

Dissertação de Mestrado

**DESIGN E SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS
ESTRUTURAIIS DA ACETILCOLINA
CONFORMACIONALMENTE RESTRINGIDOS**

Laboratório de Síntese de Substâncias Orgânicas Bioativas – LASSOB



LASSOB

<http://lassob.igmm.unicamp.br>



1150056513



IQ

T/UNICAMP B275d 1

Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química - UNICAMP

Aluno: *Ricardo de Lima Barreto*

Orientador: *Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia*

Campinas – SP

Julho de 2003



| | | |
|------------|--------------------------|---------------------------------------|
| UNIDADE | EIV | |
| Nº CHAMADA | 1327551 | |
| V | EX | |
| TOMBO BC | 56513 | |
| PROC. | 16-124103 | |
| C | <input type="checkbox"/> | D <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO | R\$ 11,00 | |
| DATA | 07/12/103 | |
| Nº CPD | | |

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
UNICAMP

B275d

Barreto, Ricardo de Lima.

Design e síntese de novos análogos estruturais da acetilcolina conformacionalmente restringidos / Ricardo de Lima Barreto. -- Campinas, SP: [s.n], 2003.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Acetilcolina. 2. Enecarbamatos. 3. Resolução cinético-enzimática. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. III. Título.

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica

Mestrado: Química Orgânica, IQ – UNICAMP (2001 - 03).

Terceiro Grau: Bacharel em Química, IQ – UNICAMP (1997 - 01).

Segundo Grau: Técnico em Química, ETECAP (1993 - 95).

Experiência em Pesquisa

Mestrado: Química Orgânica, IQ – UNICAMP (2001 - 03).

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos. Sob orientação do Prof. Dr. *Carlos Roque Duarte Correia* e como bolsista FAPESP (processo N° 01/07232-7).

Iniciação Científica: Química Orgânica, IQ – UNICAMP (1998 - 01).

- Preparação de Novos Auxiliares Quirais Através de Reações de *Heck* Entre Sais de Diazônio e Enecarbamatos. Sob orientação do Prof. Dr. *Carlos Roque Duarte Correia* e como bolsista FAPESP (processo N° 00/11173-3).
- Identificação e Síntese de 3-alkuil-esteranos. Sob orientação do Prof. Dr. *Francisco de Assis Machado Reis* e como bolsista SAE/CNPq.

Trabalhos Científicos

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos: 10°BMOS, São Pedro - SP, 2003.

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos: Dissertação de Mestrado, IQ – UNICAMP, 2003.

Síntese de Derivados da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos: 25ª RASBQ, Poços de Caldas - MG, 2002.

Congressos

10°BMOS: SBQ, São Pedro - SP, 2003.

Combinatorial Chemistry: ICS – UNIDO & UFSC, São Pedro - SP, 2002.

25ª RASBQ: SBQ, Poços de Caldas - SP, 2002.

22ª RASBQ: SBQ, Poços de Caldas SP, 1999.

Experiência Profissional

Técnico Analista: Controle de qualidade, *Zeneca Agroquímicos*, 1996.

Estagiário: Pesquisa & Desenvolvimento, *Zeneca Agroquímicos*, 1996.

Cursos em Química

Síntese em Fase Sólida: Prof. Dr. Edson L. S. Lima (UFRJ), 22ª RASBQ, 1999.

Cursos Diversos

Propriedade Intelectual: Prof. Dr. *Rubén D. S. Millan* (UFMG), 25ª RASBQ, 2002.

Inglês: *Cultura Inglesa*, nível avançado (1989 - 96).

Distinções

Prêmio Lavosier: Conferido pelo CRQ, melhor aluno da graduação (1998 - 01).

Livros Publicados

www.livrovivo.cjb.net: Coletânea de ensaios filosóficos e literários (ISBN 85-903244-1-9), 2003.

Projetos Pessoais

www.filositesofia.cjb.net: Sociedade virtual para discussões filosóficas.

www.confrariarobustus.cjb.net: Sociedade de amigos apreciadores de charutos.

Campinas, 11 de agosto de 2003.

“Se desenvolvermos uma motivação pura e sincera, se formos motivados por um desejo de ajudar alicerçado na generosidade, na compaixão e no respeito, poderemos realizar qualquer tipo de trabalho em qualquer campo e funcionar com eficácia muito maior, com menos receio ou preocupação, sem ter medo da opinião dos outros, sem temer se acabaremos tendo ou não sucesso na realização do nosso objetivo”.

Dalai Lama

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais,
Henri e Lúcia,
em cujo carinho e dedicação
pude sustentar meu desenvolvimento
desde a mais tenra idade,
não só pela estrutura moral e material,
mas, sobretudo, pela exemplificação cristã,
vivenciada no lar
em todos os dias de minha vida.
É inestimável o seu valor,
assim como também o é meu amor por vocês!

Agradecimentos

Seria muito demeritório não me lembrar das inumeráveis contribuições, sem as quais teria sido impossível concluir este trabalho! Que seria de mim sem o apoio incondicional dos companheiros de trabalho, professores e funcionários?

Por isso, é-me um lenitivo fazer algumas poucas ressalvas, somente àqueles diretamente envolvidos na concepção deste trabalho, porque, se fosse citar todos os colaboradores, não me venceriam as páginas...

- Ao Prof. *Carlos Roque*, que sempre me recebeu prontamente em sua sala, por mais atarefado que estivesse, orientando-me e, sobretudo, motivando-me no decorrer do trabalho.
- Aos amigos de laboratório (*Marcos, Marcelo, Ariel, Antônio, Késia, Ângelo, "UCLA", João, Elias I e II, Ítalo, Edson, Daniela, Umberto, Juliana e Márcio*), companheiros inestimáveis que sempre me apoiaram e aconselharam nas dificuldades inerentes do trabalho.
- Ao técnico do laboratório (*Rinaldo*) e demais funcionários do IQ, que foram sempre muito prestativos.
- Aos Profs. *Ronaldo Pilli* e *Paulo Imamura*, que foram muito solícitos no empréstimo de reagentes.
- Ao Prof. *Francisco Reis*, com quem fiz minha primeira iniciação científica e aprendi a redigir um relatório.

Enfim, a todos, meus mais sinceros agradecimentos!

Resumo

Título: Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos

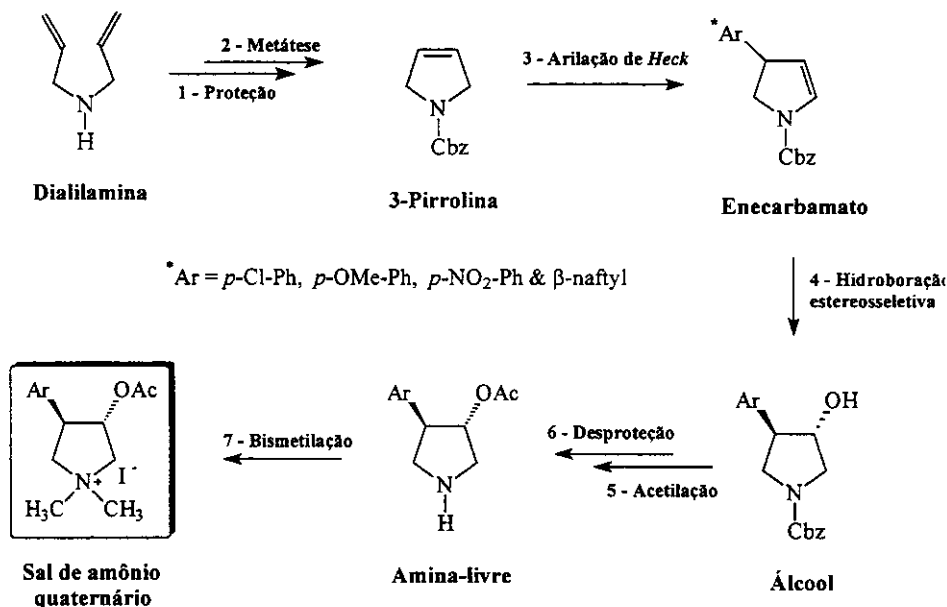
Aluno: Ricardo de Lima Barreto

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Palavras-chave: acetilcolina, enecarbamatos e resolução cinético-enzimática.

A hipótese da deficiência colinérgica associa a doença de *Alzheimer* à perda de acetilcolina (AcC), um importante neurotransmissor que atua no sistema nervoso central. Com o intuito de se controlar o seu nível, um dos tratamentos terapêuticos consiste no uso de inibidores da acetilcolinesterase (AcCE), enzima responsável pela hidrólise da AcC.

Baseado nestas considerações, propusemos o sal de amônio quaternário da (*trans*)-*N,N*-dimetil-3-aceto-4-*aryl*-pirrolidina como um novo análogo estrutural da acetilcolina conformacionalmente restringido e um potencial inibidor da AcCE. A síntese dos novos análogos foi atingida com sucesso tanto pela abordagem racêmica como também quiral, empregando o enecarbamato como intermediário-chave, o qual foi hidroborado ao álcool e resolvido enzimaticamente. Sua acetilação e desproteção, seguida pela bismetilação, levou aos produtos de interesse em rendimentos globais próximos de 15 % para 9 etapas.



Reagentes: 1 - BnOCOCI, Et₃N, CH₂Cl₂ 2 - [Ru], CH₂Cl₂ 3 - Pd(OAc)₂, ArN₂BF₄, CH₃CN/H₂O 4 - (CF₃CO)₂O, 2,6-luti
5 - a) BH₃.S(Me)₂, THF b) H₂O₂, ⁻OH 6 - (CH₃CO)₂O, DMAP, Pir., CH₂Cl₂ 7 - Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH 8 - MeI, CH₂Cl

Apesar dos longos tempos reacionais (30 dias), a resolução cinético-enzimática do álcool foi possível através da hidrólise enzimática do derivado acetilado utilizando a lipase *Pseudomonas Cepacia* Ay, a qual demonstrou boas enantiosseletividades.

Finalmente, para se confirmar a enantiopreferência enzimática prevista pelo modelo de *Kazlauskas*, checkou-se a configuração absoluta dos álcoois resolvidos através do protocolo de *Riguera* e colaboradores, acoplando-se os álcoois com o ácido (S)-metóxfenilacético (MPA) e avaliando-se as diferenças de deslocamentos químicos ($\Delta\delta$) entre os sinais dos espectros de RMN de ^1H dos ésteres diastereoméricos correspondentes.

Abstract

Title: Design & Synthesis of New Acetylcholine Conformationally Restricted Structural Analogues

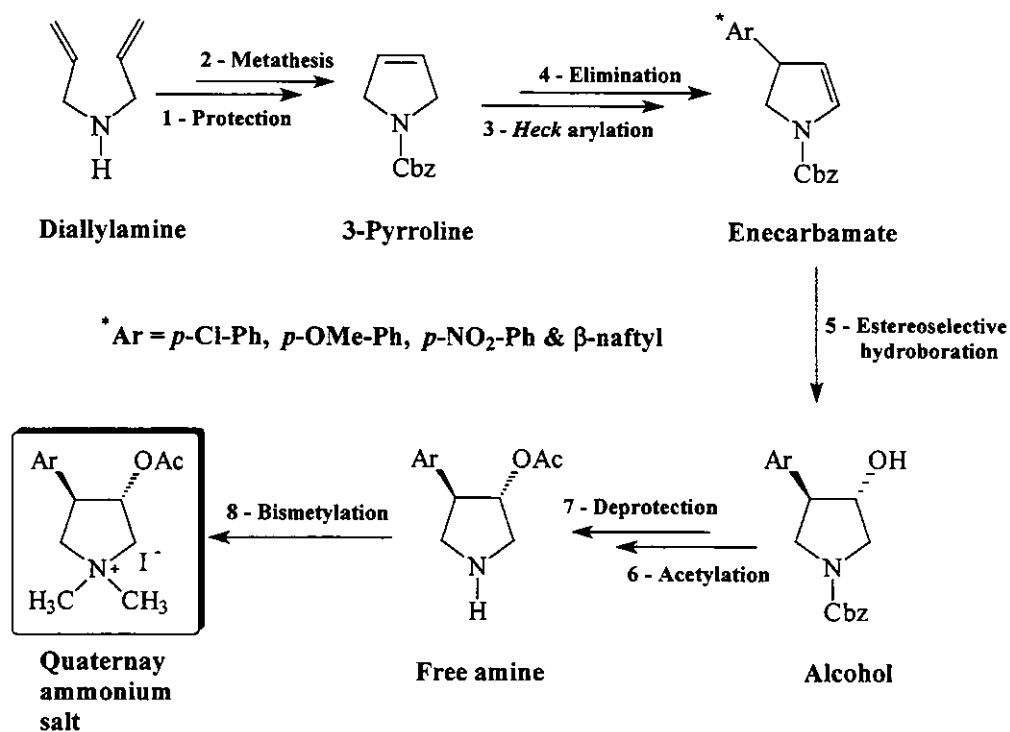
Student: Ricardo de Lima Barreto

Adviser: Prof. PhD. Carlos Roque Duarte Correia

Key-words: acetylcholine, enecarbamates & enzymatic-kinetic resolution.

The cholinergic deficient hypothesis associates *Alzheimer* disease with the loss of acetylcholine (AcCh), an important neurotransmitter that acts in the central nervous system. In order to control its level, one of the current therapeutic treatments consists in the use of acetylcholinesterase (AcChE) inhibitors, an enzyme responsible for the hydrolysis of AcCh.

Based on this considerations, we proposed the quaternary ammonium salt (*trans*)-*N,N*-dimethyl-3-acetyl-4-aryl-pyrrolidine as a new conformationally restricted AcCh analogue and a potential AcChE inhibitor. The synthesis of the new analogues was achieved in both racemic and chiral form, employing the enecarbamate as a key intermediate, which was hydroborated to the alcohol and resolved enzymatically. Its acetylation and deprotection, followed by bismetylation, led to the desired products in approximately 15 % overall yield after 9 steps.



Reagents: 1 - BnOCOCl , Et_3N , CH_2Cl_2 2 - $[\text{Ru}]$, CH_2Cl_2 3 - $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ArN_2BF_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 4 - $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 2,6-lut
5 - a) $\text{BH}_3\cdot\text{S}(\text{Me})_2$, THF b) H_2O_2 , $^*\text{OH}$ 6 - $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, DMAP, Pir., CH_2Cl_2 7 - $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 , MeOH 8 - MeI, CH

Despite the long reaction times (30 days), the kinetic resolution of the alcohol was possible by enzymatic hydrolysis of the acetate derivative, using lipase *Pseudomonas Cepacia* Ay, with good enantioselectivities.

Finally, in order to confirm the foreseen enzymatic enantiopreference by *kazlauskas* model, we checked the absolute configuration of the resolved alcohols by *Riguera's* protocol, coupling the alcohols with (S)-methoxyphenylacetic acid (MPA) and evaluating the differences in chemical shifts ($\Delta\delta$) between the signals of the ^1H RMN spectrums from the corresponding diastereisomeric esters.

Índice

| | |
|--|-----------|
| I – Introdução..... | 01 |
| 1.1 – Farmacologia: Aspectos Fundamentais..... | 01 |
| 1.1.1 – Afinidade de Ligação..... | 02 |
| 1.1.2 – <i>Design</i> Molecular..... | 03 |
| 1.1.3 – Neuroquímica..... | 04 |
| 1.1.4 – A Doença de <i>Alzheimer</i> | 05 |
| 1.1.5 – Acetilcolinesterase..... | 06 |
| 1.1.6 – Novos Inibidores da AcCE para o Tratamento da DA..... | 08 |
| | |
| 1.2 – Estratégia Sintética..... | 09 |
| 1.2.1 – Metátese de Olefinas..... | 09 |
| 1.2.2 – Arilação de <i>Heck</i> | 10 |
| 1.2.3 – Reações de Hidroboração..... | 13 |
| 1.2.4 – Resolução Cinético-Enzimática..... | 14 |
| 1.2.5 – Determinação da Configuração Absoluta por RMN..... | 17 |
| | |
| II – Objetivos..... | 19 |
| | |
| III – Resultados & Discussão..... | 20 |
| 3.1 – Síntese dos Enecarbamatos 4a-d | 20 |
| 3.2 – Hidroboração/Oxidação dos Enecarbamatos 4a-d | 21 |
| 3.3 – Acetilação dos Álcoois (±)-(<i>trans</i>)- 5a-d | 25 |
| 3.4 – Remoção dos Grupos de Proteção Carbobenziloxi..... | 26 |

| | |
|--|------------|
| 3.5 – Bismetilação das Aminas-Livres (\pm)-(trans)- <u>7a-d</u> | 28 |
| 3.6 – Resolução Cinético-Enzimática dos Álcoois (\pm)-(trans)- <u>5a-d</u> | 30 |
| 3.6.1 – Hidrólise Enzimática dos Acetatos (\pm)-(trans)- <u>6a-d</u> | 30 |
| 3.6.2 – Transesterificação Enzimática dos Álcoois (\pm)-(trans)- <u>5a-d</u> | 33 |
| 3.7 – Determinação da Configuração Absoluta dos Álcoois Resolvidos..... | 35 |
| IV – Conclusão & Perspectivas..... | 40 |
| V – Experimental..... | 41 |
| 5.1 – Material & Métodos..... | 41 |
| 5.1.1 – Reagentes & Solventes..... | 41 |
| 5.1.2 – Metodologia Analítica..... | 42 |
| 5.2 – Protocolos Experimentais..... | 43 |
| VI – Caracterização dos Compostos..... | 50 |
| 6.1 – Dados Espectrais..... | 50 |
| 6.2 - Espectros..... | 62 |
| VII – Referências Bibliográficas..... | 147 |

Índice de Esquemas, Figuras & Tabelas

| | |
|--|-----------|
| Esquemas | 01 |
| Esquema 1 – Desenvolvimento de um novo fármaco..... | 01 |
| Esquema 2 - <i>Design</i> molecular de novos ligantes..... | 03 |
| Esquema 3 – Hidrólise da AcC catalisada pela AcCE..... | 05 |
| Esquema 4 – Tríade catalítica..... | 07 |
| Esquema 5 – Retrossíntese para obtenção da molécula-alvo 8 | 09 |
| Esquema 6 – Mecanismo dissociativo da metátese de olefinas..... | 10 |
| Esquema 7 – Exemplo de reação de metátese de fechamento de anel..... | 10 |
| Esquema 8 – Mecanismo simplificado da reação de <i>Heck</i> | 11 |
| Esquema 9 – Exemplo de arilação de <i>Heck</i> convencional..... | 12 |
| Esquema 10 – Exemplo de arilação de <i>Heck</i> com sais de diazônio..... | 12 |
| Esquema 11 – Protocolo para obtenção de enecarbamatos endocíclicos arilados..... | 12 |
| Esquema 12 – Exemplos de reações de hidroboração estereosseletivas..... | 13 |
| Esquema 13 – Exemplos de reações de hidroboração estereosseletivas de enecarbamatos..... | 14 |
| Esquema 14 – Mecanismo genérico de ação das lípases..... | 15 |
| Esquema 15 – Exemplo de resolução cinética através da hidrólise enzimática..... | 16 |
| Esquema 16 – Exemplo de resolução cinética via transesterificação enzimática..... | 16 |
| Esquema 17 – Modelos conformacionais dos ésteres de MPA..... | 18 |
| Esquema 18 – Rota sintética..... | 19 |
| Esquema 19 - Síntese dos enecarbamatos 4a-d | 20 |
| Esquema 20 – Rotâmeros conformacionais dos enecarbamatos 4a-d | 21 |
| Esquema 21 – Hidroboração/oxidação dos enecarbamatos 4a-d | 22 |
| Esquema 22 - Mecanismo da Reação de Hidroboração..... | 22 |
| Esquema 23 – Acetilação dos álcoois (±)-(trans)- 5a-d | 25 |
| Esquema 24 – Mecanismo da Reação de Hidrogenólise Catalítica..... | 26 |
| Esquema 25 – Desproteção dos acetatos (±)-(trans)- 6a-d | 26 |
| Esquema 26 – Bismetilação das aminas-livres (±)-(trans)- 7a-d | 28 |
| Esquema 27 – Teste para bismetilação das aminas-livres (±)-(trans)- 7a-d | 28 |
| Esquema 28 – Teste para bismetilação das aminas-livres (±)-(trans)- 7a-d | 29 |
| Esquema 29 – Resolução cinético-enzimática dos álcoois (±)-(trans)- 5a-d | 30 |
| Esquema 30 – Obtenção das moléculas-alvo 8a e 8b quirais..... | 32 |
| Esquema 31 – Enantioenriquecimento do acetato (+ ou -)-(trans)- 6a | 33 |
| Esquema 32 - Transesterificação enzimática dos álcoois (±)-(trans)- 5a e 5d | 33 |

| | |
|--|----|
| Esquema 33 – Protocolo para Obtenção do álcool (\pm)- <u>12</u> | 34 |
| Esquema 34 - Transesterificação enzimática do álcool (\pm)- <u>12</u> | 34 |
| Esquema 35 – Derivatização dos álcoois resolvidos (+)-(<i>trans</i>)- <u>5b</u> e (-)-(<i>trans</i>)- <u>5b</u> | 36 |
| Esquema 36 – Desproteção dos derivados diastereoméricos (<i>RS</i>)- <u>14</u> e (<i>SS</i>)- <u>15</u> | 37 |
| Esquema 37 – Modelos conformacionais dos ésteres derivados ésteres (<i>RS</i>)- <u>16</u> e (<i>SS</i>)- <u>17</u> | 39 |

Figuras.....03

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Exemplos de drogas desenvolvidas a partir do <i>design</i> molecular..... | 03 |
| Figura 2 – Neurotransmissão..... | 04 |
| Figura 3 – Exemplos de inibidores da AcCE..... | 05 |
| Figura 4 - Sinapse neuromuscular..... | 06 |
| Figura 5 – AcCE complexada com tacrina..... | 06 |
| Figura 6 – a) Subsítio “esteárico” b) Subsítio “aniônico”..... | 07 |
| Figura 7 – Molécula-alvo..... | 08 |
| Figura 8 – Estrutura tridimensional da lípase <i>pseudomonas cepacia</i> gerada por raios-x..... | 14 |
| Figura 9 – Modelo empírico de <i>Kazlauskas</i> | 17 |
| Figura 10 – Exemplos de reagentes auxiliares quirais..... | 17 |
| Figura 11 - Ampliação dos espectros de RMN de ^1H dos álcoois (\pm)-(<i>trans</i>)- <u>5a-d</u> | 23 |
| Figura 12 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H g-Cosy do composto (\pm)-(<i>trans</i>)- <u>5c</u> | 24 |
| Figura 13 – Cromatogramas dos álcoois (\pm)-(<i>trans</i>)- <u>5a-d</u> | 25 |
| Figura 14 – Cromatogramas dos acetatos (\pm)-(<i>trans</i>)- <u>6a-d</u> | 26 |
| Figura 15 – Ampliação dos espectros de RMN de ^1H das amins-livres (\pm)-(<i>trans</i>)- <u>7a-d</u> | 27 |
| Figura 16 – Expansão dos espectros de RMN de ^1H na região das metilas..... | 29 |
| Figura 17 – Cromatogramas dos álcoois e acetatos quirais (+ ou -)-(<i>trans</i>)- <u>5a-d</u> e (+ ou -)-(<i>trans</i>)- <u>6a-d</u> | 32 |
| Figura 18 – Configuração absoluta do acetato (-)- <u>13</u> | 35 |
| Figura 19 – Cromatogramas da mistura racêmica (\pm)- <u>13</u> , do acetato (-)-(<i>3R</i>)- <u>13</u> e dos álcoois remanescentes acetilados (+)-(<i>3S</i>)- <u>13</u> | 35 |
| Figura 20 – Estimativa da configuração absoluta dos Álcoois resolvidos..... | 36 |
| Figura 21 – Ampliação dos espectros de RMN de ^1H dos ésteres (<i>RS</i>)- <u>16</u> e (<i>SS</i>)- <u>17</u> | 37 |
| Figura 22 - Ampliação do espectro bidimensional de RMN de ^1H g-Cosy do éster (<i>RS</i>)- <u>16</u> | 38 |

Tabelas.....08

Tabela 1 - Distâncias médias em Å e ângulos em graus calculados para o complexo AcC-AcCE..08
Tabela 2 – Resultados dos testes preliminares de hidrólise enzimática.....31
Tabela 3 – Resultados da hidrólise enzimática dos acetatos (\pm)-(trans)-6a-d.....31
Tabela 4 – Resultados da transesterificação enzimática do álcool (\pm)-12.....34
Tabela 5 – Tratamentos dos solventes e reagentes.....41
Tabela 6 – Técnicas analíticas e equipamentos.....42

Símbolos & Abreviaturas

AcC – Acetilcolina

AcCE – Acetilcolinesterase

Cbz - Carbobenziloxi

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CG – Cromatografia Gasosa

C – Extensão de Conversão

δ – Deslocamento químico

DCC - Diciclohexilcarbodiimida

DA – Doença de *Alzheimer*

EM – Espectrometria de Massas

ee – excesso enantiomérico

E – Razão Enantiomérica

HPLC – *High Performance Liquid Chromatograph*

IV – Infra-Vermelho

J – Constante de acoplamento

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RCM – *Ring Closing Metathesis*

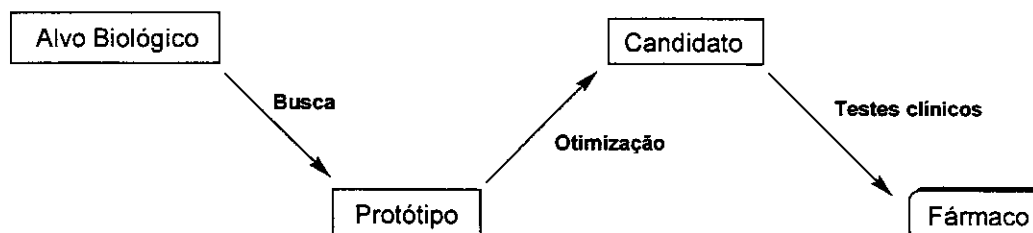
R_t – Tempo de Retenção

TFAA – Anidrido trifluoracético

1 - Introdução

O desenvolvimento de um novo fármaco conjuga esforços de diversas áreas, tais como: medicina, farmacologia, química medicinal, estatística, computação, etc, podendo levar até quinze anos de pesquisas e consumir por volta de meio bilhão de dólares.²

Todo processo se inicia pela busca de um novo protótipo, que é uma pequena molécula (ligante) com afinidade por um determinado alvo biológico (receptor ou enzima). Em seguida, passa-se para uma fase de otimização, em que se procura um aumento da afinidade e seletividade do ligante pelo receptor, avaliando-se também suas propriedades farmacocinéticas. Estas propriedades envolvem a absorção do fármaco, sua distribuição e metabolismo no corpo¹, além de sua excreção e toxicidade. Por fim, a validação efetiva do candidato a fármaco se dá por meio de uma série de testes clínicos em seres humanos (esquema 1).²



Esquema 1 – Desenvolvimento de um novo fármaco.

Nesse sentido, especificamente nas fases de busca por um novo protótipo e otimização, a química orgânica sintética medicinal tem um importante papel, sendo responsável pelo *design* molecular e preparação de novas substâncias bioativas, o que exige um constante intercâmbio informativo com a farmacologia.

1.1 – Farmacologia: Aspectos Fundamentais³

Pode-se definir um fármaco como sendo uma substância química usada na prevenção ou cura de doenças em homens, animais e plantas. Quando se descobre um novo composto com propriedades farmacológicas, estamos diante de um protótipo, no entanto, novos análogos estruturais deste composto devem ser preparados com o intuito de se avaliar a relação estrutura-atividade.

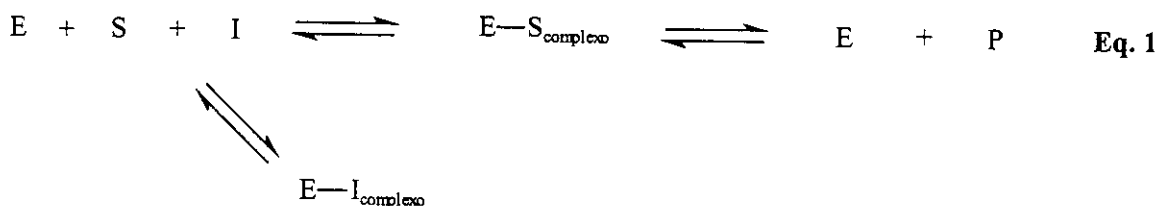
Uma das abordagens terapêuticas muito utilizadas é o uso de substâncias capazes de inibir determinados processos enzimáticos. A ação catalítica das enzimas depende da ligação do substrato a uma parte específica da enzima, conhecida como sítio ativo. Quando estes inibidores se assemelham estruturalmente ao substrato natural são denominados antimetabólitos.

¹ Barreiro, E.J.; Silva, J.F.M.; Fraga, C.A.M. *Química Nova*, 1996, 19, 641 – 650.

² Klebe, G.; Gohke, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2644 – 2676.

³ Thomas, G. *Medicinal Chemistry: An Introduction*, 2000, 1st ed. John Wiley & Sons, 1 – 539.

Existem alguns tipos de inibição enzimática, sendo especialmente atraente, do ponto de vista farmacológico, a inibição competitiva reversível. Neste caso, o inibidor compete pelo sítio ativo da enzima, resultando em uma redução global da taxa de conversão do substrato em produto (equação 1).



1.1.1 – Afinidade de Ligação ²

A interação de um ligante com um certo receptor biológico ¹, que engloba praticamente todos os sistemas biológicos, é um típico processo de “reconhecimento” molecular. Este conceito foi abordado pela primeira vez, há quase 100 anos, por *Emil Fisher*, que escreveu:

“Aquele enzima e o glicosídeo devem se ligar como uma chave e fechadura, de modo que se inicie uma ação química entre eles”.

Traduzindo para atualidade: a “geometria” e “complementaridade” química dos ligantes e receptores biológicos influenciam as rotas metabólicas e, portanto, desencadeiam um determinado efeito fisiológico. Desta forma, muitas doenças são ocasionadas por uma falha na regulação das proteínas receptoras.

Os receptores biológicos utilizam-se de interações intermoleculares do tipo eletrostáticas, ligações de hidrogênio e forças de *Van der Waals* para ligação seletiva dos ligantes. Sendo assim, o tamanho e a forma do substrato podem ser delineados de modo a desempenhar um melhor “reconhecimento” molecular ⁴.

Estes processos são extremamente complicados, porque tanto os ligantes como as proteínas são moléculas flexíveis e o balanço energético entre o estado “ligado” e “não-ligado” deve ser considerado em solução aquosa, o que dificulta bastante os cálculos teóricos.

Atualmente, existem duas abordagens complementares para se buscar novos ligantes:

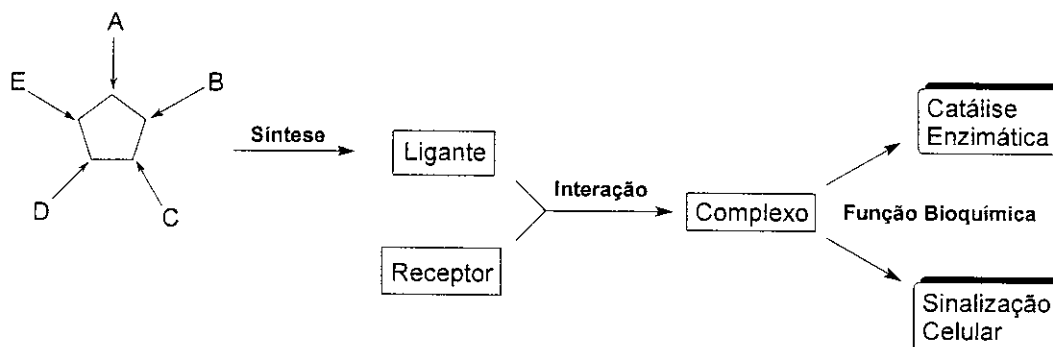
1. “Screening” experimental, que envolve testes *in vitro* e *in vivo* de um enorme número de compostos, selecionados a partir de bancos de dados de estruturas bioativas.
2. “Design” molecular, que está baseado na racionalização das informações concernentes à estrutura do alvo biológico e dos ligantes já caracterizados.

¹ Os termos ligante e receptor se referem, aqui, tanto a sistemas de receptores biológicos como também enzimáticos.

⁴ Lehn, J.M. *Pure & Appl. Chem.* 1978, 50, 871-892.

1.1.2 – Design Molecular ²

O *design* molecular de novos ligantes envolve um planejamento meticuloso da relação estrutura-atividade, visando-se maximizar as interações ligante-receptor. Logo, aspectos tais como: “topologia” molecular, estereoespecificidade e natureza eletrônica funcional ⁴, são parâmetros sintéticos determinantes para formação do complexo, que irá desempenhar uma função bioquímica específica (esquema 2).



Esquema 2 - *Design* molecular de novos ligantes.

Existem diversas estratégias para o *design* molecular de novos fármacos, sendo a principal baseada no mecanismo de ação farmacológica, ou seja, o prévio conhecimento do processo fisiopatológico e a conseqüente eleição do alvo terapêutico mais adequado. ⁵

Seguindo-se esta linha, uma das formas mais diretas para proposição de novas substâncias bioativas é através de analogias estruturais com o substrato natural ou com um protótipo já existente. Com o intuito de se “mimetizar” estas estruturas, mantendo-se os grupos farmacofóricos responsáveis pela atividade, faz-se modificações estruturais através do conceito de bioisosterismo ⁶.

Apesar de ser relativamente recente, esta abordagem tem gerado resultados impressionantes como, por exemplo, o inibidor da enzima conversora de angiotensina *Captopril* e o inibidor da HIV-protease *Saquinavir* (figura 1). ²

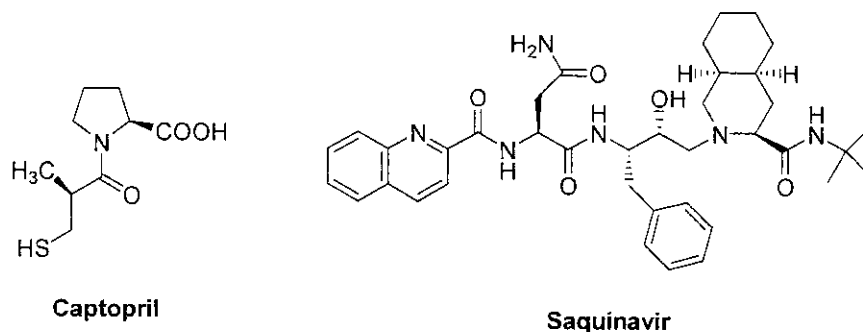


Figura 1 – Exemplos de drogas desenvolvidas a partir do *design* molecular.

⁵ Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M.; Rodrigues, C.R.; Miranda, A.L.P. *Rev. Bras. Ciências Farm.* **2001**, 37, 269 – 291.

⁶ a) Barreiro, E.J. *Rev. Bras. Farm.* **1991**, 72, 34 – 38.

b) LaVoie, E.J.; Patani, G.A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147 – 3176.

O sucesso desta estratégia não está restrito ao prévio conhecimento da estrutura tridimensional do alvo biológico, podendo ser explorados, alternativamente, os métodos quantitativos de avaliação das relações estrutura-atividade (QSAR), que possibilitam a predição de modelos farmacofóricos bem acertados⁷.

Entretanto, nos últimos anos, tem havido um crescimento vertiginoso do número de estruturas protéicas elucidadas por cristalografia de raios-X, o que possibilita o *design* racional de estruturas que preencham os requerimentos estruturais necessários para uma alta afinidade pelo sítio ativo do alvo biológico.²

1.1.3 – Neuroquímica⁸

O sistema nervoso central consiste em bilhões de neurônios interligados, os quais são responsáveis pela transmissão dos impulsos nervosos através da liberação de quantidades diminutas de mediadores químicos, denominados neurotransmissores, que cruzam a fenda sináptica e se ligam a receptores situados na membrana pós-sináptica (figura 2).

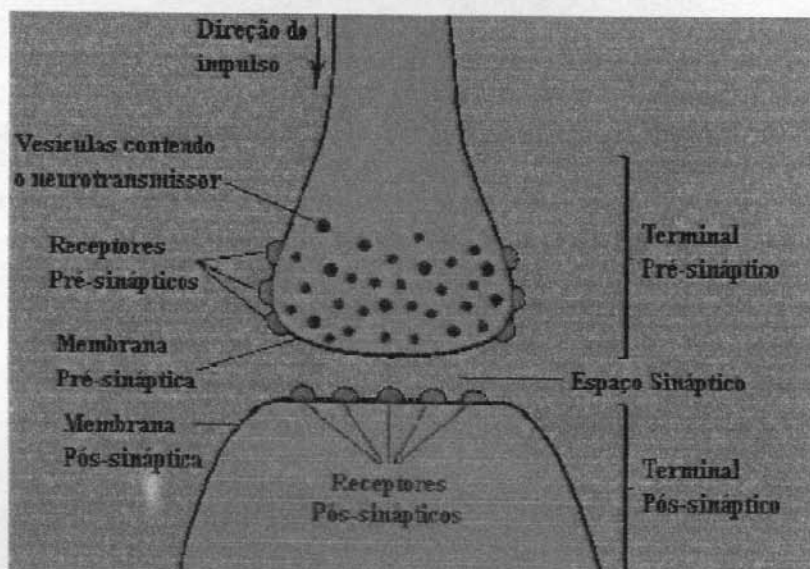


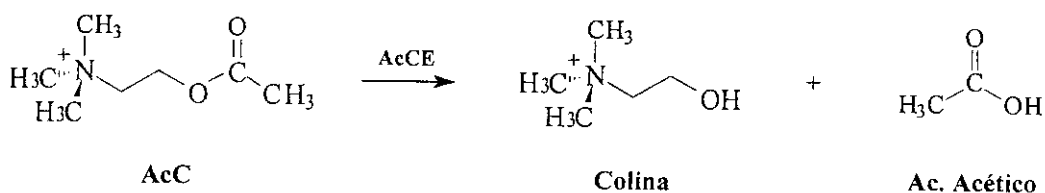
Figura 2 – Neurotransmissão.

Muitos agentes terapêuticos são desenvolvidos com o intuito de atuar sobre o sistema nervoso central ou periférico, imitando ou bloqueando, direta ou indiretamente, os neurotransmissores: acetilcolina (AcC), norepinefrina, noradrenalina e dopamina.

Um dos mecanismos pelos quais estes agentes podem atuar é alterando a forma com que os neurotransmissores são removidos da região de atividade. Existem, por exemplo, agentes que afetam a enzima acetilcolinesterase (AcCE), que catalisa a hidrólise da AcC (esquema 3).

⁷ Flower, D.R.; Marriott, D.P.; Dougall, I.G.; Meghani, P.; Liu, Y.-J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3210 – 3216.

⁸ Gringauz, A. *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*, **1997**, 1st ed., Wiley - VCH, 331 - 382.



Esquema 3 – Hidrólise da AcC catalisada pela AcCE.

1.1.4 – A Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA), descrita pela primeira vez por *Alois Alzheimer* em 1907, é uma desordem neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada por uma profunda disfunção mnemônica. Seus sintomas estão associados a alterações ocorridas em certas regiões do cérebro envolvidas nos processos cognitivos.⁹

A hipótese da deficiência colinérgica¹⁰ associa a DA à perda de AcC, neurotransmissor responsável pela sinapse neuromuscular, que transmite o sinal do nervo para o músculo. Para se controlar o seu nível, um dos tipos de tratamento terapêutico consiste na utilização de inibidores da AcCE¹¹.

Nos últimos anos foram descobertos diversos desses agentes, no entanto, apenas alguns deles foram liberados para comercialização pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (figura 3a). Vários análogos estruturais destes compostos já foram obtidos (figura 3b)¹², entretanto, urgem esforços na busca de novos inibidores mais potentes e seletivos.

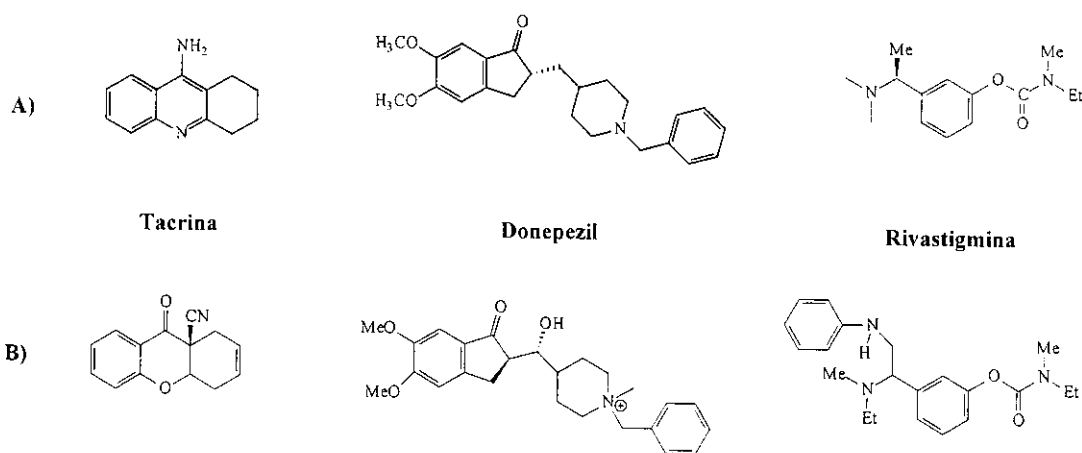


Figura 3 – Exemplos de inibidores da AcCE.

⁹ Barreiro, E.J.; Barreiro, G.; Guimarães, C.R.W.; Alencastro, R.B. *Teochem.* **2000**, 532, 11 – 22.

¹⁰ Bartus, R.T.; Dean, R.L.; Beer, B.; Lippa, A.S. *Science*, **1982**, 217, 408 – 417.

¹¹ Morris, J.C.; Grutzendler, J. *Drugs*, **2001**, 61, 41 – 52.

¹² a) Degen, S.J.; Mueller, K.L.; Shen, H.C.; Mulder, J.A.; Golding, G.M.; Wei, L.; Zifcsak, C.A.; Eckwall, A.N.; Hsung, R.P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 973 - 978.

b) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filippini, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, 9, 2921 - 2928.

c) Clark, J.K.; Cowley, P.; Muir, A.W.; Palin, R.; Pow, E.; Prosser, A.B.; Taylor, R.; Zhang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2565 – 2568.

d) Kogen, H.; Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3359 – 3362.

1.1.5 – Acetilcolinesterase ¹³

A acetilcolinesterase (AcCE, EC 3.1.1.7)¹ é uma enzima do tipo serino-hidrolase altamente eficiente ($K_m = 9,0 \times 10^{-5}$ e $k_{cat} = 1,4 \times 10^4 \text{ seg}^{-1}$), que atua no sistema nervoso central e periférico, sendo responsável pela hidrólise da AcCh após a transmissão do sinal nervoso na sinapse neuromuscular (figura 4).

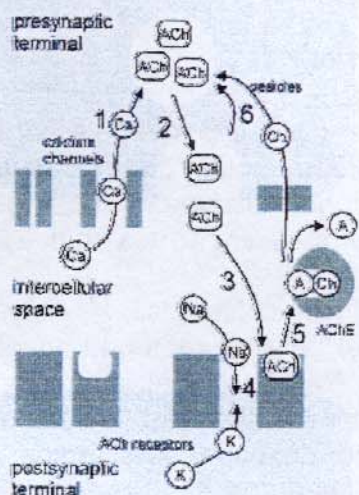


Figura 4^{*} - Sinapse neuromuscular. ¹⁴

* (1) Despolarização da célula abre o canal de íons e Ca^{2+} entra. (2) Ca^{2+} estimula as vesículas a liberarem acetilcolina (ACh) na sinapse. (3) ACh difunde e se liga aos receptores de ACh, abrindo seus canais de íons. (4) Na^+ e K^+ difundem pelo canal, despolarizando o terminal pós-sináptico. (5) ACh difunde, reagindo com a acetilcolinesterase (AChE), sendo hidrolisada a colina (Ch) e acetato (A). (6) Ch é reaproveitada para nova síntese de ACh e armazenada nas vesículas.

Esta enzima consiste em uma macromolécula de 320 kD com dois tipos de cadeia polipeptídica ($\alpha_2\beta_2$).⁸ Sua estrutura tridimensional foi gerada através de cristalografia de raios-x por Sussman e colaboradores em 1991 (figura 5).¹⁵

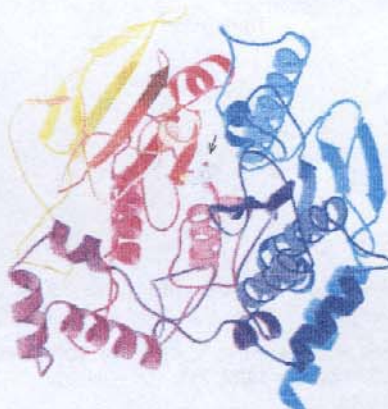


Figura 5 – AcCE complexada com tacrina. ¹⁶

¹³ Quinn, D.M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 955 – 979.

¹ Índice de catalogação enzimática.

¹⁴ Shen, T.; Tai, K.; Henchman, R.H.; Mccammon, J.A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 332 - 340.

¹⁵ Sussman, J.L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefener, C.; Goldman, A.; Silman, I. *Science*, **1991**, *253*, 872 - 879.

¹⁶ Site: www.rcsb.org/pdb (banco de dados de estruturas protéicas).

O sítio ativo da AcCE, localizado na base de um longo canal de 20 Å¹⁵, consiste em dois subsítios: um “esteárico”, contendo a maquinaria catalítica (figura 6a), e outro “aniônico” (figura 6b), responsável pela ligação com o grupo “cauda” trimetilamônio da AcC.¹³

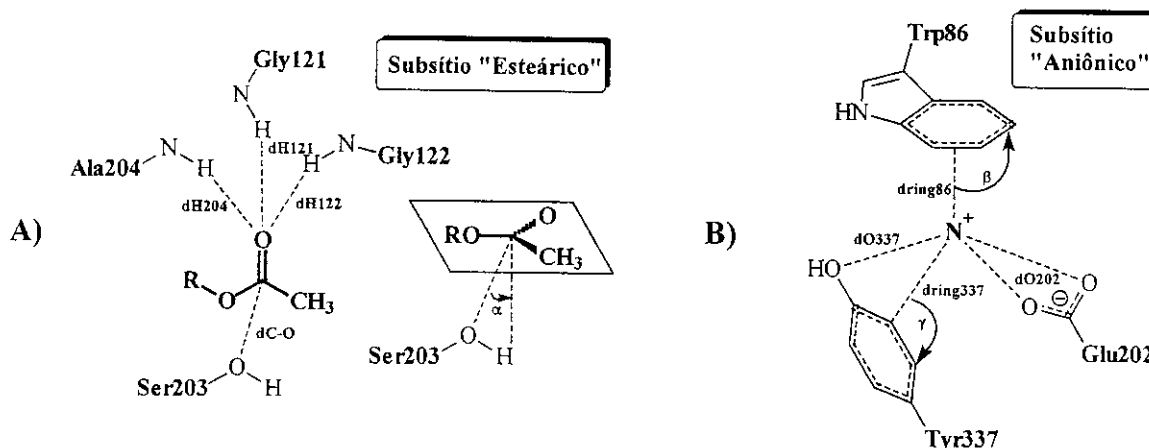
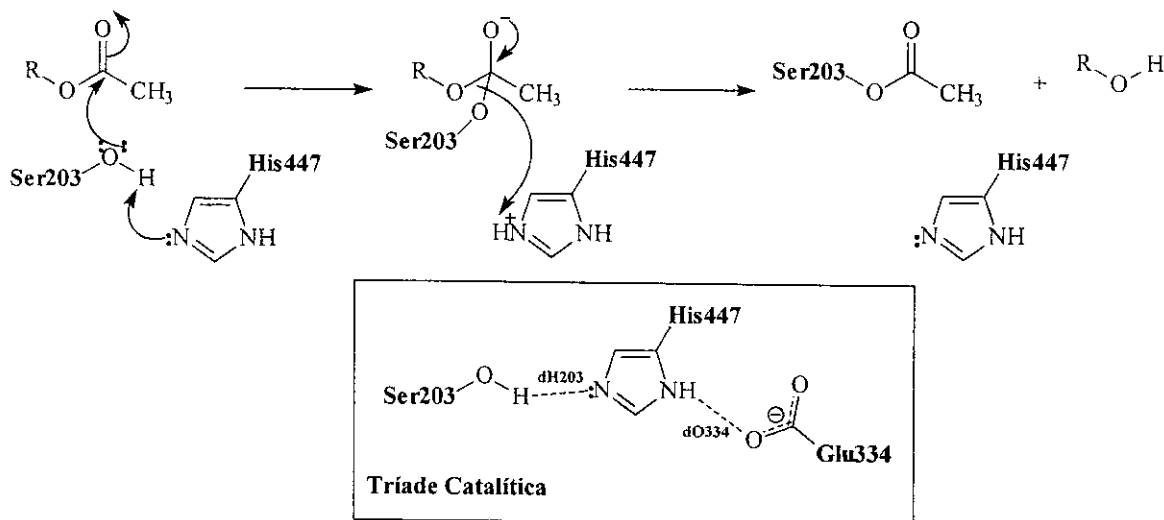


Figura 6 – a) Subsítio “esteárico” b) Subsítio “aniônico”.

A unidade catalítica funcional é a tríade formada pelos aminoácidos Ser203, His447 e Glu334 (esquema 4). Ademais, o “buraco” oxianiónico, formado pelos grupos peptídicos NH da Gly121, Gly122 e Ala204 (figura 6a), é outra unidade funcional importante do subsítio “esteárico”.¹⁷

A estrutura gerada por raios-x do complexo de análogo do estado de transição revelou que o grupo “cabeça” acetila da AcC é sustentado pelo “buraco” oxianiónico, seguindo-se o ataque nucleofílico pela hidroxila do aminoácido Ser203 ao carbono carbonílico (esquema 4).¹⁸



Esquema 4 – Tríade catalítica.

¹⁷ McCammon, J.A.; Zhang, Y.; Kua, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8260 – 8267.

¹⁸ Sussman, J.L.; Harel, M.; Quinn, D.M.; Nair, H.K.; Silman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2340 – 2346.

No subsítio “aniônico”, estudos indicam que os aminoácidos Trp86, Glu202 e Tyr337 formalmente se ligam à porção catiônica através de interações do tipo cátion- π , enquanto que a interação com o Glu202 é atribuída como sendo puramente eletrostática.¹⁹

Novas investigações sobre a especificidade da AcCE, aplicando-se dinâmica molecular simulada, revelaram as distâncias médias e ângulos calculados para o complexo AcC-AcCE (tabela 1).¹⁷

Tabela 1 - Distâncias médias em Å e ângulos em graus calculados para o complexo AcC-AcCE.

| dH203 | dO334 | dH121 | dH122 | dH204 |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1,91 (\pm 0,16) | 1,77 (\pm 0,09) | 3,01 (\pm 0,18) | 2,92 (\pm 0,13) | 3,92 (\pm 0,45) |
| dC-O | dring86 | dO337 | dring337 | dO202 |
| 3,31 (\pm 0,35) | 4,26 (\pm 0,19) | 4,23 (\pm 0,33) | 4,70 (\pm 0,28) | 4,06 (\pm 0,25) |
| dO202' | α | β | γ | ω_n |
| 5,35 (\pm 0,49) | 20 (\pm 11) | 82 | 116 | 180 |

1.1.6 – Novos Inibidores da AcCE para o Tratamento da DA

Pode-se especular, antes de mais nada, que um potencial agente anticolinérgico deva mimetizar a estrutura do substrato natural AcC, ou seja, deve possuir um nitrogênio quaternário espaçado apropriadamente de um grupo polar degradável, passível de ser atacado pela Ser203 do subsítio “esteárico” da AcCE.

Além disso, do ponto de vista de um favorecimento entrópico, é desejável ainda que o potencial inibidor possua restrições conformacionais²⁰, de modo a manter os ângulos diedro ω_n o mais próximo possível de 180°.

Assim sendo, propôs-se o sal de amônio quaternário da (*trans*)-*N,N*-dimetil-3-aceto-4-aril-pirrolidina como um análogo estrutural cíclico da AcC conformacionalmente restringido (figura 7).

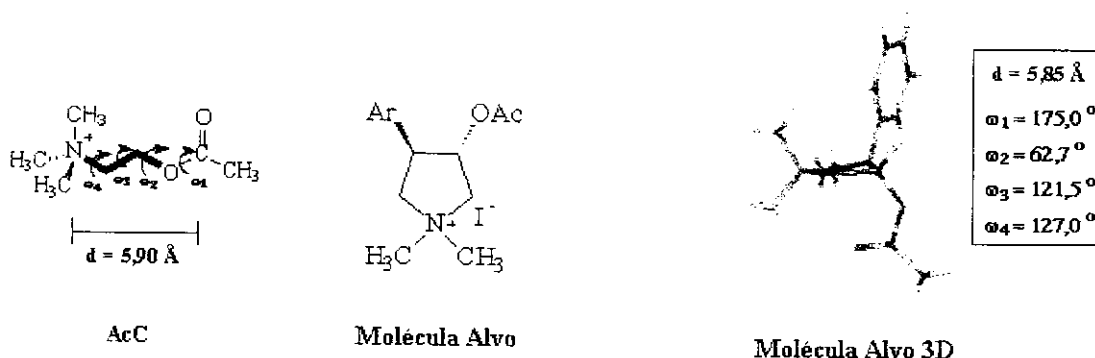


Figura 7 – Molécula-alvo.ⁱ

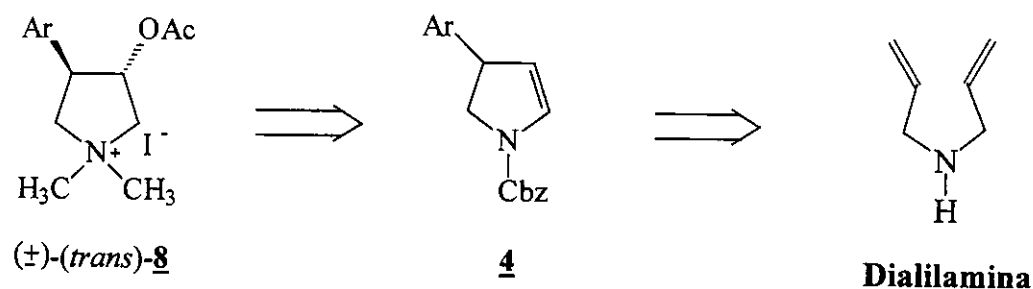
¹⁹ Quinn, D.M.; Feaster, S.R.; Nair, H.K.; Baker, N.A. Radic, Z.; Taylor, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2975 – 2980.

²⁰ Vernier, J.-M.; Holsenback, H.; Cosford, N.D.P.; Whitten, J.P.; Menzaghi, F.; Reid, R.; Rao, T.S.; Sacca, A.I.; Lloyd, G.K.; Suto, C.M.; Noriega, L.E.C.; Washburn, M.S.; Urrutia, A.; McDonald, I.A. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2173 – 2178.

ⁱ Distâncias de ligação (d) e ângulos diedros (ω_n) obtidos através de cálculos semi-empíricos ao nível AM1, utilizando-se o programa PCSPARTAN.

1.2 – Estratégia Sintética

A obtenção da molécula-alvo, o sal de amônio quaternário da (*trans*)-*N,N*-dimetil-3-aceto-4-*aryl*-pirrolidina **8**, envolve a utilização de metodologias sintéticas sofisticadas, muitas das quais recentemente desenvolvidas com o advento de novos catalisadores. A seguir, consta a retrosíntese proposta para sua obtenção, que parte da dialilamina, passando pelo enecarbamato **4** como intermediário-chave (esquema 5).



Esquema 5 – Retrossíntese para obtenção da molécula-alvo **8**.

1.2.1 – Metátese de Olefinas ²¹

A metátese de olefinas é uma poderosa ferramenta em síntese orgânica para formação de ligações C-C. Ela envolve uma singular redistribuição do esqueleto carbônico, em que ligações insaturadas são rearranjadas na presença de complexos carbeno-metálicos $[M]=CH_2$.

Um dos tipos de metátese é a de fechamento de anel (*Ring Closing Metathesis* – RCM), a qual recentemente emergiu como uma estratégia sintética efetiva para preparação de uma grande variedade de moléculas complexas.

Entre os catalisadores mais eficientes neste processo estão os carbenos de rutênio [Ru], os quais requerem condições reacionais brandas e são compatíveis com a maioria das funcionalidades orgânicas. ²²

As explicações mecanísticas referentes ao ciclo catalítico envolvido neste processo sugerem dois possíveis caminhos reacionais: um, predominante, que propõe a dissociação de uma das fosfinas do metal central (mecanismo dissociativo, esquema 6) e outro, minoritário, em que ambas as fosfinas permanecem ligadas ao centro metálico (mecanismo associativo). ²³

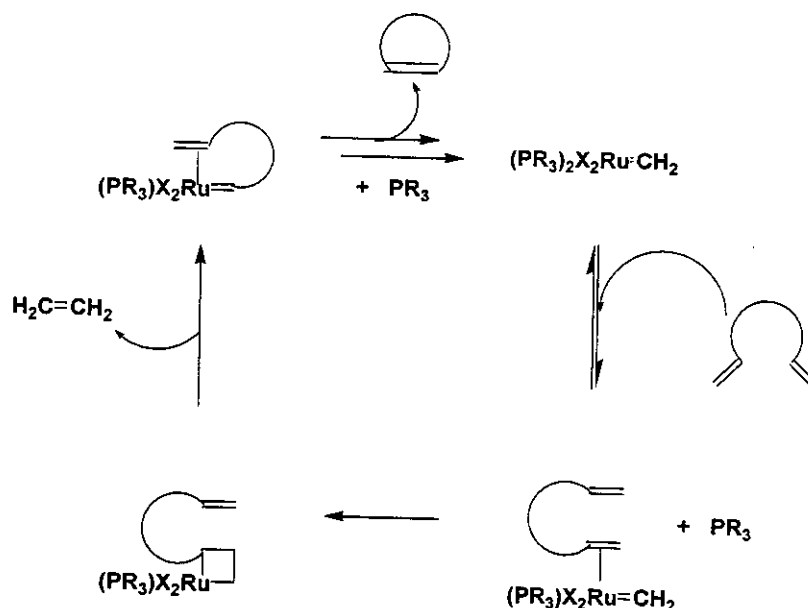
²¹ a) Schmalz, H-G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833 – 1836.

b) Grubbs, R. H.; Sukbok, C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413 - 4450.

²² Grubbs, R.H.; Trnka, T.M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18–29.

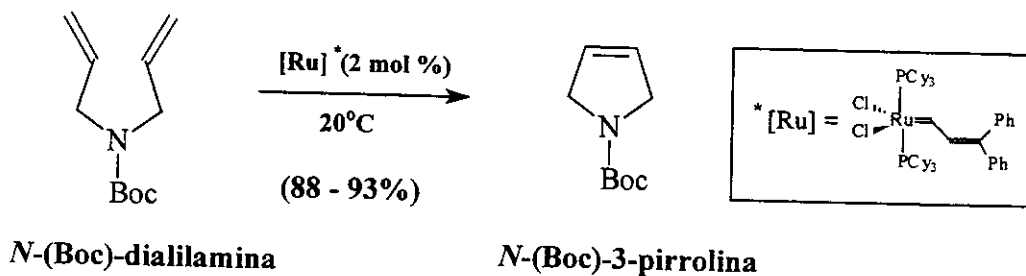
²³ a) Grubbs, R.H.; Nguyen, S.T.; Dias, E.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887 – 3897.

b) Grubbs, R.H.; Ullman, M.; Sanford, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749 - 750.



Esquema 6 – Mecanismo dissociativo da metátese de olefinas.

O tratamento de dienos com quantidades diminutas (1 – 2 mol %) deste catalisador resulta na formação de heterociclos em rendimentos consideráveis. Um exemplo interessante nesse sentido é a metátese da *N*-(Boc)-dialilamina, formando-se a *N*-(Boc)-3-pirrolina (esquema 7).²⁴



Esquema 7 – Exemplo de reação de metátese de fechamento de anel.

1.2.2 – Arilação de Heck²⁵

A arilação ou vinilação de alcenos, catalisada por paládio, é referida como reação de Heck. Ela é conhecida pelos químicos sintéticos desde o começo da década de 70²⁶, mas só teve uma maior prospecção a partir da década de 90.

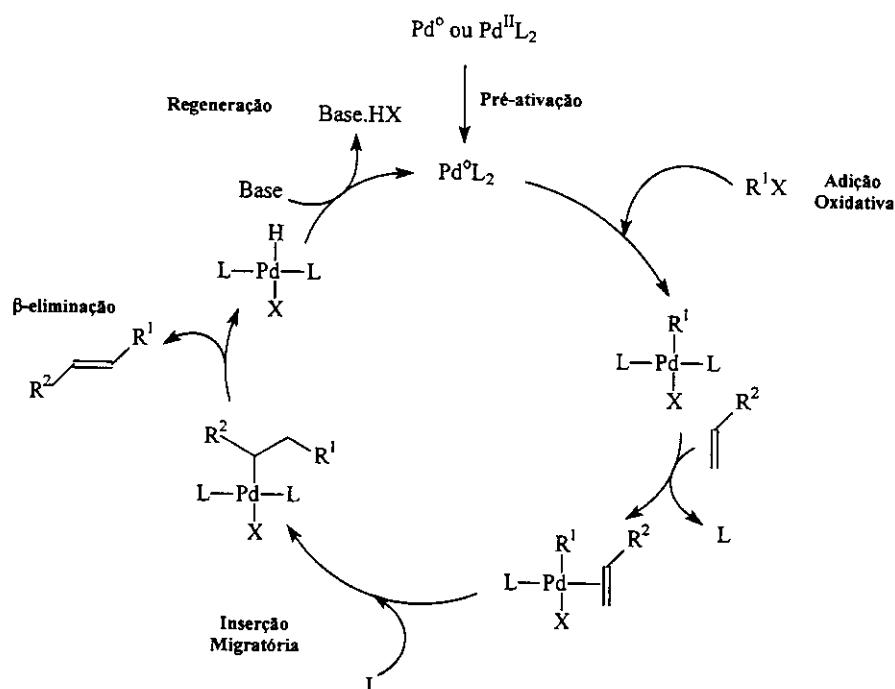
²⁴ Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 9856 - 9857.

²⁵ Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* 2000, 100, 3009 - 3066.

²⁶ a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581.

Convencionalmente, faz-se o acoplamento de iodetos, brometos e triflatos de arila ou vinila com alcenos, na presença de base e mediado por paládio [Pd]. Este processo destaca-se por não requerer que o alceno esteja ativado, além de ser compatível com a presença de umidade e diversas funções orgânicas.²⁷

O mecanismo da reação de Heck tem sido apresentado de maneira simplificada como um ciclo catalítico que envolve quatro etapas-chave: adição oxidativa, inserção migratória, β -eliminação e regeneração do catalisador (esquema 8). Entretanto, nos últimos anos, têm acontecido consideráveis avanços quanto à elucidação da real espécie catalítica, dos intermediários envolvidos e da influência dos ligantes no processo catalítico.²⁸



Esquema 8 – Mecanismo simplificado da reação de Heck.

Um vasto número de olefinas tem sido convertidas aos sistemas arilados correspondentes através de arilações de Heck convencionais. A obtenção de enecarbamatos endocíclicos arilados a partir da *N*-(metoxicarbonil)-3-pirrolina é particularmente interessante (esquema 9).²⁹

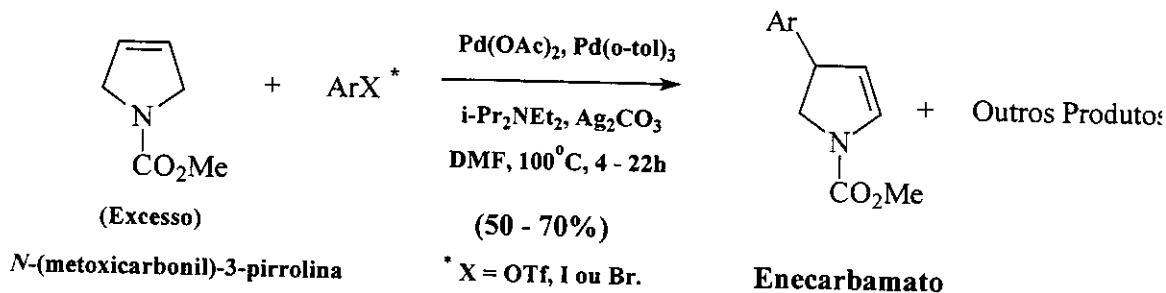
b) Heck, R.F.; Nolley, J.P. *J. Org. Chem.* 1972, 37, 2320.

²⁷ Shibasaki, M.; Vogl, E.M. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 1 - 15.

²⁸ Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 314 - 321.

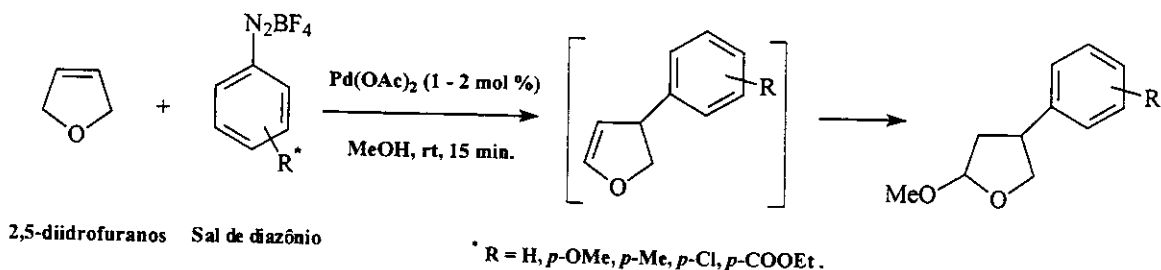
²⁹ Sonesson, C.; Larhed, M.; Nyqvist, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 4756 - 4763.

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos



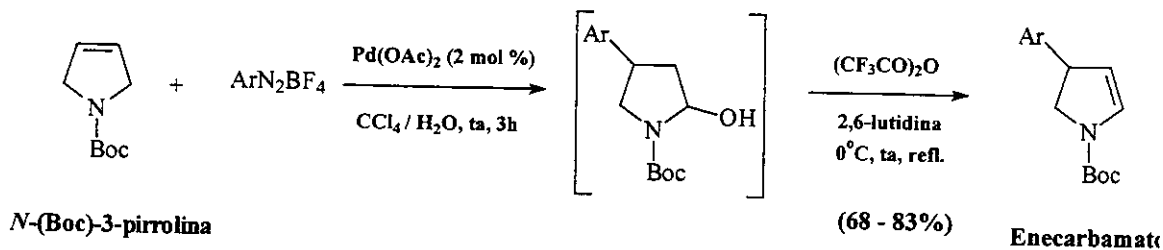
Esquema 9 – Exemplo de arilação de Heck convencional.

O emprego de sais de diazônio em arilações de Heck³⁰ tem demonstrado grande eficácia sob condições muito mais brandas que as tradicionais. Um exemplo interessante ocorre com os 2,5-diidrofuranos, que formam o produto arilado, o qual sofre imediatamente solvólise (esquema 10).^{30b}



Esquema 10 – Exemplo de arilação de Heck com sais de diazônio.

Seguindo-se essa linha de pesquisas, nosso grupo relatou recentemente vários trabalhos envolvendo a arilação de Heck com sais de diazônio³¹, sendo que o protocolo para obtenção de enecarbatos endocíclicos arilados no carbono C-4 a partir da N-(Boc)-3-pirrolina é especialmente atraente para os nossos objetivos (esquema 11).^{31b,d}



Esquema 11 – Protocolo para obtenção de enecarbatos endocíclicos arilados.

³⁰ a) Matsuda, T.; Wada, N.F.; Kikukawa, K. *Tetrahedron*, 1981, 37, 31 - 36.

b) Metha, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8625 - 8626.

³¹ a) Oliveira, D.F.; Severino, E.A.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 2083 - 2086.

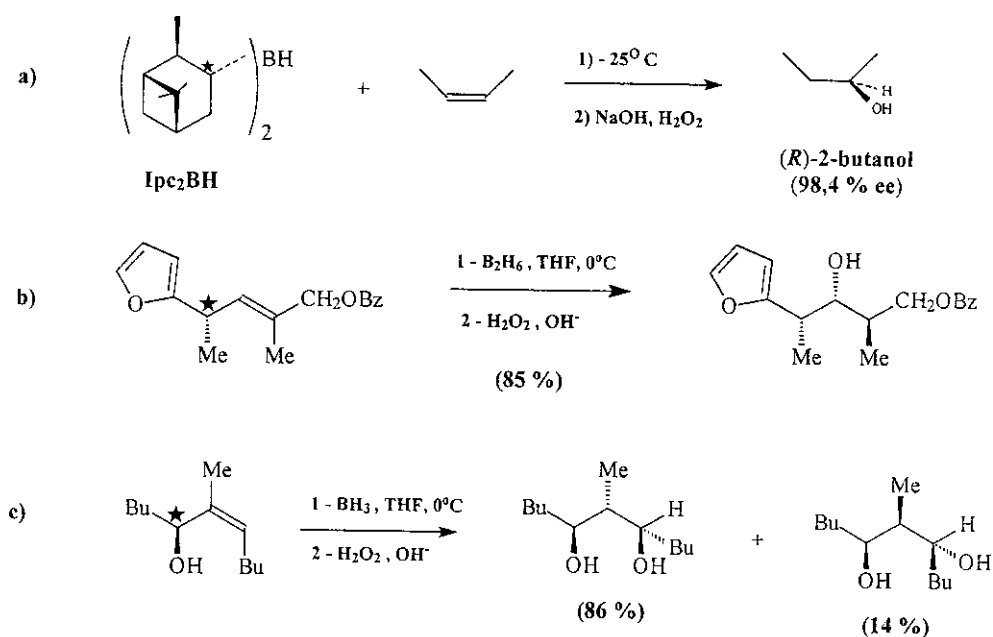
b) Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. *Synlett*, 2000, 7, 1037 - 1039.

c) Severino, E.A.; Correia, C.R.D. *Org. Lett.* 2000, 2, 3039 - 3042.

d) Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 741 - 744.

