

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS
BIOATIVOS**

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

**NOVOS DERIVADOS SINTÉTICOS DE
ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS**

JOÃO PESSOA – PB

2016

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

**NOVOS DERIVADOS SINTÉTICOS DE
ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de **MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS.**

Área de concentração: **Farmacocímica**

Orientador: Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Luís Cezar Rodrigues

JOÃO PESSOA – PB

2016

S586n Silva, Luiz André de Araújo.
Novos derivados sintéticos de alcaloides
tetrahydroisoquinólicos / Luiz André de Araújo Silva.- João
Pessoa, 2016.
82f. : il.
Orientador: Eduardo de Jesus Oliveira
Coorientador: Luís Cezar Rodrigues
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS
1. Produtos naturais. 2. Farmacoquímica.
3. Tetrahydroisoquinolínicos. 4. Pictet-Spengler. 5. Alcaloides.

UFPB/BC

CDU: 547.9(043)

LUIZ ANDRÉ DE ARAÚJO SILVA

**NOVOS DERIVADOS SINTÉTICOS DE
ALCALOIDES TETRAHIDROISOQUINOLÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos para obtenção do título de **MESTRE EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**.

Dissertação de Mestrado aprovada em 27/05/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo de Jesus Oliveira (Orientador)
(Centro de Biotecnologia – UFPB)

Prof. Dr. Luís Cezar Rodrigues (Coorientador)
(Centro de Biotecnologia – UFPB)

Prof. Dr. Kristerson Reinaldo de Luna Freire
(Centro de Biotecnologia – UFPB. Avaliador Externa)

Profa. Dra. Bárbara Viviana de Oliveira Santos
(Departamento de Ciências Farmacêuticas – UFPB. Avaliadora Interna)

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer aos meus pais, **Francisco Luiz e Maria José**, todo o apoio que recebi, na forma de carinho, confiança e também financeiro, sou especialmente grato por terem compreendido a realização deste trabalho e demais atividades acadêmicas. A minha irmã Denise e seu Marido que sempre me apoiaram nessa jornada. E aos meus familiares.

A minha namorada **Ednamarah Luana** por esta ao meu lado nesse último ano do mestrado e por confiar em mim e me apoiar nessa jornada.

Quero agradecer especialmente a Yuri Barros por ser um grande amigo e parceiro, e está no lugar certo na hora certa me ajudando com meu ingresso nesse programa, agradecer também a meu amigo/professor Ionaldo Basilio por seu curto tempo como coordenador me ajudou bastante com declarações e assuntos burocráticos da coordenação de farmácia.

Agradecer meus amigos de laboratório, Mikaelly, Flávio, Fernando, Yuri Mangueira, Anderson Angel, Graciele e Jeane, por toda brincadeira, amizade construída e conhecimento adquirido.

Aos Professores da pós-graduação, pela contribuição acadêmica e científica em minha dissertação e na minha vida profissional.

Agradecer aos meus orientadores, Professor Doutor Eduardo de Jesus Oliveira, por contribuir de forma importante para esse trabalho sem ele não teria êxito e ao meu coorientador professor Luis Cezar Rodrigues por me ensinar tudo que eu sei desde 2011 até a conclusão desse trabalho e todos os cafés bebidos debatendo metodologias e ideias.

Agradecer a banca examinadora, os professores Kristerson Reinaldo de Luna Freire e Bárbara Viviana de Oliveira Santos pela disponibilidade em contribuir para o enriquecimento desse trabalho.

A Universidade Federal da Paraíba e ao CNPq e CAPES pela estrutura física, recursos humanos e o estímulo à pesquisa que proporcionaram o desenvolvimento das minhas atividades.

Resumo

Silva, A.A.L. **Novos derivados sintéticos de alcaloides tetrahydroisoquinolínicos**. 2016. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa

Alcaloides são metabólitos secundários de grande importância medicinal, abrangendo um grupo diverso de moléculas contendo nitrogênio na sua estrutura. O número de alcaloides que contém o esqueleto tetrahydroisoquinolínico 1-substituído é extenso e a impressionante versatilidade farmacológica desta classe desperta o interesse nos farmacologistas experimentais. Visto a importância dos alcaloides isoquinolínicos, o nosso trabalho tem como objetivo a síntese de derivados tetrahydroisoquinolínicos e fornecer material para futuros estudos farmacológicos tanto *in-vivo* como *in-vitro*. Para a síntese dos alcaloides feniltetrahydroisoquinolínicos, benziltrahydroisoquinilínicos e feniltetrahydro- β -carbolínicos foi utilizado a reação de Pictet-Spengler. Com o objetivo de ampliar os estudos farmacológicos a respeito do alcaloide (1-(3-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (MTHP) refizemos a sua síntese como descrito na literatura. Obtivemos 4 alcaloides, sendo 2 deles feniltetrahydroisoquinolínicos (1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (73%) e 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (54%)), 1 feniltetrahydro- β -carbolínicos (1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahydro- β -carbolina (38%)) e 1 benziltrahydroisoquinilínicos (1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina(87%)). A partir da disponibilização de material para os testes farmacológicos do MTHP, apresentou baixa toxicidade sem genotoxicidade, seu mecanismo imunomodulador na asma está relacionado a regulação do perfil TH2.

Palavras-chave: Tetrahydroisoquinolínicos; Pictet-Spengler; Alcaloides;

Abstract

Silva, A.A.L. **Synthesis of new tetrahydroisoquinoline alkaloids**. 2016. Dissertation. Graduate Program in Natural Products and Synthetic Bioactive. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa.

Alkaloids are secondary metabolites of great medical importance, covering a diverse group of nitrogen containing molecules in its structure, the number of alkaloid containing the tetrahydroisoquinolínico skeleton 1-substituted is extensive and impressive pharmacological versatility of this class arouses interest in experimental pharmacologists, the importance. This work has as objective, the synthesis of tetrahydroisoquinolines and provide material for future pharmacological studies both *in-vivo* and *in-vitro*. For the synthesis of phenyltetrahydroisoquinolinics alkaloids, benzyltetrahydroisoquinilinic and phenyltetrahydro- β -carboline the Pictet-Spengler reaction was aplicated. With the aim of expanding the pharmacological studies of the alkaloid (1-(3-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,2,3,4,-tetrahydroisoquinoline (MTHP) your synthesis was repeated. 4 alkaloids were obtained, 2 phenyltetrahydroisoquinolinic (1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (73%) and 1-(2-hydroxyphenyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (54%)), 1 phenyltetrahydro- β -carboline (1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxyphenyl)-1,2,3,4,-tetrahydro- β -carboline (38%)) and 1 benzyltetrahydroisoquinilinic (1-(1-ethyl-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (87%)). From the material available for the pharmacological MTHP tests showed low toxicity without genotoxicity, its immunomodulatory mechanism in asthma is related to regulation of TH2 profile.

Keywords: Tetrahydroisoquinoline; Pictet-Spengler; alkaloids

Lista de Figuras

Figura 1 - Isoquinolinas e tetrahydroisoquinolinas.	14
Figura 2 - Biossíntese das isoquinolinas.	15
Figura 3 - Criptostilinas e Solifenacina.	16
Figura 4 - Papaverina e Warifteína.....	17
Figura 5 - Metodologias sintéticas para obtenção do anel tetrahydroisoquinolinico... 17	
Figura 6 - Aplicações da reação de Pictet-Spengler.	18
Figura 7 - Tipos de carbolinas.	19
Figura 8 - Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.	20
Figura 9 - Mecanismo para a reação de Bischler–Napieralski.	21
Figura 10 - Síntese de feniltetrahydroisoquinilínicos e protoberberinas através da ciclização radicalar.	22
Figura 11 - Desprotonação do carbono alfa de aminas terciárias mediado por ácido de Lewis.	22
Figura 12 - Mecanismo de arilação.	23
Figura 13- Grupos responsáveis pela inibição da produção de IL-13 25	
Figura 14 - Compostos sintetizados por Cordeiro.	27
Figura 15 - Reatividade do íon imínio.....	28
Figura 16 - Mecanismo da substituição eletrofílica aromática.	29
Figura 17 - Pictet-Spengler com aminas simétricas e assimétricas.	30
Figura 18 - Sinais característicos da imina 9.....	33
Figura 19 - Mudança de multiplicidade.....	34
Figura 20 - Espectro de ¹ H-RMN (200 MHz, CDCl ₃): (E)-2-(((4-metoxifeniletil)imino)metil)fenol (9).....	34
Figura 21 - Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): (E)-2-(((4-metoxifeniletil)imino)metil)fenol (9).....	35

Figura 22 - Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (10).....	35
Figura 23 - Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (10).....	36
Figura 24 - Expansão do espectro de RMN de ^1H de 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (4).	39
Figura 25 - Correlação direta carbono-hidrogênio relativa a posição 1, $^1\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 54,15/6,80) no espectro de HMQC.....	42
Figura 26 - Correlações de HMBC entre o carbono e hidrogênio na posição 5 e 1, $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 129,53/6,803) e na posição 4 e 1, $^3\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 109,70/6,80).....	42
Figura 27 - Protocolo experimental descrito no trabalho de Slupska [39].	45
Figura 28 - Acoplamento entre os hidrogênios H-1 e H-10 $^1\text{J}_{\text{HH}}$ ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$ 5,35/2,19) no espectro de COSY.	46
Figura 29 – Correlações C-10 e H-1 $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 41,35/5,35) no espectro de HMBC	46
Figura 30 - Correlações C-1 e H-11 $^3\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 58,28/0,83 e 58,78/0,91) no espectro de HMBC.....	47
Figura 31 - Estrutura química do MTHP. 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydroisoquinolina.	52

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.	37
Tabela 2 – Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a molécula MTHP [32].	40
Tabela 3 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.	43
Tabela 4 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.	48

Lista de Abreviaturas e Símbolos

ATFA: Anidrido trifluoracético

BF₃•OEt₂: Trifluoreto de boro-dietil-eterato

CC: Cromatografia de adsorção em coluna

CCD: Cromatografia em camada delgada

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

COSY: Homonuclear Correlation Spectroscopy

DCM: Diclorometano

d: Duplete

dd: Duplo duplete

EtOAc: Acetato de Etila

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Coherence

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Correlation

Hz: Hertz

J: Constante de acoplamento

MTHP: 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina

m: Multiplete

MS4A: Peneira molecular

MHz: Megahertz

nm: Nanômetro

NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

ppm: Partes por milhão

RMN de ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RPS: Reação de Pictet-Spengler

s: Simpleto

SI: Sistema Internacional de Unidades

TA: Temperatura ambiente

t: Tripleto

UFPB: Universidade Federal da Paraíba

UV: Ultravioleta

δ : Deslocamento químico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS	14
1.2 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA OBTENÇÃO DO NÚCLEO TETRAHIDROISOQUINOLÍNICO.....	17
1.2.1 <i>Pictet-Spengler</i>	18
1.2.2 <i>Reação de Bischler-Napieralski</i>	20
1.2.3 <i>Ciclização radicalar</i>	21
1.2.4 <i>Arilação</i>	22
1.3 DESENHO E SÍNTESE DE ISOQUINOLÍNICOS BIOATIVOS	23
2 OBJETIVOS	26
2.1 GERAIS	26
2.2 ESPECÍFICOS.....	26
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
3.1 1-(3-METOXI-4-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA	31
3.1 OBTENÇÃO DA 1-(2-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA (10)	32
3.2 OBTENÇÃO DO 1-(3,5-DIMETOXI-4-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA (4).....	38
3.4 OBTENÇÃO DA 1-(3,5-DIMETOXI-4-HIDROXIFENIL)-1,2,3,4,-TETRAHIDRO-B-CARBOLINA (7).....	41
3.5 OBTENÇÃO DA 1-(1-ETIL-3,4-METILENODIOXIDOFENIL)-6,7-DIMETOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA (13)	44
4 CONCLUSÃO	49
5 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	50
5.1 MATERIAIS	50
5.2 1-(3-METOXI-4-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA	52
5.3 SÍNTESE DA 1-(3,5-DIMETOXI-4-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA	53
5.4 SÍNTESE DA 1-(3,5-DIMETOXI-4-HIDROXIFENIL)-1,2,3,4,-TETRAHIDRO-B-CARBOLINA	55
5.5 SÍNTESE DA 1-(2-HIDROXIFENIL)-7-METOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA	57
5.6 SÍNTESE DA 1-(1-ETIL-3,4-METILENODIOXIDOFENIL)-6,7-DIMETOXI-1,2,3,4,-TETRAHIDRO ISOQUINOLINA.....	59
ESPECTROS	60
REFERÊNCIAS	79

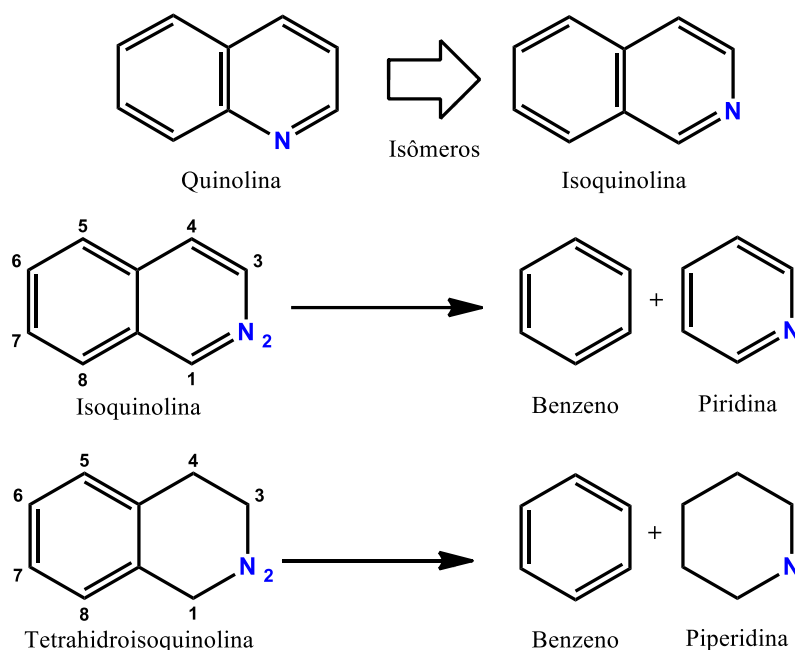
1 Introdução

1.1 Alcaloides isoquinolínicos

Alcaloides são um grupo diverso de moléculas com baixo peso molecular contendo nitrogênio na sua estrutura na sua maioria derivado de aminoácidos. Como metabólito secundário, é encontrado em aproximadamente 20% das espécies [1]. Os alcaloides isoquinolínicos constituem um grupo diverso de metabólitos de plantas que incluem aproximadamente 2500 estruturas, muitos desses alcaloides possuem potentes propriedades farmacológicas como, analgésico, relaxante muscular, antimicrobiana [2].

Estruturalmente as isoquinolinas são compostos orgânicos heterocíclicos aromáticos, isômeros estruturais da quinolina, também denominadas benzopiridinas (junção de um anel benzeno com um anel piridina). Uma variação das isoquinolinas é a forma tetrahydro que no lugar do anel piridina temos a junção de uma piperidina (Figura 1).

Figura 1 - Isoquinolinas e tetrahydroisoquinolinas.

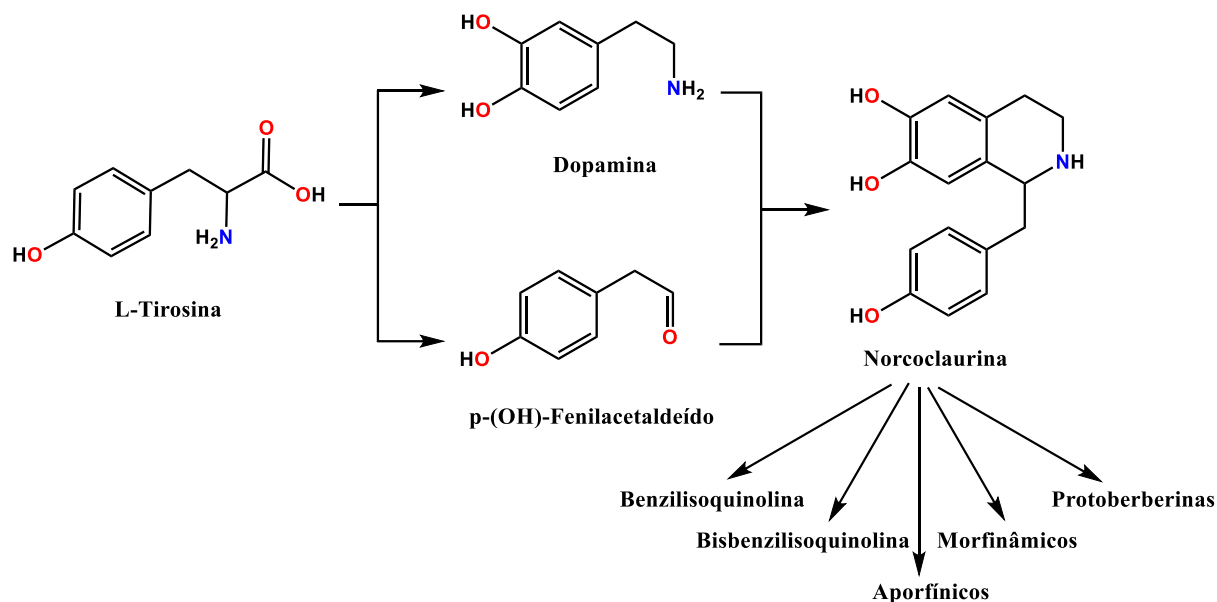


Fonte: Autor

Estes alcaloides têm origens comuns no aminoácido aromático tirosina. As benzilisoquinolinas são formadas a partir de duas moléculas de tirosina que são elaboradas para formar (S)-norcoclaurina. Este alcaloide é um precursor importante

de uma variedade de caminhos que conduzem a uma série de estruturas diversas (Figura 2). [3]

Figura 2 - Biossíntese das isoquinolinas.

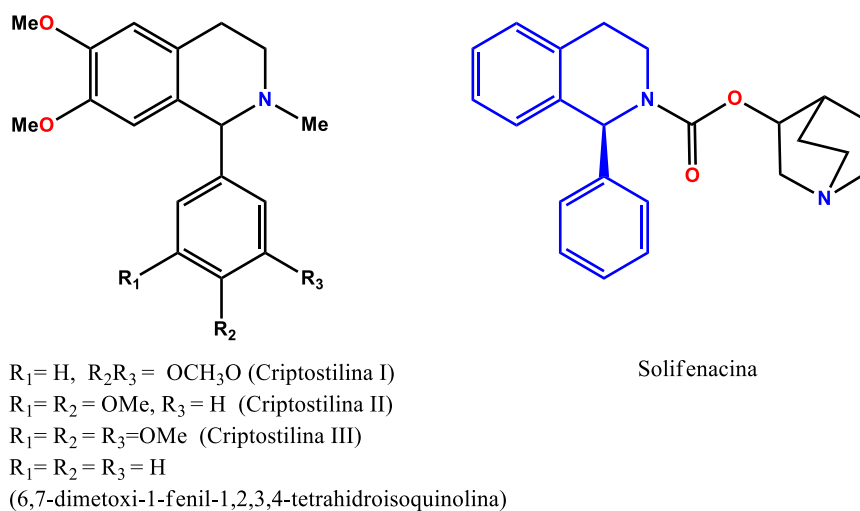


Fonte: [3]

Raramente encontramos ocorrência natural de isoquinolinas substituídas com um grupo fenil na posição 1 do núcleo tetrahydroisoquinilínico, as (+)-Criptostilinas I, II e III foram os primeiros alcaloides desse tipo isolados por Leander de *Cryptostylis fulva* em 1968 [4], em 1974 Agurell *et al* isolou (-)-Criptostilina I, II e III da *Cryptostylis erythroglossa* [5]. Uma variação não substituída das criptostilinas, a 6,7-dimetoxi-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina foi isolada da *Adhatoda vasica* em 1998 [6].

Também entre as substâncias sintéticas encontramos derivados tetrahydroisoquinolínicos importantes como a solifenacina, um fármaco antimuscarínico competitivo utilizado para tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa que apresenta na sua estrutura um núcleo feniltetrahydroisoquinilínico foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2004 [7] (em azul na Figura 3).

Figura 3 - Criptostilinas e Solifenacina.

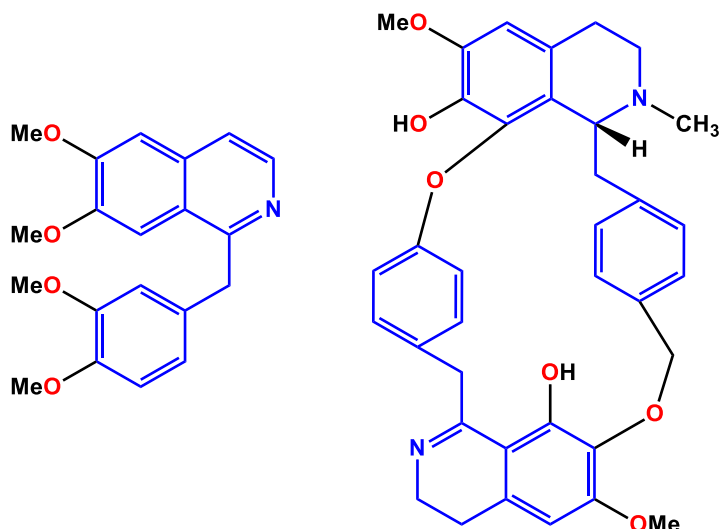


Fonte: [3][4][5][6]

Alcaloides do tipo 1-benzilisoquinolínico são mais abundantes. Muitos desses alcaloides possuem potentes atividades farmacológicas, como os analgésicos narcóticos, morfina e codeína, supressores da tosse, como a noscapina e os relaxantes musculares como a papaverina e (+)-tubucurarina [2]. Alcaloides bisbenzilisoquinolínicos são dímeros de unidades 1-benzilisoquinolinas, como a warifteína, que é o principal alcalóide purificado a partir tanto da raiz como das folhas de *Cissampelos sympodialis* [8] (Figura 4).

Este alcaloide foi extensamente estudado por pesquisadores do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB) apresentando diversas atividades biológicas. A warifteína causa relaxamento muscular pela inibição dos canais de cálcio e pela modificação das reservas intracelulares de cálcio sensíveis à noradrenalina. [8] Ação espasmolítica nas contrações do íleo de cobaia induzidas pela histamina, carbacol ou bradicinina. Investigações imunofarmacológicas demonstraram que a warifteína inibiu o recrutamento de eosinófilos, e consequentemente a produção de eotaxina além de inibir a produção de leucotrienos cisteínicos da cavidade pleural e pulmonar de ratos alérgicos. [9]. A infiltração de neutrófilos é uma característica da resposta inflamatória, a warifteína se apresentou como um potente anti-inflamatório, além da diminuição da aderência celular e da migração dos neutrófilos. [10]

Figura 4 - Papaverina e Warifteína

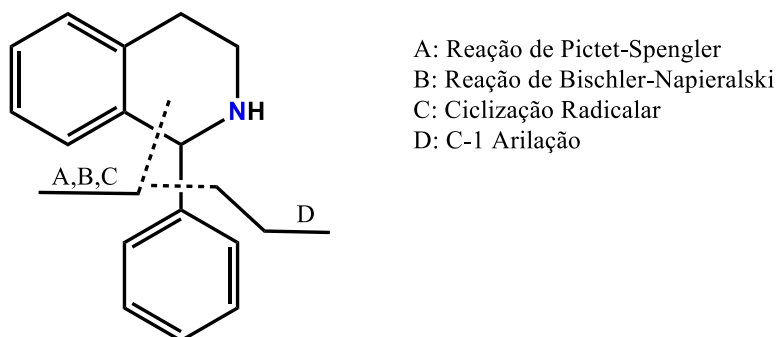


Fonte: autor

1.2 Metodologias sintéticas para obtenção do núcleo tetrahydroisoquinolínico.

O Anel 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolínico é um importante esqueleto na química orgânica e medicinal. Várias metodologias têm sido descritas para a preparação desses derivados. As abordagens retrossintéticas para a construção do anel estão mostrados na Figura 5. Os procedimentos mais comuns são a condensação de Pictet-Spengler e a reação de Bischler–Napieralski (Figura 5, via A [11] e [12] e via B [13] [14]) respectivamente. Também tem se descrito a ciclização aril-radical (Figura 5, via C [15]) sendo que a arilação C-1 de *N*-alquiltetrahydroisoquinolina foi descrito como um passo chave para a obtenção do núcleo (Figura 5, via D [16], [17]).

Figura 5 - Metodologias sintéticas para obtenção do anel tetrahydroisoquinolínico.

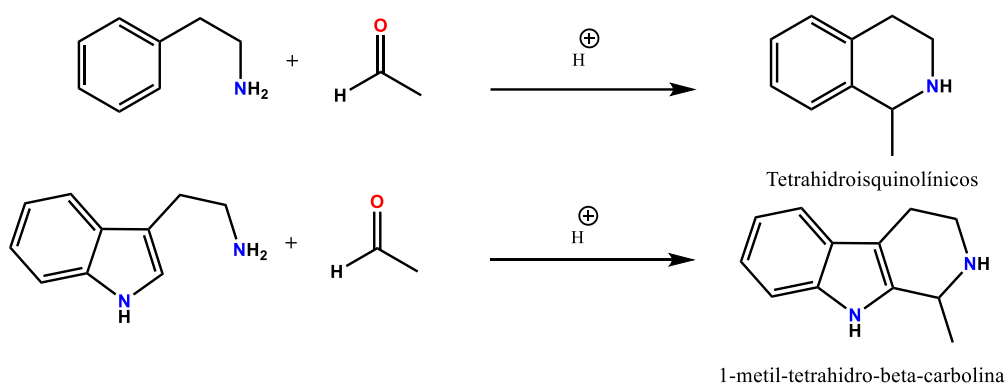


Fonte: [9]-[15]

1.2.1 Pictet-Spengler

A reação de Pictet-Spengler (RPS) é uma reação clássica que envolve a substituição eletrofílica de compostos aromáticos ativados por um intermediário imina ativado e foi descoberta em 1911 por Amé Pictet e Theodor Spengler. Essa reação envolve condensação de uma β -aril-etilamina com um aldeído sob condições de catálise ácida [18]. Inicialmente a PRS foi utilizada para a síntese de alcaloides tetrahydroisquinolínicos (THIQ) (Figura 6). Considerou-se que os alcaloides isoquinolínicos eram biossintetizados nas plantas por condensação de β -aril-etilamina com compostos carbonílicos [19]. Em 1928, Tatsui aplicou a PRS utilizando bases indólicas obtendo derivados carbolínicos do tipo 1-metil-tetrahydro- β -carbolina [20](Figura 6).

