UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
LABORATÓRIO DE SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ARILAÇÃO DE HECK DA *N*-METOXICARBONIL-3-CARBOXIMETIL-1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDINA COM SAIS DE ARILDIAZÔNIO. APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (±)-PAROXETINA

Aluno: Julio Cezar Pastre
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Campinas – SP
Agosto de 2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

P269a

Pastre, Julio Cezar.
Arilação de Heck da *N*-Metoxicarbonil-3-Carboximetil-1,2,5,6-Tetraidropiridina com Sais de Arildiazônio. Aplicação na Síntese da (±)-Paroxetina / Julio Cezar Pastre. -- Campinas, SP: [s.n], 2005.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Dissertação – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Paroxetina. 2. Arilação de Heck. 3. Sais de Arildiazônio. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Heck arylation of the *N*-Methoxycarbonyl-3-Carboxymethyl-1,2,5,6-Tetrahydropyridine with aryldiazonium salts. Application to the synthesis of (±)-Paroxetine

Palavras-chaves em inglês: Paroxetine, Heck arylation, Aryldiazonium salts

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (Presidente), Prof. Dr. Luiz Carlos Dias (Titular), Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro (Titular, UFRGS), Prof. Dr. Paulo Mitsuo Imamura (Suplente), Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (Suplente)

Data de defesa: 15/08/2005

Essa dissertação é dedicada aos meus pais,
João Luiz e Glória,
com muito amor.

“ Felizes somos nós que colocamos alto o sonho de nossas vidas,
Deus trabalha acima dos nossos sonhos.”

AGRADECIMENTOS

A Santíssima Trindade, pelo infinito amor que em todos os momentos se traduziu em providência e misericórdia.

À Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, pela sua orientação competente, pela dedicação, preocupação, amizade, incentivo constante e atenção durante a realização deste trabalho. Muito obrigado pela formação acadêmica, científica e profissional e por esses anos de convivência.

Aos Professores Drs. Luiz Carlos Dias e Lúcia Helena Brito Baptistela pelas sugestões dadas pela ocasião do exame de qualificação.

Aos amigos do Laboratório de Síntese de Substâncias Orgânicas (LASSO): Antônio (Tonhão), Ariel, Ângelo, Fabrício, Juliana, Kezia, Karen, Laura, Márcio, Marcelo, Marcos Carpes (Mola), Paulo, Ricardo, Marla, Edson e Ucla, pela amizade e convivência agradável.

Aos técnicos do IQ, Rinaldo, Gilda, Sônia, Paula e Soninha, pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao pessoal da CPG, em especial a Bel, pelo trabalho exemplar.

A todos os meus amigos da Unicamp, em especial aos alunos dos grupos de síntese vizinhos: Carlos, Ricardo, Giovani, Giovani Rosso, Elizandra, Leila, Gustavo, Cezar, Bruno, Patrícia, Demétrios, Andréia, Carol, Ângelo e Valéria.

A todos os meus amigos do Projeto Universidades Renovadas (PUR), que me ensinaram o verdadeiro significado da amizade e do amor

incondicional. Às vezes, basta lembrar de vocês para encontrar novas esperanças de viver e prosseguir decididamente. Amigo a gente guarda...

À toda minha família, em especial à minha avó Laura que sempre me apoiou e me deu força nesta jornada.

Finalmente, a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho. Que Jesus seja a sua recompensa!

" Nada te deve angustiar, nada assustar, tudo passa. Só Deus permanece o mesmo. A paciência tudo alcança. A quem Deus possui nada lhe falta. Deus só basta."

Sta. Teresa de Ávila

CURRICULUM VITAE

1. Formação Acadêmica

2003 – 2005: Mestrado, sob a orientação do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia – Título da Dissertação: *"Arilação de Heck da N-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina com Sais de Diazônio. Aplicação na Síntese da (±)-Paroxetina"* – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, SP. Processo FAPESP nº 03/04952-4.

1999 – 2003: Graduação, Bacharelado e Licenciatura em Química, Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa – MG.

1995 – 1998: Colégio Técnico – Técnico em Química, E. E. Dr. Alcides Mosconi, Andradas – MG.

2. Produção Científica

2.1. Iniciação Científica

"Síntese de Novas Substâncias Derivadas da Piperazina com Potencial Atividade Nematicida", sob a orientação do Prof. Dr. Antônio Jacinto Demuner, Universidade Federal de Viçosa – UFV. Projeto FAPEMIG (março de 2000 a fevereiro de 2002).

"Estudo Químico e Pesquisa de Novos Compostos com Potencial Atividade Nematicida de Mucuna spp.", sob a orientação do Prof. Dr. Antônio Jacinto Demuner, Universidade Federal de Viçosa – UFV. Projeto FAPEMIG (março de 2002 a fevereiro de 2003).

2.2. Trabalhos Apresentados em Congressos

PASTRE, J. C.; OLIVEIRA, A.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; SANTOS, M. A. "Sínteses de Novos Carbamatos Derivados da Piperazina". *X Simpósio de Iniciação Científica* – UFV, Viçosa, MG, 2000.

PASTRE, J. C.; ANDRADE, H. M.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; SANTOS, M. A. "Novos Carbamatos Derivados da Piperazina". *XV Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais*, Belo Horizonte, MG, 2001.

PASTRE, J. C.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; SANTOS, M. A. "Sínteses de Novos Compostos Derivados da Piperazina". *XI Simpósio de Iniciação Científica* – UFV, Viçosa, MG, 2002.

GRASSELLI, C. S. M.; MONTEIRO, J. B. R.; COSTA, N. M. B.; DEMUNER, A. J.; PASTRE, J. C. "Determinação da composição química do amido dos frutos da lobeira (Solanum lycocarpum St. Hill) no controle do diabetes mellitus". *XVII Congresso Brasileiro de Nutrição, II Congresso Latino-Americano e I Congresso Brasileiro de Nutrição Humana*, Porto Alegre, RS, 2002.

SOUZA, A. O.; VIANA, D. F.; PASTRE, J. C.; BRAATHEN, P. C.; RUBINGER, M. M. M. "Construção de um Sistema Conjugado Pilha-Eletrólise a partir de Materiais de Baixo Custo e Fácil Aquisição para o Ensino de Química". *XVI Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais*, Viçosa, MG, 2002.

PASTRE, J. C.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; FERRAZ, S. "Quantificação de L-Dopa em Exsudados Foliares e Radiculares de Duas Espécies de *Mucuna* e Avaliação da Atividade Nematicida". *XIII Simpósio de Iniciação Científica* – UFV, Viçosa, MG, 2003.

PASTRE, J. C.; DUARTE, S. G. L.; DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A. "Extração e Identificação dos Exsudados Foliares e Radiculares de *Mucuna aterrima* e *Mucuna cinerea*". *XVII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química de Minas Gerais*, Juiz de Fora, MG, 2003.

PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D. "Heck Arylation of the *N*-methoxycarbonyl-3-carboxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine with Diazonium Salts: Application on the Synthesis of (±)-Paroxetine". *2nd Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, Instituto Militar de Engenharia (IME), Rio de Janeiro, RJ, 2004.

PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D. "Reações de Arilação de Heck com Sais de Diazônio. Síntese Total Formal da (±)-Paroxetina". *XXVIII Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, MG, 2005.

PASTRE, J. C.; CORREIA, C. R. D. "A Heck approach to (±)-Paroxetine". *XXII Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Canela, RS, 2005.

2.3. Patentes

CORREIA, C. R. D.; PASTRE, J. C. *"Uma nova e prática síntese da (±)-Paroxetina e análogos"* - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Patente requerida em 20 de junho de 2005 (processo FAPESP nº 05/01971-3).

"Deus me deu a graça de desejar tudo aquilo que queria me dar."
Sta. Terezinha do Menino Jesus

RESUMO

Arilação de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina com Sais de Arildiazônio. Aplicação na Síntese da (±)-paroxetina

A paroxetina (Paxil® e Seroxat®) é o mais potente e seletivo inibidor da reabsorção de serotonina e tem sido mundialmente utilizada no tratamento da depressão, desordens compulsivas obsessivas, síndrome do pânico, fobia social, dentre outras. Apesar do desenvolvimento de inúmeras estratégias sintéticas para a preparação desta droga, a indústria farmacêutica tem grande interesse na descoberta de metodologias alternativas. Na nossa estratégia sintética para a obtenção da paroxetina, a etapa chave envolveu uma reação de arilação de Heck com uma olefina eletronicamente deficiente e sais de arildiazônio. O intermediário chave, a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina, foi preparado a partir do ácido nicotínico ou a partir do alcalóide arecolina, ambos disponíveis comercialmente. De posse deste intermediário, efetuamos um estudo sistemático da reação de arilação de Heck empregando diferentes sais de arildiazônio e acetato de paládio como catalisador em CH_3CN/H_2O. Neste estudo variou-se a quantidade do catalisador, a temperatura do sistema e a proporção do solvente. Os melhores resultados foram alcançados como o emprego de 10 mol % de catalisador $Pd(OAc)_2$, CH_3CN/H_2O 1:1 e temperatura de 60 ºC. Os adutos de Heck foram obtidos em rendimentos que variaram de 38 a 92 %, como únicos regioisômeros. Reações adicionais, seguida pela remoção do grupo de proteção do nitrogênio, conduziram à síntese da (±)-paroxetina em sete etapas a partir do aduto de Heck, em um rendimento global de 21%. A nova metodologia desenvolvida pode ser ainda aplicada na síntese de outras piperidinas ariladas.

ABSTRACT

Heck Arylation of the *N*-methoxycarbonyl-3-carboxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine with ArylDiazonium Salts. Application to the Synthesis of (±)-paroxetine

Paroxetine (Paxil® and Seroxat®) is the most potent and selective serotonin reuptake inhibitor and have been used worldwide in the treatment of depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social phobia, among others. Although there are many synthetic strategies for the synthesis of this drug, the pharmaceutical industry has great interest in the development of alternative methodologies. In our synthetic strategy to the synthesis of paroxetine, the key step involved a Heck arylation reaction with an electron deficient olefin and aryldiazonium salts. The key intermediate, *N*-methoxycarbonyl-3-carboxymethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine, was prepared from nicotinic acid or from the alkaloid arecoline, both commercially available. After the synthesis of this intermediate, we carried out a systematic study of the Heck arylation reaction using different aryldiazonium salts and palladium (II) acetate as catalyst, in CH_3CN/H_2O. During this study the catalyst load, the temperature and the solvent proportions were evaluated. The best results were obtained using 10 mol % of the catalyst, CH_3CN/H_2O 1:1 at 60 ºC. The Heck adducts were obtained in 38 % to 92 % yields, as the only observable regioisomers. Additional reactions like functional group transformations, followed by removal of the nitrogen protecting group, afforded the synthesis of (±)-paroxetine, in seven steps from the Heck adduct, in 21 % global yield. The new developed methodology can also be applied in the synthesis of others 4-arylpiperidines.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ATFA - anidrido trifluoroacético
AcOH - ácido acético
EtOAc - acetato de etila
Bn - benzil
Boc - *t*-butoxicarbonil
Cbz - carbobenziloxi
CCD - cromatografia em camada delgada
CG - cromatografia gasosa
d - dubleto
dd - duplo dubleto
ddd - duplo duplo dubleto
dba - acetona dibenzilideno
DIBAL-H - hidreto de diisobutilalumínio
DMAP - 4-N,N-dimetilaminopiridina
DMF - N,N-dimetilformamida
e.e. - excesso enantiomérico
e.d. - excesso diastereoisomérico
Equiv. - equivalentes
Et - grupo etil
Et_2O - éter dietílico
eV - elétron-volt
Hz - Hertz
HRMS - espectrometria de massas de alta resolução
IE - impacto eletrônico
IV - infravermelho
J - constante de acoplamento
L - ligante neutro
Lit. - literatura
MHz - Megahertz
m - multipleto
Me - grupo metil
MsCl - cloreto de mesila
Ph - grupo fenil
ppm - partes por milhão
R_f - fator de retenção
RMN de ^{13}C - ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^{1}H - ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s - singleto

sl - singleto largo
t - tripleto
td - tripleto de dubletos
TBAF - fluoreto de *n*-tetrabutilamônio
TFA - ácido trifluoroacético
THF - tetraidrofurano
TMS - tetrametilsilano
UV - ultravioleta
δ - deslocamento químico

ÍNDICE

1. Introdução.....3
1.1. Neurotransmissores.....3
1.2. Depressão e outras doenças psiquiátricas.....5
1.3. Antidepressivos.....8
1.4. A paroxetina.....11
1.5. Algumas sínteses da paroxetina.....13
1.6. A reação de Heck.....19

2. Objetivos.....23

3. Resultados e Discussão.....25
3.1. Obtenção do intermediário-chave para a reação de Heck.....25
3.2. Estudos da reação de arilação de Heck com sais de diazônio.....33
3.3. Ensaios preliminares de reação de Heck tradicional.....50
3.4. Síntese formal da (±)-paroxetina.....54
3.5. Síntese total da (±)-paroxetina.....65

4. Conclusão.....71

5. Parte Experimental.....73
5.1. Materiais e métodos.....73
5.2. Protocolos experimentais.....77

6. Seção de Espectros.....123

ARILAÇÃO DE HECK DA *N*-METOXICARBONIL-3-CARBOXIMETIL-1,2,5,6-TETRAIDROPIRIDINA COM SAIS DE ARILDIAZÔNIO. APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (±)-PAROXETINA

1- INTRODUÇÃO

1.1- Neurotransmissores

A dopamina (DA) e a serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) são neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central. Deficiência ou desbalanceamento na concentração fisiológica destes neurotransmissores acarretam em funcionamento neurológico irregular e estão correlacionados a desordens neurodegenerativas, como aquelas encontradas nas doenças de Parkinson, Alzheimer e depressão[1] (figura 1).

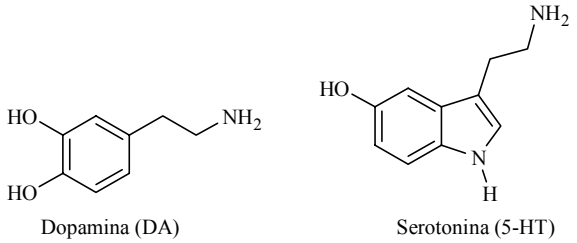


Figura 1: Estrutura da dopamina e da serotonina.

O processo de neurotransmissão sináptica envolve a interação entre duas células nervosas por intermédio dos neurotransmissores que podem ser excitatórios ou inibitórios. Quando liberados na fenda sináptica estes neurotransmissores associam-se na membrana pós-sináptica, a classes específicas de receptores, desencadeando uma complexa sucessão de eventos de polarização ou despolarização da membrana do neurônio que tem como conseqüência a transmissão e a condução do impulso nervoso[1,2] (figura 2).

---

1. Stevenson, G. I.; Baker, R. *Education in Chemistry* **1996**, 124.
2. a) Skinner, K. J. *Chem. Eng. News* **1991**, *7*, 24. b) Lansbury Jr., P. T. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 317.

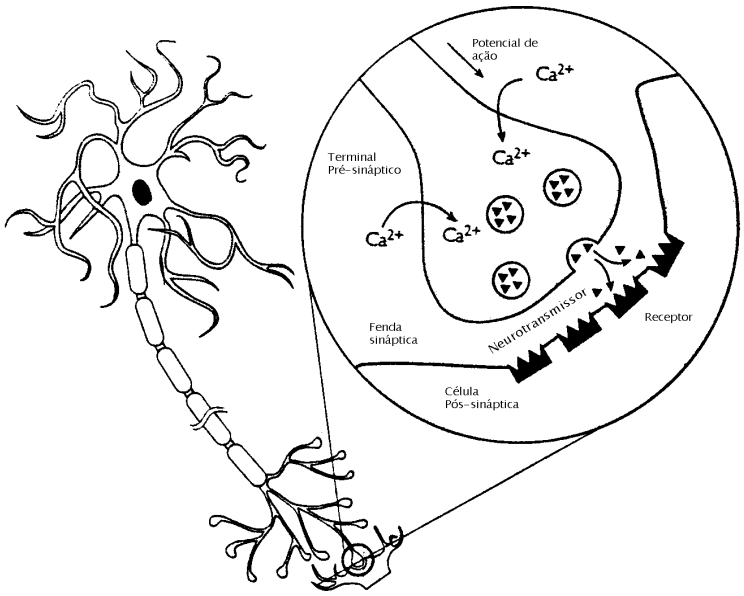


Figura 2: Processo de neurotransmissão sináptica.

O desenvolvimento de moléculas ligantes que mimetizem estes neurotransmissores naturais com alta afinidade e seletividade pelo seu receptor (agonistas) ou que bloqueiem a sua ação pela competição com o receptor (antagonistas) são de grande interesse, pois estas moléculas podem ser exploradas para corrigir ou atenuar artificialmente um funcionamento defeituoso do sistema neurotransmissor como se fossem interruptores moleculares, do tipo "liga-desliga". Neste aspecto farmacológico estão inseridas as pirrolidinas ariladas e as piperidinas ariladas como análogos conformacionalmente restritos da dopamina e serotonina[3].

O estudo da fisiologia e da farmacologia dos receptores de dopamina e serotonina têm despertado o interesse dos pesquisadores para o desenvolvimento de novos análogos estruturais visando seu emprego como

---

3. a) Thomas, C.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 841. b) Macor, J. E.; Blank, D. H.; Post, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 45. c) Sonesson, C.; Wikström, H.; Smith, M. W.; Svensson, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 241. d) Ahn, K. H.; Lee, S. J.; Lee, C; Hong, C. Y.; Park, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1379.

ferramentas experimentais, possibilitando assim um estudo da relação estrutura-atividade e um melhor detalhamento da topologia dos receptores para o entendimento dos complexos processos moleculares que ocorrem no sistema nervoso central.

Agonistas dos autoreceptores de dopamina reduzem a neurotransmissão dopaminérgica e são alternativas teóricas como antagonistas da dopamina D_2 pós-sináptica comumente utilizado na farmacoterapia da esquizofrenia. O preclamol, (-)-3-PPP, é o primeiro exemplo de um agonista dos autoreceptores de dopamina, o qual suprime a indução neuroléptica de movimentos anormais em macacos sem induzir o Parksonismo, estando esta droga na fase de testes clínicos[4] (figura 3).

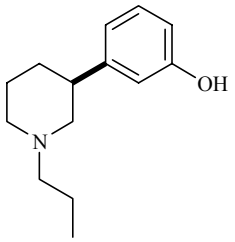


Figura 3: Estrutura do preclamol.

1.2- Depressão e Outras Doenças Psiquiátricas

A depressão é a doença com segunda maior incidência em todo o mundo ocidental, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares. Uma vez que é difícil de ser diagnosticada e tratada, a depressão constitui-se numa séria doença psiquiátrica e aproximadamente 20 % dos indivíduos sofrem de um episódio depressivo pelo menos uma vez em sua vida[5].

---

4. a) Hacksell, U.; Arvidsson, L-E.; Svensson, U.; Nilsson, J. L. G. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1475. b) Hallberg, A.; Nilsson, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4015. c) Soneson, C.; Lin, C-H.; Hansson, L.; Waters, N.; Svensson, K.; Carlsson, A.; Smith, M. W.; Wikström, H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2735.
5. Schloss, P.; Henn, F. A. *Pharmacol. Ther.* **2004**, *102*, 47.

Os sintomas típicos da depressão incluem estado depressivo, interesse diminuído pelo prazer, sentimentos de culpa, diminuição da libido e apetite, insônia e ainda pensamentos de morte e suicídio. É potencialmente fatal uma vez que a maioria dos pacientes pensa em suicídio, cerca de 50 % tentam cometer suicídio e mais que 15 % dos pacientes com depressão severa efetivamente cometem suicídio. Em adição, nos últimos anos, a depressão tem sido um fator de risco em doenças cardiovasculares e diabetes[5].

Muitas vezes a depressão ocorre na forma de episódios definidos, podendo estes durar de semanas a meses e, em casos severos, até mesmo anos. O tratamento inclui várias formas de psicoterapias, principalmente pelo uso de antidepressivos. Em casos severos, ou de resistência ao tratamento químico, a terapia eletroconvulsiva pode ser aplicada.

Em uma recente análise econômica realizada na Inglaterra foi estimado que as perdas totais com a depressão são da ordem de 9 bilhões de euros, incluindo 370 milhões de euros com custos no tratamento direto[6].

De acordo com a eficácia das drogas (cerca de 60 %) e da terapia eletroconvulsiva (80 a 90 %), fica claro que ainda é necessário entender melhor a patofisiologia desta doença para que se torne possível o descobrimento de medicamentos mais eficazes, mais seletivos, de maior segurança e que sejam mais bem tolerados pelo organismo.

Outras doenças psicológicas como desordem obsessiva compulsiva, síndrome do pânico, fobia social e desordens alimentares (tais como anorexia e bulimia) devem ser consideradas, mesmo estas apresentando uma menor incidência quando comparadas com a depressão.

Como o nome implica, a desordem obsessiva compulsiva é uma doença relacionada à ansiedade e envolve dois componentes principais: obsessão e

---

6. Barrett, B.; Byford, S.; Knapp, M. *J. Affective Disorders* **2005**, *84*, 1.

compulsão. Obsessões são definidas como pensamentos persistentes, impulsos ou idéias que são experimentadas inapropriadamente que geram ansiedade e aflição. Já as compulsões são definidas como comportamentos repetitivos (por exemplo, o hábito de lavar as mãos) ou ações mentais que são efetuadas tipicamente com o intuito de aliviar a angústia causada pelas obsessões. Os dois tipos mais comuns são compulsões de checar, onde os indivíduos certificam-se repetidamente se completaram uma atividade corretamente, e compulsões de limpeza, na qual os indivíduos lavam a si mesmo repetidamente[7].

A síndrome do pânico é caracterizada por discretos períodos de intenso medo e desconforto físico. Tipicamente, os sintomas incluem respiração ofegante, palpitações, atordoamento, transpiração elevada, dentre outros. Invariavelmente, a síndrome do pânico é associada com angústia e disfunções sócio-econômicas pronunciadas. É muito comum a coexistência de ansiedade e outras doenças como depressão[8].

A fobia social afeta de 10 a 15 % da população e também pode coexistir com depressão, alcoolismo e abuso de substâncias. É uma condição crônica que acarreta uma significante desabilitação na vida profissional dos pacientes. Afeta ainda a habilidade de se formar relações interpessoais e deste modo impede o crescimento pessoal[8].

A anorexia nervosa e a bulimia nervosa são doenças caracterizadas pelo padrão anormal no comportamento alimentar ou na regulação do peso, e ainda distúrbios nas atitudes relacionadas ao peso e a forma do corpo. A origem desta doença ainda é obscura, contudo dados recentes afirmam que

---

7. Muller, J.; Roberts, J. E. *J. Anxiety Disorders* **2005**, *19*, 1.
8. Vaswani, M.; Linda, F. K.; Ramesh, S. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biolog. Psychiatry* **2003**, *27*, 85.

vulnerabilidades genéticas e biológicas estão relacionadas com o seu surgimento[8].

Pesquisas básicas em neurobiologia bem como estudos clínicos têm revelado que sistemas monoaminérgicos, como a serotonina e a norepinefrina, estão envolvidos na etiologia e terapia destas doenças afetivas. Deste modo, a farmacoterapia é baseada no aumento da neurotransmissão serotonérgica ou noradrenérgica pela inibição da degradação intracelular das monoaminas com emprego de inibidores de monoamino oxidases ou bloqueando a reabsorção na fenda sináptica pelo uso de inibidores seletivos da reabsorção de serotonina, inibidores seletivos da reabsorção de norepinefrina ou antidepressivos tricíclicos[5].

1.3- Antidepressivos

Os primeiros antidepressivos foram descobertos por acaso em 1950 e apenas posteriormente sua ação farmacológica foi elucidada. O reconhecimento de que os primeiros grupos de antidepressivos, os inibidores de monoamino oxidases e os antidepressivos tricíclicos, agem aumentando os níveis sinápticos de serotonina (figura 1) conduziu ao desenvolvimento de novas drogas antidepressivas[9].

A principal classe de antidepressivos, os inibidores seletivos da reabsorção de serotonina (sigla inglesa SSRIs), surgiu como o maior avanço terapêutico em psicofarmacologia. Eles estabeleceram o papel fisiológico da serotonina em doenças afetivas e outras relacionadas à ansiedade. São também os primeiros a confirmar a inibição da reabsorção de neurotransmissores como importante princípio terapêutico. Como resultado, o descobrimento destes

---

9. Anderson, I. M. *Cur. Anaesthesia and Critical Care* **1999**, *10*, 32.

agentes constitui um marco na neuropsicofarmacologia e no *design* racional de drogas[8].

Antes dos SSRIs, todas os medicamentos psicotrópicos foram resultado de observações. As fenotiazinas, potentes drogas antipsicóticos, vieram da procura por melhores agentes pré-anestésicos (figura 4). Os antidepressivos tricíclicos, como por exemplo amoxapina e despramina (figura 4), são o resultado da tentativa fracassada de melhorar os efeitos antipsicóticos das fenotiazinas. Já os inibidores de monoamino oxidases, dos quais pode-se citar a moclobemida (figura 4), advêm da busca por medicamentos mais efetivos no combate a tuberculose[8].

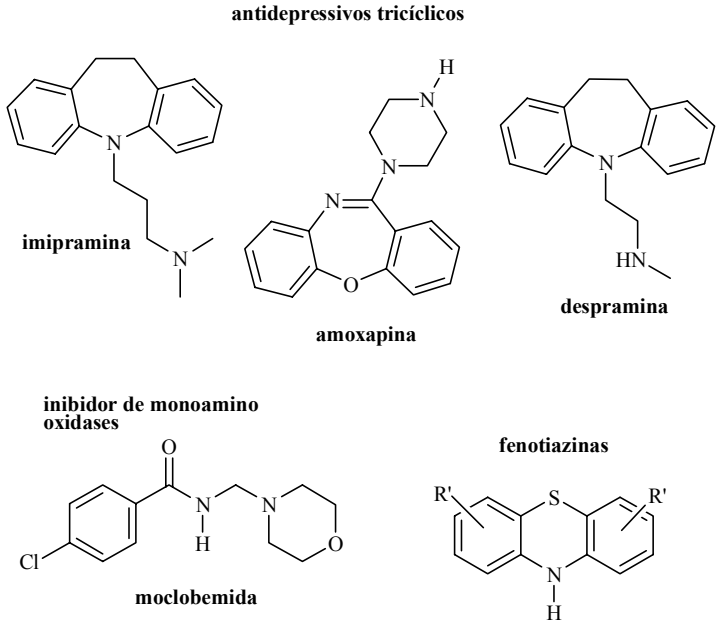


Figura 4: Estrutura das fenotiazinas, de alguns antidepressivos tricíclicos e da moclobemida.

Carlsson e Lindqvist (1969), citado por Vaswani e colaboradores[8], reportaram que a reabsorção de serotonina era bloqueada por imipramina (figura 4). Em seu trabalho posterior descobriram que aminas secundárias eram geralmente mais potentes do que aminas terciárias em termos de inibir a

absorção de noradrenalina, sendo que o contrário era verdadeiro para a inibição da absorção de serotonina. Com a intenção de desenvolver um inibidor seletivo da reabsorção de serotonina, eles descobriram vários agentes não tricíclicos com propriedades inibitórias da reabsorção de aminas. Assim, estes trabalhos pioneiros abriram caminho para a descoberta de inúmeras drogas.

Os principais SSRIs que estão em uso clínico no mundo todo são citalopram, fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina e sertralina (figura 5), e foram descobertos por diferentes indústrias farmacêuticas, provando que o desenvolvimento racional de drogas é altamente eficaz e extremamente importante.

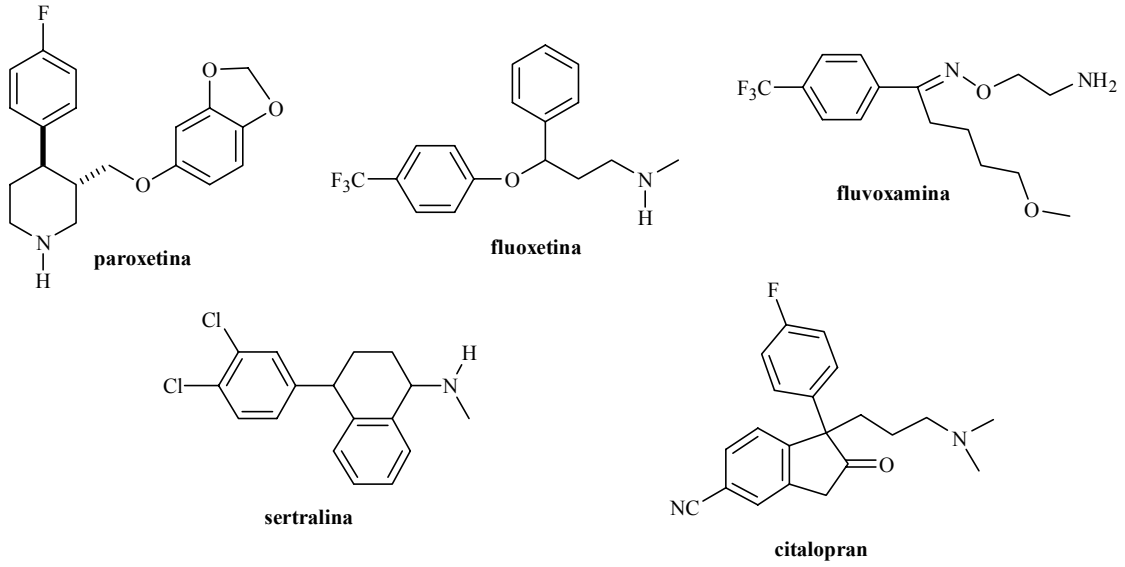


Figura 5: Inibidores seletivos da reabsorção de serotonina.

Os SSRIs têm um mecanismo de ação similar que seria a potencialização dos efeitos da serotonina pela inibição da sua reabsorção neuronal. Em comparação com os antidepressivos tricíclicos são considerados mais seletivos e, conseqüentemente, possuem um menor índice de efeitos

colaterais, que são náusea, perda de peso, ansiedade, nervosismo, dor de cabeça, disfunções sexuais, entre outras.

1.4- A Paroxetina

A paroxetina (figura 6), um derivado fenilpiperidínico, é o mais potente e seletivo inibidor da reabsorção de serotonina ("reuptake"). A paroxetina é mundialmente utilizada no tratamento da depressão, desordens compulsivas obsessivas, síndrome do pânico, fobia social, dentre outras[10], sendo o enantiômero 3*S*,4*R* comercializado com os nomes Paxil® e Seroxat®.

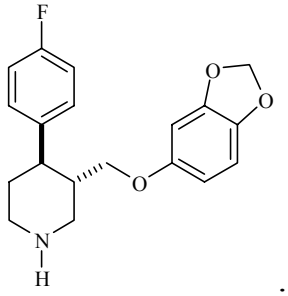


Figura 6: Estrutura da (-)- Paroxetina

A paroxetina é vendida na forma enantiomericamente pura, pois apenas o enantiômero (-) apresenta atividade inibitória da reabsorção de serotonina. Já o enantiômero (+) da paroxetina não apresenta nenhuma atividade frente aos receptores de serotonina.

A afinidade da paroxetina pelo receptor da serotonina é duas a três vezes maior do que a própria serotonina. A paroxetina ainda apresenta ainda uma fraca inibição da reabsorção de norepinefrina e a sua afinidade por outros receptores no sistema nervoso central é praticamente negligenciável[10].

A paroxetina é administrada oralmente e a sua dose usual no tratamento da depressão é de 20 mg/dia. O tempo de meia vida é variável, dependendo da

10. Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. *CNS Drug Reviews* **2001**, *7*, 25.

dose e da duração da administração. É eficientemente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas é rapidamente metabolizada durante sua primeira passagem pelo fígado. Sua absorção não é modificada pela ingestão de comida ou concomitante tratamento com antiácidos.

A distribuição da paroxetina no corpo é extensiva e consistente com sua característica lipofílica, com apenas 1 % da droga permanecendo no sistema circulatório. Menos que 5 % é excretada sem modificação pela urina ou fezes. Seu perfil farmacológico em humanos não é modificado pelo metabolismo da paroxetina e, portanto, os metabólitos resultantes não contribuem para o seu efeito terapêutico (figura 7).

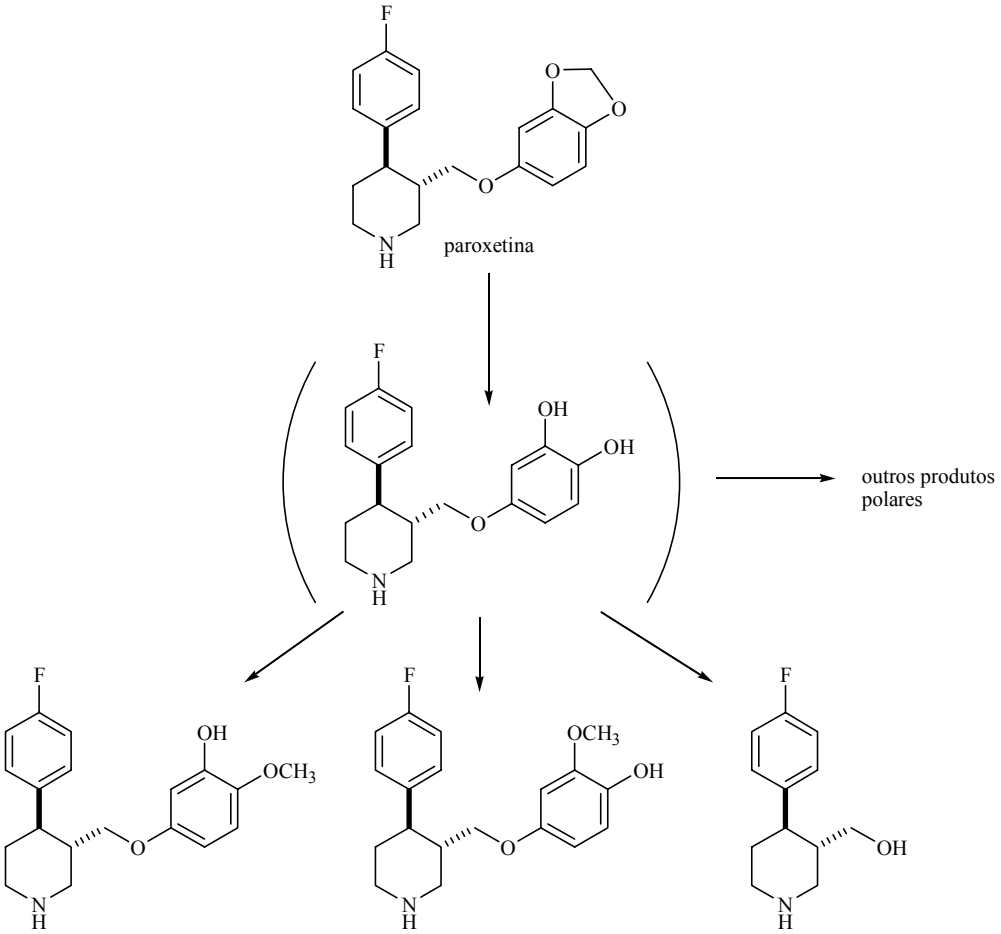


Figura 7: Caminho metabólico da paroxetina em humanos.

Um fator a ser considerado no tratamento da depressão é a ocorrência de efeitos indesejáveis devido à administração de drogas. Neste sentido, a paroxetina apresenta baixa toxicidade em overdoses e uma reduzida propensão para efeitos colaterais usualmente associados a antidepressivos tricíclicos (antidepressivos tradicionais, mais antigos), como náusea, constipação, sonolência, tremor, impotência, insônia, diarréia etc. Sendo assim, é a primeira alternativa no tratamento de muitas destas doenças e gera atualmente vendas acima de 2,8 bilhões de dólares por ano[10].

1.5- Algumas Sínteses da Paroxetina

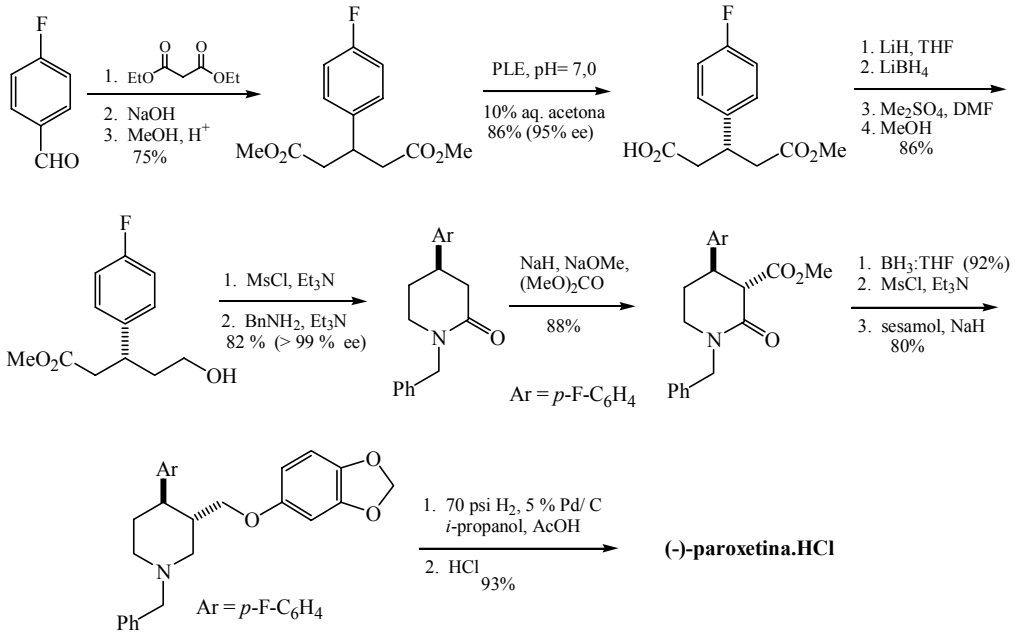
A pronunciada atividade biológica das piperidinas ariladas tem despertado o interesse dos pesquisadores para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, visando a obtenção de análogos conformacionalmente restritos da dopamina e serotonina como na síntese do fármaco (-)-paroxetina, que reúne até o momento inúmeros esforços para sua obtenção[11], que incluem recristalização seletiva de sais diastereoisoméricos, sínteses assistidas por

---

11. a) Takasu, K.; Nishida, N.; Tomimura, A.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3957. b) Cheng, C-Y.; Chang, B-R.; Tsai, M-R.; Chang, M-Y.; Chang, N-C. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9383. c) Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2002**, *12*, 2074. d) Liu, L. T.; Hong, P-C.; Huang, H-L.; Chen, S-F.; Wang, C-L. J.; Wen, Y-S. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12*, 419. e) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5707. f) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7805. g) Hayashi, T.; Ogasawara, M.; Senda, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852. h) Johnson, T. A.; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004. i) Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Canto, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravitlles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074. j) Yu, M. S.; Lantos, I.; Peng, Z-Q.; Yu, J.; Cachio, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5647. k) Shih, K-S.; Liu, C-W.; Hsieh, Y-J.; Chen, S-F.; Ku, H.; Liu, L. T.; Lin, Y-C.; Huang, H-L.; Wang, C-L. J. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2439. l) Murthy, K. S. K.; Rey, A. W. *WO Pat. 9907680* **1999** (*CA 130:182361)*. m) Kreidl, J.; Czibula, L.; Deutschené, J.; Werkné Papp, E.; Nagyné Bagdy, J.; Dobay, L.; Hegedus, I.; Harsanyi, K.; Borza, I. *WO Pat. 9801424* **1998** (*CA 128:127941*). n) Sugi, K.; Itaya, N.; Katsura, T.; Igi, M.; Yamazaki, S.; Ishibashi, T.; Yamaoka, T.; Kawada, Y.; Tagami, Y. *Eur. Pat. 0812827 A1* **1997** (*CA 128:75308*). o) Adger, B. M.; Potter, G. A.; Fox, M. E. *WO Pat. 9724323* **1997** (*CA 127:149075*). p) Amat, M.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *6*, 1591. q) Engelstoft, M.; Hansen, J. B. *Acta Chem. Scand.* **1996**, *50*, 164. r) Christensen, J. A.; Squires, R. F. *US Pat. 4007196* **1977** (*CA 81:152011*). s) Stemp, J. A.; Miller, D.; Martin, R. T. *Eur. Pat. 0190496* **1985**.

auxiliares de quiralidade, resoluções biocatalíticas e ainda assimetrização de intermediários pró-quirais.

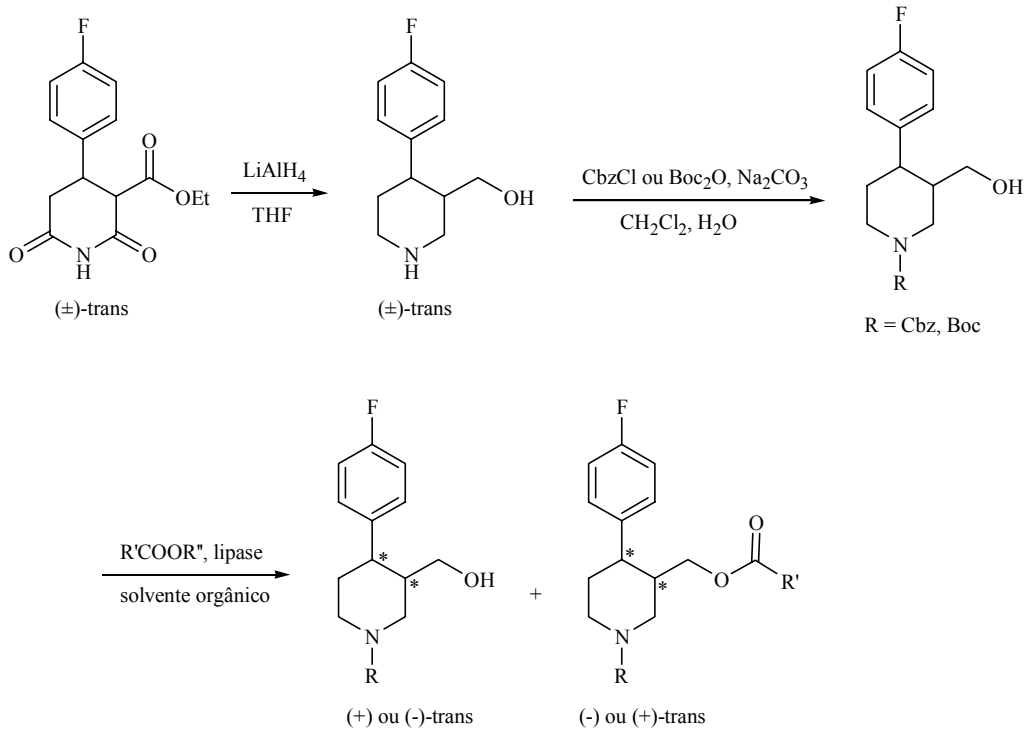
Entre as recentes metodologias sintéticas descritas na literatura visando a obtenção da paroxetina podemos destacar a síntese de Yu e colaboradores[11j], onde a (-)-paroxetina é produzida através de uma rota assimétrica a partir do 4-fluorobenzaldeído, tendo como etapa chave uma dessimetrização mediada por uma esterase de fígado de porco (PLE), seguida por seqüências de reduções e alquilações (esquema 1).



Esquema 1: Síntese da (-)-paroxetina usando PLE.

Outras biotransformações também foram empregadas na síntese assimétrica da paroxetina. A análise retrossintética da paroxetina revela a existência de intermediários que podem ser resolvidos por processos enzimáticos, como hidrólise ou acetilação de intermediários.

Deste modo, Gonzalo e colaboradores[12] realizaram um estudo visando a obtenção de ambos os enantiômeros do intermediário *trans* que conduz à síntese da paroxetina. Neste trabalho duas lipases (*Candida antarctica*) foram empregadas para catalisar a acilação de piperidinas *trans*-dissubstituídas em solventes orgânicos, com bons rendimentos e altas enantiosseletividades, dependendo dos parâmetros reacionais adotados (esquema 2).

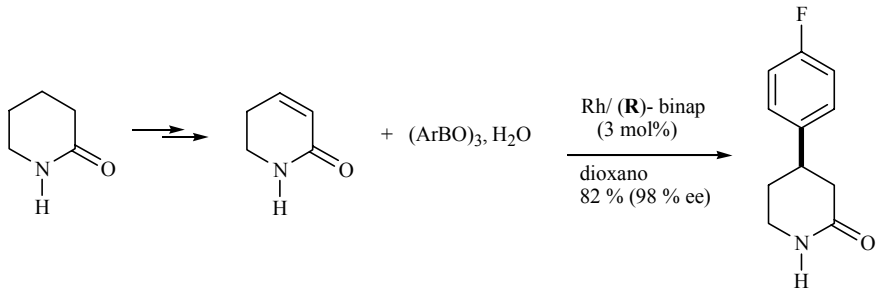


Esquema 2: Síntese de intermediários chave da paroxetina mediada por resolução enzimática.

Hayashi e colaboradores[11g] realizaram a síntese formal da (-)-paroxetina através de uma adição-1,4 assimétrica, de triarilboroxina a 2-piperidinona α,β-insaturada, fazendo o uso do catalisador quiral ródio (R)-BINAP (esquema 3).

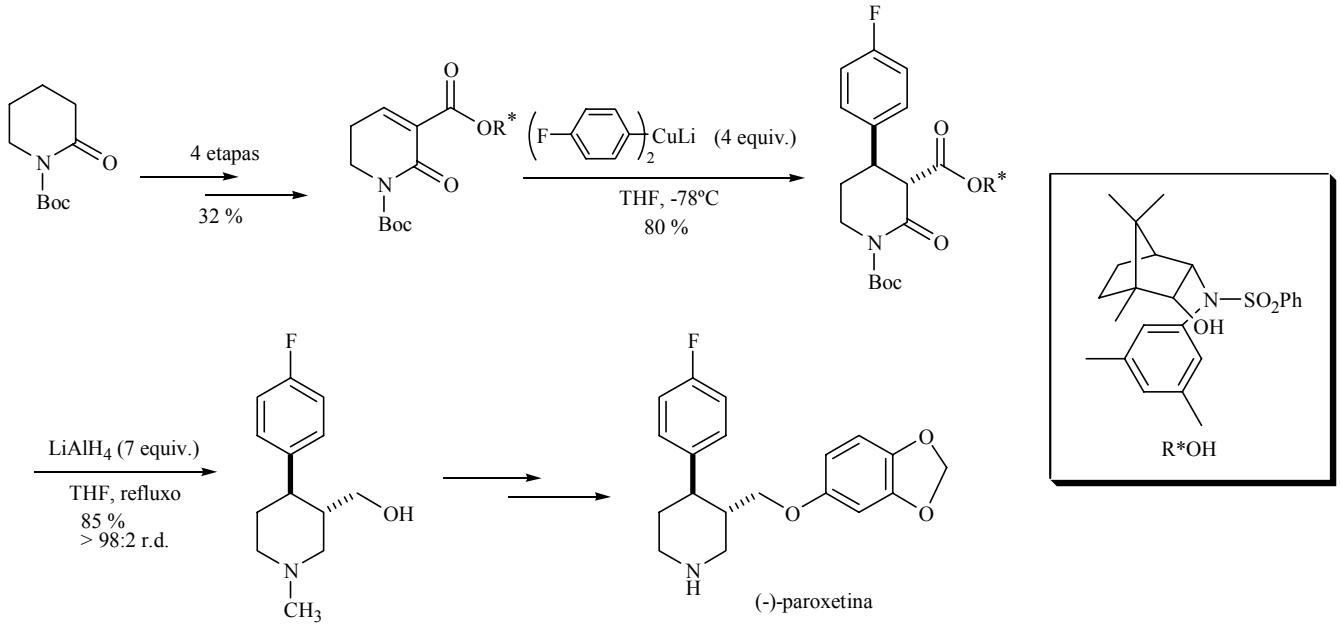
---

12. a) Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sanchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8947. b) Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sanchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1725.



Esquema 3: Síntese formal da (-)-paroxetina empregando adição-1,4 assimétrica.

Em outra abordagem sintética, Cossy e colaboradores[11e] efetuaram a síntese formal da (-)-paroxetina pela adição diastereosseletiva de um cuprato a uma olefina conjugada, sendo que a estereoquímica absoluta *trans* entre os dois centros estereogênicos gerados foi mediada pelo emprego de um auxiliar de quiralidade (esquema 4).



Esquema 4: Síntese formal da (-)-paroxetina empregando adição diastereosseletiva de cupratos.

O ataque do cuprato a olefina assimétrica ocorreu pela face menos impedida levando a obtenção da (-)-*trans*-piperidina com alto nível de distereosseletividade (figura 8). A clivagem do auxiliar de quiralidade, usando redução com $LiAlH_4$ em THF com refluxo, forneceu o álcool que já é conhecido e pode ser convertido na (-)-paroxetina como relatado na literatura citada pelos autores.

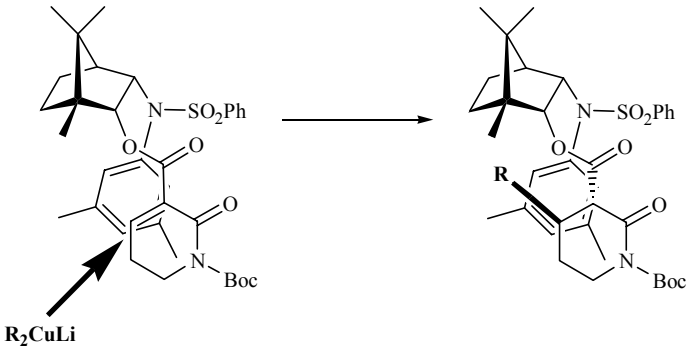
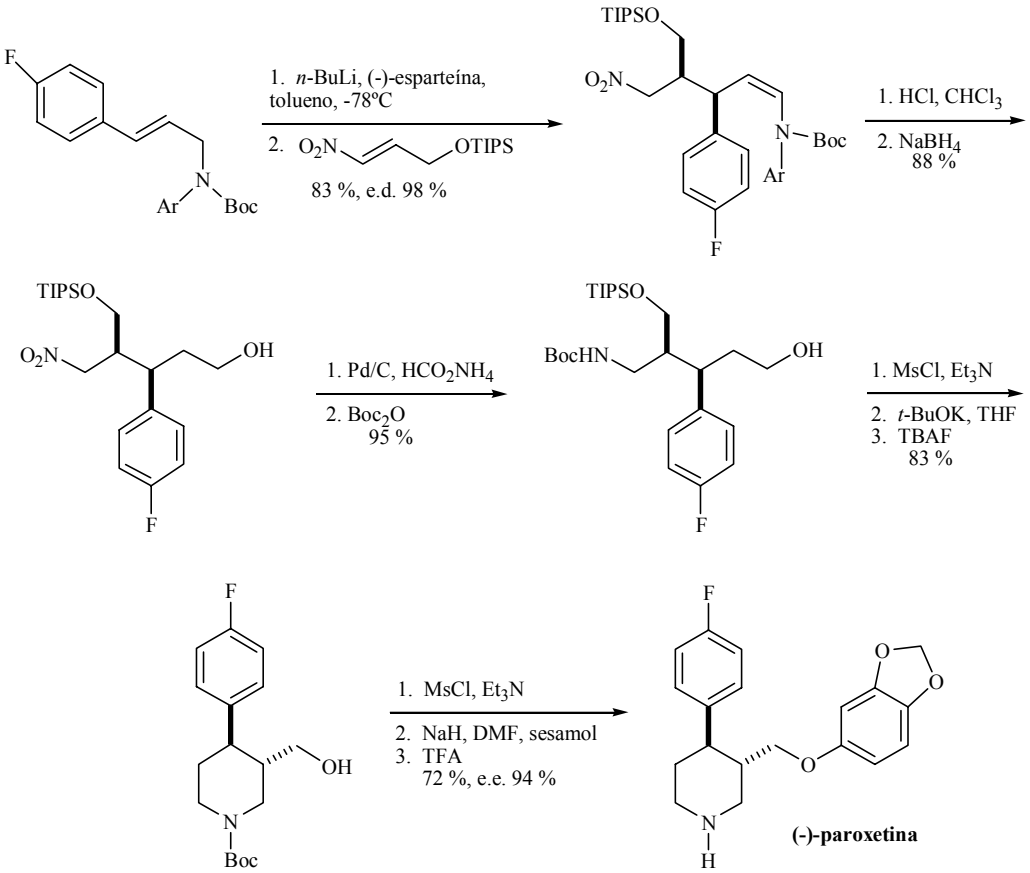


Figura 8: Ataque pela face menos impedida.

Finalmente, outro trabalho bastante interessante visando a obtenção da paroxetina foi realizado eficientemente por Johnson e colaboradores[11h]. A etapa chave consistiu de uma litiação mediada por esparteína seguida por uma adição conjugada a um nitroalcano, fornecendo o enecarbamato desejado em 83 % de rendimento como único diastereoisômero (S,S). Transformações adicionais, incluindo uma ciclização, levaram a obtenção da (-)-paroxetina em 41 % de rendimento global (para 11 etapas) e um razão enantiomérica maior que 97:3 (esquema 5).



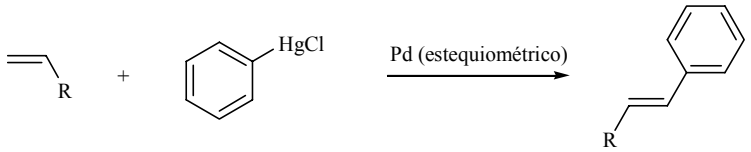
Esquema 5: Síntese total da (-)-paroxetina empregando litiação seguida por uma adição conjugada.

Apesar do desenvolvimento de inúmeras estratégias sintéticas, o crescente interesse da indústria farmacêutica na preparação da paroxetina e de outros análogos em sua forma enantiomericamente pura requer ainda a descoberta de novos métodos sintéticos para a produção em grande escala.

1.6- A Reação de Heck

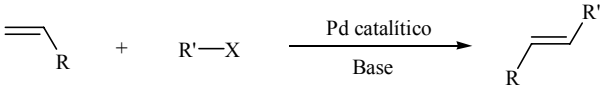
Dentre as reações catalisadas por paládio podemos destacar a reação de arilação de Heck, que é uma importante ferramenta para a formação de ligações C-C. Foi descoberta independentemente por Mizoroki e Heck no início da década de 1970[13] e desde então tem sido alvo de extensivas investigações[14].

Inicialmente, como foi desenvolvida, a reação de Heck empregava reagentes de mercúrio e paládio em quantidades estequiométricas (esquema 6). Posteriormente, com o advento dos haletos e triflatos de arila passou a ser ambientalmente aceitável e o emprego de fosfinas permitiu o desenvolvimento da reação de Heck na versão catalítica.



Esquema 6: Primórdios da reação de Heck .

Atualmente, na sua forma "tradicional" faz-se o acoplamento entre haletos ou triflatos de arila ou vinila com olefinas, na presença de base e mediada por uma espécie catalítica de paládio (Pd) (esquema 7).



