

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS: ISOLA -
MENTO, SÍNTESE E RMN DE ^{13}C .

ANITA JOCELYNE MARSATOLI

tese de doutoramento

Orientador: Prof.Dr. ADERBAL FARIAS MAGALHÃES

Campinas

1978

M351a

1719/BC

Trabalho orientado pelo Prof. Dr. ADERBAL FARIAS MAGALHÃES

Aos meus pais e Toni pela
compreensão e apoio dispens
sados ao longo de todos ess
tes anos.

Grandes destruições podem ser e
fetuadas por uma única pessoa ,
para construir entretanto, é
necessário reunir o esforço e a
colaboração de muitos elementos.
Este trabalho não constitue uma
exceção e gostaria de agradecer
em particular àqueles que muito
contribuíram na concretização
desta tese. Aos professores A-
derbal Farias Magalhães, Fran -
cisco de Assis Machado Reis e
Edmundo Alfredo Rúveda meu pro-
fundo reconhecimento e estima.

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar seu reconhecimento:

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

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

Ao Prof. Dr. Otto Richard Gottlieb pelo fornecimento do extrato bruto da Duguetia eximia Diels e pelas sugestões na parte fitoquímica deste trabalho.

Aos Profs. Drs. Francisco de Assis M. Reis, Vital Brasil e Alfredo Kuck pelas amostras cedidas.

Aos colegas de trabalho pelo estímulo e colaboração e em particular às professoras Ruiess Van Fossen de Bravo e Concetta Kascheres, pelos espectros de massa (MAT 311A).

Ao Prof. Wladimir Basus por ensinar a técnica de operação do XL 100.

À bacharelanda do Instituto de Química Marli Chiba, pela colaboração durante sua monitoria em nosso laboratório.

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

Ao Sr. Roberto S. Camargo, pela obtenção dos espectros de massa (Finnigan 1015 S/L).

Ao Sr. William Kalaf, pelo esmero do trabalho datilográfico.

Ao Prof. Dr. James McChesney pelos testes biológicos realizados.

ÍNDICE GERAL

	<u>Página</u>
1. Símbolos e Abreviações	3
2. Introdução	5
3. Capítulo I	
Estudo dos Componentes Isolados da <u>Duquetia eximia</u>	
Diels	7
3.1. DE-1 (2,4,5-trimetoxiestireno)	7
3.2. DE-2 (O-metilmoscatolina)	8
3.3. DE-3 (Oxo-O-metilpucateina)	8
3.4. DE-4 (Oxopucateina)	13
4. Capítulo II	
Síntese Total da Oxo-O-metilpucateina	13
5. Capítulo III	
Estudo de Alcaloides Isoquinolínicos por Ressonância Magnética Nuclear ^{13}C	29
5.1. Benzilisoquinolinas	31
5.2. Aporfinas	48
5.3. Oxoaporfinas	63
5.4. Bisbenzilisoquinolinas	73
6. Parte Experimental	82
6.1. Coleta da Materia Prima	82
6.2. Isolamento dos Constituintes do Extrato Bruto ...	82
6.3. Reações e Constantes Físicas dos Compostos Isolados	83
6.4. Síntese Total da oxo-O-metilpucateina	87
6.8. Síntese de Compostos Associados a Estudo de R.M.N. de ^{13}C de Alcaloides Isoquinolínicos	95
7. Conclusões	102
8. Bibliografia	103
9. Espectros	106

ÍNDICE DE ESPECTROS

		<u>Página</u>
E-1:	Espectro de R.M.N. de H da oxo-O-metilpucateína <u>7</u>	106
E-2:	Espectro de R.M.N. de H da oxo-pucateína <u>10</u>	107
E-3:	Espectro de R.M.N. de H da oxo-O-acetilpucateína <u>11</u>	108
E-4:	Espectro de R.M.N. de H da oxo-O-metilpucateína <u>7</u> sintético e natural	109
E-5:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da papaverina <u>27</u>	110
E-6:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da l-(p-metoxibenzil)- -6,7-dimetoxiisoquinolina <u>34</u>	111
E-7:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da l-(p-metoxibenzil)- -6,7-metilenodioxisoquinolina <u>35</u>	112
E-8:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da 6'-nitropapaverina <u>28</u>	113 114
E-9:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da 6'-aminopapaverina <u>29</u>	115
E-10:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metilpa- paverina <u>46</u>	116
E-11:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metil-l- -(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolínio <u>47</u> ..	117
E-12:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metil-l- -(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxisoquinolínio <u>48</u>	118
E-13:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da l-(p-metoxibenzil)- -6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina <u>49</u>	119
E-14:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C da l-(p-metoxibenzil)- -6,7-metilenodioxitetrahydroisoquinolina <u>50</u>	120 121
E-15:	Espectro de R.M.N. de ^1H da launina <u>51</u>	123
E-16:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metil- laudanosina <u>52</u>	124
E-17:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metil-l- -(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquino- línio <u>53</u>	125
E-18:	Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metil-l- -(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydroiso- quinolínio <u>54</u>	126 127

	<u>Página</u>
E-19: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do cloridrato da laudanosina <u>56</u>	128
E-20: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metilglaucina <u>59</u>	129
E-21: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de xantoplamina <u>60</u>	130
E-22: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do cloreto de laurifolina <u>61</u>	131
E-23: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metilboldina <u>22</u>	132
E-24: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de O-etilxantoplanina <u>63</u>	133
E-25: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de O,O-dietil laurifolina <u>64</u>	134
E-26: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metildicentrina <u>65</u>	135
E-27: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de N-metiloco teina <u>66</u>	136
E-28: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de magnoflorina <u>67</u>	137
E-29: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do cloreto de N-metilisocoridina <u>68</u>	138
E-30: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do cloreto de N-metilcoridina <u>69</u>	139
E-31: Espectro de R.M.N. de ^{13}C do iodeto de O,O-dimetilmagnoflorina <u>70</u>	140
E-32: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da boldina <u>71</u>	141
E-33: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da ocoteina <u>72</u>	142
E-34: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da papaveraldina <u>73</u> ...	143
E-35: Espectro de R.M.N. de ^{13}C (6,7-dimetoxiisquinolinil)-(p-metoxifenil)metanona <u>74</u>	144
E-36: Espectro de R.M.N. de ^{13}C (6,7-metilenodioxiisquinolinil)-(p-metoxifenil)-metanona <u>75</u>	145
E-37: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da 6'-nitropapaveraldina <u>32</u>	146
E-38: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da oxoglaucina <u>31</u>	147

	<u>Página</u>
E-39: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da O-metilmoscatolina <u>5</u>	148
E-40: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da oxo-O-metilpucateína <u>7</u>	149
E-41: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da isocondodendrina <u>81</u>	150
E-42: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da O,O'-dimetilisocondo- dendrina <u>82</u>	151
E-43: Espectro de R.M.N. de ^{13}C da O,O'-diacetilisocondo- dendrina <u>83</u>	152

RESUMO

A partir do extrato benzênico do tronco da Duguetia eximia Diels isolamos 2,4,5-trimetoxiestireno, O-metilmoscatolina e dois novos alcaloides oxoaporfínicos, oxo-O-metilpucateína e oxopucateína.

A transformação da Oxo-O-metilpucateína em O-metilpucateína e a comparação do produto de reação com uma amostra autêntica, veio confirmar a estrutura proposta baseada em evidências espectrais.

O produto da metilação da oxopucateína apresentou dados físicos e espectrais idênticos aos da oxo-O-metilpucateína.

Realizamos também, a síntese total da oxo-O-metilpucateína a partir de 3,4-metilenodioxifenilacetoneitrila e ácido 2-nitro-3-metoxibenzóico.

A esquematização do caminho a ser seguido foi facilitada pelo grande número de trabalhos sintéticos realizados no campo dos alcaloides isoquinolínicos.

Notamos entretanto que muito pouco havia sido feito no campo da espectroscopia de RMN de ^{13}C , assim sendo estudamos 39 alcaloides isoquinolínicos dos tipos: benzilisoquinolínico, aporfínico, oxoaporfínico e bisbenzilisoquinolínico.

Pudemos evidenciar, neste estudo, efeitos nos deslocamentos químicos de determinados carbonos de sais quaternários destes alcaloides que poderão contribuir na interpretação de outros alcaloides isoquinolínicos.

Com base neste estudo espectrocópico fizemos também sugestões sobre as conformações de algumas moléculas.

SUMMARY

Upon chromatographic separation, the benzene crude extract of the trunk of Duguetia eximia Diels yielded 2,4,5-trimethoxystyrene, moschatoline methyl ether and oxopukateine.

Transformation of oxopukateine methyl ether to pukateine and comparison with an authentic sample of pukateine methyl ether provided the necessary data to confirm the proposed structure.

Oxopukateine upon methylation yielded a product similar to oxopukateine methyl ether.

Based on syntheses of isoquinoline alkaloids we chose a scheme for total syntheses of oxopukateine methyl ether starting with 2-nitro-3-methoxybenzoic acid and 3,4-methylenedioxyacetonitrile.

There is very little data on ^{13}C NMR spectroscopy of isoquinoline alkaloids. Based on these facts we undertook ^{13}C NMR study of 39 alkaloids of various types (benzylisoquinolines, aporphines, oxoaporphines and bisbenzylisoquinolines)

Effects on the chemical shifts of certain carbons upon the quaternarization of these alkaloids can be used in identification of new isoquinolines.

The conformation of some molecules could be suggested based on ^{13}C NMR data.

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

-Ac	Acetato
CCD	Cromatografia em Camada Delgada.
CLG	Cromatografia Líquido Gás
DA	Desacoplamento Alternado
DFL	Desacoplamento em Faixa Larga
E	Espectro
EM	Espectro de Massa
FDFE	Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa
Fig.	Figura
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
M ⁺	Íon molecular
máx	Máximo
Me	Metila
m/e	relação massa/carga
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Parte por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
UV	Ultravioleta
ϕ_i	Diâmetro interno
s	sinal simples
d	dublete, sinal duplo
t	sinal triplo
dd	duplo dublete
m	sinal múltiplo
δ	deslocamento químico em ppm

- $\Delta\delta$ variação de deslocamento químico
- Δ aquecimento
- o, m, p orto, meta e para respectivamente
- sinais colocados acima do deslocamento químicos de determinados carbonos indicando valores intercambiáveis entre si, dentro de uma mesma substância.
- Esq. Esquema

INTRODUÇÃO

Em sua classificação primitiva o homem separava as plantas em comestíveis, medicinais e venenosas. Pigmentos tais como a-lizarina e indigo, foram extraídos de flores e plantas já na antiguidade.

Com o passar dos séculos começou a interessar-se pelos princípios ativos das plantas ou seja as substâncias que as tornavam medicinais ou venenosas. Foi assim que no início do século XIX foram isolados os primeiros princípios ativos de origem vegetal. Entre esses compostos encontramos os alcaloides, dos quais são conhecidos aproximadamente 6000 exemplares, formando a maior classe definida, de substâncias secundárias de plantas.

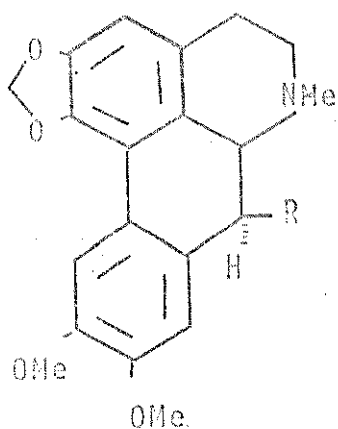
Não existe uma definição satisfatória para o termo alcaloide, "são aquelas substâncias básicas com um ou mais átomos de nitrogênio, geralmente combinados com um sistema cíclico" como cita J. Harborne em seu livro "Phytochemical Methods".

Os alcaloides são frequentemente tóxicos e muitos tem atividades fisiológicas drásticas, por isso mesmo largamente empregados na medicina. Basta citar alguns nomes tais como morfina, papaverina, quinina, codeína e striquinina para termos idéia de sua posição de destaque em nossa atual civilização.

Por outro lado, a fitoquímica tem prestado uma valiosa contribuição no estudo bioquímico das substâncias naturais. Os caminhos biossintéticos dos produtos naturais e em consequência uma tendência à quimiotaxonomia dos vegetais.

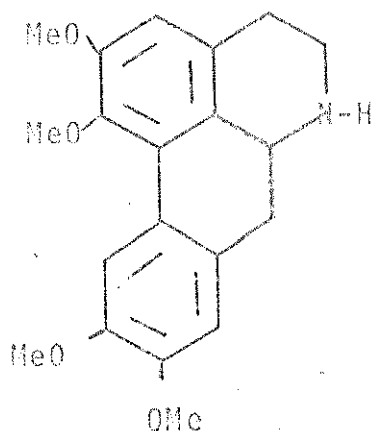
De fato, foi sob este último aspecto que originalmente nos lançamos ao estudo químico do gênero Duquetia, praticamente inexplorado. Encontramos somente uma referência anterior de um es-

tudo fitoquímico realizado sobre uma espécie amazônica não classificada [1] da qual foi isolada a (-) dicentrina 1, duguetina 2 e a norglaucina 3.



1- R=H

2- R=OH



3

Iniciamos o estudo com Duguetia eximia Diels (Anonaceae)
A coleta se deu perto de Manaus A.M. e a identificação foi realizada por Dr. W. A. Rodrigues, amostra depositada no INPA, Manaus, 42236.

CAPÍTULO I

ESTUDO DOS COMPONENTES ISOLADOSDA DUGUETTIA EXIMIA DIELS

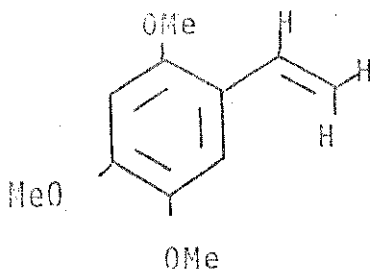
O extrato benzênico do tronco moído da Duguetia eximia Diels foi cromatografado em coluna de sílica gel, fornecendo quatro produtos principais DE-1, DE-2, DE-3 e DE-4.

DE-1

Apresentou íon molecular em m/e 194.

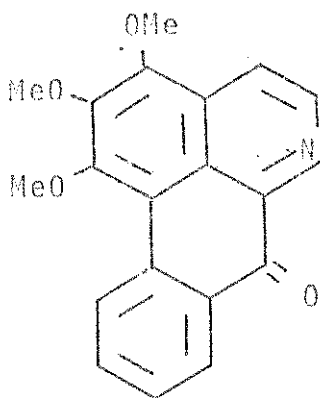
A análise do espectro de R.M.N. de H, evidenciou a presença de três grupos metoxílicos além de dois prótons aromáticos em para, e de prótons vinílicos representados por um sistema de acoplamento do tipo ABC que se assemelhava aos dados publicados para a cadeia lateral vinílica do 4-cloro-estireno [2]. A ausência de acoplamento orto e meta nas absorções dos prótons aromáticos restringiu o padrão de substituição, a 2,4,5 trimetoxiestireno 4.

A comparação entre as constantes físicas e dados espectrais de DE-1 e de 2,4,5 trimetoxiestireno isolado anteriormente de Pachypodanthium staudtii [3] permitiu-nos confirmar a estrutura proposta.



DE-2

O composto designado inicialmente por DE-2 apresentou características espectrais compatíveis com um alcaloide benzofemantrênico contendo uma carbonila. Uma busca na literatura -- entre esta classe de alcaloides nos levou à suspeita de se tratar de O-metilmoscatolina 5. De fato, suas propriedades físicas (p.f. e ausência de rotação óptica) e dados espectrais (R.M.N. de H, I.V., U.V., e E.M.) coincidem com o composto 5, anteriormente isolado de Triclisia patens Oliv., T. gilletti Oliv. (Menispermaceae) e Guatteria subsellis (Anonaceae) [4].

5DE-3

O composto DE-3 apresentou ponto de fusão de 241-242. Cristalizou de benzeno sob a forma de agulhas amarelas. É muito solúvel em cloroformio e cloroformio-metanol. As soluções neutras são amarelas, tornando-se de um vermelho intenso com a alteração do pH para 2-3.

O espectro no infravermelho revelou a presença de um grupo carbonílico conjugado (1660 cm^{-1}) e de anel aromático ($1580, 1470$

cm^{-1}). Quanto ao espectro no ultravioleta apresentou um deslocamento batocrômico em solução ácida, muito semelhante ao da *O*-metil-moscatolina 5.

Este comportamento nos levou a explorar a literatura em busca de estudos sobre alcaloides oxoaporfínicos em soluções ácidas, fato que já havia despertado interesse como sendo característica de alcaloides oxoaporfínicos em geral [6,7,8].

A análise do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (E.1), revelou a presença de um grupo metoxílico (δ 3,96), um grupo metilenodioxí (δ 6,22) e um hidrogênio aromático não acoplado (δ 7,08). A região entre δ 9 e 7,2 apresentou-se bastante complexa à primeira vista, a qual pode ser simplificada com o uso da técnica de dupla irradiação.

A incidência de uma radiofrequência H_2 na frequência de ressonância do proton mais desprotegido (δ 8,64, d, $J = 5$ Hz) resultou na simplificação do sinal duplo em δ 7,70 ($J = 5$ Hz), ficando também evidenciado um sinal triplo em δ 7,54 ($J = 8,5$ Hz) que se encontrava parcialmente encoberto pelo sinal duplo, antes do desacoplamento.

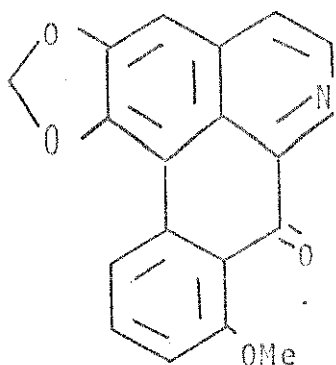
Estes resultados estão coerentes com um esqueleto oxoaporfínico, uma vez que estes deslocamentos e as constantes de acoplamento são característicos para os hidrogenios 4 e 5 destes sistemas [6].

Para obter maiores informações sobre o sistema aromático incidimos uma nova radiofrequência H_2' na frequência de ressonância do proton que absorve em δ 8,17 (d,d $J = 8,5, 2$ Hz) e observamos a simplificação do sinal triplo em 7,54 ($J = 8,5$ Hz) para duplo, junto com a simplificação de um duplo dubleto em δ 7,25 ($J = 8,5$ e 2 Hz) para duplo. A partir daí confirmamos a vicina-

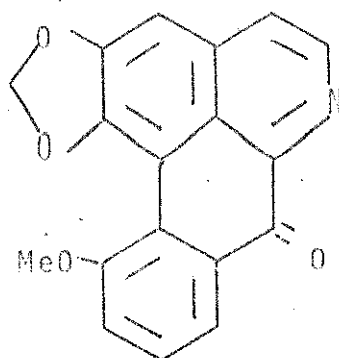
lidade de 3 protons aromáticos.

A análise elementar do composto nos forneceu $C_{18}H_{11}O_4N$ como fórmula molecular e o espectro de massa apresentou íon molecular como pico base em m/e 305.

De posse de todos esses dados sugerimos duas estruturas possíveis 6 e 7.



6



7

O alcaloide oxoaporfínico 6, oxostefanina, foi isolado de Stephania japônica Miers (Menispermaceae) [5] e possui ponto de fusão mais elevado (270-272°) além de apresentar propriedades espectroscópicas diferentes de DE-3.

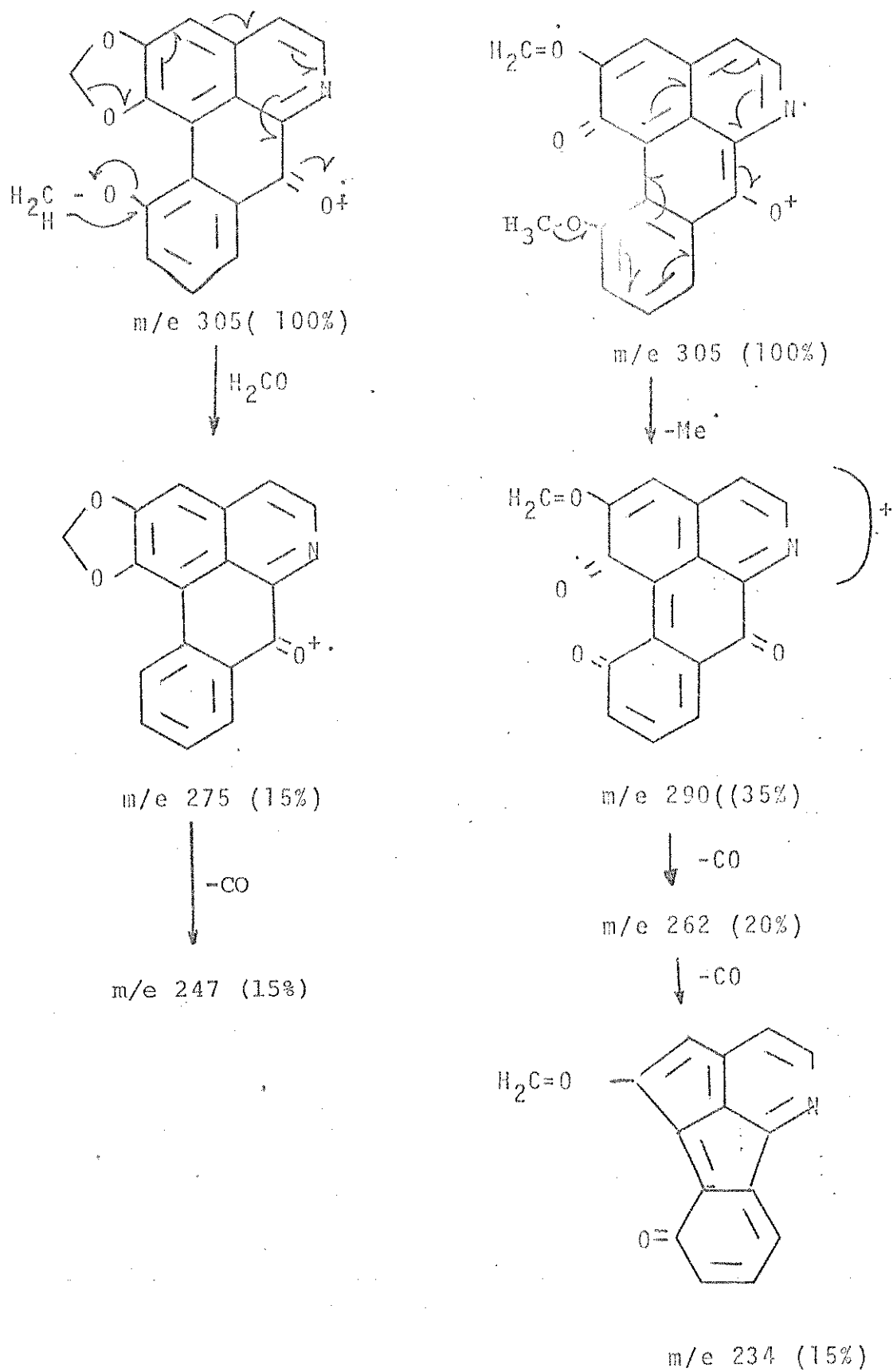
Estas observações nos levaram a concluir que a estrutura 7 era a mais provável, e denominamos este novo produto de oxo-o-metilpucateína.

Numa análise mais detalhada do espectro de massa pudemos apresentar sugestões quanto às possíveis estruturas que dão origem aos picos baseando-nos principalmente no estudo de I. R. C. Bick e colaboradores [9] (Fig. 1).

Diante da rara ocorrência natural de alcaloides com padrão de oxigenação 1, 2 e 11 achamos por bem transformá-lo em outro

FIGURA 1

PRINCIPAIS CAMINHOS DE FRAGMENTAÇÃO DA OXO-O-METILPUCATEÍNA

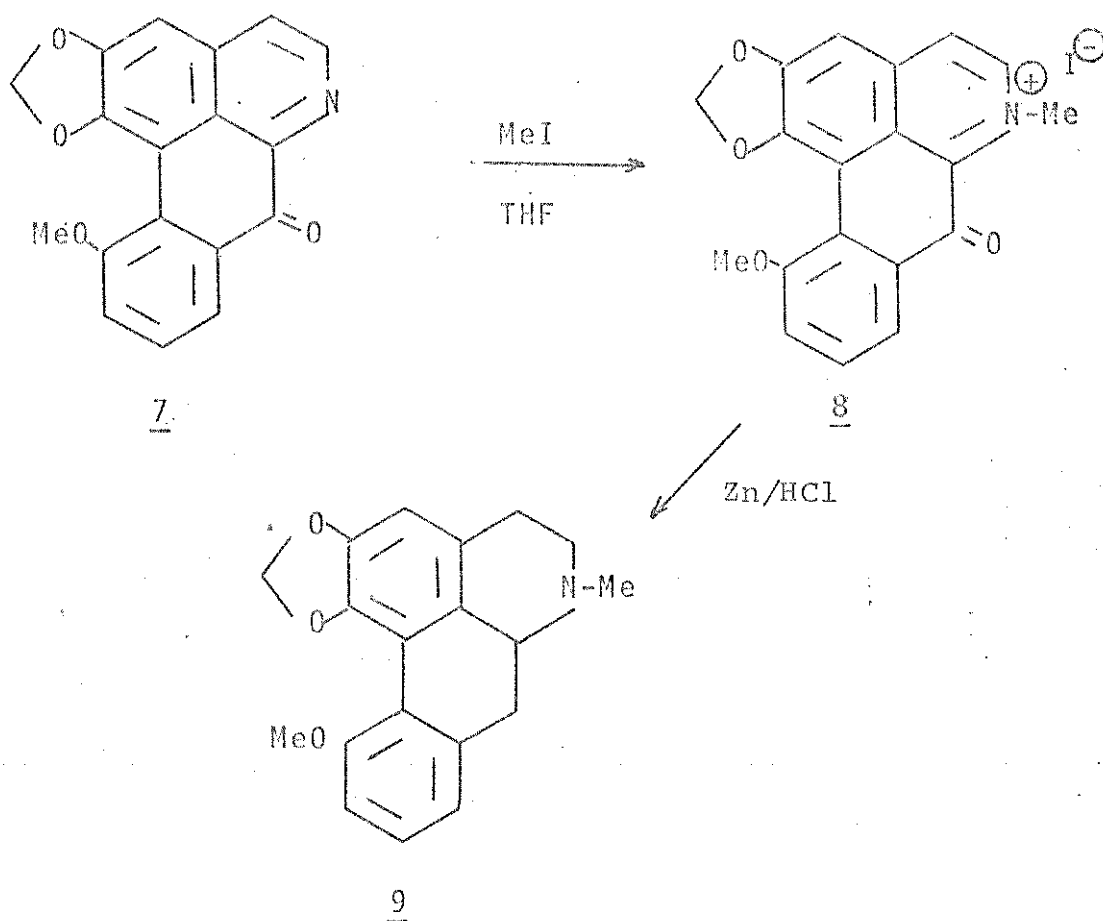


alcaloide conhecido afim de confirmar nossa proposta estrutural.

Oxo-O-metilpucateína 7, foi N-metilado em tetrahidrofurano com iodeto de metila. O sal de iodo assim obtido foi reduzido com zinco em meio de ácido clorídrico. O produto da reação 9 foi purificado através de cromatografia em placa preparativa. A comparação direta das propriedades espectroscópicas de 9 com uma amostra autêntica de O-metilpucateína gentilmente enviada por Dr. Karl Bernauer [10], confirmou a estrutura 6 para o produto natural inicialmente denominado de DE-3 (Esq. 1)

ESQUEMA 1

SEMI-SÍNTESE DA O-METILPUCATEÍNA



Este trabalho foi executado simultaneamente com C. C. Hou e col., o qual deu ao composto o nome de oxoputerina [11].

Oxo-O-metilpucateína foi submetida a testes biológicos e foi constatado que é um dos produtos de origem vegetal mais ativos que se conhece, contra Staphylococcus aureus e Mycobacterium smegmatis [12].

DE-4

O composto DE-4, de ponto de fusão 255-257^o, apresenta-se sob forma de agulhas amarelas quando cristalizadas de benzeno.

Solúvel em clorofórmio-metanol 10%, seu comportamento em soluções ácidas é muito semelhante ao da oxo-O-metilpucateína.

Uma análise do seu espectro no infravermelho apresentou absorções características de grupos: hidroxílico (3300 cm^{-1}), carbonílico conjugado (1660 cm^{-1}) e aromático (1610 e 1480 cm^{-1}). O espectro de absorção na região do ultravioleta apresentou características muito semelhantes às da oxo-O-metilpucateína [7], observamos deslocamento batocrômico em solução ácida (a solução passa da cor amarela à vermelha). Quando em soluções básicas observamos novamente um deslocamento batocrômico sendo neste caso menos pronunciado (a solução passa da cor amarela à amarela-alaranjado). Efeitos semelhantes foram observados em alcaloides oxoaporfínicos fenólicos [7,8].

A análise do espectro de ressonância magnética de ¹H (E.2), revelou de um grupo metilenodioxí (δ 6,33), um hidrogênio aromático isolado em δ 7,17. O sistema AX formado pelos hidrogênios H-4 e H-5 de um sistema oxoaporfínico foi facilmente detetado em δ 7,67 (d, J = 5 Hz) δ 8,9 (d, J = 5 Hz).

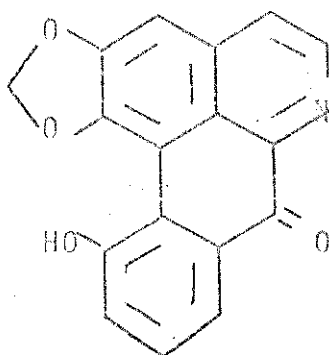
O duplo dubleto em δ 8,23 (J = 8,5 e 2 Hz) poderia pertenc-

cer a um sistema ABX semelhante ao formado pelos hidrogênios 9-10 e 11 da oxo-O-metilpucateína, neste caso no entanto uma simplificação do espectro através de dupla irradiação tornou-se difícil devido à baixa resolução do espectro.

A análise elementar do composto forneceu $C_{17}H_9O_4N$ como fórmula molecular, quanto ao seu espectro de massa apresentou o íon molecular como pico base em m/e 291.

De posse destes dados, teríamos novamente mais de uma possibilidade estrutural, como para DE-3.

A metilação de DE-4 com solução etérea de diazometano em excesso forneceu um produto que apresentou dados físicos e espectrais idênticos aos da oxo-O-metilpucateína 7 confirmando a estrutura 10 para DE-4 e este composto foi denominado oxo-pucateína.



10

A acetilação de 10 em piridina-anidrido acético forneceu o acetil derivado 11, o qual apresentou maior solubilidade possibilitando um estudo de ressonância magnética nuclear de 1H (E.3) mais detalhado. O sinal simples δ 2,27 corresponde a absorção do grupo CH_3COO . O grupo metilendioxo apresentou absorção em δ 6,07. O sistema AX composto por H_4 e H_5 pode ser facilmente

identificado como um sinal duplo em δ 8,75 ($J = 5$ Hz) e outro sinal duplo em δ 7,63 ($J = 5$ Hz).

O sistema ABX formado por H_8 , H_9 e H_{10} foi resolvido através de dupla irradiação uma vez que este espectro apresentou melhor razão sinal/ruído.

Irradiamos o hidrogênio que absorve em δ 8,43 e observamos uma simplificação de um sinal triplo em δ 7,58 para duplo, e de um duplo dublete em δ 7,42 para duplo.

O espectro de massa apresentou íon molecular em m/e 333.

Na figura 2 apresentamos estruturas prováveis à fragmentação da oxopucateína em E.M. e na figura 3 apresentamos sugestões para o comportamento da oxopucateína em meio ácido e meio básico.

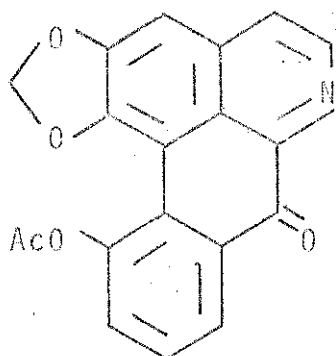


FIGURA 2

PRINCIPAIS CAMINHOS DE FRAGMENTAÇÃO DA OXO-PUCATEINA 10

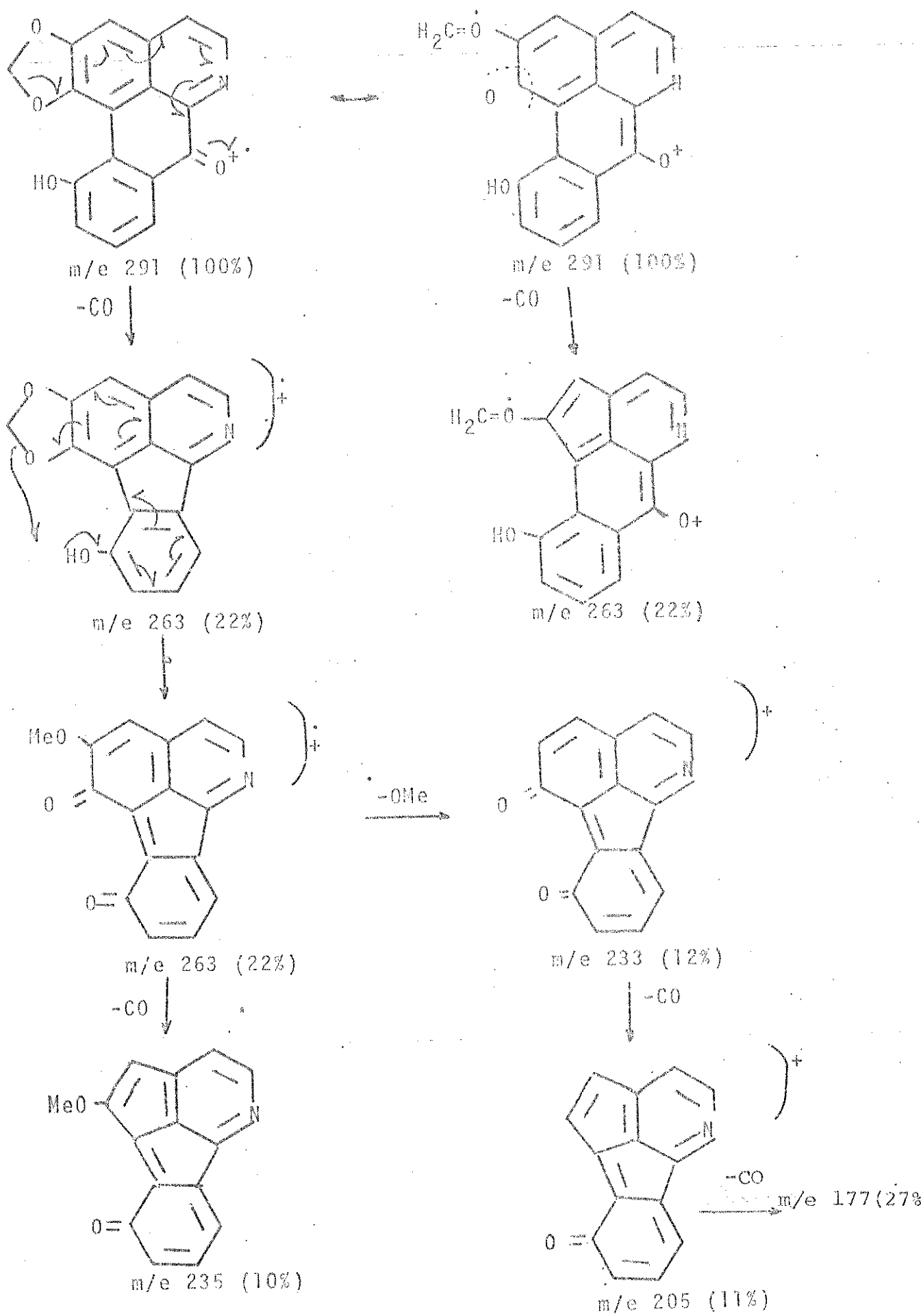
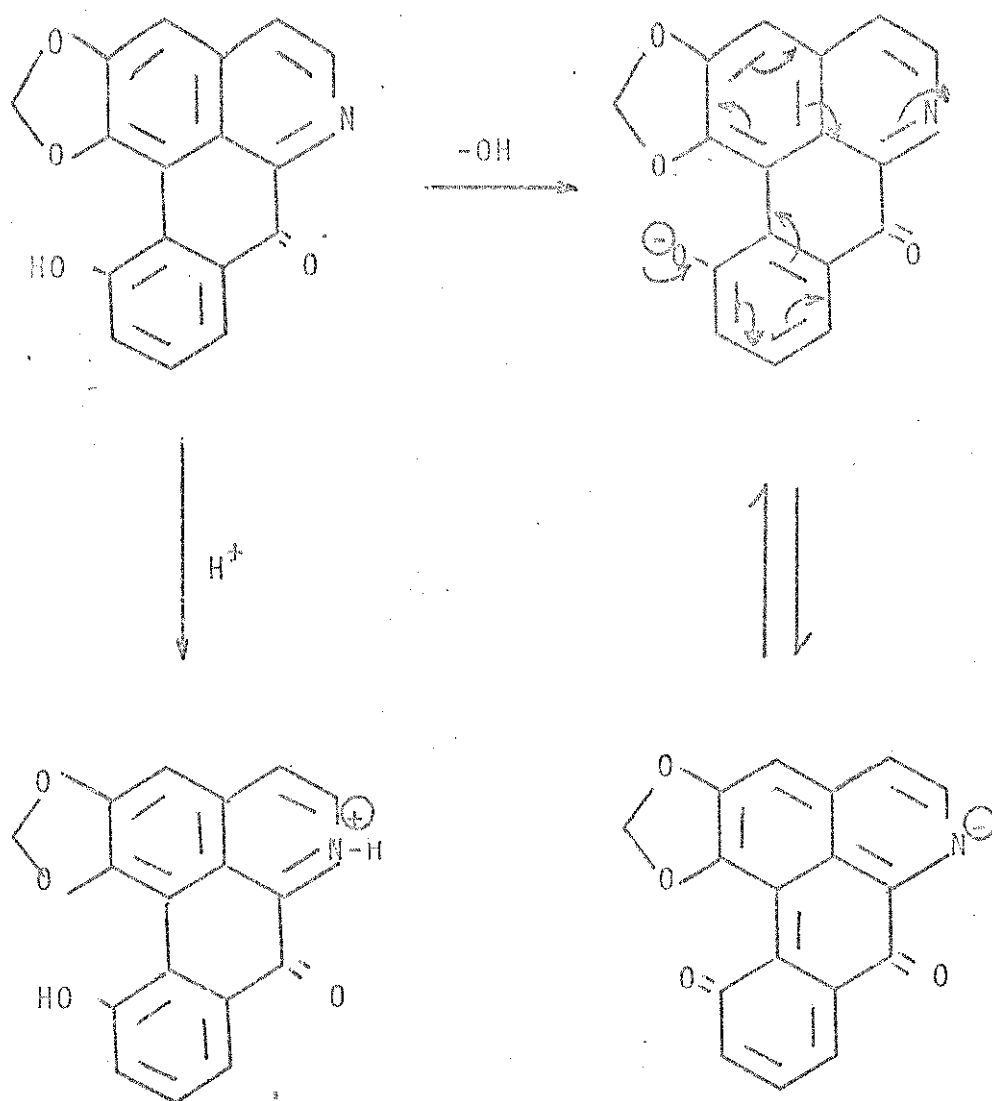


FIGURA 3

POSSIVEIS FORMAS DA OXO-PUCATEINA EM MEIO ÁCIDO E EM
MEIO BÁSICO



CAPÍTULO II

SÍNTESE TOTAL DA OXO-O-METILPUCATEINA 7

O estudo fitoquímico, envolve problemas de determinação de estrutura dos compostos isolados, através métodos espectroscópicos e também por degradação. Não devemos entretanto, deixar em segundo plano a síntese total dos produtos isolados uma vez que este método fornece a confirmação absoluta e incontestável de estruturas, além de oferecer uma alternativa para a obtenção de produtos que possuem atividade biológica.

Com esses objetivos iniciamos a síntese total da oxo-O-metilpucateina 7. A esquematização do caminho a seguir foi bastante simplificada pelo grande número de trabalhos sintéticos realizado no campo dos alcaloides isoquinolínicos [6,13].

Tinhamos porém, certas limitações, dentre as quais citamos a disponibilidade de reagentes.

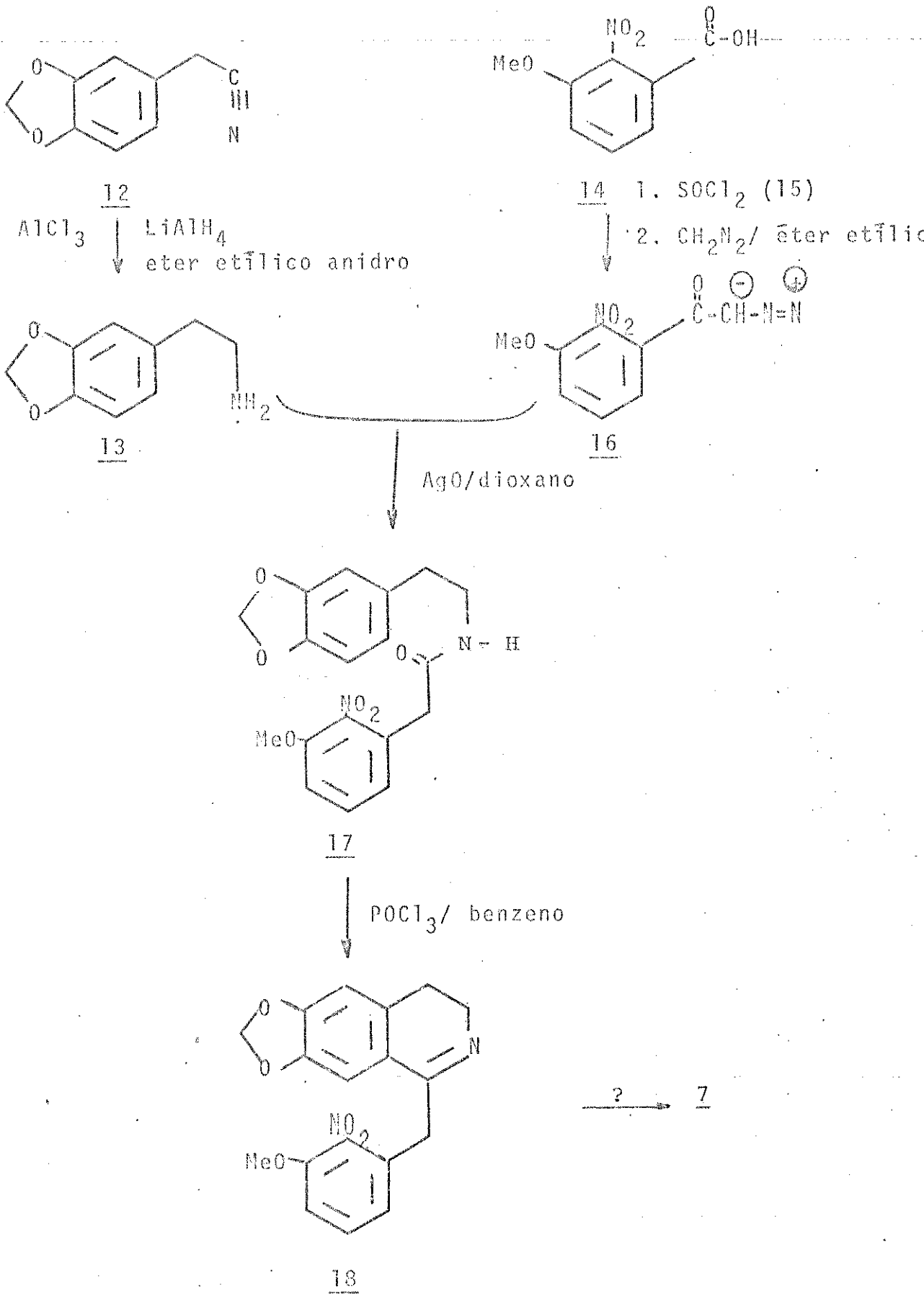
Apresentamos no esquema 2 o caminho seguido, o qual baseou-se no trabalho anterior da síntese total da O-metilpucateina 9, realizado por Karl Bernauer [10].

A 3,4-metilenodioxifenilacetoneitrila 12 foi reduzida com hidreto de lítio alumínio e cloreto de alumínio em meio de éter etílico anidro, fornecendo com ótimo rendimento a homopiperonilamina 13. Esta amina é instável como base e teve que ser guardada na forma de oxalato.

Por outro lado, o ácido 2-nitro-3-metoxibenzoico 14 foi tratado com cloreto de tionila frescamente destilado, em benzeno seco fornecendo o cloreto de 2-nitro-3-metoxibenzoila 15.

A 3-metoxi-2-nitro-w-diazoacetofenona 16 foi obtida através do tratamento de 15 com solução etérea de diazometano. É in

ESQUEMA 2



interessante ressaltar que uma primeira tentativa do composto 16, foi feita quando diazometano a partir de diazald, o resultado porém não foi satisfatório. A presença de água e etanol arrastados durante a destilação da solução etérea do diazometano poderiam ser responsáveis por este fato, já que provocariam hidrólise parcial do reagente, competindo dessa forma com o diazometano.