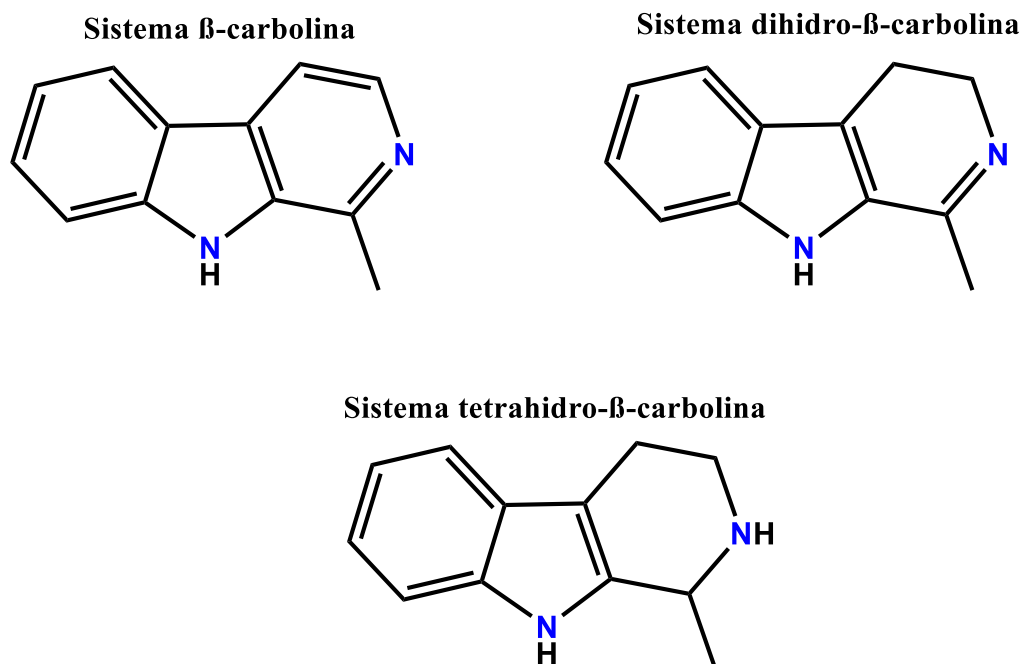
Figura 6 - Aplicações da reação de Pictet-Spengler.



Fonte: [18]

Alcaloides baseados no sistema β -carbolina são metabólitos de seis membros usando a cadeia lateral etilamina da triptamina num processo análogo à geração de alcalóides de tetrahydroisoquinolina. A posição 2 do sistema indol é nucleofílica, devido ao nitrogênio adjacente, e pode participar de uma reação de tipo Pictet-Spengler, atacando uma imina gerada a partir de triptamina e um aldeído [21]. As β -carbolinas podem ser divididas em três grupos estruturais dependendo do grau de saturação do anel: (a) As totalmente aromáticas; (b) As dihydro- β -carbolinas ou derivados do harmalano; (c) As tetrahydro- β -carbolinas, com anel piridínico totalmente saturado [22](Figura 7).

Figura 7 - Tipos de carbolinas.

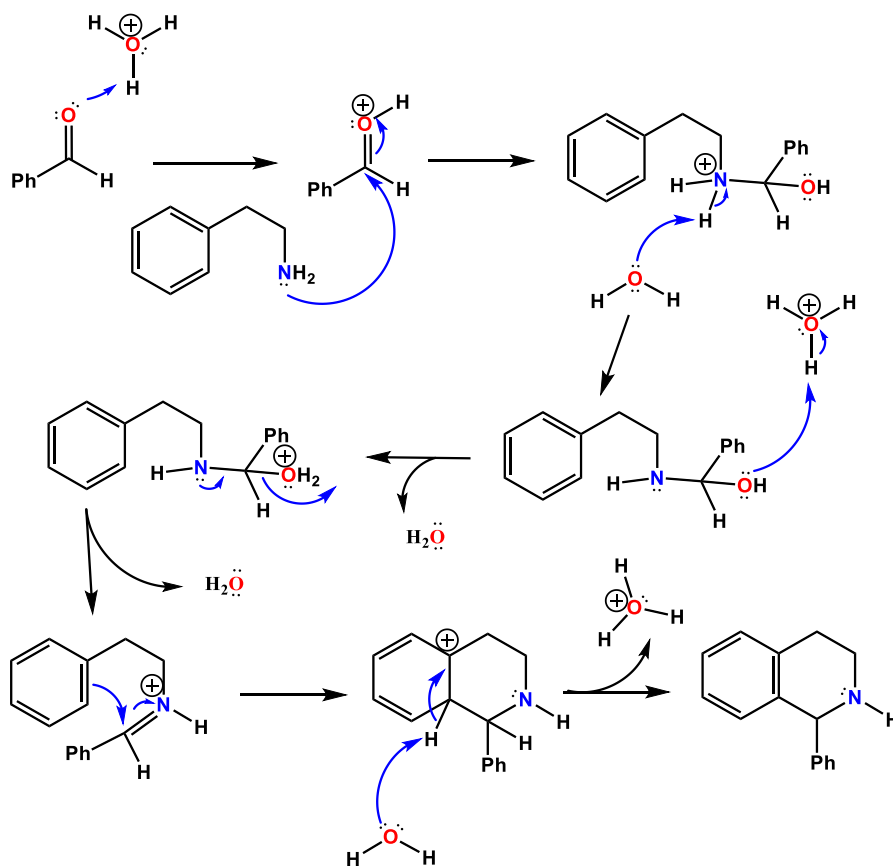


Fonte: [22]

O interesse na síntese total de alcaloides indólicos decorre de sua diversidade estrutural, complexidade química e por apresentar uma extensa lista de propriedades medicinais. A RPS tem sido importante para a síntese de β -carbolinas e na formação de alcaloides indólicos mais complexos. [23].

O mecanismo da reação tem início com a protonação do oxigênio da carbonila pelo ácido catalítico, subsequentemente a amina promove um ataque nucleofílico sobre o carbono carbonílico, o nitrogênio protonado resultante transfere um próton para o oxigênio, que é eliminado na forma de uma molécula de água. O resultado é a formação de uma imina protonada, que atua como eletrófilo em um ataque de substituição eletrofílica aromática, em uma reação de ciclização na qual inicialmente ocorre a perda da aromaticidade do anel benzênico, para posteriormente, com a liberação de um próton restaurar a aromaticidade e resultando no produto tetrahidroisoquinolínico desejado (Figura 8) [18].

Figura 8 - Mecanismo da reação de Pictet-Spengler.

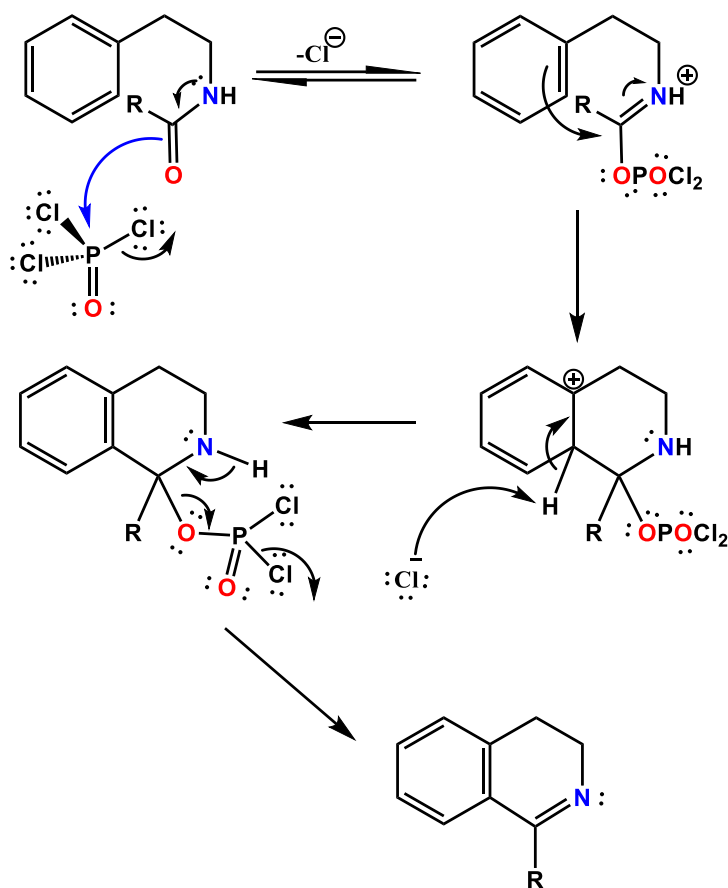


Fonte: [18]

1.2.2 Reação de Bischler-Napieralski

A reação de Bischler-Napieralski [24] tem sido utilizada na síntese total de diversos alcaloides isoquinolínicos, através do aquecimento de derivados acil da β -ariletilamina com oxicloreto de fósforo ou outros agentes desidratantes, resultando na 3,4 dihidroisoquinolina correspondente [25] que na maioria dos casos deve ser reduzida, pois a maior parte dos alcaloides isoquinolínicos são 1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolinas [26]. O mecanismo envolve um intermediário diclorofosforil imino-éster (Figura 9).

Figura 9 - Mecanismo para a reação de Bischler–Napieralski.



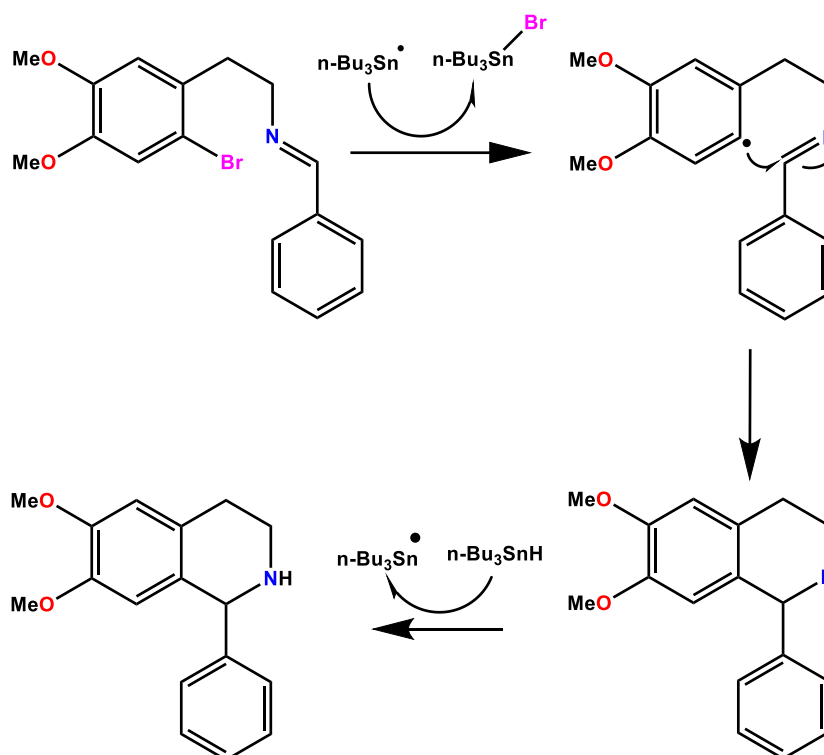
Fonte: [27]

1.2.3 Ciclização radicalar

As reações de ciclização radicalar tem um papel na síntese de anéis heterociclos e o método mais usado é aquele em que se utiliza o hidreto de tri-n-butilestanho ($\text{n-Bu}_3\text{SnH}$). Um produto cíclico reduzido é formado via mecanismo radicalar a partir de um precursor contendo halogênio e insaturação. Nestas reações, o ($\text{n-Bu}_3\text{SnH}$) atua como gerador de um radical inicial no precursor, por meio da quebra homolítica da ligação carbono halogênio, e como redutor do radical cíclico [15].

Halobenzenos substituídos em posição orto com grupos alquenila ou com bases de Schiff têm sido utilizados para síntese de compostos contendo ciclos fundidos a anéis aromáticos. Essa metodologia foi utilizada para a síntese das Criptostilinas (Figura 10) [28].

Figura 10 - Síntese de feniltetrahidroisoquinilínicos e protoberberinas através da ciclização radicalar.

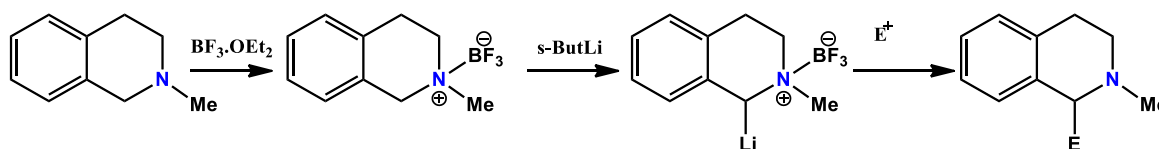


Fonte: [13][24]

1.2.4 Arilação.

A complexação de ácidos de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) com aminas terciárias, seguida com o tratamento com *sec*-butil-lítio (*s*-ButLi) é um método eficaz para a geração de carbânions alfa-amino. Esses carbânions podem reagir com vários eletrófilos para produtos substituídos na posição alfa-amino, resultando em uma amina terciária mais elaborada [29] Figura 11.

Figura 11 - Desprotonação do carbono alfa de aminas terciárias mediado por ácido de Lewis.

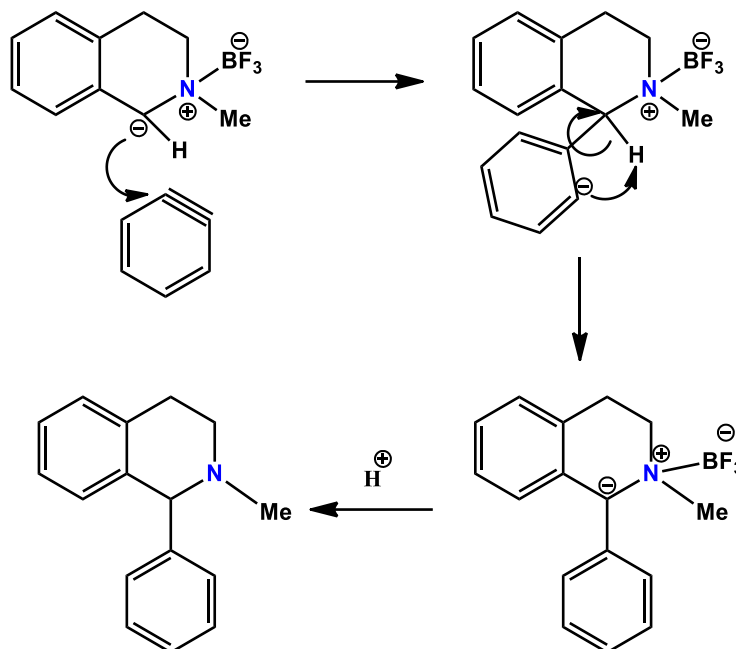


Fonte: [25]

De maneira semelhante, esses ânions podem reagir com arinos ou benzinos, são espécies altamente reativas geradas através da abstração de dois átomos de hidrogênio ligados ao anel aromático levando a formação de uma ligação tripla, essa

reação tem sido utilizada para a formação das criptostilinas, o mecanismo dessa adição nucleofílica está demonstrado na Figura 12 [16].

Figura 12 - Mecanismo de arilação.



Fonte: [14]

1.3 Desenho e síntese de isoquinolínicos bioativos

Nosso projeto de trabalho teve como inspiração os excelentes resultados dos compostos isoquinolínicos naturais isolados, identificados e testados pelos pesquisadores do PgPNSB, tendo como exemplo destacado a warifteína, que foram e continuam sendo objeto de exaustivos estudos farmacológicos, tanto na sua forma purificada quanto em sua forma nativa de extrato vegetal [9]. As promissoras atividades farmacológicas, verificadas em diversos estudos, deram origem a uma série de artigos científicos, dissertações de mestrado, teses de doutorado e registro de patente, além de estudos preliminares sobre desenvolvimento de fitoterápicos a base de *Cisampelos syndyialis* [30].

Dos resultados promissores, obtidos com os estudos das moléculas ativas, surgiu o interesse na produção sintética de análogos simplificados da warifteína. A dificuldade típica decorrente da obtenção extrativista destes alcaloides, assim como a necessidade de plantio, manejo, coleta, tratamento, extração, purificação e

caracterização, se soma ao reduzido rendimento do produto final, geralmente na escala de poucos miligramas. Além de custoso, os métodos extrativos oferecem pouca flexibilidade na modificação estrutural das moléculas, sendo muito limitadas as possibilidades de alterações que podem favorecer a bioatividade, absorção, distribuição, toxicidade ou que possam ser úteis no momento de desenvolver formas farmacêuticas de administração.

Também é certo que muitas moléculas complexas possuem um farmacóforo simples responsável pela bioatividade. Esta constatação vem de encontro as facilidades que a síntese oferece, além de facilitar a produção em maior escala, a preparação em laboratório pode oferecer uma flexibilidade estrutural que a origem natural não permite.

Com base nestas constatações, resolvemos preparar formas simplificadas da warifteína. Primeiramente, utilizamos a reação de Pictet-Spengler para preparar alguns compostos feniltetrahydroisoquinolínicos, o sucesso na síntese foi acompanhado de promissores resultados nos ensaios de bioatividade, alguns inclusive mais promissores que os da própria warifteína [31].

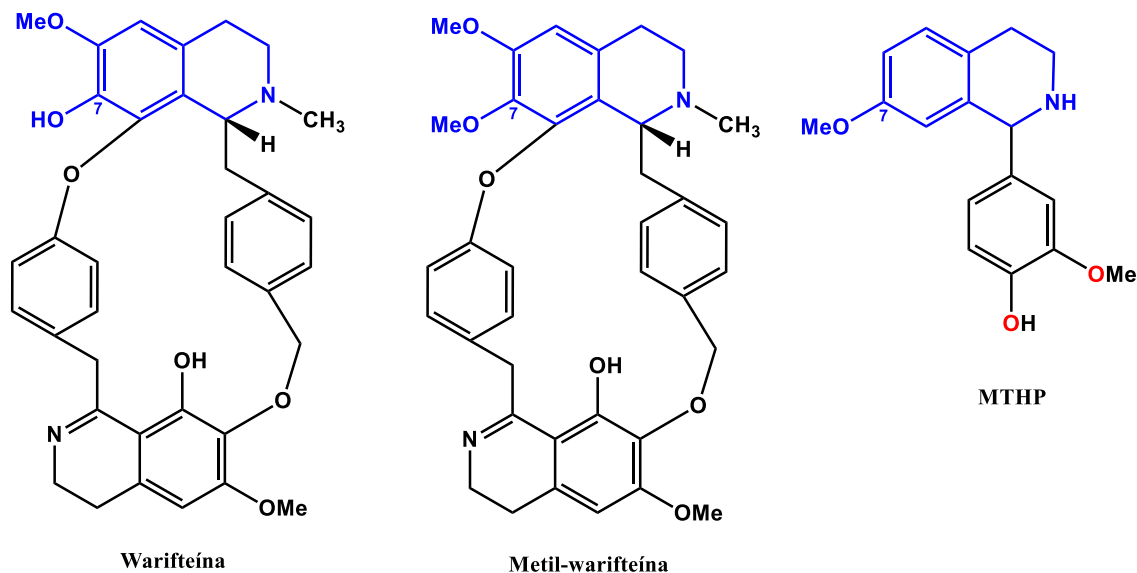
Seguindo esta proposta, o próximo avanço consistiu-se na preparação de análogos carbolínicos, que também foram obtidos em bom rendimento, estando em fase de ensaios e testes.

Finalmente para esta dissertação, mas não para o projeto final, que tem por objetivo a preparação de unidades bisbenzilisquinolínicos, preparamos derivados benzilisquinolínicos em bom rendimento, estando em fase de caracterização para posteriores ensaios farmacológicos.

O MTHP é um análogo estrutural do alcaloide natural, tetrahydroisoquinolínico carbono-1-substituído, criptostilina II, sintetizado pelo nosso grupo de pesquisas [32]. Em estudos de toxicidade aguda pré-clínica, apresentou baixa toxicidade, sem apresentar atividade genotóxica [33]. A instilação nasal do MTHP promove uma diminuição dos parâmetros histopatológicos relacionados a inflamação crônica alérgica e asma alérgica através da modulação de perfil Th2 [31]. O MTHP assim como a metil-warifteína administrados por essa via foram capazes de inibir a produção de IL-13, resultado que não foi evidenciado com a instilação nasal da warifteína [9]. O MTHP e a metil-warifteína compartilham de uma metoxila na posição 7 do núcleo

tetrahydroisoquinolínico, sugerindo a interação do grupo metoxila com os alvos moleculares relacionados a produção de IL-13 (Figura 13).

Figura 13- Grupos responsáveis pela inibição da produção de IL-13



Fonte: [31]

Em se tratando de um produto natural, a warifteína apresenta uma estrutura química muito complexa. Entretanto, a identificação de grupos farmacofóricos presentes na estrutura matriz é de fundamental importância para que as modificações moleculares sejam realizadas de forma produtiva. Um procedimento para modificar ou simplificar o produto natural, pode ser pela exclusão de algumas subunidades fragmentais com o intuito de se determinar quais são as partes essenciais e quais são desnecessárias.

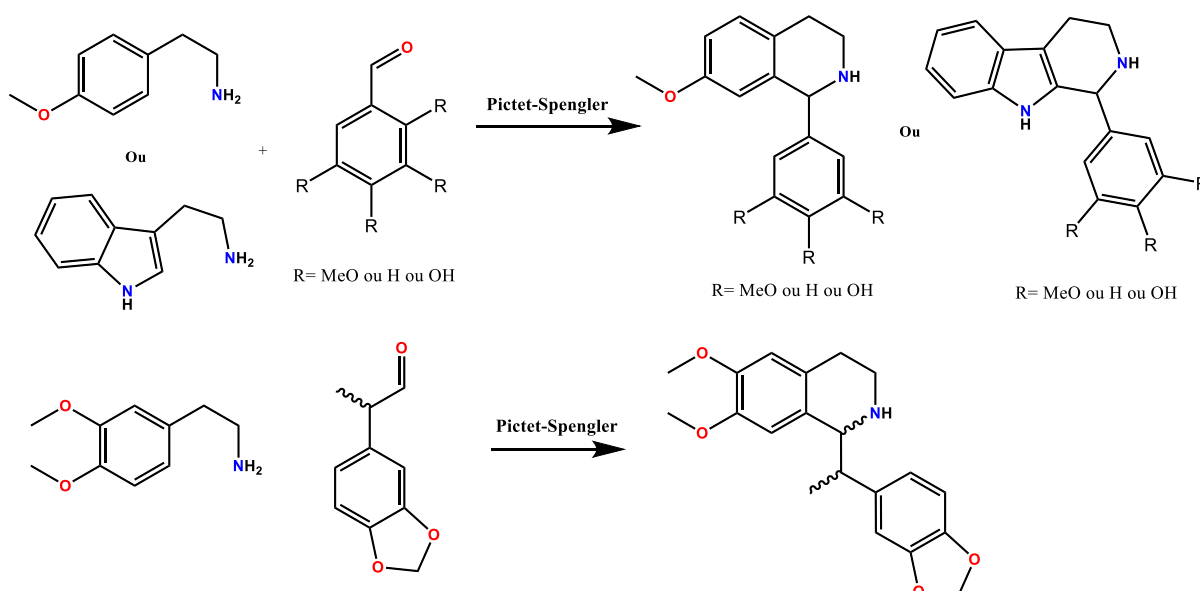
2 Objetivos

2.1 Gerais

- ✓ Constitui-se como objetivo desse trabalho planejar, sintetizar e avaliar farmacologicamente os novos derivados dos alcaloides tetrahydroisoquinolínicos e β -carbolínicos.

2.2 Específicos

- ✓ Planejar moléculas derivadas do núcleo feniltetrahydroisoquinolínicos, tetrahydro- β -carbolínicos e benziltetrahydroisoquinolínico.

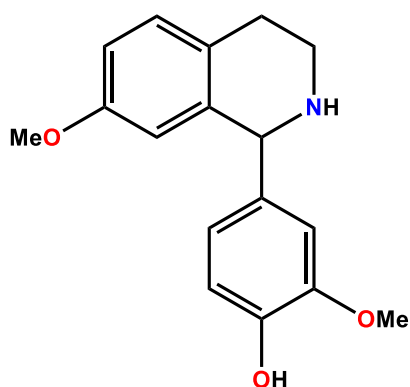


- ✓ Encaminhar esses derivados para testes farmacológicos nas áreas cardiovascular e imunológica para futuros estudos de relação estrutura atividade.

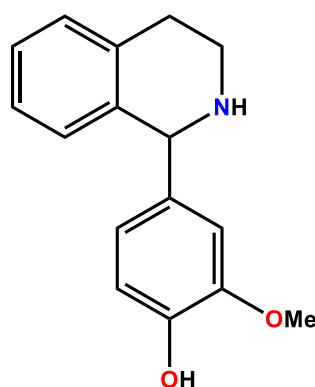
3 Resultados e Discussão

Este projeto é uma continuidade dos trabalhos de dissertação da Cordeiro [32], que teve como objetivo inicial preparar formas simplificadas da warifteína. A warifteína é um alcaloide bisbenzilisoquinólico que tem sido muito estudado pelos grupos de pesquisa do PGPNSB, tendo como consequência das pesquisas realizadas várias publicações, dissertações, patentes e teses produzidas. Apesar dos bons resultados farmacológicos, nenhum estudo químico ou sintético foi desenvolvido. Tendo como objetivo eliminar esta lacuna, Cordeiro teve como trabalho inicial a tentativa de produzir formas simplificadas da unidade benzilisoquinolina da warifteína, que obteve êxito na síntese de quatro derivados fenilisoquinolínica sendo três deles inéditos (em destaque na Figura 14).

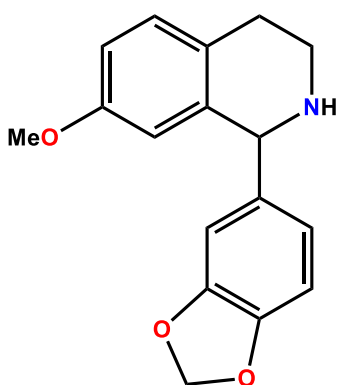
Figura 14 - Compostos sintetizados por Cordeiro.



