

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

**Aplicação de Reações Aza-Wittig e Bischler-
Napieralski na Obtenção de Intermediários
Sintéticos de Alcalóides Aza-Homoaporfínicos**

Tese de Mestrado

Paulo Sérgio de Carvalho

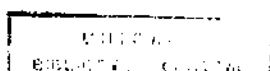


Orientador: Prof. Dr. José Augusto R. Rodrigues

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo José S. Moran



1995



ANEXO 19
 I UNICAMP
 C253a
 V. 1
 N.º 26 252
 P.º 433/95
 P.º 1 0 12
 P.º R 4 11 02
 DATA 02/12/95
 N.º CPD

CM-00082557-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

Carvalho, Paulo Sérgio
 C253a Aplicação de reações Aza-Wittig e Bischler-Napieralski na
 obtenção de intermediários sintéticos de alcalóides aza-
 -homoaporfínicos / Paulo Sérgio de Carvalho. -- Campinas.
 [SP : s.n.], 1995.

Orientadores: José Augusto Rosário Rodrigues, Paulo José Samenho Moran.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química.

1. Iminofosforanos e isocianatos.
2. Reação aza-Wittig.
3. Reação Bischler-Napieralski. I. Rodrigues, José Augusto Rosário. II. Moran, Paulo José Samenho. III. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. IV. Título.

Para os meus pais,

Oswaldo e Adélia

ÍNDICE

Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Abstract	xi
Abreviações	xiii
1. Introdução	1
1.1 Ocorrência Natural de Compostos Isoquinolínicos	1
1.2 Métodos de Síntese de Compostos Isoquinolínicos	3
1.2.1 A Reação Bischler-Napieralski	3
1.2.2 A Reação Pictet-Gams	11
1.2.3 A Reação Pictet-Spengler	15
1.2.4 A Reação Pomeranz-Fritsch	21
1.2.5 Outros Métodos de Síntese de Isoquinolinas	26
1.3 A Reação aza-Wittig: Uma Nova Alternativa para a Obtenção de Compostos Heterocíclicos	30
2. Objetivos	43
3. Resultados e Discussão	47
3.1 Investigação da Reação aza-Wittig entre Isocianato de Homopiperonila (139) e <i>N</i> -(<i>p</i> -Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (140)	48
3.1.1 Síntese do Isocianato de Homopiperonila (139)	48
3.1.2 Síntese da <i>N</i> -(<i>p</i> -Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (140)	56
3.1.3 Estudo da Reação entre 139 e 140	59
3.2 Investigação da Reação aza-Wittig entre <i>N</i> -Homopiperonil-trifenil-fosfinimina (141) e Isocianato de <i>p</i> -Toluenossulfonila (123)	62

3.2.1	Fosforilações de Homopiperonilamina (44) com Ph_3PCl_2 e Ph_3PBr_2	62
3.2.2	Síntese da Azida de Homopiperonila (156)	69
3.2.3	Reações Staundinger entre 156 e R_3P (R = Ph, MeO) e Subseqüente Reações <i>in situ</i> dos Iminofosforanos com 123	85
3.3	Investigação da Reação Bischler-Napieralski de <i>N</i> -Homopiperonil- <i>N'</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-uréia (142)	95
3.3.1	Síntese da <i>N</i> -Homopiperonil- <i>N'</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-uréia (142)	95
3.3.2	Reação de 142 com $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$	99
4.	Conclusões	109
5.	Parte Experimental	113
5.1	Informações Gerais	113
5.2	Procedimento Experimental	114
5.2.1	3,4-Metilenodioxib- β -nitroestireno (144)	114
5.2.2	Homopiperonilamina (44)	114
5.2.3	Isocianato de Homopiperonila (139)	115
5.2.4	Azida de <i>p</i> -Toluenossulfonila (146)	116
5.2.5	<i>N</i> -(<i>p</i> -Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (140)	116
5.2.6	Estudo da Possibilidade de Obtenção da 3,4-Diidro-isoquinolina 138 Mediante Reação aza-Wittig entre 139 e 140	117
5.2.7	Estudo da Possibilidade de Obtenção do Isotiocianato 147 através de 140	118
5.2.8	Fosforilação de 44 com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{C}_2\text{Cl}_6$	118
5.2.9	Fosforilação de 44 com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$	119
5.2.10	Fosforilação de 44 com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{BrI}_2$	120
5.2.11	Tratamento do Brometo de Aminofosfônio 149 com NaNH_2	121
5.2.12	2-(3,4-Metilenodioxifenil)-nitroetano (150)	121

5.2.13 Homopiperonal-dimetil-acetal (151)	122
5.2.14 Epoxi-safrol (154)	123
5.2.15 Álcool Homopiperonílico (152) - Método I	124
5.2.16 Álcool Homopiperonílico (152) - Método II	125
5.2.17 Azida de Homopiperonila (156) - Método I	125
5.2.18 Azida de Homopiperonila (156) - Método II	127
5.2.19 Reação Staundinger entre 156 e Ph ₃ P	127
5.2.20 Reações Staundinger entre 156 e R ₃ P (R = Ph, MeO) e Subseqüente Reações <i>in situ</i> dos Iminofosforanos com Isocianato de <i>p</i> -Toluenossulfonila (123) - Procedimento I	127
- Procedimento II	129
- Procedimento III	129
5.2.21 Tratamento da Guanidina 158 com HBr Aquoso	130
5.2.22 Tratamento da Guanidina 158 com NaOH Aquoso	130
5.2.23 <i>N</i> -Homopiperonil- <i>N'</i> -(<i>p</i> -toluenossulfonil)-uréia (142)	131
5.2.24 Reação Bischler-Napieralski de 142 com P ₂ O ₅ /POCl ₃	132
5.2.25 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com MeI	133
5.2.26 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com MeI/K ₂ CO ₃	134
5.2.27 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com NaBH ₄	134

6. Bibliografia 135

Apêndice 145

- A. Preparação do Ácido Clorídrico Gasoso 145
- B. Preparação do Ácido Hidrazóico 146
- C. Preparação do Azodicarboxilato de Dietila (DEAD) 147

Espectros 149

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. José Augusto R. Rodrigues, por ter tornado possível a realização deste trabalho e também pela atenção, dedicação e amizade,
- Ao Prof. Dr. Paulo José S. Moran, pela co-orientação e dedicação durante a fase final do trabalho,
- Ao Prof. Dr. R. A. Abramovitch (Clemson University, USA) e ao Prof. Dr. C. W. Rees (Imperial College of Science and Technology, UK), pelas sugestões valiosas,
- À Profa. Dra. Raquel Marques Braga, pelas discussões sempre proveitosas e principalmente pelo incentivo,
- À Maria José Feltrin, à Maria Angélica C. Purchio e à Vera Lúcia S. Acre, pelo auxílio técnico desempenhado eficientemente,
- À Paula Pilli e à Sônia Crisóstomo, pelos espectros de RMN¹H e RMN¹³C, ao Aparecido J. Almeida e à Maria Zelinda M. Beck, pelos espectros de massa, à Sônia A. M. Fanelli e à Márcia C. Q. Antonelli, pelos espectros no infravermelho e também à Manuela M. Teixeira, pelas análises elementares,
- Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação, da Biblioteca, do Setor de Xerox e da Vidraria do Instituto de Química, pelos auxílios prestados,
- Ao amigo Mário César Guerreiro, pelo auxílio na destilação do isocianato de homopiperonila,
- Ao amigo Elias Luzia Salvador, pelo incentivo,
- Aos amigos de grupo: Genaro C. Leiva, Antonio Pedro de Oliveira Filho, Aloísia L. Moretto, Joana D'Arc F. de Souza, Giovani de Oliveira, Roseli de O. Pinho e especialmente à Ana Elisa P. M. Sorrilha,
- À Célia Nishimura, pelo auxílio na digitação e pelo incentivo,
- Ao CNPq e à FAEP/UNICAMP, pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Neste trabalho foi investigada a possibilidade de obtenção da 3,4-diidro-6,7-metilenodioxo-1-(*para*-toluenossulfonilamino)-isoquinolina, um intermediário para a síntese de alcalóides aza-homoaporfinicos, através de duas metodologias distintas: reações aza-Wittig entre isocianatos e fosfiniminas e reação Bischler-Napieralski.

O isocianato de homopiperonila foi preparado a partir do piperonal em três etapas com rendimento global de 24% e posto para reagir com a *N*-(*para*-toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina, a qual foi obtida em duas etapas do cloreto de tosila com rendimento global de 66%. Nenhuma reação foi verificada mesmo quando os compostos foram aquecidos a 120°C em ampola selada.

A azida de homopiperonila foi sintetizada a partir do piperonal em sete etapas com rendimento global de 35% e usada para preparar a *N*-homopiperonil-trifenil-fosfinimina e a *N*-homopiperonil-trimetoxi-fosfinimina. Reações *in situ* dessas fosfiniminas com isocianato de tosila forneceu a *N,N'*-di-homopiperonil-*N'*-(*para*-toluenossulfonil)-guanidina, ao invés da isoquinolina desejada, com rendimentos na faixa de 36-80%.

Finalmente, a *N*-homopiperonil-*N'*-(*para*-toluenossulfonil)-uréia foi preparada em três etapas a partir do piperonal com rendimento global de 38% e submetida à reação com P₂O₅/POCl₃. Dessa reação obteve-se a 6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetraidro-1-(*para*-toluenossulfonilimino)-isoquinolina, isômero da isoquinolina desejada, com 40% de rendimento e a noroxiidrastinina, um alcalóide do grupo das isoquinolonas, com 15% de rendimento.

ABSTRACT

In this research, two approaches to the syntheses of 3,4-dihydro-6,7-methylenedioxy-1-(*para*-toluenesulfonylamino)-isoquinoline, an intermediate compound for the syntheses of azahomoaporphinic alkaloids, were investigated: the aza-Wittig reactions between isocyanates and phosphinimines and the Bischler-Napieralski reaction.

Homopiperonyl isocyanate was prepared from piperonal in a three step sequence with 24% overall yield and *N*-(*para*-toluenesulfonyl)-triphenyl-phosphinimine was obtained from tosyl chloride in two steps with 66% overall yield. When these compounds were put together, no reaction took place even when they were heated at 120°C in a sealed ampoule.

Homopiperonyl azide was synthesized from piperonal in seven steps with 35% overall yield, and was used to prepare *N*-homopiperonyl-triphenyl-phosphinimine and *N*-homopiperonyl-trimethoxy-phosphinimine. When these phosphinimines were reacted *in situ* with tosyl isocyanate, *N,N'*-dihomopiperonyl-*N''*-(*para*-toluenesulfonyl)-guanidine, instead of the desired isoquinoline, was obtained with yields that ranged from 36 to 80%.

Finally, *N*-homopiperonyl-*N''*-(*para*-toluenesulfonyl)-urea was prepared with 38% overall yield from piperonal in a three step sequence, and reacted with P₂O₅/POCl₃. This reaction yielded 40% of 6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-(*para*-toluenesulfonylimino)-isoquinoline, an isomer of the desired isoquinoline, and 15% of noroxyhydrastinine, an isoquinolone alkaloid.

ABREVIÇÕES

Å - angstrom

Ac - acetila

AcOH - ácido acético

AcOOH - ácido peracético

Ac₂O - anidrido acético

AE - análise elementar

Ang. - ângulo

aq. - aquoso

Ar - arila, aromático

Ar atm - atmosfera de argônio

atm - atmosfera

Bn - benzila

i-Bu - *iso*-butila

n-Bu - *n*-butila

s-Bu - *sec*-butila

t-Bu - *tert*-butila

Bz - benzoila

BzOOBz - peróxido de dibenzoila

calc. - calculado

cat. - catalisador

cc - cromatografia em coluna

ccd - cromatografia em camada delgada

cicl. - ciclização

(COCl)₂ - cloreto de oxalila

COSY - correlated spectroscopy (espectroscopia de correlação homonuclear)

d - dubleto

Abreviações

dd - dubleto de dubletes

DEAD - azodicarboxilato de dietila

DEADH₂ - hidrazodicarboxilato de dietila

DEPT - **d**istortionless **e**nhancement by **p**olarization **t**ransfer (técnica espectroscópica para obtenção de espectros separados dos grupos CH, CH₂ e CH₃)

DMF - *N,N*-dimetilformamida

EM - espectro de massa

EMAR - espectro de massa de alta resolução

eq. - equivalente

Et - etila

eV - elétrons-volt

F - forte

f - fraco

gas. - gasoso

hibrid. - hibridação

HETCOR - **h**eteronuclear **c**orrelated spectroscopy (espectroscopia de correlação heteronuclear)

Hz - hertz

IE - impacto de elétrons

int. rel. - intensidade relativa

IV - infra-vermelho

$J, {}^nJ$ - constante de acoplamento; **n** é o número de ligações entre os núcleos acoplados

\mathcal{L} - largo (sinal em forma de morro em RMN de prótons)

LAH - hidreto de lítio e alumínio

liq. - líquido

lit. - literatura

M - mol/L

m - multiplete (em RMN), médio (em IV)

Me - metila

Abreviações

Me₂CO - acetona

MHz - megahertz

Ms - mesila (metanossulfonila)

mult. - multiplicidade

m/z - quociente entre massa e carga

NBS - *N*-bromo-succinimida

obs. - observado

obt. - obtido

op. cit. - obra citada (do latim *opere citato*)

p. - página

Pd-C - paládio sobre carvão ativo

pe - ponto de ebulição

pf - ponto de fusão

Ph - fenila

PhH - benzeno

PhMe - tolueno

ppm - partes por milhão

psi - libra por polegada quadrada

py - piridina

Q - quinteto

q - quarteto

R - alquila

Raney Ni - liga Ni-Al tratada com NaOH aquoso

refl. - refluxo

Rend. - rendimento

R_f - quociente entre as distâncias percorridas simultaneamente desde o ponto de partida, até o centro da mancha do soluto e até a frente da fase móvel (em ccd)

RMN¹H - ressonância magnética nuclear de prótons

RMN¹³C - ressonância magnética nuclear de carbono-13

Abreviações

s - singleto

t - tripleto

t.a. - temperatura ambiente

td - tripleto de dubletes

THF - tetraidrofurano

TMS - tetrametilsilano

Ts - tosila (*p*-toluenossulfonila)

v/v - volume/volume

Δ - aquecimento, refluxo

δ - deslocamento químico

1. INTRODUÇÃO

1.1 Ocorrência Natural de Compostos Isoquinolínicos

Isoquinolina (1) (figura I) foi isolada pela primeira vez em 1885 do alcatrão da hulha, juntamente com várias alquil-isoquinolinas como a 1-metil- e a 3-metil-isoquinolina.¹

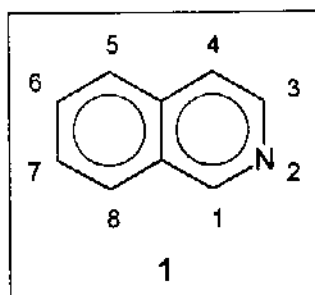


Figura I

O esqueleto isoquinolínico encontra-se amplamente distribuído na natureza formando uma classe numerosa de compostos chamados alcalóides isoquinolínicos,^{2,3} os quais são na maioria das vezes encontrados em plantas, muito embora também possam estar presentes em animais.⁴ Um dos primeiros alcalóides isoquinolínicos isolados foi a papaverina (2) (figura II), obtida do ópio em 1888.^{5,6}

Os alcalóides isoquinolínicos se subdividem em cerca de trinta grupos de acordo com a estrutura que possuem.³ Alguns desses grupos são: os alcalóides isoquinolínicos simples, como a hidroidrastina (3); os alcalóides benzilisoquinolínicos, como a papaverina (2); os alcalóides morfínicos, dos quais a (-)-morfina (4) é um exemplo e os alcalóides aporfínicos, como a (+)-glaucina (5)^{2,3} (figura II).

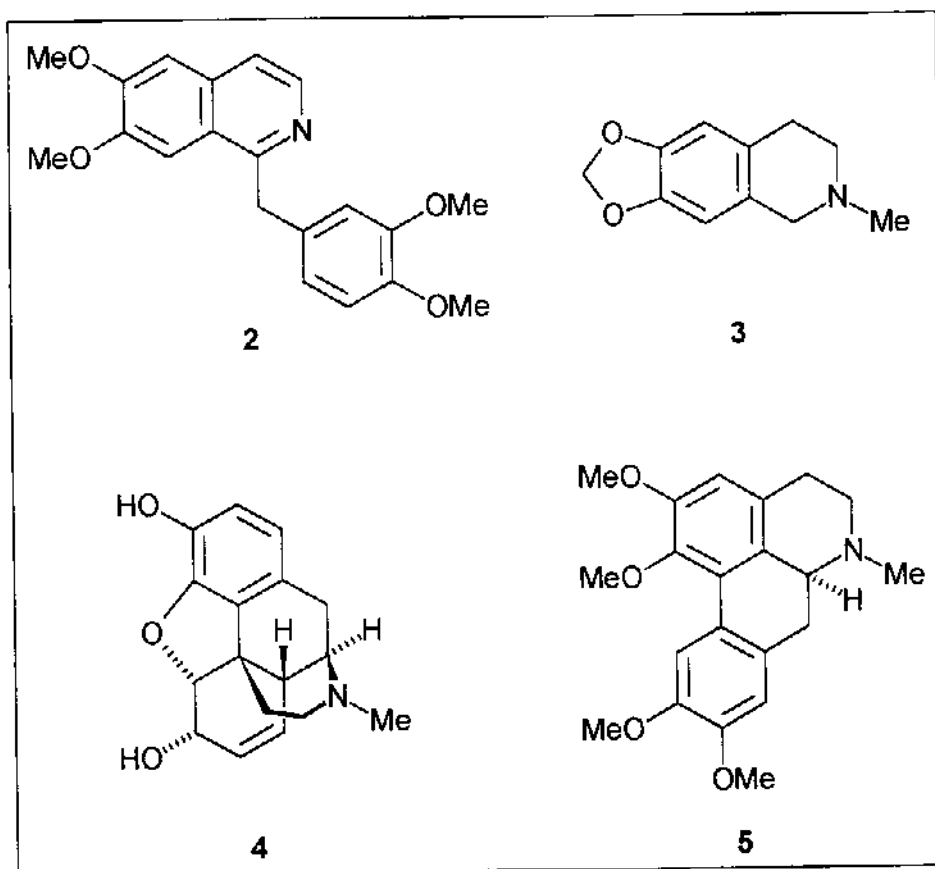


Figura II

A unidade estrutural fenetilamina está presente nos aminoácidos (*S*)-(-)-fenilalanina (6) e (*S*)-(-)-tirosina (7), os quais são os precursores dos alcalóides isoquinolínicos^{7,8} (figura III).

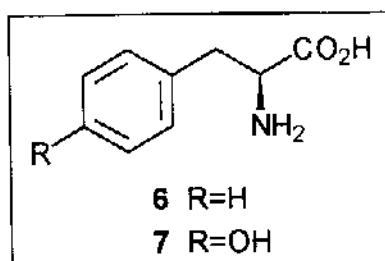


Figura III

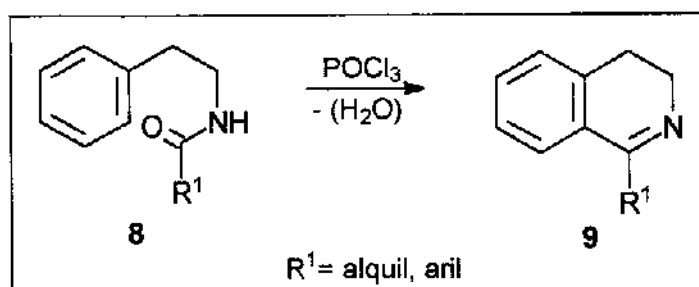
Introdução

Muitos alcalóides isoquinolínicos apresentam atividades farmacológicas. Papaverina (2) tem efeito miorelaxante sendo comumente utilizada em medicina para tratamento de câibras.² Morfina (4), o principal alcalóide do ópio, é um agente analgésico muito eficaz, mas causa dependência quando utilizada repetidamente.^{2,7}

1.2 Métodos de Síntese de Compostos Isoquinolínicos

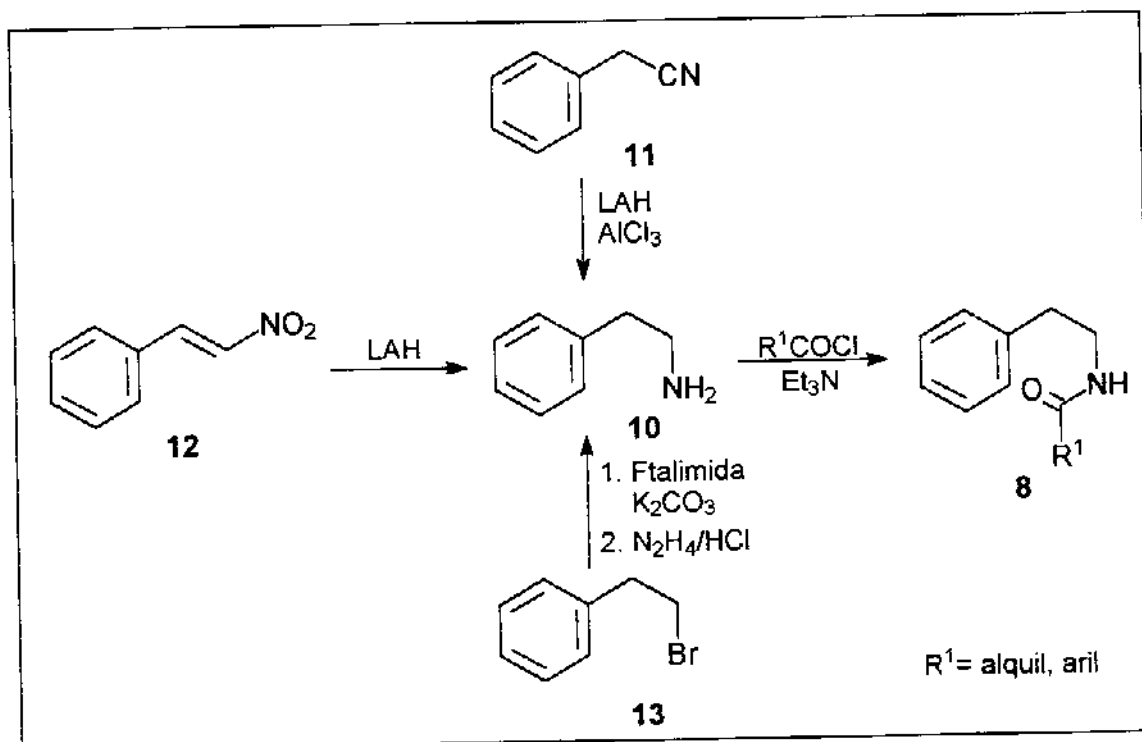
1.2.1 A Reação Bischler-Napieralski

Dentre os diversos métodos desenvolvidos para a síntese de compostos contendo o esqueleto isoquinolínico, a reação Bischler-Napieralski é provavelmente a mais utilizada. Descoberta em 1893,⁹ esta reação consiste na ciclodesidratação de β -fenetilamidas **8** através de um ácido de Lewis - como cloreto de fosforila, pentóxido de fósforo ou pentacloreto de fósforo - em um solvente inerte - por exemplo clorofórmio, benzeno ou tolueno - para fornecer 3,4-diidro-isoquinolinas **9** ^{6,10} (esquema I).



Esquema I

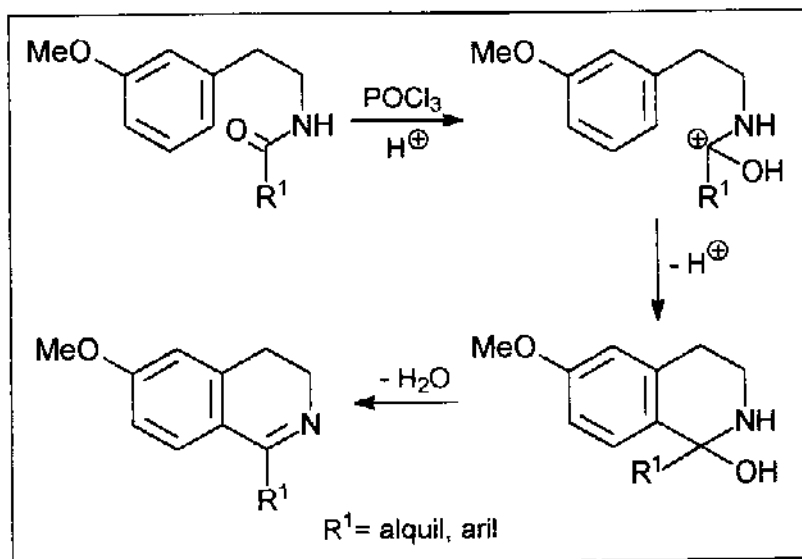
As β -fenetilamidas **8** são geralmente obtidas mediante acilação de β -fenetilaminas **10**,¹¹ as quais por sua vez podem ser obtidas através de redução de nitrilas **11**,¹² redução de β -nitroestirenos **12**,¹³ ou por meio de brometos de β -aril-etila **13** na chamada síntese de Gabriel¹⁴ (esquema II).



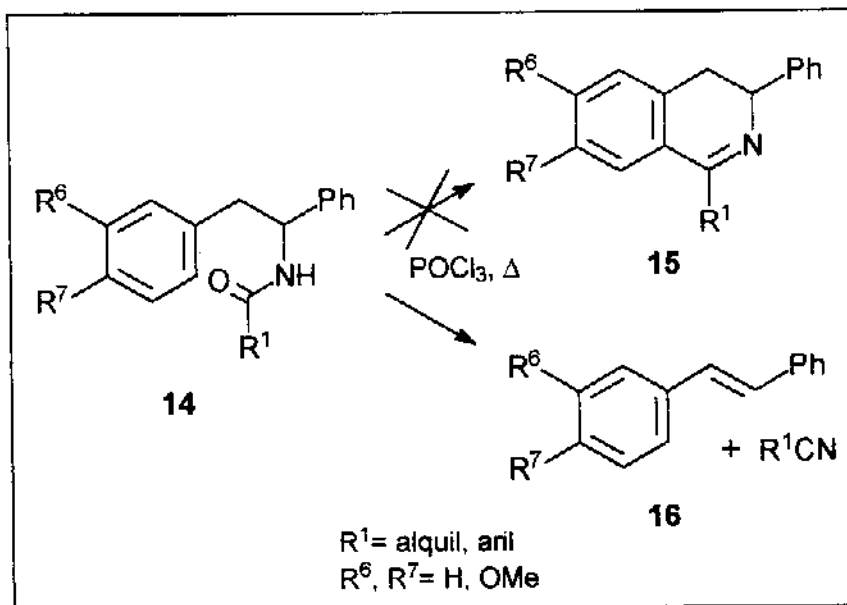
Esquema II

O primeiro conceito mecanístico¹⁵ sobre a reação Bischler-Napieralski envolvia a protonação do oxigênio da amida através de traços de cloreto de hidrogênio presentes no cloreto de fosforila, seguida pela ciclização para 1-hidroxi-tetraidro-isoquinolina e posterior desidratação para 3,4-diidro-isoquinolina (esquema III). Entretanto, esse mecanismo era incapaz de explicar porque substratos do tipo 14 levavam à formação de estilbenos 16 e nitrilas - reação retro-Ritter - ao invés das 3-aryl-3,4-diidro-isoquinolinas 15 esperadas^{10,16} (esquema IV).

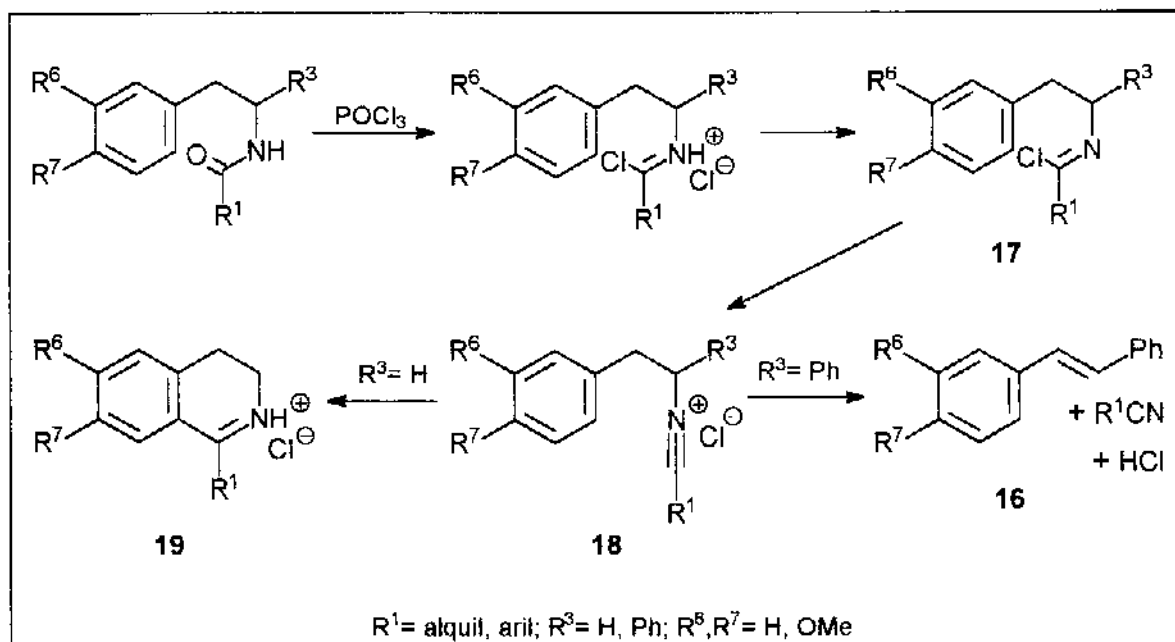
O mecanismo atualmente aceito¹⁷ está fundamentado na existência dos intermediários cloreto de imidoila 17 e íon nitrílio 18 (esquema V). Quando a posição α ao nitrogênio da amida não contém substituintes ($R^3 = H$), o íon nitrílio sofre ciclização para formar cloridrato de 3,4-diidro-isoquinolina 19 e quando na posição α se encontra um substituinte fenila ($R^3 = Ph$), uma reação retro-Ritter ocorre. A força dirigente para a ocorrência da reação retro-Ritter é a formação do sistema completamente conjugado dos *trans*-estilbenos 16.



Esquema III



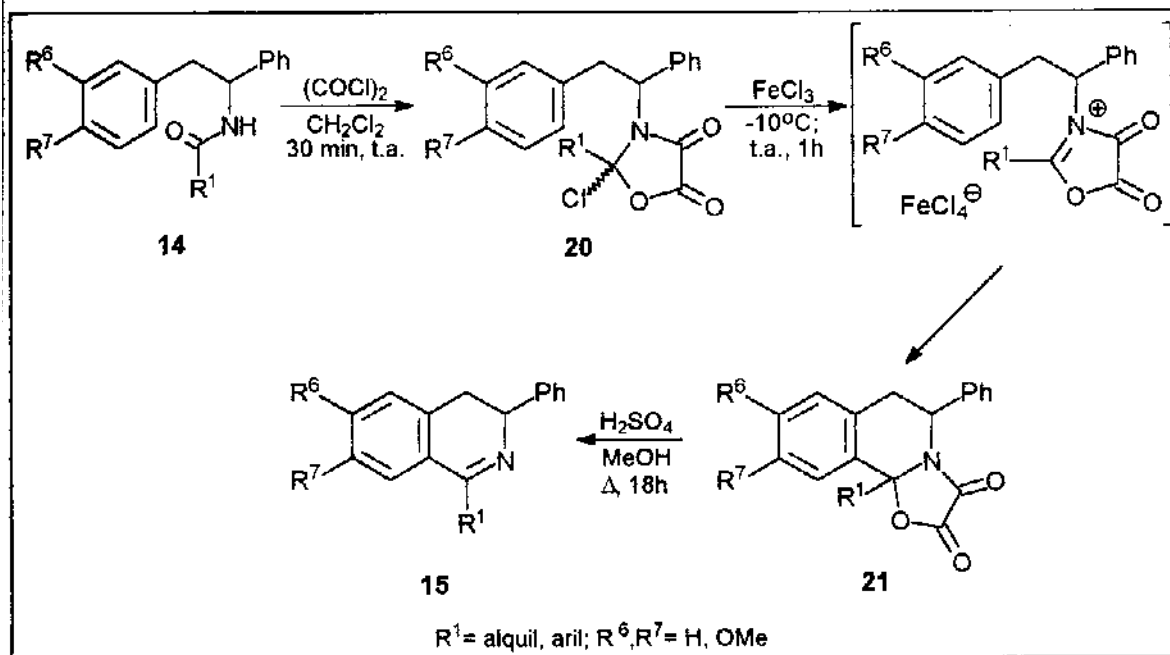
Esquema IV



Esquema V

Recentemente, uma modificação na reação Bischler-Napieralski foi desenvolvida com o objetivo de tornar possível a obtenção de 3-aryl-3,4-dihidro-isoquinolinas **15**.¹⁸ Neste novo procedimento, o íon nitrílio intermediário pode ser completamente evitado utilizando-se cloreto de oxalila para reagir com a amida **14**. A 2-cloro-oxazolidina-4,5-diona **20** formada reage com cloreto de ferro III dando origem ao aduto oxalila **21** através do intermediário íon acilimínio. Subsequente reação de **21** com ácido sulfúrico em metanol fornece a 3,4-dihidro-isoquinolina **15** (esquema VI). Os rendimentos de 3,4-dihidro-isoquinolinas **15** variaram entre 55 e 88%.

Uma vez que as reações Bischler-Napieralski são ciclizações eletrofílicas, substituintes doadores de elétrons, como metoxi e metilenodioxo, ligados ao anel aromático nas β-fenetilamidas aumentam tanto a velocidade da reação quanto o rendimento.⁸ Por outro lado, grupos retiradores de elétrons, como o grupo nitro, exercem um efeito contrário e os rendimentos de diidro-isoquinolinas contendo este tipo de substituinte no anel aromático são baixos^{10,19} (tabela I).

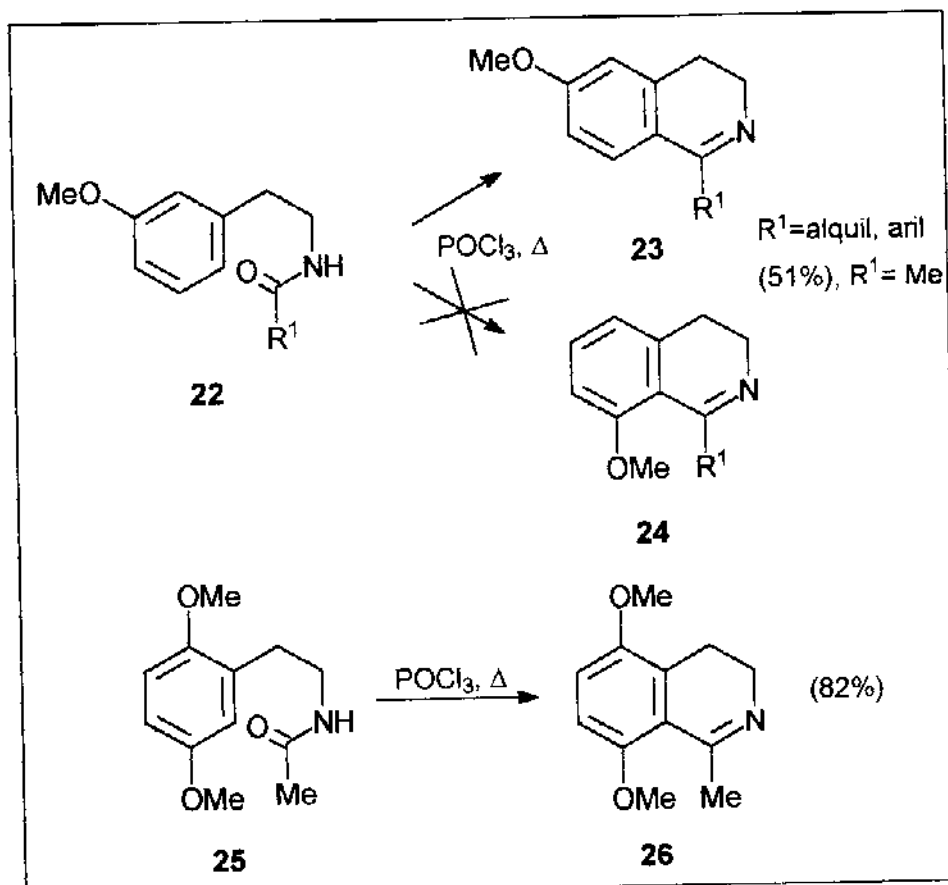


Esquema VI

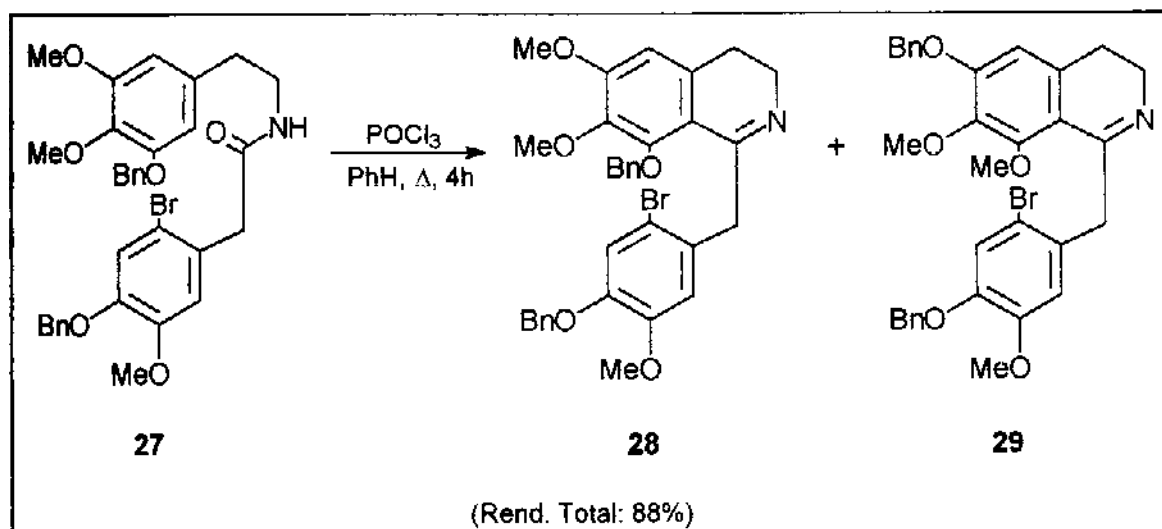
Tabela I: 3,4-Diidro-isoquinolinas obtidas através de reações Bischler-Napieralski.

R ¹	R ⁶	R ⁷	Agente de Condensação	Rend. (%)
H	H	H	ácido polifosfórico	31
Me	H	H	POCl ₃ /P ₂ O ₅	70
Ph	H	H	POCl ₃ /P ₂ O ₅	100
Me	MeO	H	POCl ₃	51
Ph	H	NO ₂	P ₂ O ₅	2
<i>p</i> -NO ₂ -Ph	H	NO ₂	P ₂ O ₅	13
H	MeO	MeO	P ₂ O ₅	72
H	-O-CH ₂ -O-		POCl ₃	66

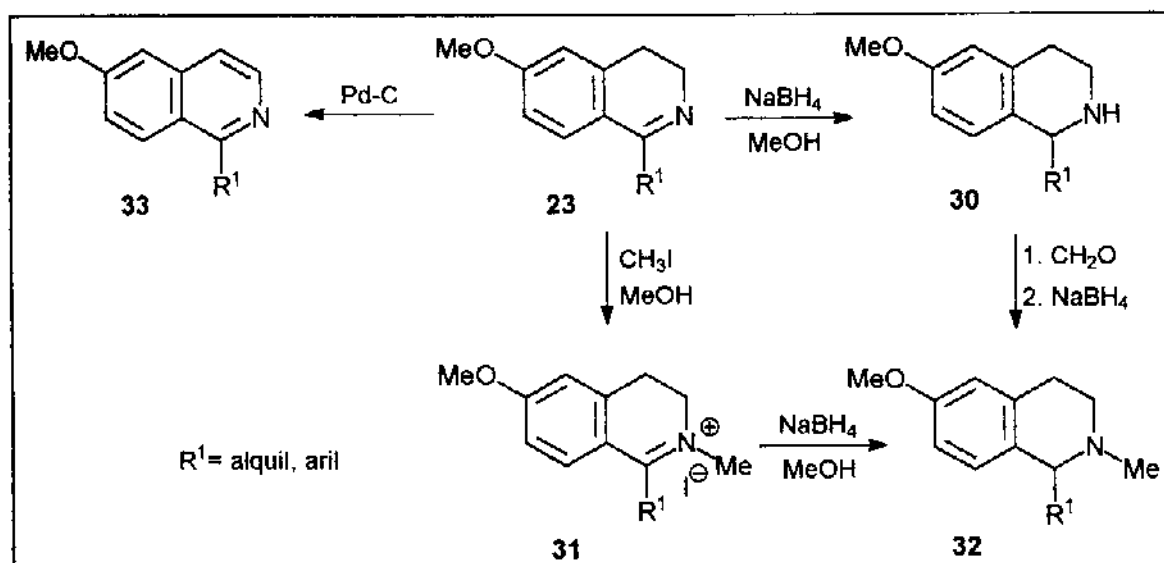
Devido ao efeito mesomérico do grupo metoxila, o qual aumenta a densidade eletrônica nas posições *orto* e *para*, ciclizações de 3-metoxi- β -fenetilamidas **22** poderiam dar origem a 6-metoxi- **23** ou 8-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina **24** (esquema VII). Quando a posição *para* ao grupo metoxila não tem substituinte, a ciclização acontece nessa posição dando origem a derivados 6-metoxi **23**. Quando a posição *para* não está livre, a ciclização acontece na posição *orto* ao grupo metoxila. Como exemplo, pode-se citar a ciclodesidratação de *N*-acetil-2,5-dimetoxi-fenetilamina **25** a qual rende 3,4-dihidro-5,8-dimetoxi-1-metil-isoquinolina **26** ²⁰ (esquema VII). Se ambas posições disponíveis estão ativadas de maneira similar, uma mistura de dois isômeros é obtida. Este é o caso da ciclização da amida **27**, que rende os compostos **28** e **29** ²¹ (esquema VIII).



Esquema VII



Esquema VIII

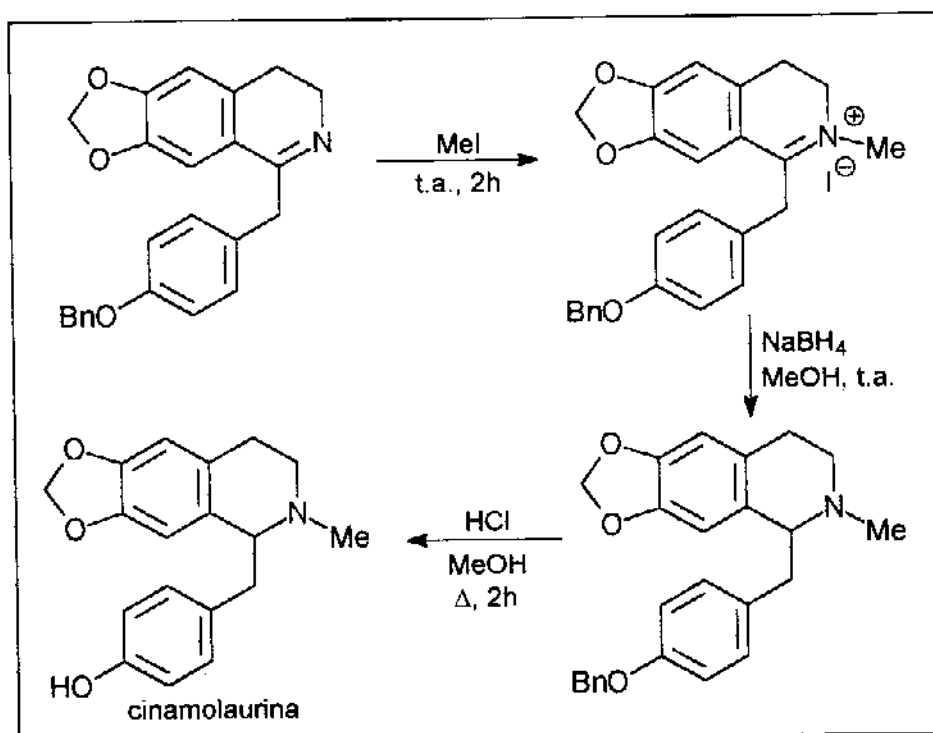
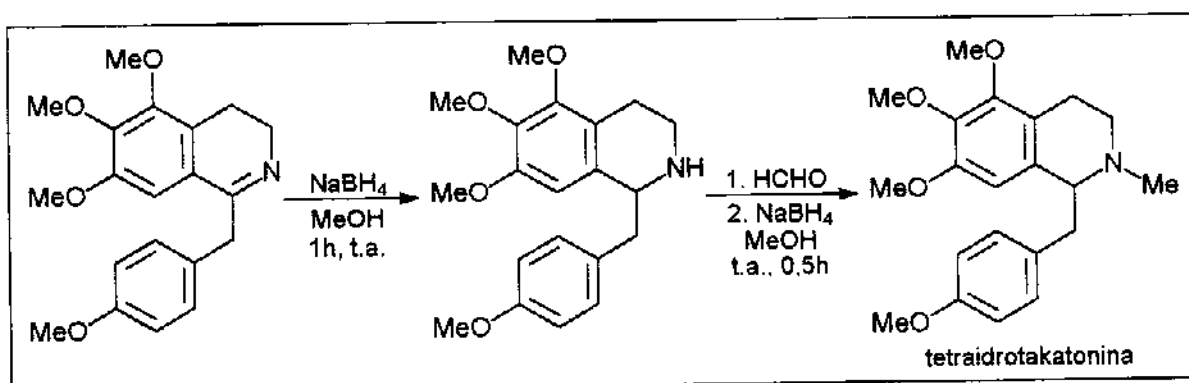


Esquema IX

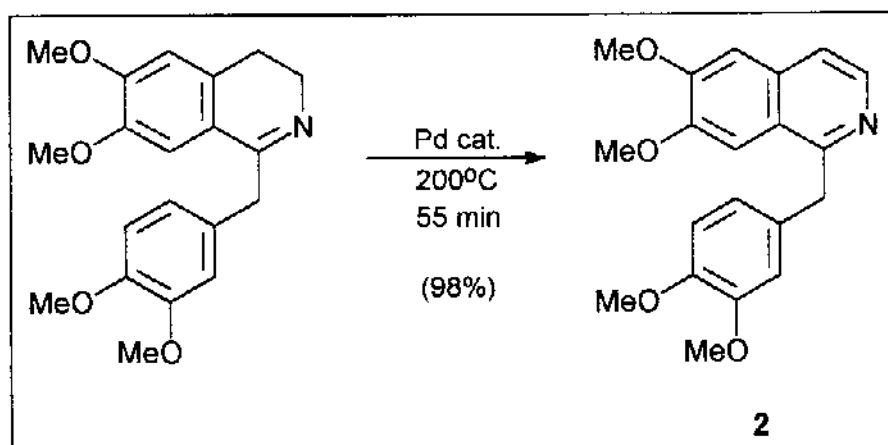
A reação Bischler-Napieralski tem sido utilizada na síntese total de diversos alcalóides isoquinolínicos. Na maioria dos casos, a 3,4-diidro-isoquinolina obtida tem de ser reduzida, pois a maior parte dos alcalóides isoquinolínicos são 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinas.

Introdução

A redução direta da 3,4-diidro-isoquinolina **23** com boroidreto de sódio fornece a tetraidro-isoquinolina **30** (esquema IX). Quando o derivado *N*-metil **32** é desejado, uma metilação redutiva pode ser empregada. Esta seqüência sintética foi utilizada na preparação da tetraidrotakatonina (esquema X), com rendimento de 88% na etapa de metilação redutiva.²²



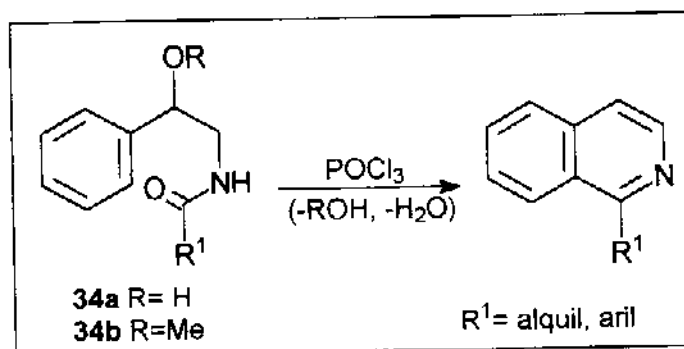
Uma outra maneira de se obter o derivado *N*-metil **32** é através da redução do *N*-metil-iodeto **31** (esquema IX). Este método foi aplicado na obtenção da cinamolaurina, sendo que os rendimentos não foram mencionados²³ (esquema XI). Finalmente, a 3,4-diidro-isoquinolina **23** pode ser desidrogenada para fornecer um sistema isoquinolínico completamente aromático **33** (esquema IX). Papaverina (**2**) foi obtida desta maneira²⁴ (esquema XII).



Esquema XII

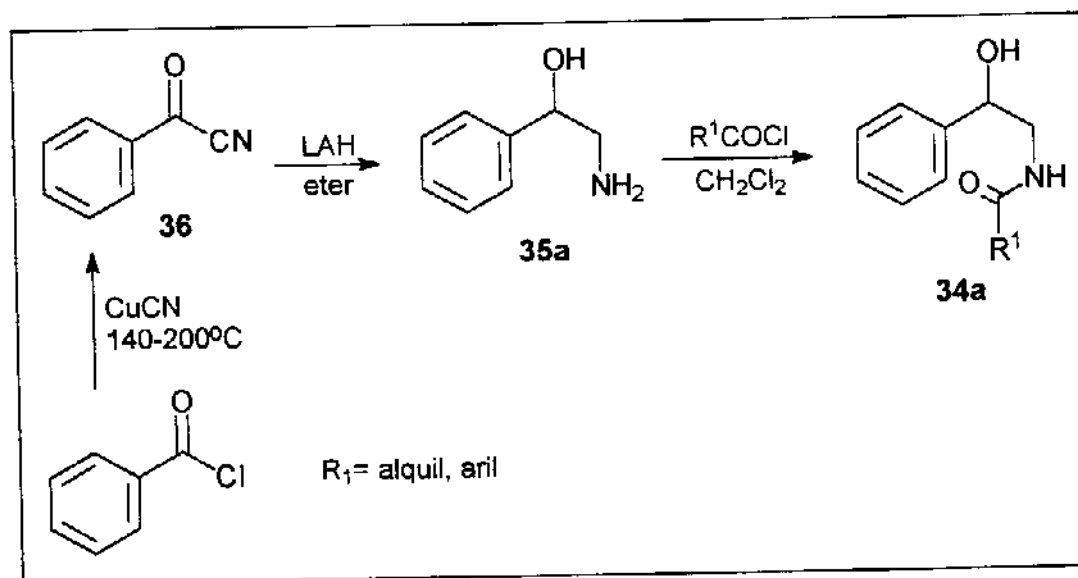
1.2.2 A Reação Pictet-Gams

Em 1909 foi desenvolvida uma modificação da reação Bischler-Napieralski para tornar possível a obtenção diretamente de isoquinolinas totalmente aromáticas,^{10,25,26} evitando-se assim a etapa de desidrogenação catalítica. A reação Pictet-Gams é uma ciclodesidratação de uma β -hidroxi- **34a** ou uma β -metoxi- β -fenetilamida **34b** nas mesmas condições descritas para a reação Bischler-Napieralski (esquema XIII).

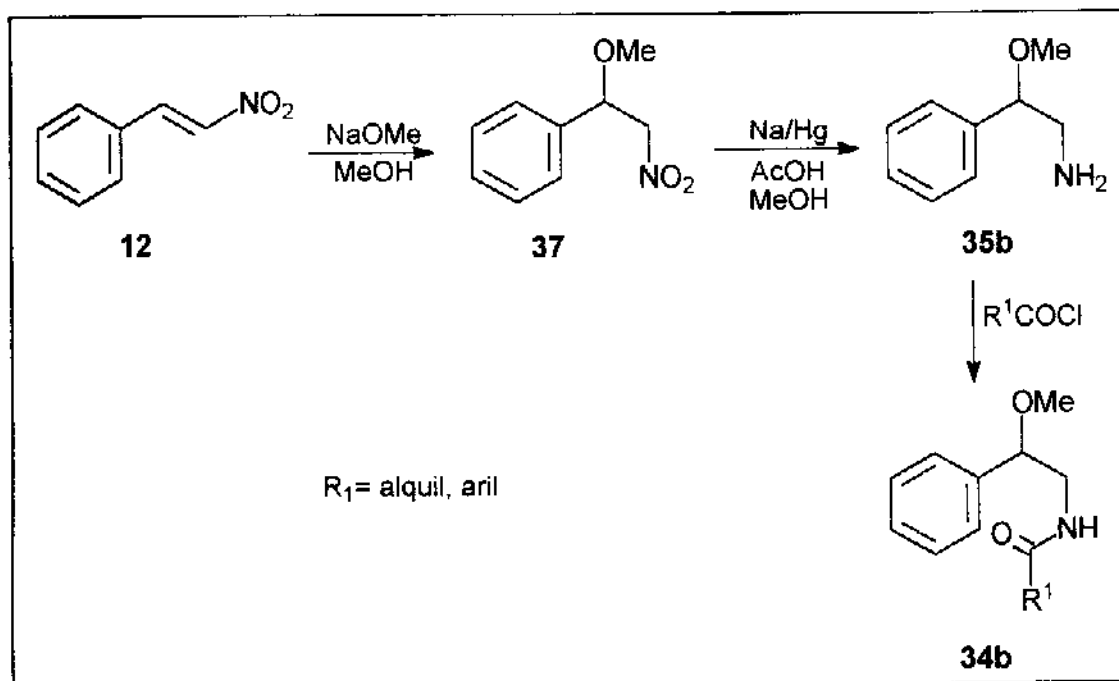


Esquema XIII

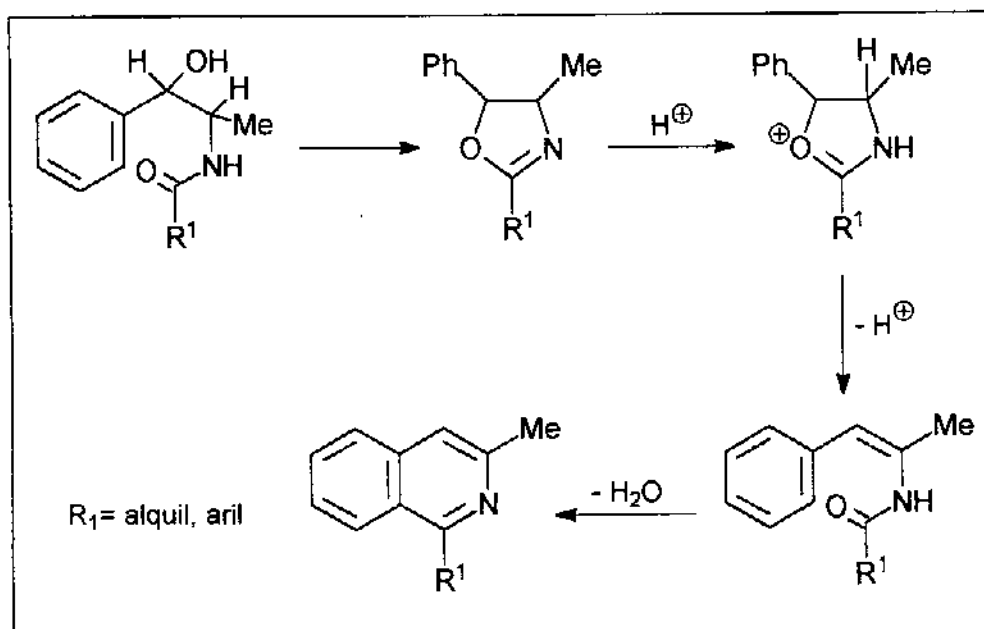
As β -hidroxi- β -fenetilamidas **34a** são geralmente obtidas através de acilação de β -hidroxi- β -fenetilaminas **35a**, as quais por sua vez, podem ser preparadas através da redução de cianetos de benzoilas **36**²⁷ (esquema XIV). As β -metoxi- β -fenetilamidas **34b** são derivadas das β -metoxi- β -fenetilaminas **35b**, as quais podem ser obtidas mediante redução dos nitrocompostos correspondentes **37**²⁸ (esquema XV).



Esquema XIV



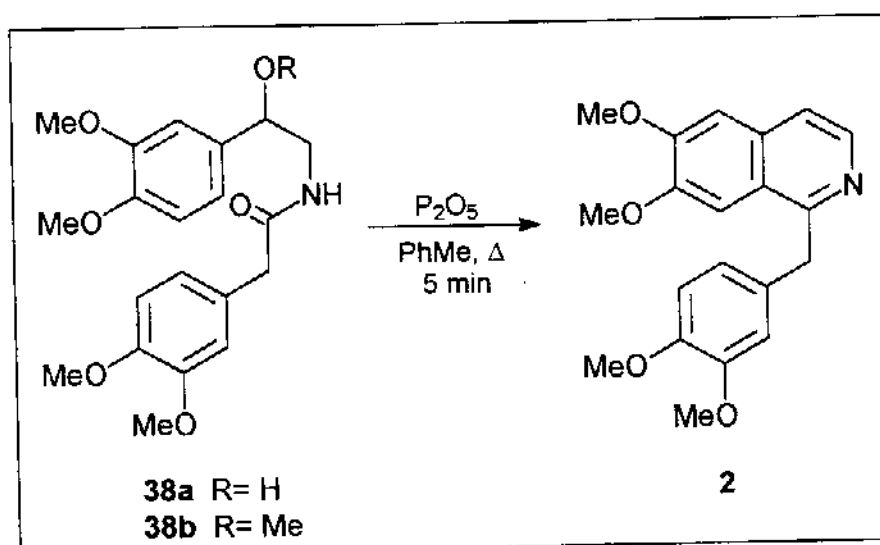
Esquema XV



Esquema XVI

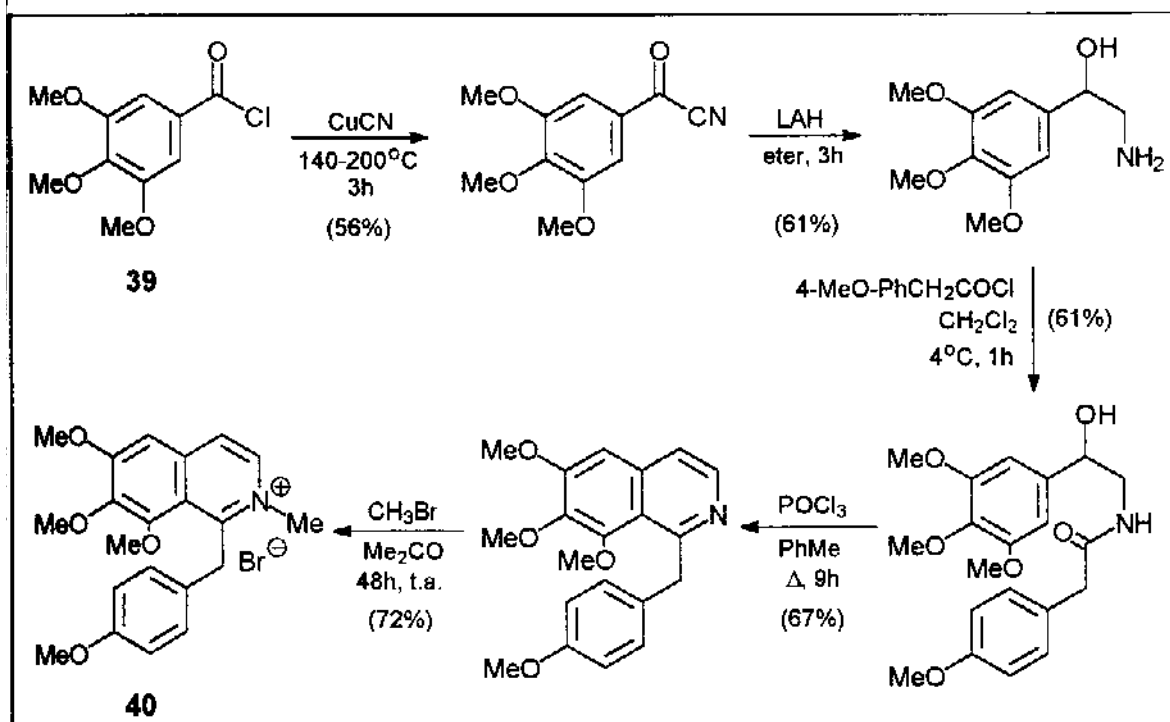
O mecanismo aceito para a reação Pictet-Gams²⁹ envolve primeiramente a desidratação para a formação de uma oxazolina intermediária, a qual dá origem a uma estirilamida que finalmente cicliza-se com nova desidratação para formar uma isoquinolina (esquema XVI).

Reações Pictet-Gams têm sido utilizadas para a obtenção de vários compostos isoquinolínicos. Papaverina (**2**) foi obtida tanto da β -hidroxi-**38a**²⁵ quanto da β -metoxi- β -fenetilamida **38b**²⁸ (esquema XVII), sendo que os rendimentos foram de 30 e 7,5% respectivamente.



Esquema XVII

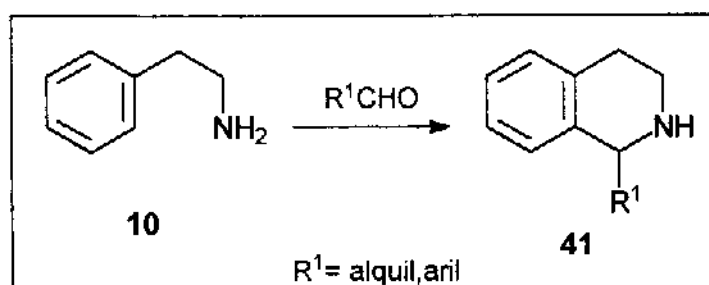
O brometo de 2-metil-1-(*p*-metoxi-benzil)-6,7,8-trimetoxi-isoquinolina (**40**) foi sintetizado em cinco etapas a partir do cloreto de 3,4,5-trimetoxi-benzoila (**39**)^{27,30} (esquema XVIII).



Esquema XVIII

1.2.3 A Reação Pictet-Spengler

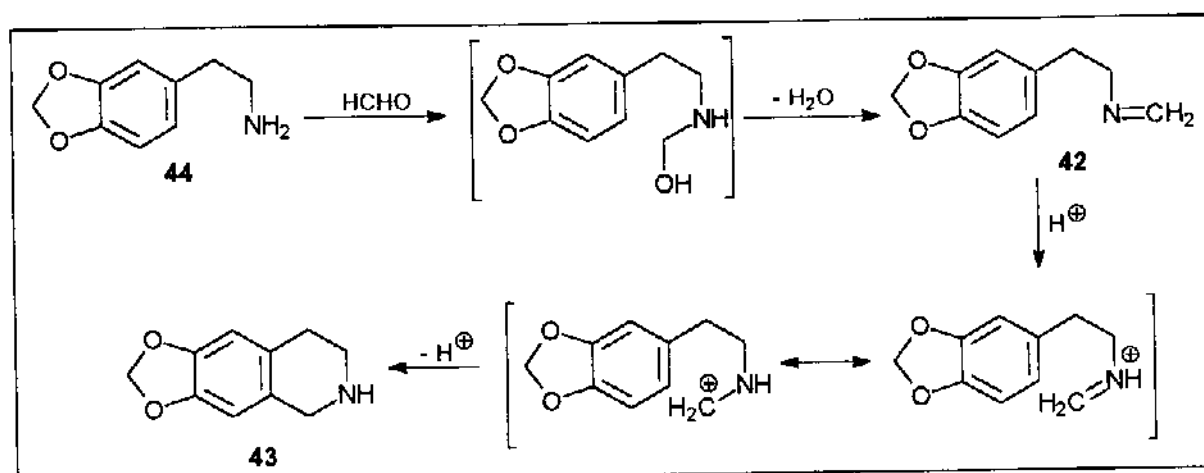
Outra reação muito utilizada na síntese de compostos que contêm o esqueleto isoquinolínico é a reação Pictet-Spengler, a qual pode ser considerada um caso especial da reação Mannich e consiste na condensação de uma β -fenetilamina **10** com um composto carbonílico para render uma 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina **41**^{6,31} (esquema XIX).



Esquema XIX

A reação Pictet-Spengler foi desenvolvida em 1911 e permitiu a proposição de uma teoria experimental sobre a origem dos alcalóides isoquinolínicos nas plantas, uma vez que os aminoácidos fenilalanina (6) e tirosina (7) (figura III) puderam ser utilizados com sucesso na obtenção de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinas.³²

O mecanismo da reação Pictet-Spengler ainda não foi completamente investigado, mas é bem conhecido que uma base de Schiff **42** é um intermediário podendo ser isolada em alguns casos e então ciclizada em meio ácido.^{33,34,35} O mecanismo aceito é ilustrado na síntese da noridroidrastinina (**43**) a partir da homopiperonilamina (**44**) (esquema XX).

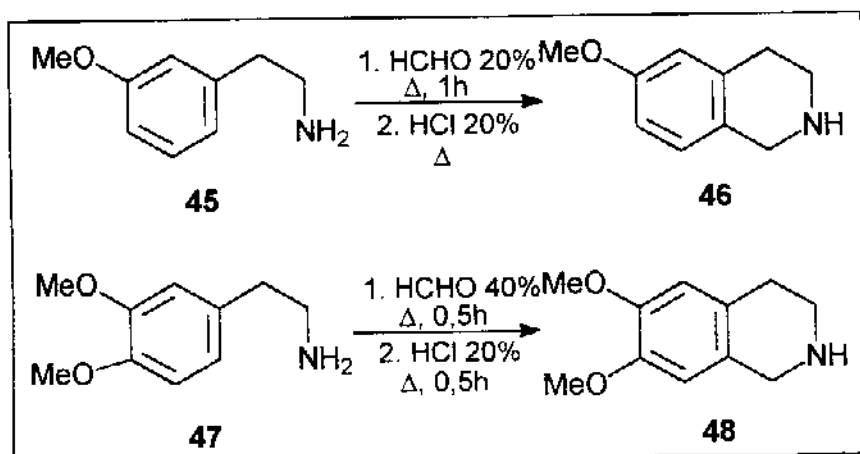


Esquema XX

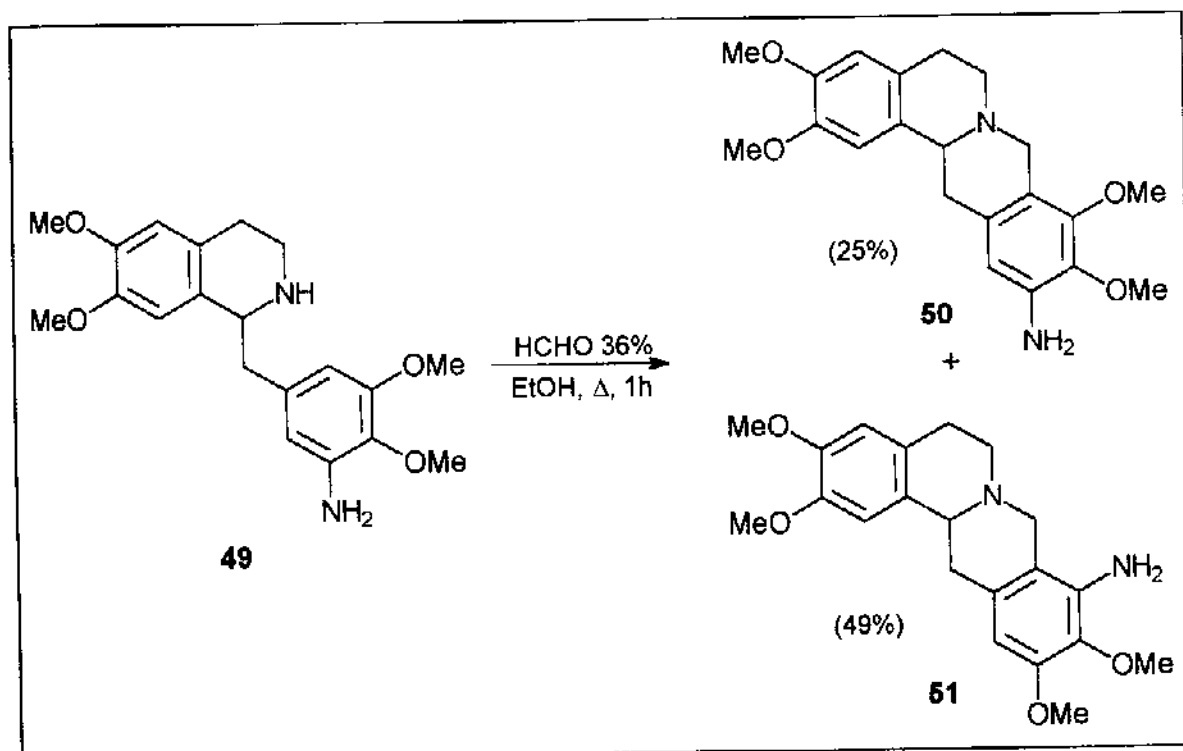
Nas reações Pictet-Spengler - assim como nas reações Bischler-Napieralski - a posição do anel aromático na qual a ciclização irá ocorrer depende da densidade eletrônica em cada uma das posições possíveis. Tem sido verificado que, β -fenetilaminas contendo um substituinte alcoxi na posição *meta* dão origem somente a tetraidro-6-alcoxi-isoquinolinas, proveniente da ciclização na posição *para* ao grupo alcoxi. Desta forma, a reação de *m*-metoxi- β -fenetilamina (**45**) com formaldeído rende apenas 1,2,3,4-tetraidro-6-metoxi-isoquinolina (**46**), com 80% de rendimento.³⁴ O produto obtido pela ciclização de 3,4-dimetoxi- β -fenetilamina (**47**) é 1,2,3,4-tetraidro-6,7-dimetoxi-isoquinolina (**48**), sendo que o 7,8-derivado não é formado. O rendimento

Introdução

dessa reação não foi mencionado³⁶ (esquema XXI). Se ambas posições disponíveis estão ativadas de maneira similar, uma mistura de dois compostos é obtida. Isso pode ser confirmado verificando-se que a ciclização da tetraidro-isoquinolina **49** dá origem a duas dibenzoquinolizinas isoméricas **50** e **51**³⁷ (esquema XXII).



Esquema XXI

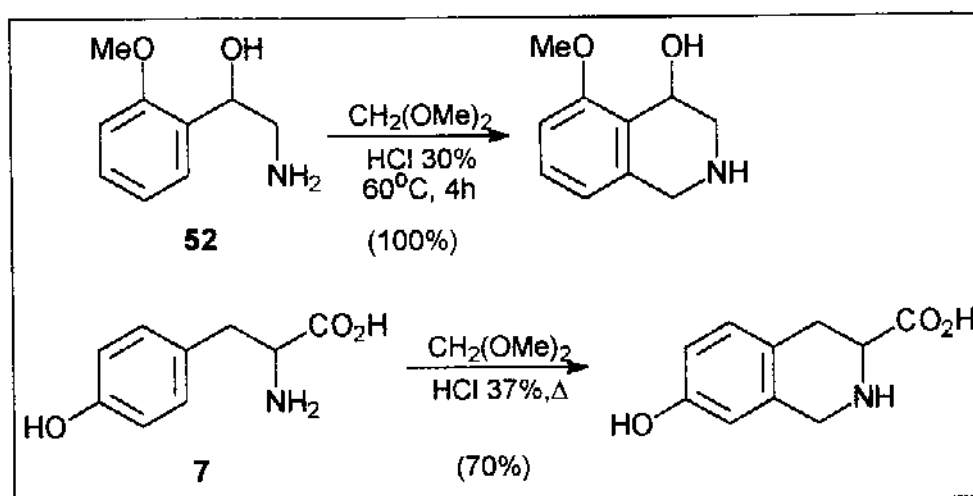


Esquema XXII

Introdução

A reatividade do anel aromático das β -fenetilaminas e a natureza do composto carbonílico são fatores importantes para o sucesso da reação Pictet-Spengler. O composto carbonílico mais frequentemente empregado é o formaldeído, pois geralmente dá rendimentos excelentes. Dimetoxi-metano é um substituto satisfatório para o formaldeído, embora os rendimentos das reações tornem-se menores quando essa substituição é feita. Alguns aldeídos como o 3,4-metilenodioxi-fenilacetaldeído (homopiperonal) e o 3,4-dimetoxi-fenilacetaldeído (homoveratraldeído) não dão rendimentos satisfatórios devido à instabilidade em meio ácido.³¹

O efeito de substituintes na cadeia lateral das β -fenetilaminas ainda não é bem conhecido, uma vez que existem poucos exemplos disponíveis na literatura. Embora a reação seja facilitada pelo aumento da densidade eletrônica na posição a ser ciclizada, algumas β -fenetilaminas sem substituintes também podem sofrer ciclização. Por exemplo, β -fenetilamina (**10**) e fenilalanina (**6**) foram convertidas para as correspondentes tetraidro-isoquinolinas com cerca de 35% de rendimento através de tratamento com dimetoxi-metano (metilal) e ácido clorídrico.³² Ciclizações da hidroxil-amina **52**^{38,6} - que ocorre com rendimento quantitativo - e da tirosina (**7**),³² indicam que não é necessária grande ativação do anel para que a reação aconteça (esquema XXIII). Entretanto, a β -fenetilamina **53**³⁹ e a tetraidro-isoquinolina **54**⁴⁰ não puderam ser ciclizadas (figura IV).



