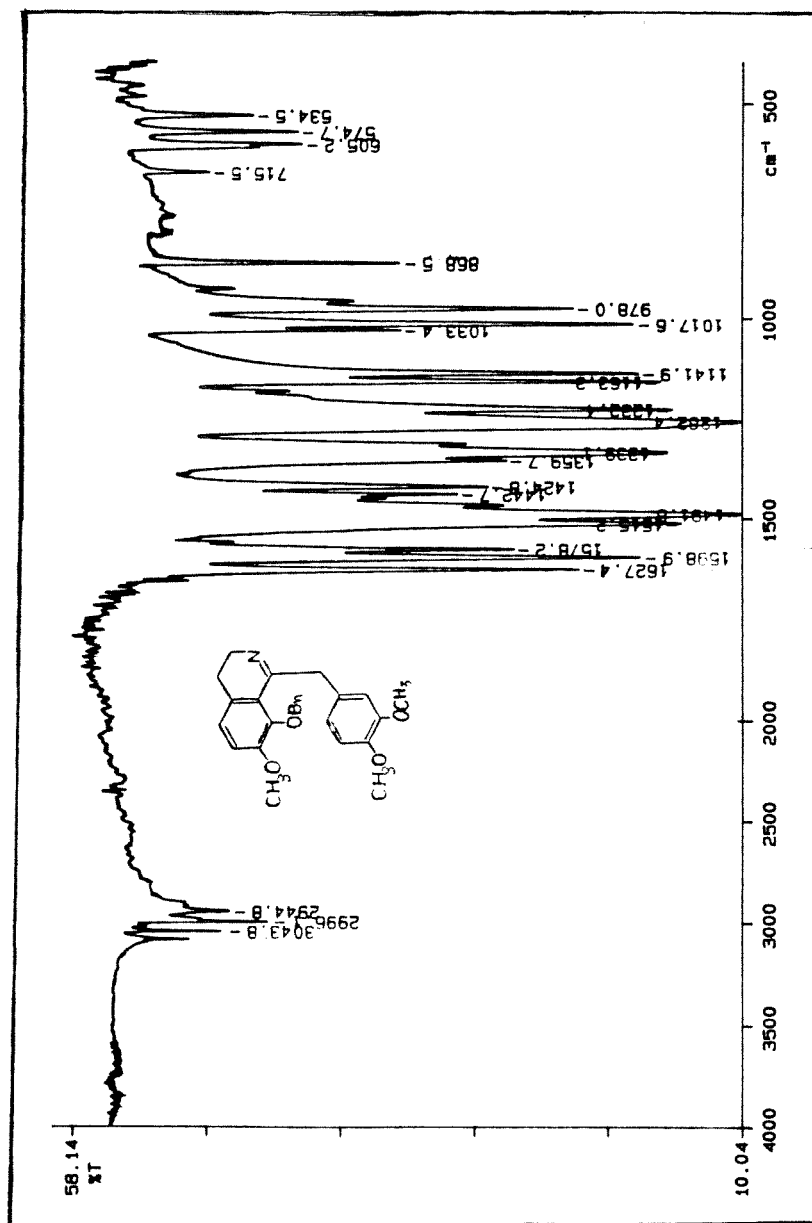
E-50 - IV(KBr) do ceteno 267d

E-51 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) do ceteno 267d

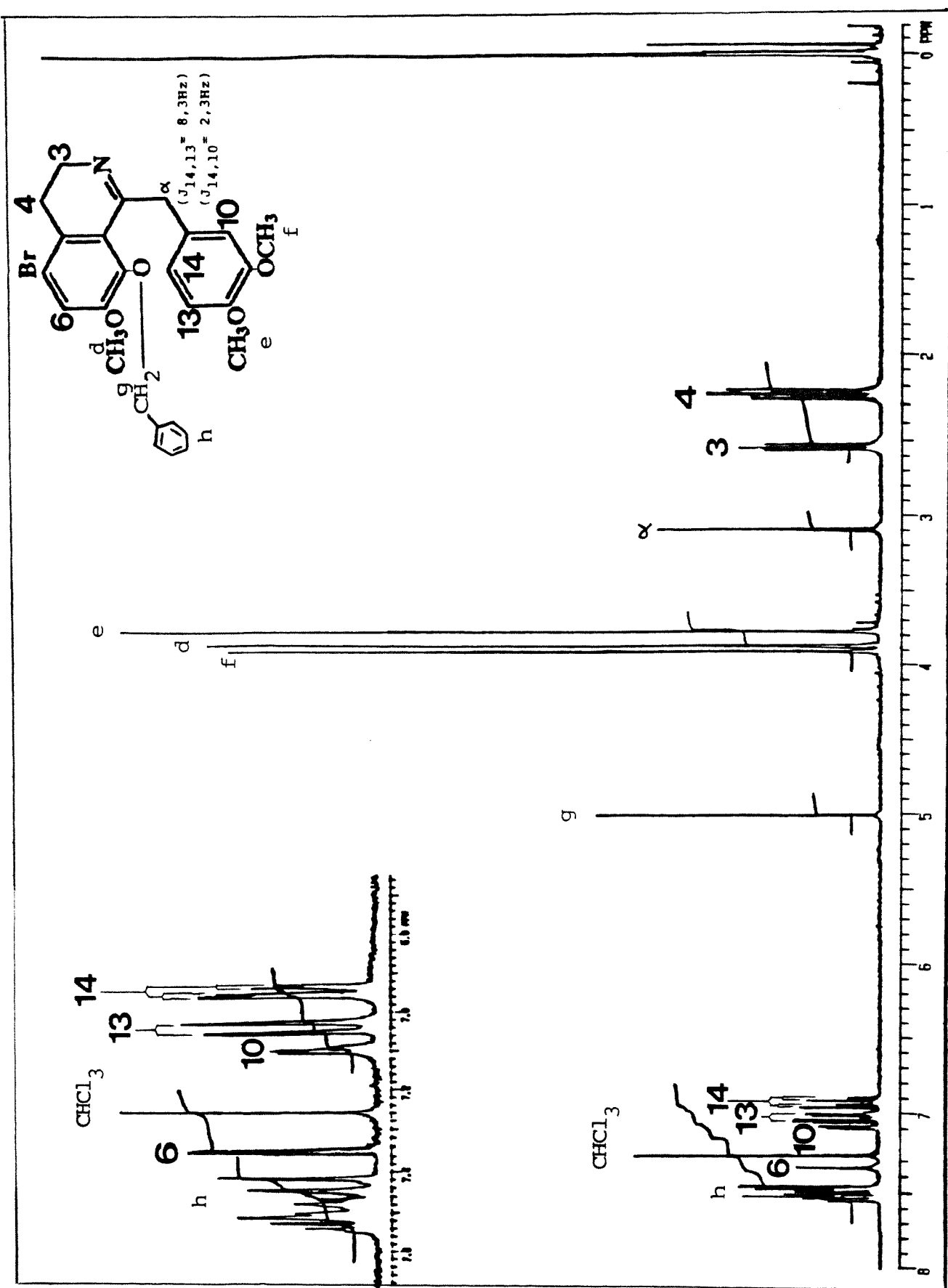


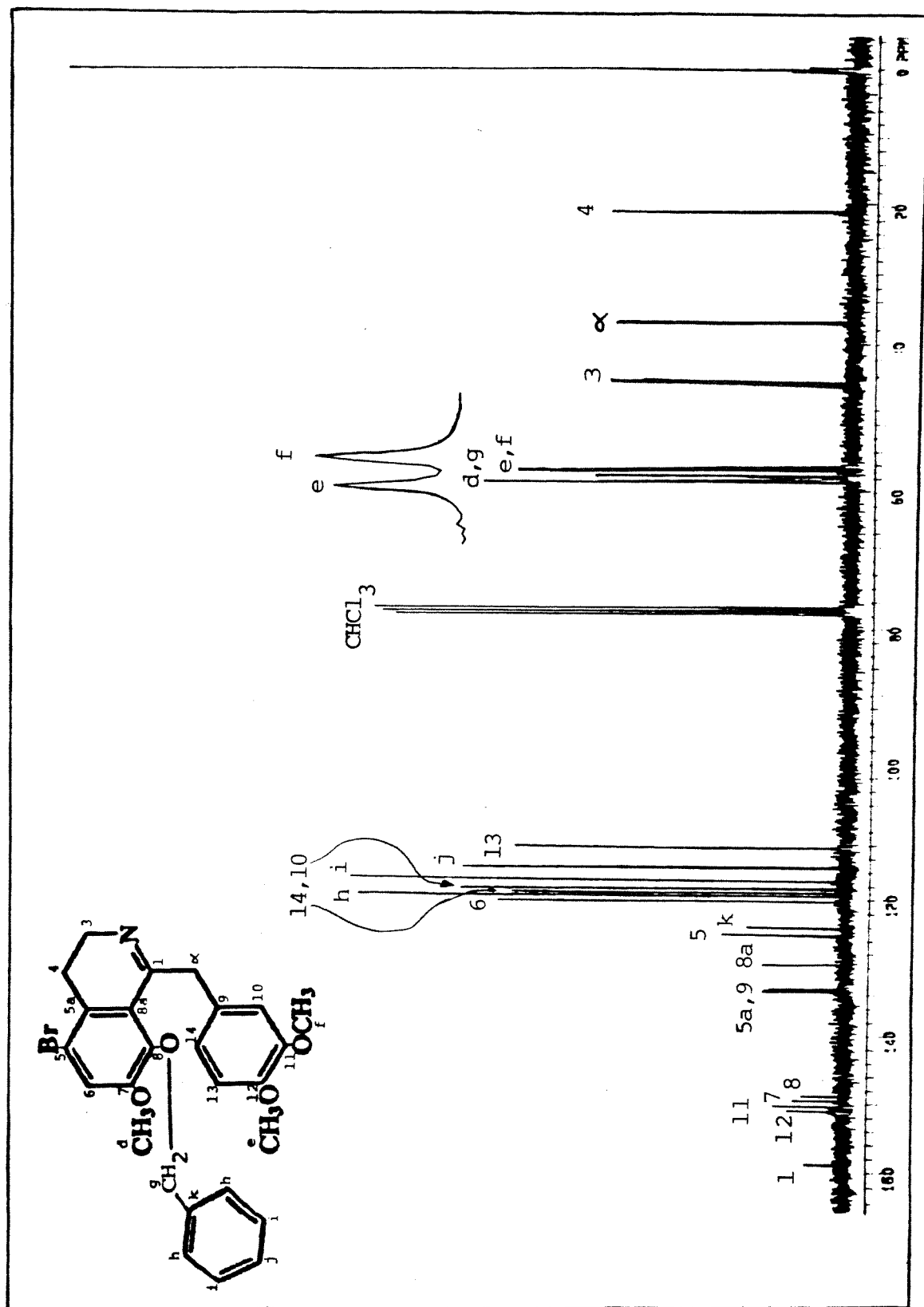
E-52 - IV(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 278b

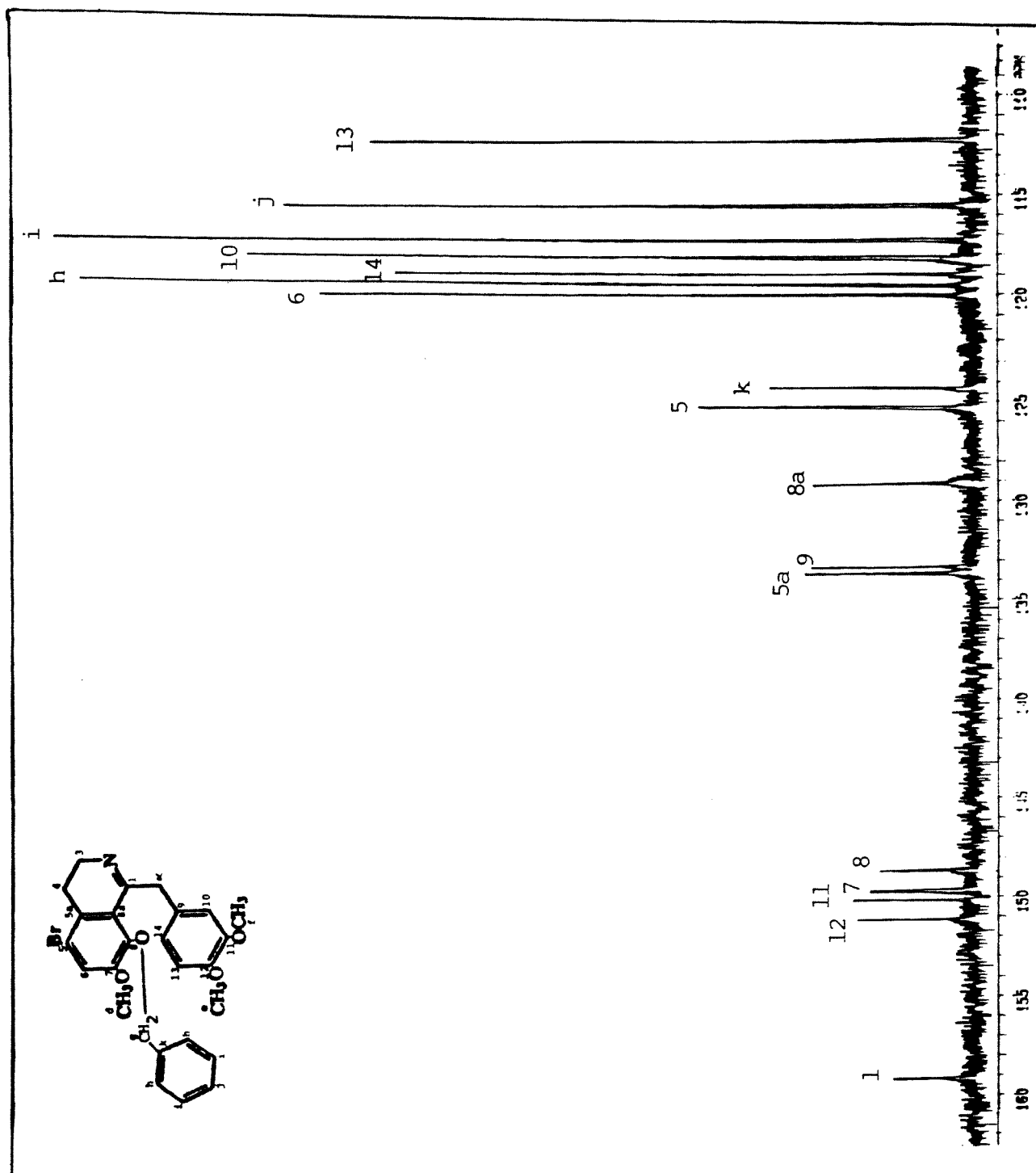
E-53 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-diidoisoquinolina 278b



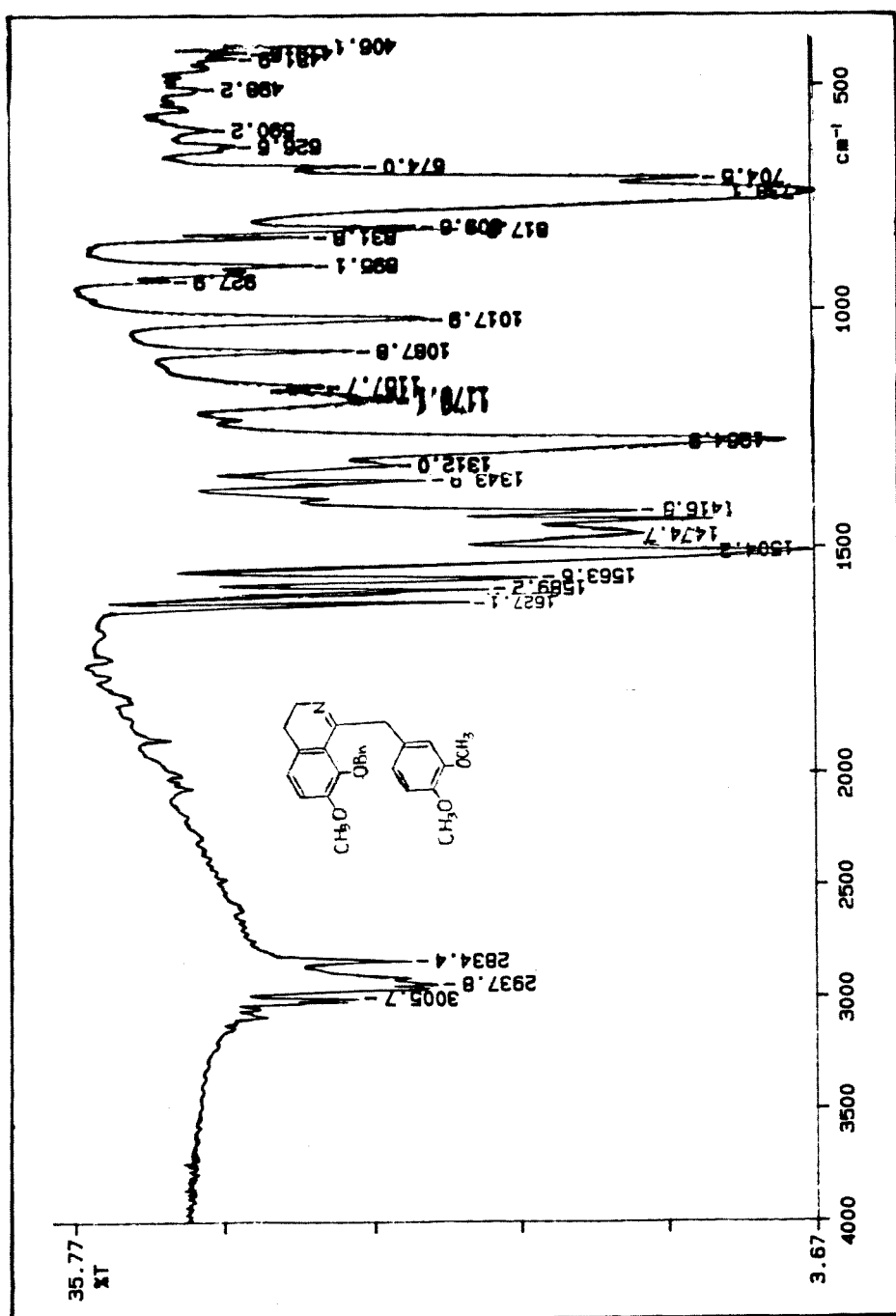
E-54 - IV(KBr) da 3,4-dihidroisoquinolina 278a

E-55 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-diidroisoquinolina 278a

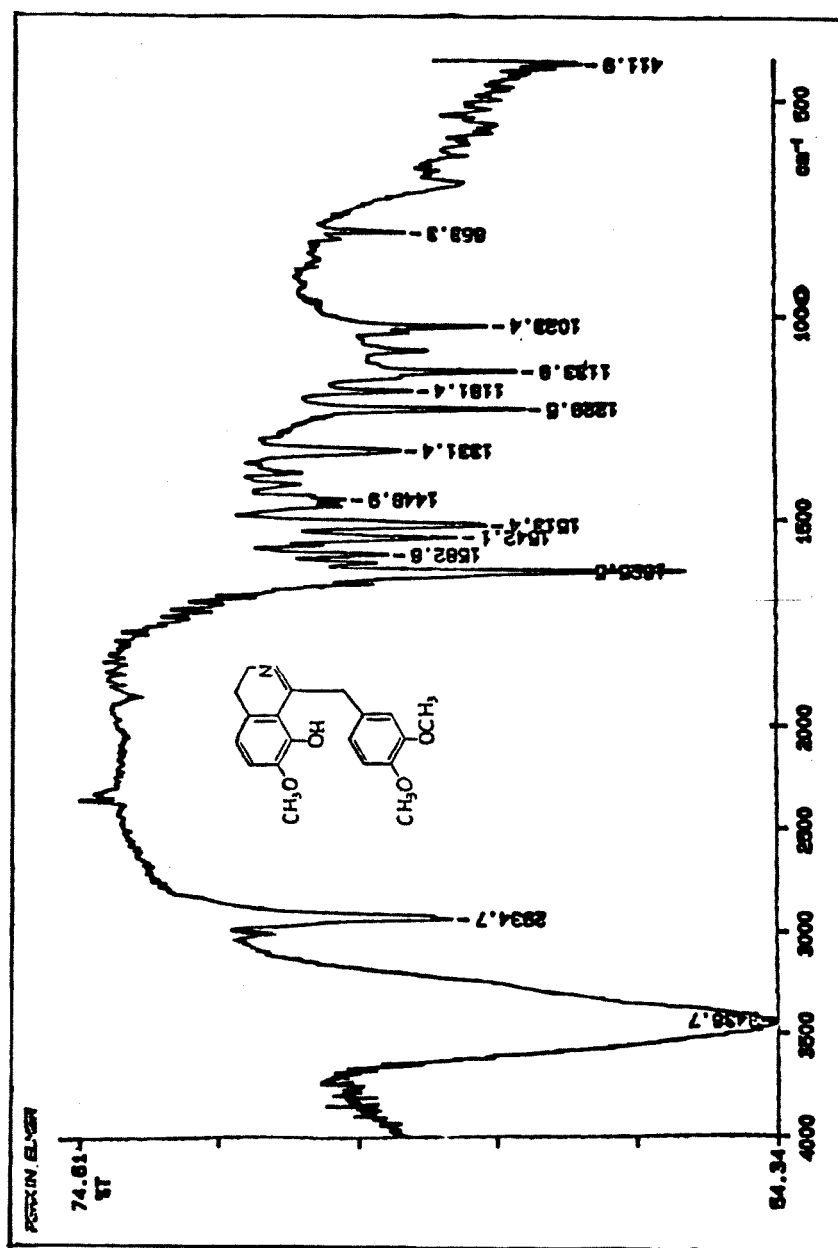
E-56 - RMN¹³C(CDCl₃) da 3,4-diidroisoquinolina 278a



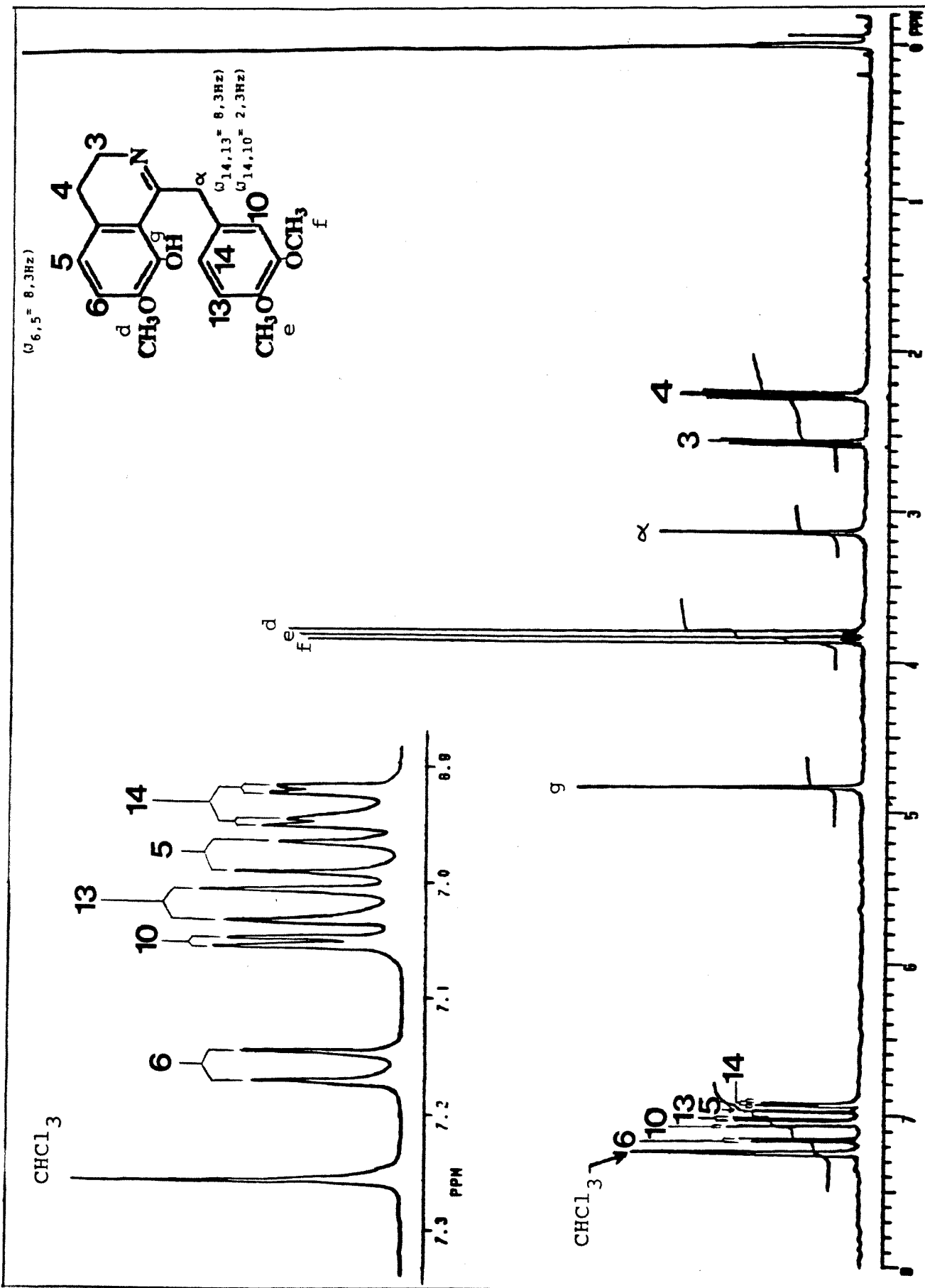
E-56 - RMN¹³C(CDCl₃)(ampliado) da 3,4-diidoisoquinolina 278a