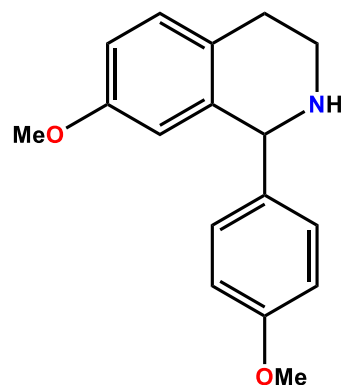
1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina



1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina



1-(3,4metilenodioxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina



1-(4-metoxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina

Fonte: [32]

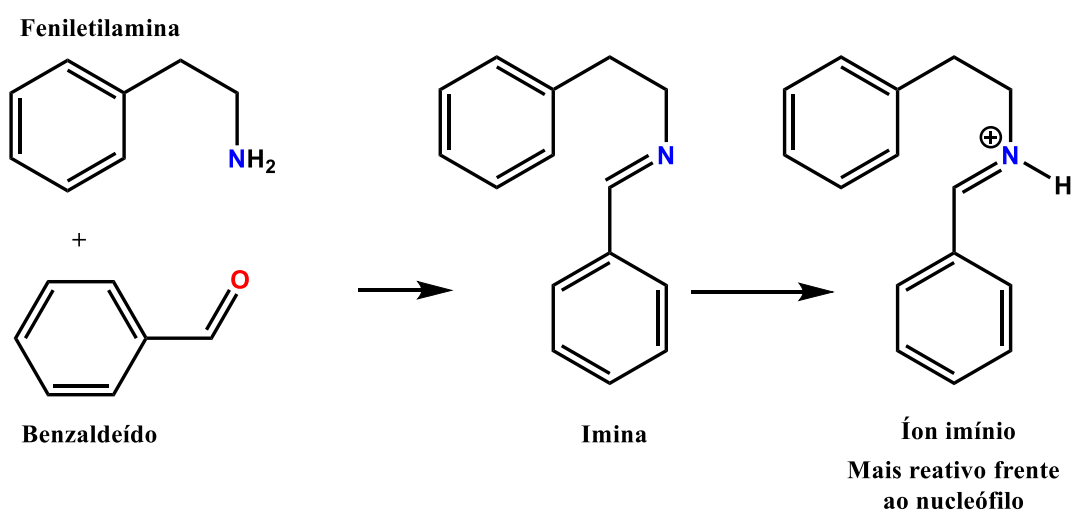
O primeiro alvo sintético foi a preparação das unidades fenilisoquinolínicas via reação de Pictet-Spengler, para isso foi realizado um levantamento bibliográfico na busca de um protocolo reacional que resultasse na obtenção dos produtos desejados.

Após uma série de tentativas frustradas, finalmente obteve-se sucesso com o uso de peneira molecular, em um procedimento de duas etapas [34].

A primeira consiste na conversão de uma feniletilamina em sua imina correspondente, usando como agente desidratante a peneira molecular (MS4Å). A ciclização de íons imínio é provavelmente o método mais poderoso para formar heterocíclicos contendo nitrogênio, uma vez que oferece várias vantagens em relação aos outros modos de ciclização possíveis [35].

Deste modo, os íons imínio são intermediários muito reativos que permitem utilizar uma grande variedade de nucleófilos. Eles são facilmente disponíveis através de vários métodos bem estabelecidos. Embora os íons imínio tenham sido isolados e bem caracterizados, são compostos sensíveis e são tipicamente preparados imediatamente antes da utilização sem qualquer purificação, sendo dessa forma, um meio ácido favorável à formação dessa imina protonada, portanto a utilização do anidrido trifluoracético cria um meio ácido que aumenta a reatividade da imina correspondente [34] [36] (Figura 15).

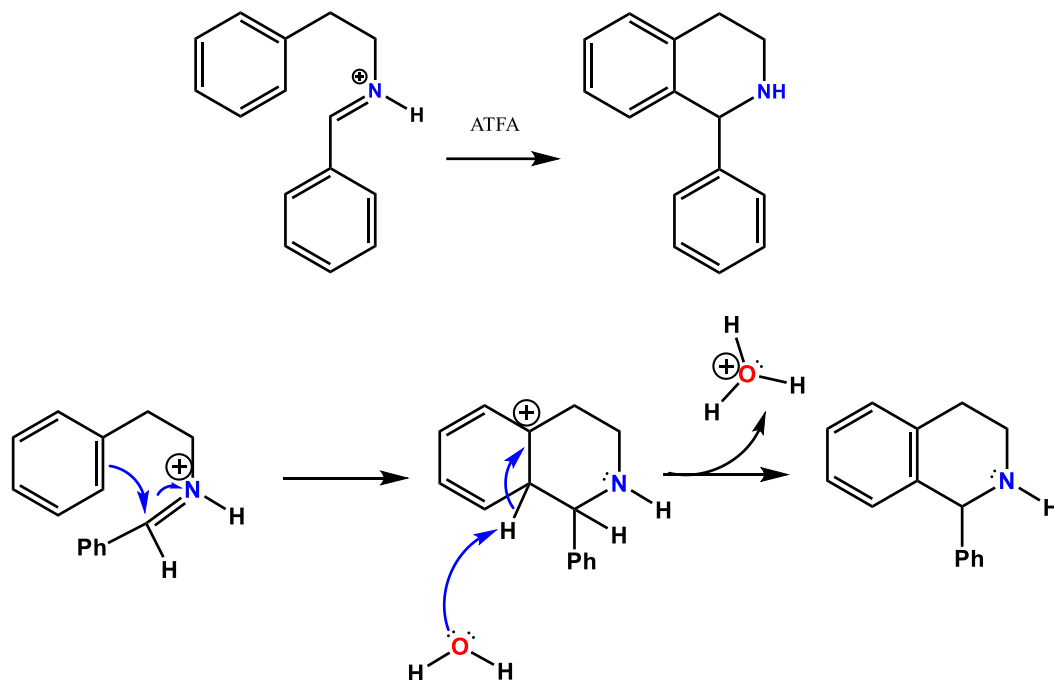
Figura 15 - Reatividade do íon imínio



A segunda consiste em usar o anidrido trifluoracético (ATFA) para prosseguir com o fechamento do anel através de uma substituição eletrofílica aromática, em que a imina sofre protonação, com a consequente formação de um carbocátion estabilizado, que atua como eletrófilo na substituição eletrofílica do anel benzênico.

Desta forma, fica explicado a orientação que os grupos substituintes presentes no anel fenil da feniletilamina pode desempenhar (Figura 16).

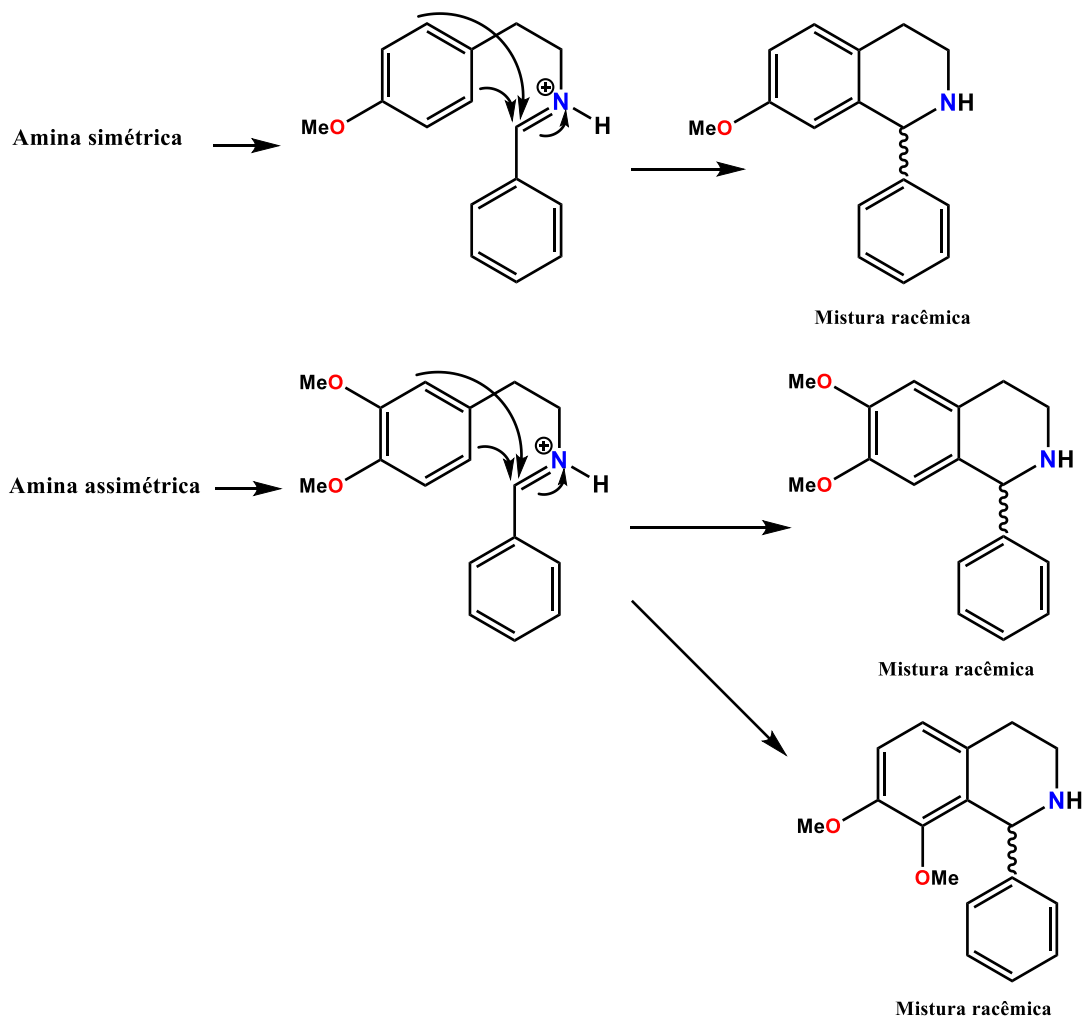
Figura 16 - Mecanismo da substituição eletrofílica aromática.



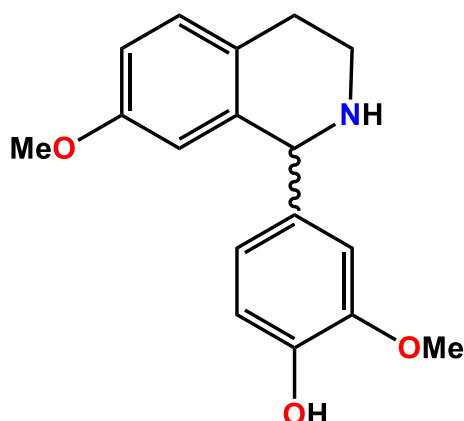
Fonte: [34]

Esta orientação pode dar origem a diferentes isômeros estruturais, porém este problema fica resolvido com a utilização de aminas simétricas. Mesmo assim, ainda existe a possibilidade da formação, inevitável nas condições reacionais utilizadas, de isômeros óticos. Mesmo não tendo sido feitos estudos de atividade ótica, temos como certo que o produto formado é uma mistura racêmica, resultado das duas possíveis orientações do ataque eletrofílico ao benzeno (Figura 17).

Figura 17 - Pictet-Spengler com aminas simétricas e assimétricas.



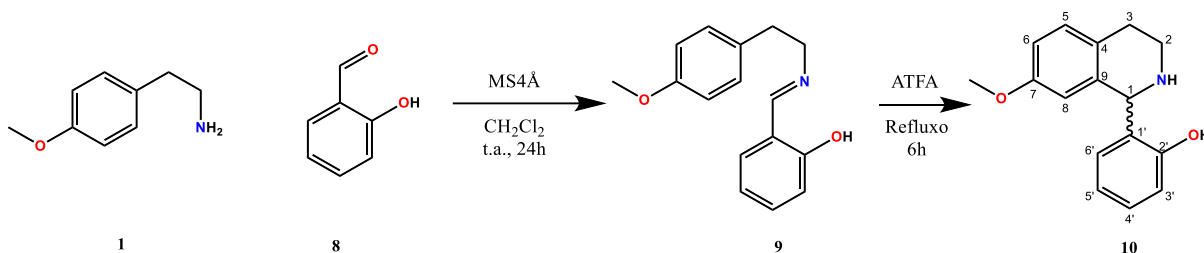
3.1 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina



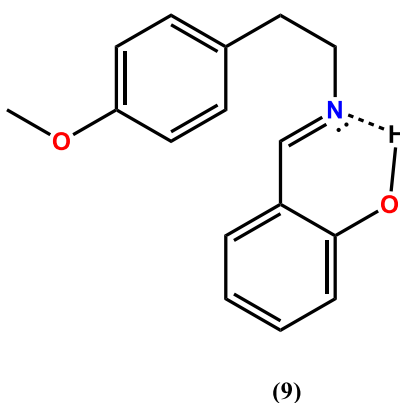
A Síntese do MTHP permitiu o estudo da sua toxicidade aguda pré-clínica; o estudo demonstrou a baixa toxicidade do composto, sem apresentar atividade genotóxica. Trabalhos posteriores demonstraram que a atividade imunomoduladora está associada à inibição da migração de células inflamatórias bem como a produção de citocinas e muco, as quais ocasionam dano tecidual pulmonar. O MTHP promove uma restauração do equilíbrio fisiológico diante um processo inflamatório pulmonar crônico [31].

O MTHP apresenta atividade vasorelaxante em aorta de rato, foi determinado o mecanismo para essa atividade que envolve a participação de fatores relaxantes derivados do endotélio, provavelmente através do envolvimento da óxido nítrico sintase, das cicloxigenases e da ciclase de guanilil solúvel, não envolve a participação dos receptores muscarínico, envolve o bloqueio dos canais de cálcio dependentes de voltagem, em especial os do tipo L; envolve a modulação positiva dos canais de K⁺, em especial os BK_{Ca}, os SK_{Ca} e os K_{ir}, reduz o conteúdo intracelular de cálcio em miócitos de aorta recém dispersos, inibe corrente de maneira concentração-dependente através dos CaV [37].

3.1 Obtenção da 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (10)

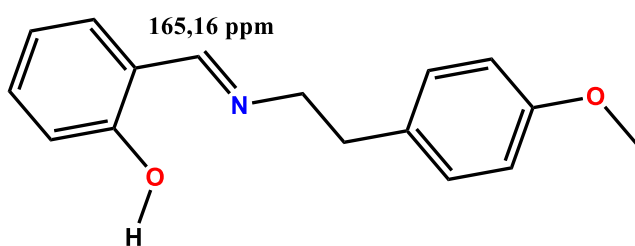


Seguindo o procedimento experimental que consiste em duas etapas, sendo a primeira a formação da imina (9), foi observado que se apresentou como sólido amarelo e nas CCDA se apresentou como pura com apenas uma mancha, a explicação para a formação da imina com rendimento 100% deve-se ao fato de o hidrogênio da hidroxila da porção fenil do aldeído está fazendo ligação de hidrogênio com o par de elétrons livre do nitrogênio da amina tornando a molécula mais estável e evitando a reversibilidade assim aumentando o rendimento.

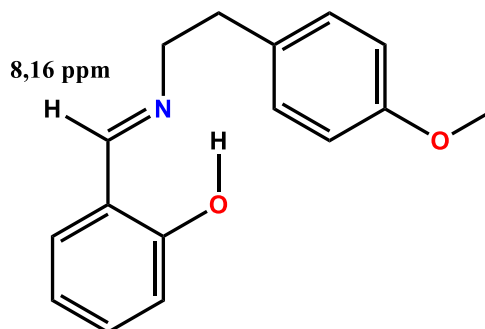


A pureza da imina foi comprovada com os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , por se tratar de uma imina, apresenta deslocamentos químicos característicos da classe, no espectro de RMN de ^1H aparece um singlete em 8.16 ppm referente ao hidrogênio do carbono da imina ($\text{HC}=\text{N}$), a ausência de sinal acima de 9 ppm evidencia que não tem impurezas, que são picos referentes ao hidrogênio da carbonila de aldeído (Figura 20). No espectro de RMN de ^{13}C da mesma forma apresentou um sinal característico da formação da imina (9) que é o sinal referente ao carbono da imina ($\text{HC}=\text{N}$), que apareceu em 165,16 ppm (Figura 21) e a ausência de sinais acima desse deslocamento mostra que não há presença da carbonila e que a reação foi concluída com êxito (Figura 18).

Figura 18 - Sinais característicos da imina 9



Sinal característico no espectro de Carbono



Sinal característico no espectro de Carbono

Do composto 10 foi obtido 81 mg desse composto na forma de cristais incolores com rendimento de 54%. Sua comprovação se deu por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C permitiu observar 16 sinais de carbono, corroborando com a estrutura que apresenta 16 carbonos, sendo um sinal referente a carbono metílico, dois sinais referentes a carbonos metilênicos, oito sinais de carbonos metínicos e sete sinais referentes a carbonos não hidrogenados, quaternários (Figura 22). Os sinais referentes ao núcleo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinico foram comparados com os dados presente no trabalho de Cordeiro [32], foi utilizado o composto MTHP para comparativo e foram mostrados na Tabela 1.

No espectro de RMN de ^1H foi observado a mudança de multiplicidade dos carbonos metilênicos da porção etil da feniletilamina, onde se apresentava como dois tripletos, um em 3,77 ppm referente ao hidrogênio do carbono alfa a imina e 2,91 referente ao hidrogênio do carbono beta a imina, passando a ser multipletos na região de 2,8 a 3,2 ppm para hidrogênio do carbono beta e multipletos na região de 3,5 a 3,7 ppm e 3,9 a 4,1 ppm, essa mudança de multiplicidade é devido a tensão de anel formada com o fechamento do anel deixando os hidrogênios metilênicos em ambientes químicos diferentes fazendo com que ocorra acoplamentos vicinais e geminais.(Figura 19)

Figura 19 - Mudança de multiplicidade.

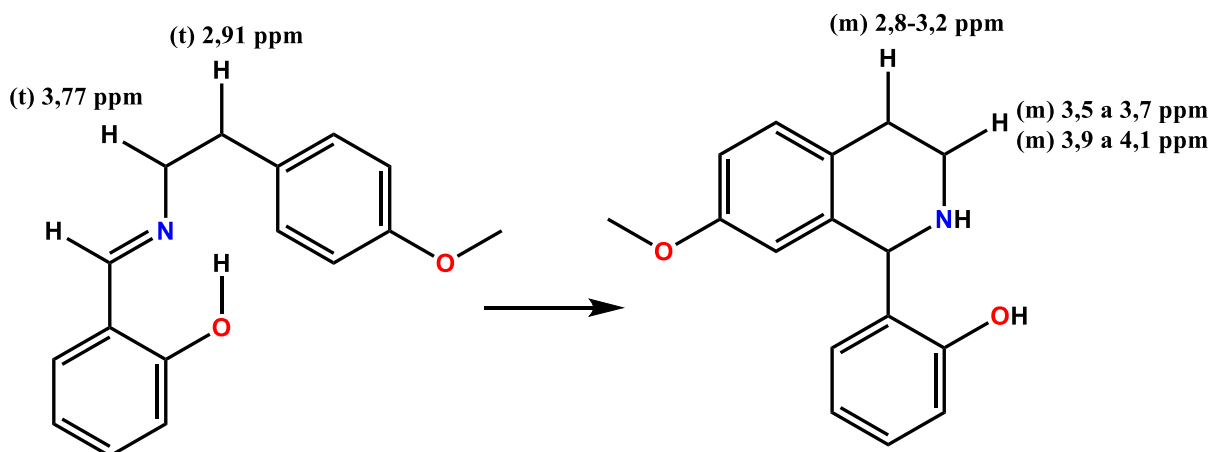
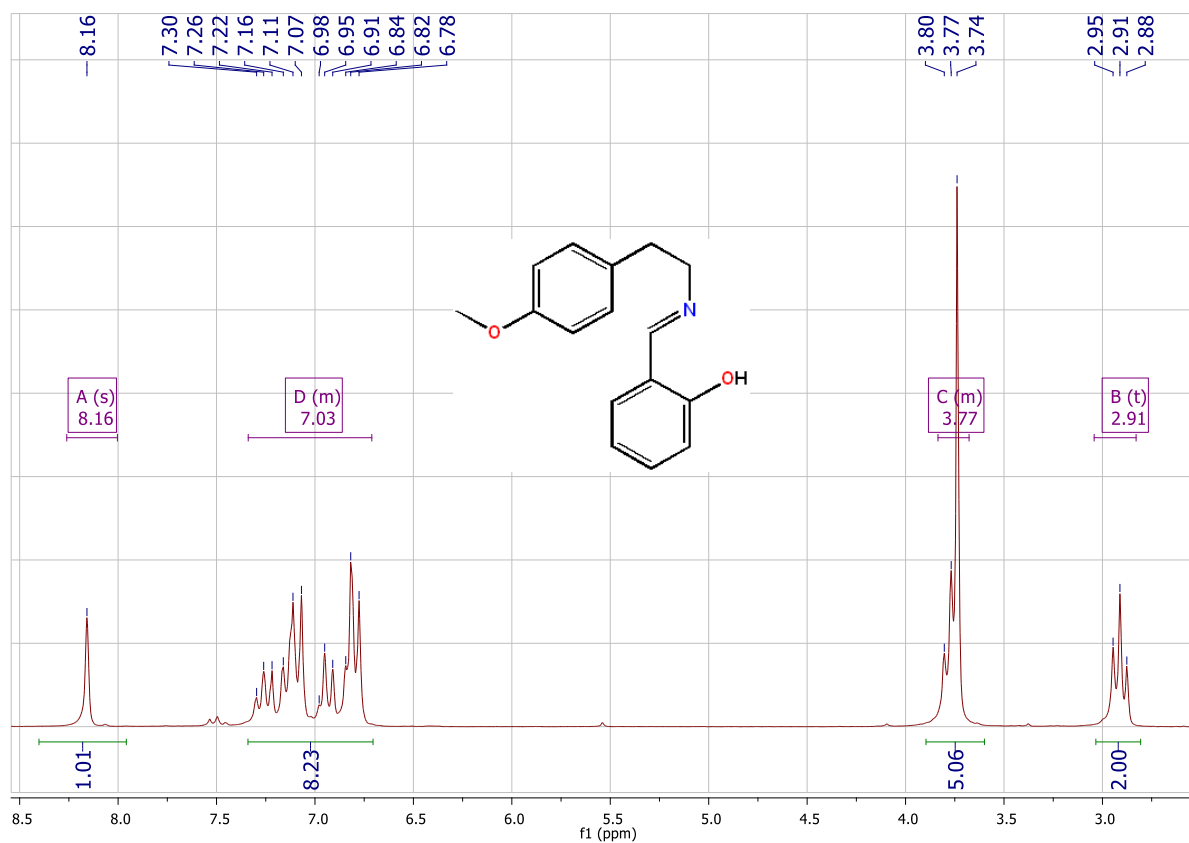
Figura 20 - Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (E)-2-(((4-metoxifenil)imino)metil)fenol (9)

Figura 21 - Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): (E)-2-(((4-metoxifenil)etil)imino)metil)fenol (9)

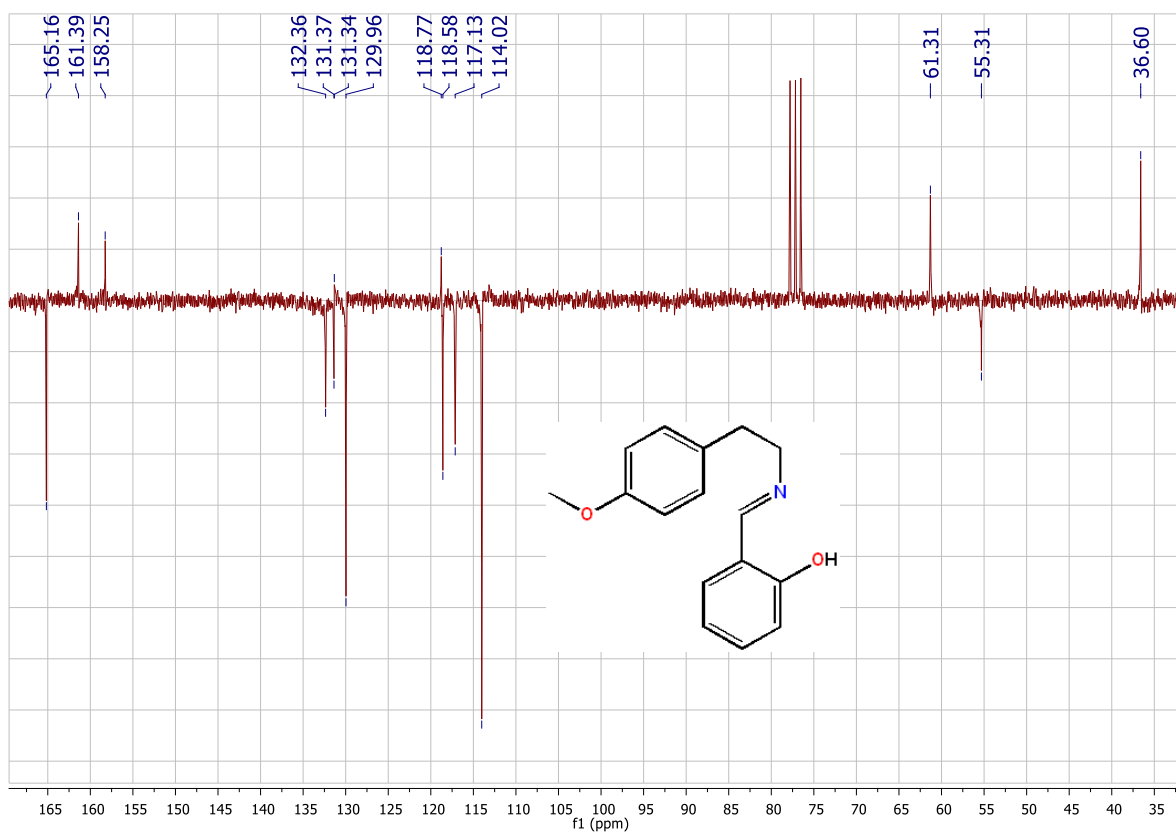


Figura 22 - Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (10).