Esquema XXIII

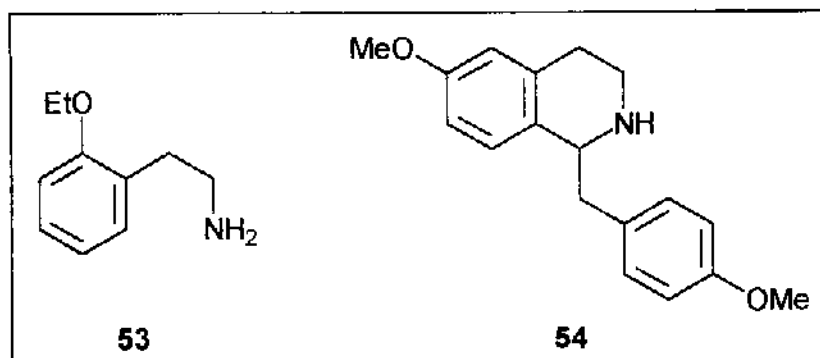
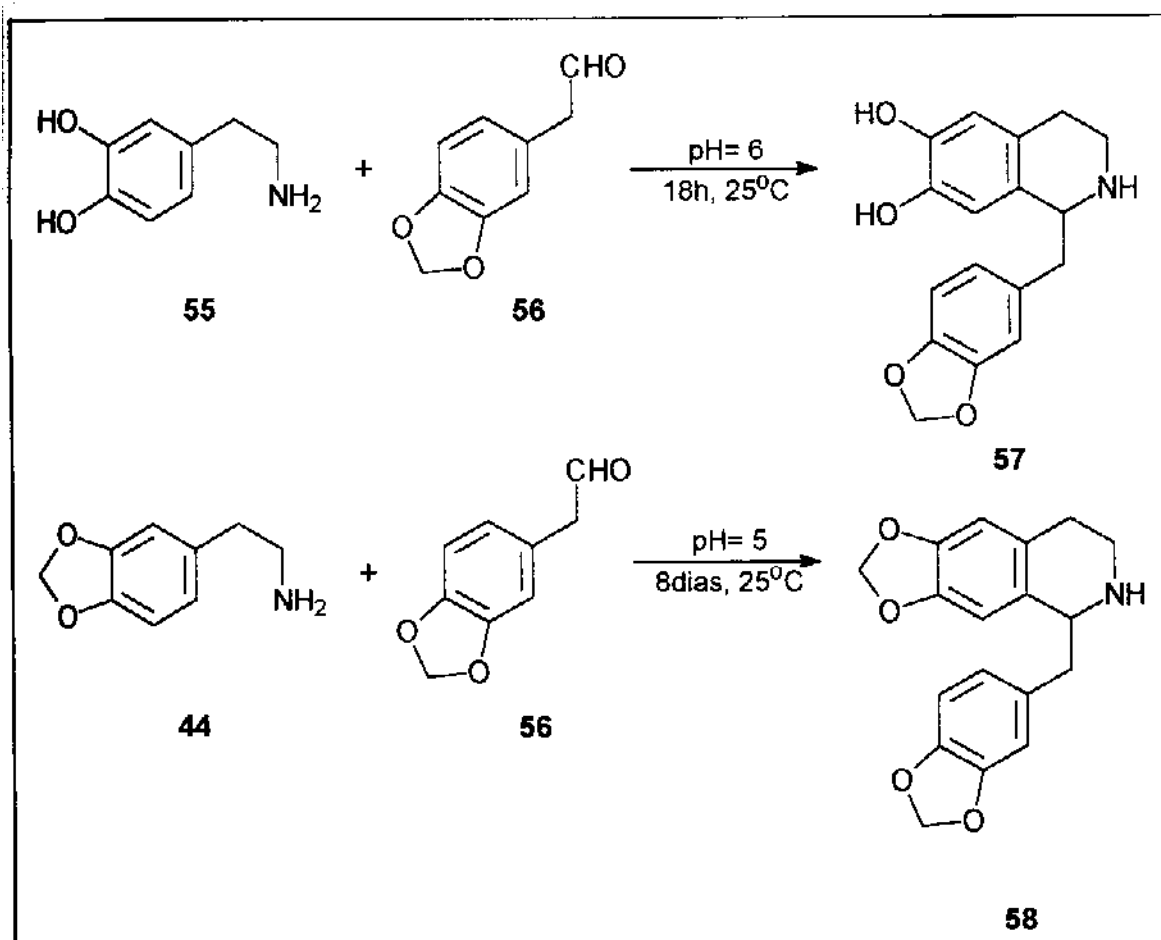


Figura IV

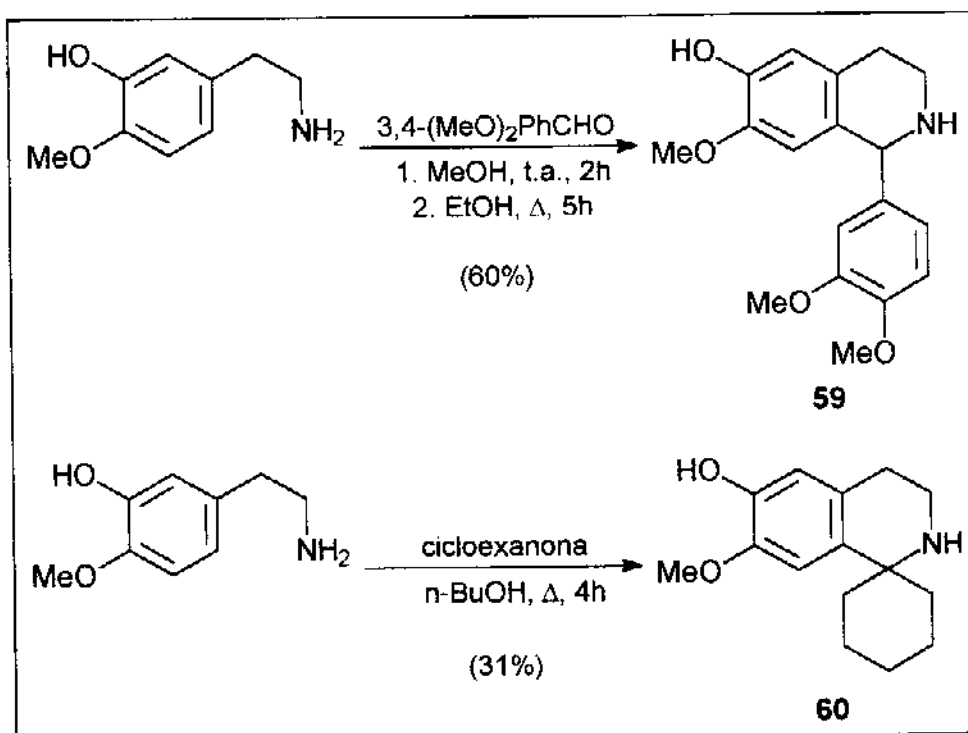


Esquema XXIV

Algumas β -fenetilaminas podem ser ciclizadas para as tetraidro-isoquinolinas correspondentes em condições de temperatura e acidez semelhantes àquelas que ocorrem nas plantas.⁶ Por exemplo, a reação entre dopamina (55) e homopiperonal

(56) a 25°C e pH 6 forneceu a 1,2,3,4-tetraidro-6,7-diidroxi-1-piperonil-isoquinolina (57) com rendimento de 84%⁴¹ (esquema XXIV). Entretanto, derivados etéreos da dopanina são poucos reativos em condições fisiológicas. Um exemplo é a reação da homopiperonilamina (44) com homopiperonal (56) a 25°C e pH 5, a qual forneceu apenas 5% do composto 58⁴² (esquema XXIV). Esses fatos parecem sugerir que um anel benzênico hidroxilado é necessário para que a ciclização ocorra mediante condições fisiológicas.

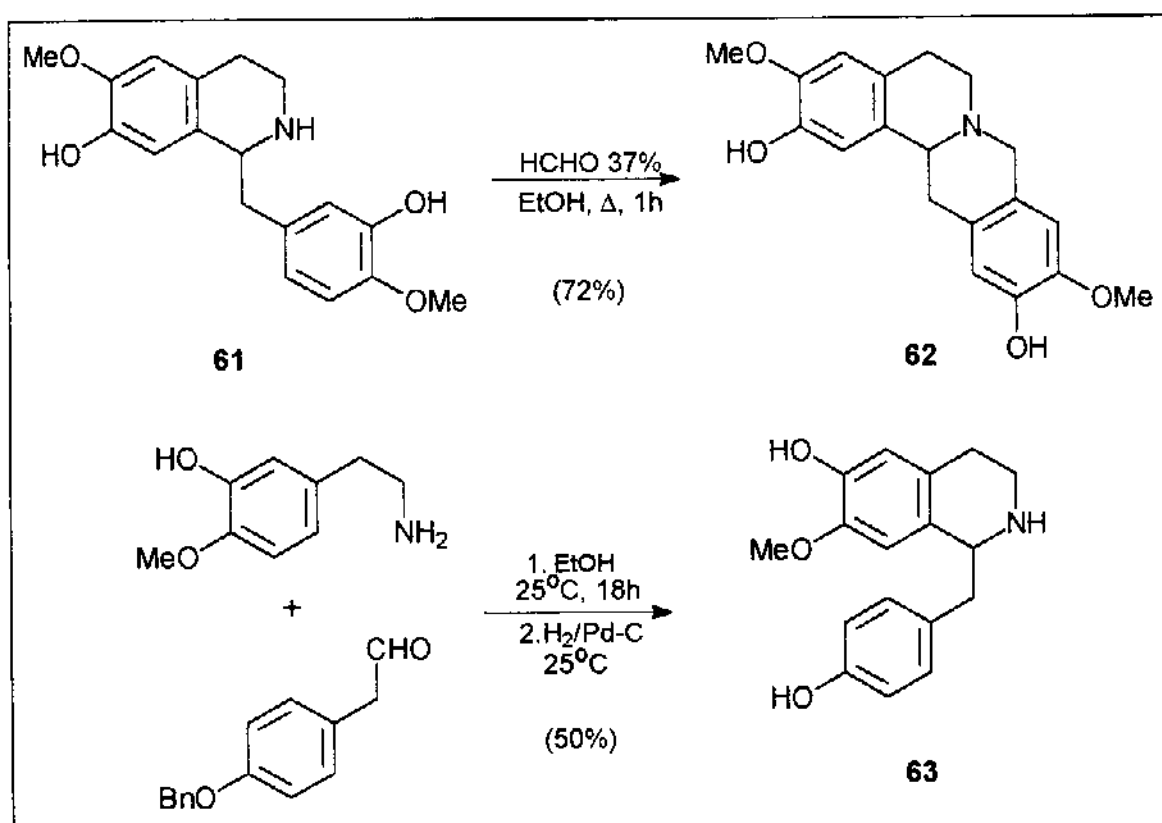
Vários exemplos foram publicados nos quais as ciclizações ocorrem nas posições *orto* e *para* a uma hidroxila sem que seja necessário o uso de ácidos.^{43,44} Compostos como a 1-aryl-tetraidro-isoquinolina 59 e a espiro-tetraidro-isoquinolina 60 foram obtidos sob condições neutras⁴³ (esquema XXV).



Esquema XXV

Reações Pictet-Spengler sob condições fisiológicas com aminas que contêm uma ou mais hidroxilas no anel aromático, passaram a ser chamadas de "ciclizações fenólicas" e tornaram-se uma ferramenta útil para a síntese de vários tipos de

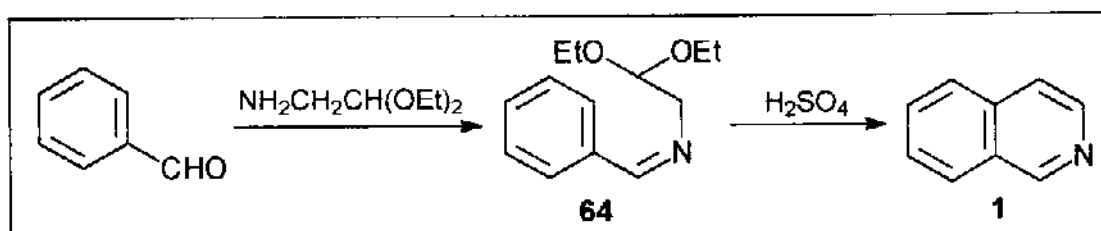
alcalóides isoquinolínicos.⁶ A conversão da nor-reticulina (**61**) para a coreximina (**62**)⁴³ e a síntese da isococlaurina (**63**)⁴⁵ foram executadas utilizando-se ciclizações fenólicas (esquema XXVI).



Esquema XXVI

1.2.4 A Reação Pomeranz-Fritsch

A condensação de benzaldeído com 2,2-dietoxi-etilamina fornece a aldimina **64**, a qual pode ser ciclizada em meio ácido para render isoquinolina (**1**)^{6,46} (esquema XXVII). Esta reação foi primeiramente publicada em 1893^{47,48} e desde então tem sido chamada de reação Pomeranz-Fritsch e utilizada na síntese de vários compostos isoquinolínicos.



Esquema XXVII

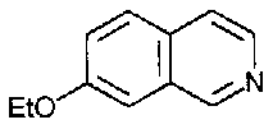
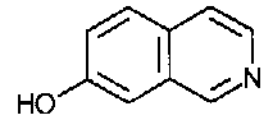
A primeira etapa da síntese, envolvendo a formação da base de Schiff através de um aldeído e um aminoacetal, ocorre de maneira branda e geralmente com rendimentos altos. A segunda etapa, a ciclização da aldimina, é realizada com ácido sulfúrico ou com uma mistura desse ácido e outros reagentes, como ácido clorídrico gasoso, ácido acético, pentóxido de fósforo ou cloreto de fosforila, sendo que os rendimentos variam amplamente de acordo com as condições e principalmente com a concentração do ácido sulfúrico.

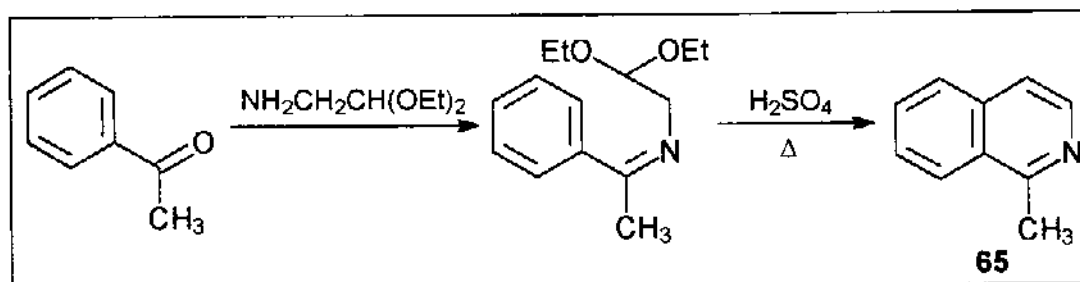
Os resultados obtidos na preparação da 7-etoxi- e da 7-hidroxi-isoquinolina a partir das respectivas aldiminas ilustram a importância da concentração do ácido sulfúrico na ciclização^{49,50} (tabela II). A variação dos rendimentos conforme a concentração do ácido pode ser atribuída à existência de reações competitivas, principalmente a de hidrólise da aldimina nas condições de ciclização. Desta forma, quando a velocidade relativa de ciclização é lenta comparada com a velocidade relativa de hidrólise, o rendimento de isoquinolinas é baixo.

Quando uma cetona é utilizada no lugar de um aldeído aromático, o produto é uma isoquinolina com substituinte na posição-1. A partir de acetofenona, por exemplo, obtém-se a 1-metil-isoquinolina (65) (esquema XXVIII). Entretanto, na maioria das vezes os rendimentos são muito pobres, sendo que no caso do composto 65 conseguiu-se apenas 15%.⁵¹

Tabela II: Rendimentos obtidos de 7-etoxi- e 7-hidroxi-isoquinolina em função da concentração do H_2SO_4 empregada na reação

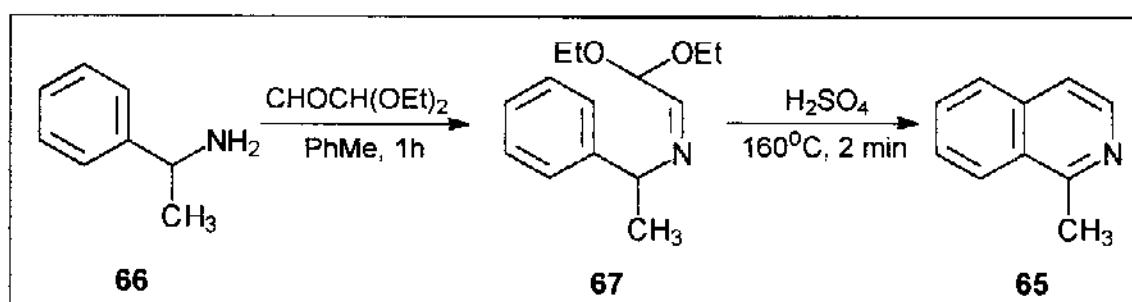
Pomeranz-Fritsch.

 Condições: 50°C, 5h.		 Condições: 5°C - t.a., 12h	
Concentração do H_2SO_4 (%)	Rendimento (%)	Concentração do H_2SO_4 (%)	Rendimento (%)
92,2	4,5	84	31
86,4	28,5	82	44
81,3	67,5	80	64
76,5	79,7	78	59
72,8	70,0	76	43
69,1	49,0	72	30
62,8	15,5		



Esquema XXVIII

A dificuldade na formação de cetiminas em comparação com a formação de aldiminas deve ser um dos motivos dos baixos rendimentos obtidos com cetonas. Uma alternativa nesse caso pode ser a condensação de α -fenetilamina (**66**) com glioxal-semiacetal para fornecer a base de Schiff **67**, a qual é convertida no composto **65** com rendimento de 40% mediante tratamento com ácido sulfúrico concentrado a 160°C⁵² (esquema XXIX).



Esquema XXIX

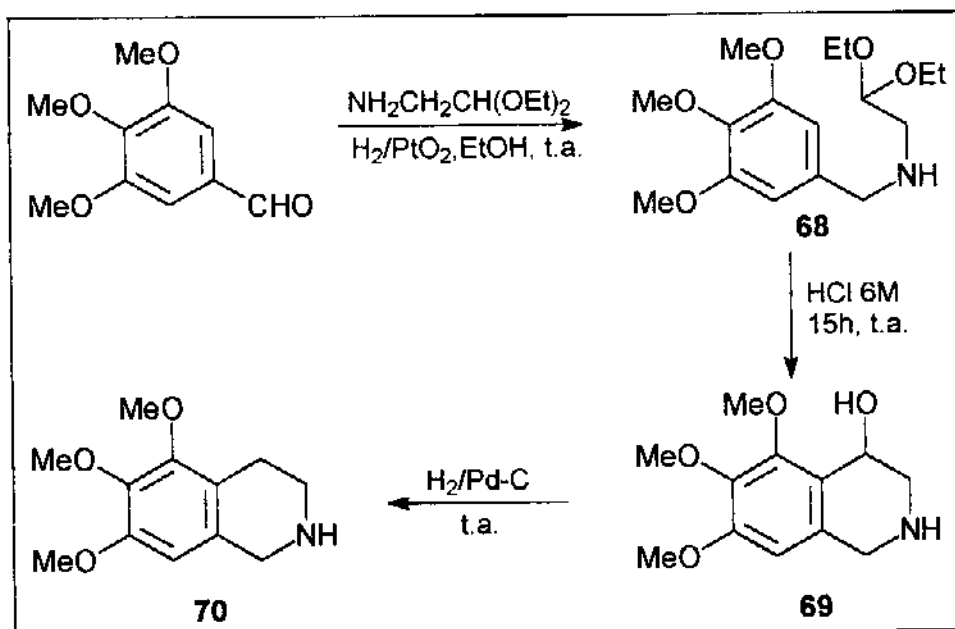
Apesar do mecanismo da reação Pomeranz-Fritsch não ser completamente conhecido - não se sabendo por exemplo se a base de Schiff reage na forma de acetal, éter vinílico ou aldeído livre - o fato da utilização de ácidos fortes na formação de ligação entre o anel benzênico e o carbono da função acetal, indica que este é um processo eletrofílico. Assim sendo, a ciclização depende da susceptibilidade do anel benzênico a um ataque eletrofílico. Observa-se que, aldiminas contendo grupos alcoxi ou hidroxi na posição *meta* do anel aromático reagem sob condições relativamente brandas, enquanto que iminas derivadas do benzaldeído ou de halógeno-benzaldeídos requerem temperaturas bem mais altas.⁴⁶

A aplicação da reação Pomeranz-Fritsch como um método preparativo para isoquinolinas é limitada por causa dos rendimentos. Na verdade, somente 3-hidroxi- e 3-alcoxi-benzaldeídos podem ser convertidos nas isoquinolinas correspondentes com rendimentos maiores que 50%. Desconsiderando-se o fator rendimento, a reação permite a obtenção de uma variedade de isoquinolinas substituídas. Por exemplo, isoquinolinas com substituintes na posição-8 podem ser obtidas a partir de benzaldeídos *orto*-substituídos, enquanto que isoquinolinas 8-substituídas geralmente não são obtidas através de β -fenetilamidas *meta*-substituídas na reação de Bichler-Napieralski.⁶

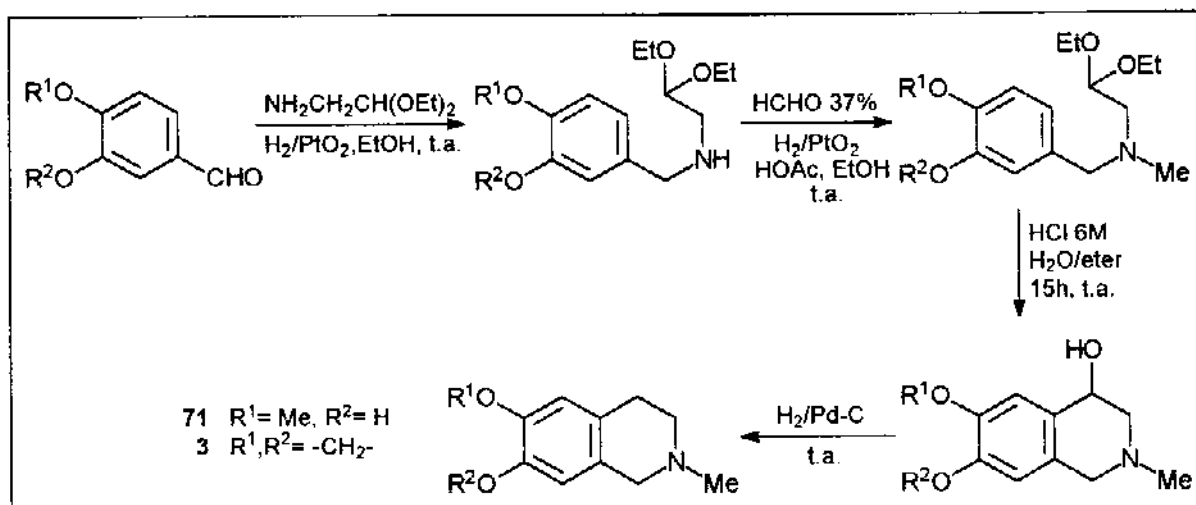
Introdução

Uma modificação da reação Pomeranz-Fritsch foi desenvolvida para tornar possível a obtenção de 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolinas. Nessa modificação, um aldeído como o 3,4,5-trimetoxi-benzaldeído é combinado com uma quantidade equimolar de amino-acetaldeído-dietil-acetal em etanol e a mistura é reduzida com o catalisador de Adams para fornecer a amina secundária **68**. Esta amina é misturada com solução de ácido clorídrico 6M e deixada à temperatura ambiente, produzindo-se a 1,2,3,4-tetraidro-4-hidroxi-isoquinolina **69**. Após a hidrogenação do composto **69**, obtém-se a 1,2,3,4-tetraidro-isoquinolina **70** com rendimento global de 78%⁵³ (esquema XXX).

O método pode ser estendido para a preparação de *N*-metil-tetraidro-isoquinolinas por meio de *N*-metilação reductiva da amina secundária. Coripalina (**71**) e hidrodrastirina (**3**) foram preparadas desta forma com rendimentos globais de 94 e 67% respectivamente⁵⁴ (esquema XXXI).



Esquema XXX



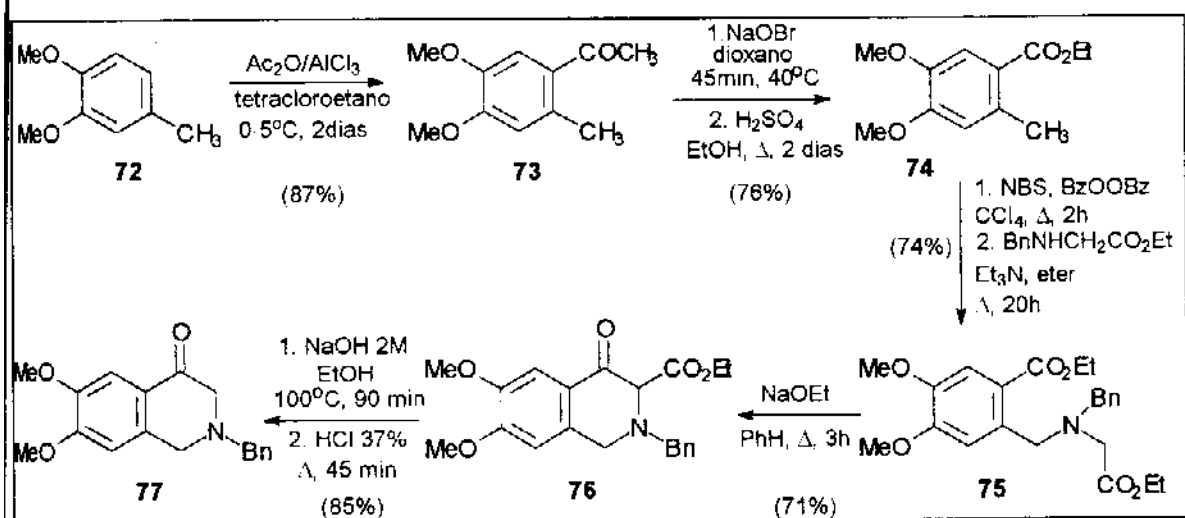
Esquema XXXI

1.2.5 Outros Métodos de Síntese de Isoquinolinas

As quatro reações descritas nos itens anteriores são as mais empregadas na síntese de compostos isoquinolínicos. Além dessas, várias outras rotas sintéticas são disponíveis, muito embora a maioria delas apresente limitações quanto à estrutura da isoquinolina a ser sintetizada e à facilidade de acesso aos materiais de partida. Ainda assim, esses métodos alternativos de síntese podem ser de importância para a obtenção de compostos que contêm o esqueleto isoquinolínico, razão pela qual alguns deles serão brevemente descritos aqui.

A reação de ciclização Dieckmann é a etapa chave de uma rota sintética que permite a obtenção de 4-isoquinolonas. O composto toluênico **72** foi primeiramente transformado na acetofenona **73** através da reação Friedel-Crafts. Oxidação com hipobromito rendeu um ácido *o*-metil-benzóico, o qual por sua vez deu origem ao éster **74**. O composto **74** foi tratado com *N*-bromo-succinimida e o bromo-éster resultante reagiu com o éster etílico da *N*-benzil-glicina para formar o amino-diéster **75**. Após a ciclização de **75** utilizando-se etóxido de sódio, obteve-se o β-ceto-éster **76**, o qual foi hidrolisado e descarboxilado rendendo a 4-isoquinolona **77**. O grupo 4-ceto pode ser

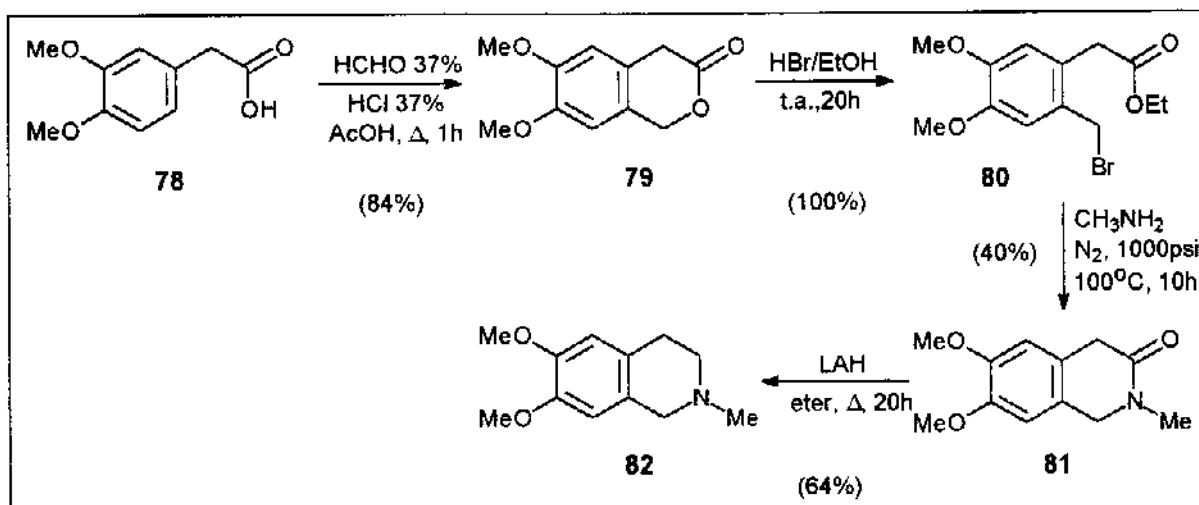
removido quando necessário através da des-sulfurização do tiocetal correspondente⁵⁵ (esquema XXXII).



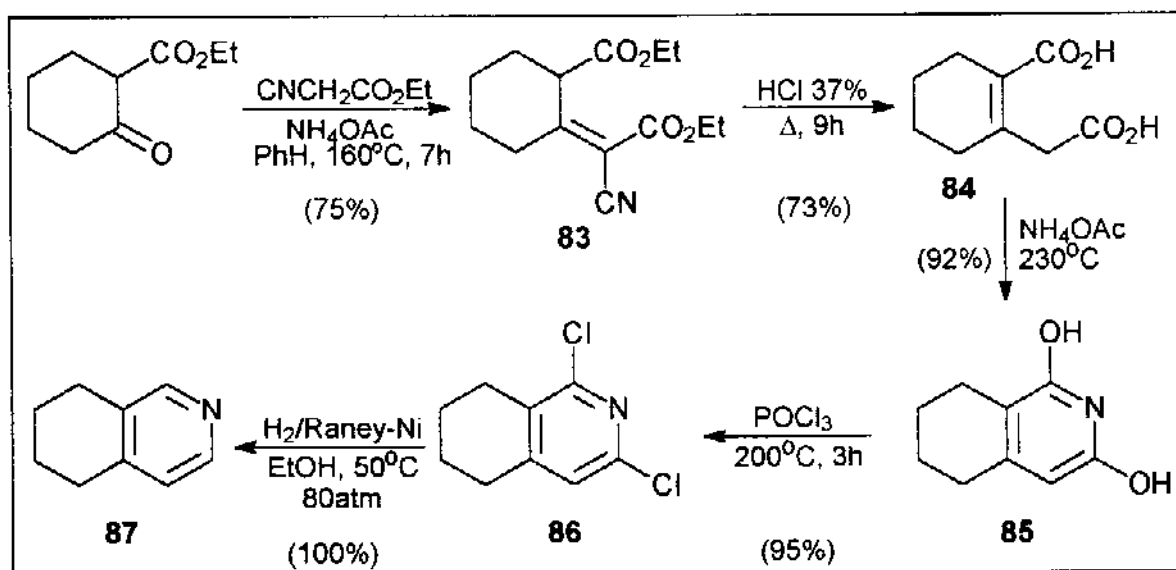
Esquema XXXII

Compostos isoquinolínicos também podem ser obtidos através de 3-isocromanonas. Por exemplo, a reação do ácido homoverátrico (78) com formaldeído e ácido clorídrico forneceu a 6,7-dimetoxi-3-isocromanona (79). Esta lactona foi transformada no bromo-éster 80, o qual reagiu com metilamina formando a lactama 81. Redução de 81 com hidreto de lítio e alumínio forneceu a *O*-metil-coripalina (82)⁵⁶ (esquema XXXIII).

A 5,6,7,8-tetraidro-isoquinolina (87), um intermediário chave para a obtenção do esqueleto morfínico, foi preparada através da rota sintética ilustrada no esquema XXXIV. Primeiramente, o diéster 83 foi obtido através da condensação entre um ceto-éster e um ciano-éster. Tratamento do composto 83 com ácido clorídrico concentrado forneceu o diácido 84, o qual foi transformado em 1,3-diidróxi-5,6,7,8-tetraidro-isoquinolina (85) mediante reação com acetato de amônio. O composto 85 reagiu com cloreto de fosforila rendendo 1,3-dicloro-5,6,7,8-tetraidro-isoquinolina (86), a qual finalmente foi reduzida para se obter o composto 87.⁵⁷

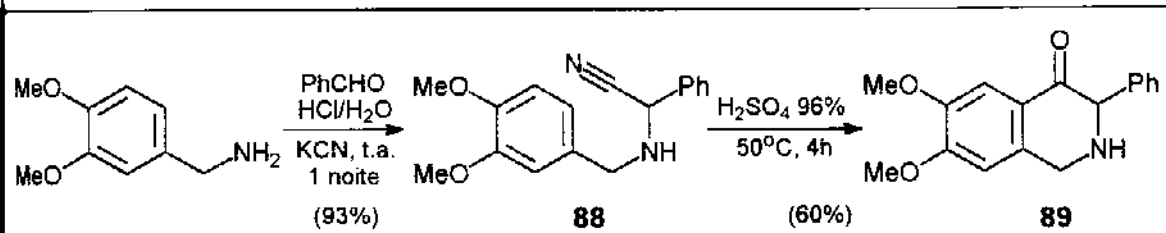


Esquema XXXIII



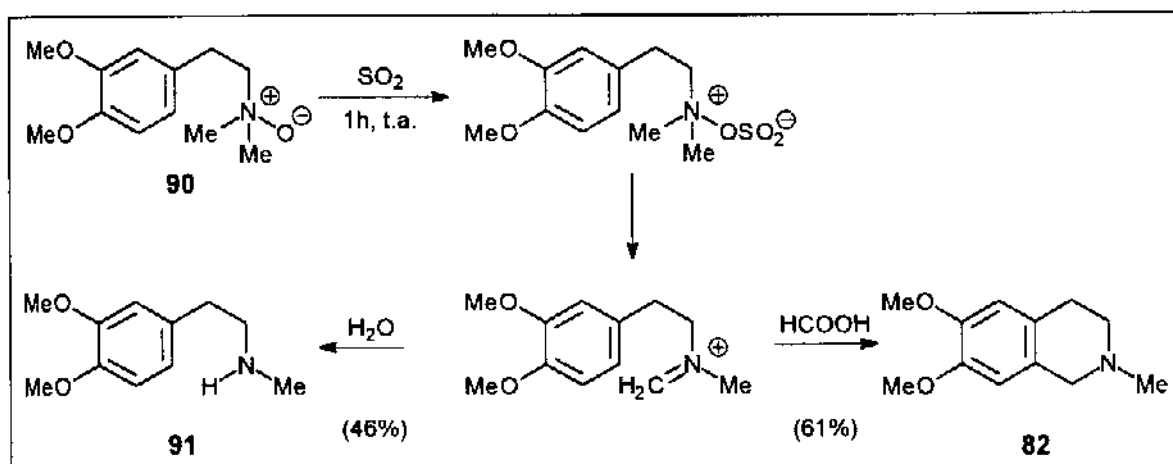
Esquema XXXIV

A ciclização de α -amino-nitrilas na presença de ácido sulfúrico é uma boa maneira para se obter 4-isoquinolonas mono- ou di-substituídas no carbono- α . Por exemplo, a partir de **88** obteve-se a 4-isoquinolona **89** com bom rendimento⁵⁸ (esquema XXXV).



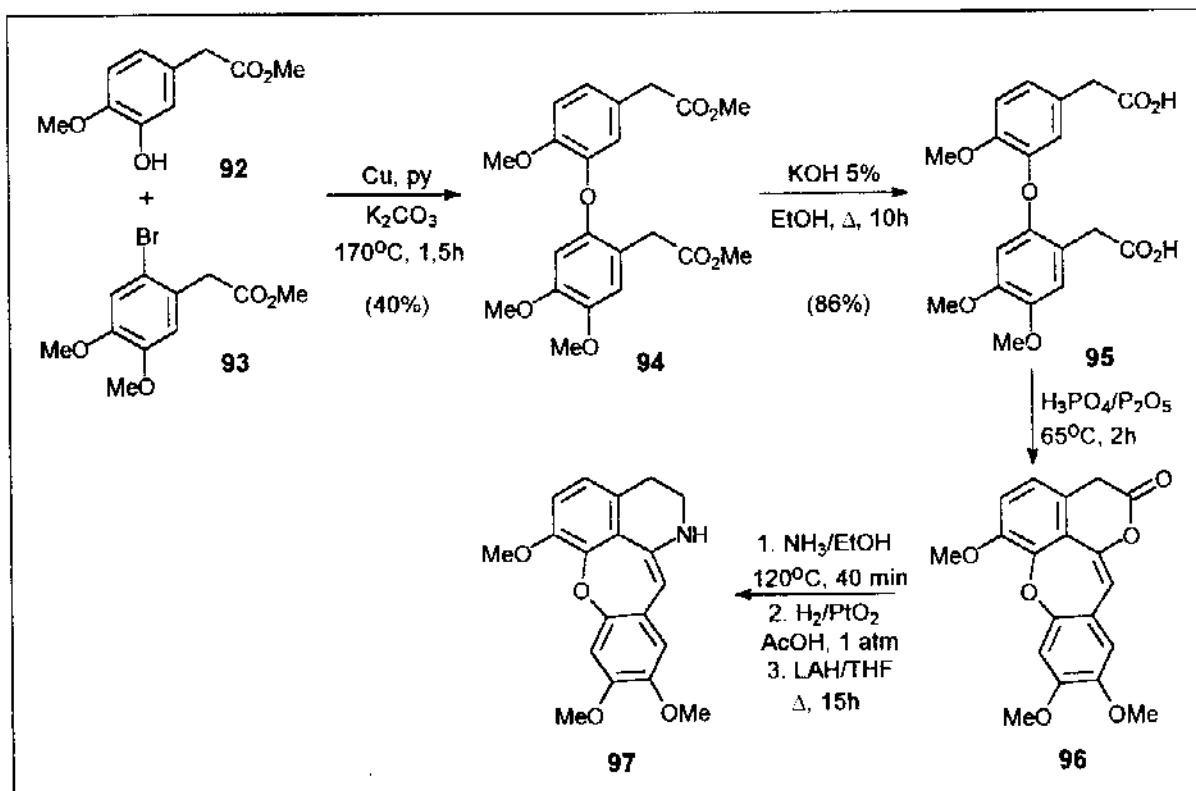
Esquema XXXV

Utilizando-se ácido fórmico como solvente, dióxido de enxofre pode transformar *N*-óxidos de *N,N*-dimetil-β-fenetilaminas em 2-metil-tetraidro-isoquinolinas. O *N*-óxido **90** forneceu *O*-metil-coripalina (**82**) por meio deste procedimento. Se a reação é conduzida em um solvente mais nucleofílico como a água, acontece uma *N*-desmetilação ao invés da ciclização resultando na formação da *N*-metil-β-fenetilamina **91**⁵⁹ (esquema XXXVI).



Esquema XXXVI

Uma rota sintética para alcalóides cularínicos é mostrada no esquema XXXVII. A reação Ullmann entre os ésteres **92** e **93** produziu o diéster **94**, o qual foi hidrolisado em meio básico para fornecer o diácido **95**. O composto **95** por sua vez, foi ciclizado com ácido polifosfórico dando origem à lactona **96**. Após reação com amônia, hidrogenação e redução com hidreto de lítio e alumínio obteve-se a cularimina (**97**). Os rendimentos das últimas etapas não foram publicados.⁶⁰



Esquema XXXVII

1.3 A Reação aza-Wittig: Uma Nova Alternativa para a Obtenção de Compostos Heterocíclicos

A reação de iminofosforanos com compostos carbonílicos ou tiocarbonílicos permite a conversão do grupo funcional P=N para C=N e tem sido denominada como se fosse um caso especial da reação Wittig, embora tenha sido descoberta por volta de 1920,^{61,62} enquanto o primeiro exemplo da reação Wittig foi publicado em 1953.⁶³

Os iminofosforanos, também conhecidos como fosfiniminas ou fosfazenos, são compostos isoeletrônicos com as ilidas de fósforo e podem ser representados como híbridos de ressonância de duas estruturas (figura V).

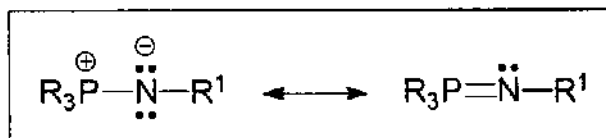


Figura V

A natureza da ligação múltipla entre o nitrogênio e o fósforo depende do grau de *overlap* dos orbitais- $2p$ ocupados do nitrogênio com os orbitais- $3d$ vazios do fósforo. A hibridação do átomo de fósforo nos iminofosforanos é tetraédrica (sp^3), sendo que o átomo de nitrogênio pode estar hibridizado de maneira trigonal (sp^2), tetraédrica (sp^3) ou linear (sp) (figura VI). Uma análise de raio-X é sempre necessária quando se deseja determinar a geometria de um determinado iminofosforano.⁶⁴

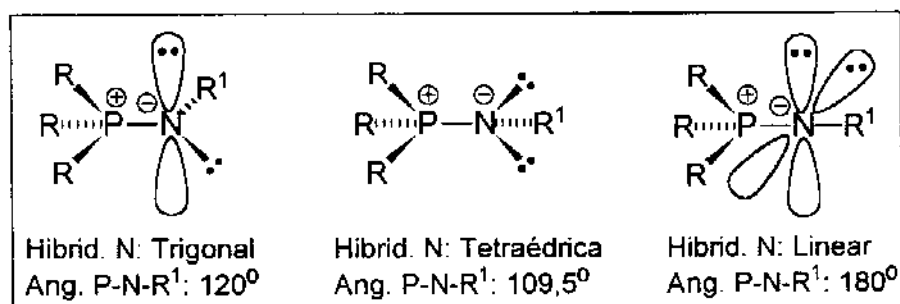
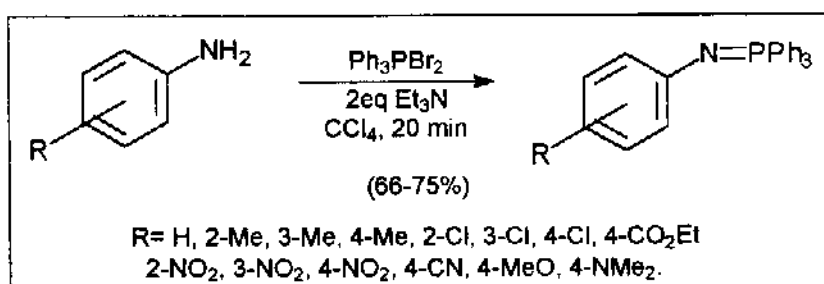
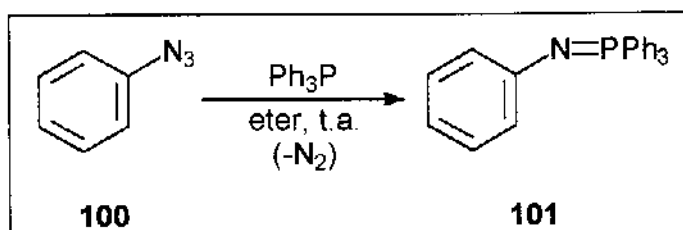


Figura VI



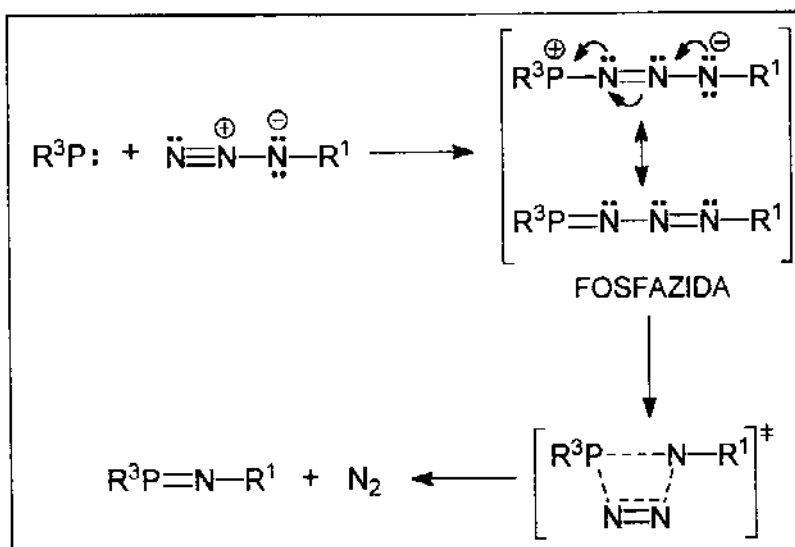
Esquema XXXVIII

Vários métodos são disponíveis para a preparação de iminofosforanos. Um método muito aplicado envolve a reação de arilaminas primárias com dibromotrifetilfosforano na presença de dois equivalentes de trietilamina (esquema XXXVIII).



Esquema XL

O mecanismo da reação Staundinger envolve a formação de uma fosfazida intermediária, que em alguns casos é estável e pode ser isolada. A fosfazida intermediária decompõe-se para dar origem ao respectivo iminofosforano através de um mecanismo intramolecular passando por um estado de transição com anel de 4-membros⁶⁸ (esquema XLI).

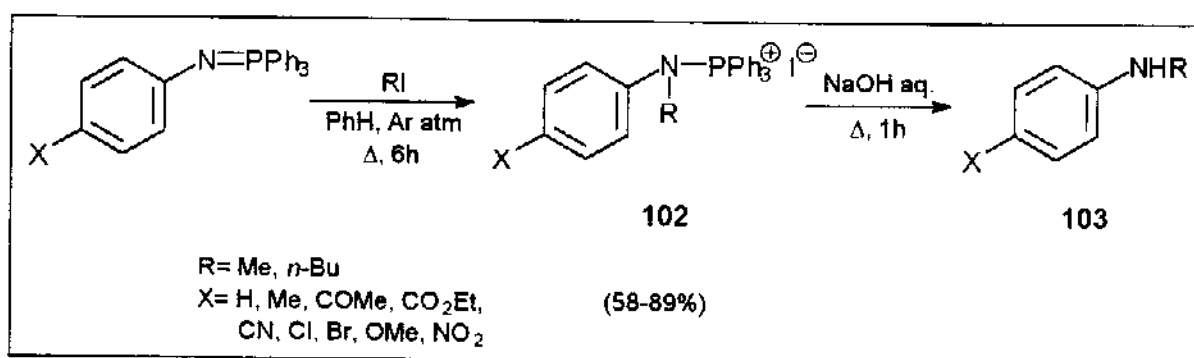


Esquema XLI

Iminofosforanos são compostos propensos a sofrer hidrólise. A facilidade da hidrólise parece estar relacionada à basicidade da imina. Imino-trifenilfosforano e alquilimino-trifenilfosforanos sofrem hidrólise até mesmo através da humidade atmosférica fornecendo óxido de trifetilfosfina e a respectiva amina.^{64,66} Aril- e vinil-

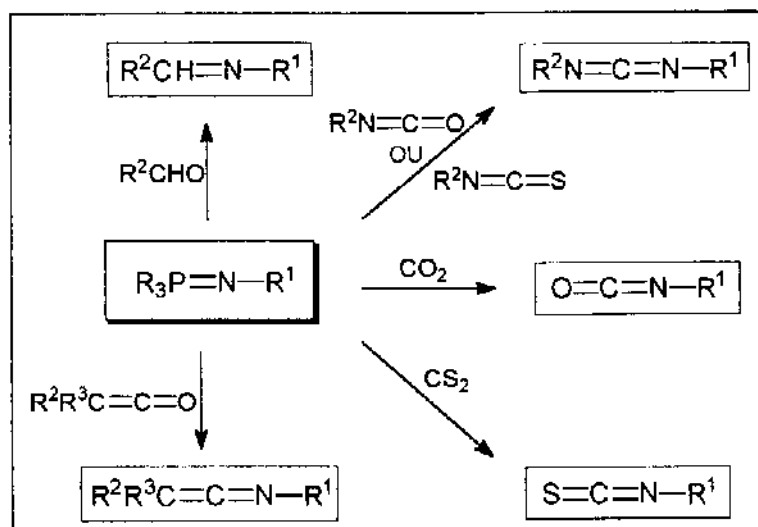
Introdução

iminofosforanos são estáveis nas condições atmosféricas, mas hidrolisam-se facilmente em meio ácido diluído.⁶⁴ Fosfiniminas reagem facilmente com haletos de alquila formando sais de *N*-alquil-aminofosfônio **102**, os quais após hidrólise em meio básico fornecem aminas secundárias **103** com bons rendimentos. Este é um método conveniente para a monoalquilação de arilaminas⁶⁹ (esquema XI.II) e também de alquilaminas.^{66,70}



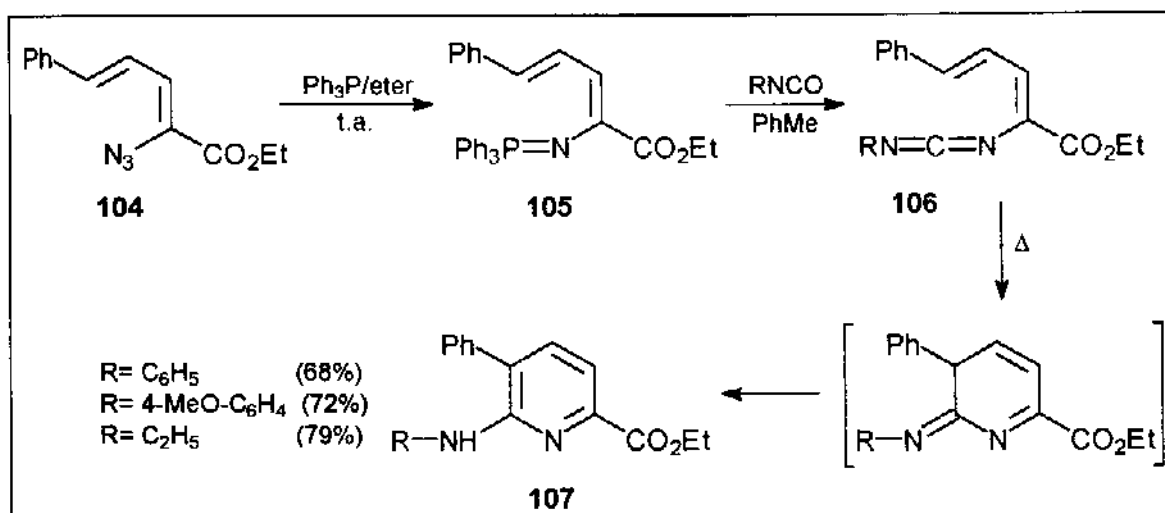
Esquema XLII

Nos últimos anos a química dos iminofosforanos vem se desenvolvendo intensamente devido à aplicação de tais substâncias para a síntese de uma variedade de compostos heterocíclicos.^{71,72} Neste aspecto da química das fosfiniminas, a reação aza-Wittig desempenha um papel de grande importância. Nas reações aza-Wittig intermolecular, iminofosforanos reagem com compostos carbonílicos ou tiocarbonílicos, os quais podem ser aldeídos ou cetonas, levando à formação de bases de Schiff; isocianatos ou isotiocianatos, quando se deseja a obtenção de carbodiimidas; dióxido de carbono ou dissulfeto de carbono, na preparação de isocianatos ou isotiocianatos respectivamente; ou finalmente cetenos, que são convertidos em ceteniminas⁷² (esquema XLIII).



Esquema XLIII

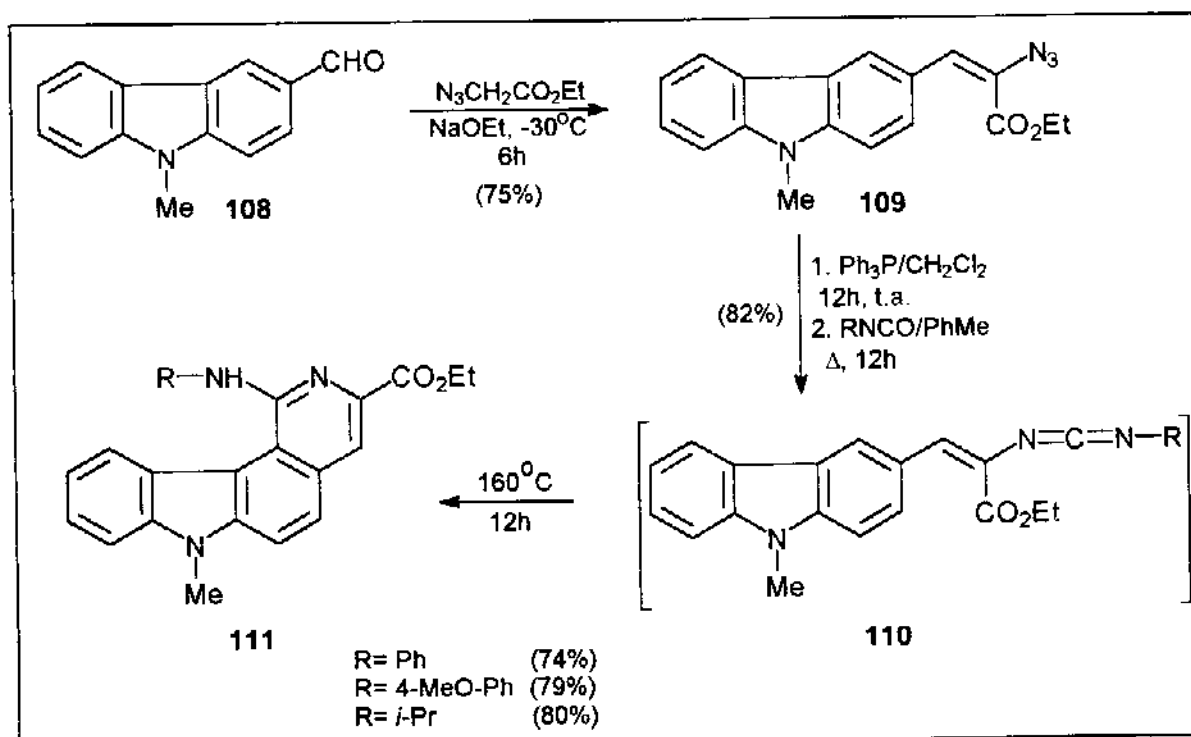
A reação aza-Wittig entre iminofosforanos e heterocumulenos seguida por anelação eletrocíclica tem sido utilizada para a obtenção de diversos tipos de compostos heterocíclicos, como por exemplo piridinas, isoquinolinas, β - e γ -carbolinas, carbazóis, benzodiazepinas, dentre muitos outros.^{72,73}



Esquema XLIV

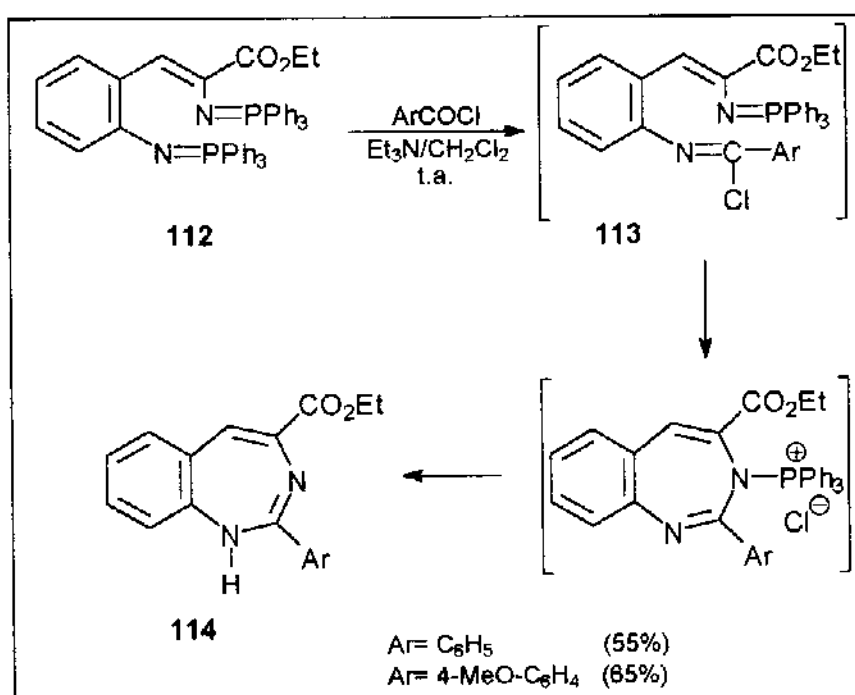
Como exemplo de preparação de compostos piridínicos, pode-se citar a conversão da vinilazida **104** para 1-amino-piridinas **107**. A fosfinimina **105**, preparada através da reação Staundinger, foi submetida a reações aza-Wittig com vários isocianatos e as carbodiimidas **106** obtidas sofreram anelações eletrocíclicas e então migrações-1,3 de próton, dando origem aos compostos **107**⁷⁴ (esquema XLIV).

A preparação de compostos carbazólicos pode ser exemplificada pela síntese mostrada no esquema XLV. 3-Formil-9-metil-carbazol (**108**) foi condensado com azidoacetato de etila e forneceu o azidoacrilato **109**. Reação Staundinger desta azida seguida por reações aza-Wittig forneceu carbodiimidas **110**, as quais foram ciclizadas para 7H-pirido-[4,3c]-carbazóis **111**⁷⁵ (esquema XLV).



Esquema XLV

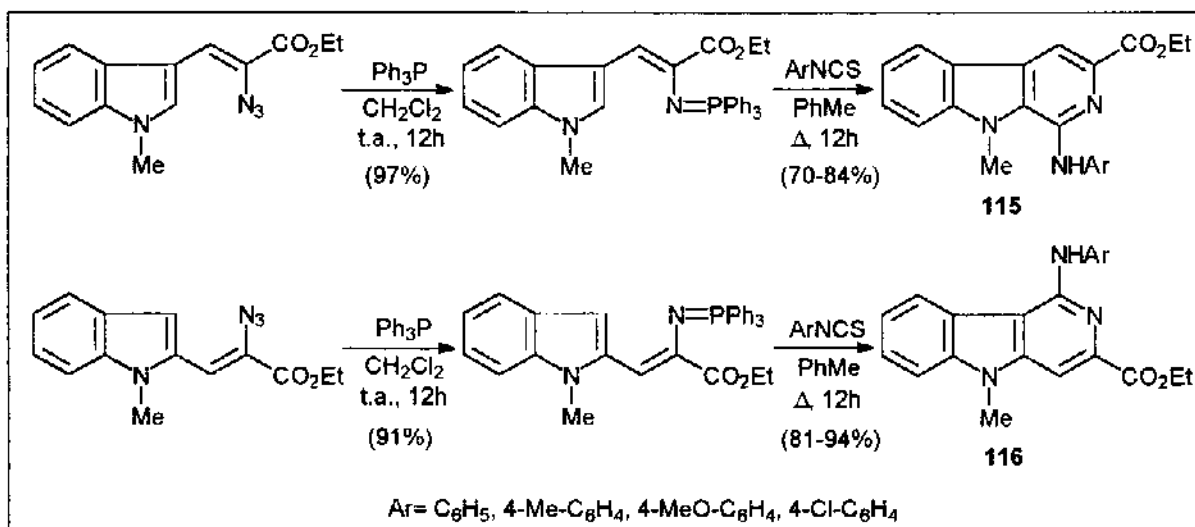
Benzodiazepinas **114** foram preparadas através da reação de diiminofosforanos **112** com cloretos de acila. Presumivelmente, a formação de **114** envolve um cloreto de imidoíla **113** intermediário, o qual sofre ciclização mediante ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio do iminofosforano, seguido por clivagem da ligação P-N ⁷⁶ (esquema XLVI).



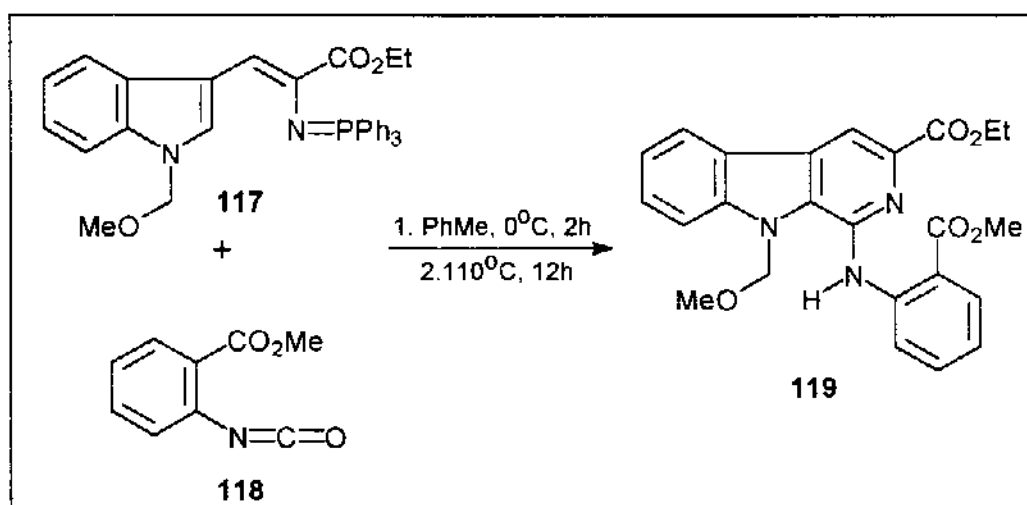
Esquema XLVI

Uma rota sintética para a preparação de β - **115** e γ -carbolinas **116** foi desenvolvida com base nas reações Staundinger e aza-Wittig. Neste caso, isotiocianatos foram utilizados para obtenção das carbodiimidias intermediárias ⁷⁷ (esquema XLVII).

Seguindo o mesmo método, a β -carbolina **119** foi preparada com 81% de rendimento através da condensação do iminofosforano **117** e do isocianato **118** ^{78,79} (esquema XLVIII).

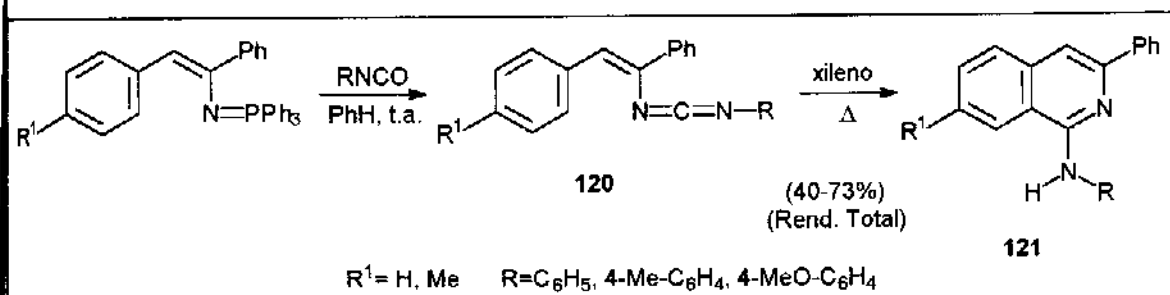


Esquema XLVII



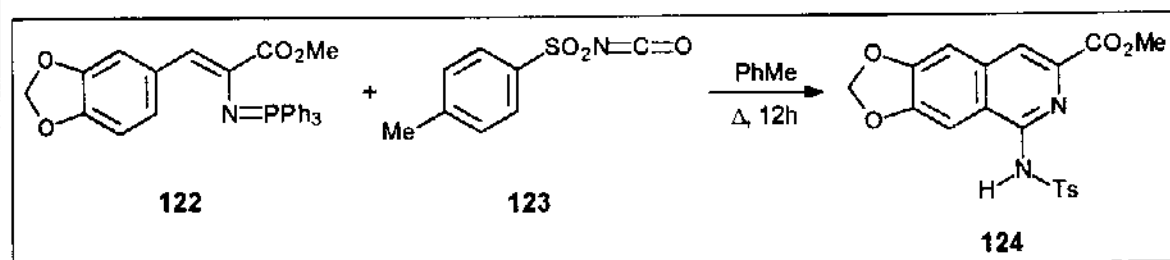
Esquema XLVIII

Compostos contendo o esqueleto isoquinolínico também foram preparados através de reações aza-Wittig intermolecular. Neste caso, as carbodiimidaz intermediárias **120** foram isoladas e depois submetidas à ciclização para render 1-amino-isoquinolinas **121**⁸⁰ (esquema XLIX).



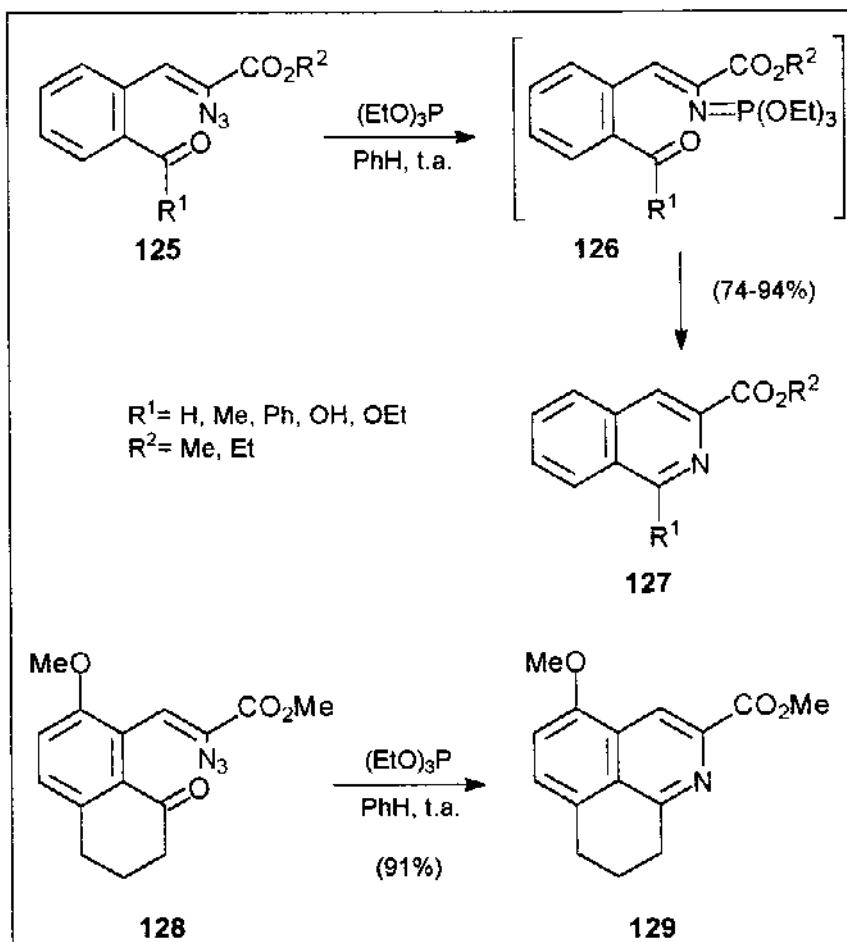
Esquema XLIX

Outro exemplo de síntese de 1-amino-isoquinolinas através de iminofosforanos e isocianatos é a preparação do composto isoquinolínico **124** através da condensação dos compostos **122** e **123**, que ocorreu com rendimento de 95%^{81,82} (esquema L).



Esquema L

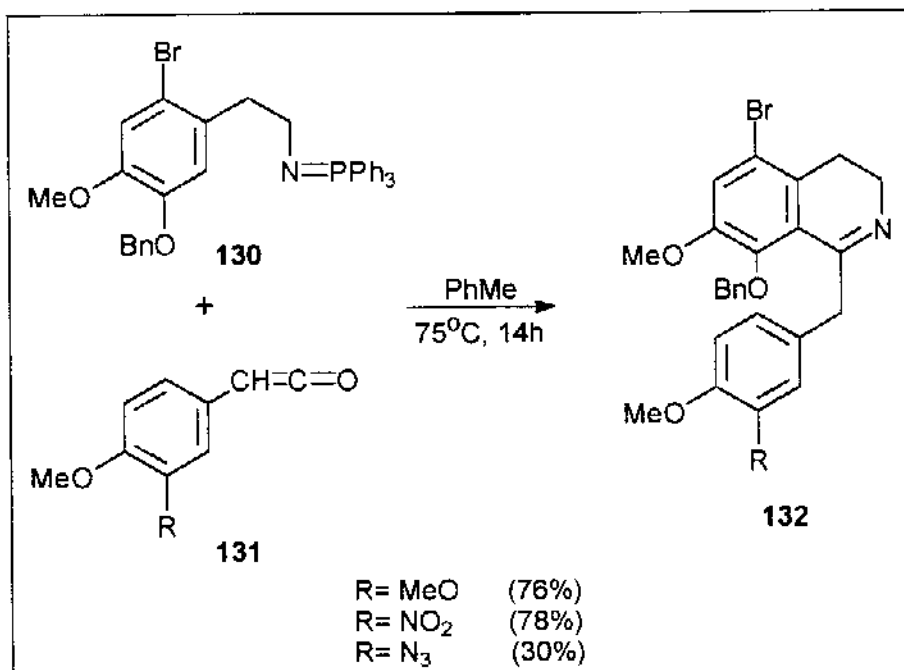
Reações aza-Wittig intramolecular também têm sido utilizadas na síntese de isoquinolinas. Tratamento de azidocinamatos **125** com trietilfosfite em benzeno à temperatura ambiente forneceu os compostos isoquinolínicos **127** com altos rendimentos. Os iminofosforanos **126** não puderam ser detectados, presumivelmente pela rapidez do ataque intramolecular ao grupo carbonila. A azida **128** foi utilizada com sucesso para a obtenção da isoquinolina tricíclica **129**^{83,84} (esquema LI).



Esquema LI

A grande vantagem da reação aza-Wittig em comparação aos métodos clássicos de síntese de isoquinolinas está no fato de que as ciclizações ocorrem sob condições neutras, o que permite a utilização de materiais de partida contendo grupos sensíveis a condições fortemente ácidas.

No caso da síntese de isoquinolinas, a metodologia aza-Wittig tem permitido a obtenção de muitos compostos completamente aromáticos. Um dos desafios nessa área tem sido a adaptação dessa reação para a preparação de isoquinolinas parcialmente hidrogenadas, o que simplificaria a síntese de diversos alcalóides. Nesse sentido, foi desenvolvida recentemente uma metodologia que permite o acesso às 3,4-diidro-isoquinolinas **132** através de reações entre os alquil-iminofosforanos **130** e os cetenos **131**^{82,85} (esquema LII).



Esquema LII

2.OBJETIVOS

Em 1986 e 1987 foram comunicados os isolamentos dos quatro primeiros compostos (**133-136**) representantes de uma nova classe de alcalóides denominados aza-homoaporfinicos^{86,87} (figura VII).

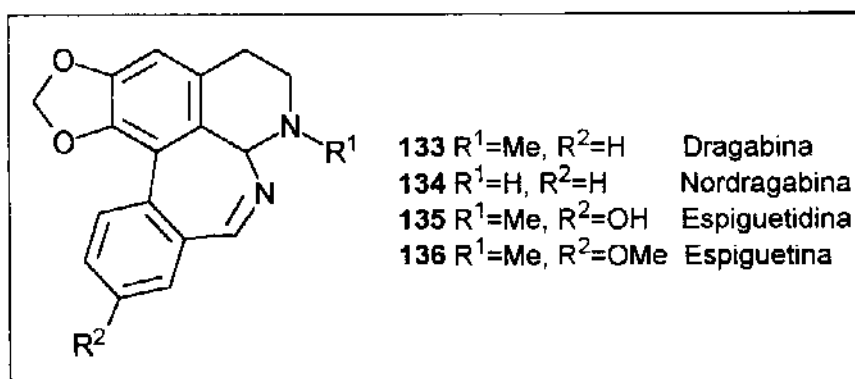
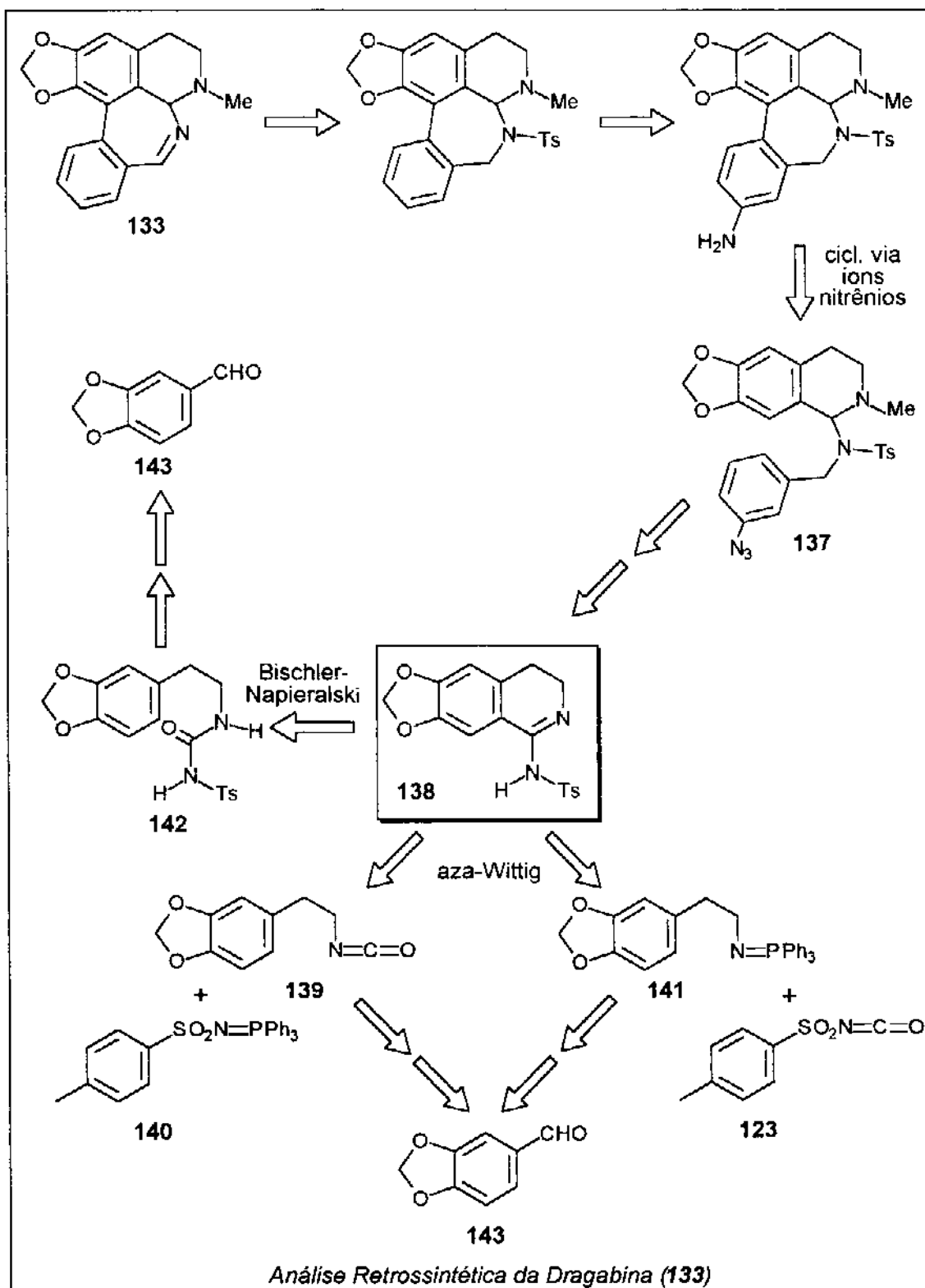


Figura VII

Visando a síntese desses alcalóides, foi proposta uma análise retrossintética na qual o anel de sete membros do sistema aza-homoaporfinico é construído através de arilação intramolecular envolvendo íons nitrênicos,^{88,89} e a ligação dupla C=N presente nesse anel é obtida através da eliminação do grupo sulfonila. Nessa retrossíntese, a 1-amino-3,4-diidro-isoquinolina **138** é o intermediário que possibilita a obtenção da azida **137**, a qual é necessária para a ciclização via íons nitrênicos (esquema LIII).



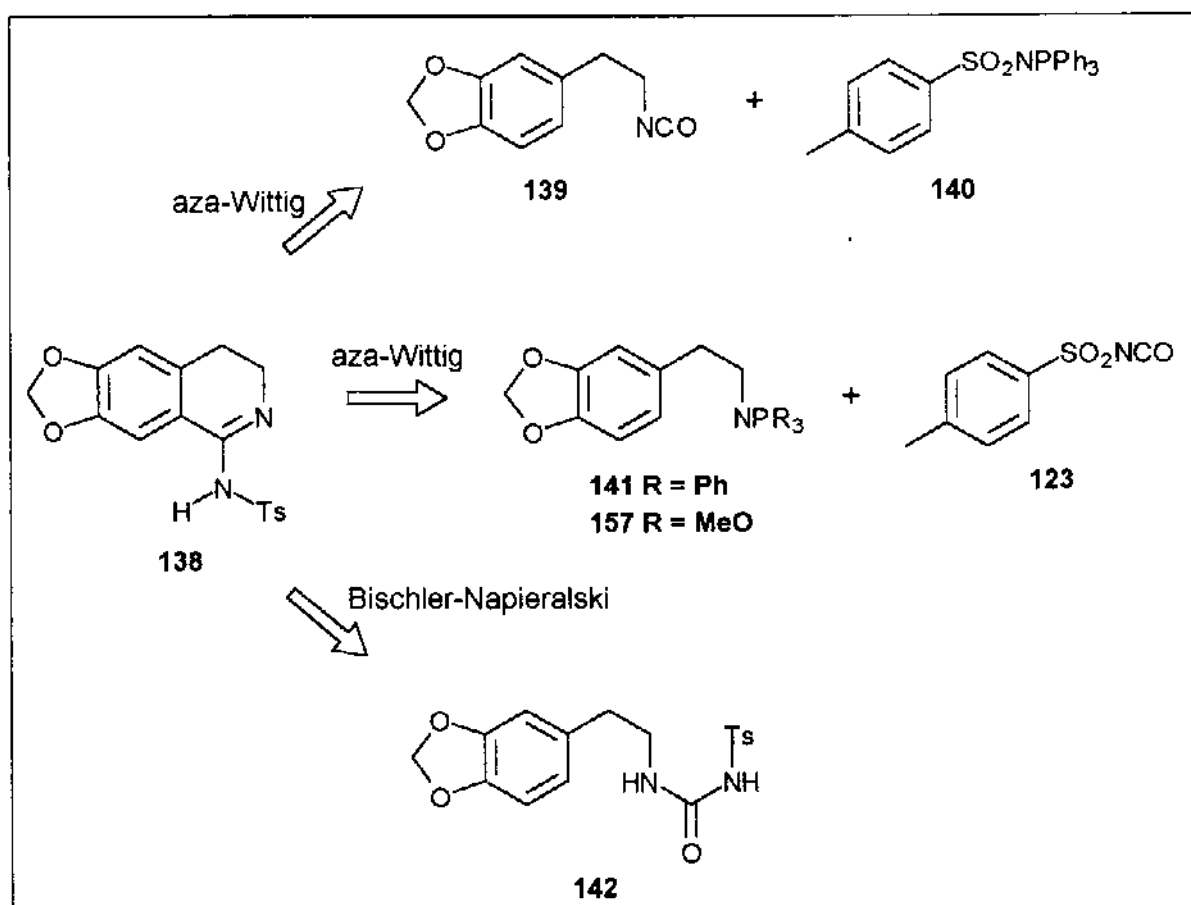
Esquema LIII

Objetivos

Este trabalho tem por objetivo investigar a possibilidade de obtenção da 3,4-diidro-isoquinolina **138** através de duas metodologias distintas. Primeiramente, serão estudadas reações aza-Wittig entre dois pares diferentes de isocianato/fosfinimina, ou seja, a reação entre o isocianato **139** e a fosfinimina **140** e a reação entre a fosfinimina **141** e o isocianato **123** (esquema LIII). Além de reações aza-Wittig, será investigada também a reação Bischler-Napieralski utilizando-se a uréia **142**. Os compostos mais importantes necessários para a execução dessas reações - o isocianato **139**, a fosfinimina **141** e a uréia **142** - serão sintetizados a partir do piperonal (**143**), um composto disponível comercialmente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese da 1-amino-3,4-diidro-isoquinolina **138** foi investigada através de rotas sintéticas contendo reações aza-Wittig ou Bischler-Napieralski como etapa chave. Para isso, todo o trabalho foi subdividido em três partes, conforme ilustrado no esquema LIV.



