

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

**Estudos Visando a Síntese de Alguns Compostos Neuroativos:
Metilfenidato e Sistemas Decaidroisoquinolínicos**

Tese de Doutorado

Autora

Anna Maria Alves de Piloto Fernandes

Orientador

Luiz Carlos Dias

Campinas, 22 de março de 2002

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

UNIDADE 80
 Nº CHAMADA T/UNICAMP
F391e
 V _____ EX _____
 TOMBO BC/ 49695
 PROC 16.837/02
 C _____ D ✓ _____
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 15/06/02
 Nº CPD _____

CM00167439-1

31810 245750

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
 BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNICAMP**

F391e

Fernandes, Anna Maria Alves de Piloto
 Estudos visando a síntese de alguns
 compostos neuroativos: metilfenidato e
 sistemas decaidroisoquinolínicos / Anna
 Maria Alves de Piloto Fernandes . --
 Campinas, SP: [s.n], 2002.

Orientador: Luiz Carlos Dias.

Tese (doutorado) – Universidade
 Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Metilfenidato. 2. Síntese orgânica.
 3. Glutamato. 4. Decaidroisoquinolinas.
 I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual
 de Campinas. III. Título.

*Caminhos não há
Mas os pés na grama
os inventarão*

Ferreira Gullar

À minha mãe.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço à Deus por ter me dado forças para superar as etapas mais difíceis deste trabalho.

Ao Prof. Luiz pela oportunidade de desenvolver este projeto junto ao seu grupo de pesquisa, pela orientação e por sempre incentivar o meu “espírito científico”. O meu Muito Obrigada !

Ao Prof. Júlio Zukerman-Schpector pela análise de Raio-X e ao Edilson (Hans) Borges pelos cálculos teóricos.

Aos “velhos” colegas do grupo Lu G., Osana, Simone, Andréa, Paulo, Débora, Ricardo (de passagem) e aos mais “novos” Léo, Gaspar e Gliseida pelas experiências vividas, momentos de alegria e de crescimento pessoal e profissional. Sou grata por levar muita coisa boa. Valeu! Ao casal de amigos Márcio e Lu J. Que Deus os abençoe por todo o apoio que recebi de vocês nesse tempo de convivência. Sou grata também por ter conhecido, através de vocês, a IBCU. Isto tem feito muita diferença. Muito, muito obrigada!!! Acho que nunca vou poder retribuir tudo o que vocês fizeram por mim. Quero também fazer um agradecimento muito especial aos colegas Rosaninha, Adriana e Edilson pelas palavras de encorajamento em alguns momentos difíceis pelos quais passei durante este período. Meu muito obrigada !

Ao meu amor Carlo (meu maridão) por toda ajuda que tem me dado nestes últimos meses de “aperto”. Por seu amor, por sempre me incentivar, me apoiar e acreditar em mim. Aos meu pais em especial à minha mãe Aldaisa à quem sempre serei eternamente muito grata. Por sempre estar ao meu lado, pelo apoio, enfim... por ser esta grande mãe que eu (graças à Deus) tenho.

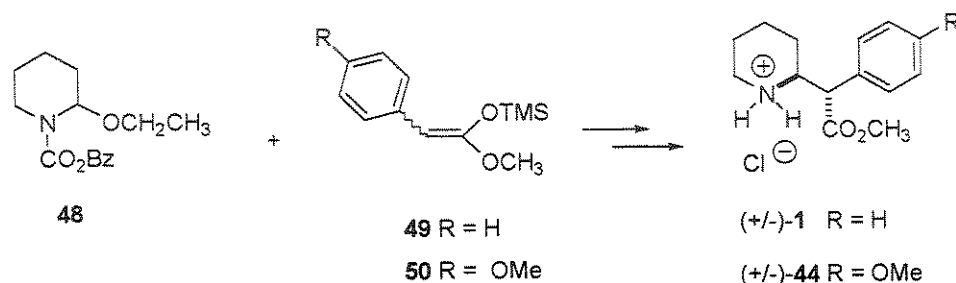
À nossa super técnica Valéria, com a qual sempre podemos contar e de uma maneira geral à todo corpo técnico do IQ pelas análises realizadas e em especial à Rita pelas plaquinhas emprestadas.

Às amigas magenta: Raquel, Claudinha, Rita, Roberta, Paula, Rosana, Andréa, Simone, Cris, Carla. Essa é a mais nova filhinha da Mancha !!

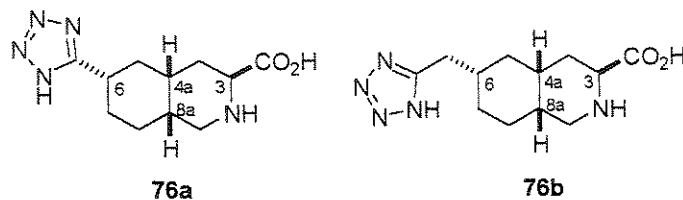
Ao CNPq pela bolsa e FAPESP pelo apoio financeiro e ao Fuzetto por este grande presente de “defesa de tese” que todos nós recebemos!

Resumo

O **metilfenidato** ($\pm$)-**1** é um estimulante amplamente utilizado no mundo inteiro para o controle dos sintomas do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), uma doença comportamental que acomete principalmente crianças e adolescentes com uma incidência em torno de 3 – 5% no mundo inteiro. Crianças com TDAH sem tratamento apresentam maior risco de desenvolverem outras doenças psiquiátricas. Neste trabalho, **metilfenidato** e um derivado de substituição aromática *p*-metóxi substituído ($\pm$)-**44** foram sintetizados através de uma rota muito curta (3 etapas) e eficiente que envolveu como etapa chave um acoplamento entre um íon acilimínio e silil ceteno acetais apropriados e forneceu os produtos em rendimentos globais de 44% para ($\pm$)-**1** e 40% para ($\pm$)-**44**.

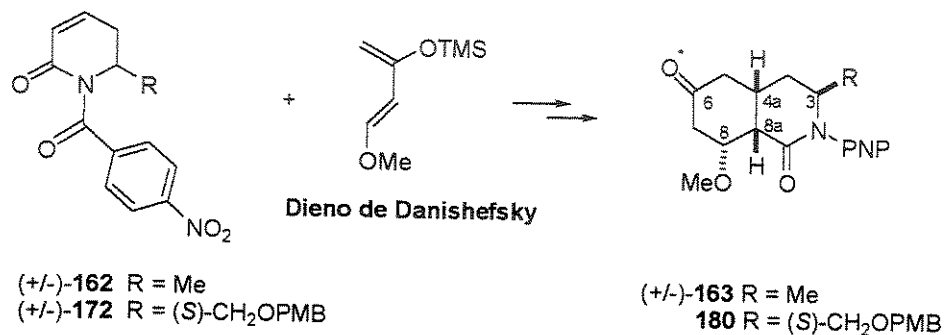


Em 1996 detectou-se que alguns compostos contendo o núcleo **decaidroisoquinolínico** de fusão *cis* apresentavam a propriedade de antagonizar receptores ionotrópicos do neurotransmissor glutamato. A liberação excessiva de glutamato leva à morte de células nervosas por um processo denominado **excitotoxicidade**. Uma abordagem para o controle da excitotoxicidade do glutamato é o bloqueio de seus receptores ionotrópicos através de antagonistas como as **decaidroisoquinolinas** (3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*) **76a** e **76b**.



Neste trabalho, investigamos a possibilidade de construção do núcleo **decaidroisoquinolínico** de fusão *cis* contido em **76a** e **76b** através de uma reação de cicloadição de Diels-Alder entre uma diidropiridinona e um dieno apropriado. Após vários estudos preliminares, sintetizamos a diidropiridona modelo ($\pm$)-**162** (21% de rendimento

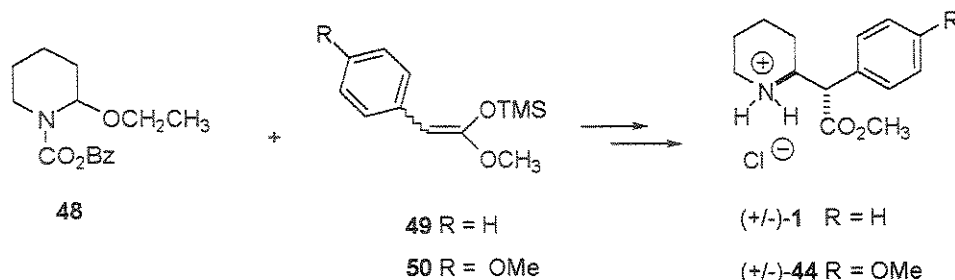
global para 5 etapas) a qual quando submetida à condições de cicloadição térmica com o dieno de Danishefsky forneceu o cicloaduto *endo* ($\pm$)-**163** em 59% de rendimento (duas etapas). A determinação da estereoquímica relativa de ($\pm$)-**163** foi feita pela análise de dados de ressonância magnética nuclear e confirmada pela análise cristalográfica de Raio-X. A posição pseudo-axial do grupo substituinte α ao nitrogênio em ($\pm$)-**162** (confirmada por análise cristalográfica de Raio-X deste) direciona a aproximação do dieno pela face oposta garantindo a alta estereosseletividade da reação. Mais alguns testes e realizou-se a cicloadição com o dienófilo (-)-**172** sintetizado a partir da *S*-lisina (12% de rendimento global para 12 etapas) o qual, nas mesmas condições, também forneceu o cicloaduto *endo* **180** em bom rendimento.



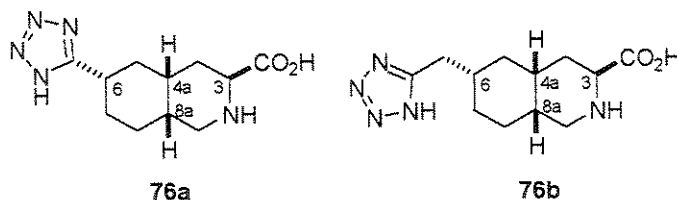
Estes cicloadutos possuem o núcleo decaidroisoquinolínico dos antagonistas de glutamato com a estereoquímica desejada e poderão ser intermediários úteis na síntese dos mesmos.

Abstract

Methylphenidate hydrochloride (*Ritalin*) is a commonly prescribed mild nervous system stimulant used in the treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children. We present herein a method for the preparation of a racemic mixture of *threo*- and *erithro*-methylphenidates and its *p*-methoxy derivatives starting from α -ethoxy carbamate **48** and silyl ketene acetals **49** and **50**. Condensation between **1** and silyl ketene acetals **49** and **50** afforded the corresponding hydrochlorides ($\pm$)-**1** and ($\pm$)-**44** in 44 and 40% overall yields over the three step sequence.

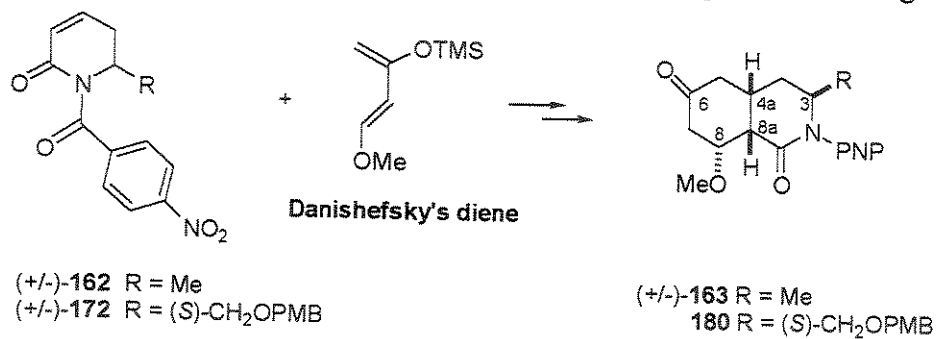


In a search for new therapeutic agents which are potent and selective antagonists of glutamate, the excitatory amino acid antagonist activities of a series of decahydroisoquinoline-3-carboxylic acids were explored. It was found that compounds (3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*) **76a** and **76b** are selective and potent antagonists of glutamate receptors.



We wish to describe here our efforts towards the preparation of suitable functionalized *cis*-hydroisoquinolines based on intermolecular Diels-Alder cycloaddition reactions of 6-substituted -5,6-dihydro-2-pyridinones with Danishefsky's diene. The thermally induced Diels-Alder reaction was best conducted using the dihydropyridinone ($\pm$)-**162** (21% of global yield over 5 steps) and the highly reactive Danishefsky's diene. The *endo*-adduct ($\pm$)-**163** was obtained in 59% yield over two-steps. The relative stereochemistry of ($\pm$)-**163** was proposed based on coupling constants and NOESY interactions and confirmed by a single-crystal X-ray structure determination. The stereochemical outcome of these Diels-Alder reaction involving *N*-PNB-6-substituted

pyridinones is a result of steric hindrance (allylic A^{1,3} strain) imposed by the adjacent substituent attached at C-6 and the nitrogen protecting group. We next directed our attention to the synthesis of optically active 2-hydroxymethyl-6-piperidinone (-)-**172** via an efficient method starting from readily available (*S*)-(+)-lysine (12% yield over 12 steps). Heating of (-)-**172** with Danishefsky's diene gave the expected product **180** in good yield.



These *cis*-hydroisoquinoline possess the nucleus with the desired stereochemistry and have emerged as potential precursors for the construction of analogues of **76**.

Curriculum Vitae - Anna Maria Alves de Piloto Fernandes

1. Instrução:

- 1.1- Segundo Grau: curso técnico de bioquímica, Escola Técnica Estadual “Conselheiro Antônio Prado”, Campinas/SP, 1985 a 1987;
- 1.2- Terceiro Grau: bacharelado e licenciatura em química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas/SP, 1989 a 1994 e 1995;
- 1.3- Pós Graduação: mestrado em química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas/SP, 1995 a 1997; doutorado em química, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas/SP, 1997 a 2002.

2. Trabalhos publicados

- 2.1- Fernandes, A.M.A.P., Barata L.E.S.; Ferri, P.H. *Phytochemistry* 1993, 32, 1567 – 1572.
- 2.2- Fernandes, A.M.A.P., Barata L.E.S.; Ferri, P.H. *Phytochemistry* 1994, 36, 533 – 534.
- 2.3- Fernandes, A.M.A.P., Prado, A.L.; Barata L.E.S.; Paulo, M.Q.; Azevedo, N.R., Ferri, P.H. *Phytochemical Analysis* 1997, 8, 18 – 21.
- 2.4- De Conti, R.; Oliveira D.A.; Fernandes, A.M.A.P.; Melo, P.S.; Rodriguez J.A.; Haun, M.; De Castro, S.L.; Souza-Brito, A.R.M.; Durán, N. *In vitro & Molecular Toxicology* 1998, 11, 153- 160.
- 2.5- Oliveira D.A.; Fernandes, A.M.A.P.; De Conti, R.; Rodriguez J.A.; Haun, M.; Souza-Brito, A.R.M.; De Castro, S.L.; Durán, N *Pharmazie* 1999, 54, 847 - 850.
- 2.6- Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P. *Synthetic Communications* 1999, 30, 1311 - 1318.
- 2.7- Zukerman-Schpector , J.; Vega, M.; Caracelli, I.; Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P. *Acta Crystallographica* 2001, C57, 1089 - 1091.
- 2.8- Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P.; Zukerman-Schpector , J. *Synlett* 2002, 100 - 104.

3. Pedido de privilégio de patente:

Nova Síntese de Metilfenidato; Dias, L.C. e Fernandes, A.M.A.P.; protocolado junto ao INPI sob o número PI9903436-0 em 02/10/1999.

4. Produção científica:

- 4.1- “Extração e identificação de neolignanas de *Virola oleifera*”. 7º Encontro Interno Estudantil de Pesquisa, UNICAMP, Campinas, SP, de 24 a 25 de setembro, 1990.
- 4.2- “Natural and synthetic neolignans”, 2nd Brazilian-German Symposium on Natural Products, Hannover, Alemanha, de 28 de julho a 1 de agosto, 1991.
- 4.3- “ Neolignanas de *Virola oleifera*”. VII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Caxambu, MG, de 21 a 25 de agosto, 1991.
- 4.4- “Análise por CLAE dos lignóides das folhas de *Virola oleifera*”. 15ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, de 27 a 31 de maio, 1992.
- 4.5- “Lignanas e Neolignanas das folhas de *Virola oleifera* (Myristicaceae)”. 15ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, de 27 a 31 de maio, 1992.
- 4.6- “Configuração absoluta das lignanas oleiferinas de *Virola oleifera*”. 17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, de 24 a 27 de maio, 1994.
- 4.7- “Concepções dos alunos sobre transformações e equações químicas no ensino médio: Uma trágica realidade”. 17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, de 24 a 27 de maio, 1994.

- 4.8- “Alunos chegam ao final do ensino médio e não aprendem a única lição: - O que é química? – Um estudo das concepções dos alunos em termoquímica”. 17ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Caxambu, MG, de 24 a 27 de maio, 1994.
- 4.9- “Concepções dos alunos sobre transformações e equações químicas no ensino médio e estratégias de ensino para promoção de mudança conceitual”. VII Encontro Nacional – II Encontro Sudeste de Ensino de Química, Belo Horizonte, MG, de 18 a 21 de julho, 1994.
- 4.10- “O ensino da termoquímica visando a compreensão do fenômeno químico”. VII Encontro Nacional – II Encontro Sudeste de Ensino de Química, Belo Horizonte, MG, de 18 a 21 de julho, 1994.
- 4.11- “Antichagásicos: síntese, separação de isômeros e avaliação de atividade biológica de N,N-dimetil-2-propen-1-amina”. 19ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, de 27 a 30 de maio, 1996.
- 4.12- “Propriedades biológicas dos isômeros de N,N-dimetil-2-propen-1-aminas”. XI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental, Caxambu, MG, de 21 a 24 de agosto, 1996.
- 4.13- “Synthesis and biological activity of N,N-dimethyl-2-propen-1-amine derivatives”, 1st Congress of Pharmaceutical Sciences, Ribeirão Preto, SP, Brasil, de 20 a 24 de abril, 1997.
- 4.14- “A short synthesis of Methylphenidate”, 8th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, São Pedro, SP, Brasil, de 7 a 11 de outubro, 1998.
- 4.15- “Dihydropyridones in Diels-Alder cycloadditions”, 9th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis, Gainesville, FL, USA, de 25 a 29 de outubro, 2000.
- 4.16- “Diidropiridonas em cicloadições de Diels-Alder”. 24ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, MG, de 28 a 31 de maio, 2001.
- 4.17- “Diels-Alder reactions in the synthesis of decahydroisoquinolines”, 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Curitiba, PR, Brasil, de 20 a 24 de agosto, 2001.

5. Atividades acadêmicas e didáticas:

- 5.1 Bolsa de Iniciação Científica, FAPESP, Depto. de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, orientador Prof. Dr. Lauro E. S. Barata, de 04/1991 a 03/1992;
- 5.2 Bolsa de Iniciação Científica SAE/UNICAMP, Depto. de Metodologia de Ensino, FE-UNICAMP, orientadora Profa. Dra. Roseli Pacheco Schnetzler, de 05/1993 a 04/1994;
- 5.3 Monitor na disciplina QG 102 - Química Experimental, IQ-UNICAMP, de 03/1994 a 07/1994;
- 5.4 Bolsa de Mestrado CNPq, Depto de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, orientador Prof. Dr. Nelson E. Durán, de 03/1995 a 02/1997;
- 5.5 Bolsa de Doutorado CNPq, Depto de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, orientador Prof. Dr. Luiz Carlos Dias, de 09/1997 a 08/2001.

6. Experiência profissional:

- 6.1 Auxiliar Técnico de Laboratório, Centro Médico Especializado S/C Ltda., Campinas/SP, de 04/1988 a 03/1989.

Índice

1. PREFÁCIO	1
2. METILFENIDATO	5
2.1 Introdução	7
2.1.1 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.....	7
2.1.2 Metilfenidato.....	9
2.1.3 Mecanismo de ação.....	11
2.1.4 Redescoberta do Metilfenidato.....	12
2.1.5 Enantiômeros de Metilfenidato.....	14
2.1.6 Rotas Sintéticas para obtenção de metilfenidato.....	15
2.1.6.1 Rotas racêmicas.....	15
2.1.6.2 Rotas quirais.....	19
2.1.7 Reações de acoplamento de íons <i>N</i> -acilimínio.....	22
2.2 Objetivos	24
2.3 Resultados e discussão	24
2.3.1 Análise retróssintética.....	24
2.3.2 Síntese de (±)- <i>treo</i> -metilfenidato e derivado aromático <i>p</i> -metóxi substituído.....	24
2.3.2.1 Preparação do 2-etóxi-piperidinocarboxilato de benzila 48	24
2.3.2.2 Preparação dos silil ceteno acetais 49 e 50	26
2.3.2.3 Adição dos silil ceteno acetais 49 e 50 ao α-etóxi carbamato 48	29
2.3.2.4 Confirmação da estereoquímica relativa de (±)- 2a-eritro e (±)- 2b-treo	33
2.3.2.5 Preparação dos sais (±)- 1-treo e (±)- 13-eritro	35
2.3.2.6 Confirmação da estereoquímica relativa de (±)- 57-eritro e (±)- 58-treo	37
2.3.3 Proposta de estado de transição.....	43
2.4 Conclusão	45
3. DECAIDROISOQUINOLINAS	47
3.1 Introdução	49
3.1.1 O ácido glutâmico no Sistema Nervoso Central.....	49
3.1.1.1 A excitotoxicidade do glutamato.....	50
3.1.1.2 Receptores de glutamato.....	50

3.1.2 Decaidroisoquinolinas como antagonistas de ácido glutâmico.....	54
3.1.3 O núcleo decaidroisoquinolínico de fusão <i>cis</i> em outras moléculas biologicamente ativas.....	57
3.1.4 Métodos para obtenção de decaidroisoquinolinas 76.....	58
3.1.5 Reações intermoleculares de Diels-Alder.....	63
3.1.6 Reações intermoleculares de Diels-Alder envolvendo 5,6-diidro-2 (1H)-piridonas.....	64
3.2 Objetivos.....	70
3.3 Resultados e Discussão.....	70
3.3.1 Primeira análise retrossintética.....	70
3.3.2 Preparação dos (<i>S</i>)-6-oxopipicolatos (–)-137 e 138.....	71
3.3.2.1 Preparação de (–)-137 a partir do ácido L-2-aminoadípico.....	72
3.3.2.2 Preparação de 138 a partir do ácido L-2-aminoadípico.....	73
3.3.2.3 Preparação de (–)-137 a partir da <i>S</i> -lisina.....	74
3.3.3 Síntese do dienófilo (–)-155 e testes para a cicloadição de Diels-Alder.....	76
3.3.3.1 Síntese de 3-(4-metóxi-fenil)peridro-1,5,8,8a-tetraidro [1,3]oxazolo [3,4- a]piridin-5-ona (–)-155.....	76
3.3.3.2 Tentativas de cicloadição de Diels-Alder utilizando a diidropiridona (–)-155 como dienófilo.....	79
3.3.4 Síntese do dienófilo 157 e teste para a cicloadição de Diels-Alder.....	80
3.3.4.1 Síntese do dienófilo 1-(<i>terc</i> -butil)-2-metil-6-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato 157.....	80
3.3.4.2 Tentativas de cicloadição de Diels-Alder utilizando a diidropiridinona 157 como dienófilo.....	82
3.3.5 Síntese do dienófilo modelo (±)-162 e testes para a cicloadição de Diels-Alder.....	83
3.3.5.1 Preparação do dienófilo modelo 6-metil-1-(4-nitrobenzoil)-5,6-diidro-2- piridinona (±)-162.....	83
3.3.5.2 Estudos visando a cicloadição de Diels-Alder utilizando a diidropiridinona (±)-162 como dienófilo.....	86
3.3.5.3 Cicloadição de Diels-Alder entre a diidropiridinona (±)-162 e o dieno de Danishefsky 109.....	88

3.3.5.4 Determinação da estereoquímica relativa do cicloaduto ($\pm$)-163.....	90
3.3.6 Segunda análise retrosintética.....	94
3.3.7 Preparação do dienófilo 169 e testes para a cicloadição de Diels-Alder.....	94
3.3.7.1 Preparação do dienófilo 6- (4- <i>terc</i> -butildimetilsililoximetil) – 2 – oxo – 1,2,3,6 -tetraidro-1-piridinil-4-nitrofenilmetanona 169.....	94
3.3.7.2 Tentativa de cicloadição de Diels-Alder entre a diidropiridinona 169 e o Dieno de Danishefsky 109.....	98
3.3.8 Preparação do dienófilo quiral (–)-172 e testes para a cicloadição de Diels-Alder.....	98
3.3.8.1 Preparação do dienófilo (–)-172 a partir da lactama protegida no nitrogênio (–)-168.....	99
3.3.8.2 Preparação do dienófilo (–)-172 : ROTA 1.....	101
3.3.8.3 Preparação do dienófilo (–)-172 : ROTA 2.....	104
3.3.8.4 Cicloadição de Diels-Alder entre o dienófilo (–)-172 e o Dieno de Danishefsky 109.....	105
3.3.8.5 Determinação da estereoquímica relativa do cicloaduto 180.....	105
3.3.9 Energias de orbitais moleculares de fronteira.....	109
3.4 Conclusão.....	112
4. EXPERIMENTAL.....	113
4.1 Condições Gerais.....	115
4.2 Procedimentos: Metilfenidato.....	117
4.3 Espectros: Metilfenidato.....	129
4.4 Procedimentos: Decaidroisoquinolinas.....	173
4.5 Espectros: Decaidroisoquinolinas.....	197
4.6 Anexo 1: Dados cristalográficos de ($\pm$)-162.....	309
4.7 Anexo 2: Dados cristalográficos de ($\pm$)-163.....	313

Lista de Abreviaturas e significados de alguns termos:

AAE – Amino ácidos excitatórios

AMPA – Ácido (*S*)-2-amino-3-(3-hidróxi-5-metilisoxazol-4-il)propanóico

Cbz – Benzilóxicarbonil

c.c.d. – cromatografia em camada delgada

DHQ – Decaidroisoquinolina

DMAP – *N,N*- Dimetilaminopiridina

e.e. – excesso enantiomérico

F/mol – Faraday/ mol

iGluR – Receptores de glutamato ionotrópicos

Isquemia – Severa redução de fluxo sanguíneo para o cérebro resultando em privação de oxigênio e glicose levando a morte de células nervosas horas ou até dias após o evento.

IV - infravermelho

P.f. – Ponto de fusão

KA – ácido kaínico

MP – Metilfenidato

mGluR – Receptores de glutamato metabotrópicos

NM – Nanomolar

NMDA – *N*-metil-D-aspartato

Proteínas-G – Parte do sistema de transdução através do qual o receptor exerce seu efeito regulatório

Psicotomimético – relativo à alterações de pensamento, percepção e humor

SNC – Sistema Nervoso Central

TDAH - Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

TEP – Tomografia de emissão de pósitrons

TFA – Ácido trifluoroacético

THF – Tetraidrofurano

TMSOTf – triflato de trimetilsilila

TESOTf – triflato de trietilsilila

1. PREFÁCIO

A década de 1990 foi considerada nos EUA a “Década do Cérebro” e sendo assim, trouxe enormes avanços na área das neurociências.

No final desta “Década” (e conseqüentemente do século), o Prêmio Nobel de medicina do ano 2000 foi concedido a três cientistas que dedicaram seus esforços a compreender esse maravilhoso e ainda pouco conhecido território^(I).

Foi neste contexto que escolhemos dois compostos com comprovada atividade no SNC para desenvolver nosso trabalho em síntese orgânica.

O primeiro composto escolhido foi o Metilfenidato. Este fármaco utilizado no mundo inteiro foi sintetizado pela primeira vez em 1944. Quando iniciamos os estudos visando sua síntese, pouco havia sido descrito que representasse mudanças na rota original.

Como segundo alvo sintético escolhemos as decaidroisoquinolinas, compostos que foram identificados como antagonistas do ácido glutâmico, um neurotransmissor que desempenha um papel fundamental em várias doenças do SNC.

“... bioscientists and physicians, daily face life-related phenomena, frequently without realizing that they could be clarified on a chemical basis.”

Koji Nakanishi^(II)

I. Arvid Carlsson – Departamento de Farmacologia, Universidade de Gothenburg, Gothenburg, Suécia; Paul Greengard – Laboratório de Ciências Moleculares e Celulares, Universidade Rockefeller, Nova Iorque; Eric Kandel – Centro de Neurobiologia e Comportamento, Universidade de Columbia, Nova Iorque. Maiores informações no site www.nobelchannel.com.

II. citado em: Brennan, M.B. *Chemical & Engineering News* 1999, 6, 91 –99.

2. METILFENIDATO

2.1 INTRODUÇÃO

2.1.1 Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é uma síndrome que acomete em média 3% a 5% em crianças na idade escolar. Incidências da ordem de 0,5% a 17,8% foram encontradas em diferentes países em indivíduos com idades compreendidas entre 5 e 16 anos⁽¹⁾. No Brasil, encontrou-se prevalência de 3,5% a 3,9% em escolares da primeira série do ensino fundamental e 5,8% em escolares com idades entre 12 e 14 anos⁽²⁾.

Os três sintomas clássicos desta síndrome são: **desatenção**, **hiperatividade** e **impulsividade** (**Quadro 1**). As crianças com TDAH são facilmente reconhecidas em clínicas, em escolas e em casa⁽³⁾. Sua impulsividade, hiperatividade e desatenção freqüentemente levam a uma dificuldade de relacionamento com seus pares que se manifesta inicialmente na idade pré-escolar⁽⁴⁾.

A maior parte dos estudos sobre TDAH é feita com crianças em idade escolar. Existem menos estudos com crianças mais novas e adolescentes e um aumento na literatura de estudos com adultos⁽⁴⁾.

É importante diferenciar a desatenção, a hiperatividade ou a impulsividade como sintomas isolados que freqüentemente acontecem e podem resultar de outros fatores na vida da criança⁽³⁾.

Estima-se que cerca de 80% da origem do TDAH se deva a fatores genéticos⁽²⁾.

O tratamento do TDAH envolve uma abordagem múltipla, englobando intervenções psicossociais e psicofarmacológicas. Entretanto, o tratamento medicamentoso adequado é fundamental no manejo do transtorno. Estudos demonstraram claramente uma eficácia superior da medicação nos sintomas centrais do transtorno quando comparada à abordagem psicoterápica^(3,4).

1. Borini, P. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2001, 59, 223 – 226.

2. Rhode, L.A.; Busnello, E.; Chachamovich, E.; Vieira, G.M.; Pinzon, V.; Ketzer, C.R. *Rev. ABP-APAL* 1998, 20, 166 – 178.

3. Rohde, L.A.; Barbosa, G.; Tramontina, S.; Polanczyk, G. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2000, 22 (Supl. II), 7 – 11.

4. Cantwell, D.P. *J. Am. Child Adolesc. Psychiatry* 1996, 35, 978 – 987.

O impacto do TDAH na sociedade é enorme, considerando-se seu alto custo financeiro, o estresse nas famílias, o prejuízo nas atividades acadêmicas e vocacionais, bem como efeitos negativos na auto-estima das crianças e adolescentes. As crianças com TDAH sem tratamento apresentam risco aumentado de desenvolverem outras doenças psiquiátricas, em especial, a depressão e o abuso ou dependência de drogas na adolescência e principalmente na vida adulta⁽¹⁻⁴⁾.

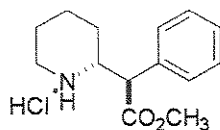
DESATENÇÃO	Dificuldade de prestar atenção a detalhes ou errar por descuido em atividades escolares e de trabalho; dificuldades para manter a atenção em tarefas ou atividades lúdicas; parecer não escutar quando lhe dirigem a palavra; não seguir instruções e não terminar tarefas escolares, domésticas ou deveres profissionais; dificuldades de organizar tarefas e atividades; evitar, ou relutar, em envolver-se em tarefas que exijam esforço mental constante; perder coisas necessárias para tarefas ou atividades; ser facilmente distraído por estímulos alheios à tarefa.
HIPERATIVIDADE	Agitar as mãos ou os pés e se remexer na cadeira; abandonar sua cadeira em sala de aula ou outras situações nas quais se espera que permaneça sentado; correr ou escalar em demasia, em situações nas quais isto é inapropriado; dificuldade em brincar ou envolver-se silenciosamente em atividades de lazer; estar freqüentemente “a mil” ou muitas vezes agir como se estivesse “a todo vapor”; e falar em demasia.
IMPULSIVIDADE	Freqüentemente dar respostas precipitadas antes das perguntas terem sido concluídas; com freqüência ter dificuldade em esperar a sua vez; e freqüentemente interromper ou se meter em assuntos de outros; comportamento destemido o qual torna o indivíduo susceptível a acidentes.

Quadro 1: Sintomas do TDAH⁽³⁾

2.1.2 Metilfenidato

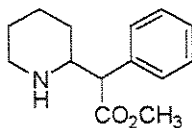
A literatura apresenta os estimulantes como a medicação de primeira escolha no tratamento do TDAH^(3,4). Os compostos mais indicados são: dextroanfetamina, metilfenidato e pemolina. Entre estes o **metilfenidato 1** (MP) é o fármaco mais utilizado no mundo inteiro e no Brasil é o único estimulante, recomendado para o tratamento, encontrado no mercado⁽⁴⁾.

O metilfenidato (cloridrato 2-fenil-2-(2'-piperidil)acetato de metila 1) foi utilizado pela primeira vez na clínica médica para o TDAH em 1959, quinze anos após sua primeira síntese e cinco anos após ter sido demonstrado seu efeito estimulante no SNC⁽⁵⁾. A partir de então, ele se tornou a medicação de primeira escolha no tratamento do TDAH⁽¹⁻⁴⁾.



(±)-*treo*-metilfenidato 1

Em uma década na qual a química orgânica sintética estava fornecendo muitos compostos de valor terapêutico, Pannizon^(6,7) iniciou a síntese de uma série de compostos que deveriam possuir um misto de caráter aromático e heterocíclico com potencial atividade farmacológica. Neste estudo ele obteve, entre outros compostos, o éster metílico do ácido 2-fenil-2-(2-piperidil)acético 2. Mais tarde, verificou-se que este éster possuía propriedades estimulantes situadas entre as da cafeína e da anfetamina e que poderia ser usado em estados de fadigabilidade, depressão e exaustão ou combinado a anti-histamínicos no combate a alergias⁽⁸⁾.



2

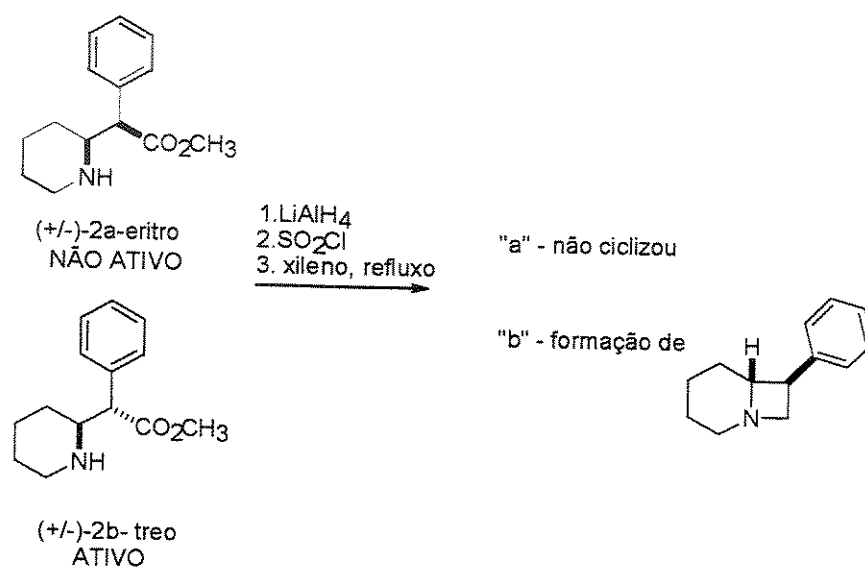
5. Oettinger, L.J.; Majovski, L.V. *Southern Med. J.* **1976**, *69*, 161 – 163.

6.a) Panizzon, L. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1748 – 1756. b) Ciba Ltd. Patete Br. 589,625 **1945**.

7. Hartmann, M.; Panizzon, L. Patente US 2,507,631 **1950**.

8. Meier, R.; Gross, F.; Tripod, J. *Klin. Wochenschr.* **1954**, *32*, 445 - 450 .

Entretanto, esta atividade biológica descrita residia apenas em um dos dois possíveis racematos do éster o qual era comercializado inicialmente como uma mistura 80:20 destes racematos. O racemato biologicamente ativo (obtido minoritariamente, 20%) recebeu a denominação de racemato “b”. O outro racemato recebeu a denominação de racemato “a” e era totalmente desprovido de atividade biológica sendo praticamente inativo⁽⁹⁾. Weisz e Dudas⁽¹⁰⁾ determinaram, através de modificações químicas, a estereoquímica relativa dos racematos “a” e “b” como sendo *eritro* e *treo* respectivamente⁽¹¹⁾ (**Esquema 1**). Um dos aspectos controversos em relação ao uso do metilfenidato está relacionado ao seu potencial de uso abusivo⁽¹²⁾.



Esquema 1: Metodologia utilizada para determinar a estereoquímica relativa dos racematos “2a” e “2b”.

9. a) Ciba Ltd. Patente Br. 788,226 1957. b) Rometsch, R. Patente US 2,838,519 1958. c) Rometsch, R. Patente US 2,957,880 1960. d) Buckner, C.K.; Patil, P.N.; Tye, A.; Malspeis, L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1969**, 166, 308 – 319.

10. a) Weisz, I.; Dudas, A. *Chem. Abstr.* **1962**, 57, 11154 – 11154. b) Weisz, I.; Dudas, A. *Mh. Chem.* **1960**, 91, 840 – 849.

11. A nomenclatura *treo* e *eritro* foi adotada neste trabalho por ser a mais utilizada para o metilfenidato. Ela se baseia na relação entre o nitrogênio e ao grupo carbometóxi quando as estruturas são desenhadas em projeções de Fisher com os substituintes na posição horizontal. O grupo carbometóxi e o nitrogênio estão em lados opostos para *treo* e do mesmo lado para *eritro*.

12. Kollins, S.H.; MacDonald, E.K.; Rush, C.R. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, 68, 611 – 627.

Em 1971 um estudo descreveu o metilfenidato como possuidor dos mesmos efeitos subjetivos, comportamentais e fisiológicos da anfetamina⁽¹³⁾. Isto levou a crença de que existia um potencial para o abuso similar àquele atribuído à cocaína e à anfetamina. Este fato, somado ao vasto abuso de estimulantes no final da década de 60, colocou o metilfenidato na lista dos fármacos sob controle nos EUA.

Parran e col.⁽¹⁴⁾ em um estudo com 22 pacientes identificados como aditos de metilfenidato descreveu o mesmo quadro de sintomas que o descrito para os usuários de cocaína e anfetamina (inanição, mudança de personalidade, tolerância, entre outros). Entretanto, duas características consistentes dos pacientes que fazem uso abusivo do metilfenidato são: a idade média alta (30 anos) e um histórico de vida de uso abusivo de outras drogas. Estipulou-se que o abuso do metilfenidato aconteça principalmente entre pais de crianças hiperativas que obtêm acesso ao metilfenidato. A história natural destes pais de uso abusivo de outras substâncias explica o desenvolvimento do abuso de metilfenidato.

Com relação ao uso do metilfenidato no tratamento do TDAH, estudos recentes demonstram claramente uma prevalência significativamente maior de uso abusivo a drogas em adolescentes que não foram tratados com estimulantes⁽¹⁻⁴⁾.

2.1.3 Mecanismo de ação

A propriedade estimulante do metilfenidato (e de outros estimulantes como anfetamina e cocaína) é o resultado de uma facilitação da transmissão dopaminérgica que envolve um aumento na concentração sináptica da dopamina. Especificamente para o metilfenidato e para a cocaína, este aumento da concentração de dopamina está relacionado a um bloqueio dos transportadores de dopamina impedindo sua re-entrada no neurônio após sua liberação⁽¹⁵⁾.

13. Martin, W.R.; Sloan, J.W.; Sapia, B.D.; Jasinski, D.R. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1971, 12, 245 – 258.

14. Parran, T.V.; Jasinski, D.R. *Arch. Intern. Med.* 1991, 151, 781 – 783.

15. a) Janowsky, A.; Schweni, M.M.; Berger, P.; Long, R.; Skolnick, P.; Paul, S.M. *Eur. J. Pharmacol.* 1985, 108, 187 – 191. b) Butcher, S.P.; Liptrot, J.; Aburthnott, G.W. *Neurosci. Lett.* 1991, 122, 245 – 248.

O *dl*-*treo*-metilfenidato foi marcado na metila com carbono-11⁽¹⁶⁾ e foi utilizado em experimentos⁽¹⁷⁾ com tomografia de emissão de pósitrons (TEP)⁽¹⁸⁾ os quais demonstraram uma clara especificidade neuroquímica para os transportadores de dopamina. Através destes estudos, se estabeleceu visualmente aonde a droga age no ser humano⁽¹⁹⁾.

Paradoxalmente, o estimulante metilfenidato é usado em crianças com TDAH. Como isso ocorre? Embora o mecanismo não tenha sido completamente esclarecido existem algumas especulações.

Substâncias estimulantes como metilfenidato e dextroanfetamina apresentam uma ação bifásica, ou seja, em pequenas doses elas diminuem a atividade locomotora em animais mas em doses maiores elas estimulam esta atividade⁽²⁰⁾. Uma teoria utilizada para explicar esse perfil estabelece que, na presença de pequenas concentrações de metilfenidato, o aumento relativo da concentração de dopamina extracelular durante o impulso nervoso (de 4 nM para 250 nM,) seja menor (de 4 nM para 24 nM). Isso resultaria em uma diminuição relativa da dopamina disponível para ativar os receptores pós-sinápticos (**Figura 1**)⁽²⁰⁾.

2.1.4 Redescoberta do metilfenidato

A partir da publicação da síntese original de 1944 pouco foi publicado sobre metodologias alternativas de síntese do metilfenidato e apenas pequenas modificações nesta metodologia original foram propostas⁽²¹⁾.

16. Ding, Y-S.; Sugano, Y.; Fowler, J.S.; Salata, C. J. *Label. Compds. Radiopharm.* **1994**, *34*, 989 – 997.

17. a) Ding, Y-S.; Fowler, J.S.; Volkow, N.D.; Gatley, S.J.; Logan, J.; Dewey, S.L.; Alexoff, D.; Fazzini, E.; Wolf, A.P. *Synapse* **1994**, *18*, 152 – 160. b) Volkow, N.D.; Ding, Y-S.; Fowler, J.S.; Wang, G.-J.; Logan, J.; Gatley, J.S.; Dewey, S.; Ashby, C.; Liebermann, J.; Hitzemann, R.; Wolf, A.P. *Arch. Gen. Psychiatry* **1995**, *52*, 456 – 463.

18. *Positron Emission Tomography (PET) é um método de geração de imagens que usa compostos marcados com isótopos emissores de pósitrons de meia-vida curta para rastrear transformações químicas no sistema in vivo. Um aspecto único nesta técnica é a sua seletividade bioquímica. Através dela compostos específicos podem ser marcados para se ligarem seletivamente a alvos moleculares, como por exemplo, receptores, transportadores ou enzimas que estão envolvidos na síntese, metabolismo ou transporte de neurotransmissores.*

19. Weng, X.; Ding, Y.S.; Volkow, N.D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 11073 – 11074.

20. Seeman, P.; Madras, B.K. *Mol. Psychiatry* **1998**, *3*, 386 – 396.

21. Deutsch, H.M.; Shi, Q.; Gruszcka-Kowalik, E.; Schweri, M. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1201 – 1209.

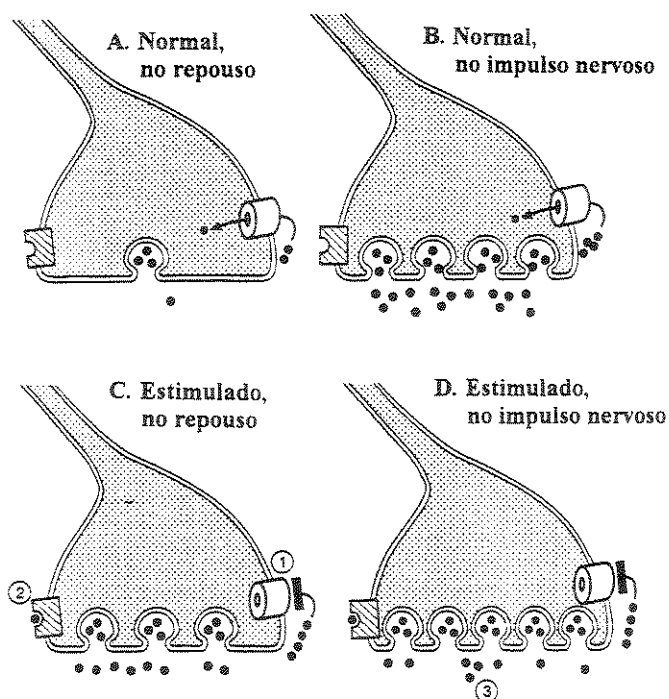


Figura 1: Mecanismo de ação de drogas estimulantes. (A) O nível normal de repouso de dopamina extracelular é da ordem de 4 nM. (B) A concentração de dopamina extracelular que aumenta durante um impulso nervoso retorna ao nível normal por difusão e por reabsorção via o transportador de dopamina. (C) Na presença de doses de metilfenidato ou dextroanfetamina, que são inibitórias da atividade motora, o transportador de dopamina está bloqueado (etapa 1) e o nível extracelular de repouso de dopamina aumenta em cerca de 6 vezes. (D) O nível elevado de dopamina atua sobre o receptor de dopamina D_2 no terminal nervoso pré-sináptico (etapa 2) o que resulta em uma liberação de dopamina associada ao próximo impulso (etapa 3) menor do que é o aumento de 6 vezes entre A e C e proporcionalmente menor do que o aumento percentual de A para B. Este aumento menor na dopamina liberada no segundo pulso age nos receptores de dopamina pós-sinápticos D_2 resultando em uma menor atividade locomotora. Altas doses de estimulante aumentam consideravelmente o nível de repouso da dopamina extracelular que resulta numa estimulação comportamental⁽²⁰⁾.

A partir de 1998 (quando já estávamos desenvolvendo este trabalho) houve uma “redescoberta” do metilfenidato e muitas novas rotas para sua obtenção foram publicadas em um curto período de tempo às quais estão descritas no item 2.1.6 deste trabalho.

Um dos principais fatores que levou a esta “redescoberta” foi o perfil farmacológico do MP o qual é muito semelhante ao da cocaína^(21,22).

22. a) Froimowitz, M.; Wu, K.-M.; George, C.; VanDerveer, D.; Shi, Q.; Deutsch, H.M. *Struct. Chem.* **1998**, *9*, 295 – 303. b) Axten, J.M.; Krim, L.; Kung, H.F.; Winkler, J.D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9628 – 9629. c) Brennan, M. *Chem. Eng. News* **1999**, *77*, 7 – 7.

Estudos sugerem que a cocaína e a dopamina ocupam sítios diferentes no transportador de dopamina (TDA). Assim, será possível desenvolver uma molécula antagonista da cocaína que sendo diferentemente reconhecida pelo TDA permita ao transportador manter a maior parte de suas funções. Tal composto poderá levar ao desenvolvimento de fármaco que auxilie no tratamento da dependência química da cocaína⁽²³⁾ (como a metadona no tratamento dos aditos de heroína⁽²⁴⁾). Outro fator que pode ter contribuído para este aumento do interesse pelo MP, é o aumento da média de consumo nos EUA que passou de 60g/10.000 habitantes em 1990 para 168g/10.000 em 1995⁽²⁵⁾.

2.1.5 Estereoisômeros de Metilfenidato

Embora o metilfenidato comercial seja uma mistura racêmica, o isômero (2*R*, 2'*R*)-3 tem sido descrito como sendo 5 a 38 vezes mais ativo do que seu enantiômero (2*S*, 2'*S*)-4⁽²⁶⁾ (Figura 2).

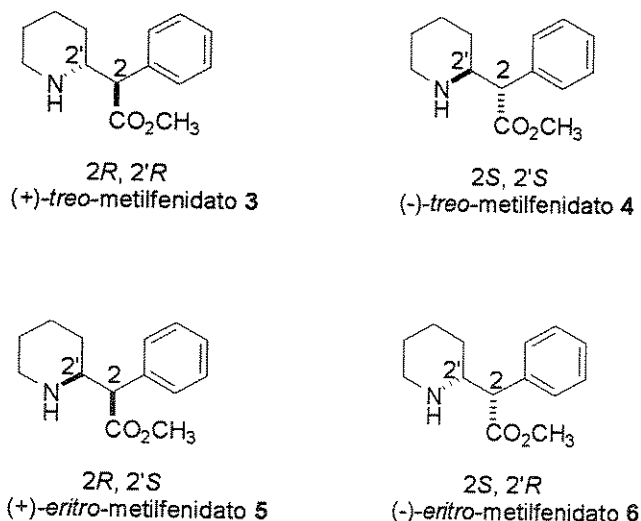


Figura 2: Estereoisômeros de metilfenidato

23. Singh, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 925 – 1024.

24. Frazer, A.; Molinoff, P.; Winokur, A. *Biological Bases of Brain Function and Disease*; Raven Press: Nova York, **1994**, p. 368.

25. Morrow, R.C.; Morrow, A.L.; Haislip, G. *Am. J. Public Health* **1998**, *88*, 1121 – 1121.

26. Prashad, M.; Liu, Y.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3479 – 3482.

Um estudo utilizando [^{11}C]-*d-treo*-metilfenidato e [^{11}C]-*l-treo*-metilfenidato em ratos e em macacos demonstrou que a absorção de [^{11}C]-*d-treo*-metilfenidato é muito mais restrita a determinadas regiões do cérebro e aumenta a concentração extracelular de dopamina em até 650%, enquanto [^{11}C]-*l-treo*-metilfenidato é absorvido de uma maneira não específica e não afetou os níveis de dopamina⁽²⁷⁾.

Uma melhora na diminuição dos sintomas foi observada em pacientes que receberam (2*R*, 2'*R*)-**3** quando comparados àqueles que receberam (2*S*, 2'*S*)-**4** além de que os primeiros apresentaram menos efeitos colaterais⁽²⁸⁾.

A análise conformacional de (+)-*treo*-MP indicou que o confômero *anti* deste isômero (+)-*treo* é estabilizado pela ligação de hidrogênio entre a amina protonada ($\text{pK}_a = 8,5$) e a carbonila do éster e tem menos interações *gauche-gauche* (Figura 3)⁽²³⁾.

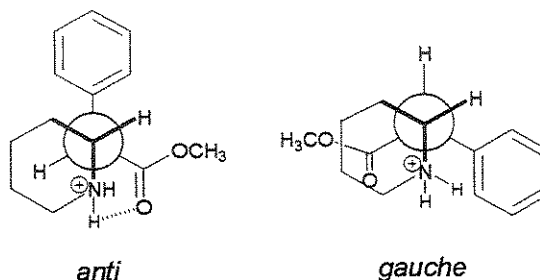


Figura 3: Confômeros *anti* e *gauche* de *d-treo*-metilfenidato.

2.1.6 Rotas Sintéticas para obtenção de metilfenidato

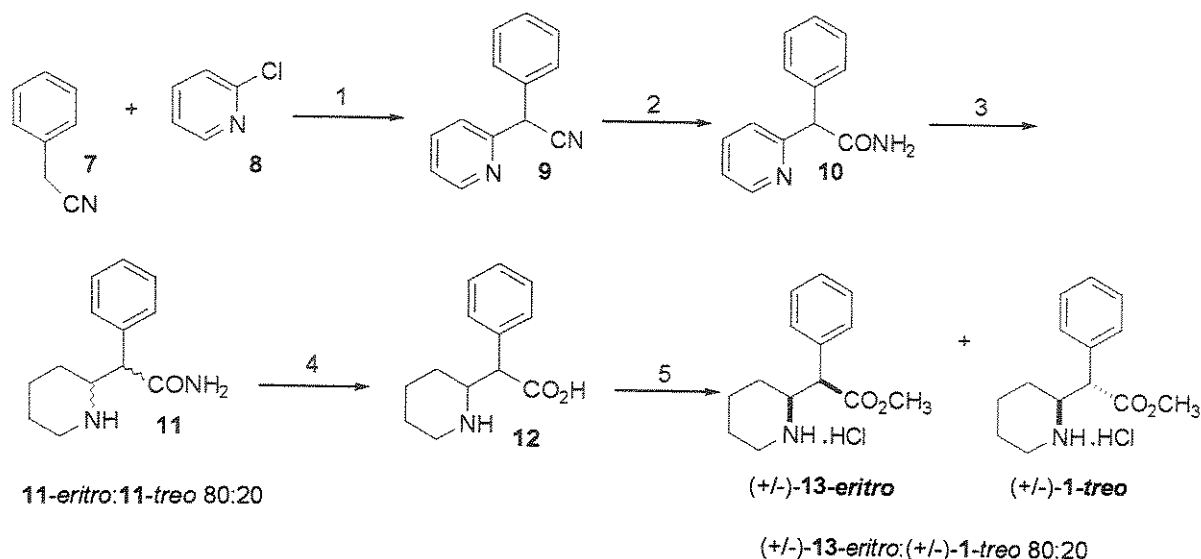
2.1.6.1 Rotas racêmicas

A primeira metodologia descrita para a síntese do MP, baseou-se na condensação da fenilacetoneitrila com a 2-cloropiridina^(6a) (**Esquema 2**). Nesta rota, a etapa de hidrogenação do anel piridínico com óxido de platina em ácido acético (etapa 3) forneceu uma mistura 80:20 dos isômeros *eritro:treo* das amidas **11**.

27. Ding, Y.-S.; Fowler, J.S.; Volkow, N.D.; Dewey, S.L.; Wang, G.-J.; Logan, J.; Gatley, S.J.; Pappas, N. *Psychopharmacology* **1997**, *131*, 71 – 78.

28. Prashad, M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 379 – 392.

Estas amidas, que não eram separadas, levavam, após hidrólise ácida e esterificação, à obtenção de uma mistura de ésteres hidrocloreto **13-eritro:1-treo** na proporção 80:20. Investigações posteriores demonstraram que a atividade estimulante do sistema nervoso central estava associada com o racemato **1-treo** ^(9d).

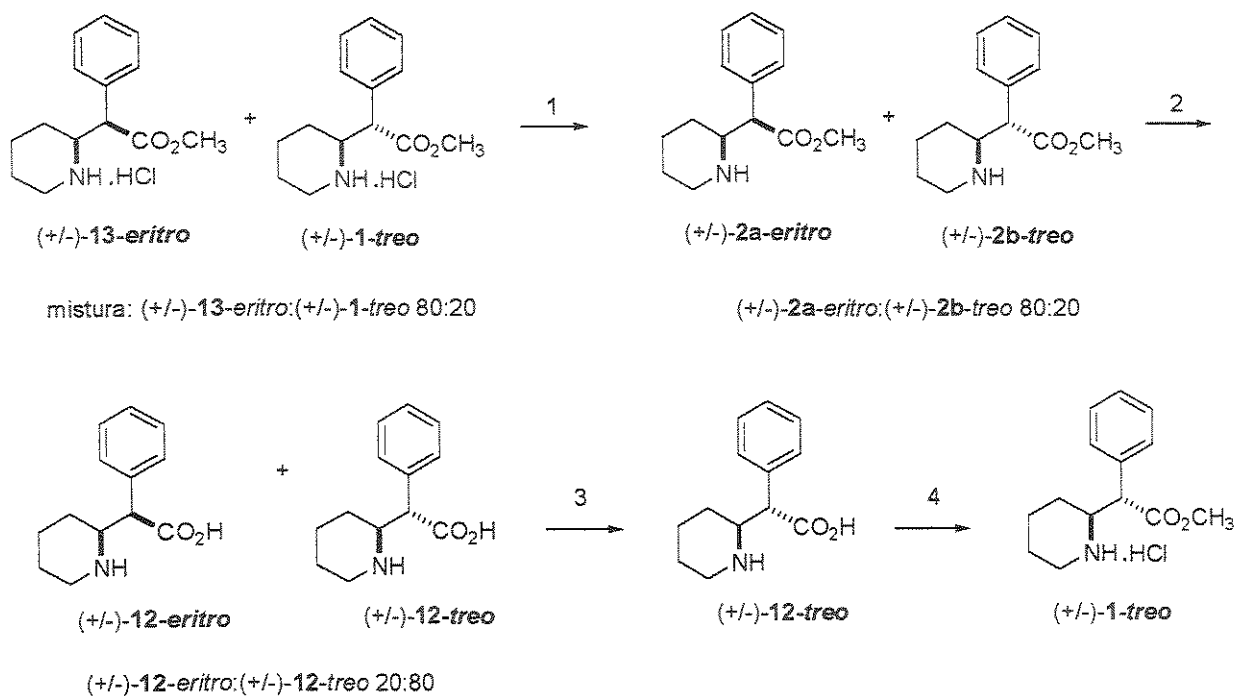


Esquema 2: 1) NaNH₂, tolueno, refluxo, 1 hora, 70%; 2) H₂SO₄, t.a., 12 horas, 90%; 3) PtO₂, H₂, ácido acético, 26 horas, 91%; 4) HCl conc., refluxo. 9 horas; 5) metanol, H₂SO₄.

Frente a esta descoberta, a literatura posterior se concentrou na separação e na conversão dos isômeros. Desta forma, uma mistura de proporção 80:20 dos ésteres hidrocloreto **13-eritro:1-treo** quando submetida à neutralização e epimerização em meio básico forneceu uma mistura de ácidos **12-eritro:12-treo** na proporção 20:80. A precipitação do ácido **12-treo** e posterior esterificação levou à obtenção do éster biologicamente mais ativo **1-treo** como isômero majoritário ⁽⁹⁾ (**Esquema 3**).

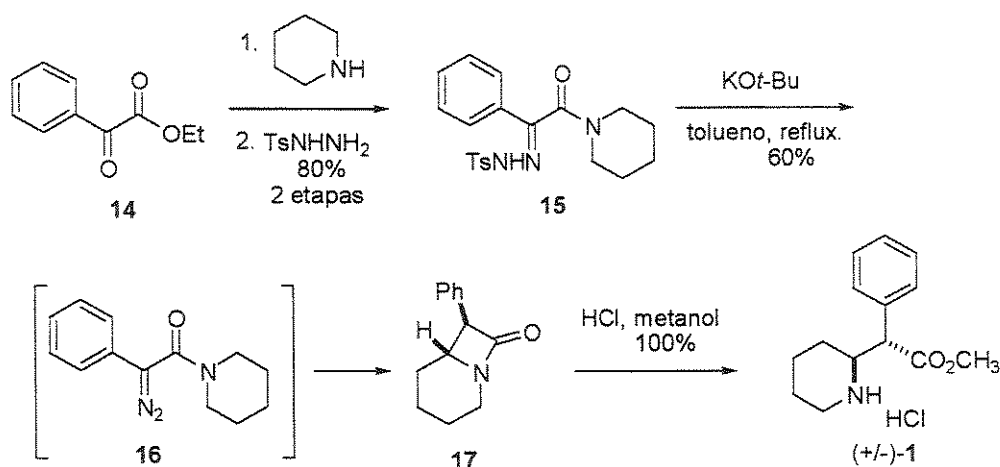
Uma rota racêmica original para obtenção de (±)-*treo*-metilfenidato foi proposta por Winkler e col. ^(22b,29). A reação entre o fenilglioxalato de etila **14** e piperidina fornece a α-cetoamida correspondente, a qual sob condensação com tosildrazina fornece a tosildrazona **15** (**Esquema 4**).

29. Brennan, M. *Chem. Eng. News* 1999, 77, 7 – 7.



Esquema 3: 1) i) dissolução H_2O , ii) neutralização/KOH aquoso, iii) separação da fase orgânica; 2) i) epimerização e hidrólise em KOH 50% aquoso, ii) separação da fase orgânica, iii) neutralização $\text{H}^+/\text{H}_2\text{O}$; 3) precipitação do ácido 12-*treo*; 4) HCl, MeOH.

O tratamento de **15** com *tert*-butóxido de potássio fornece a α -diazóamida intermediária **16** que sob refluxo de tolueno se decompõe para fornecer **17** em 60% de rendimento. As condições de equilíbrio desta reação permitem a formação estereosseletiva de **17** na qual o anel aromático está orientado na face convexa do sistema de anéis bicíclicos.

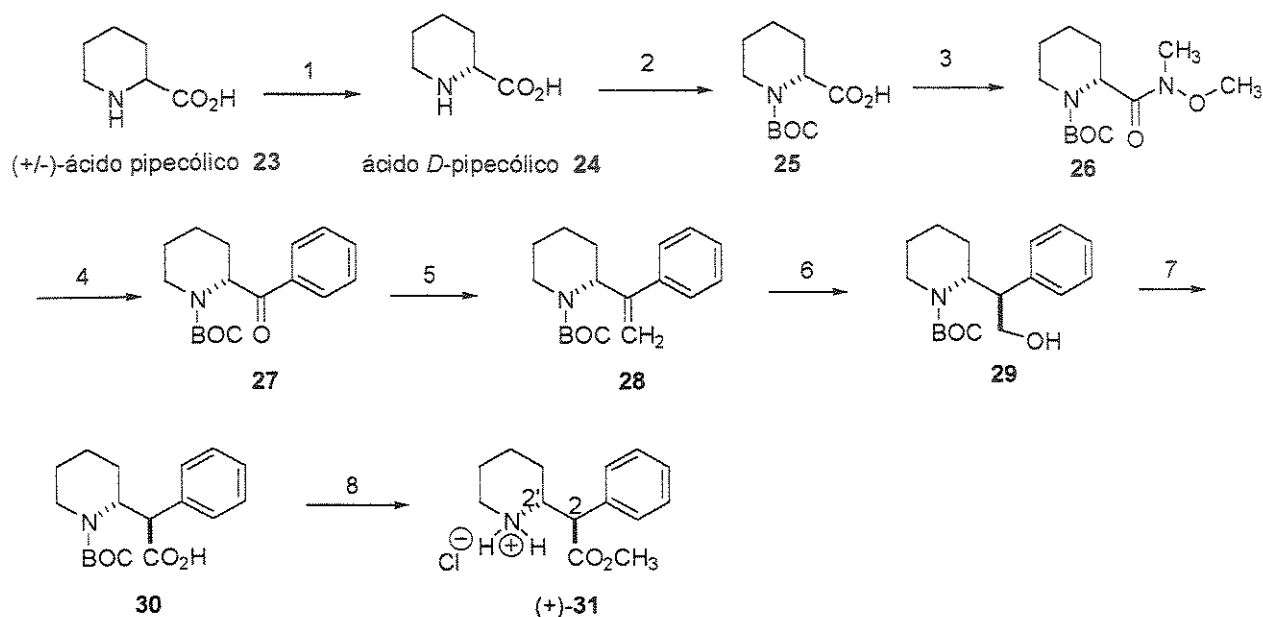


Esquema 4: Síntese racêmica de metilfenidato desenvolvida por Winkler e col^(22b,29).

2.1.6.2 Rotas quirais

A diferença de atividade entre os enantiômeros de *treo*-metilfenidato e a busca de se separar a atividade farmacológica dos efeitos colaterais levou recentemente à publicação de muitas sínteses enantiosseletivas para obtenção de (+)-*treo*-metilfenidato **2**.

Uma rota partindo de um material opticamente puro foi descrita por Perel e col.⁽³¹⁾ para a síntese do hidrocloreto de (2*R*, 2'*R*)-(+)-*treo*-metilfenidato **31**. Eles utilizaram como material de partida o ácido D-pipecólico **24** enantiomericamente puro (**Esquema 6**).



Esquema 6: 1) i) ácido L-tartárico ii) recristalização iii) cromatografia de troca iônica, 37%; 2) (BOC)₂O, (C₂H₅)₃N, 97%; 3) BOP, (C₂H₅)₃N, CH₃NHOCH₃.HCl, 93%; 4) PhLi, 47%; 5) CH₃PPh₃Br, *t*-BuOK, 93%; 6) BH₃.THF, NaOH, H₂O₂, 64%; 7) PDC, DMF, 100%; 8) i) CH₂N₂ ii) HCl 67%.

O ácido D-pipecólico enantiomericamente puro foi obtido em 37% de rendimento pela recristalização dos respectivos sais tartaratos diastereoisoméricos e separação do ácido tartárico por cromatografia de troca iônica. O ácido D-pipecólico foi protegido no nitrogênio para fornecer o ácido *N*-BOC-D-pipecólico **25** em 97% de rendimento.

31. Thai, D.L.; Sapko, M.T.; Reiter, C.T.; Bierer, D.E.; Perel, J.M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 591 – 601.

A conversão de **25** para a *N*-metóxi-*N*-metil amida **26** seguida da reação desta com fenillítio forneceu a amino cetona **27** a qual sofre uma olefinação de Wittig fornecendo o alceno **28** em alto rendimento.

A introdução do segundo centro estereogênico via hidroboração/oxidação do alceno **28** para fornecer o álcool *treo* **29**, apresentou certa dificuldade. O melhor resultado foi obtido com uso de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ que forneceu uma mistura 72:28 dos isômeros *treo:eritro* respectivamente a partir da qual **29** foi isolado em bom rendimento (64%). Oxidação de **29**, esterificação do ácido resultante **30** com diazometano e tratamento com HCl metanólico forneceu (+)-(2*R*, 2'*R*)-(**31**) em 6,3% de rendimento global em 8 etapas e um e.e. de >99%.

Prashad e col.⁽³²⁾, Winkler e col.⁽³³⁾ e Davies e col.⁽³⁴⁾ desenvolveram sínteses que foram denominadas “enantiosseletivas” porque não usaram compostos opticamente puros como materiais de partida. Outra rota “enantiosseletiva” foi desenvolvida por Matsumura e col. em 1999⁽³⁵⁾ para a obtenção de base livre (+)-(2*R*, 2'*R*)-*treo*-metilfenidato **3** (Esquema 7). A rota se inicia com a α -metoxilação eletroquímica de **32** em metanol para fornecer a α -metoxipiperidina **33** em 85% de rendimento. A reação de acoplamento entre **33** e **34** foi realizada com sucesso utilizando-se uma combinação de TiCl_4 e diisopropilamina fornecendo **35** com alta diastereo e enantioseletividade. A configuração relativa e absoluta de **35** foi determinada nos estágios **36** e **3** utilizando-se análise de HPLC com fase estacionária quiral. A razão (+/-)-*eritro*-**36**: (+/-)-*treo*-**36** foi de 5,3:94,7 e o e.e. de (+/-)-*treo*-**36** foi de 99,6%. O tratamento do carbamato **35** com LiOH na presença de H_2O_2 , seguido do tratamento do ácido resultante com CH_2N_2 forneceu o éster metílico **36** em 54% de rendimento (calculado a partir de **34**)⁽³⁶⁾.

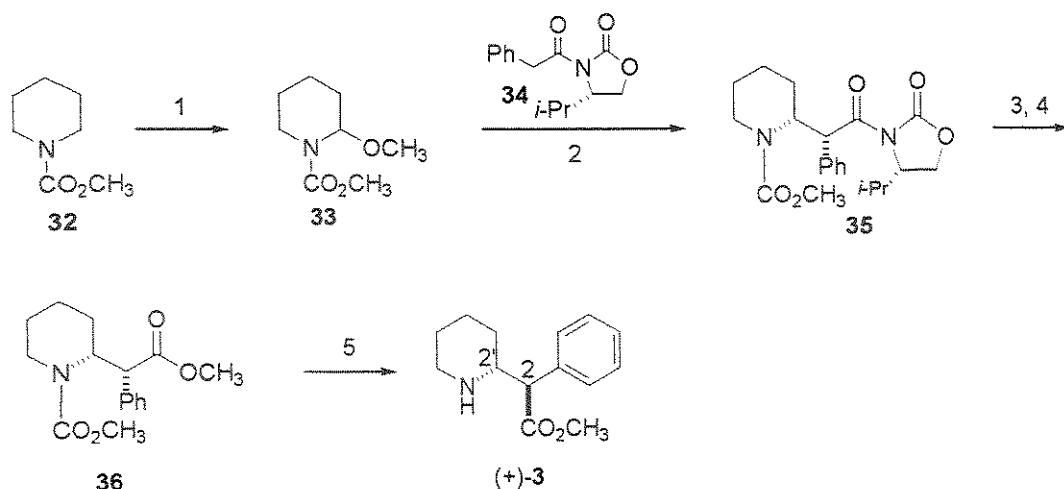
32. Prashad, M.; Kim, H.-Y.; Lu, Y.; Liu, Y.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T.J.; Giannousis, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1750 – 1753.

33. Axten, J.M.; Ivy, R.; Krim, L.; Winkler, J.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6511 - 6512.

34. Davies, H.M.L.; Hansen, T.; Hopper, D.W.; Panaro, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 66509 – 6510.

35. a) Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 175 – 178. b) Matsumura, Y.; Kanda, Y.; Shirai, K.; Onomura, O.; Maki, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7411 – 7422.

36. Uma metodologia muito semelhante foi descrita por Pilli e col. em *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634 – 651.



Esquema 7: 1) 2,3 F/mol de eletricidade em CH_3OH contendo Et_4NBF_4 , 85%; 2) TiCl_4 , DIPEA, CH_2Cl_2 , -78°C até t.a.; 3) LiOOH , THF-água, t.a.; 4) CH_2N_2 , éter, t.a. (54% a partir de 35); 5) $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$, CH_2Cl_2 , t.a. (75%).

A desproteção do grupo *N*-metoxycarbonil com $(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$ forneceu a base livre (+)-3 em 75% de rendimento (rendimento global de 34% para 5 etapas). Os autores sugerem um estado de transição coordenado do tipo I para explicar a formação predominante do isômero ($2R, 2'R$). Neste, a face *Si* do íon acilimínio gerado a partir de 33 se coordena com a forma *Z* termodinamicamente mais estável do enolato de titânio (**Figura 4**)⁽³⁵⁾.

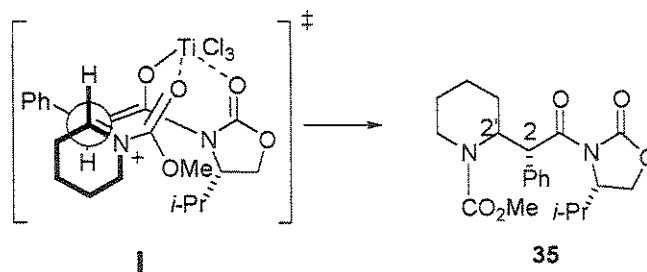


Figura 4: Estado de transição proposto pelos autores⁽³⁵⁾ para a formação preferencial de 35 ($2R, 2'R$)

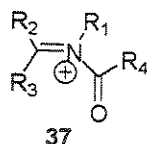
Uma outra abordagem para a preparação de (+)-($2R, 2'R$)-*treo*-metilfenidato 3 envolve a preparação enantiosseletiva de (-)-($2S, 2'R$)-*eritro*-metilfenidato 6 e subsequente epimerização⁽³⁷⁾.

37. Prashad, M.; Liu, Y.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T.J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, 10, 3479 – 3482.

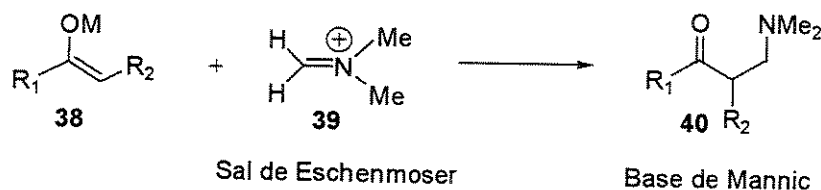
Outros métodos de obtenção do hidrocloreto (+)-**31** e de sua base livre (+)-**3** baseados em enriquecimento de misturas por cristalização ou métodos de resolução clássicos ou enzimáticos foram recentemente revistos por Prashad⁽²⁸⁾.

2.1.7 Reações de acoplamento de íons *N*-acilimínio

A síntese de ($\pm$)-*treo*-metilfenidato é uma aplicação das reações de adição de nucleófilos a íons *N*-acilimínio **37** (também conhecidas como reações de α -amidoalquilação).



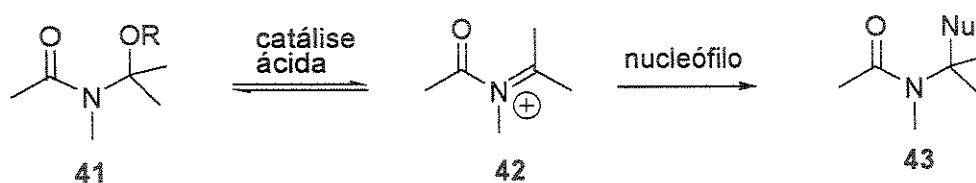
Esta metodologia se desenvolveu a partir da reação de Mannich de dois componentes envolvendo nucleófilos de carbono do tipo **38** e íons imínio do tipo **39**, também denominados Sais de Eschenmoser, para formar as Bases de Mannich **40** (**Esquema 8**).



Esquema 8: Reação de Mannich de dois componentes

A introdução de um grupo carbonila retirador de elétrons no nitrogênio, aumenta o caráter eletrofílico do carbono imínico deslocando o equilíbrio das reações para o sentido da formação dos produtos tornando esta reação mais útil do ponto de vista da química orgânica sintética. A heterólise de um acetal do tipo **41** é um dos métodos mais comuns para a geração do íon acilimínio que devido a sua limitada estabilidade e alta reatividade são gerados *in situ* no meio reacional. (**Esquema 9**). Entretanto, existem vários outros métodos de geração destes íons que podem ser químicos ou eletroquímicos⁽³⁸⁾.

38. Speckamp, W.N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron*, 1985, 41, 4367 – 4416.



Está fora dos objetivos deste trabalho fazer uma revisão desta metodologia sintética, que já se encontra bastante estabelecida, e de suas aplicações. Existem várias revisões na literatura que discutem métodos de geração⁽³⁸⁾ e aspectos estereoquímicos⁽³⁹⁾ bem como aspectos mais recentes desta química⁽⁴⁰⁾.

39. Hiemstra, H.; Speckamp, W.N. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, p. 1047 – 1082.

40. Speckamp, W.N.; Moolenaar, M.J. *Tetrahedron* 2000, 56, 3818 – 3856.

2.2 OBJETIVOS

Síntese do Metilfenidato e de derivados aromáticos, através de uma nova rota sintética envolvendo como etapa chave um acoplamento entre um íon N-acilimínio (gerado *in situ* a partir do 2-etóxi-piperidinocarboxilato de benzila) e um silil ceteno acetal.

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Análise Retrossintética

Os compostos ($\pm$)-*treo*-metilfenidato **1** e ($\pm$)-*eritro*-metilfenidato **13** e os respectivos derivados aromáticos metóxi substituídos ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-**45** podem ser preparados a partir dos intermediários **46** e **47**. Estes intermediários podem ser obtidos através da condensação entre o íon acilimínio gerado a partir do α -etóxicarbamato **48** e os silil ceteno acetais **49** e **50**. O α -etóxicarbamato **48** por sua vez pode ser obtido a partir da δ -valero lactama **51**. Os silil ceteno acetais **49** e **50** podem ser preparados a partir dos respectivos ácidos carboxílicos **52** e **53** (Esquema 10):

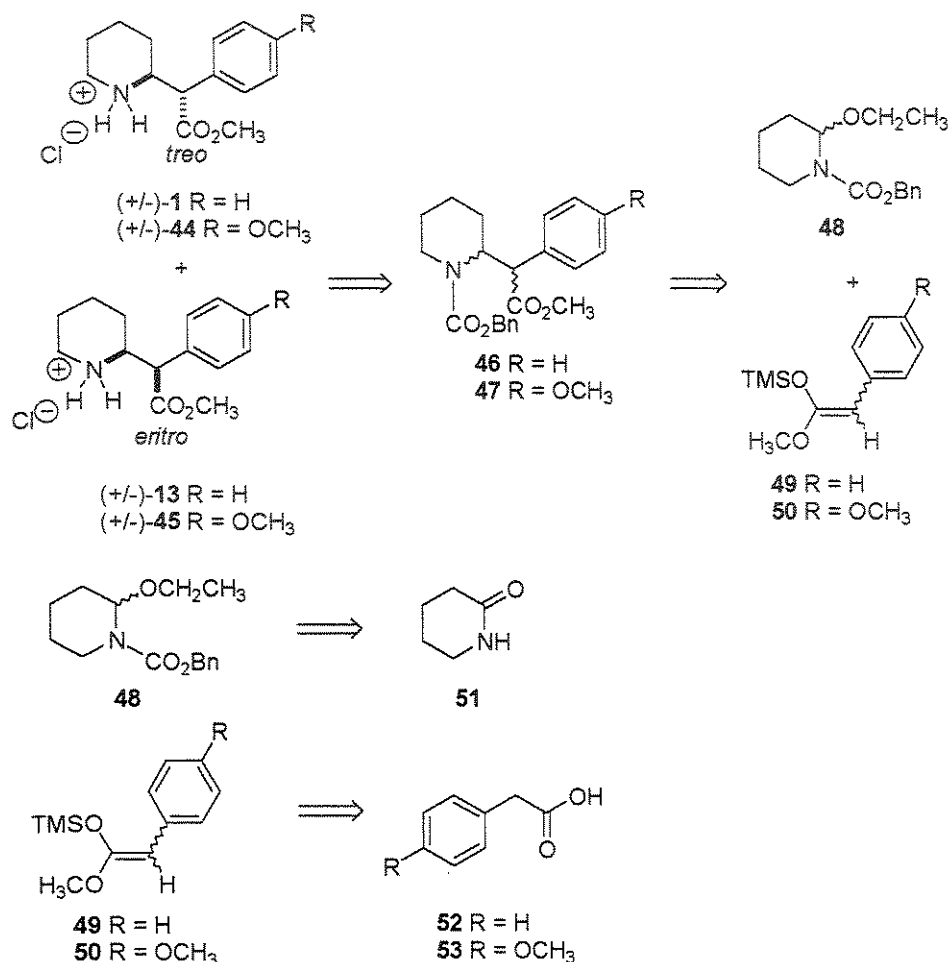
2.3.2 Síntese de ($\pm$)-*treo*-metilfenidato e derivado aromático *p*-metóxi substituído

2.3.2.1 Preparação do 2-etóxi-piperidinecarboxilato de benzila **48**

A rota utilizada para preparar o metilfenidato se inicia com a proteção no nitrogênio da 2-piperidona **51** (Esquema 11).

Dentre os grupos de proteção mais comuns, escolhemos o benzilóxicarbonil (Cbz) por uma questão de disponibilidade de reagentes no laboratório na época. Dessa forma, o tratamento da 2-piperidona **51** com 1,0 equivalente de LDA a -78°C seguido da interceptação do amideto de lítio resultante com cloroformiato de benzila forneceu o 2-oxo-

1-piperidinocarboxilato de benzila **54** em 78% de rendimento após purificação em coluna de sílica gel⁽⁴¹⁾.



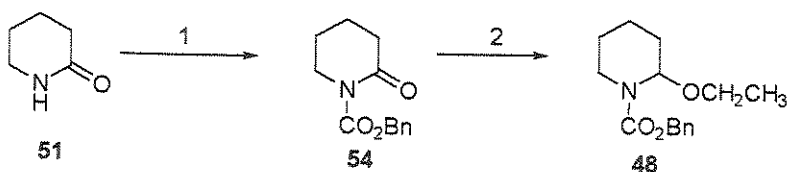
Esquema 10: Análise Retrossintética para Metilfenidato e derivado aromático *p*-metóxi substituído.

Uma metodologia descrita na literatura para a preparação de **54** envolve o tratamento de **51** com Et₃N, DMAP e cloroformiato de benzila em CH₂Cl₂ a -15°C⁽⁴²⁾.

A redução seletiva da carbonila da lactama em **54** foi feita com a utilização de excesso de NaBH₄ em EtOH a -23 °C por 3 horas.

41. a) Fisher, M.J.; Overman, L.E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447 – 1459. b) Giovannini, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228 – 234.

42. Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K.L.; Sachleben, R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712 – 3713.



Esquema 11: 1) LDA (1 eq.), THF, -78°C , cloroformato de benzila (2 eq.), 78%; 2) i) NaBH_4 (3eq.), EtOH, -23°C , ii) HCl/EtOH 2M até pH=3, 77%.

Adição de solução de HCl 2M em etanol até pH 3,0, forneceu o 2-etóxi-piperidinecarboxilato de benzila **48** em 77% de rendimento após purificação em coluna de sílica-gel^(41a,43) (**Esquema 11**).

A eficiência deste método é muito alta, visto que não se observa formação de produtos de clivagem da lactama ou produtos de eliminação do grupo α -etóxi, nem de eliminação do grupo protetor do nitrogênio, que é bastante estável nas condições utilizadas. A literatura descreve o uso do trietilboroidreto de lítio (LiEt_3BH)⁽⁴⁴⁾ para esta redução. Por outro lado, a literatura descreve que DIBAL-H conduz à formação de **48** em baixos rendimentos⁽⁴⁵⁾

Um outro método descrito na literatura muito comum para a preparação deste composto envolve uma α -metoxilação eletroquímica da piperidona protegida no nitrogênio⁽⁴⁶⁾.

2.3.2.2 Preparação dos silil cetenos acetais **49** e **50**

A preparação destes intermediários se inicia com a esterificação dos ácidos carboxílicos: ácido 2-fenilacético **52** e ácido *p*-metóxfenilacético **53**. Estes foram esterificados utilizando-se uma metodologia bastante simples e branda em que o HCl é gerado no meio reacional na presença de um álcool.

43. Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.P.A.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437 – 1441.

44. Savoia, D.; Concialini, V.; Roffia, S.; Tarsi, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1822 – 1827.

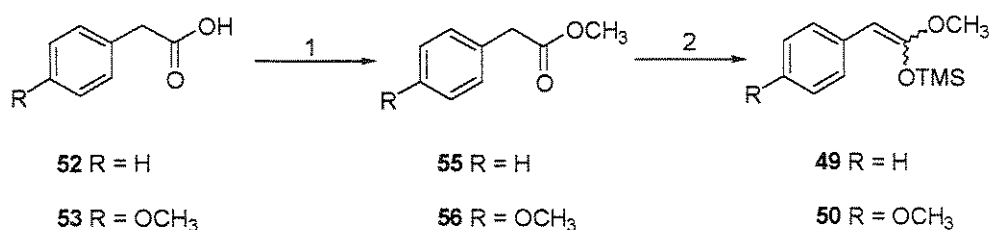
45. Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, *10*, 617 – 630.

46. a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Fujita, T. *Chem. Lett.* **1991**, *1*, 81 – 84. b) Matsumura, Y.; Terauchi, J.; Yamamoto, T.; Yamamoto, T.; Konno, T.; Shono, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8503 – 8512.

A agitação magnética por 12 horas à temperatura ambiente de uma solução formada pelos ácidos carboxílicos, cloreto de acetila (5%) e metanol forneceu os respectivos ésteres fenilacetato de metila **55** e (4-metóxfenil)acetato de metila **56** em 88% de rendimento para ambos após destilação à pressão reduzida⁽⁴⁷⁾ (**Esquema 12**).

Em seguida os ésteres **55** e **56** foram submetidos às condições de enolização utilizando-se LDA/THF à -78°C ⁽⁴⁸⁾. O enolato de lítio foi interceptado com cloreto de trimetilsilila resultando na formação dos respectivos silil ceteno acetais **49** e **50**. O silil ceteno acetal **49** foi obtido em 51% de rendimento, após destilação à pressão reduzida, como um mistura de seus isômeros **49-(E):49-(Z)** na proporção 55:45 respectivamente determinada a partir dos deslocamentos químicos do hidrogênio olefínico (4,85 ppm – *E* e 4,54 ppm – *Z*)⁽⁴⁹⁾. O sililceteno acetal **50** foi obtido em 49% de rendimento e os silil ceteno acetais **50-(E):50-(Z)** obtidos na proporção 57:43 respectivamente.

A literatura que descreve a obtenção deste silil ceteno acetal **49** indica que a enolização quando realizada nas condições padrão (LDA:éster 1:1, THF, -78°C) leva a uma formação majoritária de **49-(E)** em proporções que variam entre 81:19 a 65:35 para *E* e *Z* respectivamente^(48,50).



Esquema 12: 1) MeOH/ HCl 5%, 88% ambos; 2) i) LDA (1,1 eq.) , THF, -78°C , ii) TMSCl (2 eq.), 51% para **49** e 49% para **50**.

47. Mori K., Takigawa T., Matsuo T. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 933 - 940.

48. Slougui, N.; Rousseau, G.; Conia, J-M. *Synthesis* **1982**, *1*, 58 – 60.

49. Corset, J.; Froment, F.; Lautié, M.-F.; Ratovelomanana, N.; Seyden-Penne, J.; Strzalko, T.; Roux-Schmitt, M.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1684 – 1694.

50. a) Pinheiro, S.; Lima, M.B.; Gonçalves, C.B.S.S.; Pedraza, S.F.; Farias, F.M.C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4033 – 4034. b) Adam, W.; Fell, R.T.; Stegmann, V.R.; Saha-Möller, C.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 708 – 714. c) Tanaka, F.; Fuji, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7885 – 7888.

Corset e col. também obtiveram os silil ceteno acetais **49-(E)** e **50-(Z)** nesta mesma proporção (55:45 respectivamente) quando a adição do éster foi feita a uma mistura prévia de base (LDA) e clorotrimetilsilano à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ⁽⁴⁹⁾.

A literatura descreveu a enolização na presença de HMPA⁽⁵¹⁾ como uma metodologia que leva a formação majoritária do silil ceteno acetal **49-(Z)** (*E*:*Z* 9:91)⁽⁵⁰⁾.

A formação dos enolatos *E* e *Z* destes ésteres em THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ é explicada pelos estados de transição descritos na **Figura 6**. Em condições de controle cinético o estado de transição **I** deve ser o de menor energia devido a interação 1,3-diaxial entre R e ligante da base em **II** e por esta razão deve dirigir o curso estereoquímico da enolização do éster. Na presença de solventes polares apróticos como HMPA, a alta solvatação dos íons lítio deve conduzir a enolização via um estado de transição quase acíclico e a formação do enolato deve ser influenciada pela conformação do éster de menor energia⁽⁵²⁾.

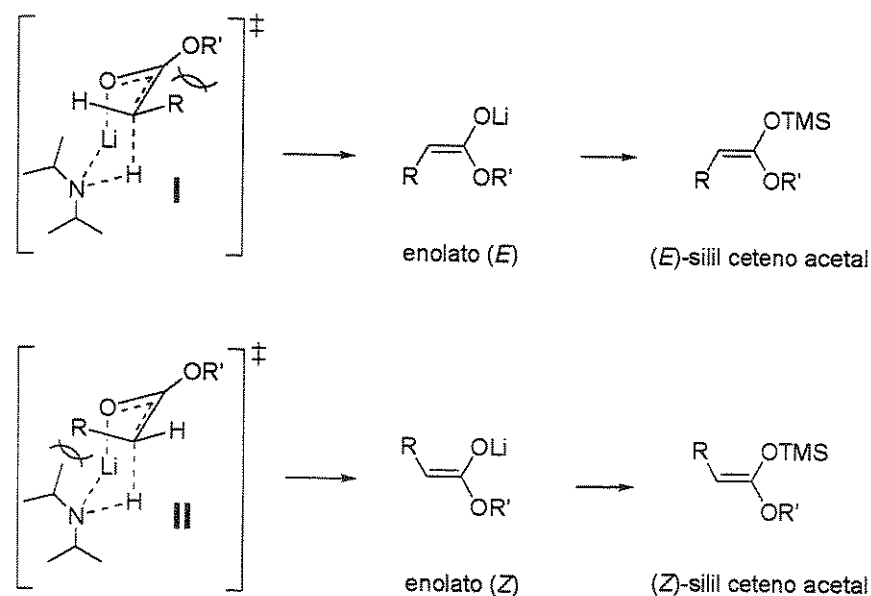


Figura 6: Estados de transição propostos por Ireland⁽¹²⁾ que levam aos enolatos *E* e *Z* e correspondentes silil ceteno acetais.

51. HMPA: hexametilfosforamida $((\text{CH}_3)_2\text{N})_3\text{PO}$

52. a) Ireland, R.E.; Wipf, P.; Armstrong, J.D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650 – 657. b) Evans, D.A.; Nelson, J.V.; Taber, T.R. In *Topics in Stereochemistry*; Allinger, N.L.; Eliel, E.L.; Willen, J.H. Eds.; Interscience: Nova York, 1982, Vol. 13, p. 1 – 115.

A baixa seletividade obtida no presente trabalho foi atribuída à uma equilibração do sililceteno acetal “cinético” *E* para o “termodinâmico” *Z* durante o tratamento da reação⁽⁵³⁾. Este tipo de isomerização durante o tratamento da reação foi anteriormente observada por Tanaka e Fuji^(50c) com o anel aromático facilitando esta isomerização⁽⁴⁹⁾.

2.3.2.3 Adição dos silil ceteno acetais 49 e 50 ao α -etóxi carbamato 48

A condensação entre o α -etóxi carbamato 48 e os silil ceteno acetais 49 e 50 em CH_2Cl_2 à -78°C foi promovida pela presença de trifluorometanossulfonato de trietilsilila (TESOTf) em quantidades catalíticas (5 mol%)⁽⁵⁴⁾ e forneceu os carbamatos 46 e 47 que foram obtidos em 90 e 89% de rendimento, respectivamente, após purificação em coluna de sílica-gel (Esquema 13).

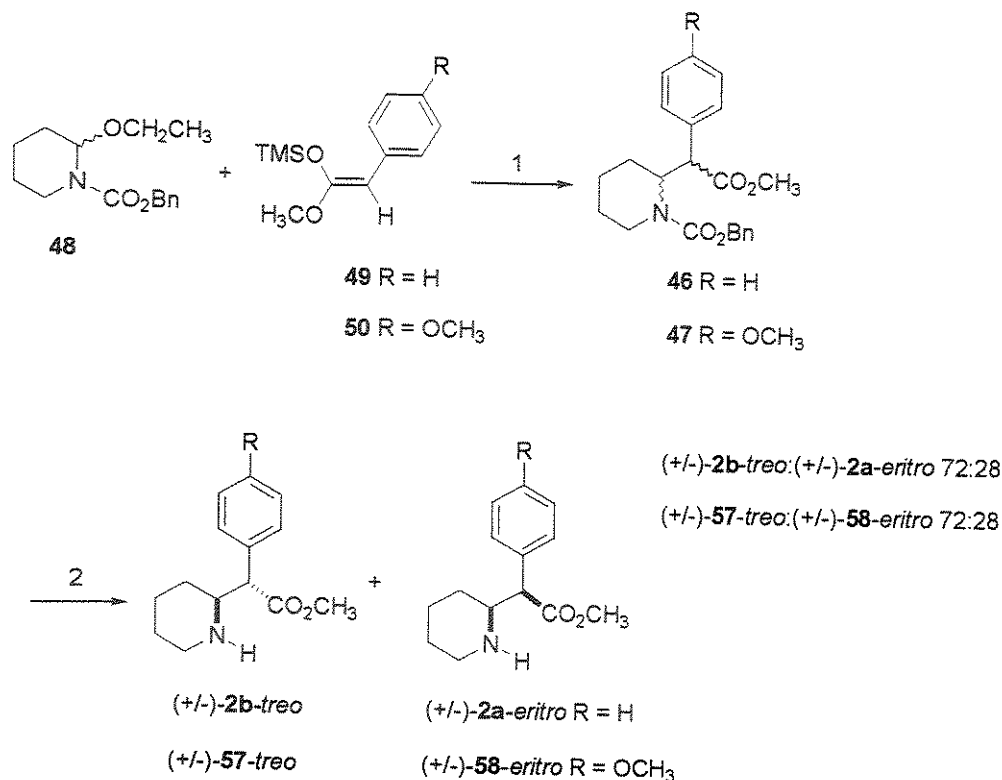
Embora a atribuição dos sinais nos espectros de RMN- ^1H de 46 e 47 estivesse dificultada pela presença de sinais largos de difícil interpretação, os sinais do anel piperidínico entre 1 e 2 ppm, os sinais entre 3,4 e 3,8 ppm característicos do grupo OCH_3 , bem como os sinais na região de prótons aromáticos, nos forneceram indícios de que se tratavam dos produtos de acoplamento.

Os carbamatos 46 e 47 sofreram hidrogenólise para retirada do grupo protetor do nitrogênio utilizando-se uma suspensão de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ em metanol e hidrogênio sob pressão atmosférica⁽⁵⁵⁾. A retirada do grupo protetor levou a uma simplificação dos sinais no espectro de RMN- ^1H que indicou que cada produto de desproteção era constituído de uma mistura de dois diastereoisômeros. Assim, a retirada do grupo carbobenzilóxi de 46 levou a formação dos correspondentes ésteres ($\pm$)-2a-eritro e ($\pm$)-2b-treo. Da mesma forma, a desproteção de 47 levou a obtenção de ($\pm$)-57-treo e ($\pm$)-58-eritro. O rendimento para a desproteção de 46 foi de 82%. Para a desproteção de 47 o rendimento foi de 77% (Esquema 13).

53. Para purificação do silil ceteno acetal a literatura⁽⁴⁸⁾ indica uma destilação à pressão reduzida onde o produto puro seria obtido com p.e. 62°C à 0,04 mmHg. Neste trabalho a destilação foi feita a 110°C /1mmHg.

54. Para metodologia que usa TMSOTf catalítico em reações entre sililenoléteres e íons *N*-aciliminio, ver: Pilli, R.A.; Dias, L.C. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2213 – 2229.

55. Takahata, H.; Banba, Y.E.; Momose, T. *Tetrahedron:Asymmetry* **1991**, *2*, 445 - 448



Esquema 13: 1) TESOTf (cat.), CH_2Cl_2 , -78°C , **46** 90% e **47** 89%; 2) H_2 , Pd(OH)_2 , MeOH, **2a/b** 82% e **57/58** 77%.

A razão diastereoisomérica para $(\pm)$ -**2a-eritro** e $(\pm)$ -**2b-treo** foi feita pela análise dos sinais em 2,68 e 2,47 ppm no espectro de RMN- ^1H (500 MHz) (**Figura 7**). A comparação com dados da literatura⁽³⁴⁾ permitiu atribuir o sinal em 2,68 a $(\pm)$ -**2b-treo** e o sinal em 2,47 ao isômero $(\pm)$ -**2a-eritro**. A proporção entre $(\pm)$ -**2a-eritro**:($\pm$)-**2b-treo** medida foi 28:72 respectivamente. A proporção de 70:30 entre os sinais metoxílicos em 51,8 ppm e 51,7 ppm no espectro de RMN- ^{13}C foi concordante com a obtida no espectro de hidrogênio. Com relação à $(\pm)$ -**57-treo** e $(\pm)$ -**58-eritro** (R = OMe), os sinais em 2,69 ppm e 2,93 ppm no espectro de RMN- ^1H da **Figura 8** indicaram que esta era composta de uma mistura de dois isômeros na proporção 56:44. O sinal em 2,69 ppm relativo ao isômero majoritário foi atribuído à $(\pm)$ -**57-treo** e sinal do isômero minoritário em 2,93 ppm foi atribuído à $(\pm)$ -**58-eritro**. Essas atribuições foram feitas por posterior conversão das aminas isoladas aos sais hidrocloreto e comparação com dados da literatura. Esta proporção foi confirmada pela análise dos sinais metoxílicos do grupo carbometóxi em 51,8 ppm e 52,8 ppm (56:44) no espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz).

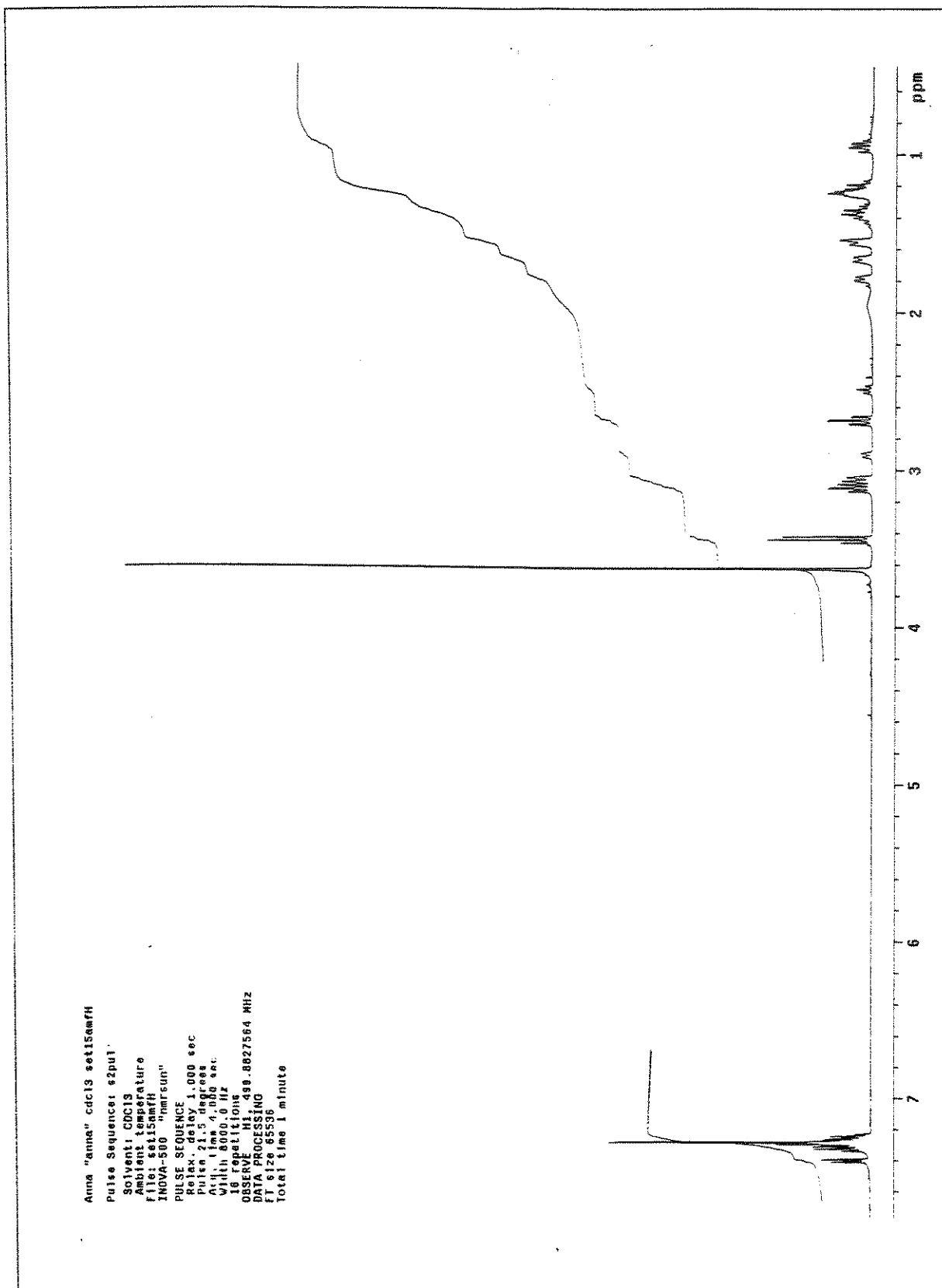


Figura 7: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do produto de desproteção de 46 (mistura de $(\pm)$ -2a-eritro e $(\pm)$ -2b-treo)

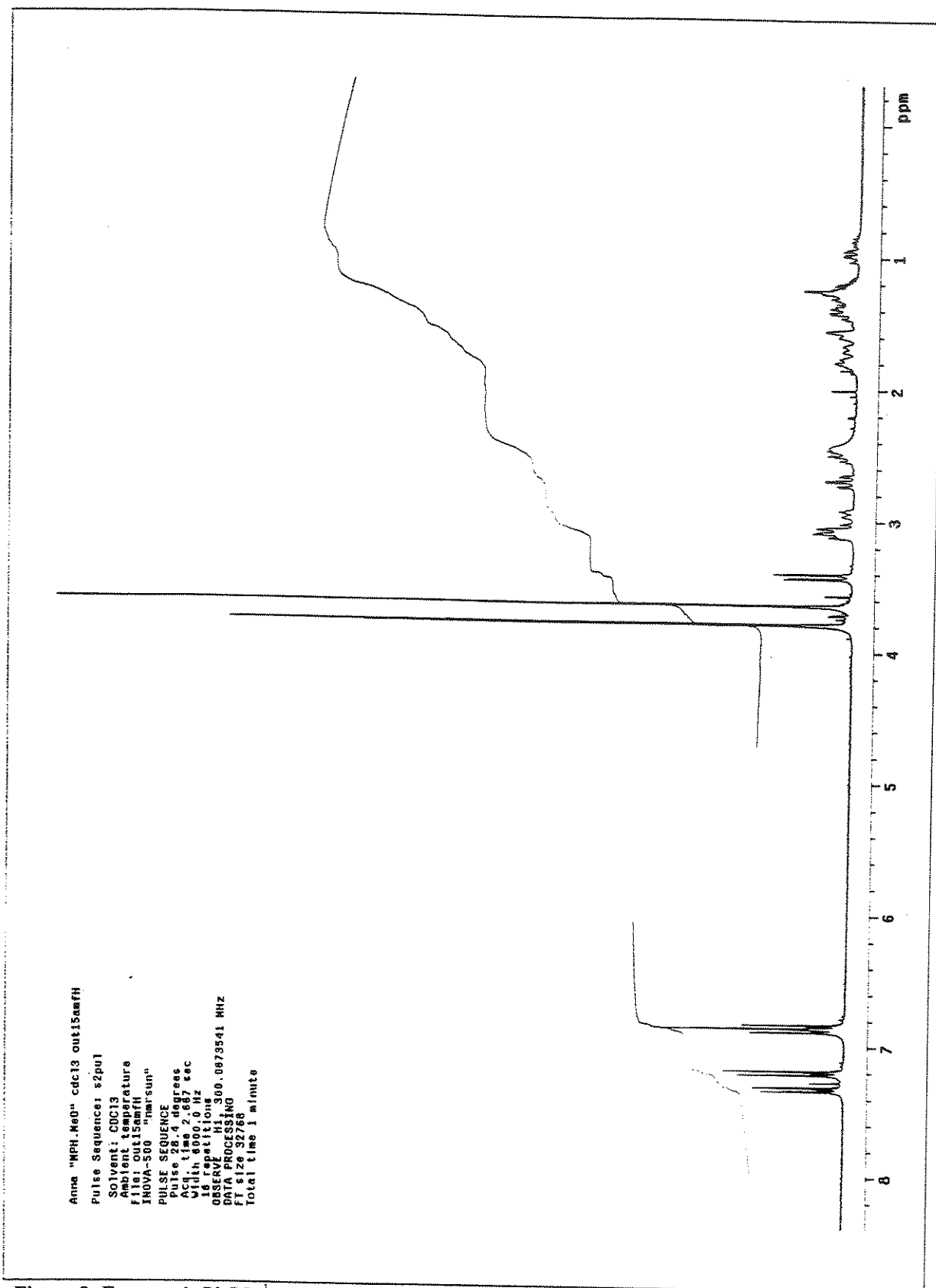


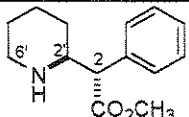
Figura 8: Espectro de RMN- ^1H (500 MHz) do produto de desproteção de 47 (mistura de $(\pm)$ -57-*treo* e $(\pm)$ -58-*eritro*)

2.3.2.4 Confirmação da estereoquímica relativa de (±)-2a-eritro e (±)-2b-treo

Os diastereoisômeros (±)-2a-eritro e (±)-2b-treo (R = H) foram separados por cromatografia em coluna (diferença de *R_f* de 0,27 em éter etílico:hexano 60:40) utilizando-se um gradiente de hexano: éter etílico (0 – 4%) e foram isolados em rendimentos de 61% para (±)-2b-treo e 22% para (±)-2a-eritro (calculados a partir da mistura).

Os sinais de RMN-¹H e ¹³C do isômero majoritário (±)-2b-treo foram comparados com dados da literatura e mostraram-se bastante concordantes (Tabela 1)⁽³⁴⁾.

Tabela 1

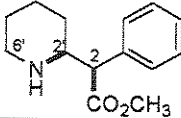
			
RMN- ¹ H		RMN – ¹³ C	
Literatura (300 MHz, CDCl ₃)	(±)-2b-treo (500 MHz, CDCl ₃)	Literatura (75 MHz, CDCl ₃)	(±)-2b-treo (125 MHz, CDCl ₃)
7,29 (m, 5H)	7,28; aromáticos (m, 5H)	173,8	173,7
3,64 (s, 3H)	3,63; OCH ₃ (s, 3H)	136,5	136,3
3,44 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 1H)	3,45; H-2 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H)	128,6	128,5
3,10 (m, 2H)	3,13; H-2' (td, <i>J</i> = 10,4 e 2,4 Hz, 1H) 3,08; H-6' (dl, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H)	128,5	128,4
2,69 (dt, <i>J</i> = 12,0 e 3,0 Hz, 1H)	2,69; H-6' (td, <i>J</i> = 12,0 e 2,8 Hz, 1H)	127,5	127,4
-	2,37; N-H (sl, 1H)	58,8	58,8
1,70 – 1,15 (m, 6H)	1,68; piperidínico (dl, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H)	58,7	58,5
-	1,57; piperidínico (dl, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H)	51,9	51,9
-	1,42 – 1,35; piperidínico (m, 1H)	46,8	46,7
-	1,27 – 1,19; piperidínicos (m, 2H)	29,9	29,8
-	1,0 – 0,9; piperidínicos (m, 1H)	26,1	26,0
-	-	24,3	24,2

m: multipeto, s: singeto, d: dubeto, dt: duplo tripeto, td: triplo dubeto, dl: dubeto largo, sl: singeto largo

A constante de acoplamento de 10,4 Hz medida em H-2' para ($\pm$)-**2b-treo** indica que este hidrogênio deve ocupar uma posição *pseudo*-axial na conformação do tipo cadeira para o anel piperidínico (**Figura 9**).

Para o isômero minoritário ($\pm$)-**2a-eritro** a comparação com dados da literatura confirmou essa atribuição⁽³⁴⁾ (**Tabela 2**).

Tabela 2

			
RMN- ¹ H		RMN- ¹³ C	
Literatura (300 MHz, CDCl ₃)	($\pm$)- 2a-eritro (500 MHz, CDCl ₃)	Literatura (75 MHz, CDCl ₃)	($\pm$)- 2a-eritro (125 MHz, CDCl ₃)
7,42 – 7,20 (m, 5H)	7,42 – 7,27; aromáticos (m, 5H)	173,1	173,0
3,65 (s, 3H)	3,64; OCH ₃ (s, 3H)	136,1	136,0
3,48 (d, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H)	3,48; H-2 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H)	128,9	128,8
3,12 (dt, <i>J</i> = 8,1 e 2,1 Hz, 1H)	3,11; H-2' (td, <i>J</i> = 10,3 e 2,2 Hz, 1H)	128,7	128,6
2,93 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 1H)	2,93; H-6' (dl, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H)	127,9	127,8
2,51 (dt, <i>J</i> = 11,1 e 2,7 Hz, 1H)	2,51; H-6' (td, <i>J</i> = 11,5 e 2,7 Hz, 1H)	59,0	59,0
1,82 – 1,25 (m, 6H)	1,86 – 1,79; piperidínicos (m, 3H)	58,3	58,1
-	1,56; N-H (dl, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H)	51,9	51,8
-	1,48 – 1,25; piperidínicos (m, 3H)	47,0	47,0
-	-	31,0	30,9
-	-	25,7	25,6
-	-	24,4	24,4

m: multipeto, s: singeto, d: dubeto, dt: duplo tripeto, td: triplo dubeto, dl: dubeto largo

Um fato interessante a se destacar é a diferença entre os deslocamentos químicos atribuídos aos hidrogênios ligados ao nitrogênio em ($\pm$)-**2b-treo** (2,37 ppm) e ($\pm$)-**2a-eritro** (1,56 ppm). O deslocamento para campo baixo verificado no isômero *treo* é indicativo da

ligação de hidrogênio que deve haver entre N-H e a carbonila do grupo éster. Esta interação já foi descrita para o sal hidrocloreto desta amina onde sua conformação preferencial é aquela em que a carbonila está voltada em direção ao grupamento amínico protonado⁽²³⁾. Esta ligação de hidrogênio é favorecida para o isômero *treo* se considerarmos a posição relativa do grupo fenila no anel de 6 membros na conformação cadeira que deve ser formada. No isômero *treo* o anel aromático assume uma posição *pseudo-equatorial* na conformação com a ligação de hidrogênio. Para o isômero *eritro* este anel ocupa uma posição *pseudo-axial*, desfavorecida do ponto de vista termodinâmico (**Figura 9**).

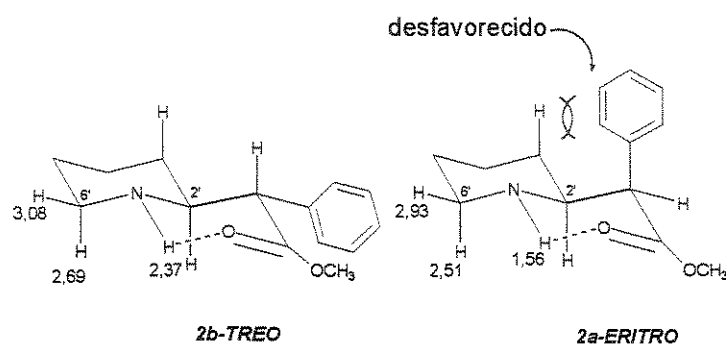


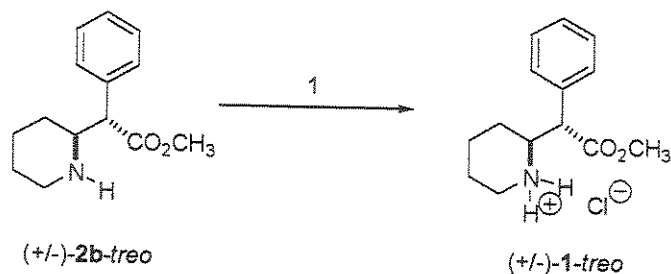
Figura 9: Conformações de ($\pm$)-**2b-treo** e ($\pm$)-**2a-eritro** necessárias para que se estabeleça a ligação N-H---O; em *treo* esta conformação parece ser mais estável devido a posição *pseudo-equatorial* assumida pelo grupo fenila. Valores de deslocamentos expressos em ppm.

Também se observa uma diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados à C-6' de ($\pm$)-**2b-treo** e ($\pm$)-**2a-eritro** (**Figura 9**). Estes sinais em ($\pm$)-**2b-treo** (3,08 e 2,69 ppm) estão deslocados para campo mais baixo quando comparados aos sinais de ($\pm$)-**2a-eritro** (2,93 e 2,51 ppm). Estas diferenças indicam uma menor densidade eletrônica sobre C-6' de ($\pm$)-**2b-treo** fato este que também pode ser explicado por esta ligação de hidrogênio descrita na **Figura 9**.

2.3.2.5 Preparação dos sais ($\pm$)-**1-treo** e ($\pm$)-**13-eritro**

O composto ($\pm$)-**2b-treo** foi tratado com uma solução de HCl 3M em metanol e após cristalização em acetato de etila/ metanol forneceu um sal cristalino branco ($\pm$)-*treo*-metilfenidato **1** em 97% de rendimento (**Esquema 14**). Os dados espectroscópicos e analíticos deste composto foram comparados com dados da literatura disponíveis para (+)-

(2*R*,2'*R*)-*treo*-metilfenidato e (-)-(2*S*,2'*S*)-*treo*-metilfenidato⁽³¹⁾ e mostraram-se concordantes (Tabela 3).



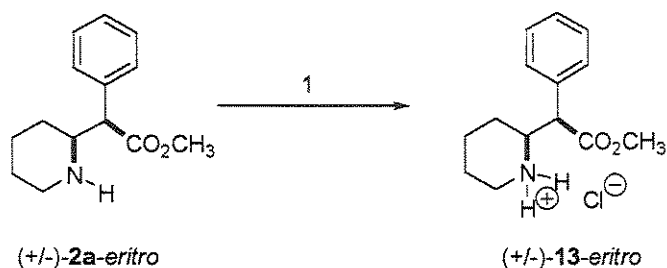
Esquema 14: 1) i) HCl 3M em metanol, ii) cristalização em acetato de etila/ metanol 97%.

Tabela 3

	RMN- ¹ H ^a			RMN- ¹³ C ^a		
	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>treo</i> -metilfenidato ^b	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>treo</i> -metilfenidato ^b	(±)- <i>treo</i> -metilfenidato 1 ^c	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>treo</i> -metilfenidato ^d	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>treo</i> -metilfenidato ^d	(±)- <i>treo</i> -metilfenidato 1 ^e
H-2	3,99 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,96 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,92 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	-	-	-
H-2'	3,84 (dt, <i>J</i> = 10,0 e 3,5 Hz, 1H)	3,83 (dt, <i>J</i> = 10,0 e 3,5 Hz, 1H)	3,85 (td, <i>J</i> = 11,2 e 2,7 Hz, 1H)	-	-	-
OCH ₃	3,70 (s, 3H)	3,70 (s, 3H)	3,74 (s, 3H)	-	-	-
H-6'	3,45 (m, 1H)	3,45 (m, 1H)	3,34 (dq, <i>J</i> = 12,6 e 2,4 Hz, 1H)	-	-	-
H-6'	3,11 (dt, <i>J</i> = 12,6 e 3,5 Hz, 1H)	3,11 (dt, <i>J</i> = 12,6 e 3,5 Hz, 1H)	3,12 (td, <i>J</i> = 12,6 e 3,2 Hz, 1H)	-	-	-
CH	-	-	-	59,2	59,2	59,2
CH	-	-	-	55,2	55,2	55,3
OCH ₃	-	-	-	53,4	53,4	53,4
C-6'	-	-	-	46,6	46,6	46,7

a: apenas alguns sinais mais significativos dos espectros foram escolhidos, deslocamentos químicos expressos em ppm: m: multipeto; s: singeto; t: tripeto; tl: tripeto largo; td: triplo dubleto; d: dubleto; dq: duplo quarteto; dt: duplo tripeto; b: 300 MHz, CD₃OD; c: 500 MHz, CD₃OD; d: 75 MHz, CD₃OD; e: 125 MHz, CD₃OD

A frequência de absorção da carbonila para $(\pm)$ -1-*treo* (1737 cm^{-1}) apresentou-se bastante concordante com àquela relatada para $(+)$ -(2*R*,2'*R*)-*treo*-metilfenidato e $(-)$ -(2*S*,2'*S*)-*treo*-metilfenidato (1739 cm^{-1})⁽³¹⁾. Também mostraram-se próximos os valores de ponto de fusão de $(\pm)$ -1-*treo* ($215,0 - 215,2^{\circ}\text{C}$) com $(+)$ -(2*R*,2'*R*)-*treo*-metilfenidato ($221,0 - 223,0^{\circ}\text{C}$) e $(-)$ -(2*S*,2'*S*)-*treo*-metilfenidato ($219 - 221^{\circ}\text{C}$)⁽³¹⁾ e $(\pm)$ -*treo*-metilfenidato ($208,0 - 209,0^{\circ}\text{C}$)⁽³¹⁾. O composto $(\pm)$ -2*a*-*eritro* também recebeu tratamento com uma solução de HCl 3M em metanol. Cristalização em AcOEt/ Metanol forneceu um sal cristalino branco denominado $(\pm)$ -*eritro*-metilfenidato **13** em 90% de rendimento (**Esquema 15**). Esta cristalização foi um pouco mais difícil do que àquela realizada com o sal $(\pm)$ -1-*treo*. Esta dificuldade maior em se obter cristais de $(\pm)$ -*eritro*-metilfenidato foi anteriormente descrita por outros autores⁽²¹⁾.



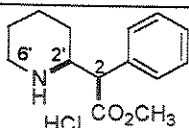
Esquema 15: 1) i) HCl 3M em metanol, ii) cristalização em acetato de etila/metanol 90%

A estereoquímica relativa de $(\pm)$ -*eritro*-metilfenidato **13** foi determinada por comparações com dados de RMN- ^1H e ^{13}C e ponto de fusão (medido $219,4 - 219,8^{\circ}\text{C}$) disponíveis para $(-)$ -(2*S*,2'*R*)-*eritro*-metilfenidato ($218,0 - 219,0^{\circ}\text{C}$) e $(+)$ -(2*R*,2'*S*)-*eritro*-metilfenidato ($216,0 - 219,0^{\circ}\text{C}$)⁽³¹⁾ (**Tabela 4**).

2.3.2.6 Confirmação da estereoquímica relativa de $(\pm)$ -57-*treo* e $(\pm)$ -58-*eritro*

Os diastereoisômeros $(\pm)$ -57-*treo* e $(\pm)$ -58-*eritro* (R = OMe) foram separados por cromatografia em coluna, utilizando-se um gradiente de hexano: éter etílico (0 – 4%) (diferença de *R_f* de 0,15 em éter etílico 100%) e foram isolados em rendimentos de 59% para $(\pm)$ -57-*treo* e 18% para $(\pm)$ -58-*eritro* (calculados a partir da mistura de aminas).

Tabela 4

						
	RMN- ¹ H ^a			RMN- ¹³ C ^a		
	(+)-(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)- <i>eritro</i> -metilfenidato ^b	(-)-(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- <i>eritro</i> -metilfenidato ^b	(±)- <i>eritro</i> -metilfenidato 13 ^c	(+)-(2 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)- <i>eritro</i> -metilfenidato ^d	(-)-(2 <i>R</i> ,2' <i>S</i>)- <i>eritro</i> -metilfenidato ^d	(±)- <i>eritro</i> -metilfenidato 13 ^e
H-2	4,03 (d, <i>J</i> = 9,01 Hz, 1H)	3,97 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,95 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H)	-	-	-
H-2'	3,78 (t, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H)	3,81 (t, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H)	3,80 (tl, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H)	-	-	-
OCH ₃	3,70 (s, 3H)	3,73 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	-	-	-
H-6'	3,32 (m, 1H)	3,35 (m, 1H)	3,31 (q, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H)	-	-	-
H-6	3,00 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	3,01 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	3,00 (td, <i>J</i> = 12,6 e 2,9 Hz, 1H)	-	-	-
CH	-	-	-	59,5	59,5	59,5
CH	-	-	-	55,9	55,9	55,9
OCH ₃	-	-	-	53,1	53,1	53,2
C-6'	-	-	-	47,0	47,0	47,0

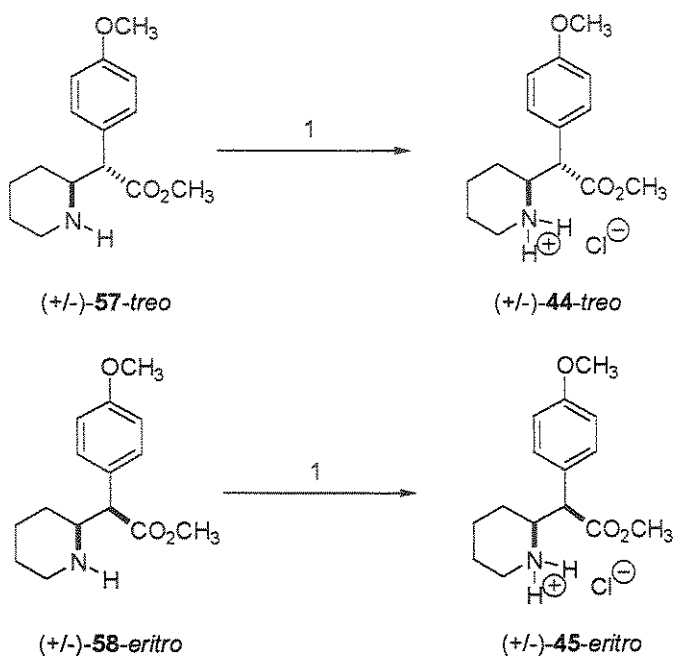
a: apenas alguns sinais mais significativos dos espectros foram escolhidos, deslocamentos químicos expressos em ppm: m: multipeto; s: singeto; t: tripleto; tl: tripleto largo; q: quarteto; td: triplo dubleto; d: dubleto; *b*: 300 MHz, CD₃OD; *c*: 500 MHz, CD₃OD; *d*: 75 MHz, CD₃OD; *e*: 125 MHz, CD₃OD

O isômero minoritário (±)-**58-eritro**, que é isolado primeiro na coluna cromatográfica, apresentou maior dificuldade em ser obtido puro e por isso foi obtido em um rendimento menor quando comparado à sua proporção determinada pelo RMN-¹H da mistura de bases (**Figura 8**).

A conversão destes isômeros a seus respectivos sais possibilitou a determinação da estereoquímica relativa do isômero majoritário como sendo (±)-**57-treo** e para o isômero minoritário a estereoquímica relativa (±)-**58-eritro**.

Desta forma, o isômero majoritário (±)-**57-treo** foi submetido ao tratamento com HCl 3M em metanol para a formação de seu respectivo sal hidrocloreto. Também (±)-**58-eritro** foi submetido ao tratamento ácido. Estes sais foram recristalizados em metanol-

acetato de etila fornecendo ($\pm$)-*treo*-*p*-metóxi-metilfenidato **44** e ($\pm$)-*eritro*-*p*-metóxi-metilfenidato **45** em 96% e 91% de rendimento, respectivamente (**Esquema 16**).



Esquema 16: 1) i) HCl 3M em metanol, ii) cristalização em acetato de etila/ metanol 96% e 91% para ($\pm$)-**44-*treo*** e ($\pm$)-**45-*eritro***, respectivamente.

Os dados de RMN- 1H e ^{13}C de ($\pm$)-**44-*treo*** e ($\pm$)-**45-*eritro*** foram comparados aos dados de (+)-(2*R*, 2'*R*)- *treo*-*p*-metóxi-metilfenidato e (-)-(2*S*, 2'*S*)- *treo*-*p*-metóxi-metilfenidato⁽³¹⁾ confirmando-se então a atribuição ($\pm$)-*treo*-*p*-metóxi-metilfenidato para ($\pm$)-**44** e ($\pm$)-*eritro*-*p*-metóxi-metilfenidato ($\pm$)-**45** (**Tabelas 5 e 6**).

Tabela 5

	RMN- ¹ H ^a			RMN- ¹³ C ^a		
	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato ^b	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato ^b	(±)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato 44 ^c	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato ^d	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato ^d	(±)- <i>p</i> -metóxi-treo-metilfenidato 44 ^e
H-2	3,86 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,96 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,80 ^f (sl, 4H)	-	-	-
OCH ₃ (anel)	3,79 (s, 3H)	3,77 ^f (sl, 4H)		-	-	-
H-2'	3,77 (m, 1H)	3,76 – 3,73 (m, 1H)	-	-	-	
CO ₂ CH ₃	3,72 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	-	-	-
H-6'	3,44 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H)	3,47 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H)	3,42 (dddd, <i>J</i> = 12,7; 3,7; 2,1 e 1,9 Hz, 1H)	-	-	-
H-6'	3,10 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	3,10 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	3,08 (td, <i>J</i> = 12,7 e 3,5 Hz, 1H)	-	-	-
CH	-	-	-	59,4	59,2	59,2
OCH ₃ (anel)	-	-	-	55,8	55,9	55,9
CH	-	-	-	54,5	54,4	55,6
CO ₂ CH ₃	-	-	-	53,3	53,4	53,4
C-6'	-	-	-	46,6	46,6	46,6

^a: apenas alguns sinais mais significativos dos espectros foram escolhidos, deslocamentos químicos expressos em ppm: m: multipeto; s: singeto; sl: singeto largo; t: tripleto; tl: tripleto largo; td: triplo dubleto; d: dubleto; dddd: duplo duplo duplo dubleto; ^b: 300 MHz, CD₃OD; ^c: 500 MHz, CD₃OD; ^d: 75 MHz, CD₃OD; ^e: 125 MHz, CD₃OD; ^f: sinais indistinguíveis.

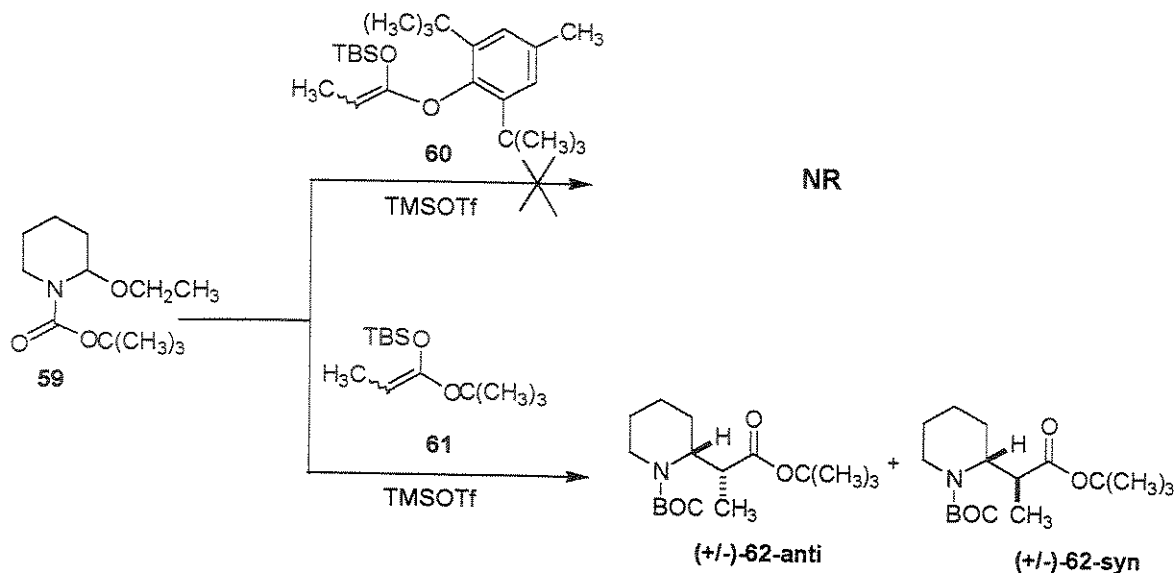
Tabela 6

	RMN- ¹ H ^a			RMN- ¹³ C ^a		
	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>p</i> -metóxi- <i>treo</i> -metilfenidato ^b	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>p</i> -metóxi- <i>treo</i> -metilfenidato ^b	(±)- <i>p</i> -metóxi- <i>eritro</i> -metilfenidato 45 ^c	(+)-(2 <i>R</i> , 2' <i>R</i>)- <i>p</i> -metóxi- <i>treo</i> -metilfenidato ^d	(-)-(2 <i>S</i> , 2' <i>S</i>)- <i>p</i> -metóxi- <i>treo</i> -metilfenidato ^d	(±)- <i>p</i> -metóxi- <i>eritro</i> -metilfenidato 45 ^e
H-2	3,86 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,96 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1H)	3,80 ^f (sl, 4H)	-	-	-
OCH ₃ (anel)	3,79 (s, 3H)	3,77 ^f (sl, 4H)		-	-	-
H-2'	3,77 (m, 1H)	3,74 – 3,69 (m, 1H)	-	-	-	
CO ₂ CH ₃	3,72 (s, 3H)	3,71 (s, 3H)	3,68 (s, 3H)	-	-	-
H-6'	3,44 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H)	3,47 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H)	3,28 – 3,27 (m, 1H)	-	-	-
H-6'	3,10 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	3,10 (t, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H)	2,96 (dl, <i>J</i> = 12,9 Hz, 1H)	-	-	-
CH	-	-	-	59,4	59,2	59,6
OCH ₃ (anel)	-	-	-	55,8	55,9	55,9
CH	-	-	-	54,5	54,4	55,2
CO ₂ CH ₃	-	-	-	53,3	53,4	53,1
C-6'	-	-	-	46,6	46,6	47,0

^a: apenas alguns sinais mais significativos dos espectros foram escolhidos, deslocamentos químicos expressos em ppm; m: multipeto; sl: singleto largo; d: dubleto; dl: dubleto largo; t: tripleto; ^b: 300 MHz, CD₃OD; ^c: 500 MHz, CD₃OD; ^d: 75 MHz, CD₃OD; ^e: 125 MHz, CD₃OD; ^f: sinais indistinguíveis.

Seguindo uma tendência já observada em (±)-1-*treo* e (±)-13-*eritro*, em (±)-44-*treo* e (±)-45-*eritro* também se observa uma diferença entre os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados à C-6'. Em (±)-44-*treo* os H-6' aparecem em campo mais baixo a 3,42 e 3,08 ppm. Já em (±)-45-*eritro* os valores de H-6' são 3,28 e 2,07 ppm.