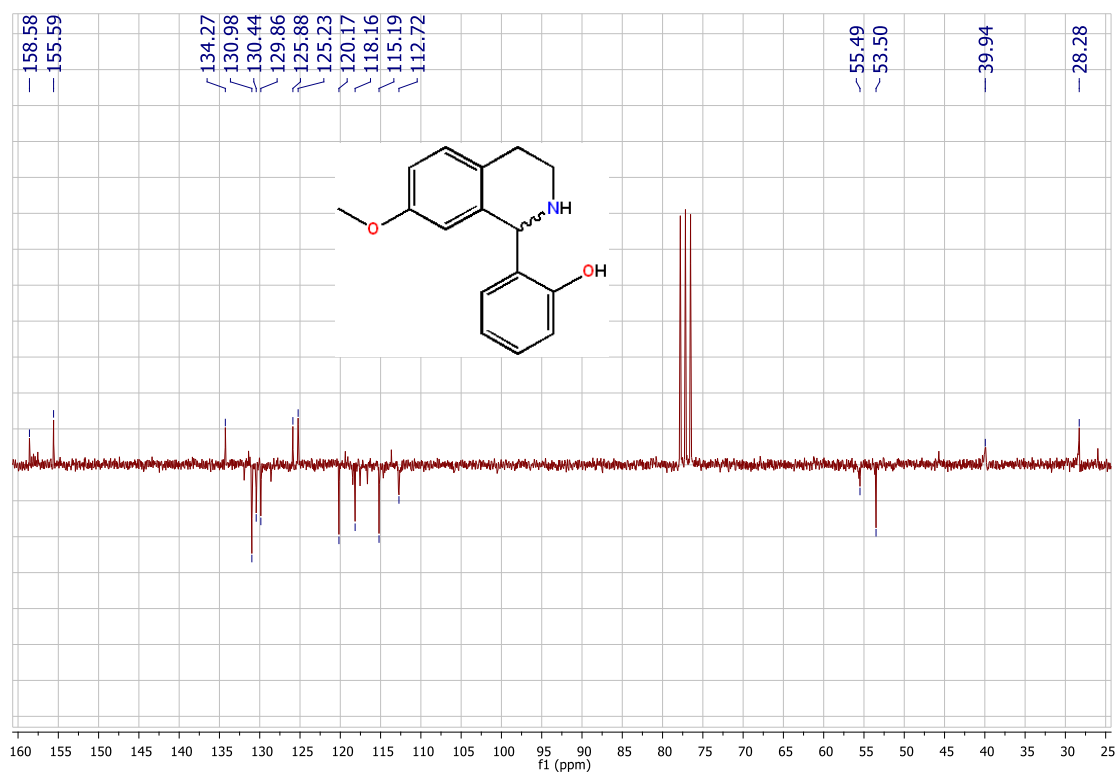


Figura 23 - Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina (10)

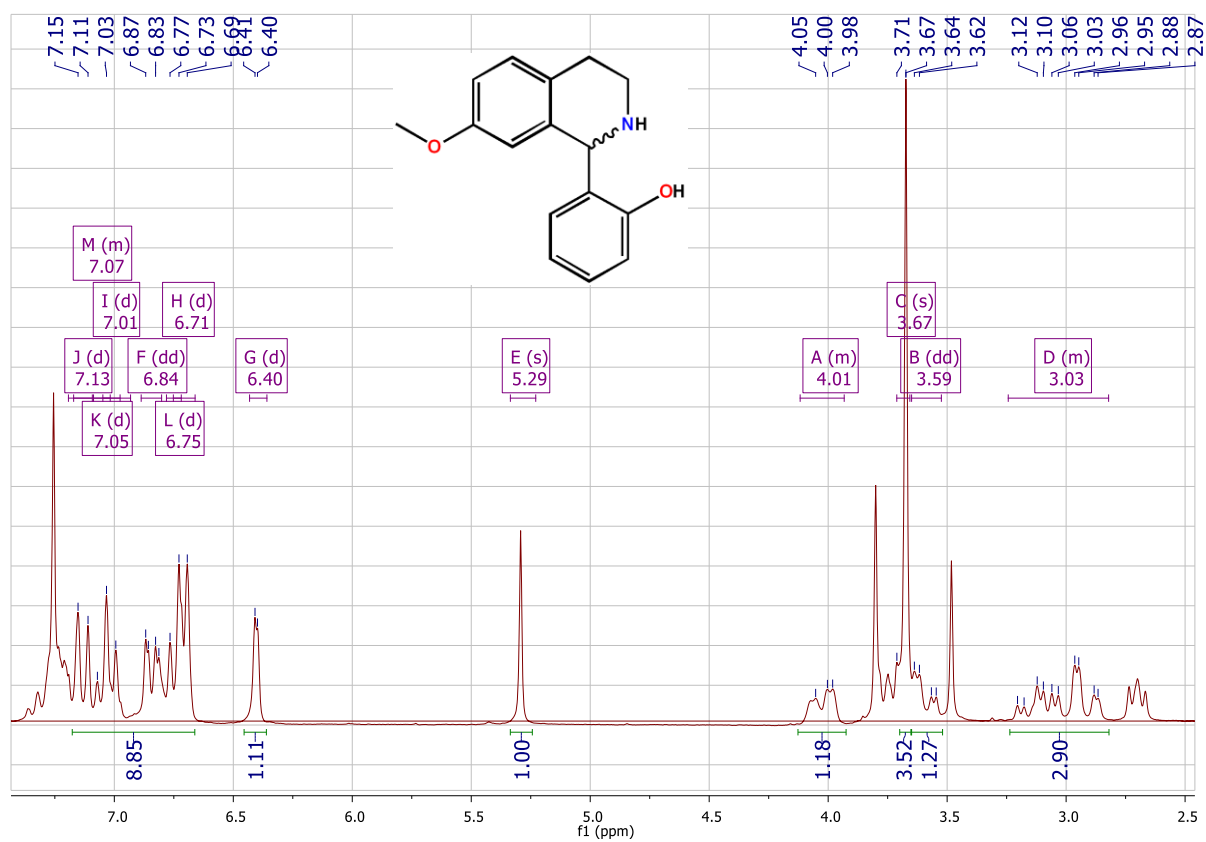
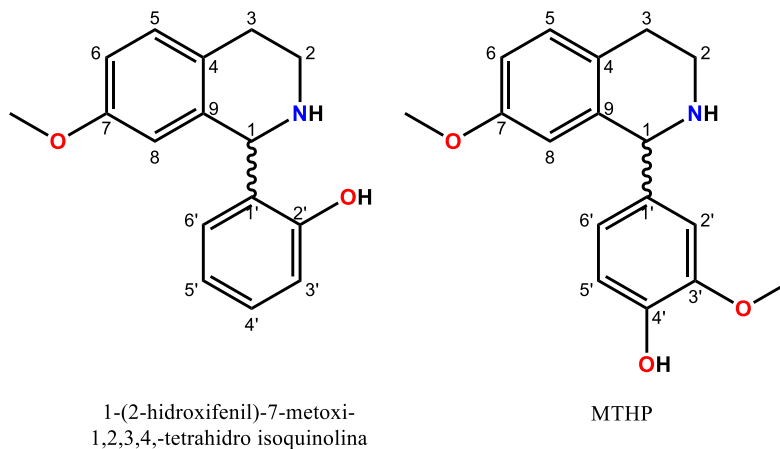
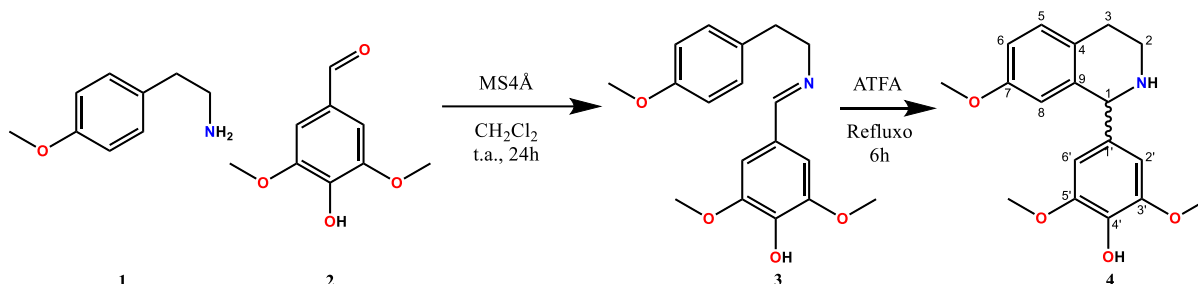


Tabela 1 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.



C	Exp	Ref ^{13}C [32]
1	53,50	56,798
2	39,90	39,270
3	28,28	28,300
4	125,23	125,500
5	129,86	129,772
6	115,19	114,542
7	158,58	158,112
8	112,72	112,918
9	134,27	134,547
7-OMe	55,49	55,96

3.2 Obtenção do 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydroisoquinolina (4)



Foi obtido 134 mg desse composto (4) na forma de um sólido vermelho com rendimento de 73%. Sua caracterização se deu por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^{13}C permitiu-se observar 15 sinais de carbono, corroborando com a estrutura que apresenta 17 carbonos sendo dois deles quimicamente equivalentes, os carbonos metoxílicos que deslocam em δ 56,47 ppm e os carbonos 2' e 6' do anel fenil ligado ao carbono 1 que desloca em δ 106,21. Os sinais referentes ao núcleo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinico conferem com os dados do composto MTHP que foi extensamente discutido nos trabalhos de Cordeiro [32] na Tabela 2.

No espectro de RMN de ^1H foi comprovada a formação do composto observando o padrão de substituição dos hidrogênios aromáticos do núcleo tetrahydroisquinolínico que se apresenta como um sistema ABX, δ 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz) e 6.55 ppm (d, $J = 2.4$ Hz)(Figura 24).

Figura 24 - Expansão do espectro de RMN de 1H de 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (4).

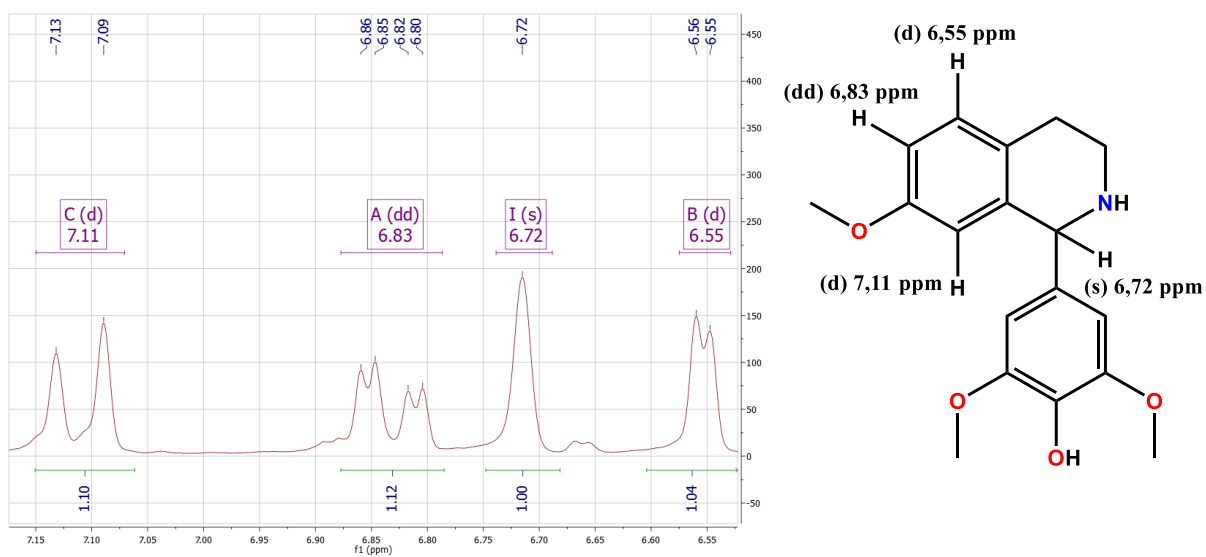
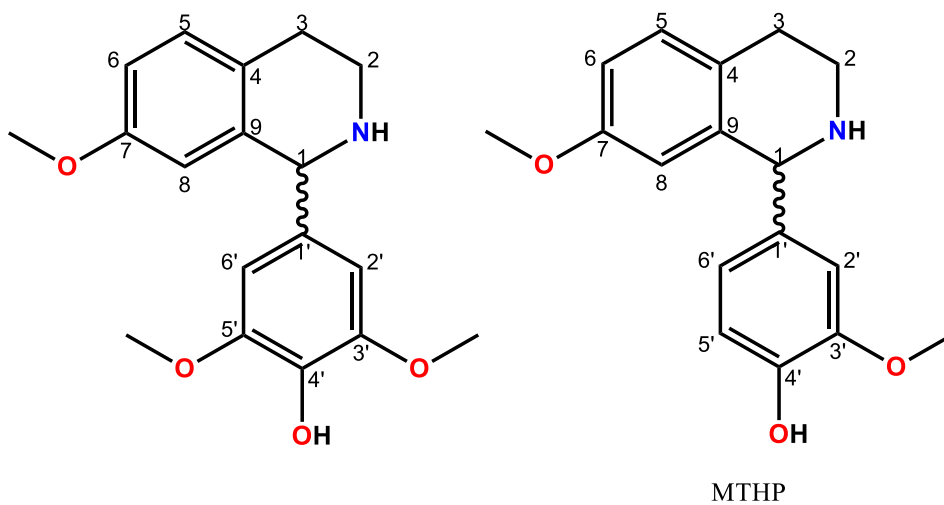
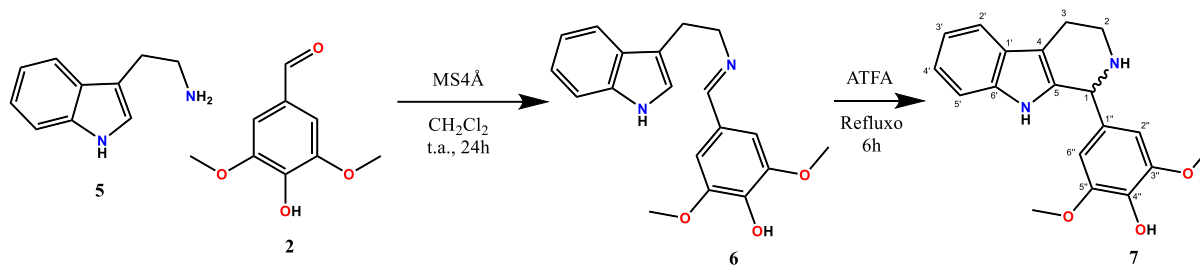


Tabela 2 – Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a molécula MTHP [32].



C	Exp ^{13}C	MTHP [32]
1	57.06	56,798
2	39.48	39,270
3	28.37	28,300
4	125.60	125,500
5	129.93	129,772
6	114.77	114,542
7	158.13	158,112
8	112.89	112,918
9	134.39	134,547
CH₃O-7	56.47	55.31

3.4 Obtenção da 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro-β-carbolina (7)



Os trabalhos desenvolvidos por Cordeiro [32] e posteriormente aprofundados por nosso grupo, sempre tiveram bons resultados na obtenção de derivados do tipo fenilisoquinolínicos. Este composto (7) é um passo na direção de estender a diversidade para a classe dos alcaloides carbolínicos. Desta forma, este é o primeiro derivado desta classe de composto sintetizado por esta metodologia, sendo também um composto inédito que está em fase de ensaios farmacológicos.

Procedendo com a metodologia descrita, 100 mg deste composto foi obtido na forma de um sólido amarelo com 38% de rendimento. Sua caracterização se deu por RMN de ^1H e RMN de ^{13}C uni e bidimensional.

No espectro de RMN de ^{13}C permitiu-se observar 16 sinais de carbono, sendo os deslocamentos em δ 105.67, 147.00 e 56.38 referentes aos carbonos 2''/6'', 3''/5'' e $\text{CH}_3\text{O}-3''/5''$ respectivamente (Tabela 3). Os sinais referentes ao núcleo 1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina foram confirmados comparando com os dados do composto 1-fenil-1,2,3,4,-tetra-hidrobeta-carbolina, consultados na literatura [38]. Para confirmar a formação do núcleo carbolínico, foram observadas as correlações de HMBC entre o carbono e hidrogênio na posição 5 e 1, $^2\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 129,53/6,803) e na posição 4 e 1, $^3\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 109,70/6,80) respectivamente (Figura 26). No espectro de HMQC foi observado a correlação direta carbono-hidrogênio relativa a posição 1, $^1\text{J}_{\text{CH}}$ ($\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}}$ 54,15/6,80)(Figura 25).

Figura 25 - Correlação direta carbono-hidrogênio relativa a posição 1, $^1J_{CH}(\delta_C/\delta_H$ 54,15/6,80) no espectro de HMQC

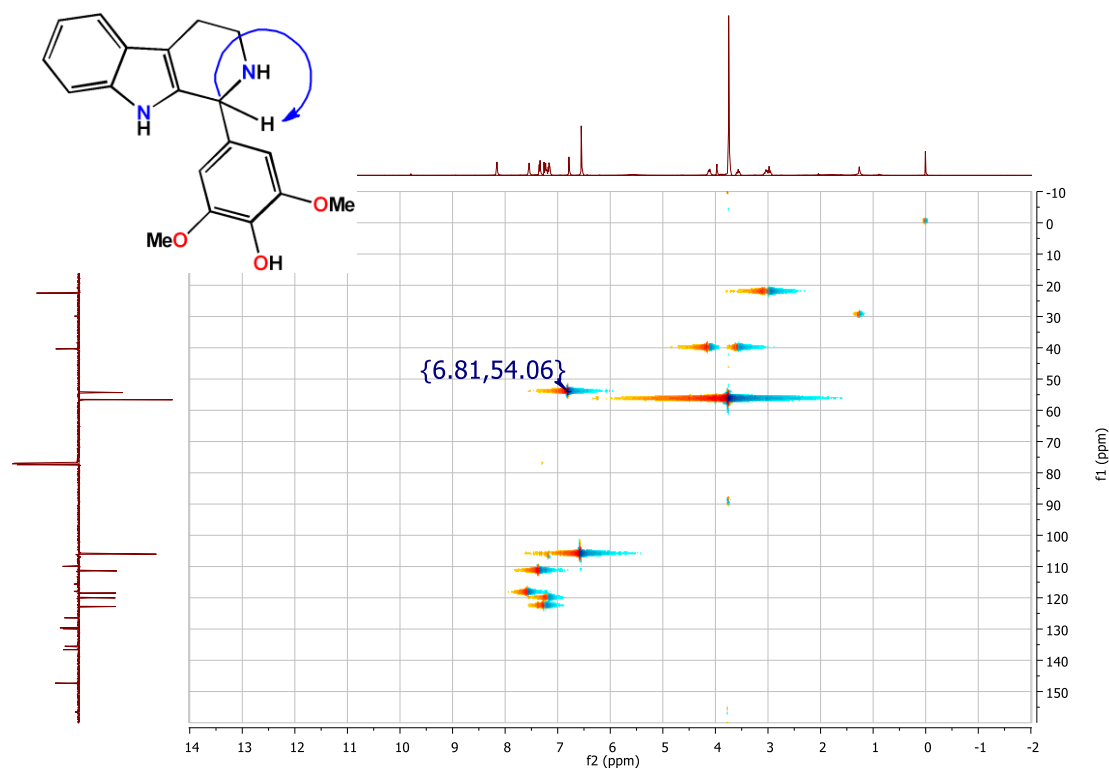


Figura 26 - Correlações de HMBC entre o carbono e hidrogênio na posição 5 e 1, $^2J_{CH}(\delta_C/\delta_H$ 129,53/6,803) e na posição 4 e 1, $^3J_{CH}(\delta_C/\delta_H$ 109,70/6,80).

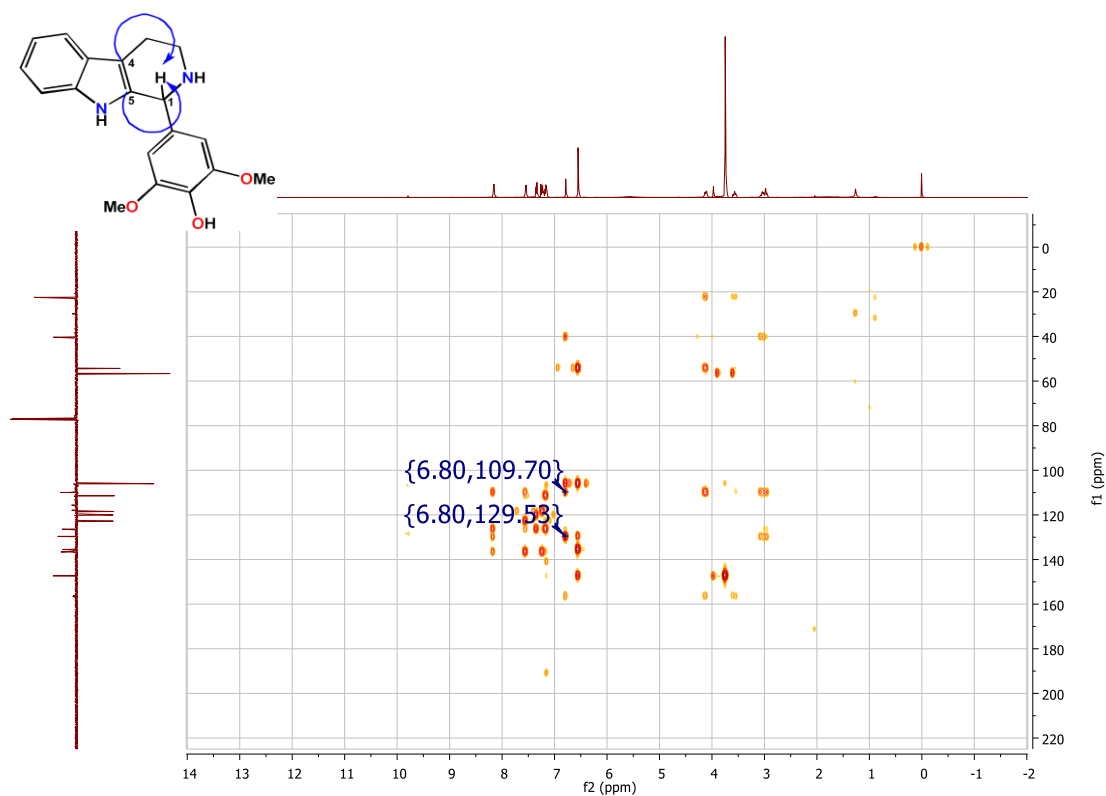
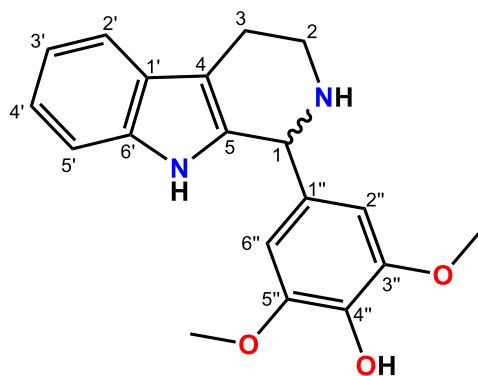
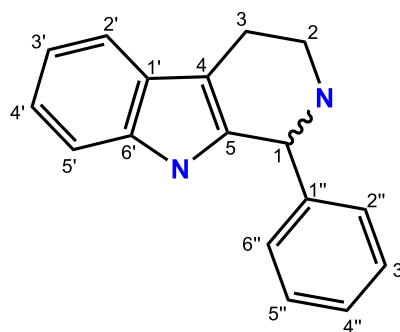


Tabela 3 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.



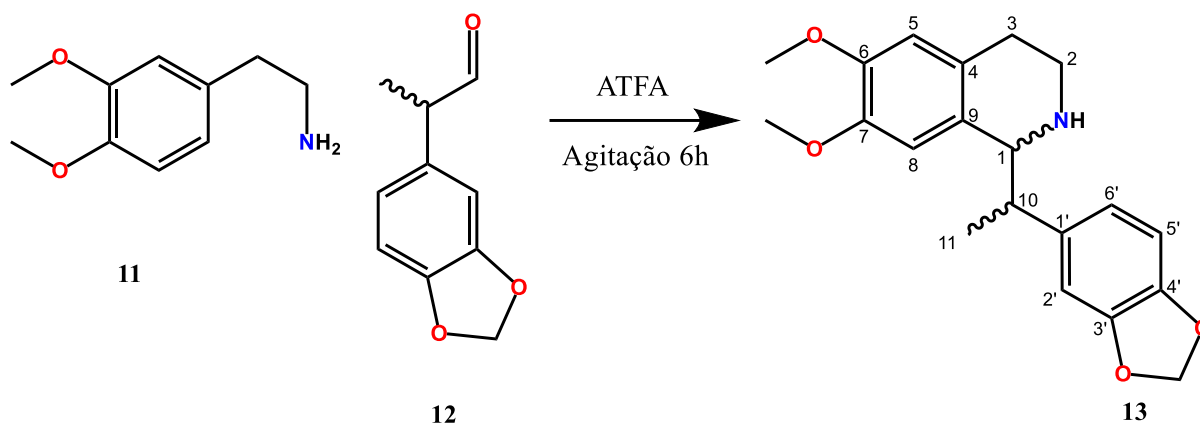
1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-
1,2,3,4,-tetrahidro-beta-carbolina



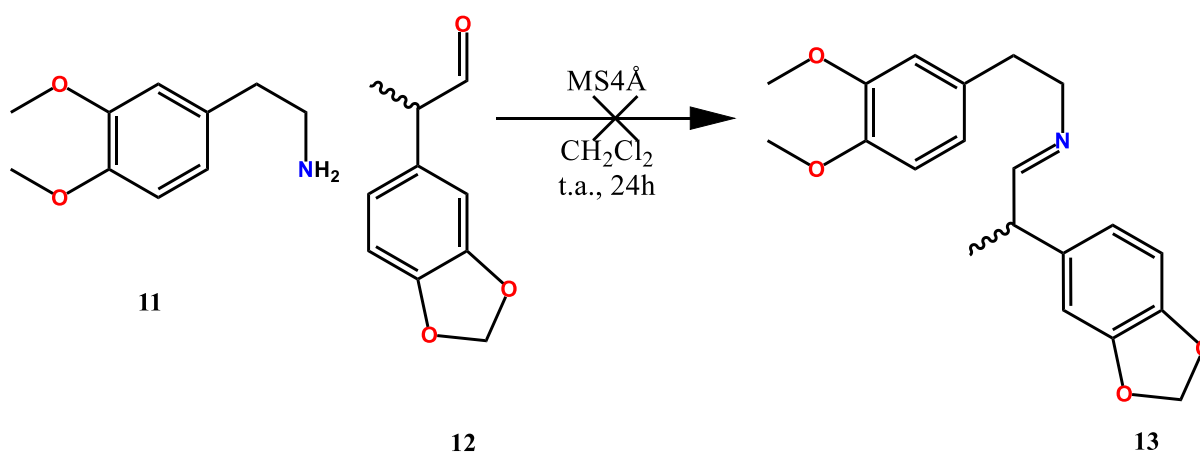
1-fenil-1,2,3,4,-tetra-
hidrobeta-carbolina

C	Exp ^{13}C	Ref ^{13}C [38]
1	54.15	58.09
2	42.07	42.77
3	22.31	22.57,
4	109.56	110.23
5	129.54	128.90
1'	126.18	127.43
2'	118.26	118.30
3'	119.74,	119.43
4'	122.50	121.78
5'	111.33	110.99
6'	136.06	136.03

3.5 Obtenção da 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolina (13)

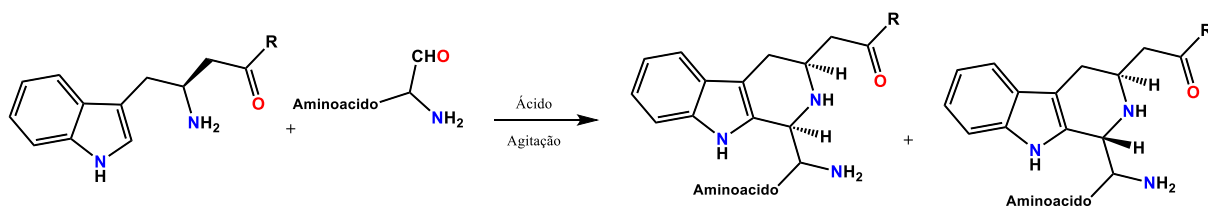


Aplicando a metodologia anterior [34], em que obtivemos êxito na preparação de feniltetrahydroisoquinolínicos e de uma carbolina, mas para a síntese desse primeiro benziltetrahydroisoquinolínico (13) não foi possível evidenciar a formação da imina, sendo um passo importante para o fechamento do anel como descrito no mecanismo da reação de Pictet-Spengler.