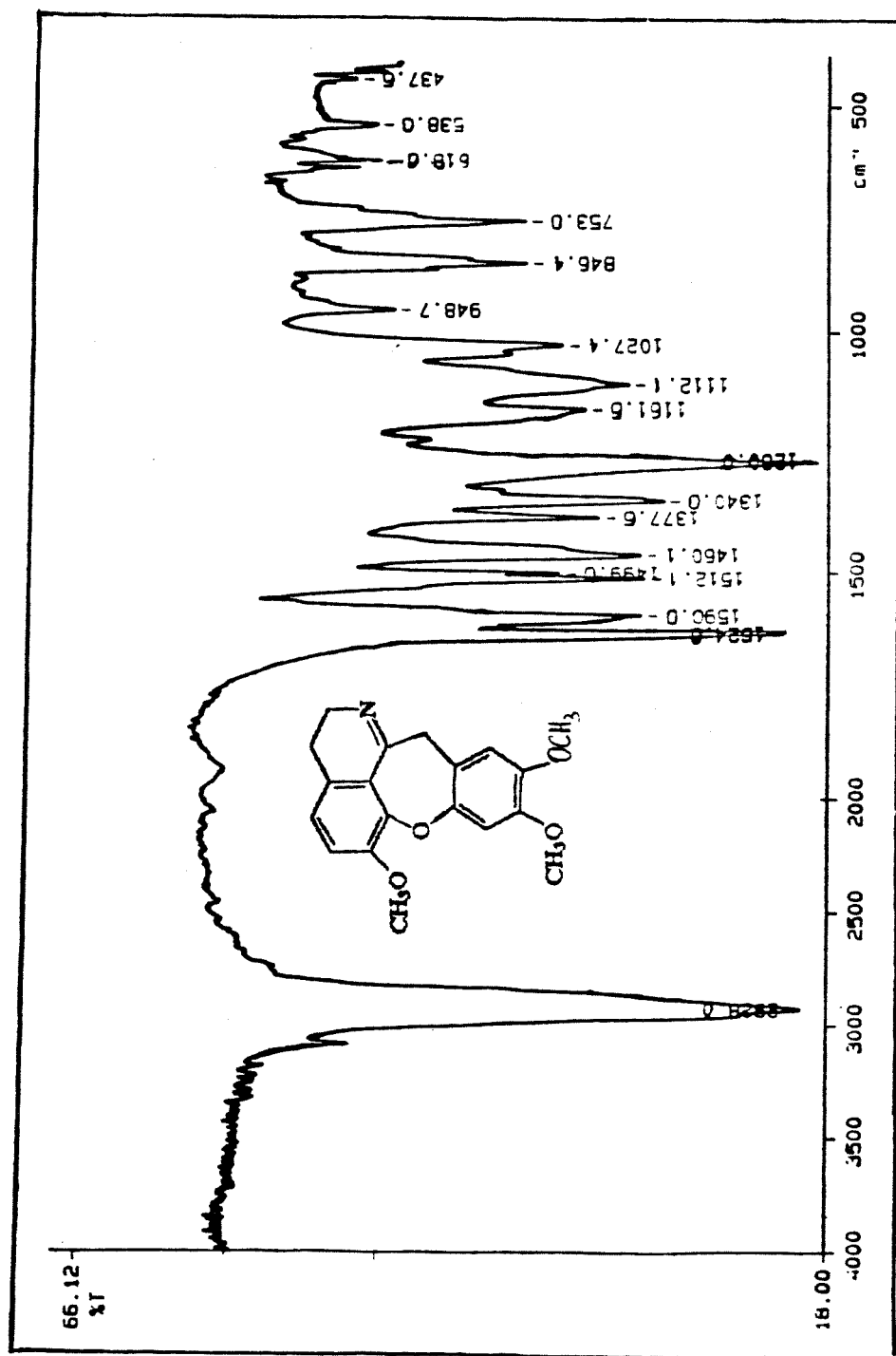


E-57 - IV(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 283

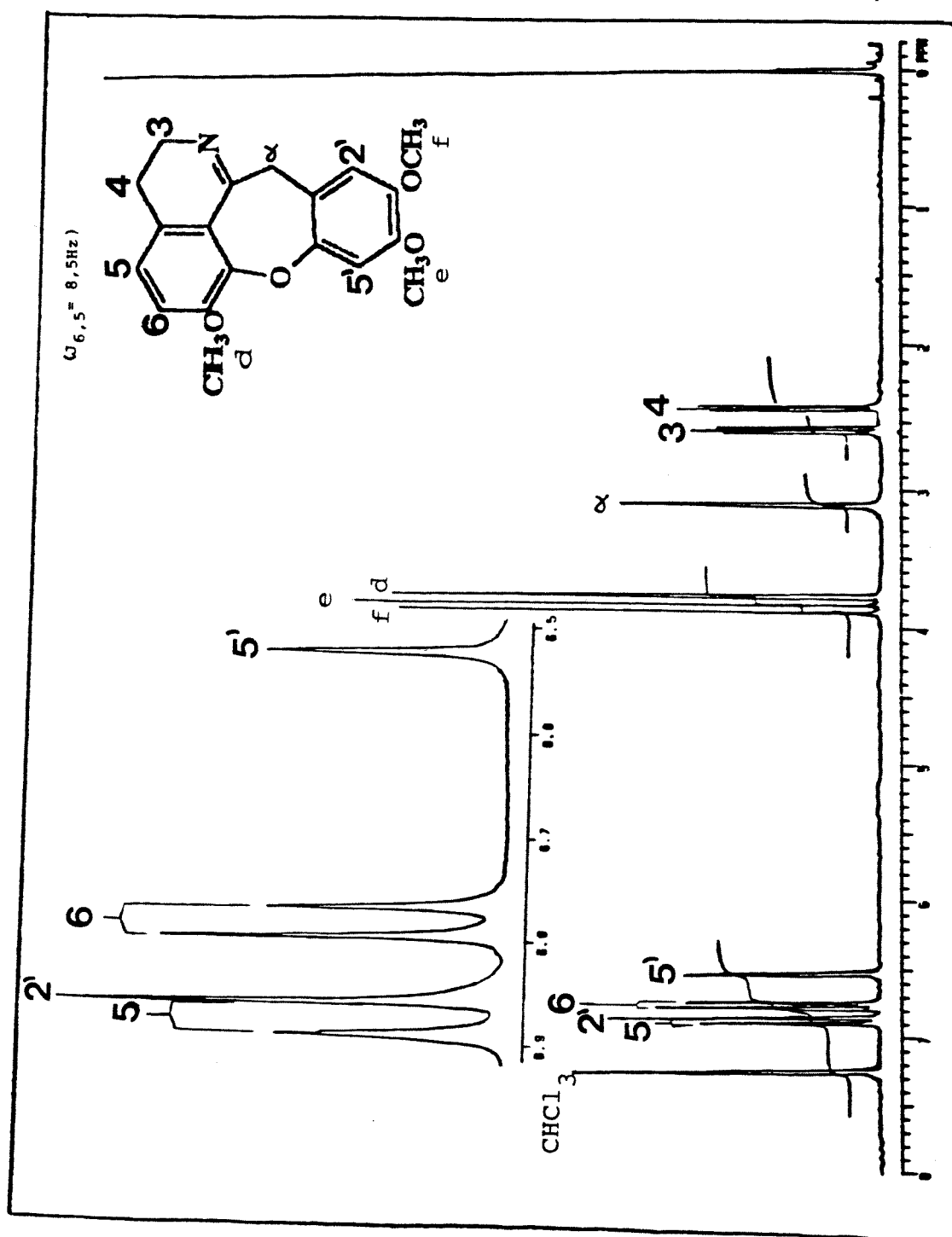


E-59 - IV(KBr) da 3,4-dihidroisoquinolina 284

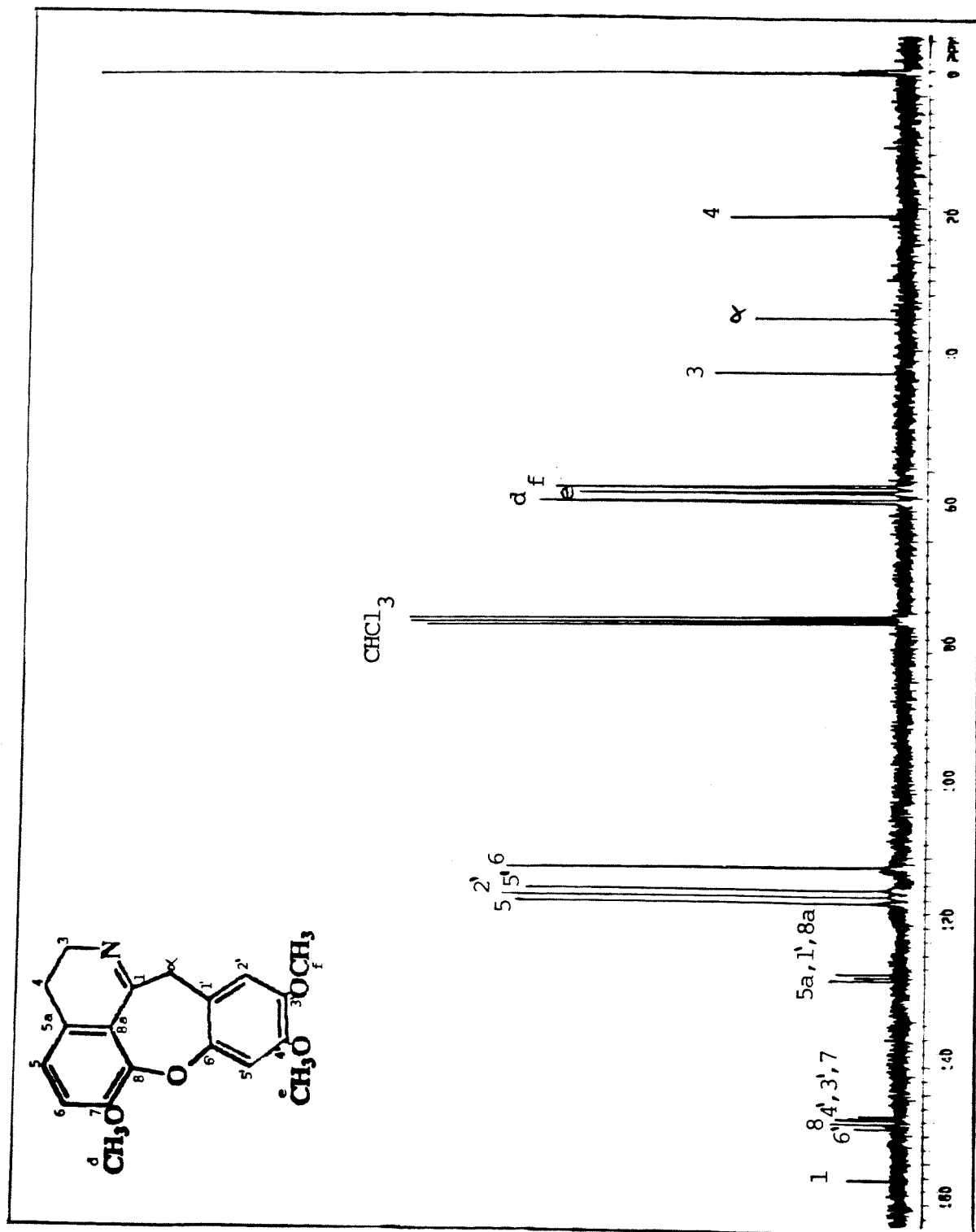
E-60 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da 3,4-diidoisoquinolina 284



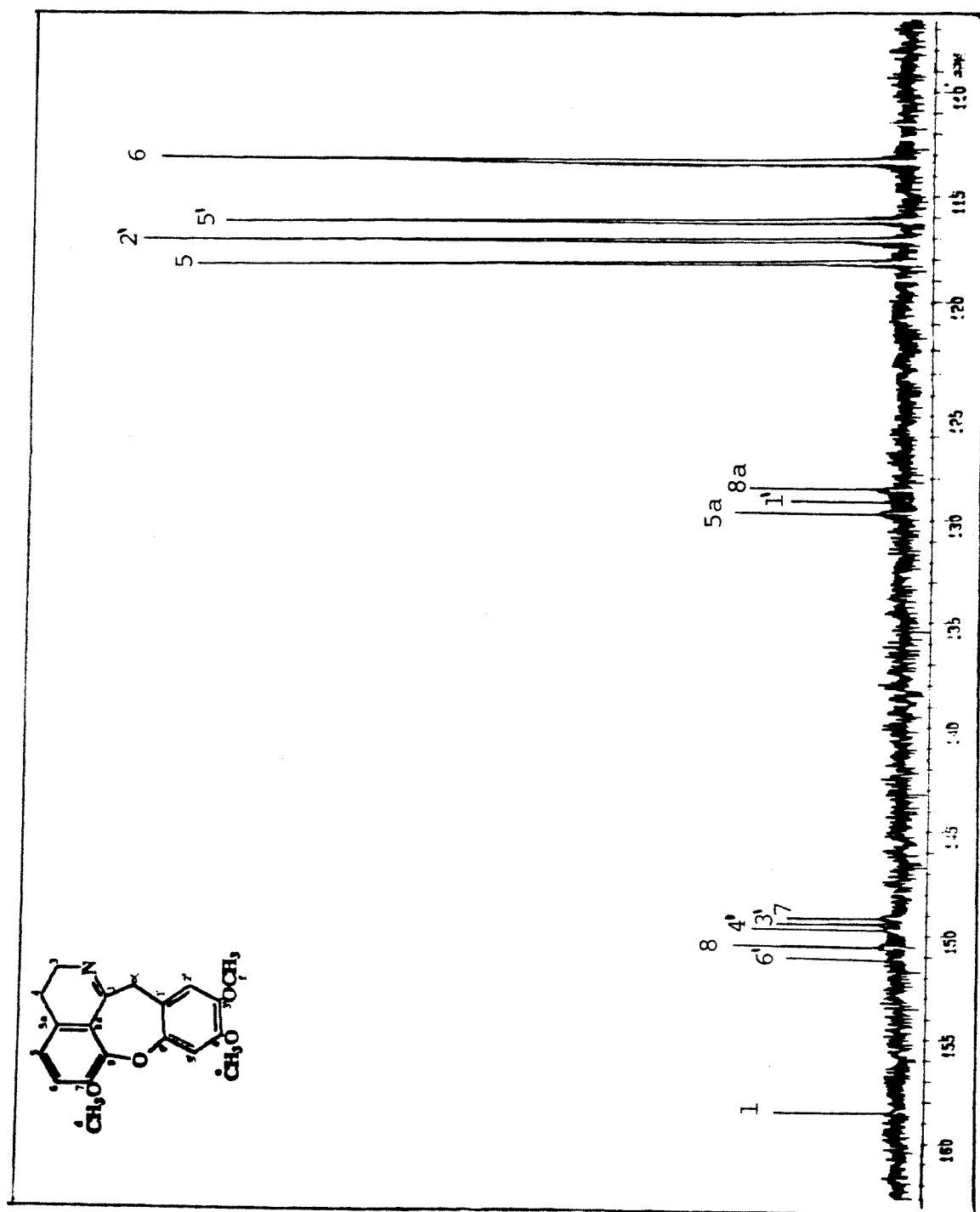
E-61 - IV(KBr) da (+)-didesidronorcularina 290



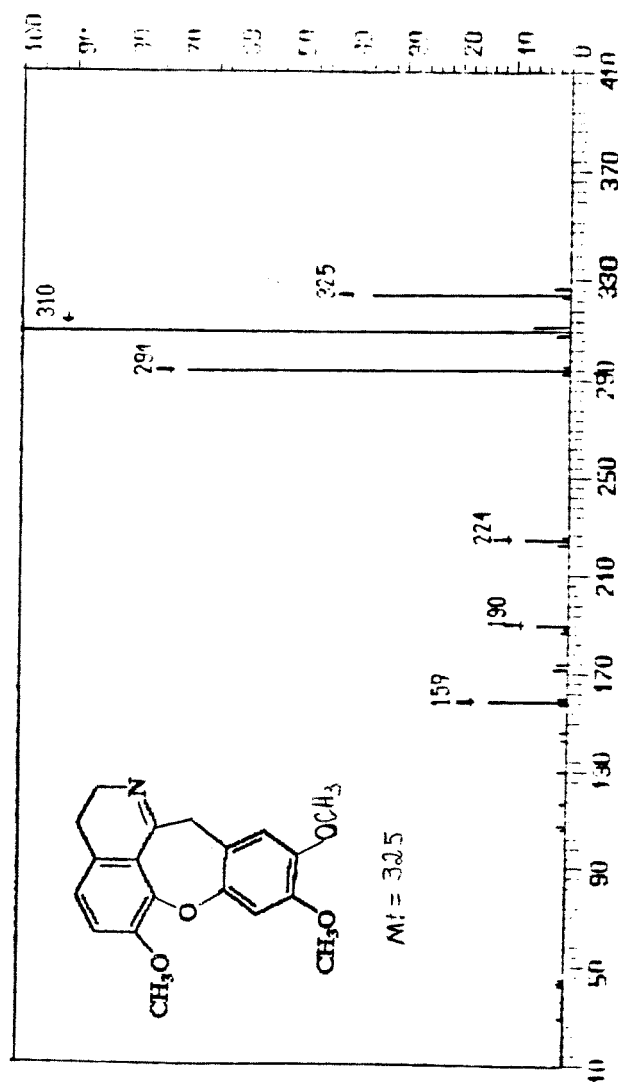
E-62 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da (+)-didesidronorcularina 290



E-63 - $\text{RMN}^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ da $(-)$ -didronorcorarina 290



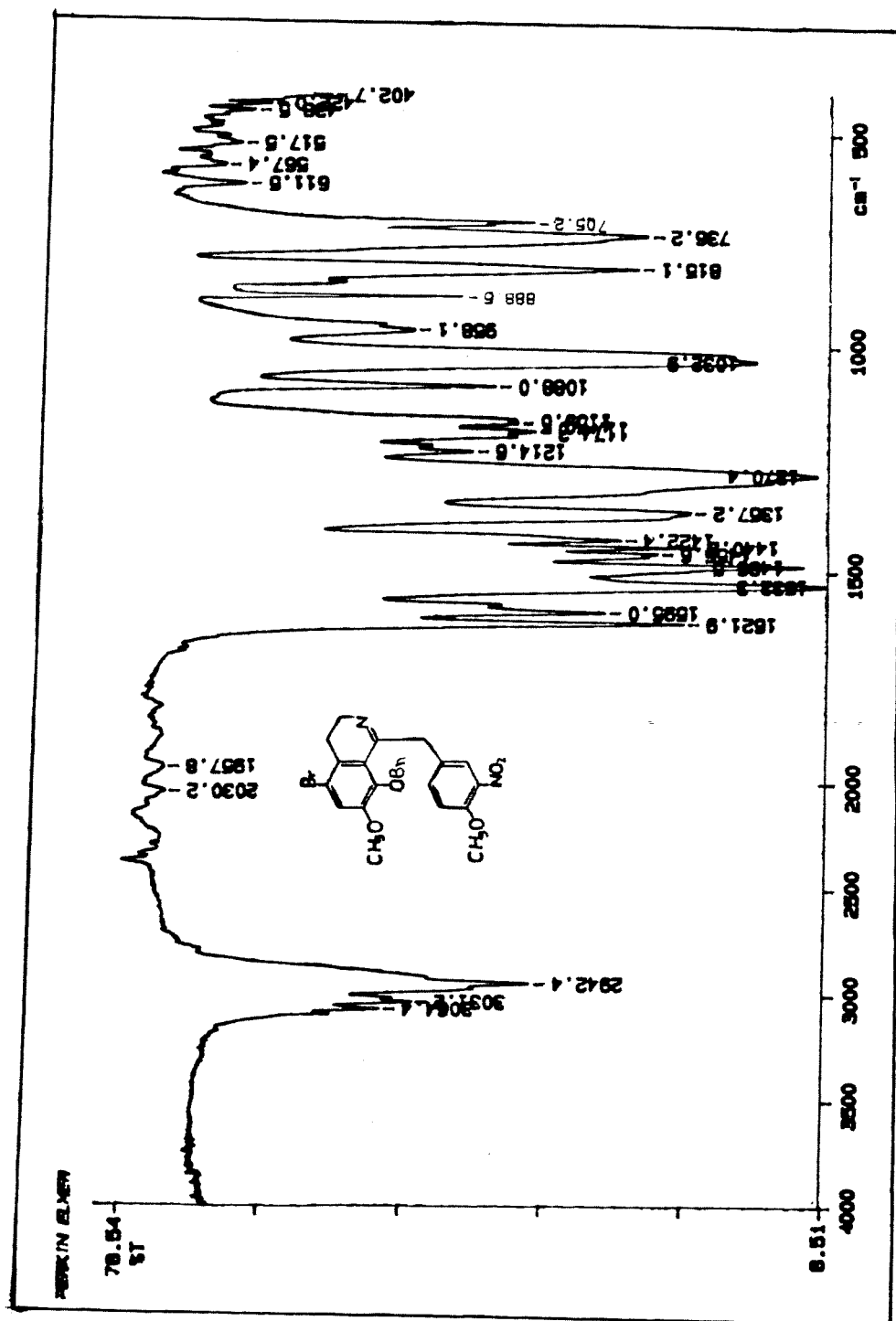
E-63 - RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (ampliado) da (±)-didesidronorrcularina 290



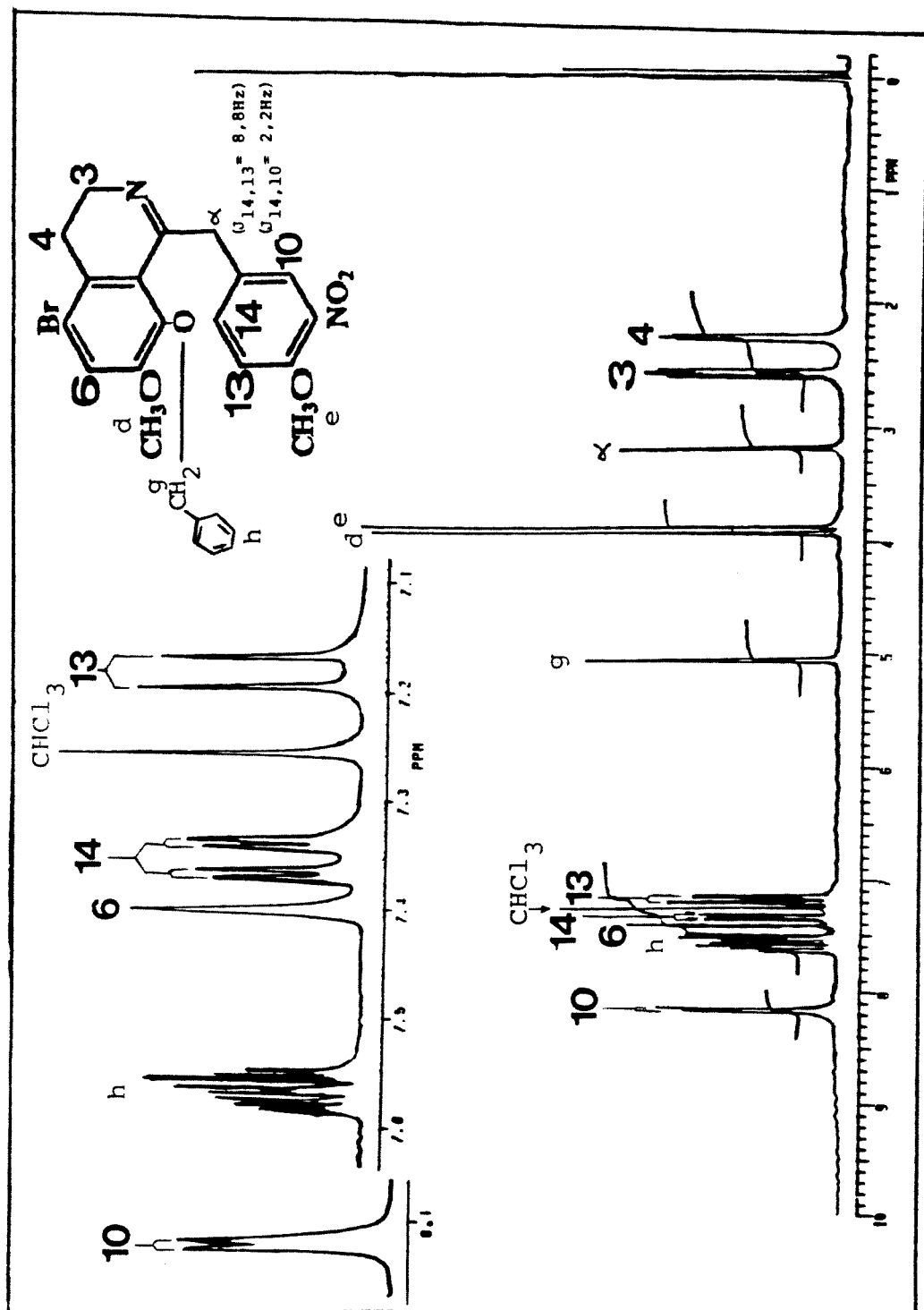
PLACAO DOS PICOS (maiores ou iguais a 0.2%)

m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)
29	1.1	43	1.1	44	1.1	45	1.1	106	1.2
129	1.4	143	1.3	146	1.2	158	1.6	159	12.2
174	2.4	188	1.7	189	1.5	190	5.4	223	2.5
253	1.7	274	65.7	295	1.6	309	2.8	310	100.0
325	35.9	326	3.5					331	6.4
								347	1.1
								360	2.5
								372	1.6
								385	1.7
								394	1.7