A obtenção dos compostos com seletividade (ainda que pequena) *treo* (*anti*) está em concordância com resultados obtidos anteriormente por Alves⁽⁵⁶⁾ que estudou a seletividade do acoplamento dos silil ceteno acetais **60** e **61** ao α -etóxi-carbamato **59** utilizando TMSOTf como promotor da formação do íon acilimínio (**Esquema 17**).

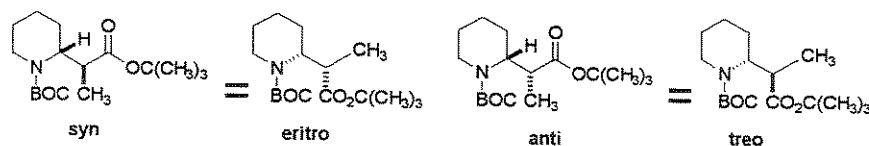


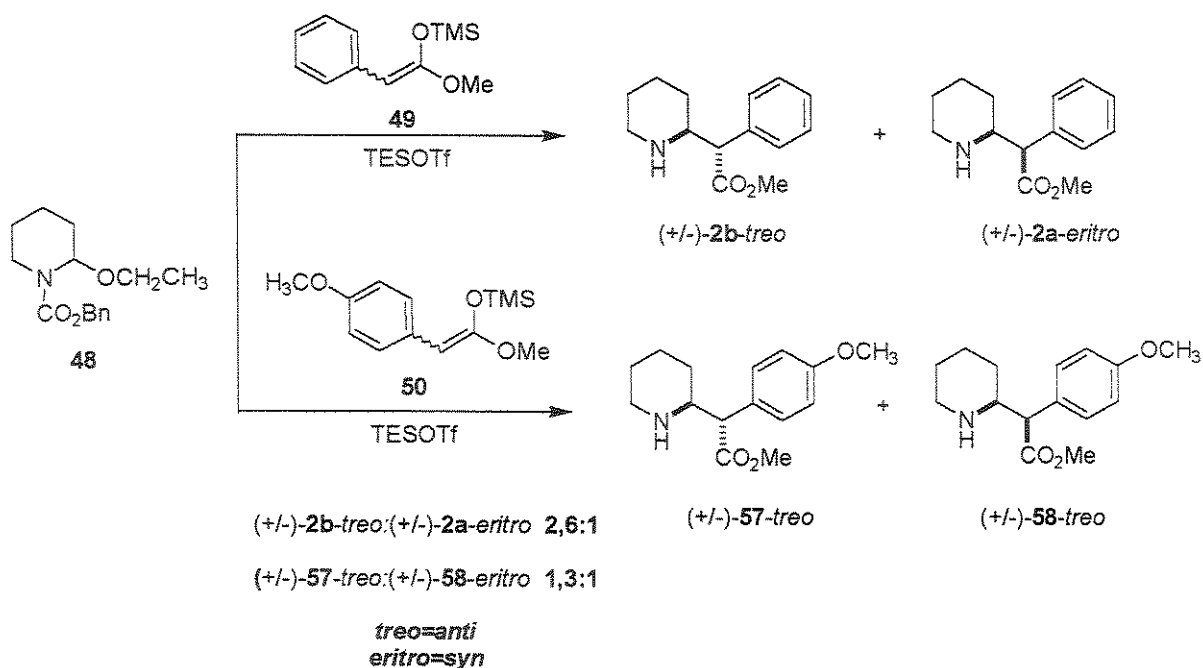
Esquema 17: Reações realizadas em diclorometano à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando triflato de trimetilsilila (TMSOTf) para promover a formação do íon acilimínio.

Como pode ser visualizado no **Esquema 17**, a reação de acoplamento entre **59** e **60** não forneceu o produto de adição. Para **61** a reação ocorre com 60% de rendimento com seletividade *anti/syn* de 1,9:1 (determinada por análise de RMN- ^1H)⁽⁵⁷⁾. Esta pequena seletividade em favor do isômero *treo* (*anti*) vem de encontro ao obtido neste trabalho para a adição dos silil ceteno acetais **49** e **50** ao α -etóxi carbamato **48** para a formação de **($\pm$)-2b-treo/($\pm$)-2a-eritro** e **($\pm$)-57-treo/($\pm$)-58-eritro** com seletividades *anti/syn* (*treo/eritro*) de 2,6:1 e 1,3:1 respectivamente (**Esquema 18**).

56. Alves, C.F. *Tese de Doutorado*, Instituto de Química – UNICAMP, 1998.

57. Os estereoisômeros *treo* e *anti* assim como *eritro* e *syn* estão diretamente correlacionados:



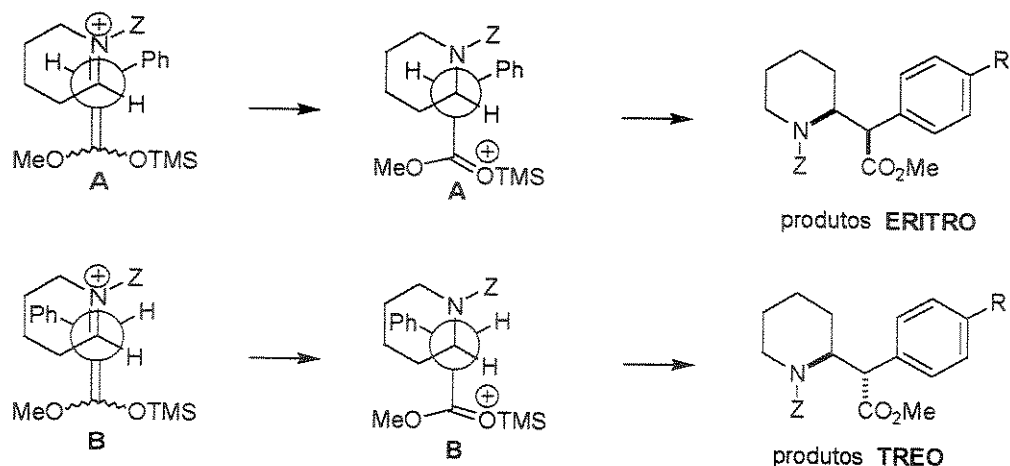


Esquema 18: Reações realizadas em diclorometano à -78°C utilizando triflato de trietilsilila (TESOTf) para promover a formação do íon acilimínio.

2.3.3 Proposta de estado de transição

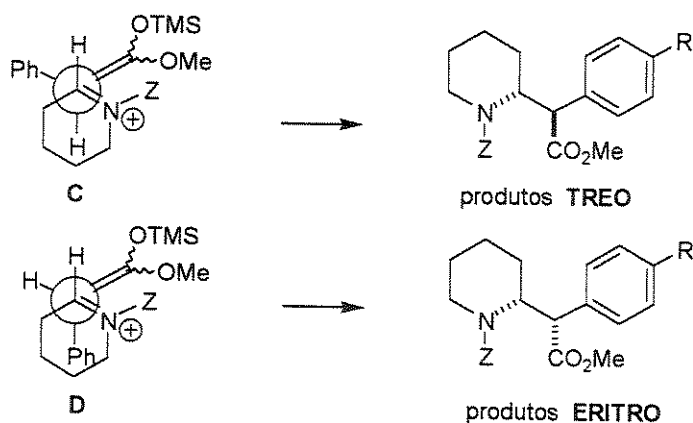
Estas reações envolvendo os íons acilimínio passam provavelmente por um estado de transição acíclico do tipo Mukayama aonde a aproximação antiperiplanar é favorecida em termos estéreos e estereoeletrônicos.

Sendo assim, para analisar esta pequena seletividade em favor dos isômeros *treo* podemos propor inicialmente um estado de transição envolvendo um ataque direto do silil ceteno acetal ao íon N-acilimínio numa aproximação antiperiplanar (**Esquema 19**). Entretanto esta aproximação não explica a seletividade obtida em favor dos diastereoisômeros *treo* pois na aproximação que leva a esses produtos (**B**) o anel aromático está posicionado do mesmo lado do anel piperidínico, o que seria desfavorecido devido a repulsão estérea entre o grupo fenila e os hidrogênios axiais do anel piperidínico.



Esquema 19: Possíveis aproximações para os estados de transição que levam a *treo* ou *eritro* metilfenidato.

Um estado de transição *synclinal* poderia ser proposto para explicar essa seletividade em favor do isômero *treo*. Neste estado de transição a análise é inversa: a aproximação que leva aos isômeros *eritro* (**D**) é desfavorecida porque contempla o grupo fenila “dentro” do anel piperidínico, ao mesmo tempo que na aproximação que leva aos isômeros *treo* (**C**) o anel fenila está afastado do grupo piperidínico, situação que é energeticamente mais favorecida (**Esquema 20**).

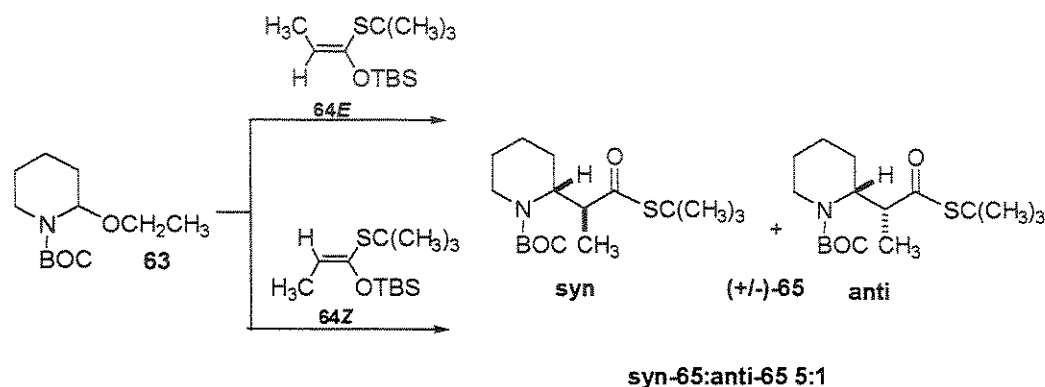


Esquema 20: Estados de transição com aproximação *synclinal*.

O fator que pode determinar que a reação passe por um estado de transição *synclinal* do tipo **C**, pode ser a dificuldade do anel aromático de se posicionar entre o anel

pipеридínico e o grupo protetor do nitrogênio nos estados de transição antiperiplanares **A** e **B**. Interações estéreas repulsivas entre o grupo fenila e estes dois grupos devem favorecer a aproximação *synclinal* no qual o estado de transição **C** seria o de menor energia.

Nenhum estudo foi feito para se determinar de maneira objetiva o papel da geometria dos silil ceteno acetais na estereoseleção desta reação. Alves⁽⁵⁶⁾ realizou um estudo de adição dos sililcetenotioacetais **64-E** e **64-Z** (que foram obtidos puros a partir de metodologia desenvolvida por Ireland e purificação em coluna cromatográfica em alúmina neutra) aos α -etóxicarbmatos **63** e **65**. Constatou-se que a geometria do enolato não influencia na proporção de isômeros *syn/anti* obtidas nesta reação (**Esquema 21**).



Esquema 21: Reações realizadas em diclorometano à -78°C utilizando triflato de trimetilsilila (TMSOTf) catalítico para promover a formação do íon acilimínio

2.4 CONCLUSÃO

Descreve-se aqui a obtenção de ($\pm$)-*treo*-metilfenidato **1** e seu derivado de substituição no anel aromático ($\pm$)-**44-treo**, em 3 etapas (a partir do α -etóxicarbamato e do sililceteneno acetal) e um rendimento global de 44% para **1** e 40% para ($\pm$)-**44-treo**. Esta síntese racêmica é muito curta e eficiente a partir de materiais de partida bastante acessíveis e fáceis de preparar^(58,59).

58. Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P. *Synthetic Communications* **1999**, *30*, 1311 – 1318.

59. Pedido de privilégio de Patente. Título: Nova Síntese de Metilfenidato; Dias, L.C. e Fernandes, A.M.A.P.; protocolado junto ao INPI sob o número PI9903436-0 em 02/10/1999.

A partir de mudanças de substituintes nos ésteres aromáticos, podemos prever a possibilidade de preparação de outros derivados através desta metodologia. Além disso, a possibilidade de epimerização em C-2 dos ésteres ($\pm$)-2a-*eritro* e ($\pm$)-58-*eritro* (com estereoquímica relativa *eritro*) já descrito por outros autores⁽⁹⁾, pode levar a um aumento do rendimento global desta metodologia para a síntese de *treo*-metilfenidato.

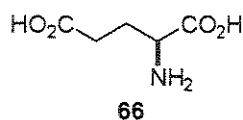
A possibilidade de usarmos BOC como protetor no nitrogênio nos levaria a uma síntese de metilfenidato em apenas duas etapas a partir do α -etóxicarbamato pois em uma única etapa de tratamento em meio ácido poderia levar a desproteção do nitrogênio e formação do sal.

3. DECAIDROISOQUINOLINAS

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 O ácido glutâmico no Sistema Nervoso Central

No final da década de 1950, Curtis e col. demonstraram que o ácido L-glutâmico **66** e outros aminoácidos de ocorrência natural (ácido L-aspártico) apresentavam a propriedade de excitar neurônios isolados do cérebro de mamíferos. Quarenta anos de pesquisas sobre o funcionamento do ácido L-glutâmico (glutamato) como neurotransmissor no SNC de vertebrados levaram a descoberta de uma imensa complexidade nas ações deste neurotransmissor excitatório e uma igualmente grande complexidade das estruturas moleculares dos receptores ativados pelo glutamato⁽⁶⁰⁾.



Os aminoácidos excitatórios (AAE) desempenham funções em um grande número de processos fisiológicos relacionados à memória e aprendizagem e na regulação neuroendócrina de vários sistemas hormonais. Além disso, eles tem sido implicados em disfunções neuronais agudas e crônicas (epilepsia, esquizofrenia, isquemia, doenças de Alzheimer e Parkinson). O ácido L-glutâmico é o AAE mais abundante no SNC⁽⁶¹⁾.

A participação do ácido L-glutâmico em eventos neuropatológicos foi percebida ao mesmo tempo em que se determinou sua atividade como um transmissor excitatório no SNC. Em estudos paralelos àqueles que definiram o ácido L-glutâmico como neurotransmissor, demonstrou-se que a aplicação direta de altas concentrações de glutamato aos neurônios retiniais em cultura e a injeção de glutamato monossódico no cérebro de camundongos produziu lesões hipotalâmicas e retiniais.

60. a) Collingridge, G.L.; Lester, R.A.J. *Pharmacol. Rev.* **1989**, *41*, 143 – 210. b) Michaelis, E.K. *Prog. Neurobiol.* **1998**, *54*, 369 – 415.

61. Moloney, M.G. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 205 – 219

Após estes estudos iniciais tornou-se cada vez mais evidente que o glutamato esteja implicado em um processo cuja etapa final leve a neurodegeneração que ocorre em uma série de neuropatologias agudas e crônicas^(60b).

3.1.1.1 A excitotoxicidade do glutamato

A liberação excessiva de glutamato leva à morte de células nervosas por um processo denominado **excitotoxicidade**. Com o aumento da concentração extracelular de glutamato ocorre uma super ativação de seus receptores acoplados a canais iônicos a qual leva, por sua vez, a um aumento excessivo da concentração de cálcio intracelular. Este Ca^{+2} excessivo desencadeia uma série de processos: ativação de proteases e lipases intracelulares, diminuição da função mitocondrial, geração de radicais livres, síntese de NO e produção de ácido araquidônico (o qual inibe a reabsorção do glutamato aumentando assim seu poder destrutivo). Estes processos levam ao final a morte da célula nervosa. Quando esta célula morre ocorre uma liberação posterior de glutamato e o ciclo continua⁽⁶²⁾.

Esta excitotoxicidade ocorre durante alguns processos aonde os estoques celulares de energia estão diminuídos e a reabsorção do glutamato fica comprometida. Isto acontece durante a isquemia (acidente vascular cerebral), traumatismo craniano e ataques epilépticos.

Este padrão de excitotoxicidade também pode estar envolvido na gênese de várias doenças neurovegetativas (esquizofrenia, doenças de Alzheimer e Parkinson, esclerose amiotrófica lateral)⁽⁶¹⁾.

3.1.1.2 Receptores de glutamato

Os receptores de glutamato estão divididos em duas classes distintas, a saber: receptores ionotrópicos e metabotrópicos⁽⁶³⁾ (**Figura 10**). Os receptores metabotrópicos (mGluR) estão acoplados a proteínas-G e ativam mensageiros secundários que levam a mudanças metabólicas na célula pós-sináptica por um processo que é relativamente lento.

62. a) Bleakman, D.; Lodge, D. *Neuropharmacology* **1998**, 37, 1187 – 1204. b) Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M. *Pharmacology*; Churchill Livingstone: Nova York, **1996**, p. 519 - 521.

63. Schoepp, D.D.; Jane, D.E.; Monn, J.A. *Neuropharmacology* **1999**, 38, 1431 – 1476.

Os receptores de glutamato ionotrópicos (iGluRs) estão acoplados a canais iônicos os quais controlam o fluxo de íons sódio, potássio e cálcio para dentro das células nervosas e são capazes de respostas dentro de milissegundos ou mais rápidas (**Figura 10**).

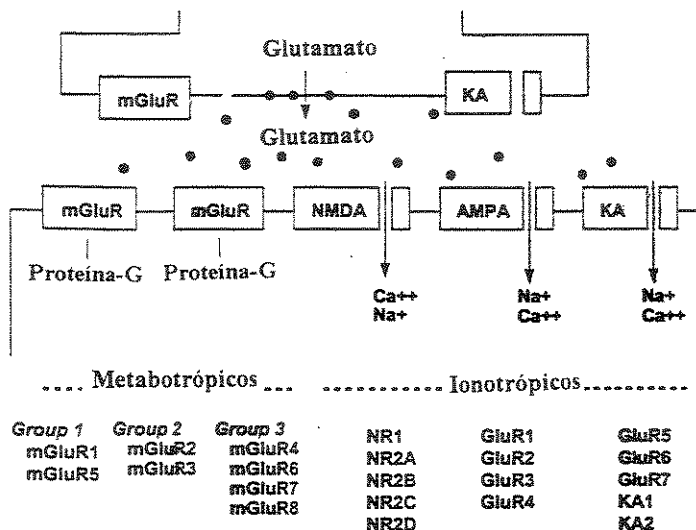


Figura 10: Diagrama^(62a) representando uma sinapse glutamatérgica demonstrando as duas classes de receptores de glutamato: **mGluR** = receptores de glutamato metabotrópicos e **iGluR** = receptores ionotrópicos de glutamato. Nem todas estas unidades estão presentes em uma única sinapse.

Estes receptores podem ser seletivamente ativados e foram posteriormente caracterizados por seus agonistas que são o ácido (*S*)-2-amino-3-(3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-il)propanóico (**AMPA**) **67**, ácido kainico (**KA**) **68** e o *N*-metil-D-aspartato (**NMDA**) **69** (**Figura 11**).

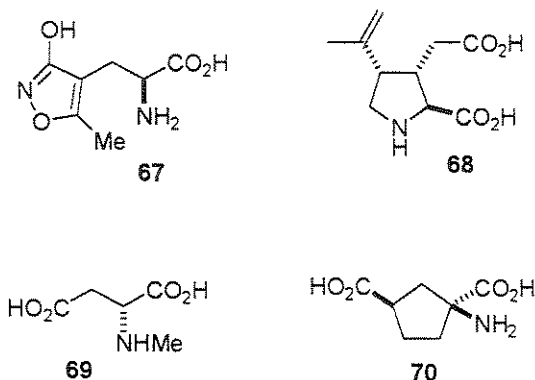


Figura 11: Agonistas dos receptores de glutamato: AMPA **67**, KA **68**, NMDA **69** e 1*S*,3*R*-ACPD **70**.

Entretanto, nem os agonistas nem antagonistas distinguem claramente receptores AMPA e kainato e por esta razão eles são freqüentemente referidos como sendo receptores não-NMDA⁽⁶¹⁾.

Estudos indicam que cada subtipo de receptor de glutamato requer uma conformação particular deste aminoácido para ser ativado. Assim, os receptores metabotrópicos seriam ativados pela conformação *anti-anti A* (aaA). Por outro lado, os receptores ionotrópicos NMDA e kainato exigiriam a conformação *gauche-(+)-gauche-(+)* B (g+g+B) para serem ativados. Estas conclusões foram feitas através do estudo das propriedades antagonistas de análogos conformacionalmente restritos de glutamato⁽⁶⁴⁾ (**Figura 12**).

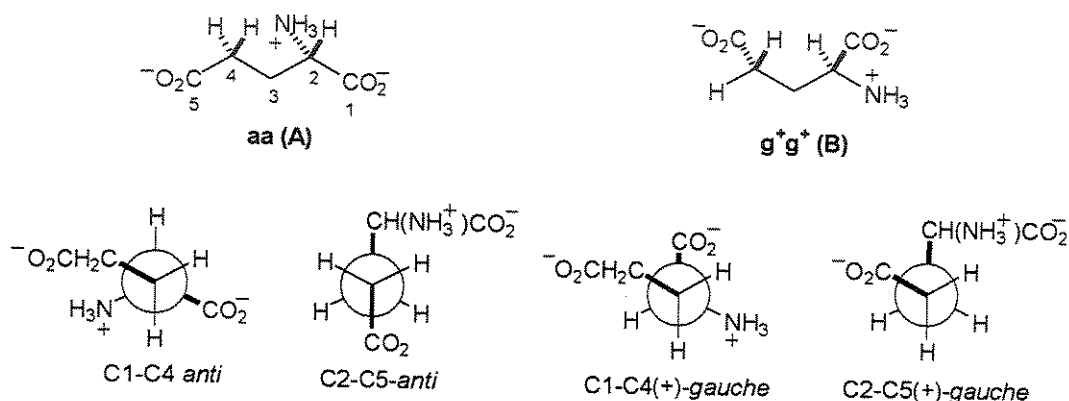


Figura 12: Confôrmeros ativos do glutamato

Receptores NMDA: O funcionamento anormal dos receptores NMDA pode levar a uma variedade de distúrbios neurológicos. Superativação destes receptores levam ao processo da excitotoxicidade. Por outro lado, o hipofuncionamento destes receptores provocam um estado psicotomimético que relembra a esquizofrenia. Partindo-se do pressuposto de que os receptores NMDA são amplamente permeáveis à Ca^{+2} , a superativação destes tem sido considerada a maior responsável pela morte celular pela excitotoxicidade.

64. Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 407 – 423.

Antagonistas de NMDA tem sido considerados para o uso como agentes terapêuticos neuroprotetivos. Os antagonistas que penetram facilmente a barreira hematoencefálica parecem ser os mais adequados para este propósito. Entretanto, os sérios efeitos colaterais manifestados em experimentos animais tem impedido o uso clínico destes antagonistas⁽⁶⁵⁾.

Receptores kainato: Embora o kainato seja um agonista potente dos receptores AMPA, ele também ativa uma classe distinta de receptores de glutamato ionotrópicos denominada receptores de kainato. O kainato tem uma potente ação convulsiva quando aplicada *in vivo*.

Receptores AMPA: Estes receptores foram inicialmente denominados receptores de quisqualato. Entretanto, eles foram renomeados receptores AMPA, haja visto que o quisqualato atua em receptores metabotrópicos e o AMPA é mais específico para receptores AMPA. Desde que antagonistas potentes de receptores AMPA tais como NBQX 71, YM90K 72 e GYKI 52466 73 (**Figura 13**), tem se tornado disponíveis, evidências tem se acumulado que antagonistas de receptores de AMPA são efetivos na prevenção da morte neuronal causada pela isquemia cerebral. Isto sugere que os receptores AMPA desenvolvem algum papel na patogênese da morte neuronal isquêmica.

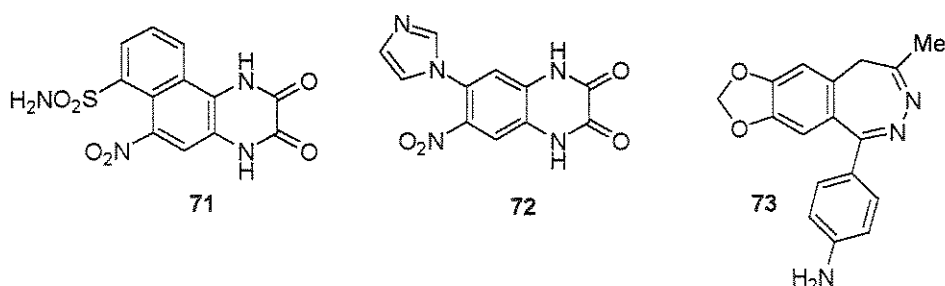


Figura 13: Potentes antagonistas de AMPA

Os receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) são ativados pelo ácido (1*S*,3*R*)-1-aminociclopentano-1,3-dicarboxílico (1*S*,3*R*-ACPD) 70 (**Figura 11**).

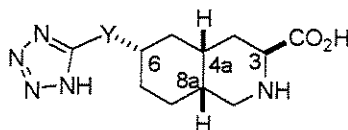
65. a) Ozawa, S.; Kamiya, H.; Tsuzuki, K. *Progress in Neurobiology* 1998, 54, 581 – 618. b) Martin, L.J.; Al-Abdulla, N.A.; Brambrink, A.M.; Kirsch, J.R.; Sieber, F.E.; Portera-Cailliau, C. *Brain Res. Bull.* 1998, 46, 281 – 309.

Estes receptores são de resposta mais lenta que os receptores ionotrópicos mas produzem mudanças nas células nervosas de mais longa duração e tem sido implicados nas funções de aprendizagem e memória. Eles são acoplados à proteínas efetoras através de proteínas GTP-ligação (também chamadas proteínas G) e oito tipos tem sido identificados os quais estão divididos em três grandes subgrupos com base na homologia das proteínas receptoras⁽⁶¹⁾.

De um modo geral os esforços recentes para introduzir com segurança antagonistas de glutamato (especificamente de receptores NMDA de alta afinidade) como agentes neuroprotetores em pacientes com derrame cerebral, traumatismos cranianos ou epilepsia falharam. Posteriormente, descobriu-se que receptores de baixa afinidade preenchem o critério de administração segura aos pacientes. Alguns compostos estão ou estiveram sob avaliação para tratamento nos distúrbios descritos acima⁽⁶⁶⁾.

3.1.2 Decaidroisoquinolinas como antagonistas do ácido glutâmico

Os ácidos decaidroisoquinolínico-3-carboxílicos 6-substituídos to tipo 74 tem demonstrado uma atividade antagonista altamente seletiva e significativa sobre receptores AMPA (e NMDA) e poderão encontrar aplicação como neuroprotetores⁽⁶⁷⁾.



74 Y = (CH₂)_n (n = 1-4)

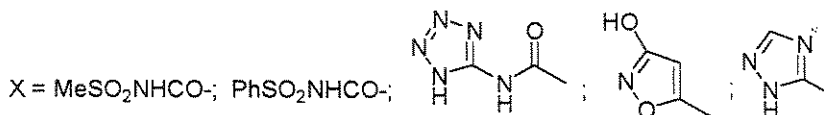
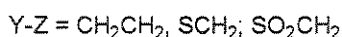
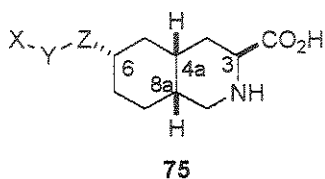
CH₂O
CH₂NH
CH₂NMe
CH₂N(CHO)
CH₂CH(Me)
CH(Me)CH₂
CH₂CH(Ph)

66. a) Palmer, G.C. *Curr. Drugs Targets* **2001**, 2, 241 – 271. b) Clausen, T.; Bullock, R. *Curr. Pharm. Design* **2001**, 7, 1517 – 1532. c) Lees, G.J. *Drugs* **2000**, 59, 33 – 78. d) Scatton, B. *Life Sci.* **1994**, 55, 2115 – 2124.

67. a) O'Neill, M.J.; Bond, A.; Ornstein, P.L.; Ward, M.A.; Hicks, C.A.; Hoo, K.; Bleakman, D.; Lodge, D. *Neuropharmacology* **1998**, 37, 1211 – 1222. b) Ornstein, P.L.; Arnold, M.B.; Allen, N.K.; Blaisch, T.; Borromeo, P.S.; Lugar, C.W.; Leander, J. D.; Lodge, D.; Schoepp, D.D. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2219 – 2231.

Um exame dos efeitos de mudanças na estereoquímica de C-3, C-4a, C-6 e C-8a tem indicado que a estereoquímica mostrada pela decaidroisoquinolina **74** demonstra a atividade ótima tanto para antagonista NMDA como AMPA. Análise de SAR tem mostrado que a substituição de Y por um heteroátomo (O ou N) dentro do espaçador etilênico reduz a atividade antagonista AMPA, e que a incorporação de um substituinte metila ou fenila na cadeia lateral tem pouco efeito sobre esta atividade.

Modificação da unidade tetrazoila com uma variedade de isósteros geralmente levam a uma diminuição da atividade, embora o derivado triazolilsulfonil **75** (X = 1,2,4-triazolil, Y-Z = SO₂CH₂) foi tido como um antagonista potente e seletivo de receptores AMPA⁽⁶⁸⁾.



Para os compostos do tipo **76**, a seletividade para os receptores NMDA e AMPA depende do tamanho da cadeia lateral. Assim, o composto **76a** com o grupo tetrazol ligado diretamente ao anel bicíclico produz uma atividade dual AMPA-NMDA, mas os derivados **76b** e **76c** com 1 ou 2 átomos de carbono ligantes exibem seletividade para receptores NMDA e AMPA, respectivamente (**Figura 14**)⁽⁶⁹⁾.

Para **76a-c** a estereoquímica relativa e absoluta é a mesma para os quatro centro assimétricos de onde se conclui que existem muitas semelhanças estruturais nos sítios de reconhecimento de ambos receptores NMDA e AMPA^(69a).

68. Ornstein, P.L.; Arnold, M.B.; Allen, N.K.; Blaisch, T.; Borromeo, P.S.; Lugar, C.W.; Leander, J. D.; Lodge, D.; Schoepp, D.D. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2232 – 2244.

69. a) Ornstein, P.L.; Arnold, M.B.; Allen, Leander, J. D.; Tizzano, J.P.; Lodge, D.; Schoepp, D.D. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4885 – 4890. b) Ornstein, P.L.; Augenstein, N.K.; Arnold, M.B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7862 – 7869.

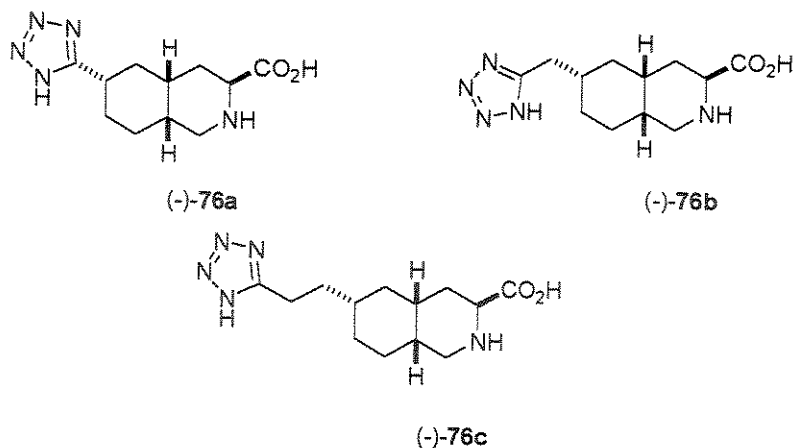
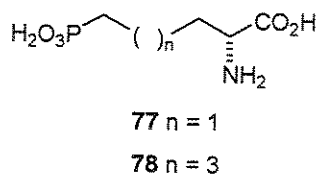


Figura 14: Derivados tetrazólicos com atividade antagonista de glutamato.

Watkins e col⁽⁷⁰⁾, foram os primeiros a preparar os protótipos dos antagonistas de NMDA desta série, compostos **77** (D-AP5) e **78** (D-AP7). Estes aminoácidos definiram as exigências estruturais mínimas para atividade como antagonista de receptores NMDA, a saber: um α -aminoácido com um núcleo distal ácido posicionado entre 4 a 6 átomos de carbono afastado do centro ácido proximal. O grupo ácido distal pode ser ácido carboxílico, fosfônico ou o núcleo tetrazol. Compostos contendo o grupo ácido fosfônico ou tetrazol são normalmente mais potentes do que aqueles contendo ácido carboxílico.



Uma limitação de **77** e **78** foi sua relativamente fraca atividade em animais após administração sistêmica.

Por esta razão, os objetivos dos estudos estrutura-atividade para estes antagonistas de NMDA foram fazer mudanças estruturais que pudessem aumentar a potência *in vitro* e a atividade sistêmica permitindo assim um melhor entendimento dos aspectos espaciais/estéreos para a atividade.

70. a) Watkins, J.C. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1991**, 69, 1064 – 1075. b) Ornstein, P.L.; Schoepp, D.D.; Arnold, M.B.; Augenstein, N.K.; Lodge, D.; Millar, J.D.; Chambers, J.; Campbell, J.; Paschal, J.W.; Zimmerman, D.M.; Leander, J.D. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3547 – 3560.

Uma estratégia foi a redução da mobilidade conformacional destes aminoácidos através da introdução destes em sistemas cíclicos como o núcleo decaidroisoquinolínico. Um aspecto atrativo destes sistemas é que possuindo quatro centros estereogênicos, uma variedade de compostos com estruturas tridimensionais muito distintas poderiam ser preparados o que poderia levar a um melhor entendimento dos requisitos estereoquímicos para a ligação com os receptores.

3.1.3 O núcleo decaidroisoquinolínico de fusão *cis* em outras moléculas biologicamente ativas

O núcleo decaidroisoquinolínico de fusão *cis* também está presente em outras moléculas com reconhecida atividade biológica. Algumas destas encontram-se descritas na **Figura 15**. O inibidor de HIV-protease Saquinavir **79** (Roche)⁽⁷¹⁾ foi o primeiro da classe de inibidores a ser comercializado. O núcleo decaidroisoquinolínico contribui significativamente para um aumento da lipofilicidade da molécula o que levou a um aumento da sua biodisponibilidade⁽⁷²⁾.

Outros compostos contendo o núcleo decaidroisoquinolínico de fusão *cis* e *trans* foram estudados como análogos de morfina **80** e codeína na busca de novos analgésicos⁽⁷³⁾ e antiarrítmicos⁽⁷⁴⁾.

71. a) Tomasselli, A.G.; Heinrikson, R.L. *Biochim. et Biophys. Acta* **2000**, *1477*, 189 – 214. b) Houpi, I.N.; Molina, A.; Reamer, R.A.; Lynch, J.E.; Volante, R.P.; Reider, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2593 – 2596.
 72. Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Química Medicinal*; Artmed Ed.: Porto Alegre, **2001**.
 73. a) Kano, S.; Yokomatsu, T.; Yuasa, Y.; Shibuya, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3449 – 3453. b) Moos, W.H.; Gless, R.D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1831 – 1837.
 74. a) Mathison, I.W.; Morgan, P.H. *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 385 – 390. b) Mathison, I.W.; Tidwell, R.R. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 1227 – 1231. c) Mathison, I.W.; Morgan, P.H. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1136 – 1139.50.

Este núcleo também está presente no alcalóide indólico reserpina **81**⁽⁷⁵⁾ e nas Manzaminas (A, B e D-F) (Manzamina A **82**), uma classe de alcalóides que são metabólitos de uma esponja marinha que possuem atividade citotóxica contra leucemia, atividade antibiótica e antimalarial⁽⁷⁶⁾.

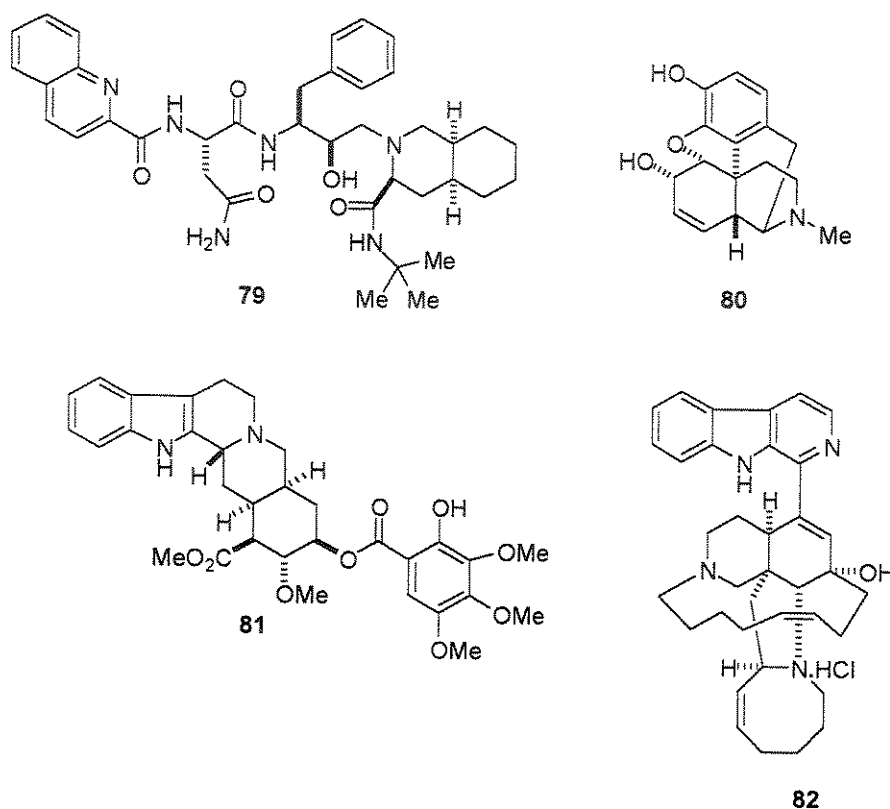


Figura 15: Compostos que contém o núcleo decaidroisoquinolínico com reconhecida atividade biológica

3.1.4 Métodos para obtenção de decaidroisoquinolinas 76

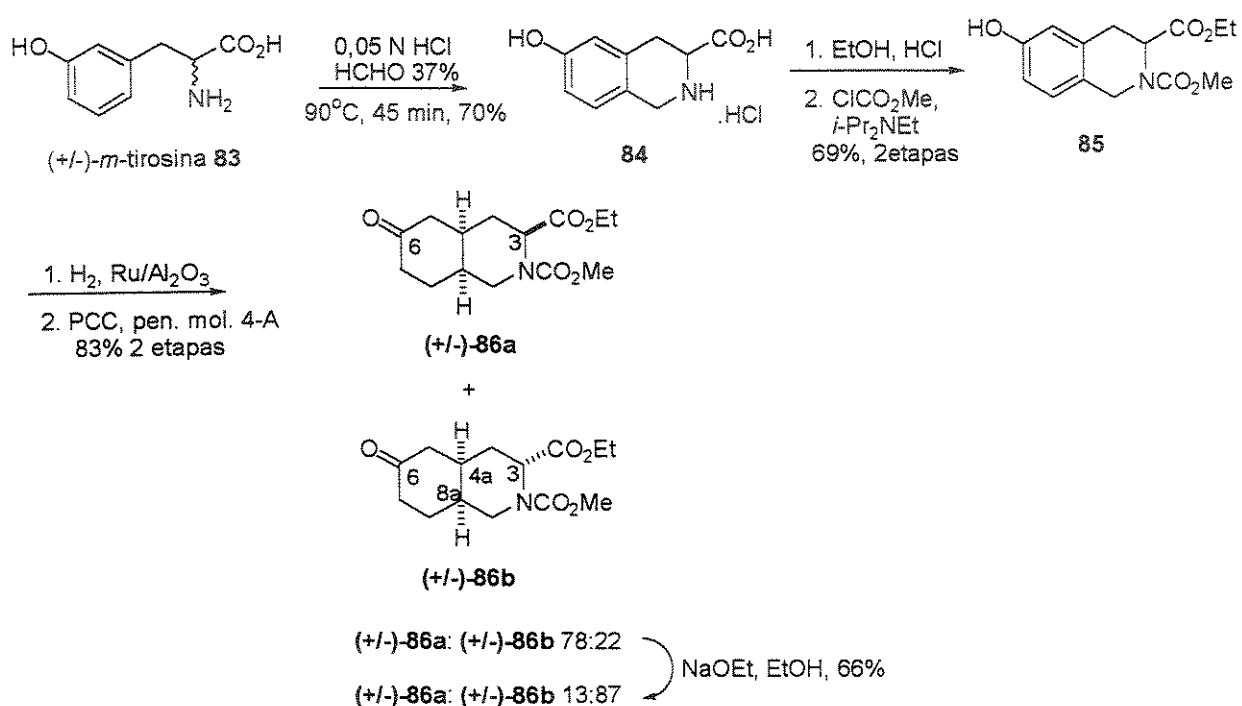
Um intermediário chave para a síntese dos aminoácidos decaidroisoquinolínicos é a cetona quiral (-)-**86b**. Esta, por sua vez, é preparada⁽⁷⁷⁾ a partir da reação da (±)-*m*-tirosina com formaldeído segundo procedimento descrito abaixo (**Esquemas 22 e 23**).

75. Imbroisi, D.O.; Simpkins, N.S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4309 – 4312.

76. Nakagawa, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, 37, 567 – 581.

77. Ornstein, P.L.; Arnold, M.B.; Augenstein, N.K.; Paschal, J.W. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4388 – 4392.

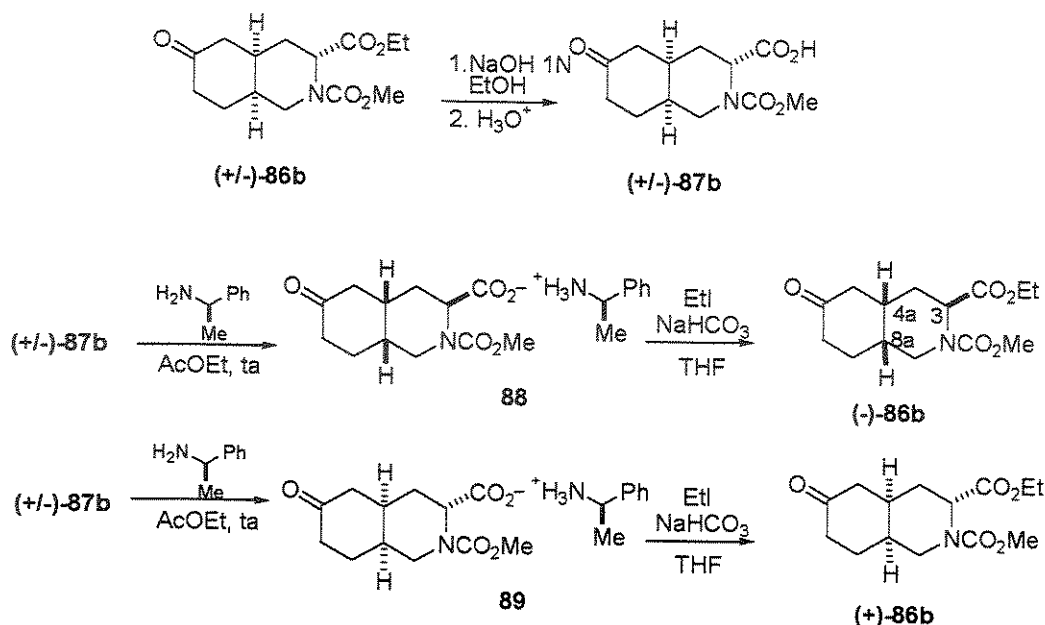
A condensação da ($\pm$)-*m*-tirosina **83** em condições fracamente ácidas (modificação das condições de Pictet-Spengler) forneceu o produto **84** que foi isolado em 70% de rendimento. Este produto foi esterificado e protegido no nitrogênio para fornecer a tetraidroisoquinolina **85** em 69% de rendimento. A hidrogenação deste intermediário sob alta pressão com 5% de rutênio sobre alumina forneceu a decaidroisoquinolina intermediária como uma mistura de álcoois epiméricos. A mistura de diastereoisômeros foi oxidada sem purificação para fornecer uma mistura 78:22 (determinada por CG) das cetonas ($\pm$)-**86a**: ($\pm$)-**86b** respectivamente.



Esquema 22: Preparação da cetona racêmica **86b**.

Nenhuma das cetonas de fusão *trans* foi observada. A mistura de cetonas foi então equilibrada para uma mistura 13:87 (**86a**:**86b**) pelo tratamento com etóxido de sódio/etanol e a cetona ($\pm$)-**86b** foi cristalizada a partir desta mistura em >99% de pureza diastereomérica. A determinação da stereoquímica relativa de ($\pm$)-**86b** e ($\pm$)-**86a** foi feita a partir da análise das constantes de acoplamento nos espectros de RMN-¹H⁽⁷⁷⁾.

A resolução da cetona ($\pm$)-**86b** foi feita através da conversão ao ácido ($\pm$)-**87** e posterior formação dos sais **88** e **89** com (*R*)- α -metilbenzilamina (**Esquema 23**). Os sais foram obtidos após recristalização com tetraidrofurano em $\geq 98\%$ de pureza diastereoisomérica e convertidos então às cetonas (-)-**86b** e (+)-**86b**, respectivamente pelo tratamento com iodoetano em THF⁽⁷⁷⁾.

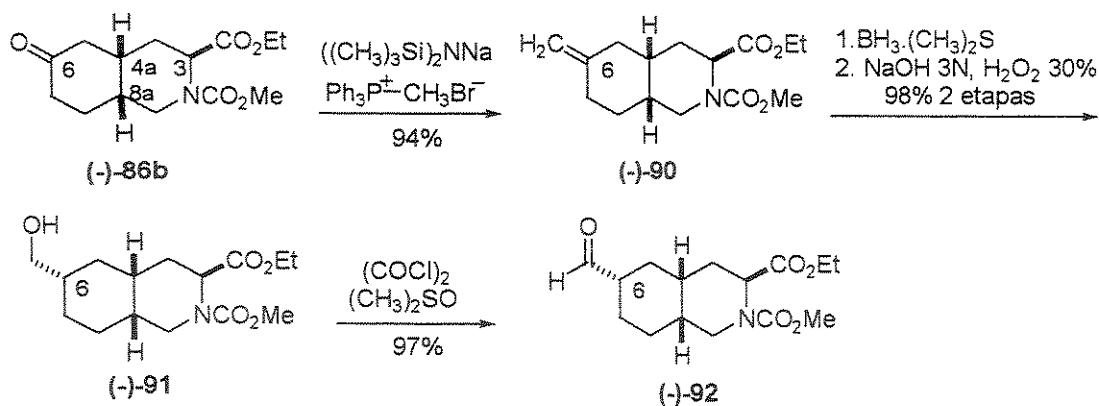


Esquema 23: Resolução da cetona ($\pm$)-**86b**. Neste ponto a estereoquímica absoluta é desconhecida.

Posteriormente⁽⁷⁸⁾ a análise cristalográfica de raio-X (de um análogo contendo iodo) das cetonas (-)-**86b** e (+)-**86b** forneceu a estereoquímica absoluta destes compostos. Assim, a cetona (-)-**86b** possui os centros $3S, 4aR, 8aR$ e a cetona (+)-**86b** é $3R, 4aS, 8aS$.

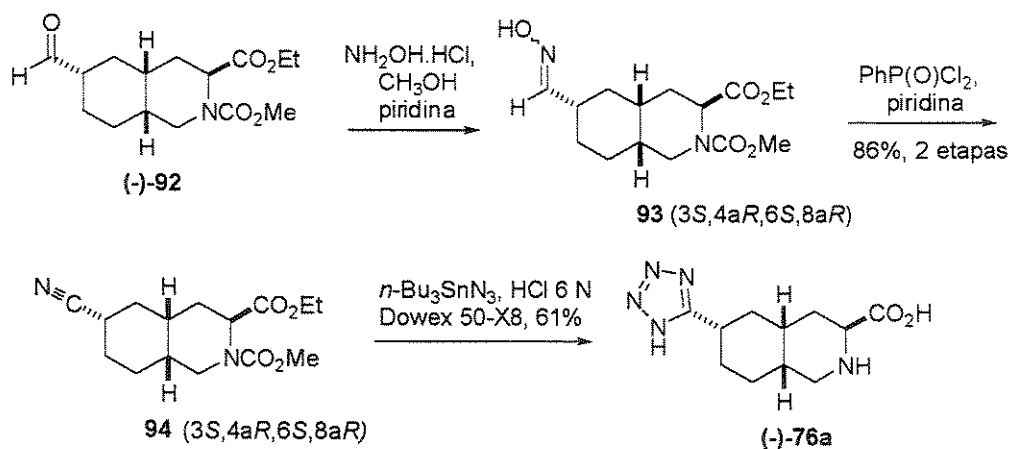
A partir da cetona quiral modificações de grupos funcionais foram efetuadas em C-6 para gerar o intermediário chave aldeído (-)-**92** a partir do qual todos estes compostos puderam ser preparados (**Esquema 24**)⁽⁷⁸⁾. Para a síntese de (-)-**76a**, por exemplo^(69a), o aldeído (-)-**92** foi condensado a temperatura ambiente com hidrocloreto de hidroxilamina e piridina em diclorometano e metanol fornecendo a mistura de oximas *E/Z* **93** opticamente ativas.

78. Ornstein, P.L.; Augenstein, N.K.; Arnold, M.B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7862 – 7869.



Esquema 24: Preparação do aldeído quiral **(-)-92**.

Esta solução foi concentrada, redissolvida em diclorometano e piridina e tratada com dicloreto fenilfosfônico a 0 °C para fornecer a nitrila **94** em 86% de rendimento para duas etapas. O tratamento da nitrila com azido tri-*n*-butil-estanho seguido de hidrólise ácida forneceu o aminoácido **(-)-76a** (**Esquema 25**).

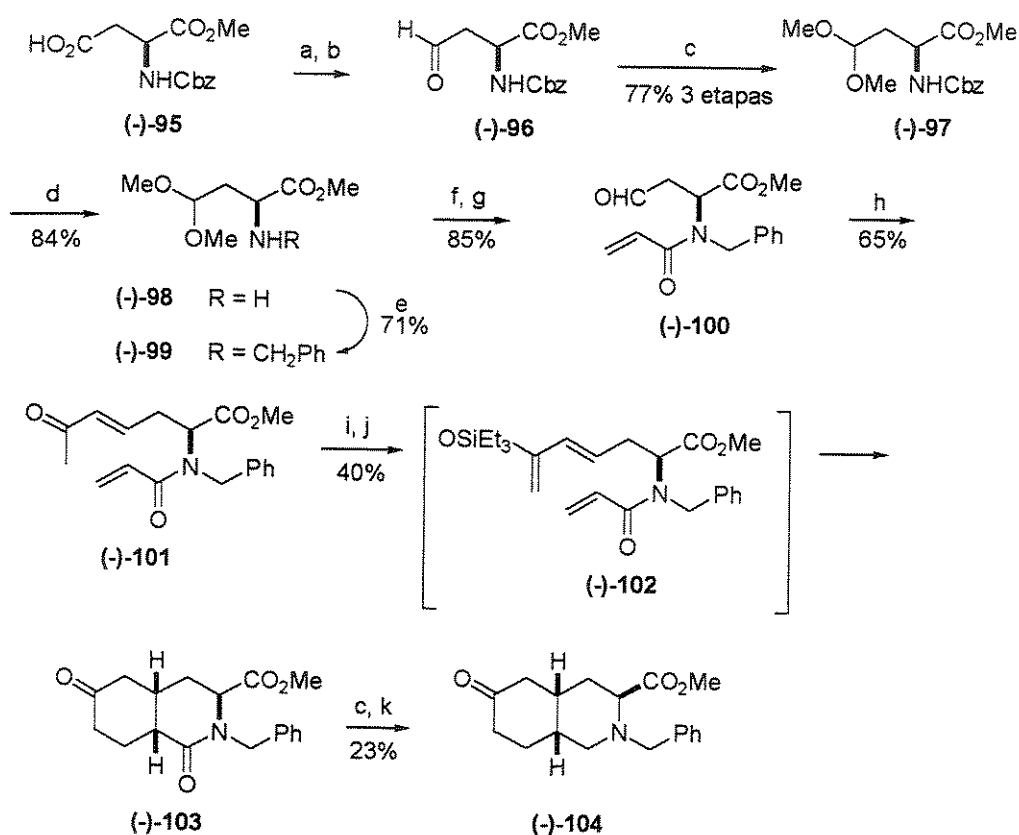


Esquema 25: Preparação do aminoácido **(-)-76a** a partir do aldeído **(-)-92**.

Desta forma, a síntese de **(-)-76a** e análogos pela metodologia descrita envolve cerca de 16 etapas com um rendimento global de 3,2 % com uma etapa de resolução além de uma moderada diastereosseleção para a síntese de **(-)-86b**.

A atividade nesta série de compostos exige um alto grau de estereosseletividade levando a necessidade de se desenvolver uma síntese que possibilite um controle da estereoquímica na síntese destes aminoácidos^(69a).

Uma outra rota⁽⁷⁹⁾ um pouco mais eficiente para a síntese de um análogo de (-)-86b envolveu uma reação de Diels-Alder intramolecular. O dimetilacetal (-)-97, obtido do ácido aspártico protegido (-)-95 via aldeído (-)-96 foi transformado no derivado *N*-benzilico (-)-99. *N*-acilação, seguida da desproteção do aldeído, homologação de Horner-Emmons e formação do enol éter forneceu o intermediário (-)-102 disponível para uma cicloadição de Diels-Alder intramolecular. Reação sob condições muito brandas forneceu a oxodecaidroisoquinolona (-)-103. Proteção da cetona na forma do dimetil acetal, redução da lactama e desproteção forneceu o produto (-)-104 (Esquema 26).



Esquema 26: a. SOCl₂. b. *n*-Bu₃SnH, 7 mol% (Ph₃P)₄Pd. c. HC(OMe)₃, *p*-TsOH. d. H₂, 5% Pd/C. e. PhCH₂Br, Et₃N. f. CH₂=CHCOCl, Et₃N. g. HCl 10% aq., CH₃CN. h. (EtO)₂P(O)CH₂COCH₃, NaH. i. Et₃SiOTf, Et₃N. j. KF, MeOH. k. BH₃.Me₂S, THF e refluxo de HCl.

79. Ornstein, P.L.; Melikian, A.; Martinelli, M.J. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 5759 – 5762.

A análise cromatográfica do produto bruto após a reação de Diels-Alder e hidrólise do éter demonstrou a formação de três produtos nas proporções 71:15:14. Apenas (-)-103 foi isolado e foi obtido em 40% de rendimento para as três etapas. A cetona (-)-104 foi obtida com $\geq 99\%$ de pureza enantiomérica em 12 etapas e 3,2 % de rendimento global.

3.1.5 Reações intermoleculares de Diels-Alder

Desde que foi descoberta em 1928 por Otto Diels e Kurt Alder, a cicloadição $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ envolvendo um dieno **105** e um dienófilo **106** para formar um composto cíclico de 6 membros do tipo **107** (Figura 16), também chamada reação de Diels-Alder, se tornou uma das reações mais úteis e fundamentais na química orgânica sintética⁽⁸⁰⁾.

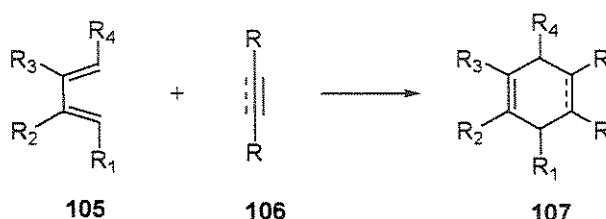


Figura 16: Espécies envolvidas na cicloadição de Diels-Alder

Não é objetivo deste trabalho revisar extensivamente todas as variantes e aplicações já descritas para esta reação. Existe um bom número de revisões na literatura sobre os mais diferentes tipos de substratos nas mais variadas condições^(80,81). As reações de Diels-Alder foram classificadas por Sustmann⁽⁸²⁾ em três tipos gerais baseados nas diferentes combinações entre os orbitais de fronteira HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta energia) e LUMO (orbital molecular vazio de menor energia) (Figura 17).

80. Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; Wiley-Interscience: Nova York, 1990.

81. a) Brocksom, T.J.; Nakamura, J.; Ferreira, M.L.; Brocksom, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597 – 622 e referências citadas. b) Dias, L.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289 – 332. c) Oppolzer, W. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B.M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 5, p. 315 – 399. d) Brocksom, T.J.; Corrêa, A.G.; Naves, R.M.; Silva, F.; Catani, V.; Ceschi, M.A.; Zukerman-Schpector, J.; Toloi, A.P.; Ferreira, M.A.; Brocksom, U. In *Organic Synthesis: Theory and Application*, Hudlicky, T., Ed.; Elsevier JAI Press, 2001, Vol. 5, p. 39 – 87.

82. Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2721.

A reação com demanda de elétrons normal envolve o HOMO de um dieno rico em elétrons e o LUMO de um dienófilo deficiente de elétrons (diagrama 1); na reação com demanda inversa de elétrons o controle é feito pela interação LUMO do dieno e HOMO do dienófilo (diagrama 2). Na reação com demanda de elétrons neutra pode haver tanto a interação do HOMO do dieno com o LUMO do dienófilo ou vice-versa (diagrama 3).

A reação é governada pelas regras de simetria de Woodward-Hoffmann⁽⁸³⁾ e ocorre com adição *supra/supra* e orientação *endo* favorecida (regra de Alder). A reação é concertada mas provavelmente não simetricamente sincronizada onde duas ligações sigma são formadas podendo gerar simultaneamente quatro centros estereogênicos.

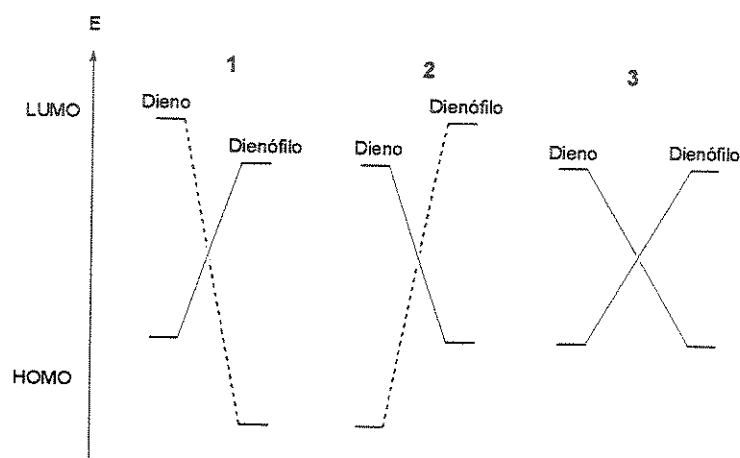


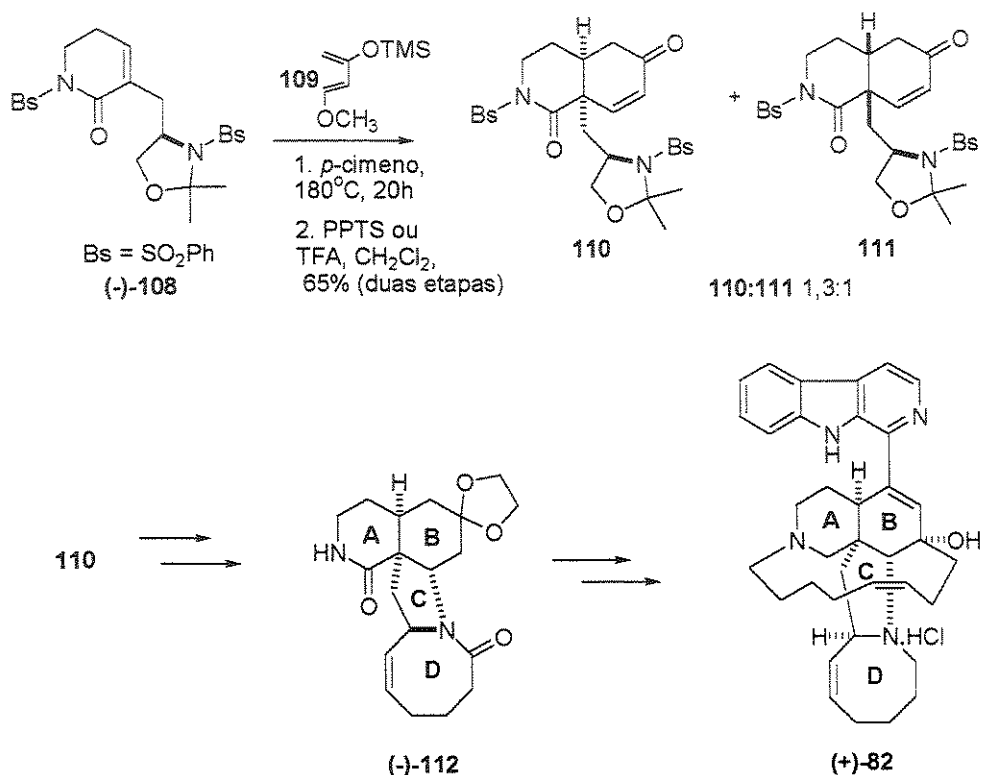
Figura 17: Combinações entre HOMO-LUMO na reação de Diels-Alder⁽⁸²⁾. As linhas cheias representam as interações dominantes.

3.1.6 Reações intermoleculares de Diels-Alder envolvendo 5,6-diidro-2-(1H)-piridonas

As reações de Diels-Alder envolvendo 5,6-diidro-2-(1H)-piridonas como dienófilos foram estudadas de uma maneira bastante significativa por Nakagawa e col. na síntese da Manzamina A **82**, um alcalóide que possui atividade antitumoral e antibacteriana.

83. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley-Interscience: Nova York, 1996, p. 87 – 109.

Assim, desenvolveu-se o dienófilo (-)-108 que em condições térmicas sofre uma cicloadição com o dieno de Danishefsky 109 fornecendo o cicloaduto 110. Posteriormente, este cicloaduto forneceu o núcleo tetracíclico (-)-112 que conduziu à Manzamina A (+)-82 (Esquema 27)⁽⁸⁴⁾.

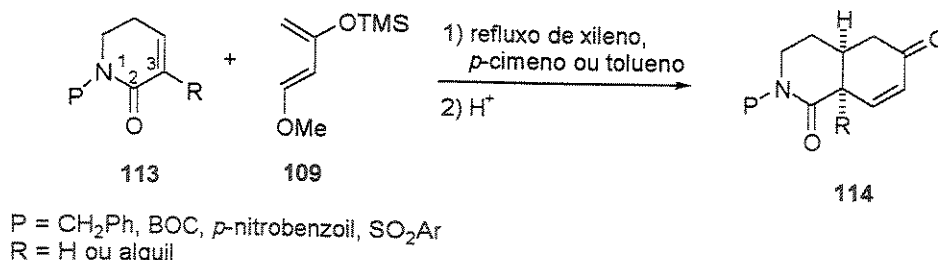


Esquema 27: Abordagem de Nakagawa e col. para a construção do núcleo tetracíclico da Manzamina A.

Muitos estudos foram feitos utilizando-se uma série de diidropiridonas e diferentes condições até que se chegasse ao dienófilo (-)-108⁽⁸⁵⁾. Inicialmente, a diidropiridona 113 foi testada como um modelo (Esquema 28)⁽⁸⁴⁾. As *N*-aril-sulfonil piridonas (P = SO₂Ar) substituídas em C-3 forneceram o cicloaduto 114 em 50% de rendimento (para R = H) e 45% (para R = alquil) (rendimentos para duas etapas). Quando o grupo protetor foi o *p*-nitrobenzoil e R = H, 114 foi obtido em 57% (duas etapas).

84. Nakagawa, M. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 567 – 581.

85. a) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Uchida, H.; Nishida, A. *J. Synth. Chem. Jpn.* **1999**, *57*, 1004 – 1015. b) Uchida, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 113 – 116. c) Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Suzuki, N.; Motohashi, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10597 – 10608.



Esquema 28: Condições testadas por Nakagawa e col. para cicloadição de Diels-Alder envolvendo diidropiridonas do tipo 113

De uma maneira geral, a reatividade destes dienófilos do tipo diidropiridonas varia muito de acordo com substituintes (grupo protetor ligado ao nitrogênio e substituintes na dupla)⁽⁸⁶⁾ solvente utilizado (temperatura de ebulição)⁽⁸⁷⁾ e condições (térmica X catalisada)⁽⁸⁸⁾.

Casamitjana e col.⁽⁸⁹⁾ testaram a reatividade de uma série de diidropiridonas frente a uma variedade de dienos (**Figura 18**). Com relação à diidropiridona **115**, apenas a reação entre a *N*-tosil-diidropiridona **115a** e o dieno de Danishefsky **109** forneceu o cicloaduto **124** em um rendimento moderado (34% após tratamento do aduto com ácido canforsulfônico) utilizando-se refluxo de *p*-cimeno (180 °C) (**Esquema 29**). Com **115b** (protetor de N = CO₂Me) ou com outros dienos menos reativos ou outros solventes de menor ponto de ebulição o único resultado foi a recuperação dos materiais de partida. Com os dienófilos **116** e **117** (com grupos retiradores de elétrons na posição 3 da diidropiridona) os adutos foram, de uma maneira geral, obtidos em rendimentos entre bons e moderados. Com exceção ao dieno de Danishefsky, os melhores resultados foram obtidos quando a cicloadição foi conduzida com ácidos de Lewis como catalisadores, embora as seletividades *endo/exo* e *syn/anti* tenham sido baixas.

86. a) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5741 – 5747. b) Nakagawa, M.; Lai, Z.; Torisawa, Y.; Hino, T. *Heterocycles* **1990**, *31*, 999 – 1002.

87. Torisawa, Y.; Ali, M.A.; Tavet, F.; Kageyama, A.; Aikawa, M.; Fukui, N.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Heterocycles* **1996**, *42*, 677 – 689.

88. a) Imbroisi, D.O.; Simpkins, N.S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1815 – 1823. b) Nakata, T.; Koide, Y.; Nara, K.; Itoh, E.; Arisawa, M.; Naruto, S.; Torisawa, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 451 – 453.

89. Casamitjana, N.; López, V.; Jorge, A.; Bosch, J.; Molins, E.; Roig, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4027 – 4042.

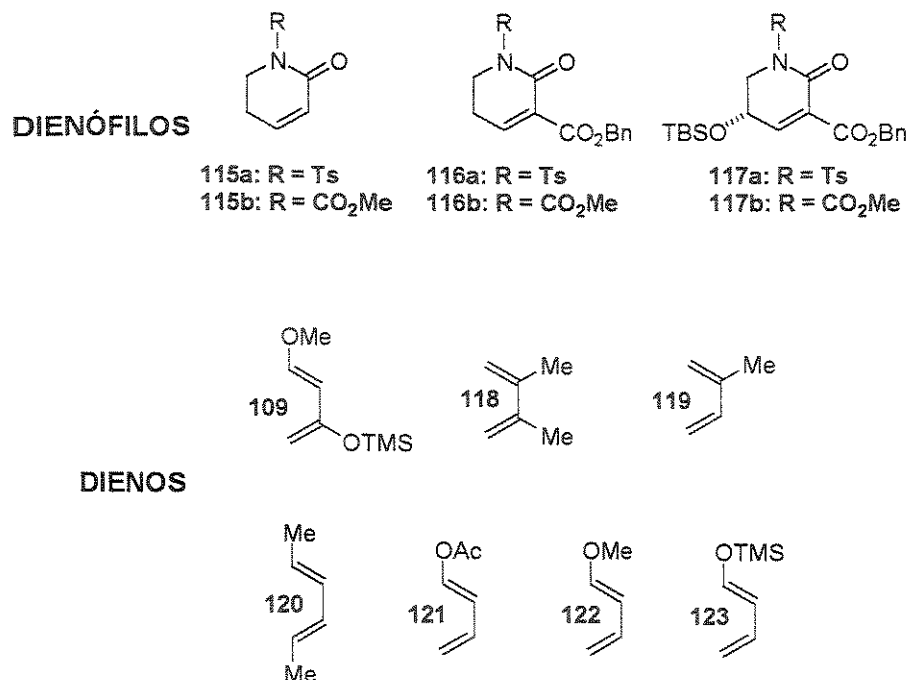
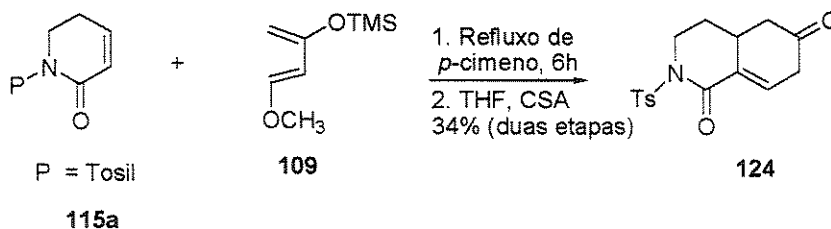


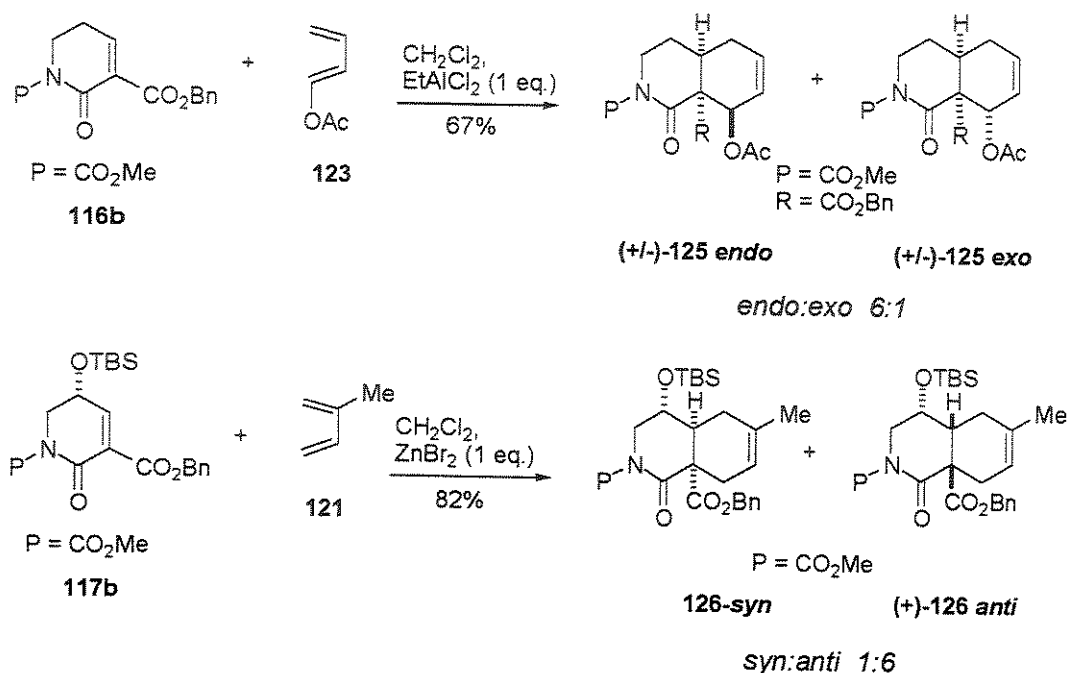
Figura 18: Dienos e dienófilos testados por Casamitjana e col.⁽⁸⁹⁾.



Esquema 29: Cicloadição do dienófilo 115a.

Para exemplificar, o **Esquema 30** apresenta duas reações de Diels-Alder realizadas neste estudo de Casamitjana e col.⁽⁸⁹⁾. A reação entre o dienófilo **116b** e o dieno **123** fornece o cicloaduto **125** em 67% de rendimento quando a reação foi feita utilizando-se EtAlCl₂. O produto foi obtido como uma mistura 6:1 dos produtos de cicloadição com aproximação *endo:exo*, respectivamente. O dienófilo **117b** por sua vez, forneceu o cicloaduto **126** em 82% de rendimento quando submetido às condições de cicloadição com dieno **121** e ZnBr₂. O cicloaduto **126** foi obtido como uma mistura 1:6 dos adutos *syn:anti*, respectivamente.

Um trabalho bastante ilustrativo de como o grupo protetor influencia a reatividade foi publicado por Torisawa e col relacionando a reatividade com os valores de energia de LUMO (calculados pelo método semiempírico PM₃) para uma série de 3-feniltio-2- (1*H*)-diidropiridinonas (127 – 131) com 2-trimetilsililóxi-butadieno 132⁽⁹⁰⁾ (Figura 19).

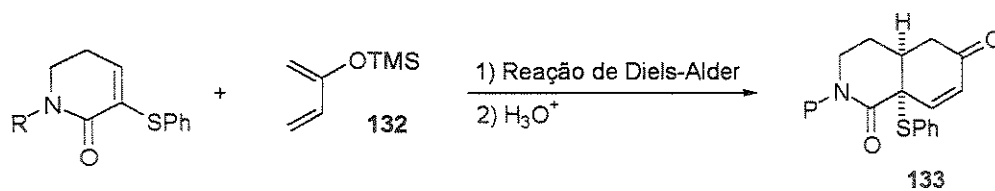


Esquema 30: Dois exemplos de reações feitas por Casamitjana e col.⁽⁸⁹⁾

Com o dienófilo sem protetor no nitrogênio 127 com energia de LUMO relativamente alta não se observou produto de cicloadição. Por outro lado, os dienófilos com grupos protetores retiradores de elétrons tem energias de LUMO relativamente baixas (129 – 131) e dessa forma forneceram os produtos de cicloadição 133 desejados. O grupo protetor BOC em 128 demonstrou não ser estável nas condições de reação.

Especificamente o caso do dienófilo 131 com protetor de nitrogênio SO₂Ph, o menor valor de LUMO foi atingido e correlacionando-se diretamente com os resultados experimentais, o maior rendimento em cicloaduto isolado foi obtido.

90. Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Takami, H.; Nagata, T.; Ali, M.A.; Hino, T. *Heterocycles* 1994, 39, 277 – 292.



	E LUMO (eV)	Condições/ Resultados
127	- 0,454	EtAlCl ₂ (2 eq.), tolueno, ta, 2h Não reagiu
128	- 0,4767	EtAlCl ₂ (2 eq.), tolueno, 0 °C, 1h N-desproteção
129	- 0,5665	EtAlCl ₂ (2 eq.), tolueno, ta, 15 minutos, 80%
130	- 0,5797	EtAlCl ₂ (2 eq.), tolueno, ta, 2h, 77%
131	- 0,8743	ZnBr ₂ (1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , ta, 24h, 83%

Figura 19: Efeito do protetor na reatividade de 3-feniltio-2- (1H)-diidropiridinonas.

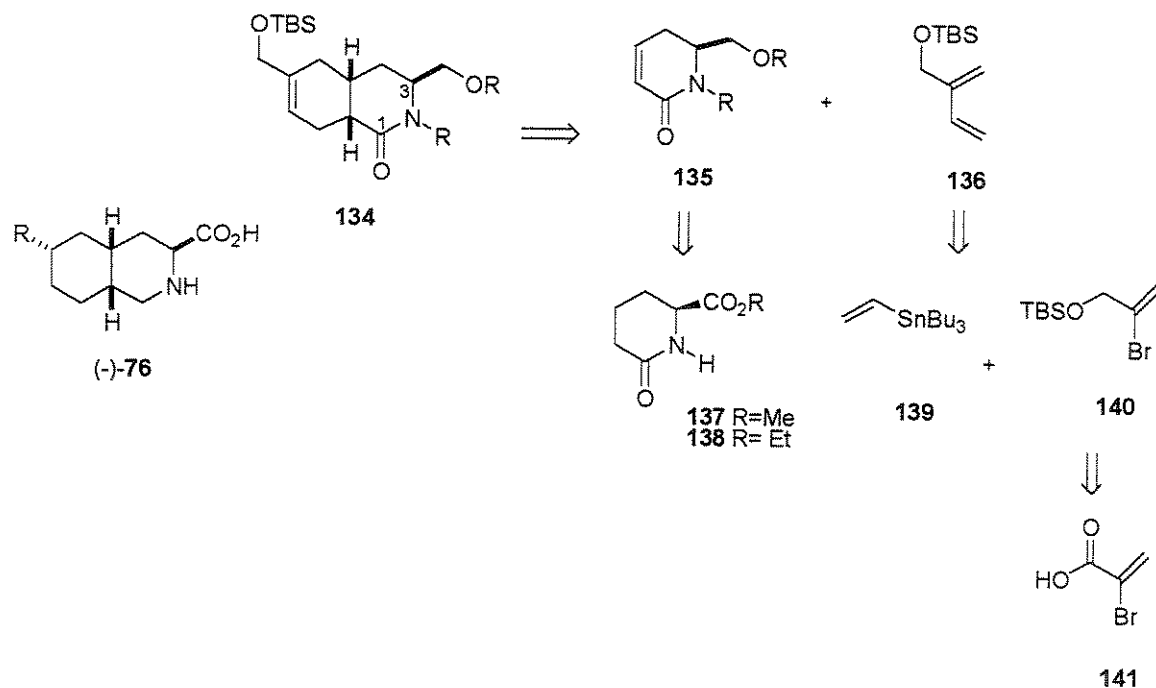
3.2 OBJETIVOS

Síntese do núcleo decaidroisoquinolínico dos antagonistas de glutamato do tipo 76 utilizando como etapa chave uma cicloadição de Diels-Alder. Pretende-se com esta reação a obtenção de três (entre os quatro centros estereogênicos) com a estereoquímica absoluta $3S,4aR,8aR$. Esta síntese envolve a utilização de uma diidropiridona quiral com substituinte α ao nitrogênio e um dieno apropriado.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Primeira Análise Retrossintética

As exigências estereoquímicas dos anéis decaidroisoquinolínicos dos compostos 76 estão contempladas no cicloaduto intermediário 134 (Esquema 31). Nesta primeira proposta, este cicloaduto pode ser formado através da reação de Diels-Alder intermolecular entre a diidropiridona quiral 135 e o dieno 136. Esta reação deverá conduzir a formação do anel decaidroisoquinolínico 134 com estereoquímica absoluta definida como sendo $3S,4aR,8aR$.



Esquema 31: Análise Retrossintética para 134.

Esta proposta se baseia na aproximação do dieno pela face oposta a que se encontra o substituinte α ao nitrogênio em posição axial (**Figura 20**). Através da síntese de um intermediário quiral do tipo **135A** com estereoquímica definida no carbono na posição α ao nitrogênio como sendo S , poderíamos chegar ao aduto **134A** com estereoquímica desejada para os centros 3, 4a e 8a. Esta aproximação apresenta como principal vantagem a definição dos três centros estereogênicos em uma única etapa sem a necessidade de resolução. A diidropiridona **135** pode ser obtida a partir dos (*S*)-6-oxopipecolatos de metila **137** ou etila **138** (**Esquema 31**).

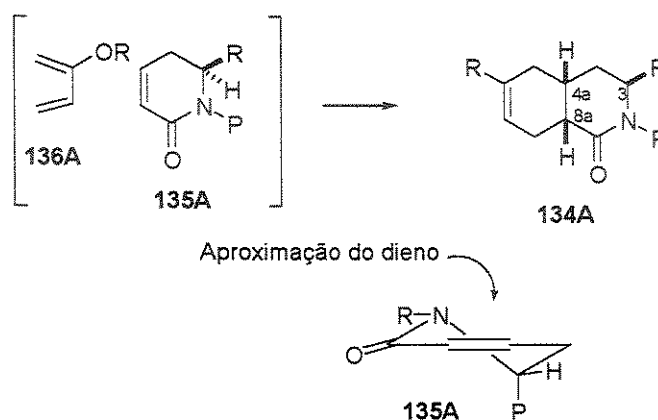


Figura 20: Proposta de aproximação do dieno pela face oposta do substituinte na posição α ao nitrogênio.

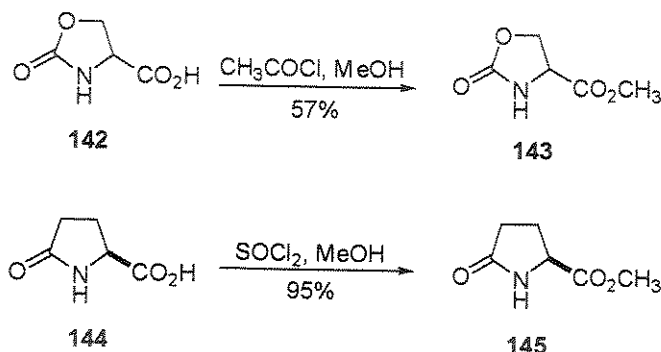
A síntese do dieno **136** por sua vez, pode ser feita através do acoplamento de Stille entre a vinil estanana **139** e o brometo vinílico **140**. Este brometo, por sua vez, poderia ser preparado a partir do ácido 2-bromoacrílico **141** disponível comercialmente (**Esquema 31**).

3.3.2 Preparação dos (*S*)-6-oxopipecolatos **137** e **138**

Para a preparação dos (*S*)-6-oxopipecolatos de metila **137** ou de etila **138**, três métodos baseados em reações descritas na literatura foram testados e serão descritos a seguir:

3.3.2.1 Preparação de (-)-137 a partir do ácido (*S*)-2-aminoadípico

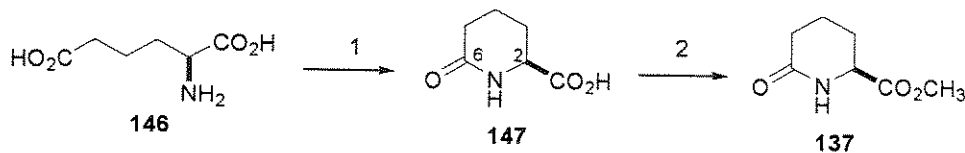
É descrito na literatura que os ácidos oxazolidínico **142**⁽⁹¹⁾ e (*S*)-piroglutâmico **144**⁽⁹²⁾ podem ser diretamente esterificados fornecendo os respectivos ésteres em bons rendimentos (**Esquema 32**).



Esquema 32: Esterificações prévias em compostos análogos.

Sendo assim, imaginamos que a ciclização do ácido (*S*)-2-aminoadípico (**146**) por metodologia conhecida⁽⁹³⁾ para fornecer o ácido (*S*)-6-oxopípecólico (**147**) e esterificação direta deste ácido **147**, poderia nos levar ao (*S*)-6-oxopípecolato de metila **137** de uma maneira bem simples e direta.

A ciclização do ácido (*S*)-2-aminoadípico foi feita então, pelo refluxo de uma solução aquosa deste por 20 horas. O ácido cíclico 6-oxopípecólico (**147**) resultante foi purificado por recristalização com acetato de etila à quente e obtido em 88% de rendimento (**Esquema 33**).



Esquema 33: 1) H₂O, refluxo 20 h, 88%; 2) CH₃COCl ou SOCl₂/ MeOH, 8 e 12% de rendimento, respectivamente.

91. Nudelman, A.; Bechor, Y.; Falb, E.; Fischer, B.; Wexler, B.A. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 471 – 474.

92. Saijo, S.; Wada, M.; Himizu, J-I.; Ishida, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 1449 – 1458.

93. Prasad, K.U.; Roeske, R.W.; Weitz, F.L. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1976 – 1980.

O espectro de infravermelho de **147** apresentou duas absorções intensas em 1718 e 1615 cm^{-1} atribuídas às carbonilas em CO_2H e C-6. Uma banda muito intensa em 3315 cm^{-1} foi atribuída aos grupo O-H e N-H formando ligações intermoleculares de hidrogênio. O ponto de fusão medido para **147** (130,2 – 131,3°C) mostrou-se bastante coerente com àquele descrito na literatura para o ácido L-6-oxopípecólico (128°C)⁽⁹³⁾. Outras análises realizadas também são bastante coerentes com este composto.

A esterificação direta do ácido **147** foi testada sob três condições as quais estão apresentadas na **Tabela 7**. A condição 1, embora seja efetiva na esterificação do ácido oxazolidínico **142**, forneceu o éster **137** apenas em 8% de rendimento.

Tabela 7

CONDIÇÃO	REAGENTES	RESULTADOS
1 ⁽⁹¹⁾	CH_3COCl , MeOH	Rendimento em 137 = 8%
2 ⁽⁹²⁾	SOCl_2 , MeOH	Rendimento em 137 = 12%
3 ⁽⁹⁴⁾	CH_2Cl_2 , Et_3N , ClCO_2Me , DMAP	Produto não detectado

A condição 2, efetiva para a esterificação do análogo ácido (*S*)-piroglutâmico **144**, forneceu **137** em apenas 12% de rendimento. Um método que na literatura⁽⁹⁴⁾ leva a esterificação da alanina (protegida no nitrogênio) em meio básico (condição 3), quando testado em nosso substrato, não levou ao produto desejado.

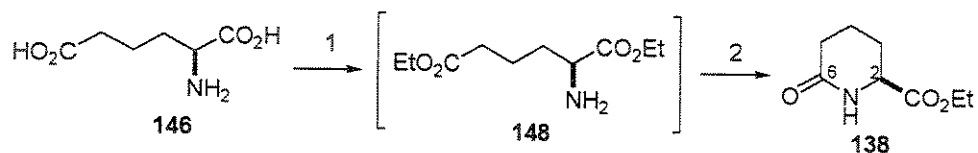
Estes resultados obtidos com o nosso substrato nos levaram a descartar esta metodologia como uma possibilidade sinteticamente viável.

3.3.2.2 Preparação de **138** a partir do ácido (*S*)-2-aminoadípico

O (*S*)-6-oxopípecolato de etila **138** foi preparado a partir do ácido (*S*)-2-aminoadípico por metodologia descrita na literatura⁽⁹⁵⁾. Desta forma, o ácido (*S*)-2-aminoadípico foi esterificado utilizando-se uma solução de cloreto de tionila em etanol. A reação foi tratada e após concentração em evaporador rotatório, obteve-se um óleo que foi dissolvido em etanol e submetido a refluxo por 8 horas. Após este período, tratamento da reação e purificação por destilação sob pressão reduzida forneceu o éster **138** em 55% de rendimento para duas etapas (**Esquema 34**).

94. Golebiowski, A.; Jacobsson, U.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063 – 3066.

95. Huang, S-B.; Nelson, J.S.; Weller, D.D. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 3485 – 3496.



Esquema 34: 1) $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$, refluxo 1h, 2) dissolução em EtOH e refluxo 8h, 55% para duas etapas.

O espectro de absorção no infravermelho de **138** apresentou duas absorções intensas: uma em 1738 cm^{-1} atribuída à carbonila do grupo CO_2Et e outra em 1651 cm^{-1} atribuída à carbonila em C-6. A absorção muito intensa em 3391 cm^{-1} foi atribuída ao grupo N-H. Os sinais nos espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ e ^{13}C também foram concordantes. Embora seja uma rota rápida e o rendimento em **138** seja razoável, o alto preço do reagente de partida e a necessidade de produzirmos este éster em grande quantidade, nos levaram a descartar esta rota para a síntese do (*S*)-6-oxopípecolato de etila **138** (1g de ácido 2-L-aminoadípico Aldrich: US\$ 127,40).

3.3.2.3 Preparação de (–)-**137** a partir da *S*-lisina

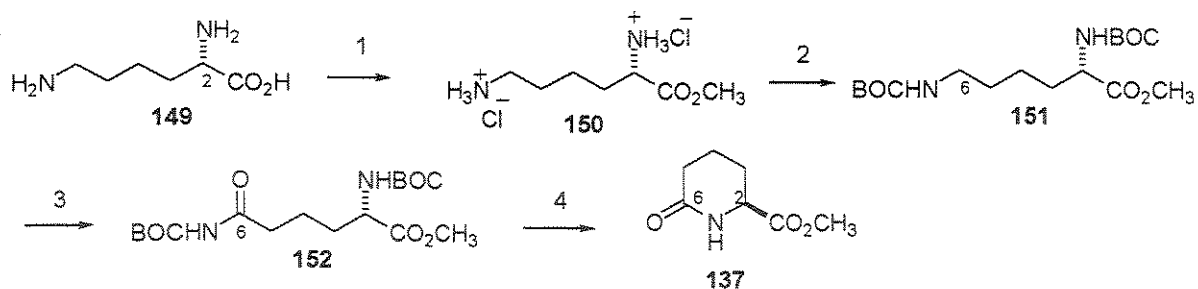
Devido às dificuldades citadas acima, resolvemos testar uma rota conhecida⁽⁹⁶⁾ de obtenção do (*S*)-6-oxopípecolato de metila **137** a partir da *S*-lisina **149**. Um dos principais atrativos desta rota seria o baixo custo do material de partida quando comparado ao ácido (*S*)-2-aminoadípico⁽⁹⁷⁾.

A rota de obtenção de **137** (descrita no **Esquema 35**) se inicia com a esterificação da *S*-lisina (**149**) utilizando-se metanol, 2,2-dimetoxipropano e HCl. O diidrocloreto do éster metílico da (*S*)-lisina **150** foi obtido em 94% de rendimento após recristalização com éter etílico/metanol.

Os valores de ponto de fusão, frequência de absorção da carbonila no espectro de infravermelho e valor da medida de $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$, assim como os espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ e ^{13}C de **150** mostraram-se bastante concordantes quando comparados aos dados da literatura⁽⁹⁶⁾.

96. Davies, C.E.; Heightman, T.D.; Hermitage, S.A.; Moloney, M.G. *Synth. Commun.* **1996**, 26, 687 – 696.

97. *S*-lisina 5g US\$ 23,80 (catálogo Aldrich 2002).



Esquema 35: 1) 2,2-dimetoxipropano (10.5 eq.), HCl conc (4 eq.), MeOH, refluxo 3 h e então t.a. overnight, 94% ; 2) BOC_2O (2 eq.), NaHCO_3 (6 eq.), MeOH,))) 3 h, 94%; 3) $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,26 eq), NaIO_4 (10% aquoso), AcOEt, 90%; 4) TFA, refluxo, 16 h, 70% (duas etapas).

Na sequência o dihidrocloreto do éster metílico da (*S*)-lisina **150** foi protegido nos nitrogênios com di-*terc*-butil-dicarbonato/ NaHCO_3 em MeOH em banho de ultrassom fornecendo o éster metílico da (*S*)-di-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)lisina **151** em 94% de rendimento após recristalização com éter isopropílico. A proteção foi confirmada pelo aparecimento de um singlete largo integrando para 22 hidrogênios⁽⁹⁸⁾ em 1,44 ppm no espectro de RMN- ^1H e pelo sinal dos carbonos metílicos em 28,3 ppm e quaternários em 79,9 e 79,1 ppm no espectro de RMN- ^{13}C . Os valores de $[\alpha]_D$ e Ponto de fusão de **151** e de outras análises espectroscópicas quando comparados aos dados da literatura⁽⁹⁶⁾ confirmam a obtenção do produto desejado.

O produto protegido no nitrogênio **151** sofreu oxidação com $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ na posição α ao nitrogênio fornecendo a adipamida correspondente **152** em 90% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica em sílica gel.

Esta oxidação⁽⁹⁹⁾ pode ser verificada pelo aparecimento do sinal em 174,0 ppm no espectro de RMN- ^{13}C relativo ao carbono carbonílico C-6 e pelo desdobramento em dois sinais a 28,0 e 28,2 ppm para as metilas do grupo *t*-Butil. Também verificou-se o desaparecimento do sinal em 3,10 ppm relativo aos hidrogênios em C-6 no espectro de RMN- ^1H . A comparação com dados da literatura⁽⁹⁶⁾ confirmou a obtenção de **152**.

98. Dezoito hidrogênios do grupo *t*-butil mais quatro hidrogênios da cadeia carbônica.

99. O rendimento desta reação variou entre 60 a 90%.

Esta adipamida **152** foi refluxada com ácido trifluoroacético fornecendo o (*S*)-6-oxopipercolato de metila **137** em 70% de rendimento para duas etapas após purificação em coluna cromatográfica.

Comparação das análises de **137** com dados da literatura comprovaram a obtenção do produto. A Tabela 8 apresenta alguns deles para fins ilustrativos.

Tabela 8

	Aspecto Físico	ν C=O (cm ⁻¹)	Rotação óptica
Literatura ⁽⁹⁶⁾	Líquido incolor	1746, 1666 ^a	$[\alpha]_D^{25}$: - 9,60 (<i>c</i> 1,06 CHCl ₃)
137	Líquido incolor	1749, 1655 ^b	$[\alpha]_D^{20}$: - 8,02 (<i>c</i> 1,06 CHCl ₃)

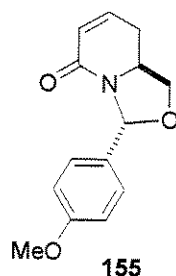
a: CHCl₃, b: CH₂Cl₂.

A lactama **137** foi obtida em quatro etapas com um rendimento global de cerca de 36%.

3.3.3 Síntese do dienófilo (-)-**155** e testes para a cicloadição de Diels-Alder

3.3.3.1 Síntese de 3-(4-metoxifenil)peridro-1,5,8,8a-tetraidro- [1,3]oxazolo- [3,4-a]piridin-5-ona (-)-**155**

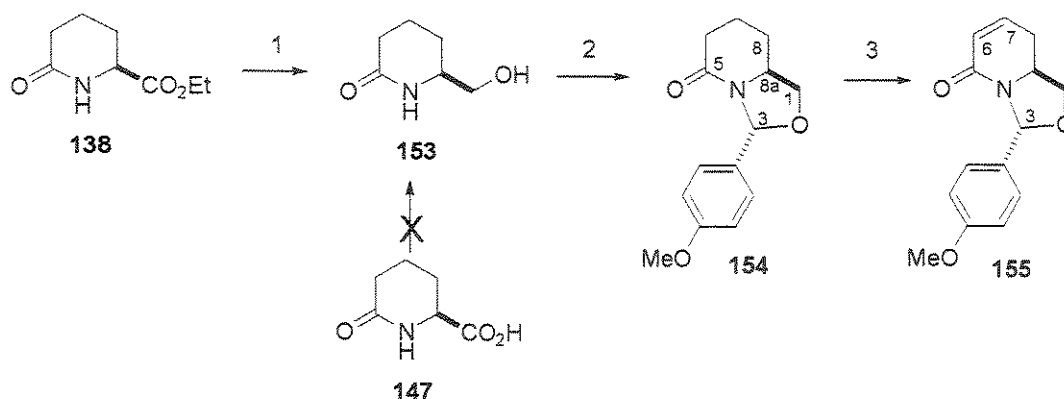
O primeiro dienófilo proposto a ser sintetizado foi a 3-(4-metoxifenil)peridro-1,5,8,8a-tetraidro [1,3]oxazolo [3,4-a]piridin-5-ona **155**. A síntese de **155** foi realizada baseando-se em reações descritas na literatura⁽¹⁰⁰⁾.



O éster **138** foi reduzido⁽⁹⁵⁾ com LiBH₄ 2M em THF fornecendo a 6-hidroximetil-2-piperidona **153** em 60% de rendimento (**Esquema 36**).

100. Hermitage, S.A.; Moloney, M.G. *Tetrahedron:Asymmetry* **1994**, 5, 1463 - 1464.

A obtenção de **153** foi confirmada pela comparação com dados da literatura⁽⁹⁵⁾. Também tentamos a preparação de **153** a partir da redução direta do ácido 6-oxopípecólico **147** com LiBH_4 sem porém obtermos o produto. O álcool **153** foi protegido com o dimetil acetal do *p*-metoxibenzaldeído e ácido canforsulfônico (cat.)⁽¹⁰⁰⁾ fornecendo o bicyclo **154** em 81% de rendimento.



Esquema 36: 1) i) LiBH_4 (2M) (1eq.), ii) HCl 6M, 60%; 2) $\text{H}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ (2,5 eq.) e CSA (20 mol%), 81%; 3) i) LDA (1,0 eq.) -78°C , PhSeBr (1,3 eq.), ii) CH_2Cl_2 /piridina/ H_2O_2 (60% duas etapas).

No espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$, o singlete em 6,34 ppm foi atribuído ao hidrogênio ocupando uma posição pseudo-axial em C-3. O duplo dubleto em 4,38 ppm ($J = 7,9$ e $5,7$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio pseudo-equatorial em C-1 e ao duplo dubleto em 3,54 ppm ($J = 9,5$ e $8,1$ Hz) foi atribuído o hidrogênio pseudo-axial deste mesmo carbono. O multipletto em 3,88 – 3,81 ppm foi atribuído ao hidrogênio em H-8a. Os multipletos em 1,40 – 1,26 ppm e 1,82 – 1,62 ppm foram atribuídos aos hidrogênios pseudo-equatorial e pseudo-axial de C-8, respectivamente. O duplo tripleto em 7,43 ppm foi atribuído aos hidrogênios do anel aromático na posição *meta* do anel anisol (**Figura 21**).

O espectro de infravermelho de **154** apresentou uma banda muito intensa em 1644 cm^{-1} atribuída ao grupo carbonílico do anel lactâmico.

O espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ apresentou um sinal metínico em 88,4 ppm atribuído a C-3, um sinal de carbono metilênico em 56,3 ppm atribuído a C-1 e outro carbono metínico em 56,3 ppm atribuído a C-8a.

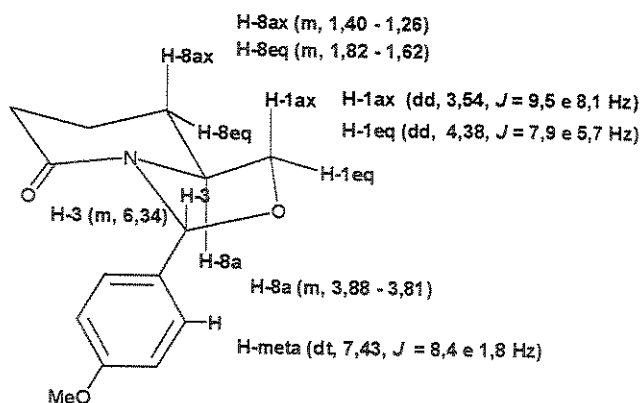


Figura 21: Alguns sinais do espectro de RMN- ^1H de **154**. Os deslocamentos químicos estão expressos em ppm.

A estereoquímica relativa de **154** foi confirmada pela análise das interações obtidas do experimento de NOESY. Nesta análise verificamos as interações de H-1ax com H-8ax e H-3 e de H-8a com os hidrogênios *meta* do anel anisol (**Figura 22**).

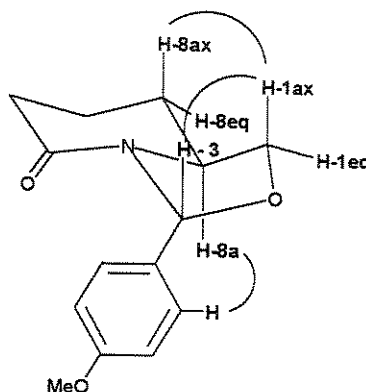


Figura 22: Interações NOESY de **154** que corroboram a estereoquímica relativa

O composto **154** foi obtido como único isômero. Outras análises realizadas (espectrometria de massa e massa de alta resolução) confirmam a obtenção do produto. A rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]_D + 99,9$ (c 1,0 CHCl_3).

A introdução da dupla ligação na lactama bicíclica **154** foi feita pela sequência de selenilação e deselenoxilação⁽¹⁰¹⁾ (**Esquema 36**).

101. a) Langlois, N.; Bac, N.V.; Dahuron, N.; Delcroix, J-M.; Deyine, A.; Griffart-Brunet, D.; Chiaroni, A.; Riche, C. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3571 – 3586; b) Hamada, C.Y.; Hara, O.; Kawai, A.; Kohno, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8635 – 8652.

O composto **154** foi tratado com LDA a -78°C seguido de brometo de fenilselenila. O tratamento do produto bruto desta reação com peróxido de hidrogênio/ piridina 0°C forneceu a diidropiridinona **155** em 60% (duas etapas) após purificação em coluna cromatográfica.

A formação da dupla ligação foi confirmada no espectro de infravermelho pelo aparecimento da banda de absorção intensa em 1605 cm^{-1} relativa à dupla ligação conjugada com a carbonila.

No espectro de RMN- ^1H observamos o aparecimento de dois sinais: um duplo duplo dubleto em 6,53 ppm ($J = 9,4; 6,7$ e $2,5\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio olefínico H-7 e um duplo-dubleto em 5,96 ppm ($J = 10,0$ e $2,9\text{ Hz}$) relativo ao hidrogênio olefínico H-6. Ao mesmo tempo verificamos o desaparecimento dos sinais compreendidos entre 2,20 e 1,26 ppm relativos aos hidrogênios piperidínicos em C-6 e C-7 em **154**.

Os carbonos olefínicos de **155** foram atribuídos aos sinais em 137,0 ppm (C-7) e 125,8 ppm (C-6) no espectro de RMN- ^{13}C .

O espectro de massa e o massa de alta resolução confirmaram a obtenção de **155**. A rotação específica medida foi $[\alpha]_{\text{D}} - 113,0$ ($c\ 1,0\ \text{CHCl}_3$).

3.3.3.2 Tentativas de cicloadição de Diels-Alder utilizando a diidropiridinona (–)-**155** como dienófilo

Para testar a reatividade de **155** como dienófilo utilizamos o ciclopentadieno (obtido por craqueamento térmico do dicitlopentadieno⁽¹⁰²⁾) como dieno modelo devido a sua fácil obtenção e conhecida reatividade em cicloadições de Diels-Alder. Além disso, pretendíamos testar a possibilidade de utilizarmos triflatos de metais de transição como catalisadores para estas reações^(103,104).

Sendo assim, **155** foi submetido a quatro condições diferentes para a cicloadição, apresentadas resumidamente na **Tabela 9**.

102. Dickson, R.S.; Dobney, B.J.; Eastwood, F.W. *J. Chem. Edu.* **1987**, *64*, 898.

103. a) Marshman, R.W. *Aldrichim. Acta* **1995**, *28*, 77 – 84. b) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, *9*, 689 – 701. c) Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3755 – 3758.

104. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6815 – 6818.

De uma maneira geral, um solução da diidropiridona e do ciclopentadieno em diclorometano era adicionada à uma suspensão do catalisador em diclorometano a 0°C.

Tabela 9

CONDIÇÃO	REAGENTES	RESULTADO
1	Ciclopentadieno (2 eq)/ Yb(OTf) ₃ 20 mol%, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 20 hs	Produto não detectado
2	Ciclopentadieno (4 eq)/ Sc(OTf) ₃ 20 mol%, CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 20 hs	Produto não detectado
3	Ciclopentadieno (5 eq)/ Cu(OTf) ₂ 1 eq., CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 5 hs	Produto não detectado
4	Ciclopentadieno (3 eq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 17hs	Produto não detectado

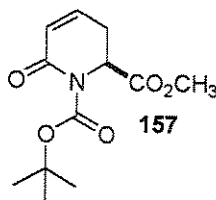
Nas condições 1-3 uma porcentagem do material de partida (20 – 40%) foi recuperada. Além disso, observava-se por TLC a formação de algumas manchas mais apolares que quando isoladas e analisados por RMN-¹H não apresentavam sinais característicos que poderiam indicar a formação do produto. Na condição 4, o material de partida não sofreu nenhuma alteração.

Após esses primeiros resultados passamos a sintetizar um novo dienófilo mudando o grupo protetor do nitrogênio esperando que o mesmo fosse mais reativo.

3.3.4 Síntese do dienófilo 157 e teste para a cicloadição de Diels-Alder

3.3.4.1 Síntese do dienófilo 1-(*tert*-butil)-2-metil-6-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato 157

Iniciamos então a investigar a possibilidade de usar o grupo *tert*-butoxicarbonil (BOC) como protetor do nitrogênio e testar a reatividade da diidropiridona 157 como dienófilo.

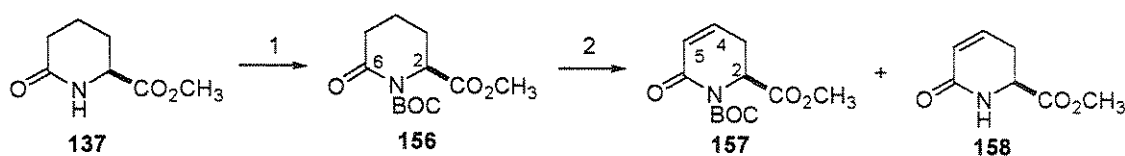


A síntese de 157 se inicia com a proteção do éster (*S*)-6-oxopipercolato de metila 137 utilizando-se anidrido de BOC, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em diclorometano⁽¹⁰⁵⁾.

105. a) Flynn, D.L.; Zelle, R.E.; Grieco, P.A. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424 – 2426. b) Murray, P.J.; Starkey, I.D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1875 – 1878.

O produto **156** foi obtido em 77% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (**Esquema 37**). A introdução do grupo protetor no nitrogênio foi detectada no espectro de RMN- ^1H pelo desaparecimento do singlete largo em 6,74 ppm relativo ao N-H e aparecimento do sinal integrando para nove hidrogênios em 1,47 e 1,46 ppm característico do grupo *t*-butila na presença de rotâmeros. No espectro de RMN- ^{13}C o sinal em 27,8 ppm foi atribuído aos carbonos das metilas do grupo *t*-butila e o sinal em 83,4 ppm ao seu carbono quaternário. O sinal em 152,5 ppm foi atribuído ao grupo carbonila do protetor. Os rotâmeros não foram detectados no espectro de RMN- ^{13}C .

O carbamato **156** foi tratado com hexametildisilazida de lítio em THF seguido de $\text{PhSeBr}^{(101a)}$. O tratamento do produto bruto desta reação com peróxido de hidrogênio/piridina a 0°C forneceu a diidropiridinona **157** em 30% de rendimento (duas etapas) após purificação em coluna cromatográfica⁽¹⁰⁶⁾. No espectro de RMN- ^1H de **157** o multiplete na região de 6,62 – 6,59 ppm integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-4. O duplo-dublete em 5,96 ppm integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-5. Também observamos o desaparecimento dos sinais piperidínicos em torno de 2,50 e 1,70 ppm pertencentes ao composto **156**.



Esquema 37: 1) BOC_2O (2 eq.), DMAP (1.5 eq), 25°C, CH_2Cl_2 , 77%. 2) i. LiHMDS (1,5 eq), -78°C, THF, PhSeBr (2eq.), ii. CH_2Cl_2 , Piridina, H_2O_2 , (30 % duas etapas).

No espectro de RMN- ^{13}C , o sinal em 139,7 ppm e outro em 126,6 ppm foram atribuídos aos carbonos da dupla em C-4 e C-5, respectivamente.

A análise da constante de acoplamento do dublete largo ($J = 6,1 \text{ Hz}$) do sinal em 5,07 ppm atribuído a hidrogênio H-2 demonstra que o grupo éster ocupa uma posição axial para minimizar a tensão análoga à tensão alílica $A^{1,3}$ com o grupo carbo *t*-butóxi do nitrogênio⁽¹⁰⁷⁾.

106. Verificamos a perda do grupo protetor BOC nas condições da reação levando ao composto **158**.

107. Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841 – 1860.

Analisando os resultados descritos por outros autores envolvendo diidroipiridonas como dienófilos em cicloadições de Diels-Alder (já descritas com maiores detalhes no item 3.1.6 da **Introdução**) verificamos que esse tipo de reação é fortemente dependente do grupo protetor ligado ao nitrogênio.

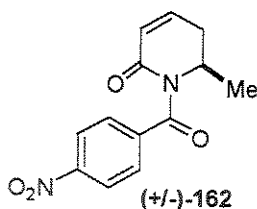
De uma maneira geral, os grupos mais fortemente retiradores de elétrons, como por exemplo, o grupo *p*-nitrobenzoil, *p*-toluenosulfonil e carbometóxi são os mais adequados. Além disso o grupo BOC geralmente não é estável nas condições de reação. As diidropiridonas **155** e **157** haviam sido escolhidas porque apresentavam grupos protetores que puderam ser facilmente colocados e que poderiam ser facilmente retirados. Infelizmente não se mostraram reativas nos nossos testes preliminares utilizando o ciclopentadieno e triflato de metais de transição como ácidos de Lewis.

Estes primeiros resultados nos levaram a constatar a necessidade de testarmos diferentes condições de reação, ácidos de Lewis, dienos e dienófilos afim de que pudéssemos construir o núcleo decaidroisoquinolínico utilizando a reação de Diels-Alder intermolecular. Estes testes exigiriam uma boa quantidade em massa de dienófilo. Decidimos então realizar os nossos testes com uma molécula modelo a qual deveria ser obtida em poucas etapas e em bons rendimentos. Este modelo seria utilizado para determinarmos as melhores condições (solvente, dieno, ácido de Lewis e grupos protetores) para a nossa cicloadição.

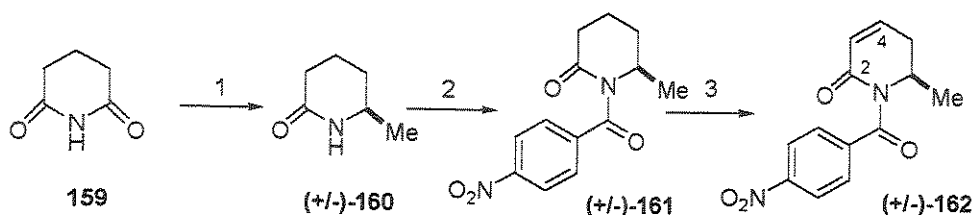
3.3.5 Síntese do dienófilo modelo ($\pm$)-162** e testes para a cicloadição de Diels-Alder**

3.3.5.1 Síntese do dienófilo modelo 6-metil-1-(4-nitrobenzoil)-5,6-diidro-2-piridinona ($\pm$)-162****

O dienófilo modelo que planejamos para estudar quais seriam as melhores condições para a cicloadição foi o composto **162**.



Esta molécula possui todos os requisitos básicos para ser estudada como dienófilo (é uma lactama α,β -insaturada com um substituinte em C-2) além de possuir o protetor *p*-nitrobenzoil que é um grupo fortemente retirador de elétrons. A síntese de **162** foi realizada em três etapas a partir da glutarimida **159** disponível comercialmente (**Esquema 39**).



Esquema 39: 1) i. MeMgCl (4 eq.), THF/CH₂Cl₂, ii. NaCNBH₃ (1,2 eq.), pH=3, 60% (duas etapas); 2) *n*-BuLi (1 eq.), ClPNB (1 eq.), THF, -78°C, 70%; 3) i. HMDS (1,2 eq.), *n*-BuLi (1,2 eq.), PhSeCl (1,5 eq.), THF, ii. H₂O₂ 30 vol. (5 mL), piridina, CH₂Cl₂, 50% (duas etapas).

A adição do cloreto de metilmagnésio à glutarimida seguida da redução do íon acilimínio intermediário com NaCNBH₃ (em meio ácido) *in situ*⁽¹⁰⁸⁾ forneceu a 6-metil-2-piperidinona **160** em 60% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. A comparação dos dados de RMN-¹H, ¹³C e DEPT, IV, e ponto de fusão com dados da literatura bem como a análise de espectrometria de massa, comprovaram a obtenção do produto. O tratamento da piridona **160** com *n*-butillítio e cloreto de *p*-nitrobenzoíla^(89a) forneceu o produto protegido no nitrogênio **161** em 70% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. As duas absorções intensas situadas a 1709 e 1681 cm⁻¹ no espectro de infravermelho foram atribuídas às carbonilas do grupo *p*-nitrobenzoil e da lactama, respectivamente. No espectro de RMN-¹H, o desaparecimento do sinal largo em 6,92 ppm (N-H) foi acompanhado do aparecimento de dois duplo tripletos em 8,21 ppm (*J* = 8,8 e 2,0 Hz) e 7,60 ppm (*J* = 8,8 e 2,0 Hz) comprovando a introdução do grupo protetor.

108. Maldaner, A.O.; Pilli, R.A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13321 – 13332.

Todas as outras análises que foram realizadas em **161** (RMN- ^{13}C , espectrometria de massas, análise elementar e massa de alta de resolução) confirmaram a obtenção do produto.

A imida **161** foi tratada com hexametildisilazida de lítio (em solução de THF) e $\text{PhSeBr}^{(101)}$. O produto bruto desta reação foi tratado com peróxido de hidrogênio/ piridina 0°C fornecendo, após purificação em coluna cromatográfica, a diidropiridinona **162** em 50% de rendimento como um sólido amarelo (duas etapas) .

O espectro de RMN- ^1H de **162** apresentou um multipeto integrando para um hidrogênio em 6,92 ppm que foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-4. O duplo duplo dubleto em 5,99 ppm ($J = 9,9; 2,6$ e $0,7$ Hz) integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-3. No espectro de RMN- ^{13}C os sinais em 144,2 ppm e 124,3 ppm foram atribuídos a C-4 e C-3, respectivamente. Os dados obtidos pelas análises de IV, espectrometria de massa e massa de alta resolução confirmam a obtenção do produto.

Também foi realizado um experimento de dupla-irradiação para determinarmos a posição da metila em C-2. O sinal em 1,4 ppm (correspondente à metila) foi seletivamente irradiado levando a uma simplificação do sinal do hidrogênio H-2 para um duplo tripleto com constantes de acoplamento de 6,6 e 1,3 Hz. Estas constantes determinam para H-2 uma posição pseudo-equatorial e para a metila uma posição pseudo-axial. A metila assume esta posição fugindo da tensão análoga a do tipo alílica $A^{1,3(107)}$ que ocorreria se o grupo CH_3 ocupasse uma posição pseudo-equatorial. Imaginou-se que a posição axial da metila pudesse direcionar a entrada no dieno pela face oposta contribuindo para a estereosseletividade da reação.

Esta posição do substituinte metila foi confirmada pela análise cristalográfica de raio-X de **162** (**Figura 23**). Desta análise foi estabelecido que o anel se encontra numa conformação de meia cadeira distorcida. O par de elétrons do nitrogênio encontra-se em conjugação com os grupos carbonílicos indicada por um alongamento das ligações $\text{C}=\text{O}$ (1,214 Å) e por um concomitante encurtamento das duas ligações simples $\text{N}-\text{C}_{\text{sp}2}$ (1,395 e 1,399 Å). A hibridização do átomo de nitrogênio é sp^2 de acordo com a soma dos ângulos ao redor dele⁽¹⁰⁹⁾.

109. Zukerman-Schpector, J.; Vega, M.; Caracelli, I.; Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P. *Acta Cryst.* **2001**, C57, 1089 – 1091.

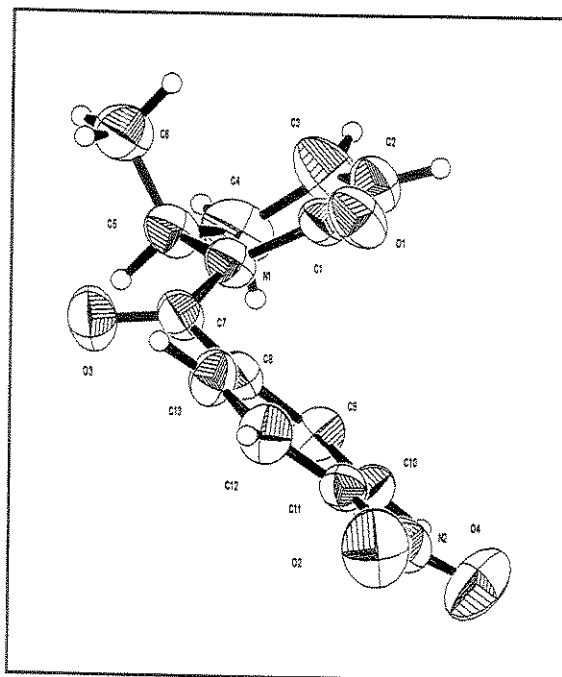


Figura 23: Representação Ortep do dienófilo 162 onde se vê a metila em C-5 (segundo numeração da figura) ocupando uma posição pseudo-axial.

3.3.5.2 Estudos visando a cicloadição de Diels-Alder utilizando a diidropiridinona ($\pm$)-162 como dienófilo

Com o dienófilo 162 em mãos iniciamos os testes para verificar as melhores condições. Neste ponto outros dienos foram testados para a cicloadição, a saber: ciclopentadieno (**I**), furano (**II**), mirceno (**III**), isopreno (**IV**) e 2,3-dimetil-1,3-butadieno (**V**)^(*). As condições testadas (A – N), encontram-se descritas na **Tabela 10**.

Nestas condições passamos a testar o uso de ácidos de Lewis mais usuais nestas reações com dienófilos semelhantes^(86b, 88, 90). De uma maneira geral, os dienos eram adicionados (puros ou em solução) à uma mistura prévia formada entre o dienófilo e o ácido de Lewis em solução. Nas condições A-C onde foi utilizado o ciclopentadieno, as reações passaram a apresentar uma cor escura com o tempo. A análise de RMN-¹H de frações cromatográficas não apresentava sinais esperados para o produto de cicloadição e boa parte do material de partida foi recuperado (~80%). Em C, o material de partida foi recuperado na sua totalidade.

* Dienos gentilmente cedidos pelo Prof. Timothy J. Brocksom.

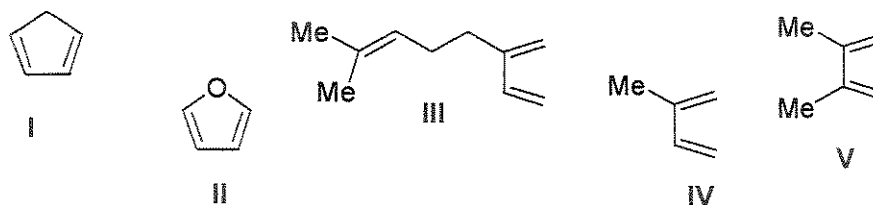


Tabela 10

Condição	Descrição	Dieno
A	0°C, SnCl ₄ (1,0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 15 horas	I (10 eq.)
B	0°C, Et ₂ AlCl (1,0 eq.), tolueno, 15 horas	I (10 eq.)
C	0°C, ZnBr ₂ (1,0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 15 horas	I (10 eq.)
D	0°C → t.a., Et ₂ AlCl ₂ (1,2 eq.), tolueno, 90 horas	II (20 eq.)
E	0°C → t.a., Me ₂ AlCl (1,2 eq.), tolueno, 90 horas	II (20 eq.)
F	Refluxo, 5 horas	III (solv.)
G	refluxo, tolueno, 18 horas	III (9 eq.)
H	t.a., TiCl ₄ (1,0 eq.), tolueno, 12 horas	IV (20 eq.)
I	t.a., ZnBr ₂ (1,1 eq.), tolueno, 12 horas	IV (20 eq.)
J	0°C → t.a., AlCl ₃ (1,0 eq.), CH ₂ Cl ₂ , 12 horas.	V (20 eq.)
K	0°C, BHT, TiCl ₄ (1,0 eq.), tolueno degas., 12 horas	V (20 eq.)
L	- 25°C, SnCl ₄ (1,0 eq.), tolueno degas., - 78°C (dieno) → t.a., BHT	V (20 eq.)
M	0°C → t.a., TiCl ₄ (1,0 eq.), tolueno degas.	V (20 eq.)
N	0°C → t.a., TiCl ₄ (1,0 eq.), BHT, CH ₂ Cl ₂	V (20 eq.)

Nas condições D e E, utilizando-se furano como dieno o material de partida também foi praticamente recuperado.

Esta tendência se manteve em praticamente todas as outras condições testadas. Conscientes de que o escurecimento da mistura reacional era uma indicação de que os dienos estavam sofrendo um processo de polimerização, passamos a utilizar um inibidor da formação de radicais livres o BHT (2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol) (condições K,L,N) e/ou solvente degaseificado (K-N). Mesmo assim não obtivemos melhores resultados. Em particular, a adição de TiCl₄ provocava um escurecimento quase instantâneo da reação.

3.3.5.3 Cicloadição de Diels-Alder entre a diidropiridinona ($\pm$)-162 e o Dieno de Danishefsky 109

Embora os dienos testados (I – V) estivessem estruturalmente correlacionados com o dieno que deveríamos efetivamente utilizar na síntese (dieno 136, item 3.3.1), os resultados obtidos descritos na **Tabela 10**, forneceram a indicação de que necessitávamos de um dieno mais reativo para nossa cicloadição. Dessa forma, resolvemos testar a reação com o Dieno de Danishefsky 109⁽¹¹⁰⁾. Conforme discutido no item 3.1.6, diidropiridinonas análogas apresentam melhores resultados quando submetidas às condições de cicloadição térmicas utilizando 109.

Os cálculos de energia relativa de orbitais moleculares dos dienos utilizando método *ab initio* HF (3-21G)⁽¹¹¹⁾ nos forneceram uma idéia clara da diferença de reatividade destes dienos. O **Diagrama 1** apresenta os valores de energia de **HOMO** para os dienos I – V e 109. Podemos observar que na média as energias de HOMO dos dienos I – V são bastante próximas. Para o dieno de Danishefsky este valor se afasta consideravelmente da média fazendo deste dieno uma espécie bastante reativa em cicloadições de Diels-Alder com demanda normal de elétrons (HOMO-dieno X LUMO-dienófilo).

As duas tentativas iniciais de se obter o cicloaduto utilizando-se 109 mostraram-se ineficientes pois não levaram ao produto (**Tabela 11**). Nestas tentativas a reação também apresentava-se bastante escura após algumas horas e o material de partida não pôde ser recuperado. Porém quando 162 e 109 foram refluxados por 20 horas em xileno degaseificado sob atmosfera de argônio (condição C da **Tabela 11**) e o produto bruto desta reação foi tratado com KF em THF aquoso, o cicloaduto 163 foi obtido após coluna como único produto em 58% de rendimento para as duas etapas e 92% de conversão (**Esquema 40**).

110. Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 7807 – 7808.

111. Cálculos teóricos feitos por Edilson G. Borges do grupo do professor Yuji Takahata – IQ - UNICAMP.

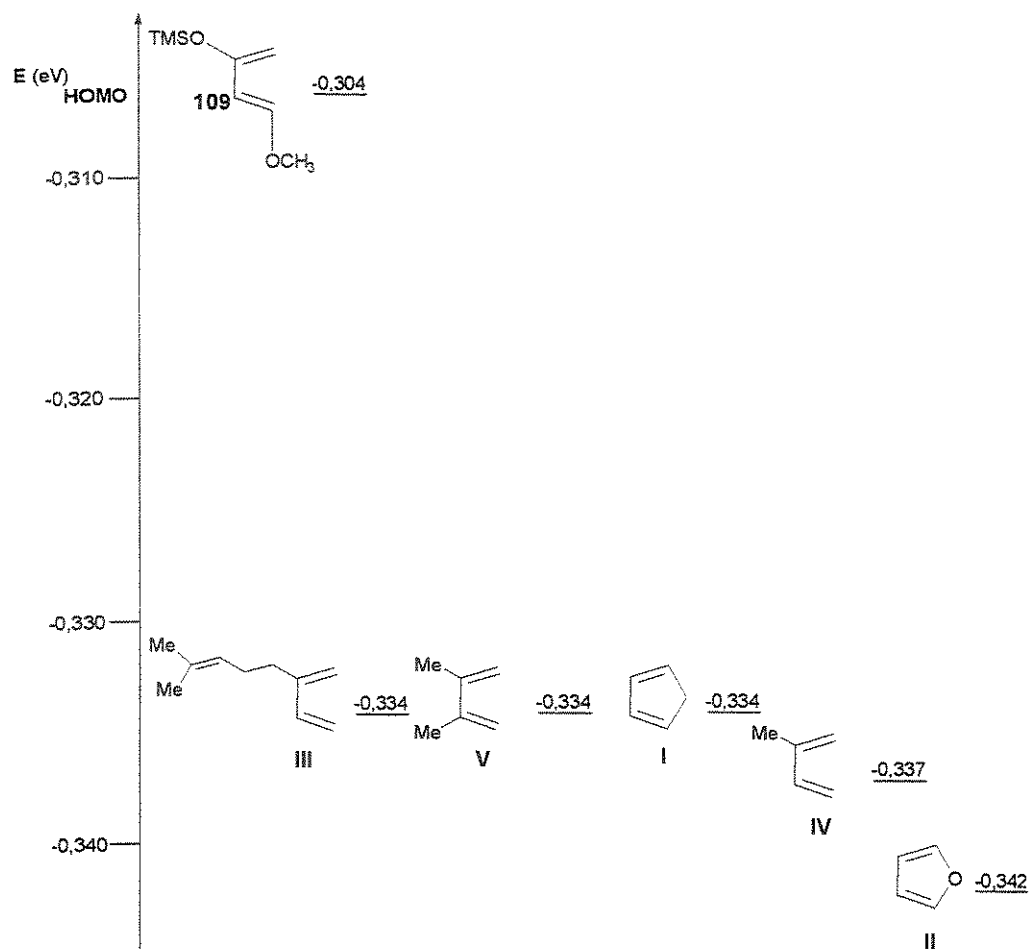
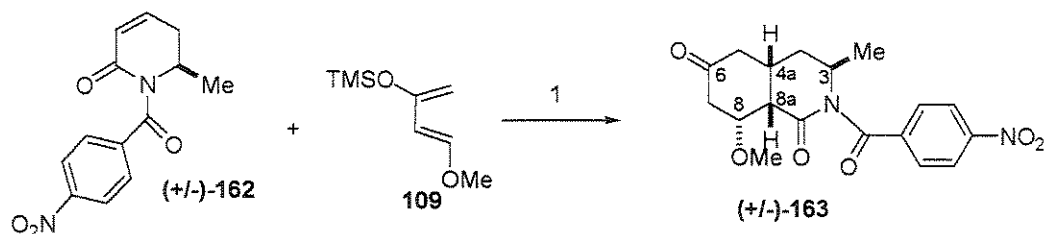


Diagrama 1: Energias de HOMO para dienos I-V e 109

Tabela 11

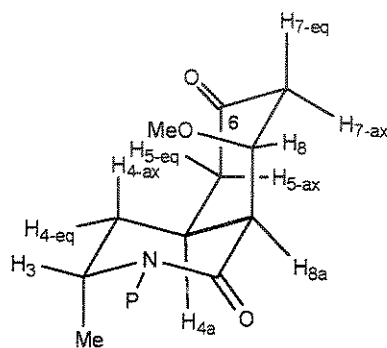
Dieno de Danishefsky (eq.)	Condição	Descrição
5	A	Refluxo xileno, BHT, 30 h, ampola
15	B	refluxo xileno, BHT, 20 h
10	C	Refluxo, xileno degas., BHT, 20 h, Ar



Esquema 40: 1) i. BHT (2 eq.), xileno degaseificado, refluxo, 20h, Ar, ii. KF, THF/H₂O, t.a., rendimento de 59% (duas etapas). A numeração da figura segue àquela utilizada para os compostos 76 a-c.

3.3.5.4 Determinação da estereoquímica relativa do cicloaduto ($\pm$)-163

A estereoquímica relativa foi determinada inicialmente pelas análises das constantes de acoplamento obtidas no espectro de RMN- ^1H (500 MHz) e por experimentos de dupla-irradiação (Tabela 12).



P = *p*-nitrobenzoi

Tabela 12

Hidrogênio	δ (ppm)	multiplicidade	J (Hz)
CH ₃	1,46	Dubleto	6,6
H-4eq	1,77	Duplo duplo dubleto largo	13,6 ¹ ; 4,1 ¹ e 1,9
H-4ax	2,40	Duplo tripleto	13,6 ¹ e 4,9
H-7ax	2,44	Duplo dubleto	16,1 ² e 3,2
H-5ax	2,52	Duplo dubleto	15,5 e 5,2
H-5eq	2,70	Duplo dubleto	15,5 e 7,6
H-8a	2,89	Duplo dubleto	8,3 e 3,0
H-7eq	2,92	Dubleto largo	16,1
H-4a	2,97	Multipleto	-
H-8	4,33	Quarteto	3,0
H-3	4,60	Duplo duplo quarteto	6,6; 4,9 ³ e 1,9 ³

1) Obtida após dupla-irradiação do hidrogênio H-3 em 4,60 ppm;

2) Obtida após dupla-irradiação do H-8 em 4,33 ppm;

3) Obtida após dupla-irradiação de CH₃ em 1,44 ppm.