Não foi possível obter esse análogo benzilisoquinolínico, desta forma, voltamos à literatura na busca de uma alternativa, obtivemos êxito em contornar esse problema utilizando a metodologia descrita no trabalho de Slupska [39], neste protocolo, aminas derivadas do triptofano reagem com aldeídos derivados de aminoácidos, em apenas uma etapa, a escolha desse protocolo se deu pelo fato de o aldeído correspondente ter um carbono a mais na posição beta a carbonila.

Figura 27 - Protocolo experimental descrito no trabalho de Slupska [39].



Desta forma, com adoção desta nova metodologia, obtivemos 169 mg, rendimento de 87%, de um óleo incolor constituído de diastereoisômeros, que não logramos separar. A mistura de diastereoisômeros foi caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de carbono 13 foi possível confirmar a presença do núcleo tetrahydroisoquinolínico comparando os dados experimentais com os da literatura [40] (tabela 4). No espectro de COSY podemos observar um acoplamento entre os hidrogênios H-1 e H-10 $^1\text{J}_{\text{HH}}(\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}} 5,35/2,19)$ (Figura 28), essa mesma correlação também pode ser observada no espectro de HMBC entre o C-10 e H-1 $^2\text{J}_{\text{CH}}(\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}} 41,35/5,35)$ (Figura 29) e C-11 e H-1 $^3\text{J}_{\text{CH}}(\delta_{\text{C}}/\delta_{\text{H}} 58,28/0,83 \text{ e } 58,78/0,91)$ (Figura 30).

Figura 28 - Acoplamento entre os hidrogênios H-1 e H-10 $1J_{HH}(\delta H/\delta H\ 5,35/2,19)$ no espectro de COSY.

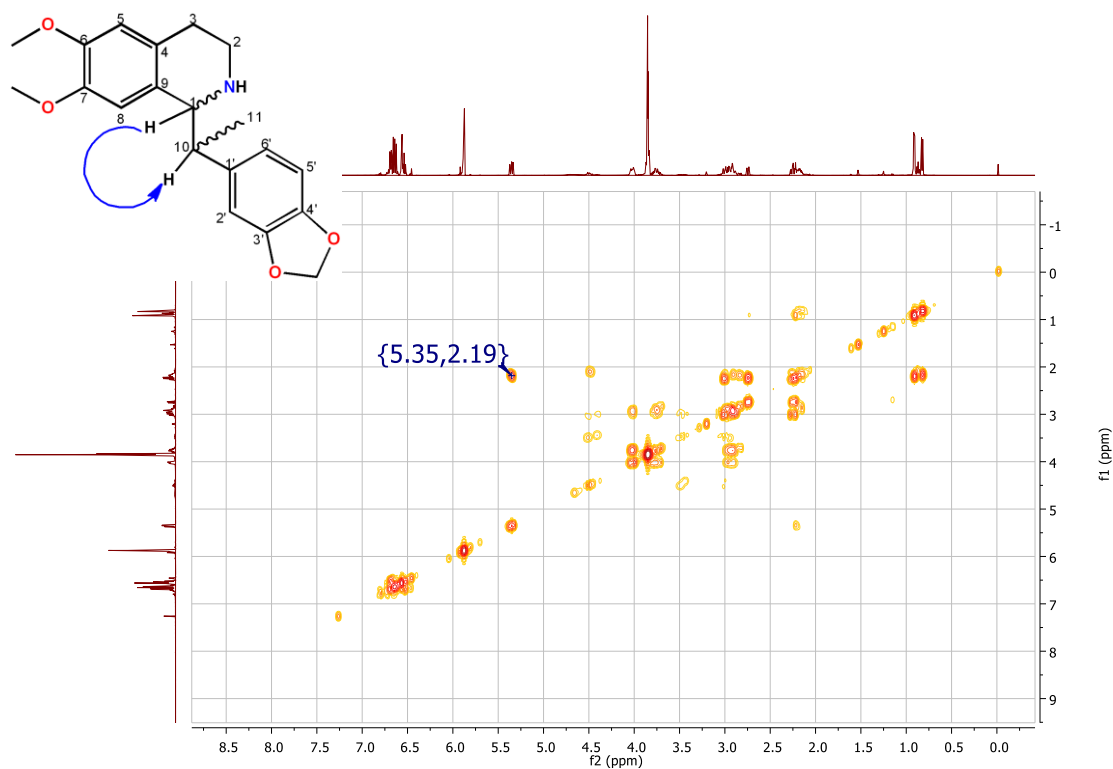


Figura 29 – Correlações C-10 e H-1 $^2J_{CH}(\delta C/\delta H\ 41,35/5,35)$ no espectro de HMBC

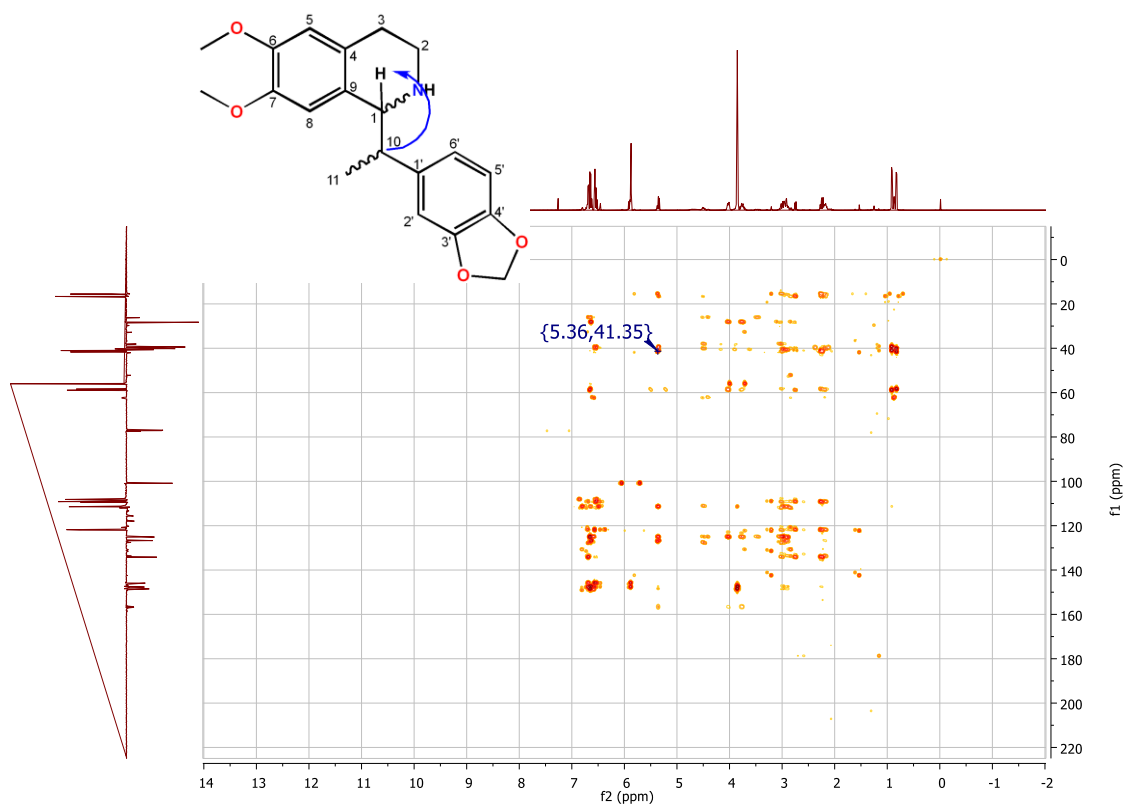


Figura 30 - Correlações C-1 e H-11 $^3J_{CH}$ (δ_C/δ_H 58,28/0,83 e 58,78/0,91) no espectro de HMBC.

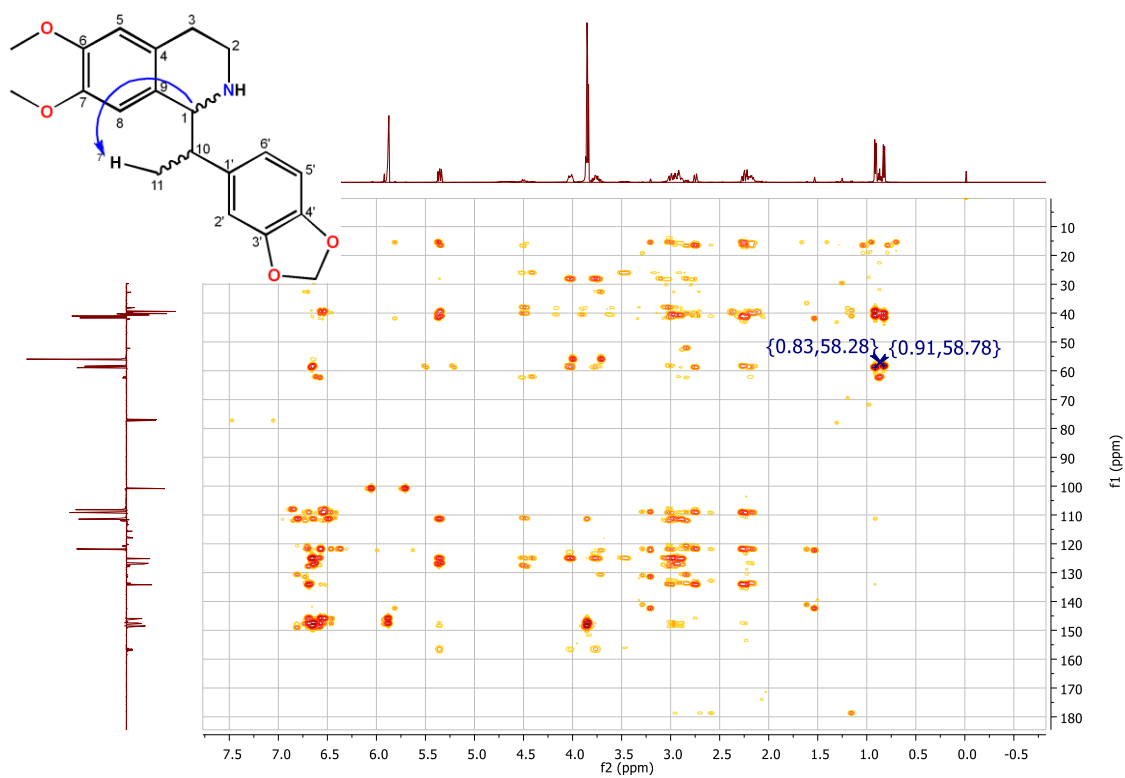
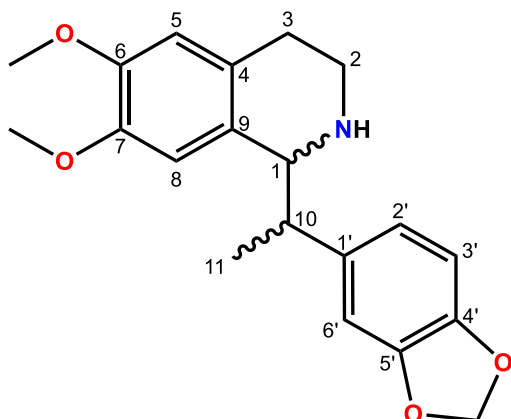
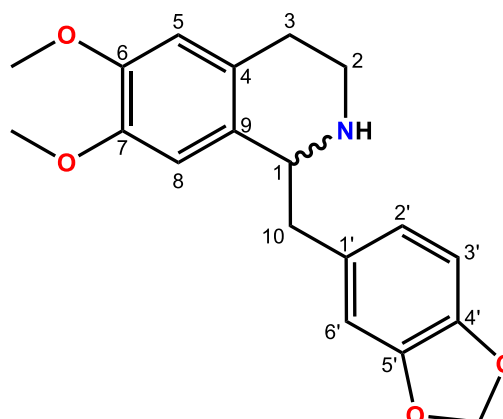


Tabela 4 - Valores experimentais dos espectros de RMN de ^{13}C comparados com a referência.



1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolina (10)



6,7-Dimetoxi-1-(3,4-metilenodioxibenzil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

Carbono	Experimental	Ref ^{13}C [40]
1	58.93, 58.44	57.1
2	40.18, 39.44	40.8
3	28.26, 28.23	29.6
4	134.19, 134.13	130.5
5	111.48, 111.45	112.1
6	148.50, 147.68	147.7
7	147.63, 147.42	147.3
8	109.34, 109.16	109.7
9	127.04, 126.73	127.5
10	41.67, 41.03	42.5
11	16.64, 15.57	--
6,7-OMe	56.14, 55.97	56.0

4 Conclusão

- ✓ Obtivemos três tetrahydroisoquinolinas:
 - Duas delas feniltetrahydroisoquinolínicos (1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (73%) e 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (54%));
 - Uma benziltrahydroisoquinilínicos (1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina(87%)).

- ✓ Uma feniltetrahydro- β -carbolínicos (1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahydro- β -carbolina (38%)).

- ✓ A partir da disponibilização de material para os testes farmacológicos do MTHP, apresentou baixa toxicidade sem genotoxicidade, seu mecanismo imunomodulador na asma está relacionado a regulação do perfil TH2.

5 Procedimento experimental

5.1 Materiais

Os materiais de partida das rotas sintéticas e todos os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras Merck, Vetec, Aldrich, Fluka etc.

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon e placas agitadoras magnéticas com aquecimento e sob refluxo utilizando manta aquecedora, e coluna de condensação refrigerada a ar.

Os solventes foram removidos em rotaevaporadores sob pressão reduzida e o solvente residual, em dessecador contendo sílica gel acoplado à bomba de vácuo.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (CC) utilizando como fase estacionária, sílica gel 60, ART 7734 da MERCK, de partículas com dimensões entre 0,063-0,200 mm, tendo como suporte colunas de vidro cilíndricas cujas dimensões variaram de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada. O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia analítica em camada delgada (CCDA), em cromato folhas com sílica gel 60 F₂₅₄ suportada em placa de alumínio MERCK (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm).

A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores universais: molibdato cérico de amônio, *p*-anisaldeído; e reveladores mais específicos como: 0,5% de dinitrofenilhidrazina em HCl 2M (aldeídos e cetonas), reagente de Ehrlich (Alcaloides) e/ou pela exposição das placas à lâmpada de irradiação ultravioleta com dois comprimentos de onda (254 e 366 nm).

A ativação da peneira molecular 4A (MS4A) se deu por três aplicações no micro-ondas, Electrolux ME27F, cada aplicação de 1 minuto com intervalos de 1 minutos entre cada aplicação.

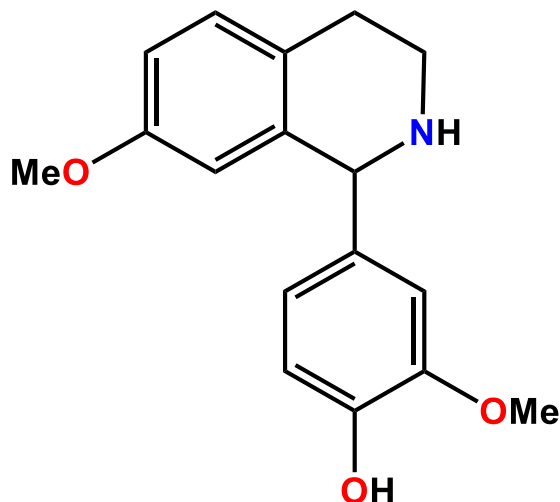
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ¹H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13 (RMN de ¹³C) uni e bidimensionais foram obtidos em espectrômetro MERCURY-VARIAN (NUCAL - Núcleo de Caracterização e Análise/UFPB) operando a 200 MHz (¹H) e 50 MHz (¹³C) e VARIAN-

NMR-SYSTEM (NUCAL - Núcleo de Caracterização e Análise/UFPB) operando a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C). As amostras para análise foram preparadas dissolvendo-as em clorofórmio deuterado (CDCl_3) da MERCK.

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e foram referenciados para RMN de ^1H pelos picos característicos dos hidrogênios pertencentes às frações não deuteradas do solvente clorofórmio ($\delta\text{H} = 7,24$ ppm). Para os espectros de RMN de ^{13}C , estes mesmos parâmetros foram utilizados, clorofórmio ($\delta\text{C} = 77,00$ ppm). As multiplicidades das bandas de RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: *s* (singleto), *d* (duplete), *t* (tripleto), *m* (multiplete).

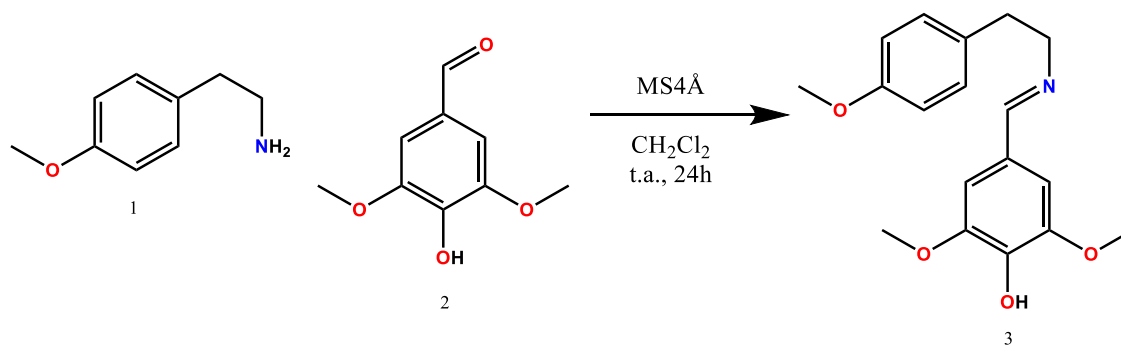
5.2 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina.

Figura 31 - Estrutura química do MTHP. 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidroisoquinolina.

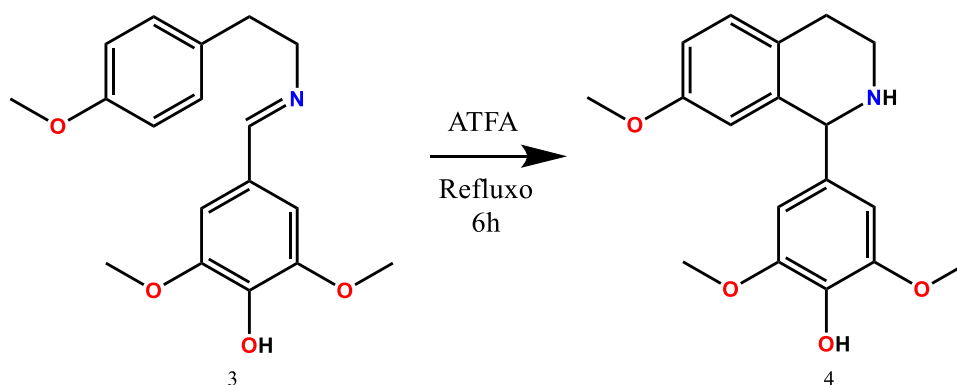


A isoquinolina 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (MTHP) (Figura 31) foi sintetizada com o objetivo inicial de compor o núcleo estrutural de alcaloides isoquinolinicos com estruturas químicas maiores e com propriedades terapêuticas devido à utilização histórica de alcaloides naturais, metabólitos secundários de vegetais e análogos estruturais dos alcaloides sintéticos, no tratamento de diversas doenças. Em nosso trabalho refizemos a síntese desse composto para complementar as atividades já descritas por CORDEIRO [32].

5.3 Síntese da 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Em balão de 100 mL adicionou-se 100mg (0,54 mmol) de siringaldeído (2) e 83 mg (0,54 mmol) de 4-metoxifeniletilamina(1) e dissolveu-se em diclorometano tornando o líquido amarelado, logo após fez-se a adição da peneira molecular (MS4Å) previamente ativada em micro-ondas e colocou-se em agitação magnética por 24 horas até a formação da imina, sendo acompanhada por CCDA (hexano/AcOEt 7:3). Após o tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada em funil com filtro de papel e lavada com CH₂Cl₂ concentrou-se em rotaevaporador obtendo a mistura intermediária.

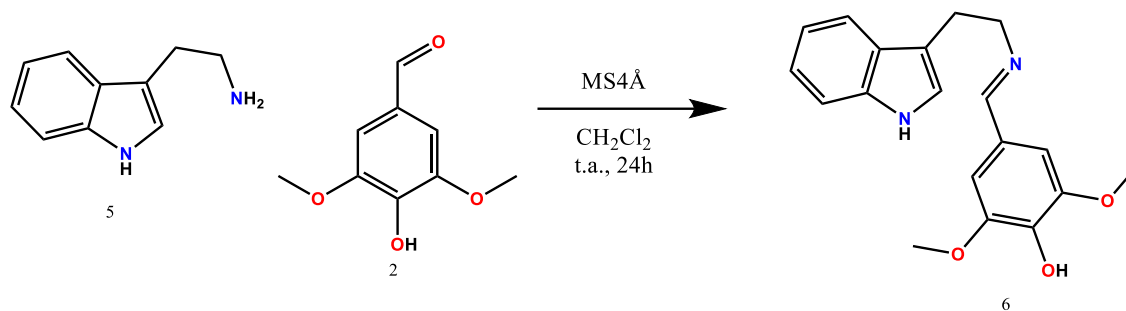


A mistura intermediária foi dissolvida em anidrido trifluoacético (ATFA) e colocada em refluxo por 6 horas sendo acompanhada por CCDA, após o consumo da imina, o anidrido trifluoacético (ATFA) foi evaporado em rotaevaporador e foi submetido a uma cromatografia em camada delgada preparativa (hexano/AcOEt 7:3) para purificação do produto, obtendo 134 mg (4) (73% rendimento) como um pó vermelho.

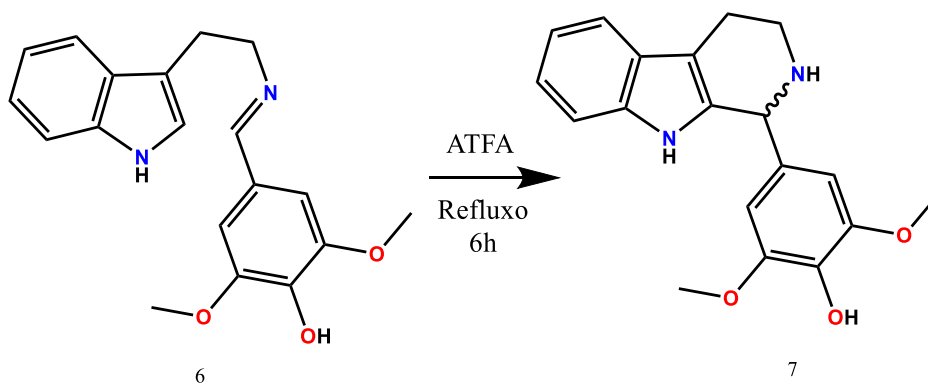
¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃) (4): δ 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 3.90 (dd, J = 13.8, 8.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.58 – 3.38 (m, 1H), 3.13 – 2.93 (m, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H).

¹³C-NMR: (50 MHz, CDCl₃) (4): δ 158.15, 147.01, 134.92, 134.39, 132.10, 129.94, 125.61, 114.79, 112.91, 106.21, 57.07, 56.47, 55.44, 39.58, 28.39.

5.4 Síntese da 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxi-fenil)-1,2,3,4,-tetrahydro-β-carbolina



Em balão de 100 mL, adicionou-se 146mg de siringaldeído (2) (0,801 mmol) e 200 mg de triptamina (5) (0,801 mmol) e dissolveu-se em diclorometano (CH₂Cl₂) tornando o líquido alaranjado, logo após fez-se a adição da peneira molecular (MS4Å) previamente ativada em micro-ondas, colocou-se em agitação magnética por 24 horas até a formação da imina, sendo acompanhada por CCDA (hexano/AcOEt 7:3). Após o tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada em funil com filtro de papel e lavado com CH₂Cl₂ concentrou-se em rotaevaporador obtendo a mistura intermediária.

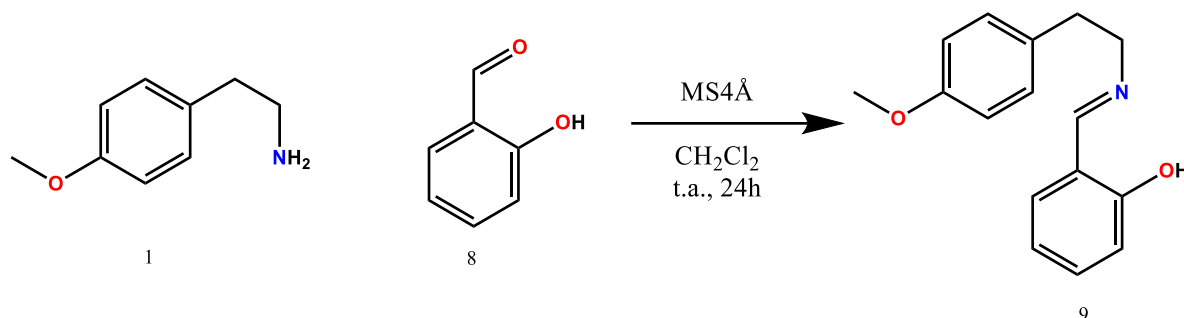


A mistura intermediária foi dissolvida em anidrido trifluoracético (ATFA) e submetido a refluxo por 6 horas sendo acompanhada por CCDA (hexano/AcOEt 7:3). Após o consumo da imina, o anidrido trifluoracético foi evaporado em rotaevaporador e submetido a uma cromatografia em camada delgada preparativa (hexano/AcOEt 7:3) para purificar o produto obtendo 100 mg (7) (38% rendimento) como um pó branco.

