

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Exatas

Departamento de Química

Nilton Gonçalves da Cruz

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DOS ALCALOIDES TETRA-
HIDROQUINOLÍNICOS (S)- e (R)-GALIFEÍNA, (S)-CUSPAREÍNA, (S)-GALIPININA
E (S)-ANGUSTUREÍNA**

Belo Horizonte

2022

Nilton Gonçalves da Cruz

**SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DOS ALCALOIDES TETRA-
HIDROQUINOLÍNICOS (S)- e (R)-GALIFEÍNA, (S)-CUSPAREÍNA, (S)-GALIPININA
E (S)-ANGUSTUREÍNA**

Dissertação apresentada ao
Departamento de Química do Instituto de
Ciências Exatas da Universidade Federal
de Minas Gerais, como requisito parcial
para a obtenção do grau de Mestre em
Química.

Orientador: Prof. Dr. Gaspar Diaz Muñoz
Coorientadora: Prof^a. Dra. Amanda Silva
de Miranda

Belo Horizonte

2022

Ficha Catalográfica

C887s Cruz, Nilton Gonçalves da.
2022 Síntese estereosseletiva dos alcaloides tetra-
D hidroquinolínicos (*S*)- e (*R*)-galipeína, (*S*)-cuspareína,
(*S*)-galipinina e (*S*)-angustureína [manuscrito] / Nilton
Gonçalves da Cruz. 2022.
115 f.: il., gráfs., tabs.

Orientador: Gaspar Diaz Munõz.
Coorientadora: Amanda Silva de Miranda.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais - Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses. 2. Síntese orgânica -
Teses. 3. Alcalóides - Teses. 4. Antimaláricos - Teses.
5. Rutacea - Teses. 6. Olefinas - Teses. 7. Hidrólise
- Teses. 8. Compostos bioativos - Teses I. Dias Munõz,
Gaspar, Orientador. II. Miranda, Amanda Silva de,
Coorientadora. III. Título.

CDU 043



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"Síntese Estereosseletiva dos Alcaloides Tetra-hidroquinolínicos (S)- e (R)-galipeína, (S)-cuspareína, (S)-galipinina e (S)-angustureína"

Nilton Gonçalves da Cruz

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Gaspar Diaz Muñoz - Orientador
UFMG

Profa. Amanda Silva de Miranda - Coorientadora
UFMG

Prof. André Luiz Meleiro Porto
USP

Profa. Henriete da Silva Vieira
UFMG

Belo Horizonte, 06 de abril de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **André Luiz Meleiro Porto, Usuário Externo**, em 11/04/2022, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gaspar Diaz Munoz, Professor do Magistério Superior**, em 11/04/2022, às 13:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Amanda Silva de Miranda, Professora do Magistério**



Superior, em 11/04/2022, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Henriete da Silva Vieira, Professora do Magistério Superior**, em 12/04/2022, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1377885** e o código CRC **2A61E8C6**.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Gaspar e à professora Amanda pelas orientações nessa jornada da minha formação.

Aos membros da banca por aceitarem participar do processo de avaliação.

Aos professores da UFJF e UFMG que ajudaram a ingressar no mestrado, principalmente Luiz Sodré (UFJF) e Fernanda Bombonato (UFJF).

Aos colegas de laboratório que se disponibilizaram a fazer as análises de RMN.

Ao Ezequias (Instituto René Rachou, Fiocruz-MG) pela cooperação.

A todos que contribuíram para a realização deste projeto e a todos que estiveram ao meu lado.

A CNPq e FAPEMIG pelo suporte financeiro.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Alcaloides são uma classe de compostos em que há um grande interesse em seus estudos por apresentarem atividade biológica. A *Galipea officinalis* Hancock é um arbusto encontrado na Venezuela e produz os alcaloides 1,2,3,4-tetra-hidroquinolínicos (THQs) angustureína, cuspareína, galipinina e galipeína, também conhecidos como alcaloides de Hancock. Estes compostos apresentaram atividade antimalárica em testes biológicos *in vitro*. Desde finais dos anos de 1990 vêm sendo publicadas sínteses enantiosseletivas desses alcaloides através de várias rotas sintéticas, sendo, apenas três dessas, com protocolos envolvendo resolução cinética enzimática. Neste trabalho foi possível a síntese enantiosseletiva dos alcaloides de Hancock, a partir da esterificação e redução do ácido quinaldínico, envolvendo uma resolução cinética enzimática do α -amino éster formado, gerando os intermediários-chave quirais da rota, e uma reação de olefinação de Wittig seguida de hidrogenação. Na etapa de resolução cinética enzimática, empregamos uma reação de hidrólise catalisada por lipase B de *Candida antartica* imobilizada comercial e obtivemos o intermediário-chave (*R*)- α -amino éster e o (*S*)-ácido carboxílico. O (*S*)- α amino éster foi preparado após a esterificação do (*S*)-ácido carboxílico produzido na hidrólise. Os (*R*)- α -amino éster e (*S*)- α amino éster foram produzidos com 94% e 71% de excesso enantiomérico e 40% e 22% de rendimento, respectivamente. Os alcaloides (*S*)-angustureína, (*S*)-cuspareína, (*S*)-galipinina e (*R*)- e (*S*)-galipeína foram sintetizados com 80, 74, 67, 57 e 72% de excesso enantiomérico e 37, 34, 34, 32 e 34% de rendimento global, respectivamente. A diminuição do ee nos produtos finais sugere que houve processo de racemização parcial em alguma(s) etapa(s) da rota sintética.

Palavras-chave: Alcaloides 1,2,3,4-tetra-hidroquinolínicos. Lipase B de *Candida antartica*. Alcaloides de Hancock. Reação de Wittig. Resolução cinética enzimática.

ABSTRACT

Alkaloids are a class of compounds in which there is great interest in their studies because they have biological activity. *Galipea officinalis* Hancock is a shrub found in Venezuela and produces 1,2,3,4-tetrahydroquinoline alkaloids (THQs) angustureine, cuspareine, galipinine and galipeine, also known as Hancock alkaloids. These compounds were showed to present antimalarial activity *in vitro*. Enantioselective synthesis of these alkaloids through varied synthetic routes have been published, only three of them with protocols involving enzymatic kinetic resolution. In this work, the enantioselective synthesis of Hancock alkaloids was performed through esterification and reduction of quinaldinic acid, followed by enzymatic kinetic resolution of the formed alpha-amino and then a Wittig reactions followed by hydrogenation. In the enzymatic resolution step, we used a hydrolysis reaction catalyzed by commercial immobilized *Candida antarctica* lipase B and obtained the intermediate (*R*)- α -amino ester and the corresponding (*S*)-carboxylic acid. The (*S*)- α amino ester was prepared through the esterification of the (*S*)-carboxylic acid produced in the hydrolysis. The (*R*)- α -amino ester and (*S*)- α -amino ester were produced with 94% and 71.4% enantiomeric excess and 40% and 22% yield, respectively. The alkaloids (*S*)-angustureine, (*S*)-cuspareine, (*S*)-galipinine and (*R*)- and (*S*)-galipeine were synthesized with 80, 74, 67, 57 and 72% enantiomeric excess and 37, 34, 34, 32 and 34% overall yield, respectively. The decrease of the ee of the final products in comparison to the ee of the chiral intermediates corroborates with a racemization process.

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinoline alkaloids. *Candida antarctica* lipase B. Hancock alkaloids. Wittig reaction. Enzymatic kinetic resolution.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplos de algumas classes de alcaloides.	16
Figura 2 – Estruturas químicas dos núcleos de alcaloides indol, quinolina, isoquinolina, imidazol e tropano.	16
Figura 3 – Estruturas químicas de alcaloides classificadas como verdadeiro, protoalcaloide e pseudoalcaloide.	17
Figura 4 – Estruturas químicas da (S)-galipinina, (S)-cuspareína, (S)-galipeína e (R)-angustureína (enantiômeros naturais mostrados).	18
Figura 5 – Resolução cinética enzimática.	28
Figura 6 – Exemplos de ilídeos estabilizado, semi-estabilizado e não estabilizado..	31
Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do éster etílico 16	37
Figura 8 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do éster etílico 16	38
Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do α -amino éster racêmico 14	40
Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do éster etílico racêmico 14	41
Figura 11 - Cromatograma do éster etílico (\pm)- 14 . (CHIRALCEL OD-H (250 \times 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min $^{-1}$).	42
Figura 12 - Cromatograma do alfa-amino éster (R)- 12 . (CHIRALCEL OD-H (250 \times 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min $^{-1}$).	45
Figura 13 - Cromatograma do alfa-amino éster (S)- 13 . (CHIRALCEL OD-H (250 \times 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min $^{-1}$).	47
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do N-Me-éster (R)- 18	49
Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do N-Me-éster (R)- 18	50
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 28	54
Figura 17 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 28	55

Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 29	56
Figura 19 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 29	57
Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 30	58
Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 30	59
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 31	60
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 31	61
Figura 24 – Espectro de IV da galipinina (S)-(1).	65
Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da galipinina (S)-(1).....	65
Figura 26 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da galipinina (S)-(1).	66
Figura 27 – Espectro de IV da cuspareína (S)-(2).....	67
Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da cuspareína (S)-(2).	68
Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da cuspareína (S)-(2).....	69
Figura 30 – Espectro de IV da galipeína (S)-(3).	70
Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da galipeína (S)-(3).....	71
Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da galipeína (S)-(3).	72
Figura 33 – Espectro de IV da angustureína (S)-(4).	73
Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da angustureína (S)-(4).	74
Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (150 MHz, CDCl_3) da angustureína (S)-(4).	75
Figura 36 - Cromatograma do galipeína (R)-(5). (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min^{-1}).....	76
Figura 37 - Cromatograma do galipeína (S)-(3). (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min^{-1}).....	76

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – A) Síntese da galipinina (S)-(1) e cuspareína (S)-(2) e B) Síntese da angustureína (R)-(40).....	19
Esquema 2 – Síntese da galipeína (S)-(52) por Zhou e colaboradores.....	20
Esquema 3 – Síntese estereosseletiva da cuspareína (S)-(2), angustureína (S)-(4) e galipeína (S)-(52) por Hii e colaboradores.....	22
Esquema 4 – Síntese estereosseletiva da angustureína (R)-(40).	22
Esquema 5 – Síntese estereosseletiva da (R)- e (S)-angustureína.....	23
Esquema 6 – Síntese estereosseletiva da (S)-cuspareína.....	24
Esquema 7 – Síntese da galipeína racêmica (95) por Muñoz e colaboradores com a estrutura proposta por Jacquemond-Collet e colaboradores.....	25
Esquema 8 – Síntese realizada por Davies e colaboradores da galipeína (S)-(52) com a estrutura proposta por Jacquemond-Collet e colaboradores.	27
Esquema 9 – Síntese da galipeína (S)-(3), com a estrutura corrigida por Davies e colaboradores.....	28
Esquema 10 – Mecanismo da Reação de Wittig.....	32
Esquema 11 - Análise retrossintética dos alcaloides THQs galipinina (S)-(1), cuspareína (S)-(2), galipeína (S)-(3) e angustureína (S)-(4) e galipeína (R)-(5).....	35
Esquema 12 – Preparação do éster racêmico 14.....	35
Esquema 13 – Mecanismo de esterificação do ácido quinaldínico (17).	36
Esquema 14 – Proposta de mecanismo de redução do núcleo quinolínico de 16 para a obtenção do éster racêmico 14.	39
Esquema 15 – Esquema de reação da resolução cinética enzimática.....	42
Esquema 16 – Proposta de mecanismo de hidrólise de éster catalisada por lipase.	43
Esquema 17 - Reação de esterificação do ácido carboxílico (S)-15.	45
Esquema 18 – Proposta de mecanismo da esterificação do ácido carboxílico (S)-15 produzindo o alfa-amino éster (S)-13.	46
Esquema 19 – Reação de N-metilação do α -amino éster (R)-12.	48
Esquema 20 – Proposta de mecanismo de reação de N-metilação dos ésteres quirais (R)-12 e (S)-13 para a obtenção do N-Me-éster (R)-18 e o N-Me-éster (S)-19.	

.....	48
Esquema 21 - Reação de redução do <i>N</i> -Me- α -minoéster (<i>R</i>)- 18 a aldeído (<i>R</i>)- 6	50
Esquema 22 – Proposta de mecanismo da redução do éster (<i>R</i>)- 21 a aldeído (<i>R</i>)- 6	51
Esquema 23 – Preparação do álcool benzílico 24	52
Esquema 24 – Preparação do álcool benzílico 22	52
Esquema 25 – Conversão dos álcoois benzílicos 22 , 23 e 24 a seus sais de fosfônio 28 , 29 e 30	53
Esquema 26 – Conversão do brometo 32 a seu sal de fosfônio 31	59
Esquema 27 – Reação de olefinação de Wittig dos quinaldeídos (<i>R</i>)- 6 e (<i>S</i>)- 7	62
Esquema 28 – Reação de olefinação de Wittig do quinaldeído (<i>R</i>)- 6	62
Esquema 29 – Hidrogenação catalítica com PtO ₂ das olefinas 106 , 107 , 108 , 109 e 110 para a obtenção da galipinina (<i>S</i>)- (1) , cuspareína (<i>S</i>)- (2) , galipeína (<i>S</i>)- (3) , angustureína (<i>S</i>)- (37) e galipeína (<i>R</i>)- (111)	63
Esquema 30 – Hidrogenação catalítica com Pd/C das olefinas 106 e 107	63

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ac – Acetil

Ar – Aril

Asp – Ácido aspártico

Bn – Benzil

Bu - Butil

CAL-B – Lipase B de *Candida antarctica*

CLAE – Cromatografia Líquida de alta eficiência

DBU – 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DIBAL-H – Hidreto de diisobutilalumínio

DMAP – 4-Dimetilaminopiridina

DMF – Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

Et – Etil

EE - Excesso enantiomérico

Gln – Glutamina

Glu – Ácido glutâmico

His – Histidina

HPLC - *High Performance Liquid Chromatography*

IC₅₀ – concentração inibitória média

[Ir(COD)Cl]₂ – Cloreto de irídio de ciclo-octadieno

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

Me – Metil

Ph - Fenil

Ser – Serina

TFA – Ácido trifluor-acético

THF – Tetra-hidrofurano

THQ – Tetra-hidroquinolina

Thr – Treonina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1 Alcaloides	15
1.2 Alcaloides tetra-Hidroquinolínicos.....	17
1.3 Exemplos de síntese dos alcaloides de Hancock	18
1.4 Correção estrutural da (S)-galipeína.....	24
1.5 Biocatalisadores em síntese orgânica	28
1.6 Reação de Wittig	30
2. OBJETIVOS	33
2.1 Geral	33
2.2 Específicos	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
3.1 Análise retrossintética.....	34
3.2 Preparação do éster racêmico 79	35
3.3 Resolução cinética enzimática do éster racêmico 79	42
3.4 Esterificação do ácido carboxílico 81	45
3.5 N-Metilação dos α -ésteres quirais (R)-80 e (S)-82	47
3.6 Redução dos α -amino ésteres (R)- 83 e (S)- 84 aos aldeídos (R)- 85 e (S)- 86 ..	50
3.7 Olefinação de Wittig e obtenção dos produtos-alvos: galipinina (S)-(1), cuspateína (S)-(2), galipeína (S)-(3) e (R)-(111) e angustureína (S)-(37)	52
4. CONCLUSÕES	78
5. EXPERIMENTAL.....	79
REFERÊNCIAS	91
ANEXO A – Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT	98
ANEXO B – Espectros de Massas	110
ANEXO C – Cromatogramas.....	115

1. INTRODUÇÃO

1.1 Alcaloides

Alcaloides (Fig. 1) são uma classe de compostos nitrogenados com caráter básico encontrados na natureza em variadas fontes, incluindo animais, como o alcaloide pumiliotoxina 251D, presente na pele de alguns anfíbios (OVERMAN; BELL; ITO, 1984), e o alcaloide penta-halogenado chartelina A, encontrado em invertebrados marinhos, como briozoários (CHEVOLOT; CHEVOLOT, 1985); e em fungos, como os alcaloides brevianamidas, produzidos por fungos do gênero *Penicillium* (BIRCH; RUSSEL, 1972), os mesmos que também produzem os antibióticos penicilinas (NICOLAOU; SORENSEN, 1996). Esses compostos também são oriundos de várias espécies de plantas.

As plantas sintetizam compostos que ajudam na sua sobrevivência e reprodução denominados de metabólitos secundários. São alguns exemplos deles: alcaloides, cumarinas, fenóis, esteroides, saponinas, terpenoides, entre outros. Dentre esses produtos naturais, os alcaloides têm grande destaque por terem sido utilizados como fármacos na medicina tradicional desde a antiguidade na Europa (DEBNATH et al., 2018; WINK, 2010), como o ópio que contém o alcaloide morfina, que é obtido da papoula e apresenta propriedades analgésicas. Esse alcaloide foi um dos primeiros a serem isolados da natureza pelo farmacêutico Friedrich Sertürner em 1805. Por volta de 1820, W. Meißner foi o primeiro a denominar esses compostos de alcaloides, uma vez que essas substâncias se comportavam como álcalis inorgânicos. Hoje sabe-se que nem todos os alcaloides apresentam caráter básico, sendo um exemplo a berberina (Fig. 1) (ANISZEWSKI, 2007; LAGHEZZA MASCI et al., 2019; ROBERTS; WINK, 1998).

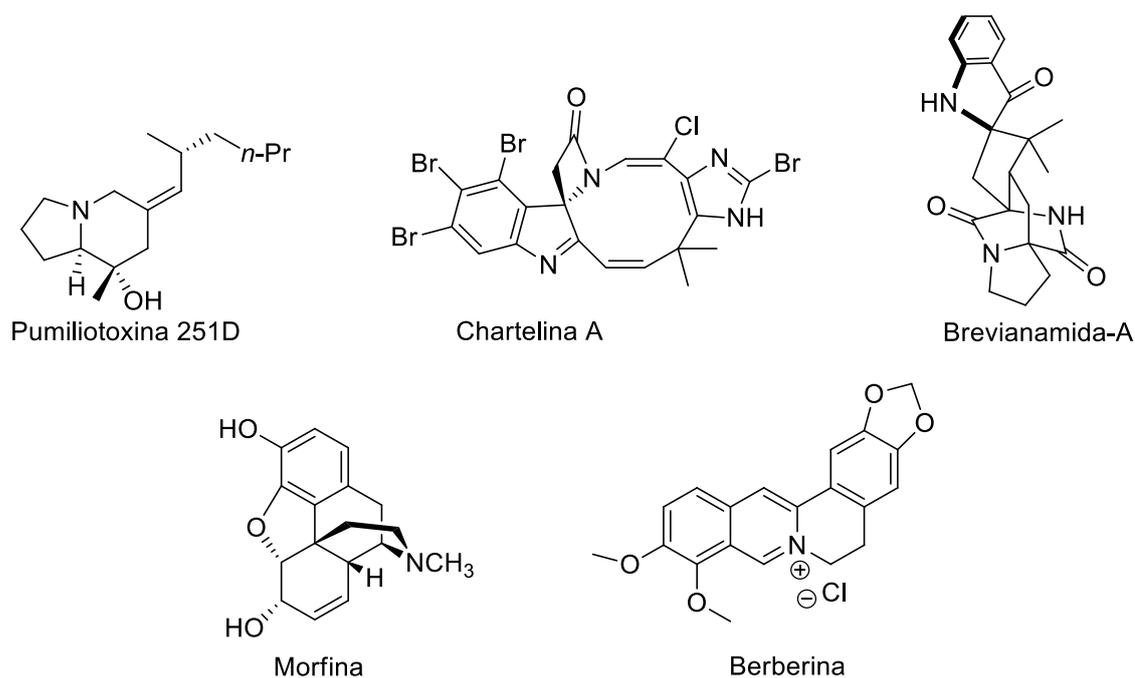


Figura 1 – Exemplos da estrutura química da Pumiliotoxina 251D, Chartelina A, Brevianamida-A, Morfina e Berberina.

Na química, alcaloides são definidos em termos de sua estrutura e reatividade. Uma definição aceita de alcaloides, conforme Pelletier, citado por Simões e colaboradores (apud SIMÕES, 2007) diz que, “um alcaloide é uma substância orgânica cíclica contendo nitrogênio em um estado de oxidação negativo que possui uma distribuição limitada entre os organismos vivos”. Uma forma de classificá-los quimicamente é através de seu núcleo geral. Alguns exemplos são: indóis, quinolinas, isoquinolinas, imidazóis, tropânicos, etc (Fig. 2) (SIMÕES, 2007).

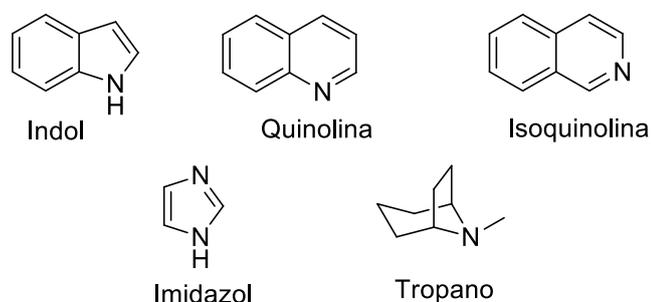


Figura 2 – Estruturas químicas dos núcleos de alcaloides indol, quinolina, isoquinolina, imidazol e tropano.

Alcaloides também podem ser classificados de acordo com sua biossíntese e

seus precursores, sendo eles, alcaloides verdadeiros, protoalcaloides e pseudoalcaloides (Fig. 3). Alcaloides verdadeiros são derivados de aminoácidos e contêm um átomo de nitrogênio dentro de um heterociclo, como o alcaloide quinina, derivado do aminoácido L-triptofano, por exemplo. Os protoalcaloides também são derivados de aminoácidos, mas não possuem um átomo de nitrogênio dentro de um heterociclo, como por exemplo, o alcaloide hordenina, derivado do aminoácido L-tirosina. Os pseudoalcaloides não são derivados de aminoácidos e o átomo de nitrogênio pode ou não estar dentro de um heterociclo. Um exemplo é o alcaloide efedrina, derivado do ácido pirúvico (ANISZEWSKI, 2007; CUSHNIE; CUSHNIE, 2014; DEBNATH et al., 2018; SIMÕES, 2007).

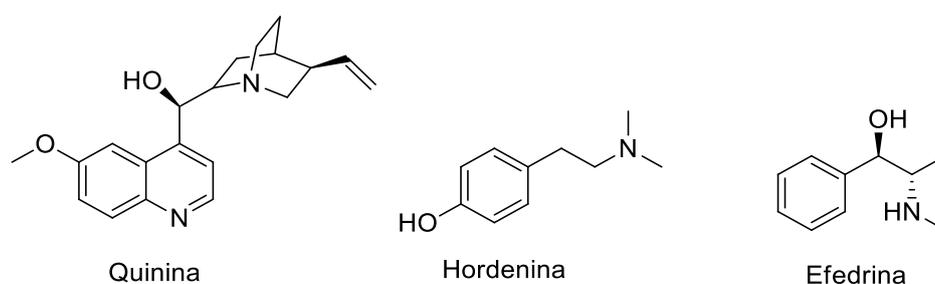


Figura 3 – Estruturas químicas de alcaloides classificados como verdadeiro, protoalcaloide e pseudoalcaloide, respectivamente.

1.2 Alcaloides tetra-Hidroquinolínicos

Há um interesse crescente nos estudos de uma classe de derivados de alcaloides denominados tetra-hidroquinolínicos (THQs). Há uma vasta possibilidade de aplicação para esses compostos, por exemplo, na conversão de energia solar em elétrica nas células solares sensibilizadas por corantes (CHEN et al., 2007), como agentes antituberculosos (KUMAR et al., 2010), protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos (COURILLEAU et al., 2012), como anticâncer (BERNAL et al., 2020), dentre outras aplicações (KATRITZKY; RACHWAL; RACHWAL, 1996; MUTHUKRISHNAN; SRIDHARAN; MENÉNDEZ, 2019).

Muitos estudos sobre sínteses totais e atividade biológica vêm sendo publicados desde finais dos anos 90 sobre quatro alcaloides THQs, denominados angustureína, cuspareína, galipinina e galipeína, também conhecidos como alcaloides de Hancock (Fig. 4) (JACQUEMOND-COLLET et al., 1999, 2002;

RAKOTOSON et al., 1998). Esses alcaloides têm como padrão estrutural o núcleo 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina 2-substituído e são encontrados na casca do tronco de uma árvore chamada angostura, a *Galipea officinalis* Hancock. Esse arbusto é encontrado na América do Sul, principalmente na Venezuela (DAVIES et al., 2019; DIAZ; MIRANDA; DIAZ, 2015; JACQUEMOND-COLLET et al., 1999; MUÑOZ; DUDLEY, 2015; RAKOTOSON et al., 1998). Há relatos sobre aplicações terapêuticas da infusão do tronco dessa árvore na medicina popular venezuelana. Nos anos de 1830, o extrato já era usado contra febre, diarreia, disenteria e dispepsia (HAYS, 1836). Esses alcaloides também apresentaram atividade antimalárica (IC_{50} 0,9 a 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$) em testes *in vitro* em *Plasmodium falciparum* contra cepas sensíveis e resistentes a fármacos tradicionais como a cloroquina (JACQUEMOND-COLLET et al., 2002).

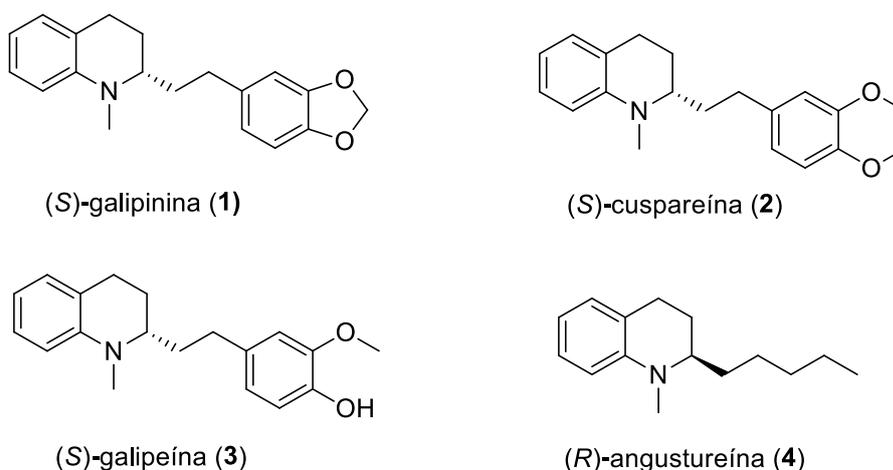
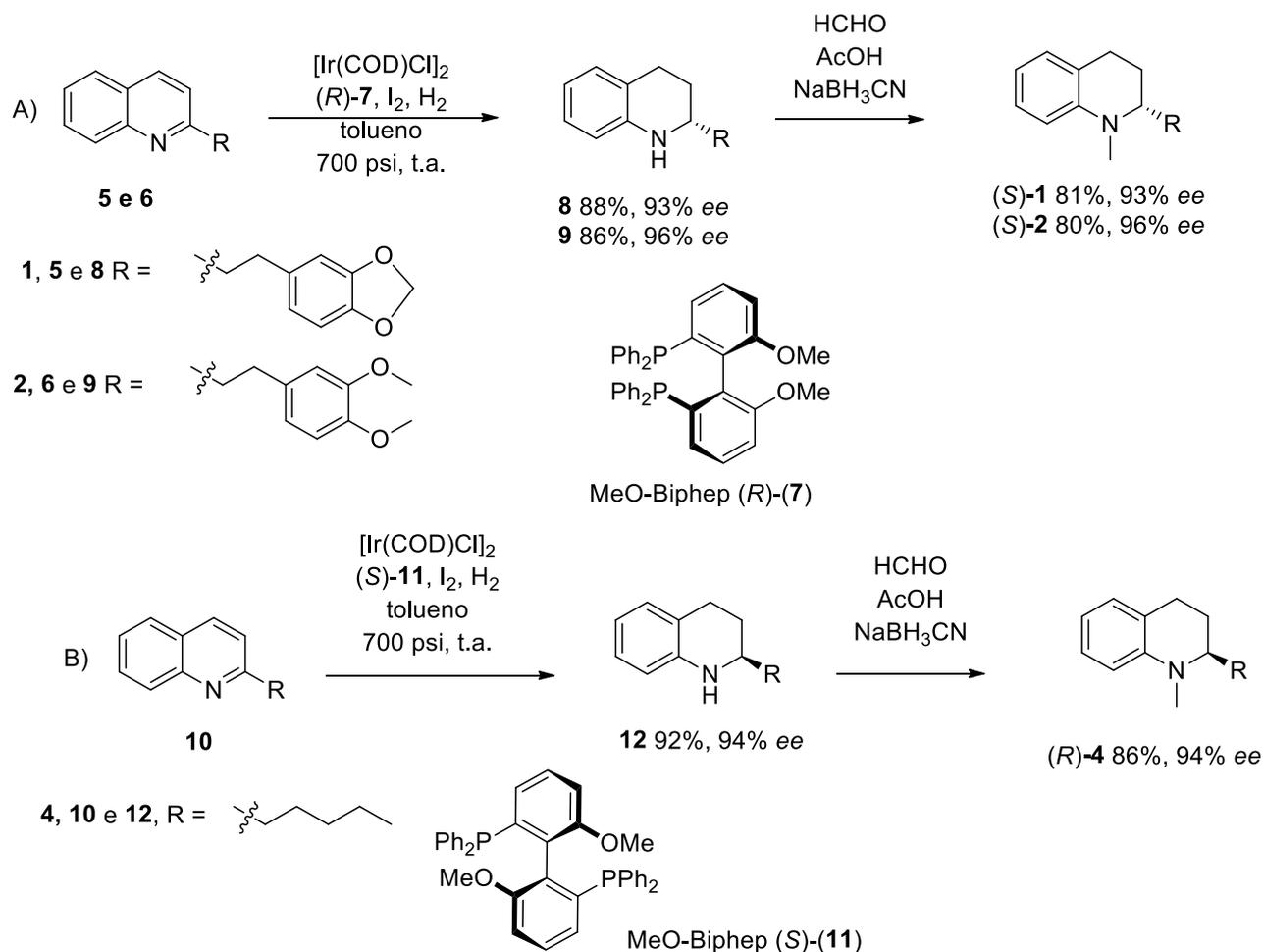


Figura 4 – Estruturas químicas da (S)-galipinina, (S)-cuspareína, (S)-galipeína e (R)-angustureína (enantiômeros que não são de ocorrência natural não estão mostrados).

1.3 Exemplos de síntese dos alcaloides de Hancock

Após as publicações de Jacquemond-Collet e colaboradores (JACQUEMOND-COLLET et al., 1999; RAKOTOSON et al., 1998) sobre o isolamento e caracterização desses alcaloides, Zhou e colaboradores (WANG et al., 2003) publicaram a primeira síntese dos alcaloides de Hancock com alta enantiopureza. Eles utilizaram uma hidrogenação enantiosseletiva da quinolina 2-aquil substituída empregando o sistema catalítico $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{MeO-Biphep}/\text{I}_2$ para

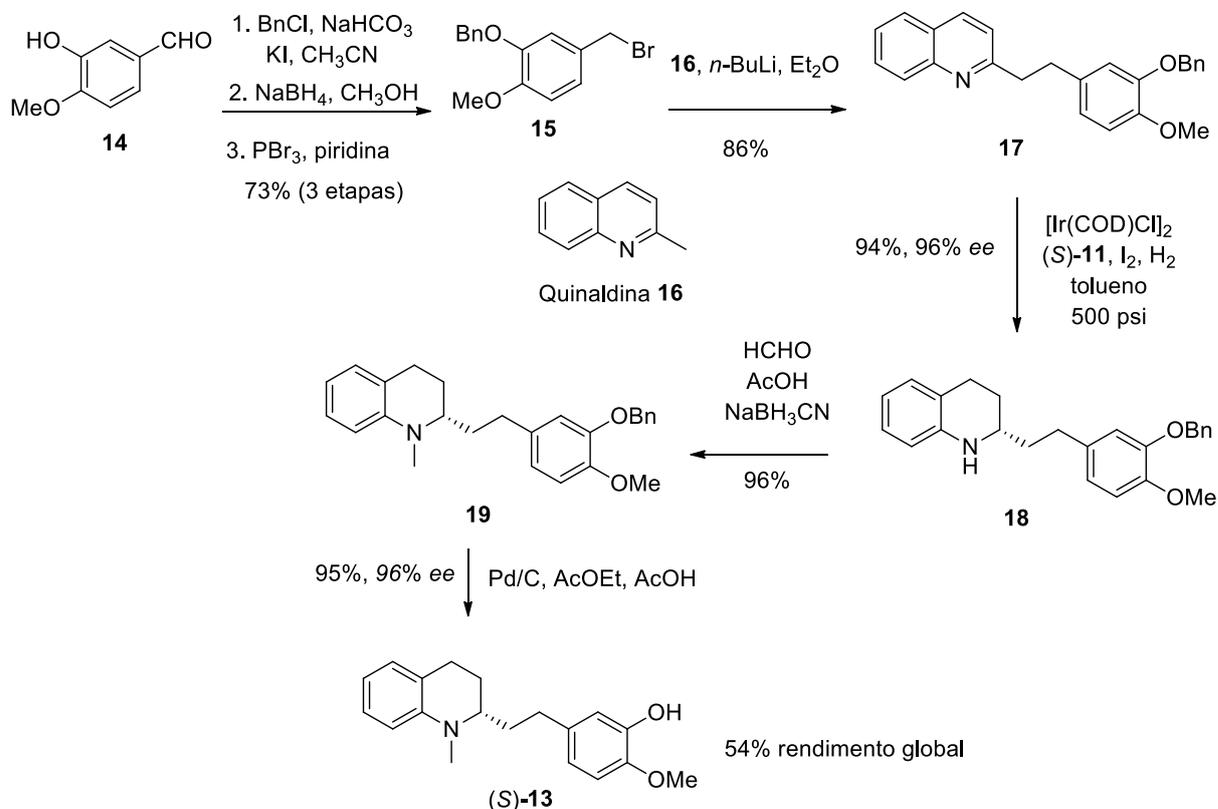
produzir os nor-alcaloides. A *N*-Metilação dos intermediários produziu a galipinina (*S*)-(1), cuspareína (*S*)-(2) e angustureína (*R*)-(4) com rendimento global de 81, 80 e 86% e ee de 93, 96 e 94%, respectivamente (Esquema 1) (WEN-BO WANG et al., 2003).



Esquema 1 – A) Síntese da galipinina (*S*)-(1) e cuspareína (*S*)-(2) e B) Síntese da angustureína (*R*)-(40).

Zhou e colaboradores estenderam essa metodologia para a preparação da galipeína (*S*)-(13), isômero estrutural cuja estrutura foi posteriormente corrigida (YANG; ZHOU, 2004). Na isovanilina (14), o material de partida, foi feita a benzilação do grupo hidroxila, e, em seguida, a redução do aldeído a álcool e a conversão do álcool benzílico formado a brometo 15. Este último composto foi acoplado à quinaldina (16) e foi feita uma hidrogenação enantiosseletiva, seguida de

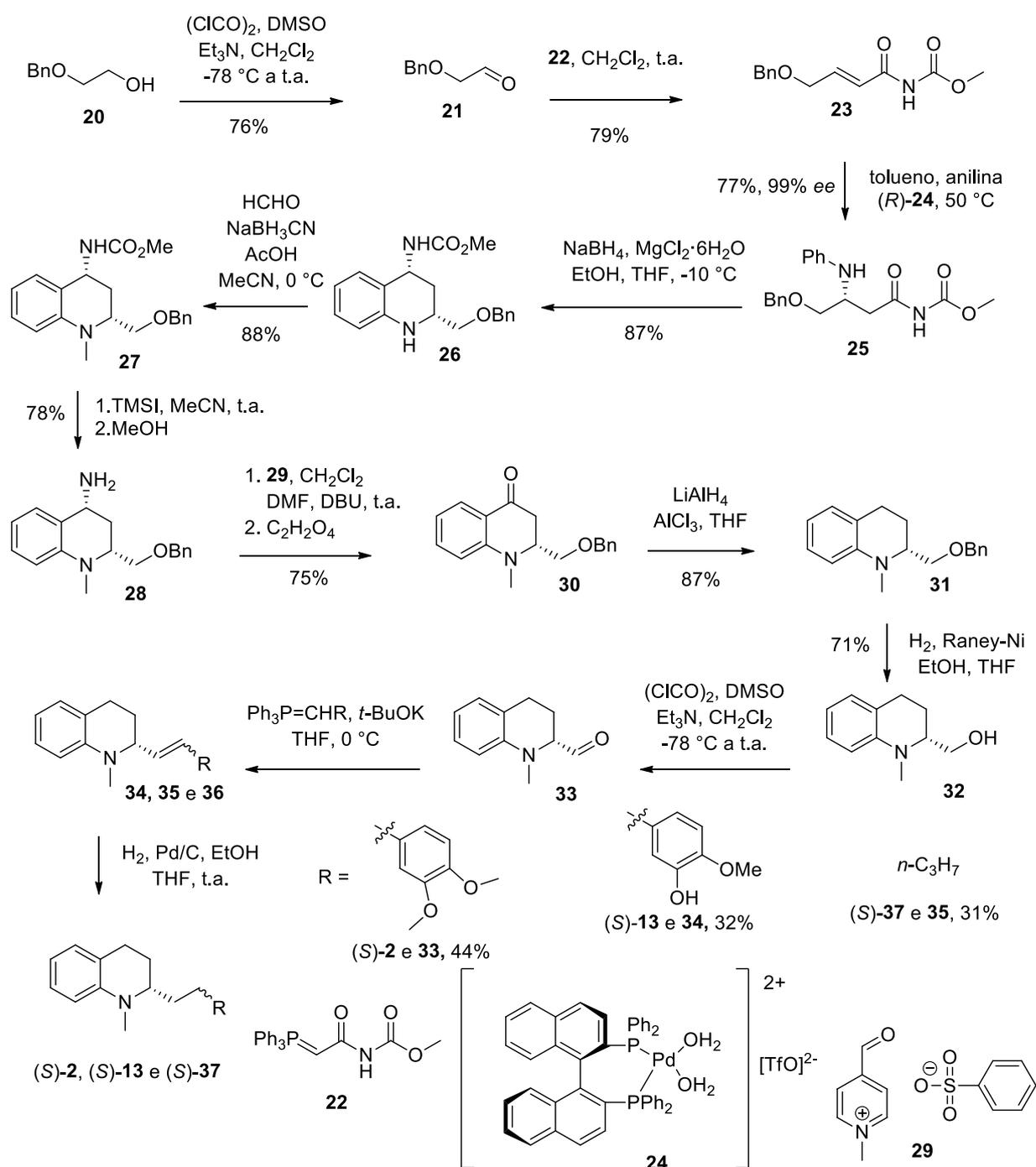
N-Metilação. Por fim, a remoção do grupo benzila produziu a galipeína (*S*)-(**13**) (Esquema 2).



Esquema 2 – Síntese da galipeína (*S*)-(**13**) por Zhou e colaboradores (YANG; ZHOU, 2004).

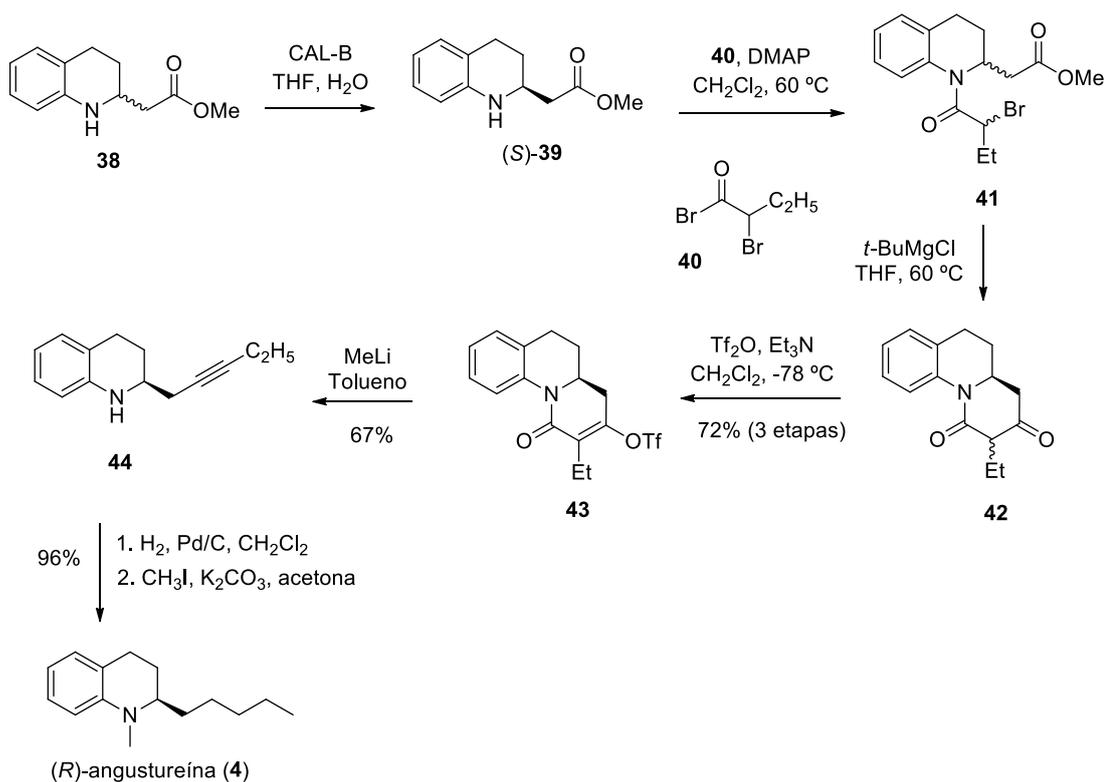
Em 2012, Hii e colaboradores (TAYLOR; GOLDBERG; HII, 2012) realizaram uma síntese assimétrica de alguns alcaloides de Hancock utilizando uma reação de aza-Michael. Para a preparação do acceptor de Michael foi utilizado o etileno glicol monoprottegido **20** que foi submetido a oxidação de Swern fornecendo o aldeído **21**, seguida de olefinação de Wittig. A reação aza-Michael de **23** empregando anilina em tolueno na presença do catalisador quiral Binap (*R*)-(**24**) produziu enantiosseletivamente o aduto **25** correspondente com 99% de ee. O enriquecimento enantiomérico do produto foi possível através de recristalização de **25** utilizando uma mistura de tolueno e ciclo-hexano. A ciclização de **25** utilizando NaBH₄ na presença de MgCl₂ produziu o núcleo 1,2,3,4-tetra-hidroquinolínico de **26**. As etapas seguintes consistiram na *N*-Metilação redutiva, remoção do grupo carbamato e conversão a cetona na posição 4 da amina respectiva e conversão de um grupo amino a um grupo carbonila, gerando o composto **30**. A descarbonilação

de **30** forneceu o intermediário **31**. A desbenzilação de **31** foi feita empregando-se Ni de Raney. Finalmente, os alcaloides de Hancock cuspareína (*S*)-(**2**), angustureína (*S*)-(**37**) e galipeína (*S*)-(**13**) foram preparados pela sequência das reações de oxidação-olefinação de Wittig, e redução, com rendimentos de 31, 44 e 32%, respectivamente (3 etapas) (Esquema 3).



Esquema 3 – Síntese estereosseletiva da cuspareína (*S*)-(2), galipeína (*S*)-(13) e angustureína (*S*)-(37) por Hii e colaboradores (TAYLOR; GOLDBERG; HII, 2012).