1.2.3 - Reações de Hidroboração³²

As reações de hidroboração estereosseletivas têm sido empregadas na síntese de vários produtos naturais. Existem duas formas de se efetuar a reação de forma estereosseletiva: utilizando-se boranas opticamente ativas (esquema 12a) ou boranas aquirais (esquema 12b,c). No segundo caso, alcenos quirais sofrem o ataque preferencial por uma das faces da ligação dupla, somente se houver um centro quiral ligado ao carbono que é atacado pelo boro (esquema 12b), ou quando o centro quiral estiver ligado ao carbono ao qual hidreto é transferido (esquema 12c).³³



Esquema 12 – Exemplos de reações de hidroboração estereosseletivas.

A reação de enecarbamatos com boranas tornou possível a introdução do grupo hidroxila na posição β . No caso específico do sistema pirrolidínico, foi feita a hidroboração do enecarbamato correspondente com diborana, obtendo-se primordialmente o produto diastereoisomérico *trans* (esquema 13a).³⁴

Analogamente, a hidroboração de enecarbamatos piperidínicos (esquema 13b) também leva à formação do estereoisômero majoritário *trans*, resultante do ataque preferencial da borana pelo lado da molécula menos impedido estericamente.³⁵

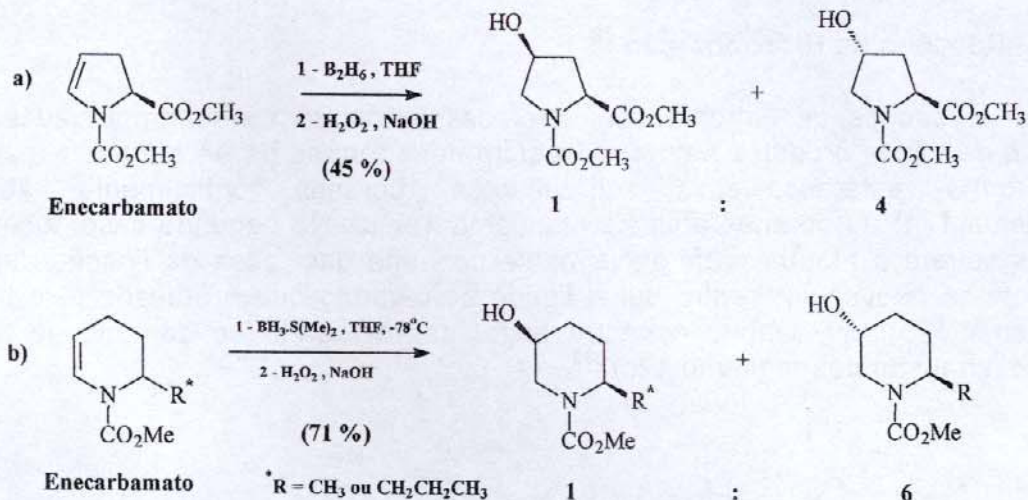
³² Smith, M.B. *Organic Synthesis*, 2002, 2nd ed. McGraw-Hill, 442 - 488.

³³ Houk, K.N.; Rondam, N.G.; Wu, Y.D.; Metz, J.T.; Paddon-Row, M.N. *Tetrahedron*, 1984, 40, 2257 - 2274.

³⁴ Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanasawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 6697 - 6703.

³⁵ a) Plehiers, M.; Hootelé, C. *Tet. Lett.* 1993, 34, 7569 - 7570.

b) Plehiers, M.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* 1996, 74, 2444 - 2453.



Esquema 13 – Exemplos de reações de hidroboração estereosseletivas de enecarbamatos.

1.2.4 – Resolução Cinético-Enzimática ³⁶

Sistemas biocatalíticos têm sido utilizados em síntese orgânica para preparação de compostos quirais. Existe um grande número de enzimas disponíveis comercialmente, as quais podem ser divididas, de acordo com o tipo específico de reações que catalisam, em: oxidoredutases, hidrolases, isomerases, transferases, ligases e liases.

Dentre as hidrolases, as lípases ³⁷ são especialmente empregadas na resolução cinético-enzimática de racematos, sendo que a *pseudomonas cepacia* (figura 8) ³⁸, destaca-se por ser uma hidrolase específica, que apresenta um sítio ativo com grande flexibilidade, aceitando uma enorme variedade de substratos.



Figura 8 – Estrutura tridimensional da lipase *pseudomonas cepacia* gerada por raios-x. ¹⁶

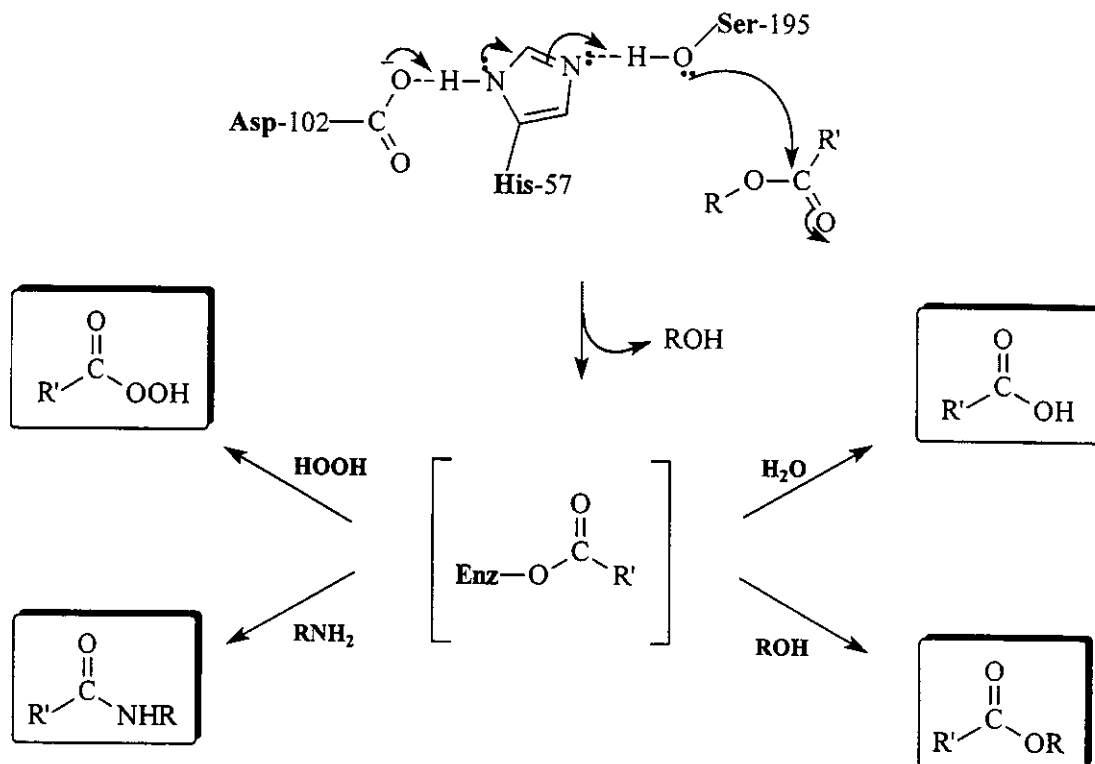
³⁶ a) Santaniello, E.; Ferraboshi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071 - 1140.

b) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 333 - 341.

³⁷ Boland, W.; Fröbl, C.; Lorenz, M. *Synthesis*, **1991**, 1049 - 1072.

³⁸ Tdeil, F.; Lemke, M.; Lemke, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6268 - 6273.

O mecanismo genérico de ação das lipases é muito parecido com o das serino-proteases e consiste numa triade catalítica de três aminoácidos: serina (Ser), histidina (His) e ácido aspático (Asp). Primeiramente, ocorre a transferência do grupo acila de um éster, ou outro derivado de acila, para a hidroxila do resíduo Ser. Em seguida, o grupo acila é transferido para um nucleófilo externo e a enzima é regenerada, podendo recomeçar o ciclo catalítico (esquema 14).^{36b}

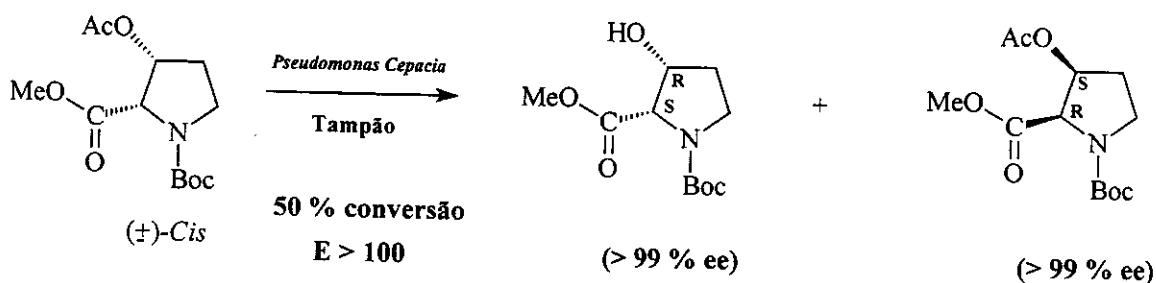


Esquema 14 – Mecanismo genérico de ação das lipases.

O sítio catalítico destas enzimas é uma região de baixa constante dielétrica onde os grupos interacionais não estão estabilizados por hidratação, o que confere uma alta reatividade ao sistema. O centro ativo da enzima confere ainda um ambiente quiral específico, o qual é responsável pela sua alta enantio, quimio e diastereosseletividade.³⁷

Usualmente, a resolução cinético-enzimática de álcoois com lipases é feita através da reação de hidrólise dos seus derivados acetilados em sistema tampão bifásico. Existem vários trabalhos que utilizam esta metodologia, dentre os quais pode-se citar a resolução da *N*-(Boc)-2-carbometoxi-3-aceto-pirrolidina, efetuada por *Sih* e colaboradores (esquema 15).³⁹

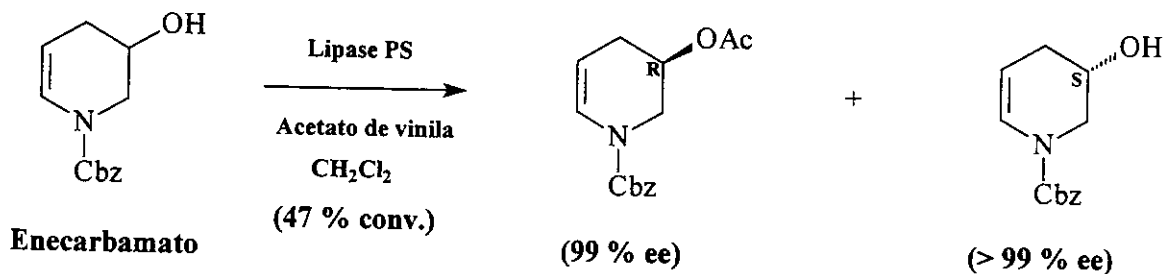
³⁹ a) *Sih*, C. J.; *Bhide*, R.; *Martezaei*, R.; *Scilimati*, A. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 4827 - 4830.



Esquema 15 – Exemplo de resolução cinética através da hidrólise enzimática.

A resolução cinético-enzimática pode ser feita também em solvente orgânico⁴⁰, via transesterificação⁴¹ ao invés da hidrólise. Desta forma, além de se aumentar a estabilidade da enzima e suprimir as reações laterais em água (hidrólise, racemização e decomposição), as reações de transesterificação são mais rápidas e até mesmo a enantiosseletividade enzimática pode ser regulada pelo solvente.

Dos diversos trabalhos nessa linha, cabe ressaltar aqui os esforços de Ogasawara e colaboradores na resolução cinético-enzimática de enecarbamatos piperidínicos (esquema 16).⁴²



Esquema 16 – Exemplo de resolução cinética via transesterificação enzimática.

Quanto à “enantiopreferência” enzimática, há um modelo empírico⁴³, desenvolvido por Kazlauskas e colaboradores, que permite prever a enantiopreferência enzimática frente a álcoois secundários. Este modelo prediz qual enantiômero deve reagir mais rapidamente, baseado nos tamanhos relativos dos substituintes ligados ao centro estereogênico.

Segundo ele, o enantiômero que reage preferencialmente com a enzima deve possuir a configuração absoluta em que a hidroxila se encontra para frente do plano, enquanto que o grupo maior (L) fica à sua direita e o menor (M) à sua esquerda (figura 9).

⁴⁰ Riva, S.; Carrea, G. *Agew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 2226 – 2254.

⁴¹ Faber, K.; Riva, S. *Synthesis*, 1992, 895 – 910.

⁴² Sakagami, H.; Ogasawara, K. *Synthesis*, 2000, 4, 521 – 524.

⁴³ a) Kazlauskas, R.J.; Weissflach, N.E.A.; Rappaport, A.T.; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 2656 – 2665.

b) Kazlauskas, R.J.; Cygler, M.; Grochulski, P.; Schrag, J.D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreqi, A.N.; Gupta, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 3180 – 3186.

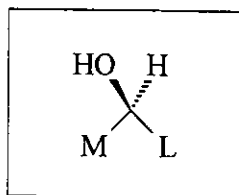


Figura 9 – Modelo empírico de *Kazlauskas*.

Ademais, esta regra demonstrou que a resolução é tão mais eficiente quanto maior a diferença de tamanho entre os substituintes, o que permite uma estratégia de planejamento para se obter uma melhor enantiosseletividade nas resoluções cinético-enzimáticas aplicadas em síntese orgânica.

1.2.5 – Determinação da Configuração Absoluta por RMN ⁴⁴

Uma forma de se comprovar a enantiopreferência enzimática, prevista pelo modelo de *Kazlauskas*, consiste na determinação da configuração absoluta dos álcoois resolvidos. Esta determinação pode ser feita, por exemplo, utilizando-se espectroscopia de RMN, através do método de *Mosher* ⁴⁵.

Este método consiste na derivatização do substrato com os enantiômeros *R* e *S* de um reagente auxiliar quiral (figura 10) ⁴⁶ e comparação dos espectros de RMN de ¹H dos respectivos ésteres diastereoméricos derivados.

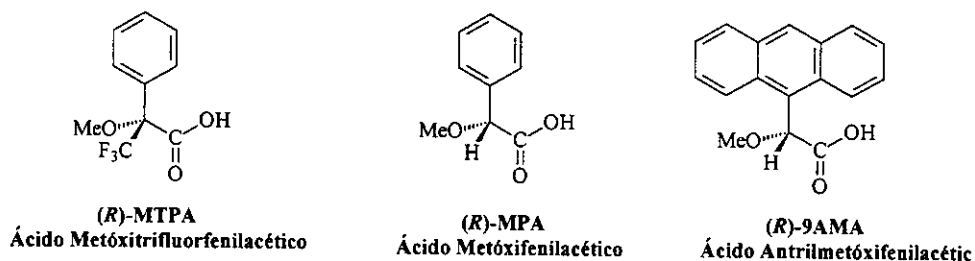


Figura 10 – Exemplos de reagentes auxiliares quirais.

O método se baseia no efeito de “proteção” produzido em cada derivado pelo anel aromático do reagente auxiliar sobre os substituintes L_1 e L_2 do álcool no conformero majoritário ⁴⁷. O substituinte L_1 , por exemplo, está mais protegido no éster (*R*)-MPA que no (*S*)-MPA, enquanto que o substituinte L_2 está mais protegido no éster (*S*)-MPA que no (*R*)-MPA (esquema 17). A diferença entre os deslocamentos químicos dos sinais dos substituintes L_1 e L_2 de ambos os ésteres ($\Delta\delta^{RS}$) é então avaliada.

⁴⁴ Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tet. Asym.* **2001**, *12*, 2915 - 2925.

⁴⁵ a) Mislow, K.; Raban, M. *Tet. Lett.* **1965**, *48*, 4249 - 4253.

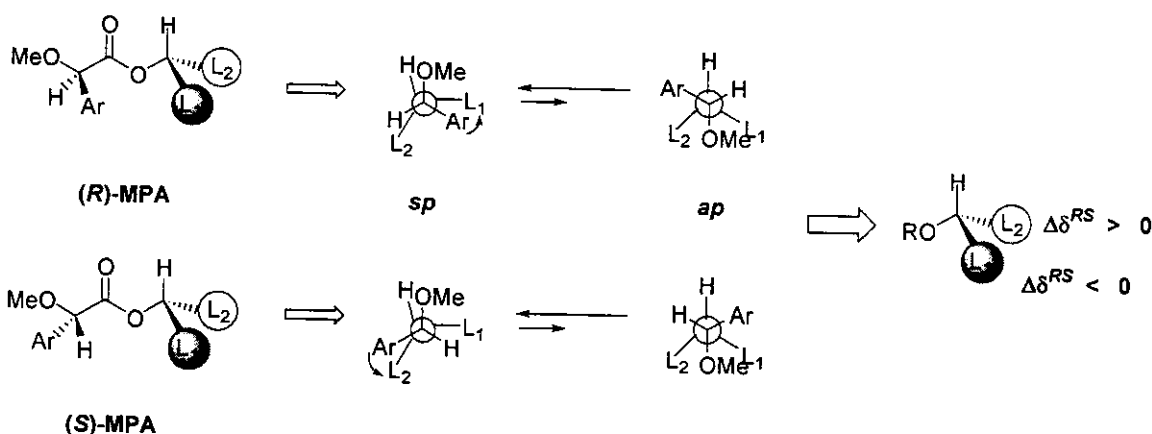
b) Mosher, H.S.; Sullivan, G.R.; Dale, J.A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143 - 2147.

c) Mosher, H.S.; Dale, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512 - 519.

d) Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M.; Baldwin, J.J.; Christy, M.; Ponticello, G.S.; Varga, S.L.; Springer, J.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370 - 2374.

⁴⁶ Riguera, R.; Seco, J.M.; Latypov, S.; Quiñoá, E. *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 2921 - 2924.

⁴⁷ Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504 - 515.



Esquema 17 – Modelos conformacionais dos ésteres de MPA.

Apesar da abundância de dados experimentais publicados na literatura, existem muitos erros na atribuição conformacional, porque os valores de $\Delta\delta^{RS}$ devem preencher duas condições essenciais⁴⁸:

1. Estar bem acima do erro experimental característico do aparelho de RMN.
2. Assumir valores positivos de um lado do centro estereogênico (L_2) e negativos do outro (L_1).

Existem diversas alternativas para se tentar aumentar os valores de $\Delta\delta^{RS}$. Uma delas é a utilização de um reagente auxiliar mais poderoso, tal como o 9-AMA, por exemplo.⁴⁹

Outras opções são as técnicas de obtenção dos espectros de RMN de ^1H a baixas temperaturas⁵⁰ ou a adição de sais de bário à amostra⁵¹, com a grande vantagem, nestes casos, de ser necessário apenas um dos ésteres derivados.

⁴⁸ Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tet. Asym.* **2000**, *11*, 2781 – 2791.

⁴⁹ Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 569 – 584.

⁵⁰ a) Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *Tet. Asym.* **1995**, *6*, 107 – 110.

b) Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877 – 882.

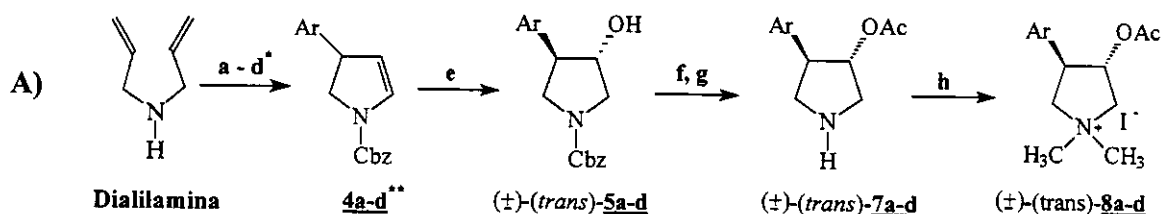
⁵¹ Riguera, R.; López, B.; Quiñoá, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724 – 9725.

II – Objetivos

Fundamentando-se nos precedentes descritos na literatura e apresentados resumidamente na introdução, propôs-se, como objetivo deste trabalho, a obtenção dos sais de amônio quaternários da (*trans*)-*N,N*-dimetil-3-aceto-4-*aril*-pirrolidina **8a-d**¹.

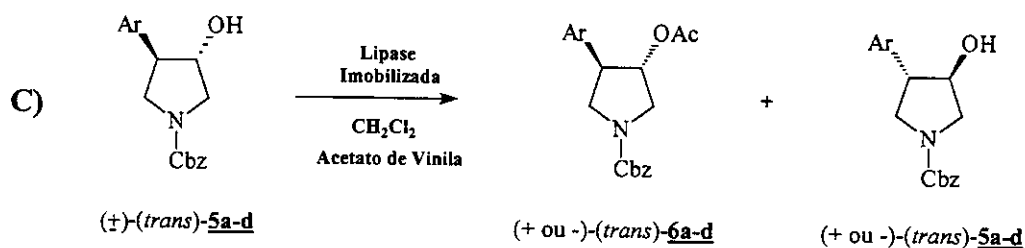
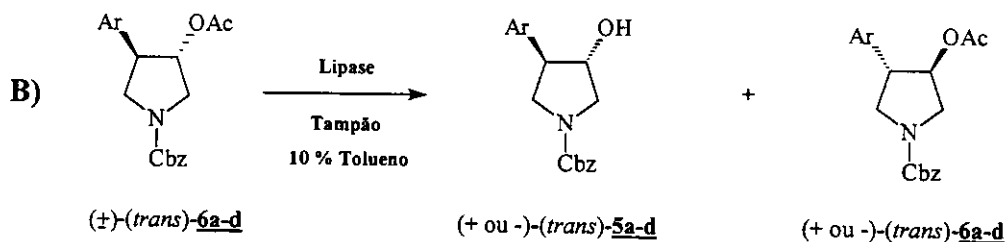
Nossa abordagem sintética envolve a preparação dos enecarbamatos endocíclicos arilados **4a-d** e sua hidroboração estereosseletiva, levando aos respectivos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d**. Sua acetilação, seguida de hidrogenólise e bismetilação deve levar à molécula-alvo em sua forma racêmica (esquema 18a).

Sua versão quiral pode ser obtida por resolução cinético-enzimática, através da hidrólise do acetato (\pm)-(*trans*)-**6a-d** (esquema 18b) ou via transesterificação enzimática dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d** (esquema 18c).



¹ Condições e reagentes: a) BnOCOCl, Et₃N, CH₂Cl₂ b) [Ru], CH₂Cl₂ c) Pd(OAc)₂, ArN₂BF₄, CH₃CN/H₂O d) (CF₃CO)₂O, 2,6-lutidina e) 1 - BH₃.S(Me)₂, THF 2 - H₂O₂, ⁻OH f) (CH₃CO)₂O, DMAP, Pir., CH₂Cl₂ g) Pd(OH)₂/C, H₂, MeOH h) MeI, CH₂Cl₂.

^{**} a, Ar = *p*-Cl
b, Ar = *p*-OMe
c, Ar = *p*-NO₂
d, Ar = β -Naftil



Esquema 18 – Rota sintética.

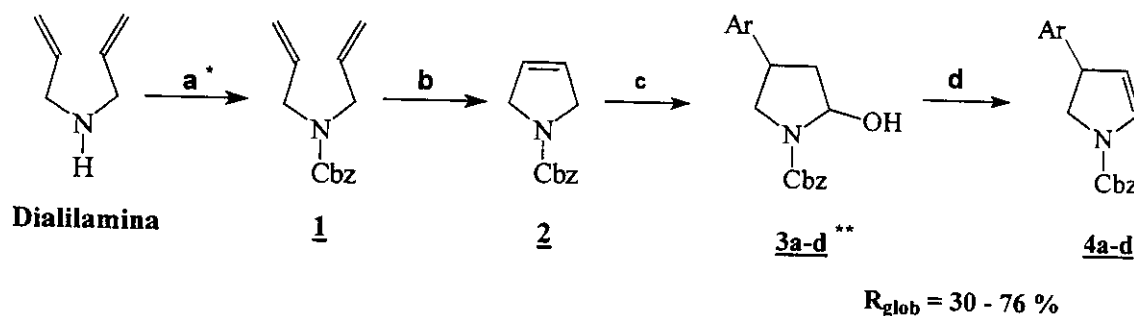
¹ a, Ar = *p*-Cl-Ph; b, Ar = *p*-OMe-Ph; c, Ar = *p*-NO₂-Ph e d, Ar = β -Naft.

III – Resultados & Discussão

A seguir serão apresentados os progressos realizados em cada uma das etapas sintéticas, assim como também os aspectos mais relevantes para análise estrutural dos compostos obtidos.

3.1 – Síntese dos Encarbamatos 4a-d

A preparação dos encarbamatos endocíclicos arilados 4a-d seguiu o protocolo desenvolvido em nosso grupo de pesquisas⁵² (esquema 19). A primeira etapa consistiu na metátese de fechamento de anel da dialilamina protegida 1 (etapa b), seguida da arilação de Heck com sais de diazônio da 3-pirrolina protegida 2 (etapa c) e desidratação do lactamol intermediário 3a-d (etapa d).



* **Reagentes e Condições:** a) BnOCOCI , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C - t.a., 12h

b) $[\text{Ru}]$, CH_2Cl_2 , t.a., 5h

c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, ArN_2BF_4 , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, t.a. 3h

d) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, 2,6-lutidina, 0°C - t.a. (2h), refluxo (30 min.)

** a - Ar = *p*-Cl-Ph

b - Ar = *p*-OMe-Ph

c - Ar = *p*-NO₂-Ph

d - Ar = β -Naftil

Esquema 19 - Síntese dos encarbamatos 4a-d.

Conforme visto na introdução (item 1.2.2, pg. 12), a reação de Heck com sais de diazônio requer condições reacionais muito mais brandas que as reações convencionais, o que a torna muito mais viável do ponto de vista sintético. Seria interessante observar, ainda neste protocolo, que, na etapa c, já se forma o encarbamato 4a-d, entretanto, ocorre imediatamente sua solvólise pela água do meio, levando ao lactamol intermediário 3a-d. Não obstante, este lactamol bruto foi logo submetido à reação subsequente de eliminação, formando-se o produto de interesse.

Os sais de diazônio utilizados na etapa de arilação de Heck (ArN_2BF_4) foram preparados em bons rendimentos através da reação de Schiemann⁵³, sendo a sua caracterização feita pela comparação dos seus pontos de fusão com aqueles relatados na literatura.

⁵² Carpes, M.J.S. *Tese de Doutorado*, 2001, IQ - UNICAMP, 01 - 201.

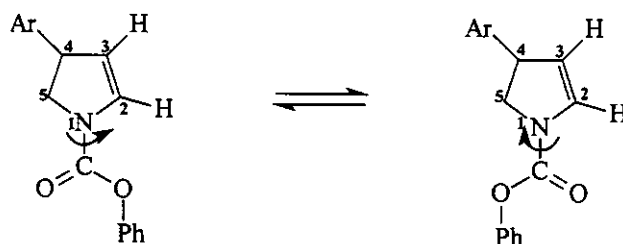
⁵³ Roe, A. *Organic Reactions*, 1949, 105, 193 - 228.

Todos os produtos **4a-d** foram obtidos sem maiores problemas em rendimentos globais de 57, 76, 30, e 53 %, respectivamente, para as quatro etapas.ⁱ

A constatação estrutural foi feita pela comparação dos espectros de IV, RMN de ¹H e ¹³C com os dados da literatura⁵², sendo que estes foram protegidos com Boc ao invés de Cbz.

Os espectros de IV (item 6.2.5, pg. 66) caracterizam-se primordialmente pela presença de uma banda intensa na região de 1715 a 1730 cm⁻¹, referente ao estiramento C=O da carbonila da uretana, além de uma absorção característica de estiramento C=C entre 1615 e 1630 cm⁻¹ com intensidade mediana.

Já os espectros de RMN de ¹H (item 6.2.6, pg. 67) apresentam dois singletos largos característicos, na região de 4,9 a 5,2 e 6,6 a 6,9 ppm, referentes aos hidrogênios olefínicos H-2 e H-3, apresentando-se como sinais duplicados devido à presença de rotâmeros conformacionais⁵⁴ (esquema 20).



Esquema 20 – Rotâmeros conformacionais dos enecarbamatos **4a-d**.

Os espectros de RMN de ¹³C (item 6.2.7, pg. 68) também confirmam a presença dos rotâmeros conformacionais dos enecarbamatos **4a-d**, novamente pela presença de sinais duplicados, conforme pode ser observado, por exemplo, pelos sinais dos carbonos olefínicos C-2 e C-3 nas regiões próximas de 110 e 130 ppm respectivamente.

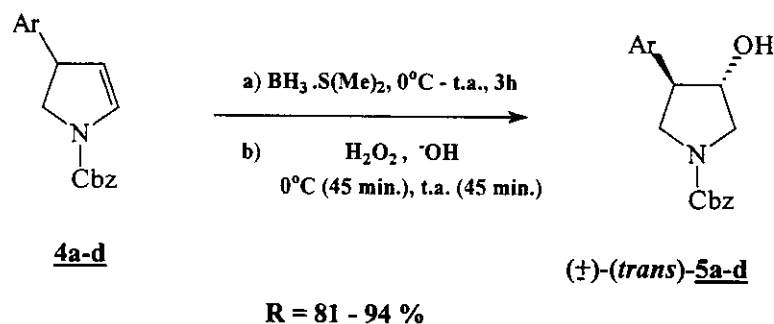
3.2 – Hidroboração/Oxidação dos Enecarbamatos **4a-d**

De posse dos enecarbamatos **4a-d**, partiu-se para etapa de hidroboração/oxidação. Como observado anteriormente (item 1.2.3, pg. 13)^{34,35}, devido a questões estéricas, a hidroboração dos enecarbamatos **4a-d** foi altamente estereosseletiva, fornecendo exclusivamente os álcoois (±)-(*trans*)-**5a-d** em rendimentos de 94, 81, 90 e 85 % respectivamente (esquema 21).ⁱ

ⁱ A variabilidade dos rendimentos se deve, provavelmente, à qualidade da solução de anidrido utilizada na etapa D.

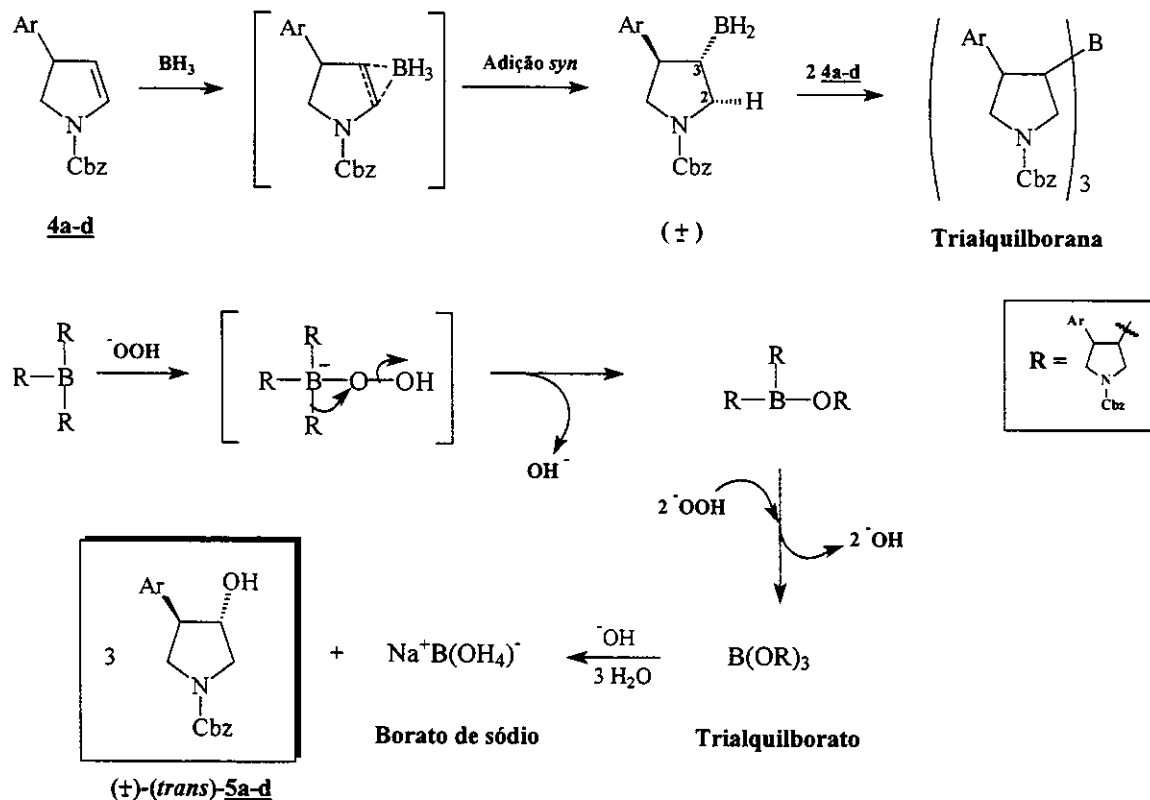
⁵⁴ Correia, C.R.D.; Fontoura, L.A.M.; Rigotti, I.J.C. *J. Mol. Struc.* **2002**, *609*, 73 – 81.

ⁱ O esteroisômero *cis* não foi observado.



Esquema 21 – Hidroboração/oxidação dos enecarbamatos 4a-d.

Ao se analisar o mecanismo proposto para reação de hidroboração (esquema 22), pode-se notar, logo na etapa de coordenação com a borana, que o boro se adiciona ao carbono C-3, mais rico eletronicamente, devido à ressonância com o par de elétrons livre do nitrogênio, preferindo a aproximação pela face contrária ao grupo arila, que se encontra menos impedida estericamente. Depois de formada, a trialquilborana não é isolada, sendo submetida imediatamente a reação de oxidação com hidroperóxido, levando ao trialquilborato, que logo sofre hidrólise básica, formando o álcool de interesse.⁵⁵



Esquema 22 – Mecanismo da reação de hidroboração.

⁵⁵ Heathcock, C.H.; Streitwieser, A.; Kosower, E.M. *Introduction to Organic Chemistry*, 1992, 4th ed. Macmillan, 1 – 1256.

Pela análise dos espectros de IV (item 6.2.19, pg. 80), ao compará-los com os espectros do material de partida, observa-se claramente o desaparecimento do sinal em torno de 1620 cm^{-1} , característico do estiramento C=C e o aparecimento de uma absorção larga e intensa na região de 3400 cm^{-1} , correspondente ao estiramento O-H da hidroxila.

Por outro lado, analisando-se os espectros de RMN de ^1H (item 6.2.20, pg. 81), vê-se um conjunto de sinais característicos na região entre 3,0 a 4,6 ppm, condizente ao sistema pirrolidínico dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d**.

Contudo, a interpretação dos padrões de acoplamento dos sinais nesta região é dificultada, conforme visto anteriormente, devido à presença de rotâmeros conformacionais, apresentando-se os sinais, na sua grande maioria, na forma de complexos multipletos (figura 11).

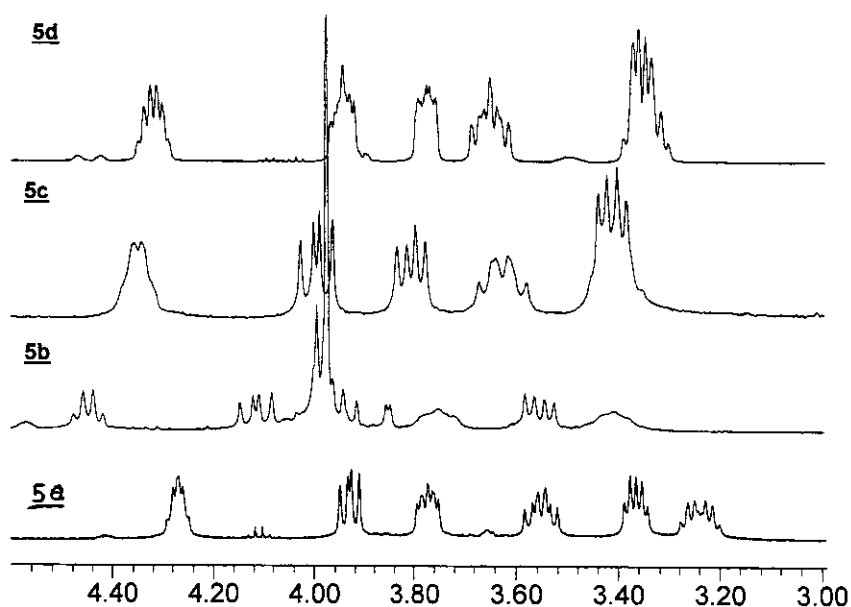


Figura 11 - Ampliação dos espectros de RMN de ^1H dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d**.

No caso específico do composto (\pm)-(*trans*)-**5c**ⁱ, pode-se observar um padrão de acoplamento um pouco mais simples que os demais, donde foi possível inferir, através da análise do espectro de RMN de ^1H bidimensional g-COSY (figura 12), uma provável atribuição dos respectivos sinais.

ⁱ Ar = *p*-NO₂-Ph.

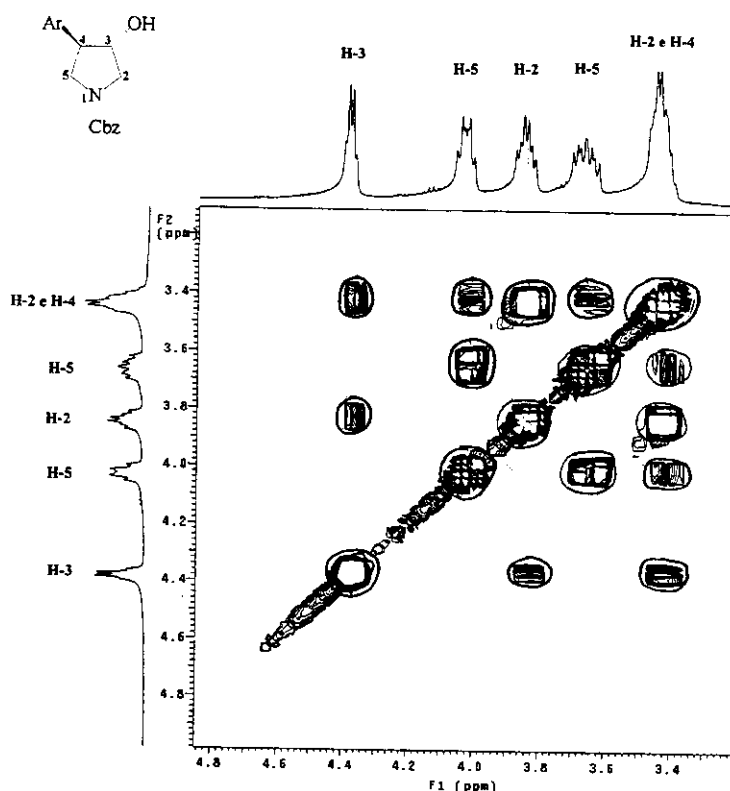


Figura 12 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H g-Cosy do composto (\pm) -*(trans)*-**5c**.

Esta análise foi feita partindo-se do princípio de que o sinal mais desprotegido corresponde ao hidrogênio carbinólico H-3, o que nos permitiu inferir que ele deve acoplar-se com seus hidrogênios vizinhos H-2 e H-4, os quais, por sua vez, devem acoplar-se aos hidrogênios diastereotópicos H-2' e H-5 e H-5' respectivamente, conforme pode ser verificado no espectro acima.

Como a análise detalhada das constantes de acoplamento ficou comprometida, esta foi feita posteriormente com os espectros das aminas-livres (\pm) -*(trans)*-**7a-d**, onde não há problemas de rotâmeros, sendo possível uma atribuição mais segura dos sinais.

Os espectros de RMN de ^{13}C (item 6.2.21, pg. 82), assim como os enecarbamatos, também apresentam muitos sinais duplicados devido aos rotâmeros conformacionais, destacando-se os sinais dos dois carbonos metínicos C-3 e C-4, na região próxima de 76 e 51 ppm respectivamente, além dos carbonos metilênicos C-2 e C-5 na faixa de 52 e 50 ppm respectivamente.

Ademais, pôde-se ainda constatar, através de HPLC quiral ⁱ, uma excelente separação dos enantiômeros dos álcoois (\pm) -*(trans)*-**5a-d**, com uma acentuada diferença entre os tempos de retenção (ΔR_t) de 9,2, 3,4, 14,4 e 15,5 minutos respectivamente (figura 13), o que deve ser muito útil na etapa de avaliação da resolução cinético-enzimática para determinação de suas proporções relativas.

ⁱ Coluna *Chiracel* OD, Hex/i-PROH (88:12) a 1 ml/min.

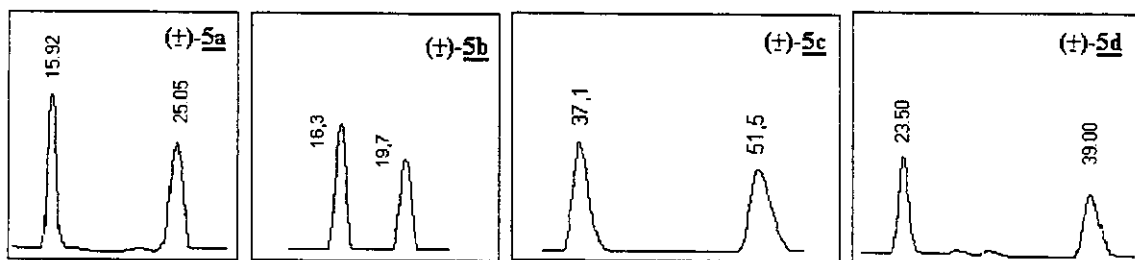
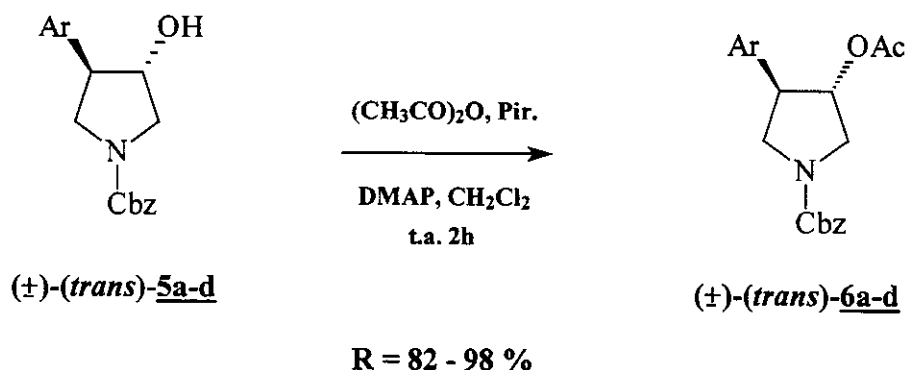


Figura 13 – Cromatogramas dos álcoois (\pm) -(*trans*)-5a-d.

3.3 – Acetilação dos Álcoois (\pm) -(*trans*)-5a-d

A reação de acetilação dos álcoois (\pm) -(*trans*)-5a-d levou aos acetatos (\pm) -(*trans*)-6a-d com rendimentos em torno de 98, 89, 82 e 91 % respectivamente (esquema 23).



Esquema 23 – Acetilação dos álcoois (\pm) -(*trans*)-5a-d.

Evidentemente, uma simples análise dos espectros de IV (item 6.2.34, pg. 95) revela o desaparecimento da absorção em torno de 3400 cm^{-1} referente ao estiramento O-H da hidroxila e o aparecimento de uma absorção adicional da carbonila do acetato próximo de 1745 cm^{-1} .

Os espectros de RMN de ^1H (item 6.2.35, pg. 96) não se diferenciam muito daqueles obtidos para os álcoois de partida, senão pelo surgimento de um singlete próximo de 2,0 ppm referente à metila do grupo acetato.

Os problemas de rotâmeros conformacionais persistiram, conforme constatado nos espectros de RMN de ^{13}C (item 6.2.36, pg. 97) pelos sinais duplicados, onde também se nota o aparecimento do sinal da metila do grupo acetato em torno de 21 ppm, além do sinal do carbono carbonílico do éster em torno de 170 ppm.

Novamente, a análise de HPLC quiralⁱ dos acetatos (\pm) -*(trans)*-**6a-d** possibilitou uma boa separação dos enantiômeros, o que deve ser muito útil na etapa de avaliação da resolução cinético-enzimática para determinação de suas proporções relativas (figura 14).

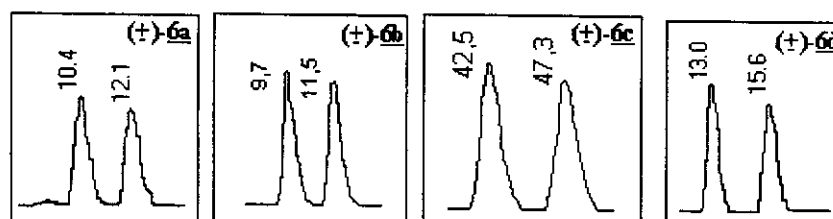
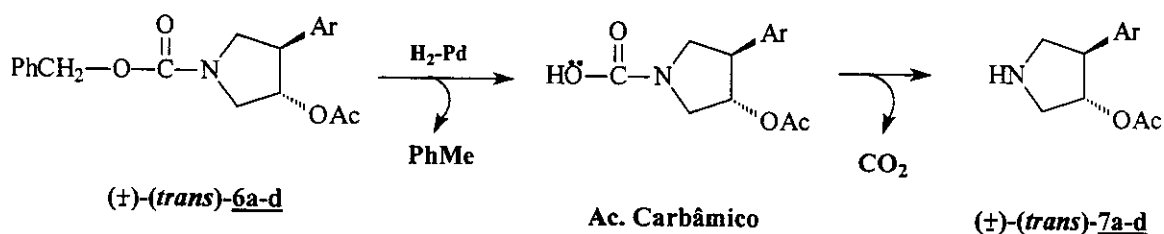


Figura 14 – Cromatogramas dos acetatos (\pm) -*(trans)*-**6a-d**.

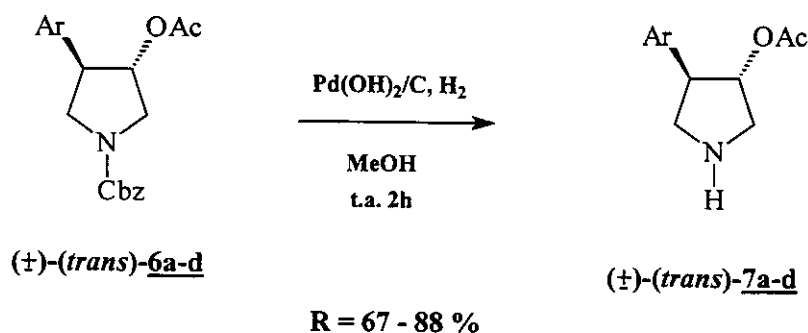
3.4 – Remoção dos Grupos de Proteção Carbobenziloxi

O grupo carbobenziloxi (Cbz), por ser um carbamato, assim como as amidas, é dificilmente hidrolisado. No entanto, a ligação O-benzila é facilmente clivada através de uma reação de hidrogenólise catalisada por paládio, levando ao ácido carbâmico instável, que logo sofre descarboxilação (esquema 24).⁵⁵



Esquema 24 – Mecanismo da reação de hidrogenólise catalítica.

A hidrogenólise dos acetatos (\pm) -*(trans)*-**6a-d** levou à formação das aminas-livres (\pm) -*(trans)*-**7a-d** em rendimentos de 88, 79, 80 e 67 % respectivamente (esquema 25).



Esquema 25 – Desproteção dos acetatos (\pm) -*(trans)*-**6a-d**.

ⁱ Coluna Chiracel OD, Hex/i-PrOH, 88:12, 1mL/min.

Em todos os espectros de IV (item 6.2.49, pg. 110) pode-se observar o surgimento de uma absorção de intensidade variável e larga na região em torno de 3300 cm^{-1} referente ao estiramento N-H da amina-livre, além da ausência da absorção carbonílica do Cbz próxima de 1720 cm^{-1} .

A não observância de rotâmeros nos espectros de RMN de ^1H possibilitou a devida interpretação dos acoplamentos entre os hidrogênios do sistema pirrolidínico. Os sinais compreendidos entre 2,8 e 3,6 ppm (figura 15) correspondem aos hidrogênios H-2, H-4 e H-5¹, sendo possível observar, por exemplo, uma constante de acoplamento $^3J_{4,3} = 3,7\text{ Hz}$, que permitiu a atribuição da estereoquímica *trans* entre os grupos aromático e acetila.

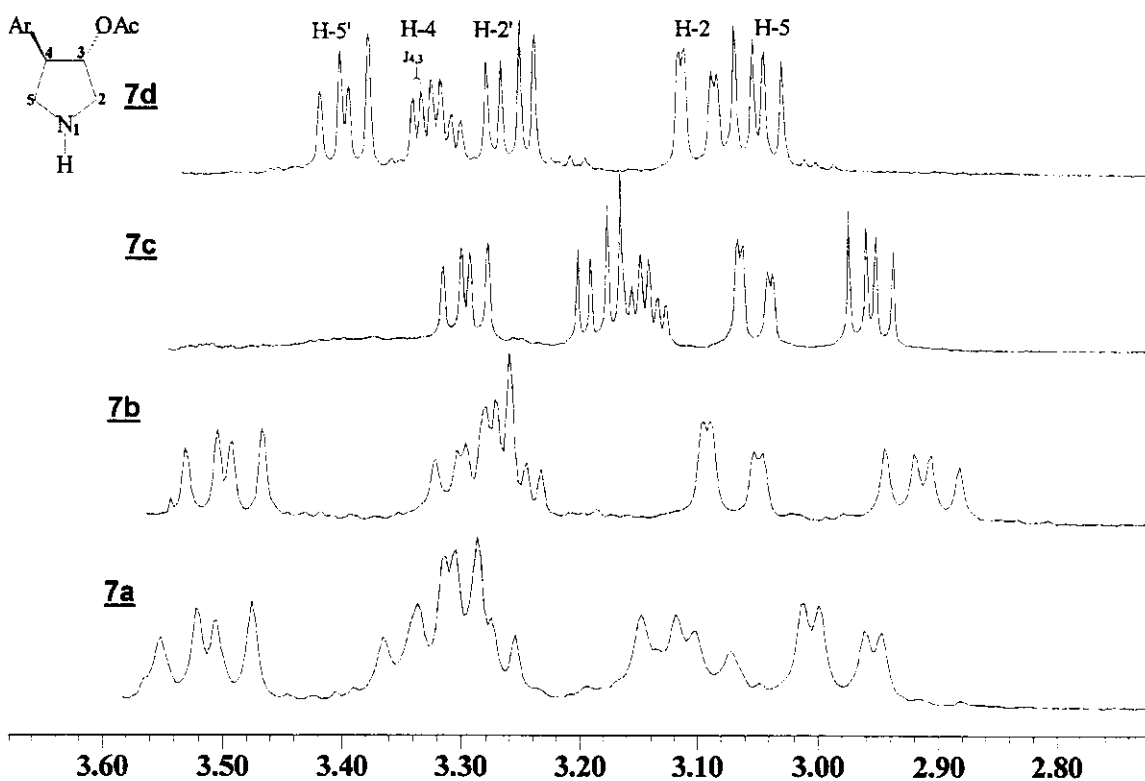


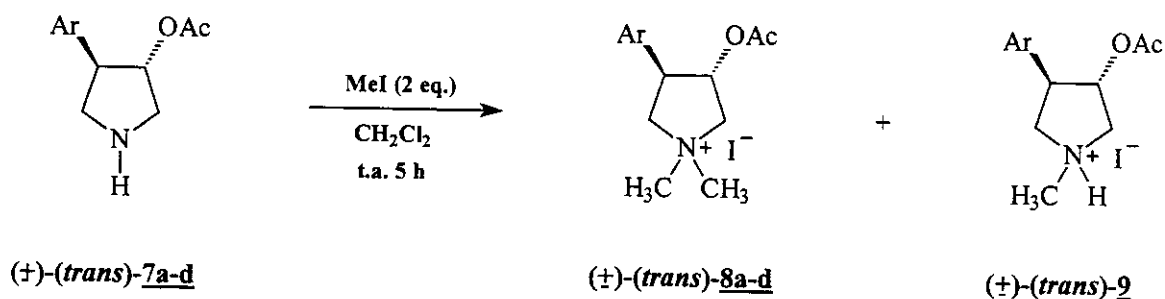
Figura 15 – Ampliação dos espectros de RMN de ^1H das aminas-livre (\pm)-(*trans*)-7a-d.

Nos espectros de RMN de ^{13}C (item 6.2.51, pg. 112) pode-se constatar o desaparecimento dos sinais referentes ao grupo Cbz: o carbono carbonílico C-6 em 154 ppm e o carbono metilênico C-7 em 67 ppm.

¹ O sinal referente ao hidrogênio H-3 encontra-se na região próxima de 5,1 ppm, podendo ser visualizado nos espectros dispostos no apêndice (item 6.2.50, pg. 111).

3.5 – Bismetilação das Aminas-Livres (\pm)-(*trans*)-7a-d

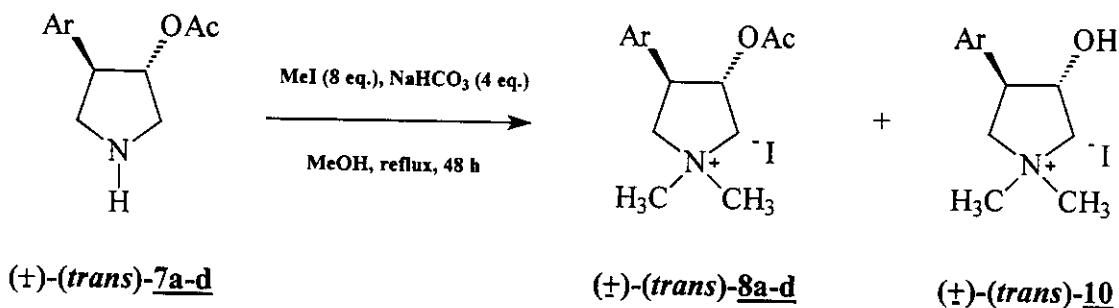
A princípio, por se tratar de uma reação de alquilação aparentemente trivial, imaginou-se que a adição de um pequeno excesso de iodeto de metila (2 eq.) em diclorometano levaria aos sais de amônio quaternários de interesse (\pm)-(*trans*)-8a-d em bons rendimentos (esquema 26). Entretanto, logo nos primeiros testes, observou-se que a reação não era favorecida, formando-se o produto desejado em baixo rendimento, juntamente com o subproduto monoalquilado (\pm)-(*trans*)-9¹.



Esquema 26 – Bismetilação das aminas-livres (\pm)-(*trans*)-7a-d.

Com o intuito de se deslocar o equilíbrio para formação somente do produto bismetilado, resolveu-se primeiramente fazer uma série de testes utilizando-se diferentes bases (K_2CO_3 e $NaHCO_3$) e solventes (CH_2Cl_2 , MeOH e acetona). Logo se constatou que estas variações não exerciam grande influência sobre o equilíbrio da reação, o que nos remeteu à utilização de condições reacionais um pouco mais vigorosas.

Baseado nas condições de Magalhães e colaboradores⁵⁶, fez-se a reação sob refluxo em metanol por 48 horas (esquema 27), no entanto, apesar de ter se formado o sal bismetilado, ocorreu também a metanólise do grupo acetato, formando-se também o álcool (\pm)-(*trans*)-10.



Esquema 27 – Teste para bismetilação das aminas-livres (\pm)-(*trans*)-7a-d.

¹ A formação deste subproduto em R₁ próximo ao do produto de interesse impossibilitou sua purificação.
⁵⁶ Avellar, I.G.J.; Godoy, K.; Magalhães, G.C. *J. Braz. Chem. Soc.* 2000, 11, 22 – 26.

Para se contornar este problema, decidiu-se fazer a mesma reação só que em acetona. Formou-se o produto desejado, mas, ao se analisar os espectros de RMN de ^1H (figura 16), nota-se, claramente, na região das metilas (3,1 a 3,3 ppm) a presença do álcool (\pm) -*(trans)*-**10** como contaminante, o qual deve ter sido gerado pela hidrólise do grupo acetato. A utilização de acetona anidra e bicarbonato de sódio seco não foi suficiente para se evitar a hidrólise.

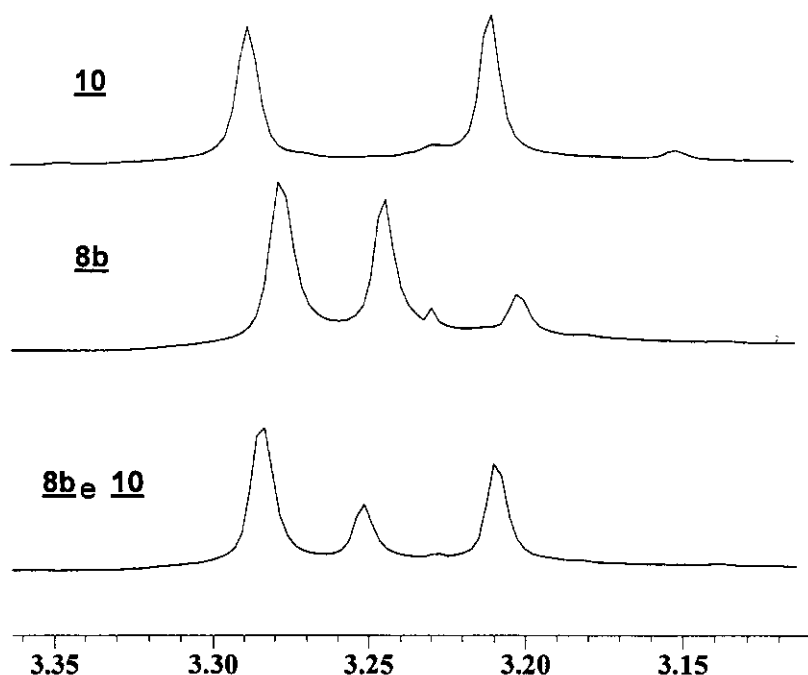
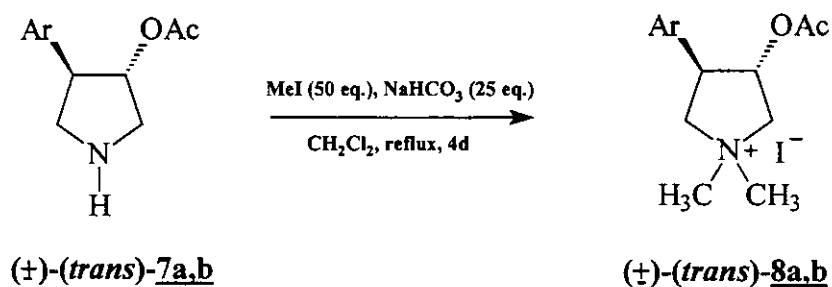


Figura 16 – Expansão dos espectros de RMN de ^1H na região das metilas.

Sendo assim, resolveu-se retomar as condições iniciais mais brandas, só que se utilizando um grande excesso de iodeto de metila e deixando-se a reação sob um leve refluxo em diclorometano por quatro dias. Desta vez, fortuitamente, obtiveram-se os sais bismetilados de interesse (\pm) -*(trans)*-**8a,b** em rendimento quantitativo (esquema 28).



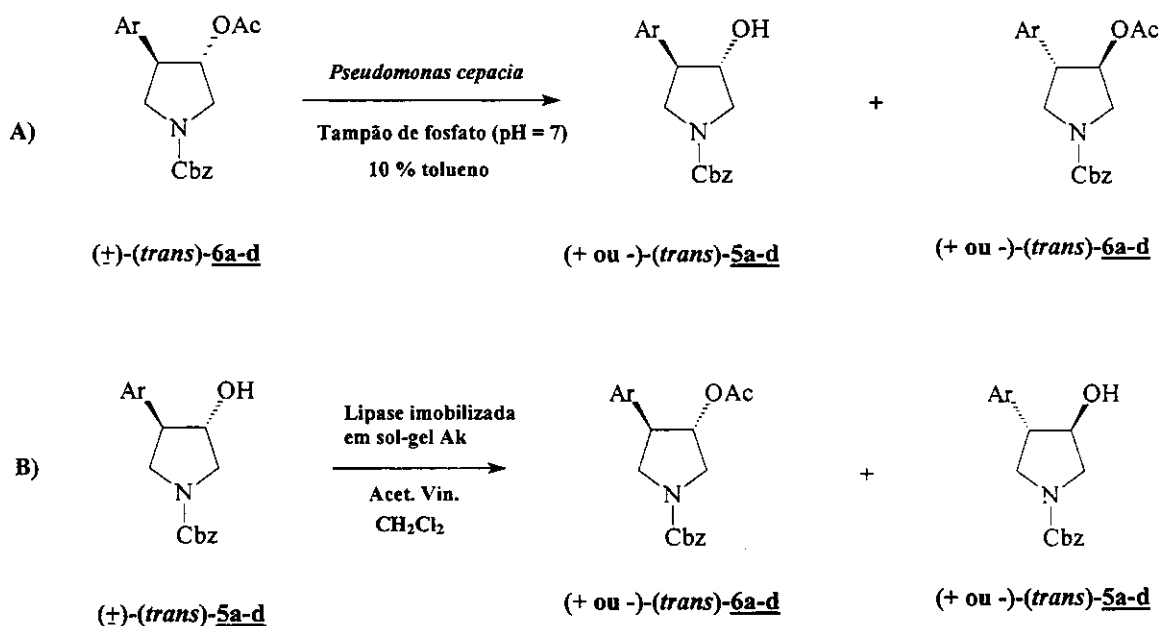
R = Quant.

Esquema 28 – Teste para bismetilação das aminas-livres (\pm) -*(trans)*-**7a-d**.

3.6 – Resolução Cinético-Enzimática dos Álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d**

Conforme visto na introdução (item 1.2.4, pg. 14), a resolução cinético-enzimática dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d** poderia ser efetuada de duas formas distintas, utilizando-se a lipase *pseudomonas cepacia*:

- Hidrólise enzimática dos acetatos (\pm)-(*trans*)-**6a-d** (esquema 29a).
- Transesterificação enzimática dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d** (esquema 29b).



Esquema 29 – Resolução cinético-enzimática dos álcoois (\pm)-(*trans*)-**5a-d**.

3.6.1 – Hidrólise Enzimática dos Acetatos (\pm)-(*trans*)-**6a-d**

Os testes preliminares de hidrólise enzimática dos acetatos (\pm)-(*trans*)-**6a-d** indicam que a lipase *pseudomonas cepacia* aceita o substrato em seu sítio ativo com uma enantiosseletividade variável ($3 < E < 63$), dependendo do tipo da enzima (tabela 2).

Tabela 2 – Resultados dos testes preliminares de hidrólise enzimática dos acetatos (\pm)-(trans)-**6a-d**.ⁱ

| Lipase | Ar | Tempo(d) | ee _p (%) ^a | ee _s (%) ^b | C (%) ^c | E ^d |
|--------|------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|
| P-30 | β -Naft | 31 | 41,2 | 21,2 | 34,0 | 3 |
| Ak | <i>p</i> -Cl-Ph | 14 | 91,3 | 67,5 | 42,5 | 45 |
| Ay | <i>p</i> -OMe-Ph | 14 | 97,0 | 7,5 | 7,2 | 63 |

a) Excesso enantiomérico do produto b) Excesso enantiomérico do substrato c) Extensão de conversão (C), onde $C = ee_s / (ee_s + ee_p)$ d) Razão enantiomérica (E), onde $E = \ln [(1 - c) \cdot (1 - ee_s)] / \ln [(1 - c) \cdot (1 + ee_s)]$.⁵⁷

Com base nestes resultados, pôde-se observar que a lípase *pseudomonas cepacia* do tipo Ay apresentou os melhores resultados (tabela 2, entrada 3), apesar dos longos tempos reacionais necessários para uma boa extensão de conversãoⁱⁱ. Sendo assim, todos os testes subseqüentes foram efetuados somente com este tipo de lípase (tabela 3).

Tabela 3 – Resultados da hidrólise enzimática dos acetatos (\pm)-(trans)-**6a-d**.

| Substrato | Ar | Tempo(d) | ee _p (%) | ee _s (%) | C (%) | E |
|-----------|-------------------------------|----------|---------------------|---------------------|-------|-----|
| 6a | <i>p</i> -Cl-Ph | 31 | 98,8 | 58,0 | 37,0 | 288 |
| 6b | <i>p</i> -OMe-Ph | 31 | 96,3 | 97,1 | 50,2 | 228 |
| 6c | <i>p</i> -NO ₂ -Ph | 31 | 92,9 | 93,0 | 50,0 | 94 |
| 6d | β -Naft | 31 | 97,2 | 99,4 | 50,6 | 386 |

Em todos os casos, obtiveram-se enantiosseletividades muito boas ($94 < E < 386$), sendo que o substrato **6d**, com o grupo substituinte β -naftil, apresenta os melhores resultados (tabela 3, entrada 4), enquanto que os piores foram observados para o substrato **6c** (tabela 3, entrada 3), cujo substituinte é o grupo *p*-NO₂-Ph.

Estes resultados estão de acordo com a racionalização observada na introdução (item 1.2.4, pg. 17) de que a resolução cinético-enzimática de um determinado substrato deve ser tanto melhor quanto maior for a diferença de tamanho entre os grupos substituintes.

Fica evidente também que, quando ocorre uma conversão razoavelmente abaixo de 50 % (tabela 3, entrada 1), há uma considerável diminuição do excesso enantiomérico do substrato, enquanto que, nos casos em que se passa de 50 % de conversão (tabela 3, entradas 2 e 4), há um incremento do excesso enantiomérico do substrato e um decréscimo do excesso enantiomérico do produto.

Os cromatogramas dos álcoois e acetatos quirais (+ ou -)-(trans)-**5a-d** e (+ ou -)-(trans)-**6a-d** podem ser visualizados a seguir (figura 17).

ⁱ Equações especialmente desenvolvidas para o tratamento quantitativo em resoluções cinético-enzimáticas.

⁵⁷ Sih, C.L.; Girdaukas, G.; Fujimoto, Y.; Chen, C-S. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7294 - 7299.

ⁱⁱ Cabe salientar que a extensão de conversão (C) máxima, no caso de resoluções cinético-enzimáticas, é de 50 %.

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos

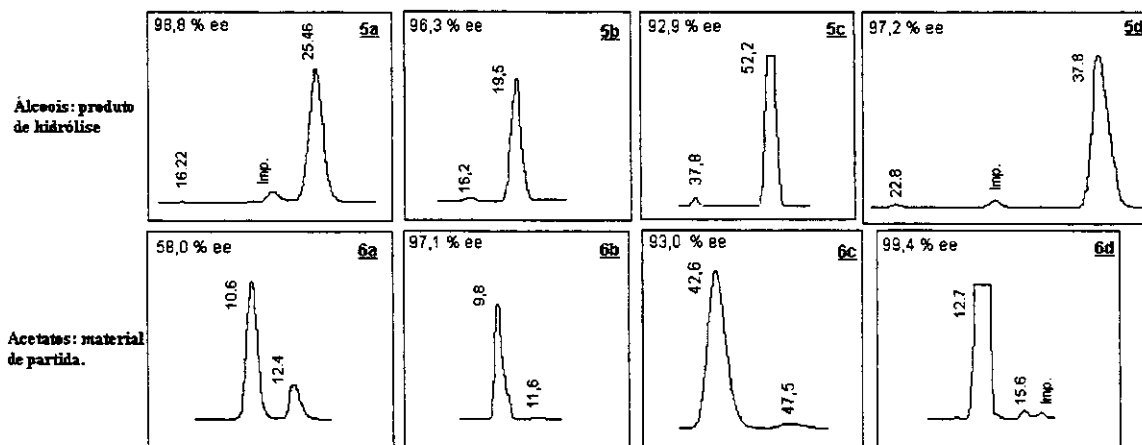
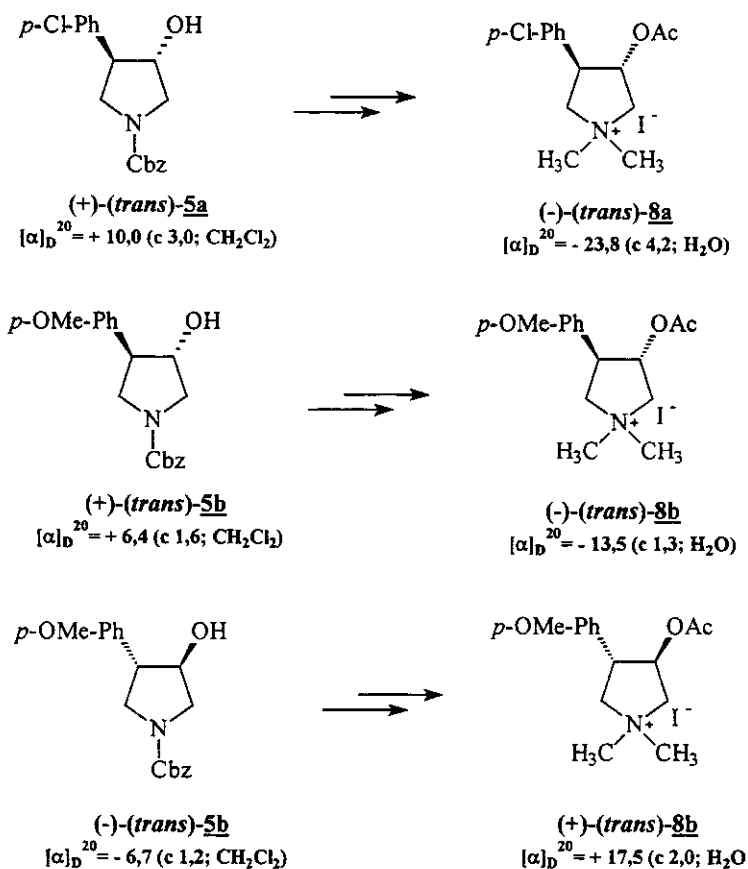


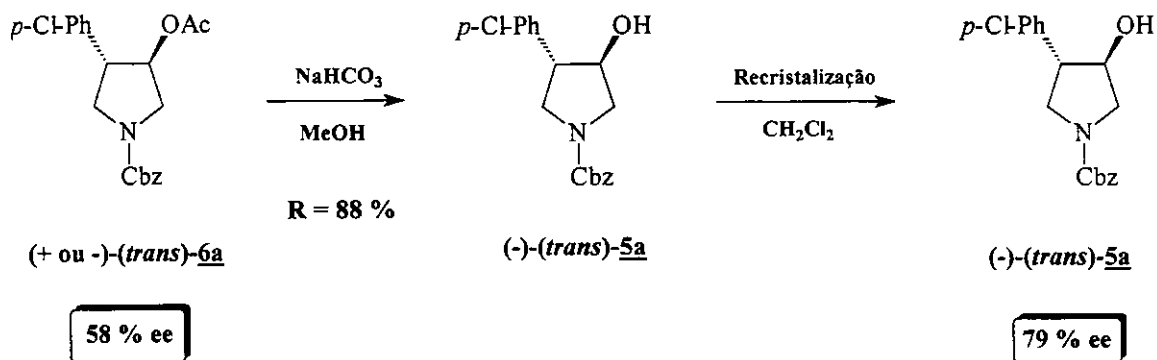
Figura 17 – Cromatogramas dos álcoois e acetatos quirais (+ ou -)-(trans)-**5a-d** e (+ ou -)-(trans)-**6a-d**.