Esquema LIV

As duas primeiras partes trataram da química das fosfiniminas e dos isocianatos e das reações aza-Wittig entre esses compostos. Na primeira parte, o isocianato **139** e a fosfinimina **140** foram preparados e postos para reagir segundo condições aza-Wittig e na segunda parte, a azida de homopiperonila (**156**) foi sintetizada

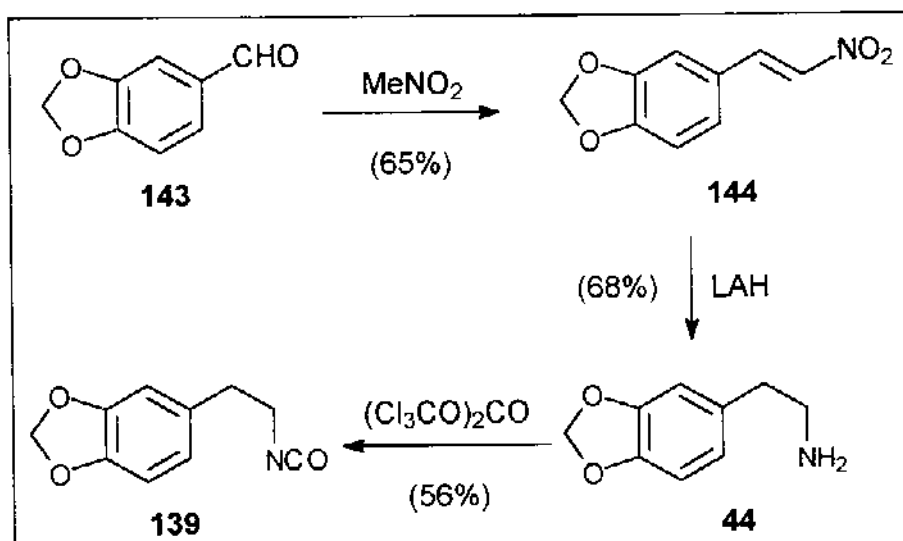
e utilizada para a preparação *in situ* das fosfiniminas **141** e **157**, as quais foram reagidas com o isocianato **123**. A terceira e última etapa do trabalho envolveu a preparação e a reação Bischler-Napieralski da uréia **142**.

3.1 Investigação da Reação aza-Wittig entre Isocianato de Homopiperonila (**139**) e *N*-(*p*-Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (**140**)

Essa parte do trabalho foi subdividida em três tópicos: preparação do isocianato **139**; preparação da fosfinimina **140**; e estudo da reação entre esses compostos.

3.1.1 Síntese do Isocianato de Homopiperonila (**139**)

O isocianato **139** foi preparado a partir do piperonal (**143**) em 3 etapas (esquema LV).

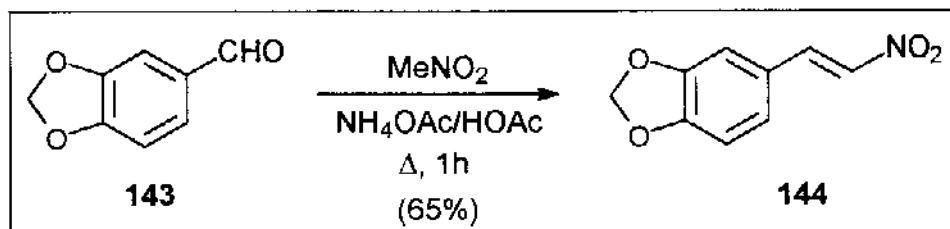


Esquema LV

A primeira etapa da síntese de **139** envolveu a preparação do nitroestireno **144** (esquema LVI). Piperonal (**143**) foi refluxado em ácido acético na presença de nitrometano e acetato de amônio.⁹⁰ A condensação tipo Knoevenagel^{91,92}

Resultados e Discussão

(condensação de compostos carbonílicos com compostos contendo um grupo metilênico ativado) produziu **144** com rendimento de 65%.



Esquema LVI

O nitroestireno **144** foi identificado através dos espectros na região do infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons, além do ponto de fusão.

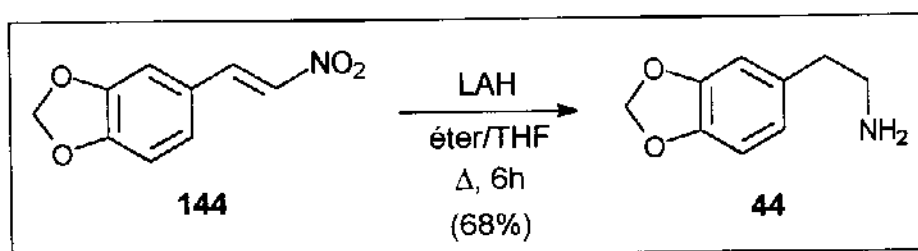
No espectro na região de infra-vermelho de **144**, E-01, observou-se a presença de duas bandas fortes em 1493 e 1334 cm^{-1} , as quais são típicas de estiramentos assimétrico e simétrico de grupo nitro conjugado. Também foram observadas uma banda fraca em 3117 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação C-H em alquenos, e uma banda forte em 1629 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação dupla C=C, que está conjugada com o anel aromático e com o grupo nitro. A banda em 1603 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento das ligações duplas C=C do anel aromático e aquelas em 1246 e 1033 cm^{-1} , aos estiramentos de ligações C_{aril}-O e C_{alquil}-O do grupo metilenodioxí. O estiramento do anel metilenodioxí também deu origem à banda em 922 cm^{-1} . As absorções em 2924, 2853, 1456 e 1368 cm^{-1} foram decorrentes da presença de Nujol.^{93,94}

O espectro de ressonância magnética nuclear de prótons a 300 MHz do nitroestireno **144**, E-02, apresentou um singleto em 6,07 ppm, devido aos hidrogênios do grupo metilenodioxí (H_a e H_b). O próton H_c, acoplado ao próton *orto* H_e ($^3J = 8,1$ Hertz), produziu um dubleto centrado em 6,88 ppm, enquanto que, o próton H_d, acoplado ao próton *meta* H_e ($^4J = 1,7$ Hertz), ressonou como um dubleto em 7,00 ppm. O dubleto de dubletes encontrado em 7,09 ppm, com as constantes de acoplamento 3J e 4J mostradas acima, foi atribuído ao outro próton aromático, H_e. Os prótons olefinicos H_f e H_g estão

acoplados e deram origem aos dubletes ($^3J = 13,5$ Hertz) em 7,48 e 7,93 ppm respectivamente. O valor da constante de acoplamento demonstra que os prótons olefínicos estão em posição *trans*⁹⁵ (tabela III).

Tabela III: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de 144.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H _a , H _b	s	6,07	-
H _c	d	6,88	$^3J = 8,1$
H _d	d	7,00	$^4J = 1,7$
H _e	dd	7,09	$^3J = 8,1; ^4J = 1,7$
H _f	d	7,48	$^3J = 13,5$
H _g	d	7,93	$^3J = 13,5$



Esquema LVII

A segunda etapa da síntese do isocianato 139 consistiu na redução de 144 para fornecer a amina 44 (esquema LVII). Uma solução do nitroestireno em THF foi refluxada com uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio em éter.^{96,97} A amina 44 foi

Resultados e Discussão

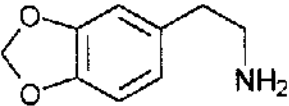
isolada na forma de cloridrato com rendimento de 68%. O cloridrato, ao contrário da amina livre, é estável e pode ser guardado sem a ocorrência de decomposição. A amina foi regenerada quando necessária, tratando-se o cloridrato com quantidade equivalente de solução de hidróxido de sódio 4M e extraindo-se com diclorometano (item 5.2.2).

O espectro na região do infra-vermelho de **44**, E-03, apresentou bandas de intensidade média em 3371 e 3289 cm^{-1} , atribuídas respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações N-H. Em 1607 cm^{-1} , foi verificada uma banda média originária da deformação angular simétrica das ligações N-H. A presença de anel aromático foi indicada pelas bandas fracas em torno de 3050 cm^{-1} (estiramentos de ligação C-H de anel aromático) e pela banda em 1852 cm^{-1} (banda de combinação e *overtone*). As bandas fortes em 1503 e 1488 cm^{-1} foram atribuídas a estiramentos das ligações duplas C=C do anel aromático enquanto que, aquela em 1442 cm^{-1} foi atribuída às deformações angulares simétricas dos grupos CH_2 . A presença de grupo metilenodioxí foi verificada através de absorções fortes em 1246 e 1039 cm^{-1} , decorrentes de estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ respectivamente.^{93,94}

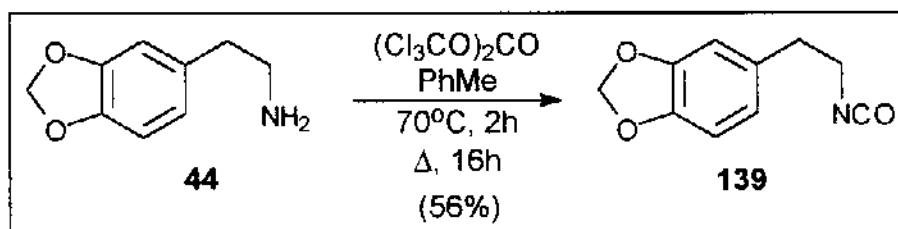
O espectro de ressonância magnética nuclear de prótons a 80 MHz de **44**, E-04, apresentou um singlete a 1,3 ppm, referente aos prótons do grupo amino, e um singlete em 5,9 ppm, procedente da ressonância dos hidrogênios do grupo metilenodioxí. Os prótons da cadeia alifática deram origem aos multipletes entre 2,5 e 3,0 ppm. Devido à proximidade dos deslocamentos químicos de cada grupo CH_2 , que deveria ressonar como dois tripletos (sistema A_2X_2), um efeito de segunda ordem foi verificado (sistema torna-se A_2B_2).⁹⁸ O mesmo acontece com os prótons do anel aromático, que deveriam aparecer como dois dubletos e um dubleto de dubletos e nesse caso deram origem aos sinais entre 6,5 e 6,8 ppm (tabela IV).

Além dos espectros na região do infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons, a amina **44** também foi confirmada através do ponto de fusão do cloridrato.

Tabela IV: Dados de RMN¹H (80 MHz, CDCl₃) de 44.

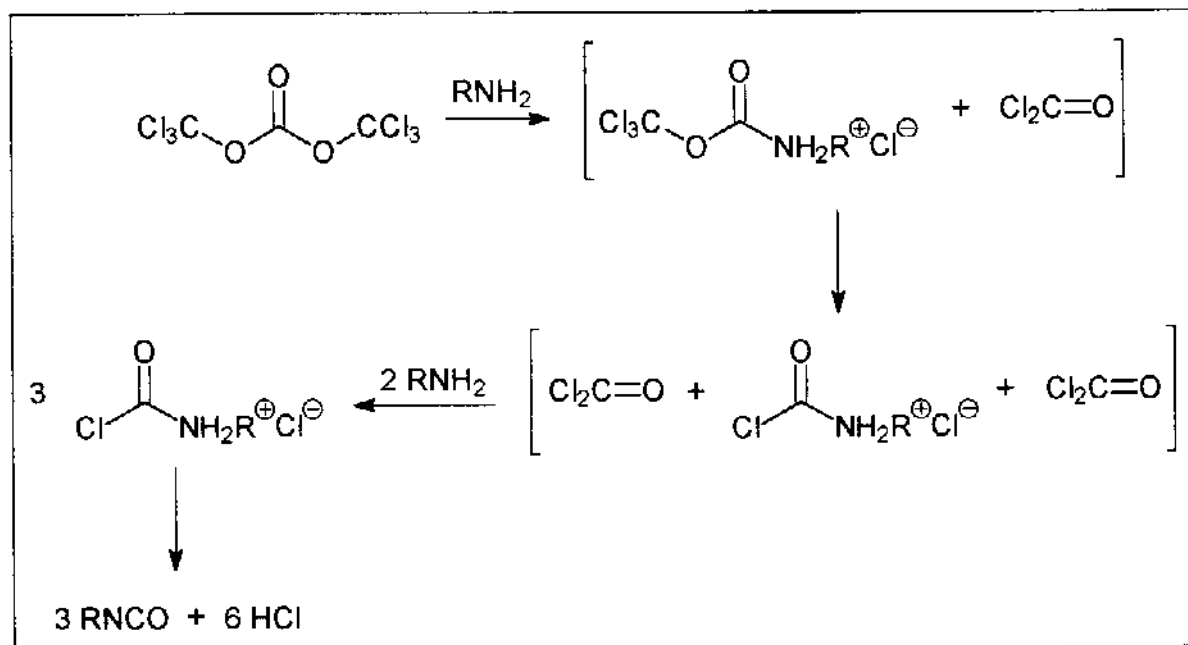
			
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
-NH ₂	s	1,3	-
-CH ₂ CH ₂ -	m	2,5-3,0	-
-OCH ₂ O-	s	5,9	-
Ar	m	6,5-6,8	-

A última etapa da preparação do isocianato de homopiperonila (**139**) envolveu a conversão de **44** no isocianato em questão (esquema LVIII). Para isso, utilizou-se o carbonato de bis-triclorometila, também conhecido como trifosgênio. Esse composto permite a conversão de aminas em isocianatos, substituindo adequadamente o fosgênio, o qual é um gás altamente tóxico. Por ser sólido, o trifosgênio pode ser pesado precisamente, ao contrário do fosgênio que é de difícil dosagem.⁹⁹ A reação foi executada sob condições anidras em atmosfera de nitrogênio e o isocianato formado foi destilado sob pressão reduzida e armazenado sob atmosfera de argônio, uma vez que isocianatos de alquila reagem facilmente com água eliminando dióxido de carbono e regenerando a amina de partida.¹⁰⁰ Foi obtido um rendimento de 56%.

**Esquema LVIII**

Resultados e Discussão

O mecanismo da reação de aminas com trifosgênio é mostrado no esquema LIX.⁹⁹ É importante notar que para cada mol de amina usada, apenas um terço de mol de trifosgênio é necessário.



Esquema LIX

O isocianato **139** foi caracterizado através de espectroscopia no infra-vermelho, ressonância magnética nuclear de prótons e de carbono-13 e espectrometria de massas. O espectro na região de infra-vermelho de **139**, E-05, apresentou duas bandas fortes em 2271 e 1444 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo $\text{N}=\text{C}=\text{O}$. As absorções em torno de 3050 cm^{-1} (estiramento de ligação C-H em anel aromático), 1846 cm^{-1} (banda de combinação e *overtone*) e 1608, 1504 e 1490 cm^{-1} (estiramentos das ligações duplas C=C em anel aromático) confirmaram a existência de anel benzênico. A presença do grupo metilenodioxí deu origem às bandas fortes em 1248 e 1041 cm^{-1} , referentes aos estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ respectivamente.⁹⁴

No espectro de RMN¹H a 300 MHz de **139**, E-06, foram observados dois tripletos com constantes de acoplamento igual a 6,8 Hertz, centrados em 2,79 e 3,45 ppm.

Resultados e Discussão

O tripleto em campo mais baixo foi decorrente da ressonância dos prótons metilênicos vizinhos ao grupo NCO (H_c , H_d), enquanto que o outro tripleto, em campo mais alto, foi atribuído aos prótons H_a , H_b . Os prótons do grupo metilenodioxí (H_e , H_f) deram origem ao singlete em 5,92 ppm. Na parte do espectro referente aos prótons aromáticos foram observados dois dubletos e um dubleto de dubletos, deformados pela ocorrência de efeitos de 2^a ordem. O dubleto de dubletos em 6,65 ppm foi atribuído ao próton H_g , acoplado aos prótons *orto* H_i ($^3J = 7,7$ Hertz) e *meta* H_h ($^4J = 1,7$ Hertz). O próton H_h , acoplado ao próton H_g ($^4J = 1,7$ Hertz) deu origem ao dubleto em 6,68 ppm, enquanto que, o próton H_i , também acoplado ao próton H_g ($^3J = 7,7$ Hertz) produziu o outro dubleto, em 6,75 ppm (tabela V).^{95,98}

Tabela V: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **139**.

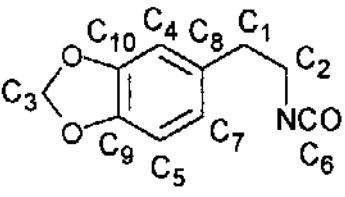
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H_a , H_b	t	2,79	$^3J = 6,8$
H_c , H_d	t	3,45	$^3J = 6,8$
H_e , H_f	s	5,92	-
H_g	dd	6,65	$^3J = 7,7$; $^4J = 1,7$
H_h	d	6,68	$^4J = 1,7$
H_i	d	6,75	$^3J = 7,7$

No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **139**, E-07, foi possível verificar a presença de dez sinais. Os picos em 37,45 e 44,43 ppm foram originados através de ressonâncias de carbonos metilênicos - pois apareceram com valores negativos

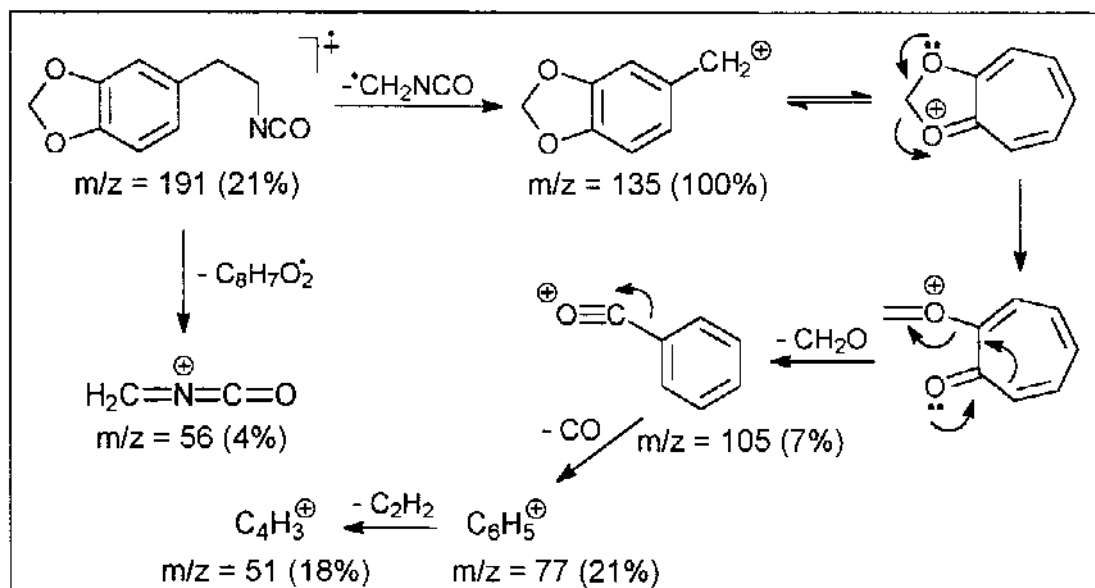
Resultados e Discussão

no espectro de RMN¹³C-DEPT, E-08 - e foram atribuídos aos carbonos C₁ e C₂ respectivamente. Em 101,19 ppm, foi observada a ressonância do carbono C₃, do grupo metilenodioxí (valor negativo no DEPT). As ressonâncias em 108,60, 109,22 e 122,15 ppm foram decorrentes de carbonos metínicos - conforme observado através dos sinais positivos no espectro E-08 - e foram atribuídas aos carbonos C₄, C₅ e C₇, respectivamente. Os picos observados em 122,07, 131,68, 146,84 e 148,15 ppm foram provenientes de carbonos de multiplicidade CH₀ - uma vez que não foram observados no espectro de RMN¹³C-DEPT - e atribuídos aos carbonos C₆, C₈, C₉ e C₁₀ respectivamente (tabela VI). A pequena intensidade do sinal do carbono C₆ é decorrente do tempo de relaxação elevado para carbonos de grupos NCO.^{101,102}

Tabela VI: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) de **139**.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	37,45	-	C ₆	122,07	não obs.
C ₂	44,43	-	C ₇	122,15	+
C ₃	101,19	-	C ₈	131,68	não obs.
C ₄	108,60	+	C ₉	146,84	não obs.
C ₅	109,22	+	C ₁₀	148,15	não obs.

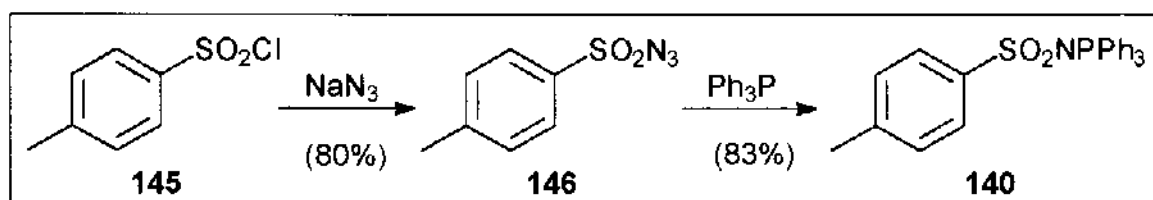
O espectro de massas de **139**, E-09, exibiu poucos fragmentos. O pico base ($m/z = 135$) foi atribuído ao cátion benzílico proveniente da fragmentação do íon molecular ($m/z = 191$). Perdas de formaldeído e então de monóxido de carbono, deram origem aos picos de $m/z = 105$ e de $m/z = 77$, respectivamente (esquema LX).^{103,104}



Esquema LX

3.1.2 Síntese da *N*-(*p*-Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (140)

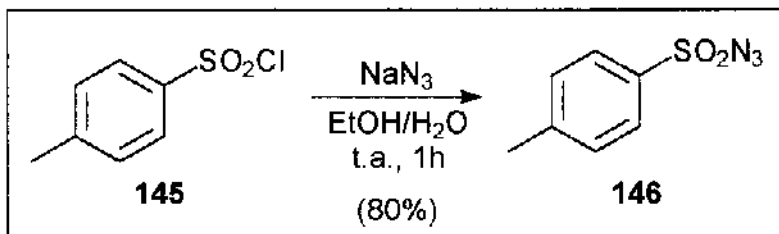
A preparação da fosfinimina **140** foi executada em duas etapas, tendo como material de partida o cloreto de tosila (**145**) (esquema LXI).



Esquema LXI

A primeira etapa da preparação de **140** envolveu a reação do cloreto de tosila (**145**) com azoteto de sódio para fornecer a azida de tosila (**146**) (esquema LXII). A reação foi conduzida utilizando-se uma mistura de etanol e água como solvente e o rendimento obtido foi 80%.¹⁰⁵

A azida **146** foi caracterizada através de espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de prótons.



Esquema LXII

O espectro no infra-vermelho de 146, E-10, apresentou uma banda forte em 2128 cm^{-1} atribuída ao estiramento assimétrico do grupo $\text{N}=\text{N}=\text{N}$. A presença do grupo sulfonila foi confirmada através das bandas fortes em 1371 e 1168 cm^{-1} , referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico de SO_2 . O anel aromático *para* substituído ocasionou as bandas fracas em 1924 e 1700 cm^{-1} (bandas de combinações e *overtones*) e a banda média em 815 cm^{-1} (deformação angular de ligação C-H em anel aromático). A banda fraca em 3067 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento de ligação C-H do anel benzênico e a banda média em 1595 cm^{-1} , ao estiramento de ligação dupla C=C do mesmo anel.⁹⁴

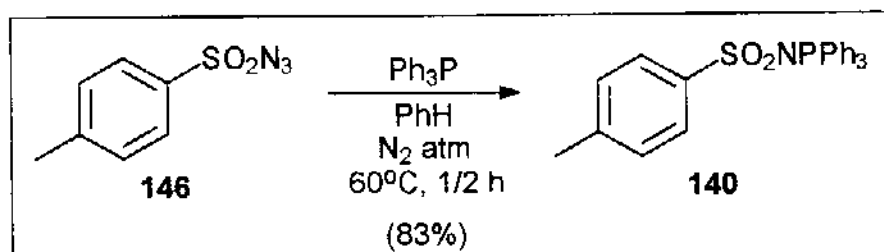
Tabela VII: Dados de RMN^1H (80 MHz, CDCl_3) de 146.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
CH_3 -	s	2,4	-
H_a, H_b	d	7,4	8,4
H_c, H_d	d	7,8	8,4

No espectro de ressonância magnética de prótons a 80 MHz de 146, E-11, foi observado um singlete a 2,4 ppm, relativo aos prótons metílicos, e dois dubletos em 7,4 e 7,8 ppm, com constantes de acoplamento igual a 8,4 Hertz. O dubleto em campo

Resultados e Discussão

mais alto foi relacionado à ressonância dos prótons *meta* ao grupo sulfonila, (H_a , H_b), e aquele em campo mais baixo, à ressonância dos prótons *orto* (H_c , H_d) (tabela VII).⁹⁵



Esquema LXIII

A última etapa da preparação de **140** consistiu na reação Staundinger da azida de toсила (**146**) com trifenilfosfina (esquema LXIII). Reações de azidas com triálquil- ou triaril-fosfinas são limpas, sendo que o único subproduto é o gás nitrogênio.⁶⁸ A reação foi executada sob condições anídras a $60^\circ C$ com rendimento de 83%.¹⁰⁶ Desde o início do aquecimento foi verificado o desprendimento de nitrogênio.

A fosfinimina **140** foi caracterizada através dos espectros no infra-vermelho e de RMN^1H , além do ponto de fusão. O espectro no infra-vermelho de **140**, E-12, apresentou uma banda média em 1440 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $P-C_{aril}$ e uma banda forte em 1113 cm^{-1} , relativa ao estiramento da ligação $N=P$. O grupo sulfonil foi detectado através das bandas fortes em 1266 e 1152 cm^{-1} , correspondentes respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico de SO_2 . A conjugação com a ligação $N=P$ foi responsável pelo abaixamento das frequências de absorção do grupo SO_2 .^{93,94}

O espectro de RMN^1H a 300 MHz de **140**, E-13, mostrou a presença de um singleto em 2,29 ppm correspondente aos prótons metílicos. Os prótons H_a e H_b , acoplados aos prótons H_c e H_f ($^3J = 8,1$ Hertz), deram origem ao dubleto em 7,00 ppm, enquanto que os prótons H_c e H_f produziram o dubleto em 7,50 ppm, inserido entre os sinais dos prótons das fenilas ligadas ao fósforo. Os prótons dos anéis benzênicos ligados ao fósforo ressonaram em campo baixo entre 7,4 e 7,8 ppm. O tripleto de dubletes

Resultados e Discussão

centrado em 7,44 ppm (${}^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hertz, ${}^4J_{\text{H-P}} = 3,3$ Hertz), foi atribuído aos prótons H_c e H_d (6 prótons). Em 7,57 ppm foi verificado um outro tripleto de dubletes (${}^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hertz, ${}^4J_{\text{H-H}} = 1,7$ Hertz), bastante deformado, o qual foi atribuído aos prótons H_g (3 prótons). Finalmente, o dubleto de dubletes observado em 7,74 ppm (${}^3J_{\text{H-P}} = 13,1$ Hertz, ${}^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hertz), foi causado pela ressonância dos hidrogênios H_h e H_i (6 hidrogênios) (tabela VIII).^{95,98}

Tabela VIII: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de 140.

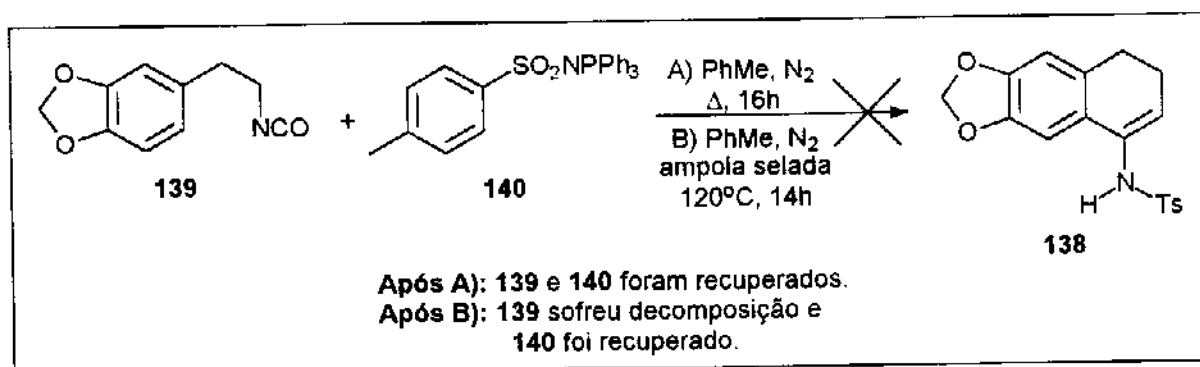
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
CH_3 -	s	2,29	-
H_a, H_b	d	7,00	${}^3J = 8,1$
H_c, H_d	td	7,44	${}^3J_{\text{H-H}} = 7,5;$ ${}^4J_{\text{H-P}} = 3,3$
H_e, H_f	d	7,50	${}^3J = 8,1$
H_g	td	7,57	${}^3J_{\text{H-H}} = 7,5;$ ${}^4J_{\text{H-H}} = 1,7$
H_h, H_i	dd	7,74	${}^3J_{\text{H-P}} = 13,1;$ ${}^3J_{\text{H-H}} = 7,4$

3.1.3 Estudo da Reação entre 139 e 140

O isocianato 139 e a fosfinimina 140 foram dissolvidos em tolueno sob atmosfera de nitrogênio e a mistura foi refluxada durante 16 horas.⁷⁷ Esse procedimento não levou à formação de nenhum composto e os dois reagentes foram recuperados da

Resultados e Discussão

solução. A reatividade entre **139** e **140** foi então estudada em uma condição mais drástica. Os compostos dissolvidos em tolueno foram colocados em uma ampola, a qual foi purgada com nitrogênio, selada e deixada em uma estufa a 120°C durante 14 horas. Essa nova tentativa também não levou à formação da 1-amino-isoquinolina **138** e de nenhum outro composto (esquema LXIV). A fosfinimina **140** foi recuperada quantitativamente e caracterizada através do espectro no infra-vermelho e do ponto de fusão. As condições drásticas provocaram a decomposição de **139**, conforme observado através do espectro no infra-vermelho do óleo escuro e viscoso obtido, o qual não mais continha a absorção característica em 2271 cm⁻¹.



Esquema LXIV

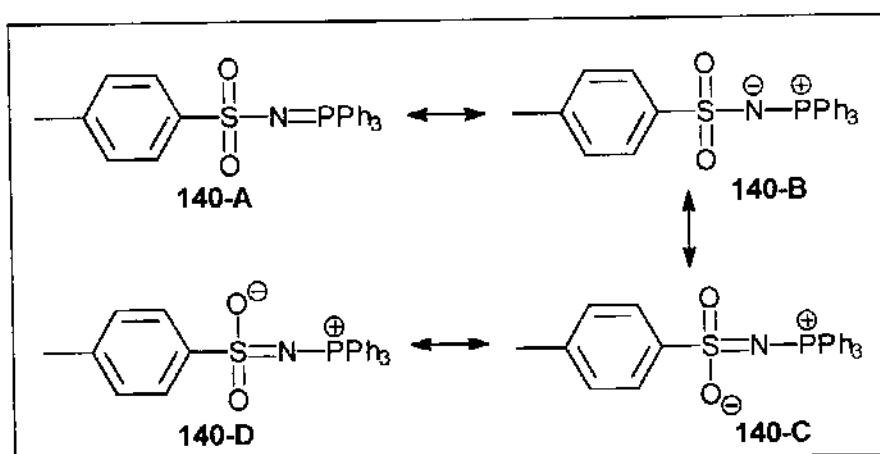
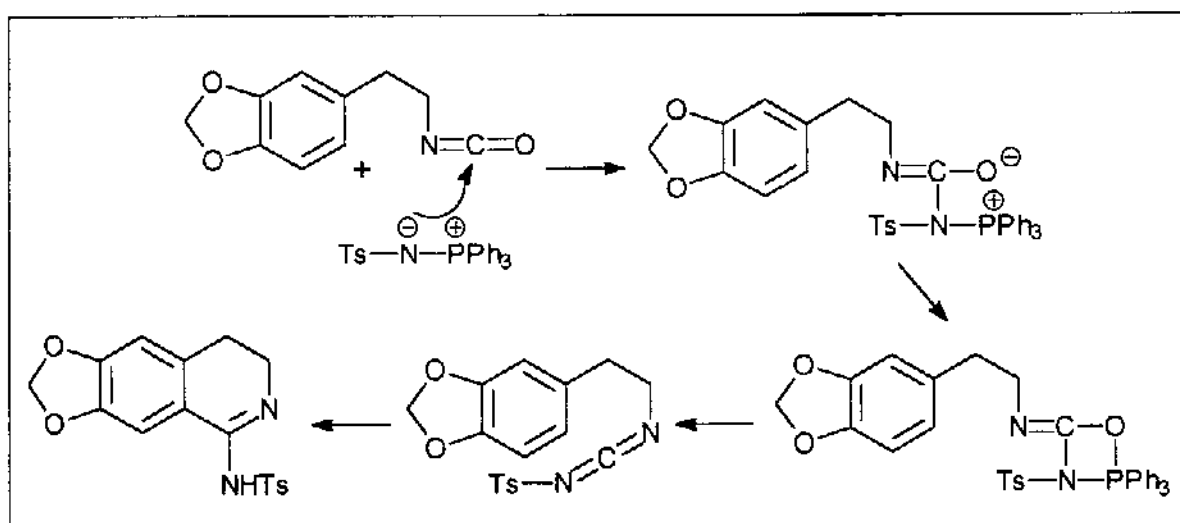


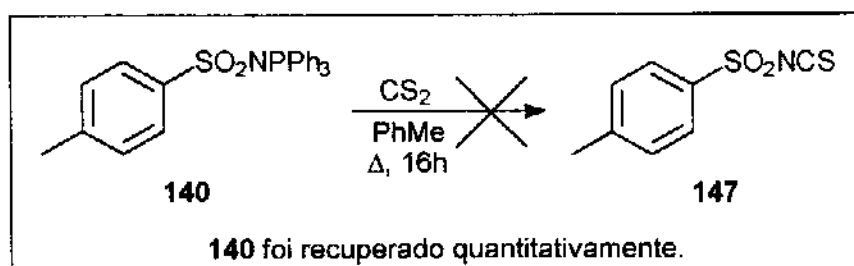
Figura VIII

Resultados e Discussão

A inércia à reação entre esses compostos pode ser explicada pela baixa nucleofilicidade da fosfinimina **140**. Conforme conclusões obtidas através de estudos de difração de raios-X,¹⁰⁷ **140** possui estrutura eletrônica que envolve a participação de orbitais-*d* do enxofre, além daqueles do fósforo, na deslocalização da carga negativa do nitrogênio em **140-B** (figura VIII). Essa deslocalização diminui a reatividade de **140**, fazendo com que o ataque nucleofílico na primeira etapa do mecanismo torne-se difícil de ocorrer (esquema LXV).



Esquema LXV



Esquema LXVI

A baixa reatividade de **140** foi comprovada uma vez mais. Reações entre iminofosforanos e dissulfeto de carbono são um bom método para a obtenção de

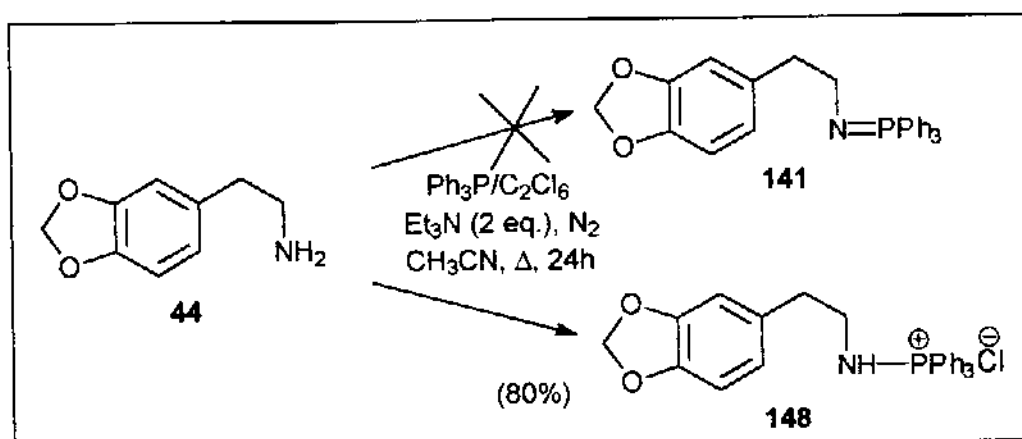
isotiocianatos.^{77,108,109} Entretanto, o isotiocianato **147** não pôde ser obtido através de **140**, sendo que a fosfinimina foi recuperada quantitativamente (esquema LXVI).

3.2 Investigação da Reação aza-Wittig entre *N*-Homopiperonil-trifenil-fosfinimina (**141**) e Isocianato de *p*-Toluenossulfonila (**123**)

Essa parte do trabalho foi subdividida em três tópicos: fosforilações da homopiperonilamina (**44**) com dibromo- e dicloro-trifenilfosforano; síntese da azida de homopiperonila (**156**); e reação de **156** com trifenilfosfina e trimetilfosfito e subseqüente reações *in situ* dos iminofosforanos com isocianato de tosila (**123**).

3.2.1 Fosforilações de Homopiperonilamina (**44**) com Ph_3PCl_2 e Ph_3PBr_2

Dicloro- e dibromo-trifenilfosforano são compostos empregados na conversão de álcoois em haletos de alquila e de ácidos carboxílicos em haletos de acila.¹¹⁰ Esse halofosforanos também são utilizados na preparação de aril-iminofosforanos⁶⁵ e de sais de aminofosfônio.⁶⁶ Dicloro-trifenilfosforano é geralmente preparado reagindo-se trifenilfosfina com cloro¹¹¹, hexacloroetano^{112,113} ou tetracloreto de carbono^{112,114} e dibromo-trifenilfosforano através da reação entre trifenilfosfina com bromo.^{65,66,115}

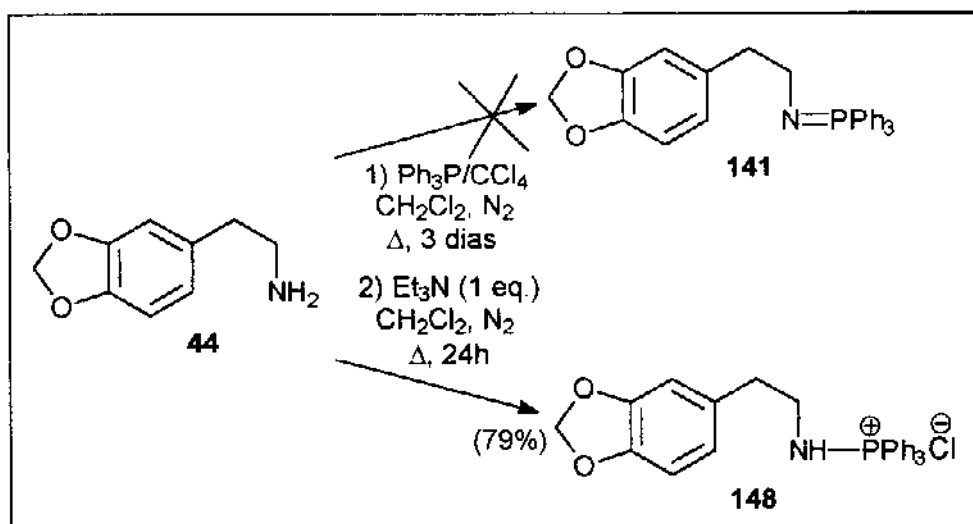


Esquema LXVII

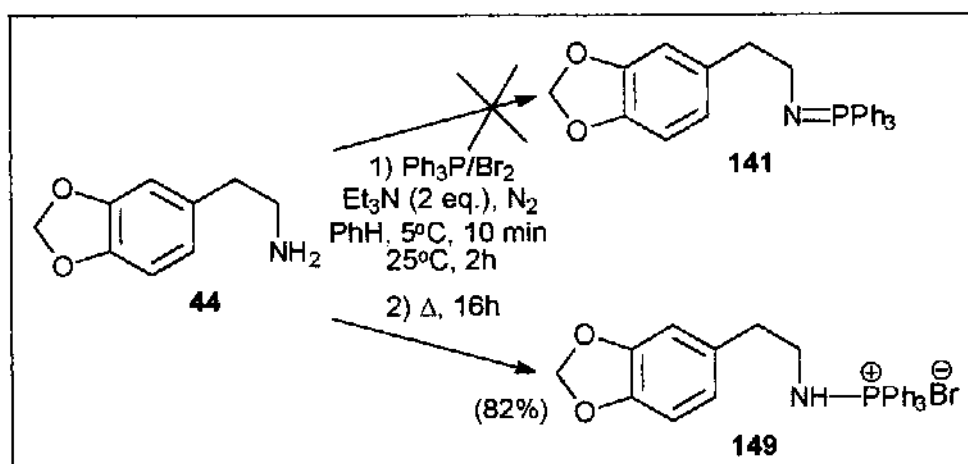
Resultados e Discussão

Para estudar a possibilidade de obtenção do iminofosforano **141** através da amina **44**, três reações de fosforilação foram executadas. A reação de **44** com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{C}_2\text{Cl}_6$ (1 equivalente) e Et_3N (2 equivalentes) foi conduzida sob refluxo em acetonitrila anidra e atmosfera de nitrogênio e forneceu o cloreto de aminofosfônio **148** com rendimento de 80% (esquema LXVII).¹¹³

O cloreto de aminofosfônio **148** também foi obtido da reação de **44** com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ (1 equivalente) e Et_3N (1 equivalente) sob refluxo em diclorometano. O rendimento nesse caso foi 79% (esquema LXVIII).¹¹⁴



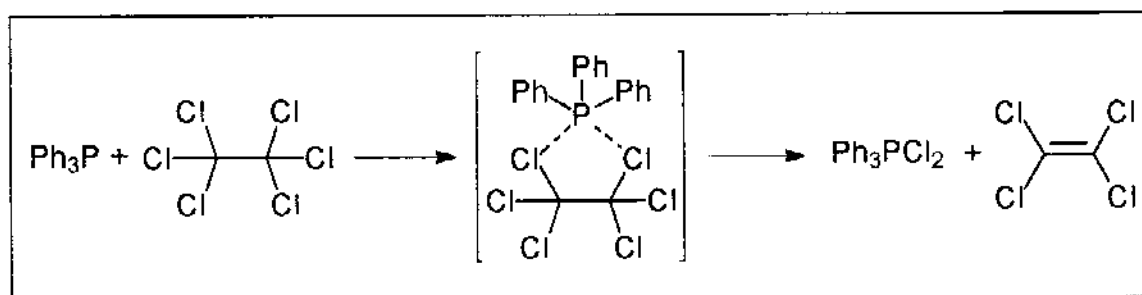
Esquema LXVIII



Esquema LXIX

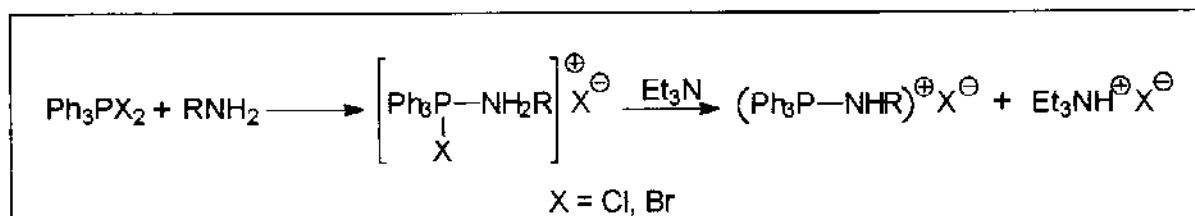
A reação de **44** com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Br}_2$ (1 equivalente) e Et_3N (2 equivalentes) sob refluxo em benzeno anidro também não forneceu **141**, mas sim o brometo de aminofosfônio **149**, com 82% de rendimento (esquema LXIX).^{66,115}

O mecanismo da reação da trifenilfosfina com hexacloroetano é mostrado no esquema LXX e demonstra que tetracloroetileno é o único subproduto.¹¹²



Esquema LXX

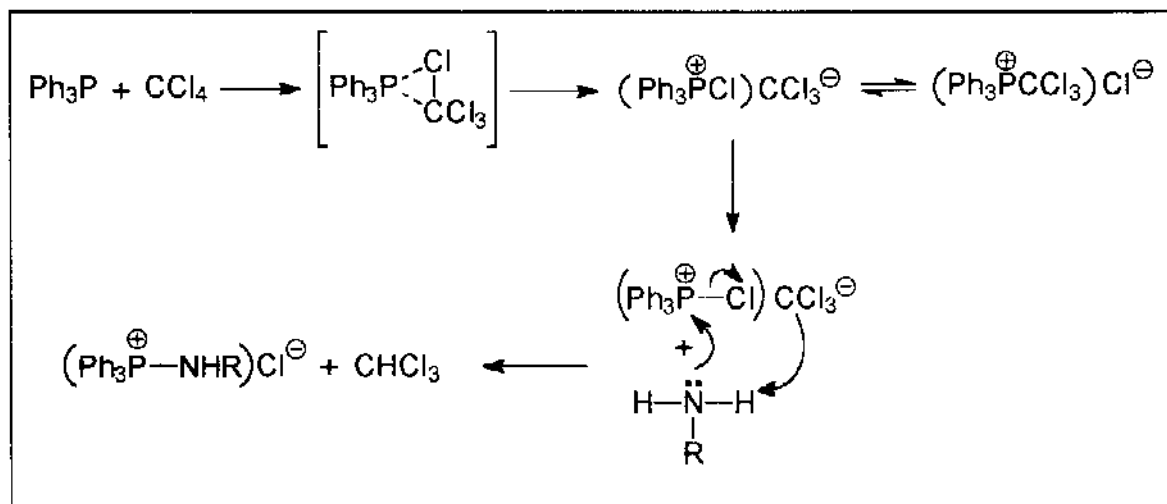
A reação de dicloro- ou dibromo-trifenilfosforano com aminas primárias necessita de um equivalente de trietilamina para fornecer os respectivos haletos de aminofosfônio (esquema LXXI). Nas reações de **44** com esses fosforanos foram utilizados dois equivalentes de trietilamina, com a intenção de investigar se o equivalente extra poderia promover a formação da fosfinimina desejada. Entretanto, mesmo sob condições de refluxo, tais reações forneceram apenas os respectivos haletos de aminofosfônio, demonstrando que uma base mais forte, como amideto de sódio,⁶⁶ é necessária para a obtenção de **141** através de **44**.



Esquema LXXI

Resultados e Discussão

O mecanismo da reação de aminas primárias com trifetilfosfina e tetracloreto de carbono é ilustrado no esquema LXXII.¹¹⁴ Através desse mecanismo, pode-se verificar que não existe a necessidade de uma base auxiliar na formação do sal de aminofosfônio. Na reação aqui executada, foi utilizado um equivalente de trietilamina pelas razões descritas acima.



Esquema LXXII

O cloreto (**148**) e o brometo de homopiperonilamino-trifenilfosfônio (**149**) apresentaram espectros no infra-vermelho, de RMN¹H, de RMN¹³C e de massas completamente idênticos. No espectro na região de infra-vermelho de **148**, E-14, foi observada uma banda forte em 1438 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação P-C_{aril} e outra em 1112 cm⁻¹, característica de compostos que contêm átomo de fósforo quaternário ligado a anel aromático. As bandas médias em 1499 e 1485 cm⁻¹ foram atribuídas a estiramentos de ligações duplas C=C de anel aromático. Em 1240 e 1031 cm⁻¹ foram encontradas bandas médias referentes aos estiramentos das ligações C_{aril}-O e C_{alquil}-O do grupo metilenodioxí.^{93,94}

O espectro de ressonância magnética nuclear de prótons a 300 MHz de **148**, E-15, exibiu um tripleto em 2,96 ppm com constante de acoplamento de 7,0 Hertz, atribuído aos prótons metilênicos H_a e H_b. Os prótons H_c e H_d, ressonaram como um

Resultados e Discussão

quinteto em 3,22 ppm, devido ao acoplamento com H_a , H_b , com H_p e com o fósforo (todos $J \cong 7,0$ Hertz) e os prótons do grupo metilenodioxí, H_e e H_f , deram origem ao singleto em 5,88 ppm. Entre 6,46 e 6,65 ppm foram encontrados os sinais relativos aos prótons aromáticos H_g , H_h e H_i , que mostraram efeitos de 2a. ordem devido à pequena diferença entre os deslocamentos químicos de cada um desses prótons. As ressonâncias dos prótons dos anéis ligados ao fósforo, H_j , H_l , H_m , H_n e H_o (15 prótons) provocaram o aparecimento dos sinais complexos entre 7,57 e 7,80 ppm. Finalmente, o quarteto observado em 8,00 ppm foi atribuído ao próton ligado ao nitrogênio, H_p , e causado pelos acoplamentos com o fósforo e com os prótons H_c e H_d ($J \cong 7,0$ Hertz) (tabela IX).^{95,98}

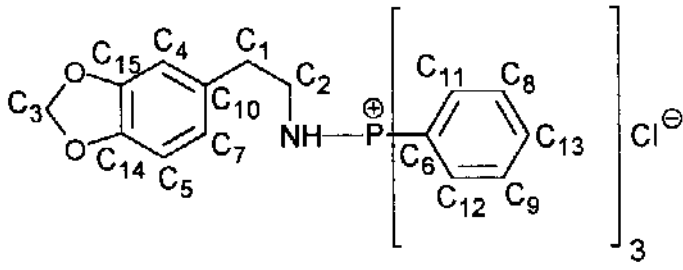
Tabela IX: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de 148.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H_a, H_b	t	2,96	$^3J_{H-H} = 7,0$
H_c, H_d	Q	3,22	$^3J_{H-P} \cong 7,0;$ $^3J_{H-H} \cong 7,0$
H_e, H_f	s	5,88	-
H_g, H_h, H_i	m	6,46-6,65	-
$H_j, H_l, H_m,$ H_n, H_o	m	7,57-7,80	-
H_p	q	8,00	$^2J_{H-P} \cong 7,0;$ $^3J_{H-H} \cong 7,0$

Resultados e Discussão

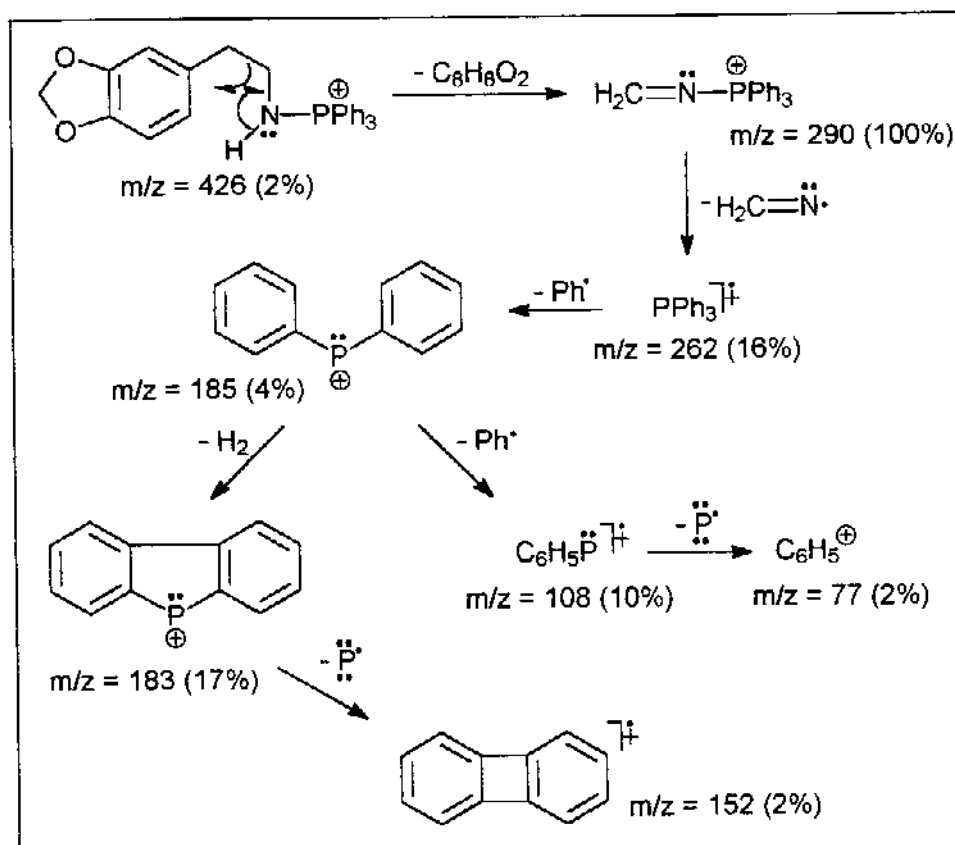
No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **148**, E-16, foram observados dois dubletos centrados em 37,04 ($^3J_{C-P} = 7,0$ Hertz) e 44,50 ppm ($^2J_{C-P} = 2,3$ Hertz), atribuídos respectivamente aos carbonos metilênicos (como observado através do espectro de RMN¹³C-DEPT, E-17) C₁ e C₂. O carbono do grupo metilenodioxi, C₃, deu origem ao sinal em 100,94 ppm. Os picos em 108,28, 109,70 e 122,60 ppm foram provenientes de carbonos metínicos (RMN¹³C-DEPT, E-17) e foram atribuídos aos carbonos C₄, C₅ e C₇ respectivamente, enquanto que aqueles em 132,65, 146,24 e 147,65 ppm foram originados por carbonos de multiplicidade CH₀ e atribuídos aos carbonos C₁₀, C₁₄ e C₁₅, respectivamente. Os carbonos dos anéis aromáticos ligados ao fósforo ressonaram todos como dubletos. Os carbonos C₆ (3 carbonos) exibiram ressonância em 121,70 ppm ($^1J_{P-C} = 103,1$ Hertz), C₈ e C₉ (6 carbonos) em 130,07 ppm ($^3J_{P-C} = 13,0$ Hertz), C₁₁ e C₁₂ (6 carbonos) em 133,78 ppm ($^2J_{P-C} = 10,9$ Hertz) e finalmente aqueles denominados como C₁₃ (3 carbonos) em 134,96 ppm ($^4J_{P-C} = 3,2$ Hertz) (tabela X).¹⁰²

Tabela X: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) de **148**.

						
Carbono	δ (ppm)	DEPT	J (Hertz)	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	37,04	-	$^3J_{C-P} = 7,0$	C ₃	100,94	-
C ₂	44,50	-	$^2J_{C-P} = 2,3$	C ₄	108,28	+
C ₆	121,70	não obs.	$^1J_{C-P} = 103,1$	C ₅	109,70	+
C ₈ ,C ₉	130,07	+	$^3J_{C-P} = 13,0$	C ₇	122,60	+
C ₁₁ ,C ₁₂	133,78	+	$^2J_{C-P} = 10,9$	C ₁₀	132,65	não obs.
C ₁₃	134,96	+	$^4J_{C-P} = 3,2$	C ₁₄	146,24	não obs.
				C ₁₅	147,65	não obs.

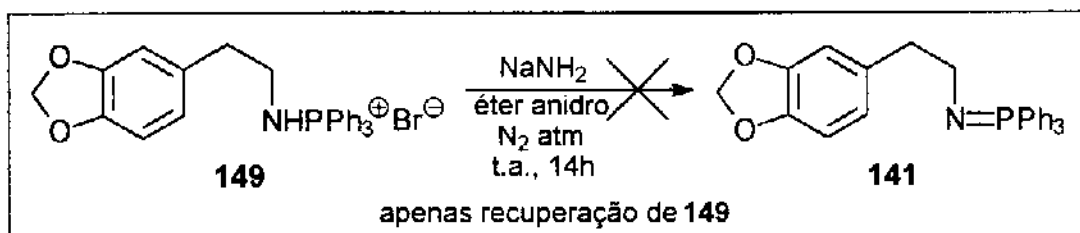
Resultados e Discussão

O espectro de massas de **148**, E-18, apresentou como pico base o fragmento de $m/z = 290$, proveniente do cátion de $m/z = 426$ através de perda de 3,4-metilenodioxitolueno. Embora íons contendo número par de elétrons normalmente não se fragmentem eliminando radicais, os fragmentos de $m/z = 262$ e $m/z = 108$, além daquele de $m/z = 152$, foram originados por esse tipo de processo (esquema LXXIII).^{103,116}



Esquema LXXIII

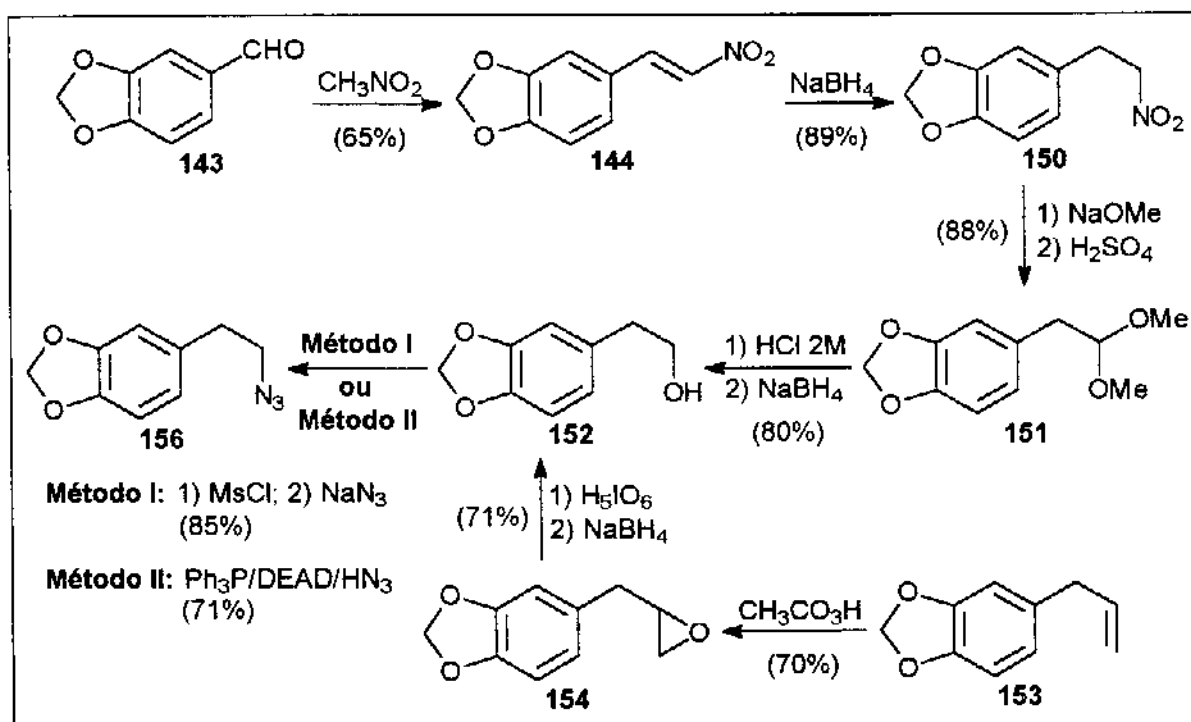
O brometo de aminofosfônio **149** foi posto para reagir com amideto de sódio suspenso em éter etílico anidro sob atmosfera de nitrogênio. Não foi observada a ocorrência de qualquer reação, possivelmente devido à pequena solubilidade dos reagentes em éter, sendo que o sal de partida foi recuperado (esquema LXXIV). Ao invés de se continuar estudando a reação utilizando-se amônia líquida como solvente,⁶⁶ optou-se por uma nova rota sintética, na qual a fosfinimina **141** seria preparada através da reação Staundinger, partindo-se da azida correspondente.



Esquema LXXIV

3.2.2 Síntese da Azida de Homopiperonila (156)

A azida de homopiperonila (156) foi sintetizada através de duas rotas sintéticas de materiais de partida distintos: o piperonal (143) e o safrol (153) (esquema LXXV).



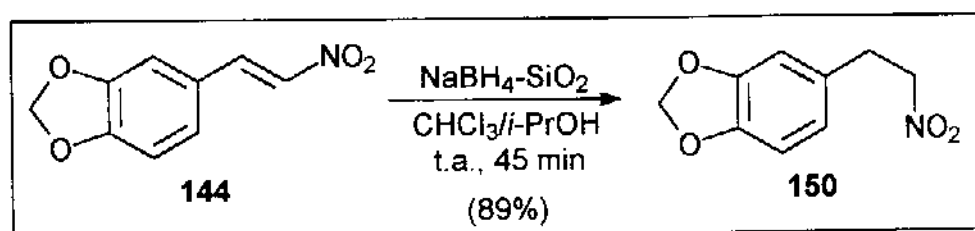
Esquema LXXV

Ambas seqüências sintéticas envolveram a conversão dos materiais de partida no álcool homopiperonílico (152). A homologação de 143 teve como etapa chave a reação Nef, que converteu o nitroalcano 150 no acetal 151, enquanto que a eliminação

Resultados e Discussão

de um carbono ocorrida na rota do safrol (**153**) foi realizada através da clivagem do epóxido **154** com ácido periódico. O álcool **152** foi transformado na azida em questão por meio de dois métodos distintos: mesilação seguida por substituição nucleofílica (método I) e reação Mitsunobu (método II).

A primeira etapa da conversão do piperonal (**143**) no álcool homopiperonílico (**152**) constou da preparação do nitroestireno **144**, a qual já foi discutida anteriormente. O composto **144** foi então reduzido com boroidreto de sódio na presença de sílica-gel, utilizando-se uma mistura de clorofórmio e álcool *iso*-propílico como solvente. Esse procedimento permite que a redução de nitroestirenos ocorra sem a formação de nitroalcanos diméricos. O rendimento da reação foi 89% (esquema LXXVI).¹¹⁷



Esquema LXXVI

No espectro na região de infra-vermelho de **150**, E-19, foi possível verificar o desaparecimento das absorções em 3117 e 1629 cm⁻¹, presentes no espectro de **144**, E-01, referentes aos estiramentos de ligação C-H em alquenos e de ligação dupla C=C. A presença das absorções em 1546 e 1363 cm⁻¹, E-22, foram atribuídas aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo nitro. As absorções em 1609 e 1501 cm⁻¹ foram decorrentes de estiramentos de ligações C=C do anel aromático, enquanto que as bandas em 1246 e 1042 cm⁻¹ foram atribuídas respectivamente aos estiramentos de ligações C_{aril}-O e C_{alquil}-O do grupo metilenodioxí.⁹³

O espectro de RMN¹H a 300 MHz de **150**, E-20, apresentou dois tripletos centrados em 3,21 e 4,55 ppm, com constantes de acoplamento iguais a 7,2 Hertz. O tripleto em campo mais baixo foi atribuído aos prótons do grupo metileno ligado

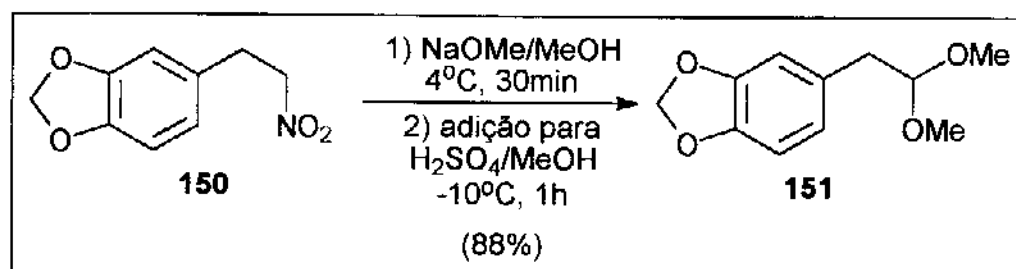
Resultados e Discussão

ao grupo nitro, H_c e H_d , e aquele em campo mais alto, aos prótons H_a e H_b . Em 5,93 ppm foi observado um singlete, o qual foi causado pela ressonância dos prótons do grupo metilenodioxi, H_e e H_f . Os prótons aromáticos deram origem a dois dubletos e um dubleto de dubletos. O dubleto de dubletos em 6,65 ppm foi atribuído ao próton H_g , acoplado aos prótons H_i ($^3J = 7,8$ Hertz) e H_h ($^4J = 1,8$ Hertz). O dubleto em 6,68 ppm foi decorrente da ressonância do próton H_h , acoplado ao próton H_g ($^4J = 1,8$ Hertz), enquanto que aquele em 6,75 ppm foi atribuído ao próton H_i , também acoplado a H_g ($^3J = 7,8$ Hertz) (tabela XI).⁹⁵

Tabela XI: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **150**.

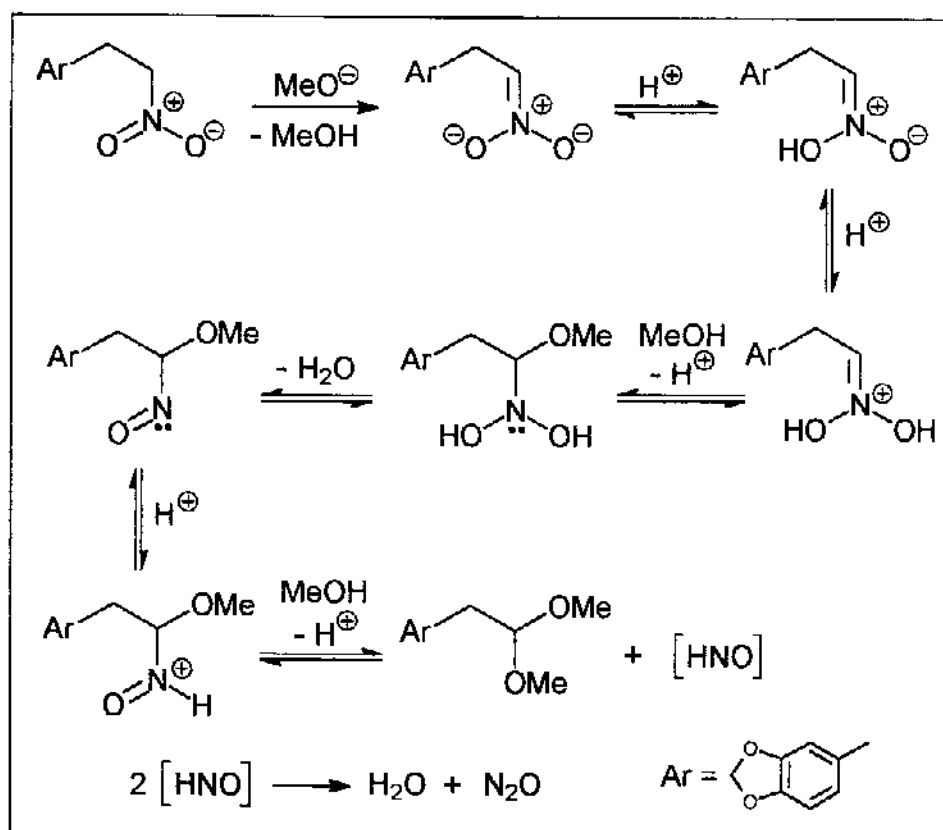
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H_a, H_b	t	3,21	$^3J = 7,2$
H_c, H_d	t	4,55	$^3J = 7,2$
H_e, H_f	s	5,93	-
H_g	dd	6,65	$^3J = 7,8; ^4J = 1,8$
H_h	d	6,68	$^4J = 1,8$
H_i	d	6,75	$^3J = 7,8$

A conversão do nitroalcano **150** no dimetil-acetal **151** foi realizada através da reação Nef.¹¹⁸ **150** foi tratado com metóxido de sódio em metanol e a solução de nitronato obtida foi adicionada para uma solução de ácido sulfúrico em metanol para fornecer o acetal desejado com rendimento de 88% (esquema LXXVII).¹¹⁹



Esquema LXXVII

O mecanismo da reação Nef envolve a protonação do íon nitronato nos dois átomos de oxigênio seguida pelo ataque de metanol e decomposição do intermediário resultante com formação do acetal e de óxido nítrico (esquema LXXVIII).¹¹⁸



Esquema LXXVIII

O espectro no infra-vermelho de 151, E-21, mostrou absorções em 2832 e 1443 cm⁻¹, referentes aos grupos metoxilas e atribuídas respectivamente ao estiramento

Resultados e Discussão

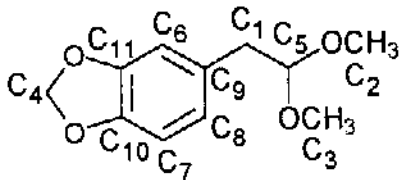
das ligações C-H e à deformação simétrica dos ângulos HCH do grupo CH₃. Em 1609, 1504 e 1491 cm⁻¹ foram encontradas absorções referentes aos estiramentos das ligações C=C do anel aromático. O grupo metilenodioxi deu origem às bandas fortes em 1250 e 1041 cm⁻¹, atribuídas aos estiramentos de ligações C_{aril}-O e C_{alquil}-O. Em 1120 cm⁻¹ foi encontrada outra banda forte, atribuída ao estiramento de ligações C-O-C da função acetal.^{93,94}

No espectro de RMN¹H a 300 MHz de **151**, E-22, foi observado um dubleto em 2,83 ppm, com constante de acoplamento de 5,6 Hertz, atribuído aos prótons metilênicos H_a e H_b. O próton metínico, H_c, ressonou como um tripleto em 4,49 ppm, de constante de acoplamento de mesmo valor, uma vez que os prótons (H_a e H_b) e H_c estão acoplados. Os prótons do grupo metoxi (6 prótons) deram origem ao singlete em 3,34 ppm e aqueles do grupo metilenodioxi, H_d e H_e, ao singlete em 5,92 ppm. As ressonâncias dos prótons aromáticos, H_f, H_g e H_h, produziram sinais entre 6,65 e 6,77 ppm (espectro de 2^a ordem devido à proximidade dos deslocamentos químicos) (tabela XII).^{95,98}

Tabela XII: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **151**.

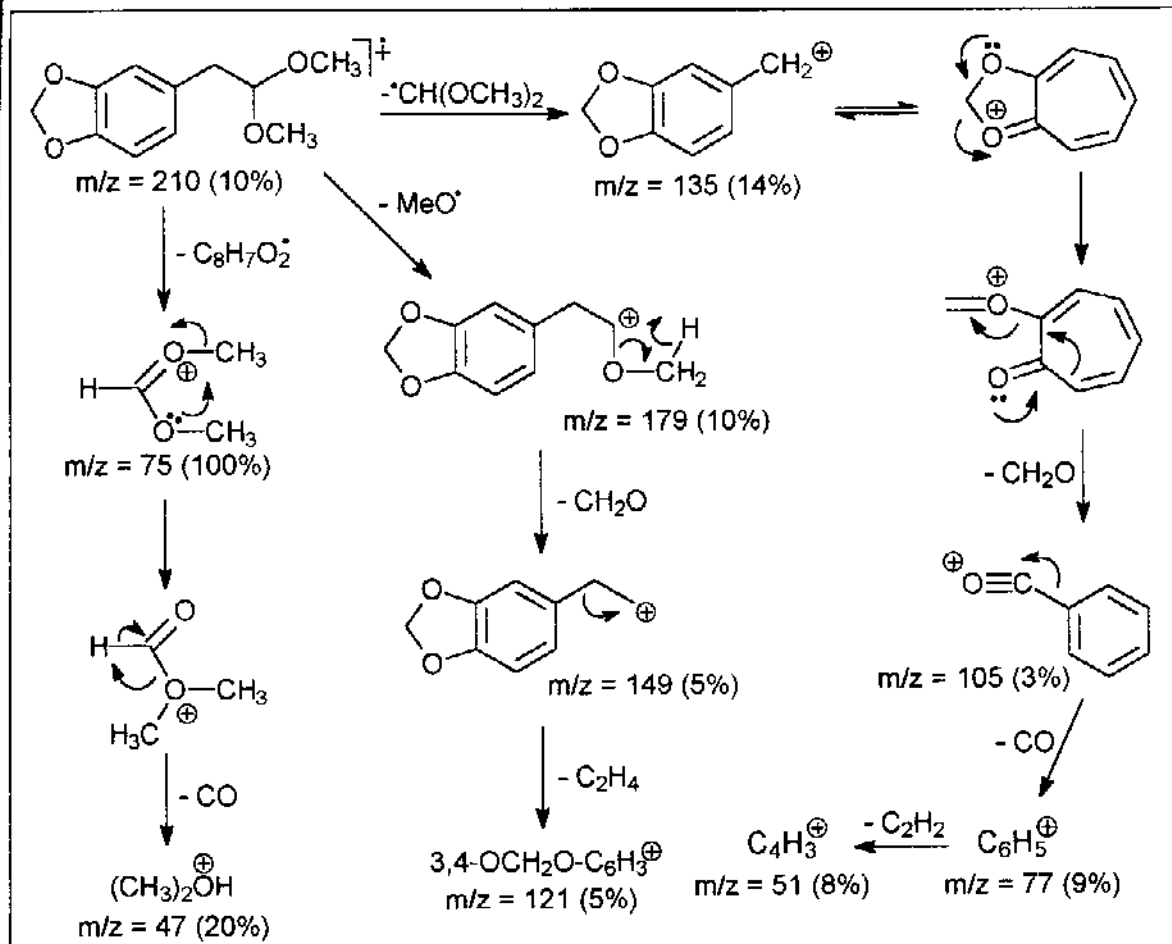
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H _a , H _b	d	2,83	³ J = 5,6
CH ₃ O-	s	3,34	-
H _c	t	4,49	³ J = 5,6
H _d , H _e	s	5,92	-
H _f , H _g , H _h	m	6,65-6,77	-

Tabela XIII: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) de **151**.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	39,13	-	C ₇	109,81	+
C ₂ , C ₃	53,22	+	C ₈	122,32	+
C ₄	100,76	-	C ₉	130,70	não obs.
C ₅	105,36	+	C ₁₀	146,11	não obs.
C ₆	108,07	+	C ₁₁	147,55	não obs.