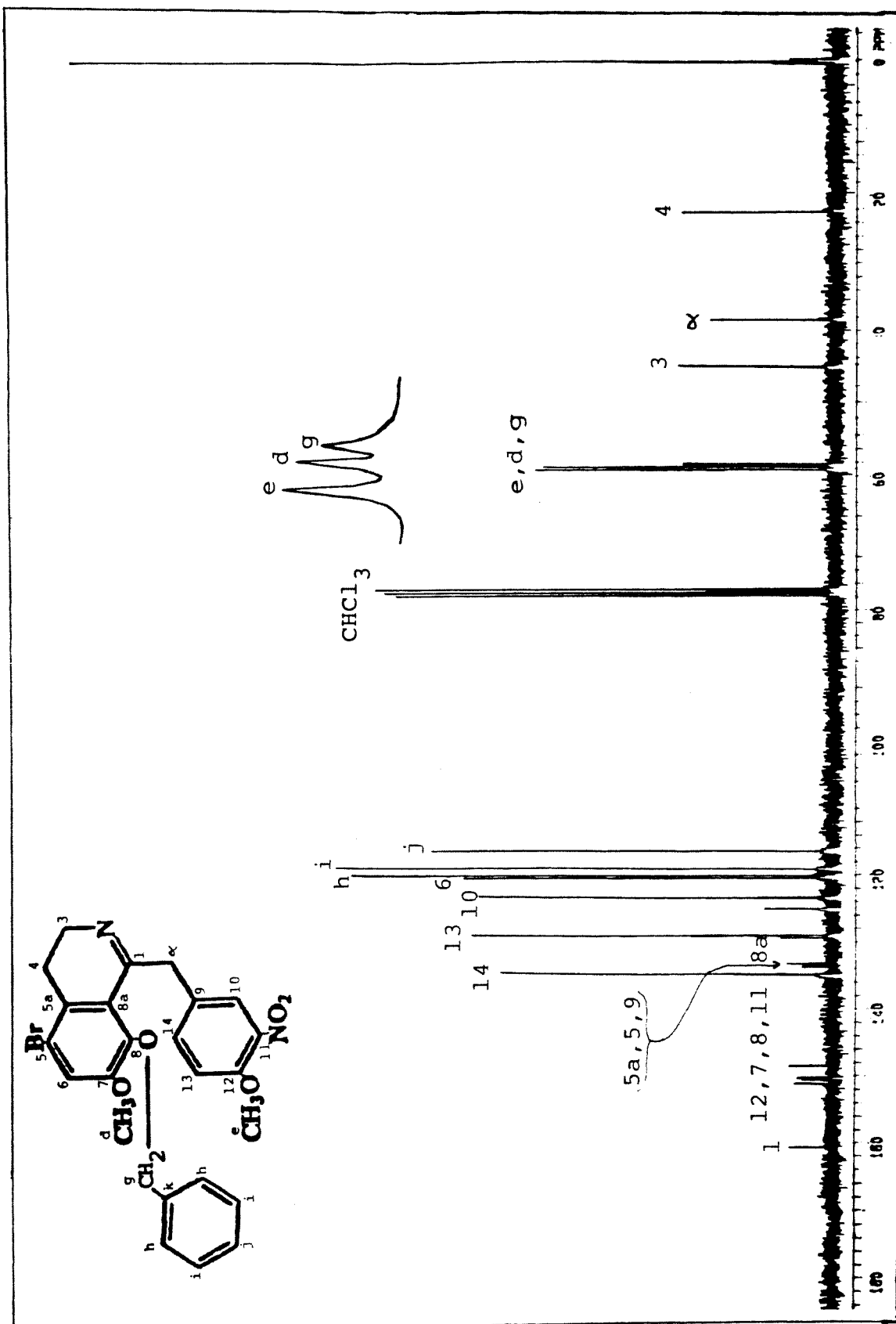
E-64 - EM(70eV) da (+)-dididronorcularina 290

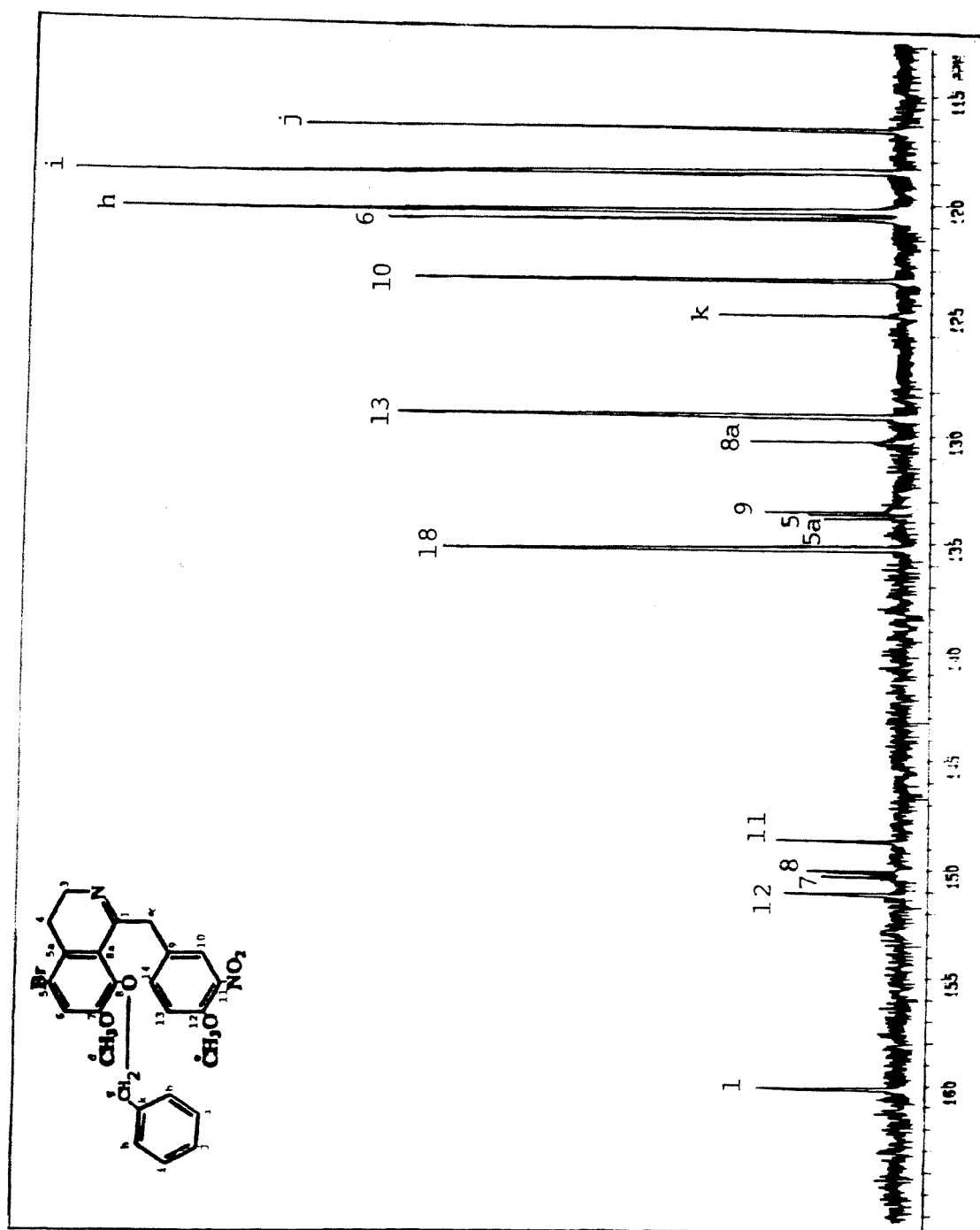


E-65 - IV(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 278c

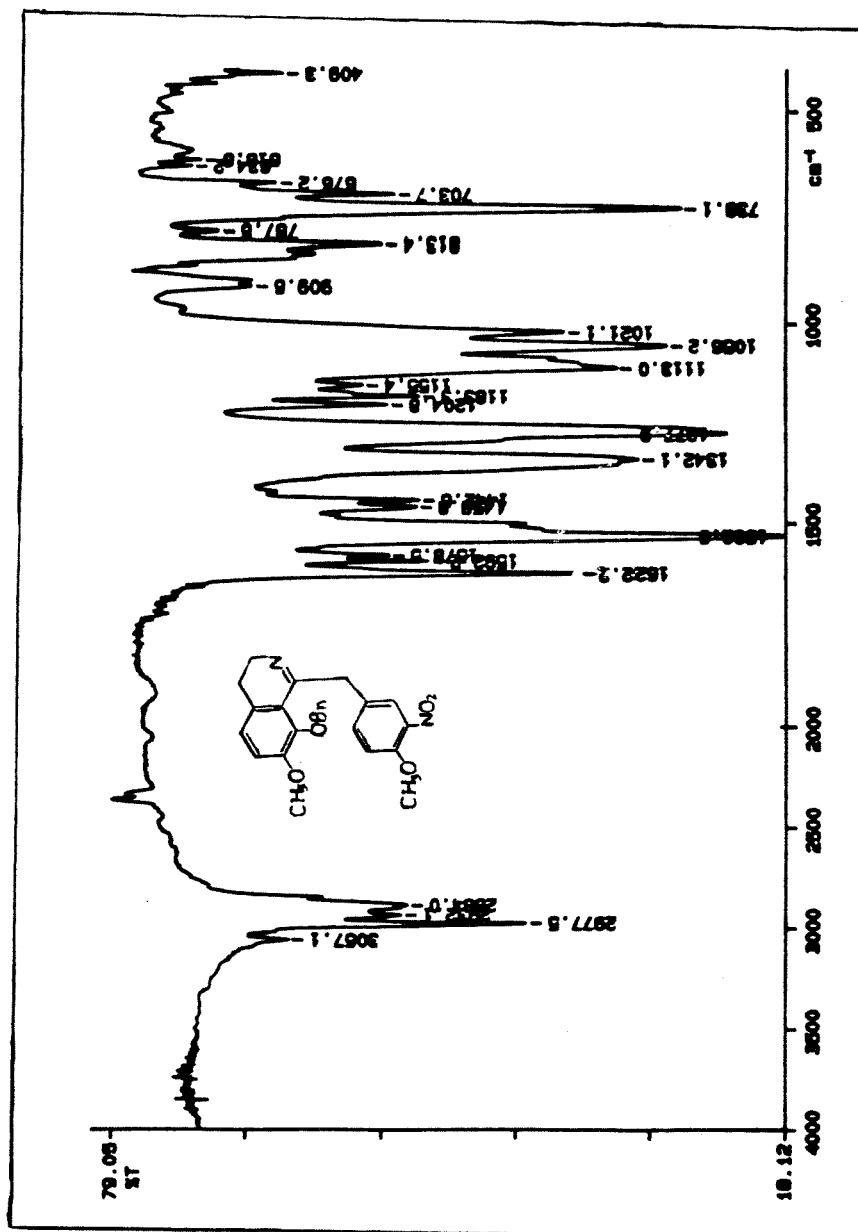


E-66 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da 3,4-diidoisoquinolina 278c

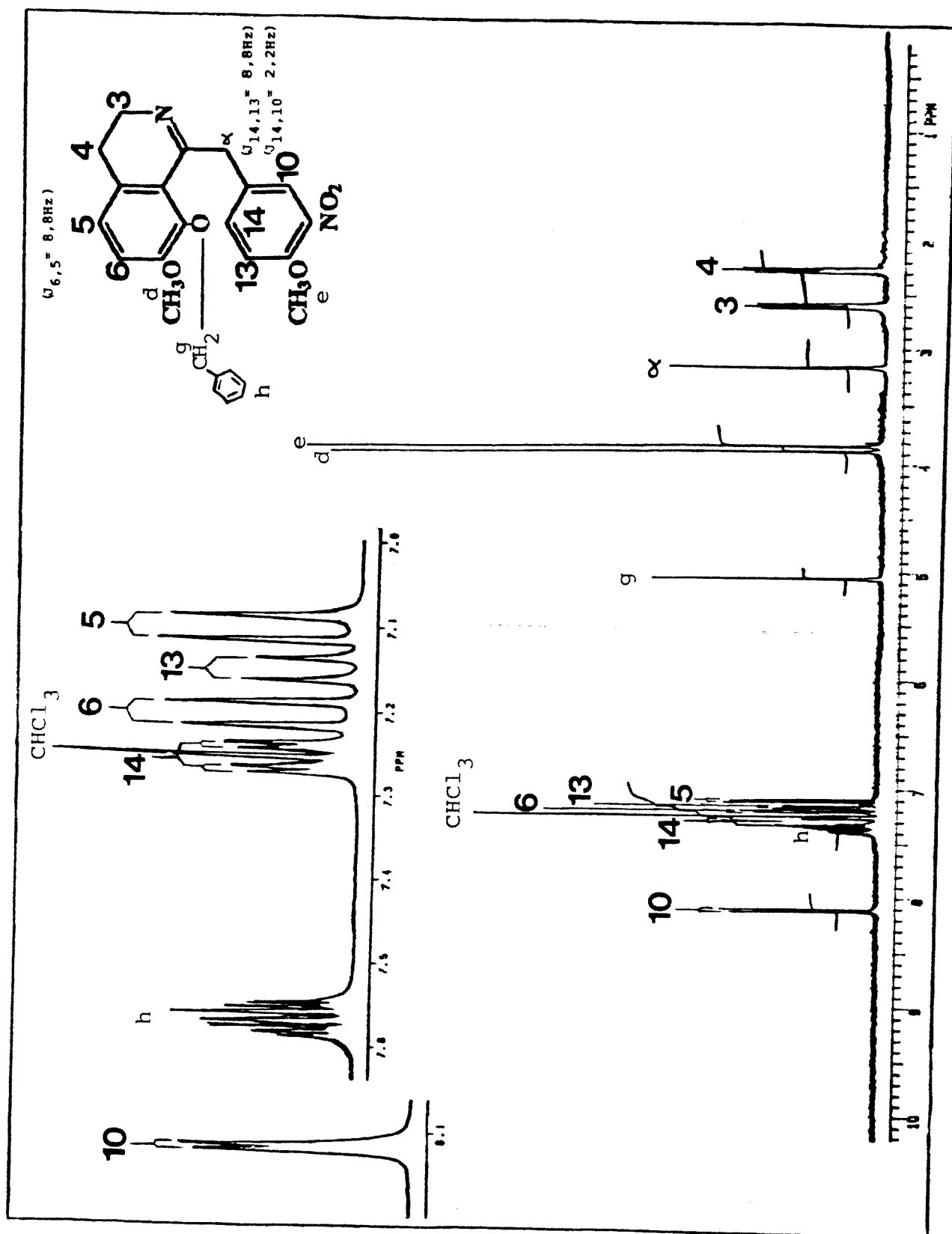
E-67 - RMN¹³C(CDCl₃) da 3,4-diidoisoquinolina 278c

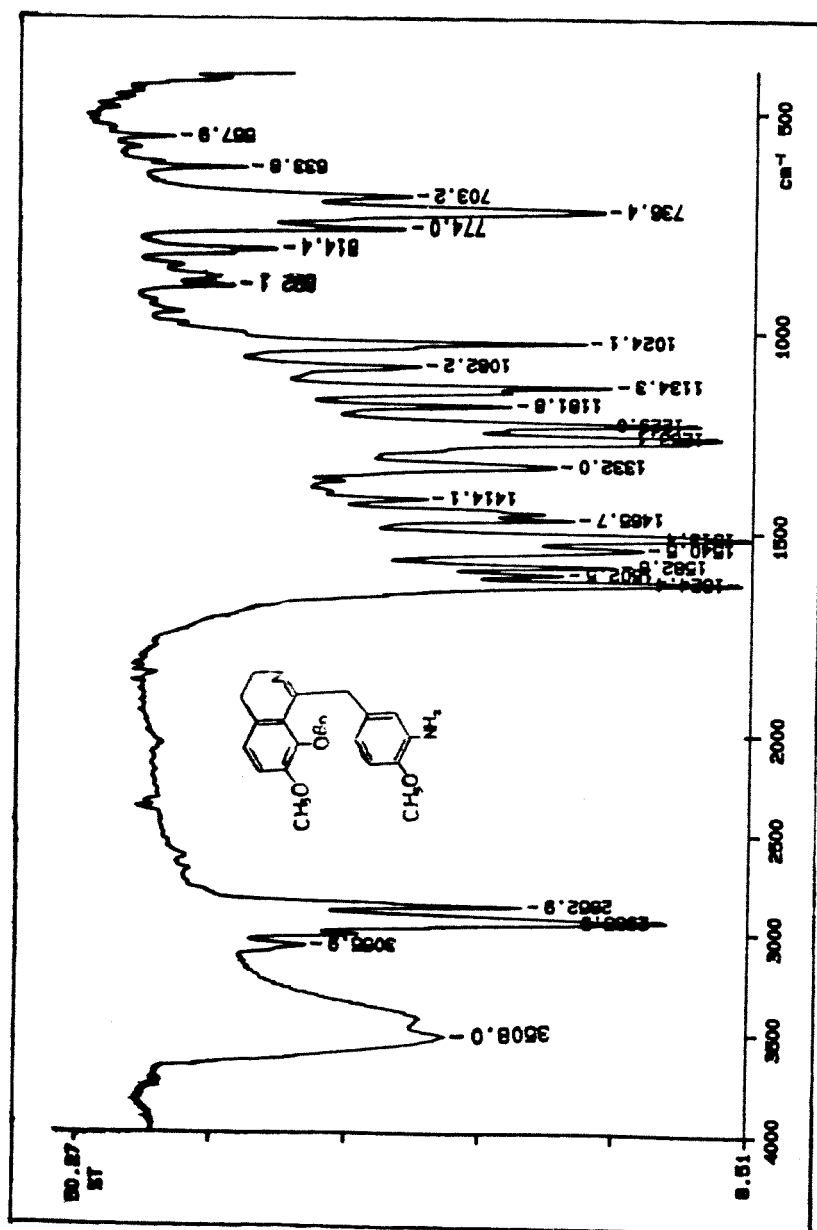


E-67 - RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (ampliado) da 3,4-dihidroisoquinolina 278c

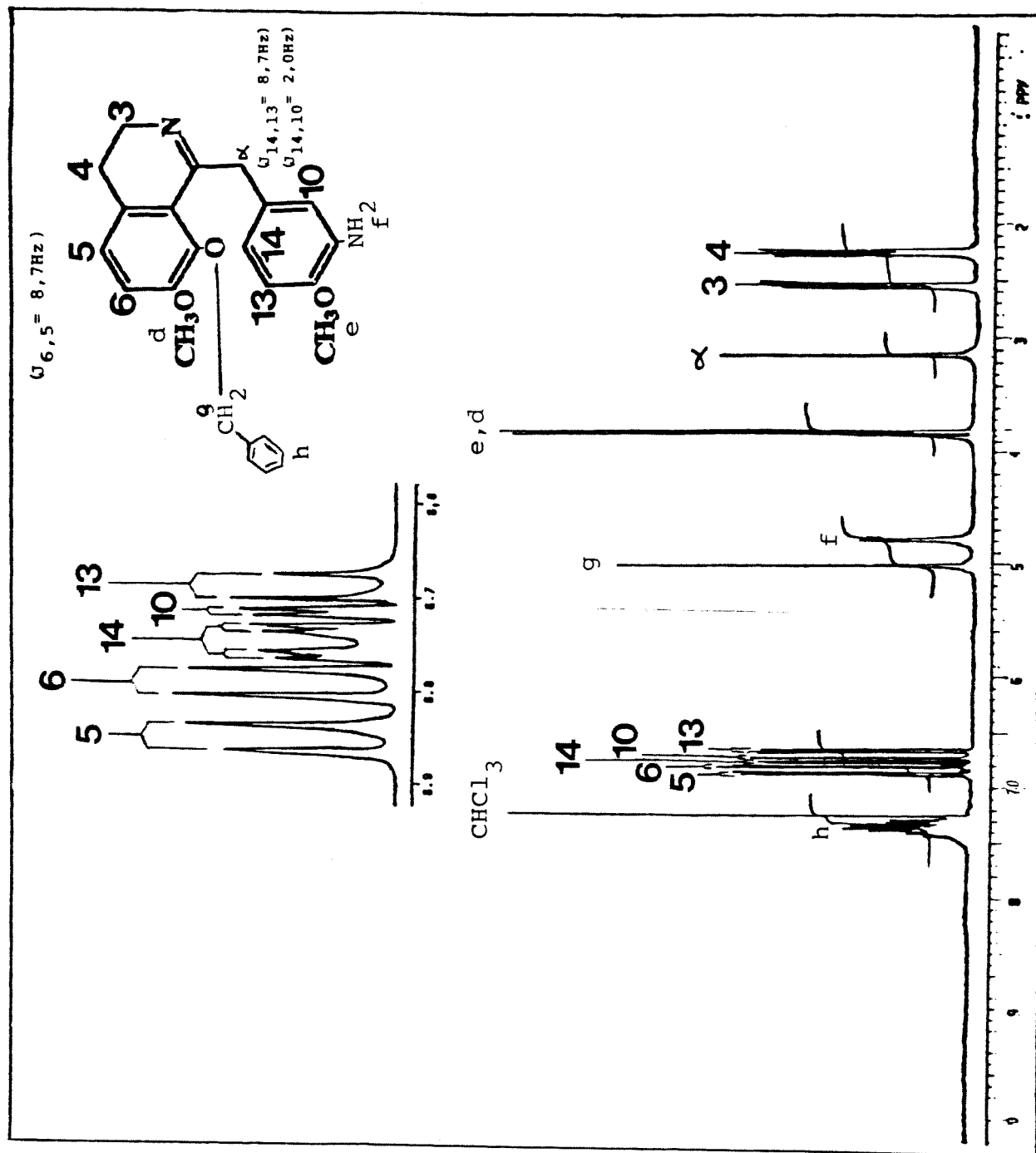


E-68 - IV(KBr) da 3,4-dihidroisoquinolina 292

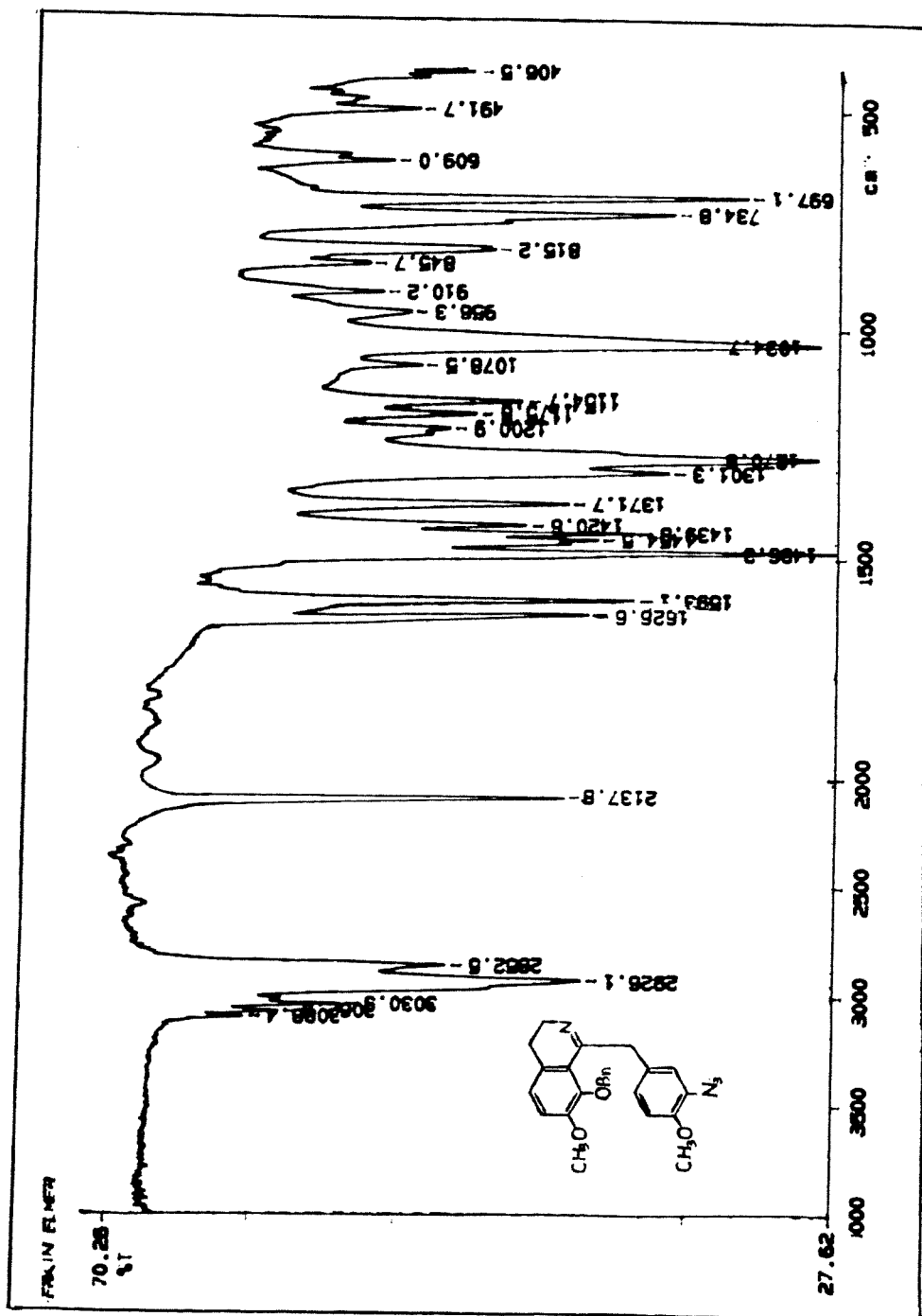
E-69 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da 3,4-dihidroisoquinolina 292