Posteriormente, realizaram-se as análises de rotação óptica ($[\alpha]_D^{20}$) dos álcoois **5a** e **5b**, os quais foram utilizados para se dar continuidade à rota sintética, levando-se às moléculas-alvo quirais **8a** e **8b** (esquema 30).



Esquema 30 – Obtenção das moléculas-alvo **8a** e **8b** quirais.

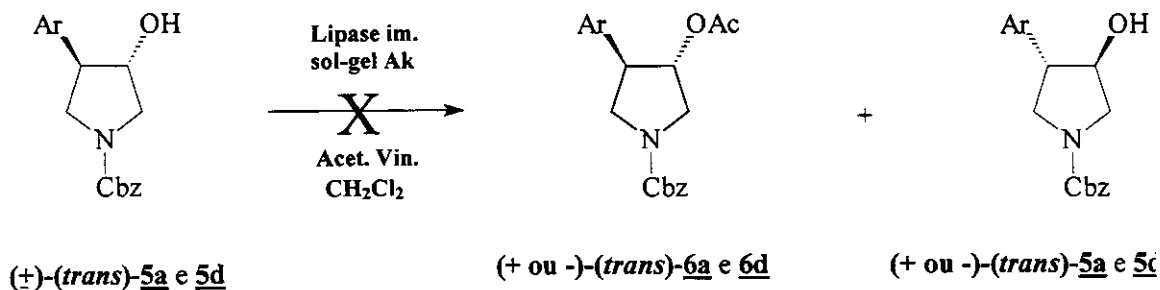
Com o objetivo de se promover o enantioenriquecimento do acetato remanescente (+ ou -)-(trans)-**6a** (58,0 % ee), fez-se a sua metanólise para se obter o respectivo álcool (-)-(trans)-**5a**, o qual foi recristalizado em diclorometano, acarretando em um considerável incremento no excesso enantiomérico (79 % ee). Este resultado pode ser ainda melhorado testando-se diferentes solventes durante a recristalização (esquema 31).



Esquema 31 – Enantioenriquecimento do acetato (+ ou -)-(trans)-**6a**.

3.6.2 – Transesterificação Enzimática dos Álcoois (±)-(trans)-**5a-d**

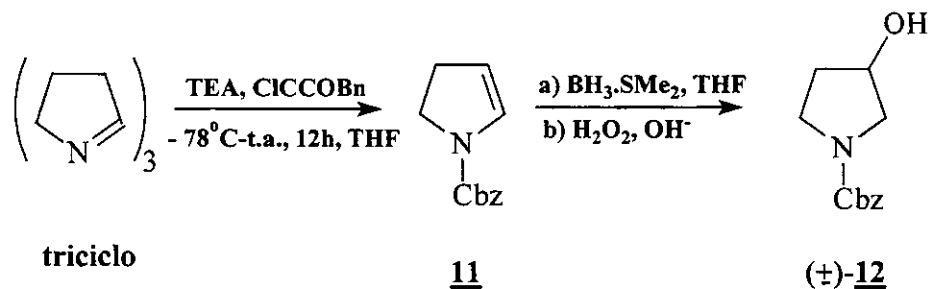
A transesterificação enzimática dos álcoois (±)-(trans)-**5a** e **5d** não ocorreu, mesmo após duas semanas de reação (esquema 32).



Esquema 32 - Transesterificação enzimática dos álcoois (±)-(trans)-**5a** e **5d**.

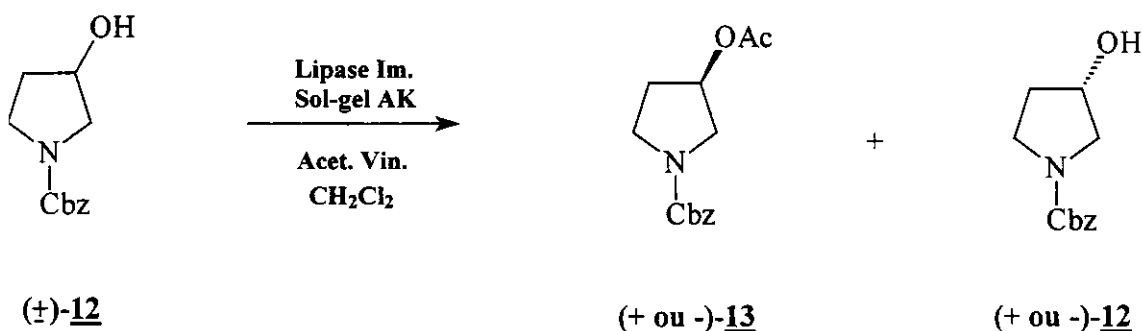
Sendo assim, lançou-se a hipótese de que o grupamento arila, através de um impedimento estérico, pudesse estar dificultando o acesso ao sítio ativo da enzima. Fez-se, então, a mesma reação, só que com o substrato não arilado (±)-**12**, o qual foi obtido a partir da reação de hidroboração do enecarbamato **11** (esquema 33), preparado segundo o protocolo desenvolvido por Kraus e colaboradores⁵⁸.

⁵⁸ a) Namura, Y.; Ogawa, K.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Chem. Lett.* 1977, 693 – 696.



Esquema 33 – Protocolo para obtenção do álcool (±)-12.

A transesterificação enzimática do álcool (±)-12 levou ao acetato (+ ou -)-13 (esquema 34) com uma excelente enantiosseletividade (tabela 4).



Esquema 34 - Transesterificação enzimática do álcool (±)-12.

Tabela 4 – Resultados da transesterificação enzimática do álcool (±)-12.

| Tempo (d) | ee _p (%) | ee _s (%) | C (%) | E |
|-----------|---------------------|---------------------|--------|-------|
| 5 | > 99 | 55,1 | > 35,8 | > 292 |
| 10 | > 99 | 81,3 | > 45,1 | > 487 |

Vale à pena ressaltar que, ao se dobrar o tempo reacional, há uma acentuada melhora da extensão de conversão, refletida pelos maiores valores tanto do excesso enantiomérico do substrato quanto da razão enantiomérica. No entanto, assim como no caso da hidrólise enzimática, o tempo da reação continua muito longo em termos operacionais.

Foi possível ainda, através da medida de rotação óptica ($[\alpha]_D^{20}$) e comparação com os dados da literatura⁵⁹, atribuir a configuração absoluta no carbono C-3 do composto 13 como sendo a seguinte (figura 18):

b) Kraus, G.A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791 – 4792.

⁵⁹ Ogura, K.; Shibutani, K.; Tomori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 207 - 215.

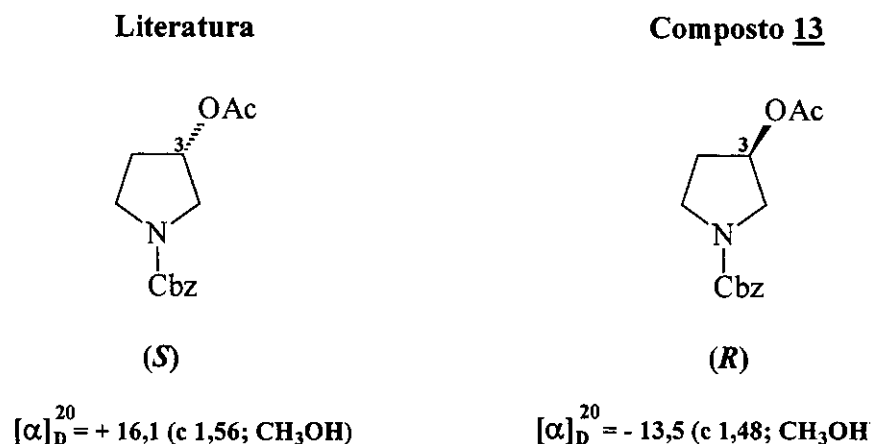


Figura 18 – Configuração absoluta do acetato (-)-13.

A separação dos enantiômeros do álcool (\pm)-12 não possível através de HPLC quiral, entretanto, pôde-se visualizar a separação dos enantiômeros do acetato (\pm)-13ⁱ, possibilitando, desta forma, a determinação dos excessos enantioméricos (figura 19). Para tal, os álcoois remanescentes da reação de transesterificação enzimática tiveram que ser levados aos acetatos correspondentes (+)-13 (51,1 e 81,3 % ee).

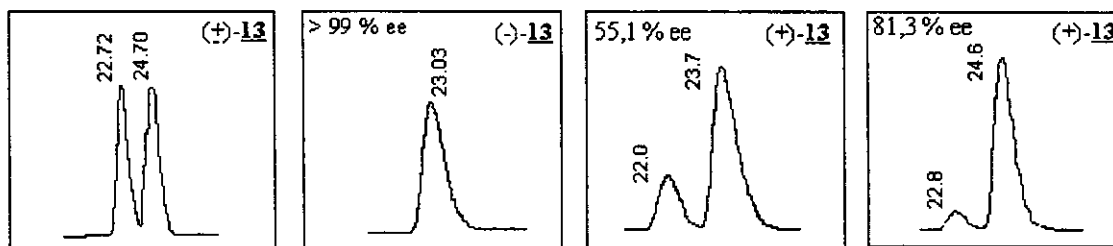


Figura 19 – Cromatogramas da mistura racêmica (\pm)-13, do acetato (-)-(3*R*)-13 e dos álcoois remanescentes acetilados (+)-(3*S*)-13.

3.7 – Determinação da Configuração Absoluta dos Álcoois Resolvidos

Baseado nos princípios estabelecidos pelo modelo de *Kazlauskas*⁴³, vistos na introdução (item 1.2.4, pg. 16), pode-se inferir, no caso específico dos nossos substratos, que a configuração absoluta estimada dos álcoois resolvidos deve ser S (figura 20).

ⁱ Coluna *Chiracel* OD, Hex/i-PrOH (92:8) a um fluxo de 0,6 mL/min.

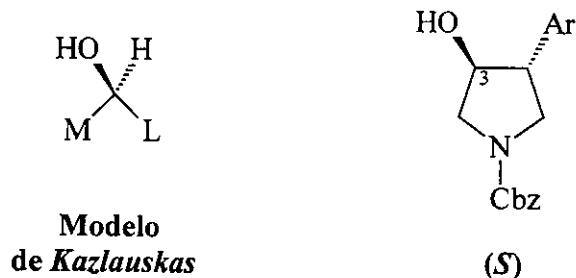
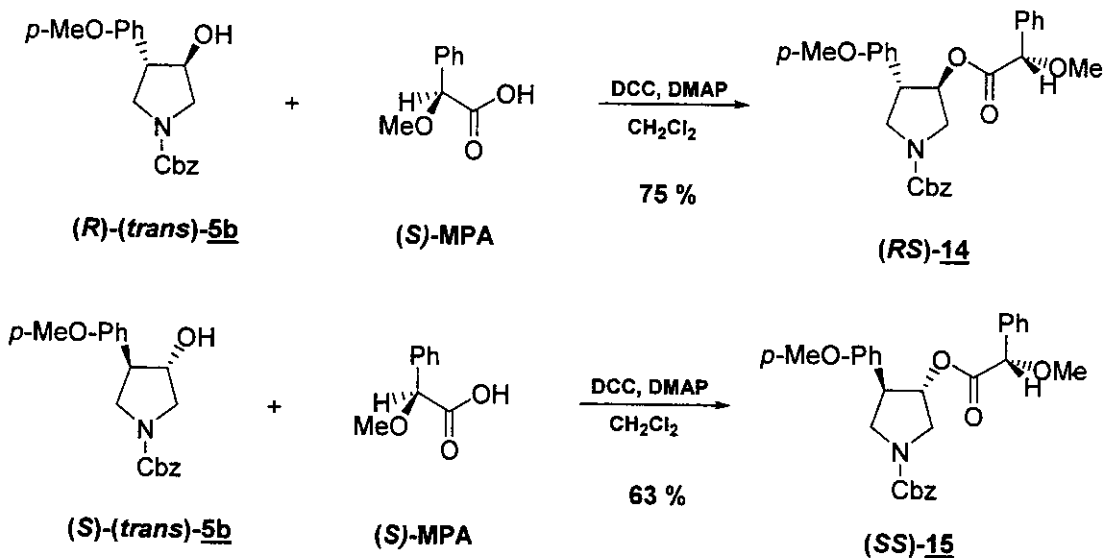


Figura 20 – Estimativa da configuração absoluta dos Álcoois resolvidos.

Entretanto, seria apropriado se conseguíssemos confirmar a enantiopreferência prevista pelo modelo de *Kazlauskas*, fazendo-se a determinação da configuração absoluta dos álcoois resolvidos por RMN através do método de *Mosher*⁴⁵ (item 1.2.5, pg. 17).

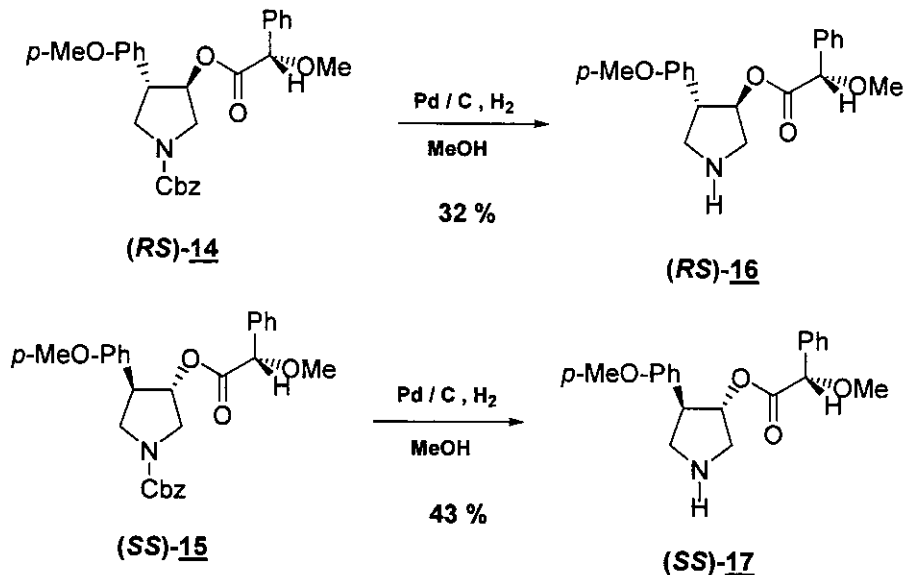
Para tal, seguiu-se uma varianteⁱ do protocolo desenvolvido por *Riguera* e colaboradores⁴⁴, fazendo-se o acoplamento dos álcoois resolvidos (+)-(*trans*)-**5b** e (-)-(*trans*)-**5b** com o ácido (*S*)-metóxilfenilacético (MPA), que levou aos respectivos ésteres diastereoméricos (*RS*)-**14** e (*SS*)-**15** (esquema 35).



Esquema 35 – Derivatização dos álcoois resolvidos (*R*)-(*trans*)-**5b** e (*S*)-(*trans*)-**5b**.

Os espectros de RMN de ¹H dos derivados (*RS*)-**14** e (*SS*)-**15** foram obtidos e comparados, no entanto logo se percebeu que os sinais de interesse estavam muito confusos, provavelmente devido à presença de rotâmeros. Para se contornar este problema, fez-se a remoção do grupo Cbz (esquema 36).

ⁱ No protocolo padrão, acopla-se o enantiômero desconhecido com os dois ácidos quirais.



Esquema 36 – Desproteção dos derivados diastereoméricos (RS)-14 e (SS)-15.

Desta vez, os sinais ficaram bem mais resolvidos (item 6.2.77, pg. 138), possibilitando determinação dos deslocamentos químicos (δ) e das constantes de acoplamento (J) dos sinais referentes aos hidrogênios pirrolidínicos dos ésteres diastereoméricos (RS)-16 e (SS)-17 (figura 21).

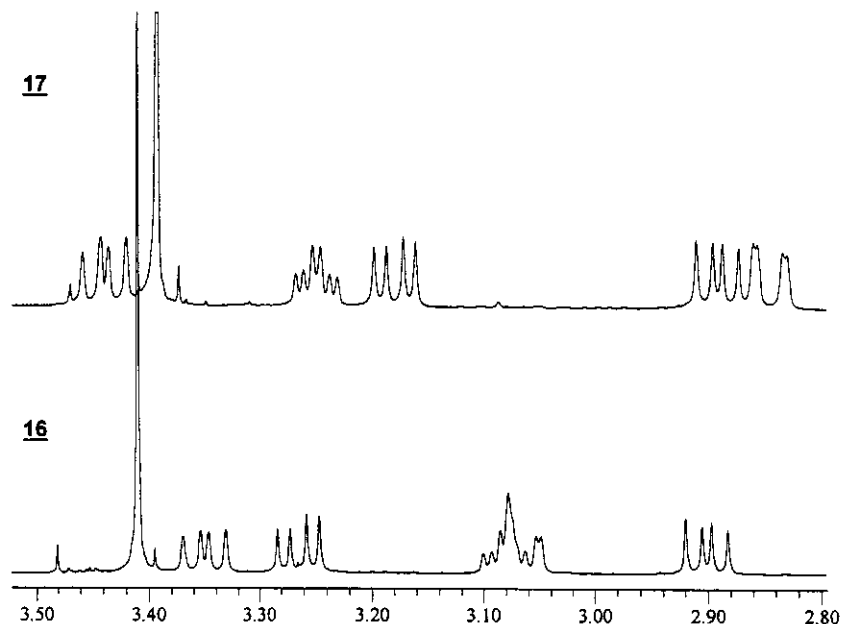


Figura 21 – Ampliação dos espectros de RMN de ¹H dos ésteres (RS)-16 e (SS)-17.

Além do mais, com o auxílio do espectro de RMN de ¹H bidimensional g-Cosy (item 6.2.80, pg. 141), foi possível a atribuição segura dos sinais referentes ao sistema pirrolidínico (figura 22).

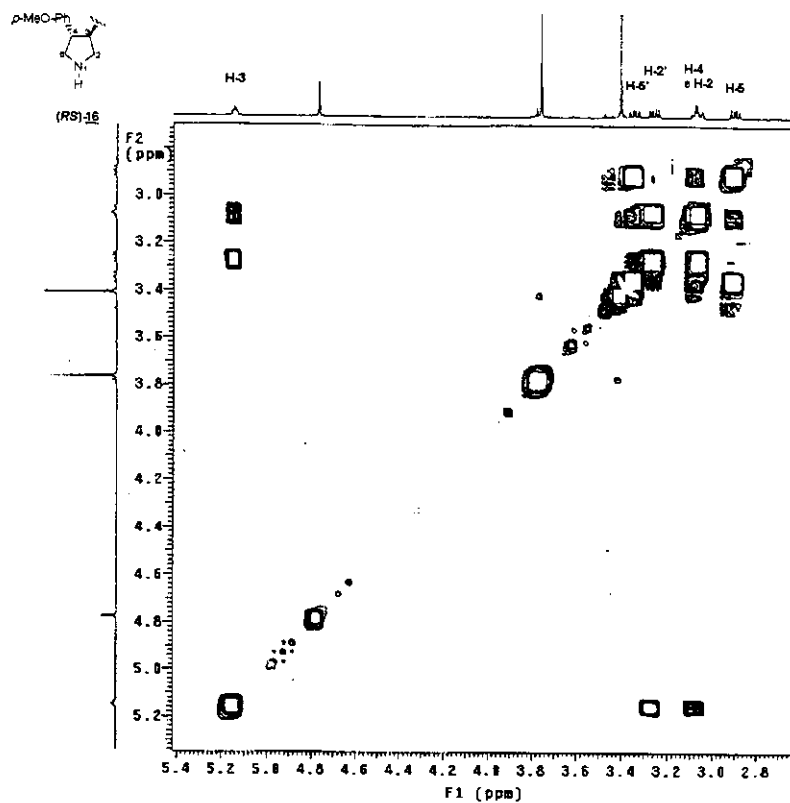


Figura 22 - Ampliação do espectro de RMN de ^1H bidimensional g-Cosy do éster (RS)-16.

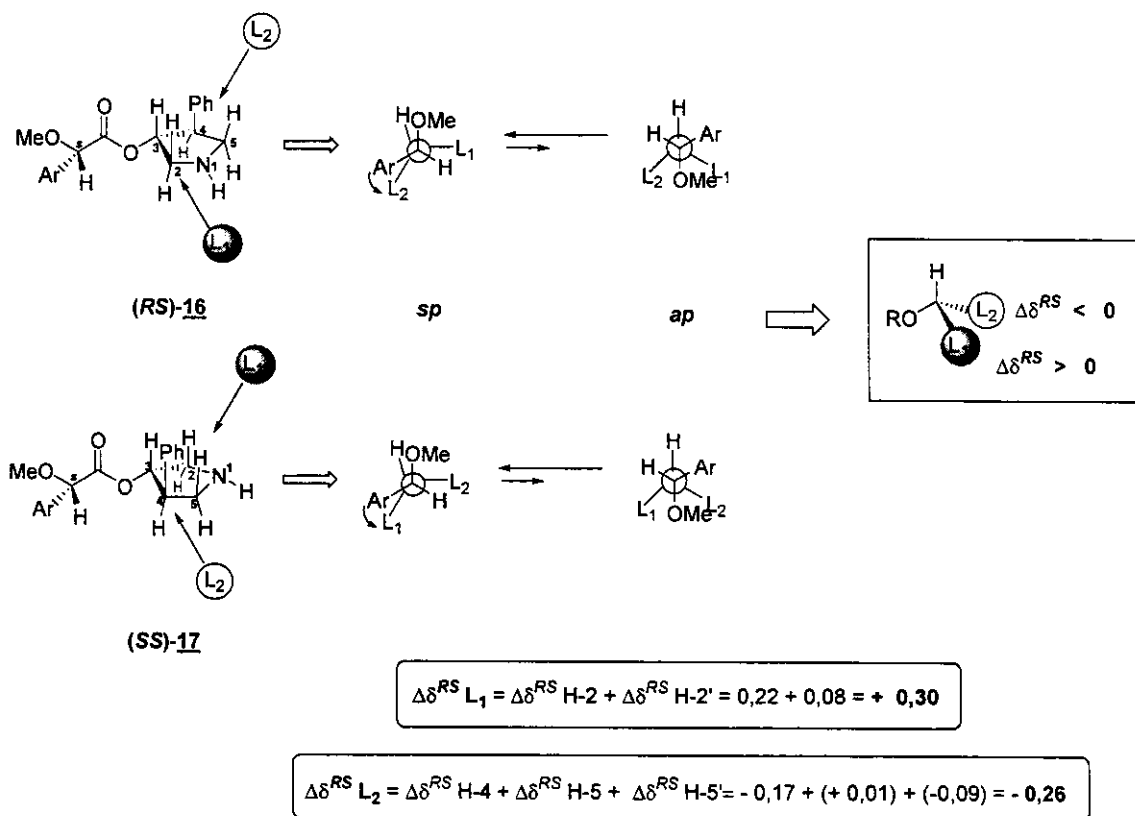
A devida análise das diferenças de deslocamentos químicos ($\Delta\delta^{RS}$) entre os sinais dos hidrogênios dos substituintes L_1 e L_2 dos ésteres diastereoméricos (RS)-16 e (SS)-17, considerando-se como L_1 os hidrogênios H-2 e como L_2 os hidrogênios H-4 e H-5 (esquema 37), possibilitou a confirmação da enantiopreferência enzimática pelo enantiômero S, prevista pelo modelo de Kazlauskas.

Cabe salientar ainda que os valores de $\Delta\delta^{RS}$ preenchem os requisitos fundamentais necessários para uma atribuição segura da configuração absoluta. Conforme mencionado na introdução (item 1.2.5, pg. 18), estes requisitos são:

3. Estar bem acima do erro experimental característico do aparelho de RMN.
4. Assumir valores positivos de um lado do centro estereogênico (L_2) e negativos do outro (L_1).

Em nosso caso, os valores de $\Delta\delta^{RS}$ obtidos para L_1 e L_2 foram de + 0,30 e - 0,26 respectivamente (esquema 37), ambos bem acima do erro experimental e de sinais contrários.

Design e Síntese de Novos Análogos Estruturais da Acetilcolina Conformacionalmente Restringidos



Esquema 37 – Modelos conformacionais dos ésteres derivados (RS)-16 e (SS)-17.

Olhando-se com maior atenção o esquema acima, pode-se observar que o valor de $\Delta\delta^{RS}$ para o hidrogênio H-5, em L₂, apresenta sinal positivo, contrário aos outros hidrogênios de L₂ (H-4 e H-5'). Entretanto, isto não invalida a análise, haja vista que sua magnitude (0,01) é desprezível comparada aos demais valores, provavelmente devido ao seu maior afastamento do centro estereogênico.

IV – Conclusão & Perspectivas

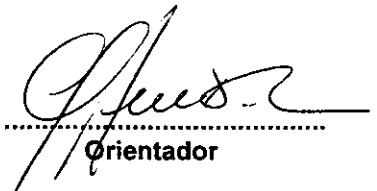
Os objetivos inicialmente estabelecidos foram concretizados. Todos os intermediários sintéticos foram obtidos em bons rendimentos e devidamente caracterizados. Os problemas confrontados nas etapas de resolução cinético-enzimática e na reação de bimetilação foram devidamente contornados, possibilitando a obtenção dos produtos de interesse, tanto na forma racêmica como também quiral.

A resolução cinético-enzimática dos álcoois (\pm)-(trans)-**5a-d** foi realizada através da hidrólise dos seus derivados acetilados (\pm)-(trans)-**6a-d**, obtendo-se uma excelente enantiosseletividade ($> 99\%$ ee, $C = 50,6\%$, $E = 386$). Por outro lado, a transesterificação enzimática dos mesmos álcoois não ocorreu, somente o protótipo não arilado reagiu, aliás, com uma enantiosseletividade apreciável ($>99\%$ ee, $C = 45\%$, $E = 487$).

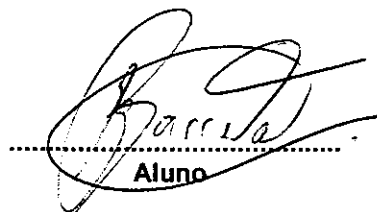
Além do mais, foi feita a determinação da configuração absoluta dos álcoois resolvidos por RMN, através do método de Mosher⁴⁵, e aplicando-se o protocolo desenvolvido por Riguera e colaboradores⁴⁴, comprovando-se a estereoquímica S prevista pelo modelo de Kazlauskas de enantiopreferência enzimática para álcoois secundários⁴³.

De posse destes resultados, atingiu-se as moléculas-alvo (-)-(trans)-**8a** (99 % ee), (-)-(trans)-**8b** (96 % ee) e (+)-(trans)-**8b** (97 % ee) com rendimentos globais em torno de 15 % para 9 etapas, considerando-se inclusive a etapa de resolução cinético-enzimática. Estes compostos devem ainda ter suas atividades biológicas avaliadas *in vitro* no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ.

Em futuros trabalhos, pretende-se também fazer um estudo comparativo da resolução cinética dos álcoois (\pm)-(trans)-**5a-d** através de cromatografia quiral preparativa em leito móvel simulado⁶⁰ com relação à abordagem enzimática, utilizando-se o equipamento disponível na Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP.



.....
Orientador



.....
Aluno

⁶⁰ a) Francotte, E.R. *J. Chromatogr. A*, **2001**, 906, 379 – 397. b) Schulte, M.; Strube, J. J. *Chromatogr. A*, **2001**, 906, 399 – 416.

5 – Experimental

5.1 – Material e Métodos

A seguir estão descritos os reagentes, solventes e as metodologias analíticas que foram empregados em nosso trabalho de pesquisas.

5.1.1 – Reagentes e Solventes

O material de partida da rota sintética (dialilamina) e todos os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras: *Merck, Acros, Aldrich, Fluka, etc.*

Em geral, de acordo com as necessidades, os solventes e reagentes mais antigos foram devidamente tratados antes de sua utilização, empregando-se as técnicas-padrão de purificação⁶¹. A seguir consta uma tabela com a descrição resumida de como foram feitos os tratamentos.

Tabela 5 – Tratamentos dos solventes e reagentes.

| Reagente ou solvente | Tratamento | Observações |
|--|--|--|
| Diclorometano (CH ₂ Cl ₂) | Dest. de CaH ₂ Atm. inerte | No momento da reação |
| Tetrahidrofurano (THF) | Pré-sec. em CaH ₂ Dest. de Na e benzofenona Atm. inerte | No momento da reação |
| Tolueno | Dest. de Na | No momento da reação |
| Trietilamina | Dest. de CaH ₂ Atm. inerte | No momento da reação |
| Piridina | Dest. de CaH ₂ Atm. inerte | Armazenado em frasco apropriado c/ peneira molecular (4Å) |
| Dialilamina | Dest. de K ₂ CO ₃ anid. Atm. inerte | Armazenado em frasco apropriado c/ peneira molecular (4Å) |
| 2,6-Lutidina | Dest. de CaH ₂ Atm. inerte | Armazenado em frasco apropriado c/ peneira molecular (4Å) |
| Anidrido Acético | Dest. de P ₂ O ₅ Atm. Inerte | Armazenado em frasco apropriado c/ peneira molecular (4Å) |
| Anidrido Trifluoracético | Dest. de P ₂ O ₅ Atm. Inerte | Armazenado em frasco apropriado na forma de solução 1 M em tolueno |

⁶¹ Perrin, D.D.; Amarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 1980, 2nd ed. Pergamon Press, 1 – 563.

Na quase totalidade dos casos, a purificação dos compostos preparados foi realizada através de cromatografia em coluna rápida (*flash chromatography*)⁶², utilizando-se sílica-gel (230 – 400 mesh, 60 Å) como fase estacionária.

As reações foram realizadas sob agitação magnética em placa de agitação, sendo aquecidas, quando necessário, em banho de óleo de silicone. Os solventes foram extraídos em rota-evaporador e os resíduos removidos em sistema de alto-vácuo.

Cuidados especiais foram tomados sobretudo com as reações sensíveis à umidade, nas quais foi empregada vidraria seca em estufa (140 – 160° C, 1h) e resfriada em dessecador, sendo então conduzidas sob atmosfera inerte.

5.1.2 – Metodologia Analítica

As técnicas analíticas e equipamentos que foram empregados para análise dos resultados estão discriminados na tabela a seguir.

Tabela 6 – Técnicas analíticas e equipamentos.

| Técnica | Equipamento | Observações |
|---|---|---|
| Cromatografia Gasosa (CG) | HP - 6890 Integrador HP - 3395 | Coluna HP - 5 |
| Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) | HP - 1100 Integrador HP - 3395 | Coluna quiral (Chiracel OD) |
| Espectroscopia de Infravermelho (IV) | <i>Perkin – Elmer</i> 1600 ou <i>Nicolet</i> - 410 | Celas de NaCl Amostra em filme ou pastilha de KBr anidro |
| Espectrometria de Massas (EM) | HP – 5988 A ou <i>Shimadzu</i> QP - 500 | Feixe de 70 eV |
| Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) | <i>Varian Gemini</i> 300 <i>Varian Inova</i> 500 | Solv.: CDCl ₃ , CCl ₄ ou D ₂ O Referenciados c/ TMS |
| Espectropolarimetria | <i>Jasco</i> ORD J - 720 | Solução de H ₂ O ou CH ₂ Cl ₂ a ~ 2 mg/mL |
| Ponto de Fusão | <i>Thomas Hoover</i> Unimelt | Em capilar |

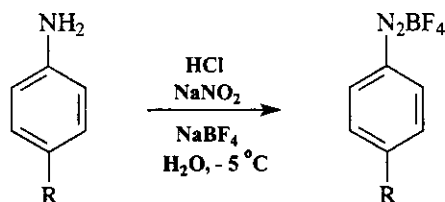
Todas as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando-se cromatofolhas suportadas com sílica-gel 60 F₂₅₄ com espessura de 0,2 mm. A visualização dos compostos foi feita, dependendo do caso, com os seguintes reveladores: ultra-violeta, iodo, solução de ácido fosfomolibdico (7 % em etanol) ou solução de ninidrina (10 % em etanol).

Em alguns casos, o uso de CG e CLAE foi fundamental para para o acompanhamento das reações, especialmente na etapa resolução cinético-enzimática, em que o emprego de CLAE quiral foi crucial para determinação dos excessos enantioméricos.

⁶² Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923 – 2925.

5.2 – Protocolos Experimentais

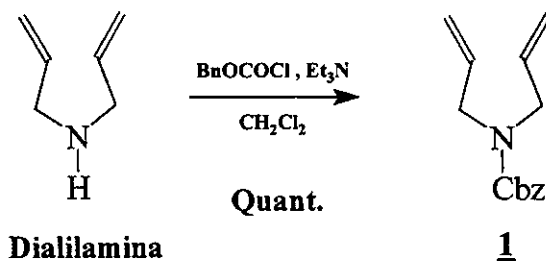
5.2.1 - Preparação dos Sais de Diazônio ArN_2BF_4 ⁵³



R = Cl, OMe, NO₂ e β-naftil

Em um erlenmeyer de 250 mL, foram adicionados (50 mMol) de anilina, 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. Após 20 minutos de forte agitação, o erlenmeyer foi mergulhado num banho de salmoura e gelo seco. Uma solução de 4,5 g (65 mMol) de nitrito de sódio em 9 mL de água foi adicionada, mantendo a temperatura do meio reacional abaixo de $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Após 15 minutos do término da adição, outra solução contendo 7,6 g (69 mMol) de tetrafluorborato de sódio em 15 mL de água foi adicionada de uma só vez, causando a precipitação do produto. A suspensão foi, então, filtrada e lavada com éter etílico gelado. O precipitado foi dissolvido em 150 mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado, foram adicionados mais 100 mL de éter etílico, o que causou a precipitação do produto. O sal de diazônio, após filtração, foi obtido na forma de um sólido com rendimentos de 21 a 72 %.

5.2.2 - Preparação da *N*-(Cbz)-dialilamina 1⁶³

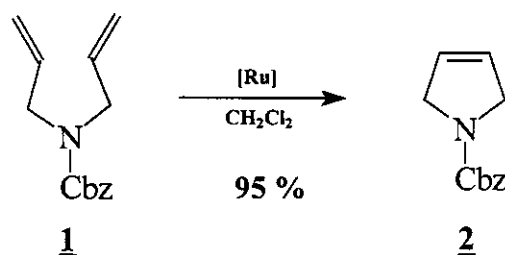


Dialilamina

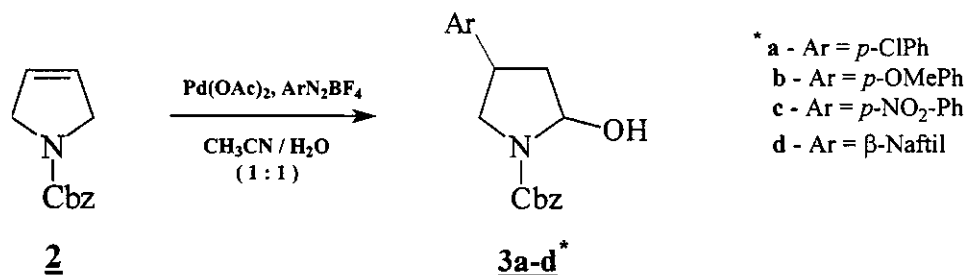
1

Sobre uma solução da dialilamina (1,55 g; 2,0 mL; 16 mMol) em 50 mL de diclorometano anidro, foi adicionada a trietilamina (4,5 mL; 32 mMol). A solução foi resfriada em banho de gelo e adicionou-se o cloroformato de benzila (2,73 g; 2,3 mL; 16 mMol). O banho de gelo foi então retirado, permanecendo a mistura reacional sob agitação por 12 horas. O conteúdo do balão foi então transferido para um funil de separação, contendo 20 mL de diclorometano, e a fase orgânica foi “lavada” sucessivamente com água e soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo. Obteve-se um óleo incolor (3,7 g) correspondente à *N*-(Cbz)-dialilamina 1 com rendimento quantitativo, a qual foi submetida à reação subsequente sem purificação prévia.

⁶³ Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, 1994, 2nd ed. Springer-Verlag, 11 – 14.

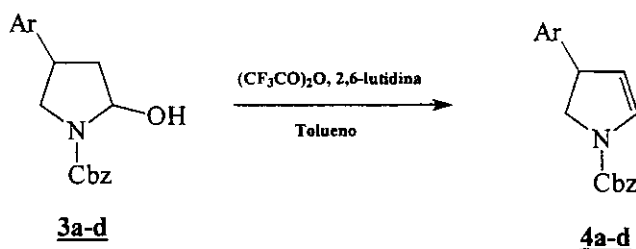
5.2.3 - Preparação da *N*-(Cbz)-3-pirrolina **2**²⁴

O substrato **1** (1,237 g; 5,35 mMol) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano anidro e esta solução foi transferida para um balão contendo uma solução do catalisador de *Grubbs* (91 mg; 0,11 mMol) em 40 mL de diclorometano anidro. A mistura reacional permaneceu sob agitação em atmosfera inerte à temperatura ambiente por um período de 5 horas, após o qual retirou-se o septo do balão para exposição ao ar por um tempo adicional de 1 hora com o intuito de desativar o catalisador. Em seguida, o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi purificado via cromatografia "flash" (Hexano/AcOEt; 80:20, v/v), fornecendo 1,061 g de um óleo incolor correspondente à *N*-(Cbz)-3-pirrolina **2** em 95 % de rendimento.ⁱ

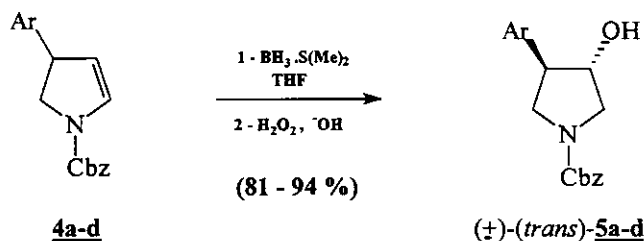
5.2.4 - Preparação da *N*-(Cbz)-2-hidroxi-4-*Ar*-pirrolidina **3a-d**⁵²

Sobre uma solução da *N*-(Cbz)-3-pirrolina **2** (1,061 g; 5,2 mMol) em 36 mL de CH₃CN/H₂O (1:1, v/v), adicionou-se o sal de diazônio (7,8 mMol) e acetato de paládio (0,022 g; 0,1 mMol). A mistura reacional permaneceu em agitação vigorosa por 3 horas à temperatura ambiente, sendo que a liberação de bolhas de N₂ indica a progressão da reação. Após este período, verificou-se o consumo do material de partida através de CCD e o surgimento de substâncias mais polares. Então, transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação acrescentando-se aproximadamente 50 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi "lavada" com água destilada e porções de soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. Por fim, esta foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob vácuo, fornecendo um óleo escuro e viscoso **3a-d**, o qual foi submetido à reação seguinte sem purificação prévia.

ⁱ Devido à elevada volatilidade deste produto, o mesmo não foi deixado em sistema de alto vácuo.

5.2.5 - Preparação da *N*-(Cbz)-4-*aril*-2-pirrolina **4a-d**⁵²

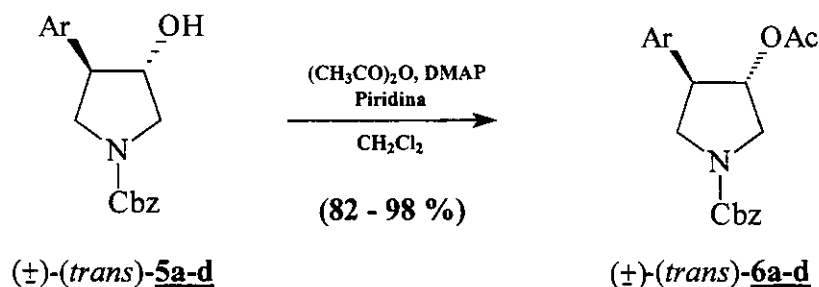
O lactamol (5,2 mMol) **3a-d** foi dissolvido em 52 mL de tolueno anidro e acrescentou-se a 2,6-lutidina (3,00 mL; 26 mMol). Sobre esta mistura, a 0° C, foi adicionada lentamente uma solução 0,7 M de anidrido trifluoracético - TFAA (5,2 mMol; 7,2 mL) e removeu-se o banho de gelo, permanecendo a mistura reacional em agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Decorrido este período, aqueceu-se a mistura sob refluxo por 30 minutos e, após o resfriamento até a temperatura ambiente, esta foi transferida para um funil de separação contendo 50 mL de AcOEt. A fase orgânica foi “lavada” com água e soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. Secou-se a mesma com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação do produto, via cromatografia “flash” com Hexano/AcOEt (90:10, v/v), forneceu a *N*-(Cbz)-4-*aril*-2-pirrolina **4a-d** com os seguintes rendimentos: **4a** (57 %), **4b** (83 %), **4c** (32 %) e **4d** (56 %).ⁱ

5.2.6 - Preparação da (±)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*aril*-pirrolidina **5a-d**³⁵

A uma solução do enecarbamato **4a-d** (1,1 mMol) em 11,5 mL de THF anidro, a 0°C sob agitação magnética em atmosfera inerte, adicionou-se lentamente BH₃.S(Me)₂ (0,167 g; 0,21 mL; 2,2 mMol), permanecendo a mistura reacional à temperatura ambiente por cerca de 3 horas. Após o término da reação, resfriou-se novamente o sistema a 0°C e adicionaram-se vagorosamente 8,0 mL de solução de NaOH (3M) e 8,0 mL de H₂O₂ (30 %, m/m), permanecendo assim por um período de 45 minutos, após o qual removeu-se o banho de gelo, ficando a mistura sob agitação à temperatura ambiente por mais 45 minutos. Em seguida, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo cerca de 20 mL de acetato de etila e efetuou-se a “lavagem” da fase orgânica com água e soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. Por fim, o extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄ anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O óleo resultante foi purificado via cromatografia “flash” (Hex/AcOEt, 60:40, v/v), obtendo-se o álcool **5a-d** com rendimentos em torno de 94, 81, 90 e 85 % respectivamente.

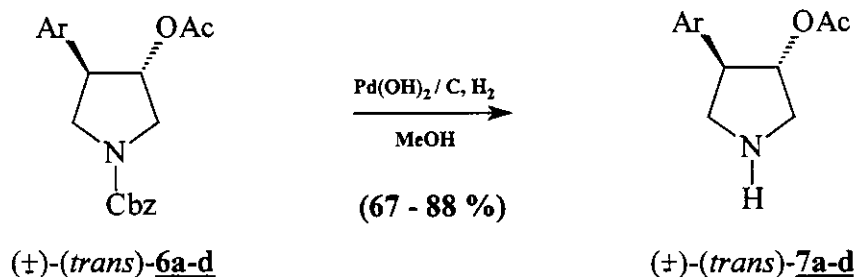
ⁱ A variabilidade dos rendimentos se deve, provavelmente, à qualidade da solução de TFAA utilizada.

5.2.7 – Preparação da (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-aryl-pirrolidina **6a-d**



O substrato (1 mMol) foi dissolvido em 21,0 mL de diclorometano anidro e adicionou-se o anidrido acético (2,55 g; 2,3 mL; 25 mMol), a piridina (0,989 g; 1 mL; 12,5 mMol) e o DMAP (12,2 mg; 0,1 mMol). A mistura reacional permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por um período de aproximadamente 2 horas, após o qual evaporou-se o solvente sob vácuo. Ao resíduo resultante, adicionou-se um pouco de tolueno e evaporou-se novamente o solvente com o intuito de se arrastar a piridina remanescente. Por fim, submeteu-se o produto bruto a cromatografia “flash” (Hex/AcOEt; 8:2; v/v), obtendo-se o produto **6a-d** puro em 98, 89, 82 e 91 % de rendimento respectivamente.

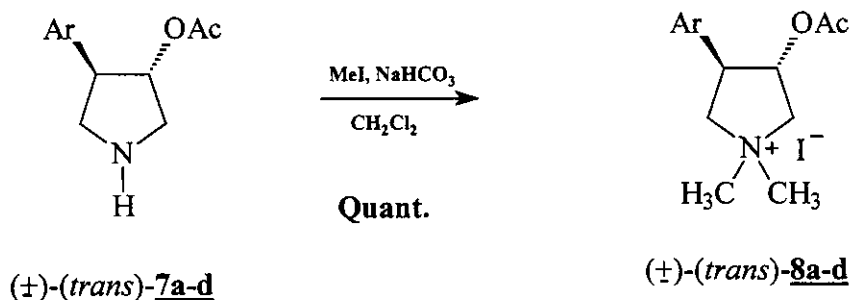
5.2.8 – Preparação da (±)-(trans)-3-aceto-4-aryl-pirrolidina **7a-d**⁶⁴



Dissolveu-se o acetato **6a-d** (0,75 mMol) em 22,5 mL de metanol e a essa solução adicionou-se o hidróxido de paládio sob carvão ativado (26,3 mg; 0,19 mMol). A suspensão, em agitação, foi purgada com hidrogênio por cerca de 10 minutos e, em seguida, deixada sob pressão positiva de hidrogênio por aproximadamente 2 horas com o auxílio de uma bexiga acoplada ao balão reacional. Após o término da reação, efetuou-se uma filtração simples e evaporou-se o solvente sob vácuo. O resíduo restante foi purificado por cromatografia “flash” (CHCl₃/MeOH; 9:1, v/v), obtendo-se a amina livre **7a-d** com 88, 79, 80 e 67 % de rendimento respectivamente.

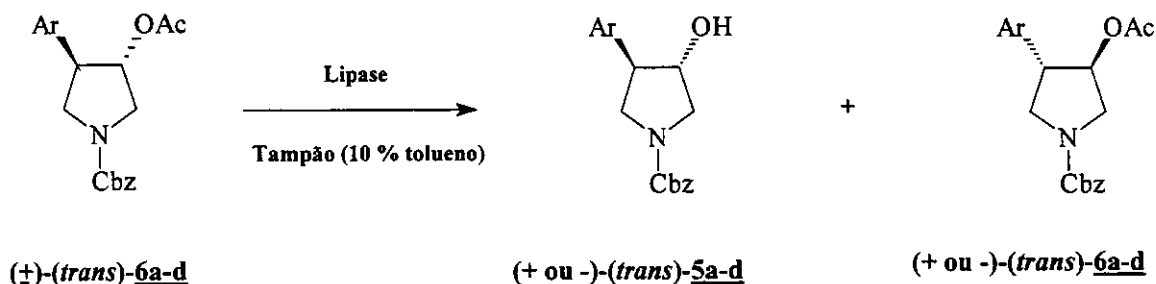
⁶⁴ Meienhafer, J.; Kuromizu, K. *Tet. Lett.* 1974, 37, 3259 – 3262.

5.2.9 – Preparação do Iodeto de (±)-(trans)-N,N-dimetil-3-aceto-4-aryl-pirrolidíneo **8a-d**



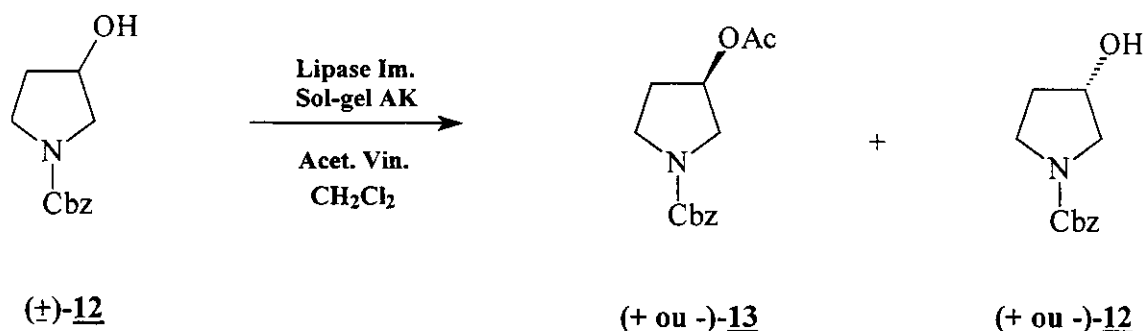
Uma mistura da amina livre **7a** (0,057 g; 0,24 mMol), iodeto de metila (1,7 g; 0,75 mL; 12 mMol), bicarbonato de sódio (0,101 g; 1,2 mMol) e 10 mL de diclorometano anidro foi aquecida sob refluxo em agitação e atmosfera inerte por 4 dias. Após o término da reação, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o óleo residual foi submetido a cromatografia “flash” (CHCl₃/MeOH; 80:20; v/v), obtendo-se o sal quaternário de amônio **8a** em rendimento quantitativo.

5.2.10 – Hidrólise Enzimática do Acetato (±)-(trans)-**6a-d**



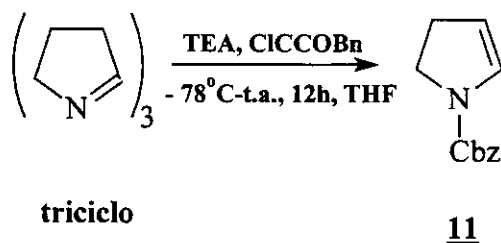
Em um balão reacional, adicionou-se 50 mL de solução tampão 50 mM de fosfato de potássio (pH=7,0), 5,0 mL de tolueno, o acetato **6b** (0,542 g; 1,5 mMol) e 5,42 g da lipase *pseudomonas cepacia* AY. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 30 dias. Após este período, o conteúdo do balão foi filtrado em funil de büchner contendo uma camada de celite e a fase orgânica “lavada” com água e soluções saturadas de NaHCO₃ e NaCl. O produto bruto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt; 6:4, v/v), obtendo-se 0,178 g do álcool **5b** (96,3 % ee) e 0,196 g do acetato **6b** (97,1 % ee), o que corresponde a uma extensão de conversão (C) de 50,2 % e um rendimento de 37 %.

5.2.11 – Transesterificação Enzimática do Álcool (±)-12



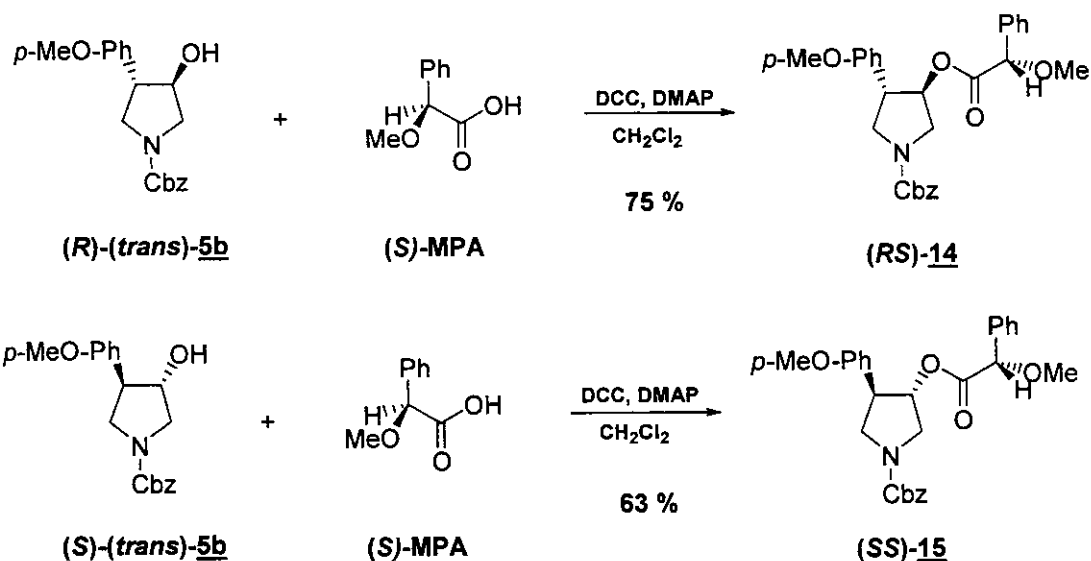
Uma mistura reacional contendo o álcool (±)-12 (0,518 g; 2,3 mMol), acetato de vinila (0,198 g; 2,1 mL; 23 mMol) e 25,0 mL de diclorometano foi suspensa com a lipase pseudomonas cepacia AK imobilizada em sol-gel, permanecendo sob agitação à temperatura ambiente por 10 dias. Após este período, a mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt; 6:4, v/v), obtendo-se 0,262 g do acetato 13 (> 99 % ee) e 0,280 g do álcool remanescente 12 (81,3 % ee), o que corresponde a uma extensão de conversão (C) de 45,1 % e um rendimento de 43 %.

5.2.12 – Preparação da N-(Cbz)-2-pirrolina 11



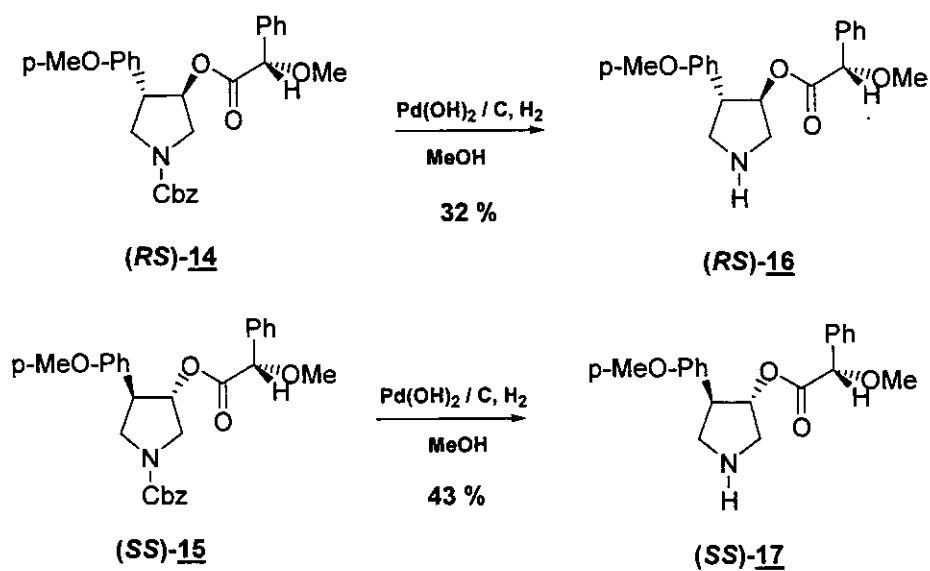
Destilou-se uma solução do trímero da 1-pirrolina (2,56 g; 12,4 mMol, 125 mL de THF), recolhendo-se o destilado em um recipiente pré-resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, contendo trietilamina (3,5 mL; 24,8 mMol). Após o término da destilação, adicionou-se lentamente sobre o destilado, ainda a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, cloroformato de benzila (3,5 mL; 28,8 mMol). Deixou-se a suspensão resultante em agitação durante a noite à temperatura ambiente. Após este período, a suspensão foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo amarelado, sendo o subproduto (cloreto de benzila) removido sob vácuo (1 mmHg). O óleo residual foi submetido à cromatografia “flash” (Hex/AcOEt, 9:1, v/v) fornecendo 1,64 g de um líquido incolor, correspondente a 65 % de rendimento do enecarbamato 11.

5.2.13 – Preparação do *N*-(Cbz)-Metóxfenilacetato de pirrolidina (*RS*)-14 e (*SS*)-15



Os álcoois resolvidos (*R*)-5b (0,060 g; 0,2 mMol) e (*S*)-5b (0,046 g; 0,1 mMol) foram tratados com o ácido (*S*)-metóxfenilacético MPA (1 eq.), na presença de diciclohexilcarbodiimida DCC (1,1 eq.) e DMAP catalítico em 5 mL de diclorometano sob agitação durante 3 horas. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para se remover o subproduto formado (diciclohexiluréia) e o produto foi purificado por cromatografia “flash” (Hex/AcOEt; 6:4, v/v), obtendo-se os ésteres (*RS*)-14 e (*SS*)-15 em 75 e 63 % de rendimento respectivamente.

5.2.14 – Preparação do Metóxfenilacetato de pirrolidina (*RS*)-16 e (*SS*)-17ⁱ



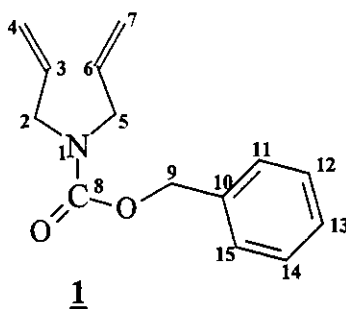
ⁱ Procedimento análogo ao do item 5.2.8.

6 – Caracterização dos Compostos

A verificação estrutural dos compostos preparados foi realizada primordialmente através da análise dos espectros de IV, RMN de ^1H e ^{13}C .

6.1 – Dados Espectrais

6.1.1 - *N*-(Cbz)-dialilamina 1

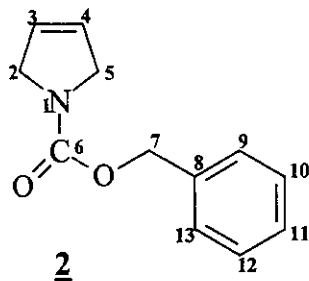


P.M. (g.mol^{-1}): 231,29.

CCD (Hex/AcOEt, 85:15, v/v): $R_f = 0,3$.

IV (filme, cm^{-1}): 3088, 3039, 2984, 2935, 1713, 1643, 1464, 1420, 1366, 1290, 1235, 1154, 1100, 991 e 931.

6.1.2 - *N*-(Cbz)-3-pirrolina 2



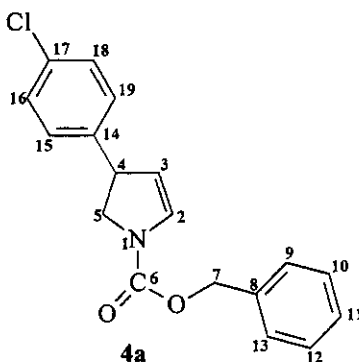
P.M. (g.mol^{-1}): 203,24.

CCD (Hex/AcOEt, 85:15, v/v): $R_f = 0,22$.

IV (filme, cm^{-1}): 3095, 3077, 3043, 2961, 2909, 2863, 1708, 1627, 1435, 1360, 1331, 1209, 1128 e 977.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ): 4,2 (4H, sl, H-2 e H-5); 5,2 (2H, s, H-7); 5,78 (2H, m, H-3 e H-4); 7,3 a 7,4 (5H, m, Ar).

6.1.3 - *N*-(Cbz)- 4-*p*-Cl-fenil-2-pirrolina **4a**



P.M. (g.mol⁻¹): 313,78.

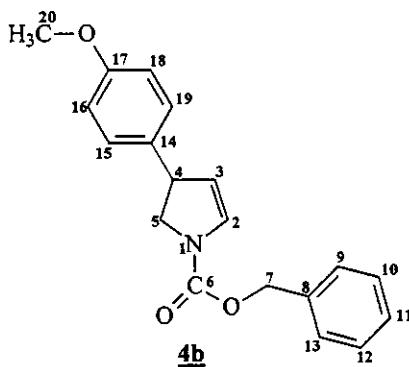
CCD (Hex/AcOEt, 90:10, v/v): R_f = 0,4.

IV (filme, cm⁻¹): 3115, 3093, 3066, 3039, 2963, 2897, 1719, 1627, 1496, 1420, 1339, 1219, 1132, 1089, 1024, 964, 915, 861 e 828.

RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 3,6 (1H, m, H-4); 4,1 (2H, m, H-5); 5,1 (3H, m, H-3 e H-7); 6,67 e 6,78 (1H, sl, H-2); 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz, H-15 e H-19); 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz, H-16 e H-18) e 7,3 (5H, m, H-9 a H-13).

RMN de ¹³C (75 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 46,3 e 47,6 (CH, C-4); 53,6 (CH₂, C-5); 66,6 (CH₂, C-7); 110,1 e 110,4 (CH, C-3); 127,5 a 128,3 (CH, Ar); 129,8 e 131,0 (CH, C-2); 132,4 (C); 135,8 (C); 141,6 (C); 150,2 e 150,9 (C=O, C-6).

6.1.4 - *N*-(Cbz)-4-*p*-OMe-fenil-2-pirrolina **4b**



P.M. (g.mol⁻¹): 310,37.

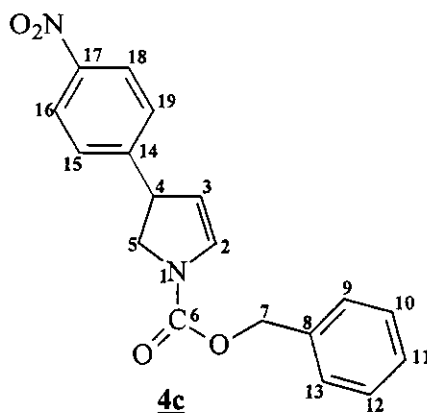
CCD (Hex/AcOEt, 90:10, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3111, 3091, 3072, 3043, 3008, 2955, 2906, 2832, 1714, 1626, 1523, 1430, 1352, 1245, 1181, 1123, 1095, 1034, 966, 839, 766 e 703.

RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 3,58 (1H, m, H-4); 3,72 (3H, s, H-20); 4,1 (2H, m, H-5); 5,05 (3H, m, H-3 e H-7); 6,64 (1H, sl, H-2); 6,71 (2H, d, J = 8,4 Hz, H-16 e H-18); 7,01 (2H, d, J = 8,1 Hz, H-15 e H-19); 7,22 (5H, m, H-9 a H-13).

RMN de ¹³C (75 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 46,4 e 47,7 (CH, C-4); 54,1 e 54,2 (CH₂, C-5); 54,6 (CH₃, C-20); 66,6 e 66,7 (CH₂, C-7); 111,3 e 111,7 (CH, C-3); 113,7 a 128,1 (CH, Ar); 129,3 e 130,4 (CH, C-2); 135,4 (C); 136,3 (C); 150,5 e 151,2 (C=O, C-6) e 158,2 (C,C-17).

6.1.5 - *N*-(Cbz)-4-*p*-NO₂-fenil-2-pirrolina **4c**



P.M. (g.mol⁻¹): 325,35.

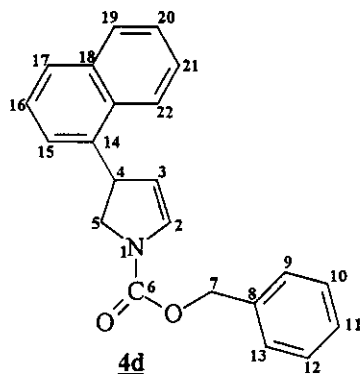
CCD (Hex/AcOEt, 90:10, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3115, 3071, 3039, 2957, 2903, 1730, 1627, 1529, 1431, 1360, 1219, 1127, 986, 861, 763 e 703.

RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 3,6 (1H, m, H-4); 4,2 (2H, m, H-5); 5,10 (3H, m, H-3 e H-7); 6,75 e 6,83 (1H, sl, H-2); 7,27 (5H, m, H-9 a H-13); 7,32 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-15 e H-19) e 8,10 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-16 e H-18).

RMN de ¹³C (75 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 46,8 e 48,1 (CH, C-4); 53,6 (CH₂, C-5); 67,1 (CH₂, C-7); 109,4 e 109,7 (CH, C-3); 123,7 (CH, C-15 e C-19); 127,6 a 128,2 (CH, Ar); 130,9 e 132,0 (CH, C-2); 135,9 (C); 147,0 (C); 150,3 (C) e 151,1 (C=O, C-6).

6.1.6 - *N*-(Cbz)-4-β-naftil-2-pirrolina **4d**



P.M. (g.mol⁻¹): 329,40.

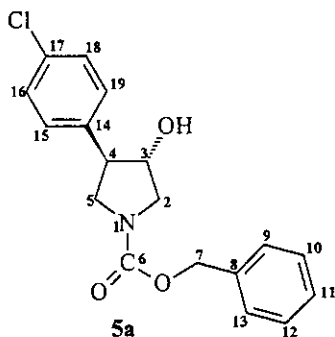
CCD (Hex/AcOEt, 90:10, v/v): R_f = 0,4.

IV (filme, cm⁻¹): 3047, 2955, 2891, 1719, 1616, 1499, 1426, 1347, 1216, 1132, 1098, 961, 898, 864, 825, 756 e 707.

RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 3,7 (1H, m, H-4); 4,2 (2H, m, H-5); 5,1 (3H, m, H-3 e H-7); 6,71 e 6,81 (1H, sl, H-2); 7,1 a 7,8 (12H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CCl₄/D₂O, δ): 47,3 e 48,6 (CH, C-4); 53,9 (CH₂, C-5); 66,65 e 66,80 (CH₂, C-7); 110,8 e 111,2 (CH, C-3); 125,1 a 128,5 (CH, Ar); 129,8 e 131,0 (CH, C-2); 132,3 (C); 133,2 (C); 136,2 (C); 140,6 (C); 150,6 e 151,3 (C=O, C-6).

6.1.7 – (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **5a**



P.M. (g.mol⁻¹): 331,80.

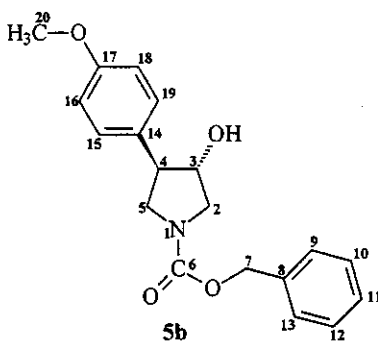
CCD (Hex/AcOEt, 60:40, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3419, 3062, 3038, 2945, 2891, 1704, 1421, 1357, 1211, 1093, 1025, 971, 918, 830, 737 e 698.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 3,24 (1H, m, H-4); 3,37 (1H, m, H-2); 3,55 (1H, m, H-5); 3,77 (1H, m, H-2'); 3,93 (1H, dd, J = 11,3 e 7,9 Hz; H-5'); 4,27 (1H, m, H-3); 5,1 (2H, s, H-7); 7,1 a 7,5 (9H, Ar).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ): 49,9 (CH₂, C-5); 50,6 e 51,2 (CH, C-4); 52,0 e 52,4 (CH₂, C-2); 67,1 (CH₂, C-7); 75,6 e 76,5 (CH, C-3); 127,9 a 129,0 (CH, Ar); 133,1 (C); 136,6 (C); 137,5 (C) e 154,8 (C=O, C-6).

6.1.8 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **5b**



P.M. (g.mol⁻¹): 327,38.

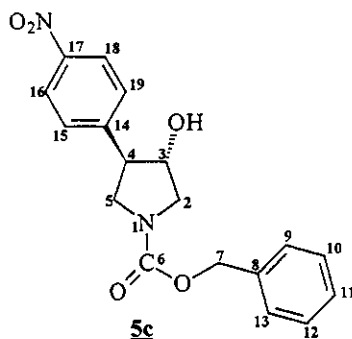
CCD (Hex/AcOEt, 60:40, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3412, 3063, 3032, 2950, 2894, 2835, 1705, 1612, 1584, 1514, 1498, 1428, 1359, 1324, 1306, 1283, 1249, 1210, 1179, 1114, 1101, 1076, 1033, 960, 913, 831, 768, 738 e 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,2 (1H, m, H-4); 3,33 (1H, dd, J = 11,3 e 5,5 Hz, H-2); 3,53 (1H, m, H-5); 3,70 (1H, m, H-2'); 3,75 (3H, s, H-20); 3,89 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz, H-5'); 4,22 (1H, m, H-3); 5,1 (2H, s, H-7) e 6,8 a 7,4 (9H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 50,2 (CH₂, C-5); 50,4 e 51,0 (CH, C-4); 51,9 e 52,3 (CH₂, C-2); 55,2 (CH₃, C-20); 66,9 (CH₂, C-7); 75,7 e 76,5 (CH, C-3); 114,0 (CH, C-16 e C-18); 127 a 130 (CH, Ar); 130,5 (C); 136,6 (C); 154,7 (C=O, C-6) e 158,5 (C, C-17).

6.1.9 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **5c**



P.M. (g.mol⁻¹): 343,36.