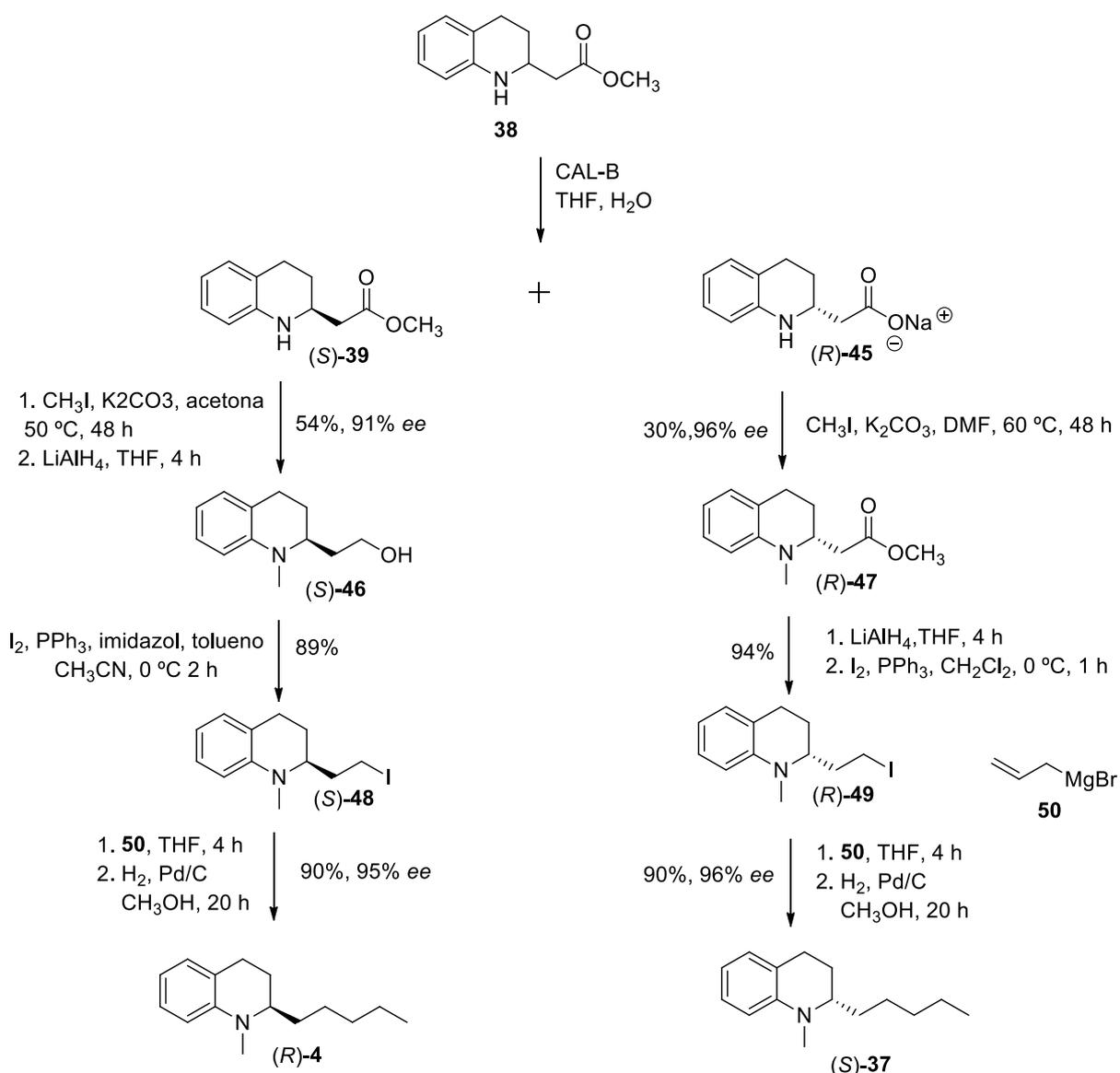
Dudley e colaboradores sintetizaram a angustureína (*R*)-(4) utilizando como etapas principais a resolução cinética enzimática do β -amino éster **38** e posteriormente a adição de um grupo alquinil ao β -amino éster (*S*)-**39**. Inicialmente foi feita a resolução cinética enzimática do composto **38** empregando-se lipase B de *Candida antarctica* imobilizada comercial (Novozyme[®] 435), obtendo-se o composto quiral (*S*)-**39**. Na sequência de 3 reações produziu-se o composto **43** em 72% de rendimento. A conversão do composto **43** empregando MeLi forneceu o intermediário acetileno **44**. A hidrogenação de **44** seguida de *N*-Metilação produziu a angustureína (*R*)-(4) com 96% de rendimento (Esquema 4).



Esquema 4 – Síntese estereosseletiva da angustureína (*R*)-(4).

Diaz e colaboradores (DIAZ; DIAZ; REIS, 2013a) também utilizaram a resolução cinética enzimática do β -amino éster **38** empregando a lipase B de *Candida antarctica* imobilizada comercial (Novozyme[®] 435) para a preparação dos enantiômeros angustureína (*R*)-(4) e angustureína (*S*)-(37). Com os β -amino ésteres

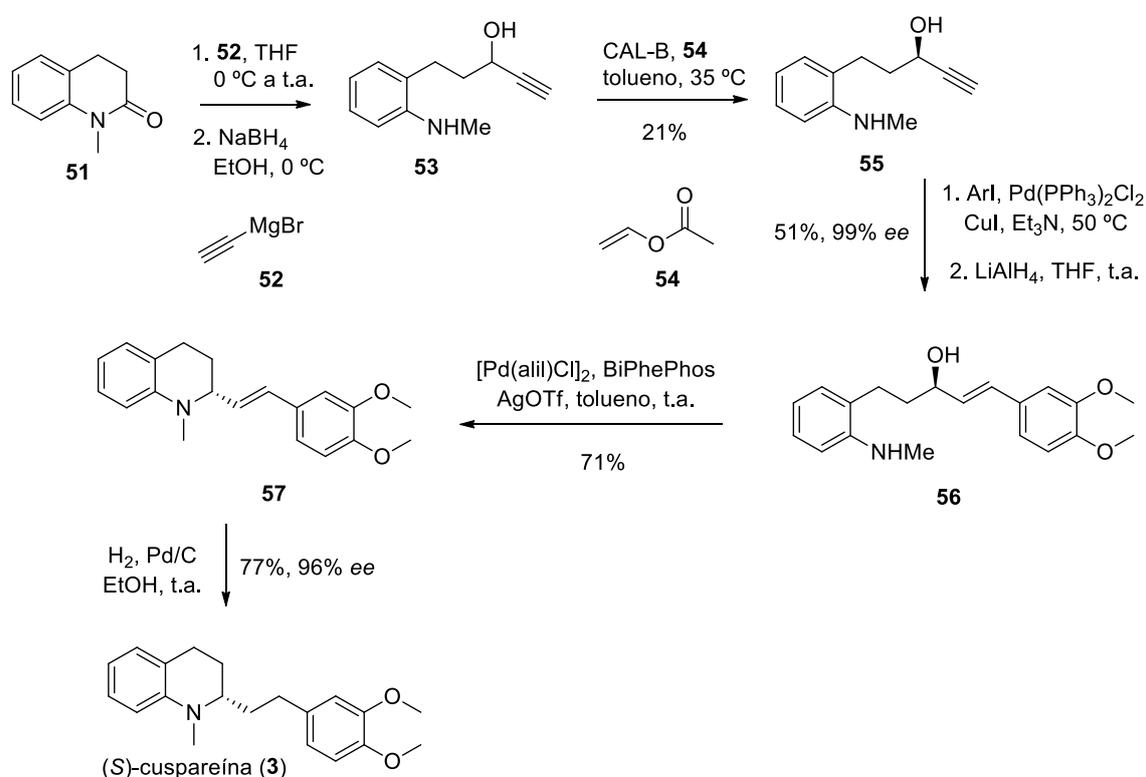
enantioméricos (*S*)-**39** (91% *ee*) e (*R*)-**45** (96% *ee*) resolvidos, esses foram submetidos a *N*-Metilação seguida da redução do grupo éster usando LiAlH_4 , posteriormente, a reação de Appel para produção do iodeto (*S*)-**48** e (*R*)-**49** com 89% de rendimento. O tratamento dos compostos (*S*)-**48** e (*R*)-**49** com o brometo de alilmagnésio (**50**) seguido de hidrogenação catalítica forneceu a angustureína (*R*)-(**4**) e a (*S*)-(**37**) em 90% de rendimento para ambas e 95 e 96% de *ee*, respectivamente (Esquema 5).



Esquema 5 – Síntese estereosseletiva da (*R*)- e (*S*)-angustureína.

Samec e colaboradores (AKKARASAMIYO et al., 2018) sintetizaram a cuspareína (*S*)-(**2**) empregando a resolução cinética enzimática do álcool **53**

intermediário, para isso utilizando a enzima CAL-B. A síntese inicia-se com a reação de Grignard entre o composto **51**, comercialmente disponível, e o reagente de Grignard **52**, seguido de redução com NaBH₄, assim produzindo o álcool **53** racêmico. A resolução cinética enzimática do composto **53** forneceu o precursor **55** com 21% de rendimento. A sequência de reações de Sonogashira, Tsuji–Trost e hidrogenação produziu a cuspareína (*S*)-(**2**) em 71% de rendimento e 96% de ee (Esquema 6).



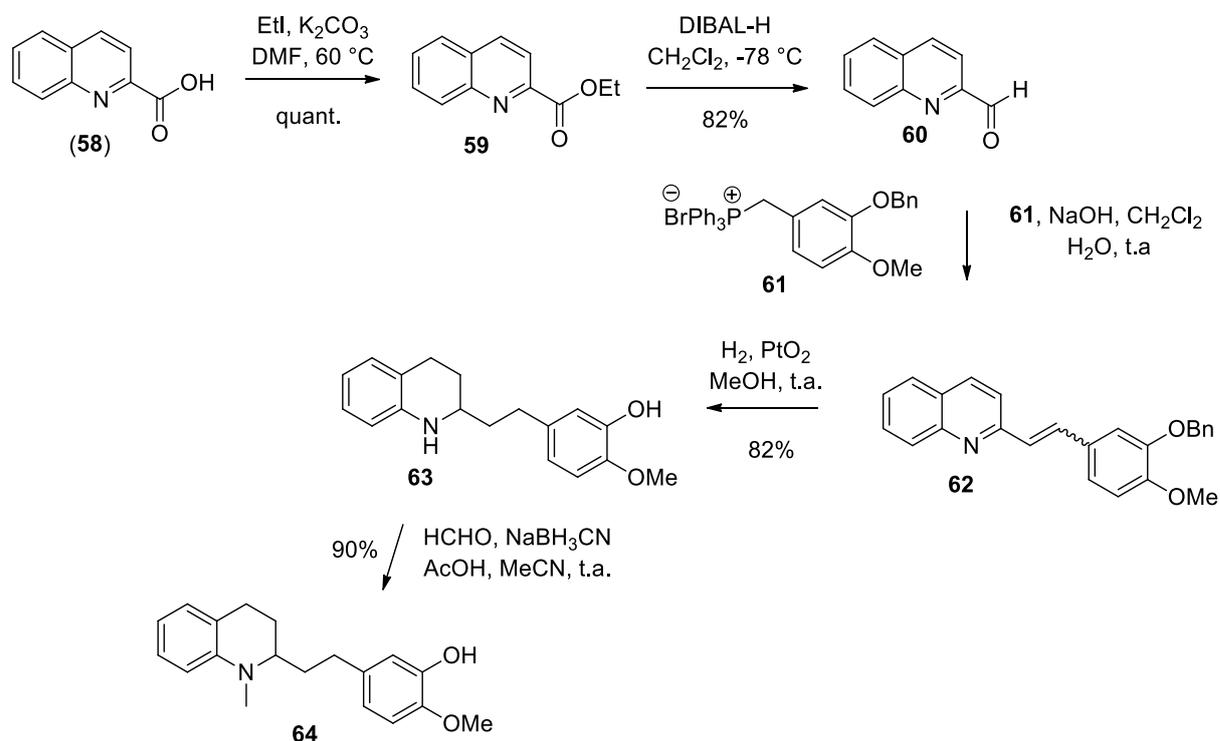
Esquema 6 – Síntese estereosseletiva da (*S*)-cuspareína.

1.4 Correção estrutural da (*S*)-galipeína

Na literatura houve algumas divergências na análise de dados espectrais de RMN das sínteses da (–)-galipeína. Em 2017, foram feitas duas publicações por Muñoz e colaboradores e Davies e colaboradores (DAVIES et al., 2017; DIAZ-MUÑOZ et al., 2017). Ambos os grupos, trabalhando separadamente, identificaram algumas discrepâncias nos dados espectroscópicos da galipeína quando comparados aos dados originais publicados por Jacquemond-Collet e colaboradores. Até essa data, somente duas sínteses da galipeína tinham sido

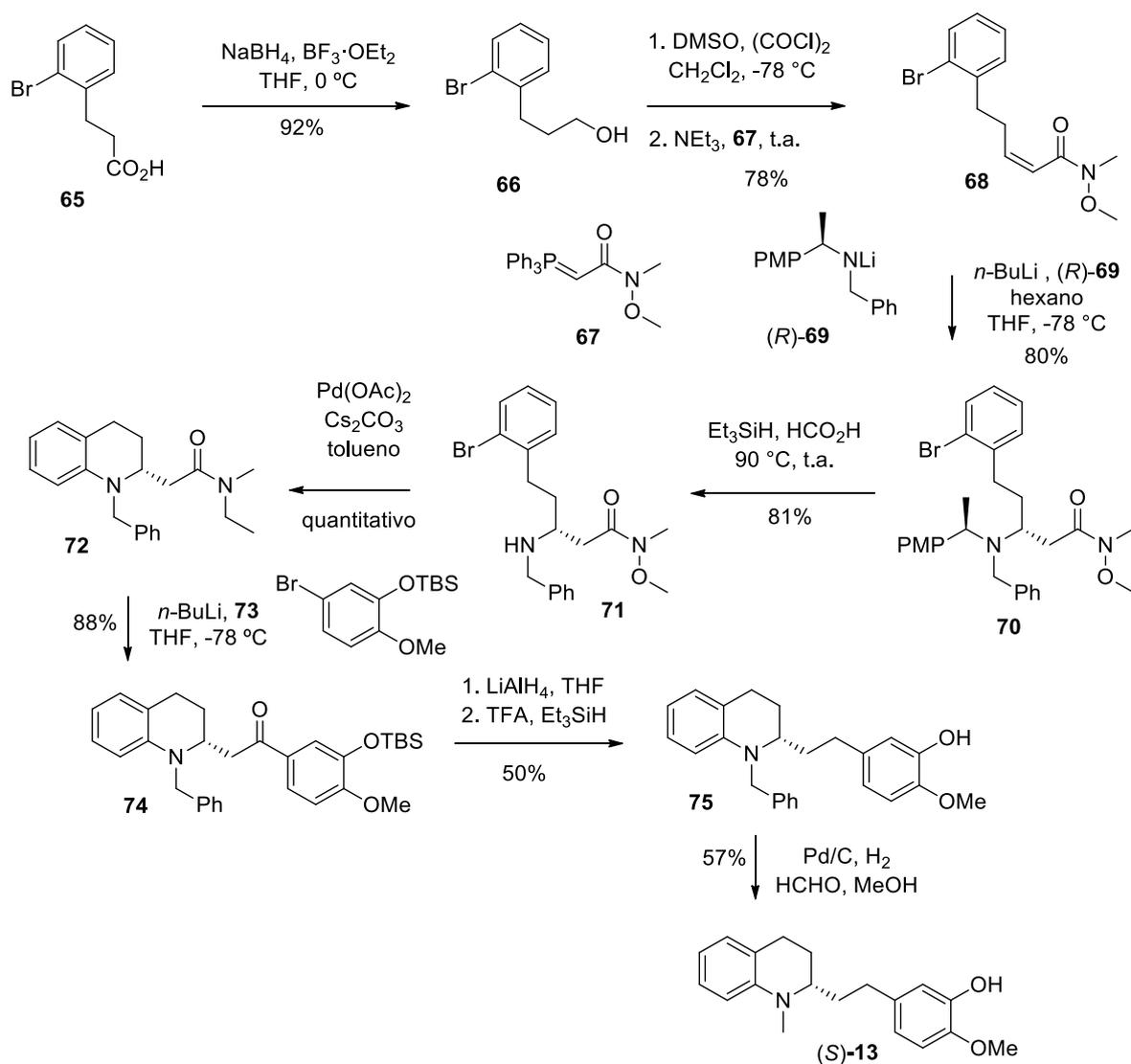
publicadas, por Zhou e colaboradores e Hii e colaboradores (TAYLOR; GOLDBERG; HII, 2012; YANG E ZHOU, 2004), sendo que esses autores não tinham percebido qualquer anomalia na análise dos dados espectrais dessa molécula.

No trabalho feito por Muñoz e colaboradores, a galipeína racêmica foi preparada através de uma etapa-chave envolvendo a olefinação de Wittig em mistura bifásica ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) utilizando o aldeído **60** derivado do ácido quinaldínico (**58**) e o respectivo ilídeo, preparado *in situ* a partir do sal de Wittig **61** (Esquema 7). Neste trabalho foi apontado que as atribuições dos sinais de RMN de ^{13}C referentes a alguns carbonos do anel aromático da cadeia lateral foram questionadas pelos autores, verificando-se que os mesmos foram incorretamente atribuídos por Jacquemond-Collet e colaboradores, afirmação confirmada através da análise criteriosa dos espectros de HSQC e HMBC da galipeína racêmica e comparada a dados da (-)-galipeína natural (DIAZ-MUÑOZ et al., 2017).

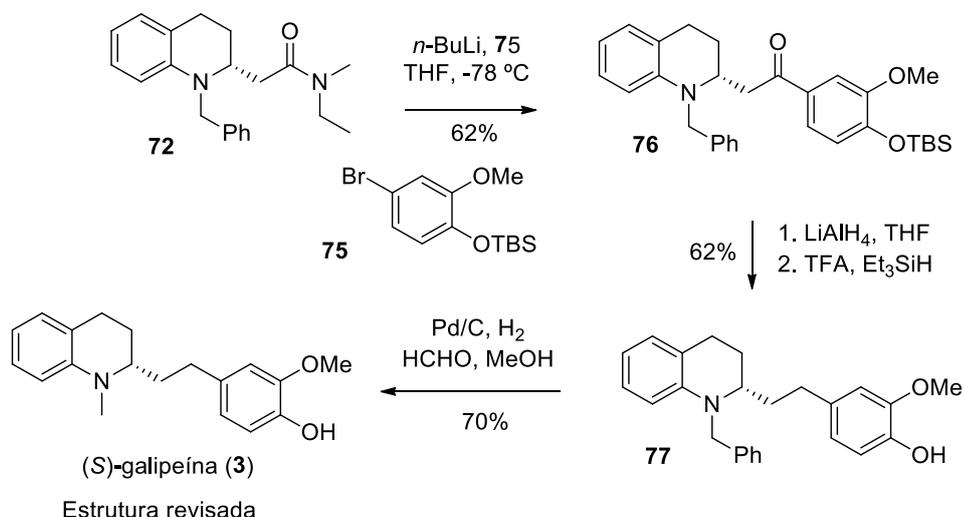


No trabalho feito por Davies e colaboradores, a (-)-galipeína, com a estrutura proposta por Jacquemond-Collet e colaboradores (JACQUEMOND-COLLET et al.

1999), foi preparada através de uma síntese assimétrica envolvendo uma adição conjugada do (*R*)-*N*-benzil-*N*-(α -metil-*p*-metoxibenzil)amideto de lítio à 5-(*o*-bromofenil)-*N*-metóxi-*N*-metilpent-2-enamida e um acoplamento intramolecular de Buchwald–Hartwig (Esquema 8). Os dados de rotação específica, RMN de ^1H e ^{13}C do composto foram compatíveis com os de Zhou e colaboradores e Hii e colaboradores (TAYLOR; GOLDBERG; HII, 2012; YANG; ZHOU, 2004), mas, alguns desses dados não se correlacionam com os da (–)-galipeína natural, atribuídos inicialmente por Jacquemond-Collet e colaboradores (JACQUEMOND-COLLET et al., 1999), os mesmos que também foram questionados por Muñoz e colaboradores. Os sinais de RMN de ^{13}C do carbono fenílico ligado a hidroxila foi trocado com o sinal do carbono fenílico ligado ao grupo metoxílico. Isto levou os autores a propor que se trata da estrutura do regioisômero (*S*)-**13**, em vez do produto natural (*S*)-**3**. Na tentativa de achar uma explicação plausível na atribuição errada de alguns sinais dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da (–)-galipeína (**3**) feitas inicialmente por Jacquemond-Collet e colaboradores, ainda neste trabalho, Davies e colaboradores sintetizaram o composto isomérico (*S*)-**3** utilizando a mesma rota sintética anterior, mas, usando desta vez, o brometo **75** (regioisômero do brometo **73**) (Esquema 9). Os resultados dos dados espectroscópicos foram compatíveis com os dados da estrutura regioisomérica (–)-galipeína (**3**). Desta forma foi corrigida a estrutura deste alcaloide natural e foi possível concluir que realmente houve um erro na interpretação dos espectros de RMN por Jacquemond-Collet e colaboradores (DAVIES et al., 2017).



Esquema 8 – Síntese realizada por Davies e colaboradores da galipeína (*S*)-(**52**) com a estrutura proposta por Jacquemond-Collet e colaboradores.



Esquema 9 – Síntese da galipeína (S)-(**3**), com a estrutura corrigida por Davies e colaboradores.

1.5 Biocatalisadores em síntese orgânica

Algumas sínteses enantiosseletivas dos alcaloides de Hancock foram feitas através de protocolos envolvendo resolução cinética de um intermediário-chave por enzimas (COSGROVE et al., 2018; DIAZ; DIAZ; REIS, 2013b; TUMMATORN; MUÑOZ; DUDLEY, 2013).

A resolução cinética enzimática consiste em uma técnica de separação de uma mistura racêmica em que um dos enantiômeros é convertido em produto por uma enzima mais rapidamente que o outro (KAGAN; FIAUD, 1988). Devido à natureza quiral do sítio ativo das enzimas, um enantiômero se encaixa melhor no sítio ativo, assim a enzima exibe preferência na transformação química de um deles. Nesse caso, a constante de velocidade da reação K_R é diferente de K_S ($K_R \neq K_S$) (Fig. 5) (FABER, 2018; GOSWAMI; STEWART, 2015).

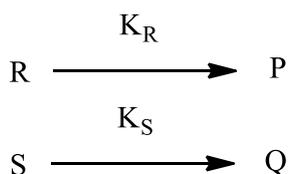


Figura 5 – Resolução cinética enzimática. Onde R e S são os substratos e P e Q os produtos, respectivamente sendo R e S enantiômeros, assim como P e Q.

Quando a reação ocorre de modo completamente enantiosseletivo e a conversão é completa em uma resolução cinética enzimática, 50% do produto enantiopuro é obtido e 50% do substrato (correspondente a um dos enantiômeros) permanece inalterado no fim da reação, sendo 50% o rendimento máximo possível, uma vez que o material de partida é constituído de uma mistura racêmica (FABER, 2018; STRAATHOF; JONGEJAN, 1997).

A enantiosseletividade de uma resolução cinética pode ser expressa através da razão enantiomérica, E . Para o cálculo de E utiliza-se a equação Equação 1:

$$E = \frac{\ln[(1-c)(1-e.e.s)]}{\ln[(1-c)(1+e.e.s)]} = \frac{\ln[1-c(1+e.e.p)]}{\ln[1-c(1-e.e.p)]} \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde c é a conversão, parâmetro que expressa a proporção de substrato que é consumida, e $e.e.s$ e $e.e.p$ são os excessos enantioméricos do substrato e do produto, respectivamente.

Através da enantiosseletividade é possível medir a habilidade de uma enzima em distinguir um enantiômero do outro. Como regra geral, valores de $E < 15$ não são viáveis, E entre 15 e 30 são bons e $E > 30$ são excelentes (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006; FABER, 2018; STRAATHOF; JONGEJAN, 1997).

Desde meados de 1970, a aplicação de enzimas em reações químicas ganhou destaque pelo número de publicações e pelas aplicações nos processos industriais. A aplicação mais importante desses biocatalisadores em síntese orgânica é para a produção de compostos opticamente ativos (BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2012).

As enzimas podem ser empregadas em reações orgânicas dentro da própria célula que as produz, na forma parcial ou totalmente purificada em solução ou na forma insolúvel e imobilizada em suporte. Destaque na utilização de enzimas na forma imobilizada é devido a sua maior estabilidade, fácil remoção ao fim de uma reação e pela possibilidade de ser reutilizada (GOSWAMI; STEWART, 2015). Algumas vantagens do uso de enzimas como biocatalisadores, em relação ao uso de catalisadores não enzimáticos, são: alta quimio-, regio- e enantiosseletividade, menor ocorrência de produtos colaterais, capacidade de operar em condições amenas de reação em relação a temperatura, pressão e pH. Em contrapartida, elas

podem apresentar algumas desvantagens: são instáveis em baixos pHs, em altas temperaturas e em solventes orgânicos, podem ser inibidas pelo produto da reação e por alguns metais e porque algumas enzimas são muito caras (BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2012; GOSWAMI; STEWART, 2015).

As lipases são enzimas amplamente utilizadas em síntese orgânica. Essas podem ser encontradas em animais, plantas e micro-organismos (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006; BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2012). Em sistemas biológicos, a principal função da lipase é catalisar a hidrólise de triacilglicerídeos em ácidos graxos e glicerol (SCHWEIGER et al., 2006).

Lipases estão entre as enzimas mais utilizadas em biocatálise, sendo comumente usadas em síntese orgânica para hidrolisar ésteres e catalisar reações de esterificação, transesterificação e aminólise (ORTIZ et al., 2019; REETZ, 2002), podendo ser também aplicadas em reações não usuais, o que é denominado promiscuidade catalítica. Lipases podem, por exemplo, catalisar reação aldólica, reação de Mannich, reação de Morita-Baylis-Hillman e adição de Michael (DWIVEDEE et al., 2018). A facilidade do emprego dessa enzima se deve ao seu uso em meio aquoso ou em solventes orgânicos (maior atividade para hidrólise em um meio bifásico), termoestabilidade, capacidade de operar sem cofator e ao seu custo relativamente baixo. (FABER, 2018; ORTIZ et al., 2019).

1.6 Reação de Wittig

Também são relatadas reações de acoplamento C-C como etapas determinantes nas sínteses dos alcaloides de Hancock (CRIENZA; DAUNCEY; BOWER, 2016; MELZIG et al., 2011; O'BYRNE; EVANS, 2008; YANG; ZHOU, 2004).

Uma abordagem eficiente para acoplamento C-C é através da reação de Wittig, também conhecida como olefinação de Wittig. Esse tipo de reação ocorre normalmente entre um aldeído ou cetona e um ílideo de fósforo produzindo um alceno e óxido de fosfina como subproduto. Para a produção do ílideo de fósforo é utilizado um sal de fosfônio e uma base. Quando a base utilizada nessa etapa não contém lítio, é dito que o ílideo é livre de sal, como, por exemplo as bases NaH e *t*-BuOK (BYRNE; GILHEANY, 2013).

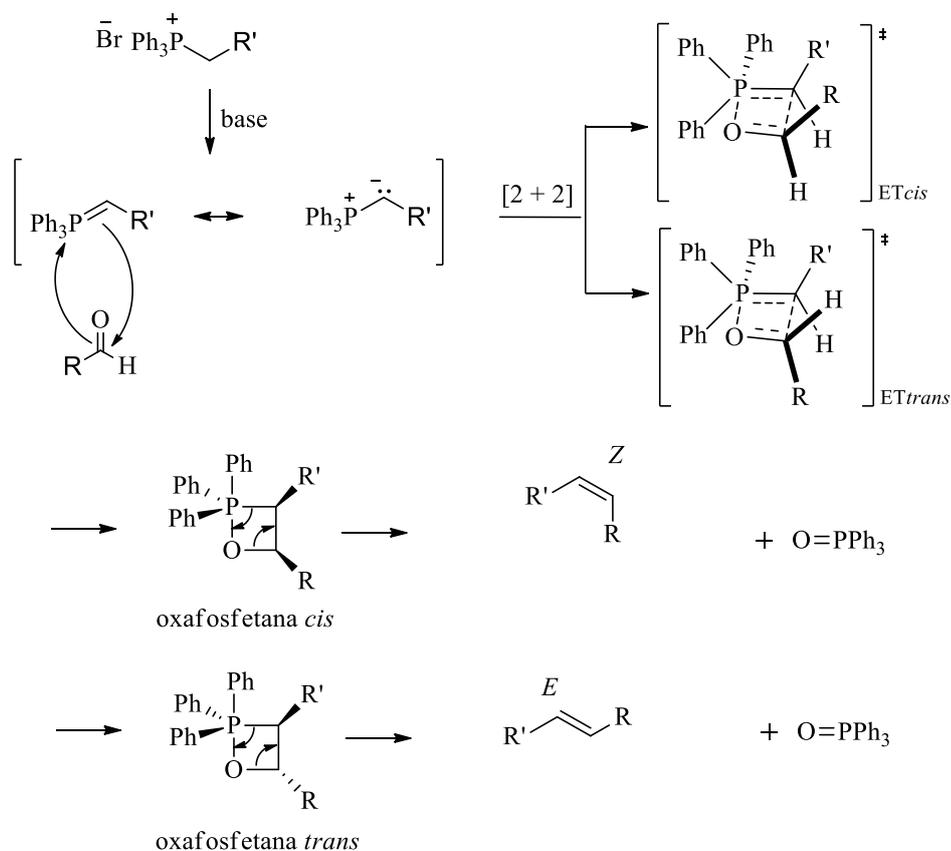
Por sua vez, o sal de fosfônio é produzido por uma reação de S_N2 utilizando um haleto de alquila e, normalmente se emprega como nucleófilo a trifenilfosfina, podendo ser utilizada também outra fosfina que não possui um hidrogênio alfa (SMITH; MARCH, 2020).

Os íldeos que possuem um grupo retirador de elétrons ligado ao carbânion são categorizados como estabilizados, os que possuem um grupo arila ou alila, como semi-estabilizados e com H ou aquila, como não estabilizados (Fig. 6) (BYRNE; GILHEANY, 2013; SMITH; MARCH, 2020).



Figura 6 – Exemplos de íldeos estabilizado, semi-estabilizado e não estabilizado.

Para reações de Wittig livre de sais, o mecanismo de reação é bem definido, o mais aceito é aquele que envolve uma cicloadição [2+2]. Na primeira etapa ocorre a adição do íldeo ao aldeído ou cetona formando um intermediário cíclico de 4 membros chamado de oxafosfetano. Nessa etapa, o estado de transição determina a proporção de produtos com configurações relativa *E* e *Z*. Por fim ocorre a ciclorreversão produzindo os alcenos (*E* e *Z*) e o óxido de fosfina (Esquema 10) (BYRNE; GILHEANY, 2013; CHAMORRO et al., 2020; FARFÁN; GÓMEZ; RESTREPO, 2019a, 2019b).



Esquema 10 – Mecanismo da Reação de Wittig.

Há muitas propostas da formação de um intermediário diiônico denominado betaína na reação de Wittig, mas existem poucas evidências para isto (MARYANOFF; REITZ, 1989; NEUMANN; BERGER, 1998). Evidências mais significativas indicam a formação somente do oxafosfetano, como análise do espectro de RMN-P. A presença ou não da betaína no mecanismo de reação contendo lítio ainda não é um assunto concluído (BYRNE; GILHEANY, 2013; CHAMORRO et al., 2020; FARFÁN; GÓMEZ; RESTREPO, 2019b; MARYANOFF; REITZ, 1989; SMITH; MARCH, 2020).

Em virtude da história medicinal estabelecida da casca da angostura, das promissoras atividades biológicas de seus extratos orgânicos, e de um interesse crescente na síntese de compostos possuindo núcleos tetra-hidroquinolínicos, neste trabalho propomos a síntese enantiosseletiva dos alcaloides de Hancock galipinina (*S*)-(1), cuspareína (*S*)-(2), galipeína (*S*)-(3) e (*R*)-(111) e angostureína (*S*)-(37). Nosso interesse nessas sínteses decorre de um desejo de explorar os α -amino ésteres quirais obtidos por processos biocatalíticos.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Desenvolver uma rota quimioenzimática e métodos eficientes e sustentáveis para a obtenção, em sua forma enantiomericamente pura, dos alcaloides tetra-hidroquinolínicos 2-substituídos (*R*)- e (*S*)-galipeína, (*S*)-cuspareína, (*S*)-galipinina e (*S*)-angustureína.

2.2 Específicos

Propor uma rota sintética inédita para os alcaloides (*R*)- e (*S*)-galipeína, (*S*)-cuspareína, (*S*)-galipinina e (*S*)-angustureína.

Mostrar a versatilidade desta metodologia, que permitiria, através de uma única via sintética, acessar a todos os alcaloides de Hancock e os seus derivados não naturais, com a síntese dos enantiômeros THQs e galipeína (*S*)-(3) e (*R*)-(5), respectivamente.

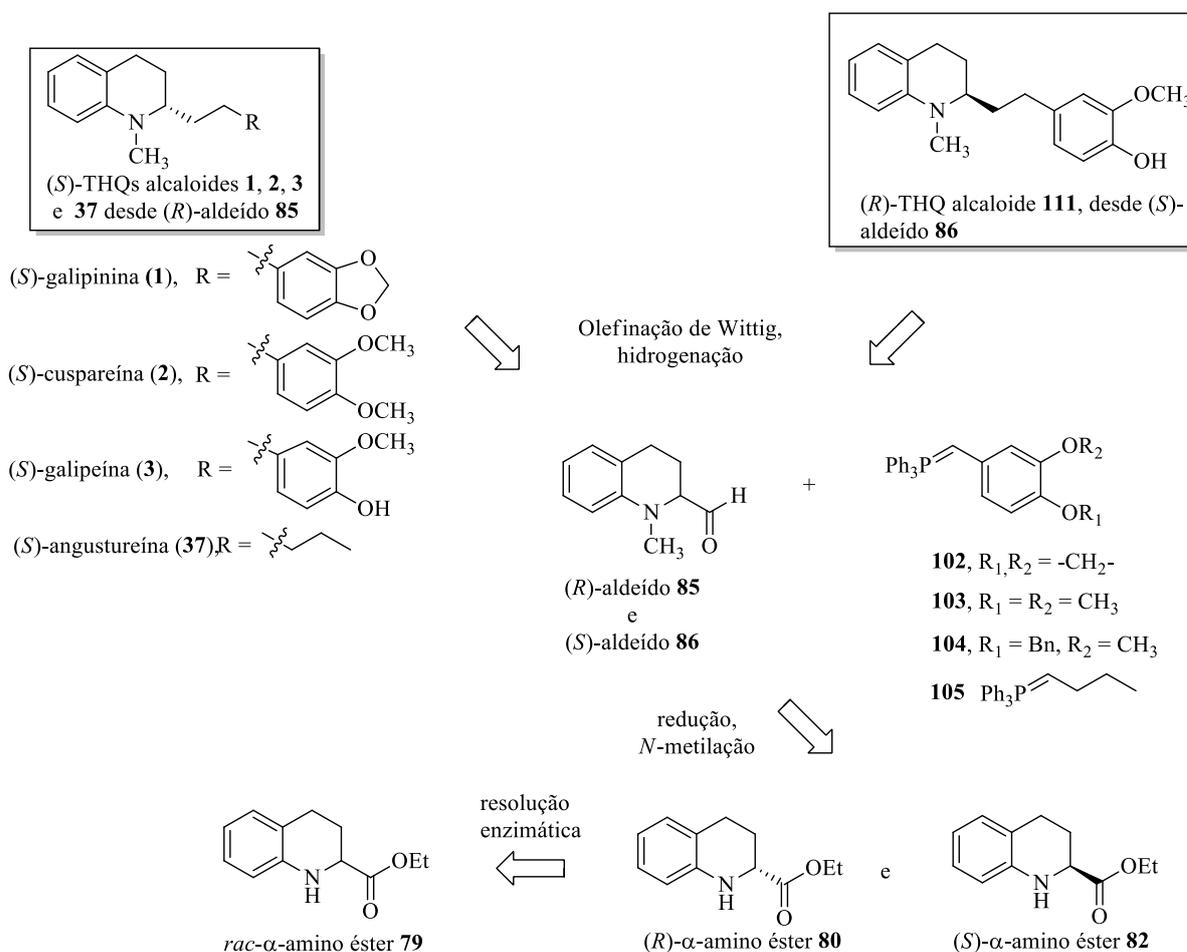
Obter intermediários quirais α -amino éster através de resolução cinética enzimática.

Avaliar a enantiosseletividade da lipase CAL-B frente a reações com um substrato α -amino éster racêmico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Análise retrossintética

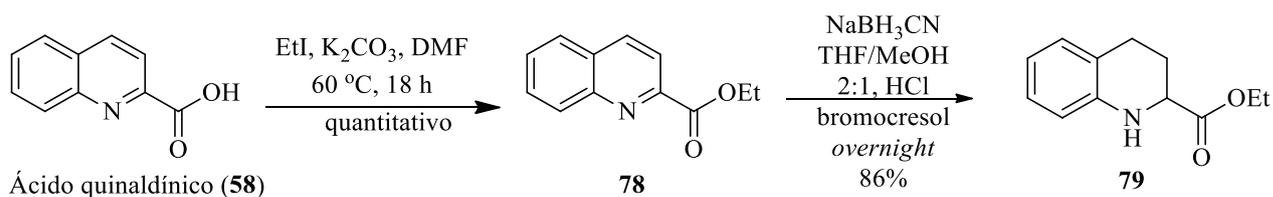
As reações-chave na síntese dos alcaloides de Hancock tetra-hidroquinolínicos galipinina (S)-(1), cuspareína (S)-(2), galipeína (S)-(3), angustureína (S)-(37) e galipeína (R)-(111), segundo a análise retrossintética mostrada no esquema 11, envolve a resolução cinética enzimática do α -amino éster racêmico **79** e a olefinação de Wittig entre o quinaldeído (R)-**85** e os ilídeos de fósforo (fosforanas) **102**, **103**, **104** e **105** e entre o quinaldeído (S)-**86** e o ilídeo de fósforo **104** (os ilídeos preparados *in situ* a partir dos respectivos sais de fosfônio pelo tratamento com uma base). Os quinaldeídos **85** e **86** podem ser obtidos por resolução cinética enzimática do α -amino éster racêmico **79**, que, por sua vez, pode derivar do ácido quinaldínico (**58**), comercialmente disponível. Já os sais de Wittig que são os precursores dos ilídeos podem ser preparados, respectivamente, a partir da conversão do álcool 3-hidroxi-4-benzilbenzílico, álcool piperonílico, álcool 3,4-dimetoxibenzílico em brometos de alquila, além do 1-bromobutano, comercialmente disponível e, todos eles, posteriormente tratados com trifetilfosfina (Ph₃P). Destaca-se a versatilidade desta metodologia, pois através de uma única via sintética pode-se acessar todos os alcaloides de Hancock e os seus derivados não naturais, com a síntese dos enantiômeros THQs e galipeína (S)-(3) e (R)-(111), respectivamente.



Esquema 11 - Análise retróssintética dos alcaloides THQs galipinina (S)-(**1**), cuspareína (S)-(**2**), galipeína (S)-(**3**), angustureína (S)-(**37**) e galipeína (R)-(**111**).

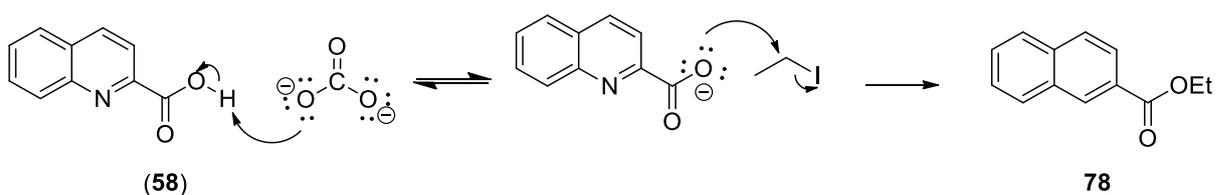
3.2 Preparação do éster racêmico **79**.

A síntese dos compostos THQs se inicia com a preparação do alfa-amino éster racêmico **78** a partir do ácido quinaldínico (**58**) obtido comercialmente (Esquema 12). Na primeira etapa, ocorre a esterificação do ácido quinaldínico utilizando iodoetano e K₂CO₃ em DMF.



Esquema 12 – Preparação do éster racêmico **79**.

O mecanismo de esterificação proposto indica uma reação ácido-base, onde o CO_3^{2-} desprotona o ácido carboxílico e o carboxilato formado reage com o iodoetano através de uma reação $\text{S}_{\text{N}}2$, liberando o I^- como grupo abandonador, assim produzindo o éster **78** (Esquema 13).



Esquema 13 – Mecanismo de esterificação do ácido quinaldínico (**58**).

A esterificação se torna evidente pela análise do espectro de RMN de ^1H (Fig. 7). A presença de um quarteto em 4,57 ppm ($J = 7,1$ Hz) e um triplete em 1,50 ppm ($J = 7,2$ Hz) integrando para dois e três hidrogênios, respectivamente, confirma a etilação. Os sinais de carbono do espectro de RMN de ^{13}C (Fig. 8) em 62,3 e 14,4 ppm, também evidenciam a formação do produto desejado.

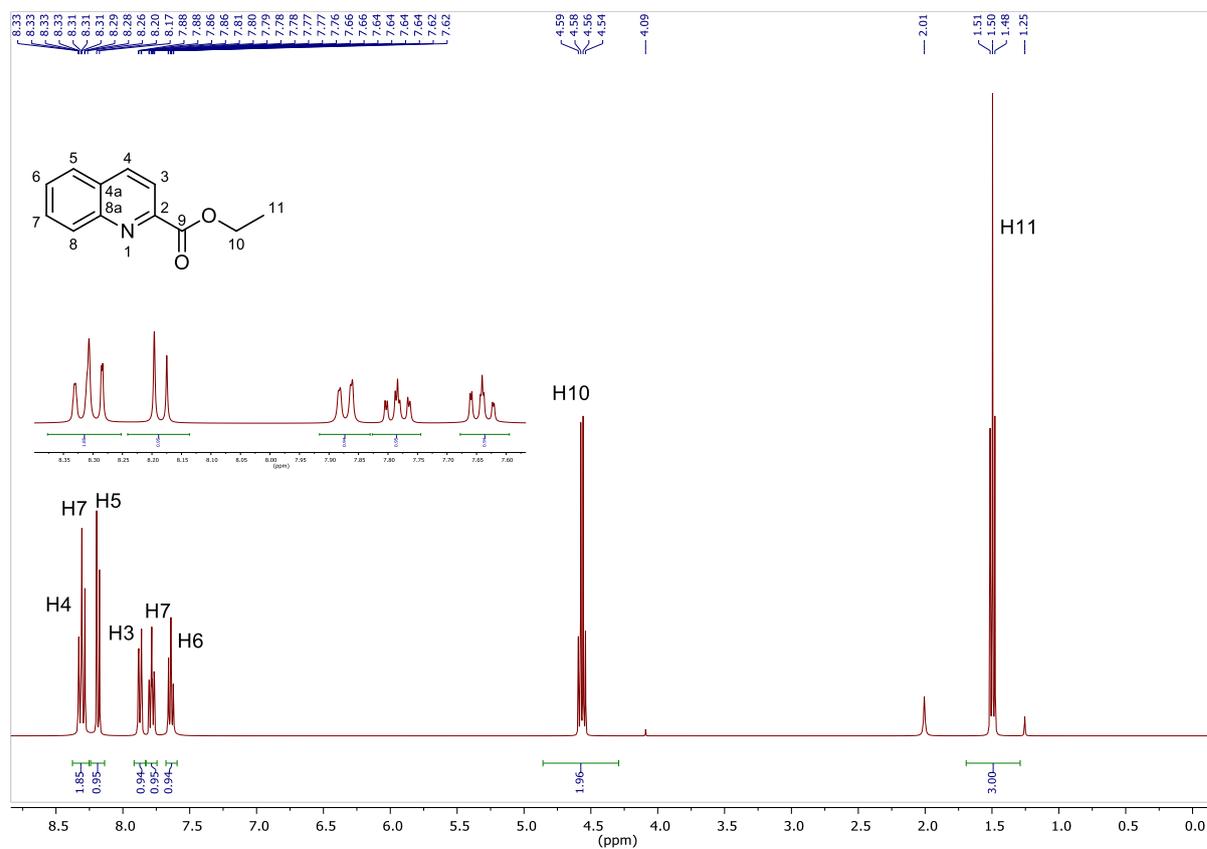


Figura 7 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do éster etílico **78**.