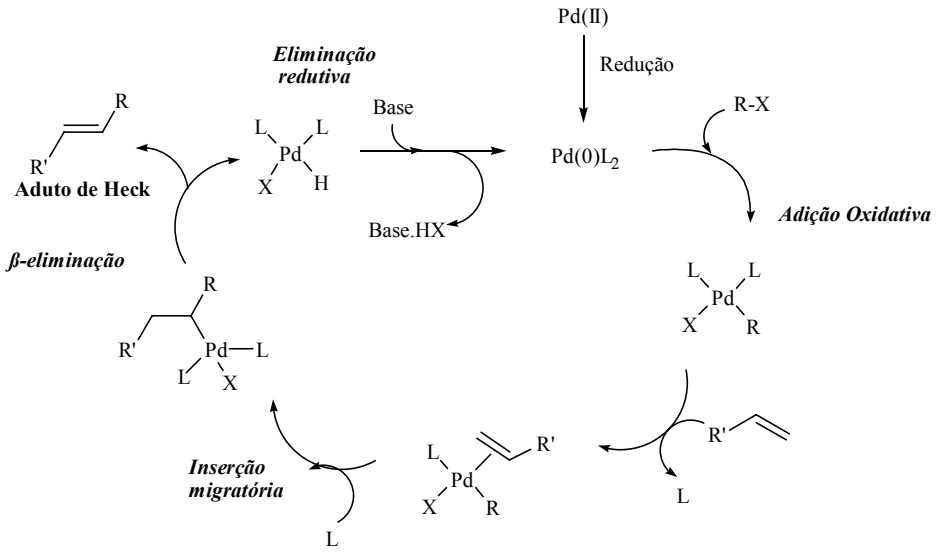
Esquema 7: Esquema geral para a reação de Heck.

---

13. a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Osaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

14. a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. b) de Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086. c) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K. M.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. d) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. e) Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. f) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 2379.

O mecanismo da reação de Heck tem sido apresentado de maneira simplificada como um ciclo catalítico composto por quatro etapas principais: adição oxidativa, inserção migratória, *β*-eliminação e eliminação redutiva (esquema 8). Embora este mecanismo seja bastante aceito, ainda se faz necessário compreender melhor alguns aspectos, como a natureza da espécie catalítica, os intermediários envolvidos no ciclo catalítico e a influência dos ligantes no processo.



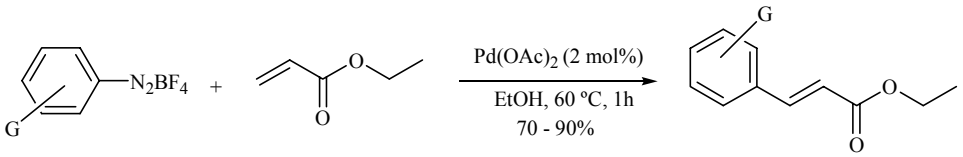
Esquema 8: Mecanismo simplificado da reação de Heck.

Na maioria dos procedimentos o emprego de fosfinas é requerido com a finalidade de se estabilizar a espécie ativa de Pd(0) e permite ainda o desenvolvimento de sínteses assimétricas[15] pelo uso de fosfinas quirais. Contudo, existem situações em que o emprego de fosfinas é indesejado e faz-se necessário lançar mão de novas metodologias livres de fosfinas.

15. a) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1. b) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371.

Neste sentido, a reação de arilação de Heck empregando sais de diazônio[16], ao invés de haletos e triflatos de arila, é uma alternativa promissora e oferece inúmeras vantagens sobre a reação de Heck tradicional, pois não requer o uso de fosfinas como ligantes, condições anidras, sais de prata ou tálio, atmosfera inerte ou solventes desgaseificados. Estes aspectos conferem a reação de Heck um enorme potencial sintético que geralmente está associado a um menor custo e praticidade do ponto de vista experimental.

Os primeiros exemplos de reação de arilação de Heck entre acrilatos e sais de diazônio foram feitos por Sengupta e Bhattacharya[17], que efetuaram o acoplamento de acrilato de etila com diversos sais de diazônio, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, em presença do catalisador $Pd(OAc)_2$ e etanol como solvente (esquema 9).

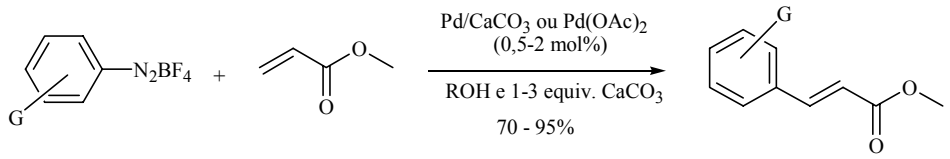


Esquema 9: Reação de Heck entre acrilato de etila e sais de diazônios.

Posteriormente, Genêt e colaboradores[18] obtiveram bons resultados na reação de diversos sais de diazônio com acrilato de metila na presença do catalisador heterogêneo $Pd/CaCO_3$ ou $Pd(OAc)_2$ em solventes alcoólicos utilizando $CaCO_3$ como base (esquema 10). A base $CaCO_3$ apresenta vantagens sobre as outras convencionalmente empregadas pelo seu baixo custo e por sua compatibilidade ecológica, além de ser facilmente separada do produto por uma simples filtração.

---

16. a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31.
17. Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1943.
18. Brunner, H.; Courey, N. C.; Genêt, J-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4815.



Esquema 10: Reação de Heck entre acrilato de metila e sais de diazônio.

A aplicação desta metodologia da reação de Heck com sais de diazônio na síntese de produtos naturais[19] e compostos biologicamente ativos[20] tem sido alcançada com sucesso e a literatura reporta vários exemplos que ilustram o seu potencial sintético. Contudo, até o presente momento não existem registros de reação de arilação de Heck intermolecular com acrilatos 1,2-dissubstituídos.

---

19. a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039.

20. a) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. b) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, *7*, 1037.c) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. d) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553. e) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.

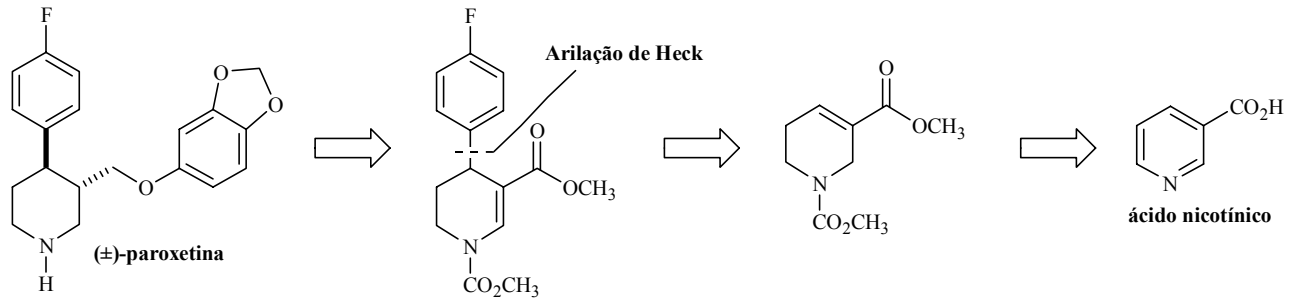
2- OBJETIVOS

Piperidinas ariladas têm se mostrado importantes substratos para estudos de atividade biológica. A sua semelhança estrutural com os neurotransmissores naturais da dopamina e serotonina possibilitam a sua interação com os respectivos receptores destes neurotransmissores, podendo até mesmo ser exacerbado devido à conformação restringida do anel piperidínico. Algumas destas piperidinas ariladas já atuam como medicamentos como é o caso da (-)-paroxetina. Portanto, o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a obtenção destes compostos, bem como as aquisições de novos análogos resultam em importantes contribuições para o desenvolvimento de novas drogas, mais seletivas e eficazes.

A estratégia sintética para a obtenção da (±)-paroxetina está apresentada no esquema 11. Apesar da paroxetina ser comercializada em sua forma enantiomericamente pura, nossa proposta de síntese racêmica tem como objetivo primordial o estudo da viabilidade do emprego da reação de arilação de Heck na síntese da paroxetina.

Inicialmente, objetivamos a preparação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina a partir do ácido nicotínico. De posse deste intermediário, investigaremos a reação de arilação de Heck com sais de arildiazônio, visando a obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-arilpiperidina.

Em seguida, concluído os estudos da reação de Heck e definidas as melhores condições reacionais, empregaremos a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-arilpiperidina obtida na síntese da (±)-paroxetina (esquema 11).



Esquema 11: Análise retrossintética para obtenção da (±)-paroxetina.

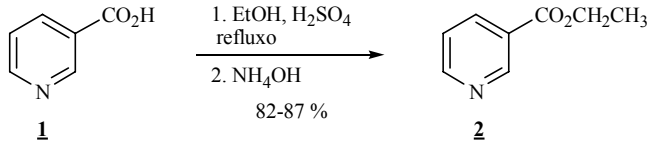
3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir serão apresentados os progressos realizados em cada uma das etapas sintéticas, assim como os aspectos mais relevantes para a análise estrutural dos compostos obtidos. Maiores detalhes a respeito dos compostos sintetizados podem ser vistos na parte experimental.

3.1- Obtenção do Intermediário-chave para a Reação de Arilação de Heck

Na preparação do intermediário-chave para a reação de Heck foi utilizado como material de partida o ácido nicotínico **1**, disponível comercialmente a custo bastante acessível. O ácido nicotínico foi esterificado seguindo-se o protocolo de La Forge descrito na literatura[21], empregando-se etanol em presença de ácido sulfúrico concentrado (esquema 12). A esterificação foi alcançada em bons rendimentos (82 a 87 %) e esta foi confirmada pela análise do espectro no IV (espectro 1, pág. 122), pelo desaparecimento da absorção do estiramento OH de ácido carboxílico e pelo deslocamento da absorção de estiramento C=O para maior valor de número de onda, aproximadamente 1720 cm^{-1}.

No espectro de RMN de ^1H (espectro 2, pág. 123) se observa um tripleto em δ 1,42 e um quarteto em δ 4,43 referente ao grupo etila do éster, bem como, quatro sinais em região aromática referente aos hidrogênios do anel piridínico.

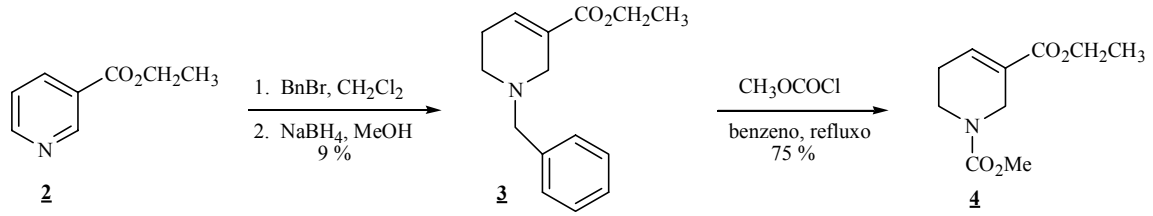


Esquema 12: Síntese do nicotinato de etila.

21. La Forge, F. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2477.

A próxima etapa é composta de uma *N*-alquilação com BnBr seguida por uma redução com $NaBH_4$ e ainda uma *N*-acilação com cloroformiato de metila visando obter o produto desejado, a *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4**. Winkler e colaboradores[22] empregaram esta metodologia para a 3-metanolpiridina e como existem outros precedentes na literatura[23], resolvemos testá-la para o nicotinato de etila **2**.

O nicotinato de etila **2** foi tratado com BnBr em diclorometano. O sal obtido foi reduzido com $NaBH_4$ em metanol, levando a obtenção da *N*-benzil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **3** em apenas 9 % de rendimento, para as duas etapas. A *N*-acilação da *N*-benzil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **3** com cloroformato de metila em benzeno, sob refluxo, conduziu a formação da *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4** em 75 % de rendimento (esquema 13). A análise do espectro de RMN de ^1H (espectro 11, pág. 132) confirma a formação do produto, onde se observa o desaparecimento dos sinais da benzila e o surgimento do sinal em δ 3,73 integrando para os três hidrogênios do grupo metoxicarbonil.



Esquema 13: Síntese da *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4**.

---

22. Winkler, J. D.; Axten, J.; Hammach, A. H.; Kwak, Y-S.; Lengweiler, U.; Lucero, M. J.; Houk, K. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045.
23. Julia, M.; Le Goffic, F.; Igolen, J.; Baillarge, M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *20*, 1569.

Objetivando melhorar as condições desta etapa de redução do anel piridínico, a fim de se obter um rendimento global mais satisfatório, realizou-se uma série de ensaios. O emprego de um maior excesso do $NaBH_4$ (4, 7 e 10 equiv.) não resultou em melhoria do rendimento da reação. Cheng e colaboradores[24] realizaram a redução de um anel piridínico com vistas a obtenção da 1,2,5,6-tetraidropiridina usando ácido acético catalítico (3 %). Embora o material de partida utilizado por Cheng fosse diferente do nosso resolvemos testar as mesmas condições. Entretanto, os resultados obtidos continuaram insatisfatórios (10 % de rendimento).

Ainda com o objetivo de melhorar os resultados, ensaiou-se esta etapa usando 10 equiv. de $NaBH_4$ em etanol. A análise por CCD da mistura reacional não revelou mudança significativa do perfil da reação. Outro teste foi o uso de uma mistura de água/etanol (3:1) como solvente e 10 equiv. de $NaBH_4$. Neste caso foi observada a insolubilidade do intermediário formado (a 1,2-diidropiridina).

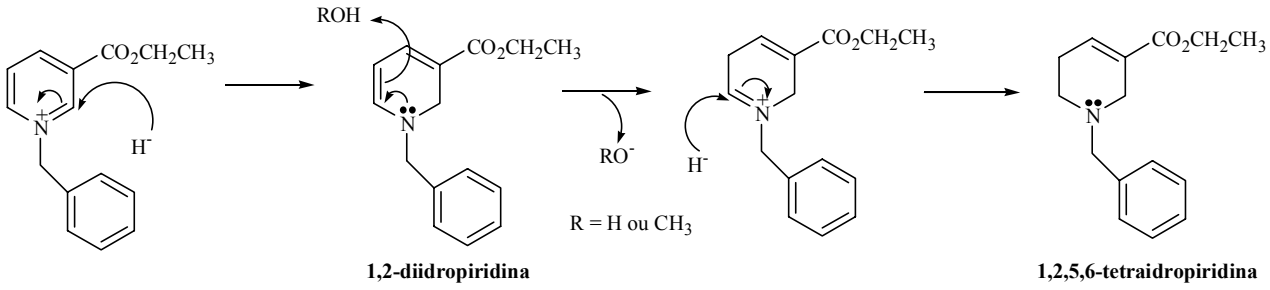
Realizou-se mais uma tentativa de alcançar bons resultados na etapa de redução do anel piridínico. Resolvemos fazer as três reações (*N*-alquilação com BnBr, redução do anel com $NaBH_4$ e *N*-acilação com cloroformiato de metila) sem isolamento dos intermediários. Ao final, a análise do espectro de RMN de ^1H do produto principal revelou que não se tratava do produto esperado.

O mecanismo proposto para a reação de redução do anel piridínico, baseado na literatura[25], está apresentado no esquema 14. Inicialmente, ocorre a redução do piridínio pelo ataque de um hidreto levando a restituição do par de elétrons do nitrogênio. Em seguida, ocorre a captura de um "próton" do meio,

---

24. Cheng, C-Y. ; Hsin, L-W.; Liou, J-P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10935.
25. a) Lyle, R. E.; Nelson, D. A.; Anderson, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1962**, *13*, 533. b) Manning, R. E.; Schaefer, F. M. *Tetrehedron Lett.* **1974**, *37*, 3343.

que pode ser do metanol ou da água presente no meio, auxiliado pelo nitrogênio. Por fim, um novo ataque de um hidreto conduz a formação da 1,2,5,6-tetraidropiridina. Analisando este mecanismo, acreditávamos que o intermediário formado, a 1,2-diidropiridina, fosse relativamente estável, uma vez que forma um sistema bastante conjugado. Contudo, todas as tentativas de isolamento deste intermediário fracassaram.

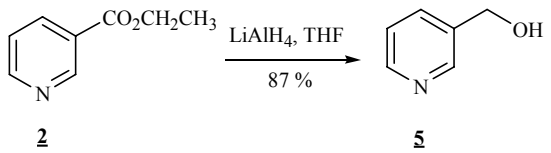


Esquema 14: Mecanismo proposto para a etapa de redução do anel piridínico.

Diante dos resultados alcançados, resolveu-se buscar uma nova alternativa para a obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina, partindo agora da 3-metanolpiridina **5**. De posse do álcool alílico *N*-protegido, restaria apenas a oxidação para o ácido correspondente e esterificação para obtenção do produto desejado.

Para a preparação da 3-metanolpiridina **5**, inicialmente efetuou-se a redução do nicotinato de etila **2** com $LiAlH_4$ em THF, modificando-se as condições descritas na literatura[26]. A condição que resultou no melhor rendimento (87 %) foi alcançada com o uso de 2 equiv. de $LiAlH_4$ (esquema 15).

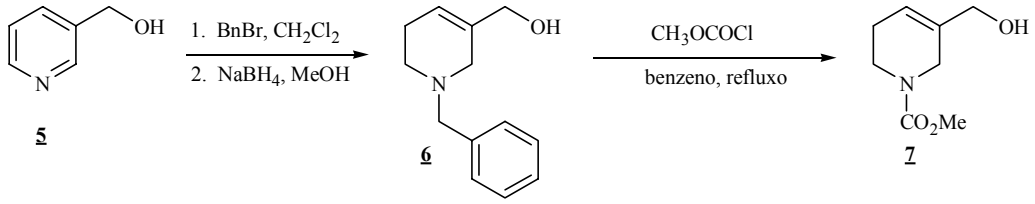
26. Mosher, H. S.; Tessieri, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4926.



Esquema 15: Obtenção da 3-metanolpiridina.

A formação do produto foi confirmada pela análise do espectro no IV (espectro 15, pág. 136), que mostra o desaparecimento da absorção de estiramento C=O de éster e o surgimento da absorção de estiramento OH característico de álcoois, em aproximadamente 3205 cm^{-1}. No espectro de RMN de ^{1}H (espectro 16, pág. 137) observa-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático na região de δ 7,24 a 8,43 e os sinais do metileno e da hidroxila em δ 4,6 e 5,3 respectivamente.

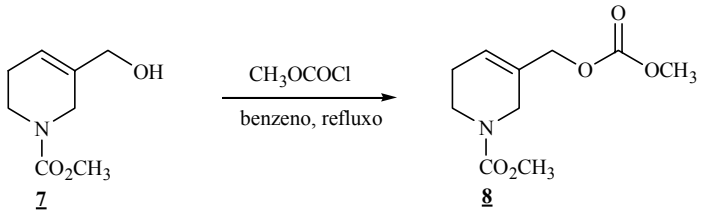
A próxima etapa consistiu na *N*-alquilação da 3-metanolpiridina **5** com BnBr em CH_2Cl_2 seguida por uma redução do anel piridínico com $NaBH_4$ em metanol, para a obtenção da *N*-benzil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **6**, que foi utilizada na próxima etapa sem purificação (esquema 16). A *N*-acilação com cloroformiato de metila em benzeno, sob refluxo, conduziu a formação da *N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **7** em 39 % de rendimento, referente as três etapas (lit. 50 a 60 %[22]).



Esquema 16: Obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **7**.

A estrutura deste composto foi confirmada pela análise do espectro no IV (espectro 19, pág. 140) que mostra a absorção de estiramento C=O do carbamato em aproximadamente 1689 cm^{-1} e a absorção de estiramento OH em aproximadamente 3424 cm^{-1}. No espectro de RMN de ^1H (espectro 20, pág. 141) observa-se o sinal do hidrogênio olefínico em δ 5,83 e dos hidrogênios do grupo carbometóxi em δ 3,72, além de outros sinais que confirmam a estrutura do composto.

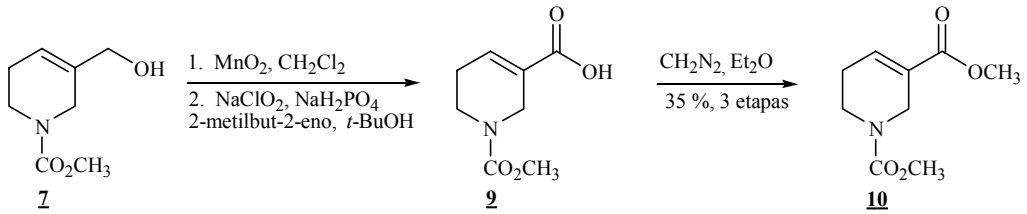
Além do álcool **7**, foi observada a formação de um subproduto em 10 % de rendimento que foi caracterizado como sendo o carbonato **8**, resultante da reação da hidroxila com o cloroformiato de metila (esquema 17). A estrutura deste composto foi confirmada pela análise do espectro no IV (espectro 24, pág. 145) que mostra o desaparecimento da absorção do estiramento OH presente no composto **7** em 3424 cm^{-1} e apresenta duas carbonilas em 1747 e 1703 cm^{-1}, referentes aos dois grupos de proteção incorporados na estrutura. O espectro de RMN de ^1H (espectro 25, pág. 146) apresenta os sinais das duas metoxilas em δ 3,72 e 3,80, além de outros sinais que confirmam a formação deste composto.



Esquema 17: Formação do carbonato **8**.

A oxidação do álcool **7** para o ácido correspondente foi realizada em condições brandas. Inicialmente, a *N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **7** foi oxidada com MnO_2, altamente reativo frente a álcoois alílicos, em CH_2Cl_2 levando a obtenção do aldeído correspondente que foi

utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. O tratamento deste aldeído com $NaClO_2$, NaH_2PO_4, 2-metilbut-2-eno em *t*-BuOH[27] (oxidação de Pinnick) conduziu ao respectivo ácido carboxílico **9**, que foi esterificado pela adição de solução etérea de diazometano, levando a formação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** em 35 % de rendimento, referente a três etapas (esquema 18).



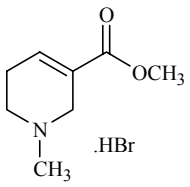
Esquema 18: Obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10**.

Embora este composto não seja inédito[28], seus dados espectroscópicos não estão disponíveis na literatura. Sendo assim, o composto **10** foi caracterizado por IV, RMN de ^{1}H e de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). O espectro de RMN de ^{1}H (espectro 29, pág. 150) mostra o sinal do hidrogênio olefínico em δ 7,08 e os sinais das duas metoxilas em δ 3,73 e 3,76, além de outros sinais que nos levam a confirmação da estrutura do composto.

Como uma alternativa para a obtenção do intermediário-chave para a reação de Heck foi utilizado a arecolina **11a** (figura 9), um alcalóide extraído das sementes de *Areca catechu*, disponível comercialmente na forma de um sal e que também pode ser obtida a partir do ácido nicotínico[29].

---

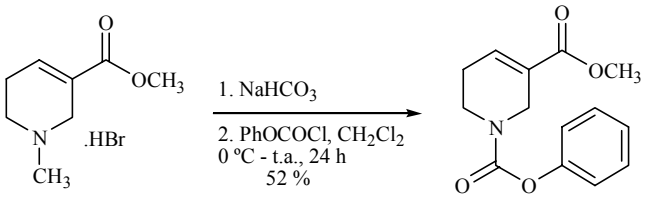
27. Bial, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *37*, 2091.
28. Krogsgaard-Larsen, P.; Jacobsen, P.; Brehm, L.; Larsen, J. J.; Schaumburg, K. *Eur. J. Med. Chem.* **1980**, *15*, 529.
29. a) Kosello, I. A.; Gasheva, A. Ya.; Khmelevskii, V. I. *Khim.-Farm Zh.* **1976**, *10*, 90 (*CA 86:171205a*).



11a

Figura 9: Estrutura da arecolina **11a**.

Inicialmente, o sal de arecolina foi basificado com solução saturada de $NaHCO_3$ para a obtenção da base livre. Em seguida, a retirada da metila foi efetuada usando uma metodologia descrita na literatura[30] para a clivagem de aminas terciárias, que emprega cloroformiato de fenila em condições brandas (esquema 19). O carbamato desejado **12** foi obtido em 52 % de rendimento e a análise dos espectros de IV e de RMN de ^{1}H e de ^{13}C confirmam a estrutura do composto.



11a **12**

Esquema 19: Obtenção da *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12**.

Diante destes últimos resultados, a rota sintética que parte da arecolina é sem dúvida a mais eficiente e rápida para a obtenção do intermediário-chave para os estudos de reação de arilação de Heck, que pode ser obtido em apenas uma etapa. Apesar do rendimento ser ainda razoável, esta rota é preferencial e se mostra bastante superior a primeira que tem como material de partida o ácido nicotínico e que conduz a formação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** em apenas 9 % de rendimento global, para as 9 etapas.

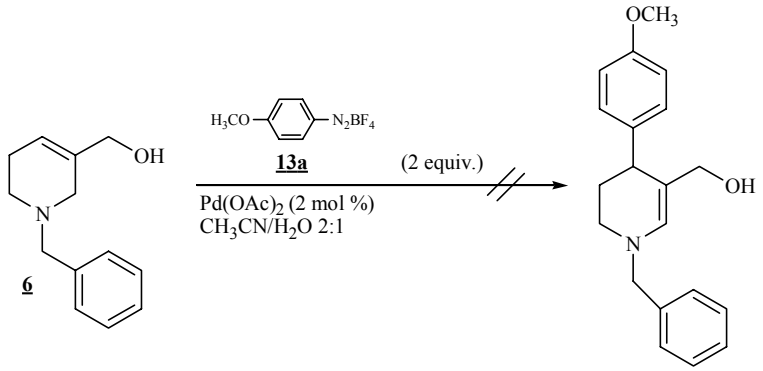
---

30. Hobson, J. D.; McCluskey, J. G. *J. Chem. Soc.* **1967**, *C*, 2015.

3.2- Estudos da Reação de Arilação de Heck com Sais de Diazônio

Os sais de arildiazônio utilizados neste estudo foram preparados em bons rendimentos através da reação de *Schiemann*[31], sendo a sua caracterização feita pela comparação dos seus pontos de fusão com aqueles relatados na literatura.

O estudo da reação de Heck foi iniciado com a utilização da *N*-benzil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **6** em acetonitrila/água (2:1), 2 equiv. do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** e 2 mol % de $Pd(OAc)_2$, a temperatura ambiente (esquema 20). Após 5 horas sob vigorosa agitação magnética, não foi verificado o consumo do material de partida, que foi parcialmente recuperado.

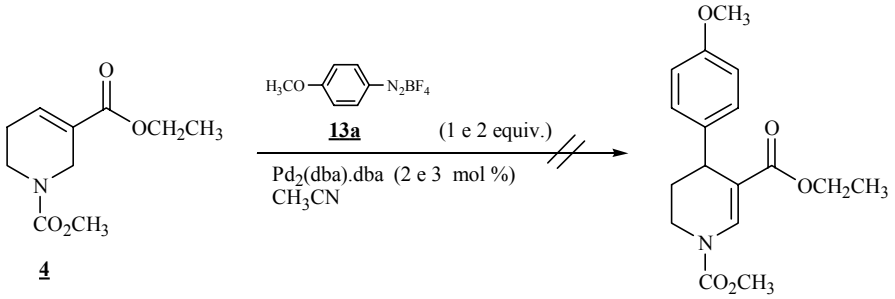


Esquema 20: Tentativa de reação de Heck na *N*-benzil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **6**.

O próximo ensaio foi realizado com a *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4**, apesar desta ter sido preparada em pequena quantidade. Utilizamos acetonitrila como solvente, um equivalente do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** e 2 mol % de $Pd_2(dba)_3$.dba. Após 3 horas de agitação magnética, não se observou o consumo do material

31. Roe, A. *Org. React.* **1949**, *105*, 193.

de partida, que foi parcialmente recuperado. Um novo teste foi ensaiado usando agora 3 mol % do catalisador e 2 equiv. do sal de diazônio. Contudo, novamente não se observou consumo do material de partida.



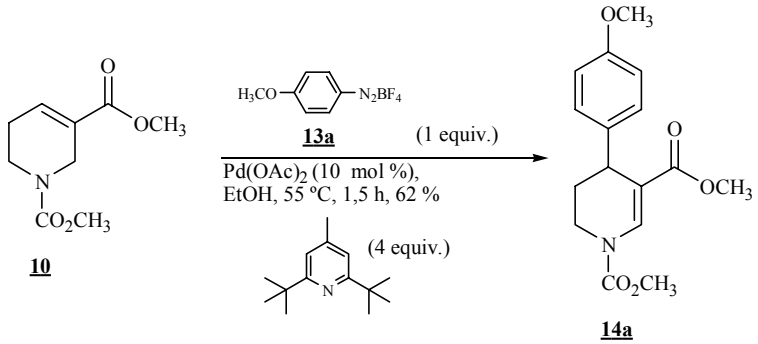
Esquema 21: Tentativa de reação de Heck na *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4**.

De posse da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** (disponível em quantidades bem maiores do que **4**), decidimos então empregar as mesmas condições utilizadas no grupo de pesquisa nas reações de Heck dos sais de diazônio com enecarbamatos endocíclicos de 5 membros[32].

A reação foi realizada em etanol, com 1 equiv. do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** em relação a olefina, 10 mol % de $Pd(OAc)_2$ e ainda 4 equiv. da base 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina. Logo após a mistura dos reagentes, o balão foi imerso em um banho de óleo estabilizado à temperatura de aproximadamente 55 ºC (esquema 22). Foi verificado o escurecimento do meio reacional e uma pequena evolução de gás (N_2). Decorridas 1,5 horas a reação foi isolada e a análise por CCD indicou a presença do material de partida e um outro de R_f muito próximo, que foi caracterizado como o produto da reação de Heck desejado, a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14a**,

32. Nestes trabalhos, foram empregados sais de diazônio como agentes arilantes para os enecarbamatos endocíclicos de cinco membros e as reações ocorreram em etanol usando 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina ou 2,6-di-*terc*-butilpiridina como base e $Pd(OAc)_2$ em quantidades catalíticas (10 mol %). Para maiores detalhes vide referência 19.

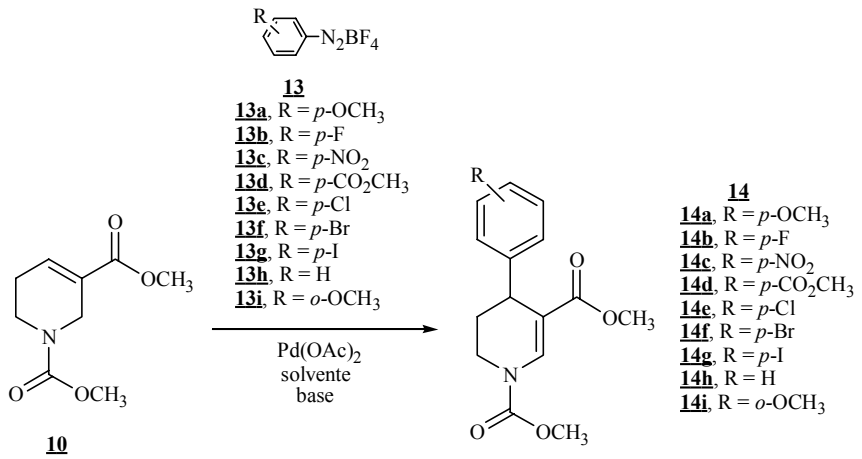
obtida em 62 % de rendimento (baseado na recuperação do material de partida, 29 % de conversão).



Esquema 22: Ensaio inicial de reação de Heck na *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10.**

O composto **14a** foi plenamente caracterizado por IV, RMN de ^{1}H e de ^{13}C e espectrometria de massas de alta resolução (HRMS). O espectro de RMN de ^{1}H (espectro 39, pág. 160) apresenta dois dubletos em δ 6,82 e 7,04 referentes aos dois sistemas de spins do anel aromático. Outro sinal importante aparece em δ 8,31 e foi atribuído ao hidrogênio olefínico que se encontra bastante desprotegido devido a conjugação da dupla ligação com o nitrogênio e também com o éster.

Com a identificação do produto da reação de Heck fizemos vários ensaios objetivando encontrar as melhores condições reacionais, que nos fornecesse conversão total do material de partida e rendimentos mais elevados (esquema 23).



Esquema 23: Reações de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10**.

Neste estudo, variou-se o solvente, temperatura do sistema reacional e a quantidade do catalisador empregado, bem como foi avaliada a reação de Heck com outros sais de diazônio, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático e ainda, em alguns casos, o uso da base no meio reacional. Os resultados alcançados são mostrados na tabela 1. Cabe ressaltar que os rendimentos foram calculados após purificação por cromatografia ″flash″ e são baseados na conversão do material de partida. O término das reações foi verificado por CCD e CG, com base no consumo total do material de partida ou pela não modificação do quadro reacional com o passar do tempo.

Tabela 1. Reações de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** com sais de diazônio.

Entrada	SD[a]; equiv.	$Pd(OAc)_2$ (mol %)	Base; equiv.	Solvente	T (°C)	t (h)	Conv.[d] (%)	Rend. (%)[e]; produto
1	**13a**; 1,0	10	DTMP[b]; 4,0	EtOH	55	1,5	29	62; **14a**
2	**13a**; 1,3	10	DTMP; 4,0	EtOH/BN[c] (4:1)	55	3,0	49	40; **14a**
3	**13a**; 1,3	10	DTMP; 4,0	CH_3CN/H_2O (2:1)	60	6,0	100	56; **14a** 34; **14aa**
4	**13a**; 1,3	10	_	CH_3CN/H_2O (4:1)	60	10,0	100	72; **14a**
5	**13b**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (4:1)	60	8,0	100	76; **14b**
6	**13b**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (2:1)	60	6,0	100	83; **14b**
7	**13b**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	4,0	100	87[f]; **14b**
8	**13b**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:2)	60	4,0	100	74; **14b**
9	**13b**; 1,3	10	DTMP; 6,0	CH_3CN/H_2O (1:1)	60 (9h); 90 (12h)	21,0	100	65; **14b**
10	**13b**; 1,5	10	DTMP; 4,0	CH_3CN/H_2O (2:1)	60	24,0	88	77; **14b**
11	**13b**; 1,3	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	t.a.[g]	32,0	100	62; **14b**
12	**13b**; 1,5	5	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	10,0	100	57; **14b**
13	**13b**; 1,5	1	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	42,0	37	55; **14b**
14	**13c**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	27,0	100	82; **14c**
15	**13d**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	46,0	49	43; **14d**
16	**13e**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	8,0	100	91; **14e**
17	**13f**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	8,0	100	92; **14f**
18	**13g**; 1,5	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	24,0	100	68; **14g**
19	**13h**; 1,5	20	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	24,0	46	38; **14h**
20	**13i**; 1,3	10	_	CH_3CN/H_2O (1:1)	60	48,0	100	75; **14i**

[a] SD = sal de diazônio; [b] DTMP = 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina; [c] BN = benzonitrila; [d] conversão baseada na recuperação do material de partida; [e] rendimentos isolados; [f] experimento efetuado em triplicata; [g] t.a. = temperatura ambiente.

Como foi observada a formação do produto desejado usando as condições anteriores (tabela 1), realizamos um novo teste empregando benzonitrila (20 %) no meio reacional como co-solvente. Acreditamos que o segundo ligante do complexo de paládio seja uma molécula do solvente. Deste modo, a presença de benzonitrila deveria estabilizar o complexo de paládio catiônico (figura 10). De fato, foi observada uma maior conversão do material de partida, entretanto, houve um decréscimo no rendimento da reação (entrada 2).

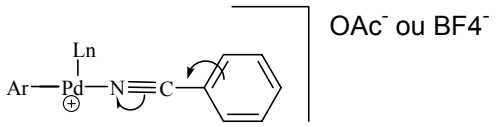


Figura 10: Estabilização do complexo de paládio catiônico pela benzonitrila.

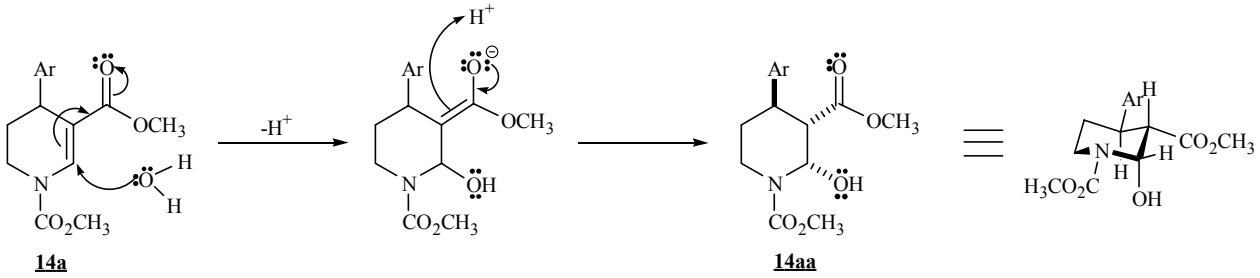
Embora tenhamos observado a reatividade da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** nestas condições, alcançamos uma baixa conversão do material de partida. Decidimos então empregar outro sistema de solvente, como por exemplo acetonitrila/água. Em outros estudos de reação de Heck efetuados no grupo de pesquisas foi verificado que as reações procedem de forma bastante satisfatória com o uso deste solvente[33].

A reação foi realizada com 1,3 equiv. do tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** em relação a olefina e 10 mol % de $Pd(OAc)_2$ e 4 equiv. da base 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina. Como solvente foi utilizada uma mistura de acetonitrila/água (2:1) e o sistema foi mantido na temperatura de 60 ºC. Após 6 h de reação, a análise da mistura reacional por CCD e CG mostrou o consumo total do material de partida. Foi verificada a formação do produto desejado **14a** em 56 % de rendimento e de um outro de menor R_f, que

33. Para maiores detalhes vide referências 20a e 20b.

foi caracterizado como sendo o lactamol **14aa**, em 34 % de rendimento (entrada 3, esquema 24).

Acreditamos que a formação do lactamol seja devido à hidratação do aduto de Heck **14a** (esquema 24). O espectro no IV deste composto (espectro 42, pág. 163) mostra a absorção de estiramento OH, característica de álcoois, em aproximadamente 3417 cm^{-1}. No espectro de RMN de ^{1}H (espectro 43, pág. 164) observa-se a presença de dois dubletos na região de aromáticos, referente aos hidrogênios da arila incorporada. Também é observado o desaparecimento do sinal em δ 8,31, que aparece no espectro do composto **14a**. O espectro indica a presença de apenas um estereoisômero e a estereoquímica relativa é atribuída com base nos valores das constantes de acoplamento para o hidrogênio α-carbonílico em δ 2,84, de 12,5 Hz (acoplamento axial-axial) e de 3,3 Hz (acoplamento axial-equatorial).

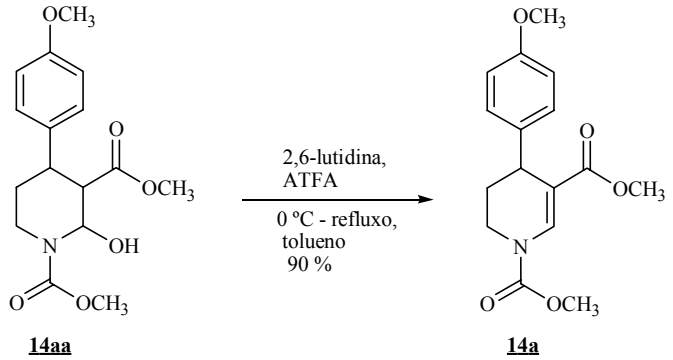


Esquema 24: Proposta mecanística para a formação do lactamol **14aa**.

A confirmação da formação deste composto foi efetuada empregando-se as condições desenvolvidas no grupo de pesquisas para a eliminação de lactamois com vistas à obtenção de enecarbamatos endocíclicos[20b].

Uma solução do lactamol **14aa** e 2,6-lutidina em tolueno, a 0 ºC, foi tratada com anidrido trifluoroacético e o sistema foi mantido sob refluxo por 50 min (esquema 25). Após a devida purificação, obtivemos o mesmo

composto **14a** em rendimento de 90 %, cujo espectro de RMN de ^{1}H mostrou-se idêntico ao obtido anteriormente[34].



Esquema 25: Reação de eliminação do lactamol **14aa**.

Um outro ensaio da reação de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** com o tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** foi realizado empregando-se uma menor quantidade de água no meio e ausência da base 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (entrada 4). De forma surpreendente, foi verificada apenas a formação do composto **14a** em rendimento de 72 %, com um maior tempo reacional e total conversão do material de partida.

Dando continuidade aos estudos da reação de Heck, resolvemos empregar o sal de diazônio contendo um átomo de flúor na posição 4 do anel, que futuramente nos conduziria a molécula alvo, a (±)-paroxetina.

A reação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** com 1,5 equiv. do tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **13b** em acetonitrila/água (4:1) usando 10 mol % do catalisador, em temperatura de aproximadamente 60 ºC, forneceu o aduto de Heck desejado, a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14b**,

---

34. Recentemente, observamos que a desidratação do lactamol ocorre simplesmente com o aquecimento do composto em sistema de alto-vácuo. A eliminação pode ser favorecida pela presença de OH e H antiperiplanar na estrutura composto **14aa**.

em um bom rendimento (76 %, entrada 5). Mais uma vez não se observou a formação do lactamol, que seria originado pela hidratação da dupla ligação.

O espectro no IV deste composto (espectro 46, pág. 167) se mostrou bastante parecido com o obtido para o composto **14a**. No espectro de RMN de ^{1}H (espectro 47, pág. 168) observa-se a presença de dois sistemas de spins, referentes aos hidrogênios do anel aromático. Também é observado o sinal em δ 8,32 que foi atribuído ao hidrogênio olefínico, além de outros sinais que nos conduzem a confirmação da estrutura do composto.

Diante dos resultados alcançados, verificamos que a utilização do sistema de solvente acetonitrila/água foi crucial para a reação de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10**. Buscando uma condição que nos fornecesse melhor rendimento, realizamos outros ensaios variando-se a proporção de acetonitrila/água, mantendo fixos os outros parâmetros e utilizando-se o tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **13b** (entradas 6, 7 e 8).

Como pode ser observado na tabela 1, o aumento da quantidade de água fez com que a reação procedesse em um tempo reacional menor. O melhor resultado foi alcançado com o uso de acetonitrila/água na proporção de 1:1 (87 %, entrada 7). Porém, quando a quantidade de água excedeu a de acetonitrila foi observado um decréscimo no rendimento (entrada 8).

A formação do lactamol não foi verificada em nenhum destes ensaios. Novamente, resolvemos empregar a base 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina, nas melhores condições definidas anteriormente, de modo a favorecer a formação do lactamol. Isto seria bastante interessante, pois o lactamol poderia ser conduzido a outros compostos de considerável importância. Contudo, as duas tentativas fracassaram e foi obtido apenas o aduto de Heck **14b**, em rendimentos um pouco inferiores (entradas 9 e 10).

Até aqui, todos os ensaios foram realizados com aquecimento do meio reacional. Faltava-nos avaliar o comportamento da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** frente a reação de Heck em uma temperatura mais baixa.

Submetemos então a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** às condições de arilação de Heck, utilizando 1,3 equiv. do tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **13b** e 10 mol % do $Pd(OAc)_2$ em acetonitrila/água (1:1), deixando o sistema reacional a temperatura ambiente. A conversão total do material de partida só foi alcançada após 32 h de reação e o aduto de Heck foi obtido em rendimento de 62 % (entrada 11). A partir deste resultado pode-se concluir que a temperatura do sistema também exerce influência no tempo reacional. Como se trata de uma olefina trissubstituída, deve ser necessária uma energia maior para favorecer o acoplamento.

Investigamos também o comportamento do nosso sistema empregando menores quantidades do catalisador. Com o uso de 5 mol % de $Pd(OAc)_2$ a conversão total do material de partida foi alcançada após 10 h de reação e o produto foi obtido em rendimento razoável (57 %, entrada 12). Já com a utilização de apenas 1 mol % do catalisador a conversão foi pequena (37 %) mesmo deixando-se o sistema sob agitação magnética por um período de 42 h (entrada 13). Neste caso, o aduto de Heck foi obtido em 55 % de rendimento (baseado na recuperação do material de partida) e acreditamos que com o passar do tempo o paládio tenha sofrido agregação. Assim, como o paládio não volta ao ciclo catalítico a reação não prossegue. Contudo, neste ensaio podemos notar uma maior eficiência do catalisador que operou 20 ciclos (turnover number = 20), contra aproximadamente 9 nos outros ensaios.

Dando continuidade nos trabalhos, resolvemos estender a nossa metodologia com o emprego do sal de diazônio contendo um grupo nitro na posição 4 do anel aromático. Para este estudo, a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** foi submetida a reação de Heck utilizando 1,5 equiv. do tetrafluoroborato de 4-nitrofenildiazônio **13c** e 10 mol % de $Pd(OAc)_2$ em acetonitrila/água (1:1) e à temperatura de 60 ºC (entrada 14). A conversão total do material de partida foi verificada após 27 h de reação e o aduto de Heck **14c** foi obtido em 82 % de rendimento.

A análise do espectro de RMN de ^1H (espectro 51, pág. 172) confirmou a formação do produto pela presença dos sinais em δ 8,40, referente ao hidrogênio olefínico, e δ 7,31 a 8,16, atribuídos aos hidrogênios do anel aromático *p*-nitrossubstituído.

Em um outro ensaio, resolvemos empregar o sal de diazônio contendo um grupamento carboximetil na posição 4 do anel aromático. A realização deste ensaio seria interessante uma vez que não foi observada reatividade deste sal de diazônio com enecarbamatos endocíclicos de cinco membros, em trabalhos realizados anteriormente no grupo de pesquisas[35]. Assim, para este ensaio foram empregadas as melhores condições reacionais estabelecidas anteriormente para os outros sais de diazônio.

Submetemos então a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** a reação de Heck utilizando 1,5 equiv. do tetrafluoroborato de *p*-carboximetilfenildiazônio **13d** e 10 mol % do catalisador $Pd(OAc)_2$ em acetonitrila/água (1:1) e à temperatura de aproximadamente 60 ºC (esquema 10). O progresso da reação foi acompanhado por CG e CCD. A conversão total do material de partida não foi

---

35. Patto, D. C. S. *Tese de Doutorado*, I.Q.-Unicamp **2001**.

verificada mesmo após 46 horas de reação e o aduto de Heck **14d** foi obtido em 43 % de rendimento (49 % de conversão).

O espectro no IV deste composto (espectro 55, pág. 176) se mostrou bastante parecido como o obtido para os outros adutos de Heck. A análise do espectro de RMN de ^{1}H (espectro 56, pág. 177) também confirma a formação do produto pela presença dos sinais em δ 8,37, referente ao hidrogênio olefínico, e δ 7,20 a δ 7,96, atribuídos aos hidrogênios do anel aromático *p*-substituído.

Uma vez que a reação de Heck procedeu de maneira bastante satisfatória com o sal de diazônio contendo flúor na posição *para* do anel aromático, resolvemos empregar sais de diazônio contendo os outros halogênios nesta mesma posição do anel. Assim, efetuamos a reação de Heck com estes sais de diazônio seguindo as mesmas condições descritas anteriormente (entradas 16, 17 e 18) e os adutos de Heck desejados foram obtidos com êxito em rendimentos de 91 % (*p*-cloro), 92 % (*p*-bromo) e 68 % (*p*-iodo). Estes resultados são muito interessantes, pois nos permitem empregar estes adutos de Heck em reações de Heck tradicional ou até mesmo outras reações de acoplamento cruzado.

Para finalizar os estudos de reação de Heck na *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** efetuamos mais dois testes com o sal de diazônio derivado da anilina (sem substituinte, entrada 19) e com sal de diazônio substituído em *orto* (*o*-OCH_3, entrada 20), empregando as condições pré-estabelecidas. No primeiro caso, o aduto de Heck **13h** foi obtido em baixo rendimento (38 %) e conversão (46 %). Este resultado foi inesperado, uma vez que a reação ocorreu bem com substituintes doadores e retiradores de elétrons. Já com anel substituído em *orto*, o aduto de Heck **13i** foi obtido em rendimento de 75 %, em um maior tempo reacional. Isto pode ser devido ao

impedimento estérico causado pelo substituinte em *orto*, que dificulta a aproximação das espécies para o acoplamento.

Estes compostos também tiveram suas estruturas confirmadas pela análise dos espectros de IV, RMN de ^{1}H e de ^{13}C e, ainda pela análise dos espectros de massas de alta resolução (HRMS).

Outras tentativas de reação de Heck na *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** com os sais de diazônio abaixo não tiveram sucesso (figura 11). Nestes casos observou-se uma rápida decomposição do sal de diazônio no meio reacional com intensa liberação de nitrogênio.

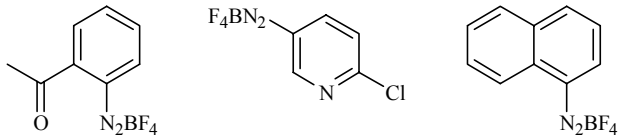
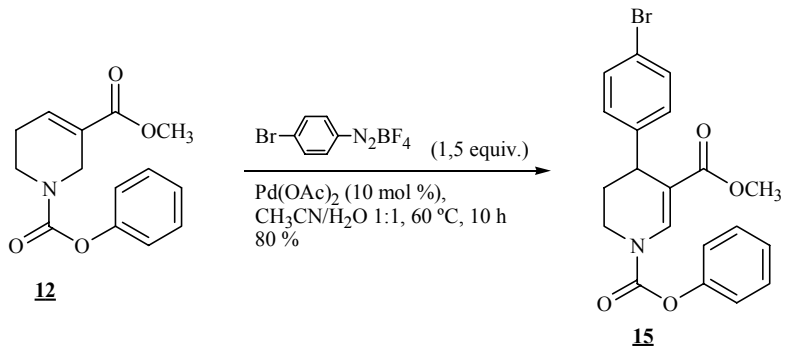


Figura 11: Sais de diazônio que não resultaram em acoplamento de Heck.

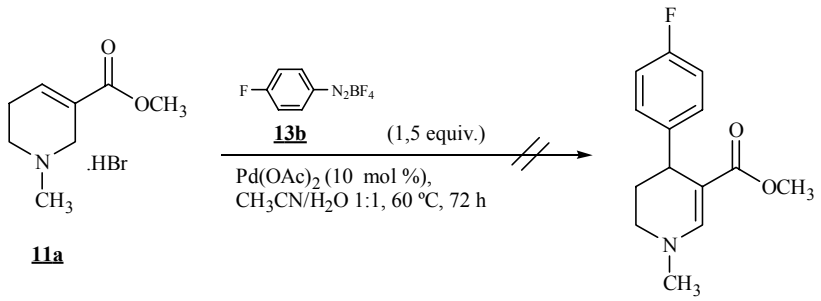
Após a obtenção da *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12** a partir da arecolina realizou-se alguns ensaios de reação de arilação de Heck. Foram empregadas as melhores condições desenvolvidas para a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** e a utilização do tetrafluoroborato de *p*-bromofenildiazônio conduziu a obtenção do respectivo aduto de Heck **15** em 80 % de rendimento (esquema 26).



Esquema 26: Reação de Heck da *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12**.

Os espectros de IV, RMN de ^{1}H e de ^{13}C obtidos para este composto se mostraram bastante semelhantes àqueles obtidos para os demais adutos de Heck, diferindo apenas nos sinais que são referentes ao grupo de proteção do nitrogênio. No espectro de RMN de ^{1}H (espectro 85, pág. 206) observa-se um singleto largo em δ 8,50 atribuído ao hidrogênio olefínico. Contudo, observa-se uma sobreposição dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, que comprometem sua exata atribuição.

A tentativa de reação de arilação de Heck empregando a arecolina como substrato foi ensaiada utilizando a arecolina na forma do sal de bromo e nas melhores condições estabelecidas para a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10**, ou seja, empregando-se 1,5 equiv. do tetrafluoroborato de *p*-fluorofenildiazônio **13b** e 10 mol % do catalisador $Pd(OAc)_2$ em acetonitrila/água 1:1 e a temperatura de 60 ºC. Após 72 horas sob vigorosa agitação magnética, não foi verificado o consumo do material de partida, que foi parcialmente recuperado.

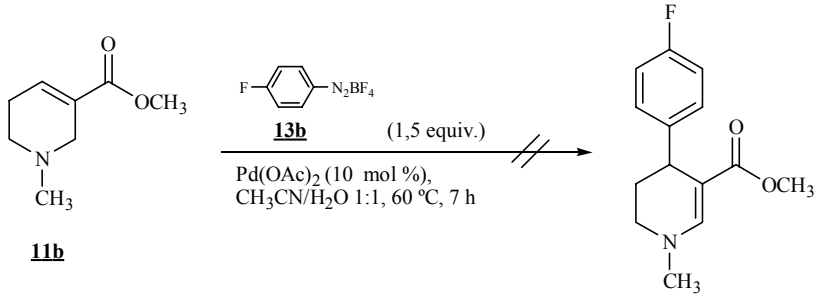


Esquema 27: Tentativa de reação de Heck na arecolina.HBr **11a**.

Acreditamos que o andamento da reação tenha sido dificultado pela presença do brometo (Br^-) no meio reacional que pode ter estabilizado o complexo catiônico de paládio, impedindo a reação de acontecer.

Diante destes resultados, novas tentativas de reação de Heck foram feitas empregando a arecolina na forma de base livre e nas mesmas condições anteriores (esquema 28).

Inicialmente, verificamos a liberação de bolhas no meio reacional, que é um bom indício de que a reação de Heck estaria ocorrendo, e o consumo do material de partida ocorreu após 7 horas de reação (acompanhada por CG). Após o isolamento da reação, a análise do bruto reacional por RMN de ^1H não evidenciou a formação do produto de acoplamento de Heck, e apenas produtos de decomposição do sal de diazônio e da arecolina.



Esquema 28: Tentativa de reação de Heck na arecolina **11b**.

Os bons resultados alcançados até o momento e a grande versatilidade da reação de arilação de Heck empregando sais de diazônio permitem a aplicação da nova metodologia desenvolvida na síntese de várias piperidinas ariladas de grande importância biológica e comercial (figura 12), como por exemplo a paroxetina, a femoxetina[36] (um análogo da paroxetina que também é um inibidor seletivo da reabsorção de serotonina), a nocaína[37] (um análogo da cocaína empregado no tratamento do abuso desta droga) e ainda os inibidores da enzima renina (enzima envolvida nos processos de regulação das funções cardiovascular e renal).