O diazometano foi então gerado a partir de nitrosometilureia [14] e obtivemos sem dificuldades o composto 16, o qual foi rapidamente caracterizado pelos seus dados físicos tais como, ponto de fusão e espectro na região do infravermelho que apresentou estiramento típico de diazocetonas [15].

Este composto foi imediatamente utilizado na etapa seguinte por ser fotosensível.

3-metoxi-2-nitro-w-diazoacetofenona 16 com a homopiperonilamina 14, fornece em uma etapa, através de uma homologação de Arndt-Eistert a 2-nitro-3-metoxi-N-[2-(3,4-metilenodioxifenil)etil]-fenilacetamida 17 que apresentou ponto de fusão 127-129° (lit. 129,0). O espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H, confirma a condensação: um sinal simples em δ 3,80 (3H) atribuído à metoxila enquanto que o grupo metilenodioxi absorve em δ 5,83 na forma de um sinal simples. Dois sinais triplos em δ 2,60 (2H) e δ 3,30 (2H) foram atribuídos respectivamente a $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}$ e $\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{H}}{\text{CH}_2}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}$; a absorção simples em δ 3,35 foi atribuída a $\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}$. A região entre δ 6,5 e 7,5 corresponde aos 6 hidrogênios aromáticos.

A ciclização Bischler-Napieralski da amida 17 em benzeno com POCl₃ produz a 6,7 metilenodioxi-1-[2-nitro-3-metoxibenzil]-3,4 dihidroisoquinolina 18, a qual apresentou ponto de fusão 157-159° e as propriedades espectroscópicas do composto se apre-

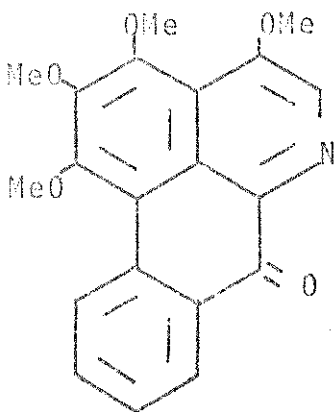
sentaram coerentes com o composto esperado.

O espectro na região do infravermelho não apresentou absorção correspondente ao grupo carbonílico e o espectro de ressonância magnética nuclear evidenciou a presença de grupos: metoxílico (δ 3,80), metilenodioxí (δ 5,82), os sinais em δ 2,50, 3,59 e 3,90 foram atribuídos aos grupos metilênicos das posições 4, 3 e α respectivamente, entre δ 6,5 e 7,4 visualizamos 5 hidrogênios aromáticos. O espectro de massa de 18 apresentou íon molecular em m/e 340.

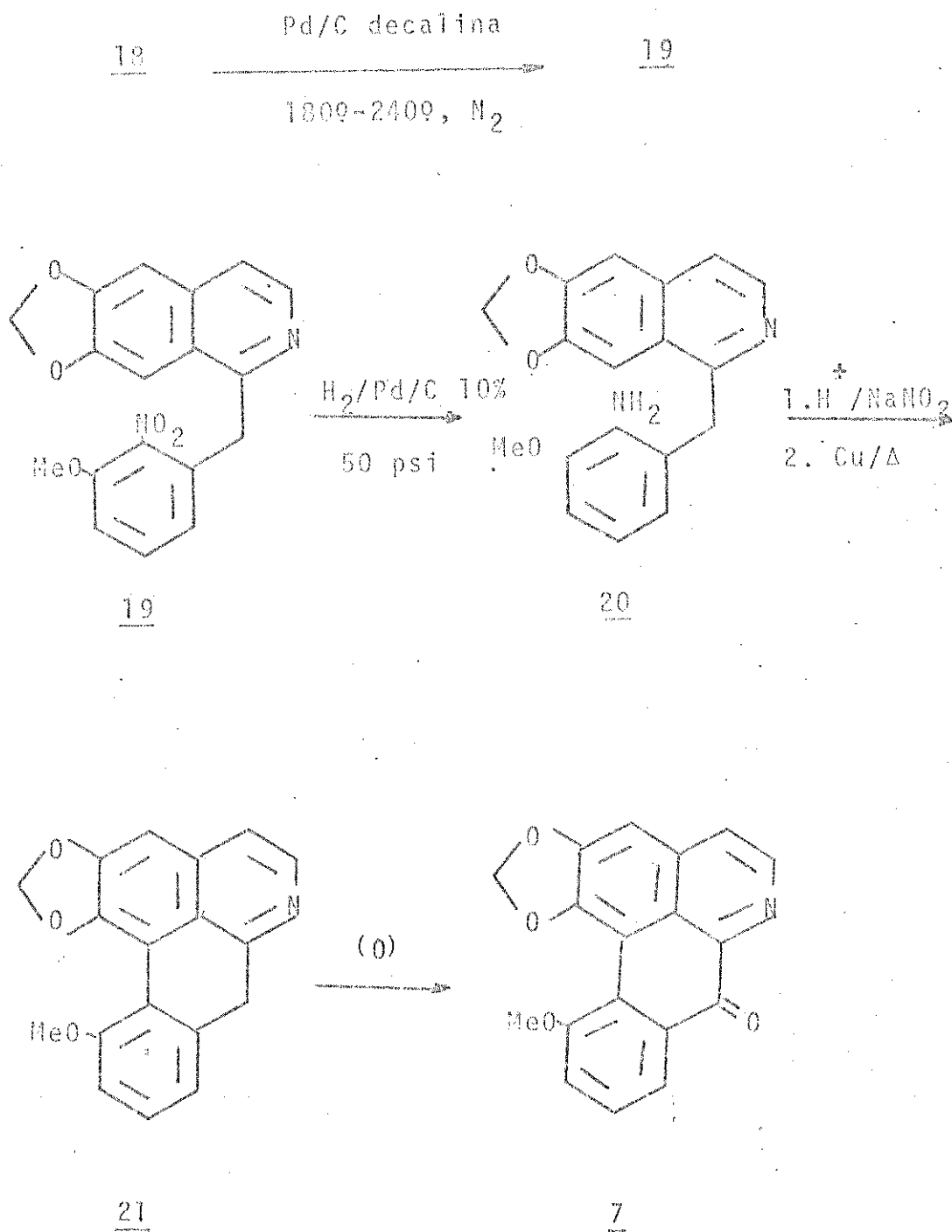
A partir da 6,7-metilenodioxí-1-[2-nitro-3-metoxibenzil] - 3,4-dihidroisoquinolina 18, tivemos algumas dúvidas quanto ao caminho a ser seguido para obter a oxo-O-metilpucateína 7.

Tinhamos duas opções A e B (Esquema 3 e 4).

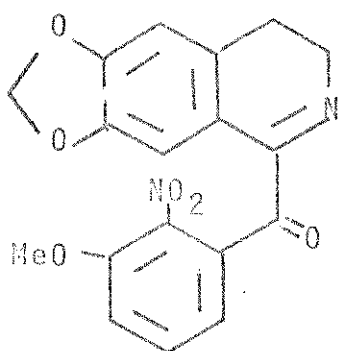
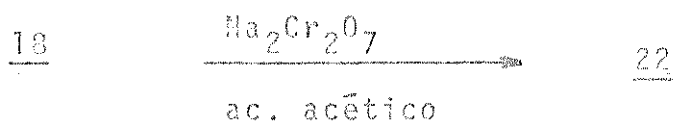
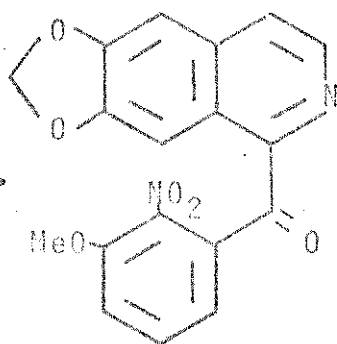
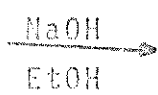
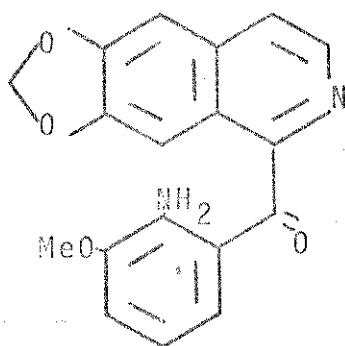
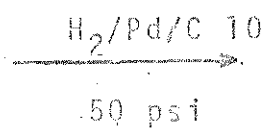
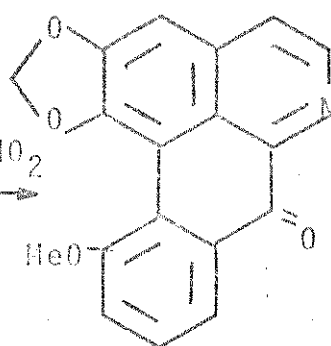
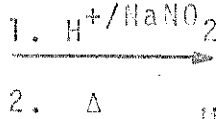
Pelo caminho A, (Esquema 3) 18, poderia ser totalmente aromatizado a 1-[2-nitro-3-metoxibenzil]-6,7-metilenodioxíisoquinolina 19, a qual seria reduzida, diazotada e ciclizada por Pschorr e a etapa final seria uma auto oxidação, como observado por M. P. Cava na síntese do O-metilmoscatolina 5 [16] e imenina 25 [17].



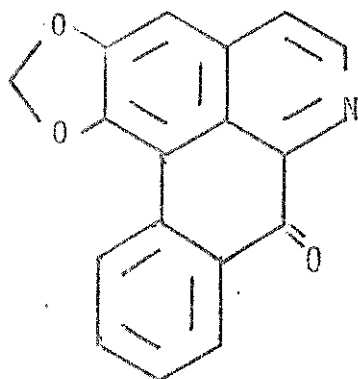
ESQUEMA 3

CAMINHO A PARA A SÍNTESE DA OXO-O-METILPUCATEINA 7

ESQUEMA 4

CAMINHO B PARA A SÍNTESE DA OXO-O-METILPUCATEINA 72223247

Por outro lado, o composto 7 poderia ser obtido a partir de 18 seguindo o caminho B (Esquema 4), o qual foi utilizado por W. I. Taylor na síntese da liriodenina 26 |18|.



26

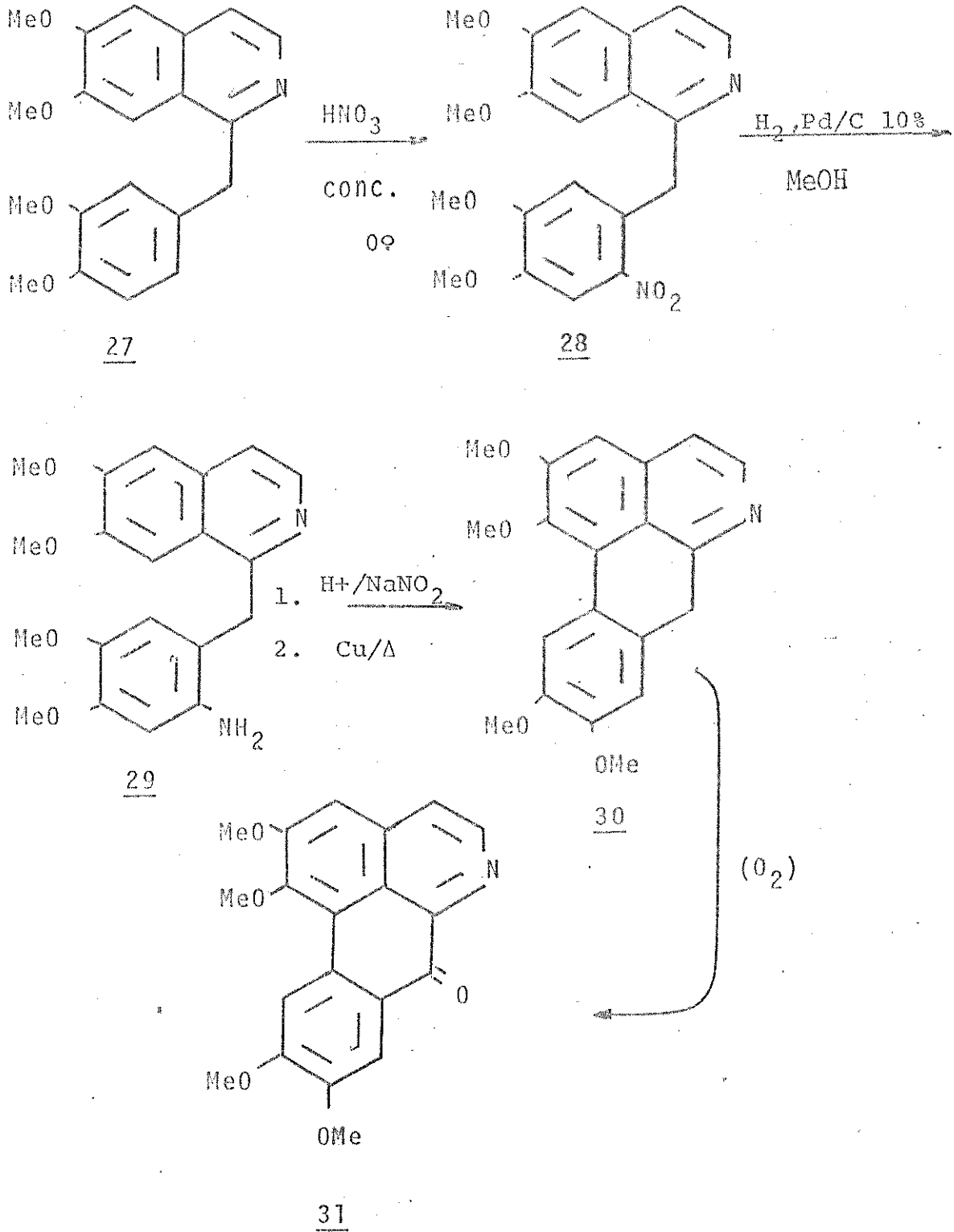
Ao invés de optarmos por um dos dois caminhos indiscriminadamente preferimos fazer um estudo a partir da papaverina 27, produto farmacêutico facilmente adquirido, e dessa forma testar qual dos dois caminhos seria o mais eficaz para a obtenção do oxoaporfínico correspondente, a oxoglaucina 31.

Nos moldes do caminho A (Esquema 5) a 6'-nitropapaverina 28, obtida pela ação do ácido nítrico concentrado sobre a papaverina 27, foi reduzida a 6'-aminopapaverina 29, em presença de paládio sobre carvão em atmosfera de hidrogênio. O composto 29, foi diazotado e submetido a uma ciclização Pschorr. Essa reação foi de baixo rendimento, além de apresentar vários produtos.

Nenhum dos compostos apresentou características de oxoaporfínico. A explicação que nos pareceu plausível, foi que no caso dos compostos de Cava 5 e 25 |16 e 17|, a auto oxidação podia ocorrer espontaneamente, porém no caso do intermediário 30 isto poderia ser dificultado pela presença do grupo OMe em C₁₀ tornan

ESQUEMA 5

CAMINHO A PARA SÍNTESE DA OKOGALUCINA 31



do mais difícil a oxidação do carbono -7.

Não obtendo resultado positivo pelo caminho A obtivemos a oxoglaucina 31 pelo caminho B (Esquema 6) |19|.

A 6'-nitropapaverina 28 foi oxidada com dicromato de sódio em ácido acético dando a 6'-nitropapaveraldina 32 com bom rendimento, a qual foi reduzida a 6'-aminopapaveraldina 33, em atmosfera de hidrogênio e em presença de paládio sobre carvão.

A oxoglaucina 31 é obtida através da ciclização Pschorr de 33.

Os intermediários da síntese e a oxoglaucina 31 foram caracterizados comparando suas propriedades físicas com as da literatura |20-21|.

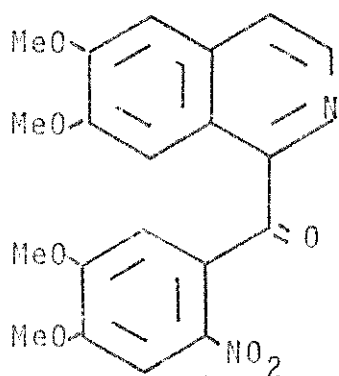
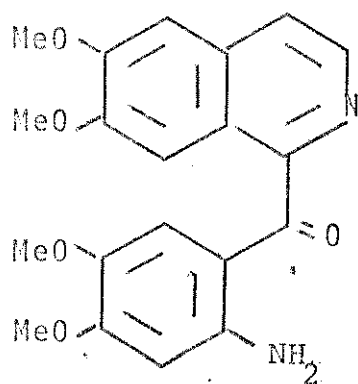
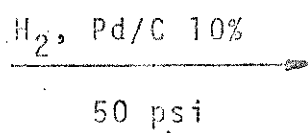
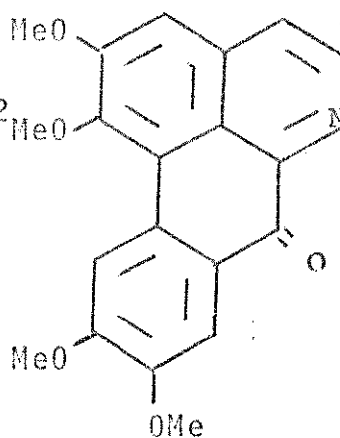
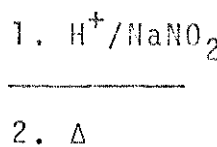
Diante destes resultados prosseguimos a síntese da oxo-O-metilpucateína 7 pelo caminho B (Esquema 4).

A 6,7-metilenodioxil-1-[2-nitro-3-metoxibenzil]-3,4-dihidroisoquinolina 18, foi oxidada em presença de dicromato de sódio e meio ácido dando a (6,7-metilenodioxil-3,4-dihidroisoquinolinil)-(2-nitro-3-metoxifenil)-metanona 22, |p.f. = 165-170°C, M⁺ em m/e 354|. Seu espectro no infravermelho apresentou estiramento de grupo carbonílico conjugado em 1675 cm⁻¹ e absorções de núcleo aromático em 1610 e 1490 cm⁻¹. Em ressonância magnética nuclear de ¹H observamos absorções correspondentes a grupos: metoxílico em δ 3,90 e metilenodioxil em δ 6,06.

O composto 22, foi então oxidado a (6,7-metilenodioxilisoquinolinil)-(2-nitro-3-metoxifenil)-metanona 23, o qual apresentou ponto de fusão 155°C e íon molecular em m/e 356.

Notamos no espectro no infravermelho um deslocamento no estiramento do grupo carbonílico (1660 cm⁻¹) de 15 cm⁻¹ para número de onda mais baixo, o que estaria de acordo com a maior con-

ESQUEMA 6

CAMINHO B PARA A SÍNTESE DA OXOGLAUCINA 31323331

jugação do sistema ao qual está ligado.

O aparecimento de um sinal duplo em δ 8,60 ($J = 5$ Hz) em ressonância magnética nuclear de ^1H que ao ser irradiado numa segunda frequência, provoca a simplificação de um sinal duplo em δ 7,58, está corrente com o comportamento de H_3 e H_4 de um grupo isoquinolínico.

Podemos ainda observar absorções correspondentes a grupos: metoxílico em δ 4,10 e metilenodioxí em δ 6,02 além de cinco hidrogênios aromáticos entre δ 7,2 e 8,4.

A redução de 23, em atmosfera de hidrogênio e em presença de paládio sobre carvão forneceu a (6,7-metilenodioxíisoquinolíní)- (2-amino-3-metoxifenil)-metanona 24, a qual foi imediatamente diazotada em meio ácido.

O aquecimento em banho de vapor da solução provocou o aparecimento de uma cor avermelhada indicando a formação do oxoaporfínico desejado.

O produto da reação foi purificado por cromatografia em placa preparativa fornecendo a oxo-O-metilpucateína 7, a qual apresentou características físicas e espectrais idênticas ao produto natural (E.4).

CAPÍTULO III

ESTUDO DE ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE ^{13}C

Introdução

Na década de 1960, um grande número de estruturas complexas foram elucidadas graças ao desenvolvimento da técnica de ressonância magnética nuclear de ^1H .

Recentemente a comercialização de espectrômetros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (1971-1972) por transformada de Fourier pode ser considerado como o início de uma nova época do ponto de vista de elucidação estrutural.

Tentamos, em nosso trabalho, colaborar neste sentido fazendo o estudo de uma série de alcaloides isoquinolínicos. Muitos dentre eles são de origem vegetal e outros produtos de síntese.

Para facilitar a compreensão de nosso trabalho daremos uma breve introdução ao método.

O princípio da ressonância magnética nuclear de ^{13}C é idêntico ao da ressonância magnética nuclear de ^1H . Sua gama de deslocamentos químicos é de aproximadamente 200 ppm enquanto que para ^1H não se ultrapassa 20 ppm. As absorções se apresentam sob a forma de sinais múltiplos devido aos acoplamentos spin-spin $^{13}\text{C-H}$ (da ordem de 120 a 250 Hz) e dos acoplamentos à distância de duas ($^{13}\text{C-}^{12}\text{C-}^1\text{H}$) e três ($^{13}\text{C-}^{12}\text{C-}^{12}\text{C-}^1\text{H}$) ligações (da ordem de 0 a 10 Hz). Os acoplamentos à distância de 3 ligações (^3J) dependem do ângulo formado entre ^{13}C e o ^1H |22|.

Nos compostos que contêm ^{13}C em abundância natural (1,1 %) o acoplamento $^{13}\text{C-}^{13}\text{C}$ não é observado pois a probabilidade de termos dois ^{13}C vizinhos na mesma molécula é muito pequena.

A atribuição dos sinais de ^{13}C aos respectivos carbonos é efetuada levando-se em conta a teoria dos deslocamentos químicos do carbono [23] por referência a exemplos da literatura e por comparação dos espectros obtidos com o desacoplamento total dos prótons e desacoplamento parcial dos prótons.

O desacoplamento simultâneo de todos os prótons "Desacoplamento em Faixa Larga" (DFL) (do inglês "Broad Band Decoupling"), permite eliminar todos os acoplamentos e o espectro mostra uma série de sinais simples que representam os diferentes átomos de carbono.

O desacoplamento parcial dos prótons, consiste em irradiar fortemente fora do espectro de prótons "Frequência de Desacoplamento Fora de Faixa" (FDFE), (em inglês "Single Frequency off-Resonance" SFORD), o que suprime o acoplamento a longa distância e ao mesmo tempo reduz o valor das constantes de acoplamento direto $J_{13\text{C-H}}$; os diferentes átomos de carbono aparecem sob a forma de sinal simples, duplo, triplo e quádruplo em função do número de átomos de hidrogênio aos quais estão ligados.

Obtivemos os espectros totalmente acoplados através da técnica do desacoplamento alternado (em inglês "Gated Decoupling") que consiste submeter alternadamente a amostra, às condições do desacoplamento em faixa larga sendo as "leituras" realizadas com a força do desacoplador desligada. Essa técnica tem a vantagem de fornecer um espectro totalmente acoplado conservando ao mesmo tempo o efeito Overhauser nuclear; (desacoplamento alternado: D.A).

O emprego da ressonância magnética nuclear e transformada de Fourier à espectroscopia de R.M.N. é de particular importância ao ^{13}C , pois possibilita o uso de menores quantidades de amostra, redução do tempo de obtenção do espectro com melhor re-

solução.

O princípio deste método consiste em excitar simultaneamente por impulsos de radiofrequências curtos e intensos todas as ressonâncias nucleares possíveis de uma determinada substância. Quando o impulso é desligado as magnetizações declinam.

A variação do declínio no tempo (decay) contém toda a informação espectral porém, sob forma diferente do espectro normal: cada ponto do declínio contém alguma informação de todo o espectro.

Este sinal de indução é chamado de interferograma. O interferograma é acumulado várias vezes e depois transposto do domínio do tempo para o domínio da frequência através da transformada de Fourier, tornando-se então um espectro.

Utilizando essas técnicas estudamos uma série de compostos que agruparemos por semelhanças estruturais, para facilitar a discussão, em 1) benzilisoquinolinas, 2) aporfinas, 3) oxoaporfinas e 4) bisbenzilisoquinolinas.

1-BENZILISOQUINOLINAS

Introdução

Os alcaloides benzilisoquinolínicos ocupam uma posição de destaque porque agem in vivo como precursores de muitos outros isoquinolínicos naturais: isoquinolinas, pavinas, isopavinas, bisbenzilisoquinolinas, cularinas, morfina, proaporfinas e outros.

Do ponto de vista farmacológico estes compostos apresentam bastante atividade, o cloridrato da papaverina 27, por exemplo age como relaxante do músculo liso, existem outros derivados da

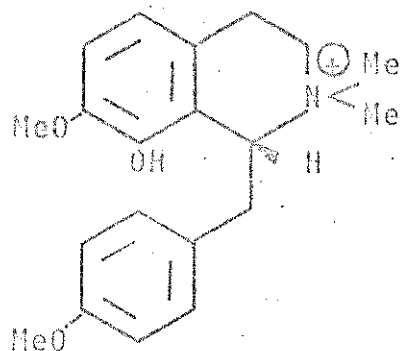
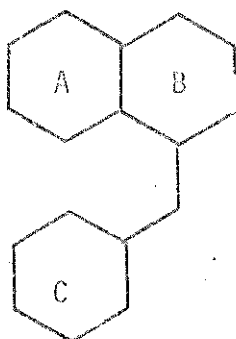
papaverina utilizados como vasodilatador coronario, comercializados pela Eli Lilly.

Na medicina popular encontramos a petalina 41 $C_{20}H_{26}NO_3^+X^-$, (Figura 4) usada no Líbano para o tratamento da epilepsia [23].

Estes compostos foram extensivamente estudados do ponto de vista de degradação, sintético, biossintético, farmacológico e espectroscópico (R.M.N. de 1H , E.M., U.V. e I.V.) em ressonância magnética nuclear de ^{13}C encontramos uma única referência, o estudo da laudanosina 37 realizada por E. Wenkert e col. [24].

Na figura 4 apresentamos a numeração dos carbonos para estes compostos assim como a denominação dos anéis em A, B e C.

FIGURA 4



41

a) Benzilisoquinolinas

Iniciamos nosso estudo com papaverina 27 (E-5), 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolina 34 (E-6), 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxisoquinolina 35 (E-7), 6'-nitropapaverina 28 (E-8), 6'aminopapaverina 29 (E-9).

Dedicamos aqui uma atenção muito especial pois as informa-

ções obtidas a partir destes compostos nos serviram de base para estudos posteriores.

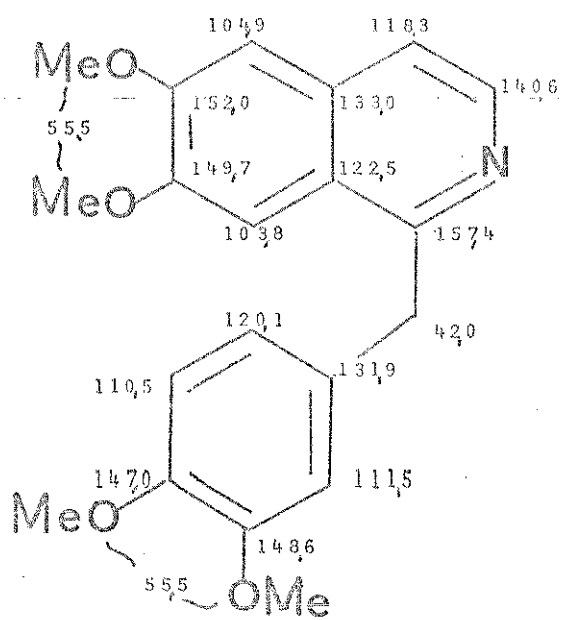
Os valores publicados dos δ para isoquinolina 36 |24| 6,7-dimetoxiisoquinolina 37 |26|, laudanosina 38 |25| 2-metilpiridina 39 |24|, nos foram úteis para uma análise comparativa.

Entre os carbonos ligados a hidrogênios de 27, distinguimos C_3 e C_4 em 140,6 e 118,3 ppm respectivamente, que estão coerentes com os valores publicados para isoquinolina 35. A análise das estruturas finas destes sinais (no espectro totalmente acoplado) nos foi de grande valor | ${}^2J_{C_4-H_3} = 8$ Hz, ${}^3J_{C_4-H_5} = 4,9$ Hz, ${}^2J_{C_3-H_4} = 3,1$ Hz|. Das cinco metinas restantes, o sinal em 120,1 ppm pode ser atribuído a C_6' pelo seu deslocamento químico e pelo padrão complexo de acoplamentos: com H_1 e com os dois hidrogênios benzílicos; neste último caso o valor de 3J depende do ângulo entre C_6' e H_2 . Podemos distinguir as duas metinas orto aos grupos metoxílicos da isoquinolina, pelos acoplamentos a longa distância, o sinal em 104,9 ppm apresenta um ${}^3J^{13}C-H = 4,9$ Hz e foi atribuído a C_5 enquanto C_8 absorve em 103,8 ppm, sinal que não apresenta acoplamento à distância de duas ou três ligações.

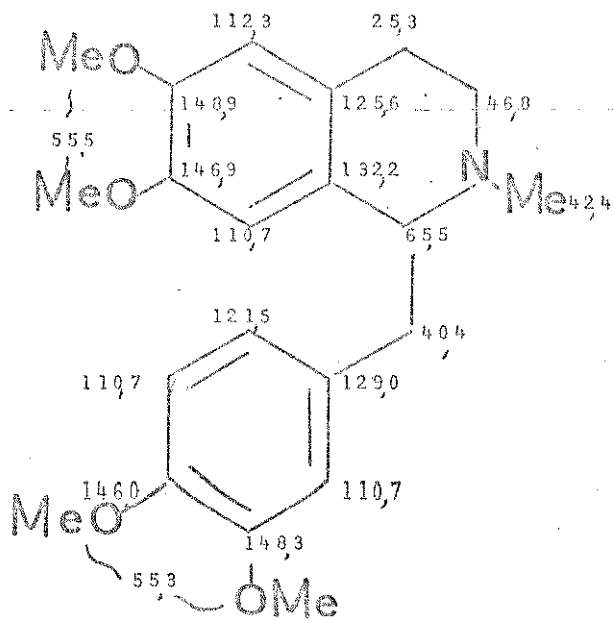
Notamos que C_5 e C_8 se encontram bastante protegidos ($\Delta\delta$ 5,2 e 7,4 ppm respectivamente) quando comparados aos carbonos correspondentes da 6,7-dimetoxiisoquinolina 37. Em C_8 poder-se-ia atribuir este fato a uma proteção espacial produzida pelo C_α , comumente denominado efeito γ' , semelhante ao observado na passagem do naftaleno a 1-metilnaftaleno 40 |27|.

Um efeito do substituinte em C_1 seria responsável pela proteção de C_5 :

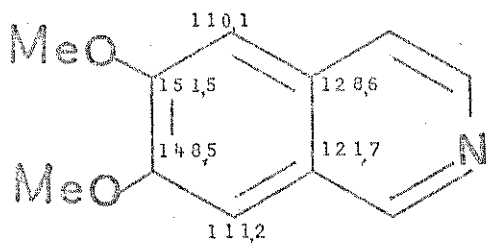
C_5' em 110,5 ppm aparece como um sinal duplo bem definido sem nenhum ${}^2J^{13}C-H$ ou ${}^3J^{13}C-H$, e C_2' em 111,5 ppm apresenta uma



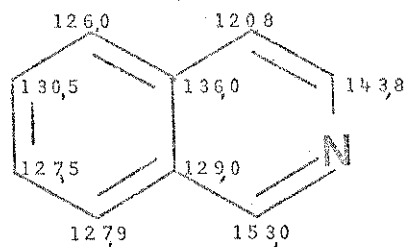
27 (E.5)



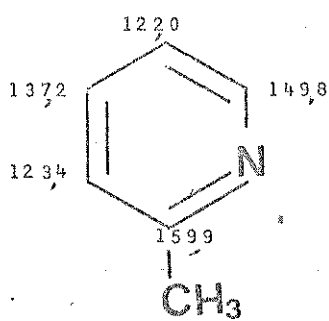
37



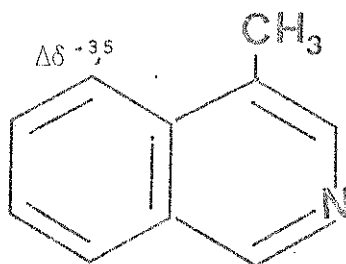
38



36



39



40

estrutura fina complexa. Como pode ser visto, estes valores estão de acordo com os atribuídos às metinas correspondentes do a nel C da laudanosina 27|25|.

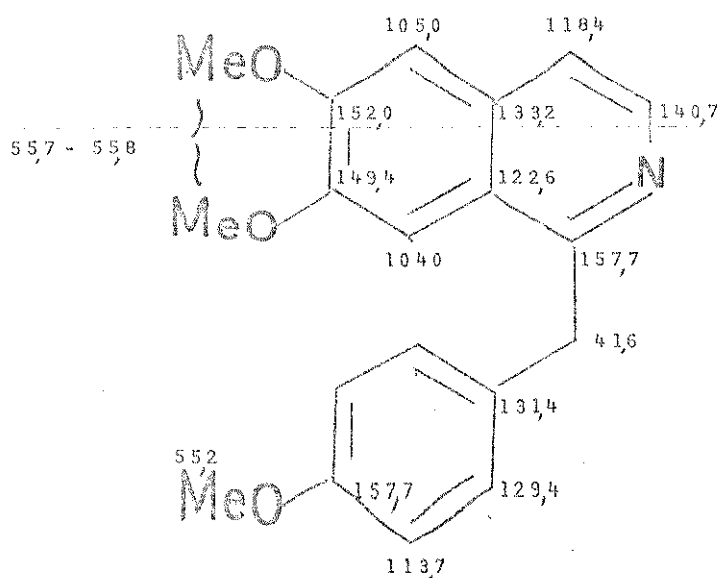
Os sinais em 152,0 e 149,7 ppm foram atribuídos a C_6 e C_7 respectivamente por comparação com os oxicarbonos da 6,7-dimetoxiisiquinolina 38.

Finalmente os sinais em 148,6 e 147,0 ppm foram atribuídos a C_3 , e C_4 , respectivamente. Os carbonos não ligados a oxigênio nem a hidrogênio, puderam ser atribuídos através de uma análise detalhada do espectro totalmente acoplado. Os sinais em 133,0 e 122,5 ppm foram atribuídos a C_{4a} e C_{8a} respectivamente; C_{4a} apresenta-se sob a forma de um sinal triplo bem definido | $^3J_{C_4-H_{8,3}} = 7,0$ Hz | enquanto C_{8a} se apresenta como um sinal mais complexo, de difícil análise devido a superposição de sinais.

Informações dos acoplamentos a longa distância, não foram suficientes para atribuímos os carbonos correspondentes aos sinais em 157,4 e 131,9 ppm, neste caso uma análise comparativa com 2-metilpiridina 39, levou nos a concluir que a absorção que se encontra a campo mais baixo provem de C_1 .

Os carbonos não aromáticos de 27, 34 e 35 foram atribuídos levando-se em conta a teoria de deslocamentos e a multiplicidade dos sinais nos espectros acoplados.

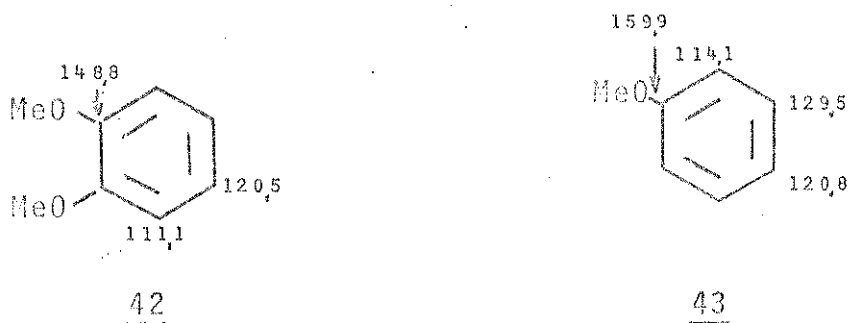
A análise da 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisiquinolina 34 tornou-se fácil, pela sua semelhança com 27.



34 (E.6)

Os anéis A e B são idênticos aos de 27, e os carbonos correspondentes dos dois compostos apresentam mesmo δ e igual estrutura fina.

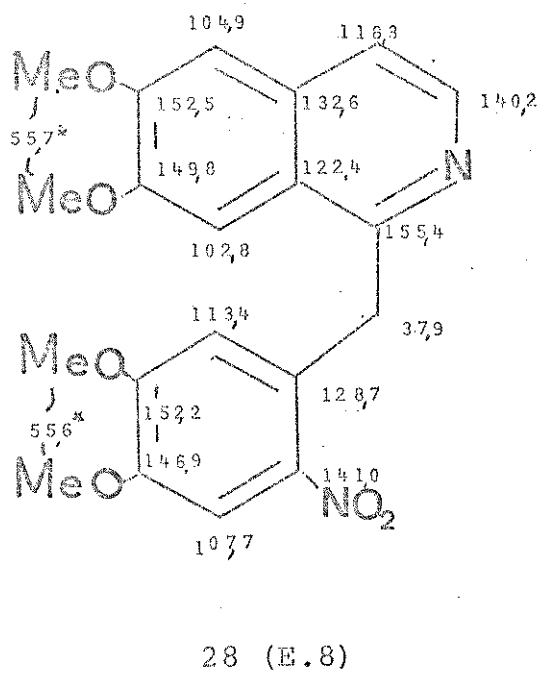
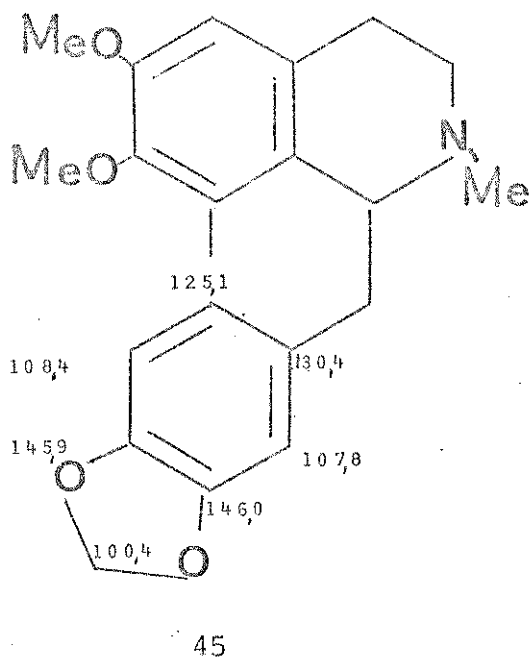
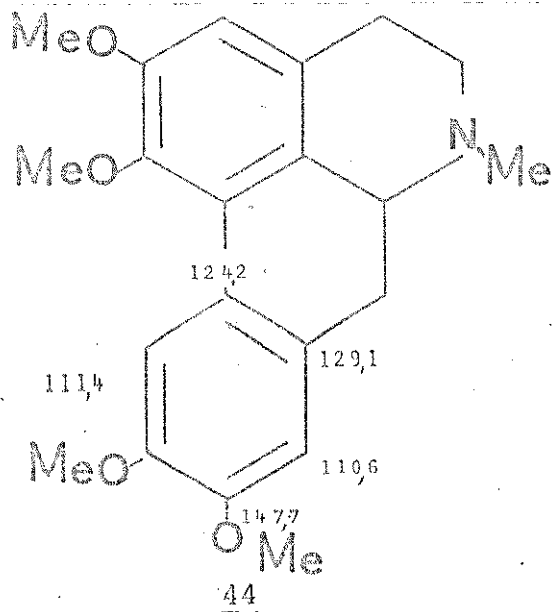
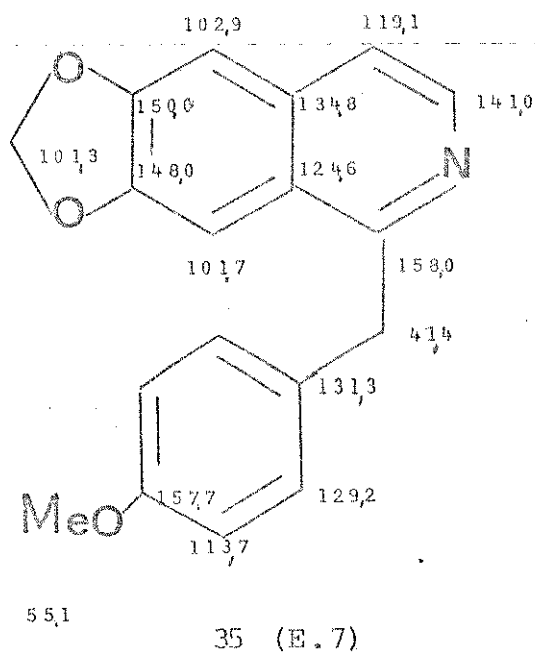
Quanto às diferenças do anel C de 27 e 34 são comparáveis às observadas entre veratrol 42 e anisol 43.



1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxisoquinolina 35 apresenta o anel C idêntico ao 34.

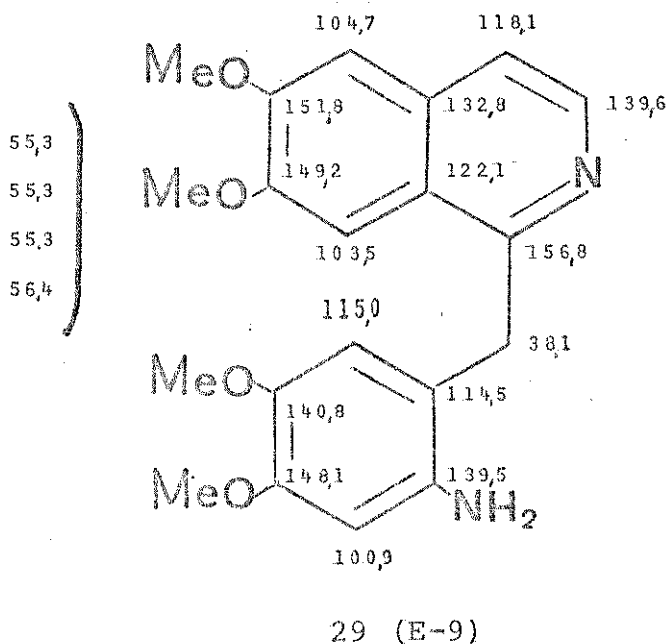
Quanto aos anéis A e B, a substituição do sistema 6,7-dimetoxisoquinolínico como o de 27, por um 6,7-metilenodioxiso-

quinolínico em 35 ocasiona uma proteção de C_5 , C_6 , C_7 e C_8 e uma desproteção de C_{4a} e C_{8a} , como foi observado anteriormente entre glaucina 44 e nantina 45 |25|.



No estudo da 6'-nitropapaverina 28, observamos que a introdução do grupo nitro no anel C (comparado à papaverina) desprotege os carbonos: ipso ($\Delta\delta + 20,8$ ppm) e para ($\Delta\delta + 3,8$ ppm); protegendo os carbonos orto ($\Delta\delta - 3,1$), alterando menos significativamente meta.

Notamos que os anéis A e B não sofreram alterações a não ser C_{α} o qual se apresenta protegido em relação aos correspondentes carbonos de 27, 34 e 35 provavelmente devido a um efeito γ produzido pelo grupo nitro.



A 6'-aminopapaverina 29 comparada a papaverina apresenta no anel C desproteção em ipso e proteção em orto e para alterando menos em meta.

O C_{α} sofre um efeito γ de proteção pela introdução do grupo amino, como foi observado anteriormente para a 6'-nitropapaverina 28.

O estudo das estruturas finas de 27, 34, 35 e 28 se encontra na Tabela 1.