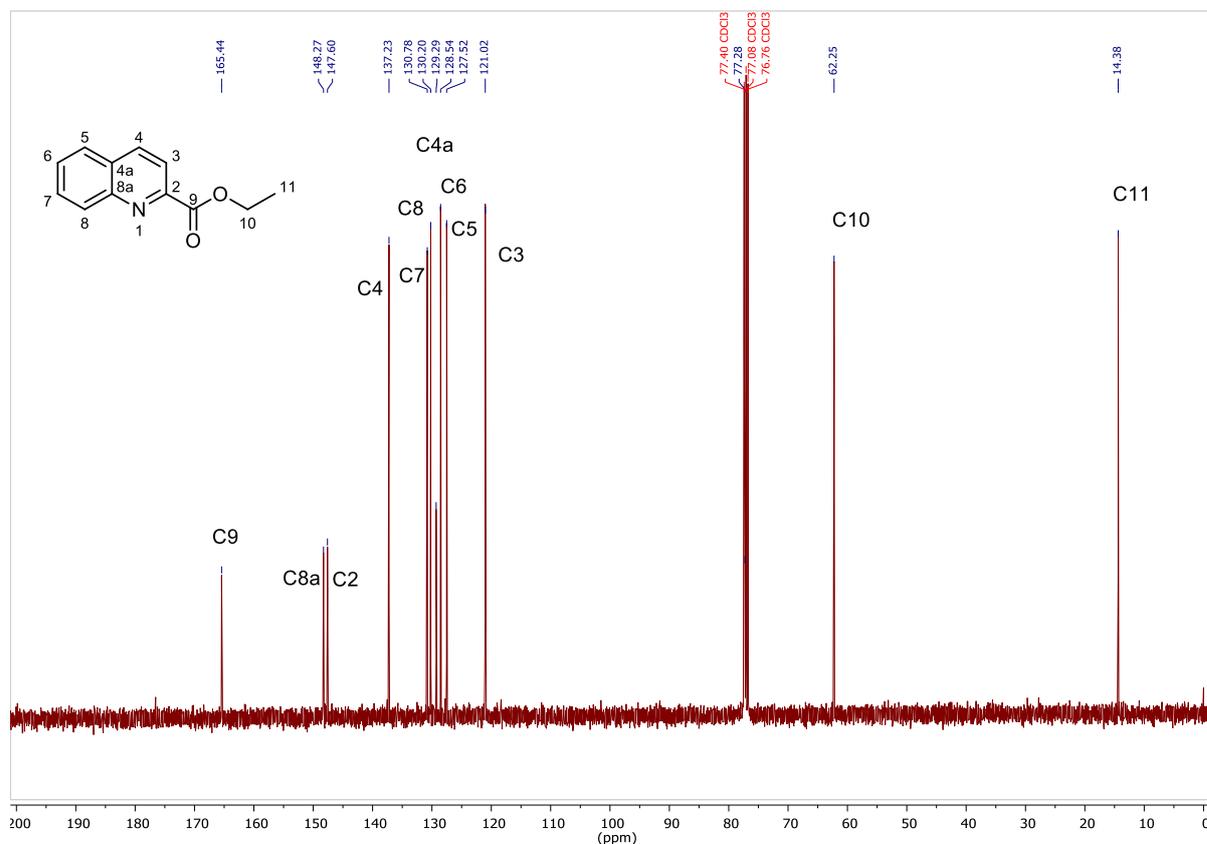
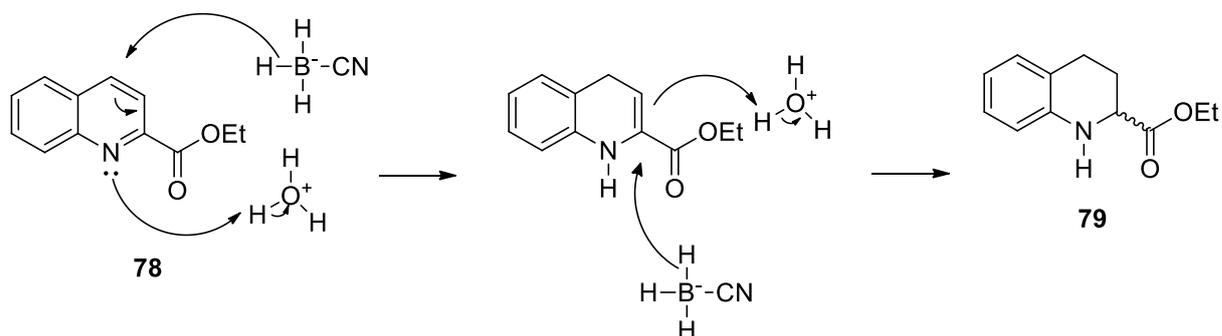


Figura 8 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do éster etílico **78**.

A redução do núcleo quinolínico do composto **78** foi realizada empregando-se NaBH₃CN em THF/MeOH em meio ácido (Esquema 12), utilizando-se a metodologia adaptada do trabalho de Alatorre-Santamaría e colaboradores (ALATORRE-SANTAMARÍA; GOTOR-FERNÁNDEZ; GOTOR, 2010). Para ajustar o pH utilizou-se uma solução 4 mol L⁻¹ de HCl em 1,4-dioxano e como indicador, o verde bromocresol, até que a coloração do meio (azul) permanecesse amarelada.

O cianoboro-hidreto de sódio é um agente redutor altamente seletivo e é estável em pH próximo de 3. O grupo CN⁻ possui um efeito retirador de elétrons, portanto, aumenta a acidez de Lewis sobre o boro, o que leva a diminuição do poder de redução (em comparação a outros boro-hidretos semelhantes) e melhora sua estabilidade, permitindo maior quimiosseletividade (HUTCHINS; NATALE, 1979; SEYDEN-PENNE, 1997). Assim, o ciano-borohidreto reduz, seletivamente, o anel piridínico do núcleo quinolínico produzindo o 1,2,3,4-THQ racêmico **79**. A proposta de mecanismo é apresentada no esquema 14, baseada no trabalho do Kikugawa e colaboradores (KIKUGAWA et al., 1973).



Esquema 14 – Proposta de mecanismo de redução do núcleo quinolínico de **78** para a obtenção do éster racêmico **79**.

A redução foi confirmada através da análise de espectro de RMN de ^1H pela presença de um duplete duplo em 4,0 ppm ($J = 9$ e 3,7 Hz) para o hidrogênio ligado ao carbono C2, multiplete entre 2,97–2,63 ppm para os hidrogênios ligados ao C4, duplo triplete duplo em 2,28 ppm ($J = 12,9$, 5,6 e 3,8 Hz) e duplo triplete duplo em 1,97 ppm ($J = 12,9$, 9,2 e 5,2 Hz) referentes aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao C3 com integração de um, dois, um e um hidrogênios, respectivamente (Fig. 9). Os sinais do espectro de RMN de ^{13}C em 53,9 ppm para o carbono metínico e 25,8 e 24,7 ppm para os metilênicos, associados com a análise do subespectro de DEPT-135 (em anexo), corroboraram a obtenção do éster **14** (Fig. 10).

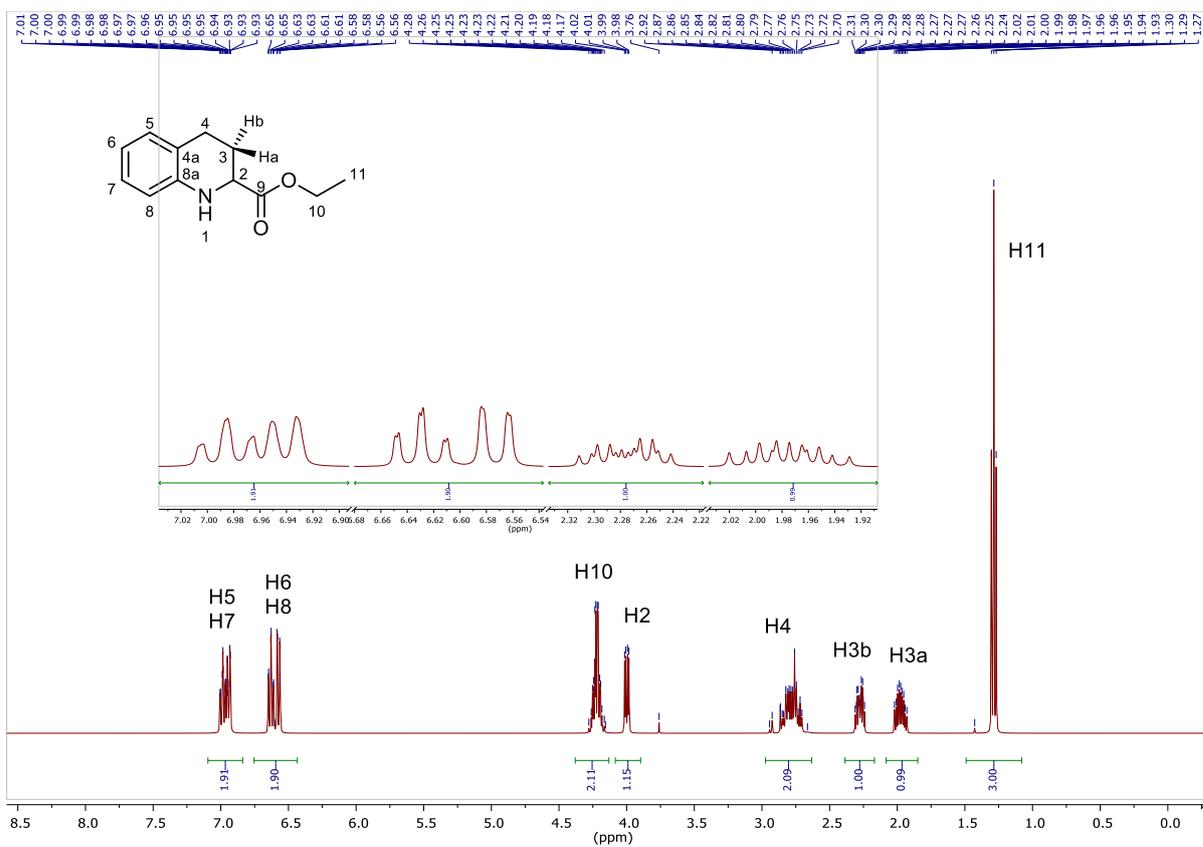


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do α -amino éster racêmico **79**.

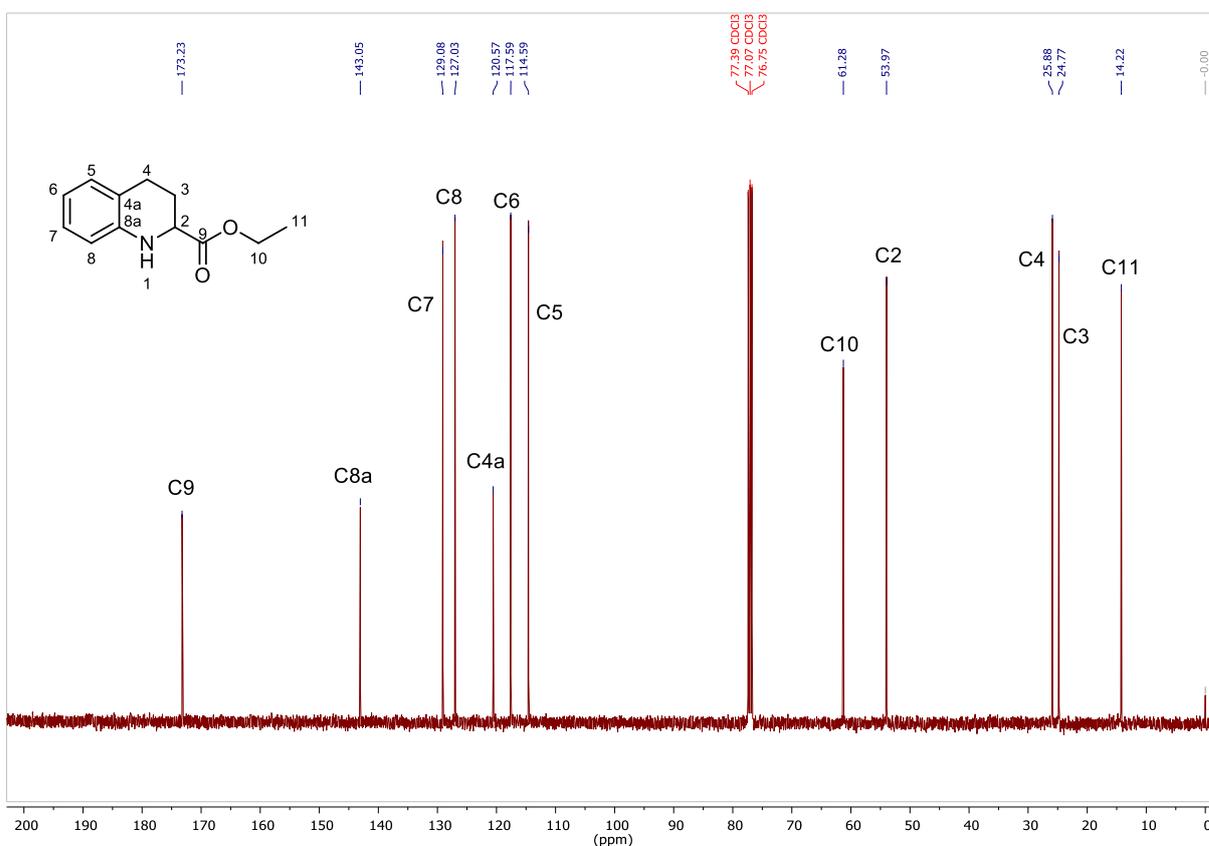


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do éster etílico racêmico **79**.

Através da análise do cromatograma obtido por HPLC em coluna com fase estacionária quiral, foi possível identificar sinais com tempos de retenção em 6,21 e 8,14 min para os enantiômeros do composto racêmico **79** (Fig. 11).

mV

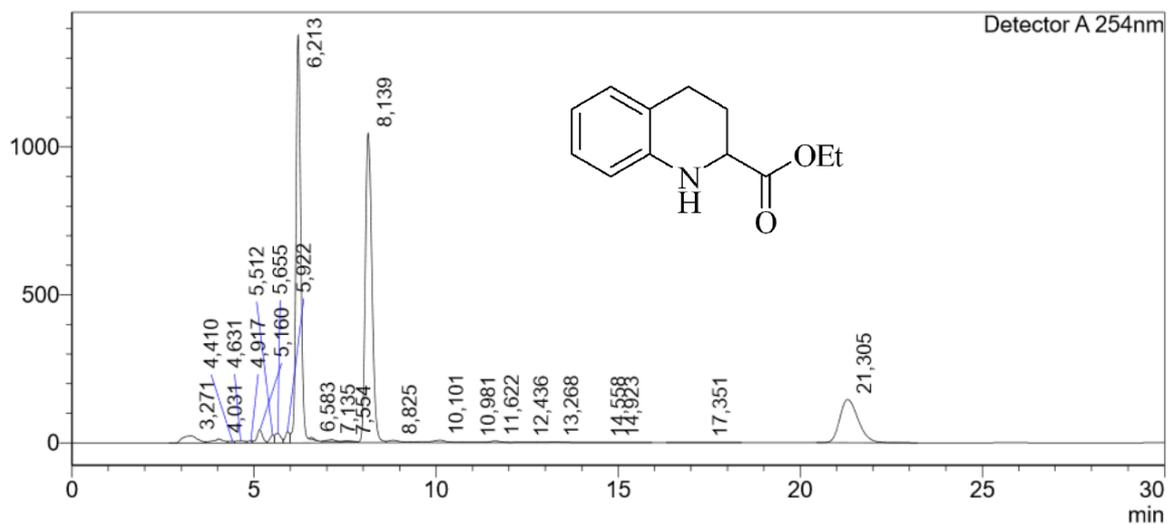
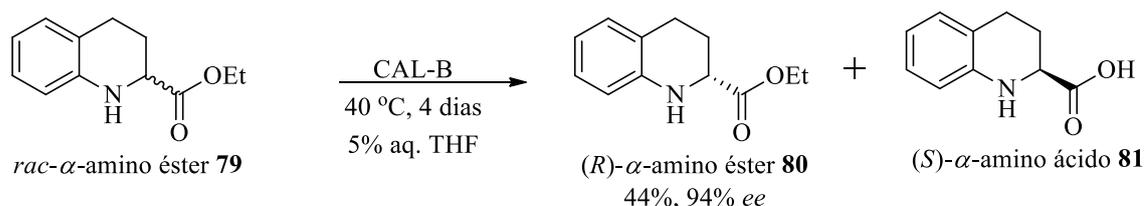


Figura 11 - Cromatograma do éster etílico (\pm)-**79**. (CHIRALCEL OD-H (250 \times 4,6 mm, 10 μ m): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹).

3.3 Resolução cinética enzimática do éster racêmico **79**

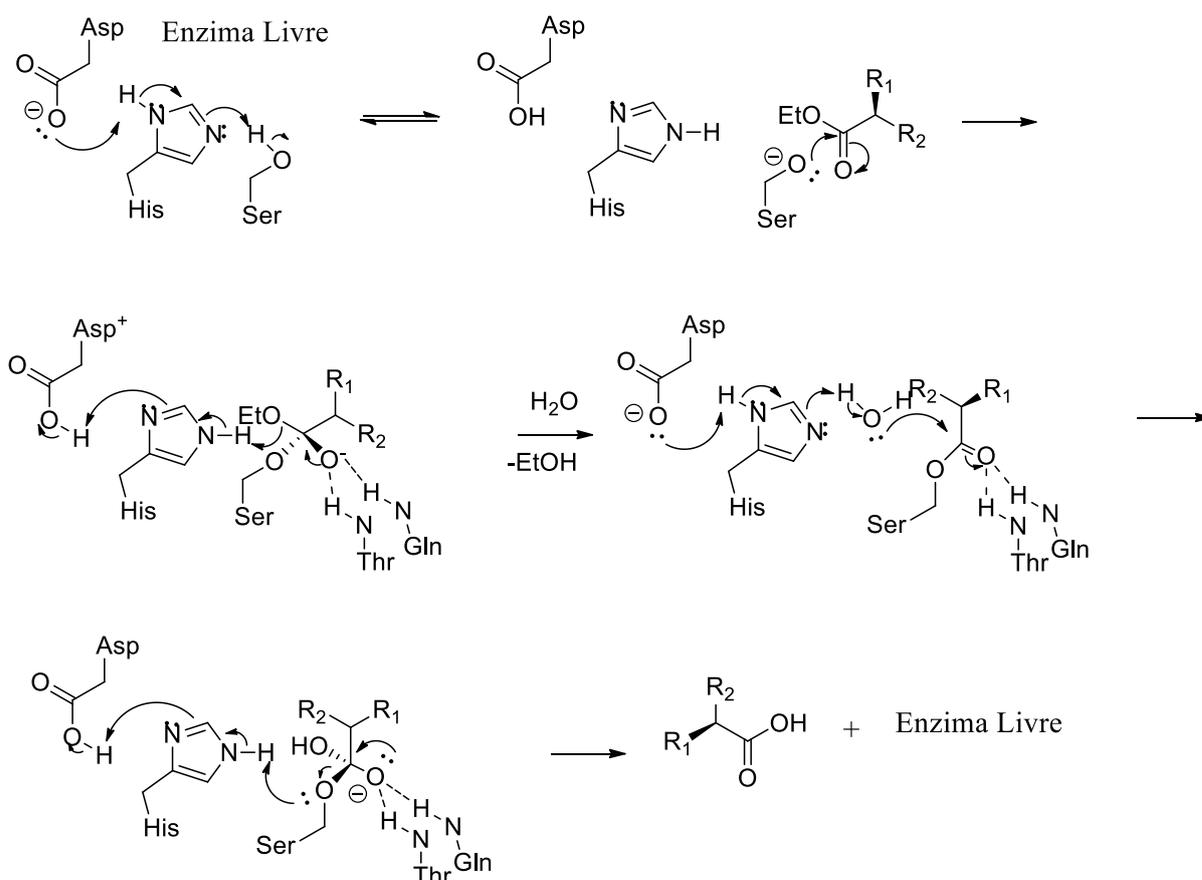
Após a obtenção do intermediário chave (\pm)-**79**, utilizou-se a resolução cinética enzimática segundo procedimento descrito por Nagata e colaboradores (KATAYAMA; AE; NAGATA, 1998) para produzir o éster (*R*)-**80** e o ácido carboxílico (*S*)-**81** enriquecidos enantiomericamente (Esquema 15). O substrato alfa-amino éster **79** racêmico foi submetido ao tratamento com a enzima lipase B de *Candida antarctica* immobilizada (Novozyme[®] 435) em uma solução de THF com 5% de H₂O a 40 °C por 96 horas.



Esquema 15 – Esquema de reação da resolução cinética enzimática.

A enzima utilizada nesta etapa foi uma lipase obtida da levedura *Candida antarctica*. Essa levedura é do gênero *Candida* e produz dois tipos de lipases, A e B, com estruturas diferentes. A Novozyme[®] 435 é uma enzima imobilizada comercial do tipo lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B) (ANDERSON; LARSSON; KIRK, 2009).

Um dos enantiômeros da mistura racêmica do composto (\pm)-**79** foi hidrolisado seletivamente em ácido carboxílico. Apesar das lipases não apresentarem a mesma sequência de amino ácidos, a hidrólise feita por essas enzimas é catalisada pela tríade composta por Ser, His e Asp (algumas vezes Glu). Também participam da reação resíduos de amino ácidos que estabilizam os oxiânions intermediários. A proposta de mecanismo para a resolução cinética enzimática é descrita no esquema 16 (BŁASZCZYK; KIEŁBASIŃSKI, 2020; BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006; BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2012; CASAS-GODOY et al., 2018).



Esquema 16 – Proposta de mecanismo de hidrólise de éster catalisada por lipase (BŁASZCZYK; KIEŁBASIŃSKI, 2020; BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006; BUCHHOLZ; KASCHE; BORNSCHEUER, 2012; CASAS-GODOY et al., 2018).

Na primeira etapa ocorre a transferência de próton da His para o Asp e da Ser para a His acarretando aumento da nucleofilicidade do oxigênio do resíduo da Ser que ataca a carbonila do substrato, assim formando um intermediário tetraédrico. A carga negativa formada no oxigênio do intermediário é estabilizada pelos resíduos de aminoácidos da cavidade de oxianion. No caso da CAL-B se trata de resíduos de Thr e Gln (BŁASZCZYK; KIEŁBASIŃSKI, 2020).

Na próxima etapa, o intermediário é desfeito liberando a molécula do álcool etílico e estabelece-se um complexo acil-enzima. A desacilação é feita pela desprotonação da água presente no meio e pelo ataque do nucleófilo formado à carbonila do complexo, assim produzindo um segundo intermediário tetraédrico. Essa etapa determina a velocidade da reação (BORNSCHEUER; KAZLAUSKAS, 2006).

Por último, o segundo intermediário se colapsa produzindo o ácido carboxílico e restabelecendo a enzima. Entretanto, vale salientar que o esquema 16 não demonstra o mecanismo da estereosseletividade pela enzima.

Essa resolução cinética enzimática produziu o ácido carboxílico (*S*)-**81** ao passo que o alfa-amino éster (*R*)-**80** restou no meio reacional. (Esquemas 15 e 16).

Neste trabalho, a confirmação da configuração absoluta destes compostos foi possível através da análise comparativa de alfa-D dos alcaloides tetra-hidroquinolínicos sintetizados ao fim deste trabalho quando comparados aos dados de alfa-D da literatura destes alcaloides sabidamente enantiopuros, demonstrando paridade que satisfaz o critério para a atribuição da configuração confiável do material de partida, o alfa-amino éster (*R*)-**80** (DAVIES et al., 2019).

O valor da rotação específica obtido do composto (*R*)-**80** foi $[\alpha]_D^{23} = -25,97^\circ$ (c 1,54, CHCl₃). Foi obtido 46% de rendimento e o excesso enantiomérico de 94% que foi calculado através da análise do cromatograma obtido por HPLC com fase estacionária quiral (Fig. 12). Os dados de RMN de ¹H e ¹³C foram idênticos àqueles descritos para o seu racemato (**79**) (Anexo).

Entretanto, a maior evidência da resolução do racemato **79** verificou-se através do cromatograma do enantiômero alfa-amino éster (*R*)-(**80**) obtido na resolução (Fig. 12), onde pode-se observar um pico intenso com tempo de retenção de 8,14 min e outro de baixa intensidade em 6,22 min, coincidindo com os tempos de retenção equivalentes dos enantiômeros mostrados no cromatograma do racemato **79** (Fig. 11), porém, evidenciando, desta vez, o excesso enantiomérico.

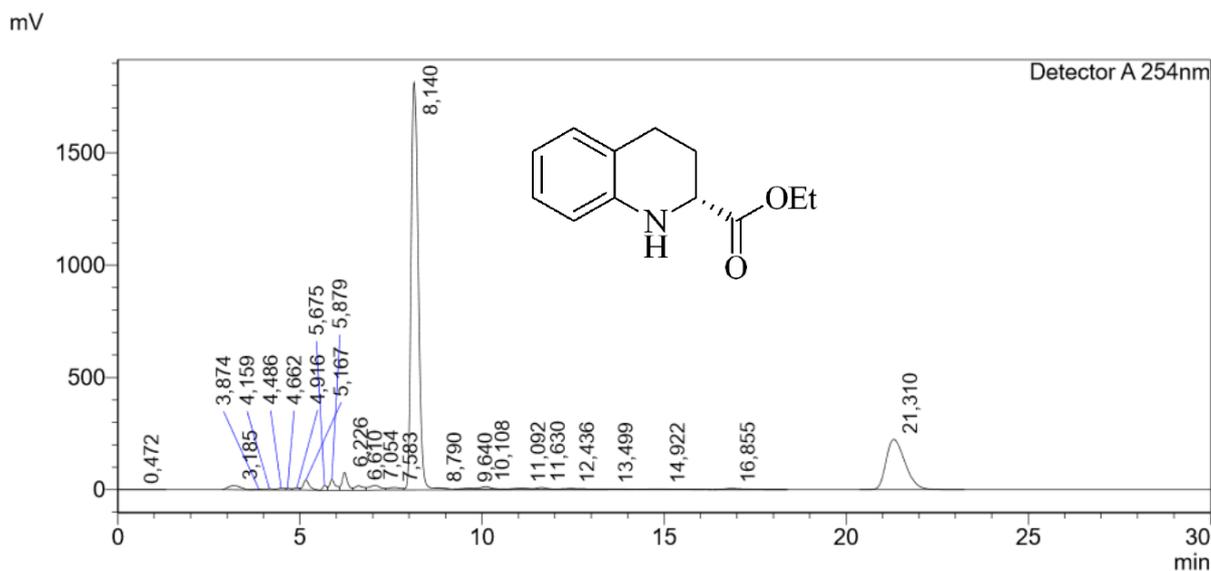
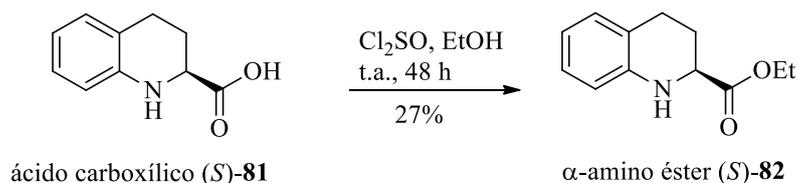


Figura 12 - Cromatograma do alfa-amino éster (*R*)-**80**. (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹).

3.4 Esterificação do ácido carboxílico **81**

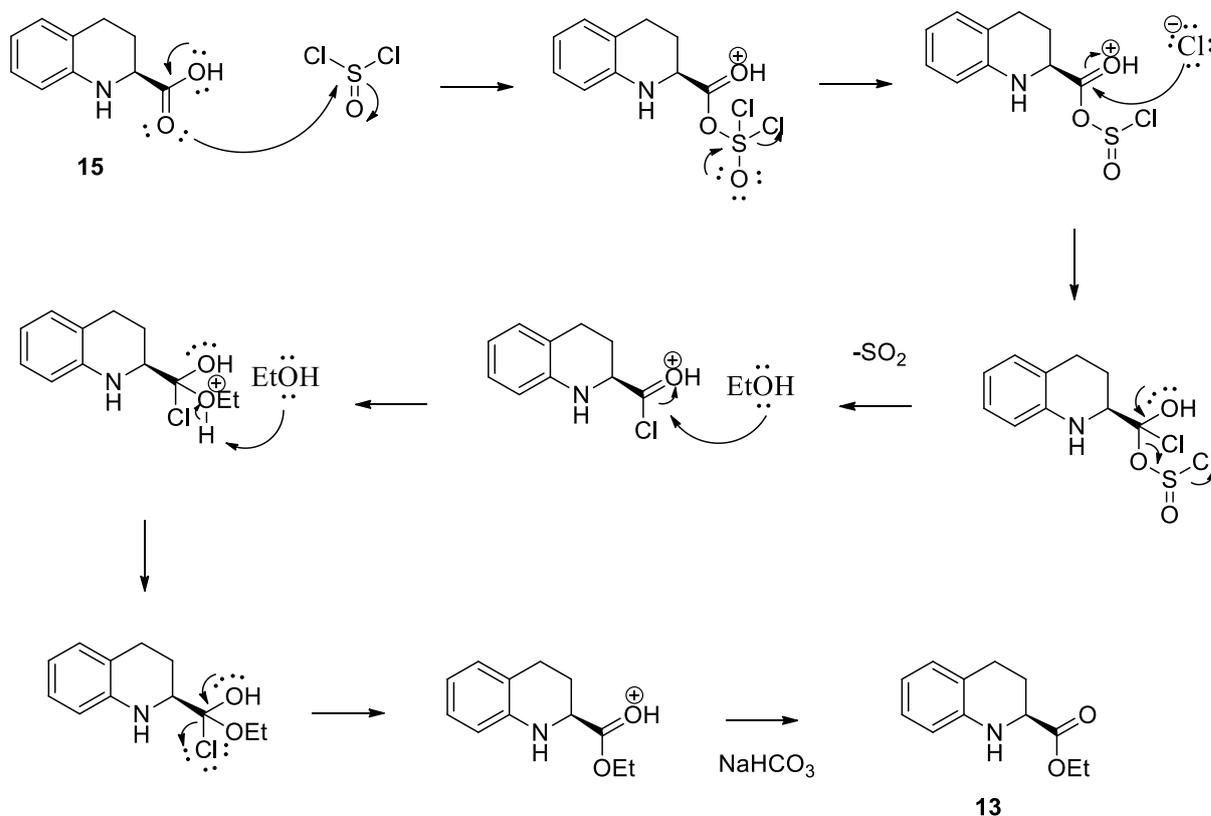
Com a finalidade de se obter o enantiômero (*S*)-**82**, o ácido carboxílico (*S*)-**15**, obtido na resolução enzimática, foi esterificado utilizando-se SOCl₂ e EtOH (Esquema 17).



Esquema 17- Reação de esterificação do ácido carboxílico (*S*)-**81**.

O mecanismo dessa reação é mostrado no Esquema 18. Nessa reação, o cloreto de tionila reage com o ácido carboxílico (*S*)-**81** produzindo cloreto de acila e ácido clorídrico. Em seguida, o etanol reage com o cloreto de acila formado, produzindo o α-amino éster (*S*)-**82** (OTERA; NISHIKIDO, 2010; SMITH, 2016).

Com a finalidade de evitar a racemização do composto (*S*)-**82**, na etapa de esterificação do ácido carboxílico (*S*)-**81**, evitou-se o aquecimento do meio reacional, mas, aumentou-se o tempo da reação para 48 horas.



Esquema 18 – Proposta de mecanismo da esterificação do ácido carboxílico (S)-81 produzindo o alfa-amino éster (S)-82.

A análise de rotação específica do alfa-amino éster (S)-82 mostrou um valor de $[\alpha]^{23}_D = +23,21$ (*c* 0,56 CHCl₃). Esse resultado mostra um valor muito próximo, porém com sinal invertido, comparado ao seu enantiômero alfa-amino éster (R)-80 que apresenta valor de $[\alpha]^{23}_D = -25,97^\circ$ (*c* 1,54, CHCl₃), assim demonstrando que a resolução cinética enzimática pela CAL-B imobilizada foi efetiva e produziu compostos enantiomericamente enriquecidos. O rendimento foi de 27% e 71% ee, segundo análise do seu cromatograma (Fig. 13). Os dados de RMN de ¹H e ¹³C também foram idênticos àqueles descritos para o seu racemato (79) e avaliados, em conjunto, com seu espectro de massas de alta resolução (Anexo).

Da mesma forma como foi feita com a avaliação do enantiômero alfa-amino éster (R)-82, a análise do cromatograma do alfa-amino éster (S)-81 mostrou um pico intenso com tempo de retenção de 6,22 min e outro menor em 8,17 min (Fig.13), os mesmos tempos de retenção dos enantiômeros mostrados no cromatograma do racemato 79 (Fig. 11), porém com excesso enantiomérico de um deles.

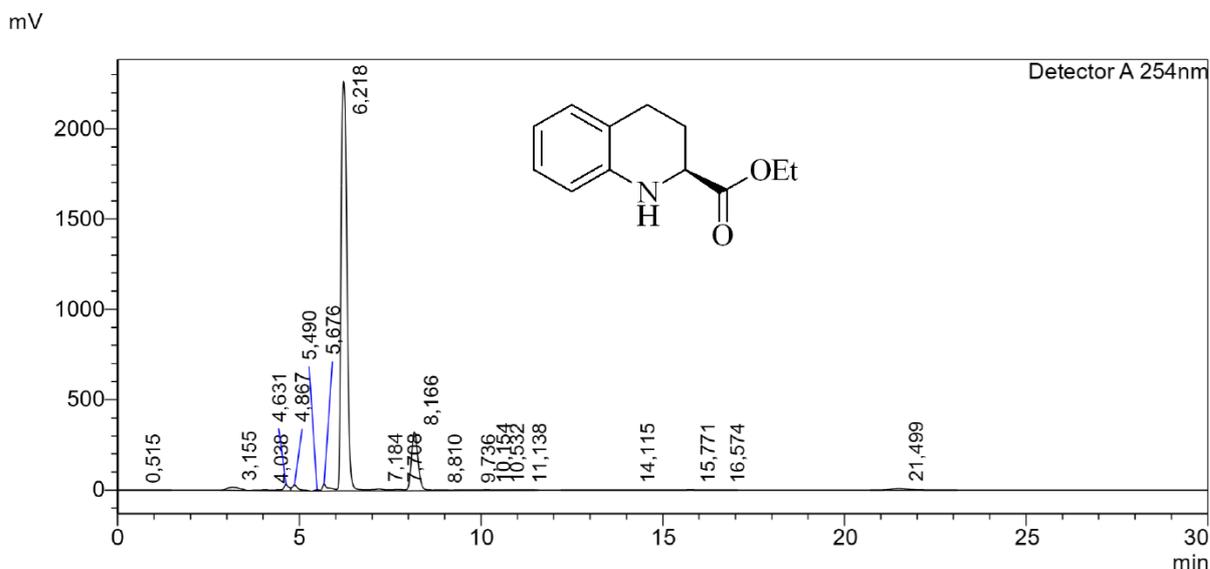


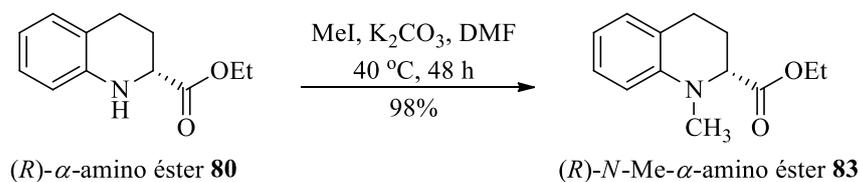
Figura 13 - Cromatograma do alfa-amino éster (*S*)-**82**. (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min⁻¹).

Entretanto, o excesso enantiomérico do ácido carboxílico (*S*)-**81** não foi avaliado, sendo ele submetido a esterificação imediata, após a resolução cinética enzimática, sendo assim o ee do alfa-amino éster (*S*)-**82** pode não ser o mesmo do ácido carboxílico (*S*)-**81**.

Utilizou-se o rendimento (42%) e o ee (94%) do composto **80** e foi considerado que 58% do éster foi convertido em ácido carboxílico, assim obtendo-se uma conversão de 58%. Calculando-se *E* a partir deste valor de conversão e do valor do excesso enantiomérico do substrato (94%), determinando por HPLC, obtém-se um valor de *E* de 18.

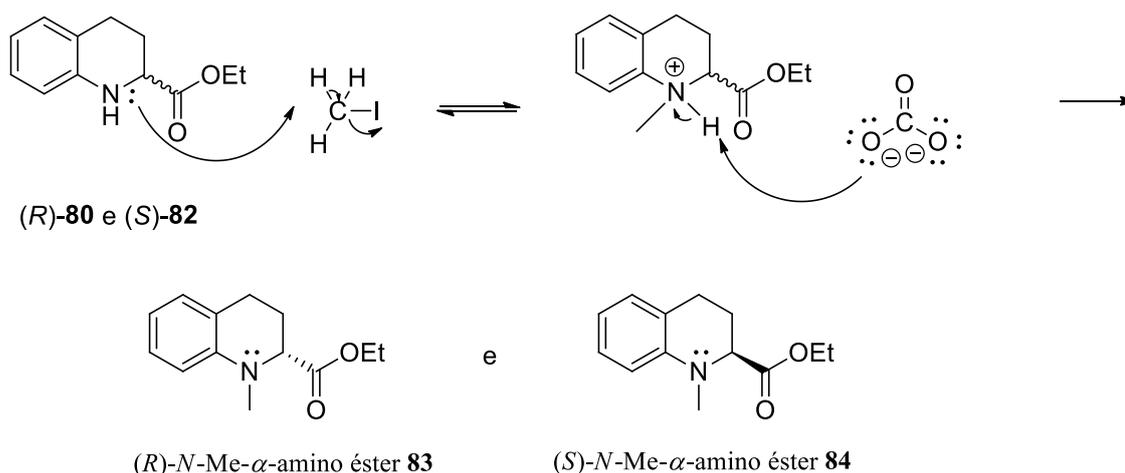
3.5 *N*-Metilação dos α-ésteres quirais (*R*)-**80** e (*S*)-**82**

Após a obtenção dos enantiômeros (*R*)-**80** e (*S*)-**82** e com a finalidade de continuar com a síntese dos alcaloides THQs, esses foram submetidos, separadamente, a *N*-metilação utilizando iodometano, K₂CO₃ e DMF. A obtenção do *N*-Me-éster (*R*)-**83** com rendimento de 98% é representada no esquema 19.



Esquema 19 – Reação de *N*-metilação do α -amino éster (*R*)-**80**.

O mecanismo da reação de metilação para ambos enantiômeros (*R*)-**80** e (*S*)-**82** envolve o ataque nucleofílico do átomo de N da THQ ao iodometano, através de uma reação S_N2 liberando o I^- como grupo abandonador, seguida de desprotonação do nitrogênio pelo carbonato de potássio, assim produzindo o *N*-Me-éster (*R*)-**83** e o *N*-Me-éster (*S*)-**84**, respectivamente (Esquema 20) (DIAZ-MUÑOZ et al., 2017).



Esquema 20 – Proposta de mecanismo de reação de *N*-Metilação dos ésteres quirais (*R*)-**80** e (*S*)-**82** para a obtenção do *N*-Me-éster (*R*)-**83** e o *N*-Me-éster (*S*)-**84**.

A metilação do enantiômero (*R*)-**80** foi evidenciada pela análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-Me-éster (*R*)-**83**, onde pode se observar um simpleto em 2,92 ppm referente a hidrogênios metílicos da *N*-metila (Fig. 14). O sinal do C12 em 38,5 ppm no espectro de RMN de ^{13}C também confirma a *N*-Metilação (Fig. 15).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do enantiômero *N*-Me-éster (*S*)-**84** também foram idênticos ao composto **83** (anexo).

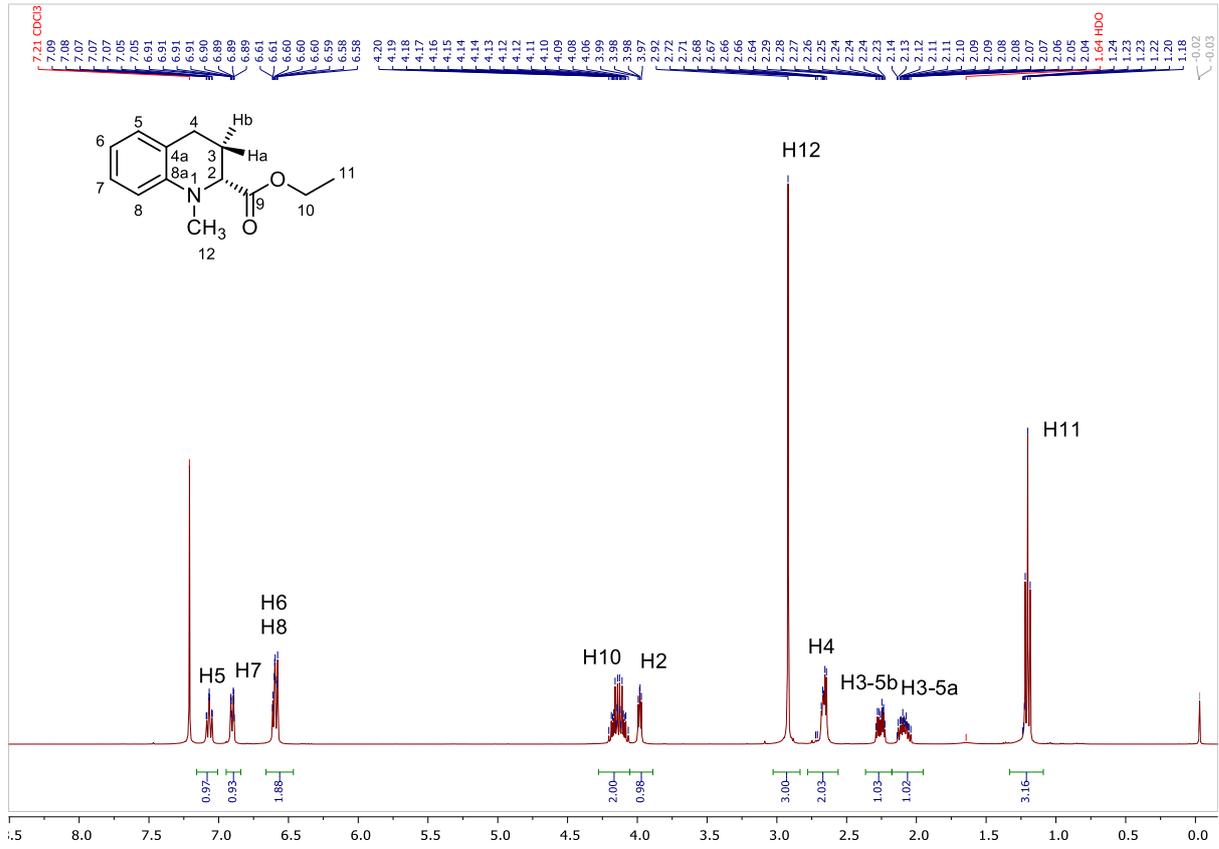


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do *N*-Me-éster (*R*)-83.

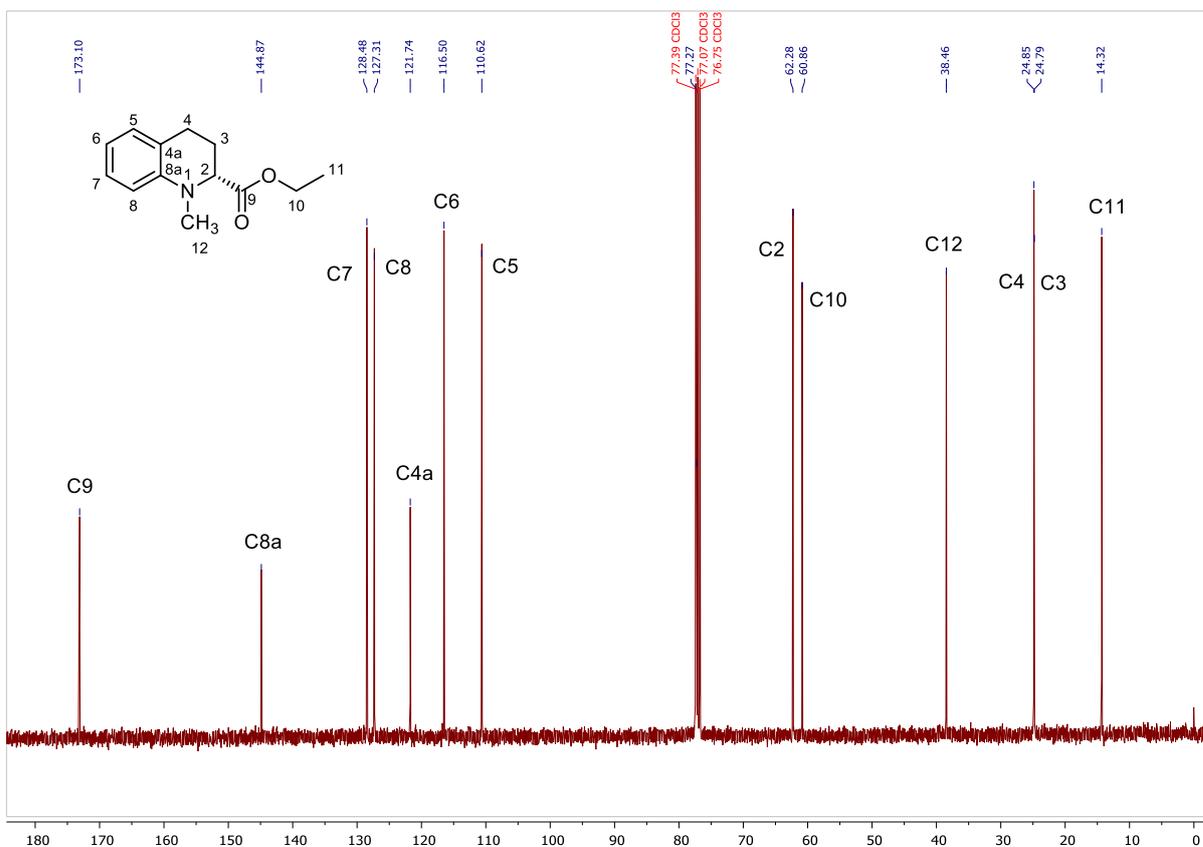
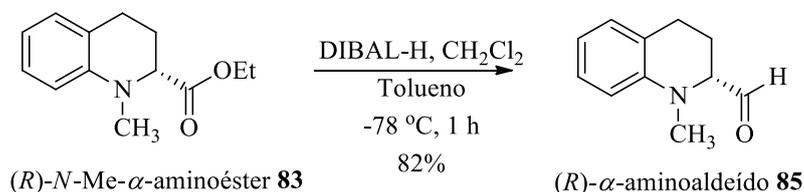


Figura 15 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-Me-éster (*R*)-83.