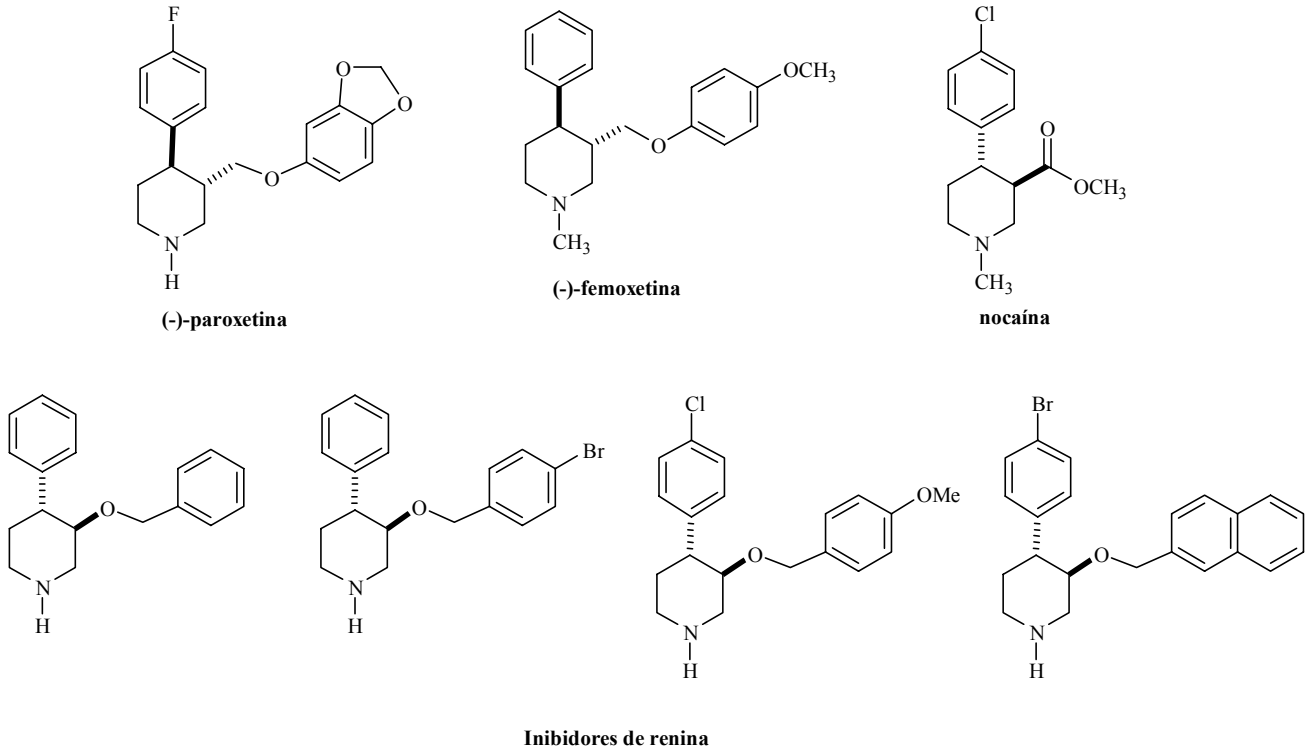


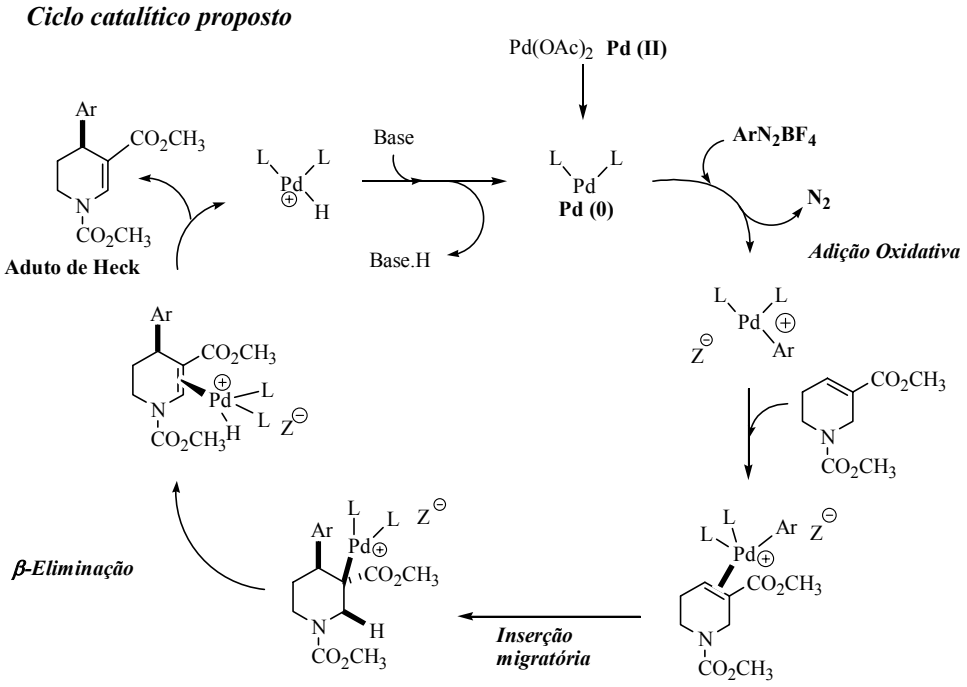
Figura 12: Exemplos de piperidinas ariladas.

---

36. a) Kritiansen, J. E.; Hansen, J. B. *International Journal of Antimicrobial Agents* **2000**, *14*, 209. b) Johnson, T. A.; Jang, D. O.; Slafer, B. W.; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11689.
37. a) Oefner, C.; Binggeli, A.; Breu, V.; Bur, D.; Clozel, J-P.; D'Arcy, A.; Dorn, A.; Fischili, W.; Grüninger, F.; Güller, R.; Hirth, G.; Märki, H. P.; Mathews, S.; Müller, M.; Ridley, R. G.; Stadler, H.; Vieira, E.; Wilhelm, M.; Winkler, F. K.; Wostl, W. *Chem. Biol.* **1999**, *6*, 127. b) Babine, R. E.; Bender, S. L. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1359. c) Lebon, F.; Ledecq, M. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 455.

Mecanismo proposto

A reação de Heck empregando sais de diazônio deve passar por um mecanismo catiônico[38] (esquema 29). Inicialmente, acorre a redução de Pd(II) a Pd(0) *in situ*. Essa etapa pode ser efetuada pela base ou até mesmo pela olefina. Após a adição oxidativa do paládio ao sal de diazônio, o complexo catiônico de paládio (II) é formado, pela extrusão de nitrogênio que é um ligante bastante lábil.



Esquema 29: Mecanismo proposto para a reação de Heck.

Este complexo, deficiente eletronicamente, associa-se a dupla ligação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10**. Ocorre então, a inserção migratória do complexo Pd-Ar na ligação dupla, seguida de

---

38. a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609. b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. c) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.

uma *β*-eliminação, gerando o aduto de Heck e o hidropaládio, que ao reagir com uma base (2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridina ou mesmo o solvente da reação), regenera a espécie de Pd(0) que volta ao ciclo catalítico[39]. Nos casos em que não se utilizou a base DTMP, acredita-se que a água do meio cumpra este papel uma vez que se observa acidificação do meio reacional.

Acreditamos que a formação do lactamol ocorre pelo ataque de uma molécula de água ao aduto de Heck antes da descomplexação do hidropaládio. Desta forma, a ligação dupla é ativada o que favorece a formação do lactamol.

3.3- Ensaios Preliminares de Reação de Heck Tradicional

Desde a sua descoberta na década de 1970, vários grupos de pesquisa em todo o mundo têm se dedicado ao desenvolvimento de novas condições reacionais para a reação de Heck. Como é possível notar, são diversas as possibilidades de catalisadores (ou precursores catalíticos), ligantes, bases, solventes e aditivos empregados em reações de Heck.

De um modo geral, os substratos utilizados nestas reações (haletos ou triflatos de arila ou vinila e alcenos) mostram elevada dependência do sistema catalítico empregado e até o momento não existe um procedimento geral para a reação de Heck. Cada novo substrato exige que modificações sejam feitas no "coquetel catalítico" da reação de Heck.

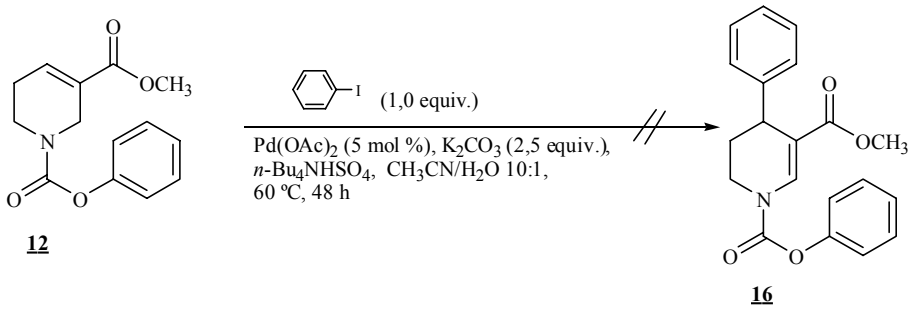
A maioria dos procedimentos existente foi desenvolvida utilizando-se modelos mais simples e muitas vezes propícios para o acoplamento de Heck, como acrilato de metila e iodetos de arila ou vinila. Torna-se necessário então o desenvolvimento de novas condições para a reação de Heck que venham transpor as dificuldades e limitações das condições disponíveis atualmente.

---

39. Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.

Neste sentido, para efeito de comparação, efetuamos alguns ensaios de reação de Heck usando as condições "tradicionais" em nosso sistema (também totalmente inédito) para avaliar os resultados obtidos com o emprego dos sais de diazônio.

Inicialmente, empregamos as condições conhecidas como condições de Jeffery[40], que emprega diversos sais de amônio quaternário como aditivos na reação de acoplamento do iodobenzeno com acrilato de metila. Contudo, a utilização do hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (um dos melhores segundo Jeffery) não resultou no acoplamento desejado e o material de partida foi recuperado após 48 horas de reação (esquema 30).



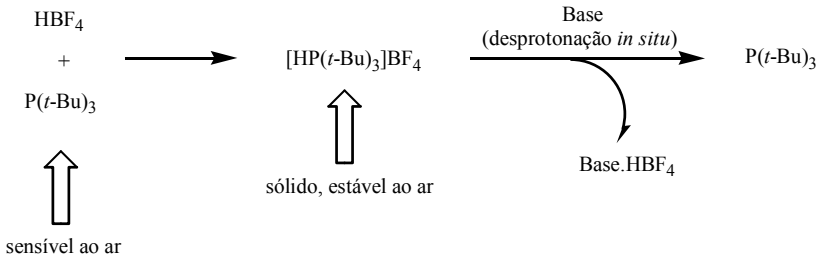
Esquema 30: Tentativa de reação de Heck empregando as condições de Jeffery.

Outra condição para a reação de Heck que se destaca na literatura é a utilização da tri-*terc*-butilfosfina, P(*t*-Bu)$_3$, como um ligante altamente eficiente no acoplamento de brometos e cloretos de arila de várias naturezas eletrônicas e estéreas com alcenos. Estas condições foram descobertas simultaneamente pelo grupo de pesquisas de Fu e de Hartwig, sendo que Fu utilizava Cs_2CO_3 em 1,4-dioxano enquanto Hartwig empregava nas mesmas reações NaOAc como base em DMF como solvente[41].

---

40. Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
41. a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10. b) Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123.

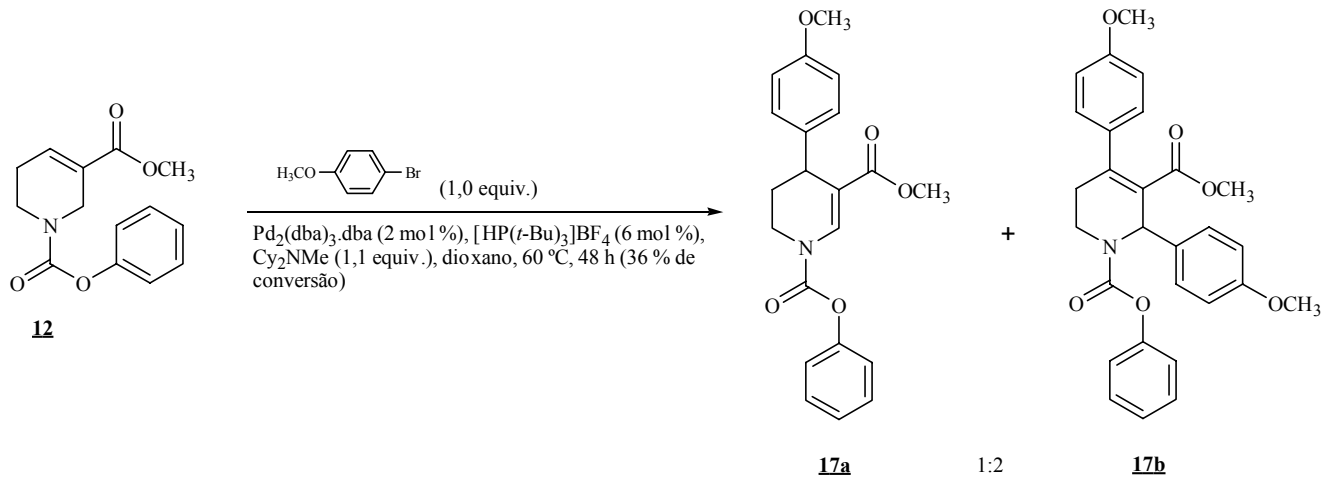
Contudo, um grande inconveniente associado ao uso de fosfinas é a sua alta sensibilidade a oxidação, que exige um manuseio cuidadoso. Neste sentido, Fu desenvolveu uma eficiente estratégia visando contornar esta limitação utilizando um sal de fosfina originado pela protonação com HBF_4[42]. O sal formado é altamente estável ao ar e pode ser facilmente manipulado. Posteriormente, uma simples desprotonação por uma base de Brønsted conduz a formação *in sit*u da trialquilfosfina (esquema 31).



Esquema 31: Formação *in situ* da $P(t\text{-}Bu)_3$.

Submetemos então a *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12** à reação de Heck empregando este sal de fosfina nas condições apresentadas no esquema 32, utilizando o *p*-bromoanisol como agente arilante e $Pd_2(dba)_3$.dba como catalisador. Após 48 horas, a análise do composto produto obtido por RMN de ^1H revelou a formação de um mistura de compostos: o aduto de Heck **17a** e um outro resultante de uma segunda reação de arilação de Heck.

42. Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.



Esquema 32: Reação de Heck empregando as condições de Fu.

A atribuição da estrutura de **17b** é ainda especulativa, uma vez que não foi possível a separação dos dois compostos para uma completa caracterização. A análise da mistura por cromatrografia gasosa confirma a existência de dois compostos, numa relação de 2:1 (figura 13).

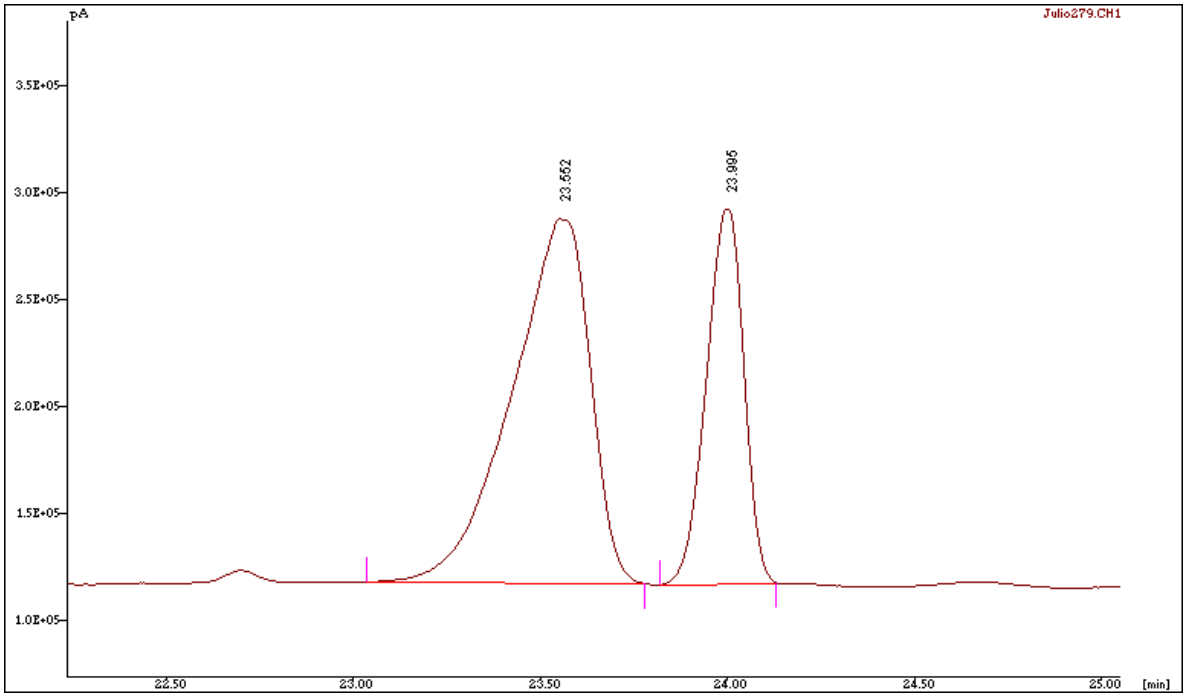


Figura 13: Cromatograma da mistura de compostos obtido nas condições de Fu.

Apesar destes resultados serem ainda preliminares e tornar-se necessário um estudo aprofundado, eles apontam para a superioridade da reação de Heck empregando sais de diazônio como agentes arilantes, sobretudo levando-se em conta a praticidade experimental.

3.4- Síntese Formal da (±)-Paroxetina

De posse dos adutos de Heck, demos continuidade nos trabalhos com vistas a obtenção da paroxetina. Assim, foram realizadas várias tentativas de redução da dupla ligação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14b** para a obtenção da piperidina *trans*-dissubstituída, estereoquímica necessária para a paroxetina.

Efetuamos inúmeros testes empregando condições descritas na literatura para sistemas parecidos, como hidrogenação catalítica, redução por transferência de hidretos e redução por transferência de elétrons. Inicialmente, foram ensaiadas tentativas de redução por hidrogenação usando vários metais como catalisadores como Pd/C[43], $Pd(OH)_2/C$, PtO_2, Rh/C e Ru/C. As reações foram realizadas a temperatura ambiente em atmosfera de hidrogênio. Os resultados das tentativas efetuadas estão apresentados resumidamente na tabela 2. Em nenhum caso foi verificado consumo do material de partida, que foi recuperado após filtração do meio reacional. Cabe ressaltar que nestas condições esperávamos obter o produto com a estereoquímica relativa *cis* entre os centros em C3 e C4, que posteriormente seria epimerizado para o isômero *trans*, mais estável.

---

43. Agami, C.; Kadouri-Puchot, C.; Lê Guen, V.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1657.

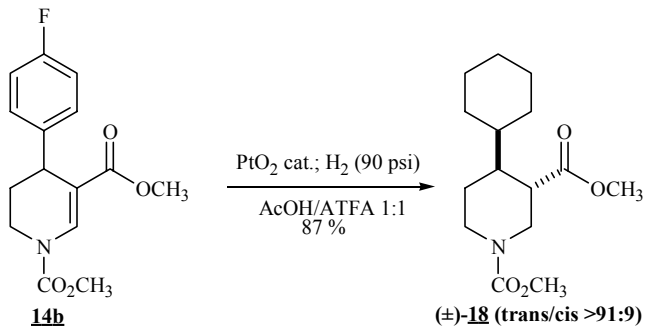
Tabela 2. Tentativas de hidrogenação catalítica da ligação dupla.

Entrada	Catalisador	Pressão (H_2)	Solvente	t (h)	Resultado
1	Pd/C (5 mol %)	ambiente[a]	EtOAc	13	MP[b] recuperado
2	Pd/C (10 mol %)	50 psi[c]	EtOH	6	MP recuperado
3	Pd/C (10 mol %)	75 psi	EtOH	18	MP recuperado
4	$Pd(OH)_2$/C (10 mol %)	ambiente	MeOH	42	MP recuperado
5	PtO_2 (10 mol %)	ambiente	MeOH	42	MP recuperado
6	PtO_2 (10 mol %)	ambiente	EtOH	24	MP recuperado
7	Rh/C (10 mol %)	ambiente	MeOH	12	MP recuperado
8	Rh/C (10 mol %)	90 psi	MeOH	26	MP recuperado
9	Ru/C (10 mol %)	ambiente	MeOH	12	MP recuperado
10	PtO_2 (15 mol %)	80 psi	AcOH/ATFA 1:1	26	**(±)-18**; 87 %
11	PtO_2 (15 mol %)	ambiente	AcOH/ATFA 1:1	6	**(±)-18**
12	PtO_2 (15 mol %)	ambiente	AcOH	6	MP recuperado

[a] nestes ensaios empregou-se um balão contendo H_2; [b] MP = material de partida; [c] 100 psi = 7 atm.

Outra condição testada foi o uso de hidrogenação catalítica empregando PtO_2 em meio ácido como é descrito na literatura[44] (entradas 10 e 11). Nesta condição, foram utilizados dois sistemas de solventes: ácido acético puro e ácido acético/ácido trifluoroacético 1:1, em diferentes pressões. Com a utilização de ácido acético/ácido trifluoroacético 1:1 foi verificado o consumo do material de partida e a análise do material obtido por IV e RMN de ^{1}H revelou que não se tratava do produto desejado e sim do produto totalmente saturado, a *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-cicloexil)piperidina **(±)-18** (esquema 33).

44. Sydorenko, N.; Hsung, R. P.; Darwish, O. S.; Hahn, J. M.; Liu, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6732.



Esquema 33: Obtenção do composto **(±)-18**.

A análise do espectro de IV (espectro 89, pág. 210) deste composto mostra o desaparecimento das absorções características de anel aromático que estavam presentes no espectro do material de partida, assim como o desaparecimento da absorção referente à ligação dupla conjugada em 1634 cm^{-1}. No espectro de RMN de ^{1}H (espectro 90, pág. 211) observa-se também o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios aromáticos e o espectro apresenta vários sinais na região de campo alto (hidrogênios mais protegidos). A análise por cromatografia gasosa revela a presença de dois compostos numa razão maior que 91:9 (figura 14).

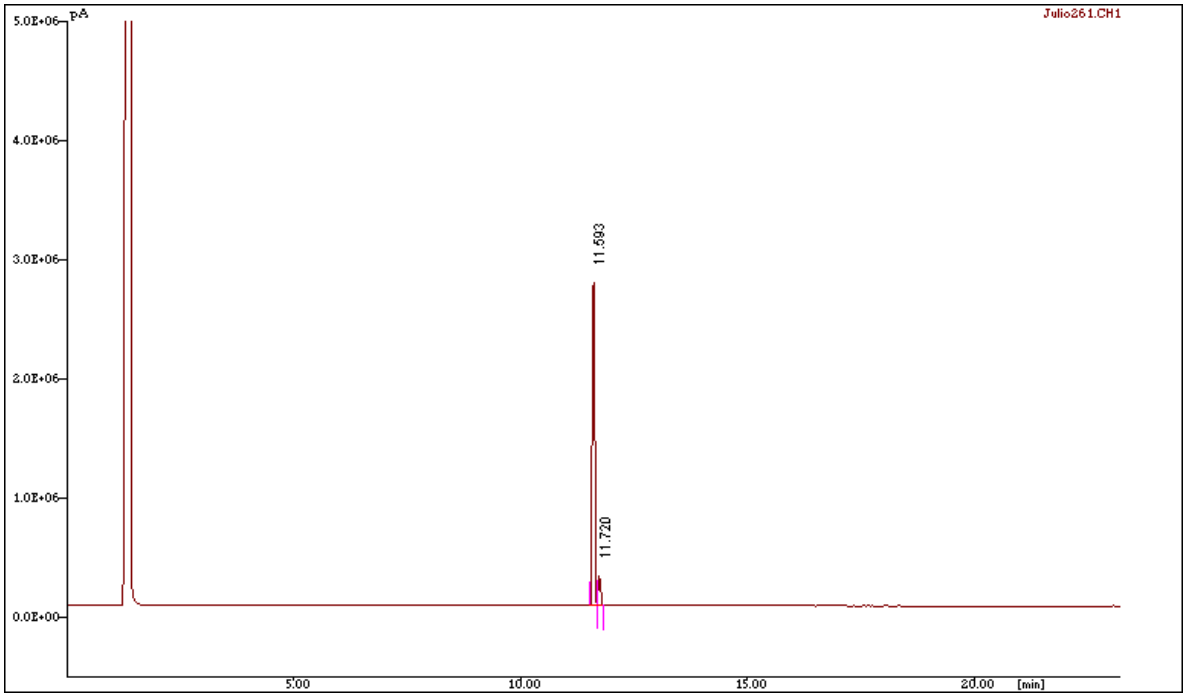
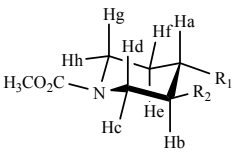


Figura 14: Cromatograma da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-cicloexil)piperidina **(±)-<u>18</u>** (veja parte experimental para maiores detalhes).

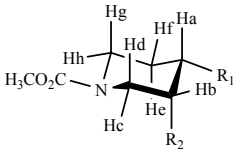
Acreditamos que tenha ocorrido a formação preferencial do diastereoisômero *trans* e esta estereoquímica relativa foi atribuída levando-se em conta a multiplicidade dos sinais e os valores das constantes de acoplamento para o hidrogênio Hb (figura 15).

***trans*-(±)-<u>18</u>**



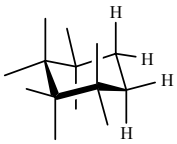
Hb, 2,43 ppm (td, J = 3,3 e 12,8 Hz)

***cis*-(±)-<u>18</u>**



R_1 = cicloexil
R_2 = CO_2CH_3

Para anéis de 6 membros:



J_{gem} = 11-14 Hz
$J_{ax,ax}$ = 8-13 Hz
$J_{ax,eq}$ = 2-6 Hz
$J_{eq,eq}$ = 2-5 Hz

Figura 15: Valores das constantes de acoplamento para o composto **(±)-<u>18</u>**.

Em outros ensaios foram empregadas condições de transferência de hidretos pelo uso de $NaBH(OAc)_3$[45], $(Et)_3SiH$ (em presença de catalisador de Wilkinson)[46] e $NaCNBH_3$[47]. Novamente, em nenhum dos ensaios foi observada a formação do produto desejado e o material de partida foi parcialmente recuperado. Os resultados das tentativas efetuadas estão apresentados resumidamente na tabela 3.

Tabela 3. Tentativas de redução da ligação dupla por transferência de hidreto.

Entrada	Condições	Resultado
1	$NaBH(OAc)_3$, 0 ºC (4h), t.a. (43h)	MP[a] recuperado
2	$(Et)_3SiH$, $(PPh_3)_3RhCl$, benzeno, t.a., 26h	MP recuperado
3	$NaBH_3CN$, MeOH/AcOH 10:1, t.a., 6h	MP recuperado
4	$NaBH_3CN$, AcOH, t.a., 6h	MP recuperado

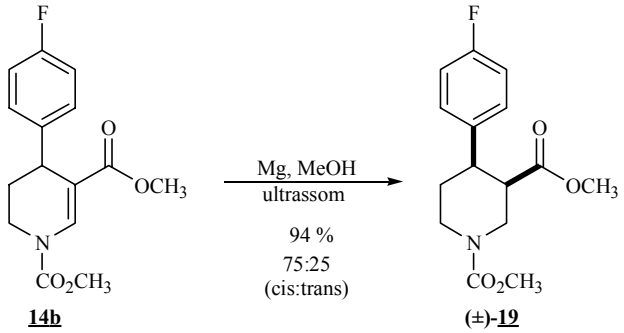
[a] MP = material de partida

Finalmente, em novos ensaios, foram empregadas condições de transferência de elétrons pelo uso de Mg/metanol[48]. Este sistema é conhecido por conduzir a redução regiosseletiva de ligações duplas conjugadas na presença de ligações duplas não conjugadas[49].

Os ensaios foram realizados com o emprego de um grande excesso de Mg em pó (ou em fita) em metanol seco e conduziu a formação do produto desejado (esquema 34), que foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros *cis*/*trans* numa proporção de 75:25 (determinada por CG,

45. Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Palmieri, G.; *Tetrahedron Asymmetry* **1994**, *5*, 1455.
46. Ojima, I.; Kogure, T. *Organomet.* **1982**, *1*, 1390.
47. Nelson, A.; Stoddart, J. F. *Carbohydrate Research* **2004**, *339*, 2069.
48. a) Youn, I. K.; Yon, G. H.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2409. b) Hudlicky, T.; Sinai-Zingde, G.; Natchus, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5287. c) Hoesl, C. E.; Hofner, G.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 307.
49. Squizani, A. M. C. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, **1997**.

figura 16). O emprego de um aparelho de ultra-som foi crucial para o andamento da reação, pois auxiliou na remoção da camada de óxido presente na superfície do metal.



Esquema 34: Redução da ligação dupla com Mg em metanol.

A formação do produto foi evidenciada pela análise do espectro no IV (espectro 93, pág. 214), pelo desaparecimento da banda de absorção de estiramento C=C olefínico em 1633 cm^{-1}, contida no material de partida.

Com o objetivo de investigar a formação do produto foram feitos vários testes variando-se a quantidade do magnésio empregada e foi verificada uma certa relação com a diastereosseletividade alcançada. Aumentando-se o número de equivalentes de Mg verificou-se o aumento da formação do produto *trans*. Uma racionalização pode ser o fato de que como a reação é altamente exotérmica, uma maior quantidade de magnésio produziria elevação da temperatura do sistema que acarretaria numa maior formação do produto termodinâmico, mais estável. Os resultados deste estudo encontram-se na tabela 4.

Tabela 4. Redução da ligação dupla empregando Mg/metanol.

Entrada	Magnésio (equiv.)	cis/trans[c]
1	20[a]	74:26
2	25 [a]	70:30
3	50 [a]	71:29
4	80 [a]	67:33
5	100 [a]	59:41
6	150[b]	58:42

[a] magnésio "turnings", [b] magnésio em pó, [c] determinada por CG.

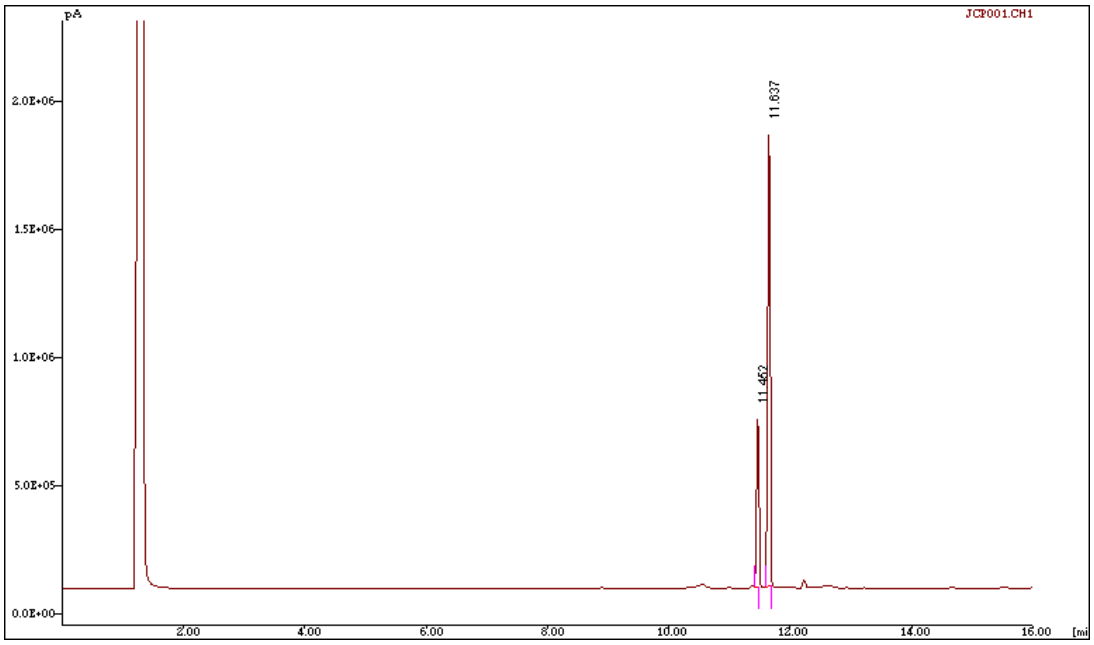
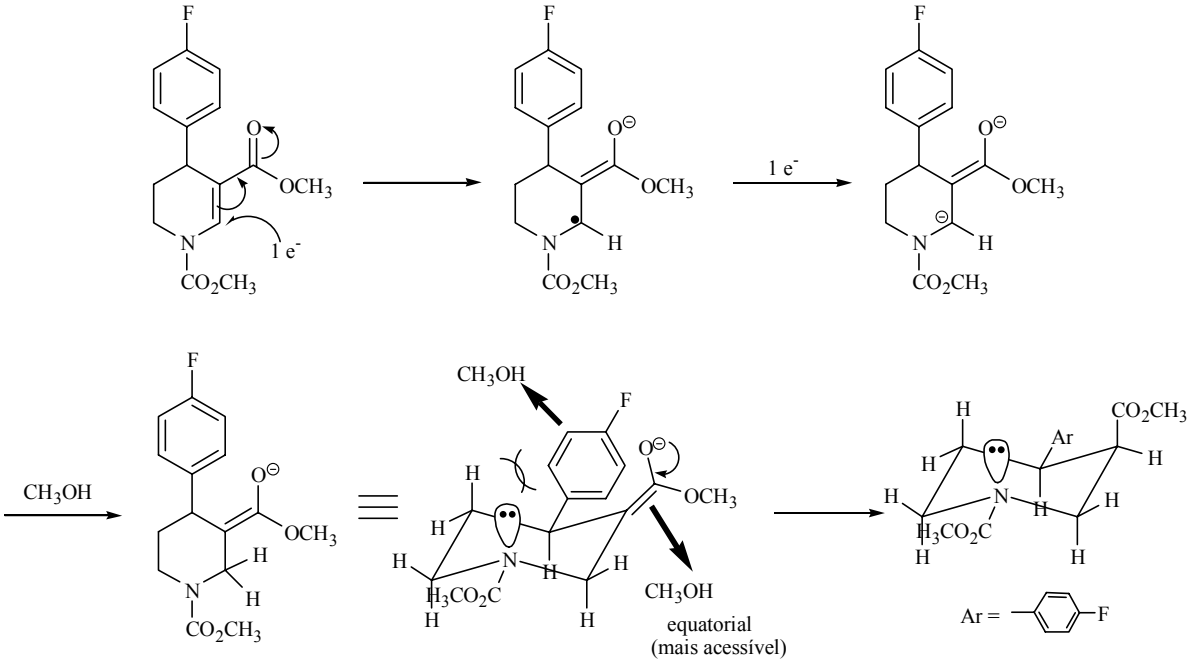


Figura 16: Cromatograma obtido para a mistura *cis,trans* **(±)-<u>19</u>** (20 equiv. de Mg).

O mecanismo da redução empregando Mg/metanol ainda não está completamente elucidado. Contudo, acredita-se que neste meio ocorra a formação de ânions radicalares. Deste modo, baseado nos precedentes da literatura propomos um mecanismo para a etapa de redução da ligação dupla (esquema 35). A diastereosseletividade pode ser determinada pela entrada do

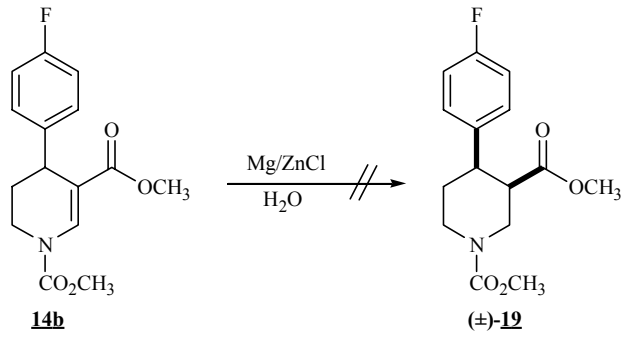
segundo hidrogênio pela face menos impedida, levando a formação preferencial do isômero *cis* (produto cinético).



Esquema 35: Mecanismo proposto para a redução empregando Mg/metanol.

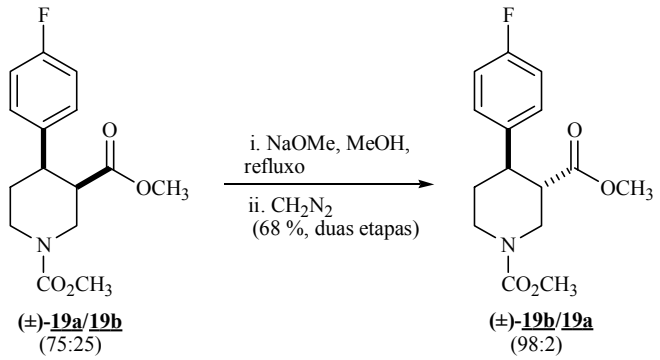
Outra tentativa de redução da ligação dupla utilizando uma metodologia descrita na literatura[50] para a redução seletiva de compostos carbonílicos *α,β*-insaturados surpreendentemente não forneceu o resultado esperado (esquema 36). Tal protocolo também emprega magnésio e ainda cloreto de zinco, em um meio aquoso, e apresenta o mesmo princípio de redução por transferência de elétrons.

50. Saikia, A.; Barthakur, M. G.; Boruah, R. C. *Synlett* **2005**, *3*, 523.



Esquema 36: Tentativa de redução da ligação dupla com Mg/ZnCl.

De posse desta mistura de isômeros *cis*/*trans* **(±)-19** procurou-se meios de equilibrá-la para a obtenção do isômero *trans* mais estável. A epimerização foi efetuada empregando-se uma solução de metóxido de sódio em metanol, sob refluxo[51] (esquema 37). A análise do material obtido após isolamento por CG mostrou que a epimerização foi alcançada com sucesso e o produto desejado foi obtido numa proporção *trans*/*cis* maior que 98:2 (figura 17), em 68 % de rendimento. Entretanto, foi necessário o uso de diazometano para esterificar o ácido obtido pela hidrólise parcial do material de partida nas condições empregadas.



Esquema 37: Epimerização da mistura cis/trans **(±)-19**.

51. Kozikowski, A. P.; Araldi, G. L.; Boja, J.; Meil, W. M.; Johnson, K. M.; Anderson, J. L. F.; George, C.; Saiah, E. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1962.

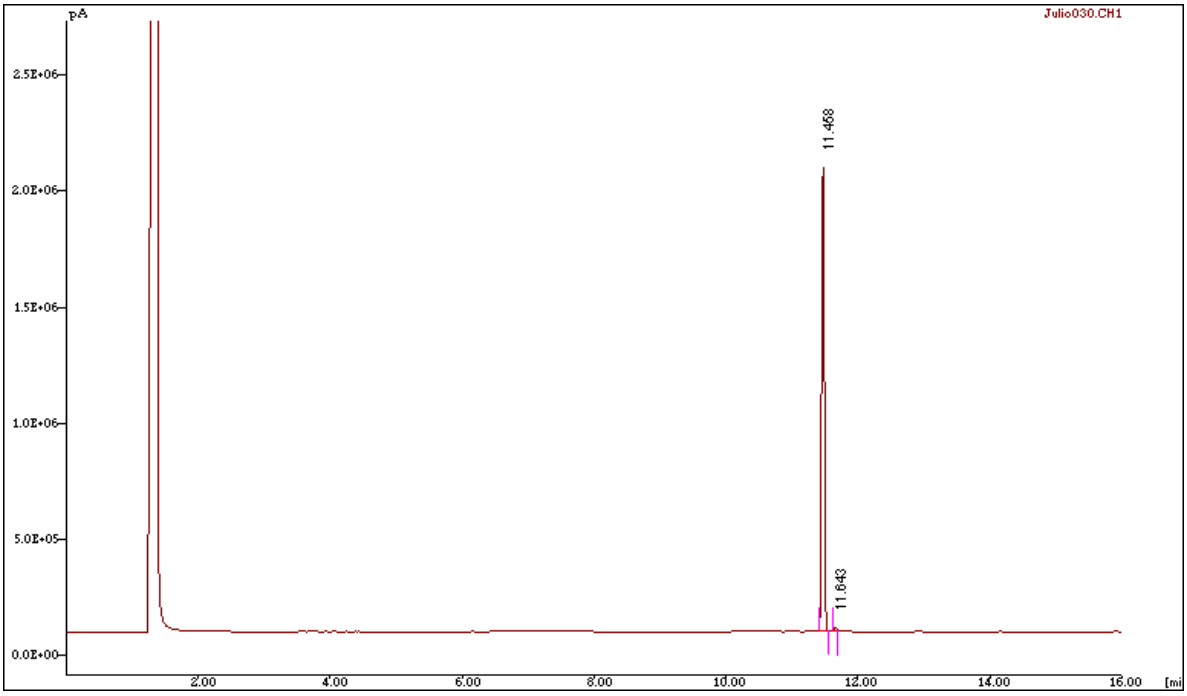
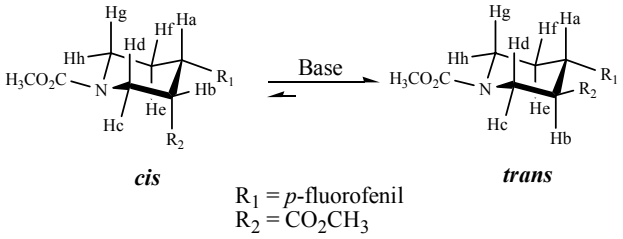


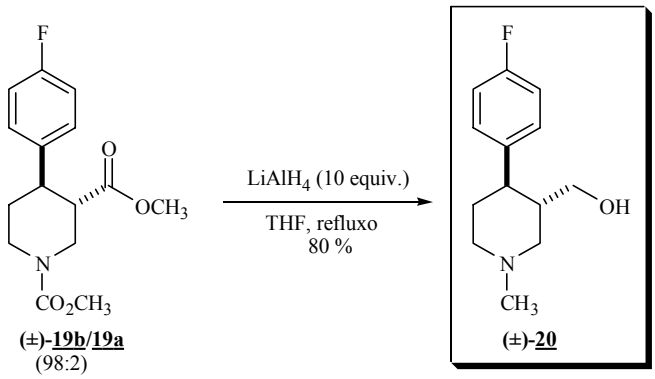
Figura 17: Cromatograma obtido após epimerização da mistura *cis,trans* **(±)-<u>19</u>**.

A epimerização pode ser racionalizada analisando-se o esquema 38 abaixo, onde se pode observar que a formação do isômero trans é favorável, pois em sua estrutura os dois grupos do anel piperidínico estão na posição equatorial, eliminando a interação 1,3-diaxial presente no isômero *cis*.



Esquema 38: Epimerização da mistura *cis/trans* **(±)-<u>19</u>**.

A próxima etapa consistiu numa redução usando $LiAlH_4$ (10 equiv.) em THF, sob refluxo, que conduziu a formação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina **(±)-20**, em 80 % de rendimento (esquema 39).



Esquema 39: Síntese formal da (±)-paroxetina.

A análise do espectro no IV deste composto (espectro 102, pág. 223) evidencia sua obtenção e mostra o desaparecimento das absorções de estiramento C=O do éster em 1733 cm^{-1}e do carbamato em 1701 cm^{-1} e o surgimento da absorção de estiramento OH característico de álcoois, em aproximadamente 3336 cm^{-1}. No espectro de RMN de ^1H (espectro 103, pág. 224) observa-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático na região de δ 6,95 a 7,19, bem como outros sinais que confirmam a obtenção do produto.

Uma vez que este intermediário é conhecido e pode ser convertido na paroxetina[52], nosso trabalho constitui-se até o momento na síntese formal da (±)-paroxetina empregando uma nova metodologia para introdução da arila na posição 4 do anel piperidínico. Os dados espectroscópicos obtidos para este

52. Faruk, F. A.; Martin, R. T. *US Pat. 4902801* **1990** (*CA 109:6427*).

composto estão em pleno acordo com os dados da literatura[11k] e estão apresentados na tabela 5[53].

Tabela 5. Comparação dos dados de RMN de ^{1}H do composto **(±)-20**.

Nº de Hidrogênios	**Multiplicidade**	**δ (observado)[a]**	**δ (literatura)[b]**
5H	m	1,77 - 2,10	1,70 - 2,10
1H	m	2,34	2,25
3H	s	2,39	2,30
1H	m	3,03	2,93
2H	m	3,17 - 3,29	3,10 - 3,25
1H	dd (*J* = 2,9 e 10,9 Hz)	3,39	3,38
2H	m	6,95 - 7,01	6,90 - 7,05
2H	m	7,14 - 7,19	7,10 - 7,30

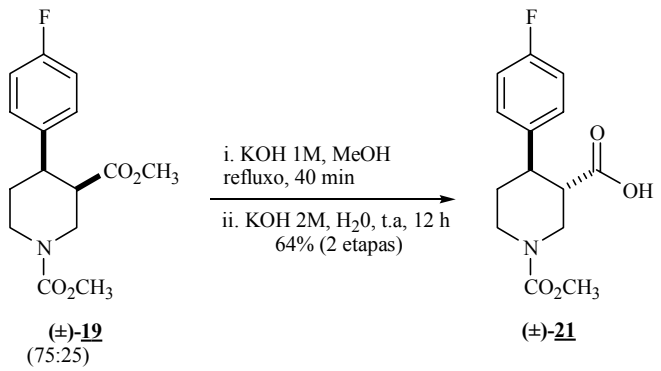
[a] aparelho de 300 MHz; [b] aparelho de 200 MHz.

3.5- Síntese Total da (±)-Paroxetina

Uma vez que a síntese formal da (±)-paroxetina foi alcançada com sucesso, continuamos nosso trabalho objetivando agora completar a síntese total.

De posse da mistura de ésteres *cis* e *trans* **(±)-19** aplicamos as condições descritas na literatura[11k] para as etapas de epimerização e hidrólise do grupamento éster (esquema 40). O ácido **(±)-21** foi então obtido em 64 % de rendimento, após recristalização (lit. 70 %).

53. Os demais dados espectroscópicos podem ser vistos na parte experimental (pág. 113).



Esquema 40: Obtenção do ácido trans piperidínico **(±)-21**.

Como os autores não relatam a magnitude da epimerização, resolvemos esterificar novamente este ácido e analisa-lo por cromatografia em fase gasosa. Como resultado obtivemos uma razão *trans*:*cis* maior que 99:1 (determinada por CG, figura 18). O espectro de RMN de ^{1}H deste ácido (espectro 108, pág. 229) apresenta apenas os sinais relativos ao isômero *trans*.

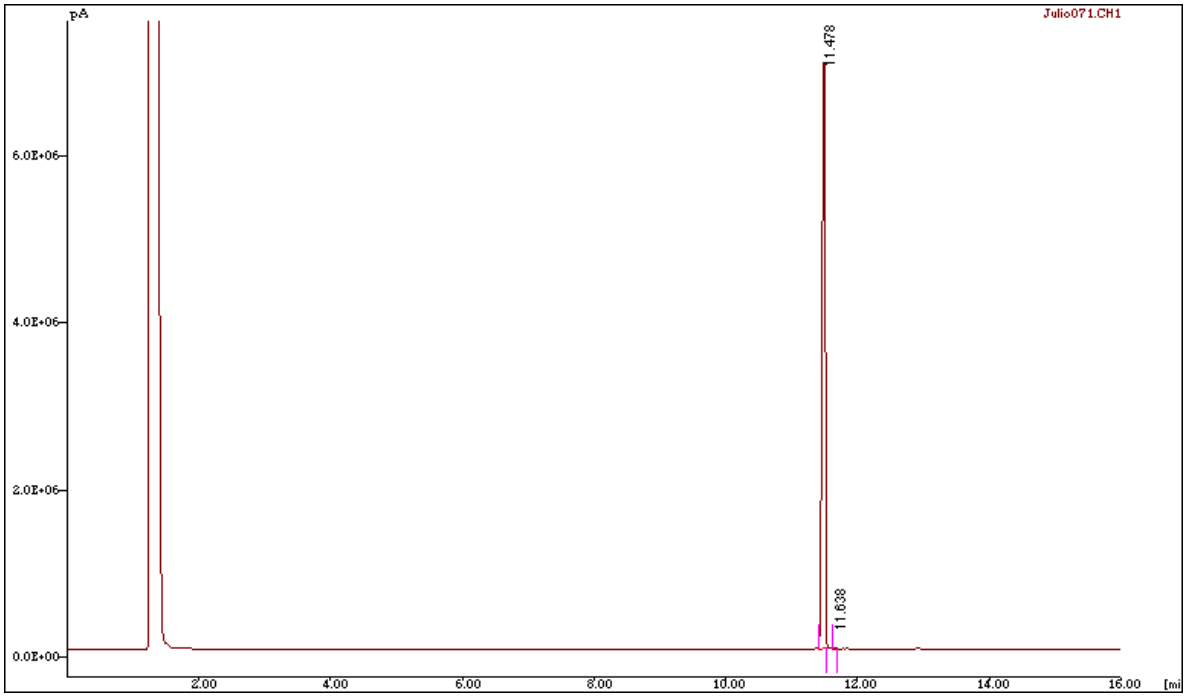
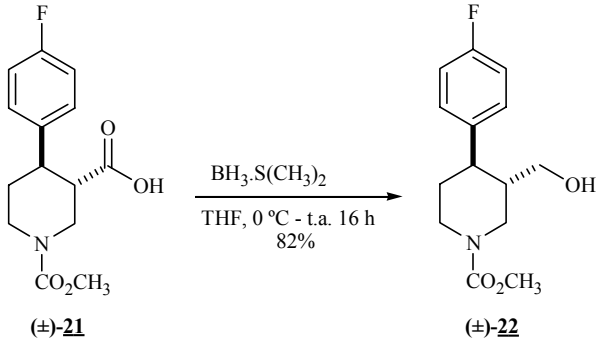


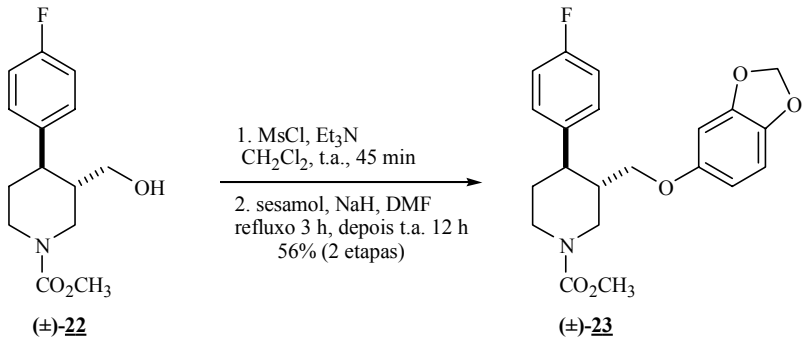
Figura 18: Cromatograma obtido para o éster originado pela esterificação do ácido **21**.

Nesta mesma referência[11k], a redução do ácido **(±)-21** para o correspondente álcool **(±)-22** é efetuada em duas etapas, com a formação de um anidrido misto com cloroformato de *i*-butila e posterior redução com $NaBH_4$. Uma vez que a redução de ácidos carboxílicos é descrita na literatura pelo uso de boranas, resolvemos testar esta condição em nosso sistema. Deste modo, o tratamento do ácido **(±)-21** com $BH_3.(CH_3)_2S$ em THF (esquema 41) conduziu a formação do álcool **(±)-22** desejado em 82 % de rendimento (lit. 88 %, para as duas etapas descritas acima).



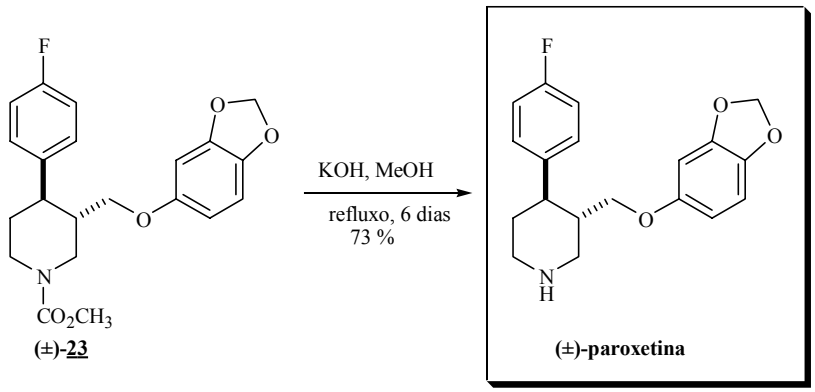
Esquema 41: Obtenção do álcool **(±)-22**.

O álcool **(±)-22** foi mesilado com cloreto de mesila e trietilamina em CH_2Cl_2 e o mesilato obtido foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. O ataque deste mesilato com o fenolato derivado do sesamol levou a formação do éter aromático **(±)-23** em 56 % de rendimento, para as duas etapas (esquema 42).



Esquema 42: Obtenção da *N*-carboximetil-paroxetina **(±)-23**.

Neste ponto, a estrutura da paroxetina está completa restando apenas a remoção do grupo de proteção do nitrogênio. Assim, o carbamato foi removido em condições básicas conduzindo a formação da (±)-paroxetina em 73 % de rendimento (esquema 43).



Esquema 43: Síntese da (±)-paroxetina.

Os dados de RMN de ^{13}C para o composto obtido (espectro 127, pág. 248) estão bem próximos daqueles fornecidos pela literatura[11i] e podem ser vistos de forma comparativa na tabela 6[54].

54. Os demais dados espectroscópicos podem ser vistos na parte experimental (pág. 119). Os espectros obtidos para a (±)-paroxetina e os da literatura se encontram na seção de espectros (pág. 246 a 252).

Tabela 6. Comparação dos dados de RMN de ^{13}C para a (±)-paroxetina.

Tipo de Carbono	**δ (observado)[a]**	**δ (literatura)[a]**
CH_2	33,5	32,9
CH	41,7	41,3
CH	43,6	43,2
CH_2	45,9	45,8
CH_2	48,9	48,6
CH_2	68,8	68,5
CH	97,9	97,8
CH_2	101,1	101,1
CH	105,5	105,4
CH	107,8	107,8
CH	115,5 (d, *J*= 22,0 Hz)	115,6 (d, *J*= 20,7 Hz)
CH	128,7 (d, *J*= 7,3 Hz)	128,7 (d, *J*= 7,3 Hz)
C_0	138,8	138,6 (d, *J*= 3,0 Hz)
C_0	141,6	141,7
C_0	148,0	148,1
C_0	154,0	154,0
C_0	161,4 (d, *J*= 244,2 Hz)	161,0 (d, *J*= 243,3 Hz)

[a] aparelho de 300 MHz.

4- CONCLUSÃO

Até o presente momento, verificamos que a reação de arilação de Heck na *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina com sais de arildiazônio ocorre em rendimentos moderados a muito bons em quase todos os casos estudados, incluindo o uso de sal de diazônio contendo grupos doadores e retiradores de elétrons.

A *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina foi preparada a partir do ácido nicotínico em um baixo rendimento global (9 % para 8 etapas), de forma que as etapas de redução do anel piridínico e oxidação da cadeia lateral apresentaram enorme dificuldade e precisam ser investigadas mais a fundo. Alternativamente, a utilização da arecolina permitiu a obtenção deste intermediário em apenas uma etapa, em 52 % de rendimento.

Nos estudos da arilação de Heck, a melhor condição reacional encontrada foi com o emprego de 1,5 equiv. do sal de diazônio e 10 mol % do catalisador $Pd(OAc)_2$ em acetonitrila/água 1:1 e a temperatura de 60 ºC e os rendimentos se encontram entre 38 e 92 %, dependendo do sal de arildiazônio empregado.

Esta metodologia empregando sais de arildiazônio, ao invés de haletos e triflatos de arila, apresenta enorme vantagem sobre a metodologia de Heck tradicional, pois não requer o uso de fosfinas como ligantes, condições anidras, atmosfera inerte e solventes desgaseificados.

As observações anteriores podem ser confirmadas pelos ensaios preliminares de reação de Heck tradicional na *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina empregando as condições de Jeffery, que não resultou em acoplamento, e empregando as condições de Fu, que

levou a formação do aduto de Heck numa baixa conversão e ainda contaminado com o produto resultante da segunda reação de arilação.

De posse do aduto de Heck, foi possível concluir a síntese formal da (±)-paroxetina em apenas mais três etapas. Contudo, a etapa de redução da dupla ligação altamente conjugada foi bastante trabalhosa e foi alcançada após inúmeras tentativas pela utilização do sistema Mg/metanol. A síntese total da (±)-paroxetina também foi efetuada com sucesso e o produto obtido está em pleno acordo com os dados espectroscópicos da literatura.