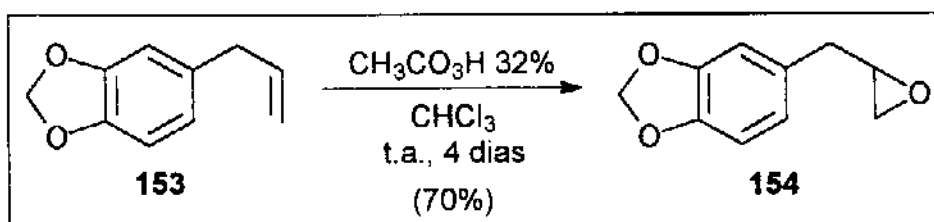
No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **151**, E-23, foi verificada a presença de dez sinais. Os sinais em 39,13 e 100,76 ppm foram decorrentes de carbonos metilênicos, conforme observado através do espectro RMN¹³C-DEPT, E-24, e foram atribuídos aos carbonos C₁ e C₄ respectivamente. Os carbonos metílicos C₂ e C₃ deram origem a um único sinal em 53,22 ppm e o carbono metínico da função acetal, C₅, ressonou em 105,36 ppm. Os picos em 108,07, 109,81 e 122,32 ppm foram decorrentes de carbonos com multiplicidade CH₁ e atribuídos respectivamente aos carbonos C₆, C₇ e C₈, enquanto que aqueles em 130,70, 146,11 e 147,55 ppm, foram causados por carbonos de multiplicidade CH₀ e atribuídos aos carbonos C₉, C₁₀ e C₁₁ (tabela XIII).¹⁰²

O espectro de massas de **151**, E-25, apresentou como pico base o íon de $m/z = 75$, característico de acetais e derivado do íon molecular ($m/z = 210$) mediante perda do radical 3,4-metilenodioxi-benzil. Os fragmentos de $m/z = 135$ e $m/z = 179$ foram provenientes do íon molecular através da eliminação dos radicais dimetoxi-metil e metoxil, respectivamente (esquema LXXIX).^{103,104}



Esquema LXXIX

A sequência sintética tendo o safrol (153) como material de partida foi iniciada com uma reação de epoxidação, de onde foi obtido o epoxi-safrol (154). A reação foi executada utilizando-se ácido peracético 32% como agente de epoxidação e clorofórmio como solvente. O rendimento foi 70%, sendo que 24% do material de partida foi recuperado (esquema LXXX).¹²⁰



Esquema LXXX

Resultados e Discussão

O epóxido **154** foi caracterizado através de espectroscopia na região do infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons. O espectro no infra-vermelho, E-26, mostrou uma banda de média intensidade em 2992 cm^{-1} , atribuída aos estiramentos de ligações C-H do anel epóxido. Em 1608 , 1503 e 1490 cm^{-1} foram verificadas as absorções relativas aos estiramentos de ligações duplas C=C do anel aromático. Em 1443 cm^{-1} foi observada uma banda forte proveniente de deformação angular simétrica de CH_2 . O grupo metilenodioxi deu origem às absorções em 1248 e 1038 cm^{-1} , atribuídas respectivamente aos estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}\text{-O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}\text{-O}$. A absorção em 1248 cm^{-1} também foi causada pelo estiramento simétrico do anel do epóxido e aquela em 927 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento assimétrico do mesmo anel.^{93,94}

Tabela XIV: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **154**.

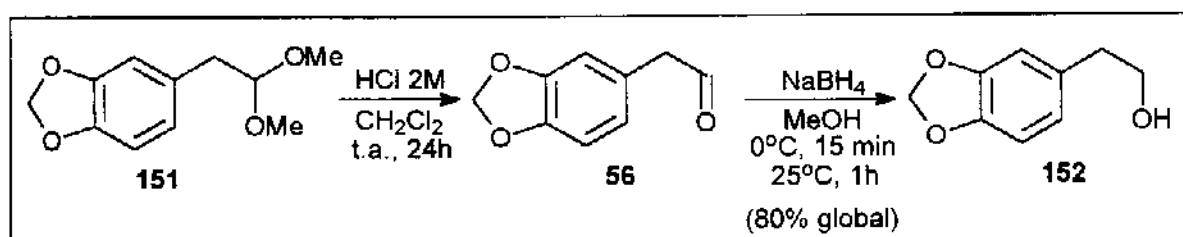
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H _a	dd	2,53	$^2J = 5,0$ $^3J = 2,6$
H _b , H _c , H _d	m	2,69-2,86	-
H _e	m	3,06-3,13	-
H _f , H _g	s	5,92	-
H _h , H _i , H _j	m	6,67-6,77	-

O espectro de ressonância magnética de prótons a 300 MHz de **154**, E-27, exibiu um dubleto de dubletes em 2,53 ppm com constantes de acoplamento $^2J = 5,0$ Hertz e $^3J = 2,6$ Hertz, atribuído ao próton H_a. O multipletto entre 2,69 e 2,86 ppm foi

Resultados e Discussão

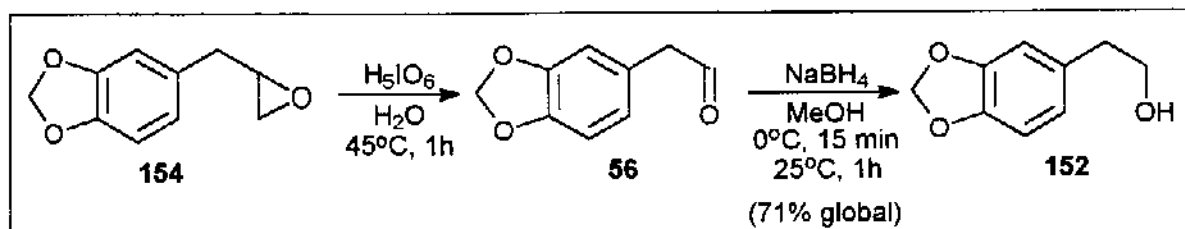
atribuído aos prótons H_b , H_c e H_d e aquele entre 3,06 e 3,13 ppm, ao próton H_e . Os prótons do grupo metilenodioxí, H_f e H_g , foram relacionados ao singlete em 5,92 ppm e os prótons aromáticos, H_h , H_i e H_j , produziram o multiplete entre 6,67 e 6,77 ppm (tabela XIV).^{95,98}

O álcool homopiperonílico (**152**) foi preparado através de dois métodos. No primeiro deles, o acetal **151** foi hidrolisado com solução de ácido clorídrico 2M e o homopiperonal (**56**) obtido foi reduzido com boroidreto de sódio. O rendimento da preparação foi 80%, sendo que 12% do acetal de partida foi recuperado (esquema LXXXI).¹¹⁹



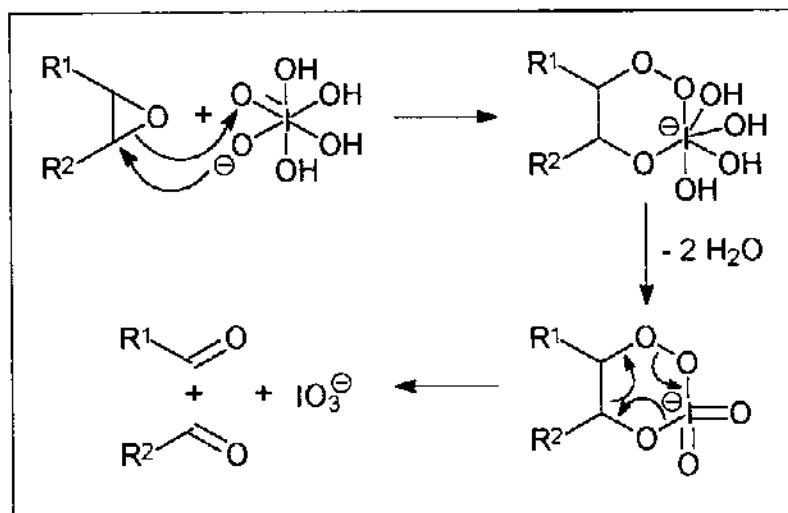
Esquema LXXXI

O outro método de preparação de **152** envolveu a clivagem do epóxido **154** com ácido periódico, fornecendo novamente o aldeído **56**, o qual foi posteriormente reduzido conforme descrito anteriormente. O álcool desejado foi obtido com rendimento de 71% e parte do epóxido de partida, 4%, foi recuperado (esquema LXXXII).^{119,121}



Esquema LXXXII

O mecanismo proposto para a reação entre epóxidos e ácido periódico envolve a formação de um complexo epóxido-periodato e subsequente clivagem desse complexo para fornecer dois aldeídos (esquema LXXXIII).¹²¹



Esquema LXXXIII

O espectro no infra-vermelho do aldeído **56**, E-28, intermediário nos dois métodos de preparação do álcool **152**, apresentou absorções em 2828 e 2727 cm^{-1} , atribuídas às ressonâncias de Fermi entre o estiramento da ligação C-H e o *overtone* da deformação angular da ligação C-H de aldeído, que deu origem à banda em 1360 cm^{-1} . Em 1722 cm^{-1} foi verificada a absorção relativa ao estiramento da carbonila. As bandas em 1606, 1503 e 1490 cm^{-1} , foram decorrentes de estiramentos de ligações C=C do anel aromático. As absorções atribuídas ao anel metilenodioxí apareceram em 1247, 1039 (estiramentos das ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$) e 927 cm^{-1} (estiramento do anel). A absorção em 1445 cm^{-1} foi atribuída à deformação angular simétrica de CH_2 .^{93,94}

O álcool homopiperonílico (**152**) foi caracterizado através dos espectros no infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons. No espectro no infra-vermelho, E-29, foi verificada uma banda forte e larga em 3371 cm^{-1} , decorrente do estiramento de ligação O-H em ligação de hidrogênio. Em 2933 e 2884 cm^{-1} foram verificadas as absorções relativas aos estiramentos assimétrico e simétrico de CH_2 e em

Resultados e Discussão

1442 cm^{-1} , a absorção decorrente da deformação angular simétrica do mesmo grupo. Em 1608, 1503 e 1490 cm^{-1} foram observadas as bandas atribuídas aos estiramentos de ligações C=C do anel aromático. As absorções decorrentes dos estiramentos das ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ do anel metilenodioxi foram encontradas respectivamente em 1247 e 1040 cm^{-1} . A banda em 1040 cm^{-1} também foi atribuída ao estiramento da ligação C-O da função álcool.^{93,94}

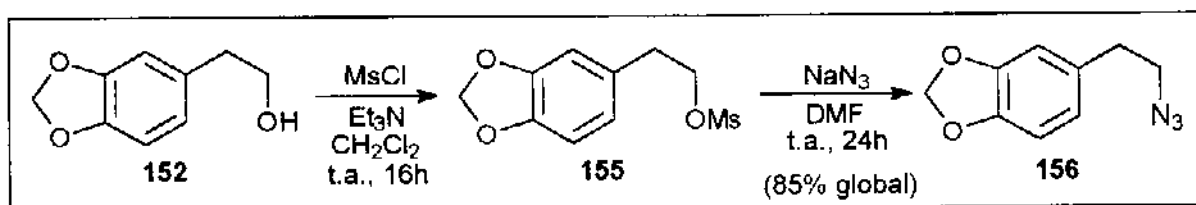
No espectro de RMN^1H a 80 MHz de **152**, E-30, foi observado um singlete em 1,9 ppm, atribuído ao próton hidroxílico. Em 2,7 e 3,7 ppm foram encontrados dois tripletos com constantes de acoplamento iguais a 6,7 Hertz. O tripleto em campo mais alto foi atribuído aos prótons H_a e H_b e aquele em campo mais baixo, aos prótons H_c e H_d . O singlete encontrado em 5,9 ppm foi provocado pela ressonância dos prótons do grupo metilenodioxi. Os prótons aromáticos deram origem aos sinais entre 6,5 e 6,9 ppm (tabela XV).^{95,98}

Tabela XV: Dados de RMN^1H (80 MHz, CDCl_3) de **152**.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
-OH	s	1,9	-
H_a, H_b	t	2,7	6,7
H_c, H_d	t	3,7	6,7
-OCH ₂ O-	s	5,9	-
Ar	m	6,5-6,9	-

O álcool **152** foi convertido na azida de homopiperonila (**156**) através de dois métodos. No primeiro método, **152** foi submetido à mesilação com cloreto de mesila e trietilamina em diclorometano anidro. O mesilato **155** foi transformado na azida

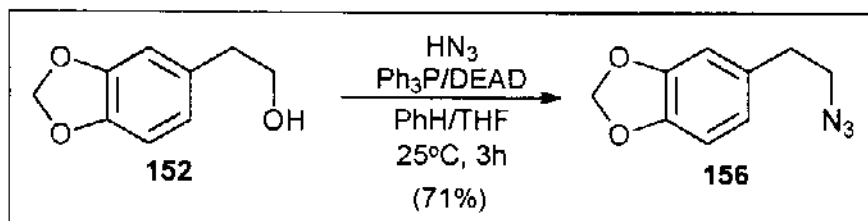
desejada por meio de substituição nucleofílica com azoteto de sódio em dimetilformamida. O rendimento da preparação foi 85% (esquema LXXXIV).¹²²



Esquema LXXXIV

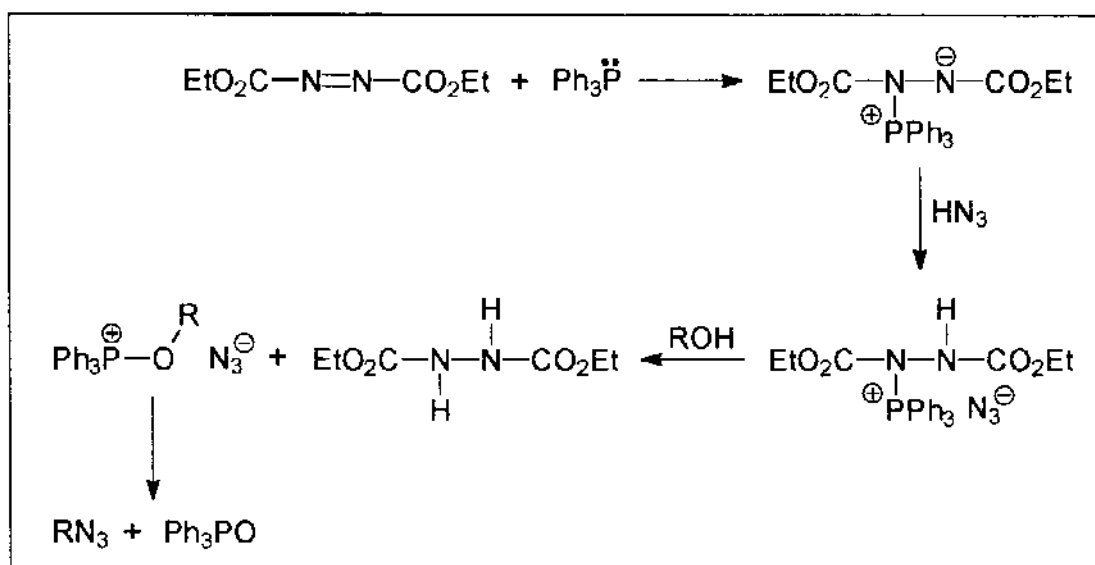
A substituição nucleofílica do grupo mesilato foi realizada em dimetilformamida, devido ao fato desse solvente ter a capacidade de tornar o ânion azoteto um nucleófilo muito mais potente que quando solventes próticos são utilizados. Isso acontece em decorrência de a DMF solvatar menos fortemente o íon azoteto que os solventes polares próticos, os quais solvataam através de formação de ligações de hidrogênio. Além do fator solvatação, a reação é favorecida pela eliminação do ânion mesilato, um bom grupo de saída, uma vez que a distribuição da carga negativa ocorre através de mesomeria entre os oxigênios.¹²³

A reação Mitsunobu foi empregada no segundo método de preparação da azida **156**. Nesse método, o álcool **152** foi convertido diretamente na azida por meio de reação com trifetilfosfina, azodicarboxilato de dietila e ácido hidrazóico. Uma mistura de tetraidrofurano e benzeno foi utilizada como solvente e a reação foi conduzida sob condições anidras em atmosfera de nitrogênio.¹²⁴ A solução de ácido hidrazóico em benzeno, que é altamente tóxica, foi preparada previamente através da reação de azoteto de sódio com ácido sulfúrico (Apêndice B).¹²⁵ A azida **156** foi obtida com rendimento de 71% (esquema LXXXV).



Esquema LXXXV

O mecanismo da reação Mitsunobu envolve a formação de um aduto entre a trifenilfosfina e o azodicarboxilato de dietila, seguida por protonação e formação de um sal de alcoxifosfônio, o qual por sua vez sofre substituição nucleofílica (S_N2). Hidrazodicarboxilato de dietila e óxido de trifenilfosfina são os subprodutos da reação (esquema LXXXVI).^{126,127}



Esquema LXXXVI

O mesilato **155**, intermediário do primeiro método de preparação de **156**, foi caracterizado através dos espectros no infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons. O espectro no infra-vermelho de **155**, E-31, exibiu absorções em 3020, 2933 e 2902 cm^{-1} , referentes aos estiramentos assimétrico de CH_3 , assimétrico de CH_2 e simétrico de CH_3 , respectivamente. As absorções em 1609, 1504 e 1490 cm^{-1}

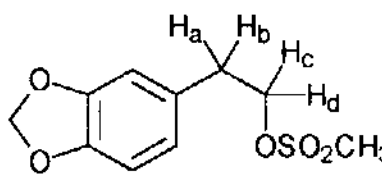
Resultados e Discussão

foram decorrentes de estiramentos de ligações C=C do anel aromático, enquanto que a banda em 1445 cm^{-1} foi atribuída à deformação angular simétrica de CH_2 . Em 1352 e 1173 cm^{-1} foram encontradas as absorções relativas respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo SO_2 e em 1249 e 1038 cm^{-1} , as decorrentes dos estiramentos $\text{C}_{\text{aril}}\text{-O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}\text{-O}$ do anel metilenodioxi. O anel metilenodioxi deu origem também à absorção em 935 cm^{-1} , a qual se encontra inserida entre várias bandas de estiramentos de ligações S-O-C.^{93,94}

O espectro de RMN^1H a 80 MHz de **155**, E-32, apresentou um singlete em $2,9\text{ ppm}$ atribuído aos prótons metílicos. Em $3,0$ e $4,3\text{ ppm}$ foram observados dois tripletos de constantes de acoplamento iguais a $7,6\text{ Hertz}$, atribuídos respectivamente aos prótons metilênicos H_a , H_b e H_c , H_d . Os prótons do anel metilenodioxi deram origem ao singlete em $5,9\text{ ppm}$ e os prótons aromáticos produziram os sinais entre $6,6$ e $6,9\text{ ppm}$ (tabela XVI).⁹⁵

Tabela XVI: Dados de RMN^1H (80 MHz , CDCl_3) de **155**.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
$\text{CH}_3\text{-}$	s	2,9	-
H_a, H_b	t	3,0	7,6
H_c, H_d	t	4,3	7,6
$\text{-OCH}_2\text{O-}$	s	5,9	-
Ar	m	6,6-6,9	-

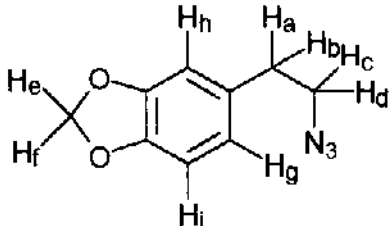


A azida de homopiperonila (**156**) teve a estrutura comprovada através de espectroscopia no infra-vermelho, ressonância magnética nuclear de prótons e de carbono-13 e espectrometria de massas. No espectro no infra-vermelho, E-33, foram

Resultados e Discussão

verificadas absorções em 2950, 2892 e 2778 cm^{-1} , atribuídas respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico de CH_2 da cadeia alifática e ao estiramento simétrico de CH_2 do grupo metilenodióxi. A absorção forte em 2101 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento assimétrico de N_3 . Em 1608, 1503 e 1490 cm^{-1} foram encontradas as absorções referentes aos estiramentos de ligações $\text{C}=\text{C}$ do anel aromático. A deformação angular simétrica de CH_2 da cadeia alifática foi observada em 1444 cm^{-1} . Em 1249 e 1041 cm^{-1} foram encontradas as absorções devidas respectivamente aos estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ do anel metilenodioxo, ao qual também foi atribuída a banda em 936 cm^{-1} .^{93,94}

Tabela XVII: Dados de RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) de **156**.

			
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)
H_a, H_b	t	2,79	7,2
H_c, H_d	t	3,44	7,2
H_e, H_f	s	5,92	-
H_g	dd	6,66	$^3J = 7,8; ^4J = 1,8$
H_h	d	6,69	$^4J = 1,8$
H_i	d	6,75	$^3J = 7,8$

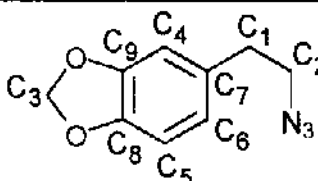
No espectro de RMN^1H a 300 MHz de **156**, E-34, foi observada a presença de dois tripletos de constantes de acoplamento iguais a 7,2 Hertz, centrados em 2,79 e 3,44 ppm, atribuídos respectivamente aos prótons metilênicos H_a, H_b e H_c, H_d . Os prótons do anel metilenodioxo, H_e e H_f , deram origem ao singlete em 5,92 ppm. Os prótons aromáticos provocaram o aparecimento de um dubleto de dubletes e de dois

Resultados e Discussão

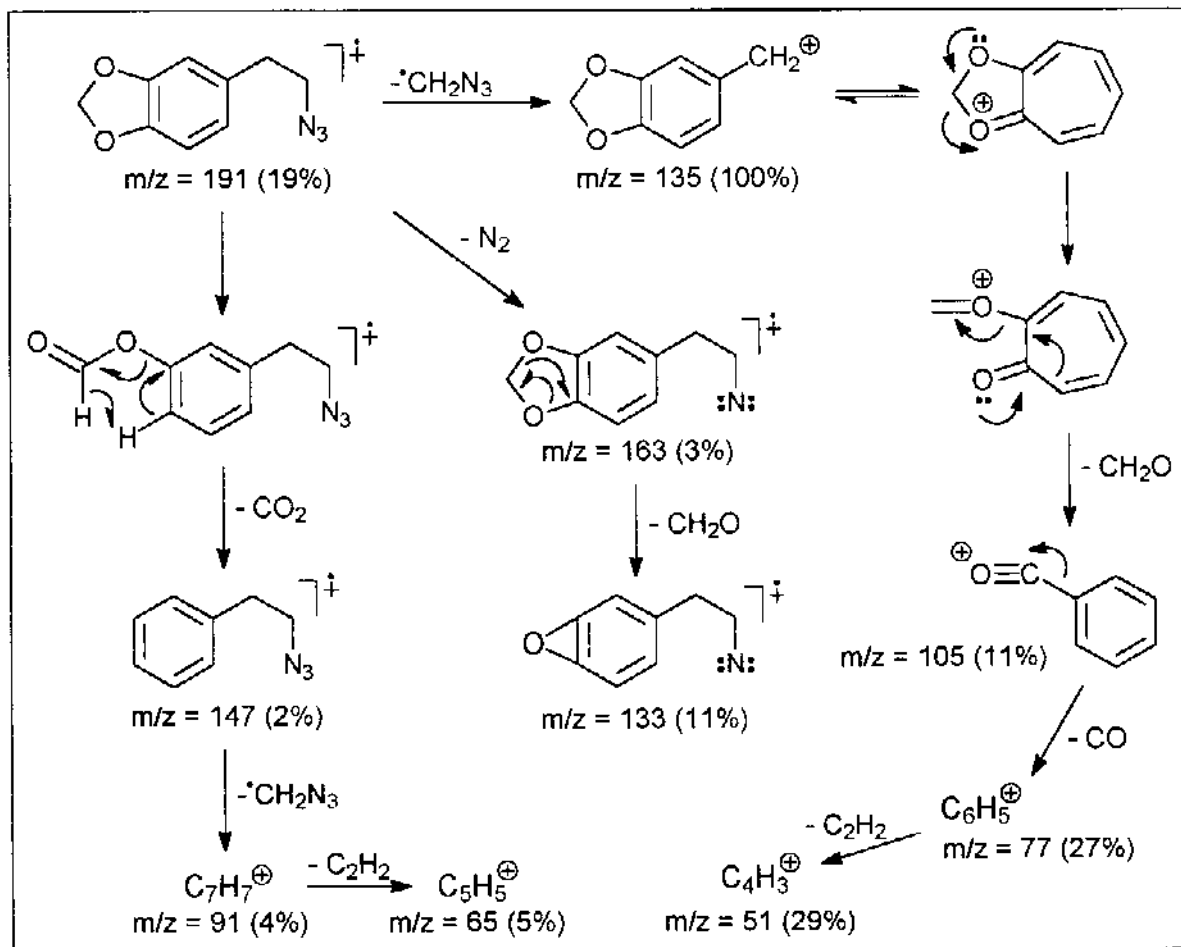
dubletos. O dubleto de dubletos centrado em 6,66 ppm foi atribuído ao próton H_g , acoplado ao próton *orto* H_i ($^3J = 7,8$ Hertz) e ao próton *meta* H_h ($^4J = 1,8$ Hertz). O dubleto em 6,69 ppm foi decorrente da ressonância do próton H_h , e aquele em 6,75 ppm foi proveniente do próton H_i (tabela XVII).^{95,98}

No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **156**, E-35, foi verificada a presença de nove sinais. Os sinais em 34,90, 52,51 e 100,90 ppm foram decorrentes de carbonos metilênicos, conforme observado pelos valores negativos no espectro de RMN¹³C-DEPT, E-36, e foram atribuídos aos carbonos C_1 , C_2 e C_3 respectivamente. Em 108,34, 109,05 e 121,71 ppm foram verificados picos provenientes de carbonos metínicos (E-36), atribuídos aos carbonos C_4 , C_5 e C_6 respectivamente. Os carbonos C_7 , C_8 e C_9 ressonaram em 131,75, 146,42 e 147,82 ppm e não foram observados no espectro de RMN¹³C-DEPT (carbonos de multiplicidade CH_0) (tabela XVIII).¹⁰²

Tabela XVIII: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, $CDCl_3$) de **156**.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C_1	34,90	-	C_6	121,71	+
C_2	52,51	-	C_7	131,75	não obs.
C_3	100,90	-	C_8	146,42	não obs.
C_4	108,34	+	C_9	147,82	não obs.
C_5	109,05	+			

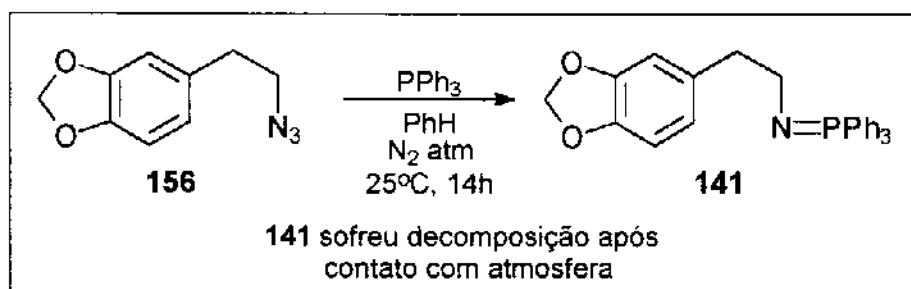
O espectro de massas de **156**, E-37, apresentou como pico base o fragmento de $m/z = 135$, proveniente do íon molecular ($m/z = 191$) através de perda do radical CH_2N_3 . Subsequente perdas de formaldeído e monóxido de carbono deram origem respectivamente aos fragmentos de $m/z = 105$ e $m/z = 77$ (esquema LXXXVII).^{103,104}



Esquema LXXXVII

3.2.3 Reações Staundinger entre 156 e R_3P ($\text{R} = \text{Ph}, \text{MeO}$) e Subseqüente Reações *in situ* dos Iminofosforanos com 123

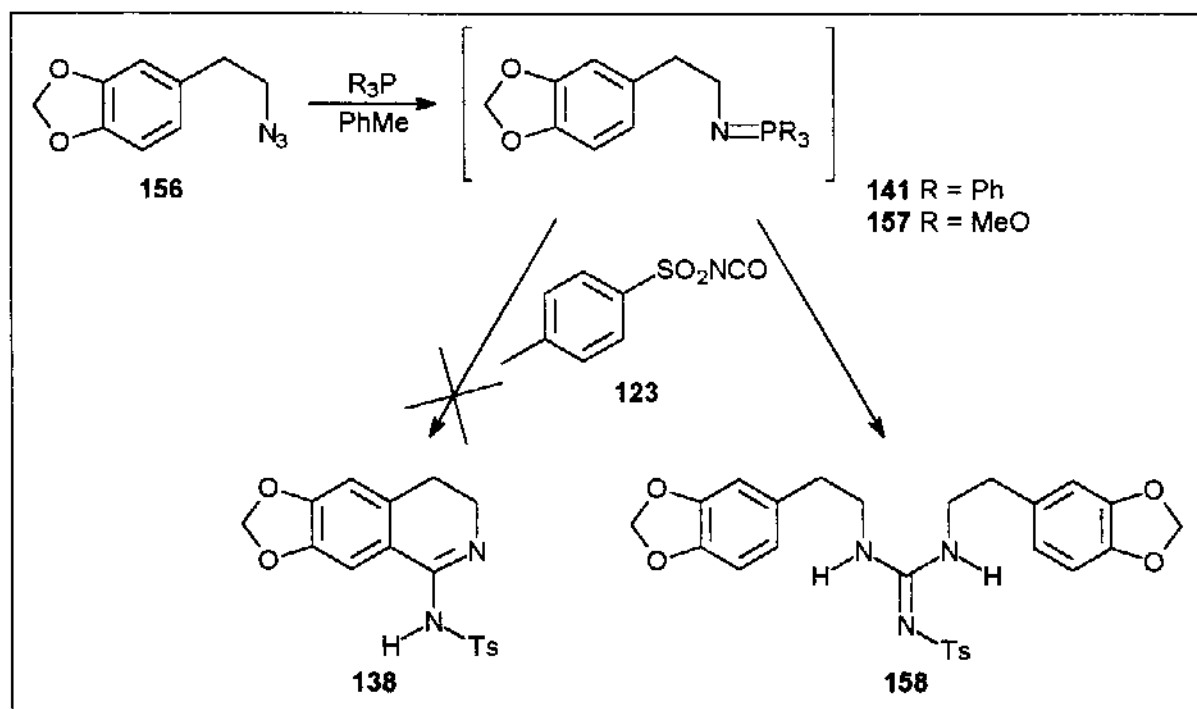
A azida de homopiperonila (156) e trifetilfosfina foram postos para reagir em benzeno a 25°C durante 14 horas. A reação foi conduzida sob condições anidras em atmosfera de nitrogênio.⁷⁷ Após a evaporação do solvente, foram obtidos cristais amarelos muito higroscópicos que sofreram rápida decomposição em contato com a atmosfera (esquema LXXXVIII). O xarope formado foi cristalizado com hexano dando origem a um composto branco, caracterizado como óxido de trifetilfosfina através do ponto de fusão e do espectro na região de infra-vermelho.



Esquema LXXXVIII

A tendência do composto **141** a sofrer hidrólise também foi observada em outros alquil-iminofosforanos, como o *N*-metil- e o *N*-etil-trifenil-iminofosforano⁶⁶ e está relacionada à basicidade do grupo imino.⁶⁴

Devido à facilidade de decomposição, a fosfinimina **141** foi preparada e subsequentemente utilizada para reação com o isocianato de tosil (123) *in situ*. Além de **141**, também foi preparada a fosfinimina **157**, através da reação de **156** com trimetilfosfito (esquema LXXXIX). Os três procedimentos executados para a preparação e reação dessas fosfiniminas com **123** estão sumarizados na tabela XIX.



Esquema LXXXIX

Tabela XIX: Reações Staundinger entre **156** e R_3P ($R = Ph, MeO$) e Subseqüente Reações *in situ* dos Iminofosforanos com **123**.

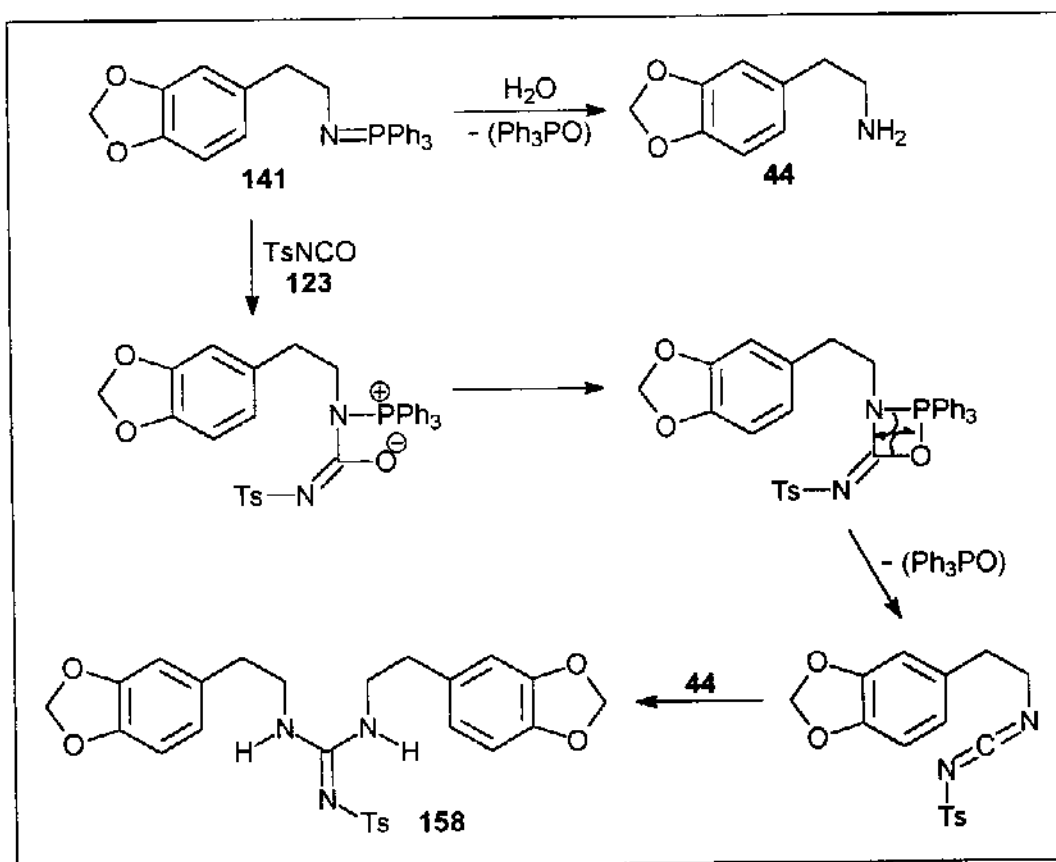
Procedi- mento	Imino- fosforano	Condições	Resultados
I	141	a) $Ph_3P/PhMe$, Ar atm; 25°C, 15h b) <u>adição de 123</u> / $PhMe$ -20°C; -20°C, 1h; 25°C, 5h; Δ , 18h	158 (80%); 123 e Ph_3PO presentes no óleo residual
II	141	a) $Ph_3P/PhMe$, Ar atm; 25°C, 15h b) <u>adição para 123</u> / $PhMe$ -60°C; -30°C, 2h; 25°C, 5h; Δ , 18h	158 (52%); 123 e Ph_3PO presentes no óleo residual
III	157	a) $(MeO)_3P/PhMe$, Ar atm; 25°C, 15h; 60°C, 2h b) <u>adição de 123</u> / $PhMe$ -60°C; -30°C, 2h; 25°C, 5h; Δ , 18h	158 (36%), 156 (40%) recuperado; 123 presente no óleo residual

A formação da isoquinolina **138** não foi observada em nenhum dos três procedimentos realizados, sendo que nos três casos, a guanidina **158** foi o produto isolado. No procedimento I, uma solução do isocianato **123** foi adicionada para uma solução do iminofosforano **141**. Após observadas as condições mostradas na tabela XIX, a guanidina **158** foi obtida com rendimento de 80%. No óleo viscoso obtido como resíduo da reação, foram verificadas as presenças de óxido de trifenilfosfina e do isocianato **123**.

No procedimento II, a ordem de adição foi invertida, ou seja, a solução do iminofosforano **141** foi adicionada para a solução do isocianato **123**, em temperatura mais baixa que no procedimento I (tabela XIX), tentando-se alterar a reatividade dos reagentes. Nesse caso, a guanidina **158** foi obtida com rendimento de 52%. Óxido de trifenilfosfina e **123** estavam presentes no resíduo da reação.

Resultados e Discussão

No procedimento III, um outro composto fosforado, o trimetilfosfito, foi utilizado em substituição à trifenilfosfina. A reação Staundinger desse composto com a azida **156** para produzir o iminofosforano **157** necessitou de aquecimento. A solução de **123** foi adicionada para a solução de **157** nas condições descritas na tabela XIX. Novamente a guanidina **158** foi obtida, nesse caso com rendimento de 36%. Parte da azida **156**, 40%, foi recuperada, demonstrando que a formação de **157** não foi completa.

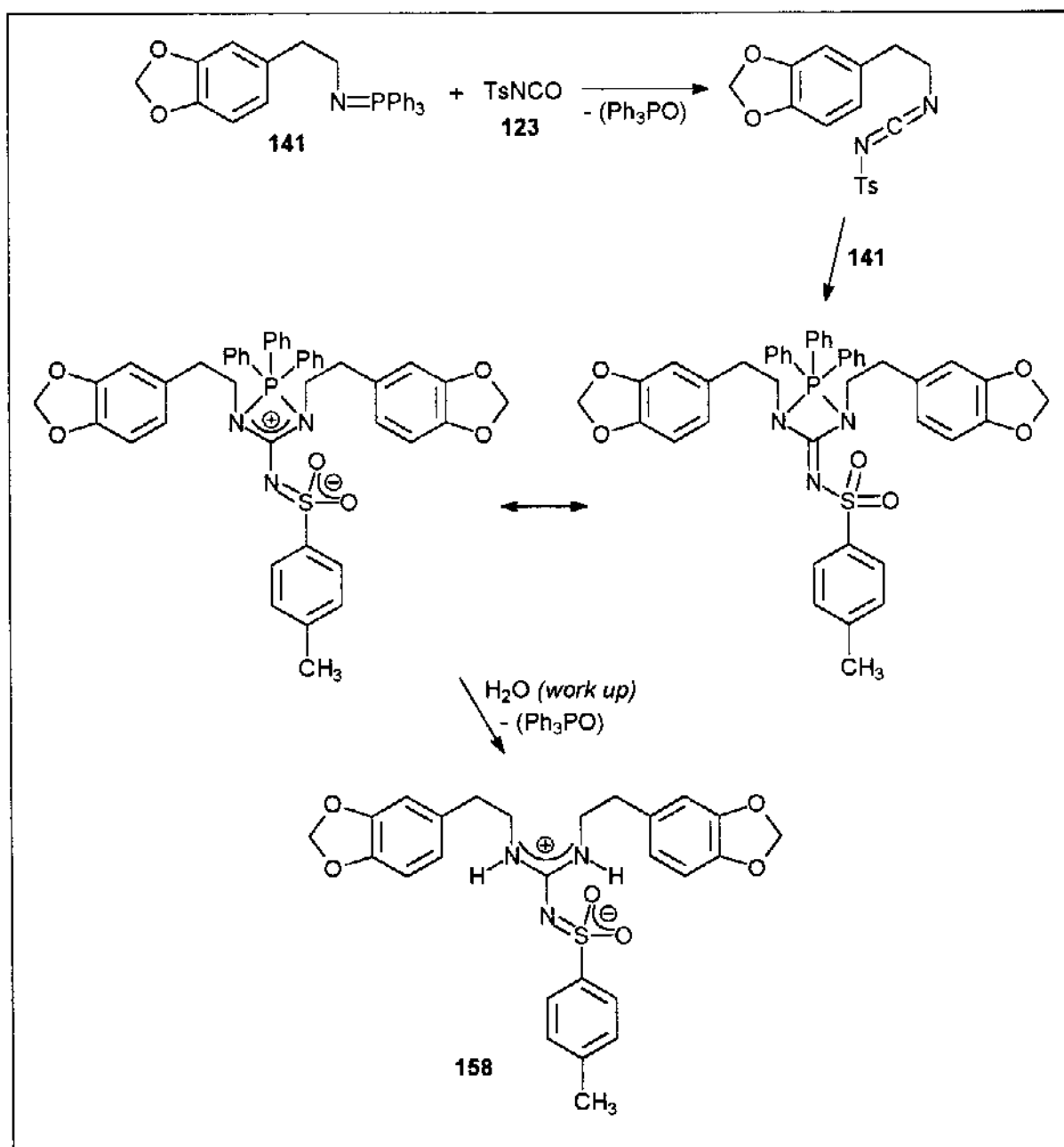


Esquema XC

A primeira explicação para a formação de **158** seria a presença de água no meio reacional, provocando a hidrólise de parte de **141** para produzir a amina **44**, a qual reagiria com a carbodiimida intermediária levando à formação da guanidina em questão (esquema XC). Entretanto, todas as reações foram conduzidas tomando-se o máximo de cuidado para que não fosse permitida a presença de umidade. Além disso, a

Resultados e Discussão

amina **44**, se presente no meio reacional, além de reagir com a carbodiimida intermediária para formar **158**, reagiria também com o isocianato **123** fornecendo a uréia correspondente (conforme item 3.3.1). Todavia, a formação dessa uréia não foi verificada em nenhum dos três procedimentos.



Esquema XCI

Uma segunda explicação para a formação de **158** foi idealizada, constando da reação do próprio iminofosforano **141** com a carbodiimida intermediária resultando um outro intermediário, guanidínico-fosforado, o qual ao ser exposto à umidade atmosférica durante o *work-up*, sofreu decomposição produzindo **158** (esquema XCI). Essa explicação está baseada nos seguintes aspectos:

i) alta nucleofilicidade de **141**: alquil-iminofosforanos, ao contrário de vinil- e aril-iminofosforanos, não podem deslocalizar a carga negativa do átomo de nitrogênio.

ii) alta eletrofilicidade tanto do isocianato de partida quanto da carbodiimida intermediária: embora o isocianato **123** deva ser mais reativo que a carbodiimida intermediária - uma vez que o oxigênio é mais eletronegativo que o nitrogênio - a diferença de reatividade entre esses dois compostos não deve ser alta o suficiente para fazer com que o iminofosforano **141** reaja apenas com o isocianato.

iii) formação de intermediário guanidínico-fosforado com possibilidade de deslocalização dos pares de elétrons livres dos átomos de nitrogênio até os átomos de oxigênio do grupo sulfonila.

Além desses aspectos é importante lembrar que a reação do isocianato **123** com o vinil-iminofosforano **122**, o qual é menos nucleofílico que **141**, deu origem à isoquinolina correspondente com excelente rendimento (esquema L).

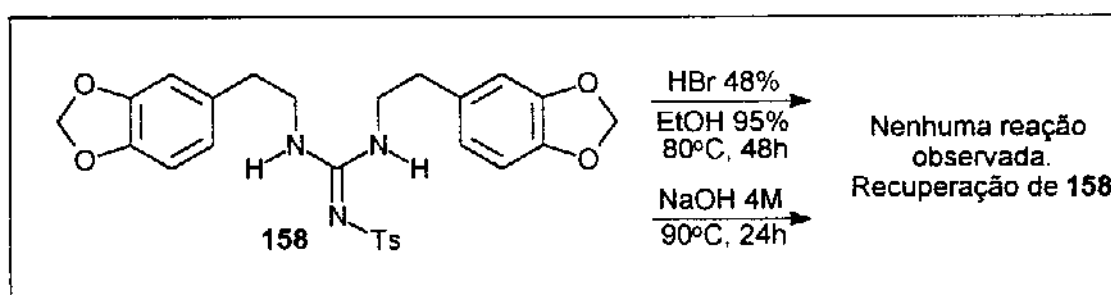
A reação entre um iminofosforano e uma carbodiimida intermediária formando um intermediário guanidínico-fosforado foi utilizada para explicar os produtos da reação entre um aril-iminofosforano e um óxido de benzonitrila.¹²⁸

A guanidina **158** não apresentou solubilidade significativa em solventes, como hexano, benzeno, tolueno, clorofórmio, metanol, acetona e água, mesmo com aquecimento. Solubilidade a quente foi verificada em acetonitrila, dimetilformamida e dimetilsulfóxido. A baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos comumente utilizados sugere estrutura *zwitteriônica* para **158** (esquema XCI).

As guanidinas costumam ser compostos de grande basicidade, que formam sais até mesmo pelo tratamento com ácidos fracos. Uma exceção a esse

Resultados e Discussão

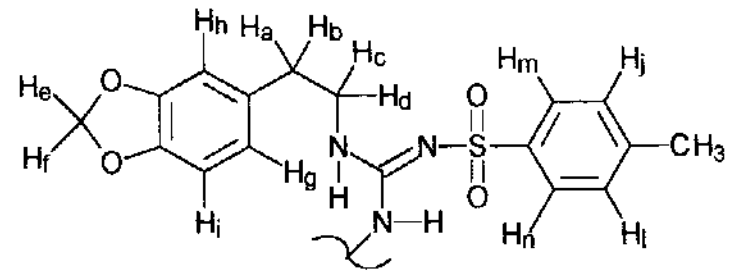
comportamento é a nitroguanidina, a qual forma sais apenas pelo tratamento com ácidos fortes.¹²⁹ A guanidina **158** não sofreu qualquer tipo de reação quando tratada com ácido bromídrico concentrado; nem mesmo foi verificada a formação do bromidrato correspondente. Esse fato comprova a deslocalização dos pares de elétrons do nitrogênio provocada pela presença do grupo tosila. A guanidina **158** também foi submetida ao tratamento com solução de hidróxido de sódio 4M, sendo que nesse caso também não foi observada a ocorrência de qualquer reação (esquema XCII).



Esquema XCII

O composto **158** foi caracterizado através de espectroscopia no infravermelho, RMN¹H, RMN¹³C e espectrometria de massas. A fórmula molecular foi comprovada através de espectrometria de massas de alta resolução. O espectro no infravermelho de **158**, E-38, mostrou absorções em 3353 e 3298 cm^{-1} , decorrentes de estiramentos de ligações N-H, sugerindo a existência de ligação de hidrogênio entre um dos grupos N-H e um dos oxigênios do grupo sulfonila. Em 1600 e 1580 cm^{-1} foram encontradas as absorções referentes ao estiramento de ligação C=N e ao acoplamento do estiramento de ligação C-N à deformação angular de ligação N-H, respectivamente. As bandas em 1338 e 1133 cm^{-1} foram atribuídas respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo SO_2 , entretanto, devido à grande quantidade de bandas nessas regiões, essas atribuições podem estar incorretas. Em 1246 e 1031 cm^{-1} foram encontradas as absorções relativas aos estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ do anel metilenodioxí. Em 1441 cm^{-1} foi encontrada a absorção atribuída à deformação angular de CH_2 da cadeia alifática.^{93,94,130}

Tabela XX: Dados de RMN¹H (300 MHz, CD₃SOCD₃) de 158.

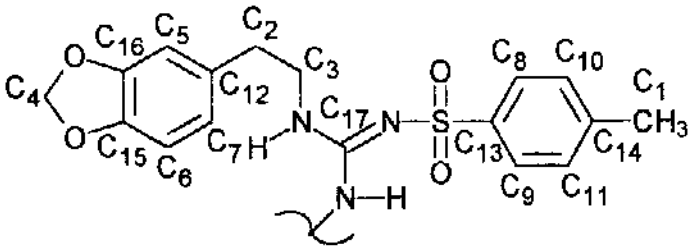
				
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)	com D ₂ O
CH ₃ -	s	2,34	-	sem alteração
H _a , H _b	t	2,57	³ J = 6,6	sem alteração
H _c , H _d	ℓ	3,25	-	t, ³ J = 6,6
H _e , H _f	s	5,96	-	sem alteração
H _g , H _h , H _i	m	6,45-6,80	-	sem alteração
-NH-	ℓ	7,13	-	não obs.
H _j , H _l	d	7,25	³ J = 8,2	sem alteração
H _m , H _n	d	7,52	³ J = 8,2	sem alteração

Os espectros de RMN¹H a 300 MHz de 158, E-39 e E-40, foram obtidos utilizando-se respectivamente, clorofórmio e dimetilsulfóxido deuterados como solvente. No espectro E-40, foi observada a presença de um singlete em 2,34 ppm, atribuído aos prótons metílicos. Parcialmente inserido nos sinais dos prótons residuais do dimetilsulfóxido deuterado, foi verificado um tripleto centrado em 2,57 ppm (³J = 6,6 Hertz), atribuído aos prótons metilênicos H_a e H_b (4 prótons). Esse tripleto pôde ser observado claramente a 2,65 ppm no espectro obtido com CDCl₃ (E-39). Os prótons H_c e H_d (4 prótons) deram origem a um sinal largo em forma de morro em 3,25 ppm, que se tornou um tripleto (³J = 6,6 Hertz) no espectro obtido com a adição de água deuterada. A ressonância dos prótons do grupo metilenodioxí, H_e e H_f (4 prótons), foi observada através do singlete em 5,96 ppm, enquanto que, os prótons aromáticos H_g, H_h e H_i (6 prótons), deram origem aos sinais entre 6,45 e 6,80 ppm (espectro de 2^a. ordem). No espectro E-39, os prótons H_g, H_h e H_i foram observados através dos dubletos em 6,52

Resultados e Discussão

ppm ($^3J = 7,5$ Hertz), 6,55 ppm ($^4J = 1,5$ Hertz) e 6,73 ppm ($^3J = 7,5$ Hertz), respectivamente. Em 7,25 e 7,52 ppm foram encontrados dois dubletos ($^3J = 8,2$ Hertz) atribuídos às ressonâncias dos prótons do grupo tosila H_j , H_l e H_m , H_n , respectivamente. Esses sinais foram encontrados em 7,21 e 7,69 ppm no espectro E-39. Os prótons guanidínicos N-H (2 prótons) foram observados como um sinal largo em 7,13 ppm, que desapareceu após a adição de óxido de deutério. No espectro com $CDCl_3$ (E-39), os prótons guanidínicos não foram observados, possivelmente devido à baixa concentração do composto nesse solvente (tabela XX).^{98,131}

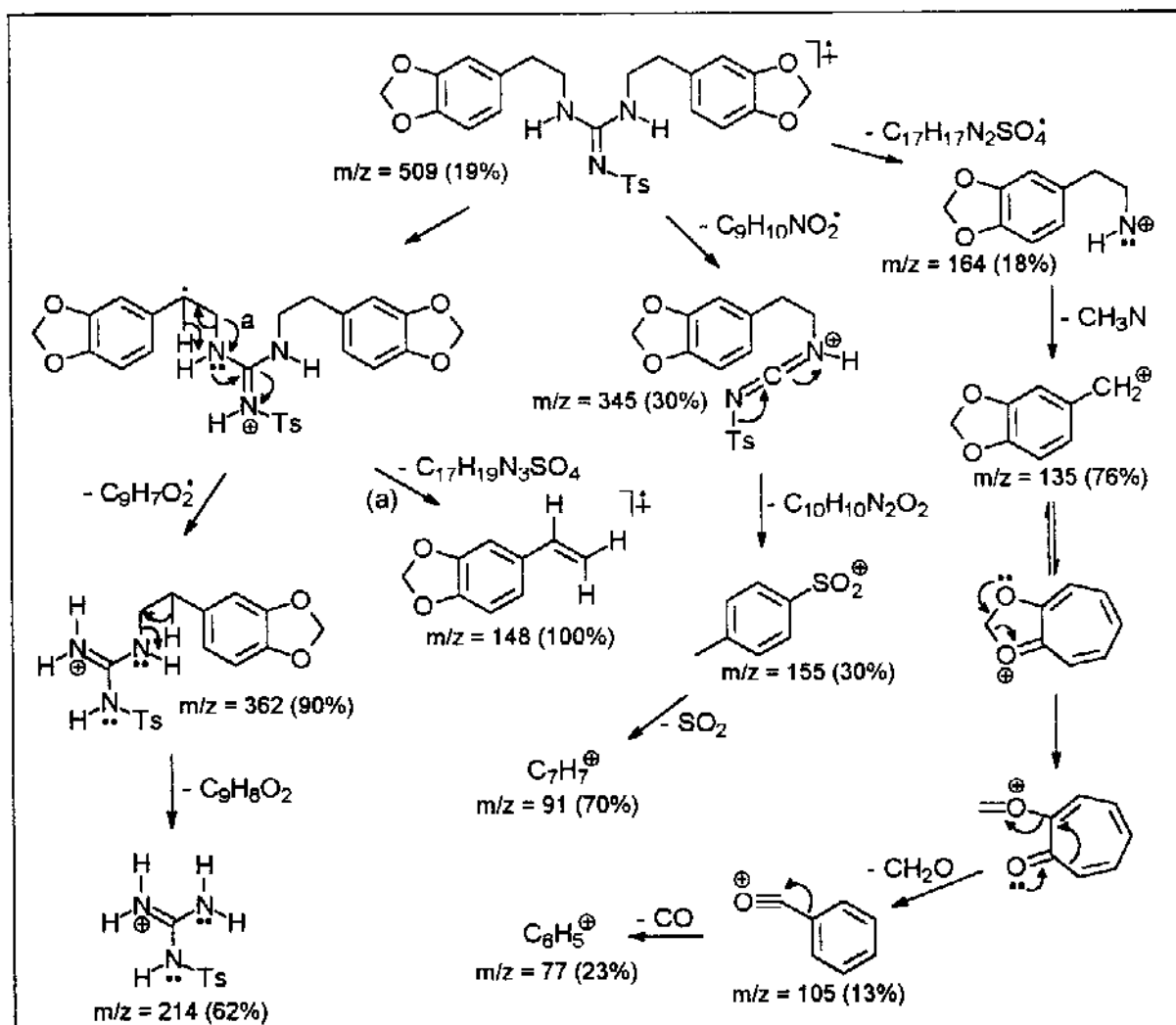
Tabela XXI: Dados de $RMN^{13}C$ (75,46 MHz, CD_3SOCD_3) de 158.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	20,95	+	C ₁₀ , C ₁₁	129,29	+
C ₂	34,53	-	C ₁₂	132,72	não obs.
C ₃	42,39	-	C ₁₃	141,45	não obs.
C ₄	100,93	-	C ₁₄	141,89	não obs.
C ₅	108,32	+	C ₁₅	145,94	não obs.
C ₆	109,25	+	C ₁₆	147,53	não obs.
C ₇	121,90	+	C ₁₇	155,12	não obs.
C ₈ , C ₉	125,71	+			

No espectro de $RMN^{13}C$ a 75,46 MHz de 158, E-41, foi observada a existência de quinze sinais. O sinal em 20,95 ppm foi decorrente da ressonância do carbono metílico, C₁, e aqueles em 34,53, 42,39 e 100,93 ppm foram originados por carbonos metilênicos - conforme o espectro de $RMN^{13}C$ -DEPT, E-42 - e atribuídos

Resultados e Discussão

respectivamente aos carbonos C_2 , C_3 e C_4 (6 carbonos no total). Os carbonos metínicos C_5 , C_6 e C_7 (6 carbonos ao todo) deram origem aos sinais em 108,32, 109,25 e 121,90 ppm, enquanto que, em 125,71 e 129,29 ppm foram observados os picos provenientes dos carbonos metínicos C_8 , C_9 e C_{10} , C_{11} , respectivamente. Os sinais encontrados em 132,72, 141,45, 141,89, 145,94 e 147,53 ppm foram decorrentes de carbonos não ligados a hidrogênios, uma vez que não apareceram no espectro de RMN¹³C-DEPT (E-42), e atribuídos aos carbonos C_{12} (2 carbonos), C_{13} , C_{14} , C_{15} (2 carbonos) e C_{16} (2 carbonos), respectivamente. O carbono guanidínico, C_{17} , ressonou em 155,12 ppm e também não foi observado no espectro E-42 (tabela XXI).¹⁰²



Resultados e Discussão

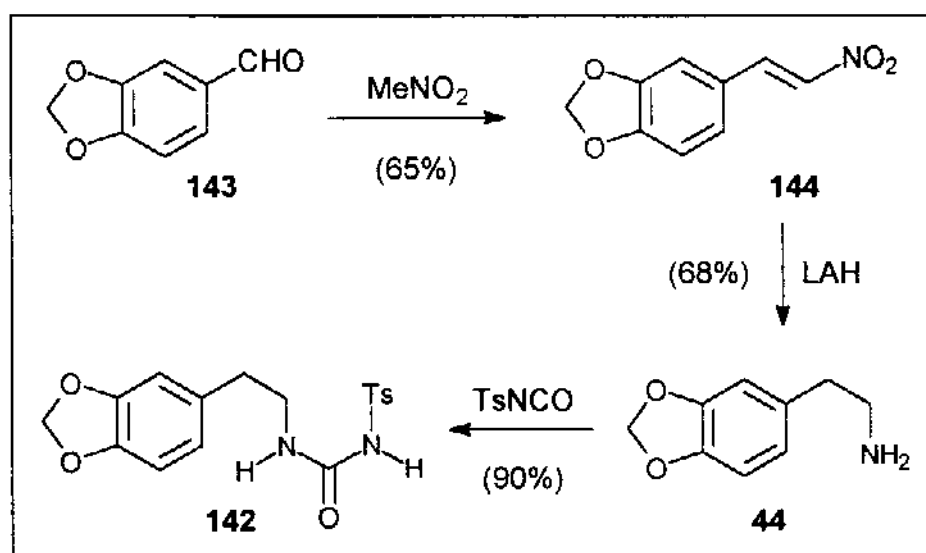
O espectro de massas de **158**, E-43, apresentou como pico base o cátion radicalar 3,4-metilenodioxi-estireno ($m/z = 148$), obtido através da perda da porção guanidínica do íon molecular ($m/z = 509$) que sofreu um rearranjo tipo McLafferty. O fragmento de $m/z = 362$ foi obtido através do íon molecular mediante rearranjo de dois átomos de hidrogênio (rearranjo de MacLafferty +1) (esquema XCIII).^{103,104}

3.3 Investigação da Reação Bischler-Napieralski de *N*-Homopiperonil-*N'*-(*p*-toluenossulfonil)-uréia (**142**)

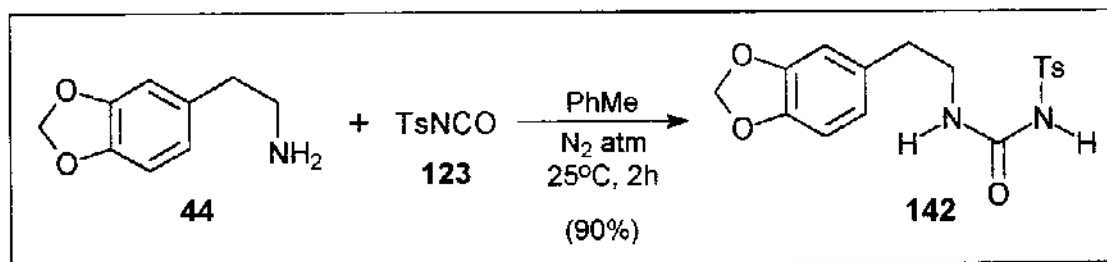
Essa parte do trabalho foi subdividida em dois tópicos: a preparação da *N*-homopiperonil-*N'*-(*p*-toluenossulfonil)-uréia (**142**); e a reação dessa uréia com $P_2O_5/POCl_3$.

3.3.1 Síntese da *N*-Homopiperonil-*N'*-(*p*-toluenossulfonil)-uréia (**142**)

A uréia **142** foi preparada em três etapas a partir do piperonal (**143**) (esquema XCIV).



Esquema XCIV



Esquema XCV

As duas primeiras etapas da preparação de **142** envolveram a conversão do piperonal (**143**) no nitroestireno **144** e posterior redução deste composto para se obter a amina **44** e já foram discutidas anteriormente. A reação da amina **44** com o isocianato de tosila (**123**) foi conduzida em tolueno anidro e atmosfera de nitrogênio. O rendimento da reação foi 90% (esquema XCV).¹³²

A uréia **142** foi caracterizada através dos espectros no infra-vermelho, de RMN¹H, RMN¹³C e de massas. O espectro no infra-vermelho, E-44, apresentou uma banda em 3340 cm⁻¹, referente ao estiramento de ligação N-H. Em 1672 e 1549 cm⁻¹ foram encontradas absorções atribuídas respectivamente ao estiramento da ligação C=O e ao acoplamento do estiramento de ligação C-N à deformação angular de ligação N-H. Os estiramentos assimétrico e simétrico do grupo SO₂ foram verificados em 1342 e 1166 cm⁻¹, respectivamente. As absorções em 1249 e 1036 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos de ligações C_{aril}-O e C_{alquil}-O do grupo metilenodioxí.^{94,130}

No espectro de RMN¹H a 300MHz de **142**, E-45, foi observado um singleto a 2,43 ppm referente aos prótons metílicos. Em 2,71 ppm foi encontrado um tripleto com constante de acoplamento de 6,9 Hertz, atribuído aos prótons metilênicos H_a e H_b. Os prótons H_c e H_d deram origem ao quarteto em 3,43 ppm (³J = 6,9 Hertz), devido ao acoplamento com os prótons H_a, H_b e H_e. No espectro obtido com adição de água deuterada, E-46, esse sinal tornou-se um tripleto com a mesma constante de acoplamento. Os hidrogênios do grupo metilenodioxí, H_e e H_f, deram origem ao singleto em 5,94 ppm. O dubleto de dubletes em 6,60 ppm foi atribuído ao próton H_h, acoplado aos prótons *orto* H_j (³J = 8,1 Hertz) e *meta* H_i (⁴J = 1,8 Hertz). O dubleto em 6,64 ppm (⁴J = 1,8 Hertz) foi

Resultados e Discussão

atribuído ao próton H_i e aquele em 6,74 ppm ($^3J = 8,1$ Hertz) ao próton H_j . Os prótons aromáticos do grupo tosila, H_l , H_m e H_n , H_o , deram origem aos dubletos em 7,28 e 7,66 ppm respectivamente, ambos com constantes de acoplamento de 8,4 Hertz. Os prótons ligados a nitrogênios, H_g e H_p , foram observados como um tripleto a 6,57 ppm ($^3J = 5,4$ Hertz) e um sinal largo em forma de morro a 8,90 ppm, respectivamente. Ambos sinais não foram observados no espectro com adição de óxido de deutério (E-46) (tabela XXII).^{95,98}

Tabela XXII: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **142**.

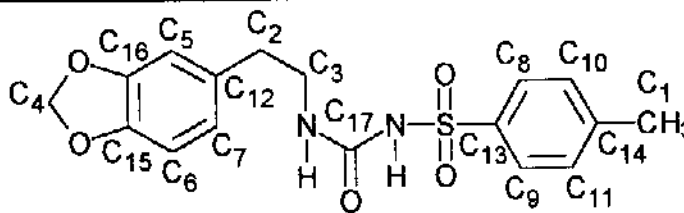
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)	com D ₂ O
CH ₃ -	s	2,43	-	sem alteração
H _a , H _b	t	2,71	$^3J = 6,9$	sem alteração
H _c , H _d	q	3,43	$^3J = 6,9$	t, $^3J = 6,9$
H _e , H _f	s	5,94	-	sem alteração
H _g	t	6,57	$^3J = 5,4$	não obs.
H _h	dd	6,60	$^3J = 8,1$; $^4J = 1,8$	sem alteração
H _i	d	6,64	$^4J = 1,8$	sem alteração
H _j	d	6,74	$^3J = 8,1$	sem alteração
H _l , H _m	d	7,28	$^3J = 8,4$	sem alteração
H _n , H _o	d	7,66	$^3J = 8,4$	sem alteração
H _p	l	8,90	-	não obs.

No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **142**, E-47, foi constatada a presença de quinze sinais. O sinal visto em 21,67 ppm foi causado pela ressonância do

Resultados e Discussão

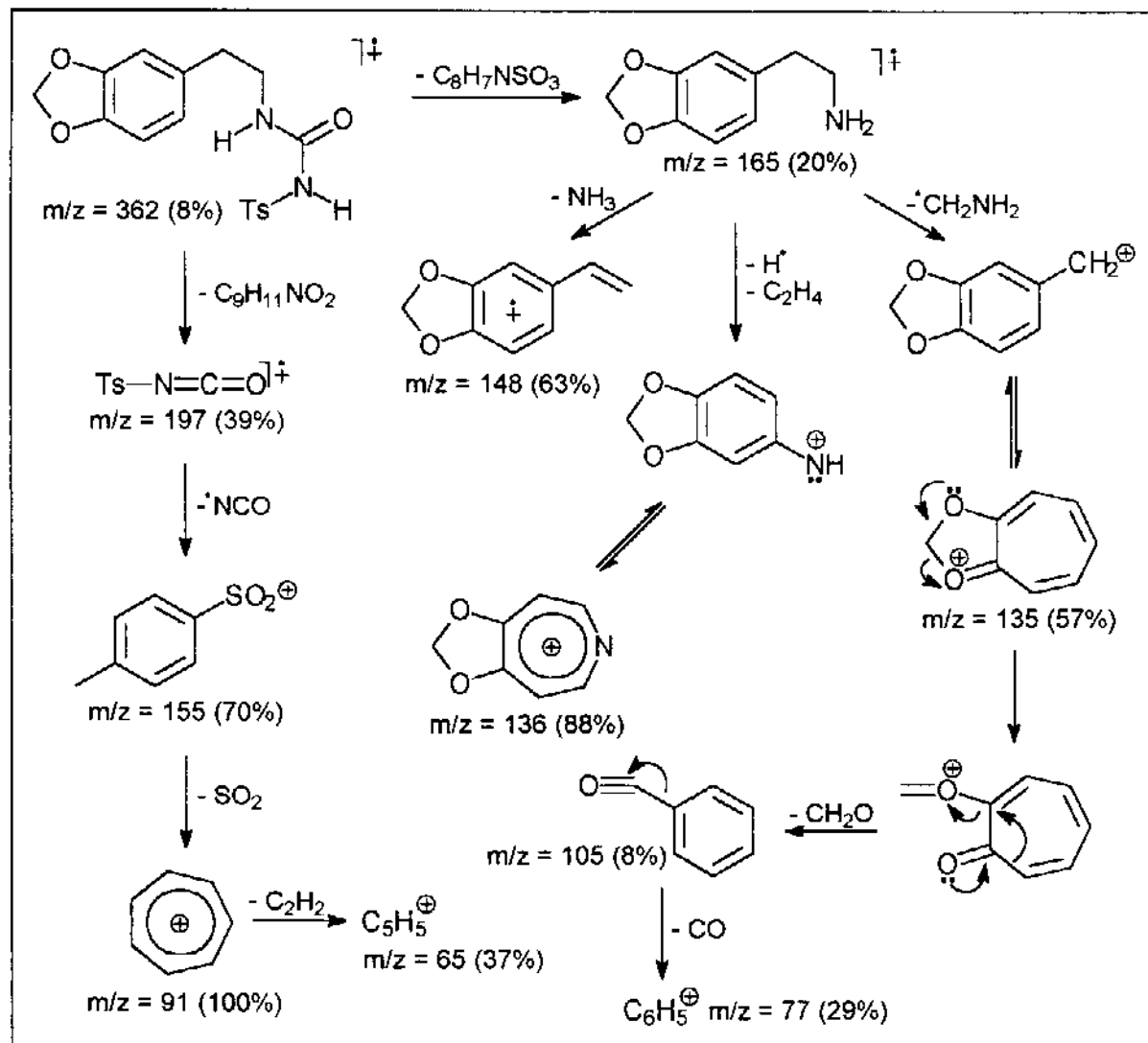
carbono metílico, C₁, e aqueles em 35,26, 41,75 e 101,12 ppm foram decorrentes de carbonos metilênicos - conforme observado no espectro de RMN¹³C-DEPT, E-48 - e atribuídos respectivamente aos carbonos C₂, C₃ e C₄. Os carbonos metínicos C₅, C₆ e C₇ deram origem aos sinais em 108,63, 109,23 e 121,89 ppm, enquanto que os carbonos metínicos do grupo tosila, C₈, C₉ e C₁₀, C₁₁, foram observados em 127,13 e 130,10 ppm, respectivamente. Os picos encontrados em 132,28, 136,91, 144,96, 146,55 e 148,12 ppm foram decorrentes de carbonos de multiplicidade CH₀ (E-48) e atribuídos aos carbonos C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅ e C₁₆, respectivamente. O carbono da função uréia, C₁₇, ressonou em 152,09 ppm (tabela XXIII).¹⁰²

Tabela XXIII: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) de **142**.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	21,67	+	C ₁₀ , C ₁₁	130,10	+
C ₂	35,26	-	C ₁₂	132,28	não obs.
C ₃	41,75	-	C ₁₃	136,91	não obs.
C ₄	101,12	-	C ₁₄	144,96	não obs.
C ₅	108,63	+	C ₁₅	146,55	não obs.
C ₆	109,23	+	C ₁₆	148,12	não obs.
C ₇	121,89	+	C ₁₇	152,09	não obs.
C ₈ , C ₉	127,13	+			

O espectro de massas de **142**, E-49, apresentou como pico base o cátion tropílio ($m/z = 91$). Os picos de $m/z = 165$ e $m/z = 197$ foram produzidos através da fragmentação do ion molecular ($m/z = 362$) com perdas de isocianato de tosila e de

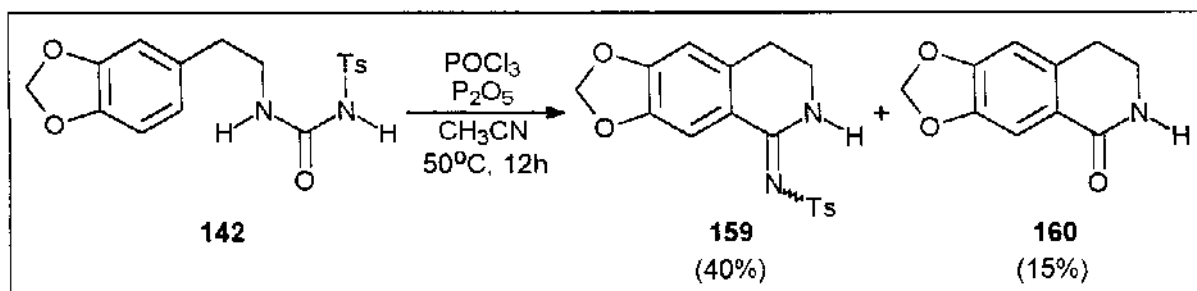
homopiperonilamina, respectivamente. Outros fragmentos importantes foram os cátions aza-tropílio de $m/z = 136$ e *p*-toluenossulfonila ($m/z = 155$) (esquema XCVI).^{103,133}



Esquema XCVI

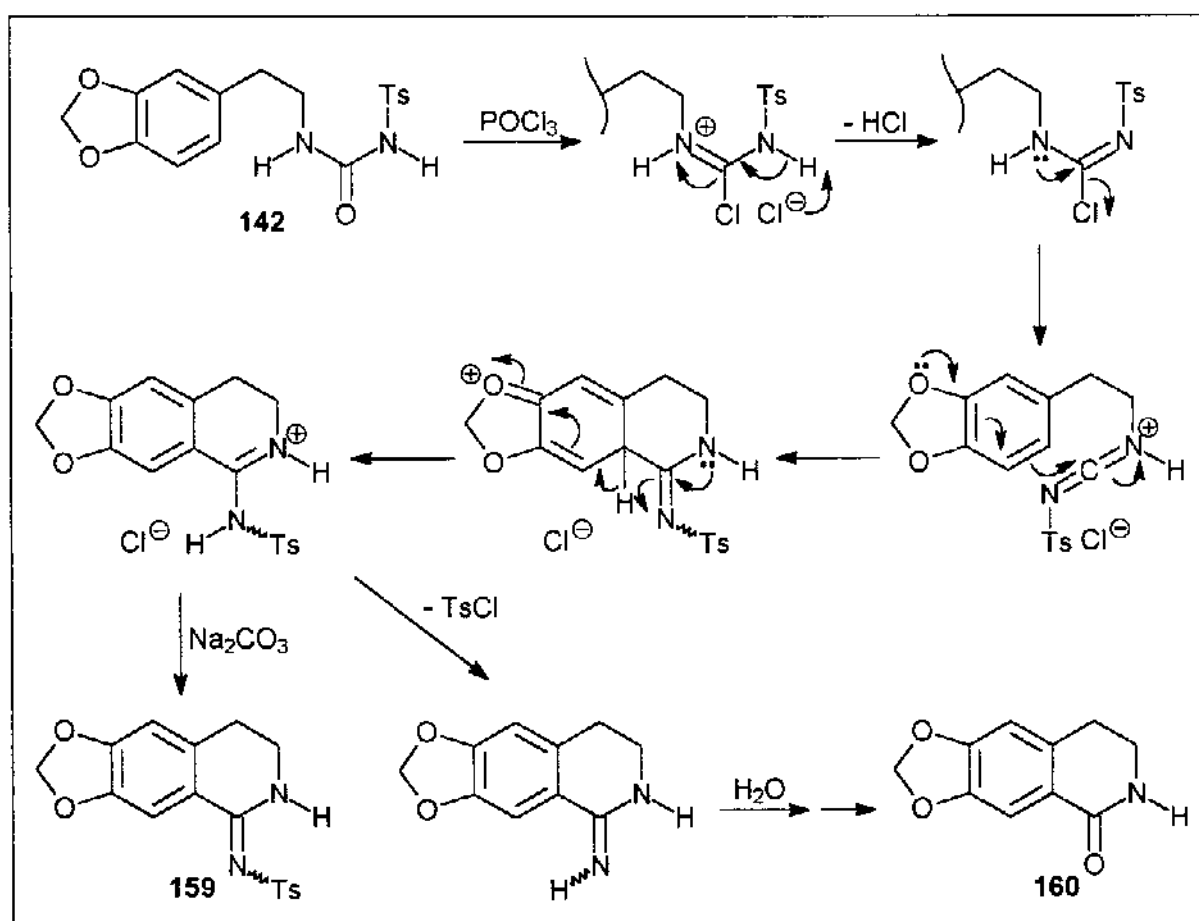
3.3.2 Reação de 142 com $P_2O_5/POCl_3$

A reação Bischler-Napieralski foi realizada tratando-se a uréia 142 com uma mistura de cloreto de fosforila e pentóxido de fósforo. Dessa reação foi obtida a 1-imino-isoquinolina 159 e a noroxiidrastinina (160), com rendimentos de 40% e 15% respectivamente (esquema XCVII).¹³²



Esquema XCVII

A sensibilidade de 142 e de 159 às condições fortemente ácidas empregadas na reação deve ser a causa do baixo rendimento obtido. O mecanismo proposto é semelhante àquele atualmente accito para a reação de amidas - que foi mostrado no esquema V - e envolve a formação de um intermediário carbodiimídico protonado (esquema XCVIII).



Esquema XCVIII

Resultados e Discussão

A formação da noroxiidrastinina (**160**), que é um alcalóide do grupo das isoquinolonas,^{134,135} deve ter ocorrido através do ataque do íon cloreto ao grupo sulfonila com formação de cloreto de tosila e da 1-imino-isoquinolina correspondente, seguido por hidrólise (esquema XCVIII).

Os compostos **138** e **159** são amidinas que podem se interconverter através de um equilíbrio tautomérico. No espectro de ressonância magnética nuclear de prótons não foi detectada a presença de **138**, sendo que o equilíbrio está completamente deslocado no sentido da amidina **159**. A explicação para esse fato deve estar nas formas canônicas dessas amidinas. Em **159**, a deslocalização eletrônica possibilita a ocorrência de uma carga negativa sobre o nitrogênio ligado ao grupo tosila (forma canônica **159-B**), enquanto que, em **138**, a deslocalização eletrônica deixa uma carga positiva sobre o nitrogênio ligado ao mesmo grupo (forma canônica **138-B**) (figura IX).