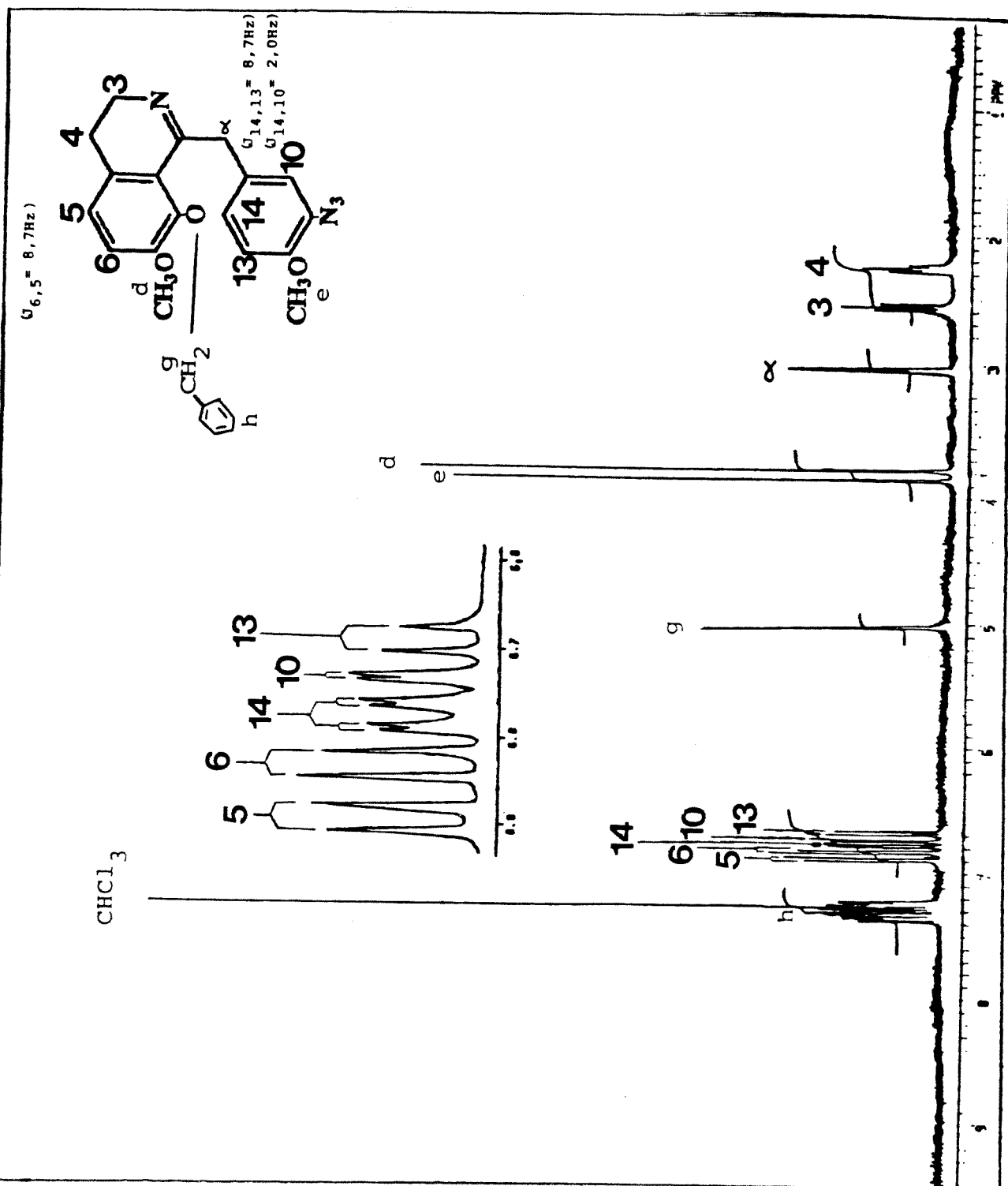
E-70 - IV(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 293



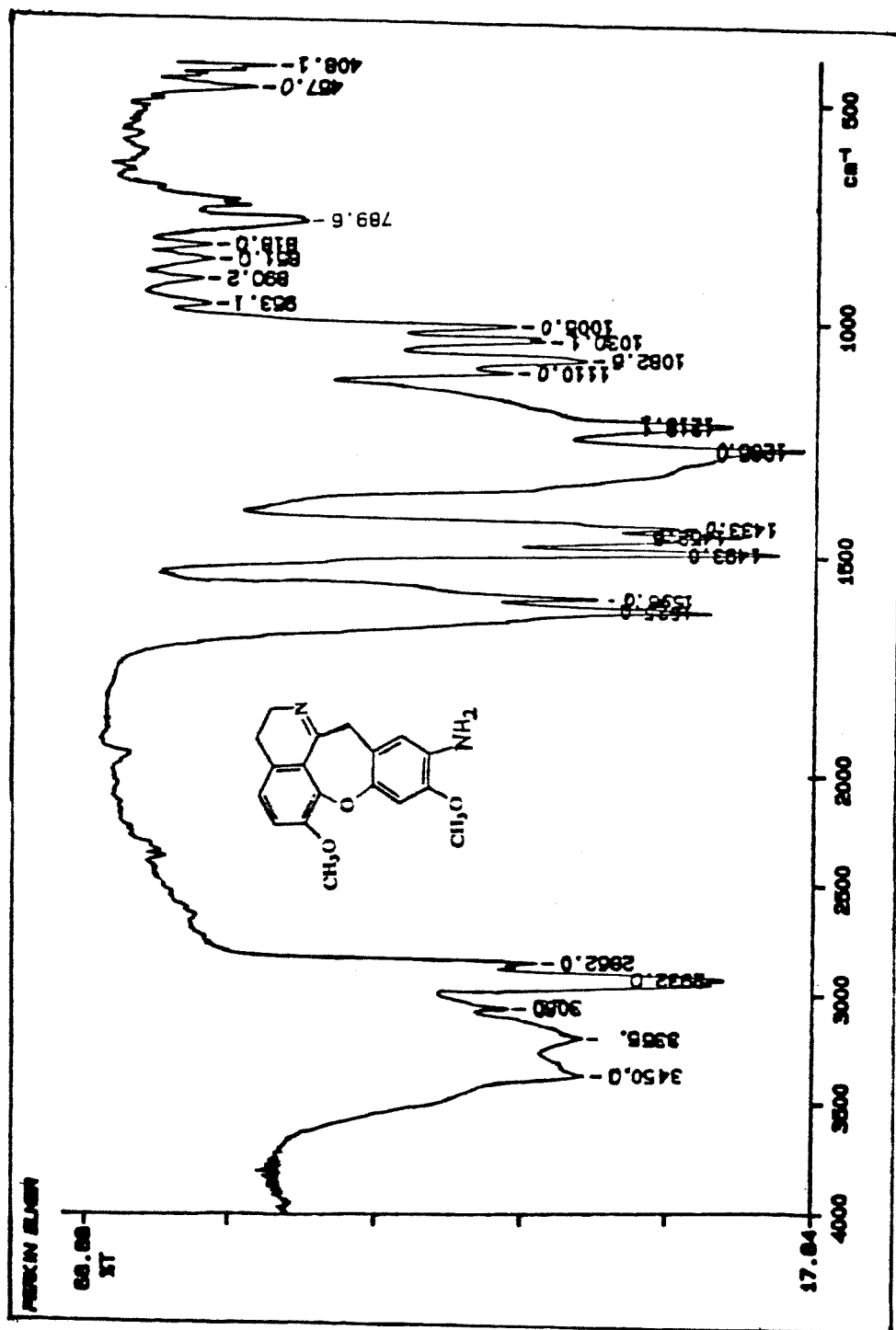
E-71 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da 3,4-dihidroisoquinolina 293



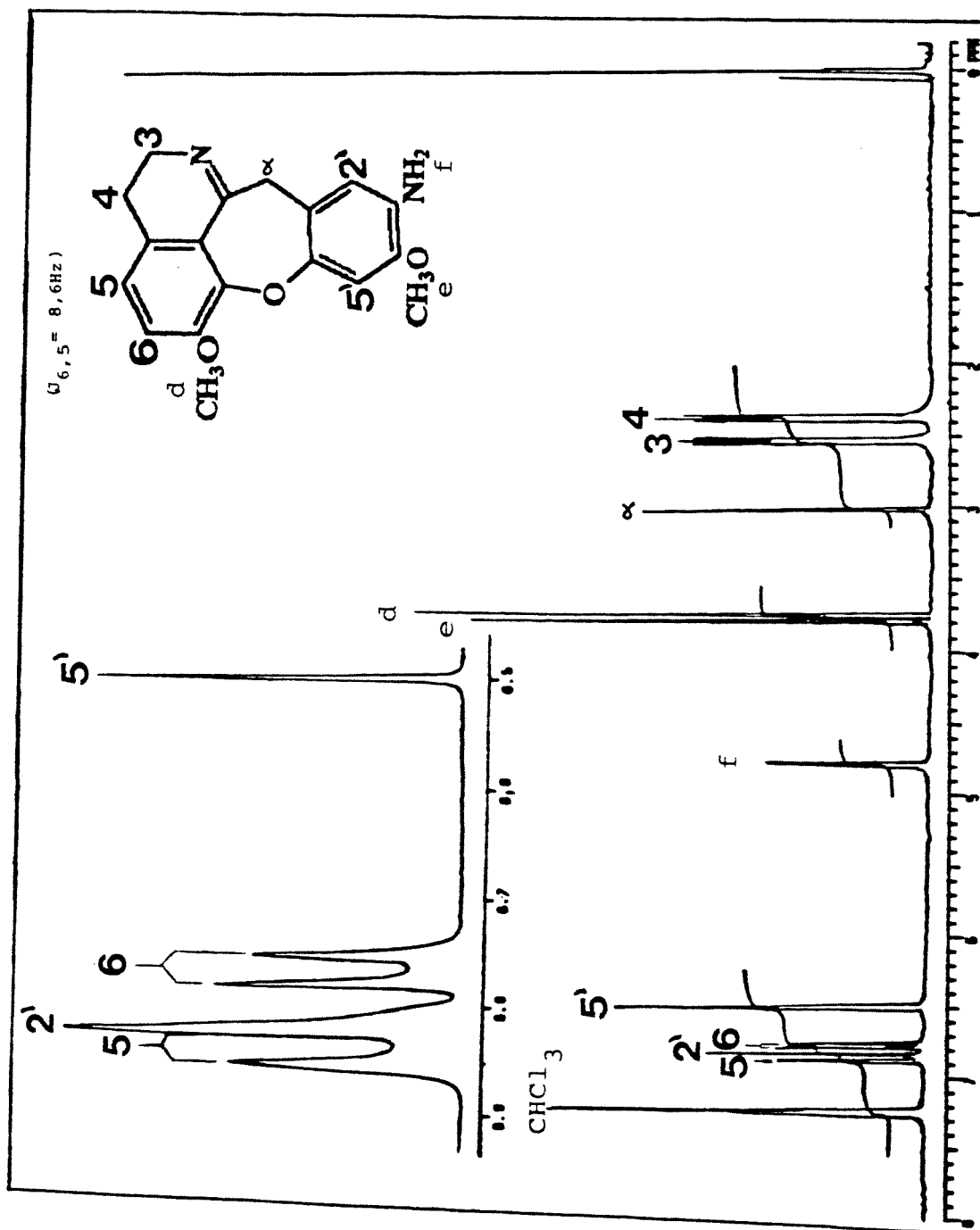
E-72 - IR(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 294

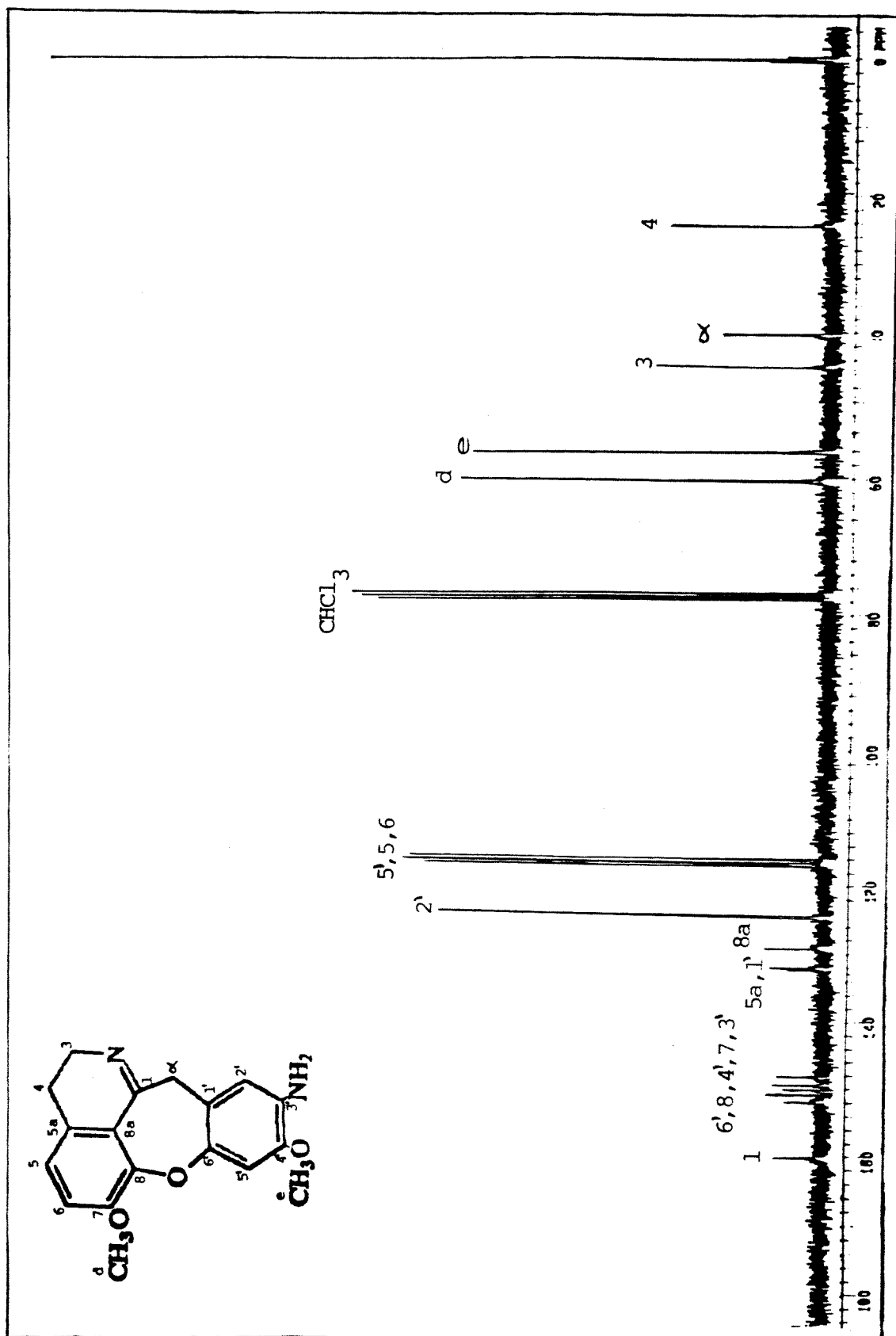


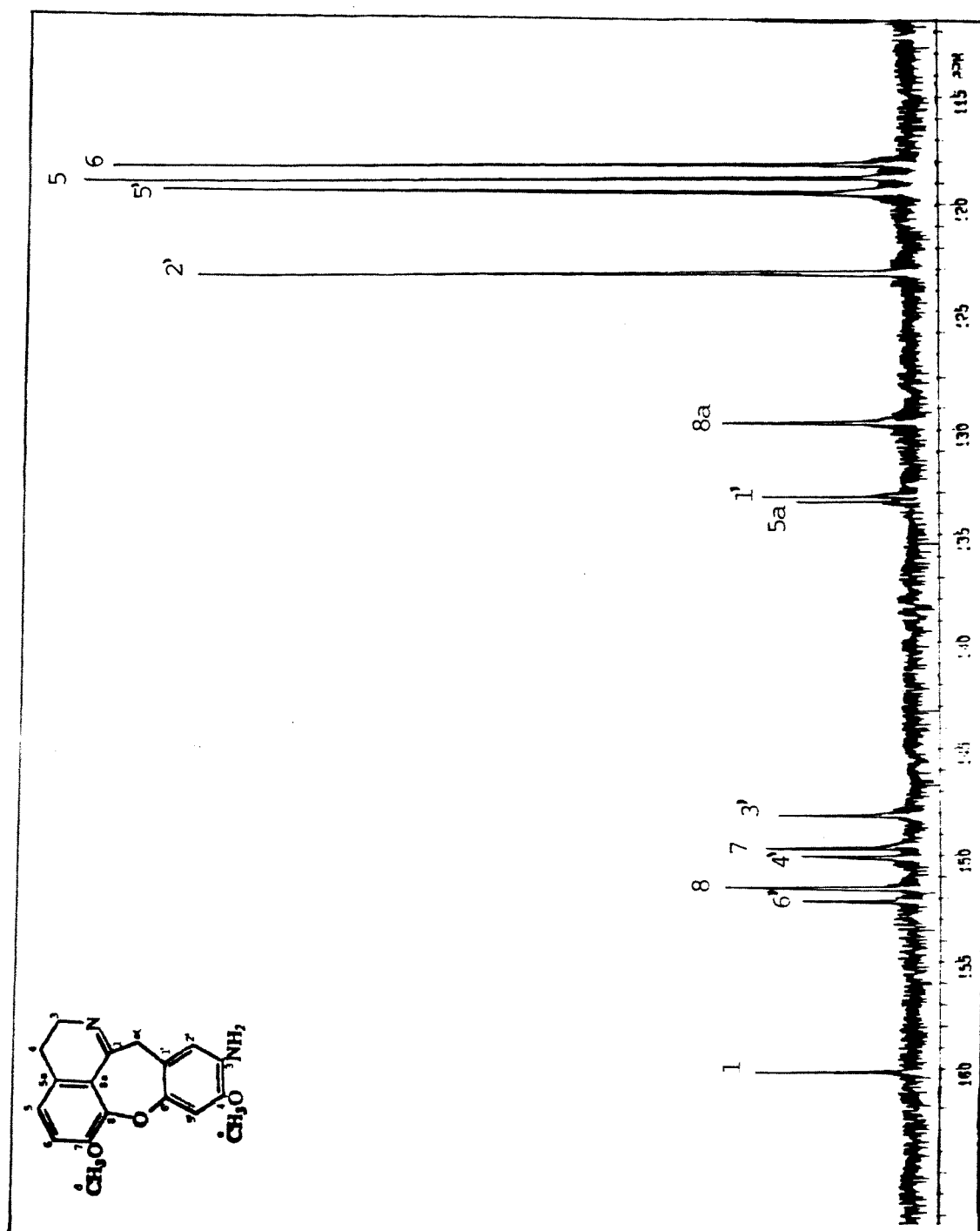
E-73 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-diidoisoquinolina 294



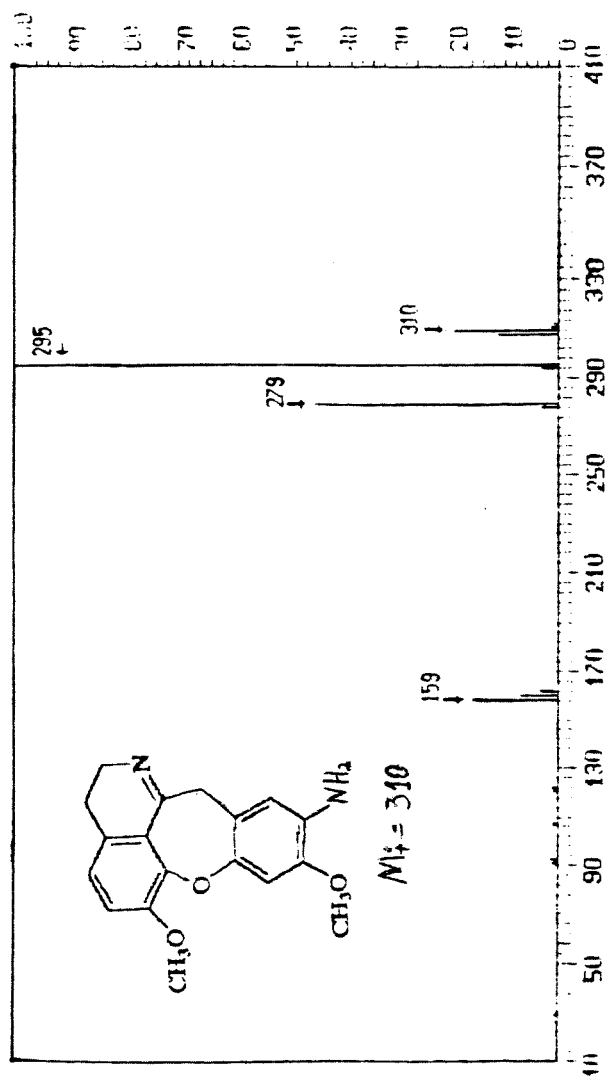
E-74 - IV(KBr) da (+)-7,4'-metoxi-3'-amino-1-benzoxepina-3,4-diidroisoquinolina 297

E-75 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) de (-)-297

E-76 - RMN¹³C(CDCl₃) de (±)-297



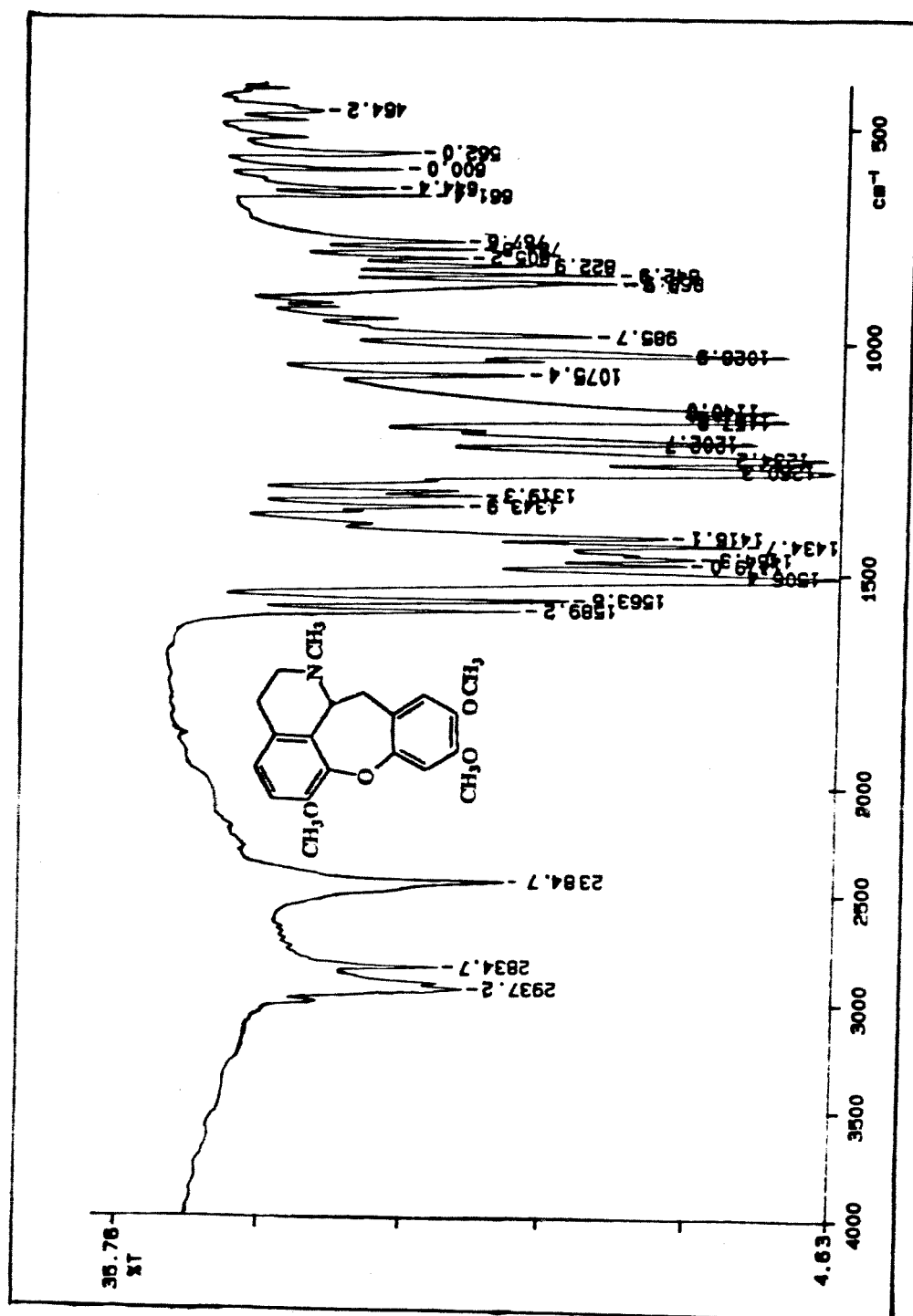
E-76 - $\text{RMN}^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (ampliado) de $(\frac{1}{2})$ -297