A nova metodologia desenvolvida é totalmente inédita para a inserção da porção arila na posição 4 do anel piperidínico e pode ser ainda aplicada na síntese de outras piperidinas ariladas.

A metodologia desenvolvida possibilita ainda a funcionalização da posição 2 do anel piperidínico devido a presença da dupla ligação no aduto de Heck, o que poderia levar a síntese de piperidinas trissubstituídas.

5- PARTE EXPERIMENTAL

A seguir estão apresentados os reagentes, solventes, metodologias analíticas e protocolos experimentais que foram empregados no trabalho de pesquisas.

5.1- Materiais e Métodos

O material de partida da rota sintética (ácido nicotínico ou arecolina) e todos os reagentes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras: *Merck*, *Acros*, *Aldrich*, *Fluka* etc. O catalisador $Pd(OAc)_2$ utilizado nos ensaios foi obtido da Acros e o catalisador $Pd_2(dba)_3$.dba foi preparado de acordo com a metodologia descrita na literatura[55].

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas de teflon e placas agitadoras magnéticas, com aquecimento, da *Corning* ou *Fisaton*, exceto quando mencionado de outra forma no texto.

Nas reações sensíveis a umidade e oxigênio a vidraria foi seca em estufa a 160 ^{o}C por um período mínimo de 4 horas, resfriada em dessecadores contendo sílica gel com indicador de umidade e então conduzidas sob atmosfera de argônio com grau de pureza 99,999%.

A adição lenta dos reagentes foi realizada através de um adicionador automático da Sage Instruments (modelo 341-B) e as reações de hidrogenação catalítica foram realizadas em um aparelho Paar.

Os solventes foram removidos em rotaevaporadores sob pressão reduzida e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

---

55. Takahashi, Y.; Ito, Ts.; Ishii, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1064.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna seguindo-se a técnica sugerida por Still[56] denominada cromatografia "flash" (sílica gel 230-400 mesh, *Aldrich*). O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia analítica em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F_{254} suportada em placa de alumínio *Merck* (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores: vapor de iodo adsorvido em sílica, e/ou ácido fosfomolíbdico 5% em etanol (seguido de aquecimento), lâmpada UV e/ou *p*-anisaldeído/AcOH/EtOH/ácido sulfúrico (2,4/1/90/3,3), seguido de aquecimento, ou com solução aquosa de permanganato de potássio.

As análises por cromatografia em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP-6890, com coluna capilar HP-5 (27 m x 0,32 mm x 0,25 μm), uma pressão de 5,6 *psi* (modo pressão constante) e registradas por um integrador HP- 3395. As seguintes condições foram empregadas: temperatura inicial do forno, 100 ºC, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 ºC por minuto até 150 ºC seguido por 20 ºC por minuto até 250 ºC, permanecendo nessa temperatura por mais 10 minutos; utilizando um detector de FID.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos seguintes aparelhos: *Varian Gemini* 2000 (300 MHz para o ^{1}H e 75 MHz para ^{13}C); e *Varian Inova* 500 (500 MHz para o ^{1}H e 125 MHz para ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram referenciados pelo sinal do TMS (0 ppm) para o RMN de ^{1}H e pelo sinal do clorofórmio (77 ppm) para o RMN de ^{13}C quando o solvente foi $CDCl_3$.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho *Perkin-Elmer* 1600 FTIR ou em um aparelho *Thermo Nicolet* IR200 com uma

56. Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

resolução de 4 cm^{-1}. As amostras foram aplicadas como filme em uma janela de NaCl ou diretamente sobre o cristal de Ge no caso do *Thermo Nicolet* IR200.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho *Autoespec VG-autospec* através de injeção direta.

Os solventes e reagentes, quando tratados, foram purificados da seguinte forma[57]:

2,6-Lutidina - Destilada de uma mistura contendo hidreto de cálcio sob atmosfera de argônio e armazenada sob peneira molecular de 4 Å.

Água - Destilada.

Anidrido acético - Tratado inicialmente com pentóxido de fósforo e filtrado. Tratado com carbonato de potássio e novamente filtrado. Tratado mais uma vez com pentóxido de fósforo e destilado sob atmosfera de nitrogênio seco.

Benzeno - Destilado de uma mistura contendo sódio e benzofenona sob atmosfera de argônio e armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

Diclorometano - Destilado de uma mistura contendo hidreto de cálcio.

Metanol - Destilado de uma mistura contendo magnésio metálico e iodo sob atmosfera de argônio, ou destilado após a adição de sódio metálico, e armazenado sob peneira molecular de 4 Å.

Tetraidrofurano - Destilado de uma mistura contendo sódio e benzofenona.

Tolueno - Destilado de uma mistura contendo sódio.

---

57. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, **1980**, 2a. ed. *Pergamon Press*, 1 – 563.

O Diazometano foi preparado a partir de Diazald® ou Diazogen® (*p*-tolisulfonilmetilnitrosamida), EtOH, éter etílico, água e KOH de acordo com procedimento descrito na literatura[58].

Preparo do MnO_2[59]

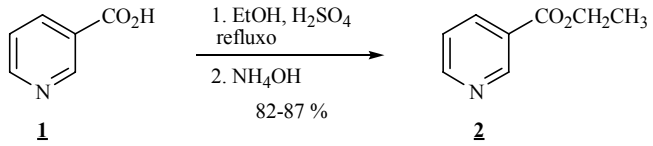
Uma solução de cloreto de manganês tetraidratado (2,0 g) em água (20 mL) a 70 ºC foi gradualmente adicionada durante 10 minutos, com o auxílio de uma cânula, com vigorosa agitação magnética, a uma solução de permanganato de potássio (1,6 g) em água (20 mL) a 60 ºC. A mistura reacional permaneceu nesta temperatura por 1 hora e depois, à temperatura ambiente pelo período de uma noite. Em seguida, foi filtrada em um funil de vidro sinterizado com água destilada até que a água de lavagem ficasse com o valor de pH entre 6,5-7,0 (meio neutro) e não se observasse precipitação de cloreto de prata pela adição de nitrato de prata (teste para cloretos). O resíduo marrom foi transferido para um vidro de relógio e seco em estufa, à temperatura de aproximadamente 160 ºC, por um período de 18 h. Obteve-se 1,9 g de dióxido de manganês altamente ativo que foi estocado em dessecador.

---

58. Ikota, N.; Takamura, N.; Young, S. D.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4163.
59. Fatiadi, A. J. *Synthesis* **1976,** 65.

5.2- Protocolos experimentais

Nicotinato de etila 2



A uma solução do ácido nicotínico **1** (20,0 g; 0,16 mol) em 70 mL de etanol, foi adicionado lentamente 35 mL de ácido sulfúrico concentrado. O sistema permaneceu sob agitação magnética e foi refluxado por um período de 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por um período de uma noite. Após este período, foi transferida para um erlenmeyer e hidróxido de amônio foi adicionado lentamente, com constante resfriamento em um banho de gelo para deixar o meio fortemente básico (pH ~ 11). A solução foi então extraída com Et_2O (4x150 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida, levando a obtenção do nicotinato de etila **2** em 87 % de rendimento (21,3 g), como um óleo de coloração amarelada.

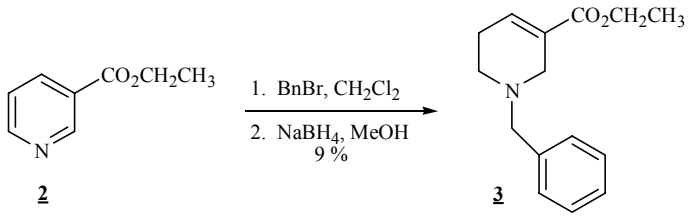
CCD: R_f = 0,57 (Et_2O/metanol 2:1).

IV (filme, cm^{-1}): 2983, 1720, 1590, 1474, 1419, 1368, 1281, 1110, 1025, 853, 741, 702.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,42 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 4,43 (q, *J*= 7,3 Hz, 2H), 7,40 (ddd, *J*= 0,9, 4,9 e 5,5 Hz, 1H), 8,31 (dt, *J*= 2,1 e 7,9 Hz, 1H), 8,78 (dd, *J*= 1,8 e 4,9 Hz, 1H), 9,23 (t, *J*= 1,2 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 14,2 (CH_3), 61,4 (CH_2), 123,2 (CH), 126,2 (C_0), 136,9 (CH), 150,8 (CH), 153,3 (CH), 165,2 (C_0).

_N_-benzil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina 3



A uma solução do nicotinato de etila **2** (830 mg; 5,5 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (6 mL) foi adicionada uma solução de brometo de benzila (0,8 mL; 6,7 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (7 mL) durante um período de 4 horas. A mistura reacional foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por um período de uma noite. Após este período, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida levando a obtenção de um óleo viscoso que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. A uma solução do sal anterior em metanol (8 mL), resfriada em banho de gelo, foram adicionadas porções de $NaBH_4$ (416 mg; 11,0 mmol) por um período de 8 horas, com constante resfriamento. Ao final da adição a mistura foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por uma noite. O metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo tratado com solução aquosa de NaOH 1 M (30 mL). A solução resultante foi extraída com Et_2O (4x50 mL) e a fase orgânica coletada foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (eluente hexano /acetato 5:1) levando a obtenção da *N*-benzil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **3** em apenas 9 % de rendimento (115 mg), como um óleo incolor.

CCD: R_f = 0,31 (hexano/EtOAc 5:1).

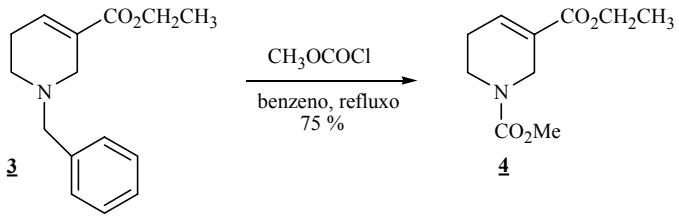
IV (filme, cm^{-1}): 3028, 2979, 2925, 2803, 2763, 1711, 1657, 1621, 1494, 1453, 1366, 1261, 1127, 1092, 1054, 720.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,27 (t, *J*= 7,1 Hz, 3H), 2,30 - 2,34 (m, 2H), 2,52 (t, *J*= 5,8 Hz, 2H), 3,23 - 3,25 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,18 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H), 7,00 - 7,02 (m, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 14,2 (CH_3), 26,5 (CH_2), 48,2 (CH_2), 51,7 (CH_2), 60,3 (CH_2), 62,4 (CH_2), 127,1 (CH), 128,3 (CH), 129,1 (CH), 137,7 (CH), 138,0 (C_0), 146,2 (C_0), 165,9 (C_0).

MS (elétron-spray): *m/z* (%) = 246,1 (14), 154,0 (9), 126,0 (3), 120 (9), 91,0 (100).

***N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina 4**



A uma solução da *N*-benzil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **3** (56 mg; 0,23 mmol) em benzeno (4 mL) foi adicionado $NaHCO_3$ sólido (16 mg; 0,19 mmol). Em seguida foi adicionada uma solução de cloroformato de metila (0,1 mL; 1,29 mmol; 5,6 equiv.) em benzeno (3 mL) durante um período de 2 horas. Após o término da adição a mistura reacional foi refluxada por um período de 21 horas. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e o benzeno removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (10 mL) e a solução obtida lavada com água (8 mL), solução aquosa de HCl 0,5 M (8 mL) e solução saturada de NaCl (8 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ anidro, filtrada e os voláteis removidos sob pressão reduzida. O óleo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (eluente hexano/acetato 5:1) levando a obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4** em 75 % de rendimento (37 mg), como um óleo incolor.

CCD: R_f = 0,22 (hexano/EtOAc 5:1)

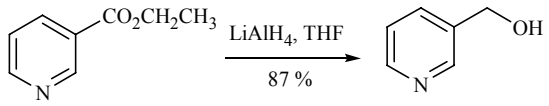
IV (filme, cm^{-1}): 2987, 2929, 2856, 1709, 1655, 1449, 1410, 1285, 1232, 1190, 1119, 1090, 972, 768.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,30 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 2,33 (sl, 2H), 3,53 (sl, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,17 - 4,25 (m, 4H), 7,07 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 14,4 (CH_3), 25,5 (CH_2), 29,8 (CH_2), 39,6 (CH_2), 42,7 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 60,6 (OCH_2), 128,3 (C_0), 137,4 (CH), 155,9 (C_0), 165,0 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 213 (38), 184 (100), 182 (41), 168 (12), 156 (65), 140 (36), 108 (14), 98 (18), 59 (25). Massa exata calculada para $C_{10}H_{15}NO_4$ 213,10011; encontrada 213,10050.

3-metanolpiridina 5



2 **5**

A uma solução do nicotinato de etila **2** (21,3 g, 0,14 mol) em THF anidro (100 mL), a temperatura ambiente e atmosfera de argônio, foi adicionada uma suspensão de $LiAlH_4$ (4,3 g; 0,12 mol) em THF anidro (150 mL), com o auxílio de uma cânula. O sistema foi mantido nestas condições por um período de 24 horas. A análise do meio reacional por CCD revelou que o material de partida ainda não havia sido consumido por completo. Adicionou-se então mais 4,3 g de $LiAlH_4$ (0,12 mol) e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por um período de uma noite. Após este período, a mistura reacional foi tratada sucessivamente com água destilada (8,1 mL), solução aquosa de NaOH 15 % (8,8 mL) e água destilada (26,4 mL), sendo estes adicionados gota-a-gota com

um intervalo de 30 minutos entre uma adição e outra. Após a última adição de água a mistura reacional foi deixada sob agitação magnética por um período de uma noite, filtrada à vácuo em funil de vidro sinterizado contendo celite e o filtrado foi seco com $MgSO_4$ anidro. Após evaporação do solvente foi obtido um óleo de coloração alaranjada (13,4 g, 87 %) correspondendo a 3-metanolpiridina **5**, que foi usada sem purificação adicional na próxima etapa.

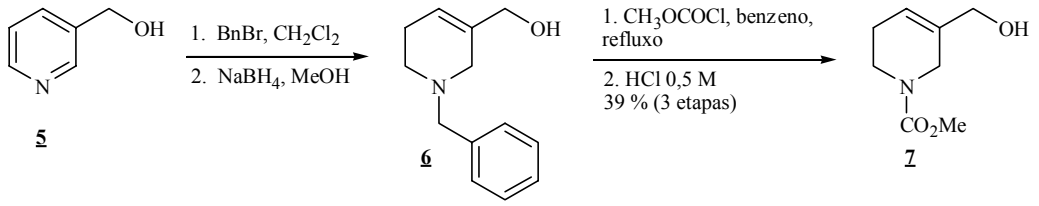
CCD: R_f = 0,35 (Et_2O/metanol 3:1).

IV (filme, cm^{-1}): 3205, 2865, 1595, 1579, 1480, 1427, 1365, 1214, 1188, 1103, 1025, 790.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 4,66 (s, 2H), 5,31 (sl, 1H), 7,24 (dd, *J*= 5,1 e 7,7 Hz, 1H), 7,71 (dtl, *J*= 2,2 e 9,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J*= 1,8 e 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 61,7 (CH_2), 123,4 (CH), 135,0 (CH), 137,1 (C_0), 147,5 (CH), 147,6 (CH).

***N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina 7**



A uma solução de 3-metanolpiridina **5** (5,0 g; 46,2 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (20 mL) foi adicionada lentamente uma solução de brometo de benzila (5,8 mL; 48,7 mmol; 1,05 equiv.) em 20 mL de CH_2Cl_2 anidro durante o período de 3,5 horas. A mistura reacional foi deixada sob vigorosa agitação magnética à temperatura ambiente por um período de 3 horas e em seguida os

voláteis foram evaporados levando a obtenção de um óleo incolor bastante denso, que foi utilizado na próxima etapa sem purificação adicional. A uma solução do sal anterior em metanol (70 mL, resfriado por um banho de gelo) foram adicionadas porções de $NaBH_4$ (3,5 g; 92,4 mmol; 2 equiv.) por um período de 8 horas, sob constante resfriamento. Ao final da adição, a mistura resultante foi deixada sob agitação magnética à temperatura ambiente por uma noite. Após este período foi adicionado mais 1,75 g do $NaBH_4$ (1 equiv.) em porções durante 2 horas, sob constante resfriamento. Ao final da adição, a mistura reacional permaneceu à temperatura ambiente e agitação magnética por 2 horas. Em seguida o metanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo obtido tratado com 50 mL de solução aquosa de NaOH 1 M. A solução foi extraída com Et_2O (3x100 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Foi obtido um óleo denso correspondendo a *N*-benziltetraidropiridina **6** que foi usada sem purificação adicional na próxima etapa. A uma solução desta *N*-benzilamina em benzeno (70 mL) foi adicionado $NaHCO_3$ sólido (2,0 g; 0,5 equiv.). Em seguida foi adicionada uma solução de cloroformato de metila (4,3 mL; 55,4 mmol; 1,2 equiv.) em benzeno (20 mL) durante um período de 2 horas. Após o término da adição, a mistura foi refluxada por um período de 26 horas. A solução foi resfriada a temperatura ambiente e o benzeno removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (200 mL) e lavado com água (70 mL), solução aquosa de HCl 0,5 M (50 mL) e solução saturada de NaCl (50 mL). As fases aquosas foram reunidas e novamente extraídas com EtOAc (3x80 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e os voláteis evaporados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia “flash” usando acetato de etila como eluente, resultando na obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-

1,2,5,6-tetraidropiridina **7** em 35 % de rendimento (2,7 g), como um óleo de coloração amarelada. Também foi obtido o carbonato **8**, em 10 % de rendimento, resultante da proteção do álcool **7**.

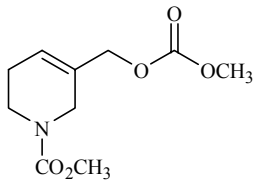
CCD: R_f = 0,46 (EtOAc/ metanol 7:2).

IV (filme, cm^{-1}): 3424, 2915, 2860, 1689, 1449, 1409, 1374, 1338, 1281, 1242, 1200, 1111, 1062, 1010, 768.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,61 (sl, 1H), 2,17 (sl, 2H), 3,52 (sl, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (sl, 2H), 4,07 (sl, 2H), 5,83 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 24,7 (CH_2), 40,4 (CH_2), 44,0 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 65,1 (CH_2), 122,0 (CH), 135,0 (C_0), 156,0 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 171 (14), 156 (33), 153 (52), 140 (100), 94 (16), 80 (13), 59 (33), 55 (13). Massa exata calculada para $C_8H_{13}NO_3$ 171,08954; encontrada 171,08916.



8

CCD: R_f = 0,46 (hexano/EtOAc 50 %).

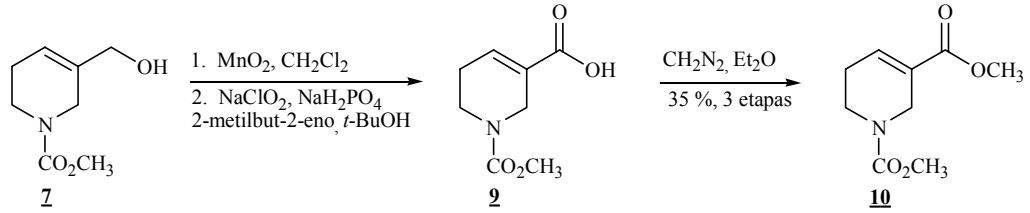
IV (filme, cm^{-1}): 2956, 1747, 1703, 1446, 1409, 1376, 1340, 1264, 1239, 1202, 1112, 945, 845, 791, 768.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,19 (sl, 2H), 3,52 (t, *J*= 5,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,96 (sl, 2H), 4,56 (sl, 2H), 5,95 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 24,7 (CH_2), 39,8 (CH_2), 43,9 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 54,9 (OCH_3), 69,6 (CH_2), 126,5 (CH), 155,6 (C_0), 156,1 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 229 (2), 154 (28), 153 (100), 108 (10), 94 (11), 59 (15), 42 (12). Massa exata calculada para $C_{10}H_{15}NO_5$ 229,09502; encontrada 229,07531.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina 10**



A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **7** (2,74 g; 16 mmol) em CH_2Cl_2 seco (100 mL) foi adicionado MnO_2[60] (18,9 g; 206 mmol; 13 equiv.). A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente sob agitação magnética por um período de 3 horas. Em seguida a solução foi filtrada em Celite em um funil de vidro sinterizado e lavada com EtOAc exaustivamente. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida levando a obtenção de 1,8 g do aldeído correspondente, um óleo amarelado que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. Este óleo foi dissolvido em 230 mL de *terc*-butanol e 10 mL de 2-metilbut-2-eno. Um solução de clorito de sódio (24,3 g) e diidrogenofosfato de sódio (26,3 g) em 300 mL de água foi adicionada gota-a-gota durante um período de 20 minutos. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por uma noite e em seguida foi adicionado 100 mL de Et_2O. A fase aquosa foi separada e extraída com Et_2O (3x175 mL) e EtOAc (2x175 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, levando a obtenção do ácido desejado que foi usado sem purificação adicional na próxima etapa. O ácido obtido foi

60. Veja experimental na página 72.

dissolvido em 50 mL de éter etílico e foi adicionada solução etérea de diazometano até a persistência da coloração amarela no meio. A solução permaneceu sob agitação magnética por um período de 1 hora e em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia "flash" (eluente: hexano/EtOAc 4:1, 1:1) conduzindo a obtenção da ***N***-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **10** em 35 % de rendimento (1,1 g), como um óleo incolor.

CCD: R_f = 0,53 (EtOAc).

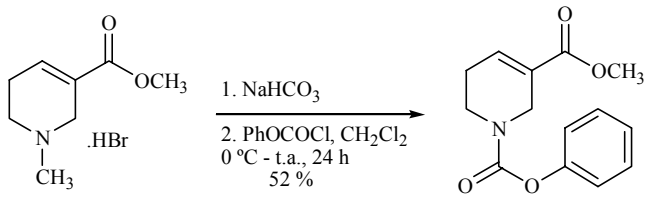
IV (filme, cm^{-1}): 2949, 1703, 1656, 1445, 1408, 1284, 1230, 1117, 1089, 1050, 977, 766, 720.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,32 (sl, 2H), 3,53 (t, *J*= 5,5 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,17 (sl, 2H), 7,08 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 25,4 (CH_2), 39,4 (CH_2), 42,6 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 52,7 (OCH_3), 127,9 (C_0), 137,8 (CH), 155,8 (C_0), 165,4 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 199 (100), 184 (92), 168 (28), 156 (22), 140 (87), 81 (24), 59 (32). Massa exata calculada para $C_9H_{13}NO_4$ 199,08446; encontrada 199,08413.

***N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina 12**



11a **12**

A uma solução da arecolina **11b** (1,2 g; 7,5 mmol), obtida por extração com CH_2Cl_2 de uma solução saturada de $NaHCO_3$, em CH_2Cl_2 seco (3,7 mL),

resfriada em um banho de gelo (0 ºC), foi adicionada lentamente uma solução de cloroformato de fenila recém destilado (1,1 mL; 8,3 mmol; 1,1 equiv.) em CH_2Cl_2 (3,7 mL). Em seguida retirou-se o banho de gelo e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 45 horas. Após este período a solução foi lavada sucessivamente com solução de NaOH 4 M (10 mL), solução de HCl 2 M (10 mL), e água destilada (10 mL), e a fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica "flash" (eluente: hexano/EtOAc 3:1) levando a obtenção do carbamato **12** em 52 % de rendimento (1,0 g), como um óleo incolor .

CCD: R_f = 0,42 (hexano/EtOAc 50 %).

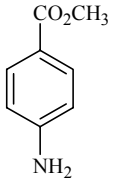
IV (filme, cm^{-1}): 2950, 1716, 1656, 1593, 1494, 1420, 1283, 1227, 1198, 1081, 1049, 749, 690.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 2,41 (sl, 2H), 3,63 - 3,77 (m, 5H), 4,27 (sl, 1H), 4,38 (sl, 1H), 7,10 - 7,39 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 25,1 (CH_2), 39,5 (CH_2), 42,9 (CH_2), 51,7 (OCH_3), 121,6 (CH), 125,3 (CH), 127,6 (C_0), 129,2 (CH), 138,0 (CH), 151,2 (C_0), 165,5 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 261 (100), 230 (17), 229 (9), 168 (9). Massa exata calculada para $C_{14}H_{15}NO_4$ 261,10011; encontrada 261,08989.

***p*-aminobenzoato de metila <u>24</u>**



<u>24</u>

A uma solução do ácido *p*-aminobenzóico (5,0 g; 36,4 mmol) em 85 mL de etanol, foi adicionado lentamente ácido sulfúrico concentrado (3,9 mL; 73 mmol; 2 equiv.). O sistema permaneceu sob agitação magnética e foi refluxado por um período de 4 horas. Em seguida a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por um período de uma noite. Após este período, foi transferida para um erlenmeyer e hidróxido de amônio foi adicionado lentamente, com constante resfriamento em um banho de gelo para deixar o meio fortemente básico (pH ~ 10). A solução foi então extraída com EtOAc (4x100 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O *p*-aminobenzoato de metila **<u>24</u>** foi obtido como um sólido amarelado em rendimento de 80 % (4,4 g).

CCD: R_f = 0,61 (hexano/EtOAc 50 %).

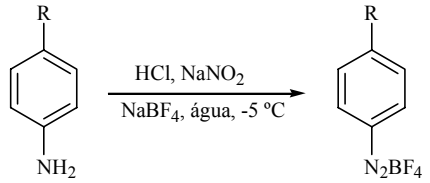
IV (filme, cm^{-1}): 3408, 3339, 3231, 2944, 1683, 1636, 1597, 1574, 1515, 1434, 1312, 1284, 1175, 1119, 769.

RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 3,85 (s, 3H), 3,98 (sl, 2H), 6,63 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 51,6 (OCH_3), 113,7 (CH), 119,6 (CH), 131,5 (C_0), 150,7 (C_0), 167,0 (C_0).

Procedimento geral para síntese dos sais de arildiazônio.

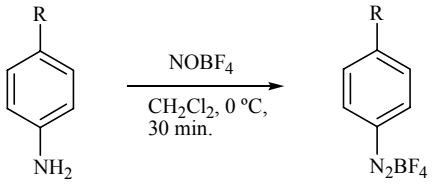
a) Em meio ácido:



R = *p*-OCH_3, *o*-OCH_3, H, *p*-F, *p*-Cl, *p*-NO_2, *β*-naftil, *o*-$COCH_3$

Em um erlenmeyer de 250 mL, foram adicionados (50 mmol) da anilina, 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. Após 20 minutos de forte agitação o erlenmeyer foi mergulhado num banho de salmoura e gelo seco. Uma solução de 4,5 g (65 mmol) de nitrito de sódio em 9 mL de água foi adicionada, mantendo-se a temperatura do meio reacional abaixo de -5 ^{o}C. Após 15 minutos do término da adição, outra solução, contendo 7,6 g (69 mmol) de tetrafluoroborato de sódio em 15 mL de água foi adicionada de uma só vez, causando a precipitação do produto. A suspensão foi então filtrada e lavada com éter etílico. O precipitado foi dissolvido em 150 mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado foram adicionados 100 mL de éter etílico que causou a precipitação do produto. O sal de diazônio foi obtido na forma de um sólido, após filtração. Os rendimentos variaram de 52 a 66 %, dependendo da anilina utilizada.

b) Em meio neutro:

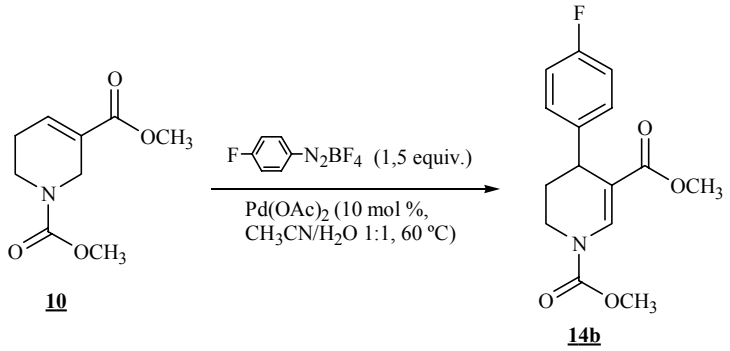


R = *p*-CO_2CH_3, *p*-Br, *p*-I

A uma solução da anilina (19,85 mmol) em CH_2Cl_2 (40 mL), resfriada em um banho de gelo, foi adicionado o tetrafluoroborato de nitrônio (2,6 g;

21,8 mmol; 11 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética nesta temperatura por 30 minutos. Adicionou-se então 100 mL de Et_2O e a solução foi filtrada a vácuo. O sólido branco obtido foi dissolvido em acetona, precipitado pela adição de Et_2O (150 mL) e novamente filtrado a vácuo. Este procedimento foi repetido mais duas vezes. O sal de diazônio foi obtido na forma de um sólido branco, após filtração. Os rendimentos variaram de 60 a 64 %, dependendo da anilina utilizada.

Procedimento padrão para reação de Heck empregando sais de diazônio exemplificado para a preparação de <u>14b</u>:

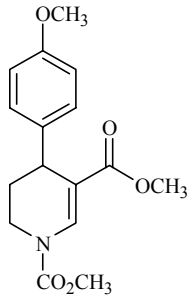


A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **<u>10</u>** (50 mg; 0,25 mmol) em 1 mL de acetonitrila/água (1:1) foi adicionada uma mistura formada pelo $Pd(OAc)_2$ (6 mg; 10 mol %) e tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **<u>13b</u>** (79 mg; 0,38 mmol; 1,5 equiv.). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo estabilizado à temperatura de 60 ºC e mantida sob vigorosa agitação magnética. Observou-se liberação de bolhas de N_2 no meio reacional sendo a reação acompanhada por CCD e cromatografia gasosa. Após um período de 4 horas foi observado total consumo do material de partida. Após resfriamento, a mistura reacional foi diluída pela adição de água (5 mL) e extraída com EtOAc (3x5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada em

evaporador rotatório à pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia "flash" com hexano/EtOAc (2:1). Foram obtidos 64 mg do produto desejado **14b,** em 87 % de rendimento.

Este procedimento também foi utilizado como procedimento geral quando das alterações na quantidade do catalisador, temperatura do sistema, solvente, uso da base e tipo do sal de diazônio.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina 14a**



14a

CCD: R_f = 0,48 (hexano/EtOAc 50 %).

IV (filme, cm^{-1}): 2953, 2913, 2843, 1702, 1633, 1509, 1442, 1243, 1189, 1059, 768.

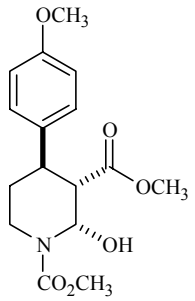
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,86 - 2,04 (m, 2H), 3,03 (td, *J*= 3,7 e 12,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (sl, 2H), 6,82 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,31 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 29,1 (CH_2), 35,4 (CH), 37,9 (CH_2), 51,4 (OCH_3), 53,7 (OCH_3), 55,2 (OCH_3), 109,4 (C_0), 113,8 (CH), 128,5 (CH), 135,9 (C_0), 136,3 (CH), 153,8 (C_0), 158,2 (C_0), 167,4 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 305 (60), 246 (100), 244 (39), 83 (30). Massa exata calculada para $C_{16}H_{19}NO_5$ 305,12632; encontrada 305,12782.

***N*-metoxicarbonil-2-hidroxi-3-carboximetil-4-(4-metoxifenil)piperidina**

14aa



14aa

CCD: R_f = 0,29 (hexano/EtOAc 50 %).

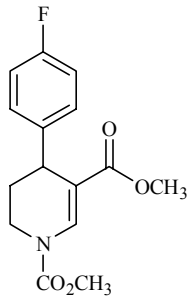
IV (filme, cm^{-1}): 3413, 2988, 2954, 2920, 2852, 1748, 1700, 1612, 1584, 1513, 1448, 1371, 1286, 1248, 1180, 1125,829.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,63 - 1,88 (m, 2H), 2,84 (dd, *J*= 3,3 e 12,5 Hz, 1H), 3,23 - 3,41 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,99 (sl, 1H), 6,06 (sl, 1H), 6,82 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 32,9 (CH_2), 37,8 (CH), 38,7 (CH_2), 51,9 (OCH_3), 52,3 (CH), 53,0 (OCH_3), 55,2 (OCH_3), 75,0 (CH), 113,8 (CH), 128,0 (CH), 134,4 (C_0), 156,0 (C_0), 158,2 (C_0), 172,7 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 323 (10), 305 (36), 274 (18), 246 (100), 161 (22), 147 (10). Massa exata calculada para $C_{16}H_{21}NO_6$ 323,13689; encontrada 323,13780.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>14b</u>**



<u>14b</u>

CCD: R_f = 0,50 (hexano/EtOAc 50 %).

IV (filme, cm^{-1}): 3109, 2998, 2954, 2888, 2851, 1728, 1701, 1633, 1597, 1506, 1439, 1388, 1244, 1188, 1172, 768.

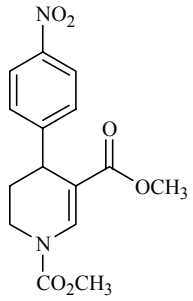
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,86 - 2,08 (m, 2H), 3,00 (td, *J*= 3,7 e 13,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,99 (sl, 2H), 6,96 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,08 (dd, J= 5,5 e 8,8 Hz, 2H), 8,32 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 29,1 (CH_2), 35,6 (CH), 37,9 (CH_2), 51,6 (OCH_3), 54,0 (OCH_3), 115,2 (d, *J*= 22,0 Hz, CH), 128,9 (d, *J*=8,5 Hz, CH), 136,6 (CH), 139,4 (C_0), 152,6 (C_0), 161,5 (d, *J*= 244 Hz, C_0), 167,2 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 293 (60), 278 (40), 262 (22), 234 (100). Massa exata calculada para $C_{15}H_{16}FNO_4$ 293,10634; encontrada 293,10654.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-nitrofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina**

14c



14c

CCD: R_f = 0,42 (hexano/EtOAc 50 %).

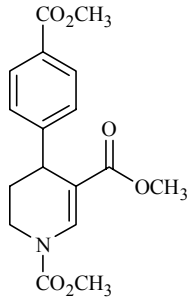
IV (filme, cm^{-1}): 2956, 1731, 1799, 1633, 1597, 1518, 1439, 1345, 1245, 1189, 1127, 994, 853, 769.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,92 - 2,18 (m, 2H), 3,01 (td, *J*= 2,9 e 13,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,11 (sl, 2H), 6,85 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,40 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,7 (CH_2), 36,4 (CH), 37,9 (CH_2), 51,6 (OCH_3), 54,0 (OCH_3), 122,6 (C_0), 123,8 (CH), 128,4 (CH), 131,6 (C_0), 137,4 (CH), 146,8 (C_0), 151,6 (C_0), 166,9 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 320 (53), 305 (33), 289 (26), 261 (100), 259 (12), 198 (16). Massa exata calculada para $C_{15}H_{16}N_2O_6$ 320,10084; encontrada 320,11478.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-carboximetilfenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>14d</u>**



<u>14d</u>

CCD: R_f = 0,47 ($CHCl_3$/EtOAc 5:1).

IV (filme, cm^{-1}): 2998, 2953, 1719, 1699, 1632, 1436, 1389, 1282, 1245, 1189, 1106, 910, 730.

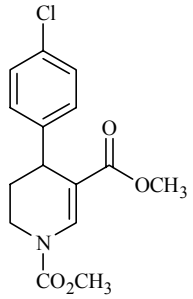
RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,90 - 2,13 (m, 2H), 3,00 (td, *J*=3,3 e 12,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 4,00 (sl mascarado, 1H), 4,06 (dl, *J*= 2,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,96 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,37 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,9 (CH_2), 36,5 (CH), 38,1 (CH_2), 51,5 (OCH_3), 52,1 (OCH_3), 53,9 (OCH_3), 127,5 (CH), 128,4 (C_0), 129,7 (CH), 136,9 (CH), 149,1 (C_0), 166,8 (C_0), 167,0 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 333 (52), 302 (31), 274 (100), 242 (40), 101 (23). Massa exata calculada para $C_{17}H_{19}NO_6$ 333,12124; encontrada 333,12181.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-clorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina**

14e



14e

CCD: R_f = 0,42 (hexano/EtOAc 2:1).

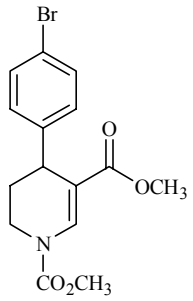
IV (filme, cm^{-1}): 2953, 1730, 1701, 1632, 1489, 1442, 1389, 1307, 1243, 1188, 1170, 1126, 1092, 1059, 994, 835, 768.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,86 - 2,09 (m, 2H), 3,00 (td, *J*= 3,3 e 13,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,86 - 4,00 (sl mascarado, 1H), 3,99 (dl, *J*= 2,9 Hz, 1H), 7,06 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,34 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,9 (CH_2), 35,8 (CH), 37,9 (CH_2), 51,5 (OCH_3), 53,8 (OCH_3), 108,7 (C_0), 128,5 (CH), 128,8 (CH), 132,2 (C_0), 136,7 (CH), 142,3 (C_0), 153,3 (C_0), 167,0 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 309 (53), 294 (31), 278 (29), 274 (40), 252 (44), 250 (100), 128 (15), 59 (26). Massa exata calculada para $C_{15}H_{16}ClNO_4$ 309,07679; encontrada 309,07180.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-bromofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>14f</u>**



<u>14f</u>

CCD: R_f = 0,45 (hexano/EtOAc 2:1).

IV (filme, cm^{-1}): 2952, 1729, 1701, 1631, 1485, 1438, 1388, 1306, 1243, 1188, 1169, 1126, 994, 831, 768.

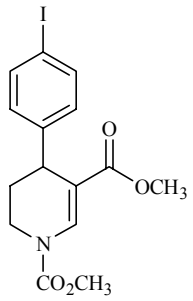
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,85 - 2,08 (m, 2H), 3,00 (td, *J*= 3,3 e 12,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,86 - 3,98 (sl mascarado, 1H), 3,97 (dl, *J*= 2,9 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,40 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,9 (CH_2), 35,9 (CH), 38,0 (CH_2), 51,5 (OCH_3), 53,8 (OCH_3), 108,6 (C_0), 120,3 (C_0), 129,2 (CH), 131,4 (CH), 136,8 (CH), 142,8 (C_0), 153,5 (C_0), 167,0 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 353 (3), 173 (79), 171 (100), 93 (12), 65 (28), 63 (10). Massa exata calculada para $C_{15}H_{16}BrNO_4$ 353,02627; encontrada 353,02280.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-iodofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina**

14g



14g

CCD: R_f = 0,48 (hexano/EtOAc 2:1).

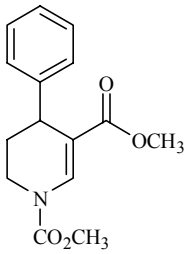
IV (filme, cm^{-1}): 2952, 1728, 1701, 1631, 1481, 1441, 1388, 1243, 1188, 1169, 1126, 1060, 994, 911, 768, 730.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,85 - 2,08 (m, 2H), 3,00 (td, *J*= 3,3 e 13,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,86 - 3,96 (sl mascarado, 1H), 3,96 (dl, *J*= 3,3 Hz, 1H), 6,88 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 8,33 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,8 (CH_2), 35,9 (CH), 37,9 (CH_2), 51,5 (OCH_3), 53,8 (OCH_3), 91,9 (C_0), 129,7 (CH), 136,9 (CH), 137,5 (CH), 143,6 (C_0), 167,1 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 401 (81), 386 (31), 369 (20), 342 (100), 340 (25), 274 (44), 242 (48), 198 (15), 128 (25). Massa exata calculada para $C_{15}H_{16}INO_4$ 401,01241; encontrada 401,00687.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-fenil-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>14h</u>**



<u>14h</u>

CCD: R_f = 0,56 (hexano/EtOAc 50 %).

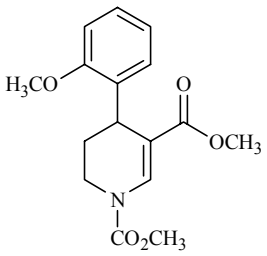
IV (filme, cm^{-1}): 2953, 2920, 2850, 1730, 1702, 1634, 1438, 1380, 1282, 1243, 1189, 1170, 1124, 1101, 1058, 767.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,91 - 2,09 (m, 2H), 3,04 (td, *J*= 3,4 e 12,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,86 - 4,00 (sl mascarado, 1H), 4,03 (sl, 1H), 7,11 - 7,31 (m, 5H), 8,34 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 29,0 (CH_2), 36,3 (CH), 38,0 (CH_2), 51,4 (OCH_3), 53,8 (OCH_3), 126,5 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 130,2 (C_0), 136,6 (CH), 143,8 (C_0), 167,4 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 275 (67), 260 (26), 244 (29), 216 (100), 214 (34), 198 (14), 156 (12), 129 (10), 115 (11). Massa exata calculada para $C_{15}H_{17}NO_4$ 275,11576; encontrada 275,09457.

***N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(2-metoxifenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>14i</u>**



<u>14i</u>

CCD: R_f = 0,43 (hexano/EtOAc 2:1).

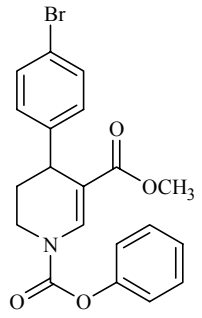
IV (filme, cm^{-1}): 2998, 2955, 2888, 2842, 1714, 1704, 1633, 1597, 1489, 1433, 1372, 1249, 1193, 1181, 1126, 1103, 1027, 997, 763.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,83 - 2,01 (m, 2H), 2,96 (td, *J*= 3,2 e 12,8 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,85 - 3,87 (sl mascarado, 1H), 4,38 (dl, *J*= 2,9 Hz, 2H), 6,80 - 6,88 (m, 3H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 8,35 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 26,6 (CH_2), 30,2 (CH), 38,4 (CH_2), 51,4 (OCH_3), 53,7 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 109,3 (CH), 110,4 (CH), 119,9 (CH), 127,4 (CH), 128,3 (CH), 131,4 (C_0), 136,9 (CH), 156,4 (C_0), 167,2 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 305 (39), 258 (48), 246 (100), 242 (22), 230 (20), 225 (25), 59 (11). Massa exata calculada para $C_{16}H_{19}NO_5$ 305,12632; encontrada 305,14154.

***N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-bromofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina <u>15</u>**



<u>15</u>

CCD: R_f = 0,60 (hexano/EtOAc 50 %).

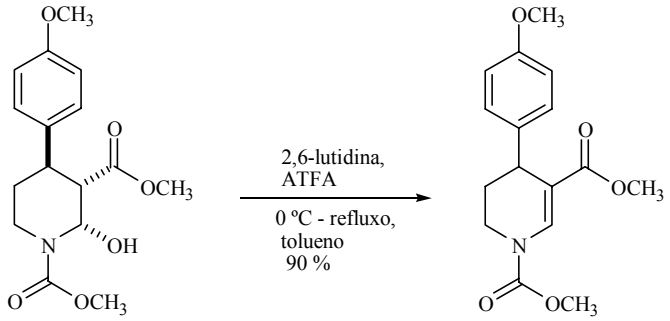
IV (filme, cm^{-1}): 2950, 1737, 1703, 1634, 1589, 1487, 1437, 1388, 1360, 1306, 1243, 1182, 1167, 1110, 1071, 1009, 993, 750.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,93 - 2,13 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,03 - 4,20 (m, 2H), 7,04 - 7,45 (m, 9H), 8,50 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 28,9 (CH_2), 35,9 (CH), 38,2 (CH_2), 51,6 (OCH_3), 109,7 (C_0), 120,4 (C_0), 121,3 (CH), 126,1 (CH), 129,3 (CH), 129,4 (CH), 131,5 (CH), 136,3 (CH), 142,6 (C_0), 150,5 (C_0), 151,2 (C_0), 166,8 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 415 (62), 358 (24), 356 (27), 336 (24), 322 (23), 295 (17), 211 (16), 171 (48), 83 (100), 77 (25), 65 (23). Massa exata calculada para $C_{20}H_{18}BrNO_4$ 415,04192; encontrada 415,04038.

Reação de eliminação do lactamol



14aa **14a**

A uma solução do lactamol *N*-metoxicarbonil-2-hidroxi-3-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14aa** (7 mg; 0,02 mmol) em 0,8 mL de tolueno anidro e 13 μL de 2,6-lutidina (0,1 mmol), a 0 ºC, foi adicionada 20 μL de uma solução 1,1 M de anidrido trifluoroacético em tolueno anidro (0,023 mmol). A temperatura do sistema foi elevada à temperatura ambiente e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por um período de uma noite. Em seguida o sistema foi refluxado por 50 minutos. Após o resfriamento, foi adicionado EtOAc (15 mL) e a mistura reacional foi lavada com água (7 mL), solução saturada de $NaHCO_3$ (8 mL) e solução saturada de NaCl (7 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O óleo castanho escuro obtido foi purificado por cromatografia "flash" (eluente hexano/EtOAc 50 %) levando a obtenção da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-metoxifenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14a** em 90 % de rendimento (6 mg).

Tentativa de reação de Heck da *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina 4

Sobre uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboxietil-1,2,5,6-tetraidropiridina **4** (13,4 mg; 0,063 mmol) em acetonitrila anidra (0,8 mL) e atmosfera de argônio foram adicionados tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio **13a** (14 mg; 0,063 mmol), acetato de sódio anidro (16 mg; 0,189 mmol) e $Pd_2(dba)_3$.dba (1,5 mg; 2 mol %). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Como não se observou formação de nenhum produto, a reação foi interrompida e o material de partida recuperado.

Foi realizada mais uma tentativa de reação usando-se 3 mol % de $Pd_2(dba)_3$.dba, 2 equiv. do sal de diazônio e acetonitrila não anidra. Mais uma vez não se observou formação do produto e o material de partida foi recuperado.

Tentativa de reação de Heck da *N*-benzil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina 6

Sobre uma solução da *N*-benzil-3-hidroximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **6** (30 mg; 0,15 mmol) em 3 mL de acetonitrila/água (2:1) foi adicionado tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (75 mg; 0,33 mmol) e $Pd(OAc)_2$ (2 mol %). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 5 horas à temperatura ambiente. Como não se observou consumo do material de partida, este foi recuperado por extração com EtOAc (3x5 mL).

Tentativa de reação do sal de arecolina 11a

A uma solução do sal de arecolina (300 mg; 1,27 mmol) em 5 mL de acetonitrila/água (1:1) foi adicionada uma mistura formada pelo $Pd(OAc)_2$ (30 mg; 10 mol %) e tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **13b** (400 mg; 1,9 mmol; 1,5 equiv.). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo estabilizado à temperatura de 60 ºC e mantida sob vigorosa agitação magnética por um período de 72 horas. Não foi observada a liberação de bolhas (N_2) no meio reacional sendo a reação acompanhada por CCD e CG. Como não se observou consumo do material de partida, este foi então parcialmente recuperado por filtração em sílica.

Tentativa de reação de Heck da arecolina 11b (*N*-metil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina)

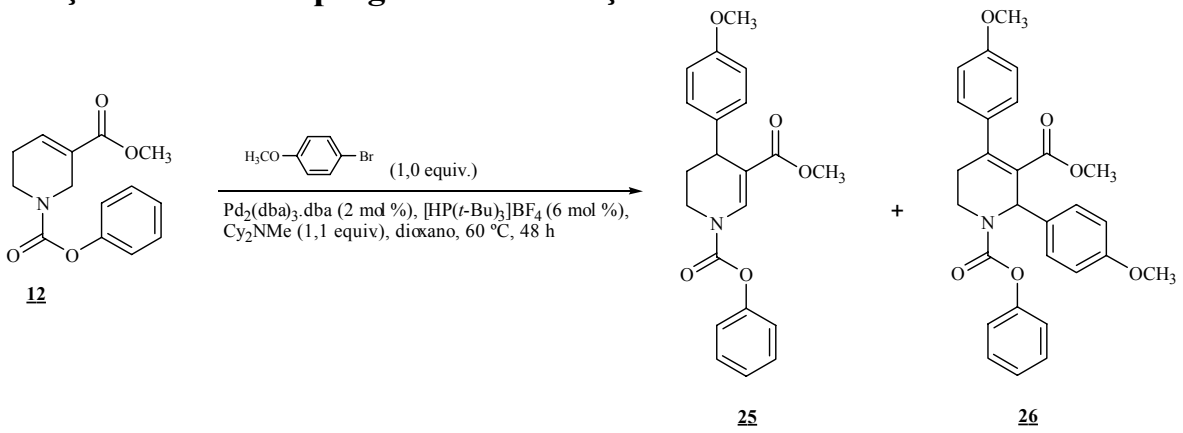
A uma solução da arecolina **11b** (200 mg; 1,29 mmol) em 5 mL de acetonitrila/água (1:1) foi adicionada uma mistura formada pelo $Pd(OAc)_2$ (30 mg; 10 mol %) e tetrafluoroborato de 4-fluorofenildiazônio **13b** (405 mg; 1,93 mmol; 1,5 equiv.). A mistura reacional foi imersa em um banho de óleo estabilizado à temperatura de 60 ºC e mantida sob vigorosa agitação magnética. Observou-se liberação de bolhas no meio reacional (N_2) sendo a reação acompanhada por CCD e cromatografia gasosa. Após um período de 6,5 horas foi observado total consumo do material de partida. Após resfriamento, a mistura reacional foi diluída pela adição de água (5 mL) e extraída com EtOAc (3x5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. A análise do bruto reacional por RMN de ^1H não evidenciou a formação do produto desejado, ou seja, a não ocorrência do acoplamento de

Heck. Foi observada apenas a formação de produtos de decomposição do sal de diazônio.

Tentativa de reação de Heck empregando as condições de Jeffery

Uma suspensão de K_2CO_3 (66 mg; 0,48 mmol; 2,5 equiv.) e *n*-Bu_4NHSO_4 (64 mg; 0,19 mmol; 1 equiv.) em CH_3CN/H_2O 10:1 (0,2 mL) foi agitada por 20 minutos. Após este período, foram adicionados o iodobenzeno (44 μL; 0,38 mmol; 1 equiv.) e a *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12** (100 mg; 0,38 mmol; 1 equiv.). Após 15 minutos foi adicionado o $Pd(OAc)_2$ (2,2 mg; 5 mol %). A mistura reacional foi aquecida a 60 ºC e mantida sob agitação magnética por 48 horas. A análise do meio reacional por CCD e cromatografia gasosa após este tempo indicava basicamente a presença no meio reacional do material de partida, que foi recuperado por cromatografia em coluna (eluente: hexano/EtOAc 2:1; 45 % de recuperação).

Reação de Heck empregando as condições de Fu



$Pd_2(dba)_3$.dba (7 mg; 0,007 mmol; 2 mol %) e $[HP(t\text{-}Bu)_3]BF_4$ (6 mg; 0,021 mmol; 6 mol %) foram pesados e transferidos para um tubo de Schlenk, que foi evacuado e preenchido com argônio (cinco vezes). Em seguida, foram adicionados de um só vez o dioxano (0,4 mL), o *p*-bromoanisol (44 μL; 0,35

mmol; 1,03 equiv.), a *N*-fenoxicarbonil-3-carboximetil-1,2,5,6-tetraidropiridina **12** (89 mg; 0,34 mmol, 1 equiv.) e a base Cy_2NMe (75 μL; 0,35 mmol; 1,03 equiv.), sendo o tubo de Schlenk selado e a mistura reacional mantida sob agitação magnética à temperatura de 60 ºC por um período de 48 horas. Após este período, a solução foi diluída pela adição de CH_2Cl_2 e filtrada em sílica "flash". O filtrado foi concentrado e purificado em coluna de sílica gel, levando a obtenção de uma mistura de dois produtos inseparáveis: o composto **25**, resultante da reação de arilação de Heck, e o composto **26**, que teve sua estrutura atribuída como sendo um produto resultante de uma segunda reação de arilação de Heck[61].

Tentativas de redução da dupla ligação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina 14b

1) Usando hidrogenação catalítica com Pd/C:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14b** (38 mg; 0,13 mmol) em acetato de etila (4 mL) foi adicionado Pd/C (5 mol %, 7 mg). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (atmosfera de H_2) à temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética. Após 13 horas a análise de meio reacional por CG e CCD revelou a presença de somente o material de partida. Assim, a mistura foi filtrada em Celite e o material de partida recuperado.

Este procedimento foi repetido outras duas vezes usando-se 10 mol % do catalisador e com uma maior pressão de hidrogênio (50 psi, 6 h; 75 psi, 18 h), empregando-se um reator próprio para hidrogenação catalítica

61. A estrutura fornecida para o composto **26** é ainda tentativa, uma vez que não foi possível separar os dois compostos por cromatografia em coluna para a completa caracterização.

(Equipamento Paar). Contudo, novamente não foi observado o consumo do material de partida, que foi então recuperado.

2) Usando triacetóxiborohidreto de sódio:

Uma solução de $NaBH(OAc)_3$ foi preparada pela adição de $NaBH_4$ (80 mg; 2,08 mmol) ao ácido acético glacial (1,2 mL; 2,08 mmol) mantendo a temperatura do sistema entre 10 e 20 ºC. Após a evolução de H_2 ter cessado (1,5 horas), foi adicionado acetonitrila (2 mL) e a solução foi resfriada para 0 ºC (banho de gelo). A *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (44 mg; 0,15 mmol) foi adicionada em uma única porção e a reação mantida sob agitação magnética por 4 horas a 0 ºC e depois por mais 43 horas a temperatura ambiente. A mistura reacional foi basificada pela adição de NH_4OH (pH 10) e extraída com CH_2Cl_2 (3x30 mL). A fase orgânica combinada foi então seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. A análise do resíduo obtido por IV e CG mostrou que se tratava do material de partida, que foi recuperado.

3) Usando hidrogenação catalítica com $Pd(OH)_2/C$:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (38 mg; 0,13 mmol) em metanol (2,5 mL) foi adicionado $Pd(OH)_2/C$ (10 mol %, 9 mg). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (atmosfera de H_2) à temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética. Após 42 horas a análise de meio reacional por CG e IV revelou apenas a presença do material de partida. Assim, a mistura foi filtrada em Celite e o material de partida recuperado.

4) Usando hidrogenação catalítica com PtO_2:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (35 mg; 0,12 mmol) em metanol (3 mL) foi adicionado PtO_2 (6 mg). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (atmosfera de H_2) à temperatura ambiente sob vigorosa agitação magnética. Após 42 horas a análise de meio reacional por CG e IV revelou somente a presença do material de partida. Assim, a mistura foi filtrada em Celite e o material de partida recuperado.

Este procedimento foi repetido usando-se etanol como solvente e uma maior pressão de hidrogênio (90 psi, 24 h), usando um reator próprio para hidrogenação catalítica (Equipamento Paar). Contudo, novamente não foi observado o consumo do material de partida, que foi recuperado.

5) Usando hidrogenação catalítica com Rh/C:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (36 mg; 0,12 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado Rh/C (10 mol %; 25 mg de uma mistura 5 % de ródio sobre carbono). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (atmosfera de H_2) à temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética. Após 12 horas a análise de meio reacional por CG e IV revelou somente a presença do material de partida. Assim, a mistura foi filtrada em Celite e o material de partida recuperado.