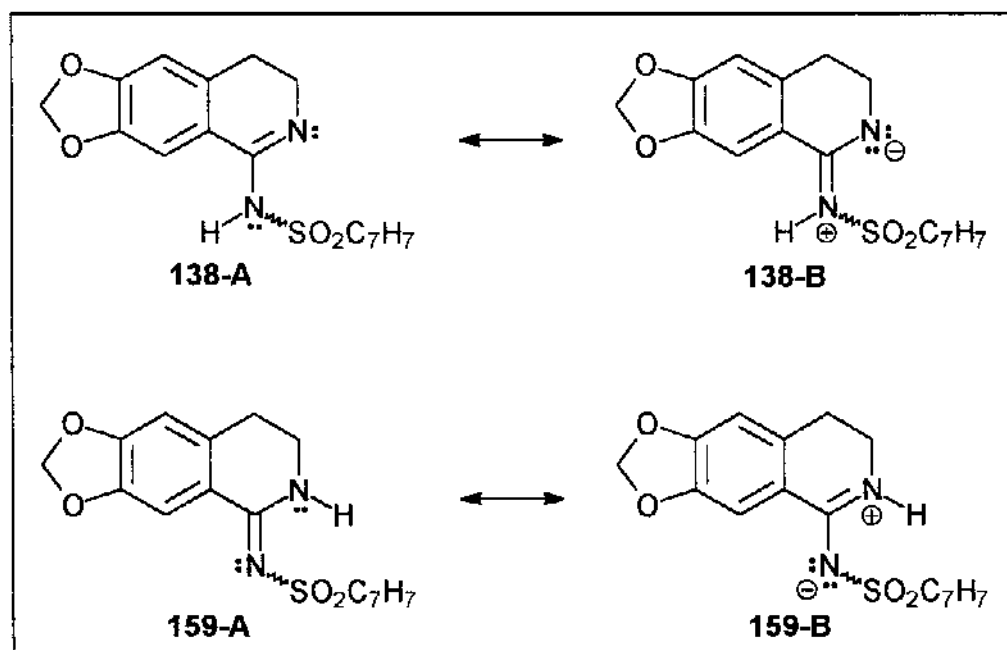
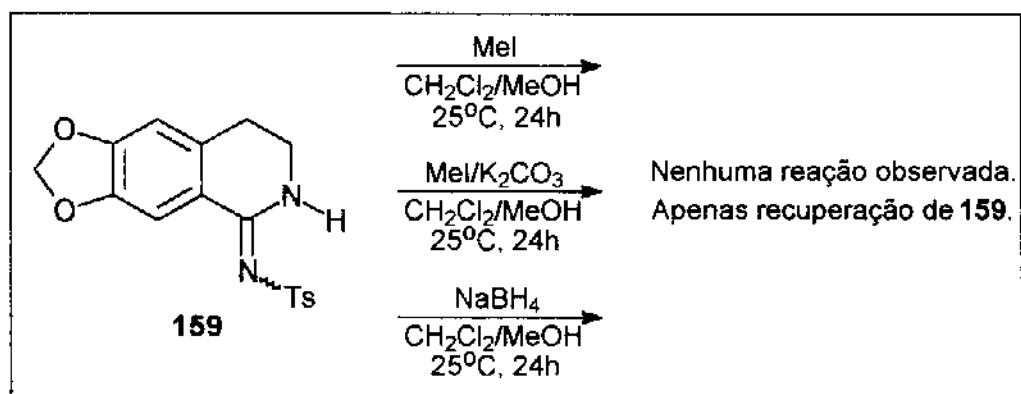


Figura IX

A obtenção de um derivado metílico da imino-isoquinolina **159** não foi possível através da reação com iodeto de metila à temperatura ambiente, mesmo com a adição de carbonato de potássio. Também não foi possível a redução da dupla ligação

Resultados e Discussão

com boroidreto de sódio à temperatura ambiente. Esses fatos demonstram que o sistema *N*-tosil-amidina apresenta reatividade menor que 1-alkil- ou 1-aryl-3,4-diidro-isoquinolinas, as quais são facilmente metiladas ou reduzidas nas condições descritas (esquema XCIX).^{22,23}



Esquema XCIX

A imino-isoquinolina **159** foi caracterizada através de espectroscopia no infra-vermelho, RMN¹H, RMN¹³C e espectrometria de massas, além dos espectros bidimensionais COSY e HETCOR. A noroxiidrastinina (**160**) foi caracterizada através dos espectros no infra-vermelho e de RMN¹H, e também pelo ponto de fusão.

No espectro no infra-vermelho de **159**, E-50, foi verificada uma banda em 3335 cm⁻¹ relativa ao estiramento da ligação N-H. Em 1584 cm⁻¹ foi observada uma banda forte atribuída ao estiramento da ligação C=N. As absorções em 1625 e 1503 cm⁻¹ foram atribuídas a estiramentos de ligações C=C de anel aromático. Em 1344 e 1130 cm⁻¹ foram verificadas absorções referentes respectivamente aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo SO₂. As bandas em 1263 e 1080 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos de ligações C_{aryl}-O e C_{alkyl}-O do grupo metilenodioxí.^{94,130}

O espectro de RMN¹H a 300 MHz de **159**, E-51, exibiu um singlete em 2,40 ppm, referente aos prótons metílicos. O tripleto encontrado em 2,86 ppm com constante de acoplamento de 6,9 Hertz foi atribuído aos prótons H_a e H_b, acoplados a H_c

Resultados e Discussão

e H_d. O tripleto de dubletos em 3,53 ppm foi atribuído aos prótons H_c e H_d, acoplados a H_a, H_b ($^3J = 6,9$ Hertz) e H_n ($^3J = 3,1$ Hertz). Esse sinal tornou-se um tripleto ($^3J = 6,9$ Hertz) no espectro obtido com a adição de óxido de deutério, E-52. Os prótons do grupo metilenodioxí, H_e e H_f, deram origem ao singlete em 5,98 ppm. Os singletos em 6,61 e 7,56 ppm foram atribuídos respectivamente aos prótons aromáticos H_g e H_j. Os prótons aromáticos do grupo tosila, H_h, H_i e H_l, H_m, produziram os dubletos em 7,26 e 7,87 ppm ($^3J = 8,1$ Hertz), respectivamente. O próton ligado ao nitrogênio, H_n, ressonou em 8,64 ppm como um sinal largo em forma de morro. Esse sinal esteve ausente no espectro obtido com a adição de água deuterada (E-52) (tabela XXIV).^{95,98}

Tabela XXIV: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de 159.

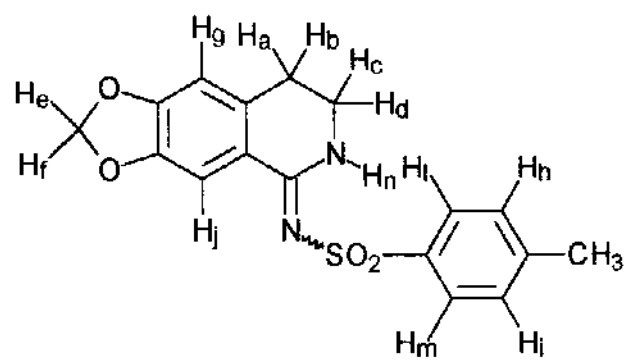
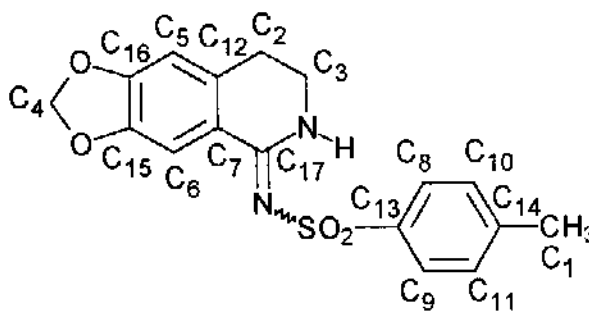
				
Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)	com D ₂ O
CH ₃ -	s	2,40	-	sem alteração
H _a , H _b	t	2,86	$^3J = 6,9$	sem alteração
H _c , H _d	td	3,53	$^3J = 6,9; ^3J = 3,1$	t, $^3J = 6,9$
H _e , H _f	s	5,98	-	sem alteração
H _g	s	6,61	-	sem alteração
H _h , H _i	d	7,26	$^3J = 8,1$	sem alteração
H _j	s	7,56	-	sem alteração
H _l , H _m	d	7,87	$^3J = 8,1$	sem alteração
H _n	l	8,64	-	não obs.

Tabela XXV: Dados de RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) de **159**.

					
Carbono	δ (ppm)	DEPT	Carbono	δ (ppm)	DEPT
C ₁	21,51	+	C ₁₀ , C ₁₁	129,44	+
C ₂	27,45	-	C ₁₂	134,20	não obs.
C ₃	40,12	-	C ₁₃	140,33	não obs.
C ₄	101,92	-	C ₁₄	142,70	não obs.
C ₅	107,60	+	C ₁₅	147,17	não obs.
C ₆	108,62	+	C ₁₆	151,83	não obs.
C ₇	121,70	não obs.	C ₁₇	158,74	não obs.
C ₈ , C ₉	126,38	+			

No espectro de RMN¹³C a 75,46 MHz de **159**, E-53, foram observados quinze sinais. O sinal em 21,51 ppm foi decorrente do carbono metílico, C₁. Os picos em 27,45, 40,12 e 101,92 ppm foram provenientes de carbonos metilênicos - conforme observado através do espectro de RMN¹³C-DEPT, E-54 - e foram atribuídos respectivamente aos carbonos C₂, C₃ e C₄. Os carbonos metínicos C₅ e C₆ ressonaram em 107,60 e 108,62 ppm, enquanto que, em 126,38 e 129,44 ppm foram verificados os sinais referentes às ressonâncias dos carbonos metínicos do grupo tosil, C₈, C₉ e C₁₀, C₁₁, respectivamente. Os outros sete picos foram provenientes de carbonos não ligados a hidrogênios, conforme observado no espectro E-54. Aqueles em 121,70, 134,20, 147,17 e

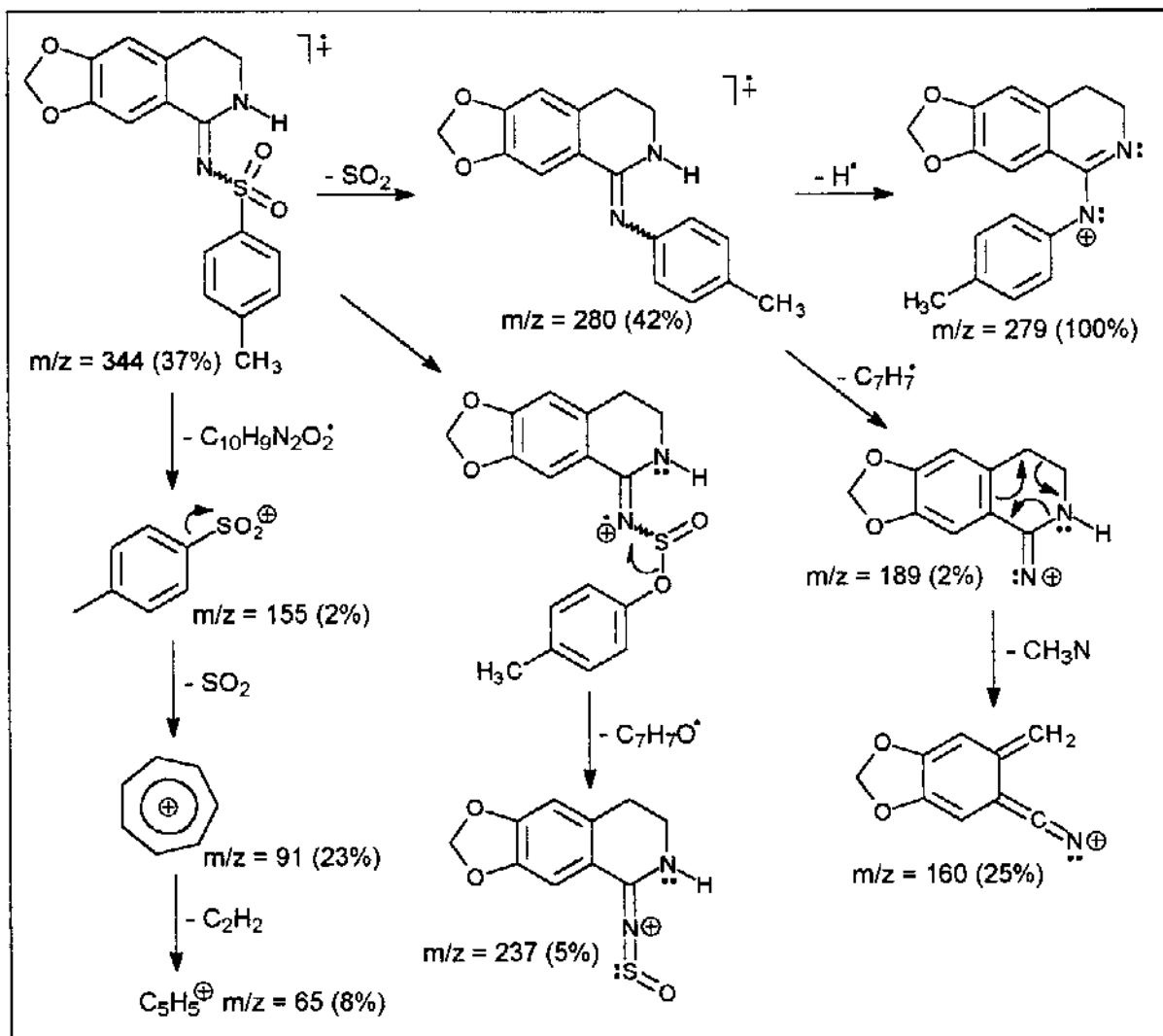
Resultados e Discussão

151,83 ppm foram atribuídos aos carbonos isoquinolínicos C₇, C₁₂, C₁₅ e C₁₆, enquanto que, aqueles em 140,33 e 142,70 ppm foram atribuídos aos carbonos do grupo tosila C₁₃ e C₁₄, respectivamente. O carbono amidínico, C₁₇, ressonou em 158,74 ppm (tabela XXV).¹⁰²

No espectro bidimensional de correlação homonuclear, COSY, E-55, foi observado que o tripleto em 2,86 ppm (H_a e H_b) estava correlacionado ao tripleto de dubletos em 3,53 ppm (H_c e H_d). Também foi verificada correlação entre o tripleto de dubletos e o sinal largo em 8,64 ppm (H_n). O dubleto em 7,26 ppm (H_h e H_i) mostrou correlação com o dubleto em 7,87 ppm (H_l e H_m). Esses dubletos também exibiram correlação com o singlete em 2,40 ppm (CH₃-), entretanto, os respectivos acoplamentos não foram observados no espectro E-51 em decorrência dos baixos valores das constantes de acoplamento. Outras correlações cujos acoplamentos não foram observados, foram aquelas entre o tripleto em 2,86 ppm (H_a e H_b) e o singlete em 6,61 ppm (H_g), e entre os singletos em 6,61 (H_g) e 7,56 ppm (H_j).¹³⁶

No espectro bidimensional de correlação heteronuclear, HETCOR, E-56, foi verificado que o singlete em 2,40 ppm (CH₃-) estava correlacionado ao sinal em 21,51 ppm (C₁). O tripleto em 2,86 ppm (H_a e H_b) e o tripleto de dubletos em 3,53 ppm (H_c e H_d) mostraram correlação respectivamente com os sinais em 27,45 (C₂) e 40,12 ppm (C₃). O singlete em 5,98 ppm (H_e e H_f) estava correlacionado ao pico em 101,92 ppm (C₄). Os singletos em 6,61 (H_g) e 7,56 ppm (H_j) foram correlacionados respectivamente aos sinais em 107,60 (C₅) e 108,62 ppm (C₆), enquanto que os dubletos em 7,26 (H_h e H_i) e 7,87 ppm (H_l e H_m) mostraram correlação com os sinais em 129,44 (C₁₀ e C₁₁) e 126,38 ppm (C₈ e C₉), respectivamente.¹³⁶

O espectro de massas de **159**, E- 57, mostrou a presença de poucos fragmentos. O pico base foi o fragmento de m/z = 279, proveniente do íon molecular (m/z = 344) após perdas de dióxido de enxofre e hidrogênio radicalar. Outros fragmentos importantes foram os de m/z = 91 e m/z = 160 (esquema C).¹⁰³



No espectro no infra-vermelho de **160**, E-58, foram observadas duas bandas em 3189 e 3050 cm^{-1} , atribuídas respectivamente ao estiramento de ligação N-H e à banda de combinação entre o estiramento de ligação C=O e a deformação angular de ligação N-H em amida *cis*. Em 1660 cm^{-1} foi observada uma banda forte atribuída ao estiramento da ligação C=O e em 1613 cm^{-1} foi verificada uma absorção referente ao estiramento de ligação C=C de anel aromático. Em 1480 cm^{-1} foi encontrada uma banda forte, decorrente da deformação angular de ligação N-H em amida *cis*. As bandas em 1261 e 1040 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos de ligações $\text{C}_{\text{aril}}-\text{O}$ e $\text{C}_{\text{alquil}}-\text{O}$ do grupo metilenodioxí.^{94,130,135}

Resultados e Discussão

O espectro de RMN¹H a 300 MHz de **160**, E-59, exibiu um tripleto em 2,88 ppm ($^3J = 6,7$ Hertz), decorrente da ressonância dos prótons metilênicos H_a e H_b, acoplados aos prótons H_c e H_d. O tripleto de dubletos centrado em 3,52 ppm foi atribuído aos prótons H_c e H_d e foi provocado pelo acoplamento com H_a e H_b ($^3J = 6,7$ Hertz) e H_h ($^3J = 2,6$ Hertz). Os prótons H_c e H_d originaram um tripleto ($^3J = 6,7$ Hertz) no espectro obtido com a adição de óxido de deutério, E-60. Em 6,00 ppm foi observado um singlete, o qual foi causado pela ressonância dos prótons do grupo metilenodioxí, H_e e H_f. Os singletos em 6,65 e 7,50 ppm foram atribuídos respectivamente aos prótons aromáticos H_g e H_i. O próton ligado ao nitrogênio, H_h, deu origem a um sinal largo em forma de morro em 7,27 ppm. Esse sinal esteve ausente no espectro obtido com a adição de água deuterada (E-60) (tabela XXVI).^{95,134}

Tabela XXVI: Dados de RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) de **160**.

Hidrogênio	mult.	δ (ppm)	J (Hertz)	com D ₂ O
H _a , H _b	t	2,88	$^3J = 6,7$	sem alteração
H _c , H _d	td	3,52	$^3J = 6,7; ^3J = 2,6$	t, $^3J = 6,7$
H _e , H _f	s	6,00	-	sem alteração
H _g	s	6,65	-	sem alteração
H _h	ℓ	7,27	-	não obs.
H _i	s	7,50	-	sem alteração

4. CONCLUSÕES

O trabalho realizado permitiu que fossem obtidas as seguintes conclusões:

i) o trifosgênio é um substituto vantajoso para o fosgênio na preparação de isocianatos. Ao contrário do fosgênio, que é um gás altamente tóxico, o trifosgênio é um composto sólido e assim sendo pode ser pesado precisamente. O isocianato de homopiperonila (**139**) foi facilmente obtido utilizando-se trifosgênio na reação com a homopiperonilamina (**44**) (item 3.1.1).

ii) a reação aza-Wittig entre o isocianato de homopiperonila (**139**) e a *N*-(*p*-toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (**140**) não ocorreu em virtude da baixa reatividade de **140**. Nesse composto, a carga negativa do nitrogênio sofre deslocalização eletrônica através do grupo sulfonila, impossibilitando o ataque nucleofílico ao isocianato **139** (item 3.1.3).

iii) a reação aza-Wittig entre **140** e dissulfeto de carbono para produzir o isotiocianato de tosila (**147**) também não aconteceu pela mesma razão mencionada (item 3.1.3).

iv) as reações de homopiperonilamina (**44**) com dicloro- ou dibromo-trifenilfosforano na presença de dois equivalentes de trietilamina não promoveu a formação da *N*-homopiperonil-trifenil-fosfinimina (**141**). A obtenção do cloreto **148** e do brometo de aminofosfônio **149** indica que uma base mais forte, como o amideto de sódio, é necessária para a conversão desses sais na fosfinimina desejada (item 3.2.1).

v) a reação Nef é muito útil por permitir que nitroalcanos sejam convertidos nos respectivos compostos carbonílicos. A rota sintética contendo a condensação com nitrometano, redução do nitroestireno e reação Nef é de grande utilidade na homologação de aldeídos. Essa seqüência foi aplicada com sucesso na conversão do piperonal (**143**) no álcool homopiperonílico (**152**) (item 3.2.2).

Conclusões

vi) a clivagem de epóxidos para formar aldeídos promovida pelo ácido periódico é uma reação alternativa à ozonólise e é de grande valor quando se deseja reduzir uma cadeia carbônica. O epoxi-safrol (**154**) foi transformado no homopiperonal (**56**) através dessa reação (item 3.2.2).

vii) a reação Mitsunobu representa uma alternativa elegante e eficaz para a conversão de álcoois nas azidas correspondentes. O método clássico envolve mesilação seguida por substituição nucleofílica. O reagente de Mitsunobu, trifetilfosfina/azodicarboxilato de dietila, permitiu a conversão do álcool **152** na azida de homopiperonila (**156**) em uma única etapa (item 3.2.2).

viii) a *N*-homopiperonil-trifenil-fosfinimina (**141**), obtida a partir da azida **156** mediante reação Staundinger, é um composto que sofre hidrólise facilmente através de simples exposição à umidade atmosférica. Esse é um comportamento típico de alquil-iminofosforanos (item 3.2.3).

ix) a reação aza-Wittig *in situ* entre a fosfinimina **141** e o isocianato de tosila (**123**) não produziu a 3,4-diidro-6,7-metilenodioxo-1-(*para*-toluenossulfonilamino)-isoquinolina (**138**), mas sim a *N,N*-di-homopiperonil-*N'*-(*para*-toluenossulfonil)-guanidina (**158**), em virtude da alta reatividade de **141**, a qual, por ser muito nucleofílica, reagiu com a carbodiimida intermediária impedindo a ciclização que levaria ao composto desejado (item 3.2.3).

x) a guanidina **158**, ao contrário da maioria das guanidinas, não é um composto de grande basicidade, sendo que, a formação do bromidrato correspondente não foi verificada nem mesmo sob condições de refluxo (item 3.2.3).

xi) a reação Bischler-Napieralski da *N*-homopiperonil-*N'*-(*p*-toluenossulfonil)-uréia (**142**) com pentóxido de fósforo e oxiclreto de fósforo forneceu 6,7-metilenodioxo-1,2,3,4-tetraidro-1-(*para*-toluenossulfonilimino)-isoquinolina (**159**). Embora seja possível a interconversão das amidinas **138** e **159** através de um equilíbrio tautomérico, a presença de **138** não foi verificada. A razão disso está na maior estabilidade de **159**, a qual possui forma canônica com a ocorrência de carga negativa no nitrogênio ligado ao grupo sulfonila. A noroxiidrastinina (**160**), obtida como um sub-

Conclusões

produto da reação, deve ter sido formada através de **159** pela eliminação de cloreto de toсила e subsequente hidrólise da 1-imino-isoquinolina correspondente (item 3.3.2).

xii) o sistema *N*-tosil-amidina, presente em **159**, é menos reativo que 1-alkil- ou 1-aryl-3,4-dihidro-isoquinolinas. A obtenção de um derivado metílico da imino-isoquinolina **159** não foi possível através de reação com iodeto de metila nem mesmo na presença de carbonato de potássio. Também não foi possível a redução da ligação dupla com boroidreto de sódio (item 3.3.2).

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Informações Gerais

Os solventes anidros foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura¹³⁷ e os reagentes utilizados foram obtidos da Aldrich Chemical Co.

As purificações em colunas cromatográficas foram efetuadas utilizando-se sílica gel 60 Merck (70-230 Mesh) ou sílica gel 60 Merck (230-400 Mesh), esta última para a técnica de cromatografia *flash*.¹³⁸ As purificações em cromatografias preparativas em camadas foram feitas utilizando-se sílica gel 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ Merck, enquanto que para as cromatografias em camadas delgadas (ccd) utilizou-se sílica gel 60 HF₂₅₄ Merck.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Fisher-Johns.

Os espectros na região de infra-vermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 Série FTIR.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de prótons foram obtidos em aparelhos Bruker AW-80 e Varian-Gemini-300 a 80 e 300 MHz respectivamente, utilizando-se tetrametilsilano como referência interna (deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) e constantes de acoplamento (J) em Hertz).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono-13 foram tomados em um aparelho Varian-Gemini-300 a 75,46 MHz, utilizando-se tetrametilsilano como referência interna (deslocamentos químicos (δ) são dados em partes por milhão (ppm) e constantes de acoplamento (J) em Hertz). Os deslocamentos químicos nos espectros de RMN¹³C-DEPT são denotados como (+) (CH₃ e CH) ou (-) (CH₂).

Os espectros de massas foram obtidos em um instrumento Varian MAT 311A (70 eV) ou em um aparelho Hewlett Packard GC/MS 5988A (70 eV).

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos por cortesia do Prof. R. A. Abramovitch, Clemson University, USA.

As análises elementares foram efetuadas em um aparelho Perkin-Elmer 2400 CHN.

5.2 Procedimento Experimental

5.2.1 3,4-Metilenodioxi- β -nitroestireno (144) ⁹⁰

Uma mistura de piperonal (3,00 g, 20,0 mmol), nitrometano (1,34 g, 22,0 mmol), acetato de amônio (0,78 g, 10,1 mmol) e ácido acético glacial (5,0 mL, 87,3 mmol) foi refluxada durante 1 hora e vertida ainda quente sobre água-gelo (100 mL) sob agitação magnética. Quando todo o gelo se fundiu, o produto foi filtrado por sucção e recristalizado com uma mistura de etanol absoluto e acetona (2:1 v/v) obtendo-se **144** (2,51 g, 65%) na forma de agulhas amarelas.

pf: 161-162°C (lit.,⁹⁰ pf 162°C).

IV (Nujol) cm^{-1} : 3117 (f), 2924 (F), 2853 (F), 1629 (F), 1603 (F), 1493 (F), 1456 (F), 1368 (m), 1334 (F), 1268 (F), 1246 (F), 1102 (m), 1033 (F), 968 (m), 922 (m), 834 (m), 818 (m), 734 (m), 628 (f), 594 (f), 548 (m), 522 (m), E-01.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 6,07 (s, 2 H), 6,88 (d, 1 H, $J = 8,1$), 7,00 (d, 1 H, $J = 1,7$), 7,09 (dd, $J = 8,1$, $J = 1,7$), 7,48 (d, 1 H, $J = 13,5$), 7,93 (d, 1 H, $J = 13,5$), E-02.

5.2.2 Homopiperonilamina (44) ^{96,97}

Para uma suspensão de hidreto de lítio e alumínio (1,49 g, 39,3 mmol) em éter anidro (60 mL) resfriada em banho de gelo, foi adicionada gota a gota sob agitação magnética uma solução de **144** (2,50 g, 12,9 mmol) em THF anidro (45 mL). A mistura foi refluxada durante 6 horas e resfriada à temperatura ambiente. O excesso de hidreto de lítio e alumínio foi destruído adicionando-se cuidadosamente uma solução saturada de sulfato de sódio. A mistura foi filtrada sob pressão reduzida e os sólidos lavados com éter (50 mL). O solvente foi evaporado, diclorometano (100 mL) foi adicionado e a solução obtida foi secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, a solução foi tratada com ácido clorídrico gasoso (Apêndice A) e o sólido formado foi filtrado. Recristalização com etanol absoluto e acetato de etila rendeu o cloridrato de **44**

Parte Experimental

puro (1,77 g, 68%). O cloridrato de **44**, ao contrário da amina livre, é estável e pode ser guardado sem a ocorrência de decomposição por oxidação. Quando necessária, a amina foi regenerada tratando-se o cloridrato com uma quantidade equivalente de solução de hidróxido de sódio 4M. Após extração com diclorometano, secagem com sulfato de magnésio e filtração, a homopiperonilamina (obtida com rendimento de 96% a partir do cloridrato) foi utilizada imediatamente.

pf (cloridrato): 211-213°C (lit.,⁹⁶ pf 213-214°C).

IV (Filme) cm^{-1} (amina livre): 3371(m), 3289 (m), 2925 (F), 2777 (m), 1852 (f), 1662 (m), 1607 (m), 1503 (F), 1488 (F), 1442 (F), 1361 (m), 1246 (F), 1188 (F), 1121 (m), 1098 (m), 1039 (F), 933 (F), 856 (m), 809 (F), 636 (m), 602 (m), 532 (f), **E-03**.

RMN¹H (80 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 1,3 (s, 2 H), 2,5-3,0 (m, 4 H), 5,9 (s, 2 H), 6,5-6,8 (m, 3 H), **E-04**.

5.2.3 Isocianato de Homopiperonila (139)⁹⁹

Para uma solução de **44** (0,938 g, 5,68 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética, uma solução de trifosgênio (0,564 g, 1,90 mmol) em tolueno anidro (5 mL). Durante a adição do trifosgênio, um precipitado branco se formou. A temperatura foi lentamente aumentada e mantida a 70°C durante 2 horas. A maior parte do precipitado se decompôs com liberação de cloreto de hidrogênio. A mistura reacional foi refluxada durante 16 horas e resfriada à temperatura ambiente. A solução foi decantada do resíduo sólido e o solvente cuidadosamente evaporado. O óleo obtido foi destilado a pressão reduzida para render **139** (0,606 g, 56%).

pe: 122-128°C/1 mmHg.

IV (Filme) cm^{-1} : 2956 (m), 2894 (m), 2779 (f), 2271 (F), 1846 (f), 1608 (f), 1504 (F), 1490 (F), 1444 (F), 1354 (m), 1287 (f), 1248 (F), 1192 (m), 1123 (m), 1100 (m), 1041 (F), 935 (m), 902 (m), 882 (f), 858 (f), 811 (m), 786 (m), 743 (f), 725 (f), 713 (f), 603 (m), 580 (m), 523 (f), **E-05**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,79 (t, 2 H, *J* = 6,8), 3,45 (t, 2 H, *J* = 6,8), 5,92 (s, 2 H), 6,65 (dd, 1 H, *J* = 7,7, *J* = 1,7), 6,68 (d, 1 H, *J* = 1,7), 6,75 (d, 1 H, *J* = 7,7), **E-06.**

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 37,45, 44,43, 101,19, 108,60, 109,22, 122,07, 122,15, 131,68, 146,84, 148,15, **E-07.**

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 37,45 (-), 44,43 (-), 101,19 (-), 108,60 (+), 109,22 (+), 122,15 (+), **E-08.**

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 191 (M⁺, 21), 136 (10), 135 (100), 105 (7), 79 (4), 78 (4), 77 (21), 56 (4), 51 (18), 50 (4), 43 (5), 39 (5), **E-09.**

5.2.4 Azida de *p*-Toluenossulfonila (146) ¹⁰⁵

Uma solução de azoteto de sódio (0,430 g, 6,61 mmol) em água (5 mL) foi adicionada gota a gota sob agitação magnética para uma solução de cloreto de tosila (1,00 g, 5,24 mmol) em etanol 95% (7 mL). Após 1 hora de agitação, a mistura foi vertida sobre água (25 mL) e o óleo obtido foi separado da fase aquosa e dissolvido em diclorometano (15 mL). A solução foi lavada com água (5 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado obtendo-se **146** (0,830 g, 80%).

IV (Filme) cm⁻¹: 3274 (f), 3067 (f), 2926 (f), 2344 (f), 2128 (F), 1924 (f), 1595 (m), 1495 (m), 1450 (m), 1371 (F), 1308 (m), 1298 (m), 1168 (F), 1120 (m), 1086 (m), 1041 (f), 1018 (f), 919 (f), 815 (m), 748 (F), 662 (F), 593 (F), 540 (F), **E-10.**

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,4 (s, 3 H), 7,4 (d, 2 H, *J* = 8,4), 7,8 (d, 2 H, *J* = 8,4), **E-11.**

5.2.5 *N*-(*p*-Toluenossulfonil)-trifenil-fosfinimina (140) ¹⁰⁶

Uma solução de **146** (0,660 g, 3,35 mmol) em benzeno anidro (3 mL) foi adicionada gota a gota para uma solução de trifenilfosfina (0,880 g, 3,35 mmol) em benzeno anidro (5 mL), sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética. A solução resultante foi aquecida em banho-maria a 60°C durante 30 minutos e resfriada. O sólido

Parte Experimental

formado foi coletado, lavado com benzeno anidro (5 mL) e secado sob pressão reduzida. O iminofosforano **140** foi obtido como um sólido branco amorfo (1,20 g, 83%).

pf: 185-187°C (lit. ~~186~~⁶⁵ pf 186-187°C).

IV (Nujol) cm^{-1} : 3060 (f), 2926 (F), 2854 (F), 1600 (f), 1482 (f), 1459 (m), 1440 (m), 1377 (f), 1266 (F), 1178 (m), 1152 (F), 1140 (F), 1113 (F), 1083 (m), 998 (f), 819 (m), 762 (m), 748 (m), 724 (F), 693 (m), 654 (m), 580 (m), 562 (F), 524 (F), E-12.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 2,29 (s, 3 H), 7,00 (d, 2 H, $J = 8,1$), 7,44 (td, 6 H, $J = 7,5$, $J = 3,3$), 7,50 (d, 2 H, $J = 8,1$), 7,57 (td, 3 H, $J = 7,5$, $J = 1,7$), 7,74 (dd, 6 H, $J = 13,1$, $J = 7,4$), E-13.

5.2.6 Estudo da Possibilidade de Obtenção da 3,4-Diidro-isoquinolina **138** Mediante Reação aza-Wittig entre **139** e **140** ⁷⁷

Uma solução de **139** (0,350 g, 1,83 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi adicionada gota a gota para uma solução de **140** (0,790 g, 1,83 mmol) em tolueno anidro (20 mL) a 5°C sob atmosfera de nitrogênio e com agitação magnética. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e então refluxada 16 horas. Uma alíquota do meio reacional foi retirada com uma pipeta de Pasteur e o solvente foi evaporado. Recristalização dessa amostra em tolueno-hexano (1:1) forneceu o iminofosforano de partida **140**, caracterizado através do ponto de fusão e do espectro na região de infra-vermelho. Os solventes do líquido-mãe foram evaporados obtendo-se o isocianato **139**, caracterizado através do espectro no infra-vermelho. A mistura reacional foi selada em ampola de vidro sob atmosfera de nitrogênio e colocada dentro de um protetor cilíndrico de ferro. O protetor foi fechado, colocado em estufa e mantido a 120°C durante 14 horas. A estufa foi resfriada à temperatura ambiente e a ampola foi aberta. O solvente foi evaporado e o resíduo recristalizado da mesma maneira descrita acima, obtendo-se quantitativamente o iminofosforano de partida. A evaporação dos solventes do líquido-mãe forneceu um óleo escuro viscoso, indicando a decomposição de **140**,

comprovada através do espectro no infra-vermelho, o qual não mais continha a absorção característica em 2271cm^{-1} .

5.2.7 Estudo da Possibilidade de Obtenção do Isotlocianato 147 através de 140 ¹⁰⁸

Para uma solução de **140** (0,345 g, 0,80 mmol) em tolueno anidro (10 mL) foi adicionado gota a gota dissulfeto de carbono anidro (0,24 mL, 4,0 mmol), à temperatura ambiente e com agitação magnética. A mistura foi refluxada durante 16 horas e resfriada à temperatura ambiente. Após a evaporação do solvente, o iminofosforano de partida foi recuperado quantitativamente e caracterizado através do ponto de fusão e dos espectros de ressonância magnética nuclear de prótons e de absorção na região de infra-vermelho.

5.2.8 Fosforilação de 44 com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{C}_2\text{Cl}_6$ ¹¹³

Para uma solução de **44** (0,600 g, 3,63 mmol) em acetonitrila anidra (30 mL) foram adicionados sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, trifenilfosfina (0,952 g, 3,63 mmol), trietilamina (1,1 mL, 7,26 mmol) e hexacloroetano (0,860 g, 3,63 mmol). A mistura foi refluxada durante 24 horas e resfriada à temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água gelada (5 mL) e o resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (15 mL) e secado rapidamente com sulfato de magnésio anidro. Após filtração do secante, acetato de etila (40 mL) foi adicionado e o sólido obtido foi filtrado e secado sob pressão reduzida. Caracterização desse composto revelou tratar-se do cloreto de aminofosfônio **148** (1,34 g, 80%). Não foi observada a formação do iminofosforano **141**.

pf: 191-194°C.

IV (Nujol) cm^{-1} : 2922 (F), 2853 (F), 1499 (m), 1485 (m), 1460 (F), 1438 (F), 1377 (m), 1240 (m), 1186 (m), 1112 (F), 1081 (m), 1031 (m), 997 (f), 927 (m), 810 (f), 754 (f), 724 (F), 689 (m), 545 (m), 527 (m), E-14.

Parte Experimental

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,96 (t, 2 H, *J* = 7,0), 3,22 (Q, 2 H, *J* = 7,0), 5,88 (s, 2 H), 6,46-6,65 (m, 3 H), 7,57-7,80 (m, 15 H), 8,00 (q, 1 H, *J* = 7,0), **E-15.**

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 37,04 (d, *J* = 7,0), 44,50 (d, *J* = 2,3), 100,94, 108,28, 109,70, 121,70 (d, *J* = 103,1), 122,60, 130,07 (d, *J* = 13,0), 132,65, 133,78 (d, *J* = 10,9), 134,96 (d, *J* = 3,2), 146,24, 147,65, **E-16.**

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 37,04 (-, d, *J* = 7,0), 44,50 (-, d, *J* = 2,3), 100,94 (-), 108,28 (+), 109,70 (+), 122,60 (+), 130,07 (+, d, *J* = 13,0), 133,78 (+, d, *J* = 10,9), 134,96 (+, d, *J* = 3,2), **E-17.**

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 427 (1), 426 (M⁺, 2), 425 (1), 292 (3), 291 (23), 290 (100), 289 (23), 278 (1), 277 (2), 276 (1), 263 (4), 262 (16), 261 (5), 186 (1), 185 (4), 184 (4), 183 (17), 182 (1), 170 (1), 154 (1), 152 (2), 135 (2), (109) (1), 108 (10), 107 (3), 105 (1), 77 (2), **E-18.**

AE: C₂₇H₂₅ClNO₂P: 461,925. **calc.:** C: 70,20, H: 5,45, N: 3,03.

obt.: C: 70,12, H: 5,22, N: 2,93.

5.2.9 Fosforilação de 44 com Ph₃P/CCl₄ ¹¹⁴

Para uma solução de 44 (0,600 g, 3,63 mmol) em diclorometano anidro (25 mL) foram adicionados sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, trifenilfosfina (1,00 g, 3,81 mmol) e tetracloreto de carbono anidro (0,37 mL, 3,81 mmol). A solução resultante foi refluxada durante 3 dias sob atmosfera de nitrogênio e resfriada à temperatura ambiente. Trietilamina (0,53 mL, 3,81 mmol) foi adicionada e a solução foi refluxada por mais 24 horas. O solvente foi evaporado, o sólido obtido foi lavado com água gelada (5 mL) e o resíduo foi recristalizado com diclorometano e acetato de etila. Caracterização desse composto através do ponto de fusão e do espectro no infravermelho, revelou tratar-se do cloreto de aminofosfônio **148** (1,33 g, 79%). Não foi observada a formação do iminofosforano **141**.

5.2.10 Fosforilação de 44 com $\text{Ph}_3\text{P}/\text{Br}_2$ ^{66,115}

Para uma solução de trifenilfosfina (0,952 g, 3,63 mmol) em benzeno anidro (30 mL) foi adicionada sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e refrigeração com banho de gelo, uma solução de bromo anidro (0,58 g, 3,63 mmol) em benzeno anidro (10 mL). Após 2 horas de agitação a 5°C, **44** (0,600 g, 3,63 mmol) e trietilamina (1,1 mL, 7,26 mmol) foram adicionados simultaneamente durante 10 minutos mantendo-se a refrigeração a 5°C. Assim que a adição terminou, a mistura foi agitada 2 horas a 25°C e refluxada durante 16 horas. O meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente e o sólido obtido foi filtrado, lavado com éter (10 mL) e com água gelada (5 mL). O sólido remanescente foi recristalizado com diclorometano e acetato de etila. Caracterização desse composto revelou tratar-se do brometo de aminofosfônio **149** (1,51 g, 82%). Todos os espectros de **149** foram idênticos àqueles obtidos para o cloreto de aminofosfônio **148**. Não foi observada a formação do iminofosforano **141**.

pf: 229-231°C.

IV (Nujol) cm^{-1} : 2922 (F), 2853 (F), 1499 (m), 1485 (m), 1460 (F), 1438 (F), 1377 (m), 1240 (m), 1186 (m), 1112 (F), 1081 (m), 1031 (m), 997 (f), 927 (m), 810 (f), 754 (f), 724 (F), 689 (m), 545 (m), 527 (m), ver **E-14**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 2,96 (t, 2 H, $J = 7,0$), 3,22 (Q, 2 H, $J = 7,0$), 5,88 (s, 2 H), 6,46-6,65 (m, 3 H), 7,57-7,80 (m, 15 H), 8,00 (q, 1 H, $J = 7,0$), ver **E-15**.

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 37,04 (d, $J = 7,0$), 44,50 (d, $J = 2,3$), 100,94, 108,28, 109,70, 121,70 (d, $J = 103,1$), 122,60, 130,07 (d, $J = 13,0$), 132,65, 133,78 (d, $J = 10,9$), 134,96 (d, $J = 3,2$), 146,24, 147,65, ver **E-16**.

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 37,04 (-, d, $J = 7,0$), 44,50 (-, d, $J = 2,3$), 100,94 (-), 108,28 (+), 109,70 (+), 122,60 (+), 130,07 (+, d, $J = 13,0$), 133,78 (+, d, $J = 10,9$), 134,96 (+, d, $J = 3,2$), ver **E-17**.

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 427 (1), 426 (M^+ , 2), 425 (1), 292 (3), 291 (23), 290 (100), 289 (23), 278 (1), 277 (2), 276 (1), 263 (4), 262 (16), 261 (5), 186

(1), 185 (4), 184 (4), 183 (17), 182 (1), 170 (1), 154 (1), 152 (2), 135 (2), (109) (1), 108 (10), 107 (3), 105 (1), 77 (2), ver E-18.

AE: C₂₇H₂₅BrNO₂P: 506,376. calc.: C: 64,04, H: 4,98, N: 2,77.

obt.: C: 64,59, H: 4,63, N: 2,61.

5.2.11 Tratamento do Brometo de Aminofosfônio 149 com NaNH₂

Amideto de sódio (0,020 g, 0,50 mmol) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética para uma suspensão de **149** (0,253 g, 0,50 mmol) em éter anidro (25 mL). A mistura foi agitada durante 14 horas à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio e o precipitado foi filtrado e lavado com diclorometano (25 mL). A fase orgânica foi evaporada fornecendo quantitativamente o brometo de aminofosfônio de partida. Não foi observada a formação do iminofosforano **141**.

5.2.12 2-(3,4-Metilenodioxi-fenil)-nitroetano (150) ¹¹⁷

Para uma mistura de **144** (1,33 g, 6,88 mmol), sílica-gel 60 (para cc, 21 g), 2-propanol (31,5 mL) e clorofórmio (170 mL), boroidreto de sódio (1,04 g, 27,5 mmol) foi adicionado em pequenas porções durante 15 minutos sob forte agitação magnética. Após terminada a adição, o meio reacional foi agitado durante 30 minutos e o excesso de boroidreto de sódio foi decomposto com solução de HCl 2M. A mistura foi filtrada e o sólido foi lavado com diclorometano (2 porções de 50 mL). A solução resultante da combinação das fases orgânicas foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se clorofórmio como eluente. O nitroetano **150** foi obtido como um sólido levemente amarelado (1,20 g, 89%).

rf: 0,40 (CHCl₃).

pf: 55-56°C (lit.,¹³⁹ pf 53-54°C).

IV (Nujol) cm^{-1} : 2922 (F), 2853 (F), 1609 (f), 1546 (F), 1501 (F), 1456 (F), 1434 (m), 1378 (m), 1363 (m), 1246 (F), 1185 (m), 1102 (m), 1042 (F), 1028 (m), 934 (m), 922 (m), 870 (m), 819 (m), 796 (m), 726 (f), 654 (m), 594 (f), **E-19.**

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 3,21 (t, 2 H, $J = 7,2$), 4,55 (t, 2 H, $J = 7,2$), 5,93 (s, 2 H), 6,65 (dd, 1 H, $J = 7,8$, $J = 1,8$), 6,68 (d, 1 H, $J = 1,8$), 6,75 (d, 1 H, $J = 7,8$), **E-20.**

5.2.13 Homopiperonal-dimetil-acetal (151) ¹¹⁹

Sódio metálico (0,15 g, 6,54 mmol) foi adicionado para metanol (10 mL) sob agitação magnética e banho de gelo. Quando todo o sódio reagiu, uma solução de **150** (1,16 g, 5,94 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionada gota a gota a 4°C. Após a adição, o meio reacional foi agitado durante 30 minutos na mesma temperatura e adicionado gota a gota para uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (1,30 mL, 24,4 mmol) e metanol (10 mL) resfriada a -10°C. Após a adição, a mistura foi agitada durante 1 hora a -10°C e vertida sobre diclorometano (40 mL). A fase orgânica foi lavada com água gelada (15 mL) e a fase aquosa obtida foi extraída com diclorometano (2 porções de 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Filtração e evaporação do solvente forneceu o dimetil-acetal cru, o qual foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se clorofórmio como eluente. O composto **151** foi obtido como um óleo incolor (1,10 g, 88%).

rf: 0,20 (CHCl₃).

IV (Filme) cm^{-1} : 2934 (F), 2832 (m), 1846 (f), 1609 (f), 1504 (F), 1491 (F), 1443 (F), 1356 (m), 1250 (F), 1188 (m), 1120 (F), 1041 (F), 976 (m), 936 (m), 861 (f), 810 (m), 776 (f), 643 (f), 622 (f), **E-21.**

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 2,83 (d, 2 H, $J = 5,6$), 3,34 (s, 6 H), 4,49 (t, 1 H, $J = 5,6$), 5,92 (s, 2 H), 6,65-6,77 (m, 3 H), **E-22.**

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 39,13, 53,22, 100,76, 105,36, 108,07, 109,81, 122,32, 130,70, 146,11, 147,55, **E-23.**

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 39,13 (-), 53,22 (+), 100,76 (-), 105,36 (+), 108,07 (+), 109,81 (+), 122,32 (+), **E-24.**

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 210 (M⁺,10), 179 (10), 149 (5), 135 (14), 121 (5), 105 (3), 77 (9), 75 (100), 51 (8), 47 (20), **E-25.**

AE: C₁₁H₁₄O₄: 210,244. **calc.:** C: 62,85, H: 6,71.

obt.: C: 63,23, H: 6,68.

5.2.14 Epoxi-safrol (154) ¹²⁰

Para uma solução de safrol (**153**) (2,00 g, 12,3 mmol) em clorofórmio (100 mL) foi adicionada gota a gota sob agitação magnética e refrigeração com banho de gelo, ácido peracético 32% (6,50 mL, 30,9 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 4 dias. A fase de clorofórmio foi separada e lavada com água (3 porções de 50 mL), solução de bicarbonato de sódio 10% (3 porções de 50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (3 porções de 50 mL). Após secagem com sulfato de sódio anidro e filtração, o solvente foi evaporado e o óleo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se inicialmente hexano como eluente e adicionando-se gradativamente clorofórmio até a concentração de 50% em hexano. O epóxido **154** (1,54 g, 70%) foi obtido como um óleo incolor. Parte do composto de partida (0,48 g, 24%) foi recuperado.

rf: 0,35 (CHCl₃/Hexano 50%).

IV (Filme) cm⁻¹: 2992 (m), 2904 (m), 2778 (f), 1846 (f), 1608 (f), 1503 (F), 1490 (F), 1443 (F), 1405 (m), 1360 (m), 1298 (f), 1248 (F), 1189 (m), 1123 (f), 1101 (m), 1038 (F), 969 (f), 927 (m), 835 (m), 809 (m), 788 (m), 768 (f), 752 (f), 636 (f), 600(f), 529 (f), **E-26.**

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 2,53 (dd, 1 H, $J = 5,0$, $J = 2,6$), 2,69-2,86 (m, 3 H), 3,06-3,13 (m, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 6,67-6,77 (m, 3 H), **E-27.**

5.2.15 Álcool Homopiperonílico (152) - Método I ¹¹⁹

Homopiperonal (56). Uma mistura de **151** (1,05 g, 4.99 mmol), diclorometano (10 mL) e solução de HCl 2M (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 porções de 10 mL), as fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado para fornecer o aldeído bruto (0,83 g).

IV (Filme) cm^{-1} : 2989 (f), 2899 (m), 2828 (f), 2727 (f), 1846 (f), 1722 (F), 1686 (m), 1606 (f), 1503 (F), 1490 (F), 1444 (F), 1405 (f), 1360 (m), 1247 (F), 1189 (m), 1122 (m), 1101 (m), 1039 (F), 927 (m), 895 (f), 863 (f), 811 (m), 602(f), **E-28.**

Álcool Homopiperonílico (152). O aldeído foi dissolvido em metanol (15 mL) e resfriado a 0°C. Boroidreto de sódio (0,19 g, 5,00 mmol) foi adicionado em pequenas porções durante 15 minutos sob agitação magnética. Após a adição, a mistura foi agitada 1 hora a 25°C e o excesso de boroidreto foi destruído utilizando-se solução de HCl 2M. O solvente foi evaporado em um evaporador rotativo e o resíduo foi tratado com água (15 mL) e extraído com diclorometano (3 porções de 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução obtida foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. Filtração e evaporação do solvente forneceu o álcool bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se inicialmente uma mistura de clorofórmio-hexano 50% como eluente e aumentando-se gradativamente a concentração de clorofórmio. O álcool **152** foi obtido como um óleo incolor (0,664 g, 80%). Além de **152** recuperou-se parte do acetal de partida (0,126 g, 12%).

rf: 0,10 (CHCl_3).

IV (Filme) cm^{-1} : 3371 (F), 2933 (m), 2884 (F), 1608 (f), 1503 (F), 1490 (F), 1442 (F), 1363 (f), 1247 (F), 1189 (m), 1122 (f), 1099 (m), 1040 (F), 936 (m), 853 (f), 809 (m), 724 (f), 637 (f), 604 (f), **E-29.**

RMN¹H (80 MHz, CDCl_3/TMS) δ : 1,9 (s, 1 H), 2,7 (t, 2 H, $J = 6,7$), 3,7 (t, 2 H, $J = 6,7$), 5,9 (s, 2 H), 6,5-6,9 (m, 3 H), **E-30.**

5.2.16 Álcool Homopiperonílico (152) - Método II ^{119,121}

Homopiperonal (56). Uma solução de ácido periódico (1,53 g, 6,73 mmol) em água (10 mL) foi adicionada a 45°C sob agitação magnética para **154** (1,20 g, 6,73 mmol) durante 10 minutos. A mistura foi agitada uma hora a 45°C, resfriada a temperatura ambiente e extraída com diclorometano (50 mL). O solvente foi evaporado e o óleo marrom obtido foi destilado sob pressão reduzida para render 2,12 g de **56**, caracterizado através do espectro na região de infra-vermelho.

pe: 92-94°C/0,5 mmHg.

Álcool Homopiperonílico (152). O aldeído foi reduzido com boroidreto de sódio da mesma maneira descrita no item 5.2.15. Após purificação por cromatografia em coluna (conforme item 5.2.15) obteve-se **152** (0,793 g, 71%) e recuperou-se parte do epóxido de partida (0,048 g, 4%). O produto foi caracterizado através dos espectros de ressonância magnética nuclear de prótons e de absorção na região de infra-vermelho.

5.2.17 Azida de Homopiperonila (156) - Método I ¹²²

Mesilato de Homopiperonila (155). Para uma solução de **152** (0,550 g, 3,31 mmol) em diclorometano anidro (15 mL), foram adicionados trietilamina (1,01 mL, 7,25 mmol) e cloreto de mesila (0,52 mL, 6,73 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, lavada com água gelada (10 mL) e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 porções de 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL) e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado rendendo o mesilato bruto **155** (0,768 g).

IV (Filme) cm⁻¹: 3020 (m), 2933 (m), 2902 (m), 1609 (f), 1504(F), 1490 (F), 1445 (m), 1352 (F), 1249 (F), 1173 (F), 1125 (f), 1102 (m), 1038 (F), 957 (F), 935 (m), 854 (m), 813 (m), 749 (f), 635 (f), 529 (m), **E-31**.

Parte Experimental

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 2,9 (s, 3 H), 3,0 (t, 2 H, $J = 7,6$), 4,3 (t, 2 H, $J = 7,6$), 5,9 (s, 2 H), 6,6-6,9 (m, 3 H), **E-32**.

Azida de Homopiperonila (156). O mesilato bruto foi dissolvido em dimetilformamida anidra (20 mL). Azoteto de sódio (0,442 g, 6,8 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com água gelada (10 mL) e extraído com diclorometano (3 porções de 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi lavada sucessivamente com solução de bicarbonato de sódio 1M (15 mL), água (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (15 mL) e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida fornecendo a azida bruta, que foi purificada por cromatografia em coluna utilizando-se uma mistura de clorofórmio-éter de petróleo 50% como eluente. A azida **156** foi obtida como um líquido incolor (0,537 g, 85%).

rf: 0,42 (CHCl₃/Éter Petróleo 50%).

IV (Filme) cm⁻¹: 2950 (m), 2892 (m), 2778 (f), 2101 (F), 1845 (f), 1608 (f), 1503 (F), 1490 (F), 1444 (F), 1359 (m), 1249 (F), 1190 (m), 1122 (f), 1100 (m), 1041 (F), 936 (m), 905 (f), 860 (f), 810 (m), 744 (f), 725 (f), 640 (f), 602 (f), **E-33**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 2,79 (t, 2 H, $J = 7,2$), 3,44 (t, 2 H, $J = 7,2$), 5,92 (s, 2 H), 6,66 (dd, 1 H, $J = 7,8$, $J = 1,8$), 6,69 (d, 1 H, $J = 1,8$), 6,75 (d, 1 H, $J = 7,8$), **E-34**.

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 34,90, 52,51, 100,90, 108,34, 109,05, 121,71, 131,75, 146,42, 147,82, **E-35**.

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ : 34,90 (-), 52,51 (-), 100,90 (-), 108,34 (+), 109,05 (+), 121,71 (+), **E-36**.

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 191 (M⁺, 19), 163 (3), 147 (2), 135 (100), 133 (11), 105 (11), 91 (4), 77 (27), 65 (5), 63 (6), 51 (29), **E-37**.

AE: C₉H₉N₃O₂: 191,202.

calc.: C: 56,54, H: 4,74, N: 21,98.

obt.: C: 56,87, H: 4,74, N: 21,35.

5.2.18 Azida de Homopiperonila (156) - Método II ¹²⁴

Uma solução de ácido hidrazóico 1,331M em benzeno (0,50 mL, 0,66 mmol) (Apêndice B) e uma solução de trifenilfosfina (0,157 g, 0,60 mmol) em THF anidro (10 mL) foram adicionadas sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, para uma solução de **152** (0,100 g, 0,60 mmol) em THF anidro (5 mL). Uma solução de azodicarboxilato de dietila (0,10 mL, 0,63 mmol) (Apêndice C) em THF (5 mL) foi adicionada e o meio reacional foi agitado 3 horas a 25°C. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se clorofórmio-éter de petróleo 50% como eluente. A azida **156** foi obtida como um líquido incolor (0,082 g, 71%) e caracterizada através dos espectros de absorção no infra-vermelho e de ressonância magnética nuclear de prótons.

5.2.19 Reação Staundinger entre 156 e Ph₃P ⁷⁷

Uma solução de trifenilfosfina (0,136 g, 0,52 mmol) em benzeno anidro (10 mL) foi adicionada sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética para uma solução de **156** (0,100 g, 0,52 mmol) em benzeno anidro (5 mL). Nitrogênio começou a se desprender imediatamente após o início da adição e a solução tornou-se amarela. O meio reacional foi agitado 14 horas a 25°C e o solvente foi evaporado. Cristais amarelos higroscópicos foram obtidos e se decompuseram rapidamente em contato com o ar. Recristalização com hexano do xarope formado, forneceu um composto branco caracterizado através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho como óxido de trifenilfosfina.

5.2.20 Reações Staundinger entre 156 e R₃P (R=Ph, MeO) e Subseqüente Reações *in situ* dos Iminofosforanos com Isocianato de *p*-Toluenossulfonila (123)

Procedimento I. Uma solução de trifenilfosfina (0,493 g, 1,88 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi adicionada gota a gota sob atmosfera de argônio, agitação

Parte Experimental

magnética e banho de gelo, para uma solução de **156** (0,359 g, 1,88 mmol) em tolueno anidro (10 mL). O meio reacional, que tornou-se amarelo com formação de nitrogênio, foi deixado a 25°C durante 15 horas.

Uma solução de isocianato de *p*-toluenossulfonila (**123**) (0,29 mL, 1,91 mmol) em tolueno (10 mL) foi adicionada gota a gota a -20°C. Um precipitado branco se formou e a mistura foi mantida a -20°C durante uma hora. Após agitação a 25°C durante 5 horas, o precipitado se dissolveu e o meio reacional foi refluxado durante 18 horas e resfriado à temperatura ambiente. Os cristais obtidos foram filtrados e o meio reacional foi concentrado para fornecer um segundo grupo de cristais, que foram recristalizados com acetonitrila e secados à pressão reduzida. Caracterização desses sólidos revelou que se tratavam do mesmo composto, a guanidina **158** (0,383 g, 80%). No resíduo viscoso obtido por evaporação total do solvente do meio reacional foi possível verificar a presença do isocianato de partida (através do espectro no infra-vermelho) e de óxido de trifenilfosfina, isolado por cromatografia preparativa em camadas utilizando-se clorofórmio como eluente (rf: 0,40). Nenhum outro composto pôde ser identificado.

pf: 191-192°C.

IV (Nujol) cm⁻¹: 3353 (m), 3298 (m), 1600 (F), 1580 (F), 1497 (m), 1466 (F), 1441 (F), 1410 (m), 1377 (m), 1338 (m), 1246 (F), 1205 (m), 1194 (m), 1182 (m), 1133 (F), 1080 (m), 1031 (m), 920 (m), 809 (m), 674 (m), 560 (m), 516 (m), **E-38**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,39 (s, 3 H), 2,65 (t, 4 H, *J* = 6,6), 3,28 (t, 4 H), 5,94 (s, 4 H), 6,52 (d, 2 H, *J* = 7,5), 6,55 (d, 2 H, *J* = 1,5), 6,73 (d, 2 H, *J* = 7,5), 7,21 (d, 2 H, *J* = 8,2), 7,69 (d, 2 H, *J* = 8,2), **E-39**.

RMN¹H (300 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) δ: 2,34 (s, 3 H), 2,57 (t, 4 H, *J* = 6,6), 3,25 (t, 4 H), 5,96 (s, 4 H), 6,45-6,80 (m, 6 H), 7,13 (t, 2 H), 7,25 (d, 2 H, *J* = 8,2), 7,52 (d, 2 H, *J* = 8,2), **E-40**.

RMN¹H (300 MHz, CD₃SOCD₃/TMS-D₂O) δ: 2,34 (s, 3 H), 2,57 (t, 4 H, *J* = 6,6), 3,25 (t, 4 H, *J* = 6,6), 5,96 (s, 4 H), 6,45-6,80 (m, 6 H), 7,25 (d, 2 H, *J* = 8,2), 7,52 (d, 2 H, *J* = 8,2), **E-40**.

Parte Experimental

RMN¹³C (75,46 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) δ: 20,95, 34,53, 42,39, 100,93, 108,32, 109,25, 121,90, 125,71, 129,29, 132,72, 141,45, 141,89, 145,94, 147,53, 155,12, **E-41.**

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) δ: 20,95 (+), 34,53 (-), 42,39 (-), 100,93 (-), 108,32 (+), 109,25 (+), 121,90 (+), 125,71 (+), 129,29 (+), **E-42.**

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 510 (10), 509 (M⁺, 19), 364 (19), 363 (53), 362 (90), 361 (20), 346 (6), 345 (30), 344 (19), 214 (62), 164 (18), 163 (9), 155 (30), 150 (13), 149 (74), 148 (100), 147 (41), 136 (29), 135 (76), 119 (14), 105 (13), 92 (12), 91 (70), 77 (23), 65 (13), **E-43.**

EMAR: C₂₆H₂₇N₃O₆S: calc.: 509,1621.

obt.: 509,1624.

Procedimento II. Uma solução do iminofosforano **141** foi preparada como descrito no Procedimento I através de uma solução de **156** (0,352 g, 1,84 mmol) em tolueno anidro (10 mL) e uma solução de trifetilfosfina (0,483 g, 1,84 mmol) em tolueno anidro (5 mL).

Argônio foi injetado no balão contendo a solução de **141** a qual foi adicionada gota a gota através de uma cânula para um balão contendo uma solução de **123** (0,28 mL, 1,84 mmol) em tolueno anidro (10 mL) refrigerado a -60°C. Um precipitado branco se formou e a suspensão foi agitada 2 horas a -30°C e 5 horas a 25°C. O meio reacional foi refluxado durante 18 horas e resfriado à temperatura ambiente. O *work-up* foi realizado da mesma maneira descrita no Procedimento I. Obteve-se a guanidina **158** (0,244 g, 52%), caracterizada através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho. Nenhum outro composto, além de óxido de trifetilfosfina e de **123**, pôde ser identificado no resíduo viscoso obtido através da evaporação total do solvente do meio reacional.

Procedimento III. Uma solução de trimetilfosfito previamente destilado (0,21 mL, 1,77 mmol) em tolueno anidro (5 mL) foi adicionada gota a gota sob atmosfera

Parte Experimental

de argônio, agitação magnética e banho de gelo, para uma solução de **156** (0,338 g, 1,77 mmol) em tolueno anidro (5 mL). A solução resultante foi deixada à temperatura de 25°C durante 15 horas sem que se verificasse qualquer mudança de coloração ou desprendimento de nitrogênio. O meio reacional foi então aquecido a 60°C durante 2 horas verificando-se a formação de nitrogênio.

A solução contendo o iminofosforano **157** foi resfriada a -60°C e uma solução de **123** (0,27 mL, 1,78 mmol) em tolueno (5 mL) foi adicionada. A suspensão formada foi agitada a -30°C por 2 horas e então a 25°C durante 5 horas. O meio reacional foi refluxado durante 18 horas e resfriado à temperatura ambiente. Após concentração do meio reacional, obteve-se a guanidina **158** (0,162 g, 36%) caracterizada através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho. Cromatografia preparativa do óleo residual utilizando-se clorofórmio como eluente permitiu a recuperação de parte da azida de partida (0,135 g, 40%). Além da azida, foi possível verificar a presença de **123** no resíduo da reação. Nenhum outro composto pôde ser identificado.

5.2.21 Tratamento da Guanidina 158 com HBr Aquoso

Para uma solução de HBr 48% (5 mL, 44,2 mmol) em álcool etílico 95% (5 mL) foi adicionado **158** (0,065 g, 0,127 mmol). A mistura foi aquecida a 80°C durante 48 horas e resfriada à temperatura ambiente. O precipitado formado foi filtrado e secado sob pressão reduzida, obtendo-se quantitativamente a guanidina de partida, caracterizada através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho.

5.2.22 Tratamento da Guanidina 158 com NaOH Aquoso

Para uma solução de NaOH 4M (10 mL, 40,0 mmol) foi adicionado **158** (0,065 g, 0,127 mmol). A mistura foi aquecida a 90°C durante 24 horas e resfriada à temperatura ambiente. O precipitado foi filtrado, lavado com água (5 mL) e secado sob pressão reduzida. Caracterização deste sólido através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho revelou tratar-se do composto de partida (0,062 g, 95%).

Parte Experimental

5.2.23 *N*-Homopiperonil-*N'*-(*p*-toluenossulfonil)-uréia (**142**)¹³²

Para uma solução de **44** (1,13 g, 6,84 mmol) em tolueno anidro (20 mL) foi adicionada gota a gota durante 20 minutos sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio, uma solução de **123** (1,03 mL, 6,84 mmol) em tolueno anidro (10 mL). A mistura foi agitada durante 2 horas a 25°C e cicloexano (50 mL) foi adicionado. O precipitado formado foi filtrado e recristalizado com uma mistura de benzeno e cicloexano fornecendo **142** (2,24 g, 90%) como um sólido branco amorfo.

pf: 129-131°C.

IV (Nujol) cm⁻¹: 3357 (m), 3340 (m), 2922 (F), 2854 (F), 1702 (m), 1672 (F), 1597 (f), 1549 (m), 1501 (m), 1463 (F), 1377 (F), 1342 (F), 1249 (F), 1190 (m), 1166 (F), 1090 (m), 1036 (m), 997 (f), 926 (f), 890 (f), 816 (f), 722 (m), 663 (f), 570 (m), 549 (m), **E-44**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,43 (s, 3 H), 2,71 (t, 2 H, *J* = 6,9), 3,43 (q, 2 H, *J* = 6,9), 5,94 (s, 2 H), 6,57 (t, 1 H, *J* = 5,4), 6,60 (dd, 1 H, *J* = 8,1, *J* = 1,8), 6,64 (d, 1 H, *J* = 1,8), 6,74 (d, 1 H, *J* = 8,1), 7,28 (d, 2 H, *J* = 8,4), 7,66 (d, 2 H, *J* = 8,4), 8,90 (t, 1 H), **E-45**.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS-D₂O) δ: 2,43 (s, 3 H), 2,71 (t, 2 H, *J* = 6,9), 3,43 (t, 2 H, *J* = 6,9), 5,94 (s, 2 H), 6,60 (dd, 1 H, *J* = 8,1, *J* = 1,8), 6,64 (d, 1 H, *J* = 1,8), 6,74 (d, 1 H, *J* = 8,1), 7,28 (d, 2 H, *J* = 8,4), 7,66 (d, 2 H, *J* = 8,4), **E-46**.

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 21,67, 35,26, 41,75, 101,12, 108,63, 109,23, 121,89, 127,13, 130,10, 132,28, 136,91, 144,96, 146,55, 148,12, 152,09, **E-47**.

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 21,67 (+), 35,26 (-), 41,75 (-), 101,12 (-), 108,63 (+), 109,23 (+), 121,89 (+), 127,13 (+), 130,10 (+), **E-48**.

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 362 (M⁺,8), 197 (39), 165 (20), 155 (70), 148 (63), 136 (88), 135 (57), 105 (8), 91 (100), 77 (29), 65 (37), 51 (24), **E-49**.

AE: C₁₇H₁₈N₂O₅S: 362,427. **calc.:** C: 56,35, H: 5,01, N: 7,73.

obt.: C: 57,09, H: 4,66, N: 7,79.

Parte Experimental

5.2.24 Reação Bischler-Napieralski de 142 com P₂O₅/POCl₃¹³²

Para uma solução de **142** (1,50 g, 4,14 mmol) em acetonitrila anidra (30 mL) foram adicionados sob agitação magnética, POCl₃ (1,93 mL, 20,7 mmol) e P₂O₅ (1,46 g, 10,3 mmol). A mistura foi aquecida a 50°C durante 12 horas e resfriada à temperatura ambiente. O meio reacional foi refrigerado com banho de gelo e diclorometano (50 mL) foi adicionado. Solução saturada de carbonato de sódio foi adicionada gota a gota sob agitação magnética até que o pH da solução chegasse a oito. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 porções de 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado e o sólido obtido foi purificado por cromatografia *flash*¹³⁸ utilizando-se uma mistura de acetato de etila e éter de petróleo 50% como eluente. Foram obtidas a imino-isoquinolina **159** (0,566 g, 40%) e a noroxiidrastinina (**160**) (0,122 g, 15%).

Composto 159:

rf: 0,32 (acetato de etila/éter de petróleo 50%).

pf: ~~153-155°C~~. 134-135°C

IV (Nujol) cm⁻¹: 3335 (F), 2923 (F), 2853 (F), 1625 (F), 1584 (F), 1503 (m), 1459 (F), 1422 (m), 1399 (m), 1377 (m), 1344 (m), 1318 (f), 1263 (F), 1240 (m), 1214 (f), 1171 (f), 1145 (m), 1130 (m), 1080 (F), 1031 (m), 920 (m), 850 (F), 815 (m), 721 (m), 698 (m), 670 (m), 570 (m), E-50.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,40 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H, *J* = 6,9), 3,53 (td, 2 H, *J* = 6,9, *J* = 3,1), 5,98 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H, *J* = 8,1), 7,56 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H, *J* = 8,1), 8,64 (ℓ, 1 H), E-51.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS-D₂O) δ: 2,40 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H, *J* = 6,9), 3,53 (t, 2 H, *J* = 6,9), 5,98 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 7,26 (d, 2 H, *J* = 8,1), 7,56 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H, *J* = 8,1), E-52.

Parte Experimental

RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 21,51, 27,45, 40,12, 101,92, 107,60, 108,62, 121,70, 126,38, 129,44, 134,20, 140,33, 142,70, 147,17, 151,83, 158,74, **E-53.**

RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 21,51 (+), 27,45 (-), 40,12 (-), 101,92 (-), 107,60 (+), 108,62 (+), 126,38 (+), 129,44 (+), **E-54.**

COSY: E-55.

HETCOR: E-56.

EM (IE, 70 eV) m/z (int. rel.): 345 (8), 344 (M⁺, 37), 281 (7), 280 (42), 279 (100), 237 (5), 189 (2), 172 (4), 161 (5), 160 (25), 155 (2), 131 (8), 120 (8), 102 (5), 91 (23), 77 (6), 65 (8), **E-57.**

EMAR: C₁₇H₁₆N₂O₄S: calc.: 344,0831.

obt.: 344,0832.

Composto 160:

rf: 0,10 (acetato de etila/éter de petróleo 50%).

pf: 185-188°C (lit., ¹³⁵ pf 182-183°C (metanol)).

IV (Nujol) cm⁻¹: 3189 (m), 3050 (m), 2924 (F), 2854 (F), 1660 (F), 1613 (m), 1480 (F), 1412 (m), 1396 (m), 1346 (m), 1309 (m), 1261 (F), 1241 (m), 1172 (f), 1137 (f), 1106 (m), 1040 (m), 943 (m), **E-58.**

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 2,88 (t, 2 H, *J* = 6,7), 3,52 (td, 2 H, *J* = 6,7, *J* = 2,6), 6,00 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), **E-59.**

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS-D₂O) δ: 2,88 (t, 2 H, *J* = 6,7), 3,52 (t, 2 H, *J* = 6,7), 6,00 (s, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), **E-60.**

5.2.25 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com Mel

Para uma solução de **159** (0,103 g, 0,299 mmol) em metanol (5 mL) e diclorometano (5 mL) foi adicionado gota a gota iodeto de metila (0,09 ml, 1,45 mmol) e a solução resultante foi agitada a 25°C durante 24 horas. O solvente foi evaporado e o

material de partida foi quantitativamente recuperado e caracterizado através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho.

5.2.26 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com MeI/K₂CO₃

O mesmo procedimento descrito no item 5.2.25 foi utilizado, adicionando-se carbonato de potássio (0,100 g, 0,724 mmol). Após a mistura ter sido agitada 24 horas a 25°C, o carbonato foi filtrado e o solvente evaporado, fornecendo o material de partida (0,097 g, 94%), novamente caracterizado através do ponto de fusão e do espectro no infra-vermelho.

5.2.27 Tratamento da Imino-isoquinolina 159 com NaBH₄

Para uma solução de 159 (0,190 g, 0,552 mmol) em diclorometano (5 mL) e metanol (5 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,053 g, 1,40 mmol). A suspensão foi agitada 24 horas a 25°C e o boroidreto de sódio foi destruído com solução de HCl 2M. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com diclorometano (3 porções de 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi concentrada. Após cromatografia preparativa em camadas utilizando-se acetato de etila/éter de petróleo 50% como eluente, recuperou-se 159 (0,184 g, 97%).

6. BIBLIOGRAFIA

- (1) Hoogewerff, S.; van Dorp, W. A. *Rec. Trav. Chim.* **1885**, *4*, 125.
- (2) Hesse, M. *Alkaloid Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1981; p. 32-43.
- (3) Shamma, M. *The Isoquinolinic Alkaloids - Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, 1972.
- (4) Collins, M. A. Em *The Alkaloids - Chemistry and Pharmacology*; Manske, R. H. F.; Brossi, A.; Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 21, p. 329-358.
- (5) Goldschmiedt, G. *Monatsh. Chem.* **1888**, *9*, 349, 762, 778.
- (6) Kametani, T. Em *The Total Synthesis of Natural Products*; ApSimon, J.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1977; Vol. 3, p. 1-272.
- (7) Cordell, G. A. *Introduction to Alkaloids - A Biogenetic Approach*; John Wiley & Sons: New York, 1981; p. 275-573.
- (8) Claret, P. A. Em *Comprehensive Organic Chemistry - The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*; Barton, D.; Ollis, W. D.; Ed.; Pergamon Press: New York, 1979; Vol. 4, p. 205-232.
- (9) Bischler, A.; Napieralski, B. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1903.
- (10) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. Em *Organic Reactions*; Adams, R.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1951; Vol. 6, p. 74-150.
- (11) Wiegrebe, W. *Arch. Pharm.* **1964**, *297*, 362.
- (12) Nystrom, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2544.
- (13) Ramirez, F. A.; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2781.
- (14) Vogel, A. I. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 5^a ed.; Longman Inc.: London, 1989; p. 781.
- (15) Ritchie, E. J. *Proc. Roy. Soc. N. S. Wales* **1945**, *78*, 147. *Chem. Abstr.* **1946**, *40*, 877.

Bibliografia

- (16) Dey, B. B.; Ramanatham, V. S. *Proc. Natl. Inst. Sci. India* **1943**, *9*, 193. *Chem. Abstr.* **1949**, *43*, 5025i.
- (17) Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279.
- (18) Larsen, R. D.; Reamer, R. A.; Corley, E. G.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6034.
- (19) McCoubrey, A.; Mathieson, D. W. *J. Chem. Soc.* **1949**, 696.
- (20) Sugasawa, S.; Shigehara, H. *Chem. Ber.* **1941**, *74*, 459.
- (21) Kametani, T.; Iida, H.; Kikuchi, T.; Mizushima, M.; Fukumoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 709.
- (22) Kubota, S.; Masui, T.; Fujita, E.; Kupchan, S. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 516.
- (23) Gellert, E.; Summons, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 5055.
- (24) Spath, E.; Burger, A. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 704.
- (25) Pictet, A.; Gams, A. *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 2943.
- (26) Pictet, A.; Gams, A. *Chem. Ber.* **1910**, *43*, 2384.
- (27) Dornow, A.; Petsch, G. *Arch. Pharm.* **1952**, *285*, 323. *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 2640a.
- (28) Rosenmund, K. W.; Nothnagel, M.; Riesenfeldt, H. *Chem. Ber.* **1927**, *60*, 392.
- (29) Fitton, A. O.; Frost, J. R.; Zakaria, M. M.; Andrew, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 889.
- (30) Brossi, A.; Teitel, S. *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1757.
- (31) Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. In *Organic Reactions*; Adams, R., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1951; Vol. 6, p. 151-190.
- (32) Pictet, A.; Spengler, T. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 2030.
- (33) Decker, H.; Becker, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, *395*, 342.
- (34) Helfer, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 945.
- (35) Weinbach, E. C.; Hartung, W. H. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 676.
- (36) Buck, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1769.

Bibliografia

- (37) Ishiwata, S.; Itakura, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 896.
- (38) Kondo, T.; Tanaka, S. *J. Pharm. Soc. Japan* **1930**, *50*, 923. *Chem. Abstr.* **1931**, *25*, 515.
- (39) Ide, W. S.; Buck, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 726.
- (40) Chakravarti, S. N.; Vaidyanathan, N. A.; Venkatasubban, A. *J. Indian Chem. Soc.* **1932**, *9*, 573. *Chem. Abstr.* **1933**, *27*, 1887.
- (41) Schopf, C.; Salzer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1940**, *544*, 1.
- (42) Hahn, G.; Schales, O. *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 24.
- (43) Kametani, T.; Fukumoto, K.; Agui, H.; Yagi, H.; Kigasawa, K.; Sugahara, H.; Hiiragi, M.; Hayasaka, T.; Ishimaru, H. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 112.
- (44) Kametani, T.; Shibuya, S.; Satoh, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 953.
- (45) Falco, M. R.; de Vries, J. X.; Mann, G. Z. *Chem.* **1973**, *13*, 56.
- (46) Gensler, W. J. In *Organic Reactions*; Adams, R., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1951; Vol. 6, p. 191-206.
- (47) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1893**, *14*, 116.
- (48) Fritsch, P. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 419.
- (49) Fritsch, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1895**, *286*, 1.
- (50) Woodward, R. B.; Doering, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860.
- (51) Pomeranz, C. *Monatsh. Chem.* **1894**, *15*, 299.
- (52) Schlittler, E.; Müller, J. *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 914.
- (53) Bobbitt, J. M.; Kiely, J. M.; Khanna, K. L.; Ebermann, R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2247.
- (54) Bobbitt, J. M.; Roy, D. N.; Marchand, A.; Allen, C. W. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2225.
- (55) Grethe, G.; Lee, H. L.; Uskokovic, M.; Brossi, A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 494.
- (56) Finkelstein, J.; Brossi, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 315.
- (57) Grewe, R.; Mondon, A. *Chem. Ber.* **1948**, *81*, 279.