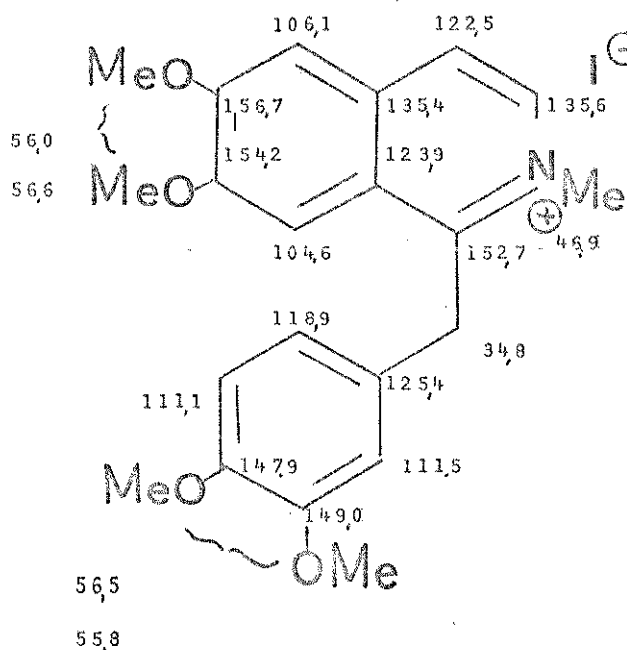
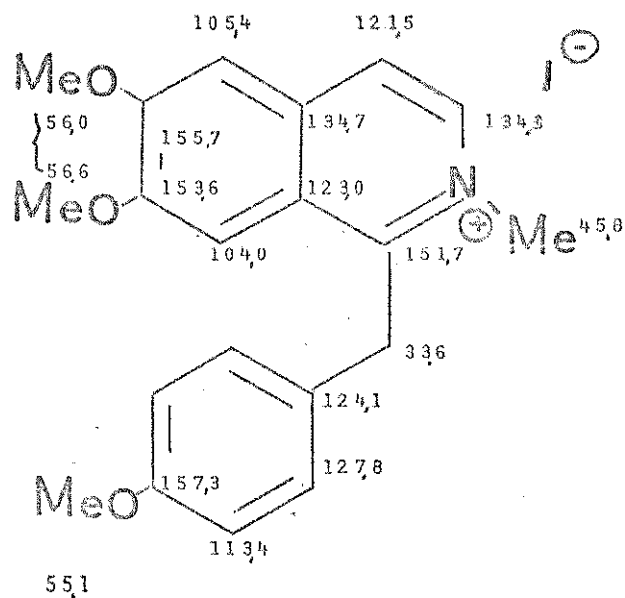
b) Iodetos de N-metilbenzilisoquinolínios

Os compostos 27, 34 e 35 foram tratados com iodeto de metila em solução metanólica fornecendo os sais correspondentes: iodeto de N-metilpapaverina 46 (E-10), iodeto de N-metil-1-(p-me

TABELA 1

	<u>27</u>	<u>34</u>	<u>35</u>	<u>28</u>
1	157,4 m	157,7 m	158,0 m	155,4 m
3	140,6 dd 176,5 (H ₃) 3,1 (H ₄)	140,8 dd 176,5 (H ₃) 3,4 (H ₄)	141,0 dd 177,2 (H ₃) 3,2 (H ₄)	140,2 dd 180,5 (H ₃) 5,4 (H ₄)
4	118,3 ddd 156,6 (H ₄) 8,0 (H ₃) 4,9 (H ₅)	118,4 ddd 158,0 (H ₄) 8,1 (H ₃) 5,0 (H ₅)	119,1 ddd 157,0 (H ₄) 8,6 (H ₃) 5,0 (H ₅)	118,3 ddd 163,0 (H ₄) 7,8 (H ₃) 4,6 (H ₅)
4a	133,0 t 7,0 (H ₈ , H ₃)	133,2 t 7,2 (H ₈ , H ₃)	134,8 m	132,6 t 6,5 (H ₈ , H ₃)
5	104,9 dd 159,0 (H ₅) 4,9 (H ₄)	105,1 dd 159,4 (H ₅) 4,8 (H ₄)	102,9 dd 166,1 (H ₅) 5,0 (H ₄)	104,9 dd 160,0 (H ₅) 4,5 (H ₄)
6	152,0 dd 7,0 (H ₈) 3,3 (H ₅)	152,1 dd 7,6 (H ₈) 3,8 (H ₅)	150,0 m	152,5 m
7	149,7 dd 7,5 (H ₅) 3,8 (H ₈)	149,5 dd 6,7 (H ₅) 3,3 (H ₈)	148,0 m	149,8 dd 7,7 (H ₅) 3,5 (H ₈)
8	103,8 d 158,2 (H ₈)	104,0 d 158,0 (H ₈)	101,7 d 164,8 (H ₈)	102,8 d 160,0 (H ₈)

8a	122,5 c	122,6 c	124,6 m	122,4 m
α	42,0 td 127,8 (H_α) 3,5 (H_2' or H_6')	41,7 td 127,5 (H_α) 3,7 (H_2' or H_6')	41,4 tdd 128,0 (H_α) 7,8 (H_2' or H_6') 3,8 (H_2' or H_6')	37,9 td 129,9 (H_α) 4,0 (H_2')
1'	131,9 m	131,5 t 7,3 (H_3' , H_5')	131,3 m	128,7 d 4,6 (H_3')
2'	111,5 dm 162,0 (H_2')	129,2 dm 157,5 (H_2')	129,2 dm 159,7 (H_2')	113,4 dt 160,1 (H_2')
3'	148,6 m	113,7 dd 159,6 (H_3') 5,0 (H_5')	113,7 dd 166,7 (H_3') 5,1 (H_5')	152,2 c
4'	147,0 m	157,7 m	157,7 m	6,9 m
5'	110,5 d 157,8 (H_5')	113,7 dd 159,6 (H_5') 5,0 (H_3')	113,7 dd 166,7 (H_5') 5,1 (H_3')	107,7 d 162,0 (H_5')
6'	120,1 dm 160,0	129,2 dm 157,5 (H_2')	129,1 dm 159,7 (H_6')	141,0 m
OMe	55,5	55,2; 55,7; 55,8	55,1	55,6; 55,7
O_2CH_2			101,3 t 175 Hz	

46 (E. 10)47 (E. 11)

toxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolinio 47 (E-11) e iodeto de N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxisoquinolinio 48 (E-12).

Iniciamos nosso estudo observando as modificações introduzidas nos anéis A e B. Para tal tomamos por base os efeitos de protonação e de iodometilação da isoquinolina 36. Os efeitos de protonação já haviam sido estudados por E. Breitmaier e col [28] e os efeitos da iodometilação foram obtidos observando o iodeto de N-metilisoquinolinio, obtido tratando-se 36 com excesso de iodeto de metila. As proteções e desproteções provocadas nos dois casos encontram-se na Tabela 2.

Nos compostos 46, 47 e 48, observamos que a iodometilação, produz um efeito de proteção em C_1 e C_3 da ordem de $\Delta\delta = 6$ ppm e uma desproteção de $\Delta\delta \approx 4 - 5$ ppm em C_4 , C_6 e C_7 , os outros carbonos do anel A sofrem pequenas desproteções de $\Delta\delta \approx 1$ ppm.

Em relação aos benzilisoquinolínicos notamos que C_α sofre proteção, o que pode ser atribuído a um efeito γ de interação espacial proporcionado pela introdução do grupo metílico sobre o nitrogênio.

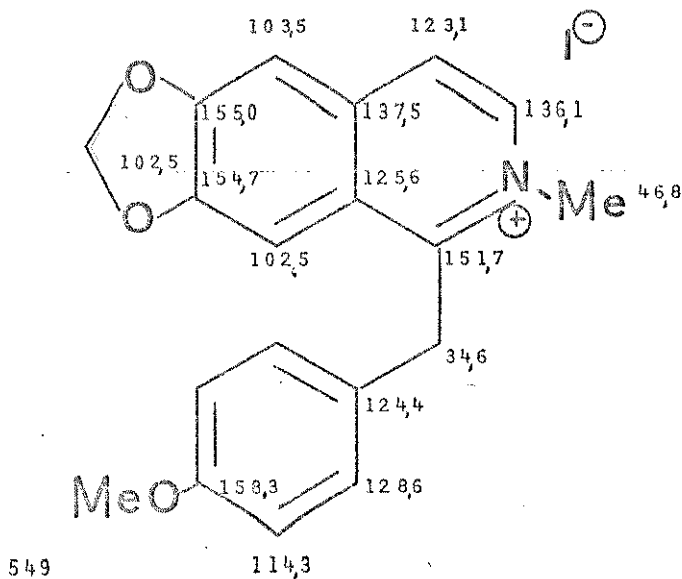
TABELA 2

Efeitos da protonação e metilação
da isoquinolina 39.

	Protonação $\Delta\delta$ ppm	N-metilação $\Delta\delta$ ppm
C ₁	- 7,2	- 3,9
C ₃	-13,5	- 9,1
C ₄	+ 4,2	+ 4,9
C _{4a}	+ 1,9	- 1,3
C ₅	+ 5,0	+ 3,0
C ₆	+ 5,9	+ 6,0
C ₇	+ 2,5	+ 3,3
C ₈	+ 0,5	- 1,4
C _{8a}	- 2,8	- 2,1

+ efeito de desproteção

- efeito de proteção



48 (E.12)

Adicionalmente, observamos algumas alterações na parte benzílica, principalmente $\text{C}_{1'}$ o qual sofre nos três sais (46, 47 e 48) uma proteção de $\Delta\delta \cong -7,0$ ppm.

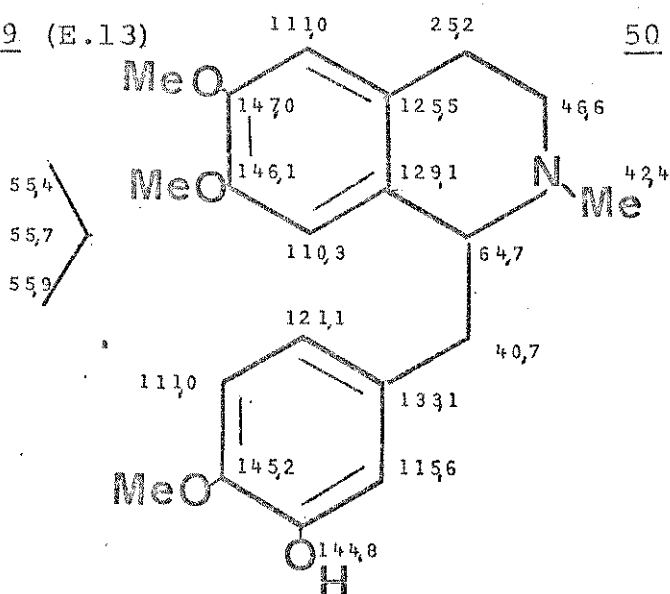
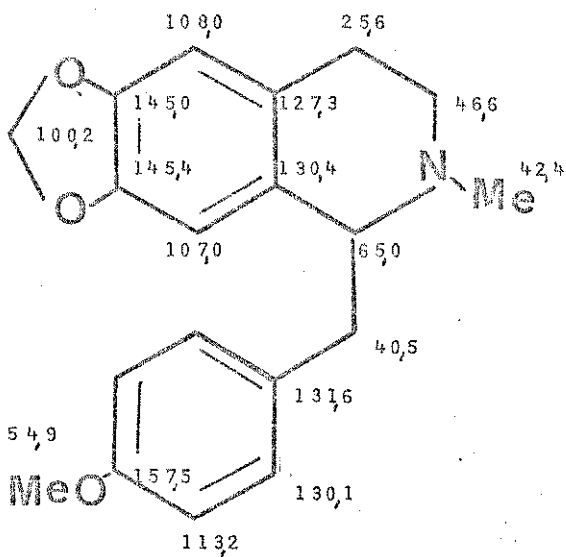
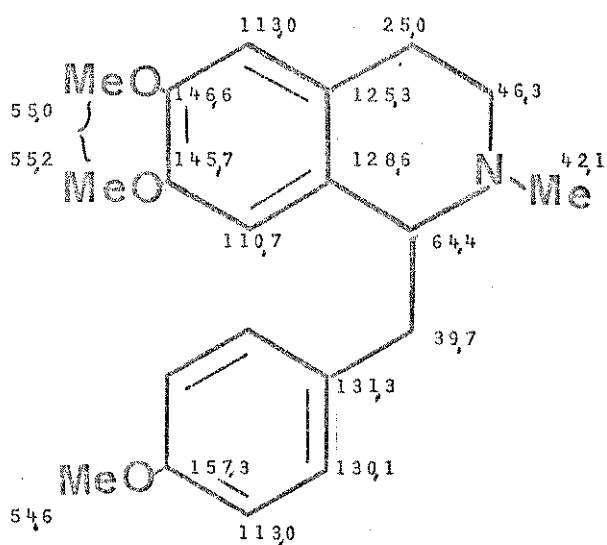
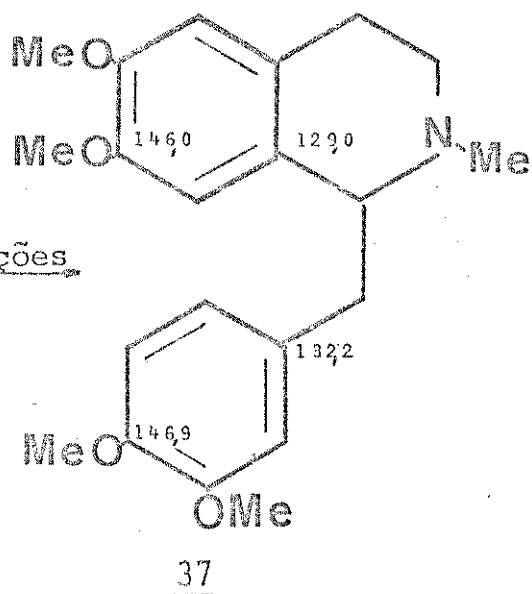
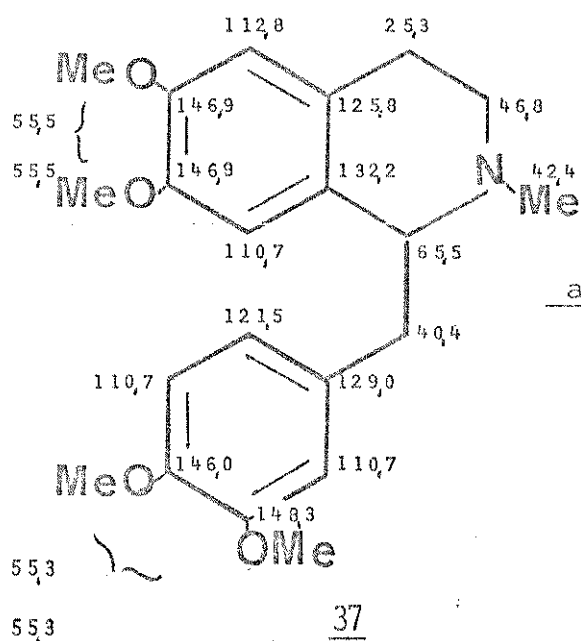
Este fato foi elucidado quando encontramos estudos realizados sobre os efeitos de substituintes na polarização de um grupo fenila, efeitos esses transmitidos através de grupos potencialmente "isolantes", tais como CH_2 [29,30].

Dessa forma poderíamos atribuir a proteção em $\text{C}_{1'}$ à alteração do grupo isoquinolínico.

c) Benziltetrahydroisoquinolinas

Os sais 47 e 48 foram reduzidos em presença de borohidreto de sódio a 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina 49 (E-13) e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydroisoquinolina 50 (E-14) respectivamente.

A análise de 49, 50 e laudanina 51 (E-15) foi simplificada



pelo trabalho anterior [25] realizado sobre a laudanosina 37.

Como seria de se esperar as ressonâncias devido aos carbonos não aromáticos de 49, 50 e 51 estão de acordo com os valores publicados para laudanosina 37. Os deslocamentos dos carbonos do anel C de 49 e 50 estão coerentes com as assinalações dos carbonos correspondentes de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisouquinolina 34 e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxibenzil 35. Os carbonos 2' e 6' apresentam uma estrutura fina mais complexa (no espectro totalmente acoplado) do que C₃' e C₅' / d, $^3J \approx 4,5 \text{ Hz}$ /.

A comparação dos sinais referentes aos carbonos do anel A da laudanosina com os correspondentes de 49, mostra concordância para todos a não ser C₇ e C_{8a}. A comparação entre os compostos nos leva acreditar que os valores de δ para C₇ e C₄' estão invertidos assim como C_{8a} e C₁'.

A substituição do grupo o-dimetoxi de 49 por uma unidade metilenodioxi de 50 produz os efeitos de proteção em ipso e orto e desproteção em meta [25], confirmando as atribuições do anel A de 49.

Laudanina 51 comparada a 37 apresenta alterações somente no anel C, onde a passagem do grupo 3'metoxílico de 37 para 3' hidroxílico de 51 protege C₃' e C₄' desprotegendo C₂' como esperado.

d) Iodetos de N,N-dimetilbenziltetrahydroisoquinolinios

A iodometilação da laudanosina 37 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina 49 e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydroisoquinolina 50 em metanol forneceu os iodetos de N-metil laudanosina 52 (E-16), N-metil-1-(p-metoxibenzil)

-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolínio 53 (E-17) e N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydroisoquinolínio 54 (E-18) respectivamente.

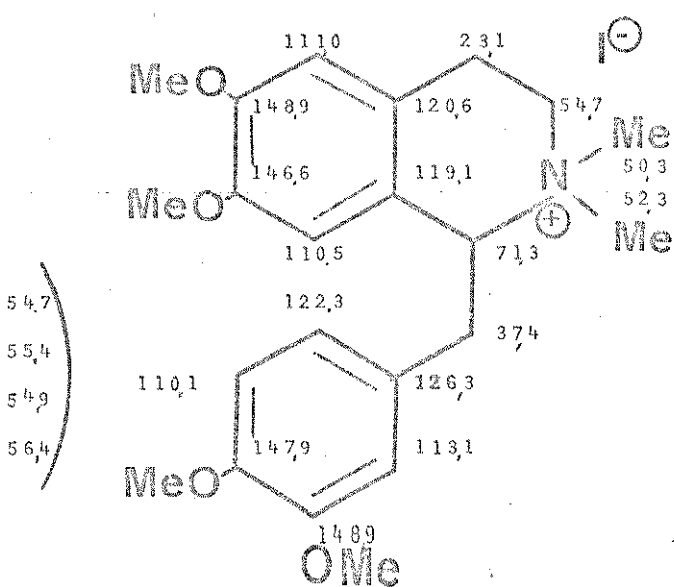
Como esperado os carbonos mais afetados pela quaternarização do nitrogênio foram os do anel B.

Uma comparação entre os deslocamentos de 52, 53 e 54 com os correspondentes da laudanosina 37, 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina 49 e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydroisoquinolina 50, vemos que C_1 e C_3 sofrem desproteção de $\Delta\delta \cong +7$ e $+8$ ppm respectivamente, enquanto que C_4 , C_{4a} e C_{8a} absorvem a menores valores de δ ($\Delta\delta \cong -2$, -5 e -10 ppm respectivamente). Como foi observado na série de sais anteriores C_α sofre uma proteção γ pela entrada de mais um grupo metílico em N.

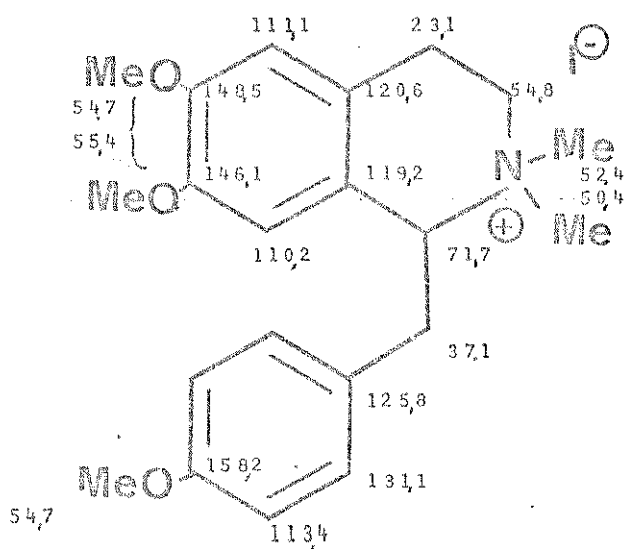
O C_1 nos três compostos sofre uma proteção de $\Delta\delta \cong -5$ ppm que novamente é atribuída à quaternarização do nitrogênio, efeito semelhante ao observado nos sais 46, 47 e 48. Os outros carbonos aromáticos do anel C sofrem desproteções que variam de $\Delta\delta = 0,2$ a $2,4$ ppm.

Uma comparação entre os δ dos carbonos do anel B de 52, 53 e 54 e dos correspondentes das formas α e β dos alcaloides protoberberínicos do tipo 55 [31] evidenciou uma semelhança surpreendente entre os deslocamentos de C_3 , C_{4a} , C_{8a} e C_α de 54 com os de 55 (forma α , B/C cis). Tal fato pode ser explicado se imaginarmos o anel B numa conformação rígida de semi cadeira e o carbono benzílico C_α numa posição quasi-axial.

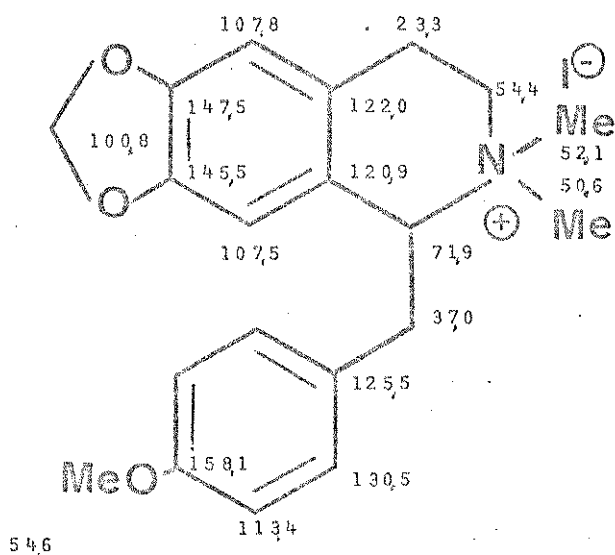
A análise dos acoplamentos $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ a longa distância mostra que enquanto C_5 de 54 apresenta uma estrutura fina complexa revelando mais do que um acoplamento a longa distância, C_8 se apre-



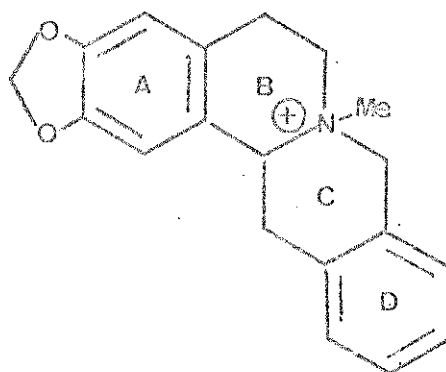
52 (E.16)



53 (E.17)



54 (E.18)

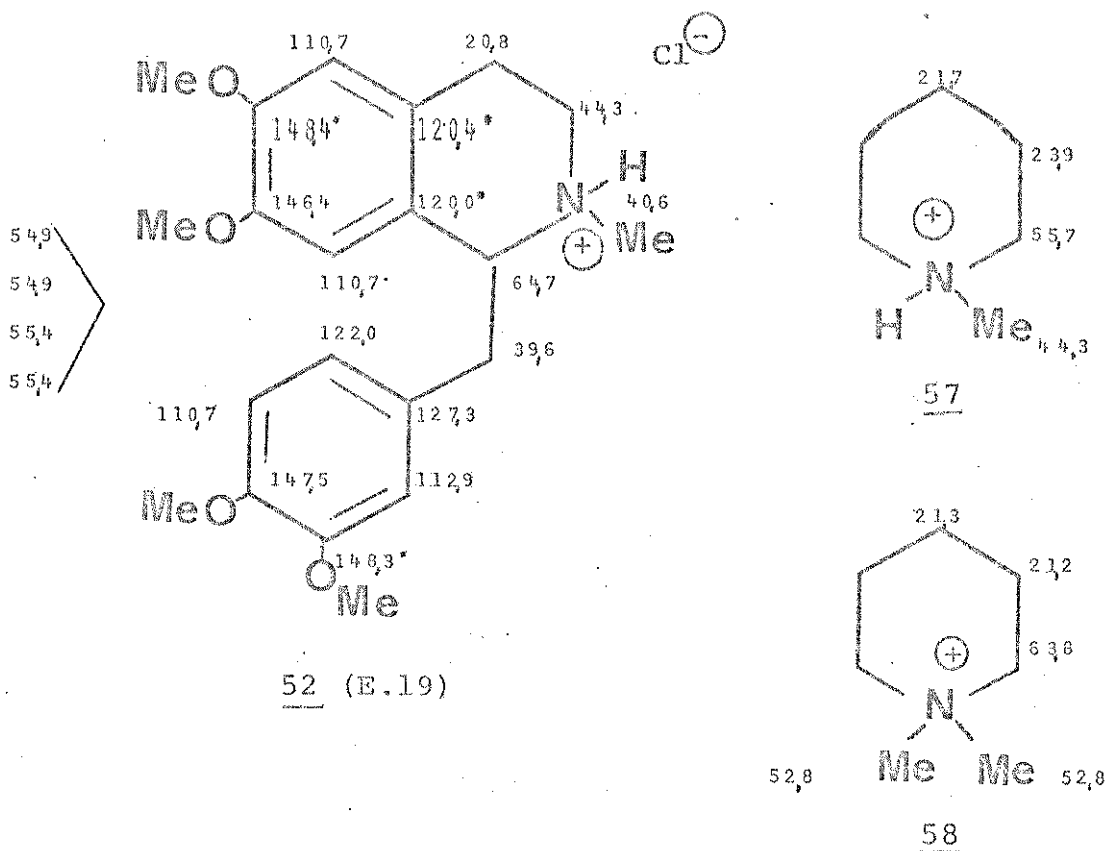


55

senta sob a forma de um sinal duplo: $|(J^3C_8 - H_1) \cong 5 \text{ Hz}|$. A ordem desta acoplamento está coerente com um ângulo de aproximadamente 30° entre C_8 e H_1 [32], sendo assim mais um reforço para a posição quasi-axial de C_α , deixando H_1 em posição quasi-equatorial.

Complementando o estudo dos sais de alcaloides tetrahydrobenzylisoquinolínicos analisamos o cloridrato de laudanosina 56 (E-19).

Notamos que as diferenças entre 56 e iodeto de N-metil laudanosina 52 são semelhantes às observadas entre o hidrocloreto de N-metilpiperidínio 57 e iodeto de N,N-dimetilpiperidínio 58, os quais foram estudados por N. O. Crain Jr. [33].



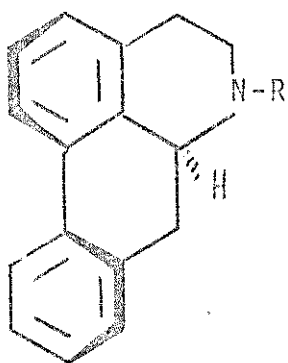
2. APORFÍNICOS

Os aporfínicos constituem depois dos bisbenzylisoquinolínicos, o maior grupo de alcaloides da natureza.

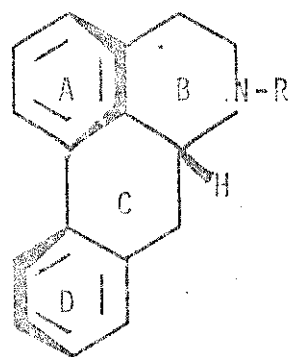
Possuem geralmente um grupo metílico ligado ao átomo de nitrogênio, tornando o nitrogênio terciário.

Sais quaternários de aporfínicos com dois grupos metílicos ligados ao nitrogênio são comumente encontrados na natureza.

Estes compostos desde muito despertaram interesse, pelo fato de apresentarem características peculiares de sistemas bifenílicos espacialmente impedidos, não são planares e podem existir sob dois arranjos espaciais, configuração L-S e configuração D-R [34].



configuração L-S



configuração D-R

Os aporfínicos apreciavelmente dextrógiros na linha D do sódio pertencem à série L, enquanto que os levógiros pertencem à série D [6].

Estudos sobre dispersão óptica rotatoria dos aporfínicos [35] indicaram que o efeito Cotton em 220-240 nm está relacionado com a configuração (R - efeito Cotton -, S - efeito Cotton +), enquanto que o efeito Cotton em 310-330 nm está relacionado com a torção do sistema bifenílico, que varia de acordo com o padrão de substituição.

Encontramos ainda estudos de ressonância magnética nuclear de protons [21] e espectrometria de massa desses alcaloides [36].

Esses métodos físicos e outros têm sido empregados para facilitar a elucidação estrutural, nenhum deles entretanto conse-

que um resultado eficaz quanto ao padrão de substituição, tipo de substituinte e torção do sistema bifenílico. Excluimos logicamente difração de raio X, o qual nos fornece dados precisos sobre a configuração espacial, é no entanto um método fora do alcance de uma grande maioria de pesquisadores.

Acreditamos que a ressonância magnética nuclear de ^{13}C é um método físico que poderia fornecer muitas dessas informações com precisão e rapidez.

Com este objetivo estudamos uma série de alcaloides aporfínicos terciários e quaternários.

a) Aporfinas Quaternárias |37|

Iniciamos nosso estudo com iodeto de N-metilgaucina 59 (E-20), iodeto de xantoplanina 60 (E-21), cloreto de laurifolina 61 (E-22), iodeto de N-metilboldina 62 (E-23), iodeto de O-etil-xantoplanina 63 (E-24), iodeto de O,O'-dietillaurifolina 64 (E-25), iodeto de N-metildicentrina 65 (E-26), iodeto de N-metilocoteina 66 (E-27). Com exceção do iodeto de N-metilocoteina todos estes compostos possuem padrão de substituição 1, 2, 9 e 10, diferenciando somente na natureza dos substituintes. Os carbonos não aromáticos se apresentaram semelhantes em todos os compostos e foram assinalados levando em conta os deslocamentos e multiplicidade dos sinais devido a acoplamentos C-H vicinais.

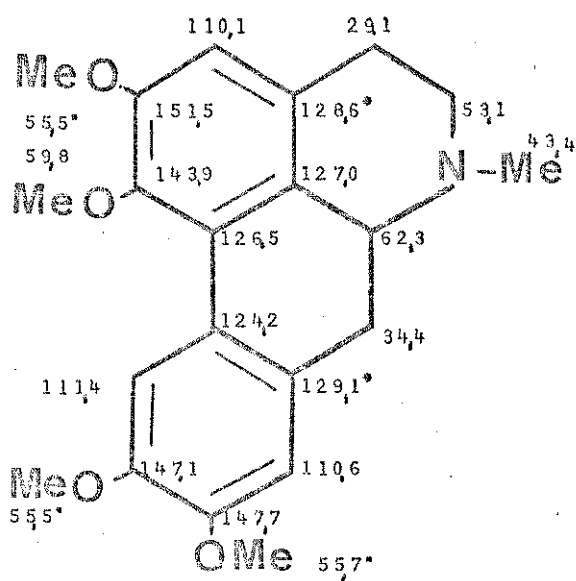
O espectro totalmente acoplado desses compostos não nos forneceu informações precisas como para os benzilisoquinolínicos, mesmo assim pudemos distinguir as metinas aromáticas.

C_{11} apresenta somente acoplamento C-H vicinal enquanto que C_3 e C_8 possuem estruturas finas complexas não resolvidas indi-

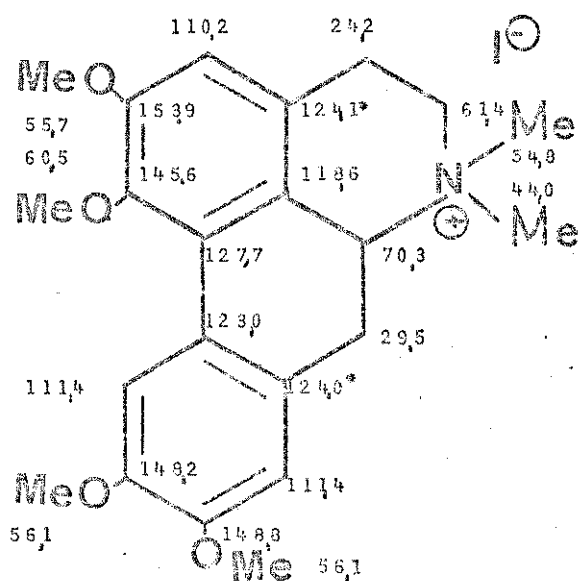
cando mais do que um acoplamento a longa distancia com dependência angular.

C_{10} é o único carbono não ligado a oxigênio nem hidrogênio que se apresenta sob forma de um sinal simples.

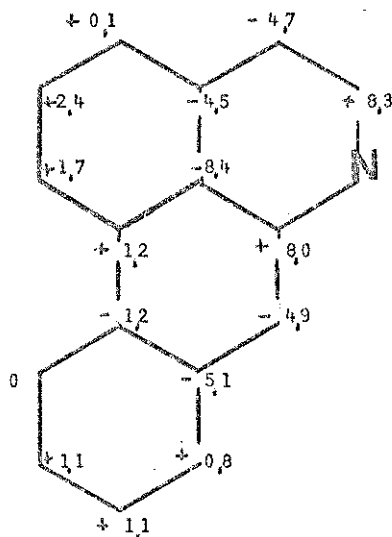
Da comparação da glaucina 44 e iodeto N-metilglaucina 59 notamos que o efeito da quaternarização do nitrogênio é muito semelhante ao efeito observado nas benziltetrahydroisoquinolinas.



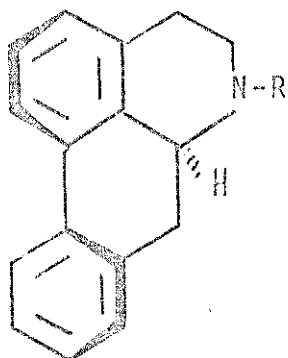
44



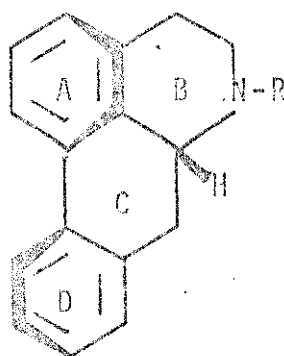
59 (E.20)

 $\Delta\delta$ (59-44)

Estes compostos desde muito despertaram interesse, pelo fato de apresentarem características peculiares de sistemas bifenílicos espacialmente impedidos, não são planares e podem existir sob dois arranjos espaciais, configuração L-S e configuração D-R [34].



configuração L-S



configuração D-R

Os aporfínicos apreciavelmente dextrógiros na linha D do sódio pertencem à série L, enquanto que os levógiros pertencem à série D [6].

Estudos sobre dispersão óptica rotatoria dos aporfínicos [35] indicaram que o efeito Cotton em 220-240 nm está relacionado com a configuração (R - efeito Cotton -, S - efeito Cotton +), enquanto que o efeito Cotton em 310-330 nm está relacionado com a torção do sistema bifenílico, que varia de acordo com o padrão de substituição.

Encontramos ainda estudos de ressonância magnética nuclear de protons [21] e espectrometria de massa desses alcaloides [36].

Esses métodos físicos e outros têm sido empregados para facilitar a elucidação estrutural, nenhum deles entretanto conse-

que um resultado eficaz quanto ao padrão de substituição, tipo de substituinte e torção do sistema bifenílico. Excluimos logicamente difração de raio X, o qual nos fornece dados precisos sobre a configuração espacial, é no entanto um método fora do alcance de uma grande maioria de pesquisadores.

Acreditamos que a ressonância magnética nuclear de ^{13}C é um método físico que poderia fornecer muitas dessas informações com precisão e rapidez.

Com este objetivo estudamos uma série de alcaloides aporfínicos terciários e quaternários.

a) Aporfinas Quaternárias |37|

Iniciamos nosso estudo com iodeto de N-metilgaucina 59 (E-20), iodeto de xantoplanina 60 (E-21), cloreto de laurifolina 61 (E-22), iodeto de N-metilboldina 62 (E-23), iodeto de O-etil-xantoplanina 63 (E-24), iodeto de O,O'-dietillaurifolina 64 (E-25), iodeto de N-metildicentrina 65 (E-26), iodeto de N-metilocoteina 66 (E-27). Com exceção do iodeto de N-metilocoteina todos estes compostos possuem padrão de substituição 1, 2, 9 e 10, diferenciando somente na natureza dos substituintes. Os carbonos não aromáticos se apresentaram semelhantes em todos os compostos e foram assinalados levando em conta os deslocamentos e multiplicidade dos sinais devido a acoplamentos C-H vicinais.

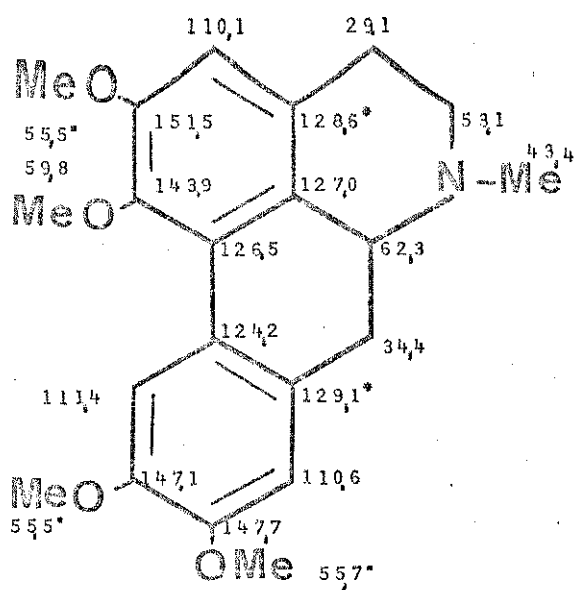
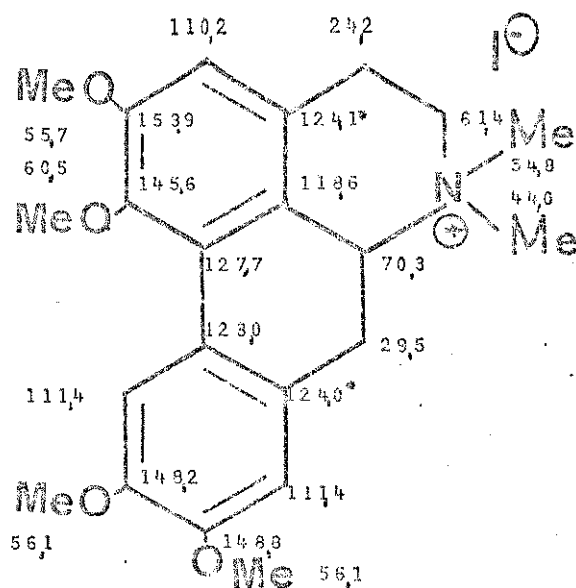
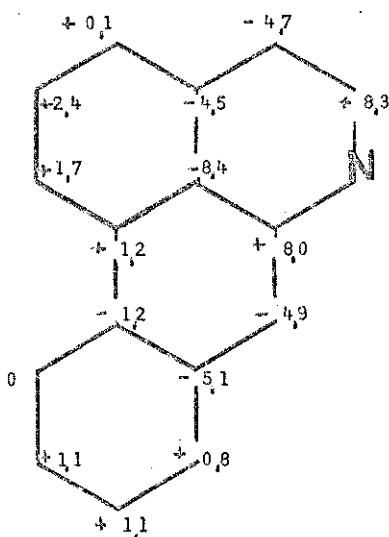
O espectro totalmente acoplado desses compostos não nos forneceu informações precisas como para os benzilisoquinolínicos, mesmo assim pudemos distinguir as metinas aromáticas.

C_{11} apresenta somente acoplamento C-H vicinal enquanto que C_3 e C_8 possuem estruturas finas complexas não resolvidas indi-

cando mais do que um acoplamento a longa distancia com dependência angular.

C_{10} é o único carbono não ligado a oxigênio nem hidrogênio que se apresenta sob forma de um sinal simples.

Da comparação da glaucina 44 e iodeto N-metilglaucina 59 notamos que o efeito da quaternarização do nitrogênio é muito semelhante ao efeito observado nas benziltetrahydroisoquinolinas.

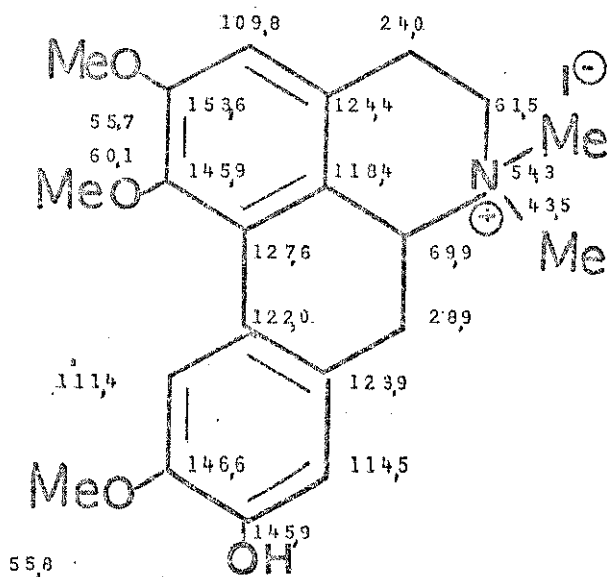
4459 (E.20) $\Delta\delta$ (59-44)

Notamos desproteção de C_5 e C_{6a} ($\Delta\delta \cong +8$ ppm) e proteção em C_4 ($\Delta\delta \cong 5$ ppm), notamos em C_α uma proteção devido ao efeito γ produzido pela introdução de mais uma metila sobre o nitrogênio.

As absorções de C_{3a} , C_{1b} e C_{7a} se deslocam para menores valores de δ ($\Delta\delta = -4,5, -8,4$ e $-5,1$ ppm respectivamente) muito semelhante às proteções observadas para os carbonos correspondentes de 52, 53 e 54. Os outros carbonos dos anéis A e D são menos afetados..

Notamos que a metoxila em C_1 se apresenta fora do plano do anel aromático ($\Delta\delta = 60,5$ ppm) como observado anteriormente para glaucina 44 |25|.

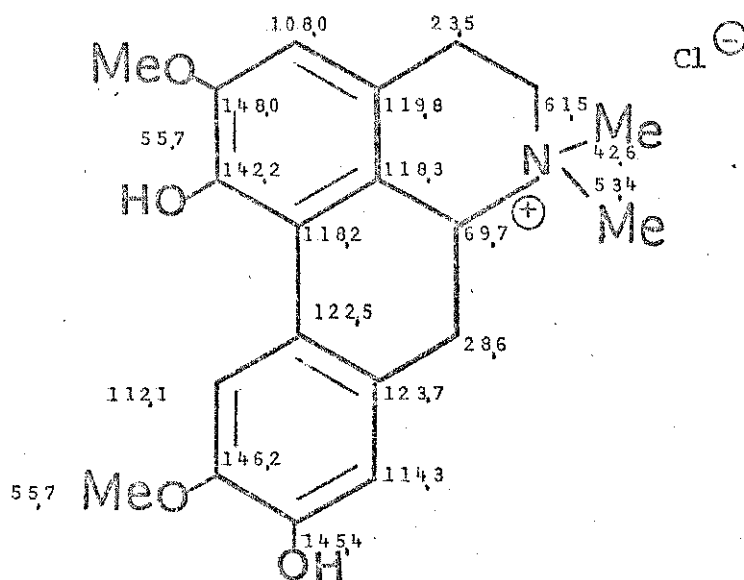
Da comparação entre 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 e 66 observamos que a metilação de um fenol em C_9 (iodeto de xantoplanina 60 \rightarrow iodeto de N-metilglaucina 59) produz efeito de desproteção em C_{10} e proteção em C_8 , as posições meta não são alteradas. Em para (C_{11a}) notamos um pequeno efeito de desproteção ($\Delta\delta = +1$ ppm). Esses dados estão de acordo com a metilação de um orto substituído |38|.



60 (E.21)

Por outro lado se a metilação ocorre num fenol em C_1 (cloroto de laurifolina 61 → iodeto de N-metilglaucina 59) observamos uma desproteção inesperada em C_{1a} ($\Delta\delta = +9,5$ ppm), C_2 ($\Delta\delta = +5,3$ ppm) e C_{3a} ($\Delta\delta = +4,3$ ppm).

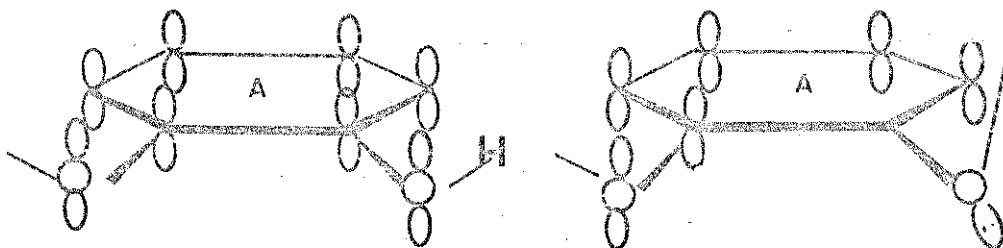
Esses dados indicam uma alteração no efeito mesomérico do



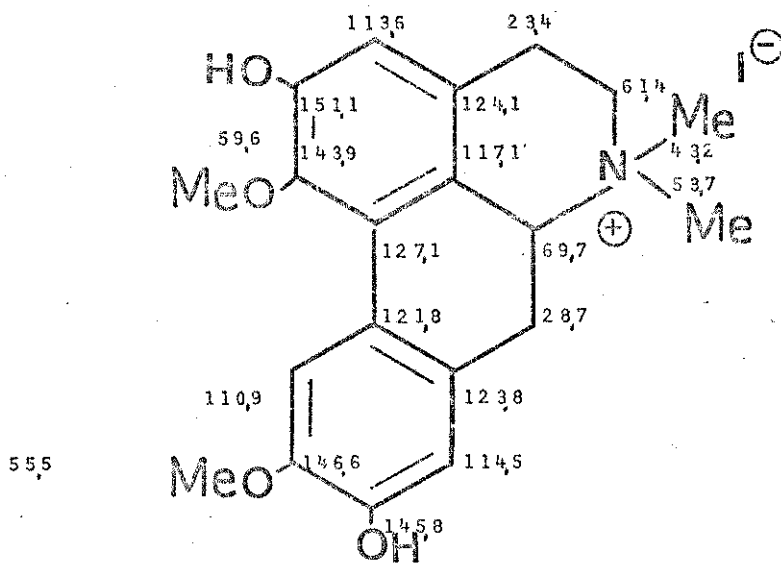
61 (E.22)

oxigênio em 1. O fenol em C_1 é diorto substituído (-OMe e anel D), mesmo assim a hidroxila pode adquirir uma conformação coplanar com anel aromático (onde haveria recobrimento máximo entre a nuvem π do anel aromático e os elétrons p não ligantes do átomo de oxigênio). Ao ser metilado, o fenol em C_1 , passa a metoxila a qual não pode assumir uma conformação coplanar com anel A (devido ao impedimento espacial) ficando então fora do plano do anel. Neste caso não haverá máxima interação entre os orbitais p do oxigênio e o anel A, ficando assim diminuído o efeito mesomérico do oxigênio, conseqüentemente diminuindo as densidades eletrônicas em orto e para, como observado.