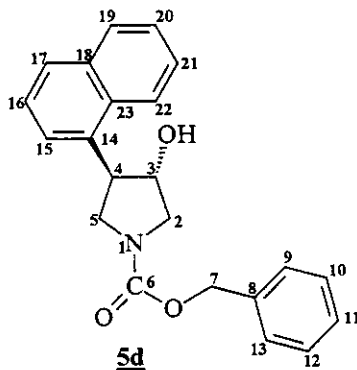
CCD (Hex/AcOEt, 60:40, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3426, 3112, 3072, 3031, 2950, 2886, 1697, 1604, 1523, 1441, 1348, 1203, 1174, 1116, 971, 919, 861, 774, 751 e 704.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 3,4 (2H, dd, J = 11,4 e 5,5 Hz, H-2 e H-4); 3,62 (1H, m, H-5); 3,80 (1H, dd, J = 11,3 e 6,2 Hz, H-2'); 3,99 (1H, dd, J = 11,4 e 7,7 Hz, H-5'); 4,35 (1H, m, H-3); 5,15 (2H, s, H-7); 7,3 a 7,5 (7H, Ar); 8,16 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-16 e H-18).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 49,56 (CH₂, C-5); 50,9 e 51,5 (CH, C-4); 52,1 e 52,4 (CH₂, C-2); 67,1 (CH₂, C-7); 75,3 e 76,2 (CH, C-3); 123,8 (CH, C-15 e C-19); 127,7 a 128,3 (CH, Ar); 135,1 (C); 146,5 (C); 146,9 (C) e 154,4 (C=O, C-6).

6.1.10 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-β-naftil-pirrolidina **5d**



P.M. (g.mol⁻¹): 347,41.

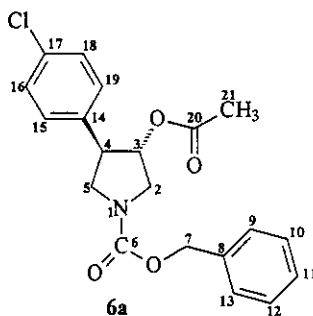
CCD (Hex/AcOEt, 60:40, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3414, 3062, 2950, 2886, 1704, 1680, 1601, 1430, 1367, 1323, 1220, 1181, 1098, 1074, 952, 918, 869, 825, 747 e 698.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 3,35 (2H, m, H-2 e H-4); 3,65 (1H, m, H-5); 3,78 (1H, m, H-2'); 3,95 (1H, m, H-5'); 4,31 (1H, m, H-3); 5,15 (2H, s, H-7) e 7,2 a 7,8 (12H, Ar).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ): 49,8 (CH₂, C-5); 51,1 e 51,7 (CH, C-4); 52,2 (CH₂, C-2); 66,8 (CH₂, C-7); 75,3 e 76,2 (CH, C-3); 125,1 a 128,4 (CH, Ar); 132,3 (C); 133,2 (C); 136,1 e 136,2 (C); 136,4 e 136,5 (C) e 154,6 e 154,7 (C=O, C-6).

6.1.11 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **6a**



P.M. (g.mol⁻¹): 373,83.

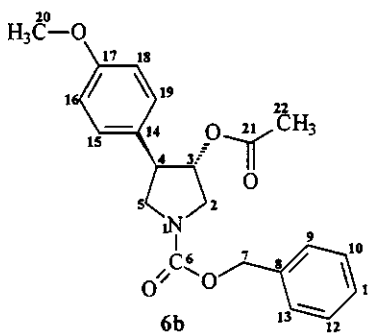
CCD (Hex/AcOEt, 80:20, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3062, 3043, 2964, 2886, 1743, 1709, 1499, 1416, 1357, 1240, 1172, 1108, 1093, 1059, 1015, 986, 913, 825, 766 e 693.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-21); 3,46 (1H, m, H-4); 3,53 (1H, dd, J = 12,9 e 2,5 Hz, H-2); 3,71 (1H, dd, J = 11,3 e 3,9 Hz; H-5); 3,77 (1H, m, H-2'); 3,88 (1H, m, H-5'); 5,1 (1H, m, H-3); 5,19 (2H, d, J = 7,6 Hz; H-7); 7,1 a 7,5 (9H, Ar).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ): 21,0 (CH₃, C-21); 47,4 e 48,4 (CH, C-4); 49,11 e 49,15 (CH₂, C-5); 49,6 e 49,9 (CH₂, C-2); 67,1 (CH₂, C-7); 77,6 e 78,5 (CH, C-3); 127,9 a 129,1 (CH, Ar); 133,2 (C); 136,47 e 136,53 (C); 137,03 e 137,17 (C); 154,6 (C=O, C-6); 170,3 e 170,4 (C=O, C-20).

6.1.12 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **6b**



P.M. (g.mol⁻¹): 370,42.

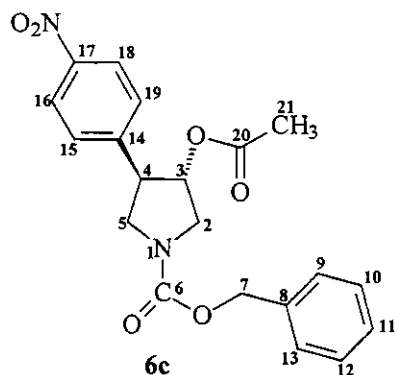
CCD (Hex/AcOEt, 80:20, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3071, 3033, 2957, 2897, 2843, 1746, 1708, 1621, 1588, 1523, 1426, 1355, 1241, 1181, 1111, 1062, 839, 768 e 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-22); 3,5 (2H, m, H-2 e H-4); 3,8 (6H, m, H-2', H-5, H-5' e H-20); 5,13 (1H, m, H-3); 5,20 (2H, d, J = 4,0 Hz, H-7); 6,8 a 7,5 (9H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,1 (CH₃, C-22); 47,2 e 48,2 (CH, C-4); 49,4 (CH₂, C-5); 49,7 e 50,1 (CH₂, C-2); 55,2 (CH₃, C-20); 67,0 (CH₂, C-7); 77,9 e 78,7 (CH, C-3); 114,1 (CH, C-16 e C-18); 127,7 a 128,3 (CH, Ar); 130,4 e 130,5 (C); 136,5 (C); 154,5 (C=O, C-6); 158,6 (C, C-17); 170,2 (C=O, C-21).

6.1.13 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **6c**



P.M. (g.mol⁻¹): 385,40.

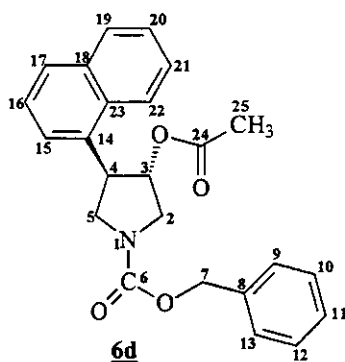
CCD (Hex/AcOEt, 80:20, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3119, 3074, 3035, 2956, 2895, 1745, 1711, 1616, 1543, 1419, 1363, 1234, 1111, 1066, 869, 757 e 707.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-21); 3,56 (2H, m, H-2 e H-4); 3,8 (2H, m, H-2' e H-5); 3,94 (1H, m, H-5'); 5,14 (1H, m, H-3); 5,20 (2H, d, J = 3,3 Hz; H-7); 7,4 (7H, m, Ar) e 8,19 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-16 e H-18).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 20,9 (CH₃, C-21); 48,0 e 48,9 (CH, C-4); 48,9 (CH₂, C-5); 49,6 e 49,9 (CH₂, C-2); 67,2 (CH₂, C-7); 77,1 e 78,0 (CH, C-3); 124,0 (CH, C-15 e C-19); 127,8 a 128,3 (CH, Ar); 136,2 (C); 145,8 (C); 147,1 (C); 154,3 (C=O, C-6); 170,1 (C=O, C-20).

6.1.14 - (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-β-naftil-pirrolidina **6d**



P.M. (g.mol⁻¹): 389,45.

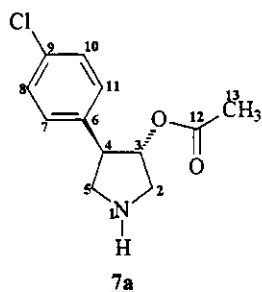
CCD (Hex/AcOEt, 80:20, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3066, 3035, 2959, 2887, 1744, 1708, 1606, 1422, 1361, 1320, 1243, 1177, 1116, 1059, 1024, 968, 922, 865, 830, 768, 753 e 707.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-25); 3,58 (2H, m, H-2 e H-4); 3,89 (3H, m, H-2', H-5 e H-5'); 5,22 (3H, m, H-3 e H-7); 7,2 a 7,9 (12 H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,1 (CH₃, C-25); 48,1 e 49,0 (CH, C-4); 49,2 (CH₂, C-5); 49,7 e 50,1 (CH₂, C-2); 67,0 (CH₂, C-7); 77,6 e 78,5 (CH, C-3); 125,3 a 128,5 (CH, Ar); 132,3 (C); 133,1 (C); 135,7 e 135,8 (C); 136,4 (C); 154,4 (C=O, C-6); 170,2 (C=O, C-24).

6.1.15 - (±)-(trans)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **7a**



P.M. (g.mol⁻¹): 239,7.

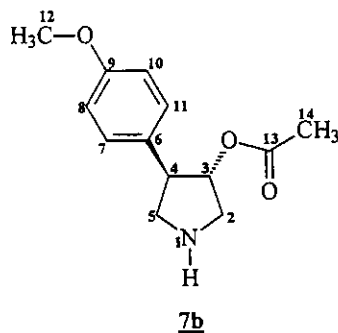
CCD (CHCl₃/MeOH, 80:20, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3350, 2916, 1743, 1645, 1606, 1499, 1465, 1367, 1240, 1074, 1040, 922, 771 e 707.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-13); 3,41 (1H, dd, J = 13,2 e 3,3 Hz, H-2); 3,52 (1H, dd, J = 11,3 e 7,3 Hz, H-5); 3,68 (1H, m, H-2' e H-4); 3,86 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz, H-5'); 5,23 (1H, m, H-3); 7,2 a 7,4 (5H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,0 (CH₃, C-13); 49,0 (CH, C-4); 49,1 (CH₂, C-5); 49,2 (CH₂, C-2); 78,3 (CH, C-3); 127,1 a 129,0 (CH, Ar); 136,6 (2C); 170,2 (C=O, C-12).

6.1.16 - (±)-(trans)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **7b**



P.M. (g.mol⁻¹): 236,29.

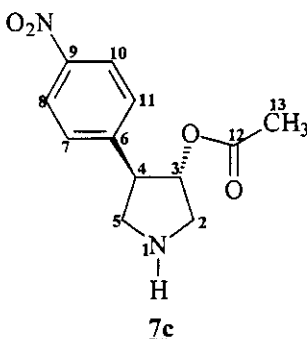
CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3321, 2959, 2939, 2865, 2830, 1740, 1646, 1621, 1517, 1423, 1378, 1249, 1190, 1036, 992 e 833.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,05 (3H, s, H-14); 2,53 (1H, sl, NH); 2,91 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz; H-5); 3,08 (1H, dd, J = 12,8 e 2,2 Hz; H-2); 3,27 (2H, m, H-2' e H-4); 3,50 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz; H-5'); 3,78 (3H, s, H-12); 5,14 (1H, ddd, J = 5,9; 3,7 e 2,6 Hz; H-3); 6,85 (2H, d, J = 8,4 Hz; H-8 e H-10); 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz; H-7 e H-11).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,2 (CH₃, C-14); 51,2 (CH, C-4); 53,4 (CH₂, C-5); 53,9 (CH₂, C-2); 55,2 (CH₃, C-12); 82,3 (CH, C-3); 113,9 (CH, C-8 e C-10); 128,1 (CH, C-7 e C-11); 132,9 (C, C-6); 158,2 (C, C-9); 170,5 (C=O, C-13).

6.1.17 - (±)-(trans)-3-aceto-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **7c**



P.M. (g.mol⁻¹): 251,27.

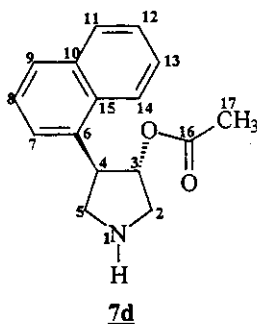
CCD (CHCl₃/MeOH, 80:20, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3448, 3360, 3228, 3023, 3008, 2964, 2935, 2872, 1743, 1631, 1528, 1435, 1377, 1255, 1186, 1030, 981 e 825.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,05 (3H, s, H-13); 2,88 (1H, dd, J = 11,3 e 7,3 Hz; H-5); 3,04 (1H, dd, J = 12,8 e 1,8 Hz, H-2); 3,2 (1H, td, J = 7,7 e 3,7 Hz; H-4); 3,27 (1H, dd, J = 12,8 e 5,8 Hz; H-2'); 3,46 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz; H-5'); 5,12 (1H, ddd, J = 5,9; 3,7 e 2,6 Hz; H-3); 6,63 (2H, d, J = 8,4 Hz; H-7 e H-11); 7,00 (2H, d, J = 8,4 Hz; H-8 e H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,2 (CH₃, C-13); 51,1 (CH, C-4); 53,5 (CH₂, C-5); 53,9 (CH₂, C-2); 82,4 (CH, C-3); 115,1 (CH, C-7 e C-11); 127,9 (CH, C-8 e C-10); 130,7 (C, C-6); 144,8 (C, C-9); 170,5 (C=O, C-12).

6.1.18 - (±)-(trans)-3-aceto-4-β-naftil-pirrolidina **7d**



P.M. (g.mol⁻¹): 255,32.

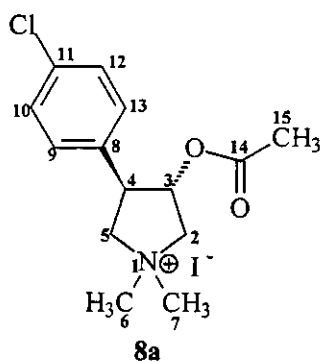
CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3341, 3057, 2969, 2930, 2872, 1748, 1636, 1601, 1518, 1430, 1377, 1245, 1103, 1049, 1030, 981, 893, 859, 820 e 747.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,1 (3H, s, H-17); 3,05 (1H, dd, J = 11,0 e 6,9 Hz; H-5); 3,13 (1H, dd, J = 12,8 e 2,2 Hz; H-2); 3,38 (1H, dd, J = 12,8 e 5,4 Hz; H-2'); 3,47 (1H, td, J = 7,7 e 3,7 Hz; H-4); 3,59 (1H, dd, J = 11,3 e 7,7 Hz; H-5'); 5,30 (1H, ddd, J = 5,9; 3,7 e 2,2 Hz; H-3); 7,3 a 7,8 (7H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 21,2 (CH₃, C-17); 52,1 (CH, C-4); 53,7 (CH₂, C-5); 53,9 (CH₂, C-2); 82,1 (CH, C-3); 125,4 a 128,2 (CH, Ar); 132,1 (C); 133,1 (C); 138,2 (C) e 170,5 (C=O, C-16).

6.1.19 – Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidíneo **8a**



P.M. ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): 395,66.

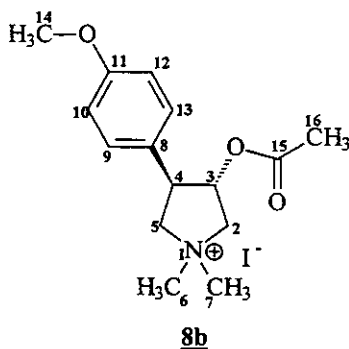
CCD ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 80:20, v/v): $R_f = 0,2$.

IV (KBr, cm^{-1}): 3376, 2975, 1733, 1630, 1440, 1376, 1235, 1054, 1015, 962, 864, 756, 699 e 611.

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O , δ): 2,0 (3H, s, H-15); 3,26 (3H, s, H-6 ou H-7); 3,30 (3H, s, H-6 ou H-7); 3,5 a 4,2 (5H, H-2, H-4 e H-5), 5,43 (1H, m, H-3); 7,2 a 7,4 (4H, Ar).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4$, δ): 20,1 (CH_3 , C-15); 48,6 (CH, C-4); 52,5 (CH_3 , C-6 ou C-7); 53,4 (CH_3 , C-6 ou C-7); 69,7 (2 CH_2 , C-2 e C-5); 77,9 (CH, C-3); 127,3 a 128,9 (CH, Ar); 135,9 (2C); 172,5 (C=O, C-14).

6.1.20 – Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidíneo **8b**



P.M. ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$): 392,25.

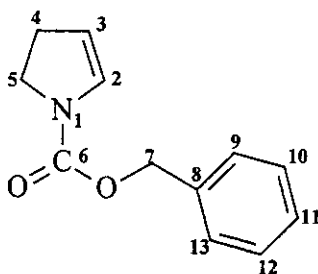
CCD ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 80:20, v/v): $R_f = 0,2$.

IV (filme, cm^{-1}): 3425, 2924, 1738, 1614, 1517, 1458, 1253, 1181, 1026.

RMN de ^1H (300 MHz, D_2O , δ): 2,0 (3H, s, H-16); 3,26 (3H, s, H-6 ou H-7); 3,29 (3H, s, H-6 ou H-7); 3,5 a 4,2 (5H, H-2, H-4 e H-5), 3,7 (3H, s, H-14); 5,40 (1H, m, H-3); 6,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz, H-10 e H-12) e 7,25 (2H, d, $J = 9,2$ Hz, H-9 e H-13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{CCl}_4$, δ): 20,1 (CH_3 , C-16); 47,9 (CH, C-4); 52,5 (CH_3 , C-6 ou C-7); 53,4 (CH_3 , C-6 ou C-7); 55,3 (CH_3 , C-14); 69,6 (2 CH_2 , C-2 e C-5); 77,9 (CH, C-3); 114,3 (CH, C-10 e C-12); 128,3 a 128,6 (CH, C-9 e C-13); 158,14 (2C); 172,5 (C=O, C-15).

6.1.21 – *N*-(Cbz)-2-pirrolina 11



11

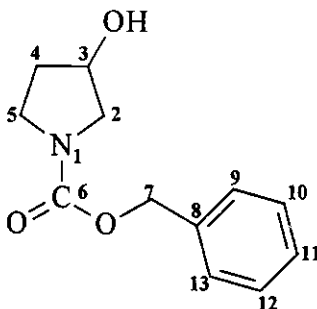
P.M. (g.mol⁻¹): 203,24.

CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3032, 2956, 1706, 1618, 1422, 1342, 1214, 1128, 756, e 698.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ): 2,64 (2H, qI, J = 9,7 Hz, H-4); 3,77 (2H, q, J = 9,1 Hz, H-5); 5,02 e 5,07 (1H, m, H-3); 5,17 (2H, s, H-7); 6,54 e 6,63 (1H, m, H-2) e 7,35 (5H, m, Ar).

6.1.22 – (±)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-pirrolidina 12



(±)-12

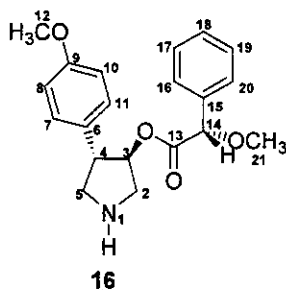
P.M. (g.mol⁻¹): 221,25.

CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,2.

IV (filme, cm⁻¹): 3428, 3091, 3072, 2959, 2891, 1694, 1426, 1259, 1196, 991, 922, 878 e 703.

RMN de ¹H (500 MHz CDCl₃, δ): 1,95 (2H, m, H-4); 2,4 (OH); 3,5 (4H, m, H-5 e H-2); 4,45 (1H, m, H-3); 5,15 (2H, s, H-7); 7,3 a 7,5 (5H, Ar).

6.1.23 – (3R,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 16



P.M. (g.mol⁻¹): 341,41.

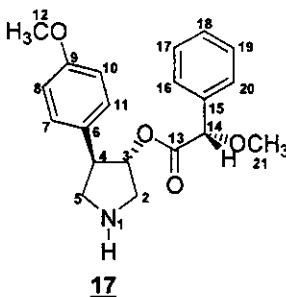
CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3362, 3059, 3046, 2932, 2844, 1756, 1621, 1514, 1460, 1252, 1191, 1124, 1030, 828, 734 e 701.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 1,9 (NH); 2,9 (1H, dd, J = 11,3 e 7,3 Hz, H-5); 3,06 (1H, dd, J = 12,8 e 2,1 Hz, H-2); 3,08 (1H, td, J = 7,6 e 3,9 Hz, H-4); 3,26 (1H, dd, J = 12,8 e 5,8 Hz, H-2'); 3,35 (1H, dd, J = 11,3 e 7,6 Hz, H-5'); 3,4 (3H, s, H-21); 3,8 (3H, s, H-12); 5,14 (1H, ddd, J = 5,8, 3,3 e 2,1 Hz, H-3); 6,77 (2H, d, J = 8,9 Hz, H-8 e H-10); 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz, H-7 e H-11); 7,3 a 7,5 (5H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 51,1 (CH, C-4); 53,0 (CH₂, C-5); 53,6 (CH₂, C-2); 55,1 (CH₃, C-12); 57,2 (CH₃, C-21); 82,3 (CH, C-3); 83,1 (CH, C-14); 113,8 (CH, C-8 e C-10); 126,8 a 128,5 (CH, Ar); 132,4 (C, C-6); 135,8 (C, C-15); 158,1 (C, C-9); 170,0 (C=O, C-13).

6.1.24 – (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 17



P.M. (g.mol⁻¹): 341,41.

CCD (CHCl₃/MeOH, 90:10, v/v): R_f = 0,3.

IV (filme, cm⁻¹): 3381, 3069, 3051, 2943, 2847, 1759, 1615, 1519, 1453, 1249, 1183, 1111, 1033, 828, 738 e 702.

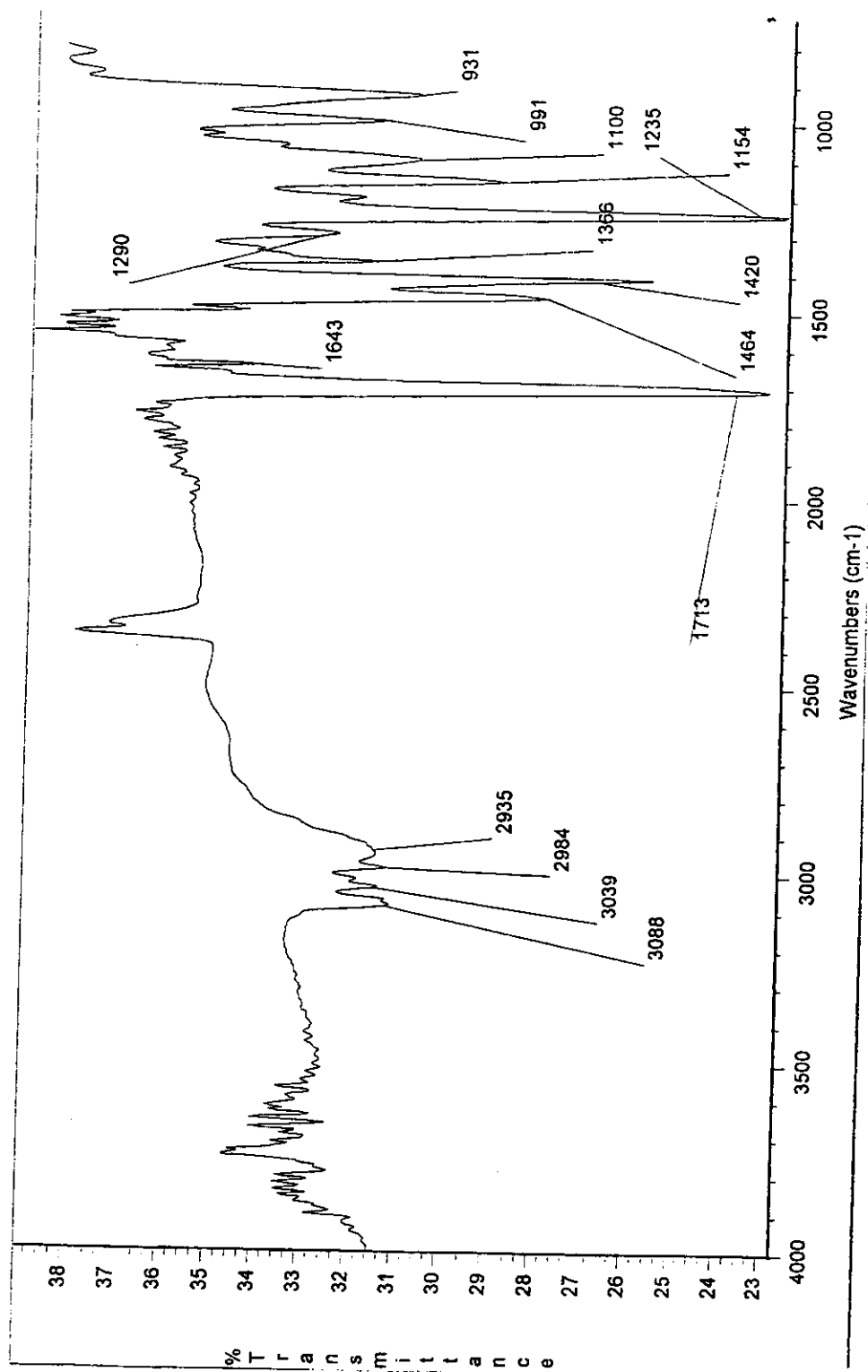
RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 1,9 (NH); 2,84 (1H, dd, J = 13,2 e 1,9 Hz, H-2); 2,89 (1H, dd, J = 11,6 e 7,3 Hz, H-5); 3,18 (1H, dd, J = 13,2 e 5,5 Hz, H-2'); 3,25 (1H, td, J = 7,3 e 3,3 Hz, H-4); 3,44 (1H, dd, J = 11,3 e 7,9 Hz, H-5'); 5,181 (1H, ddd, J = 5,5, 3,4 e 2,1 Hz, H-3); 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz, H-8 e H-10); 7,11 (2H, d, J = 8,6 hz, H-7 e H-11); 7,3 a 7,4 (5H, Ar).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ): 51,2 (CH, C-4); 53,2 (CH₂, C-5); 53,8 (CH₂, C-2); 55,3 (CH₃, C-12); 57,3 (CH₃, C-21); 82,5 (CH, C-3); 83,3 (CH, C-14); 114,1 (CH, C-8 e C-10); 127,1 a 128,9 (CH, Ar); 132,7 (C, C-6); 136,1 (C, C-15); 158,4 (C, C-9); 170,4 (C=O, C-13).

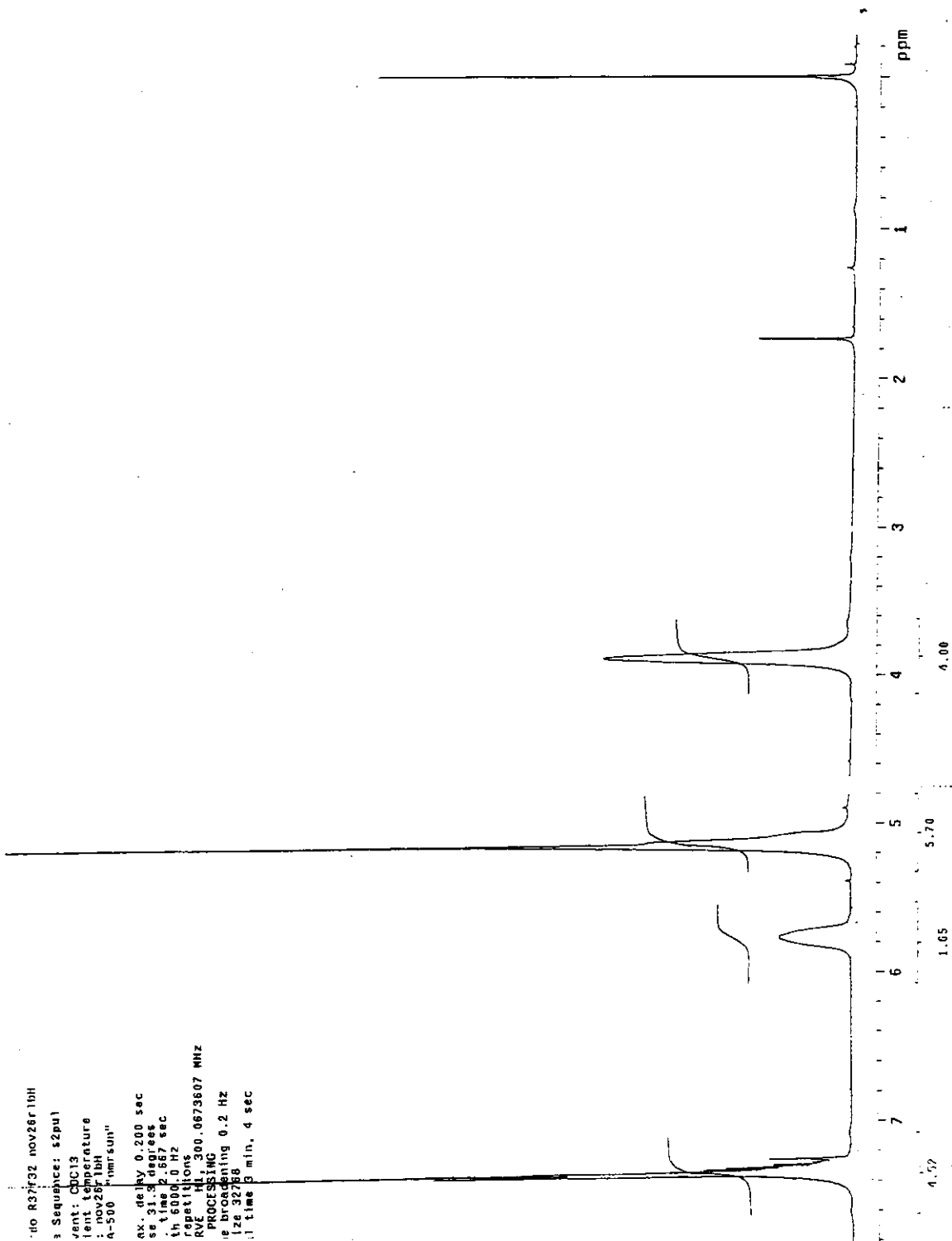
6.2 – Espectros

A seguir estão dispostos todos os espectros de IV, RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos obtidos no decorrer deste trabalho.

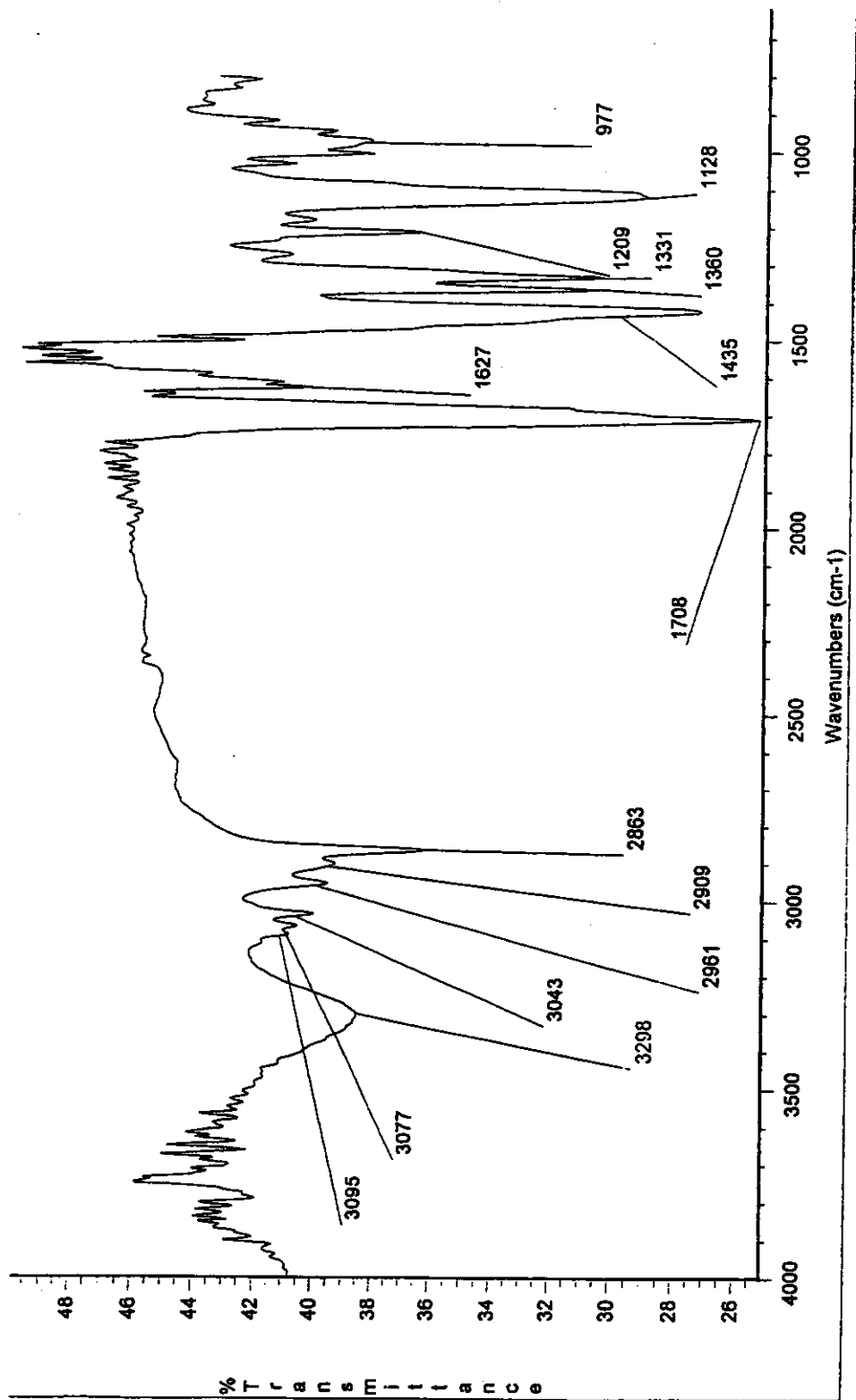
6.2.1 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-dialilamina 1



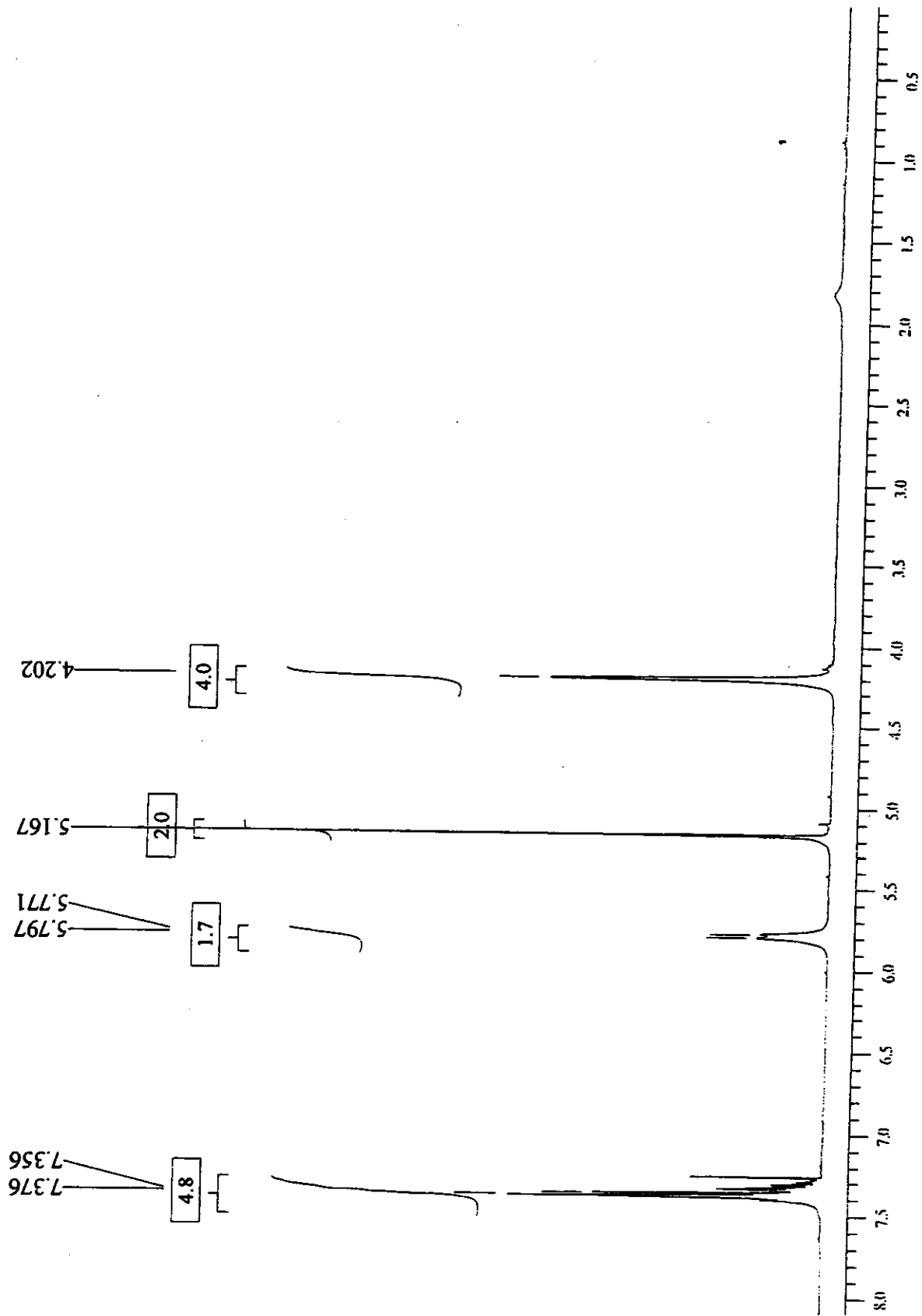
6.2.2 – Espectro de RMN de ¹H da N-(Cbz)-dialilamina 1



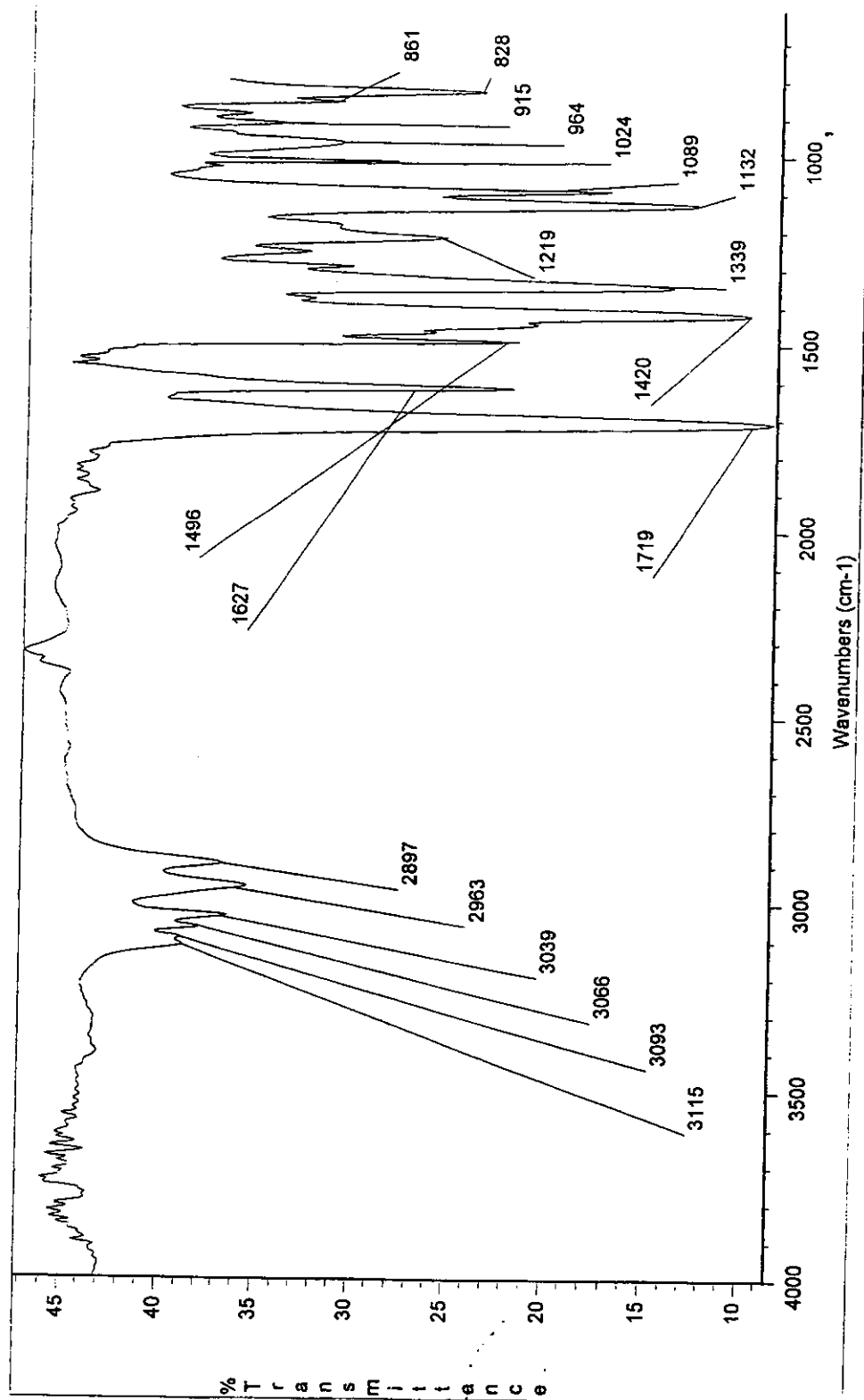
6.2.3 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-3-pirrolina 2



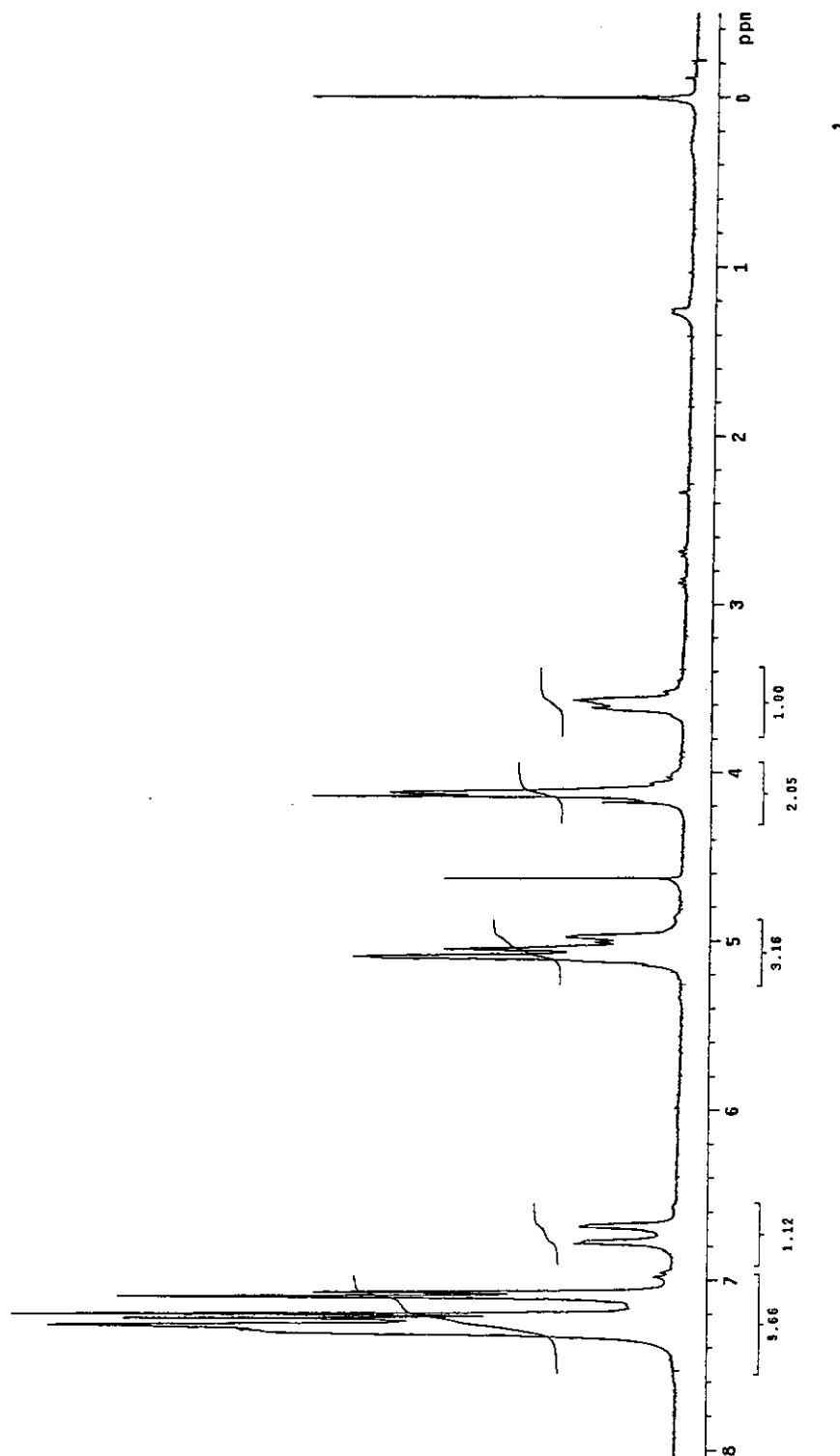
6.2.4 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-3-pirrolina 2



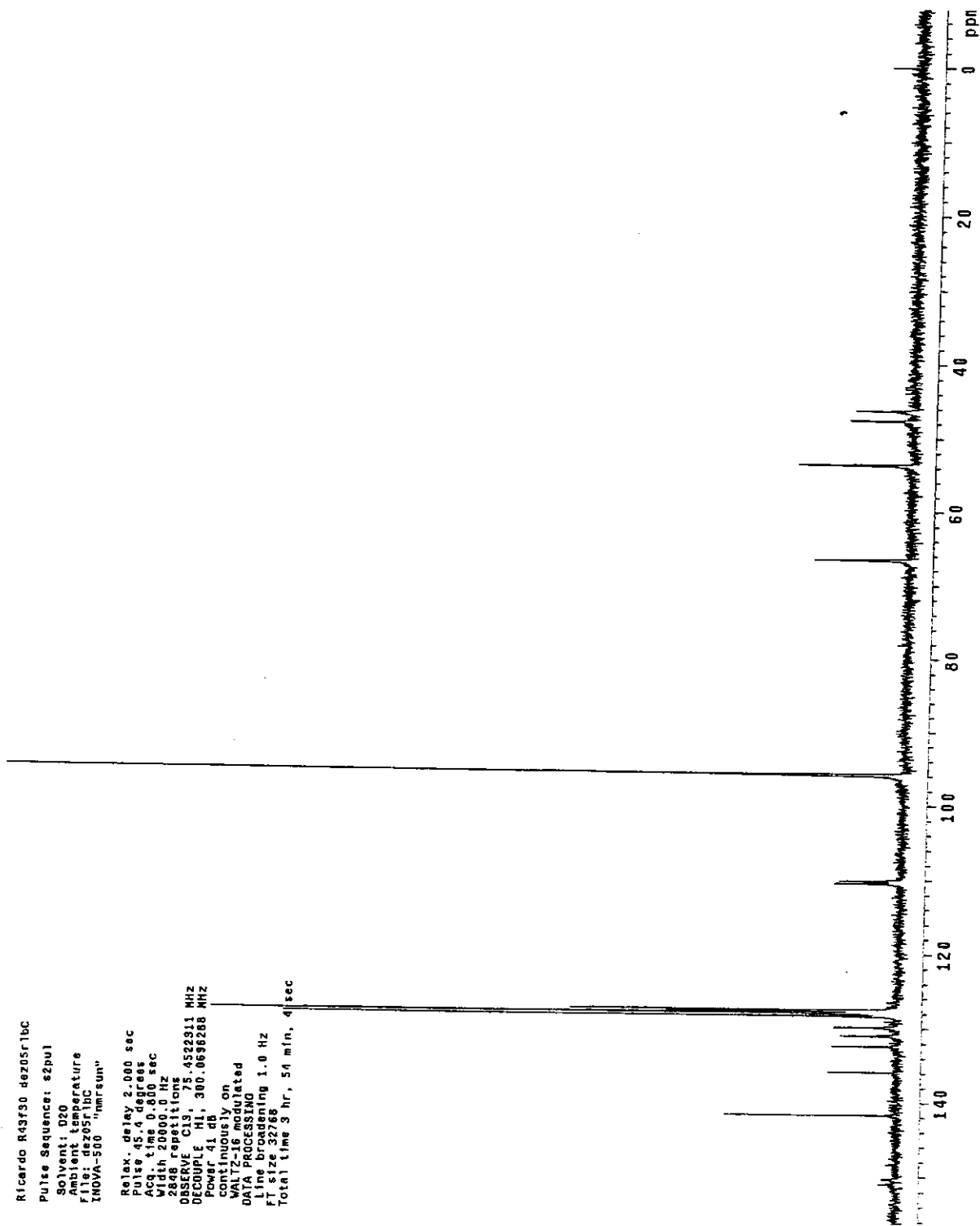
6.2.5 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-4-*p*-Cl-fenil-2-pirrolina **4a**



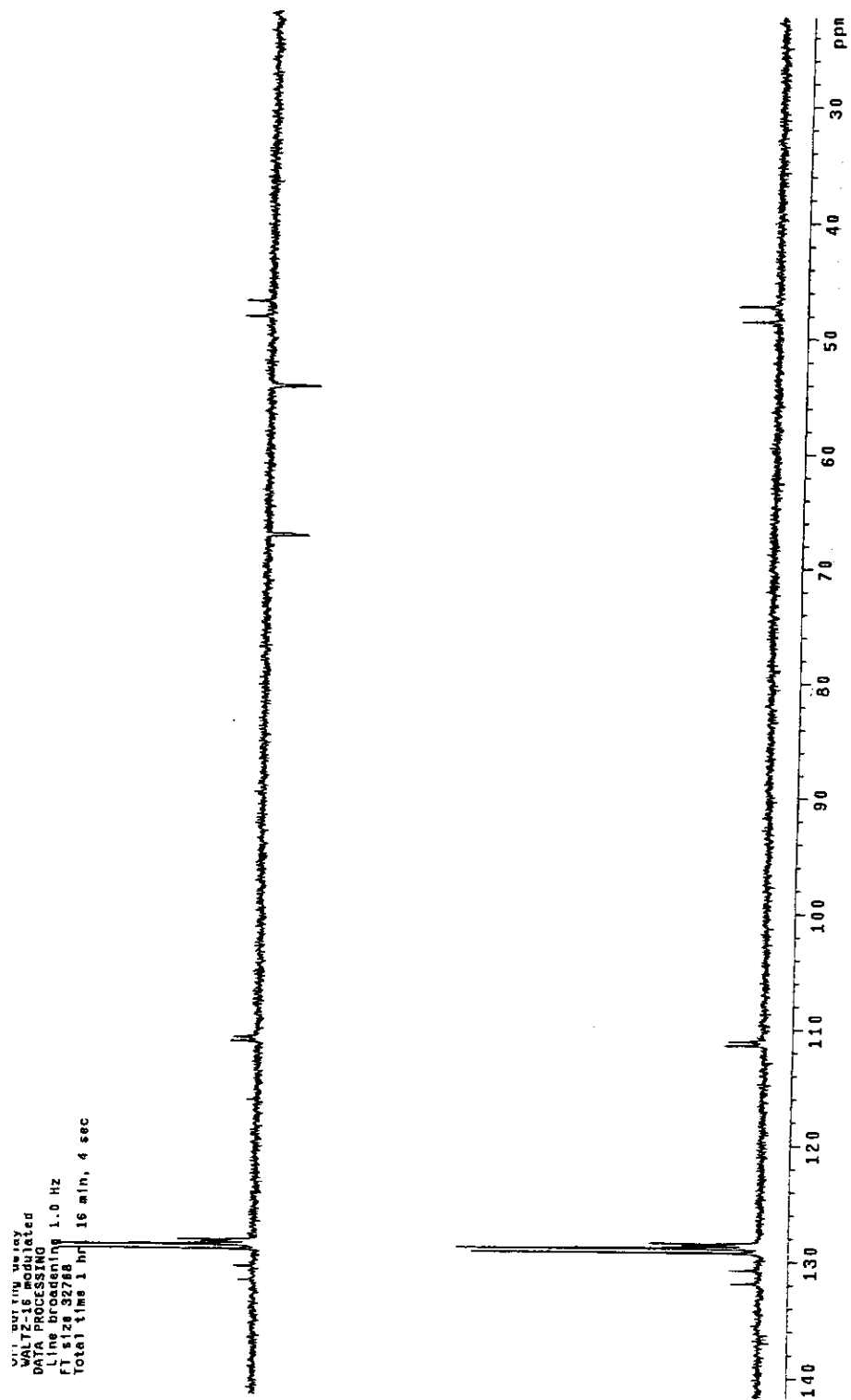
6.2.6 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-4-*p*-Cl-fenil-2-pirrolina **4a**



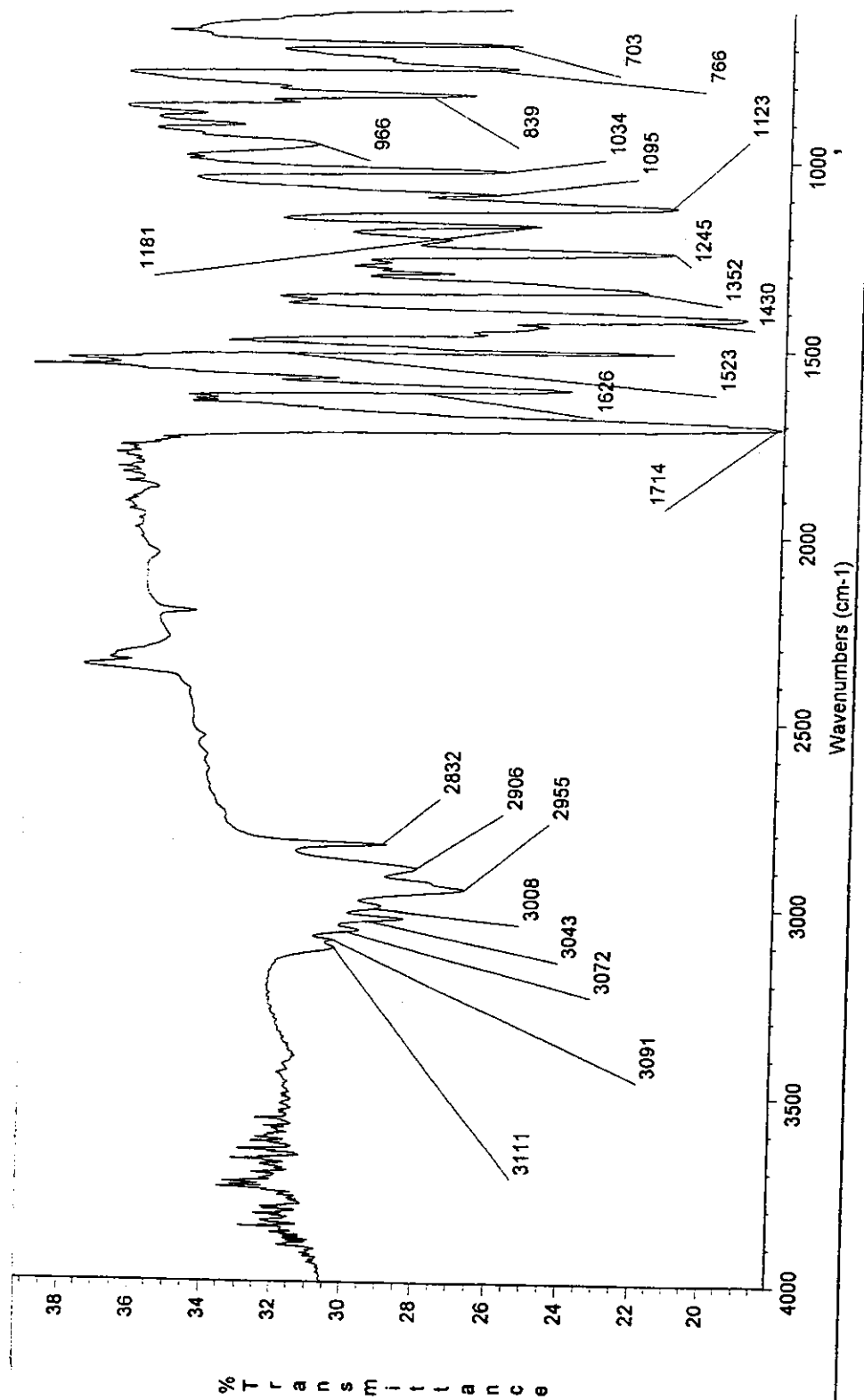
6.2.7 – Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-(Cbz)-4-*p*-Cl-fenil-2-pirrolina **4a**



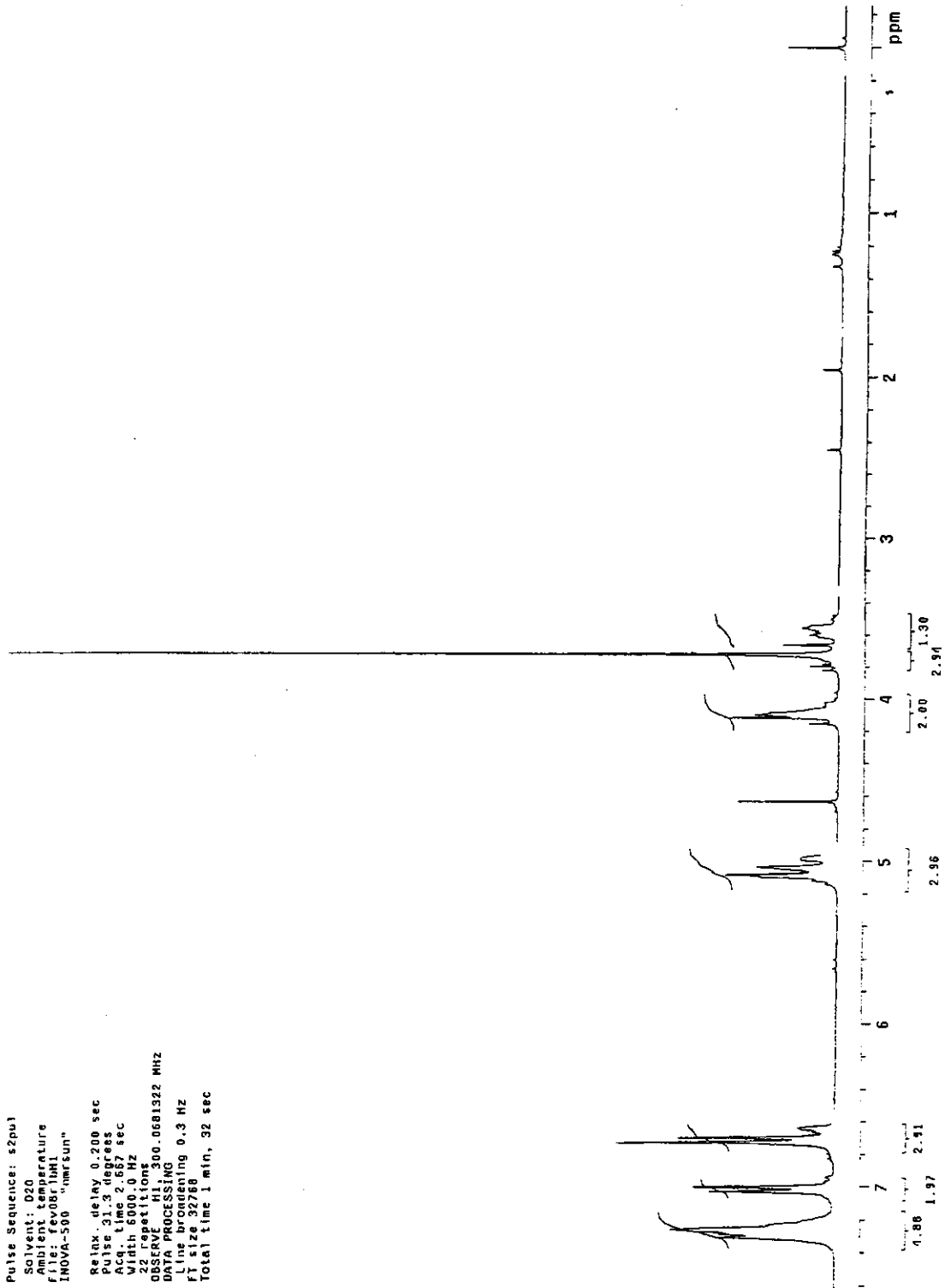
6.2.8 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da *N*-(Cbz)-4-*p*-Cl-fenil-2-pirrolina **4a**



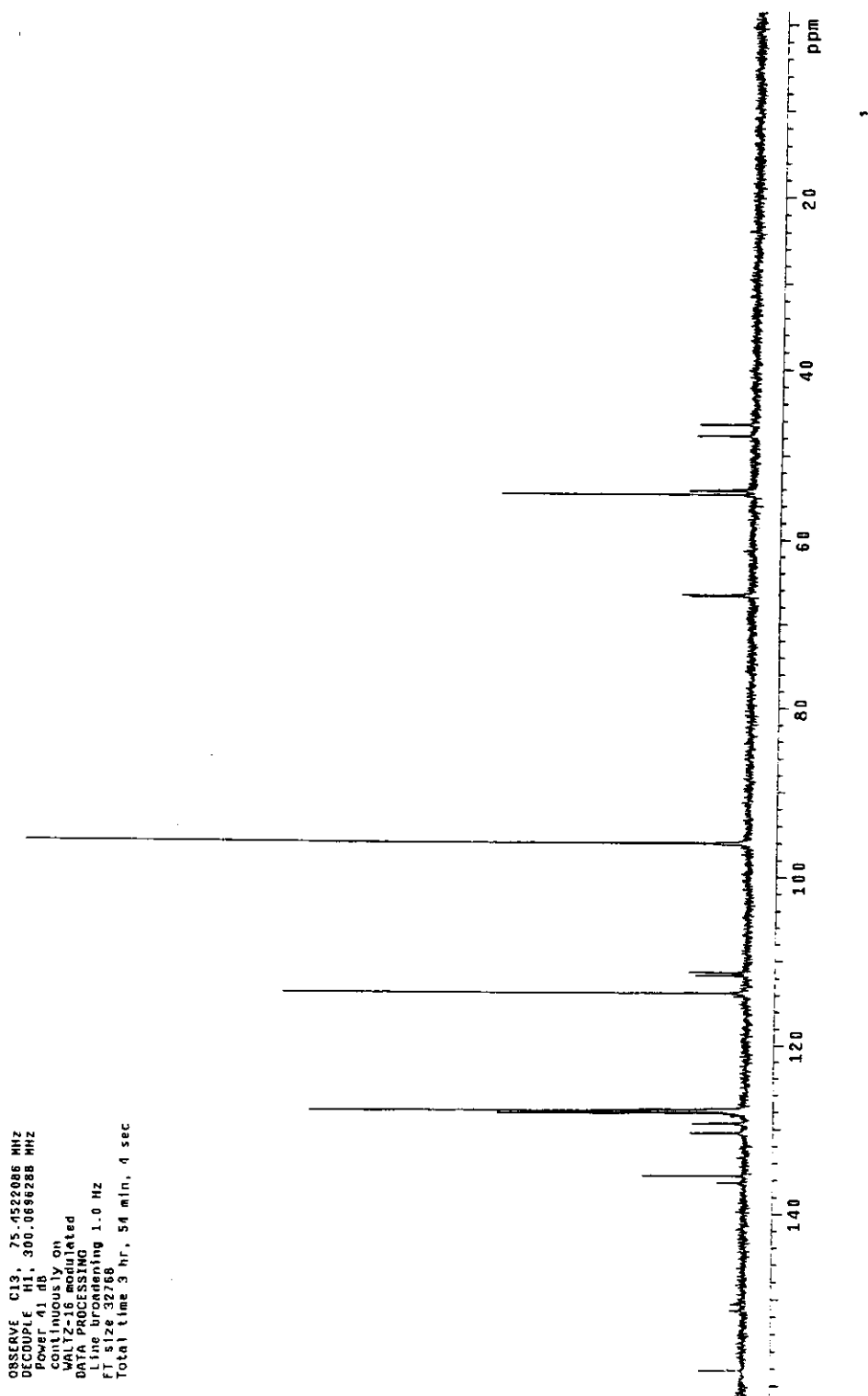
6.2.9 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-4-*p*-OMe-fenil-2-pirrolina **4b**



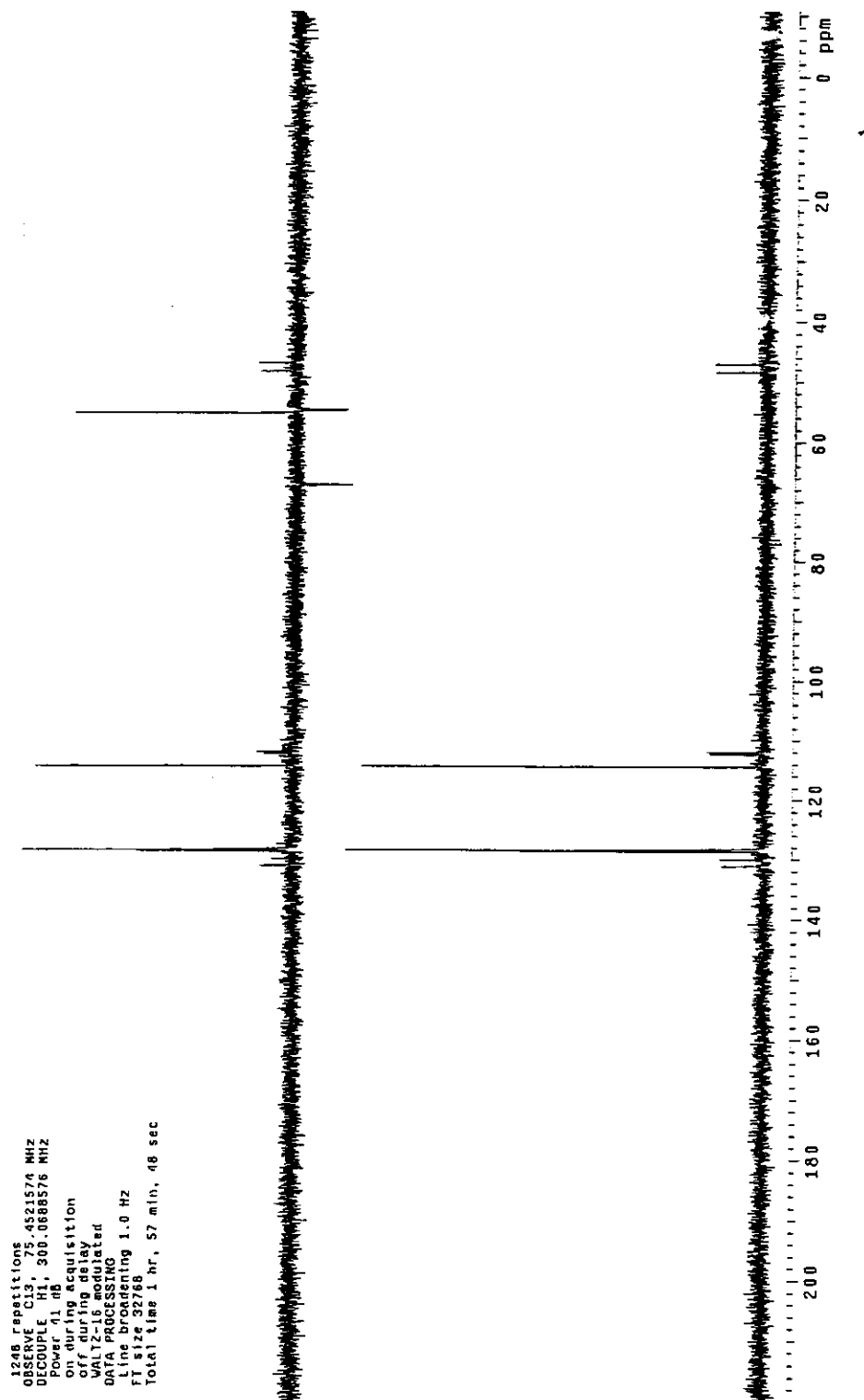
6.2.10 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-4-*p*-OMe-fenil-2-pirrolina **4b**



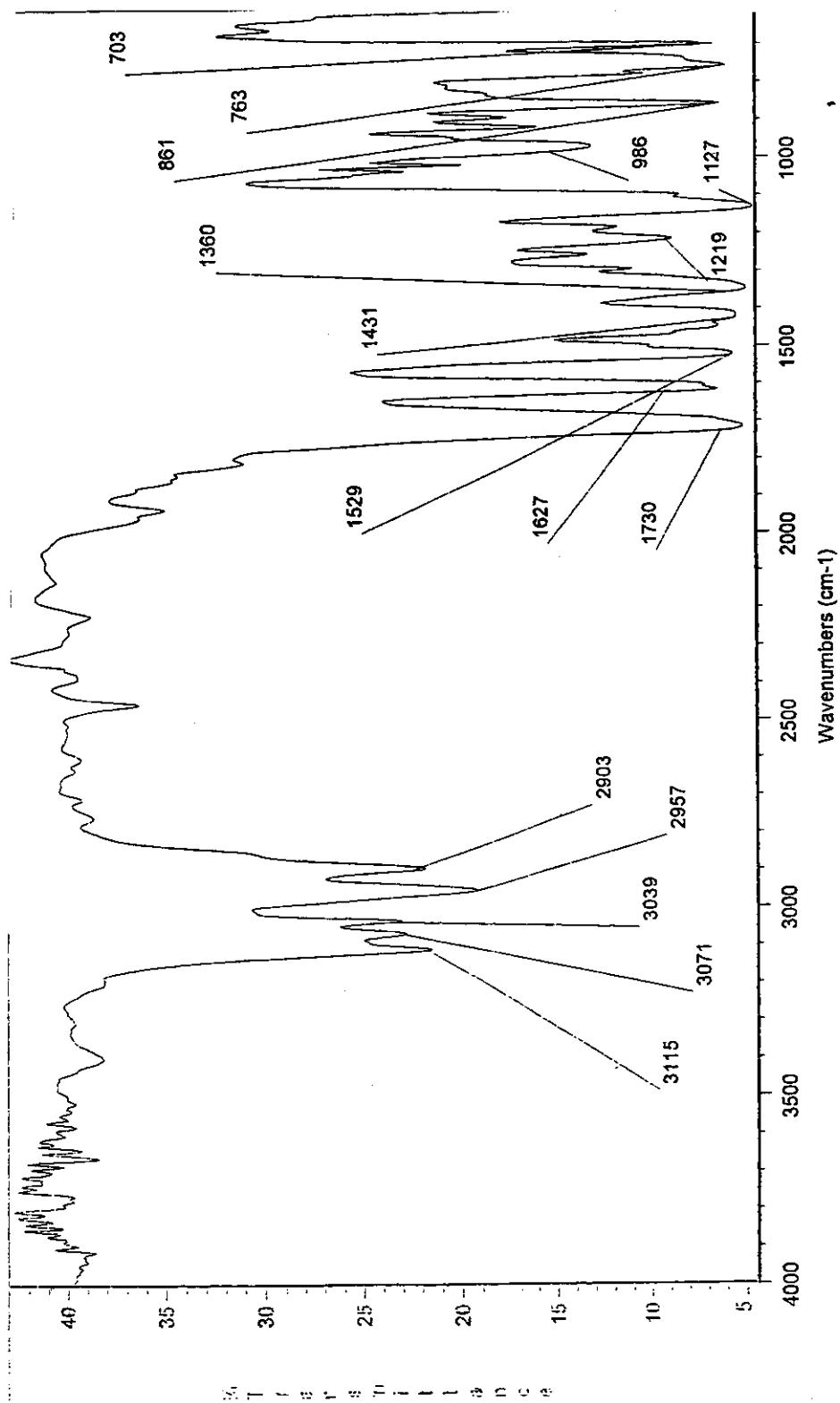
6.2.11 – Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-(Cbz)-4-*p*-OMe-fenil-2-pirrolina **4b**