3.6 Redução dos α-amino ésteres (*R*)-83 e (*S*)-84 aos aldeídos (*R*)-85 e (*S*)-86

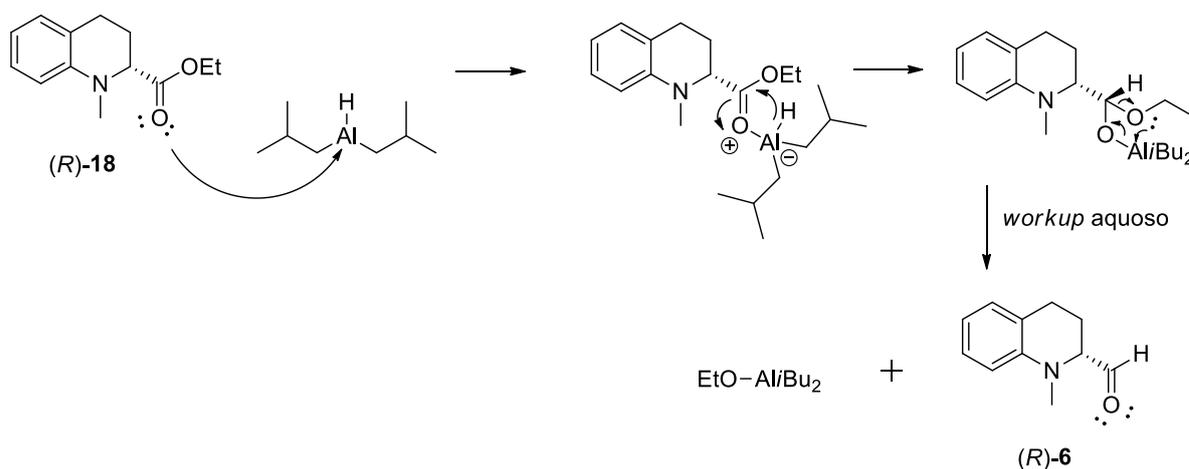
Os ésteres (*R*)-83 e (*S*)-84 foram submetidos a redução a aldeídos utilizando uma solução de DIBAL-H em tolueno e CH₂Cl₂ em -78 °C (Esquema 21).



Esquema 21 - Reação de redução do *N*-Me-α-amino éster (*R*)-83 a aldeído (*R*)-85.

O mecanismo dessa reação propõe que o alumínio presente no DIBAL-H se coordena com o oxigênio da carbonila formando um complexo ácido-base de Lewis. Assim permite a transferência do íon hidreto ao carbono da carbonila formando um intermediário tetraédrico que é estável em temperatura menor que -70 °C. A seguir

adiciona-se MeOH para eliminar o excesso do DIBAL-H e solução do sal de Rochelle, nessa ordem, para colapsar o intermediário promovendo a formação do aldeído e $\text{EtOAl}(\text{iBu})_2$ (Esquema 22).



Esquema 22 – Proposta de mecanismo da redução do éster (R) -83 a aldeído (R) -85.

Uma outra tentativa de redução de éster a aldeído utilizando DIBAL-H em THF foi infrutífera. Avaliamos o produto dessa reação, realizada na presença de solvente polar (THF), através de análise qualitativa usando cromatografia em camada delgada (Hex/AcOEt 20%) e comparando-o a uma amostra padrão obtida na reação com solvente não polar (tolueno), sendo que a mesma não apresentou R_f compatível com a do aldeído; no entanto, observou-se uma mancha com pequeno R_f indicando a presença de um composto altamente polar que provavelmente trata-se de um álcool.

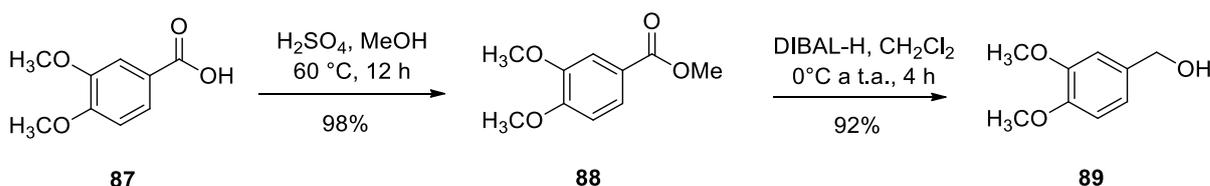
Uma explicação plausível considera que, após a formação do complexo intermediário, o oxigênio do THF se coordena ao átomo de Al do DIBAL-H formando um complexo de Al tetravalente e enfraquecendo a ligação O-Al. Assim, o intermediário se decompõe facilmente em aldeído. Conseqüentemente, o éster e o aldeído no meio reacional competem pelo DIBAL-H e como o aldeído é mais reativo, esse reage preferencialmente com o DIBAL-H, produzindo maior quantidade de álcool, a custas do aldeído esperado (BRUCKNER; HARMATA; WENDER, 2010).

3.7 Olefinação de Wittig e obtenção dos produtos-alvos: galipinina (S)-(1), cuspareína (S)-(2), galipeína (S)-(3) e (R)-(111) e angustureína (S)-(37)

A sequência de síntese continuou sem a purificação dos aldeídos (R)-**85** e (S)-**86**, uma vez que esses aldeídos poderiam ser racemizados em coluna cromatográfica.

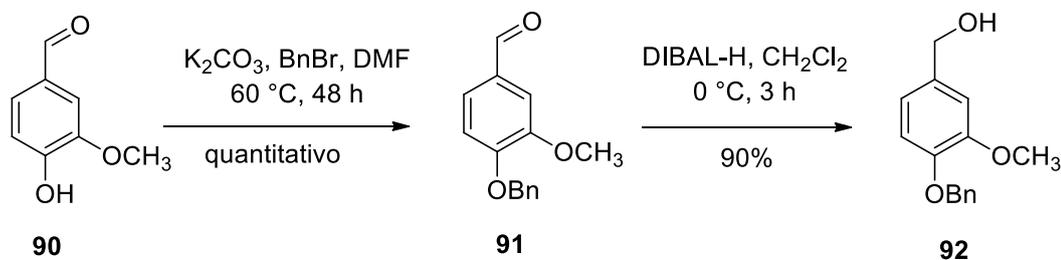
Entretanto, para isso, primeiro foi necessário preparar os sais de Wittig **97**, **98**, **99** e **101** a partir de haletos de alquila, alguns dos quais foram sintetizados a partir de álcoois, cuja preparação é descrita a seguir.

O álcool benzílico **89** foi preparado a partir do ácido 3,4-dimetoxibenzoico (**87**). A esterificação de Fisher do composto **87** produziu o éster **88**, que após a redução da função éster produziu o álcool benzílico desejado **89** com rendimento de 90% (duas etapas) (Esquema 23).



Esquema 23 – Preparação do álcool benzílico **89**.

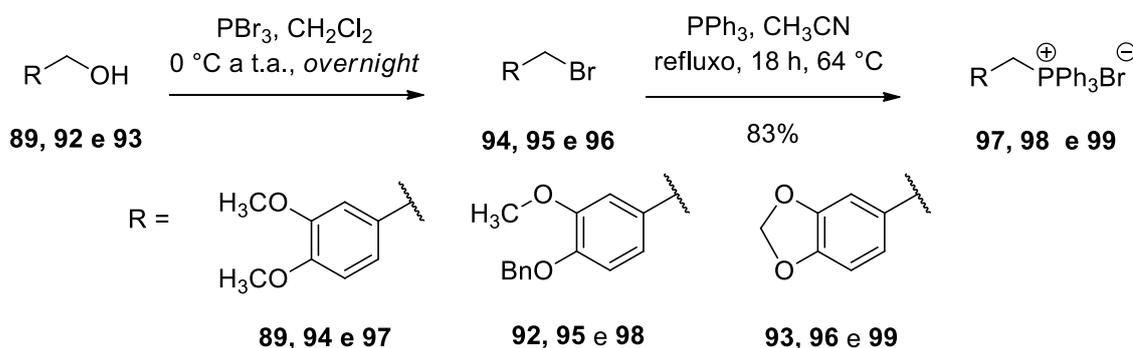
Para a preparação do álcool benzílico **92**, partindo-se da vanilina (**90**), a primeira etapa constituiu na benzilação da hidroxila fenólica produzindo o composto **91**. Em seguida reduziu-se o aldeído **91** ao seu álcool benzílico **92** com DIBAL-H com rendimento de 90% (duas etapas) (Esquema 24).



Esquema 24 – Preparação do álcool benzílico **92**.

O álcool piperonílico (**93**) foi obtido comercialmente.

Para a preparação dos sais de Wittig, os álcoois benzílicos **89**, **92** e **93** foram tratados com PBr_3 em CH_2Cl_2 , assim produzindo os brometos de alquila **94**, **95** e **96**, respectivamente. Esses compostos são instáveis a purificação em coluna cromatográfica, portanto, foram tratados, em sequência, com PPh_3 em CH_3CN e após a elaboração, foram recristalizados em etanol, assim obtendo-se os sais de fosfônio **97**, **98** e **99**, respectivamente (Esquema 25).



Esquema 25 – Conversão dos álcoois benzílicos **89**, **92** e **93** a seus sais de fosfônio **97**, **98** e **99**.

A formação dos sais de Wittig foi confirmada através da análise de RMN de ^1H . Para o composto **98**, pode-se observar um multiplete em 7,70-7,54 ppm e triplo duplete em 7,49 ppm ($J = 7,8$ e $3,5$ Hz) para hidrogênios fenílicos, cujos anéis aromáticos estão ligados diretamente ao átomo de fósforo e um multiplete em 7,31-7,13 ppm para os hidrogênios aromáticos da *O*-benzila (Fig. 16). Pode-se notar no RMN de ^{13}C sinais de dupletos em 134 ppm ($J = 9,7$ Hz) e 130 ppm ($J = 12,6$ Hz) referentes a acomplamento C-P (Fig. 17). A análise complementar dos espectros de massas, DEPT e IV (anexo) confirmaram que se trata do produto em questão.

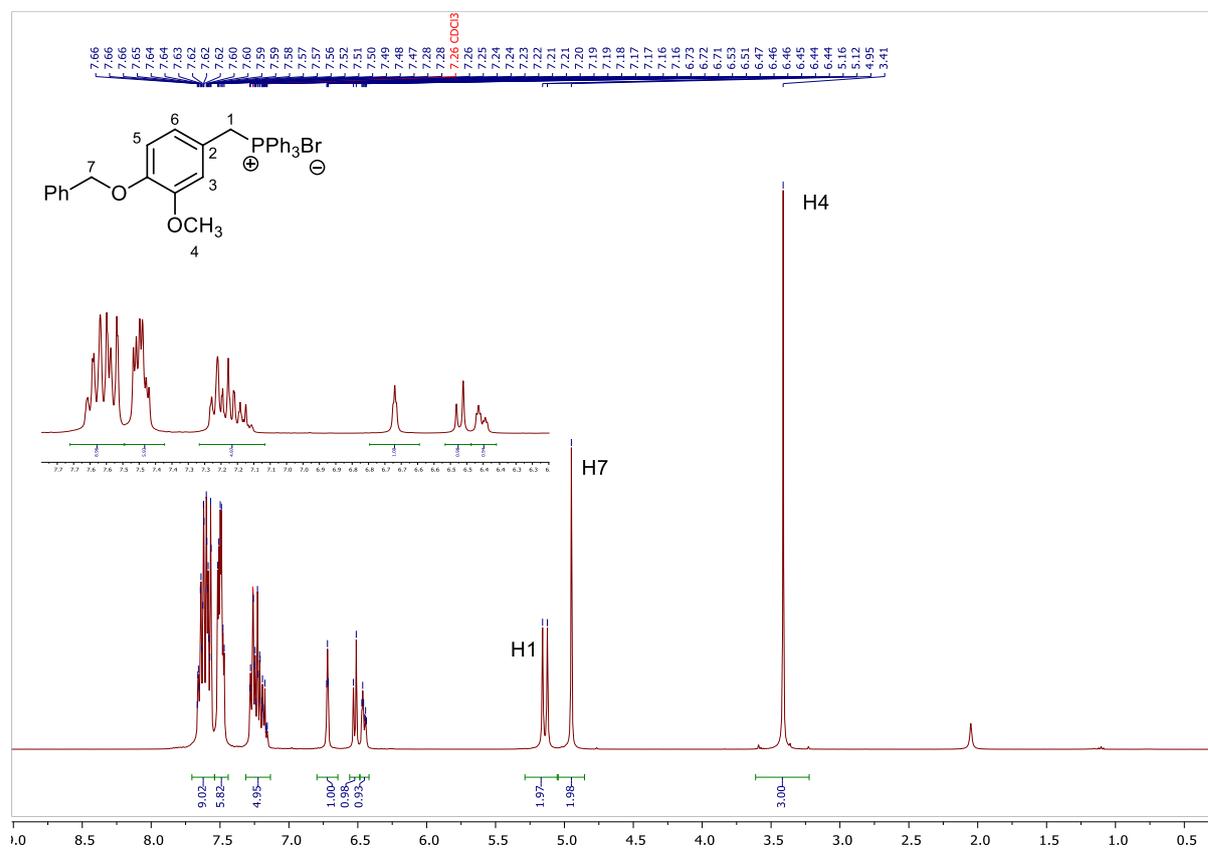


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 98.

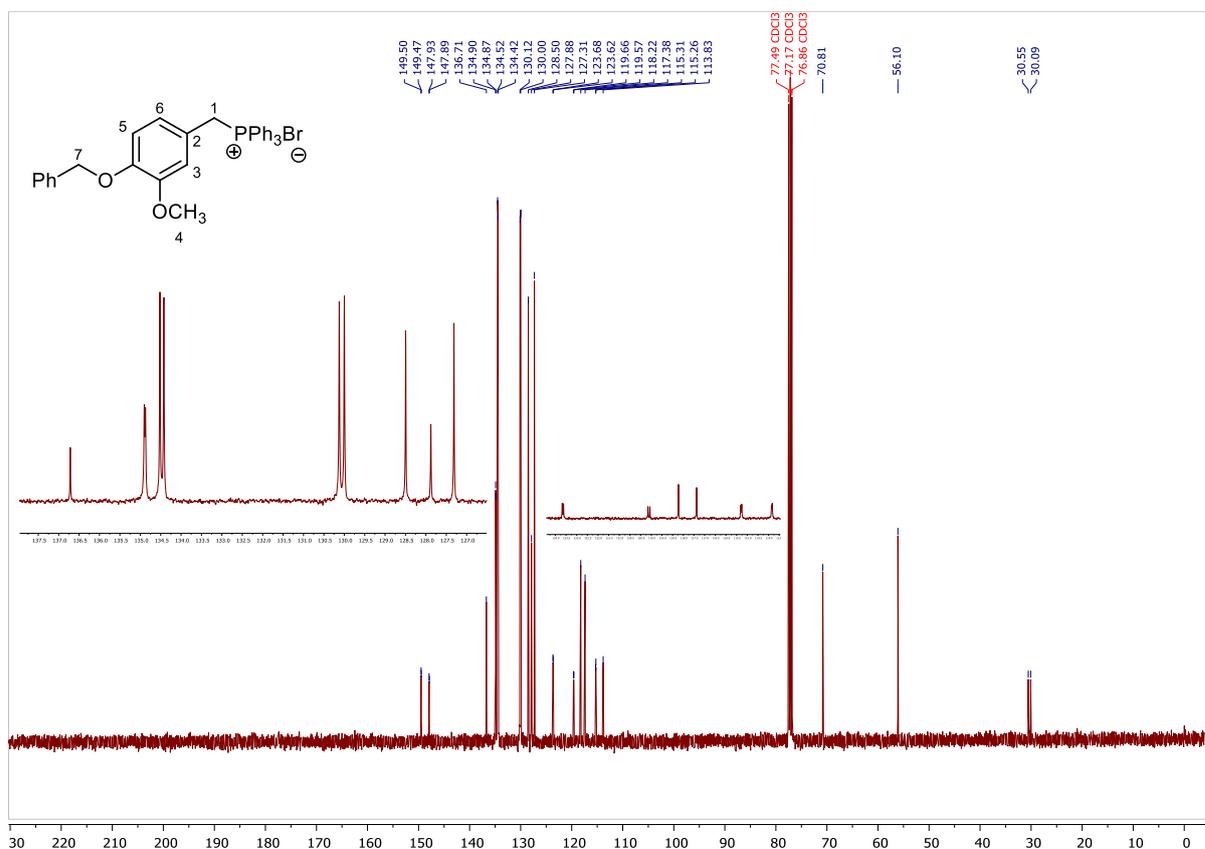


Figura 17 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do sal de Wittig **98**.

O espectro de RMN de ¹H do composto **99** apresentou um multipletto em 7,83-7,69 ppm e tripleto duplo em 7,65 ppm ($J = 7,6, 3,5$ Hz) referente a hidrogênios fenílicos também ligados ao átomo de fósforo e um simpleto em 5,87 ppm, integrando para dois hidrogênios do grupo metilenodioxila (Fig. 18). Pelo espectro de RMN de ¹³C foi possível observar dupletos em 134,2 ppm ($J = 9,8$ Hz) e 130,0 ppm ($J = 12,5$ Hz) referentes a acoplamento C-P (Fig. 19). A análise complementar dos espectros de massas, DEPT e IV (anexo II) confirmaram que se trata deste produto.

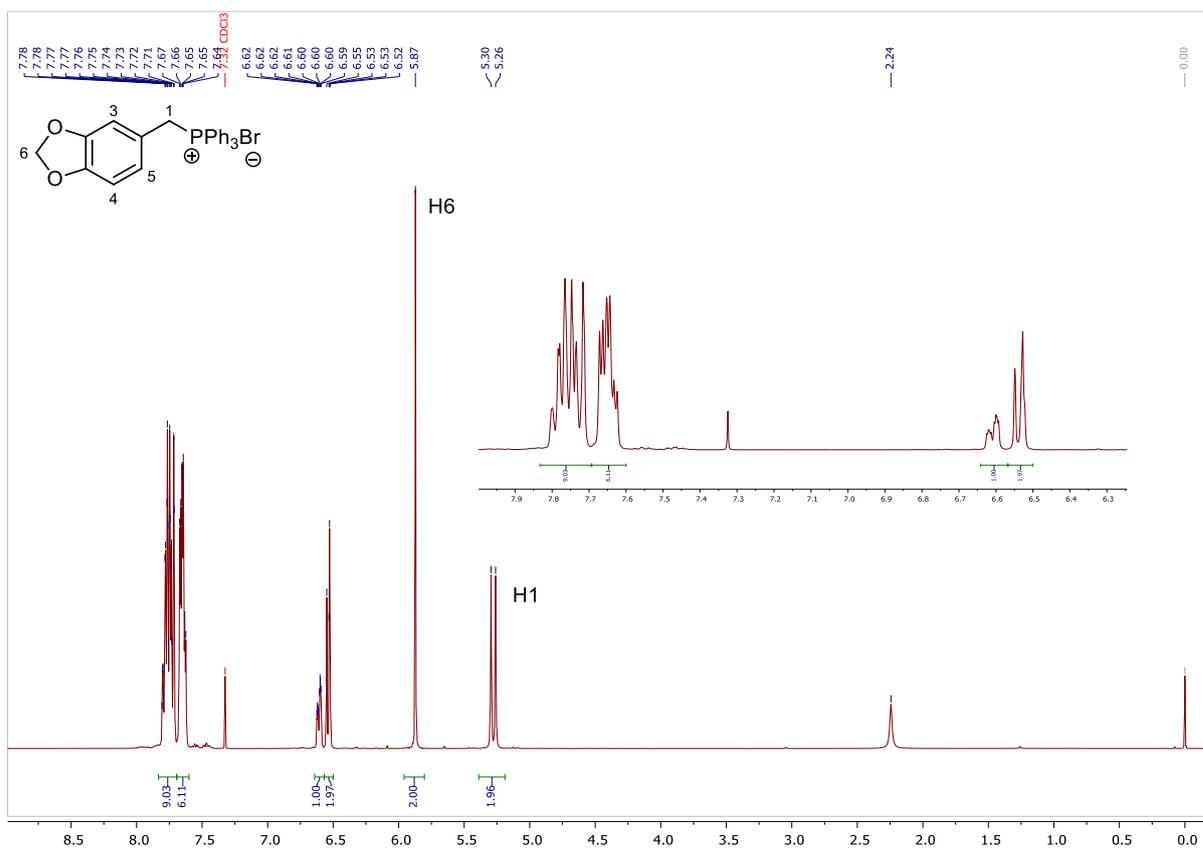


Figura 18 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 99.

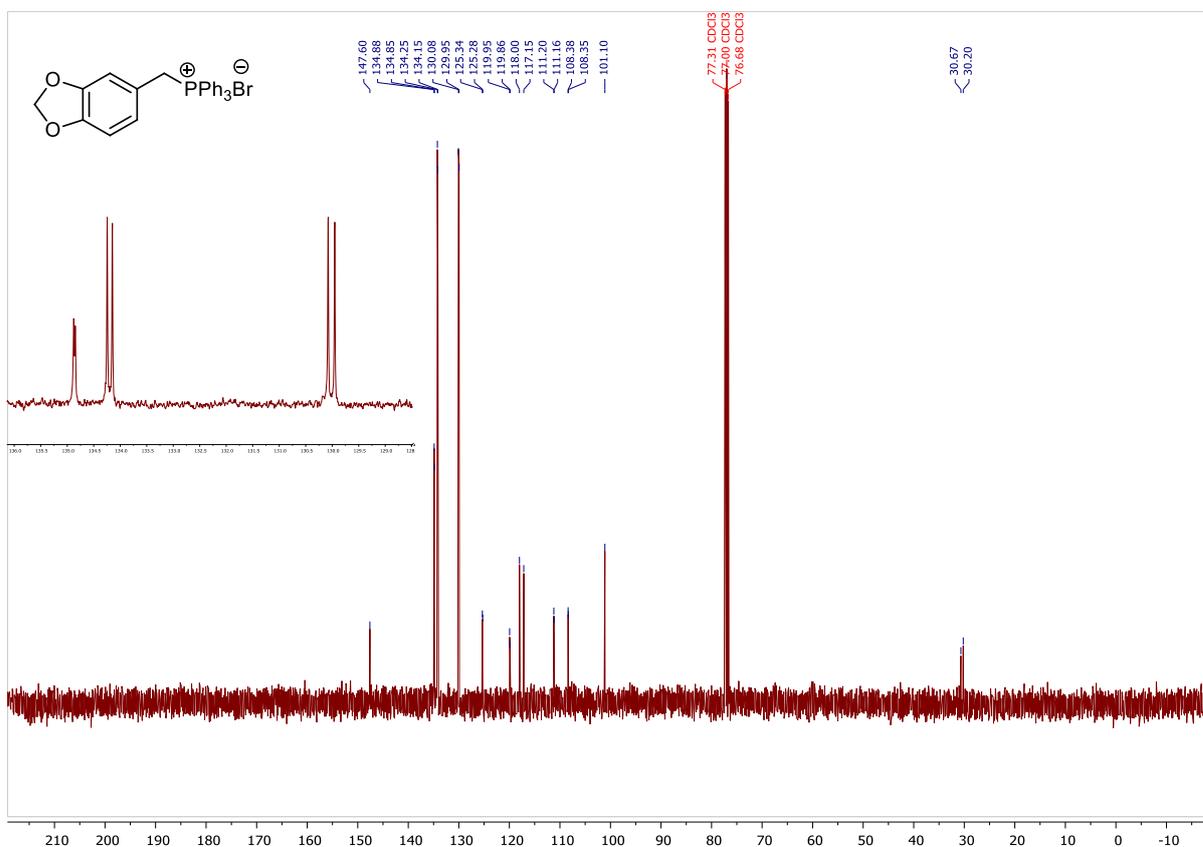


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do sal de Wittig **99**.

O espectro de RMN de ¹H do composto **97** apresentou um multipletto em 7,81-7,67 ppm e triplo duplete em 7,63 ppm ($J = 7,8$ e 3,5 Hz) para os hidrogênios fenílicos ligados ao átomo de fosforo (Fig. 20). Foi possível notar que o espectro de RMN de ¹³C apresentou dupletos em 134,5 ppm ($J = 9,7$ Hz) e 130,0 ppm ($J = 12,4$ Hz) referentes ao acoplamento C-P (Fig. 21). A análise complementar dos espectros de massas, DEPT e IV (anexo) confirmaram que se trata do produto em questão.

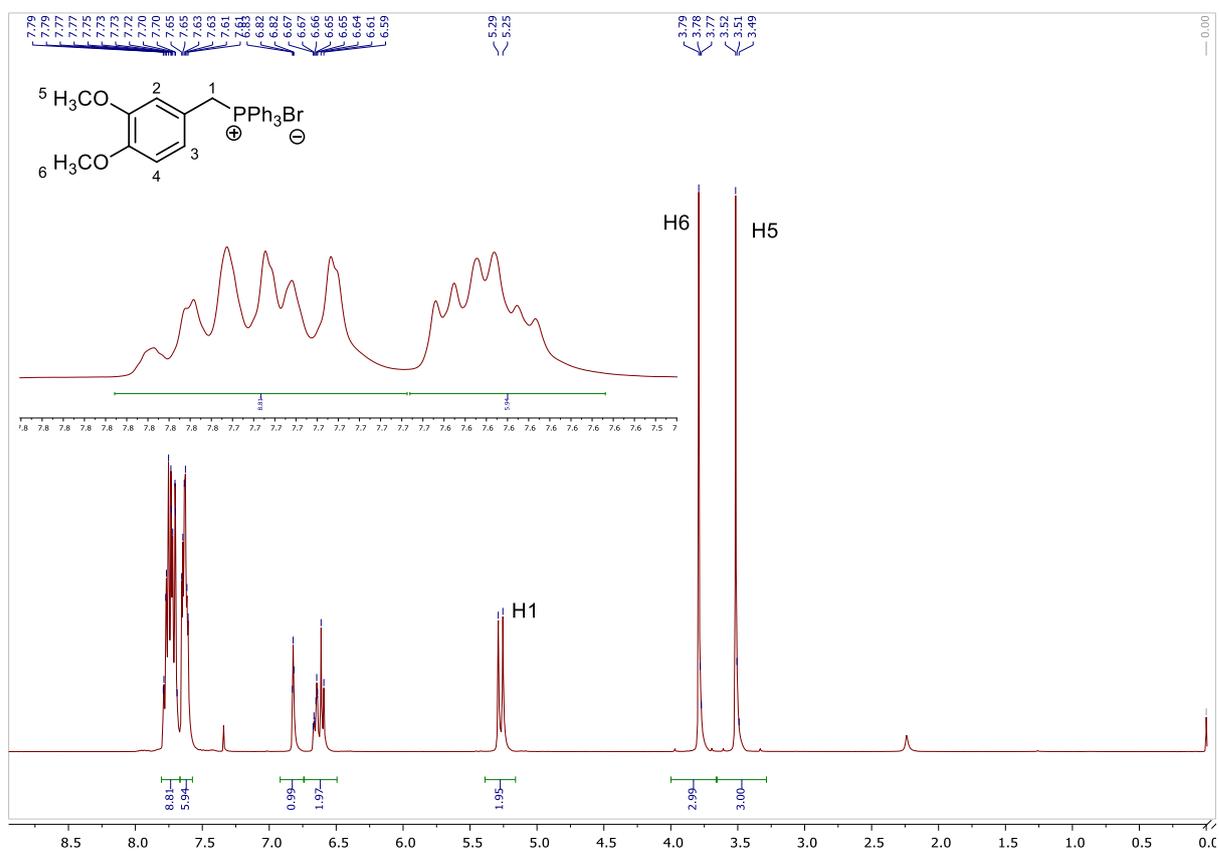


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 97.

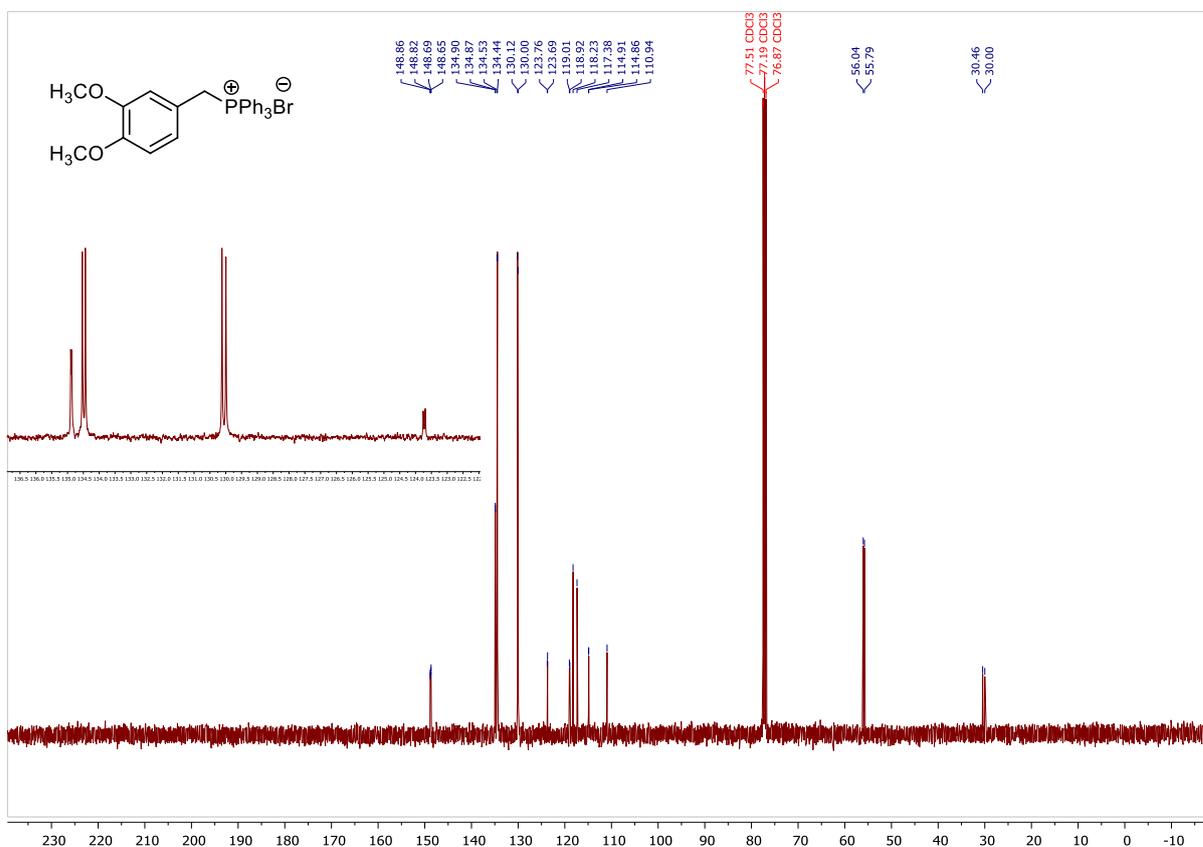
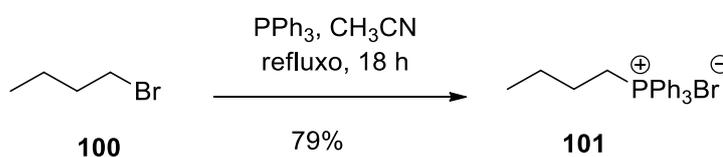


Figura 21 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig **97**.

Para a preparação do sal de fosfônio **101**, o 1-bromobutano (**100**) (comercialmente disponível) foi tratado também com PPh_3 em CH_3CN sob refluxo e recristalizado em etanol (Esquema 26).



Esquema 26 – Síntese do brometo **100** a seu sal de fosfônio **101**.

Verificou-se a transformação do composto **100** em **101** através da análise do espectro de RMN de ^1H , através dos sinais de multipeto em 7,90-7,79 ppm e duplo dupeto duplo em 7,75 ppm ($J = 8,6, 6,9$ e $3,5$ Hz) para os hidrogênios aromáticos dos grupos fenila (Fig. 22). Já através do espectro de RMN de ^{13}C foi possível notar sinais de dupeto em 133,1 ppm ($J = 9,9$ Hz) e 130,1 ppm ($J = 12,5$ Hz) referentes ao

acoplamento C-P (Fig. 23). A análise complementar dos espectros de massas, DEPT e IV (anexo) confirmaram que se trata do produto em questão.

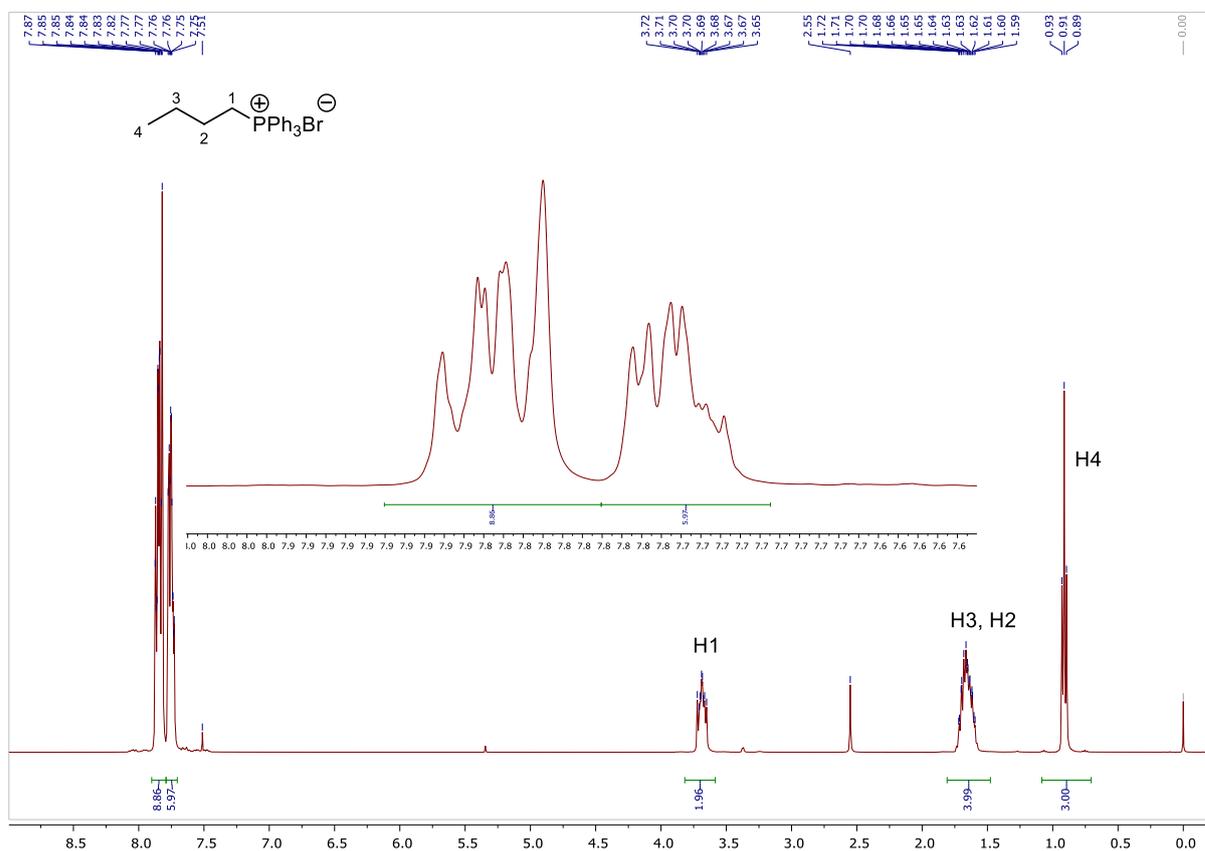


Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig 101.

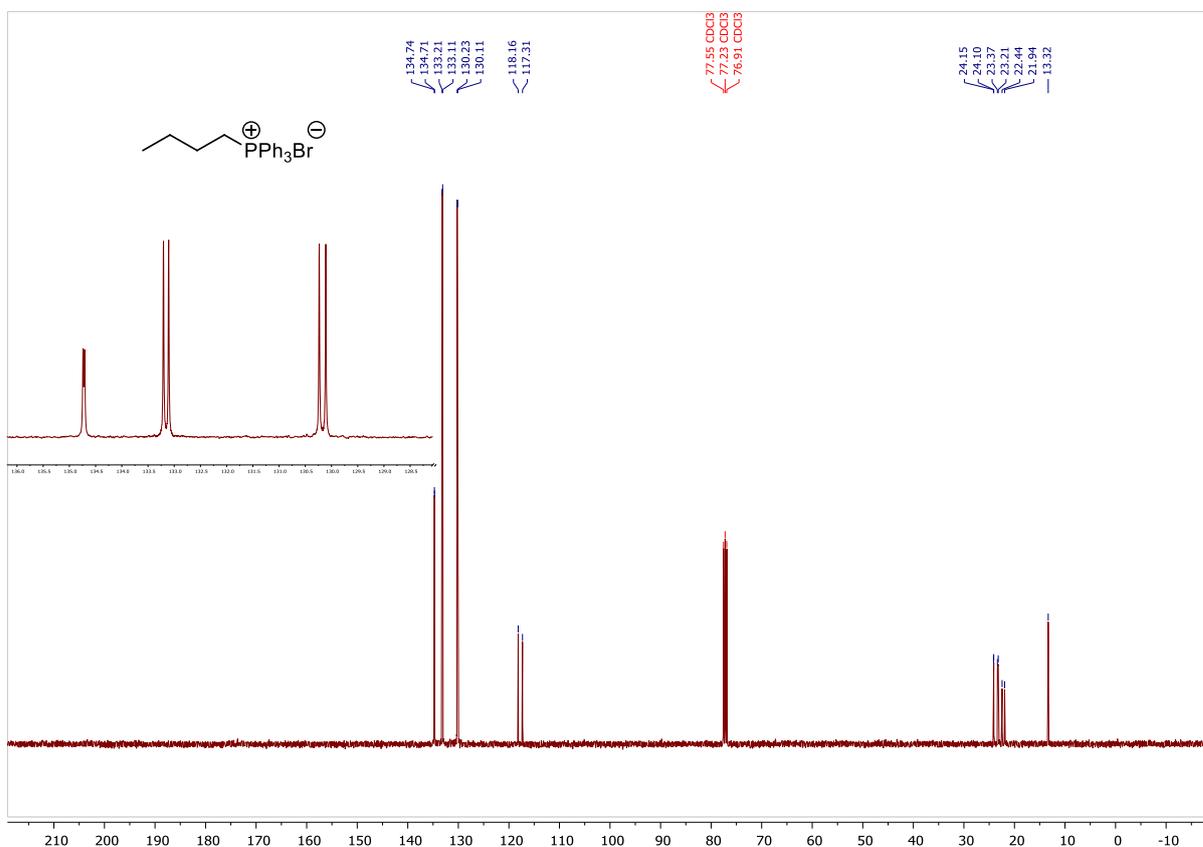
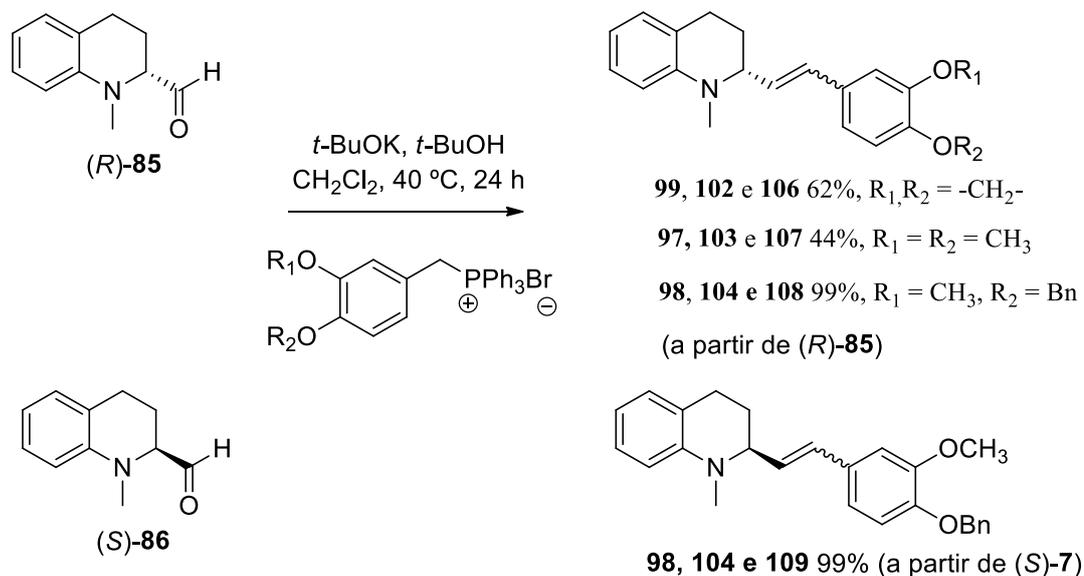


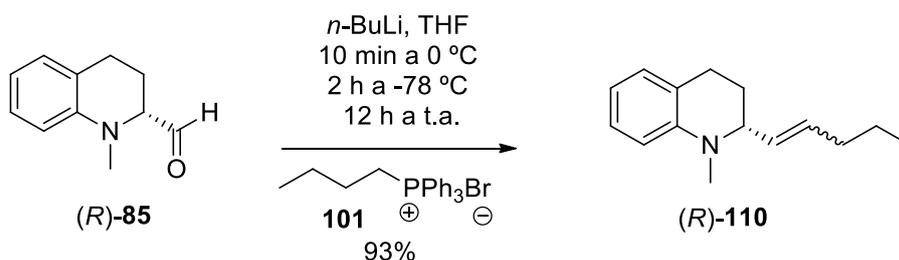
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do sal de Wittig **101**.

Como os ilídeos **102**, **103** e **104** são semi-estabilizados e muito reativos, esses foram preparados *in situ* pela desprotonação dos sais de Wittig **97**, **98** e **99** empregando *tert*-butóxido de potássio e tratados com o aldeído (*R*)-**85**. Para a preparação do ilídeo **105** (não estabilizado) o sal de Wittig **101** também foi desprotonado *in situ* e tratado com o aldeído (*S*)-**85** (Esquema 27). O sal de Wittig **104** também foi desprotonado *in situ* e tratado com o aldeído (*S*)-**86**. Foram produzidos os adutos olefínicos **106**, **107**, **108**, **109** e **110** como uma mistura dos alcenos *E* e *Z*. Os resíduos brutos das olefinas foram hidrogenados imediatamente à suas sínteses, sem necessidade de purificação adicional (Esquema 29).



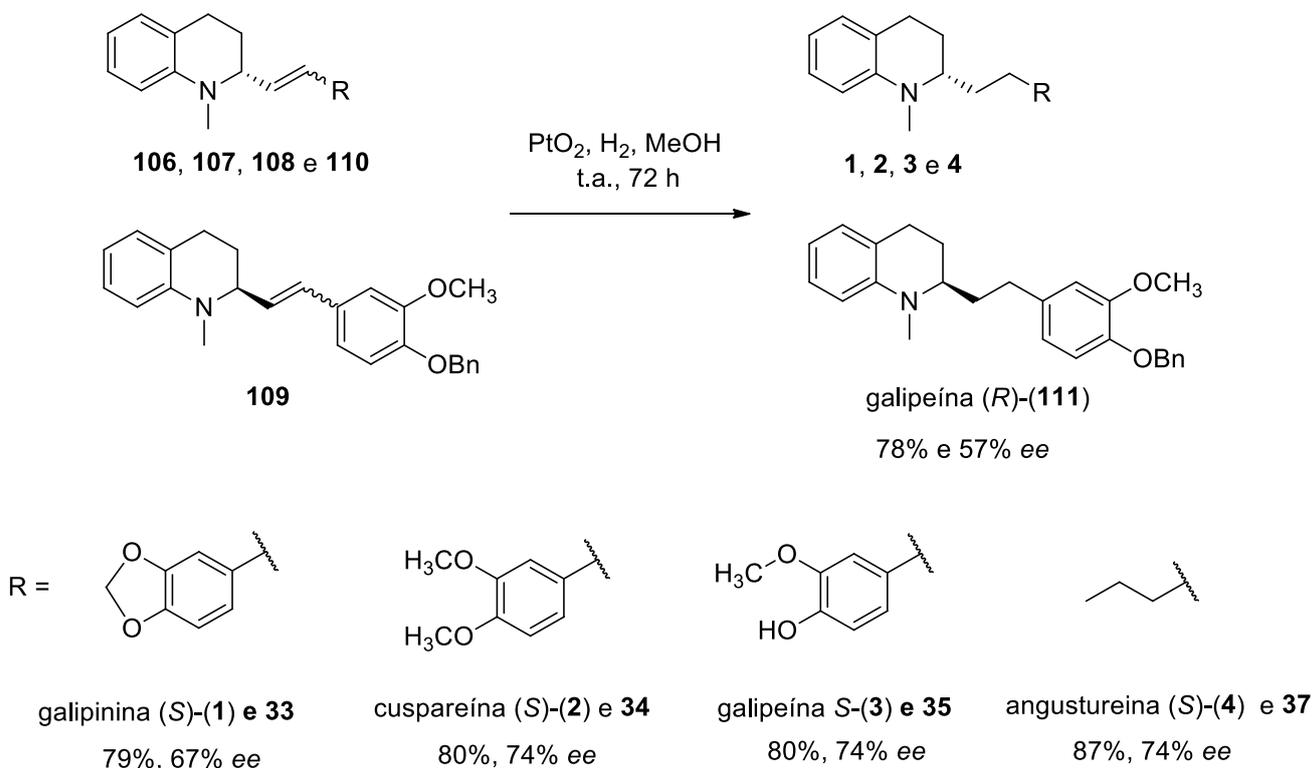
Esquema 27 – Reação de olefinação de Wittig dos quinaldeídos **(R)-85** e **(S)-86**.