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) (7): δ 147.29, 136.61, 135.48, 129.91, 129.63, 126.41, 122.79, 120.04, 118.48, 111.42, 109.94, 106.02, 56.64, 54.34, 40.36, 22.49.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (7): δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 2H).

5.5 Síntese da 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina

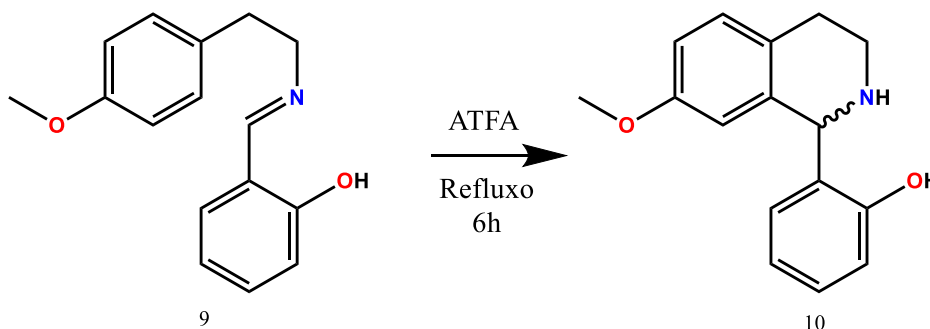


Em balão de 100 mL adicionou-se 4g (25,63 mmol) de salicialdeído (8) e 3,13g (25,63 mmol) de 4-metoxifeniletilamina (1) foi dissolvido em diclorometano (CH₂Cl₂) tornando o líquido amarelado com rápida formação de um sólido amarelo, logo após fez-se a adição da peneira molecular (MS4Å) previamente ativada em micro-ondas e colocou em agitação magnética por 24 horas até a formação da imina, sendo acompanhada por CCDA (hexano/AcOEt 8:2). Após o tempo de reação, a mistura reacional foi filtrada em funil com filtro de papel e lavada com CH₂Cl₂, concentrou-se em rotaevaporador obtendo o intermediário ((*E*)-2-(((4-metoxifeniletil)imino)metil)fenol) (9) puro.

((*E*)-2-(((4-metoxifeniletil)imino)metil)fenol) (9):

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (9): δ 165.16, 161.39, 158.25, 132.36, 131.37, 131.34, 129.96, 118.77, 118.58, 117.13, 114.02, 61.31, 55.37, 36.60.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (9): δ 8.21 (s, 1H), 7.45 – 6.68 (m, 8H), 3.92 – 3.72 (m, 5H), 2.96 (t, J = 7.0 Hz, 2H).



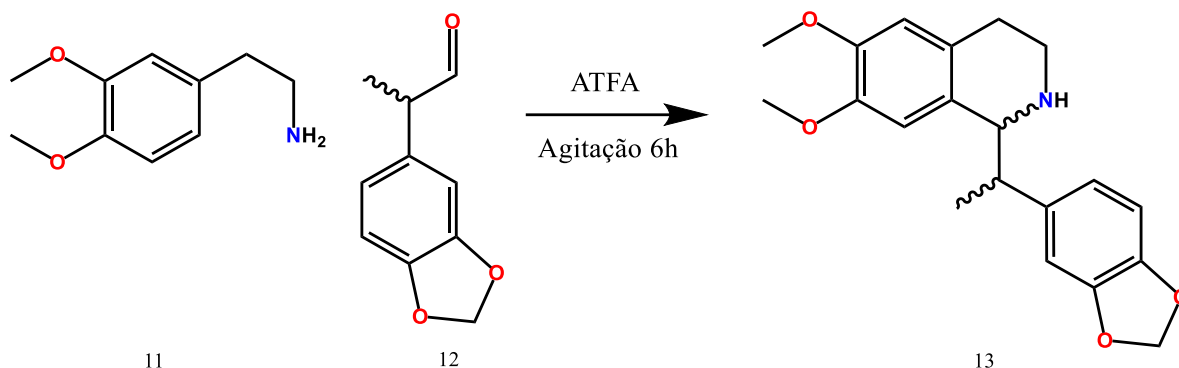
150 mg (0,585 mmol) da imina (9) foi dissolvida em anidrido trifluoracético (ATFA) e colocada em refluxo por 6 horas, sendo acompanhada por CCDA

(hexano/AcOEt 8:2). Após o consumo da imina, o anidrido trifluoracético foi seco em rotaevaporador e submetido a uma cromatografia em coluna com sílica flash utilizando hexano e acetato de etila como fase móvel, com aumento de polaridade, obtendo-se 81 mg (54% de rendimento) (10) como cristais incolores.

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) (10): δ 158.58, 155.59, 134.27, 130.98, 130.44, 129.86, 125.88, 125.23, 120.17, 118.16, 115.19, 112.72, 55.49, 53.50, 39.94, 28.28.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) (10): δ 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.12 – 3.93 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.24 – 2.82 (m, 2H).

5.6 Síntese da 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



Em um balão de 100 mL foi adicionado 109 mg (0,5202 mmol) de 2-metil-3-(3,4-metilenodioxifenil)-propanal (12) e 200 mg (1,1 mmol) de 3,4-dimetoxifeniletilamina (11) em diclorometano e colocado em agitação magnética, em seguida, adicionou-se anidrido trifluoracético (ATFA), após a adição o meio reacional mudou de coloração adquirindo uma cor amarelo palha, a reação foi acompanhada por CCDA (hexano/AcOEt 8:2) até o consumo dos reagentes após o tempo de reação a mistura foi seca em rotaevaporador e em seguida submetida a uma cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila como fase móvel em diferentes proporções obtendo-se 169 mg do produto (13) em forma de um óleo incolor.

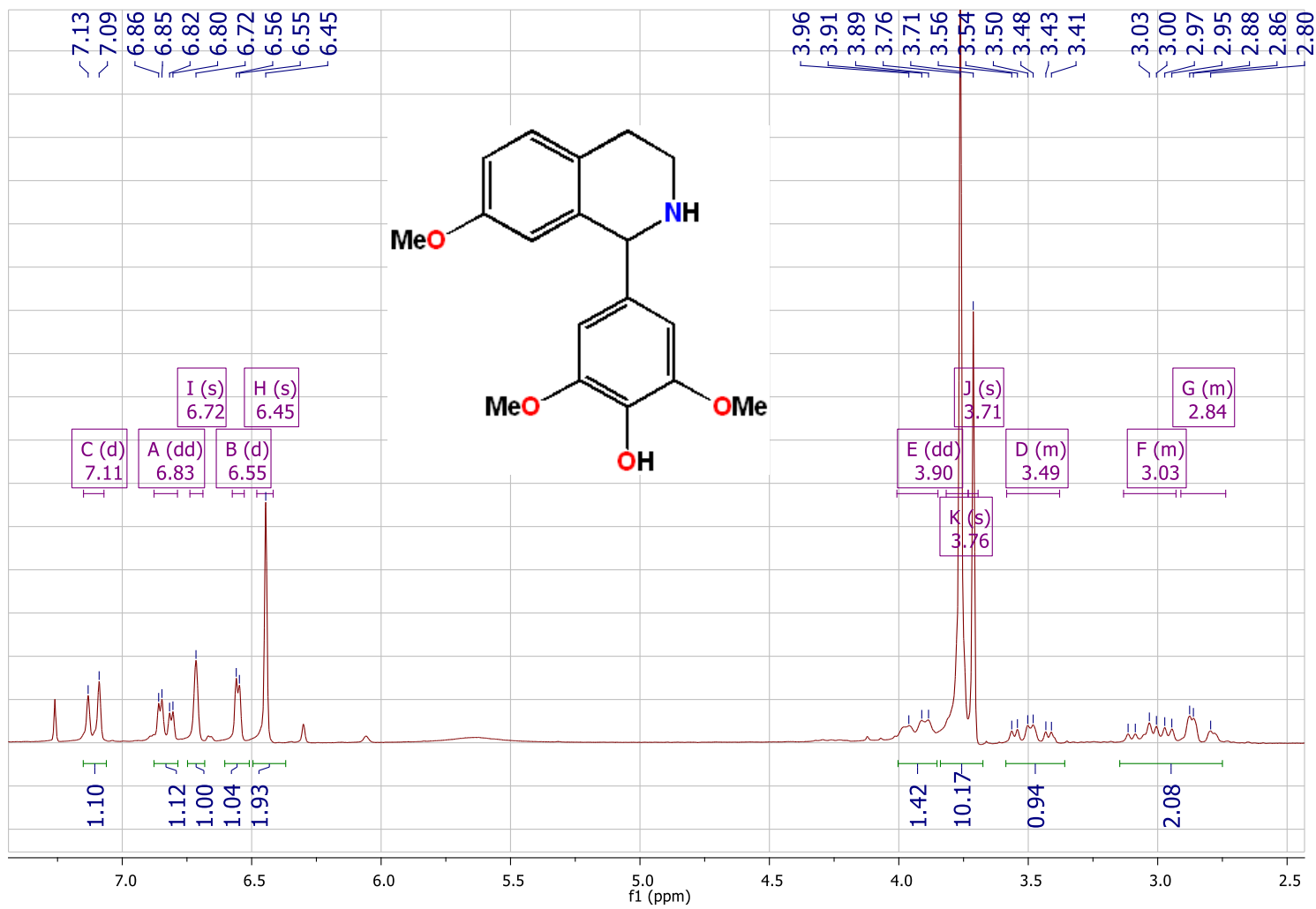
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) (13): δ 148.42, 147.60, 147.56, 147.35, 145.82, 134.12, 134.06, 126.97, 126.66, 125.06, 125.02, 121.95, 121.72, 111.41, 111.38, 111.36, 111.33, 109.27, 109.09, 108.10, 108.05, 100.79, 100.78, 58.86, 58.36, 56.07, 55.90, 41.59, 40.96, 40.67, 40.64, 40.57, 40.54, 28.19, 28.15, 16.56, 15.49.

Espectros

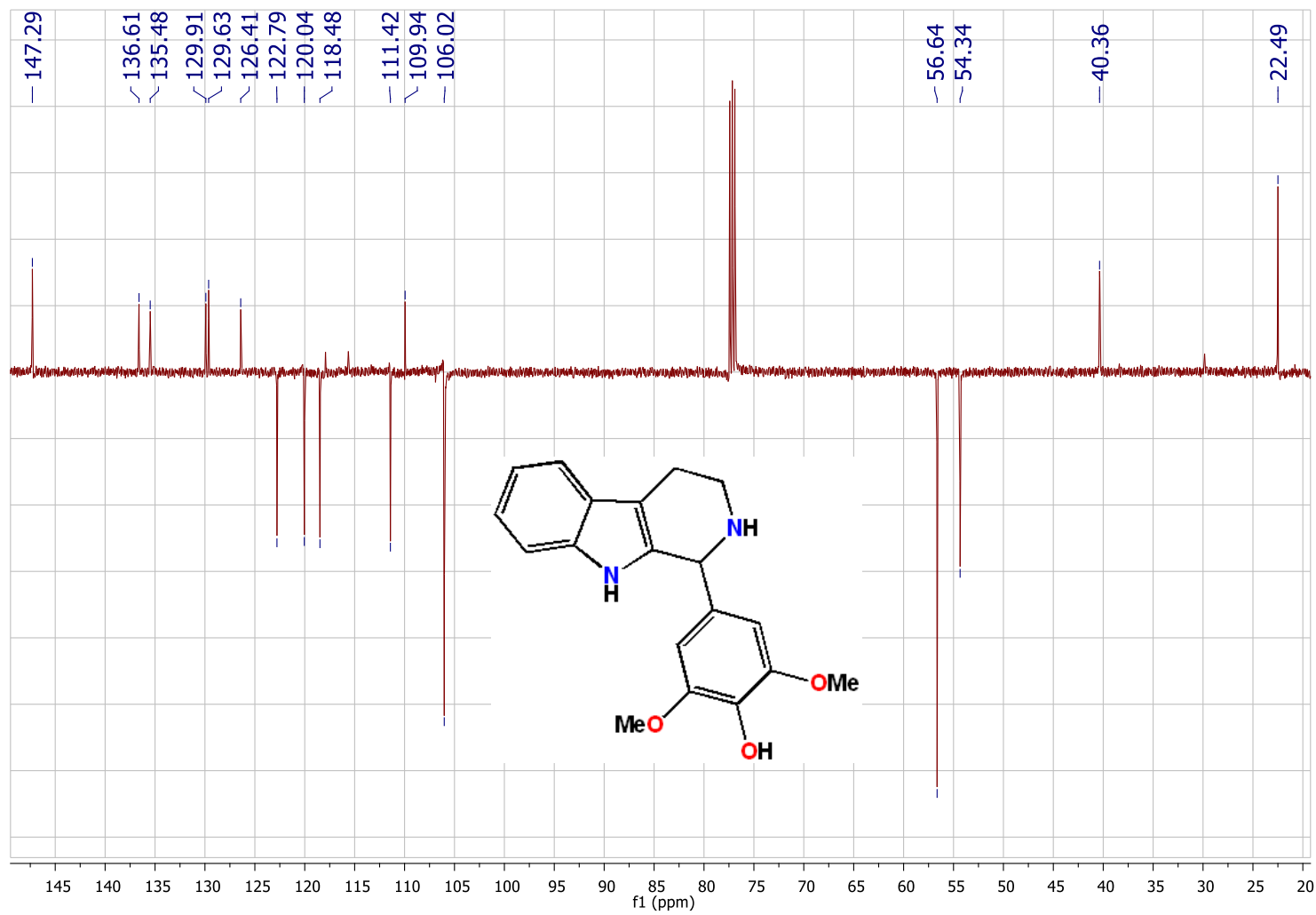
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**4**)

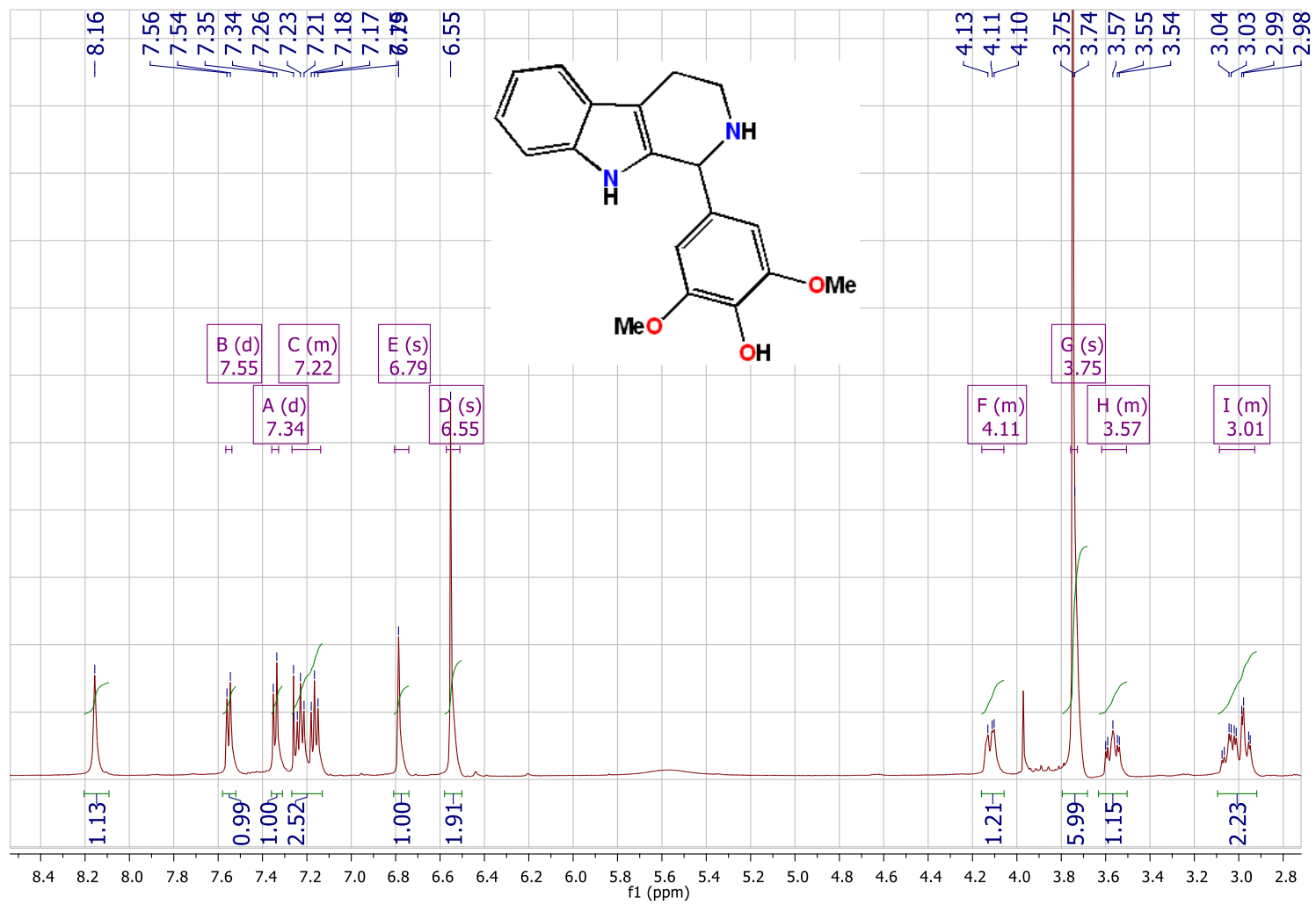


Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (4)

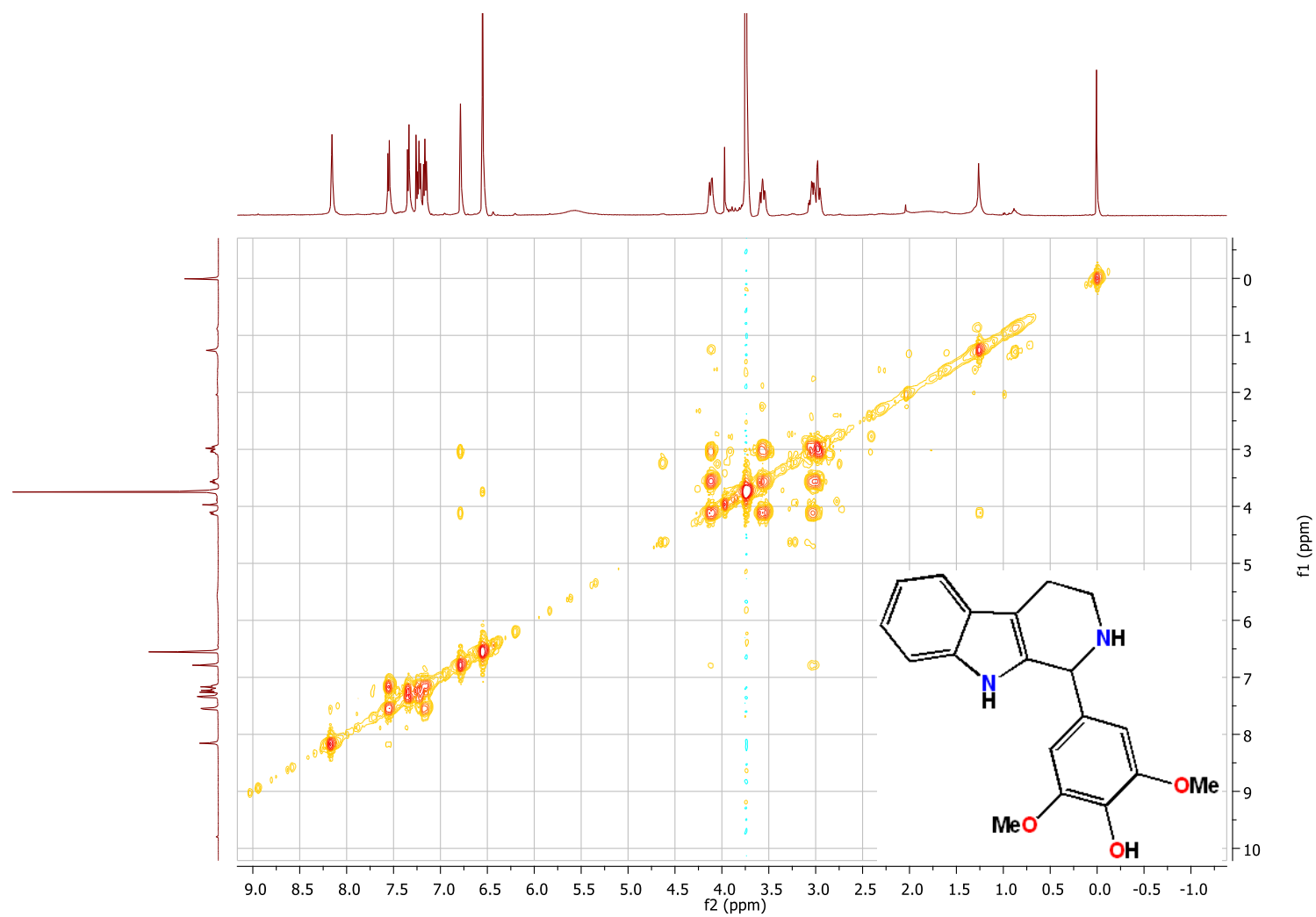


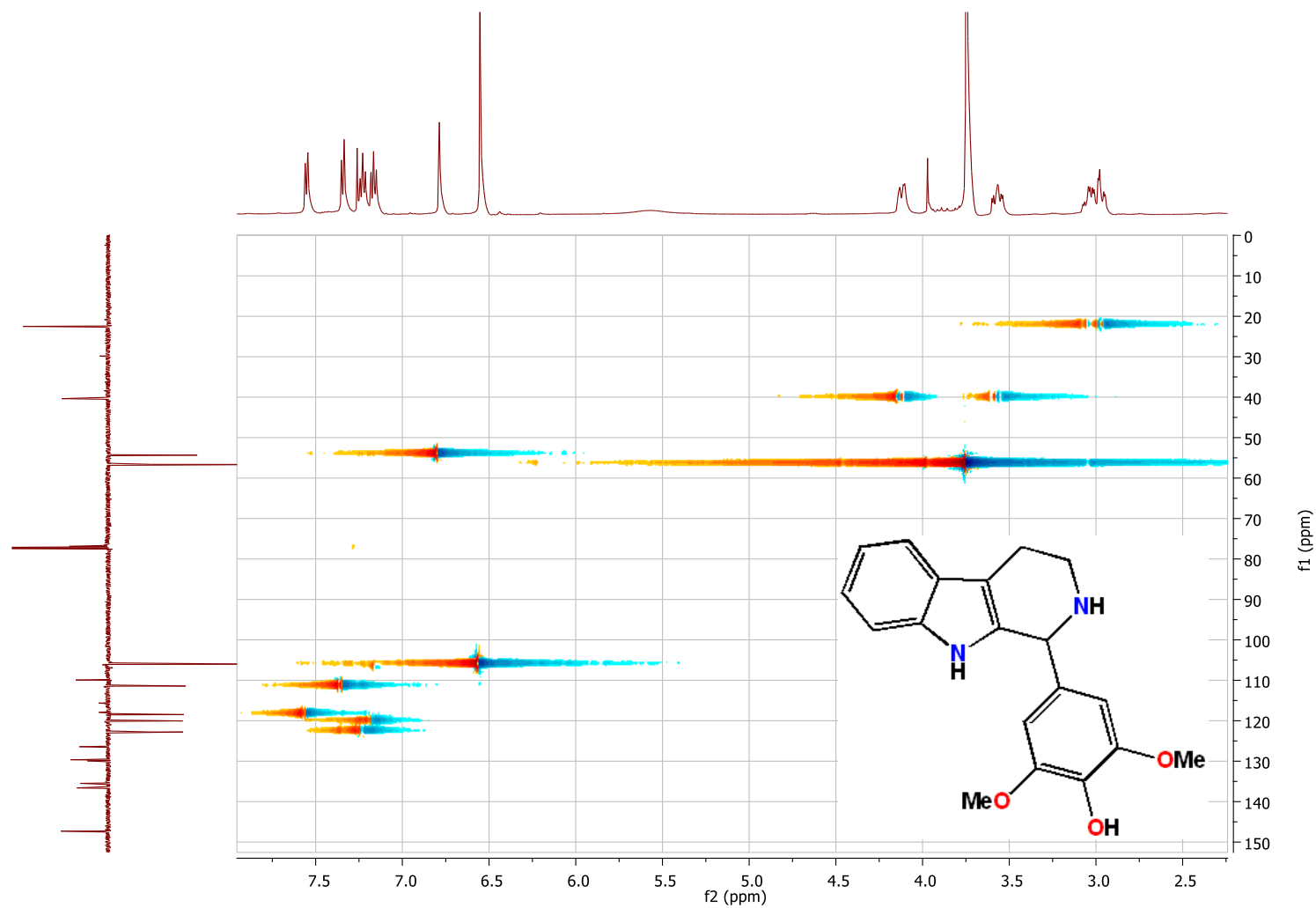
Espectro de ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro- β -carbolina (**7**)