Bibliografia

- (58) Harcourt, D. N.; Waigh, R. D. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 967.
- (59) Bather, P. A.; Smith, J. R. L.; Norman, R. O. C. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3060.
- (60) Kametani, T.; Shibuya, S.; Seino, S.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4146.
- (61) Staundinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635.
- (62) Staundinger, H.; Hauser, E. *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 861.
- (63) Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- (64) Johnson, A. W. *Ylid Chemistry*; Academic Press: New York, 1966; p. 217-247.
- (65) Horner, L.; Oediger, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 627, 142.
- (66) Zimmer, H.; Singh, G. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 483.
- (67) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297.
- (68) Gololobov, Y. G.; Zhmurova, I. N.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1981**, 37, 437.
- (69) Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Jiricny, J.; Meidine, M. F. *Synthesis* **1980**, 295.
- (70) Zimmer, H.; Jayawant, M.; Gutsch, P. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2826.
- (71) Zbiral, E. In *Organophosphorus Reagents for Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G.; Ed.; Academic Press: London, 1979; p. 223-268.
- (72) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353.
- (73) Molina, P.; Vilaplana, M. J. *Synthesis* **1994**, 1197.
- (74) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Alarcón, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 379.
- (75) Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 4175.
- (76) Molina, P.; Arques, A.; Alías, A.; Vinader, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4401.

Bibliografia

- (77) Molina, P.; Fresneda, P. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1819.
- (78) Moretto, A. L. *Tese de Mestrado*; Universidade Estadual de Campinas: Campinas, 1992.
- (79) Rodrigues, J. A. R.; Moretto, A. L. *J. Chem. Research (S)* **1993**, 24.
- (80) Saito, T.; Nakane, M.; Endo, M.; Yamashita, H.; Oyamada, Y.; Motoki, S. *Chem. Lett.* **1986**, 135.
- (81) Carrasco Leiva, G. *Tese de Mestrado*; Universidade Estadual de Campinas: Campinas, 1991.
- (82) Rodrigues, J. A. R.; Leiva, G. C.; de Sousa, J. D. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 59.
- (83) Hickey, D. M. B.; Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 776.
- (84) Hickey, D. M. B.; Mackenzie, A. R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 921.
- (85) de Sousa, J. D. F. *Tese de Doutorado*; Universidade Estadual de Campinas: Campinas, 1994.
- (86) Cassels, B. K.; Cavé, A.; Davoust, D.; Hocquemiller, R.; Rasamizafy, S.; Tadic, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1481.
- (87) Rasamizafy, S.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Fournet, A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 674.
- (88) Abramovitch, R. A.; Jeyaraman, R. *Em Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility*; Scriven, E. F. V.; Ed.; Academic Press: Orlando, 1984; p. 297-357.
- (89) Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 3039.
- (90) Vogel, A. I. *op. cit.*; p. 1035-1036.
- (91) March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*; 4^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1992; p. 945-951.

- (92) House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*; 2^a ed.; The Benjamin/Cummings Publ. Co.: Menlo Park, CA, 1972; p. 632-653.
- (93) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; 5^a ed.; John Wiley & Sons: New York, 1991; p. 91-164.
- (94) Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D.; Cooks, R. G. *Introduction to Organic Spectroscopy*; Macmillan Publ. Co.: New York, 1987; p. 133-245.
- (95) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *op. cit.*; p. 165-225.
- (96) Benington, F.; Morin, R. D.; Clark Jr., L. C.; Fox, R. P. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1979.
- (97) Dallacker, F.; Bernabei, D.; Katzke, R.; Benders, P.-H. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2517.
- (98) Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D.; Cooks, R. G. *op. cit.*; p. 9-132.
- (99) Eckert, H.; Forster, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1987**, *26*, 894.
- (100) Ulrich, H. Em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Elvers, B.; Hawkins, S.; Ravenscroft, M.; Schulz, G.; Ed.; 5^a ed.; VCH Publ.: Weinheim, 1989; Vol. A 14, p. 611-625.
- (101) Pretsch, E.; Clerc, J.; Seibl, J.; Simon, W. *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*; 2^a ed.; Springer-Verlag: Berlin, 1983; C120-C125.
- (102) Breitmaier, E.; Voelter, W. *Carbon-13 NMR Spectroscopy: High Resolutions Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*; 3^a ed.; VCH Publ.: New York, 1990; p. 183-325.
- (103) McLafferty, F. W.; Turecek, F. *Interpretation of Mass Spectra*; 4^a ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, 1993; p. 51-83, 225-282.

Bibliografia

- (104) Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Williams, D. H. *Mass Spectrometry of Organic Compounds*; Holden-Day Inc.: San Francisco, 1967; p. 227-275.
- (105) Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. Em *Organic Syntheses*; Baumgarten, H. E., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1973; Coll. Vol. 5, p. 179.
- (106) Franz, J. E.; Osuch, C. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 04, 841.
- (107) Cameron, F.; Hair, N. J.; Morris, D. G. *Acta Cryst. B* **1974**, 30, 221.
- (108) Molina, P.; Alajarin, M.; Arques, A. *Synthesis* **1982**, 596.
- (109) Katritzky, A. R.; Jiang, J.; Urogdi, L. *Synthesis* **1990**, 565.
- (110) Mackie, R. K. Em *Organophosphorus Reagents for Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G.; Ed.; Academic Press: London, 1979; p. 433-466.
- (111) Burton, D. J.; Koppes, W. M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3026.
- (112) Appel, R.; Halstenberg, M. Em *Organophosphorus Reagents for Organic Synthesis*; Cadogan, J. I. G.; Ed.; Academic Press: London, 1979; p. 387-431.
- (113) Wamhoff, H.; Schupp, W. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 149.
- (114) Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. D.; Knoll, F. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 3631.
- (115) Molina, P.; Arques, A.; Alias, M. A.; Llamas-Saiz, A. L.; Foces-Foces, C. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4353.
- (116) Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Williams, D. H. *op. cit.*; p. 645-647.
- (117) Sinhababu, A. K.; Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 227.
- (118) Pinnick, H. W. Em *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1990; Vol. 38, p. 655-792.
- (119) Stevens, R. V.; Beaulieu, N.; Chan, W. H.; Daniewski, A. R.; Takeda, T.; Waldner, A.; Williard, P. G.; Zutter, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1039.
- (120) Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R.; Barros, P. R. V. R.; Queiroz, W. M. *J. Chem. Research (M)* **1982**, 1142.

Bibliografia

- (121) Nagarkatti, J. P.; Ashley, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4599.
- (122) Schultz, A. G.; Dittami, J. P.; Myong, S. O.; Sha, C.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3273.
- (123) Sykes, P. *A Guidebook to Mechanisms in Organic Chemistry*; 6^a ed.; Longman Scientific & Technical: New York, 1986; p. 77-100.
- (124) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190.
- (125) Wolff, H. Em *Organic Reactions*; Adams, R.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1946; Vol. 3, p. 307.
- (126) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- (127) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis*; 3^a ed.; Plenum Press: New York, 1990; p. 126, 131-132.
- (128) Huisgen, R.; Wulff, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 921.
- (129) Grambow, C.; Weiss, S.; Youngman, R. Em *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Elvers, B.; Hawkins, S.; Ravenscroft, M.; Schulz, G.; Ed.; 5^a ed.; VCH Publ.: Weinheim, 1989; Vol. A 12, p. 545-557.
- (130) Colthup, N. B.; Daly, L. H.; Wiberley, S. E. *Introduction to Infrared and Raman Spectroscopy*; 2^a ed.; Academic Press: New York, 1975; p. 305-307, 325-327.
- (131) Gil, V. M. S.; Geraldés, C. F. G. C. *Ressonância Magnética Nuclear: Fundamentos, Métodos e Aplicações*; Fundação Calouste Gulbenkian: Coimbra, 1987; p. 39-183.
- (132) Diana, G. D.; Hinshaw, W. B.; Lape, H. E. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 449.
- (133) Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Williams, D. H. *op. cit.*; p. 503-506.
- (134) Krane, B. D.; Shamma, M. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 377.
- (135) Doskotch, R. W.; Schiff Jr., P. L.; Beal, J. L. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 469.

Bibliografia

- (136) Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *op. cit.*; p. 267-287.
- (137) Vogel, A. I. *op. cit.*; p. 395-413.
- (138) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- (139) Harmon, R. E.; Parsons, J. L.; Gupta, S. K. *Org. Prep. Proced.* **1970**, *2*, 25. *Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 90607s.
- (140) Vogel, A. I. *op. cit.*; p. 438.
- (141) Kauer, J. C. Em *Organic Syntheses*; Rabjohn, N.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1963; Coll. Vol. 4, p. 411.

APÊNDICE

A. Preparação do Ácido Clorídrico Gasoso ¹⁴⁰

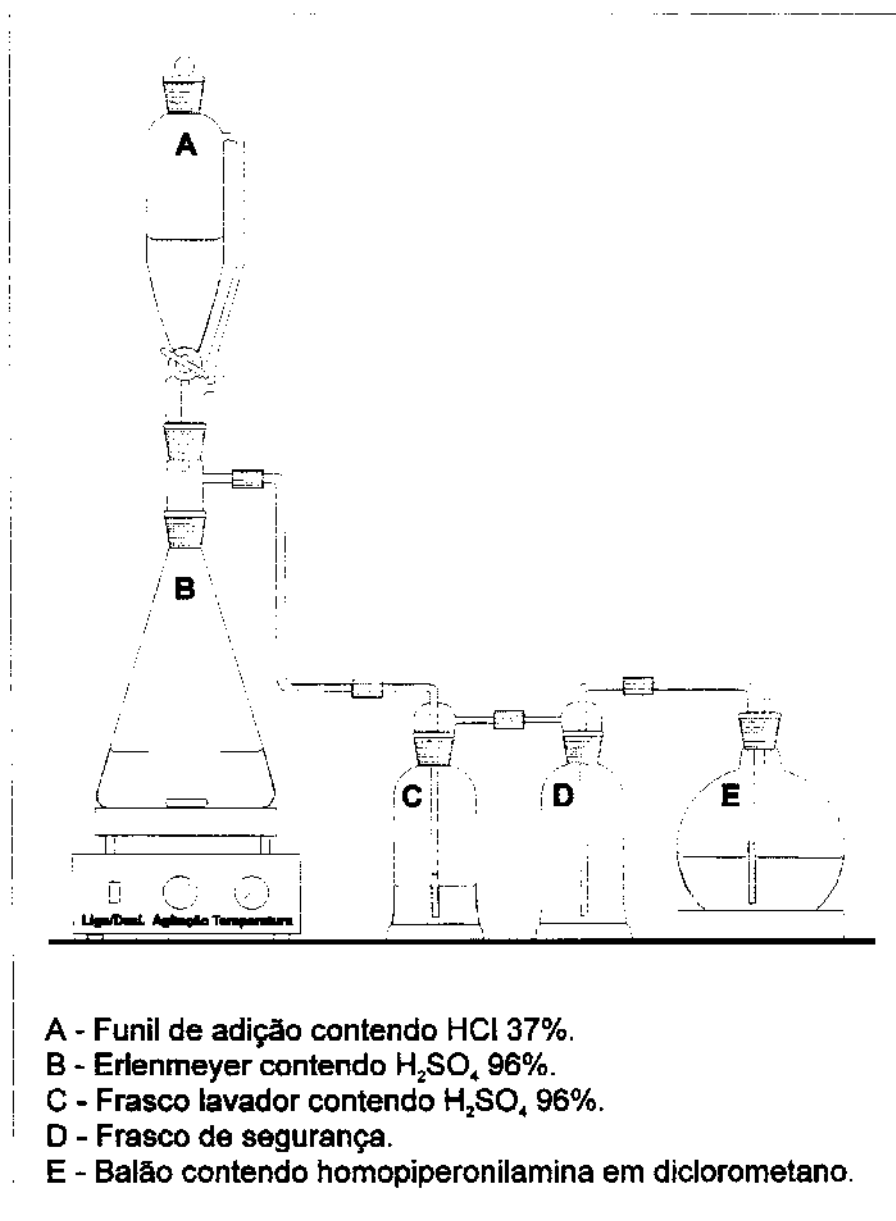


Figura X

Uma aparelhagem contendo um funil de adição de 250 mL (A), um erlenmeyer de 500 mL (B) munido com agitação magnética, um frasco lavador de 250 mL

(C) e um frasco de segurança de 250 mL (D), foi montada da maneira descrita na figura X. Ácido sulfúrico concentrado (150 mL) foi adicionado ao erlenmeyer e ácido clorídrico concentrado (100 mL) foi colocado no funil de adição. Ao frasco lavador também foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (100 mL). Sob agitação magnética lenta, o ácido clorídrico concentrado foi adicionado gota a gota para o erlenmeyer contendo o ácido sulfúrico. O cloreto de hidrogênio produzido foi borbulhado na solução de homopiperonilamina (**44**) em diclorometano (conforme item 5.2.2) contida em um balão de fundo redondo (E). O cloridrato formado precipitou-se rapidamente. Quando o diclorometano ficou saturado de cloreto de hidrogênio, a adição do ácido clorídrico concentrado foi interrompida e a aparelhagem foi desconectada e mantida na capela durante algumas horas. O ácido clorídrico concentrado restante foi guardado e o ácido sulfúrico utilizado na desidratação foi neutralizado cuidadosamente com solução aquosa de hidróxido de sódio.

B. Preparação do Ácido Hidrazóico ¹²⁵

Em uma capela eficiente, foi preparada uma mistura de azoteto de sódio (13,0 g, 0,200 mol) e água (15 mL). Benzeno (80 mL) foi adicionado e a mistura foi resfriada a 7°C. Sob agitação magnética e banho de gelo, ácido sulfúrico concentrado (6,0 mL, 0,108 mol) foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de 12°C. Após a adição do ácido, a mistura foi agitada durante 15 minutos em banho de gelo e a fase orgânica foi decantada e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração, a solução foi titulada com solução de hidróxido de sódio 1M e utilizada imediatamente, não sendo estocada no laboratório em virtude da alta periculosidade do ácido hidrazóico.

Titulação. A solução de ácido hidrazóico em benzeno (15 mL) foi agitada com água (40 mL), a fase aquosa foi separada e titulada com solução de hidróxido de sódio 0,9835M utilizando-se fenolftaleína como indicador. Foram consumidos 20,3

mL de solução de hidróxido de sódio, significando que a solução do ácido hidrazóico tinha concentração molar igual a 1,331 mol/L.

C. Preparação do Azodicarboxilato de Dietila (DEAD) ¹⁴¹

Hidrazodicarboxilato de Dietila (DEADH₂). Em um balão de três bocas de 500 mL equipado com agitador mecânico, dois funis de adição de 100 mL e termômetro, foi colocada uma solução de hidrato de hidrazina 80% (9,39 g, 0,150 mol) em etanol 95% (75 mL). O meio reacional foi resfriado com banho de gelo e quando a temperatura caiu para 10°C, cloroformato de etila (32,6 g, 0,300 mol) foi adicionado gota a gota com velocidade suficiente para manter a temperatura entre 15°C e 20°C. Depois de a metade do cloroformato de etila ter sido adicionada, uma solução de carbonato de sódio (15,9 g, 0,150 mol) em água (75 mL) foi adicionada gota a gota simultaneamente com a quantidade restante do cloroformato de dietila. A adição desses dois reagentes foi regulada de tal forma que a temperatura não ultrapassasse 20°C. A adição do cloroformato terminou um pouco antes da adição do carbonato de sódio, para que o meio reacional sempre contivesse um excesso de cloroformato. Durante a adição dos reagentes um precipitado branco se formou. Após o término da adição dos reagentes, as paredes do balão foram lavadas com água fria (20 mL) e a mistura reacional foi agitada durante 30 minutos. O precipitado foi filtrado sob sucção, lavado com água fria (100 mL) e secado em estufa a 80°C. Obteve-se o hidrazodicarboxilato de dietila (22,7 g, 86%) que foi utilizado para a preparação do DEAD sem qualquer purificação.

pf: 131-134°C (lit.,¹⁴¹ pf 131-133°C).

IV (Nujol) cm⁻¹: 3245 (F), 3039 (m), 2924 (F), 2854 (F), 1752 (F), 1698 (F), 1533 (F), 1464 (F), 1377 (m), 1256 (F), 1070 (m), 1021 (m), 900 (f), 784 (f), 721 (f), 658 (f), 594 (m), **E-61.**

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 1,2 (t, 6 H, *J* = 7,1), 4,2 (q, 4 H, *J* = 7,1), 6,5 (t, 2 H), **E-62.**

Azodicarboxilato de Dietila (DEAD). Uma mistura de hidrazodicarboxilato de dietila (20,0 g, 0,113 mol) em ácido nítrico 70% (12,5 mL, 0,197 mol) foi colocada em um balão de três bocas de 250 mL equipado com agitador mecânico, tubo para saída de gases e termômetro. O balão foi resfriado em um banho de gelo e quando a temperatura caiu para 5°C, ácido nítrico fumegante 90-95% gelado (22 mL, 0,473 mol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 2 horas entre 0°C e 5°C e então vertida cuidadosamente sobre uma mistura de gelo (50 g), água gelada (50 mL) e diclorometano (10 mL). Quando todo o gelo se fundiu, a mistura foi transferida cuidadosamente para um funil de separação de 250 mL. A fase orgânica foi removida e a fase ácida foi extraída com diclorometano (3 porções de 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e a solução resultante foi lavada com água gelada (2 porções de 10 mL) e agitada mecanicamente durante 10 minutos com solução de bicarbonato de potássio 10% gelada (50 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água gelada (10 mL) e secada previamente com uma pequena porção de sulfato de magnésio anidro. A solução foi secada durante a noite com uma nova porção de sulfato de magnésio anidro.

Uma vez que o azodicarboxilato de dietila é muito sensível ao calor, as destilações descritas a seguir foram efetuadas colocando-se todo o equipamento atrás de um escudo. Cuidados como a utilização de banho de óleo com temperatura controlada por varivolt, foram tomados para evitar-se aquecimento excessivo e descontrolado.

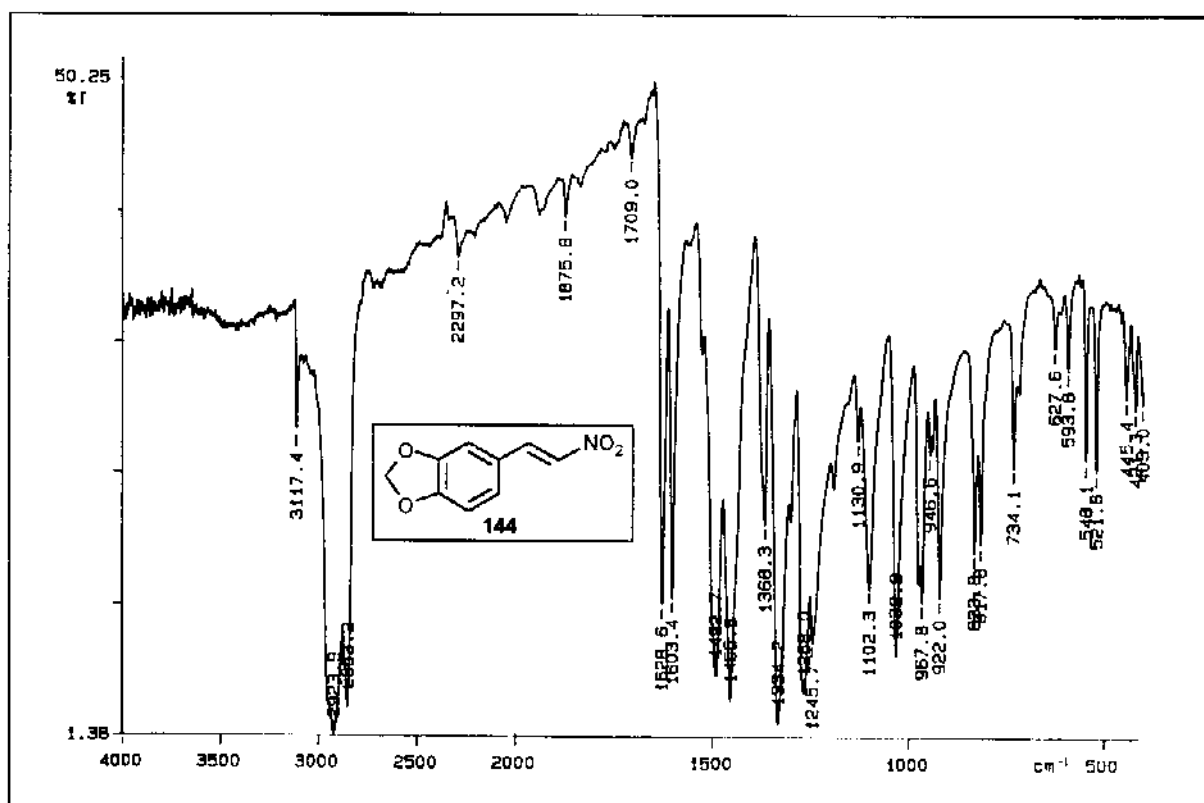
O diclorometano foi removido sob pressão reduzida com aquecimento de um banho-maria e o resíduo foi destilado sob pressão reduzida (1 mmHg) com aquecimento de um banho de óleo e utilização de uma pequena coluna de Vigreux. O azodicarboxilato de dietila (15,8 g, 80%) foi obtido como um líquido de coloração laranja.

pe: 65-70°C/1 mmHg (lit.,¹⁴¹ pe 93-95°C/5 mmHg).

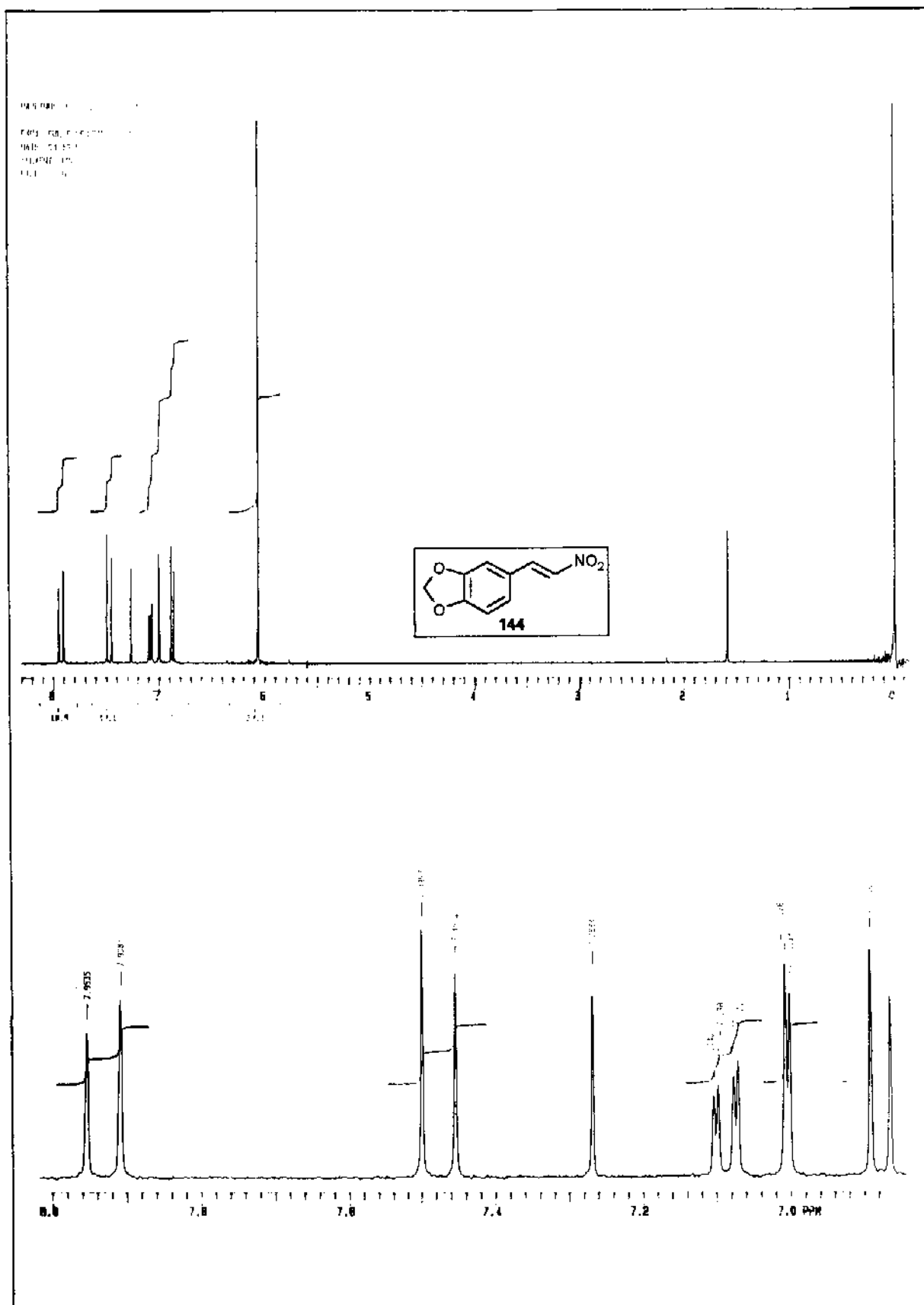
IV (Filme) cm⁻¹: 2989 (m), 1780(F), 1473 (m), 1394 (f), 1370 (m), 1237 (F), 1097 (f), 1020 (m), 939 (f), 862 (m), 807 (m), 626 (f), **E-63.**

RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) δ: 1,4 (t, 6 H, *J* = 7,1), 4,5 (q, 4 H, *J* = 7,1), **E-64.**

ESPECTROS

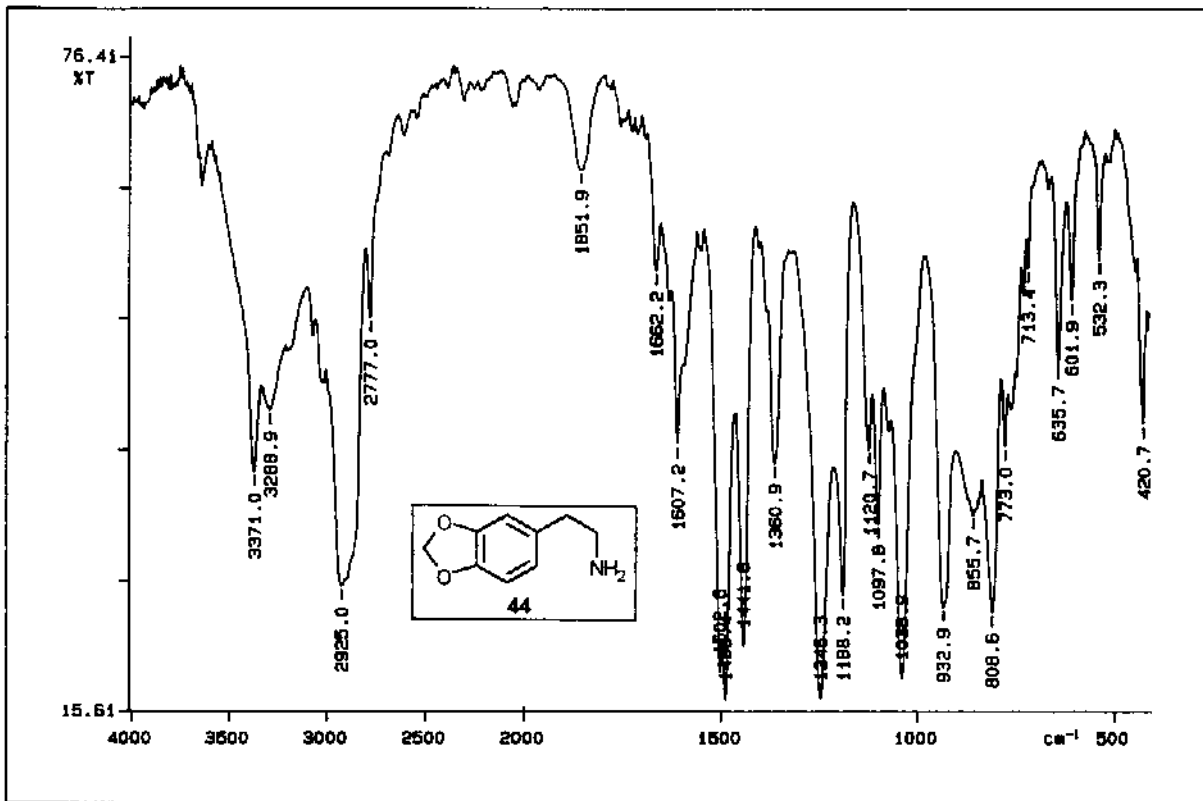


E-01: IV (Nujol) de 144.

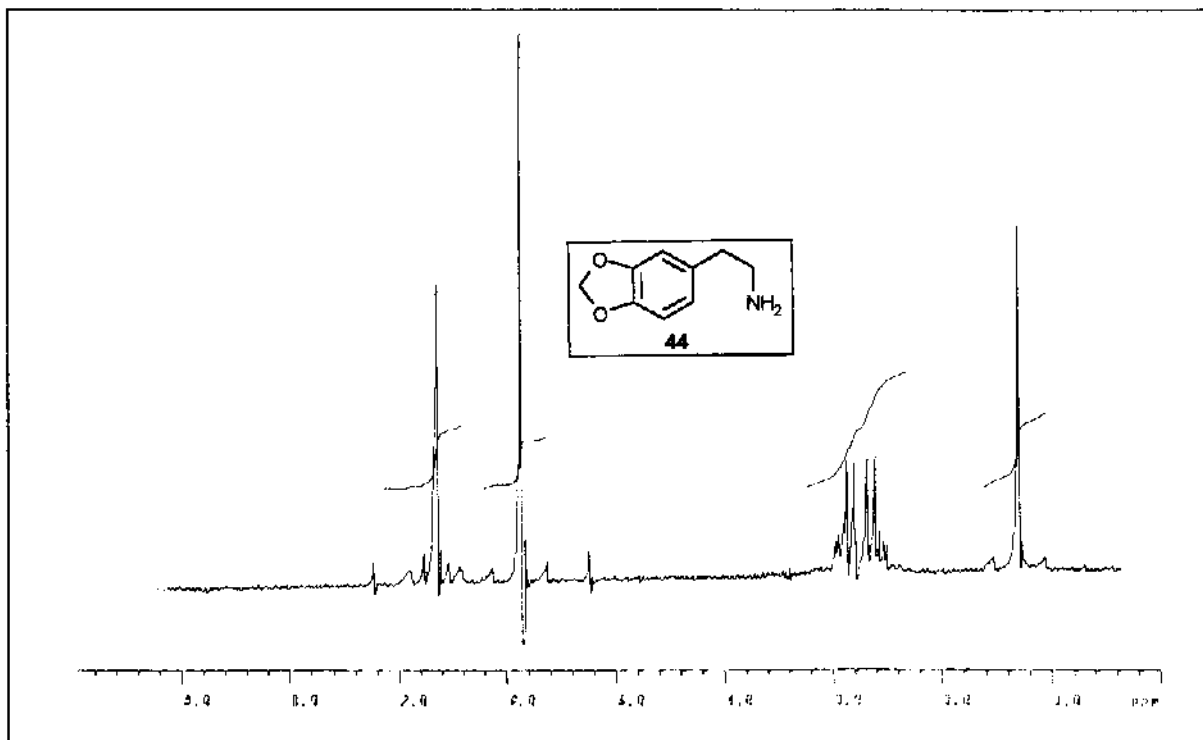


E-02: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 144.

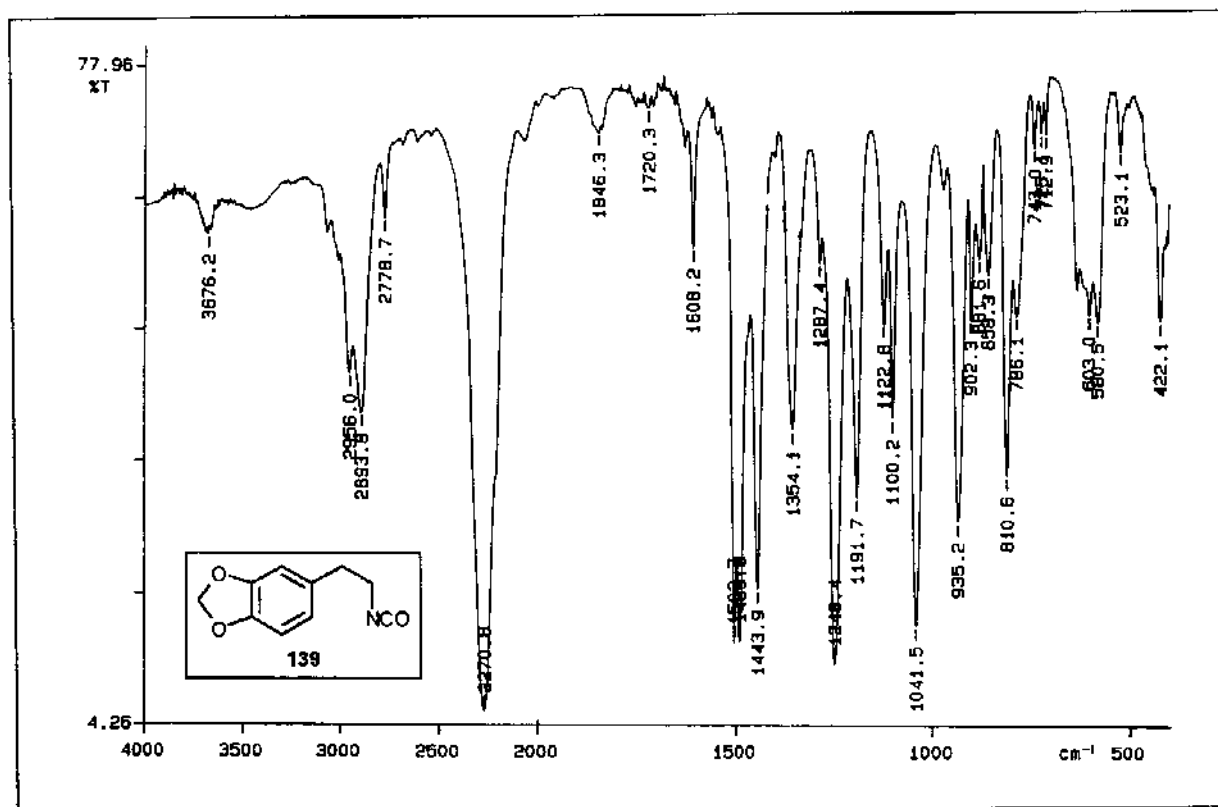
Espectros



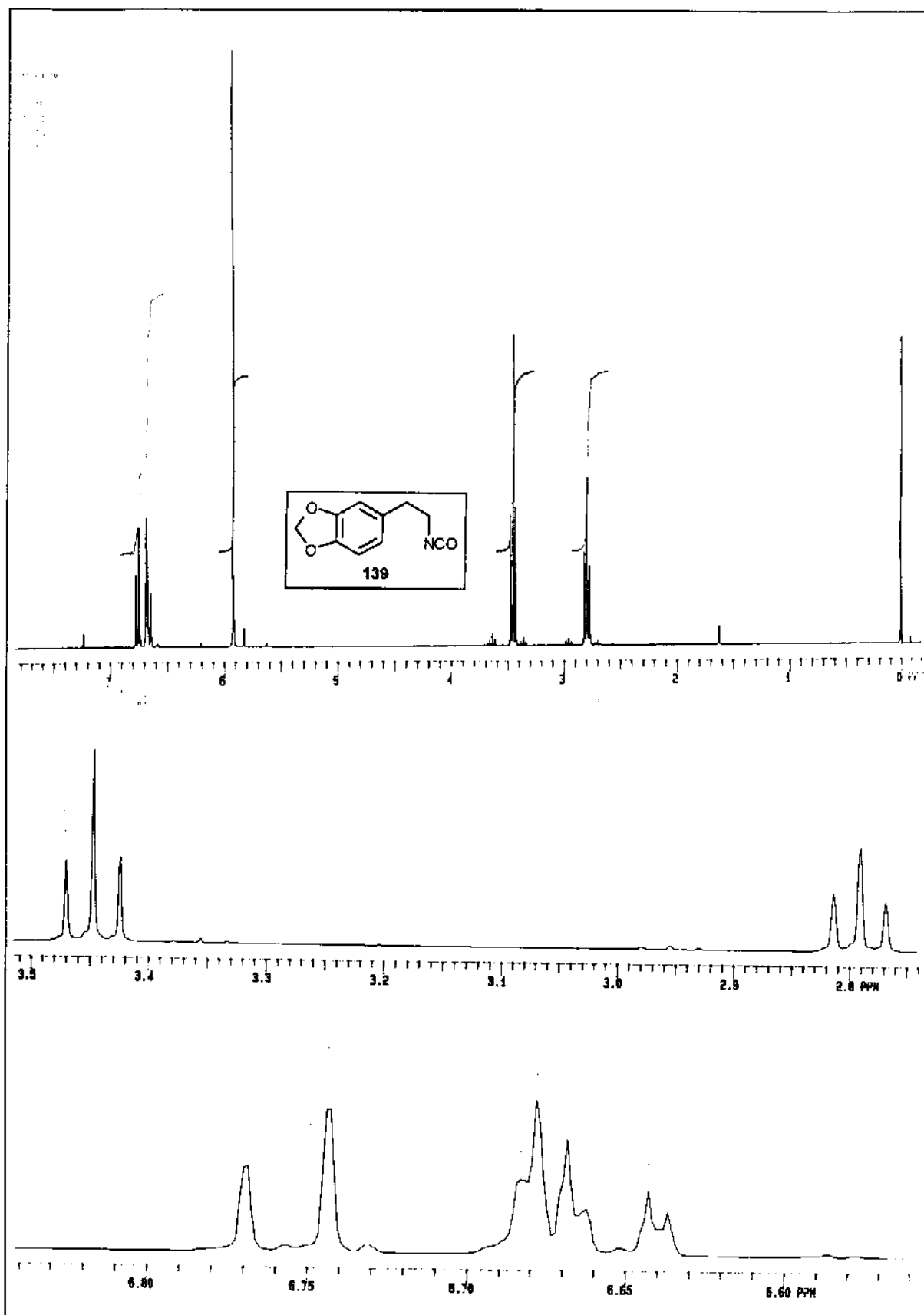
E-03: IV (Filme) de 44.



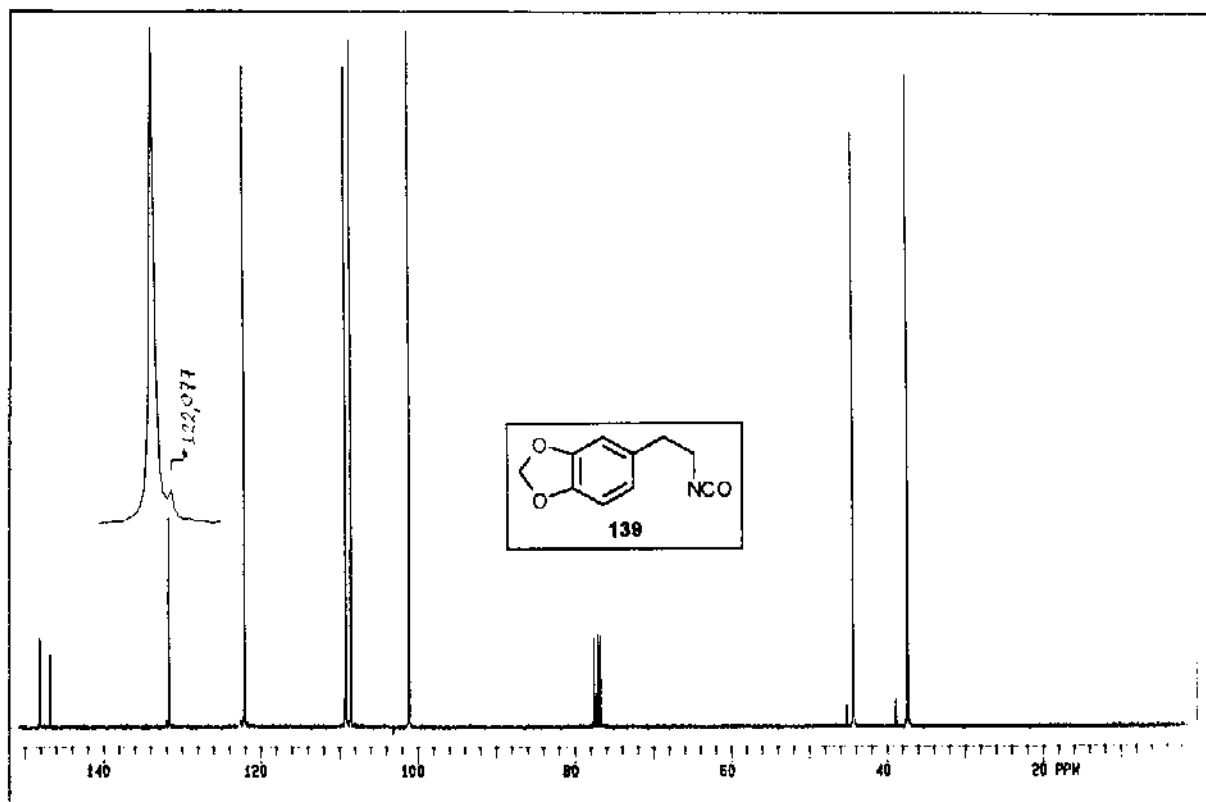
E-04: RMN ^1H (80 MHz, CDCl_3/TMS) de 44.



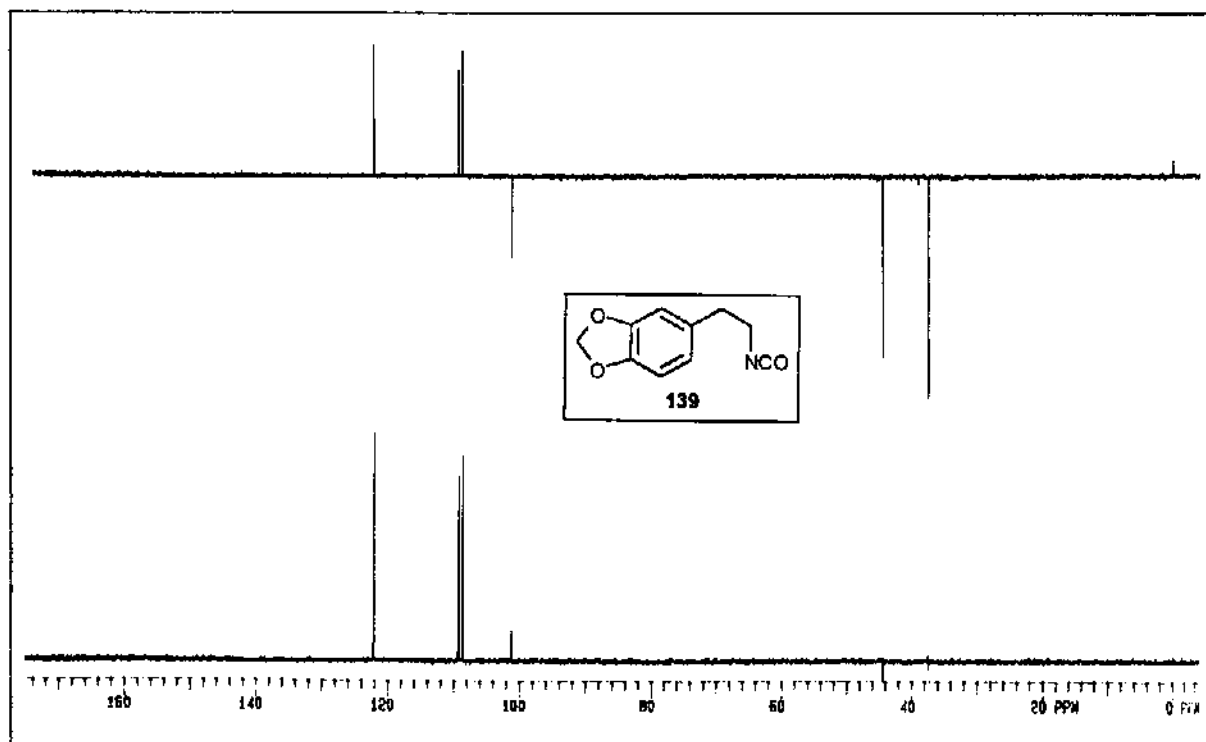
E-05: IV (Filme) de 139.



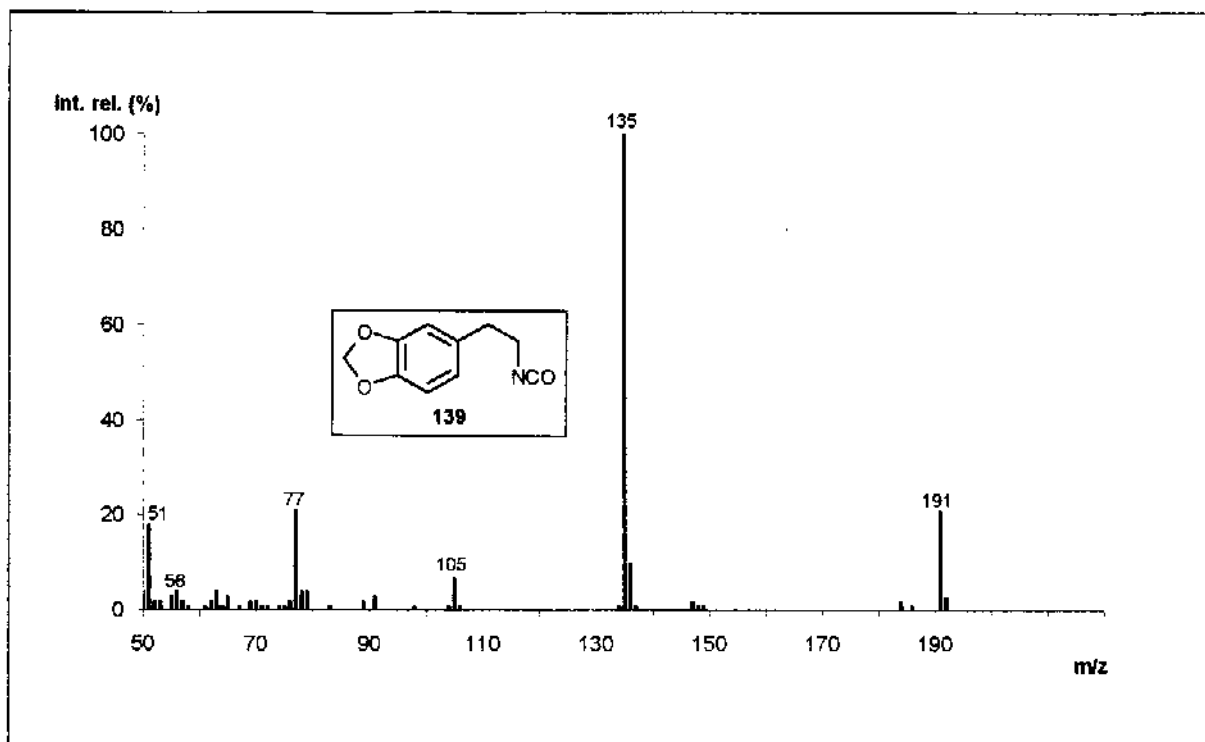
E-06: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 139.



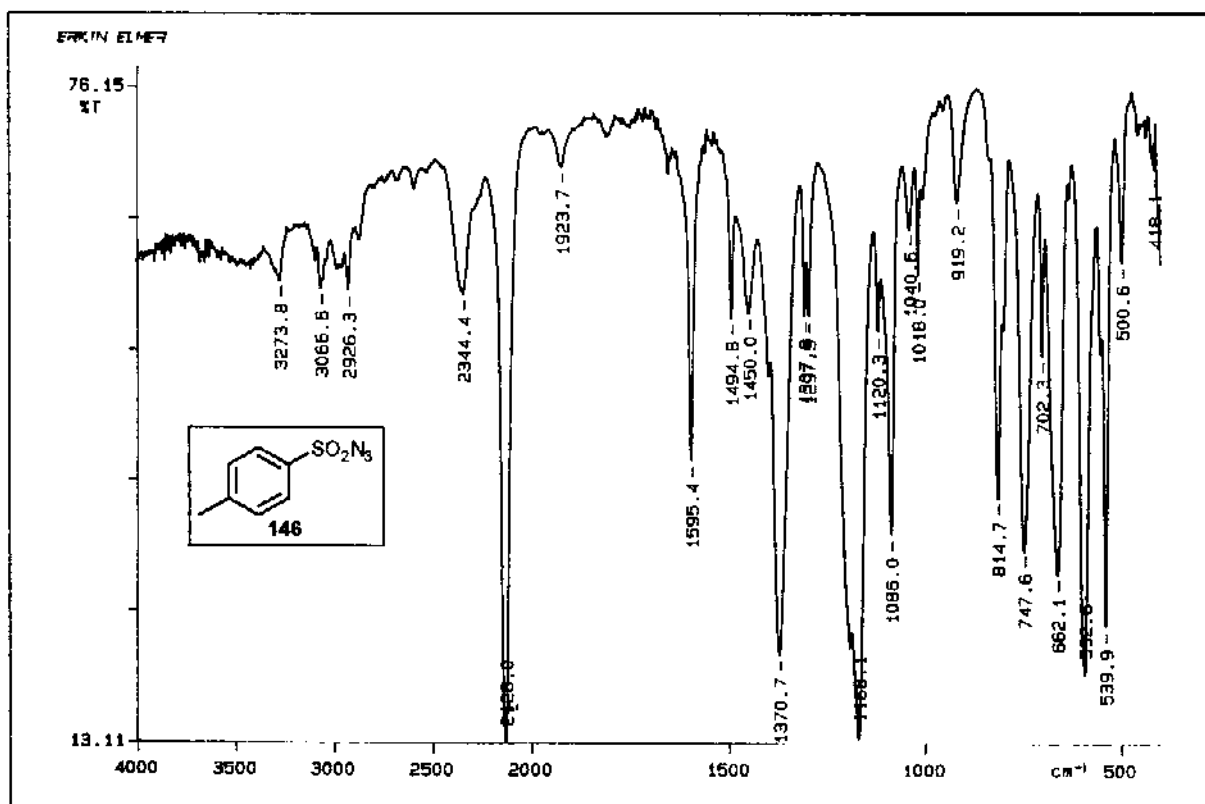
E-07: RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) de 139.



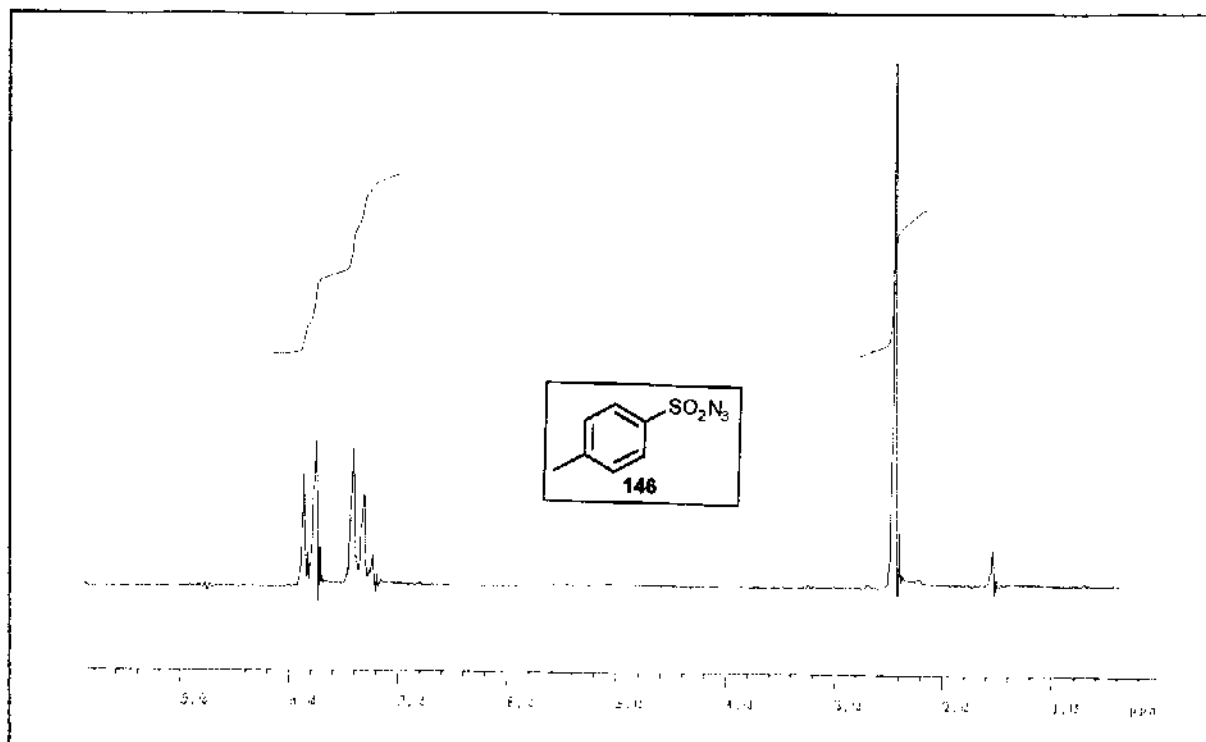
E-08: RMN ^{13}C -DEPT (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) de 139.



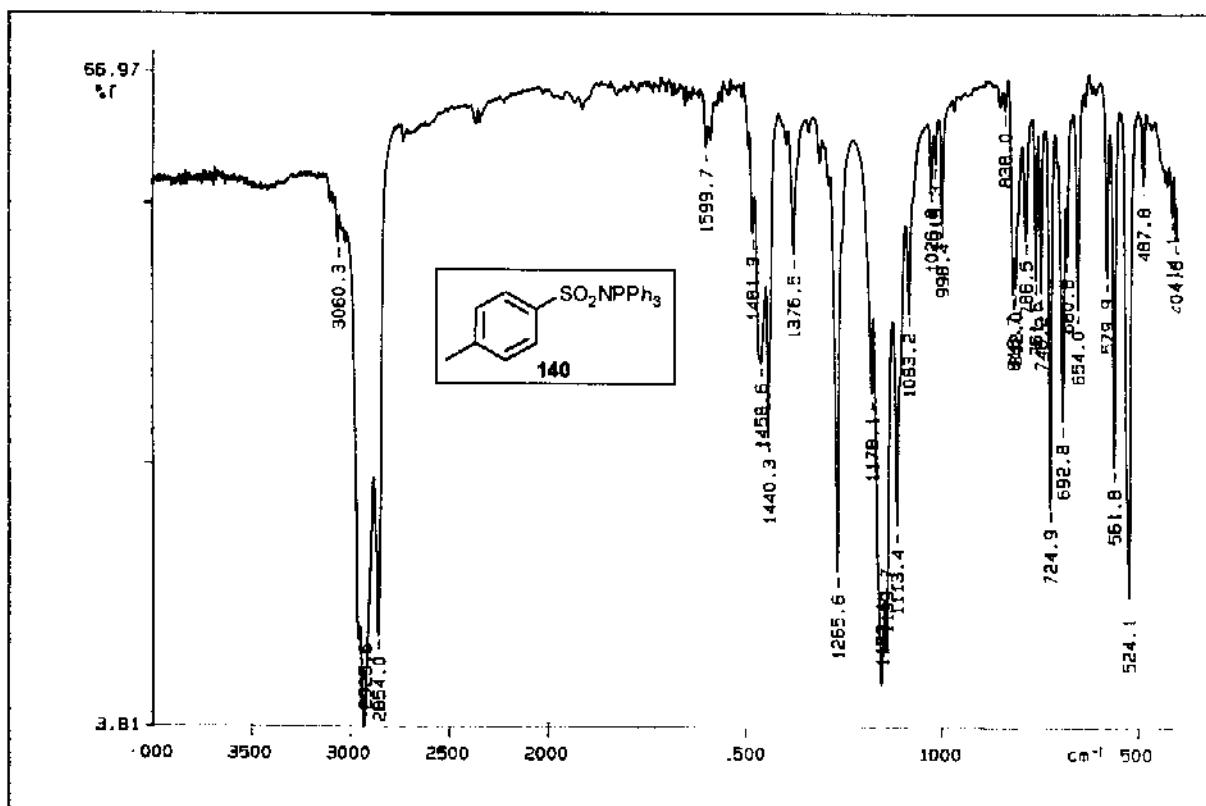
E-09: EM (IE, 70 eV) de 139.



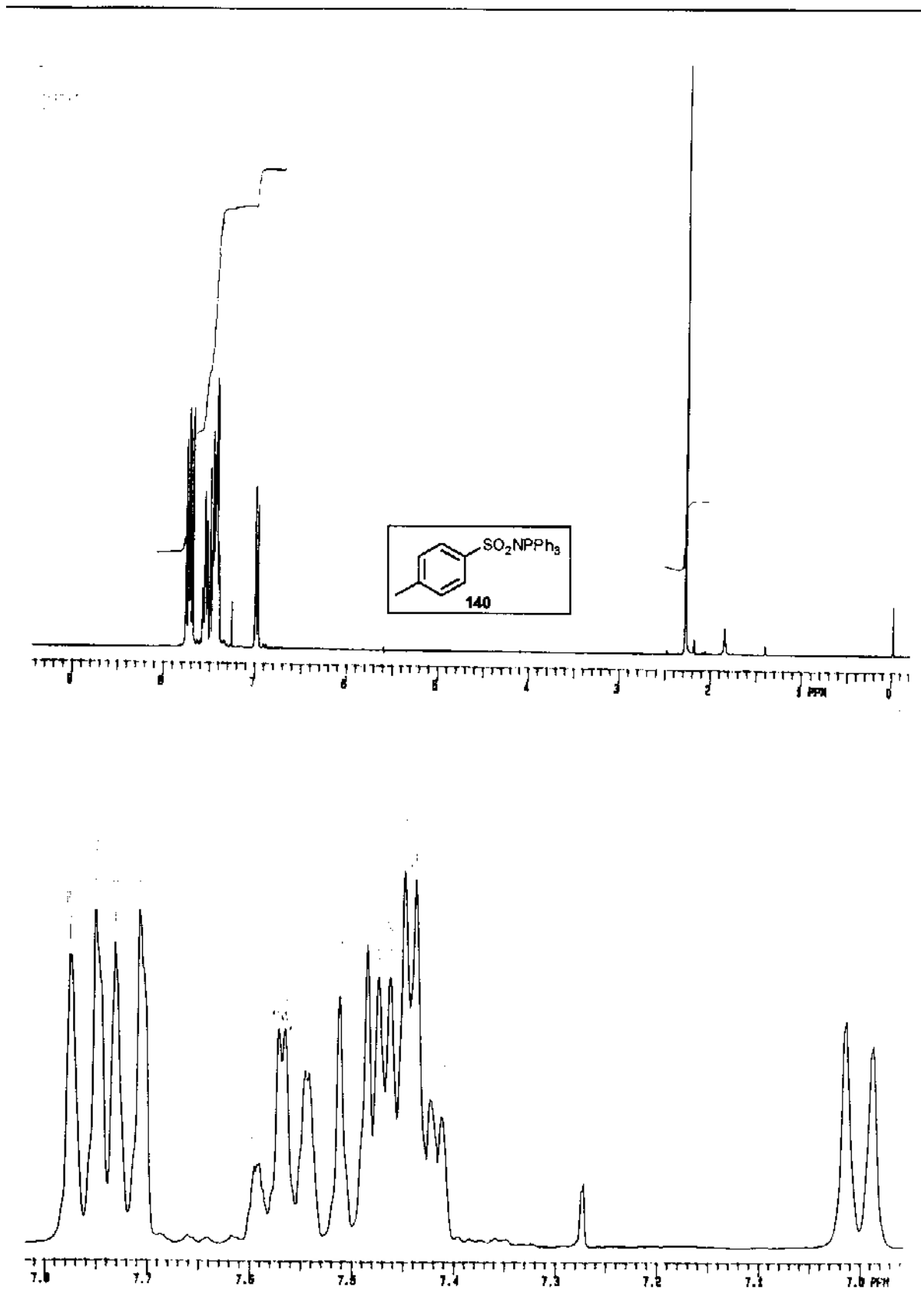
E-10: IV (Filme) de 146.



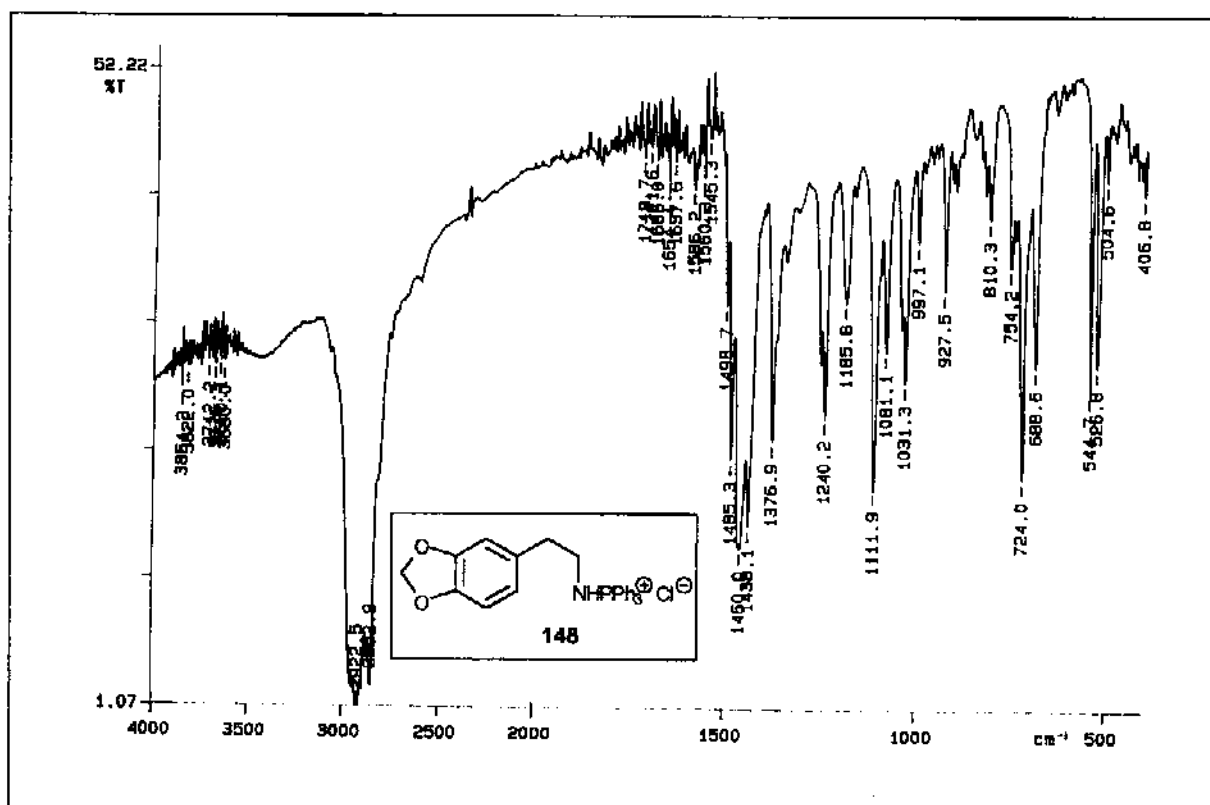
E-11: RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) de 146.



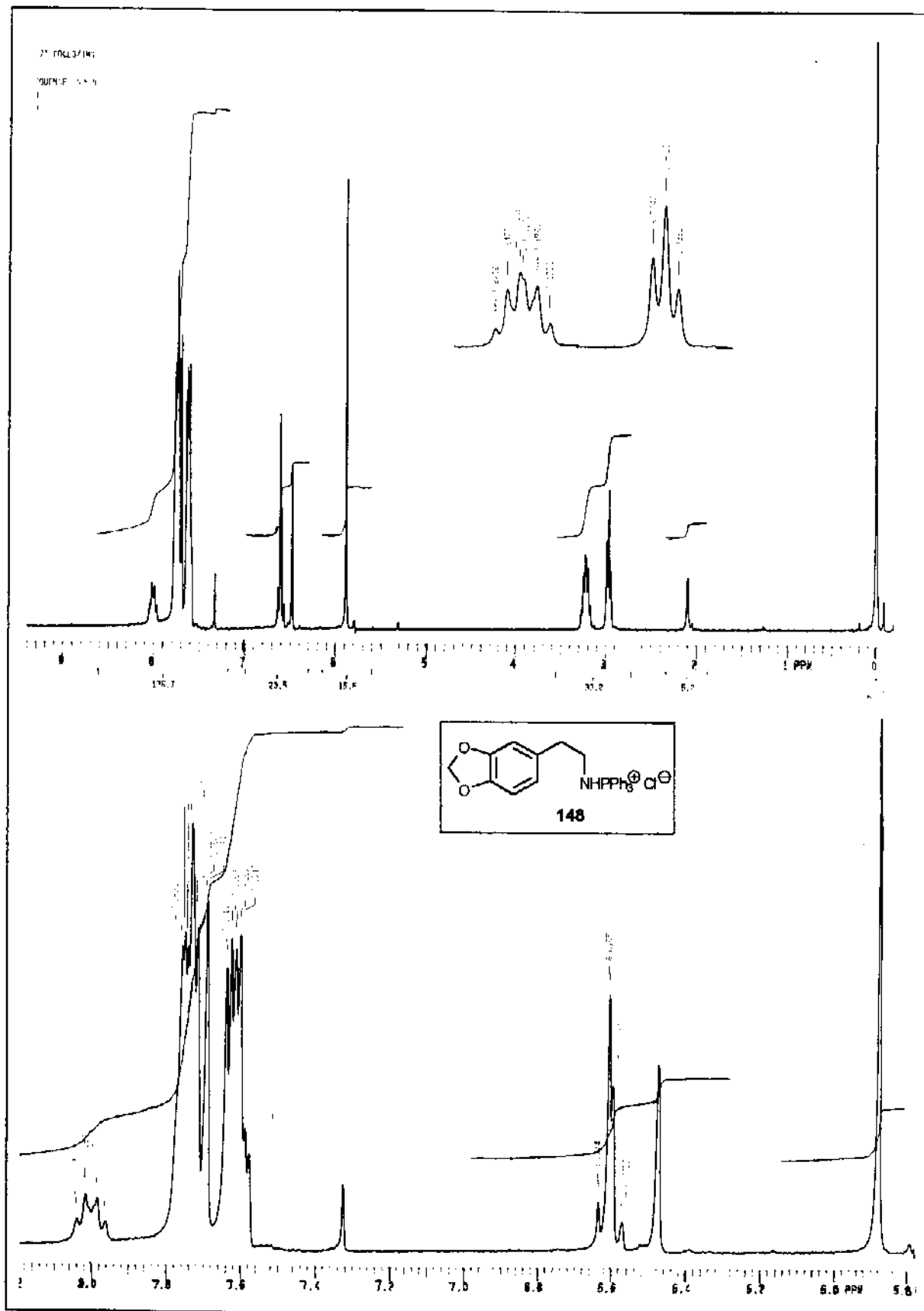
E-12: IV (Nujol) de 140.



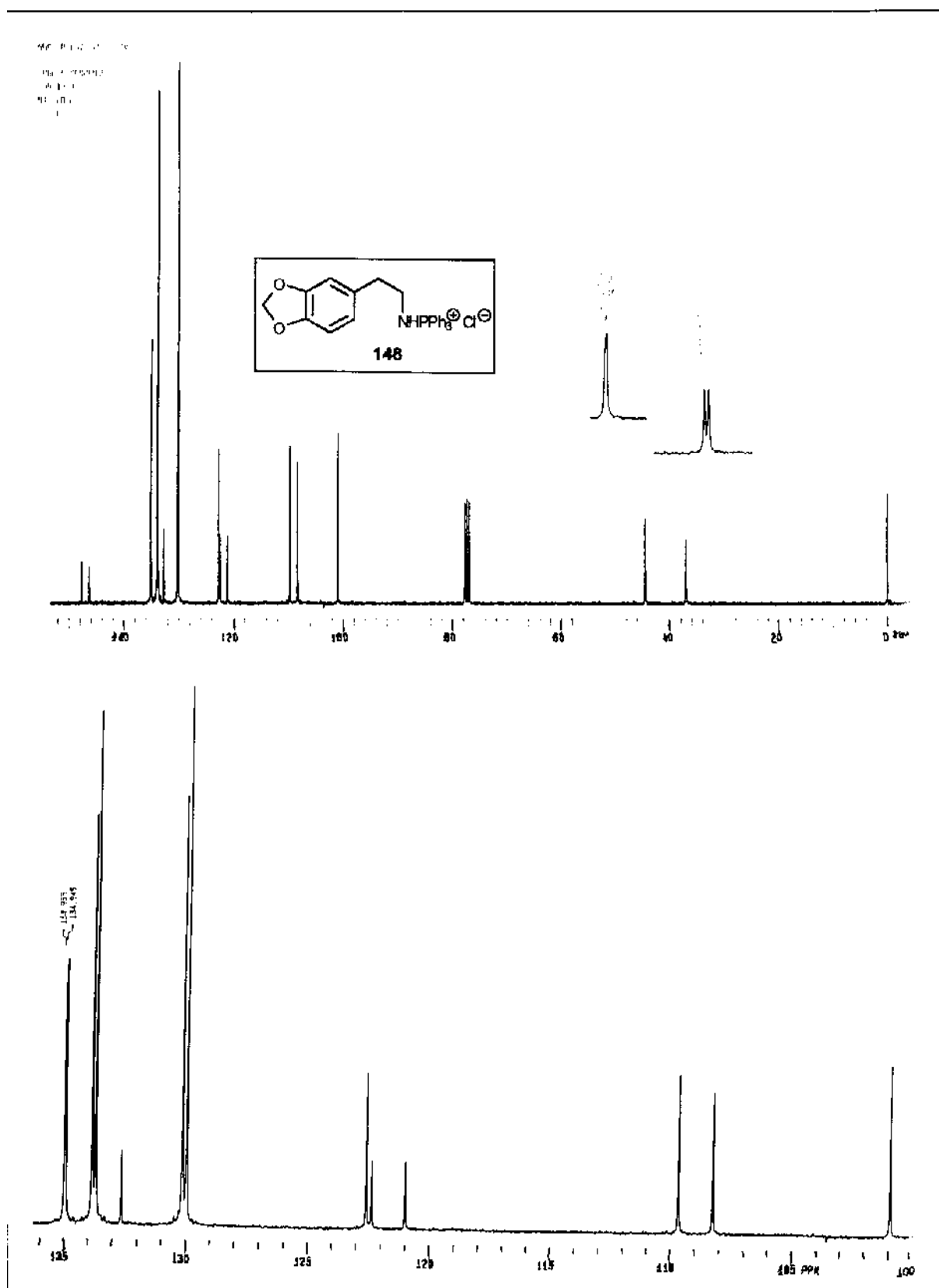
E-13: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de 140.



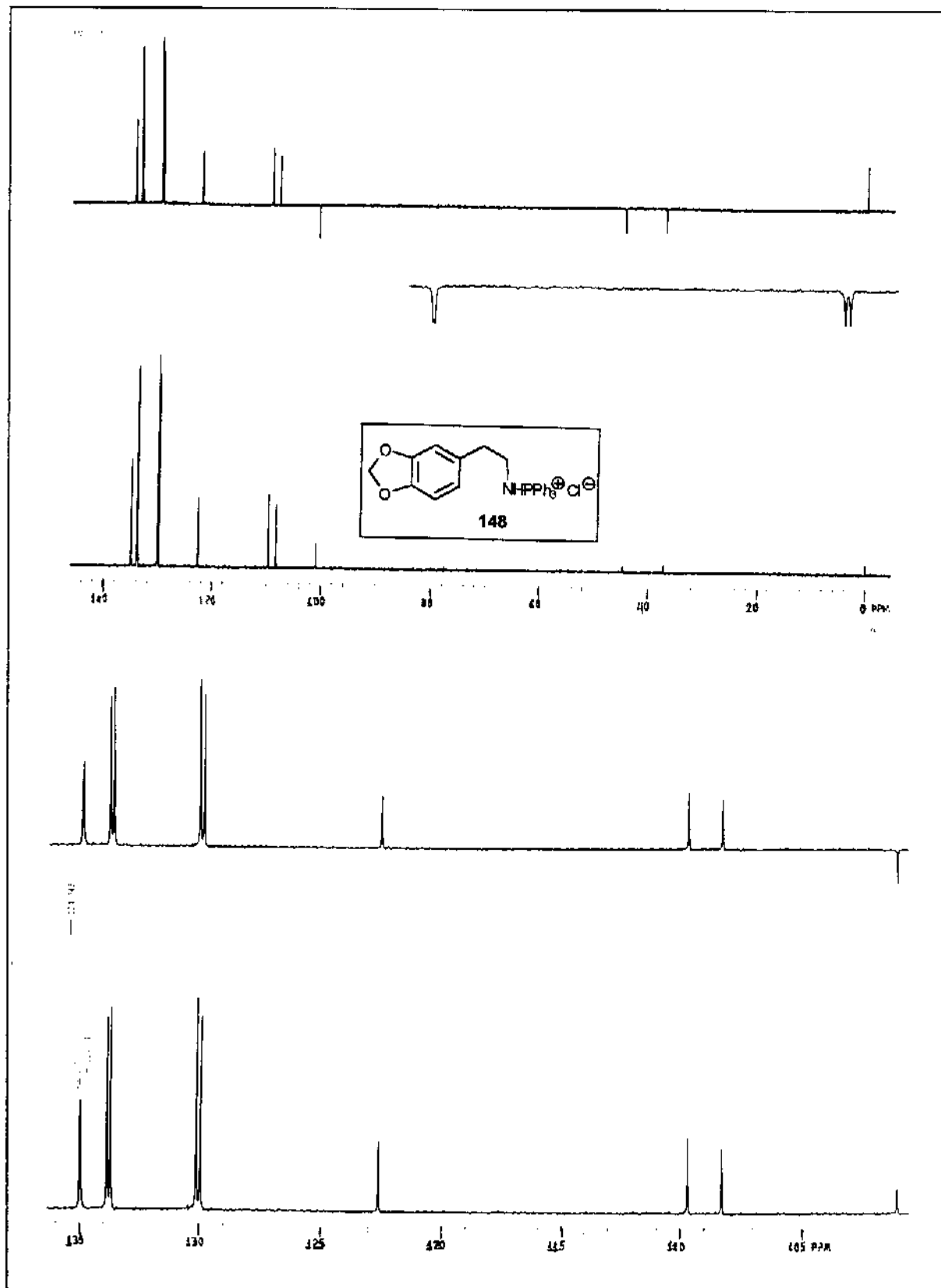
E-14: IV (Nujol) de 148 (149 apresentou espectro igual).



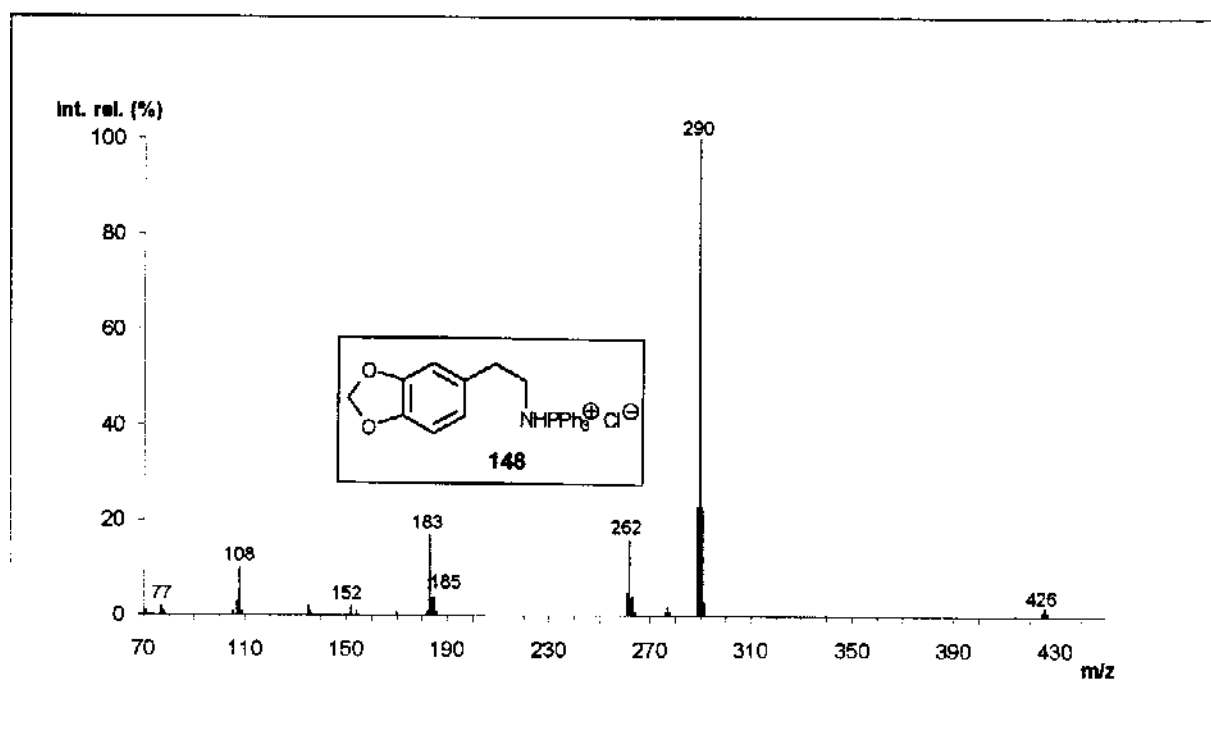
E-15: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 148 (149 apresentou espectro igual).