Por outro lado, o ílideo **105**, obtido a partir do sal **101** é do tipo não estabilizado e muito reativo e também foi preparado *in situ* utilizando o *n*-butil lítio para a desprotonar o sal de Wittig **101**. A troca da base para gerar este ílideo foi necessária devido ao baixo rendimento da olefinação (<10%) alcançado pela utilização do *t*-BuOK. O ílideo **101** foi tratado com o aldeído **(R)-85** para produzir a mistura de isômeros E e Z das olefinas **(R)-110** com 93% de rendimento (Esquema 28).



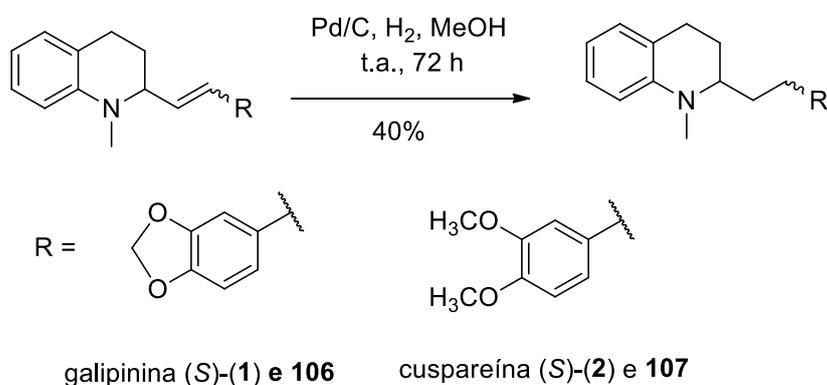
Esquema 28 – Reação de olefinação de Wittig do quinaldeído **(R)-85**.

Por fim, os adutos de Wittig (*E/Z*) de **106**, **107**, **108**, **109** e **110** foram submetidos a hidrogenação catalítica utilizando atmosfera de hidrogênio e PtO_2 em MeOH, obtendo-se os alcaloides THQs galipinina **(S)-(1)**, cuspareína **(S)-(2)**, galipeína **(S)-(3)**, angustureína **(S)-(37)** e galipeína **(R)-(111)**, respectivamente (Esquema 29).



Esquema 29 – Hidrogenação catalítica com PtO_2 das olefinas **106**, **107**, **108**, **109** e **110** para a obtenção da galipinina (*S*)-(1), cuspareína (*S*)-(2), galipeína (*S*)-(3), angustureína (*S*)-(37) e galipeína (*R*)-(111).

Adicionalmente foram realizadas também hidrogenações das olefinas **106** e **107** utilizando Pd/C como catalisador em metanol, obtendo-se produtos em rendimento inferior (<50%) quando comparado ao uso do catalisador PtO_2 (Esquema 30).



Esquema 30 – Hidrogenação catalítica com Pd/C das olefinas **106** e **107**.

A hidrogenação para a preparação da galipinina (S)-(1), cuspareína (S)-(2), galipinina (S)-(3), angustureína (S)-(37) e galipinina (R)-(111) foi confirmada pelos espectros no IV e RMN de ^1H e ^{13}C , associados também a seus espectros de massas, DEPT e a seus valores de rotações específicas.

Foi possível notar no espectro no IV da galipinina (S)-(1) bandas de estiramentos de C-H em 2934 cm^{-1} , de C=C aromático em 1602 , 1500 e 1489 cm^{-1} e bandas em 808 e 754 cm^{-1} que indicam presença de anel benzênico *orto* substituído (Fig. 24).

A formação da galipinina (S)-(1) foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H através de alguns sinais mais característicos: simpleto em $5,89\text{ ppm}$ referente a hidrogênios ligados a C18, um multipletto em $2,86$ - $2,74\text{ ppm}$ e duplo duplo duplo em $2,48\text{ ppm}$ ($J = 13,9$, $9,9$ e $6,6\text{ Hz}$) para hidrogênios diastereotópicos H9 e um multipletto para os hidrogênios benzílicos H10 em $1,95$ - $1,85\text{ ppm}$ (Fig. 25). O espectro de RMN de ^{13}C mostrou sinais em $100,8$, $33,2$ e $32,0\text{ ppm}$ que foram atribuídos aos carbonos C18, C9 e C10, respectivamente (Fig. 26). A identidade do composto foi corroborada também pelo seu espectro de massas de alta resolução (anexo).

A rotação específica para a galipinina (S)-(1) foi de $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -20,36^\circ$ (c $2,8\text{ CHCl}_3$), ao passo que o descrito na literatura é $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -23,63^\circ$ (c $1,02\text{ CHCl}_3$). O composto foi obtido com rendimento global de 34% e 67% ee, determinado por HPLC empregando coluna quiral (anexo).

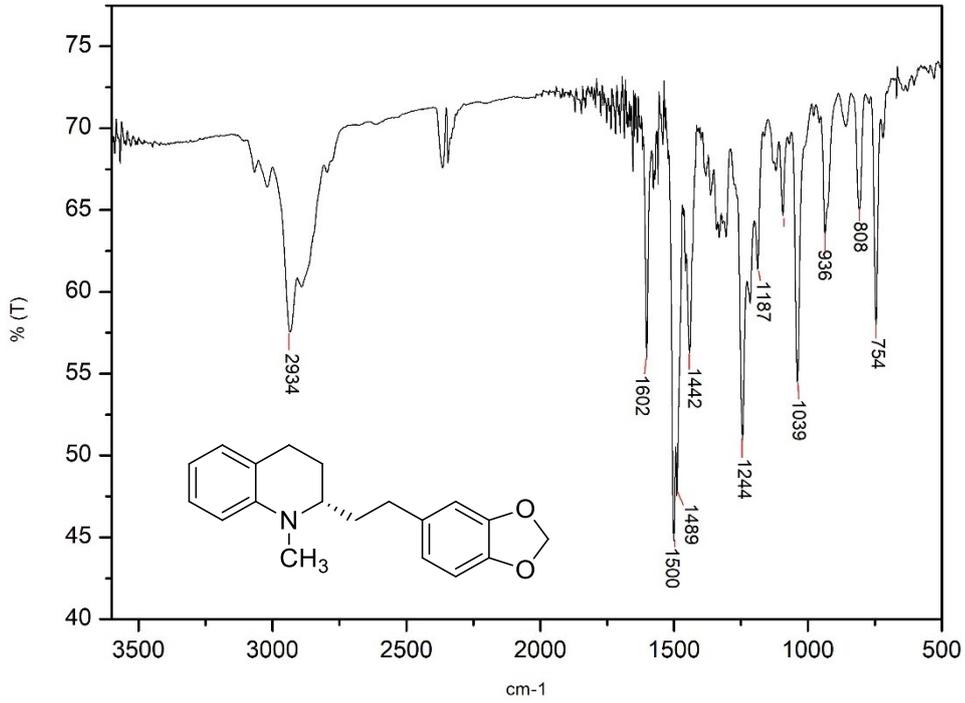


Figura 24 – Espectro no IV da galipinina (S)-(1).

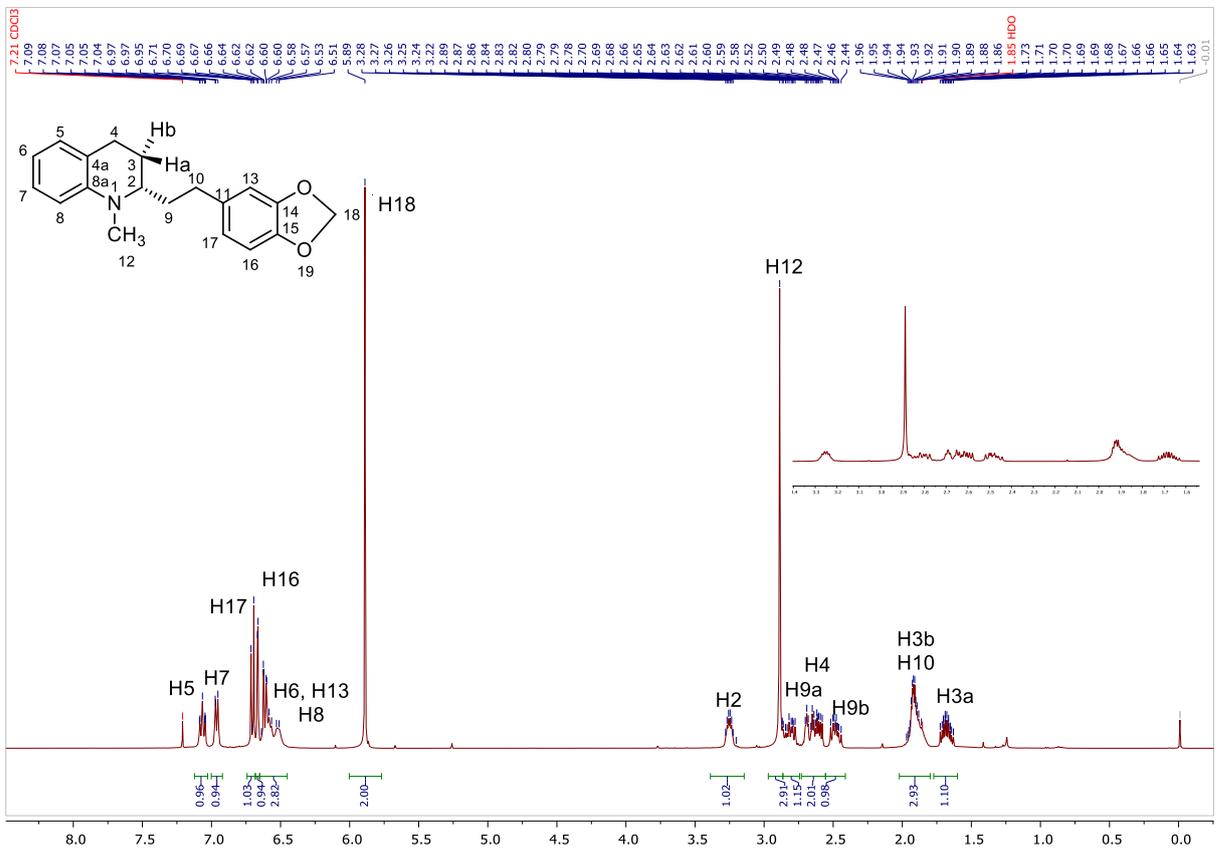


Figura 25 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da galipinina (S)-(1).

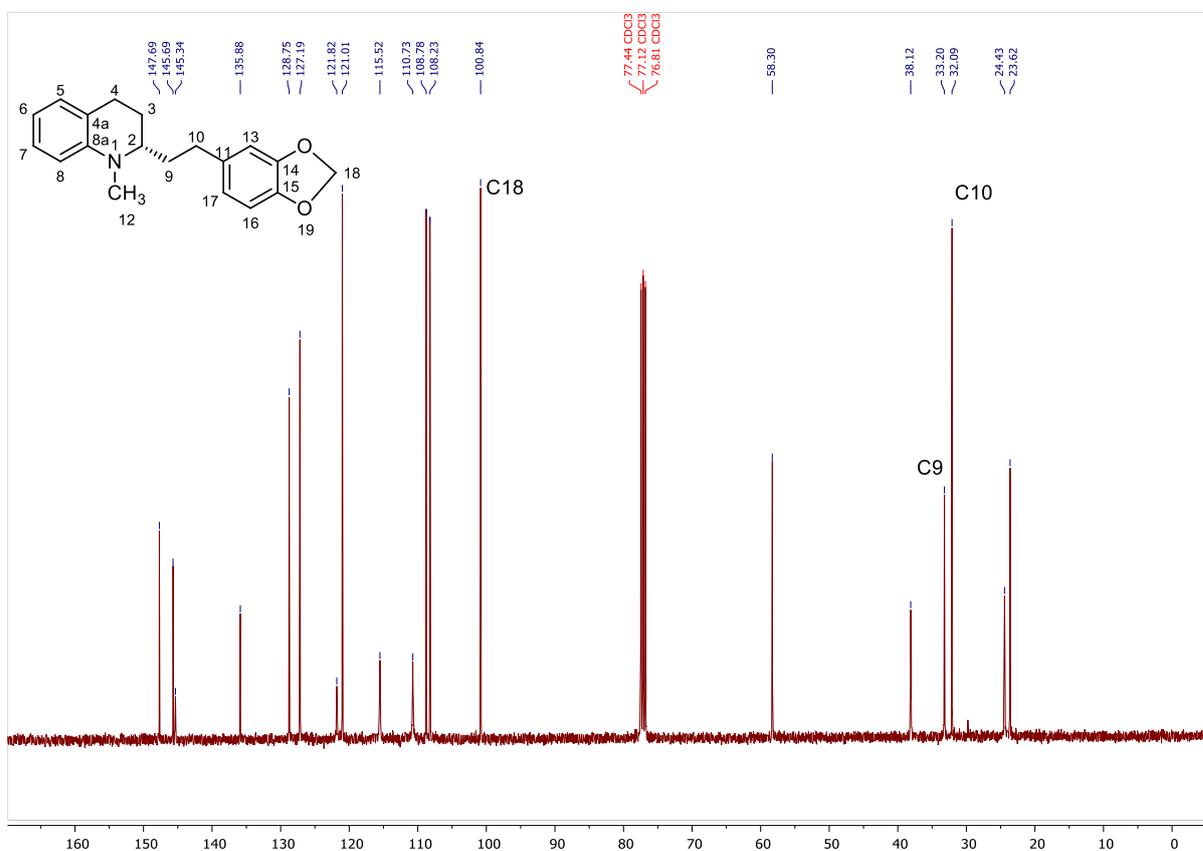


Figura 26 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da galipinina (S)-(1).

Através da análise espectro no IV da cuspareína (S)-(2) pode-se notar bandas de estiramento em 2934 cm⁻¹ para ligação C-H, 1599, 1508 e 1455 cm⁻¹ para bandas referente a C=C aromáticos e 807 e 747 cm⁻¹ compatíveis com a substituição *orto* no anel aromático (Fig. 27).

A análise do espectro de RMN de ¹H da cuspareína (S)-(2) apresentou dois simples, integrando para três hidrogênios cada um, em 3,86 e 3,84 ppm, atribuídos aos hidrogênios metoxílicos ligados a C18 e C19, duplete triplo em 2,84 ppm ($J = 11,8, 11,2$ e 6,0 Hz) e duplo duplete duplo em 2,52 ppm ($J = 13,9, 10,1$ e 6,4 Hz) para hidrogênios diastereotópicos na posição C9 e um multiplete em 2,01-1,85 ppm para os hidrogênios benzílicos em C10 (Fig. 28). Através da análise do espectro de RMN de ¹³C foi possível identificar os sinais em 55,8 e 55,8 ppm e atribuídos aos carbonos C18 e C19, e sinais em 33,0 e 31,8 ppm, atribuídos aos C10 e C9, respectivamente (Fig. 29). A estrutura da cuspareína (S)-(2) foi corroborada também pelo seu espectro de massas de alta resolução (anexo).

Foi obtido $[\alpha]^{23}_D = -23,6^\circ$ (c 2,92, CHCl_3) para a rotação específica da cuspareína (S)-(2), enquanto na literatura o valor descrito foi $[\alpha]^{25}_D = -25,0^\circ$ (c 0,3, CHCl_3) (DAVIES et al., 2018). O rendimento global foi de 34% com 74,4% ee determinado por HPLC empregando coluna quiral (anexo).

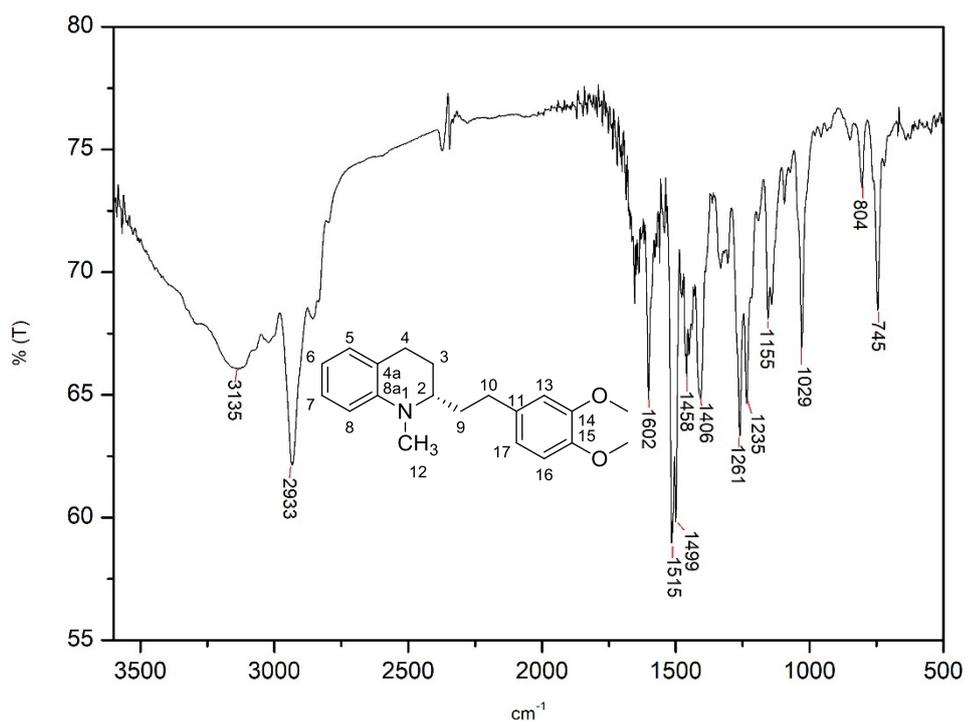


Figura 27 – Espectro no IV da cuspareína (S)-(2).

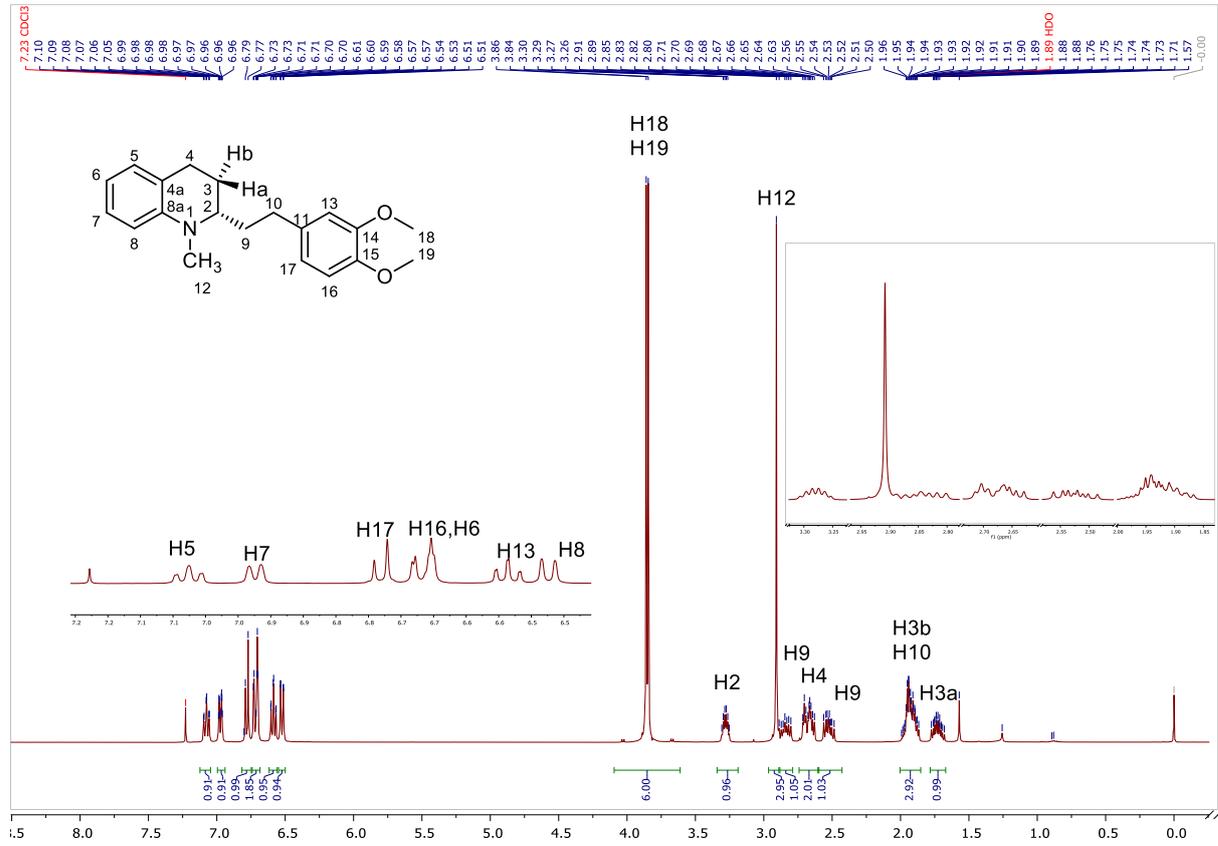


Figura 28 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da cuspareína (*S*)-(2).

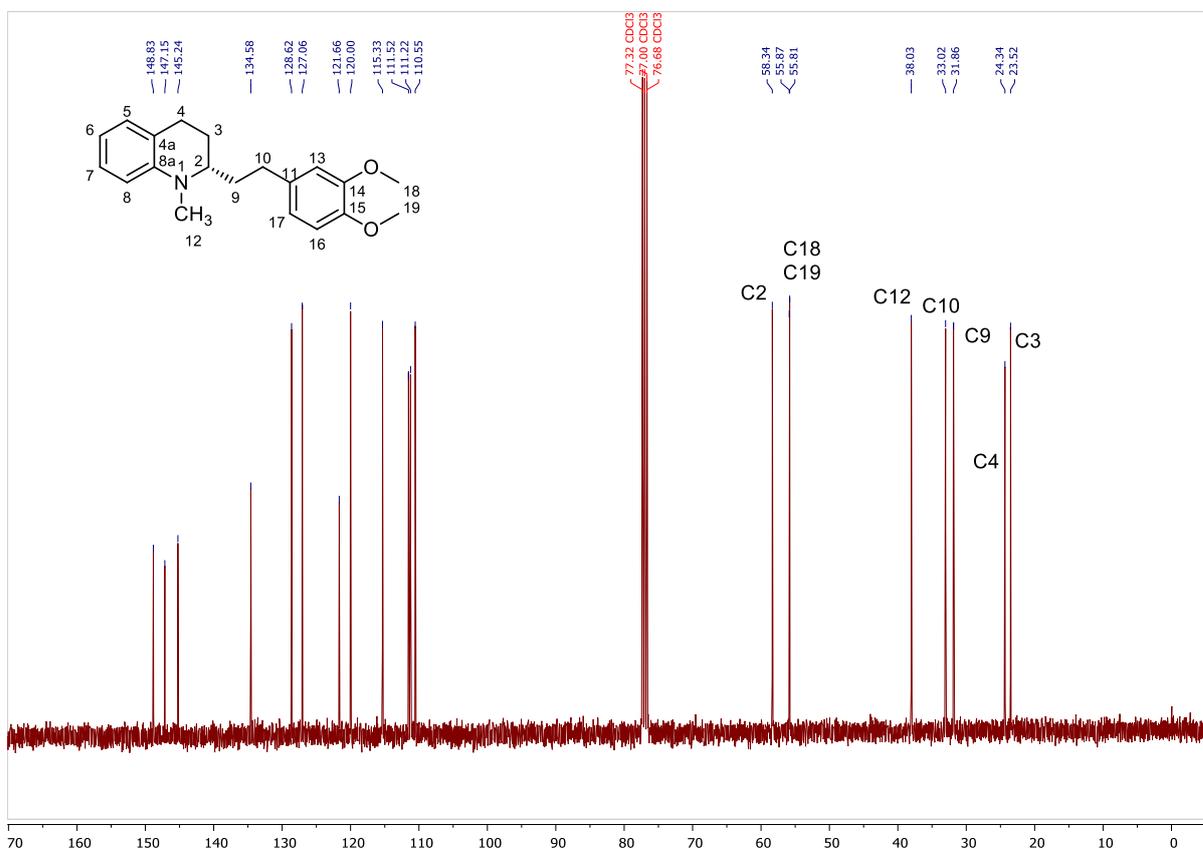


Figura 29 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da cuspareína (S)-(2).

Pelo espectro no IV da galipeína (S)-(3) foi observado bandas de estiramentos de ligação O-H em 3136 cm^{-1} , de C-H em 2935 cm^{-1} , de C=C aromáticos em 1602 , 1514 e 1405 cm^{-1} e do padrão *orto* substituído em 817 e 745 cm^{-1} (Fig. 30).

A análise do espectro de RMN de ^1H da galipeína (S)-(3) mostrou simpletos em $5,54$ e $3,91\text{ ppm}$ atribuídos aos hidrogênios fenólico e metoxilicos, respectivamente, duplo tripleto em $2,89\text{ ppm}$ ($J = 11,6$ e $5,9\text{ Hz}$) e duplo duplo duplo em $2,56\text{ ppm}$ ($J = 13,9$, $10,1$ e $6,4\text{ Hz}$) para hidrogênios diastereotópicos na posição C9 e um multipletto em $2,03$ - $1,95\text{ ppm}$ para hidrogênios benzílicos em C10 (Fig. 31). Pelo espectro de RMN de ^{13}C pode-se identificar sinais em $56,1$, $33,3$ e $32,1\text{ ppm}$ atribuídos aos carbonos C18, C10 e C9, respectivamente (Fig. 32). A estrutura da galipeína (S)-(3) foi corroborada pelo espectro de massas de alta resolução (anexo).

A galipeína (S)-(3) sintetizada mostrou o valor de rotação específica de $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -24,5^\circ$ ($c\ 1,22$, CHCl_3), enquanto na literatura foi descrito em $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -22,4^\circ$ ($c\ 1,0$,

CHCl₃) (DAVIES et al., 2017), sendo alcançado um rendimento global 34% alcançado e 72,2% ee, determinado por HPLC empregando fase estacionária quiral (Fig. 37).

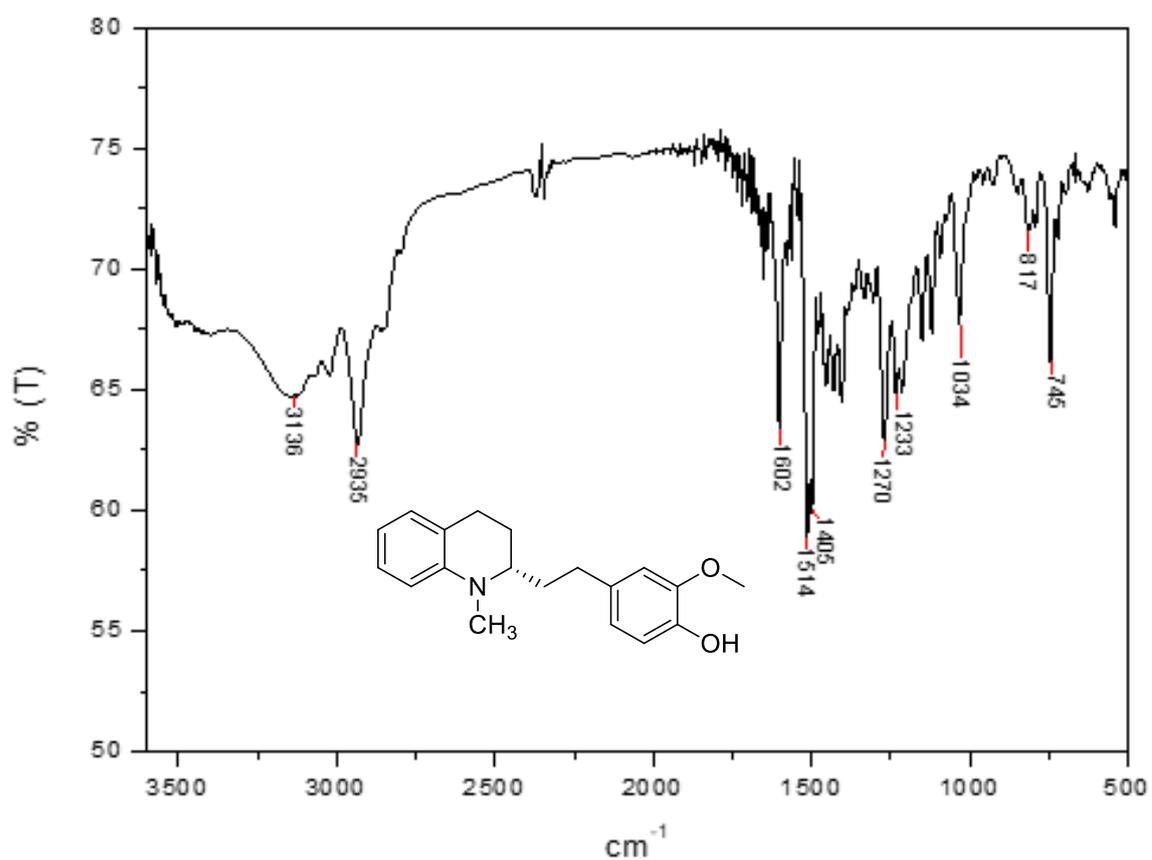


Figura 30 – Espectro no IV da galipeína (S)-(3).

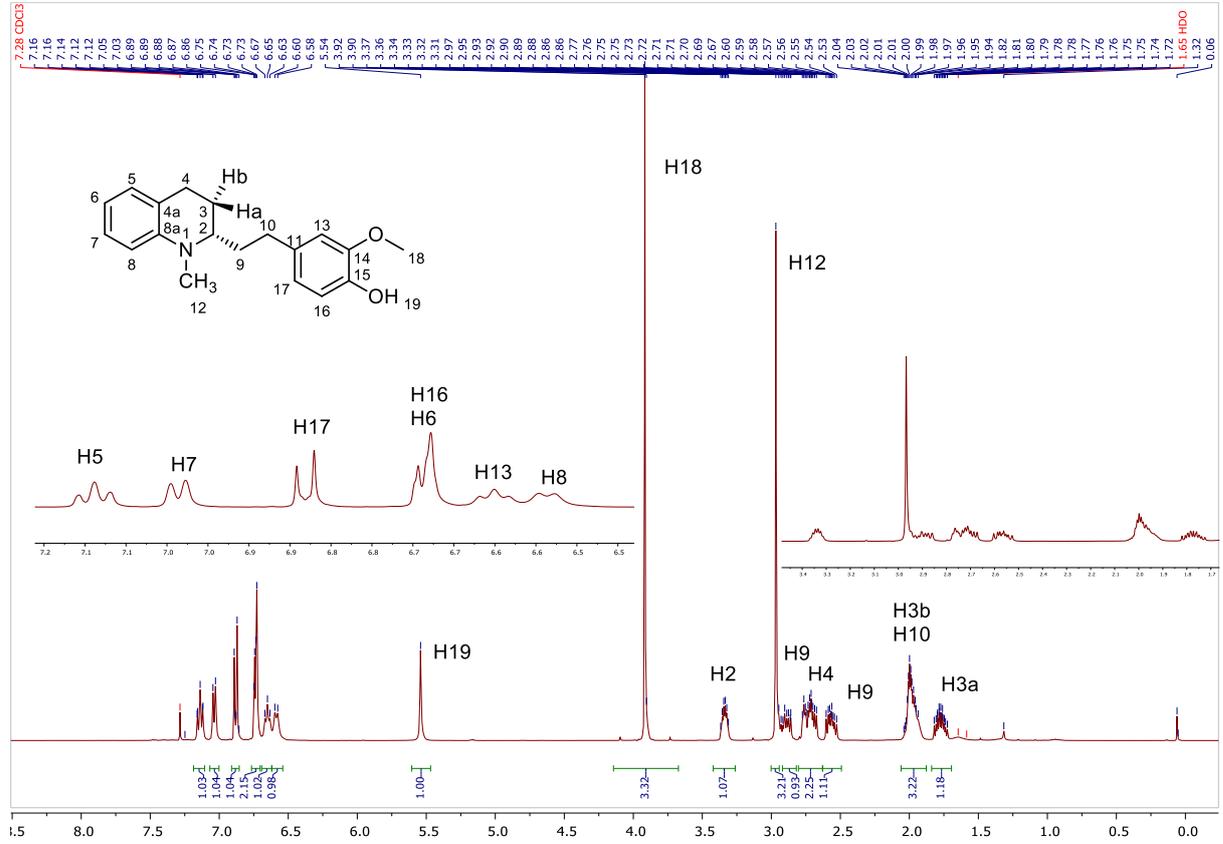


Figura 31 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) da galipeína (S)-(3).

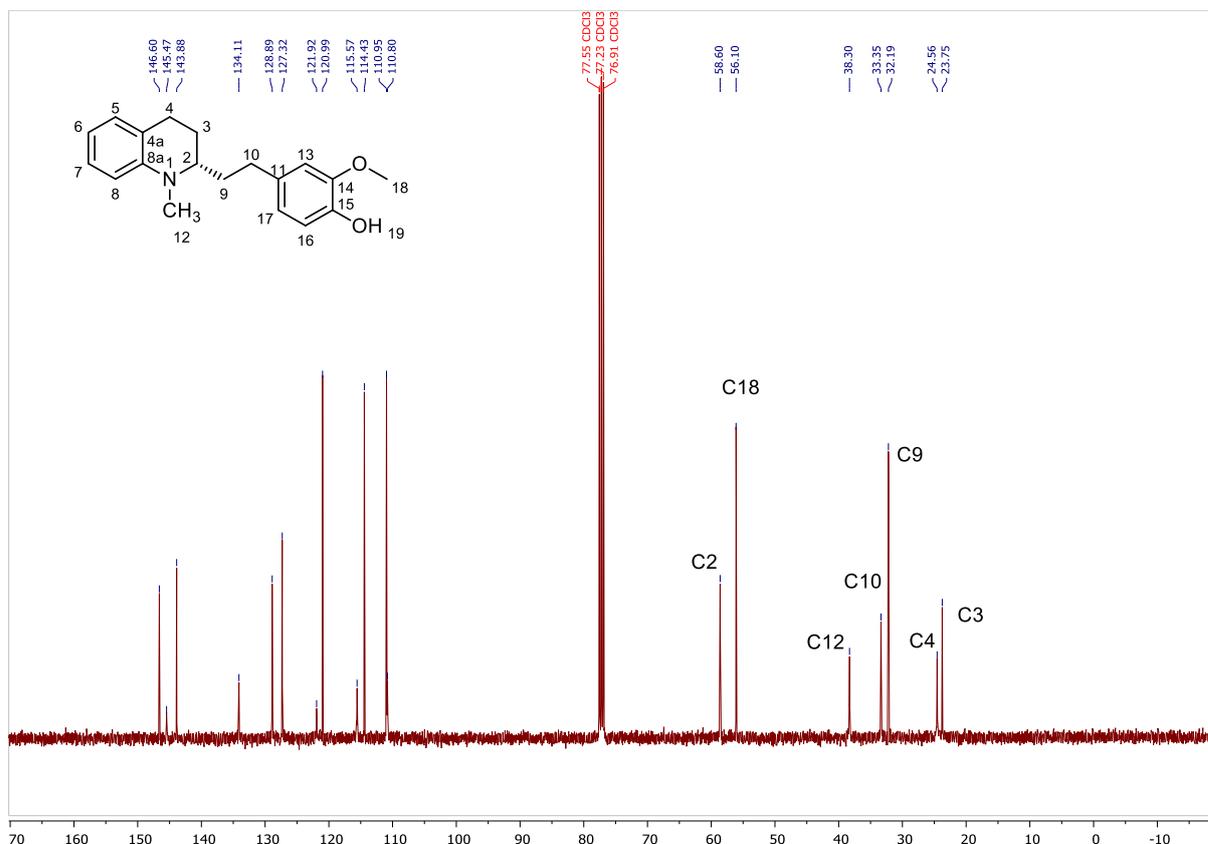


Figura 32 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) da galipeína (S)-(3).

Através do espectro no IV da angustureína (S)-(37) foi possível notar bandas de estiramentos de C-H em 2928 e 2856 cm⁻¹, C=C de aromáticos em 1602 e 1499 cm⁻¹ e de N-C em 1214 cm⁻¹ (Fig. 33).

A formação da angustureína (S)-(37) foi evidenciada através da análise de RMN de ¹H em que sinais de multipletos em 2,91-2,83 ppm e 2,76-2,69 ppm foram atribuídos aos hidrogênios diastereotópicos na posição C9, um multipletos em 1,50-1,30 ppm para os hidrogênios metilênicos H10, 11 e 13 e um triplete para os hidrogênios metílicos H14 em 0,97 ppm ($J = 7,0$ Hz) (Fig. 34). Pelo espectro de RMN de ¹³C foi possível visualizar os sinais em 32,1, 31,2, 25,8, 22,7 e 14,1 ppm correspondentes aos carbonos C9, C10, C11 e C13, respectivamente (Fig. 35). A estrutura da angustureína (S)-(37) foi corroborada pelo espectro de massas de alta resolução (anexo).

A rotação específica da angustureína (S)-(37) foi $[\alpha]^{25}_D = +8,3^\circ$ (c 3,6, CHCl₃), enquanto o valor relatado na literatura é $[\alpha]^{20}_D = +8,0^\circ$ (c 1,0, CHCl₃) (LIN; LI; MA,

2004). O rendimento desta síntese foi de 37% e o ee de 80,8% determinado por HPLC empregando coluna com fase estacionária quiral (anexo).

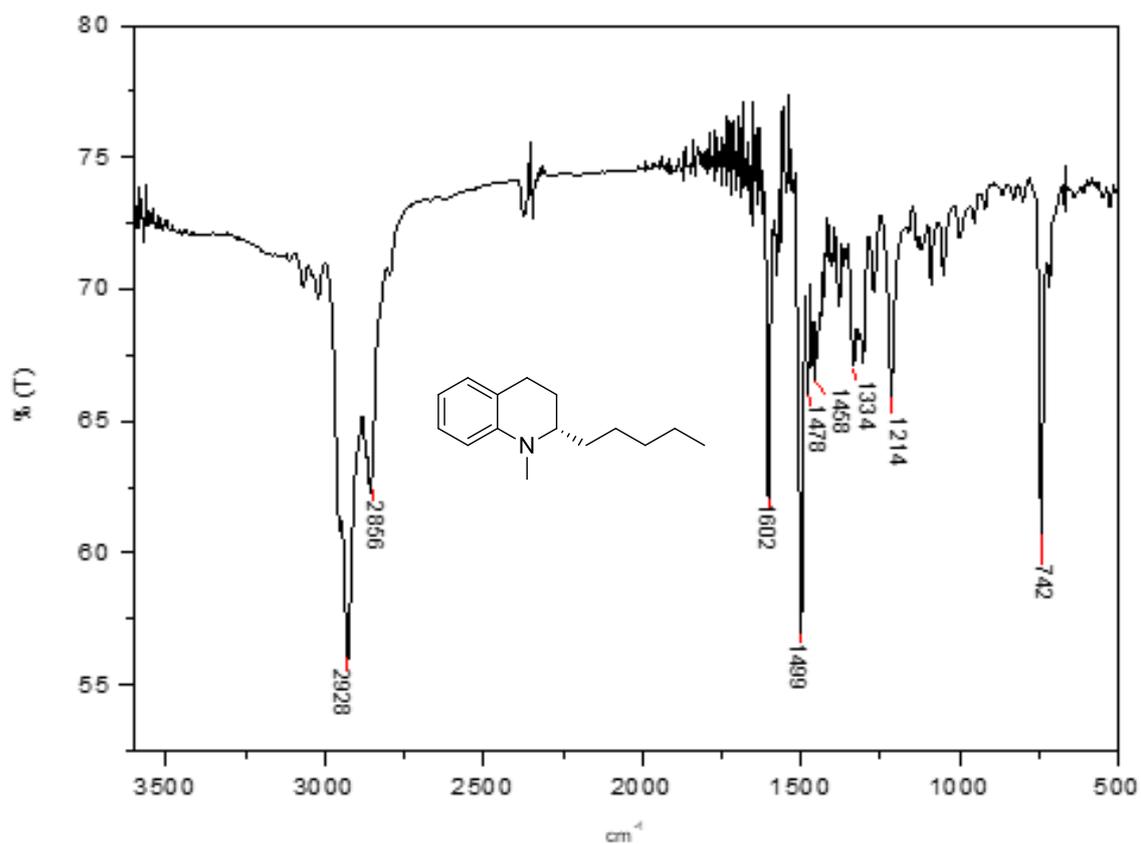


Figura 33 – Espectro no IV da angustureína (S)-(37).

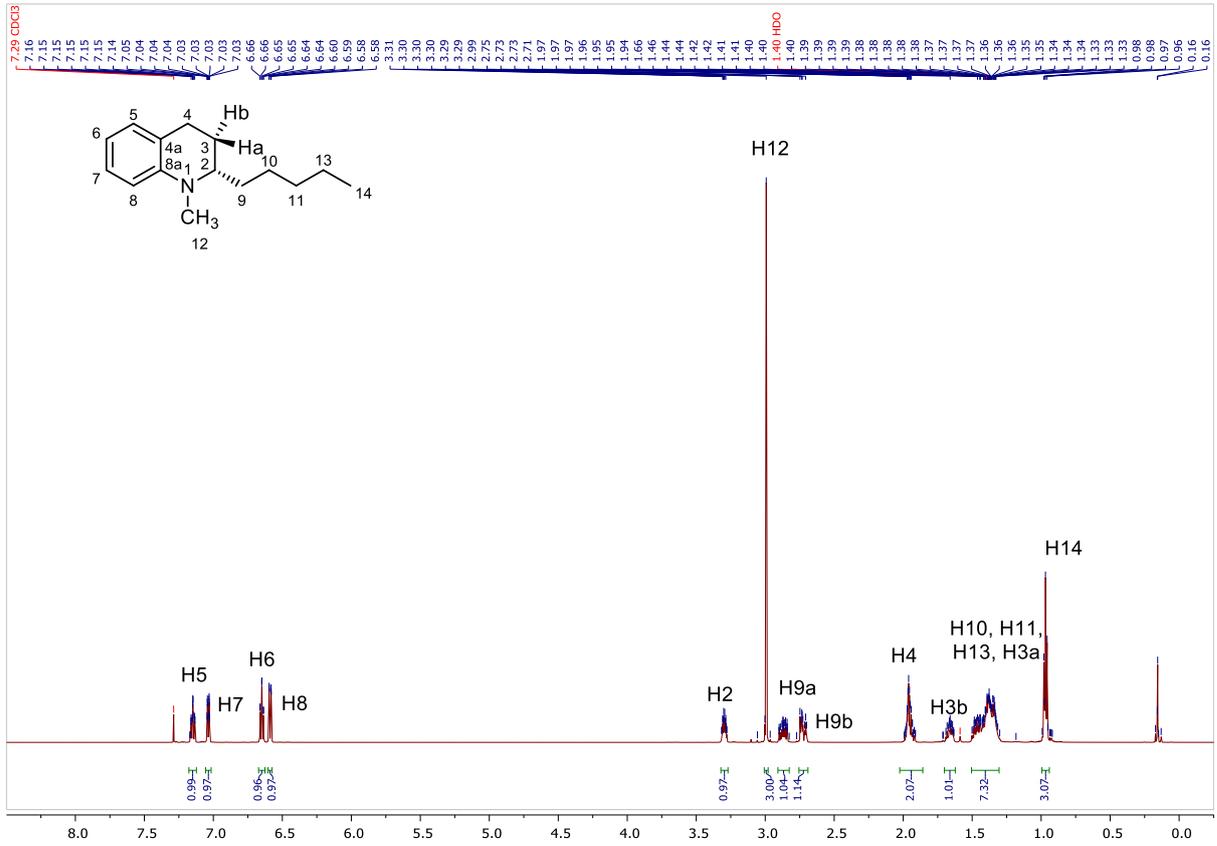


Figura 34 - Espectro de RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) da angustureína (S)-(37).