Este procedimento foi repetido usando-se uma maior pressão de hidrogênio (90 psi, 26 h), empregando-se um reator de hidrogenação catalítica (Equipamento Paar). Contudo, novamente não foi observado o consumo do material de partida, que foi recuperado.

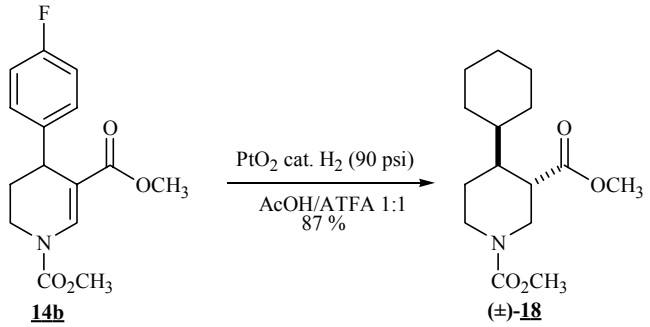
6) Usando hidrogenação catalítica com Ru/C:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (33 mg; 0,11 mmol) em metanol (1 mL) foi adicionado Ru/C (10 mol %; 22 mg de uma mistura 5 % de rutênio sobre carbono). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (atmosfera de H_2) à temperatura ambiente e sob vigorosa agitação magnética. Após 12 horas a análise de meio reacional por CG e IV revelou somente a presença do material de partida. Assim, a mistura foi filtrada em Celite e o material de partida recuperado.

7) Usando $(Et)_3SiH$ e catalisador de Wilkinson, $(PPh_3)_3RhCl$:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (30 mg; 0,10 mmol) e do catalisador de Wilkinson (8 mg; 0,00825 mmol) em benzeno seco (1 mL) foi adicionado lentamente $(Et)_3SiH$ (0,2 mL; 1,28 mmol; 13 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 26 horas. Após este período, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em coluna de sílica "flash" (eluente: hexano/EtOAc 4:1). A análise do material obtido por IV mostrou que se tratava do material de partida, parcialmente recuperado.

8) Usando hidrogenação catalítica com PtO_2 em meio ácido:



A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (154 mg; 0,53 mmol) em uma mistura de ácido acético/ácido trifluoroacético 1:1 (5,3 mL) foi adicionado PtO_2 (15 mol %; 19 mg). Esta mistura foi submetida à hidrogenação (90 psi) à temperatura ambiente em um reator de hidrogenação catalítica (Equipamento Paar). Após 26 horas a análise de meio reacional por CCD revelou o consumo total do material de partida. A mistura reacional foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (15 mL) e lavado com solução saturada de $NaHCO_3$ (3x5 mL). A fase aquosa combinada foi extraída com CH_2Cl_2 (5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. Foram obtidos 137 mg da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-cicloexil)piperidina **(±)-18** (87 % de rendimento), como um óleo incolor.

Este procedimento foi repetido usando-se apenas ácido acético como solvente a uma pressão menor da atmosfera de hidrogênio (atmosfera de H_2, 6 h). Contudo, desta vez não foi observado o consumo do material de partida, que foi totalmente recuperado.

Em um novo ensaio, foi empregado uma mistura de ácido acético/ácido trifluoroacético 1:1 como solvente a uma pressão menor da atmosfera de

hidrogênio (atmosfera de H_2). Novamente foi observado a formação da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-cicloexil)piperidina **(±)-<u>18</u>**.

CCD: R_f = 0,53 (hexano/EtOAc 50 %).

IV (filme, cm^{-1}): 2925, 2851, 1735, 1704, 1473, 1446, 1413, 1285, 1242, 1191, 1164, 1145, 1116.

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6, 75 ºC, δ): 0,61 - 0,77 (m, 2H), 0,93 - 1,77 (m, 11H), 2,01 (ddd, *J*= 4,8, 12,8 e 17,2 Hz, 1H), 2,43 (td, *J*= 3,3 e 12,8 Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,58 (d, *J*= 3,7 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,26 (dl, *J*= 11,7 Hz ,1H), 4,49 (dl, *J*= 8,4 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 24,8, 26,3, 26,6, 30,9, 39,4, 41,3, 44,0, 44,8, 47,0, 51,2 (OCH_3), 52,4 (OCH_3), 155,9 (C_0), 172,8 (C_0).

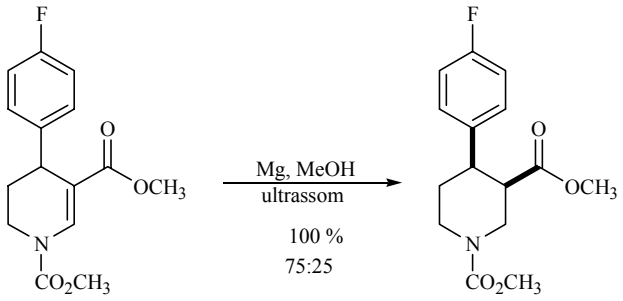
HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 283 (26), 252 (11), 224 (100), 174 (26), 162 (32), 140 (43), 122 (95), 102 (18), 88 (29). Massa exata calculada para $C_{15}H_{25}NO_4$ 283,17836; encontrada 283,16652.

9) Usando $NaBH_3CN$:

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6- tetraidropiridina **14b** (13 mg; 0,043 mmol) em uma mistura de ácido acético/metanol 1:10 (1 mL) foi adicionado $NaBH_3CN$ (9 mg; 0,15 mmol; 3,5 equiv.). A mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por um período de 6 horas. Em seguida o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e lavado com solução saturada de $NaHCO_3$ (3x4 mL). A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada. A análise do resíduo obtido por IV mostrou que se tratava do material de partida, parcialmente recuperado.

Em uma segunda tentativa, empregou-se apenas ácido acético como solvente. Contudo, novamente não foi observado o consumo do material de partida, que foi então recuperado.

10) Usando Mg/metanol:



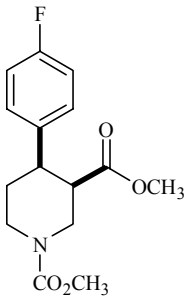
14b (±)-**19**

A uma solução da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetraidropiridina **14b** (159 mg; 0,54 mmol) em metanol seco (2,5 mL), resfriada a 10 ºC, foi adicionado magnésio ("turnings") (650 mg; 27 mmol; 50 equiv.) em uma única porção. Após 20 minutos em um sonificador (ultrassom), foram adicionados mais 7,5 mL de metanol seco e a mistura

permaneceu nestas condições por um período de 1 hora após o que adicionou-se mais 7 mL de metanol seco. O sistema foi mantido no sonificador (ultrassom), em um banho refrigerante a 10 ºC, pelo período de uma noite. Após este período, a solução foi cuidadosamente acidificada pela adição de uma solução de HCl 3 M até a destruição total do excesso de magnésio. A solução resultante foi basificada pela adição de NH_4OH concentrrado e extraída com CH_2Cl_2 (3x10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. Foram obtidos 154 mg da *N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina **(±)-19** (rendimento quantitativo), como uma mistura dos isômeros *cis* e *trans* numa proporção de 75:25 (determinada por CG).

Este procedimento também foi empregado quando houve variação na quantidade de magnésio "turnings" ou quando foi utilizado magnésio em pó.

***cis*-*N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina (±)-19a (óleo incolor)**



(±)-19a

CCD: R_f = 0,44 (hexano/ EtOAc 50 %).

IV (filme, cm^{-1}): 2953, 2865, 1733, 1699, 1510, 1446, 1413, 1282, 1239, 1220, 1164, 1118, 1013, 841, 765.

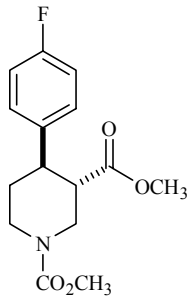
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC, δ): 1,70 (dd, *J*= 2,9 e 12,8 Hz, 1H), 2,59 (ddd, *J*= 4,4, 12,5 e 16,8 Hz, 1H), 2,85 - 3,01 (m, 3H), 3,20 (dd, *J*= 3,3 e

13,6 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,31 (dl, *J*= 12,5 Hz, 1H), 4,42 (dl, *J*= 12,5 Hz, 1H), 6,95 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,17 (dd, *J*= 5,5 e 8,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC, δ): 26,1 (CH_2), 42,7 (CH), 44,4 (CH_2), 45,6 (CH), 46,4 (CH_2) 51,2 (OCH_3), 52,6 (OCH_3), 115,1 (d, *J*= 21,0 Hz, CH), 128,8 (d, *J*= 7,3 Hz, CH), 138,0 (C_0), 159,9 (C_0), 161,6 (d, *J*= 245,4 Hz, C_0), 171,8 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 295 (96), 236 (100), 235 (60), 220 (39), 188 (21), 114 (32), 88 (29), 59 (14). Massa exata calculada para $C_{15}H_{18}FNO_4$ 295,12199; encontrada 295,12286.

***trans*-*N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina (±)-<u>19b</u> (óleo incolor)**



(±)-<u>19b</u>

CCD: R_f = 0,53 (hexano/EtOAc 50 %).

IV (filme, cm^{-1}): 3004, 2952, 1733, 1701, 1605, 1510, 1449, 1412, 1278, 1223, 1159, 1127, 832.

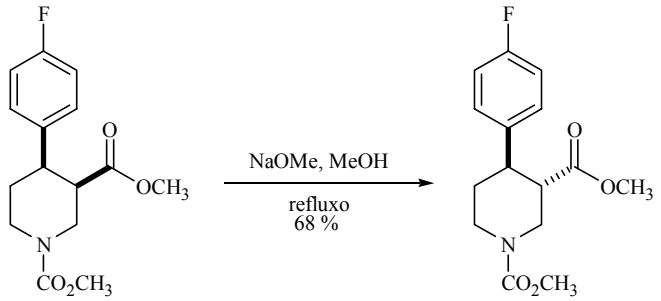
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC, δ): 1,65 (ddd, *J*= 4,4, 12,5 e 16,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,85 (m, 1H), 2,67 (td, *J*= 4,0 e 11,0 Hz, 1H), 2,83 - 2,99 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,27 (dl, *J*= 13,2 Hz, 1H), 4,41 (dl, *J*= 11,7 Hz, 1H) 6,95 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,12 (dd, *J*= 5,3 e 8,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC, δ): 32,8 (CH_2), 44,5 (CH_2), 44,9 (CH), 46,6 (CH_2), 49,1 (CH), 51,4 (OCH_3), 52,7 (OCH_3), 115,3 (d, *J*= 21,0 Hz, CH),

128,6 (d, *J*= 7,3 Hz, CH), 138,3 (d, *J*= 3,7 Hz, C_0), 155,5 (C_0), 161,7 (d, *J*= 244,2 Hz, C_0), 172,3 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 295 (97), 235 (100), 220 (68), 176 (16), 135 (34), 114 (40), 88 (31), 59 (27). Massa exata calculada para $C_{15}H_{18}FNO_4$ 295,12199; encontrada 295,12169.

Epimerização da mistura *cis,trans*-(±)-19a/19b

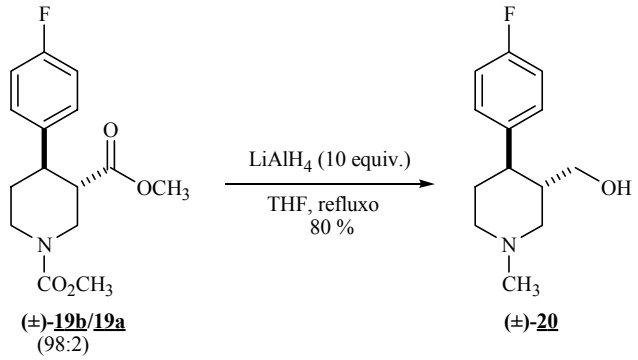


(±)-19a/19b (75:25) **(±)-19b/19a** (98:2)

A uma solução da mistura *cis* e *trans* **(±)-19a/19b** (143 mg; 0,48 mmol) em metanol seco (3 mL) foi adicionado uma solução de NaOMe em metanol (100 μL; 2,8 M). A mistura resultante foi refluxada sob agitação magnética e atmosfera de argônio por um período de 48 horas, permanecendo em seguida a temperatura ambiente por mais 24 horas. Após este período, o metanol foi removido sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) seguido da adição de uma solução saturada de NH_4Cl (3 mL) e uma solução de HCl 0,5 M (2 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x5 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (5 mL) e a esta solução adicionou-se, gota-a-gota, uma solução etérea de diazometano até a persistência da coloração amarelada. A mistura foi novamente concentrada a vácuo levando a obtenção da trans-N-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-

fluorofenil)piperidina **(±)-19b** com distereosseletividade maior que 98:2 (razão *trans/cis* 89:1, avaliada por CG), em 68 % de rendimento (97 mg).

***trans*-*N*-metil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina (±)-20**



A uma solução da *trans*-*N*-metoxicarbonil-3-carboximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina **(±)-19b** (97 mg; 0,33 mmol) em THF anidro (3 mL), resfriada em um banho a -78 ºC, foi adicionado $LiAlH_4$ (125 mg; 3,3 mmol; 10 equiv.) em uma única porção. Após a adição, o banho refrigerante foi retirado e a mistura reacional refluxada por um período de 48 horas. O excesso de $LiAlH_4$ foi destruído em um banho de gelo pela adição sucessiva de água (125 μL), solução aquosa de NaOH 15 % (125 μL) e novamente água (375 μL). O precipitado formado foi filtrado a vácuo em um funil de vidro sinterizado contendo Celite e lavado exaustivamente com EtOAc. O filtrado foi concentrado a vácuo e o resíduo purificado por cromatografia "flash" (eluente EtOAc, EtOAc/metanol 3:1 e 2:1), levando a obtenção da *trans*-*N*-metil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina **(±)-20** em 80 % de rendimento (58 mg).

CCD: R_f = 0,31 (EtOAc/metanol 3:1).

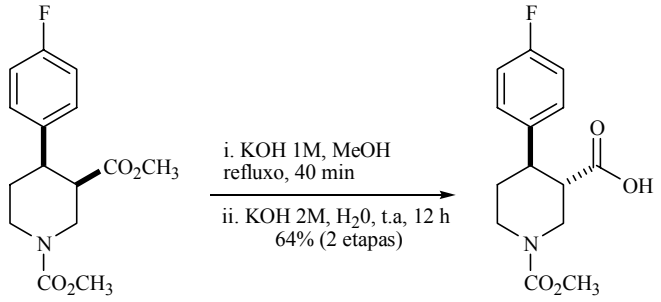
IV (filme, cm^{-1}): 3336, 2935, 2852, 2794, 1601, 1509, 1466, 1380, 1280, 1222, 1159, 1064, 1021, 831.

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,77 - 2,10 (m, 5H), 2,34 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,39 (dd, *J*= 2,9, 10,9 Hz, 1H), 6,95 - 7,01 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33,9 (CH_2), 43,4 (CH), 43,8 (CH), 46,0 (CH_3), 55,9 (CH_2), 59,1 (CH_2), 63,3 (CH_2), 115,3 (d, *J*= 21,0 Hz, CH), 128,7 (d, *J*= 7,0 Hz, CH), 139,3 (d, *J*= 4,0 Hz, C_0), 161,3 (d, *J*= 244,0 Hz, C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 223 (98), 192 (55), 109 (31), 100 (100), 70 (49), 58 (49). Massa exata calculada para $C_{13}H_{18}FNO$ 223,13724; encontrada 223,13726.

ácido *N*-metoxicarbonil-4-(4-fluorofenil)piperidina-3-carboxílico (±)-21



(±)-19 (75:25) **(±)-21**

A uma solução da mistura *cis,trans* **(±)-19** (383 mg; 1,3 mmol) em metanol (0,5 mL) foi adicionado uma solução metanólica de KOH 1 M (1,3 mL). A mistura foi refluxada por 2 horas e depois resfriada a temperatura ambiente. Após a evaporação de metade do metanol em evaporador rotatório, foi adicionado uma solução aquosa de KOH 2 M (1,3 mL) e a mistura reacional mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por um período de uma noite. Após este período, o metanol foi removido e a mistura foi acidificada com uma solução aquosa de HCl 1 M até pH 1, em banho de gelo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (4x6 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e

concentrada em evaporador rotatório, levando a obtenção de um óleo denso amarelado que cristalizou na geladeira. O produto foi purificado por recristalização em hexano e acetato de etila, levando a obtenção do ácido **(±)-21** em 64 % de rendimento, com uma razão diastereoisomérica > 99:1 (determinada por CG).

CCD: R_f = 0,31 (hexano/acetato de etila 50 %).

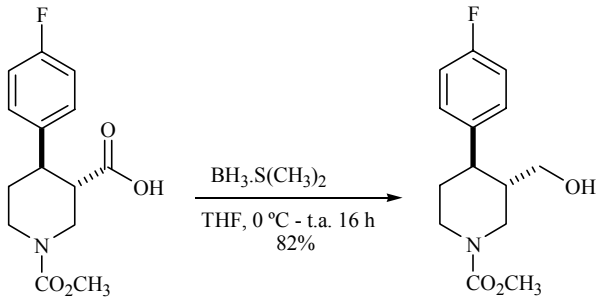
IV (filme, Ge, cm^{-1}): 3306, 2953, 1701, 1605, 1510, 1480, 1452, 1414, 1280, 1224, 1160, 1128, 998, 831, 775.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,84 - 2,94 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,26 (sl, 1H), 4,44 (sl, 1H), 6,95 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,11 (dd, *J*= 5,4, 8,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 32,7 (CH_2), 44,2 (CH_2), 44,4 (CH), 46,3 (CH_2), 48,5 (CH), 52,9 (OCH_3), 115,4 (d, *J*= 20,8 Hz, CH), 128,7 (d, *J*= 7,3 Hz, CH), 138,0 (d, *J*= 2,4 Hz, C_0), 155,7 (C_0), 161,7 (d, *J*= 245,0 Hz, C_0), 176,8 (C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 281 (73), 237 (47), 236 (35), 235 (90), 222 (100), 220 (69), 161 (14), 135 (50), 133 (23), 122 (16), 114 (32), 109 (53), 88 (48), 59 (31), 56 (42). Massa exata calculada para $C_{14}H_{16}FNO_4$ 281,10634; encontrada 281,10778.

***N*-metoxicarbonil-3-hidroximetil-4-(4-fluorofenil)piperidina (±)-22**



(±)-21 **(±)-22**

A uma solução do ácido **(±)-21** (173 mg; 0,62 mmol) em THF anidro (6,0 mL), resfriada a -20 ºC, foi adicionado $BH_3.S(CH_3)_2$ (0,2 mL; 1,36 mmol; 2,2 equiv.). A mistura reacional foi deixada aquecer naturalmente até a temperatura ambiente (~ 1 hora) e depois refluxada por mais 1 hora. Após este período, a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por uma noite. Adicionou-se então, cuidadosamente, metanol (1 mL) e o solvente removido em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por coluna de sílica "flash" (eluente: hexano/EtOAc 1:2) levando a obtenção do álcool **(±)-22** em 82 % de rendimento (134 mg).

CCD: R_f = 0,43 (hexano/EtOAc 50 %).

IV (filme, Ge, cm^{-1}): 3444, 3001, 2923, 1698, 1603, 1509, 1476, 1452, 1413, 1321, 1279, 1222, 1128, 1064, 1014, 832, 768.

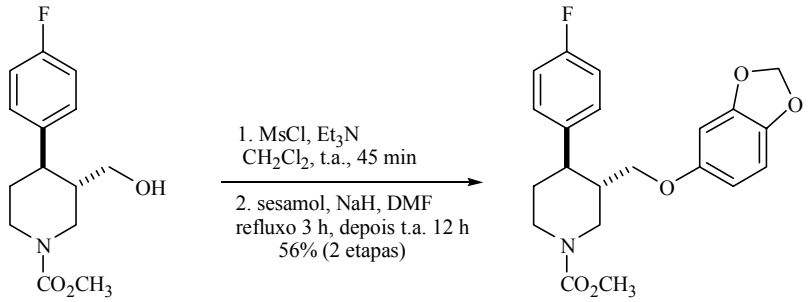
RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,25 (sl, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 2,54 (sl, 1H), 2,75 (dd, *J*= 11,4, 13,3 Hz, 1H), 2,83 (sl, 1H), 3,25 (dd, *J*= 6,7 e 10,9 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J*= 2,9, 10,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,25 (sl, 1H), 4,42 (sl, 1H), 6,99 (t, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J*= 5,3, 8,6 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 34,0 (CH_2), 43,8 (CH), 44,4 (CH), 47,1 (CH_2), 48,0 (CH_2), 52,6 (OCH_3), 62,8 (CH_2), 115,4 (d, *J*= 21,2 Hz, CH), 128,7

(d, *J*= 7,8 Hz, CH), 139,2 (d, *J*= 3,1 Hz, C_0), 156,0 (C_0), 161,5 (d, *J*= 245,1 Hz, C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 267 (79), 237 (45), 234 (44), 222 (55), 208 (51), 149 (25), 136 (67), 135 (46), 133 (30), 114 (43), 109 (77), 88 (100), 56 (27). Massa exata calculada para $C_{14}H_{18}FNO_3$ 267,12707; encontrada 267,12722.

***N*-metoxicarbonil-paroxetina (±)-23**



A uma solução do álcool **(±)-22** (64 mg; 0,24 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (3,1 mL) foi adicionado Et_3N anidra (0,17 mL; 1,2 mmol; 5 equiv.) e em seguida cloreto de metanosulfonila (56 μL; 0,72 mmol; 3 equiv.) à temperatura ambiente, sob agitação magnética. A solução foi mantida nestas condições por 45 minutos e em seguida foram adicionados 6 mL de água destilada ao meio reacional. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x6 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Em um outro frasco reacional, a uma solução de sesamol (133 mg; 0,96 mmol) em DMF anidro (1,3 mL) foi adicionado NaH 60 % em óleo mineral (60 mg; 1,44 mmol). A solução do mesilato obtida acima, em DMF anidro (1,6 mL), foi adicionada lentamente à solução de sesamol e NaH em DMF com o auxílio de uma cânula. A mistura reacional resultante foi refluxada por 3 horas, sob agitação magnética e em

seguida mantida à temperatura ambiente por uma noite. Após este período, a mistura foi cuidadosamente diluída com água destilada (6 mL) e extraída com éter etílico (3x10 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi então purificado em coluna de sílica *flash* (eluente: hexano/EtOAc 6:1, 3:1) levando a obtenção da (±)-*N*-metoxicarbonil-paroxetina **(±)-23** em 56 % de rendimento (51 mg), como um óleo incolor.

CCD: R_f = 0,47 (hexano/ EtOAc 50 %).

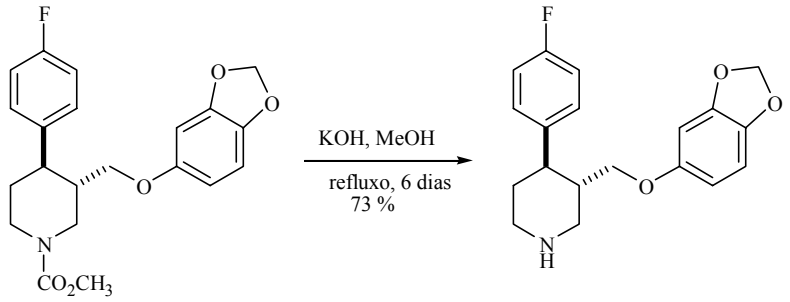
IV (filme, Ge, cm^{-1}): 2919, 1698, 1631, 1604, 1508, 1487, 1470, 1450, 1412, 1321, 1277, 1222, 1184, 1131, 1037, 936, 832, 781.

RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,72 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (ml, 1H), 2,70 (ml, 1H), 2,87 (t, *J*= 12,2 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J*= 6,4, 9,5 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J*= 2,7, 9,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,25 (ml, 1H), 4,44 (ml, 1H), 5,88 (s, 2H), 6,14 (dd, *J*= 2,4, 8,5 Hz, 1H), 6,36 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J*= 8,5 Hz, 1H), 6,98 (t, *J*= 8,7 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J*= 5,3, 8,7 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, δ): 33,8 (CH_2), 41,9 (CH), 43,9 (CH), 44,4 (CH_2), 47,3 (CH_2), 52,7 (OCH_3), 68,7 (CH_2), 98,0 (CH), 101,1 (CH_2), 105,6 (CH), 107,8 (CH), 115,5 (d, *J*= 20,7 Hz, CH), 128,7 (d, *J*= 7,8 Hz, CH), 138,9 (d, *J*= 3,1 Hz, C_0), 141,7 (C_0), 148,1 (C_0), 154,2 (C_0), 155,9 (C_0), 161,6 (d, *J*= 244,6 Hz, C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 387 (58), 250 (56), 138 (32), 128 (62), 109 (33), 102 (100), 69 (28). Massa exata calculada para $C_{21}H_{22}FNO_5$ 387,14820; encontrada 387,14857.

(±)-paroxetina



(±)-23 **(±)-paroxetina**

A uma solução da (±)-*N*-metoxicarbonil-paroxetina **(±)-23** (21 mg; 0,054 mmol) em metanol seco (1,5 mL) foi adicionado KOH (47 mg) e a mistura refluxada por um período de 6 dias. Após este período, o metanol foi removido a vácuo seguido da adição de 4 mL de água. A solução foi então extraída com $CHCl_3$ (3x10 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada com uma solução saturada de NaCl, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica "flash" (eluente: $CHCl_3$/metanol 7:3) levando a obtenção de 13 mg da (±)-paroxetina (73 % de rendimento).

CCD: R_f = 0,48 ($CHCl_3$/metanol 7:3).

IV (filme, Ge, cm^{-1}): 2920, 1630, 1604, 1508, 1487, 1468, 1390, 1269, 1222, 1184, 1135, 1098, 1037, 931, 830.

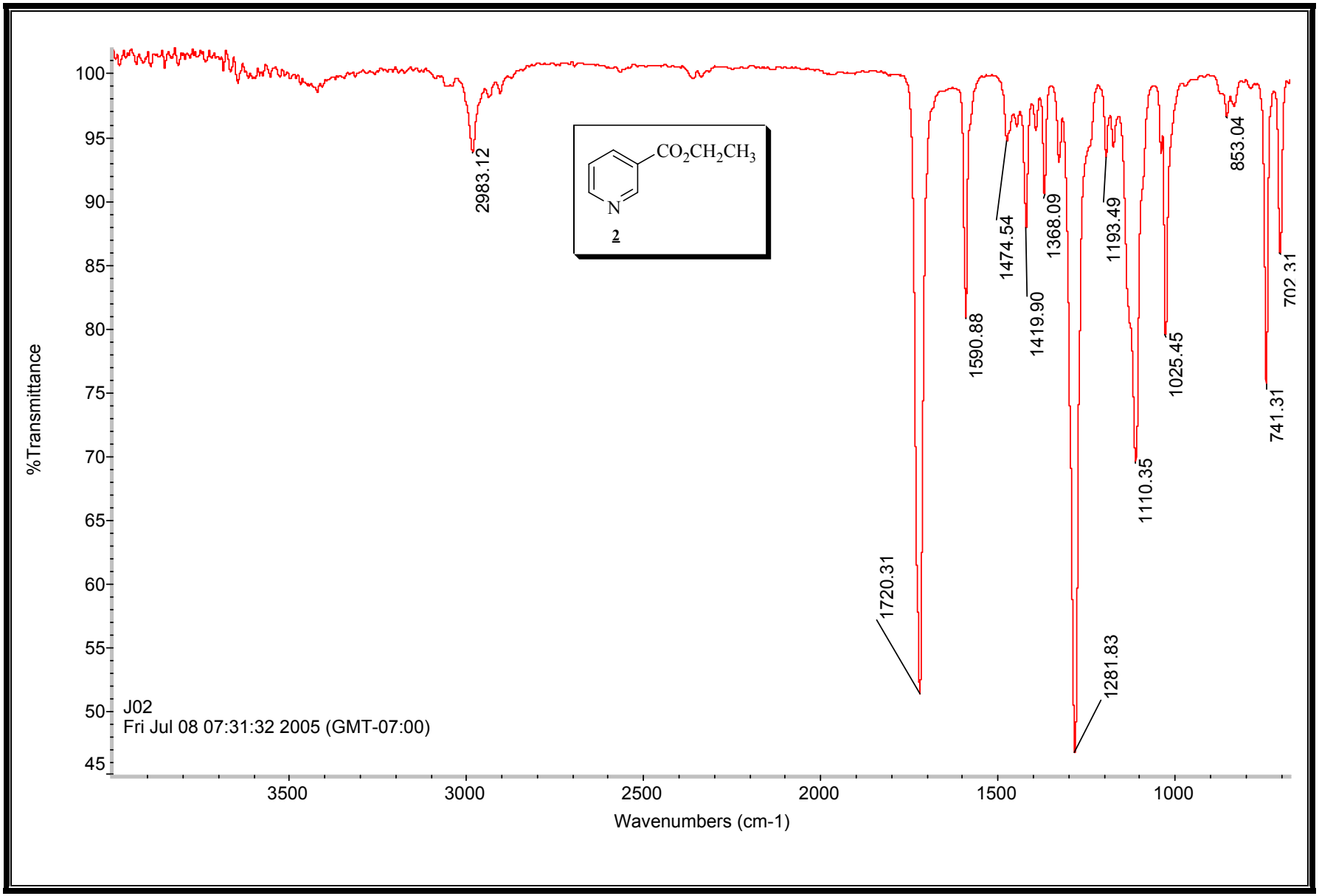
RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,66 - 1,90 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,58 - 2,84 (m, 3H), 3,28 (d, *J*= 11,7 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J*= 7,0 e 9,2 Hz, 1H), 3,46 (mascarado, 1H), 3,56 (dd, *J*= 2,8 e 9,3 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 6,11 (dd, *J*= 2,6 e 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J*= 2,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 6,97 (t, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J*= 5,5 e 8,8 Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ): 33,5 (CH_2), 41,7 (CH), 43,6 (CH), 45,9 (CH_2), 48,9 (CH_2), 68,8 (CH_2), 97,9 (CH), 101,1 (CH_2), 105,5 (CH), 107,8

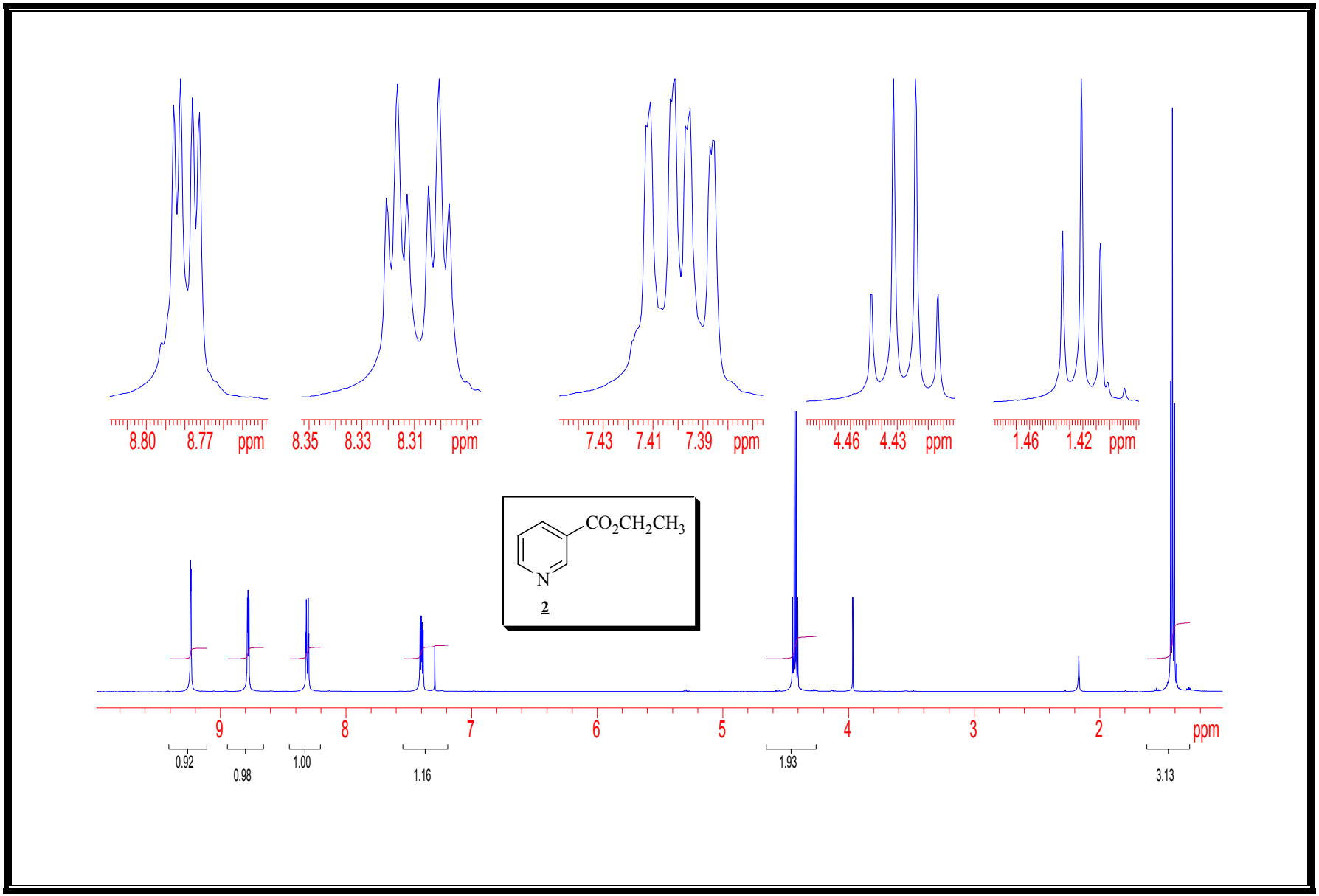
(CH), 115,5 (d, *J*= 22,0 Hz, CH), 128,7 (d, *J*= 7,3 Hz, CH), 138,8 (C_0), 141,6 (C_0), 148,0 (C_0), 154,0 (C_0), 161,4 (d, *J*= 244,2 Hz, C_0).

HRMS (70 eV, IE): *m/z* (%) = 329 (96), 192 (100), 177 (11), 138 (51), 109 (20), 70 (33). Massa exata calculada para $C_{19}H_{20}FNO_3$ 329,14272; encontrada 329,12938.

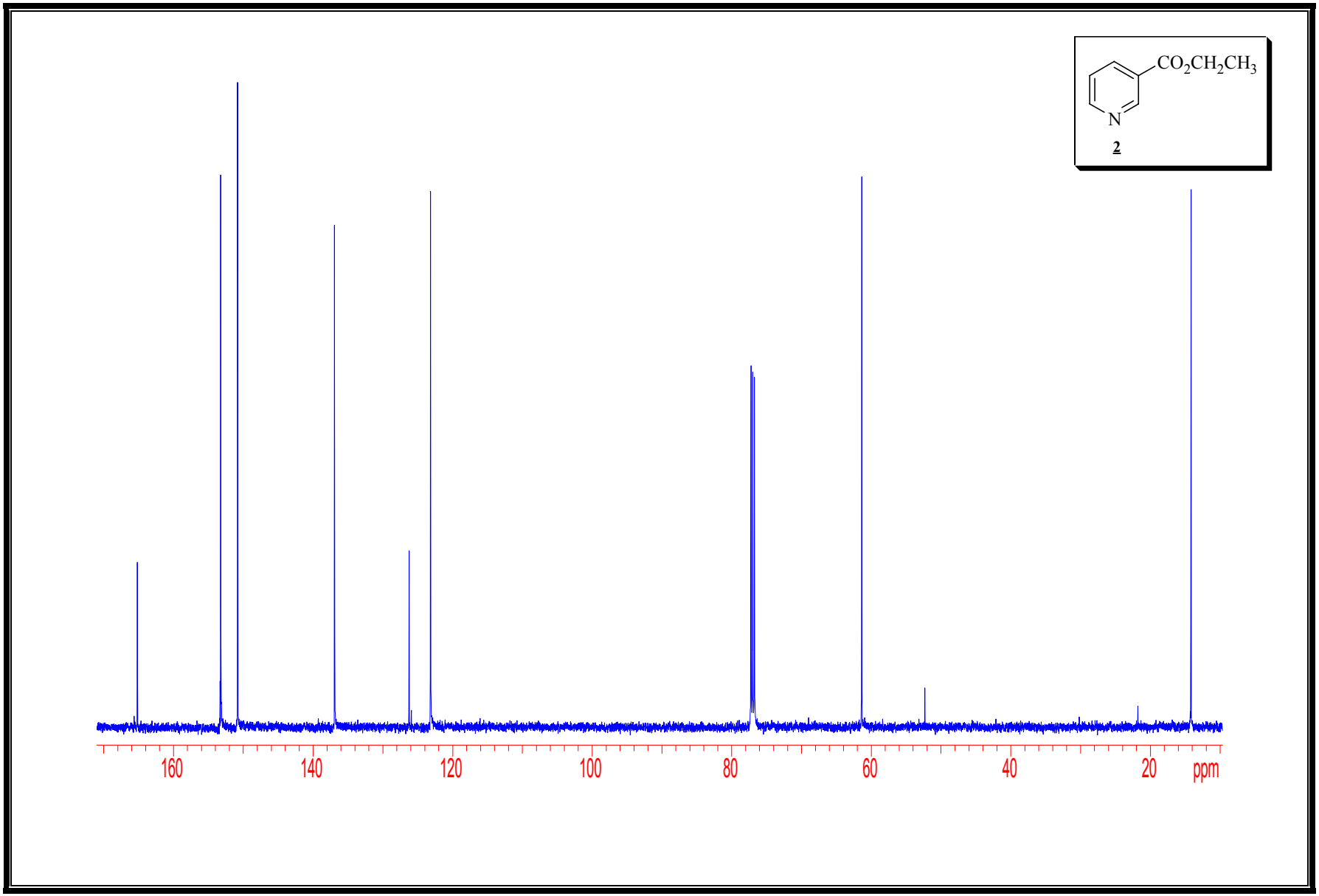
6- SEÇÃO DE ESPECTROS



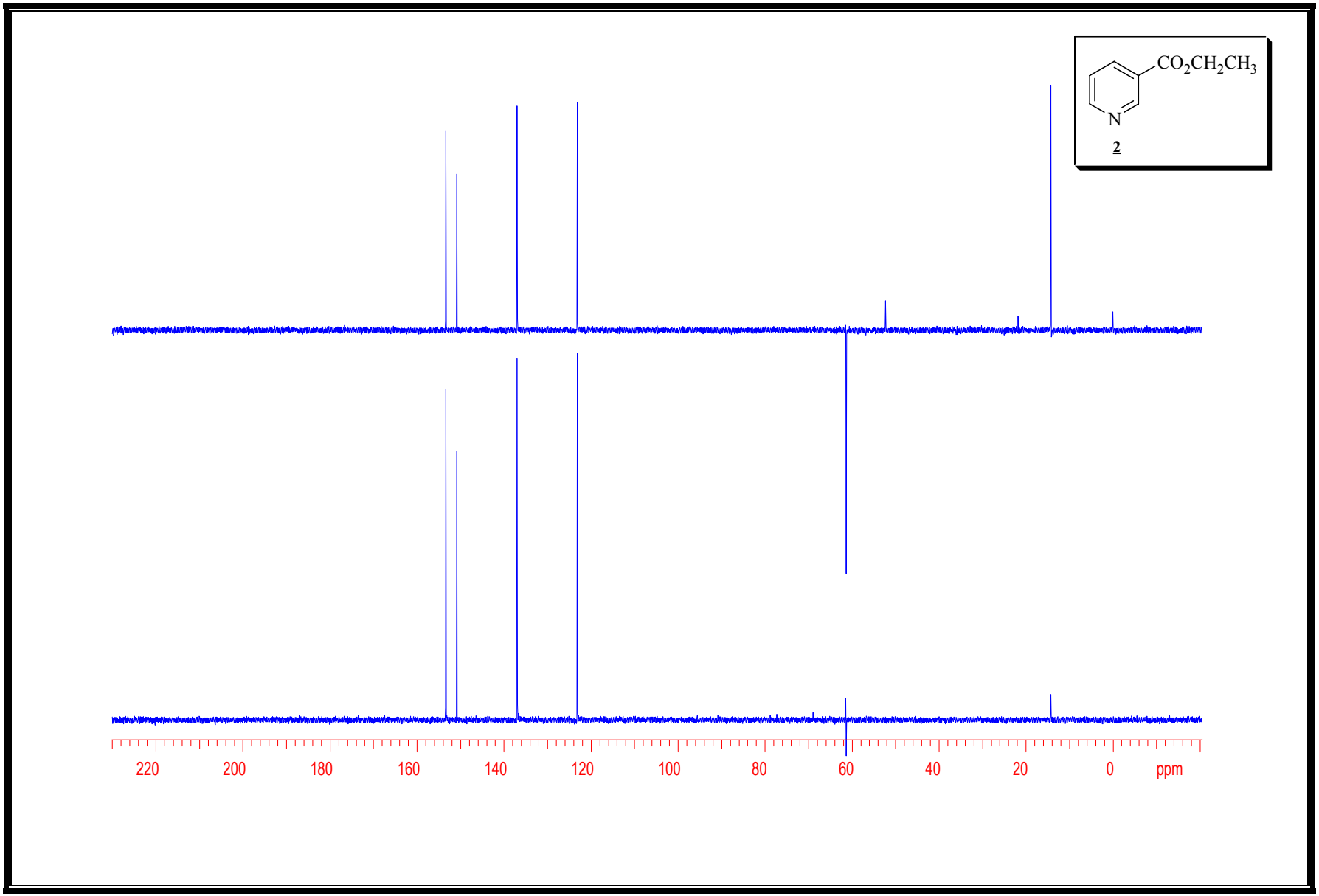
Espectro 1: Espectro de IV (filme) do composto **2**.



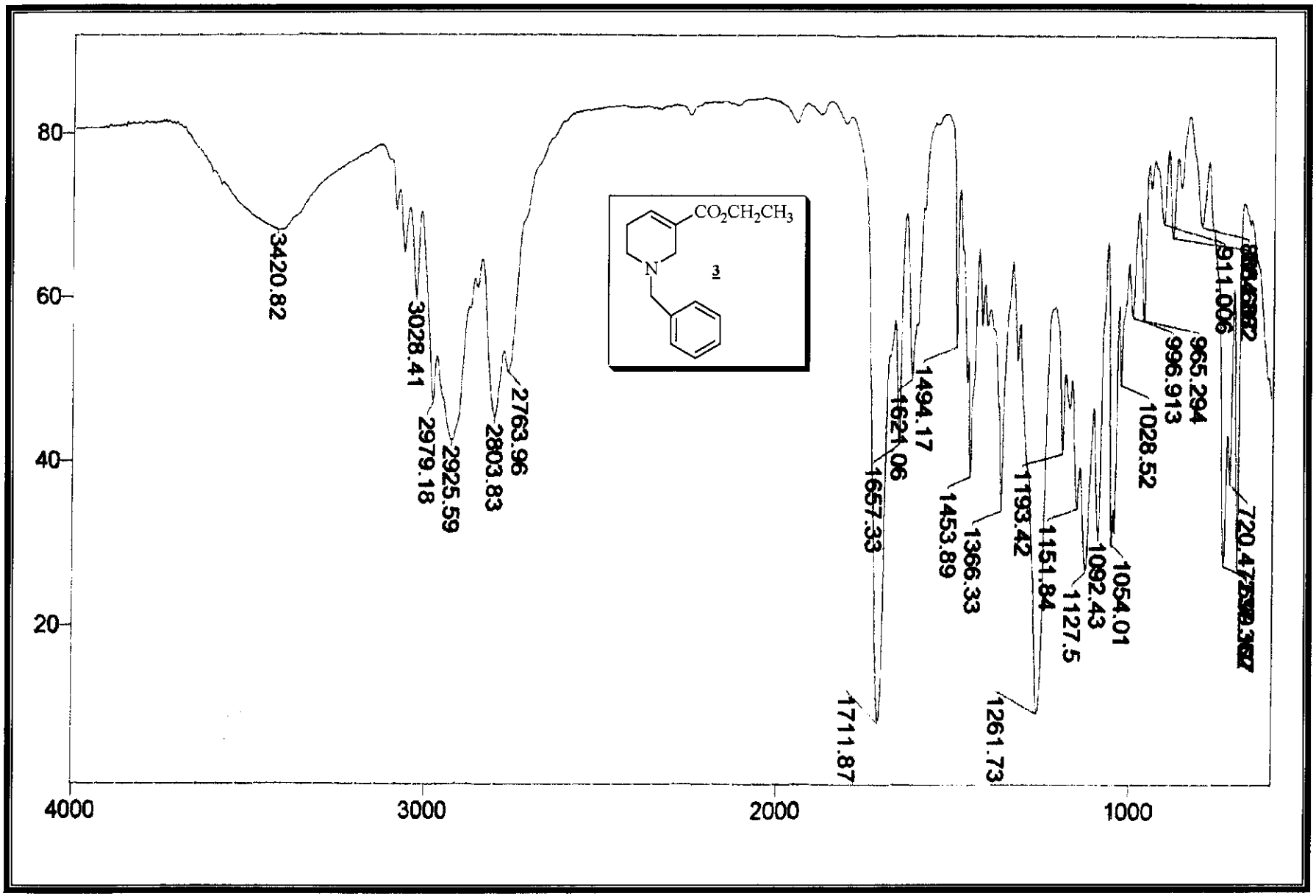
Espectro 2: Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) do composto **2**.



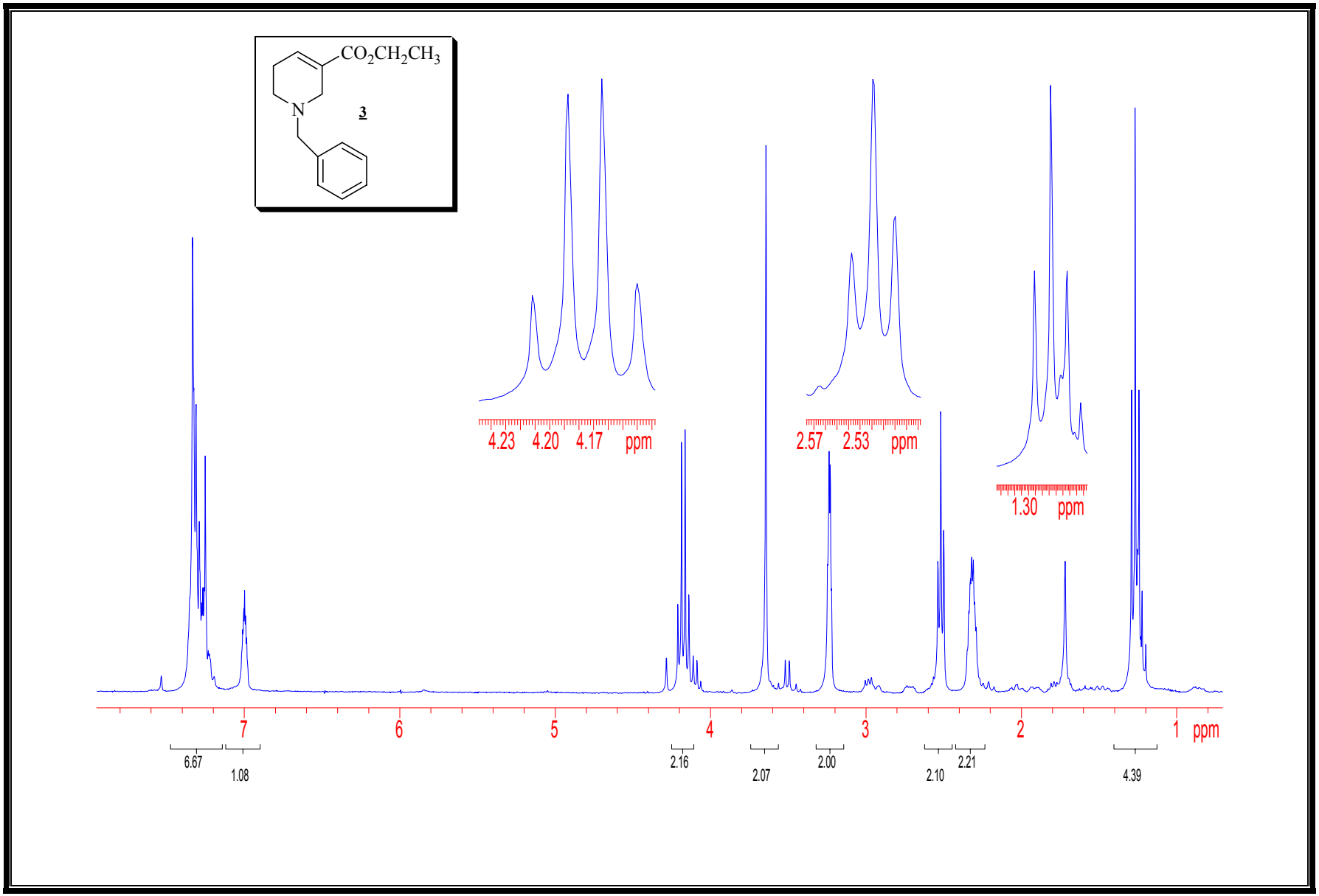
Espectro 3: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) do composto **2**.



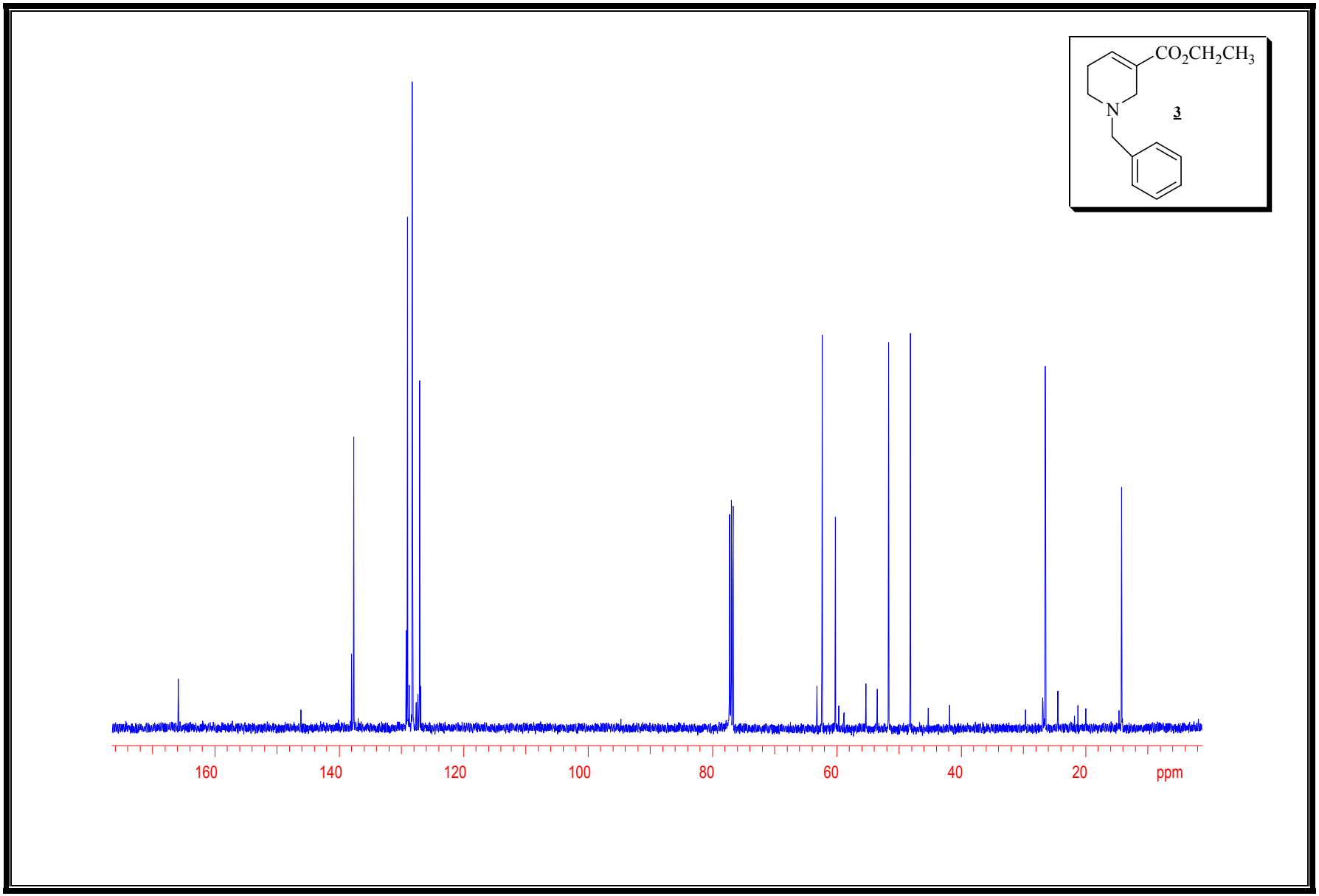
Espectro 4: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **2**.



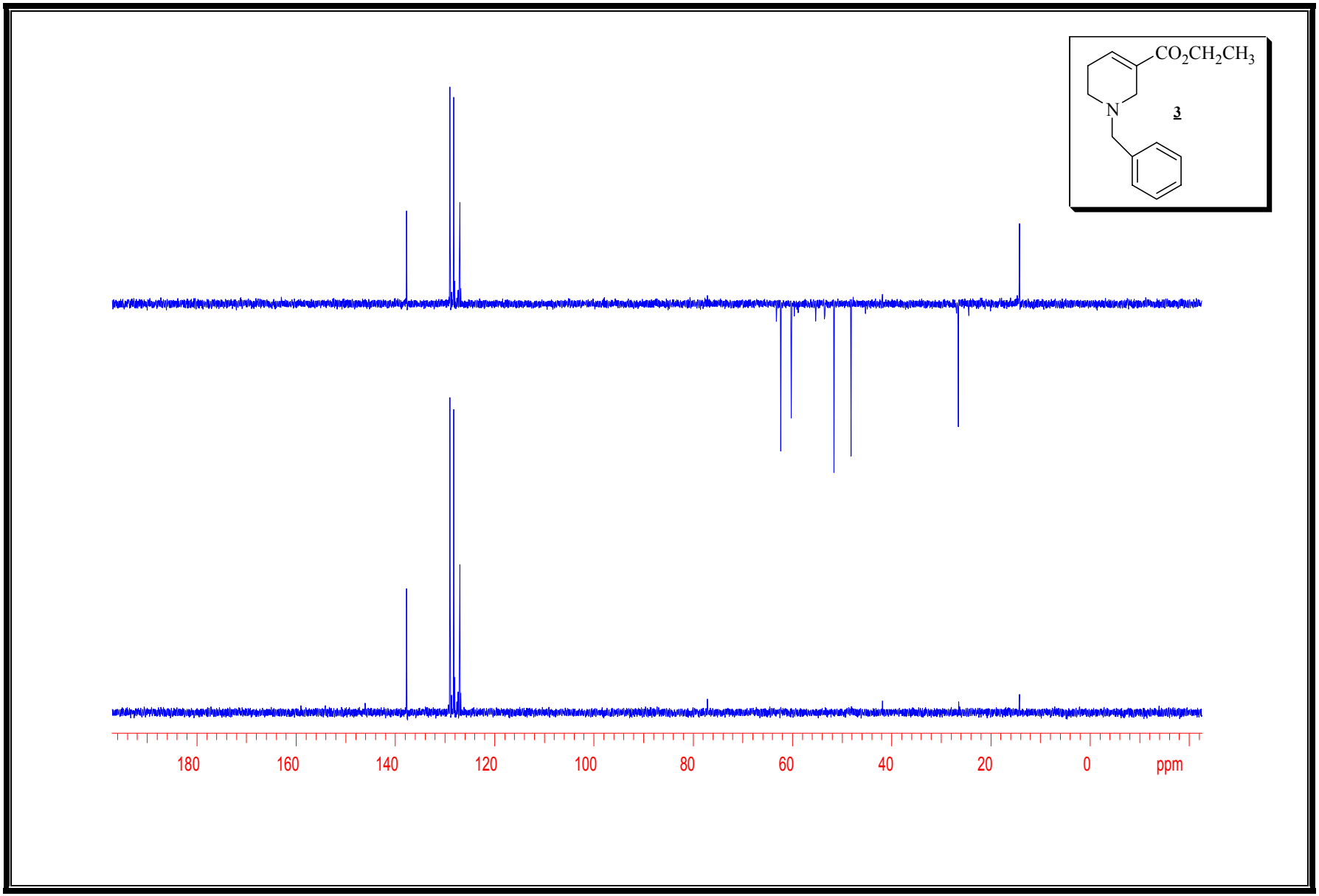
Espectro 5: Espectro de IV (filme) do composto 3.