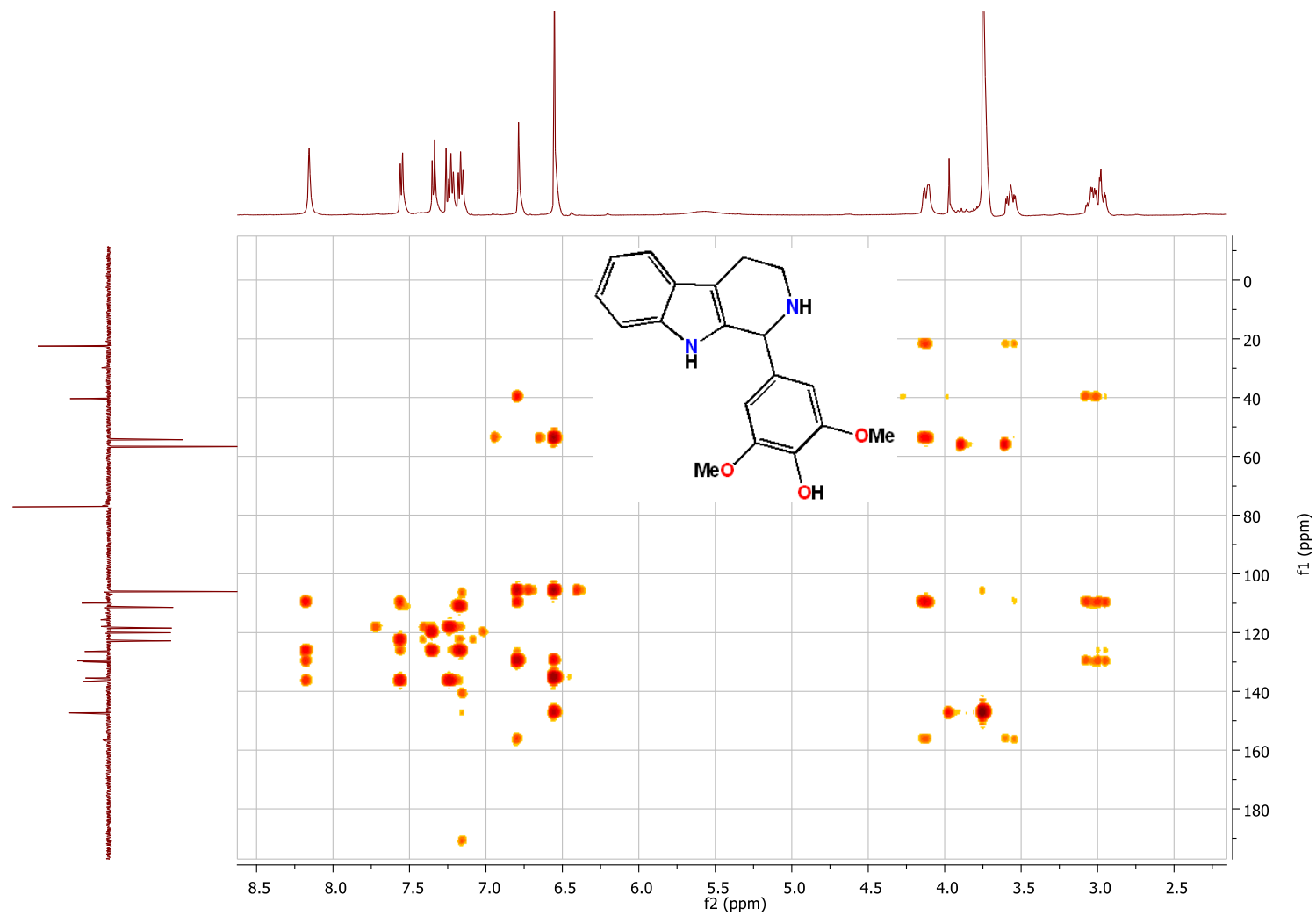


Espectro de ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro- β -carbolina (**7**)

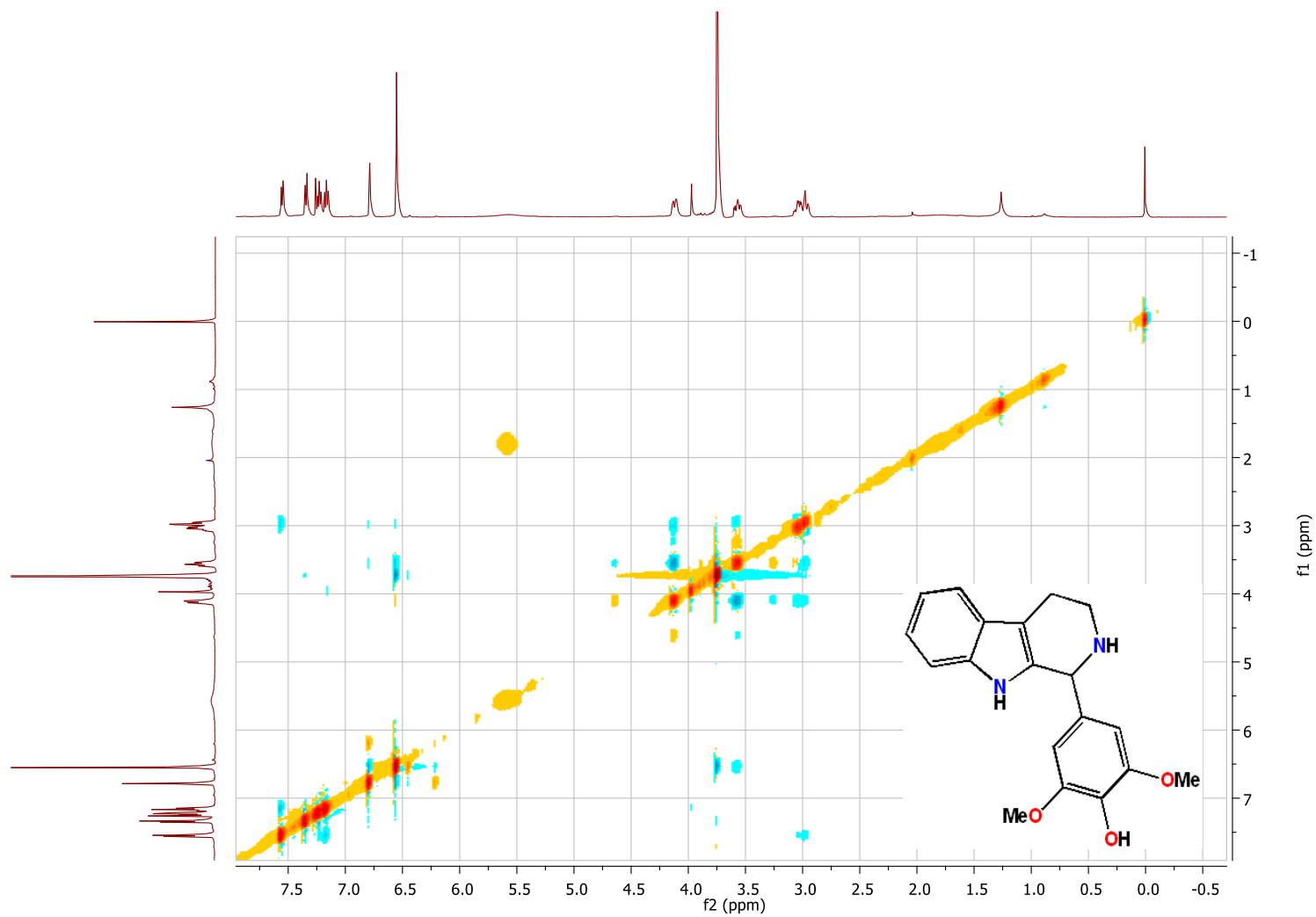
Espectro de **COSY H-H** (500 MHz, CDCl₃): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro-β-carbolina (**7**)

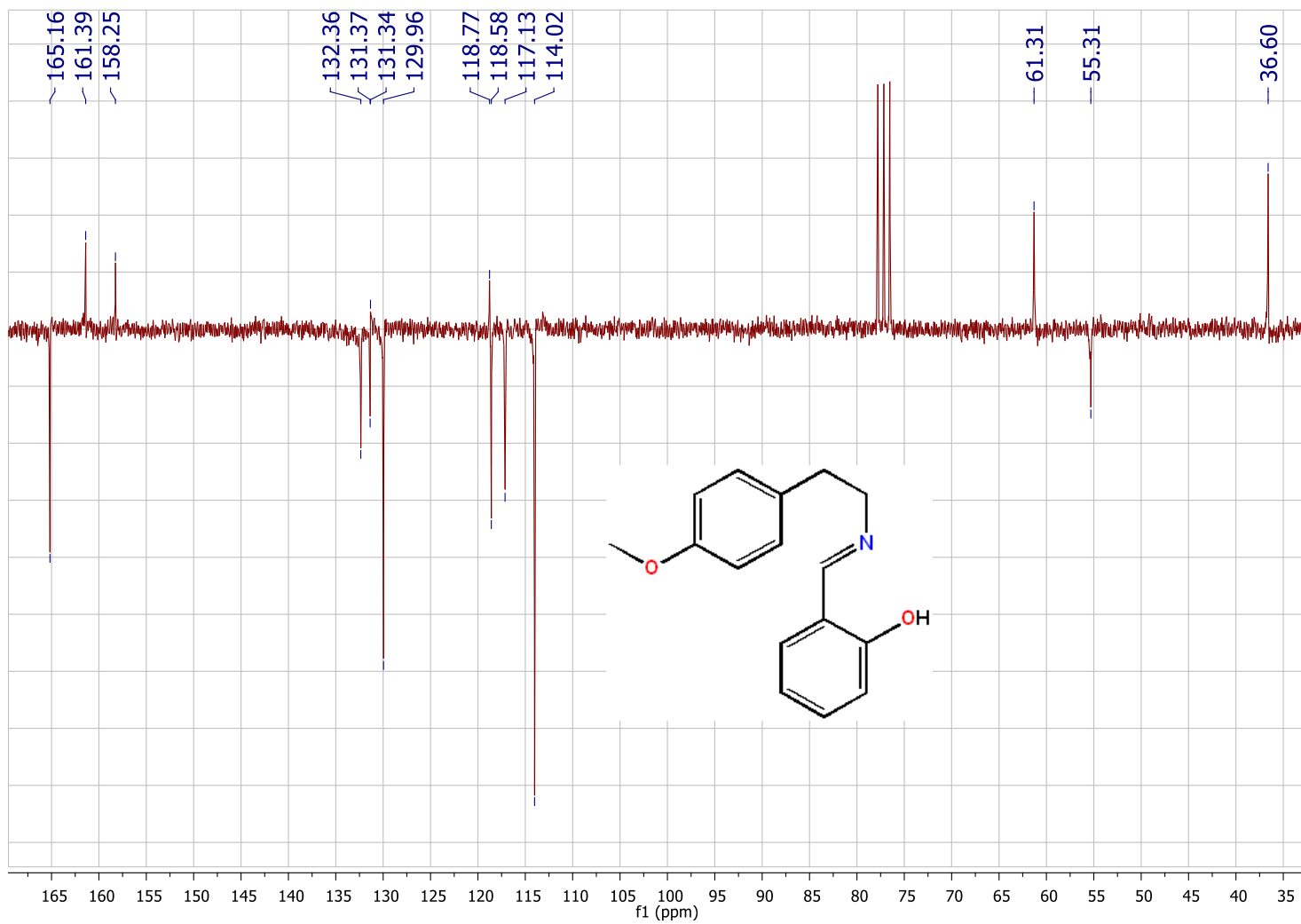


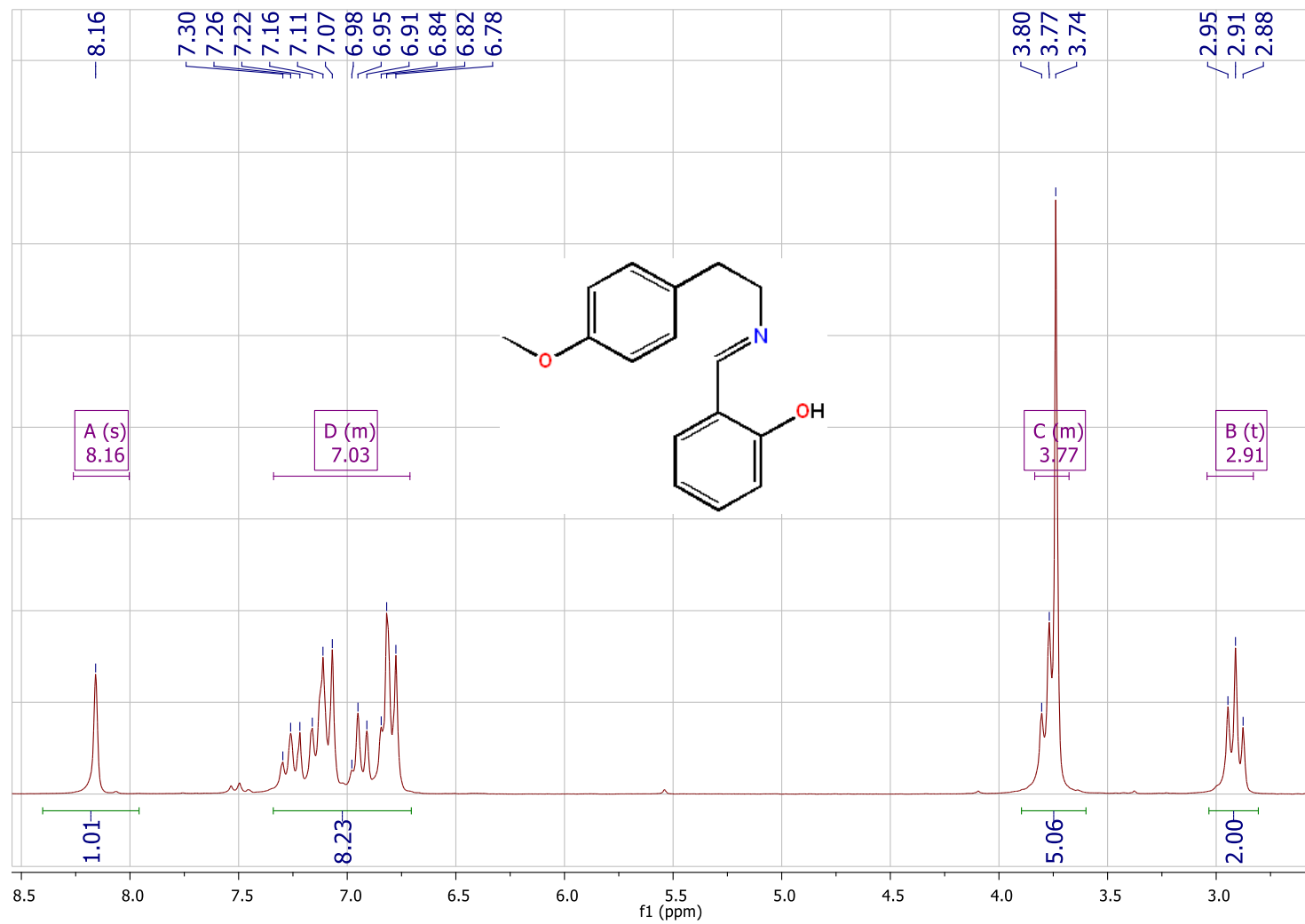
Espectro de **HMQC** (500 MHz, CDCl₃): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro-β-carbolina (**7**)

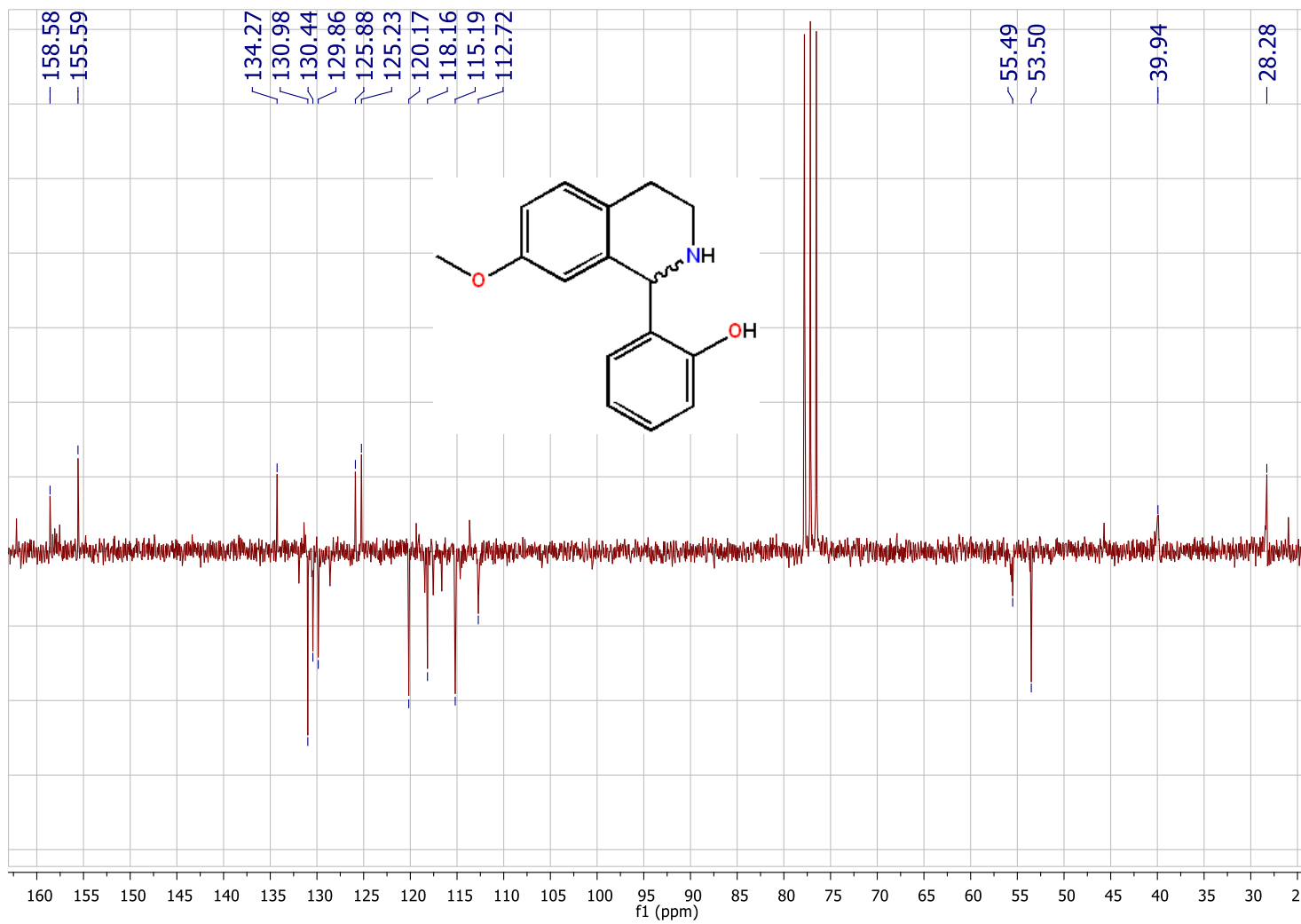
Espectro de **HMBC** (500 MHz, CDCl₃): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro-β-carbolina (**7**)

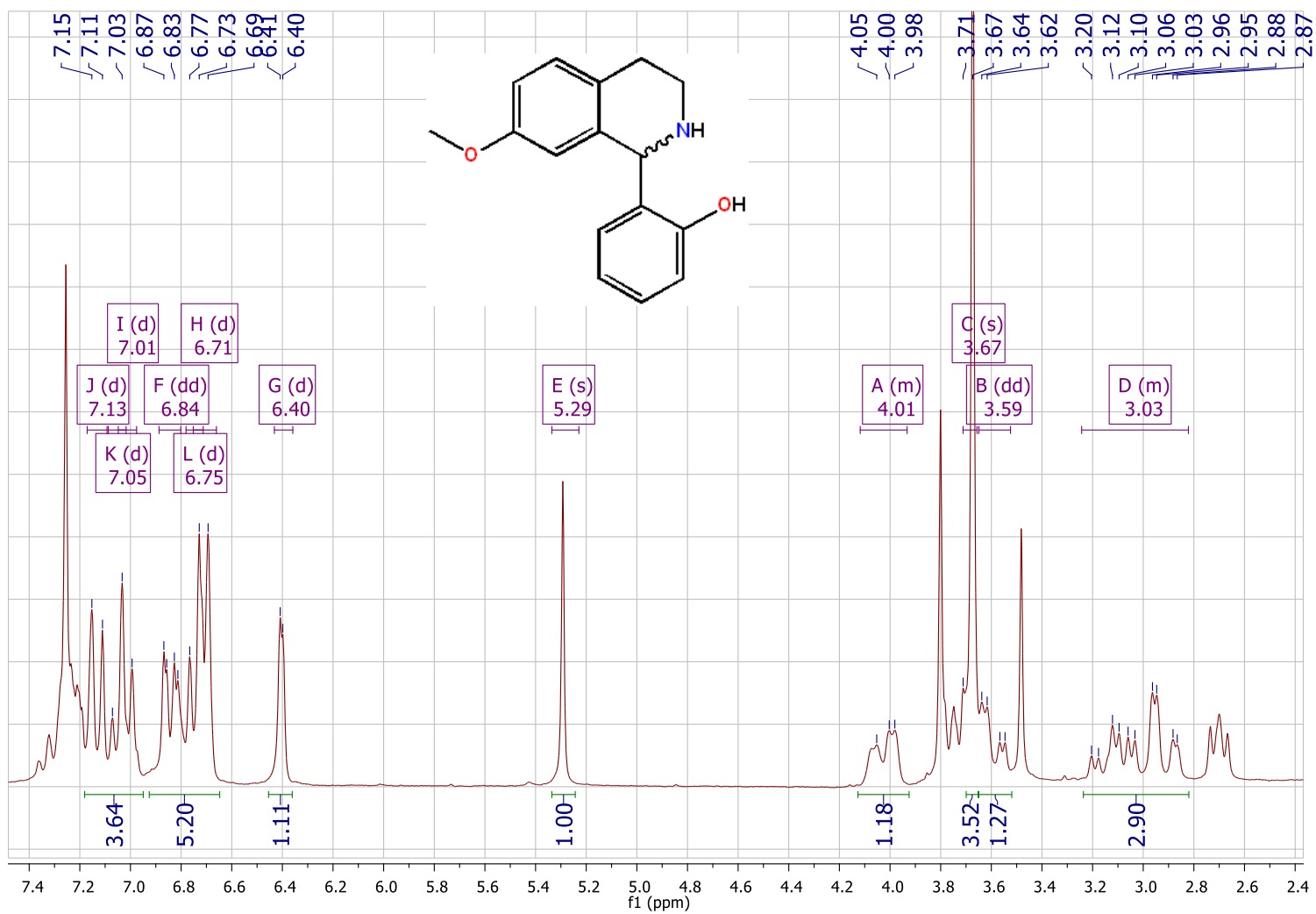
Espectro de **NOESY** (500 MHz, CDCl₃): 1-(3,5-dimetoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4,-tetrahidro-β-carbolina (**7**)



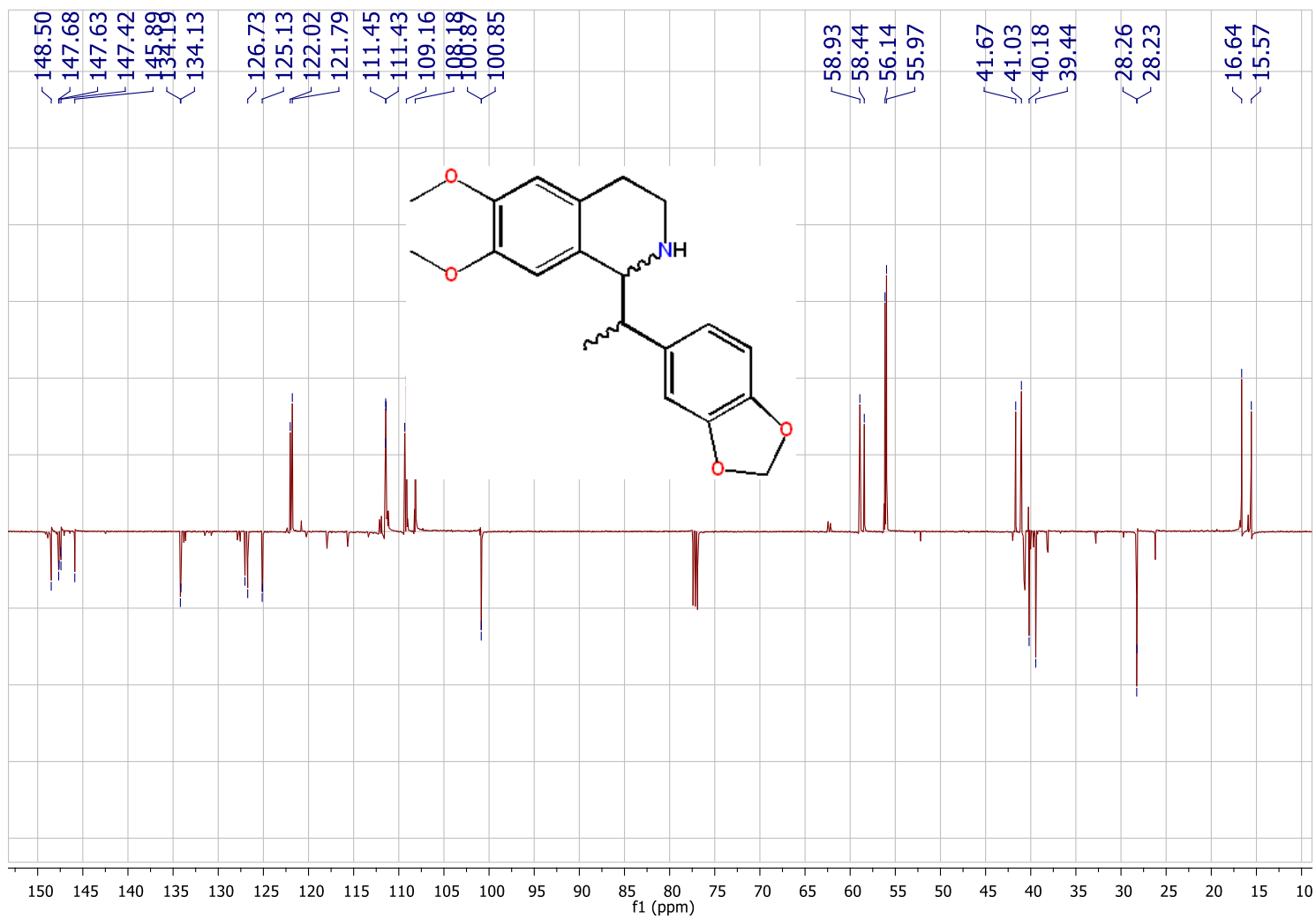
Espectro de ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): (E)-2-(((4-metoxifenil)etil)imino)metil)fenol (**9**)