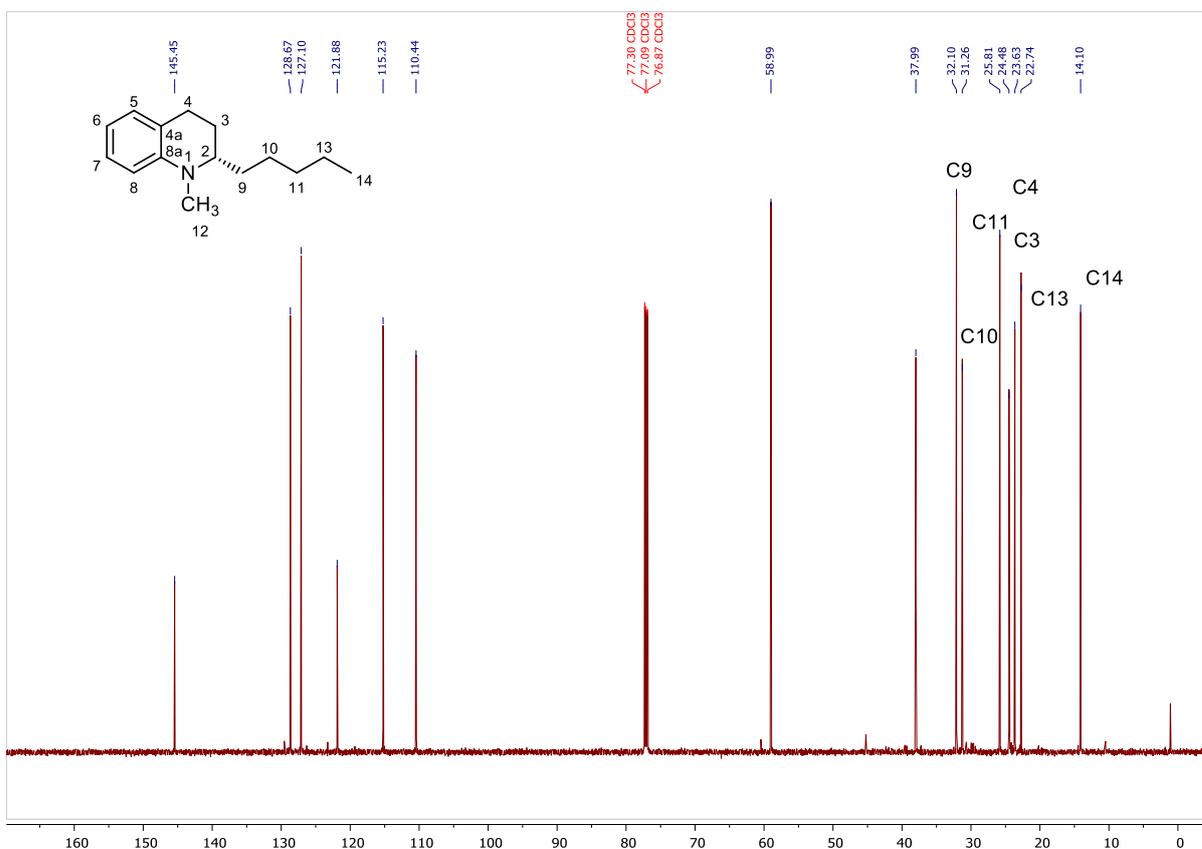


Figura 35 - Espectro de RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) da angustureína (S)-(37).

A elucidação estrutural da galipeína (*R*)-(111) também foi confirmada através da análise dos dados espectrais de RMN de ¹H e ¹³C, do seu espectro no IV e do espectro de massas de alta resolução (Anexo). Verificou-se que todos os dados mostram-se semelhantes ao da galipeína (S)-(3), sendo as únicas exceções os tempos de retenção diferentes na análise dos cromatogramas de ambos enantiômeros (Figs. 36 e 37) e as rotações específicas com valor semelhante e sinal invertido, como já esperados para compostos enantioméricos. O rendimento global foi de 32% com 57% ee, determinado por HPLC empregando coluna com fase estacionária quiral (Fig. 36). A rotação específica da galipeína (*R*)-(111) foi $[\alpha]^{25}_D = +20,0^\circ$ (c 0,5, CHCl₃).

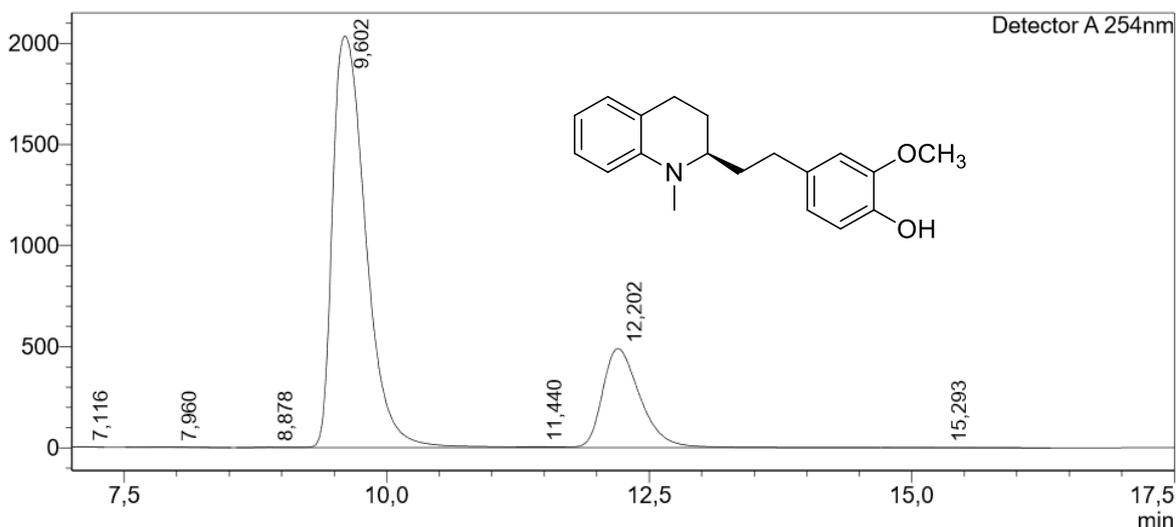


Figura 36 - Cromatograma do galipeína (*R*)-(111). (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹).

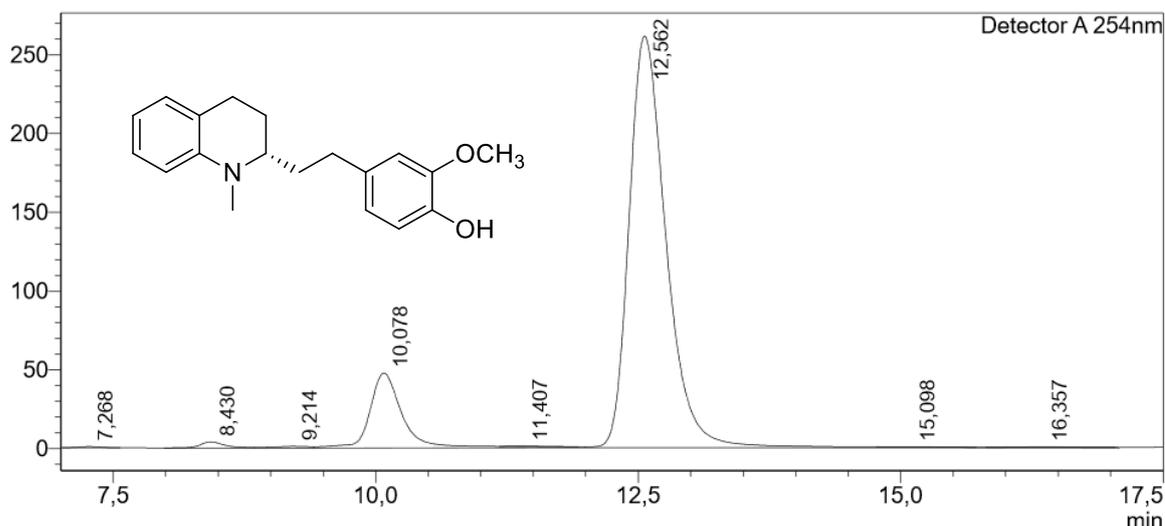


Figura 37 - Cromatograma do galipeína (*S*)-(3). (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹).

Observa-se em todos os casos das sínteses dos alcaloides (*S*)-THQs **1**, **2**, **3**, **37** e **111**, uma diminuição dos valores dos excessos enantioméricos em relação ao material de partida, o alfa-amino éster (*R*)-**80** que apresentou 94% de ee para 67,2, 74,4, 74 e 80,8%. Comportamento similar foi encontrado para o seu enantiômero, o alfa-amino éster (*S*)-**82** de partida, que apresentou 71,42% ee, em comparação ao alcaloide (*R*)-**111** que apresentou 57% ee. Isto evidencia que provavelmente existe

uma racemização parcial em alguma(s) etapa(s) posterior(es) à resolução cinética enzimática.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível obter os alcaloides galipinina (*S*)-(1), cuspareína (*S*)-(2), galipeína (*S*)-(3), angustureína (*S*)-(37) e galipeína (*R*)-(111) com 67, 74, 72, 80 e 57% de excesso enantiomérico e 34, 34, 34, 37 e 32% de rendimento global, respectivamente, a partir do ácido quinaldínico (58). É importante ressaltar que a síntese da galipeína (*R*)-(111) foi realizada pela primeira vez. Foi utilizada a CAL-B na obtenção, através de resolução cinética, dos intermediários-chave, precursores dos compostos THQs, α -amino éster (*R*)-80 e α -amino éster (*S*)-82 enantiomericamente enriquecidos, sendo que o composto 82 foi produzido após a esterificação do ácido carboxílico (*S*)-81.

Apesar da resolução cinética enzimática não ter alcançado valores de *E* acima de 30, através da utilização da CAL-B foi possível obter o intermediário chave (*R*)-80 com alta pureza enantiomérica (94% ee) e 42% de rendimento. O emprego da CAL-B, portanto, mostrou-se efetivo para a obtenção de (*R*)-80 a partir da resolução cinética de seu racemato. O enantiômero (*S*)-82, entretanto, foi obtido com pureza enantiomérica de 71% e rendimento de 22%.

Os ees dos produtos finais são inferiores aos intermediários α -amino ésteres (*R*)-80 e (*S*)-82, o que sugere ter havido racemização durante uma ou mais reações ao longo da rota.

5. EXPERIMENTAL

Quinolina-2-carboxilato de etila (**78**)

A um balão de 125 mL adicionaram-se ácido quinaldínico (**58**) (2,0 g, 11,55 mmol), K₂CO₃ anidro (3,19 g, 23,10 mmol) e DMF anidro (24 mL) e agitou-se até dissolução dos reagentes sob atmosfera de argônio. Iodoetano (2,77 mL, 34,65 mmol) foi adicionado e agitou-se por 18 h à temperatura de 60 °C. Uma solução aquosa 30% de HCl (30 mL) foi adicionada e neutralizada com uma solução saturada de NaHCO₃ até que a formação de gás cessasse. A extração foi feita com acetato de etila (3x 60 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com *brine* (30 mL), secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica, eluido com hexano/AcOEt (8:2) produzindo o éster **78**, como um óleo translúcido, em rendimento quantitativo. Rf 0,51 (hexano/AcOEt 7:3). IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3061, 2982, 2938, 2904, 1714, 1463, 1368, 1312, 1133, 1103, 1016, 844, 774. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,33-8,28 (2H, m, H-Ar), 8,18 (1H, d, *J* = 12 Hz, H-Ar), 7,87 (1H, dd, *J* = 8 e 0,5 Hz, H-Ar), 7,78 (1H, ddd, *J* = 8, 8 e 4 Hz, H-Ar), 7,64 (1H, ddd, *J* = 8, 8 e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, *J* = 14 Hz, CH₂), 1,50 (3H, t, *J* = 6 Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,44 (C=O), 148,27 (CO), 147,60 (CO), 137,23 (CH), 130,78 (CH), 130,20 (CH), 129,29 (CO), 128,54 (CH), 127,52 (CH), 121,02 (CH), 62,25 (CH₂), 14,38 (CH₃). HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₂H₁₁NO₂ [M+H]⁺ 202,0868; obtido 202,0868.

(±)-1,2,3,4-tetraidroquinolina-2-carboxilato de etila (**79**)

A um balão de 250 mL foram adicionados (**78**) (2 g, 9,94 mmol), metanol grau HPLC (46 mL), tetra-hidrofurano grau HPLC anidro (89 mL), cianoboro-hidreto de sódio (2,62 g, 41,75 mmol, 4,2 equivalentes) e verde de bromocresol (2 mg), obtendo-se uma mistura azulada. A mistura foi submetida a agitação magnética, sob atmosfera de argônio e adicionou-se uma solução de ácido clorídrico em 1,4-dioxano (4 mol L⁻¹) até persistência de cor amarela. A mistura foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 16 horas, até o término da reação, monitorada por CCD.

A seguir, sob banho de gelo, adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio até que a mistura permanecesse ligeiramente azulada. Concentrou-se parcialmente o solvente, mantendo-se aproximadamente 20% do mesmo. Adicionou-se água destilada (100 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3x 100 mL). As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo castanho. O resíduo bruto foi purificado em coluna de sílica gel com hexano/acetato de etila 95:5, fornecendo 1,75 g (86% de rendimento) de **79** como um óleo amarelo claro. Rf 0,79 (hexano/AcOEt 7:3). IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3391, 3017, 2951, 2845, 1720. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01-6,96 (1H, m, H-Ar), 6,94 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,63 (1H, td, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,57 (1H, dd, $J = 8$ e 0,5 Hz, H-Ar), 4,28-4,17 (2H, m, CH_2), 4,0 (1H, dd, $J = 12$ e 5 Hz, CH), 2,82-2,70 (2H, m, CH_2), 2,31-2,24 (1H, m, CH), 2,02-1,93 (1H, m, CH), 1,29 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3). ddd, $J = 8$, 8 e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH_2), 1,50 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,2 (C=O), 143,0 (CO), 129,0 (CH), 127,0 (CH), 120,5 (CO), 117,5 (CH), 114,5 (CH), 61,2 (CH_2), 53,9 (CH), 25,8 (CH_2), 24,7 (CH_2), 14,2 (CH_3). HRMS (ESI⁺) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 202,0868; obtido 202,0868.

(*R*)-1,2,3,4-tetraidroquinolina-2-carboxilato de etila (*R*)-(**80**)

A uma solução da mistura racêmica de (\pm)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-carboxilato de etila **79** (2 g, 9,74 mmol) em 95:5 de THF/ H_2O (94 mL) foi adicionado Novozyme[®] 435 (357 mg). A mistura foi agitada a 30 °C durante 96 h. Adicionou-se solução aquosa a 5% de NaHCO_3 (40 mL) e extraiu-se com AcOEt (3x 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas com água e *brine*, secas com Na_2SO_4 e evaporadas sob pressão reduzida no rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel (hexano/AcOEt, 8:2) fornecendo 0,92 g de α -amino-éster (*R*)-**80**, como um óleo amarelo claro, com 44% de rendimento e 94% ee. Rf 0,79 (hexano/AcOEt 7:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -25,97$ (c 1,54 CHCl_3). IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3393, 3016, 2949, 2845, 1725, 1607, 1586, 1484, 1435, 1291, 1178, 749, 717 cm^{-1} . RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,01-6,97 (1H, m, H-Ar), 6,94 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,63 (1H, td, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,58 (1H, dd, $J = 8$ e 0,5 Hz, H-Ar), 4,36 (1H, om, N-H), 4,28-4,17 (2H, m,

CH₂), 4,0 (1H, dd, $J = 8$ e 4 Hz, CH), 2,83-2,71 (2H, m, CH₂), 2,32-2,21 (1H, m, CH), 2,02-1,93 (1H, m, CH), 1,29 (3H, t, $J = 8$ Hz, CH₃). ddd, $J = 8$, 8 e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH₂), 1,50 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173,2, 143,0, 129,0, 127,0, 120,5, 117,5, 114,5, 61,2, 53,9, 25,8, 24,7, 14,2. HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μ m): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2S) = 6,22 min, (2R) = 8,14 min. HRMS (CI⁺) calcd para C₁₂H₁₆NO₂ (M+H)⁺ 206,1181 obtido 206,1178.

1,2,3,4-tetraidroquinolina-2-carboxilato de etila (**82**)

O ácido carboxílico (S)-**81** da reação de resolução enzimática foi tratada com cloreto de tionila (150 μ L, 2,12 mmol) a t.a. A mistura foi agitada por 3 dias. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida no rotaevaporador. Adicionou-se lentamente solução saturada de NaHCO₃ (20 mL) e extraída com AcOEt (3x 50 mL). Os estratos combinados foram lavados com *brine* e secos com Na₂SO₄ e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica gel usando hexano/AcOEt, 9:1 fornecendo 0,54 g (com 27% de rendimento e 71% ee) como um óleo amarelo pálido, (S)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-2-carboxilato de etila **82**. R_f 0,79 (hexano/AcOEt 7:3). $[\alpha]^{23}_D = +23,21^\circ$ (c 0,56 CHCl₃). IV ν_{max}/cm^{-1} 3392, 3016, 2949, 2846, 1727, 1606, 1586, 1484, 1435, 1197, 1008, 746 cm⁻¹. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02-6,98 (1H, m, H-Ar), 6,96 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,64 (1H, td, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,59 (1H, dd, $J = 8$ e 0,5 Hz, H-Ar), 4,36 (1H, sl, N-H), 4,29-4,18 (2H, m, CH₂), 4,01 (1H, dd, $J = 8$ e 4 Hz, CH), 2,88-2,72 (2H, m, CH₂), 2,33-2,26 (1H, m, CH), 2,03-1,93 (1H, m, CH), 1,30 (3H, t, $J = 8$ Hz, CH₃). ddd, $J = 8$, 8 e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH₂), 1,50 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173,2, 143,0, 129,0, 126,9, 120,5, 117,5, 114,5, 61,2, 53,9, 25,8, 24,7, 14,12. HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μ m): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2S) = 6,22 min, (2R) = 8,16 min. HRMS (CI⁺) calcd para C₁₂H₁₆NO₂ (M+H)⁺ 206,1181 obtido 206,1182.

(R)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-a-carboxilato de etila (R)-(**83**)

Ao α -amino éster (*R*)-**(80)** (0,52 g, 2,53 mmol) dissolvido em DMF (12,44 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,71 g, 5,06 mmol) e MeI (0,68 mL, 12,65 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada por 3 dias à temperatura de 40 °C. Após esfriamento, a temperatura ambiente adicionou-se água destilada (20 mL) e extraída com Et_2O (3x, 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram tratadas com *brine* e secas com Na_2SO_4 . Após a remoção do solvente, sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/AcOEt, 9:1) fornecendo 0,51 g (98%) de *N*-Me- α -amino éster (*R*)-**(83)** como um óleo amarelo pálido. R_f 0,72 (hexano/AcOEt 7:3). $[\alpha]^{23}_D = -57,62^\circ$ (*c* 2,1, $CHCl_3$). IV ν_{max}/cm^{-1} 2918, 2848, 1732, 1060, 1497, 1216, 744, 718 cm^{-1} . RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (1H, dd, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,93 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,64-6,60 (2H, m, H-Ar), 4,23-4,09 (2H, m, OCH_2), 4,01 (1H, dd, $J = 8$ e 4 Hz, CH), 2,94 (3H, s, N- CH_3), 2,71-2,67 (2H, m, CH_2), 2,32-2,25 (1H, m, CH), 2,15-2,06 (1H, m, CH), 1,23 (3H, t, $J = 8$ Hz, CH_3). ddd, $J = 8$, 8 e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH_2), 1,50 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173,07, 144,85, 128,45, 127,28, 121,68, 116,44, 110,57, 62,24, 60,82, 38,42, 24,82, 24,76, 14,29. HRMS (CI^+) calcd para $C_{13}H_{18}NO_2$ ($M+H$) $^+$ 220,1337 obtido 220,1338.

(*R*)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-a-carboxilato de etila (*R*)-**(84)**

Ao α -amino éster (*S*)-**82** (0,52 g, 2,53 mmol) dissolvido em DMF (12,44 mL) foi adicionado K_2CO_3 (0,71 g, 5,06 mmol) e MeI (0,68 mL, 12,65 mmol) sob uma atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada por 3 dias à temperatura de 40 °C. Após esfriamento, a temperatura ambiente adicionou-se água destilada (20 mL) e extraída com Et_2O (3x, 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram tratadas com *brine* e secas com Na_2SO_4 . Após a remoção do solvente, sob pressão reduzida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/AcOEt, 9:1) fornecendo 0,51 g (98%) de *N*-Me- α -amino éster (*S*)-**84** como um óleo amarelo pálido. R_f 0,72 (hexano/AcOEt 7:3). $[\alpha]^{23}_D = +23,66^\circ$ (*c* 1,86, $CHCl_3$). IV ν_{max}/cm^{-1} 2918, 2848, 1732, 1060, 1497, 1216, 744, 718 cm^{-1} . RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,90 (1H, dq, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,61-6,58 (2H, m, H-Ar), 4,20-4,06 (2H, m, OCH_2), 3,98 (1H, dd, $J = 8$ e 4 Hz, CH), 2,92 (3H, s, N- CH_3),

2,67 (1H, t, $J = 4$ Hz, CH), 2,65 (1H, d, $J = 8$ Hz, CH), 2,29-2,23 (1H, m, CH), 2,13-2,04 (1H, m, CH), 1,20 (3H, t, $J = 8$ Hz, CH₃). ddd, $J = 8, 8$ e 4 Hz, H-Ar), 4,57 (2H, q, $J = 14$ Hz, CH₂), 1,50 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 173,10, 144,87, 128,48, 127,31, 121,74, 116,50, 110,62, 62,28, 60,86, 38,46, 24,85, 24,79, 14,32. HRMS (CI⁺) calcd para C₁₃H₁₈NO₂ (M+H)⁺ 220,1337 obtido 220,1338.

4-(Benziloxi)-3-metoxibenzaldeído (**91**)

A um balão de 250 mL adicionou-se vanilina (**90**) (2,0 g, 13,14 mmol), K₂CO₃ anidro (3,64 g, 26,28 mmol) e DMF anidro (28,7 mL). A mistura foi agitada até dissolução dos reagentes, sob atmosfera de argônio. Brometo de benzila (2,34 mL, 19,71 mmol) foi adicionado e manteve-se sob agitação durante 72 h à temperatura de 60 °C. O DMF foi hidrolisado com solução aquosa de HCl 30% (20 mL) e neutralizado com solução saturada de NaHCO₃. A extração foi feita com diclorometano (3x 60 mL). As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com *brine*, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/AcOEt, 9:1) fornecendo 3,18 g em rendimento quantitativo, o aldeído benzílico (**91**), como um óleo translúcido. R_f 0,38 (hexano/AcOEt 8:2). IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2918, 2848, 1732, 1060, 1497, 1216, 744, 718 cm^{-1} . RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (1H, s, CO), 7,45-7,43 (3H, m, H-Ar), 7,40-7,35 (3H, m, H-Ar), 7,32 (1H, tt, $J = 8$ e 4 Hz, H-Ar), 6,99 (1H, d, $J = 8$ Hz, H-Ar), 5,24 (2H, s, H-Bn), 3,94 (3H, s, OCH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 191,06 (CO), 153,76 (CO), 150,24 (CO), 136,17 (CO), 130,45 (CO), 128,88 (CH), 128,36 (CH), 127,36 (CH), 126,73 (CH), 112,56 (CH), 109,53 (CH), 71,02 (CH₂-Bn), 56,20 (OCH₃). HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₅H₁₆O₃ [M-H₂O]⁺ 227,1072; obtido 227,1071.

(4-(Benziloxi)-3-metoxifenil)metanol (**92**)

A um balão de 250 mL contendo o aldeído **91** (3,18 g, 13,14 mmol), sob atmosfera de argônio, adicionou-se CH₂Cl₂ anidro (16 mL) e abaixou a temperatura até 0 °C. DIBAL-H 1M (26 mL, 26 mmol) foi adicionado, lentamente por um período

de 10 min e em seguida a solução foi mantida sob agitação a mesma temperatura por 3 h. Metanol (10 mL) e solução de Rochelle (10 mL) foram sucessivamente adicionados gota a gota. O resfriamento foi removido e deixado em agitação *overnight* a t.a. A mistura foi filtrada com CH₂Cl₂ sobre celite, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/AcOEt, 65:35) fornecendo 2,92 g e 91% de rendimento, do álcool benzílico **92**, como um sólido branco. R_f 0,28 (hexano/AcOEt 7:3). IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2918, 2848, 1732, 1060, 1497, 1216, 744, 718 cm^{-1} . RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,37 (2H, m, H-Ar), 7,33-7,29 (2H, m, H-Ar), 7,25 (1H, tt, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,89 (1H, d, *J* = 4 Hz, H-Ar), 6,80 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-Ar), 6,75 (1H, dd, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 5,09 (2H, s, H-OBn), 4,52 (2H, s, H-OBn), 3,83 (3H, s, OCH₃), 1,93 (1H, sl, OH). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 149,82 (CO), 147,66 (CO), 137,16 (CO), 134,26 (CO), 128,56 (CH), 127,86 (CH), 127,29 (CH), 119,34 (CH), 114,03 (CH), 111,03 (CH), 71,12 (CH₂-OBn), 65,20 (CH₂-OBn), 55,98 (OCH₃). HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₅H₁₆O₃ [M-H₂O]⁺ 227,1072; obtido 227,1071.

Brometo de (4-(Benziloxi)-3-metoxibenzil)trifenilfosfônio (**98**)

A um balão de 250 mL contendo o álcool benzílico (**92**) (2,0 g, 8,19 mmol) em diclorometano anidro (19 mL) o meio reacional foi agitado à 0 °C. Sobre atmosfera de argônio, adicionou-se, gota a gota por 20 minutos, tribrometo de fósforo (PBr₃) (2,3 mL, 24,57 mmol), recentemente destilado. A seguir, removeu-se o banho de gelo, mantendo-se em agitação a t.a. por mais 2 h. Resfriou-se o sistema novamente à 0 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução saturada de NaHCO₃ (75 mL). A extração foi feita com éter etílico (3x 70 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com *brine*, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador. O brometo **95** (utilizado imediatamente após a sua preparação), foi solubilizado com acetonitrila anidra (19 mL), tratado com trifenilfosfina (2,15 g, 8,19 mmol) e o meio reacional foi agitado *overnight* sob refluxo. O solvente foi removido sob pressão reduzida no rotaevaporador e o resíduo recristalizado em etanol para fornecer o sal de Wittig **98** (3,83 g, 82% de rendimento global). R_f 0,40

(CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5). Pf=228,2-229,3 °C. IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$. 3007, 2862, 1587, 1514, 1436, 1260, 1136, 1109, 1016, 742. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,56 (9H, H-Ar), 7,50 (6H, td, $J = 8,0$ e $4,0$ Hz, H-Ar), 7,28-7,16 (5H, m, H-Ar), 6,72 (1H, t, $J = 4,0$ Hz, H-Ar), 6,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-Ar), 6,45 (dt $J = 16,0$ e $4,0$ Hz, H-Ar), 5,14 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, P-CH₂Ph), 4,95 (2H, s, CH₂Ph), 3,41 (3H, s, OCH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 149,5 (d, $J = 3,0$ Hz, CO), 147,9 (d, $J = 4,0$ Hz, CO), 136,7 (CO), 134,9 (d, $J = 3,0$ Hz, CO), 134,5 (d, $J = 10,0$ Hz, CH), 130,1 (d, $J = 12,0$ Hz, CH), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,3 (CH), 123,7 (d, $J = 6,0$ Hz, CO), 119,6 (d, $J = 9,0$ Hz, CO), 118,2 (CH), 117,4 (CH), 115,3 (d, $J = 5,0$ Hz, CO), 113,8 (CO), 70,8 (CH₂), 56,1 (OCH₃), 30,3 (d, $J = 46,0$ Hz, CH₂). HRMS (ESI⁺) calcd para C₃₃H₃₀BrO₂P [M-HBr]⁺ 489,1978; obtido 489,1988.

Brometo de (Benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)trifenilfosfônio (**99**)

A um balão de 250 mL contendo o álcool piperonílico (**93**) (2,0 g, 13,15 mmol) em diclorometano anidro (30 mL), a solução foi agitada à 0 °C. Sobre atmosfera de argônio, adicionou-se, gota a gota por 20 minutos, tribrometo de fósforo (PBr₃) (3,7 mL, 39,45 mmol), recentemente destilado. A seguir, removeu-se o banho de gelo, mantendo-se em agitação por mais 2 h. Resfriou-se o sistema novamente à 0 °C e adicionou-se, lentamente, uma solução saturada de NaHCO₃ (75 mL). A extração foi feita com éter etílico (3x 70 mL). As fases orgânicas reunidas foram lavadas com *brine*, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas em rotaevaporador. O brometo **96** (utilizado imediatamente após a sua preparação) foi solubilizado com acetonitrila anidra (30 mL), tratado com trifenilfosfina (3,45 g, 13,15 mmol) e agitado *overnight* sob refluxo. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo recristalizado em etanol para fornecer o sal de Wittig **99** com 5,21 g, 83% de rendimento (2 etapas). Rf 0,53 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Pf=237,2-238,5 °C. IV $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3018, 1492, 1438, 1246, 1109, 750, 687. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77-7,67 (9H, H-Ar), 7,63-7,59 (6H, H-Ar), 6,59-6,55 (1H, m, H-Ar), 6,51 (1H, d, $J = 5,5$ Hz, H-Ar), 6,49 (1H, brt, $J = 4,0$ Hz, H-Ar), 5,87 (2H, s, OCH₂O), 5,24 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, H-Bn). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 147,6 (CO), 134,9 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 134,2 (d, $J = 10,0$ Hz, CH), 130,0 (d, $J = 13,0$ Hz, CH), 125,3 (d, $J = 6,0$ Hz, CH), 119,9 (d,

$J = 9,0$ Hz, CO), 118,0 (CO), 117,2 (CO), 111,2 (d, $J = 4,0$ Hz, CH), 108,4 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 101,1 (OCH₂O), 30,4 (d, $J = 47,0$ Hz, CH₂-Bn). HRMS (ESI⁺) calcd para C₂₆H₂₂BrO₂P [M-HBr]⁺ 397,1352; obtido 397,1358.

Brometo de (3,4-Dimetoxibenzil)-trifenilfosfônio (**97**)

O composto **97** foi preparado de forma similar ao composto **99**, a partir do álcool benzílico (**89**) produzindo 4,66 g do sal de Wittig **97** com 83% de rendimento (2 etapas). Rf 0,57 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Pf=246,7-247,5 °C. IV v_{max}/cm 2856, 2778, 1593, 1515, 1441, 1264, 1141, 1110, 1026, 747, 689. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,70 (9H, m, H-Ar), 7,65-7,61 (6H, m, H-Ar), 6,82 (1H, brt, $J = 4,0$ Hz, H-Ar), 6,66 (1H, dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, H-Ar), 6,60 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-Ar), 5,27 (2H, d, $J = 16,0$ Hz, H-Bn), 3,79 (3H, s, OCH₃), 3,52 (3H, s, OCH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148,76 (dd, 17,0, 4,0 Hz, CO), 134,9 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 134,5 (d, $J = 9,0$ Hz, CH), 130,1 (d, $J = 12,0$ Hz, CH), 123,7 (d, $J = 7$ Hz, CH), 119,0 (d, $J = 9,0$ Hz, CO), 118,2 (CO), 117,47 (CO), 114,9 (d, $J = 7,5$ Hz, CH), 110,9 (CH), 56,0 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 30,2 (d, $J = 46,0$ Hz, CH₂-Bn). HRMS (ESI⁺) calcd para C₂₇H₂₆BrO₂P [M-HBr]⁺ 413,1665; obtido 413,1668.

Brometo de butiltrifenilfosfônio (**101**)

A um balão de 125 mL adicionou-se o 1-bromobutano (**100**) (2 mL, 18,62 mmol), acetonitrila anidra (42 mL), trifenilfosfina (5,37 g, 20,48 mmol) e agitou-se a solução sob refluxo *overnight*. O solvente foi removido no rotaevaporador sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado com (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) produzindo 6,32 g do sal de Wittig **101** (85% de rendimento). Rf 0,42 (CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5). Pf=233,5-234,1 °C. IV v_{max}/cm 2959, 2884, 1485, 1436, 1109, 749, 718, 690. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87-7,82 (9H, m, H-Ar), 7,77-7,72 (6H, m, H-Ar), 3,72-3,65 (2H, m, CH₂), 1,72-1,59 (4H, m, CH₂), 0,91 (3H, t, $J = 7,0$ Hz, CH₃). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 134,7 (d, $J = 3,0$ Hz, CH), 133,2 (d, $J = 10,0$ Hz, CH), 130,2 (d, $J = 12,0$ Hz, CH), 117,7 (d, $J = 85$ Hz, CO), 24,1 (d, $J = 5,0$ Hz, CH₂), 23,3 (d, $J = 16,0$

Hz, CH₂), 22,2 (d, $J = 50,0$ Hz, CH₂), 13,3 (CH₃). HRMS (ESI⁺) calcd para C₂₂H₂₄BrP [M-HBr]⁺ 319,1610; obtido 319,1615.

Galipinina (S)-(1)

A uma solução do *N*-Me- α -amino éster (*R*)-**83** (160 mg, 0,73 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (2,2 mL), agitada a -78 °C, sob uma atmosfera de argônio, solução 1M em tolueno de DIBAL-H (0,9 mL, 0,9 mmol) foi adicionada gota a gota, com o auxílio de uma seringa, durante um período de 30 minutos. A solução resultante foi agitada à mesma temperatura durante mais 30 min. Metanol (1 mL) e solução de Rochelle (2 mL) foram sucessivamente adicionados gota a gota. O resfriamento foi removido e o meio reacional foi deixado em agitação *overnight* a t.a. A mistura foi filtrada com CH₂Cl₂ sobre celite, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o aldeído **85**. O resíduo bruto foi utilizado imediatamente após a sua preparação sem previa purificação para evitar a sua racemização.

Diclorometano (2 mL) e *t*-BuOH anidro (2 mL) foram adicionados ao balão de 50 mL contendo o aldeído **85** (128 mg, 0,73 mmol) e o sal de Wittig **99** (453 mg, 0,95 mmol) e o meio reacional foi agitado vigorosamente a temperatura ambiente até dissolução completa dos reagentes. Adicionou-se ao balão *t*-BuOK (107 mg, 0,95 mmol) e agitou-se a temperatura ambiente *overnight*. Água destilada (5 mL) foi adicionada e extraiu-se com diclorometano (3x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com *brine*, secas com sulfato de sódio anidro e concentradas sob pressão reduzida fornecendo a olefina bruta **106**.

O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem prévia purificação, dissolvido em metanol anidro (3 mL), tratado com PtO₂ (17 mg), em uma atmosfera de hidrogênio (com ajuda de uma beixiga com hidrogênio) e agitado à temperatura ambiente durante 48 h. A mistura reacional foi filtrada com diclorometano através de celite, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel por eluição com hexano/AcOEt (95:5) para fornecer 174 mg da galipinina (S)-(1), como um óleo amarelado, com 80% de rendimento e 74% ee (3 etapas). R_f 0,54 (hexano/AcOEt 7,5:2,5). $[\alpha]^{23}_D = -24,59^\circ$ (c 1,22, CHCl₃). IV ν_{max}/cm^{-1} . RMN de ¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ 7,08 (1H, td, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,98 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-Ar), 6,83 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-Ar), 6,69-6,67 (2H, m, H-Ar), 6,60 (1H, tl, *J* = 8,0 Hz, H-Ar), 6,53 (1H, d, *J* = 8,0 Hz, H-Ar), 5,49 (1H, sl, OH), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,29 (1H, sext, *J* = 4,0 Hz, CH), 2,91 (3H, s, NCH₃), 2,89-2,80 (1H, m, CH₂), 2,72-2,62 (2H, m, CH₂), 2,55-2,47 (1H, m, CH₂), 1,98-1,88 (3H, m, CH₂), 1,76-1,67 (1H, m, CH₂). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146,4 (CO), 145,2 (CO), 143,7 (CO), 133,9 (CO), 128,7 (CH), 127,1 (CH), 121,7 (CO), 120,8 (CH), 115,3 (CH), 114,2 (CH), 110,7 (CH), 110,6 (CH), 58,4 (OCH₃), 55,9 NCH), 38,1 (NCH₃), 33,1 (CH₂), 32,0 (CH₂), 24,3 (CH₂), 23,5 (CH₂). HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2*R*) = 10,42 min, (2*S*) = 13,28 min. HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₉H₂₃NO₂ [M+H]⁺ 298,1807; obtido 298,1809.

Cuspareína (S)-(2)

A cuspareína (S)-(2) foi preparada de forma similar à galipinina (S)-(1). O resíduo foi purificado com hexano/AcOEt (95:5) para produzir 182 mg da cuspareína (S)-2, como um óleo amarelado, com 80% de rendimento e 74,4% ee (3 etapas). R_f 0,40 (hexano/AcOEt 9,0:1,0). [α]²³_D = -23,63° (*c* 2,92, CHCl₃). IV v_{max}/cm⁻¹ 2932, 2833, 1601, 1518, 1498, 1259, 1233, 1139, 1027, 803, 742. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (1H, td, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,97 (1H, qd, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,78 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-Ar), 6,73 (1H, d, *J* = 0,5, H-Ar), 6,70 (1H, q, *J* = 4 Hz, H-Ar), 6,58 (1H, td, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,52 (1H, dd, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,84 (3H, s, OCH₃), 3,31-3,25 (1H, m, CH), 2,91 (3H, s, NCH₃), 2,89-2,80 (1H, m, CH), 2,71 (1H, t, *J* = 4 Hz, CH), 2,68-2,63 (1H, m, CH), 2,53 (1H, dddd, *J* = 16, 4 e 4 Hz, CH), 1,99-1,87 (3H, m, 3xCH), 1,77-1,68 (1H, m, CH). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 148,83 (CO), 147,15 (CO), 145,24 (CO), 134,58 (CO), 128,62 (CH), 127,06 (CH), 121,66 (CO), 120,0 (CH), 115,33 (CH), 111,52 (CH), 111,22 (CH), 110,55 (CH), 58,34 (CH), 55,87 (OCH₃), 55,81 (OCH₃), 38,03 (NCH₃), 33,02 (CH₂), 31,86 (CH₂), 24,34 (CH₂), 23,52 (CH₂). HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2*R*) = 8,83 min, (2*S*) = 10,25 min. HRMS (ESI⁺) calcd para C₂₀H₂₅NO₂ [M+H]⁺ 312,1964; obtido 312,1957

Galipeína (S)-(3)

A galipeína (S)-(3) foi preparada de forma similar à galipinina (S)-(1). O resíduo foi purificado com hexano/AcOEt (95:5) para produzir 174 mg da cupareína (S)-(2), como um óleo amarelado, com 80% de rendimento e 72,2% ee (3 etapas). Rf 0,54 (hexano/AcOEt 7,5:2,5). $[\alpha]^{23}_D = -24,59^\circ$ (c 1,22, CHCl₃). IV $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (1H, td, *J* = 8 e 4 Hz, H-Ar), 6,98 (1H, d, *J* 8,0 Hz, H-Ar), 6,83 (1H, d, *J* 8,0 Hz, H-Ar), 6,69-6,67 (2H, m, H-Ar), 6,60 (1H, tl, *J* 8,0 Hz, H-Ar), 6,53 (1H, d, *J* 8,0 Hz, H-Ar), 5,49 (1H, sl, OH), 3,86 (3H, s, OCH₃), 3,29 (1H, sext, *J* 4,0 Hz, CH), 2,91 (3H, s, NCH₃), 2,89-2,80 (1H, m, CH₂), 2,72-2,62 (2H, m, CH₂), 2,55-2,47 (1H, m, CH₂), 1,98-1,88 (3H, m, CH₂), 1,76-1,67 (1H, m, CH₂). RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 146,4 (CO), 145,2 (CO), 143,7 (CO), 133,9 (CO), 128,7 (CH), 127,1 (CH), 121,7 (CO), 120,8 (CH), 115,3 (CH), 114,2 (CH), 110,7 (CH), 110,6 (CH), 58,4 (OCH₃), 55,9 (NCH), 38,1 (NCH₃), 33,1 (CH₂), 32,0 (CH₂), 24,3 (CH₂), 23,5 (CH₂). HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μm): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2*R*) = 10,42 min, (2*S*) = 13,28 min. HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₉H₂₃NO₂ [M+H]⁺ 298,1807; obtido 298,1809.

Angustureína (S)-(37)

O aldeído **85** foi obtido seguindo o mesmo procedimento para a síntese da galipinina (R)-(1) a partir do *N*-Me- α -amino éster (R)-**83** (160 mg, 0,73 mmol). A uma suspensão do sal de Wittig **34** (582 mg, 1,46 mmol) foi adicionado THF anidro (4,2 mL). A mistura foi resfriada à temperatura de 0 °C e adicionada, gota a gota, uma solução de *n*-BuLi em hexano 1,0 mol L⁻¹ (1,5 mL). A mistura foi agitada à temperatura de 0 °C por 10 minutos e à temperatura ambiente por 30 minutos. A solução foi resfriada à temperatura de -78 °C e adicionada lentamente uma solução do aldeído **9** (128 mg, 0,73 mmol) em THF anidro (1,5 mL). A mistura reacional foi agitada à mesma temperatura por 2 horas e à temperatura ambiente por 12 horas. Adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (15 mL) e extraiu-se com Et₂O (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl (20 mL),

seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em rotaevaporador, fornecendo 146 mg da mistura isomérica do aduto olefínico bruto **110**.

O resíduo bruto foi usado na próxima etapa sem prévia purificação, dissolvido em metanol anidro (3 mL), tratado com PtO₂ (17 mg), em uma atmosfera de hidrogênio (com ajuda de uma bexiga com hidrogênio) e agitado à temperatura ambiente durante 48 h. A mistura reacional foi filtrada com diclorometano através de celite, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em cromatografia em coluna de sílica gel, empregando hexano/AcOEt (99:1) como o eluente para fornecer 138 mg da angustureína (S)- (**37**), como um óleo translúcido, com 87% de rendimento e 74,4% ee (3 etapas). Rf 0,62 (hexano/AcOEt 98:2). $[\alpha]^{23}_D = +8,83^\circ$ (c 0,36, CHCl₃). IV ν_{max}/cm^{-1} 2928, 2857, 1602, 1575, 1499, 1215, 742, 718, 520 cm^{-1} . RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,65 (td, 1H, *J* = 6,0, 0,9 Hz), 6,59 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,72 (dt, 1H, *J* = 12,0, 6,0 Hz), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,66-1,64 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 7H), 0,97 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz). RMN de ¹³C (150 MHz, CDCl₃) δ 145,4, 128,6, 127,0, 121,8, 115,1, 110,4, 58,9, 37,9, 32,0, 31,2, 25,7, 24,4, 23,6, 22,7, 14,0. HPLC coluna CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 μ m): Hexano:álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, fluxo: 1,0 mL min⁻¹, (2*R*) = 8,83 min, (2*S*) = 10,25 min. HRMS (EI+) calcd para C₁₅H₂₃N (M⁺) 217,1830 obtido 217,1837.

REFERÊNCIAS

AKKARASAMIYO, S. et al. Tsuji–Trost Reaction of Non-Derivatized Allylic Alcohols. **Chemistry – A European Journal**, v. 24, n. 14, p. 3488–3498, 7 mar. 2018.

ALATORRE-SANTAMARÍA, S.; GOTOR-FERNÁNDEZ, V.; GOTOR, V. Stereoselective synthesis of optically active cyclic α - and β -amino esters through lipase-catalyzed transesterification or interesterification processes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, n. 18, p. 2307–2313, 27 set. 2010.

ANDERSON, E. M.; LARSSON, K. M.; KIRK, O. One Biocatalyst–Many Applications: The Use of *Candida Antarctica* B-Lipase in Organic Synthesis. **Biocatalysis and Biotransformation**, v. 16, n. 3, p. 181–204, 11 jul. 2009.

ANISZEWSKI, T. **Alkaloids-Secrets of Life:: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role**. Elsevier Science. 1. ed. 2007.

BERNAL, C. C. et al. Synthesis and anticancer activity of new tetrahydroquinoline hybrid derivatives tethered to isoxazoline moiety. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 4, p. 675–689, 27 jan. 2020.

BIRCH, A.; RUSSEL, R. A. Studies in relation to biosynthesis—XLIV: Structural elucidations of brevianamides-B,-C,-D and-F. **Tetrahedron**, v. 28, p. 2999–3008, 23 nov. 1972.

BŁASZCZYK, J.; KIEŁBASIŃSKI, P. Quarter of a Century after: A Glimpse at the Conformation and Mechanism of *Candida antarctica* Lipase B. **Crystals**. v. 10, n. 5, p. 404, 16 maio 2020.

BORNSCHEUER, U.; KAZLAUSKAS, R. **Hydrolases in organic synthesis: regio- and stereoselective biotransformations**. Wiley-Blackwell. 2 ed. 2006.

BRUCKNER, R.; HARMATA, M.; WENDER, P. A. **Organic mechanisms: Reactions, stereochemistry and synthesis**. Springer Berlin Heidelberg, 2010.

BUCHHOLZ, K.; KASCHE, V.; BORNSCHEUER, U. **Biocatalysts and enzyme**

technology. Wiley-Blackwell. 2 ed. 2012.

BYRNE, P. A.; GILHEANY, D. G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. **Chemical Society Reviews**, v. 42, n. 16, p. 6670–6696, 22 jul. 2013.

CASAS-GODOY, L. et al. Lipases: An Overview. In: **Methods in Molecular Biology**. Humana Press, New York, NY. v. 1835p. 3–38. 2018.

CHAMORRO, E. et al. A Close Look to the Oxaphosphetane Formation along the Wittig Reaction: A [2+2] Cycloaddition? **Journal of Organic Chemistry**, v. 85, n. 10, p. 6675–6686, 15 maio 2020.

CHEN, R. et al. Tetrahydroquinoline dyes with different spacers for organic dye-sensitized solar cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 189, p. 295–300, 25 jun. 2007.

CHEVOLOT, L.; CHEVOLOT, A. Marine alkaloids. 10. Chartelline A: a pentahalogenated alkaloid from the marine bryozoan *Chartella papyracea*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, p. 4542–4543, 1 jul. 1985.

COSGROVE, S. C. et al. Synergistic Chemo/Biocatalytic Synthesis of Alkaloidal Tetrahydroquinolines. **ACS Catalysis**, v. 8, n. 6, p. 5570–5573, 1 jun. 2018.

COURILLEAU, D. et al. Identification of a Tetrahydroquinoline Analog as a Pharmacological Inhibitor of the cAMP-binding Protein Epac *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 53, p. 44192–44202, 28 dez. 2012.