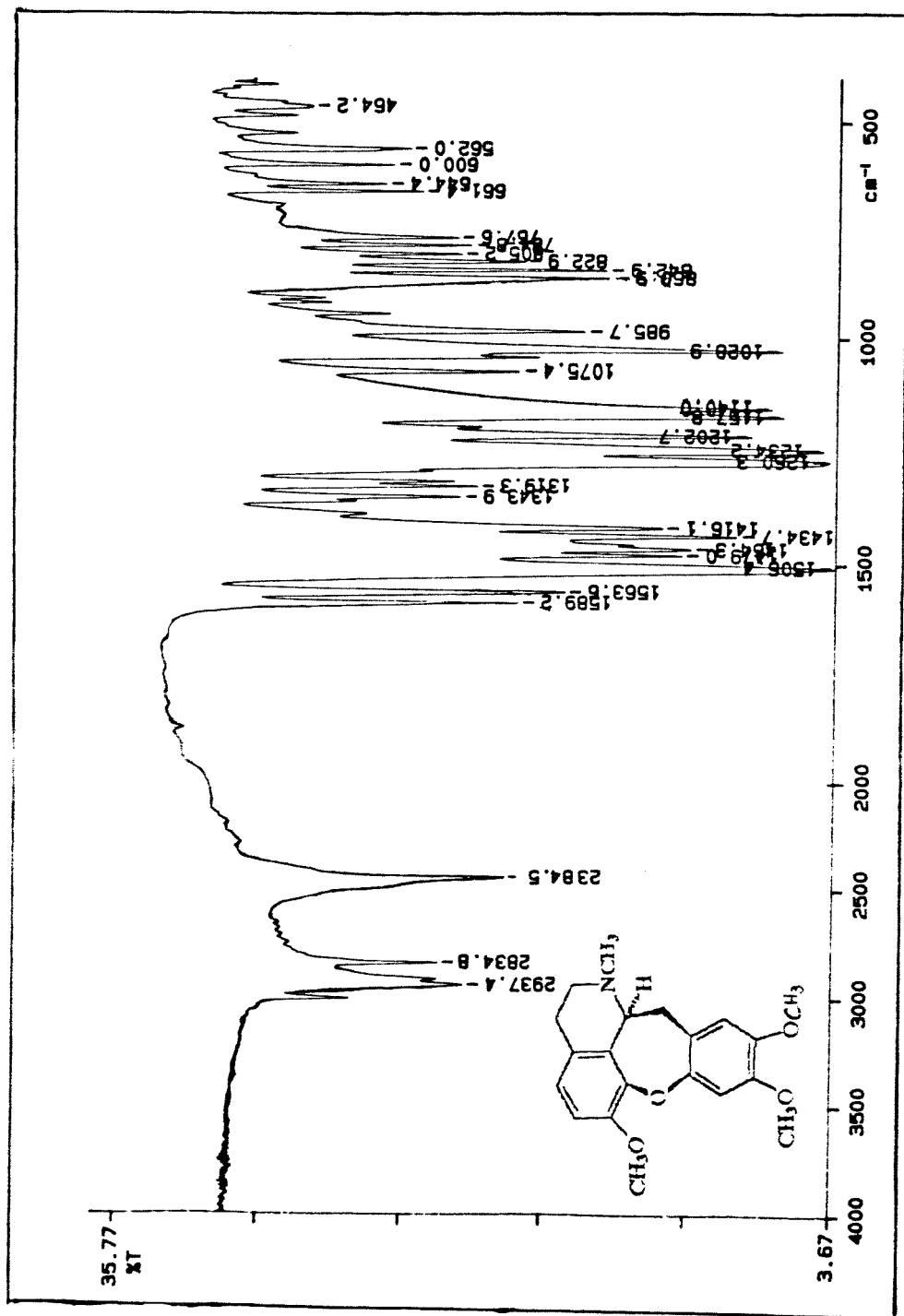
RELACAO DOS PICOS (maiores ou iguais a 0.2%)

m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)	m/z	Int. Rel (%)
29	0.9	91	1.0	93	1.2	107	1.2	121	1.1
160	6.4	161	2.5	278	2.1	279	49.3	294	2.8
310	19.9	311	1.8	312	1.2			295	100.0
								122	1.3
								159	15.8
								309	11.1

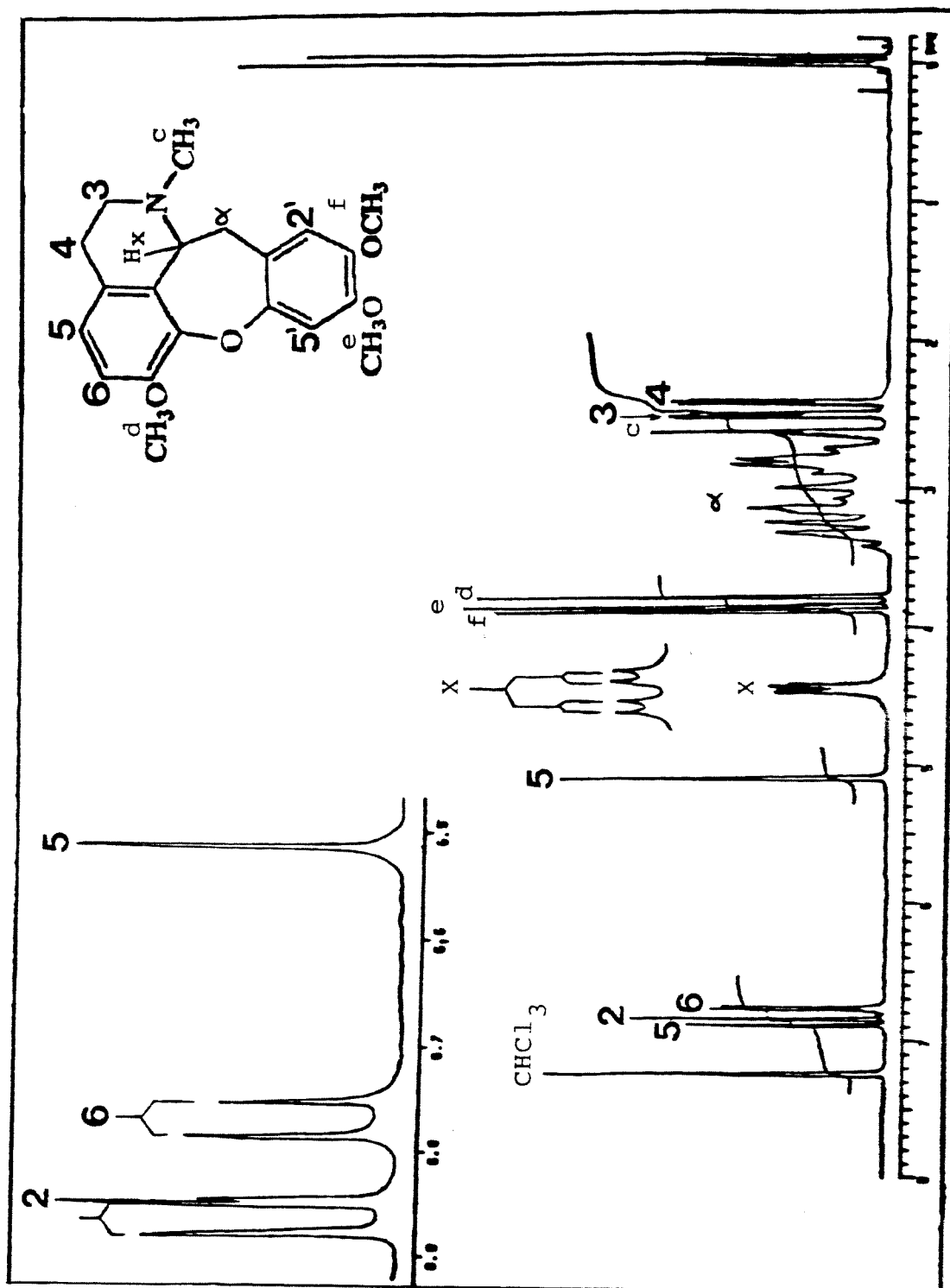
E-77 - EM(70eV) de $(^+)-297$



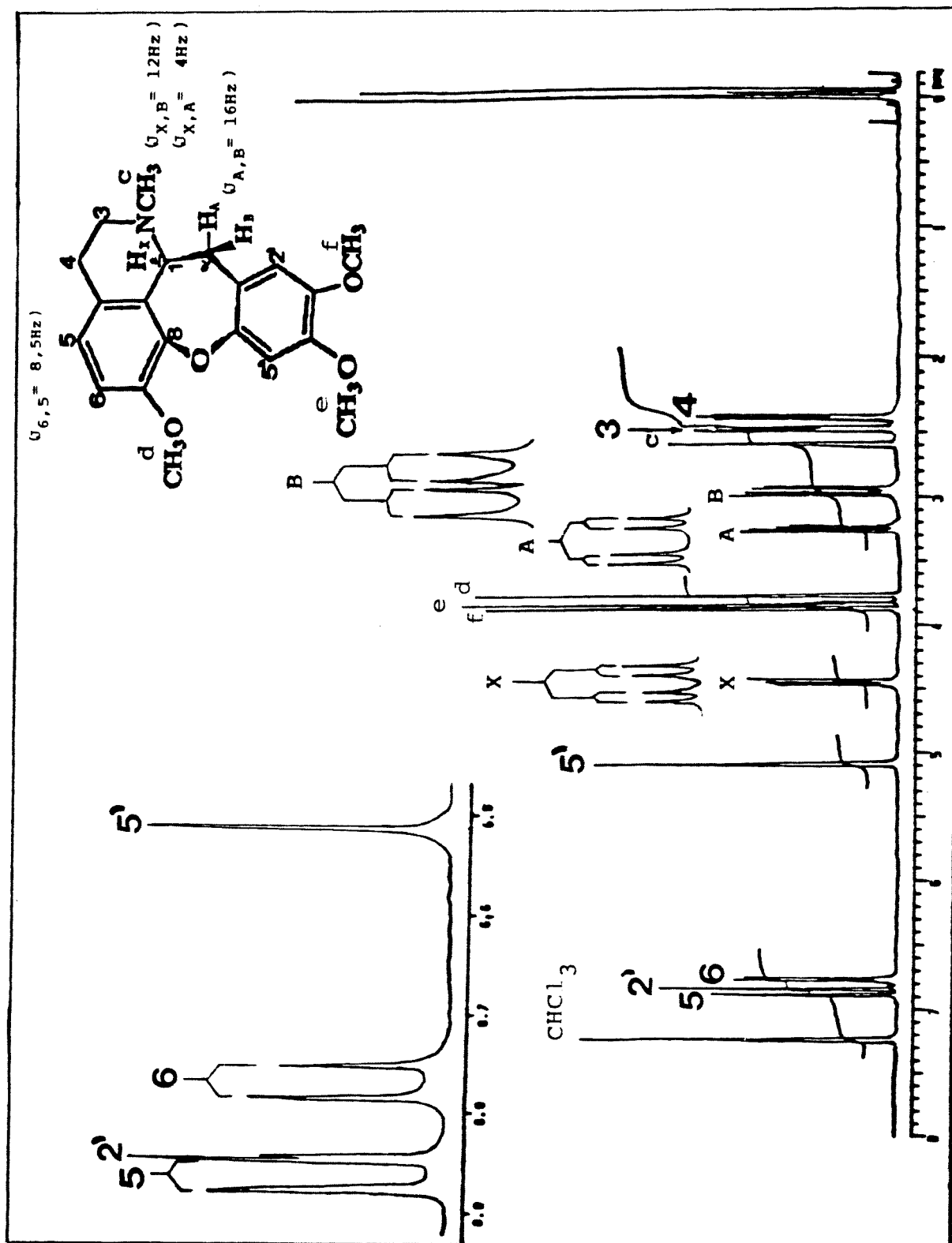
E-78a - IV(KBr) da (+)-cularina 'la'

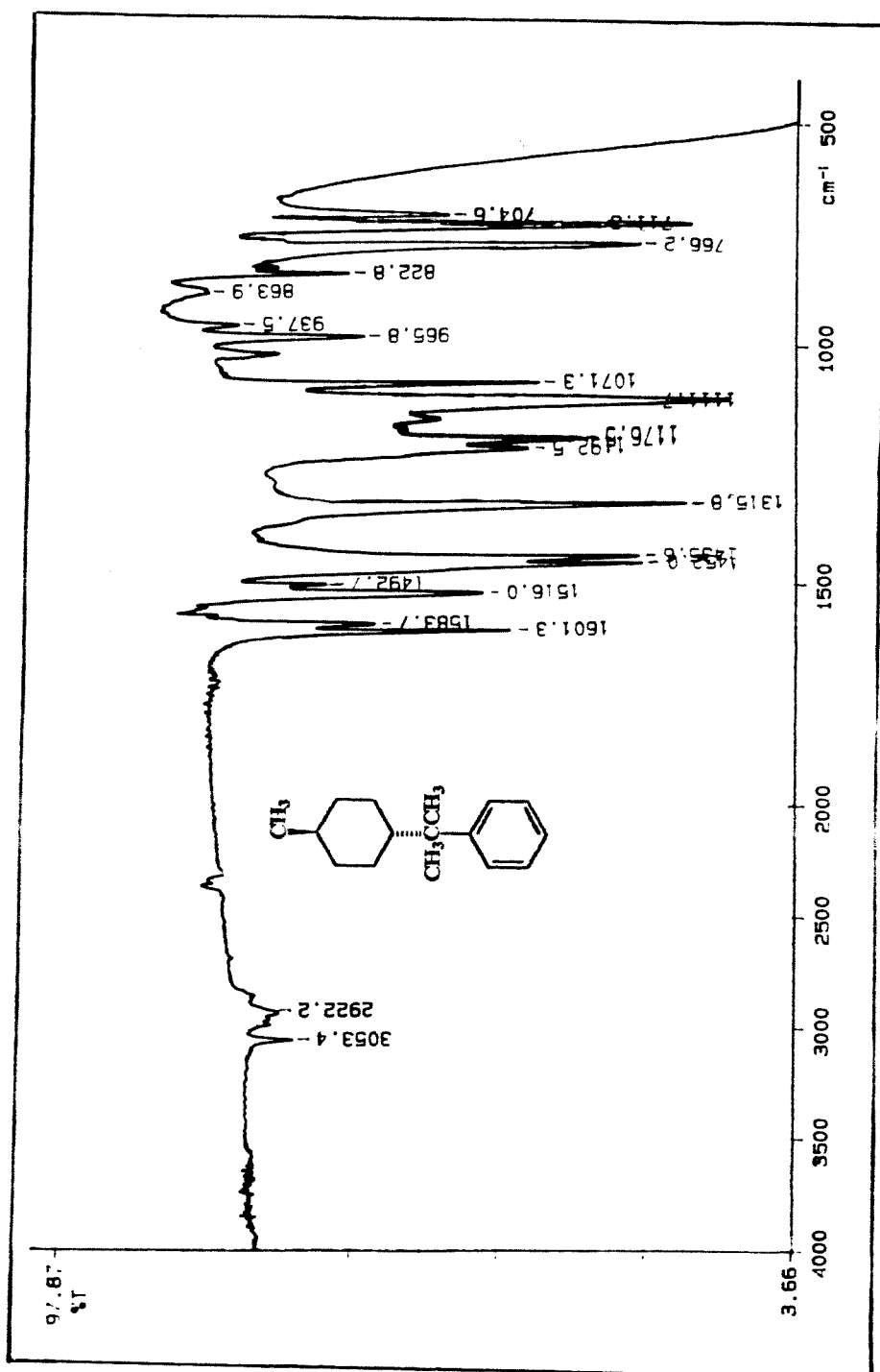


E-78b - IV(KBr) da (+)-cularina la

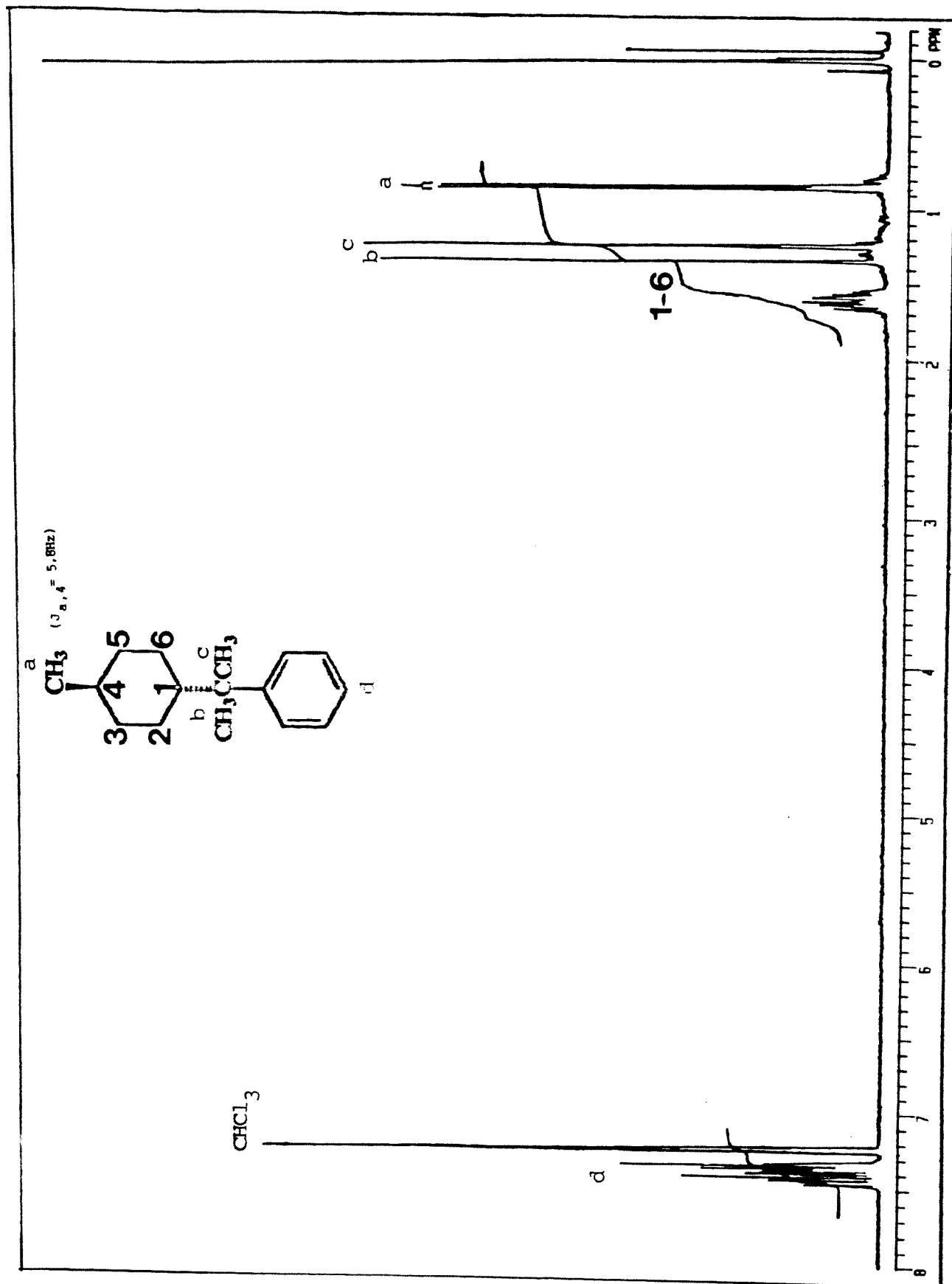


E-79a - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da ($^+$)-cularina la'

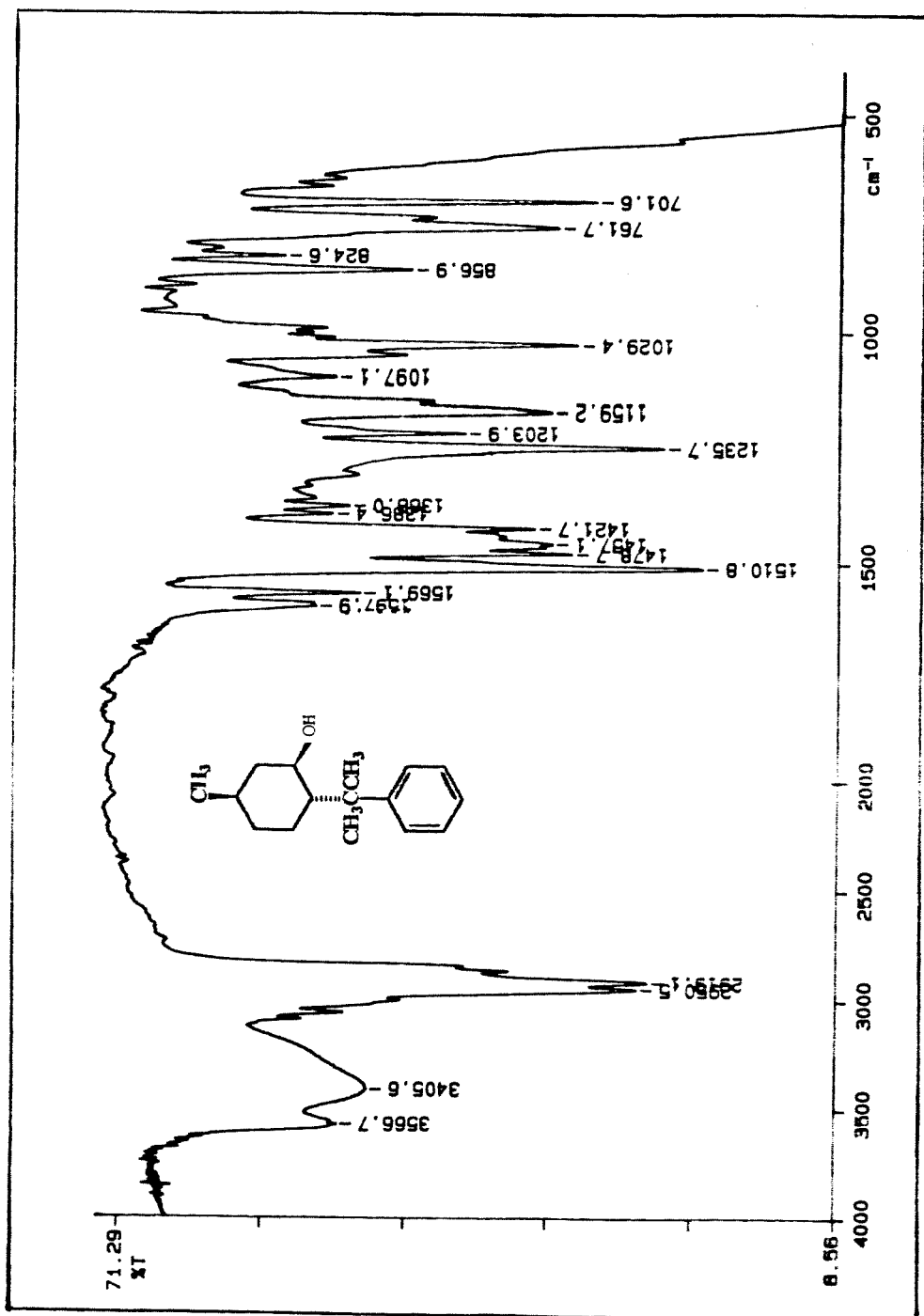
E-79b - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da (+)-cularina 1a



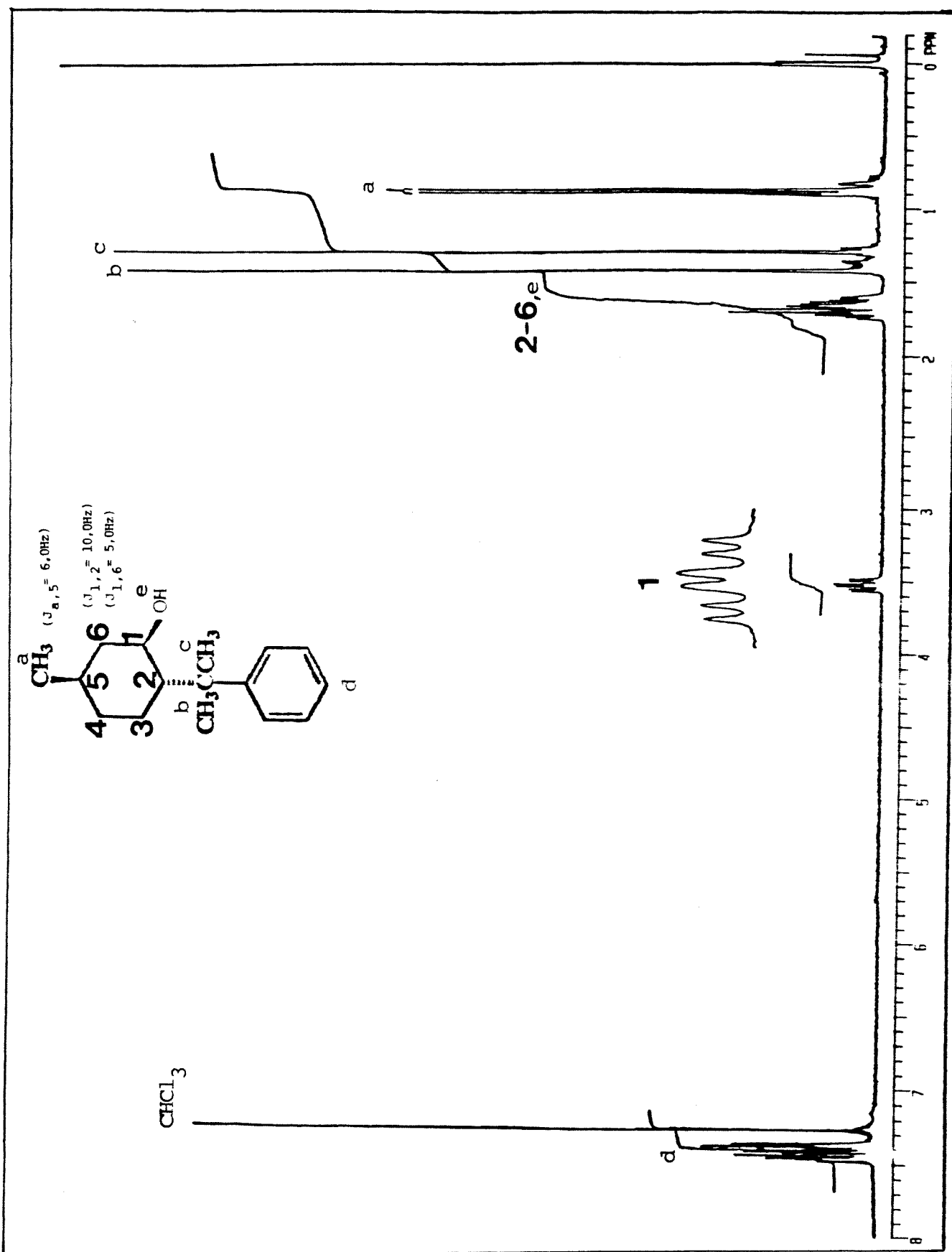
E-80 - IV(filme) da (+)-8-fenilmentila 303