6.2.12 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da *N*-(Cbz)-4-*p*-OMe-fenil-2-pirrolina **4b**



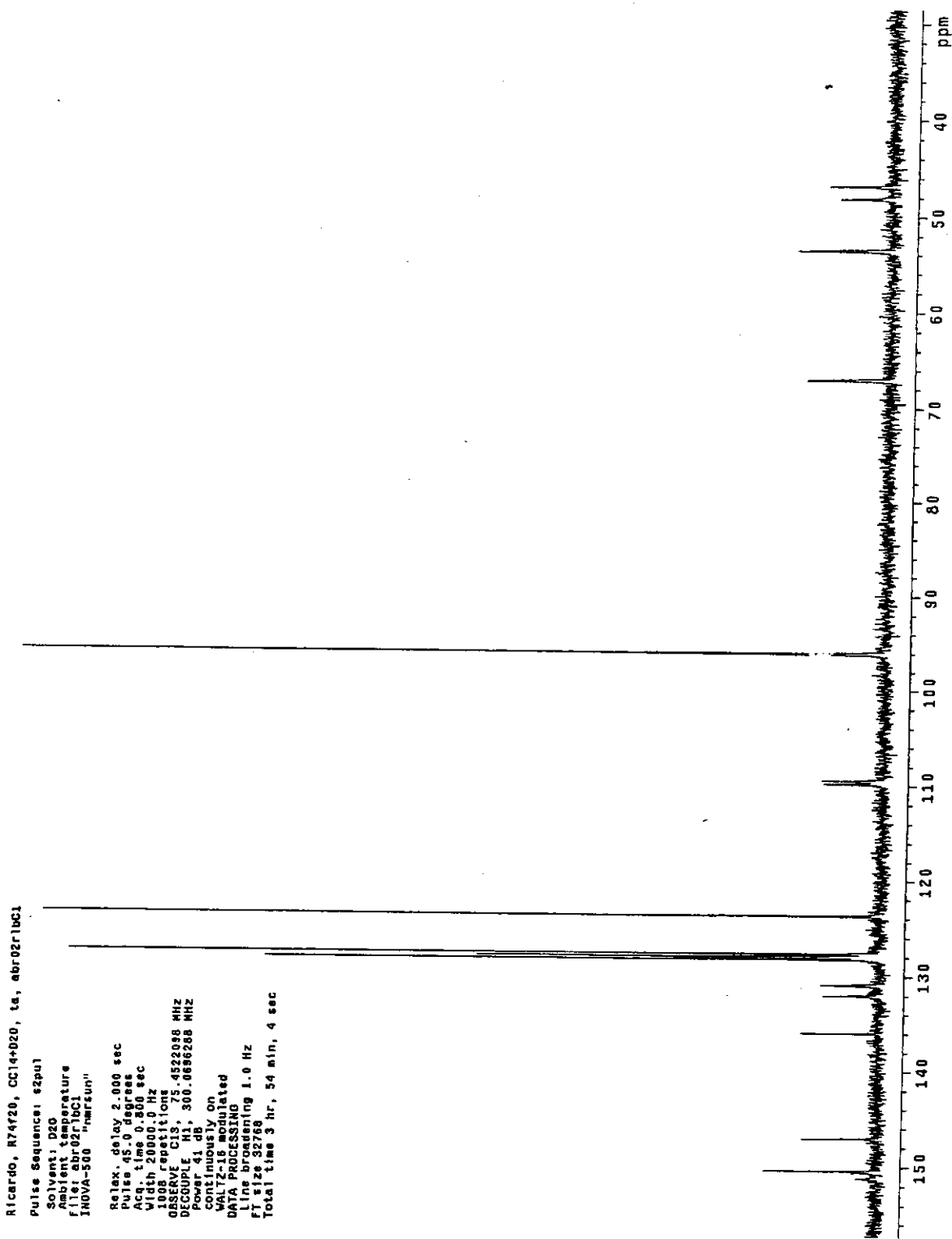
6.2.13 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-4-*p*-NO₂-fenil-2-pirrolina **4c**



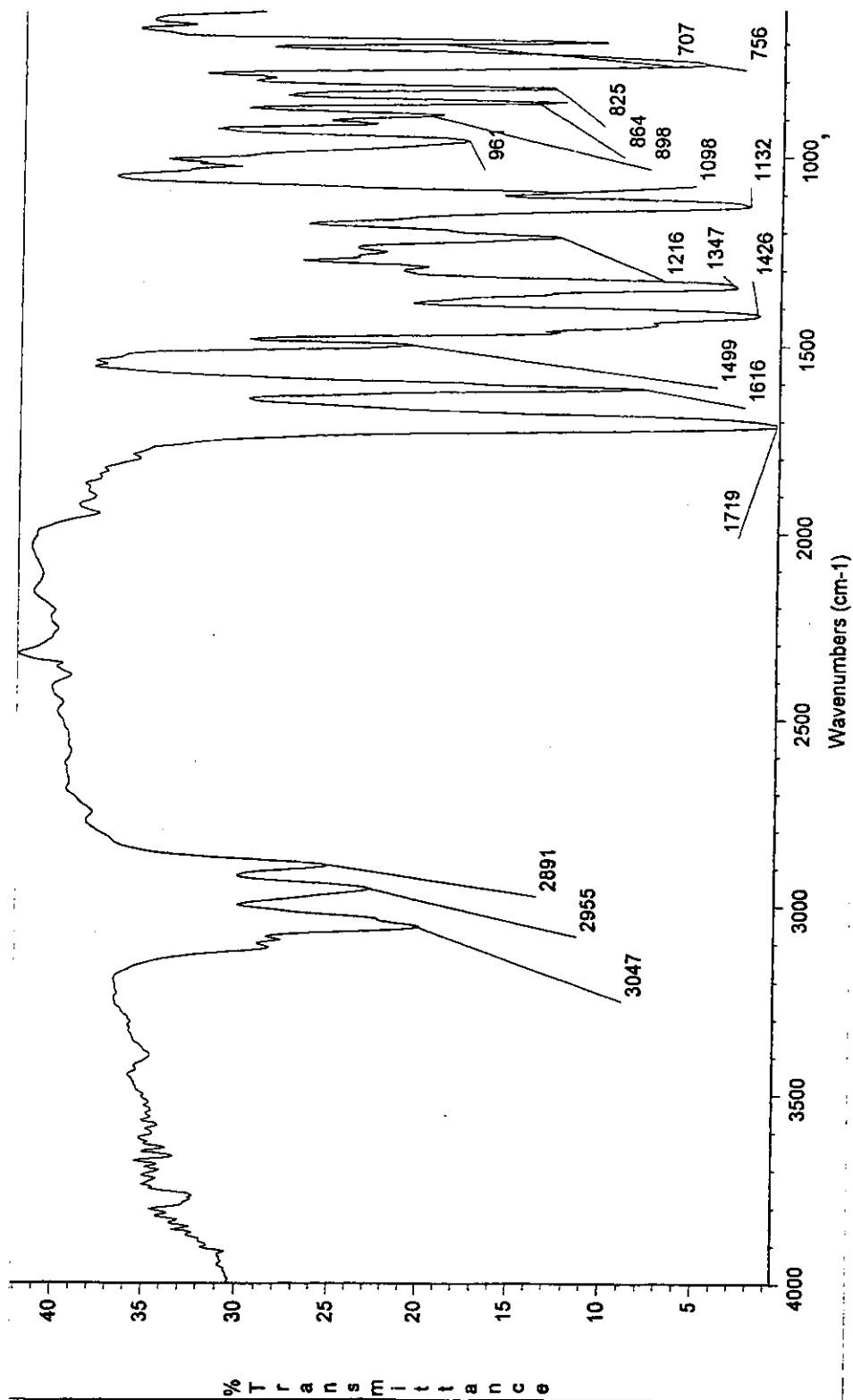
6.2.14 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-4-*p*-NO₂-fenil-2-pirrolina **4c**



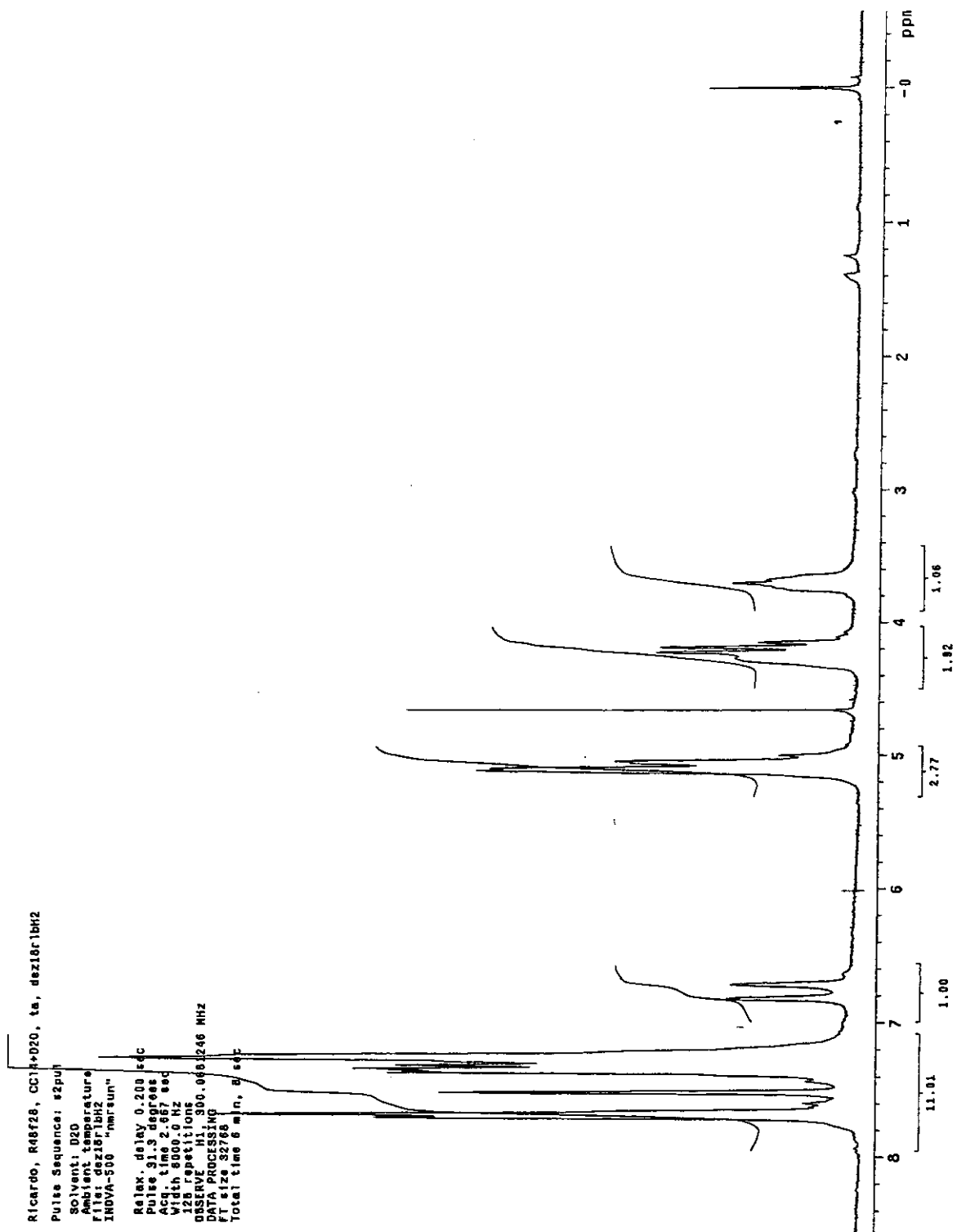
6.2.15 – Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-(Cbz)-4-*p*-NO₂-fenil-2-pirrolina 4c



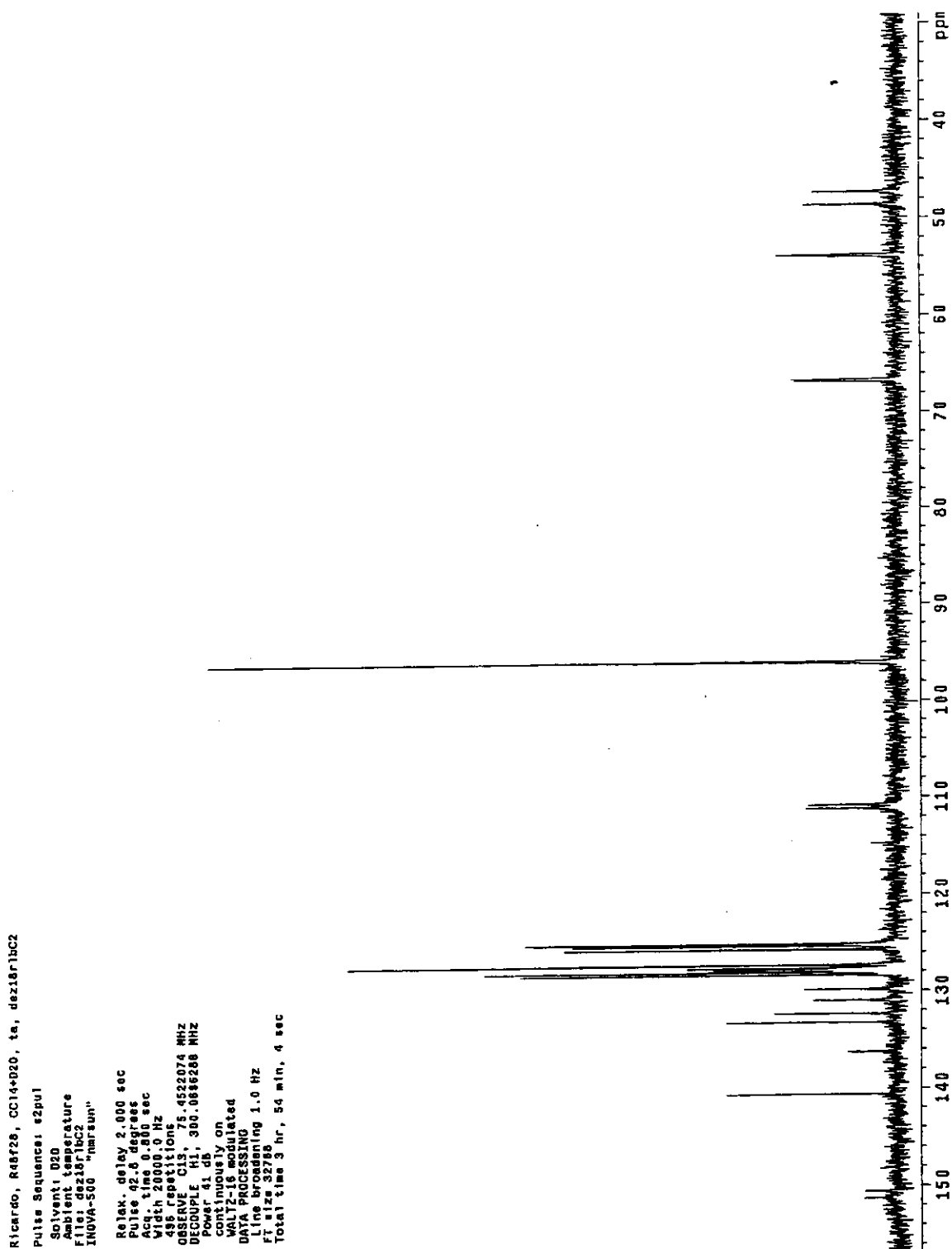
6.2.16 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-4- β -naftil-2-pirrolina **4d**



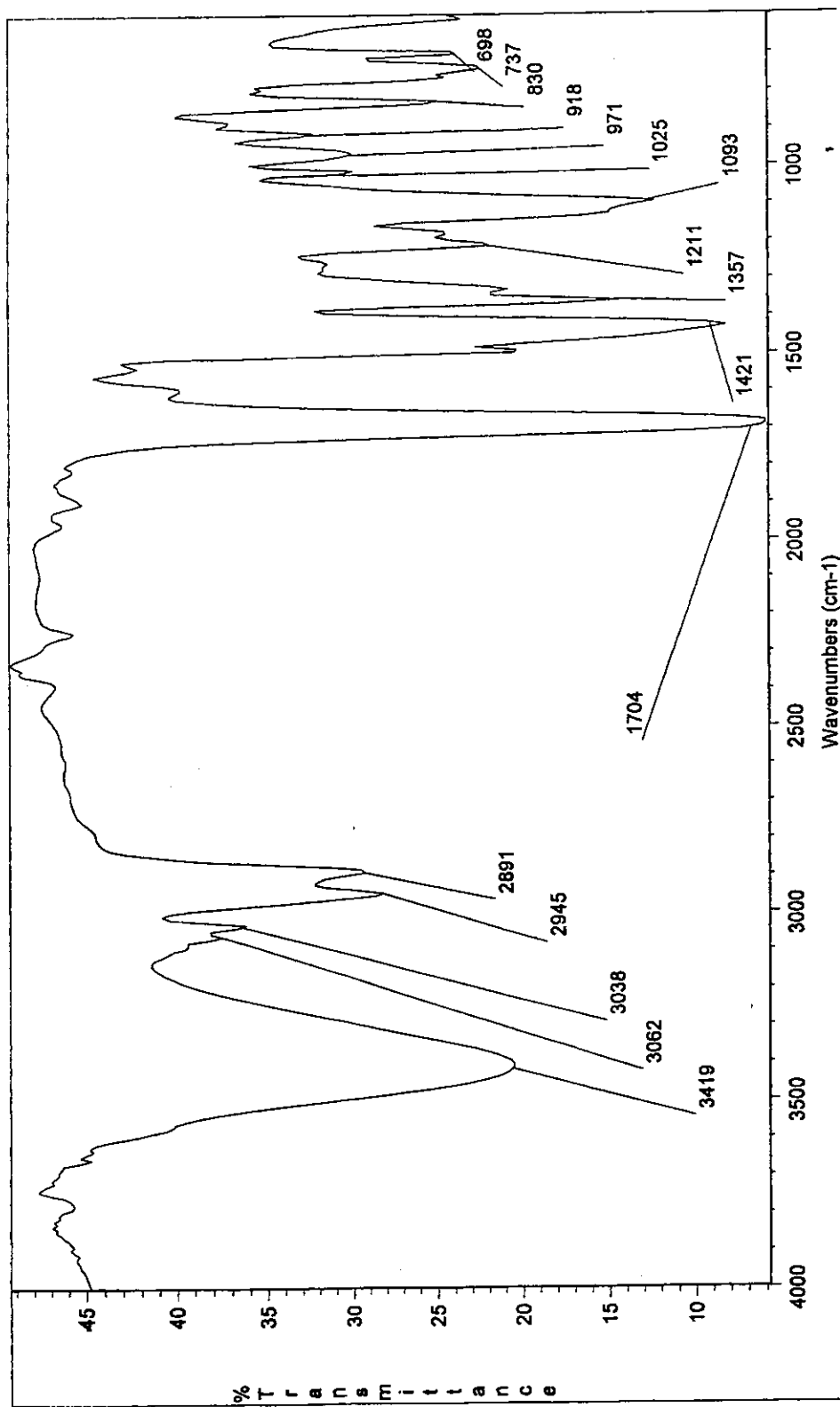
6.2.17 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-4- β -naftil-2-pirrolina **4d**



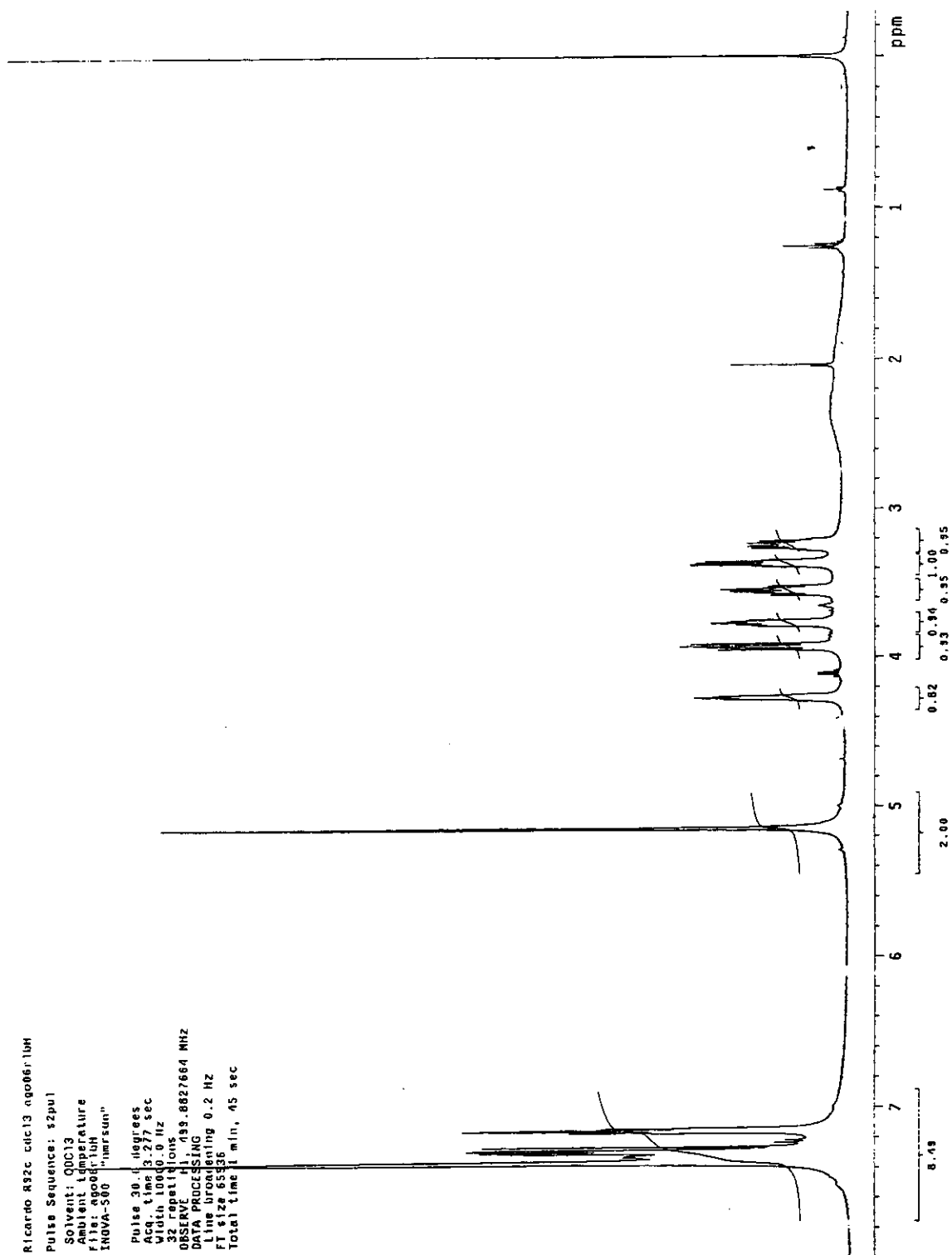
6.2.18 – Espectro de RMN de ^{13}C da *N*-(Cbz)-4- β -naftil-2-pirrolina 4d



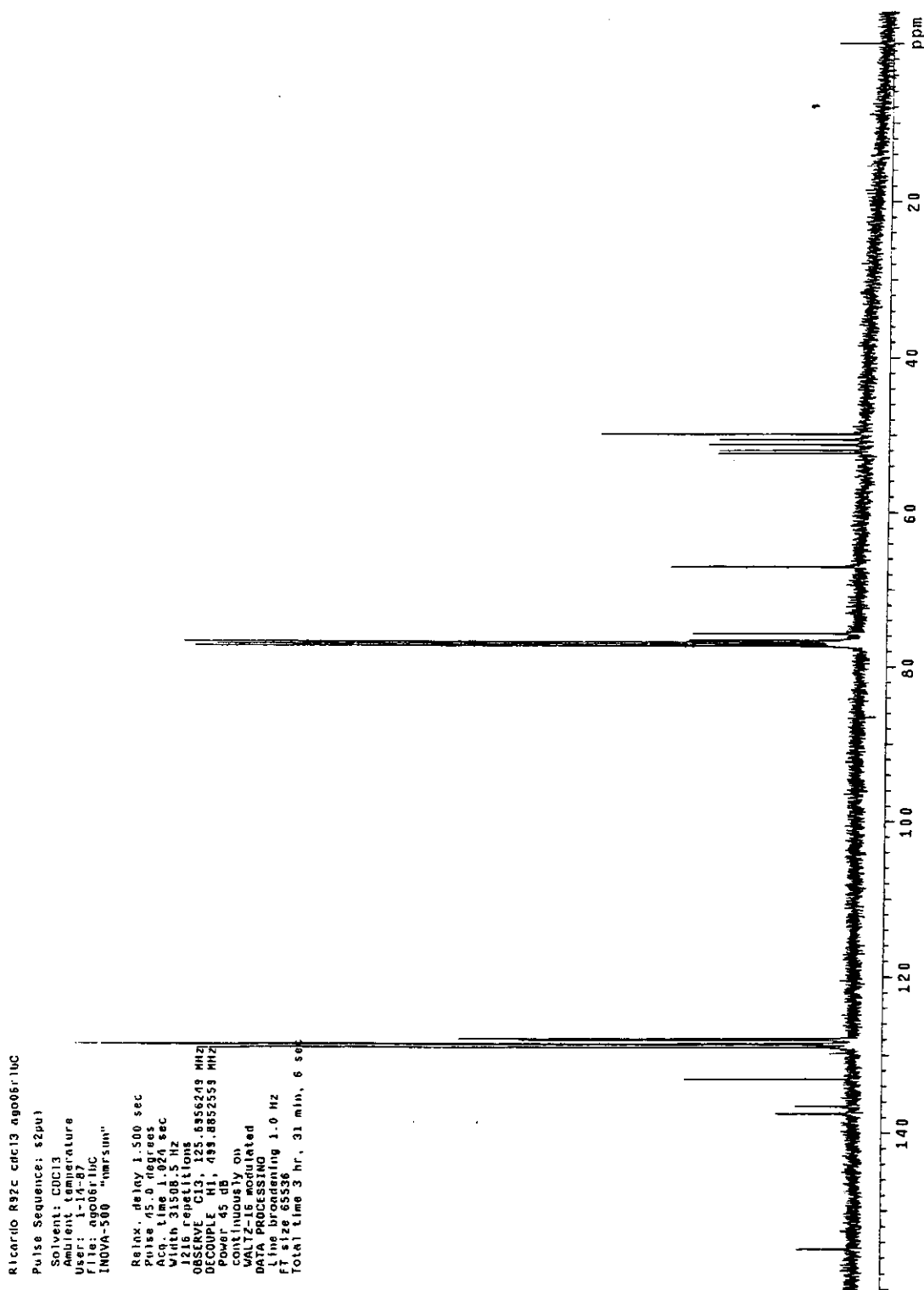
6.2.19 – Espectro de IV da (±)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-Cl-fenil-pirrolidina 5a



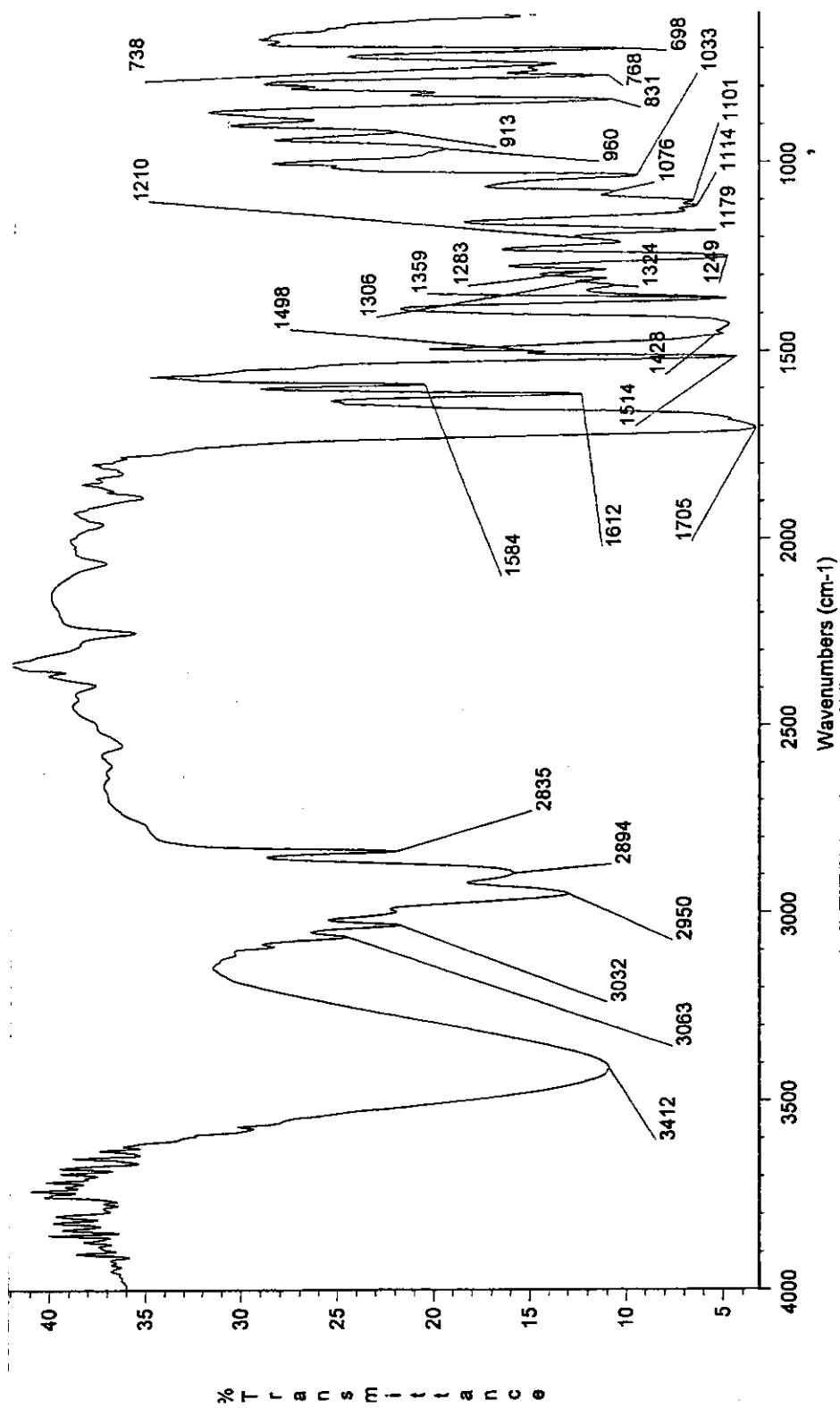
6.2.20 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **5a**



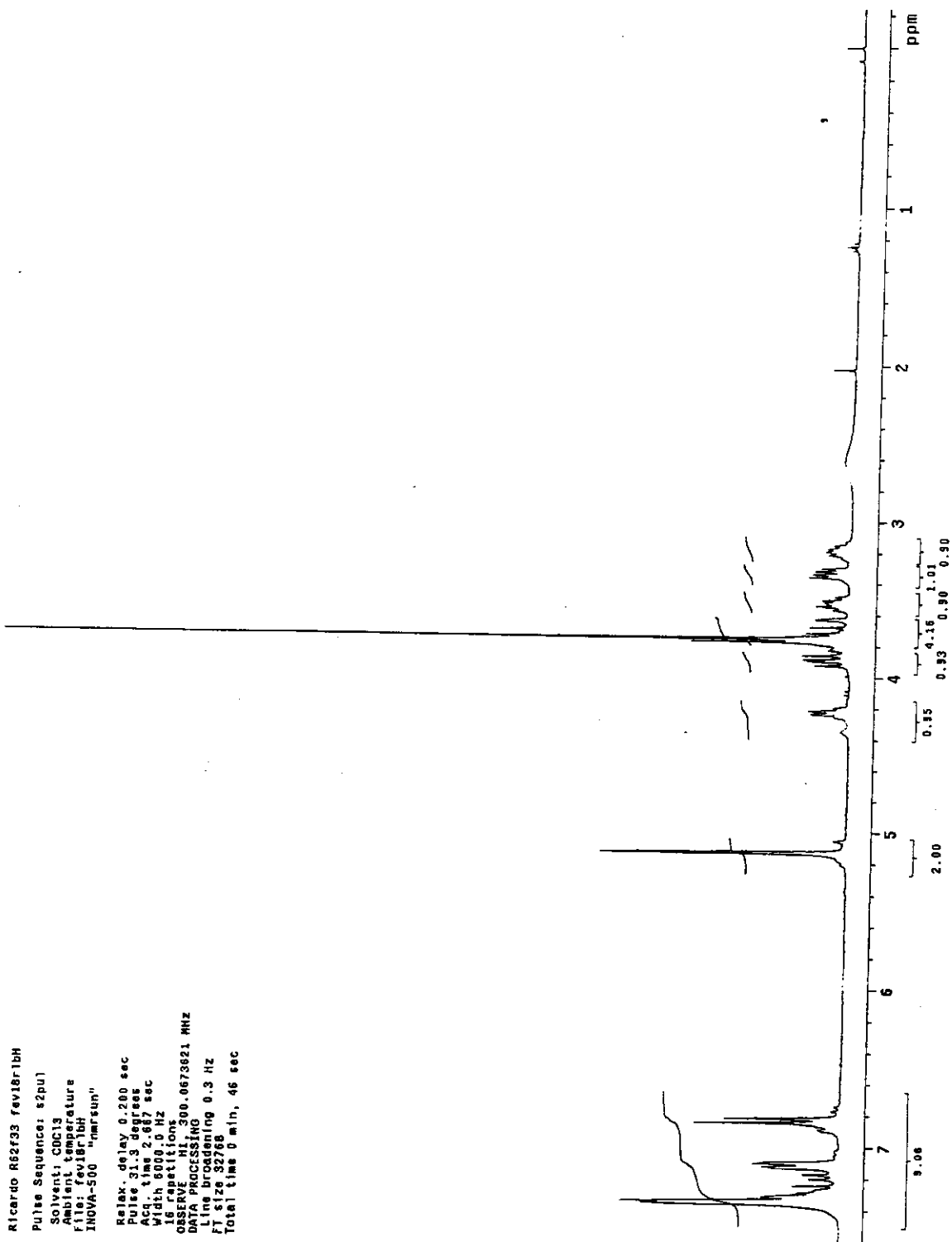
6.2.21 - Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidina **5a**



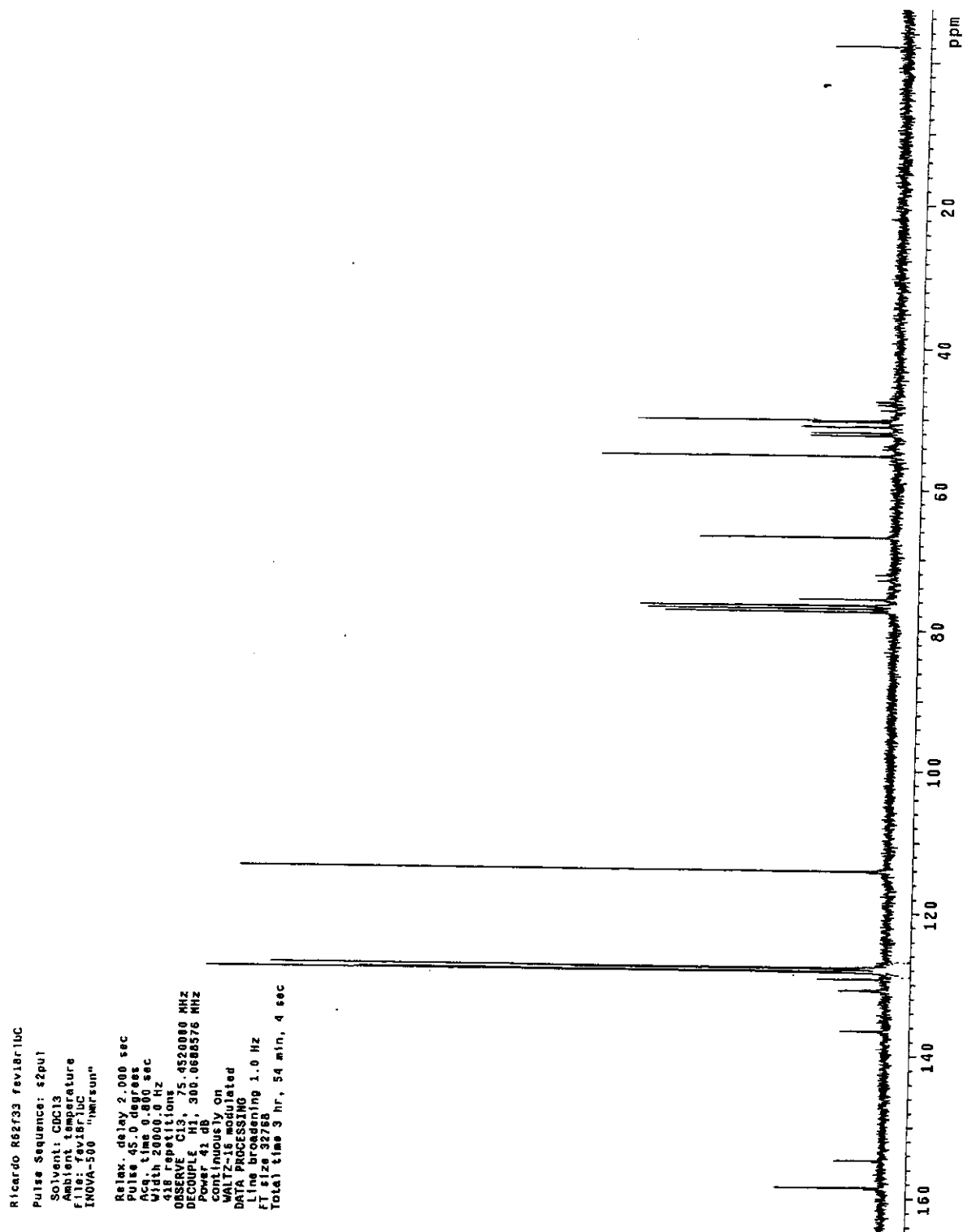
6.2.22 – Espectro de IV da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **5b**



6.2.23 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidina **5b**



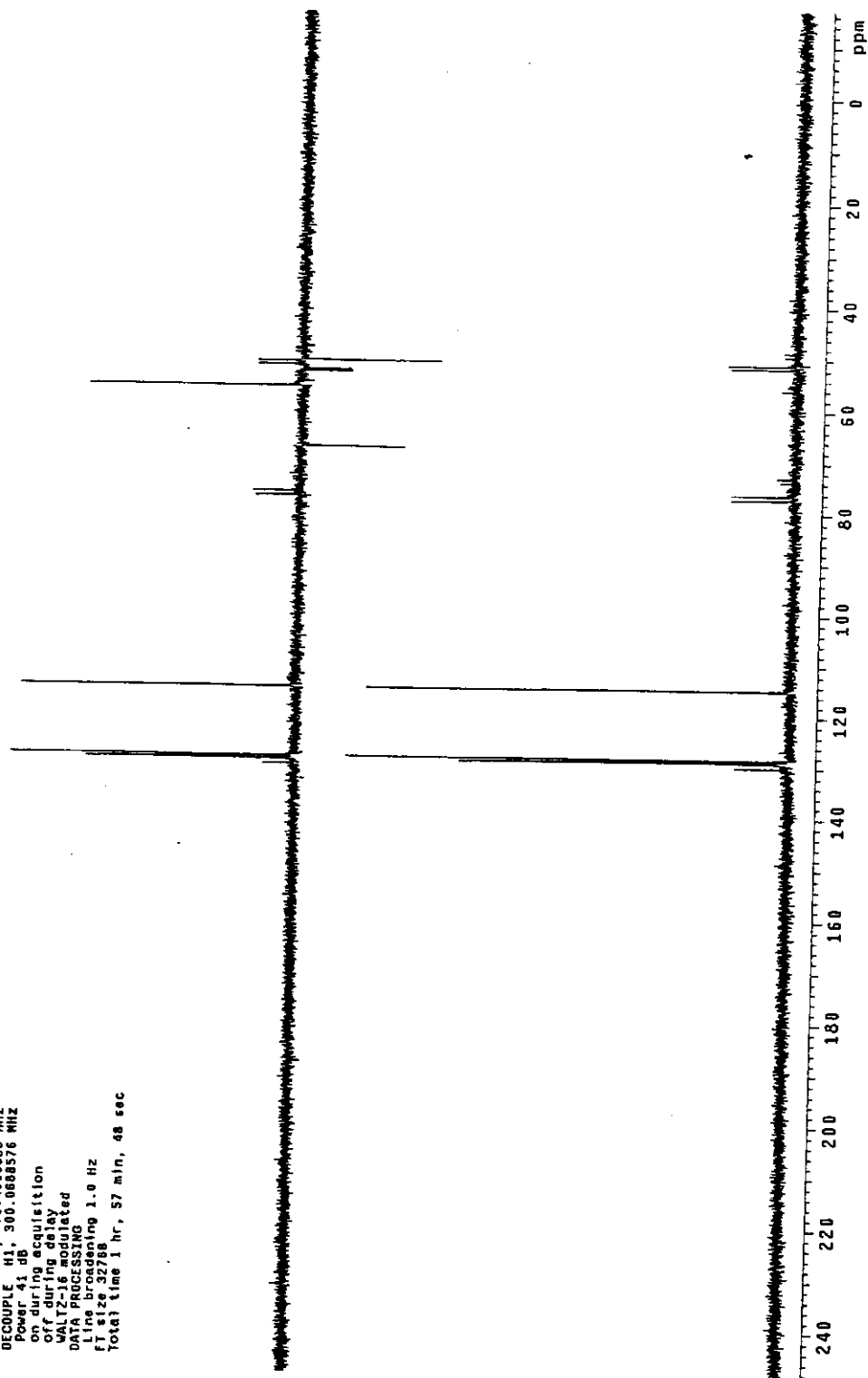
6.2.24 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidina **5b**



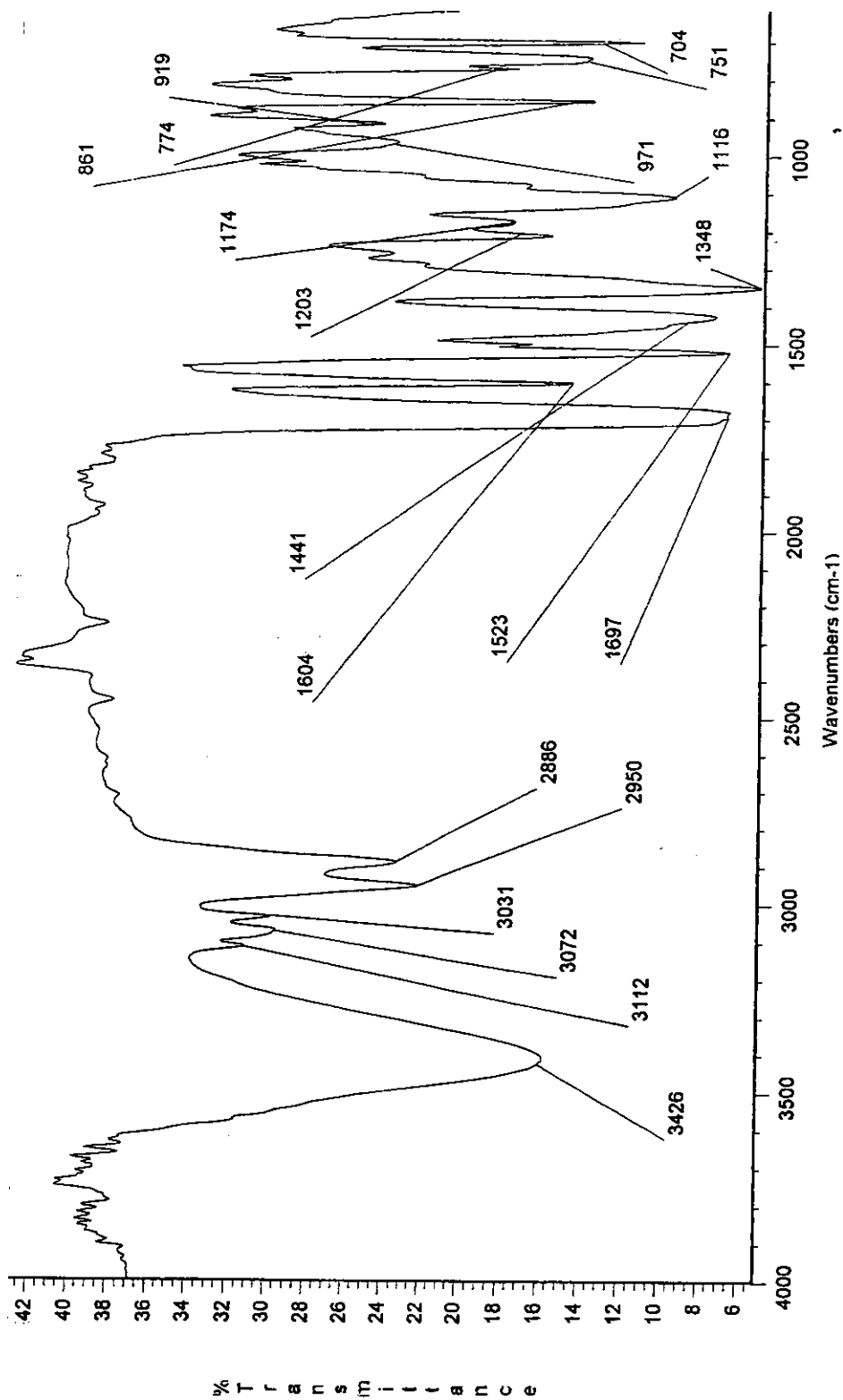
6.2.25 -- Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **5b**

Ricardo R6Zf33 fevir1bD
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
file: fevir1bD
INOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.880 sec
Width 20000.0 Hz
1248 repetitions
OBSERVE C13, 75.4519635 MHz
DCOUPLE H1, 500.0688576 MHz
Power 41.00 dB
during acquisition
of during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32788
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec



6.2.26 – Espectro de IV da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **5c**



6.2.27 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **5c**

Ricardo, R75f25, CDC13, ta, nbr091bH1

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDC13

Ambient temperature

File: nbr091bH1

INOVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec

Pulse 31.3 degrees

Acq. time 2.657 sec

Width 6000.0 Hz

Offset 0.000000 MHz

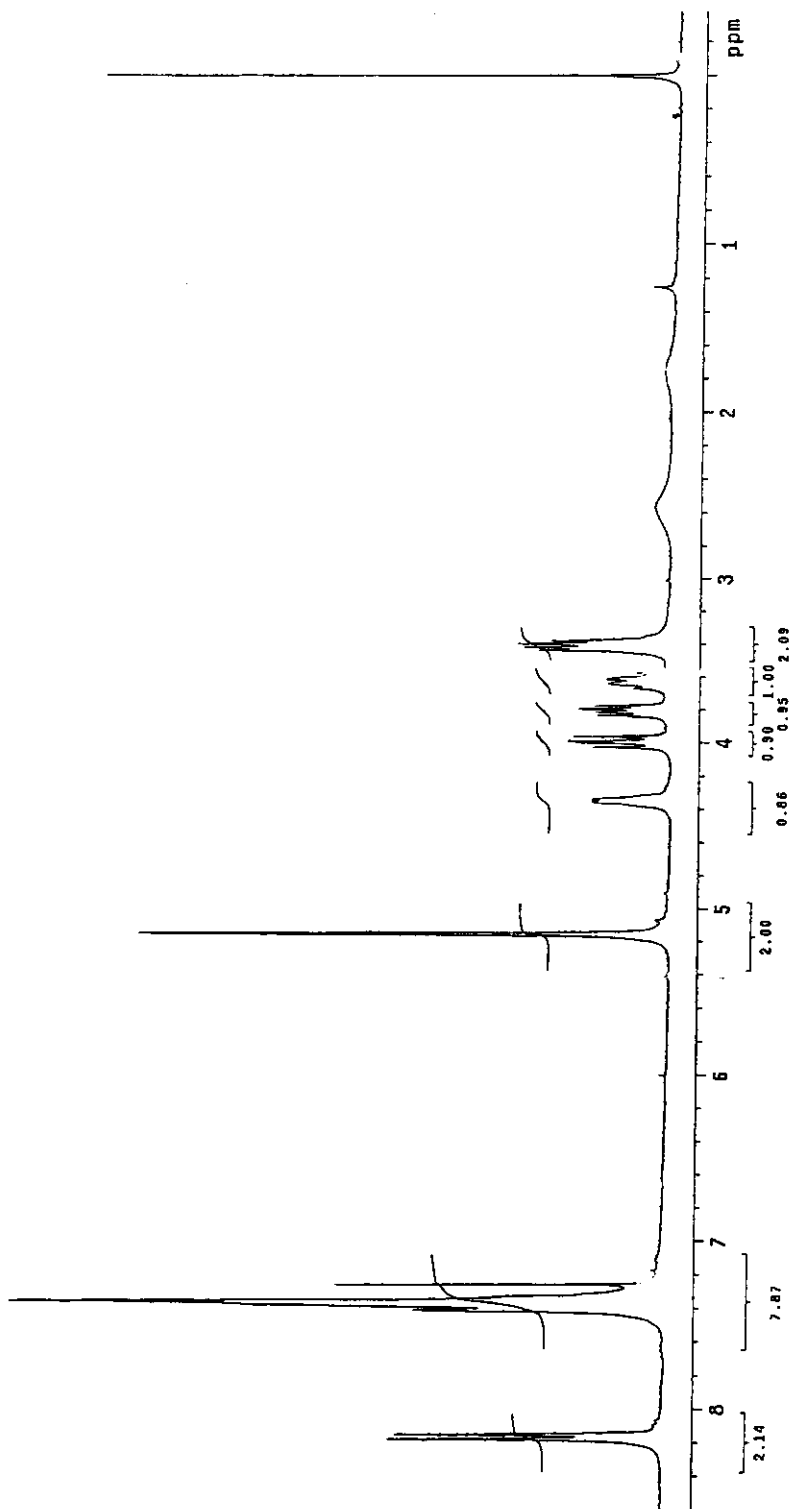
Observed 90.0673577 MHz

DATA PROCESSING

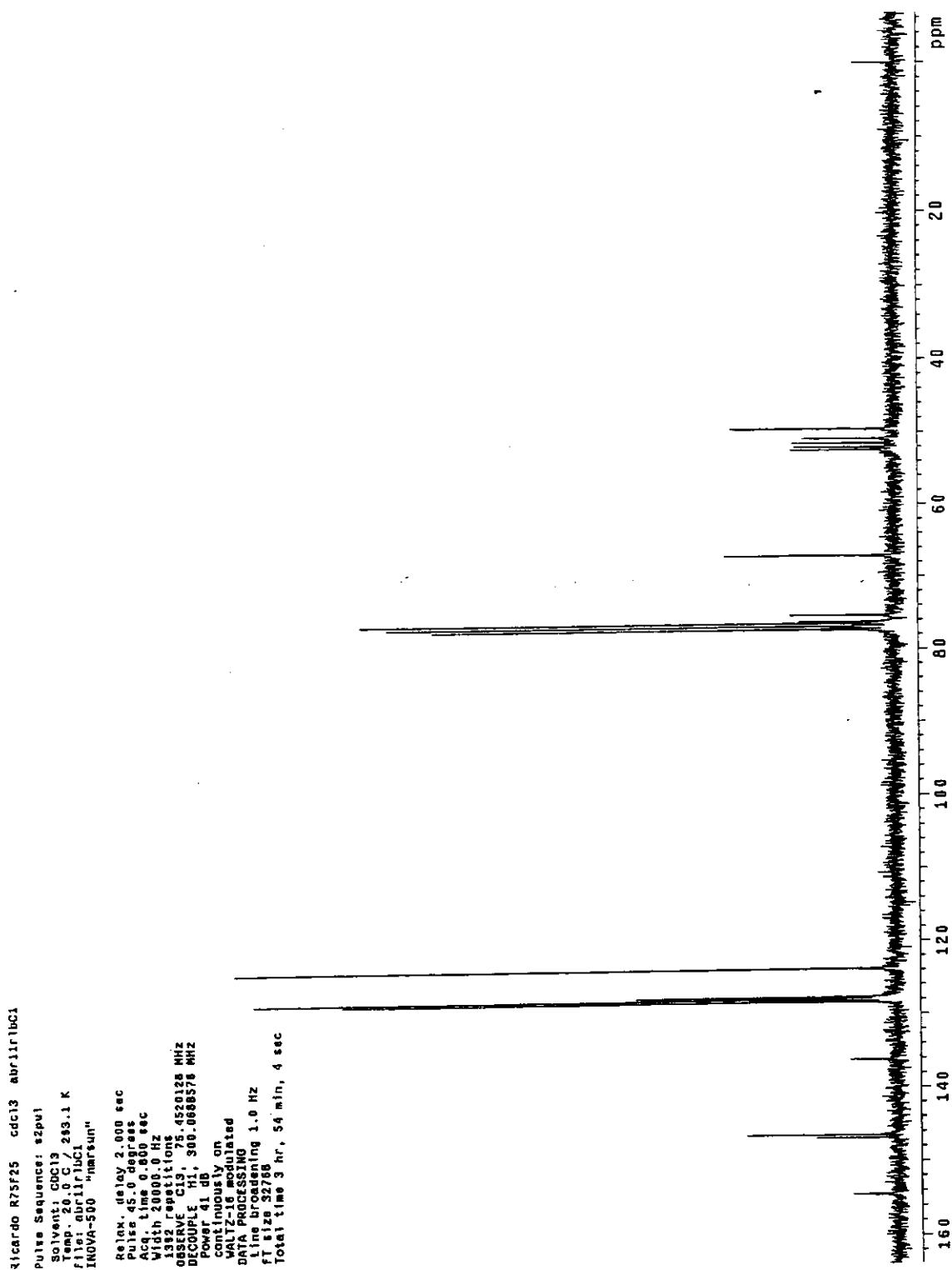
Line broadening 0.3 Hz

FT size 32768

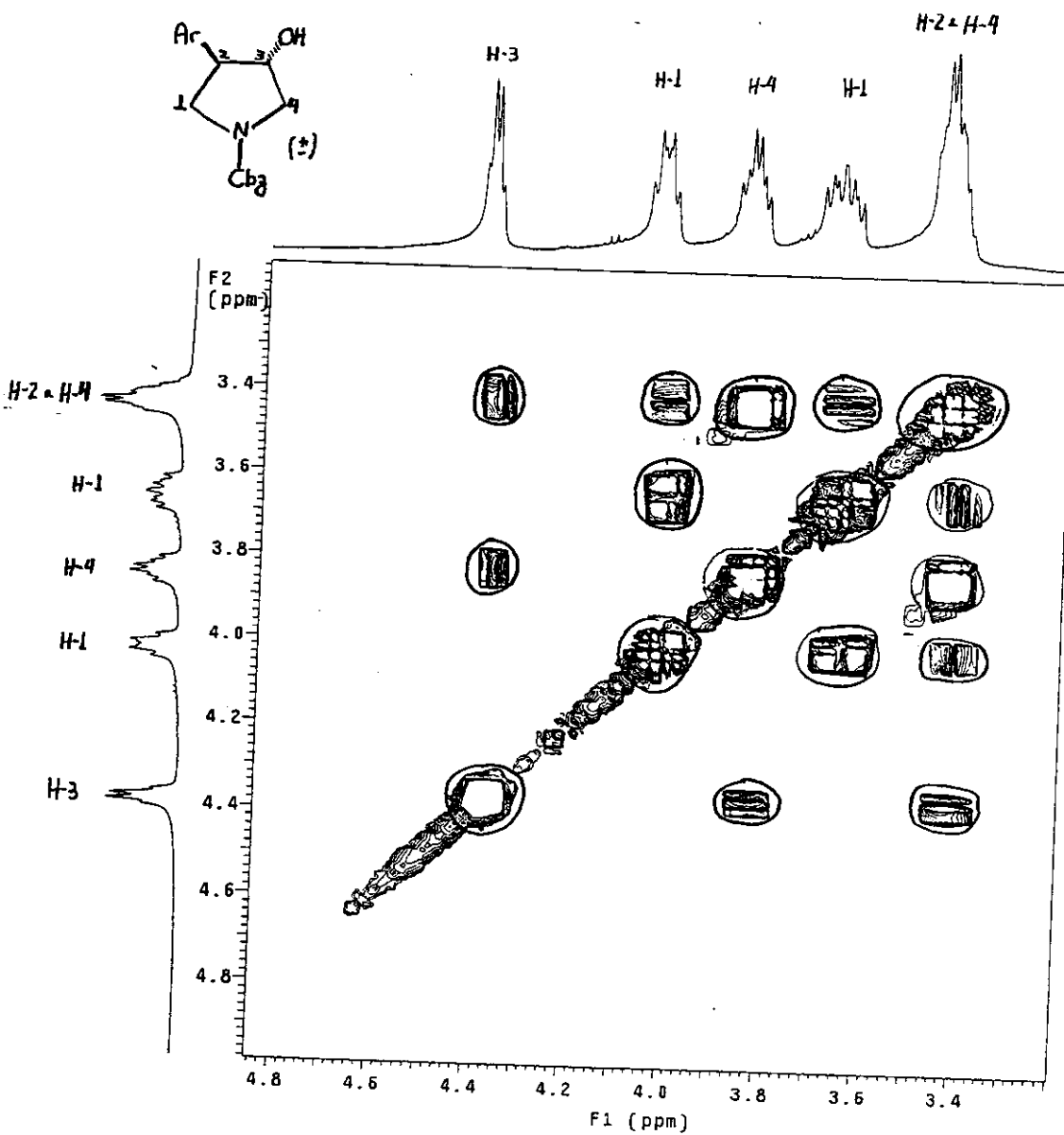
Total time 1 min, 32 sec



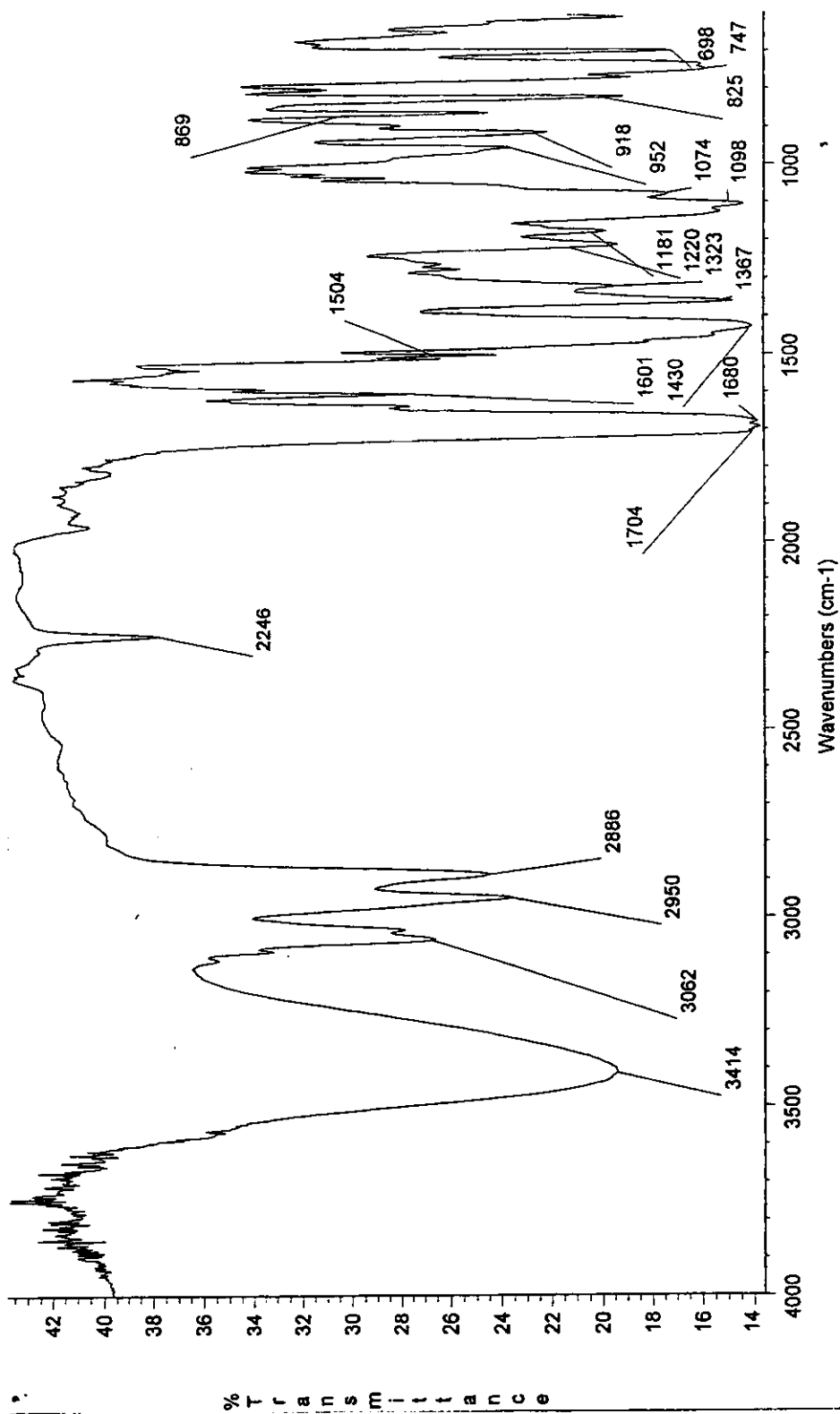
6.2.28 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina 5c



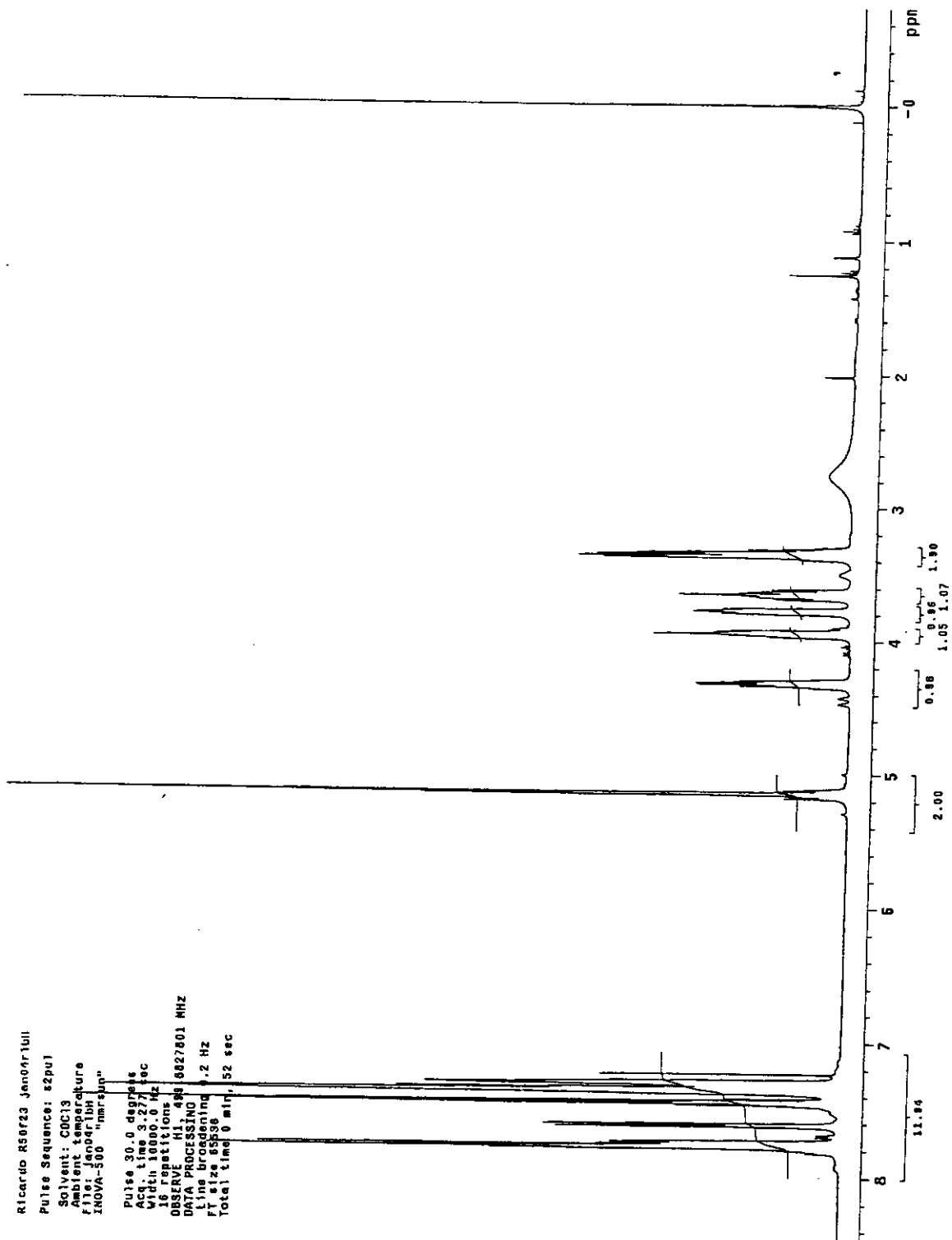
6.2.29 – Espectro de RMN de ^1H g-Cosy da (\pm)-(trans)-N(Cbz)-3-hidroxi-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **5c**



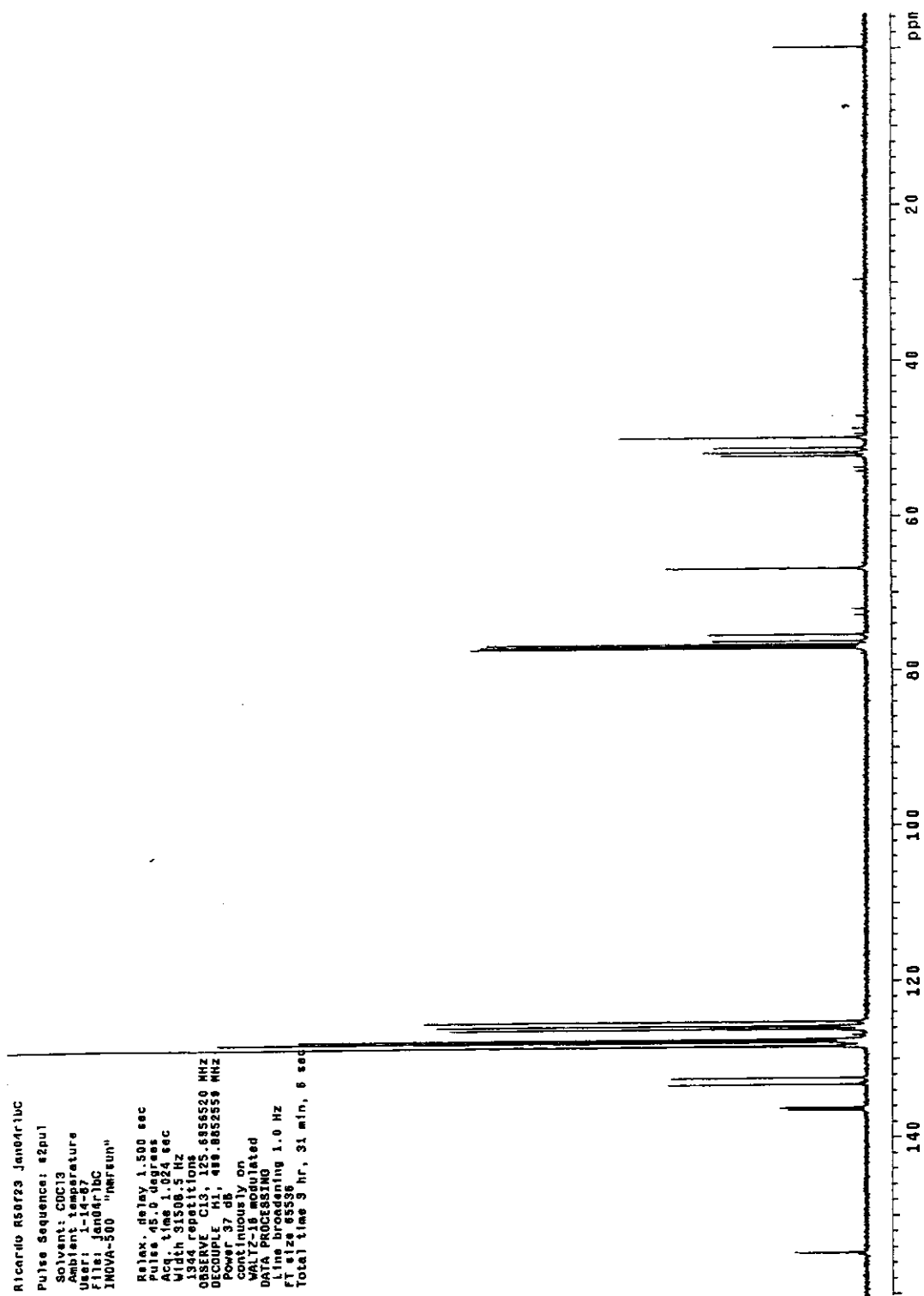
6.2.30 – Espectro de IV da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4- β -naftil-pirrolidina **5d**