Pela Tabela 12 observamos que o hidrogênio em 1,77 ppm (H-4eq) possui multiplicidade e constantes de acoplamento coerentes para uma hidrogênio numa posição pseudo-equatorial. Ao mesmo tempo, a multiplicidade e constantes de acoplamento do sinal em 2,40 ppm (H-4ax) são coerentes para um hidrogênio em posição pseudo-axial. Considerando que em anéis do tipo ciclohexano os hidrogênios axiais encontra-se mais protegidos do que os hidrogênios equatoriais (considerando dois hidrogênios geminais), esta inversão observada para o anel 163 pode ser explicada pelo posicionamento do

hidrogênio H-4 axial em direção à face côncava da molécula e ao cone de desproteção da carbonila em C-6. Os dados também indicam que o hidrogênio em C-3 ocupa uma posição equatorial pois a constante de acoplamento entre H-3–H-4ax (4,9 Hz) refere-se a um acoplamento equatorial-axial e de H-3–H-4eq (1,9 Hz) refere-se ao acoplamento equatorial-equatorial. A constante de acoplamento de 13,6 Hz entre H-4ax e H-4a estabelece para este último uma posição pseudo-axial e consequentemente *cis* com relação à metila. A fusão de anel *cis* foi atribuída à constante de acoplamento de 8,3 Hz medida entre H-8a e H-4a determinando para H-8a uma posição pseudo-equatorial. Esta posição pode ser confirmada pela constante de acoplamento entre H-8a e H-8 de 3 Hz. Finalmente a posição axial atribuída à metoxila em C-8 (e portanto *trans* com relação à fusão de anéis) advém da análise de H-8. Esse sinal em 4,33 ppm aparece como um quarteto com *J* de 3,0 Hz. Esta constante se refere aos acoplamentos do tipo equatorial-equatorial entre H-8 e H-7eq e H-8 e H-8a e também ao acoplamento entre H-8 e H-7ax. A constante de acoplamento entre H-7ax e H-8 de 3,2 Hz confirma esta atribuição.

No experimento de NOESY (**Figura 24**) foi possível observar uma interação entre os hidrogênios da metoxila em 3,40 ppm e o hidrogênio equatorial em H-7 (2,92 ppm) confirmando a posição pseudo-axial do grupo metoxila. Corroborando esta afirmação encontramos também uma interação entre o hidrogênio axial H-5 (2,52 ppm) com o hidrogênio axial de H-7 em 2,44 ppm. No anel da piperidona encontramos as interações de NOESY entre o hidrogênio H-4 equatorial (1,77 ppm) e os hidrogênios da metila em 1,45 ppm e uma interação bastante significativa entre estes hidrogênios e H-4a (2,98 ppm).

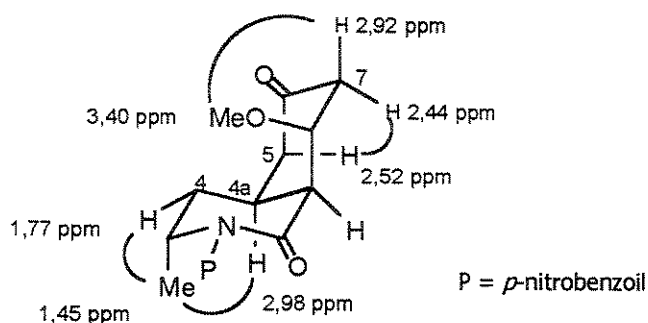


Figura 24: Principais interações NOESY em 163.

Para finalizar, foi feita a análise cristalográfica de raio-X de um cristal obtido para o cicloaduto **163** (**Figura 25**). Essa análise confirmou a fusão de anéis *cis* com um ângulo de torção H1-C1-C6-H6 (numeração da **figura 25**) de 41° (ângulo observado entre H-4a e H-8a na numeração da **Tabela 12**). O anel heterocíclico encontra-se numa conformação de meio bote levemente distorcido, enquanto o outro anel de seis membros encontra-se numa conformação cadeira distorcida para uma meia cadeira⁽¹⁰⁹⁾.

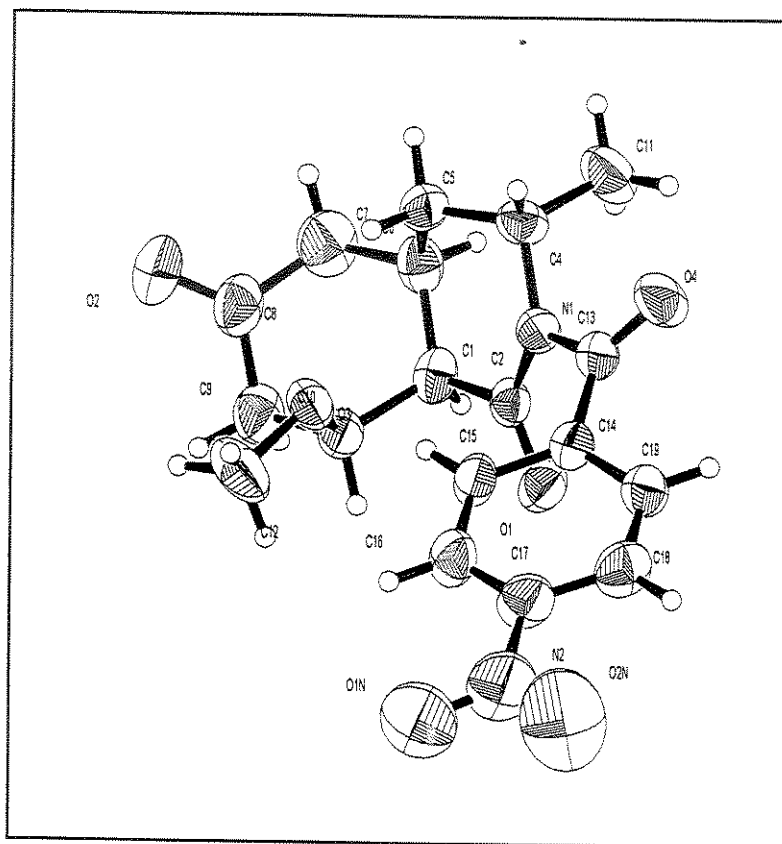


Figura 25: Representação ORTEP do cicloaduto **163**.

Esta estereoquímica caracteriza a formação do aduto *endo* para a reação entre o dienófilo **162** e o Dieno de Danishefsky **109**. Esta aproximação (**Figura 26**) é favorecida pela interação secundária de orbitais que se estabelece entre o C-3 do dieno e o carbono da carbonila (C-2 do dienófilo, numeração da **Figura 26**).

A simetria dos orbitais e as energias de LUMO e LUMO+1 do dienófilo **162** obtidas através de cálculos teóricos utilizando-se o método *ab initio* HF (3-21G)⁽¹¹¹⁾, indicam que esta molécula deve utilizar o orbital LUMO + 1. Pela **Figura 27** vemos que os

coeficientes do sistema carbonila α,β -insaturada no LUMO não possuem simetria de orbitais adequada para a cicloadição. Além disso, o orbital LUMO+1 de **162** é de energia semelhante à energia do LUMO podendo ser utilizado na cicloadição. Examinando a literatura vemos que este é o primeiro exemplo de uma reação de cicloadição de Diels-Alder de uma diidropiridinona com substituinte na posição α ao nitrogênio⁽¹¹²⁾.

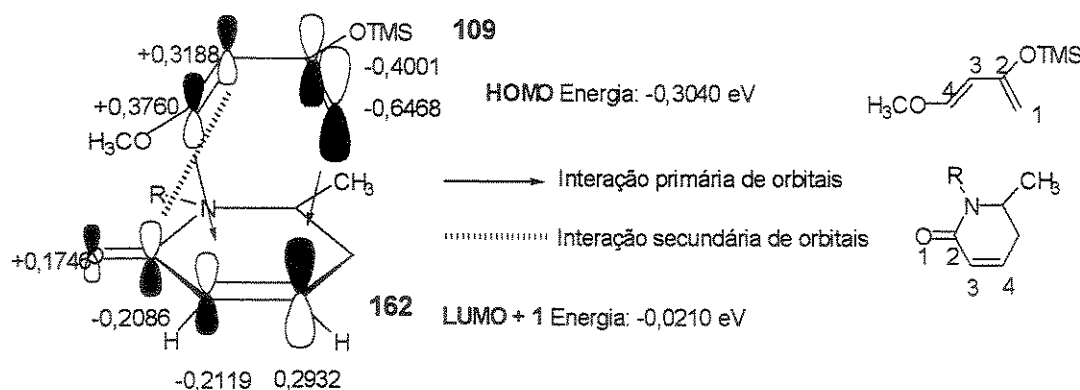


Figura 26: Aproximação *endo* para a cicloadição entre o dienófilo **162** e o dieno **109**. Os valores (+) e (-) referem-se aos coeficientes nos orbitais moleculares.

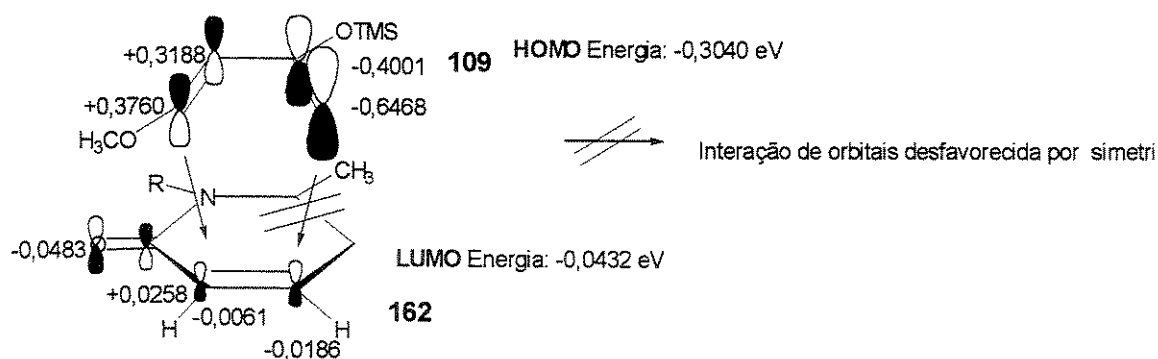


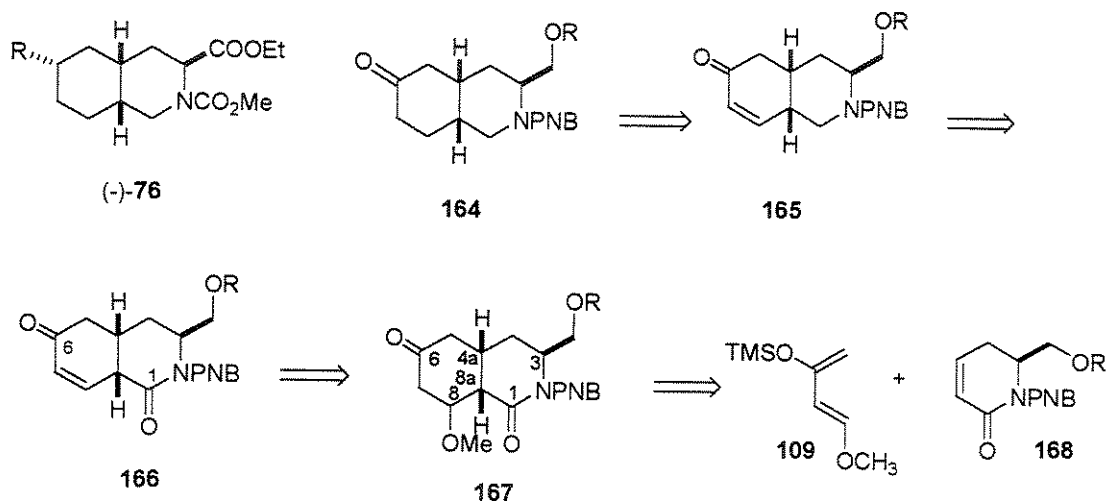
Figura 27: Interação desfavorecida entre HOMO do dieno **109** e o LUMO do dienófilo **162**.

112. Dias, L.C.; Fernandes, A.M.A.P.; Zukerman-Schpector, J. *Synlett* 2002, 100 – 104.

3.3.6 Segunda Análise Retrossintética

A necessidade de mudarmos o dieno para uma espécie mais reativa como o dieno de Danishefsky, nos levou a fazer uma mudança na proposta retrossintética (**Esquema 41**) para a construção do anel decaidroisoquinolínico dos compostos do tipo **76**.

O núcleo decaidroisoquinolínico de **76** está presente na cetona quiral **164**. Esta cetona pode ser obtida pela redução da dupla ligação da enona intermediária **165**. A enona poderá ser obtida a partir da eliminação da carbonila em C-1 (α ao nitrogênio) na lactama bicíclica **166**. Esta lactama bicíclica quiral intermediária pode ser obtida diretamente do produto de cicloadição **167** a partir da eliminação do grupo metoxila em C-8. O aduto quiral **167** deverá ser obtido da cicloadição entre o dieno de Danishefsky **109** e um dienófilo diidropiridinônico funcionalizado em C-3 e com o grupo *p*-nitrobenzoil como protetor do nitrogênio do tipo **168**.

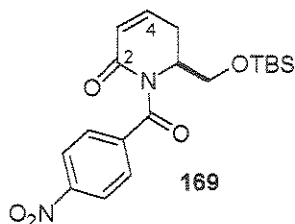


Esquema 41: Segunda proposta retrossintética para o biciclo-decaidroisoquinolínico dos compostos tipo **76**. PNB = *p*-nitrobenzoil

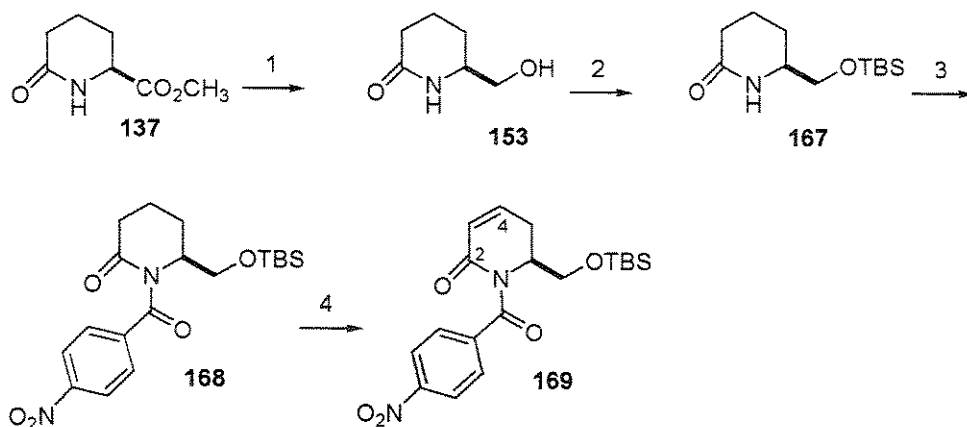
3.3.7 Síntese do dienófilo **169** e testes para a cicloadição de Diels-Alder

3.3.7.1 Síntese do dienófilo 6-(4-*terc*-butildimetilsililoximetil)-2-oxo-1,2,3,6-tetraidro-1-piridinil-4-nitrofenilmetanona **169**

O primeiro dienófilo funcionalizado com o grupo hidroximetilênico protegido em C-6 que imaginamos foi o composto **169**.



Para sintetizarmos **169** utilizamos uma rota de quatro etapas a partir do (*S*)-6-oxopipercolato de metila **137** descrita no **Esquema 42**. O (*S*)-6-oxopipercolato de metila **137** foi reduzido utilizando-se boroidreto de sódio para fornecer a hidroxilactama **153** que foi obtida em 87% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica⁽⁹⁶⁾. O valor da rotação específica medida para **153** ($[\alpha]_D^{20} + 17,0$ (*c* 1,00; CHCl₃)) esteve muito próximo do valor da rotação óptica descrita na literatura ($[\alpha]_D^{25} + 17,9$ (*c* 1,00; CHCl₃))⁽¹¹³⁾ para este álcool⁽⁹⁶⁾. A hidroxilactama **153** foi protegida no oxigênio com cloreto de *tert*-butildimetilsilila/ imidazol⁽¹¹⁴⁾ (**Esquema 42**) e o produto desta proteção **167** foi obtido em 90% de rendimento.



Esquema 42: 1) i. NaBH₄ (1,2 eq.), EtOH, ii. HOAc até pH = 4,0, 87%; 2) TBSCl (1,4 eq.), Imidazol (1,2 eq.), CH₂Cl₂, t.a., 90%; 3) MeLi (1,2 eq.), PNBCl (1,5 eq.), THF, -78°C, 70%; 4) i. DMPU (2,5 eq.), *sec*-BuLi (2,5 eq.), PhSeBr (2,5 eq.), THF, -78°C, ii. H₂O₂ 30 vol. 1,5 mL, piridina 0,2 mL, CH₂Cl₂, 25% de rendimento (duas etapas).

113. Na literatura⁽⁹⁶⁾, a integridade do centro estereogênico após a redução foi investigada pela conversão da hidroxilactama **153** ao correspondente éster de Mosher. Nesta reação **153** é obtido com cerca de 90% de excesso enantiomérico.

114. Hernandez, O.; Chaudhary, S.K. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 99 - 102.

A proteção foi confirmada pela análise do espectro de RMN- ^1H pelo aparecimento do singlete em 0,89 ppm integrando para nove hidrogênios, característico do grupo *terc*-butila do TBS e pelos singletos em 0,063 e 0,061 ppm ambos integrando para três hidrogênios, atribuídos às metilas do grupo protetor.

Em concordância com estes dados o espectro de RMN- ^{13}C de **167** apresentou um sinal de carbono metílico em 25,8 ppm atribuído às metilas do grupo *terc*-butila do TBS, um sinal de carbono quaternário em 18,2 ppm atribuído à $((\text{CH}_3)_3\text{C})$ e um sinal de carbono metílico em -5,48 ppm atribuído às metilas ligadas diretamente no silício. As outras análises realizadas (pf, IV, espectrometria de massa, análise elementar e massa de alta resolução) são coerentes com o produto. O valor da rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +21,5$ (c 1,86; CHCl_3).

Na etapa de proteção do nitrogênio encontramos certas dificuldades. Inicialmente, o uso das mesmas condições estabelecidas para a molécula modelo não estavam fornecendo bons resultados e os rendimentos obtidos utilizando-se *n*-BuLi como base variaram na faixa de 10 – 30% com recuperação do material de partida. Nenhuma melhora foi observada aumentando as quantidades de base e de cloreto de *p*-nitrobenzoíla (1,0 – 1,5 eq.), a temperatura da reação (-50 a -25°C), ou o tempo de reação entre a lactama **167** e a base.

Quando utilizamos metilítio como base observamos uma melhora sensível no rendimento da proteção do nitrogênio que passou para 65%.

Sendo assim, a lactama **167** foi tratada com MeLi e cloreto de *p*-nitrobenzoíla^(86a) e obteve-se o produto de proteção no nitrogênio **168** em 65% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna. Este produto foi caracterizado pelas análises de RMN - ^1H , ^{13}C e DEPT, IV, espectrometria de massa, análise elementar, ponto de fusão e espectrometria de massa de alta resolução e os dados mostraram-se concordantes. O valor da rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -13,5$ (c 2,22; CHCl_3).

A etapa de formação da dupla ligação na posição α à carbonila também apresentou grande dificuldade. Escolhemos inicialmente uma base volumosa como a hexametildisilazida de sódio para a formação do enolato. Uma base menos volumosa (metilítio, *n*-butilítio) poderia atuar como um nucleófilo na carbonila eletrofílica do grupo protetor *p*-nitrobenzoil (**Figura 28**).

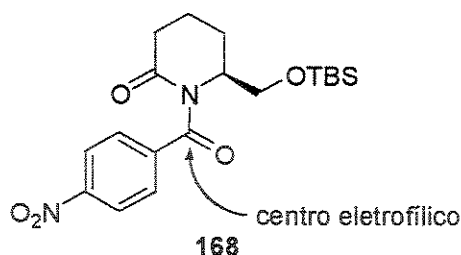


Figura 28: Centro eletrofílico do protetor do nitrogênio

Por cromatografia de camada delgada, foi possível perceber que com o uso de 1,2 equivalentes de hexametildisilazida de sódio e 1,5 equivalentes de PhSeBr nenhum produto novo foi formado e o material de partida foi totalmente recuperado. Quando submetemos **168** à condições semelhantes àsquelas aplicadas na obtenção do dienófilo **155** (1,3 eq. LDA e 1,5 eq. de PhSeBr) nenhuma mudança foi percebida por cromatografia de camada delgada e o material de partida foi completamente recuperado. Verificamos que o protetor do nitrogênio é estável nesta condição.

O uso de hexametildisilazida de potássio (1,4 eq.) e 1,5 eq. de PhSeBr levou à formação da diidropiridona **169** em 7% de rendimento para duas etapas. Esta diferença de reatividade observada entre as duas bases (de sódio e de potássio) parece estar relacionada a uma maior solubilidade observada da base de potássio em THF a -78°C .

O uso de *tert*-butillítio (1,25 eq.) e 1,5 eq. de PhSeBr forneceu **169** em 5% de rendimento.

Imaginando que os baixos rendimentos obtidos foram uma consequência da baixa reatividade do enolato intermediário que se forma sobre a lactama após a adição da base, começamos a utilizar um co-solvente como DMPU para aumentar a reatividade do enolato. Estes co-solventes tem a conhecida propriedade de solvatar cátions diminuindo o estado de agregação dos enolatos em solução aumentando sua reatividade.

Sendo assim, a dihidropiridinona **169** foi obtida a partir da selenilação de **168** com 2,5 equivalentes de *s*-BuLi na presença de DMPU e 2,5 eq. PhSeBr seguida do tratamento padrão do intermediário com H_2O_2 /piridina⁽¹¹⁵⁾. O rendimento apresentado para essa reação foi de 25% para duas etapas e 40% de conversão.

115. Varea, T.; Dufour, M.; Micouin, L.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1035 - 1038.

O mesmo resultado foi obtido utilizando-se *t*-Butillítio como base nas mesmas condições. O uso de DMPU levou apenas a uma pequena melhora no rendimento. O espectro de RMN-¹H de **169** apresentou um multiplete em 6,87 ppm integrando para um hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-4.

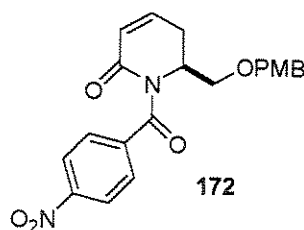
O duplo duplo dubleto em 5,96 ppm ($J = 9,5; 2,4$ e $1,2$ Hz) integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefínico H-3. No espectro de RMN-¹³C, o sinal em 144,0 ppm foi atribuído à C-4 e o sinal em 124,3 ppm foi atribuído ao carbono olefínico C-3.

3.3.7.2 Tentativa de cicloadição de Diels-Alder entre a diidropiridinona **169** e o Dieno de Danishefsky **109**

Embora com rendimento ainda baixo, este dienófilo foi submetido às condições semelhantes às utilizadas com o dienófilo modelo **162** para cicloadição com o Dieno de Danishefsky, mas o cicloaduto não foi obtido. Este fato porém não exclui a possibilidade de que a cicloadição não possa vir a ocorrer pois, as dificuldades para obtermos **169** nos levaram a realizar apenas uma tentativa de cicloadição. Além disso, o solvente utilizado nesta tentativa foi o tolueno ao invés de xileno (solvente utilizado com sucesso no dienófilo modelo).

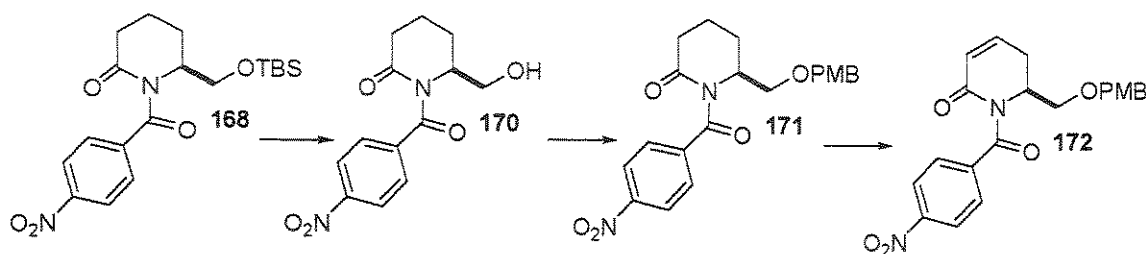
3.3.8 Síntese do dienófilo quiral (–)-**172** e testes para a cicloadição de Diels-Alder

Mediante as dificuldades encontradas para a preparação do dienófilo **169** e desse primeiro resultado negativo na cicloadição, resolvemos mudar o grupo protetor do oxigênio para *p*-metoxibenzil (PMB) e visualizamos então a síntese do dienófilo **172**.



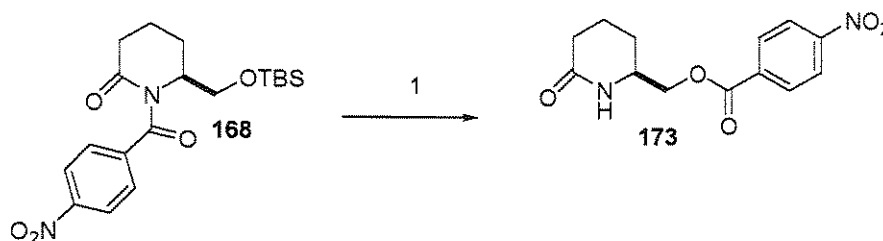
3.3.8.1 Síntese do dienófilo (–)-172 a partir da lactama protegida no nitrogênio (–)-168

Inicialmente tentou-se preparar 172 a partir da desproteção do grupo TBS da lactama 168 para fornecer o intermediário 170. Posterior proteção deste intermediário com o grupo PMB e formação da dupla nos levaria a um reaproveitamento do material (lactama 168) (Esquema 43).



Esquema 43: Rota proposta para reaproveitamento da lactama 168

A desproteção com solução de TBAF (fluoreto de tetra *n*-butilamônio) 1M em THF, bem como o uso de uma solução de HF em piridina conduziram ao produto de migração de grupo protetor *p*-nitrobenzoil 173 em 95% de rendimento (Esquema 44).

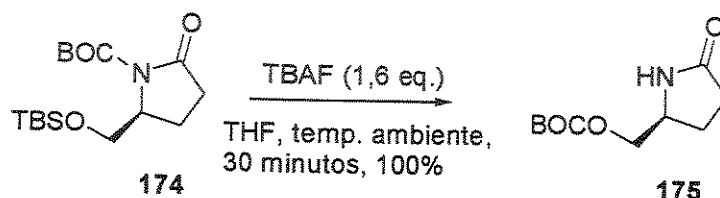


Esquema 44: 1) TBAF (2 eq.)/ THF ou HF/piridina, 95% em ambas

A migração do grupo protetor foi detectada pela análise dos espectros de RMN-¹H e ¹³C e IV. No espectro de RMN-¹H verificamos o desaparecimento dos sinais do grupo TBS⁽¹¹⁶⁾ e aparecimento de um singlete largo em 6,75 ppm integrando para um hidrogênio que foi atribuído ao N-H. Os dubletos largos integrando para dois hidrogênios em 8,22 ppm (*J* = 8,1 Hz) e 8,17 ppm (*J* = 8,1 Hz) foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático do grupo *p*-nitrobenzoil. Também observamos o deslocamento dos dois hidrogênios da cadeia lateral (CH₂OR) para campo baixo. Estes hidrogênios apareceram como dois duplo

dubletos integrando para um hidrogênio cada a 4,41 ($J = 11,0$ e $4,0$ Hz) e 4,10 ppm ($J = 11,0$ e $8,0$ Hz). No espectro de RMN- ^{13}C também verificamos o desaparecimento dos sinais do grupo TBS⁽¹¹⁶⁾ e ao mesmo tempo observamos o sinal em 172,7 ppm atribuído à carbonila do grupo éster e os sinais atribuídos aos carbonos do anel aromático em 150,7 e 134,8 ppm (C_O) e 131,0 e 123,6 ppm (C-H). As bandas de absorção no infravermelho localizadas em 1728 cm^{-1} e 1660 cm^{-1} foram atribuídas às carbonilas do éster e da lactama.

Um tipo de migração análoga também foi verificada por Bunch e col. durante a clivagem de O-silil éteres com TBAF em piroglutaminol NBOC protegido(174)⁽¹¹⁷⁾ (Esquema 45).



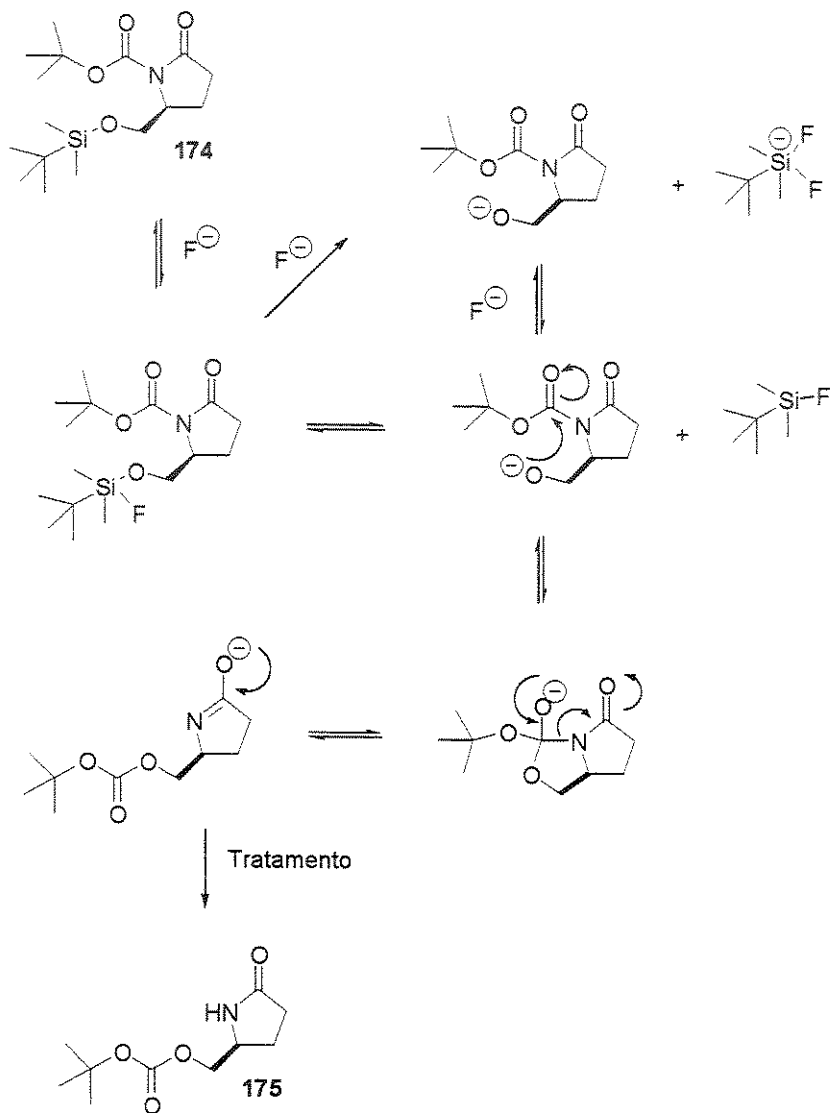
Esquema 45: Migração do grupo alcóxicarbonil observada por Bunch e col.⁽¹¹⁷⁾.

O mecanismo proposto (Esquema 46) pelos autores para esta migração está baseado na formação inicial de um complexo silicato pentacoordenado que se forma na desproteção de protetores de silício e que se decompõe espontaneamente ou durante o tratamento aquoso da reação. Também é conhecido que a adição de dois íons fluoreto para formar um silicato hexacoordenado facilita a quebra da ligação Si-O liberando o alcóxido. O ataque nucleofílico no silicato pentacoordenado é um processo mais rápido do que o ataque ao silano tetracoordenado inicial. O mecanismo também está fundamentado na observação experimental de que a porcentagem de migração depende da quantidade de equivalentes de TBAF utilizada (maior quantidade = maior a migração) e no tamanho do protetor de silício utilizado (com protetor TBDPS a porcentagem de migração é maior porque o complexo pentacoordenado é menos estável decompondo-se mais rápido).

116. Sinais do TBS em **168**: RMN- ^1H : $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ singletos em 0,05 e 0,01 ppm integrando para 3H cada e $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ singlete integrando para 9H em 0,86 ppm. RMN- ^{13}C : $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ -5,75 ppm, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ 18,1 ppm e $\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$ 25,7 ppm.

117. Bunch, L.; Norrby, P.O.; Frydenvang, K.; Krosggaard-Larsen, P.; Madsen, U. *Org. Lett.* **2001**, 3, 433 – 435.

O mesmo deve estar ocorrendo com a lactama **168** para fornecer o produto de migração **173** como único produto isolado (ataque à carbonila do protetor e migração do grupo *p*-nitrobenzoi).



Esquema 46: Mecanismo proposto por Bunch e col.⁽¹¹⁷⁾ para a migração de grupos alcóxi-carbonil.

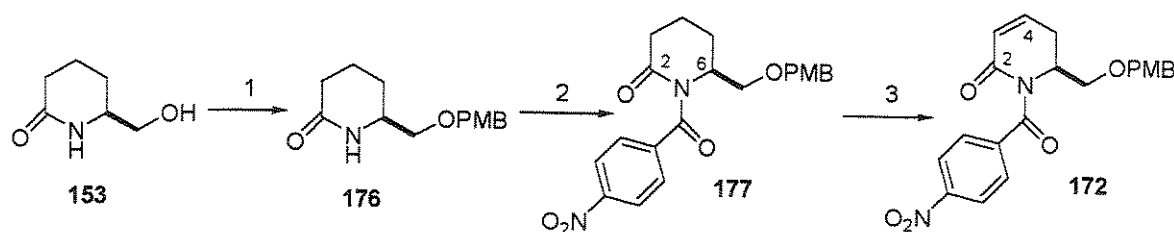
3.3.8.2 Síntese do dienófilo (–)-**172** : ROTA 1

A síntese do dienófilo **172** (**Esquema 47**) iniciou com a proteção da hidroxilactama **153** com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila, preparado segundo metodologia conhecida, e ácido canforsulfônico fornecendo a lactama **176** em 68% de rendimento após

purificação por coluna cromatográfica⁽¹¹⁸⁾. A proteção (**Esquema 47**) foi confirmada no espectro de RMN-¹H pela perda do sinal largo integrando para um hidrogênio em 4,40 ppm relativo ao hidrogênio hidroxílico com concomitante aparecimento dos sinais aromáticos em 7,23 ppm (dt, $J = 8,8$ e $2,2$ Hz, 2 H) e 6,89 (dt, $J = 8,8$ e $2,5$ Hz, 2H) e pelo sinal dos hidrogênios metilênicos do grupo CH₂-PMB: um dubleto em 4,46 ppm ($J = 11,4$ Hz, 2H) e outro dubleto em 4,41 ppm ($J = 11,4$ Hz, 1H).

A análise do espectro de RMN-¹³C de **176** confirma a proteção pois apresenta os sinais do anel aromático em 159,3; 129,5; 129,3 e 113,8 ppm. O sinal referente ao carbono metilênico em 73,4 ppm foi atribuído ao carbono da cadeia ROCH₂C₆H₄OCH₃. Outras análises feitas para a caracterização de **75** (IV, espectrometria de massas e massa de alta resolução) corroboram a obtenção do produto. O valor da rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]^{20}_D +14,6$ (c 1,75; CHCl₃).

A lactama **176** foi protegida no nitrogênio com cloreto de *p*-nitrobenzoíla segundo a mesma metodologia utilizada para a lactama **167** (utilizando-se metilítio como base). O produto de proteção no nitrogênio **177** foi obtido em 76% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica. A análise do RMN-¹H revelou a perda do sinal largo integrando para um hidrogênio em 6,24 ppm relativo ao hidrogênio do grupo N-H com concomitante aparecimento dos sinais aromáticos do grupo *p*-nitrobenzoil em 8,20 ppm (dt, $J = 9,2$ e $2,2$ Hz, 2 H) e 7,06 (dt, $J = 8,9$ e $2,2$ Hz, 2H).



Esquema 47: 1) COc1ccc(cc1)C(=O)Cl (1,5 eq.), CSA (30 mo%), CH₂Cl₂, t.a., 18h, 68%; 2) MeLi (1,1 eq.), PNBCl (1,5 eq.), THF, -78°C, 76%; 3) i. DMPU (5,6 eq.), *t*-BuLi (2 eq.), PhSeBr (2,5 eq.), THF, -78°C, ii. H₂O₂ 30 vol, 7 mL, piridina, 0,5 mL, CH₂Cl₂, 45% (duas etapas).

A dupla irradiação dos hidrogênios metilênicos do grupo $-\text{CH}_2\text{OPMB}$ em 3,71 ppm levou a uma simplificação do sinal em 4,64 ppm atribuído ao hidrogênio H-6. Após a dupla irradiação o sinal H-6 apareceu como um duplo dubleto com constantes de acoplamento de 5,8 e 3,8 Hz atribuídas aos acoplamentos entre H-6 e H-5ax e H-6 e H-5eq, respectivamente. Estas constantes deixam claro a posição pseudo-equatorial de H-6 demonstrando que em 177 o grupo $-\text{CH}_2\text{OPMB}$ encontra-se numa posição pseudo-axial. A cadeia lateral assume essa posição devido a tensão análoga à tensão alílica $A^{1,3}$ entre este grupo e o protetor no nitrogênio.

Na análise do RMN- ^{13}C de 177 o sinal em 174,4 ppm foi atribuído à carbonila do grupo protetor. Os sinais em 149,0; 142,4; 128,3 e 123,5 ppm foram atribuídos aos sinais aromáticos do grupo protetor *p*-nitrobenzoil.

As duas bandas fortes de absorção em 1710 e 1664 cm^{-1} no espectro de infravermelho foram atribuídas às carbonilas do anel e do grupo protetor, respectivamente. Os espectros de massa e massa de alta resolução confirmam a obtenção do produto. O valor da rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]_D^{20} -11,4$ (*c* 2,24; CHCl_3).

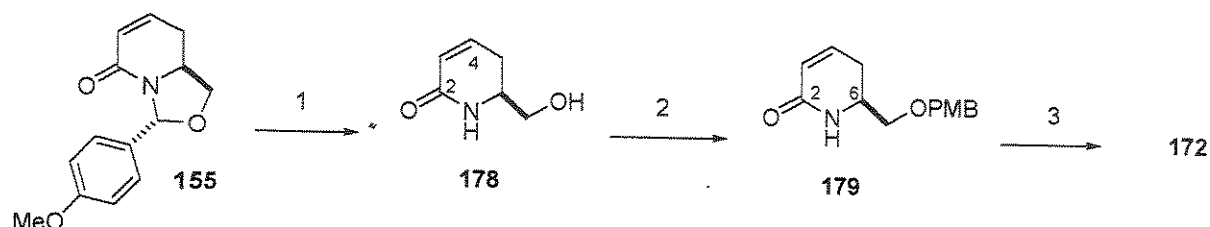
A imida 177 foi tratada com 2,0 equivalentes de *t*-BuLi na presença de DMPU e 2,5 equivalentes de PhSeBr seguida do tratamento padrão do intermediário com H_2O_2 /piridina⁽¹¹⁵⁾ a temperatura ambiente fornecendo, após purificação em coluna cromatográfica, a diidropiridinona 172 em 45% de rendimento (duas etapas). Da primeira parte da reação recuperou-se 0,11 mmol (23% do material de partida) o que confere à reação uma taxa de conversão de 77% para a primeira etapa. O espectro de RMN- ^1H de 172 apresentou dois sinais integrando para um hidrogênio cada: um multipeto em 6,83 ppm atribuído ao hidrogênio olefínico H-4 e um duplo tripleto em 5,95 ppm ($J = 9,9$ e 2,0 Hz) atribuído ao hidrogênio olefínico H-3. No espectro de RMN- ^{13}C os sinais em 144,0 ppm e 124,3 ppm foram atribuídos aos carbonos olefínicos C-4 e C-3.

No espectro de IV verificamos que as duas carbonilas passaram a absorver juntas em 1691 cm^{-1} . Este efeito foi atribuído à formação do sistema conjugado envolvendo a dupla e as duas carbonilas. Os espectros de massa e massa de alta resolução confirmam a obtenção do produto.

O valor da rotação específica medida para este composto foi $[\alpha]_D^{20} +15,0$ (*c* 1,00; CHCl_3).

3.3.8.3 Síntese do dienófilo (-)-172: ROTA 2

O dienófilo 172 também pode ser sintetizado a partir do benzilideno *N,O*-acetal 155 (Esquema 48). Este biciclo pode ser obtido em três etapas a partir da hidroxilactama 153 em 48% de rendimento para três etapas (Esquema 36 item 3.3.3.1).



Esquema 48: 1) $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$, MeOH, t.a., 2 horas, 92%; 2) CH_2Cl_2 , t.a., 3h, 76%; 3) MeLi (1,3 eq.), PNBCl (1.5 eq.), THF, -78°C , 70%.

O tratamento do biciclo 155 com o complexo trifluoreto de boro/ácido acético em metanol leva à uma abertura do anel oxazolidinona e obtenção da hidroxilactama 178 em 92% de rendimento. O espectro de infravermelho de 178 apresentou uma banda de absorção muito intensa em 1667 cm^{-1} atribuída à carbonila da lactama e outra bastante intensa em 1604 cm^{-1} atribuída à ligação dupla conjugada.

No espectro de RMN- ^1H o duplo duplo dubleto em 6,60 ppm ($J = 9,8; 5,1$ e $3,3\text{ Hz}$) integrando para um hidrogênio foi atribuído ao H-4 olefinico. O duplo dubleto largo em 5,86 ppm ($J = 9,9$ e $1,8\text{ Hz}$) integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio olefinico H-3.

Este produto apresentou uma rotação específica no valor de $[\alpha]_D^{20} -26,4$ ($c\ 1,00$; CHCl_3). Os espectros de RMN- ^{13}C , massa e massa de alta resolução apresentaram-se compatíveis com 178. A hidroxipiperidona α,β -insaturada 178 foi protegida no nitrogênio com tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e ácido canforsulfônico fornecendo a dihidropiperidona 179 em 76% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

O espectro de RMN- ^1H apresentou o desaparecimento do sinal largo integrando para um hidrogênio em 4,55 ppm relativo ao hidrogênio hidroxílico com concomitante aparecimento dos sinais aromáticos em 7,23 ppm (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 2 H) e 6,89 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 2H) e pelo singlete integrando para dois hidrogênios em 4,48 ppm.

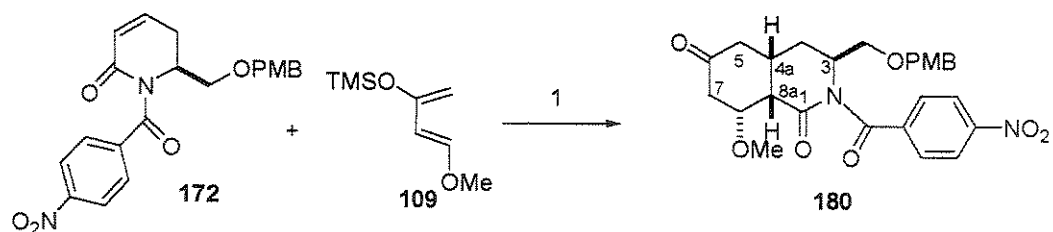
A análise dos espectros de RMN- ^{13}C , infravermelho, espectrometria de massas e massa de alta resolução confirmam a obtenção do produto. A rotação específica medida foi de $-32,1$ (c 1,00; CHCl_3).

Para realizarmos a proteção do nitrogênio, o intermediário **179** foi tratado com metilítio seguido de cloreto de *p*-nitrobenzoila fornecendo a diidropiridona **172** em 70% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica.

Estabelecendo uma comparação entre as Rotas 1 e 2 para obtenção de **172** vemos que a Rota 1 é mais curta (três etapas a partir da hidroxilactama **153**) e leva a **172** em 23% de rendimento global. A Rota 2 é mais longa (seis etapas a partir de **153**) com o mesmo rendimento global de 23%. Isto leva a um rendimento médio por etapa na Rota 1 de 62% e na Rota 2 de 78%, o que favorece a rota 2. Além disso, na etapa de formação da dupla na Rota 2 a reação é mais “limpa” sendo o produto isolado com mais facilidade na coluna.

3.3.8.4 Cicloadição de Diels-Alder entre o dienófilo (–)-**172** e o Dieno de Danishefsky **109**

A diidropiridona **172** foi então submetida ao refluxo com xileno degaseificado, BHT e Dieno de Danishefsky fornecendo o cicloaduto **180** em 60% de rendimento (duas etapas) para 88% de conversão após purificação em coluna cromatográfica (**Esquema 49**).



Esquema 49: 1) i. BHT (3,8 eq.), **109** (10 eq.), xileno degaseificado, refluxo, 20 h, Ar, ii. KF, THF/ H_2O , t.a., 60% (duas etapas).

3.3.8.5 Determinação da estereoquímica relativa do cicloaduto **180**.

Para estabelecer a estereoquímica relativa do cicloaduto **180** algumas correlações com o cicloaduto **163** foram inicialmente estabelecidas. A **Tabela 13** apresenta os sinais do anel decaidroisoquinolínico de **180**. A posição de H-3 pseudoequatorial é atribuída pela

análise das constantes de acoplamento entre H-4eq e H-3 de 1,9 Hz (equatorial-equatorial) e entre H-4ax e H-3 de 5,0 Hz.

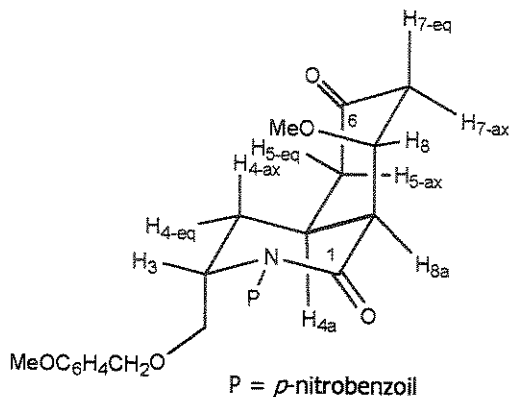


Tabela 13

Hidrogênio	δ (ppm)	multiplicidade	J (Hz)
H-4eq	2,02	Duplo duplo dubleto	13,6 ¹ ; 4,3 ¹ e 1,9
H-4ax	2,28	Duplo tripleto	13,6 e 5,0
H-7ax	2,36	Duplo dubleto	16,5 e 2,7
H-5ax	2,47	Duplo dubleto	15,0 e 6,1
H-5eq	2,61	Duplo dubleto	15,0 e 7,4
H-8a	2,81	Duplo dubleto	6,8 e 2,7
H-7eq	2,86	Duplo dubleto	16,5 e 1,5
H-4a	3,05	Multipleto	-
H-8	4,29	Multipleto	-
H-3	4,60	Multipleto	-

1) Obtida após dupla-irradiação do hidrogênio H-3 em 4,60 ppm;

A dupla-irradiação do hidrogênio H-3 em 4,60 ppm leva a uma simplificação do sinal de H-4eq que passa para um duplo dubleto com constantes de 13,3 e 4,6 Hz relativos aos acoplamentos entre H-4eq e H-4ax (geminal) e entre H-4eq e H-4a (equatorial-axial).

A posição pseudo-axial de H-4a foi determinada por sua constante de acoplamento de 13,6 Hz com H-4ax. A fusão de anéis *cis* foi determinada pela constante de acoplamento entre H-8a e H-4a de 6,9 Hz (axial-equatorial). A dupla-irradiação de H-4a em 3,05 ppm levou a uma simplificação do sinal em 4,29 ppm que passou para um singlete largo.

A posição pseudo-equatorial de H-8 foi confirmada pela análise das constantes de acoplamento entre H-7eq e H-8 de 1,5 Hz e de H-7ax e H-8 de 2,7 Hz. O acoplamento entre

H-8a e H-8 de 2,7 Hz é coerente com o posicionamento de H-8 numa posição pseudo-equatorial.

A **figura 29** apresenta as principais constantes de acoplamento de **180**.

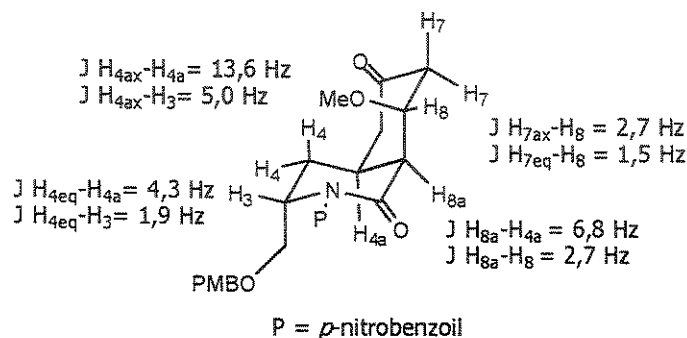


Figura 29: Principais constantes de acoplamento para o cicloaduto **180**.

A análise das interações de NOESY confirmou a estereoquímica relativa proposta para o cicloaduto **180** (**Figura 30**). Nesta análise observou-se uma clara correlação entre a metoxila em C-8 com o hidrogênio equatorial posicionado em C-7. Também observou-se uma interação entre esta metoxila e o hidrogênio equatorial localizado em C-5 em 2,61 ppm. Observou-se também uma interação entre H-4a e H-8a.

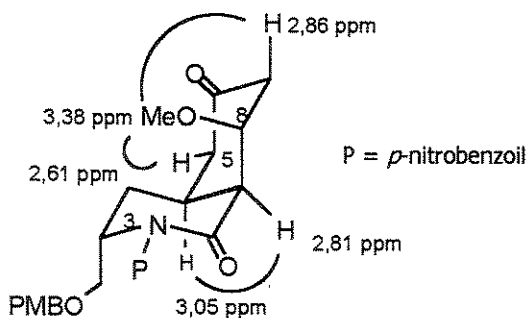


Figura 30: Principais interações NOESY em **180**.

A análise de RMN- ^{13}C de **180** apresenta-se coerente com o cicloaduto **180** e os sinais deste espectro estão listados na **Tabela 14**.

Tabela 14

Sinal	Atribuição	Sinal	Atribuição	Sinal	Atribuição
208,1	C-6	128,4	CH-aromático	53,9	C-3
174,3	C=O (protetor)	123,4	CH-aromático	46,8	C-8a
172,4	C-1	113,9	CH-aromático	44,4	C-7
159,4	C ₀ -aromático	81,1	C-8	41,7	C-5
149,0	C ₀ -aromático	73,3	CH ₂ C ₆ H ₄ OMe	32,9	C-4
142,2	C ₀ -aromático	70,6	CH ₂ O	29,2	C-4a
129,5	C ₀ -aromático	56,7	OCH ₃ (em C-8)	-	-
129,4	CH-aromático	55,3	OCH ₃ (protetor)	-	-

Segundo a tendência observada para o cicloaduto **163** o aduto de aproximação *endo* **180** foi o único isômero isolado. A simetria dos orbitais e as energias de LUMO e LUMO+1 do dienófilo **172** calculados⁽⁵⁸⁾, indicam que esta molécula deva utilizar o orbital LUMO + 1 (**Figura 31**). A aproximação *endo* (**Figura 31**) é favorecida pela interação secundária de orbitais que se estabelece entre o C-3 do dieno e o carbono da carbonila (C-2 do dienófilo, numeração da **Figura 31**). Pela **Figura 32** vemos que os coeficientes do sistema carbonila α,β -insaturada no LUMO não possuem simetria de orbitais adequada para a cicloadição. Além disso, o orbital LUMO+1 de **172** é de energia semelhante à energia do LUMO podendo ser utilizado na cicloadição.

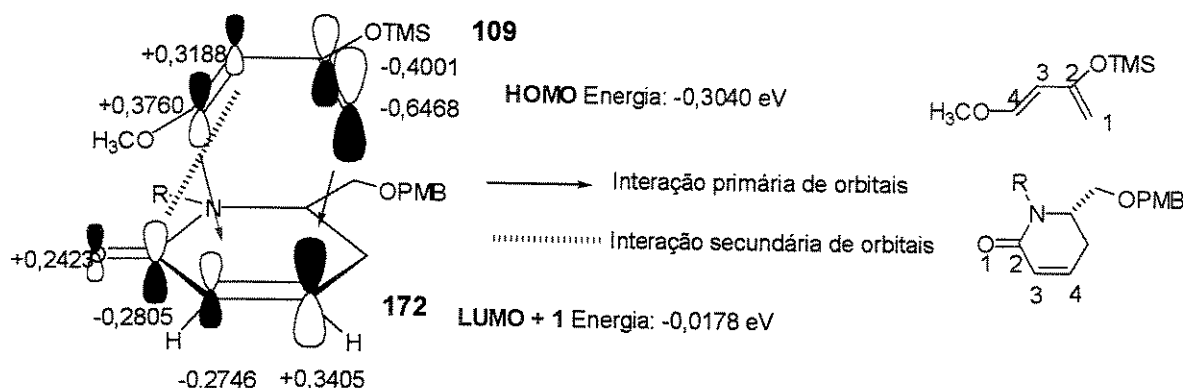


Figura 31: Aproximação *endo* para a cicloadição entre o dienófilo **172** e o dieno **109**. Os valores (+) e (-) referem-se aos coeficientes nos orbitais moleculares.

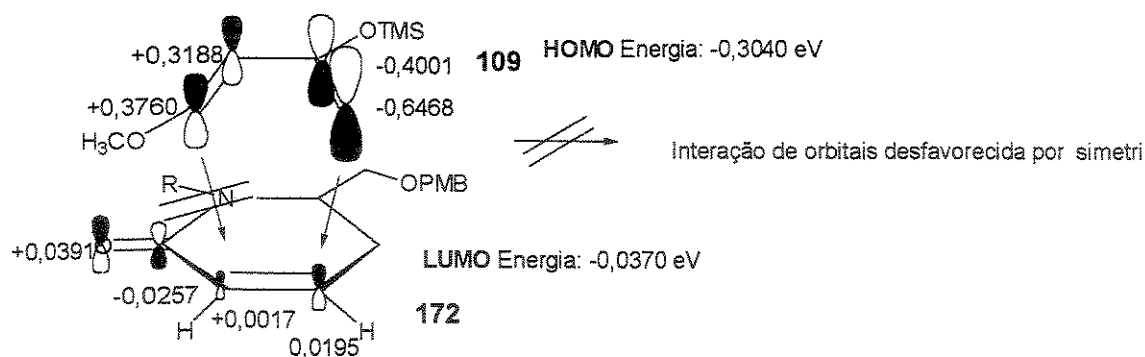


Figura 32: Interação desfavorecida entre HOMO do dieno **109** e o LUMO do dienófilo **172**.

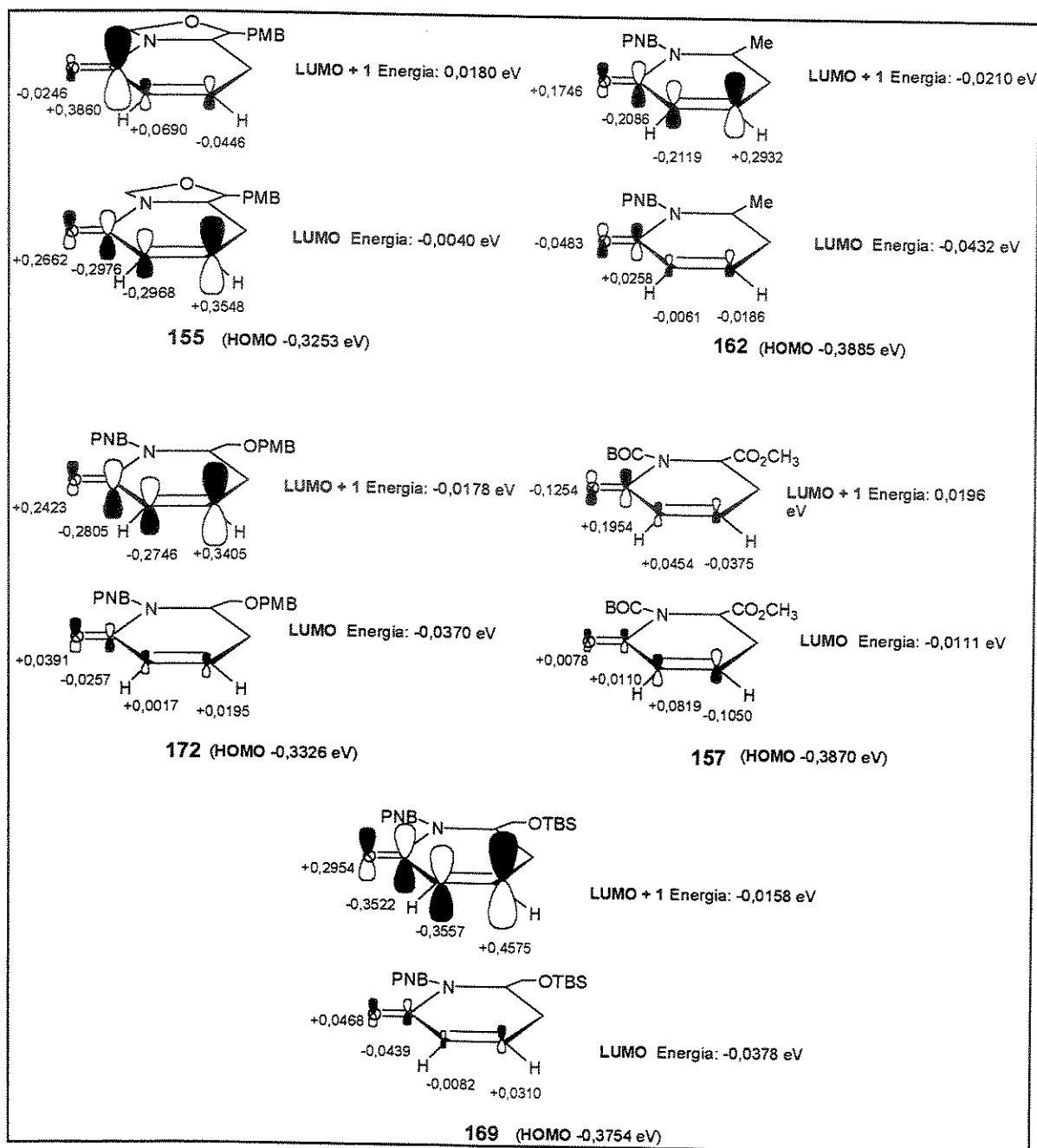
3.3.9 Energias de orbitais moleculares de fronteira⁽¹¹¹⁾

O **Quadro 2** apresenta os valores de energias para estes orbitais para LUMO e LUMO+1 e os coeficientes dos átomos nestes orbitais na porção carbonila α,β -insaturada. Os lóbulos e coeficientes no HOMO não estão representados.

De uma maneira geral, pelo **Quadro 2** podemos verificar que o dienófilo **155** apresenta coeficientes no LUMO compatíveis para a cicloadição com dieno de Danishefsky **109** por uma aproximação *endo*. A simetria de orbitais de **157** levaria a um produto de cicloadição com **109** com regioquímica diferente daquela desejável tanto pela reação com o LUMO quanto para o LUMO+1. Por outro lado **169** possui simetria de orbitais de LUMO e de LUMO +1 favoráveis para uma cicloadição com aproximação *endo* com **109**. A análise com os dienófilos **162** e **172** encontra-se nos itens 3.3.5.4 e 3.3.8.5, respectivamente.

Para fazer uma comparação dos valores relativos de energia podemos verificar pelo **Diagrama 2**, que os dienófilos possuem os valores de energia de orbitais muito próximos e **162** e **172** que foram testados com o dieno de Danishefsky **109** forneceram os cicloadutos correspondentes. A diidropiridona **169** possui um LUMO de menor energia quando comparado à **162** e **172**. Entretanto, devido aos valores muito pequenos dos coeficientes dos átomos neste orbital, a molécula talvez passe a reagir utilizando o LUMO+1 que possui valor de energia (-0,0158 eV) um pouco mais próximo aos valores de energia de **162** e **172**.

Quadro 2



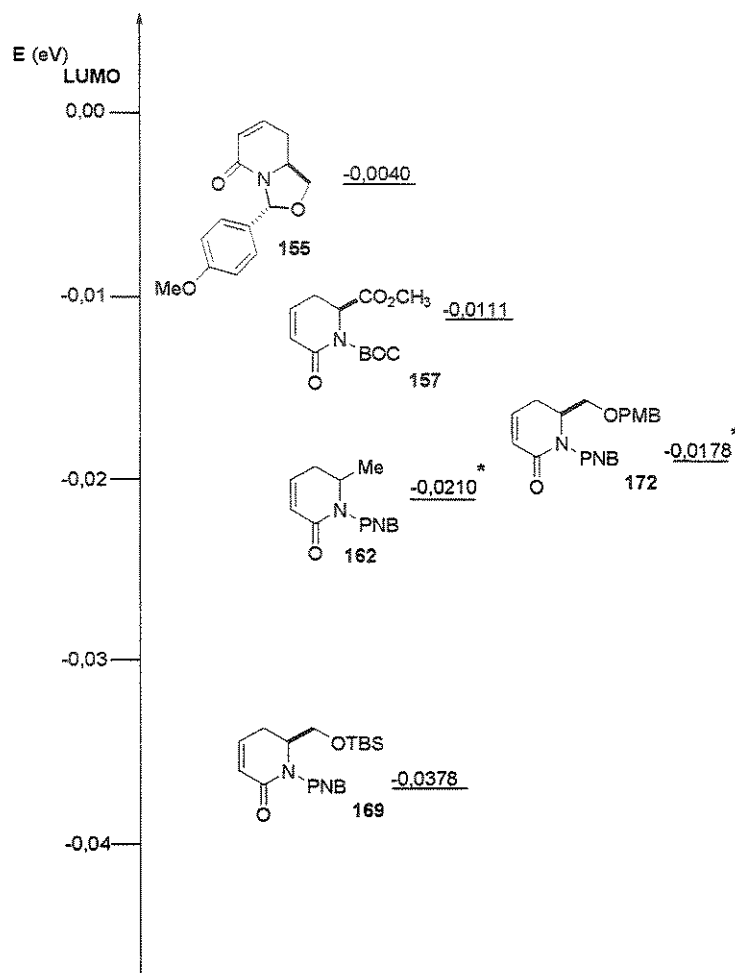
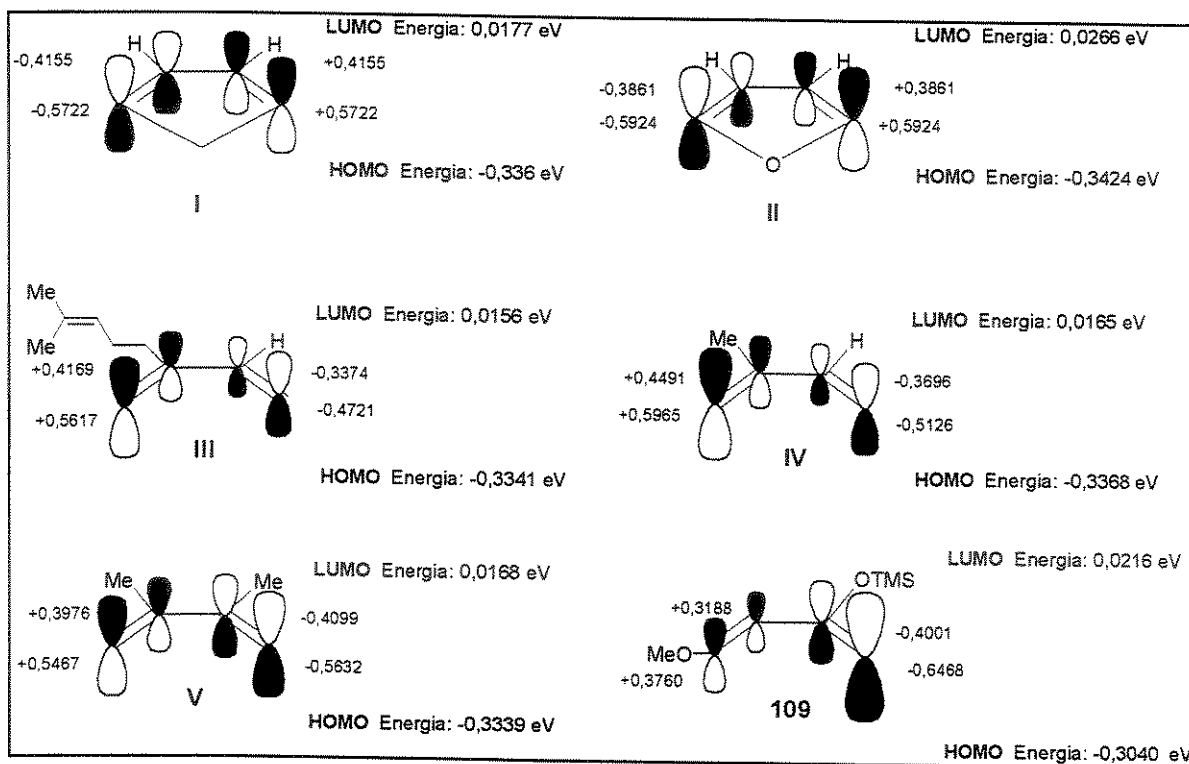


Diagrama 2: Energias relativas de LUMO das diidropiridonas sintetizadas. * energia do orbital LUMO+1 de simetria adequada para a cicloadição

Da mesma forma, o **Quadro 3** apresenta as energias de HOMO e LUMO para os dienos **I – IV** e **109**⁽¹¹¹⁾ e os coeficientes nos HOMO(s).

De uma maneira geral, as diferenças de energia entre os valores de HOMO dos dienófilos e LUMOs dos dienos são muito grandes para permitir cicloadições de Diels-Alder com demanda reversa de elétrons.

Quadro 3



3.4 CONCLUSÃO

Com esses resultados obteve-se a síntese de um anel decaidroisoquinolínico de fusão *cis*, multifuncionalizado com estereoquímica definida em três centros em apenas uma única etapa tendo como etapa chave uma cicloadição de Diels-Alder.

Este cicloaduto deverá ser útil na síntese quiral de compostos como (-)-76 a-c representando um ganho em termos de rota sintética para a obtenção destes compostos.

Como já foi apresentado, o sistema decaidroisoquinolínico está presente em uma série de moléculas com alguma atividade farmacológica e o nosso aduto multifuncionalizado pode levar a síntese de uma variedade de compostos os quais também podem vir a ter atividade farmacológica relevante.

Mais uma vez é importante salientar que estes são os primeiros exemplos de uma reação de cicloadição de Diels-Alder de dihidropiridinonas com substituinte na posição α ao nitrogênio. Estes resultados foram recentemente publicados^(109,112).

4. EXPERIMENTAL

4.1 CONDIÇÕES GERAIS

Diisopropilamina, diclorometano e xileno foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes de serem utilizados. Clorotrimetilsilano foi tratado com sulfato de magnésio anidro e destilado imediatamente antes do uso. O metanol foi seco com Mg/I_2 e destilado. Tetraidrofurano e tolueno foram refluxados inicialmente com hidreto de cálcio e posteriormente tratado com sódio metálico na presença de benzofenona e destilado antes de ser utilizado.

As cromatografias de adsorção em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 – 400 mesh). O acompanhamento das reações e das colunas cromatográficas foi feito mediante análise em camada delgada utilizando-se cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica-gel 60 F₂₅₄ (Merck).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) e carbono (RMN-¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Inova 500, Varian Gemini 2000. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio (7,27 ppm para RMN-¹H e 77,0 ppm para RMN-¹³C), o tetrametilsilano (0 ppm) ou metanol (3,30 ppm para RMN-¹H e 49,0 ppm para RMN-¹³C). A multiplicidade das bandas dos hidrogênios nos espectros de RMN-¹H foram indicadas segundo a convenção: d = dubleto; dl = dubleto largo; dq = duplo quarteto; dt = duplo tripleto; dddd = duplo duplo duplo dubleto; ddt = duplo duplo tripleto; ddq = duplo duplo quarteto; ddl = duplo dubleto largo; m = multipletto; q = quarteto; qd = quarteto de dubleto; qt = quinteto; s = singletto; sl = singletto largo; td = triplo dubleto; tl = triplo largo; t = tripleto.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Bomem MB-series FTIR-Hartmann & Braun Michelson.

As medidas de ponto de fusão foram feitas em um aparelho MQAPF 301-Microquímica Ind. E Com. Ltda.

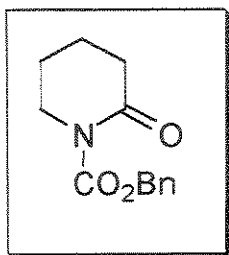
Os espectros de Massa de Alta Resolução (HRMS) foram obtidos de um Espectrômetro de Massa VG Autoespec-Micromass.

As medidas de rotação óptica foram obtidas nos polarímetros LEP A₂ e Polamat A da Carl-Zeiss equipados com lâmpadas de sódio (589 nm) e mercúrio (546 nm)

respectivamente. As leituras feitas com a lâmpada de mercúrio foram convertidas para a raia D do sódio.

As análises elementares foram feitas com um analisador elementar Perkin Elmer PE 2400 Series II.

4.2 PROCEDIMENTOS: METILFENIDATO



2-oxo-piperidinocarboxilato de benzila 54: À uma solução de diisopropilamina (1,34 mL, 10,2 mmol) em THF seco (10 mL) a -78°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado *n*-butil lítio (6,89 mL, 10,2 mmol) em solução 1,48 M em *n*-hexano. Após 15 minutos foi adicionada lentamente, uma solução da 2-piperidinona (1,01 g, 10,2 mmol) em THF (15 mL). A solução resultante foi mantida a -78°C por 15 minutos e então adicionou-se o cloroformiato de benzila (2,91 mL, 20,4 mmol) em uma única porção. Após 2 horas a -78°C , deixou-se atingir a temperatura ambiente, adicionou-se solução saturada aquosa de NH_4Cl (20 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água (15 mL), salmoura (15 mL), secadas com MgSO_4 e concentradas em evaporador rotatório. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:AcOEt (5 - 20%), fornecendo 2,19 g (9,39 mmol, 92%) de **54** como um óleo amarelo claro.

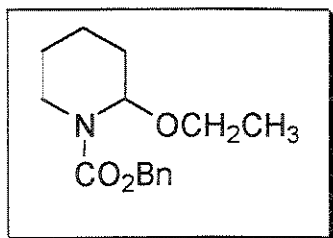
Rf: 0,45 (hexano/AcOEt 50/50).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,46-7,32 (m, 5H, aromáticos); 5,28 (s, 2H, OCH_2Ph); 3,76 - 3,71 (m, 2H, H-6), 2,53 - 2,51 (m, 2H, H-3); 1,85 - 1,80 (m, 4H, H-4 e H-5).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e **DEPT**: δ = 171,8 (CON); 154,7 (CO_2Bn); 136,0 (C_0 -aromático); 129,0 (CH-aromático); 128,8 (CH-aromático); 128,5 (CH-aromático); 68,7 (OCH_2Ph); 46,7 (C-6); 35,0 (C-3); 22,7 (C-4) e 20,5 (C-5).

IV (filme, cm^{-1}): ν = 2953, 2878, 1773, 1716, 1378, 1328, 1300, 1282, 1249, 1145, 1058, 778, 740, 699.

MS, m/z (int. rel): 233 (M^+ , 5); 107 (11); 99 (100); 91 (94); 83 (10).



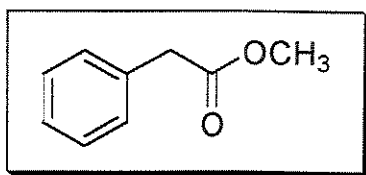
2-etóxi-piperidinocarboxilato de benzila 48: À uma solução de 2-oxo-1-piperidinocarboxilato de benzila **54** (0,40 g, 1,7 mmol) em etanol absoluto (10 mL), foi adicionado NaBH_4 (0,26 g, 6,8 mmol) em uma única porção a -23°C . Esta

solução foi mantida a -23°C por 3 horas, quando adicionou-se uma solução de HCl 2 M em etanol até pH 3,0. Esta mistura foi agitada por mais uma hora a -23°C , neutralizada com solução etanólica de KOH 1% e concentrada em evaporador rotatório. Ao produto bruto desta reação adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (15 mL), salmoura (15 mL) e secas com MgSO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e a mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:AcOEt (0 – 2%) com 1% de trietilamina, fornecendo 0,35 g (1,31 mmol, 77%) de **48** como um óleo amarelo claro.

Rf: 0,36 (hexano/AcOEt 90/10).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) *Presença de Rotâmeros*: δ = 7,35-7,30 (m, 5H, aromáticos); 5,55 e 5,45 (2 singletos, 1H, H-2); 5,22-5,10 (m, 2H, OCH_2Ph); 4,09-3,92 (m, 1H, OCH_2CH_3); 3,46-3,03 (m, 2H, H-6 e OCH_2CH_3); 3,07-2,97 (m, 1H, H-6); 1,87-1,77 (m, 2H, H-3); 1,64-1,46 (m, 4H, H-4 e H-5); 1,40-1,27 (m, 3H, CH_3).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) e **DEPT** *Presença de Rotâmeros*: δ = 155,54 (CO); 155,3 (CO); 136,7 (C_0 -aromático); 128,4 (CH-aromático); 128,0 (CH-aromático); 127,7 (CH-aromático); 80,3 (C-2); 67,1 (CH_2); 66,9 (CH_2); 62,2 (CH_2); 61,8 (CH_2); 39,0 (CH_2); 38,7 (CH_2); 30,5 (CH_2); 30,3 (CH_2); 25,2 (CH_2); 25,0 (CH_2); 18,4 (CH_2); 15,0 (CH_3).



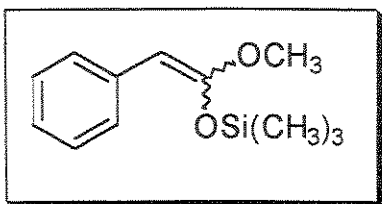
Fenilacetato de metila 55: O ácido fenilacético (10,0 g, 73,4 mmol) foi dissolvido em uma solução de MeOH-HCl 5% obtida pela adição de 3,5 mL de cloreto de acetila à 70 mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação à

temperatura ambiente por 16 horas então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado a pressão reduzida (83°C / 8 mmHg) obtendo-se 9,7 g (64,6 mmol, 88%) de fenilacetato de metila **55** na forma de um óleo incolor.

Rf: 0,50 (hexano/AcOEt 50/50).

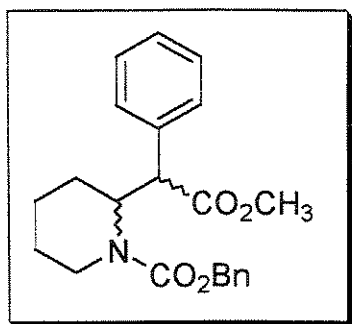
RMN- ^1H (80 MHz, CDCl_3): δ = 7,25 (s, 5H, aromáticos); 3,60 (s, 3H, OCH_3); 3,55 (s, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3063, 3029, 2952, 2842, 1735, 1496, 1436, 1341, 1258, 1160, 1012, 935, 842, 762, 697.



Fenilceteno-metil-trimetilsilil-acetal 49: À uma solução de diisopropilamido de lítio (10,5 mmol) em THF (10 mL) formada pela adição de 7,50 mL (10,5 mmol) de uma solução de *n*-butil lítio (1,40 M em hexano) à uma solução de diisopropilamina (1,5 mL, 10,5 mmol) em THF (10 mL) sob agitação a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente 1,57 g de fenilacetato de metila (10,5 mmol). A solução foi mantida por 30 minutos a -78°C quando então clorotrimetilsilano (2,70 mL, 21,0 mmol) foi adicionado lentamente. Após 15 minutos a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e após 1 hora foi concentrada em um evaporador rotatório, lavada com 10 mL de pentano seco, filtrada e o pentano evaporado. O bruto reacional foi destilado e o produto obtido (1,6 g) como uma mistura contendo fenilceteno metil trimetilsilil acetal e fenilacetato de metila na proporção de 60:40 (determinada pela análise de RMN-¹H). O silil ceteno acetal foi obtido como uma mistura de proporção percentual 55:45 em relação aos seus isômeros E/Z respectivamente.

Rf: 0,70 (hexano/AcOEt 85/15).

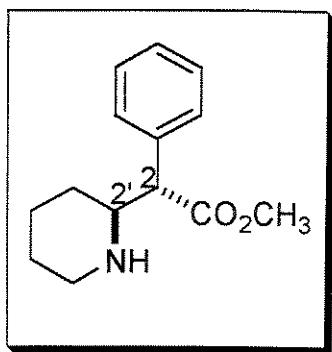


2 - (1-benzilóxicarbonil-2-piperidil) - 2 -fenilacetato de metila 46: À uma solução de **48** (0,350 g, 1,33 mmol) com o silil ceteno acetal **49** (0,591 g) em diclorometano (3 mL) à 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado trifluorometanossulfonato de trietilsilila (0,27 mmol, 0,061 mL, 20 mol%). A mistura foi mantida por mais uma hora sob agitação a 0°C e por um período adicional de 30 minutos à temperatura ambiente, quando foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH_4Cl saturada. A fase orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro e concentradas. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica

em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:AcOEt (0 – 4%) fornecendo 0,440 g (1,20 mmol, 90%) de 2-(1-benzilóxicarbonil-2-piperidil)-2-fenilacetato de metila **46** como um óleo amarelo claro e como uma única mancha detectada por cromatografia em camada delgada.

Rf: 0,56 (éter etílico/hexano 60/40).

(±)-*treo* e (±)-*eritro* 2-fenil-2-(2-piperidil)acetato de metila (±)-**2b-treo** e (±)-**2a-eritro**: Uma suspensão de (**17**) (0,440 g, 1,2 mmol) e Pd(OH)₂ em carvão ativo (Pd 20%, 40 mg) em MeOH (31 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por cerca de 40 minutos. Após filtração e evaporação do solvente, o produto foi submetido à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:éter etílico (10 - 15%) fornecendo 0,231 g (0,96 mmol, 83%) de uma mistura de (±)-**2b-treo** e (±)-**2a-eritro** na proporção 72:28, respectivamente. Posteriormente (±)-**2b-treo** e (±)-**2a-eritro** foram separados por coluna cromatográfica com sílica-gel em gradiente de hexano:éter etílico (0 - 4%) fornecendo (±)-**2b-treo** (0,170 g, 0,73 mmol, 61%) e (±)-**2a-eritro** (0,061 g, 0,264 mmol, 22%).



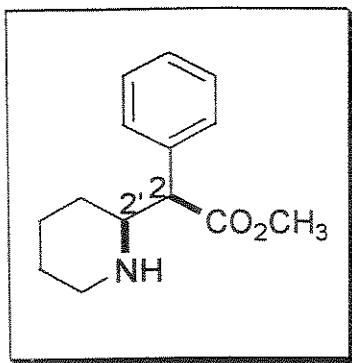
(±)-**2b-treo**:

Rf: 0,17 (éter etílico/hexano 60/40).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,32 - 7,24 (m, 5H, aromáticos); 3,63 (s, 3H, OCH₃); 3,45 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H-2); 3,13 (td, *J* = 10,4 e 2,4 Hz, 1H, H-2'); 3,08 (dl, *J* = 12,0 Hz, 1H, H-6'); 2,69 (td, *J* = 12,0 e 2,8 Hz, 1H, H-6'); 2,37 (sl, 1H, NH); 1,68 (dl, *J* = 12,6 Hz, 1H, piperidínico); 1,57 (dl, *J* = 12,9

Hz, 1H, piperidínico); 1,42 - 1,35 (m, 1H, piperidínico); 1,27 - 1,19 (m, 2H, piperidínicos); 1,00 - 0,90 (m, 1H, piperidínico).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 173,7 (CO₂CH₃); 136,3 (C₀-aromático); 128,5 (CH-aromático); 128,4 (CH-aromático); 127,4 (CH-aromático); 58,8 (CH); 58,5 (CH); 51,9 (OCH₃); 46,7 (C-6'); 29,8 (CH₂-piperidínico); 26,0 (CH₂-piperidínico); 24,2 (C-4').



(±)-**2a-eritro**:

Rf: 0,44 (éter etílico/hexano 60/40).

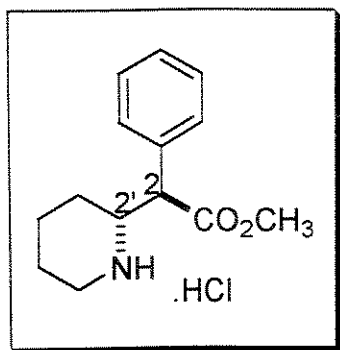
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,42 – 7,27 (m, 5H, aromáticos); 3,64 (s, 3H, OCH₃); 3,48 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H-2); 3,11 (td, *J* = 10,3 e 2,2 Hz, 1H, H-2'); 2,93 (dl, *J* = 11,5 Hz, 1H, H-6'); 2,51 (td, *J* = 11,5 e 2,7 Hz, 1H, H-6'); 1,86 – 1,79 (m, 3H, piperidínicos); 1,56 (dl, *J* = 12,0 Hz, 1H, NH);

1,48 – 1,25 (m, 3H, piperidínicos).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 173,0 (CO₂CH₃); 136,0 (C₀-aromático); 128,8 (CH-aromático); 128,6 (CH-aromático); 127,8 (CH-aromático); 59,0 (CH); 58,1 (CH); 51,8 (OCH₃); 47,0 (C-6'); 30,9 (CH₂-piperidínico); 25,6 (CH₂-piperidínico); 24,4 (C-4').

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3433, 2994, 1723, 1579, 1403, 1331, 1270, 1208, 1166, 1074, 1002.

(±)-*treo*-Metilfenidato e (±)-*eritro*-Metilfenidato **1** e **13**: (±)-**2b-treo** (0,170 g, 0,73 mmol) e (±)-**2a-eritro** (0,0612 g, 0,264 mmol) foram agitados separadamente à temperatura ambiente, em uma solução de HCl metanólico 3M por 24 horas (7 e 5 mL respectivamente). Após evaporação do solvente os sólidos obtidos foram recristalizados em MeOH-acetato de etila fornecendo os hidrocloreto correspondentes **1** (0,191 g, 0,708 mmol, 97%) e **13** (0,064 g, 0,238 mmol, 90%) como sólidos cristalinos brancos.



(±)-*treo*-Metilfenidato **1**:

Ponto de fusão: 215,0 – 215,2°C.

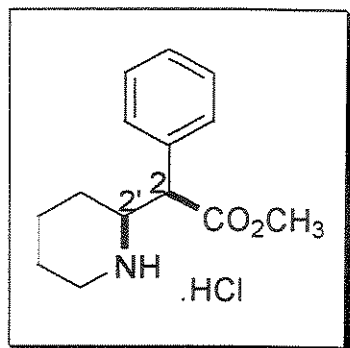
RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,44 – 7,40 (m, 3H, aromáticos); 7,39 – 7,30 (m, 2H, aromáticos); 3,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H, H-2); 3,85 (td, *J* = 11,2 e 2,7 Hz, 1H, H-2'); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,34 (dq, *J* = 12,6 e 2,4 Hz, 1H, H-6'); 3,12 (td, *J* = 12,6 e 3,2 Hz, 1H, H-6'); 1,90 (dl, *J* = 14,2 Hz, 1H,

piperidínico); 1,84 – 1,79 (m, 1H, piperidínico); 1,76 – 1,68 (m, 1H, piperidínico); 1,55 – 1,46 (m, 2H, piperidínicos); 1,44 – 1,38 (m, 1H, piperidínico).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD) e **DEPT**: δ = 173,3 (CO_2CH_3); 135,2 (C_0 -aromático); 130,4 (CH-aromático); 129,7 (CH-aromático); 129,6 (CH-aromático); 59,2 (CH); 55,3 (CH); 53,4 (OCH_3); 46,7 (C-6'); 27,7 (CH_2 -piperidínico); 23,4 (CH_2 -piperidínico); 22,8 (C-4').

IV (KBr, cm^{-1}): 3450, 2950, 2933, 1737, 1430, 1383, 1429.

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 62,33%; H, 7,47%; N, 5,19%.
Observado: C, 61,91%; H, 7,61%; N, 5,37%.



(±)-*eritro*-Metilfenidato **13**:

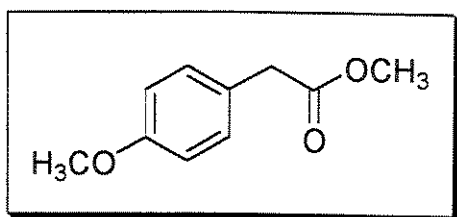
Ponto de fusão: 219,4 – 219,8°C.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,49 – 7,42 (m, 5H, aromáticos); 3,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H, H-2); 3,80 (tl, J = 9,3 Hz, 1H, H-2'); 3,71 (s, 3H, OCH_3); 3,31 (q, J = 2,0 Hz, 1H, H-6'); 3,00 (td, J = 12,6 e 2,9 Hz, 1H, H-6'); 2,12 – 2,09 (m, 1H, piperidínico); 1,96 – 1,88 (m, 2H, piperidínicos); 1,75 – 1,62

(m, 3H, piperidínicos).

RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD) e **DEPT**: δ = 172,6 (CO_2CH_3); 134,0 (C_0 -aromático); 130,8 (CH-aromático); 130,3 (CH-aromático); 130,0 (CH-aromático); 59,5 (CH); 55,9 (CH); 53,2 (OCH_3); 47,0 (C-6'); 28,8 (CH_2 -piperidínico); 23,3 (CH_2 -piperidínico); 23,0 (C-4').

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 62,33%; H, 7,47%; N, 5,19%.
Observado: C, 61,67%; H, 7,81%; N, 5,25%.



2-(4-metóxiifenil) - acetato de metila 56: O ácido *p*-metóxi fenilacético (11,1 g, 73,0 mmol) foi dissolvido em uma solução de MeOH-HCl 5% obtida pela adição de 3,5 mL de cloreto de acetila a 70 mL de metanol. A solução foi mantida sob agitação à

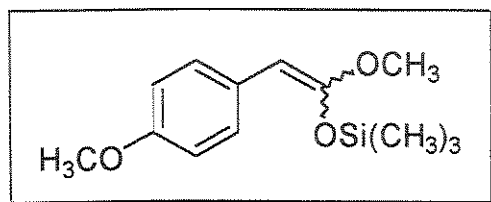
temperatura ambiente por 16 horas então concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi destilado a pressão reduzida (158°C/ 19 mmHg) obtendo-se 2-(4-metóxiifenil)-acetato de metila (10,5 g, 63,0 mmol, 88%) como um óleo incolor.

Rf: 0,66 (hexano/AcOEt 50/50).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 3,80 (s, 3H, OCH₃-anel); 3,70 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,55 (s, 2H, PhCH₂CO₂CH₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 172,1 (CO₂CH₃); 158,5 (C₀-aromático); 130,1 (CH-aromáticos); 125,9 (C₀-aromático); 113,9 (CH-aromáticos); 55,2 (OCH₃-anel); 51,9 (CO₂CH₃), 40,3 (CH₂).

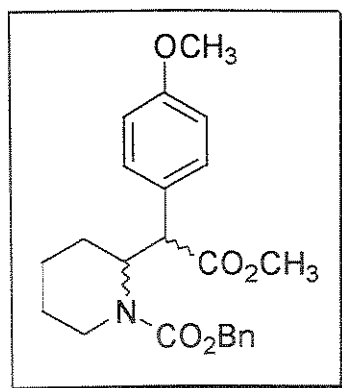
IV (filme, cm⁻¹): ν = 3000, 2954, 2838, 1738, 1613, 1585, 1514, 1464, 1437, 1301, 1248, 1160, 891, 820, 790, 724.



Metóxfenilceteno-metil-trimetilsilil-acetal 47: À uma solução de diisopropilamido de lítio (4,56 mmol) em THF (5 mL) formada pela adição de 3,08 mL (4,56 mmol) de uma solução de *n*-butil

lítio (1,48 M em hexano) à uma solução de diisopropilamina (0,064 mL, 4,56 mmol) em THF (5 mL) sob agitação a -78°C e sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente 1,10 g de 2-(4-metóxfenil) acetato de metila (4,56 mmol). A solução foi mantida por 30 minutos a -78°C quando então clorotrimetilsilano (1,16 mL, 9,12 mmol) foi adicionado lentamente. Após 15 minutos a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e após 1 hora foi concentrada em um evaporador rotatório, lavada com 5 mL de pentano seco, filtrada e o pentano evaporado. O bruto reacional (1,6 g) foi destilado utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

Rf: 0,67 (hexano/AcOEt 85/15).

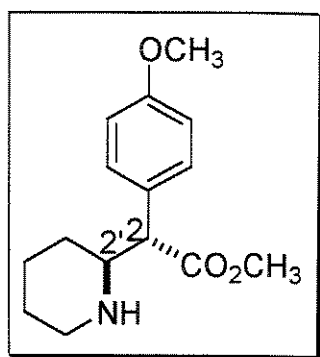


2-(4-metóxfenil)-2-[1-(2-fenilacetil)-2-piperidil] acetato de metila 47: À uma solução de **48** (0,350 g, 1,33 mmol) com o silil ceteno acetal bruto **50** (0,67 g) em diclorometano (3 mL) a 0°C e sob atmosfera de argônio, foi adicionado trifluorometanossulfonato de trietilsilila (0,26 mmol, 0,059 mL, 20 mol%). A mistura foi mantida por mais

uma hora sob agitação a 0°C e por um período adicional de 30 minutos à temperatura ambiente, quando foi interrompida pela adição de solução aquosa saturada de NH₄Cl. A fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂ (3x 10 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas. A mistura bruta foi submetida à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:AcOEt (0 - 4%) fornecendo 0,453 g (1,18 mmol, 89%) de 2-(4-metóxfenil)-2-[1-(2-fenilacetil)-2-piperidil]acetato de metila **47** como um óleo amarelo claro e como uma única mancha detectada por cromatografia em camada delgada.

R_f: 0,57 (hexano/éter etílico 60/40).

(±)-*treo* e (±)-*eritro* 2-(4-metóxfenil)-2-(2-piperidil)acetato de metila (±)-**57-treo** e (±)-**58-eritro**: Uma suspensão de **47** (0,453 g, 1,18 mmol) e Pd(OH)₂ em carvão ativo (Pd 20%, 40 mg) em MeOH (50 mL) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por cerca de 40 minutos. Após filtração e evaporação do solvente, o produto foi submetido à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:éter etílico (10 - 15%) fornecendo 0,239 g (0,91 mmol, 77%) de uma mistura de (±)-**57-treo** e (±)-**58-eritro** na proporção 56:44, respectivamente. Posteriormente (±)-**57-treo** e (±)-**58-eritro** foram separados por coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:éter etílico (0 - 4%) fornecendo (±)-**57-treo** (0,134 g, 0,51 mmol, 43%) e (±)-**58-eritro** (0,134 g, 0,40 mmol, 34%).



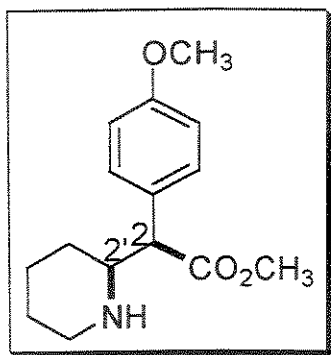
(±)-**57-treo**:

R_f: 0,12 (éter etílico 100%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,20 (dt, *J* = 8,8 e 2,3 Hz; 2H, aromáticos); 6,86 (dt, *J* = 8,8 e 2,6 Hz; 2H, aromáticos); 3,79 (s, 3H, OCH₃-anel); 3,65 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,44 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H-2); 3,14 - 3,06 (m, 2H, H-2' e H-6'); 2,71 (td, *J* = 11,9 e 2,9 Hz, 1H, H-6'); 2,43 (dl, *J* = 13,9 Hz, 1H, NH); 1,68 - 1,19

(m, 6H, piperidínicos).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 173,4 (CO₂CH₃); 159,4 (C₀-aromático); 129,8 (CH-aromáticos); 127,8 (C₀-aromático); 114,3 (CH-aromáticos); 59,0 (CH); 57,0 (CH); 55,2 (OCH₃-anel); 51,8 (CO₂CH₃); 46,9 (C-6'); 30,6 (CH₂-piperidínico); 25,4 (CH₂-piperidínico); 24,2 (C-4').



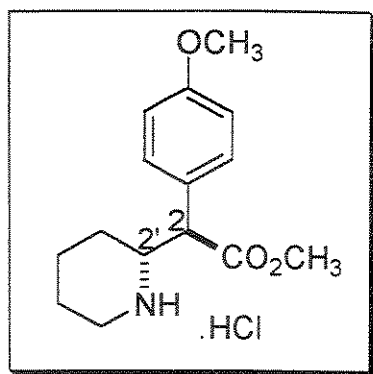
(±)-**58-eritro**:

R_f: 0,27 (éter etílico 100%).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,33 (dt, J = 8,8 e 2,6 Hz, 2H, aromáticos); 6,88 (dt, J = 8,8 e 2,3 Hz, 2H, aromáticos); 3,79 (s, 3H, OCH₃-anel); 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H, H-2); 3,05 (td, J = 10,2 e 2,1 Hz, 1H, H-2'); 2,93 (dl, J = 12,5 Hz, 1H, H-6'); 2,52 (td, J = 8,4 e 2,9 Hz, 1H, H-6'); 1,85 – 1,75 (m, 2H, piperidínicos); 1,60 – 1,45 (m, 2H, piperidínicos); 1,42 – 1,22 (m, 3H, piperidínicos e NH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 173,5 (CO₂CH₃); 159,4 (C₀-aromático); 129,7 (CH-aromáticos); 128,1 (C₀-aromático); 114,3 (CH-aromáticos); 58,9 (CH); 57,3 (CH); 55,2 (OCH₃-anel); 51,7 (CO₂CH₃); 47,0 (C-6'); 31,0 (CH₂-piperidínico); 25,7 (CH₂-piperidínico); 24,4 (C-4').

(±)-*treo-p*-Metóximetilfenidato e (±)-*eritro-p*-Metóximetilfenidato (±)-**44-*treo*** e (±)-**45-*eritro***: (±)-**57-*treo*** (0,134 g, 0,51 mmol) e (±)-**58-*eritro*** (0,134 g, 0,40 mmol) foram agitados separadamente à temperatura ambiente, em uma solução de HCl metanólico 3M por 24 horas (5 mL). Após evaporação do solvente os sólidos obtidos foram recristalizados em MeOH-acetato de etila fornecendo os hidrocloreto correspondentes (±)-**44-*treo*** (0,147 g, 0,49 mmol, 96%) e (±)-**45-*eritro*** (0,108 g, 0,36 mmol, 91%) como sólidos cristalinos brancos.



(±)-*treo*-*p*-Metóximetilfenidato 44:

Ponto de Fusão: 208,7 – 209,0°C.

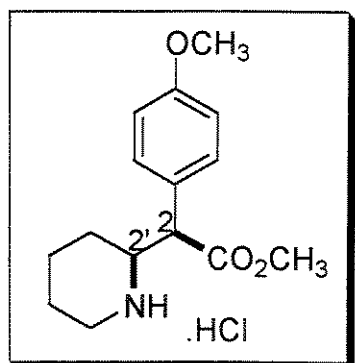
RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,20 (dt, *J* = 8,8 e 2,6 Hz; 2H, aromáticos); 6,94 (dt, *J* = 8,8 e 2,6 Hz, 2H, aromáticos); 3,80 (sl, 4H, OCH₃-anel e H-2); 3,76 – 3,73 (m, 1H, H-2'); 3,71 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,42 (dddd, *J* = 12,7; 3,7; 2,1 e 1,9 Hz, 1H, H-6'); 3,08 (td, *J* = 12,7 e 3,5 Hz, 1H, H-6');

1,89 – 1,82 (m, 1H, piperidínico); 1,81 – 1,78 (m, 1H, piperidínico); 1,69 – 1,65 (m, 1H, piperidínico); 1,56 – 1,46 (m, 2H, piperidínicos); 1,38 – 1,32 (m, 1H, piperidínico).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD) e **DEPT**: δ = 173,6 (CO₂CH₃); 161,5 (C₀-aromático); 130,8 (CH-aromático); 126,9 (C₀-aromático); 115,9 (CH-aromático); 59,4 (CH); 55,9 (OCH₃-anel); 55,6 (CH); 53,4 (CO₂CH₃); 46,6 (C-6'); 27,7 (CH₂-piperidínico); 23,4 (CH₂-piperidínico); 22,8 (C-4').

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3438, 2933, 1743, 1609, 1517, 1429, 1249, 1033.

Análise Elementar: Calculado para C₁₅H₂₂ClNO₃: C, 60,10%; H, 7,40%; N, 4,67%.
Observado: C, 59,47 %; H, 7,65%; N, 4,66%.



(±)-*eritro*-*p*-Metóximetilfenidato 45:

Ponto de Fusão: 207,3 – 207,8°C.

RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD): δ = 7,31 (dt, *J* = 9,0 e 2,1 Hz; 2H, aromáticos); 7,00 (dt, *J* = 8,8 e 2,6 Hz, 2H, aromáticos); 3,80 (sl, 4H, OCH₃ e H-2); 3,74 – 3,69 (m, 1H, H-2'); 3,68 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,28 – 3,27 (m, 1H, H-6'); 2,96 (td, *J* = 12,8 e 3,2 Hz, 1H, H-6'); 2,07 (dl, *J* = 12,9 Hz, 1H, piperidínico);

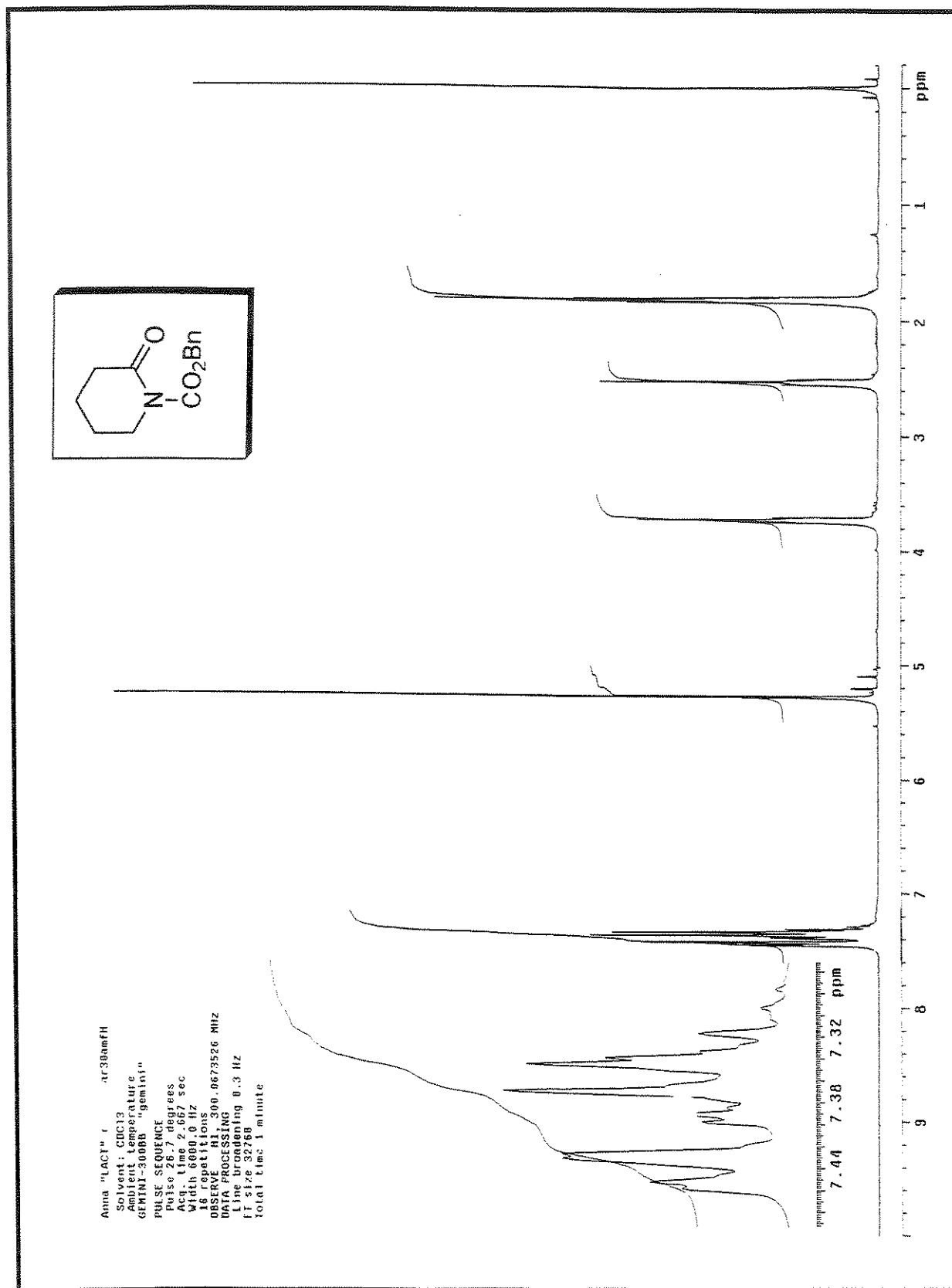
1,93 – 1,86 (m, 2H, piperidínicos); 1,70 – 1,44 (m, 3H, piperidínicos).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD) e **DEPT**: δ = 173,1 (CO₂CH₃); 162,1 (C₀-aromático); 131,3 (CH-aromático); 125,7 (C₀-aromático); 116,3 (CH-aromático); 59,6 (CH); 55,9 (OCH₃-anel); 55,2 (CH); 53,1 (CO₂CH₃); 47,0 (C-6'); 28,9 (CH₂-piperidínico); 23,3 (CH₂-piperidínico); 22,9 (C-4').

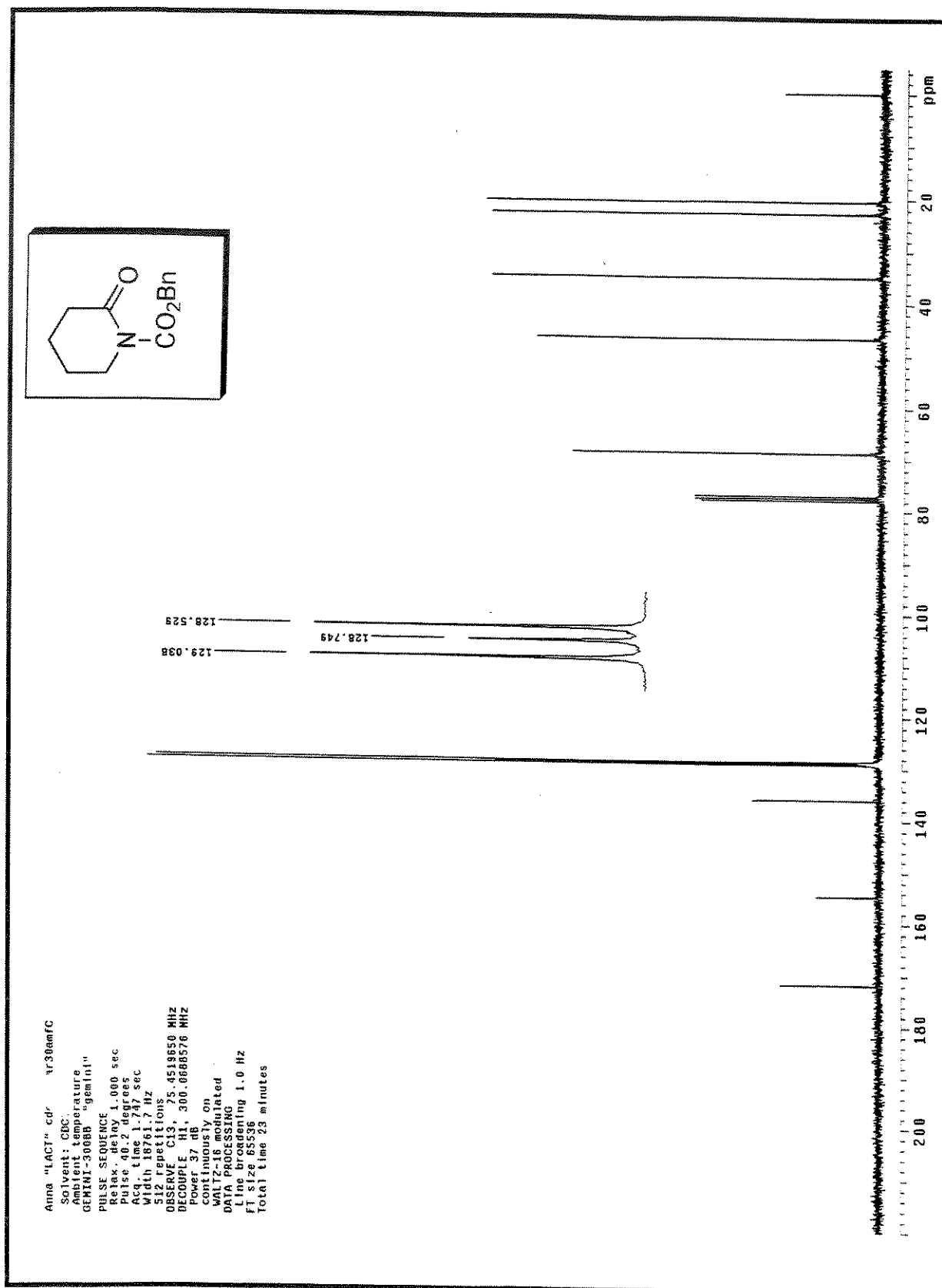
IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3433, 2933, 1733, 1614, 1513, 1252, 1212, 1167, 1150.

Analise Elementar: Calculado para $C_{15}H_{22}ClNO_3$: C, 60,10%; H, 7,40%; N, 4,67%.
Observado: C, 59,57 %; H, 7,46%; N, 4,76%.

4.3 ESPECTROS: METILFENIDATO

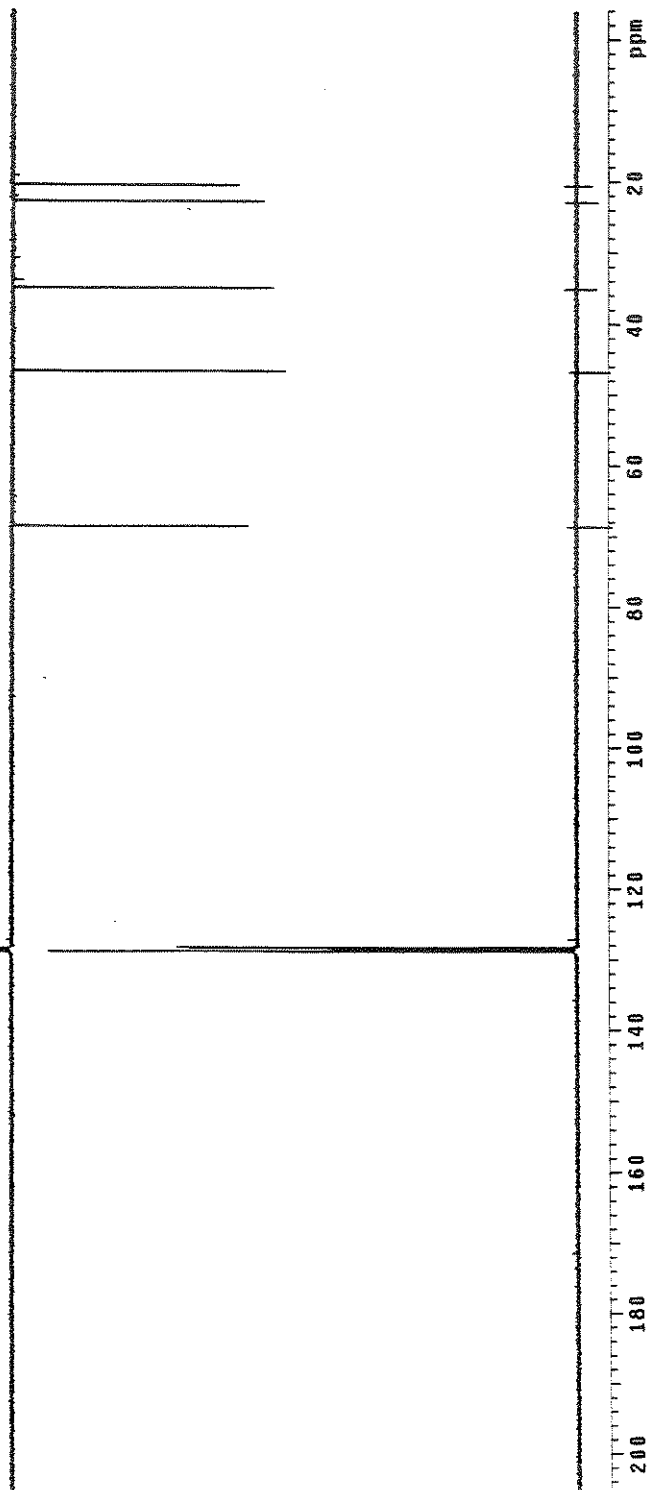
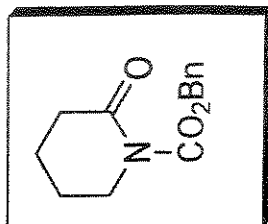


Espectro 1: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 54

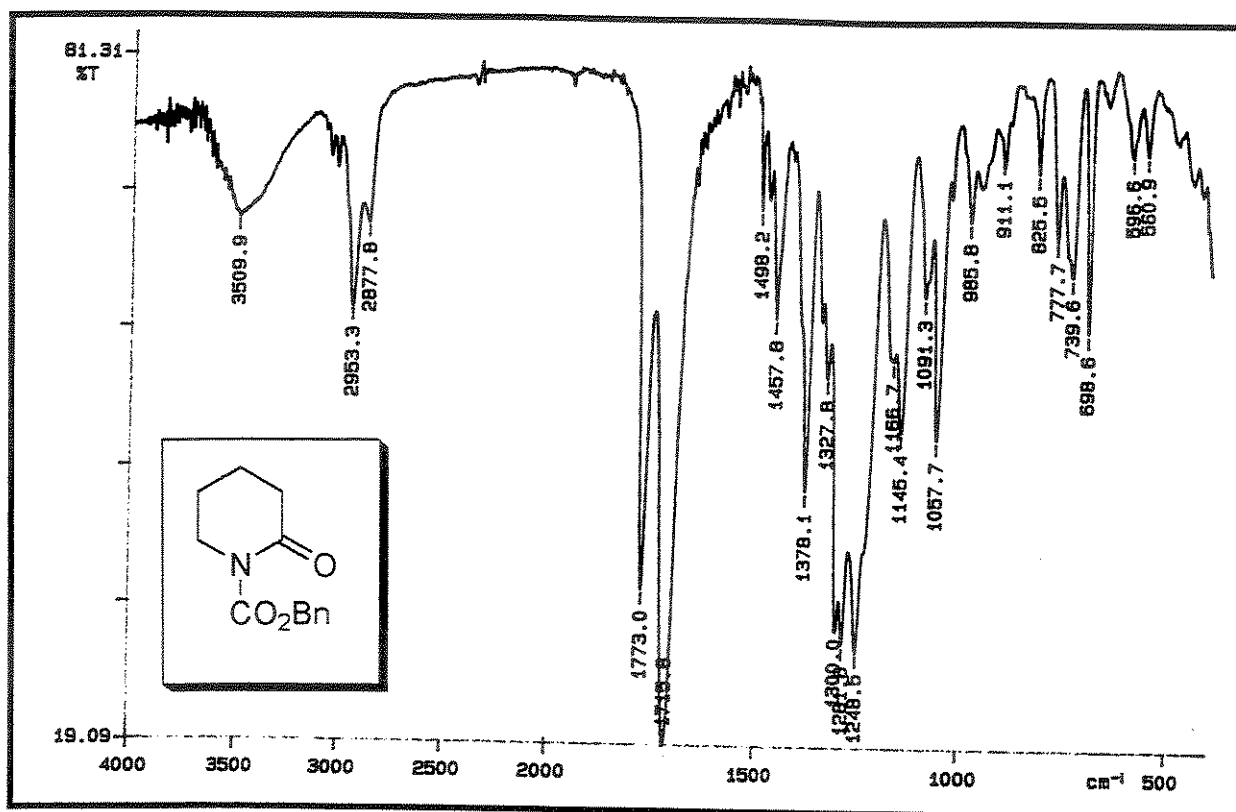


Espectro 2: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 54

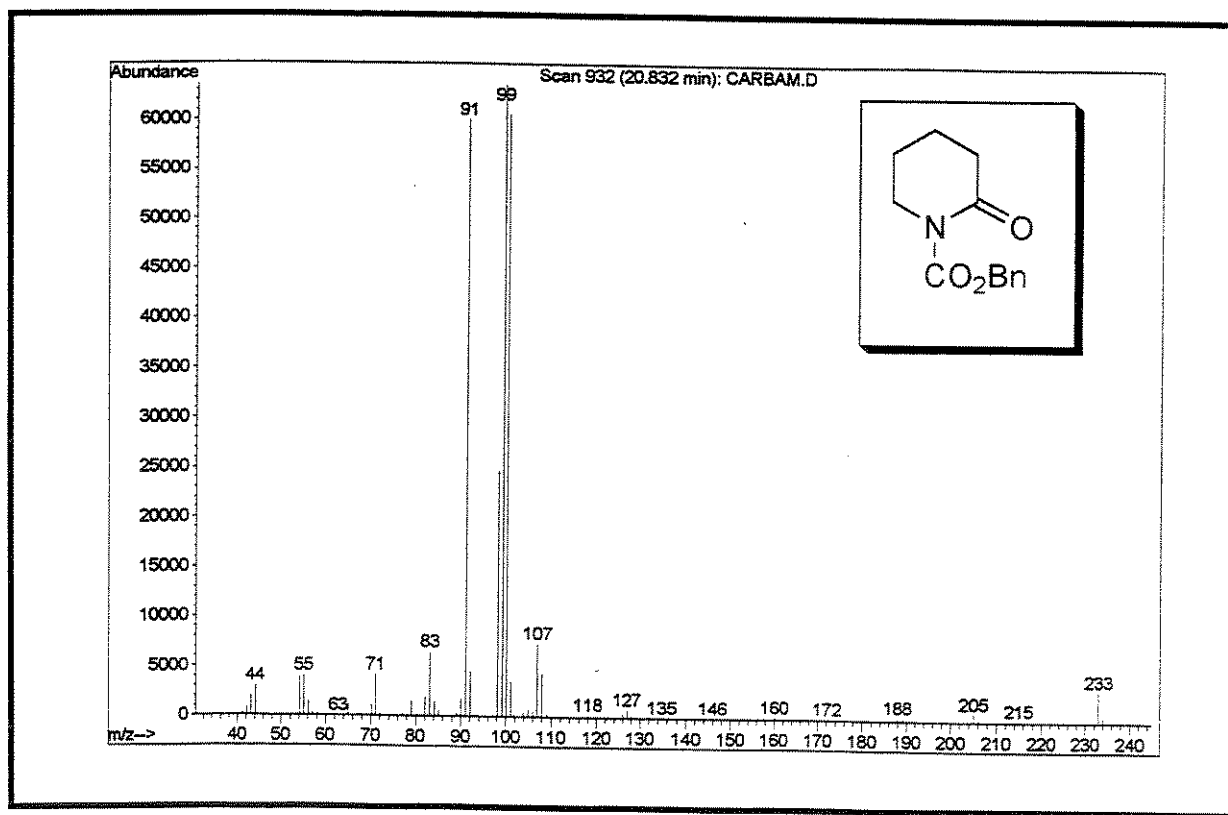
Anna "LAC-Cb2" cdc13 set25amfD
 Pulse Sequence: dept+
 Solvent: cdc13
 Temp: 25.0 C / 2
 File: set25amfD
 INOVA-500 "harsun"
 PULSE SEQUENCE: dept
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 1.244 sec
 Width 28941.8 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE C13, 125.885891 MHz
 DECOUPLE H1, 499.885257 MHz
 Power13 decoupling
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 65536
 Total time 7 minutes



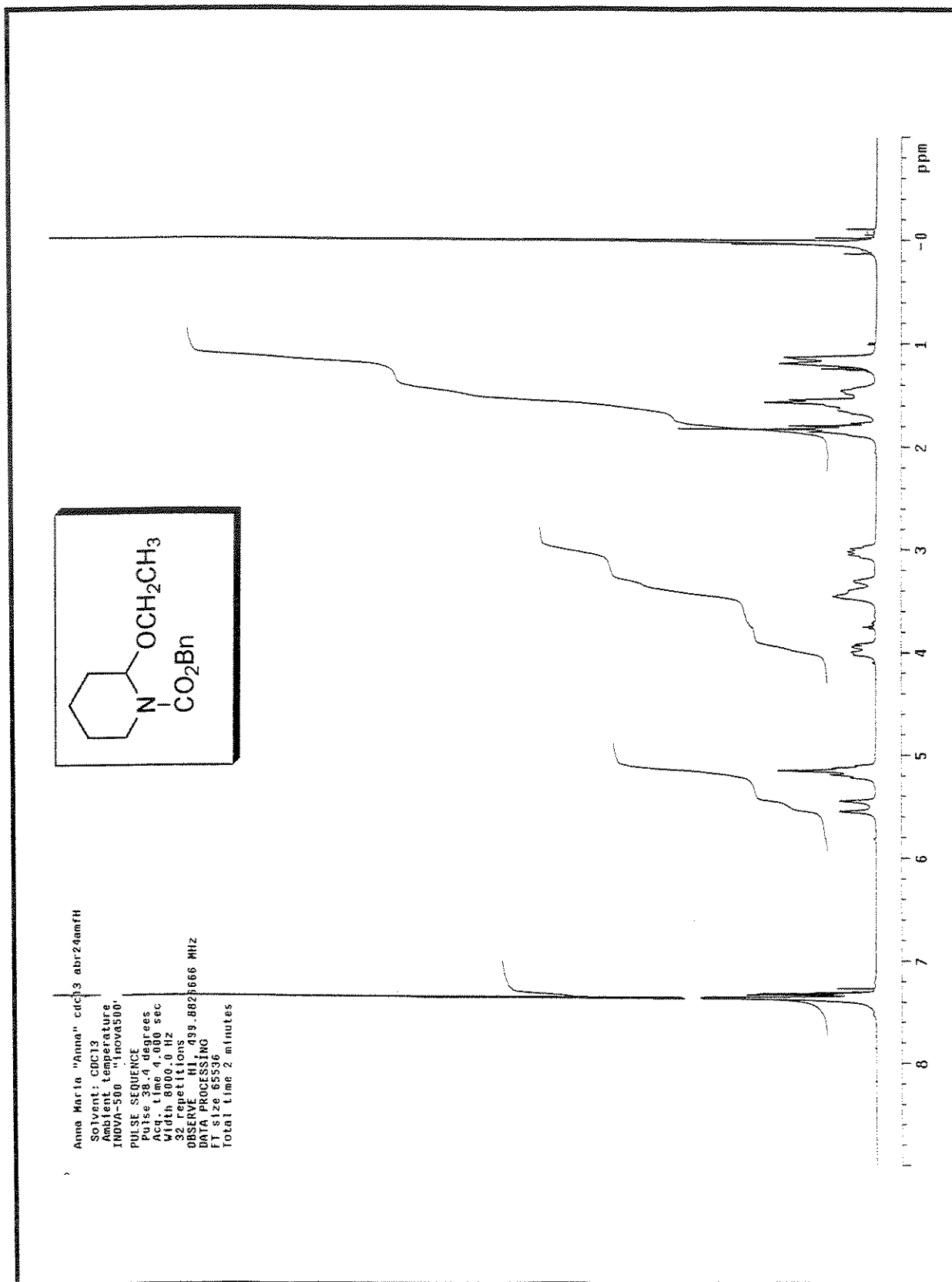
Espectro 3: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 54

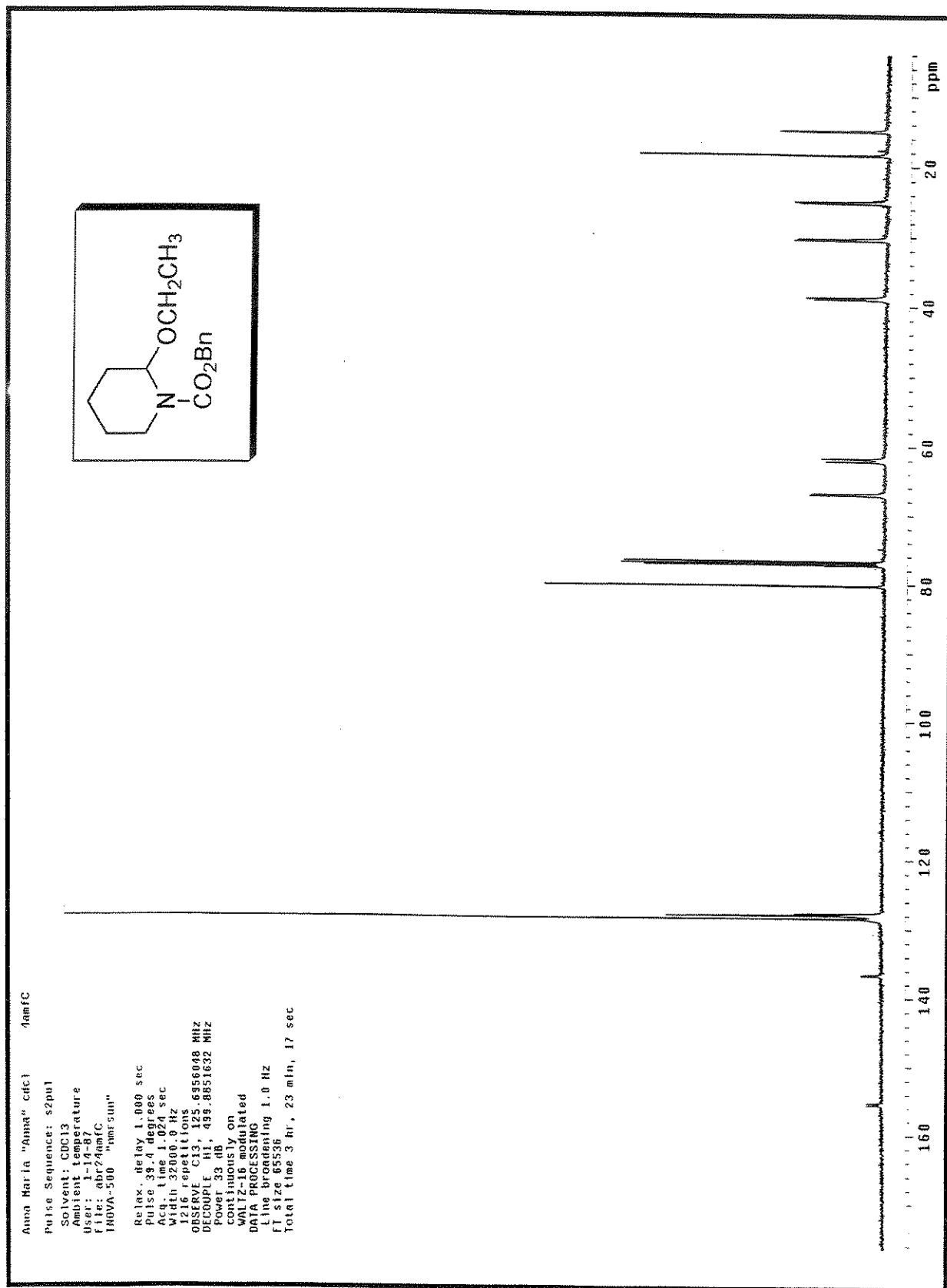


Espectro 4: IV (KBr) do composto 54

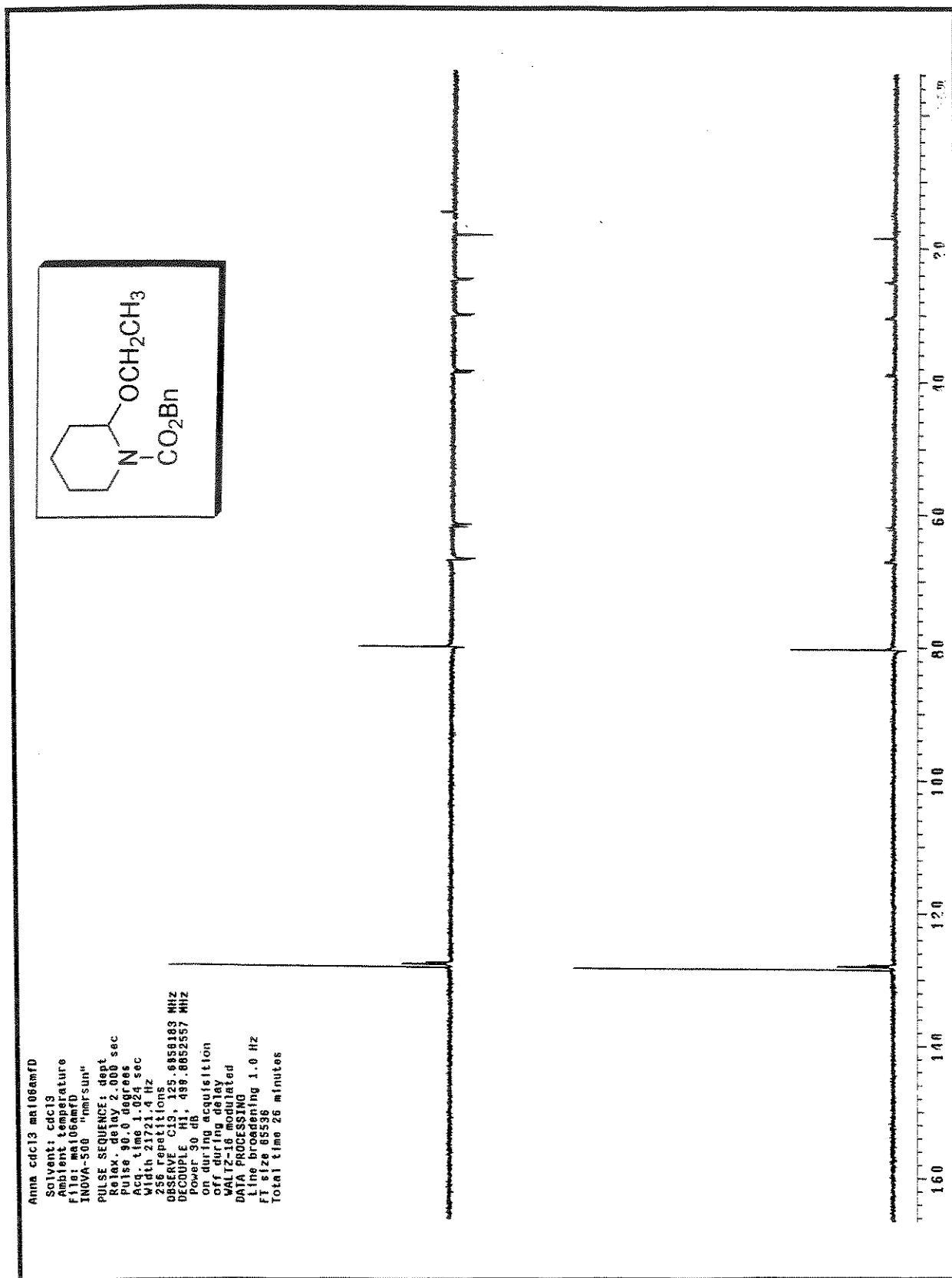


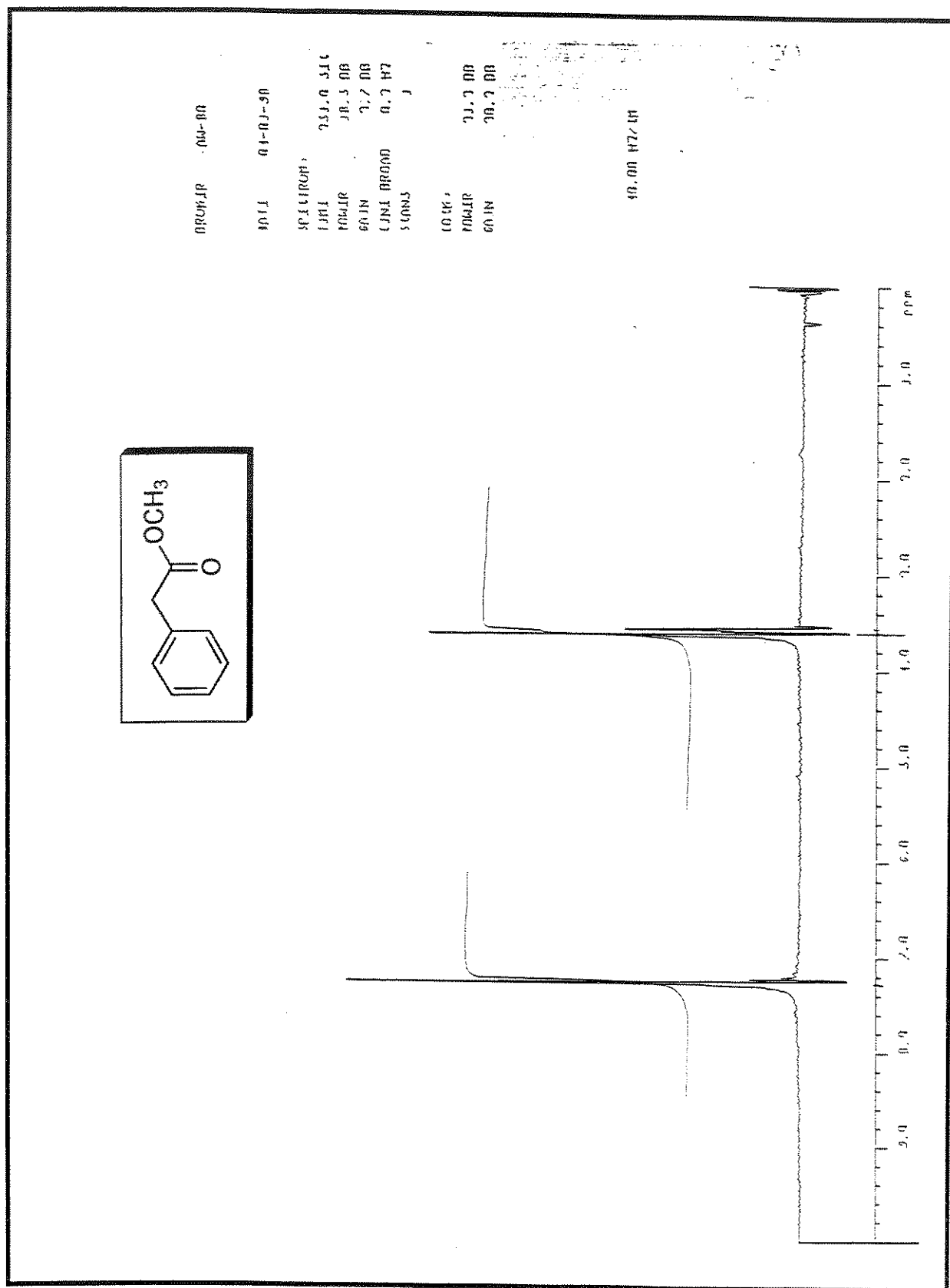
Espectro 5: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto 54