Na figura 5 tentamos ilustrar as interações do anel A com oxigênio para 61 e 59.

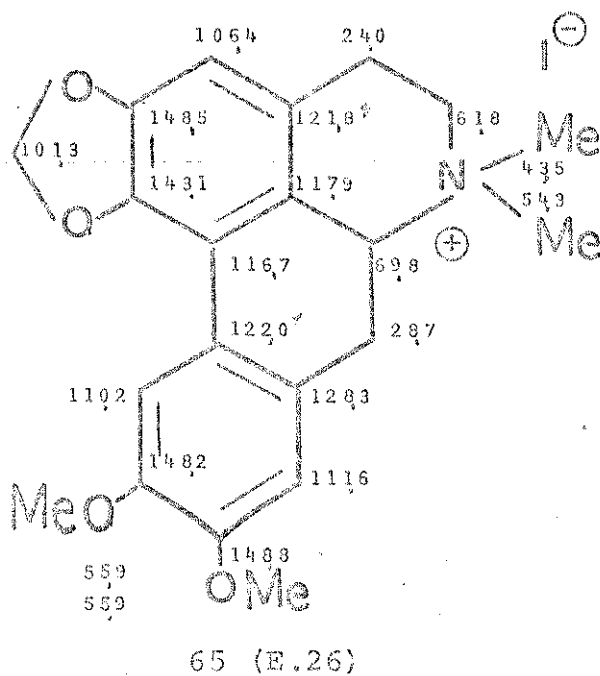
6159

A metilação de um fenol em C₂ (iodeto de N-metil-boldina 62 → iodeto de N-metilglaucina 59) apresenta alterações semelhantes às observadas para C₉ (iodeto de xantoplanina 60 → iodeto de N-metilglaucina 59).

62 (E.23)

Se compararmos os anéis A do iodeto de N-metilglaucina 59 e iodeto N-metildicentrina 65, notaremos que a substituição de u ma unidade o dimetoxi por metilenodioxo não produz os efeitos de proteção em ipso e orto e desproteção em meta como observados anteriormente na passagem da glaucina 44 a nantina 45 |25| e 34 a

35.



As posições orto sofrem proteções bastante diferentes (C_{1a} $\Delta\delta = -10,8$ ppm e C_3 $\Delta\delta = -4,9$ ppm) e em meta observamos proteção (C_{3a} $\Delta\delta = -2,3$ ppm, C_{1b} $\Delta\delta = -1,0$ ppm) quando era esperado desproteção.

Essas anomalias são facilmente explicadas se desenharmos os sistemas que estão sendo comparados isto é anéis D de 44 e 45 e anéis A de 59 e 65.

A figura 6 representa o anel A do iodeto de N-metilglaucina 59 onde o metoxila em C_1 está fora do plano e a interação entre o oxigenio e o anel não é máxima.

A figura 7 representa o anel A do iodeto de N-metildicentrina 65. Vemos que a interação entre os oxigênios e o anel aromático é máxima tanto em C_1 como em C_2 .

A figura 8 representa o anel D da glaucina 44 onde os metoxilas em 9 e 10 e o anel aromático estão coplanares (máxima interação).

Figura 9 representa o anel D da nantina 45 o qual apresen-

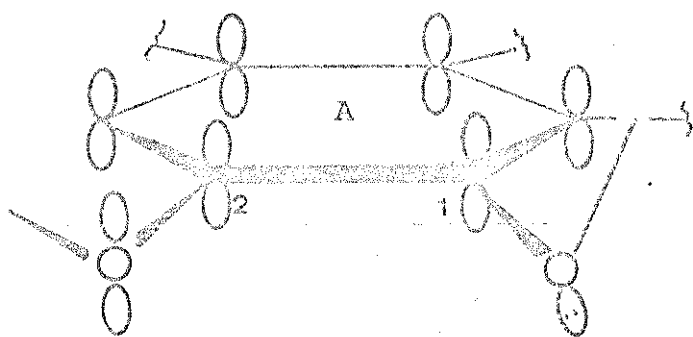
59

FIGURA 6

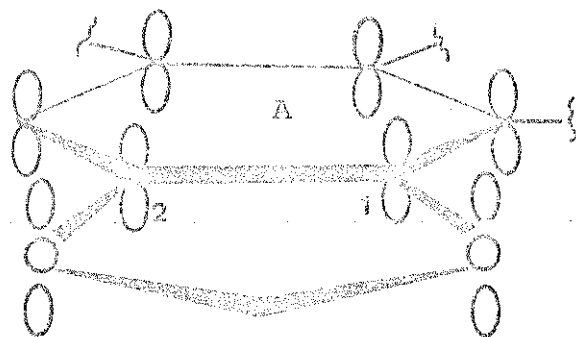
65

FIGURA 7

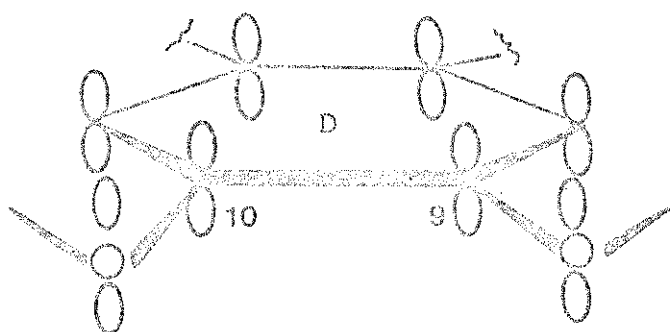
44

FIGURA 8

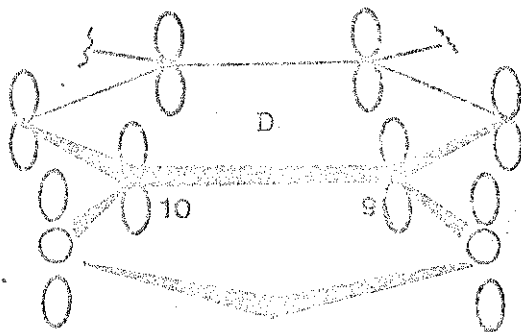
45

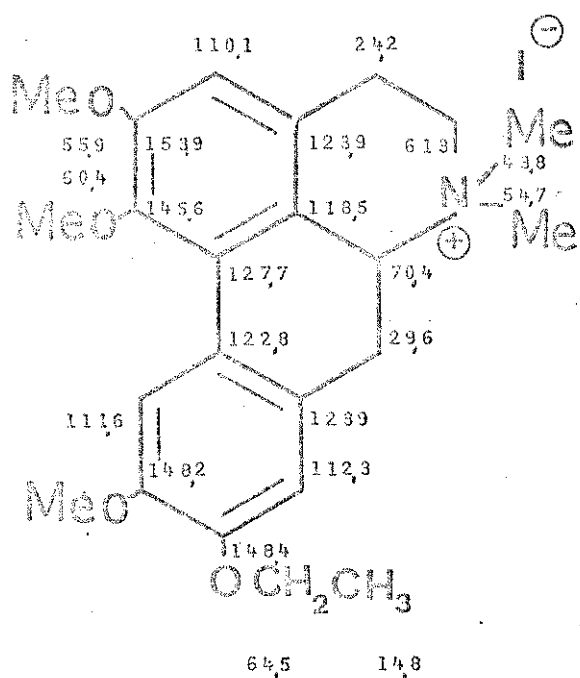
FIGURA 9

ta as mesmas características do anel A do iodeto de N-metildicentra 65.

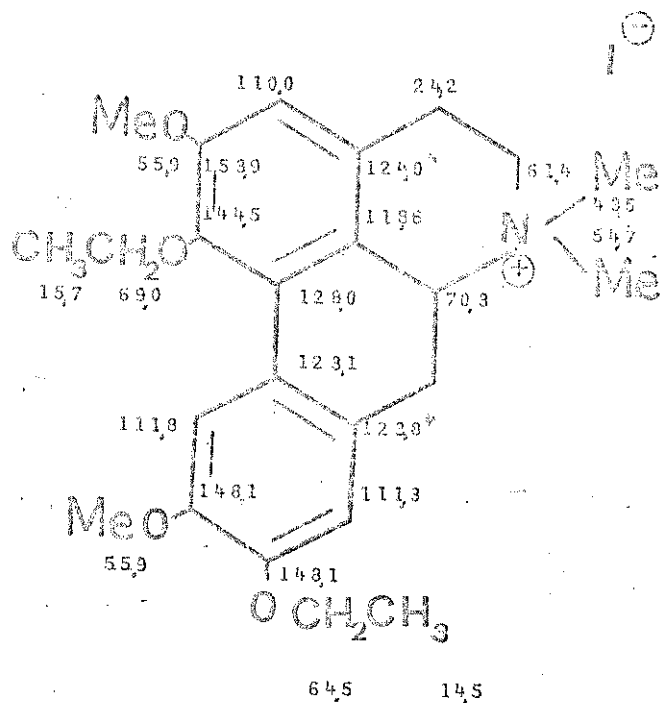
Logo é natural que observemos efeitos diferentes quando passamos de 44 → 45 dos produzidos quando comparamos 59 → 65, uma vez que a mesomeria dos substituintes de 44 e 59 é diferente.

Devemos então ressaltar proteção simétrica dos carbonos aromáticos ipso e orto, mas desproteção simétrica em meta, quando substituimos uma unidade o dimetoxi por um grupo metilenodioxi como observado anteriormente [25] só é válido para sistemas não impedidos espacialmente.

Da comparação entre o iodeto de O-etilxantoplanina 63 e iodeto de O,O-diethyl laurifolina 64 com 59 notamos que o comportamento do grupo etoxila é muito semelhante ao metoxílico. Apresenta-se desprotegido quando em C₁ devido ao impedimento espacial. Os δ dos carbonos desses três compostos são praticamente idênticos a não ser pelo C₈ que em 63 e 64 apresenta 1 ppm de desproteção. Esses dados parecem indicar que embora o substituinte -OEt produza mesmos efeitos eletrônicos que -OMe, sua proteção espacial em orto é menor do que a proteção oferecida por -OMe.



63 (E.24)

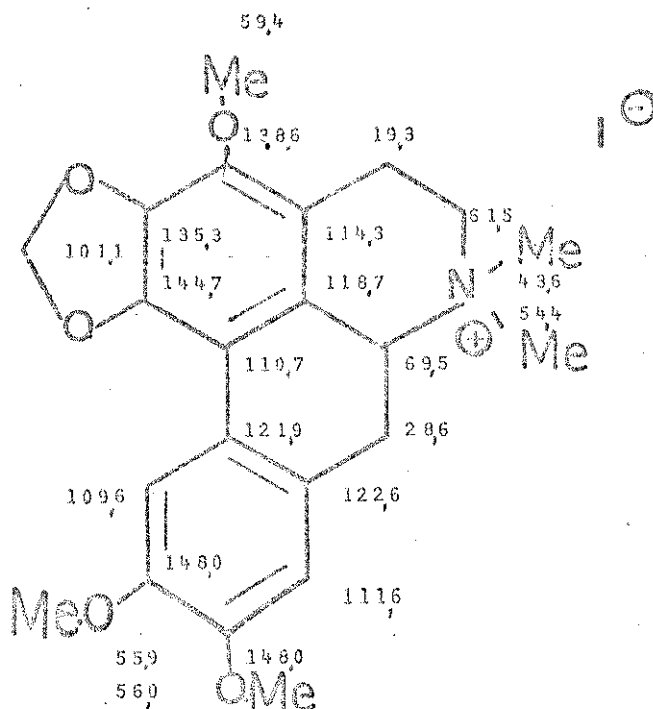


64 (E.25)

O estudo do iodeto de N-metil ocoteina 66 revelou-se bastante interessante, apresenta o anel A totalmente substituído.

Os sinais em 143,1 e 134,7 ppm apresentam menor número de acoplamento spin-spin a longa distância do que os outros oxicarbonos aromáticos e foram atribuídos a C₁ e C₂ respectivamente.

Se compararmos 66 e 65 notaremos que a introdução do grupo metoxílico em C₃ aumentou as densidades eletrônicas de C₂, C_{3a} e



66 (E.27)

C_{1a} ($\Delta\delta = -7,5, -13,6$ e $6,0$ ppm respectivamente).

O metoxila em C_3 produz um efeito γ sobre C_4 , o qual se apresenta protegido ($\Delta\delta = -4,9$ ppm) em relação a C_4 do iodeto de N-metildicentrina 65, semelhante ao efeito observado anteriormente na passagem de naftaleno a 1-metilnaftaleno 40 [27]. Iodeto de magnoflorina 67 (E-28), cloreto de N-metilisocoridina 68 (E-29), cloreto de N-metilcoridina 69 (E-30) e iodeto de O,O-dimetilmagnoflorina 70 (E-31), possuem padrão de substituição 1, 2, 10 e 11, tornando estes sistemas muito mais impedidos espacialmente que nos casos anteriores onde os substituintes se localizavam em 1, 2, 9 e 10.

Os carbonos não aromáticos foram assinalados tomando por base a multiplicidade dos sinais no espectro acoplado e comparação com os compostos análogos discutidos anteriormente.

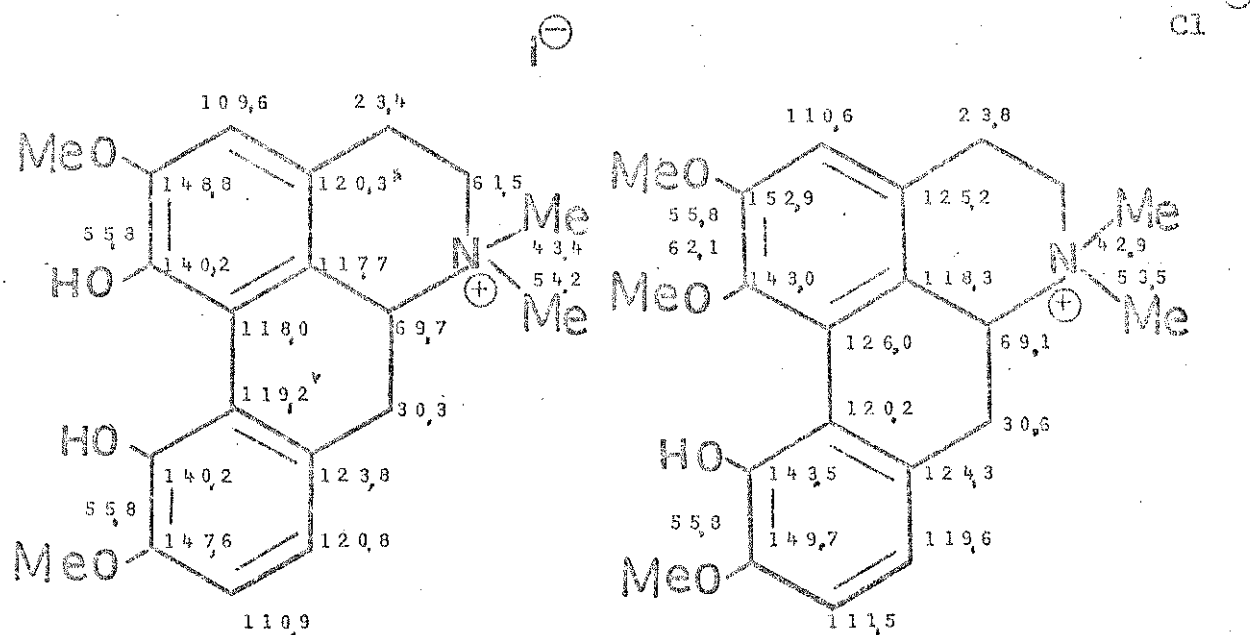
Apesar da estreita diferença das absorções de C_3 e C_9 , eles podem ser facilmente diferenciados pela análise de suas estrutu-

ras finas. C_9 se apresenta resolvido sem nenhum acoplamento spin spin a longa distância enquanto C_3 apresenta-se mal resolvido e largo indicando acoplamentos a longa distância com dependência angular.

O carbono aromático ligado à hidroxila apresenta-se sob a forma de um sinal duplo podendo ser diferenciado de $C-OMe$ (sinal múltiplo).

Um sinal simples sem nenhum acoplamento $^{13}C-H$ vicinal ou a distância é sempre atribuído a C_{1a} .

Da comparação entre os δ de 67 e 68 notamos que a metilação de um fenol em C_1 afeta não somente o anel A ao qual está ligado como também o anel D. A desproteção em ipso, orto e para está coerente com a metilação de um fenol diorto substituído ($-OMe$ e anel D) como observado anteriormente.



67 (E.28)

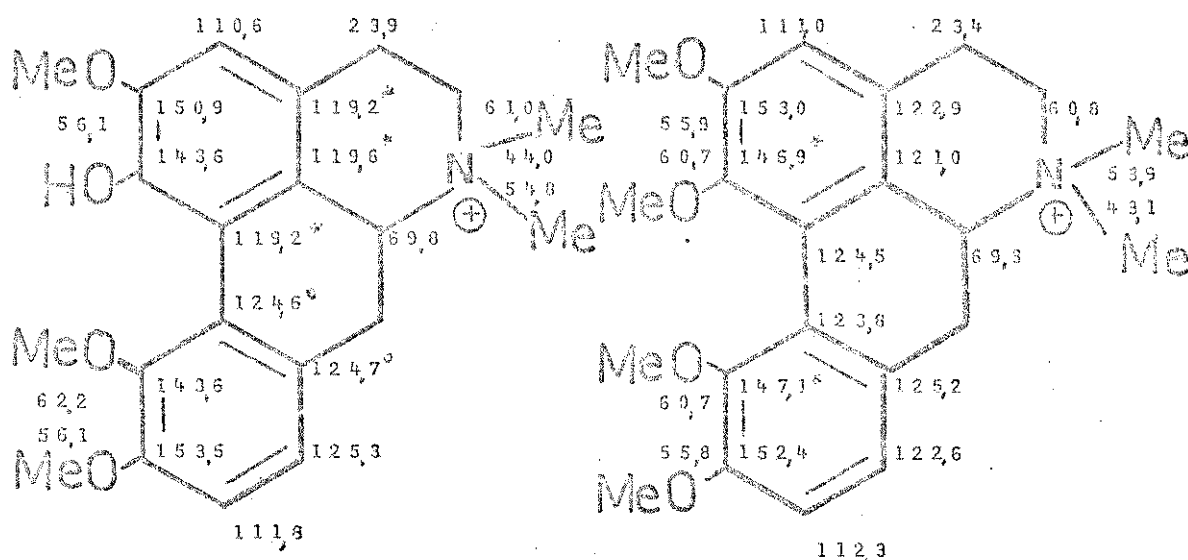
68 (E.29)

Na metilação de C_1 do cloreto de laurifolina 61 ($61 \rightarrow 59$), no presente caso ($67 \rightarrow 68$), notamos adicionalmente desproteção de todos os carbonos do anel D exceto C_3 que sofre proteção. O carbono da metoxila em C_1 apresenta-se mais desprotegido do que

em 59 ($\Delta\delta = -1,7$ ppm).

Por outro lado a metilação de um fenol em C_{11} (iodeto de magnoflorina 67 \rightarrow cloreto de N-metilcoridina 69), apresenta efeitos simétricos à transformação de 67 em 68. Observamos alterações esperadas no anel D e desproteção de todos os carbonos do anel A exceto C_{3a} o qual sofre proteção. A metoxila em 11 apresenta igual deslocamento que a metoxila em C_1 ($\delta = 62,2$ ppm) de 68.

A metilação do fenol em C_1 (cloreto de N-metilcoridina 69 \rightarrow iodeto de O,O-dimetilmagnoflorina 70), repetem no anel A os e-



69 (E.30)

70 (E. 31)

feitos observados na metilação de C_1 67 \rightarrow 68. No anel D entretanto observamos uma proteção nas posições orto e para à metoxila C_{11} parecendo indicar que sua interação com o anel D é melhor no iodeto de O,O-dimetilmagnoflorina 70 que no cloreto de N-metilcoridina 69.

A metilação do fenol em C_{11} (cloreto de N-metilisocoridina 68 \rightarrow iodeto de O,O-dimetilmagnoflorina 70) provoca efeitos seme-

lhantes, aos anteriores, o anel D apresenta resultados análogos à metilação de C_{11} de 67 → 69. Quanto ao anel A observamos uma proteção em orto e para à metoxila em C_1 .

Notamos adicionalmente que as metoxilas em C_1 e C_{11} de 70 apresentam-se mais protegidas ($\delta = 60,7$ ppm) do que C_1 de 68 e C_{11} de 69 ($\delta = 62,1$ ppm e $\delta = 62,2$ ppm respectivamente).

Isto nos pareceu estranho, pois o aumento do volume de dois orto substituintes a uma metoxila aromática provoca seu deslocamento para maiores valores de δ , ou seja quanto mais impedida espacialmente, mais desprotegida ela se torna [38].

Uma explicação plausível seria que o ângulo de torção existente no sistema bifenílico aumentasse de 67 → 68 = 69 → 70, dessa forma quando vamos de 68 ou 69 → para 70 o ângulo de torção aumenta, aliviando o impedimento espacial entre as metoxilas C_1 e C_{11} em 70, ($\Delta\delta = 60,7$ ppm), possibilitando melhor interação entre os oxigênios O_1 e O_{11} com o anel aromático, explicando dessa forma a proteção observada em C_8 e C_{3a} de 68 e 69 respectivamente quando comparados a 67. Por outro lado um aumento do ângulo de torção do sistema bifenílico diminuiria a conjugação entre os anéis A e B, e de fato encontramos apoio neste argumento em dados de dispersão óptica rotatória desses compostos onde foi observado que o efeito Cotton devido à torção do sistema bifenílico é gradativamente deslocado para comprimentos de onda menores de 67 (341 - 306 nm), 68 (321 nm) = 69 (321 nm) e 70 (318 - 294 nm) indicando sistemas cada vez menos conjugados [35].

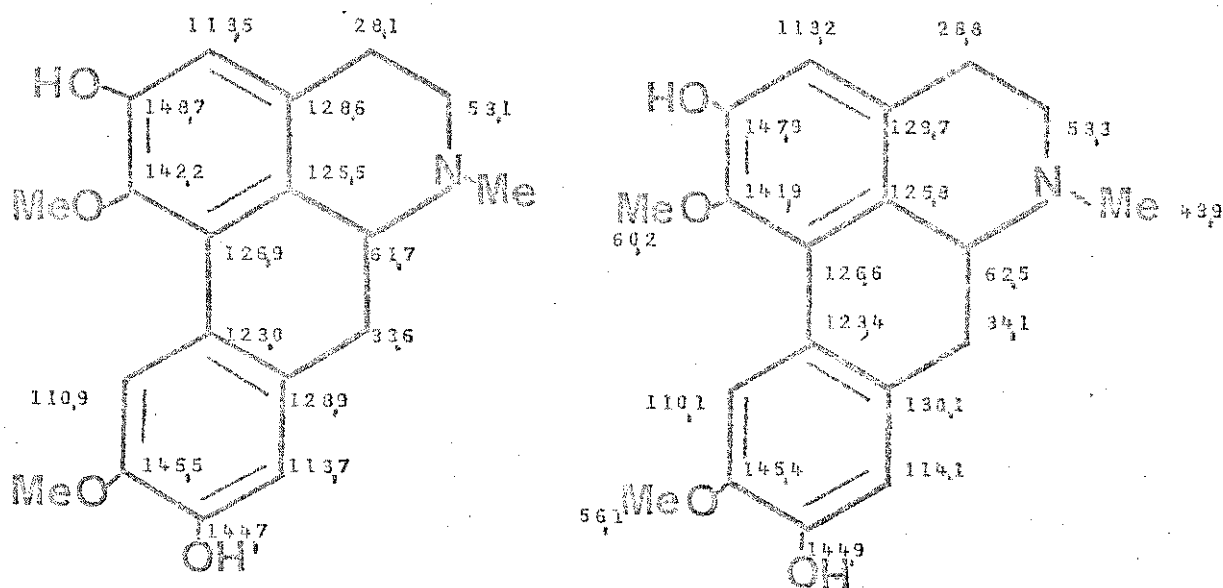
b) Aporfinas terciárias

Concluindo, estudamos a boldina 71 e a ocoteina 72 dois exemplares de alcaloides terciários.

Boldina 71 apresenta padrão de substituição 1, 2, 9 e 10 igual ao da glaucina 44.

O sinal em 147,9 ppm não apresentou acoplamentos $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ vicinal, ou a longa distancia e foi atribuído a C_2 . O sinal duplo bem resolvido, apresentando somente acoplamento vicinal $^{13}\text{C} - \text{H}$ foi atribuído à metina aromática em C_{11} .

Levando-se em conta os efeitos de quaternarização do nitrogênio sobre o sistema aporfínico observados na comparação da glaucina 44 e iodeto de N-metil glaucina 59 pudemos assegurar as atribuições feitas à boldina 71 a partir da N-metilboldina 62.



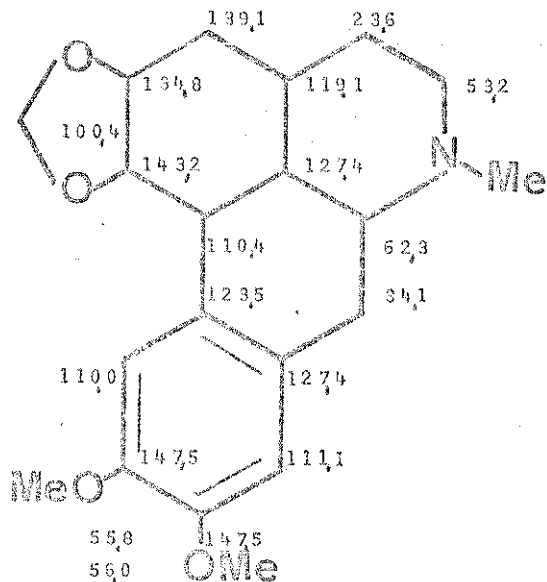
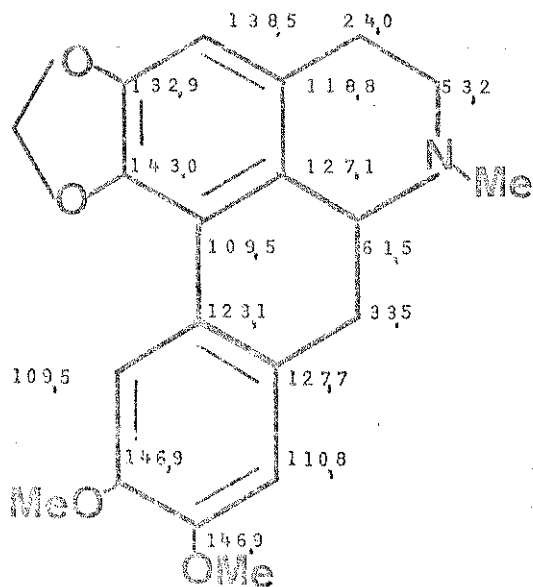
valores de δ calculados a partir de 62, para boldina 71.

71 (E.32)

A assinalação dos carbonos da ocoteína 72 levou em conta a multiplicidade dos sinais e comparação dos deslocamentos dos carbonos do anel D com os correspondentes da glaucina 44.

Confirmamos a atribuição calculando os valores de δ a partir da N-metilocoteína levando em conta os efeitos da quaternarização do nitrogênio observados comparando glaucina 44 e io-

deto de N-metilglaucina 59.



valores de δ calculados a partir de N-metilcoteina 66.

72 (E.33)

3. OXOAPORFINAS

Introdução

Os alcaloides oxoaporfínicos são metabólitos secundários de planta, provavelmente oriundos da oxidação enzimática dos correspondentes aporfínicos.

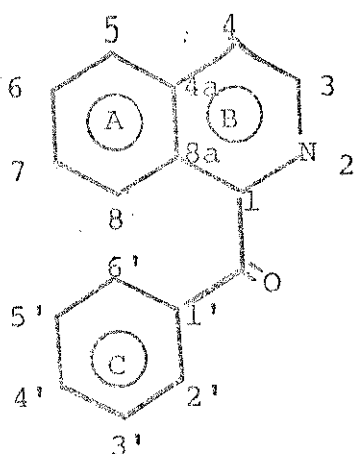
São constituídos num sistema planar, rígido totalmente conjugado muito semelhante às benzantronas.

Farmacologicamente a liriodenina 26 demonstrou atividade inibidora citotóxica, in vitro, contra as células provindas de um carcinoma humano da nasofaringe [6].

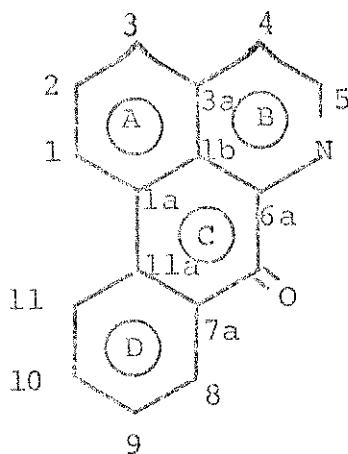
Botanicamente atribuem a estes compostos a descoloração do álamo (yellow poplar), fato que ocorre quando estas árvores são feridas [8].

O estudo de ressonância magnética nuclear de ^{13}C se apresentou bastante interessante porém trabalhoso devido a ausência de estudos anteriores sobre estes compostos ou em sistemas análogos.

Para superar algumas dúvidas nas atribuições dos deslocamentos dos carbonos fizemos inicialmente um estudo de (isoquinolinil)-(fenil)-metanonas.



numeração para metanonas



numeração para as oxo-
aporfinas

a) (isoquinolinil)-(fenil)-metanonas

A atribuição dos sinais, aos carbonos da papaveraldina 73 (E-34), (6,7-dimetoxiisoquinolinil)-(p-metoxifenil)-metanona 74 (E-35), (6,7-metilenodioxiiisoquinolinil)-(p-metoxifenil)-metanona 75 (E-36), 6'-nitropapaveraldina 32 (E-37) foi baseada na análise dos espectros totalmente acoplado e por comparação com sistemas análogos.

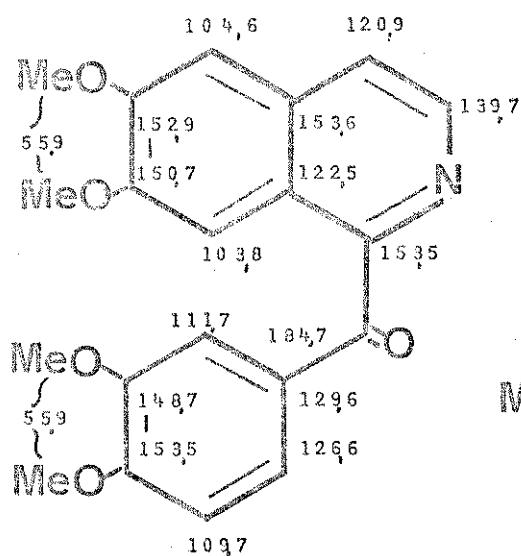
Papaveraldina 73 apresenta o anel isoquinolínico pouco alterado em relação a 27, tanto nos deslocamentos químicos como

nos acoplamentos a longa distância, a não ser C_{8a} e C_1 .

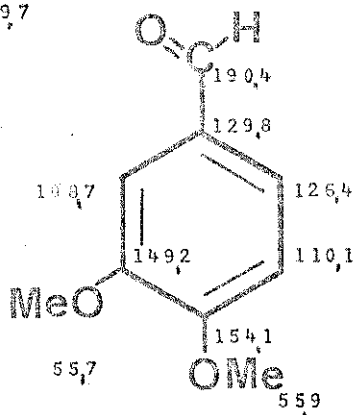
C_{8a} apresentou-se na forma de um sinal triplo no espectro acoplado enquanto que na papaverina o sinal era mais complexo. Isto é esperado pois com a oxidação de C_α diminuímos o número de interações a longa distância, e em 73 C_{8a} se acopla à distância de três ligações com H_4 e H_5 , justificando o sinal triplo.

A oxidação de C_α protege C_1 de 3,9 ppm. Quanto ao anel C, apresenta deslocamentos químicos comparáveis aos do éter metílico da vanilina 76 |39| e baratona 77 |40|.

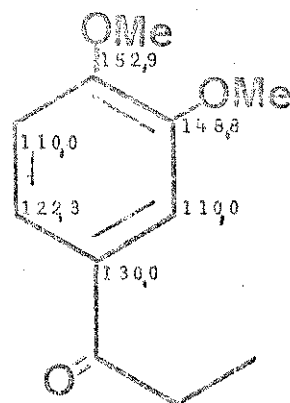
Ficamos em dúvida quanto à atribuição das metinas aromáticas C_6' e C_3' , as quais possuem valores de δ próximos. O sinal em 109,7 ppm apresentou somente acoplamento $^{13}C - ^1H$ vicinal e foi atribuído a C_3' enquanto que a absorção em 111,7 ppm que possui um acoplamento $^{13}C - ^1H$ vicinal e um 3J $^{13}C_6' - H_2'$ a C_6' .



73 (E.34)



76



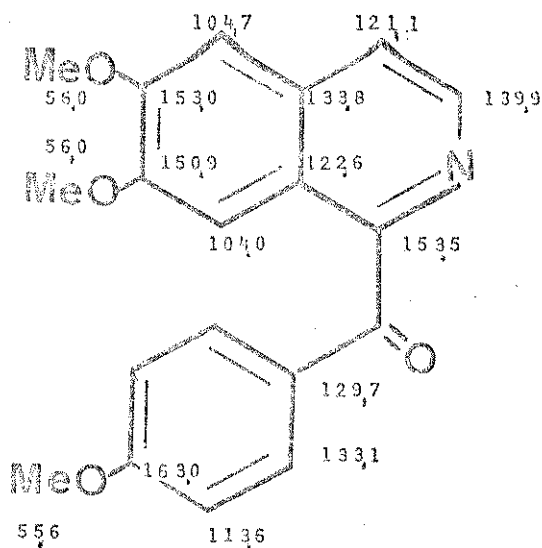
77

Comparando papaveraldina 73 e (6,7-dimetoxiisquinolinil)-(p-metoxifenil)-metanona 74 notamos que a alteração do anel C de 3'-4'-dimetoxifenil a 4'-metoxifenil (73 \rightarrow 74) modifica os deslocamentos químicos dos carbonos de forma semelhante à observada

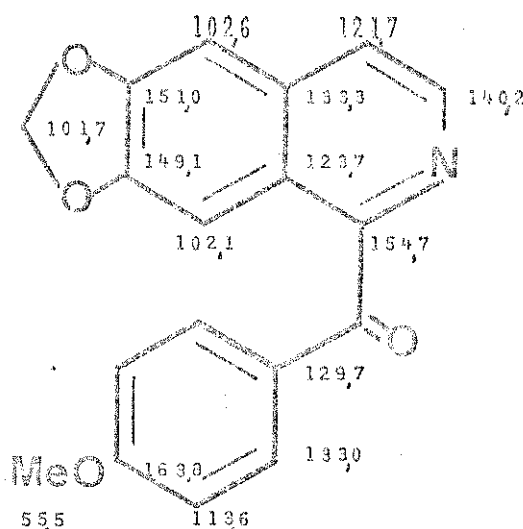
entre a papaverina 27 e 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisouquinolina 34.

A comparação entre 73 e 74 permitiu confirmar a assinalação dos oxicarbonos C_6 , C_7 , C_3' e C_4' .

A substituição do grupo o-dimetoxi por metilenodioxi (73 → 75) ocasiona efeitos simétricos de proteção nas posições ipso e orto e desproteção em para de maneira análoga a 34 → 35, anteriormente estudados.



74 (E.35)



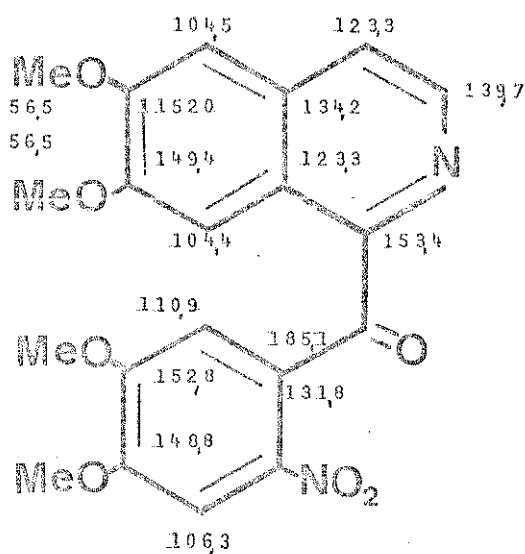
75 (E.36)

A 6'-nitropapaveraldina 32 apresentou para os anéis A e B deslocamentos químicos muito semelhantes à papaveraldina 73. A diferenciação entre as metinas C_5 e C_8 foi feita por estrutura fina.

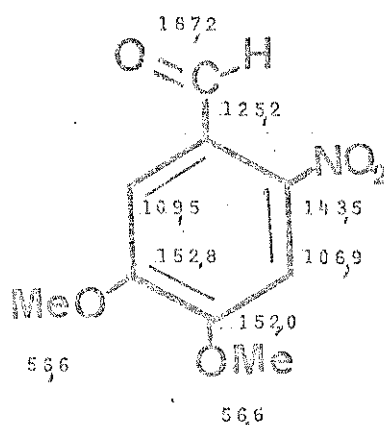
A comparação do anel C de 32 com a 6-nitro-O-metilvanilina 78 |39|, nos permitiu diferenciar as metinas aromáticas C_2' e C_5' .

Notamos entretanto que os valores de δ de C_1' , C_6' e C_4' apresentam-se diferentes do modelo 78.

A análise conformacional do modelo molecular nos forneceu a resposta a este fenômeno.

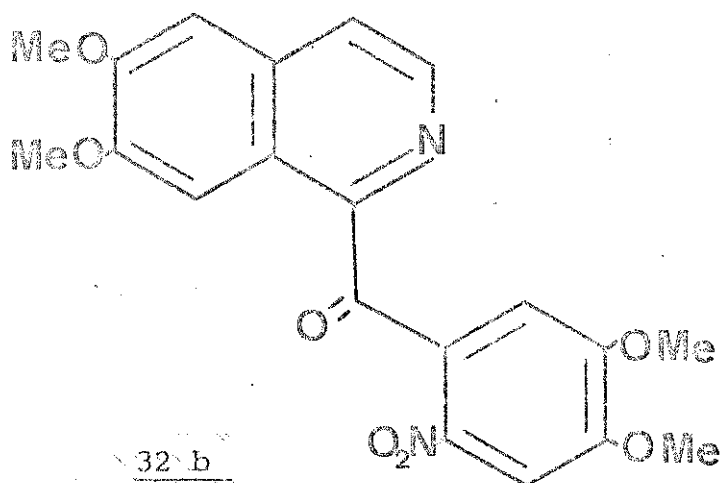


32 a (E.37)



78

Das estruturas planares da 6-nitro papaveraldina 78 a 32a creditamos que a mais provável seria 32b.



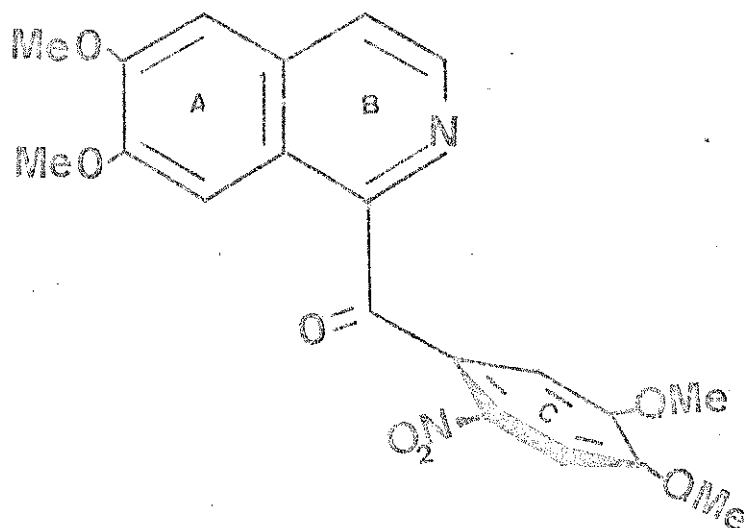
32 b

Porém, a planaridade da molécula, situação de máxima conjugação do sistema implica num impedimento espacial muito grande entre o oxigênio do grupo nitro e da carbonila forçando um dos dois a saírem fora do plano.

Sendo que as anomalias mais proeminentes se situam em ipso,

orto e para a $C_{1'}$ sugerimos que o grupo carbonílico não mantém uma relação de coplanaridade com o anel C, prejudicando dessa forma sua conjugação com esta parte do sistema, mantendo-se porém no plano de conjugação da parte isoquinolínica (Figura 10).

FIGURA 10



b) Oxoaporfinas

Após o estudo preliminar das metanonas levamos adiante o estudo da oxoglaucina 31 (E-38), O-metilmoscátolina 5 (E-39) e oxo-O-metilpucateína 7 (E-40).

Os sinais em 105,7, 122,9, 144,3, 109,7 e 109,2 de 31 $|^3J(C_3-H_4) = 4,7 \text{ Hz}, ^3J(C_4-H_5) = 9 \text{ Hz}, ^3J(C_4-H_3) = 5 \text{ Hz}|$ foram atribuídos a C_3, C_4, C_5, C_9 e C_{11} respectivamente. Os valores de δ para C_9 e C_{11} podem ser intercambiáveis entre si.

Dos cinco oxicarbonos, C_7 é o que absorve a frequências mais baixas ($\delta = 180,7 \text{ ppm}$) característico de grupos carbonílicos conjugados. O sinal em 144,9 ppm, o qual se desdobra em sinal duplo no espectro acoplado $|^3J_{C_{6a}-H_5} = 10 \text{ Hz}|$ foi atribuído a C_{6a} .

Constatamos que este carbono se encontra surpreendentemen-

te protegido em relação ao carbono correspondente nas metanonas 73, 74 e 75.

Os sinais em 119,1 (sinal simples), 121,1 (sinal triplo) e 134,8 (sinal duplo) ppm foram atribuídos a C_{1a} , C_{1b} e C_{3a} respectivamente.

Os carbonos 1, 2, 9, 10, 11a e 7a não diferenciáveis por análise de estrutura fina, foram atribuídos levando em conta o efeito produzido na passagem de um sistema fenílico para bifenílico (como quando vamos da laudanosina 37 para glaucina 44) e extrapolando na transformação da papaveraldina 73 em oxoglaucina 31.

Na figura 11 apresentamos os valores de $\Delta\delta$ obtidos da comparação entre 37 e 44 e os valores calculados de δ para 31 a partir de 73.

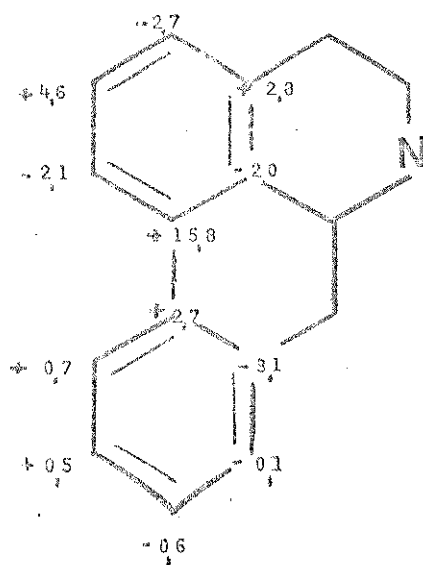
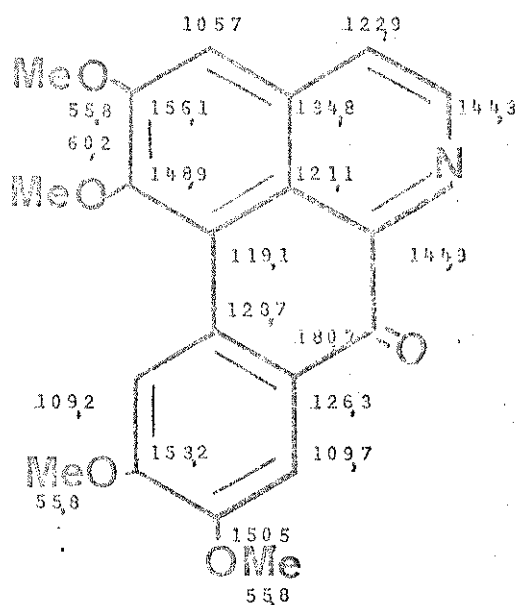
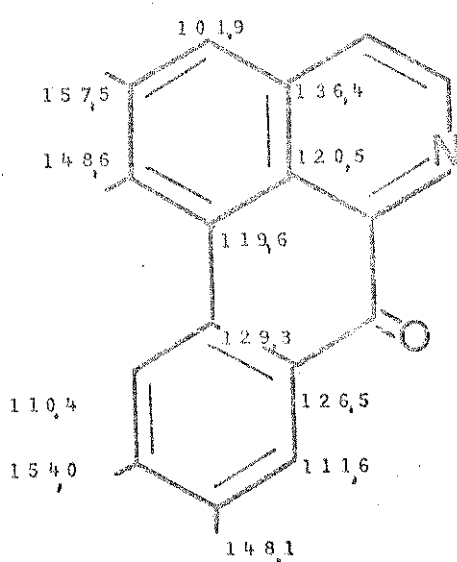
A O-metilmoscatolina 5 possui o anel A totalmente substituído e os deslocamentos das metoxilas são característicos de sistemas aromáticos impedidos espacialmente ($\delta_{\text{OMe}} = 61,3, 61,7$ e $60,9$ ppm) |38|.