6.2.31 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-4- β -naftil-pirrolidina **5d**



6.2.32 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4- β -naftil-pirrolidina **5d**



6.2.33 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-hidroxi-4- β -naftil-pirrolidina 5d

Ricardo R50f23 Jan04r1b0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Fluorine Temperature

INOVA-500 "mareuil"

Relax. delay 2.000 sec

Acq. 16.0 degrees

Width 31508.52 Hz

1248 repetitions

OBSERVE C13 125.6455891 MHz

DECOUPLE H1 433.8652659 MHz

Power 37 dB

on during acquisition

off during delay

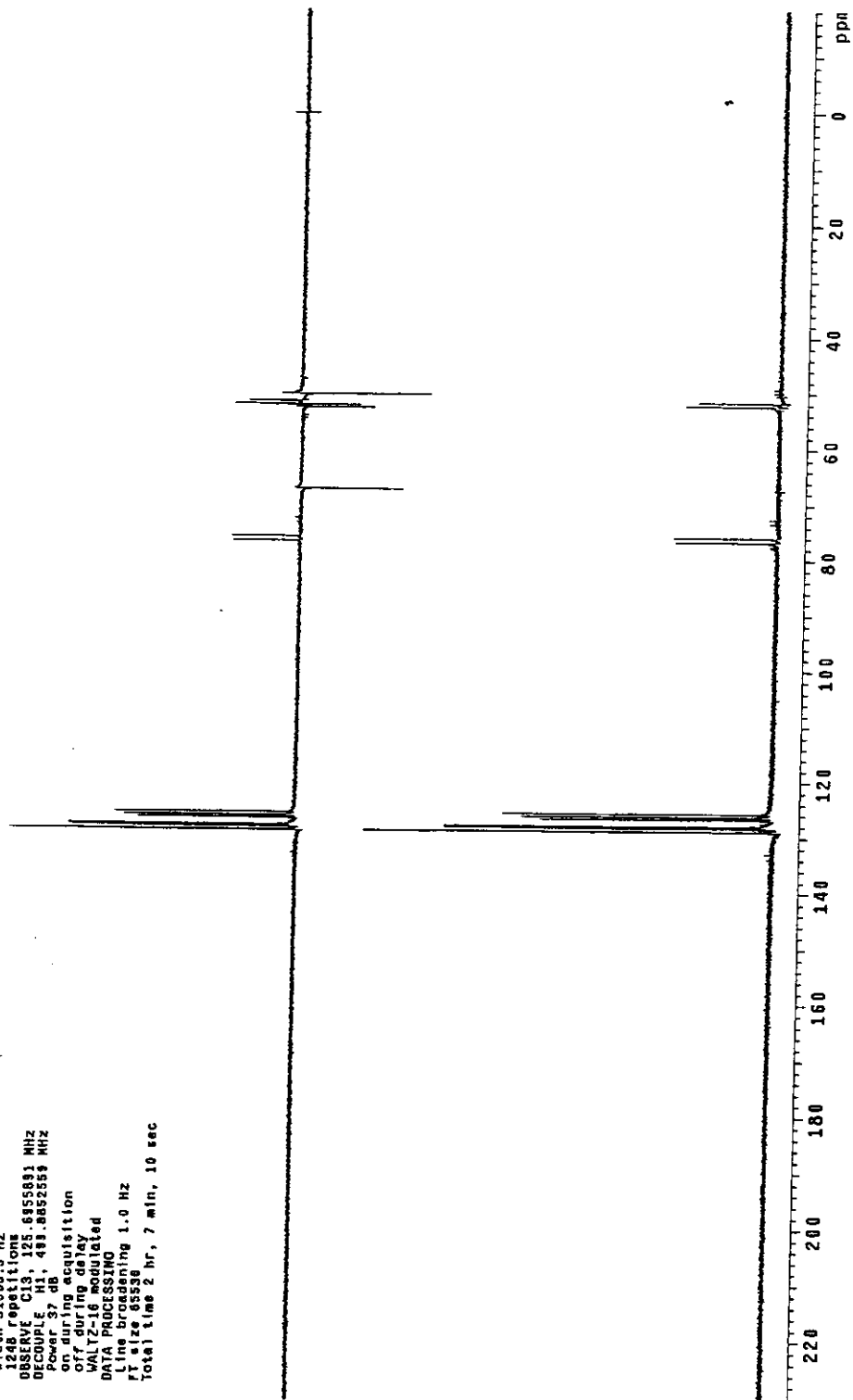
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

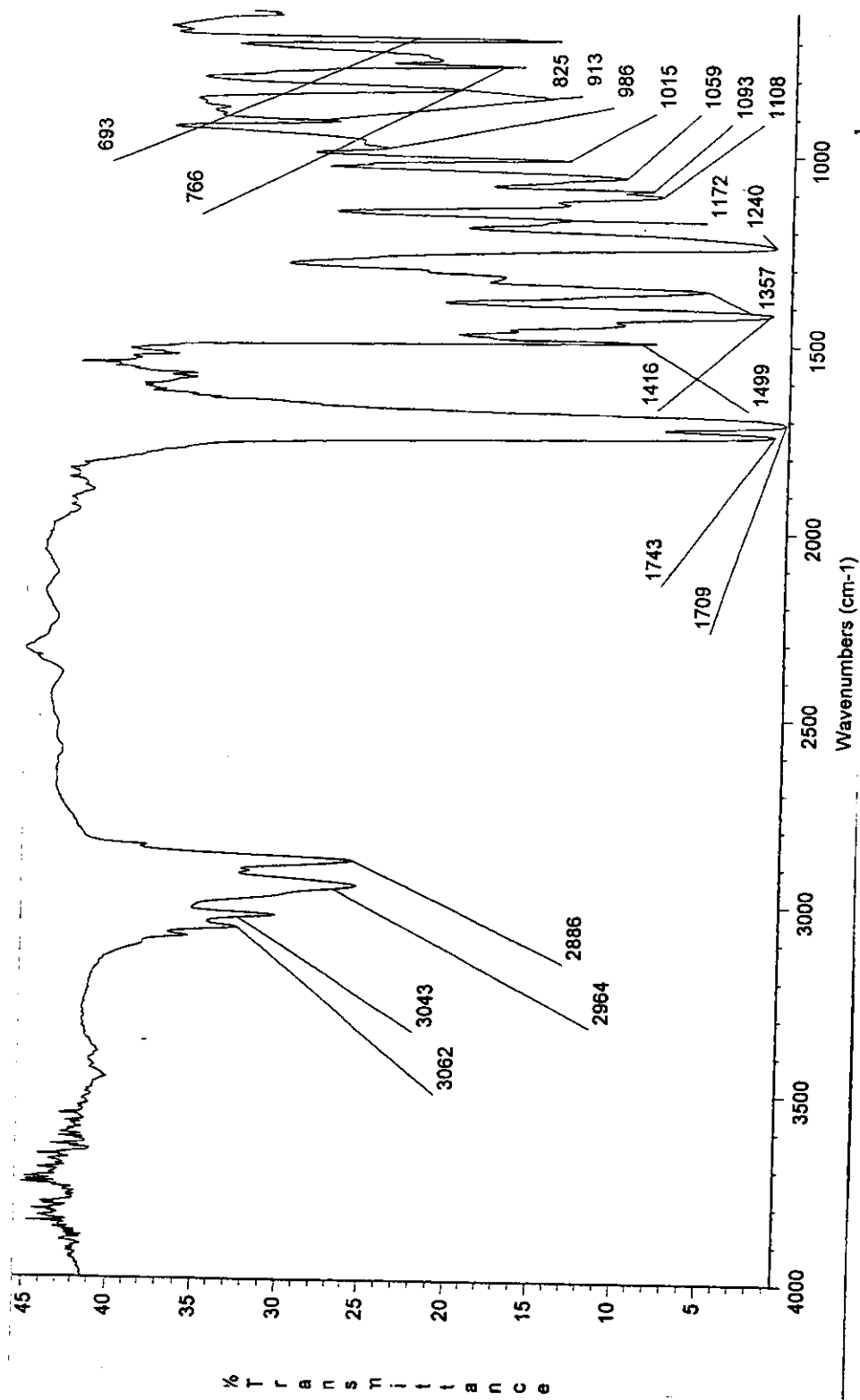
Line broadening 1.0 Hz

File: 05536

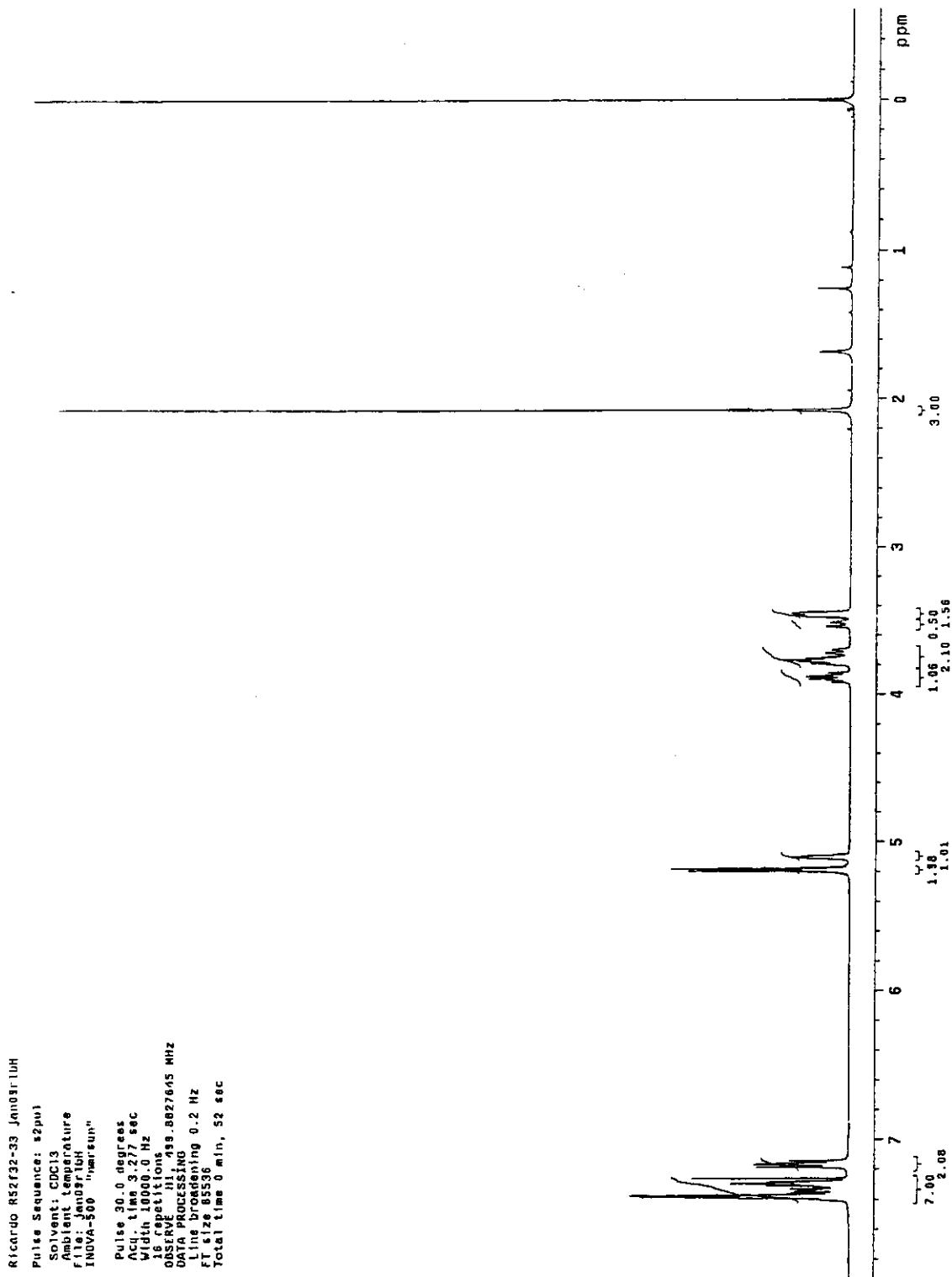
Total time 2 hr, 7 min, 10 sec



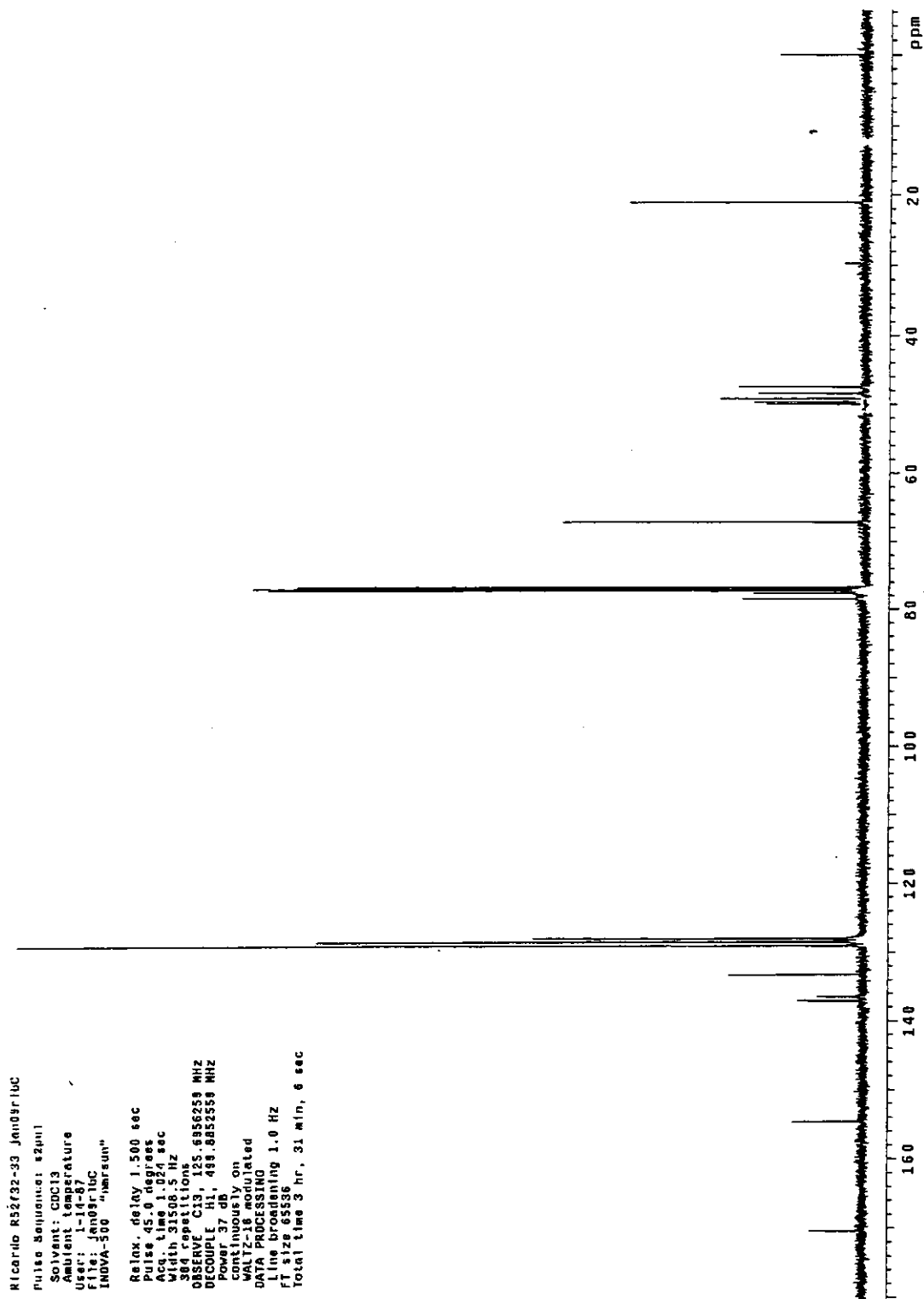
6.2.34 - Espectro de IV da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidina **6a**



6.2.35 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **6a**



6.2.36 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidina **6a**

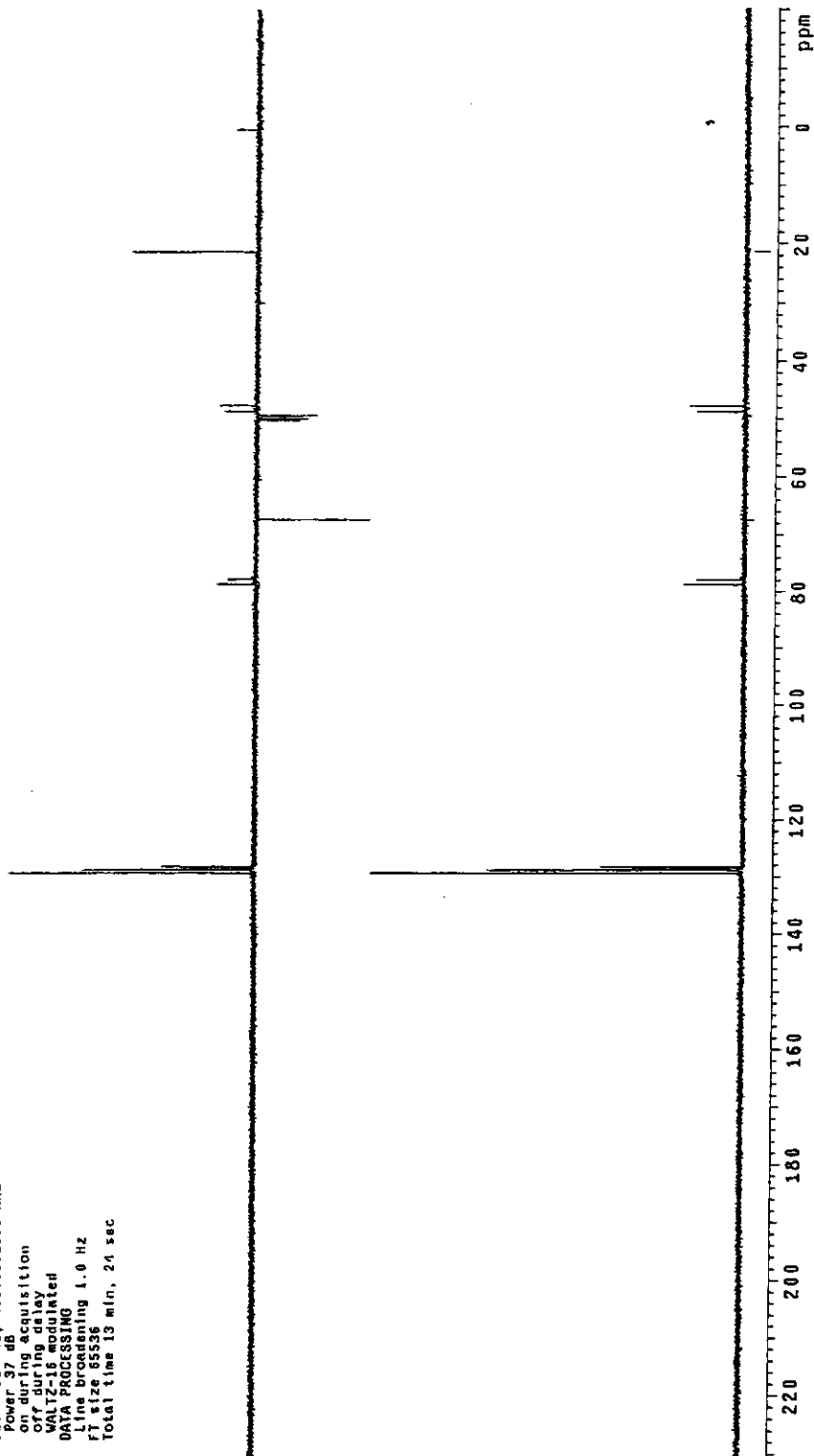


6.2.37 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **6a**

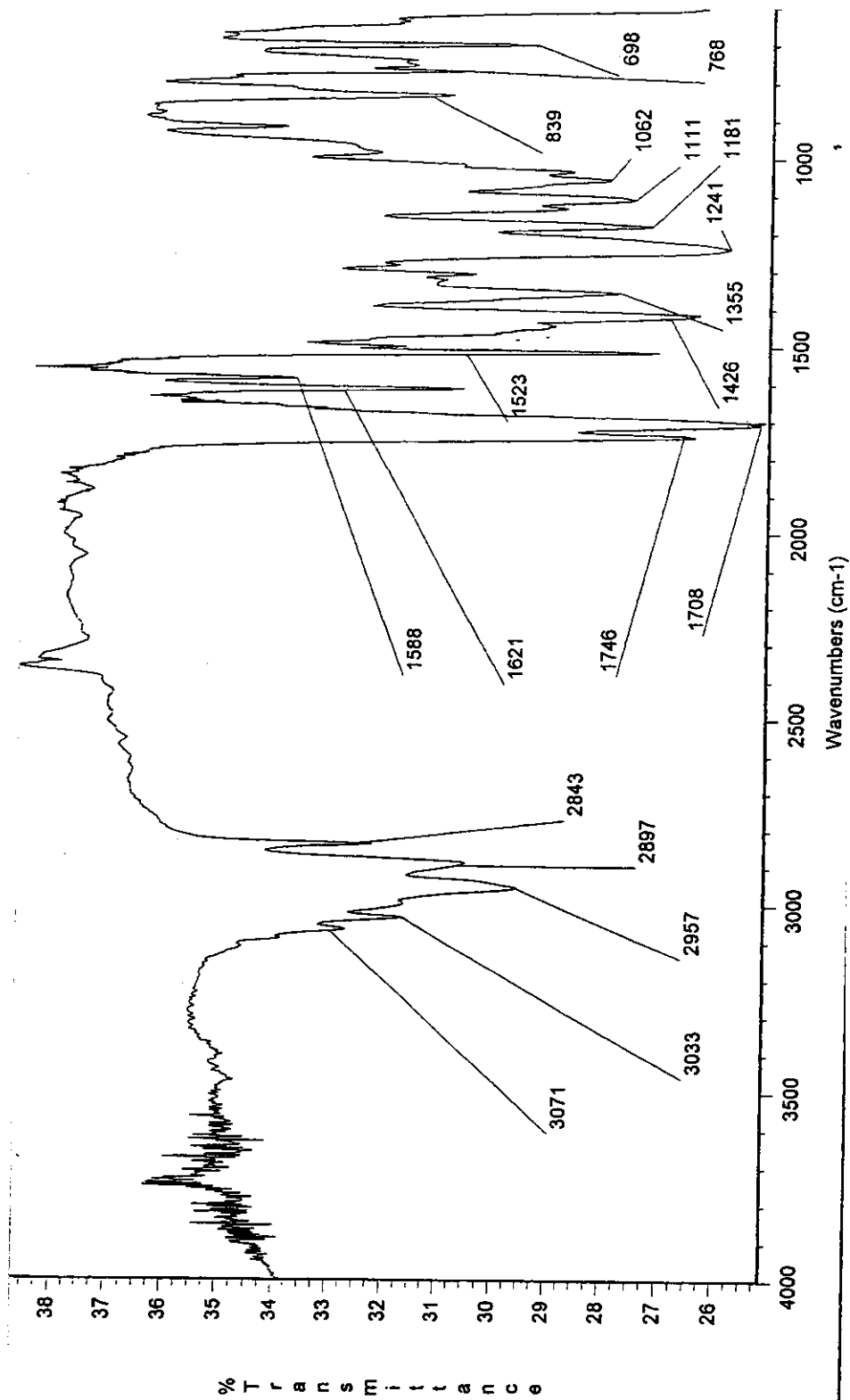
Ricardo K52732-33 Jan09r1bD

Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: Jan09r1bD
INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 80.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 31508.5 Hz
128 repetitions
OBSERVE C13, 125.6955891 MHz
DECOUPLE H1, 499.8652559 MHz
Powering acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 13 min, 24 sec



6.2.38 - Espectro de IV da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-Ome-fenil-pirrolidina **6b**

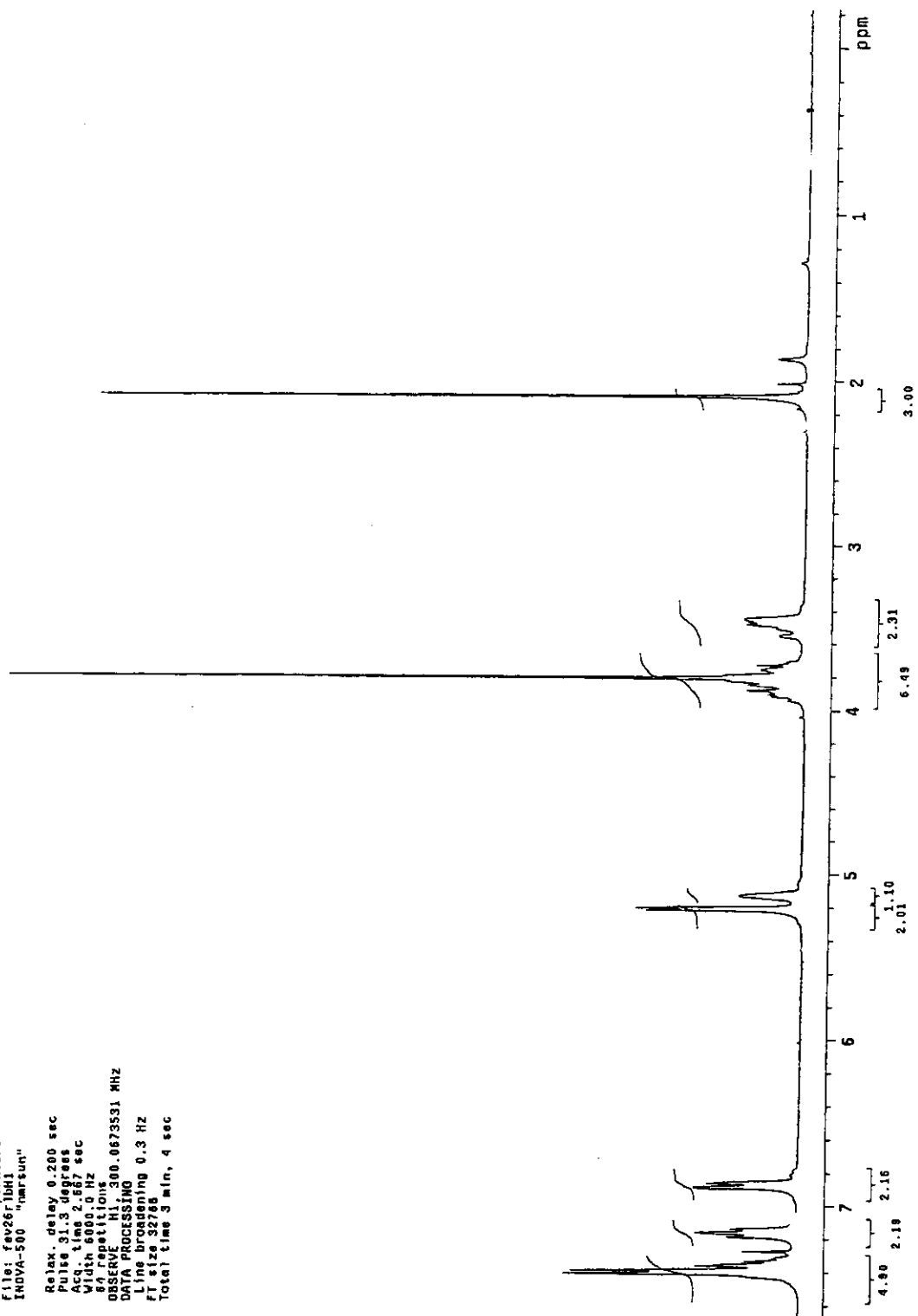


6.2.39 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidina **6b**

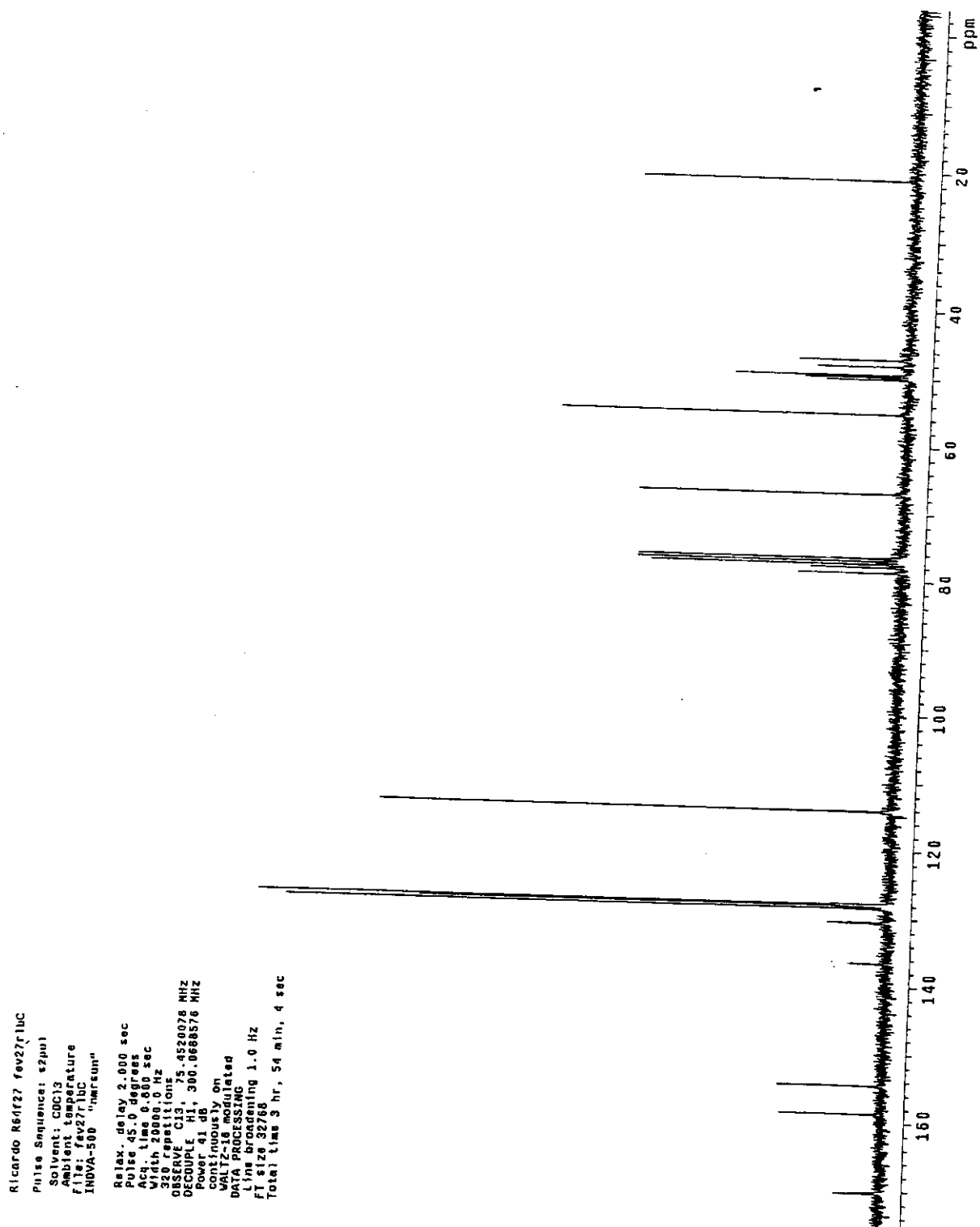
Ricardo, R04f27, C0C13, ta, fev20r1bH1

Pulse Sequence: s8pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
file: fev26r1bH1
INDVA-500 "marsun"

Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
SFO 500.136410 MHz
QSSPC 300.0673531 MHz
DATA PROCESSING
Line broadening 0.3 Hz
FT size 32768
Total time 3 min, 4 sec



6.2.40 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **6b**



6.2.41 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **6b**

Ricardo R64f27 fev27r1b0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

Exp.: fev27r1b0

INOVA-500 "hmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 30.0 degrees

Acq. time 1.00000000 sec

Width 2000.000 Hz

1298.00000000 Hz

OBSERVE C13, 4519635 MHz

DECOUPLE H1, 300.0668576 MHz

Power 41 dB, 300.0668576 MHz

on during acquisition

off during delay

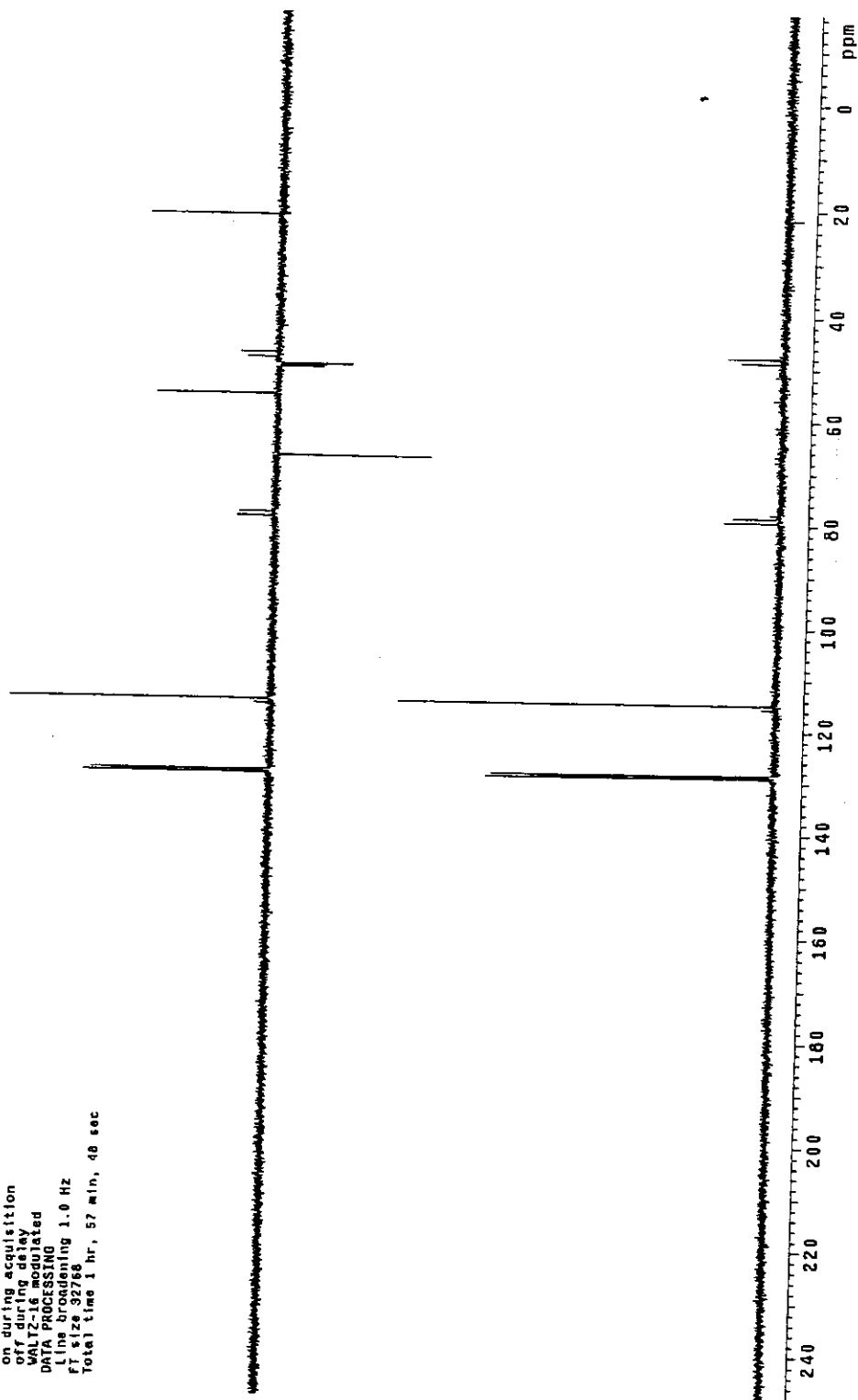
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

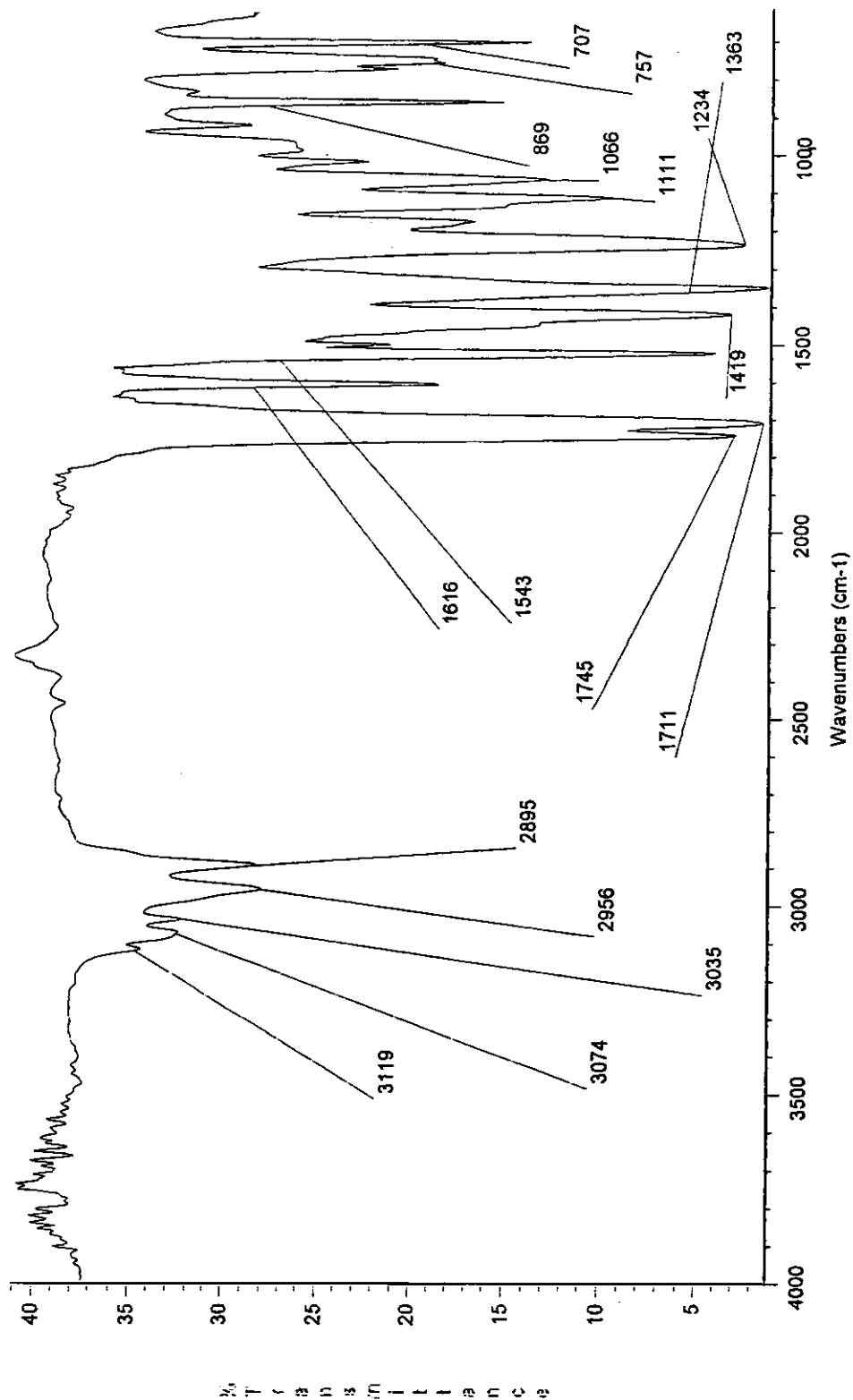
Line broadening 1.0 Hz

F1 size 32768

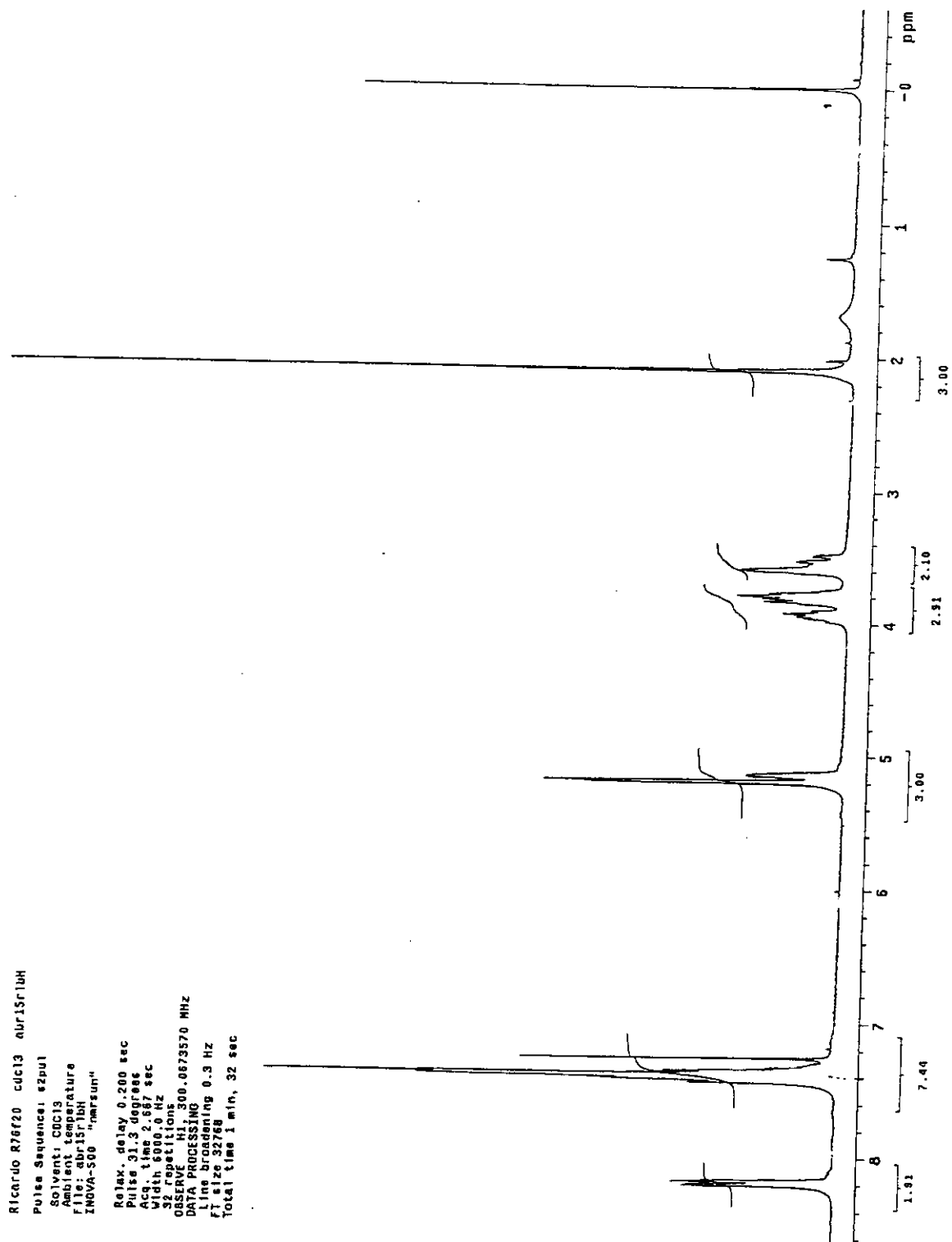
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec



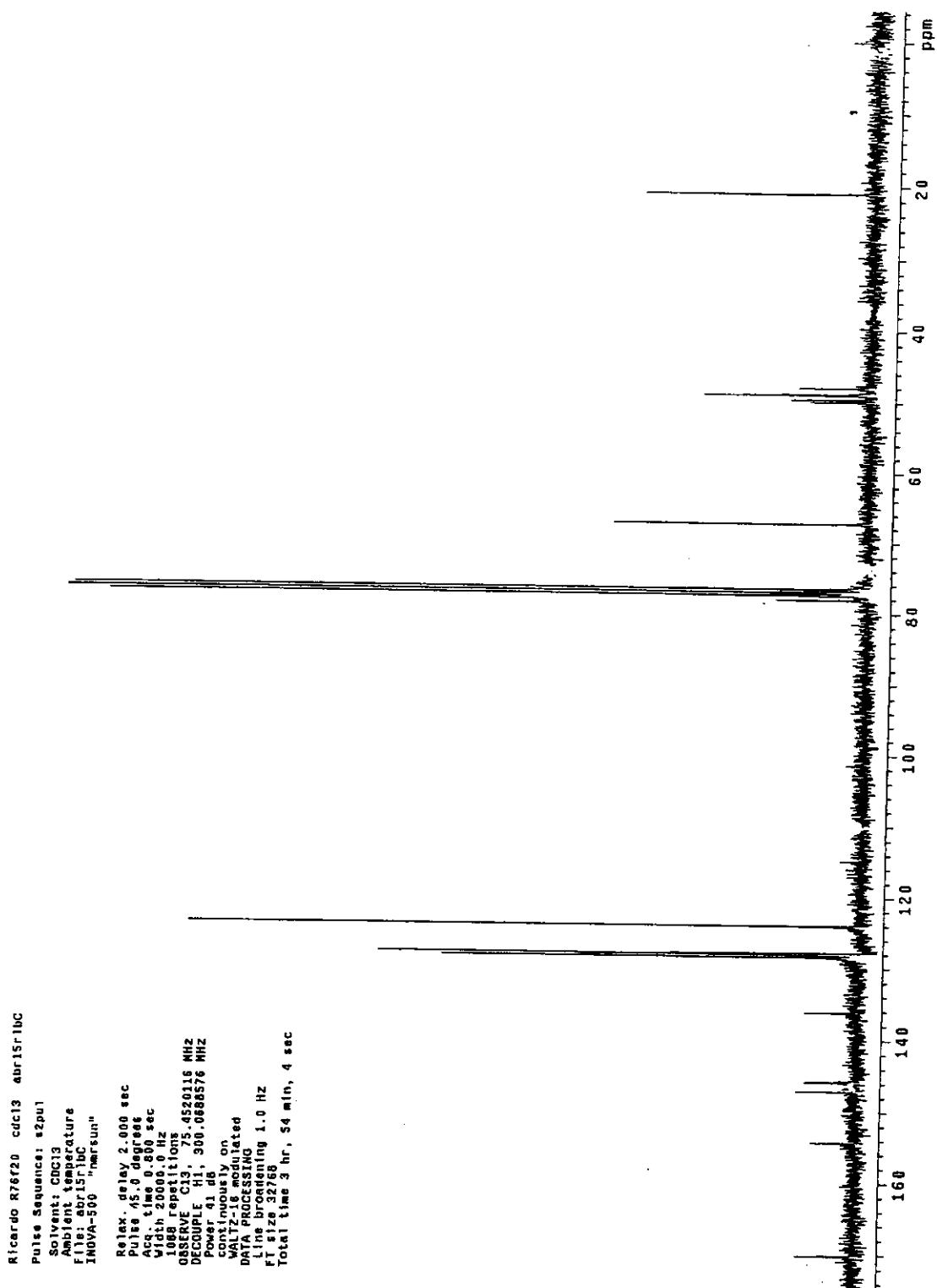
6.2.42 – Espectro de IV da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **6c**



6.2.42 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-aceto-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **6c**



6.2.44 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -(*trans*)-*N*-(Cbz)-3-aceto-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **6c**



6.2.45 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-N-(Cbz)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **6c**

Ricardo R78720 cdc13 dur15r1ld0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Solvent Temperature

File: cd13r1ld0

INOVA-S00 "marsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 30.0 degree

Acq. time 0.800 sec

512 Kpoints

512 Kpoints

OBSERVE C13, 300.000000 MHz

DECOUPLE H1, 300.000000 MHz

Power 43 dB, 300.000000 MHz

on during acquisition

off during delay

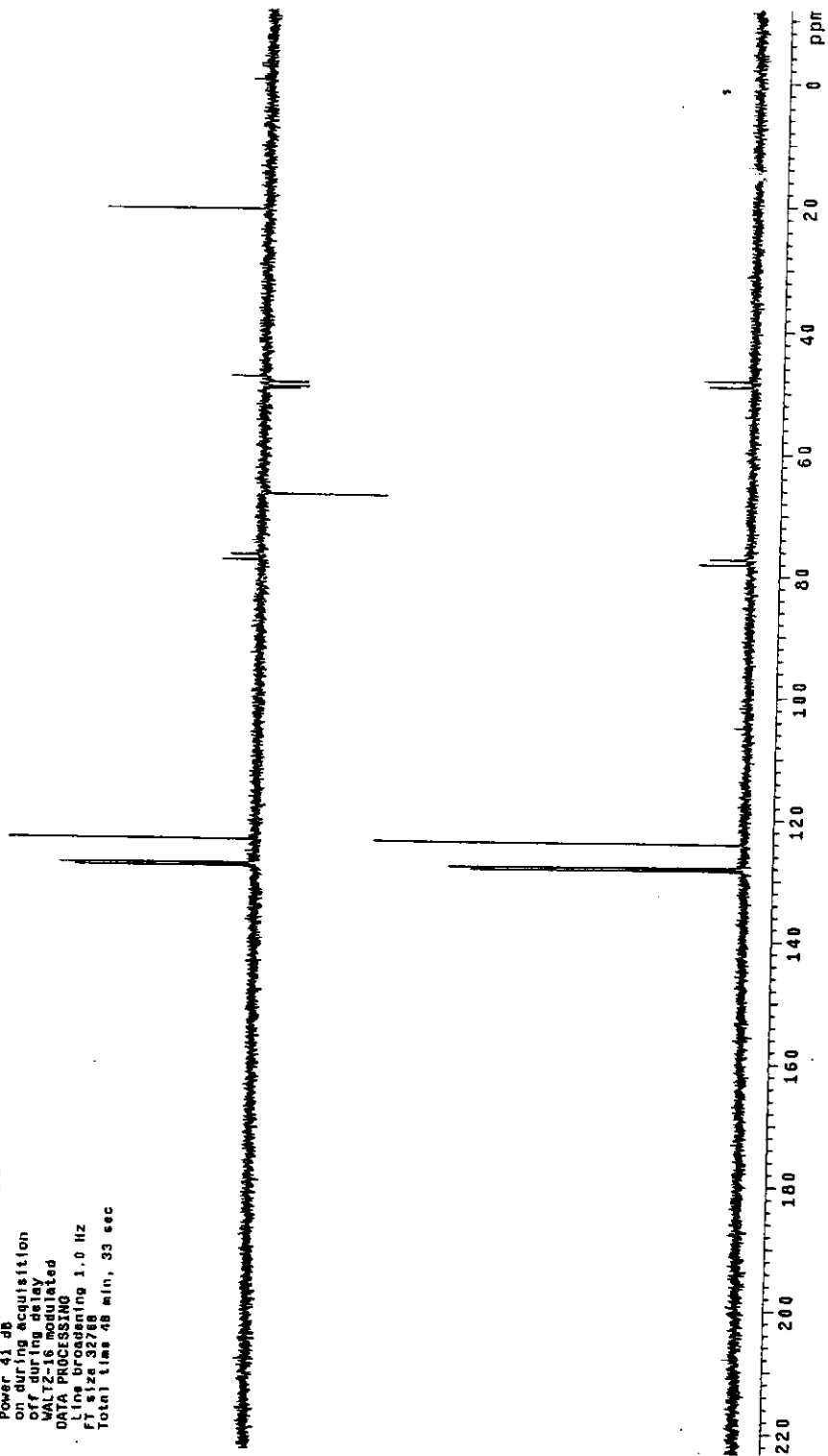
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

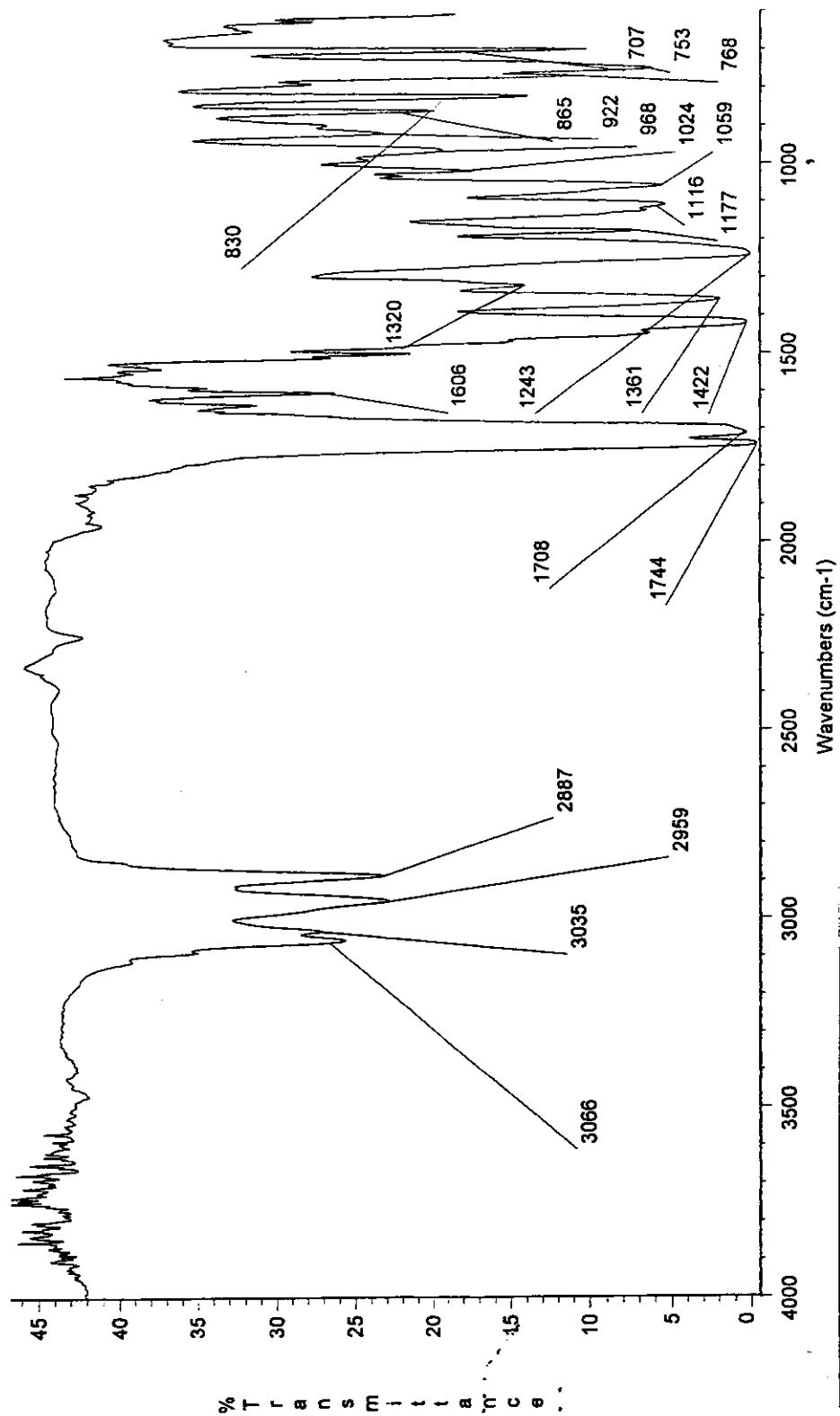
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 48 min, 33 sec



6.2.46 – Espectro de IV da (\pm)-(*trans*)-N-(Cbz)-3-aceto-4- β -naftil-pirrolidina **6d**



6.2.48 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -*trans*-*N*-(Cbz)-3-aceto-4- β -naftil-pirrolidina **6d**

Ricardo R54615, cdc13 Jan14r1bc

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDC13

Ambient temperature

F1id: Jan14r1bc

INOVA-500 "hmrsm"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.0 degrees

Acq. time 0.800 sec

Waltz 2000.0 Hz

1600 rotations

OBSERVE C13 75.4520140 MHz

DECOUPLE H1 300.0686576 MHz

Power 41 dB

continuously on

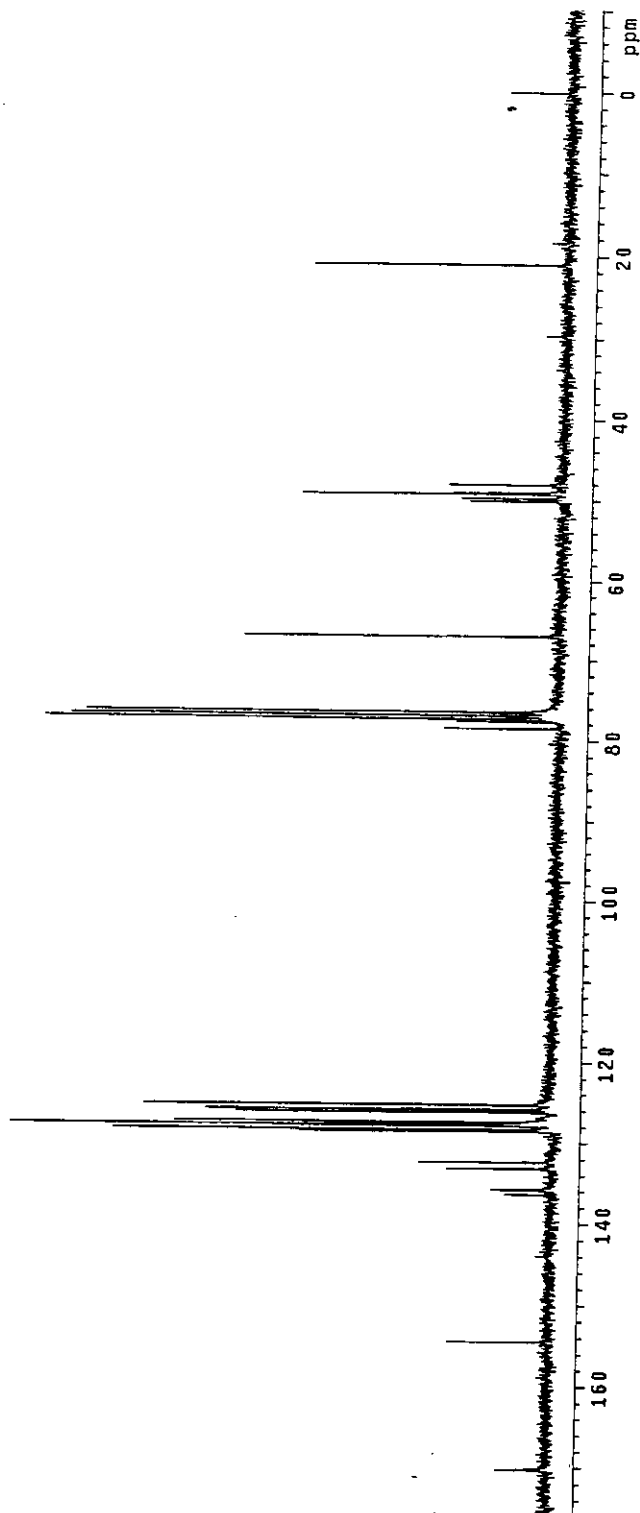
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

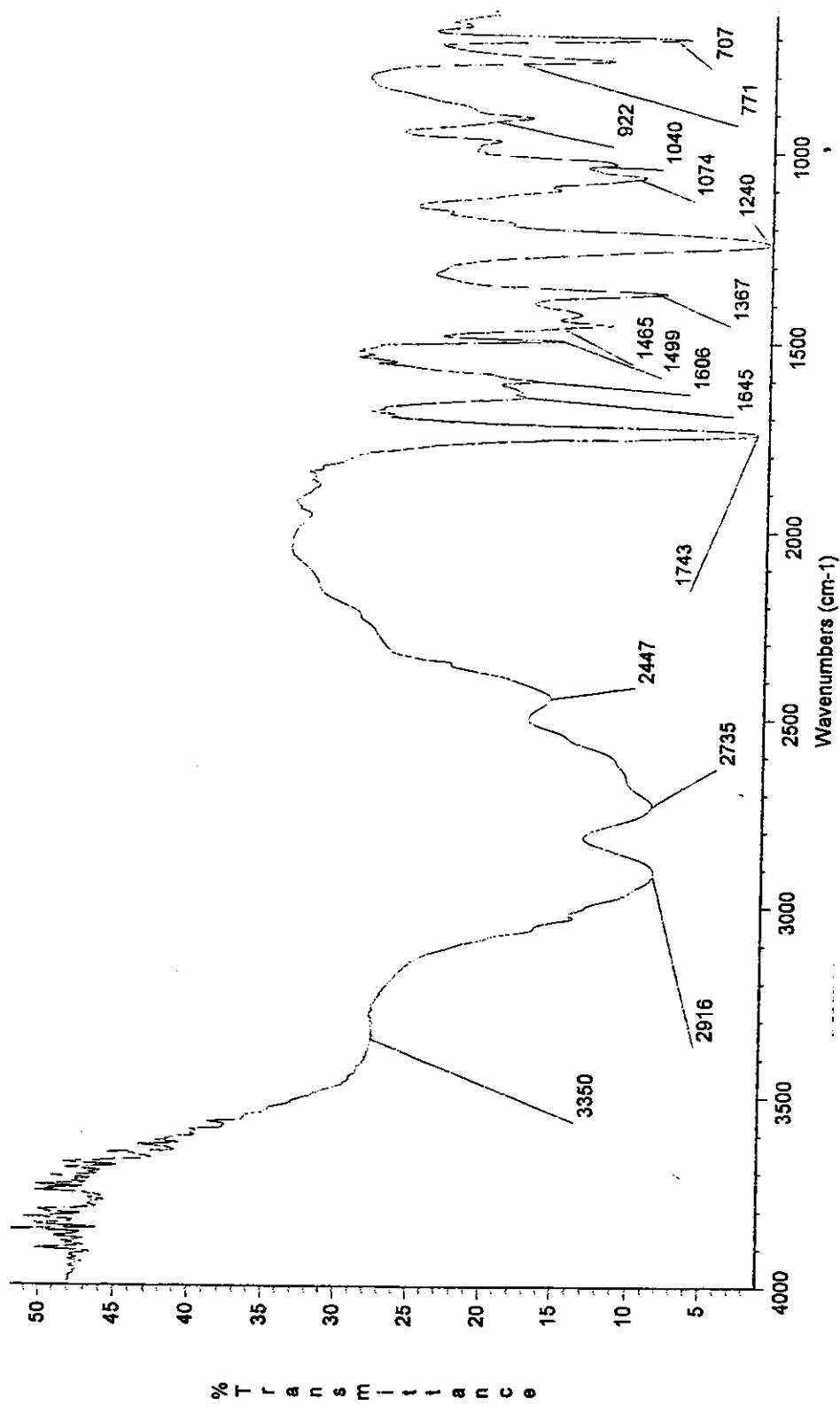
Line broadening 1.0 Hz

F1 size 32766

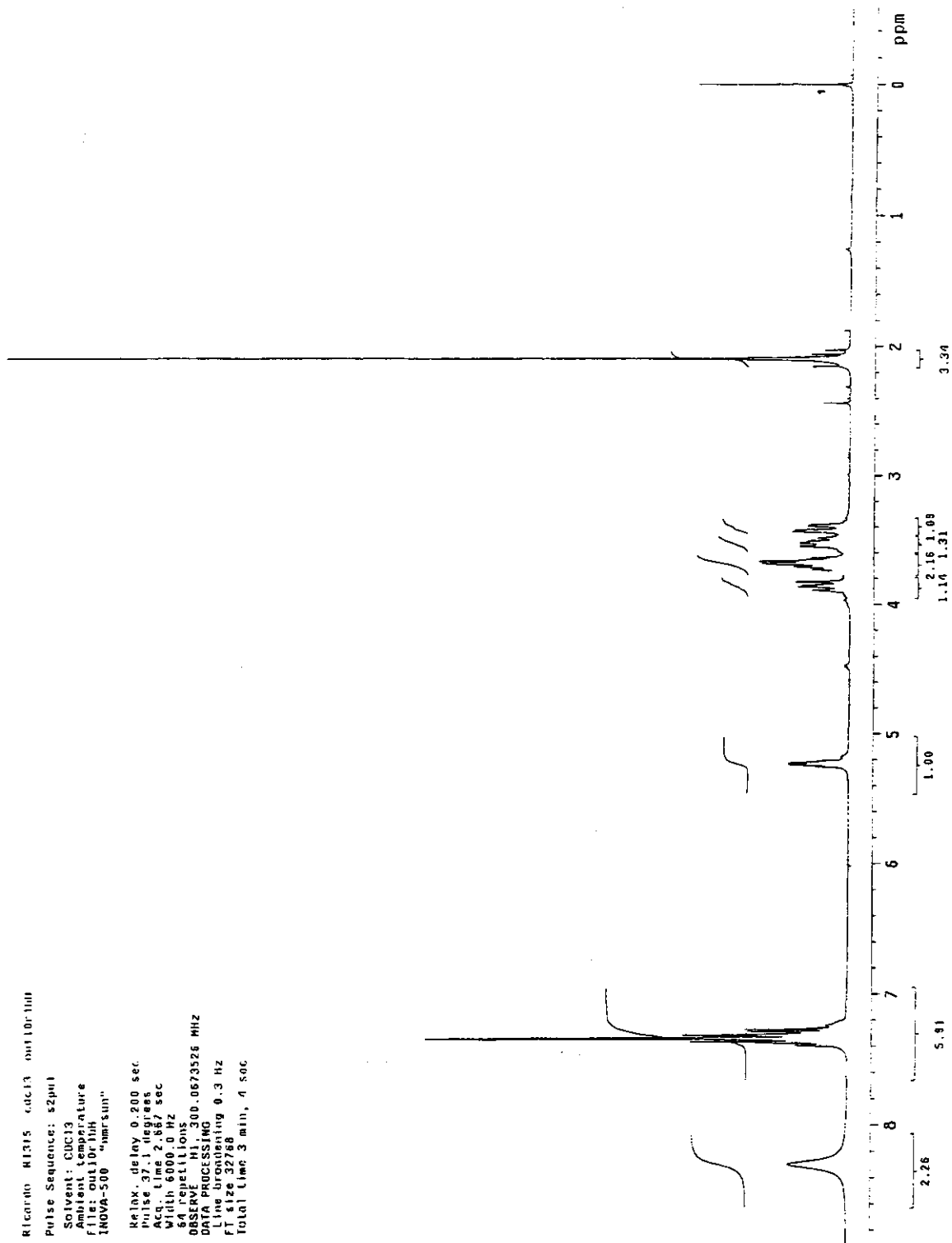
Total time 2 hr, 20 min, 26 sec



6.2.49 – Espectro de IV da (\pm)-(*trans*)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidina **7a**