Espectro 6: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 48

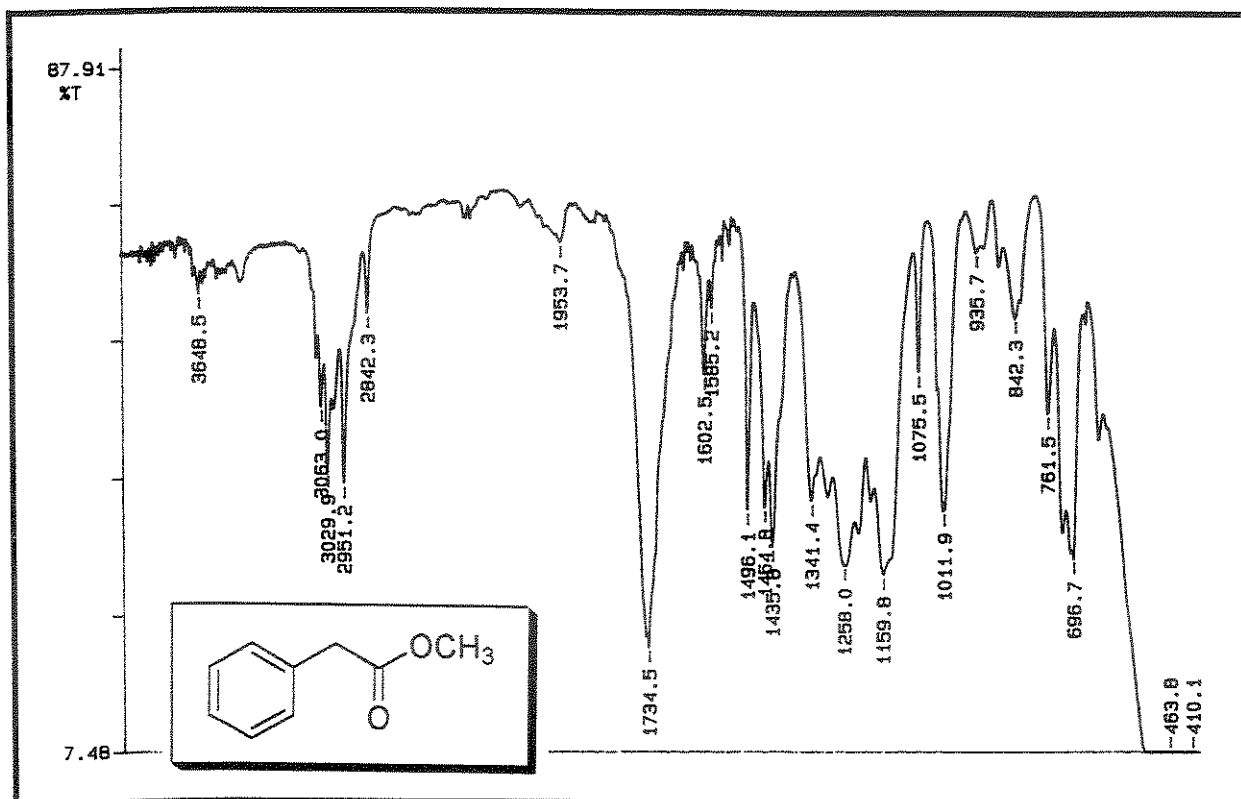


Espectro 7: RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 48

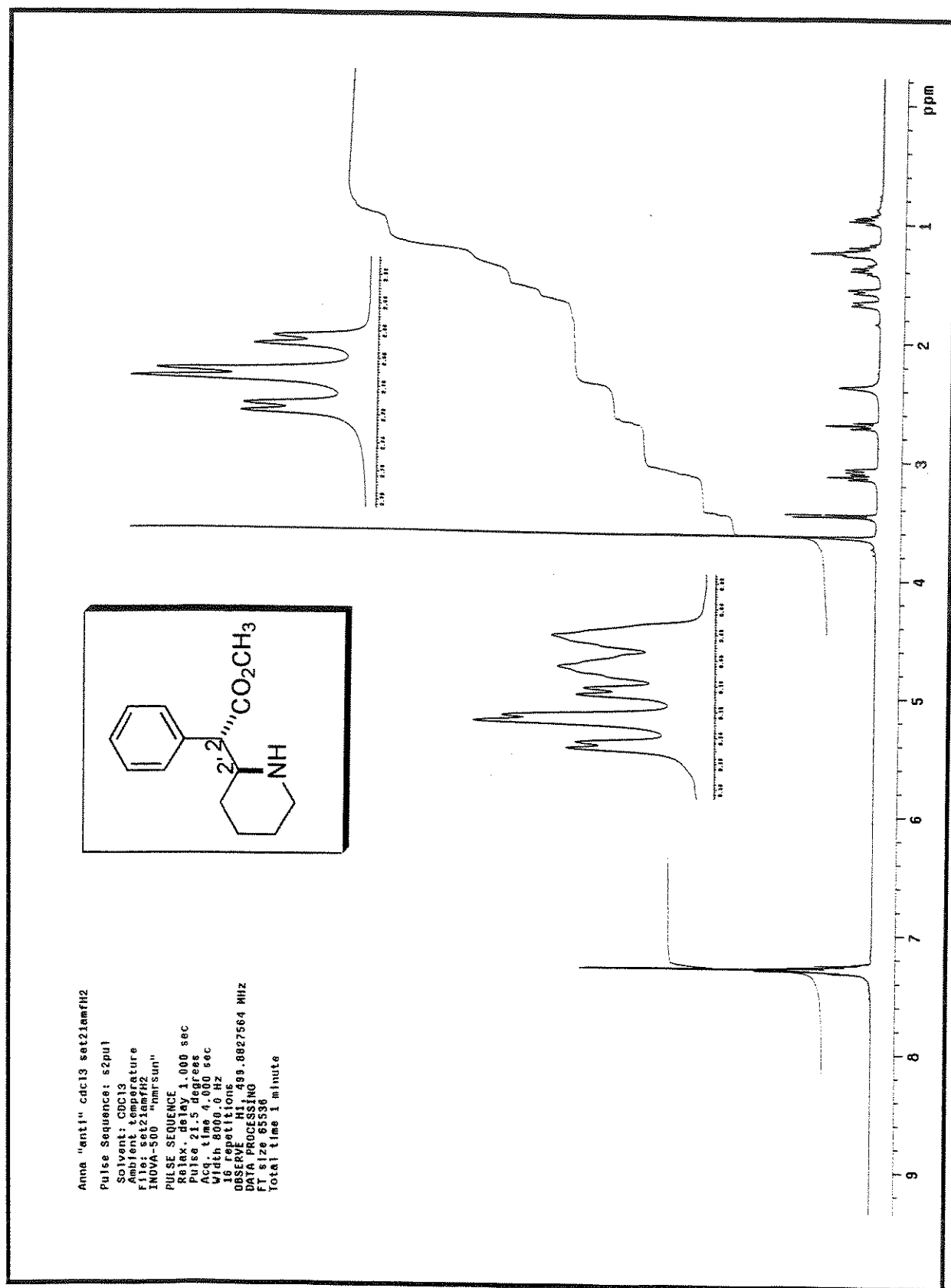

 Espectro 8: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 48



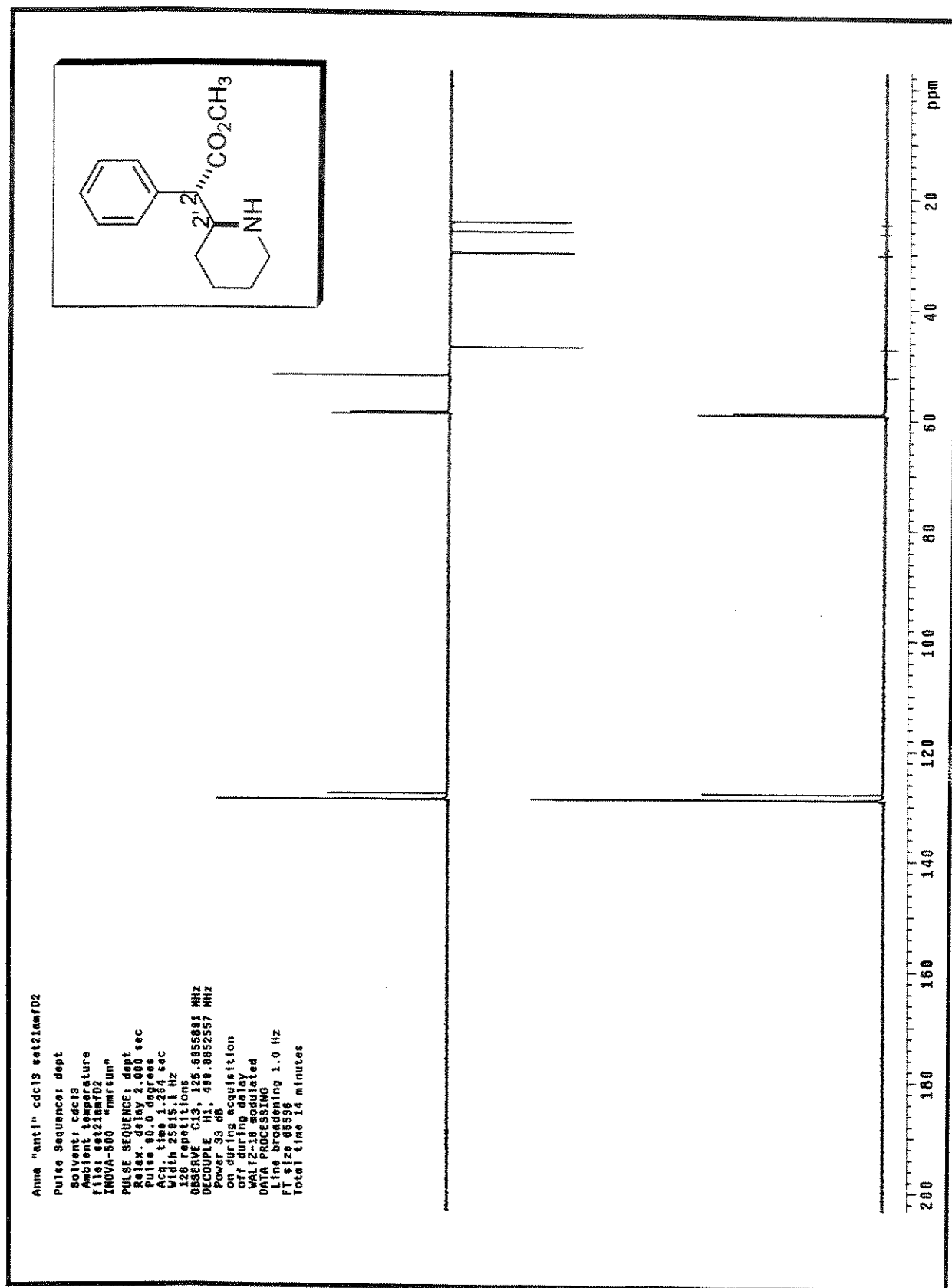
Espectro 9: RMN-¹H (CDCl₃, 80 MHz) do composto 55



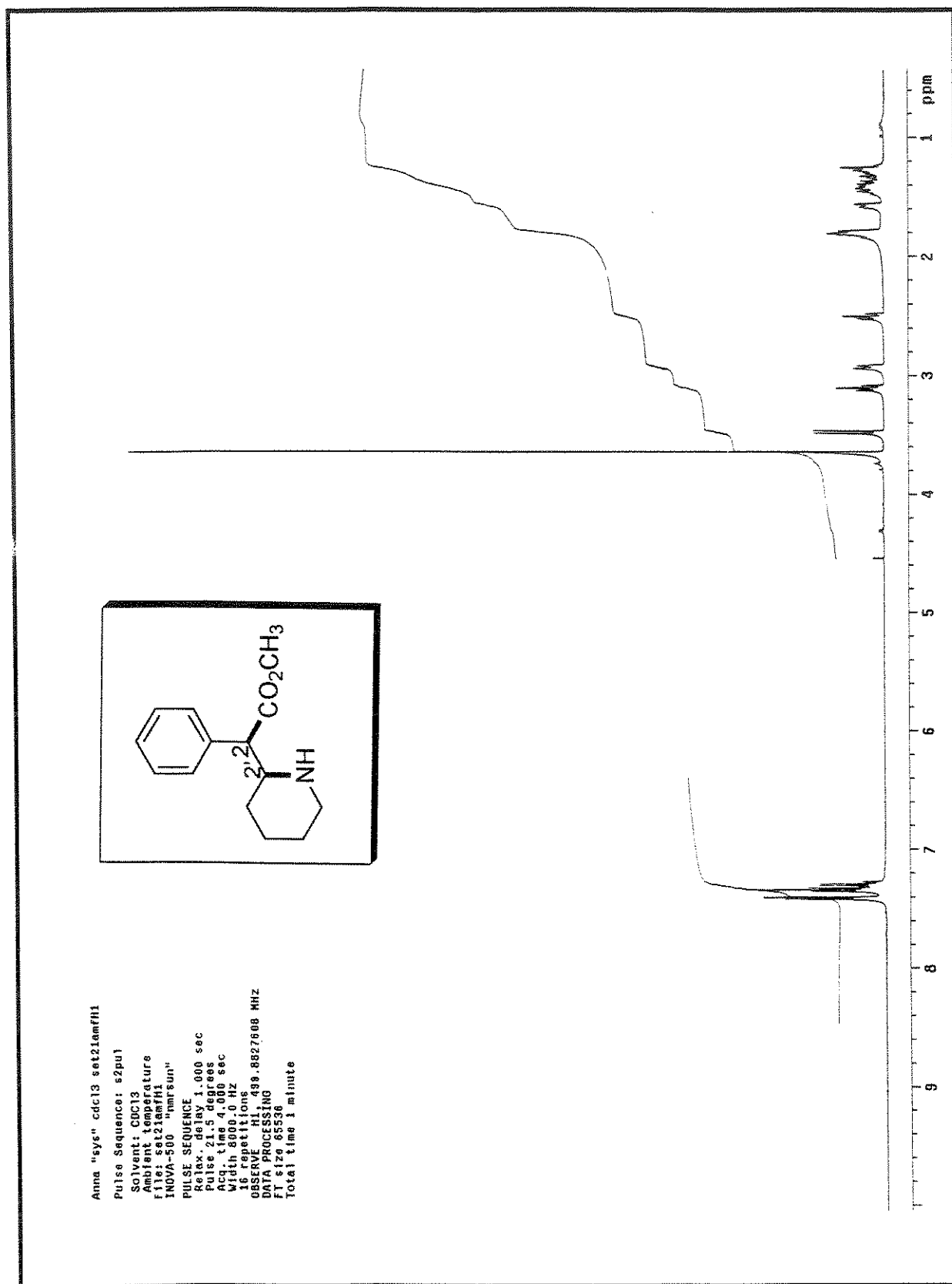
Espectro 10: IV (filme) do composto 55



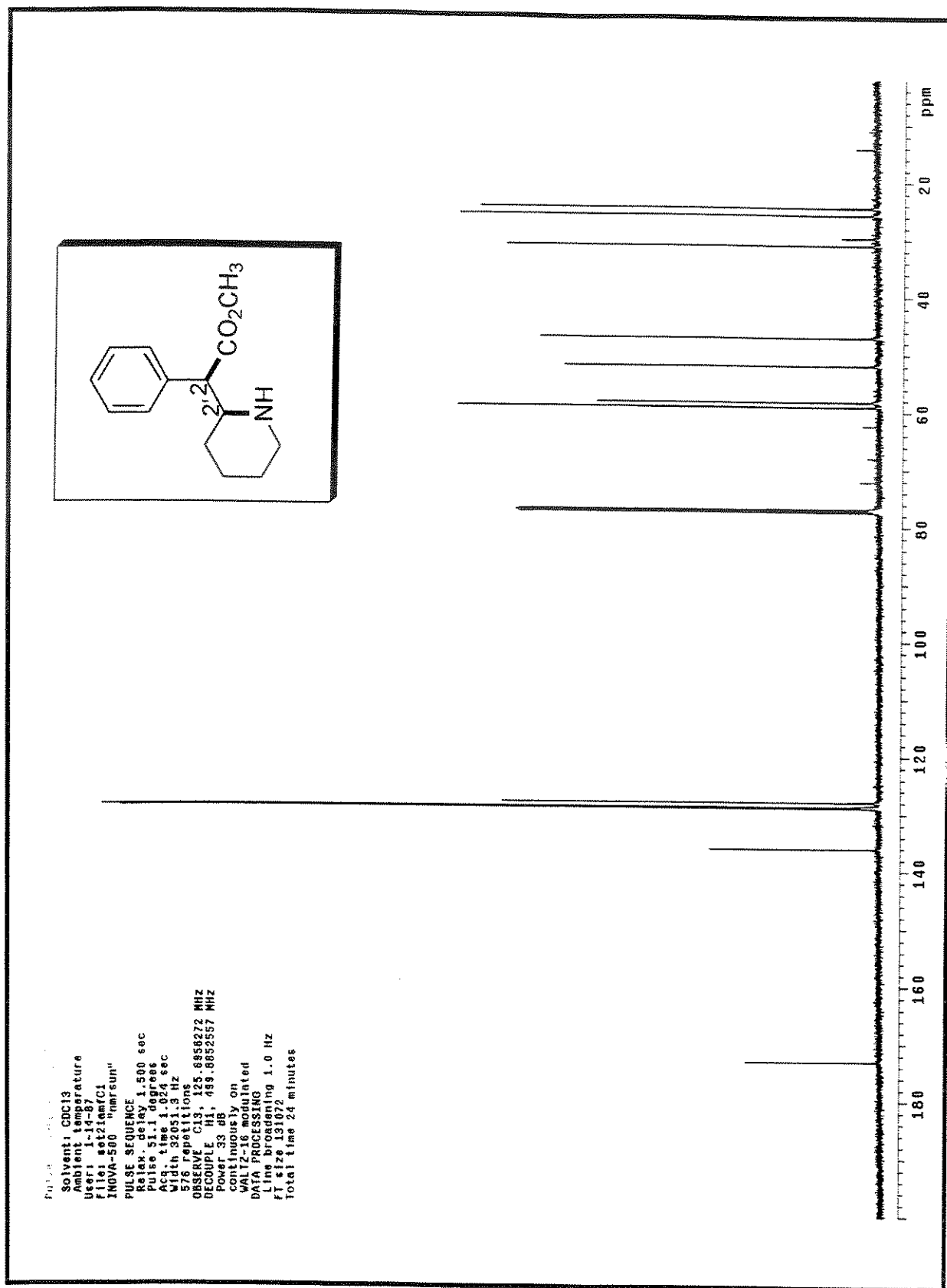
Espectro 11: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (±)-2b-*treo*



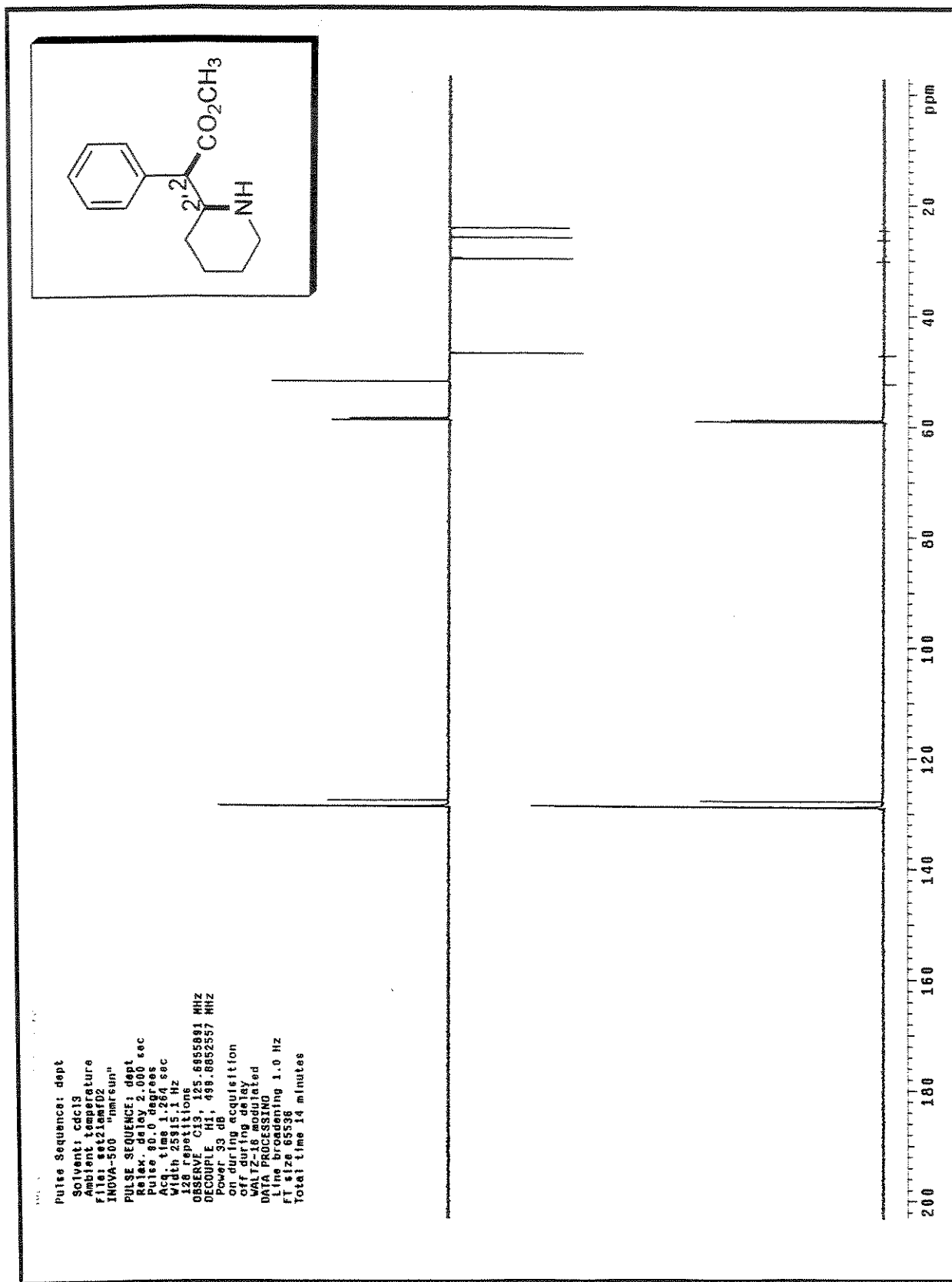
Espectro 13: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-2b-treo

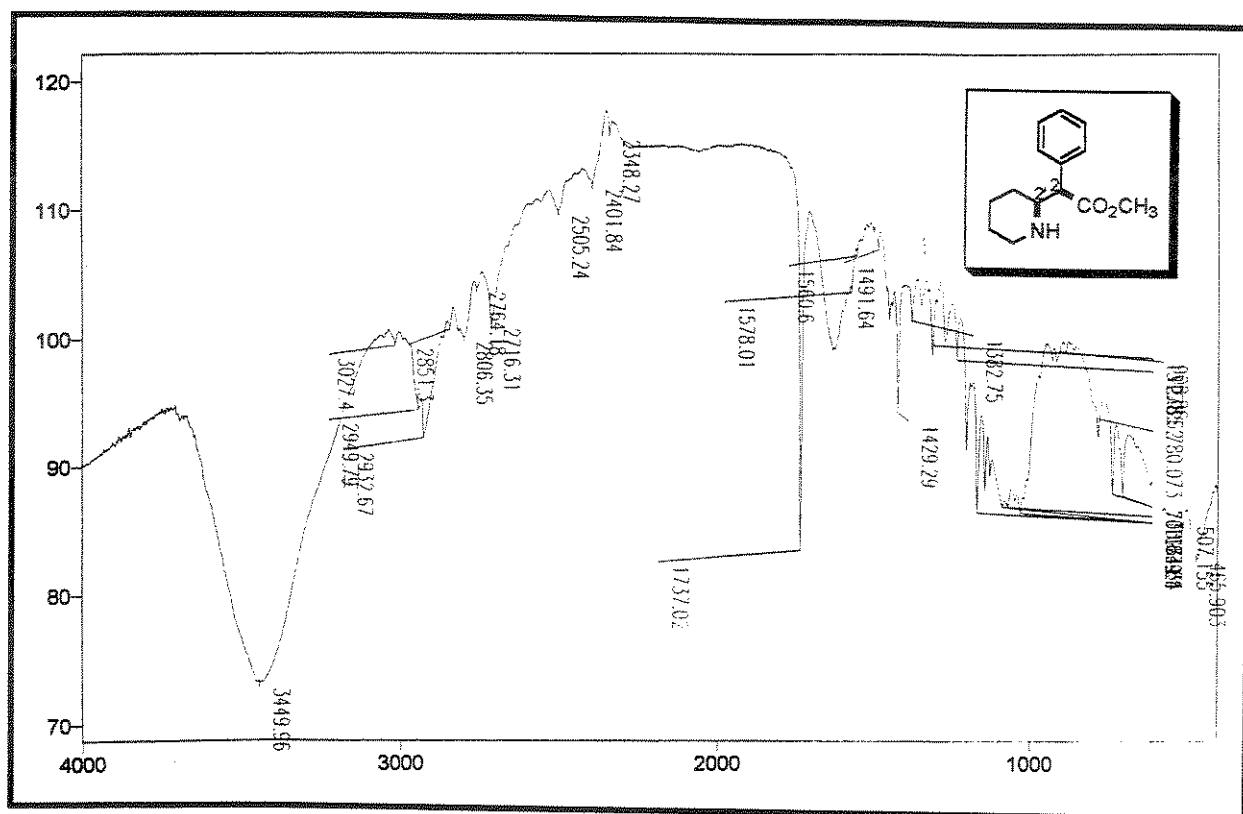


Espectro 14: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (±)-2a-eritro

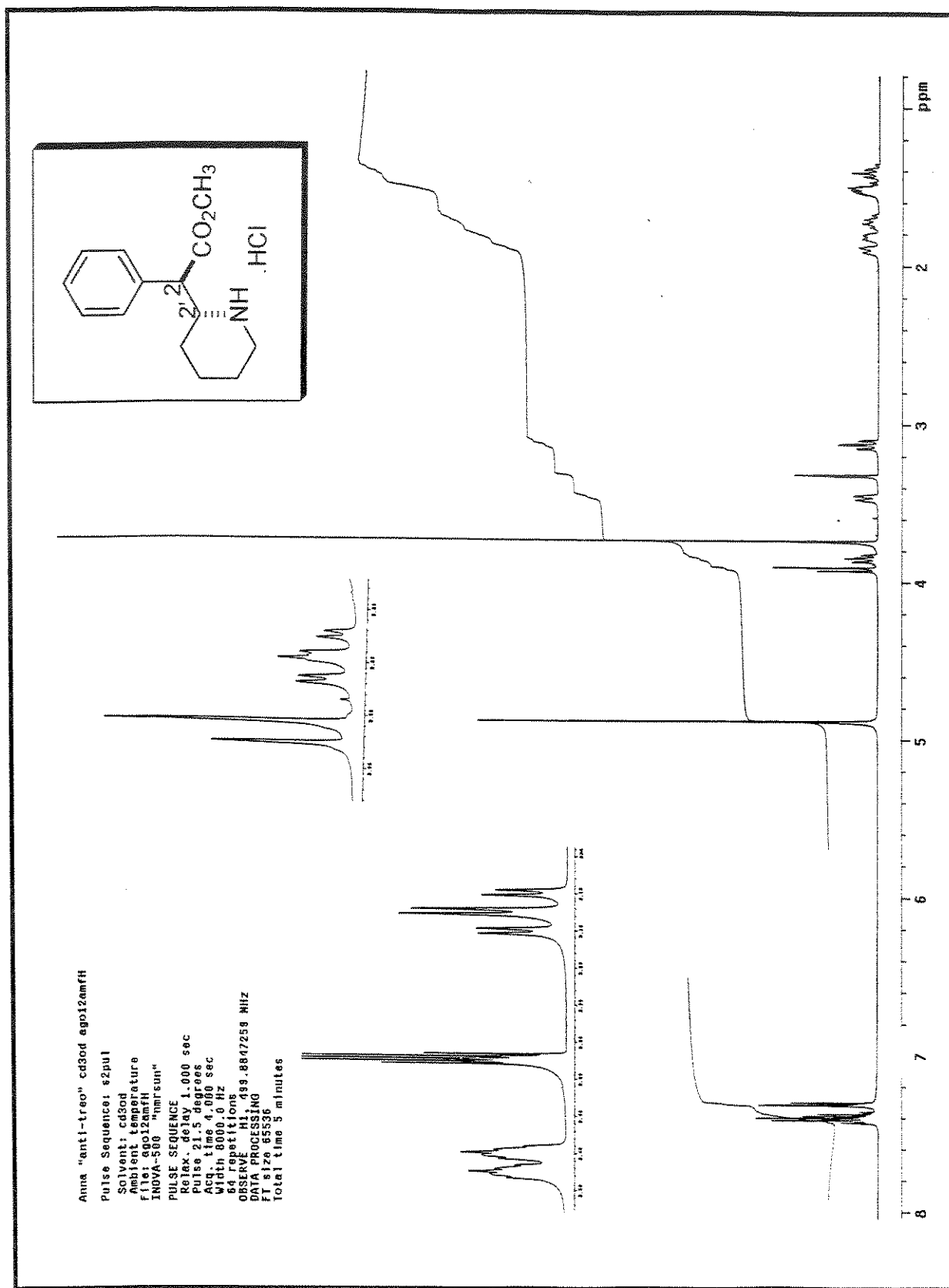


Espectro 15: RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-2a-eritro

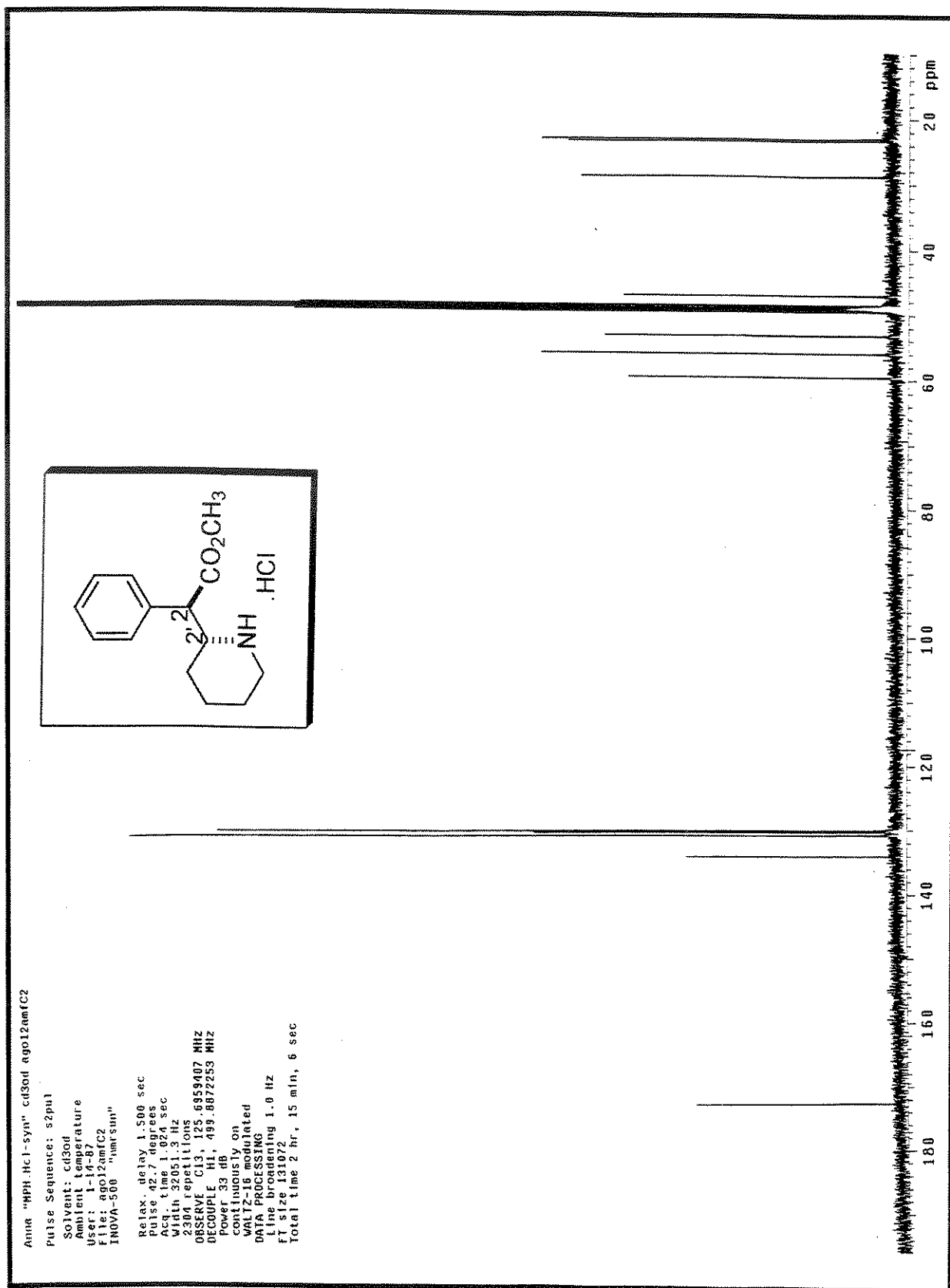

 Espectro 16: DEPT (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-2a-eritro



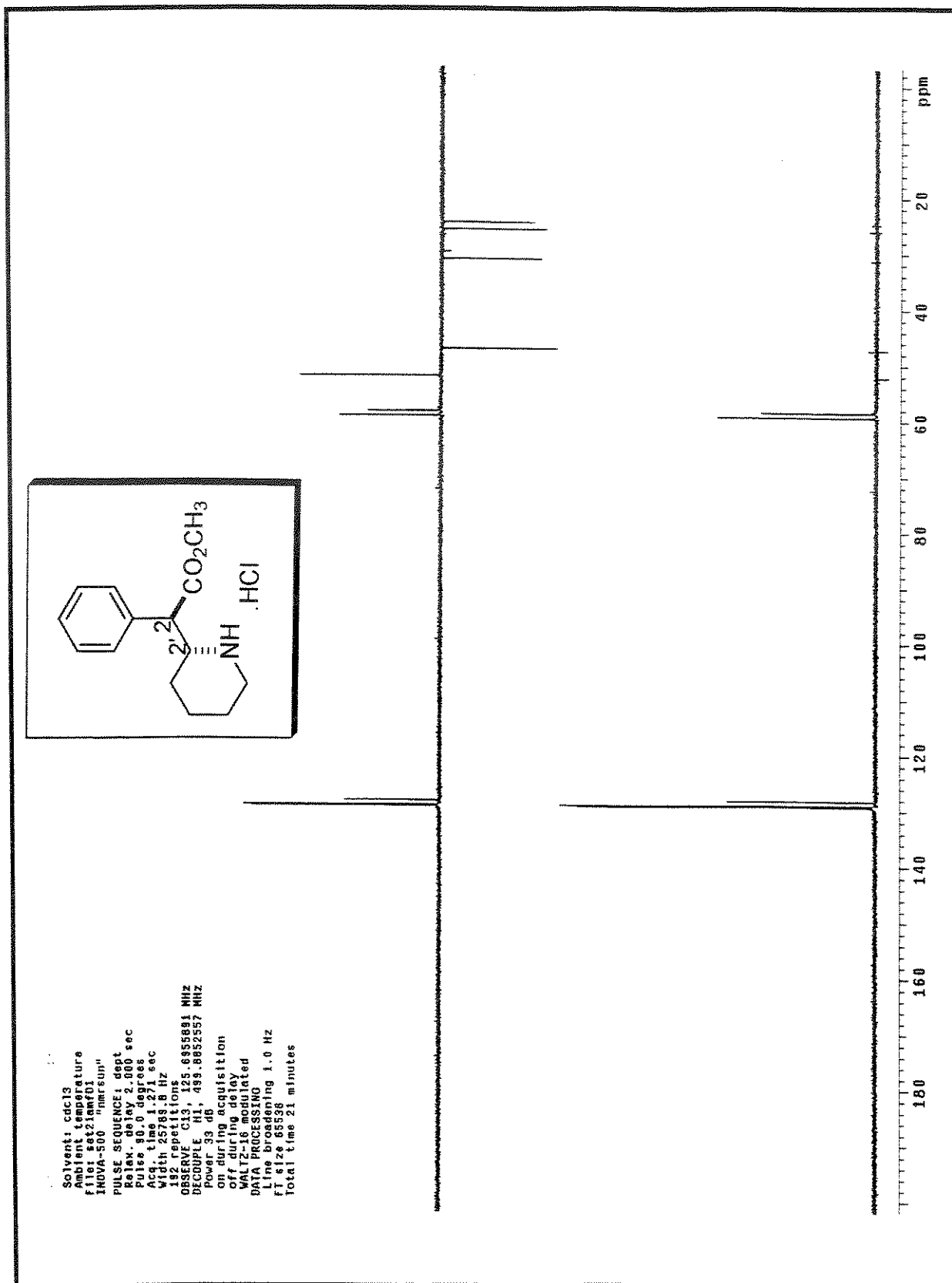
Espectro 17: IV (filme) do composto (±)-2a-eritro



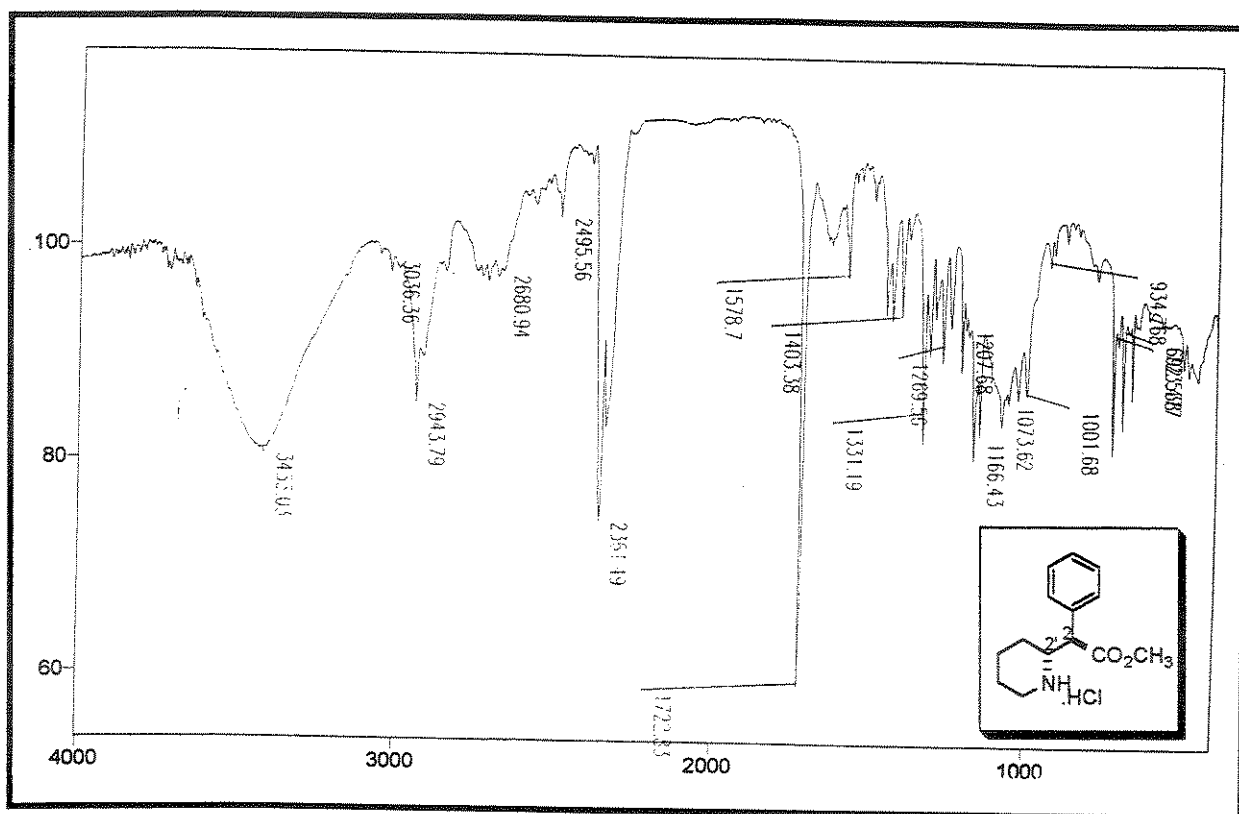
Espectro 18: RMN- ^1H (CD_3OD , 500 MHz) de $(\pm)$ -treo-Metilfenidato 1



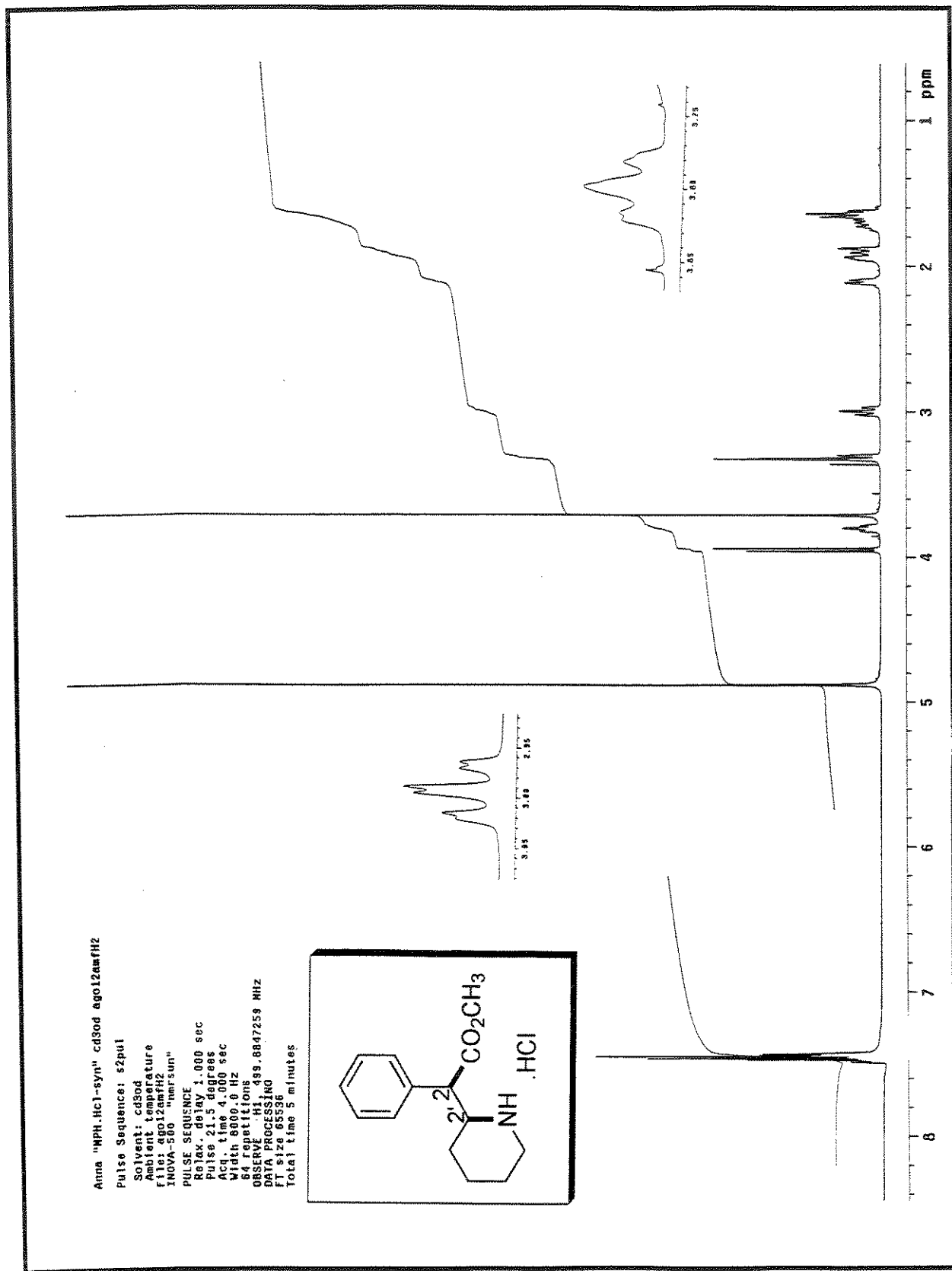
Espectro 19: RMN- ^{13}C (CD_3OD , 125 MHz) de ($\pm$)-*treo*-Metilfenidato 1



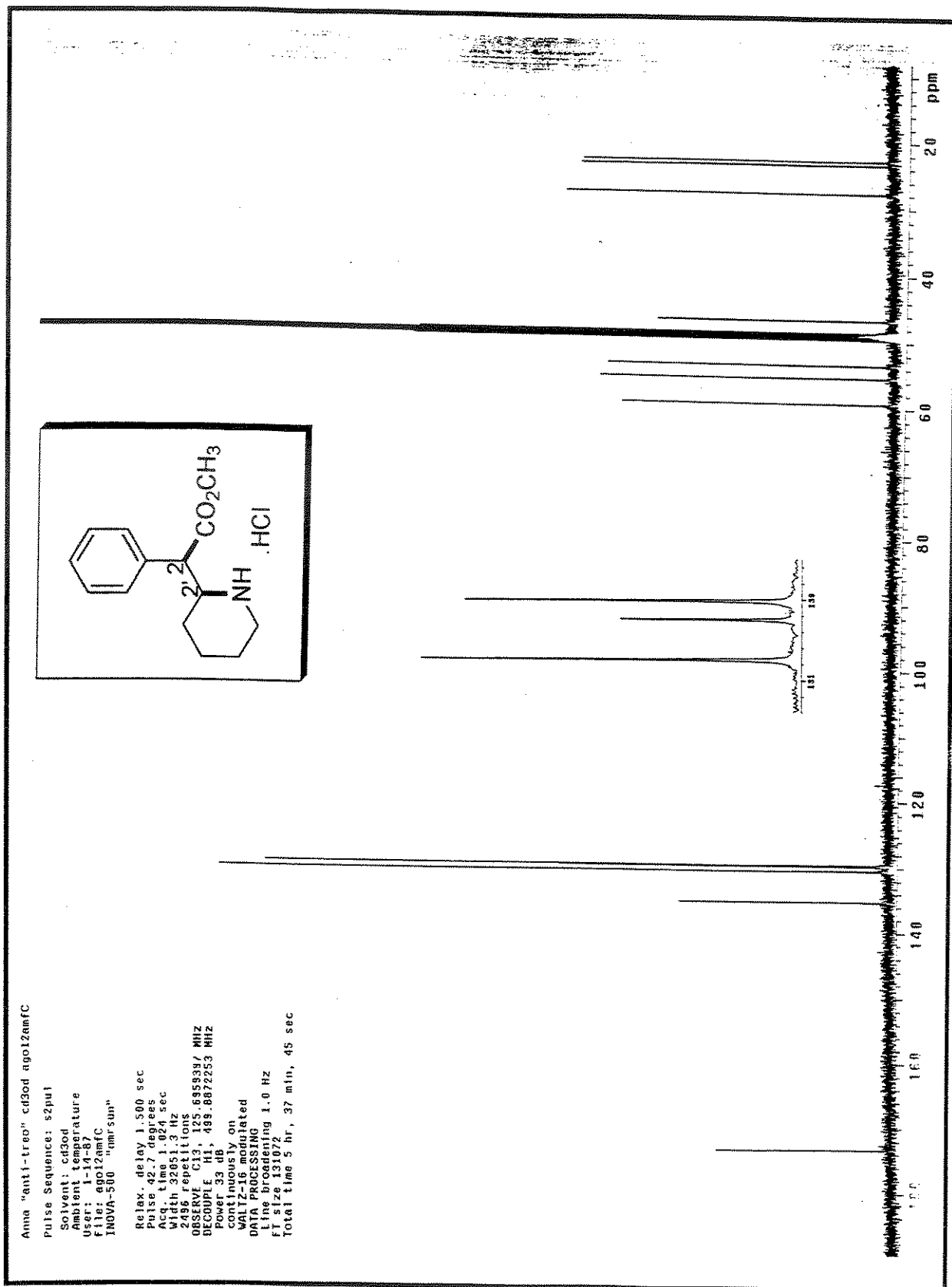
Espectro 20: DEPT (CD₃OD, 125 MHz) de (±)-*treo*-Metilfenidato 1



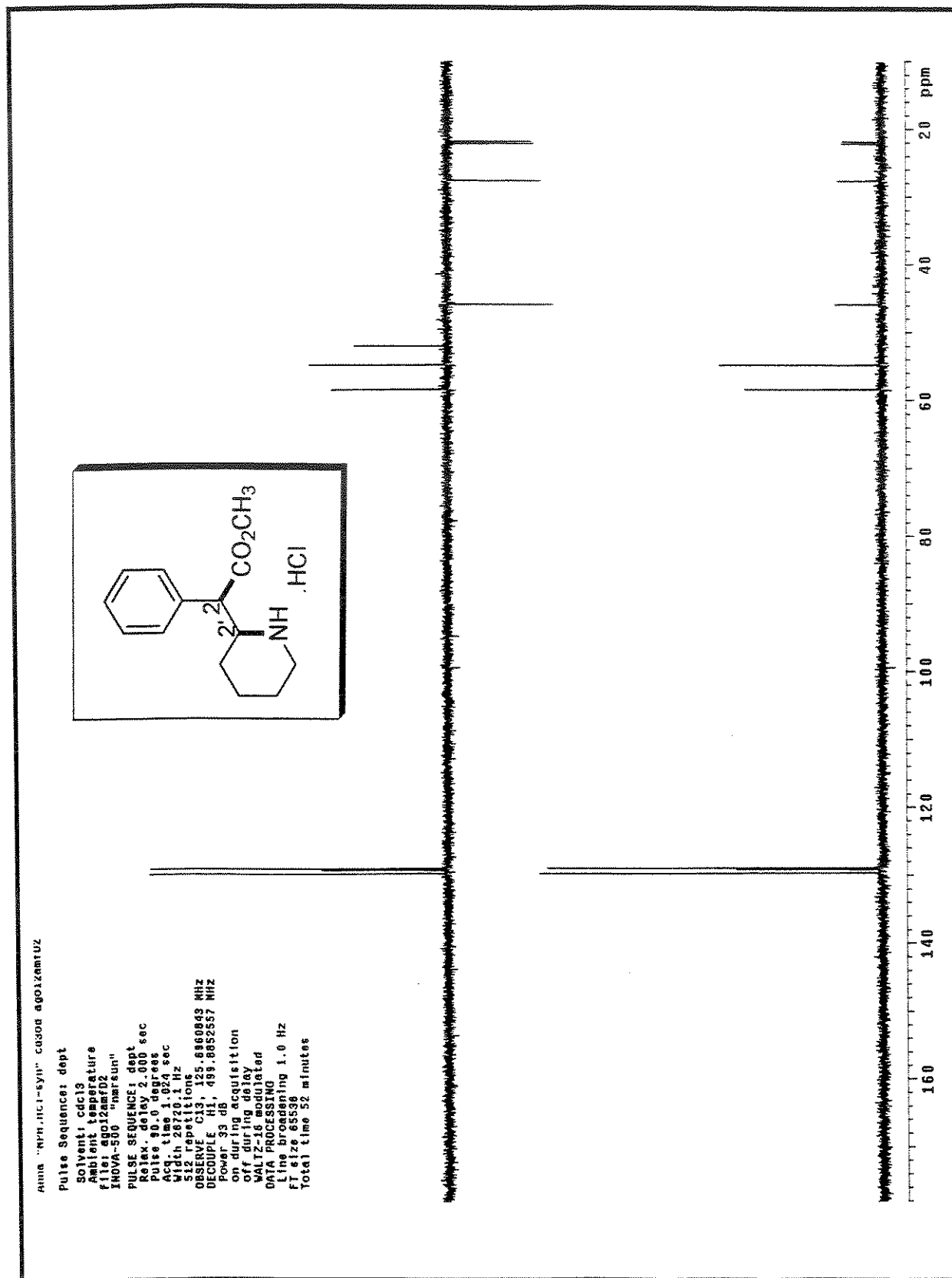
Espectro 21: IV (KBr) de (±)-*treo*-Metilfenidato 1



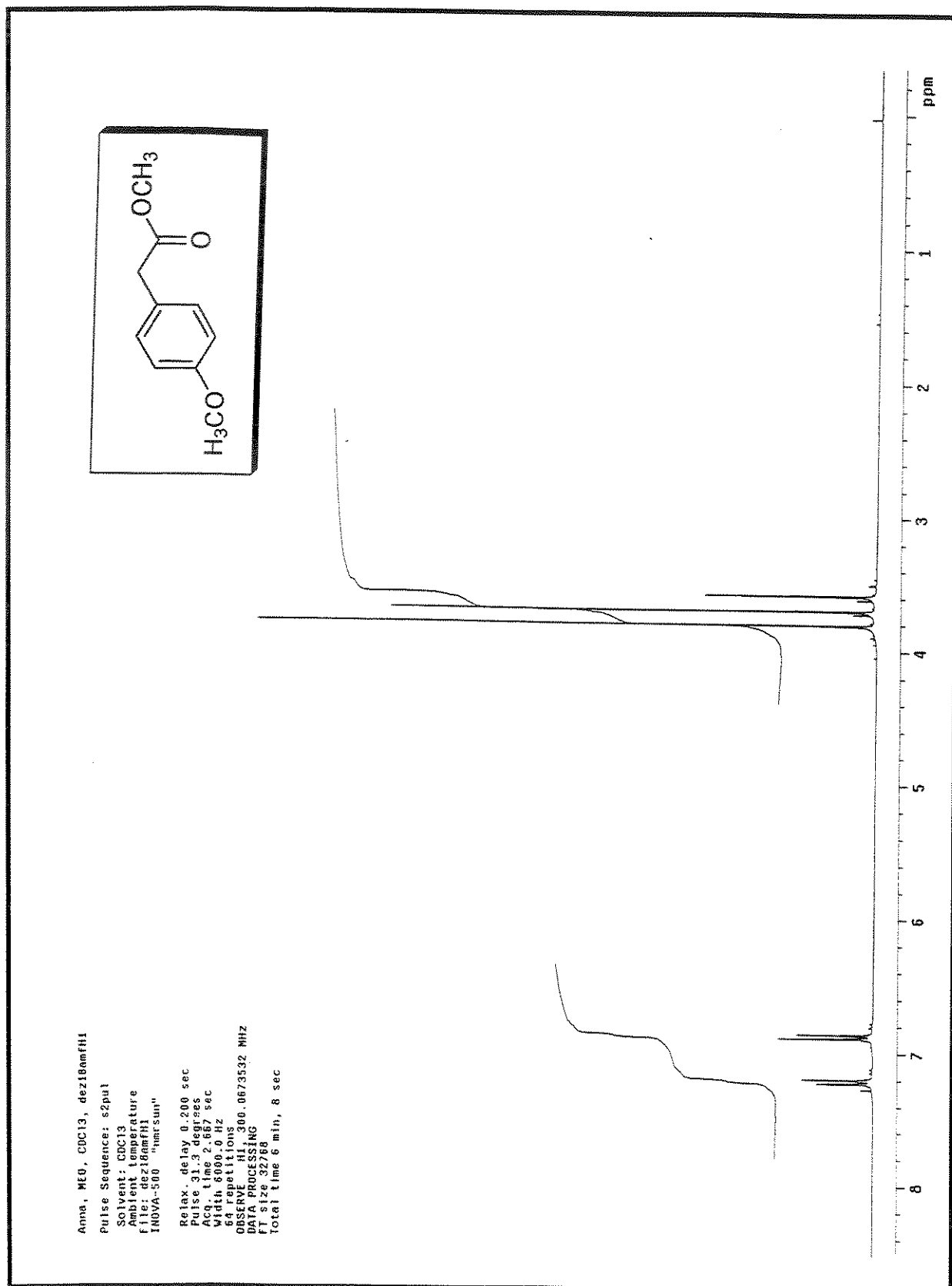
Espectro 22: RMN-¹H (CD₃OD, 500 MHz) de (±)-*eritro*-Metilfenidato 13

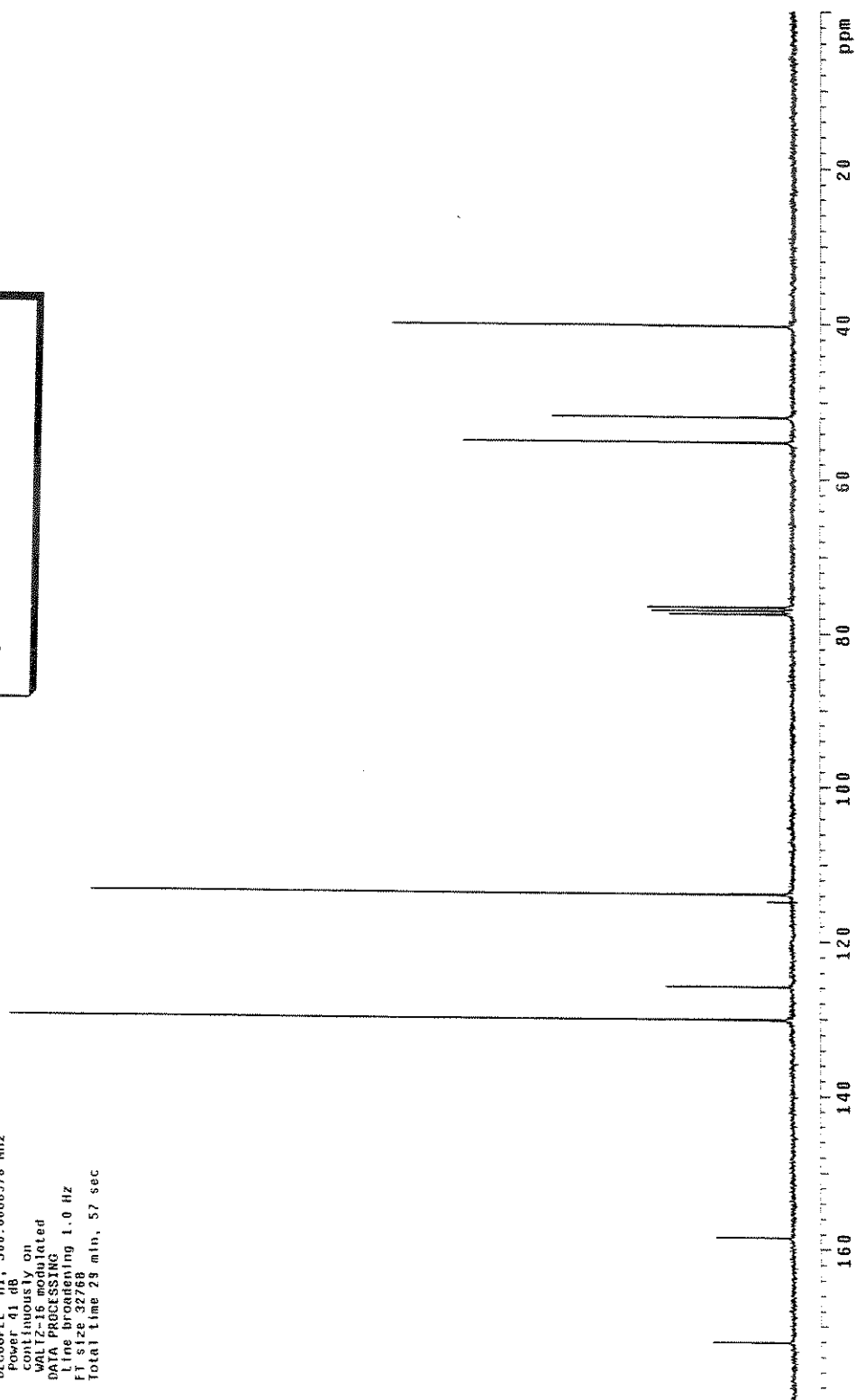
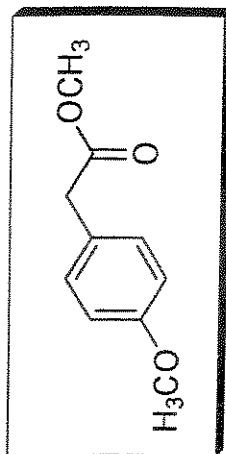


Espectro 23: RMN-¹³C (CD₃OD, 125 MHz) de (±)-eritro-Metilfenidato 13

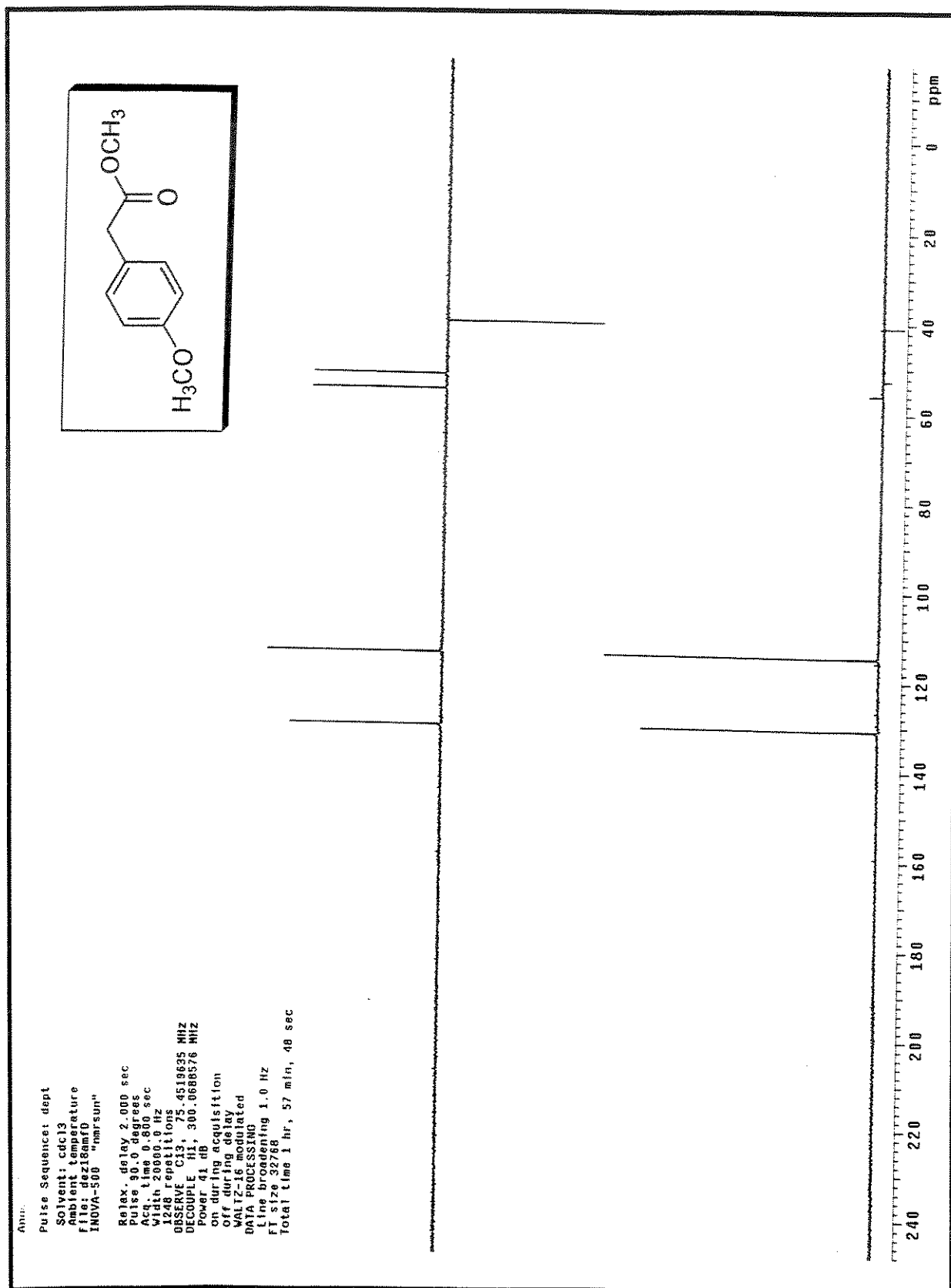


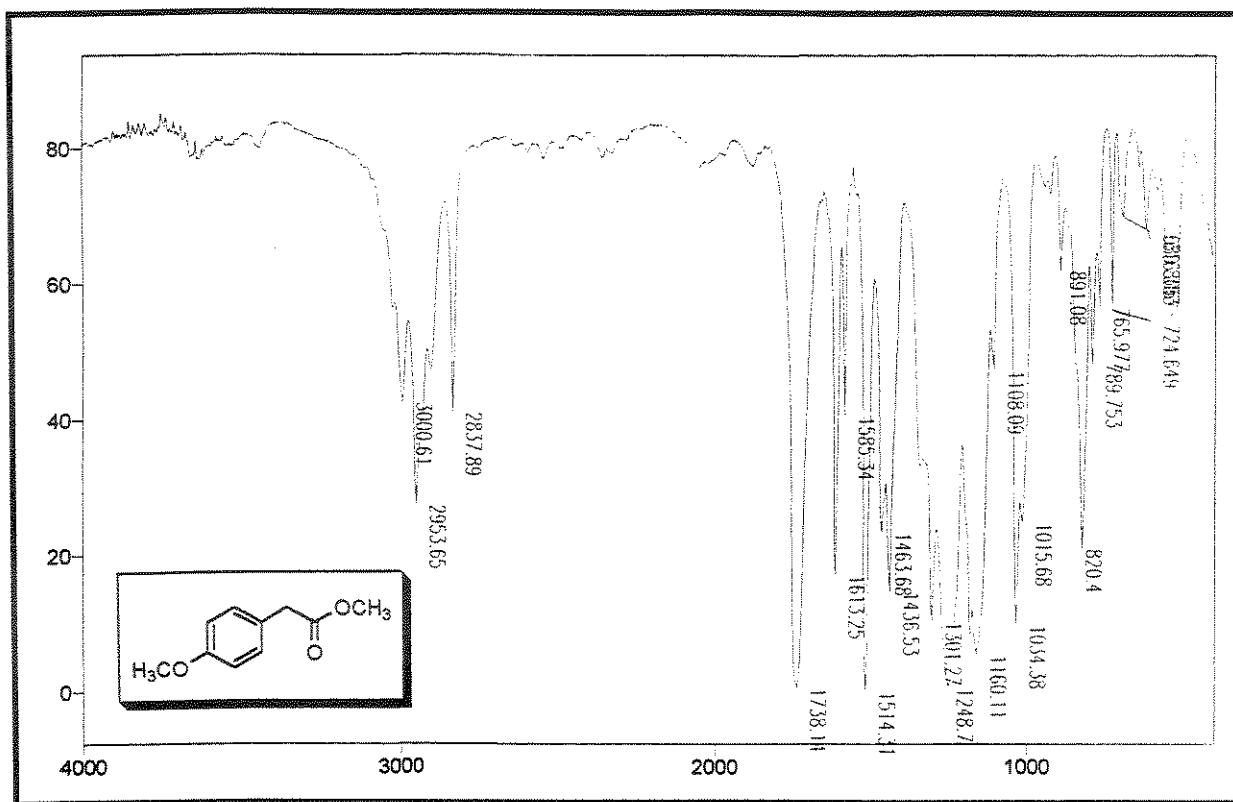
Espectro 24: DEPT (CD₃OD, 125 MHz) de (±)-eritro-Metilfenidato 13

Espectro 25: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 56

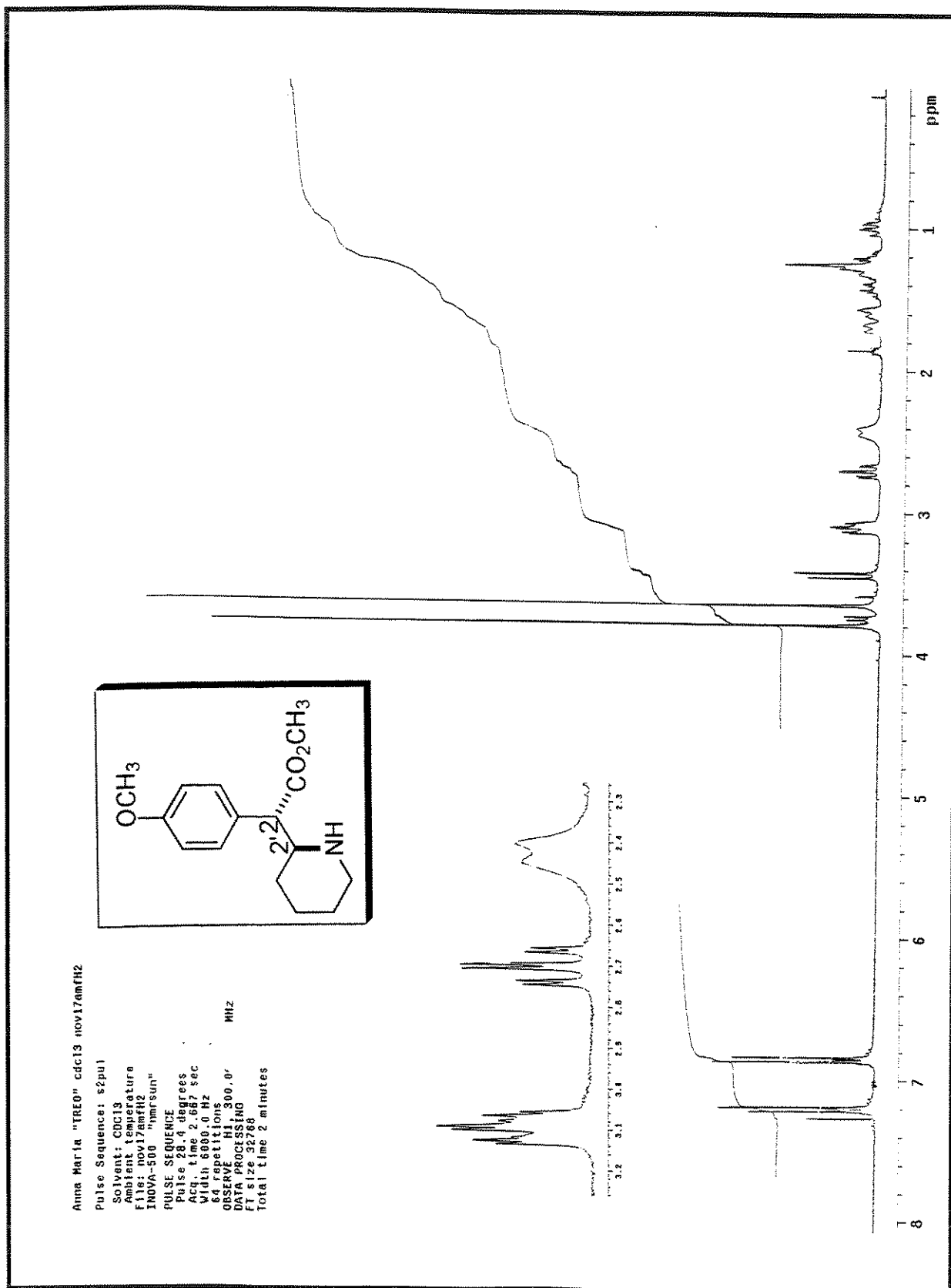


Espectro 26: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 56


 Espectro 27: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 56



Espectro 28: IV (filme) do composto 56



Espectro 29: RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto ($\pm$)-57-*treo*

Anna Maria "TREC" cdc13 nov18amfC2

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: nov18amfC2

INVA-500 "nmSun"

PULSE SEQUENCE

Relax. delay 1.000 s

Pulse 38.5 degrees

Acq. time 1.747 sec

Width 16761.7 Hz

249.999117 Hz

OBSERVE C13, 75.451943 MHz

DECOUPLE H1, 300.068576 MHz

Power 58 dB,

continuously on

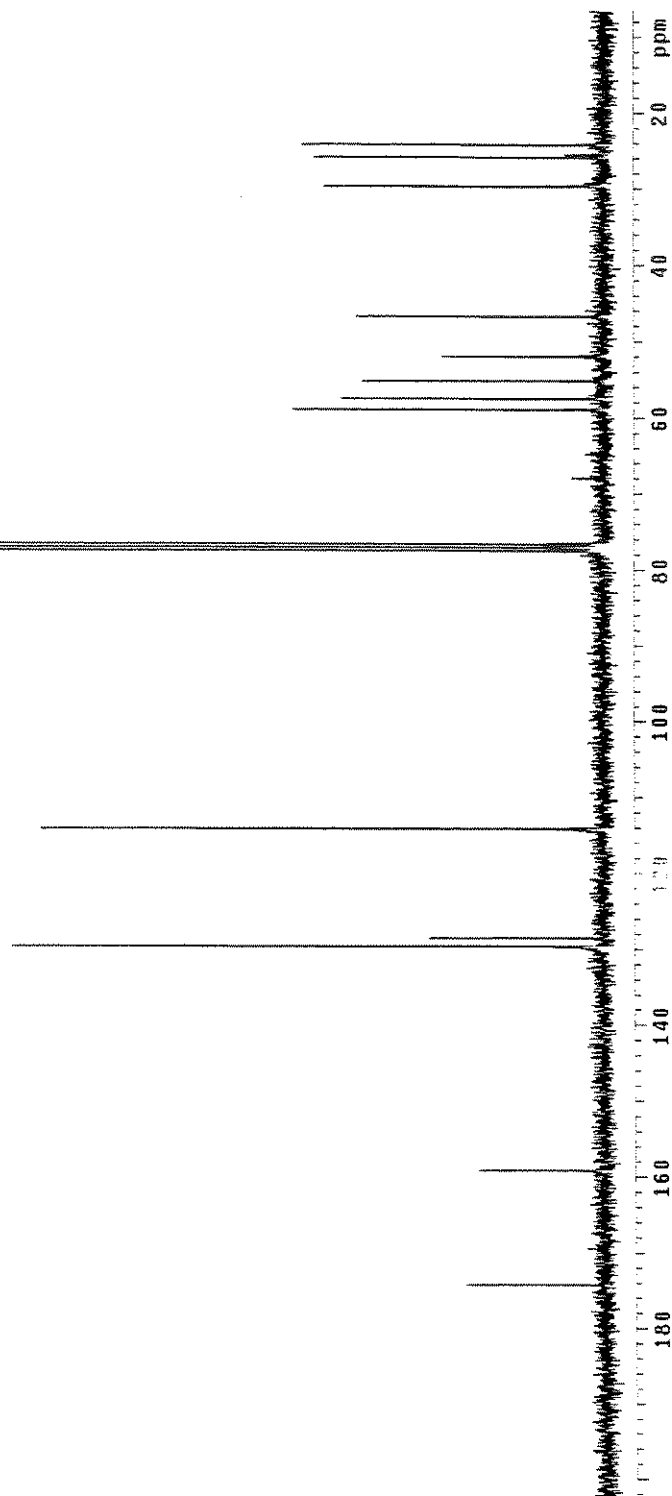
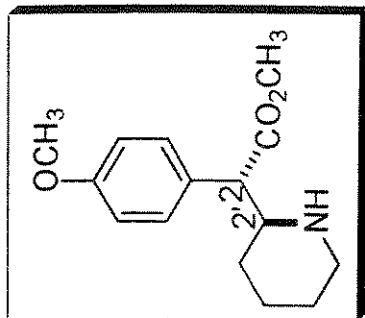
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

F1 size 65536

Total time 118 minutes



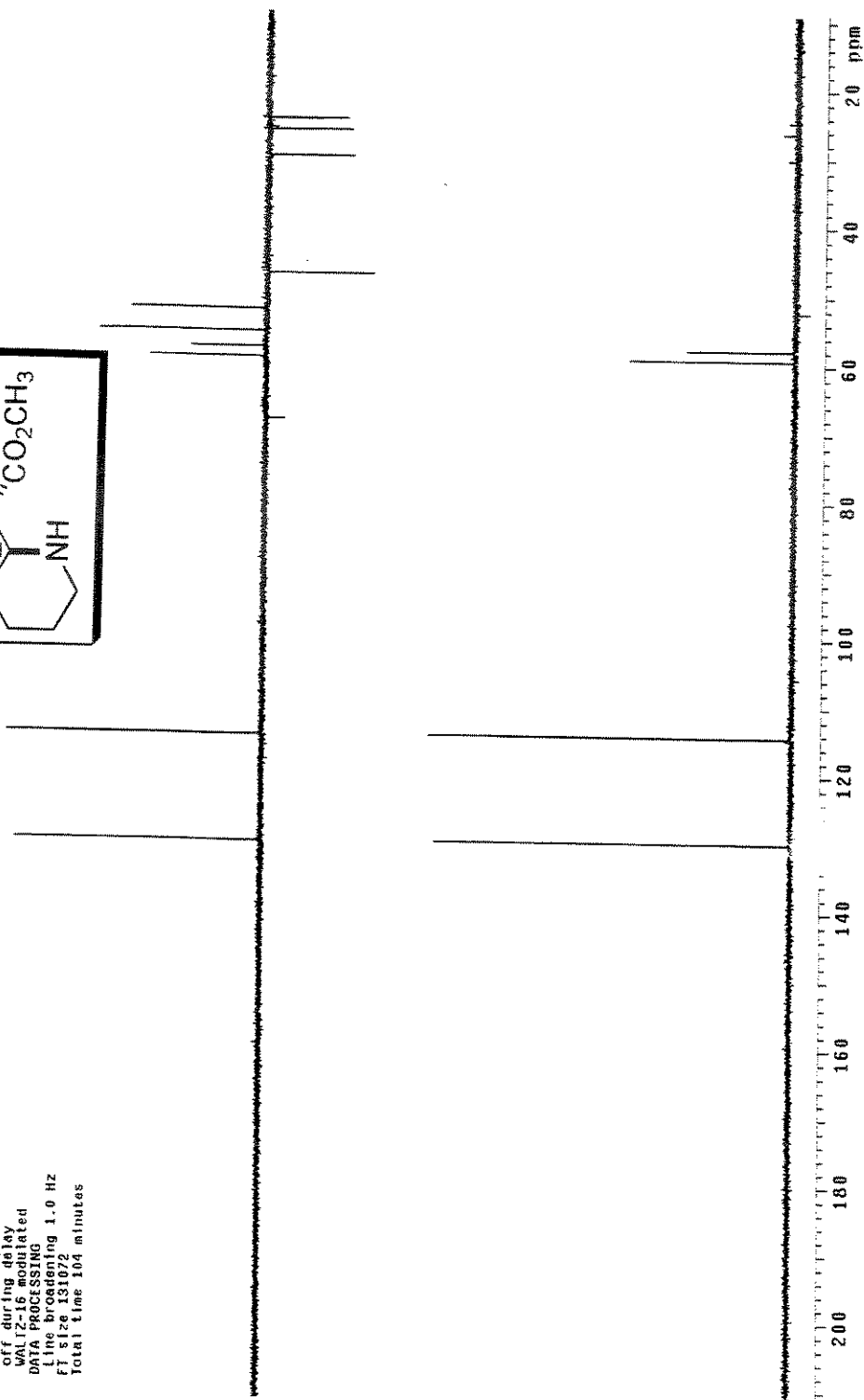
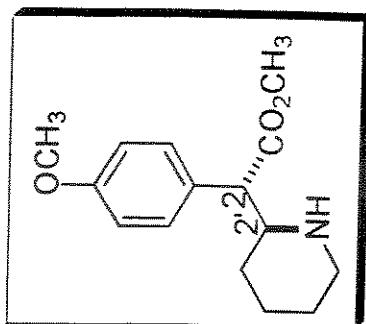
Espectro 30: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-57-*treo*

```

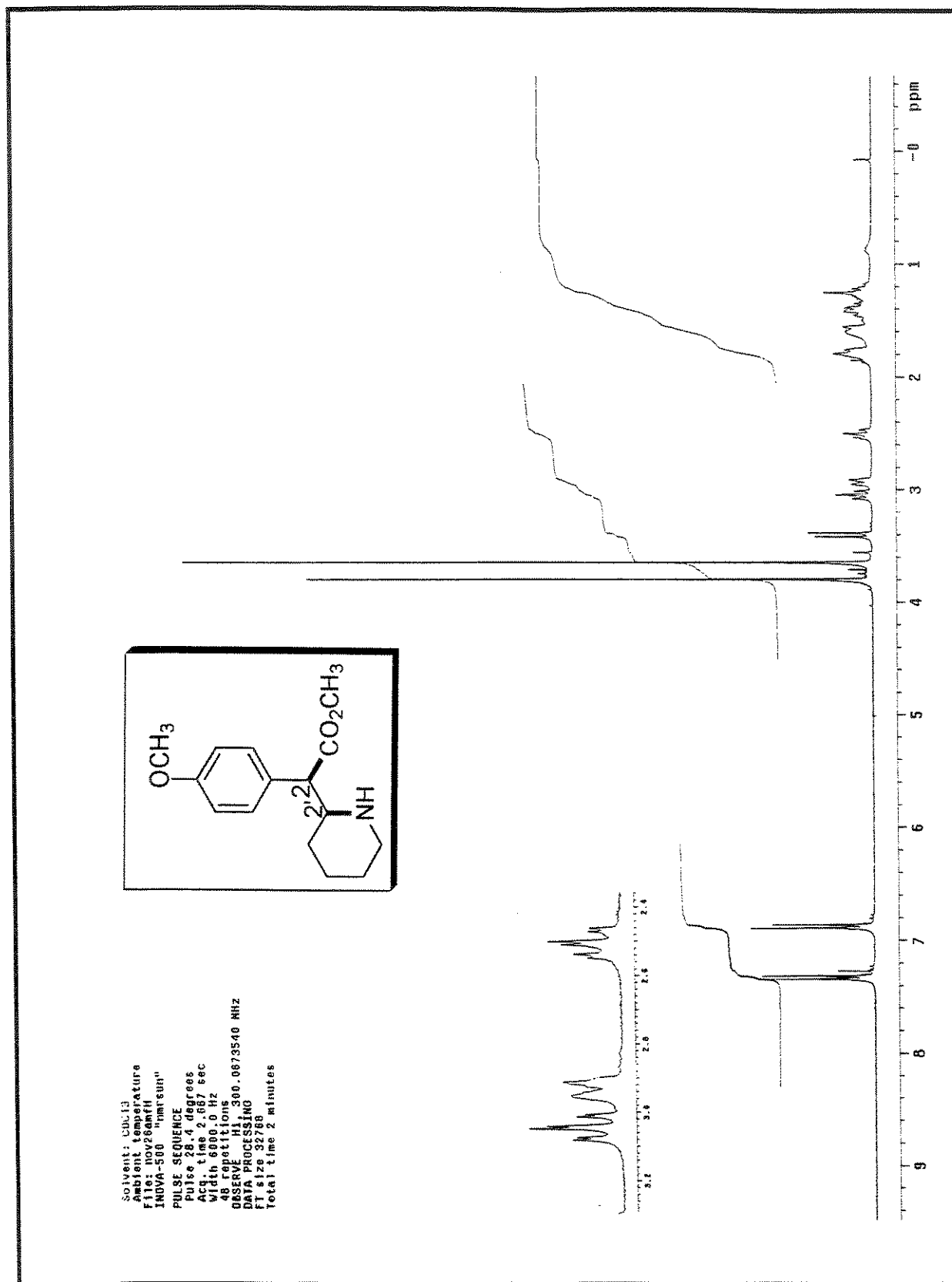
Pulse Sequence: dept
Solvent: cdcl3
Pulsed: 1
Temperature: 125.00 MHz
F1: 13.00 MHz
INVOA=500  "nmrsum"

PULSE_SEQUENCE: dept
Pulsed: 1
Pulse: 90.00 125.00 sec
Pulse: 180.00 125.00 sec
Acq. line 1 1.024 sec
Width 32051.3 Hz
1024 repetitions
OBSERVE C13, 125.8955891 MHz
DECOUPLE H1, 499.8852557 MHz
Power 33 dB
on during acquisition
on during decoupling
WALTZ-16 scheduled
DATA PROCESSING
line broadening 1.0 Hz
File size 431072
Total time 104 minutes

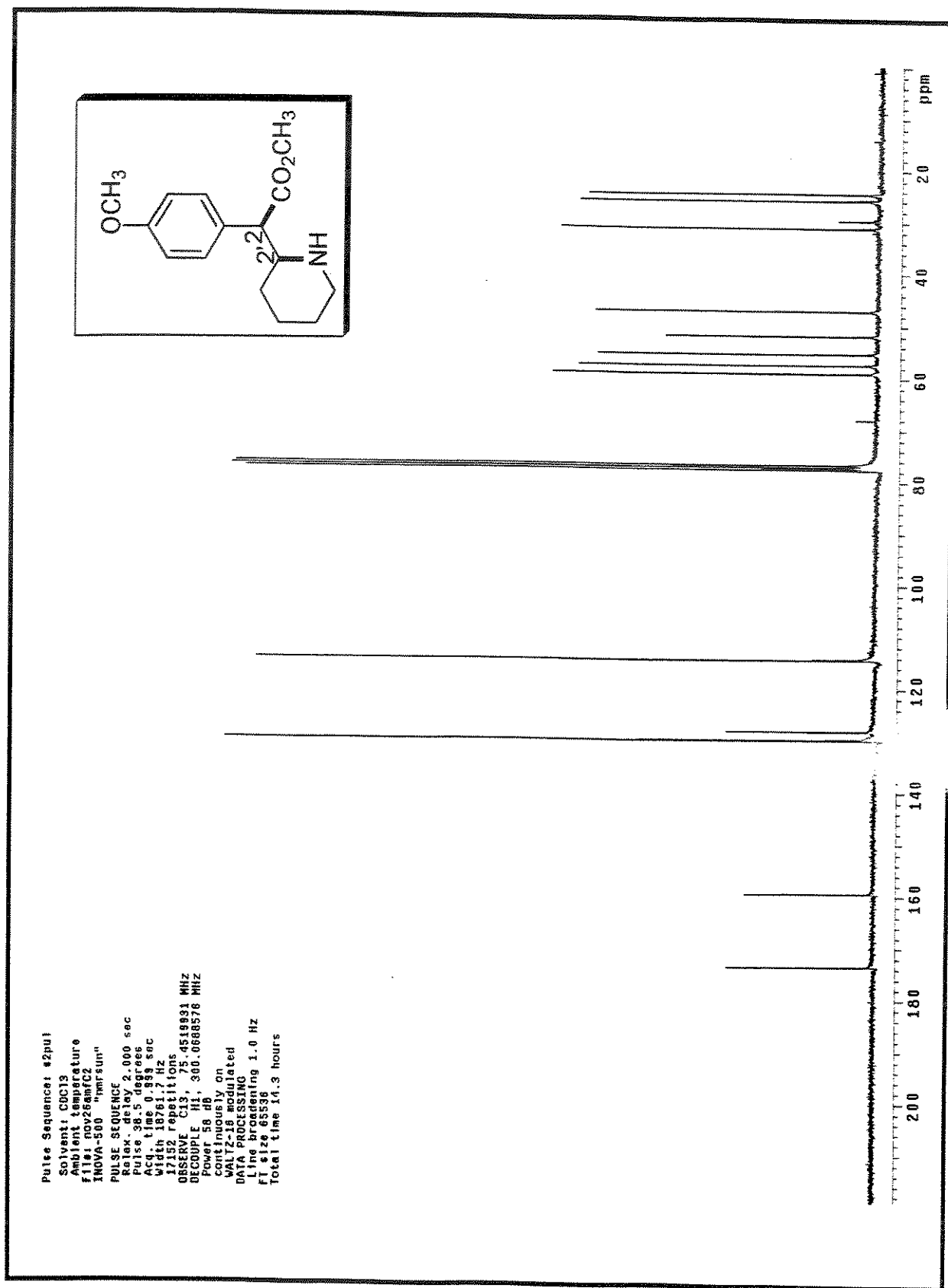
```



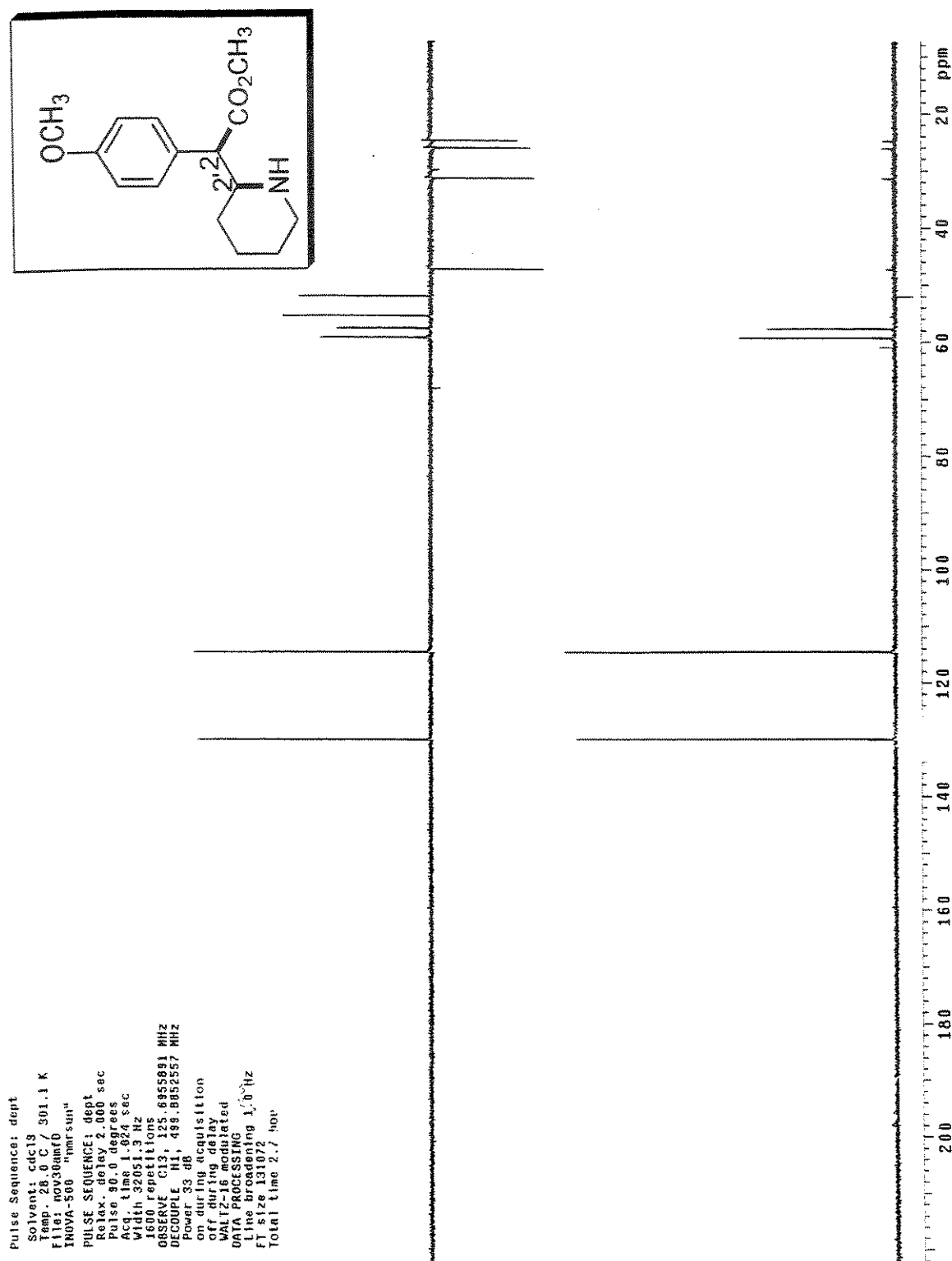
Espectro 31: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-57-*treo*

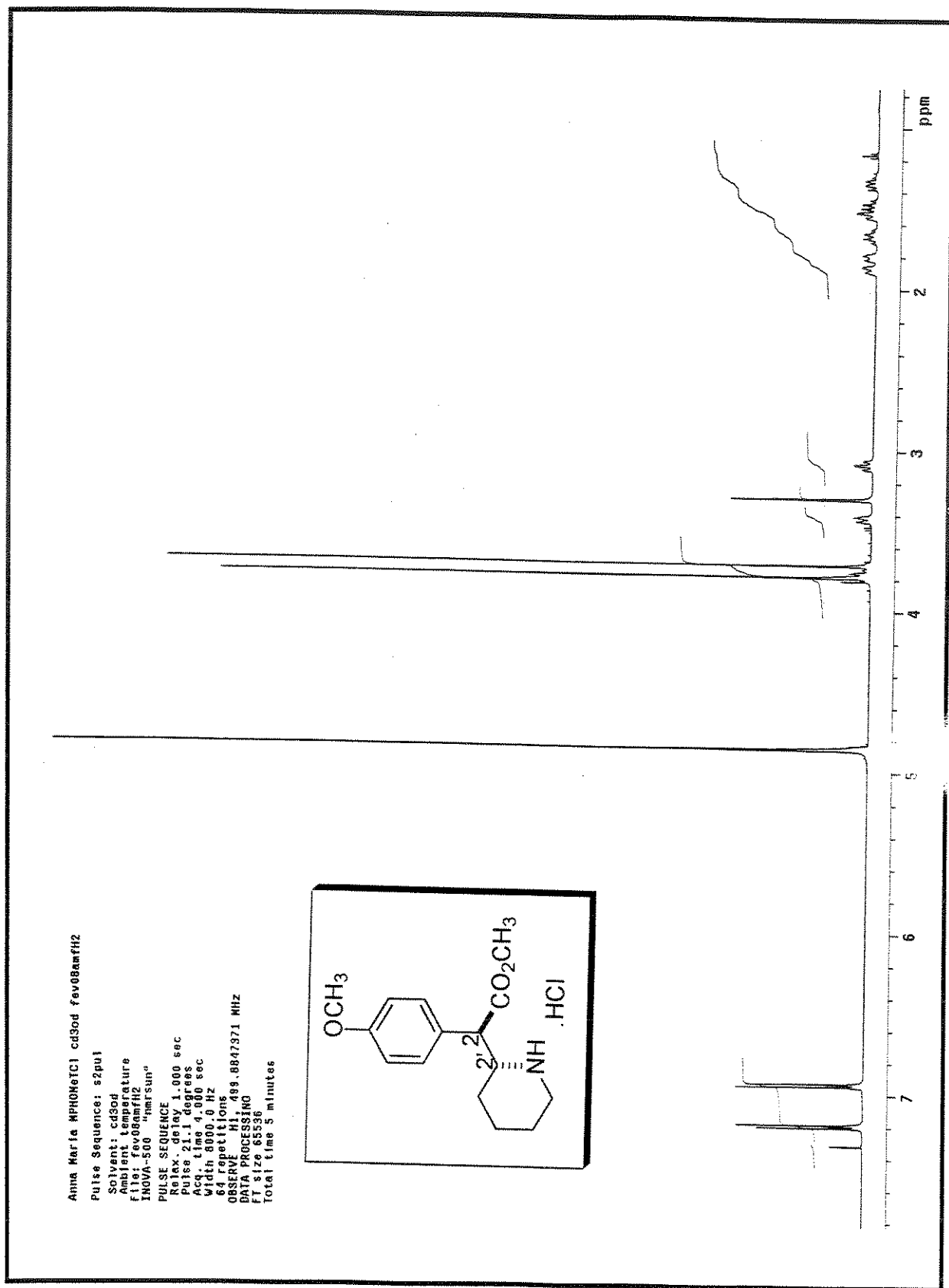


Espectro 32: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (±)-58-eritro

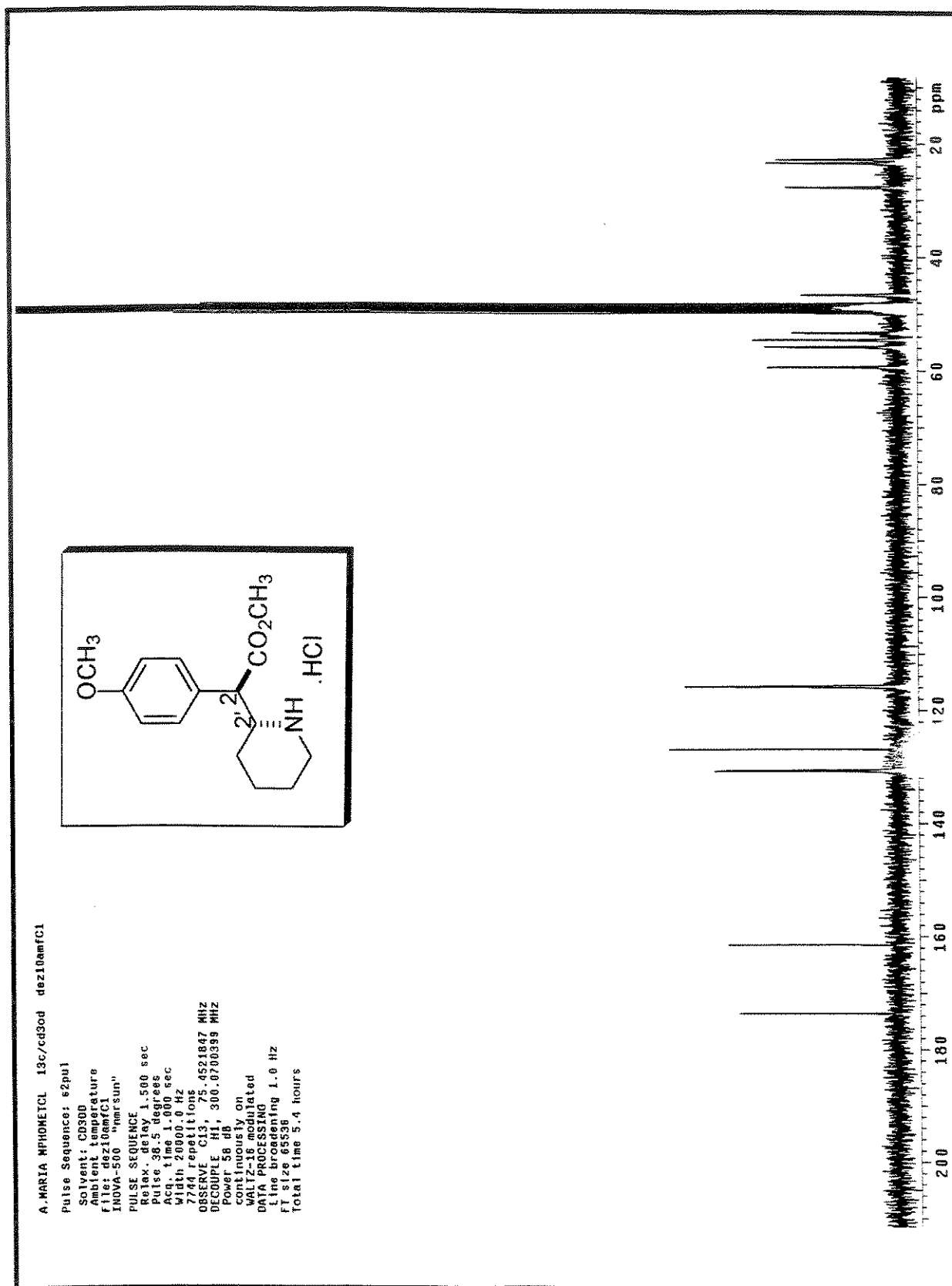


Espectro 33: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-58-eritro

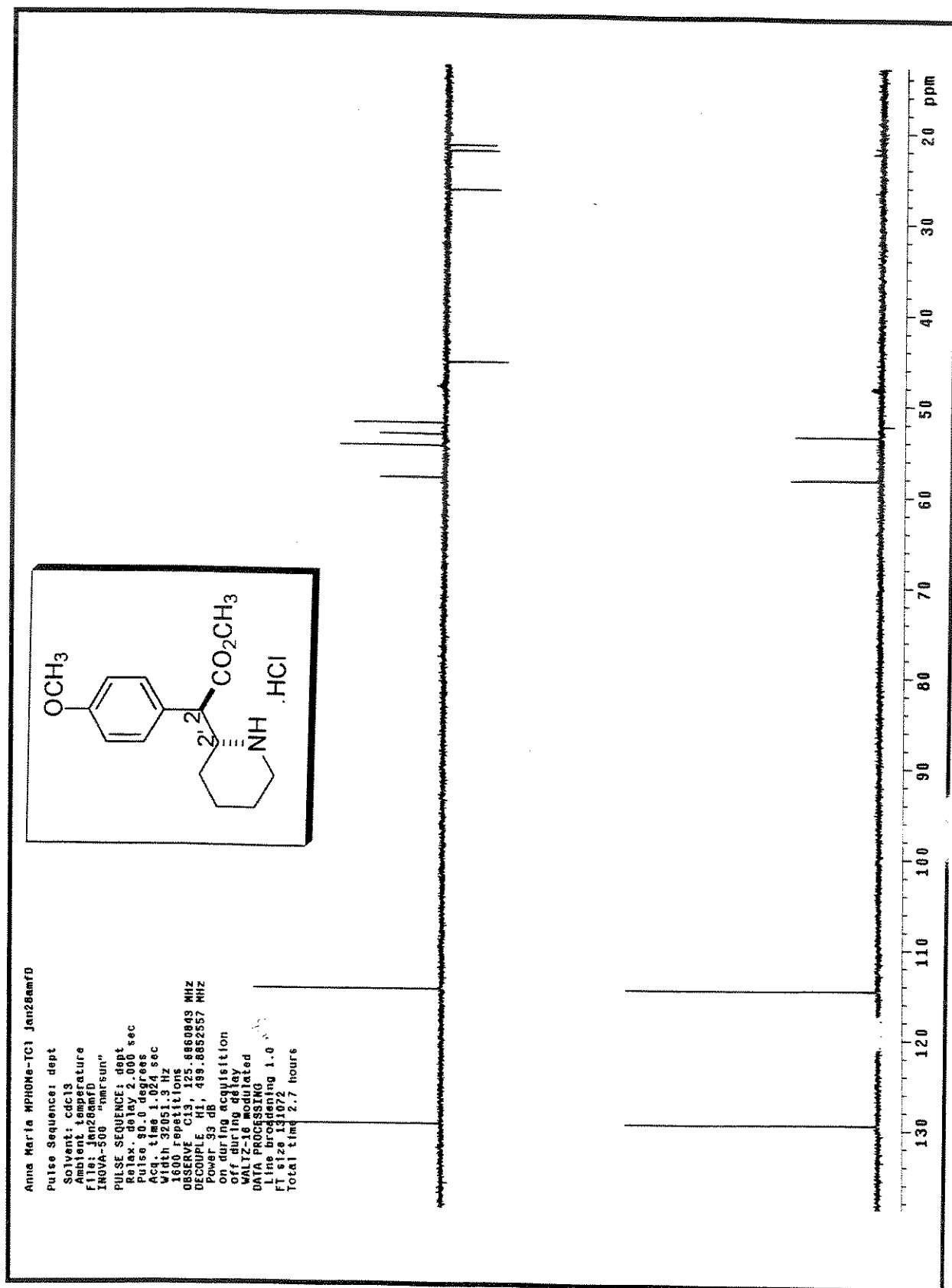

 Espectro 34: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-58-eritro



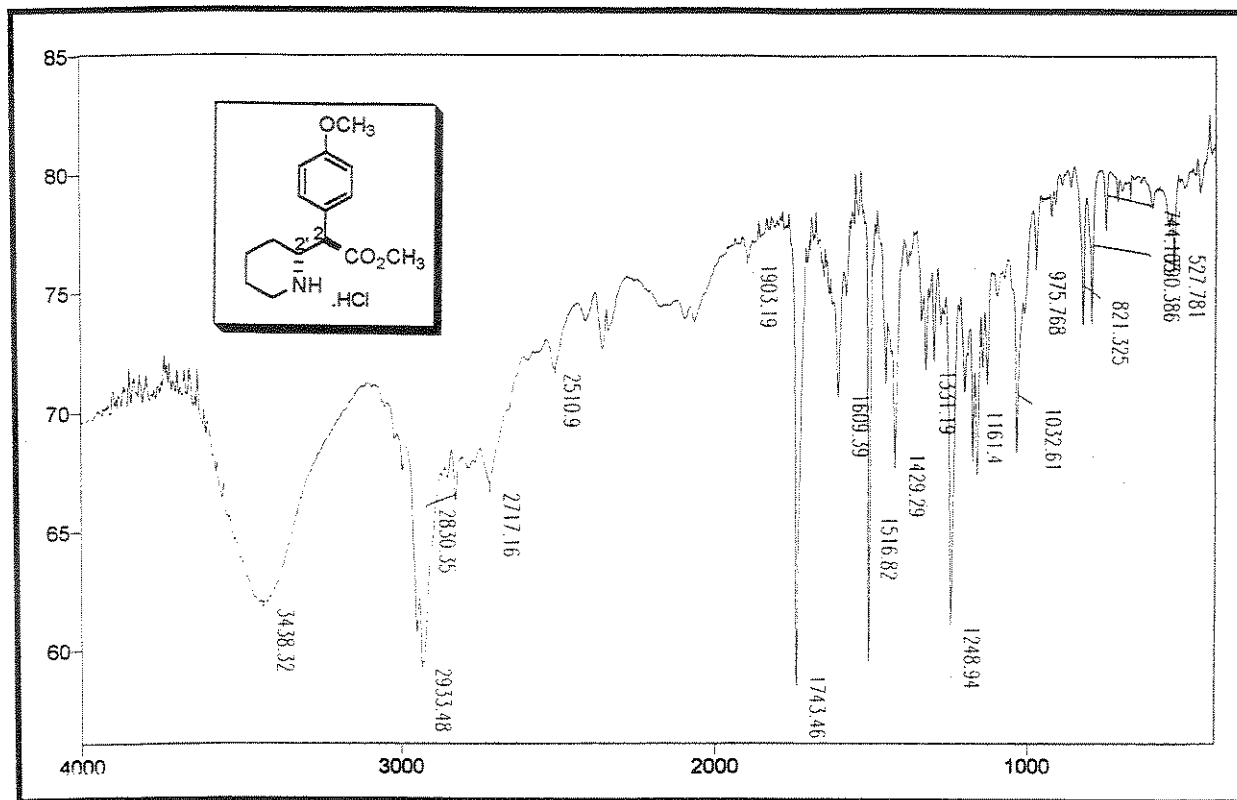
Espectro 35: RMN-¹H (CD₃OD, 500 MHz) de (±)-*treo*-*p*-Metoximetilfenidato 44



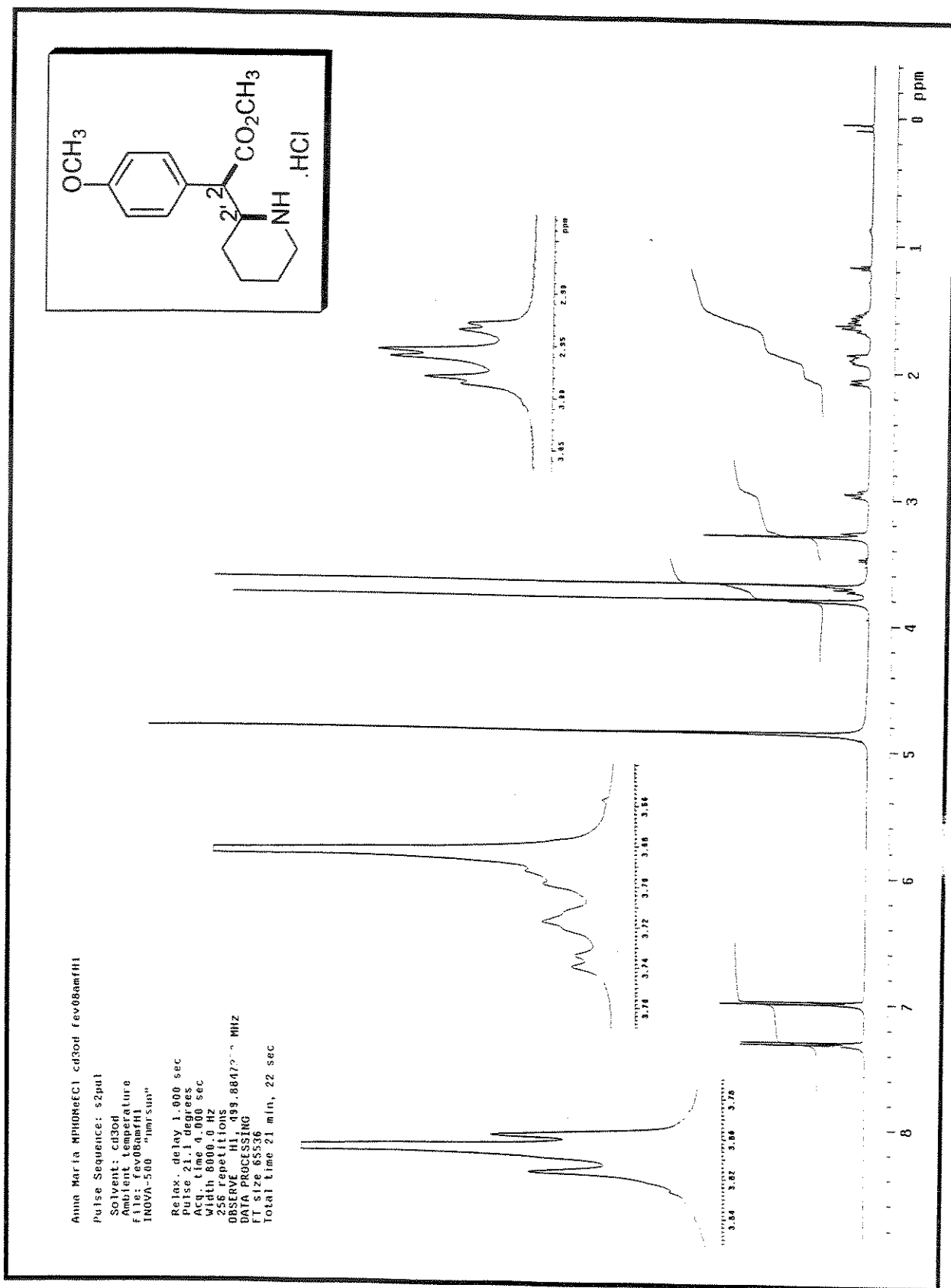
Espectro 36: RMN-¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de (±)-*treo*-*p*-Metoximetilfenidato 44



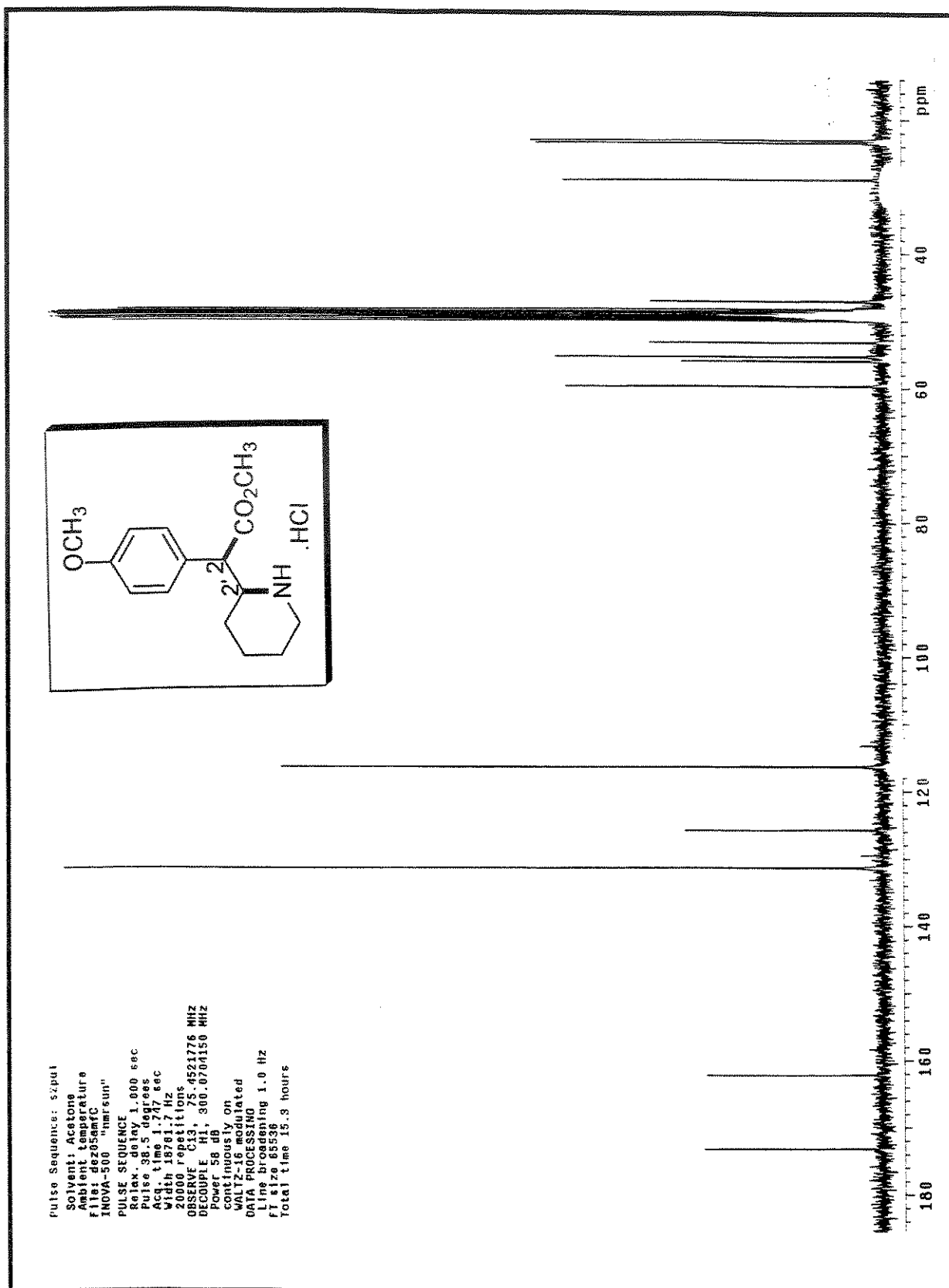
Espectro 37: DEPT (CD₃OD, 75 MHz) de (±)-*treo*-*p*-Metoximetilfenidato 44



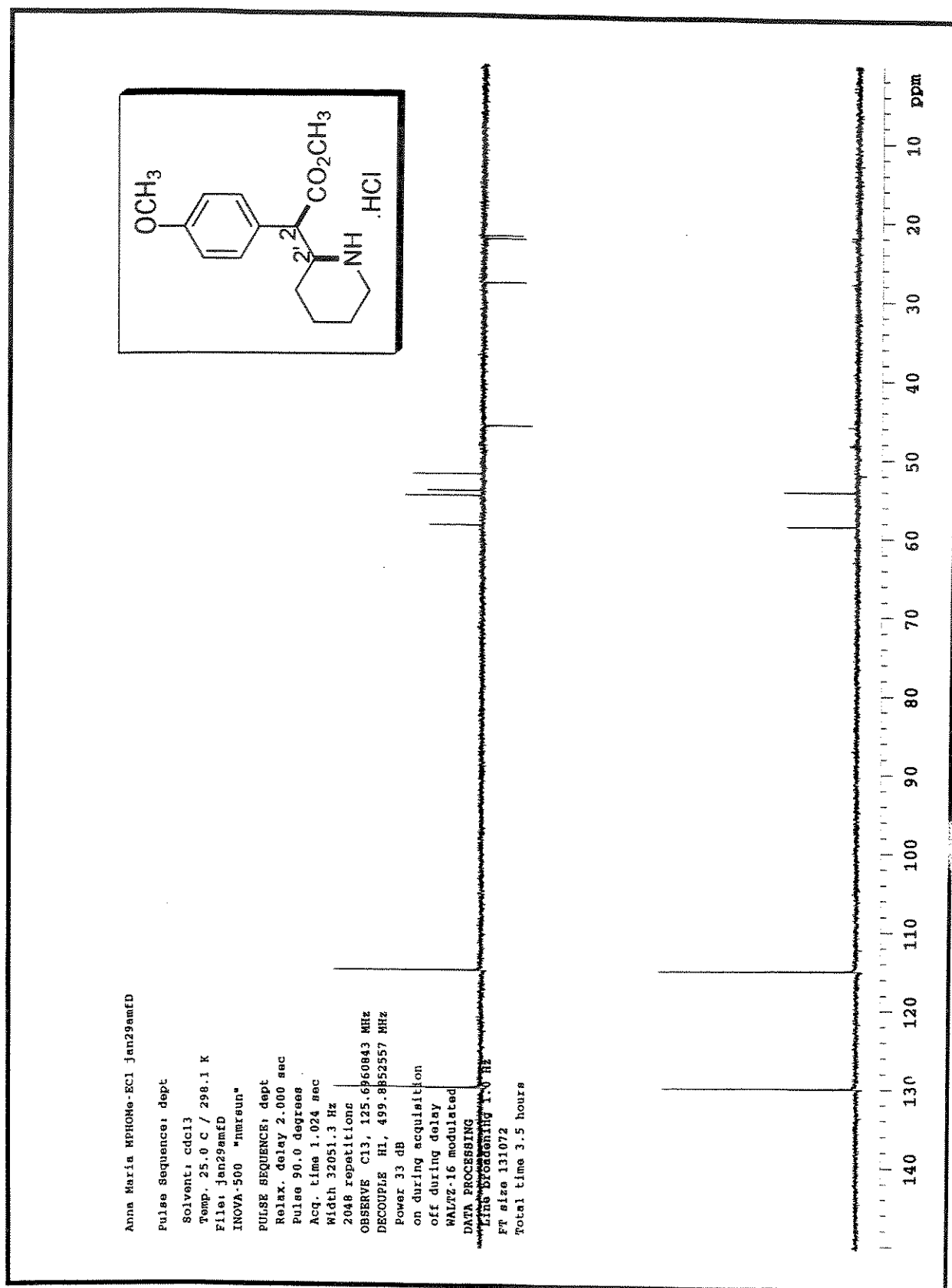
Espectro 38: IV (KBr) de $(\pm)$ -*treo*-*p*-Metoximetilfenidato 44



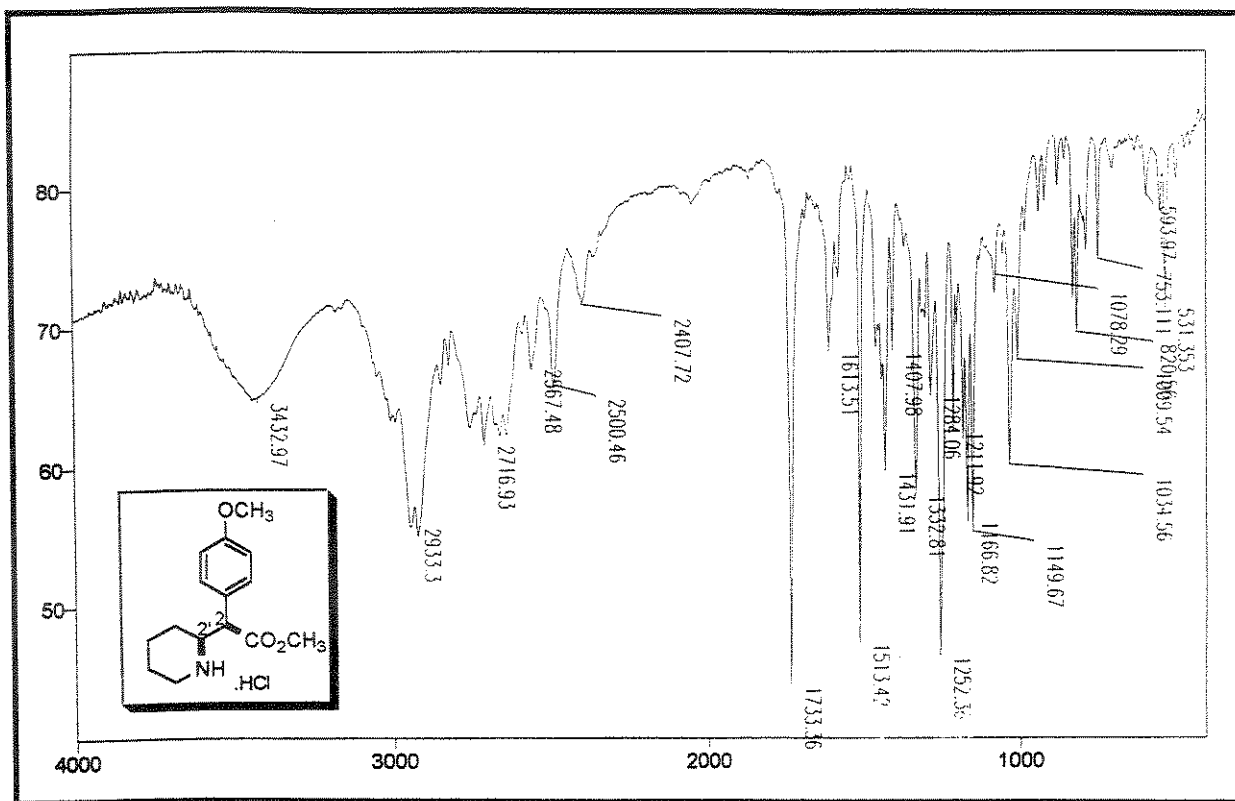
Espectro 39: RMN- ^1H (CD_3OD , 500 MHz) de (±)-*eritro*-*p*-Metoximetilfenidato 45



Espectro 40: RMN-¹³C (CD₃OD, 75 MHz) de (±)-eritro-p-Metoximetilfenidato 45

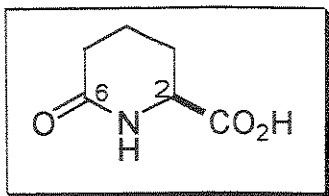


Espectro 41: DEPT (CD₃OD, 75 MHz) de (±)-*eritro-p*-Metoximetilfenidato 45



Espectro 42: IV (KBr) de (+)-eritro-p-Metoximetilfenidato 45

4.4 PROCEDIMENTOS: DECAIDROISOQUINOLINAS



Ácido 6-oxo-2-piperidinocarboxílico 147: Uma solução de ácido *L*- α -Aminoadípico (0,984 g, 6,11 mmol) em água destilada (30 mL), foi refluxada por 20 horas. Após esse período, a solução aquosa foi evaporada à secura e o resíduo foi lavado com acetato de etila à quente. O material de partida recuperado (fração não solúvel em acetato de etila) foi novamente submetido ao refluxo em água (15 mL) por 20 horas e extraído em acetato de etila a quente. As frações solúveis em acetato foram combinadas e concentradas em um evaporador rotatório fornecendo, ao final desses dois processos, 0,772 g (5,39 mmol, 88%) do ácido **147** como um sólido branco.

Rf: 0,39 (metanol/AcOEt 70/30).

Ponto de Fusão: 130,2 – 131,3°C, (lit.⁹³ 128,0°C).

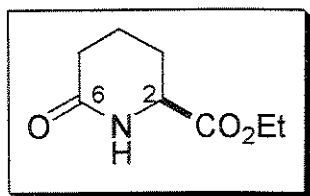
RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ = 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 1H, H-2); 2,22 (t, J = 6,4 Hz, 2H, H-5); 2,01 – 1,94 (m, 1H, H-3); 1,80 – 1,71 (m, 1H, H-3); 1,66 – 1,61 (m, 2H, H-4).

RMN-¹³C (125 MHz, D₂O): δ = 175,7 (CO); 175,5 (CO); 54,0 (C-2); 29,7 (C-5); 24,2 (C-3); 17,6 (C-4).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3315, 1718, 1615, 1491, 1409, 1233.

MS, m/z (int. rel): 143 (M^+ , 2); 70 (7); 55 (73); 98 (100).

HRMS: Observado 143,0497; Calculado para C₆H₉NO₃ 143,0582.



6-oxo-2-piperidinocarboxilato de etila 138: O ácido aminoadípico (0,250 g; 1,55 mmol) foi suspenso em etanol seco (3,0 mL) e resfriado em banho de gelo. À esta solução foi adicionado gota-à-gota SOCl₂ recentemente destilado (0,30 mL, 4,1 mmol). Após uma hora à temperatura ambiente e mais uma hora sob refluxo a mistura reacional foi evaporada à secura. O resíduo foi redissolvido em clorofórmio (10 mL) e lavado com solução aquosa (0,15 M) de NaOH (5 mL), NaHCO₃ sat. aquosa (5 mL), água (5 mL) e NaCl sat. aquosa (5 mL) e seco em MgSO₄ anidro. O bruto obtido após evaporação da fase orgânica foi redissolvido em etanol (15 mL) e refluxado por 8 horas.

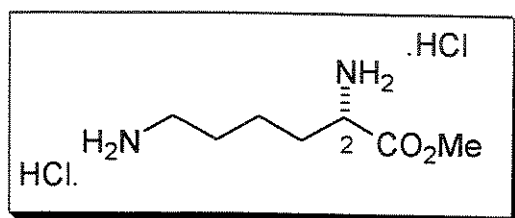
Após remoção do solvente em um evaporador rotatório, o óleo obtido foi destilado em um aparelho de destilação do tipo Kugelrohr (120°C/1,4 mmHg) fornecendo 0,147 g de **138** (0,86 mmol, 55% para duas etapas) como um óleo incolor.

R_f: 0,37 (AcOEt/diclorometano 40/60).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,63 (sl, 1H, NH); 4,19 (qd, *J* = 7,2 e 1,9 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃); 4,05 (ddd, *J* = 7,4; 5,4 e 1,9 Hz, 1H, H-2); 2,37 – 2,30 (m, 2H, H-5); 2,16 – 2,12 (m, 1H, H-3); 1,87 – 1,27 (m, 3H, H-3 e H-4); 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,4 (CO); 171,0 (CO); 61,6 (CO₂CH₂CH₃); 54,6 (C-2); 30,9 (C-5); 25,2 (C-3); 19,2 (C-4), 14,0 (CO₂CH₂CH₃).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3391, 2964, 1738, 1651, 1476, 1409, 1331, 1208.



Diidrocloreto do éster metílico da (S)-(+)-lisina

(+)-150: À uma suspensão de S-lisina comercial (2,00 g, 13,7 mmol) em metanol (35 mL), foi adicionado 2,2-dimetóxiopropano (17,7 mL, 143,9 mmol) e HCl concentrado (4,54 mL, 54,8 mmol).

A mistura foi refluxada por 3 horas e deixada sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas quando então o solvente foi removido à vácuo. O óleo resultante foi dissolvido em uma quantidade mínima de metanol e sobre esta mistura foi adicionado éter etílico gelado para cristalização do produto **(+)-150** o qual foi obtido como um sólido cristalino branco (3,01 g, 12,9 mmol, 94%).

Ponto de Fusão: 205,3°C, (lit.⁹⁶ 207,0°C).

[α]_D²⁰: +12,9 (*c* 1,30; H₂O), (lit.⁹⁶ [α]_D²² +15,6 (*c* 1,30; H₂O)).