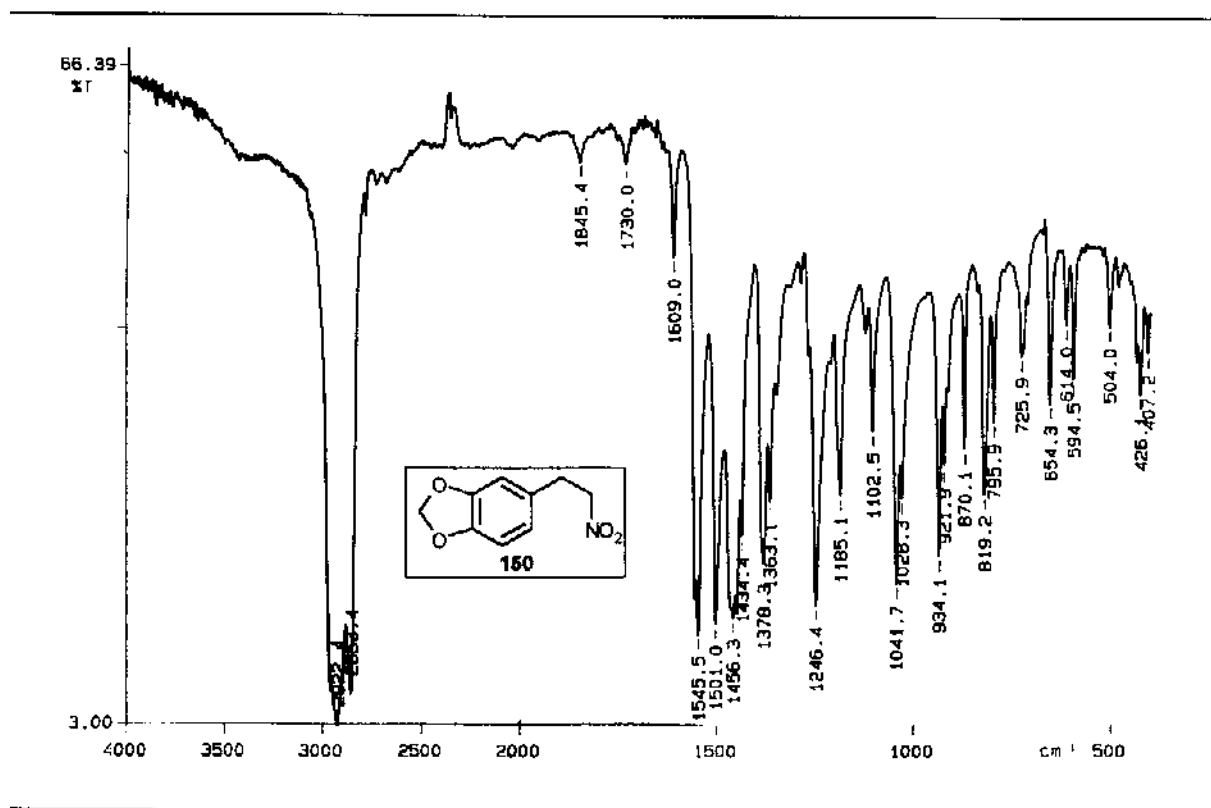
E-16: RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3/TMS) de 148 (149 apresentou espectro igual).



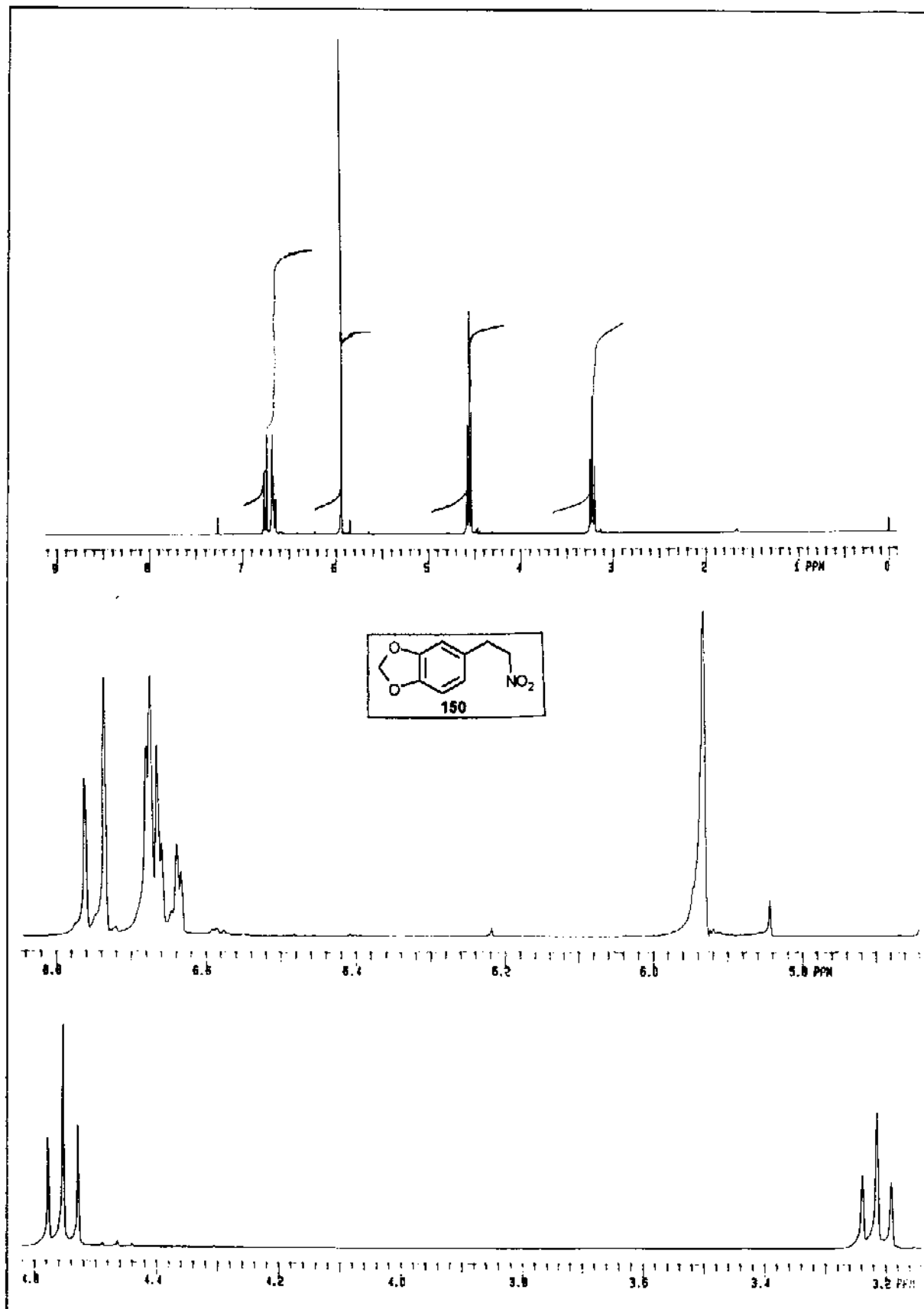
E-17: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 148 (149 apresentou espectro igual).



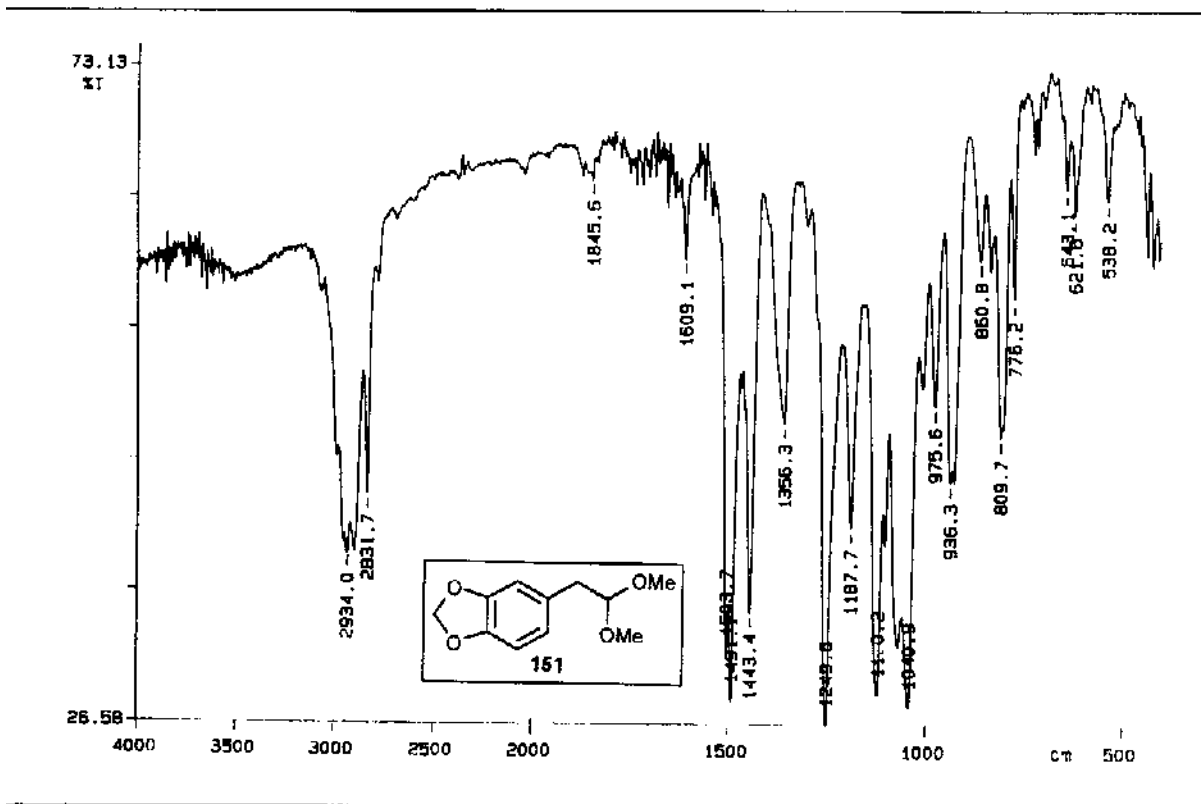
E-18: EM (IE, 70 eV) de 148 (149 apresentou espectro igual).



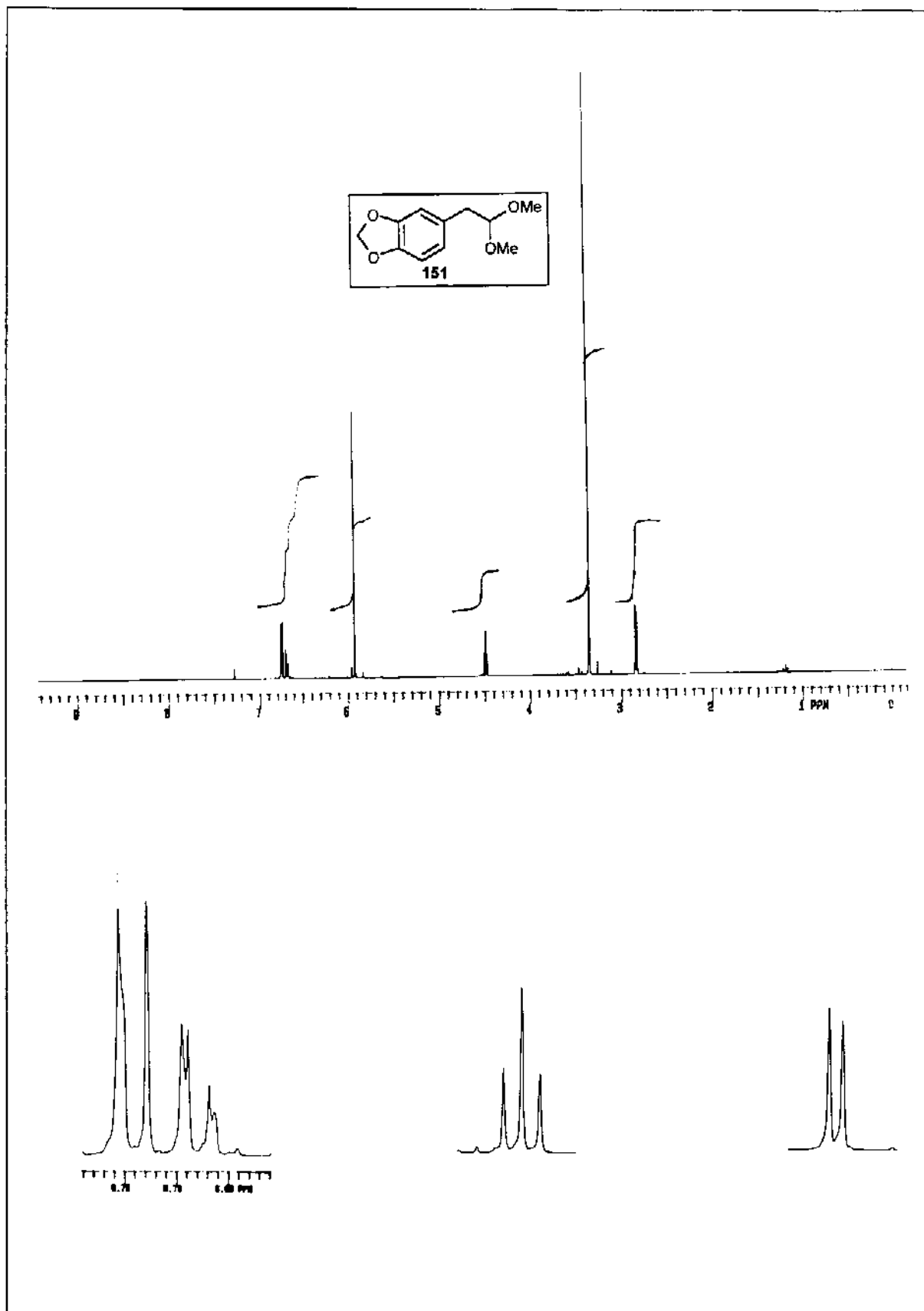
E-19: IV (Nujol) de 150.



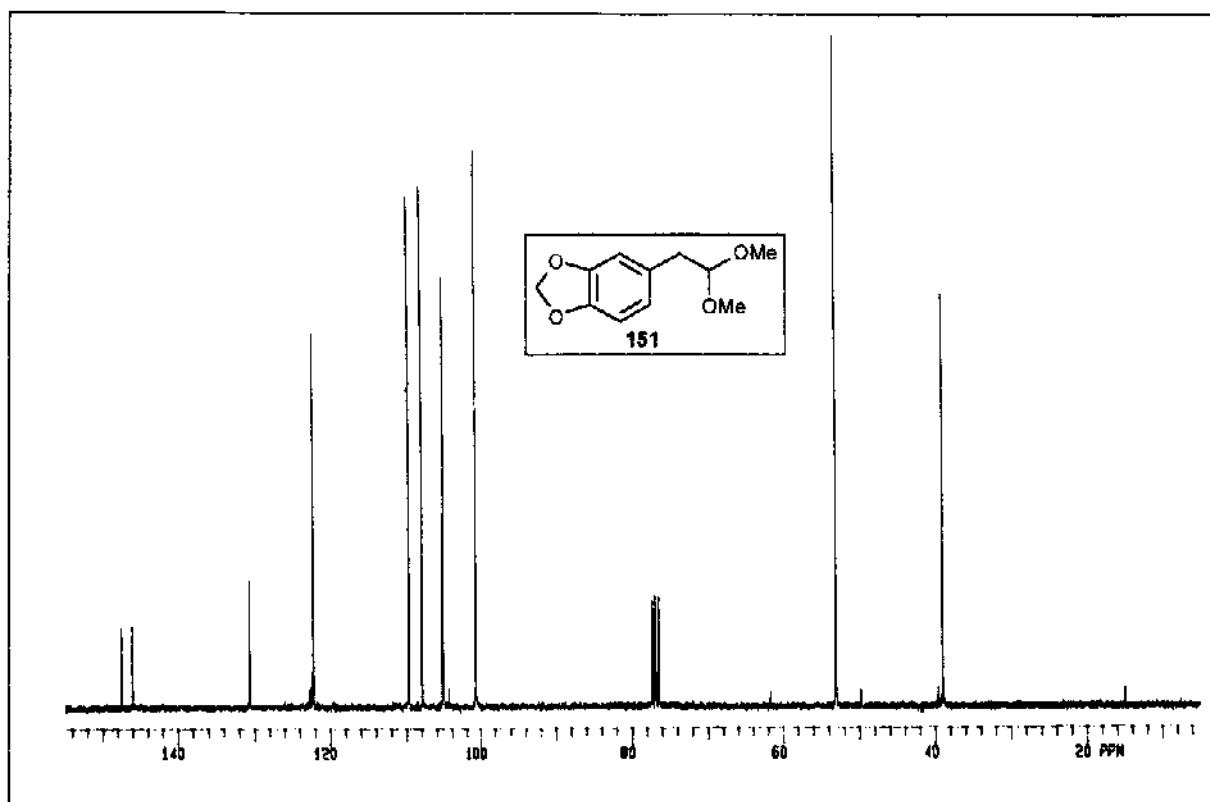
E-20: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 150.



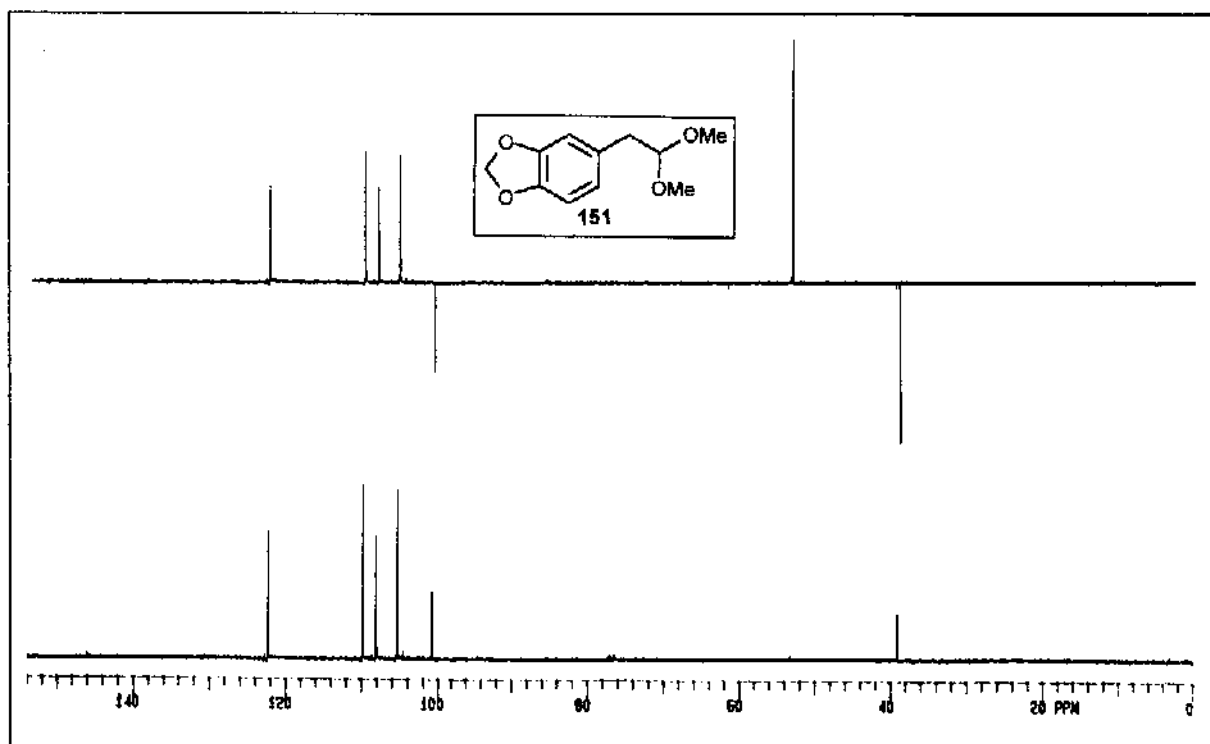
E-21: IV (Filme) de 151.



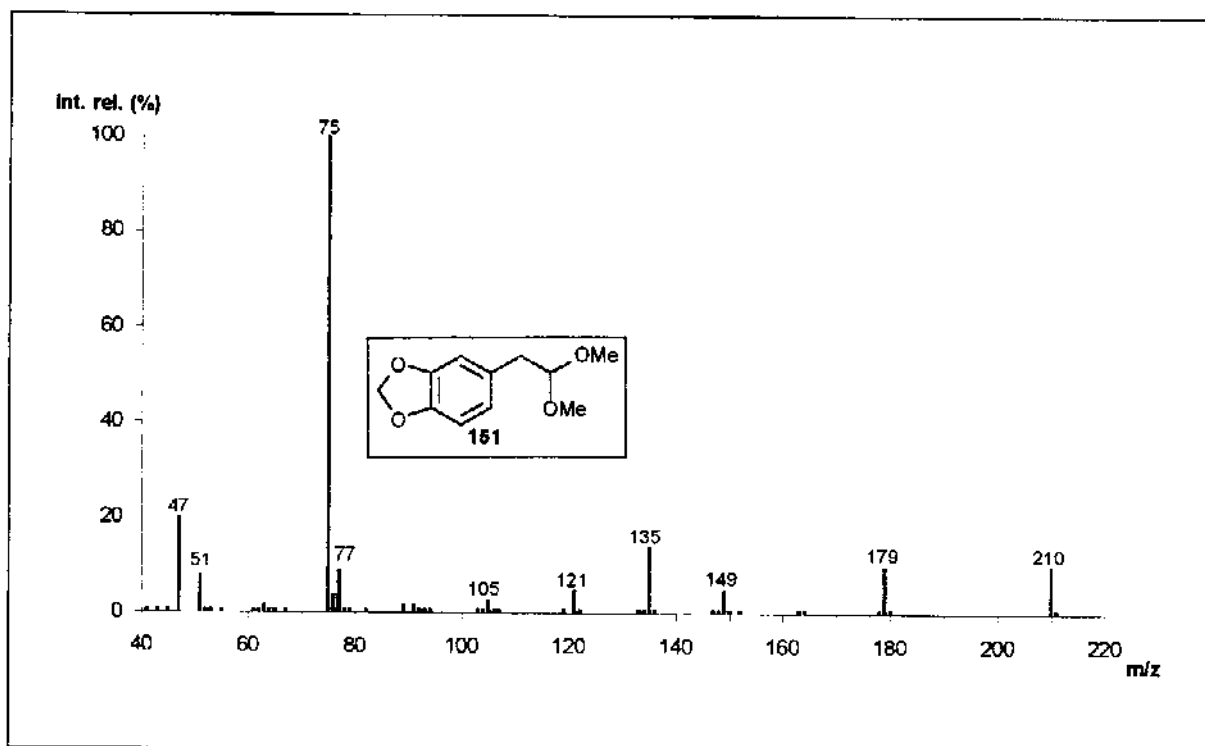
E-22: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de **151**.



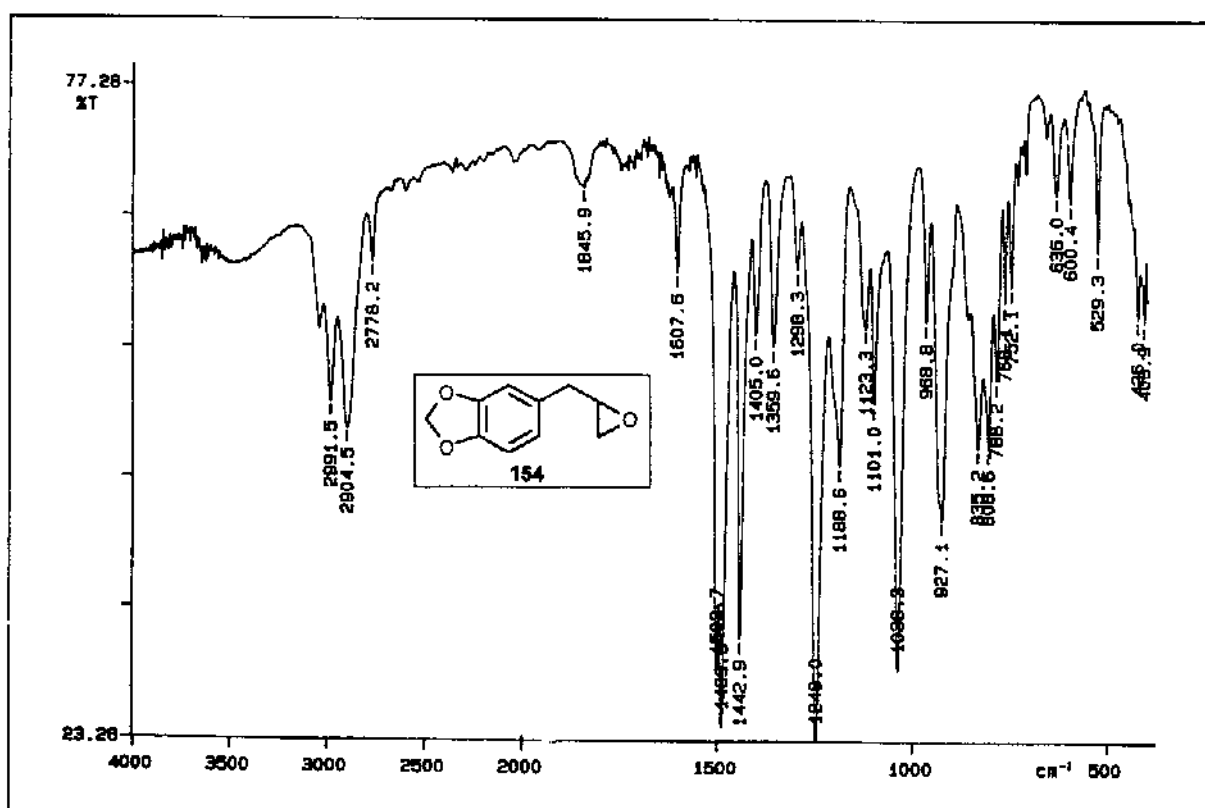
E-23: RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 151.



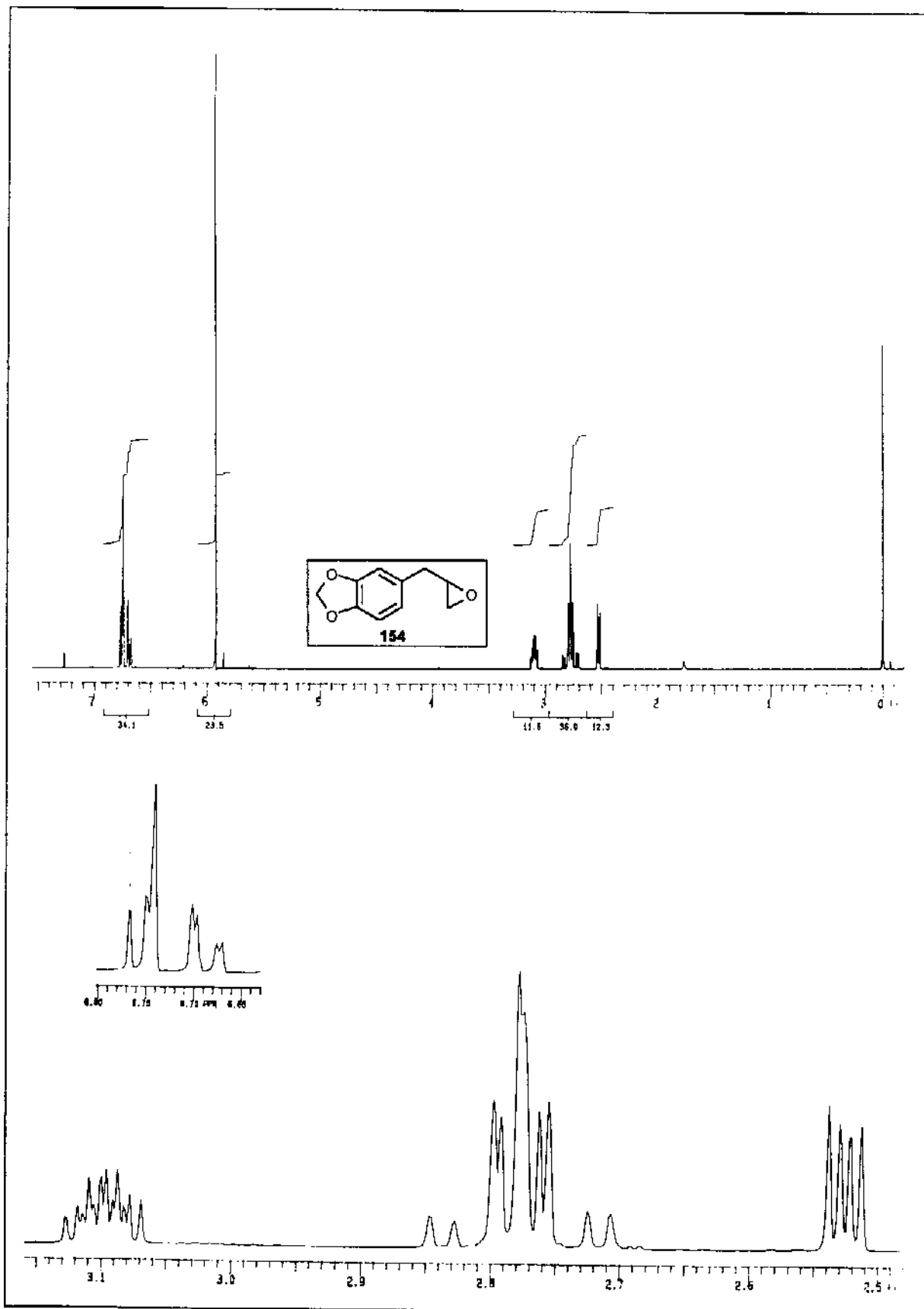
E-24: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 151.



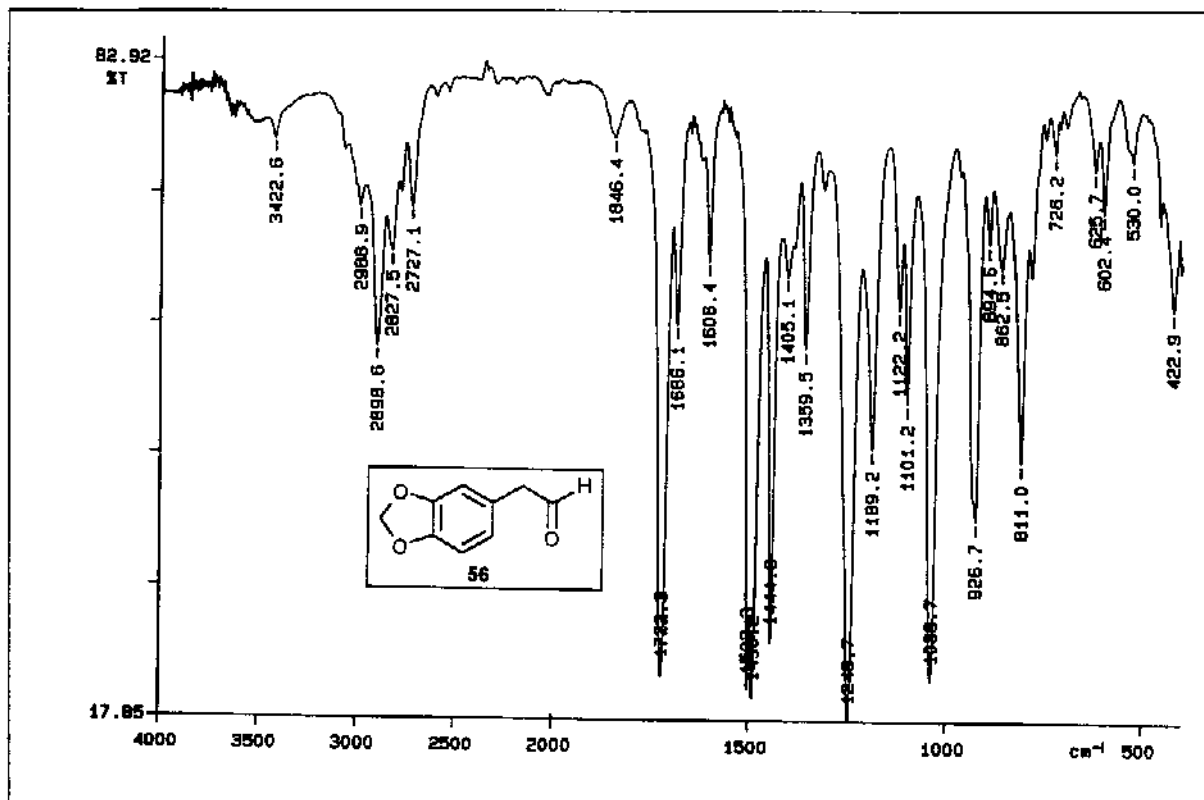
E-25: EM (IE, 70 eV) de 151.



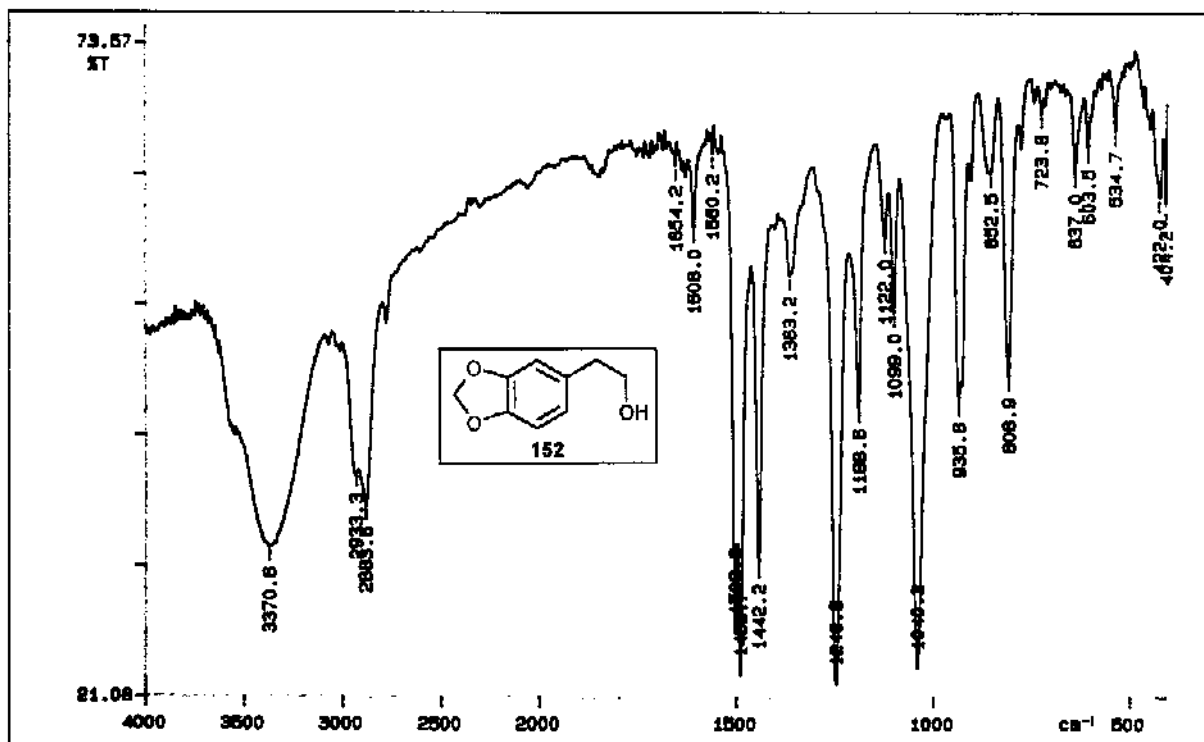
E-26: IV (Filme) de 154.



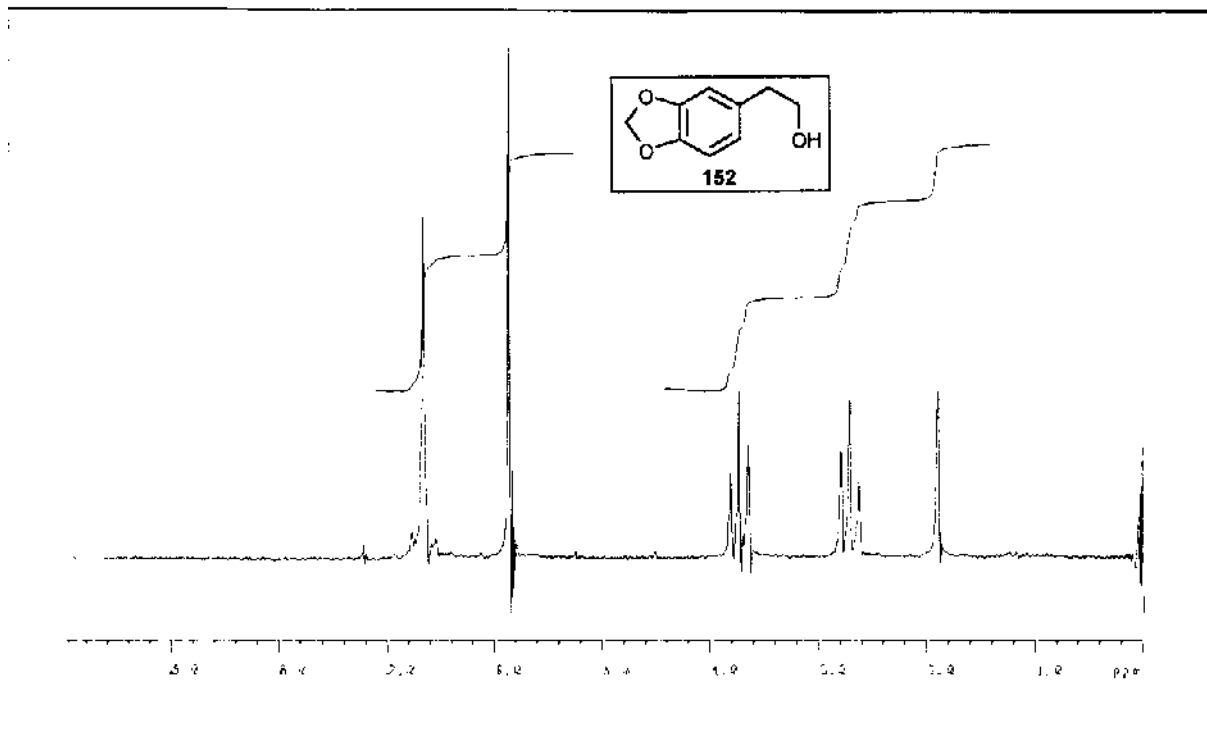
E-27: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de 154.



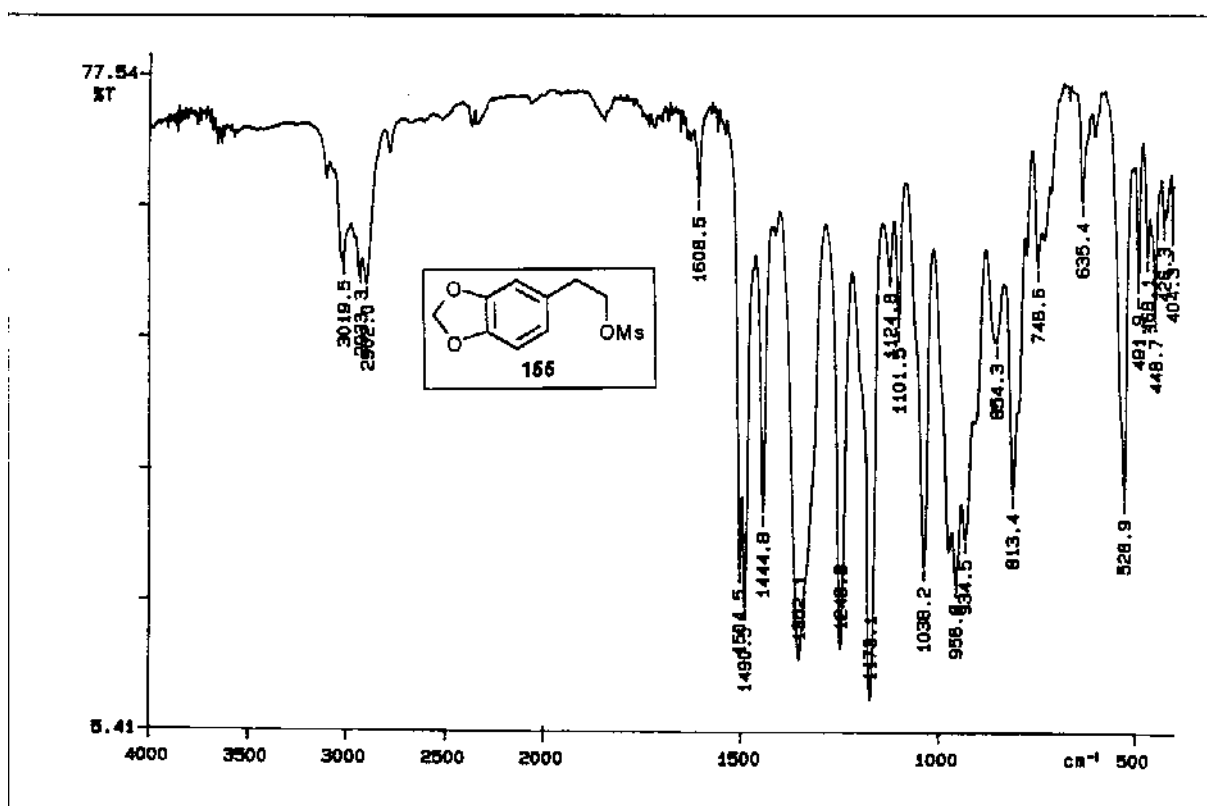
E-28: IV (Filme) de 56.



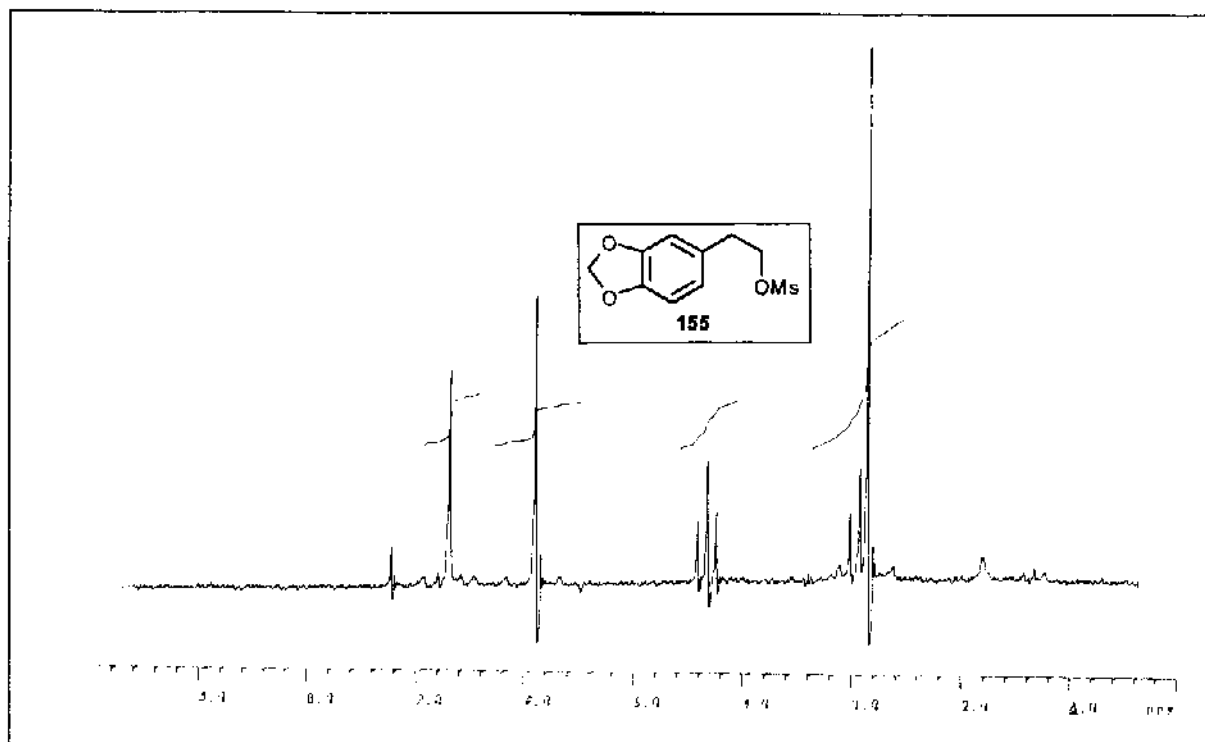
E-29: IV (Filme) de 152.



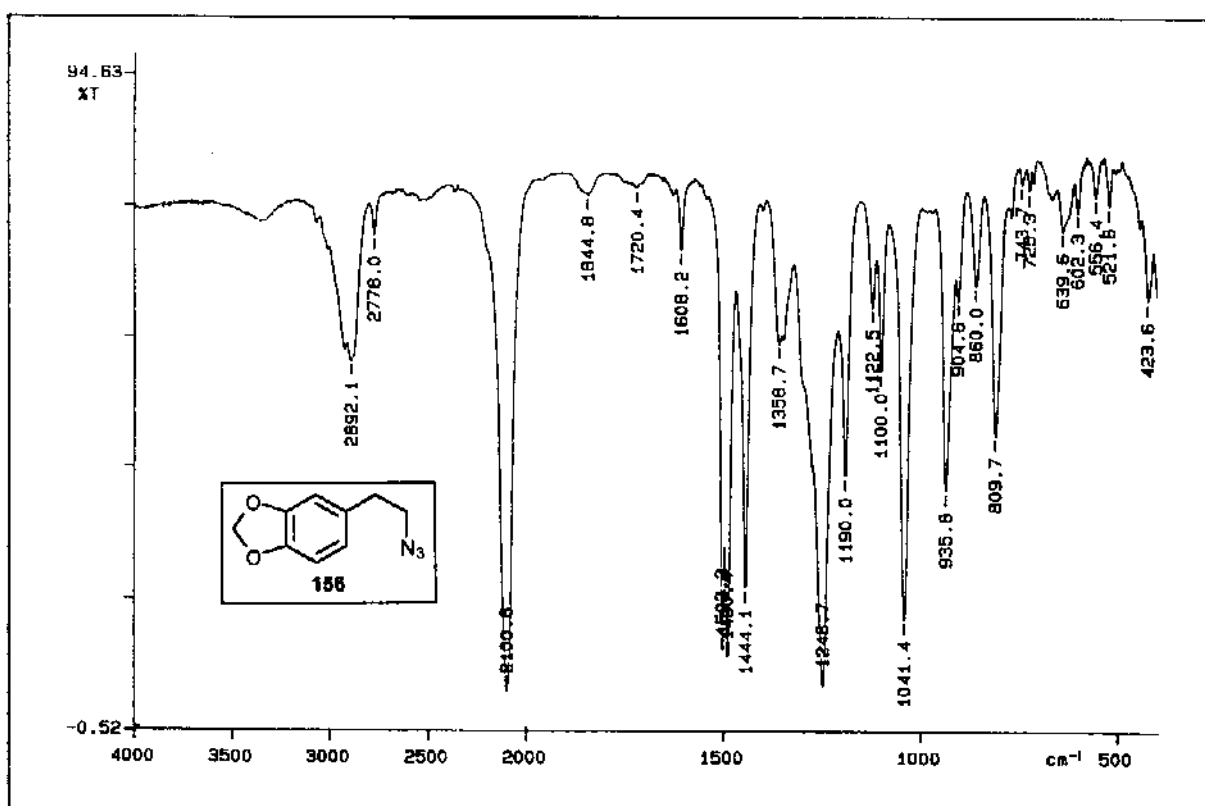
E-30: RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) de 152.



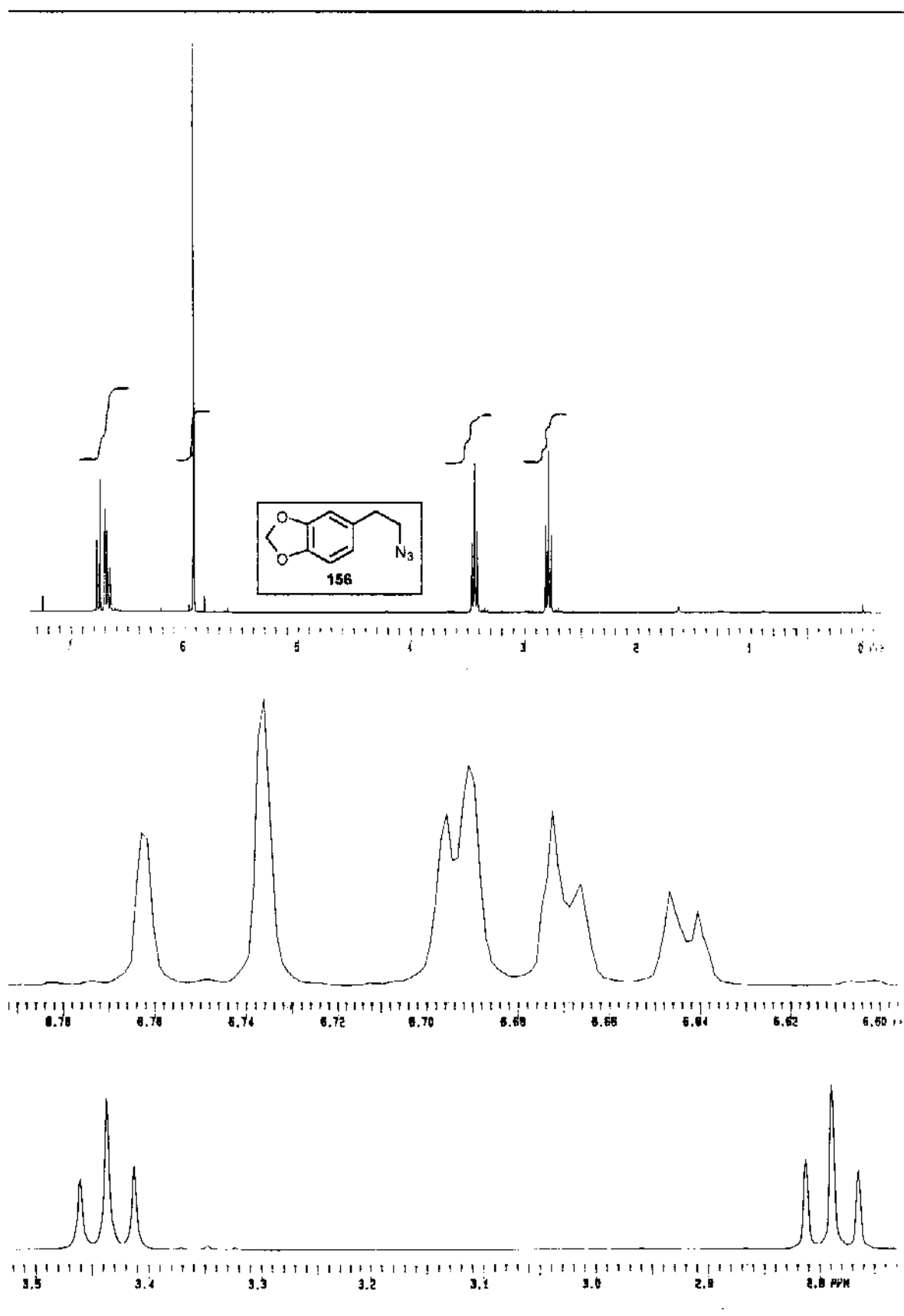
E-31: IV (Filme) de 155.



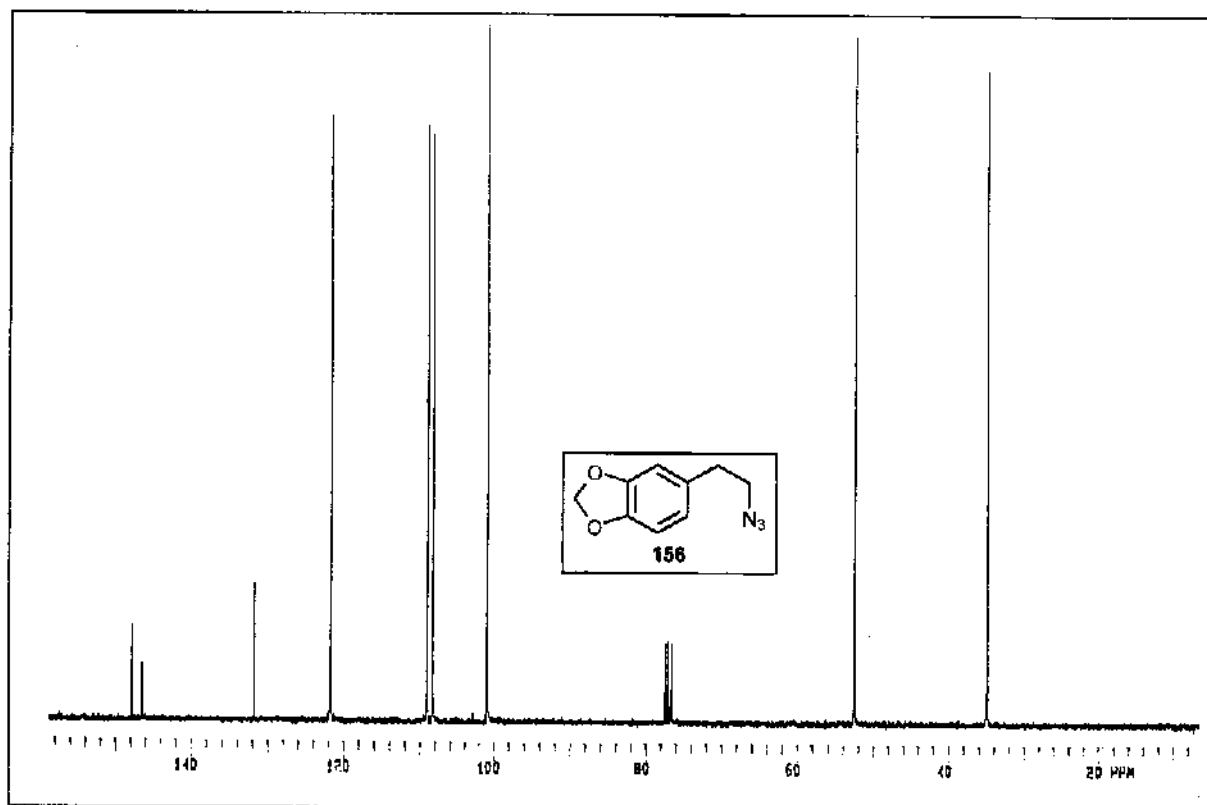
E-32: RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) de 155.



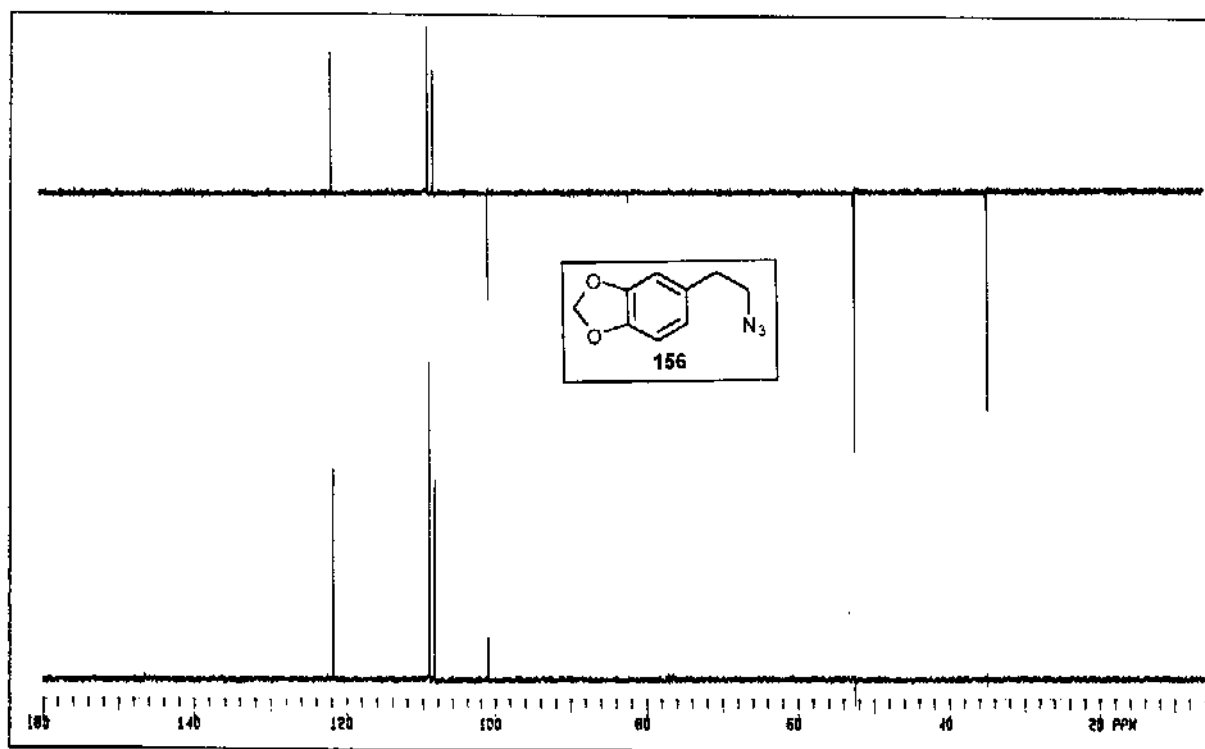
E-33: IV (Filme) de 156.



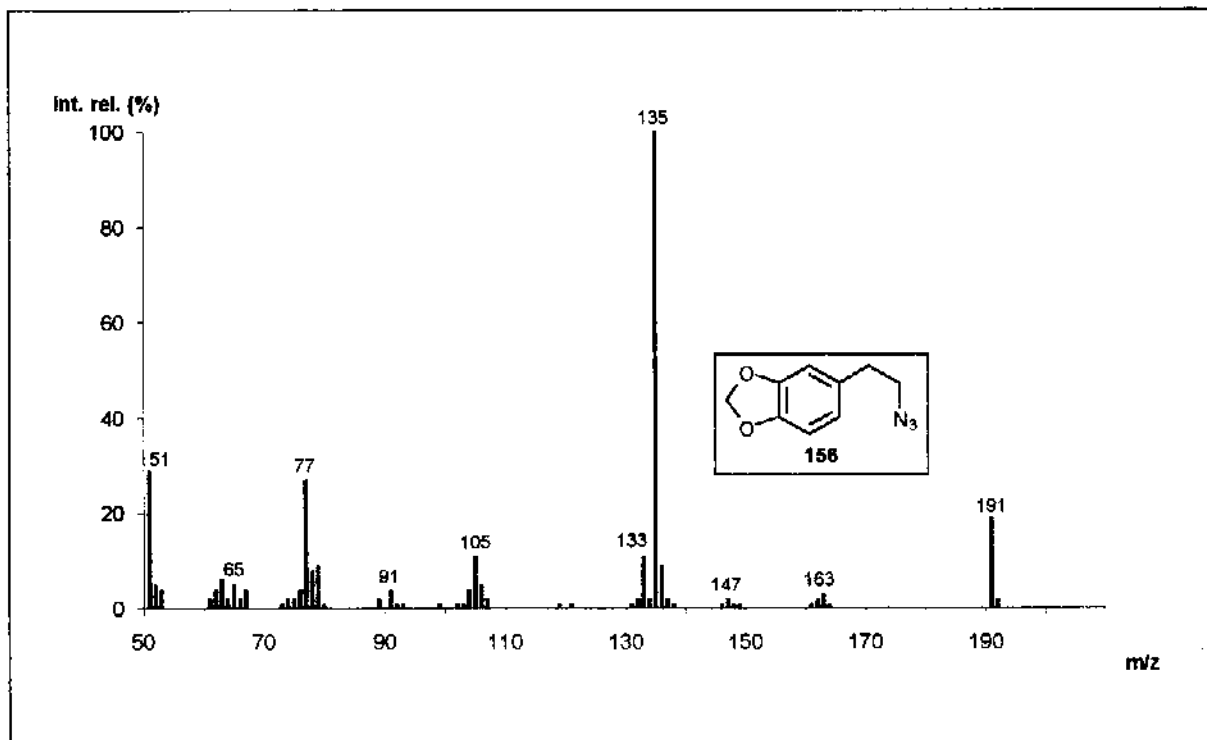
E-34: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de **156**.



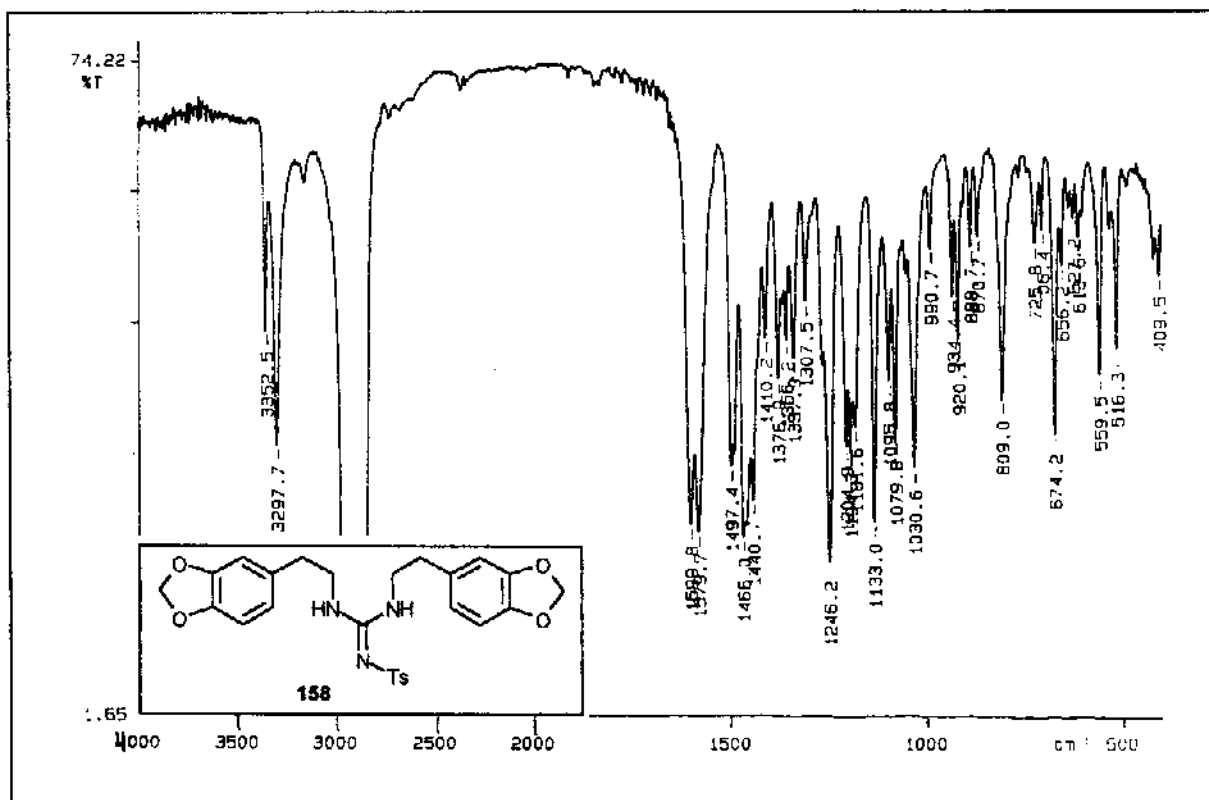
E-35: RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 156.



E-36: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 156.

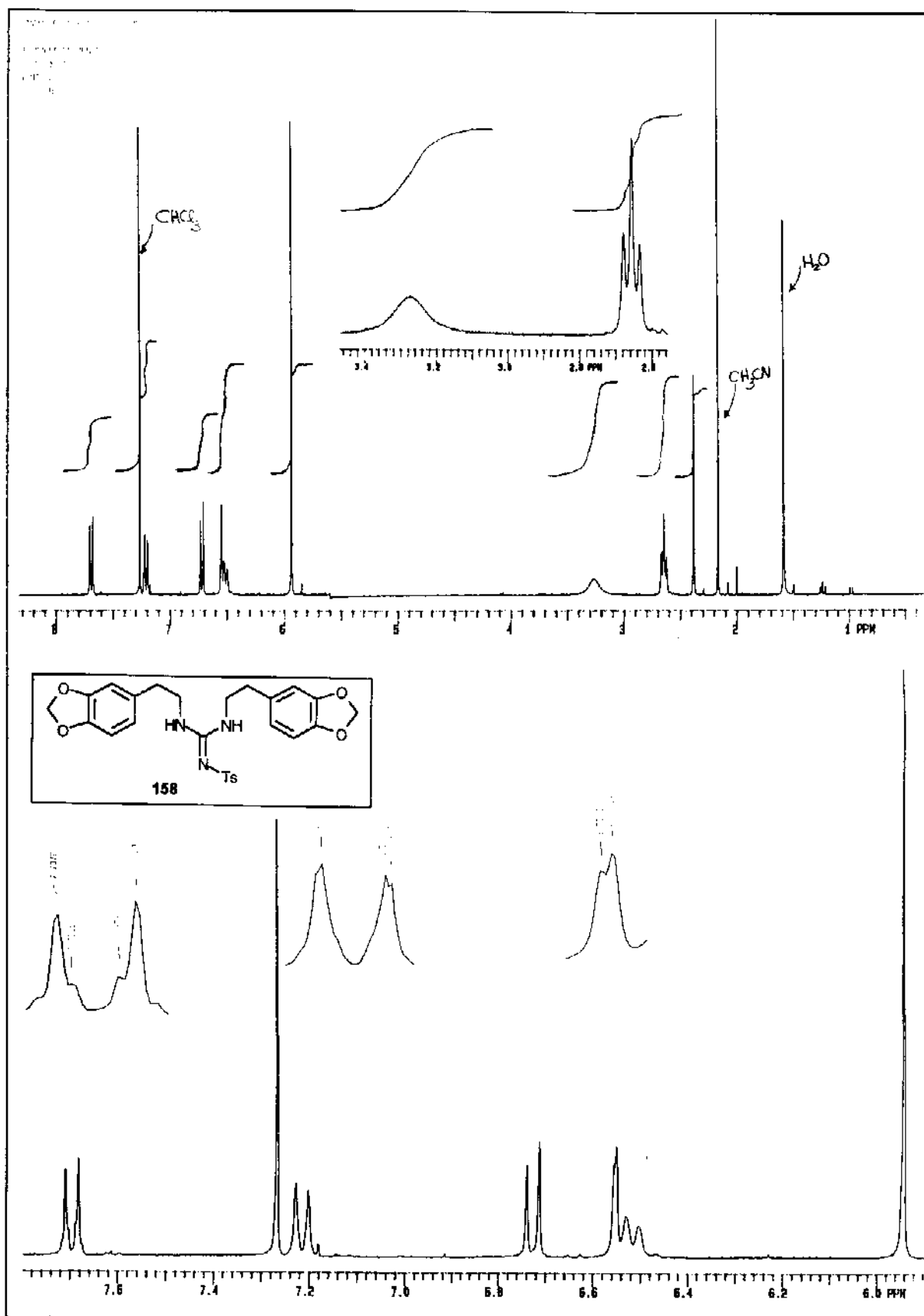


E-37: EM (IE, 70 eV) de 156.

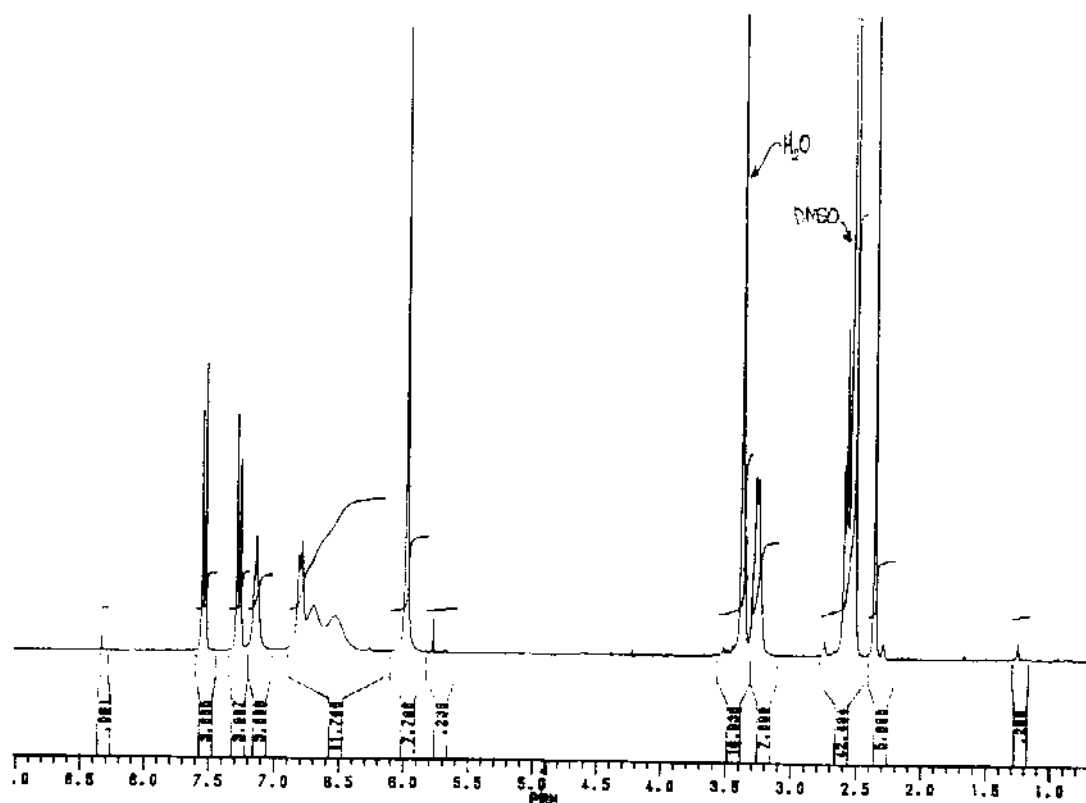


E-38: IV (Nujol) de 158.

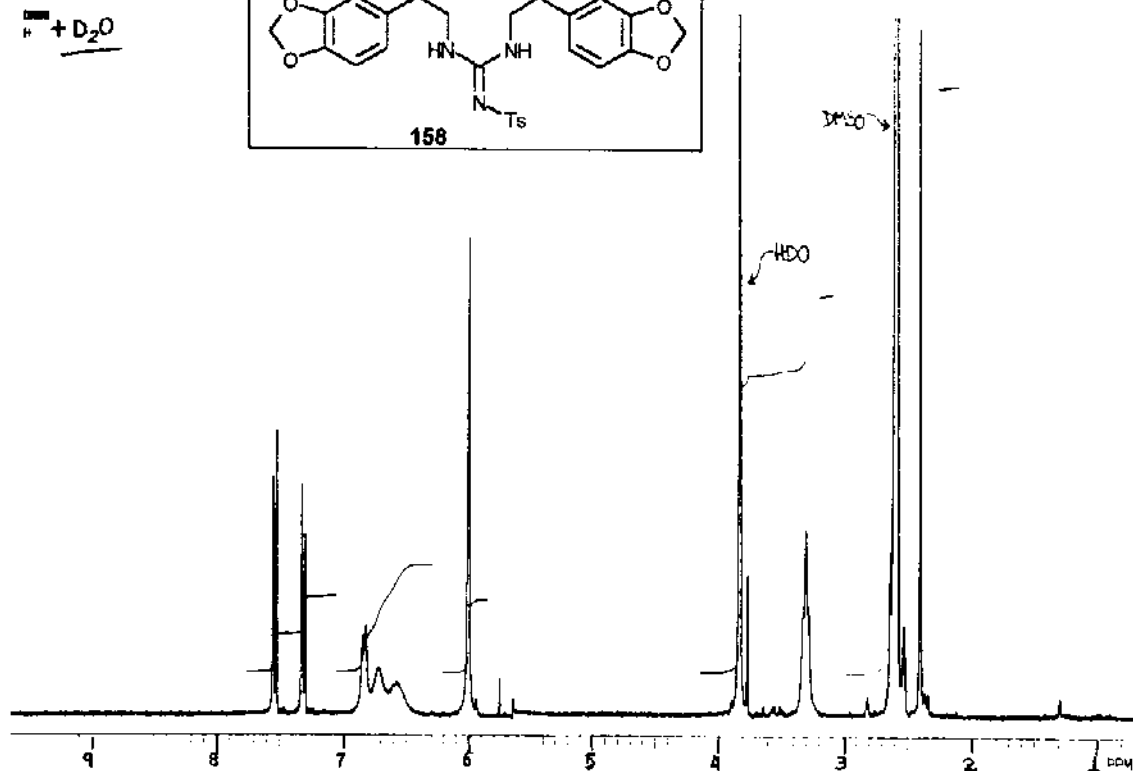
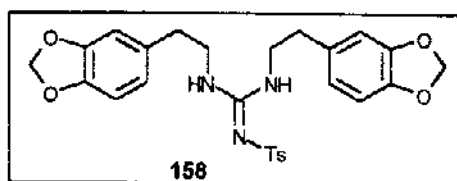
Espectros



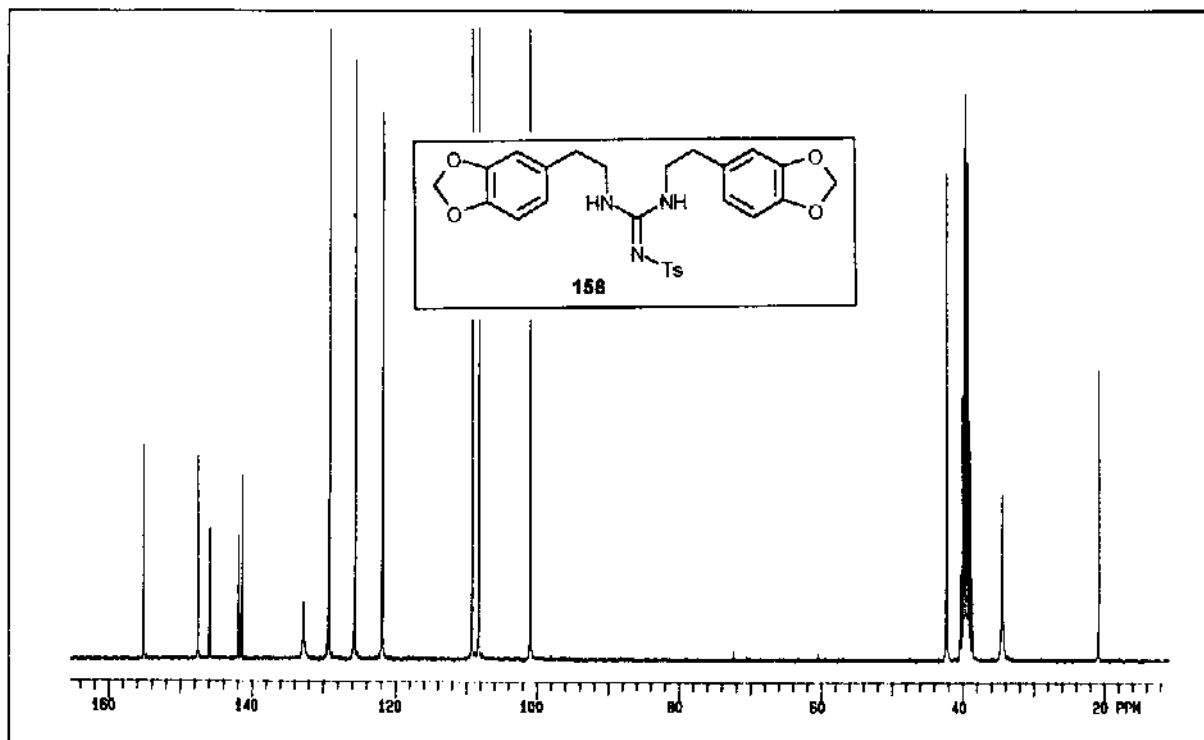
E-39: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de 158.