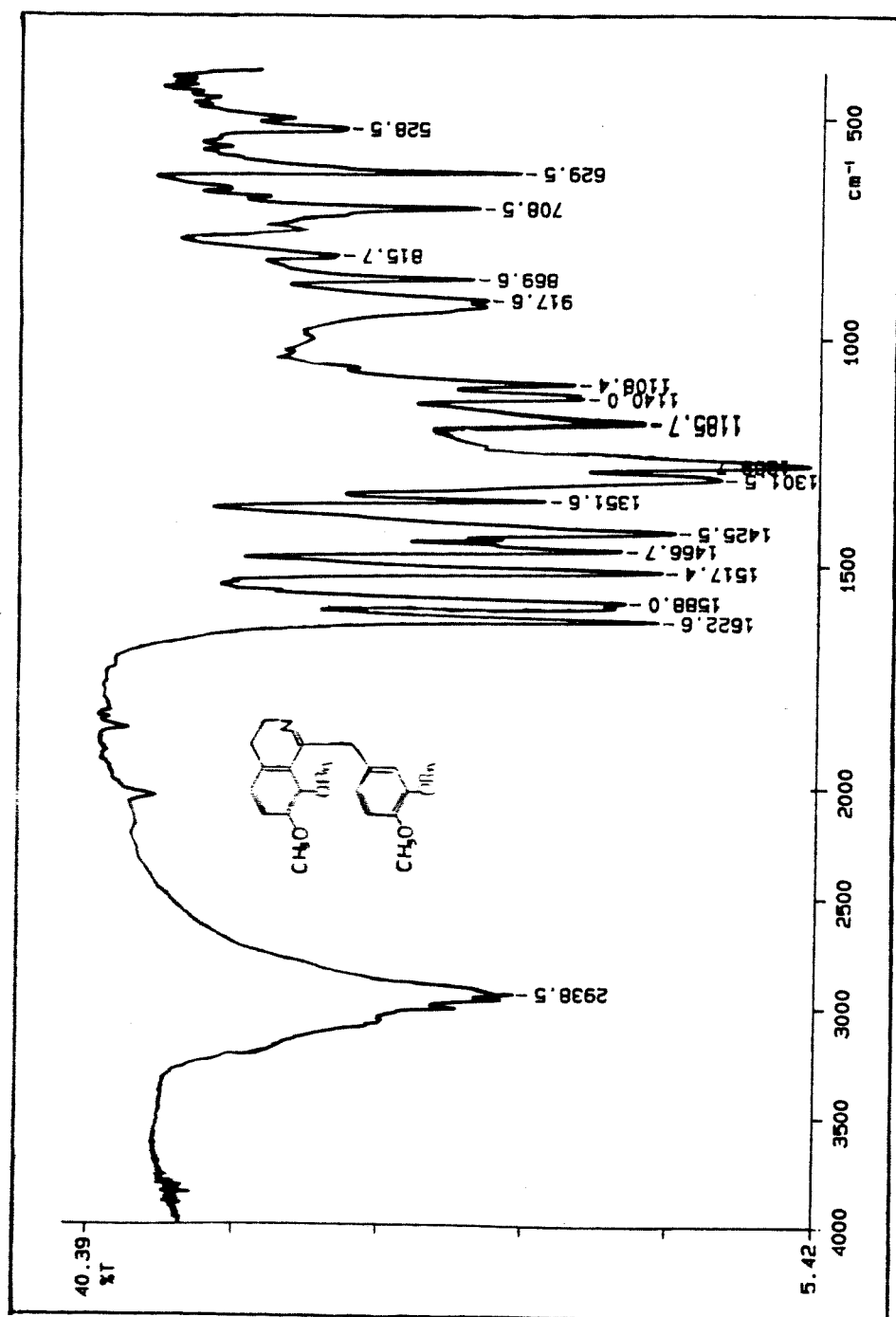


E-81 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da (+)-8-fenilmentila **303**

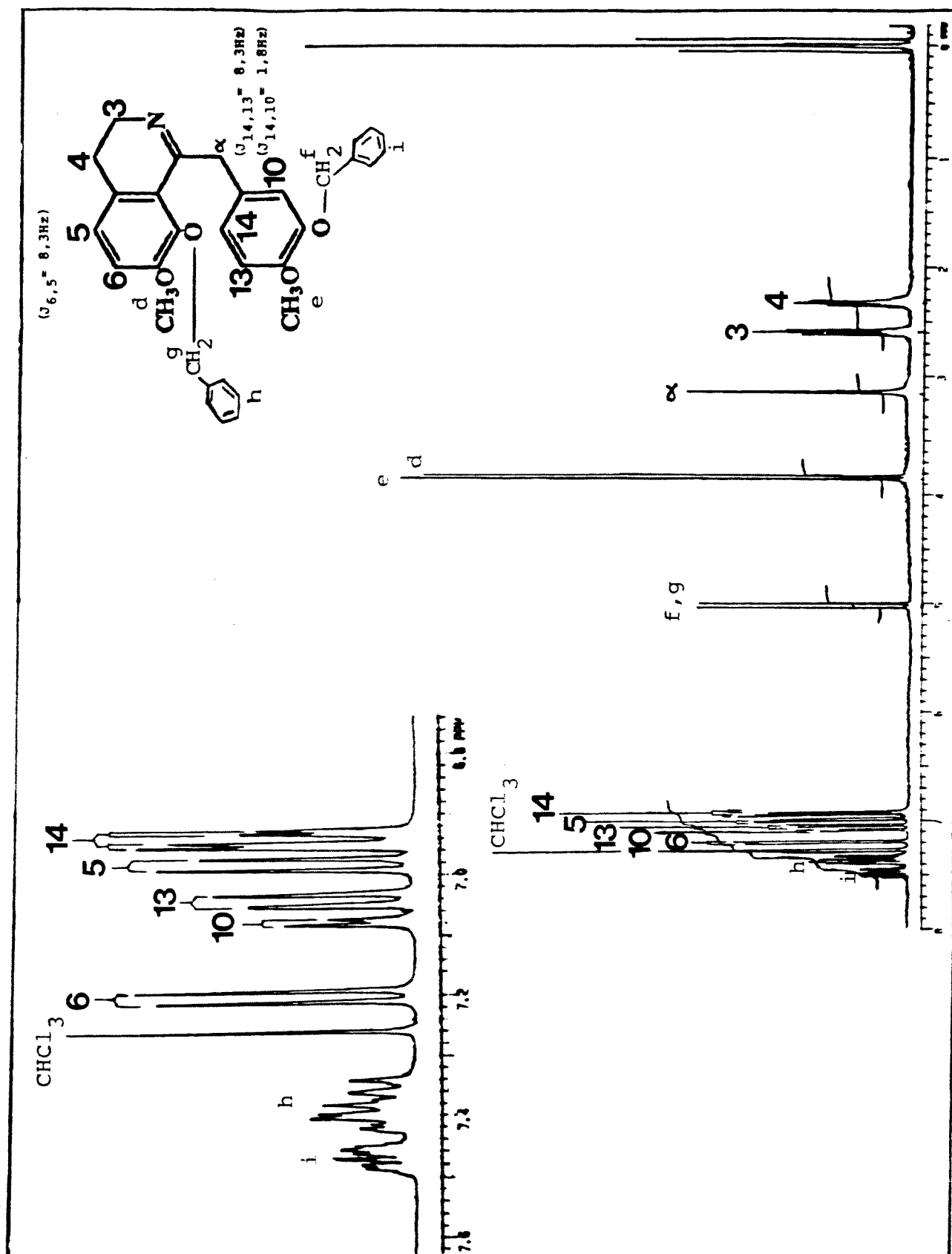


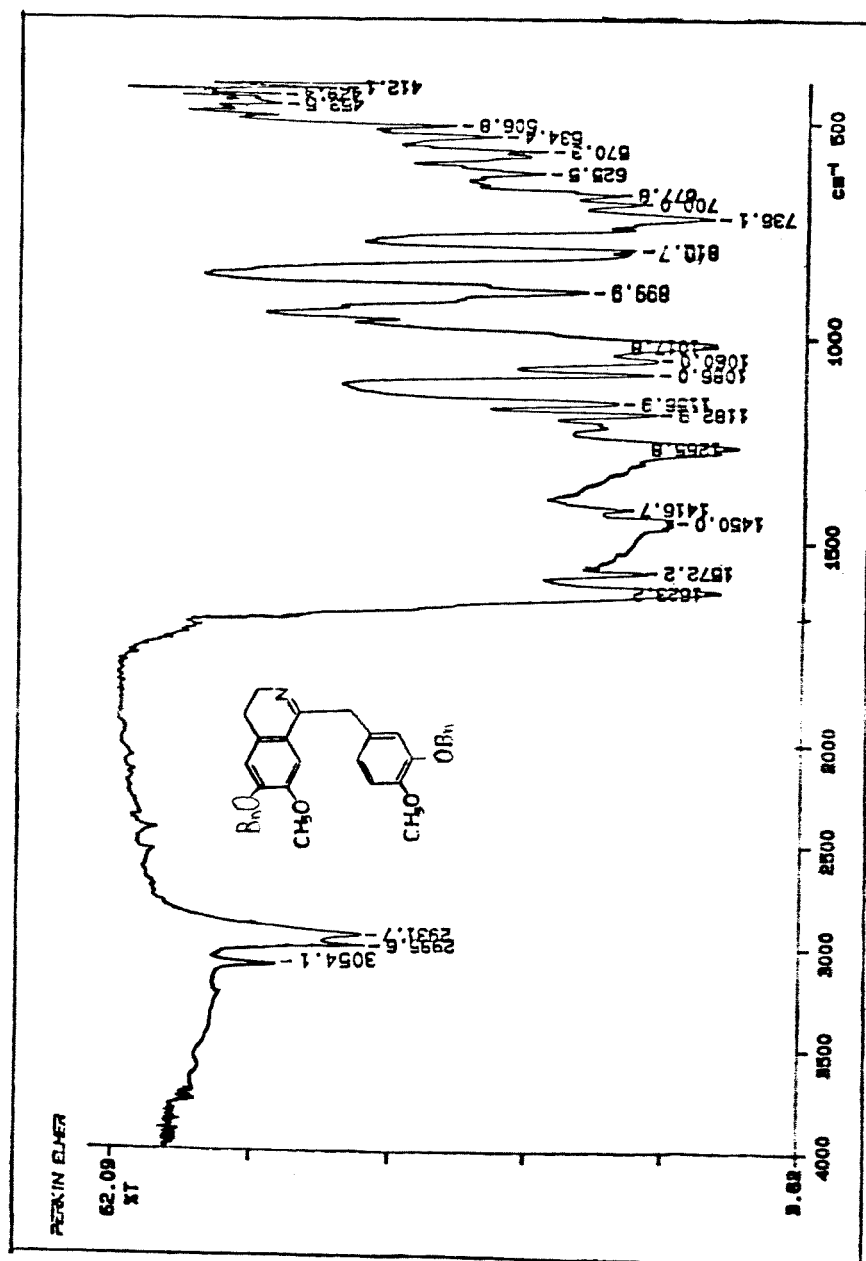
E-82 - IV(filme) do (+)-8-fenilmentol 304

E-83 - RMN ^1H (CDCl_3/TMS) do (+)-8-phenilmentol 304

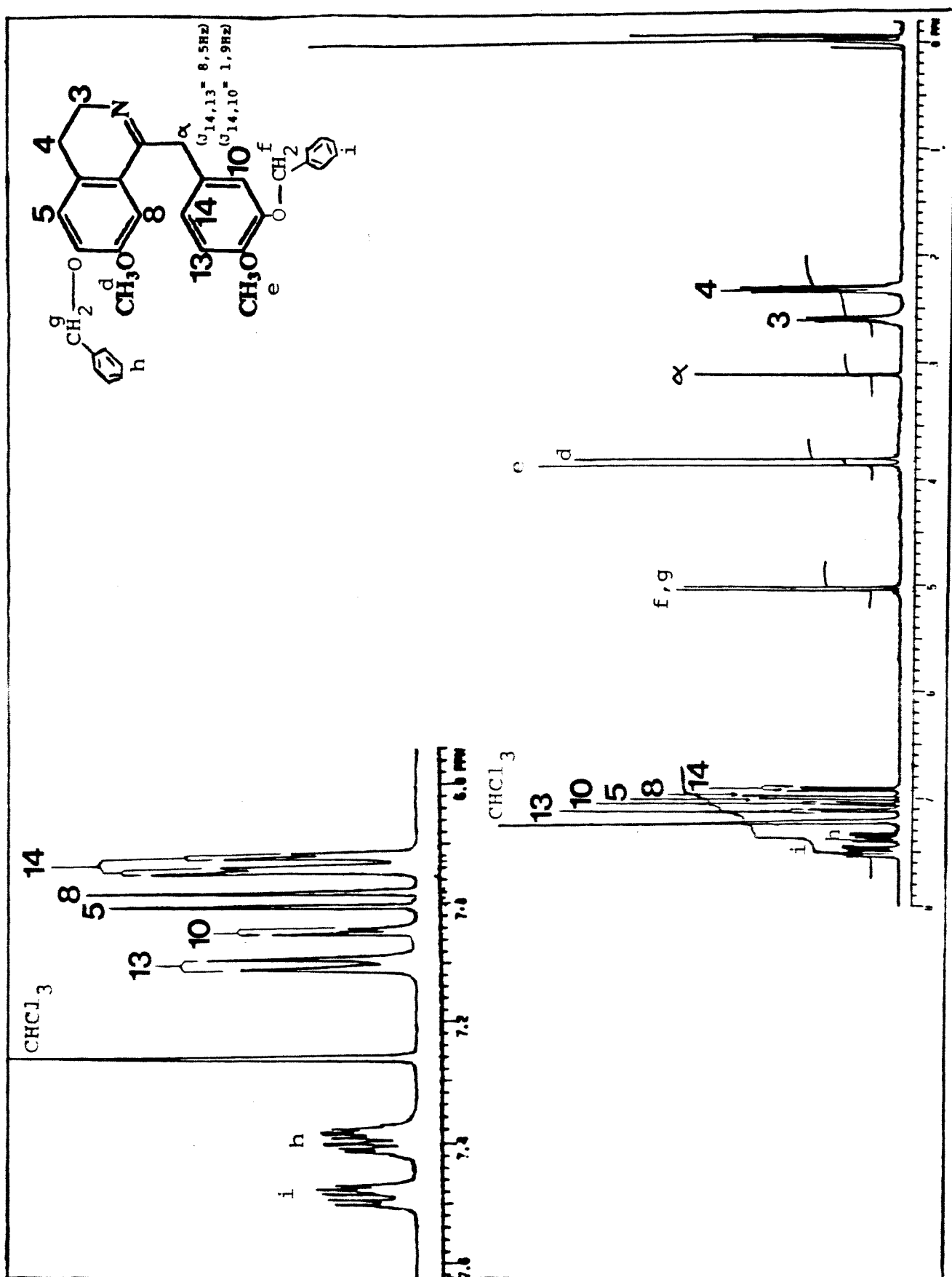


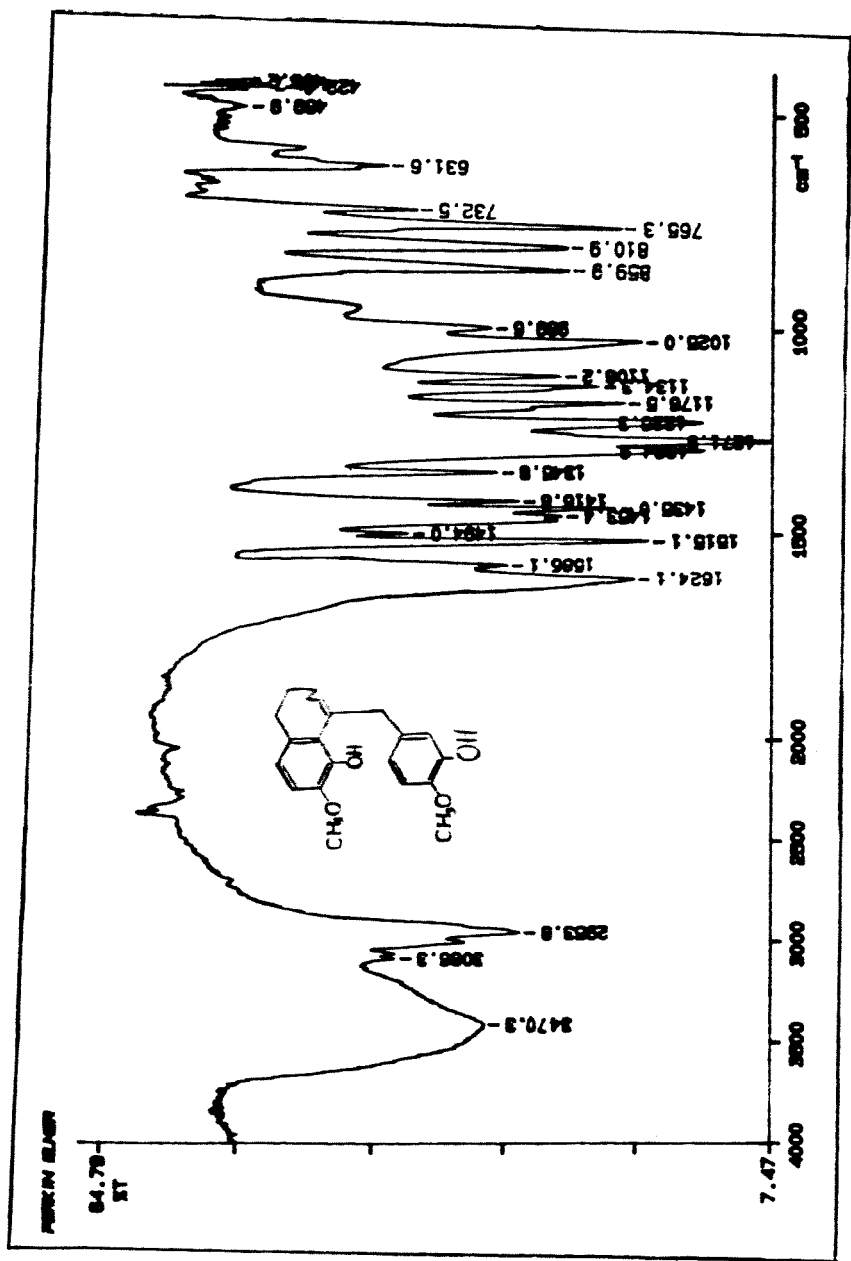
E-84 - IV(KBr) da 3,4-dihidroisoquinolina 278d

E-85 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-dihidroisoquinolina 278d

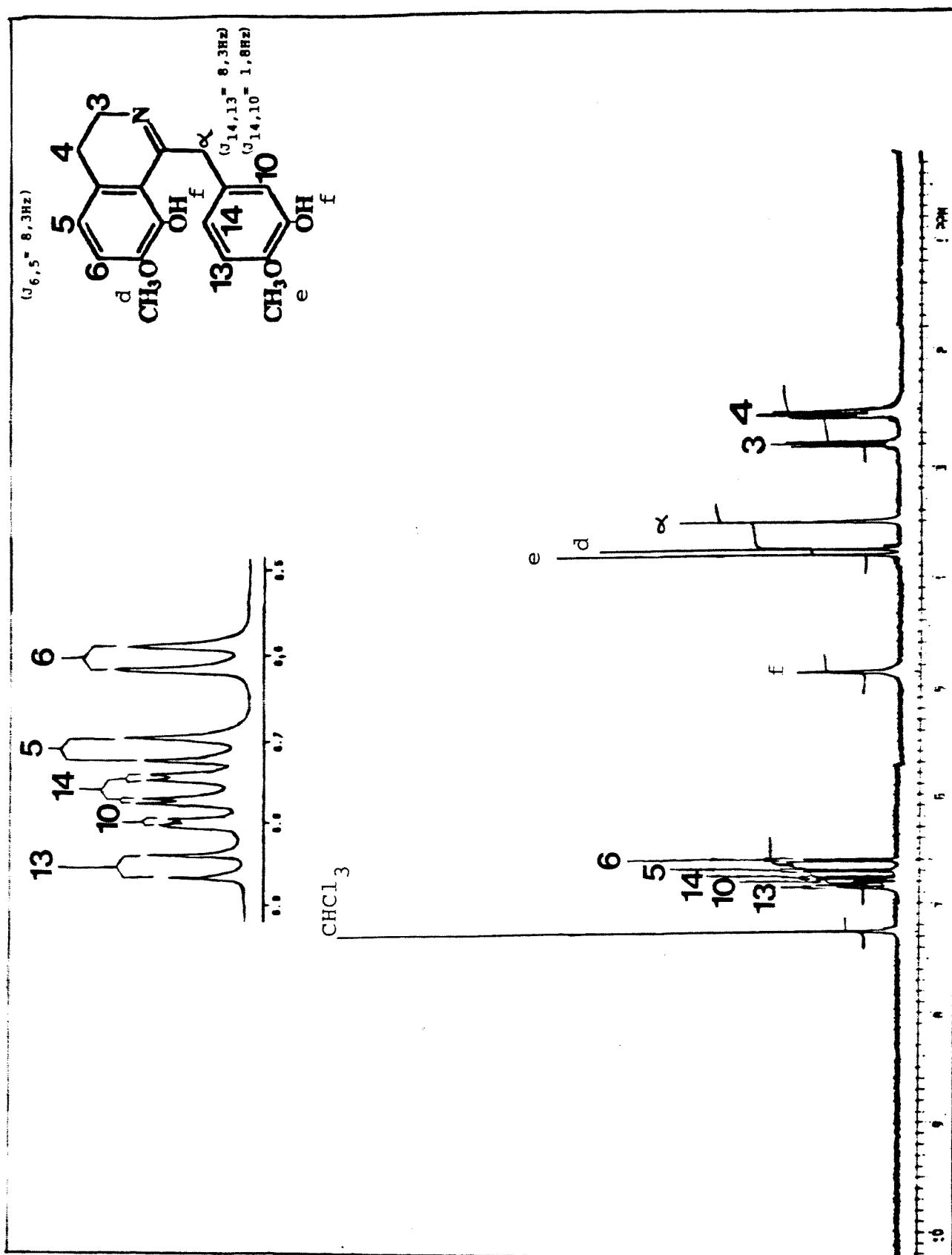


E-86 - IV(KBr) da 3,4-diidoisoquinolina 279

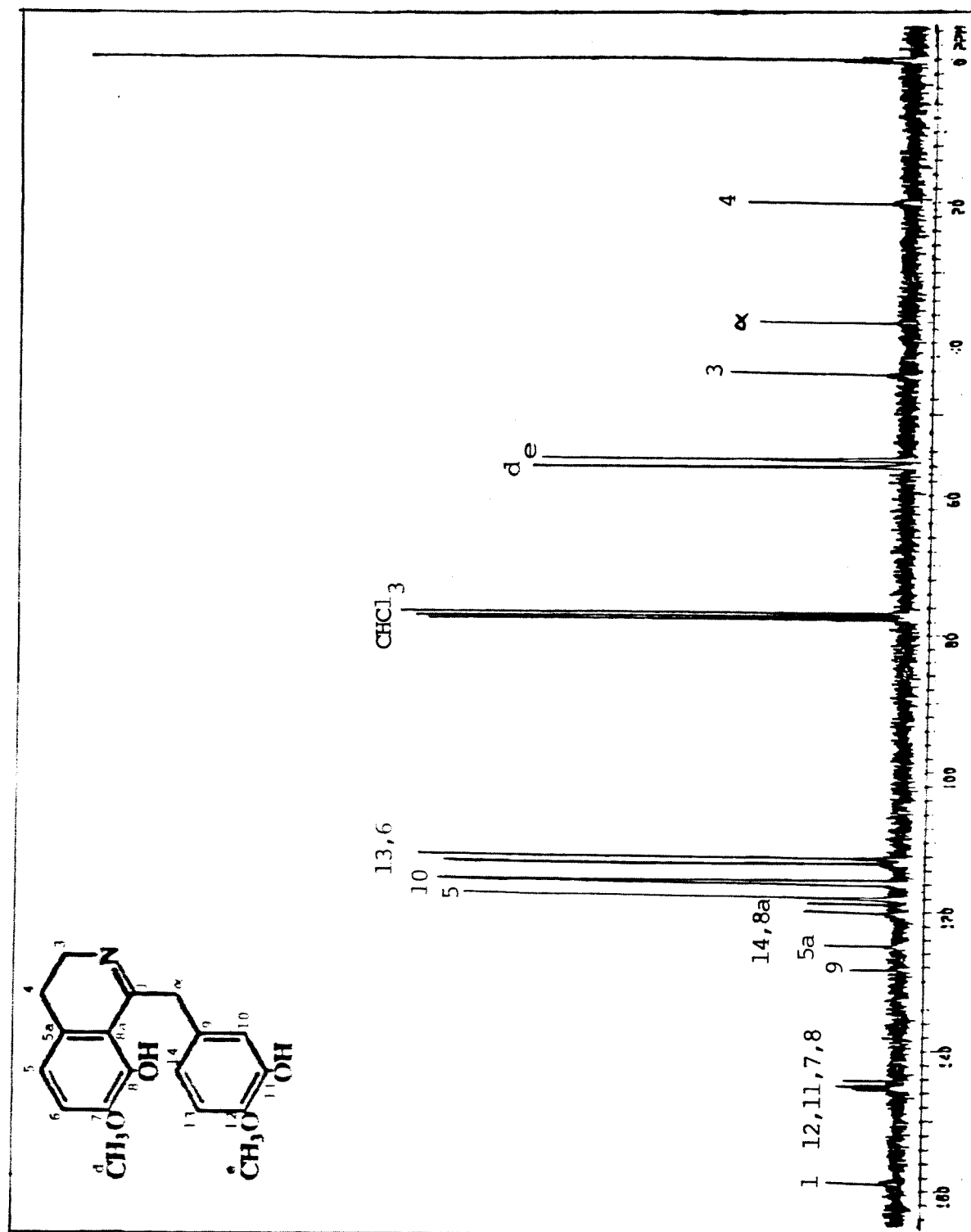
E-87 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-diidoisoquinolina 279