RMN-¹H (300 MHz, D₂O): δ = 4,20 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, H-2); 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃); 3,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-6); 2,09 – 1,96 (m, 2H, H-3); 1,75 (qt, *J* = 7,7 Hz, 2H, H-5); 1,60 – 1,49 (m, 2H, H-4).

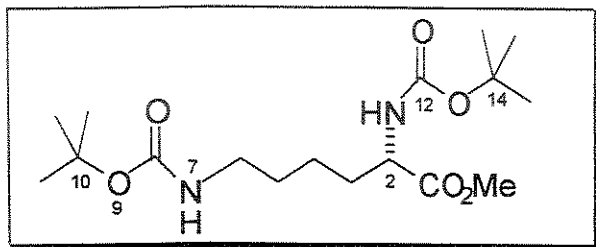
RMN-¹³C (75 MHz, D₂O) e **DEPT**: δ = 170,3 (CO); 53,3 (CO₂CH₃); 52,3 (C-2), 38,7 (C-6); 28,9 (C-3); 25,9 (C-5); 21,2 (C-4).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3423, 3021, 2940, 1741, 1453, 1233, 1164, 932, 738.

MS, *m/z* (int. rel.): 160 (1); 143 (3); 101 (7); 84 (100); 72 (20); 56 (32).

Análise Elementar: Calculado para $C_7H_{18}Cl_2N_2O_2$: C, 36,06%; H, 7,78%; N, 12,02%.
Observado: C, 36,80 %; H, 7,33%; N, 12,23%.

HRMS: Observado 160,1128; Calculado para $C_7H_{16}N_2O_2 [M - 2HCl]^+$ 160,1212.



Éster metílico da (S)-(+)-di-N-(terc-butilóxicarbonil)lisina (+)-151: À uma solução de (+)-150 (3,88 g, 16,6 mmol) em metanol (83 mL) foi adicionado di-terc-butil-dicarbonato (8 g, 36,6 mmol) e

bicarbonato de sódio (5 g, 60,0 mmol). A mistura foi submetida a banho de ultrassom por 3 horas, a solução filtrada e o solvente removido a vácuo. O resíduo foi redissolvido em éter etílico, o soluto filtrado em celite e o solvente removido a vácuo. O óleo resultante foi recristalizado em éter isopropílico. Os cristais foram lavados com éter isopropílico gelado e ao final obteve-se o produto (+)-151 (5,61 g, 15,6 mmol, 94%) como um sólido cristalino branco.

Rf: 0,46 (hexano/AcOEt 60/40).

Ponto de Fusão: 85,8 – 86,0°C, (lit.⁹⁶ 84°C).

$[\alpha]^{20}_D$: +8,37 (*c* 1,02; $CHCl_3$), (lit.¹ $[\alpha]^{22}_D$ +7,30 (*c* 1,00; $CHCl_3$)).

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5,09 (dl, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-11); 4,59 (sl, 1H, H-7); 4,28 (dd, *J* = 13,7 e 7,7 Hz, 1H, H-2); 3,73 (s, 3H, CO_2CH_3); 3,10 (dd, *J* = 12,6 e 6,4 Hz, 2H, H-6); 1,82 – 1,75 (m, 1H, H-3); 1,64 (qt, *J* = 6,8 Hz, 1H, H-3); 1,44 (sl, 22H, H-4; H-5 e 2 x $C(CH_3)_3$).

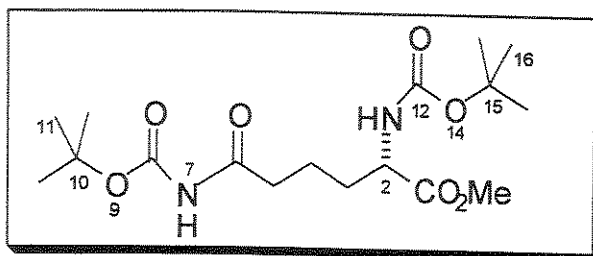
RMN-¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) e **DEPT**: δ = 173,4 (CO_2CH_3); 156,2 (C-12); 155,5 (C-8); 79,9 (C-14); 79,1 (C-10); 53,3 (C-2); 52,1 (CO_2CH_3); 40,1 (C-6); 32,3 (C-3); 29,5 (C-5); 28,3 ($C(CH_3)_3$); 22,4 (C-4).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3348, 3310, 2968, 2924, 1749, 1676, 1544, 1369, 1296, 1224, 1175, 1049, 1000.

MS, *m/z* (int. rel.): 231 (7); 187 (22); 160 (4); 142 (27); 128 (40); 84 (45); 57 (100).

Análise Elementar: Calculado para $C_{17}H_{32}N_2O_6$: C, 56,65%; H, 8,95%; N, 7,77%.
Observado: C, 57,30 %; H, 7,98%; N, 7,78%.

HRMS: Observado 128,0745; Calculado para $C_7H_{12}O_2 [M - 2NHBoc]^+$ 128,0837.



Éster metílico da (S)-(+)-di-N-(terc-butilóxicarbonil) adipamida (+)-152: Uma solução do substrato a ser oxidado (+)-151 (1,35 g, 3,74 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi adicionado a uma mistura de

$RuO_2 \cdot H_2O$ (0,149 g, 1,12 mmol) e metaperiodato de sódio 10% aquoso (150 mL). A mistura foi vigorosamente agitada à temperatura ambiente até que o material de partida não fosse mais detectado por c.c.d.. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram tratadas com álcool isopropílico (3 mL) por 3 horas para decompor o oxidante RuO_4 e filtrada, o filtrado foi lavado com água (2 x 50 mL) e seco com $MgSO_4$ anidro. A mistura foi filtrada e evaporada à vácuo produzindo um resíduo que foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (60% hexano/acetato de etila) fornecendo (+)-152 (1,25 g, 3,35 mmol, 90%) como um óleo incolor.

Rf: 0,33 (hexano/ AcOEt 60/40).

$[\alpha]_D^{20}$: +8,40 (*c* 1,01; $CHCl_3$), (lit⁹⁶ $[\alpha]_D^{22}$ +9,80 (*c* 1,00; $CHCl_3$)).

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,53 (sl, 1H, H-7); 5,15 (dl, *J* = 8,1 Hz, 1H, H-12); 4,38 – 4,24 (m, 1H, H-2); 3,73 (s, 3H, CO_2CH_3); 2,80 – 2,68 (m, 2H, H-5); 1,86 – 1,75 (m, 1H, H-3); 1,73 – 1,68 (m, 3H, H-3 e H-4); 1,48 (s, 9H, H-11); 1,43 (s, 9H, H-16).

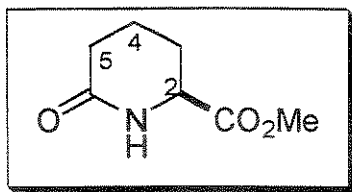
RMN-¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) e **DEPT**: δ = 174,0 (C-6); 173,1 (CO_2CH_3); 155,5 (C-8); 150,5 (C-13); 82,4 (C-10); 79,8 (C-15); 53,1 (C-2); 52,1 (CO_2CH_3); 35,3 (C-5); 32,0 (C-3); 28,2 (C-11); 27,9 (C-16); 20,0 (C-4).

IV (filme, cm^{-1}): ν = 3301, 2978, 1748, 1699, 1508, 1371, 1230, 1148.

MS, *m/z* (int. rel.): 315 (3); 245 (12); 203 (16); 158 (22); 115 (37); 98 (44); 78 (18); 57 (100).

Análise Elementar: Calculado para $C_{17}H_{30}N_2O_7$: C, 54,53%; H, 8,08%; N, 7,48%. Observado: C, 54,40 %; H, 7,56%; N, 7,44%.

HRMS: Observado 315,1716; Calculado para $C_{15}H_{27}N_2O_5 [M - CO_2CH_3]^+$ 315,1920.



6-oxo-piperidinocarboxilato de metila (-)-137: A metil adipamida **152** (1,50 g, 4,00 mmol) foi dissolvida em ácido trifluoroacético (27 mL) e refluxada por 16 horas. O solvente foi removido a vácuo e o produto bruto redissolvido em clorofórmio (40 mL), lavado com uma solução de NaHSO₄ 10% aquosa (2 x 10 mL) com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL) e posteriormente seca com MgSO₄ anidro. Após remoção do solvente em evaporador rotatório, o produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (2% metanol/acetato de etila) fornecendo (-)-**137** (0,440 g, 2,80 mmol, 70%) como um óleo incolor.

R_f: 0,32 (AcOEt).

$[\alpha]_D^{20}$: -8,02 (*c* 1,06; CHCl₃), (lit.⁹⁶ $[\alpha]_D^{25}$ -9,60 (*c* 1,06; CHCl₃)).

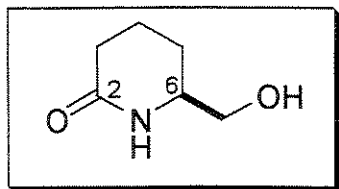
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 6,74 (sl, 1H, NH); 4,06 (ddd, *J* = 5,8; 5,3 e 1,8 Hz, 1H, 2-H); 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,31 (td, *J* = 6,6 e 3,5 Hz, 2H, H-5); 2,16 – 2,08 (m, 1H, H-3); 1,88 – 1,70 (m, 3H, H-3 e H-4).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,7 (CO); 171,4 (CO); 54,5 (C2); 52,3 (CO₂CH₃); 30,8 (C-5); 25,1 (C-3); 19,1 (C-4).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3359, 2962, 1749, 1655, 1473, 1400, 1302, 1197.

MS, *m/z* (int. rel.): 157 (*M*⁺, 6); 98 (100); 70 (7); 55 (47); 42 (6).

HRMS: Observado 157,0735; Calculado para C₇H₁₁NO₃ 157,0739.



6-hidróximetil-2-piperidinona (+)-153: À uma solução do éster lactâmico (-)-**137** (0,77 g, 4,88 mmol) em etanol (47 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,22 g, 5,86 mmol). A solução foi agitada à temperatura ambiente por cerca de 3,5 horas quando então adicionou-se ácido acético glacial até pH = 4. O bruto reacional foi filtrado em celite e o solvente removido sob vácuo em um evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (18% metanol/acetato de etila) fornecendo (+)-**153** (0,550 g, 4,24 mmol, 87%) como um sólido branco.

R_f: 0,56 (diclorometano /metanol 90/10).

Ponto de Fusão: 79,0 – 81,9°C, (lit.⁹⁶ 74,0°C).

$[\alpha]_D^{20}$: +17,0 (*c* 1,00; CHCl₃), (lit. ⁹⁶ $[\alpha]_D^{25}$ +17,9 (*c* 1,00; CHCl₃)).

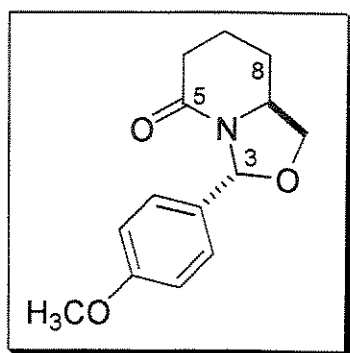
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,39 (sl, 1H, NH); 4,40 (sl, 1H, OH); 3,63 (dd, *J* = 10,3 e 8,2 Hz, 1H, CH₂OH); 3,53 – 3,43 (m, 1H, H-6); 3,39 (dd, *J* = 10,4 e 8,2 Hz, 1H, CH₂OH); 2,35 (dl, *J* = 17,9 Hz, 1H, H-3); 2,22 (ddd, *J* = 17,5; 10,7 e 6,3 Hz, 1H, H-3); 1,92 – 1,60 (m, 3H, H-4 e H-5); 1,40 – 1,26 (m, 1H, H-5).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 173,2 (CO); 65,8 (CH₂OH); 54,7 (C-6); 31,2 (C-3); 24,3 (C-4); 19,4 (C-5).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3386, 1641, 1482, 1415, 1334, 1057, 961.

MS, *m/z* (int. rel.): 129 (*M*⁺, 2); 98 (100); 70 (8); 55 (59); 42 (6).

HRMS: Observado 129,0796; Calculado para C₆H₁₁NO₂ 129,0790.



3-(4-metóxfenil)peridro [1,3]oxazolo [3,4-a]piridin-5-ona

(+)-154: À uma solução de 6-hidróximetil-2-piperidinona **(+)-153** (0,147 g, 1,14 mmol) em diclorometano seco (23 mL), adicionou-se *p*-metóxi-benzaldeído dimetil acetal (0,519 g, 2,85 mmol) e ácido canforsulfônico (0,053 g, 0,23 mmol, 20 mol%). A mistura reacional foi aquecida a 40°C por 12 horas. Após este período, a solução foi diluída com 15 mL de

diclorometano e lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl (2 x 10 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com diclorometano (2 x 15 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO₄ anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (5% hexano/acetato de etila) fornecendo **(+)-154** (0,229 g, 0,93 mmol, 81%) como um sólido cristalino branco.

R_f: 0,33 (hexano /AcOEt 10/90).

Ponto de Fusão: 78,4 – 79,5°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +99,9 (*c* 1,00; CHCl₃).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,43 (dt, *J* = 8,4 e 1,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,89 (dt, *J* = 8,8 e 1,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,34 (s, 1H, H-3); 4,38 (dd, *J* = 7,9 e 5,7 Hz, 1H, H-1); 3,88 – 3,81 (m, 1H, H-8a); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,54 (dd, *J* = 9,5 e 8,1 Hz, 1H, H-1); 2,48 (dd, *J*

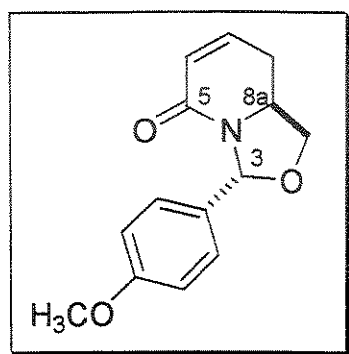
= 18,1 e 6,0 Hz, 1H, H-6); 2,32 (ddd, $J = 18,3; 11,5$ e $6,8$ Hz, 1H, H-6); 2,18 – 2,13 (m, 1H, H-7); 2,01 – 1,97 (m, 1H, H-7); 1,82 – 1,68 (m, 1H, H-8); 1,40 – 1,26 (m, 1H, H-8).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e **DEPT**: $\delta = 167,9$ (CO); 159,6 (C_0 -aromático); 131,2 (C_0 -aromático); 127,8 (CH-aromático); 113,5 (CH-aromático); 88,4 (C-3); 72,8 (C-1); 56,3 (C-8a); 55,2 (OCH_3), 31,5 (C-6); 25,5 (C-7); 20,2 (C-8).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3015, 2908, 1644, 1514, 1453, 1240, 1172, 1025$.

MS, m/z (int. rel.): 247 (M^+ , 17); 140 (3); 135 (100); 121 (9).

HRMS: Observado 247,1204; Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ 247,1208.



3-(4-metóxiifenil)peridro-1,5,8,8a-tetraidro [1,3]oxazolo [3,4-a]piridin-5-ona (-)-155: À uma solução de diisopropilamina (0,20 mL, 1,40 mmol) em THF anidro (5,6 mL), foi adicionado a -78°C e sob uma atmosfera de argônio, 1,07 mL (1,40 mmol) de uma solução de *n*-butillítio (1,31 M em *n*-hexano). À esta solução de LDA formada (1,40 mmol), foi adicionada uma solução do benzilideno-*N,O*-acetal (+)-154

(0,229 g, 0,93 mmol) em THF anidro (1,0 mL). A mistura foi mantida sob agitação por 0,5 h a -78°C , quando então adicionou-se uma solução de PhSeBr (0,438 g, 1,86 mmol) em THF (1,0 mL). A reação foi mantida sob agitação a -78°C por cerca de 1,0 h. Após este período, adicionou-se 5 mL de uma solução aquosa saturada de NH_4Cl . A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O resíduo obtido (0,650 g) foi dissolvido em diclorometano (17 mL) e à esta solução adicionou-se, à 0°C , piridina (1 mL) e H_2O_2 (sol. 30% aquosa, 4 mL). Esta mistura bifásica foi agitada por 1,5 h a 0°C quando então adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 (10%, 10 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL), solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secas com MgSO_4 anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (18% hexano/acetato de etila) fornecendo (-)-155 (0,138 g, 0,56 mmol, 60% duas etapas) como um sólido branco.

Rf: 0,33 (AcOEt /hexano 80/20).

Ponto de Fusão: 109,5 – 110,2°C.

$[\alpha]_D^{20}$: -113,0 (*c* 1,00; CHCl₃).

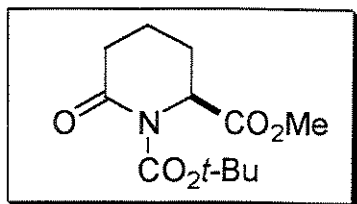
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,53 (ddd, *J* = 9,4; 6,7 e 2,5 Hz, 1H, H-7); 6,32 (s, 1H, H-3); 5,96 (dd, *J* = 10,0 e 2,9 Hz, 1H, H-6); 4,43 (dd, *J* = 8,3 e 6,3 Hz, 1H, H-1); 4,24 – 4,17 (m, 1H, H-8a); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,77 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H-1); 2,55 (dt, *J* = 17,3 e 6,1 Hz, 1H, H-8); 2,37 – 2,30 (m, 1H, H-8).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 160,6 (CO); 159,7 (C₀-aromático); 137,0 (C-7); 130,5 (C₀-aromático); 127,8 (CH-aromático); 125,8 (C-6); 113,6 (CH-aromático); 88,7 (C-3); 72,8 (C-1); 55,3 (OCH₃); 53,9 (C-8a); 27,3 (C-8).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 2928, 2840, 1656, 1605, 1519, 1448, 1243, 1026, 826, 798, 734.

MS, *m/z* (int. rel.): 245 (M⁺, 75); 176 (7); 135 (100); 122 (17); 96 (50); 77 (12); 51 (3).

HRMS: Observado 245,1056; Calculado para C₁₄H₁₅NO₃ 245,1052.



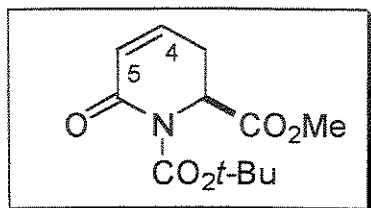
1-(terc-butil) 2-metil 6-oxo-1,2-piperidinodicarboxilato 156:

À uma solução de (-)-**137** (0,158 g, 1,00 mmol) em diclorometano (3 mL) seco sob agitação à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de (BOC)₂O (0,437 g, 2,00 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) e uma solução em diclorometano de 4-dimetilaminopiridina (0,183 g, 1,50 mmol). A mistura foi mantida sob agitação e à temperatura ambiente por 1h e 30 min quando então o solvente foi removido em um evaporador rotatório. O resíduo foi submetido à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de hexano:AcOEt (3 à 30% de AcOEt), fornecendo 0,200 g (0,78 mmol, 77%) de (-)-**137** como um sólido branco.

Rf: 0,32 (AcOEt/hexano 80/20).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) **Presença de Rotâmeros**: δ = 4,68 (dd, *J* = 6,0 e 3,8 Hz e t, *J* = 4,9 Hz, 1H, H-2); 3,75 e 3,74 (2s, 3H, CO₂CH₃); 2,62 – 2,40 (m, 2H, H-5); 2,20 – 1,96 (m, 2H, H-3); 1,80 – 1,66 (m, 2H, H-4); 1,47 e 1,46 (2s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 172,1 (CO); 170,1 (CO); 152,5 (CO₂*t*-Butil); 83,4 (C(CH₃)₃); 58,4 (C-2); 52,3 (CO₂CH₃), 34,4 (C-5); 27,8 (C(CH₃)₃); 27,76 (CH₃); 25,7 (C-3); 18,2 (C-4).



1-(terc-butil) 2-metil 6-oxo-1,2,3,6-tetraidro-1,2-piridinodicarboxilato **157**:

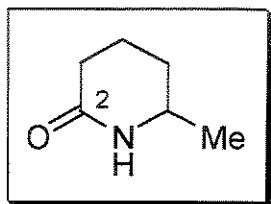
À uma solução de hexametildisilazana (0,12 mL, 0,60 mmol) em THF anidro (5 mL) foi adicionada a -78°C , 0,41 mL (0,60 mmol) de uma solução de *n*-BuLi (1,45 M em hexano). À esta solução de hexametildisilazida de lítio formada, foi adicionada uma solução de lactama (-)-**137** (0,100 g, 0,39 mmol) em THF seco (0,5 mL). A mistura foi agitada por 0,5 h a -78°C antes da adição de PhSeBr (0,184 g, 0,78 mmol) em THF (1 mL). Uma solução aquosa saturada de NH₄Cl (2 mL) foi adicionada à mistura após a mesma ter sido agitada por 1,5 h a -78°C . A fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 3 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 2 mL), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 2 mL), secas em MgSO₄ anidro e concentradas em um evaporador rotatório. O resíduo (0,230 g) foi dissolvido em CH₂Cl₂ (4 mL). A esta solução foi adicionada a 0°C piridina (0,14 mL) e H₂O₂ (30% vol., 1 mL). Após 2 horas sob agitação a 0°C , a reação foi interrompida pela adição de 3,00 mL de uma solução de Na₂CO₃ (10% aquosa). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 3 mL) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 2 mL), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 2 mL), secas em MgSO₄ anidro e concentradas em um evaporador rotatório. O resíduo foi submetido à coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando-se um gradiente de pentano:éter etílico (10 à 60%), fornecendo 0,031 g (0,12 mmol, 30% para duas etapas) de **157** como um óleo incolor.

R_f: 0,64 (éter etílico/pentano 80/20).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,62 – 6,59 (m, 1H, H-4); 5,96 (dd, J = 9,8 e 2,7 Hz, 1H, H-5); 5,07 (dl, J = 6,1 Hz, 1H, H-2); 3,74 (s, 3H, CO₂CH₃); 2,88 (ddd, J = 18,6; 6,1 e 1,70 Hz, 1H, H-3); 2,80 (ddt, J = 18,6; 6,8 e 2,7 Hz, 1H, H-3); 1,54 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,1 (COCH₃); 162,3 (C-6); 152,4 (CO₂*t*-Butil); 139,7 (C-4); 126,6 (C-5); 83,7 (C(CH₃)₃); 55,6 (C-2); 52,9 (CO₂CH₃), 28,0 (C(CH₃)₃); 27,2 (C-3).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3620, 3545, 2974, 1779, 1722, 1453, 1367, 1287.



6-methyl-2-piperidinona (±)-160: Uma solução comercial de cloreto de metil magnésio em THF (11,25 mL, 35,0 mmol) foi previamente diluída em uma solução de THF/CH₂Cl₂ (3,8/15 mL). À esta solução foi adicionada a 0°C, uma solução de glutarimida comercial (1,00 g, 8,84 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL). A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e mantida sob agitação por 18 horas. Após este período foi adicionado NaCNBH₃ (0,670 g, 10,61 mmol) e uma solução aquosa de HCl 6M gota-à-gota até que o pH da solução ficasse próximo de 3. Esta mistura resultante foi agitada por mais 5 horas à t.a. quando então foi adicionada uma solução de NaOH (10% aq.) até pH = 7. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (15 mL), solução aquosa saturada de NaCl (15 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (acetato de etila) fornecendo (±)-**160** como um sólido branco (5,30 mmol, 0,60 g, 60% para duas etapas).

R_f: 0,35 (AcOEt).

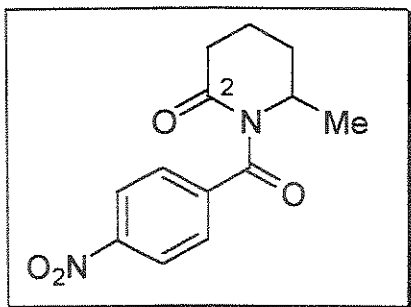
Ponto de Fusão: 84,1 – 84,3°C (lit.¹⁰⁸: 87,0 - 87,8°C).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 6,92 (sl, 1H, NH); 3,47 (m, 1H, H-6); 2,33 (dl, J = 17,8 Hz, 1H, H-3); 2,23 (ddd, J = 17,5; 10,7 e 6,1 Hz, 1H, H-3); 1,85 (m, 2H, H-5); 1,65 (m, 1H, H-4); 1,29 (m, 1H, H-4); 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 172,5 (C-2); 48,5 (C-6); 30,8 (C-3); 30,3 (C-5); 22,5 (CH₃); 19,6 (C-4).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3426, 3208, 2929, 1634, 797.

MS, m/z (int. rel.): 113 (M⁺, 25), 98 (100), 85 (4), 70 (8), 55 (51), 42 (31).



6-metil-1-(4-nitrobenzoil)-2-piperidinona (±)-161: A uma solução de (±)-160 (0,70 g, 6,19 mmol) em THF (16 mL), a -78°C foi adicionado *n*-butillítio (1,63M em hexano) (3,80 mL, 6,19 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação nesta temperatura por mais 20 minutos. Uma solução de cloreto de *p*-nitrobenzoíla (1,15

g, 6,19 mmol) em THF (6,30 mL) foi adicionada lentamente a -78°C e a mistura foi aquecida à temperatura ambiente. Após 30 minutos, a reação foi interrompida pela adição de uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (15/4 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (40% acetato de etila/hexano) fornecendo (±)-161 (1,14 g, 4,33 mmol, 70%) como um óleo amarelo.

R_f: 0,49 (éter etílico/hexano 90/10).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,21 (dt, J = 8,8 e 2,0 Hz, 2H, aromáticos); 7,60 (dt, J = 8,8 e 2,0 Hz, 2H, aromáticos); 4,60 (m, 1H, H-6); 2,55 (m, 2H, H-3); 2,10 (m, 2H, H-5); 1,89 (m, 2H, H-4); 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3).

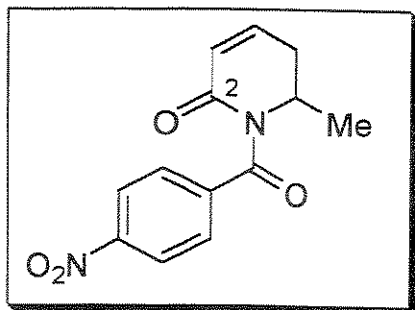
RMN-¹³C (125 MHz, CDCl_3) e **DEPT**: δ = 174,1 (COPh); 172,2 (CO); 148,7 (C_0 -aromático); 142,9 (C_0 -aromático); 127,9 (CH-aromático); 123,4 (CH-aromático); 51,5 (C-6); 34,1 (C-3); 28,9 (C-5); 19,8 (CH_3); 17,3 (C-4).

IV (filme, cm^{-1}): ν = 3112, 3076, 2957, 1709, 1681, 1520, 1259, 1163.

MS, m/z (int. rel.): 262 (M^+ , 9); 245 (8); 219 (13); 150 (100); 112 (52); 104 (34); 76 (25).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59,54%; H, 5,38%; N, 10,68%. Observado: C, 59,47%; H, 5,46%; N, 10,71%.

HRMS: Observado 262,0953; Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 262,0954.



6-metil – 1 - (4-nitrobenzoi) – 5, 6-diidro-2-piridinona (±)-**162**: À um balão seco sob atmosfera de argônio contendo 39 mL de THF anidro a -78°C , foi adicionado hexametildisilazana (0,99 mL, 4,67 mmol) e uma solução de butil-lítio 1,45 M em hexano (3,2 mL, 4,67 mmol). Após 10 minutos, adicionou-se à essa mistura uma solução de (±)-**161** (0,816 g, 3,11 mmol) em THF (4 mL).

A mistura reacional foi mantida sob agitação a -78°C por 30 minutos. Após esse período, adicionou-se uma solução de PhSeBr (1,47 g, 6,22 mmol) em THF (6 mL). Após 2 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl (15 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Este produto bruto foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e adicionou-se à esta solução, a 0°C , 2 mL de piridina e 9 mL de H_2O_2 (30 volumes). Após 1 hora a reação foi interrompida pela adição de 20 mL de uma solução de Na_2CO_3 (10% aq.). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (15 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (45% acetato de etila/hexano) fornecendo (±)-**162** (0,405 g, 1,56 mmol, 50% para duas etapas) como um sólido amarelo.

R_f: 0,29 (hexano/AcOEt 50/50).

Ponto de Fusão: $113,7 - 114,6^{\circ}\text{C}$.

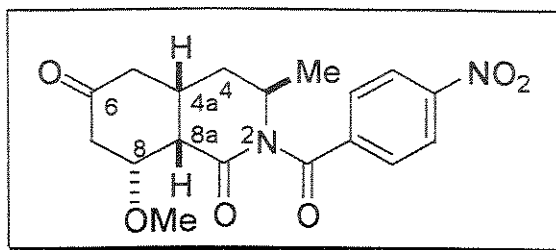
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,24 (dt, J = 9,0 e 2,9 Hz, 2H, aromáticos); 7,62 (dt, J = 8,9 e 2,1 Hz, 2H, aromáticos); 6,92 (m, 1H, H-4); 5,99 (ddd, J = 9,9; 2,6 e 0,7 Hz, 1H, H-3); 4,84 (m, 1H, H-6); 2,94 (ddt, J = 18,6; 6,3 e 2,7 Hz, 1H, H-5); 2,41 (ddt, J = 18,7; 6,2 e 0,7 Hz, 1H, H-5); 1,43 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e **DEPT**: δ = 171,4 ($\underline{\text{COPh}}$); 164,6 (CO); 148,8 (C_0 -aromático); 144,2 (C-4); 142,5 (C_0 -aromático); 128,3 (CH-aromático); 124,3 (C-3); 123,3 (CH-aromático); 49,6 (C-6); 31,0 (C-5); 18,9 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3118, 2975, 1688, 1681, 1604, 1532, 1303, 850.

MS, m/z (int. rel.): 260 (11); 243 (6); 232 (11); 217 (15); 150 (100); 110 (44); 68 (55).

HRMS: Observado 260,0796; Calculado para $C_{13}H_{12}N_2O_4$ 260,0797.



(+/-) – 8 – metoxi – 3 – metil – 2 – (4 – nitrobenzoil) perhidro – 1,6-isoquinolinediona (±)-**163**:

Uma mistura composta do dienófilo (±)-**162** (50 mg, 0,19 mmol), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT, 42 mg, 0,19 mmol) e dieno de Danishefsky (0,40 mL, 10 eq) em xileno seco e degaseificado (3 mL) foi refluxada por 20 h sob atmosfera de argônio. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo bruto, o qual foi dissolvido em THF (3 mL) e H_2O (1 mL) e tratado com KF (40 mg) à t.a. por 2h. Após este período a mistura reacional foi diluída com CH_2Cl_2 (10 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 3 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com água (2 x 2 mL), solução aquosa saturada de NaCl (2 x 5 mL), seca em $MgSO_4$ anidro e concentrada em um evaporador rotatório. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (100% éter etílico) fornecendo (±)-**163** (0,040 g, 0,11 mmol, 59% para duas etapas) como um sólido amarelo claro.

R_f: 0,20 (éter etílico).

Ponto de Fusão: 188,6 – 189,4°C.

RMN- 1H (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,24 (dt, J = 9,2 e 2,1 Hz, 2H, aromáticos); 7,69 (dt, J = 9,1 e 2,1 Hz, 2H, aromáticos); 4,60 (ddq, J = 4,9; 6,6 e 1,9 Hz, 1H, H-3); 4,33 (dd, J = 5,9 e 3,0 Hz, 1H, H-8); 3,40 (s, 3H, OCH_3); 2,97 (m, 1H, H-4a); 2,92 (dl, J = 16,1 Hz, 1H, H-7); 2,89 (dd, J = 8,3 e 3,0 Hz, 1H, H-8a); 2,70 (dd, J = 15,5 e 7,6 Hz, 1H, H-5); 2,52 (dd, J = 15,5 e 5,2 Hz, 1H, H-5); 2,44 (dd, J = 16,1 e 3,2 Hz, 1H, H-7); 2,40 (dt, J = 13,6 e 4,9 Hz, 1H, H-4); 1,77 (ddd, J = 13,6; 4,1 e 1,9 Hz, 1H, H-4); 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H, CH_3).

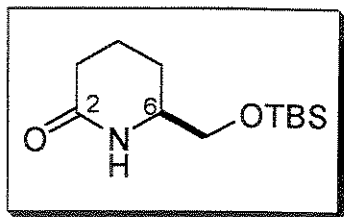
RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) e **DEPT**: δ = 207,6 (C-6); 173,7 ($\underline{COPh}$); 172,2 (C-1); 148,8 (C_0 -aromático); 142,5 (C_0 -aromático); 128,1 (CH-aromático); 123,4 (CH-aromático); 81,2 (C-8); 56,8 (OCH_3); 50,9 (C-3); 46,4 (C-8a); 44,1 (C-7); 41,8 (C-5); 34,7 (C-4); 28,4 (C-4a); 20,3 (CH_3).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3118, 3071, 2963, 1716, 1693, 1670, 1608, 1528, 1344, 1264, 858$.

MS m/z (int. rel.): 360 (M^+ , 14); 210 (75); 178 (18); 150 (100); 120 (27); 57 (2).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 59,99%; H, 5,59%; N, 7,77%.
Observado: C, 58,99 %; H, 5,44%; N, 7,60%.

HRMS: Observado 360,1325; Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ 360,1321.



(+) - (S) - 6 - *tert*-butildimetilsililóximetil-2-piperidinona

(+)-**167**: À uma solução da hidroxilactama (+)-**153** (0,211 g, 1,63 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado imidazol (0,133 g, 1,96 mmol) e após total dissolução, adicionou-se cloreto de *tert*-butildimetilsilila (TBSCl) (0,344 g, 2,28

mmol). Neste momento observou-se a formação de uma suspensão branca. Após 2 horas, adicionou-se diclorometano (10 mL) e a reação foi tratada com uma solução aquosa saturada de NaCl (5 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (2,5% metanol/acetato de etila) fornecendo (+)-**167** (0,358 g, 1,47 mmol, 90%) como um sólido cristalino branco.

R_f: 0,35 (AcOEt/metanol 98/2).

Ponto de Fusão: 71,1 – 71,8°C.

$[\alpha]_D^{20}$: +21,5 (c 1,86; CHCl_3).

RMN- ^1H (300MHz, CDCl_3): $\delta = 6,27$ (sl, 1H, NH); 3,63 (dd, $J = 9,2$ e 3,7 Hz, 1H, CH_2OTBS); 3,48 (m, 1H, H-6); 3,38 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H, CH_2OTBS); 2,41 (m, 1H, H-3); 2,28 (ddd, $J = 17,5$; 11,1 e 6,1 Hz, 1H, H-3); 1,89 – 1,64 (m, 3H, H-5 e H-4); 1,38 – 1,20 (m, 1H, H-4); 0,89 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 0,063 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$); 0,061 (s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

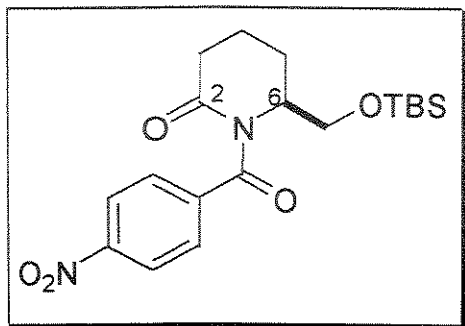
RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) e **DEPT**: $\delta = 171,9$ (CO); 66,9 (CH_2OTBS); 54,5 (C-6); 31,5 (C-3); 25,8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 24,4 (C-5); 19,6 (C-4); 18,2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); -5,48 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

IV (KBr, cm^{-1}): $\nu = 3441, 2953, 2928, 1681, 1115, 1091, 844, 773$.

MS, m/z (int. rel.): 242 (M^+ -1, 0,2), 186(100), 170(26), 98(75), 75(41), 55(28), 41 (8).

Análise Elementar: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$: C, 59,21%; H, 10,35%; N, 5,75%.
Observado: C, 59,48%; H, 10,05%; N, 5,94%.

HRMS: Observado 243,1521; Calculado para $C_{12}H_{25}NO_2Si$ 243,1655.



(-)-(S) - 6 - (4-terc-butildimetilsililóximetil) - 1 - (4-nitrobenzoyl)-2-piperidinona (-)-168: À uma solução de (+)-167 (0,090 g, 0,37 mmol) em THF (2,0 mL) a $-78^{\circ}C$, foi adicionada uma solução de MeLi/LiBr (0,85 M em THF/cumeno) (0,52 mL, 0,44 mmol). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução de cloreto de *p*-nitrobenzoila (0,102 g, 0,55 mmol) em

THF (2,0 mL). Após 1 hora à temperatura ambiente a reação foi finalizada pela adição de uma mistura de CH_2Cl_2/H_2O (7/2 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 5 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O sólido resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (20% acetato de etila/hexano) fornecendo (-)-168 (0,103 g, 0,26 mmol, 70%) como um sólido amarelo.

R_f: 0,42 (hexano/AcOEt 80/20).

Ponto de Fusão: 58,2 – 60,5°C.

[α] $^{20}_D$: -13,5 (*c* 2,22; $CHCl_3$).

RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,22 (dt, J = 8,8 e 2,0 Hz, 2H, aromáticos); 7,62 (dt, J = 9,2 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 4,54 – 4,46 (m, 1H, H-6); 3,98 (dd, J = 10,3 e 5,5 Hz, 1H, CH_2OTBS); 3,78 (dd, J = 10,3 e 2,9 Hz, CH_2OTBS); 2,54 (dd, J = 7,7 e 5,9 Hz, 2H, H-3); 2,23 – 2,00 (m, 3H, H-4 e H-5); 1,89 – 1,84 (m, 1H, H-4); 0,86 (s, 9H, $(CH_3)_3C$); 0,05 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$); 0,01 (s, 3H, $(CH_3)_2Si$).

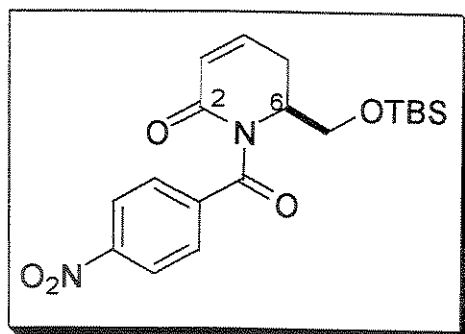
RMN- ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) e **DEPT**: δ = 174,5 ($\underline{COPh}$); 172,3 (CO); 148,7 (C_0 -aromático); 142,5 (C_0 -aromático); 128,0 (CH-aromático); 123,4 (CH-aromático); 64,0 (CH_2OTBS); 55,8 (C-6); 34,5 (C-3); 25,7 ($\underline{(CH_3)_3C}$); 25,6 (C-5); 18,5 (C-4); 18,1 ($\underline{(CH_3)_3C}$); -5,75 ($(CH_3)_2Si$).

IV (KBr, cm^{-1}): ν = 3100, 3069, 3047, 2953, 2928, 2859, 1716, 1663, 1522, 1303, 1262, 1115, 838, 779.

MS, m/z (int. rel.): 377 (0,5), 335 (25), 291 (4), 150 (100), 104(28), 75(28).

Análise Elementar: Calculado para $C_{19}H_{28}N_2O_5Si$: C, 58,14%; H, 7,19%; N, 7,14%.
Observado: C, 58,30%; H, 7,26%; N, 7,31%.

HRMS: Observado 335,1063; Calculado para $C_{15}H_{19}N_2O_5Si$ $[M - C(CH_3)_3]^+$ 335,1063.



6 - (4-*terc*-butildimetilsililóximetil) - 2-oxo- 1,2,3,6 - tetrahydro - 1 - piridinil - 4 -nitrofenilmetanona **169**:

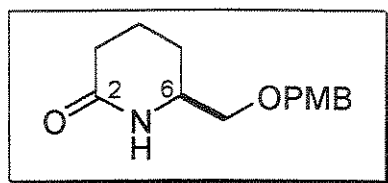
À uma solução de (-)-**168** (0,020 g, 0,051 mmol) e DMPU (0,015 mL, 0,13 mmol) em THF seco (2,00 mL), foi adicionada uma solução de sec-butilítio (1,32 M em ciclohexano) (0,096 mL, 0,13 mmol) a $-78^{\circ}C$. A mistura foi mantida sob agitação a esta

temperatura por cerca de 30 minutos, quando então adicionou-se uma solução de PhSeBr (0,030 g, 0,13 mmol) em THF (1,00 mL). Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl (2 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 3 mL) e a fase orgânica combinada seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo bruto (0,080 g) foi submetido a cromatografia em sílica-gel (20% acetato de etila/hexano) para recuperação do material de partida (0,008 g, 0,02 mmol, 40%). As frações cromatográficas restantes foram concentradas e dissolvidas em diclorometano (5 mL) e à esta solução adicionou-se, à temperatura ambiente, piridina (0,2 mL) e H_2O_2 (sol 30% aquosa, 1,5 mL). Esta mistura bifásica foi mantida sob agitação por 1,5 h quando então adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 (10%, 5 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 7 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (7 mL), seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (20% acetato de etila/hexano) fornecendo **169** (0,005 g, 0,013 mmol, 25% de rendimento para duas etapas) como um sólido amarelo.

R_f: 0,42 (hexano/AcOEt 80/20).

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,24 (dt, J = 8,8 e 2,0 Hz, 2H, aromáticos); 7,63 (dt, J = 8,8 e 2,0 Hz, 2H, aromáticos); 6,87 (m, 1H, H-4), 5,96 (ddd, J = 9,5; 2,4 e 1,2 Hz, 1H, H-3); 4,69 (m, 1H, H-6); 3,85 (dd, J = 9,7 e 4,6 Hz, 1H, CH₂OTBS); 3,72 (dd, J = 9,7 e 8,6 Hz, 1H, CH₂OTBS); 2,83 (m, 2H, H-5); 0,9 (s, 9H, (CH₃)₃C); 0,10 (s, 3H, (CH₃)₂Si); 0,07 (s, 3H, (CH₃)₂Si).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,5 (C=O); 164,6 (CO); 148,8 (C₀-aromático); 144,0 (C-4); 142,2 (C₀-aromático); 128,4 (CH-aromático); 124,3 (C-3); 123,4 (CH-aromático); 61,9 (CH₂OTBS); 54,2 (C-6); 25,7 ((CH₃)₃C); 25,5 (C-5); 18,1 ((CH₃)₃C); -5,59 ((CH₃)₂Si); -5,49 ((CH₃)₂Si).



(+) - (6S) - 6 - (4-metoxibenzilóximetil) hexahidro - 2 - piridinona (+)-176: À uma solução da hidroxilactama (+)-**(153)** (0,150 g, 1,16 mmol) em CH₂Cl₂ seco (2,5 ml), adicionou-se tricloroacetimidato de benzila (0,492 g, 1,74 mmol) e ácido canforsulfônico (0,081 g, 0,35 mmol, 30 mol%). Esta solução permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por cerca de 18 horas quando então adicionou-se 15 mL de éter etílico. Esta solução foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (5 mL), solução aquosa saturada de NaCl (7 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (5% metanol/acetato de etila) fornecendo (+)-**176** (0,196 g, 0,79 mmol, 68%) como um óleo incolor.

R_f: 0,24 (AcOEt/metanol 95/5).
[α]²⁰_D: +14,6 (c 1,75; CHCl₃).

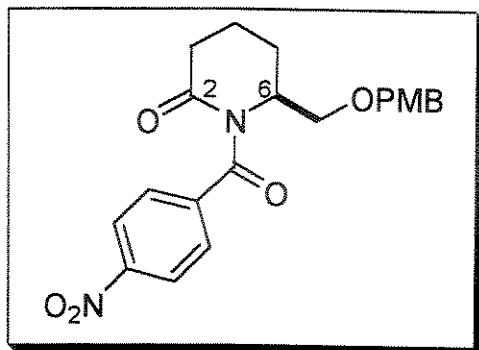
RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): δ = 7,23 (dt, J = 8,8 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 6,89 (dt, J = 8,8 e 2,5Hz, 2H, aromáticos); 6,24 (sl, 1H, NH); 4,46 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH₂Ph); 4,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,8 (s, 3H, OCH₃); 3,60 (ddd, J = 13,6; 9,6 e 4,0 Hz, 1H, H-6); 3,47 (dd, J = 9,2 e 3,6 Hz, 1H, CH₂O); 3,23 (t, J = 9,1 Hz, 1H, CH₂O); 2,40 (dl, J = 17,5 Hz, 1H, H-3); 2,26 (ddd, J = 17,5; 11,0 e 6,2 Hz, 1H, H-3); 1,84 (m, 2H, H-5); 1,68 (m, 1H, H-4); 1,26 (m, 1H, H-4).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,8 (C-2); 159,3 (C₀-aromático); 129,5 (C₀-aromático); 129,3 (CH-aromático); 113,8 (CH-aromático); 73,4 (CH₂Ph); 72,9 (CH₂O); 55,2 (OCH₃); 52,5 (C-6); 31,4 (C-3); 24,6 (C-5); 19,6 (C-4).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3397, 3005, 2944, 1658, 1514, 1462, 1247, 1092, 1032, 817.

MS, m/z (int. rel.): 249 (M⁺, 3), 121(41), 113(48), 98(100), 78(9), 69(28), 55(35).

HRMS: Observado 249,1362; Calculado para C₁₄H₁₉NO₃ 249,1365.



(-) - (6*S*) - (4-metoxibenzilóximetil) - 1 - (4-nitrobenzoil) - 2-piperidinona (-)-177: À uma solução de (+)-176 (0,215 g, 0,86 mmol) em THF seco (3 mL) a -78°C, foi adicionada uma solução de MeLi (0,80 M em THF/cumeno) (1,19 mL, 0,95 mmol). Após 30 minutos, adicionou-se a esta mistura uma solução de cloreto de *p*-nitrobenzoila

(0,239 g, 1,29 mmol) em THF seco (2 mL). Após 1 hora à temperatura ambiente, a reação foi finalizada pela adição de uma mistura de CH₂Cl₂/H₂O (9/3 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 7 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (7 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (35% acetato de etila/hexano) fornecendo (-)-177 (0,240 g, 0,60 mmol, 76%) como um óleo amarelo.

R_f: 0,24 (AcOEt/metanol 95/5).

[α]²⁰_D: -11,4 (*c* 2,24; CHCl₃).

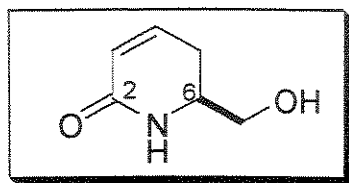
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,20 (dt, *J* = 9,2 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 7,61 (dt, *J* = 8,9 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 7,17 (dt, *J* = 9,3 e 2,4 Hz, 2H, aromáticos); 6,85 (dt, *J* = 9,2 e 2,4 Hz, 2H, aromáticos); 4,64 (m, 1H, H-6); 4,44 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, CH₂Ph); 4,40 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,72 (dd, *J* = 9,3 e 6,0 Hz, 1H, CH₂O); 3,65 (dd, *J* = 9,7 e 3,5 Hz, 1H, CH₂O); 2,60 – 2,44 (m, 2H, H-3); 2,20 – 2,00 (m, 3H, H-4 e H-5); 1,90 – 1,80 (m, 1H, H-4).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 174,4 (COPhNO₂); 172,6 (C-2); 159,4 (C₀-aromático); 149,0 (C₀-aromático); 142,4 (C₀-aromático); 129,7 (C₀-aromático); 129,3 (CH-aromático); 128,3 (CH-aromático); 123,5 (CH-aromático); 113,8 (CH-aromático); 73,0 (CH₂Ph); 70,1 (CH₂O); 55,1 (OCH₃); 54,3 (C-6); 34,1 (C-3); 25,2 (C-5); 18,2 (C-4).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3077, 3031, 2951, 2860, 1710, 1682, 1608, 1510, 1464, 1350, 1293, 1247, 1161, 1087, 1025.

MS, m/z (int. rel.): 398 (M⁺, 3), 248 (12), 150 (60), 121 (100), 78 (10), 55 (14).

HRMS: Observado 398,1475; Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₆ 398,1478.



(6*S*)-6-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidro-2-piridinona (-)-**178**: À uma solução do benzilideno *N,O*-acetal (-)-**155** (0,179 g, 0,73 mmol) em metanol seco, adicionou-se 0,70 mL do complexo trifluoreto de boro-ácido acético. A mistura foi deixada sob

agitação sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente, por 2 horas quando então adicionou-se 0,400 g de Na₂CO₃ sólido. A mistura foi mantida sob agitação por cerca de 30 minutos quando então a reação foi filtrada em celite, seca com MgSO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório. O sólido resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (15% metanol/acetato de etila) fornecendo (-)-**178** (0,085 g, 0,67 mmol, 92%) como um sólido branco.

R_f: 0,25 (AcOEt/metanol 90/10).

Ponto de Fusão: 67,5 – 68,7°C.

[α]_D²⁰: -26,4 (*c* 1,00; CHCl₃).

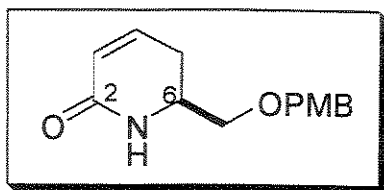
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,17 (sl, 1H, NH); 6,60 (ddd, *J* = 9,8; 5,1 e 3,3 Hz, 1H, H-4); 5,86 (ddl, *J* = 9,9 e 1,8 Hz, 1H, H-3); 4,60 (s, 1H, OH); 4,55 (s, 1H, OH); 3,79 – 3,53 (m, 3H, H-6 e CH₂OH); 2,31 (dt, *J* = 18,0 e 5,5 Hz, 1H, H-5); 2,21 (ddt, *J* = 17,8; 10,4 e 2,9 Hz, 1H, H-5).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 166,6 (CO); 140,7 (C-4); 123,8 (C-3); 64,4 (CH₂OH); 52,6 (C-6); 25,8 (C-5).

IV (KBr, cm⁻¹): ν = 3381, 2928, 2881, 1667, 1604, 1459, 1050, 811.

MS, m/z (int. rel.): 96 (100), 78 (20), 68 (11), 51 (1).

HRMS: Observado 96,0358; Calculado para C_5H_6NO $[M - CH_2OH]^+$ 96,0449.



(2*S*) – 6 – (4-metoxibenzilóximetil) – 1, 2, 5, 6 – tetraidro – 2-piridinona (-)-179: À um balão de 15 mL foi adicionada a lactama (-)-178 (0,071 g, 0,56 mmol) e 3 mL de CH_2Cl_2 seco. À esta solução a temperatura ambiente, adicionou-se o

tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila (0,240 g, 0,84 mmol) e ácido canforsulfônico (0,039 g, 0,17 mmol, 30 mol%). Esta mistura permanece sob agitação à temperatura ambiente por 3 horas. Após este tempo a reação foi diluída com 5 mL de éter etílico, lavada com solução saturada de $NaHCO_3$, água, solução saturada de $NaCl$, seca com $MgSO_4$ anidro e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (16% hexano/acetato de etila) fornecendo (-)-179 (0,054 g, 0,43 mmol, 76%) como um óleo incolor.

R_f: 0,23 (AcOEt/hexano, 85/15).

$[\alpha]^{20}_D$: -32,1 (*c* 1,00; $CHCl_3$).

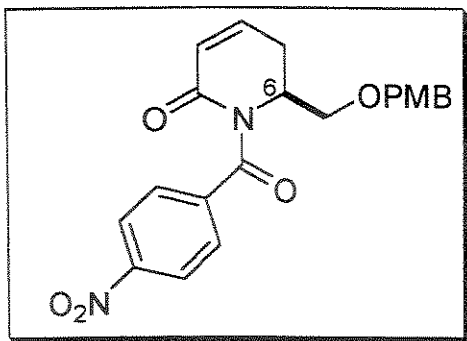
RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 6,56 (ddd, *J* = 9,9; 5,3 e 3,1 Hz, 1H, H-4); 5,90 (dl, *J* = 8,1 Hz, 2H, NH e H-3); 4,47 (s, 2H, OCH_2PMP); 3,86 (m, 1H, H-6); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,51 (dd, *J* = 9,3 e 4,2 Hz, 1H, CH_2OPMB); 3,41 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H, CH_2OPMB); 2,33 (dt, *J* = 17,6 e 5,6 Hz, 1H, H-5); 2,21 (ddt, *J* = 17,6; 11,0 e 2,9 Hz, 1H, H-5).

RMN-¹³C (75 MHz, $CDCl_3$) e **DEPT**: δ = 165,3 (CO); 159,2 (C_0 -aromático); 139,5 (C-4); 129,3 (CH-aromático); 124,6 (C-3); 113,8 (CH-aromático); 73,0 (OCH_2PMP); 71,9 (CH_2OPMB); 55,3 (OCH_3); 50,4 (C-6); 26,2 (C-5).

IV (filme, cm^{-1}): ν = 3425, 2917, 2849, 1671, 1610, 1513, 1247, 812.

MS, *m/z* (int. rel.): 247 (M^+ , 6), 152 (6), 121 (77), 96 (100).

HRMS: Observado 247,1214; Calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$ 247,1208.



6 - (4-metoxibenzilóximetil) - 2 - oxo - 1, 2, 3, 6-tetrahidro-1-piridinil-4-nitrofenilmetanona (-)-172:

MÉTODO A: À uma solução contendo (-)-177 (0,190 g, 0,48 mmol) e DMPU (0,30 mL, 2,40 mmol) em THF seco (10,0 mL), foi adicionada uma solução de *terc*-butillítio (0,80M em ciclohexano) (1,40 mL, 0,96 mmol) a -78°C . A mistura foi mantida sob

agitação por cerca de 30 minutos quando adicionou-se uma solução de PhSeBr (0,283 g, 1,20 mmol) em THF seco (2,0 mL). Após 3 horas a reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de NH_4Cl (6 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 3 mL) e a fase orgânica combinada seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo bruto (0,650 g) foi submetido à cromatografia em sílica-gel (35% acetato de etila/hexano) para recuperação do material de partida (0,024 g, 0,06 mmol, 13%). As frações cromatográficas restantes foram concentradas e dissolvidas em diclorometano (12,0 mL) e à esta solução adicionou-se à temperatura ambiente, piridina (0,2 mL) e H_2O_2 (sol 30% aquosa, 7,0 mL). Esta mistura bifásica foi mantida sob agitação por 1,5 h quando então adicionou-se uma solução aquosa de Na_2CO_3 (10%, 10 mL). As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 7 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (7 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (41% acetato de etila/hexano) fornecendo (-)-172 (0,086 g, 0,22 mmol, 45% de rendimento para duas etapas) como um óleo amarelo claro.

MÉTODO B: À uma solução de (-)-179 (0,160 g, 0,65 mmol) em THF (5 mL) a -78°C , foi adicionada uma solução de MeLi (1,63 M em éter etílico) (0,60 mL, 0,98 mmol). Após 30 minutos, adicionou-se uma solução de cloreto de *p*-nitrobenzoila (0,182 g, 0,98 mmol) em THF (2,0 mL) e a temperatura foi elevada até a temperatura ambiente. Após 1 hora, a reação foi finalizada pela adição de uma mistura de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (8/2 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (7 mL), seca com MgSO_4 anidro, filtrada e concentrada

em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel (40% acetato de etila/hexano) fornecendo (-)-172 (0,058 g, 0,46 mmol, 70% de rendimento).

R_f: 0,38 (hexano/AcOEt 60/40).

$[\alpha]_D^{20}$: -15,0 (*c* 1,00; CHCl₃).

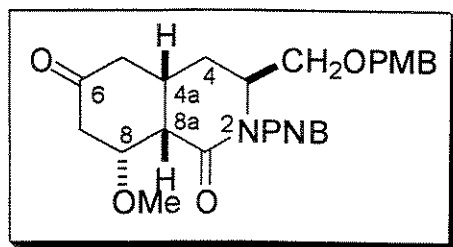
RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,24 (dt, *J* = 9,2 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 7,61 (dt, *J* = 8,8 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 7,24 (dt, *J* = 8,4 e 2,2 Hz, 2H, aromáticos); 6,89 (dt, *J* = 8,4 e 2,4 Hz, 2H, aromáticos); 6,83 (m, 1H, H-4); 5,95 (dt, *J* = 9,9 e 2,0 Hz, 1H, H-3); 4,89 (m, 1H, H-6); 4,52 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, CH₂Ph); 4,46 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, CH₂Ph); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,70 (dd, *J* = 9,5 e 4,8 Hz, 1H, CH₂O); 3,61 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH₂O); 2,81 (m, 2H, H-5).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 171,4 (COPhNO₂); 164,4 (C-6); 159,4 (C₀-aromático); 148,9 (C₀-aromático); 144,0 (C-4); 142,2 (C₀-aromático); 129,7 (C₀-aromático); 129,3 (CH-aromático); 128,4 (CH-aromático); 124,3 (C-3); 123,4 (CH-aromático); 113,8 (CH-aromático); 73,0 (CH₂Ph); 68,4 (CH₂O); 55,3 (OCH₃); 52,2 (C-6); 26,1 (C-5).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3065, 2935, 2861, 1691, 1609, 1520, 1348, 1290, 1233, 1176, 1110.

MS, *m/z* (int. rel.): 396 (*M*⁺, 2), 245 (6), 150 (41), 121 (100), 104(27), 78 (23).

HRMS: Observado 396,1358; Calculado para C₂₁H₂₀N₂O₆ 396,1321.



8 - metóxi - 3 - (4-metoxibenzilóximetil) - 2 - (4-nitrobenzoil) perhidro-1,6-isoquinolinadiona **180**:

Uma mistura do dienófilo (-)-172 (0,014 g, 0,035 mmol), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT, 0,020 g, 0,19 mmol) e o dieno de Danishefsky (0,067 ml, 10

eq) em xileno seco e degaseificado (3,0 mL) foi refluxada por 40 h sob argônio. Após ser resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo bruto (0,063 g), o qual foi dissolvido em uma mistura de THF/H₂O (7/3,5 mL) e tratado com KF (0,030 g) à temperatura ambiente por 1h. Após este período, a mistura foi diluída com CH₂Cl₂ (10 mL) e a fase aquosa extraída com diclorometano (2 x 3

mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaCl (4 mL), seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em camada preparativa (50% acetato de etila/hexano) fornecendo **180** (0,010 g, 0,021 mmol, 60% de rendimento para duas etapas) como um óleo marrom claro.

R_f: 0,28 (hexano/AcOEt 50/50).

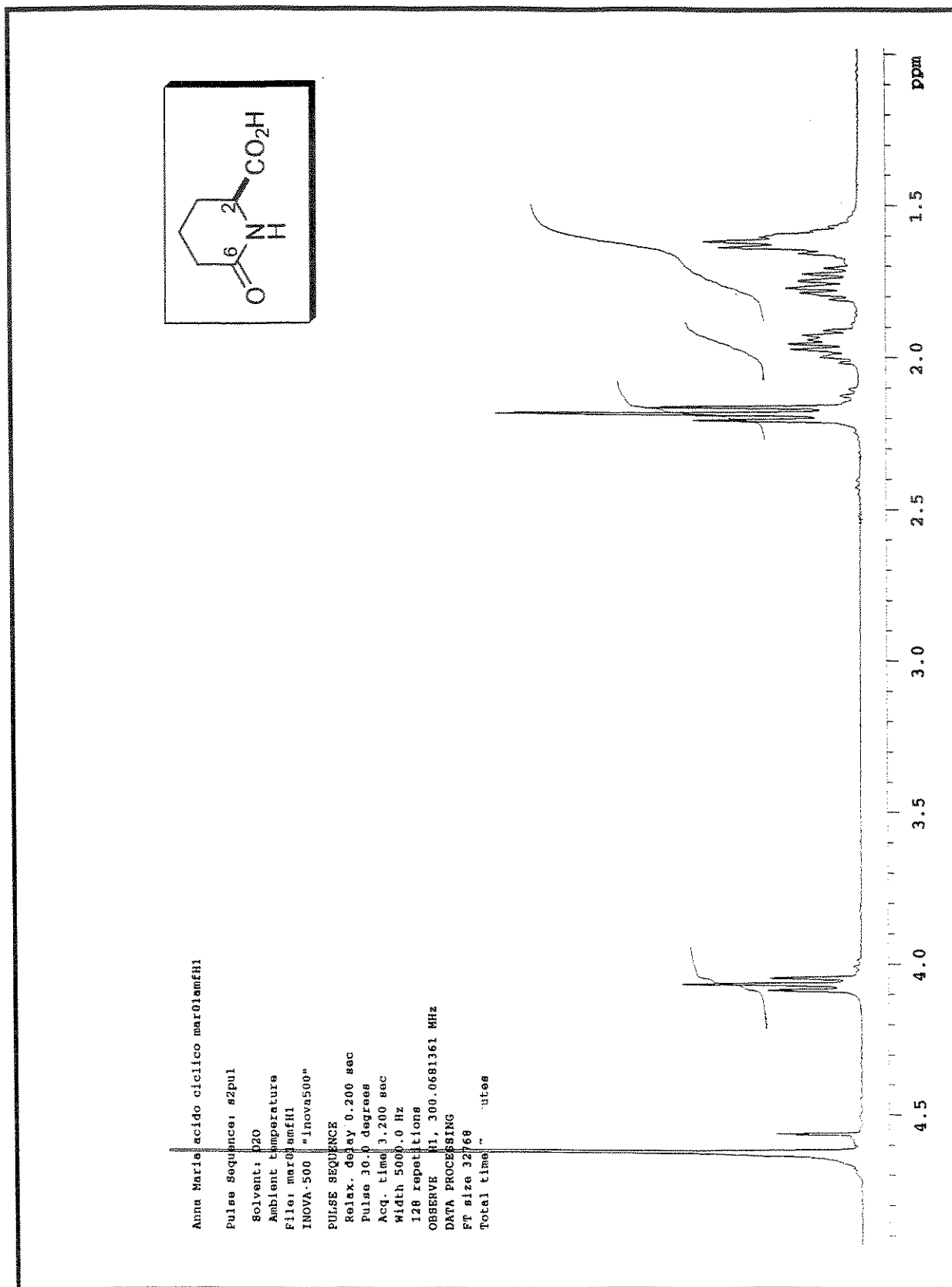
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, aromáticos); 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, aromáticos); 6,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, aromáticos); 4,60 (m, 1H, H-3); 4,46 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH₂Ph); 4,41 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH₂Ph); 4,29 (m, 1H, H-8); 3,80 (m, 4H, OCH₃ e CH₂O); 3,72 (dd, *J* = 9,7 e 2,8 Hz, 1H, CH₂O); 3,38 (s, 3H, OCH₃ em C-8); 3,05 (m, 1H, H-4a); 2,86 (dd, *J* = 16,5 e 1,5 Hz, 1H, H-7); 2,81 (dd, *J* = 6,9 e 2,7 Hz, 1H, H-8a); 2,61 (dd, *J* = 15,0 e 7,4 Hz, 1H, H-5); 2,47 (dd, *J* = 15,0 e 6,1 Hz, 1H, H-5); 2,36 (dd, *J* = 16,5 e 2,7 Hz, 1H, H-7); 2,28 (dt, *J* = 13,6 e 5,0 Hz, 1H, H-4); 2,02 (ddd, *J* = 13,6; 4,3 e 1,9 Hz, 1H, H-4).

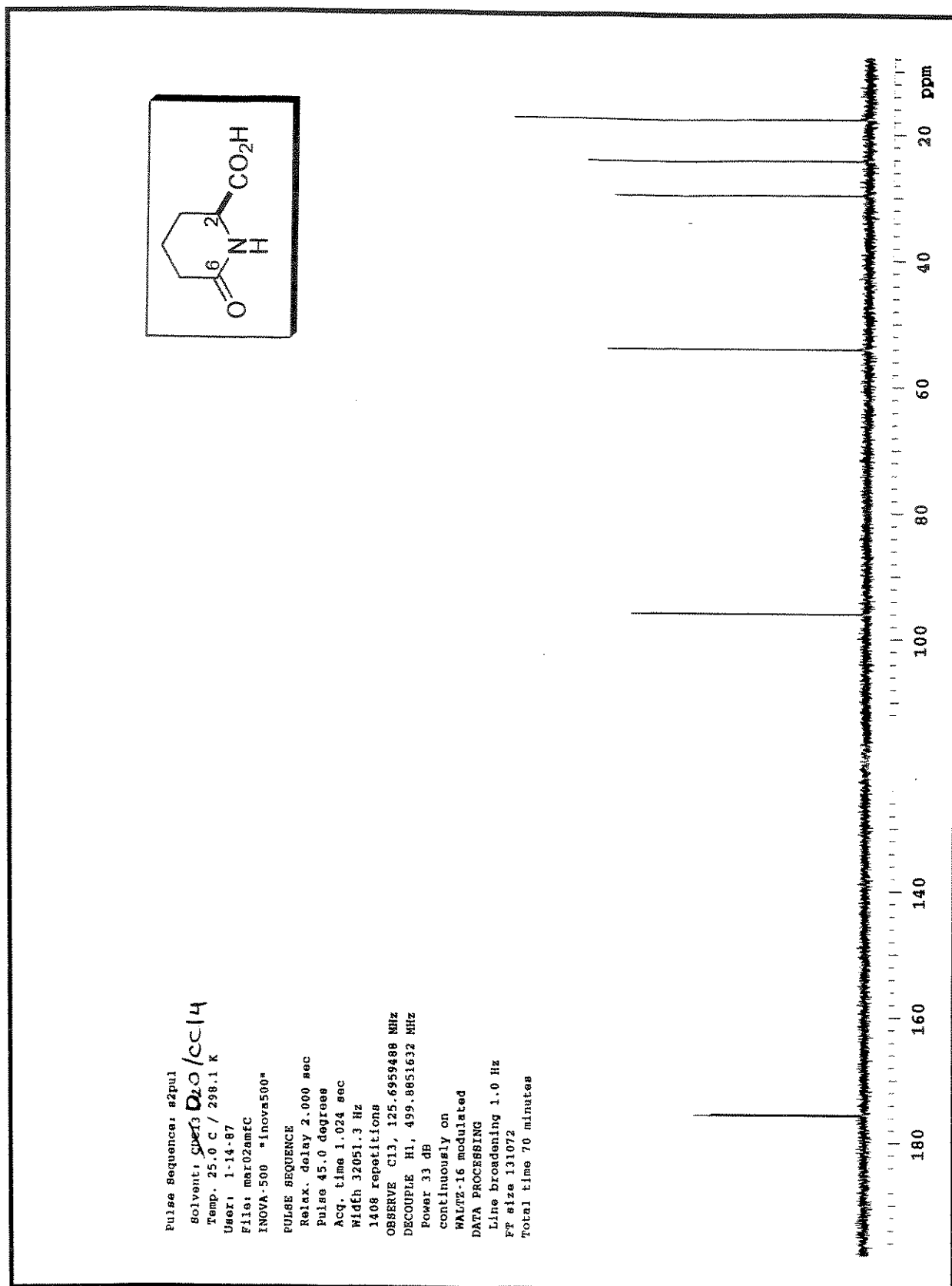
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) e **DEPT**: δ = 208,1 (C-6); 174,3 (COPhNO₂); 172,4 (C-1); 159,4 (C₀-aromático); 149,0 (C₀-aromático); 142,2 (C₀-aromático); 129,5 (C₀-aromático); 129,4 (CH-aromático); 128,4 (CH-aromático); 123,4 (CH-aromático); 113,9 (CH-aromático); 81,1 (C-8); 73,3 (CH₂Ph); 70,6 (OCH₂); 56,7 (OCH₃); 55,3 (CH₃OPh); 53,9 (C-3); 46,8 (C-8a); 44,4 (C-7); 41,7 (C-5); 32,9 (C-4); 29,2 (C-4a).

IV (filme, cm⁻¹): ν = 3059, 2922, 2853, 1718, 1702, 1681, 1608, 1513, 1344, 858, 737.

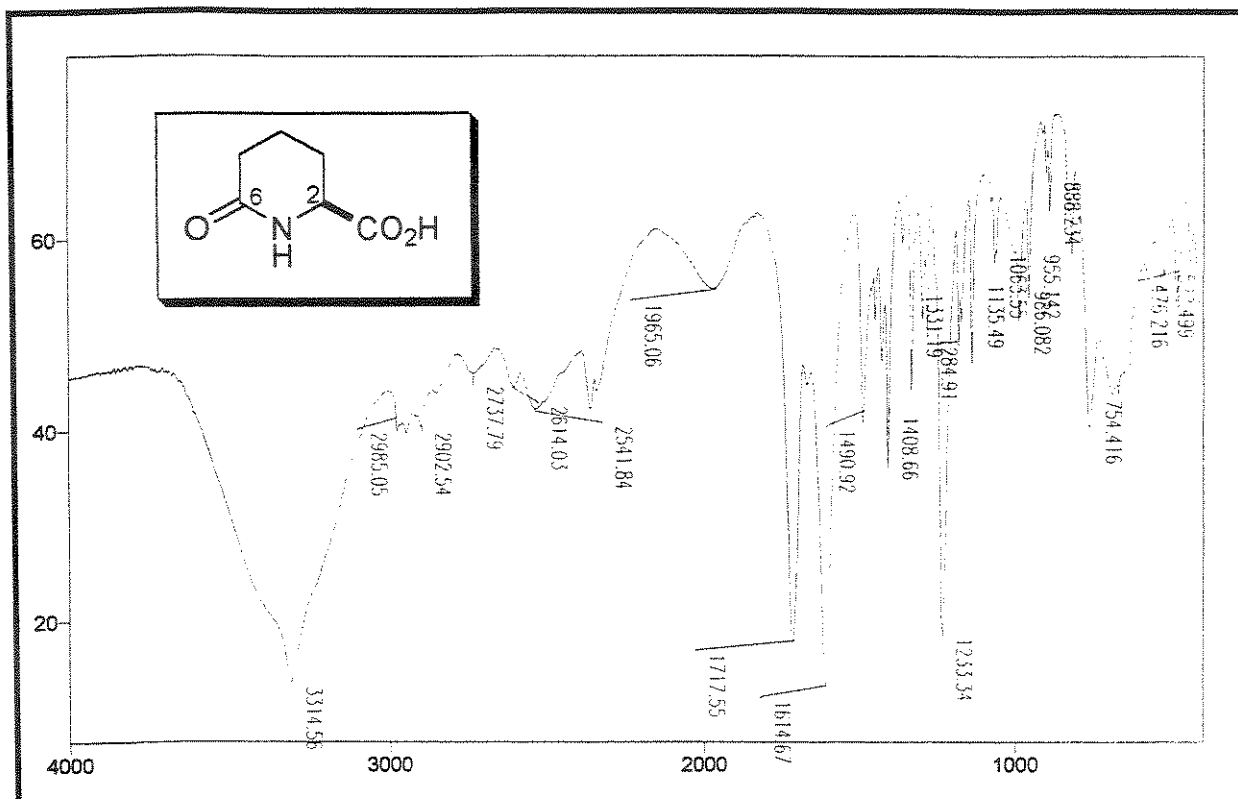
HRMS: Observado 496,4930; Calculado para C₂₆H₂₈N₂O₈ 496,1846. Observado 193,0660; Calculado para C₁₀H₁₁NO₃ Observado 193,0660; Calculado para C₁₀H₁₁NO₃ [M - CH₂OCH₂C₆H₄OCH₃, C₆H₄NO₂ e OCH₃]⁺ 193,0739. Observado 168,0249; Calculado para C₉H₁₂O₃ [M - CH₃OC₆H₄CH₂OCH₂CHNCOCC₆H₄NO₂]⁺ 168,0786. Observado 164,0644; Calculado para C₉H₁₀NO₂ [M - CH₂OCH₂C₆H₄OCH₃, COC₆H₄NO₂ e OCH₃]⁺ 164,0712. Observado 121,0473; Calculado para C₈H₉O [CH₃OC₆H₄CH₂]⁺ 121,0653.

4.5 ESPECTROS: DECAIDROISOQUINOLINAS

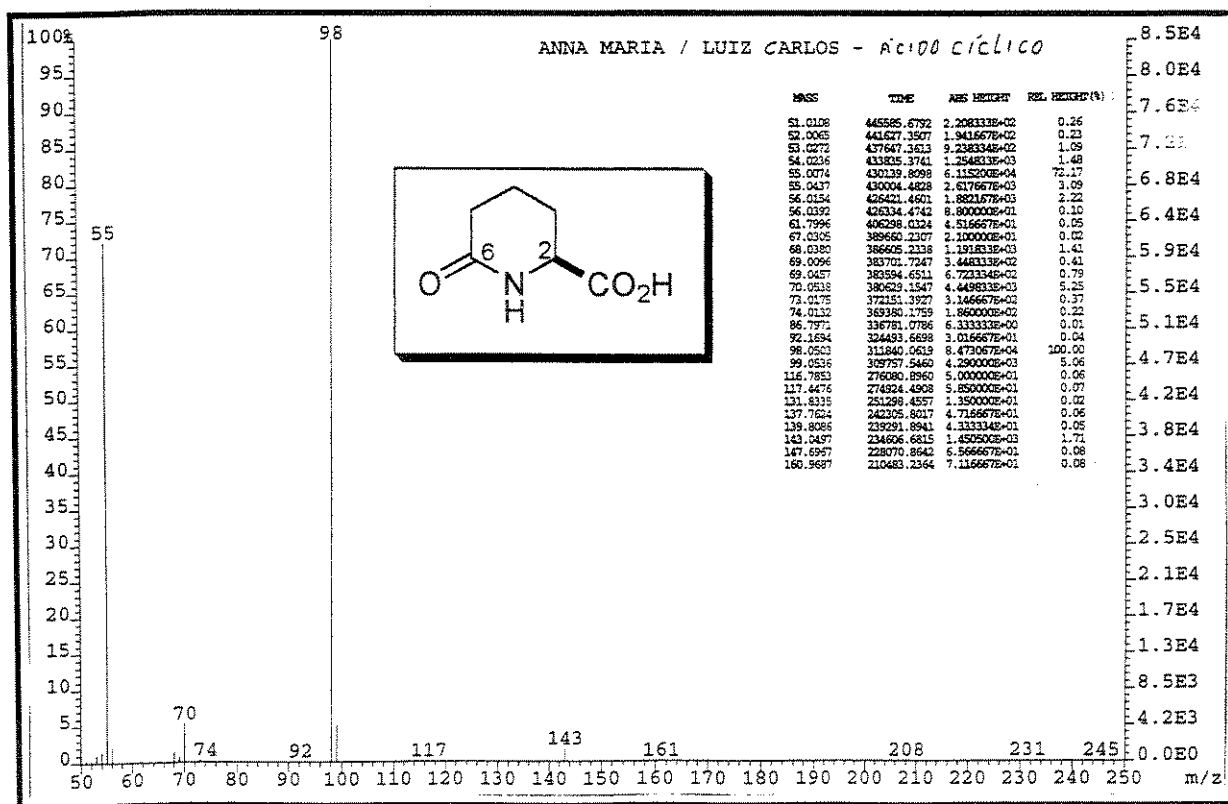
Espectro 43: RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) do composto 147



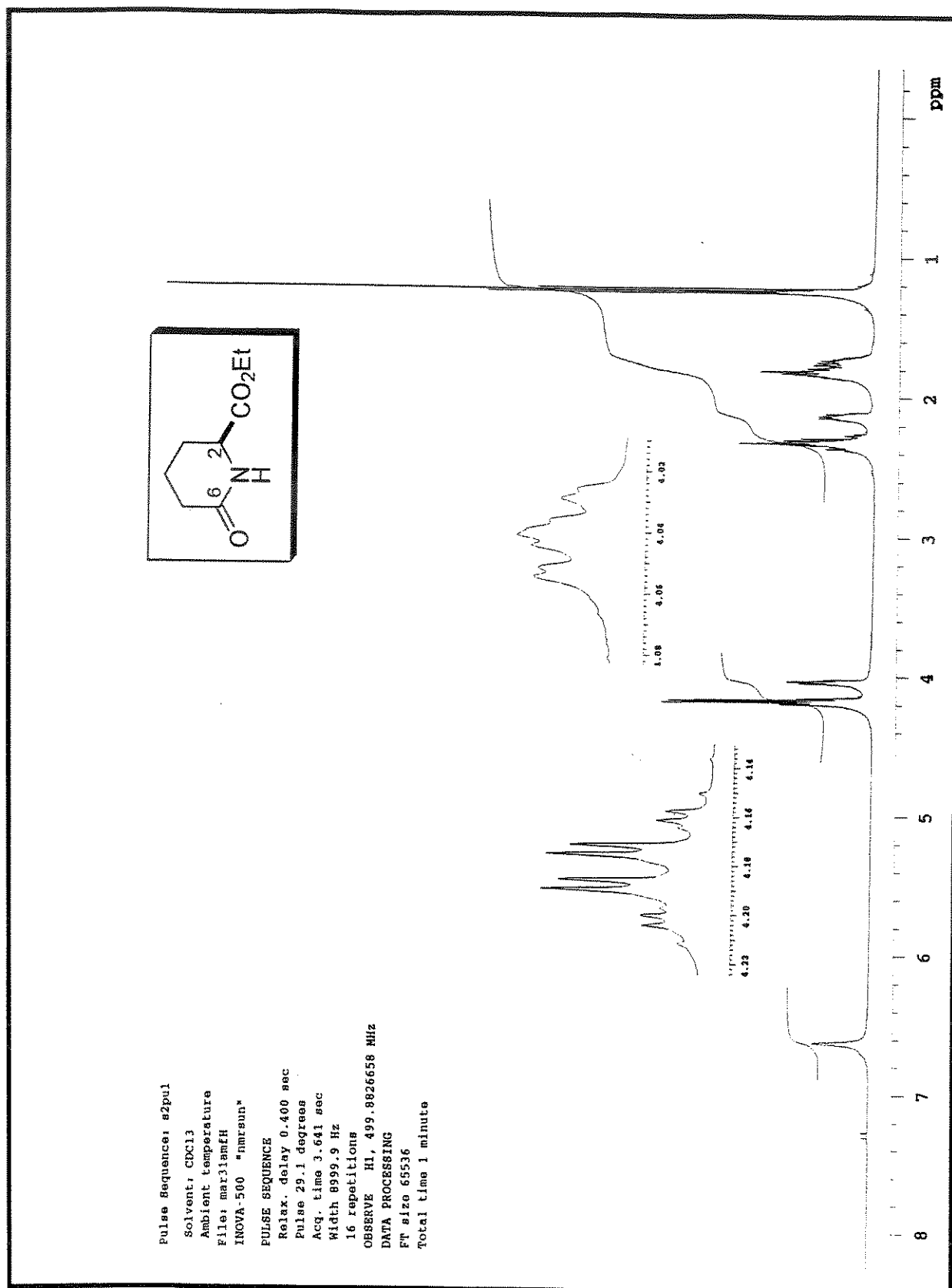
Espectro 44: RMN-¹³C (D₂O, 125 MHz) do composto 147

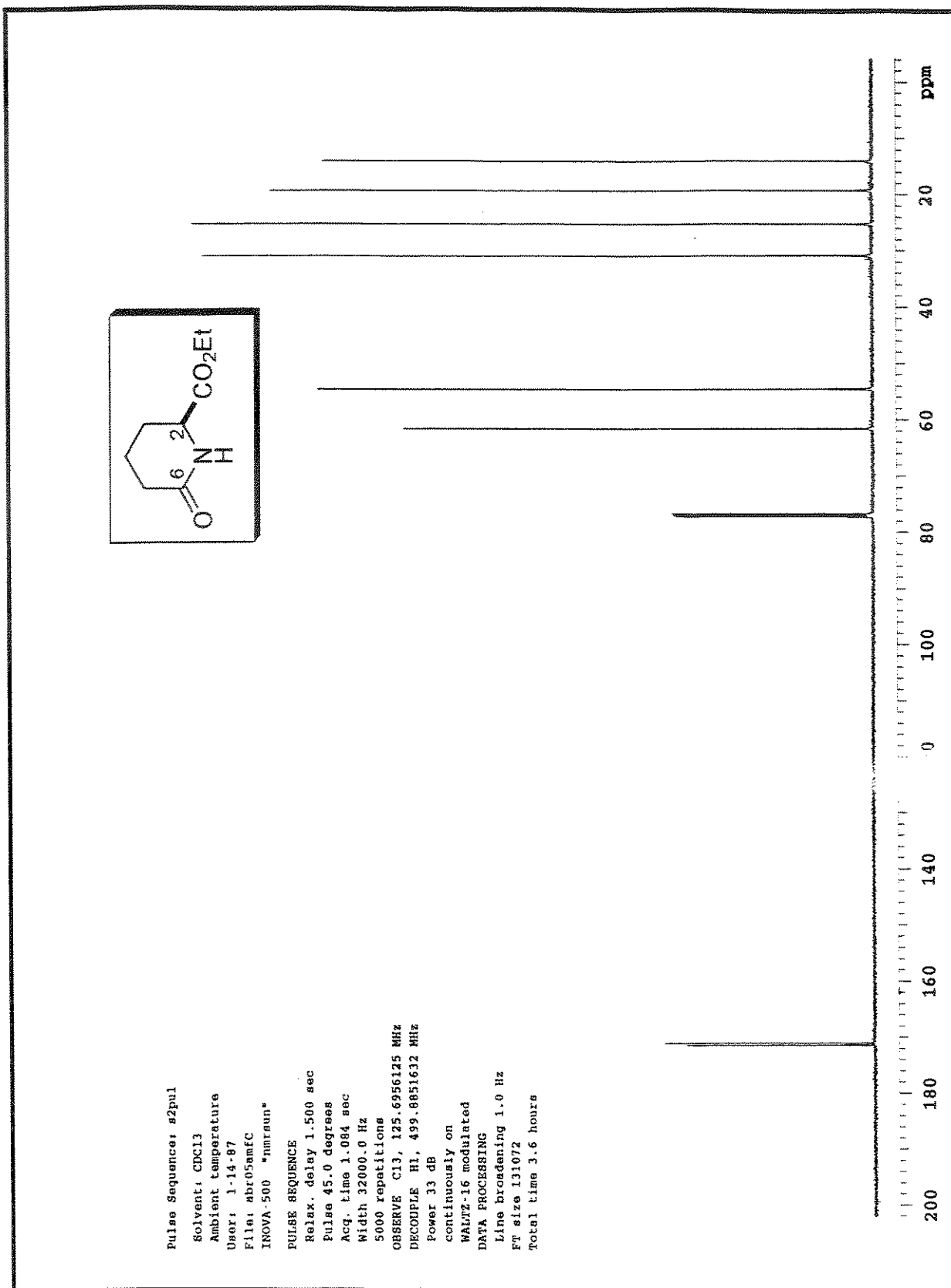


Espectro 45: IV (KBr) do composto 147

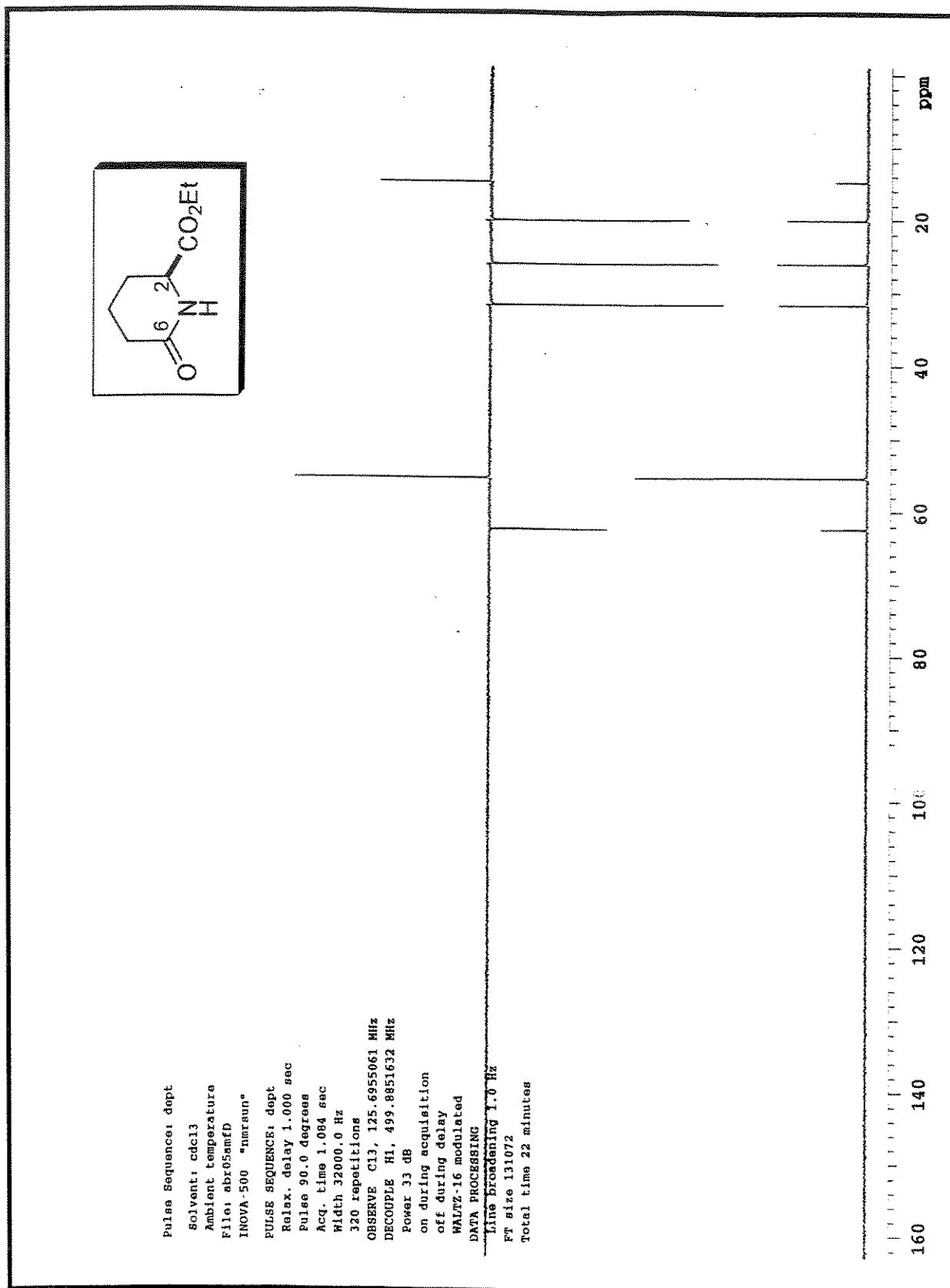


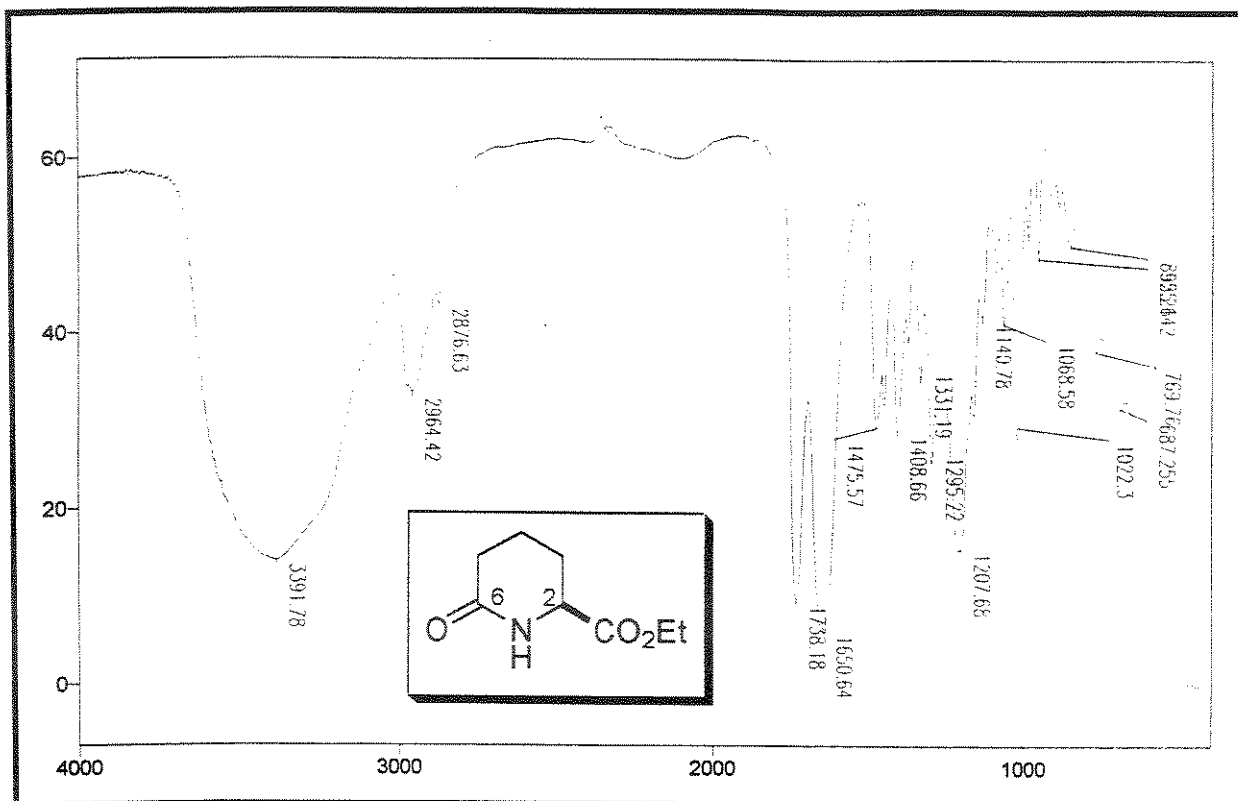
Espectro 46: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto 147


 Espectro 47: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 138

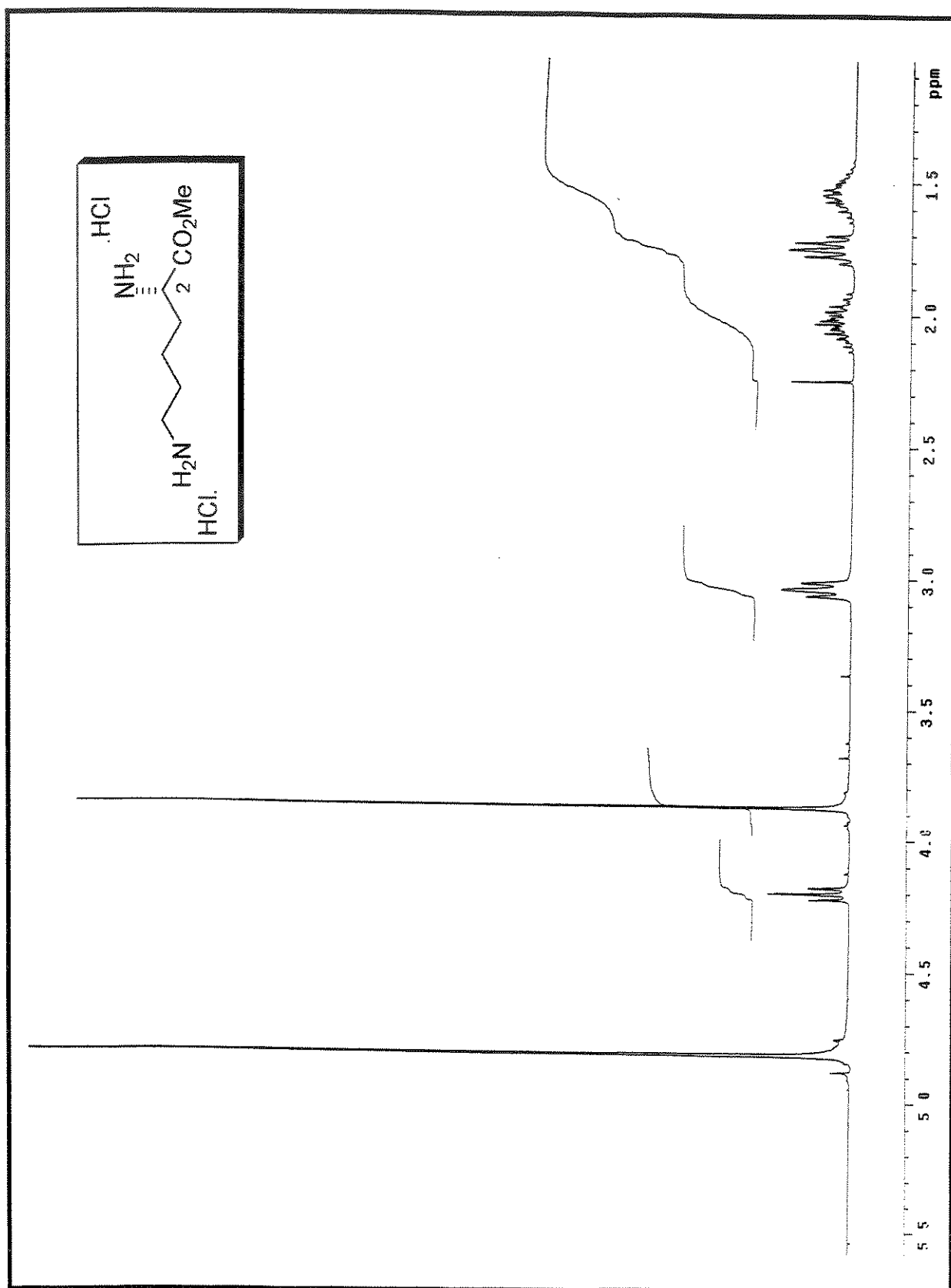


Espectro 48: RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto 138

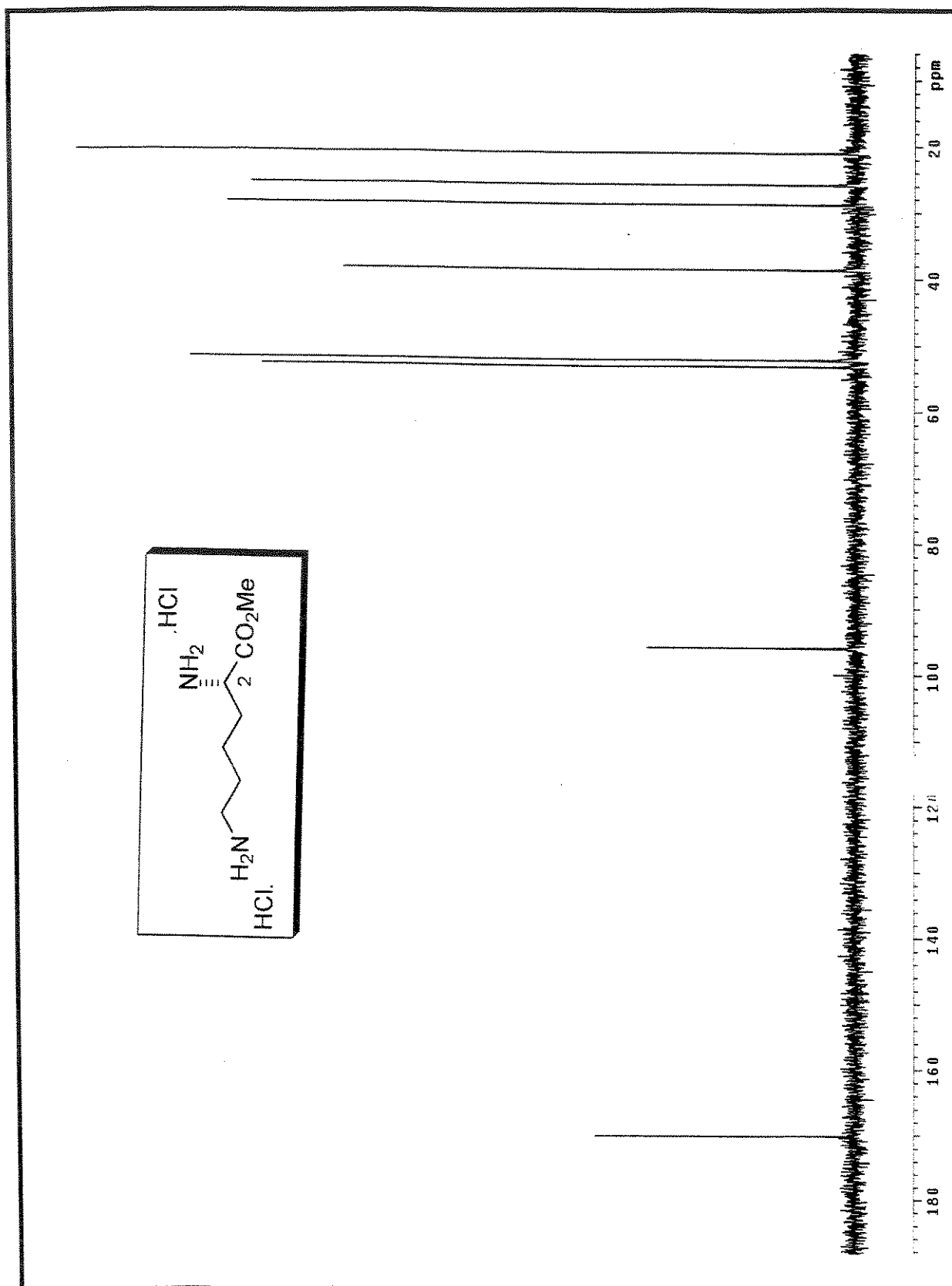
Espectro 49: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 138

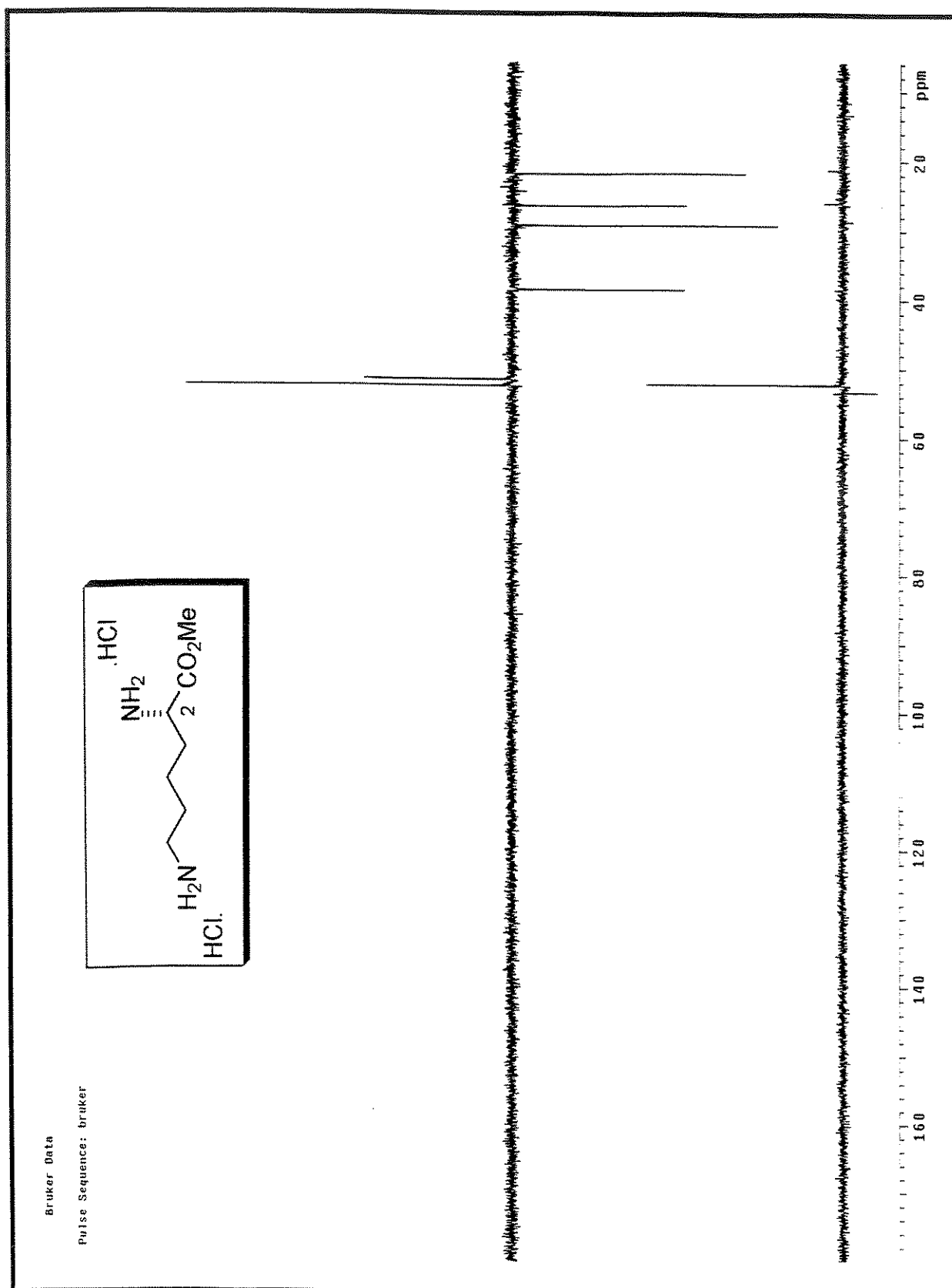


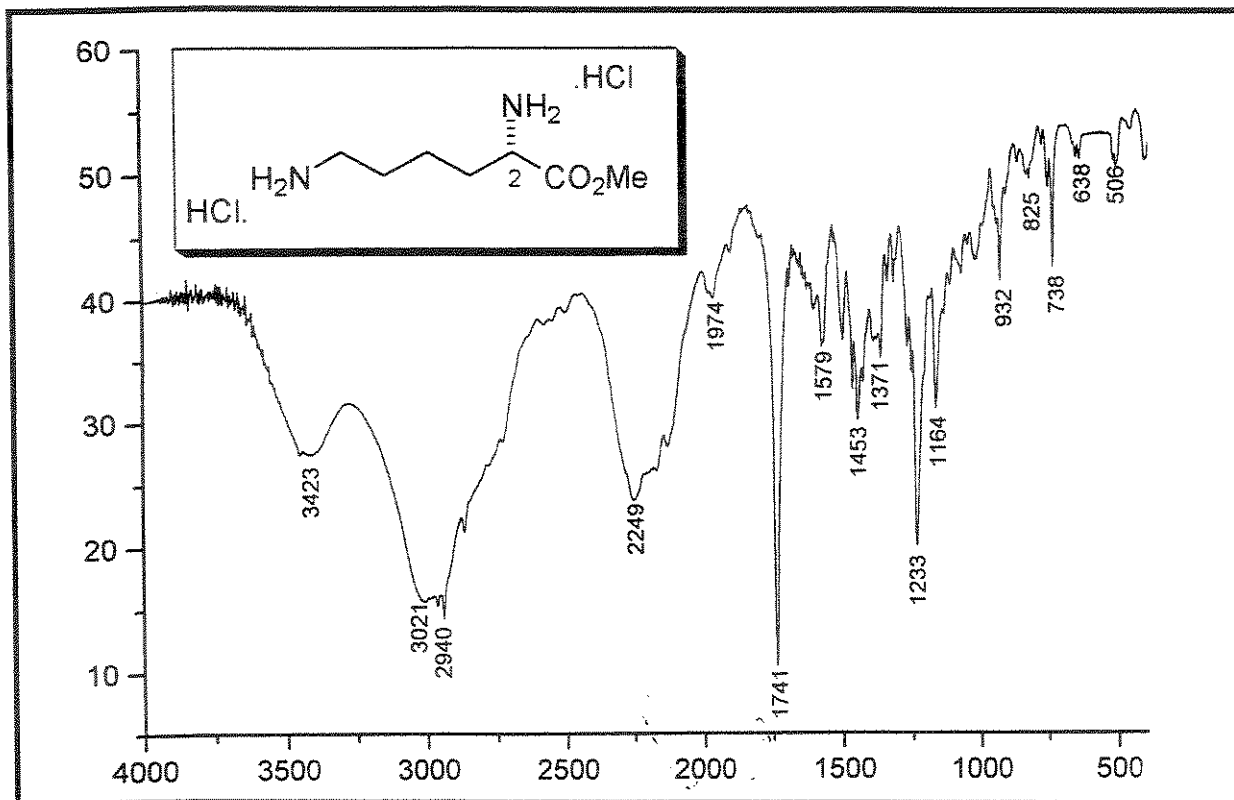
Espectro 50: IV (KBr) do composto 138



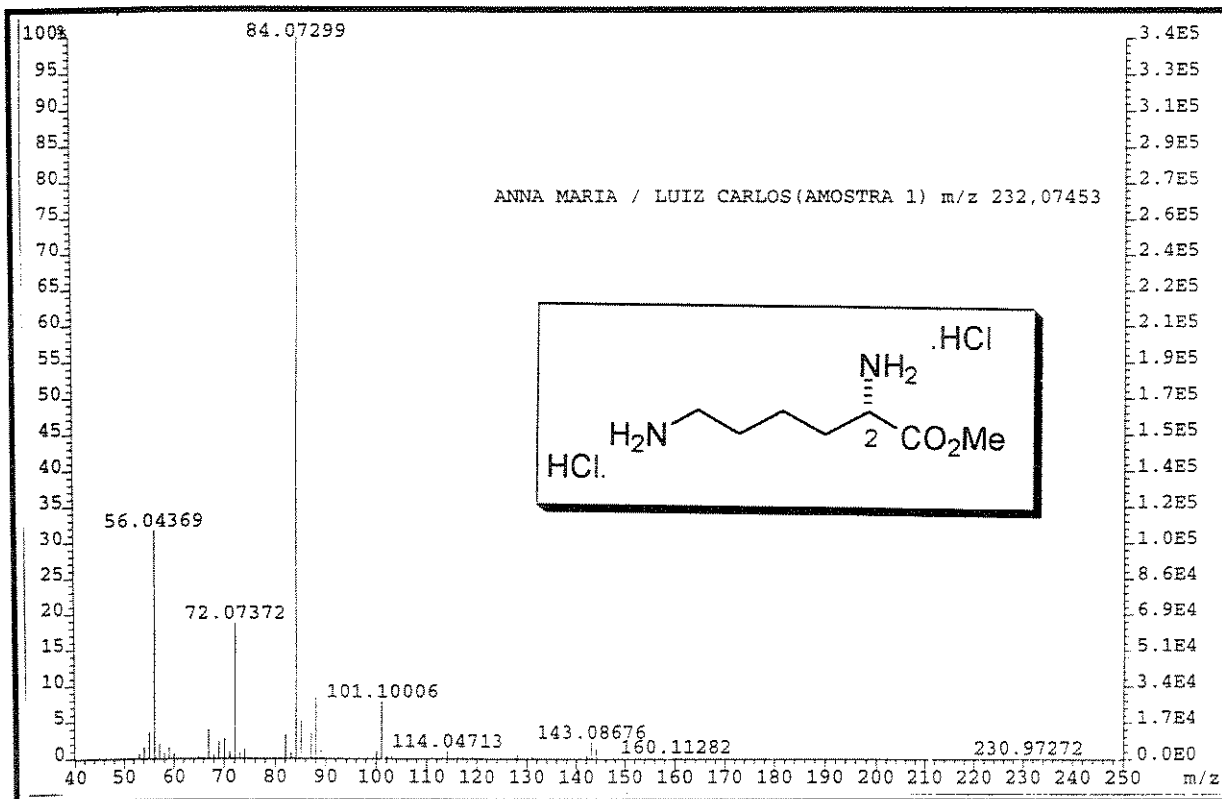
Espectro 51: RMN-¹H (D₂O, 300 MHz) do composto (+)-150

Espectro 52: RMN- ^{13}C (D_2O , 75 MHz) do composto (+)-150

Espectro 53: DEPT (D₂O, 75 MHz) do composto (+)-150

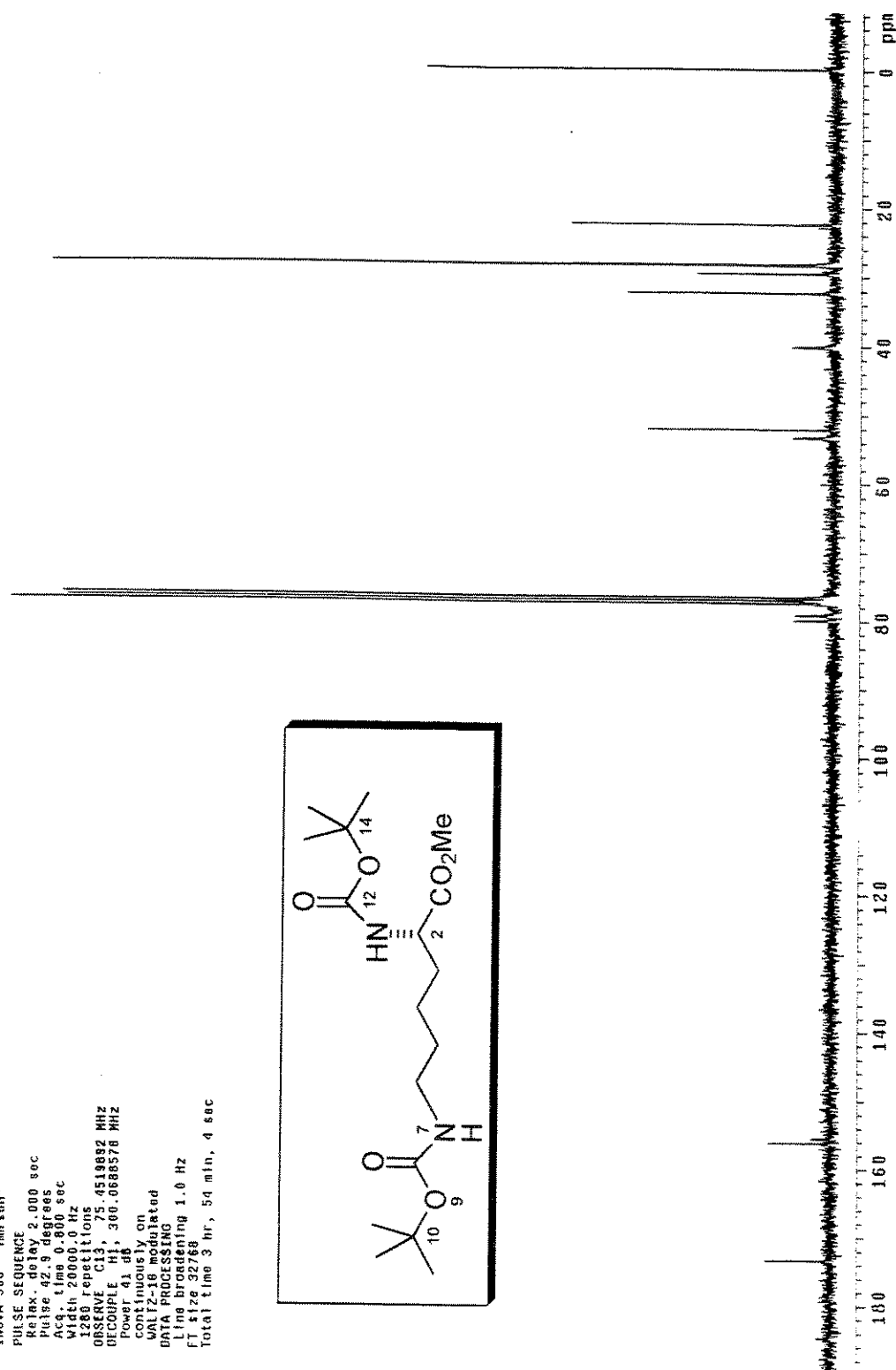
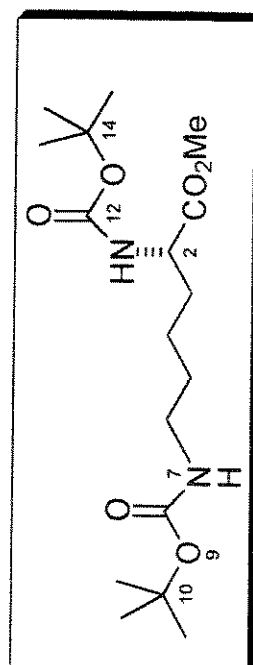


Espectro 54: IV (KBr) do composto (+)-150

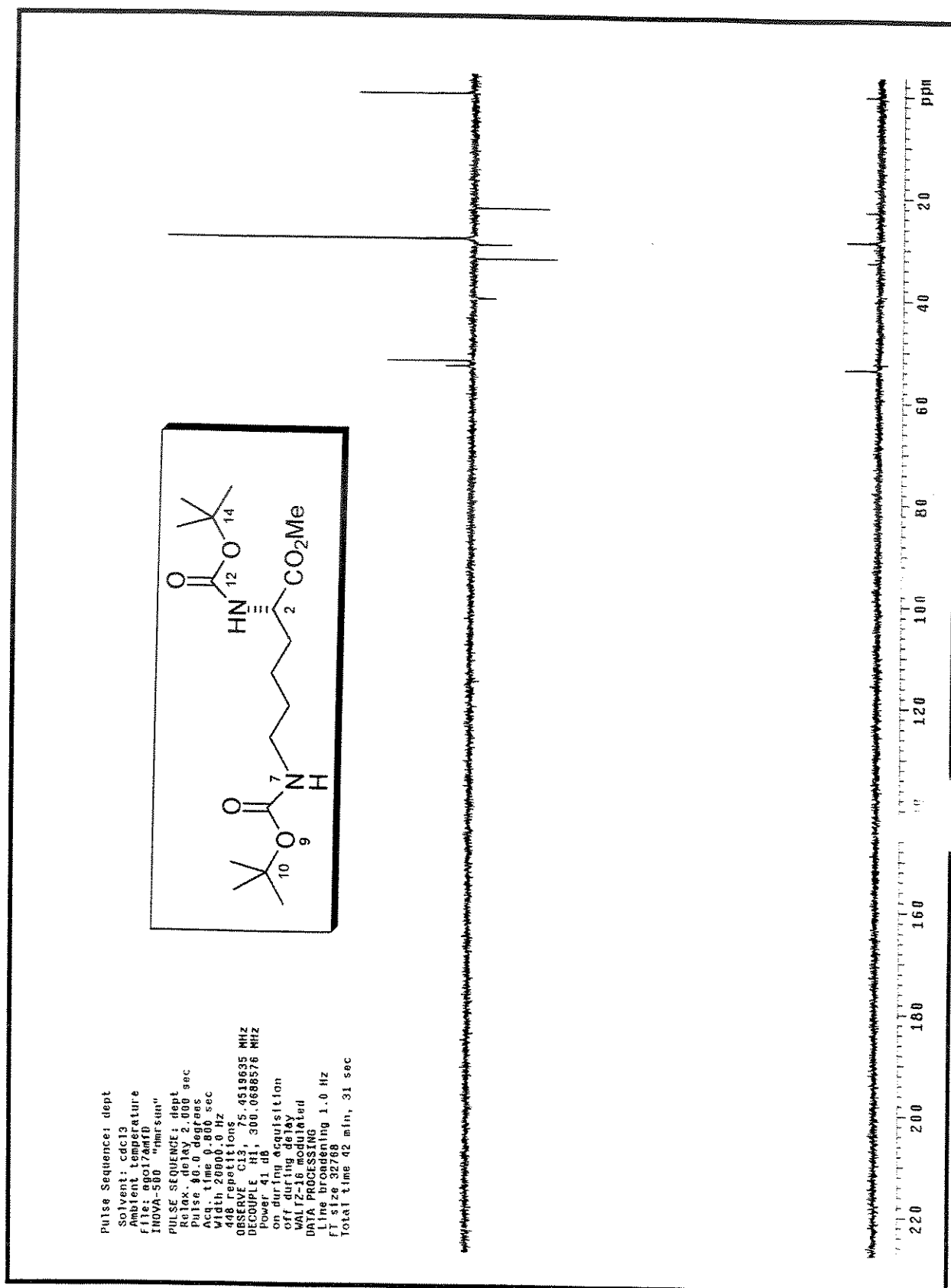


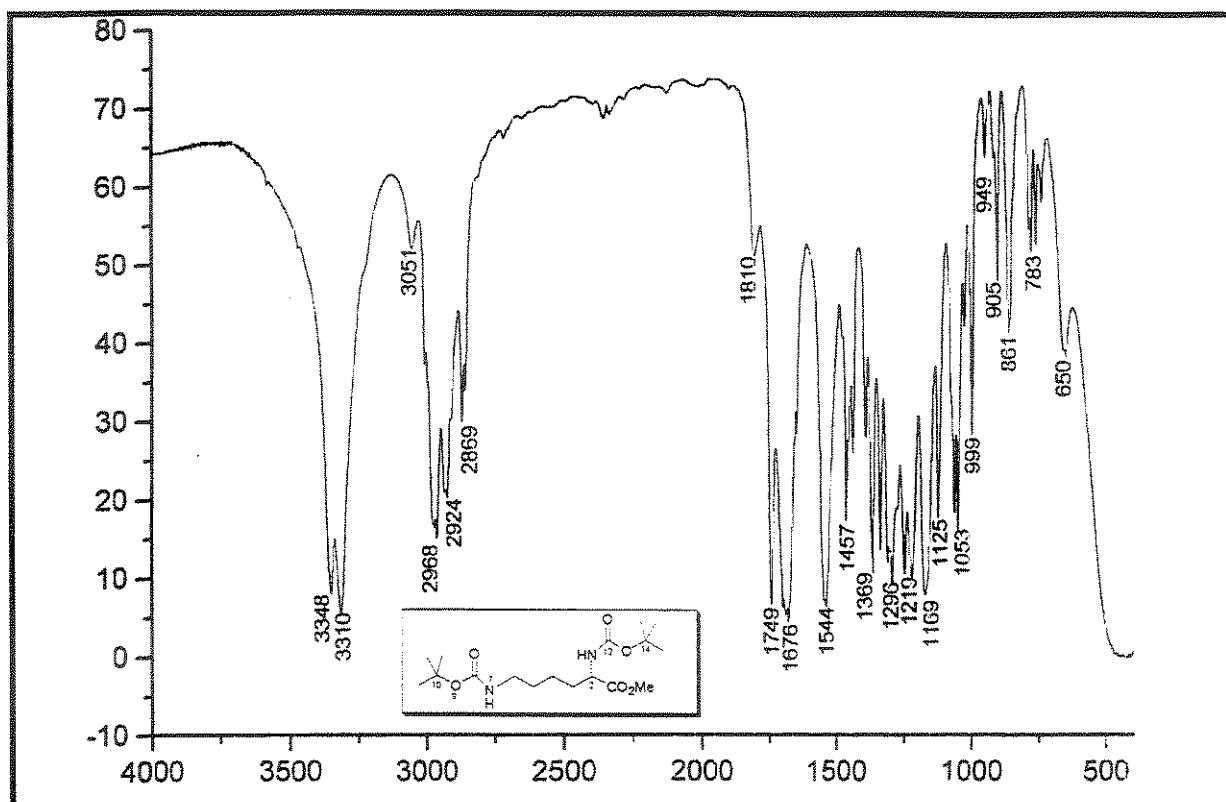
Espectro 55: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-150

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Frequency: 75.451 MHz
 INOVA-500 "nmrun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 42.9 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 1280h 20000.0 Hz
 1280h 20000.0 Hz
 OBSERVE C13, 75.4510882 MHz
 DECOUPLE H1, 300.068576 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

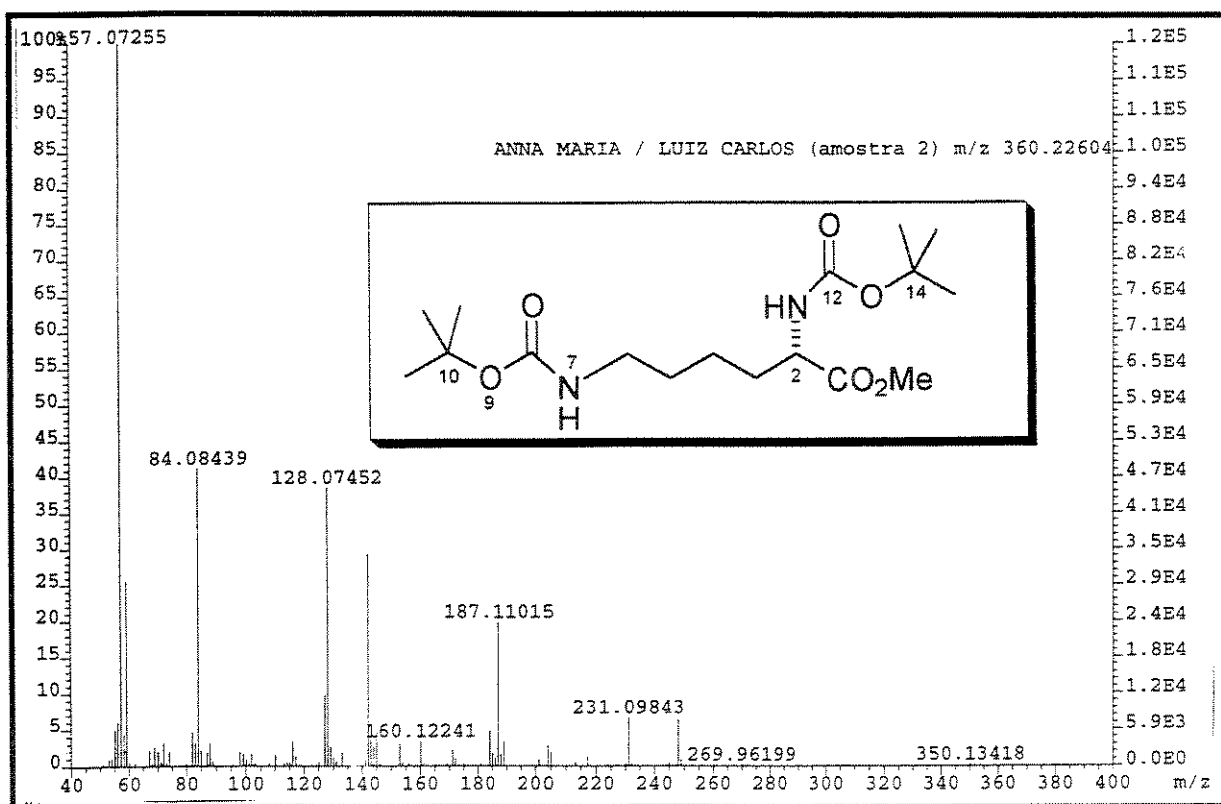


Espectro 57: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-151

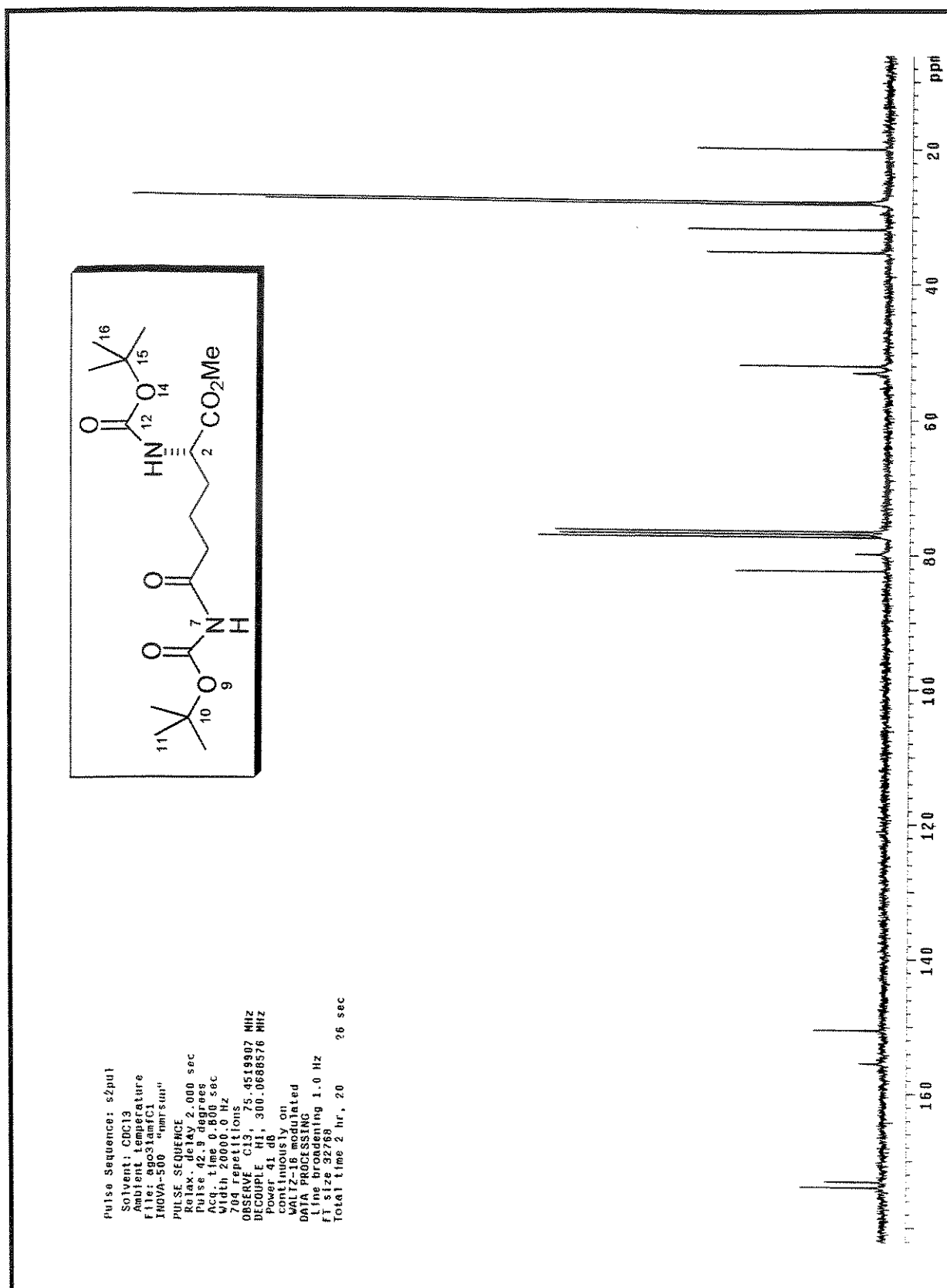

 Espectro 58: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-151



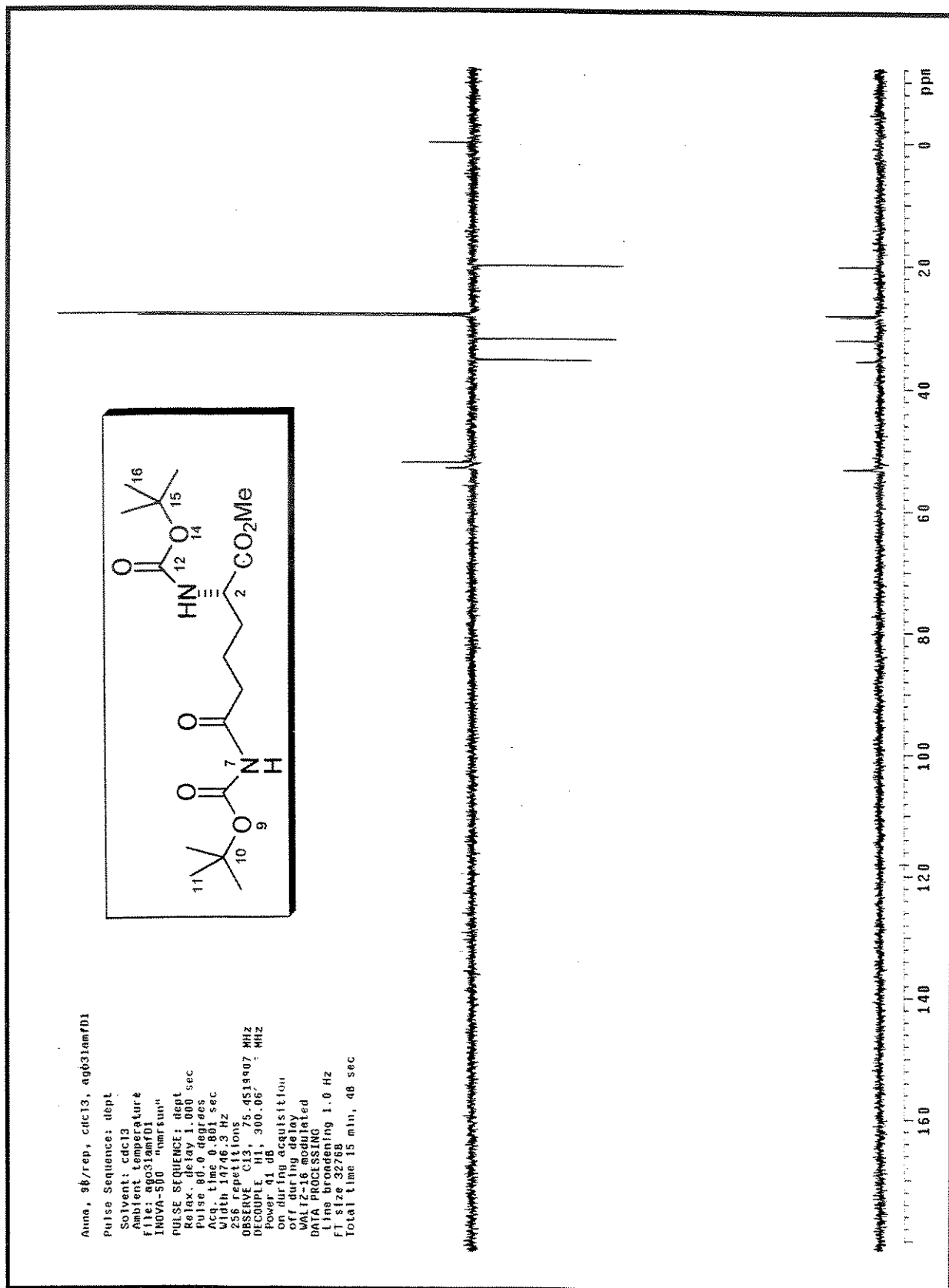
Espectro 59: IV (KBr) do composto (+)-151