A comparação dos anéis A de 31 e 5 mostra que a introdução de uma metoxila em C_3 protege as posições orto e para.

Notamos adicionalmente um efeito de proteção γ ($\Delta\delta$ 4 ppm) sobre o carbono 4; ocasionado pela metoxila em 3, semelhante ao observado anteriormente na ocoteína 72 e N-metilocoteína 66. Novamente C_{6a} pode ser atribuído tomando por base a constante característica de acoplamento ${}^3J_{C_{6a}-H_5} = 10$ Hz, do sinal em 145,0 ppm.

Os carbonos do anel D foram atribuídos levando em conta a variação ($\Delta\delta$) de deslocamentos entre glaucina 44 |25|, nuciferina 79 |25|, e transportando esses efeitos para a passagem da o-

FIGURA 11

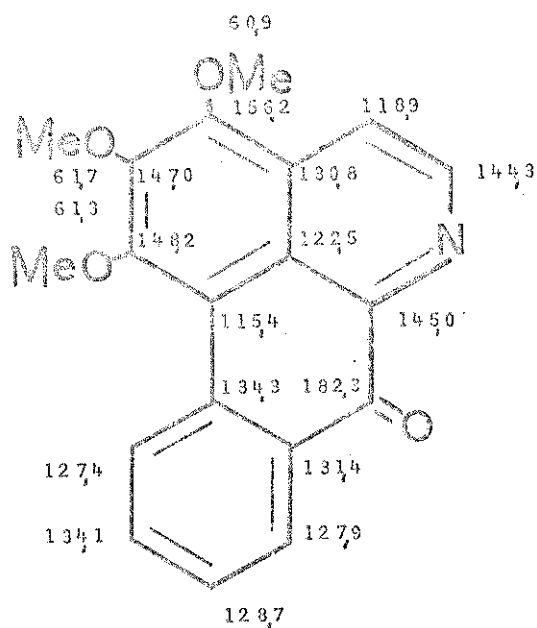
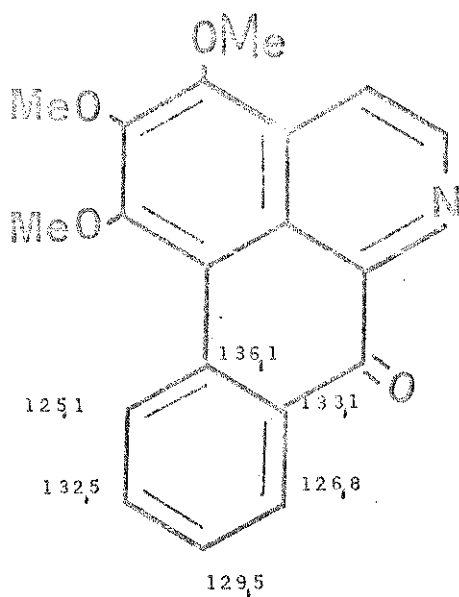
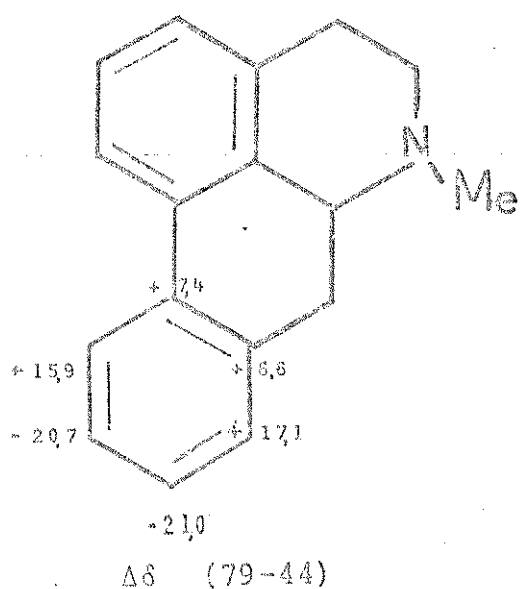
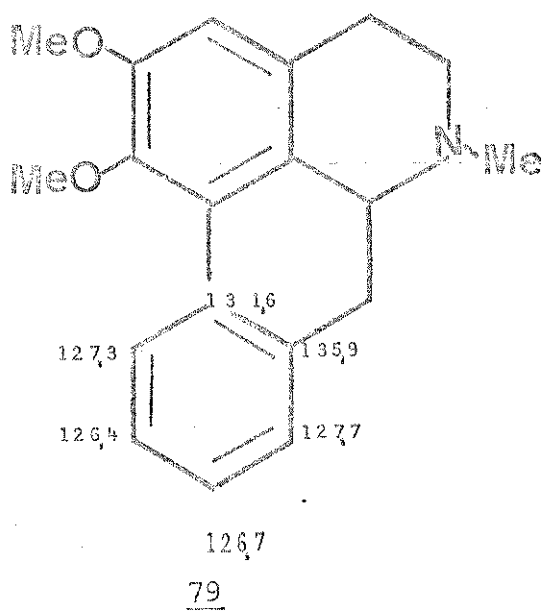
 $\Delta\delta$ (44-37)

valores calculados
de δ para 31 a
partir de 73

31 (E.38)

xoglaucina 31 a O-metilmoscatolina 5.

A análise espectral da oxo-O-metilpucateina 7 foi bastante simplificada pelos estudos anteriores e pelas estruturas finas bem definidas dos sinais.



Valores calculados de δ
para 5 a partir da oxoglaucina 31

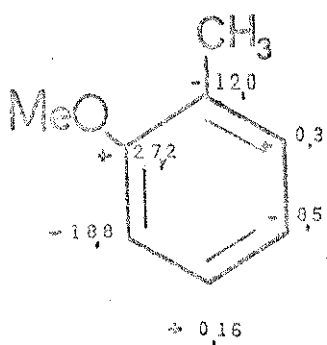
5 (E.39)

O sinal em 123,3 ppm que apresenta dois acoplamentos a longa distância foi atribuído a C_4 . As metinas C_3 e C_5 foram atribuídas aos sinais em 102,1 e 144,0 ppm por analogia aos outros compostos. Notamos que C_{6a} apresentou-se novamente na forma de

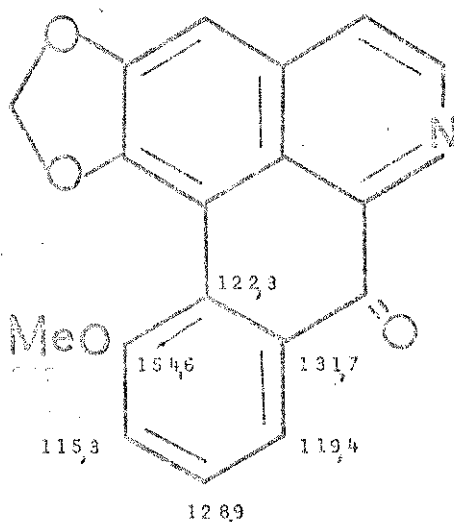
um sinal duplo $|^3J_{C_{6a} - H_5} = 10 \text{ Hz}|$, em 144,3 ppm.

O sinal simples em 104,4 ppm foi atribuído a C_{1a} .

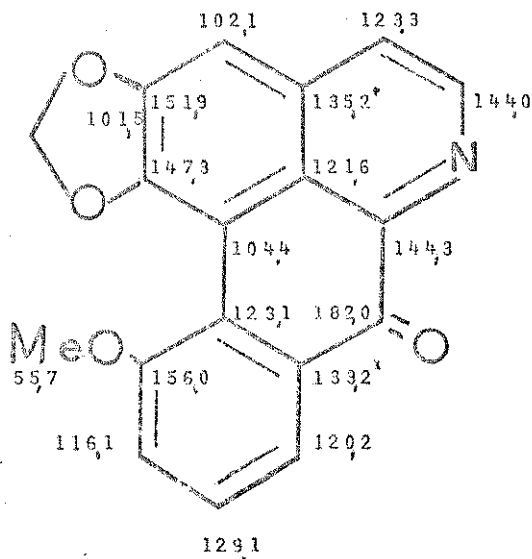
Os carbonos do anel D foram diferenciados por análise comparativa, levando em conta os efeitos ($\Delta\delta$) produzidos pela introdução de um grupo metoxila em 2-metoxitolueno 80, estes valores aplicados ao anel D da nuciferina 79 [25], nos forneceram δ calculados que confirmam as atribuições de 7.



$\Delta\delta$ (2-metoxitolueno-tolueno).



valores calculados de δ
a partir de 79 e 80

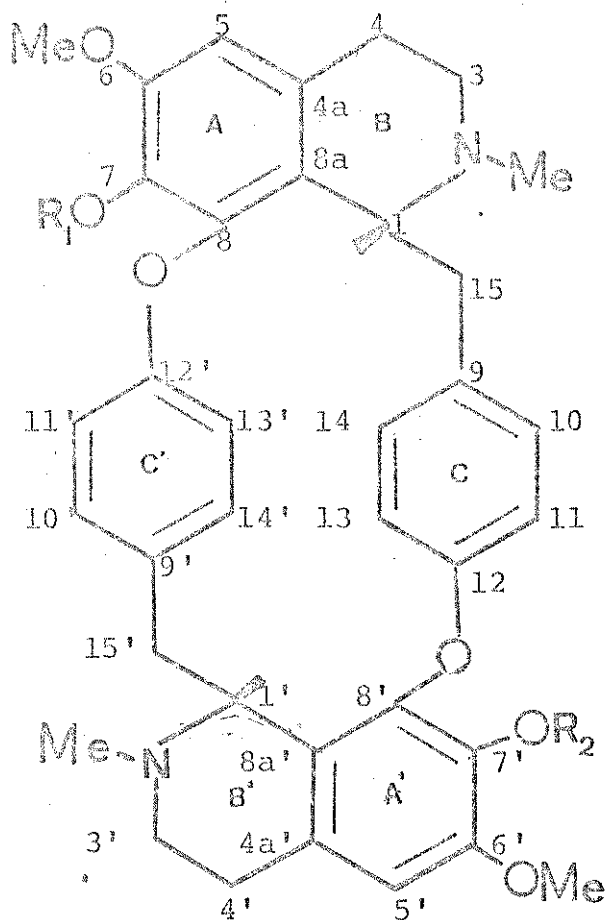


4. BISBENZILISOQUINOLINICOS [41]

Os alcaloides constituem o maior grupo dos isoquinolínicos. Sua aplicação farmacológica é bastante antiga, um exemplo típico é a tubocurarina, componente ativo das flexas envenenadas utilizadas pelos índios Sul Americanos.

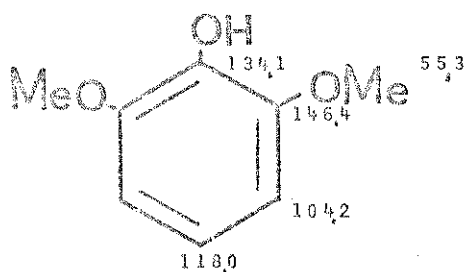
A grande complexidade destas moléculas e a falta de qualquer referência de estudo de R.M.N. de ^{13}C , incentivou-nos a empreender a análise da isocondodendrina 81 (E-41), O,O'-dimetiliisocondodendrina 82 (E-42) e O,O'-diacetilisocondodendrina 83 (E-43).

FIGURA 12



Na figura 12 apresentamos a numeração dos carbonos. Os deslocamentos químicos de 81, 82 e 83 são simplificados pela simetria das moléculas.

Os oxicarbonos da isocondendrina 81 não ligados a hidrogênio foram atribuídos levando-se em conta os deslocamentos do 2,3-dimetoxifenol 84 [41] para o anel B.



84

Além de apresentarem estruturas finas bem distintas o sinal em 139,7 ppm não apresenta acoplamentos a distância de duas ou três ligações, enquanto que a absorção em 135,7 ppm apresenta-se na forma de um sinal duplo ($^3J = 7,6$ Hz) no espectro acoplado, e foram atribuídos a C_8-C_8' e C_7-C_7' respectivamente.

C_6 se acopla com os três hidrogênios da metoxila, com constantes de acoplamento que dependem do ângulo aparecendo assim sob a forma de um sinal mais largo (espectro acoplado) em 149,9 ppm.

Os carbonos não aromáticos foram assinalados pela multiplicidade dos sinais e pela comparação com os carbonos correspondentes de 37 e 49.

Dos cinco sinais correspondentes às metinas aromáticas atribuímos a absorção em 107,3 ppm a C_3 .

Quanto aos quatro sinais restantes, em 128,8, 127,3, 117,6 e 114,3 ppm foram atribuídos a $C_{10}-C_{10}'$, $C_{14}-C_{14}'$, $C_{11}-C_{11}'$ e $C_{13}-C_{13}'$, respectivamente. Embora a molécula seja simétrica, os anéis aromáticos sofrem interações espaciais diferentes, como pode ser melhor visualizado observando a figura 13.

Entre as conformações mais prováveis da isocondendrina

achamos que a indicada na figura 13 seria a que apresenta menor impedimento espacial entre os substituintes.

É possível observar que neste caso as interações espaciais para o anel C e C' são semelhantes, entretanto a interação espacial de C₁₀ com os dois hidrogênios α é diferente de C₁₄ com H₁.

Quanto a C₁₁ e C₁₃ têm diferentes interações com o oxigênio e seus pares de elétrons não compartilhados. A mesma análise é válida para os carbonos de C'. Achamos interessantes esses dados, não pretendemos, entretanto, fazer uma análise conformacional profunda da isocondodendrina, sendo porém válida como sugestão a figura 13.

Quanto aos carbonos não ligados a hidrogênio nem oxigênio C₉-C_{9'}, C₁₂-C_{12'} foram atribuídos por comparação ao anel C de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisouquinolina 49.

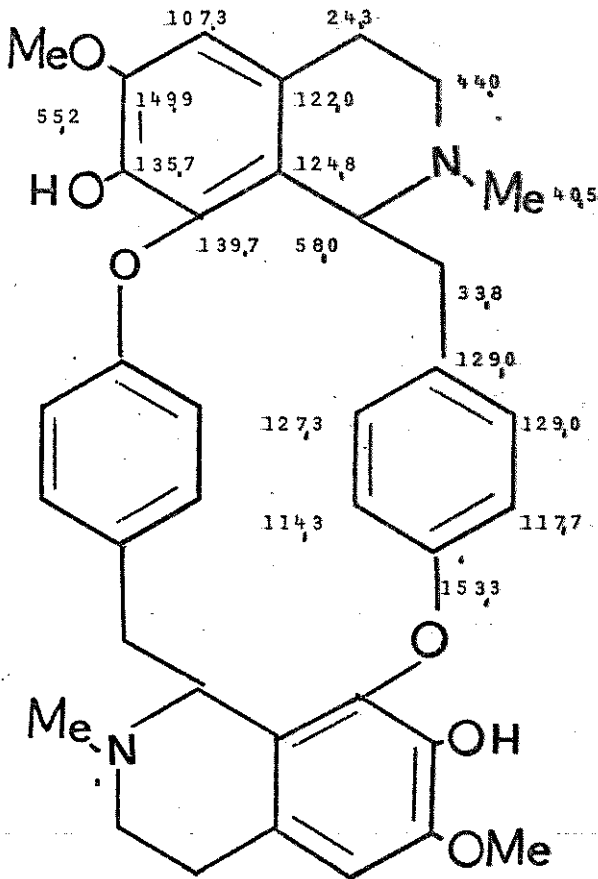
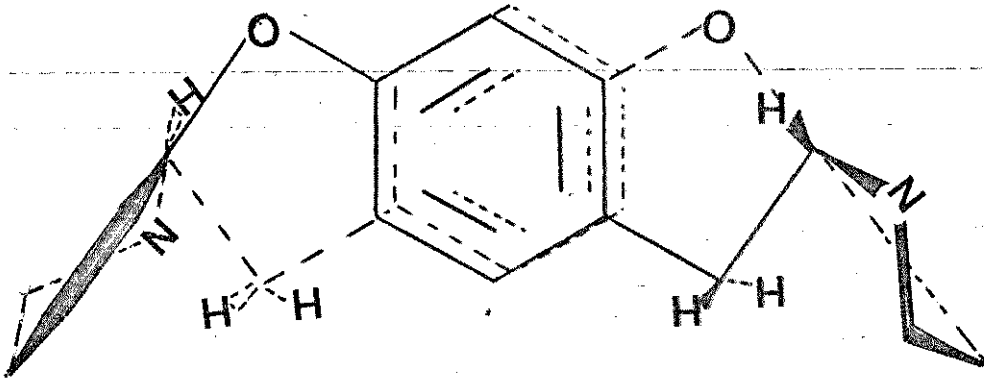
A assinalação de C_{4a} e C_{8a} levou em consideração o fato da metilação do fenol (81 + 82) provocar o deslocamento do sinal em 122,0 ppm para 129,3 ppm, comportamento característico de carbono em posição para a um fenol diorto substituído como observamos anteriormente quando discutimos metilação do fenol em C₁ da laurifolina 61. Quanto ao sinal em 124,8 ppm (o qual pouco se alterou com metilação ou acetilação do fenol), foi atribuído a C_{8a}.

A metilação de 81 forneceu a O,O'-dimetilisocondodendrina 82 que apresentou as posições orto e para a C₇ desprotegidas em relação ao derivado fenólico, e a metoxila apresentou $\delta = 59,7$ ppm indicando estar fora do plano.

C₈ apresentou-se como um sinal simples em 143,2 ppm enquanto que o sinal de C₇ tornou-se complexo com a metilação ($\delta = 138,4$ ppm).

Os valores de C_{4a} e C₉ podem ser intercambiáveis entre si

FIGURA 13

81 (E.41)

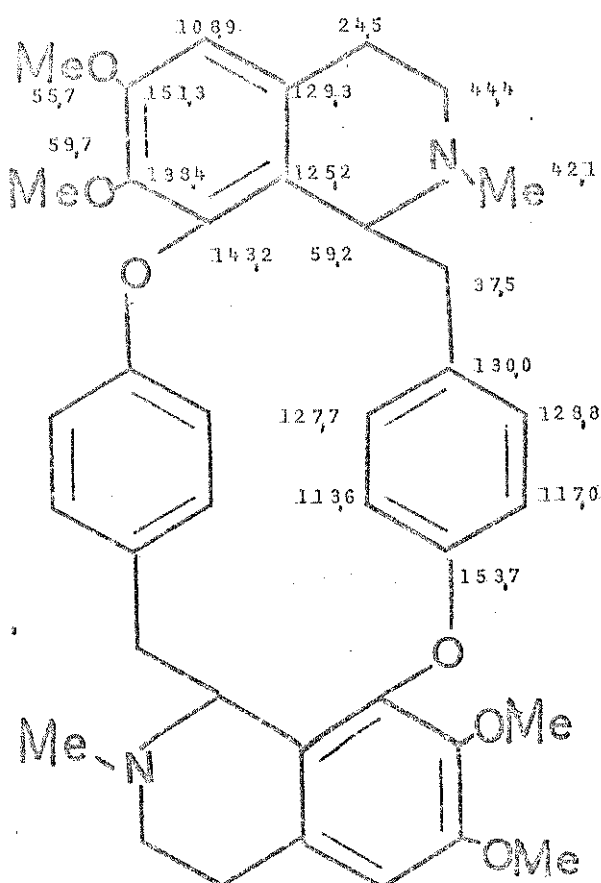
(δ 129,3 e 130,0 ppm). O estudo de acoplamentos J $^{13}\text{C}-\text{H}$ a longa distância não foi possível devido a superposição de sinais.

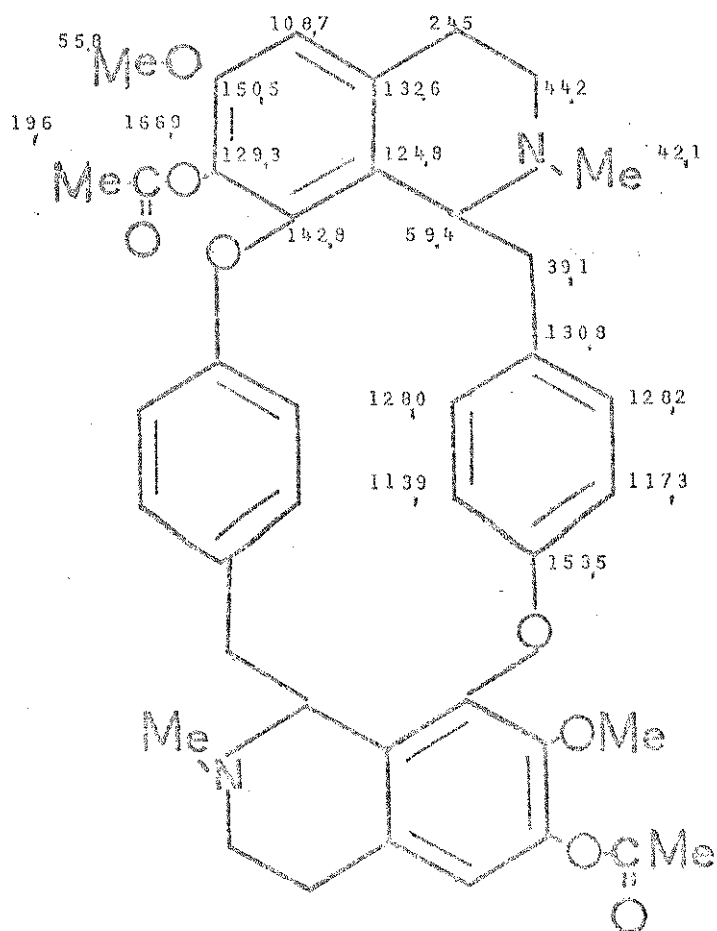
Os carbonos não aromáticos foram assinalados pela multiplicidade e pela comparação com 81.

As metinas aromáticas do anel C e C' de 81 e 82 apresentaram iguais valores de δ .

A análise da O,O'-diacetilisocondodendrina 83 foi simplificada pelos estudos anteriores de 81 e 82, e notamos que a acetilação protegeu o carbono 6 desprotegendo as posições orto e para como seria esperado.

Como para 85, C_7 apresenta-se na forma de um sinal duplo bem resolvido $|^3J_{(\text{C}_7-\text{H}_5)} = 8,0 \text{ Hz}|$ enquanto C_8 continua um sinal simples.





83 (E.43)

PARTE EXPERIMENTAL

1. Os critérios de pureza foram nitidez do ponto de fusão, observação de uma única mancha em cromatografia de camada delgada em diversos sistemas de desenvolvimento e/ou um único pico em cromatografia líquida a alta pressão.
2. Para as cromatografias em colunas utilizamos sílica gel (0,05 - 0,2 mm), sílica H compressão de N₂ |43| ou óxido de alumínio neutro atividade I da Merck A.G. Darmstadt, Alemanha. As dimensões das colunas variavam de acordo com a quantidade de material utilizado.
3. Para as cromatografias em camada delgada utilizamos sílica G, H ou sílica fluorescente HF ou PF 254, suspensa em água destilada e distribuída em camada de 0,25, 0,75 ou 1,00 mm sobre placas de vidro de 20 x 20 cm, 10 x 20 cm ou 5 x 20 cm utilizando um aparelho da Quickfit. Revelamos as cromatografias utilizando uma lâmpada ultravioleta em 254 e 350 nm, iodo resublimado ou com pulverização do reagente Dragendorff, (cor alaranjada para compostos nitrogenados), seguido de uma pulverização de ácido sulfúrico e pirolisado (cor cinza mais ou menos intensa segundo a concentração).
4. Determinamos os pontos de fusão em placas de aquecimento segundo Kofler instalada com microscópio modelo Thermopan (C. Reichert Optische Werke A.G.), os quais não sofreram correção.
5. Obtivemos as rotações ópticas em polarímetro fotoelétrico (precisão 0,005°) da Carl Zeiss na raia D do sódio usando cloroformio como solvente; a concentração C, expressa em percent-

tagem %.

6. Fizemos os espectros de absorção no infravermelho (I.V. vcm^{-1}) em pastilhas de KBr contendo 1% de amostra ou em filme sobre placas de KBr ou NaCl, utilizando um instrumento Perkin Elmer modelo 337.
7. Obtivemos os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (R.M.N. de ^1H) a temperatura ambiente em instrumento da Varian Associates modelo T-60. Daremos os deslocamentos químicos em ppm e as constantes de acoplamento em Hertz. Tomamos TMS como referência interna e o solvente foi, salvo indicação contrária, o deutérioocloroformio.
8. Obtivemos os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (R.M.N. de ^{13}C) à temperatura ambiente em instrumento da Varian Associates modelo XL 100. Daremos os deslocamentos químicos em ppm e as constantes de acoplamento em Hertz. Tomamos TMS como referência interna e o solvente foi, salvo indicação contrária o deutérioocloroformio.
9. Fizemos os espectros de absorção no ultravioleta (U.V. λ nm $|\log \epsilon|$) em etanol ou cloroformio, utilizando instrumento Zeiss modelo D.M.R. 21.
10. Realizamos as comparações diretas entre as substâncias puras através da determinação do ponto de fusão espectros de absorção no infravermelho e tempo de retenção em cromatografia líquida a alta pressão.

Adotamos na parte experimental a mesma ordem de apresentação da discussão. A primeira parte está relacionada ao estudo

dos componentes isolados da Duquetia eximia Diels, seguido da síntese total da Oxo-O-metilpucateína e a terceira parte abrange reações relacionadas com os compostos estudados por R.M.N. de ^{13}C .

Parte I

1. Coleta da Matéria Prima

O tronco da Duguetia eximia Diels foi coletado perto de Manaus A.M. e identificado por Dr. W. A. Rodrigues, e possui o número de herbário INPA, Manaus 42236. A extração com benzeno e e vaporização do solvente foram realizados no local da coleta fornecendo 0,15% de extrato bruto.

2. Isolamento dos Constituintes do Extrato Bruto

Submetemos 6 g do extrato benzênico a cromatografia em coluna (ϕ i = 2,5 cm) de sílica gel 0,063 mm (231 g).

Eluimos a coluna com hexano, hexano-benzeno, benzeno-clorofórmio 1:1, clorofórmio e clorofórmio-metanol 5,10%. Recuperamos 5 g de material. As frações 20/22 = DE-1 (0,050 g), 57/62 = DE-2 (0,120 g) e 69/72 = DE-3 (0,300 g), 85/110 = DE-4 (0,030 g) após recristalizações forneceram 0,010 g, 0,035 g, 0,110 e 0,010 g respectivamente. Das demais frações não obtivemos substâncias puras.

Com o intuito de obter maior quantidade destes compostos processamos outra porção de extrato bruto.

Dissolvemos o extrato bruto em clorofórmio:benzeno 1:1, tratando-o a seguir com solução de ácido clorídrico 1 N. Tratamos a solução aquosa com carbonato de sódio até pH 9 e extraímos com clorofórmio.

Após evaporação do solvente obtivemos uma mistura dos alcaloides DE-2, DE-3 e DE-4 que separamos facilmente por cromatografia em placas preparativas, eluídas com clorofórmio-metanol 10% em cubas saturadas com vapor de amônia.

Este processo apresentou igual rendimento que o anterior, sendo porém muito mais rápido.

3. Reações e Constantes Físicas dos Compostos Isolados

DE-1 (2,4,5-trimetoxiestireno) 4

Ponto de fusão: 59-60^o (acetona); rotação óptica $[\alpha]_D^{25} \pm 0$ (C₁, CHCl₃); espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H: δ 3,83 (6H, OMe, s), 3,93 (3H, OMe, s), 5,10 (1H, dd, J=2 e 10 Hz), 5,51 (1H, dd, J=2 e 18 Hz), 6,42 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J=10 e 18 Hz), 6,93 (1H, s); espectro de massa: M⁺ em m/e 194.

DE-2 (O-metilmoscatolina) 5

Ponto de fusão: 180,0 (cloroformio); rotação óptica $[\alpha]_D^{25} \pm 0$ (C₁, CHCl₃); espectro de absorção no ultravioleta: $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 310 (3,84), 272 (4,58), 233 (4,47); $\lambda_{\max}^{\text{MeOH} + \text{HCl}}$ nm (log ϵ): 278 (4,51), 237 (4,39); espectro de ressonância magnética nuclear de ¹H: δ 4,05 (3H, -OMe, s), 4,10 (3H, -OMe, s), 4,20 (3H, -OMe, s), 7,50 (2H, m), 8,11 (1H, d, J=6 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 2 e 8 Hz), 8,9 (1H, d, J = 6 Hz), 9,05 (1H, dd, J = 2 e 8 Hz); espectro de absorção no infravermelho: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹) 1660 (C=O conjugada); espectro de massa em m/e 321.

Espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C: discussão no capítulo III.

DE-3 (oxo-O-metilpucateina) 7

Ponto de fusão: 241-242^o; rotação óptica $[\alpha]_D^{25} \pm 0$ (C₁, CHCl₃); espectro de absorção no infravermelho: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 1660, 1580, 1470; espectro de absorção no ultravioleta: $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ nm (log ϵ): 249 (4,64), 276 (4,21), ombro 290 (4,00), 312 (360) ;

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3 - \text{HCl } 1\text{N}}$ nm (log ϵ): 229 (4,28), 259 (4,28), 294 (4,22), 328 (3,61); espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (Esp. 1): 3,96 (3H, OMe, s), 6,22 (2H, O_2 CH₂, s), 7,08 (1H, s), 7,25 (1H, dd, $J = 8,5$ e 2 Hz), 7,54 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 5$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 8,5$ e 2 Hz), 8,64 (1H, d, $J = 5$ Hz); espectro de massa m/e (%) 305 (100), 290 (35), 262 (20) e 234 (15); análise elementar encontrado: C, 71,02; H, 3,65; N, 4,49; calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$: C, 70,82; H, 3,63; N, 4,59 %.

Espectro de ressonância magnética nuclear (E-1): discussão no capítulo III.

Obtenção da O-metilpucateína 9

Dissolvemos 0,100 g de oxo-O-metilpucateína 9 em tetrahidrofurano livre de peróxido e 3 ml de iodeto de metila e aquecemos a refluxo durante 15 horas.

Controlamos a formação do sal através cromatografia em camada fina.

Após evaporação do solvente a vácuo dissolvemos o resíduo em solução de ácido acético-água (2:1), adicionamos a seguir 13,1 g de zinco em pó, 26 ml de ácido clorídrico 10 N e aquecemos a solução, sob agitação mecânica, a 100°C.

Após 9 horas adicionamos 13,1 g de zinco em pó e 14 ml de ácido clorídrico 10 N e deixamos a reação sob refluxo por mais 24 horas.

Após resfriamento filtramos a solução e lavamos o resíduo de zinco com ácido clorídrico 10 N. Combinamos os filtrados e os alcalinizamos com hidróxido de amônia. Extraímos a solução com clorofórmio e o solvente evaporado fornecendo 0,060 g de produto impuro. O resíduo foi então purificado por cromatografia em placa preparativa PF 254 fornecendo 0,020 g de uma substância

de ponto de fusão 135-137°C.

Comparamos o produto de reação e uma amostra autêntica de O-metilpucateína através tempo de retenção em cromatôgrafo líquido a alta pressão utilizando coluna de NH₂ (bonded phase) Varian, diclorometano e metanol como solventes. O gradiente de eluição foi 0,2% de metanol no início aumentando 10% de metanol por minuto, constatamos que o tempo de retenção foi de 11 segundos.

As características físicas (R.M.N. de ¹H e I.V.) foram idênticas à amostra autêntica.

DE-4 (oxo-pucateína) 10

Ponto de fusão: 255-257°, rotação óptica: $[\alpha]_D^{25} \pm 0$ C₁, CHCl₃); espectro de absorção no infravermelho: ν_{\max}^{KBr} (cm⁻¹): 3300, 1660, 1600, 1500; espectro de absorção no ultravioleta: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ε): 248 (4,14), ombro 260 (3,92), 274 (4,04); 311 (3,39); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH} + \text{NaOH}}$ nm (log ε): 226 (4,36), ombro 248 (4,30), ombro 254 (4,26), ombro 260 (4,19), ombro 272 (3,92), 301 (4,08); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH} + \text{NaOH} + \text{HCl}}$ nm (log ε) ombro 249 (4,06), 254 (4,11), 257 (4,11), 273 (3,67), ombro 293 (3,98), ombro 328 (3,29); espectro de ressonância magnética de ¹H (E-2) δ: 6,33 (2H, O₂ CH₂, s), 7,17 (1H, s), 7,47 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 5 Hz), 8,23 (1H, dd, J=8 e 2 Hz), 8,9 (1H, d, J = 5 Hz); espectro de massa m/e (%): 291 (100), 263 (22), 235 (10), 233 (12), 205 (11), 177 (27); análise elementar encontrado: C, 69,98; H, 3,01; N, 4,95; calculado para C₁₇H₉O₄N: C, 70,10; H, 3,11; N, 4,81%.

Obtenção do éter metílico de DE-4 (oxo-O-metilpucateína) 9

Dissolvemos 0,008 g do fenol 10, em metanol (2 ml) e adicionamos excesso de uma solução etérea de diazometano. Após 15

horas a 10°C evaporamos o solvente e o produto da metilação apresentou características físicas idênticas a oxo-O-metilpucateína 9.

Obtenção do acetato de DE-4 (oxo-O-acetilpucateína) 11

Dissolvemos 0,010 g de DE-4 10, em 2 gotas de piridina e tratamos com 0,2 ml de piridina-anidrido acético 1:1. Após 12 horas adicionamos água (10 ml) e extraímos com clorofórmio (20 ml). Evaporamos o clorofórmio em evaporador rotativo a vácuo. Eliminamos a piridina com bomba de vácuo e precipitamos o produto com trietilamina (0,007 g).

Espectro de massa: M^+ em m/e 333, 291 (M-42), 263 (M-42-28); ressonância magnética nuclear de 1H (E-3) δ : 2,27 (3H, -O-C(=O)-CH₃, s), 6,07 (2H, O₂CH₂, s), 7,00 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 2 e 8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 5 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 2 e 8 Hz) e 8,75 (1H, d, J = 5 Hz); espectro de absorção no infravermelho: $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹) 1750 (O-C(=O)-CH₃), 1650, (C=O conjugada).

Parte II1. Síntese Total da Oxo-O-metilpucateina 7Homopiperonilamina 13

Colocamos em balão de três bocas, equipado com condensador refrigerado a 0°, um agitador mecânico e um funil de separação, hidreto de lítio alumínio (2,5 g) e éter etílico anidro (60 ml).

Adicionamos rapidamente através do funil de separação uma solução de cloreto de alumínio (7,8 g) e éter etílico anidro (100 ml). Cinco minutos após a adição do haleto, gotejamos uma solução de 3,4-metilenodioxiacetonitrila 12 (10 g) e éter etílico anidro (150 ml).

Após uma hora adicionamos cuidadosamente, água para decompor o excesso de hidreto de lítio alumínio. Transferimos a mistura para um funil de separação e separamos a solução etérea. Basificamos a solução aquosa com hidróxido de potássio até pH 11, tomando cuidado de refrigerar a solução durante a operação. Extraímos a solução aquosa com três frações de éter etílico de 200 ml. As frações etéreas reunidas foram secadas sob sulfato de sódio e evaporadas. O óleo resultante (9,1 g, 90% de rendimento), foi dissolvido em etanol e precipitado sob a forma de oxalato de homopiperonilamina, com a adição de ácido oxálico até pH 3-4.

O sal depois de filtrado e seco ao ar pode ser guardado sem apresentar nenhum problema de decomposição.

Ponto de fusão do oxalato: 169-170°.

Ressonância magnética nuclear de ^1H de 13: δ 2,60 (4 H, m Ar-CH₂-CH₂-NH₂), 3,35 (2H, s, NH₂), 5,72 (2H, O₂CH₂, s); 2,46 (3H, Ar, s).

Cloreto de 2-nitro-3-metoxibenzoila 15

Refluxamos uma solução de 2-nitro-3-metoxibenzoico 14 (10 g), 25 ml de benzeno (seco sobre sódio metálico), 7 ml de cloreto de tionila e 2,5 gotas de dimetil formamida durante 3 horas, tomando a precaução de proteger o sistema contra umidade.

Evaporamos os solventes a vácuo e o resíduo pesou 9,5 g.

Ponto de fusão: 81-83° (Lit. 82-82,5°).

I.V.: v_{\max}^{filme} - 1785 cm^{-1} ($\text{R}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{Cl}$).

2-nitro-3-metoxi-w-diazoacetofenona 16

Adicionamos a uma solução etérea de 0,2 moles de diazometano (obtida a partir de 20,6 g de nitrosometilureia), 60 ml de KOH 50% e 200 ml de éter etílico [14], a 0°, sob agitação magnética, 9,5 g de cloreto de 2-nitro-3-metoxibenzoila 14, em pequenas porções. Continuamos a agitação durante uma hora. Evaporamos o solvente com jato de nitrogênio. O resíduo pesou 9 g. Esta diazocetona é explosiva e deve ser protegida da luz.

Ponto de fusão: 140°C (Lit.: 142°).

I.V.: v_{\max}^{filme} (cm^{-1}) 3100 e 2090 ($-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{CHN}_2$).

2-nitro-3-metoxi-N-[2-(3,4-metilenodioxifenil)etil]-fenilacetamida 17

Dissolvemos 2,1 g da diazocetona 16, e 1,5 g da homopiperonilamina 13 (obtida tratando uma solução metanólica do oxalato com carbonato de sódio até pH 9 e extraíndo a base livre com cloroformio) em 50 ml de dioxano seco aquecido a 55°C. Adicionamos lentamente uma suspensão de 0,3 g de óxido de prata seco frescamente precipitado (obtido através da reação de uma solução aquosa de nitrato de prata com hidróxido de potássio) em 10 ml de

dioxano. Continuamos o aquecimento durante duas horas tomando o cuidado de manter a temperatura constante a 55°C.

Adicionamos a seguir mais 0,3 g de óxido de prata e aquecemos a reação durante 30 minutos a refluxo.

Filtramos a solução a quente e evaporamos o dioxano a vácuo. Dissolvemos o resíduo em acetato de etila, lavamos com solução de ácido clorídrico 1 N e depois com solução de carbonato de sódio.

Evaporamos a solução de acetato de etila a qual forneceu um resíduo que pesou 1,9 g.

Ponto de fusão: 125-128° (Lit. 129°).

R.M.N. de ^1H . δ : 2,60 (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}\phi$, t, J = 7 Hz), 3,30 (2H, $\text{H-N-CH}_2\text{-CH}_2$, t, J = 7 Hz), 3,35 (2H, $\phi\text{CH}_2\text{-}\overset{\text{O}}{\text{C}}$, s), 3,80 (3H, OMe, s), 5,83 (2H, O_2CH_2 , s), 6,5 a 7,5 (6H aromáticos).

E.M.: M^+ em m/e 350,0; I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (cm^{-1}). 3260 (N-H), 1660 (C=O conjugada).

6,7-metilenodioxil-1-(2-nitro-3-metoxibenzil)-3,4-
-dihidroisoquinolina 18

Aquecemos a amida 17 (0,55 g) em benzeno seco (5 ml) e POCl_3 (recentemente destilado) 2 ml a 30° durante 72 horas.

Destilamos o benzeno e o POCl_3 a vácuo e dissolvemos o resíduo em água quente (50 ml), adicionamos um pouco de metanol à água para impedir a cristalização. Alcalinizamos, a solução fria, com carbonato de sódio e extraímos com clorofórmio.

Evaporamos o solvente, obtendo 0,441 g de produto.

Ponto de fusão: 157-159 (Lit. 155°C); I.V. - desaparecimento do estiramento carbonílico; R.M.N. de ^1H δ : 2,50 (2H, $\phi\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, t, J = 7 Hz), 3,59 (2H, $\phi\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$, t, J = 7 Hz), 3,80 (3H,

OMe, s), 3,90 (2H, ϕ -CH₂-C=N, s), 5,82 (2H, O₂CH₂, s), 6,5 a 7,4 (5H aromáticos); E.M. M⁺ em m/e 340.

(6,7-metilenodioxi-3,4-dihidroisoquinolinil)-(2-nitro-3-metoxifenil)-metanona 22

Aquecemos a 110°C, 0,4 g de 18 em 2,6 ml de ácido acético glacial, e adicionamos em seguida uma solução de 0,5 g de dicromato de sódio em 2,6 ml de ácido acético. Refluxamos a solução durante uma hora. Adicionamos à solução fria 1,4 ml de ácido fórmico, gota a gota. Aquecemos a solução em banho de vapor durante 15 minutos, adicionamos água e extraímos com clorofórmio. Secamos o solvente sobre sulfato de sódio e o evaporamos a vácuo obtendo 0,280 g de resíduo.

Ponto de fusão: 165-170°C; I.V. v_{\max}^{filme} (cm⁻¹): 1675, 1610 e 1490. R.M.N. de H δ : foi possível observar 3,90 (s, OMe), 6,06 (s, O₂CH₂). E.M. M⁺ em m/e 354,0.

(6,7-metilenodioxisoquinolinil)-(2-nitro-3-metoxifenil)metanona 23

Dissolvemos a metanona 22 (0,250 g) em etanol a quente ao qual adicionamos várias gotas de uma solução de hidróxido de sódio 50%. Aquecemos a solução durante 10 minutos. Adicionamos água à solução (50 ml) e extraímos com clorofórmio. Secamos a solução clorofórmica sobre sulfato de sódio anidro e evaporamos o solvente à vácuo, obtendo 0,178 g de 23.

Ponto de fusão: 155-156°C; I.V. v_{\max}^{filme} (cm⁻¹) 1660; R.M.N. de ¹H δ : 4,10 (3H, s), 6,02 (2H, s), 7,58 (1H, d, J = 5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5 Hz), 7,20 a 8,40 (5H aromáticos); E.M.: M⁺ em m/e 356.

Oxo-O-metilpucateína 7

Suspendemos a metanona 23 (0,170 g) em metanol (200 ml) e Pd/C 10% e submetemos a 50 psi de H₂ durante 4 horas. Filtramos a solução à vácuo sobre celite e evaporamos o solvente. Dissolvemos o resíduo (0,150 g) 24, em metanol (5 ml) e ácido sulfúrico 2N (5 ml) a 0°C. Mantivemos a temperatura de 0°C, diazotamos o composto com solução 1N de nitrito de sódio (0,5 ml). Aquecemos a mistura a vapor durante 30 minutos, surgindo uma intensa cor vermelha indicando a formação do oxo-aporfinico 7. Alcalinizamos a solução a pH 9 e extraímos com cloroformio. Evaporação do solvente forneceu 0,1271 de produto impuro.

Purificação do composto por cromatografia em camada fina forneceu 0,010 g de produto puro, o qual apresentou todas as características físicas (R.M.N. de ¹H (E-4), I.V., E.M.) do produto natural 7.

2. Síntese da Oxoglauцина 316'-nitropapaverina 28

Adicionamos lentamente 7 g de papaverina 27 a 100 ml HNO₃ concentrado mantido a 0°C. Após uma hora adicionamos hidróxido de amônio até pH básico e deixamos agitando durante 30 minutos e filtramos o precipitado.

Dissolvemos o resíduo em cloroformio e secamos a solução sobre sulfato de sódio anidro. A evaporação do solvente forneceu 7,2 g de resíduo o qual recristalizado de metanol forneceu 6,9 g de produto 28.

Ponto de fusão: 186°C (Lit.: 186-187°C); R.M.N. de ¹H δ: 3,65 (3H, OMe, s), 3,80 (3H, OMe, s), 3,90 (3H, OMe, s), 3,95

(3H, OMe, s), 4,85 (2H, CH₂-Ø, s), 6,80 (H, s), 7,00 (H, s), 7,30 (H, s), 7,55 (H, s), 7,35 (H₄, d, J = 6 Hz), 8,25 (H₃, d, J = 6 Hz). R.M.N. de C¹³ (E-8): discussão no capítulo III.

6'-aminopapaverina 29

Suspendemos 3,0 g de 6'-nitropapaverina 28, em 100 ml de metanol e 0,4 g de Pd/C 10% e colocamos em um hidrogenador Paar a 50 psi durante 10 horas.

Filtramos a solução sobre celite e evaporamos o solvente. O resíduo pesou 2,5 g.

R.M.N. de H δ : 3,67 (3H, OMe, s), 3,73 (3H, OMe, s), 3,90 (3H, OMe, s), 3,97 (3H, OMe, s), 4,32 (2H, CH₂-Ø, s), 6,20 (H, s), 6,77 (H, s), 6,90 (H', s), 7,47 (¹H, s'), 7,28 (H₄, d, J = 6 Hz), 8,20 (H₃, d, J = 6 Hz); R.M.N. de ¹³C (E-9): discussão no capítulo III.