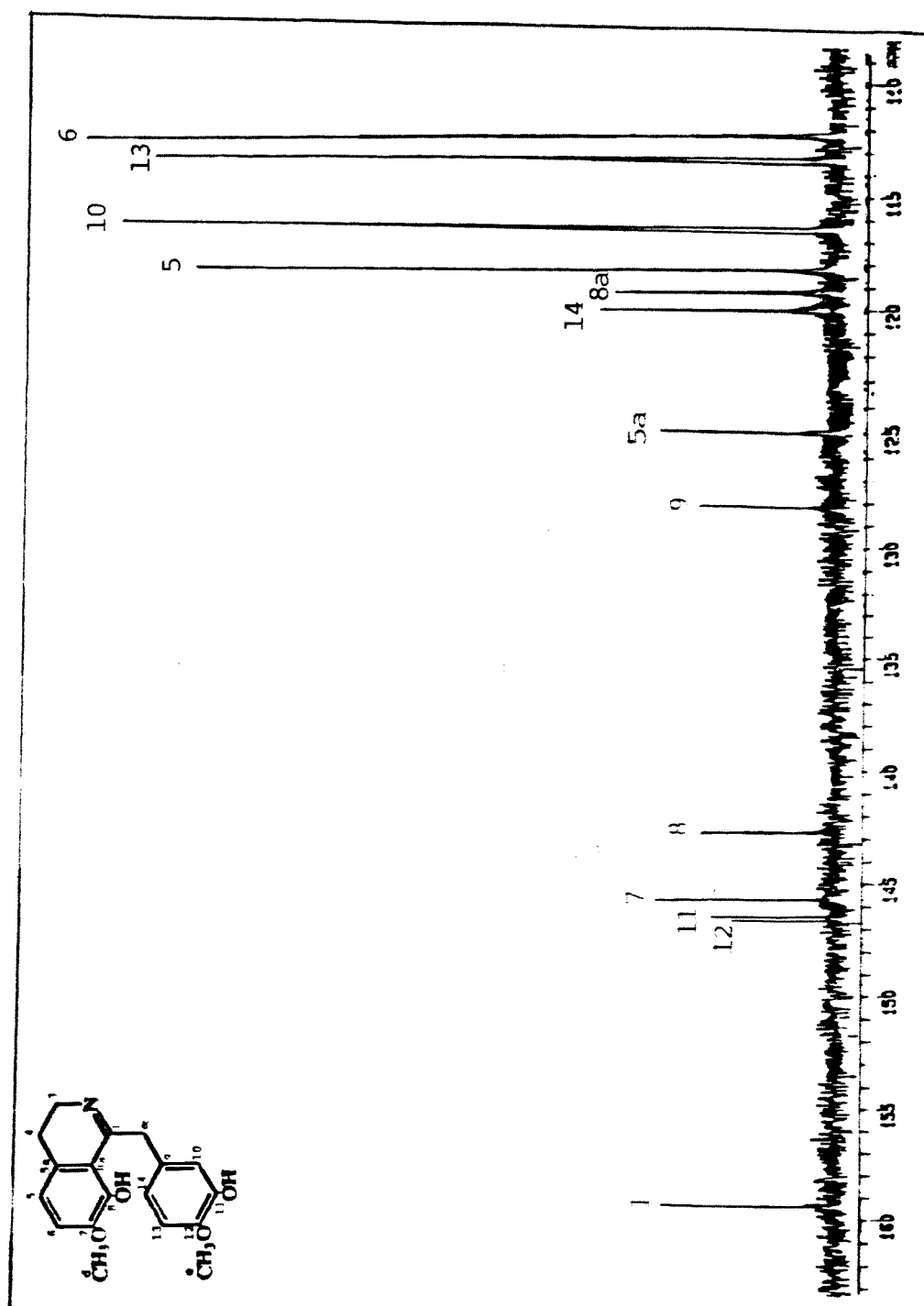
E-88 - IV(KBr) da 3,4-dihidroisoquinolina 306



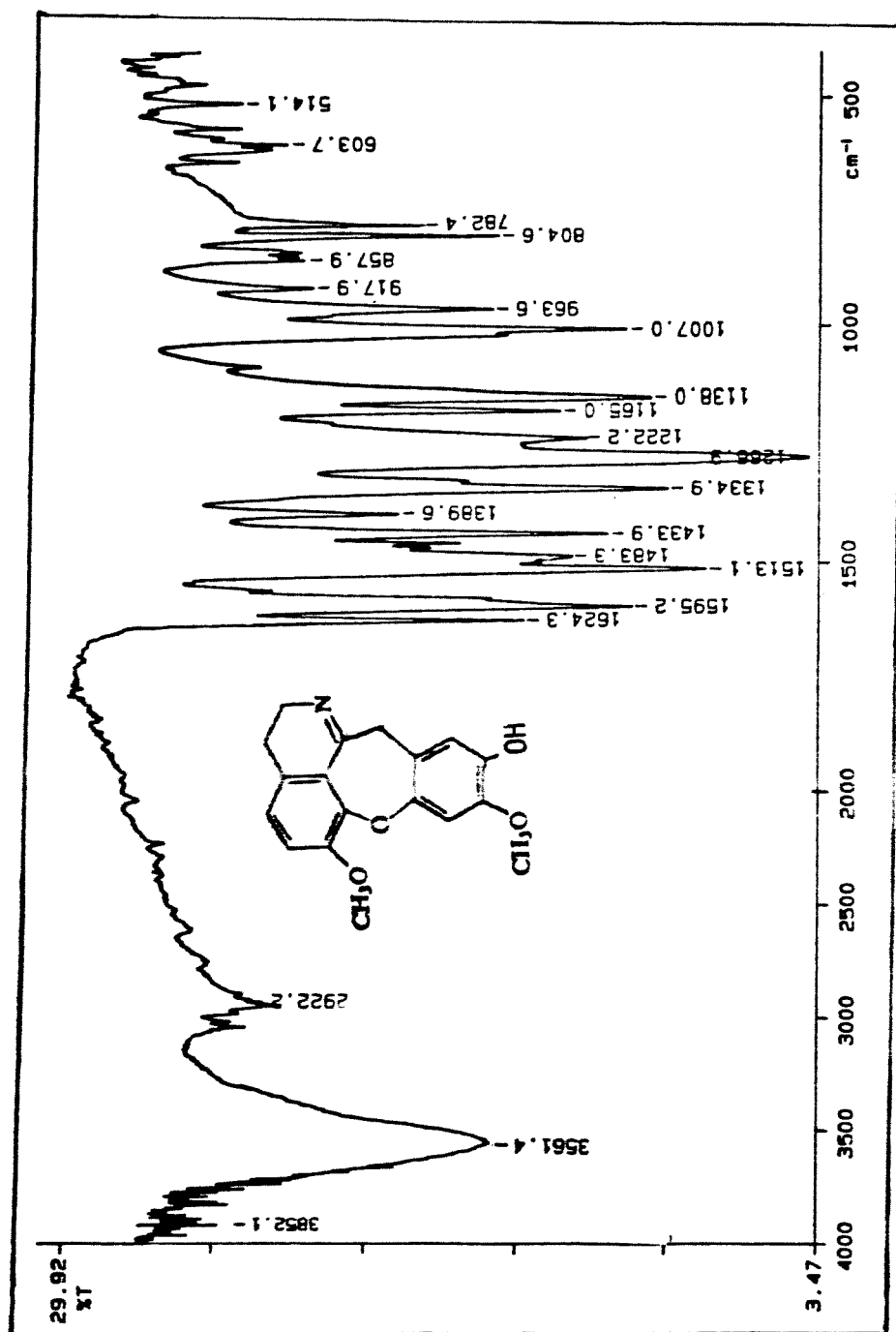
E-89 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da 3,4-diidoisoquinolina 306



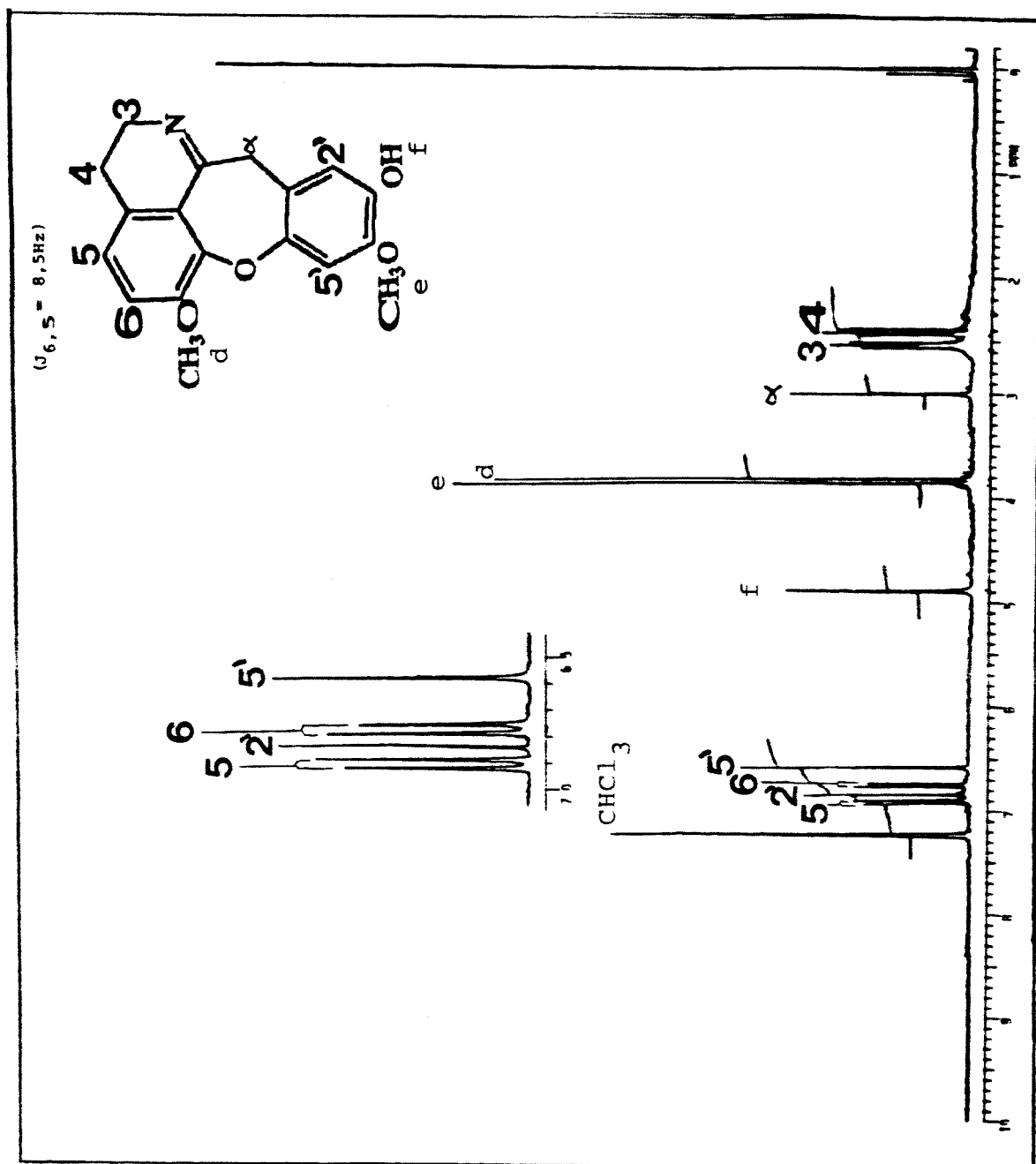
E-90 - RMN ¹³C(CDCl₃) da 3,4-dihidroisoquinolina 306



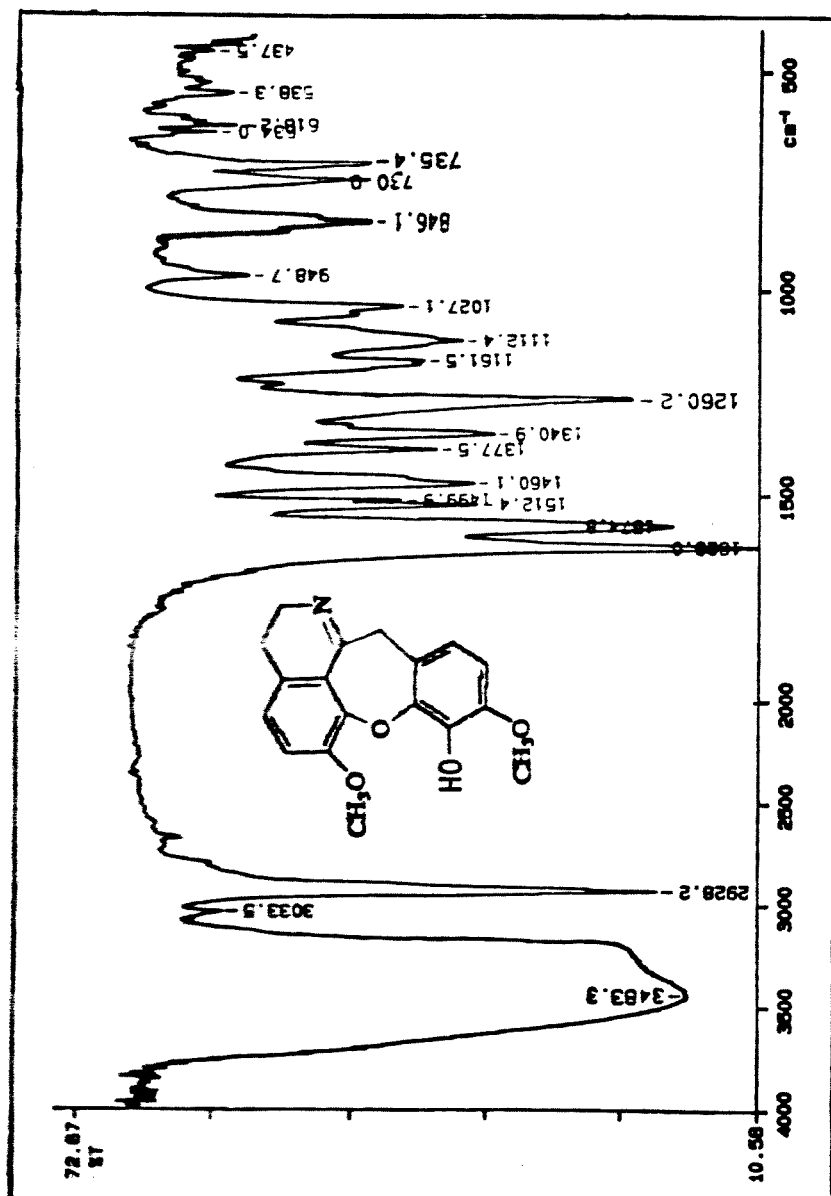
E-90 - RMN $^{13}\text{C}(\text{CDCl}_3)$ (ampliado) da 3,4-diidroisoquinolina 306



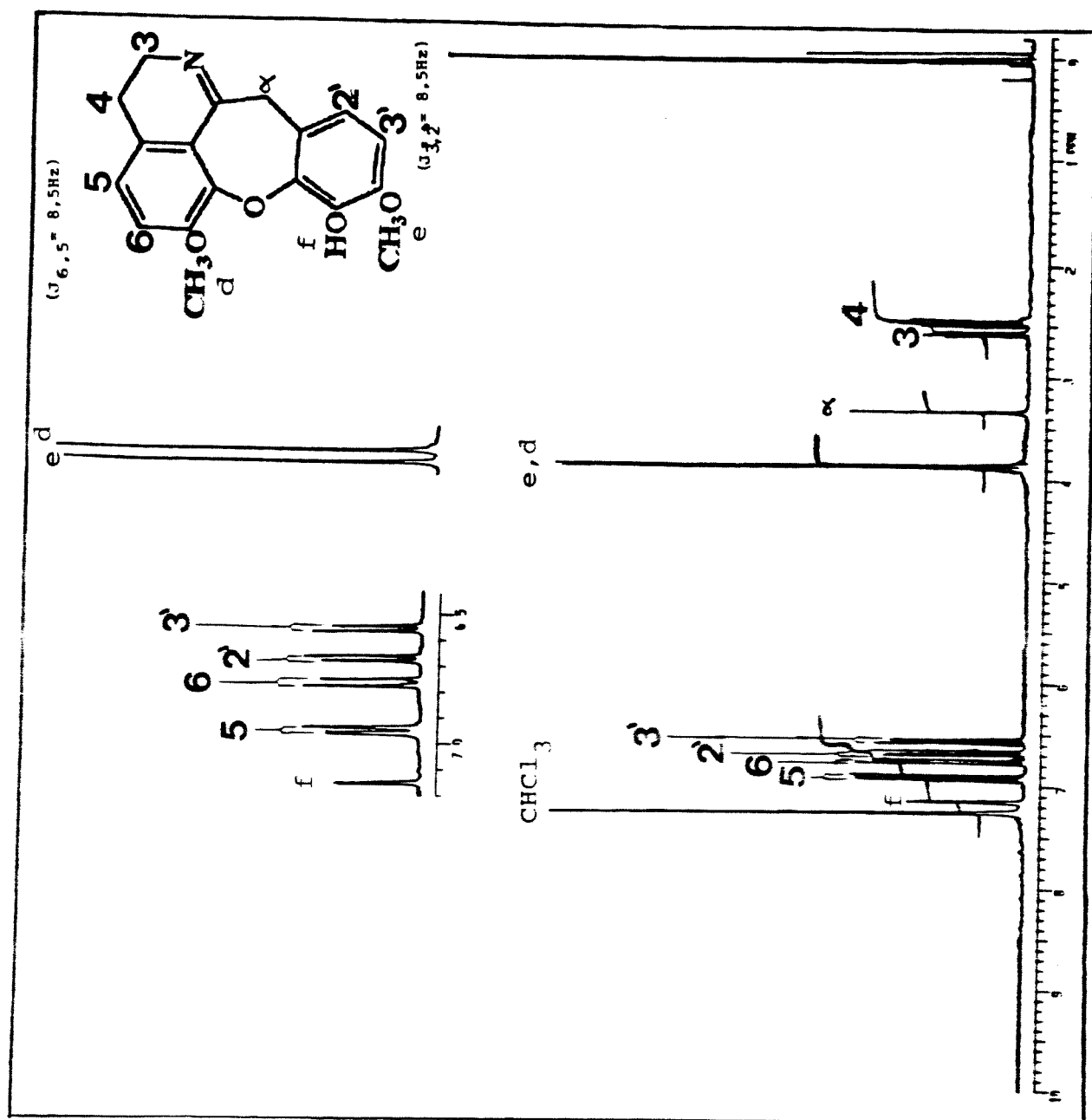
E-91 - IV(KBr) da (+)-didehydroquinolarina 308



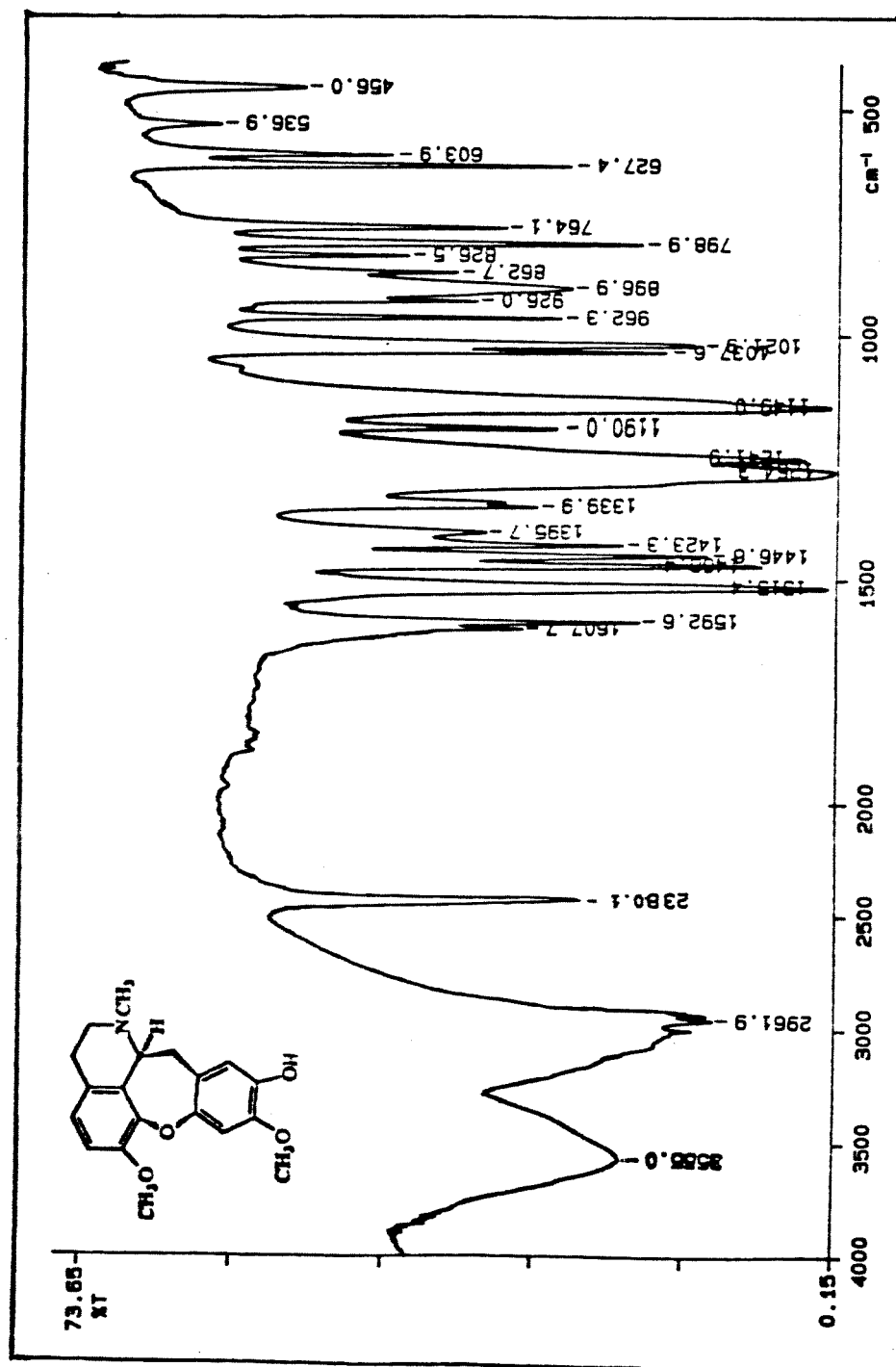
E-92 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da (-)-didesidronorcularina 308



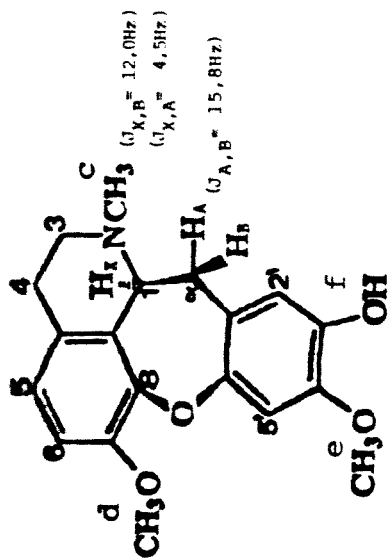
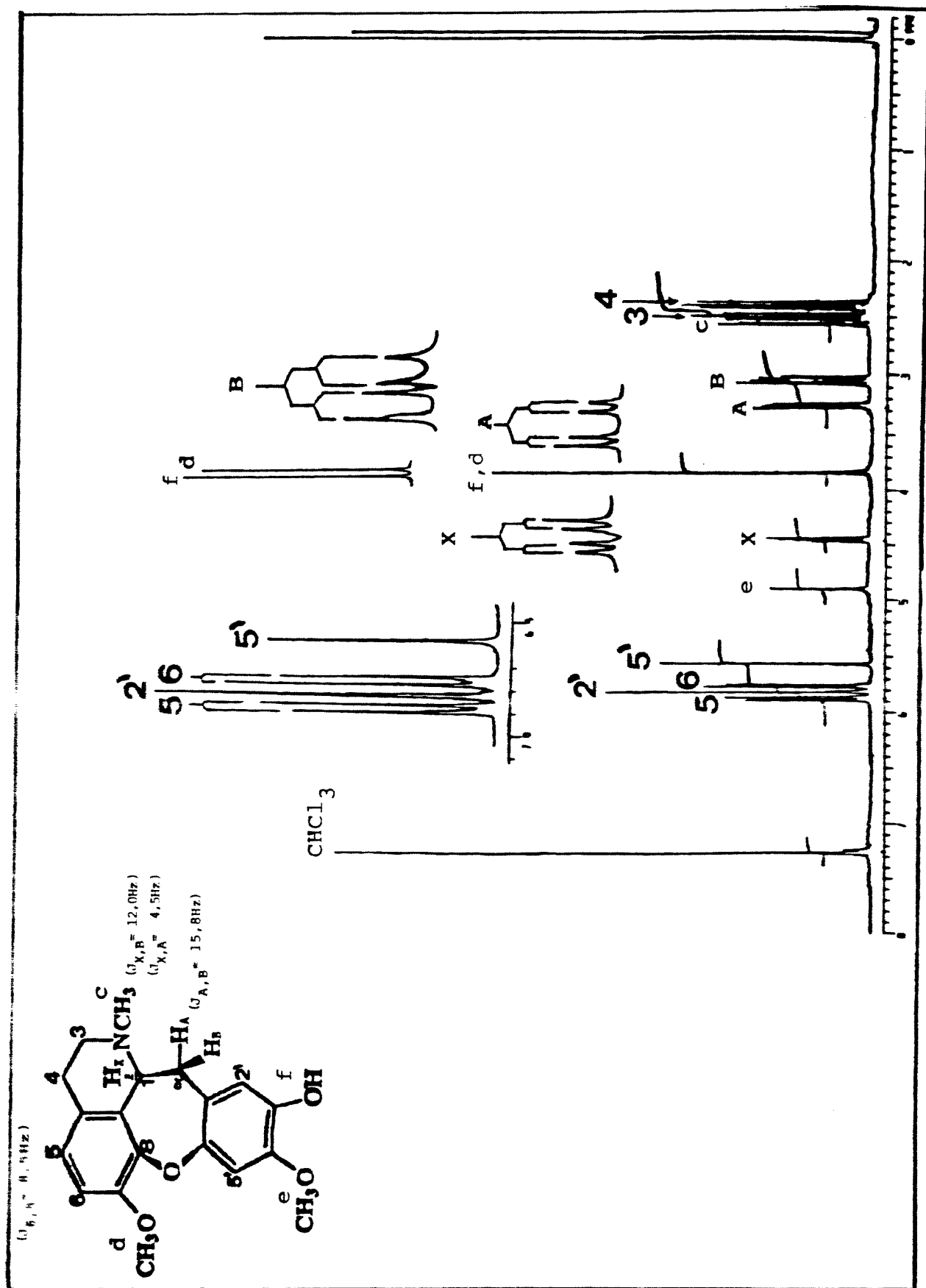
E-93 - IV(KBr) da (+)-didesidronorcularina 309