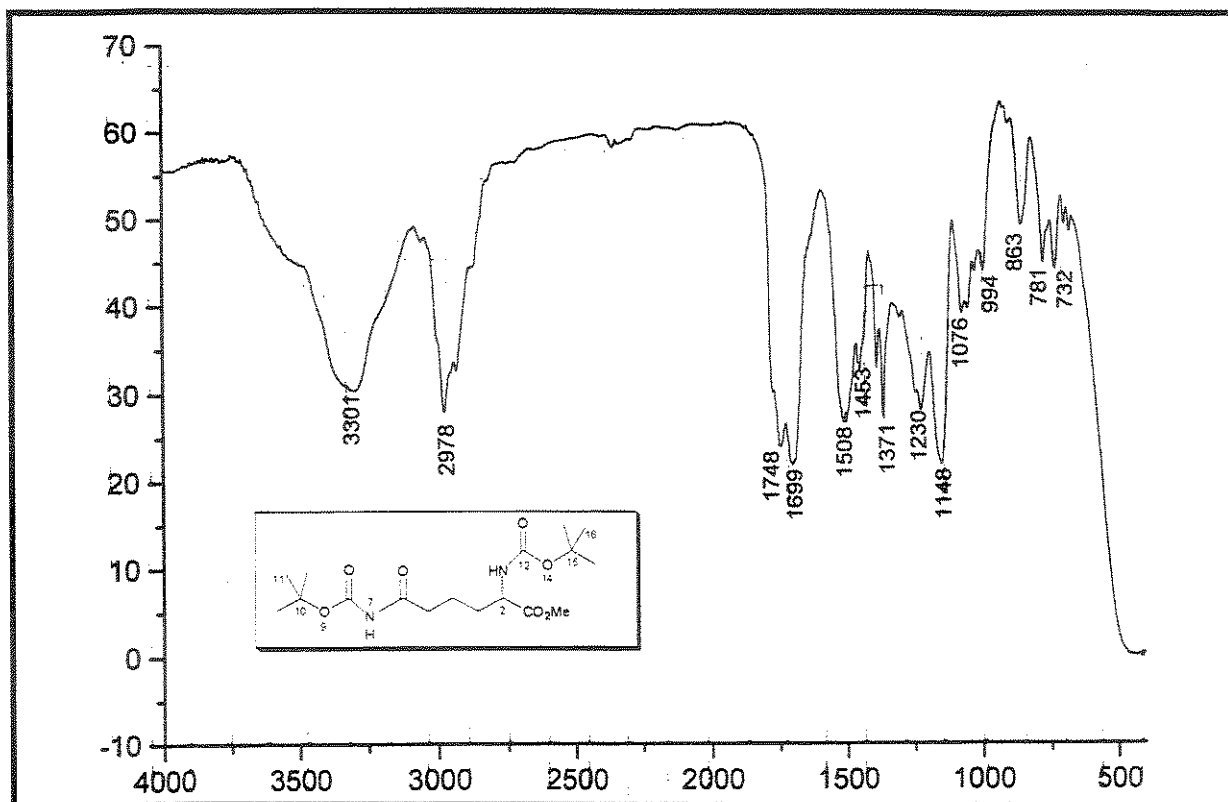


Espectro 60: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-151

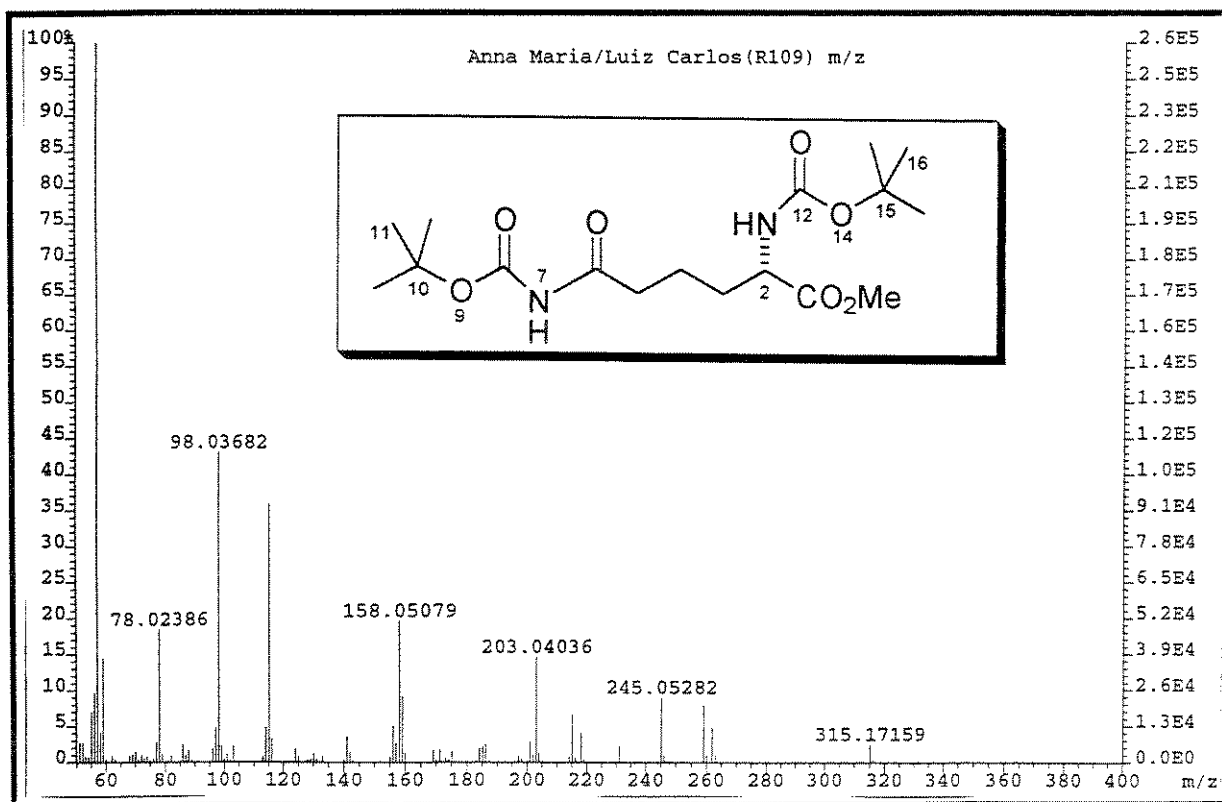


Espectro 62: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-152

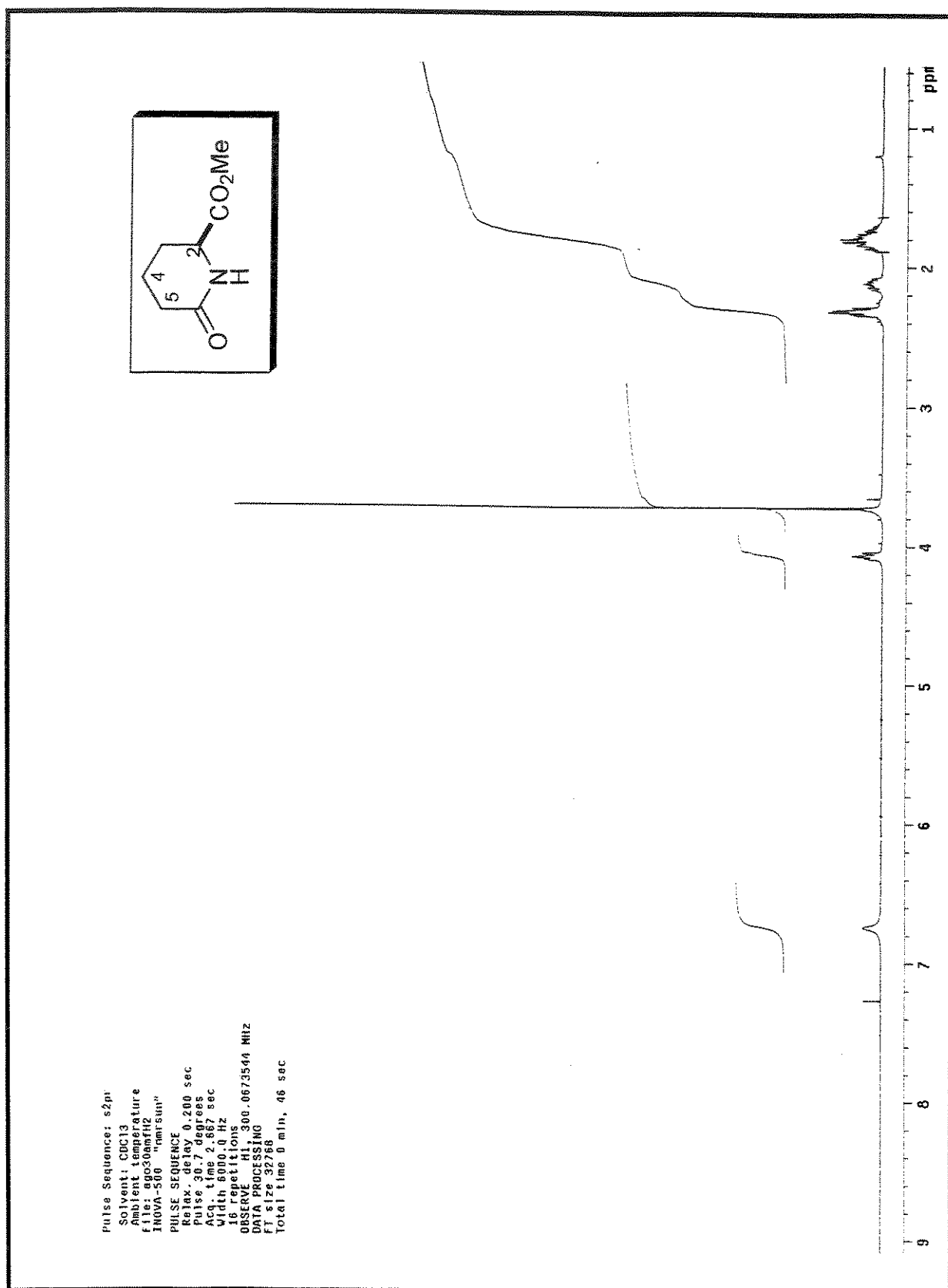

 Espectro 63: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-152



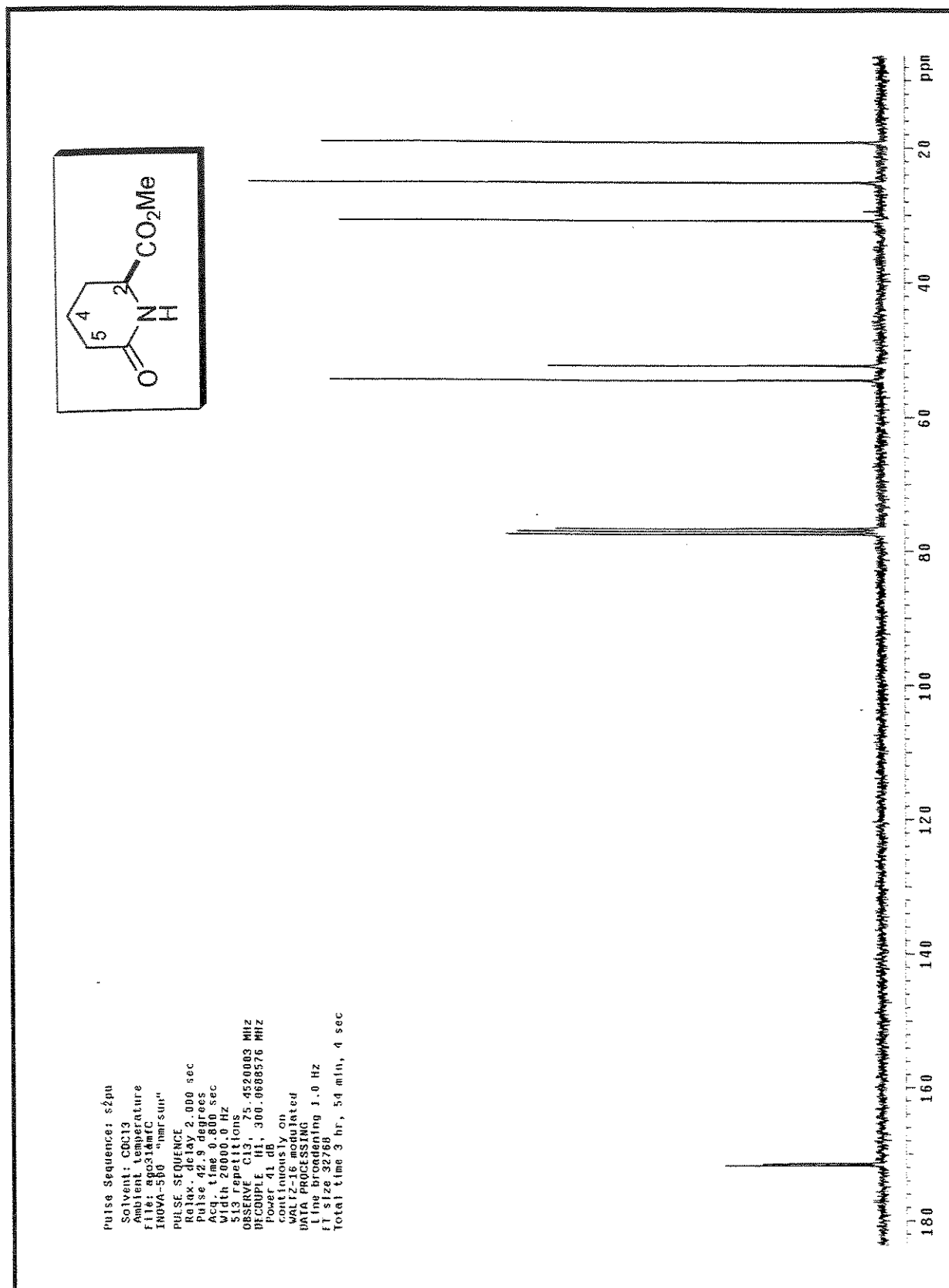
Espectro 64: IV (KBr) do composto (+)-152



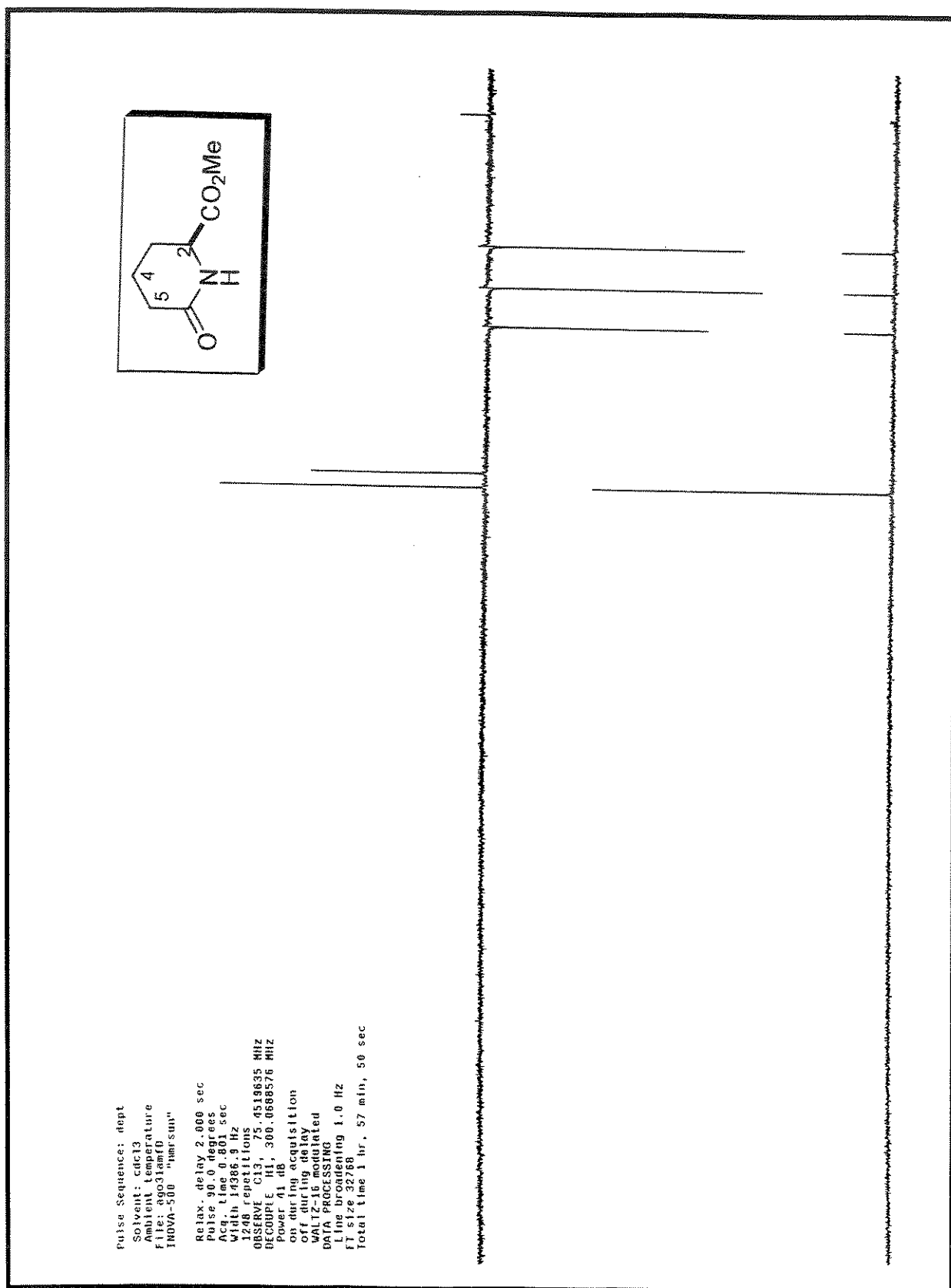
Espectro 65: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-152



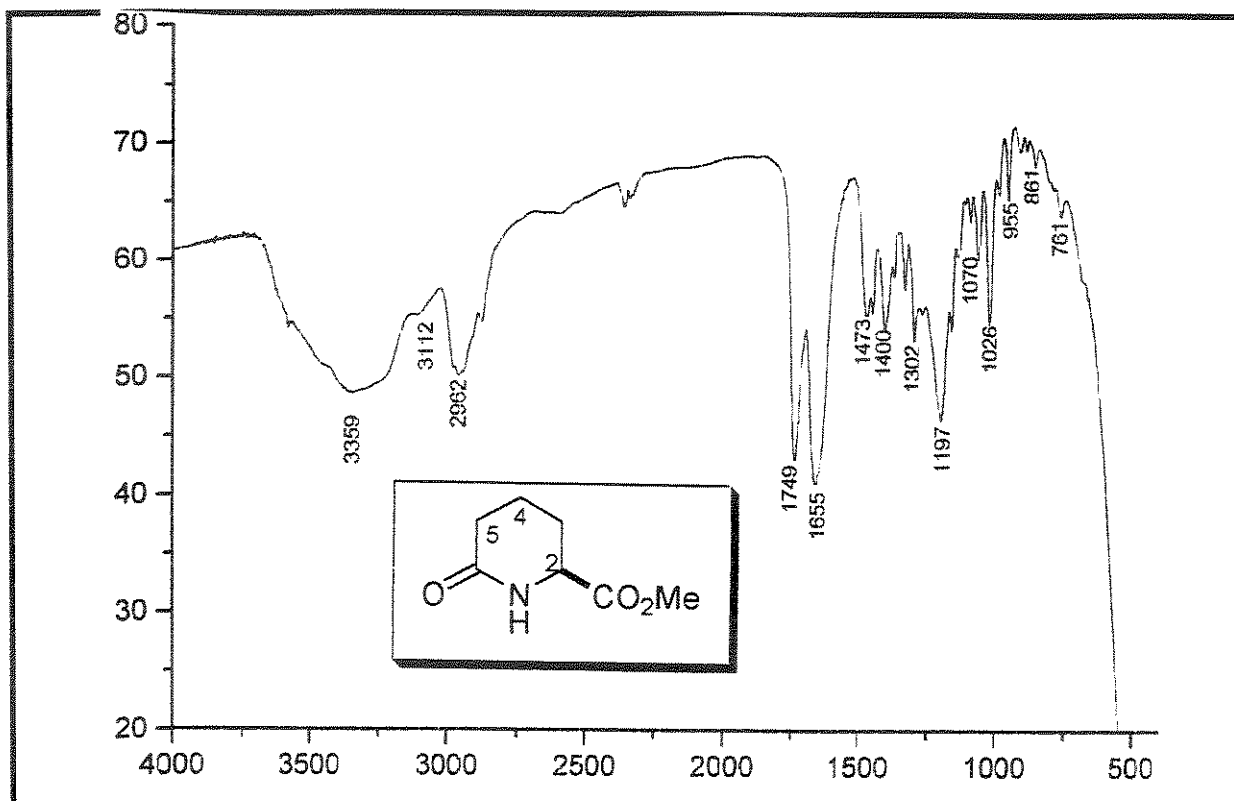
Espectro 66: RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **(-)-137**



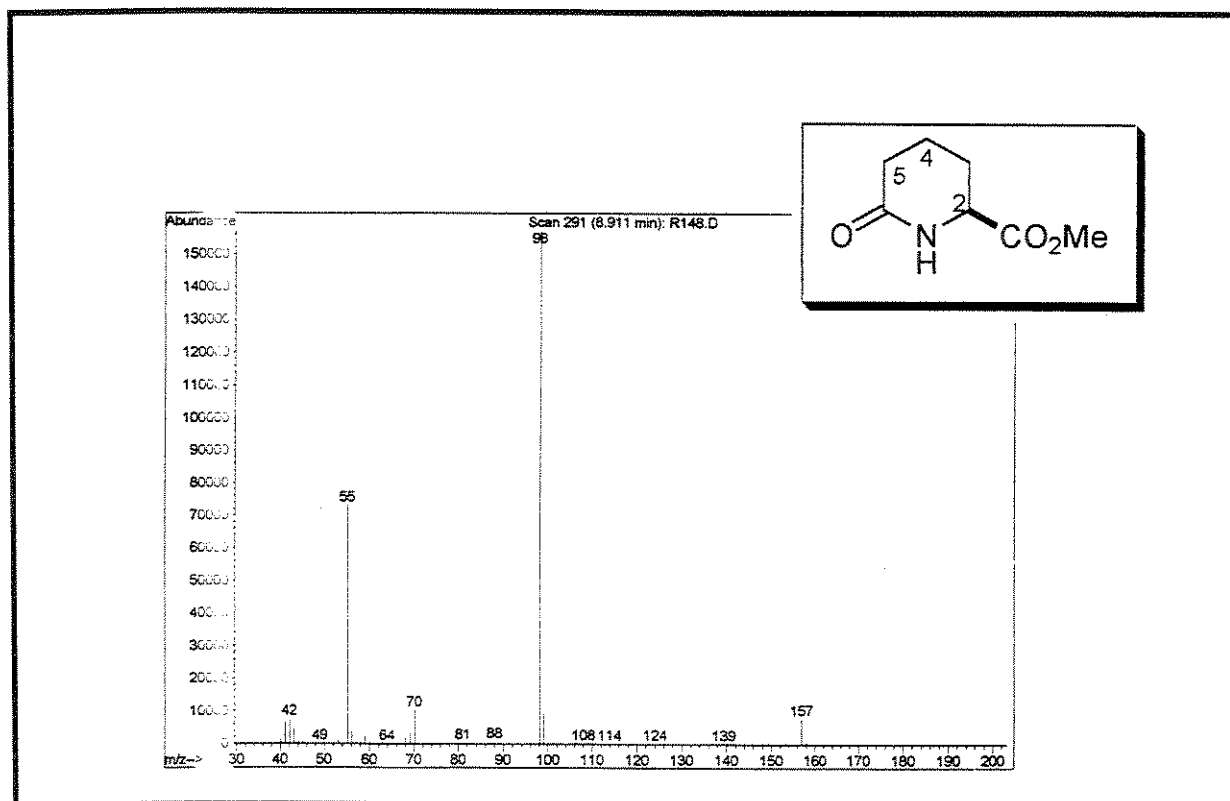
Espectro 67: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-137



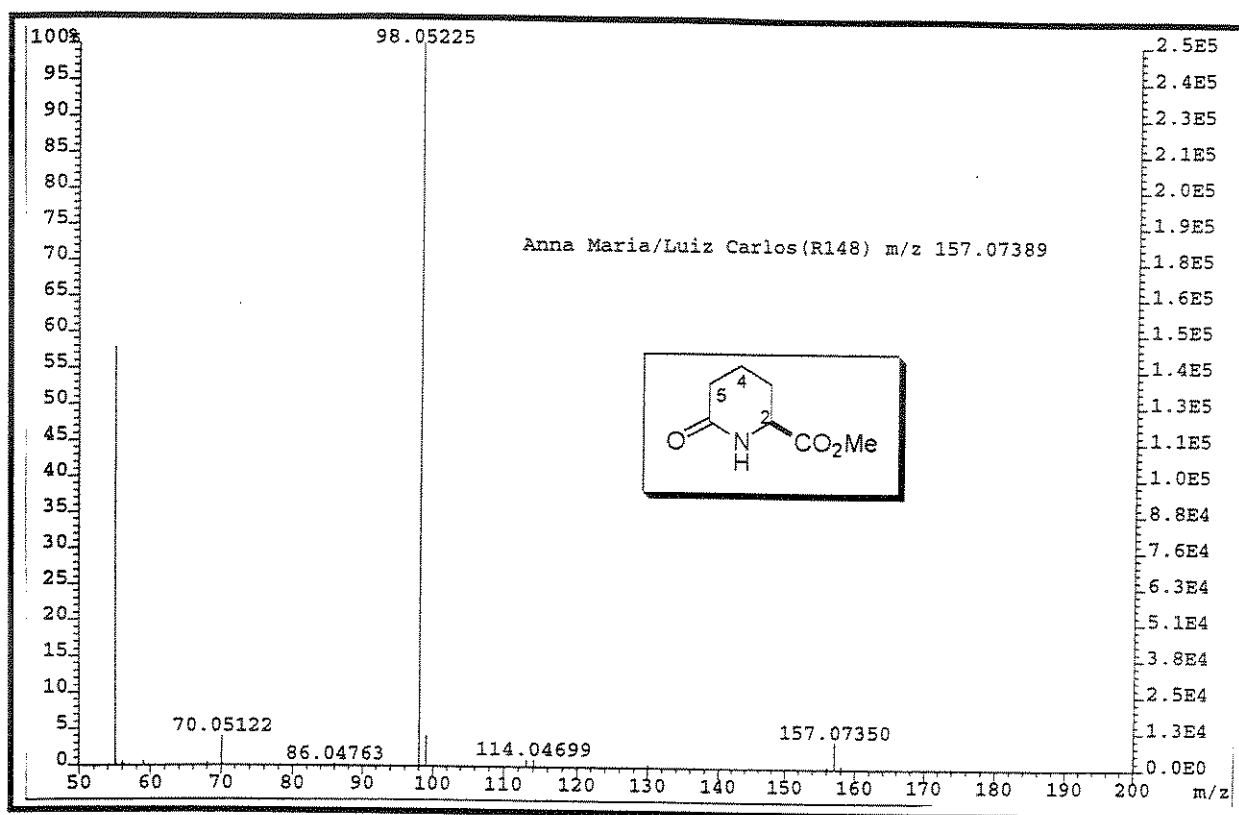
Espectro 68: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-137



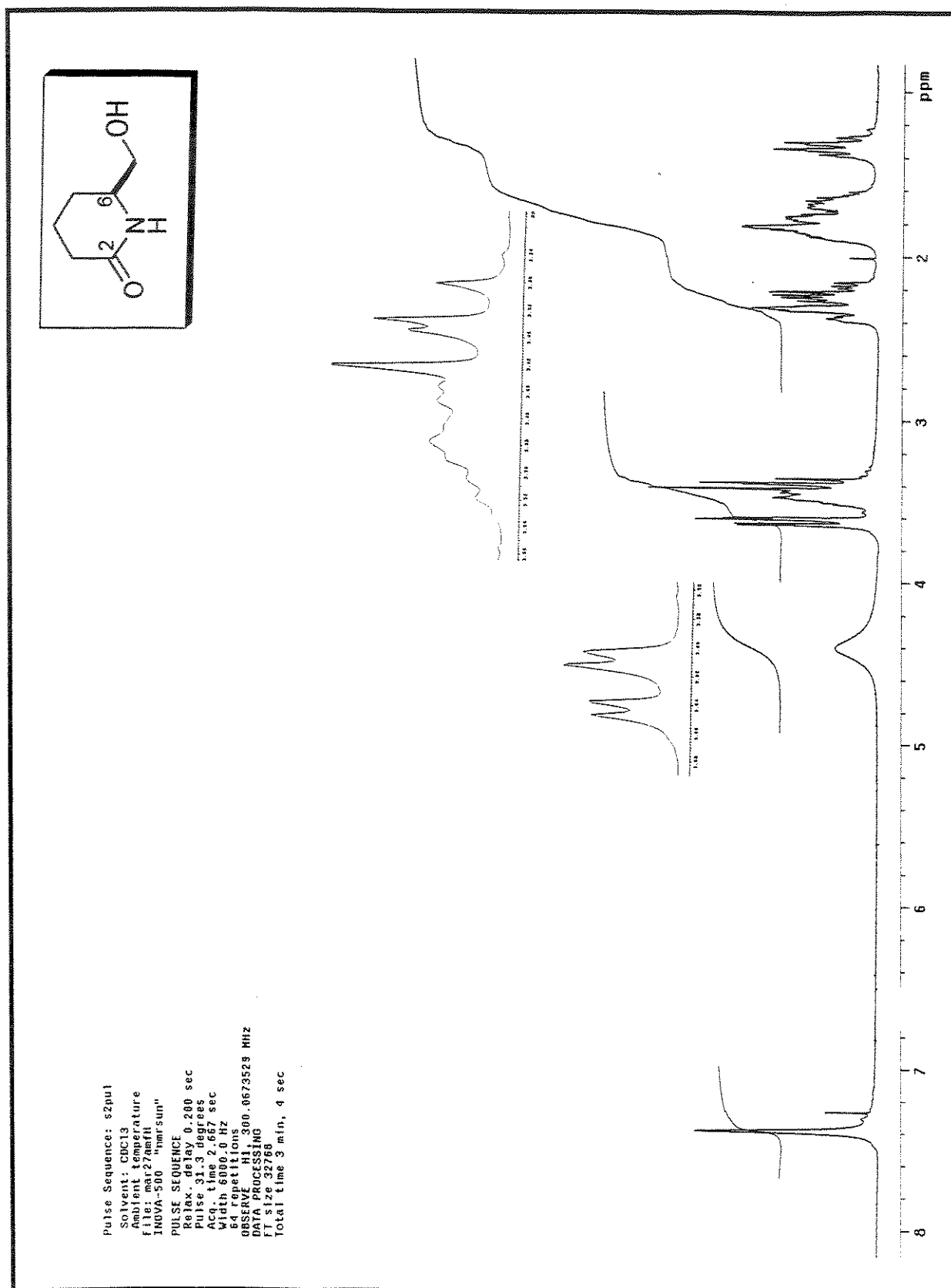
Espectro 69: IV (filme) do composto (-)-137

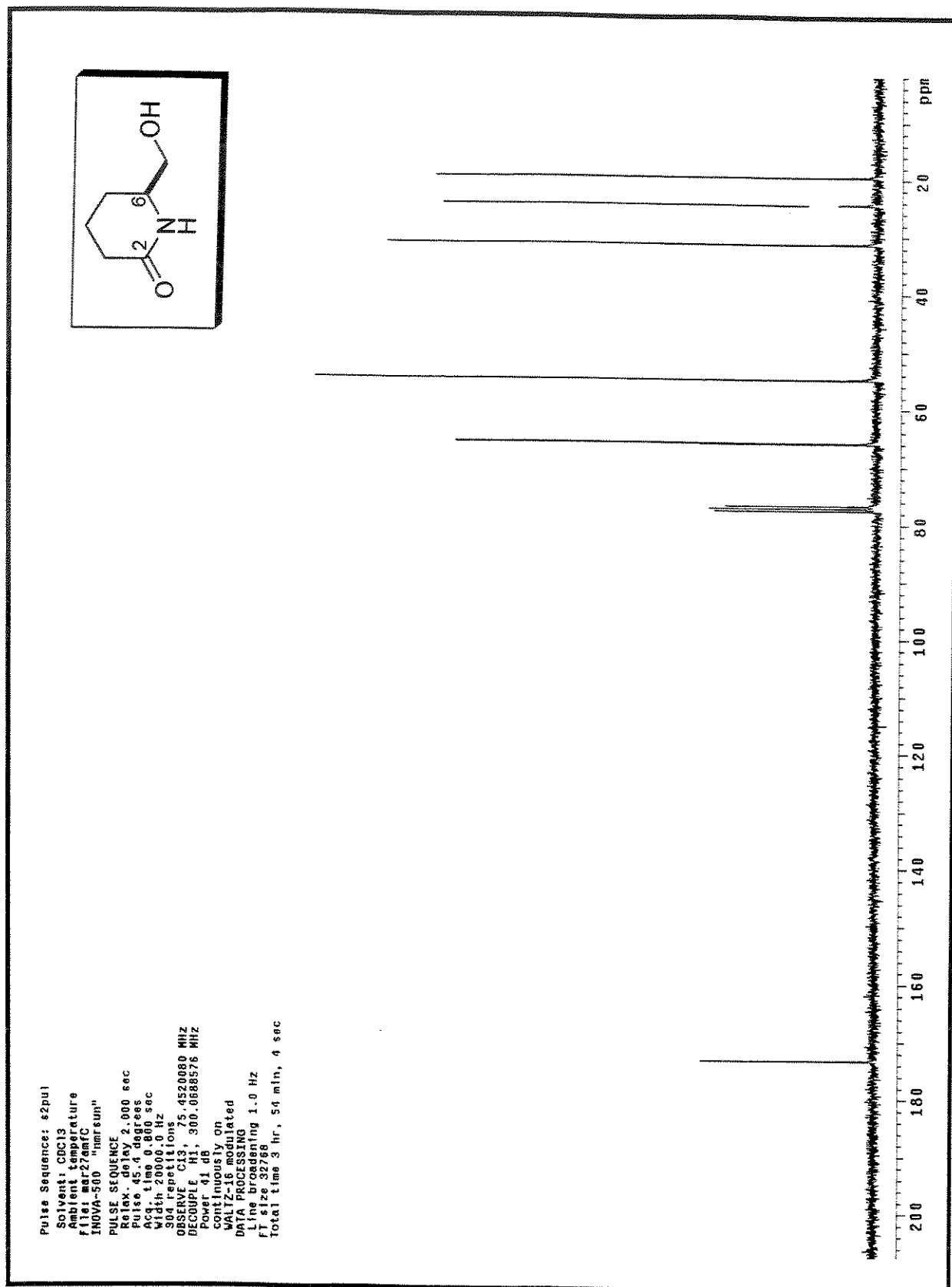


Espectro 70: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-137

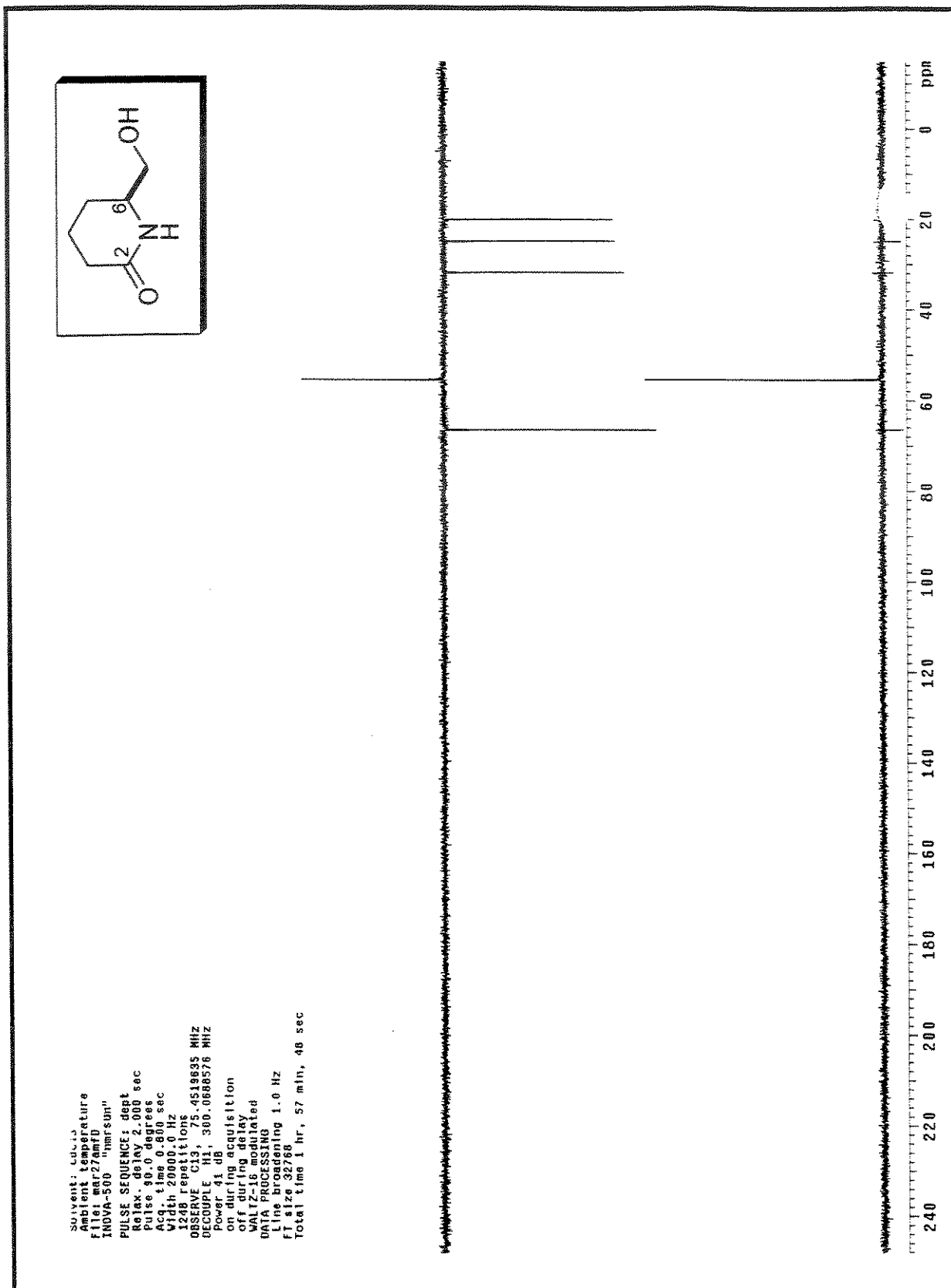


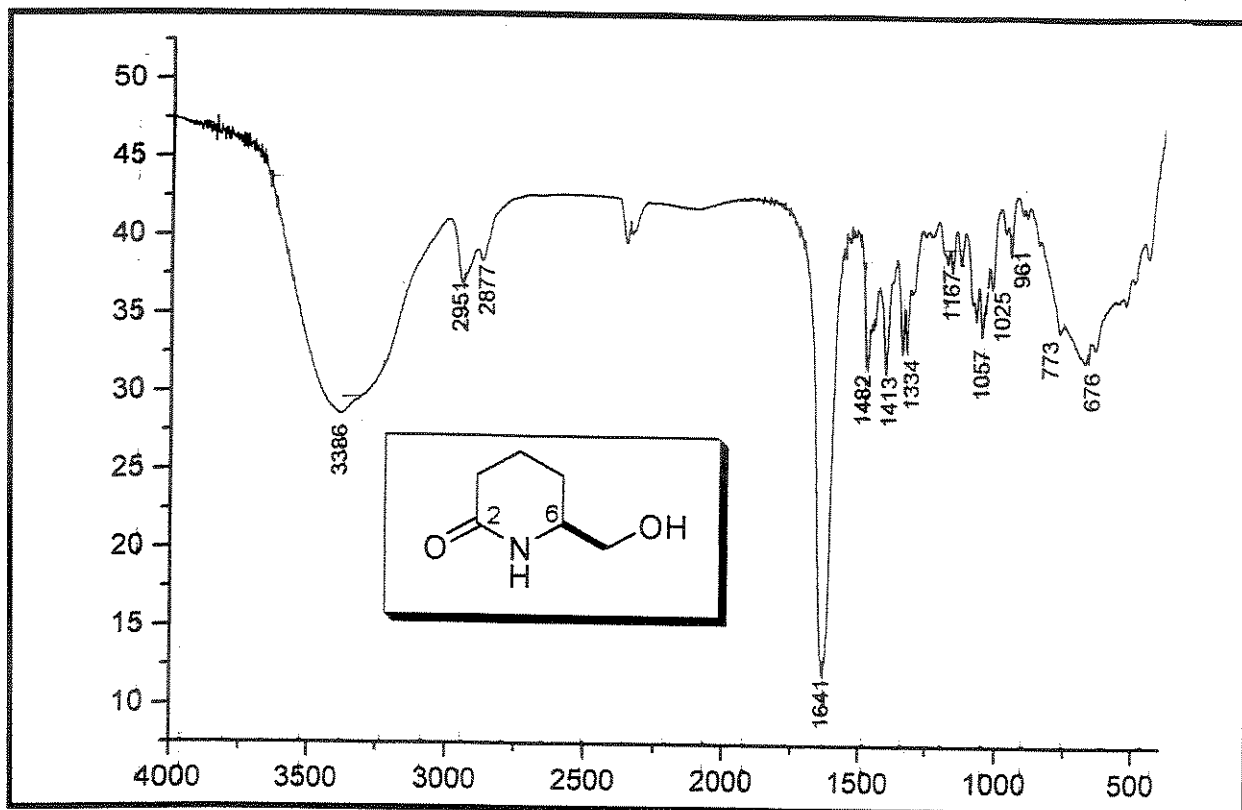
Espectro 71: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-137



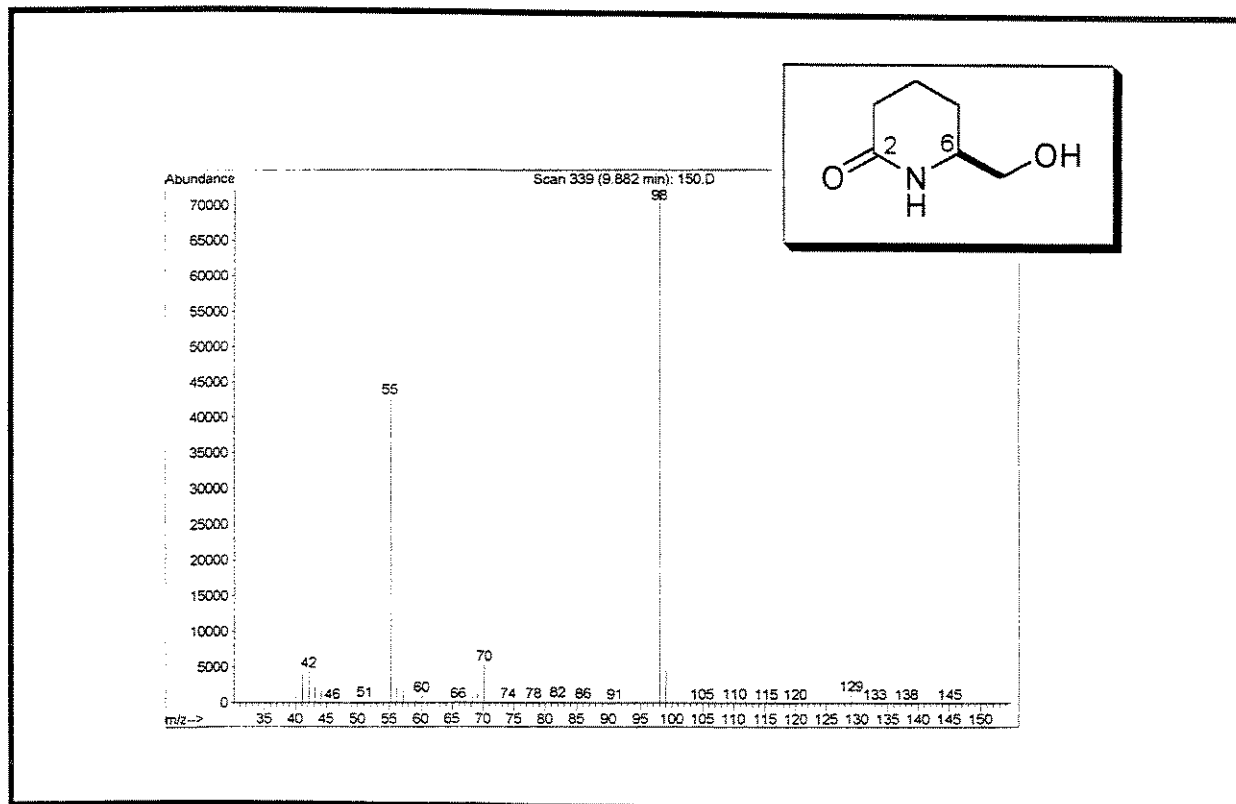


Espectro 73: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-153

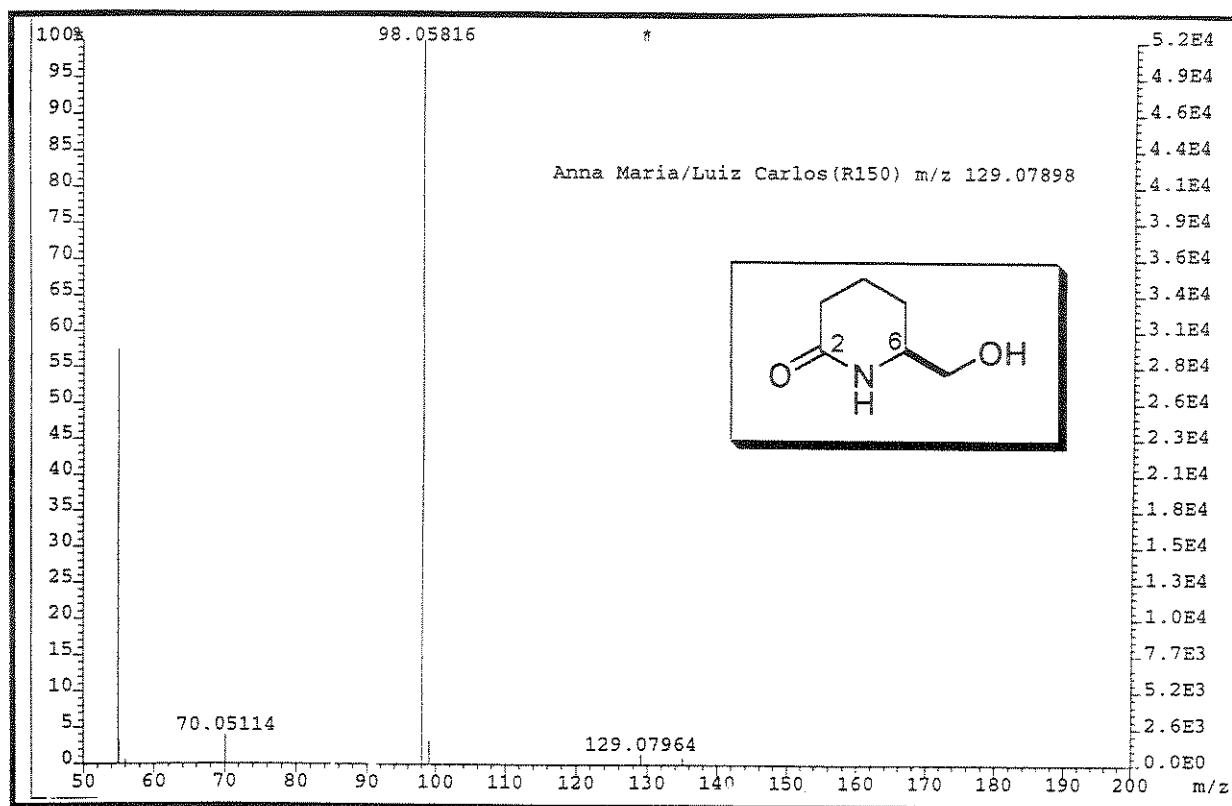
Espectro 74: DEPT (CDCl_3 , 75 MHz) do composto (+)-153



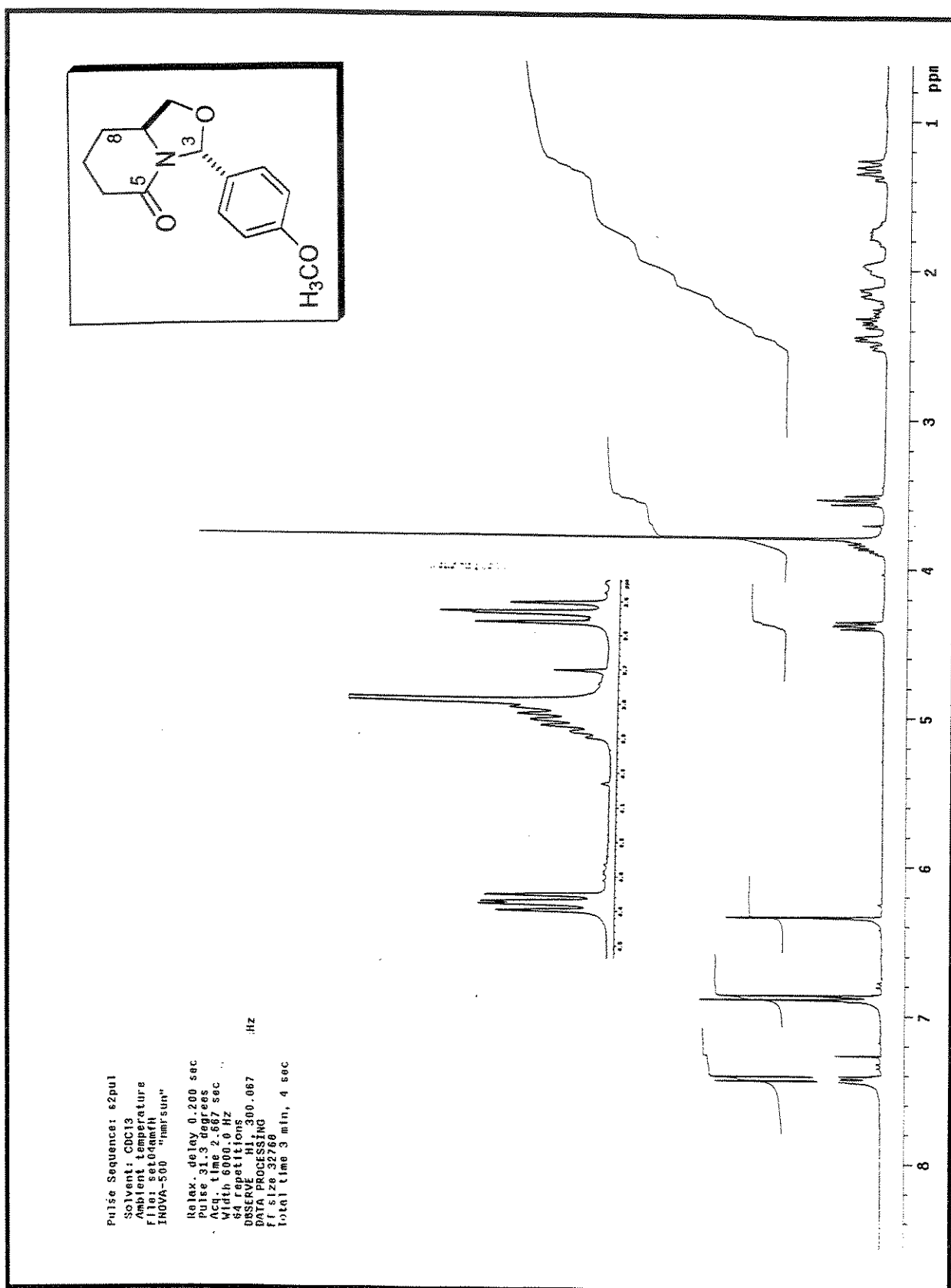
Espectro 75: IV (KBr) do composto (+)-153



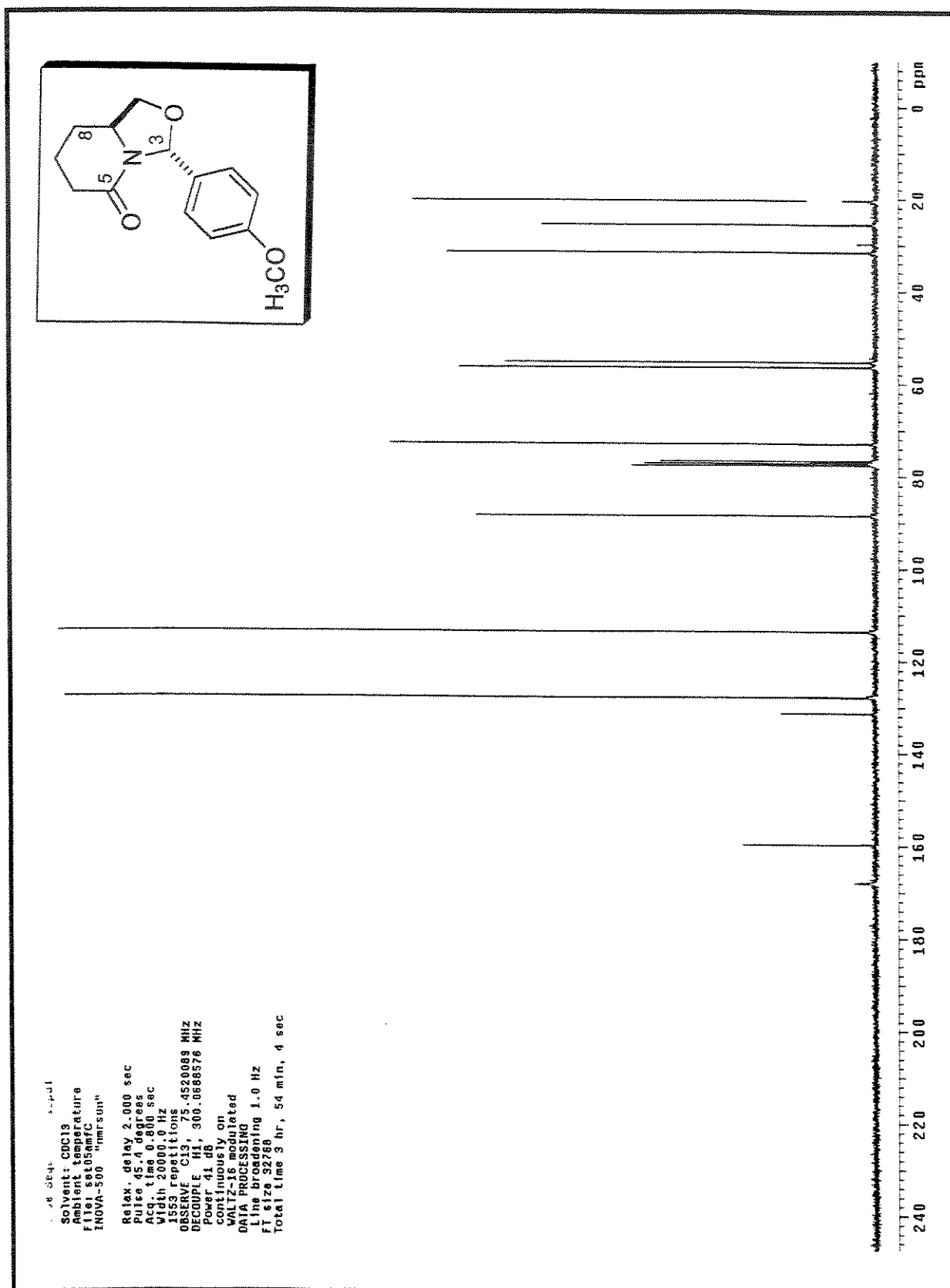
Espectro 76: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-153



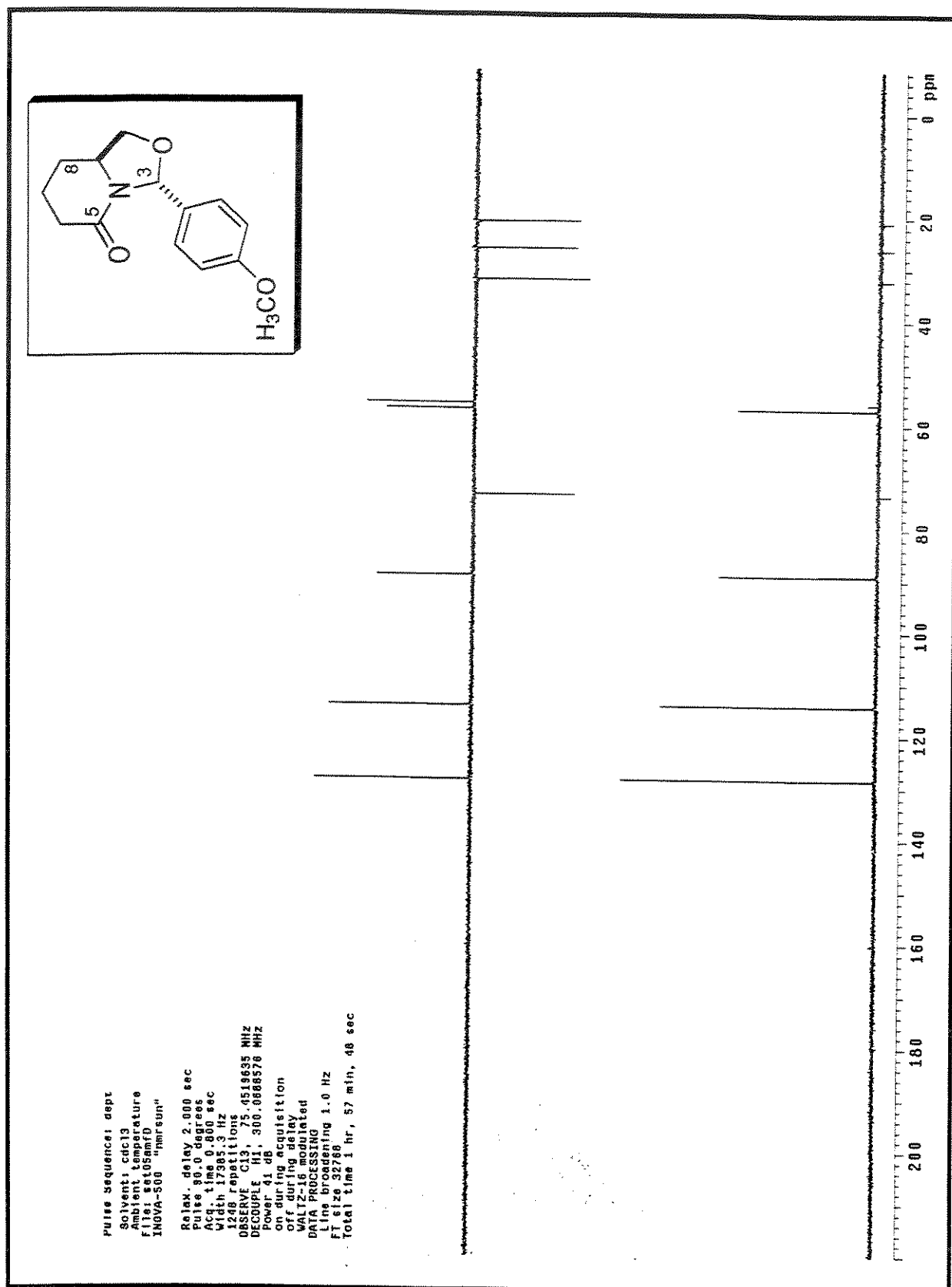
Espectro 77: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (+)-153

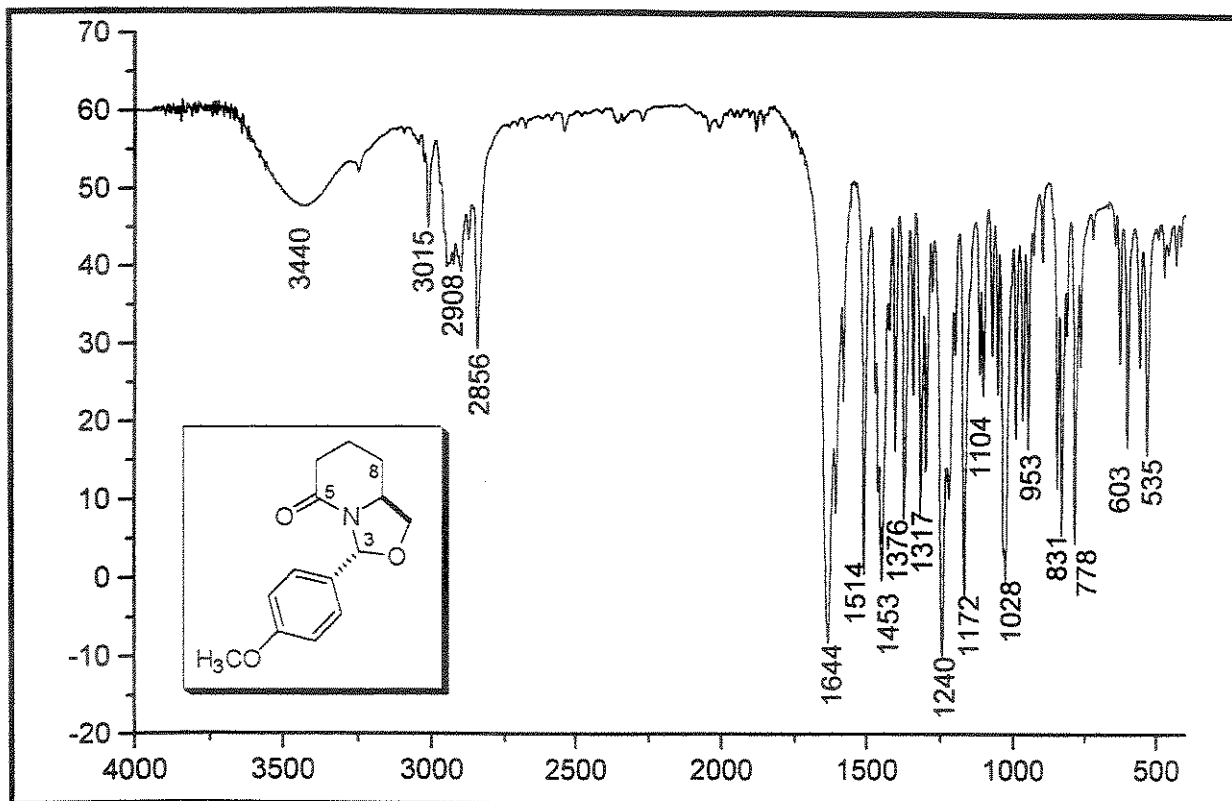


Espectro 78: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-154

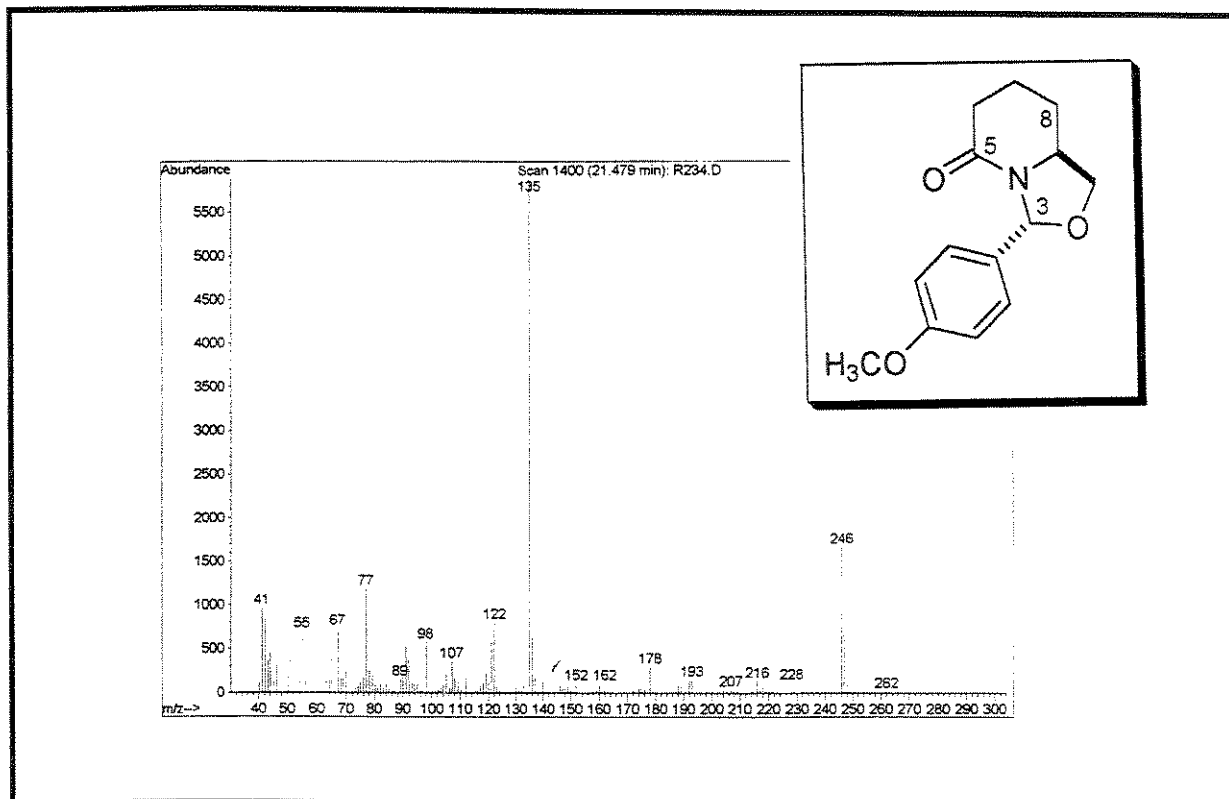


Espectro 79: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-154

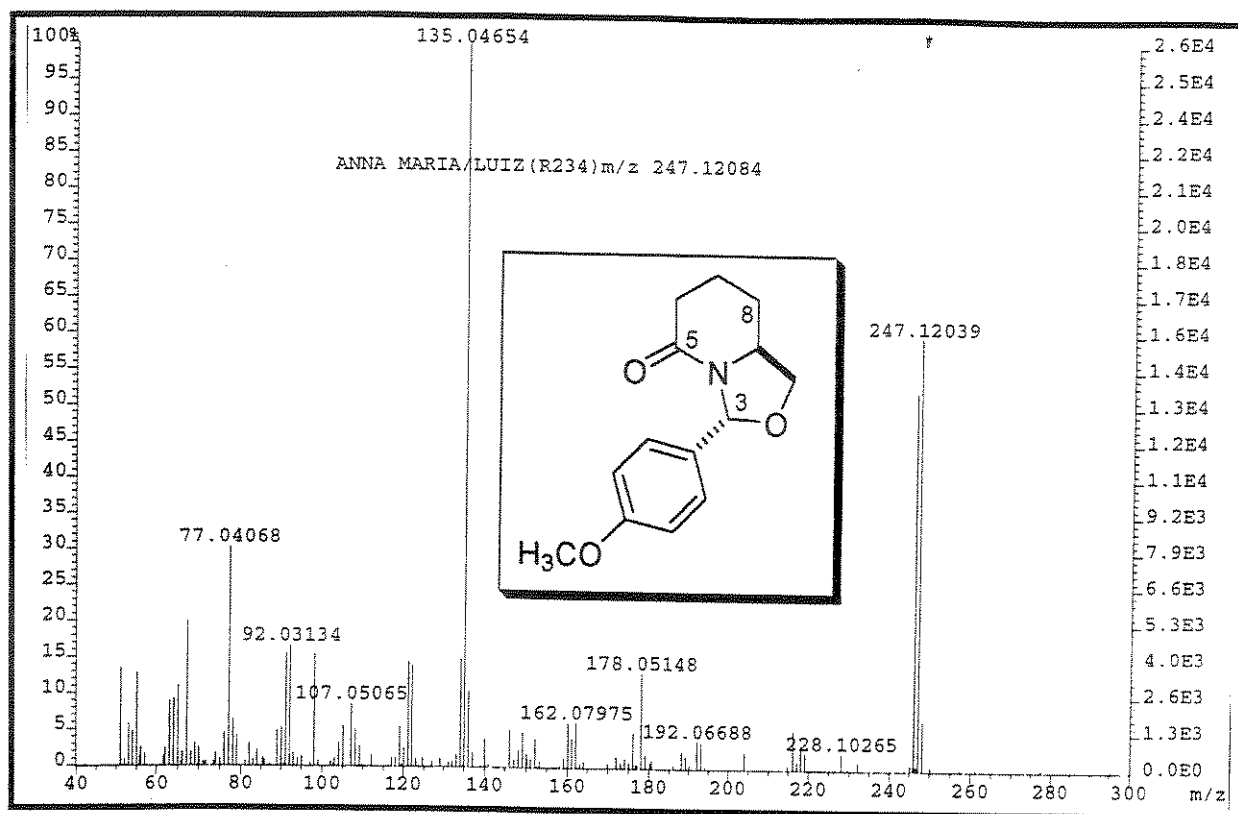

 Espectro 80: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-154



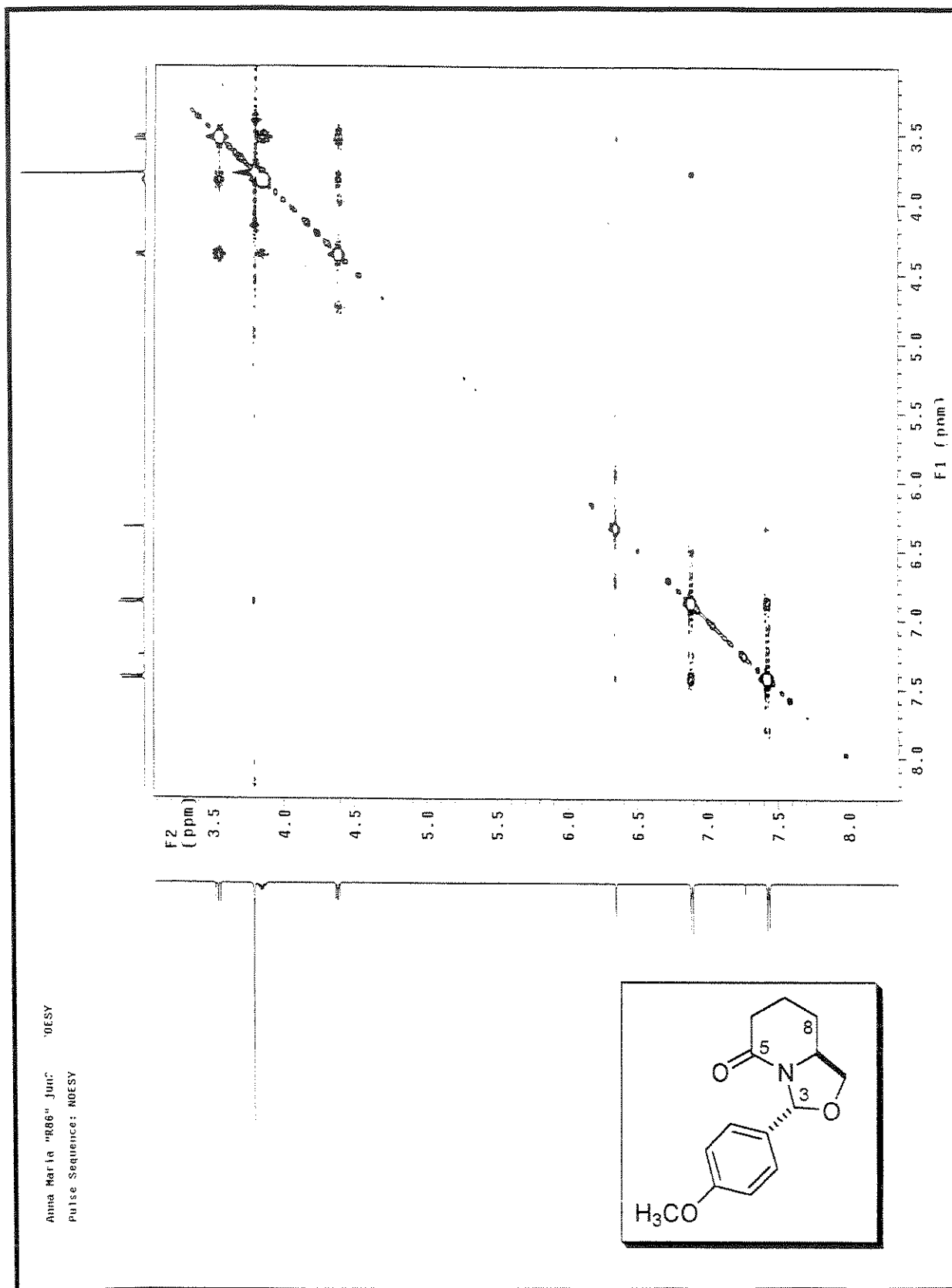
Espectro 81: IV (KBr) do composto (+)-154

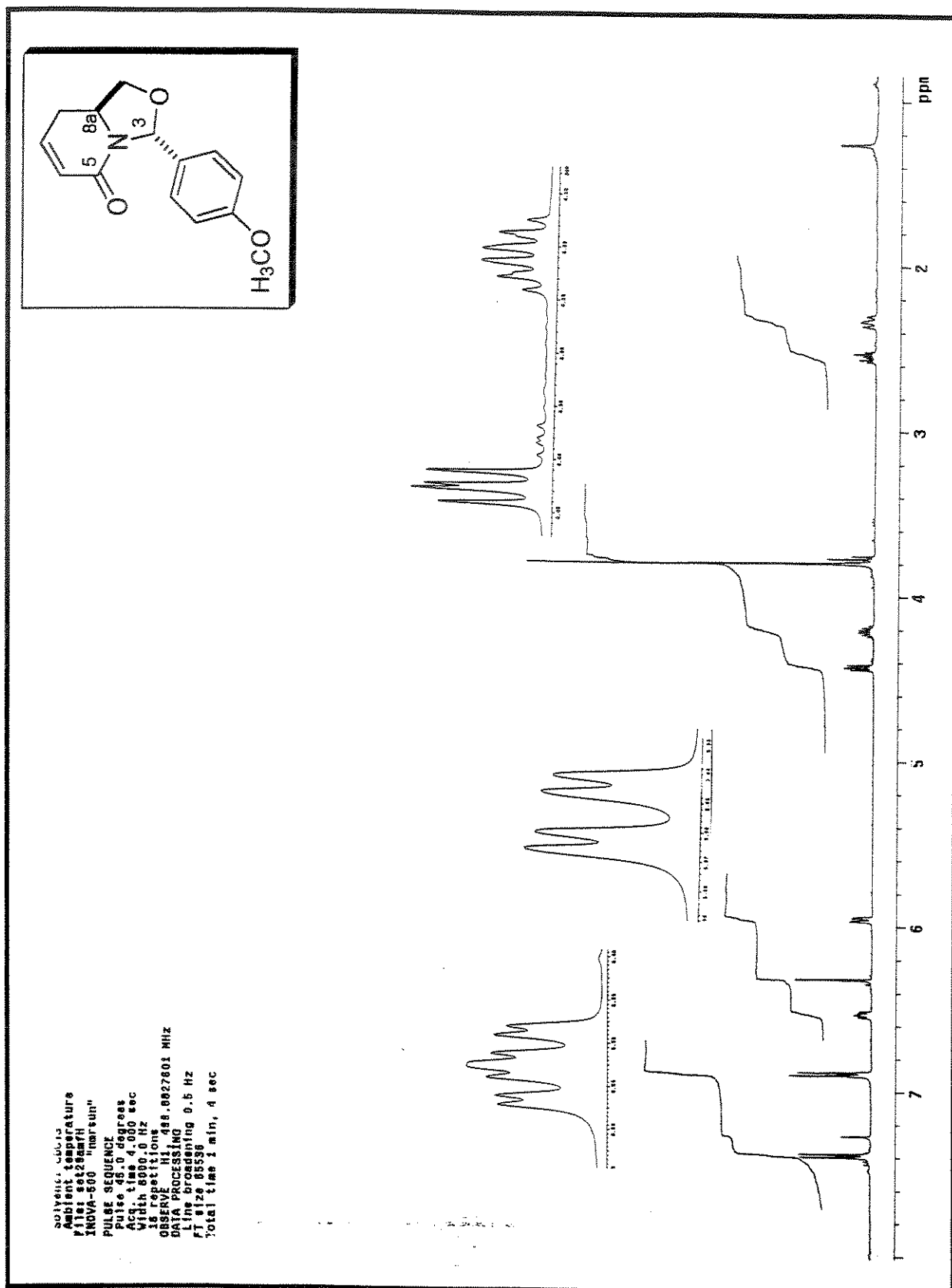


Espectro 82: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-154

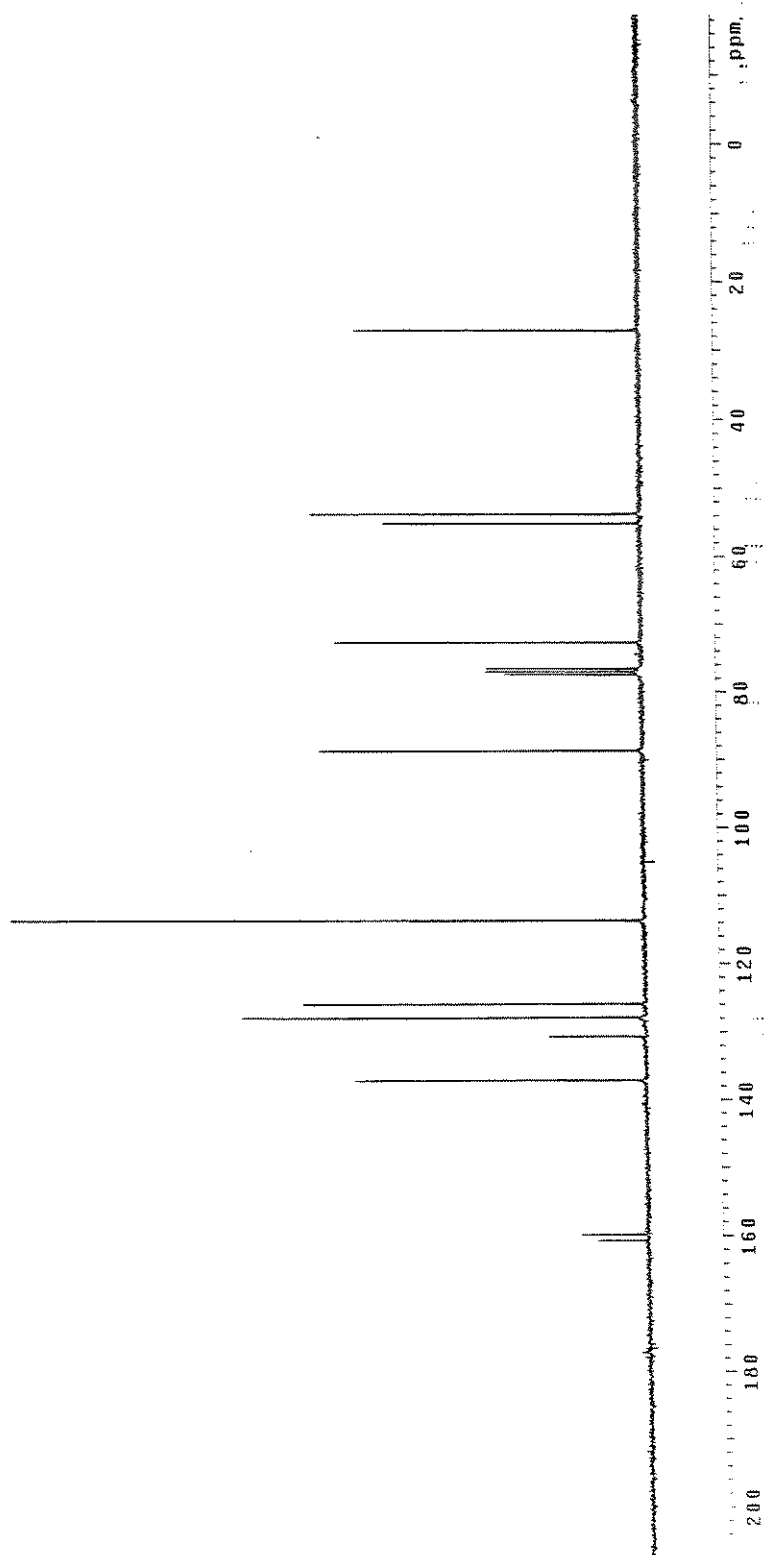
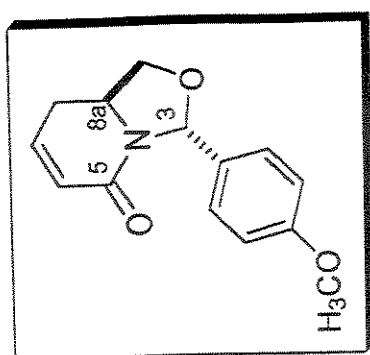


Espectro 83: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (+)-154

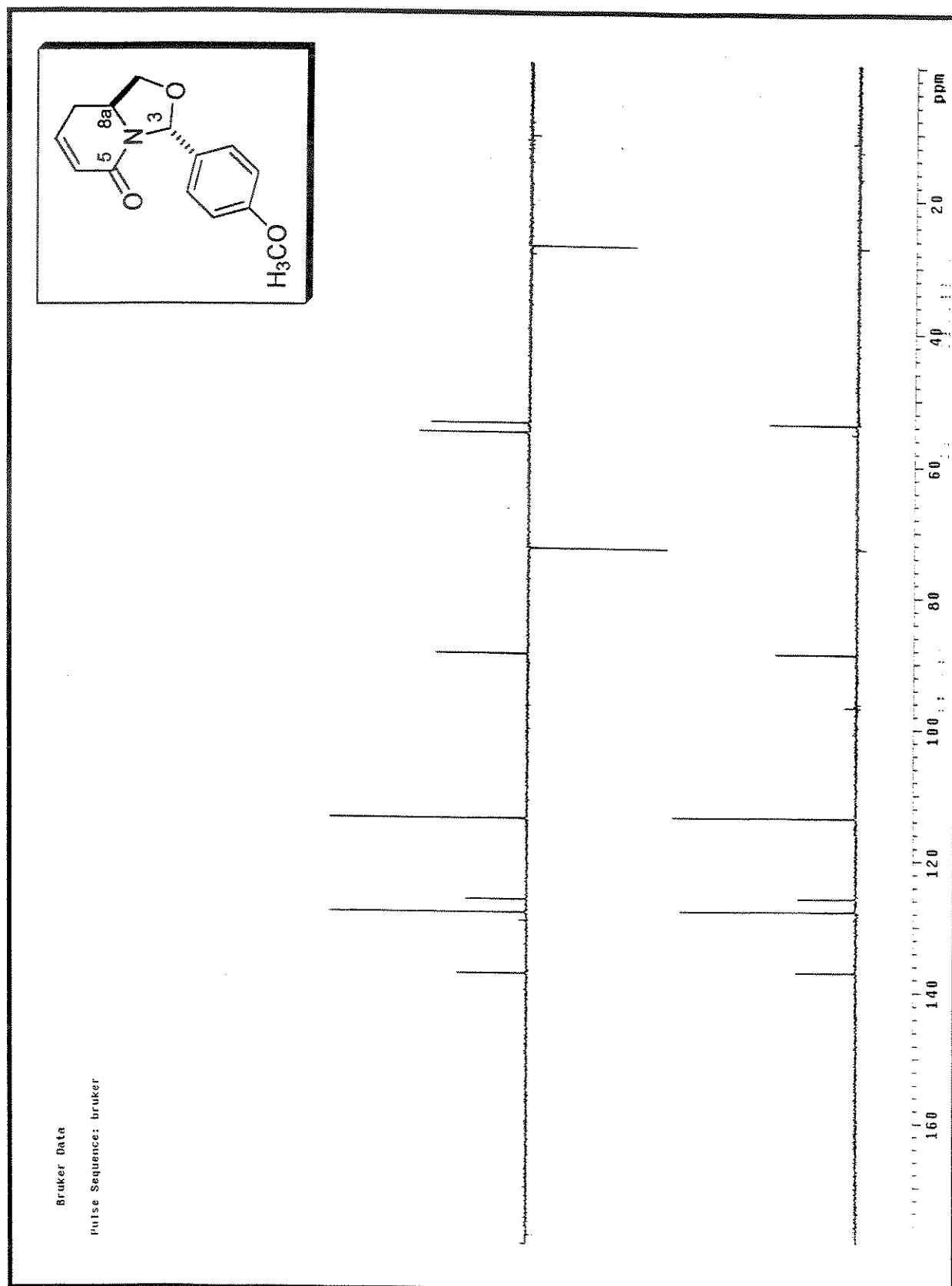
Espectro 84: NOESY (CDCl₃, 500MHz) do composto (+)-154

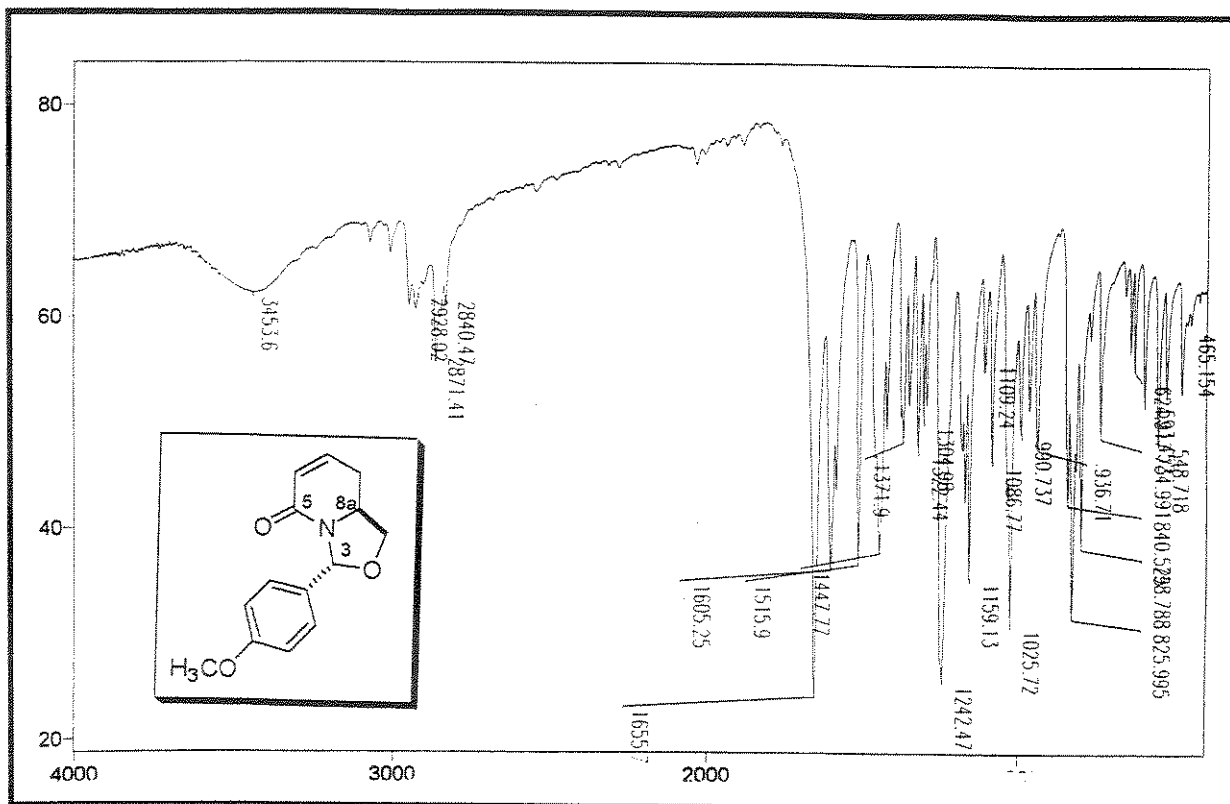


Espectro 85: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (-)-155

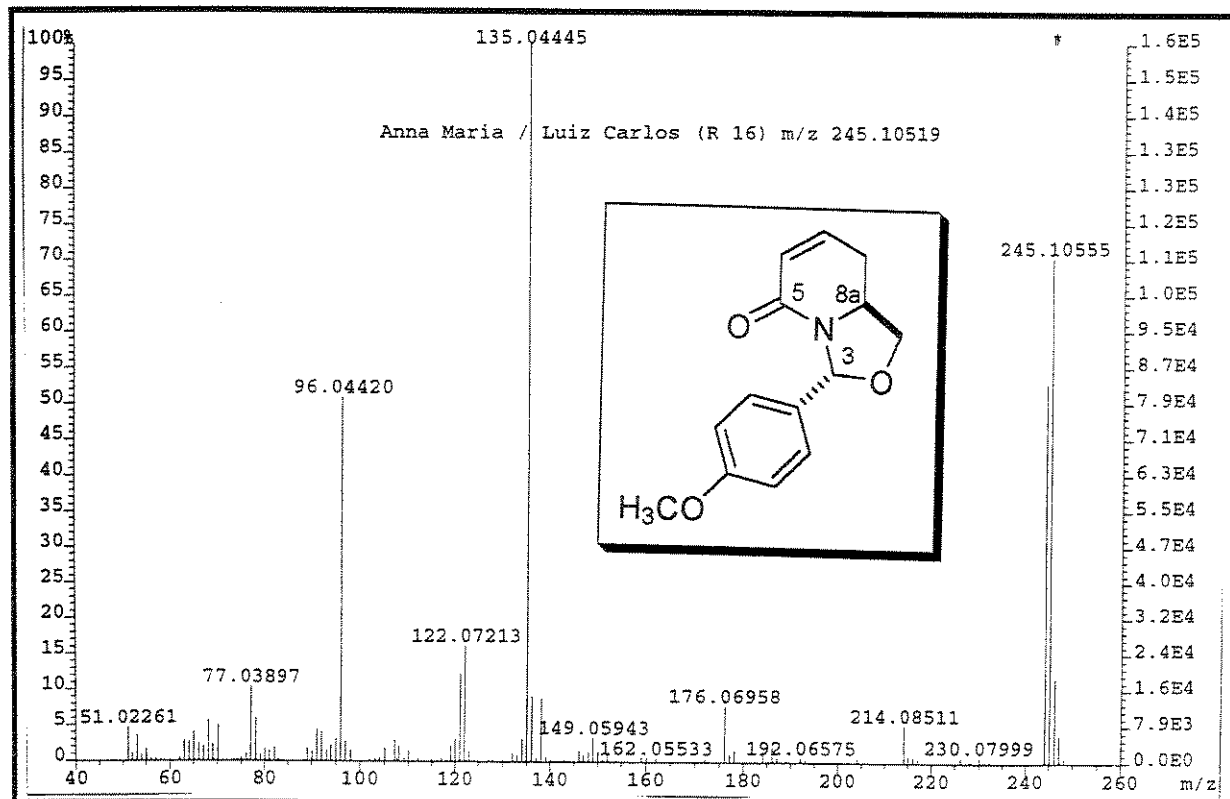


Espectro 86: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-155

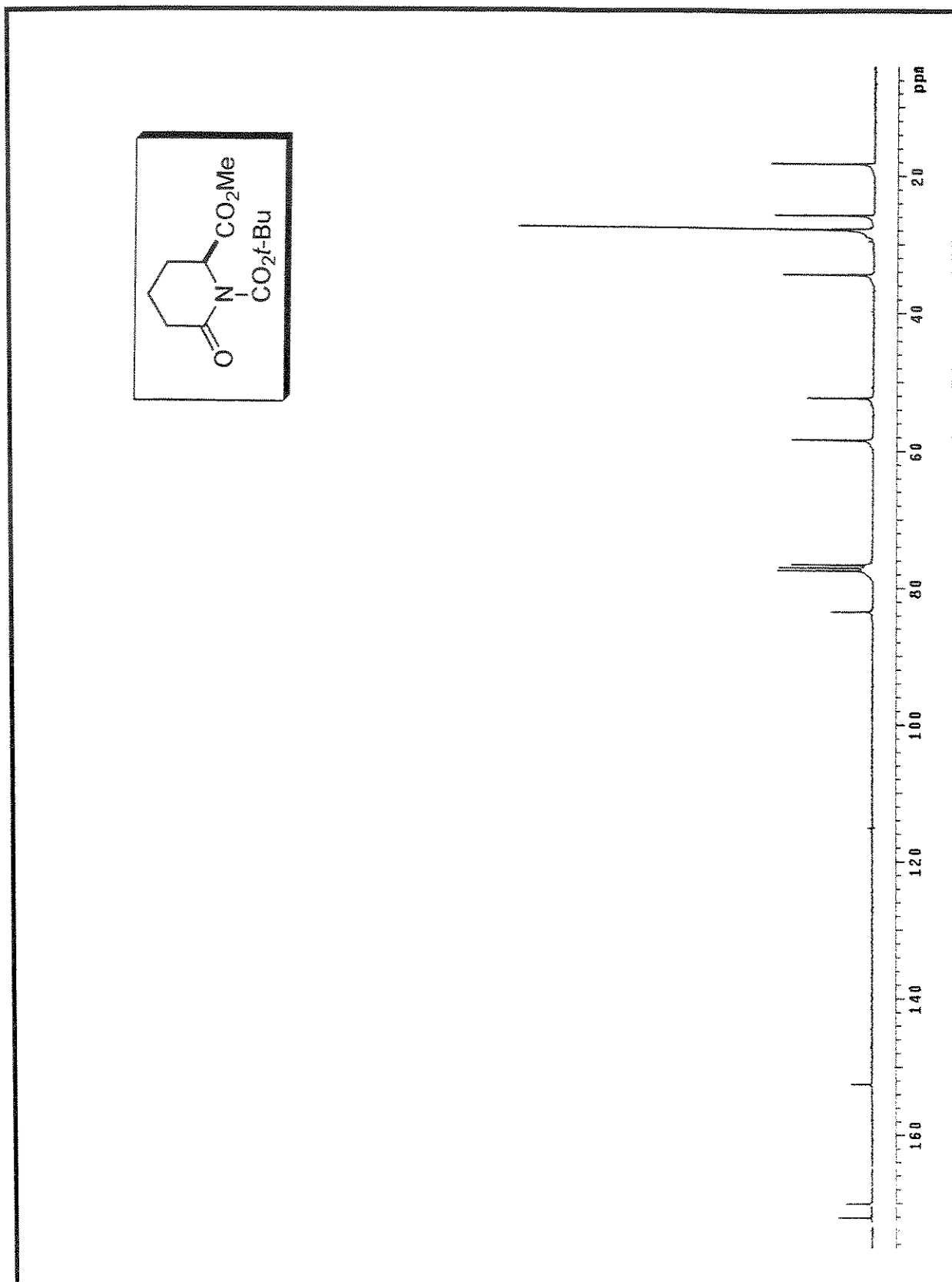
Espectro 87: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-155



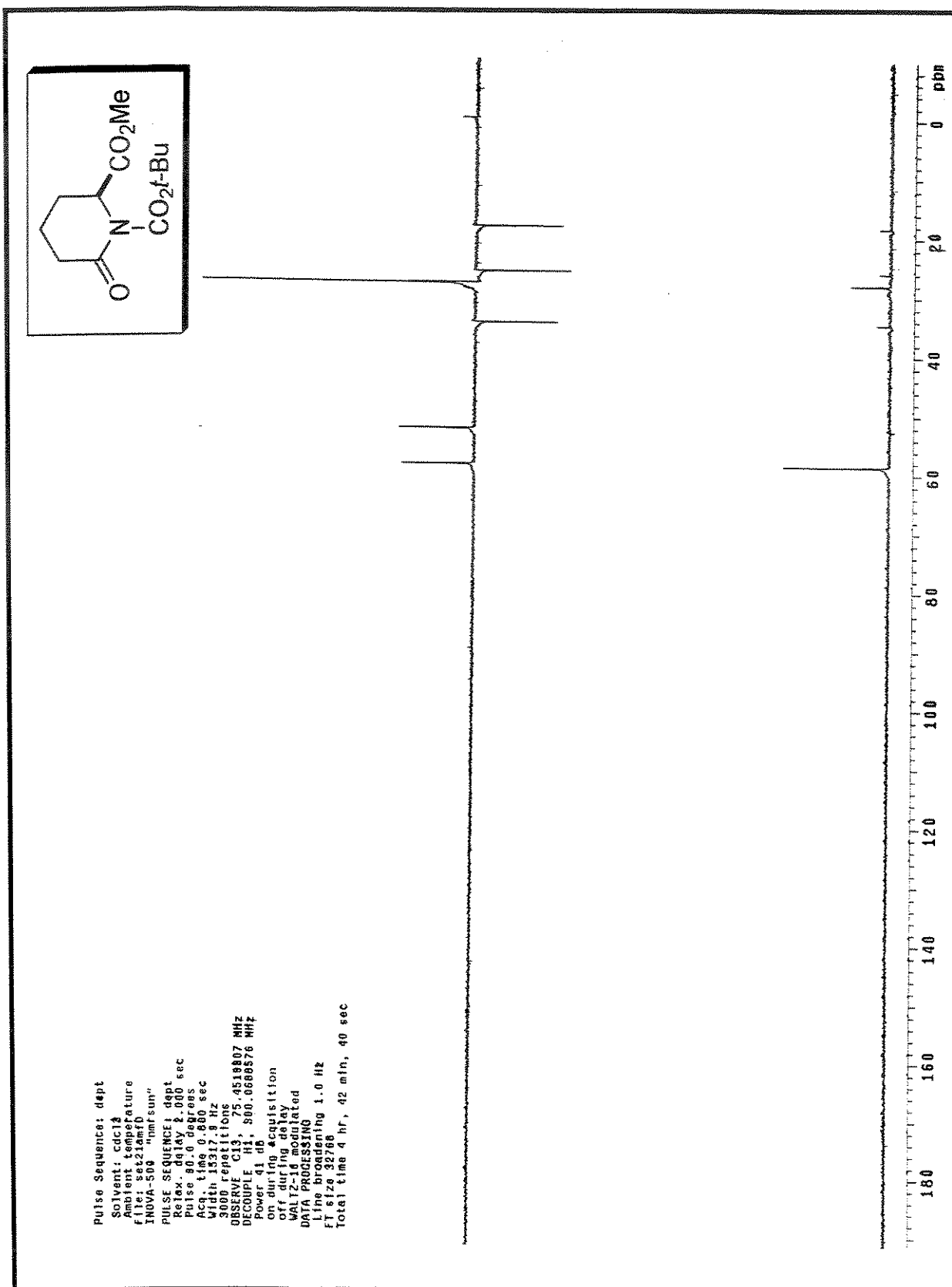
Espectro 88: IV (KBr) do composto (-)-155

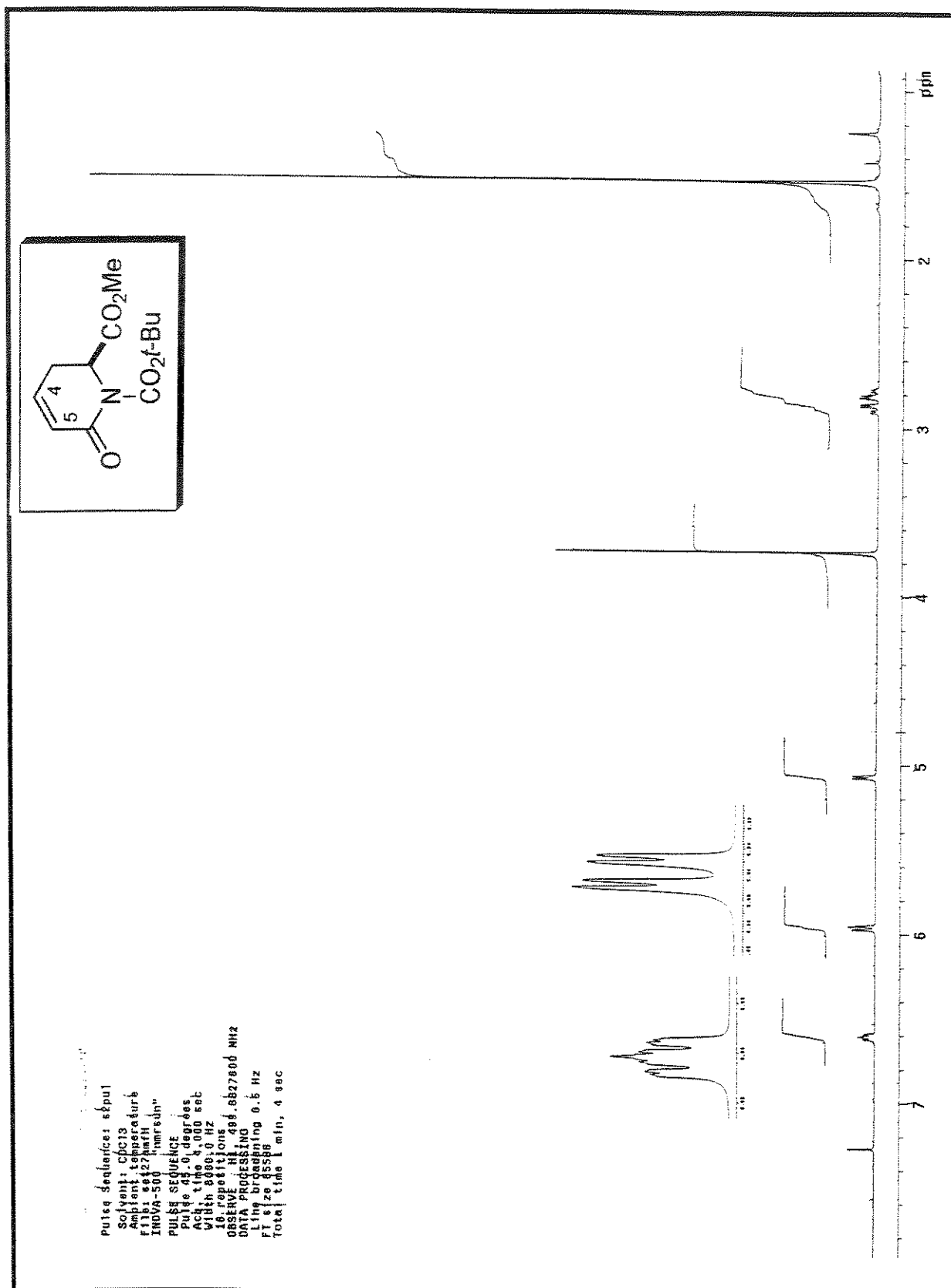


Espectro 89: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-155

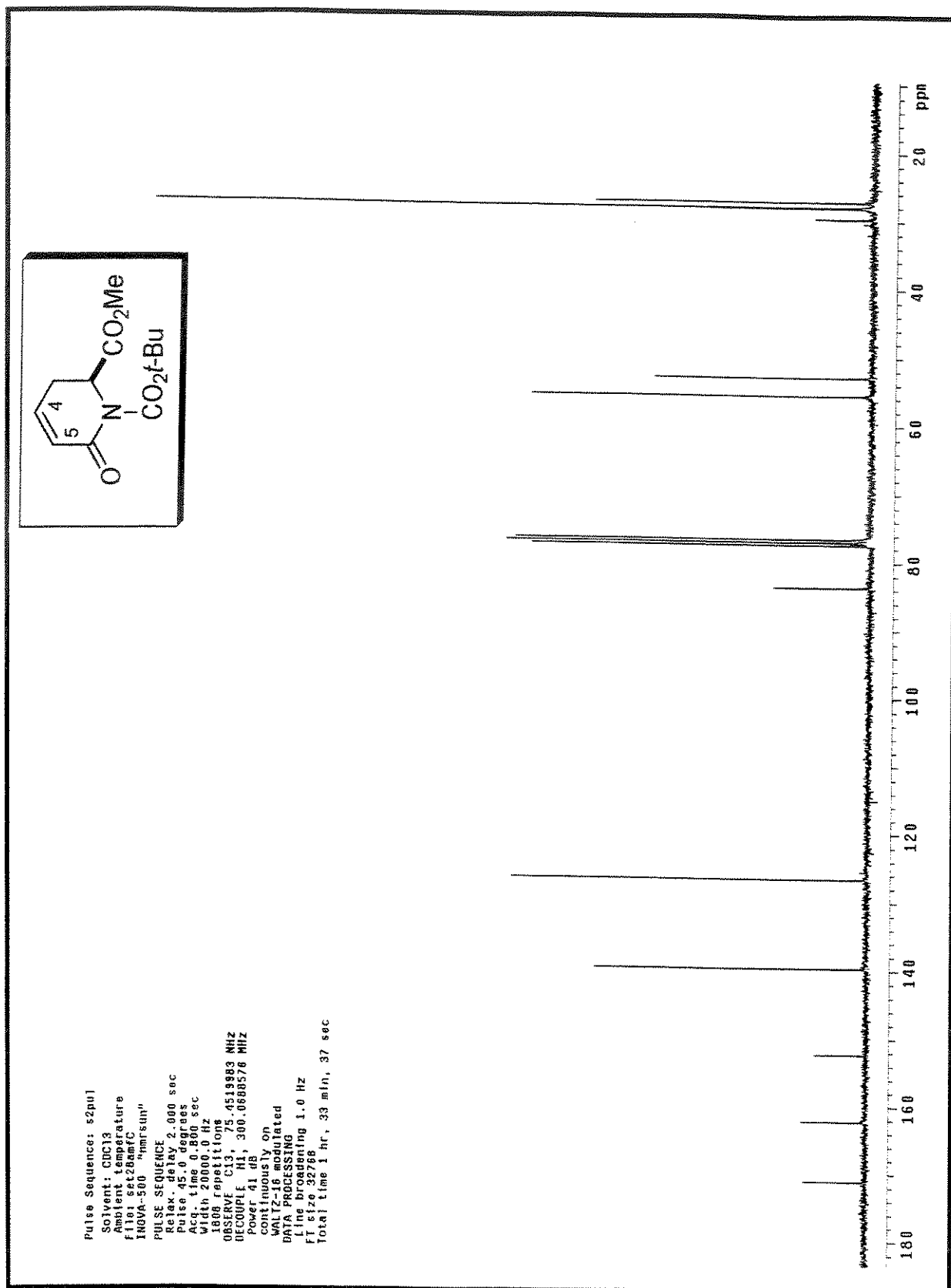


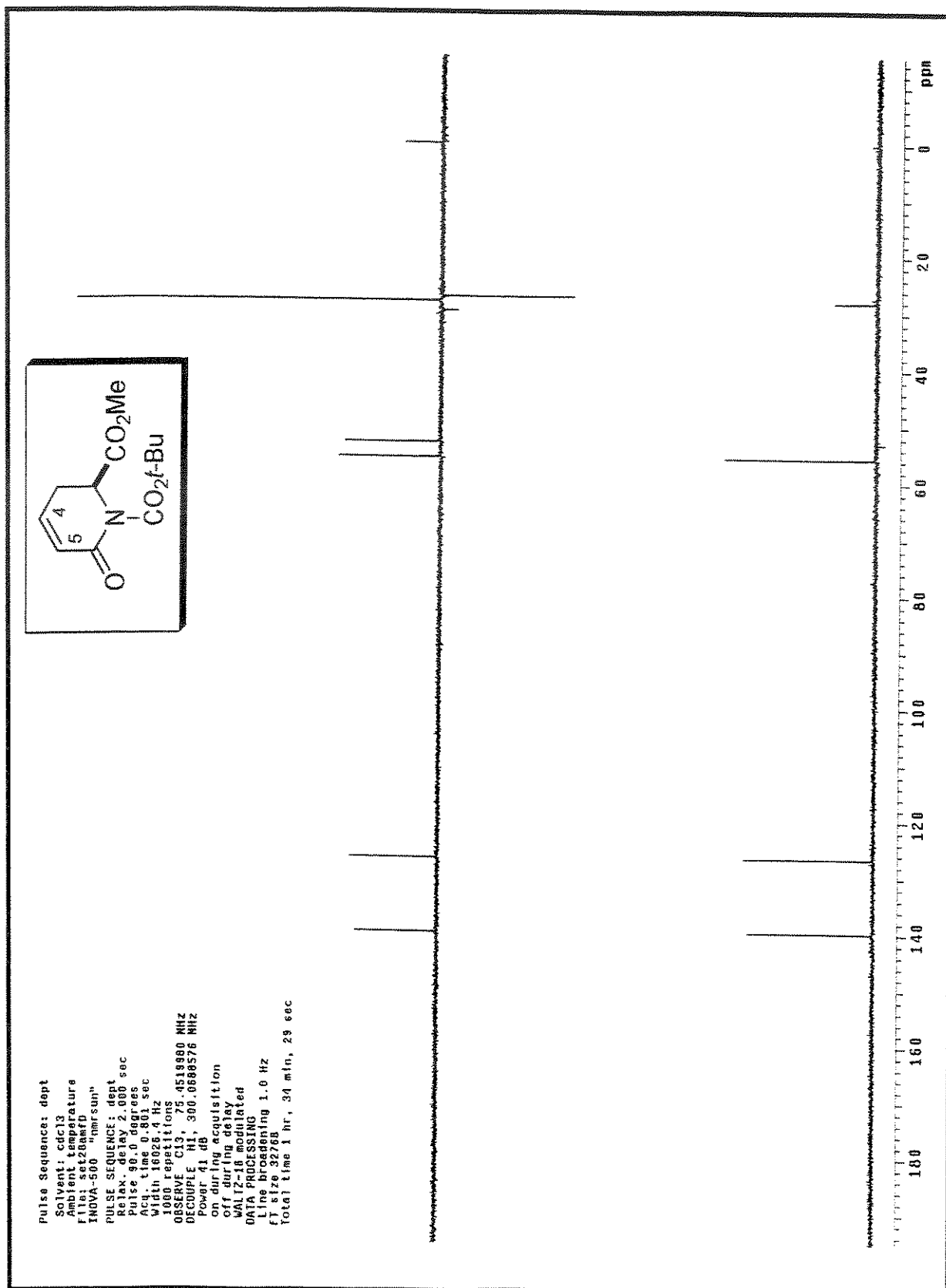
Espectro 91: RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 156

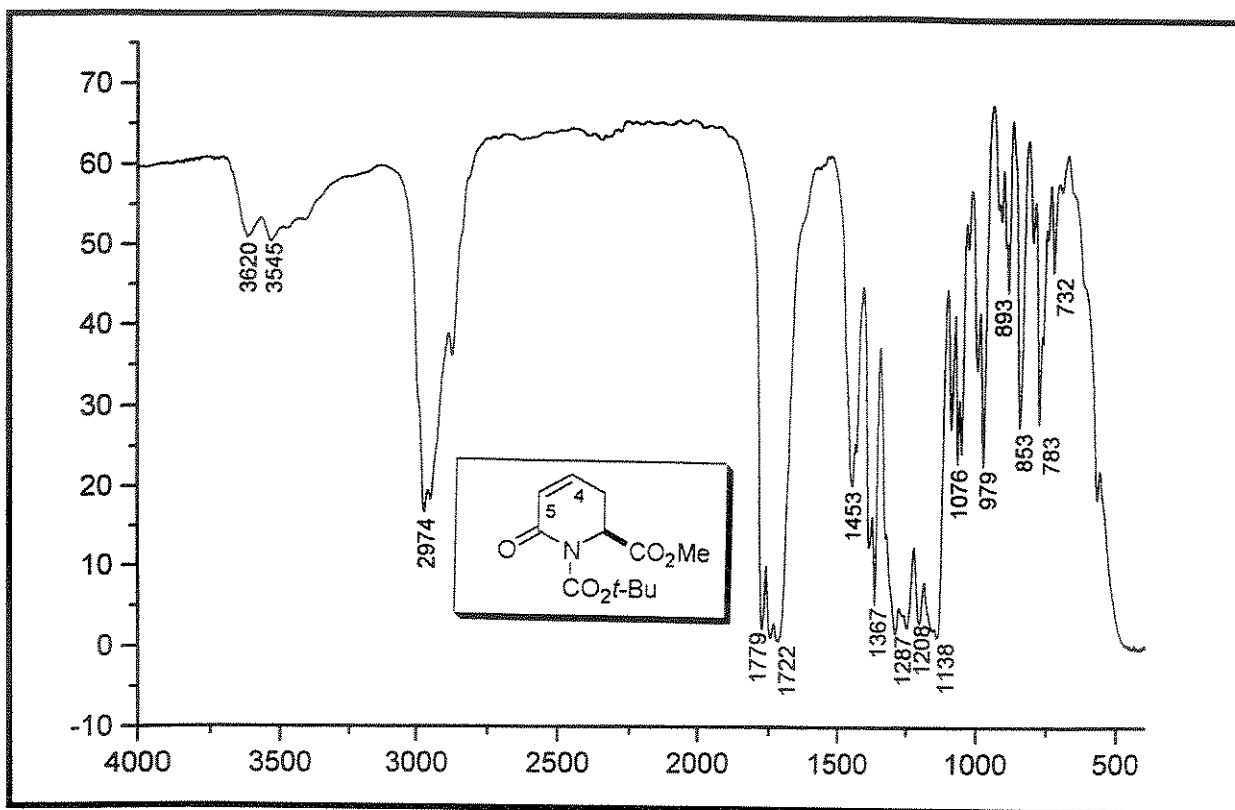
Espectro 92: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 156



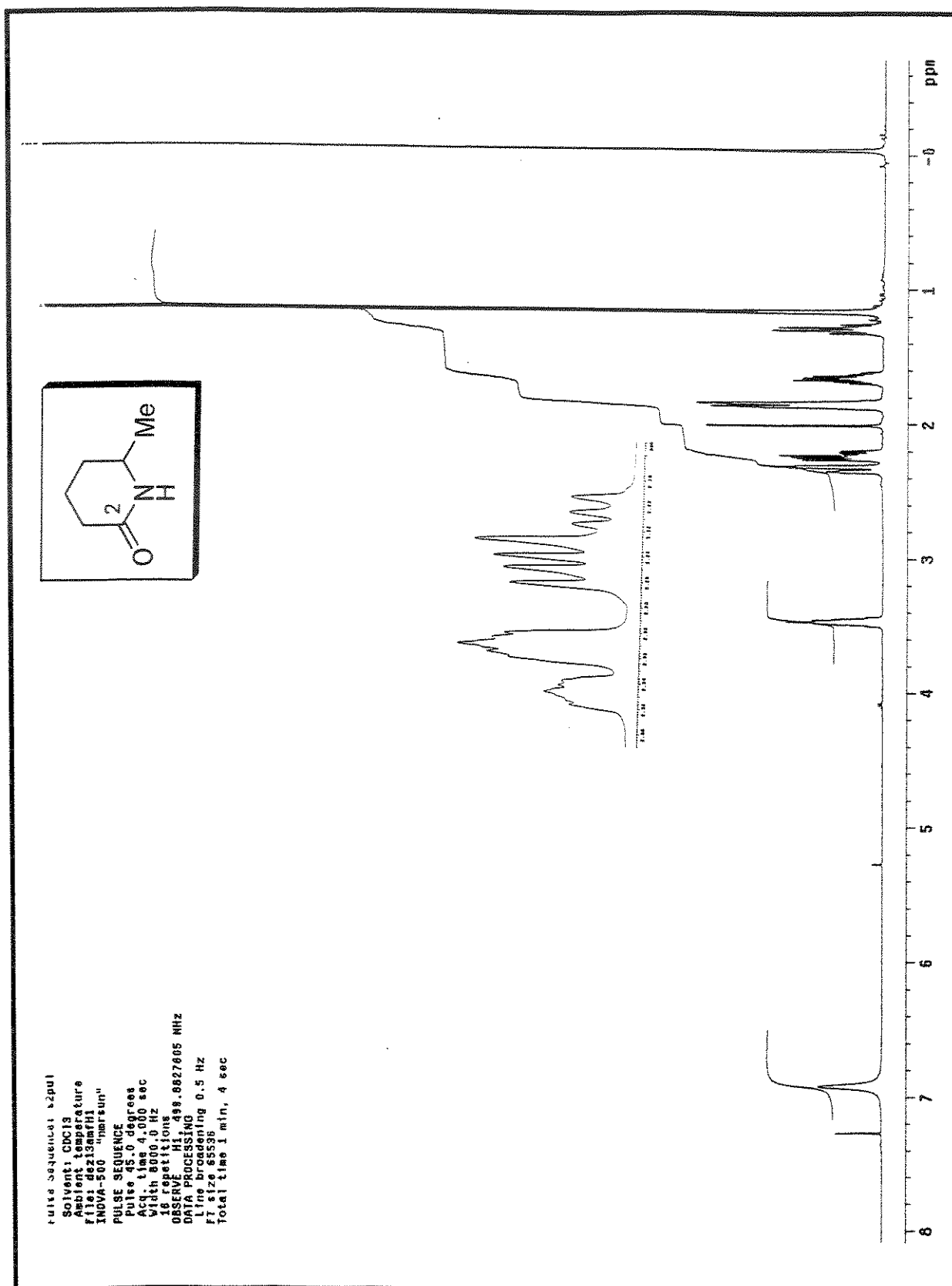
Espectro 93: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 157


 Espectro 94: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 157

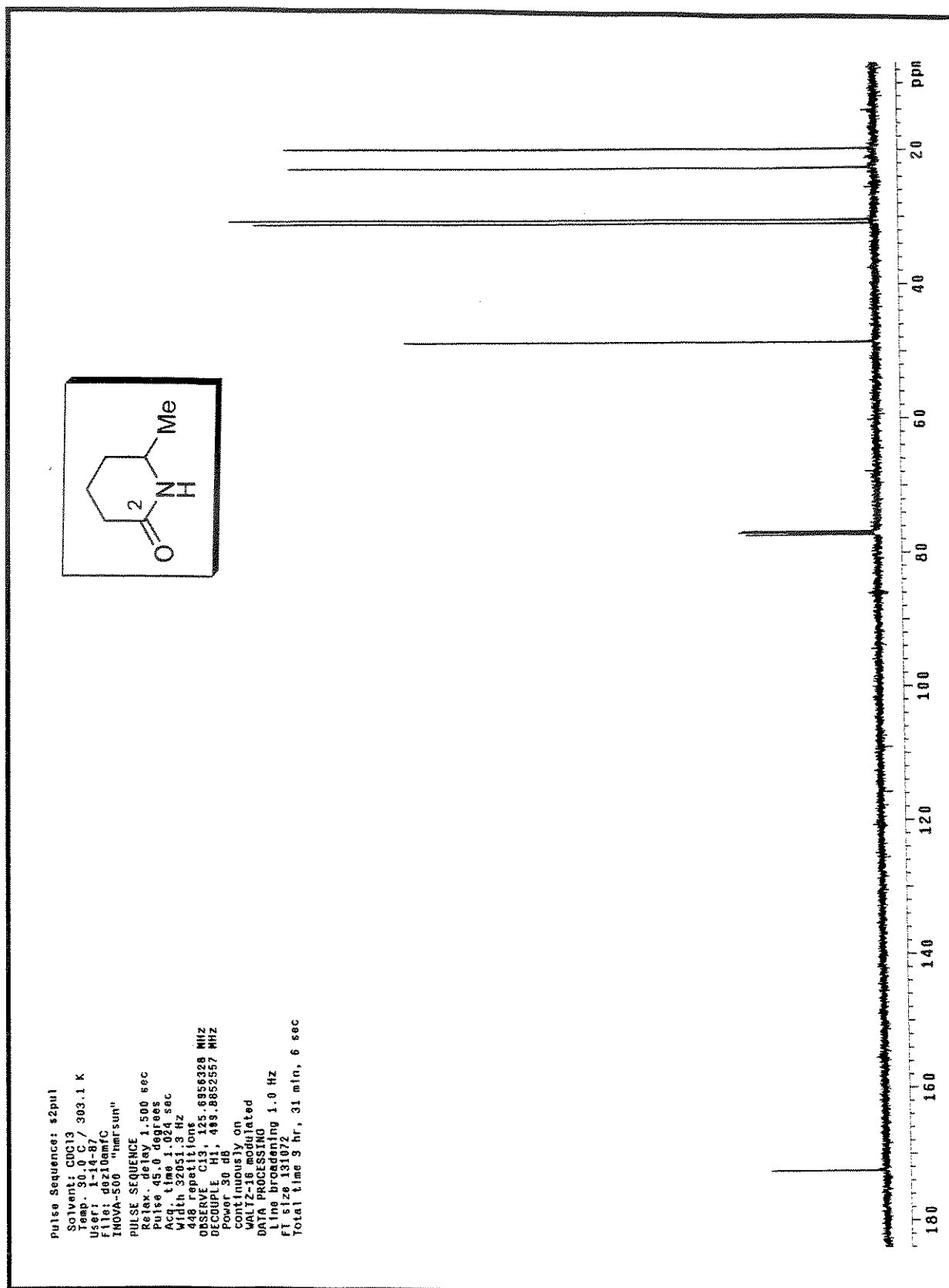

 Espectro 95: DEPT (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 157



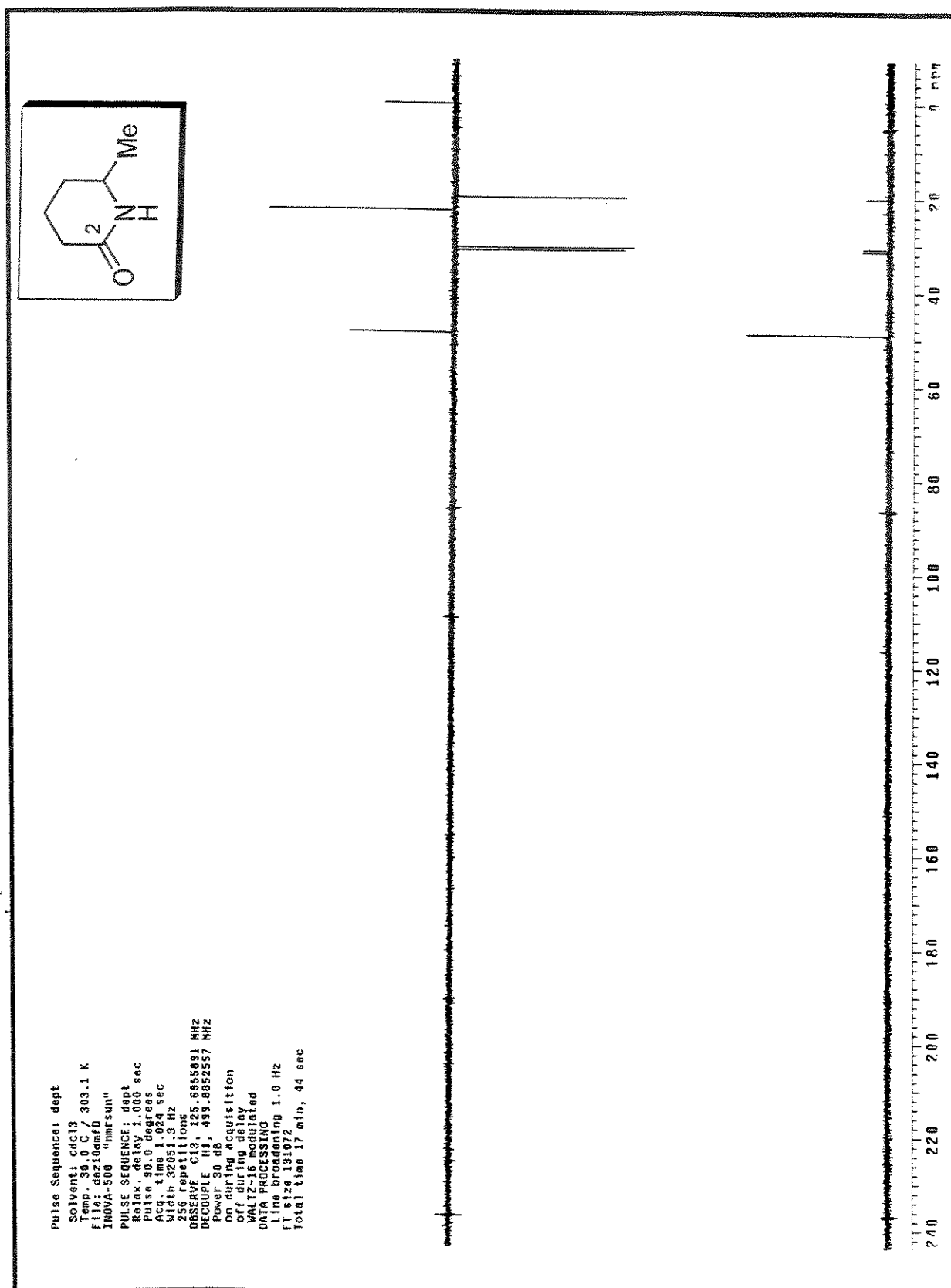
Espectro 96: IV (KBr) do composto 157



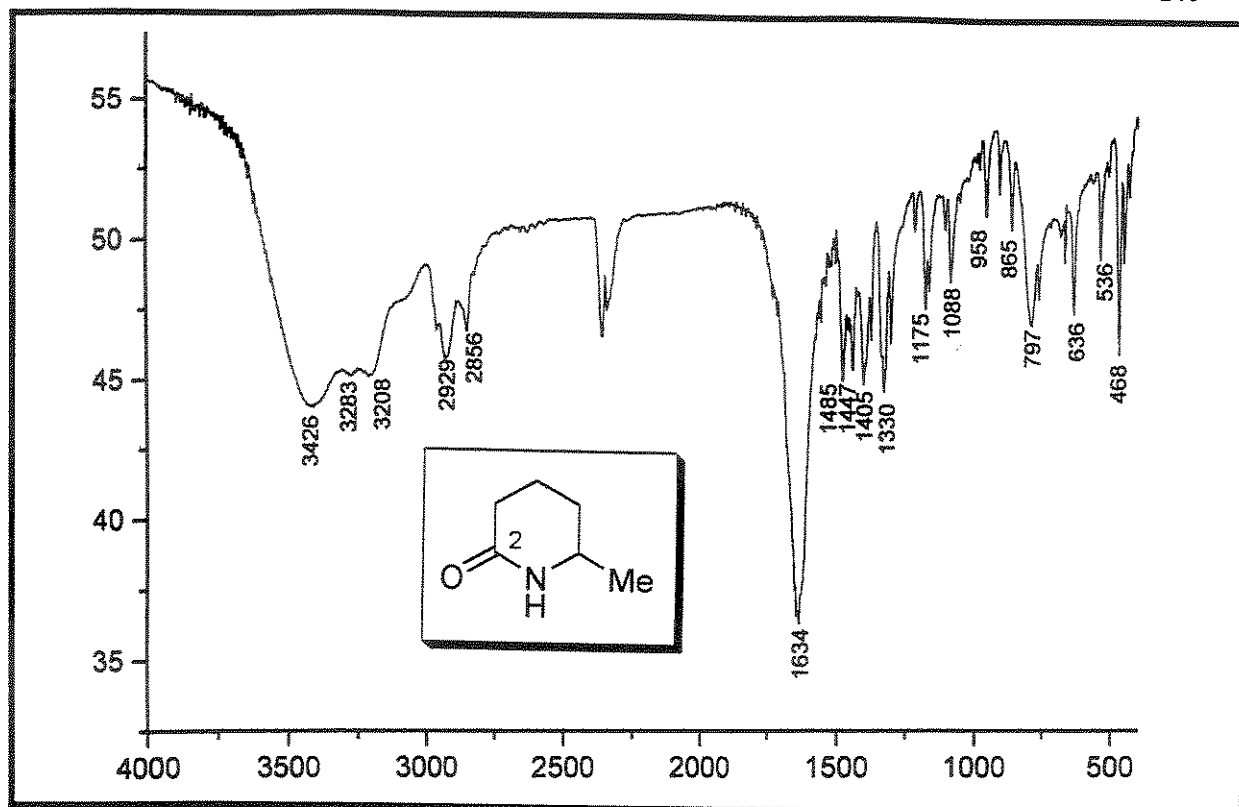
Espectro 97: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (±)-160