6'-nitropapaveraldina 32

Aquecemos a 110° uma solução de 7,5 g de 6'-nitropapaverina 28 em 50 ml de ácido acético glacial, adicionamos em seguida uma solução de 9,0 g de dicromato de sódio em 50 ml de ácido acético. Aquecemos a reação a refluxo durante uma hora. Gotejamos, à solução fria, 25 ml de ácido fórmico. Aquecemos a solução em banho vapor durante 15 minutos. Adicionamos água até o ponto de precipitação e filtramos a solução fria. Dissolvemos o filtrado em clorofórmio-benzeno 1:1, lavamos e secamos a solução sobre sulfato de sódio anidro. Evaporamos o solvente à vácuo, o qual forneceu um resíduo que pesou 5,8 g.

Ponto de fusão: 167-168°; (Lit. 168-172°C); I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 1660 (C=O conjugada); R.M.N. de H δ : 4,00 (9H, OMe, s),

4,17 (3H, OMe, s), 7,10 (H₂' , s), 7,13 (H₅, s), 7,60 (H₄, d, J = 6 Hz), 7,67 (H₈, s), 8,30 (H₃, d, J = 6 Hz), 8,70 (H₅' , s).

R.M.N. de ¹³C: (E-37): discutido no capítulo III.

6'-aminopapaveraldina 33

Suspendemos, 4,9 g de 6'-nitropapaveraldina 32, em 150 ml de metanol e 0,5 g de Pd/C 10%, e hidrogenamos o composto 32, em hidrogenador Paar a 50 psi durante 5 horas. A 6'-aminopapaveraldina 33, precipitou no meio da reação. Colocamos um pouco de cloroformio para dissolvê-la. Filtramos a solução sobre celite e o solvente evaporado à vácuo forneceu 3,7 g de produto. Recristalizado de cloroformio forneceu 3,7 g.

Ponto de fusão: 239-244°; I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1645 (C=O conjugado); R.M.N. de ¹H δ : 4,07 (6H, OMe, s), 4,10 (3H, OMe, s), 4,13 (3H, OMe, s), 6,83 (H₂' , s), 7,13 (H₅, s), 7,57 (H₄, d, J = 6 Hz), 7,60 (H₈, s), 8,43 (H₅' , s), 8,60 (H₃, d, J = 6 Hz).

Oxoglaucina 31

Diazotamos, 1,50 g de 6'-aminopapaveraldina 33, em 50 ml de metanol e 50 ml de ácido sulfúrico 2N a 0°C, com 8 ml de nitrito de sódio 10%. Aquecemos a solução em banho de vapor durante 30 minutos, a qual adquiriu cor avermelhada indicando a formação do oxoaporfínico. Tratamos a solução fria com hidróxido de amônio até pH 9 e então extraímos com cloroformio-benzeno 1:1. Evaporamos o solvente e purificamos o resíduo por C.C.D. preparativa (CHCl₃-metanol 10% como eluente em cuba saturado de vapor de amônia) obtendo 0,8 g de produto.

Ponto de fusão: 224-226° (Lit. 225-226°C); I.V. $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 1655 (C=O conjugada); R.M.N. de ¹H : 4,00 (3H, OMe, s), 4,05 (9H,

OMe, s), 7,09 (H₃, s), 7,60 (H₄, d, J = 5,5 Hz), 7,93 (H₈, s),
8,67 (H₁₁, s), 8,80 (H₅, d, J = 5,5 Hz); E.M. M⁺ em m/e 351; R.
M.N. de ¹³C (E-38): discussão no capítulo III.

Parte IIISíntese de Compostos Associados a Estudo de R.M.N.
de ^{13}C -de Alcaloides IsoquinolínicosIodeto de N-metilpapaverina 46

Colocamos em um balão de 25 ml munido de um condensador refrigerado a 0° e com agitação magnética 1 g de papaverina 27, 10 ml de metanol e 3 ml de iodeto de metila. Aquecemos a solução a refluxo durante 3 horas. O controle da reação por cromatografia em camada delgada revelou a formação do sal (o produto da reação não migra em cloroformio-metanol 5%). Evaporamos o solvente à vácuo e o produto recristalizado em metanol forneceu 0,9 g de 46.

Ponto de fusão: $118-120^{\circ}$ (Lit. 119°C). R.M.N. de ^{13}C (E-10): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-
-dimetoxiisoquinolinio 47

Num balão munido das condições citadas para o composto 46 colocamos 0,9 g de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolina 34 suspensos em 5 ml de metanol e 3 ml de iodeto de metila. Refluxamos a solução durante 2 horas. Este sal é instável, principalmente em solução. Evaporamos o solvente à vácuo.

R.M.N. de ^{13}C (E-11): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-
metilenodioxiisoquinolinio 48

Submetemos às condições da reação anterior 2,5 g de 35, suspensas em 10 ml de metanol e 6 ml de iodeto de metila. Evapo

ramos o solvente à vácuo obtendo 3 g de produto. A formação do sal foi evidenciada por C.C.D. Este composto é instável em solução.

R.M.N. de ^{13}C (E-12): discussão no capítulo III.

1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydro-
isoquinolina 49

Dissolvemos 0,6 g de 47 em 50 ml de metanol e adicionamos em pequenas porções (durante 30 minutos) 0,45 g de borohidreto de sódio. Reduzimos o volume da reação a 5 ml e adicionamos 100 ml de uma solução de hidróxido de potássio 1 N. Extraímos 3 vezes com porções de 60 ml de clorofórmio. O extrato clorofórmico seco sobre sulfato de sódio anidro e evaporado à vácuo forneceu 0,65 g de resíduo.

R.M.N. de H: δ - 2,53 (3H, N-Me, s), 3,57 (3H, OMe, s), 3,77 (3H, OMe, s), 3,80 (3H, OMe, s), 6,00 (H_8 , s), 6,56 (H_5 , s), 6,70 (H_3' e H_5' , dd, J = 2 e 10 Hz), 7,00 (H_2' e H_6' , dd, J = 2 e 10 Hz), 2,5 - 4,00 (7H benzílicos e homobenzílicos); R.M.N. de ^{13}C (E-13): discussão no capítulo III.

1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxitetrahydro
isoquinolina 50

A uma solução de 1,9 g de 48 em 80 ml de metanol adicionamos 1 g de boro hidreto de sódio, dispensando o mesmo tratamento anterior. Obtivemos 1,5 g de produto 50, o qual purificamos em coluna de sílica gel (6 g, $\phi_i = 1$ cm, eluente: hexano-acetato de etila 1:1).

R.M.N. de H δ : 2,50 (3H, N-Me, s), 3,80 (3H, OMe, s), 3,50 (2H, O_2CH_2 , s), 6,00 (2H, O_2CH_2 , s), 6,30 (H_8 , s), 6,50 (H_5 , s),

75 (H_3' e H_5' , dd, $J = 2$ e 10 Hz), 7,04 (H_2' e H_6' , dd, $J = 2$ e 10 Hz), 2,55 a 3,80 (7 hidrogênios benzílicos e homobenzílicos); R.M.N. de ^{13}C (E-14): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil laudanosina 52

A 1 g de iodeto de N-metilpapaverina 46 em 50 ml de metanol adicionamos 0,60 g de boro hidreto de sódio em pequenas porções (30 minutos). Mantivemos a agitação durante 30 minutos adicionais e tratamos a solução de maneira análoga à obtenção de 49. A evaporação do solvente nos forneceu um resíduo, o qual dissolvemos em 10 ml de metanol e 3 ml de iodeto de metila e aquecemos a refluxo por duas horas. Evaporamos o solvente. Recristalizamos o resíduo em metanol obtendo 0,62 g de 52.

Ponto de fusão: $218-220^{\circ}$ (Lit. $217-219^{\circ}C$); R.M.N. de ^{13}C (E-16): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolínio 53

Aquecemos a refluxo durante 2 horas, sob condições análogas à reação anterior, 0,75 g de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxitetrahydroisoquinolina 49, em 5 ml de metanol e 2 ml de iodeto de metila. Evaporamos o solvente e recristalizamos o resíduo em 3 ml de metanol obtendo 0,94 g de produto 53.

Ponto de fusão: $143-144^{\circ}$; R.M.N. de ^{13}C (E-17): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metilisoquinolínio 54

Refluxamos 0,5 g da isoquinolina 39 em 2 ml de metanol e 1 ml de iodeto de metila, durante duas horas (nas condições da rea

ção anterior). Evaporamos o solvente e recristalizamos o resíduo de metanol obtendo 0,5 g de produto 54.

Ponto de fusão: 168-170°; R.M.N. de ^{13}C , discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil-1-(p-metoxibenzil)-6,7-metileno-
dioxitetrahydroisoquinolinio 54

Aquecemos a refluxo durante 2 horas, sob condições análogas à reação anterior, 0,70 g de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxi tetrahydroisoquinolina 49, em 5 ml de metanol e 2 ml de iodeto de metila. Evaporamos o solvente e recristalizamos o resíduo em 2 ml de metanol obtendo 0,80 g de produto 54.

Ponto de fusão: 174-175°; R.M.N. de ^{13}C (E-18): discussão no capítulo III.

Cloridrato de laudanosina 56

À solução etérea de laudanosina 37 (0,6 g) adicionamos HCl 10 N, gota a gota, até turvar. Deixamos a solução em repouso a 10°C até cristalização completa.

Ponto de fusão: 115-117°; R.M.N. de ^{13}C (E-19): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metilocoteina 66

Refluxamos 0,170 g de ocoteina 72, em 0,5 ml de metanol 0,5 ml de iodeto de metila, durante 1 hora nas condições anteriores. Evaporamos o solvente e obtivemos um resíduo que recristalizado de metanol forneceu 0,150 g de 66.

Ponto de fusão: 223-225° (Lit. 222-224°C); R.M.N. de ^{13}C (E-27): discussão no capítulo III.

O-metil-N-metilisocoridina = O,O'-dimetilmagnofolina 70

Tratamos 0,150 g de N-metilisocoridina 68 em 2 ml de metanol com excesso de solução etérea de diazometano. Após 24 horas a 10°C evaporamos a solução com jato de nitrogênio obtendo por recristalização de etanol 0,145 g de produto 70.

Ponto de fusão: 250-252° (lit. 253°C). R.M.N. de ¹³C (E-31): discussão no capítulo III.

Iodeto de N-metil boldina 62

Refluxamos 0,100 g de boldina 71 em 0,5 ml de metanol e 0,5 ml de iodeto de metila durante uma hora (nas condições anteriores). Evaporamos o solvente obtendo um resíduo que recristalizado de etanol forneceu 0,110 g de 62.

R.M.N. de ¹³C (E-23): discussão no capítulo III.

Papaveraldina 73

Adicionamos a uma solução de 1,9 g de papaverina 27 em 12 ml de ácido acético glacial a 110°, uma solução de 2,9 g de dicromato de sódio em 12 ml de ácido acético glacial. Aquecemos a solução a refluxo durante 2 horas. À solução fria adicionamos 6 ml de ácido fórmico gota a gota (durante 5 minutos), e então aquecemos em banho vapor por 15 minutos. Adicionamos 200 ml de água e extraímos com clorofórmio. Tratamos o solvente com sulfato de sódio anidro o qual evaporado à vácuo forneceu 1,5 g de produto impuro. Purificamos o produto em coluna cromatográfica de sílica (20 g) eluída com clorofórmio. As frações (de 10 ml) 16, 17, 18 e 19 forneceram 0,8 g de papaveraldina pura.

Ponto de fusão: 149° (lit.: 147-148° ou 209-211°). I.V.
 $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹) 1660 (C=O conjugado). R.M.N. de ¹H δ : 3,97 (9H, OMe,

s), 4,03 (3H, OMe, s), 6,83 (H_5' , d, $J = 9$ Hz), 6,93 (H_5 , s), 7,43 (H_6' , dd, $J = 9$ e 2 Hz), 7,53 (H_8 , s), 7,60 (H_4 , d, $J = 5,5$ Hz), 7,68 (H_2' , d, $J = 2$ Hz), 8,43 (H_3 , d, $J = 5,5$ Hz); E.M. em m/e 353; R.M.N. de ^{13}C (E-34): discussão no capítulo III.

(6,7-dimetoxiisoquinolinil)-(p-metoxifenil)-

-metanona 74

A uma solução de 0,306 g de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-dimetoxiisoquinolina 34, em 2 ml de ácido acético glacial a 110° , adicionamos uma solução de 0,350 g de dicromato de potássio em aproximadamente 2 ml de ácido acético glacial. Tratamos a reação de maneira análoga a anterior. Purificamos o produto por C.C.D. preparativa obtendo 0,0550 g de 74.

Ponto de fusão: $148-150^\circ C$; I.V. ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) 1660 (C=O conjugado); R.M.N. de 1H δ : 3,90 (3H, OMe, s), 3,97 (3H, OMe, s), 4,07 (3H, OMe, s), 7,02 (H_3' e H_5' , dd, $J = 9$ e 2 Hz), 7,20 (H_5 , s), 7,60 (H_8 , s), 7,70 (H_4 , d, $J = 5,5$ Hz), 8,02 (H_2' e H_6' , dd, $J = 9$ e 2 Hz), 8,62 (H_3 , d, $J = 5,5$ Hz). E.M. M^+ em m/e 323, R.M.N. de ^{13}C (E-35): discussão no capítulo III.

(6,7-metilenodioxisoquinolinil)-(p-metoxifenil)-

-metanona 75

A uma solução de 0,298 g de 1-(p-metoxibenzil)-6,7-metilenodioxisoquinolinil 35, em 2 ml de ácido acético glacial a 110° , adicionamos uma solução de 0,350 g de dicromato de potássio em aproximadamente 2 ml de ácido acético. Tratamos a reação de maneira análoga a anterior. Purificamos o produto impuro por C.C.D. preparativa obtendo 0,049 g de 75.

Ponto de fusão: $140-144^\circ$; I.V. ν_{\max}^{KBr} (cm^{-1}) 1660 ($C=O$ conju-

gada); R.M.N. de H δ : 3,87 (3H, OMe, s), 6,07 (2H, O₂CH₂, s), 6,93 (H₃' e H₅', dd, J = 9 e 2 Hz), 7,13 (H₅, s), 7,45 (H₈, s), 7,60 (H₄, d, J = 5,5 Hz), 7,93 (H₃' e H₅', dd, J = 9 e 2 Hz), 8,47 (H₃, d, J = 5,5 Hz); R.M.N. de ¹³C (E-36): discussão no capítulo III. M⁺ em m/e 307.

O,O'-diacetilisocondodendrina 83

Acetilamos isocondodendrina (2 g) 81 com 8 ml de piridina-anidrido acético 1:1 durante 24 horas a temperatura ambiente. Hidrolisamos o anidrido acético adicionando 100 ml de água, tomando o cuidado de manter a solução em banho de gelo. Extraímos a solução aquosa com clorofórmio e o solvente evaporado à vácuo. Recristalizamos o produto de benzeno-metanol (1,80 g), obtendo ponto de fusão: 234°C. R.M.N. de ¹³C (E-43): discussão no capítulo III.

O,O'-dimetilisocondodendrina 82

Metilamos isocondodendrina 81 (2 g) dissolvida em clorofórmio com excesso de uma solução etérea de diazometano durante 24 horas a 10°. Evaporamos o solvente com jato de nitrogênio e recristalizamos o resíduo de benzeno (1,6 g).

Ponto de fusão: 273-274° (lit. 273-275°C); R.M.N. de ¹³C (E-42): discussão no capítulo III.

CONCLUSÕES

O estudo fitoquímico da Duguetia exímia Diels revelou que alcaloides oxoaporfínicos são produtos principais do metabolismo secundário desta espécie. Comparação com os compostos isolados da Duguetia stalichantha [44] mostrou a grande semelhança entre as duas espécies, uma vez que dois compostos, O-metil-moscatolina e oxopucateína são encontrados em ambas.

Seria pretencioso tirar conclusões taxonomicas ou filogenéticas com os dados insignificantes que temos sobre o gênero Duguetia, mas sem dúvida apresentamos aqui uma contribuição valiosa àqueles que se dedicam a esta atividade científica. No mínimo os produtos isolados são consistentes com aqueles presentes em Anonaceae [45].

O estudo de RMN de ^{13}C de alcaloides isoquinolínicos nos permitiu evidenciar efeitos da quaternarização do Nitrogênio sobre os deslocamentos químicos dos carbonos, que poderão facilitar a identificação de novos sais isolados da natureza.

Notamos, igualmente, efeitos de impedimentos espaciais interessantes nas aporfinas, oxoaporfinas e bisbenzilisoquinolinas que podem a primeira vista parecerem irrelevantes, gostaríamos, entretanto, de salientar que mesmo em publicações recentes neste campo [46] encontramos graves erros de atribuições de deslocamentos químicos de carbonos por serem negligenciados tais efeitos.

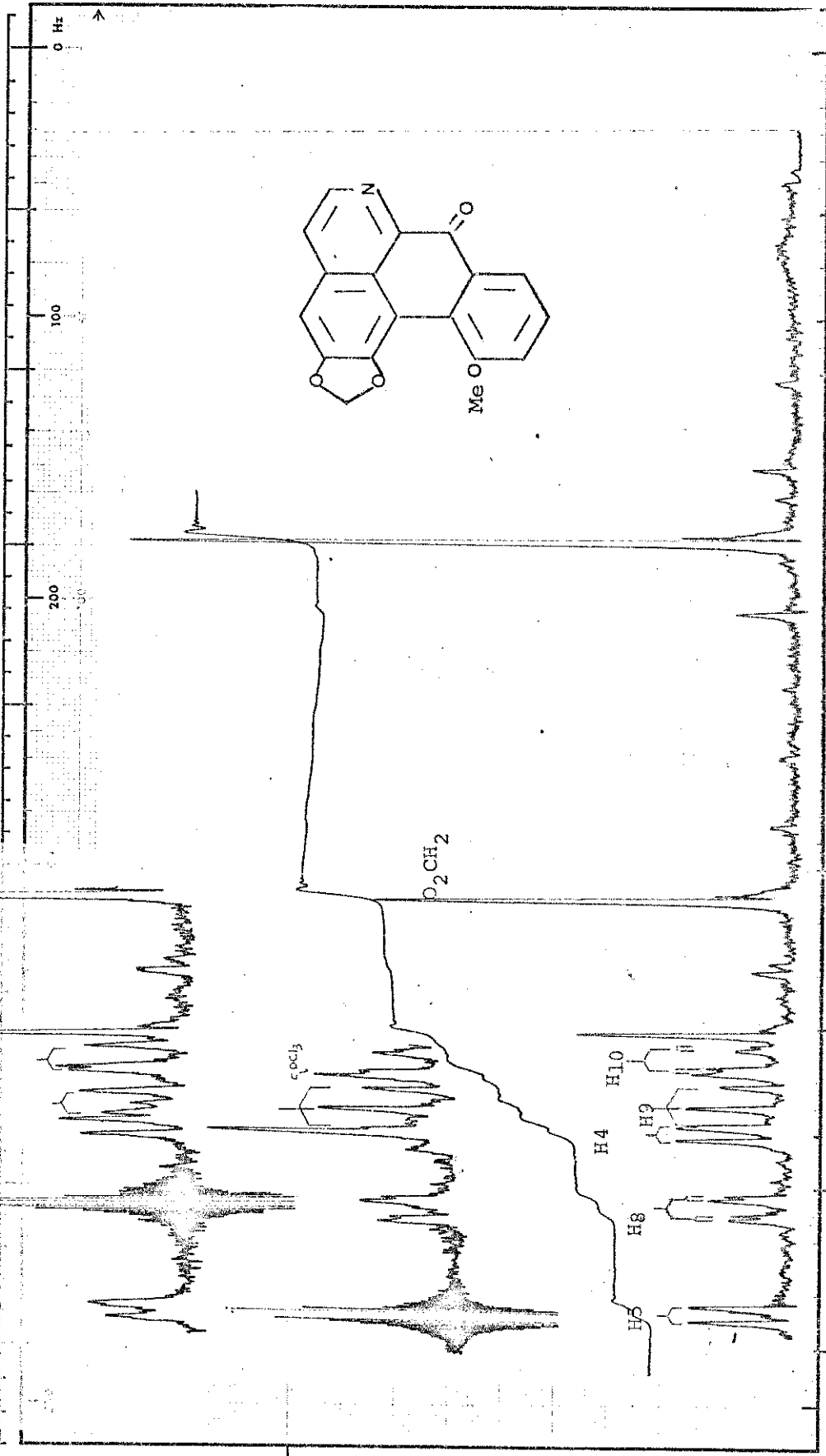
BIBLIOGRAFIA

1. CASAGRANDE, C. e FERRARI, G. (1970) Farmaco (Pavia) Ed. Sci. 25, 442.
2. GOTTLIEB, O. R. (1968) "Introdução à espectrometria de ressonância magnética protônica", Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.
3. WATERMAN, P. G. (1976) Phytochemistry, 15, 347.
4. DWUMA-BADE, D., AYIM, J. S. K., TACKIE, A. N., KNAPP, J. E., SLATKIN, D. J. e SCHIFF Jr., P. L. (1975) Phytochemistry, 14, 2524.
5. WATANABE, Y., MATSUI, M., IIBUCHI, M. e HIROE, S., (1975) Phytochemistry, 14, 2522.
6. SHAMMA, M. (1972) The Isoquinoline Alkaloids, Academic Press, N. York.
7. CHEN, C. L., CHANG, H. M. e COWLING, E. B. (1976) Phytochemistry, 15, 547.
8. SENTER, P. D., CHEN, C. L. (1977) Phytochemistry, 16, 2015
9. BICK, I. R. C., BOWIE, J. H., DOUGLAS, G. K., (1967), Aust. J. Chem., 20, 1403.
10. BERNAVER, K. (1967) Helv. Chim. Acta, 50, 1583.
11. HSU, C. C., DOBBERSTEIN, R. H., CORDELL, G. A. e FARNSWORTH, N. R. (1977) Lloydia, 40, 152.
12. Os testes foram realizados na University of Kansas Medicinal Chemistry, Dept. of the School of Pharmacy. Lawrence, Kansas 66045 USA, pelo Prof. Dr. James McChesney.
13. MANSKE, H. (1954) "The alkaloids" IV - Academic Press, N.Y.
14. VOGEL, A. I. (1971) "Química Orgânica" III, Editora da Universidade de S. Paulo.

15. NAKANISHI, K. (1962) "Infrared Absorption Spectroscopy" Holden-Day, Inc., San Francisco.
16. CAVA, M. P., BUCK, K. T., NOGUCHI, I., SRINIVASAN, M. e RAO, M. G. (1975), Tetrahedron, 31, 1667.
17. CAVA, M. P. e NOGUCHI, I. (1973) J. Org. Chem., 38, 60.
18. TAYLOR, W. I. (1961) Tetrahedron, 14, 42.
19. BENTLEY, K. W. (1965), "The isoquinoline alkaloids - a course in organic chemistry" - Pergamon Press.
20. TAYLOR, W. I. (1961) J. Org. Chem. 26, 4143.
21. Para uma revisão atualizada das constantes físicas dos alcaloides aporfínicos incluindo oxoaporfínicos consultar GUINAUDEAU, H., LEBOEUF, M. e CAVE, A. (1975) Lloydia, 38, 275.
22. MARSHALL, J. L., MILLER, D. E., CONN, S.A., SEIWELL, R. e IHRIG, A. M. (1974) Accounts Chem. Res. 7, 333.
23. MCCORKINDALE, N. J., MAGRILL, D. S., MARTIN-SMITH, M., SMITH, S. J. e STENLAKE, J. B. (1964) Tetrahedron Lett, 3841.
24. LEVY, G. C. e NELSON, G. L. (1972) "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists", Wiley-Interscience, New York.
25. WENKERT, E., BUCKWALTER, B. L., BURFIT, I. R., GASIĆ, M. J., GOTTLIEB, H. E., HAGAMAN, E. W., SCHELL, F. M. e WOVKULICH, P. M. (1976) "Topics in Carbon 13 NMR Spectroscopy", LEVY, G. C. ed., Vol. 2. Wiley-Interscience, N. York.
26. HUGHES, D. W., HOLLAND, H. L. e MACLEAN, D. B. (1976) Can. J. Chem. 54, 2252.
27. CLARK, P. D., EWING, D. F. e SCOWSTON, R. M. (1976) Org. Magn. Resonance 8, 252.
28. BREITMAIER, E. e SPOHN, K. H. (1973) Tetrahedron 29, 1145.
29. SHAPIRO, M. J. (1977) Tetrahedron 33, 1091.

30. EWING, D. F., SOTHEESWARAN, S. e TOYNE, K. J. (1977) Tetrahedron Letters 23, 2041.
31. YOSHIKAWA, K., MORISHIMA, I., KUNITOMO, J., JU-ICHI, M. e YOSHIDA, Y. (1975) Chemistry Letters 961.
32. WASYLISHEN, R. e SCHAEFER T. (1972) Can. J. Chem. 50, 2710.
33. CRAIN, W. O. Jr., WILDMAN, W. C. e ROBERTS J. D. (1971) J. Am. Chem. Soc., 991.
34. SHAMMA, M. (1960) Experientia 16, 484.
35. ALBONICO, S. M., COMIM, J., KUCK, A. M., SANCHEZ, E., SCOPES, P. M., SWAN, R. J. e VERNENGO, M. J. (1966) J. Chem. Soc. (C), 1340.
36. JACKSON, A. H. e MARTIN, J. A. (1966) J. Chem. Soc., 2181
37. As amostras analisadas foram gentilmente cedidas por Kuck, A. M.
38. DHAMI, K. S. e STOTHERS, J. B. (1966) Can. J. Chem. 44, 2855.
39. ERASMUSON, A. F., FERRIER, R. J., FRANCA, N. C., GOTTLIEB, H. E. e WENKERT E. (1977) J. C. S. Perkin I, 492.
40. BARATA, L. E. S., dados não publicados obtidos por comunicação pessoal.
41. A amostra analisada, foi gentilmente cedida por Dr. Vital Brasil.
42. WENKERT, E., GOTTLIEB, H. E., GOTTLIEB, O. R., PEREIRA, M. O. da S. e FORMIGA, M. D. (1976) Phytochemistry 15, 1547.
43. HUNT, B. J. e RIGBY, W. (1967) Chemistry and Industry, 1868.
44. DIAZ, P. P. D., GOTTLIEB, O. R. e MARSAIOLI, A. J., comunicação apresentada na 29a Reunião Anual da Sociedade Brasileira Para o Progresso da Ciência (1977)
45. REZENDE, C. M. A. M. (1975) Tese de doutorado, Instituto de Química da Universidade Estadual de São Paulo, S.P.
46. RICCA, G. S. e CASAGRANDE, C. (1977) Org. Mag. Res. 9, 8.

ESPECTROS



SAMPLE: Oxo-O-metilpucatei (F.1)
 na 7

SOLVENT: CDCl₃ + TMS

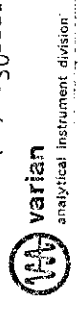
60 MHz NMR
 SPECTRUM NO.

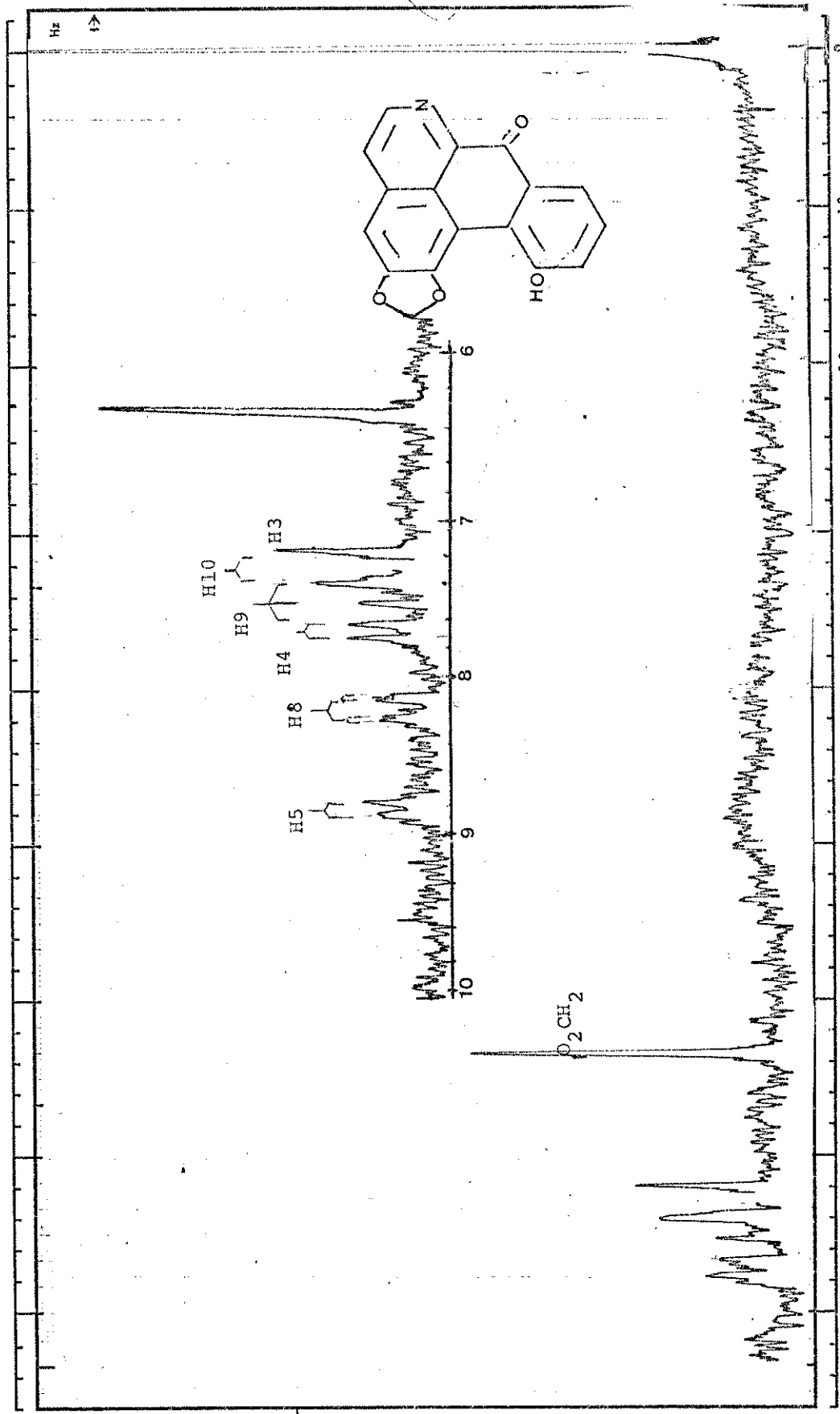
OPERATOR: Anita

DATE: 7/7/76

SWEEP OFFSET (Hz): 60
 SPECTRUM AMPLITUDE: 32
 INTEGRAL AMPLITUDE:
 SPINNING RATE (RPS): 30

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 50
 SWEEP WIDTH (Hz): 50
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8
 RF POWER LEVEL: -0.01





SAMPLE: Oxo-puicateina 10

REMARKS(E.2)

SOLVENT: CDCl₃+TMS

OPERATOR: A. I. E.

DATE: 10/11/76

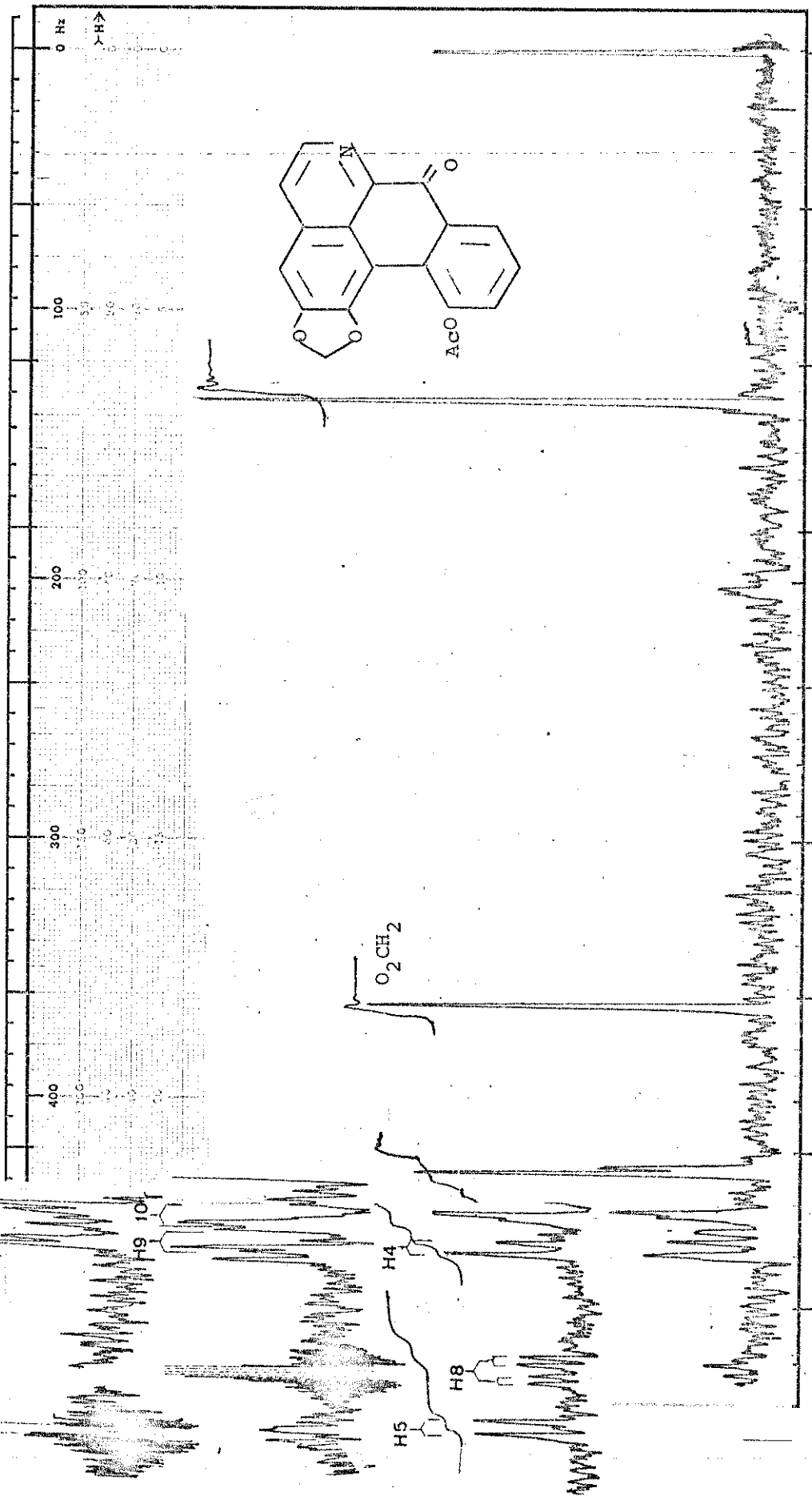
60 MHz NMR SPECTRUM NO.

SWEEP OFFSET (Hz): 0
 SPECTRUM AMPLITUDE: (250)
 INTEGRAL AMPLITUDE: (500)
 SPINNING RATE (RPS): (2)
 RF POWER LEVEL: (.05)

MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 50 250
 SWEEP WIDTH (Hz): 25 50 100 250 500
 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8

varian
 analytical instrument division

CHART S-60T
MADE IN U.S.A.



108

REMARKS: (E.3)

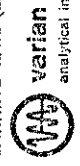
SAMPLE: Acetato da OXO-
pucateina 11

solvent: $CDCl_3$ / TMS

AUTO (250)
(500)
(2)
(100)

MANUAL (30/25)
SWEEP TIME (SEC): 25
SWEEP WIDTH (Hz): 100
PETER: 2 3 4 5 6 7 8
RF POWER LEVEL: 0.1

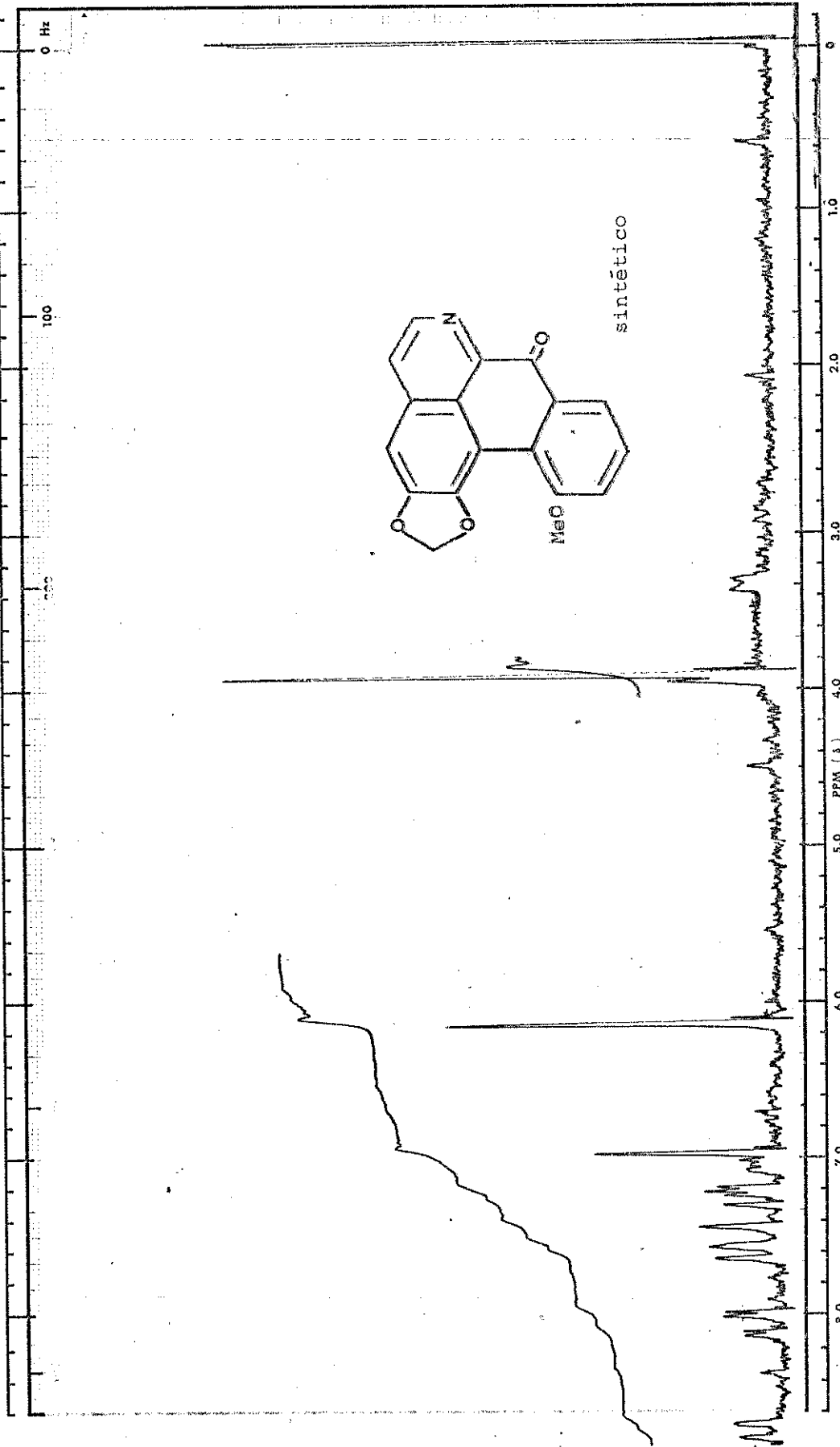
SWEEP OFFSET (Hz): 0
SPECTRUM AMPLITUDE: 53
INTEGRAL AMPLITUDE: ---
SPINNING RATE (RPS): 30



DATE: 9/10/76

OPERATOR: Anita

60 MHz NMR
SPECTRUM NO.



AUTO MANUAL
 SWEEP TIME (SEC): 30
 SWEEP WIDTH (HZ): 300
 FILTER: (2)
 RF POWER LEVEL: (.65)
 SAMPLE: Oxo-O-metilpucatei (E.4)
 REMARKS: SA sintética
 SOLVENT: CDCl₃ +TMS