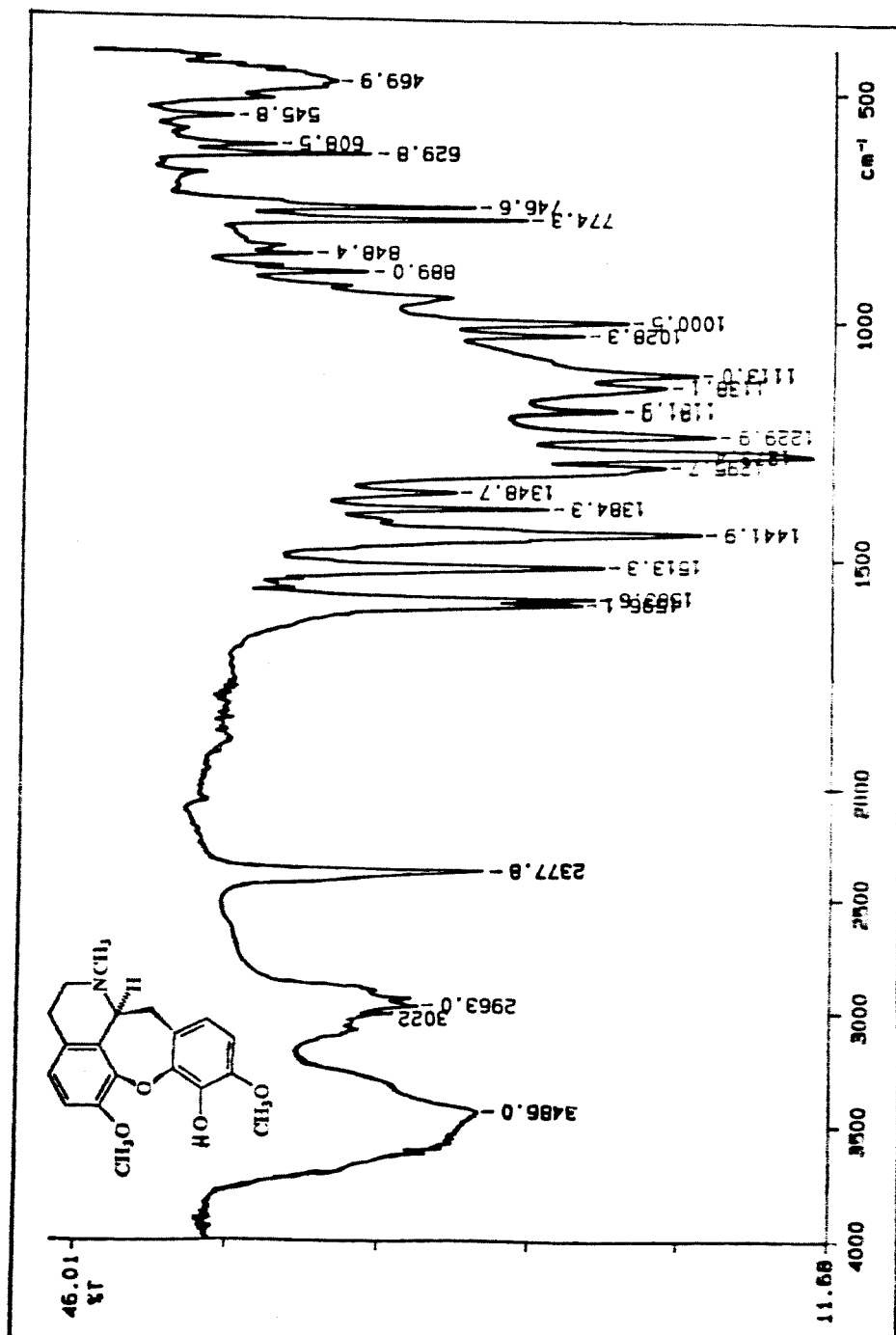


E-94 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da $(-)$ -didesidronorcularina 309

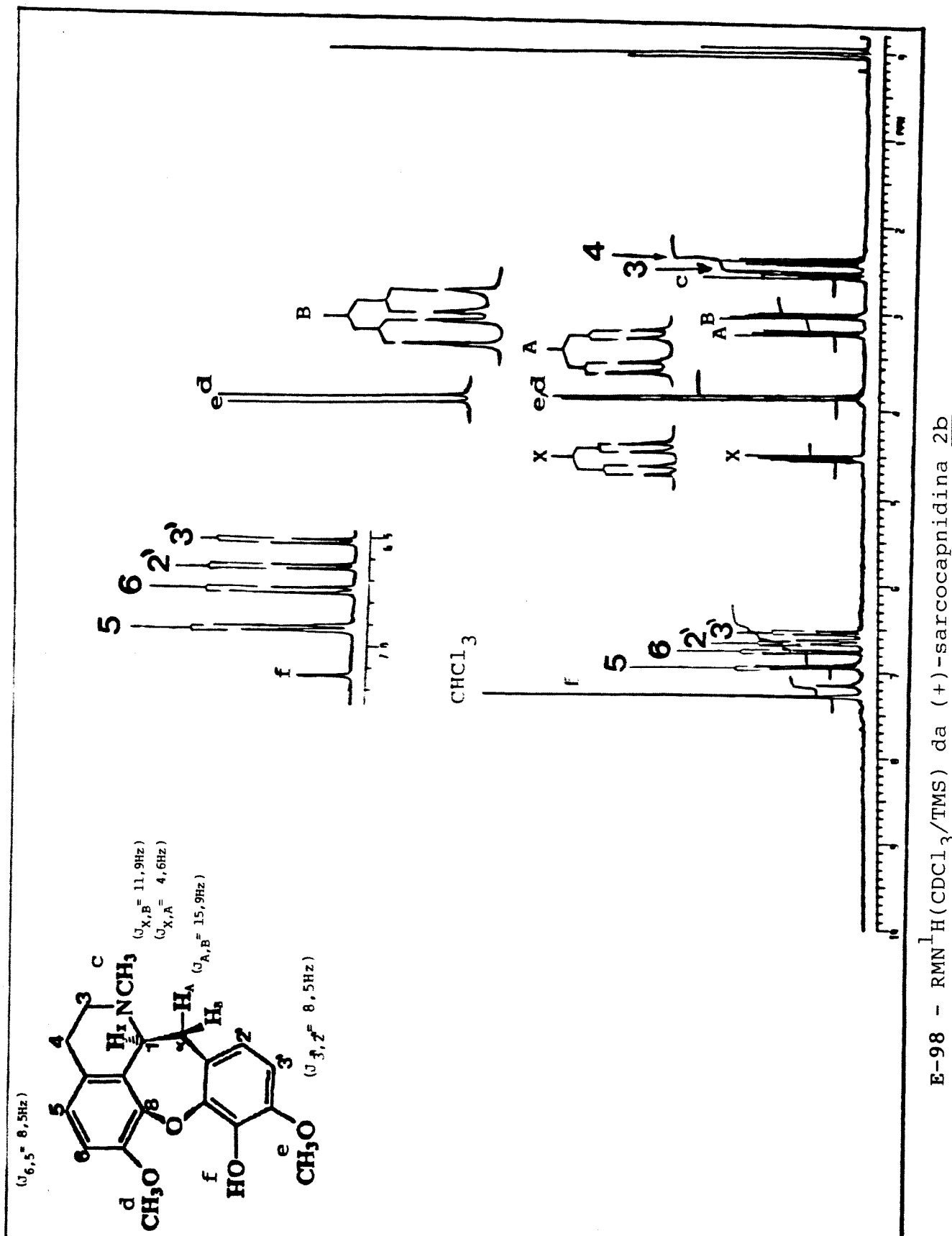


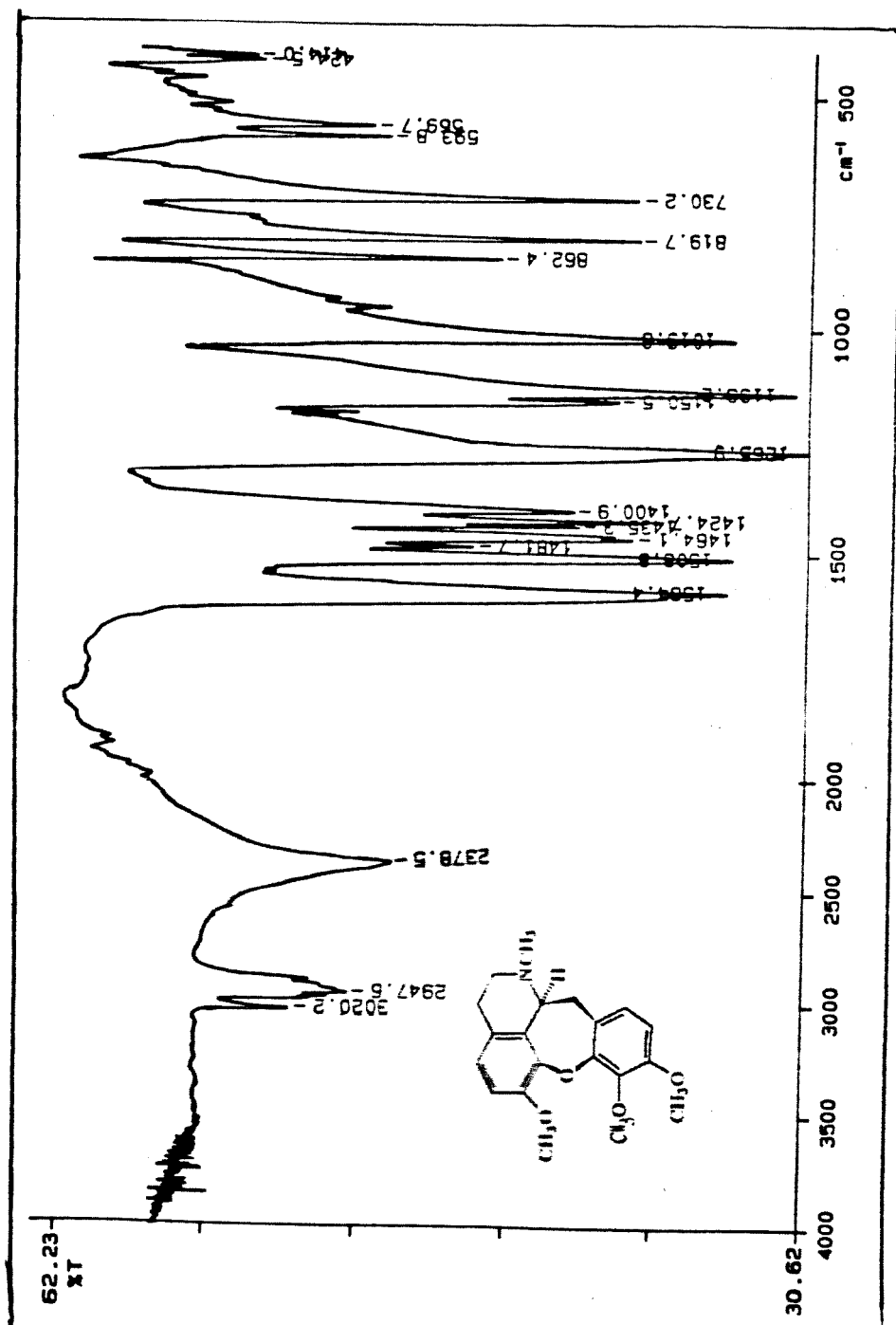
E-95 - IV(KBr) da (+)-O-demethylcularina 1b



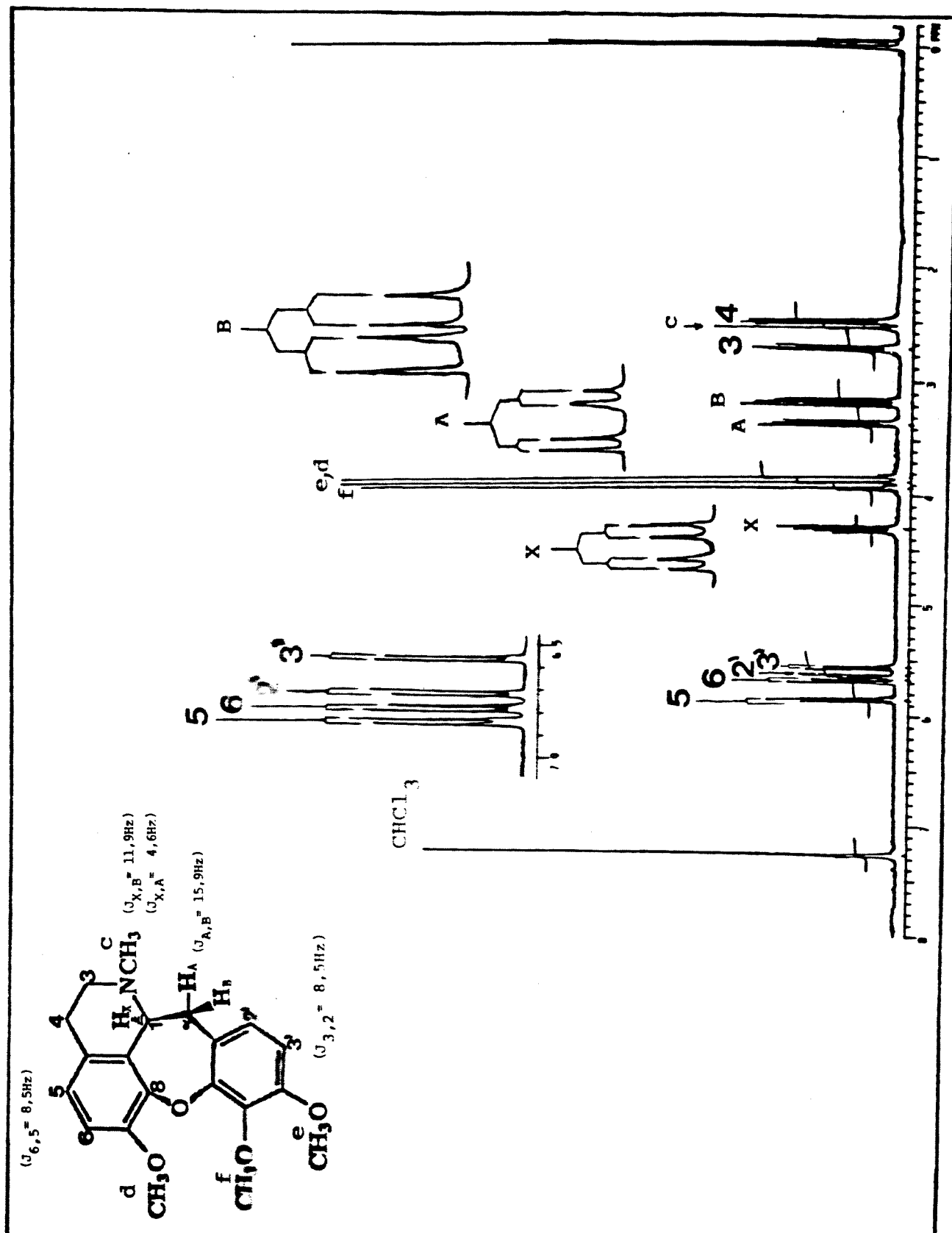


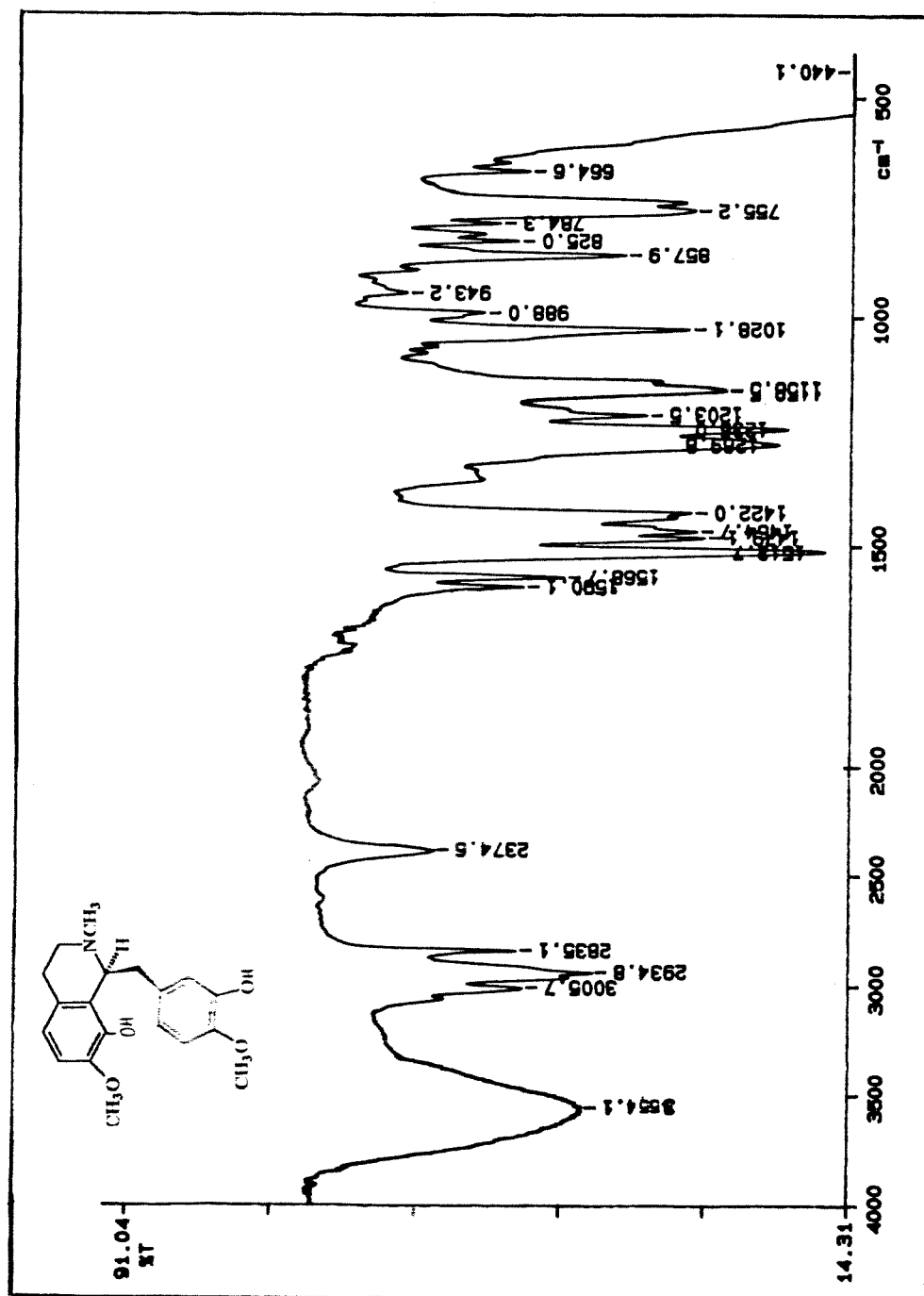
E-97 - IV(KBr) da (+)-sarcocapnidina 2b



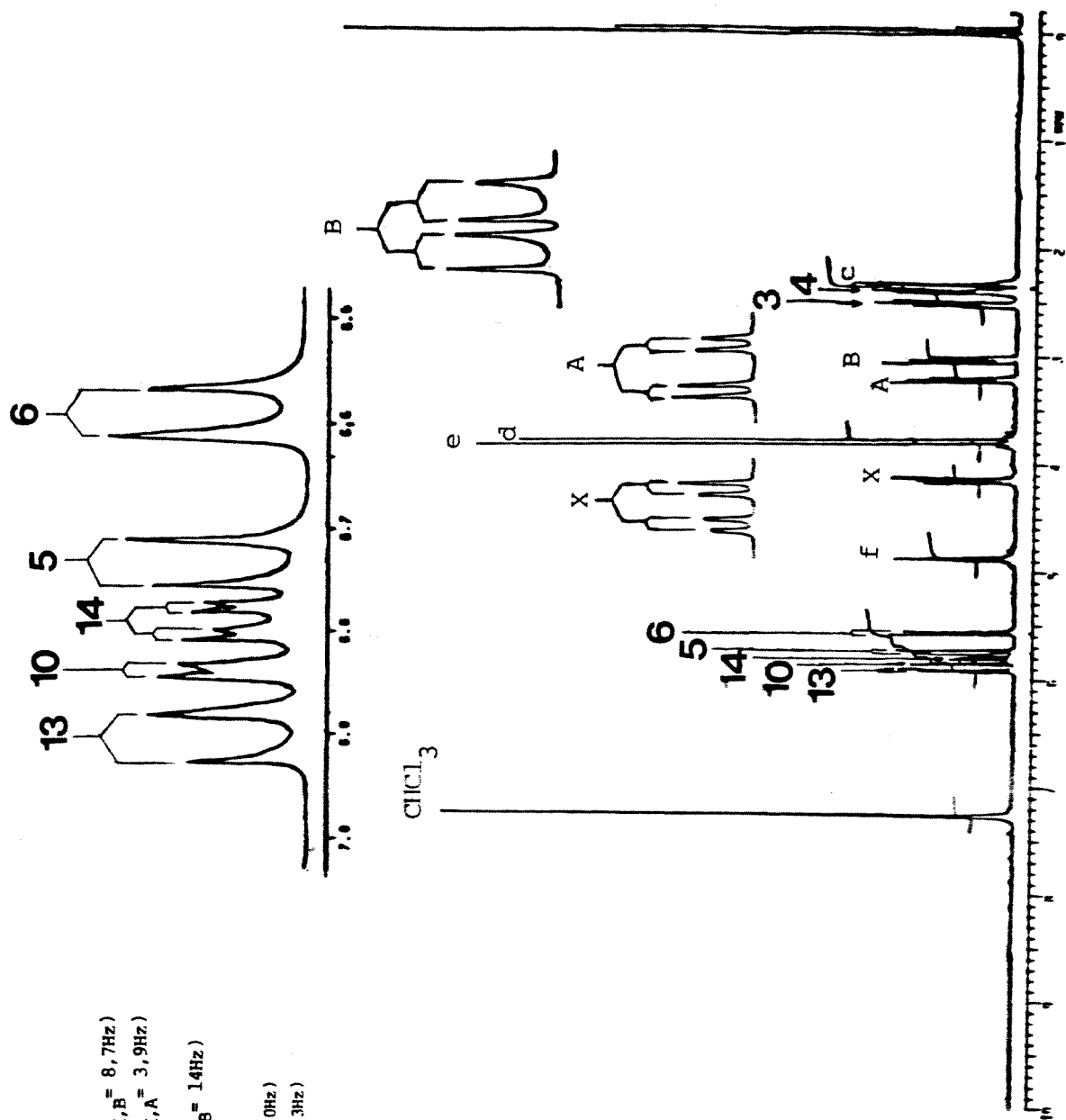
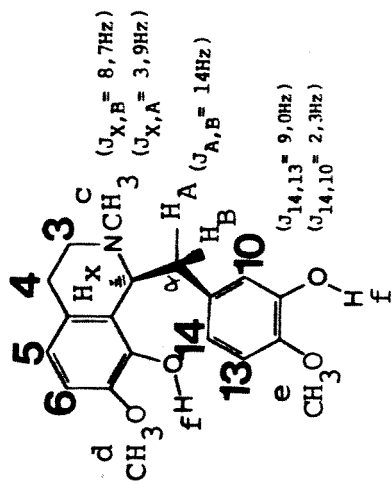


E-99 - IV(filme) da (+)-sarcocapnina 2a

E-100 - RMN¹H(CDCl₃/TMS) da (+)-sarcocapnina 2a



E-101 - IV(KBr) da (+)-crassifolina 3



E-102 - $\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ da (+)- crassifolina 3