CRISENZA, G. E. M.; DAUNCEY, E. M.; BOWER, J. F. C2-Alkenylation of N-heteroaromatic compounds via Brønsted acid catalysis. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 24, p. 5820–5825, 15 jun. 2016.

CUSHNIE, T.; CUSHNIE, B. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 44, n. 5, p. 377–386, nov. 2014.

DAVIES, S. G. et al. Structural Revision of the Hancock Alkaloid (–)-Galipeine. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 19, p. 10673–10679, 6 out. 2017.

DAVIES, S. G. et al. The Hancock Alkaloids (-)-Cuspareine, (-)-Galipinine, (-)-Galipeine, and (-)-Angustureine: Asymmetric Syntheses and Corrected ¹H and ¹³C NMR Data. **Journal of Natural Products**, v. 81, n. 12, p. 2731–2742, 28 dez. 2018.

DAVIES, S. G. et al. The Hancock Alkaloids Angustureine, Cuspareine, Galipinine, and Galipeine: A Review of their Isolation, Synthesis, and Spectroscopic Data. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2019, n. 31–32, p. 5093–5119, 1 set. 2019.

DEBNATH, B. et al. Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. **Materials Today Chemistry**, v. 9, p. 56–72, 27 mar. 2018.

DIAZ, G.; DIAZ, M. A. N.; REIS, M. A. Enantioselective Synthesis of both (-)-(R)- and (+)-(S)-Angustureine Controlled by Enzymatic Resolution. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n. 9, p. 1497–1503, 24 set. 2013.

DIAZ, G.; MIRANDA, I. L.; DIAZ, M. A. N. Quinolines, Isoquinolines, Angustureine, and Congeneric Alkaloids — Occurrence, Chemistry, and Biological Activity. In: **Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health**. InTech, 2015.

DIAZ-MUÑOZ, G. et al. A concise and efficient synthesis of tetrahydroquinoline alkaloids using the phase transfer mediated Wittig olefination reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 58, n. 33, p. 3311–3315, 16 ago. 2017.

DWIVEDEE, B. P. et al. Promiscuity of Lipase-Catalyzed Reactions for Organic Synthesis: A Recent Update. **Chemistry Select**, v. 3, n. 9, p. 2441–2466, 7 mar. 2018.

FABER, K. **Biotransformations in Organic Chemistry**, Springer Cham. 8 ed. 2018.

FARFÁN, P.; GÓMEZ, S.; RESTREPO, A. On the origins of stereoselectivity in the Wittig reaction. **Chemical Physics Letters**, v. 728, p. 153–155, 1 ago. 2019a.

FARFÁN, P.; GÓMEZ, S.; RESTREPO, A. Dissection of the Mechanism of the Wittig Reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 84, n. 22, p. 14644–14658, 15 nov. 2019b.

GOSWAMI, A.; STEWART, J. **Organic synthesis using biocatalysis**. 1 ed. Elsevier, 2015.

HAYS, I. **The American Cyclopaedia of Practical Medicine and Surgery: A Digest of Medical Literature**. The American Journal of the Medical Sciences, 1836.

HUTCHINS, R. O.; NATALE, N. R. Cyanoborohydride. Utility and Applications in Organic Synthesis. A REVIEW. **Organic Preparations and Procedures International**, v. 11, n. 5, p. 201–246, 1979.

JACQUEMOND-COLLET, I. et al. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. **Phytochemistry**, v. 51, n. 8, p. 1167–1169, 1 ago. 1999.

JACQUEMOND-COLLET, I. et al. Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*. **Planta Medica**, v. 68, n. 01, p. 68–69, 31 jan. 2002.

KAGAN, H. B.; FIAUD, J. C. Kinetic Resolution. In: ERNEST L. ELIEL; SAMUEL H. WILEN (Eds.). **Topics in Stereochemistry**. John Wiley & Sons, v. 18p. 249–330. 1988.

KATAYAMA, S.; AE, N.; NAGATA, R. Enzymatic resolution of 2-substituted tetrahydroquinolines. Convenient approaches to tricyclic quinoxalinediones as potent NMDA-glycine antagonists. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 9, n. 24, p. 4295–4299, 24 dez. 1998.

KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; RACHWAL, B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4,-tetrahydroquinolines. **Tetrahedron**, v. 52, n. 48, p. 15031–15070, 25 nov. 1996.

KIKUGAWA, Y. et al. Chemistry of Diborane and Sodium Borohydride. X. The Reduction of 2-or 4-Substituted Pyridines and Quinolines, and 1-or 3-Substituted Isoquinolines with Sodium Borohydride. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 21, n. 9, p. 1927–1937, 25 set. 1973.

KUMAR, A. et al. Natural Product Inspired Diversity Oriented Synthesis of Tetrahydroquinoline Scaffolds as Antitubercular Agent. **ACS Combinatorial**

Science, v. 13, n. 1, p. 65–71, 10 jan. 2010.

LAGHEZZA MASCI, V. et al. Medicinal Plants as a Source of Alkaloids. In: **Medically Important Plant Biomes: Source of Secondary Metabolites**. Springer, Singapore. v. 15p. 86–86. 2019.

LIN, X. F.; LI, Y.; MA, D. W. Total synthesis of tetrahydroquinoline alkaloid (+)-Angustureine. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 22, n. 9, p. 932–934, 1 set. 2004.

MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. **Chemical Reviews**, v. 89, p. 863–927, 1 jun. 1989.

MELZIG, L. et al. Direct aminoalkylation of arenes, heteroarenes, and alkenes via Ni-catalyzed Negishi cross-coupling reactions. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 21, p. 8891–8906, 4 nov. 2011.

MUÑOZ, G. D.; DUDLEY, G. B. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines including Angustureine and Congeneric Alkaloids. A Review. **The New Journal for Organic Synthesis**, v. 47, n. 3, p. 179–206, 13 mai. 2015.

MUTHUKRISHNAN, I.; SRIDHARAN, V.; MENÉNDEZ, J. C. Progress in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 8, p. 5057–5191, 24 abr. 2019.

NEUMANN, R. A.; BERGER, S. Observation of a Betaine Lithium Salt Adduct During the Course of a Wittig Reaction. **Journal of Organic Chemistry**, p. 1085–1087, jun. 1998.

NICOLAOU, K.; SORENSEN, E. **Classics in total synthesis: targets, strategies, methods**. Wiley-Vch. 1. ed. 1996.

O'BYRNE, A.; EVANS, P. Rapid synthesis of the tetrahydroquinoline alkaloids: angustureine, cuspareine and galipinine. **Tetrahedron**, v. 64, n. 35, p. 8067–8072, 25 ago. 2008.

ORTIZ, C. et al. Novozym 435: the “perfect” lipase immobilized biocatalyst?

Catalysis Science & Technology, v. 9, n. 10, p. 2380–2420, 20 maio 2019.

OTERA, J.; NISHIKIDO, J. **Esterification: Methods, Reactions, and Applications: Second Edition**. 2. ed. Wiley-VCH, 2010.

OVERMAN, L. E.; BELL, K. L.; ITO, F. Enantioselective Total Syntheses of Pumiliotoxin B and Pumiliotoxin 251D. A General Entry to the Pumiliotoxin A Alkaloids via Stereospecific Iminium Ion-Vinylsilane Cyclizations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 15, p. 4192–4201, 1 jul. 1984.

RAKOTOSON, J. H. et al. Alkaloids from *Galipea officinalis*. **Planta Medica**, v. 64, n. 08, p. 762–763, 4 jan. 1998.

REETZ, M. T. Lipases as practical biocatalysts. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 6, n. 2, p. 145–150, 1 abr. 2002.

ROBERTS, M. F.; WINK, M. Introduction. In: **Alkaloids**. Springer, Boston, MA. p. 1–7. 1998.

SCHWEIGER, M. et al. Adipose Triglyceride Lipase and Hormone-sensitive Lipase Are the Major Enzymes in Adipose Tissue Triacylglycerol Catabolism *. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 52, p. 40236–40241, 29 dez. 2006.

SEYDEN-PENNE, J. **Reductions by the alumino-and borohydrides in organic synthesis**. WILEY-VCH, 2. ed. 1997.

SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre, Florianópolis. 2016.

SMITH, M. **Organic synthesis**. Academic Press. 1 ed. 2016.

SMITH, M.; MARCH, J. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. Wiley, 8 ed. 2020.

STRAATHOF, A. J. J.; JONGEJAN, J. A. The enantiomeric ratio: Origin, determination and prediction. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 21, n. 8, 7 mai. 1997.

TAYLOR, L. L.; GOLDBERG, F. W.; HIL, K. K. (MIMI). Asymmetric synthesis of 2-

alkyl-substituted tetrahydroquinolines by an enantioselective aza-Michael reaction. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 10, n. 22, p. 4424–4432, 14 jun. 2012.

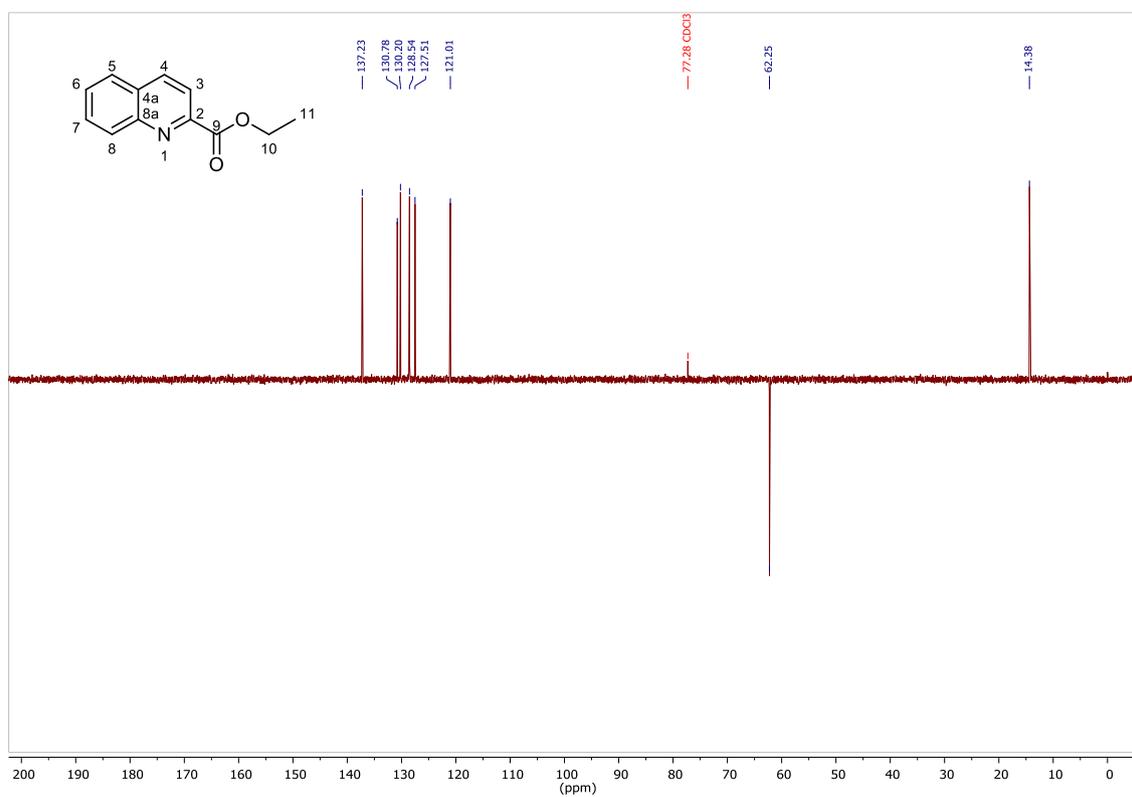
TUMMATORN, J.; MUÑOZ, G. D.; DUDLEY, G. B. Synthesis of (–)-(R)-angustureine by formal alkynylation of a chiral β -amino ester. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 10, p. 1312–1314, 6 mar. 2013.

WANG, W. B. et al. Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of heteroaromatic compounds, quinolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 35, p. 10536–10537, 3 set. 2003.

WINK, M. Introduction: Biochemistry, Physiology and Ecological Functions of Secondary Metabolites. In: **Biochemistry of Plant Secondary Metabolism: Second Edition**. 2. ed. Wiley Blackwell. v. 40p. 1–2. 2010.

YANG, P. Y.; ZHOU, Y. G. The enantioselective total synthesis of alkaloid (–)-galipeine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, n. 7, p. 1145–1149, 5 abr. 2004.

ZHOU et al. Highly Enantioselective Iridium-Catalyzed Hydrogenation of Heteroaromatic Compounds, Quinolines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 35, p. 10536–10537, 3 set. 2003.

ANEXO A – Espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e DEPT**Figura A11 - Subespectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) do éster etílico **78**.**

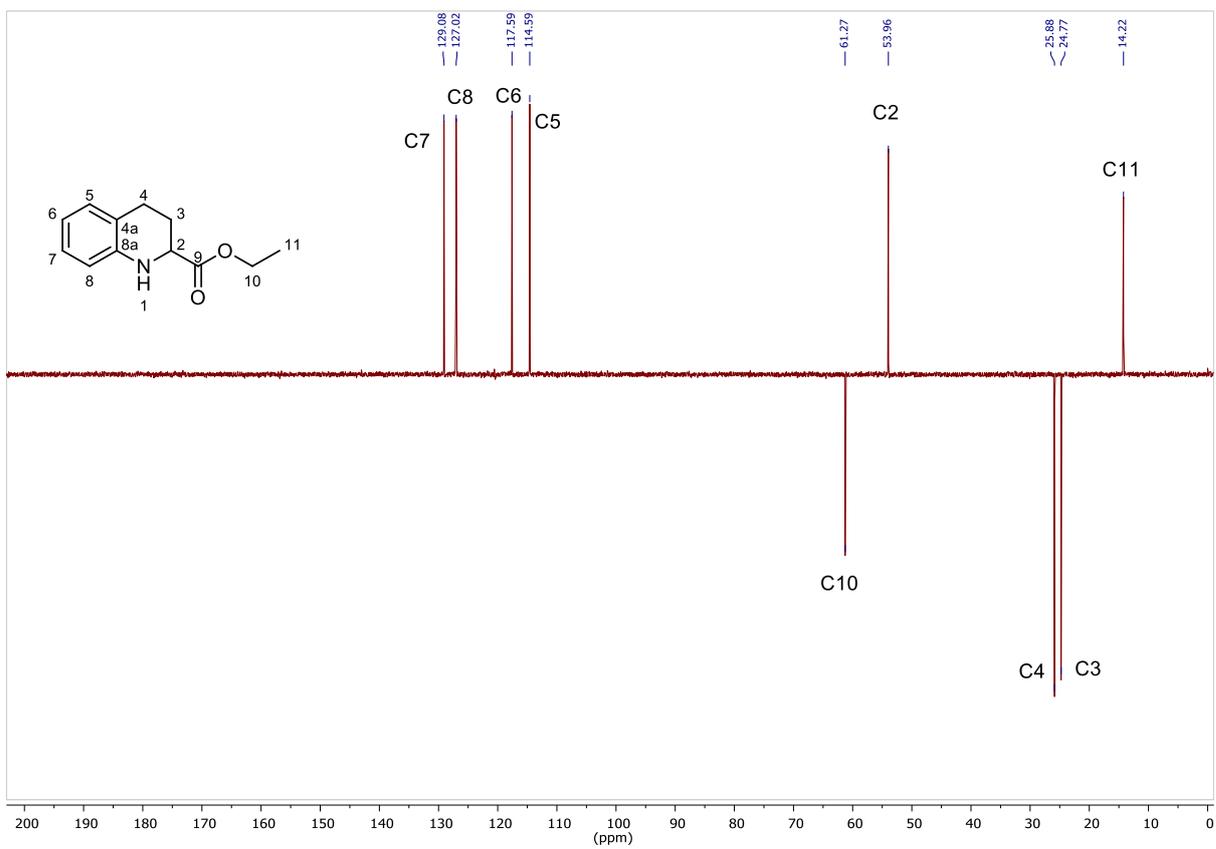


Figura A12 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl₃) do α -amino éster racêmico **79**.

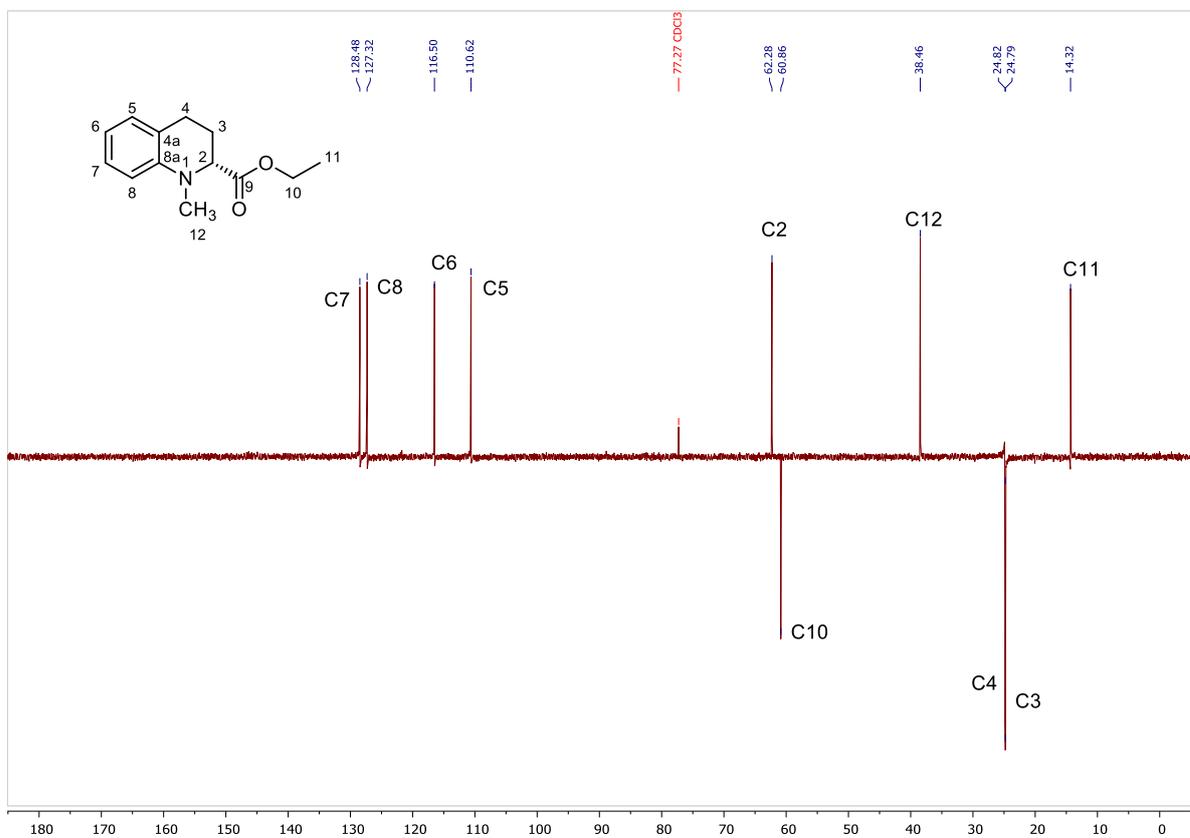


Figura A13 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl₃) do *N*-Me-éster (*R*)-80.

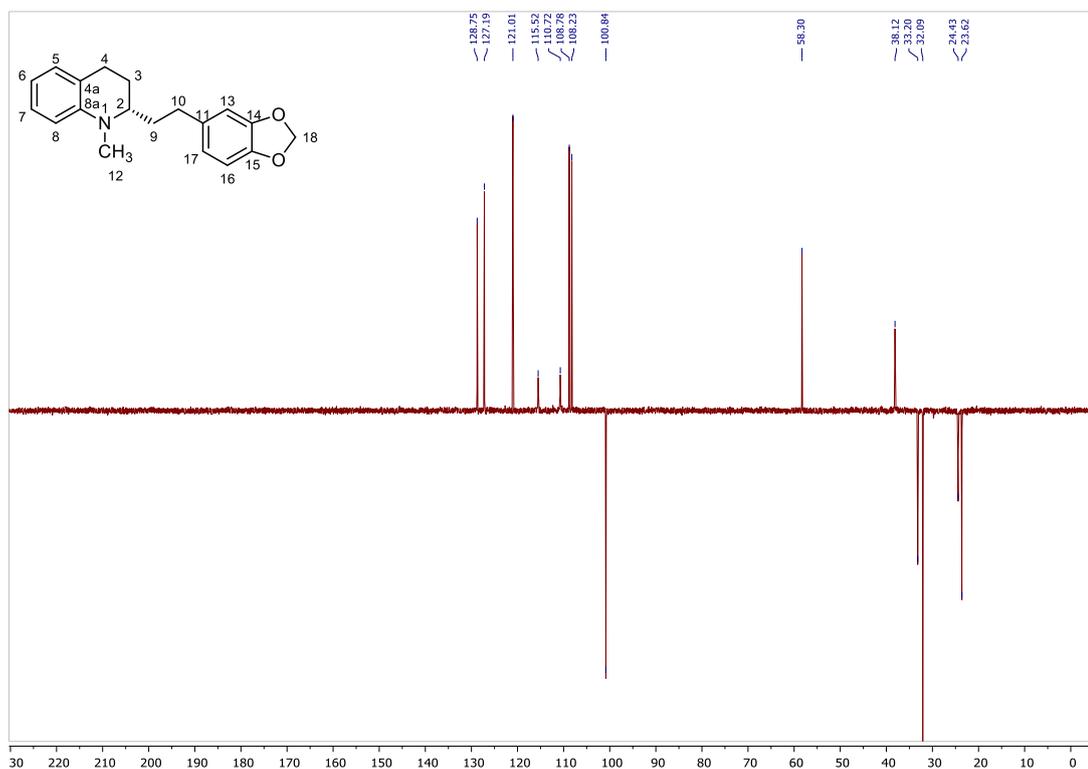


Figura A14 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl₃) da galipinina (*S*)-1.

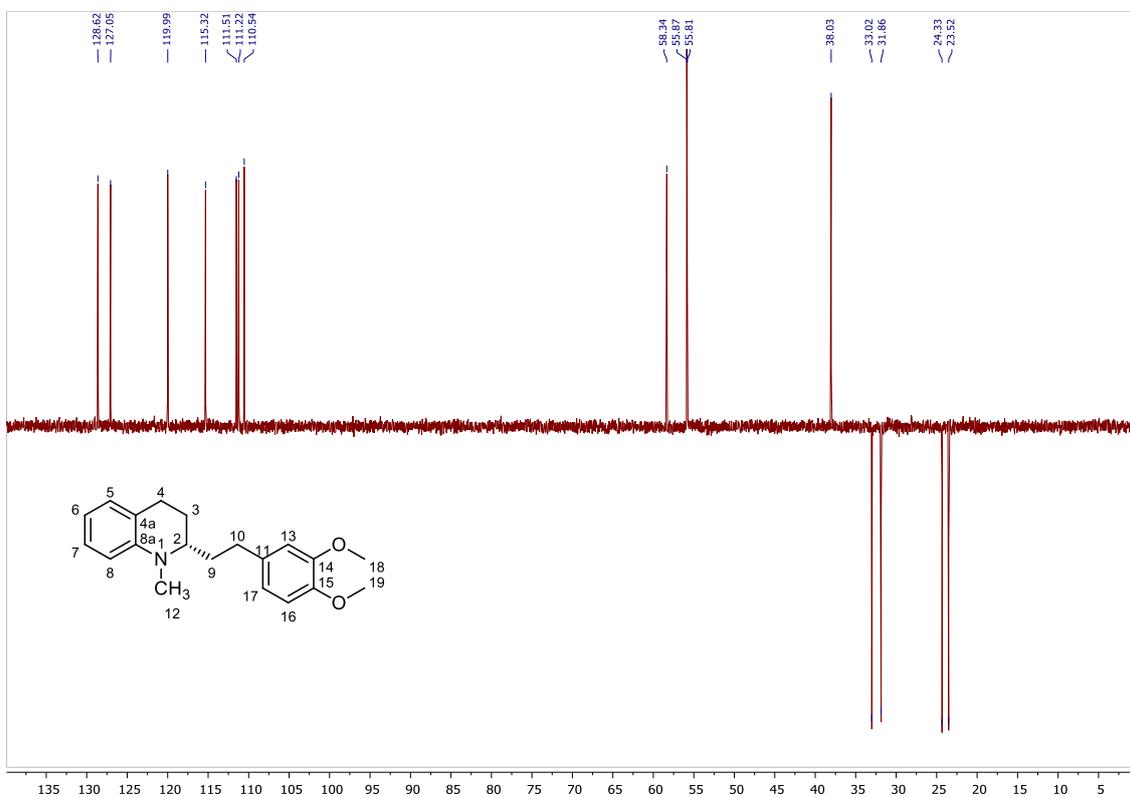


Figura A15 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl₃) da cuspareína (S)-(2)

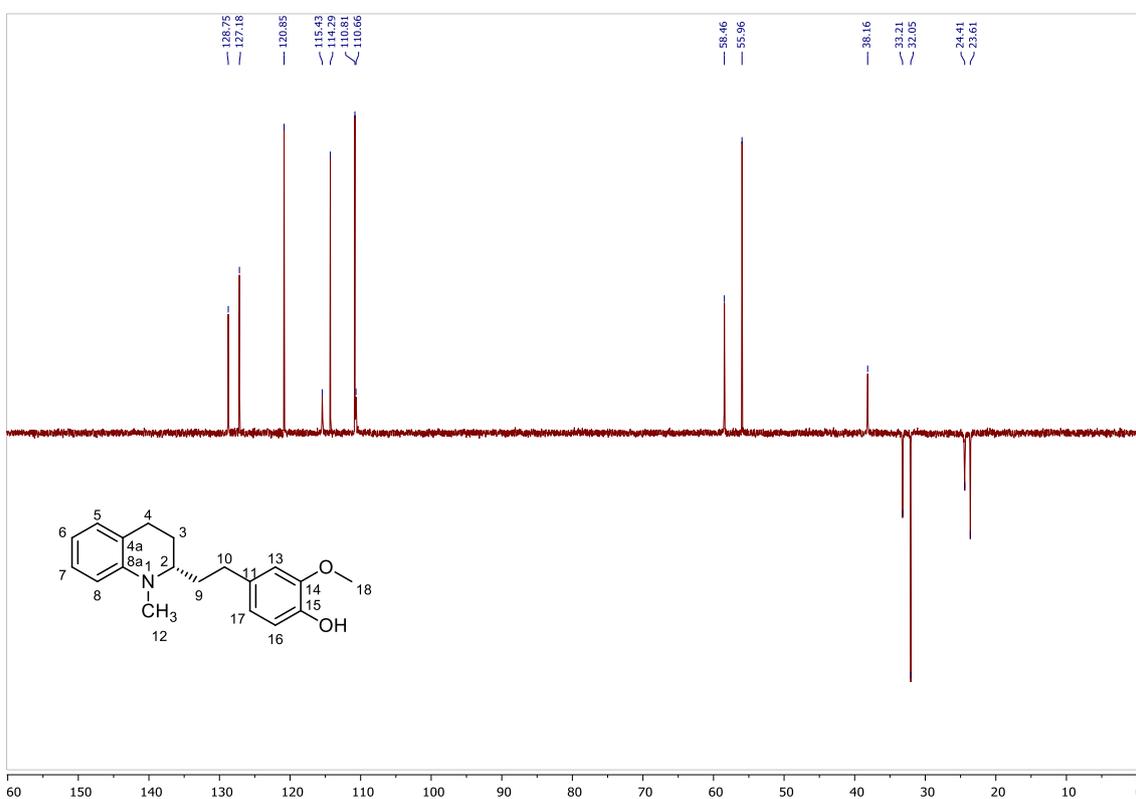


Figura A16- Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl₃) da galipeína (S)-(13).

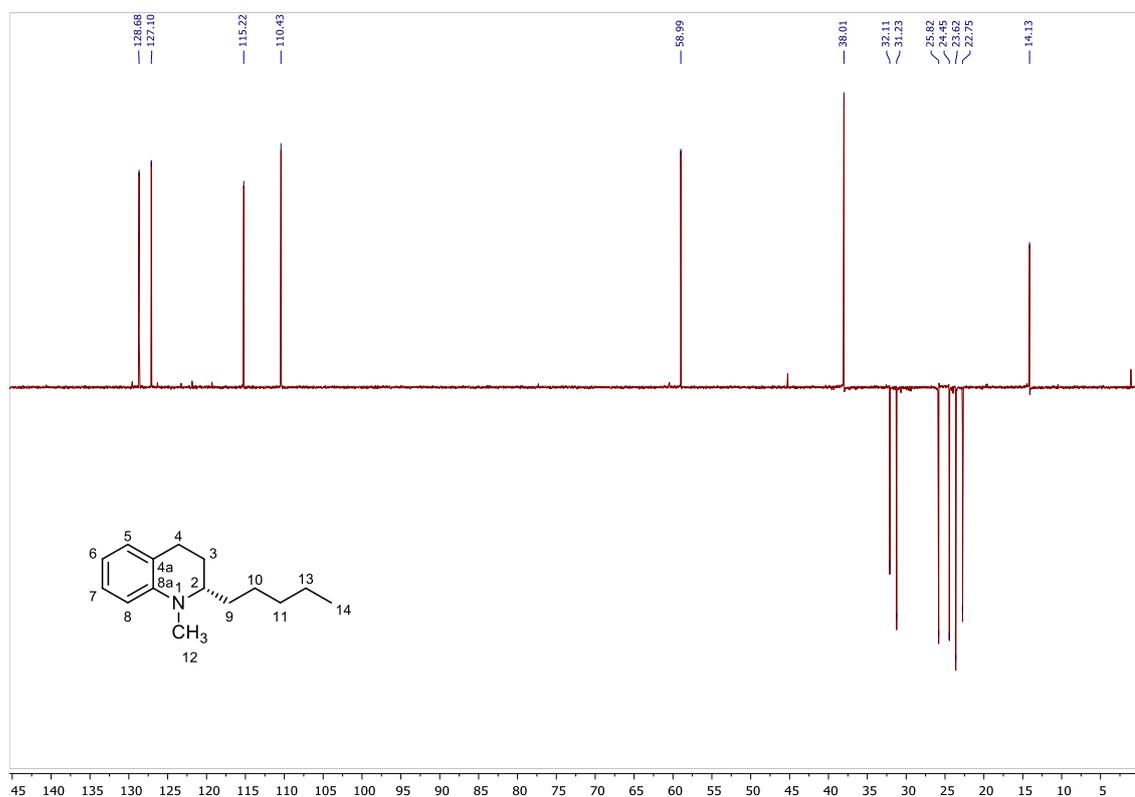


Figura A17 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) da angustureína (S)-**(37)**

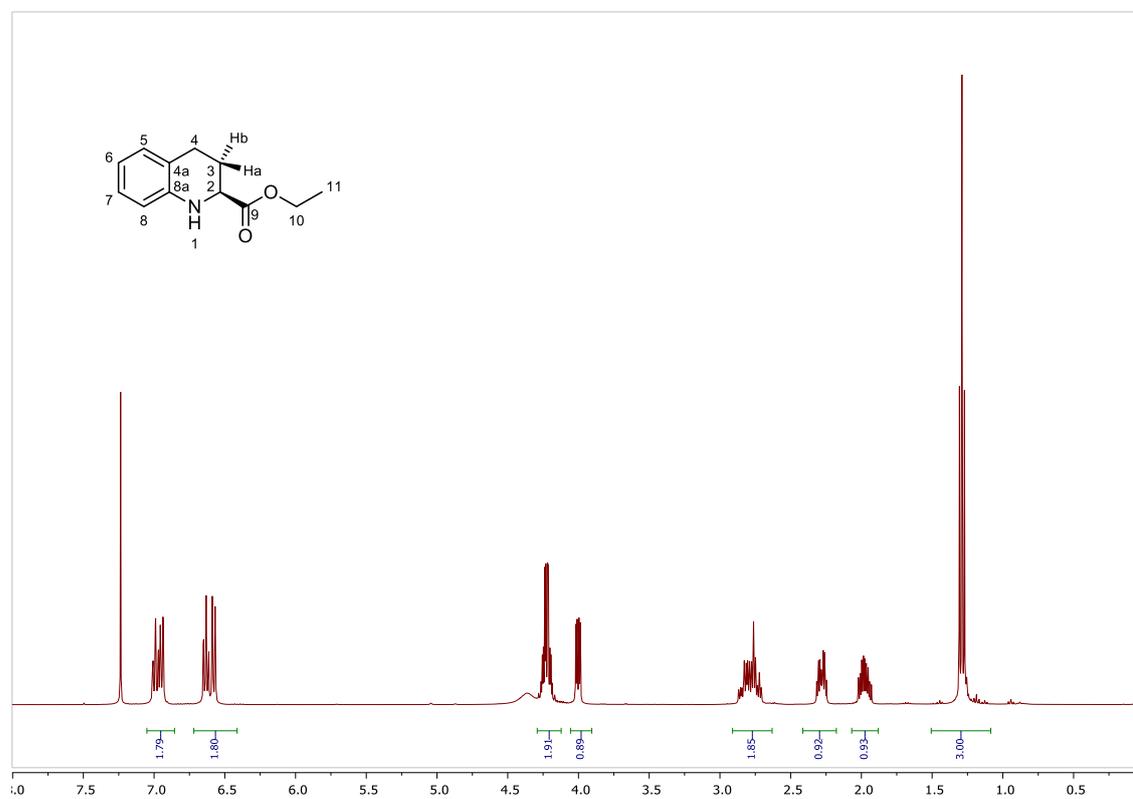


Figura A18 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do α -amino éster (R)-**82**.

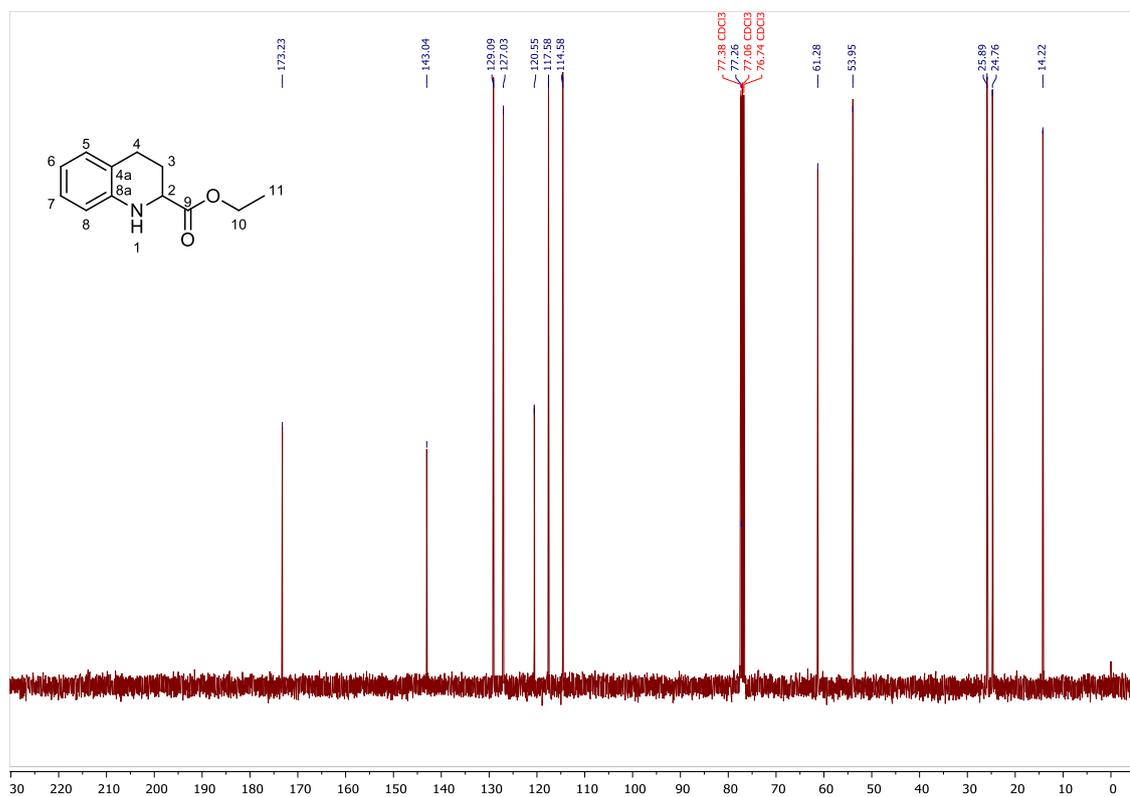


Figura A19 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do α -amino éster (R)-79.

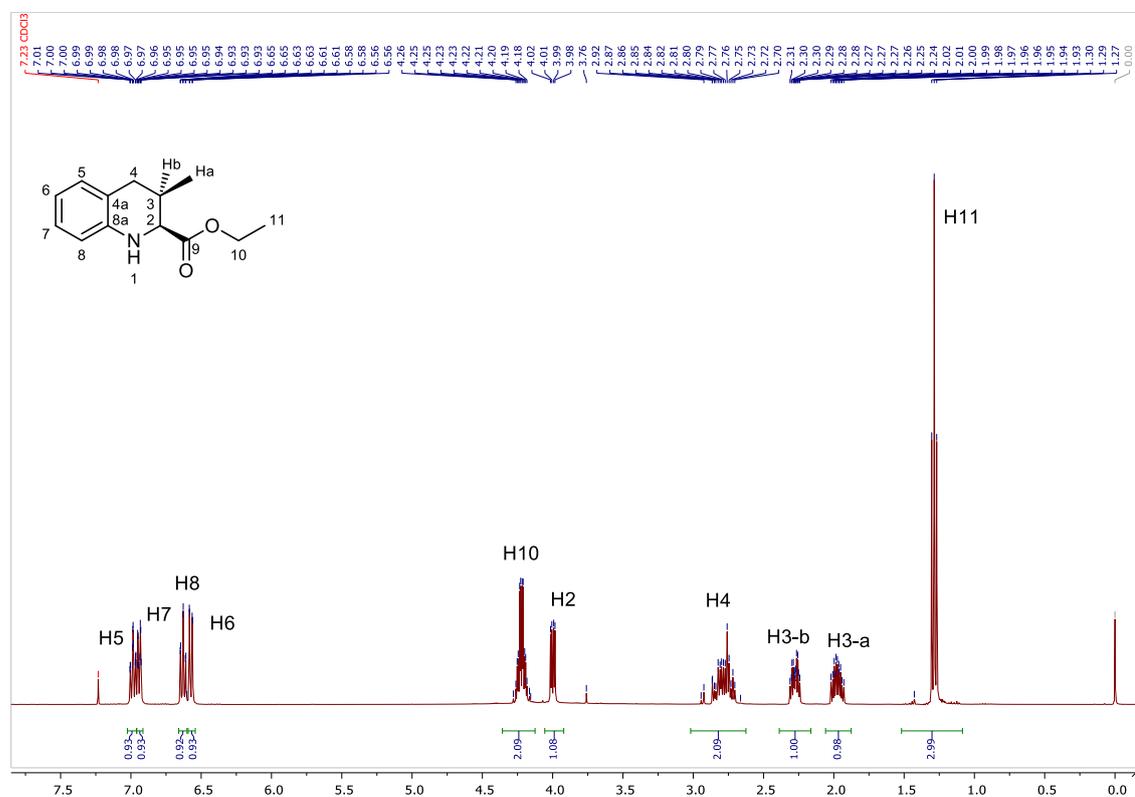


Figura A10 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) do α -amino éster (S)-82.

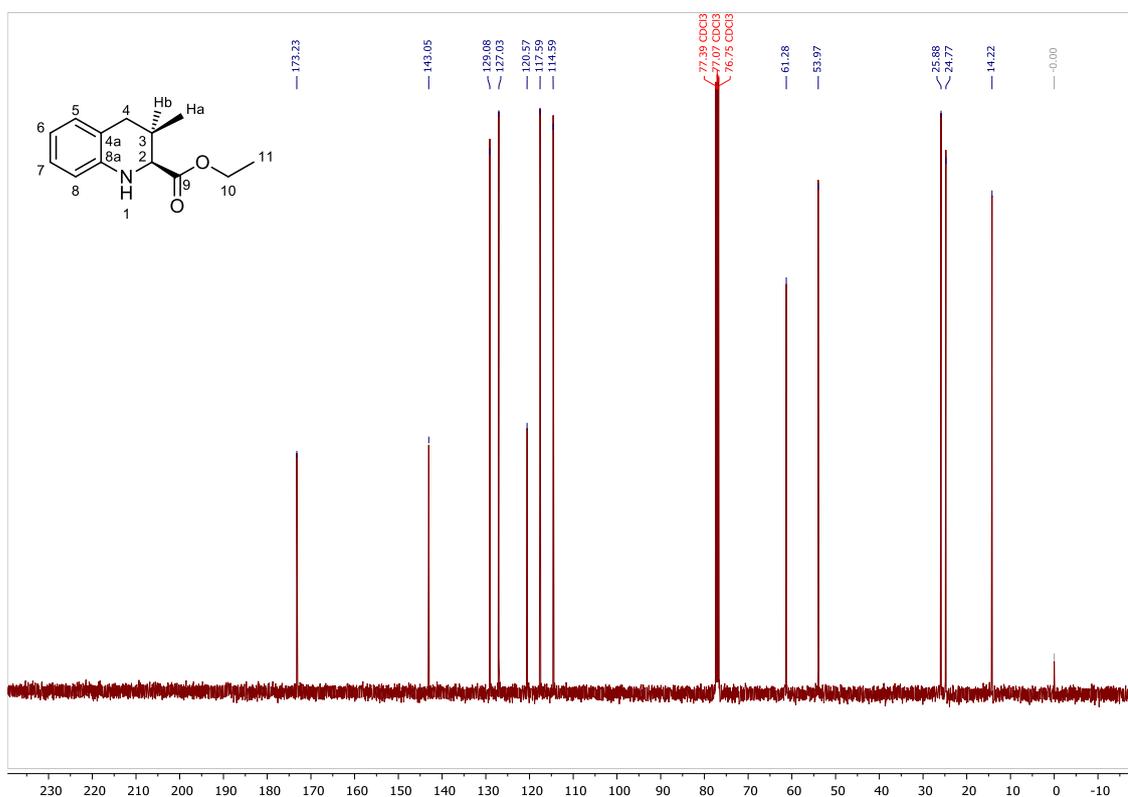


Figura A11 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl₃) do α -amino éster (S)-82.

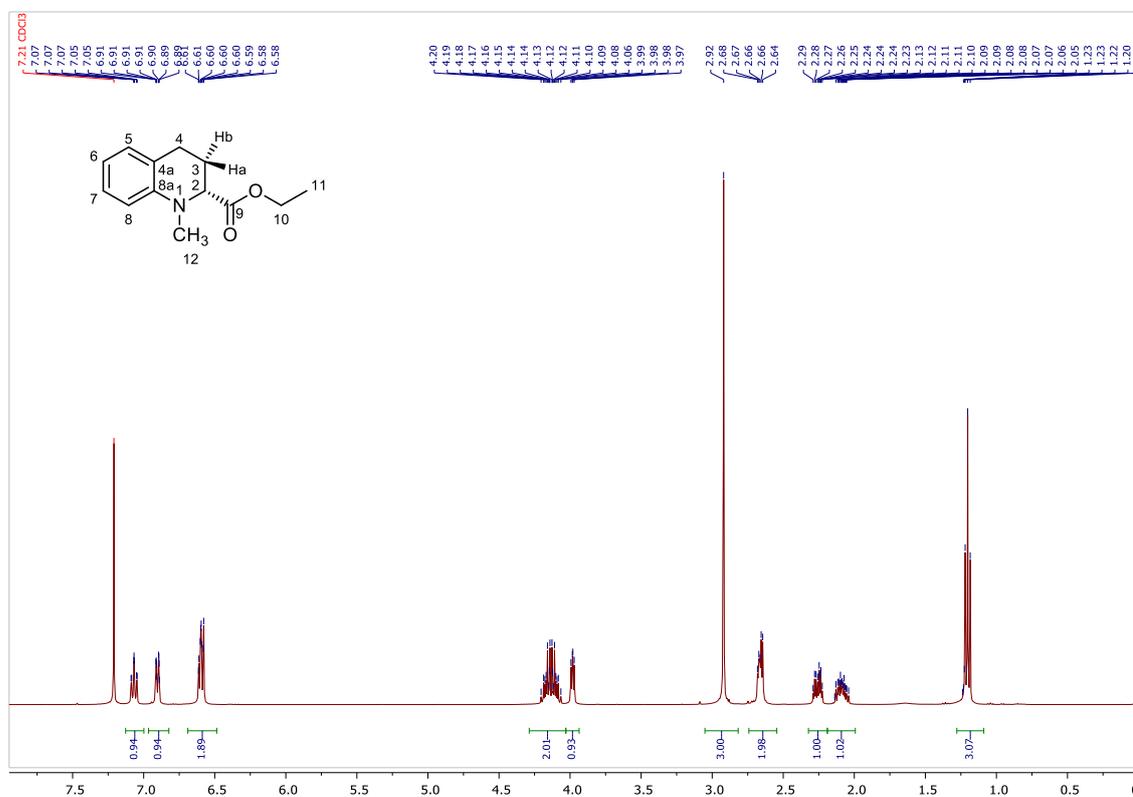


Figura A12 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) do N-Me-éster (S)-80.