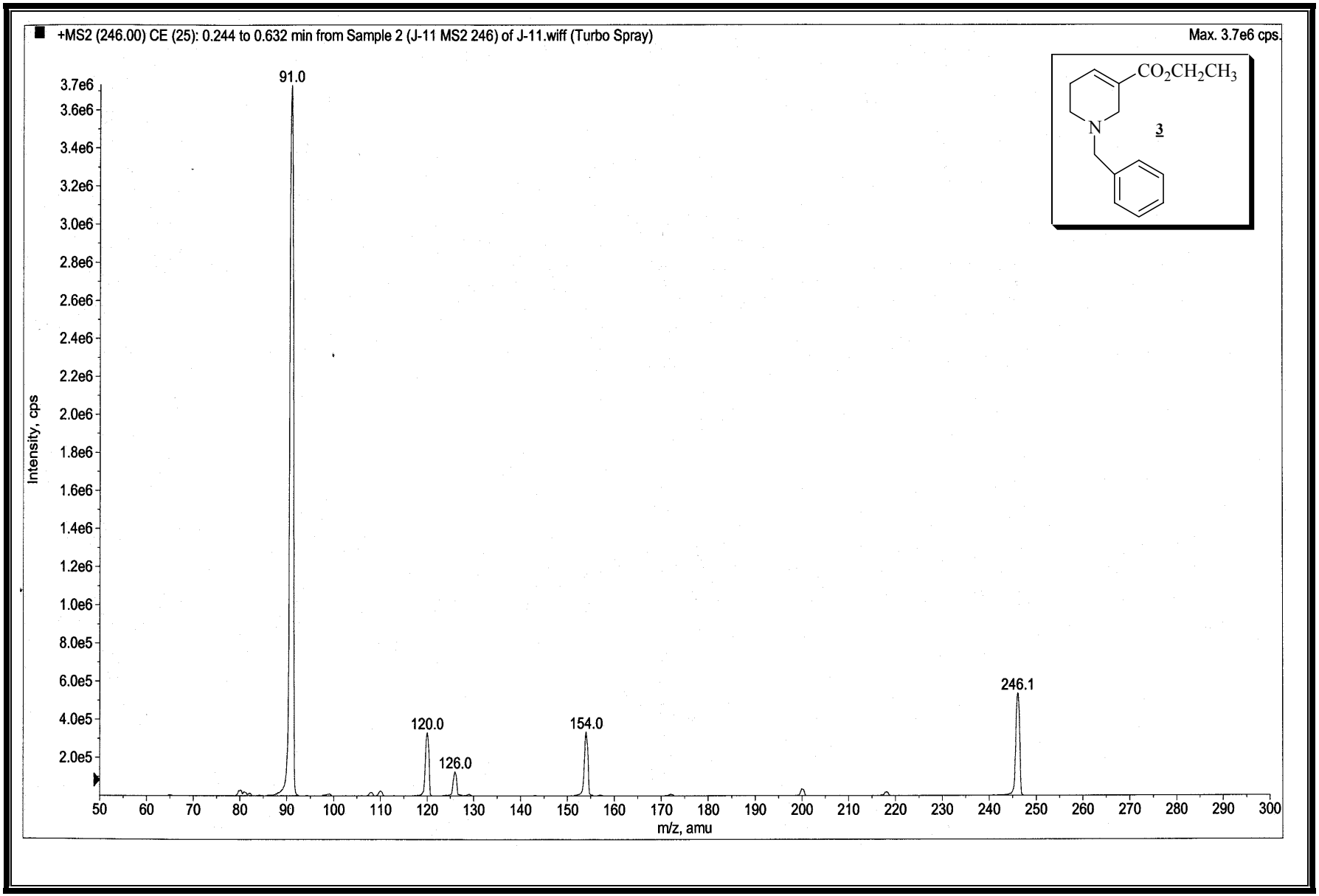
Espectro 6: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **3**.



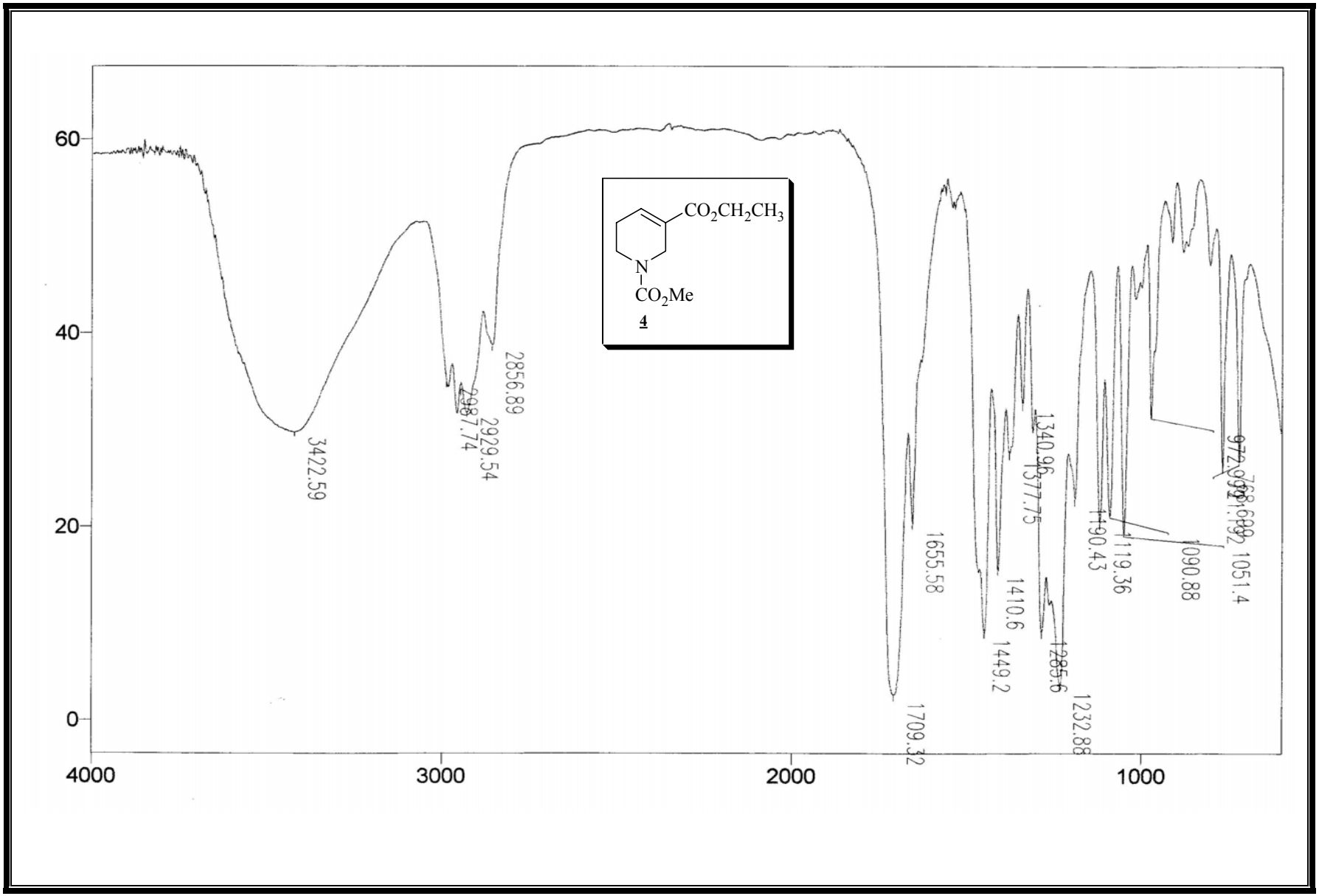
Espectro 7: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **3**.



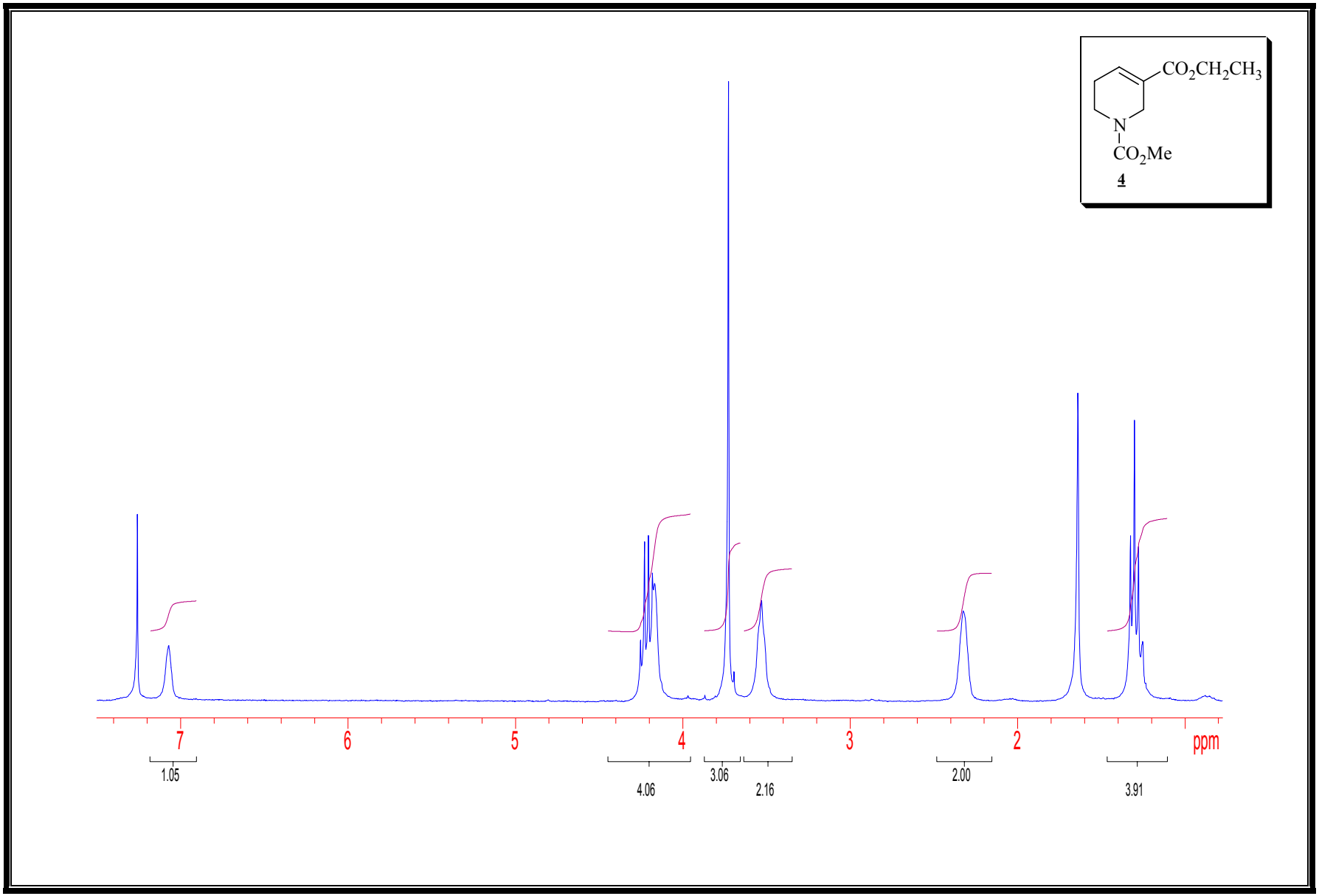
Espectro 8: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **3**.



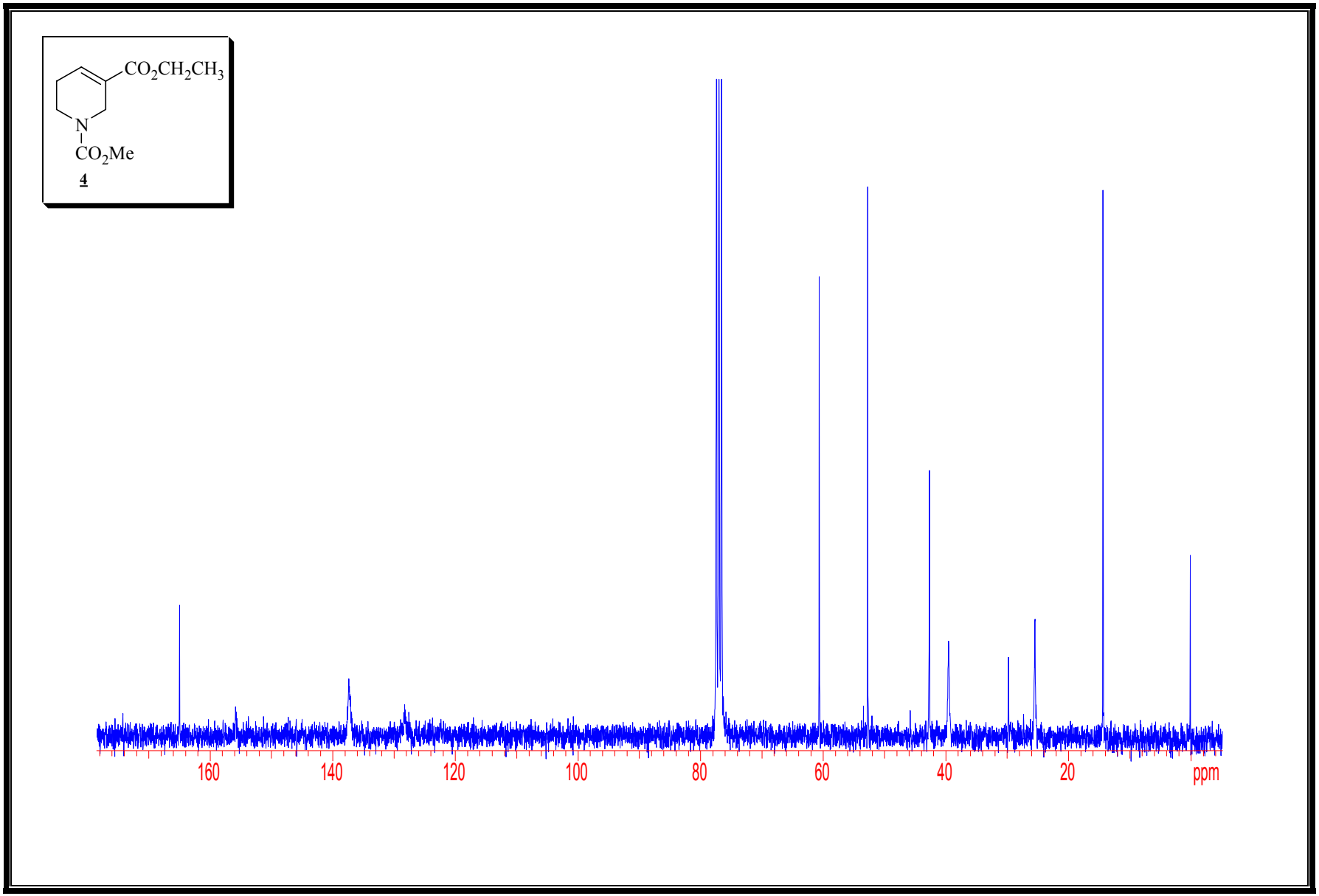
Espectro 9: Espectro de massa (elétron-spray) do composto **3**.



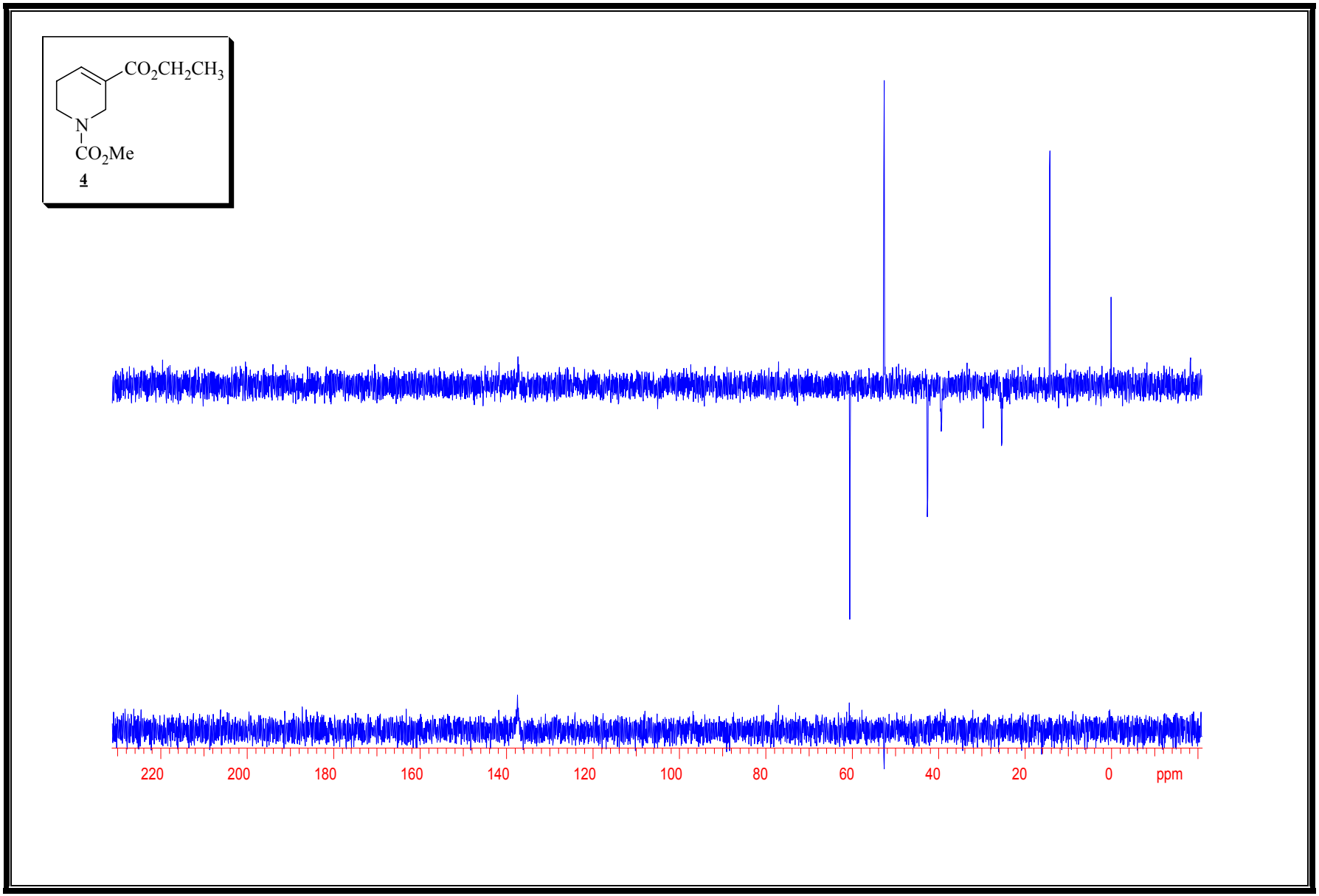
Espectro 10: Espectro de IV (filme) do composto **4**.



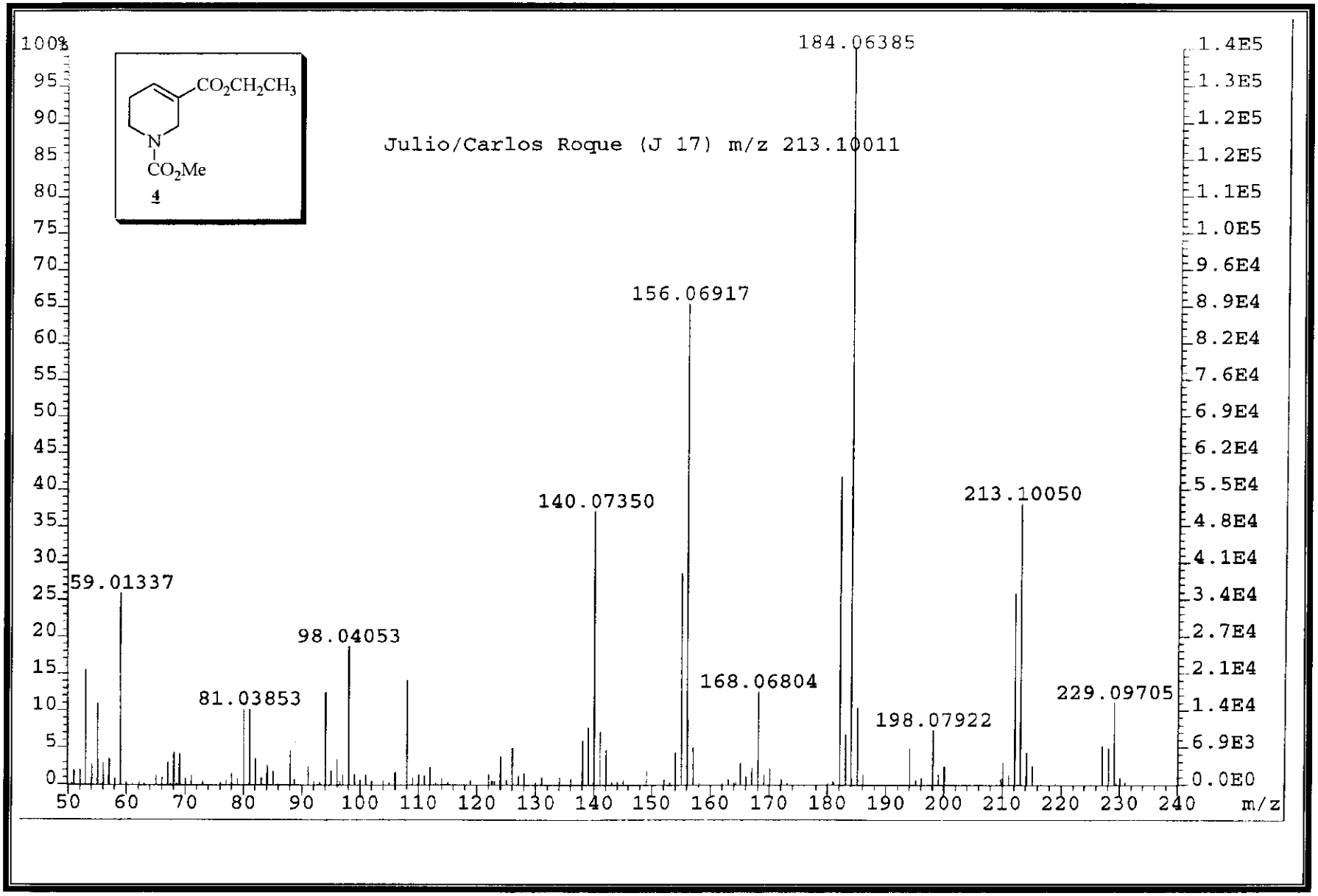
Espectro 11: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **4**.



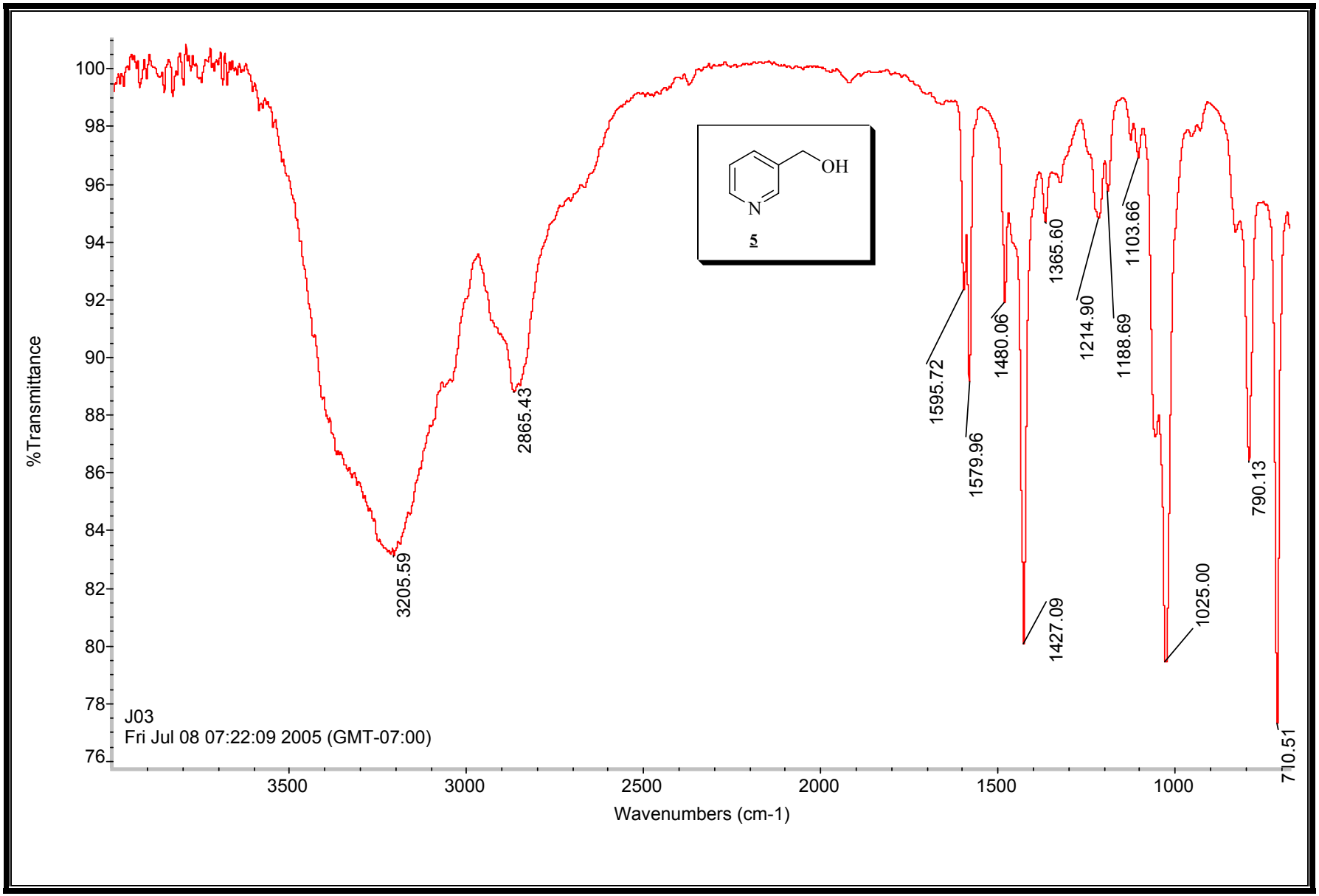
Espectro 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **4**.



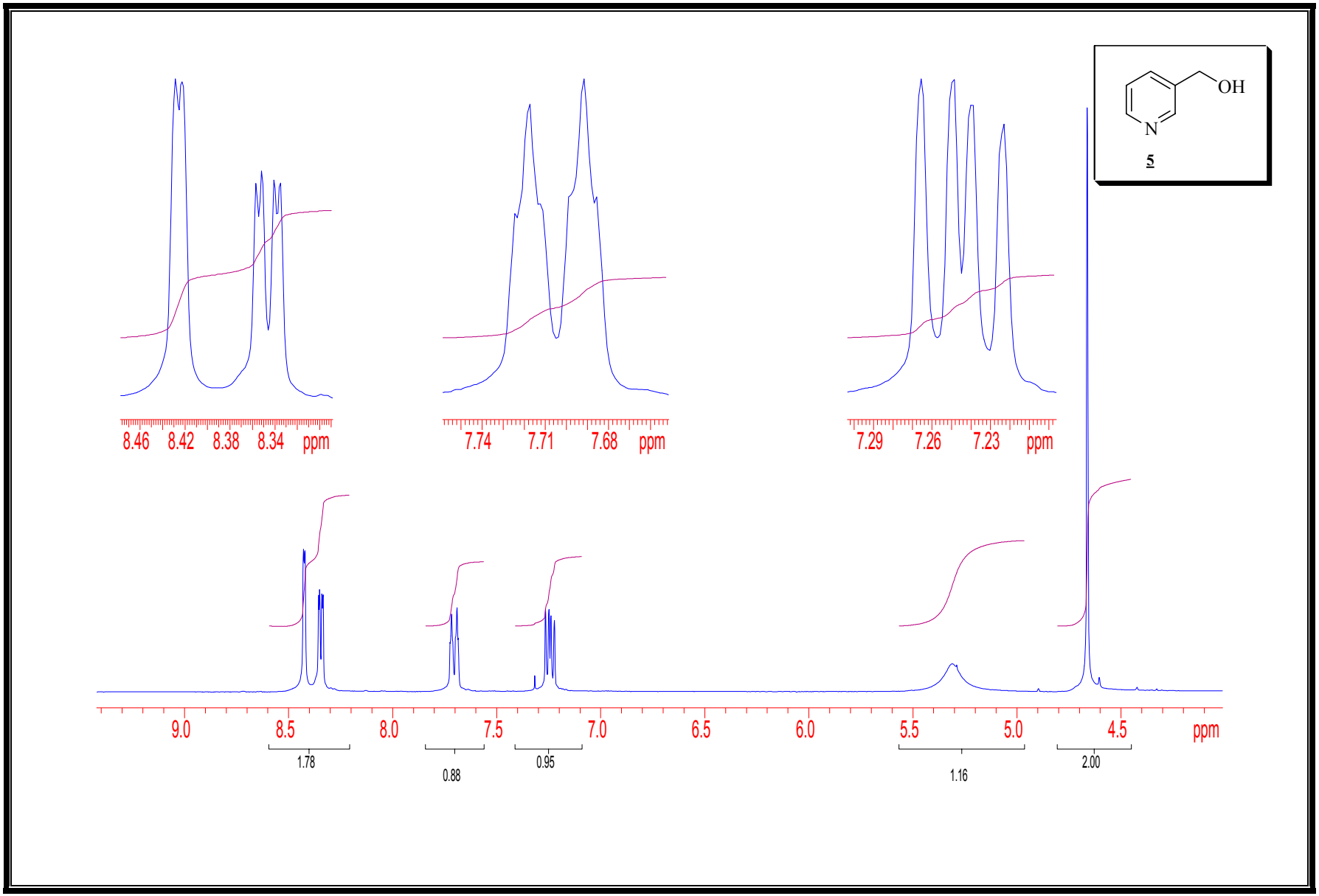
Espectro 13: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **4**.



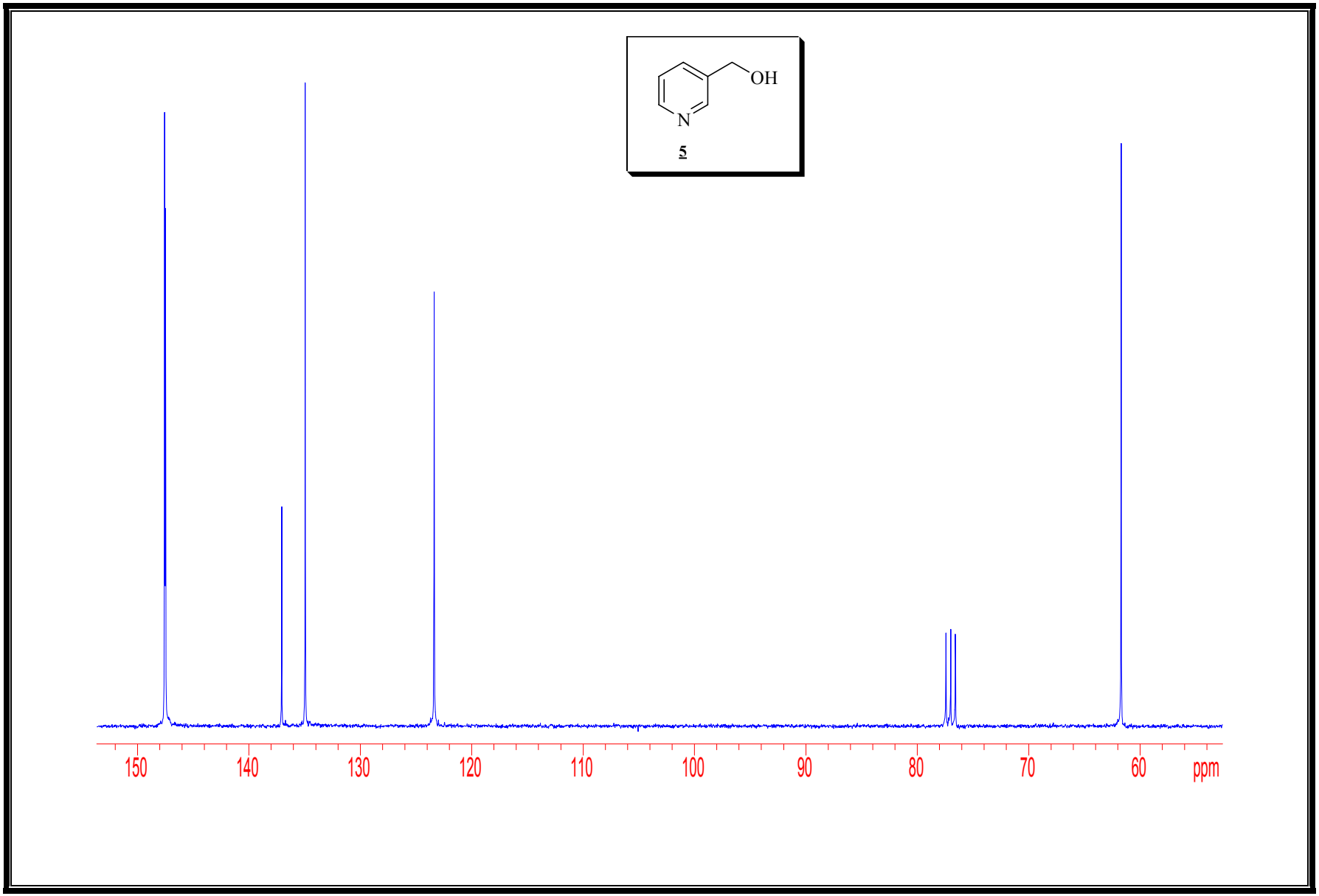
Espectro 14: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **4**.



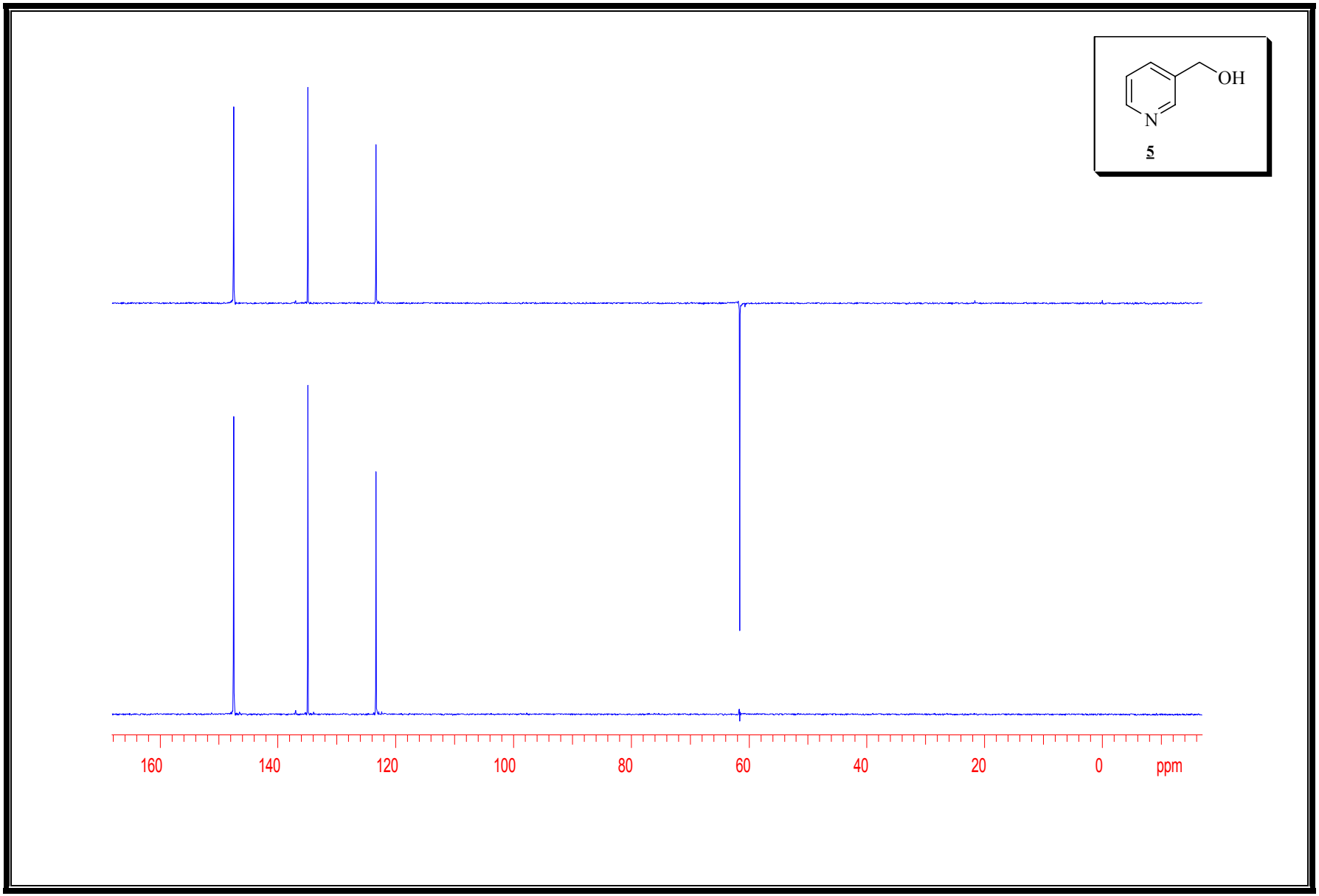
Espectro 15: Espectro de IV (filme) do composto **5**.



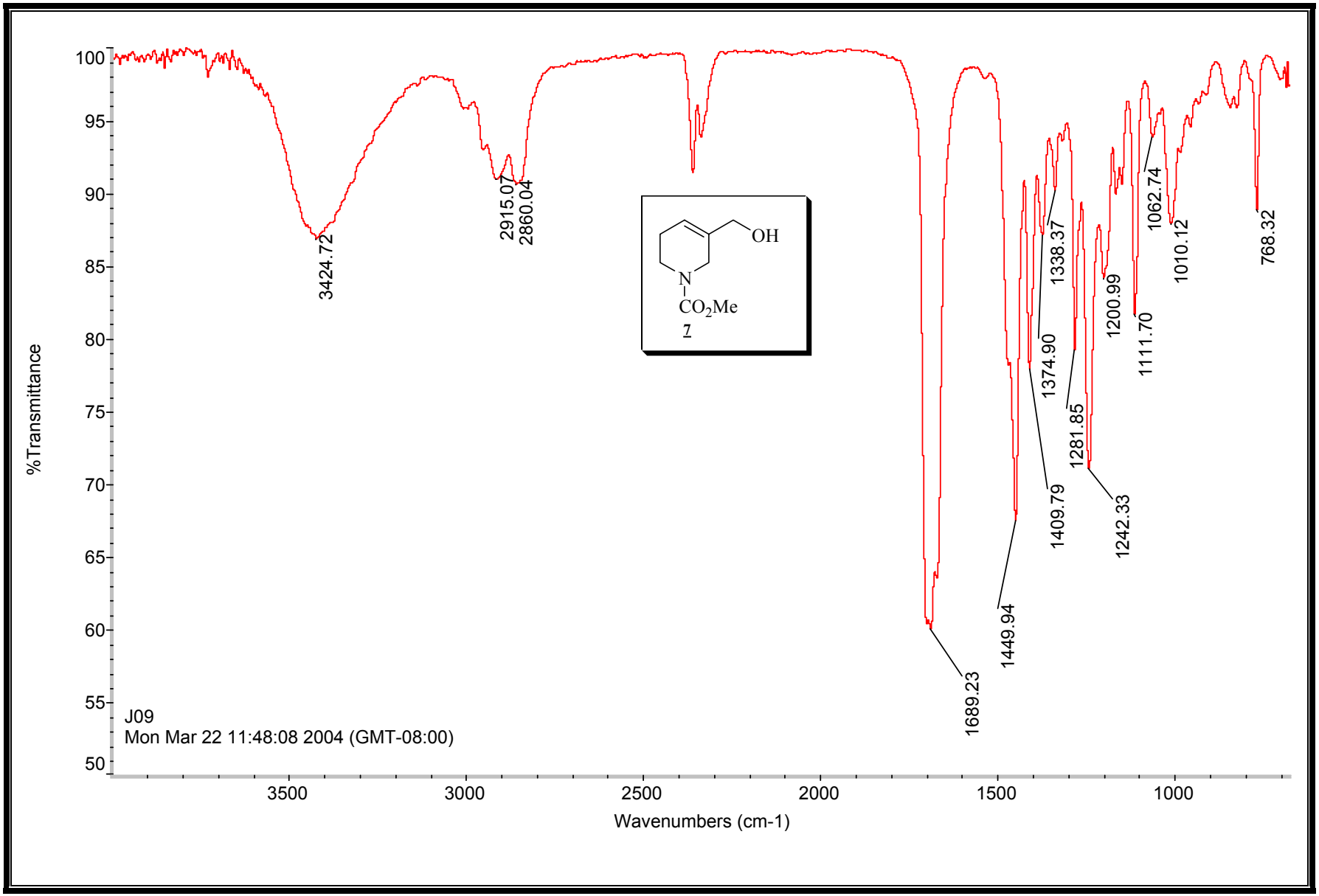
Espectro 16: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **5**.



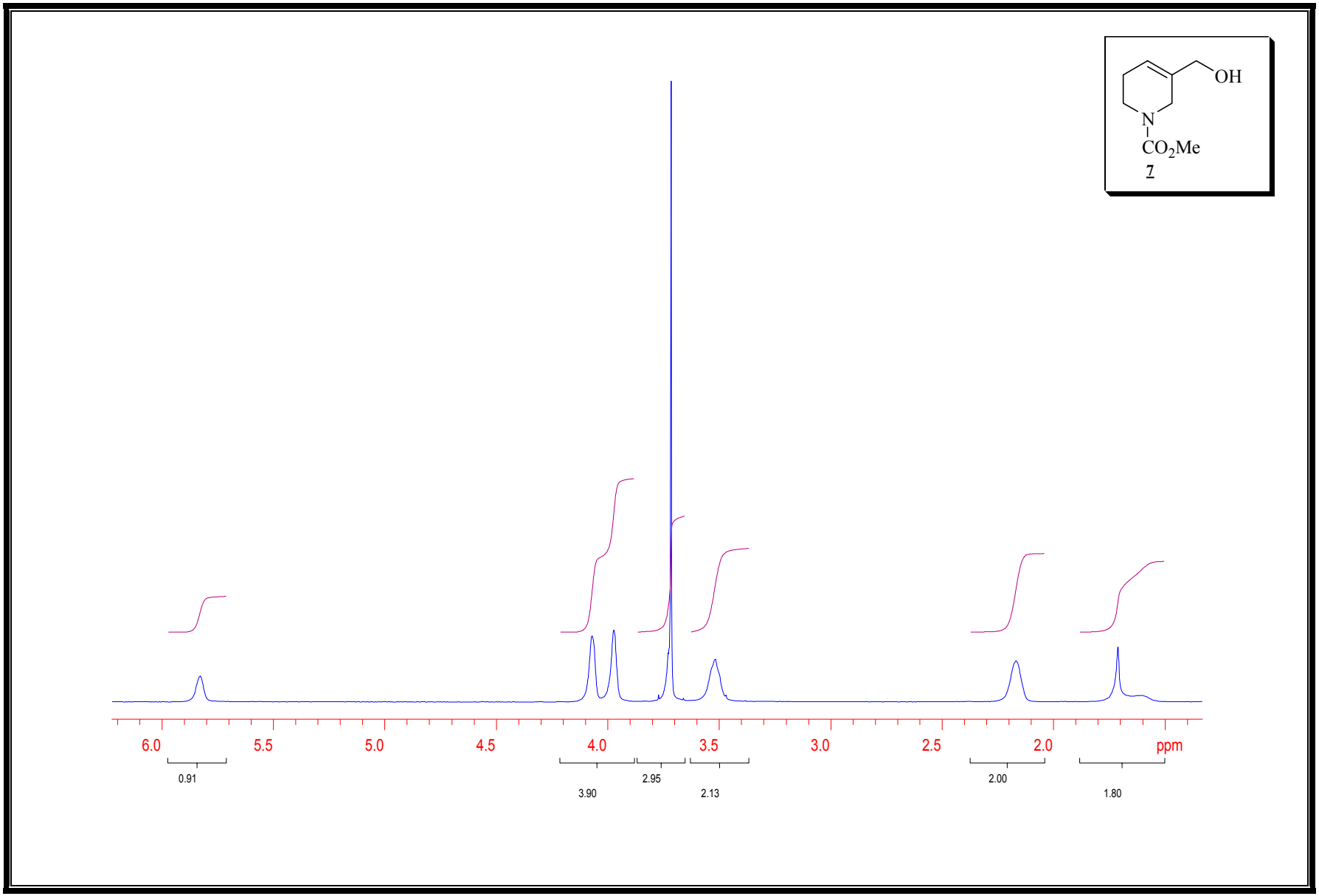
Espectro 17: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **5**.



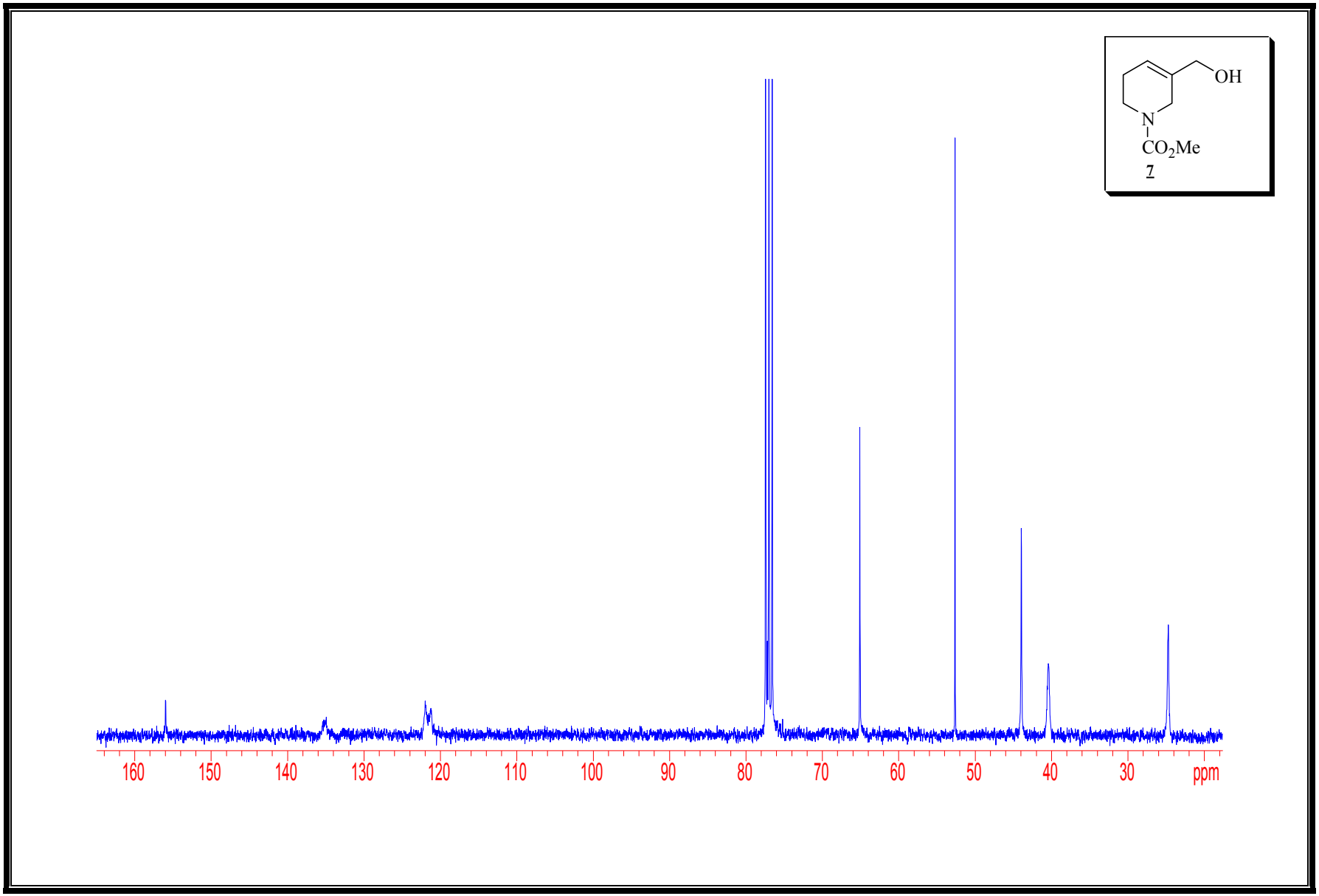
Espectro 18: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **5**.



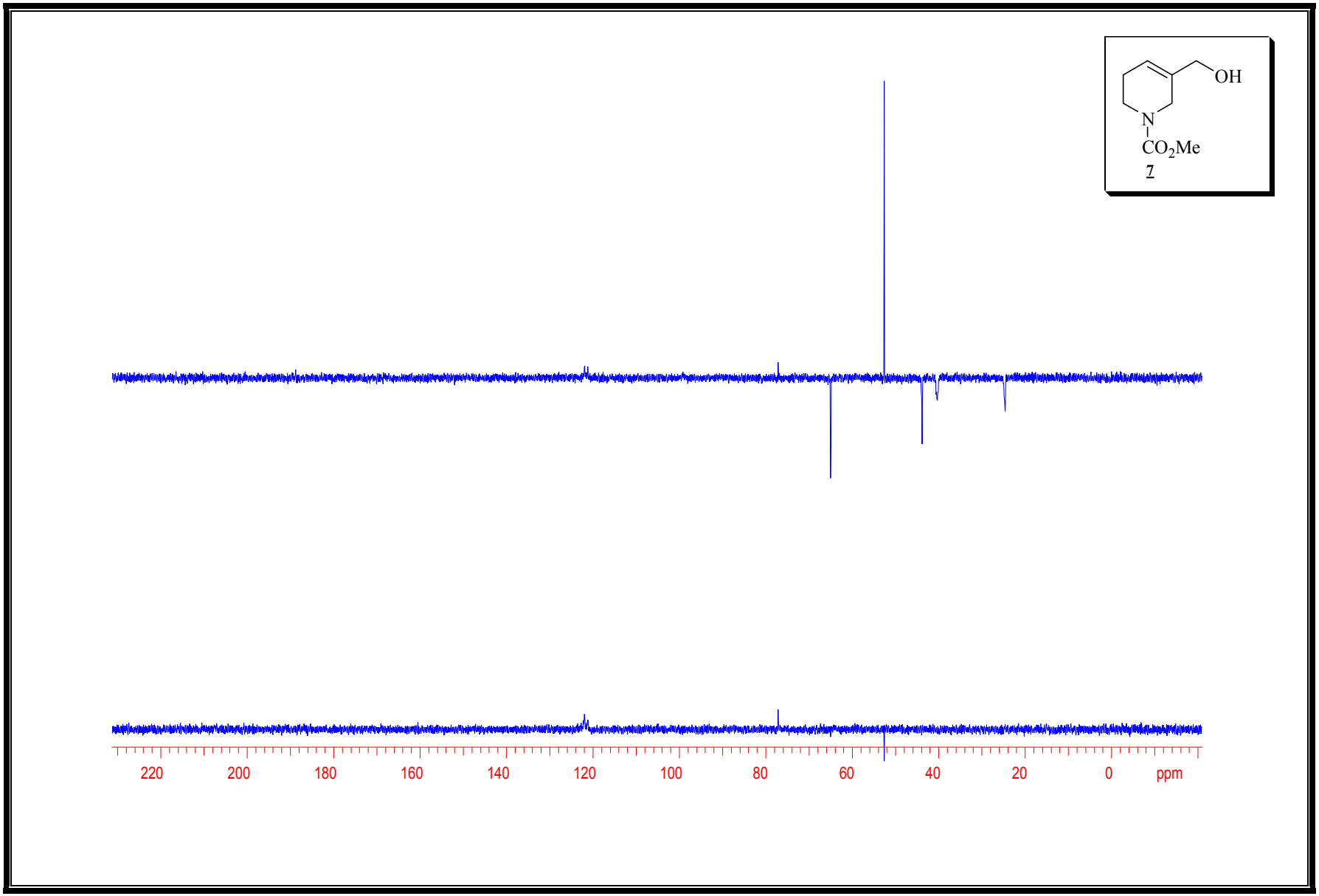
Espectro 19: Espectro de IV (filme) do composto **7**.