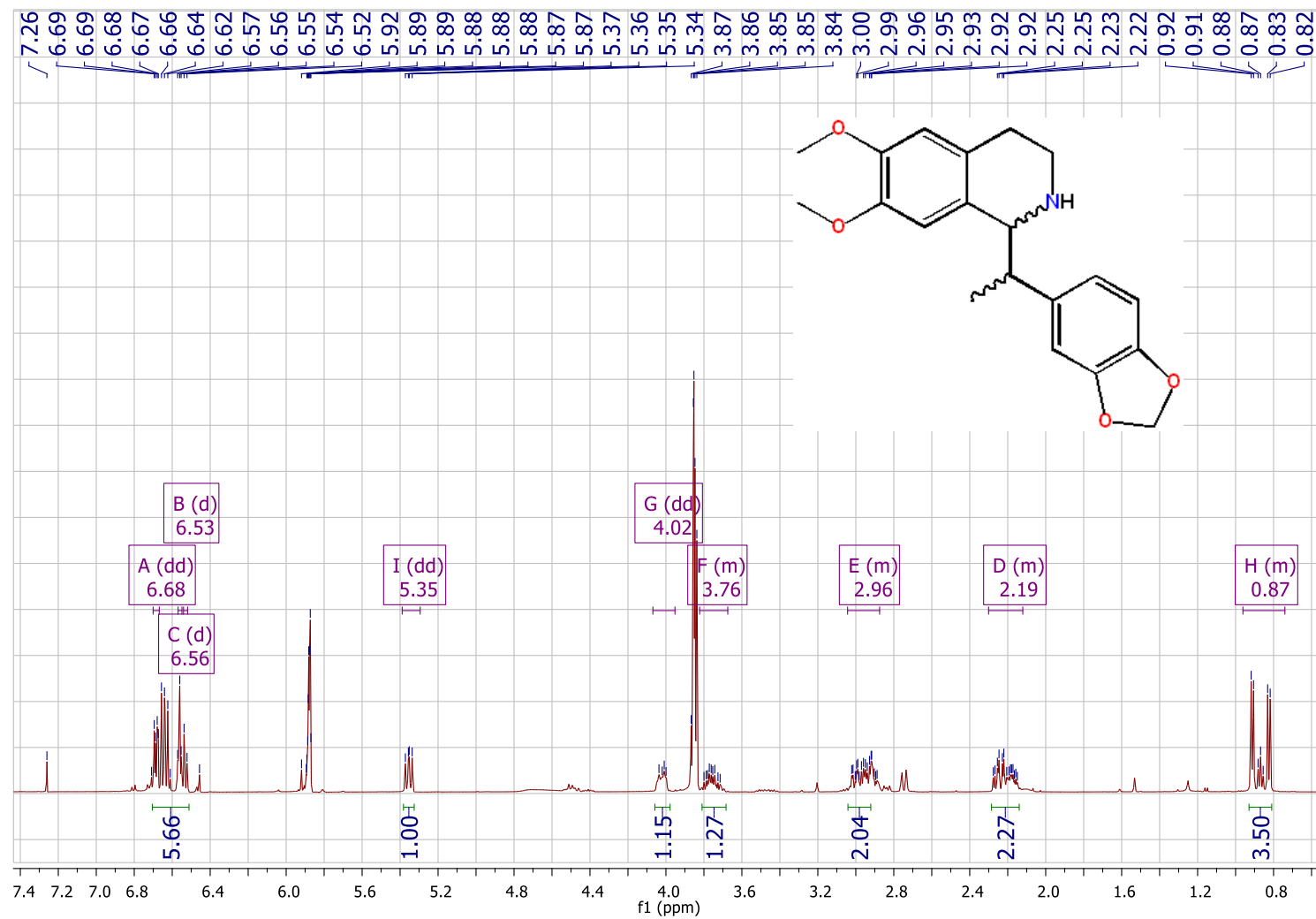
Espectro de ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): (E)-2-(((4-metoxifeniletil)imino)metil)fenol (**9**)

Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**10**)

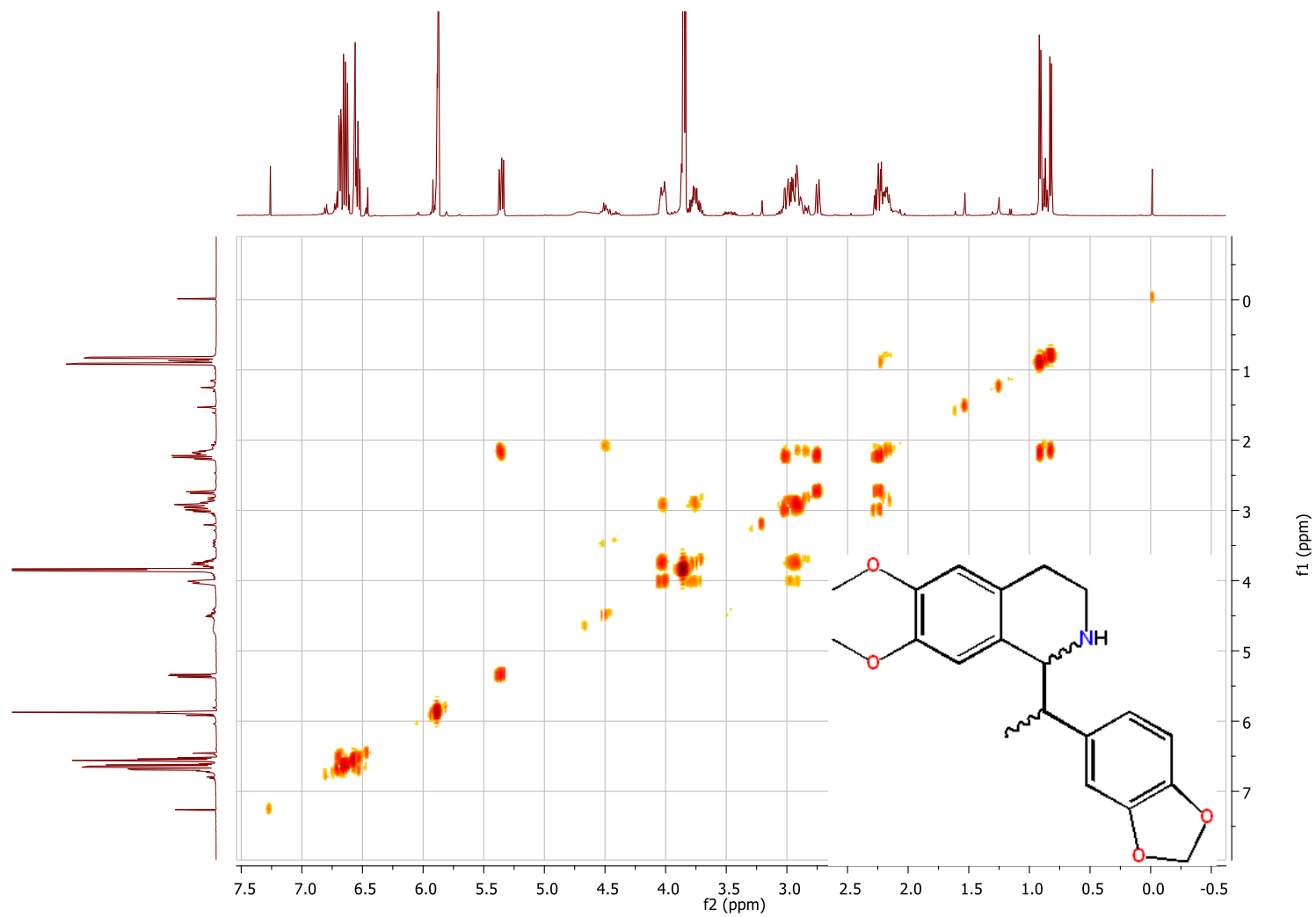
Espectro de ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1-(2-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,-tetrahydro isoquinolina (**10**)

Espectro de RMN de ^{13}C (500 MHz, CDCl_3): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina (13)

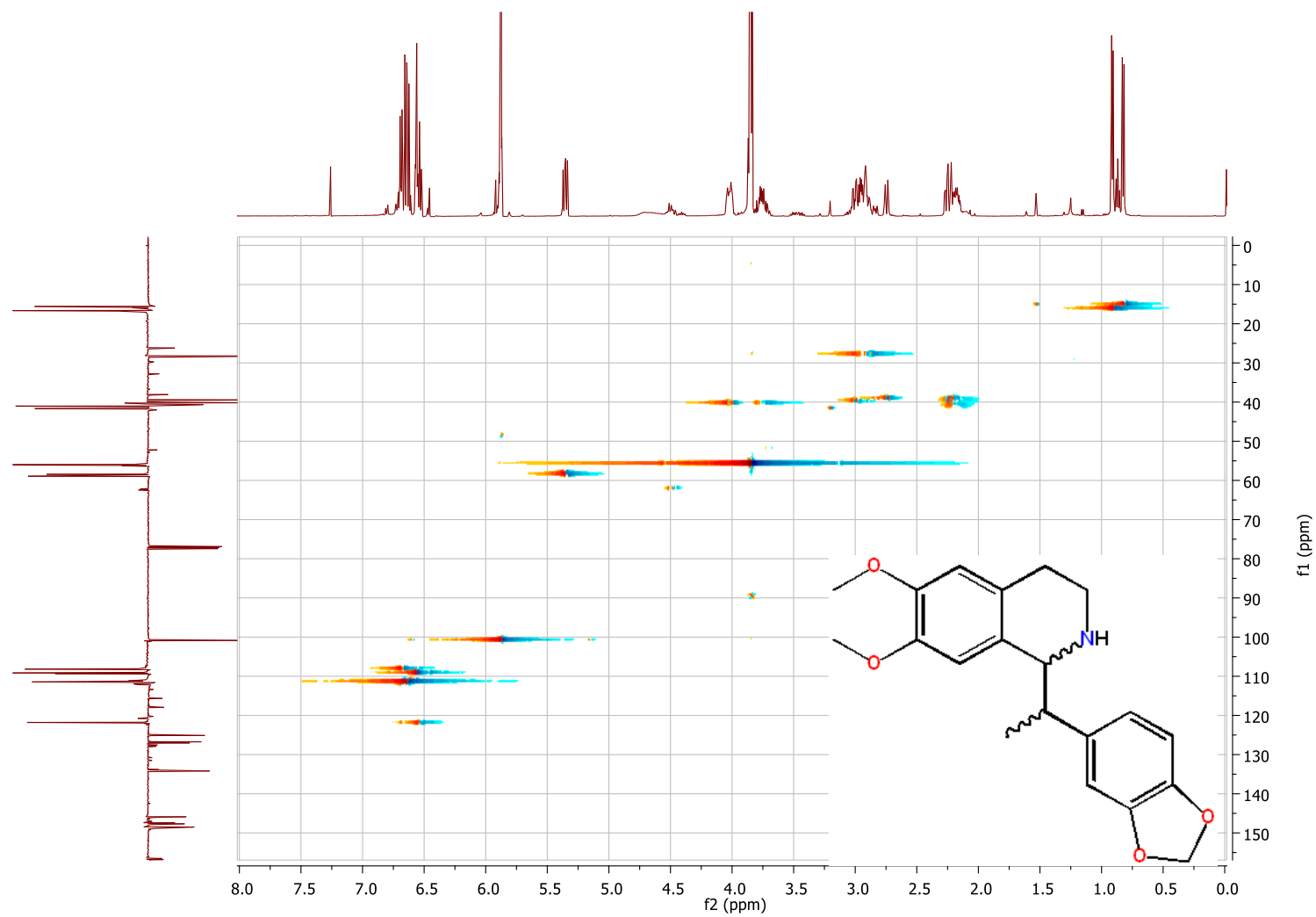


Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina (13)

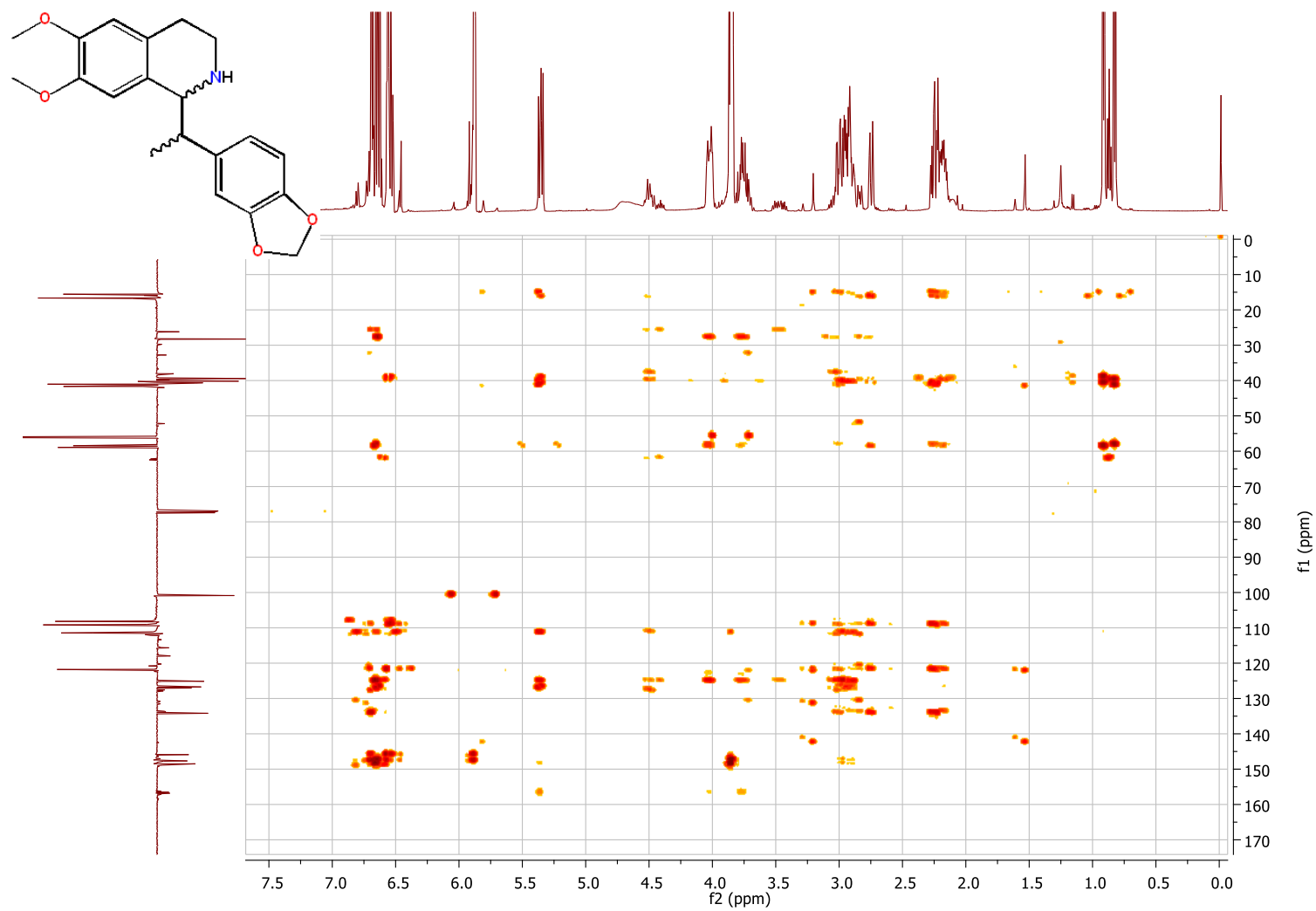
Espectro de **COSY H-H** (500 MHz, CDCl₃): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**13**)



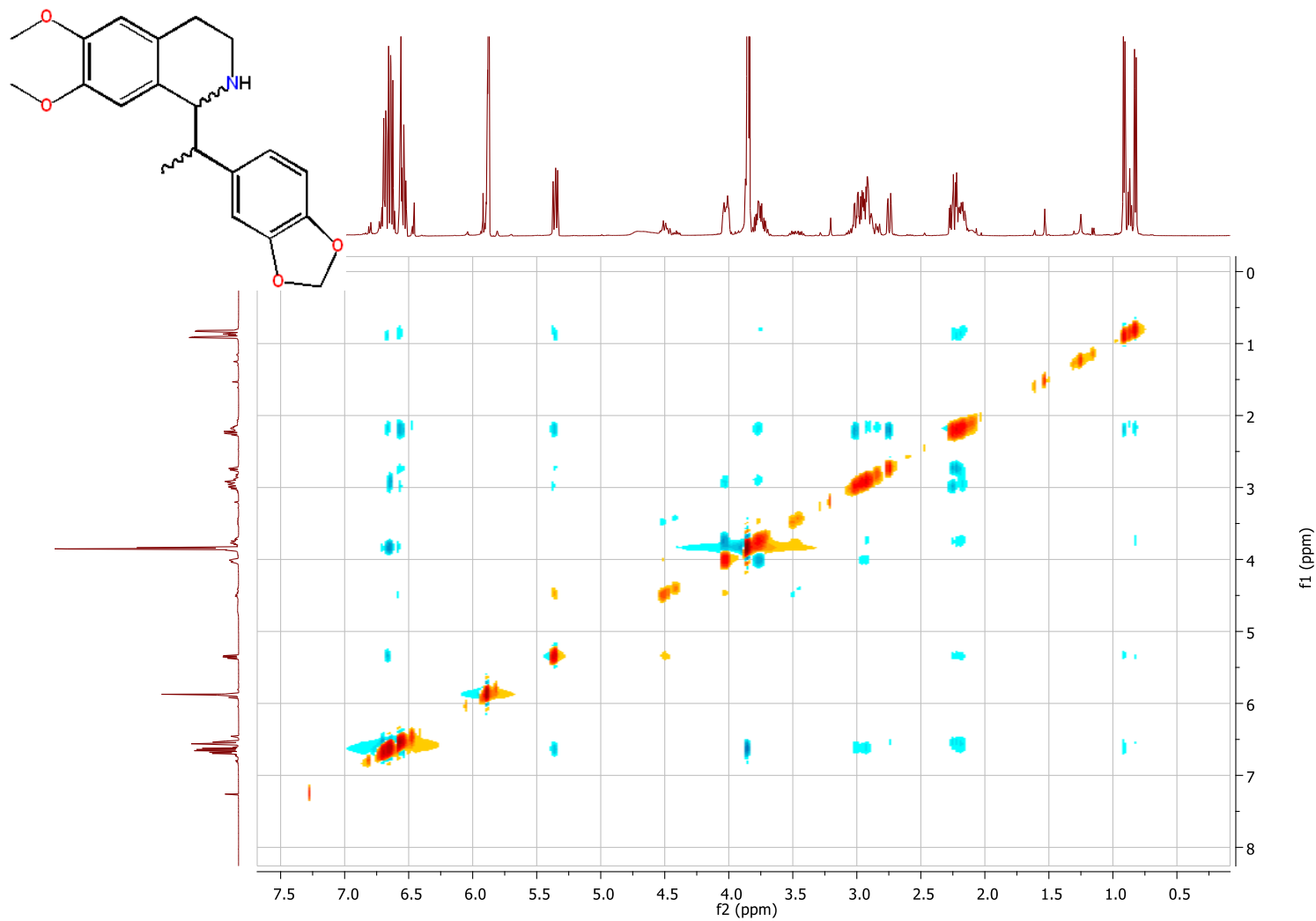
Espectro de **HMBC** (500 MHz, CDCl₃): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxidofenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**13**)



Espectro de **HMQC** (500 MHz, CDCl₃): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**13**)



Espectro de **NOESY** (500 MHz, CDCl_3): 1-(1-etil-3,4-metilenodioxifenil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4,-tetrahidro isoquinolina (**13**)



Referências

1. ZIEGLER, J.; FACCHINI, P. J. Alkaloid Biosynthesis: Metabolism and Trafficking. **Annual Review of Plant Biology**, v. 59, n. 1, p. 735–769, 2008.
2. HAGEL, J. M.; FACCHINI, P. J. Benzylisoquinoline Alkaloid Metabolism: A Century of Discovery and a Brave New World. **Plant and Cell Physiology**, v. 54, n. 5, p. 647-672, 2013.
3. STADLER, R.; ZENK, M. H. A revision of the generally accepted pathway for the biosynthesis of the benzyltetrahydroisoquinoline alkaloid reticuline. **Liebigs Annalen der Chemie**, v. 1990, n. 6, p. 555-562, 1990.
4. LEANDER, K.; LÜNING, B. Studies on orchidaceae alkaloids IX A 1-phenyl-tetrahydroisoquinoline alkaloid from *Cryptostylis fulva* Schltr. **Tetrahedron Letters**, v. 9, n. 11, p. 1393–1394, 1968.
5. AGURELL, S. et al. Studies on Orchidaceae Alkaloids. XXXIX. Isolation of (-)-Cryptostyline I, II, III and two Quaternary Salts from *Cryptostylis erythroglossa* Hayata. Biosynthetic Studies of (-)-Cryptostyline I. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 28b, p. 239–243, 1974.
6. ABD EL-MEGEED HASHEM, F.; AHMED ELSAWI, S. Isoquinoline and quinazoline alkaloids of *Adhatoda vasica*. **Pharmaceutical and Pharmacological Letters**, v. 8, n. 4, p. 167-169, 1998.
7. MANISCALCO, M. et al. Solifenacin succinate for the treatment of symptoms of overactive bladder. **Clinical Therapeutics**, 28, n. 9, 2006. 1247–1272.
8. DE FREITAS, M. R. et al. Modification of Ca²⁺metabolism in the rabbit aorta as a mechanism of spasmolytic action of warifteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid isolated from the leaves of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 48, p. 332-336, 1996.

9. VIEIRA, G. C. et al. Inhaled *Cissampelos sympodialis* down-regulates airway allergic reaction by reducing CD3⁺ T cells. **Phytotherapy Research**, v. 27, n. 6, p. 916-925, 2012.
10. LIMA, T. F. A. et al. Warifteine, an Alkaloid Purified from *Cissampelos sympodialis*, Inhibits Neutrophil Migration *In Vitro* and *In Vivo*. **Journal of Immunology Research**, 2014.
11. ZHURAKULOV, S. N.; VINOGRADOVA, V. I.; LEVKOVICH, M. G. Synthesis of 1-aryltetrahydroisoquinoline alkaloids and their analogs. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 49, n. 1, p. 70-74, 2013.
12. RUCHIRAWAT, S.; BHAVAKUL, V.; CHAISUPAKITSIN, M. A One-Pot Synthesis of (±) Cryptostylin I, II, III. **Synthetic Communications**, v. 33, n. 4, p. 621–625., 2003.
13. POLNIASZEK, R. P.; DILLARD, L. W. Diastereoselective addition of organometallic reagents to chiral iminium ions: Synthesis of (S)-(+)-cryptostyline I. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 6, p. 797–800, 1990.
14. VENKOV, A. P.; LUKANOV, L. K.; MOLLOV, N. M. A New Variant of the Internal α -Amidoalkylation Reaction: Synthesis of 1-Aryl-3-oxo-2,3-dihydroisoquinolines and Cryptostyline III. **Synthesis**, v. 06, p. 486–487, 1982.
15. TAKANO, S. et al. Synthesis of racemic cryptostylin I, II, and III by radical cyclization. **Chemistry Letters**, v. 2, p. 315–316, 1990.
16. SINGH, K. et al. Nucleophilic Addition of Lewis Acid Complexed α -Amino Carbanions to Arynes: Synthesis of 1-Aryl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. **Synthesis**, v. 46, n. 13, p. 1739–1750, 2014.
17. SINGH, K. et al. Transition-Metal-Free Arylation of N-Alkyl-tetrahydroisoquinolines under Oxidative Conditions: A Convenient Synthesis of

C1-Arylated Tetrahydroisoquinoline Alkaloids. **Synthesis**, v. 46, n. 19, p. 2644–2650, 2014.

18. PICTET, A.; SPENGLER, T. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin. **Dtsch. Chem. Ges.**, v. 44, p. 2030, 1911.
19. UNGEMACH, F.; COOK, J. M. The Spiroindolenine Intermediate, a Review. **Heterocycles**, v. 9, n. 8, p. 1089-1119, 1978.
20. WHALEY, W. M.; GOVINDACHARI, T. R. The Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds. In: ADAMS, R. . E.; SONS, J. W. A. **Organic Reactions**. New York: [s.n.], v. VI, 1951. p. 151.
21. DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3. ed. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2002.
22. GLENNON, R. A. et al. Binding of β -carbolines and relating agents at serotonin (5-HT₂ and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepines receptors. **Drug and alcohol dependence**, v. 60, n. 2, p. 121-132, 2000.
23. COX, E. D.; COOK, J. M. The Pictet-Spengler Condensation: A New Direction for an Old Reaction. **Chem. Rev.**, v. 95, p. 1797- 1842, 1995.
24. BISCHLER, A.; NAPIERALSKI, B. Zur Kenntniss einer neuen Isochinolin synthese. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 26, p. 1903-1908, BISCHLER, A., & NAPIERALSKI, B. Zur Kenntniss einer neuen 1893.
25. BERGSTROM, F. W. Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline. **Chemical Reviews**, v. 35, p. 77-277, 1944.
26. CARVALHO, P. S. **Aplicação de Reações Aza-Wittig e Bischler-Napieralski na Obtenção de Intermediários Sintéticos de Alcalóides Aza-Homoaporfínicos**. Dissertação apresentada ao curso de Mestrado do Programa

de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual de Campinas. Campinas. 1995.

27. LI, J. J. **Name Reactions**. 3^a. ed. [S.l.]: Springer, 2006.
28. TAKANO, S. et al. ISOQUINOLINE FRAMEWORKS VIA ARYL RADICAL-INITIATED. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 16, p. 2315-2318, 1990.
29. KESSAR, S. V.; SINGH, P. Lewis Acid Complexation of Tertiary Amines and Related Compounds: A Strategy for α -Deprotonation and Stereocontrol. **Chemical reviews**, v. 97, n. 3, p. 721–738, 1997.
30. MANGUEIRA, L. F. et al. A Ação do Cissampelos Sympodialis Eichl: uma Perspectiva para o Tratamento da Asma. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 14, n. 2, p. 77-86, 2011.
31. PAIVA-FERREIRA, L. K. D. **EFEITO IMUNOMODULADOR DO ALCALOIDE SINTÉTICO MHTP NA INFLAMAÇÃO PULMONAR ALÉRGICA EXPERIMENTAL**. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2016.
32. CORDEIRO, M. B. **Aplicação da reação de Pictet-Spengler na síntese de alcaloides fenil tetra hidroisoquinolínicos inéditos**. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2012.
33. PAIVA FERREIRA, L. K. D. **Avaliação da toxicidade aguda pré-clínica e genotoxicidade do alcaloide sintético MHTP [1-(3- metoxi- 4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4,- tetrahidroisoquinolina]**. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2014.
34. CHENG, P. et al. 1-Aryl-tetrahydroisoquinoline analogs as active anti-HIV agents in vitro. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 7, p. 2475-2478.
35. ROYER, J.; BONIN, M.; MICOUIN, L. Chiral heterocycles by iminium ion cyclization. **Chemical reviews**, v. 104, n. 5, p. 2311-2352, 2004.

36. YOUN, S. W. Development of the Pictet-Spengler reaction catalyzed by AuCl₃/AgOTf. **The Journal of organic chemistry**, , v. 71, n. 6, p. 2521-2523, 2006.
37. TRAVASSOS, R. D. A. **Caracterização do mecanismo de ação relaxante do alcaloide isoquinolínico 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquilina (MTHP) em aorta isolada de rato.** Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa. 2015.
38. SAHA, B. et al. Water as an efficient medium for the synthesis of tetrahydro- β -carbolines via Pictet–Spengler reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 8, p. 1379-1389, 2007.
39. SLUPSKA, M. et al. Synthesis of rigid tryptophan mimetics by the diastereoselective Pictet-Spengler reaction of β 3 - homo -tryptophan derivatives with chiral α -amino aldehydes. **Journal of Peptide Science**, v. 21, n. 12, p. 893-904, 2015.
40. BLANK, N.; STRAUB, B. F.; OPATZ, T. 1,3-Benzyl Migration in Iminium Ions: Evidence for a Fast Free-Radical Chain Reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 36, p. 7355-7365, 2011.
41. WU, B. et al. Direct amination of 2-(1-tosylalkyl)phenols with aqueous ammonia: a metal-free synthesis of primary amines. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 9, p. 1135-1137, 2015.