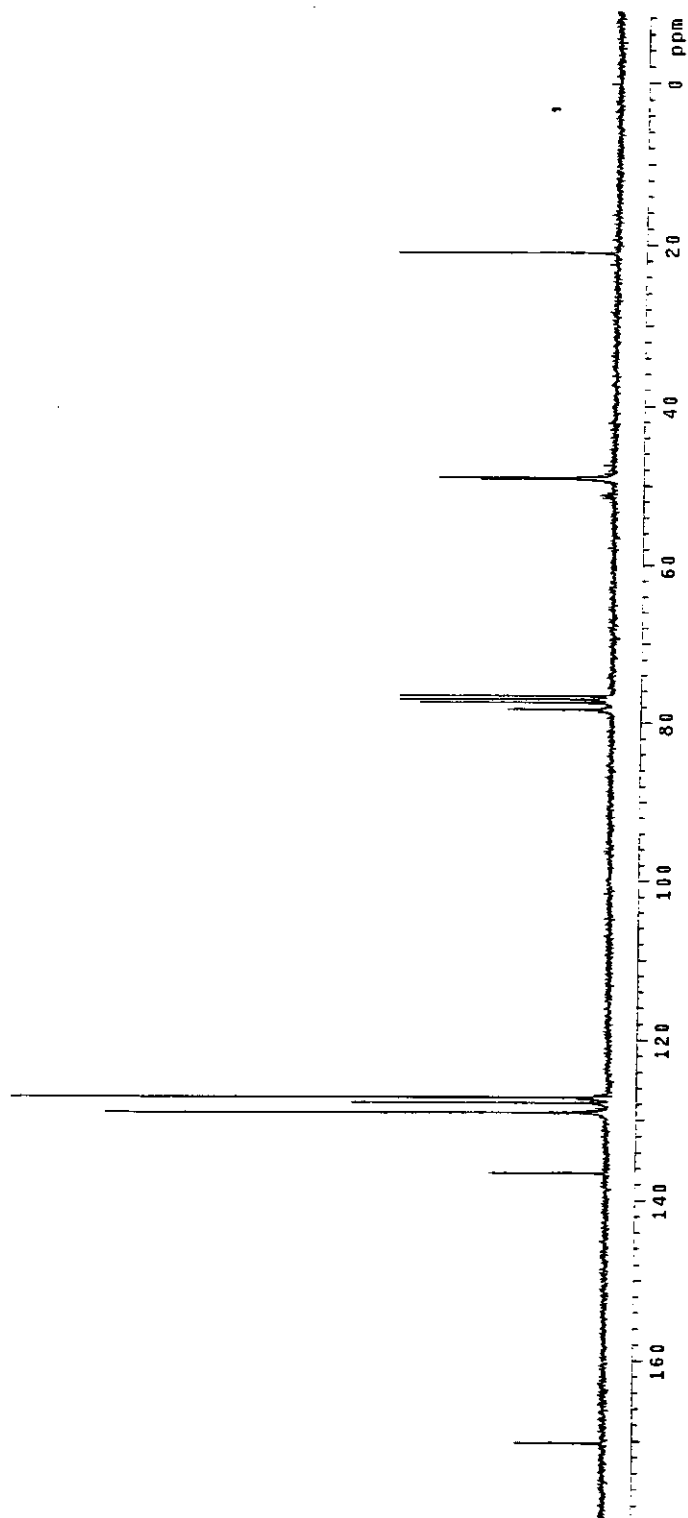


6.2.50 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina **7a**

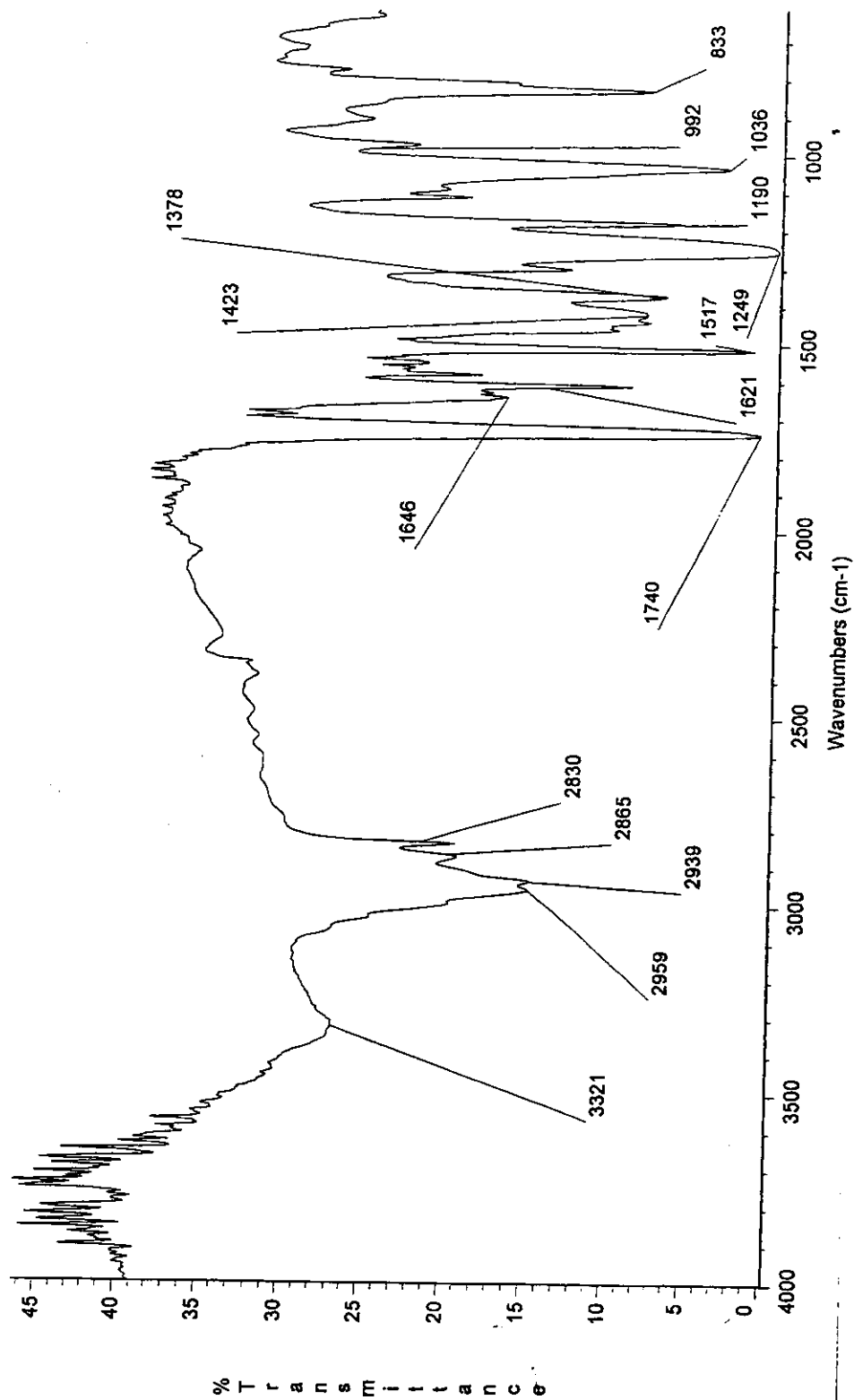


6.2.51 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidina 7a

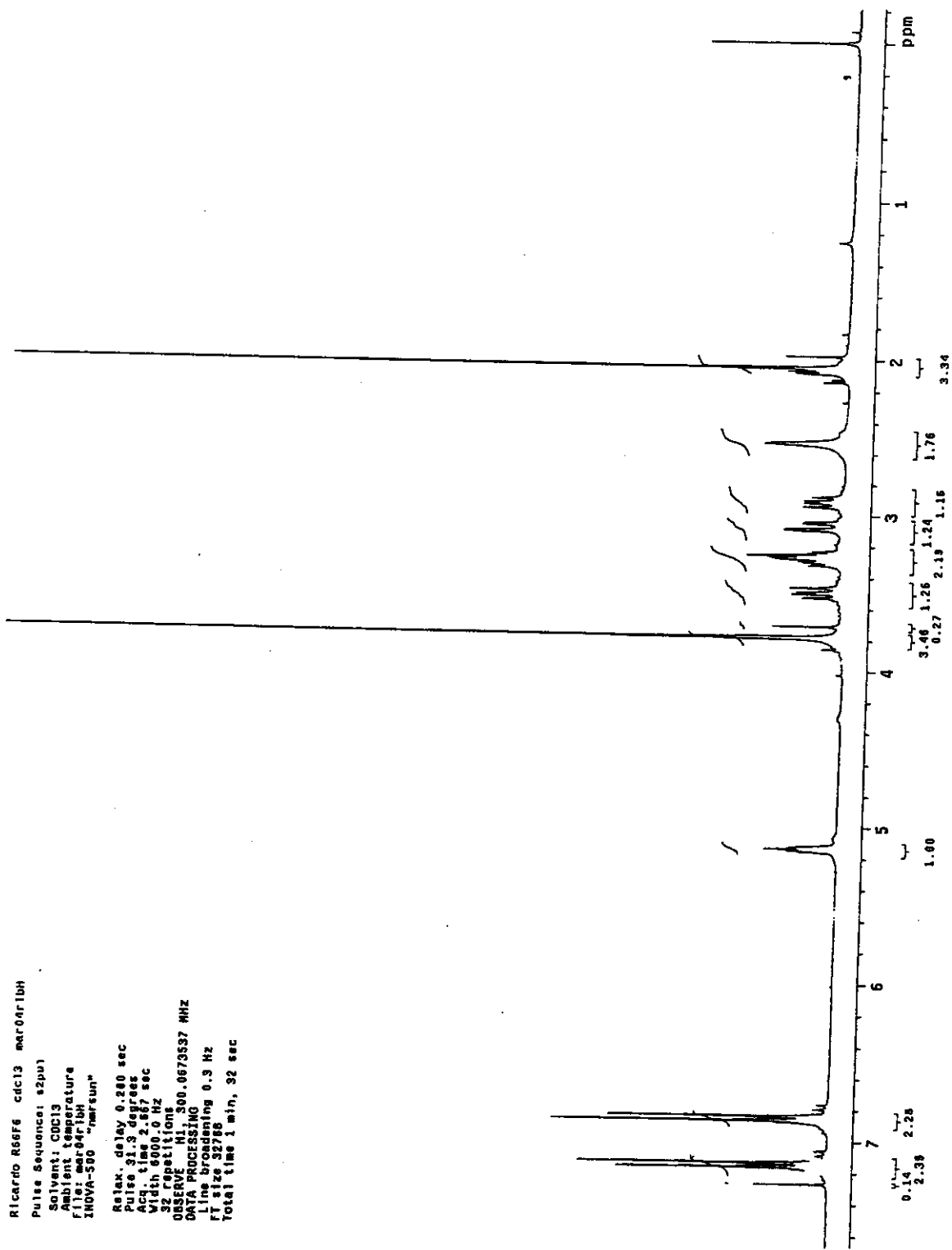
RICARDO_R13F5_cdc13_out101.HIC
Pulse Sequence: s2hu1
Solvent: CDC13
Ambient Temperature
File: out101.HIC
INDVA-S00 "nmrsum"
Relax delay 2.000 sec
Pulse 46.8 degrees
Acq. Line 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
768 repetitions
OBSERVE C13, 75.4520053 MHz
OBSERVE H1, 300.0888576 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulation
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 15 hr, 36 min, 16 sec



6.2.52 - Espectro de IV da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **7b**



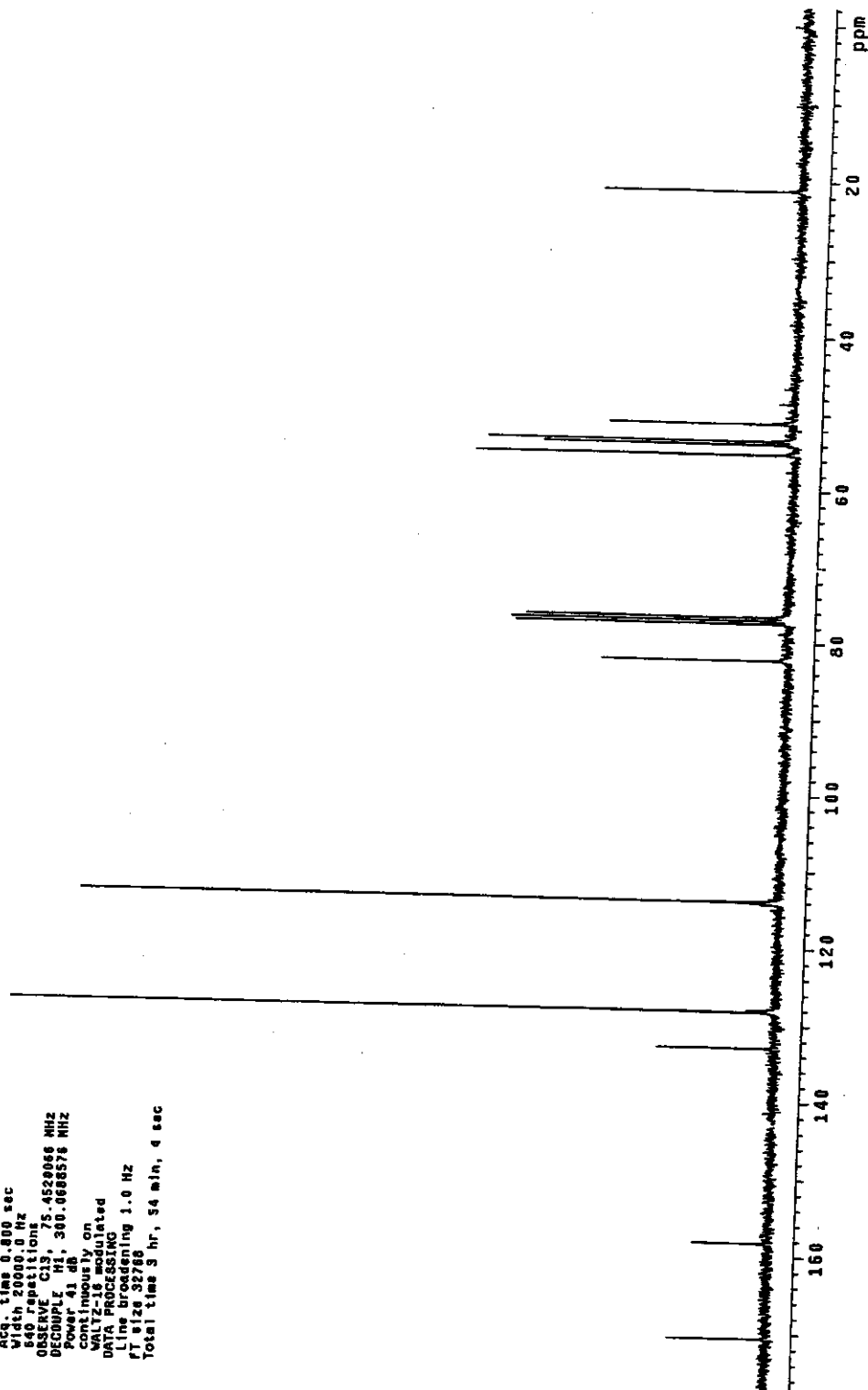
6.2.53 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **7b**



6.2.54 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **7b**

Ricardo R66F6 cdc13 mr04r1uc
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: mr04r1uc
INOVA-500 "mrsun"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
ORSEAV repetitions
OBSERVED F1, 75.452806 MHz
DECUPLE F2, 300.068578 MHz
Power 41 dB,
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 32768
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec

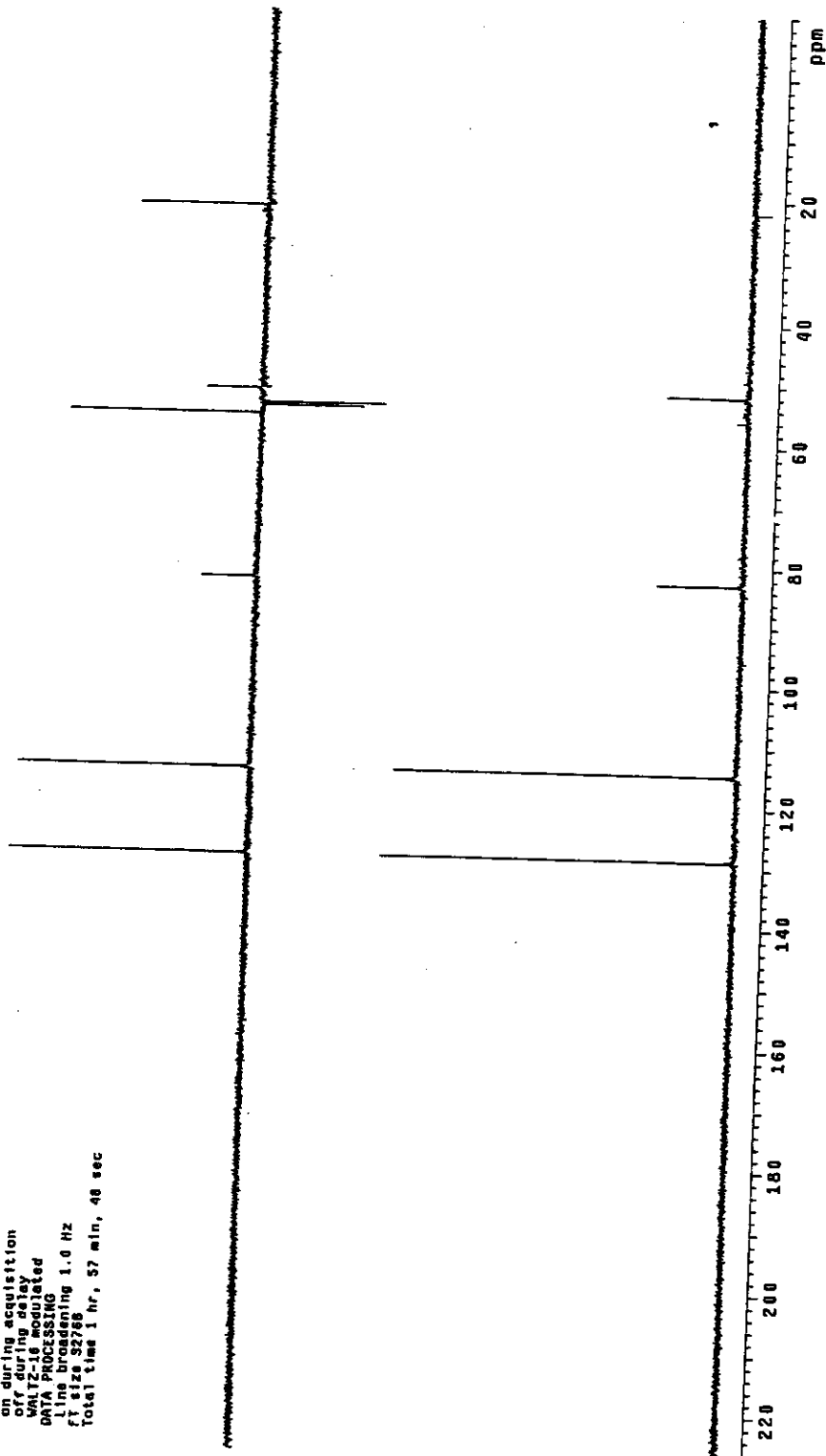


6.2.55 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-OMe-fenil-pirrolidina **7b**

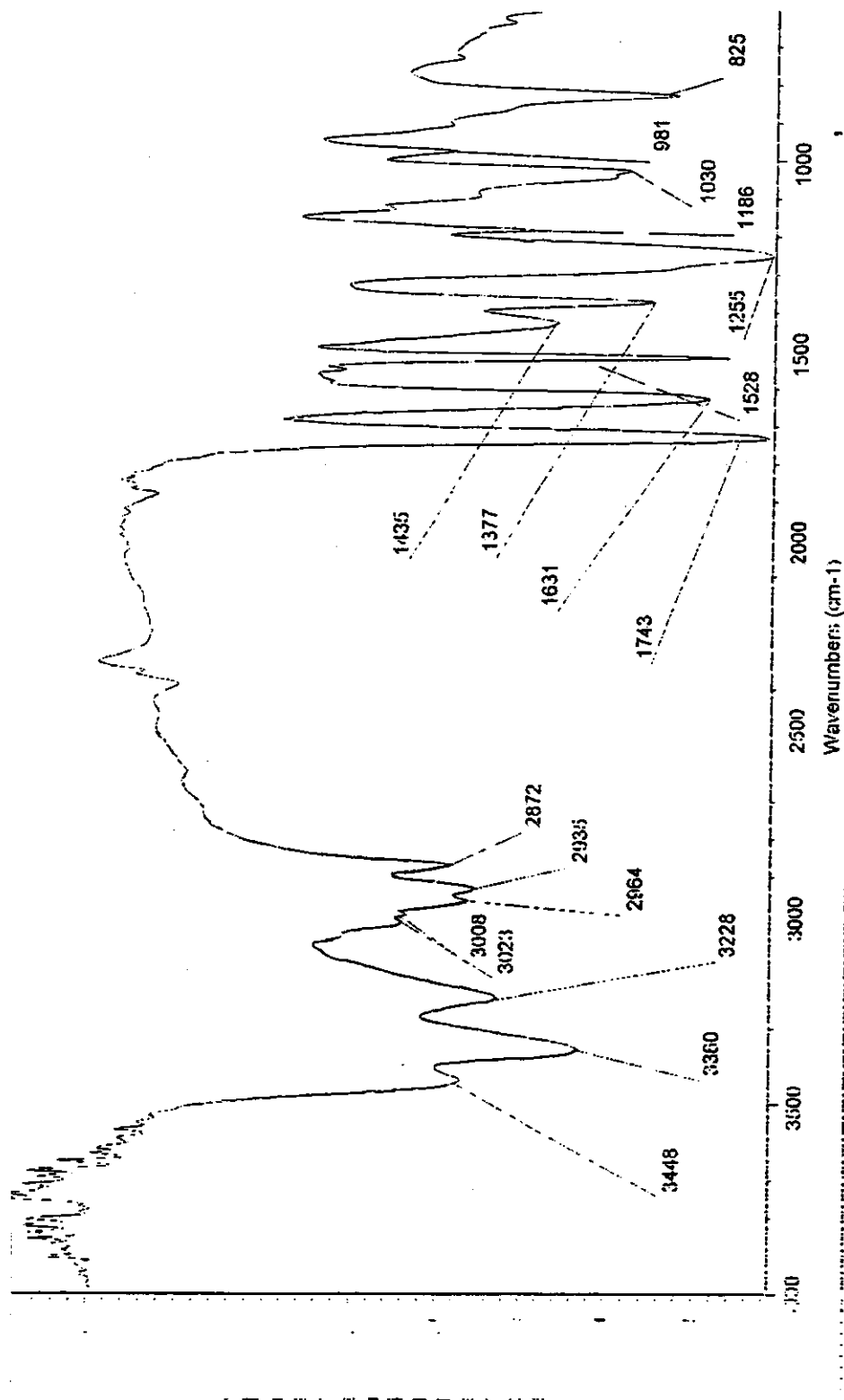
Ricardo R66F8 cdc13 mar04r1b0

Pulse Sequence: dept
Solvent: cdc13
Ambient temperature
File: mar04r1b0
INOVA-500 "marsun"

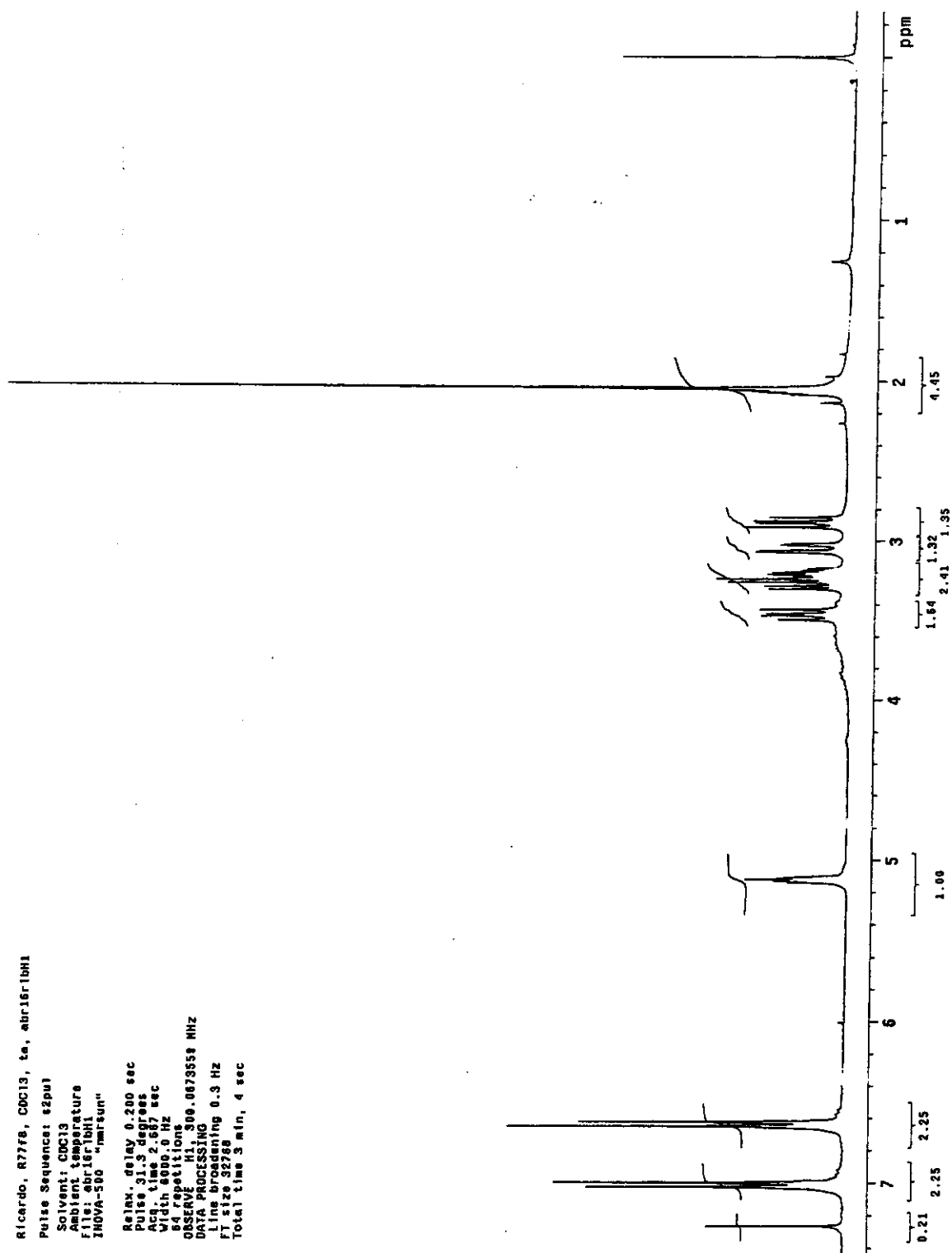
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 17844.0 Hz
1248 repetitions
OBSERVE C13, 75.4519635 MHz
DECOUPLE H1, 300.0888576 MHz
power 41 dB
off during acquisition
WALTZ-16 modulation
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
ft size 32768
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec



6.2.56 - Espectro de IV da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **7c**



6.2.57 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **7c**

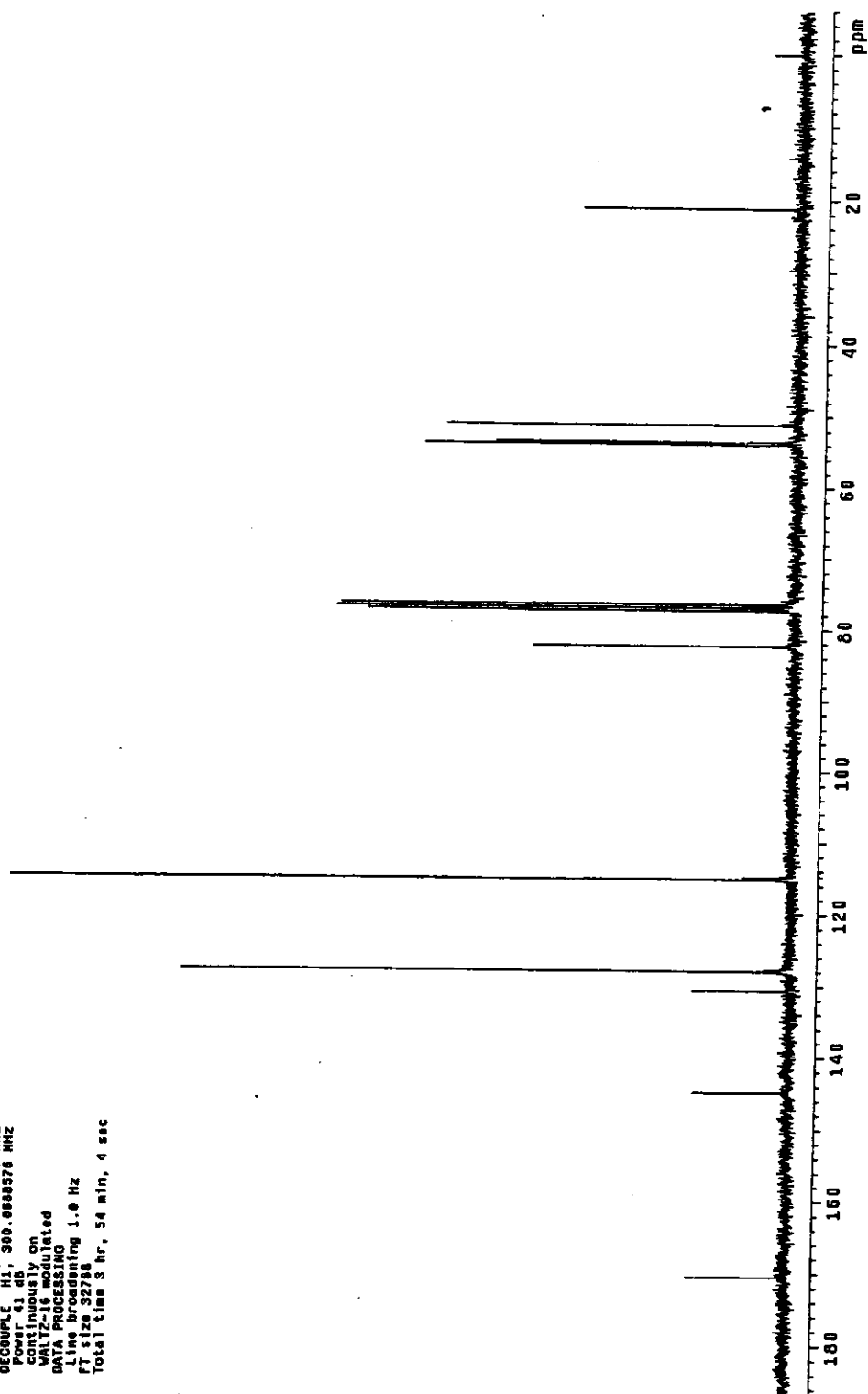


6.2.58 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-NO₂-fenil-pirrolidina **7c**

Ricardo R778 abri17UC

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
File: abri17UC
INOVA-500 "marsun"

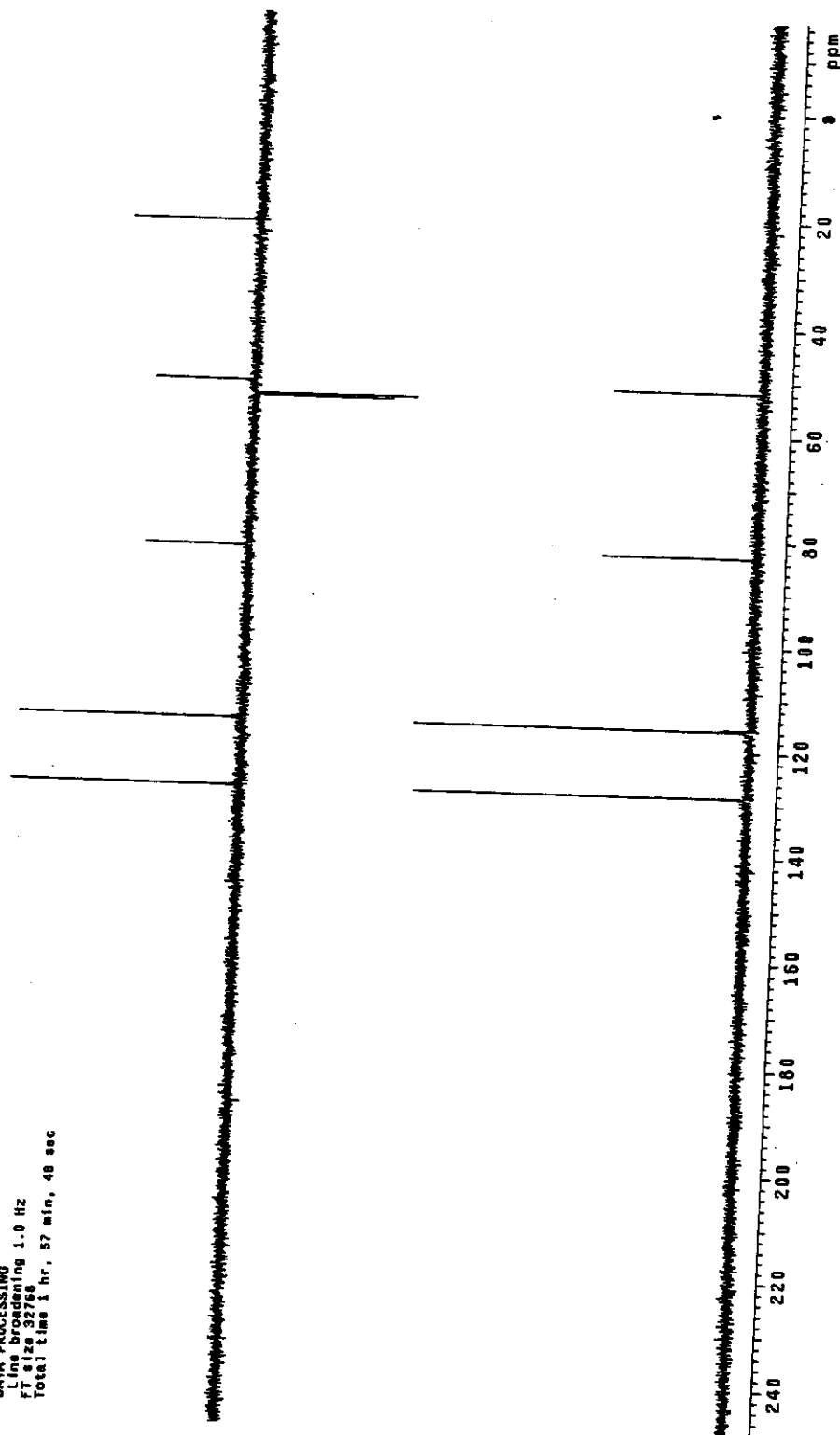
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.890 sec
Waltz 2000 Hz
SOLVENT CDCl₃ 101.326 Hz
OBSERVE C13 75.4520110 MHz
DECOUPLE H1 300.6388578 MHz
Power 41 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F1 size 32788
Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



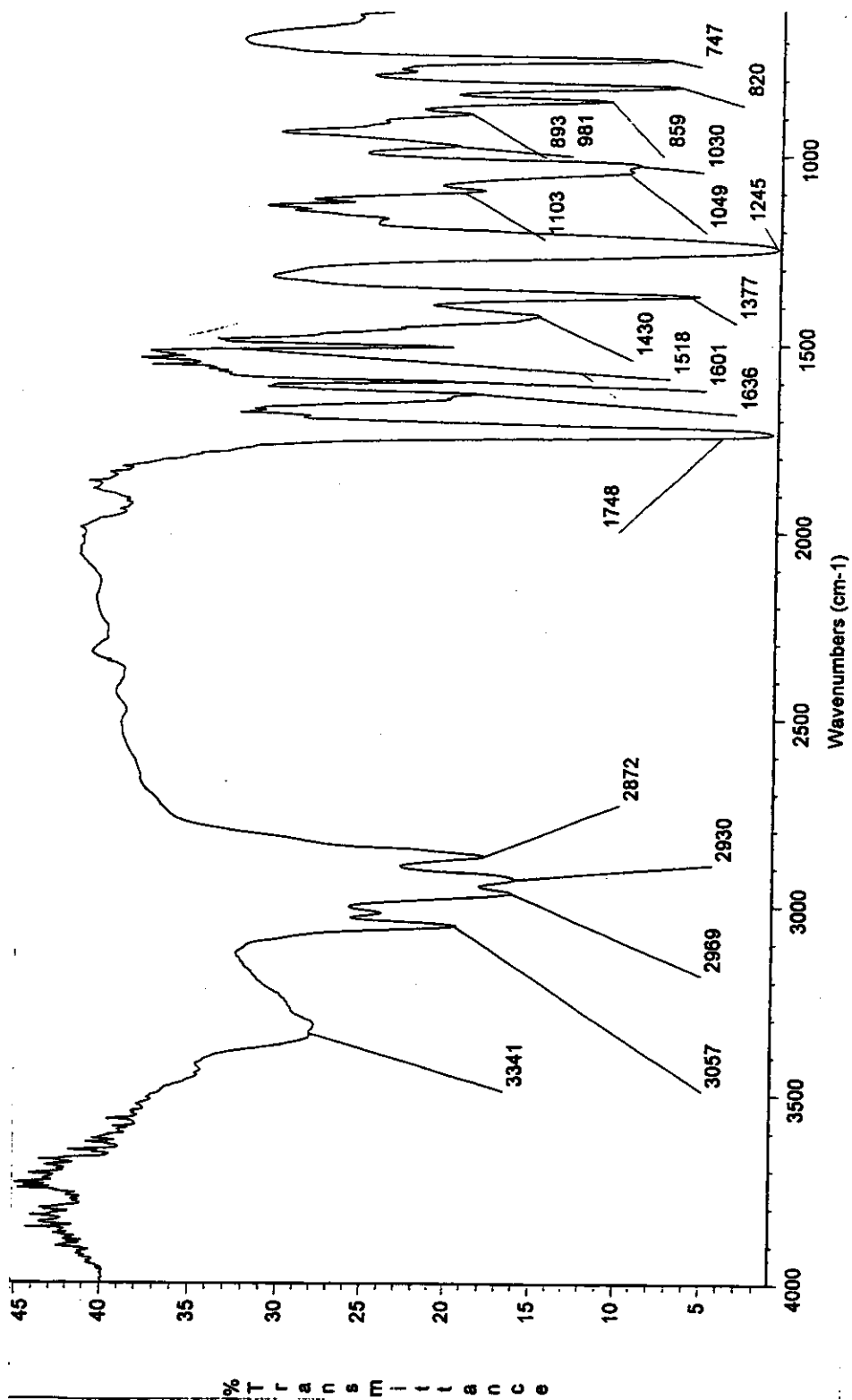
6.2.59 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-NO₂-fenil-pirrolidina **7c**

Ricardo R77f8 abri6r100
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: abri6r100
INOVA-500 "nmsun"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 10.0 degrees
Acq. time 0.800 sec
Width 20000.0 Hz
1248 repetitions
OBSERVE C13, 75.4518835 MHz
DECOUPLE H1, 300.0689576 MHz
Power 41 dB
RF during acquisition
RF during delay
WALTZ-16
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FF size 32768
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec



6.2.60 – Espectro de IV da (\pm)-(trans)-3-aceto-4- β -naftil-pirrolidina **7d**



6.2.62 – Espectro de RMN de ^{13}C da (\pm) -*trans*-3-aceto-4- β -naftil-pirrolidina **7d**

Ricardo R55711 cdc13 Jan17r16c

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

File: Jan17r16c

INOVA-500 "HMRSpin"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 41.0 degrees

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

344 repetitions

OBSERVE C13, 75.4520140 MHz

DECOUPLE H1, 300.0668576 MHz

Power 41 dB

Waltz industry on

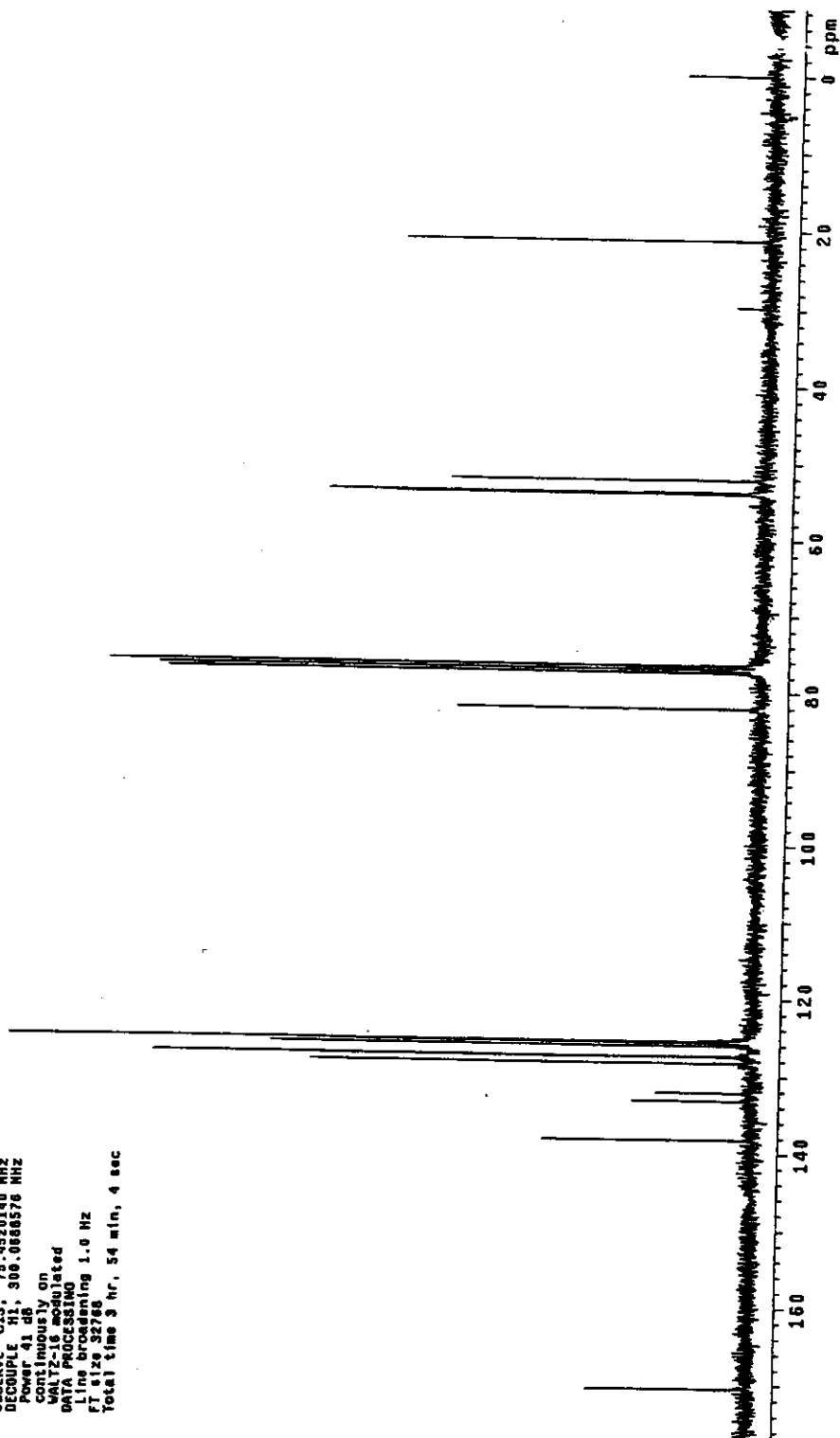
Waltz industry on

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



6.2.63 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT da (\pm)-(trans)-3-aceto-4- β -naftil-pirrolidina **7d**

Ricardo RS5f11 c1c13 jan17r1bd

Pulse Sequence: dept

Solvent: c1c13

Solvent temperature

file: c1c13r1bd

INDVA-500 *nmsun*

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 0.883 sec

Width 15800.0 Hz

1248 repetitions

OBSERVE C13 75.4520059 MHz

DECOUPLE H1 300.088576 MHz

Power 41 dB

on during acquisition

off during delay

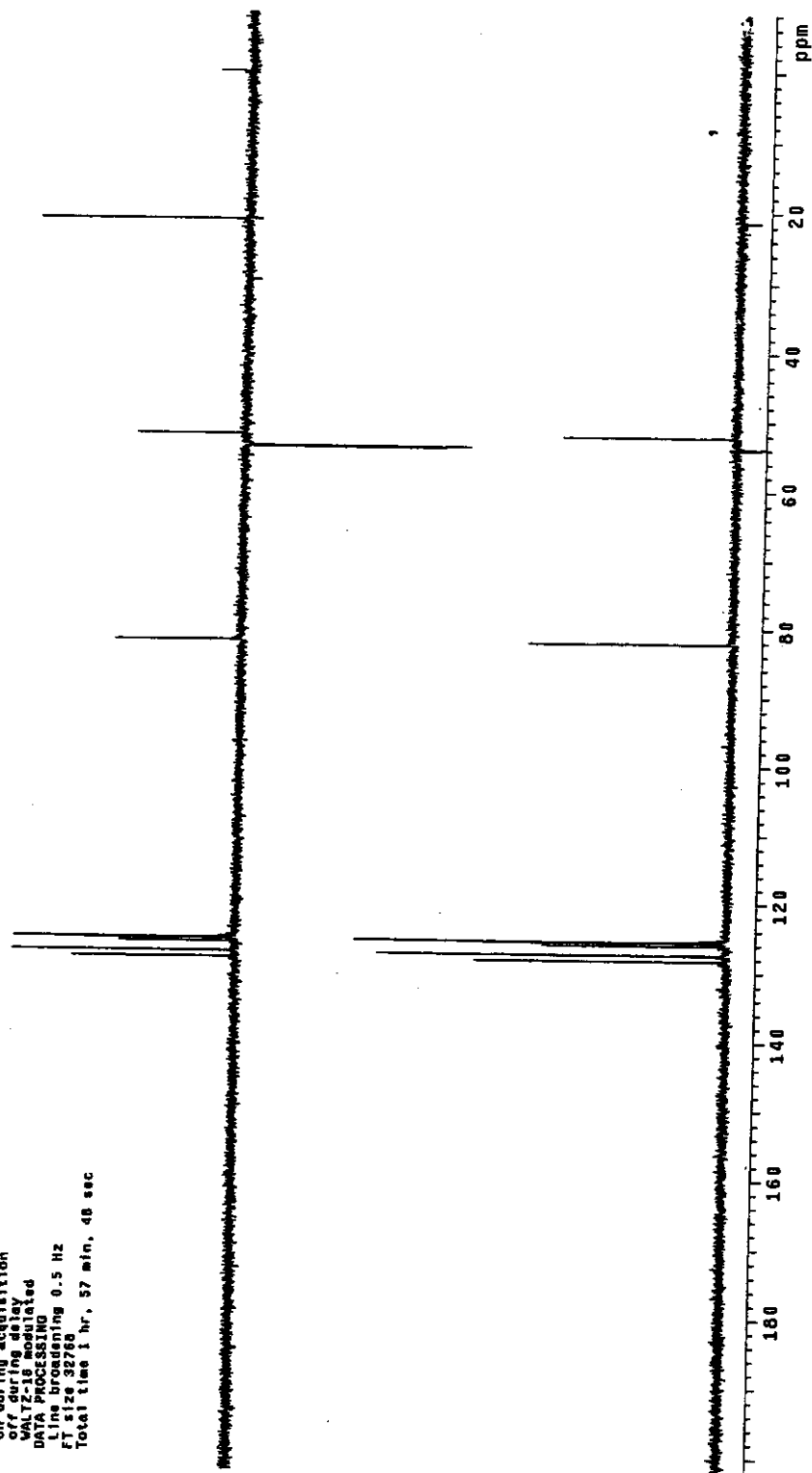
DATA ACQUISITION

File PROCESSING

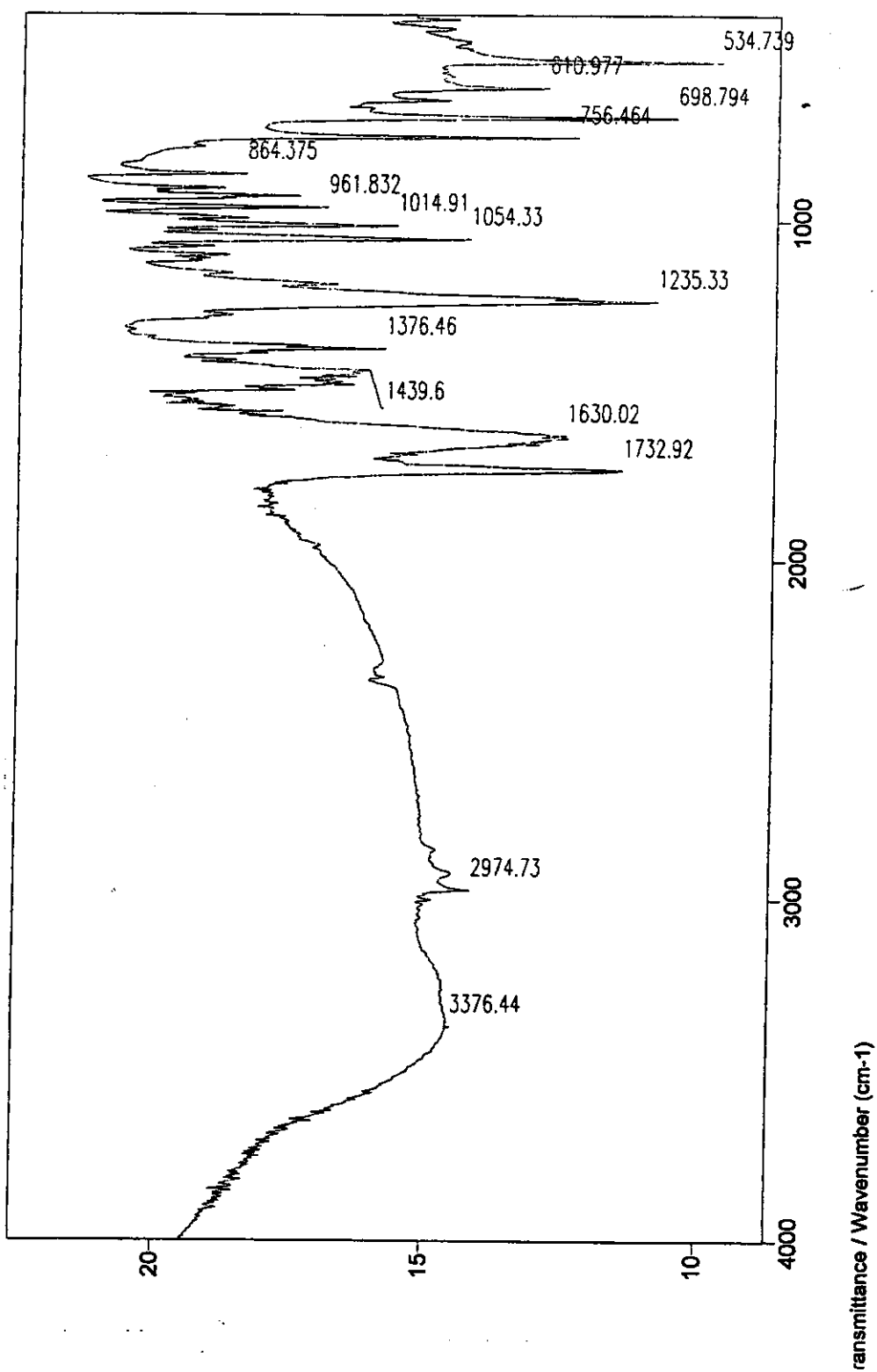
Line 1

FT size 32768

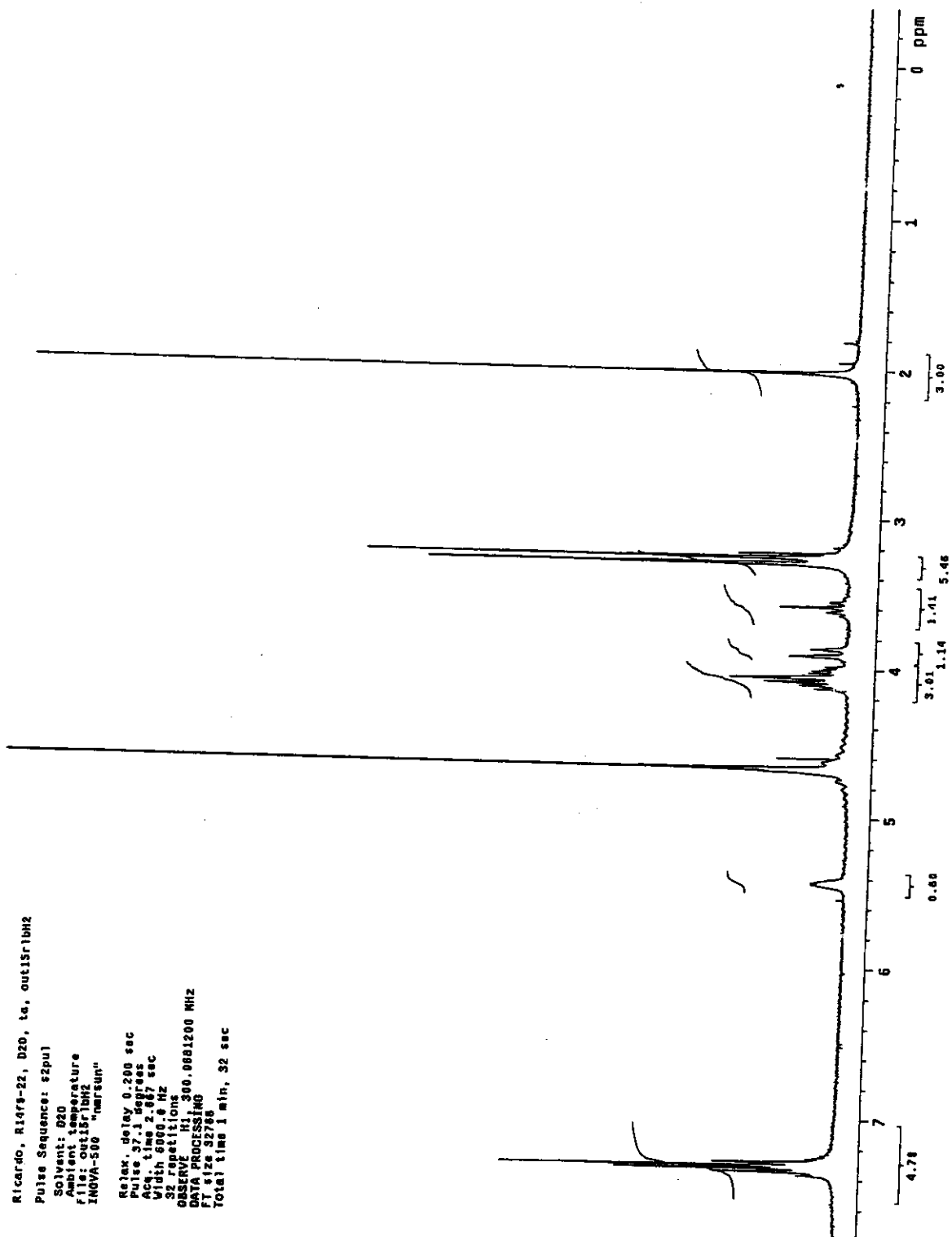
Total time 1 hr, 57 min, 48 sec



6.2.64 – Espectro de IV do Iodeto de (\pm)-(trans)-3-aceto-4-p-Cl-fenil-pirrolidíneo **8a**



6.2.65 – Espectro de RMN de ^1H do Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidíneo **8a**



6.2.66 – Espectro de RMN de ^{13}C do Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidíneo **8a**

Ricardo R1478-22 d2o/cc14 out15r1bc

Pulse Sequence: zgpg30

Solvent: D2O

Ambient temperature

File: out15r1bc

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 46.8 degree

Acq. time 0.800 sec

Width 20000.0 Hz

1458 repetitions

OBSERVE C13, 75.4522147 MHz

DECOUPLE H1, 300.0608288 MHz

Power 41 dB

Power delay on

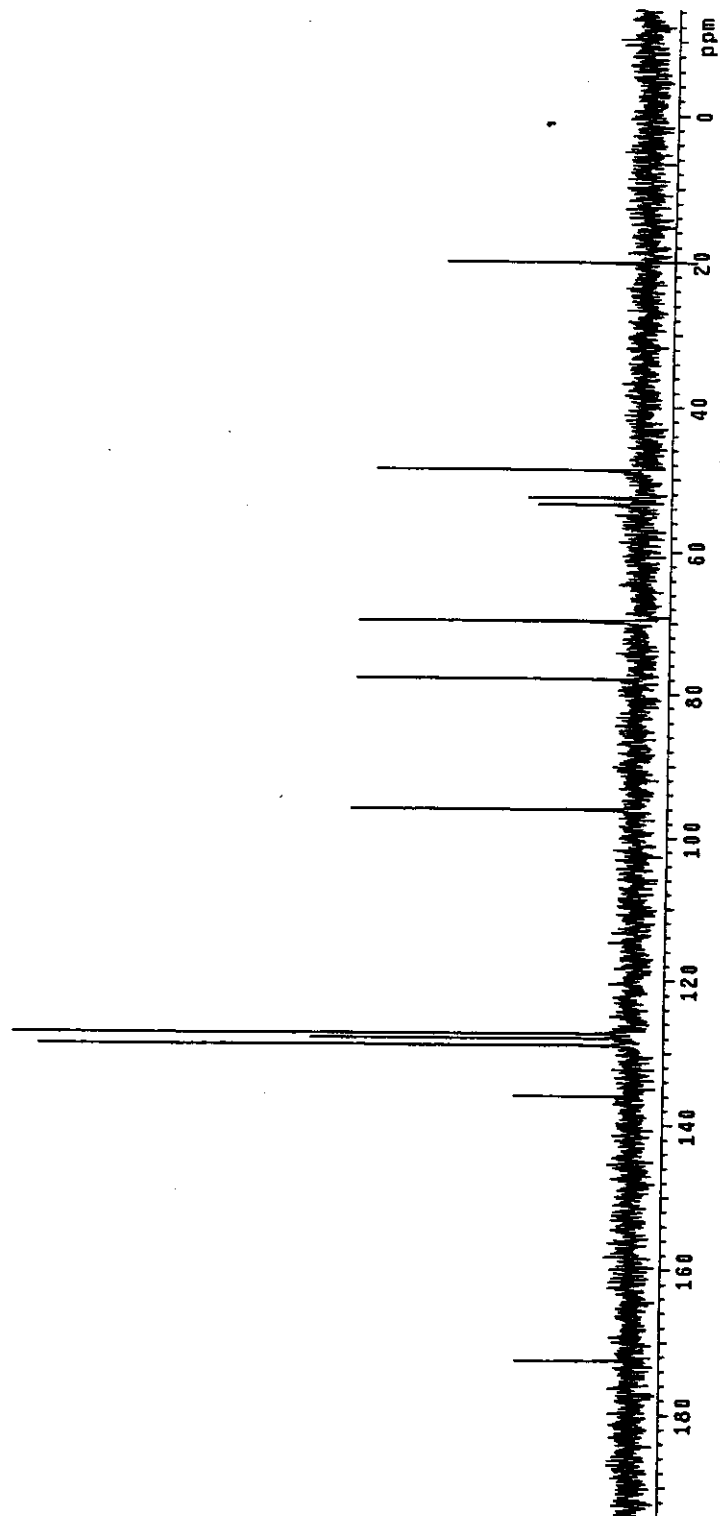
WALTZ-16 related

DATA PROCESSING

Line broadening 2.0 Hz

FT size 32768

Total time 3 hr, 54 min, 4 sec



6.2.67 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-Cl-fenil-pirrolidíneo **8a**

Ricardo Almf9-22 420 outier1b0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

file: outier1b0

INOVA-500 "mrsun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 deg

Acq. time 1.926 sec

Width 31508.5 Hz

1248 repetitions

OBSERVE C13, 125.639321 MHz

DECOUPLE H1, 499.6852558 MHz

Power 37 dB

on during acquisition

off during delay

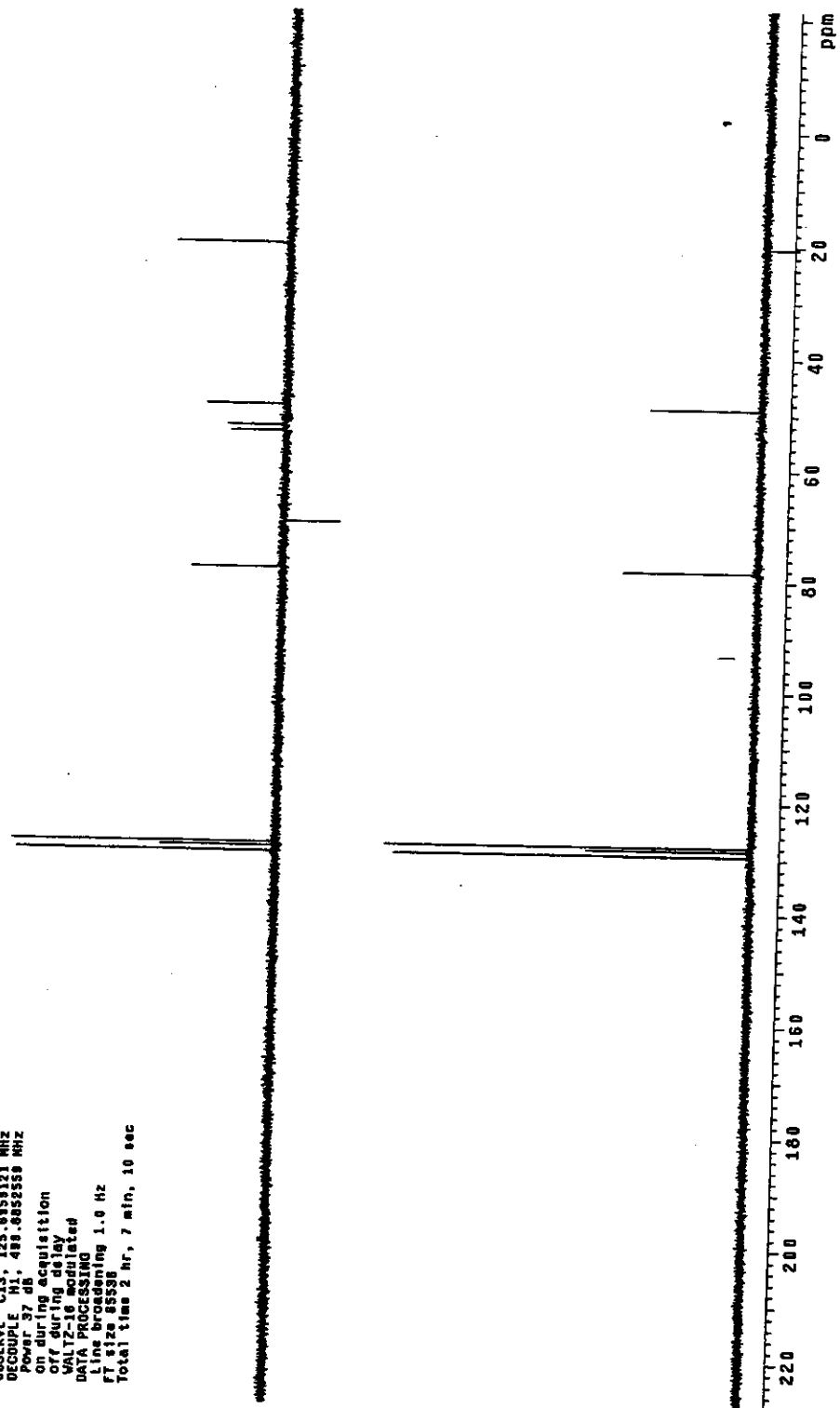
DATE_16 04/01/2016

DATA PROCESSING

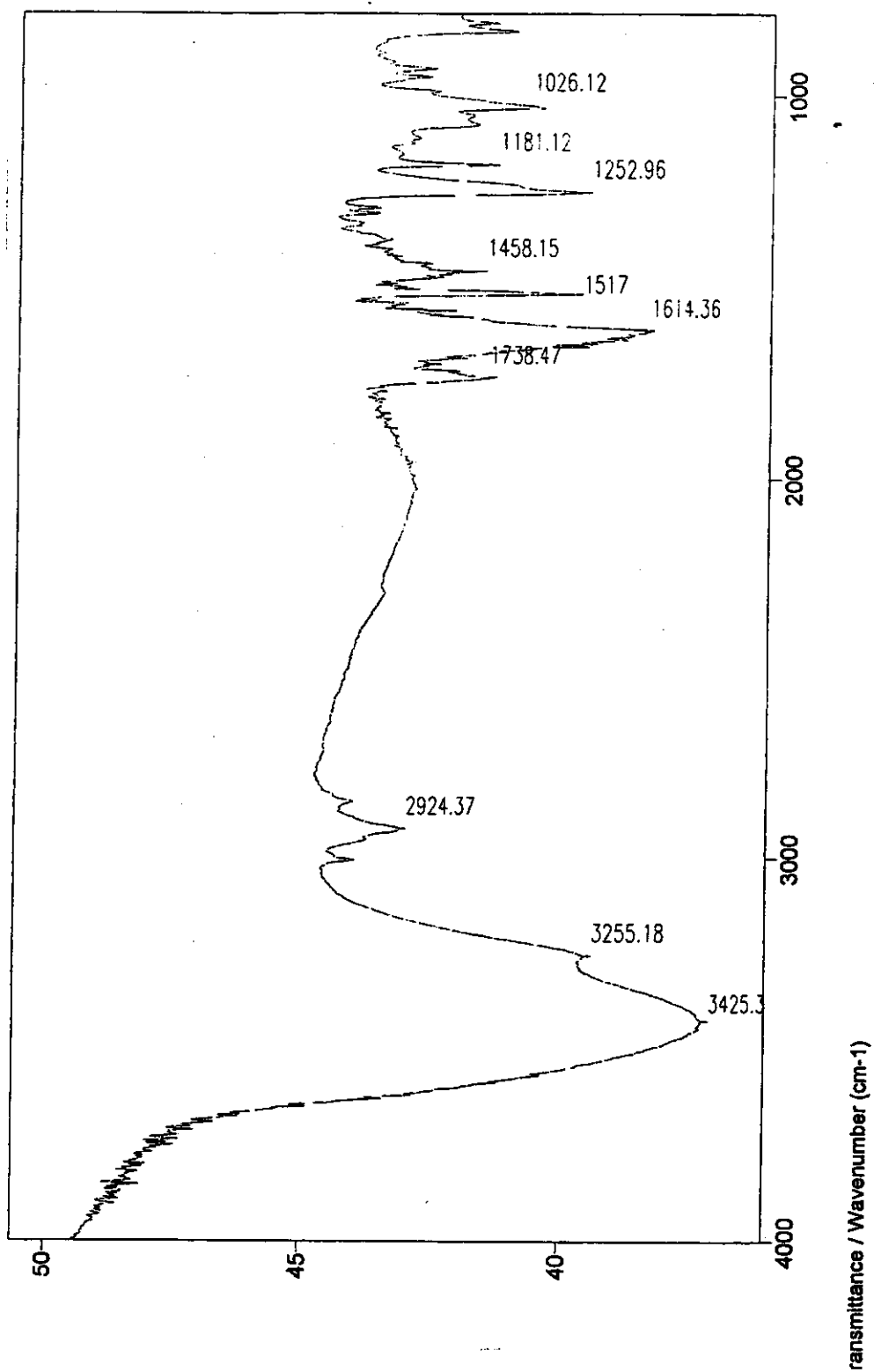
1.0 Hz

FT size 83536

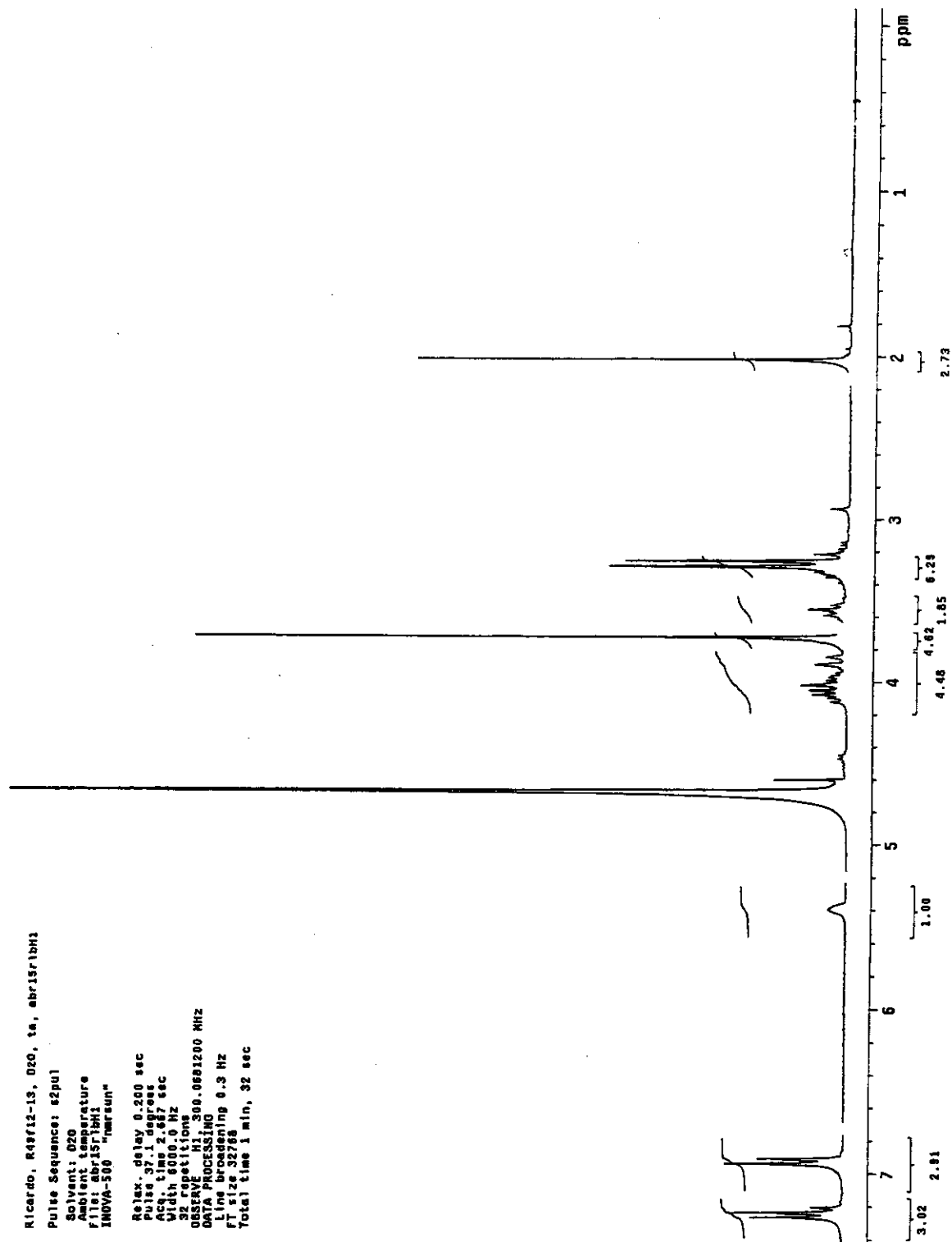
Total time 2 hr, 7 min, 10 sec



6.2.68 – Espectro de IV do Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidíneo **8b**