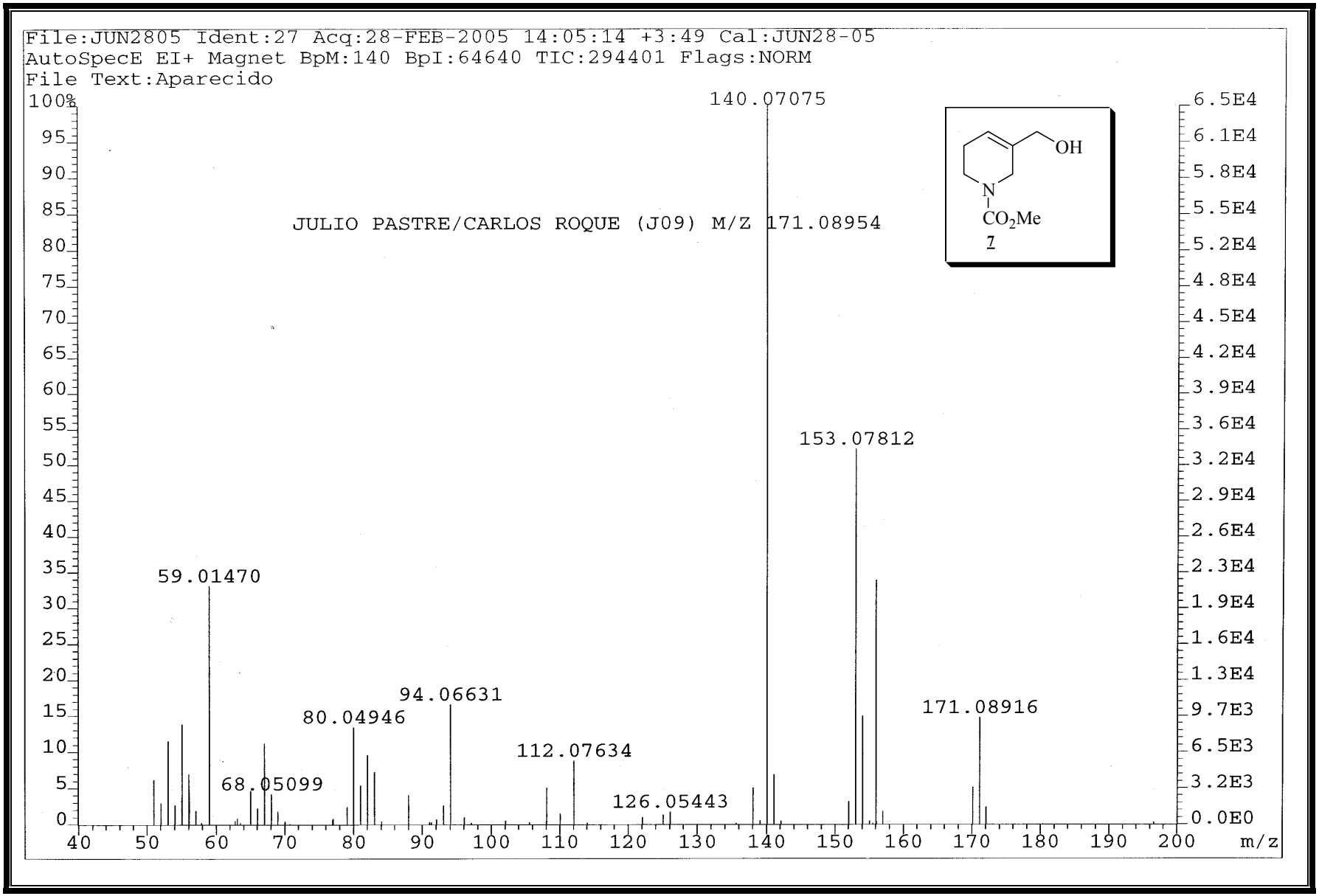
Espectro 20: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **7**.



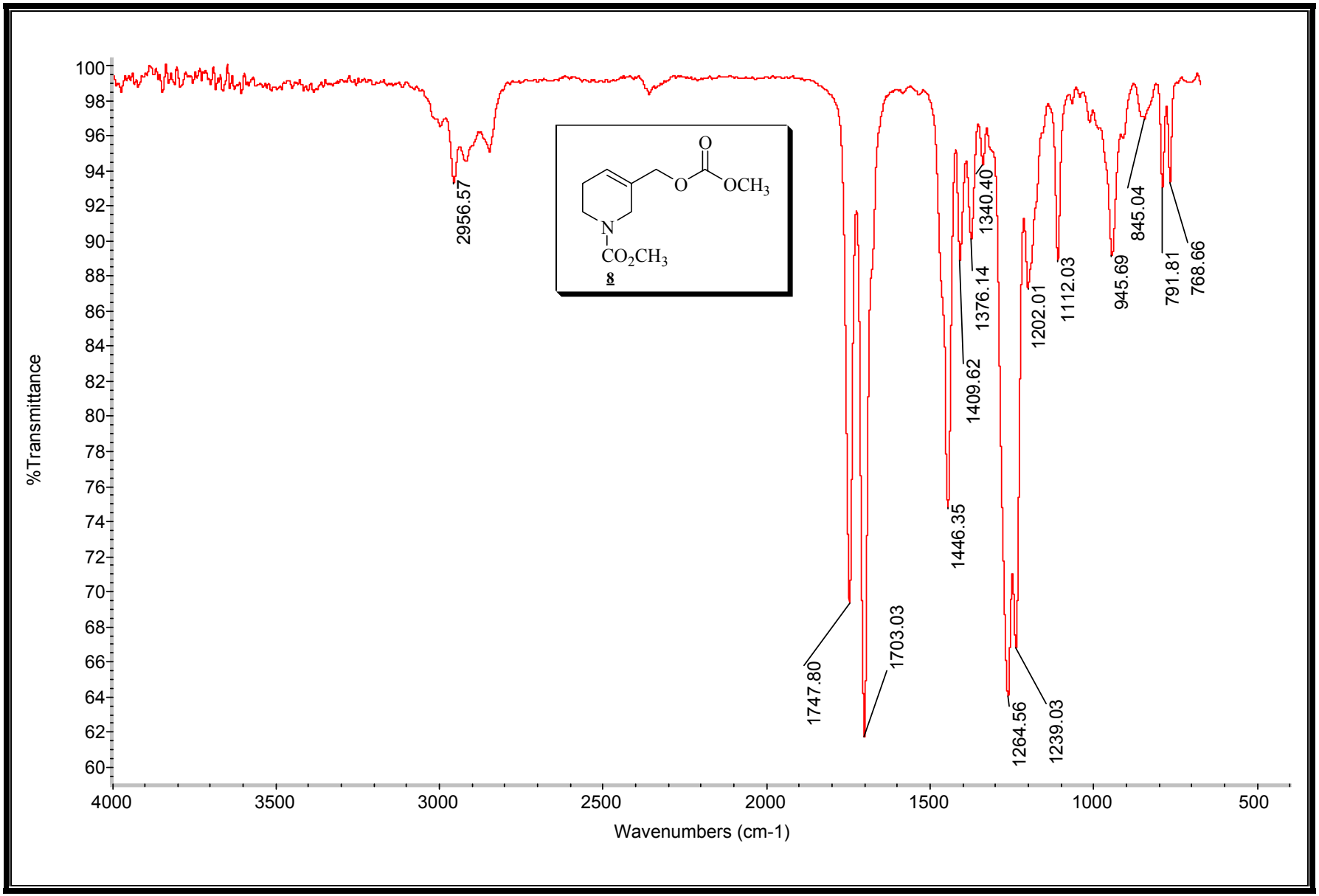
Espectro 21: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **7**.



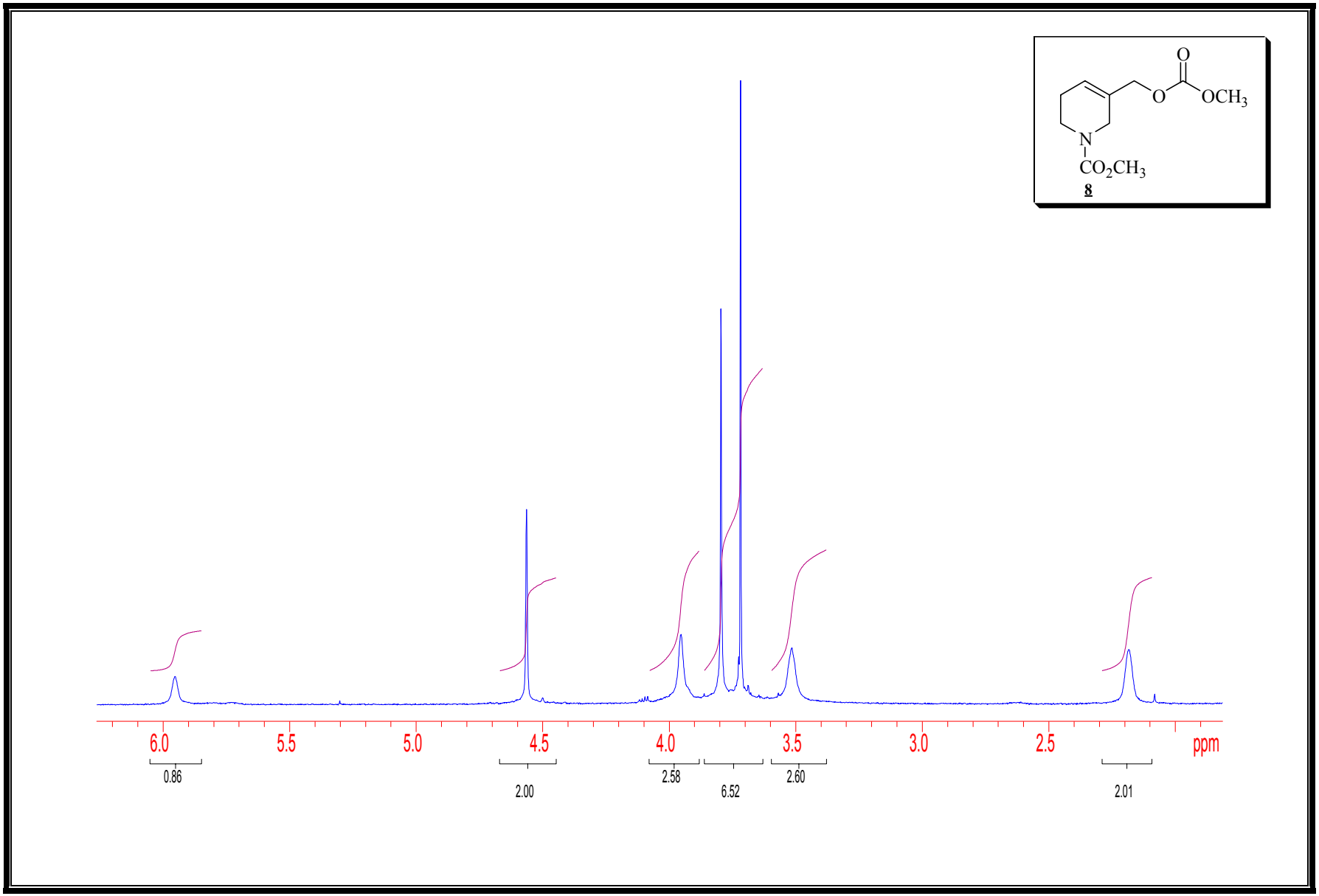
Espectro 22: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **7**.



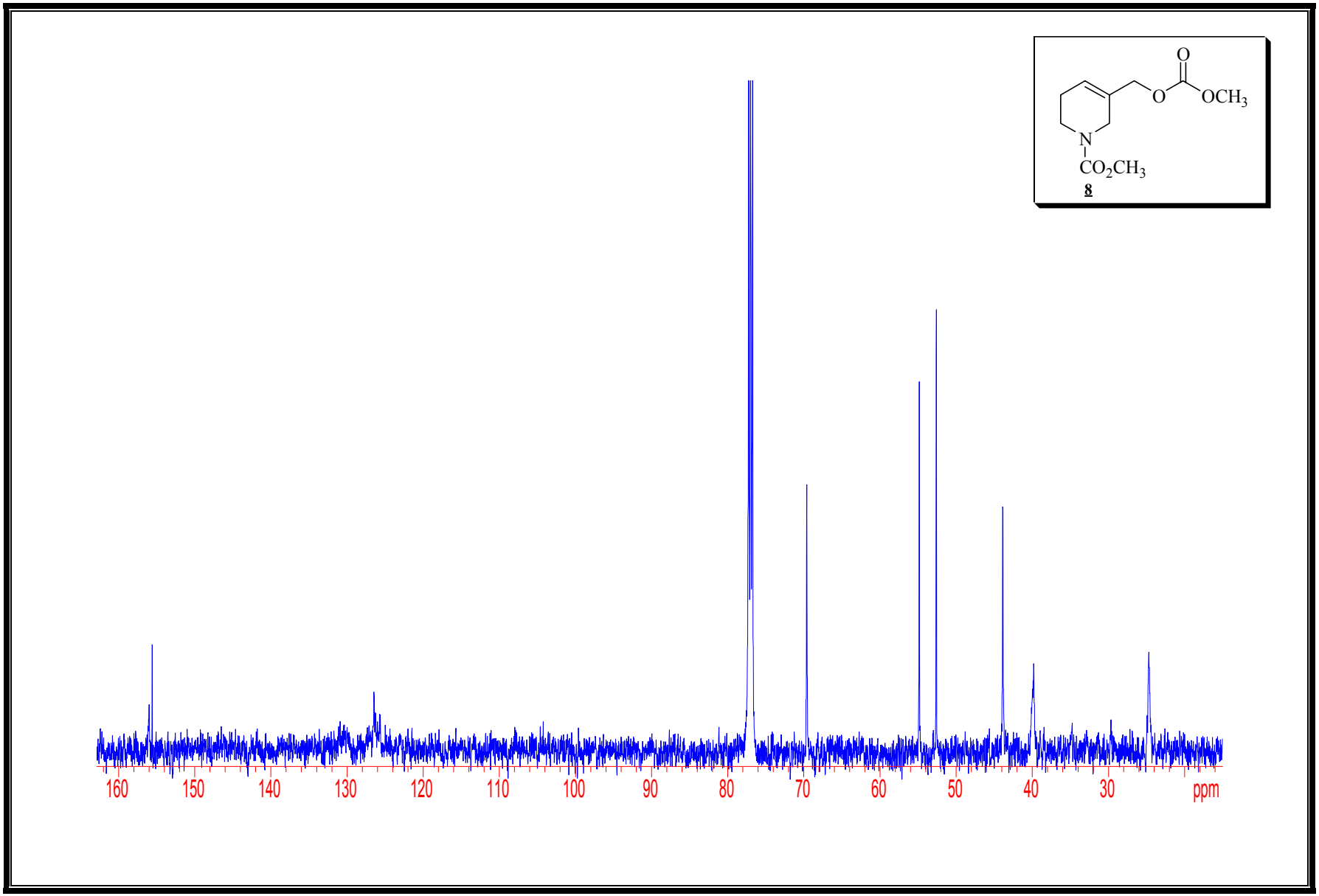
Espectro 23: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **7**.



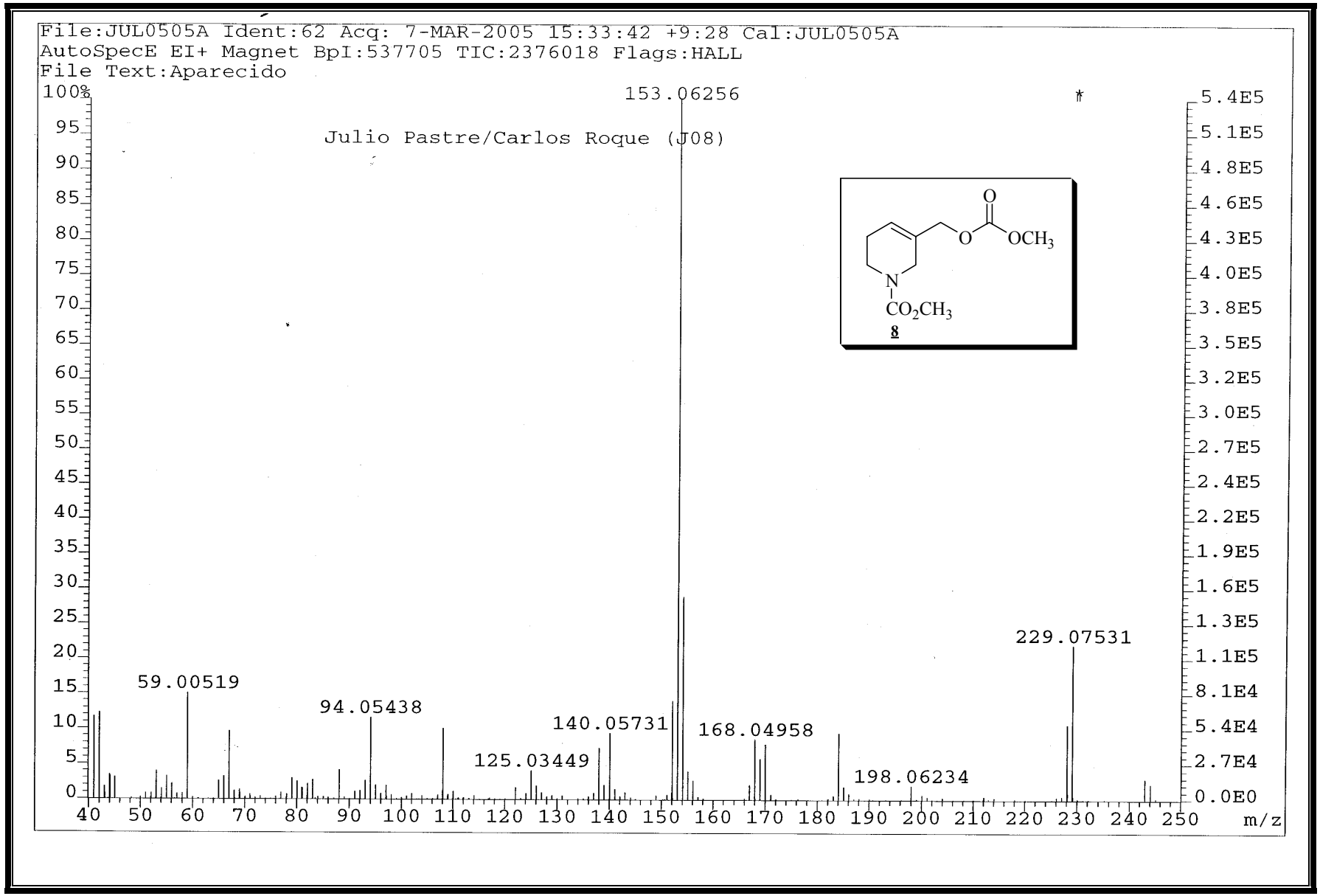
Espectro 24: Espectro de IV (filme) do composto **8**.



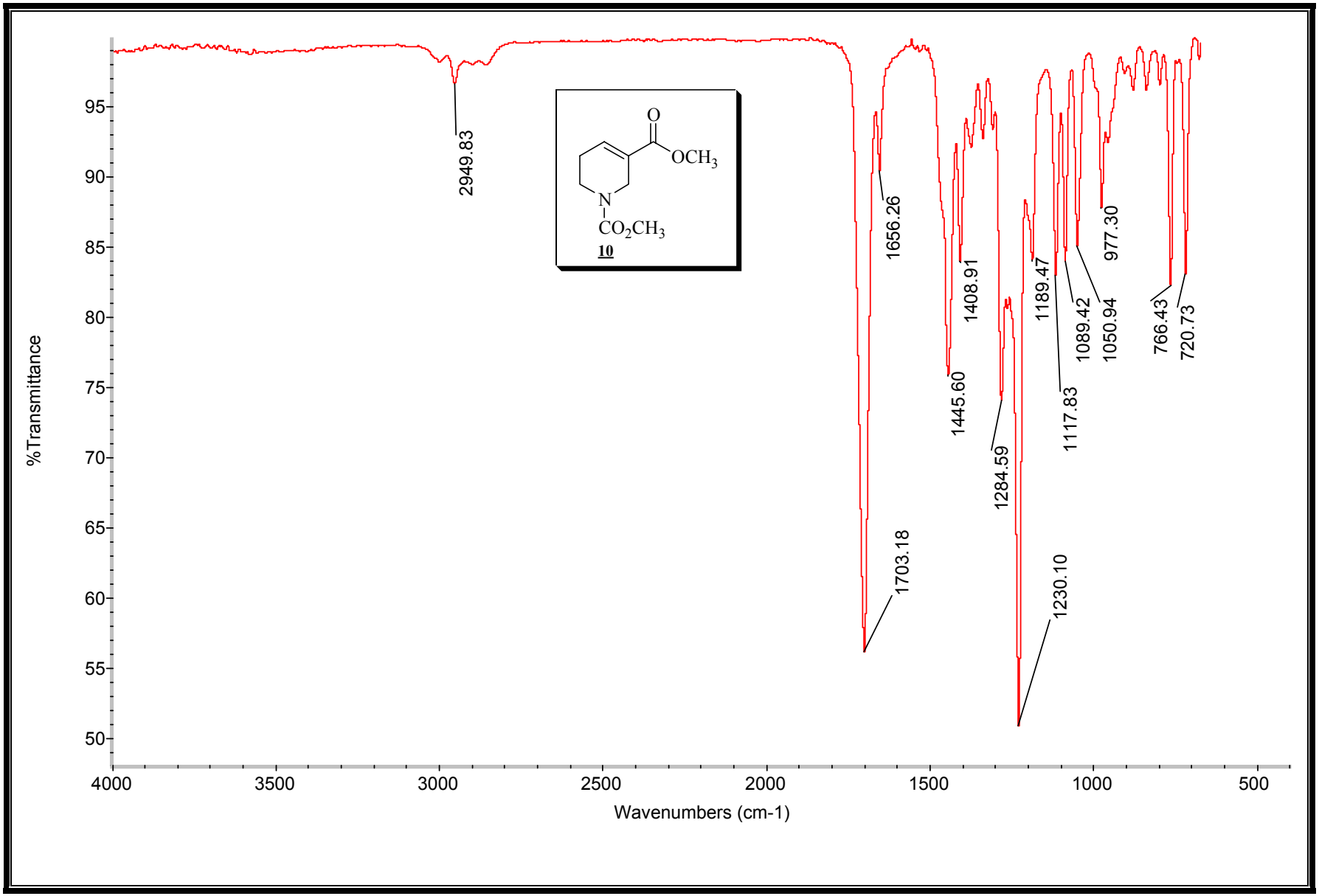
Espectro 25: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **8**.



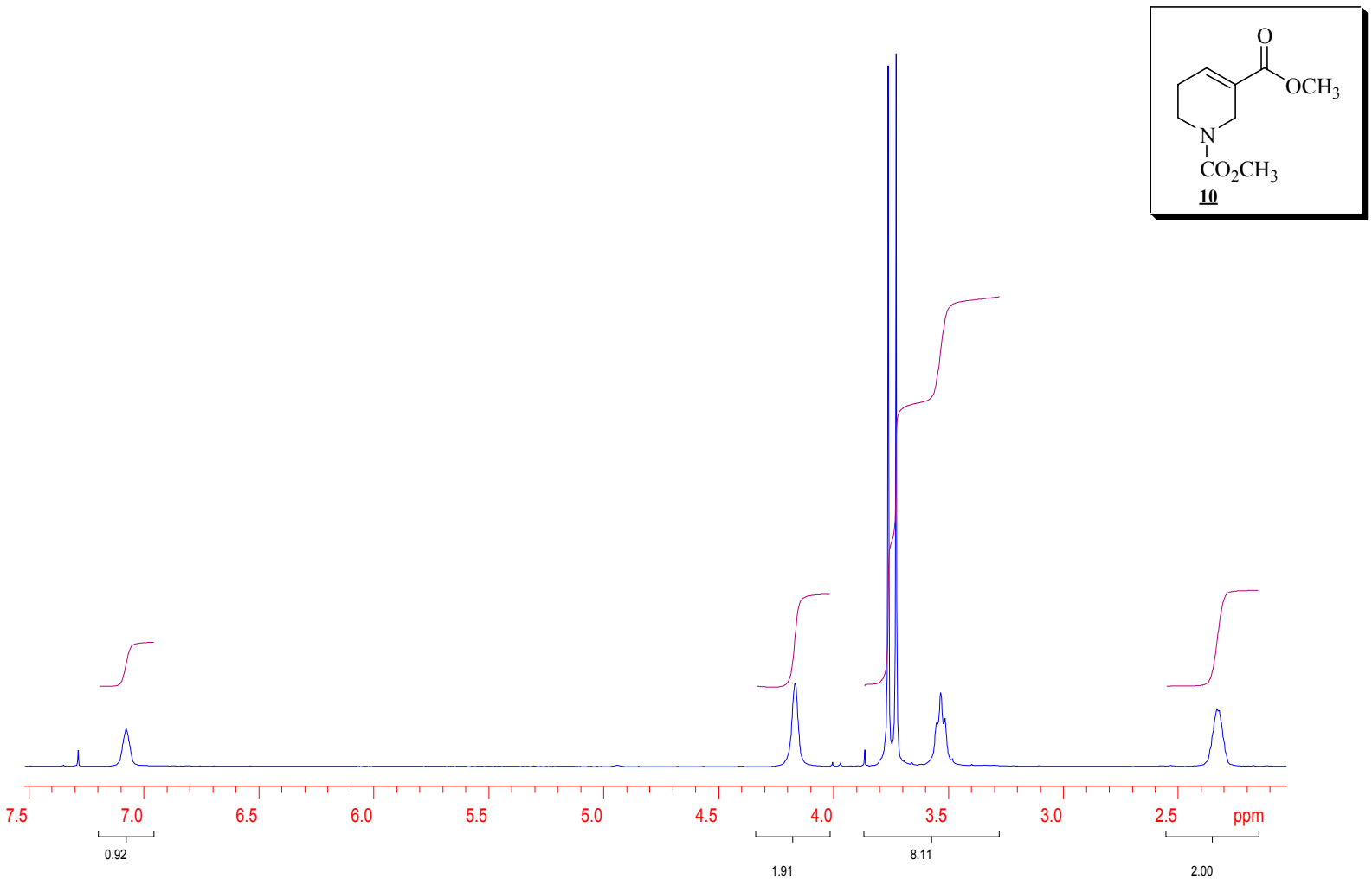
Espectro 26: Espectro de RMN de ^{13}C (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **8**.



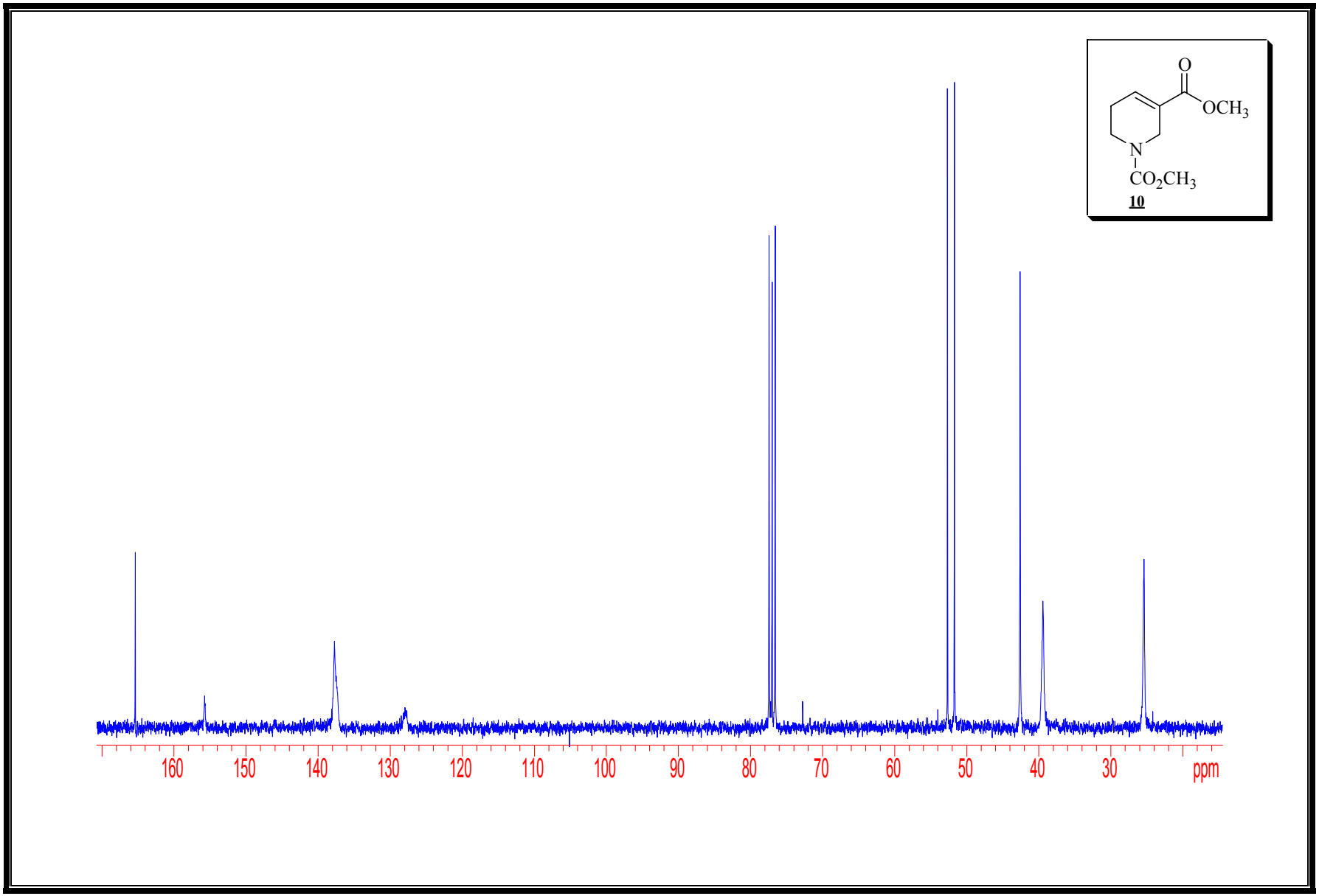
Espectro 27: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **8**.



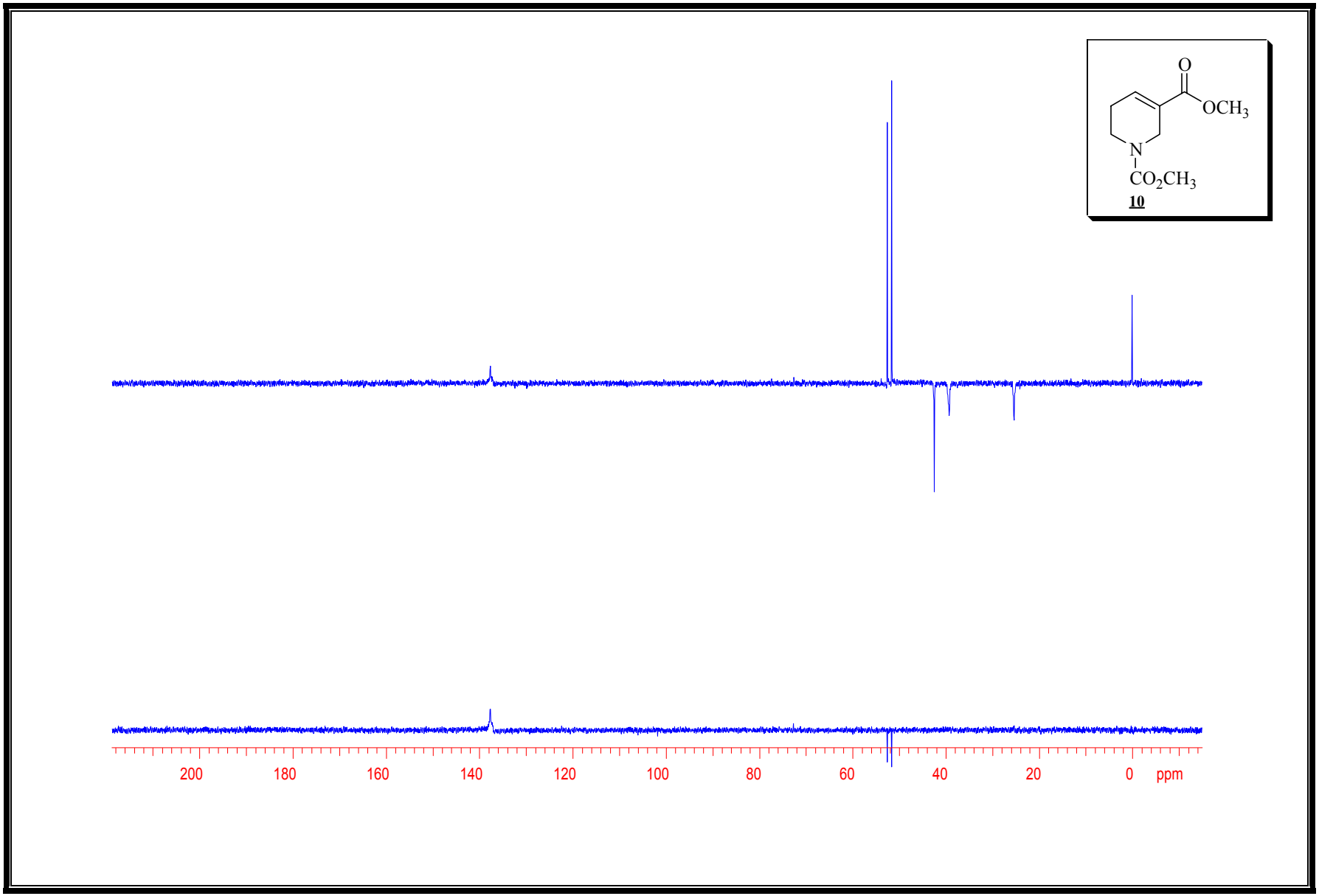
Espectro 28: Espectro de IV (filme) do composto **10**.



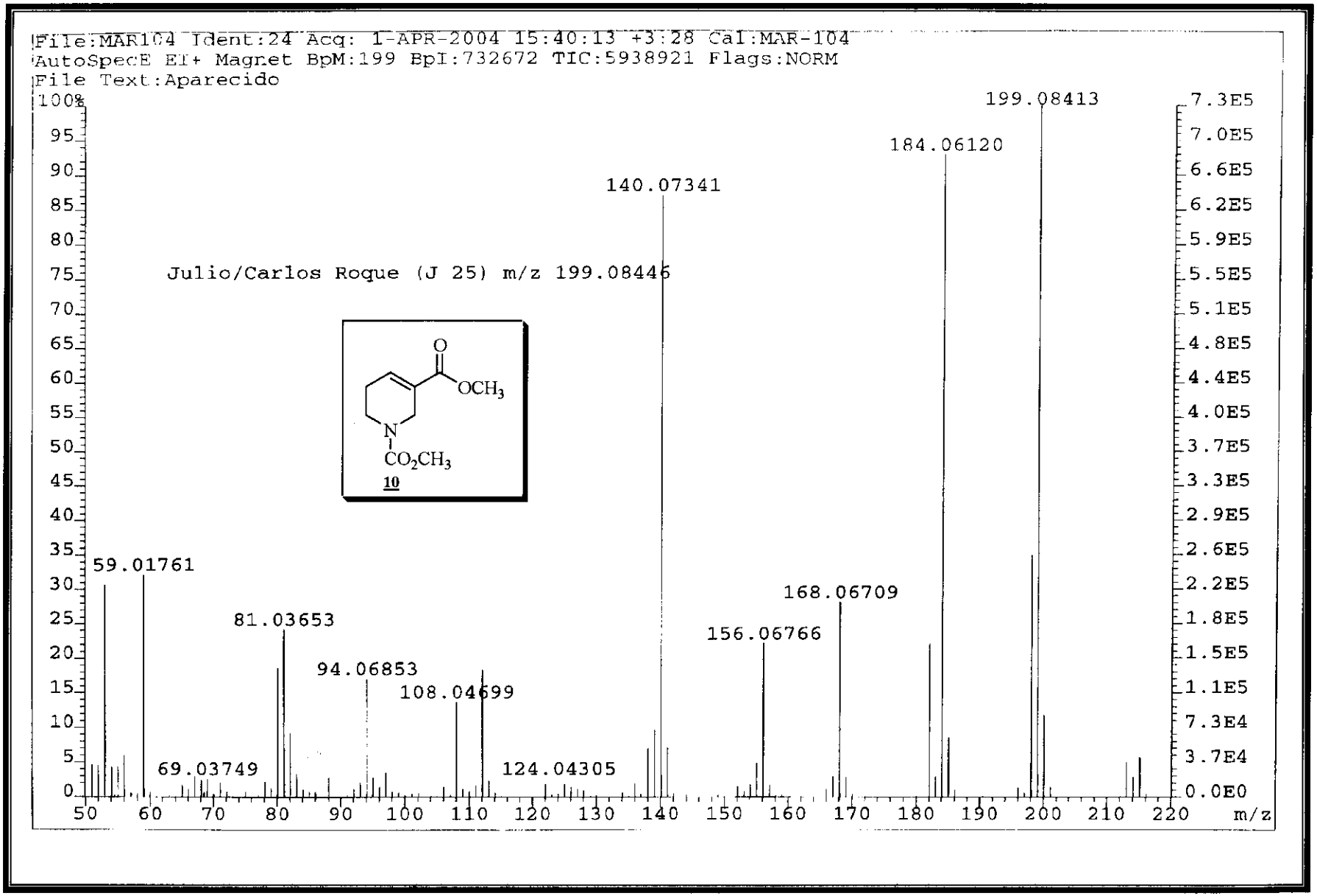
Espectro 29: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **10**.



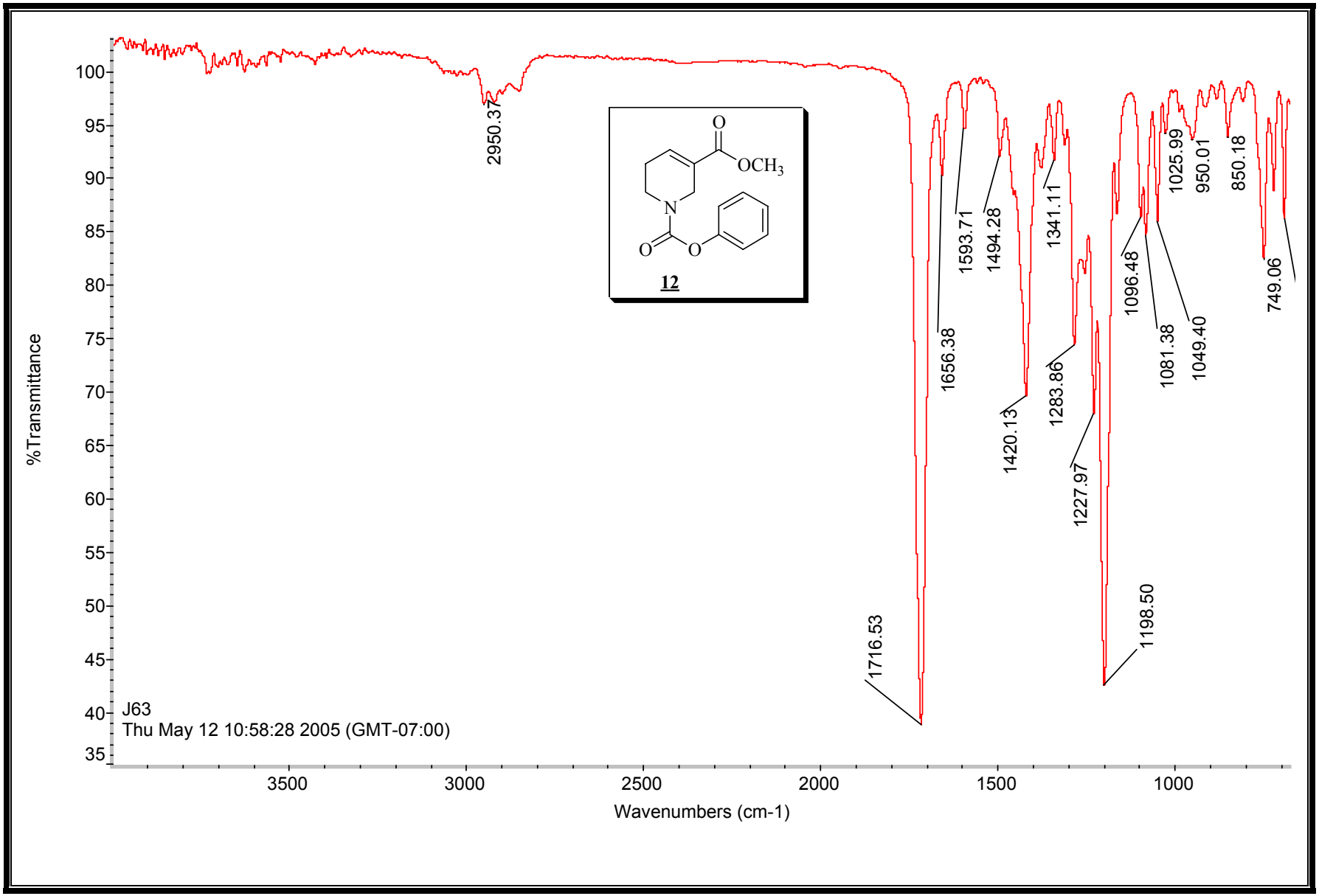
Espectro 30: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **10**.



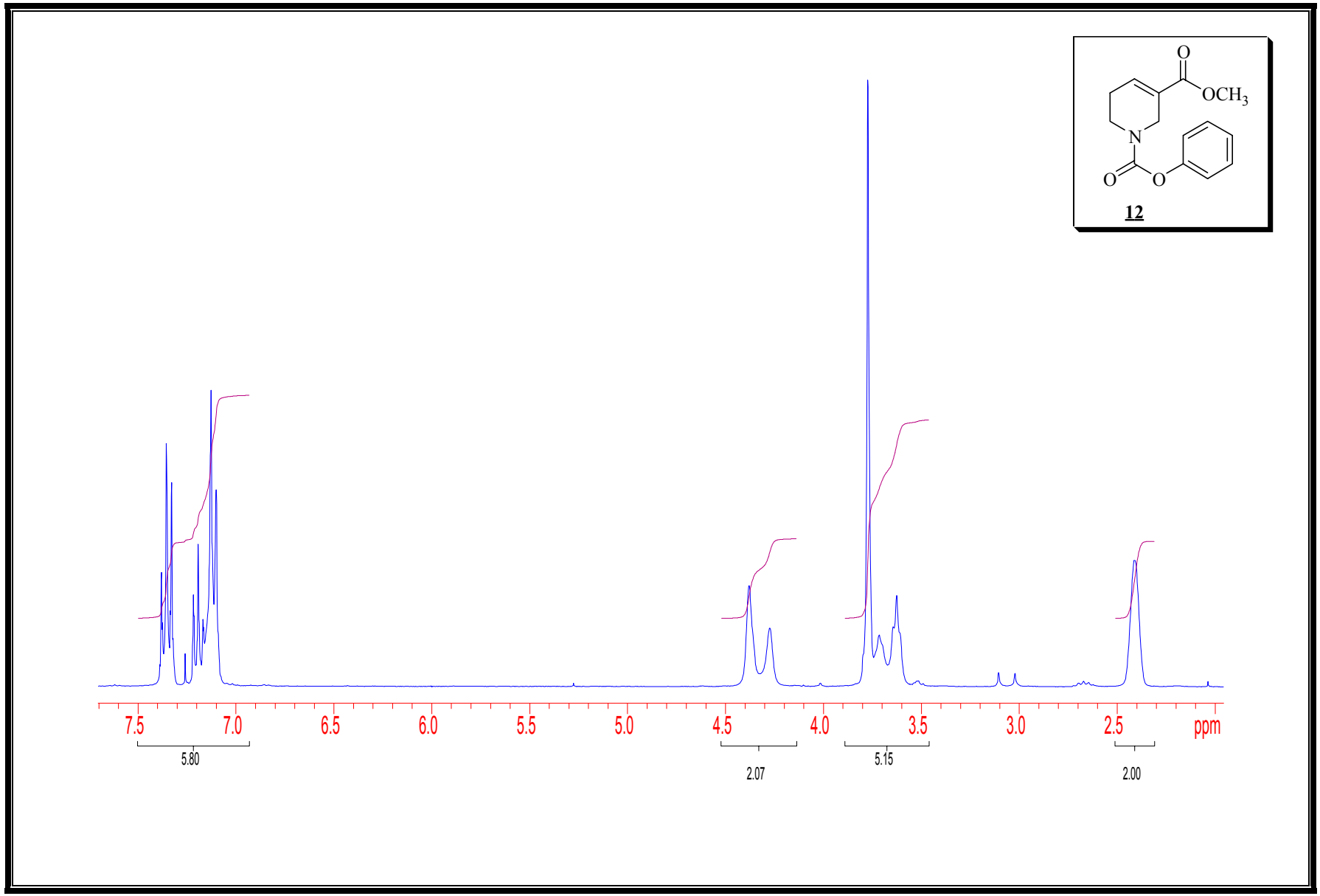
Espectro 31: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **10**.



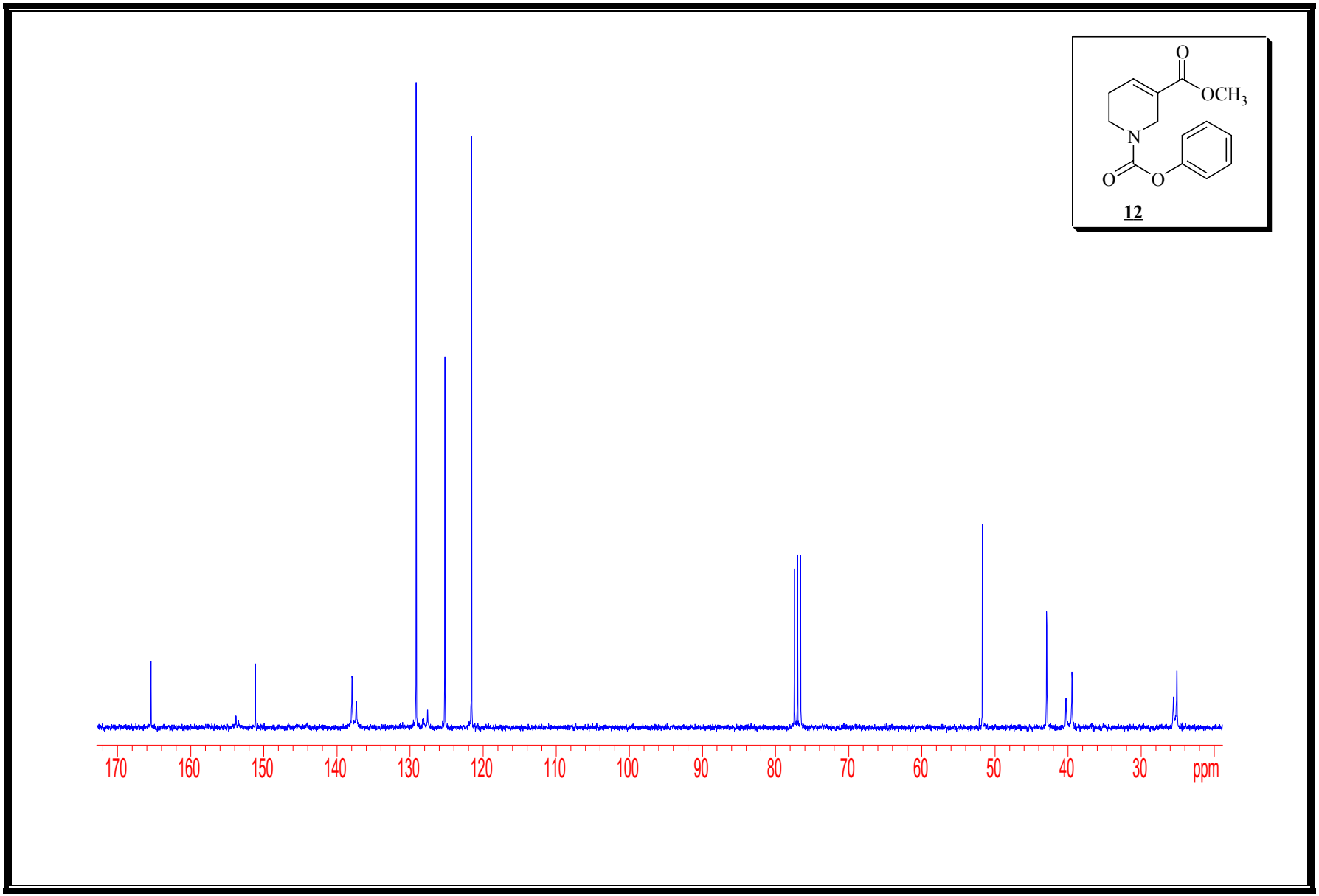
Espectro 32: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **10**.



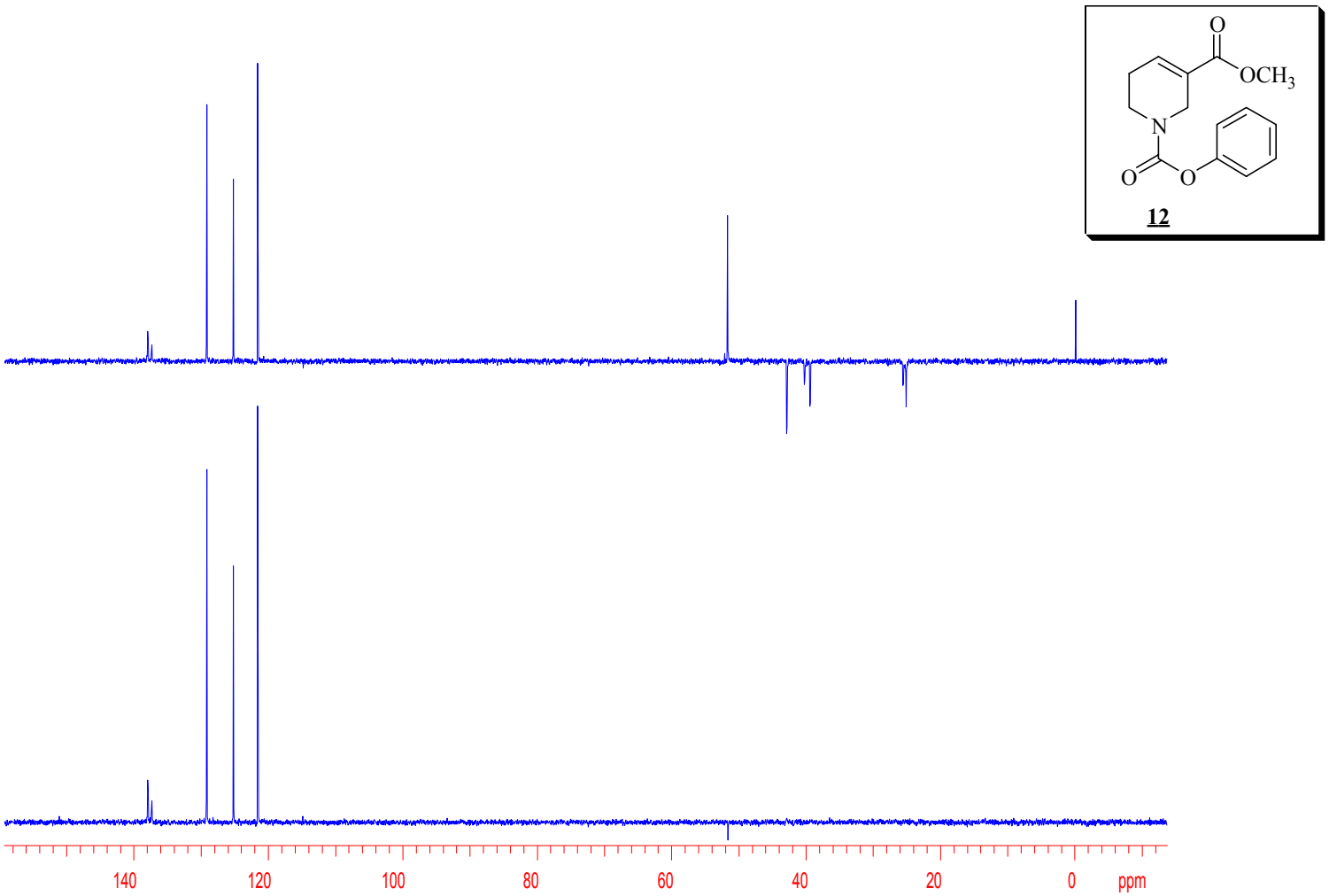
Espectro 33: Espectro de IV (filme) do composto **12**.



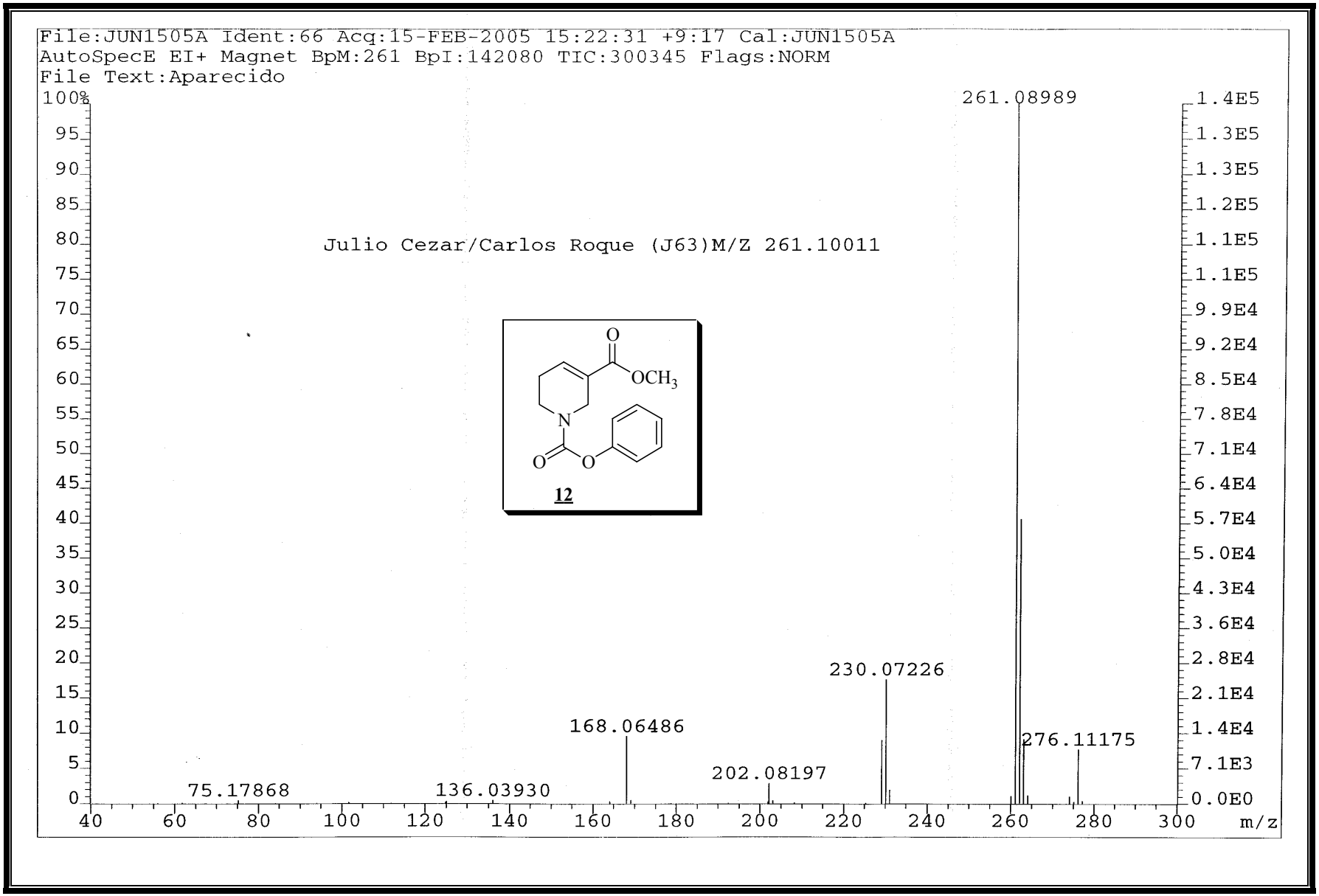
Espectro 34: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **12**.