SWEEP OFFSET (HZ): 00
 SPECTRUM AMPLITUDE: ---
 INTEGRAL AMPLITUDE: ---
 SPINNING RATE (RPS): 30

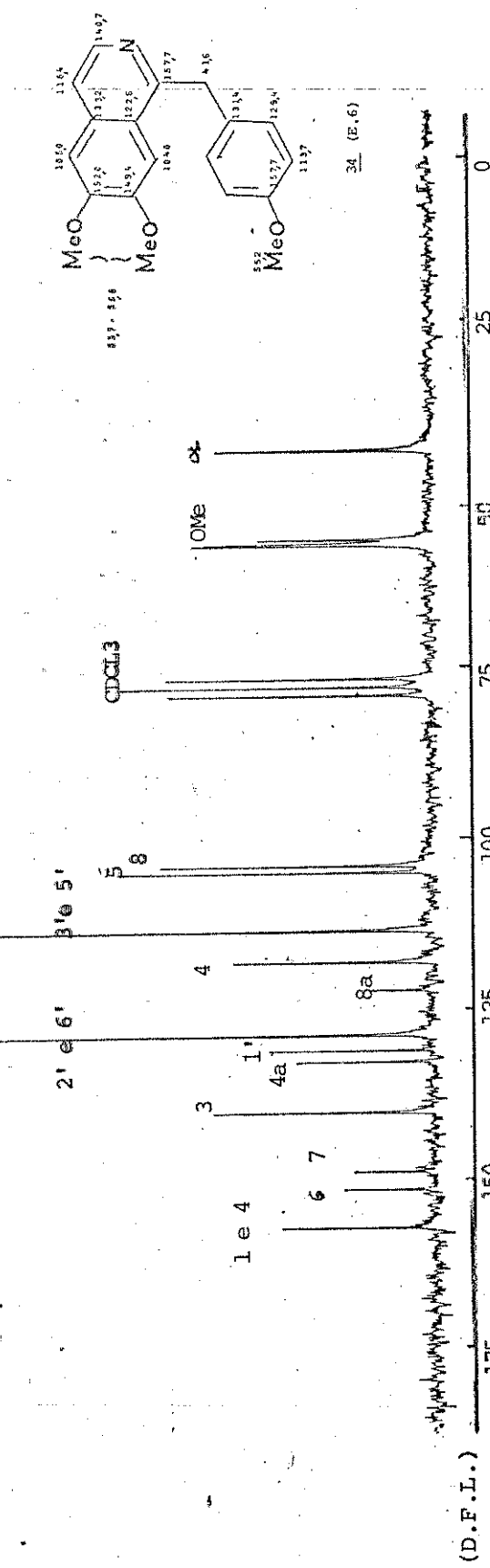
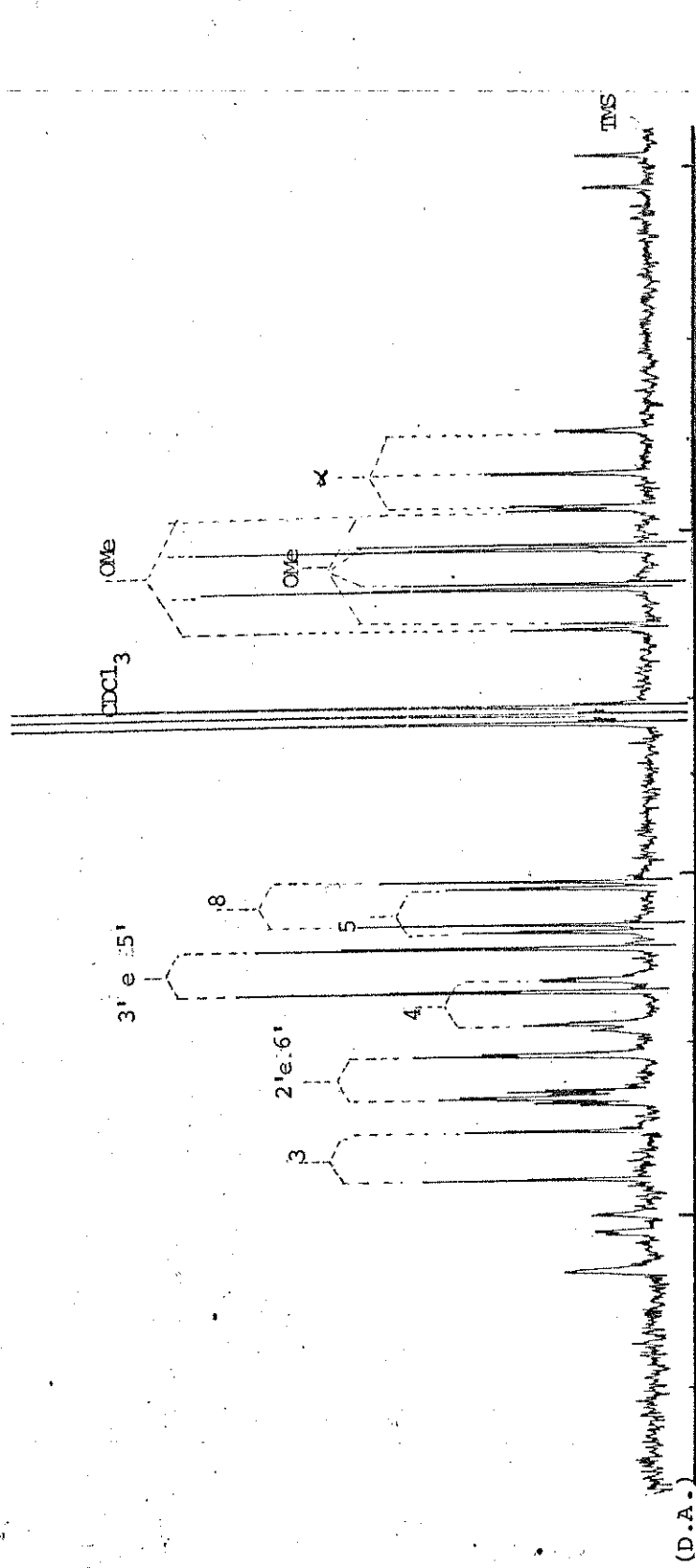


varian
analytical instrument division

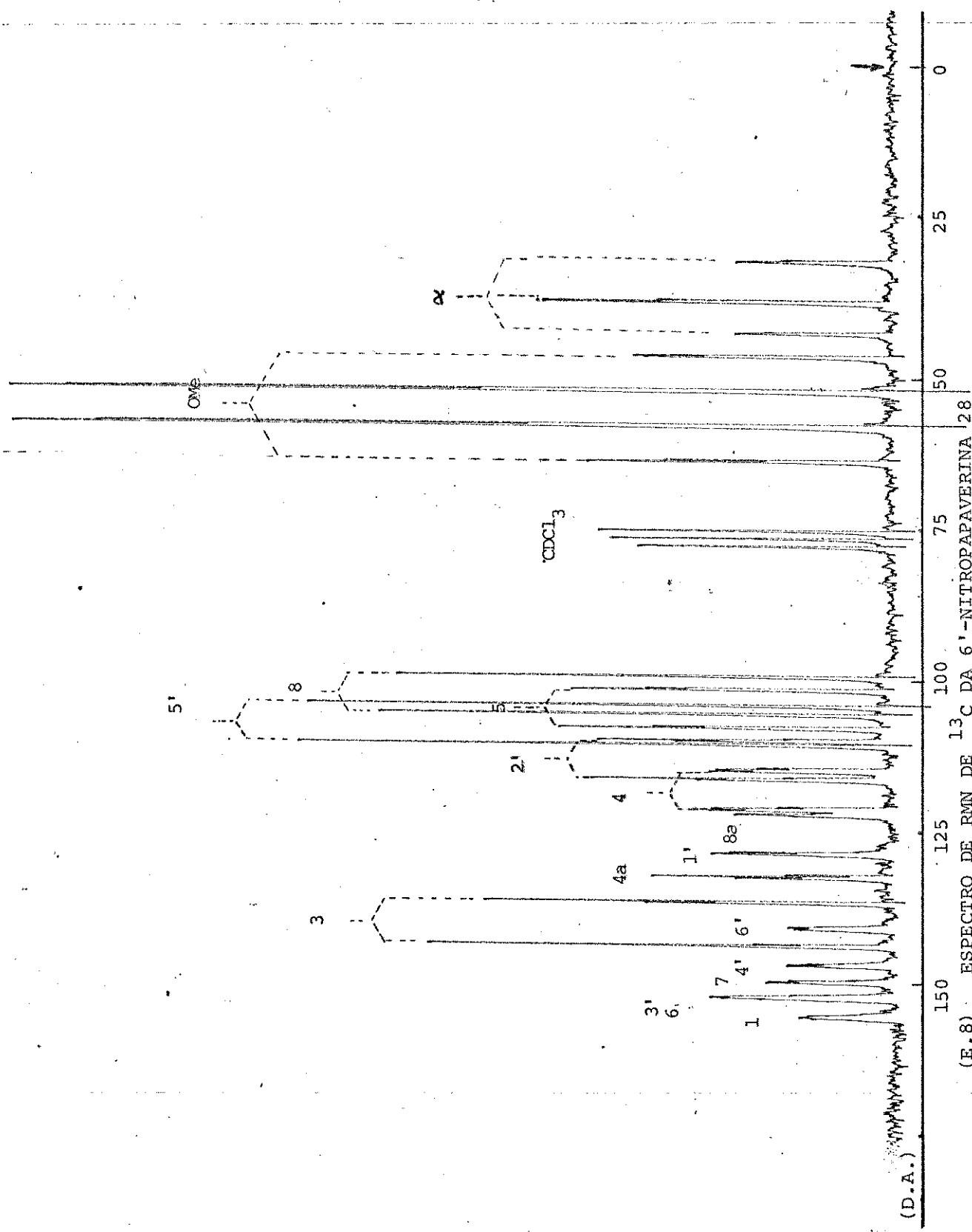
DATE: 1/2/78

OPERATOR: Anita

60 MHz NMR
SPECTRUM NO. ---

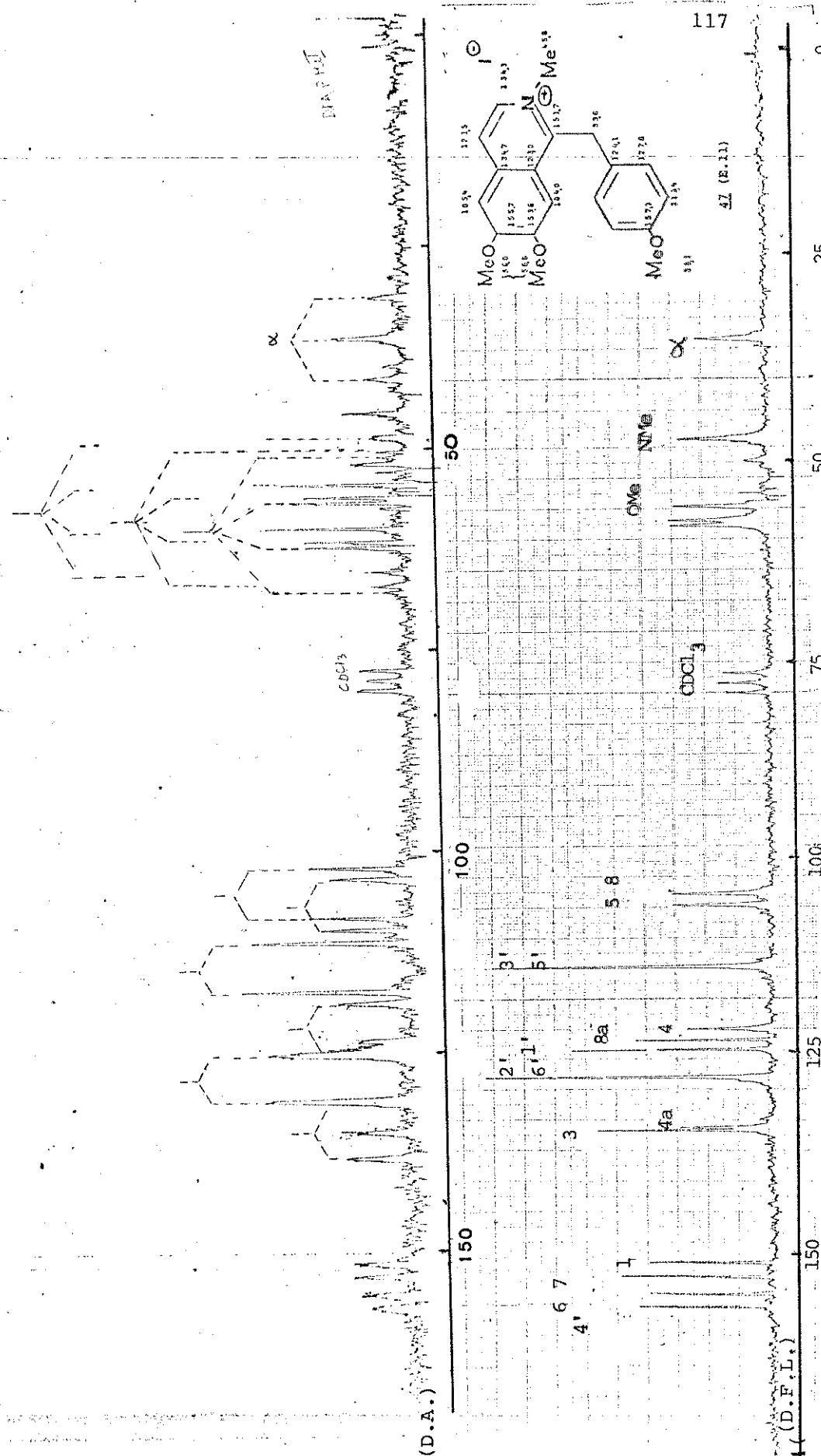


ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA 1-(p-METOXIBENZIL)-6,7-DIMETOXIISOQUINOLINA 34



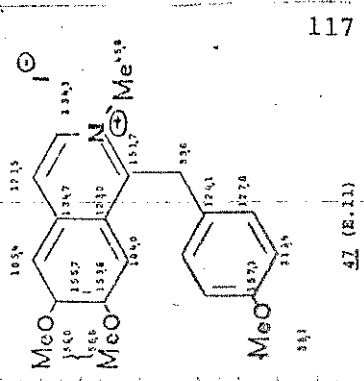
(E.8) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA 6'-NITROPAPAVERINA 28

(D.A.)

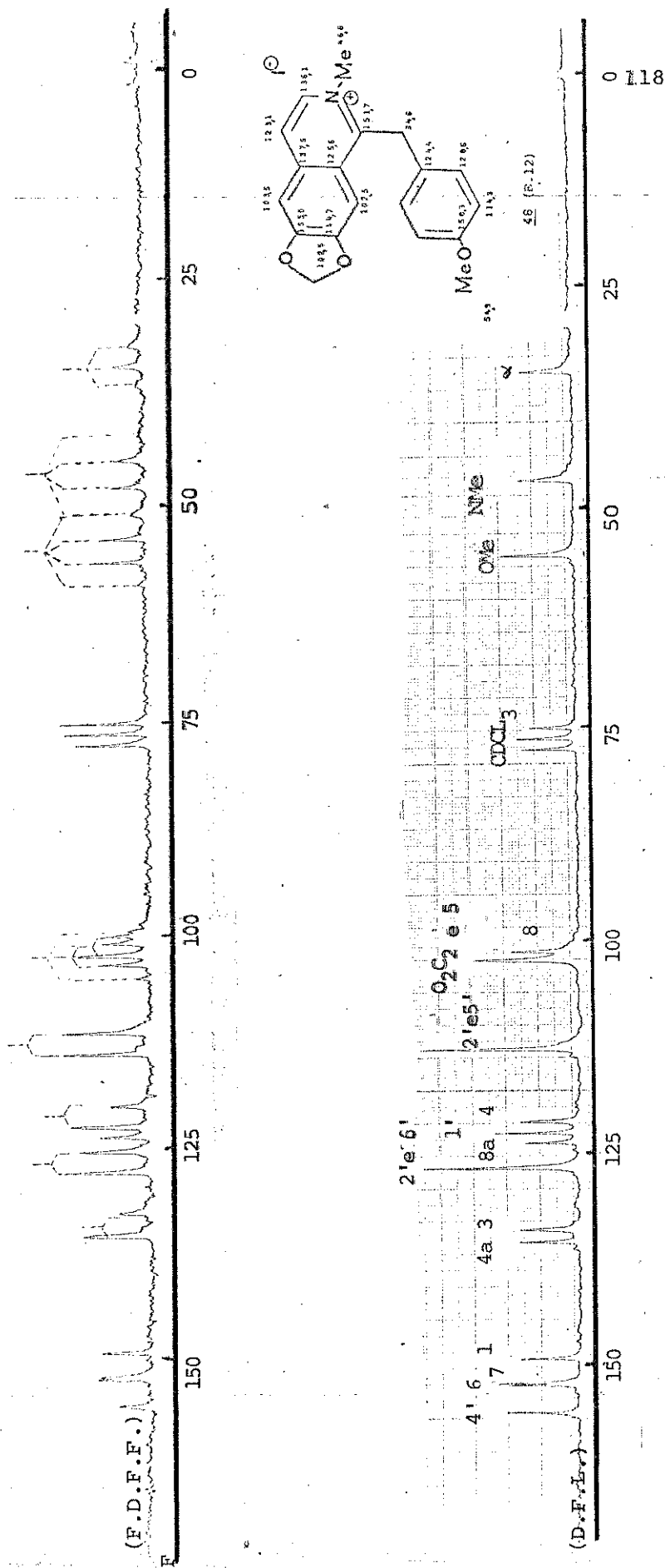


(D.A.)

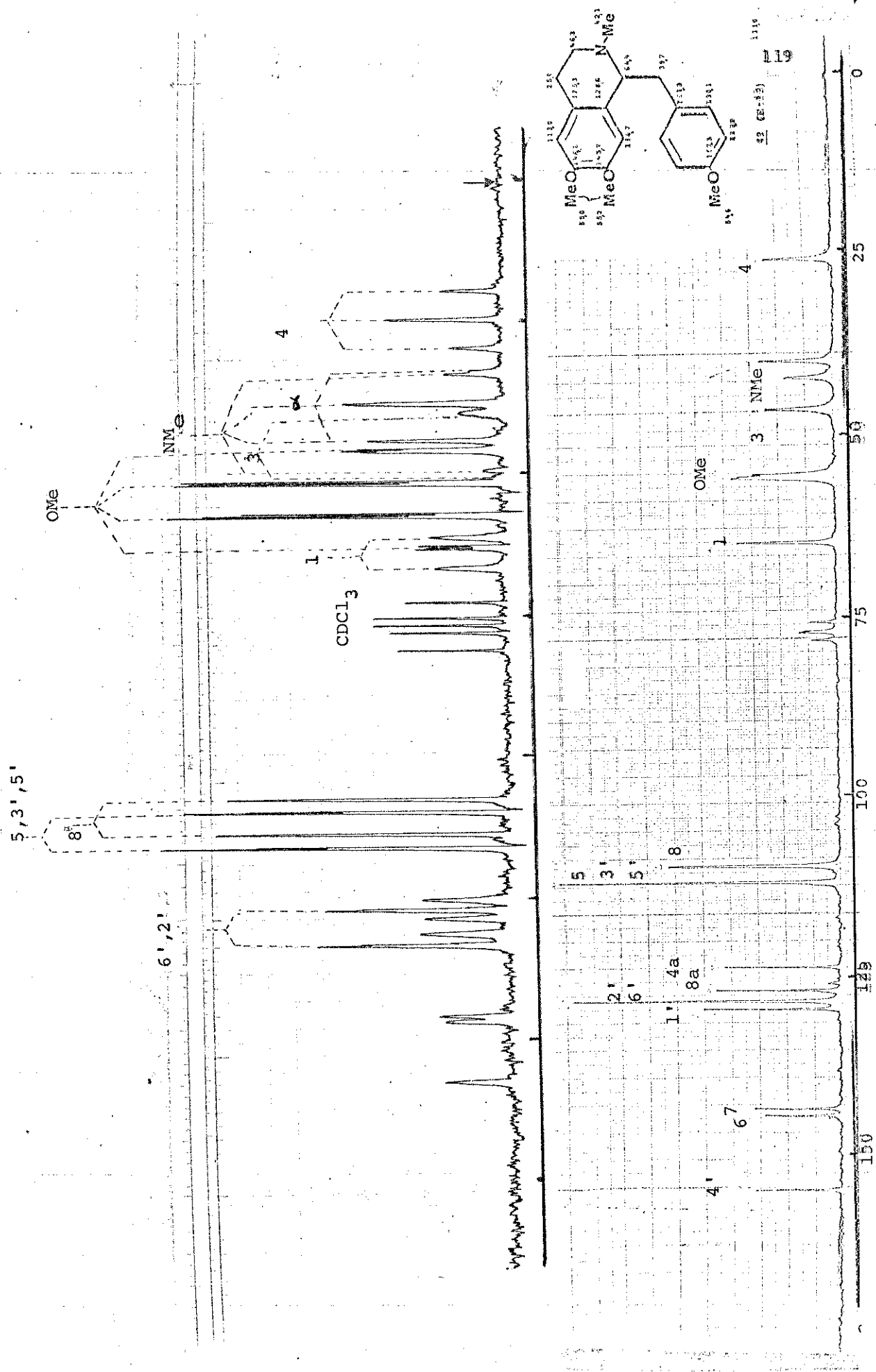
(D.F.L.)



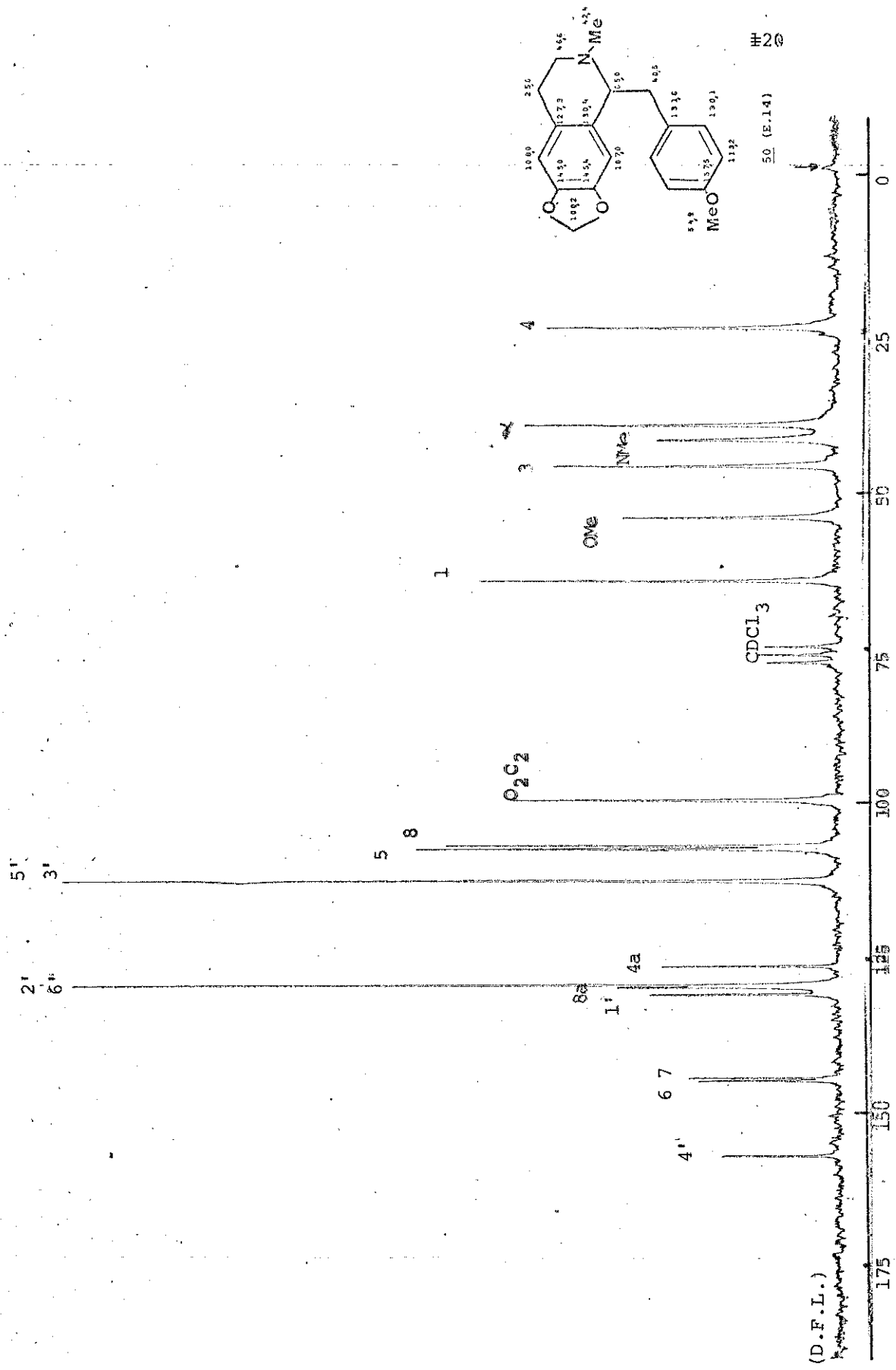
(E.11) ESPECTRO D¹³C DO IODETO DE N-METIL-1-(p-METOXIBENZIL) 6,7-DIMETOXIISOQUINOLINIO



(E.12) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO IODETO DE N-METIL-1-(p-METOXIBENIL) 6,7-METILENODIOXIISOQUINOLINIO 48

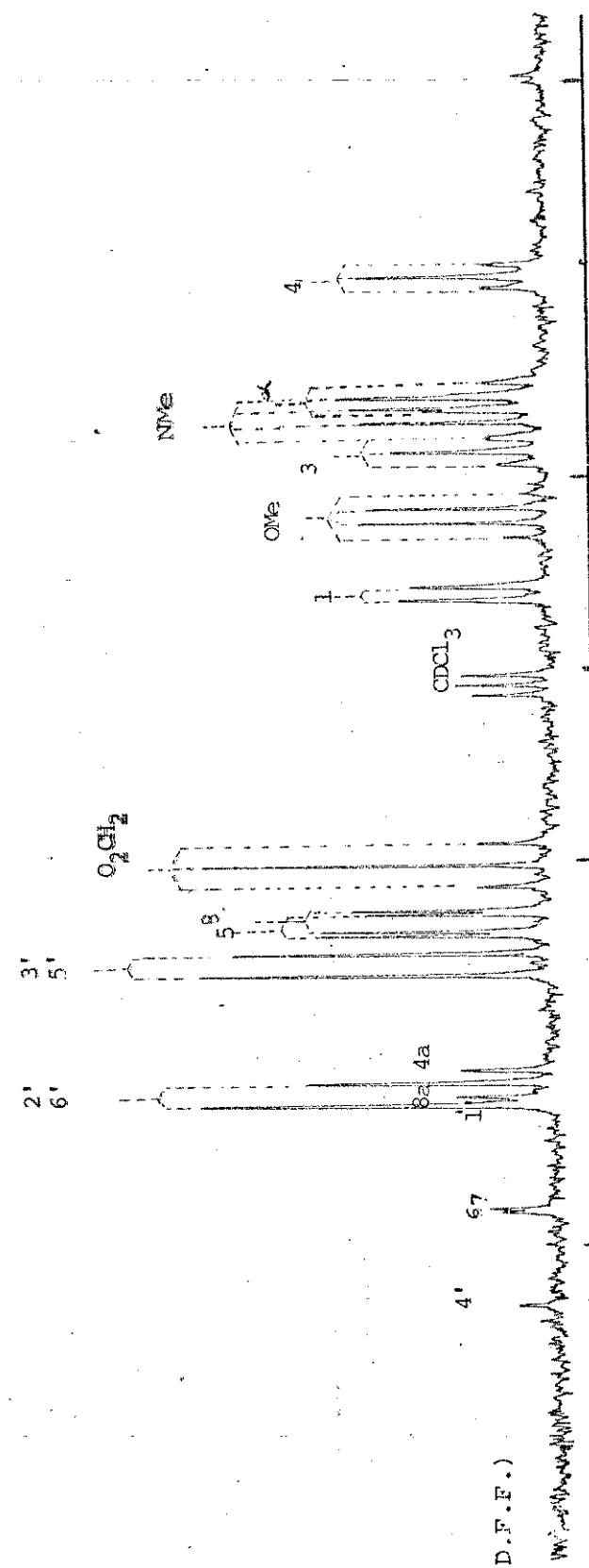


(E.13) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA 1-(p-METOXIBENZIL)-6,7-DIMETOXTETRAHIDROISOQUINOLINA 49



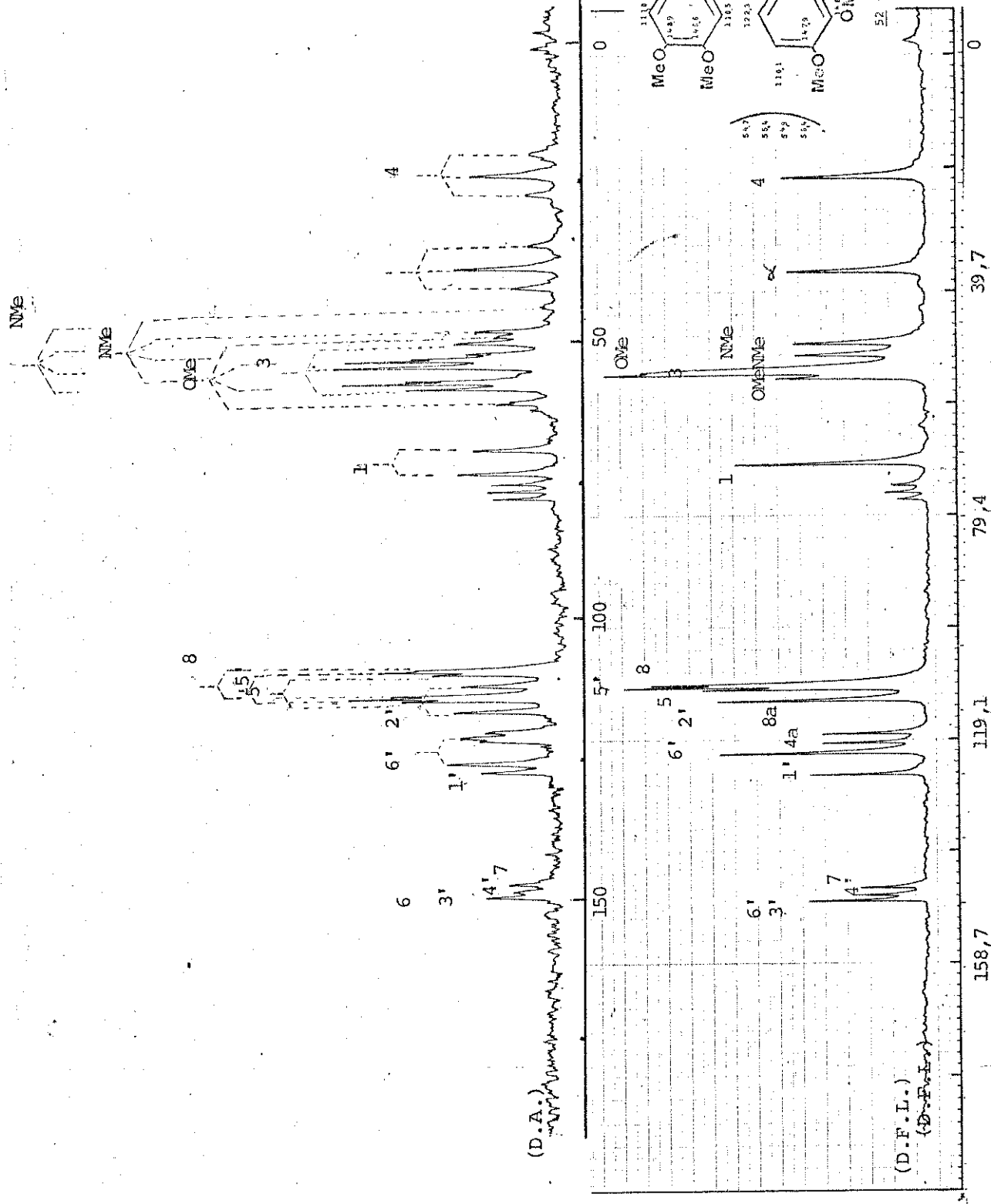
(D.F.L.)

(E.1.4) ESPECTRO DE RMN ¹³C DA 1-(p-METOXIBENIL)-6,7-METILENODIOXITETRAHIDROISOQUINOLINA 50



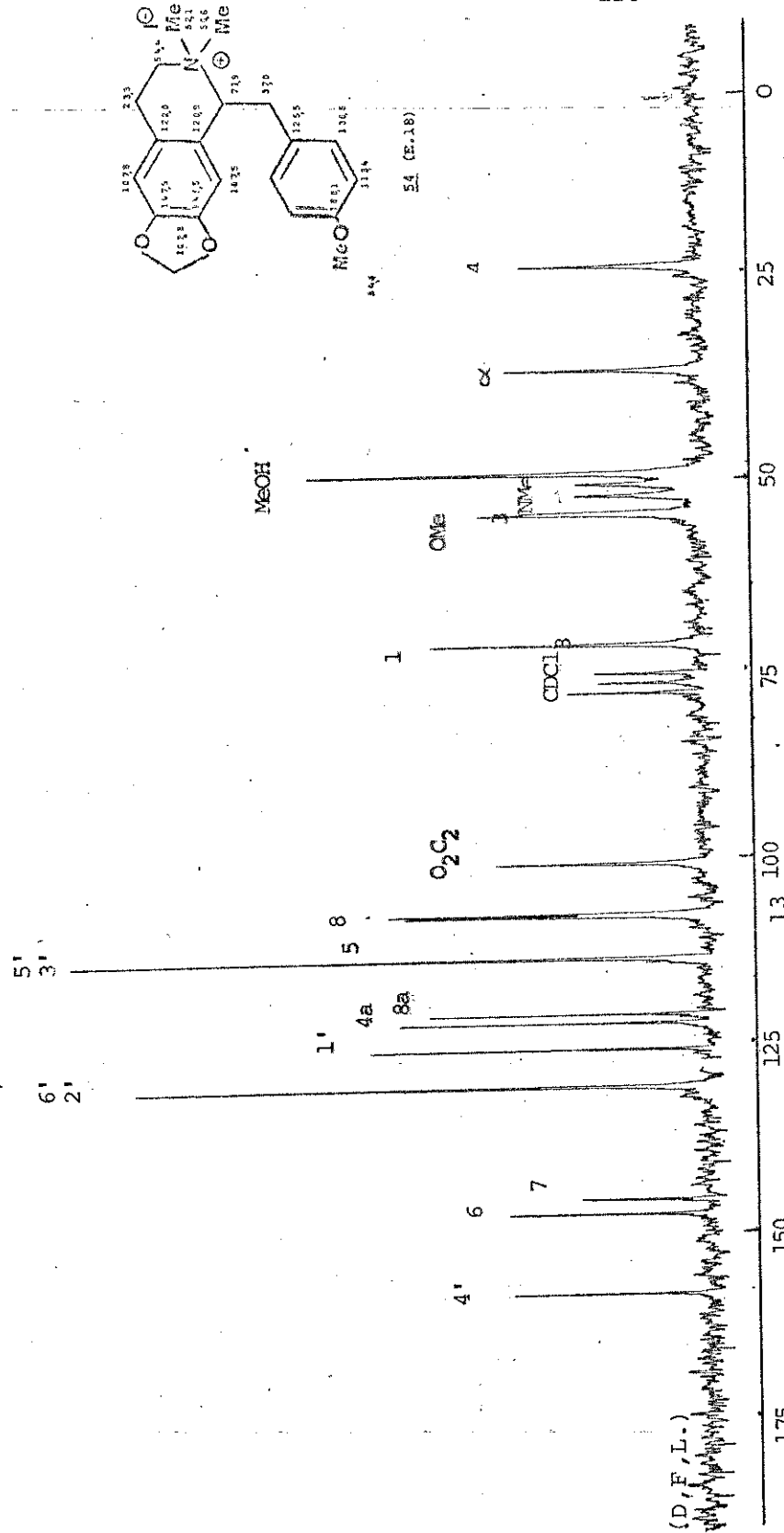
(F.D.F.F.)

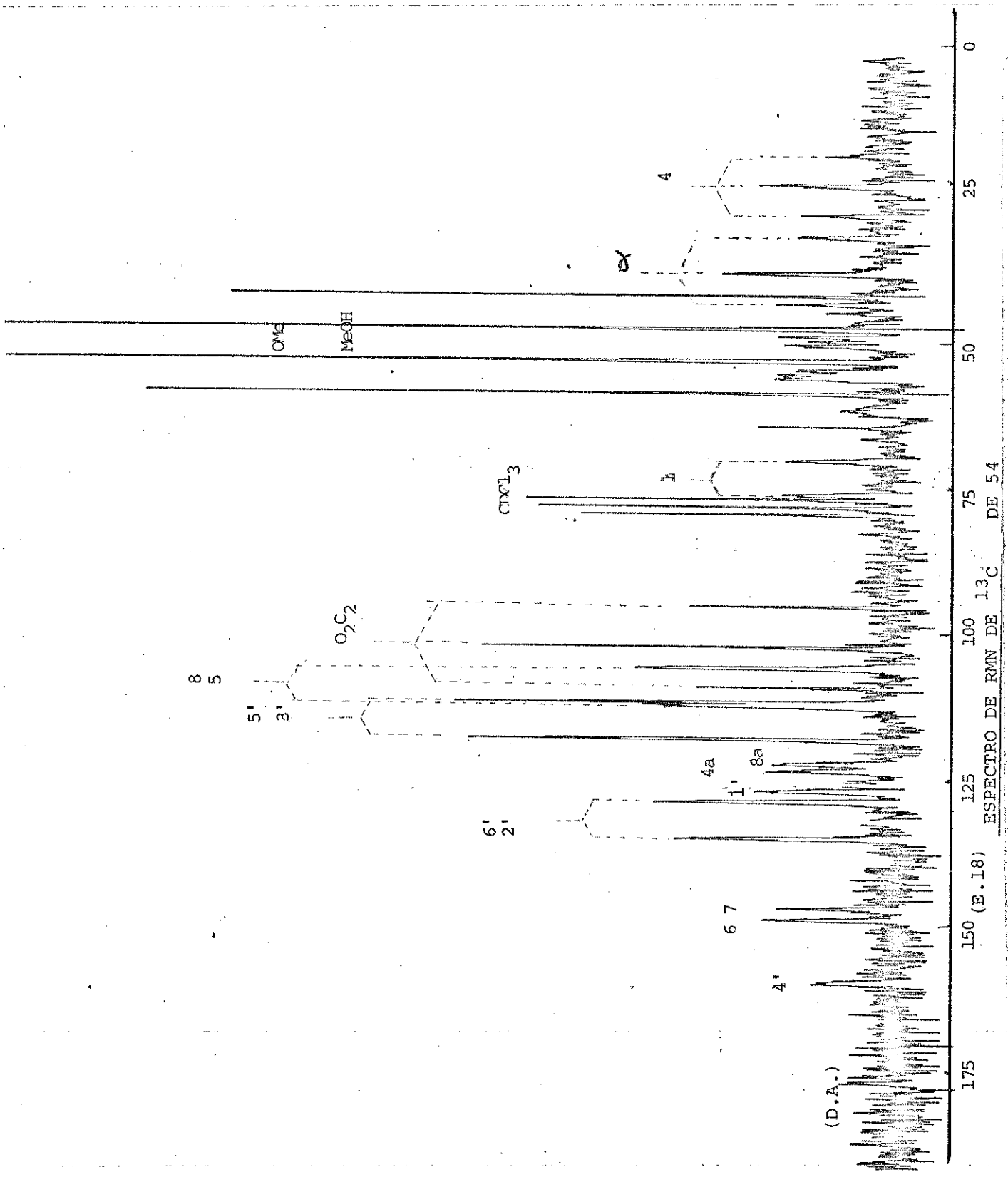
175 (E.14) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA 1-(p-METOXIBENZIL)-6,7-METILENODIOXITETRAHIDROISOQUINOLINA 50

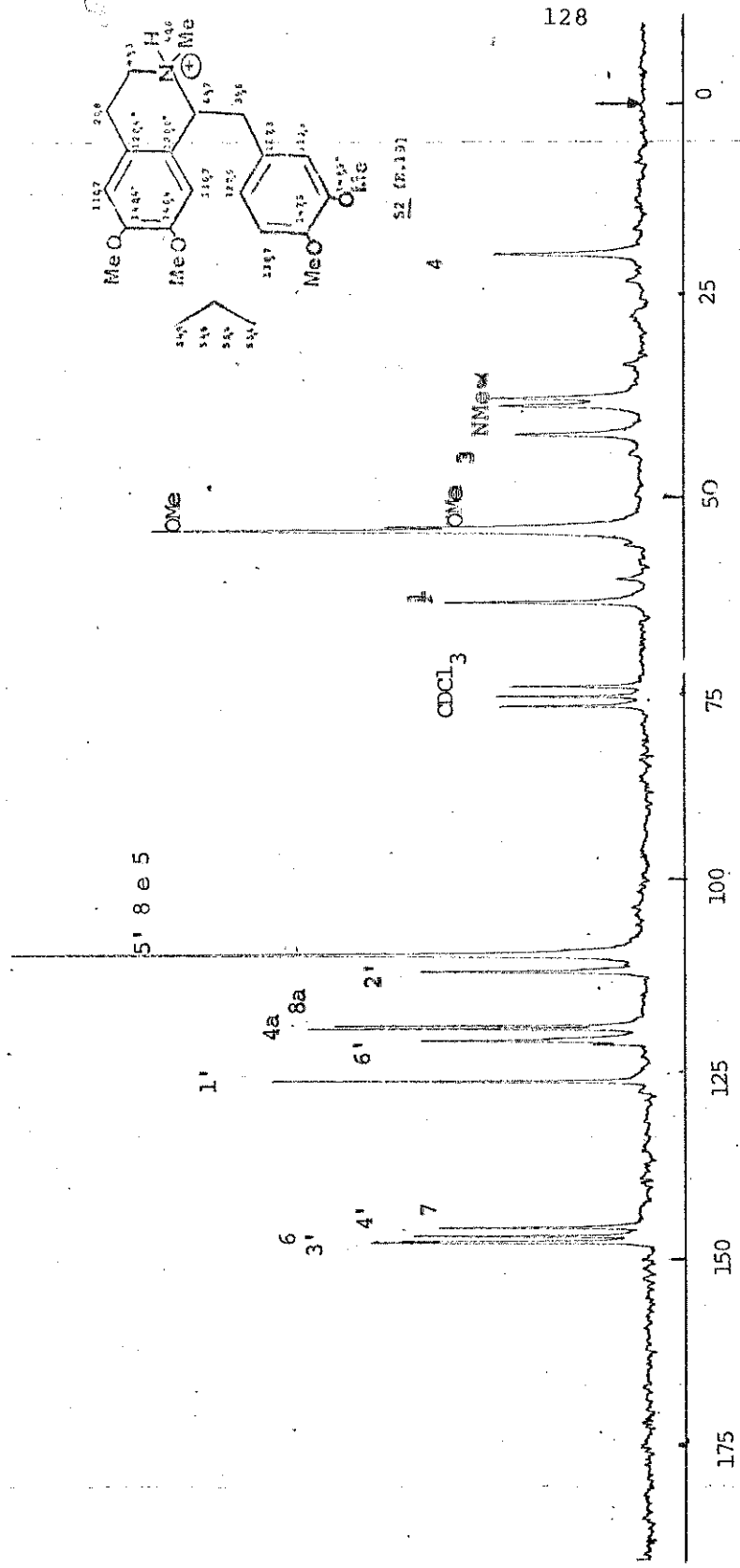


(E.16) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO IODETO DE N-METILAUDANOSINA 52

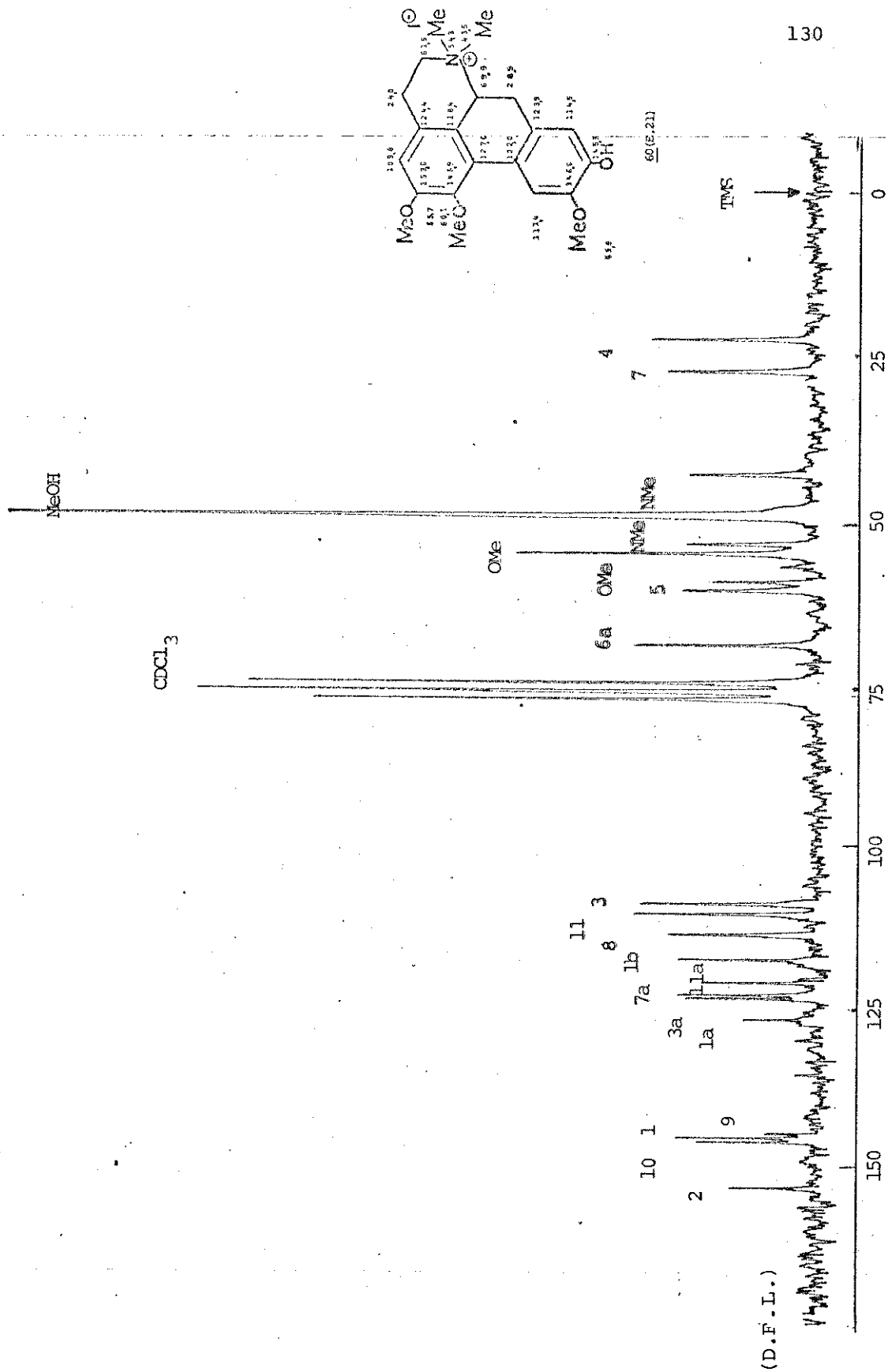
REPRODUÇÃO FOTOGRAFADA



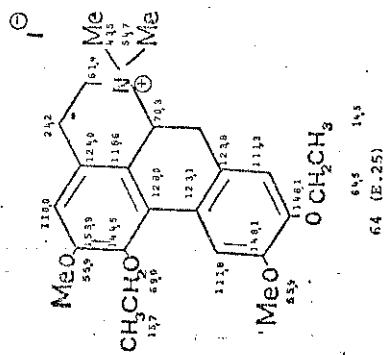




(E.19) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO CLORIDRATO DE LAUDANOSINA 56

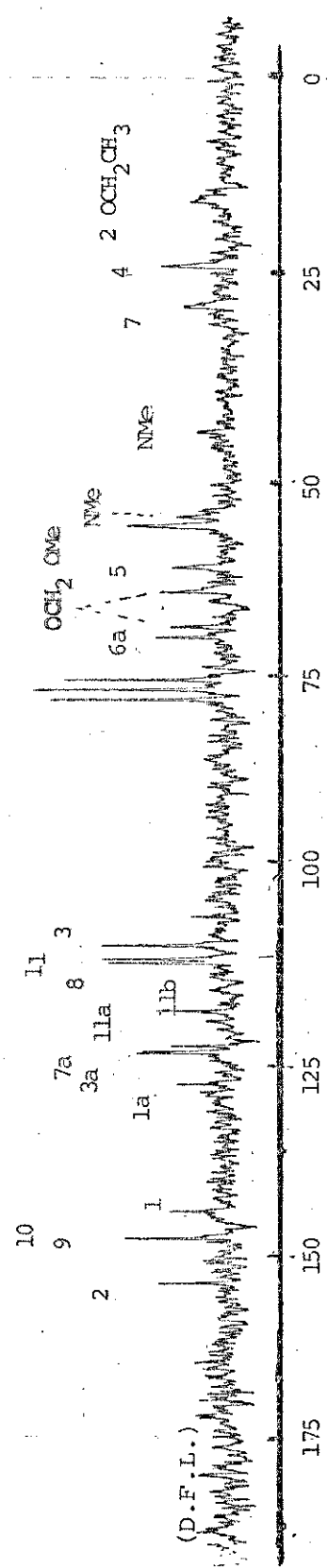


(E.21) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO IODETO DE XANTOPLANINA 6.0



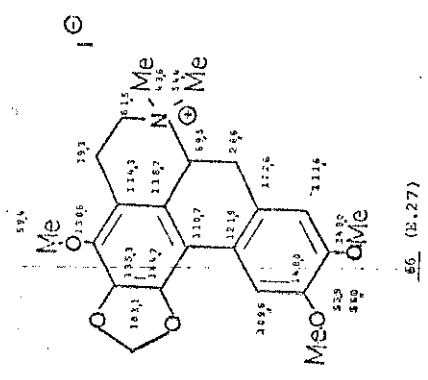
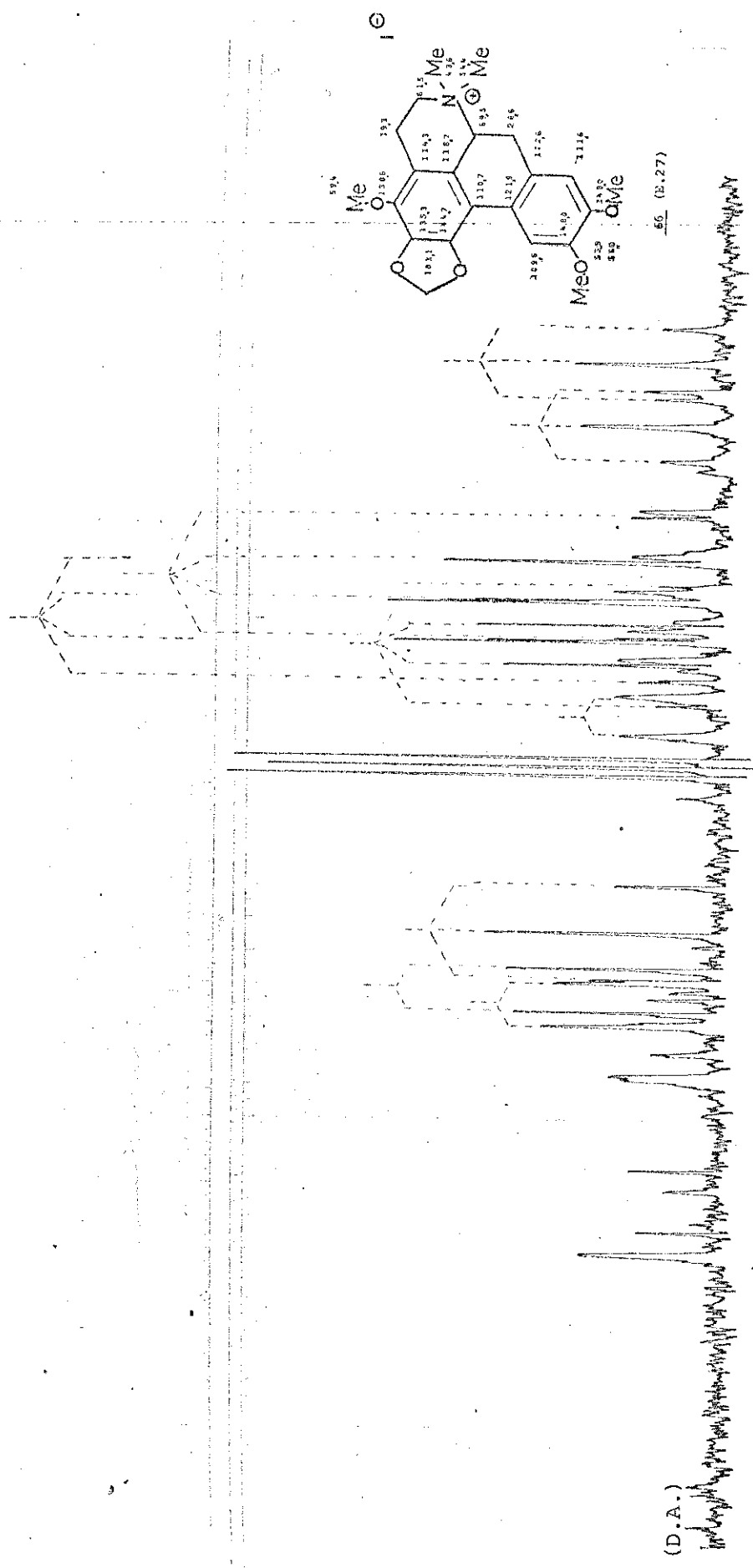
64 (E.25)

(D.A.)