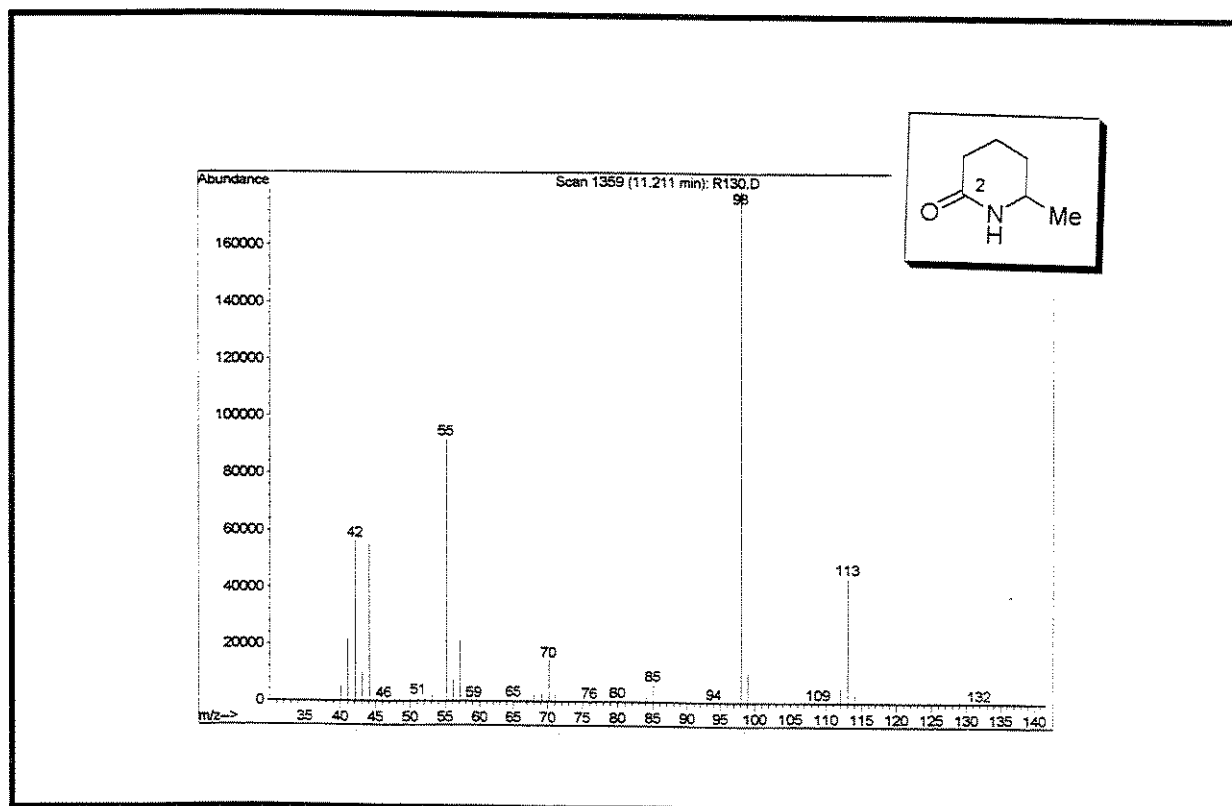
Espectro 98: RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-160



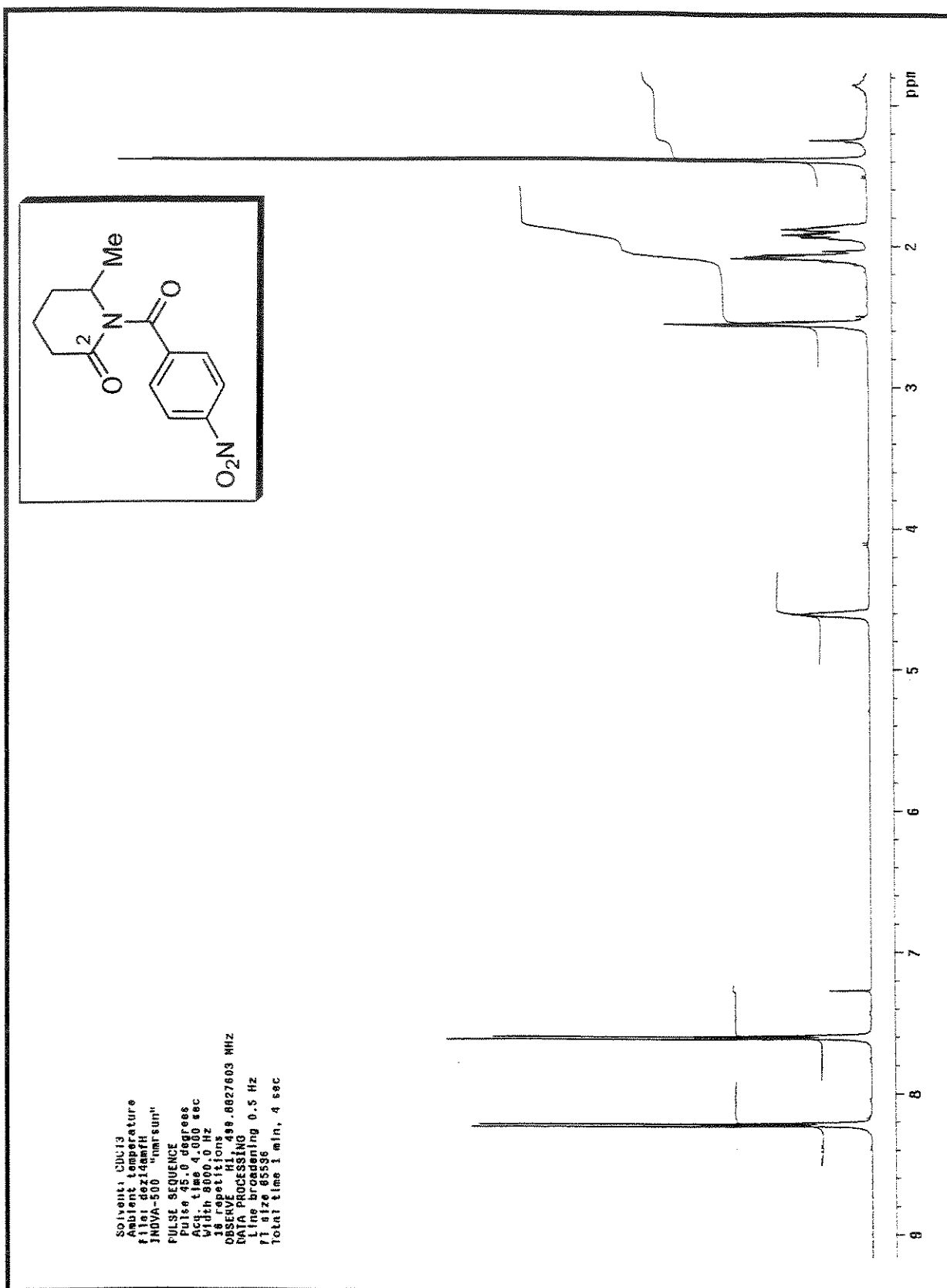
Espectro 99: DEPT (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-160



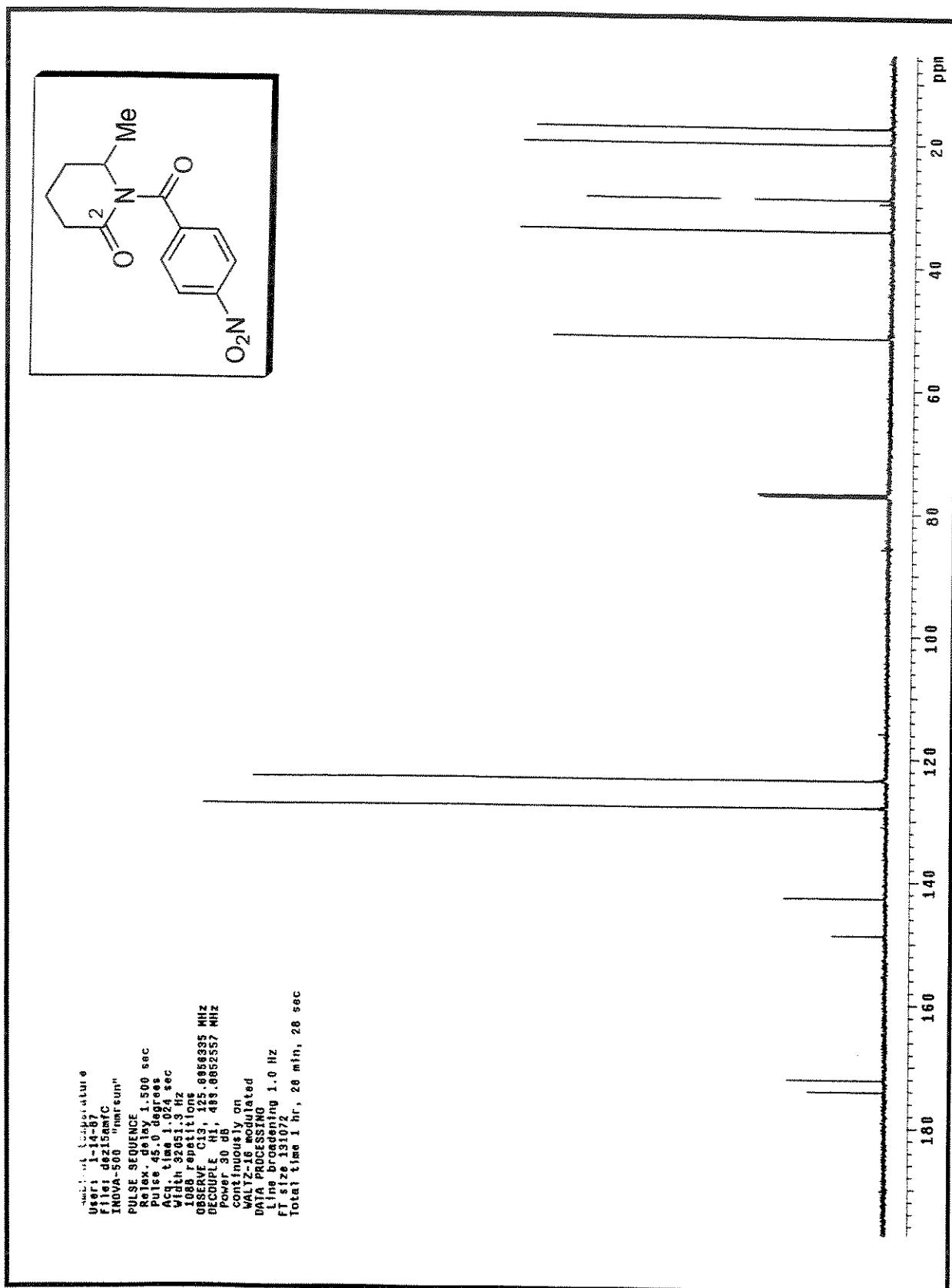
Espectro 100: IV (KBr) do composto (±)-160



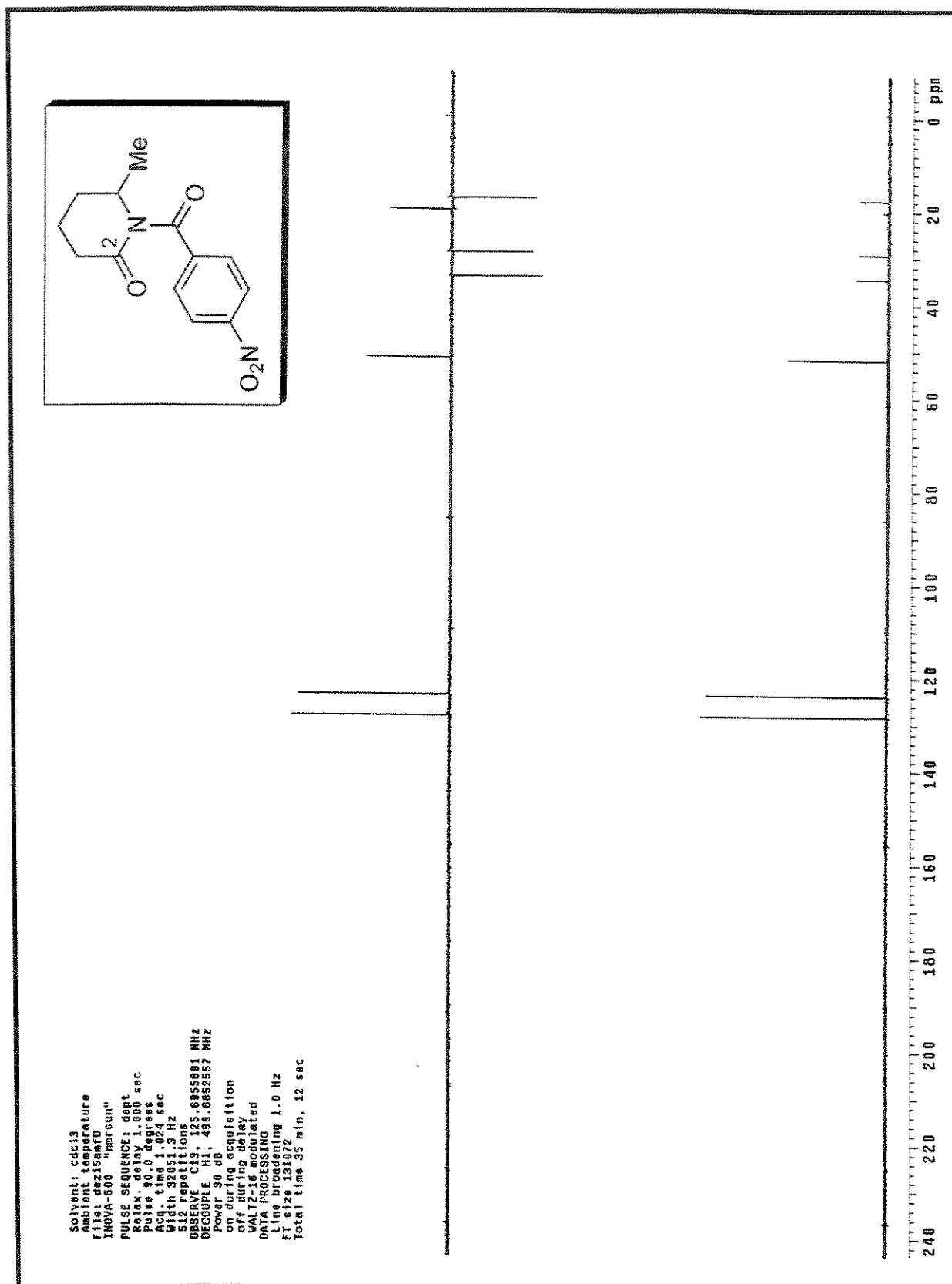
Espectro 101: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (±)-160

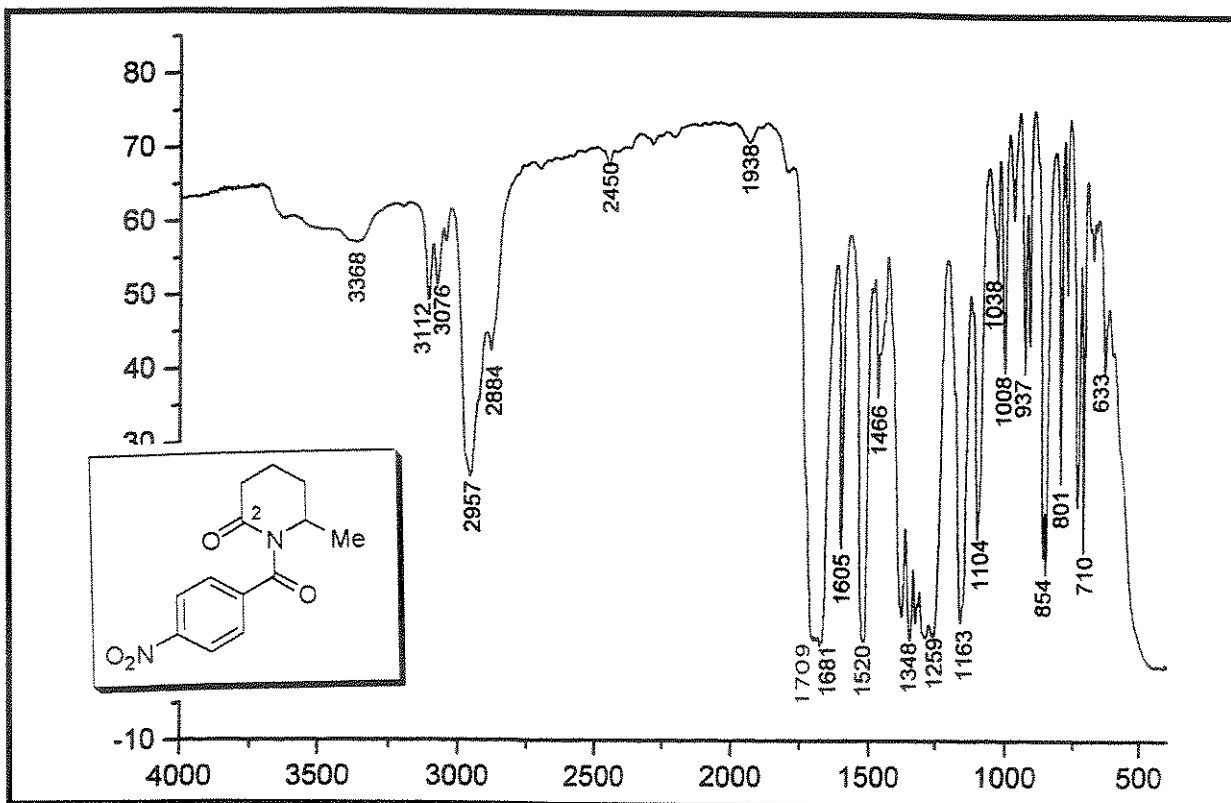


Espectro 102: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (±)-161

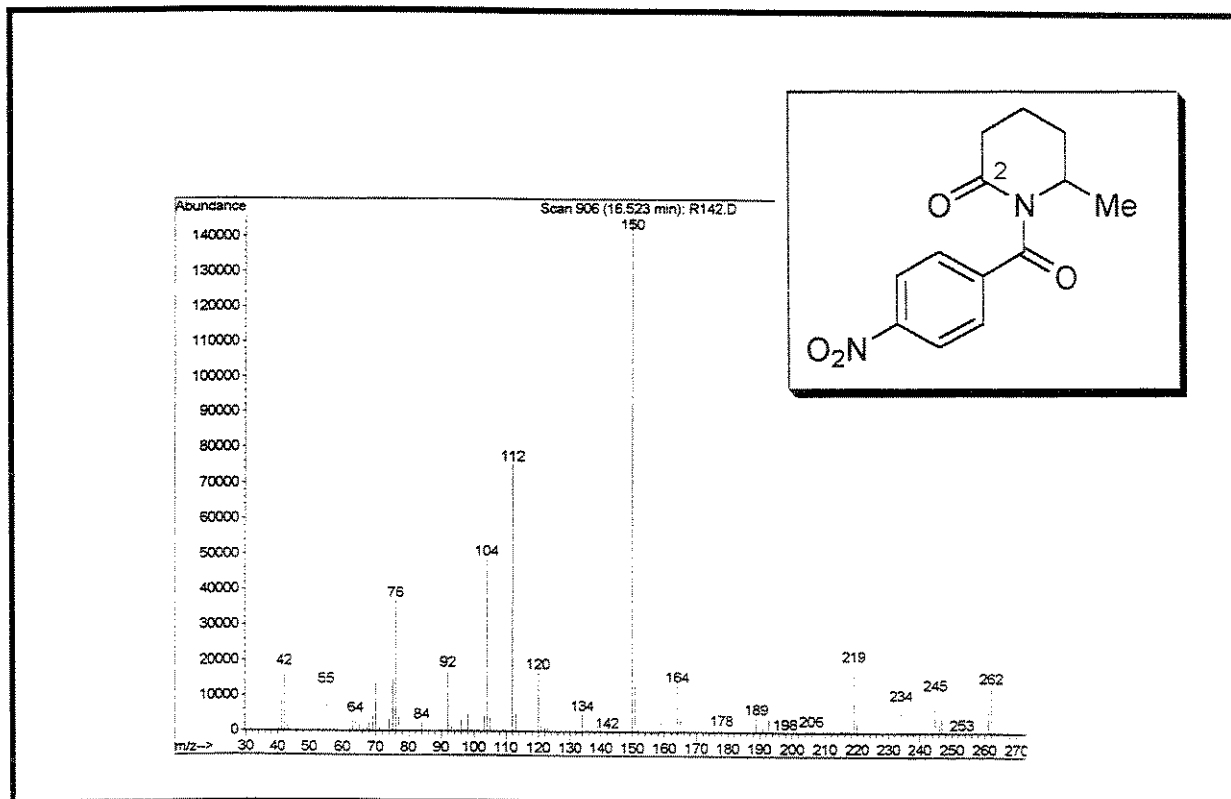


Espectro 103: RMN-¹³C (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-161

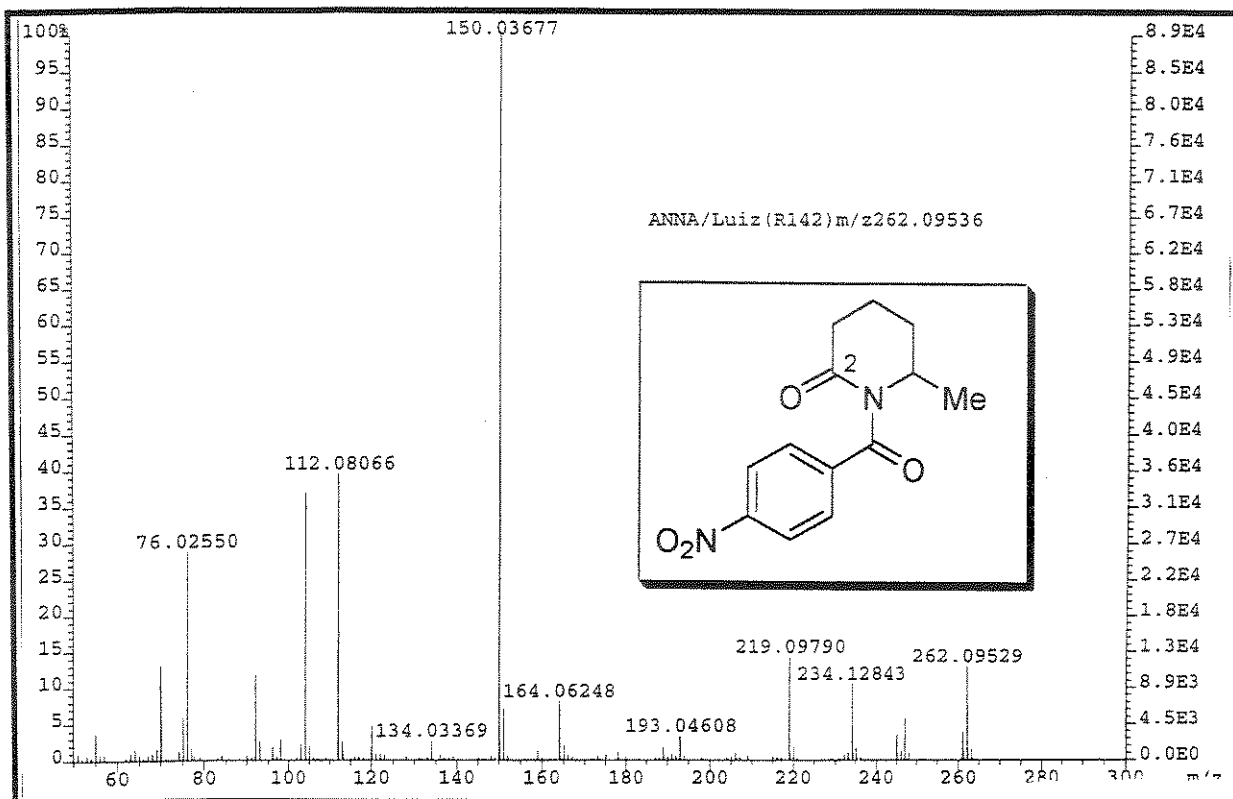
Espectro 104: DEPT (CDCl₃, 125 MHz) do composto (±)-161



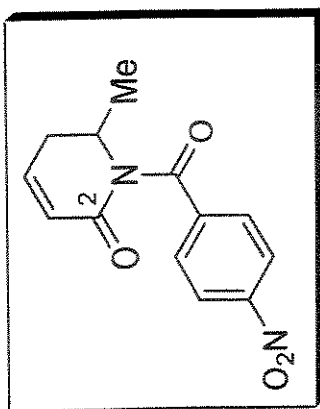
Espectro 105: IV (KBr) do composto (±)-161



Espectro 106: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (±)-161

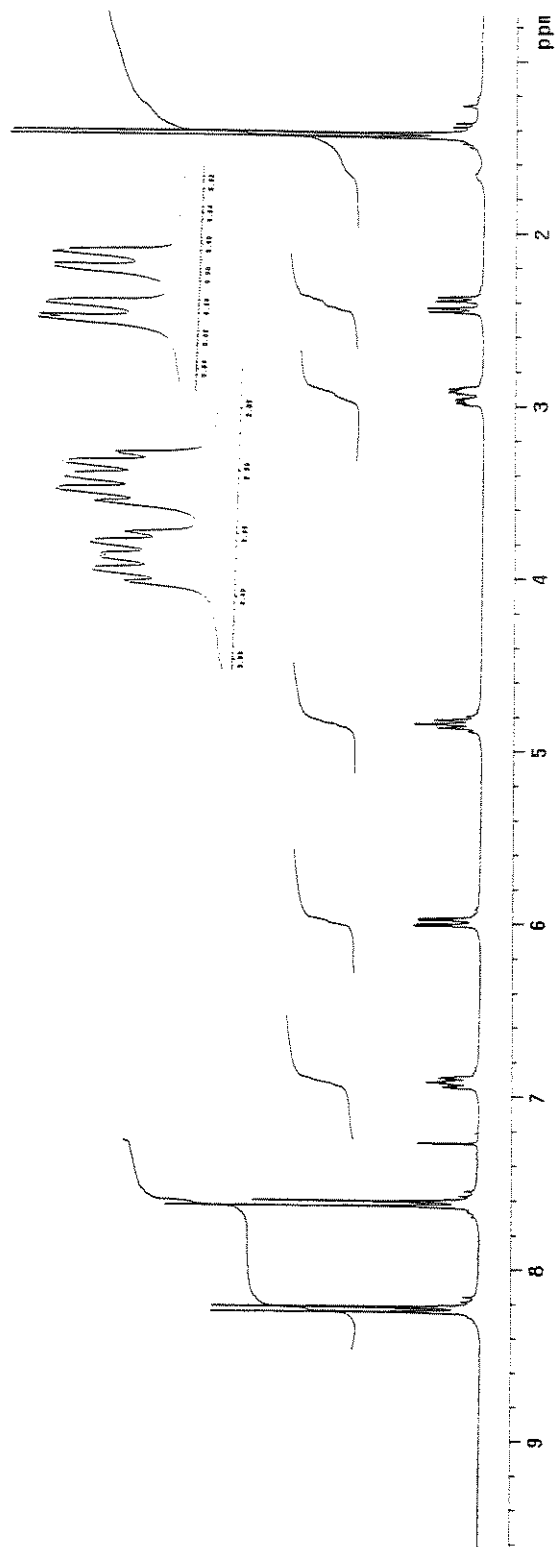


Espectro 107: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (±)-161

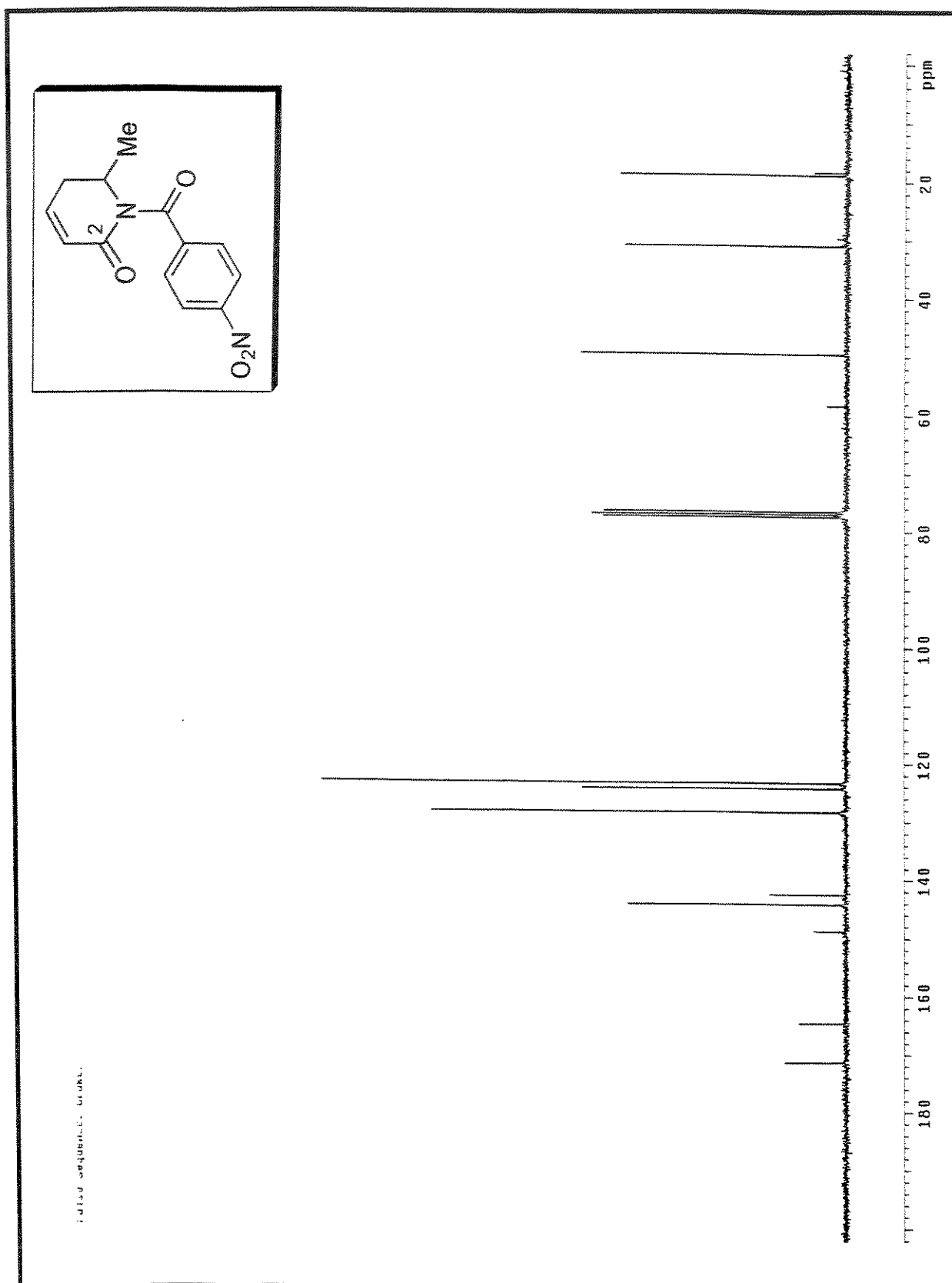


```
Pulse Sequence: s2pul1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
file: J0404amfH1
INOVA-500 "nmrnuq"

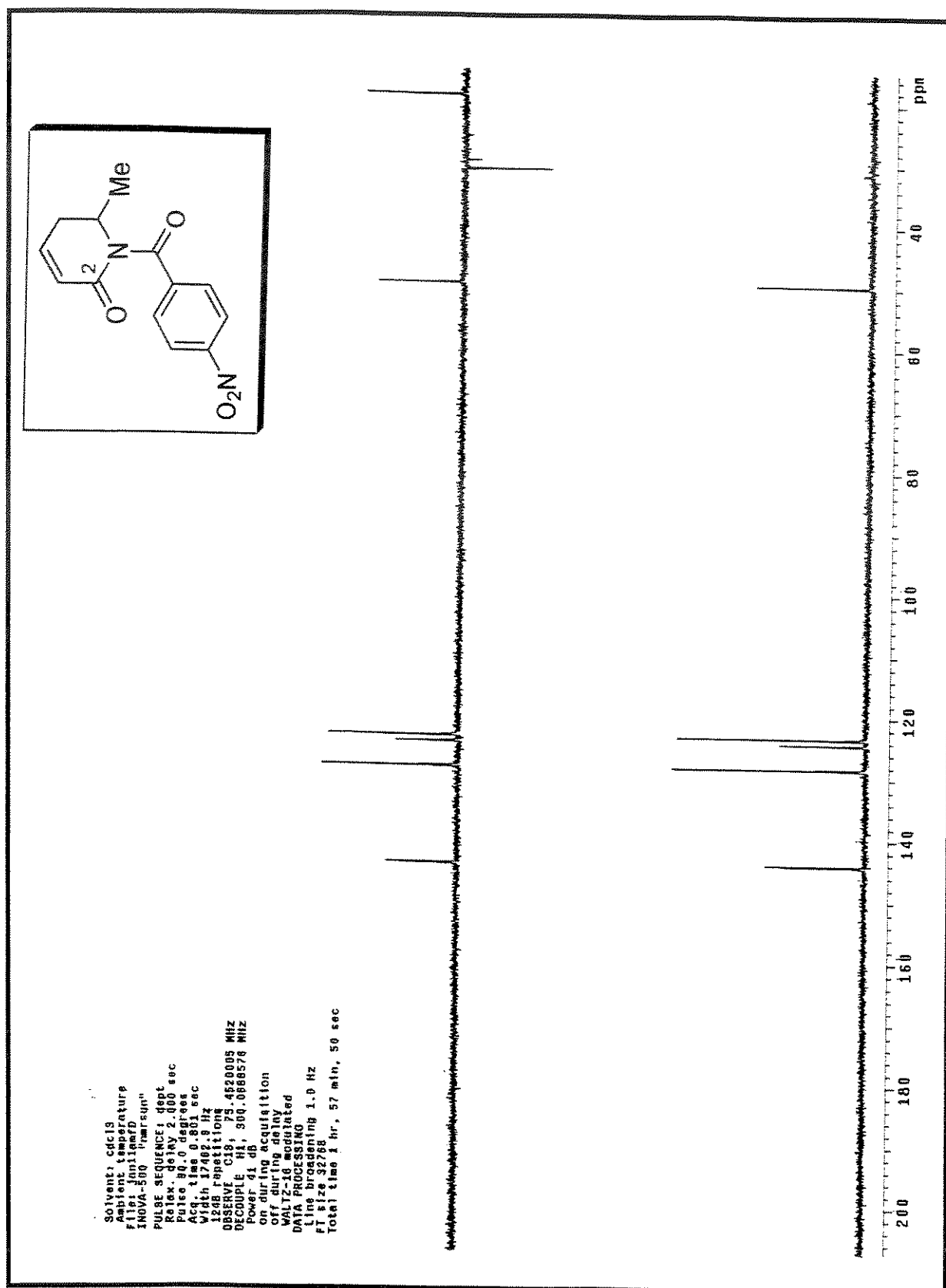
PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Acq. 31.3 degrees
Pulse 31.3 degrees
width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1 300.0673540 MHz
DATA PROCESSING
ft size 32768
Total time 3 min, 4 sec
```



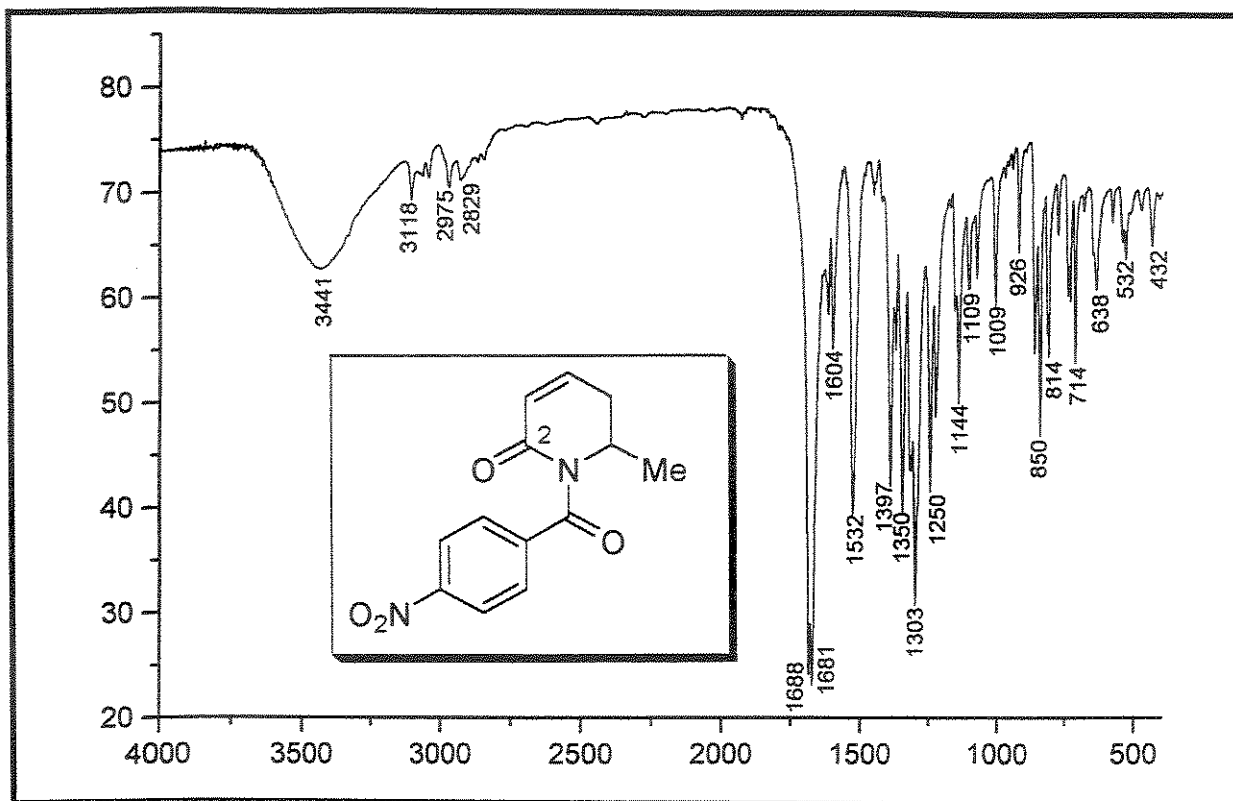
Espectro 108: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (±)-162



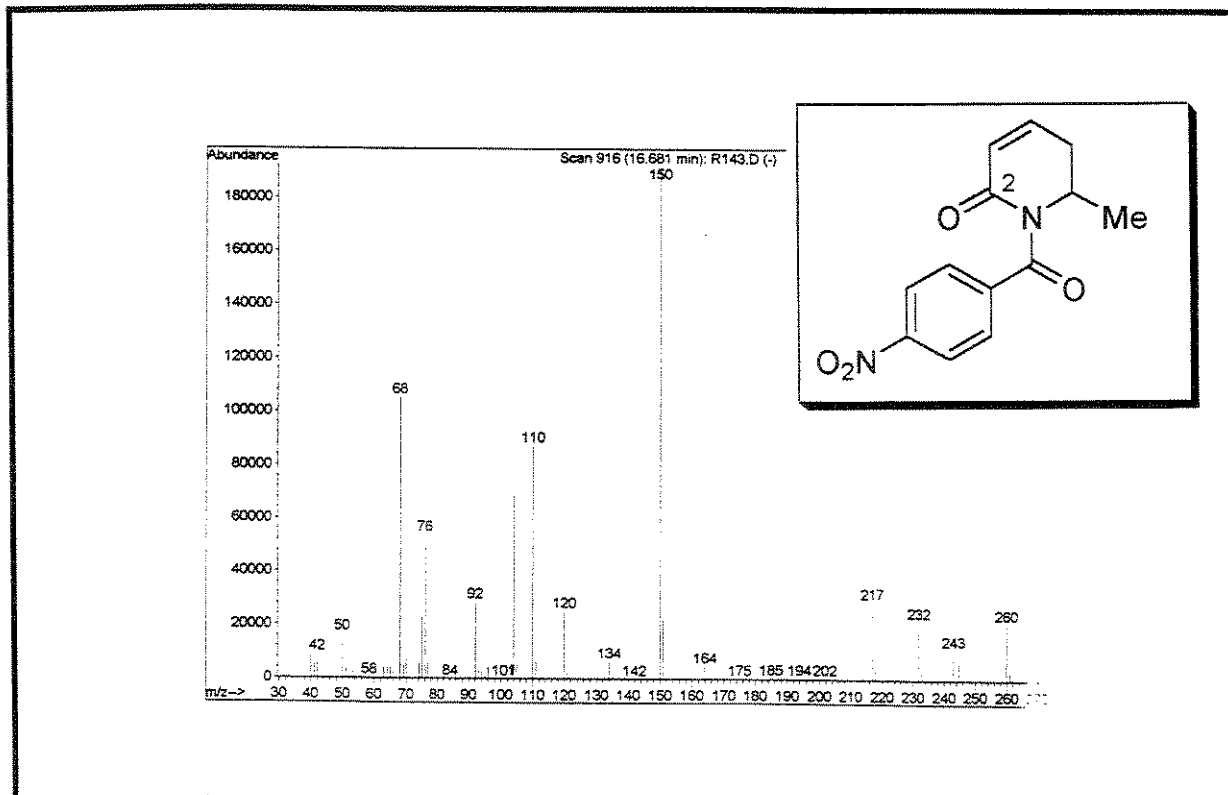
Espectro 109: RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto (±)-162



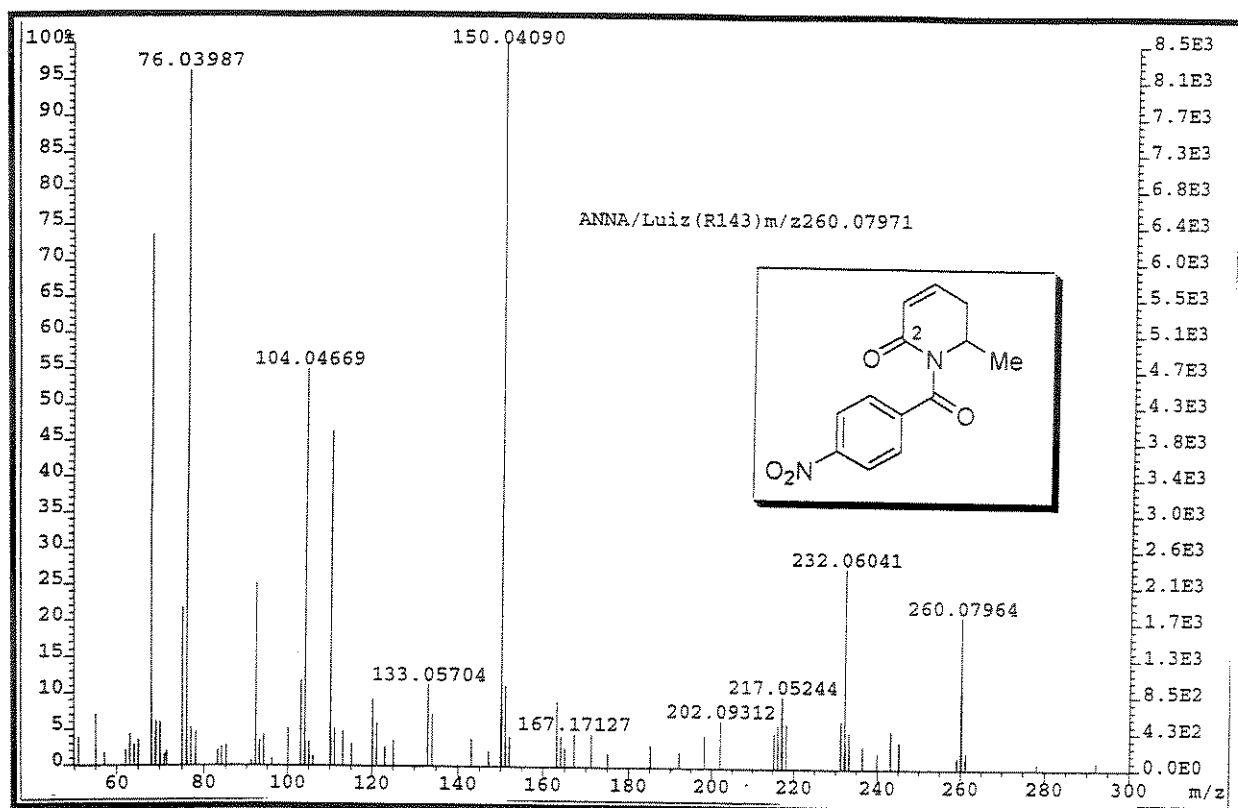
Espectro 110: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-162



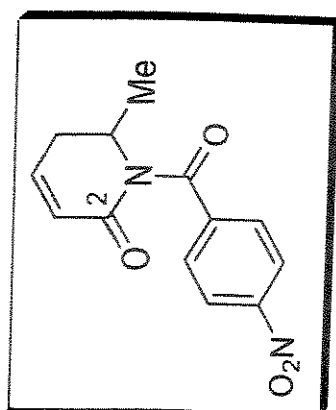
Espectro 111: IV (KBr) do composto (±)-162



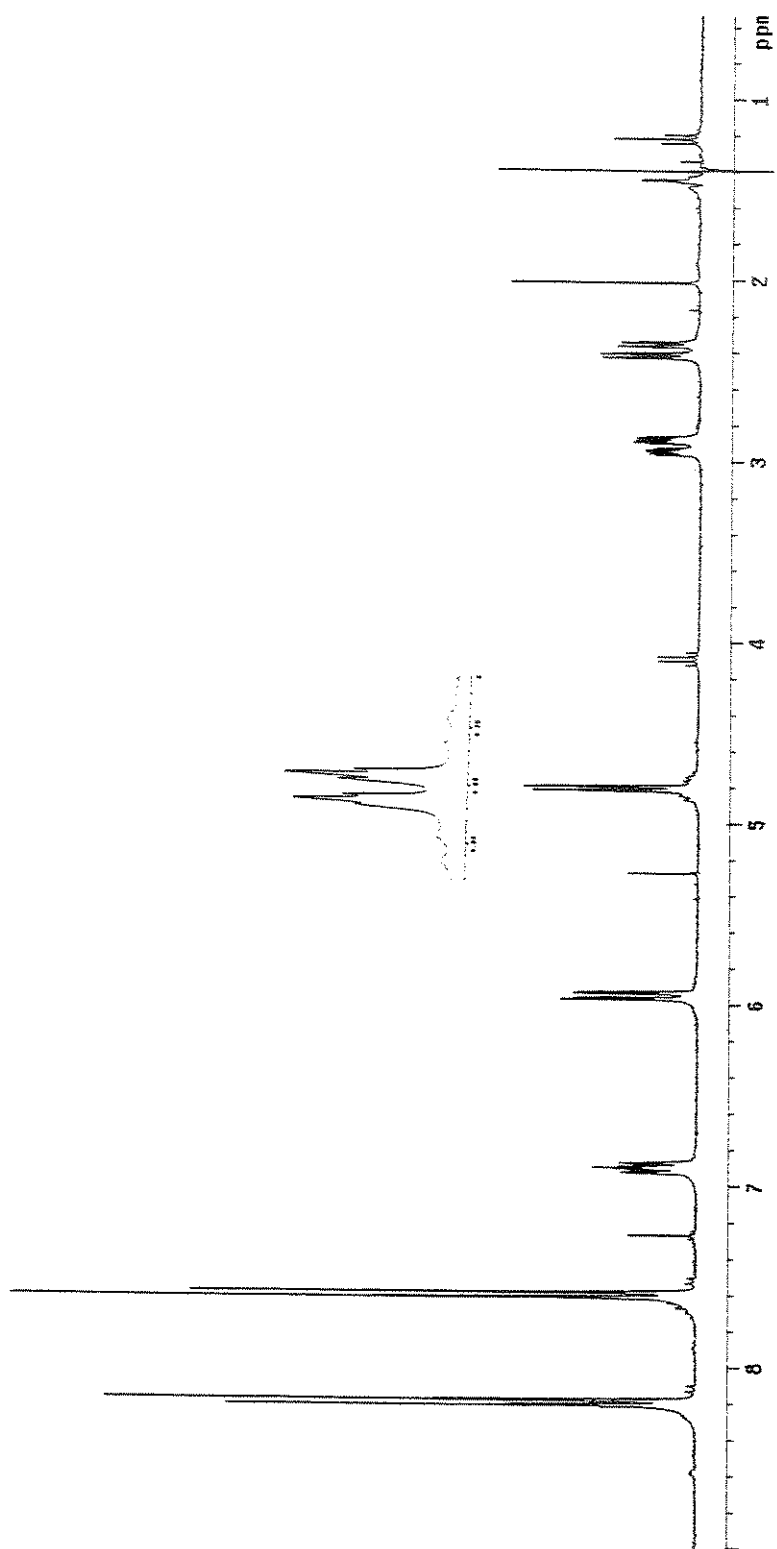
Espectro 112: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (±)-162



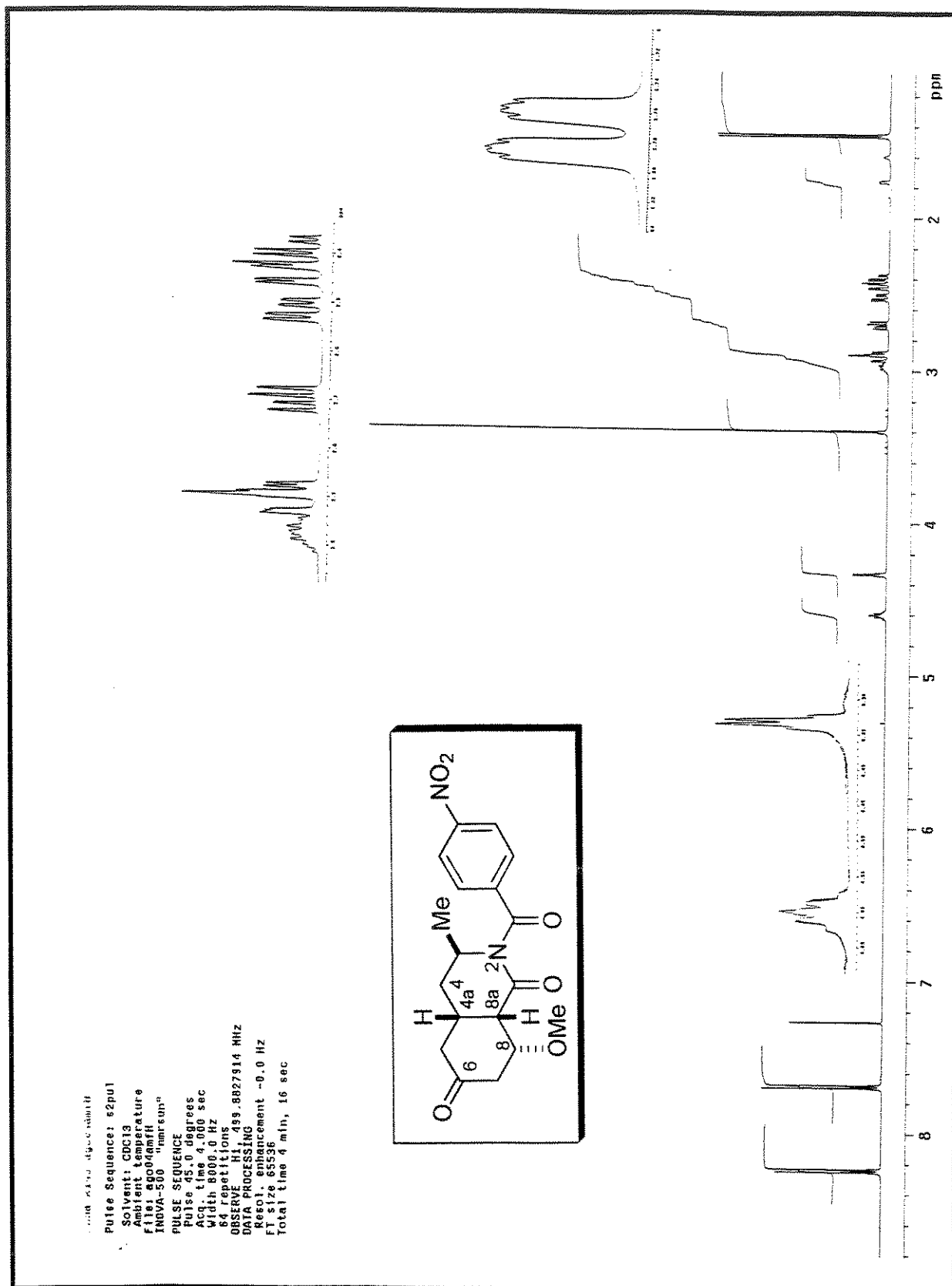
Espectro 113: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (±)-162



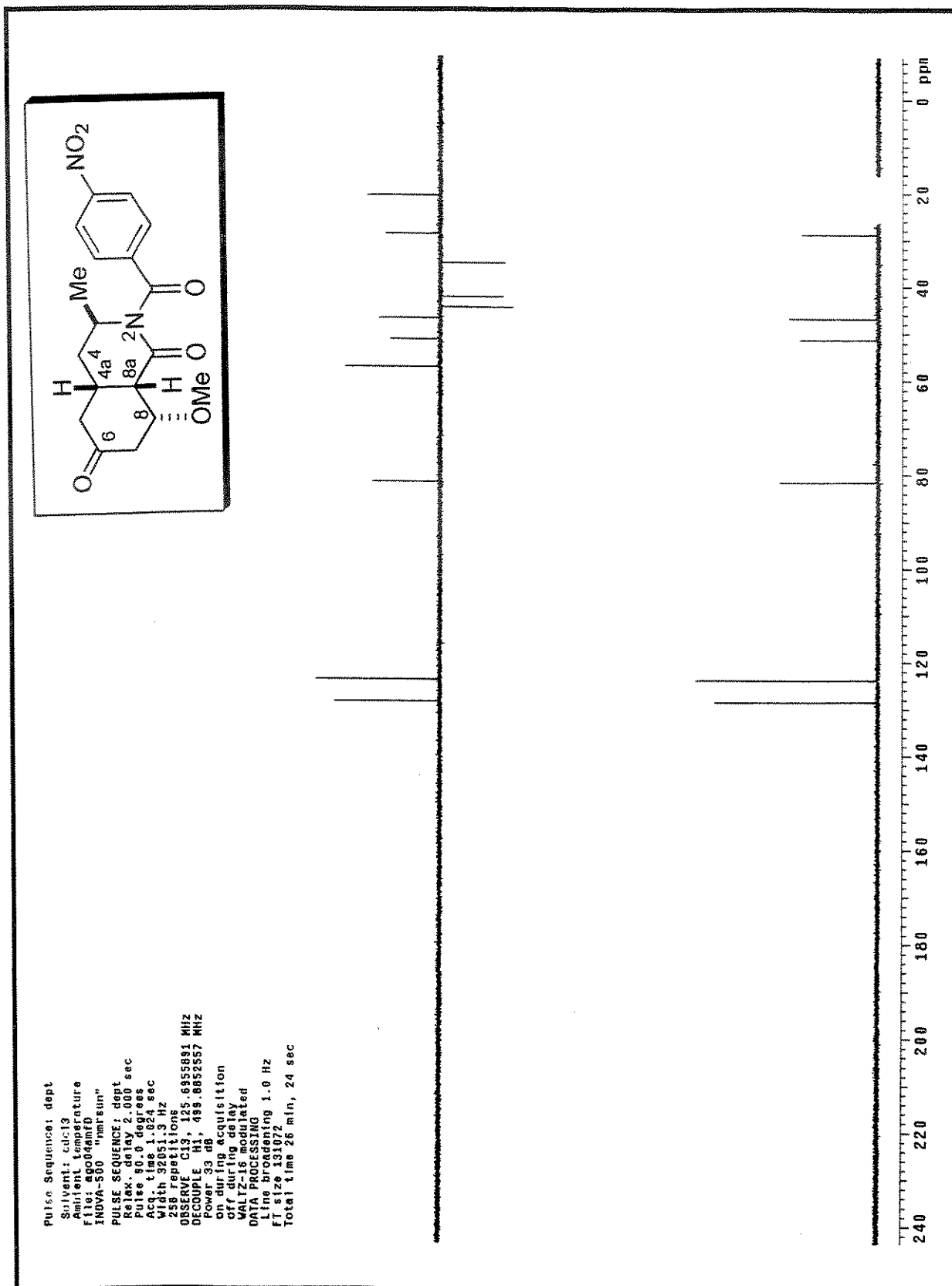
Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: jh25anr1r04
 INOVA-500 "nucsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 4.000 sec
 Pulse 40.5 degrees
 Acq. time 2.667 sec
 Width 6000.0 Hz
 16 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0673537 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0677718 MHz
 Power 20 dB
 continuously on
 single frequency
 DATA PROCESSING
 File size 32786
 Total time 1 min, 46 sec

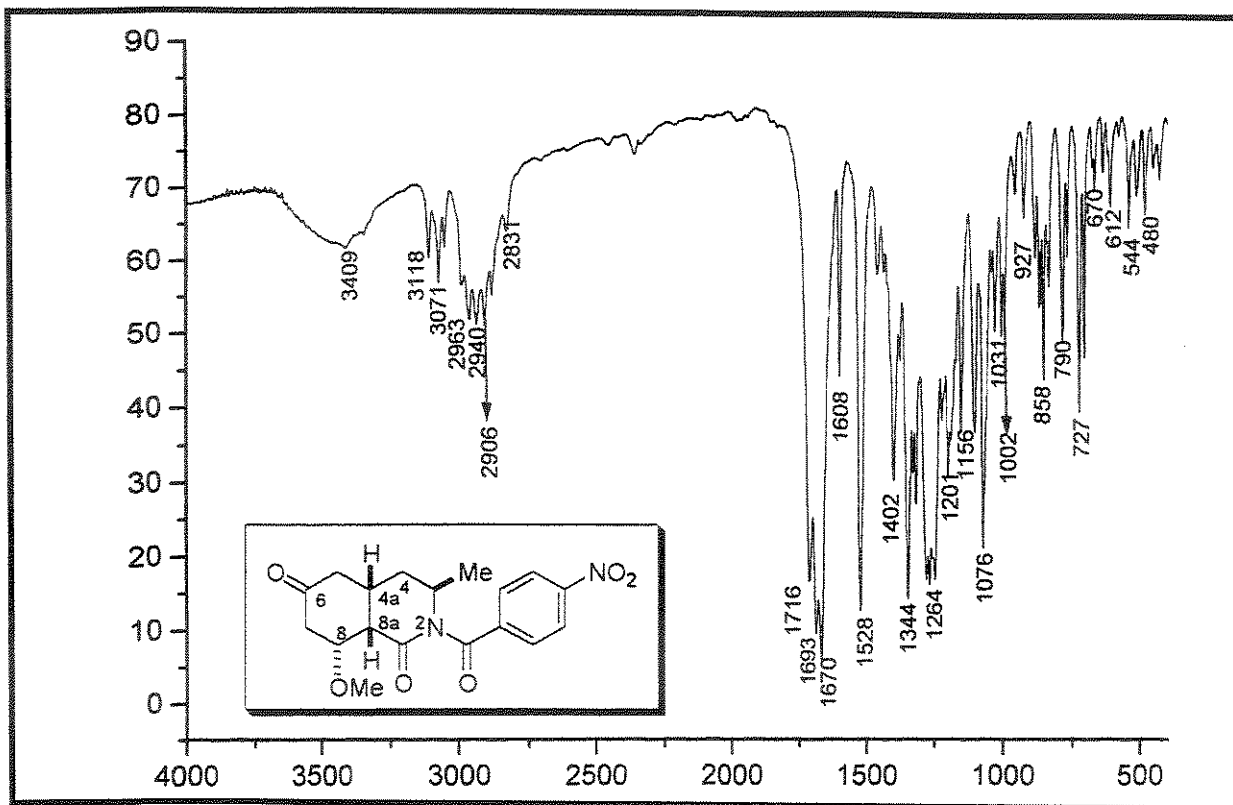


Espectro 114: Experimento de dupla irradiação a 1,40 ppm de (±)-162

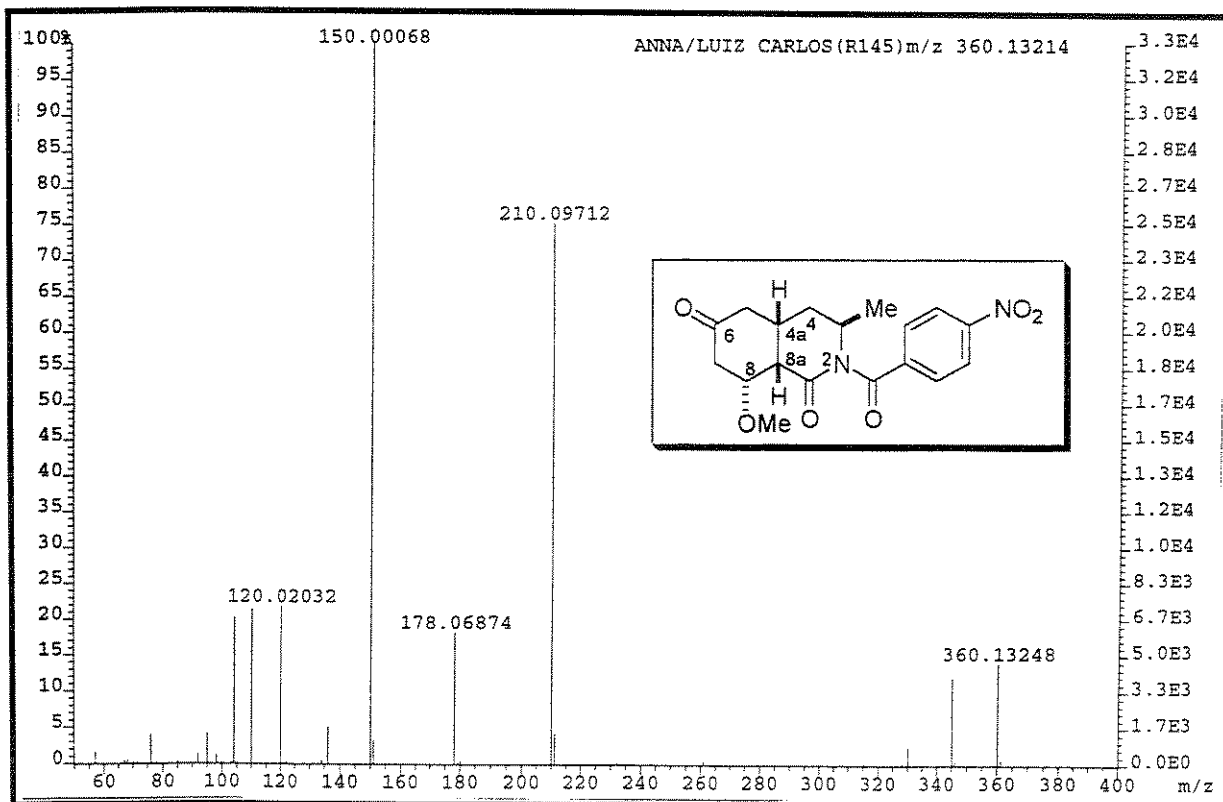


Espectro 115: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto (±)-163

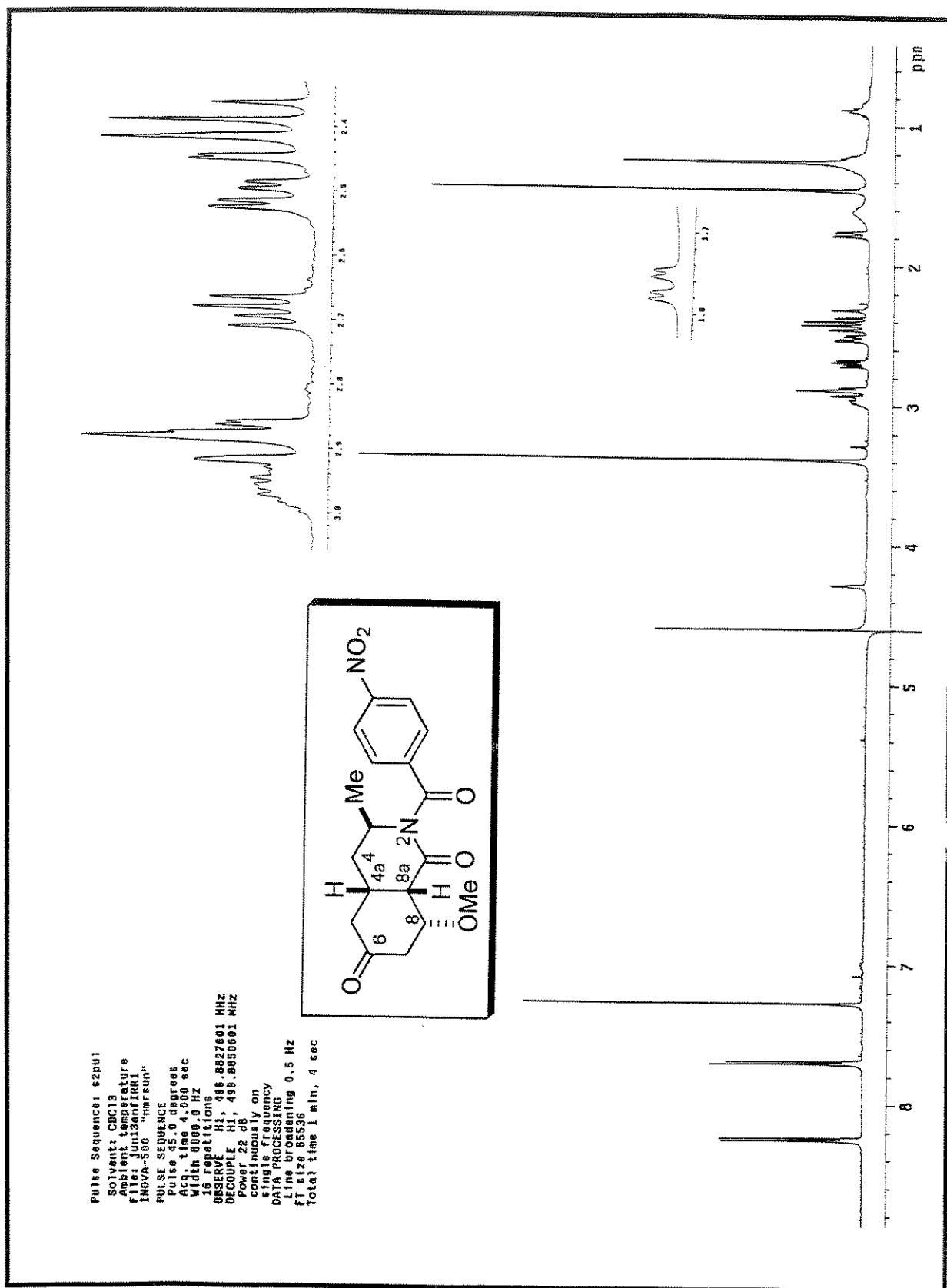

 Espectro 117: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (±)-163



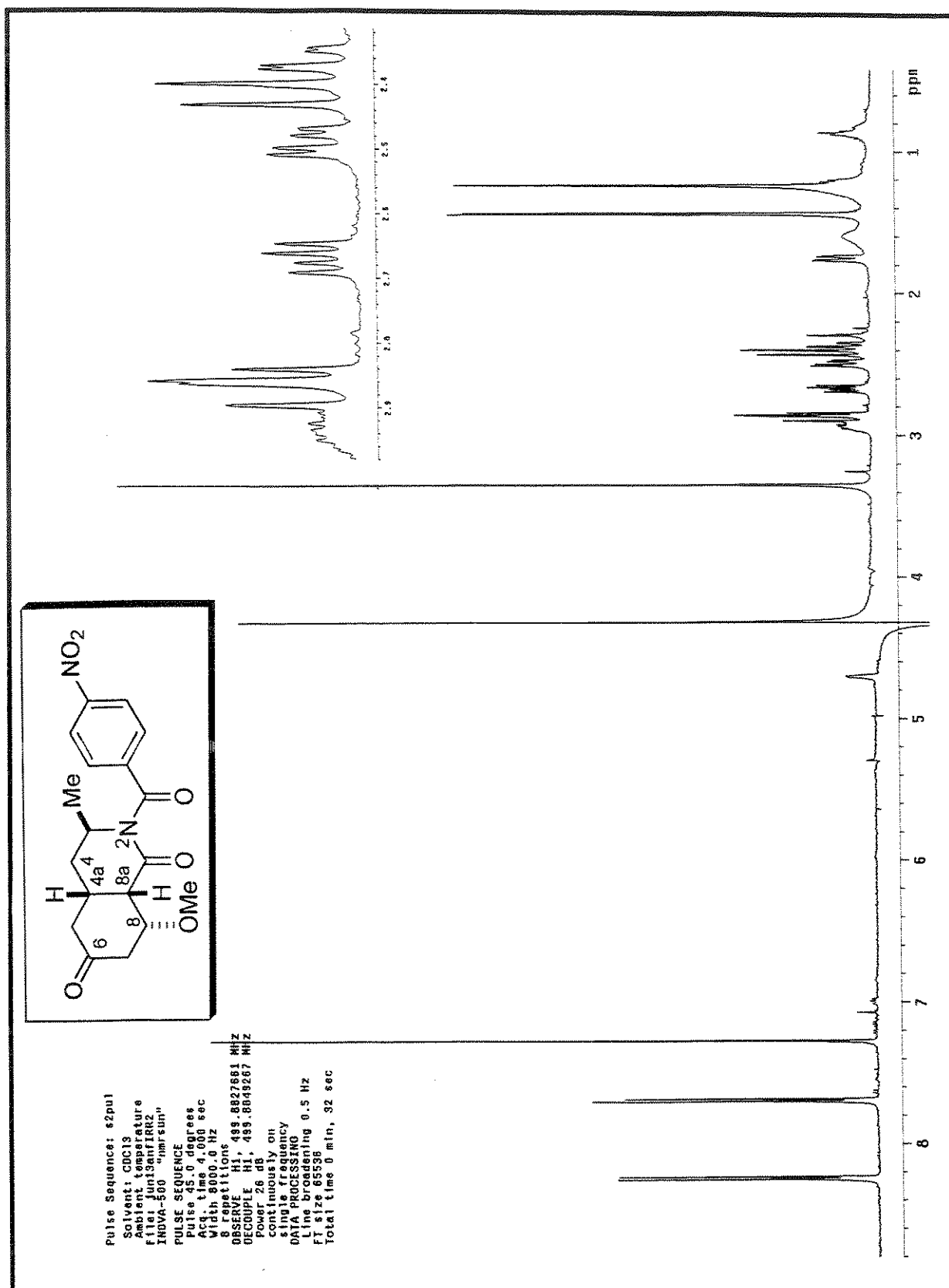
Espectro 118: IV (KBr) do composto (±)-163



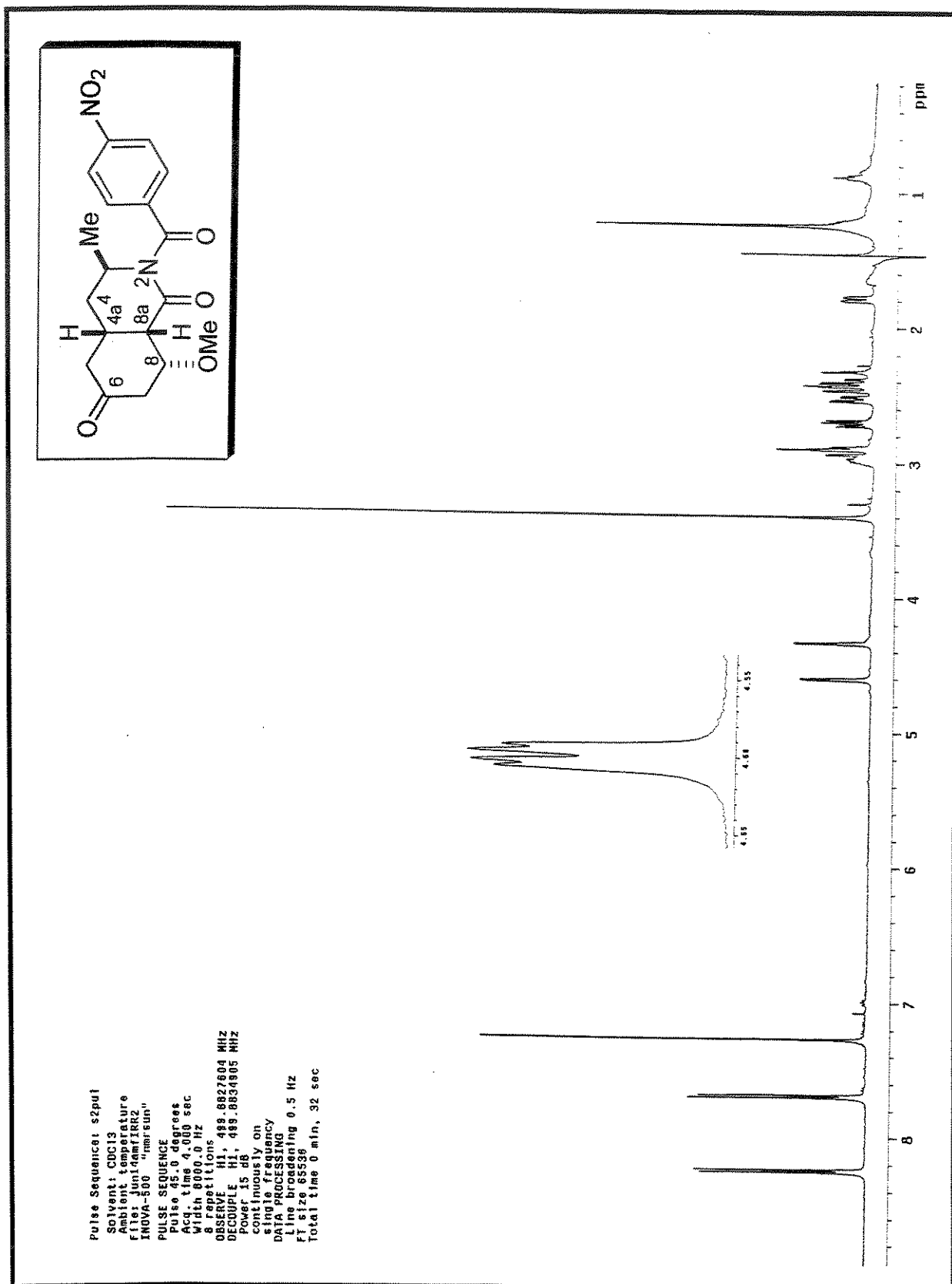
Espectro 119: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (±)-163



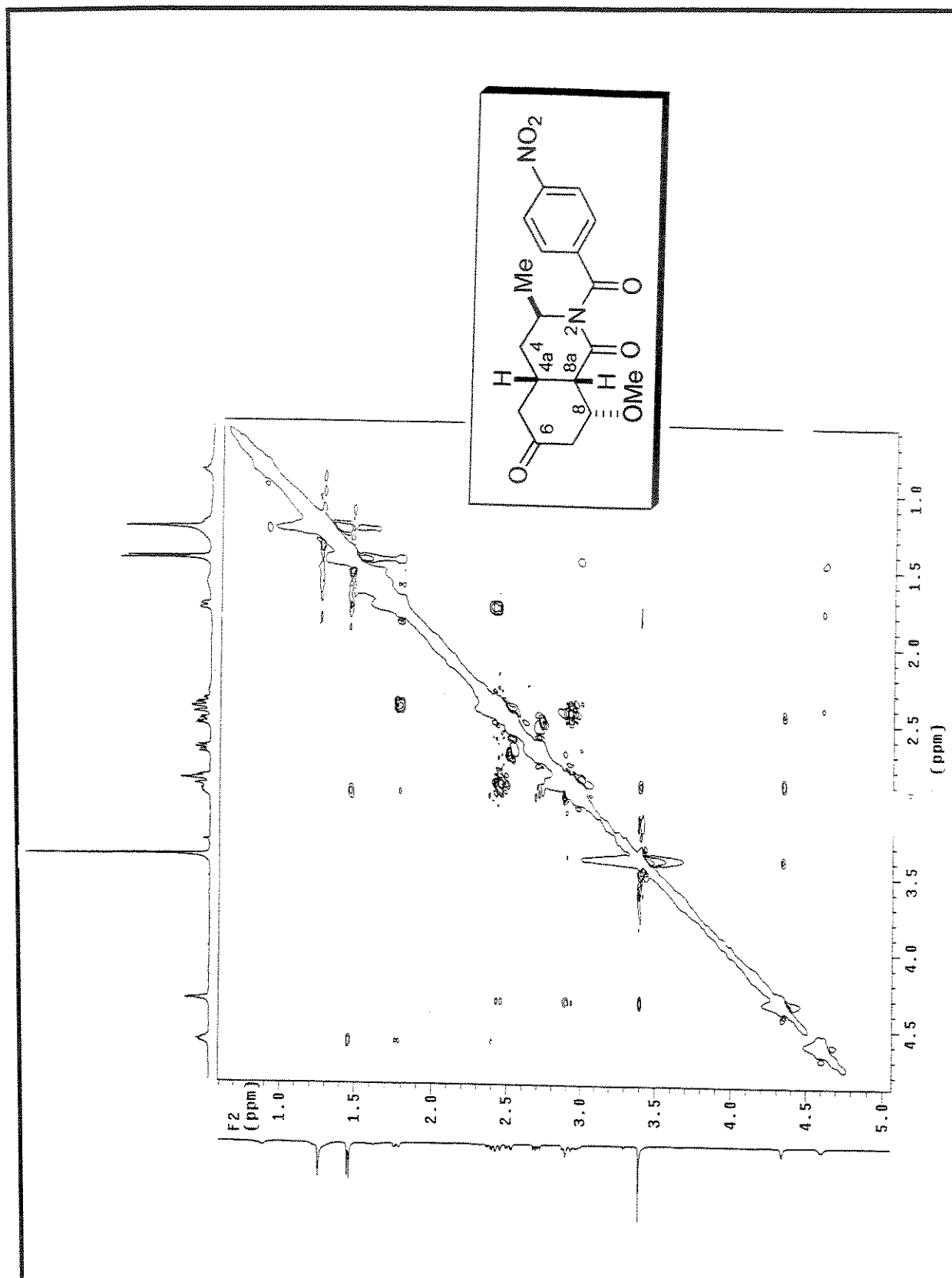
Espectro 120: Experimento de dupla irradiação a 4,60 ppm de (±)-163



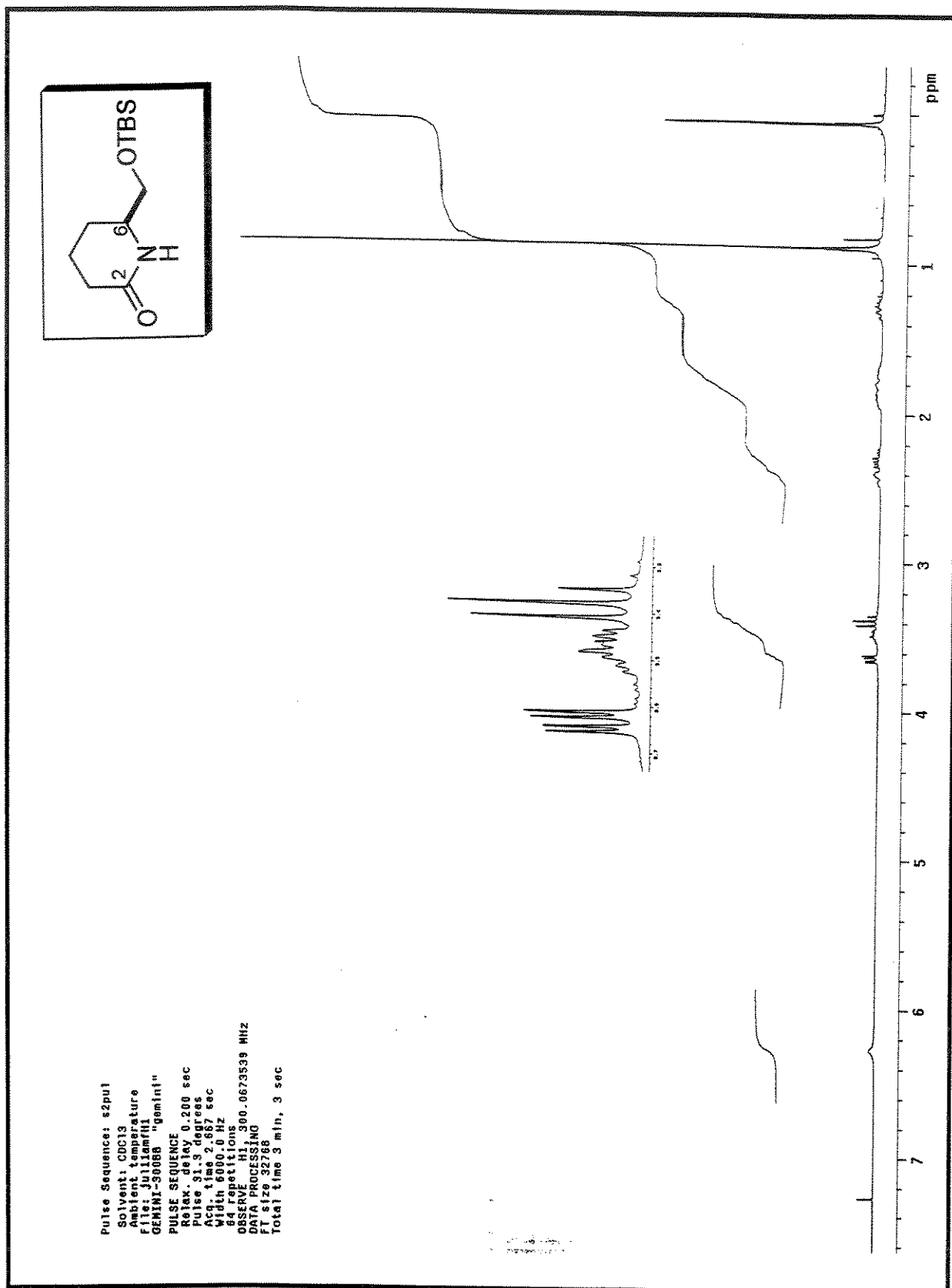
Espectro 121: Experimento de dupla irradiação a 4,33 ppm de (±)-163



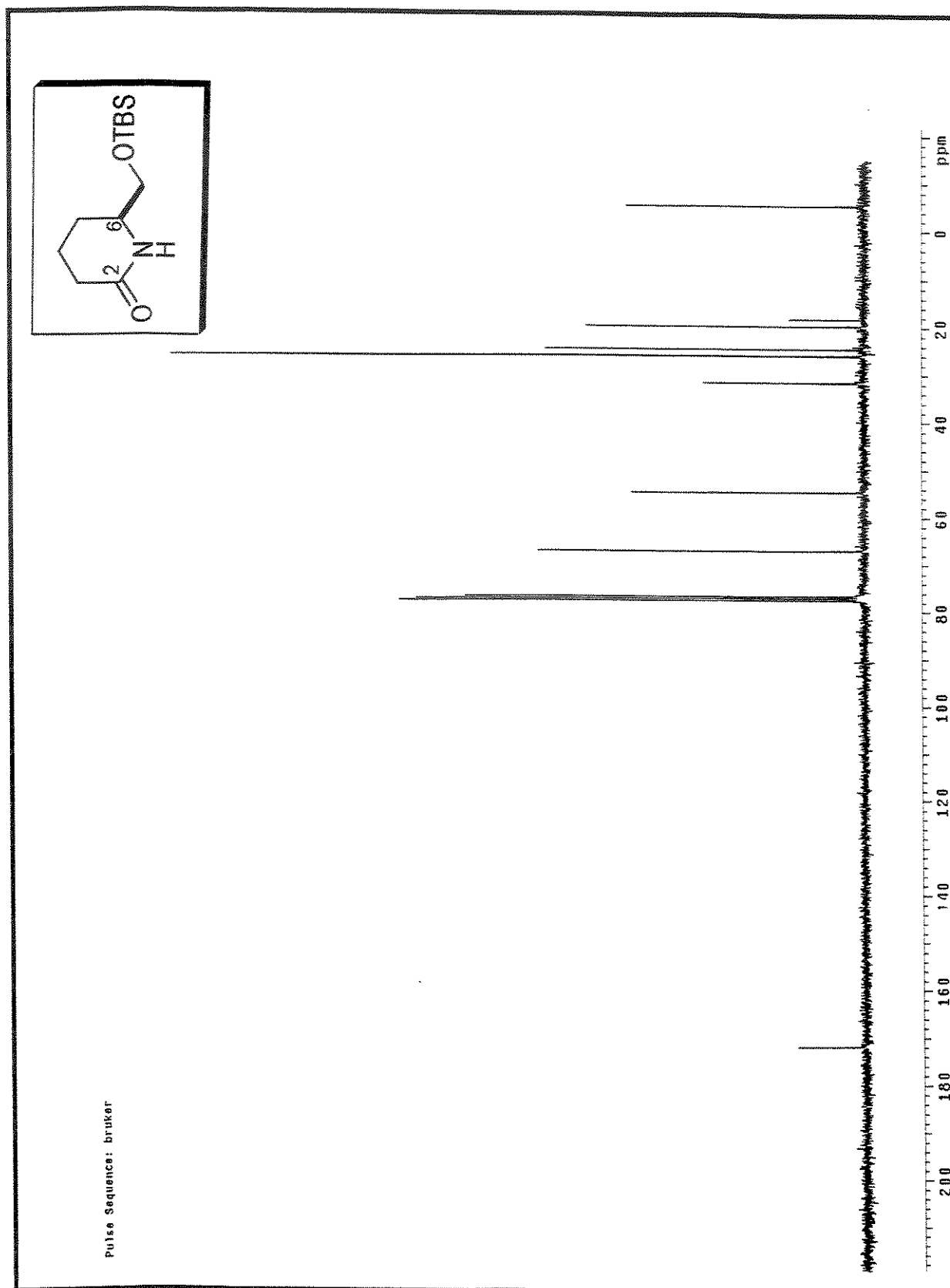
Espectro 122: Experimento de dupla irradiação a 1,44 ppm de (±)-163



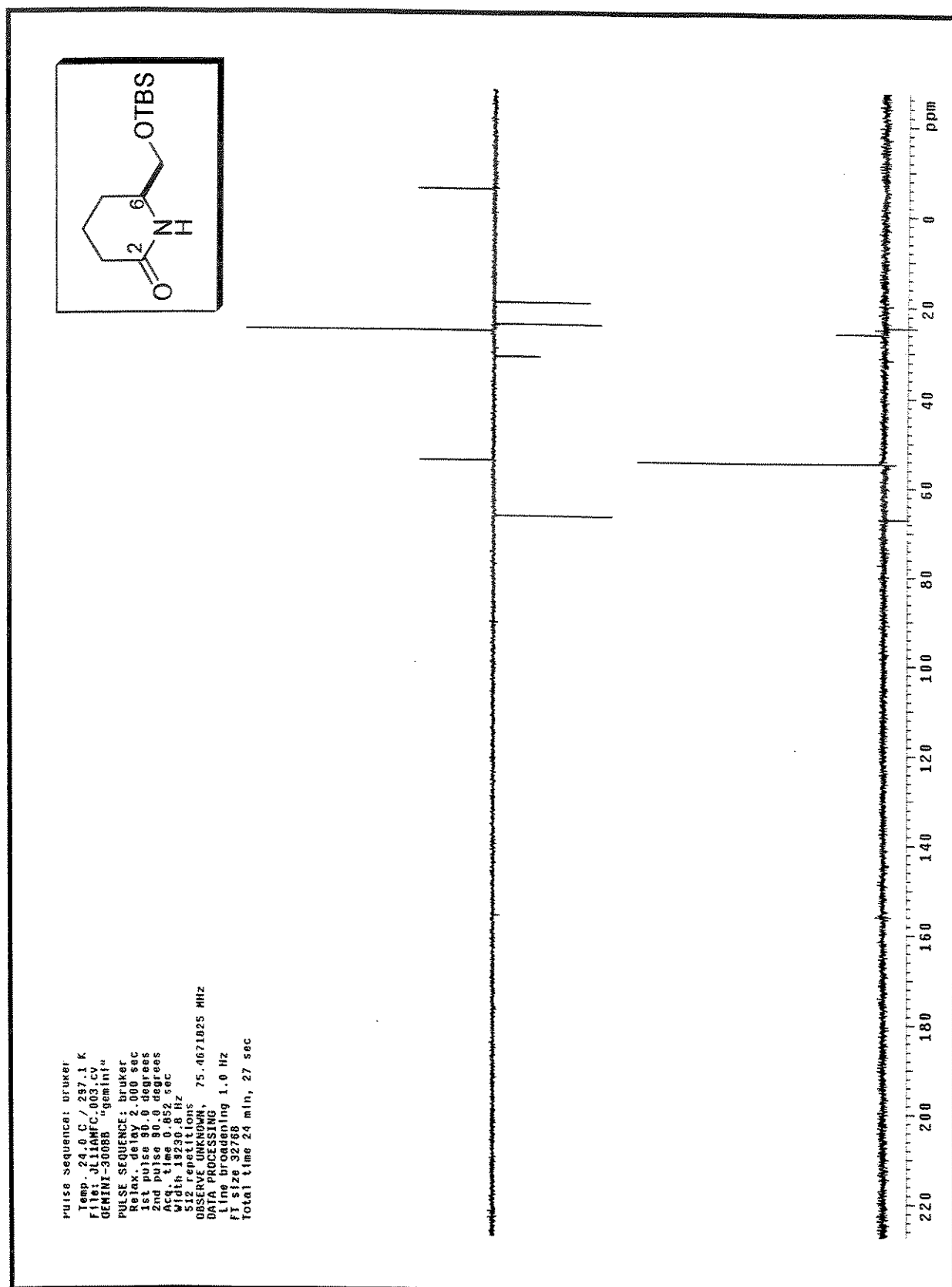
Espectro 123: NOESY (CDCl₃, 500MHz) do composto (±)-163

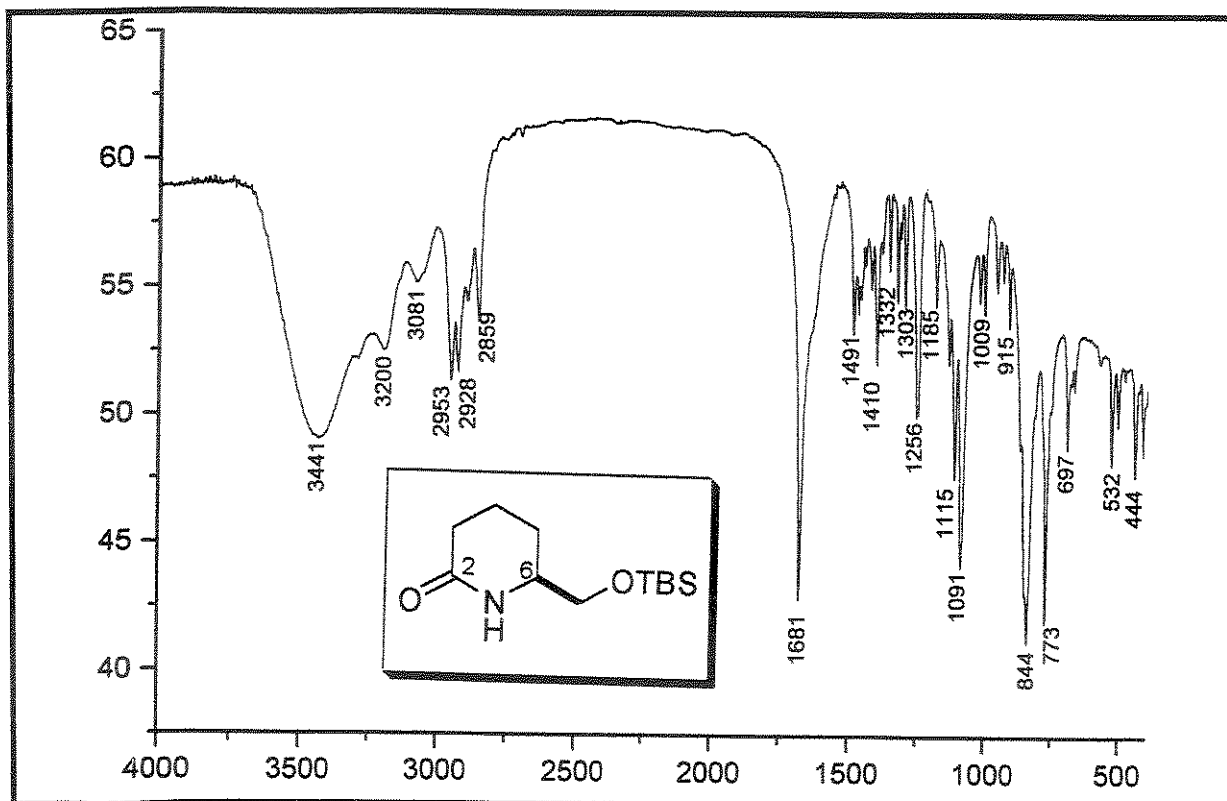


Espectro 124: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-167

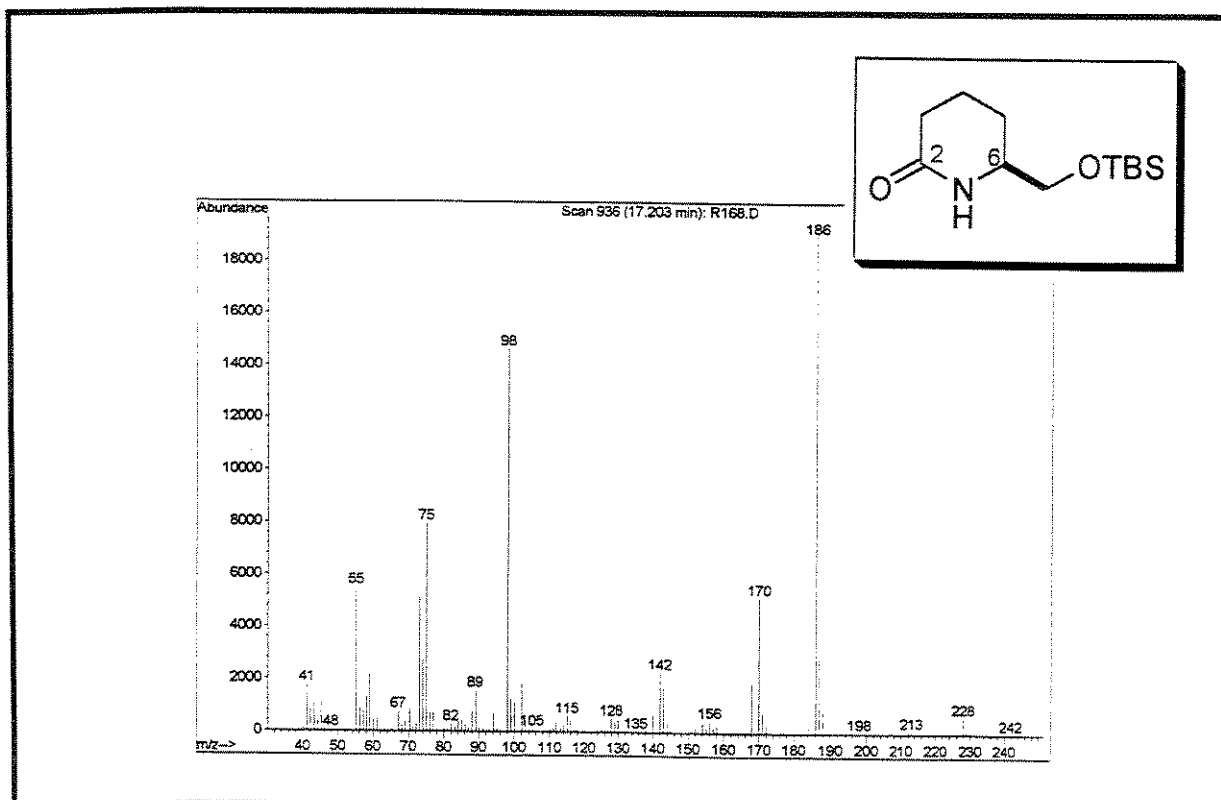


Espectro 125: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-167

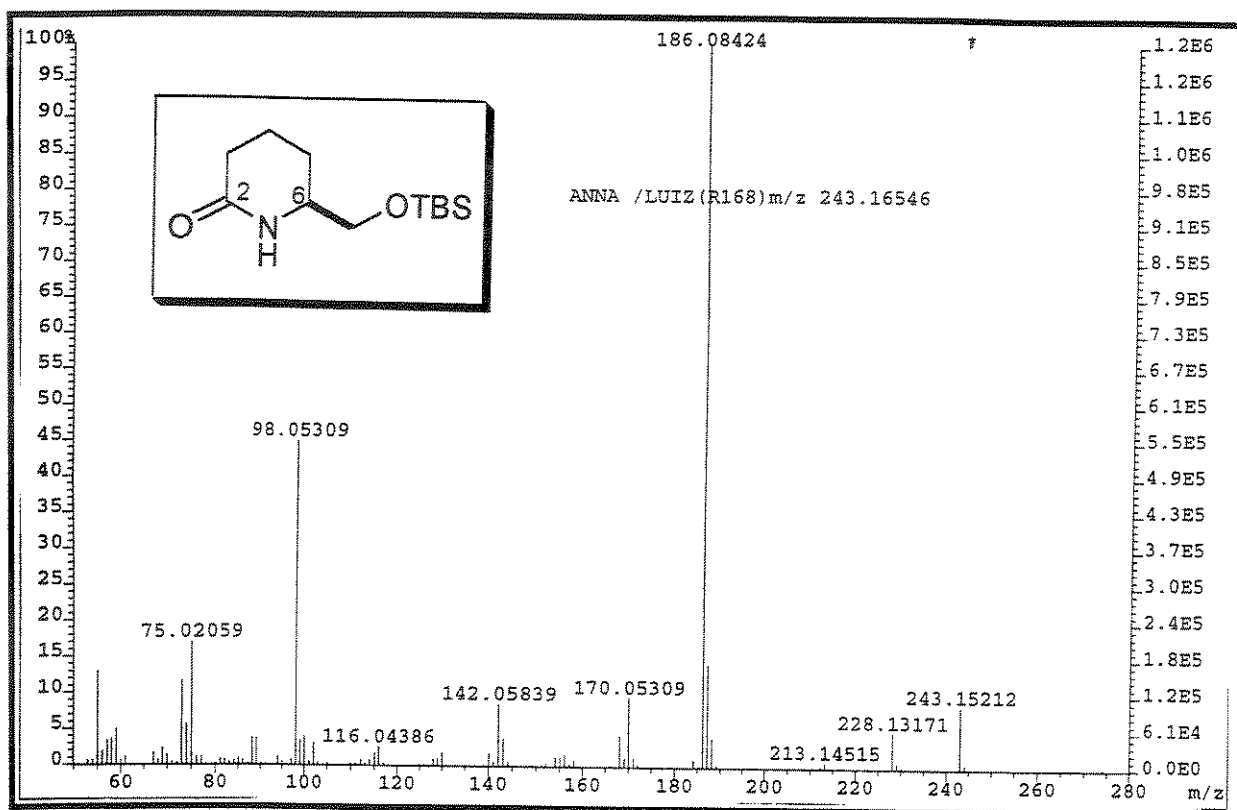

 Espectro 126: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-167



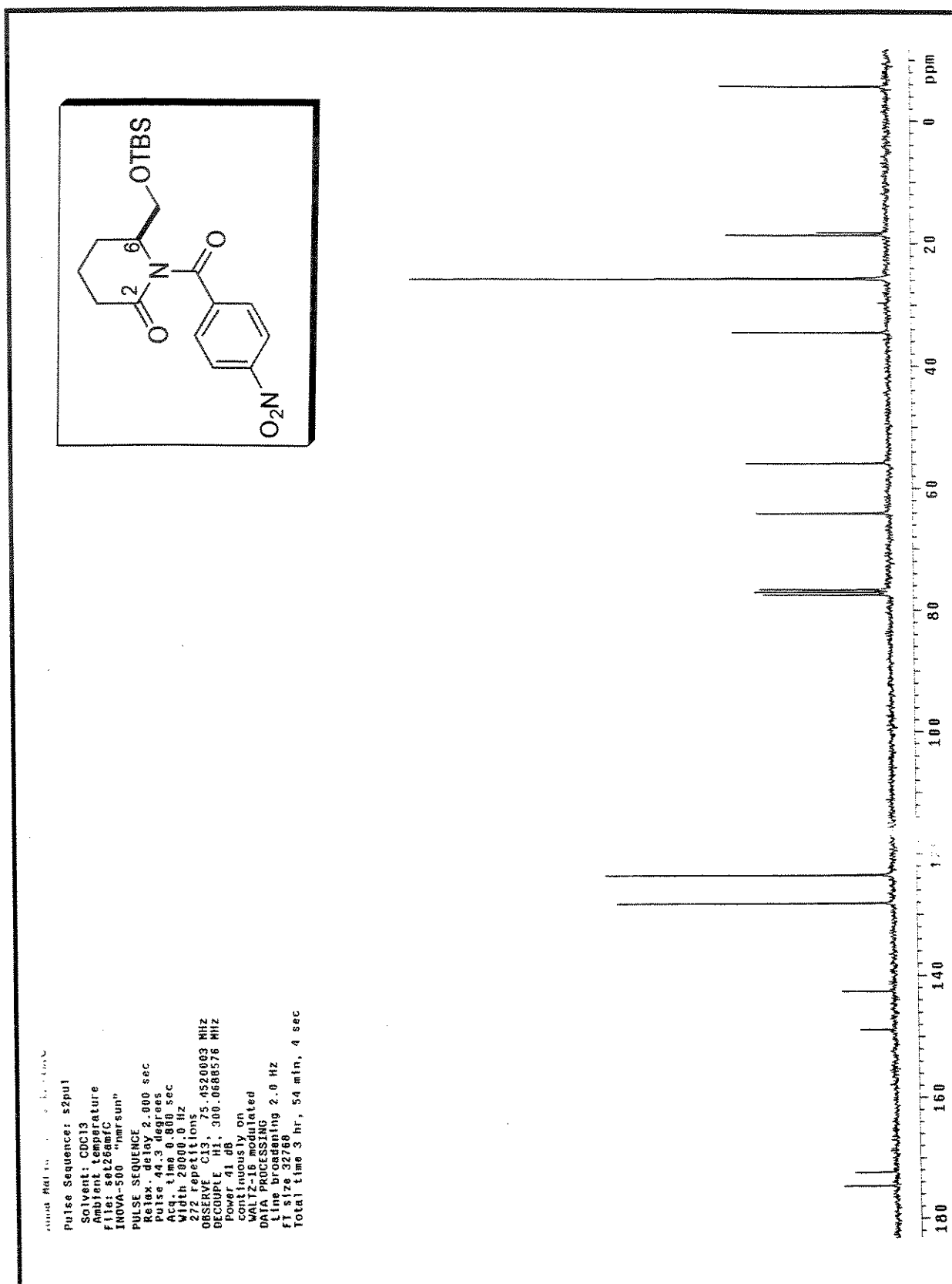
Espectro 127: IV (KBr) do composto (+)-167

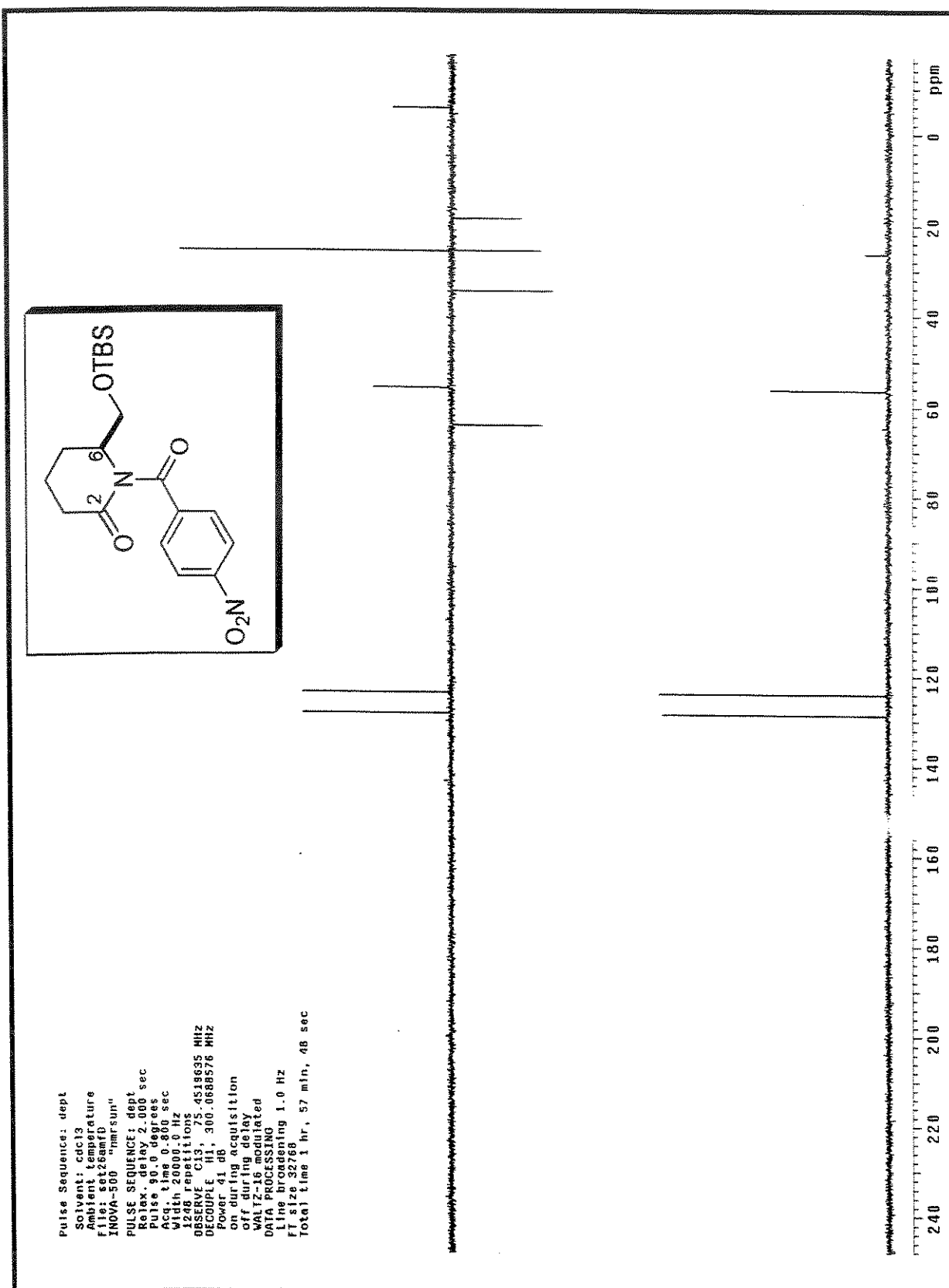


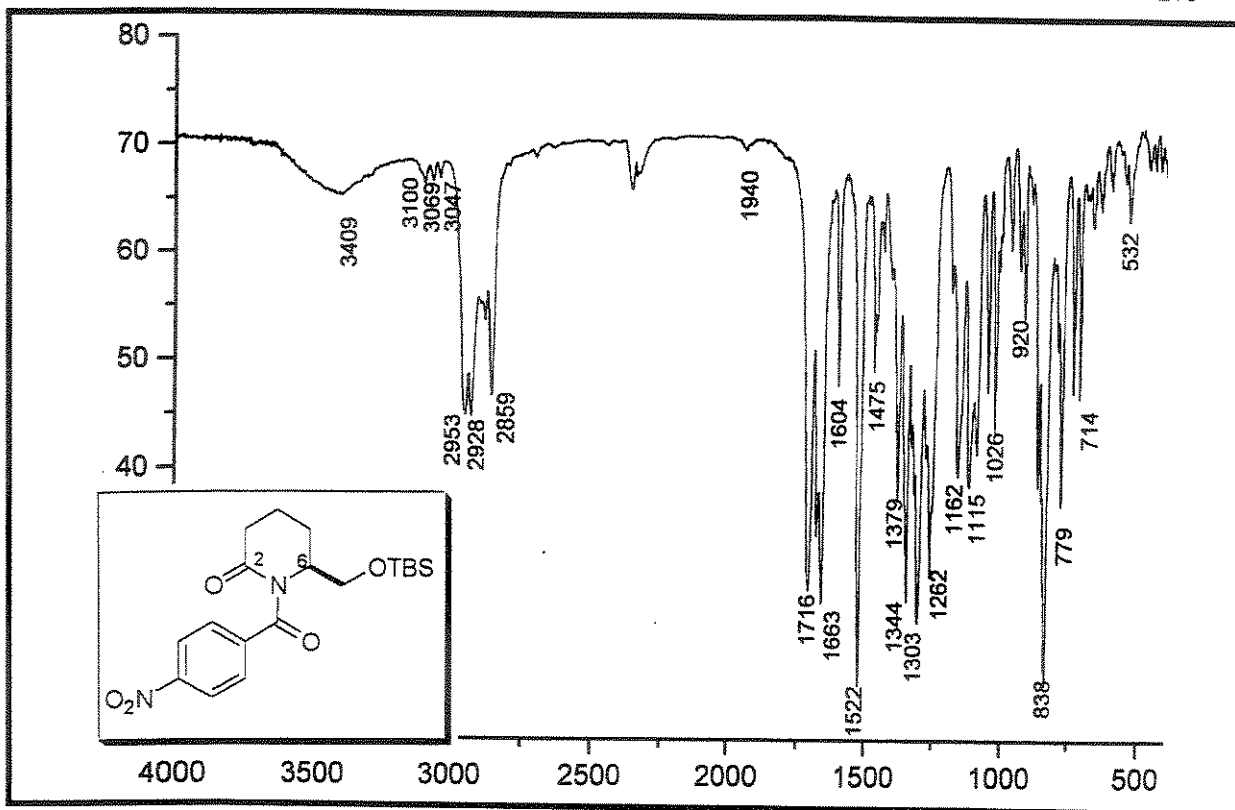
Espectro 128: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-167



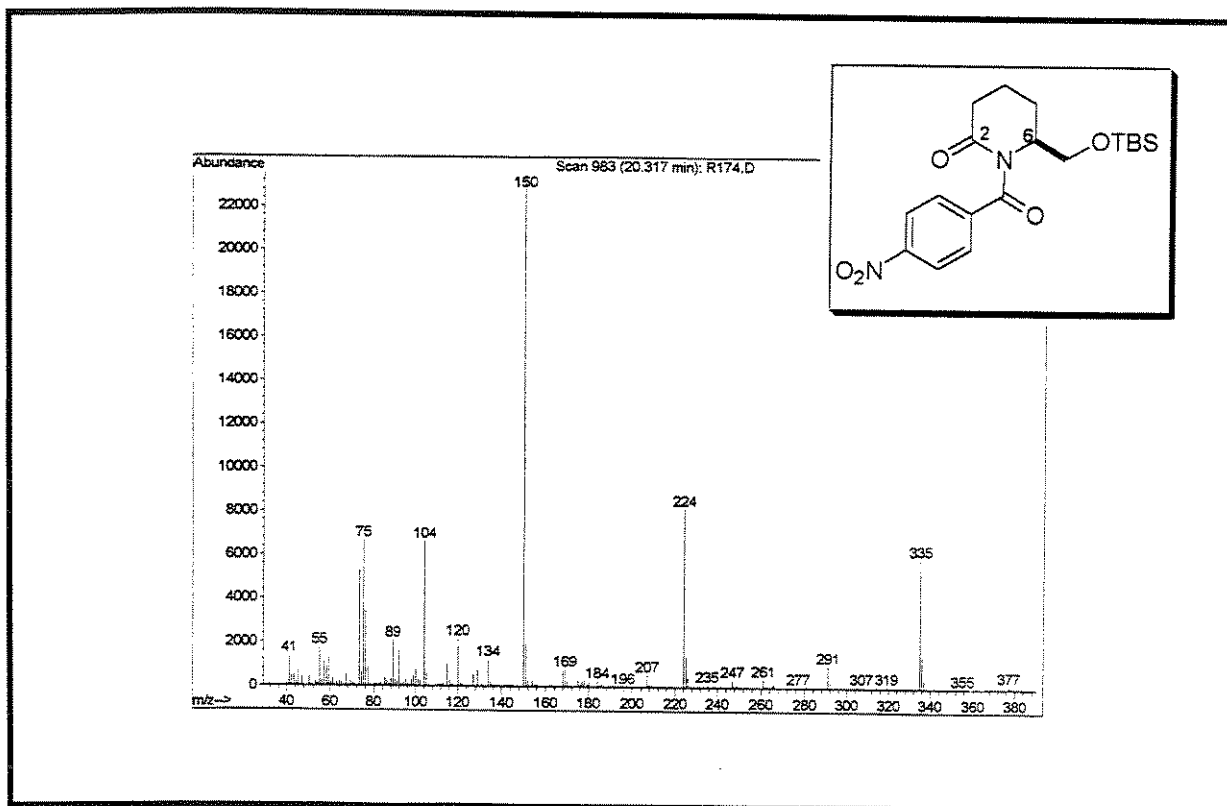
Espectro 129: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (+)-167


 Espectro 131: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-168

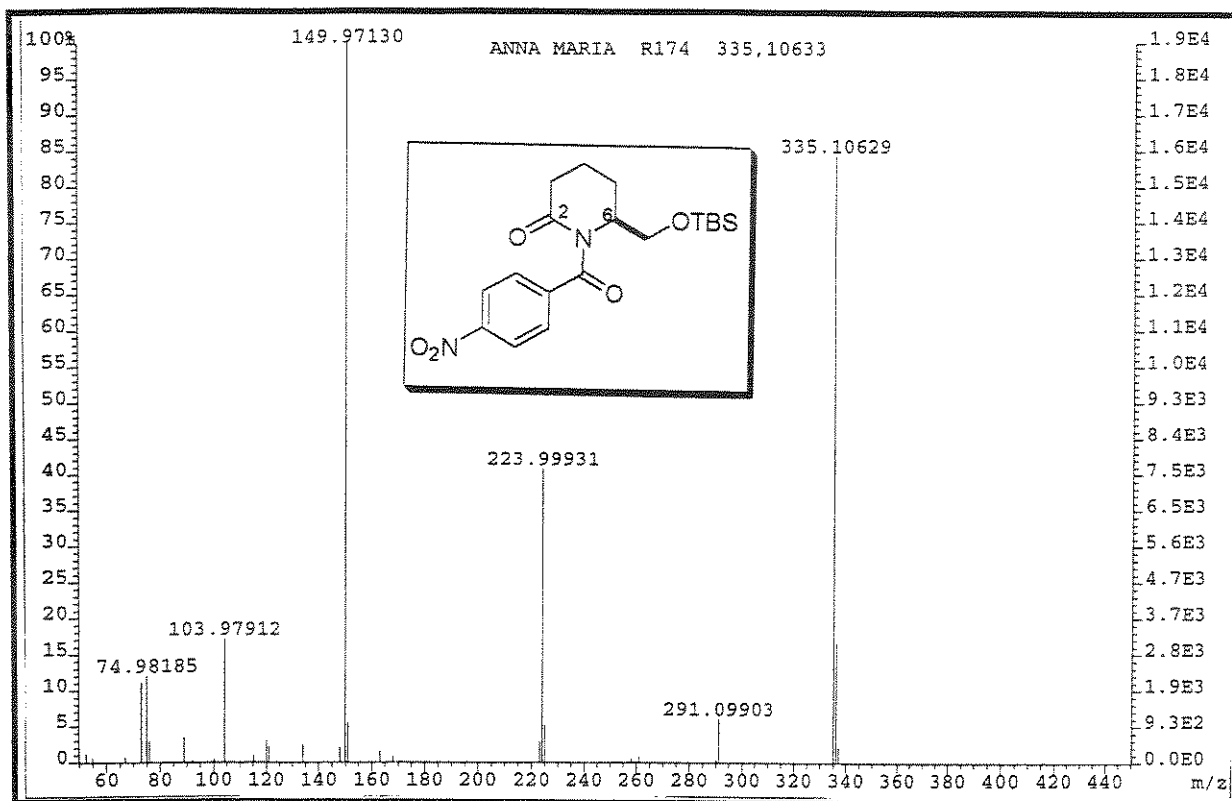

 Espectro 132: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-168



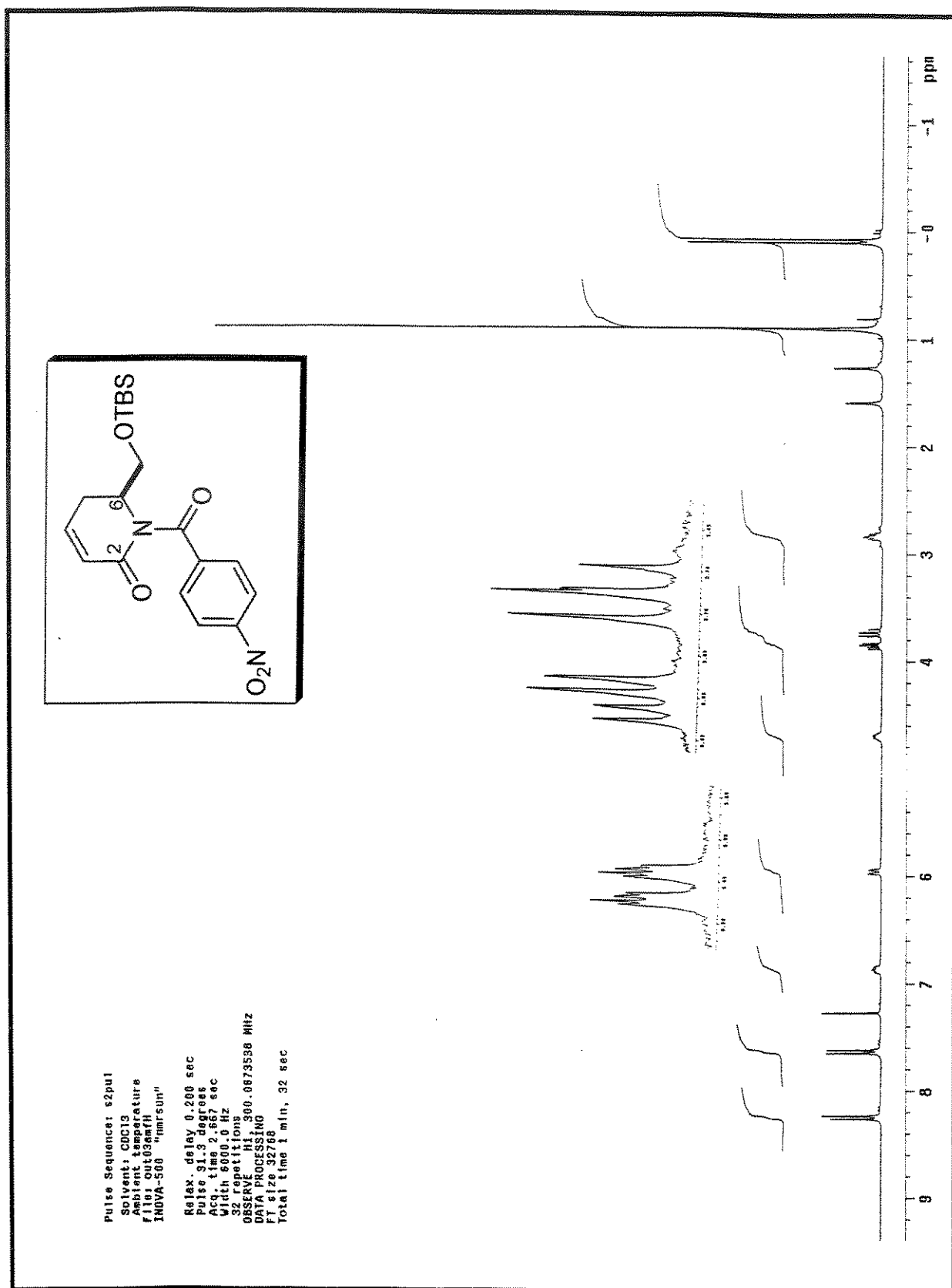
Espectro 133: IV (filme) do composto (-)-168



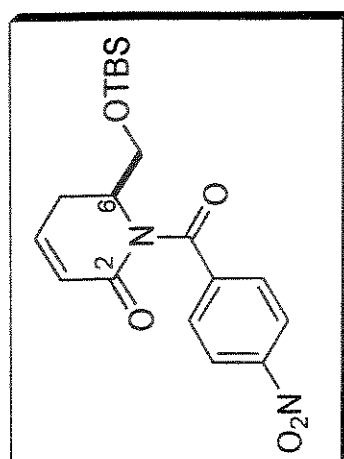
Espectro 134: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-168



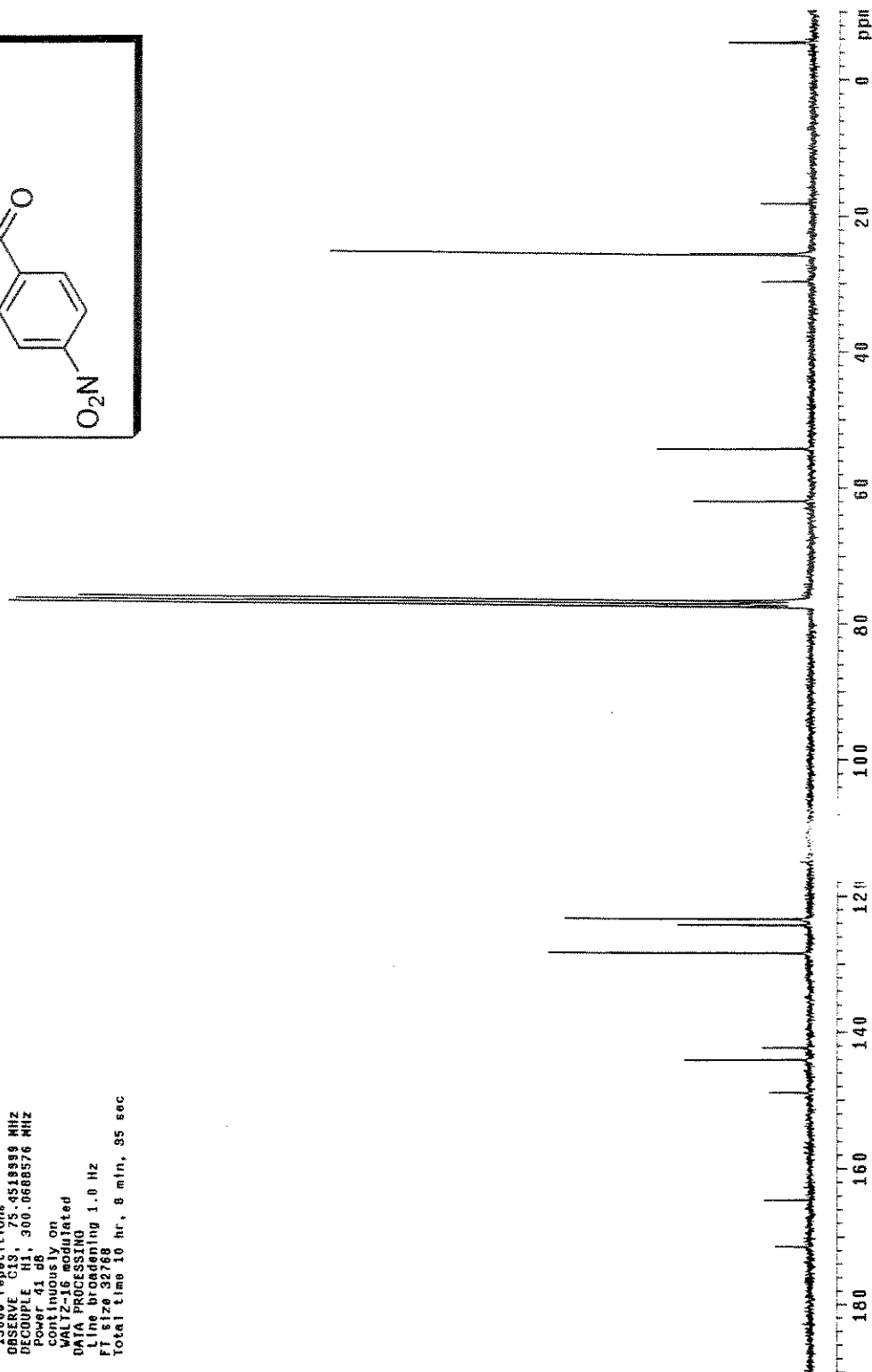
Espectro 135: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (-)-168



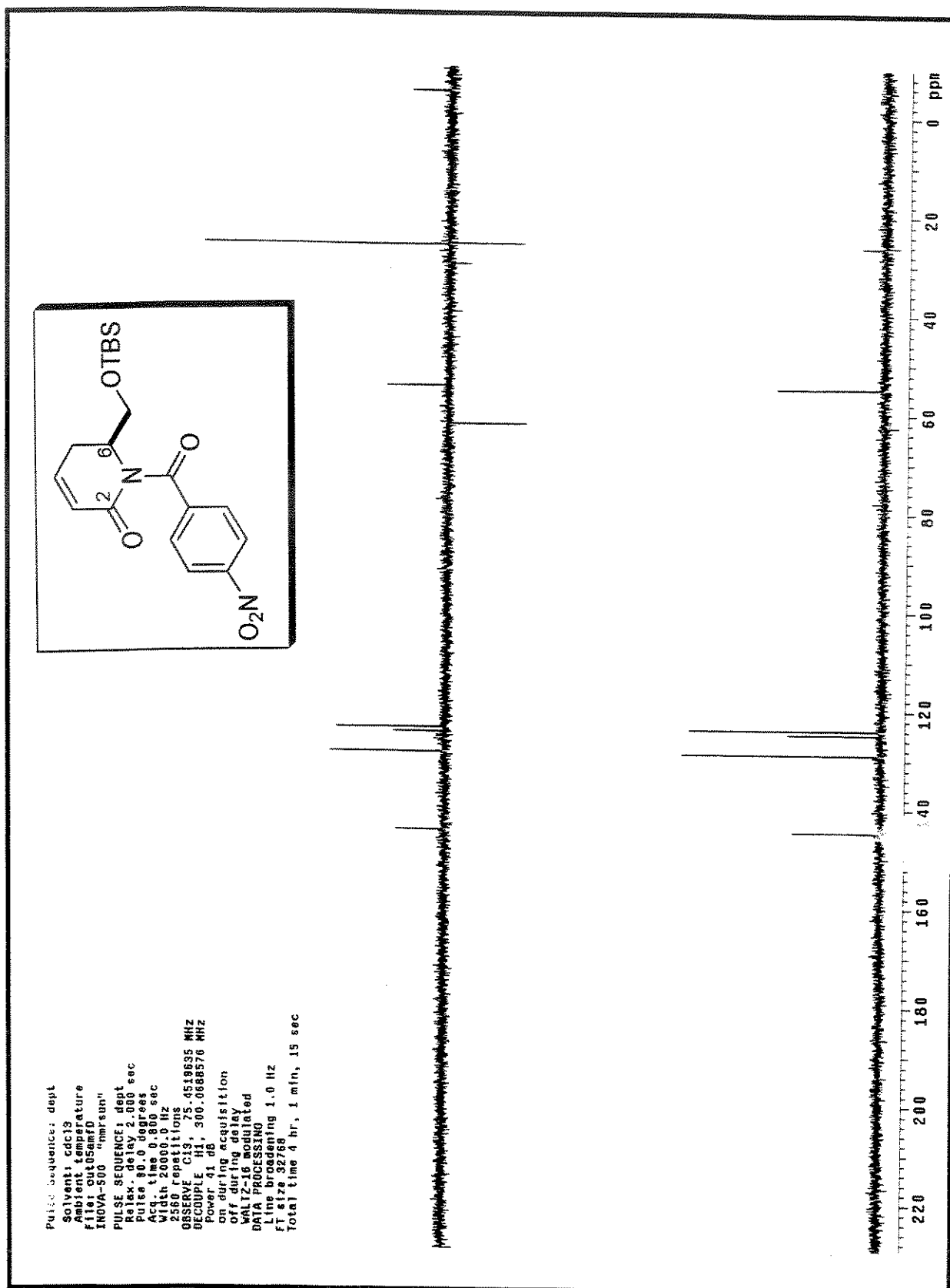
Espectro 136: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 169