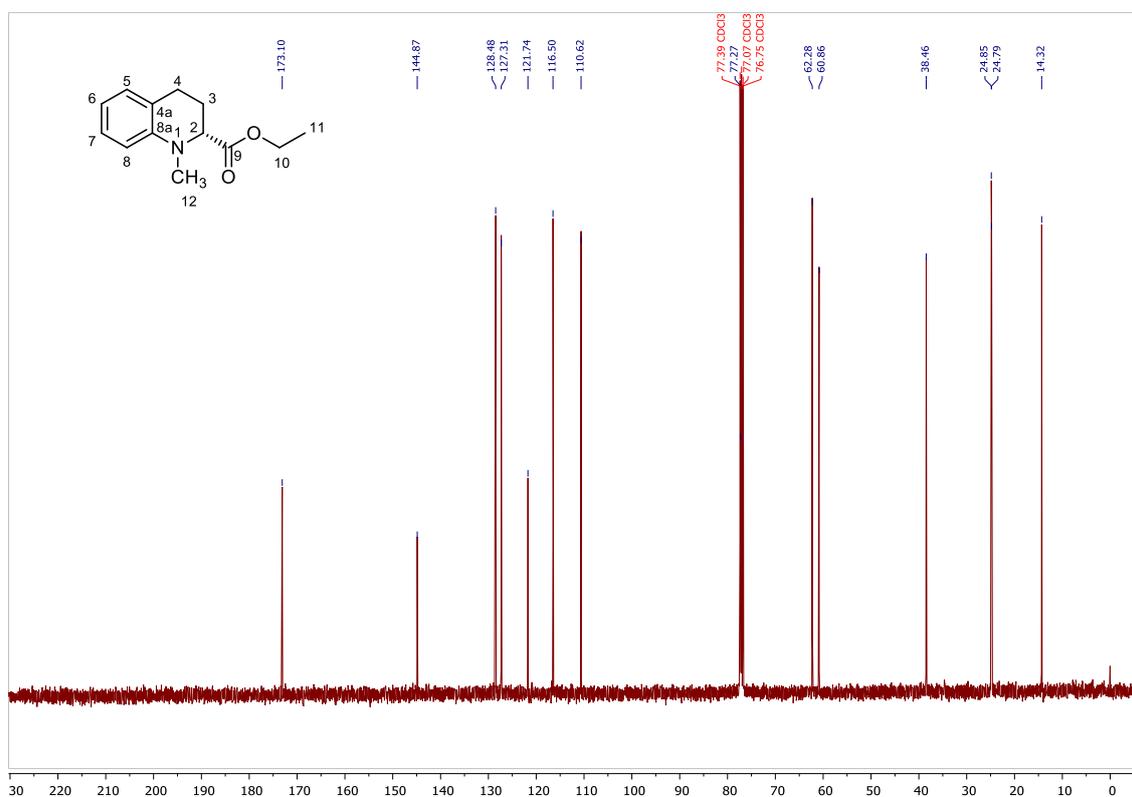


Figura AI13 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do *N*-Me-éster (*S*)-83.

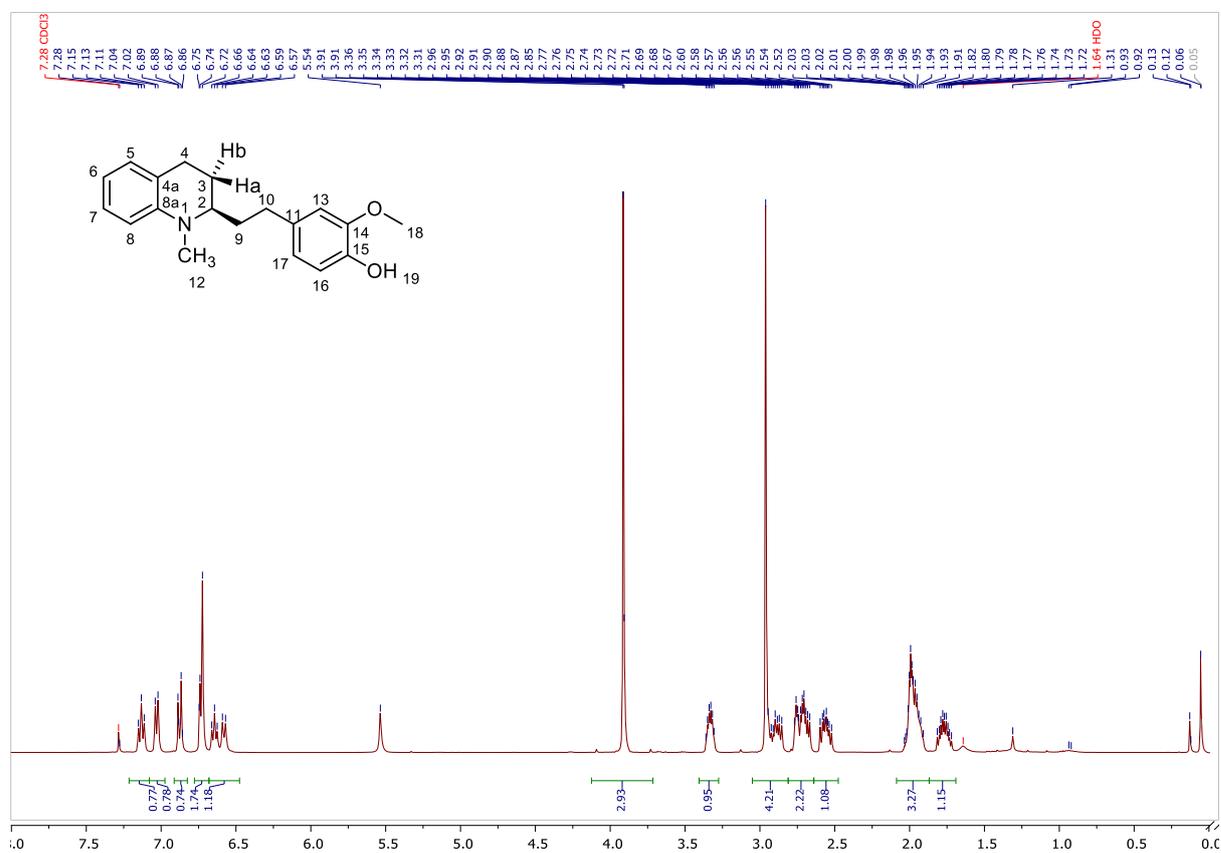


Figura AI14 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do galipeína (*R*)-111).

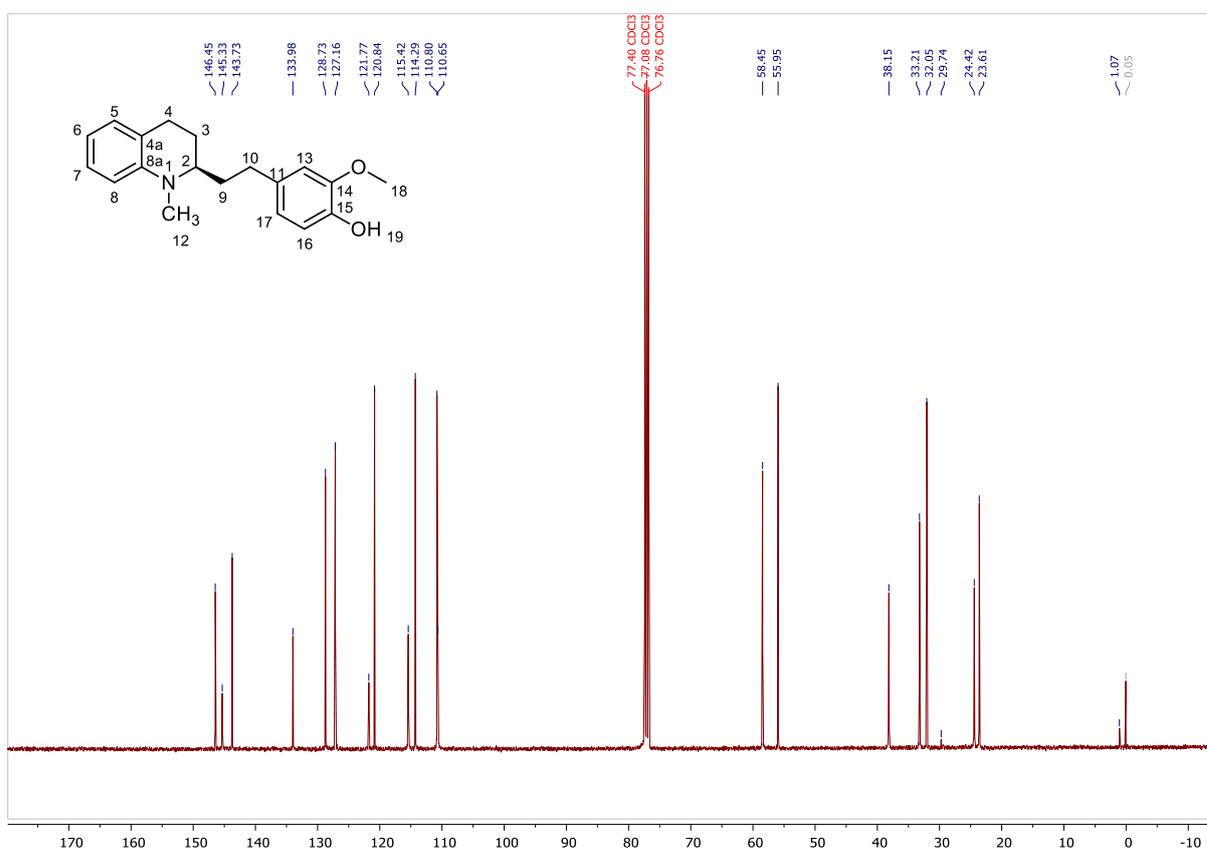


Figura A113 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do galipeína (*R*)-(111).

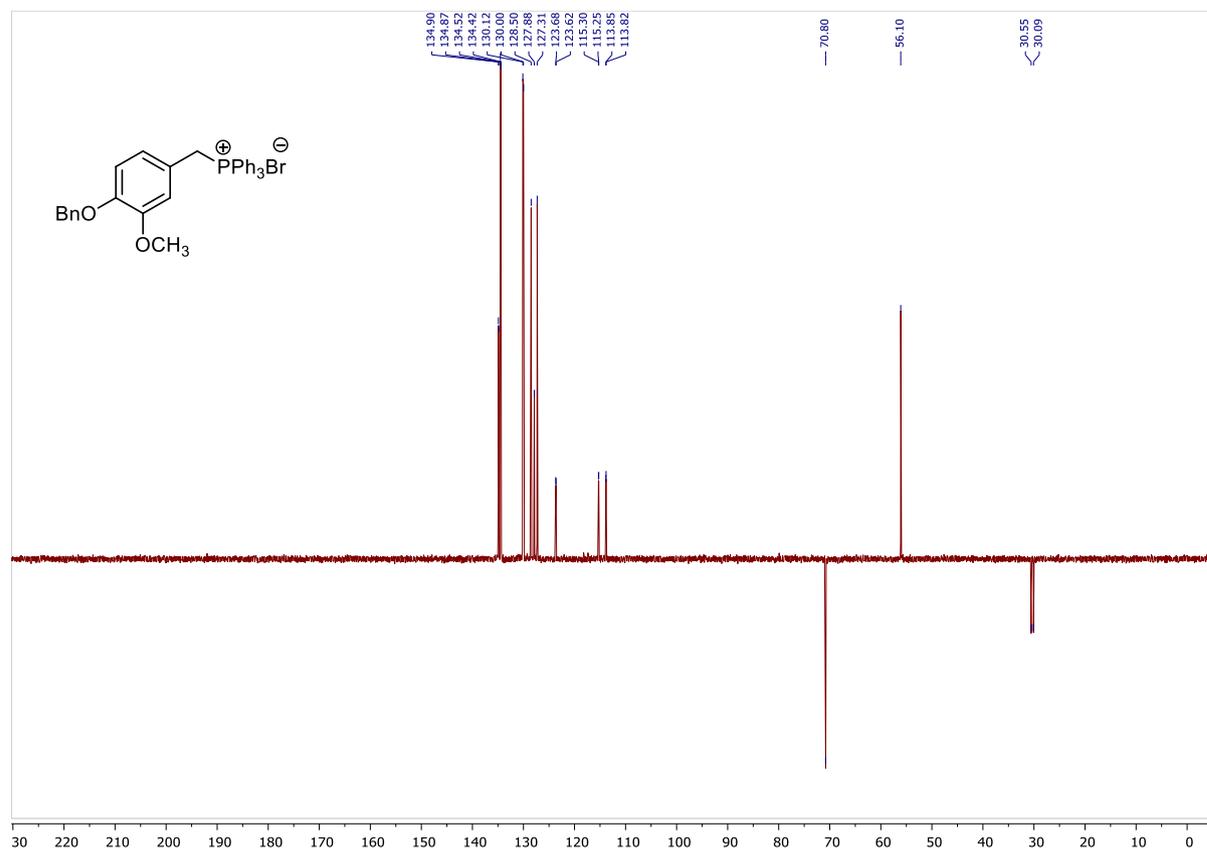
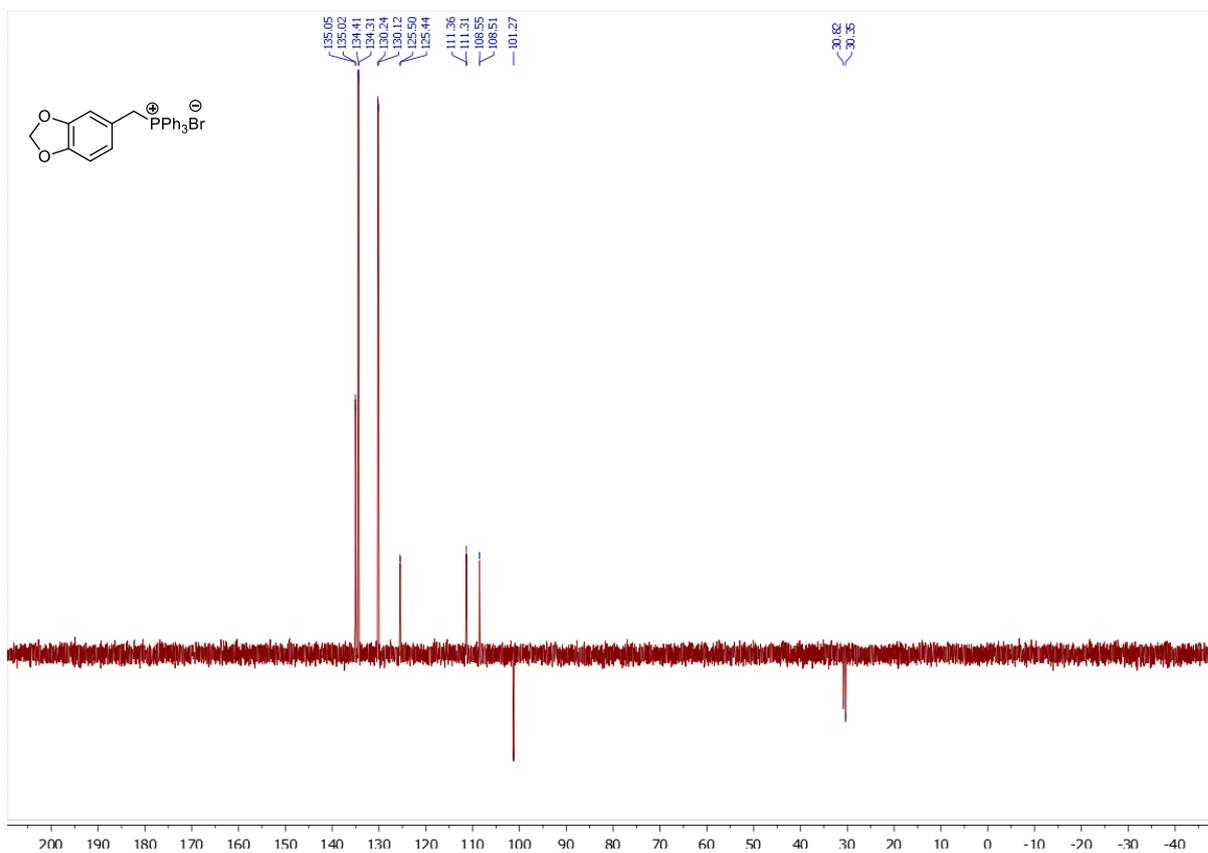


Figura A14 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) do sal de fosfônio **98****Figura A15** - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) do sal de fosfônio **99**

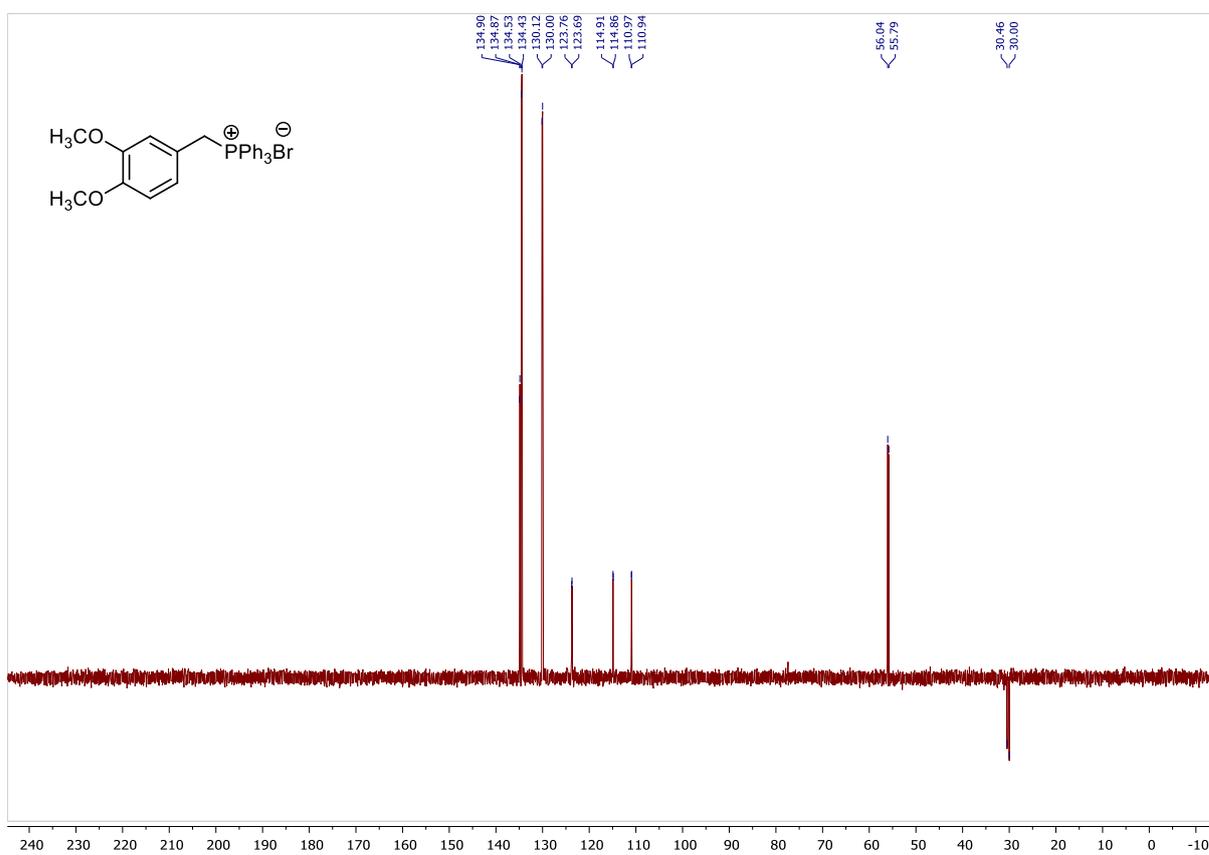


Figura A16 - Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) do sal de fosfônio **97**

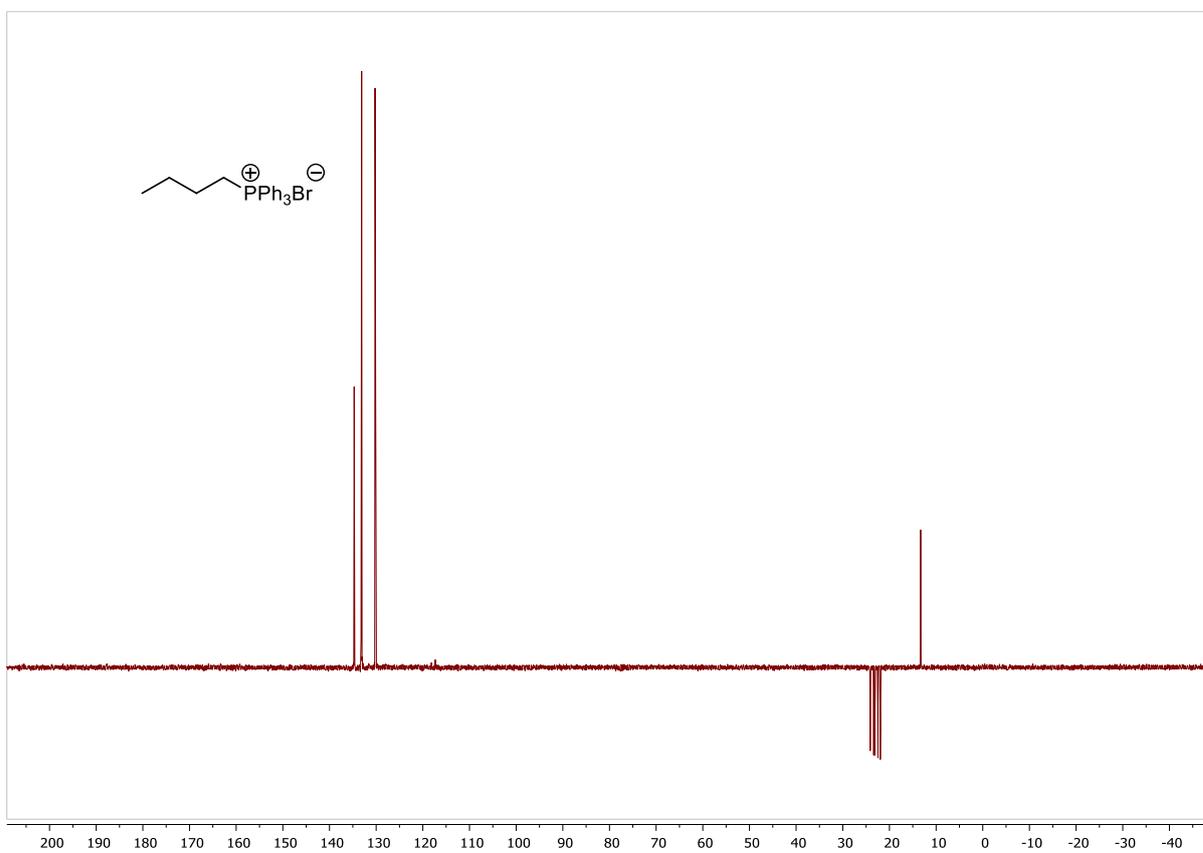


Figura A17- Subspectro DEPT (100 MHz, CDCl_3) do sal de fosfônio **101**

ANEXO B – Espectros de Massas

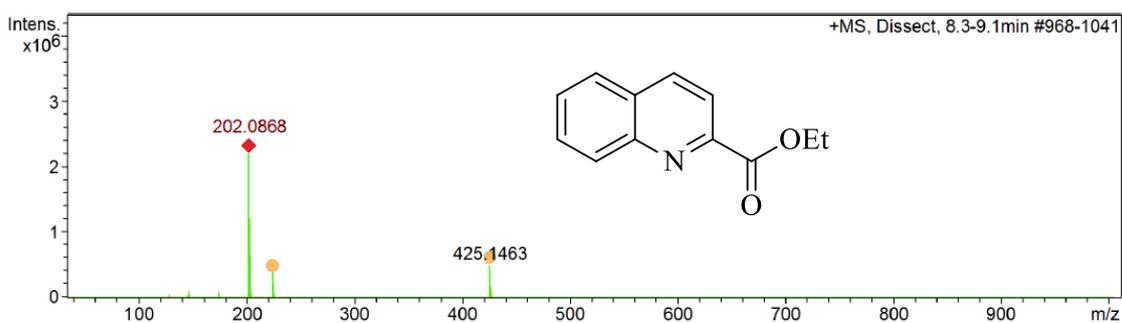


Figura AII1 – Espectro de massas do éster **78** [HRMS (ESI⁺) calcd para C₁₂H₁₁NO₂ [M+H]⁺ 202,0868; encontrado 202,0868].

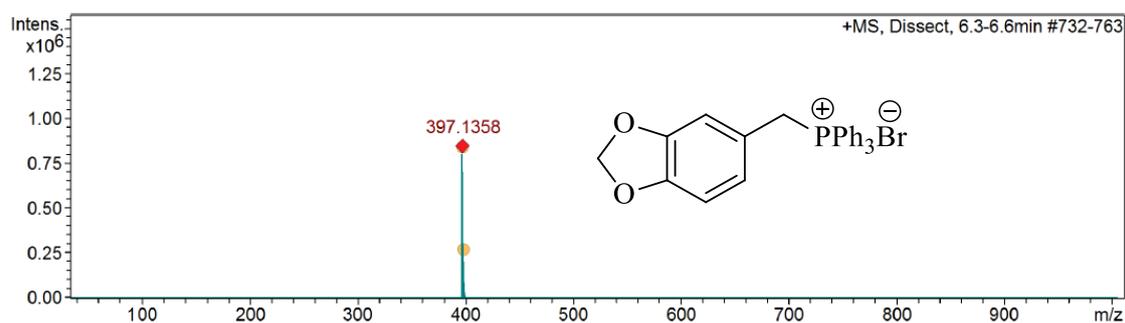


Figura AII2 – Espectro de massas do sal de fosfônio **99** [HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₆H₂₂BrO₂P [M-HBr]⁺ 397,1352; encontrado 397,1358].

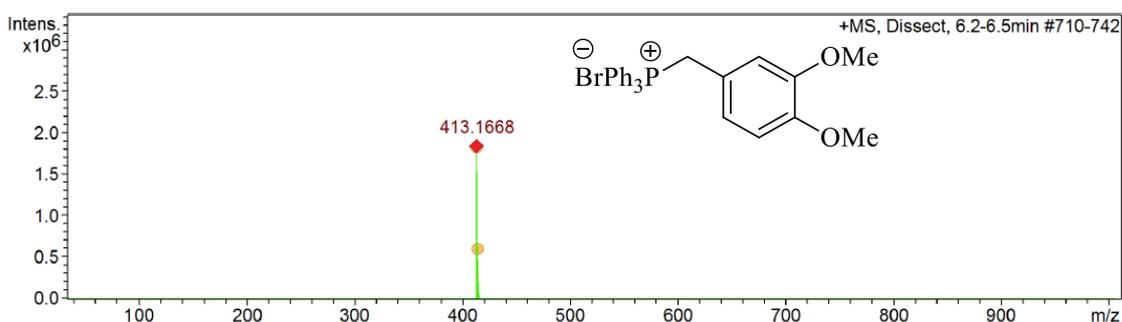


Figura AII3 – Espectro de massas do sal de fosfônio **97** [HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₇H₂₆BrO₂P [M-HBr]⁺ 413,1665; encontrado 413,1668].

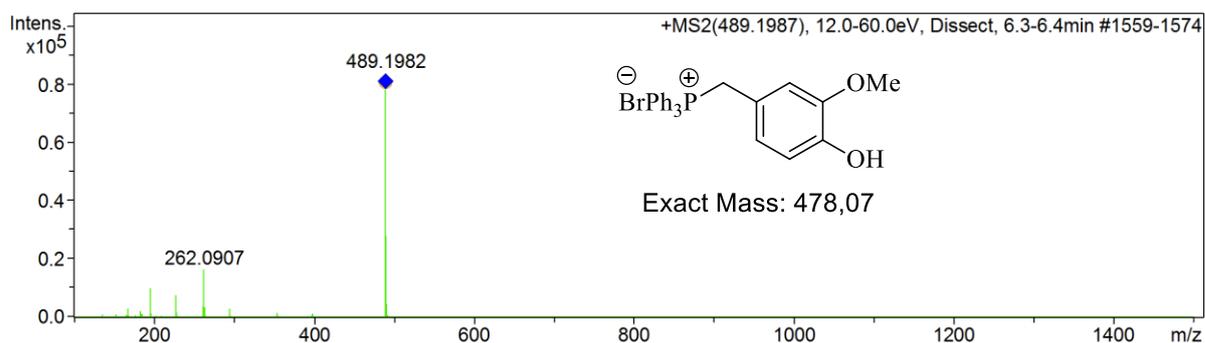


Figura AII4 – Espectro de massas do sal de fosfônio **98** [HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₇H₂₆BrO₂P [M-HBr]⁺ 478,07; encontrado 489,1982].

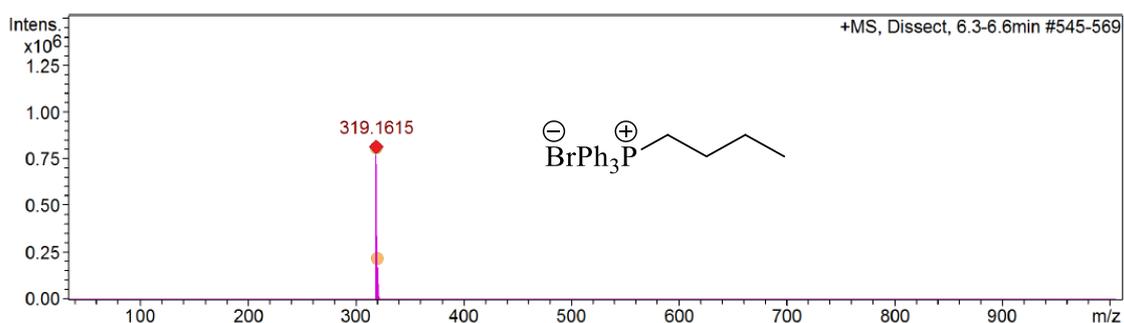


Figura AII5 – Espectro de massas do sal de fosfônio **101** [HRMS (ESI⁺) calcd for C₂₂H₂₄BrP [M-HBr]⁺ 319,1610; encontrado 319,1615].

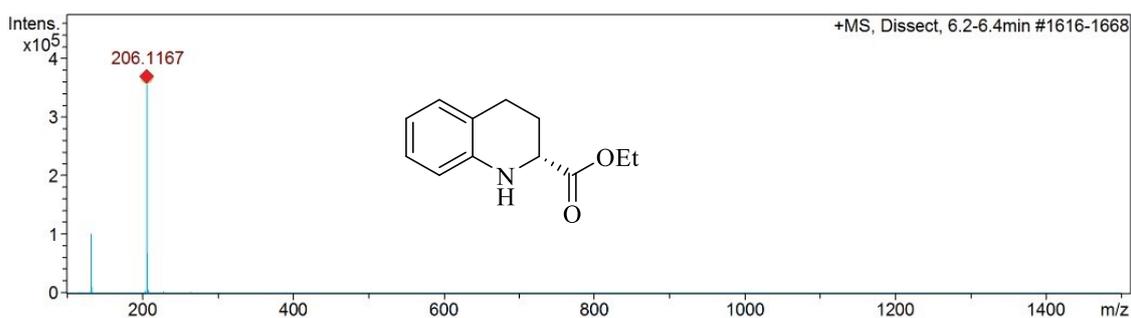


Figura AII6 – Espectro de massas do alfa-amino éster (*R*)-**80** [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₂H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 206,1181; encontrado 206,1167].

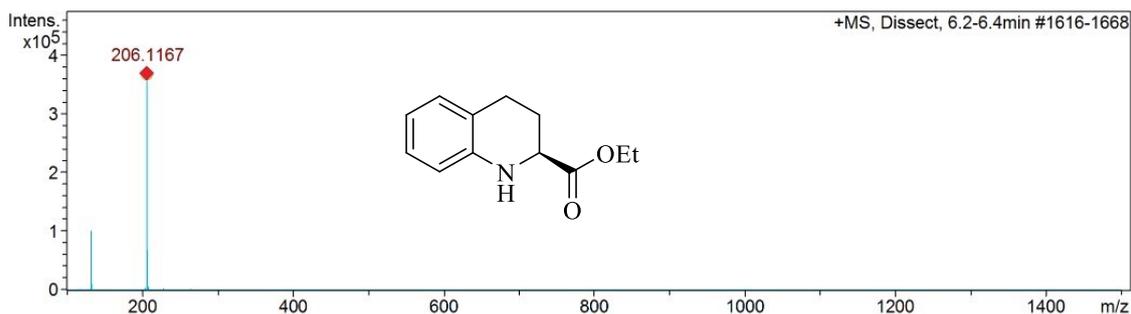


Figura AII7 – Espectro de massas do alfa-amino éster (*S*)-**82** [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₂H₁₆NO₂ [M+H]⁺ 206,1181; encontrado 206,1167].

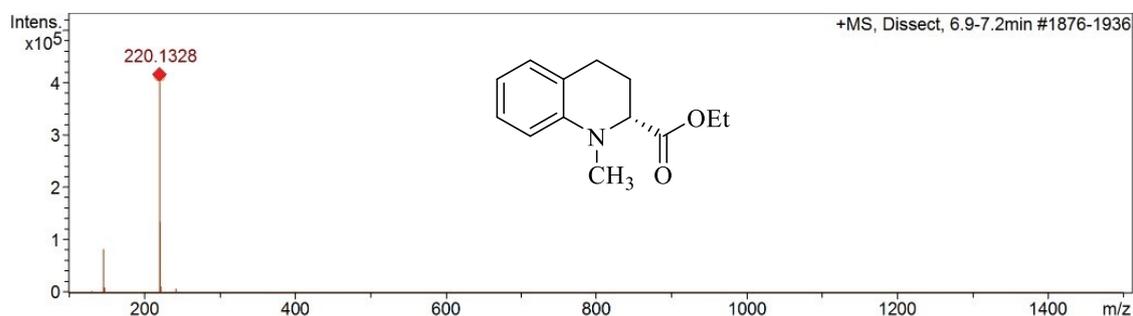


Figura AII8 – Espectro de massas do *N*-Me-éster (*R*)-**83** [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 220,1332; encontrado 220,1325].

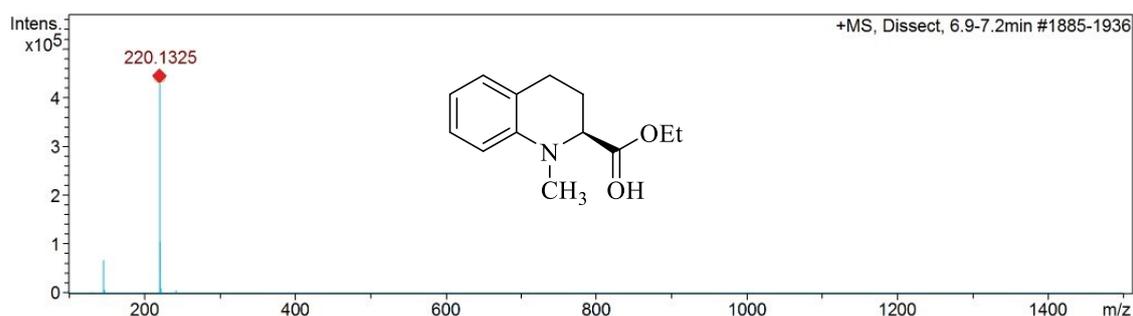


Figura AII9 – Espectro de massas do *N*-Me-éster (*S*)-**84** [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₃H₁₈NO₂ [M+H]⁺ 220,1332; encontrado 220,1325].

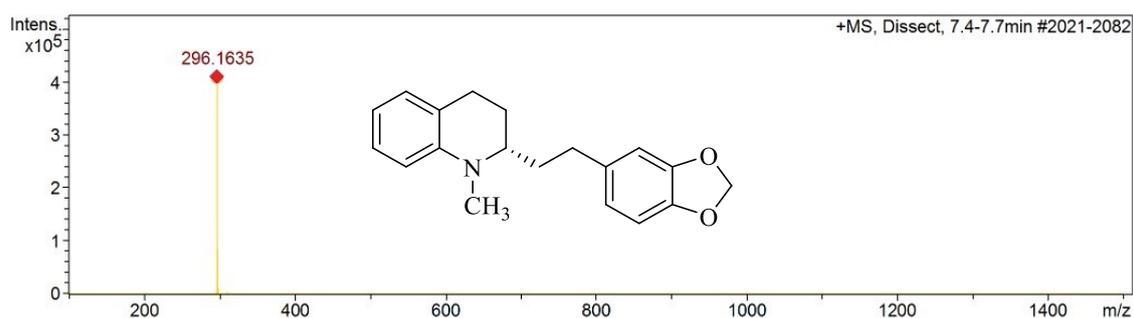


Figura AII10 – Espectro de massas do galipinina (*S*)-**1** [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₉H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 296,1645; encontrado 296,1635].

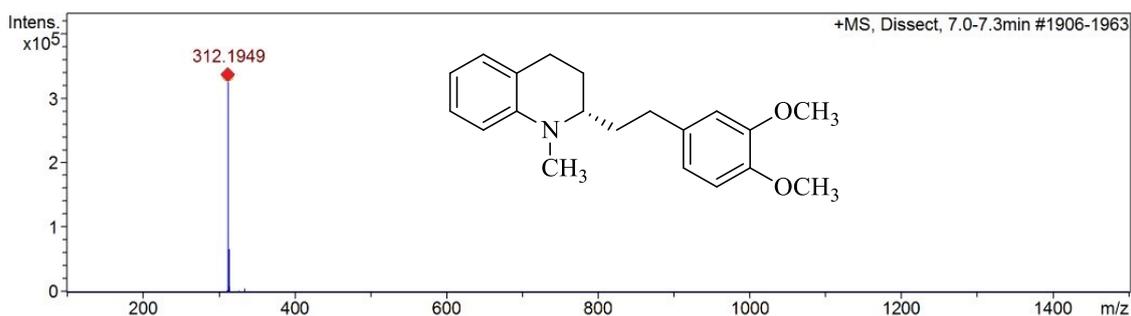


Figura All11 – Espectro de massas do cuspareína (S)-(2) [HRMS (ESI⁺) calculado para C₂₀H₂₆NO₂ [M+H]⁺ 313,1958; encontrado 312,1949].

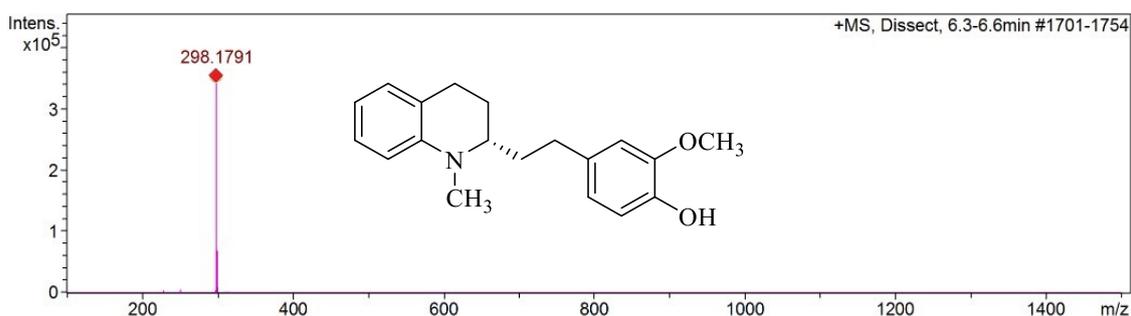


Figura All12 – Espectro de massas do galipeína (S)-(13) [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₉H₂₄NO₂ [M+H]⁺ 298,1802; encontrado 298,1791.

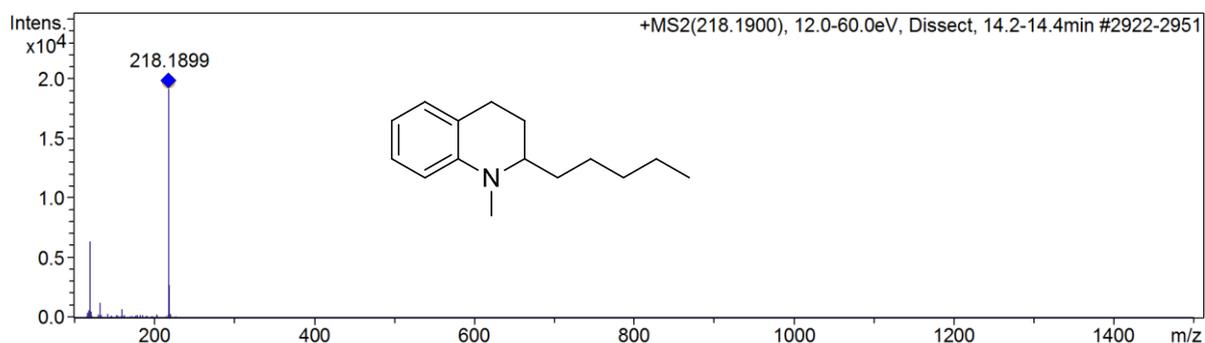


Figura All13 – Espectro de massas do angustureína (S)-(37) [HRMS (ESI⁺) calculado para C₁₅H₂₃N [M+H]⁺ 217,18; encontrado 218,1899.

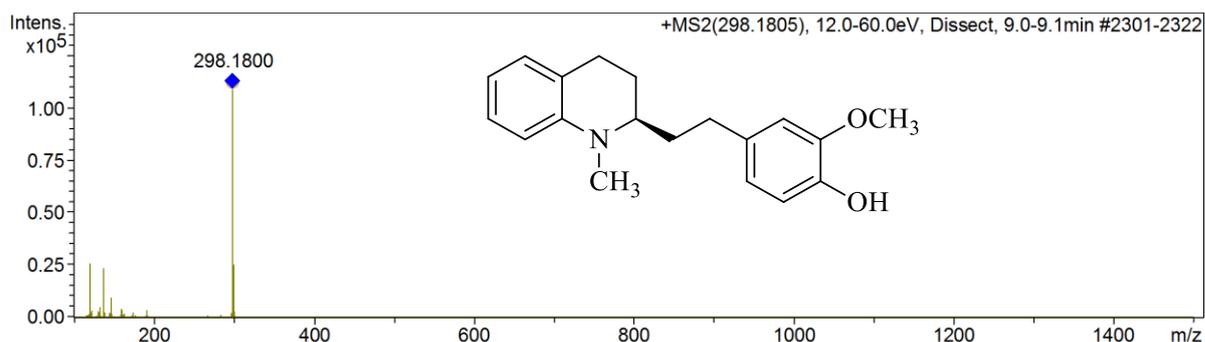


Figura All14 – Espectro de massas do galipeína (R)-(111) [HRMS (ESI⁺) calculado

para $C_{19}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$ 298,1802; encontrado 298,1800.

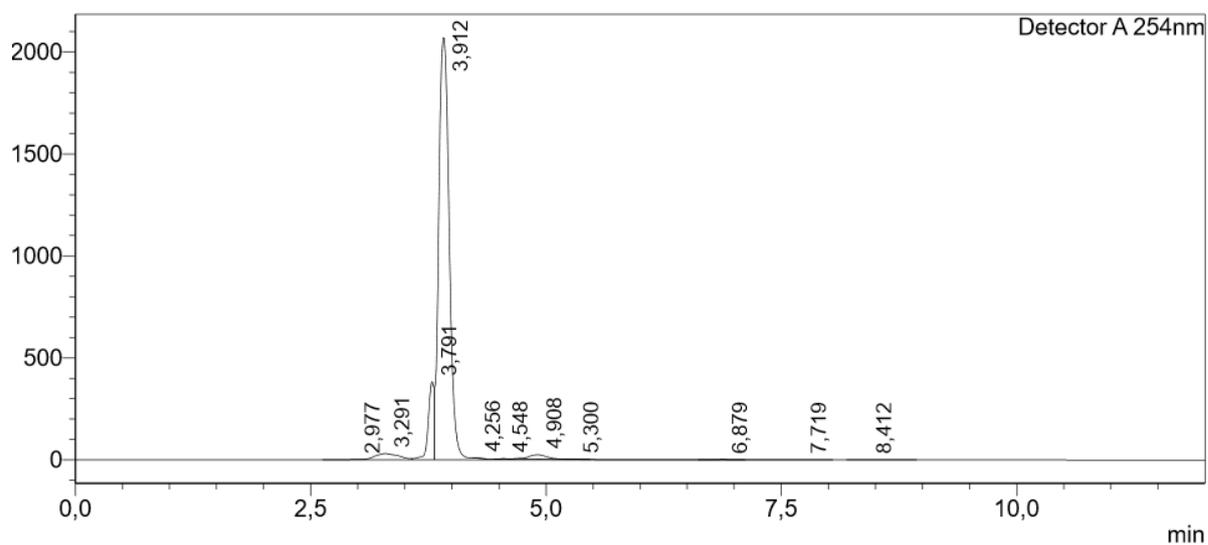
ANEXO C – Cromatogramas

Figura AIII1 - Cromatograma do angustureína (S)-(37). (CHIRALCEL OD-H (250 × 4,6 mm, 10 µm): Hexano:Álcool isopropílico (80:20), detector: 254 nm, taxa de fluxo: 1,0 mL min⁻¹).