(D.F.L.)

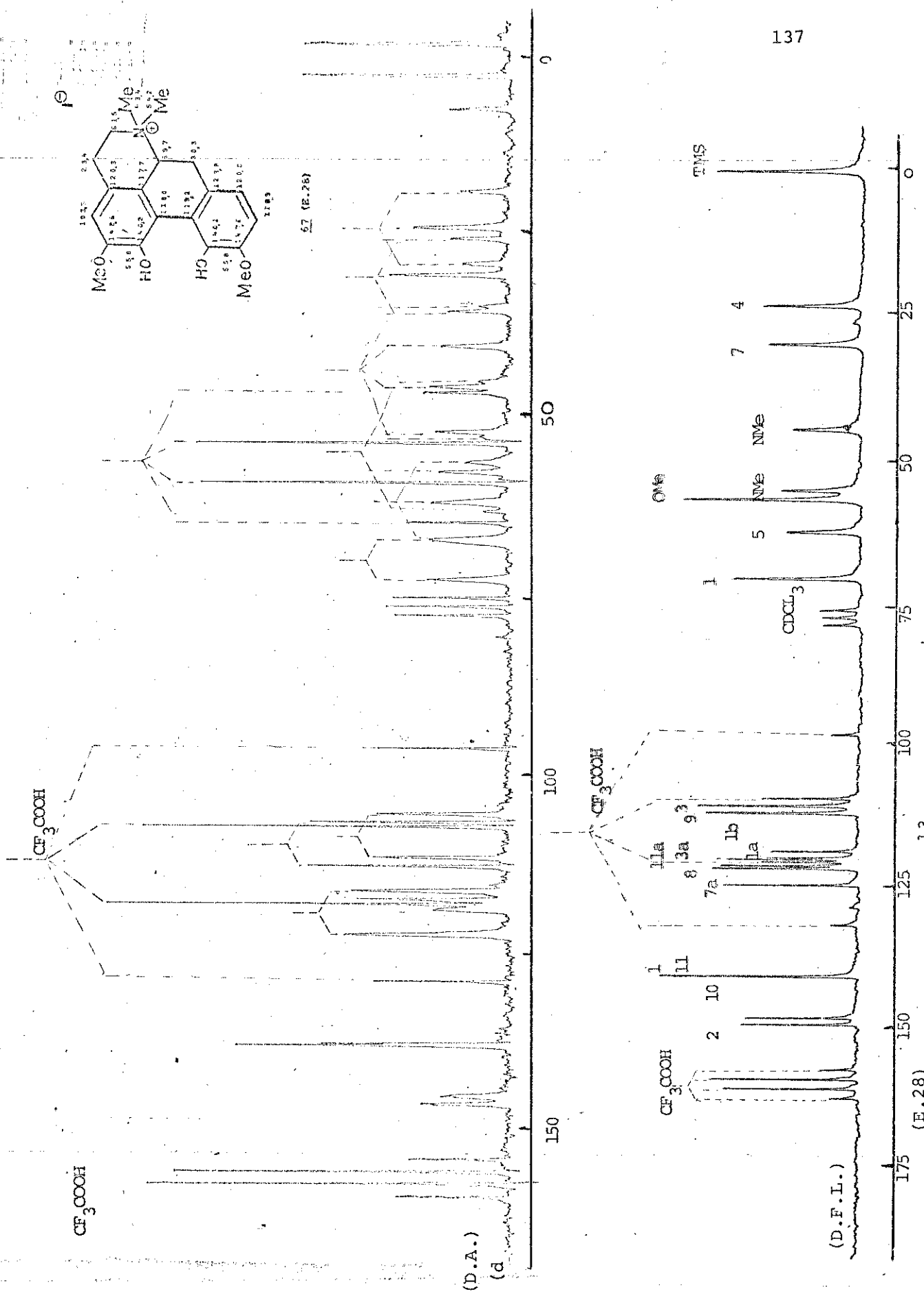
(E.25) ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO IODETO DE O,O'-DIETILLAURIFOLINA 64



(D.A.)

(D.F.L.)

(E.27) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO IODETO DE N-METILCOCOTEINA 66

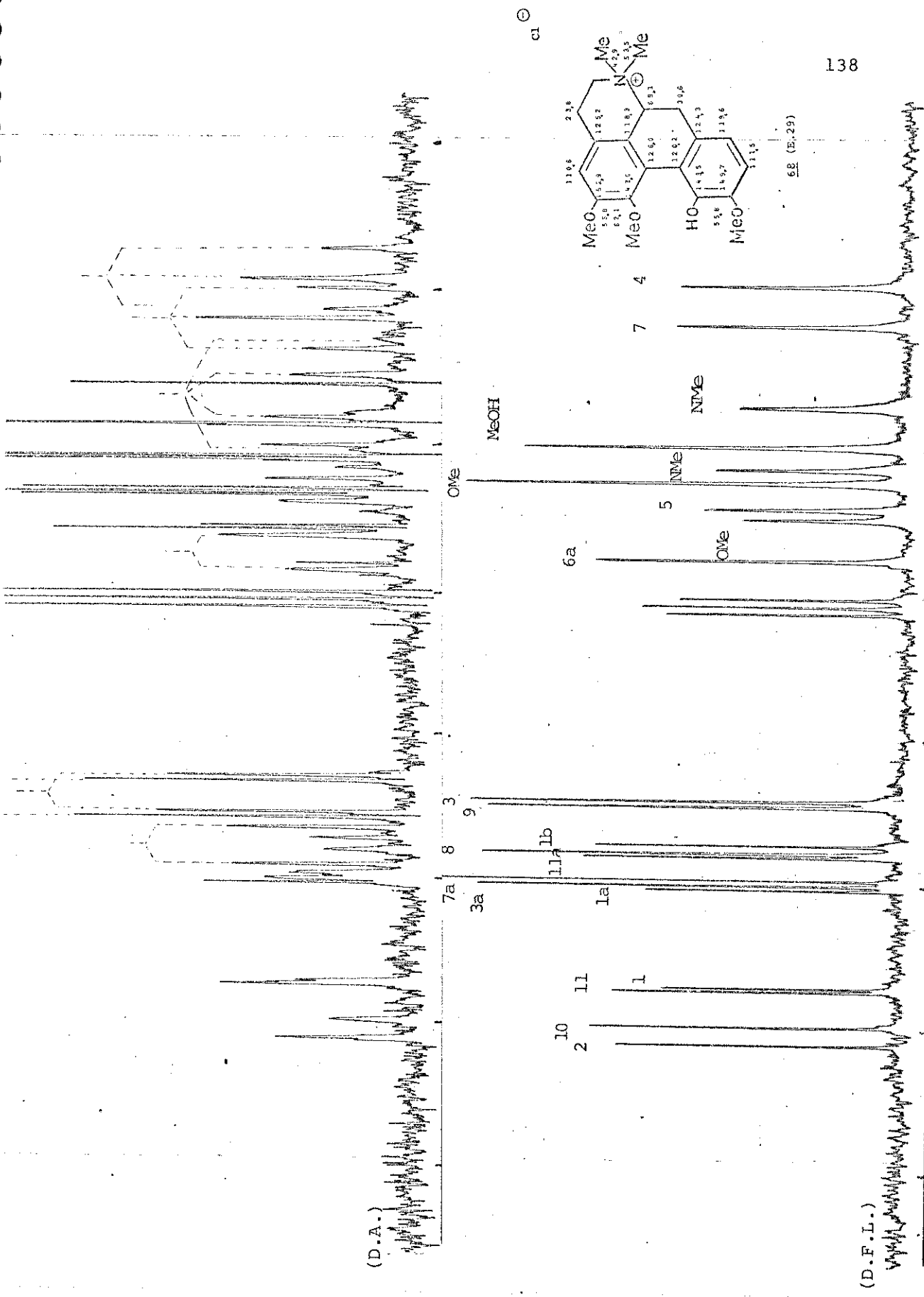


137

(D.A.)
(d)

(D.F.L.)

(E.28) ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DO IODETO DE MAGNOFLORINA 67

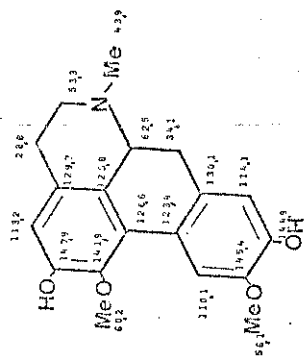


138

(E.29) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DO CLORETO DE N-METILISOCORIDINA 68

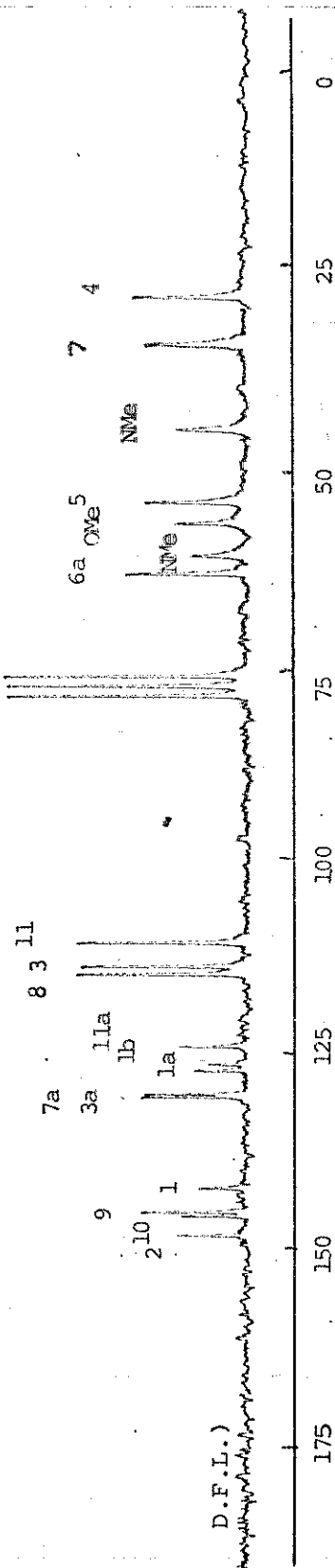
(D.A.)

(D.F.L.)



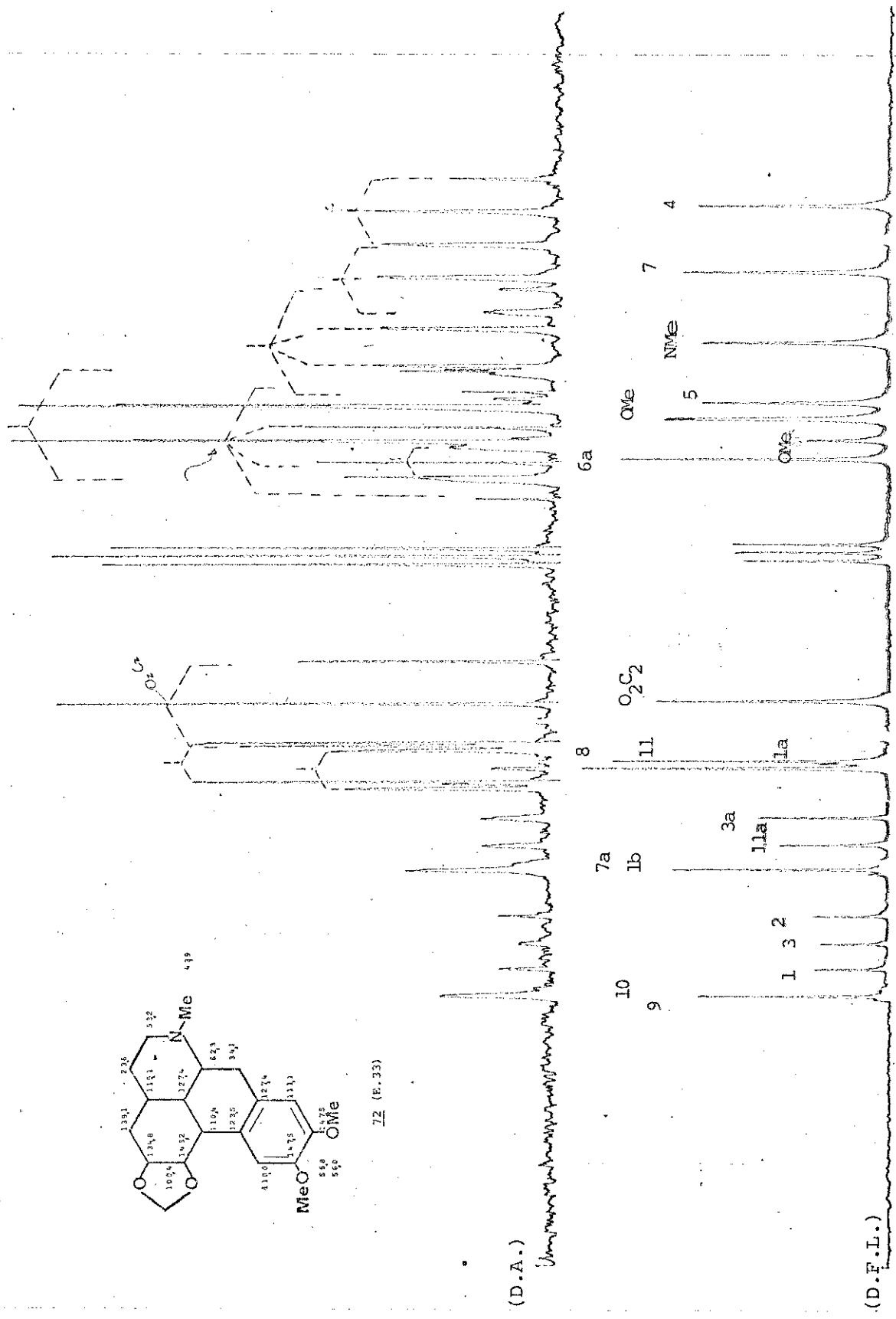
71 (E.32)

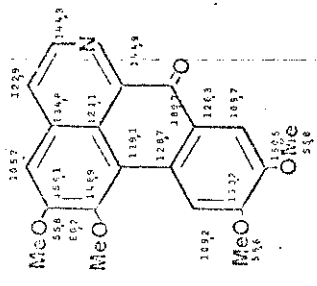
(D.A.)



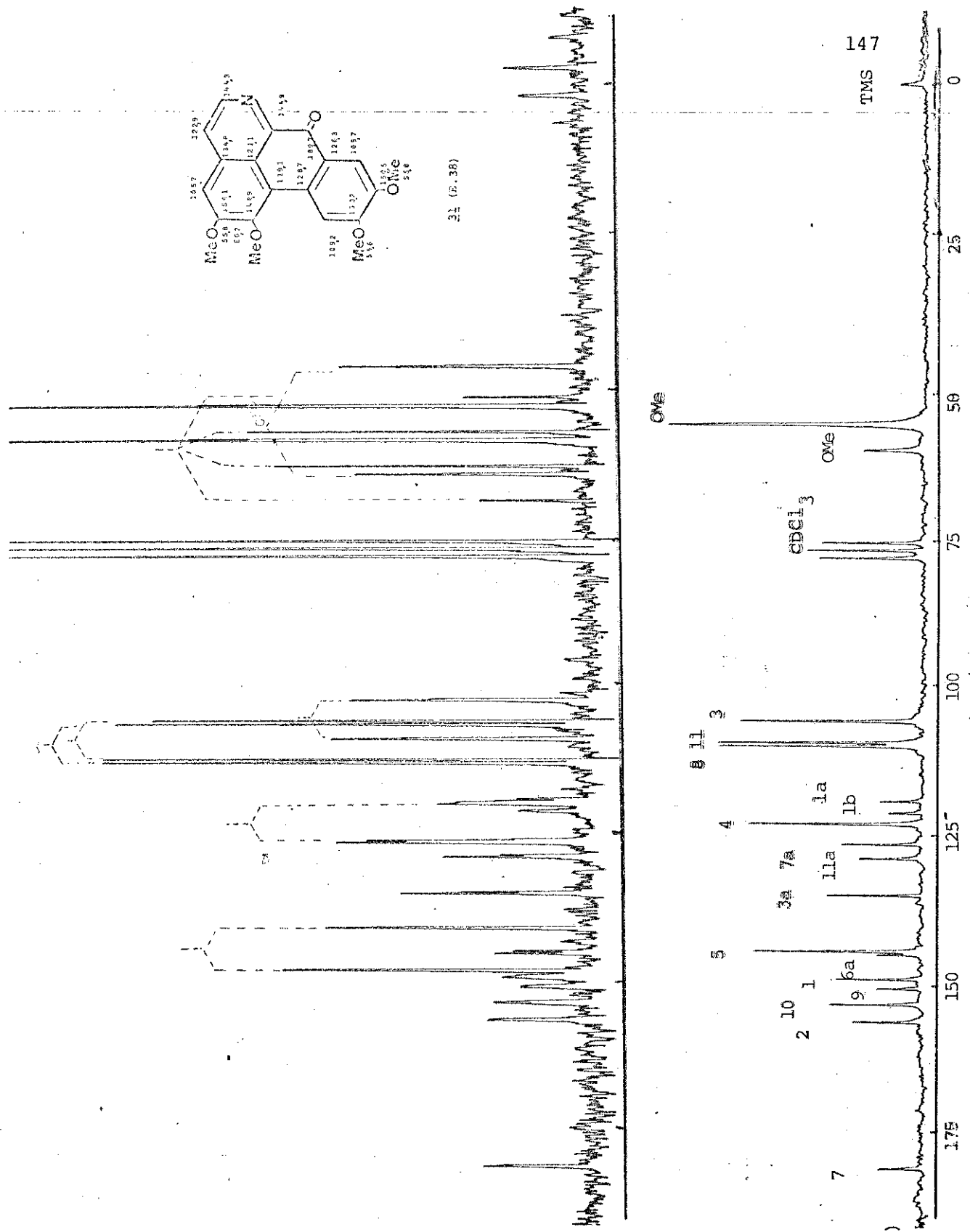
D.F.L.)

(E.32) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA BOLDINA 71





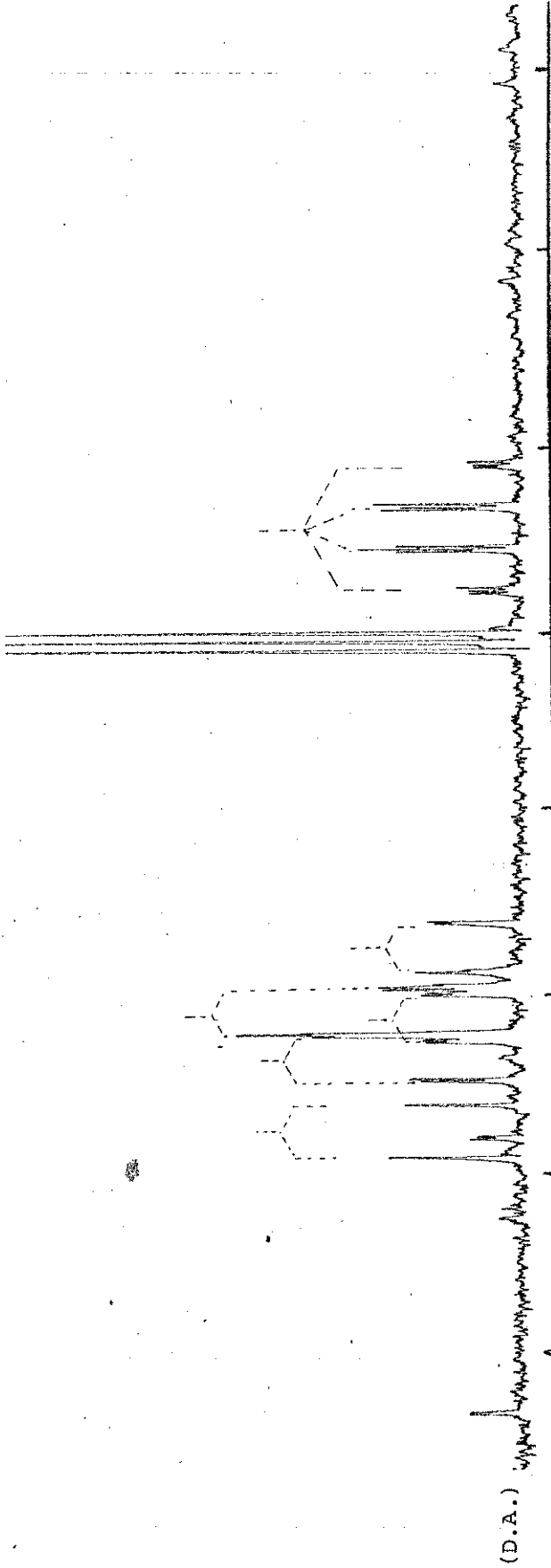
31 (E.38)



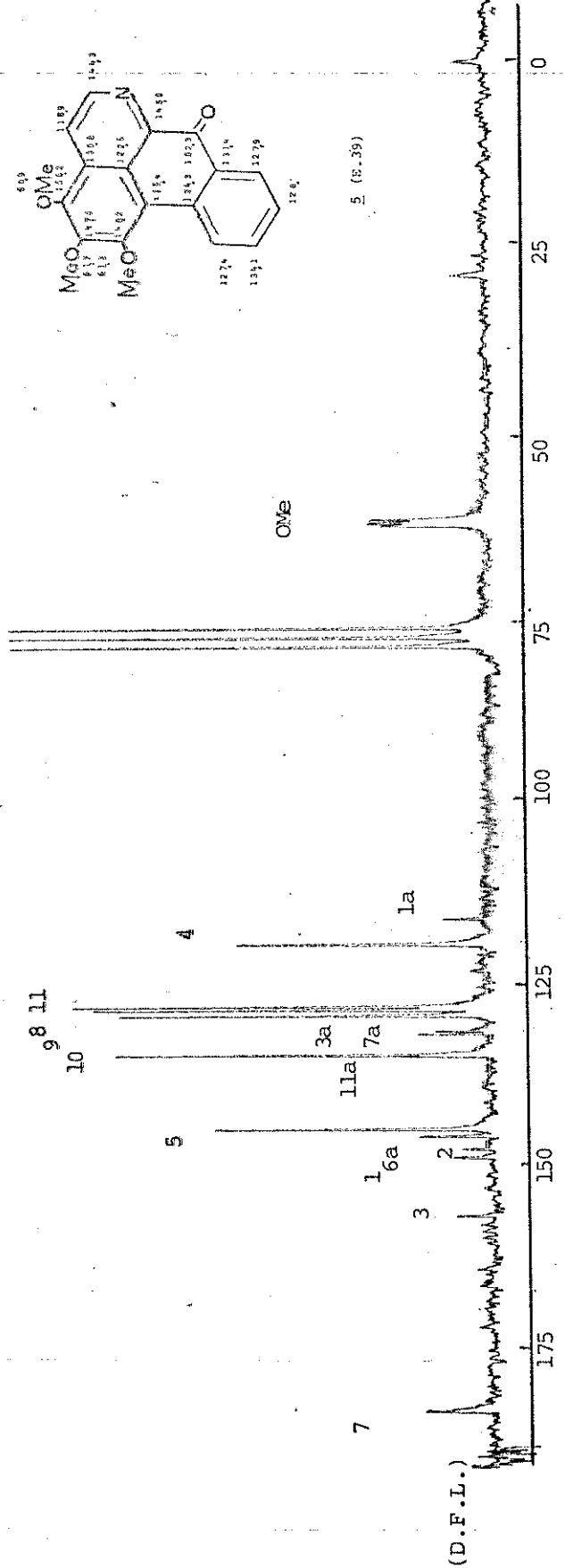
(D.A.)

(D.F.L.)

(E.38) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA OXOGLAUCINA 31



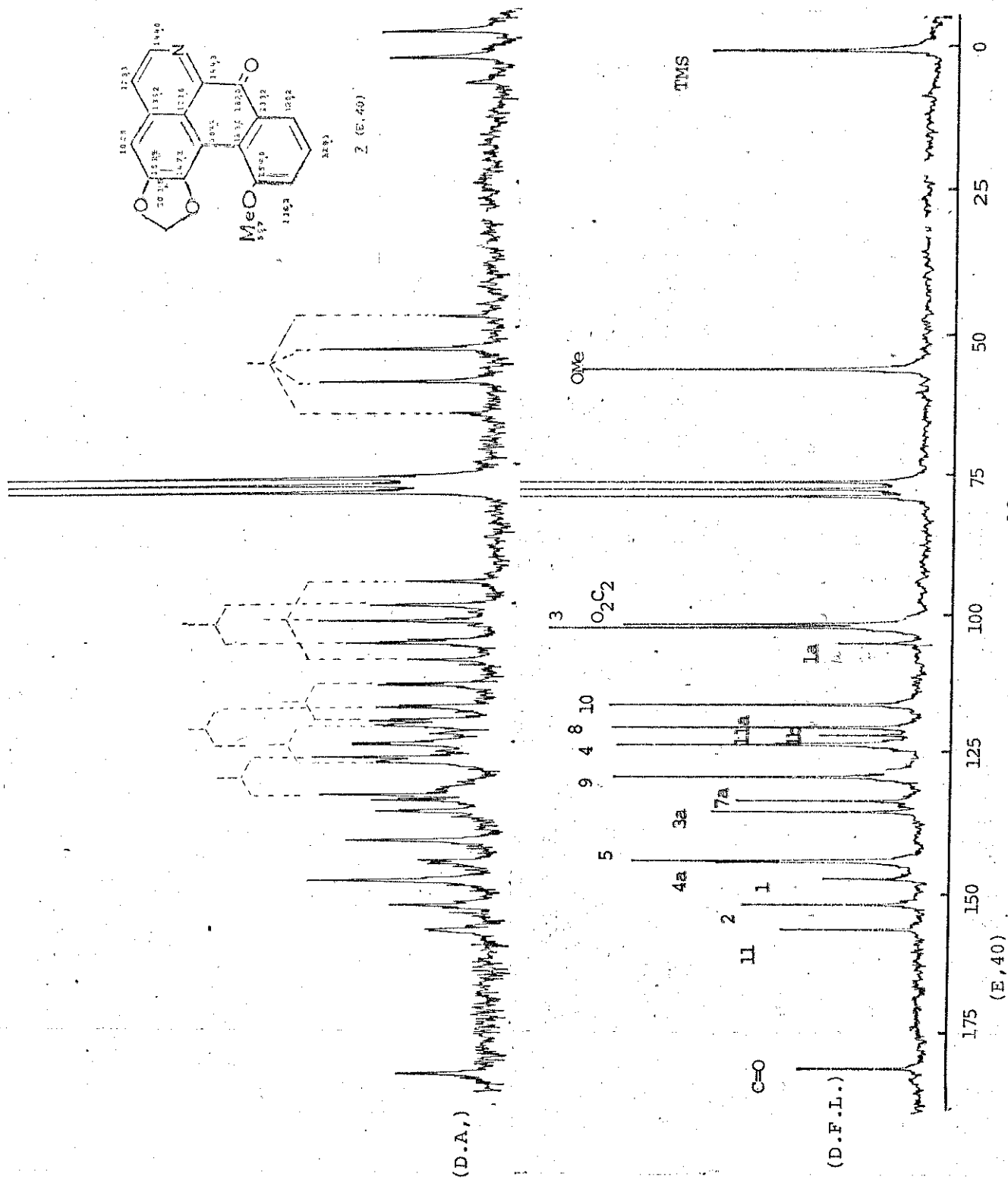
(D.A.)



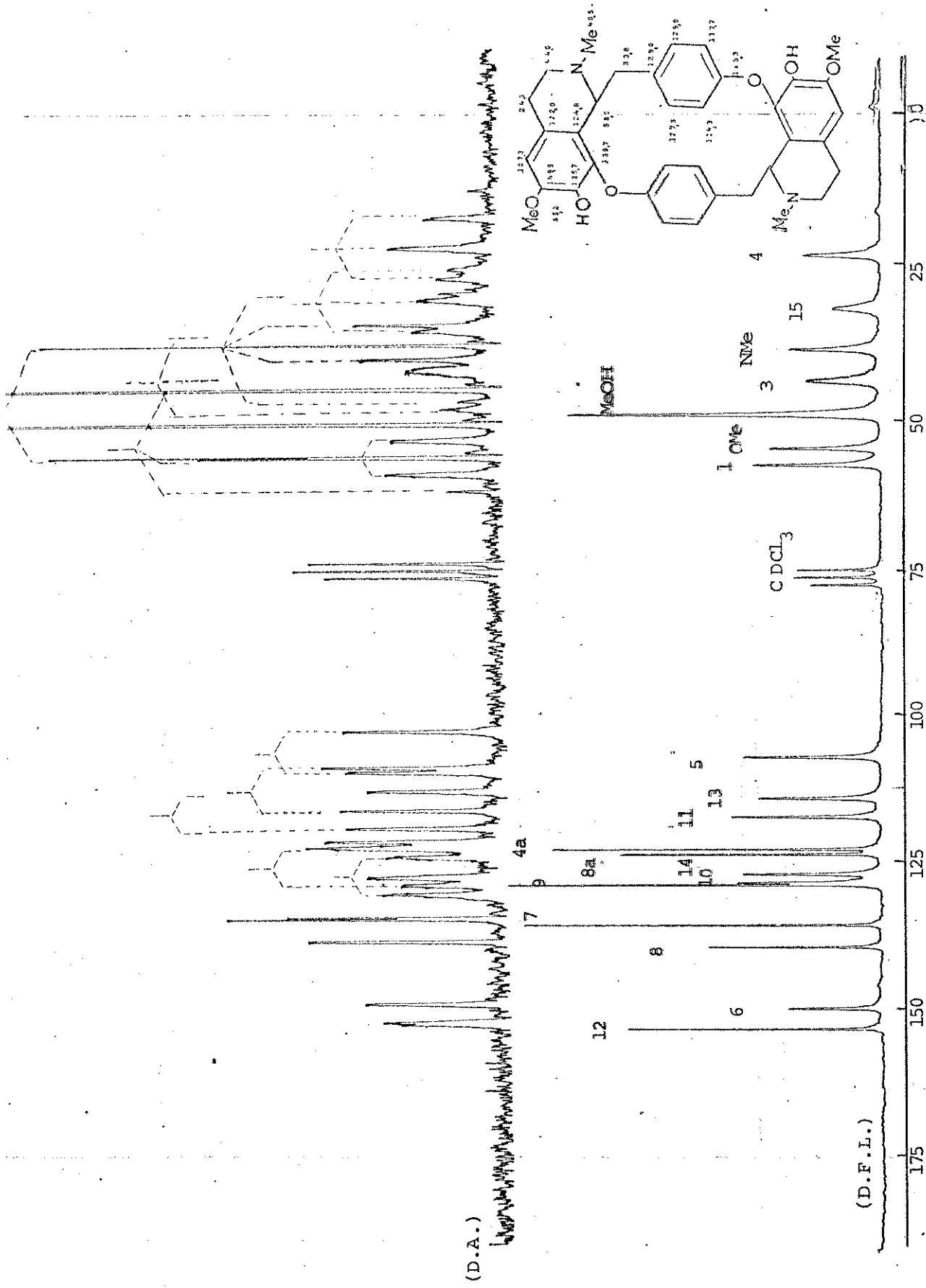
(D.F.L.)

(E.39) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA O-METILMOSCATOLINA 5

(E.39)



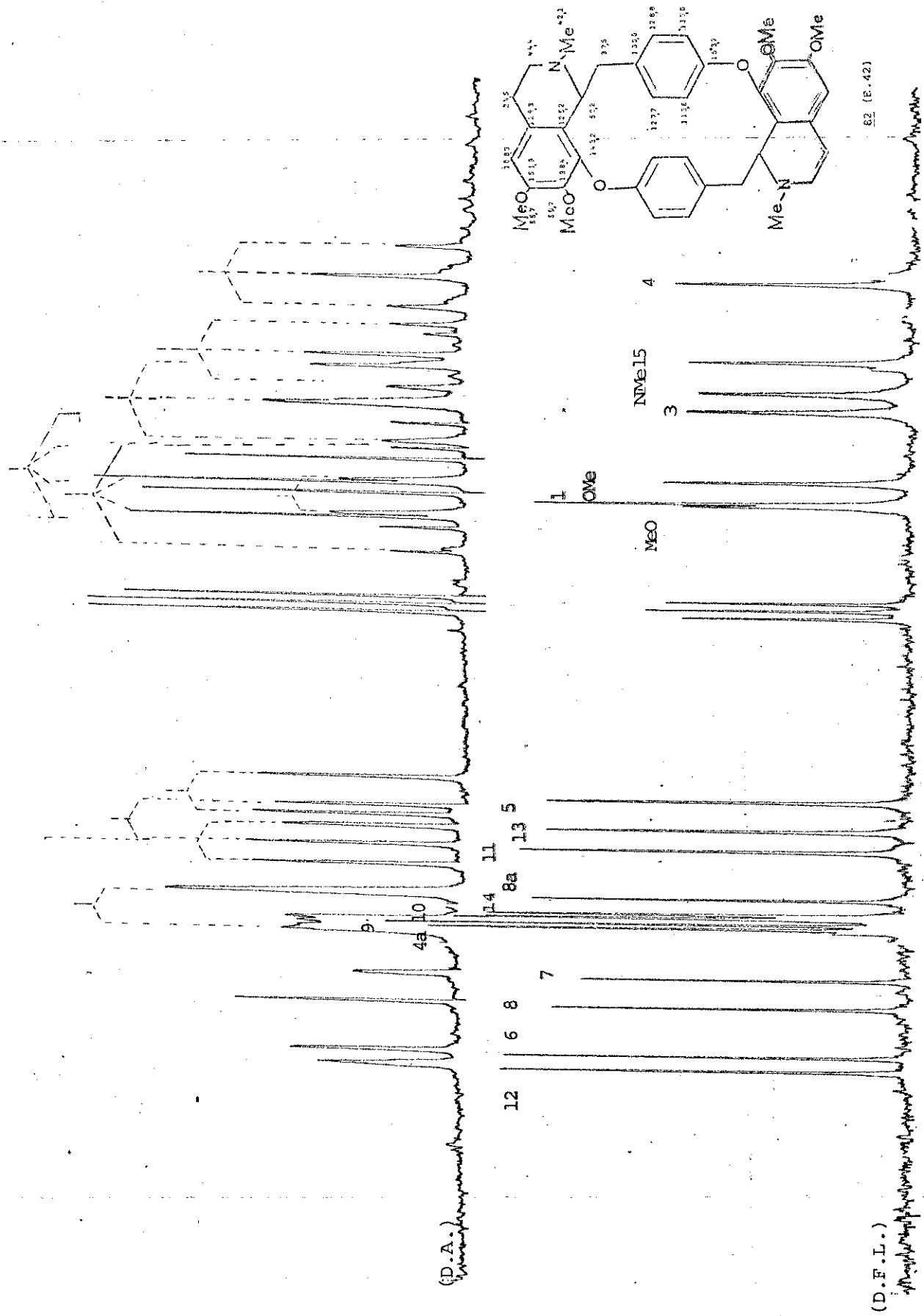
(E,40) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA OXO-O-METILPUCATEINA 7



(D.A.)

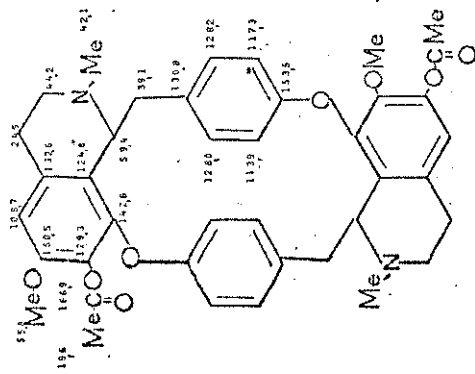
(D.F.L.)

(E.41) ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA ISÓCONDENDRINA 81

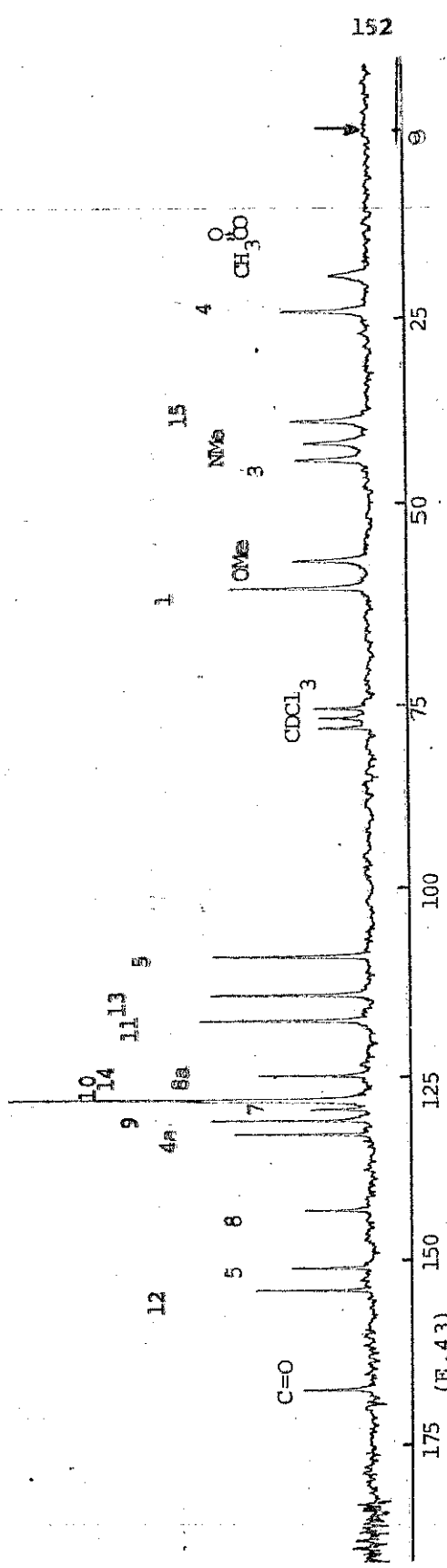
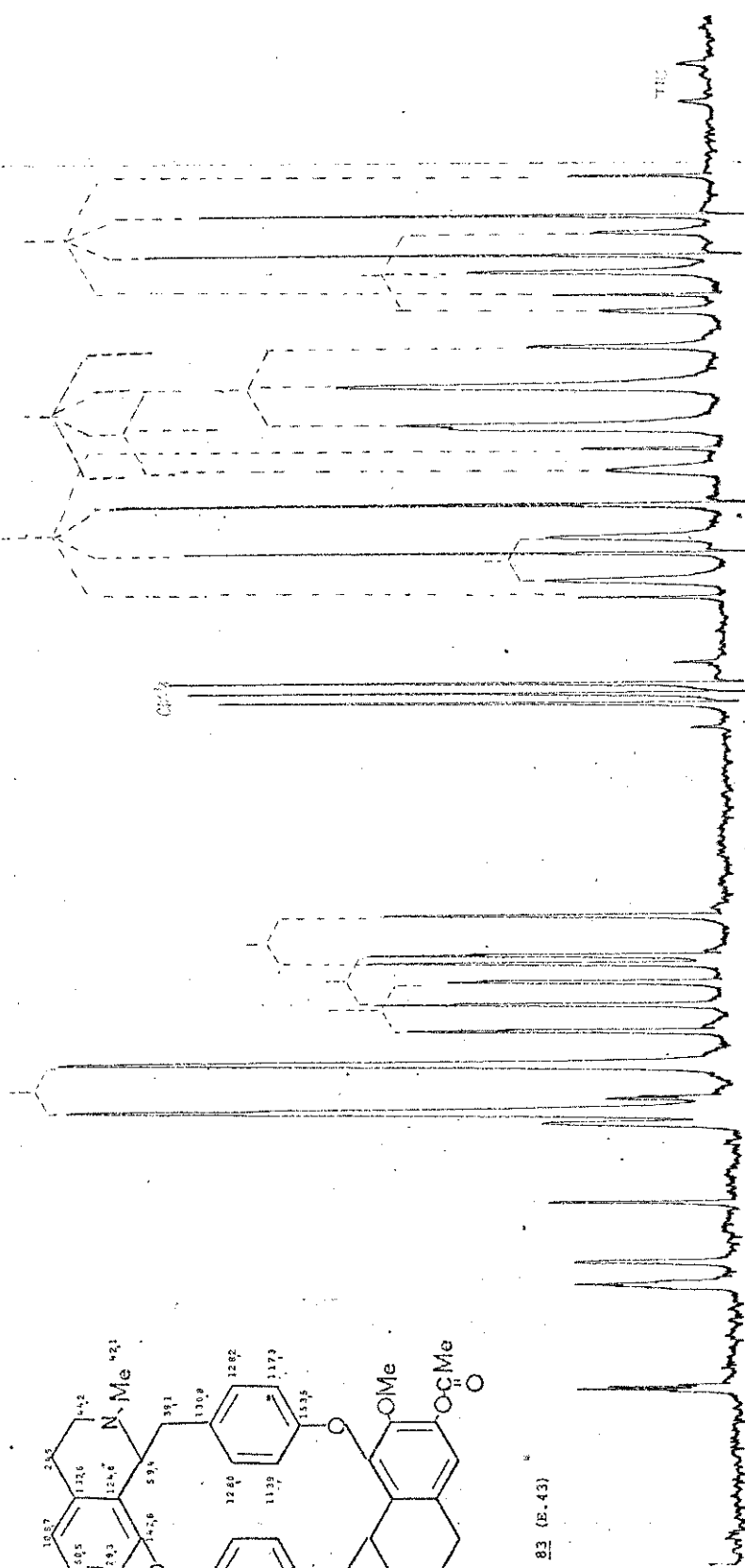


175 150 125 100 75 50 25 0

(E.42) ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DA O,O-DIMETILISOCODONDENDRINA 82



83 (E.43)



(E.43) ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DA O,O-DIACETILISCONDENDRINA 83