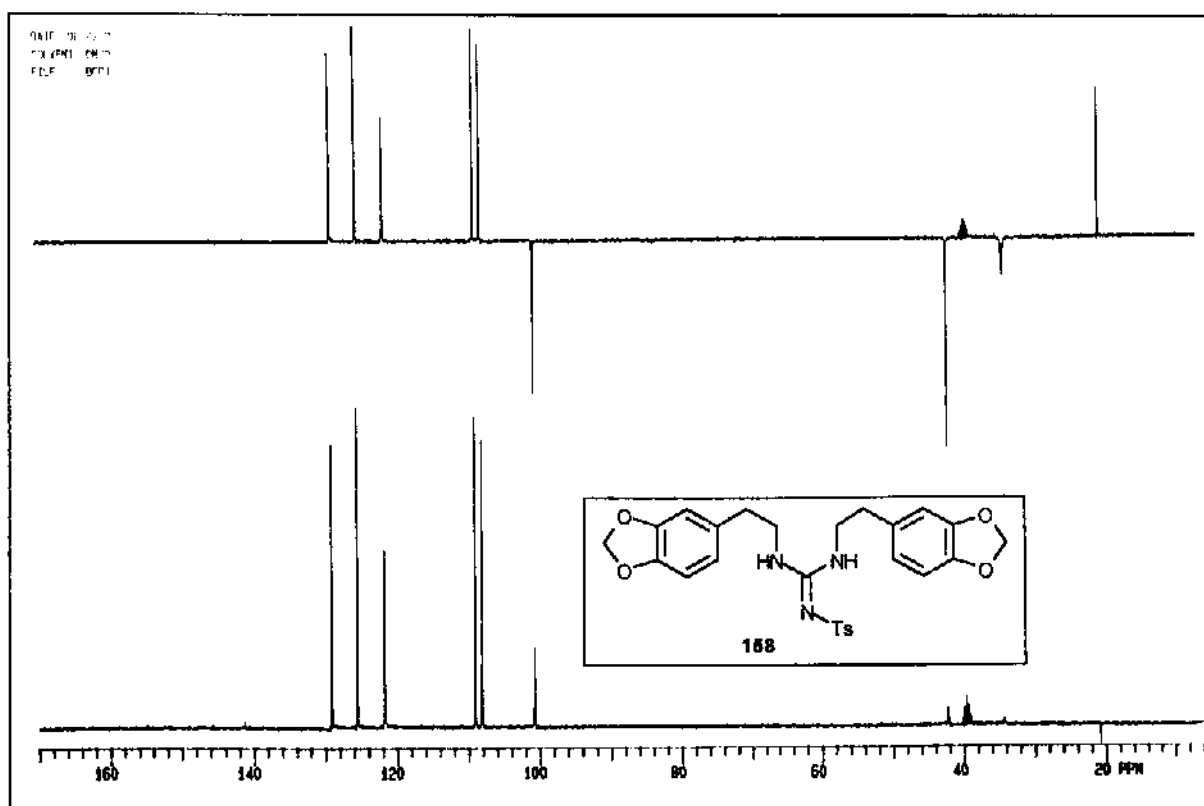
H^+ + D_2O



E-40: RMN¹H (300 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) de 158; o de baixo com D₂O.

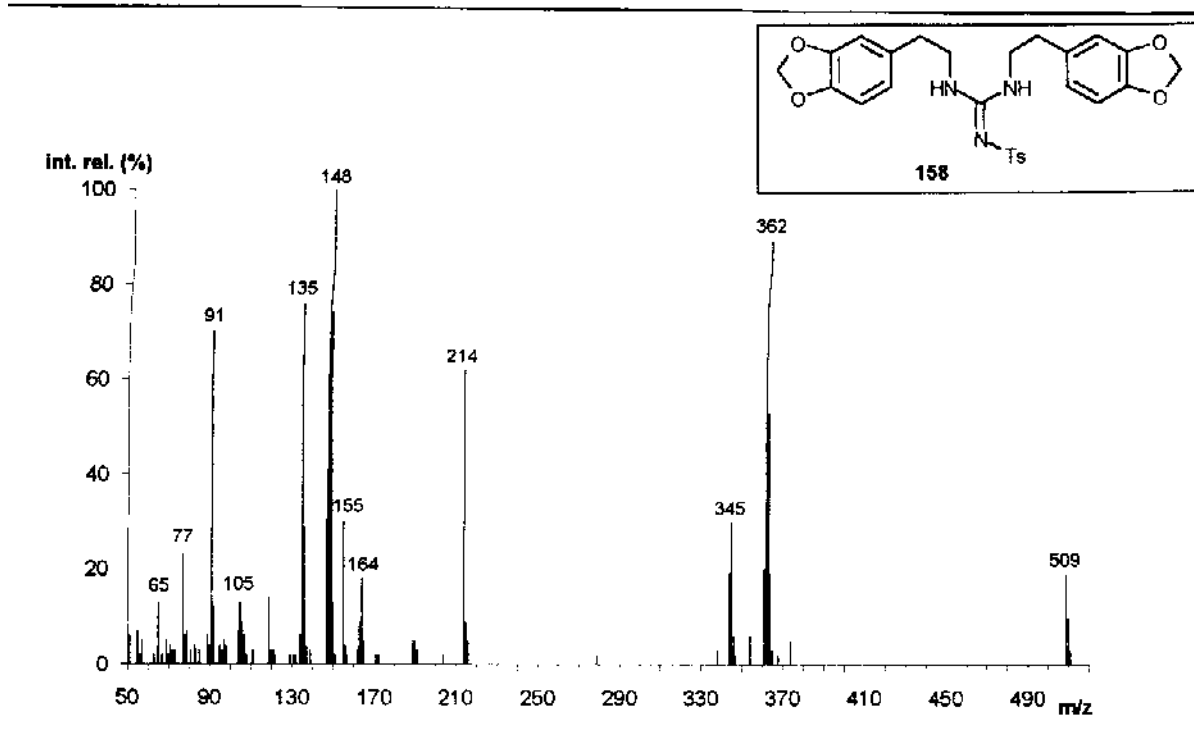


E-41: RMN¹³C (75,46 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) de 158.

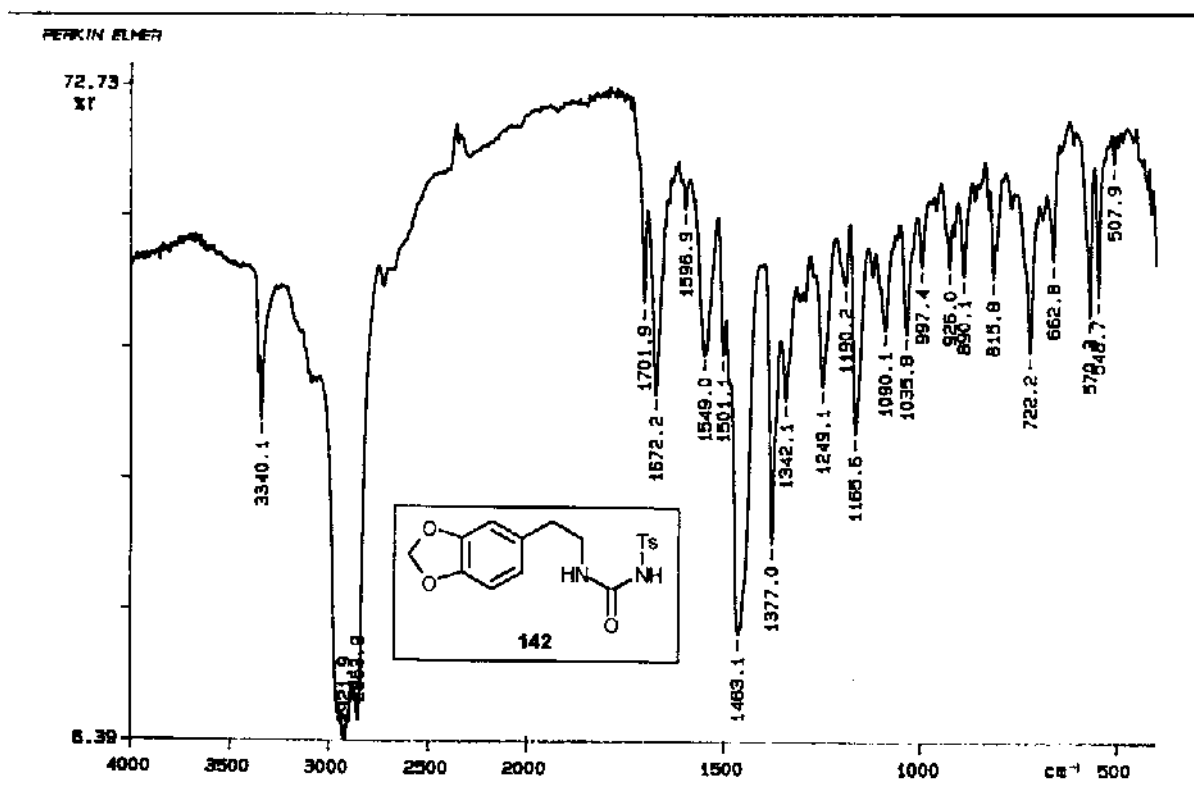


E-42: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CD₃SOCD₃/TMS) de 158.

Espectros

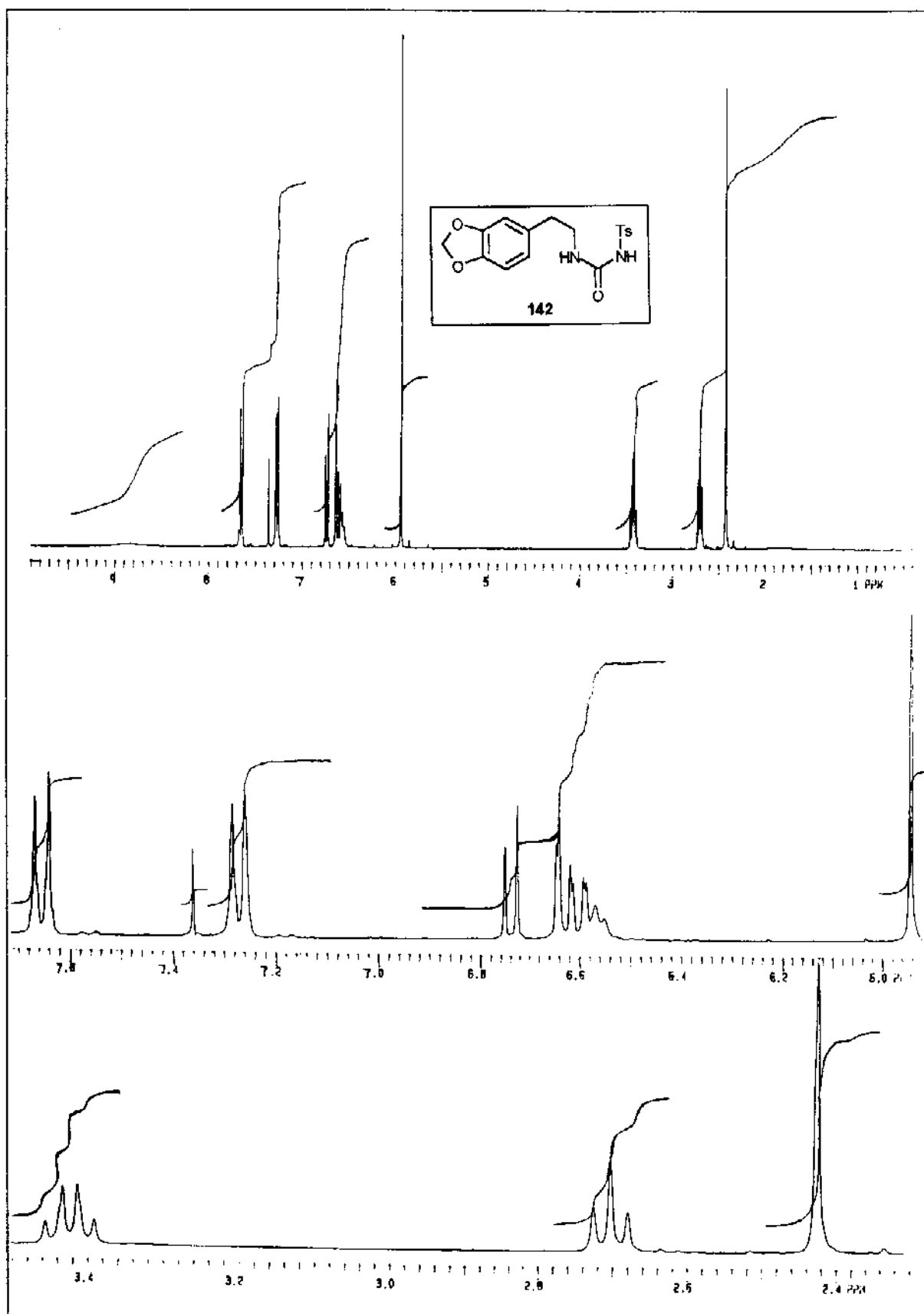


E-43: EM (IE, 70 eV) de 158.

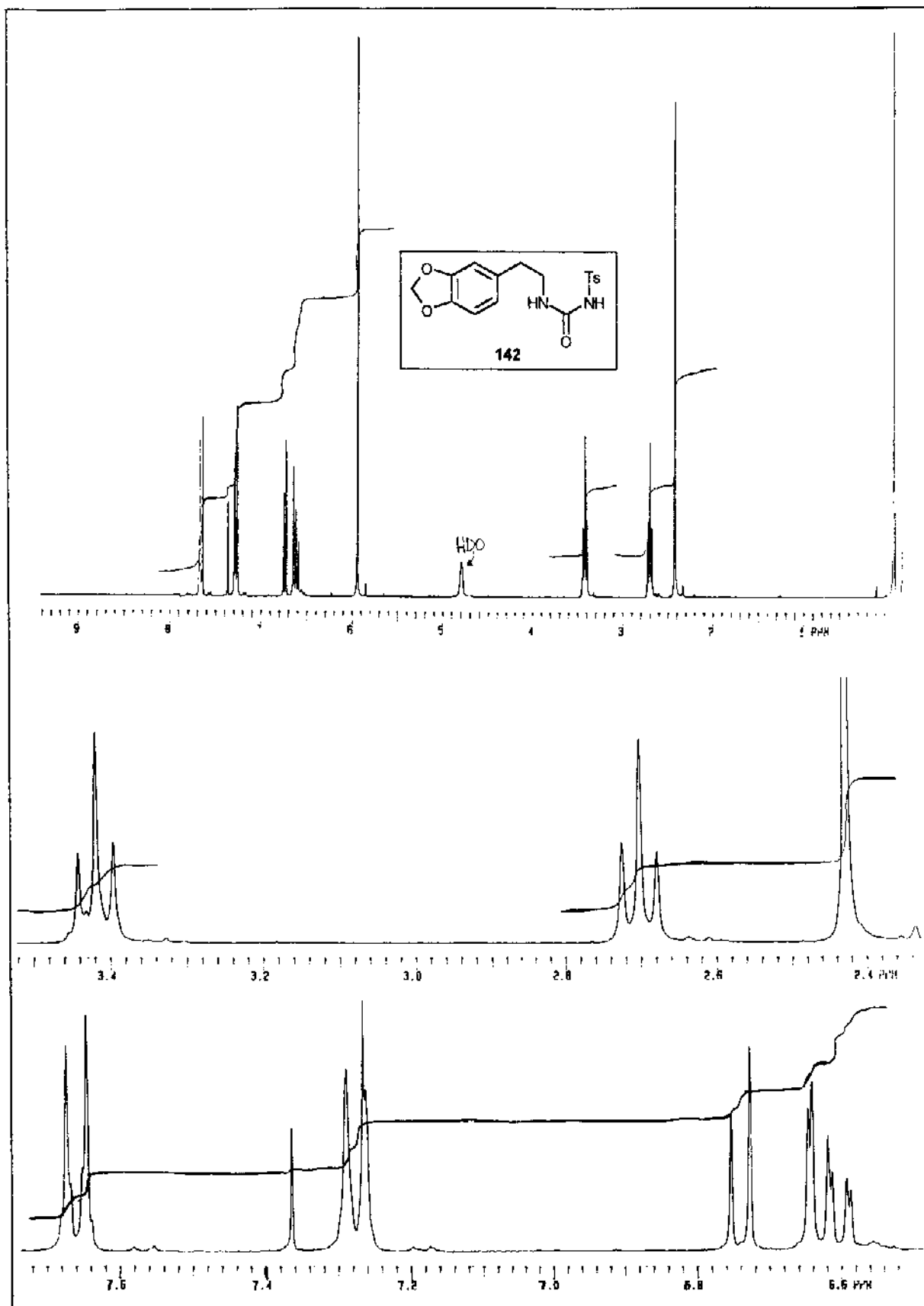


E-44: IV (Nujol) de 142.

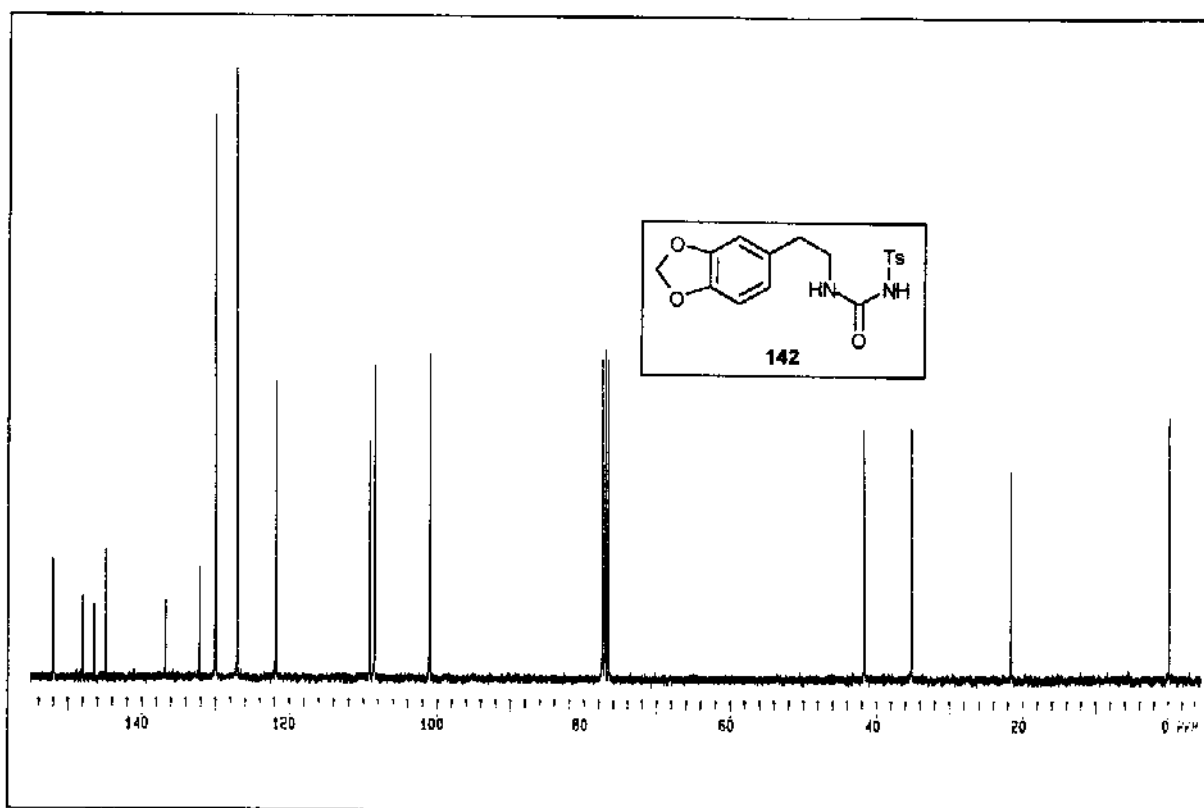
Espectros



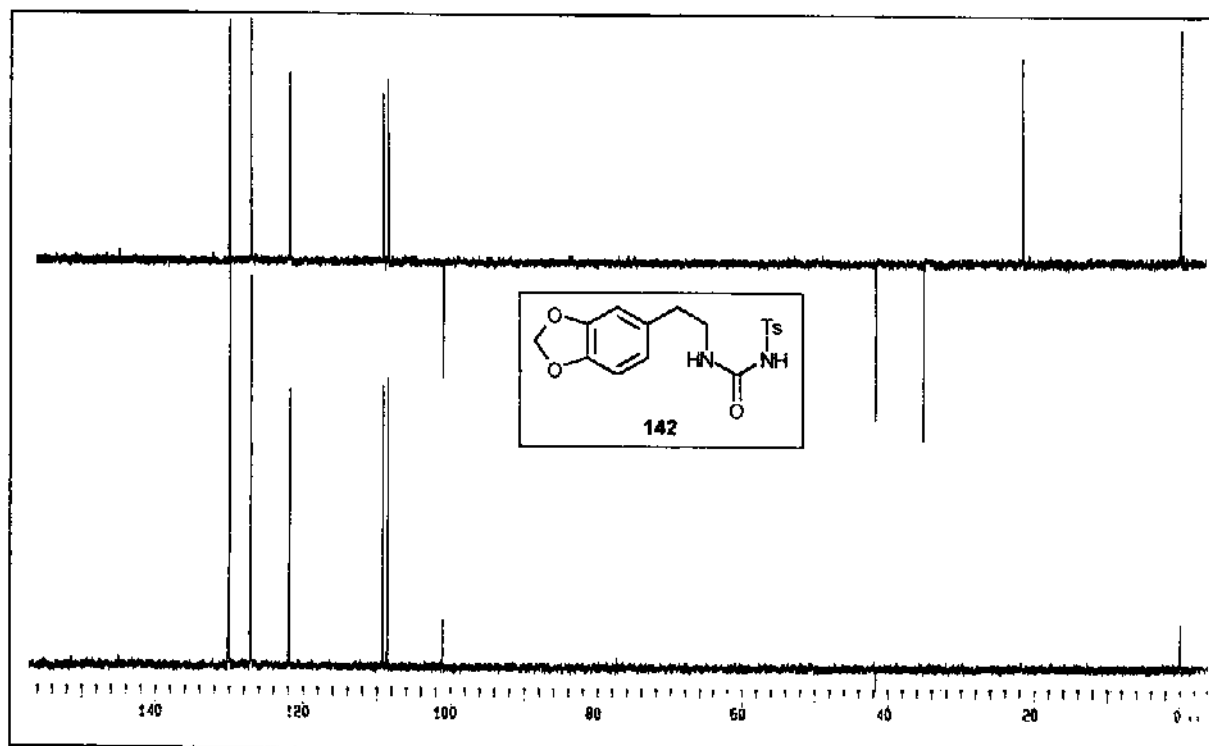
E-45: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 142.



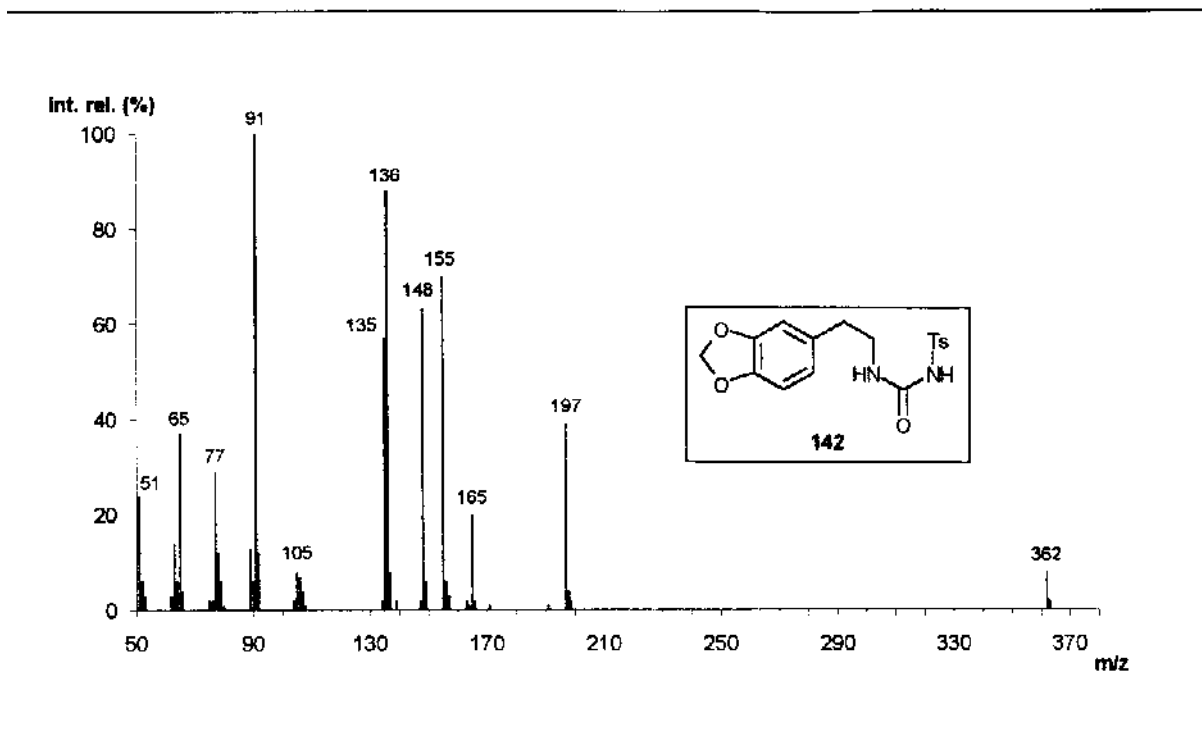
E-46: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS-D₂O) de 142.



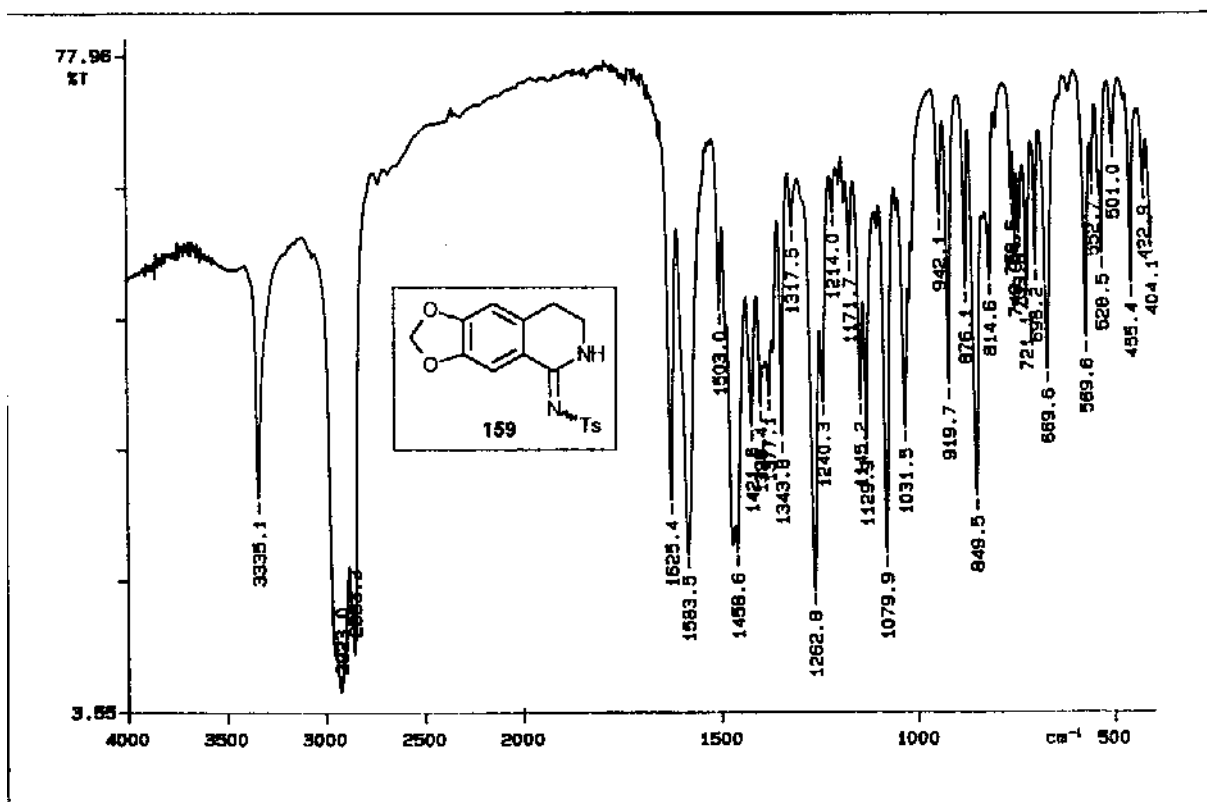
E-47: RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 142.



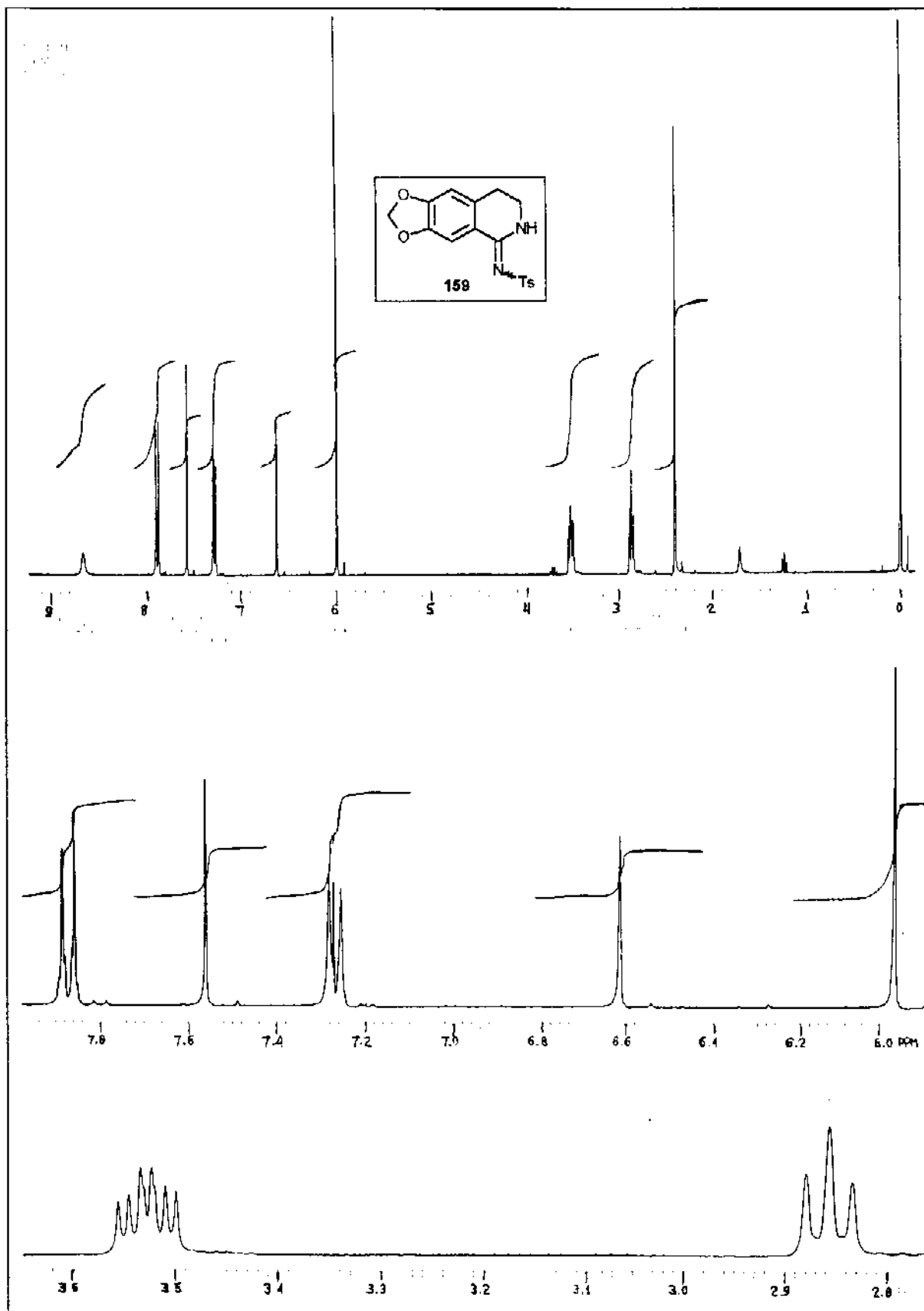
E-48: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 142.



E-49: EM (IE, 70 eV) de 142.

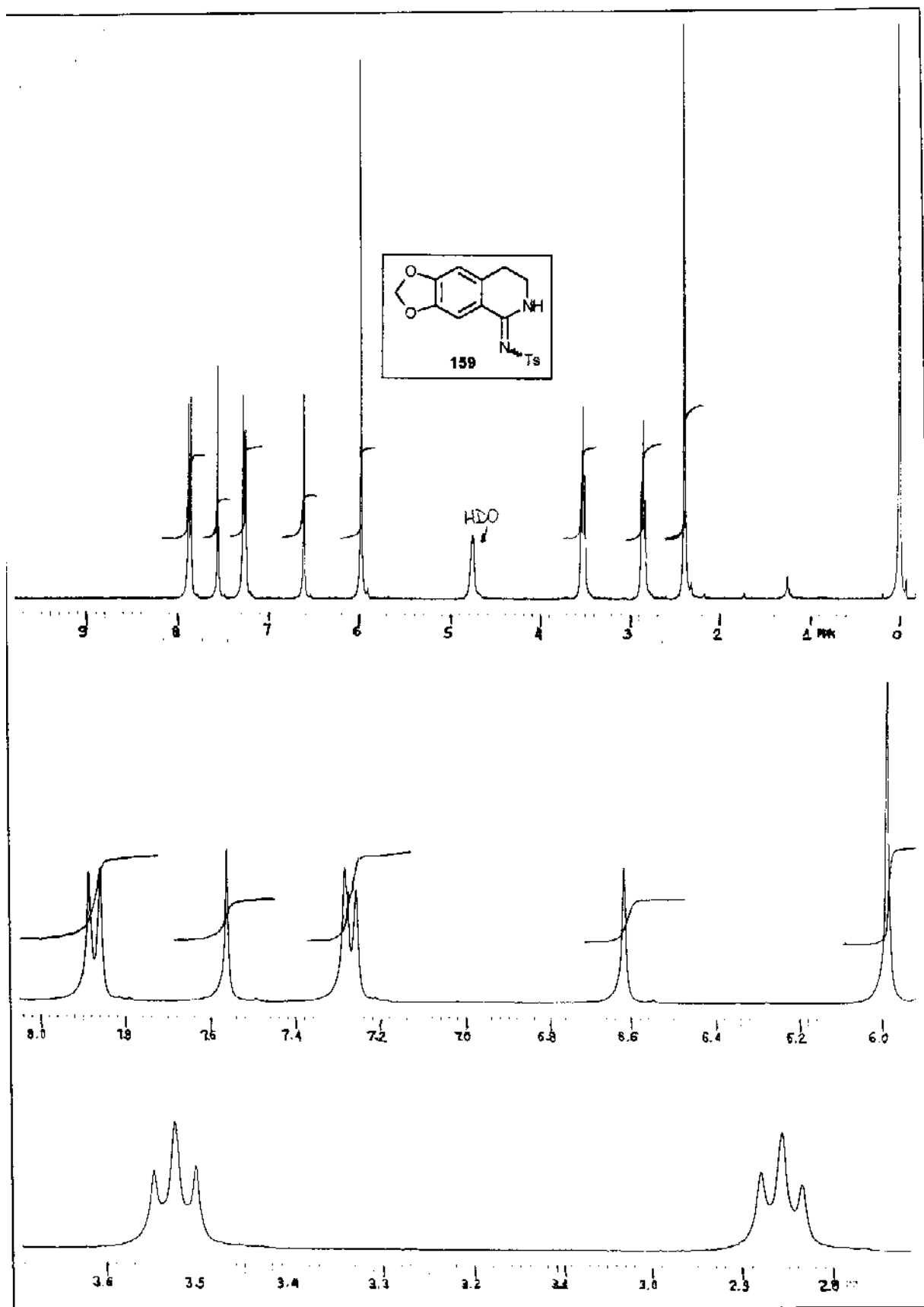


E-50: IV (Nujol) de 159.

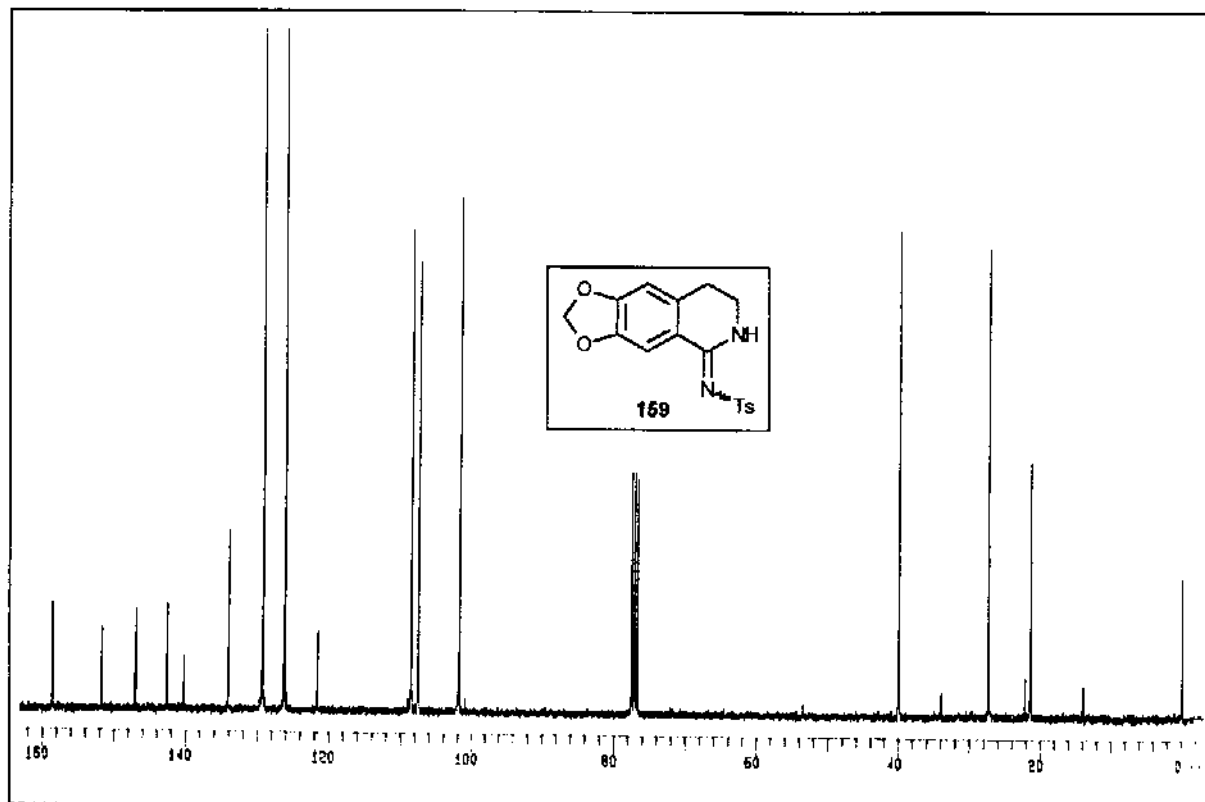


E-51: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3/TMS) de 159.

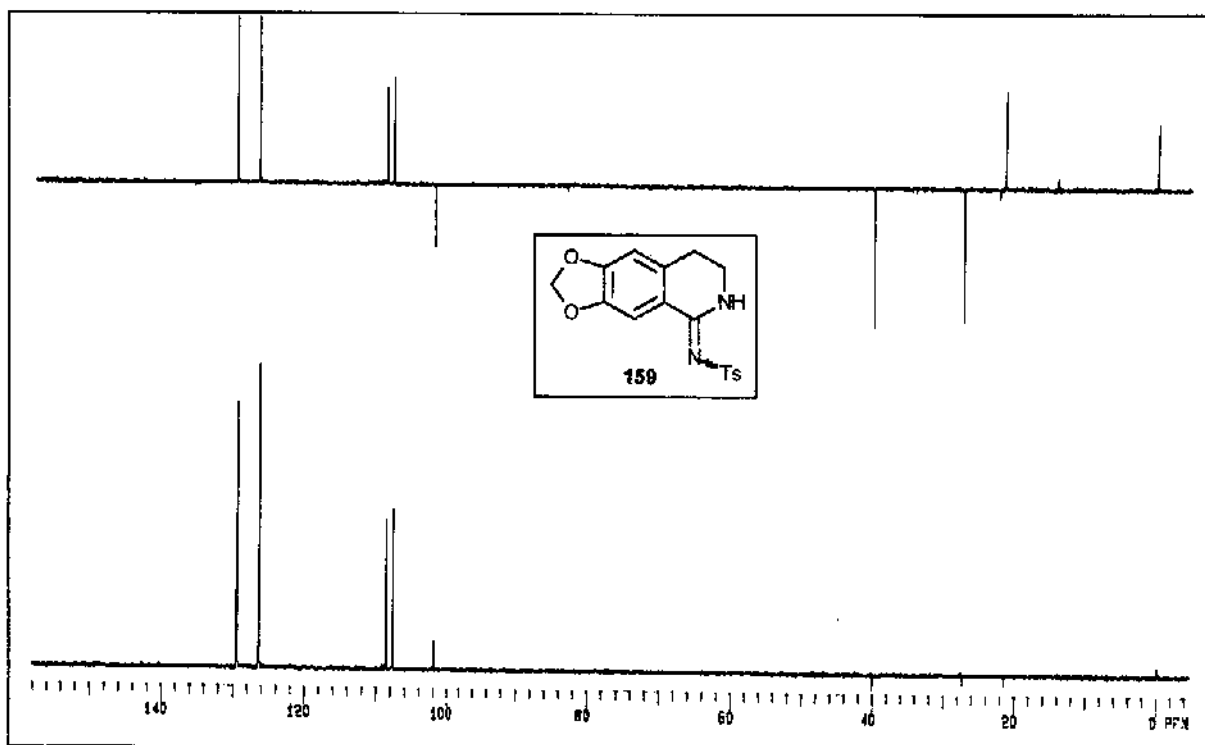
Espectros



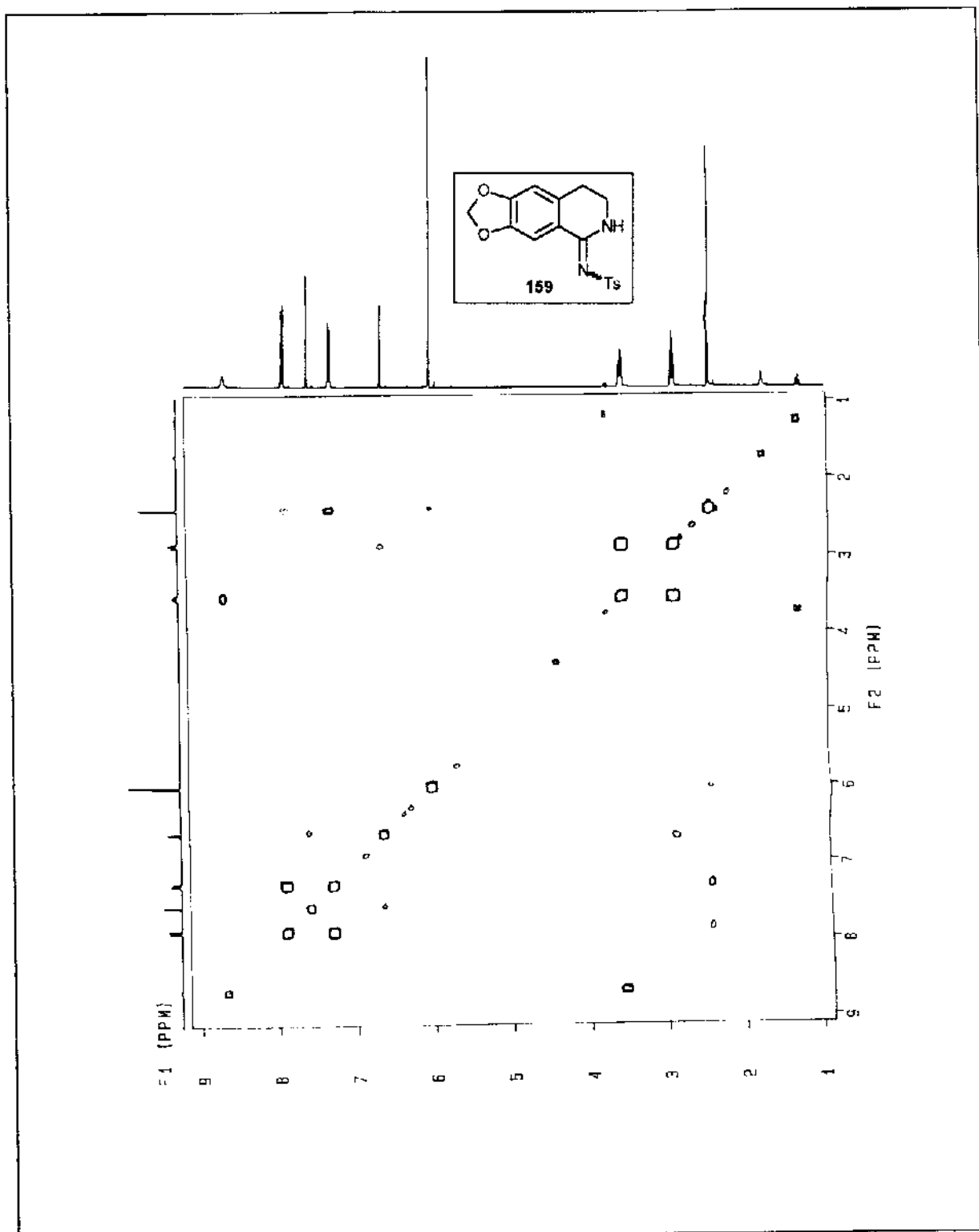
E-52: RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{TMS-D}_2\text{O}$) de 159.



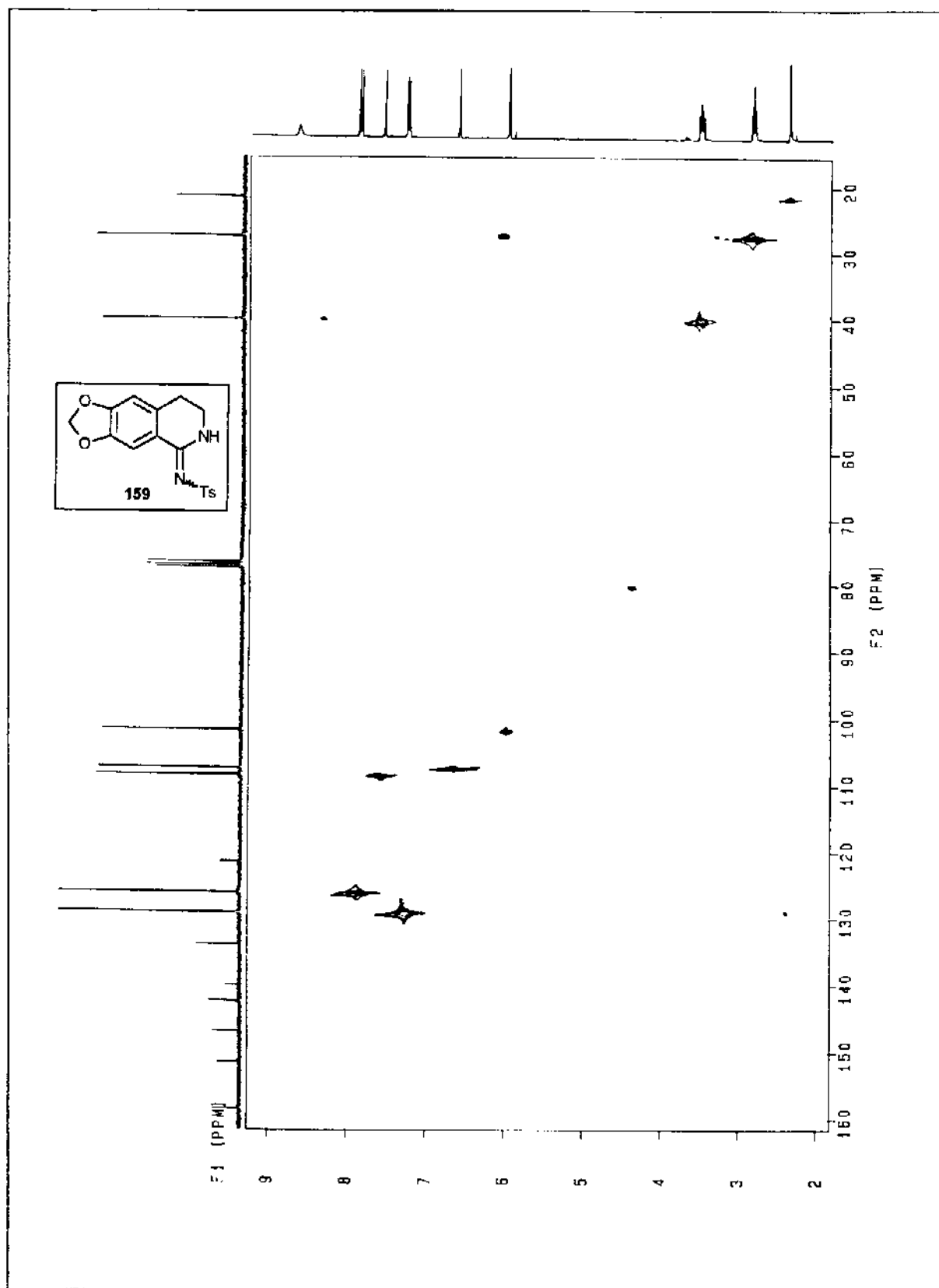
E-53: RMN¹³C (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 159.



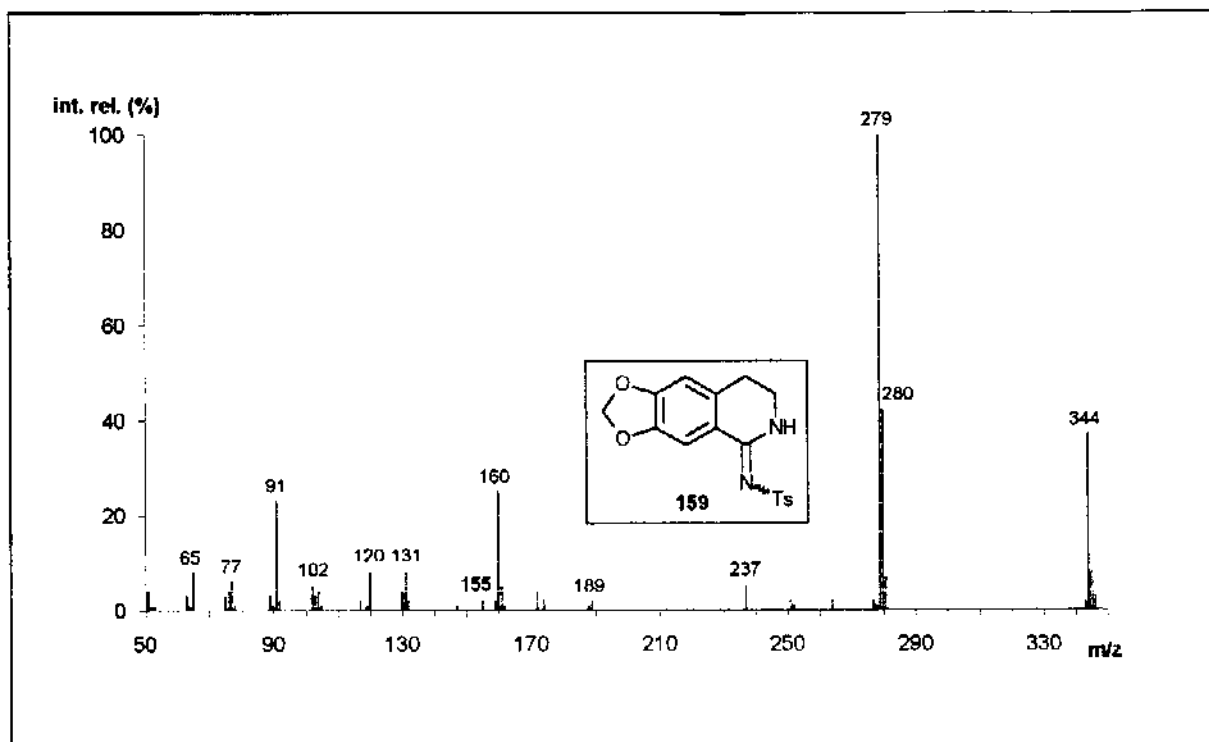
E-54: RMN¹³C-DEPT (75,46 MHz, CDCl₃/TMS) de 159.



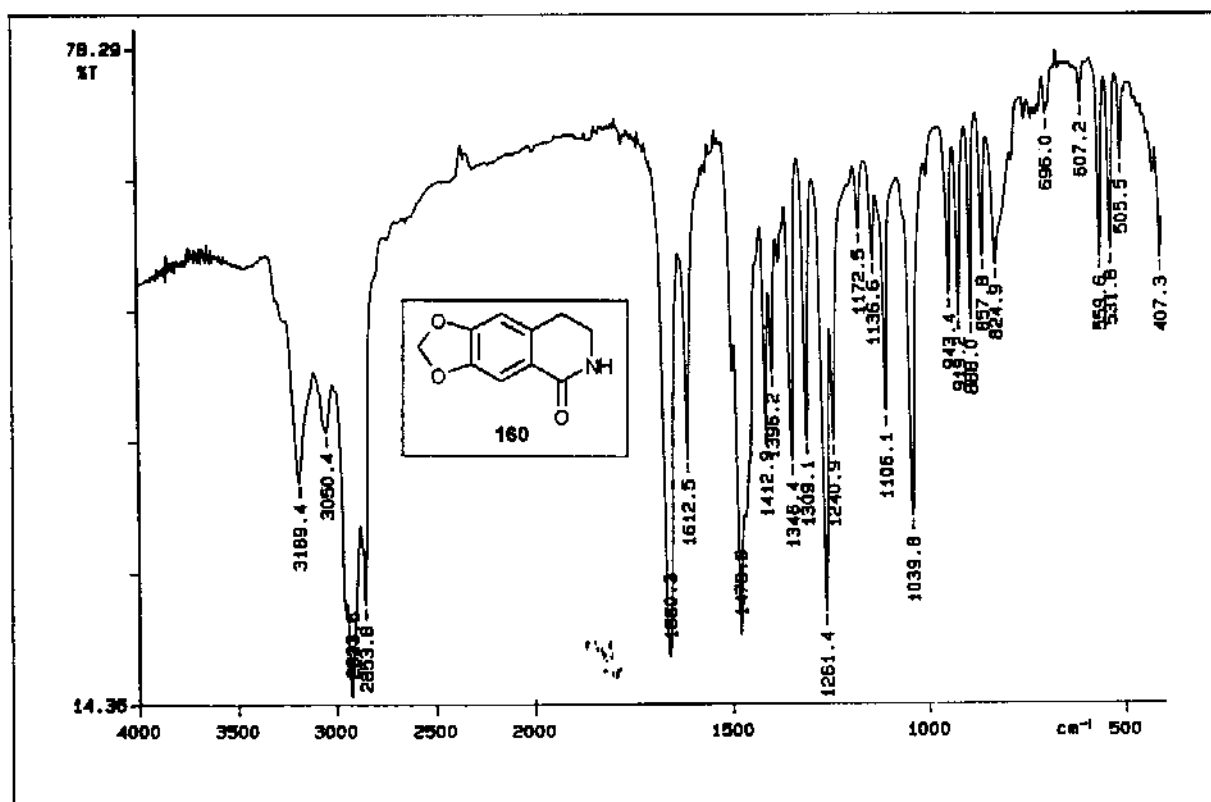
E-55: COSY (300 MHz, CDCl₃/TMS) de **159**.



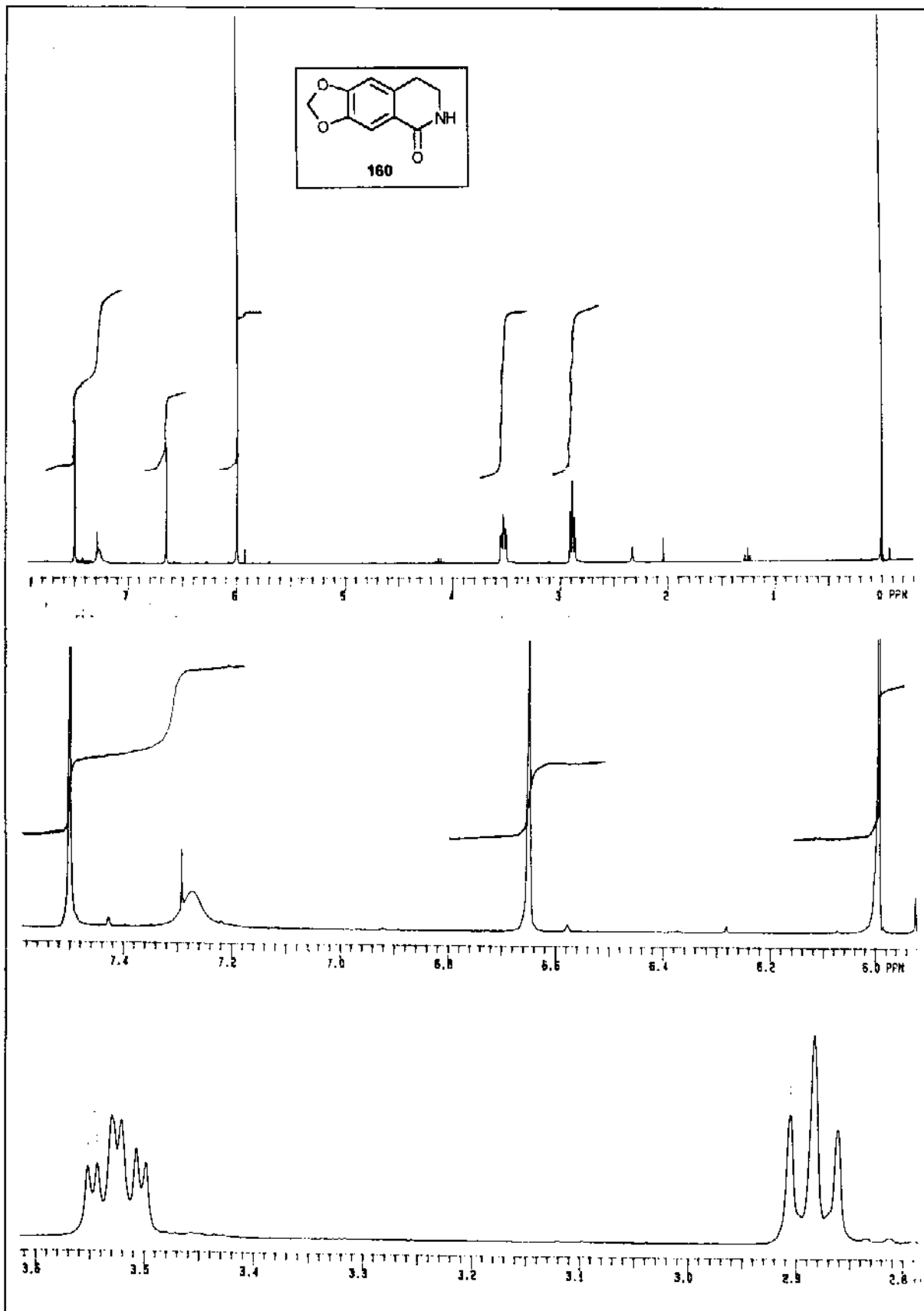
E-56: HETCOR (CDCl₃/TMS) de 159.



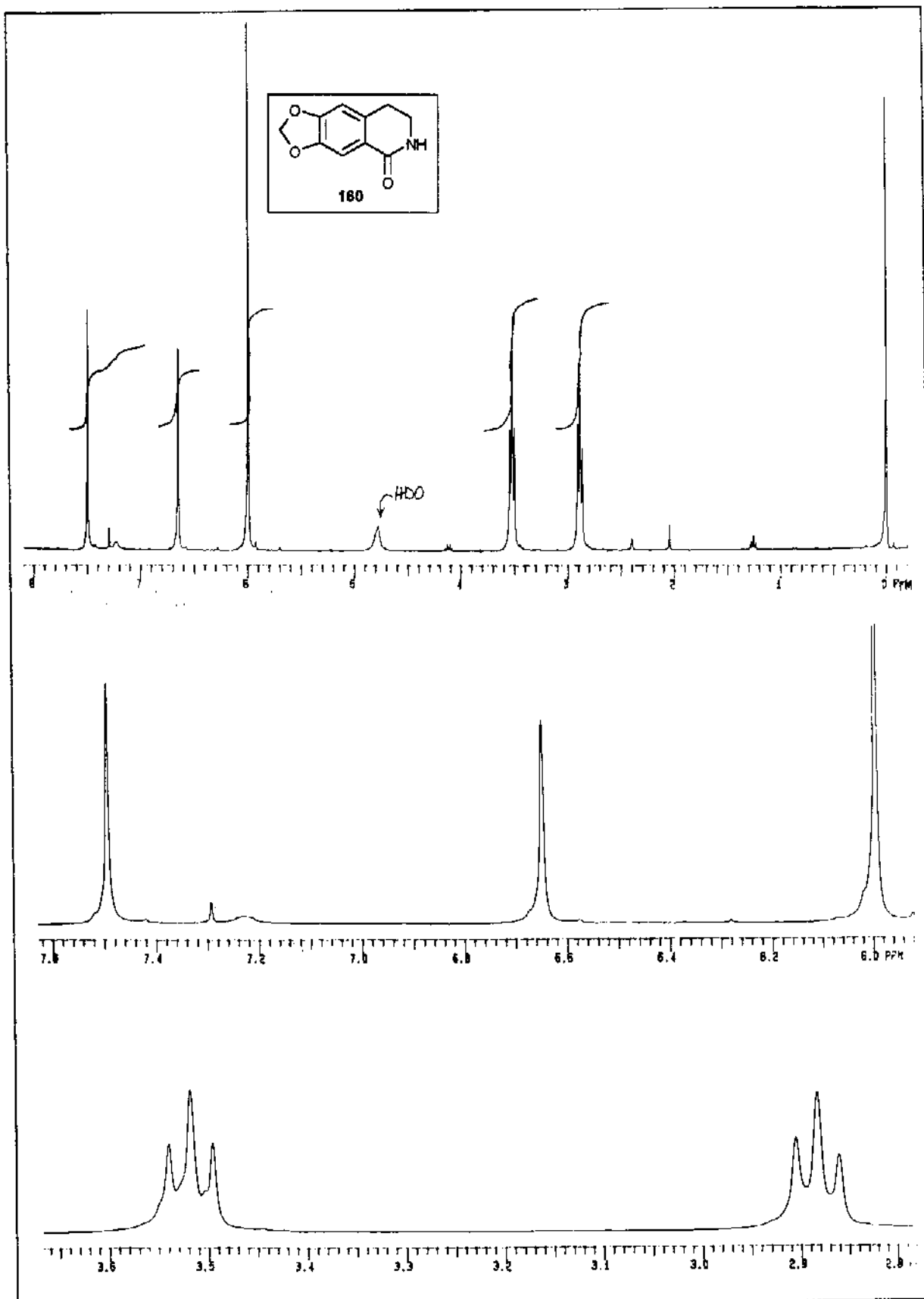
E-57: EM (IE, 70 eV) de 159.



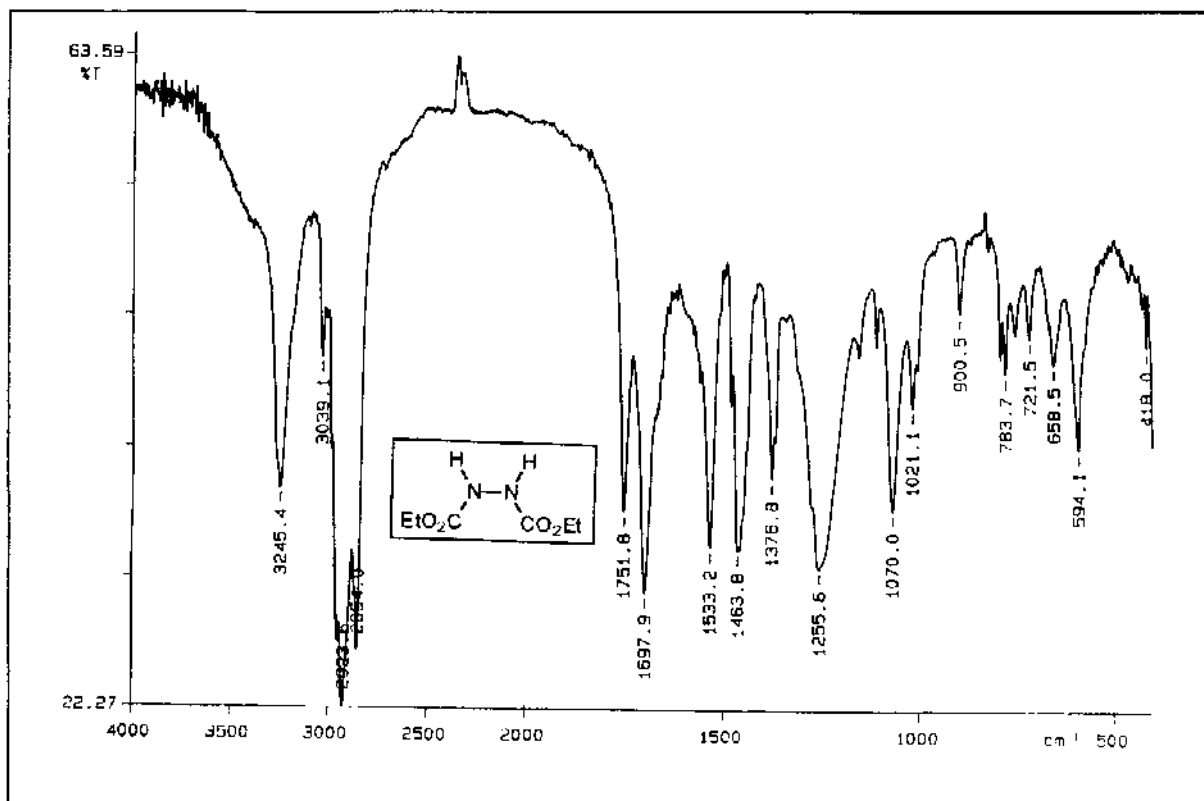
E-58: IV (Nujol) de 160.



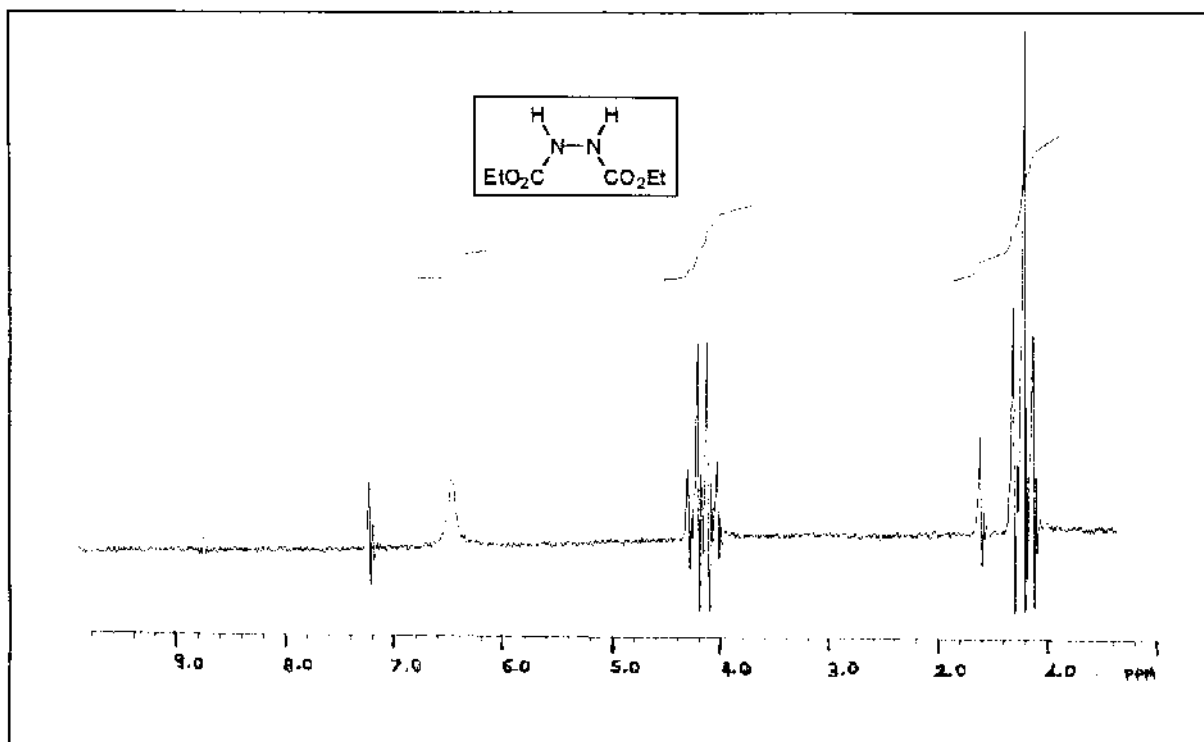
E-59: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS) de 160.



E-60: RMN¹H (300 MHz, CDCl₃/TMS-D₂O) de 160.

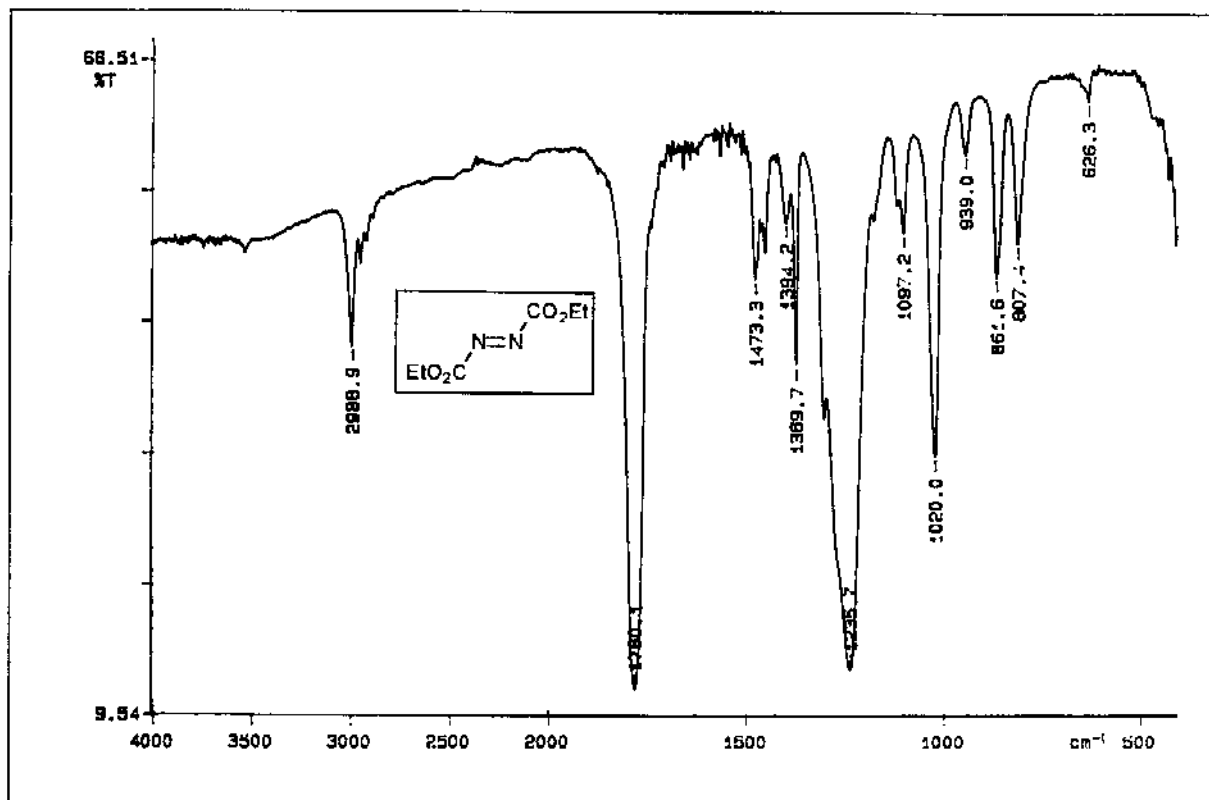


E-61: IV (Nujol) de DEADH₂.

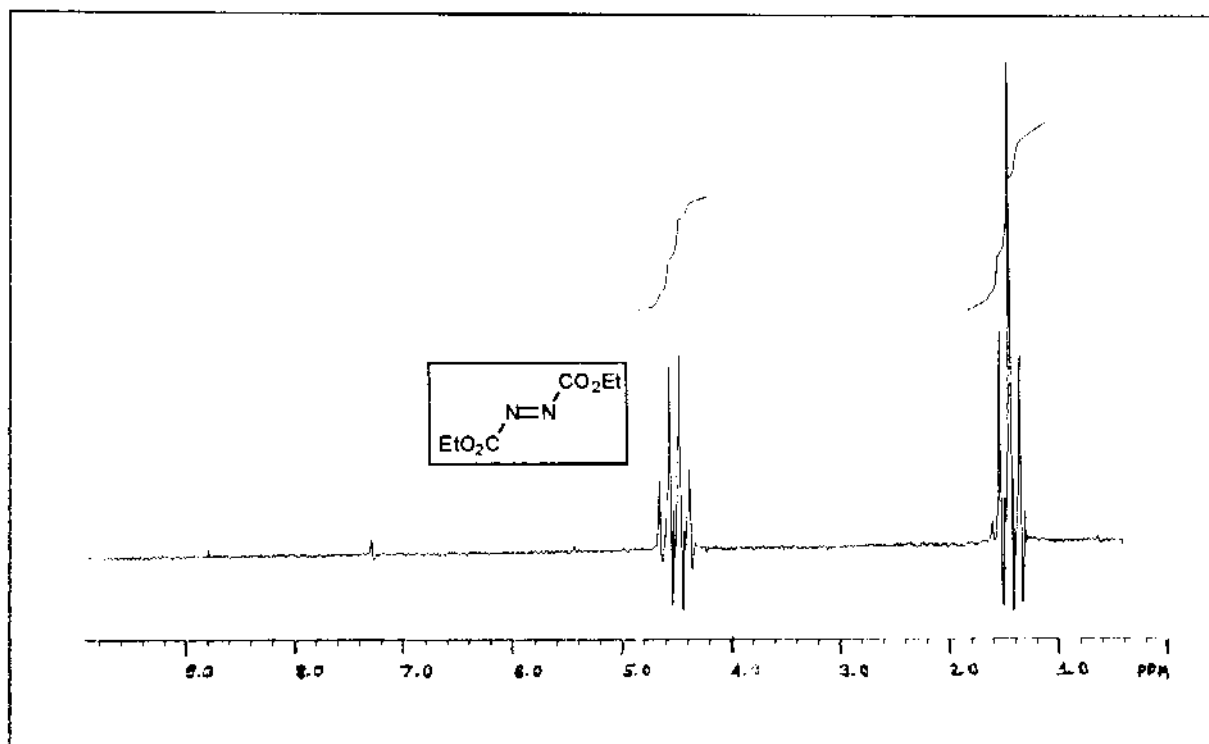


E-62: RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) de DEADH₂.

Espectros



E-63: IV (Filme) de DEAD.



E-64: RMN¹H (80 MHz, CDCl₃/TMS) de DEAD.