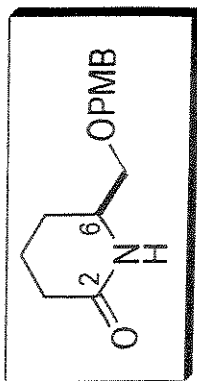
Pulse Sequence: e2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: out05amfC
 INOVA-500 "harsun"
 PULSE SEQUENCE
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 19000 repetitions
 OBSERVE G13, 75.451999 MHz
 DECOUPLE H1, 300.068576 MHz
 Power 41 dB
 Continuously on
 ALZ gate modulated
 Data PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 10 hr, 8 min, 55 sec



Espectro 137: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto 169



Espectro 138: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto 169

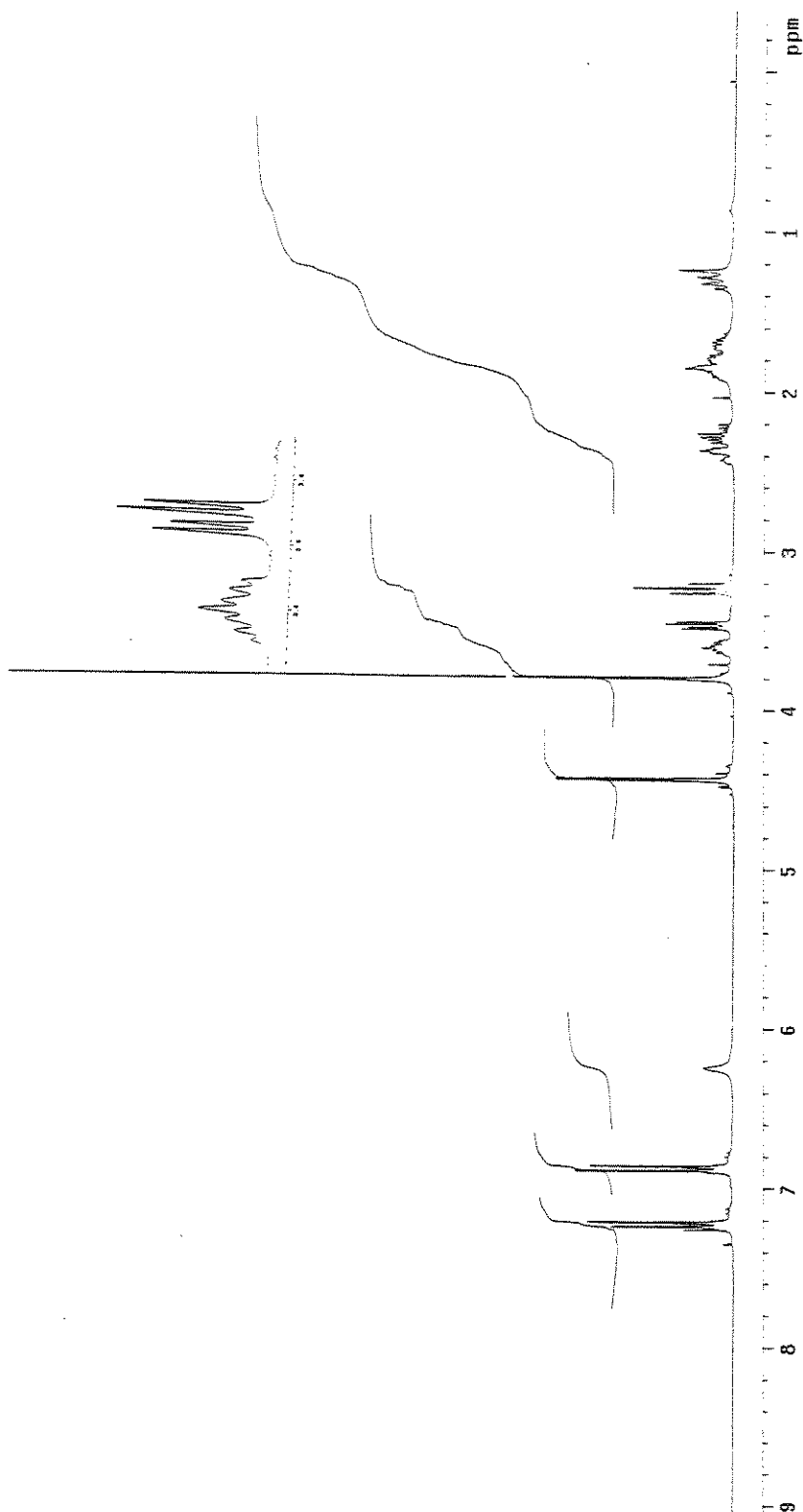


```

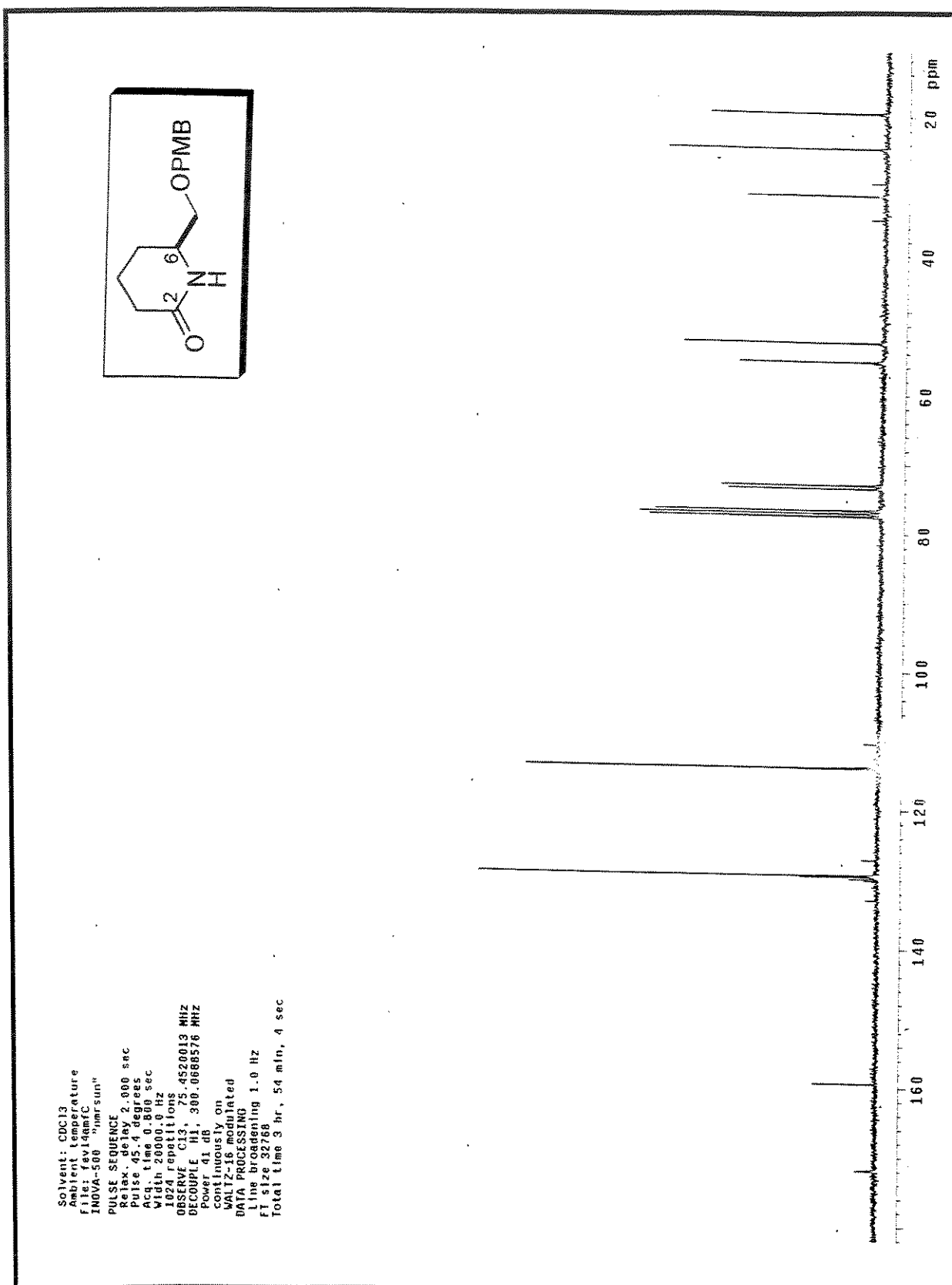
pulse Sequence: szpul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
file: de2054mfr
INOVA-500 "nmrsum"

PULSE SEQUENCE
Relax. delay 0.200 sec
Pulse 31.3 degrees
Acq. time 2.667 sec
Width 6000.0 Hz
64 repetitions
OBSERVE H1, 300.0673570 MHz
F1 size 32768
Total time 3 min, 4 sec

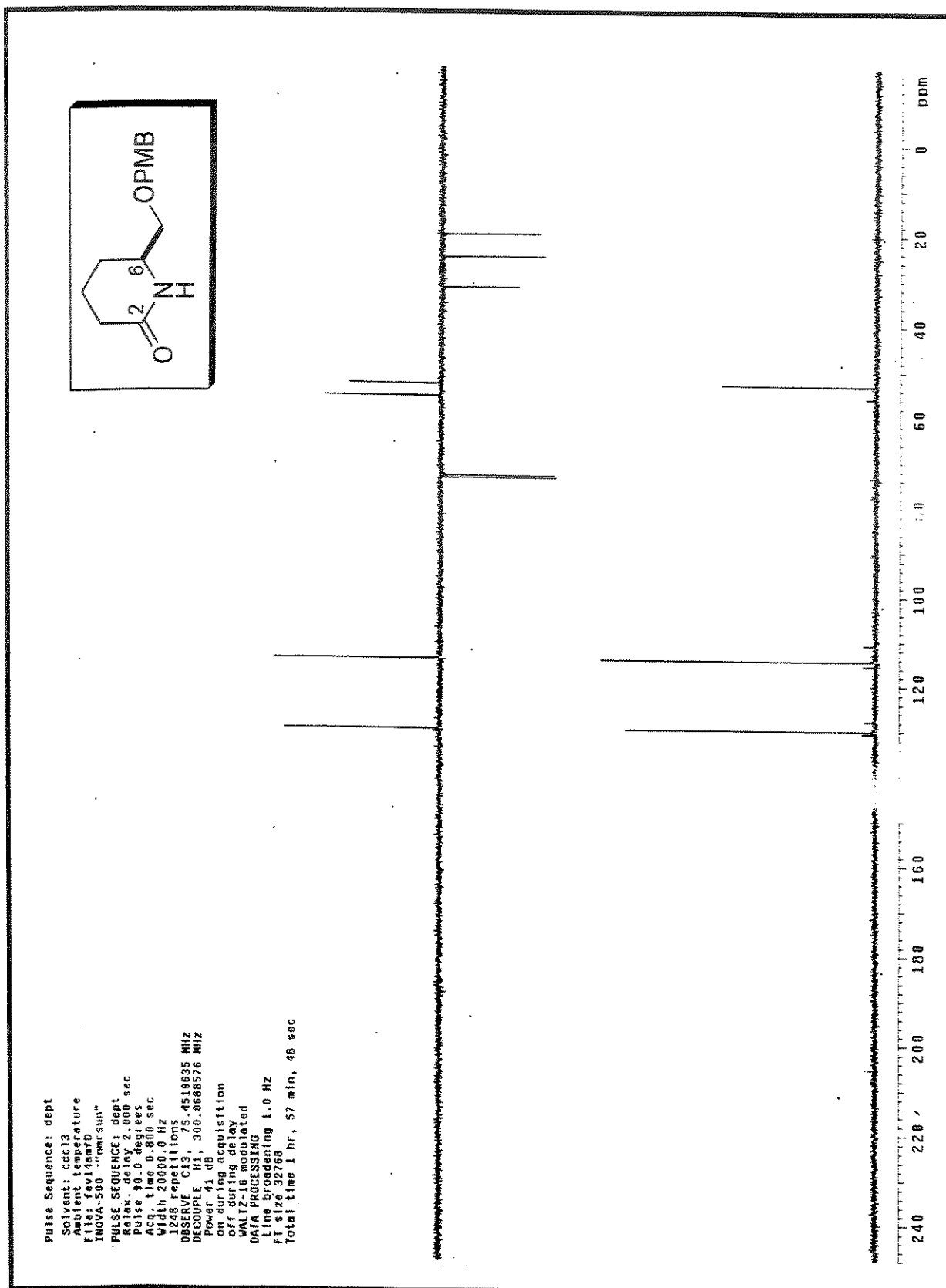
```



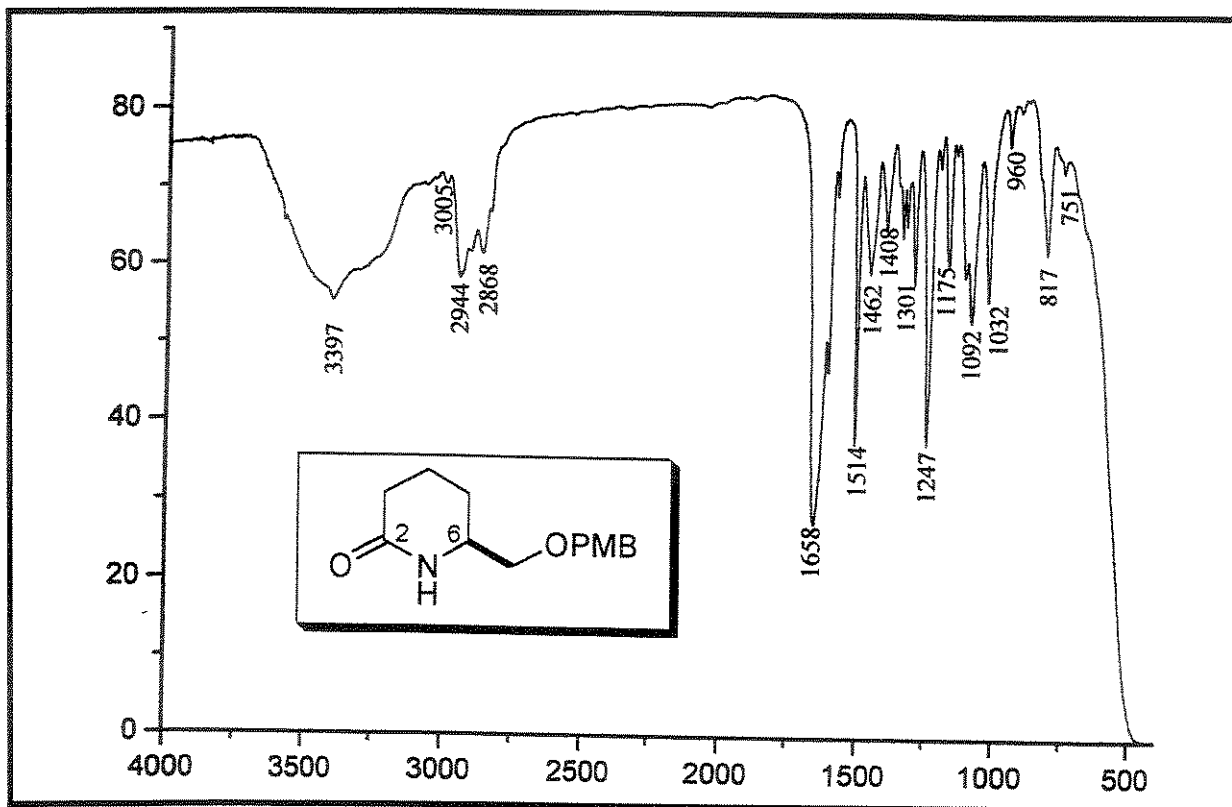
Espectro 139: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (+)-176



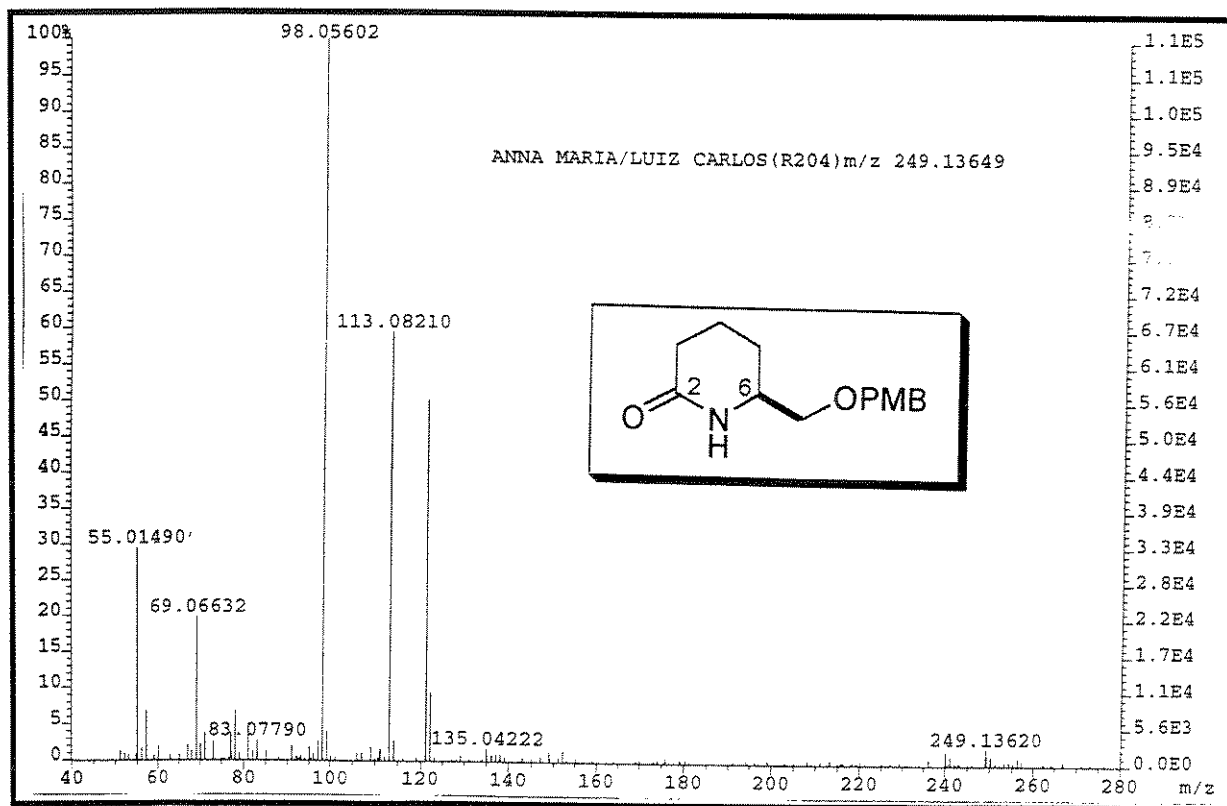
Espectro 140: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-176

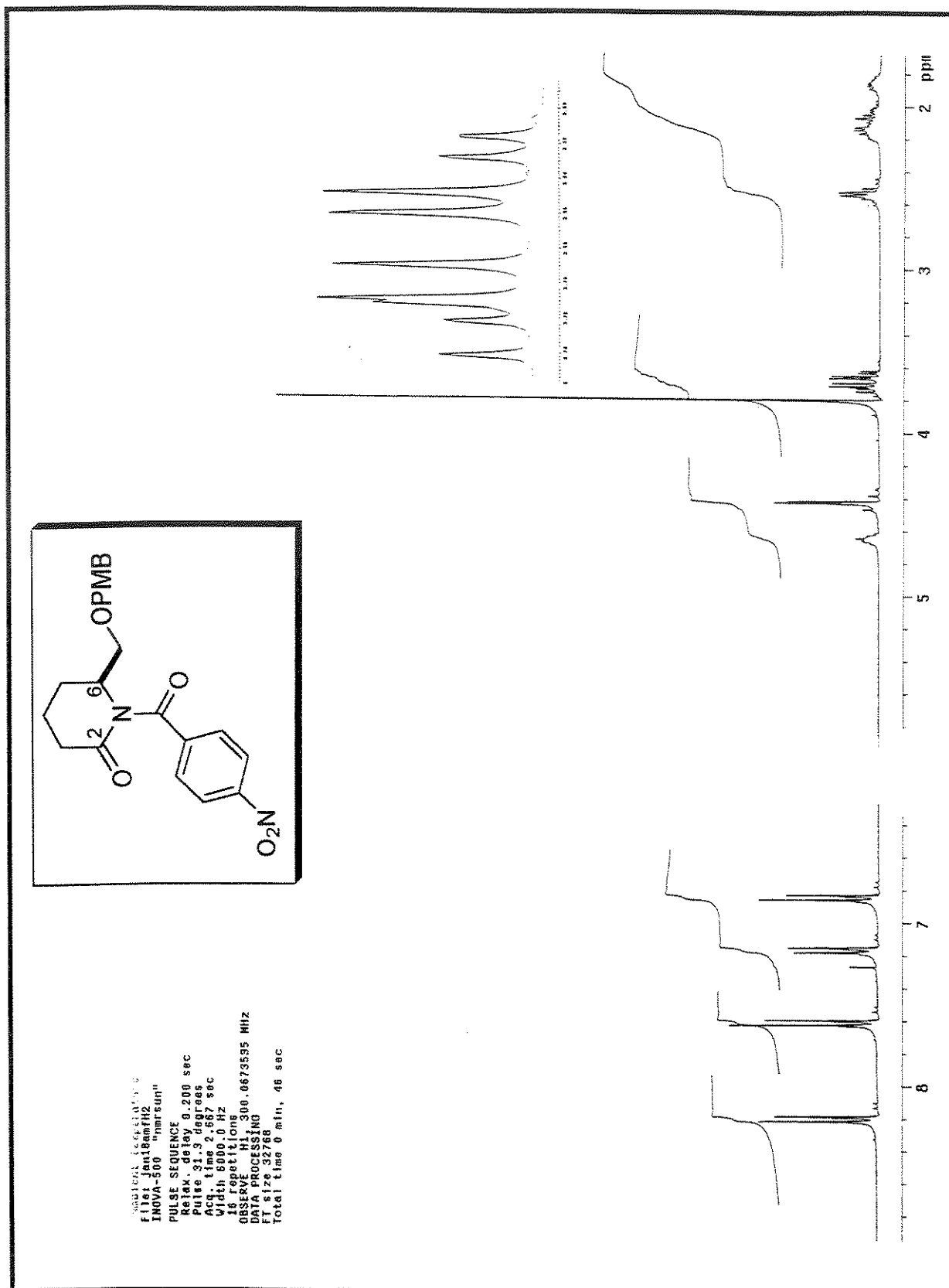


Espectro 141: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (+)-176

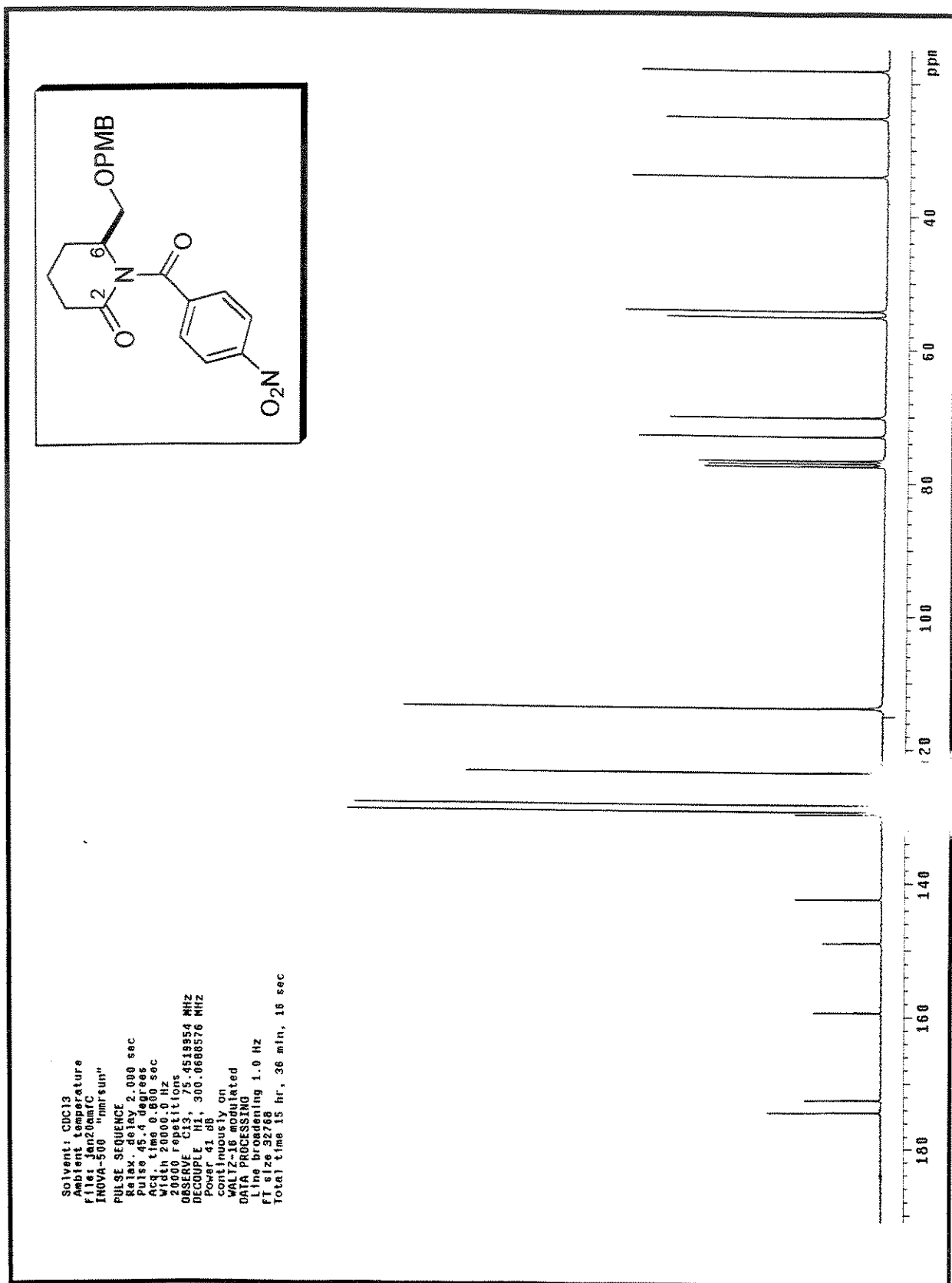


Espectro 142: IV (filme) do composto (+)-176

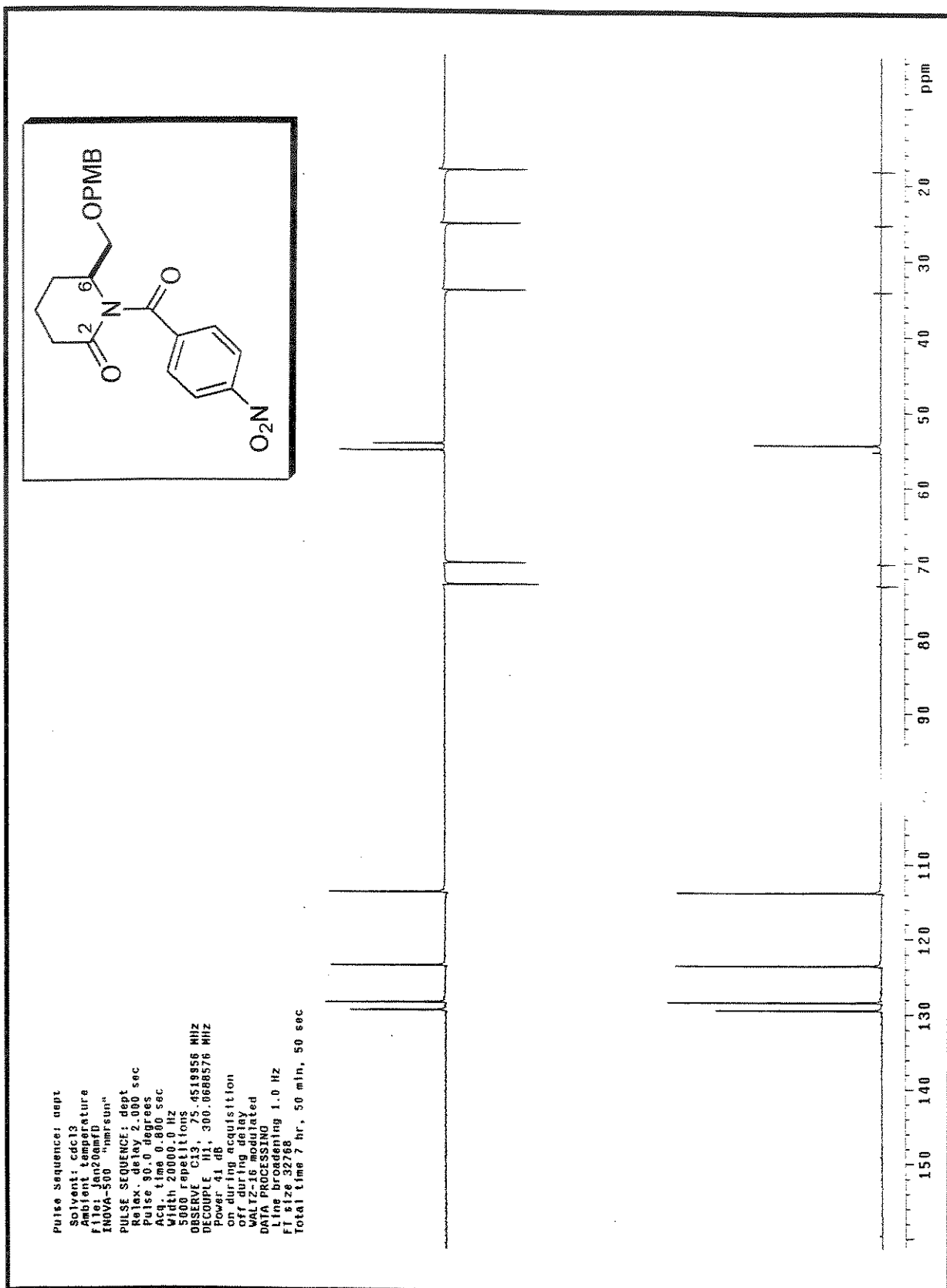
Espectro 143: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (+)-176

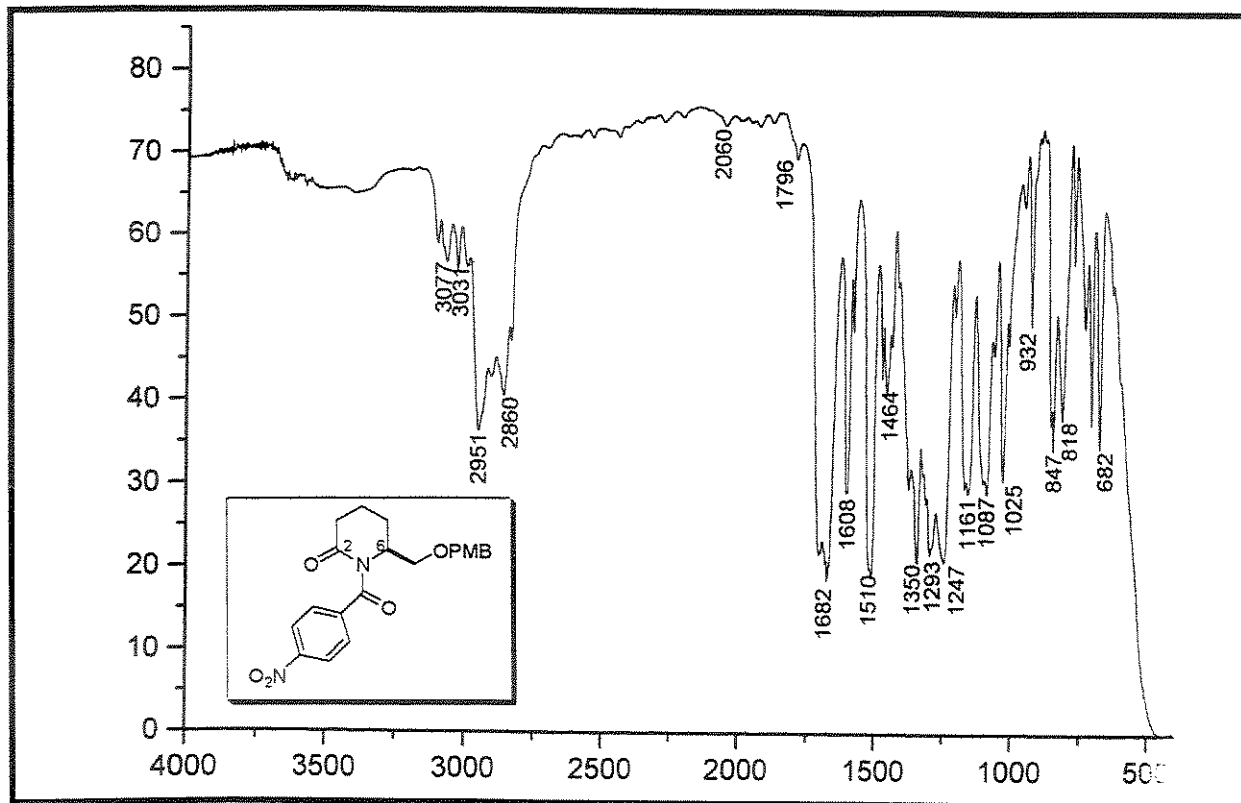


Espectro 144: RMN- ^1H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-177

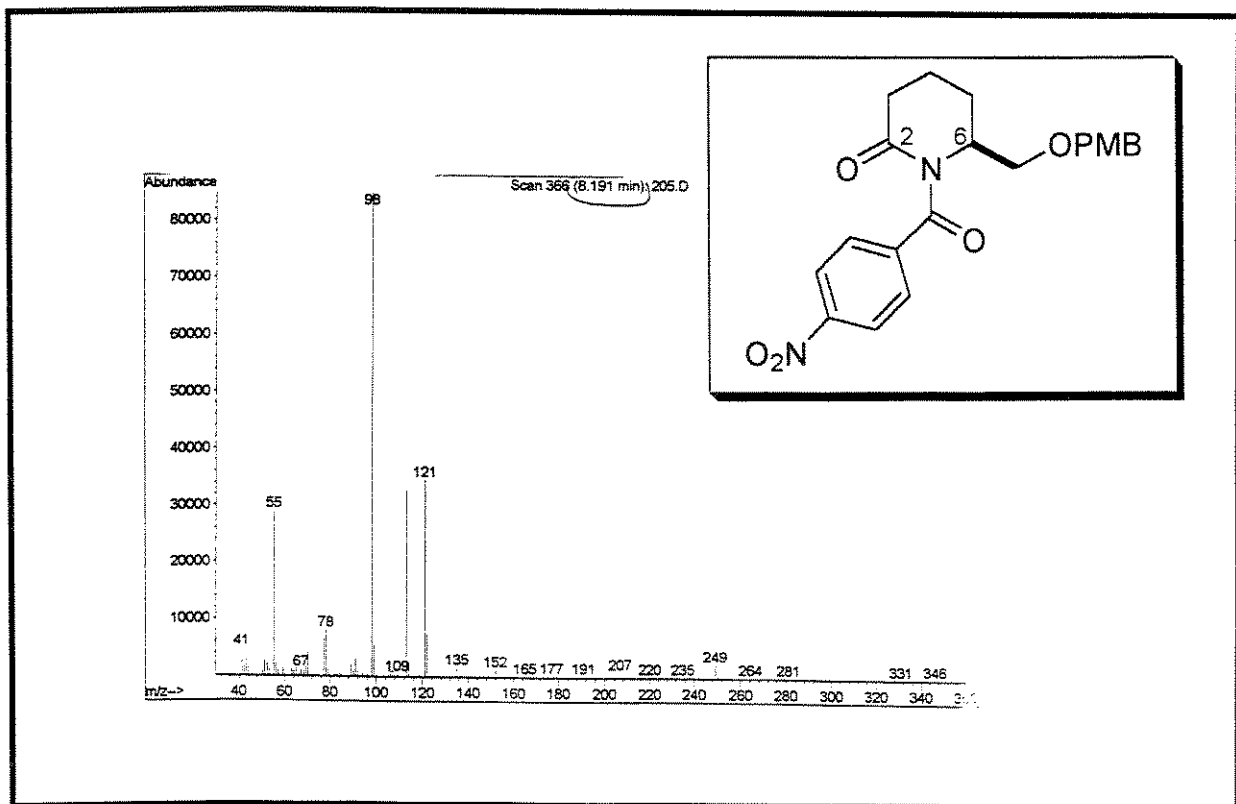


Espectro 145: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-177

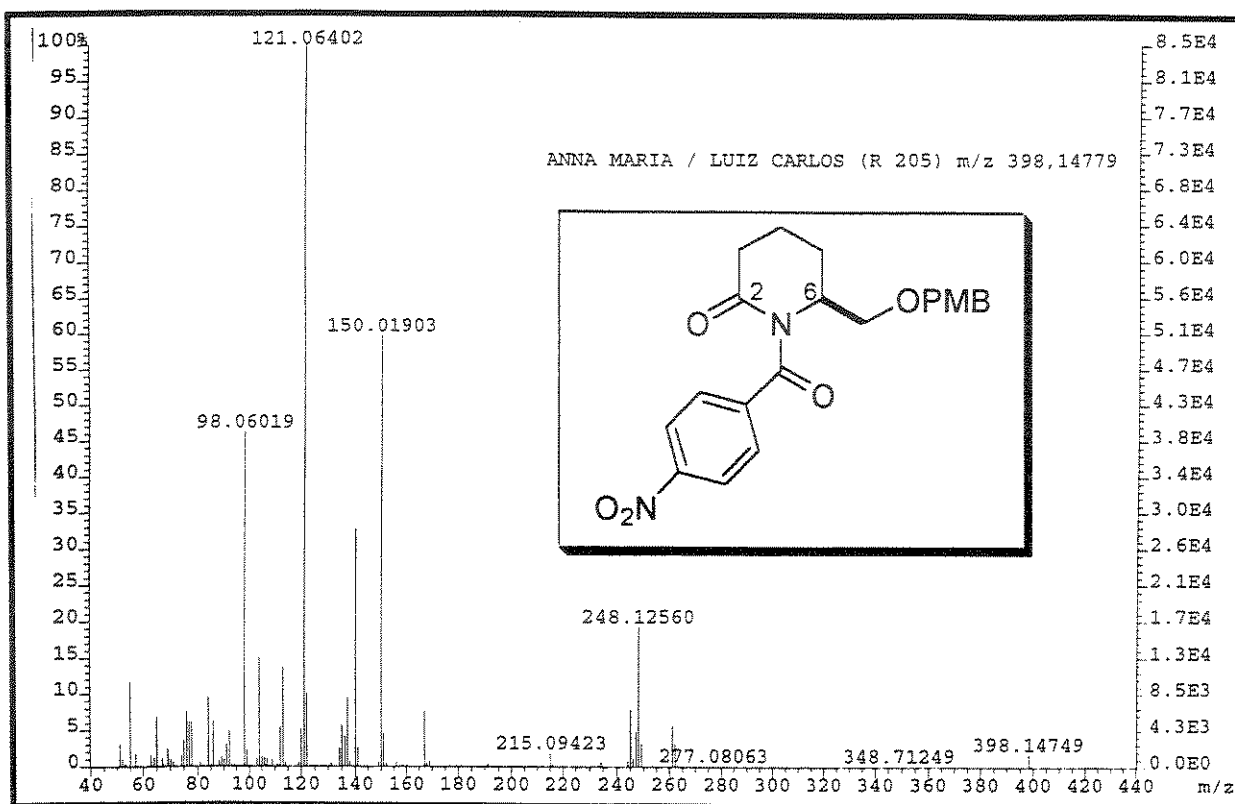

 Espectro 146: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-177



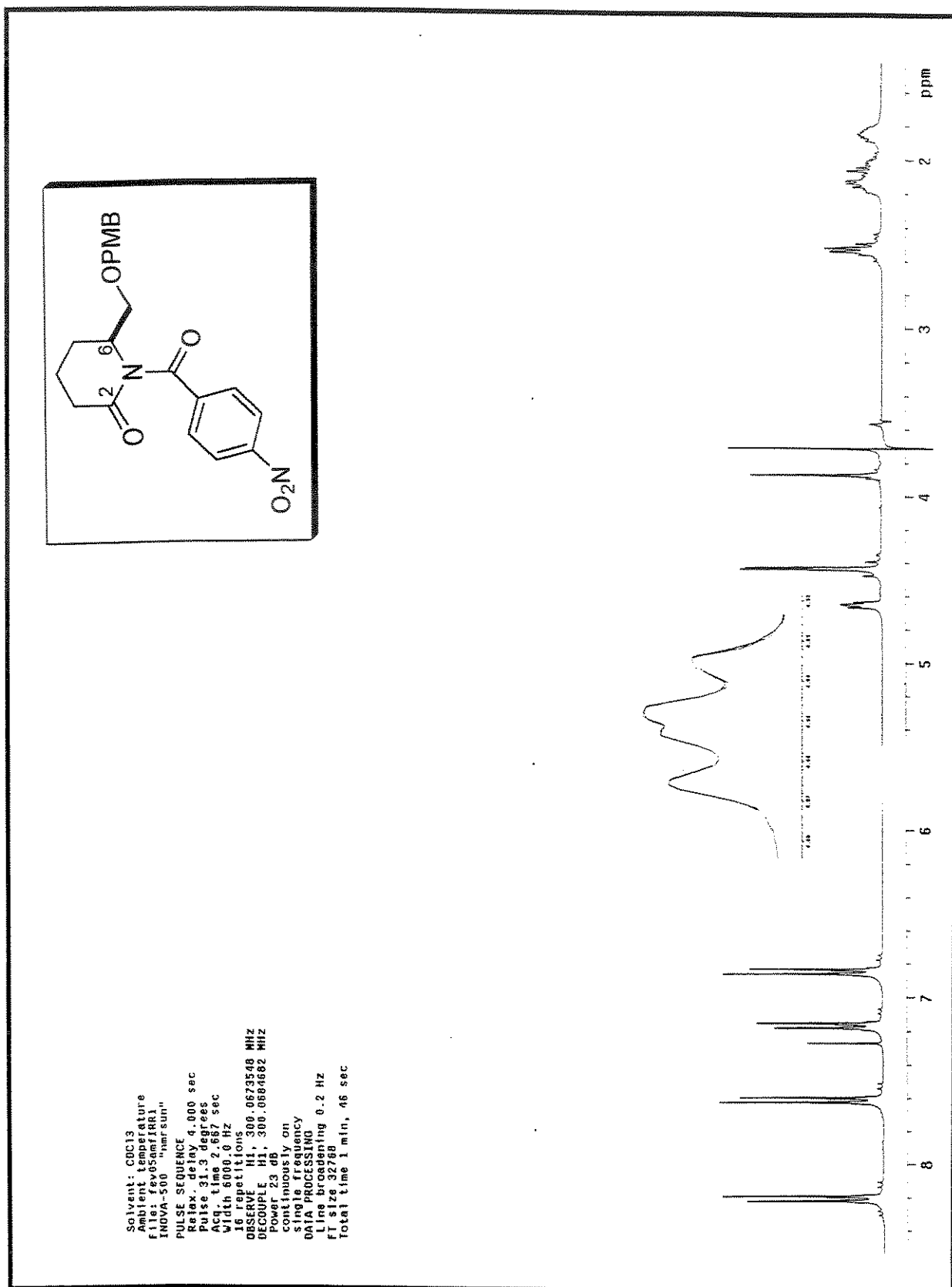
Espectro 147: IV (filme) do composto (-)-177



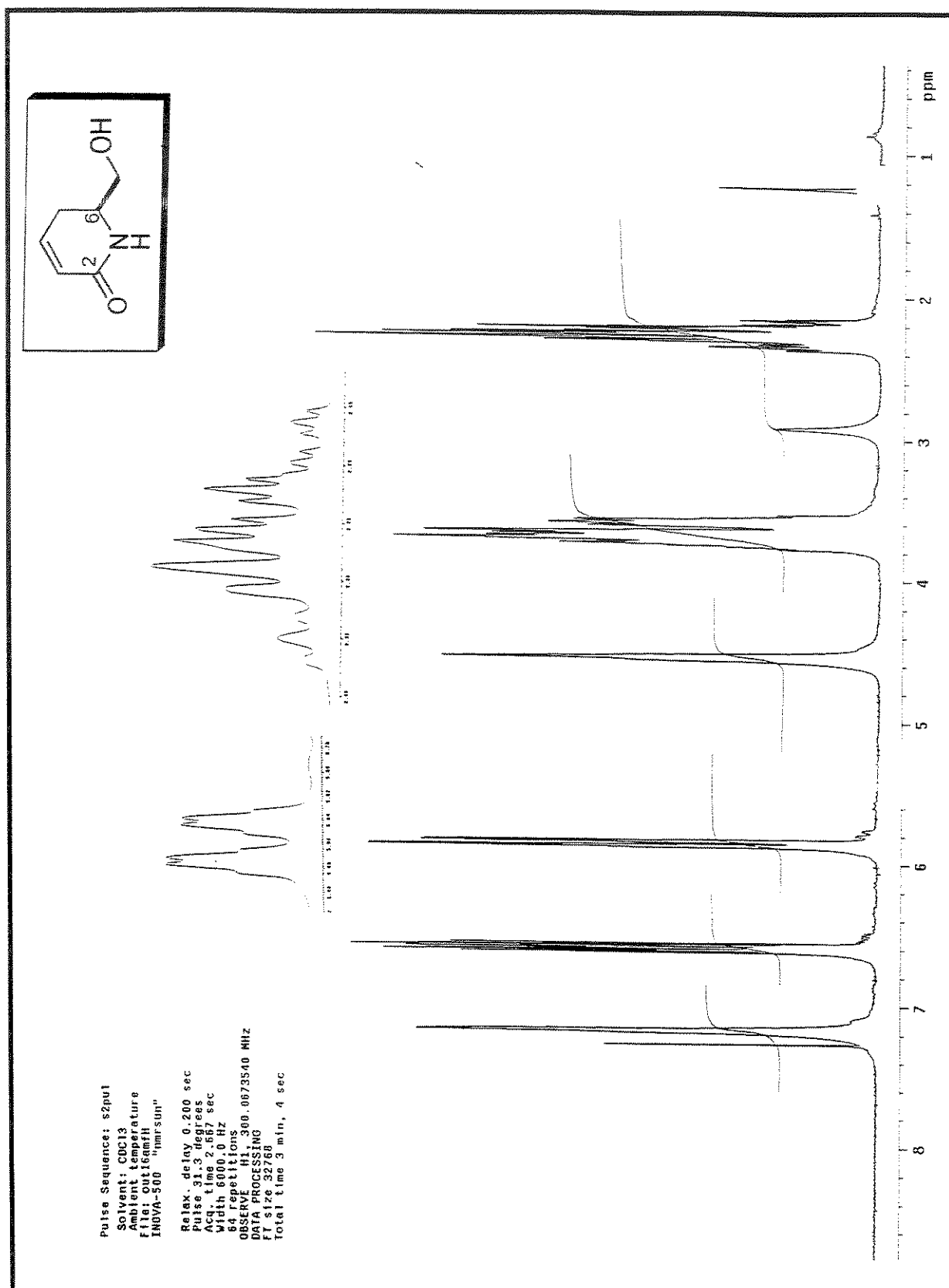
Espectro 148: Espectro de massa (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-177



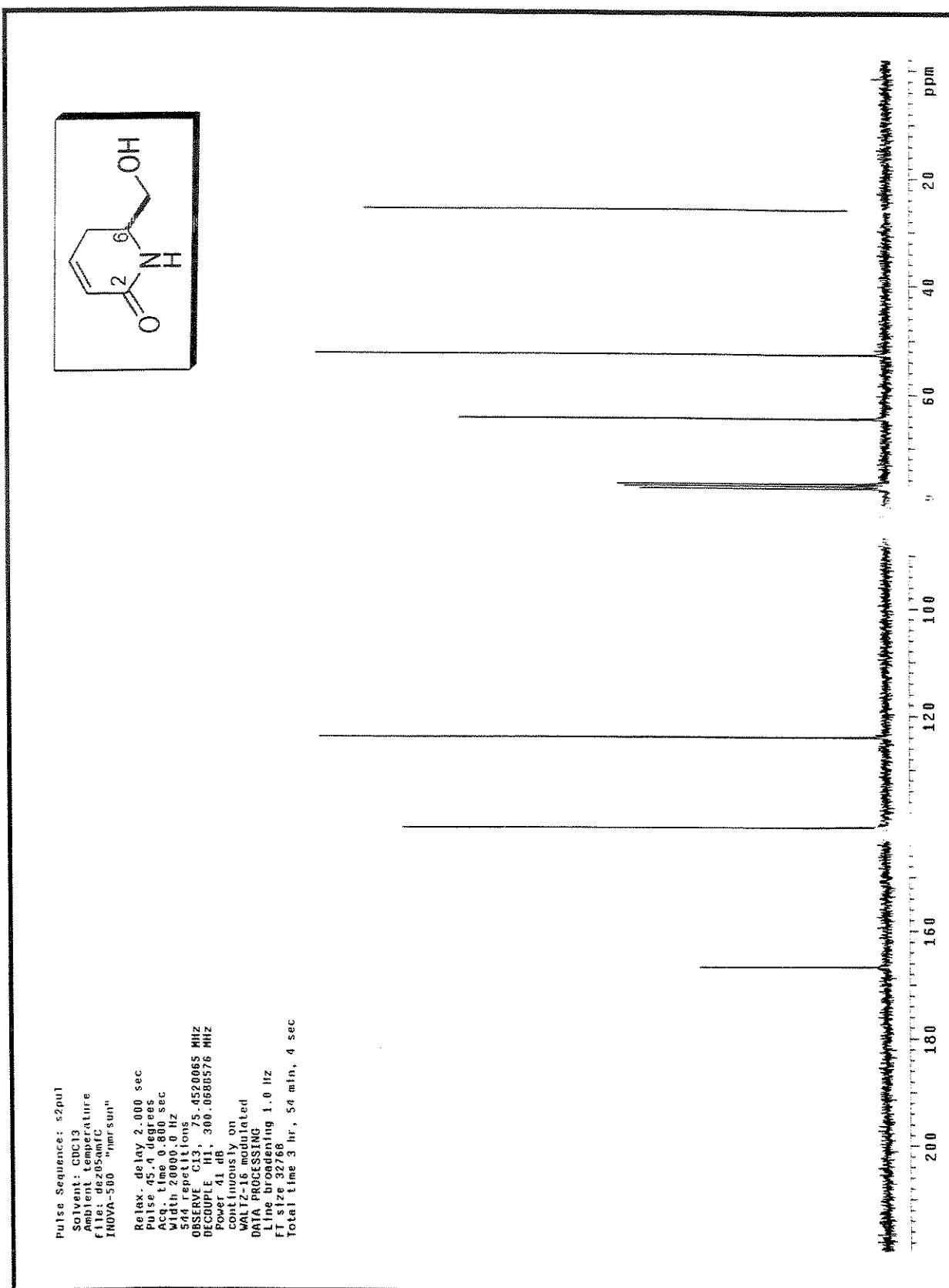
Espectro 149: Massa de alta resolução (impacto de e^- a 70eV) do composto (-)-177



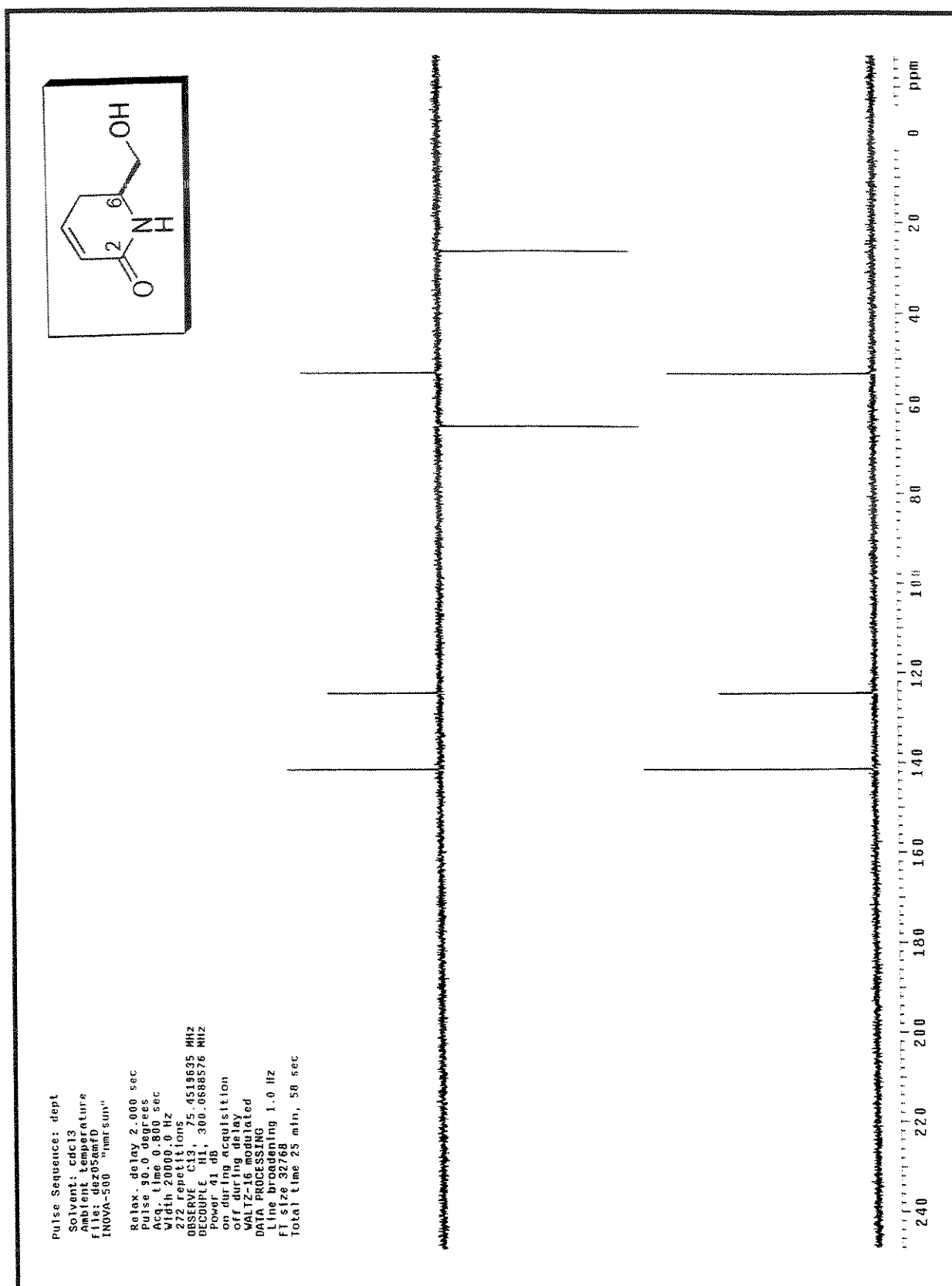
Espectro 150: Experimento de dupla irradiação a 3,70 ppm de (-)-177

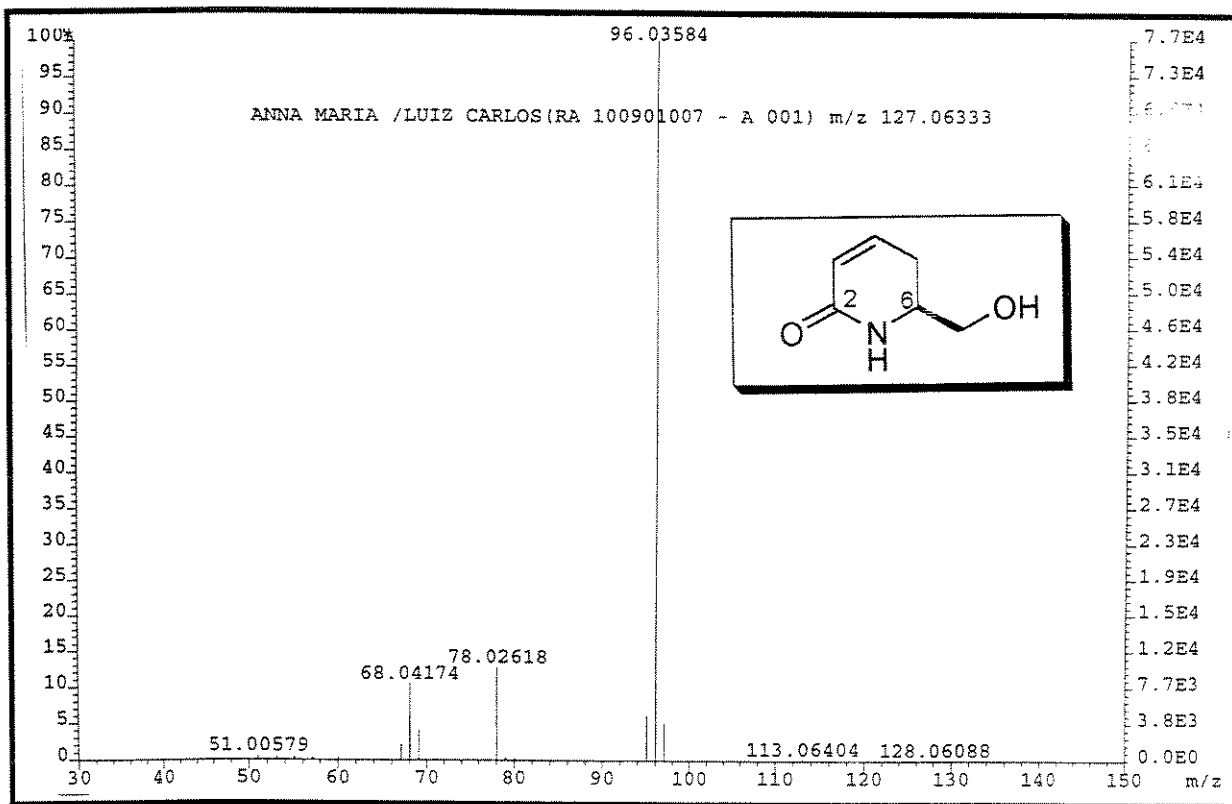
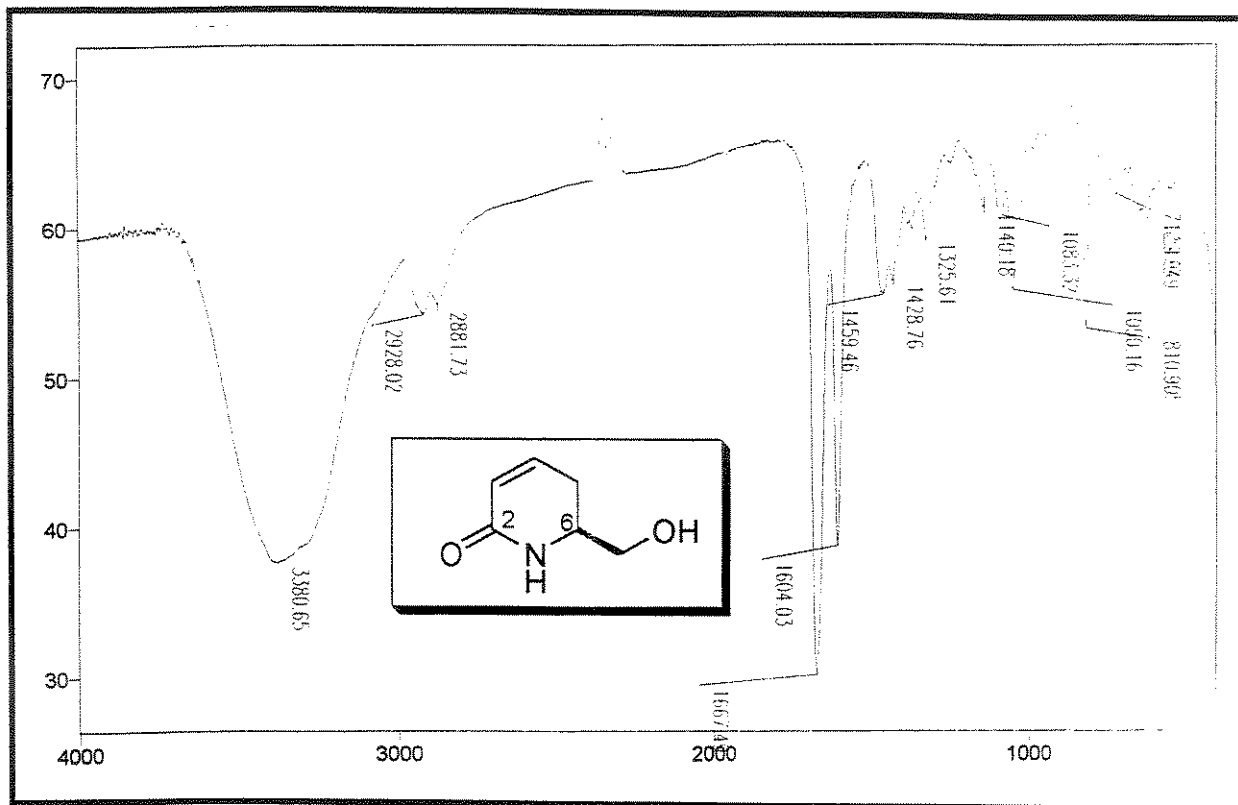


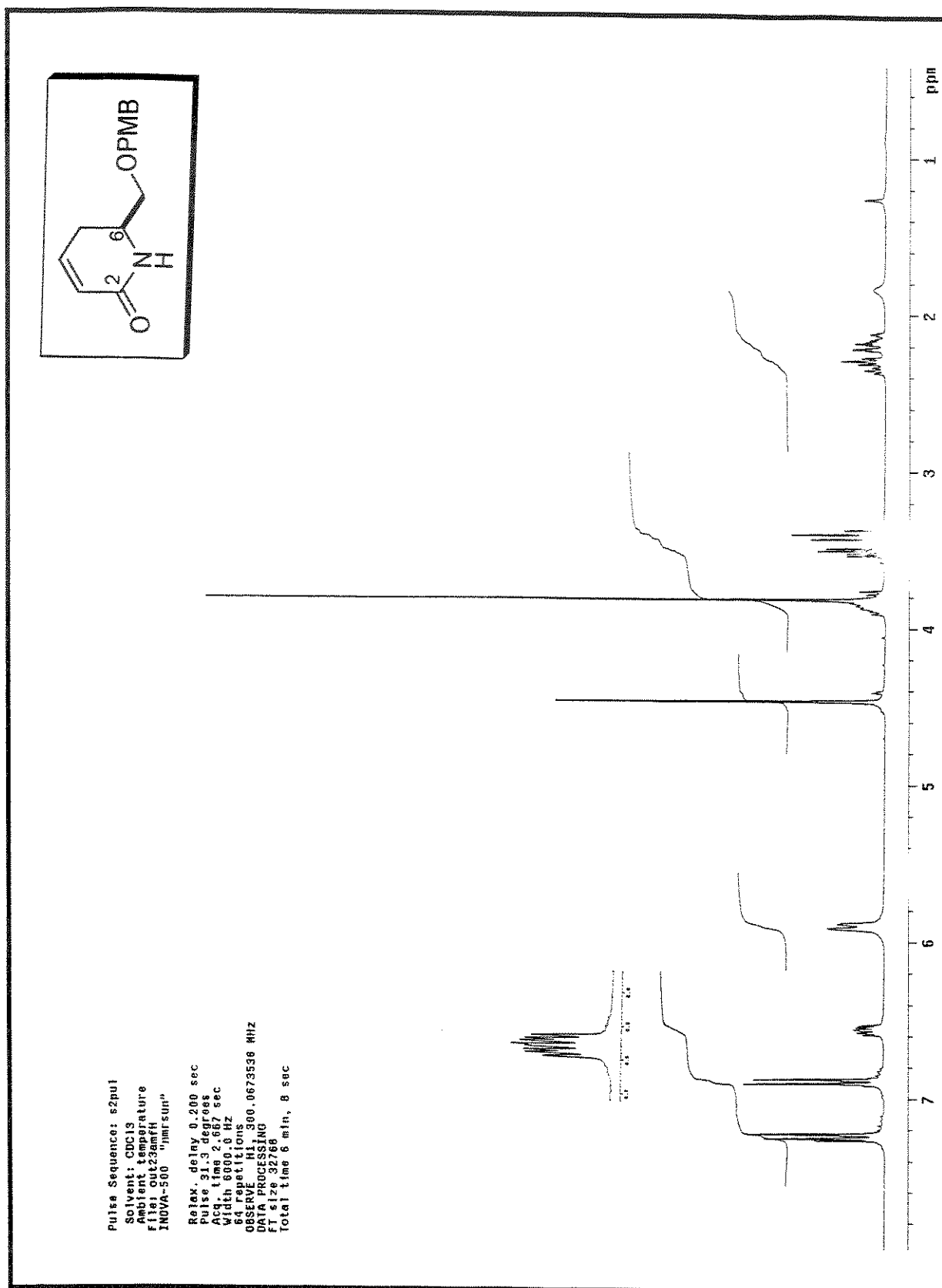
Espectro 151: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-178



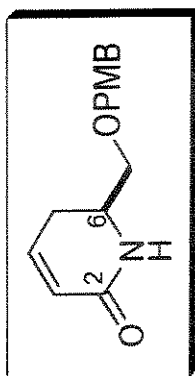
Espectro 152: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-178

Espectro 153: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-178



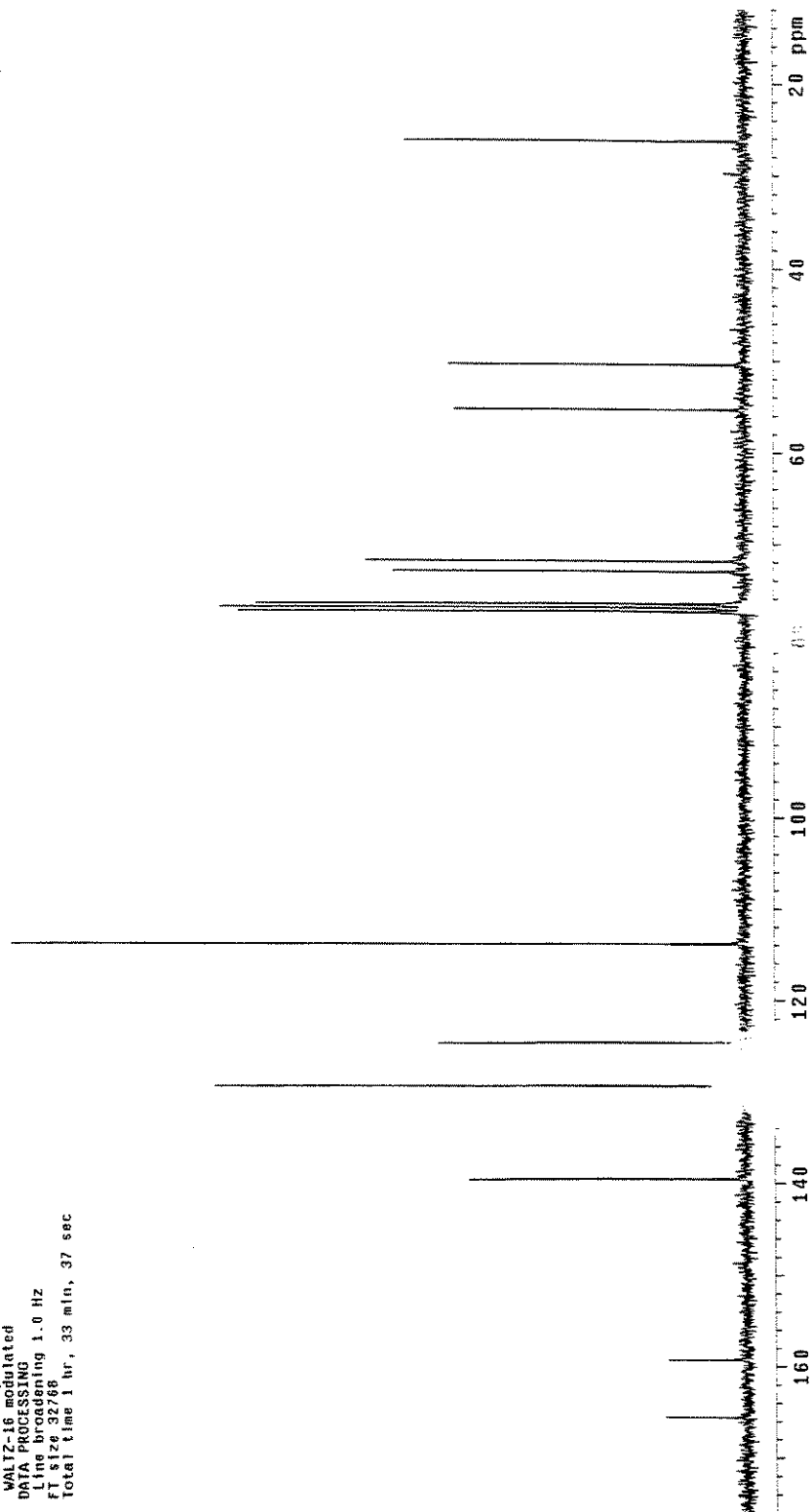


Espectro 156: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-179

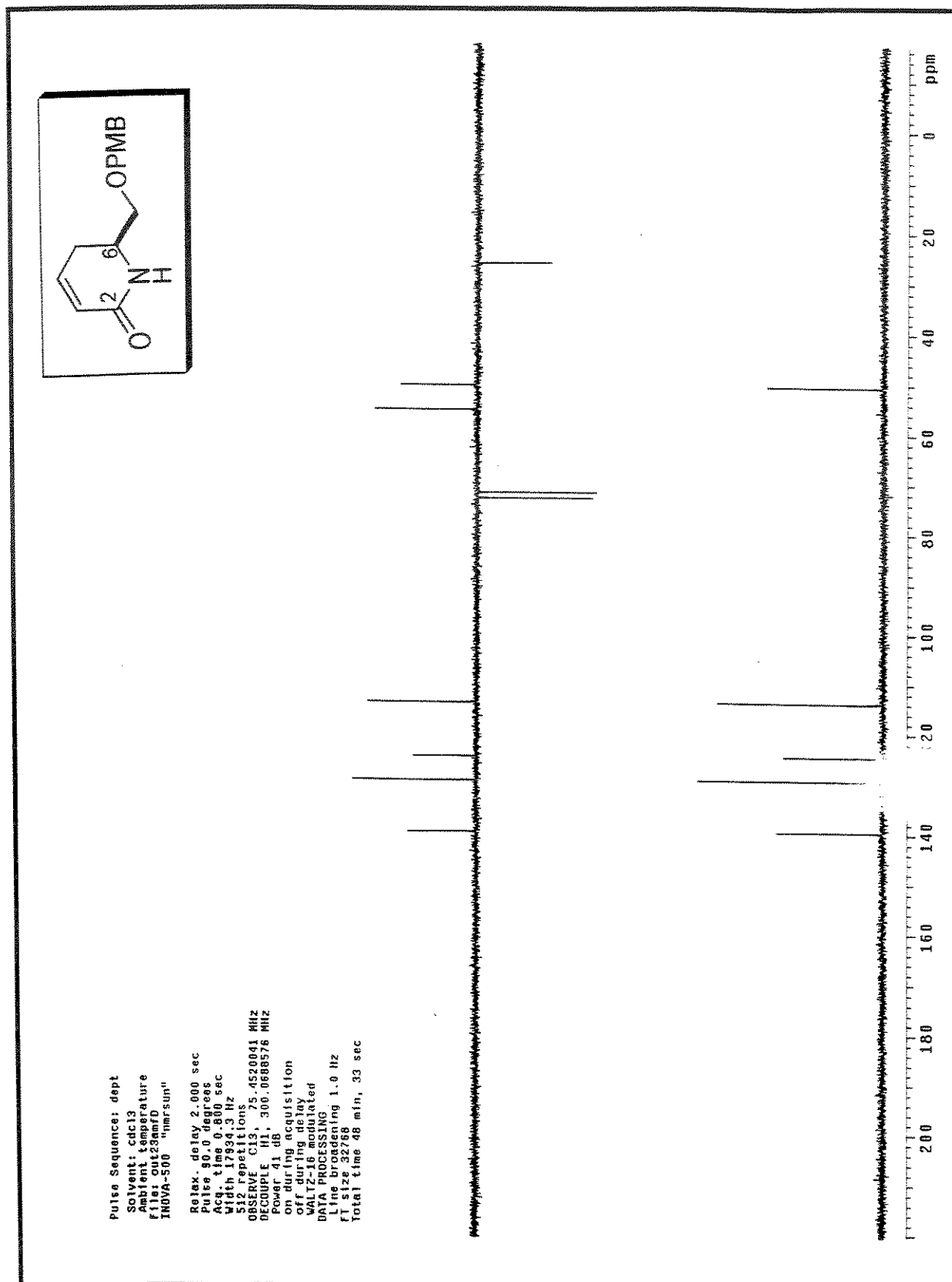


Pulse Sequence: szpu1
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: Out23mfC
 INOVA-500 "nmrsum"

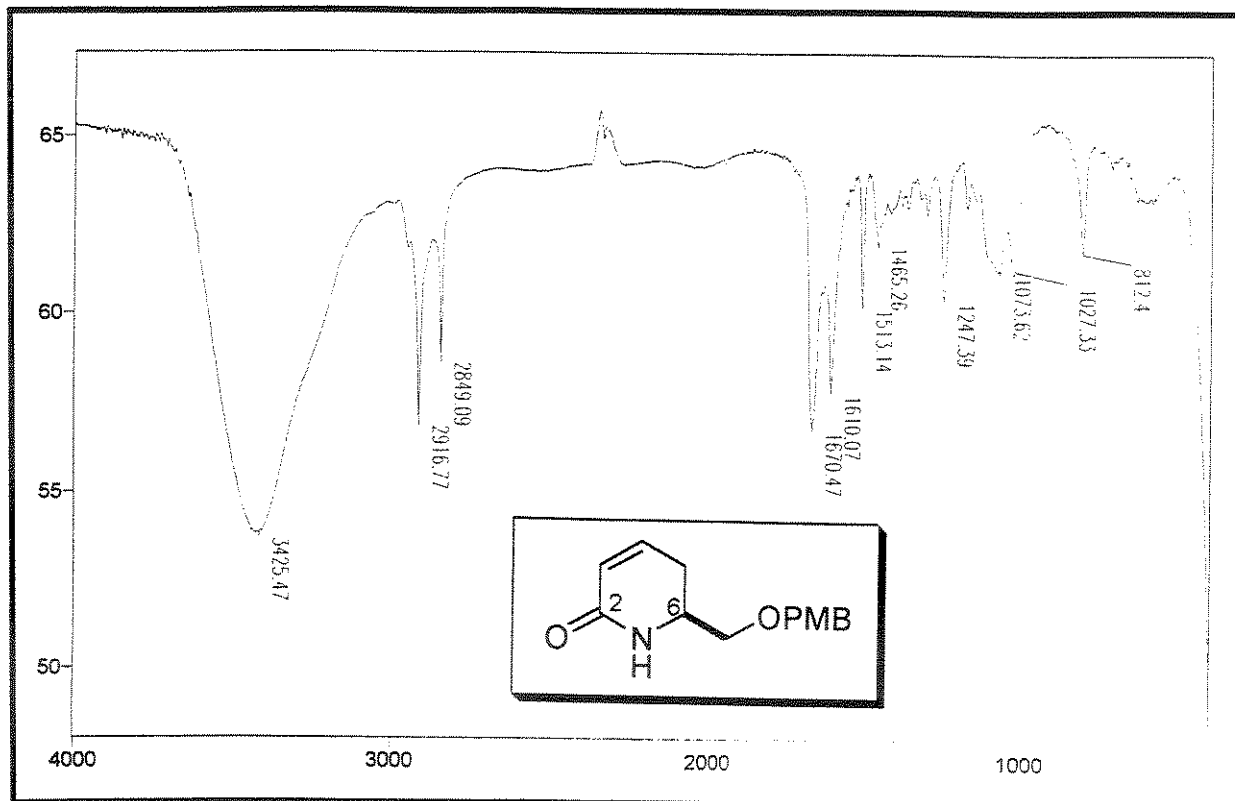
 Relax. delay 2.000 sec
 Pulse 45.4 degrees
 Acq. time 0.800 sec
 Width 20000.0 Hz
 1354 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520045 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0688576 MHz
 Power 41 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Time broadening 1.0 Hz
 F1 19.32768
 Total time 1 hr, 33 min, 37 sec



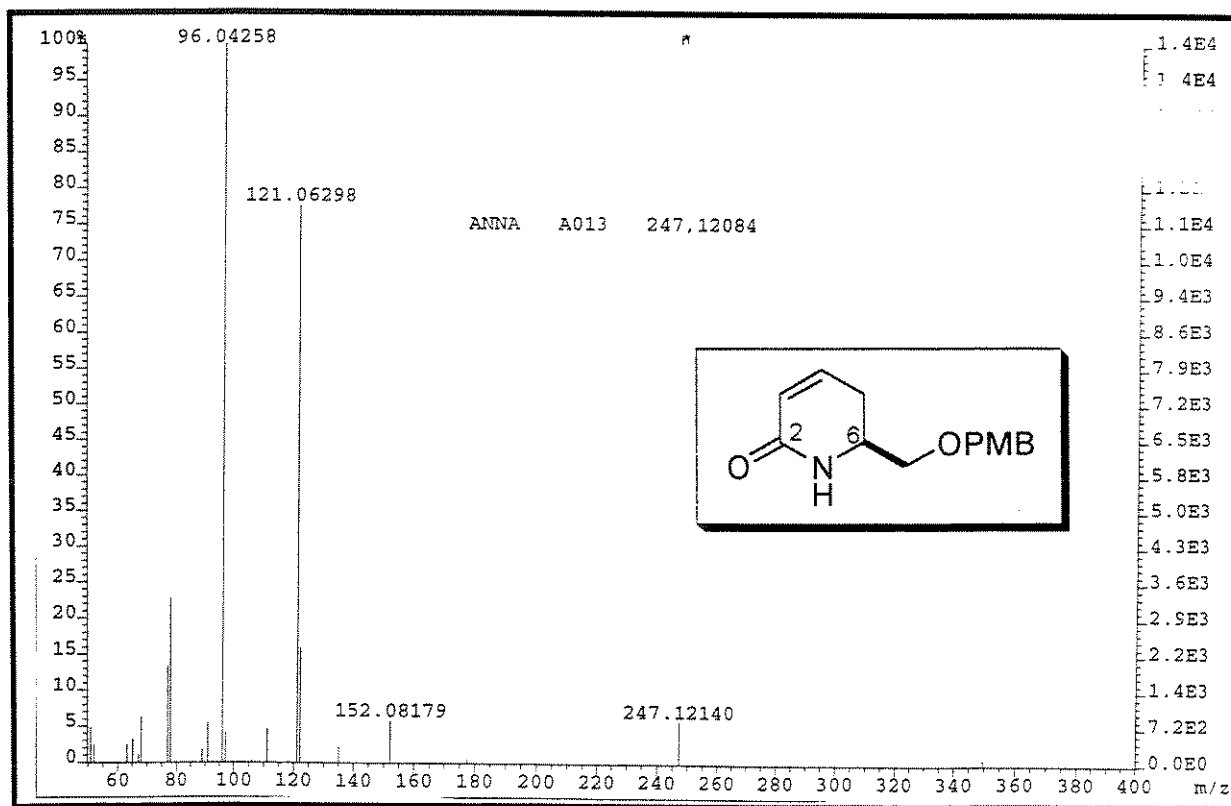
Espectro 157: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-179

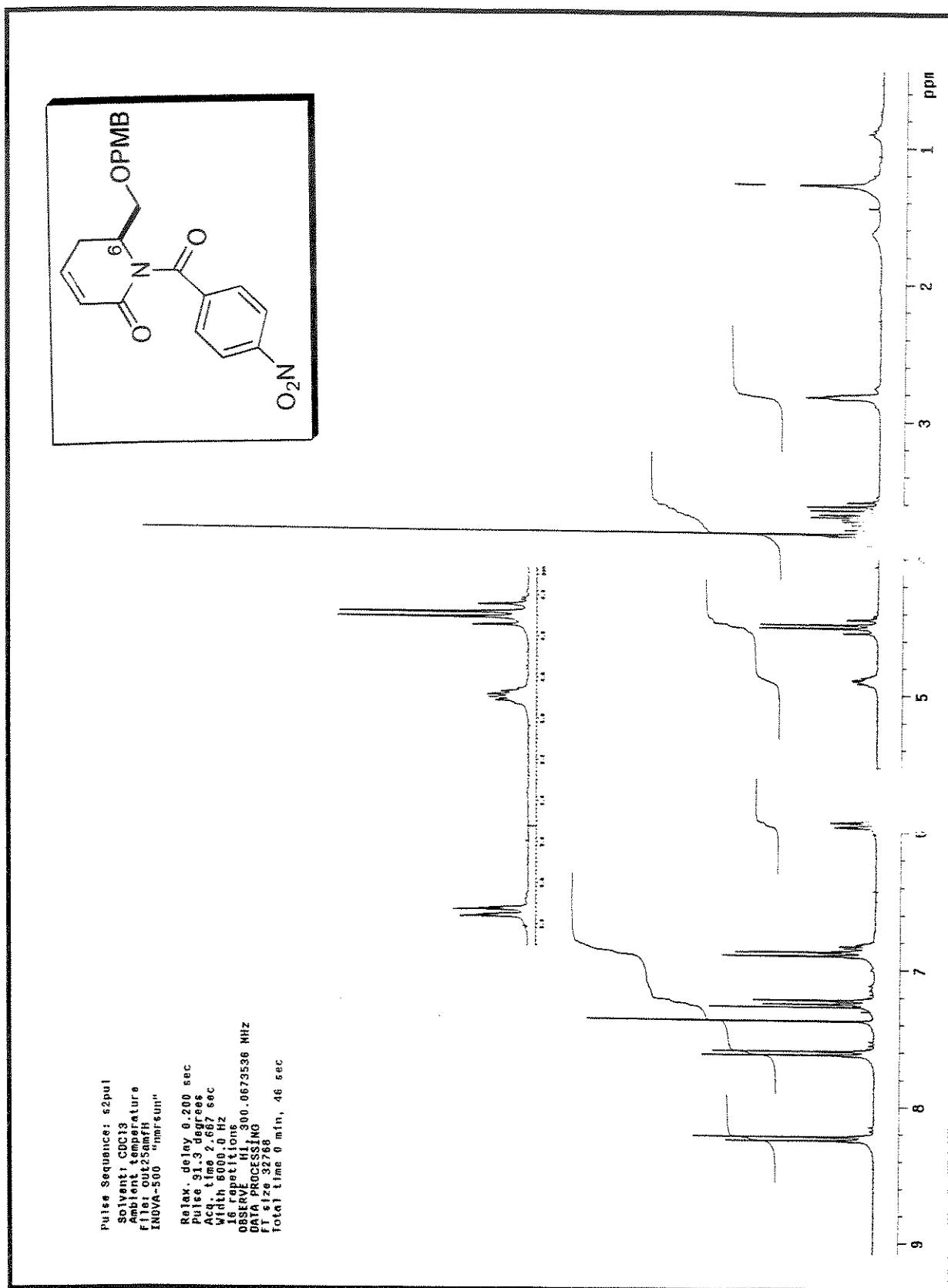


Espectro 158: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (–)-179

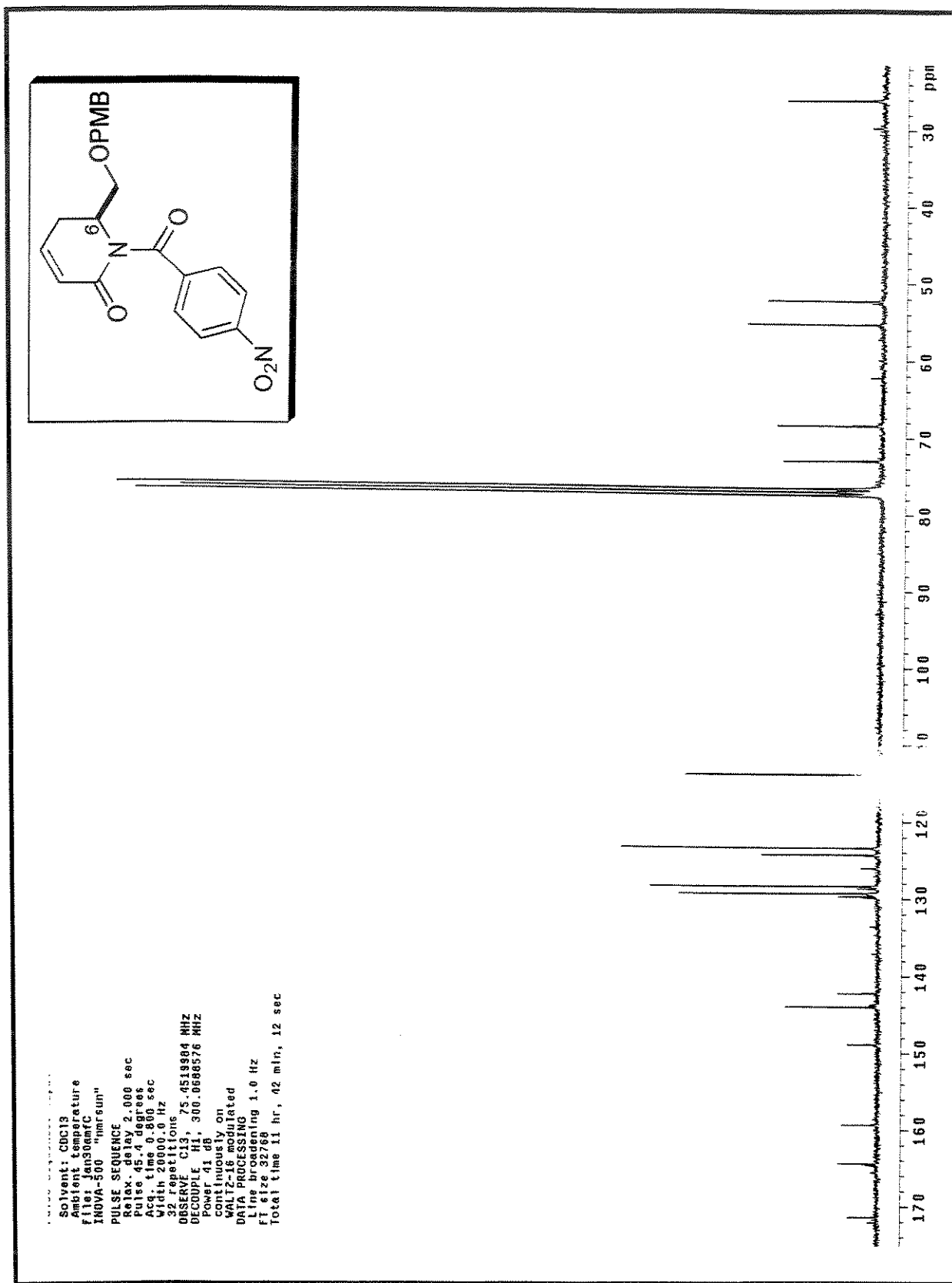


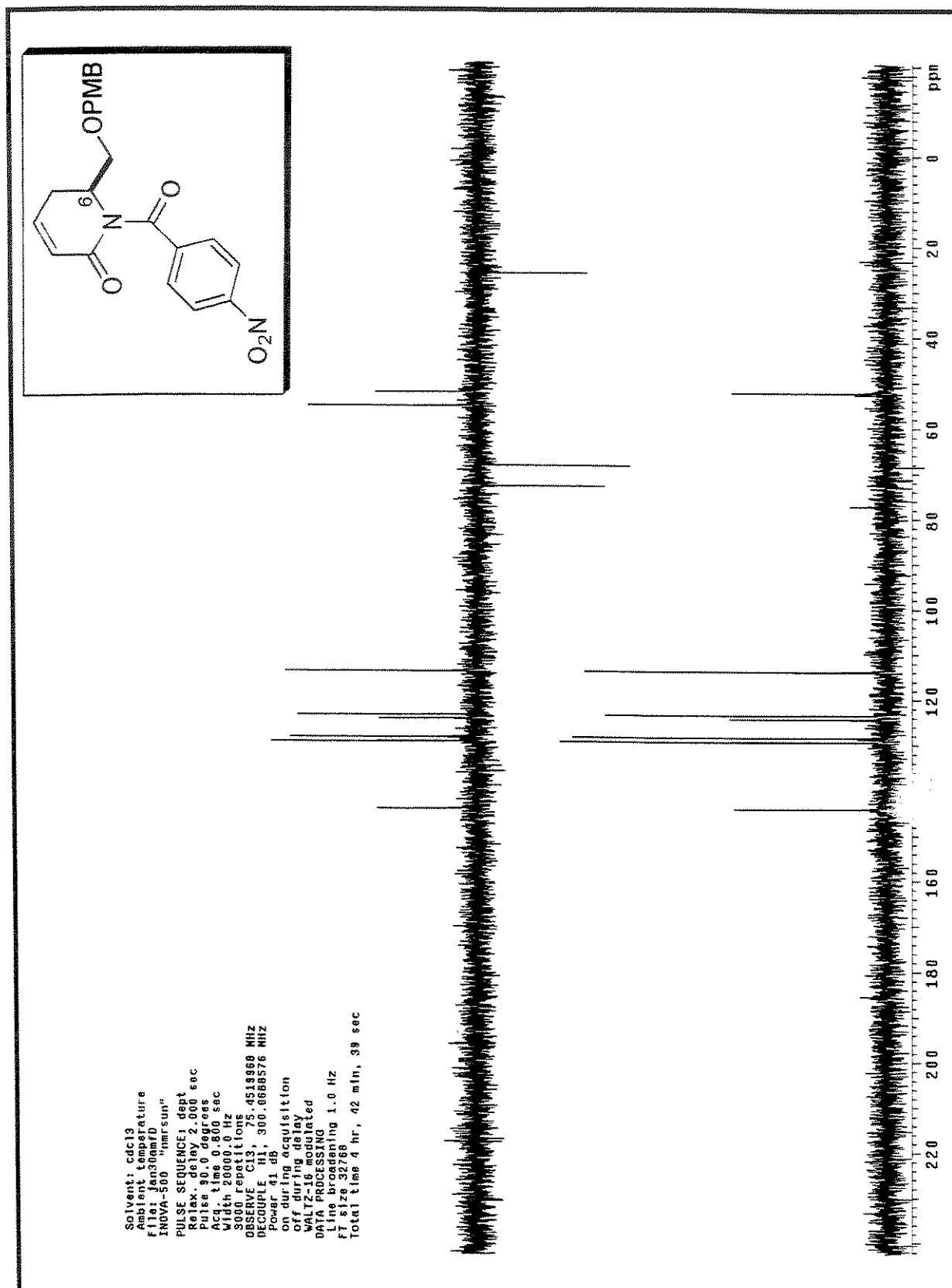
Espectro 159: IV (filme) do composto (-)-179

Espectro 160: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-179

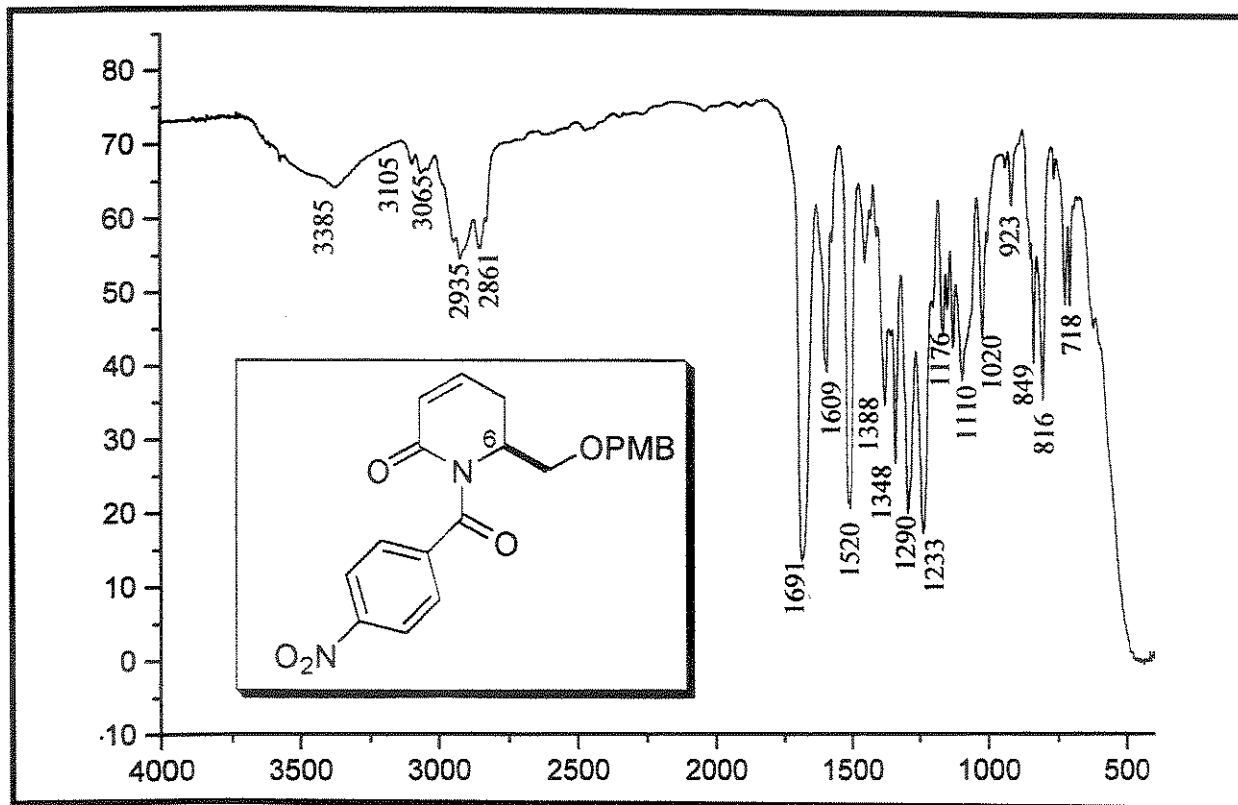


Espectro 161: RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto (-)-172

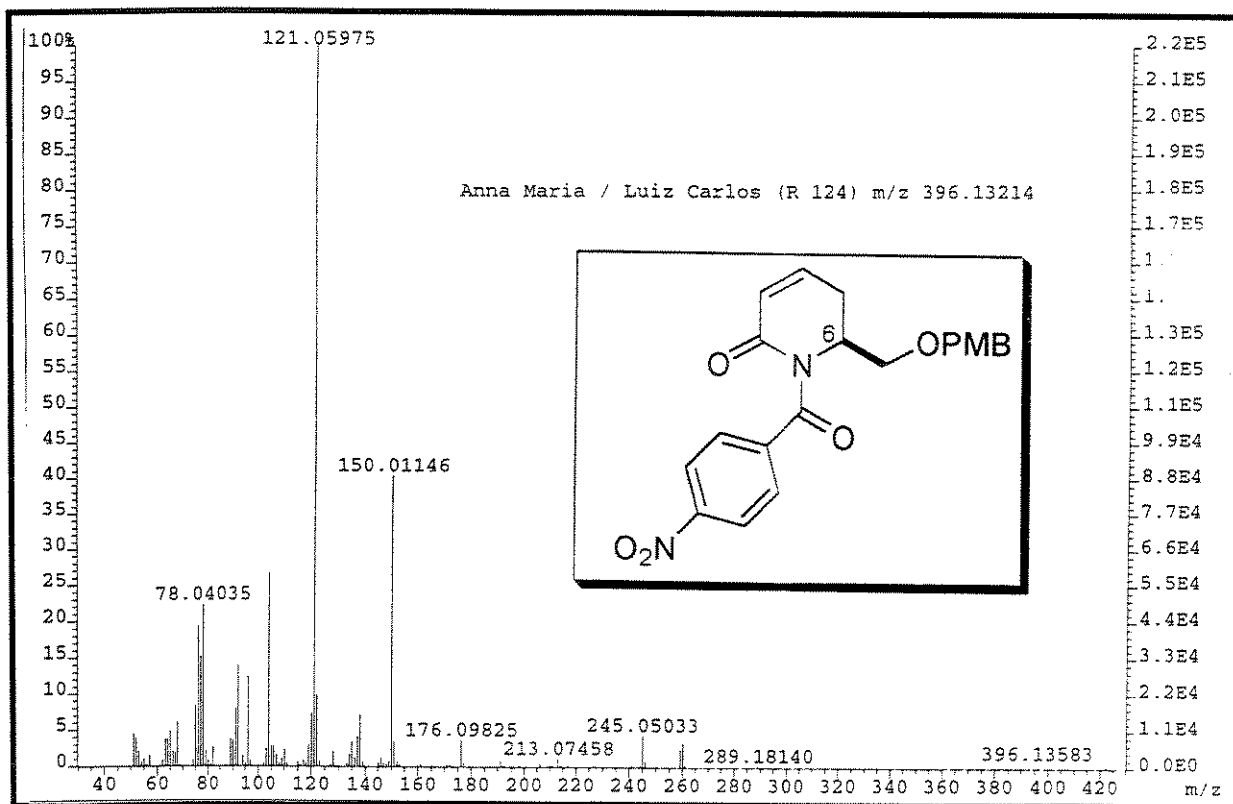

 Espectro 162: RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-172



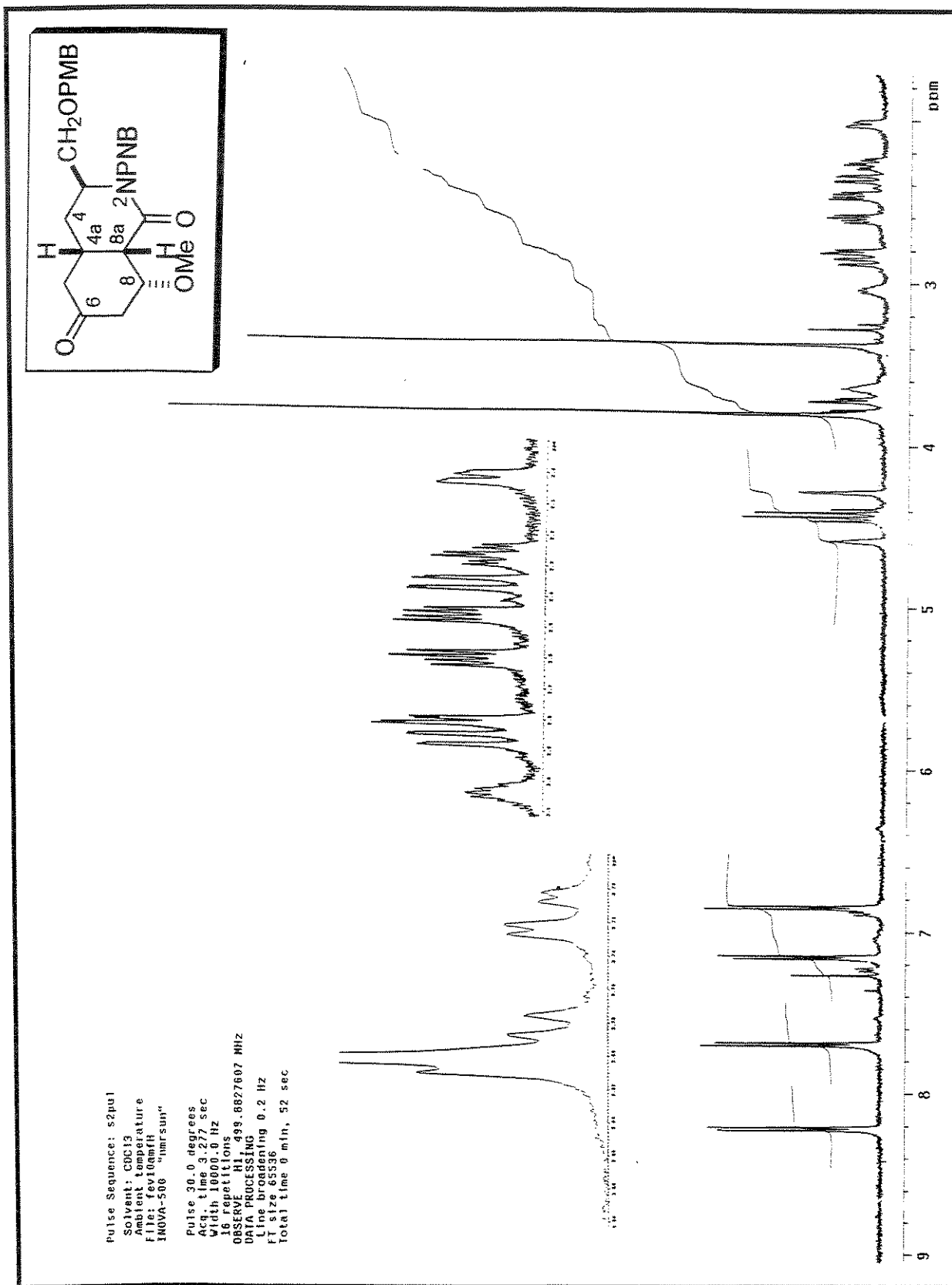
Espectro 163: DEPT (CDCl₃, 75 MHz) do composto (-)-172



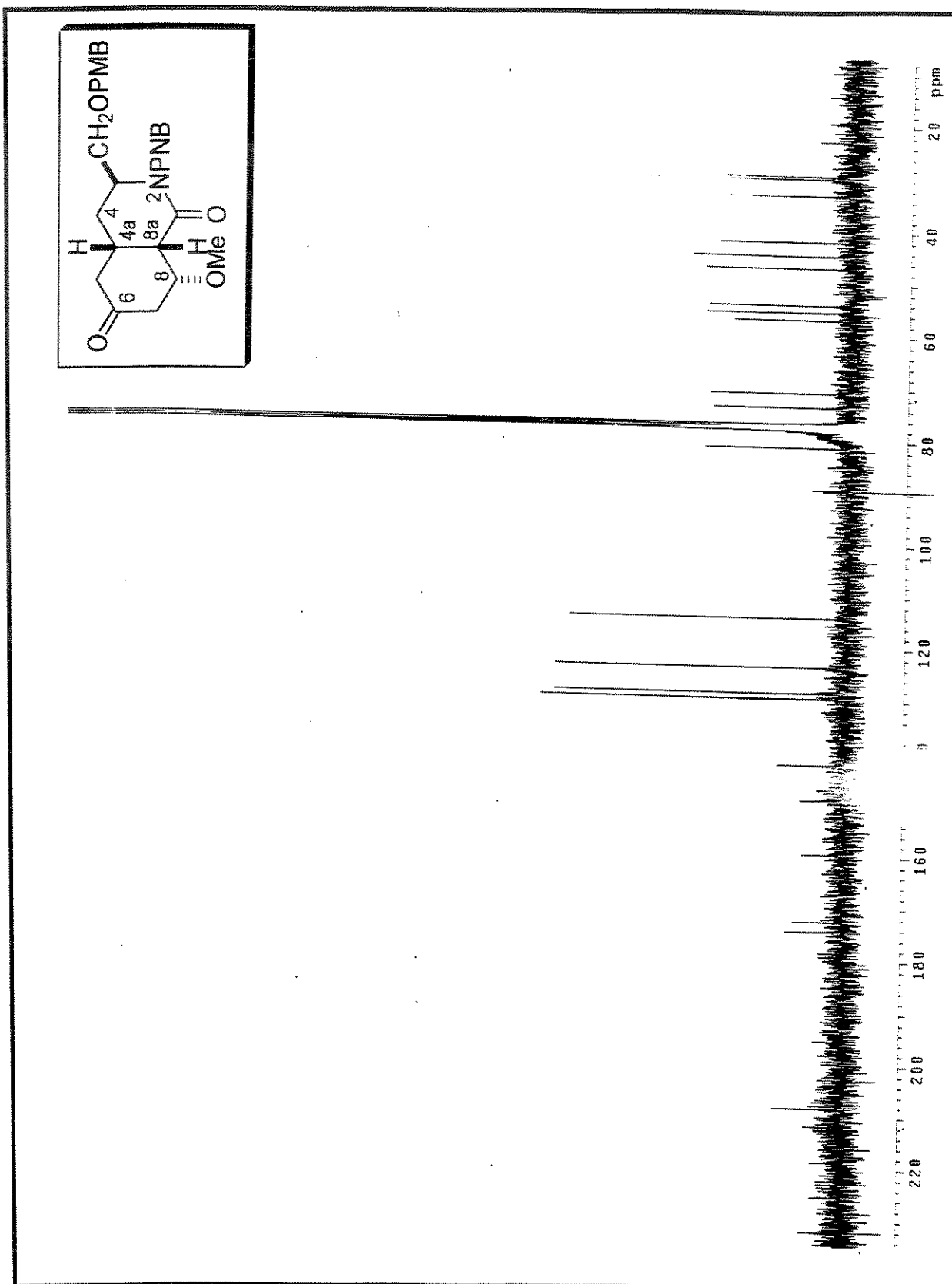
Spectro 164: IV (KBr) do composto (-)-172



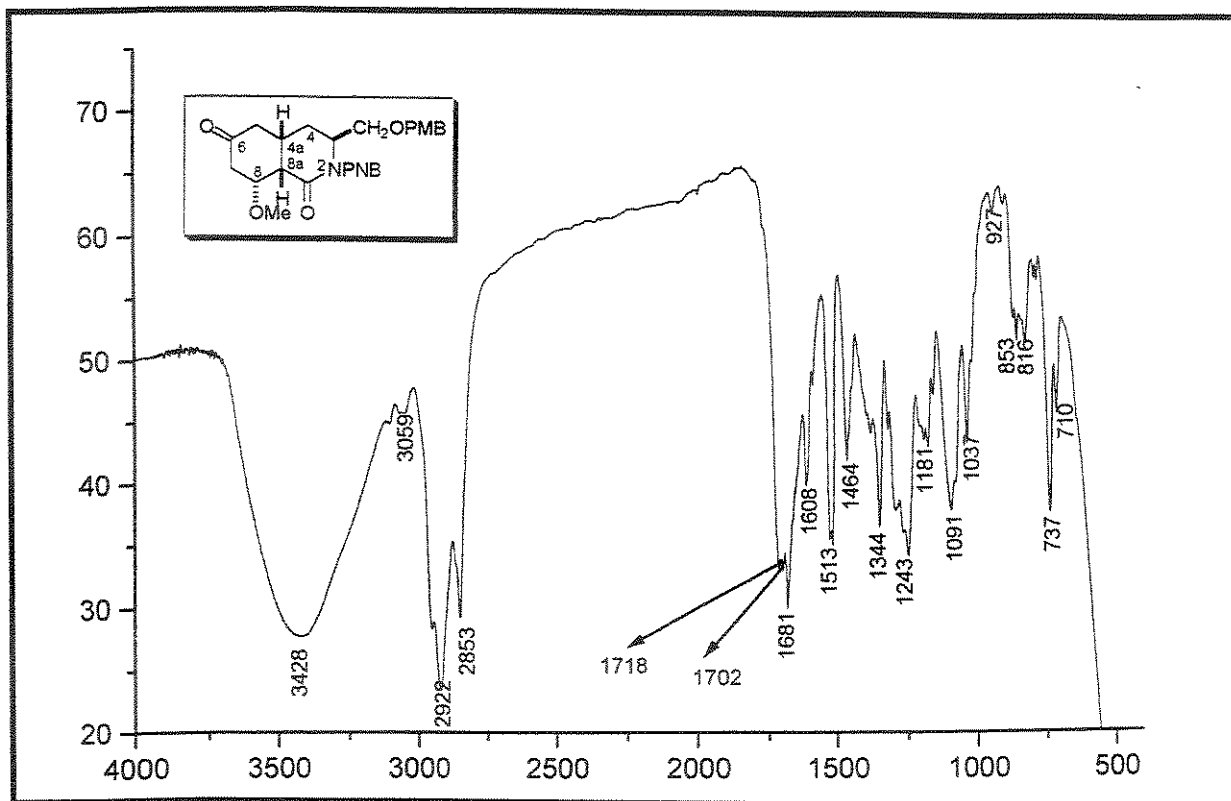
Spectro 165: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto (-)-172



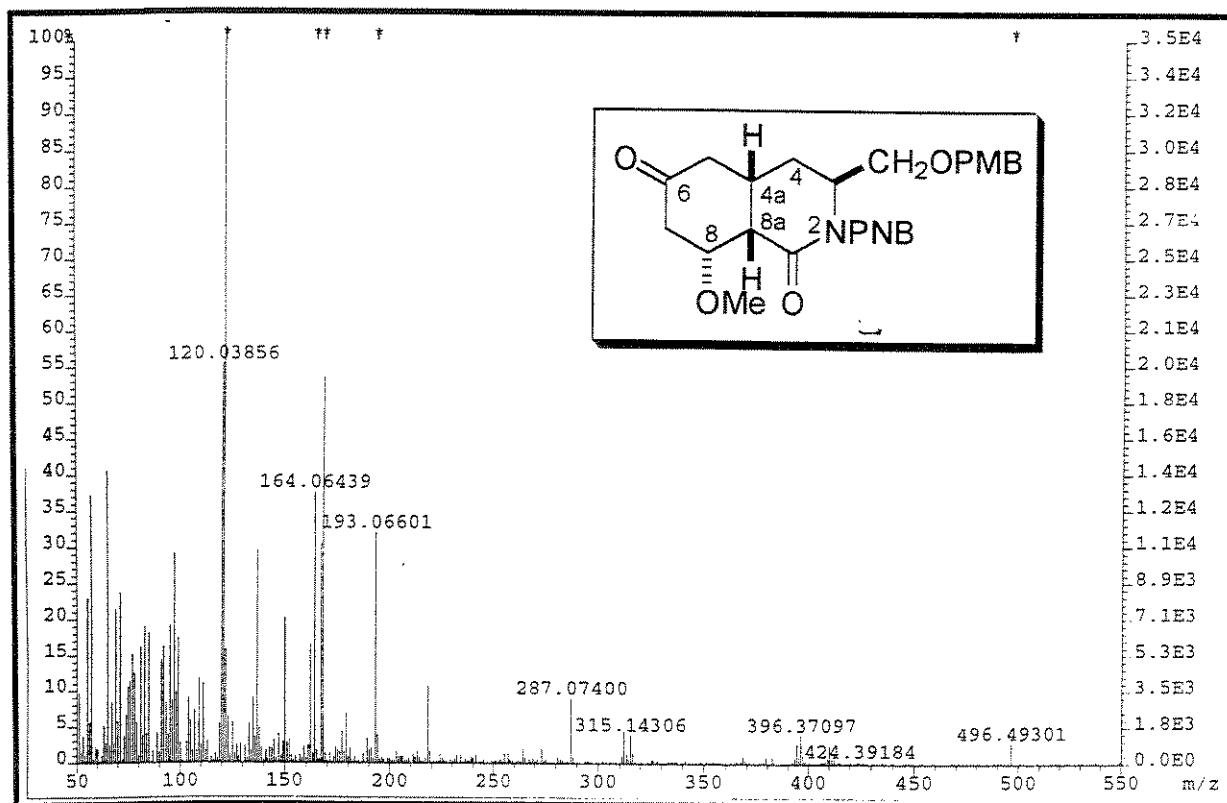
Espectro 166: RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) do composto 180



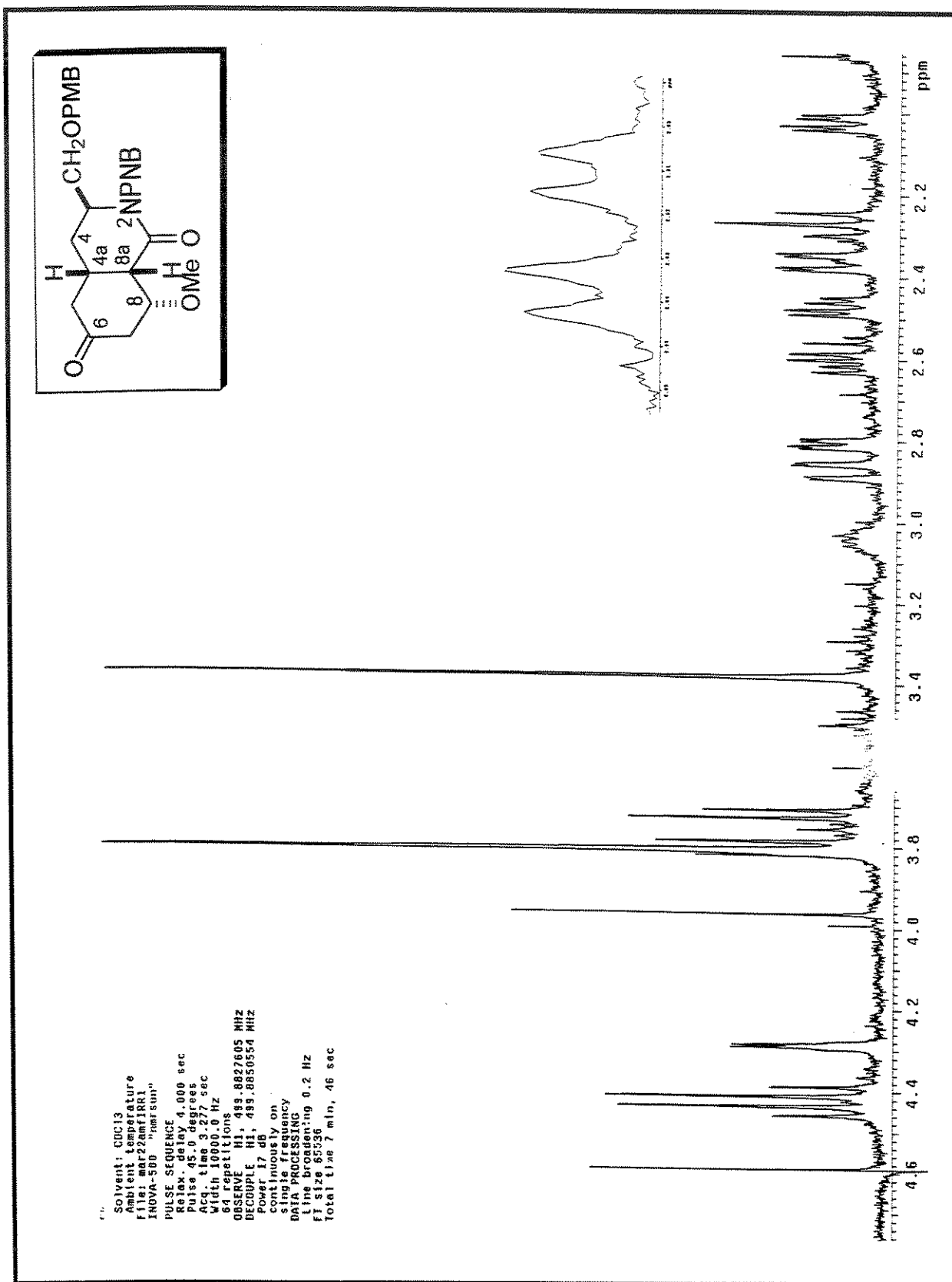
Espectro 167: RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do composto 180



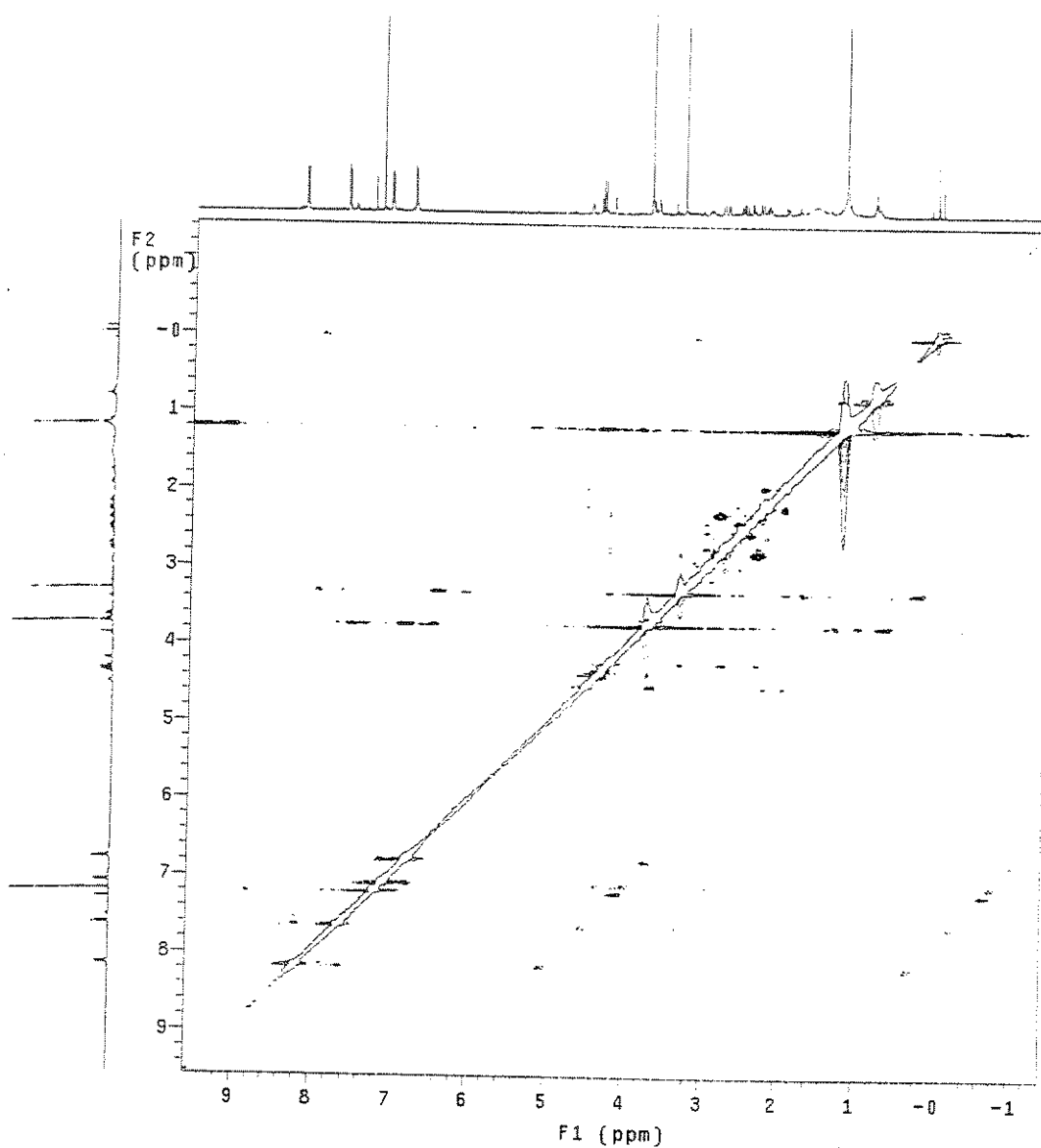
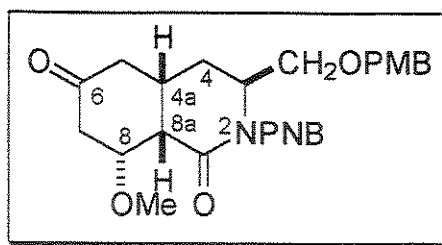
Espectro 168: IV (filme) do composto 180



Espectro 169: Massa de alta resolução (impacto de e⁻ a 70eV) do composto 180



Espectro 170: Experimento de dupla irradiação a 4,60 ppm de 180



Espectro 171: NOESY (CDCl₃, 500MHz) do composto 180

4.6 ANEXO 1

Dados cristalográficos de ($\pm$)-162

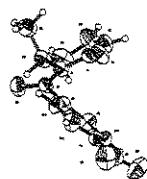


Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	$C_{13} H_{12} N_2 O_4$
Formula weight	260.25
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $P2_12_12_1$
Unit cell dimensions	$a = 7.3677(9)$ Å $b = 10.054(1)$ Å $c = 16.834(2)$ Å
Volume	$1247.0(2)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.386 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.105 mm^{-1}
$F(000)$	544
Crystal size	$0.20 \times 0.10 \times 0.05$ mm
Theta range for data collection	2.36 to 29.97 deg.
Limiting indices	$-1 \leq h \leq 10$, $-14 \leq k \leq 0$, $0 \leq l \leq 23$
Reflections collected / unique	2382 / 2336 [$R(\text{int}) = 0.0281$]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2336 / 0 / 173
Goodness-of-fit on F^2	0.999
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0350$, $wR2 = 0.1011$
R indices (all data)	$R1 = 0.1206$, $wR2 = 0.1292$
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.180 e. Å^{-3}

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [deg].

N(1)-C(7)	1.395(3)
N(1)-C(1)	1.399(3)
N(1)-C(5)	1.481(3)
N(2)-O(2)	1.209(4)
N(2)-O(4)	1.227(3)
N(2)-C(11)	1.482(4)
O(1)-C(1)	1.214(3)
O(3)-C(7)	1.219(3)
C(1)-C(2)	1.475(4)
C(2)-C(3)	1.362(5)
C(3)-C(4)	1.496(5)
C(4)-C(5)	1.505(4)
C(5)-C(6)	1.520(4)
C(7)-C(8)	1.488(3)
C(8)-C(13)	1.373(4)
C(8)-C(9)	1.382(3)
C(9)-C(10)	1.371(4)
C(10)-C(11)	1.365(4)
C(11)-C(12)	1.365(3)
C(12)-C(13)	1.370(4)
C(7)-N(1)-C(1)	121.8(2)
C(7)-N(1)-C(5)	117.5(2)
C(1)-N(1)-C(5)	119.0(2)
O(2)-N(2)-O(4)	123.4(3)
O(2)-N(2)-C(11)	118.6(2)
O(4)-N(2)-C(11)	117.9(3)
O(1)-C(1)-N(1)	120.9(2)
O(1)-C(1)-C(2)	122.0(3)
N(1)-C(1)-C(2)	117.1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	121.1(3)
C(2)-C(3)-C(4)	118.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)	111.6(3)
N(1)-C(5)-C(4)	109.3(2)
N(1)-C(5)-C(6)	110.3(2)
C(4)-C(5)-C(6)	113.4(2)
O(3)-C(7)-N(1)	120.5(2)
O(3)-C(7)-C(8)	120.8(2)
N(1)-C(7)-C(8)	118.4(2)
C(13)-C(8)-C(9)	119.7(2)
C(13)-C(8)-C(7)	119.1(2)
C(9)-C(8)-C(7)	121.1(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.0(3)
C(11)-C(10)-C(9)	119.0(2)
C(12)-C(11)-C(10)	121.9(2)
C(12)-C(11)-N(2)	119.6(3)
C(10)-C(11)-N(2)	118.5(2)
C(11)-C(12)-C(13)	118.8(3)
C(12)-C(13)-C(8)	120.5(2)

Hbond parameters

C2	H2	O2	0.93	2.69	3.619(4)	174	3_756	yes
C3	H3	O4	0.93	2.78	3.446(5)	130	4_665	yes
C12	H12	O1	0.93	2.66	3.276(3)	124	3_746	yes
C6	H6A	O4	0.96	2.82	3.710(5)	154	3_746	yes
C9	H9	O3	0.93	2.55	3.451(4)	163	3_656	yes

Cremer & Pople's puckering parameters

Ring	q_2 Å	q_3 Å	ϕ_2°	θ_2°	Q Å
N1-C1-C2-C3-C4-C5	0.27(2)	-0.32(2)	38(5)	139(3)	0.42(2)

4.7 ANEXO 2

Dados cristalográficos de ($\pm$)-163

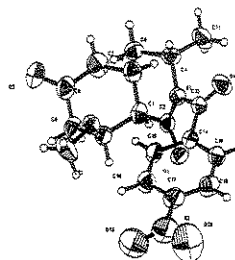


Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆
Formula weight	360.36
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, I2/a
Unit cell dimensions	a = 10.2455(9) Å b = 12.6640(10) Å c = 27.446(3) Å β = 97.441(9)°
Volume	3531.1(6) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.356 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.103 mm ⁻¹
F(000)	1520
Crystal size	0.25 x 0.20 x 0.15 mm
Theta range for data collection	2.57 to 26.27 deg.
Limiting indices	-12 ≤ h ≤ 0, -15 ≤ k ≤ 15, -33 ≤ l ≤ 34
Reflections collected / unique	7230 / 3574 [R(int) = 0.0487]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3574 / 0 / 237
Goodness-of-fit on F ²	1.008
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1129
R indices (all data)	R1 = 0.1152, wR2 = 0.1393
Largest diff. peak and hole	0.200 and -0.253 e. Å ⁻³

Table 2. Bond lengths [Å] and angles [deg].

N(1)-C(2)	1.388(3)
N(1)-C(13)	1.414(3)
N(1)-C(4)	1.490(3)
N(2)-O(2N)	1.180(4)
N(2)-O(1N)	1.216(4)
N(2)-C(17)	1.464(4)
O(1)-C(2)	1.217(2)
O(2)-C(8)	1.194(3)
O(3)-C(12)	1.417(3)
O(3)-C(10)	1.431(3)
O(4)-C(13)	1.206(2)
C(1)-C(2)	1.512(3)
C(1)-C(6)	1.537(3)
C(1)-C(10)	1.540(3)
C(4)-C(5)	1.516(3)
C(4)-C(11)	1.519(3)
C(5)-C(6)	1.507(3)
C(6)-C(7)	1.533(3)
C(7)-C(8)	1.475(4)
C(8)-C(9)	1.492(4)
C(9)-C(10)	1.526(3)
C(13)-C(14)	1.486(3)
C(14)-C(19)	1.386(3)
C(14)-C(15)	1.390(3)
C(15)-C(16)	1.370(3)
C(16)-C(17)	1.364(4)
C(17)-C(18)	1.376(4)
C(18)-C(19)	1.371(3)
C(2)-N(1)-C(13)	120.71(18)
C(2)-N(1)-C(4)	122.32(18)
C(13)-N(1)-C(4)	116.32(17)
O(2N)-N(2)-O(1N)	122.5(3)
O(2N)-N(2)-C(17)	119.2(3)
O(1N)-N(2)-C(17)	118.3(3)
C(12)-O(3)-C(10)	113.16(18)
C(2)-C(1)-C(6)	115.97(19)
C(2)-C(1)-C(10)	106.80(18)
C(6)-C(1)-C(10)	114.78(19)
O(1)-C(2)-N(1)	120.8(2)
O(1)-C(2)-C(1)	120.1(2)
N(1)-C(2)-C(1)	119.03(19)
N(1)-C(4)-C(5)	109.16(17)
N(1)-C(4)-C(11)	112.2(2)
C(5)-C(4)-C(11)	113.36(19)
C(6)-C(5)-C(4)	111.3(2)
C(5)-C(6)-C(7)	114.5(2)
C(5)-C(6)-C(1)	110.26(19)
C(7)-C(6)-C(1)	112.1(2)
C(8)-C(7)-C(6)	116.8(2)
O(2)-C(8)-C(7)	122.0(3)
O(2)-C(8)-C(9)	122.9(3)
C(7)-C(8)-C(9)	115.1(2)
C(8)-C(9)-C(10)	110.5(2)
O(3)-C(10)-C(9)	111.44(19)

O(3)-C(10)-C(1)	107.20(16)
C(9)-C(10)-C(1)	111.4(2)
O(4)-C(13)-N(1)	120.2(2)
O(4)-C(13)-C(14)	120.6(2)
N(1)-C(13)-C(14)	118.84(18)
C(19)-C(14)-C(15)	119.4(2)
C(19)-C(14)-C(13)	118.9(2)
C(15)-C(14)-C(13)	121.4(2)
C(16)-C(15)-C(14)	120.0(2)
C(17)-C(16)-C(15)	119.1(2)
C(16)-C(17)-C(18)	122.7(2)
C(16)-C(17)-N(2)	118.5(3)
C(18)-C(17)-N(2)	118.8(3)
C(19)-C(18)-C(17)	117.9(2)
C(18)-C(19)-C(14)	121.0(2)

Hbond table

C5	H5B	O3	0.97	2.49	3.124(3)	123
C11	H11C	O4	0.96	2.52	3.078(3)	118
C15	H15	O3	0.93	2.48	3.379(3)	163
C4	H4	O4	0.98	2.68	3.576(3)	152
C7	H7B	O1N	0.97	2.58	3.354(4)	136
C11	H11B	O2N	0.96	2.69	3.393(4)	130
C7	H7A	O2	0.97	2.59	3.399(4)	141
C9	H9B	O1	0.97	2.51	3.473(3)	171
C11	H11A	O1N	0.96	2.76	3.418(5)	126
C12	H12C	O2	0.96	2.67	3.407(4)	134
C16	H16	O1	0.93	2.43	3.337(3)	166
C19	H19	O4	0.93	2.73	3.382(3)	128

Cremer & Pople's puckering parameters

Ring	q ₂ Å	q ₃ Å	φ ₂ °	θ ₂ °	Q Å
C1-C6-C7-C8-C9-C10	0.11(2)	0.47(2)	-95(11)	13(3)	0.49(2)
N1-C2-C1-C6-C5-C4	0.297(3)	0.380(3)	-122.4(5)	38.2(3)	
0.482(3)					