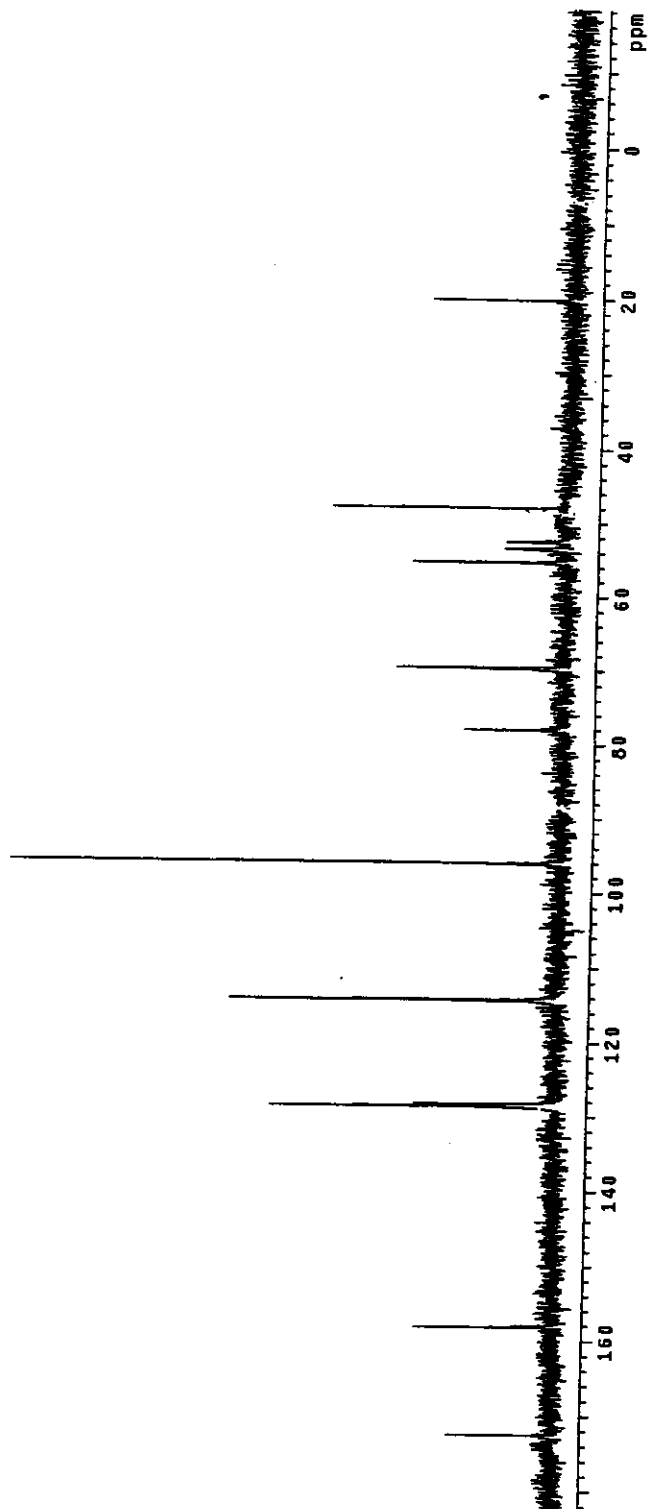


6.2.69 – Espectro de RMN de ^1H do Iodeto de (\pm) -*(trans)*-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidíneo **8b**



6.2.70 – Espectro de RMN de ^{13}C do iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidíneo **8b**

Ricardo R49f12-13 d2o/cc14 ebr18r1bc
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: D2O
Pulsed Temperature
INOVA-SB6 "HMRUM"
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 5.7 degrees
Acq. time 6.000 sec
Width 18036.7 Hz
18837 Partitions
OBSERVE C13, 75.4522122 MHz
DECOUPLE H1, 300.6886266 MHz
Power 41 dB
continuously on
MULTI-16 modulated
DATA PROCESSING
F1 size 32768
F2 size 32768
Total time 15 hr, 48 min, 46 sec



6.2.71 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do Iodeto de (\pm) -(*trans*)-3-aceto-4-*p*-OMe-fenil-pirrolidíneo **8b**

Ricardo R4812-13 d2o/bbv abr22r1b0

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: abr22r1b0

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.000 deg

Acq. time 1.054 sec

Width 28293.3 Hz

4000 repetitions

OBSERVE C13, 125.4950888 MHz

DECOUPLE H1, 489.4051633 MHz

Power 37 dB

on during acquisition

off during delay

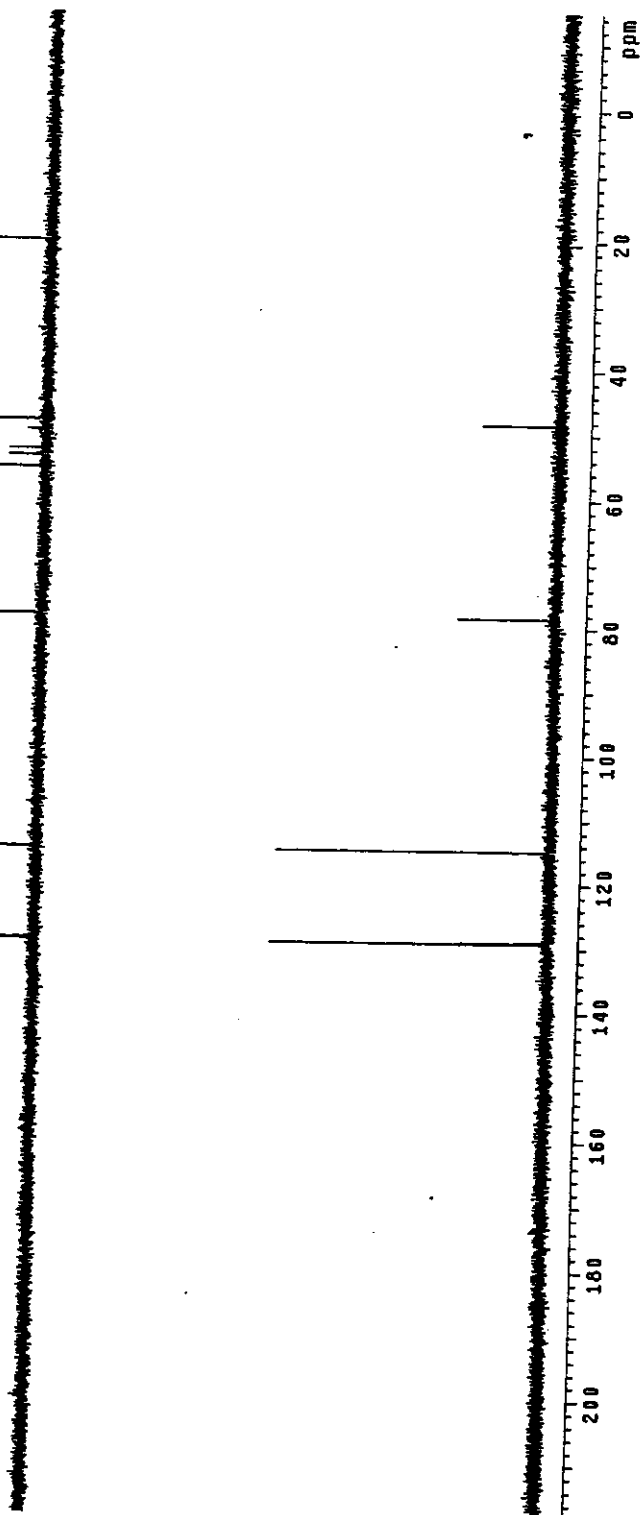
WALTZ16 modulation

DATA PROCESSING

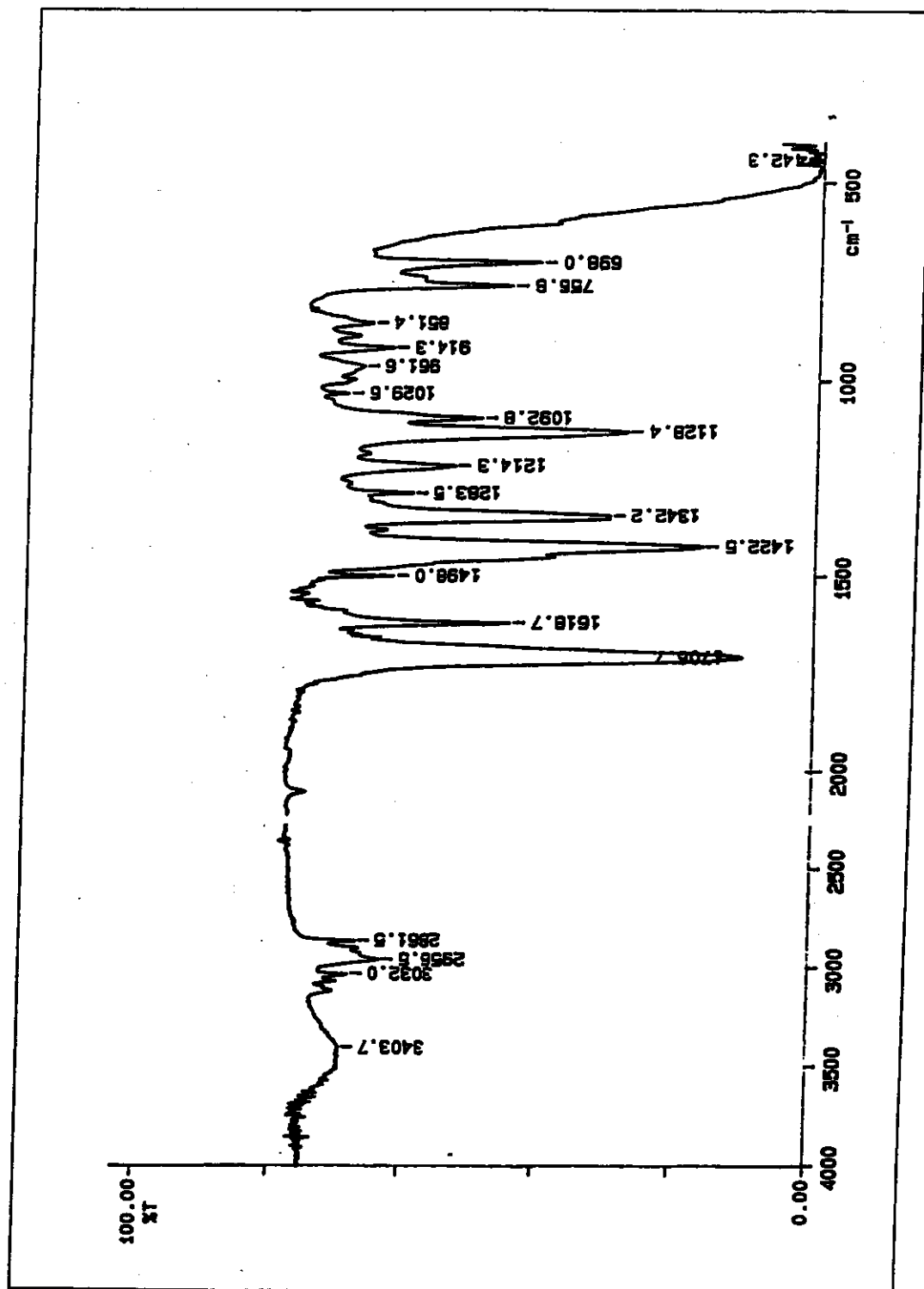
Line broadening 1.0 Hz

FT size 65536

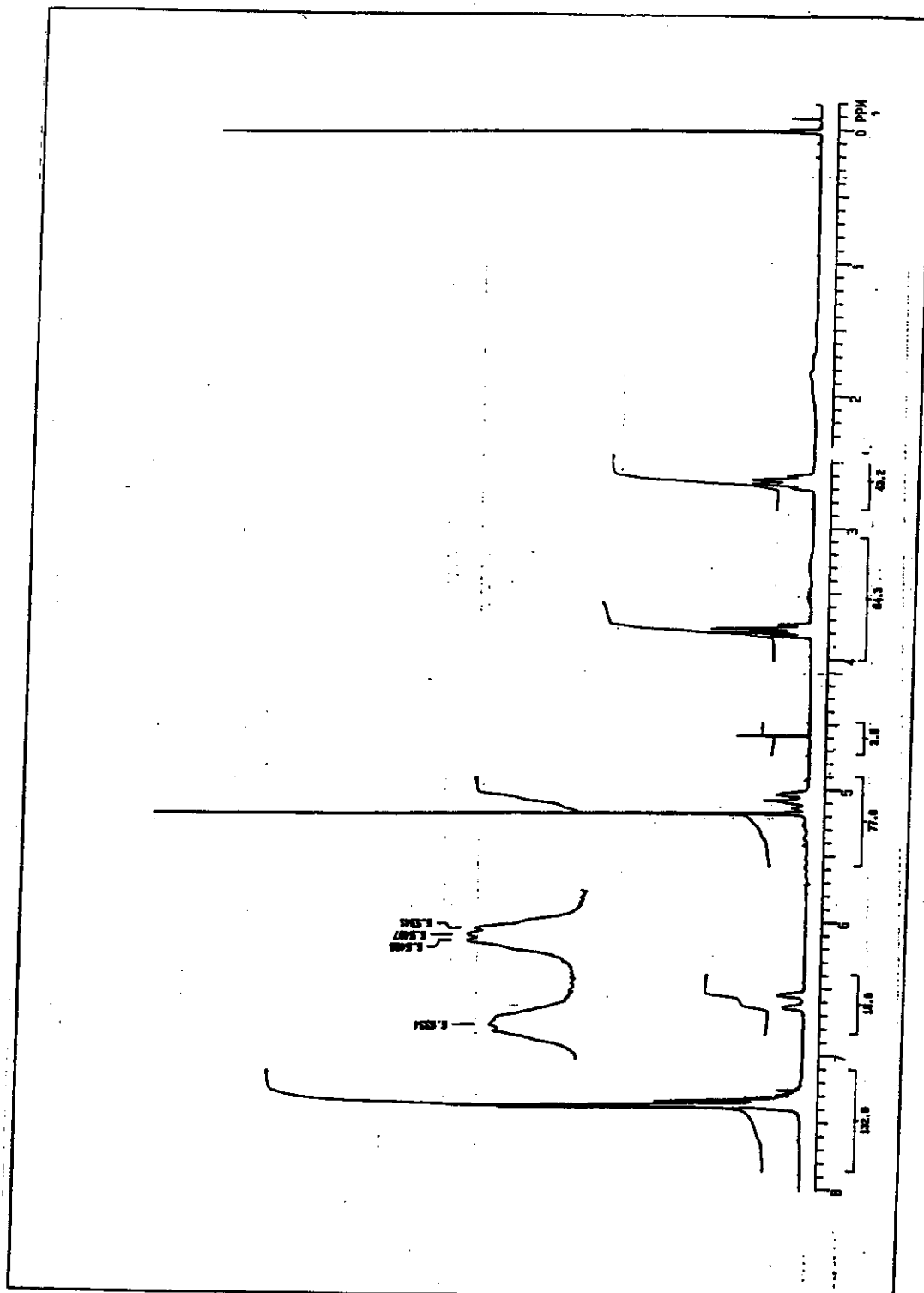
Total time 8 hr, 46 min, 41 sec



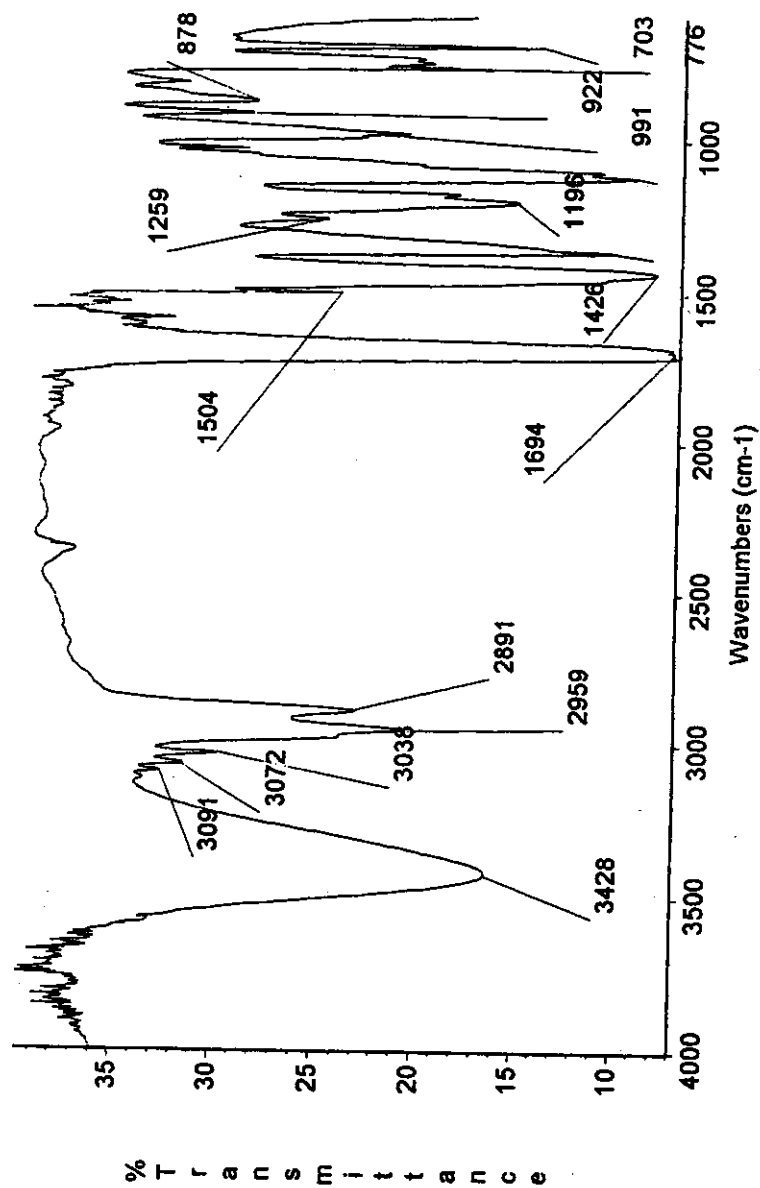
6.2.72 – Espectro de IV da *N*-(Cbz)-2-pirrolina 11



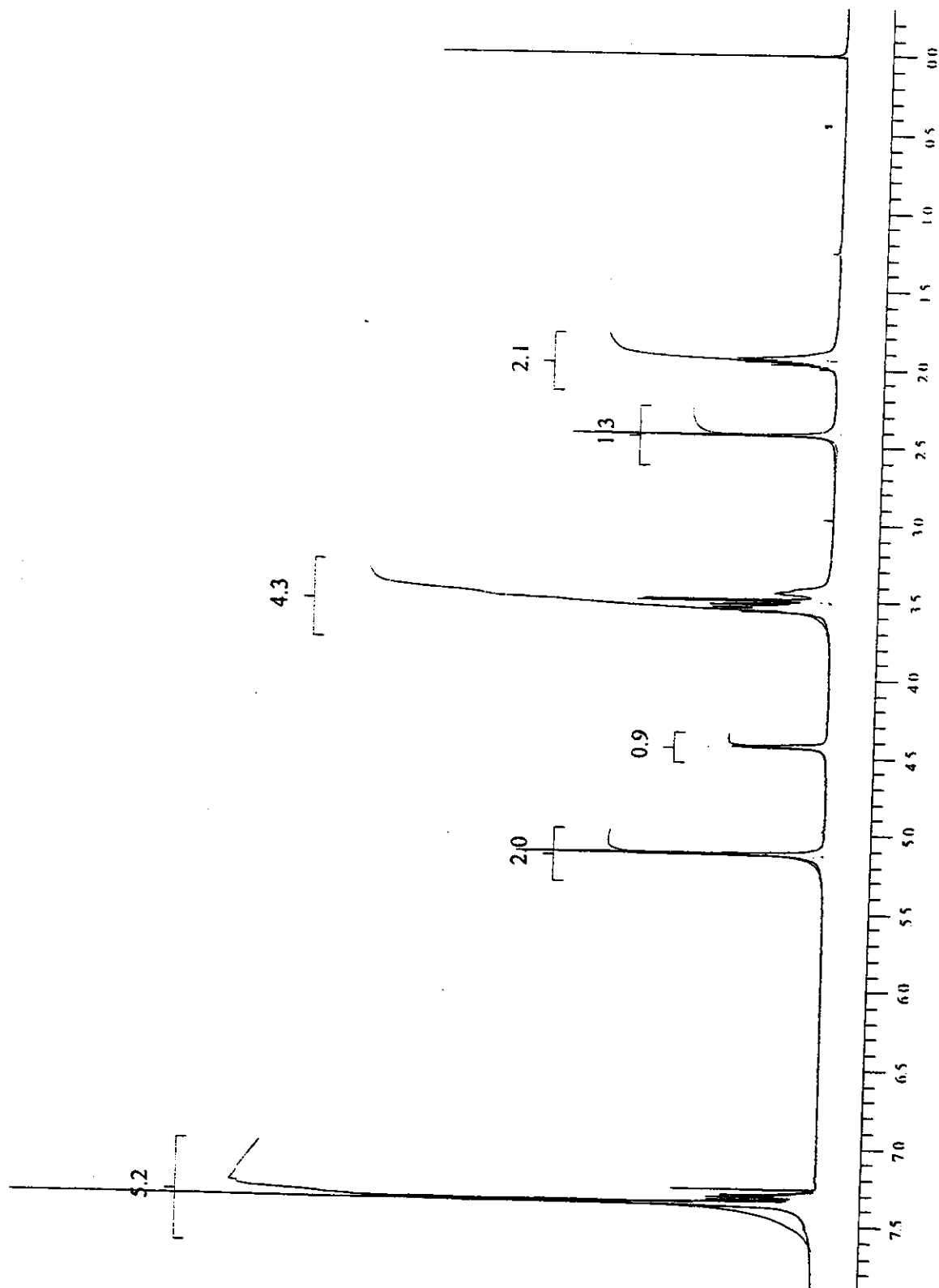
6.2.73 – Espectro de RMN de ^1H da *N*-(Cbz)-2-pirrolina 11



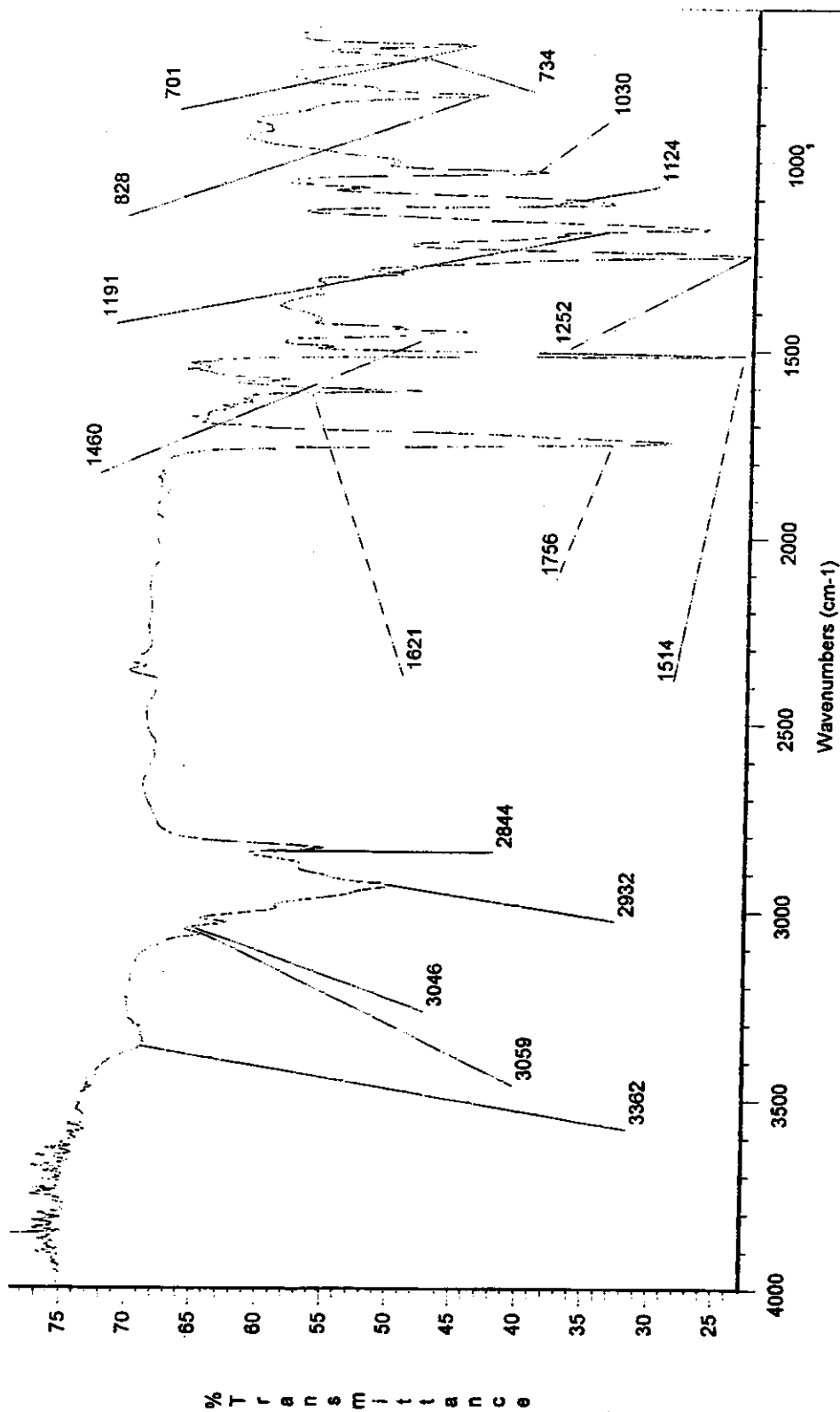
6.2.74 – Espectro de IV da (\pm)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-pirrolidina 12



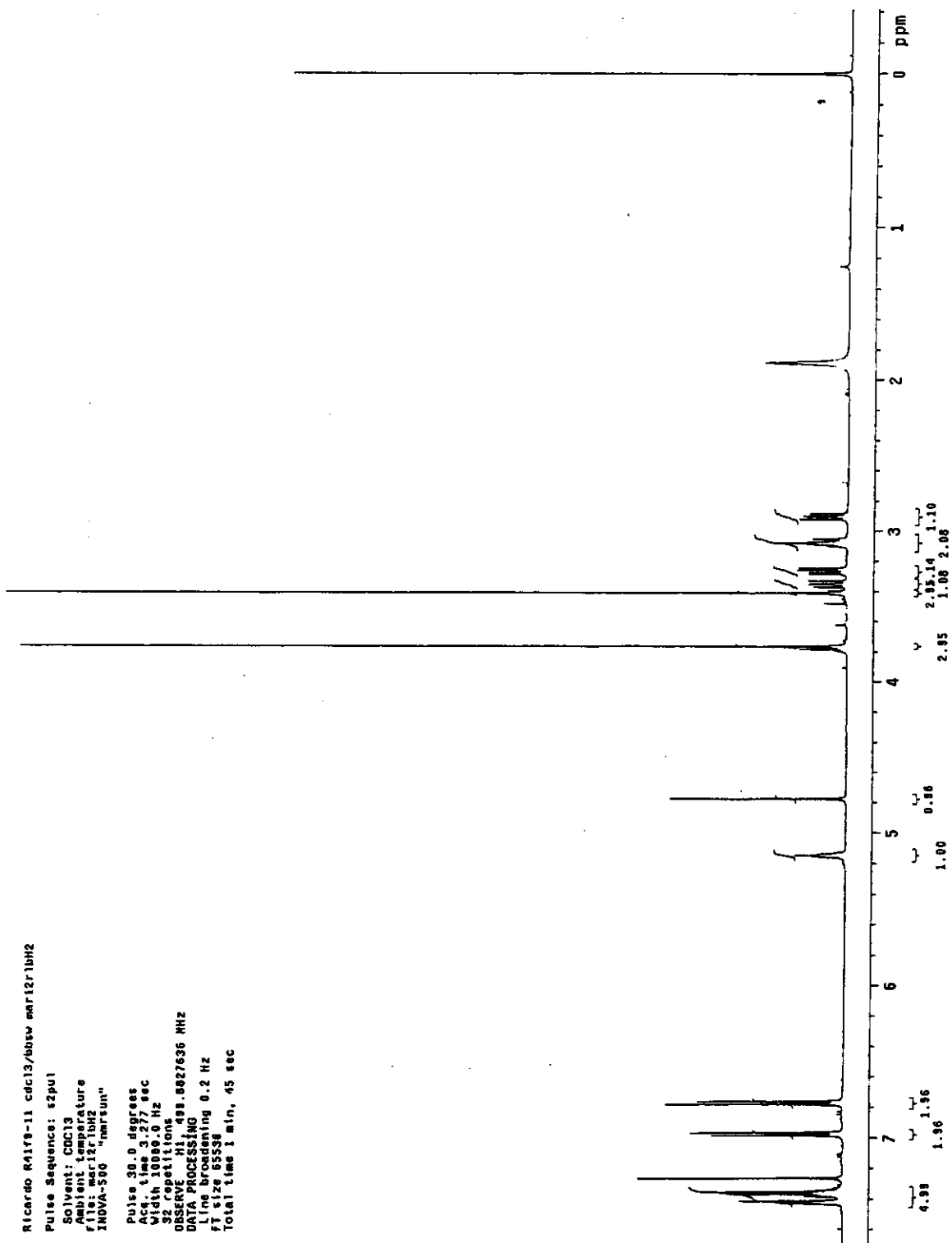
6.2.75 – Espectro de RMN de ^1H da (\pm)-*N*-(Cbz)-3-hidroxi-pirrolidina 12



6.2.76 – Espectro de IV do (3*R*,14*S*)-metóxfenilacetato de pirrolidina **16**

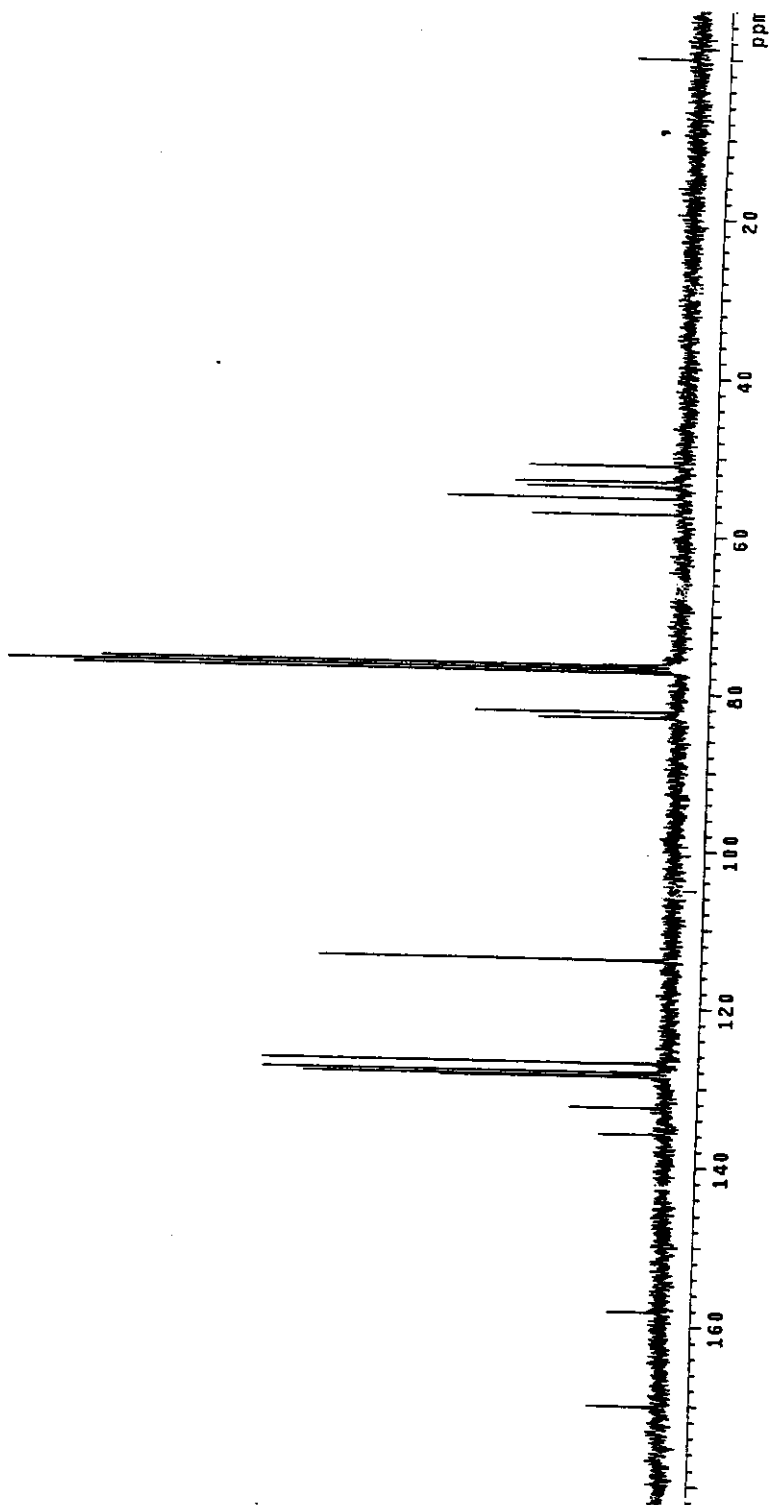


6.2.77 – Espectro de RMN de ^1H do (3*R*,14*S*)-metóxfenilacetato de pirrolidina 16



6.2.78 - Espectro de RMN de ^{13}C do (3*R*,14*S*)-metóxfenilacetato de pirrolidina 16

Ricardo RA19-11 cdc13 mar12r1bc
Pulse Sequence: s2ph)
Solvent: CDCl3
Solvent Temperature
F1: novent12r1bc
INOVA-500 "mrsun"
Relax. delay 2.000 sec
Pulse 45.4 degree
PRG: zgpg30
Waltz 1800.540 sec
Waltz 1800.540 Hz
1280 repeats
OBSERVE C13 75 4520105 MHz
DECOUPLE H1 300.068576 MHz
Power 41 db
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
F1 size 32768
Total time 3 hr, 57 min, 26 sec



6.2.79 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (3*R*,14*S*)-metóxfenilacetato de pirrolidina 16

Ricardo R41F9-11 cd13 mar12r1bd

Pulse Sequence: dept

Solvent: cdcl3

Ambient temperature

File: mar12r1bd

INOVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 2.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 0.840 sec

Width 16024.0 Hz

1248 repetitions

DEPT C13, 75.451835 MHz

Power 0.0, 306.6666576 MHz

Power 0.0

on during acquisition

off during delay

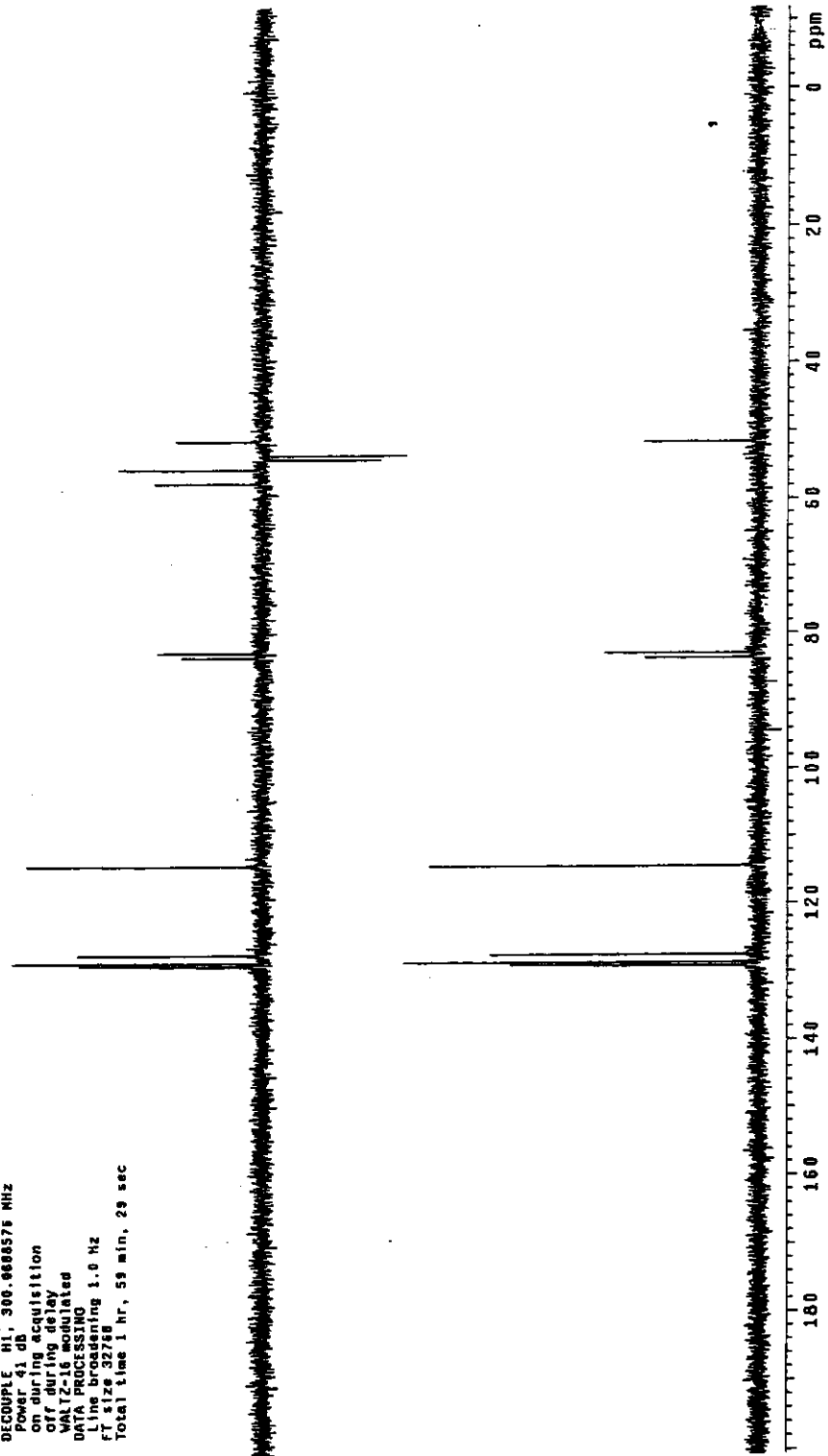
VAL12-16 modulated

DATA PROCESSING

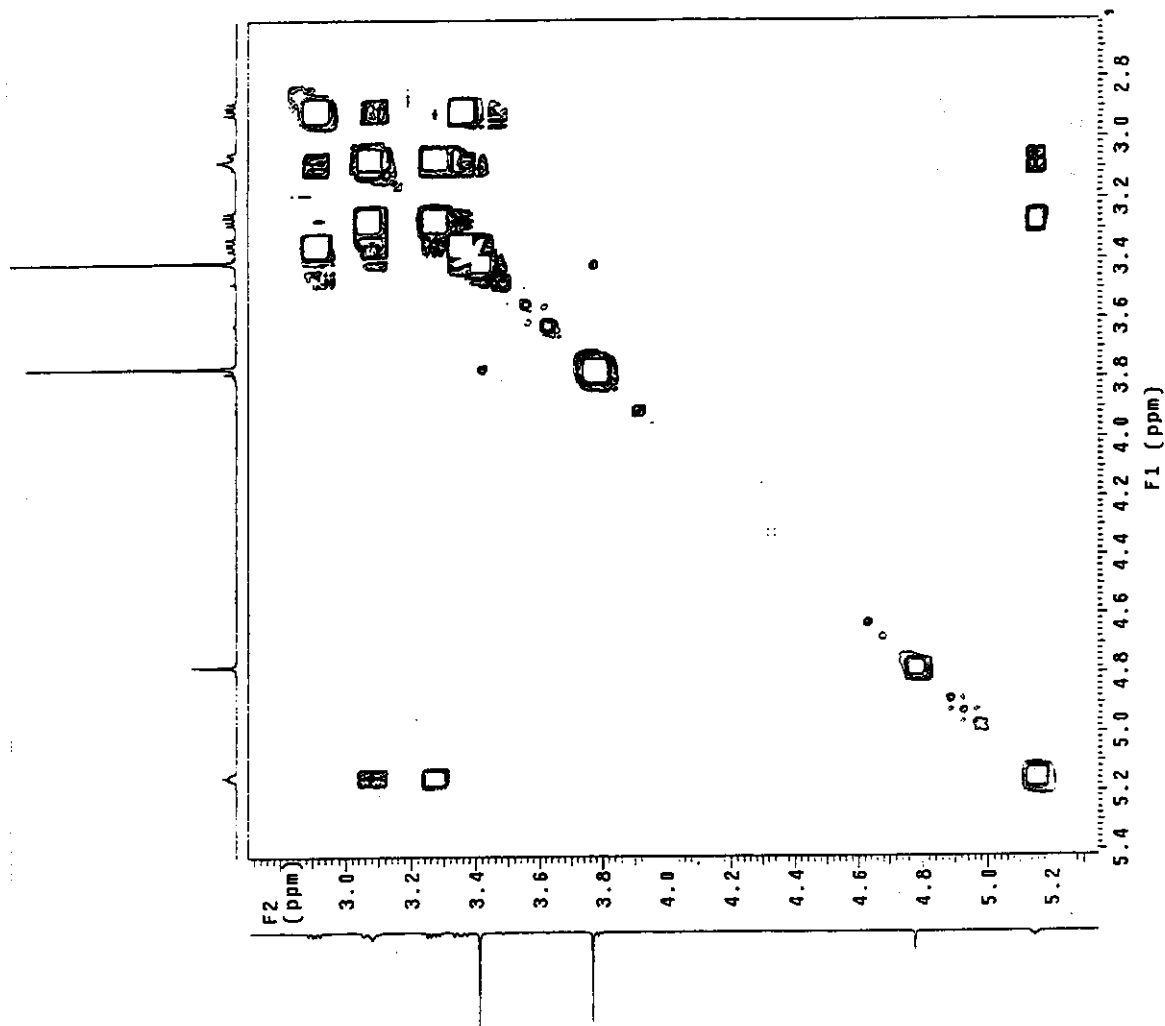
Line broadening 1.0 Hz

FT size 32768

Total time 1 hr, 59 min, 29 sec



6.2.80 – Espectro de RMN de ^1H g-Cosy do (3*R*,14*S*)-metóxfenilacetato de pirrolidina 16



Ricardo R41 F9-11 cdc13/10sw mar13r1bqCOSY

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: mar13r1bqCOSY

INOVA-500 "nmrsum"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.194 sec

width 5281.6 Hz

20 width 5281.6 Hz

20 experiments

128 increments

OBSERVE H1 499.8827602 MHz

DATA PROCESSING

SF sine bell 0.037 sec

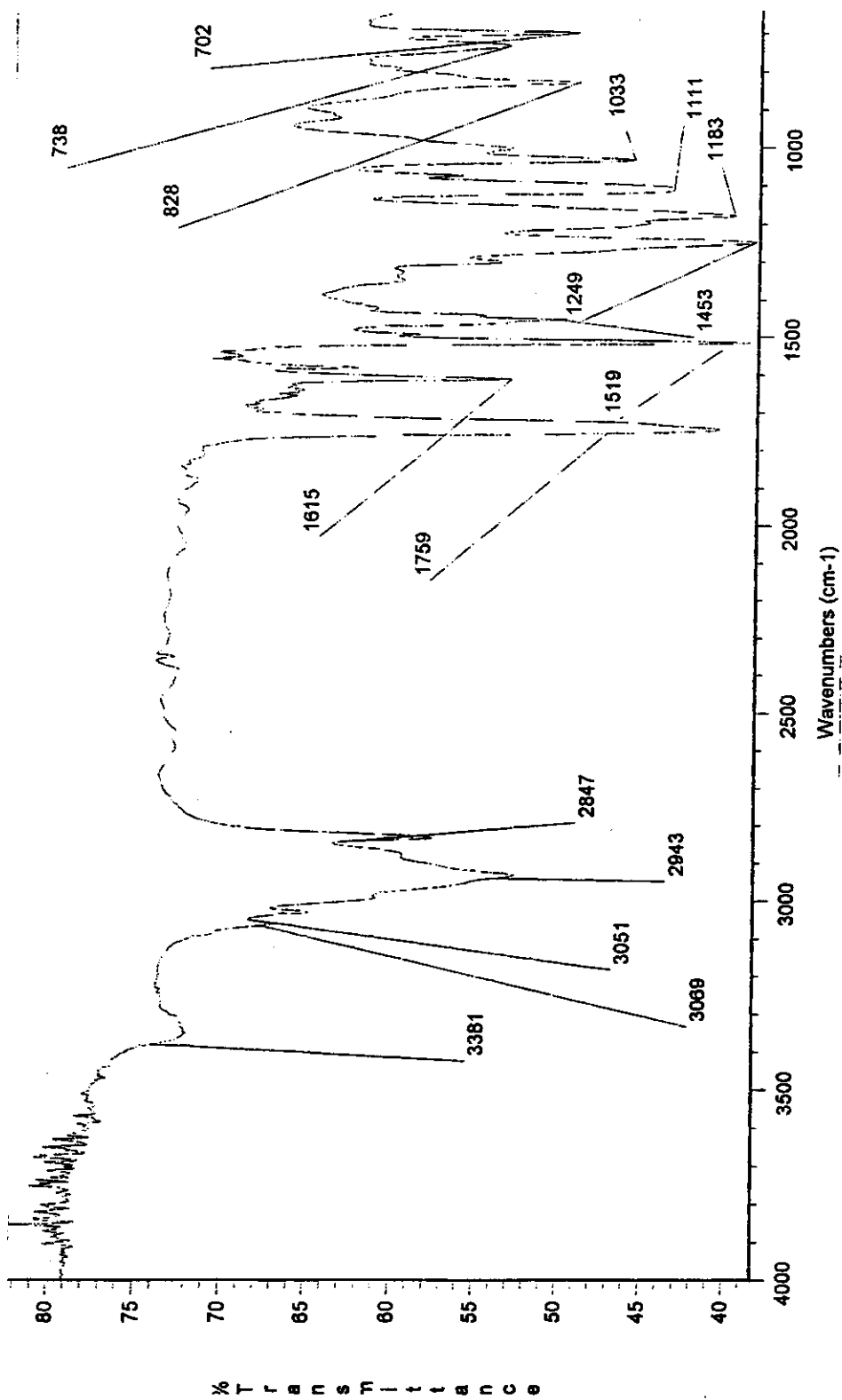
F1 DATA PROCESSING

SF sine bell 0.024 sec

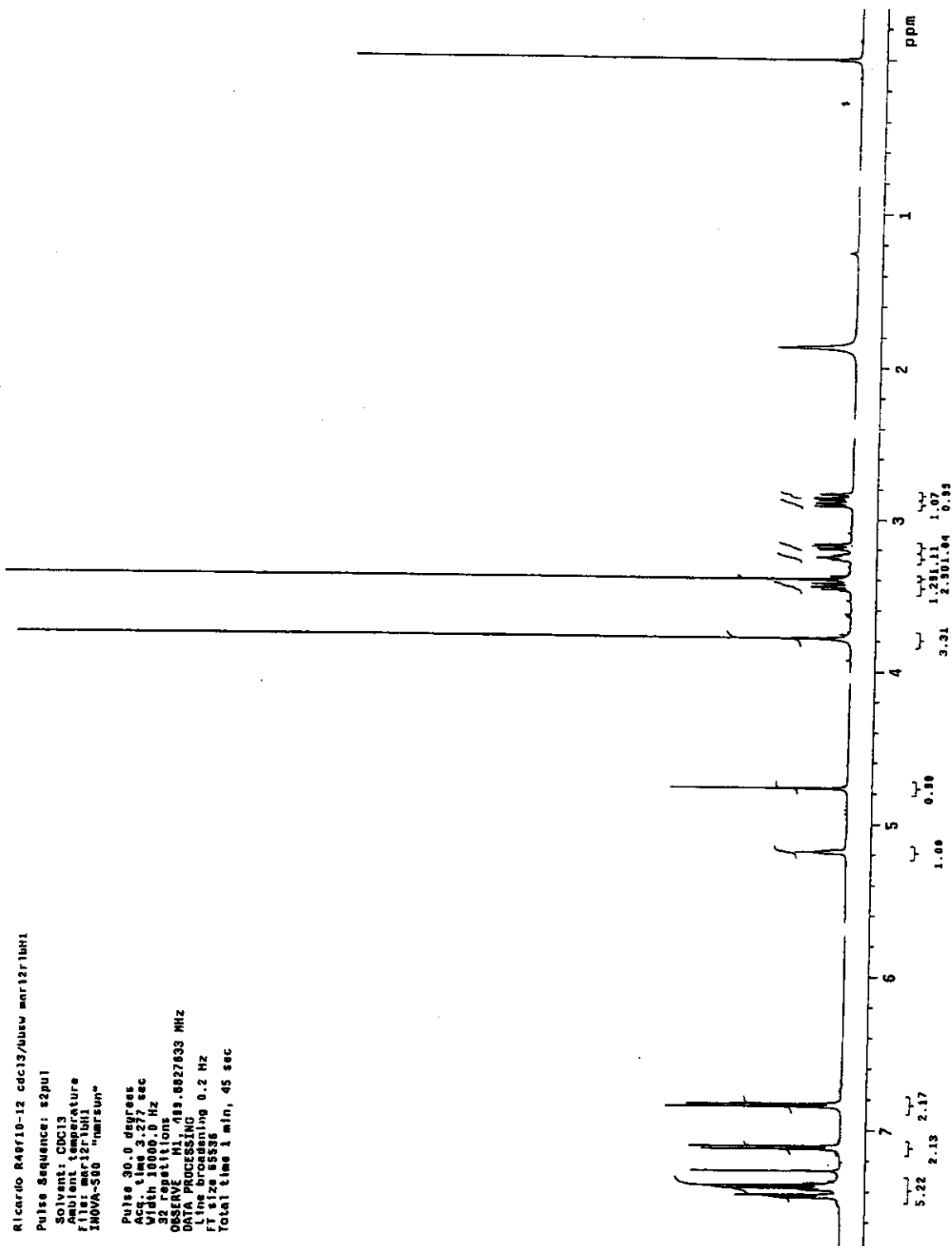
FT size 2048 x 2048

Total time 21 min, 7 sec

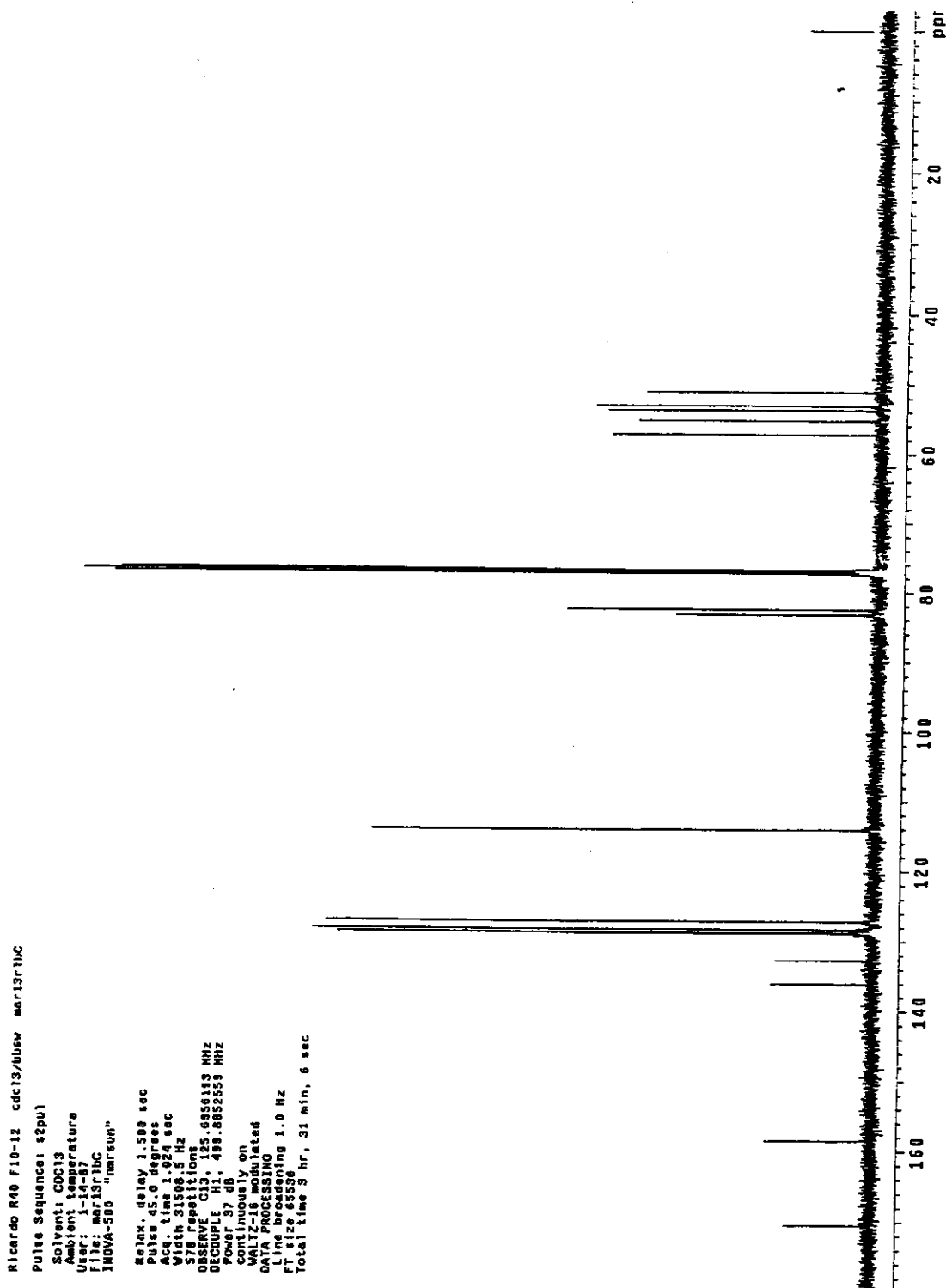
6.2.81 – Espectro de IV do (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 17



6.2.82 – Espectro de RMN de ^1H do (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina **17**



6.2.83 – Espectro de RMN de ^{13}C do (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 17

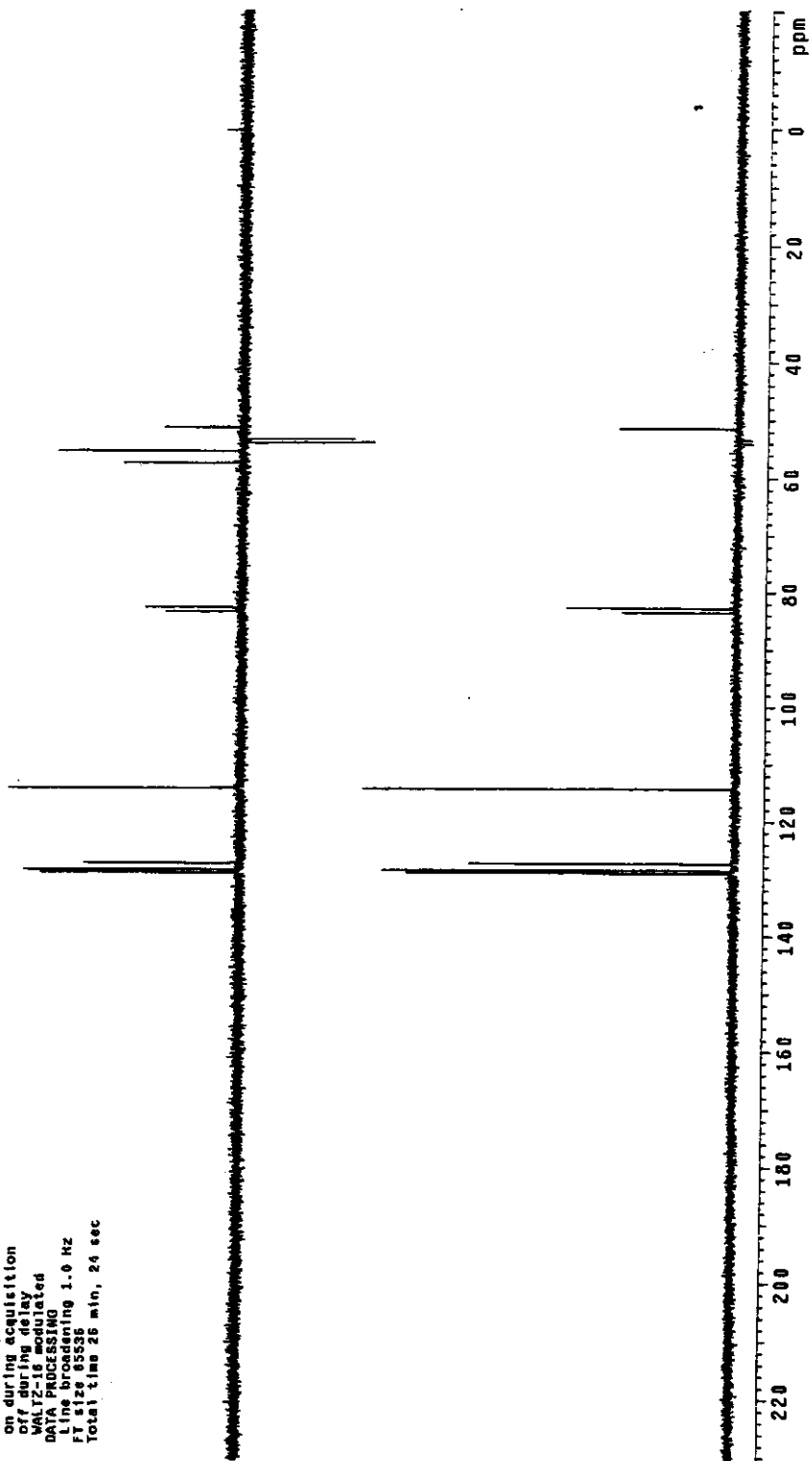


6.2.84 – Espectro de RMN de ^{13}C DEPT do (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 17

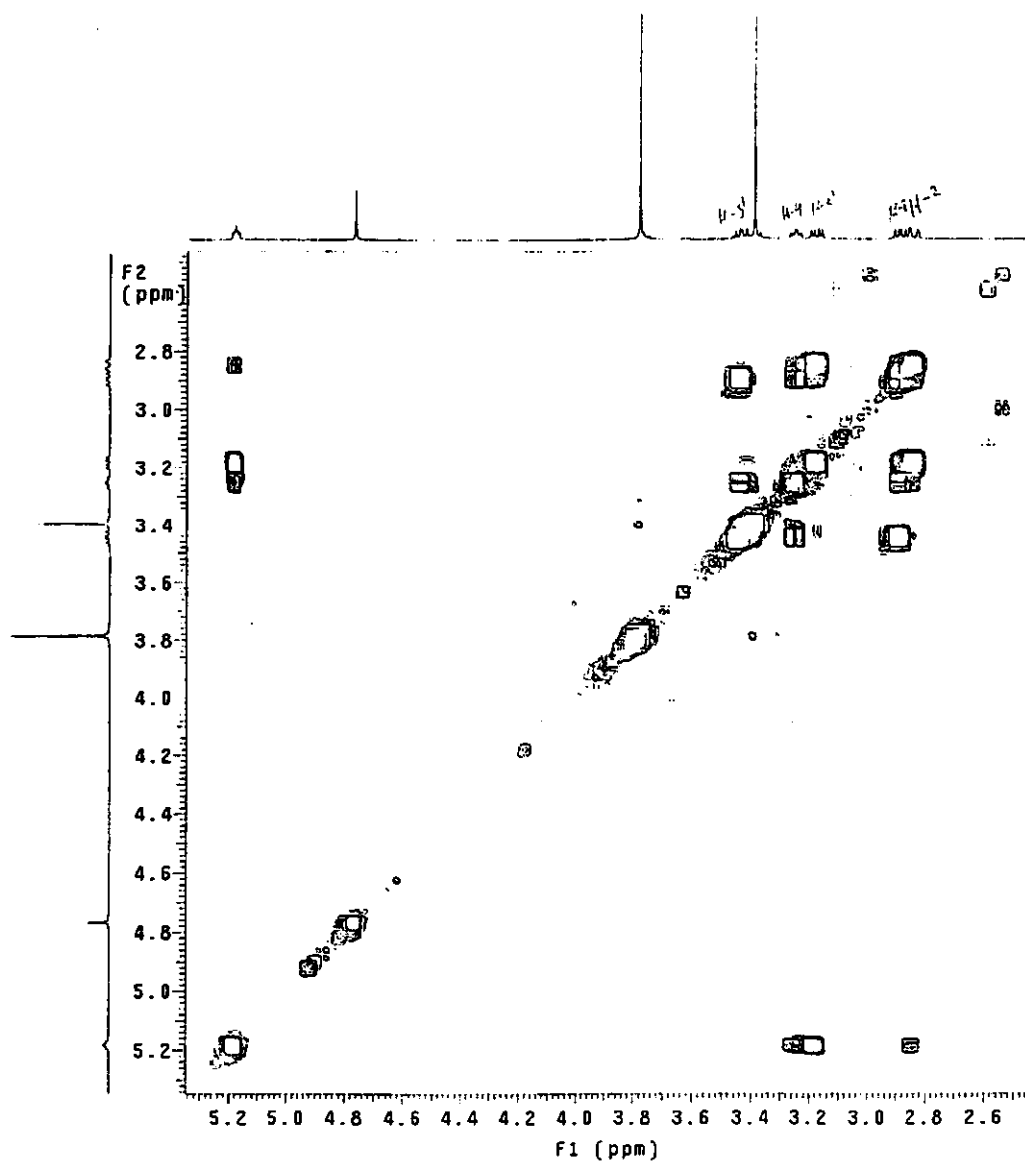
Ricardo R40 710-12 cdc13/ubsv mar13r1b0

Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
File: mar13r1b0
INOVA-500 "marsuc"

Relax. delay 2.000 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.024 sec
Width 31500.5 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 125.6955831 MHz
PROBHD 51, 499.8652559 MHz
PULPROG zgpg30
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 1.0 Hz
FT size 65536
Total time 26 min, 24 sec



6.2.85 – Espectro de RMN de ^1H g-Cosy do (3S,14S)-metóxfenilacetato de pirrolidina 17



VII – Referências Bibliográficas

- 1 - Barreiro, E.J.; Silva, J.F.M.; Fraga, C.A.M. *Química Nova*, **1996**, *19*, 641 – 650.
- 2 - Klebe, G.; Gohke, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2644 – 2676.
- 3 - Thomas, G. *Medicinal Chemistry: An Introduction*, **2000**, 1st ed. John Wiley & Sons, 1 – 539.
- 4 - Lehn, J.M. *Pure & Appl. Chem.* **1978**, *50*, 871-892.
- 5 - Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M.; Rodrigues, C.R.; Miranda, A.L.P. *Rev. Bras. Ciências Farm.* **2001**, *37*, 269 – 291.
- 6 - a) Barreiro, E.J. *Rev. Bras. Farm.* **1991**, *72*, 34 – 38.
b) LaVoie, E.J.; Patani, G.A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147 – 3176.
- 7 - Flower, D.R.; Marriott, D.P.; Dougall, I.G.; Meghani, P.; Liu, Y-J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3210 – 3216.
- 8 - Gringauz, A. *Introduction to Medicinal Chemistry: How Drugs Act and Why*, **1997**, 1st ed., Wiley - VCH, 331 - 382.
- 9 - Barreiro, E.J.; Barreiro, G.; Guimarães, C.R.W.; Alencastro, R.B. *Teochem.* **2000**, *532*, 11 – 22.
- 10 - Bartus, R.T.; Dean, R.L.; Beer, B.; Lippa, A.S. *Science*, **1982**, *217*, 408 – 417.
- 11 - Morris, J.C.; Grutzendler, J. *Drugs*, **2001**, *61*, 41 – 52.
- 12 - a) Degen, S.J.; Mueller, K.L.; Shen, H.C.; Mulder, J.A.; Golding, G.M.; Wei, L.; Zifcsak, C.A.; Eckwall, A.N.; Hsung, R.P. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 973 - 978.
b) Tabarrini, O.; Cecchetti, V.; Temperini, A.; Filipponi, E.; Lamperti, M.G.; Fravolini, A. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 2921 - 2928.
c) Clark, J.K.; Cowley, P.; Muir, A.W.; Palin, R.; Pow, E.; Prosser, A.B.; Taylor, R.; Zhang, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2565 – 2568.
d) Kogen, H.; Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3359 – 3362.
- 13 - Quinn, D.M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 955 – 979.
- 14 - Shen, T.; Tai, K.; Henchman, R.H.; Mccammon, J.A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 332 - 340.
- 15 - Sussman, J.L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefener, C.; Goldman, A.; Silman, I. *Science*, **1991**, *253*, 872 - 879.
- 16 - Site: www.rcsb.org/pdb (banco de dados de estruturas protéicas).
- 17 - McCammon, J.A.; Zhang, Y.; Kua, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8260 – 8267.
- 18 - Sussman, J.L.; Harel, M.; Quinn, D.M.; Nair, H.K.; Silman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2340 - 2346.
- 19 - Quinn, D.M.; Feaster, S.R.; Nair, H.K.; Baker, N.A. Radic, Z.; Taylor, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2975 – 2980.

- 20 - Vernier, J.-M.; Holsenback, H.; Cosford, N.D.P.; Whitten, J.P.; Menzaghi, F.; Reid, R.; Rao, T.S.; Sacaan, A.I.; Lloyd, G.K.; Suto, C.M.; Noriega, L.E.C.; Washburn, M.S.; Urrutia, A.; McDonald, I.A. *Bioorg. Méd. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2173 – 2178.
- 21 - a) Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1833 – 1836.
b) Grubbs, R. H.; Sukbok, C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4413 - 4450.
- 22 - Grubbs, R.H.; Trmka, T.M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18 –29.
- 23 - a) Grubbs, R.H.; Nguyen, S.T.; Dias, E.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887 – 3897.
b) Grubbs, R.H.; Ullman, M.; Sanford, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749 - 750.
- 24 - Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856 - 9857.
- 25 - Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009 – 3066.
- 26 - a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
b) Heck, R.F.; Nolley, J.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- 27 - Shibusaki, M.; Vogl, E.M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1 - 15.
- 28 - Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314 – 321.
- 29 - Sonesson, C.; Larhed, M.; Nyqvist, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4756 - 4763.
- 30 - a) Matsuda, T.; Wada, N.F.; Kikukawa, K. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 31 – 36.
b) Metha, G.; Sengupta, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8625 - 8626.
- 31 - a) Oliveira, D.F.; Severino, E.A.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083 - 2086.
b) Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. *Synlett*, **2000**, *7*, 1037 - 1039.
c) Severino, E.A.; Correia, C.R.D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039 - 3042.
d) Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741 - 744.
- 32 - Smith, M.B. *Organic Synthesis*, **2002**, 2nd ed. McGraw-Hill, 442 – 488.
- 33 - Houk, K.N.; Rondam, N.G.; Wu, Y.D.; Metz, J.T.; Paddon-Row, M.N. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2257 - 2274.
- 34 - Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.; Kanasawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697 - 6703.
- 35 - a) Plehiers, M.; Hootelé, C. *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 7569 - 7570.
b) Plehiers, M.; Hootelé, C. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2444 - 2453.
- 36 - a) Santaniello, E.; Ferraboshi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071 - 1140.
b) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 333 – 341.
- 37 - Boland, W.; Fröbl, C.; Lorenz, M. *Synthesis*, **1991**, 1049 - 1072.
- 38 - Tdeil, F.; Lemke, M.; Lemke, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6268 – 6273.
- 39 - Sih, C. J.; Bhide, R.; Martezaei, R.; Scilimati, A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4827 - 4830.
- 40 - Riva, S.; Carrea, G. *Agew. Chem. Int. Ed. Egl.* **2000**, *39*, 2226 – 2254.
- 41 - Faber, K.; Riva, S. *Synthesis*, **1992**, 895 – 910.
- 42 - Sakagami, H.; Ogasawara, K. *Synthesis*, **2000**, *4*, 521 - 524.

- 43 a) Kazlauskas, R.J.; Weissflach, N.E.A.; Rappaport, A.T.; Cuccia, L.A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2656 – 2665.
- b) Kazlauskas, R.J.; Cygler, M.; Grochulski, P.; Schrag, J.D.; Bouthillier, F.; Rubin, B.; Serreji, A.N.; Gupta, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3180 - 3186.
- 44 - Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tet. Asym.* **2001**, *12*, 2915 - 2925.
- 45 a) Mislow, K.; Raban, M. *Tet. Lett.* **1965**, *48*, 4249 – 4253.
- b) Mosher, H.S.; Sullivan, G.R.; Dale, J.A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2143 – 2147.
- c) Mosher, H.S.; Dale, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512 – 519.
- d) Trost, B.M.; Belletire, J.L.; Godleski, S.; McDougal, P.G.; Balkovec, J.M.; Baldwin, J.J.; Christy, M.; Ponticello, G.S.; Varga, S.L.; Springer, J.P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2370 – 2374.
- 46 - Riguera, R.; Seco, J.M.; Latypov, S.; Quiñoá, E. *Tet. Lett.* **1994**, *35*, 2921 – 2924.
- 47 - Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 504 – 515.
- 48 - Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tet. Asym.* **2000**, *11*, 2781 – 2791.
- 49 - Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 569 – 584.
- 50 a) Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *Tet. Asym.* **1995**, *6*, 107 – 110.
- b) Riguera, R.; Quiñoá, E.; Seco, J.M.; Latypov, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 877 – 882.
- 51 - Riguera, R.; López, B.; Quiñoá, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9724 – 9725.
- 52 - Carpes, M.J.S. *Tese de Doutorado*, **2001**, IQ - UNICAMP, 01 – 201.
- 53 - Roe, A. *Organic Reactions*, **1949**, *105*, 193 – 228.
- 54 - Correia, C.R.D.; Fontoura, L.A.M.; Rigotti, I.J.C. *J. Mol. Struct.* **2002**, *609*, 73 – 81.
- 55 - Heathcock, C.H.; Streitwieser, A.; Kosower, E.M. *Introduction to Organic Chemistry*, **1992**, 4th ed. *Macmillan*, 1 – 1256.
- 56 - Avellar, I.G.J.; Godoy, K.; Magalhães, G.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 22 – 26.
- 57 - Sih, C.L.; Girdaukas, G.; Fujimoto, Y.; Chen, C-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294 - 7299.
- 58 - a) Namura, Y.; Ogawa, K.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Chem. Lett.* **1977**, 693 – 696.
- b) Kraus, G.A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791 – 4792.
- 59 - Ogura, K.; Shibutani, K.; Tomori, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 207 - 215.
- 60 a) Francotte, E.R. *J. Chromatogr. A*, **2001**, *906*, 379 – 397.
- b) Schulte, M.; Strube, J. *J. Chromatogr. A*, **2001**, *906*, 399 – 416.
- 61 - Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. *Purification of Laboratory Chemicals*, **1980**, 2nd ed. *Pergamon Press*, 1 – 563.
- 62 - Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.
- 63 - Bodanszky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*, **1994**, 2nd ed. *Springer-Verlag*, 11 – 14.
- 64 - Meienhafer, J.; Kuromizu, K. *Tet. Lett.* **1974**, *37*, 3259 – 3262.