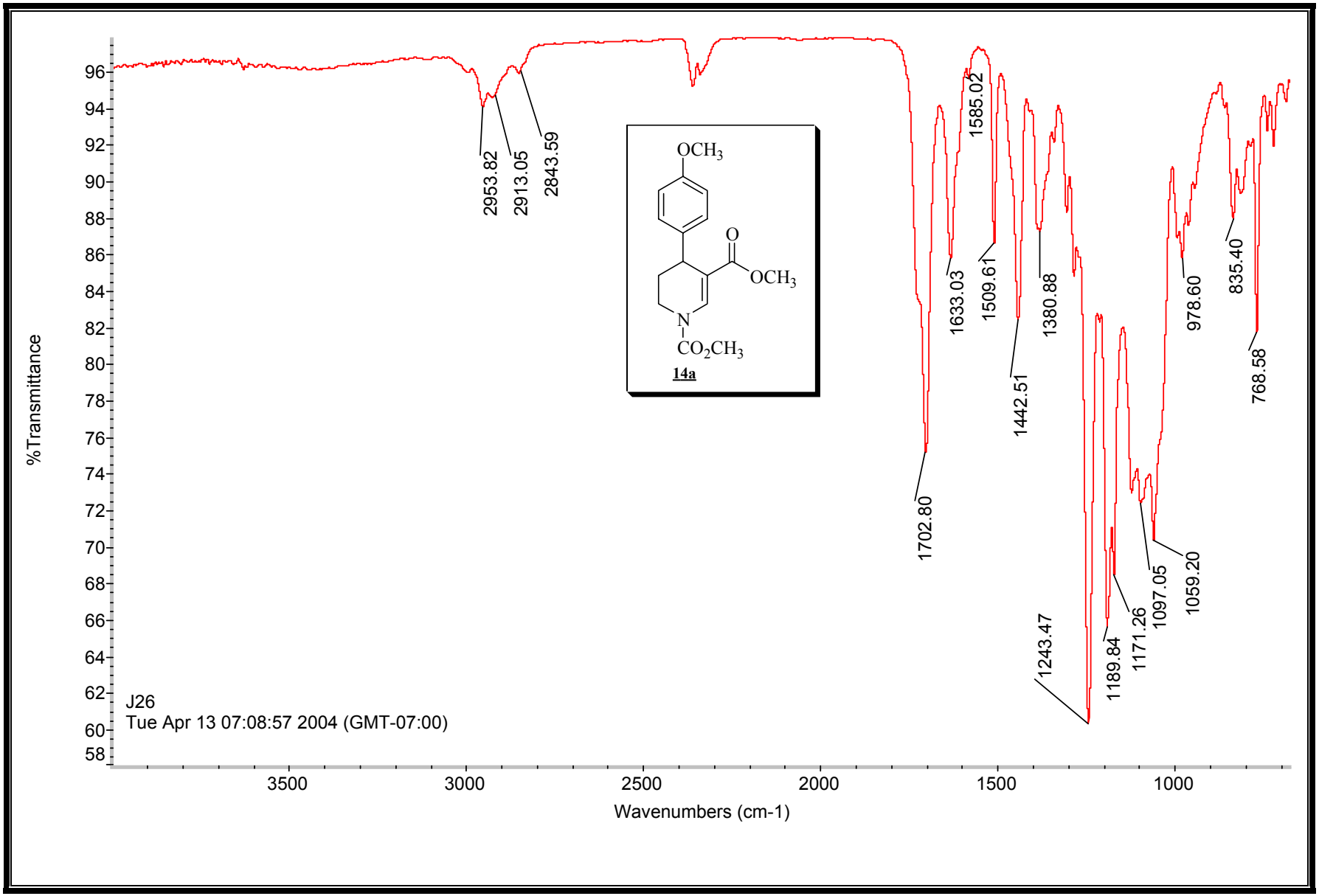
Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **12**.



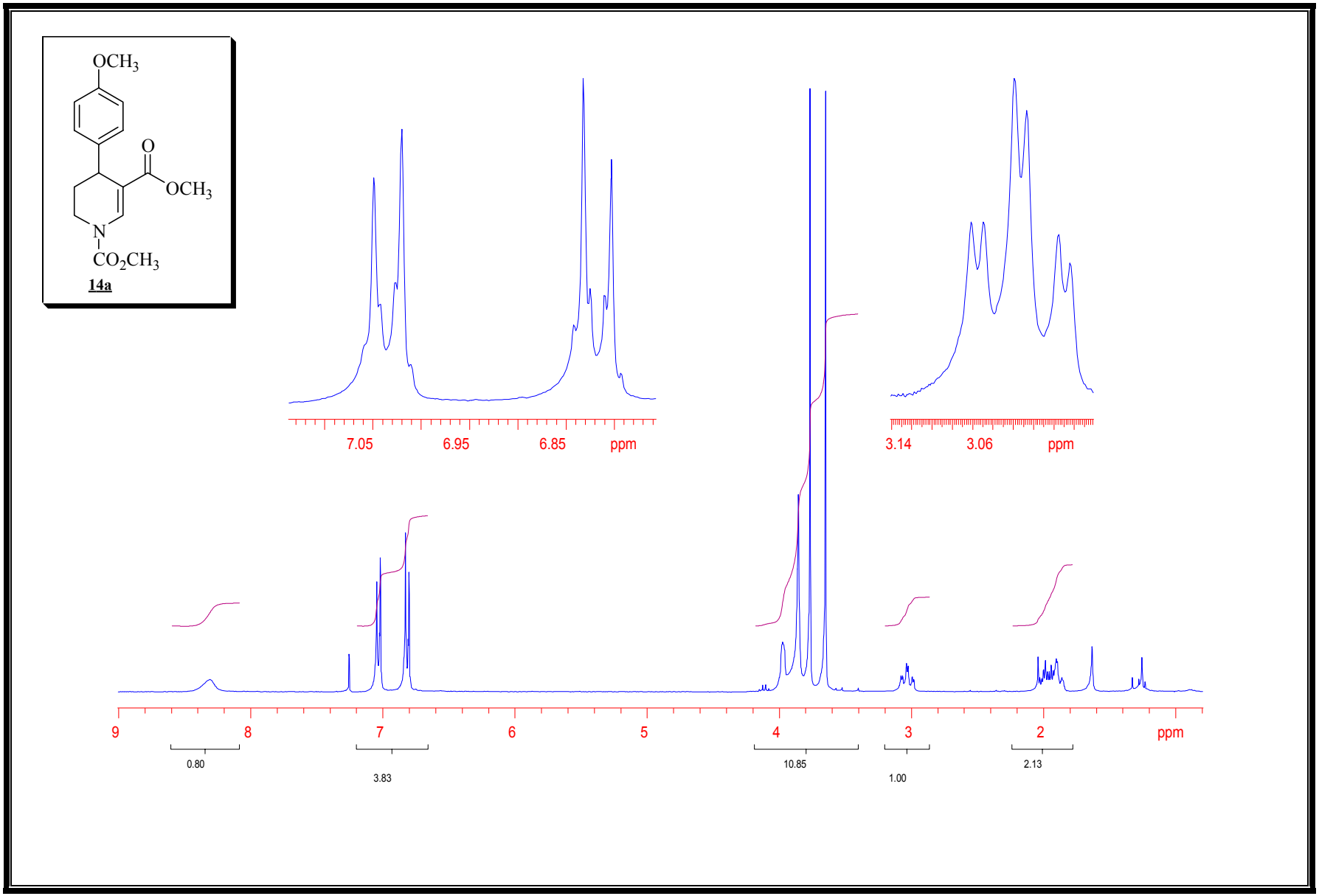
Espectro 36: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **12**.



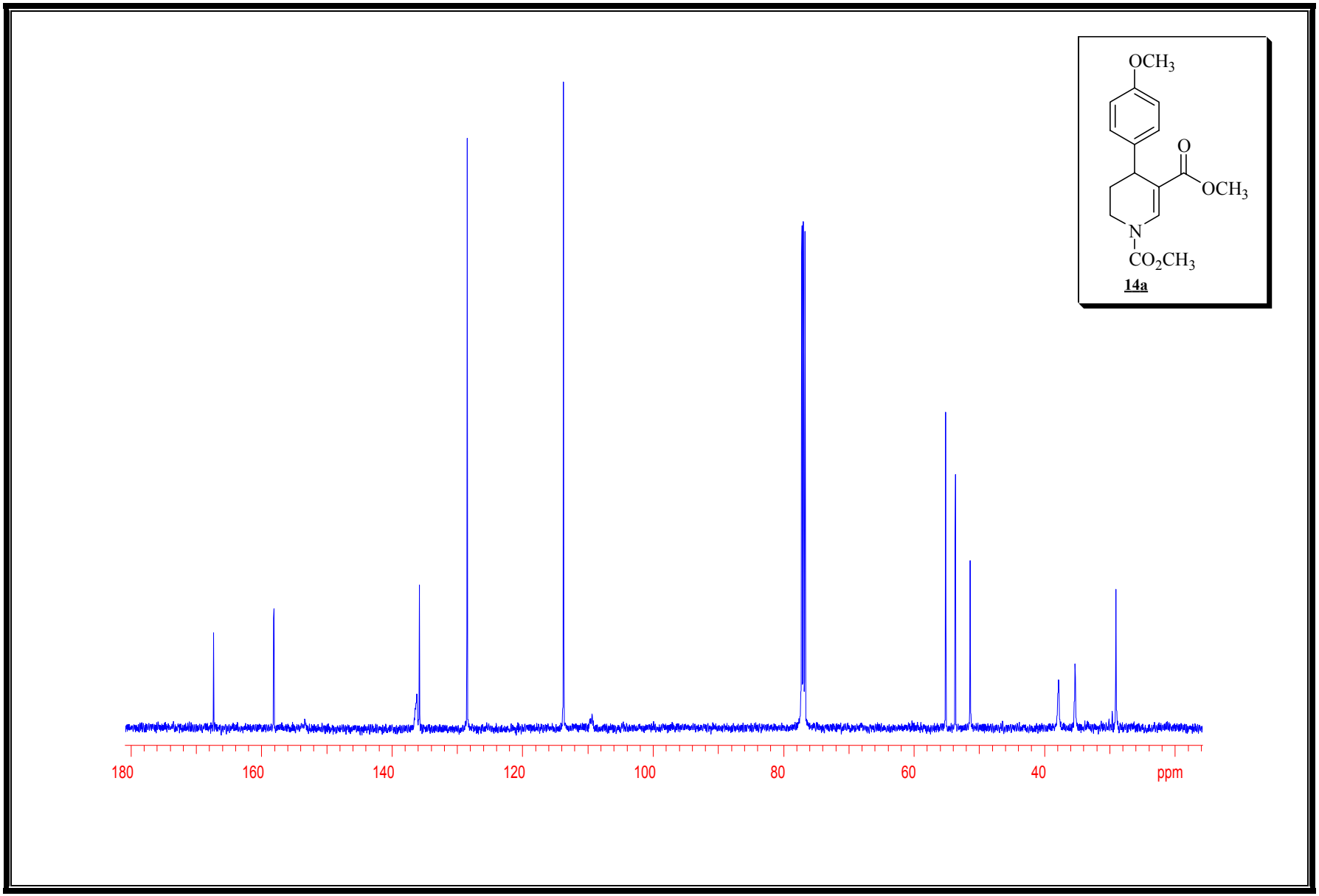
Espectro 37: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **12**.



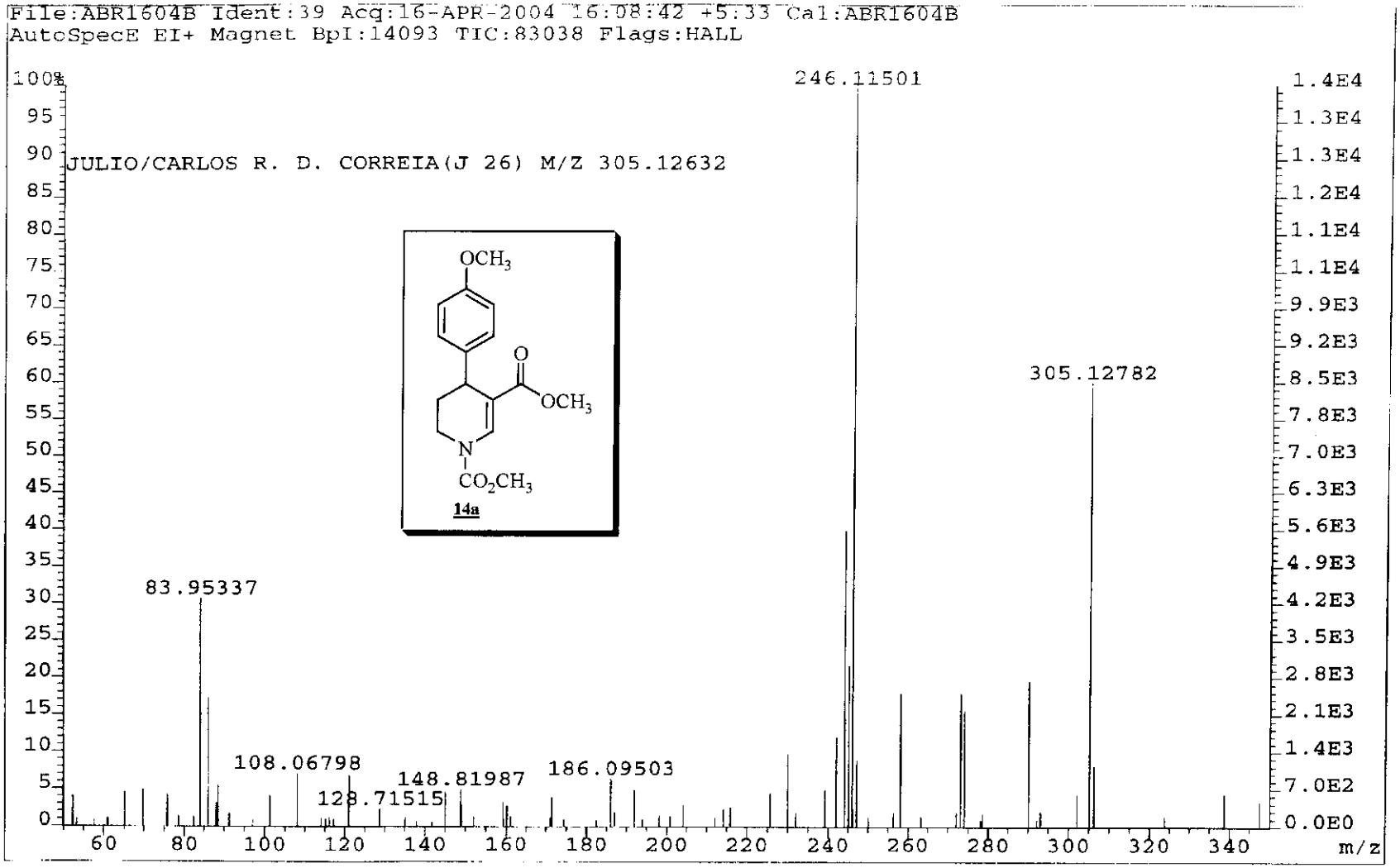
Espectro 38: Espectro de IV (filme) do composto **14a**.



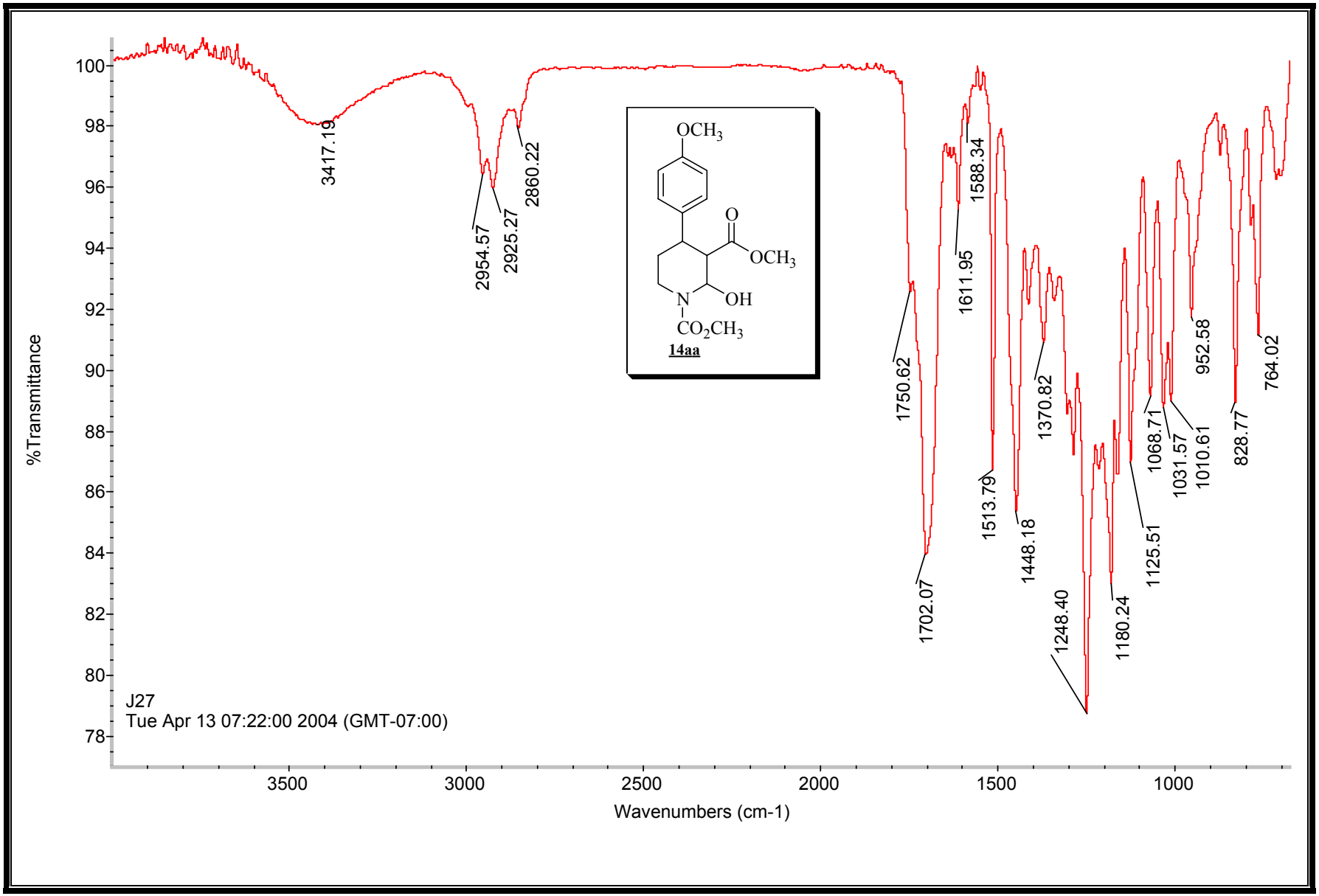
Espectro 39: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14a**.



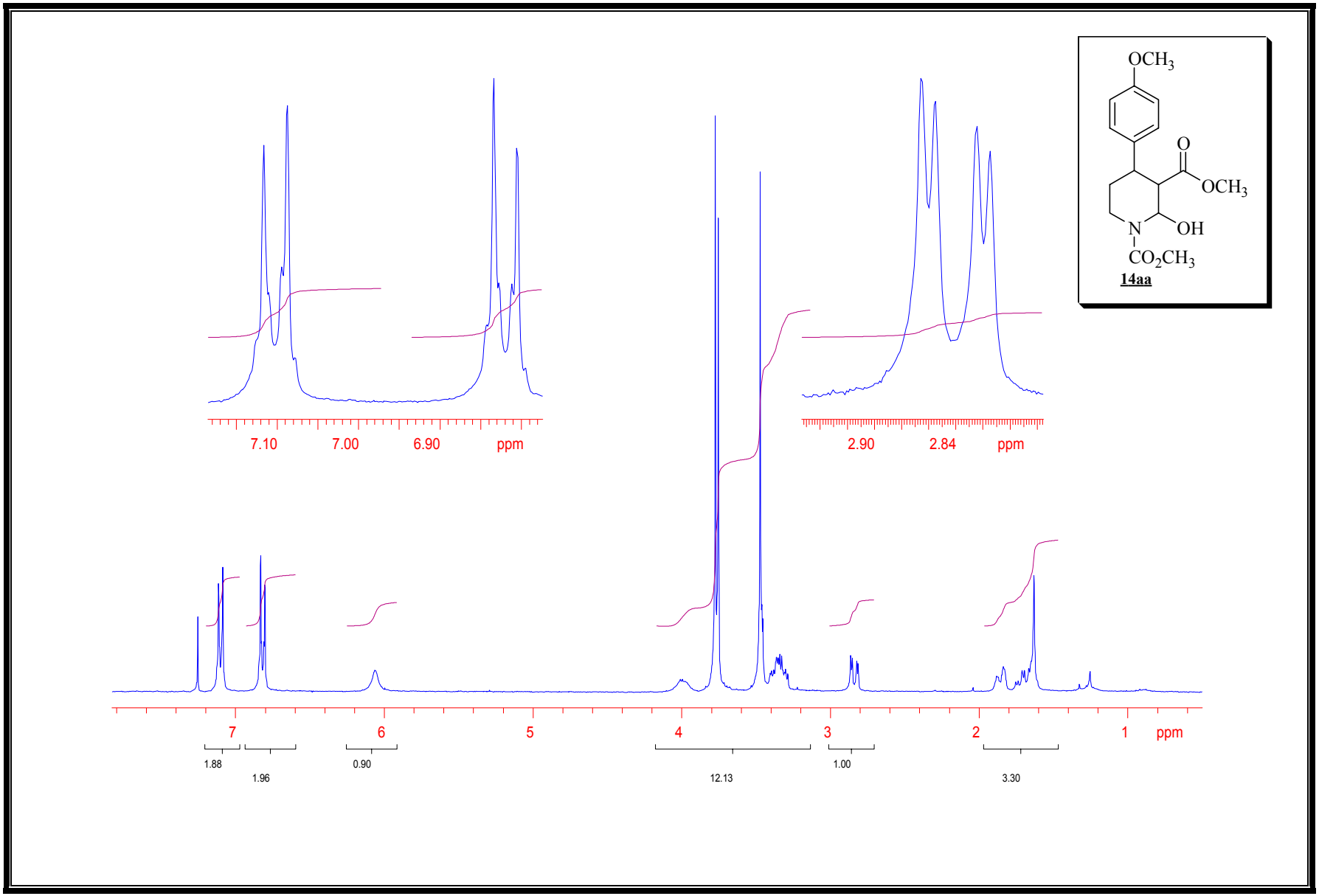
Espectro 40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14a**.



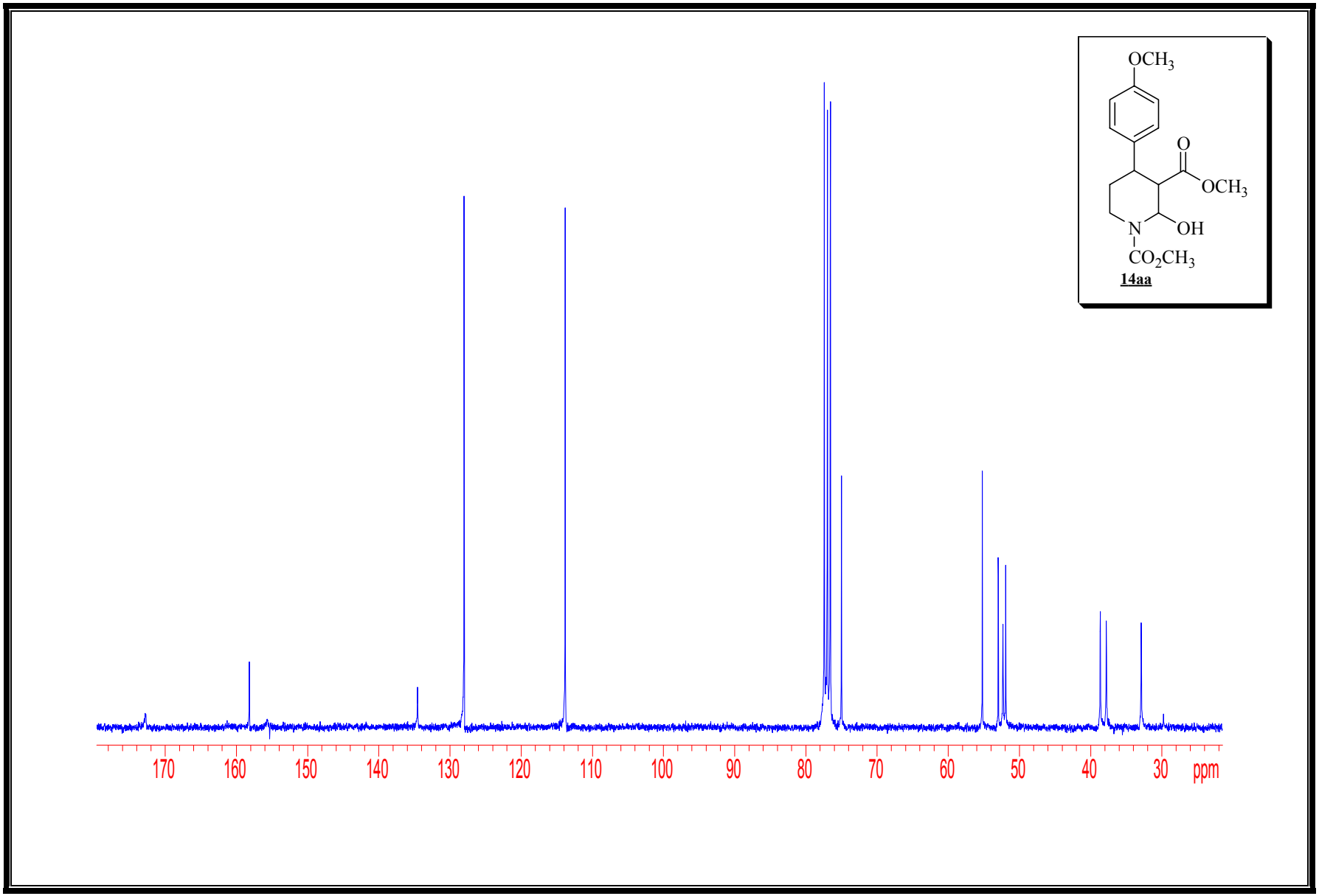
Espectro 41: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14a**.



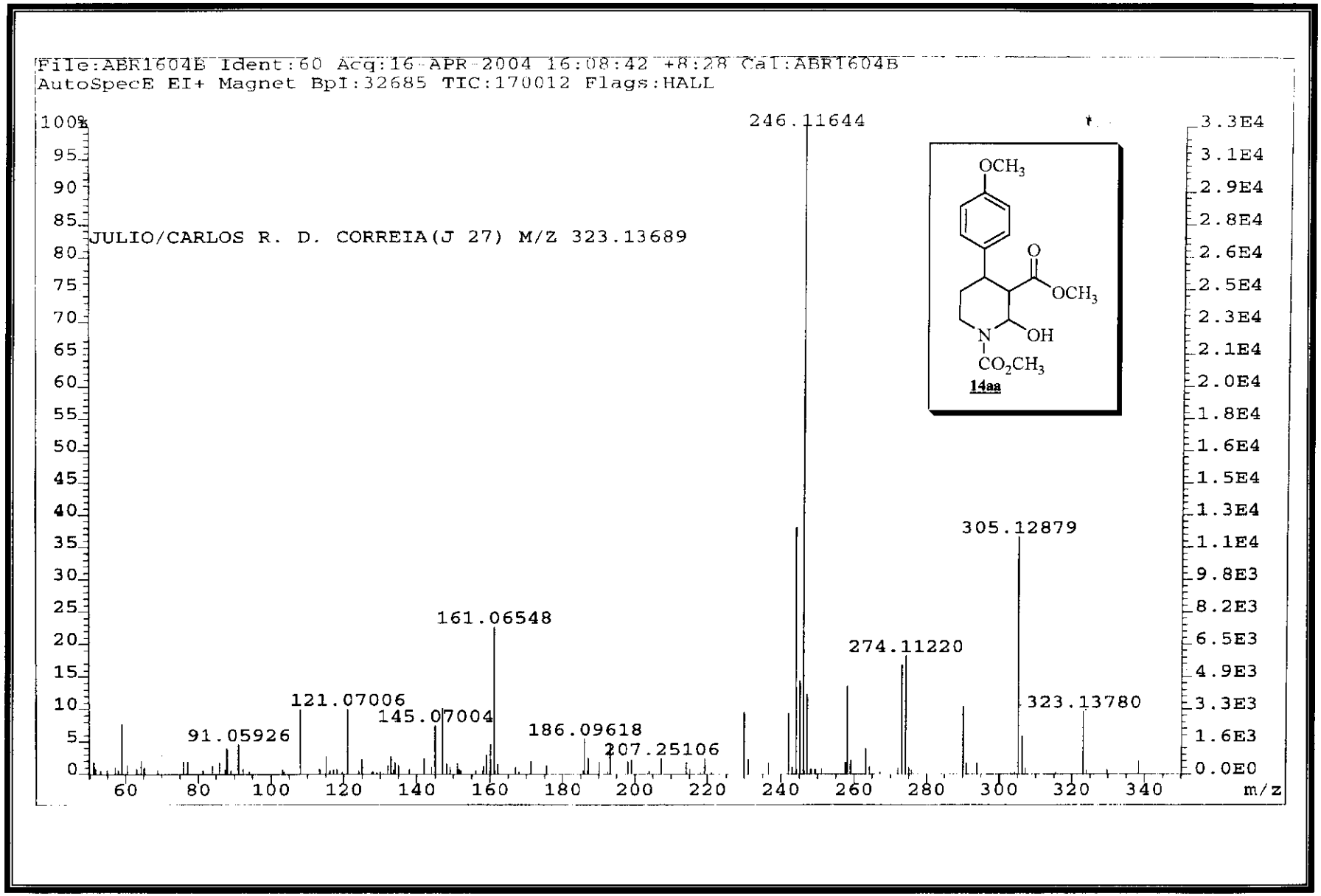
Espectro 42: Espectro de IV (filme) do composto **14aa**.



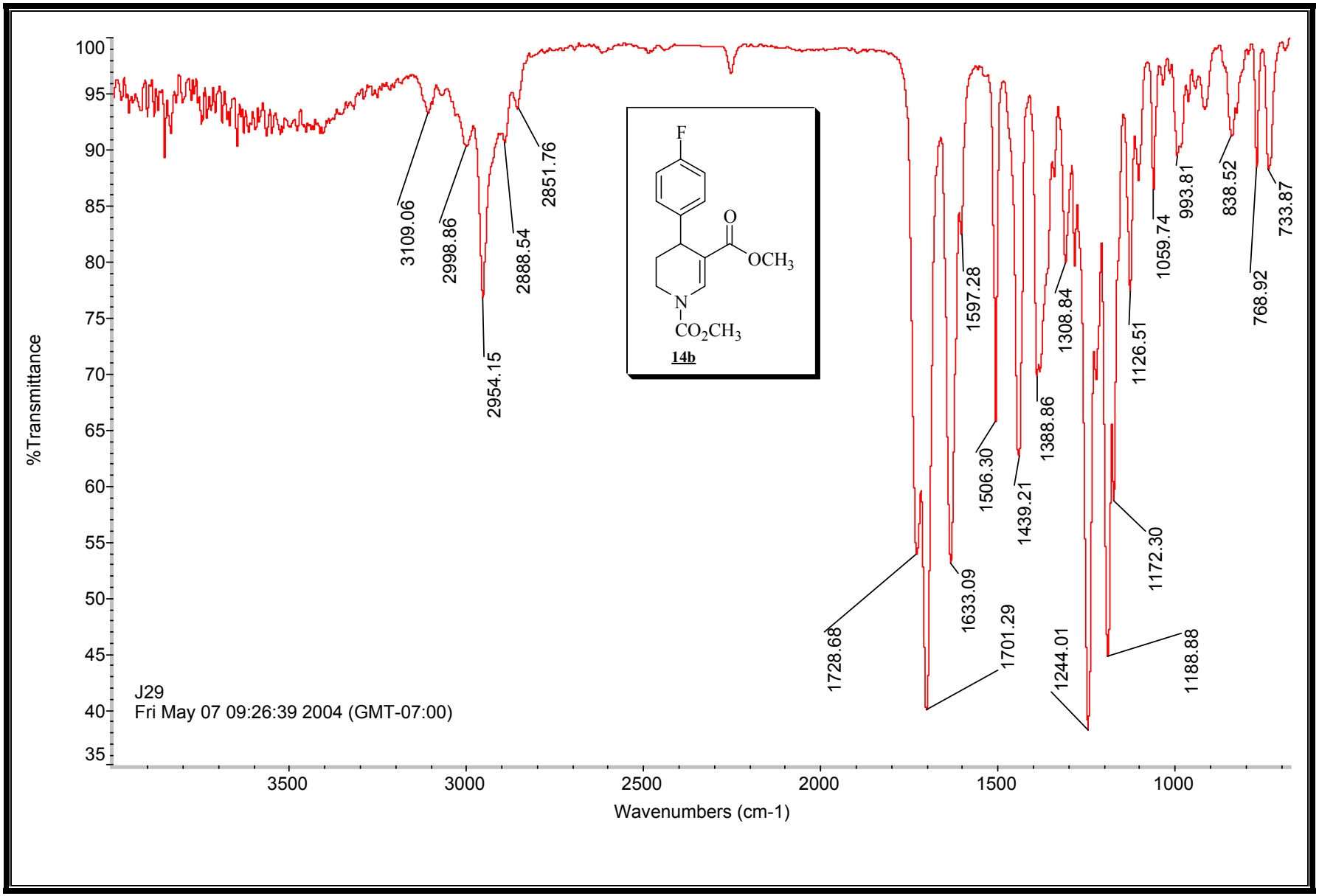
Espectro 43: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **<u>14aa</u>**.



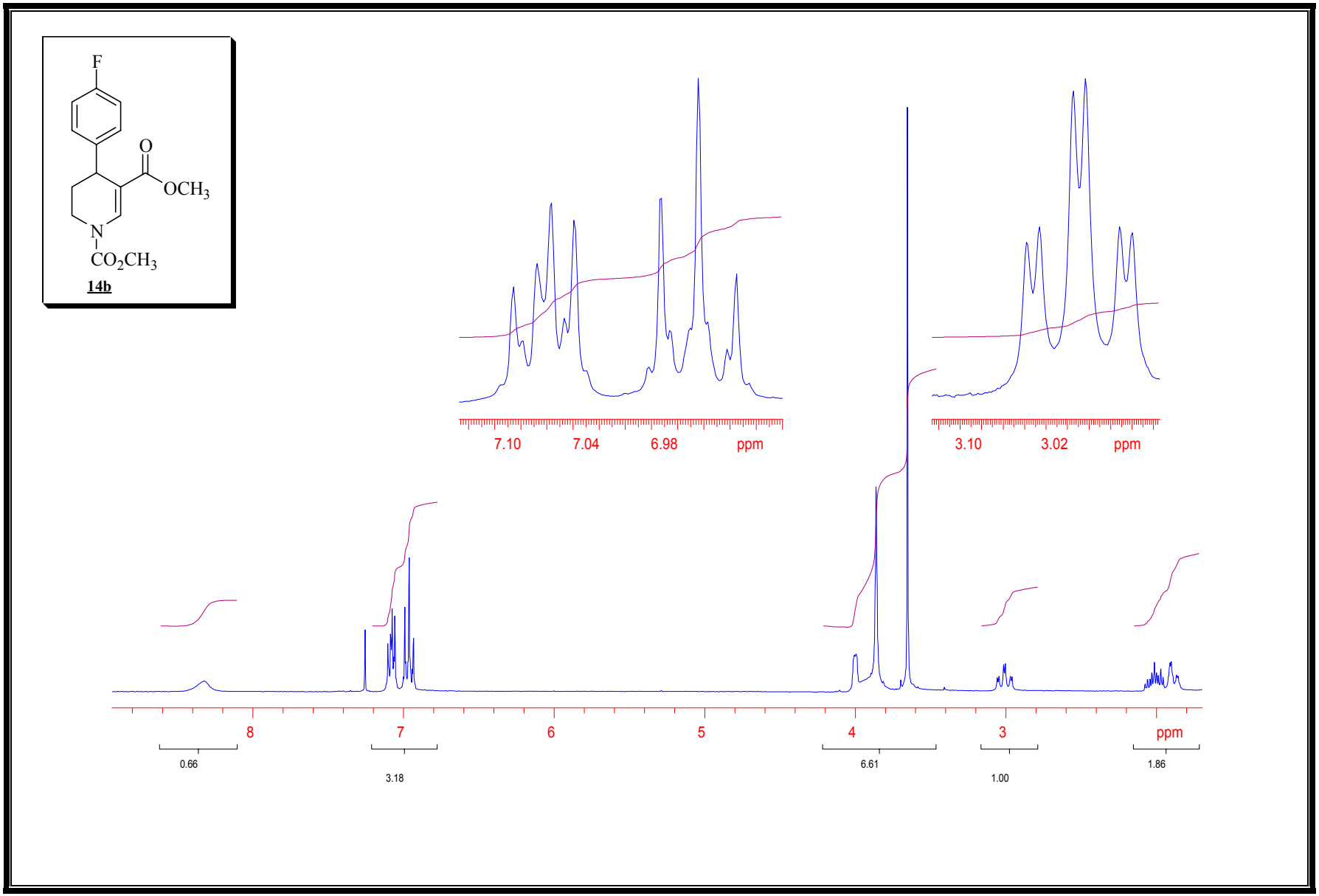
Espectro 44: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14aa**.



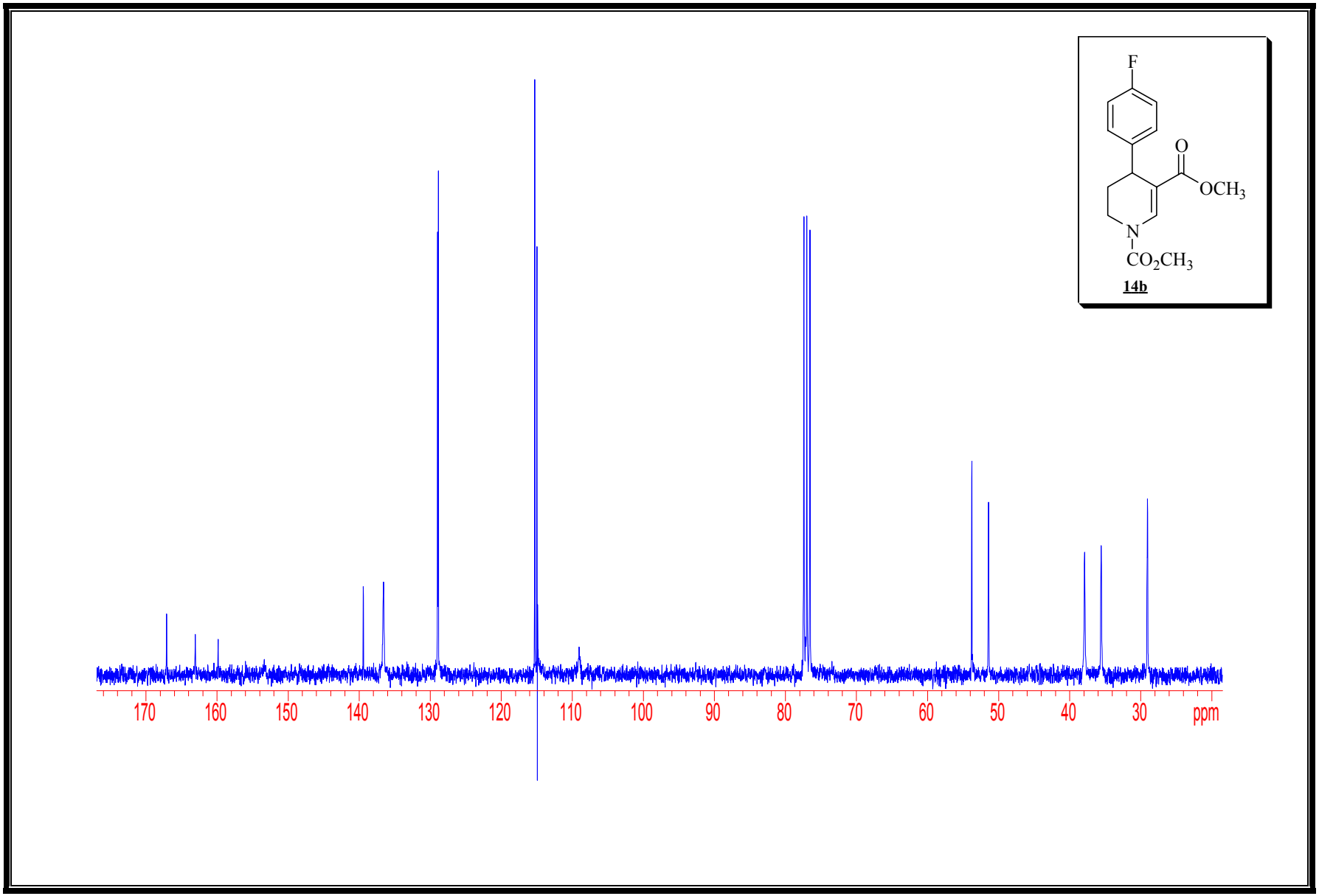
Espectro 45: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14aa**.



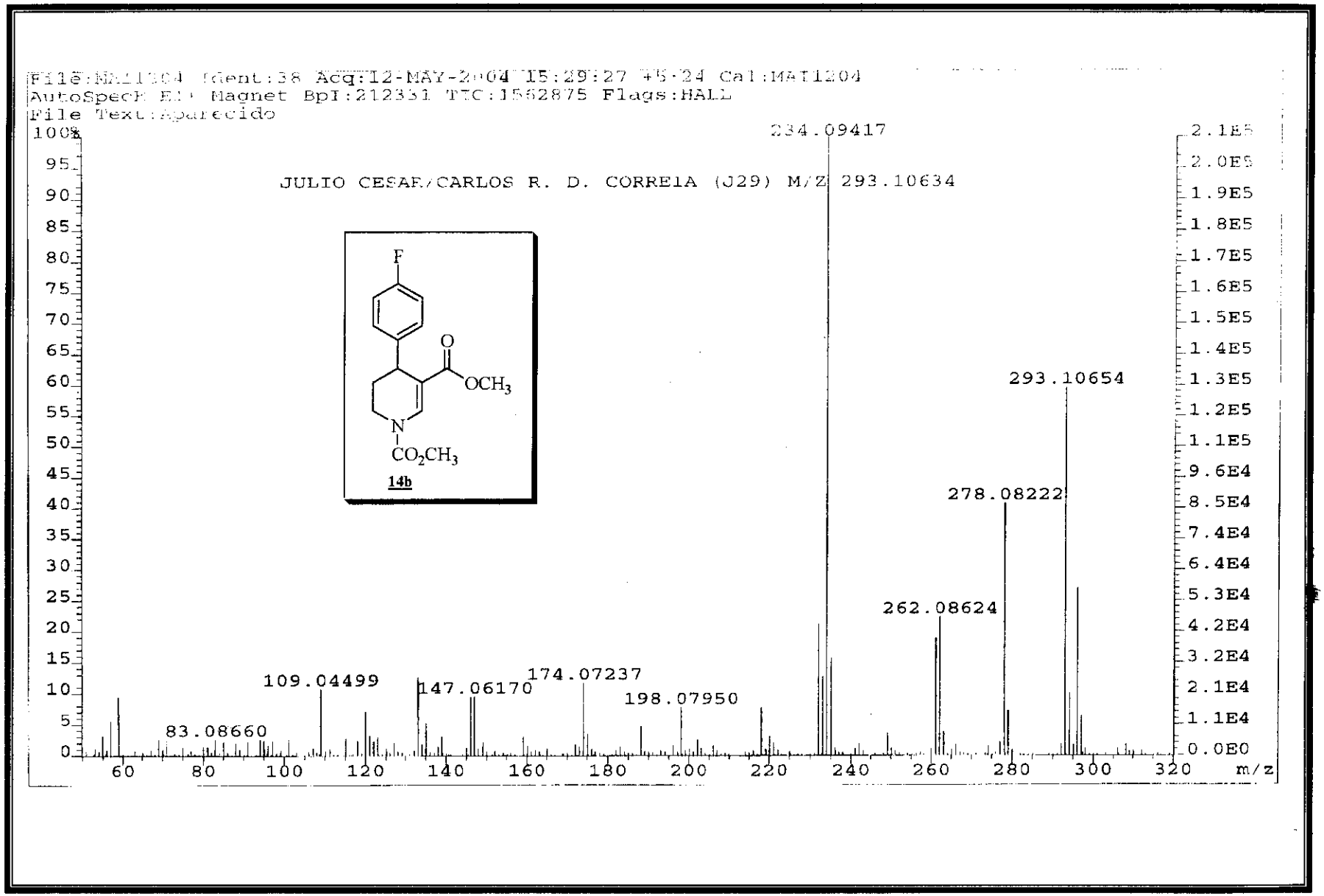
Espectro 46: Espectro de IV (filme) do composto **14b**.



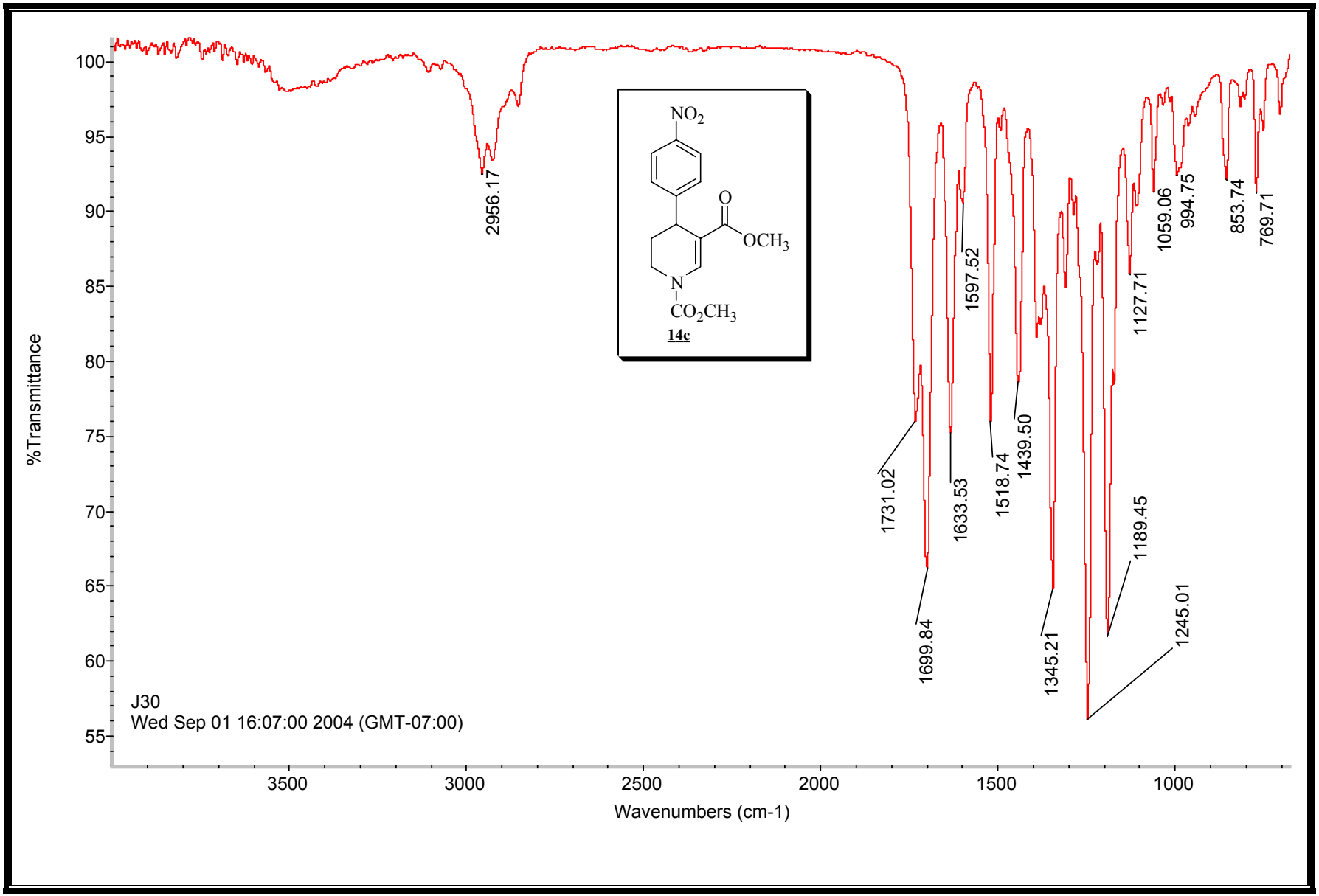
Espectro 47: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14b**.



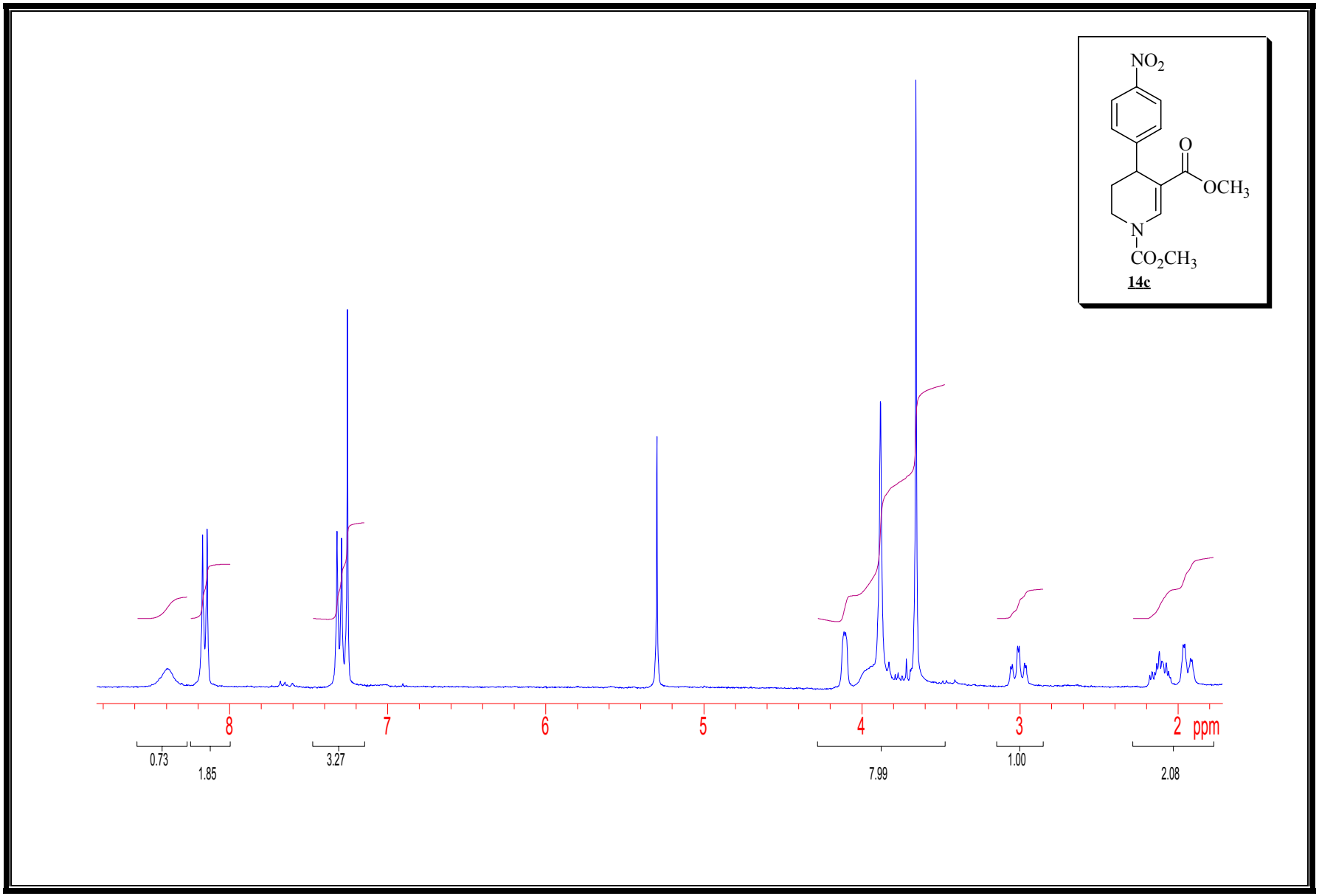
Espectro 48: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14b**.



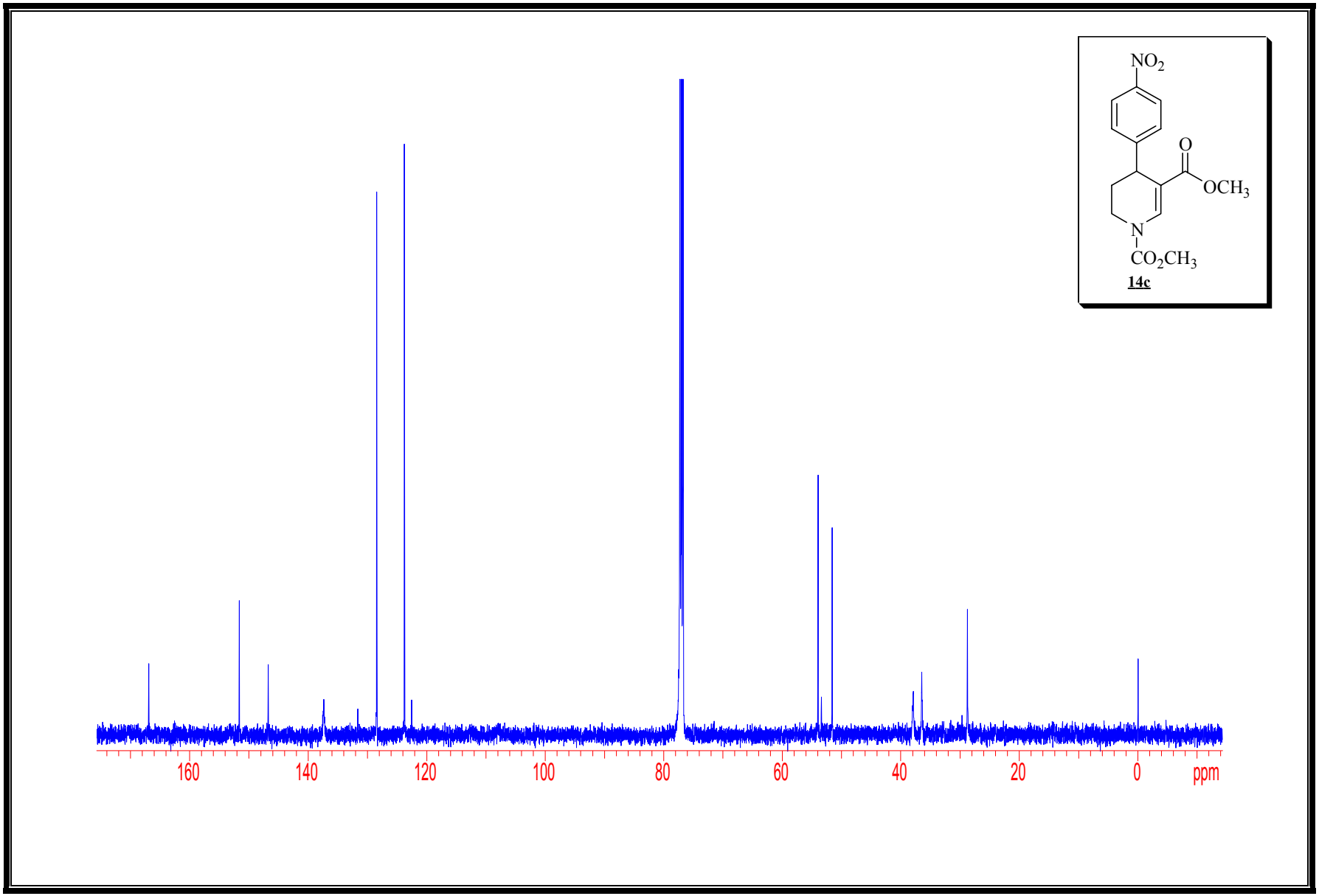
Espectro 49: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14b**.



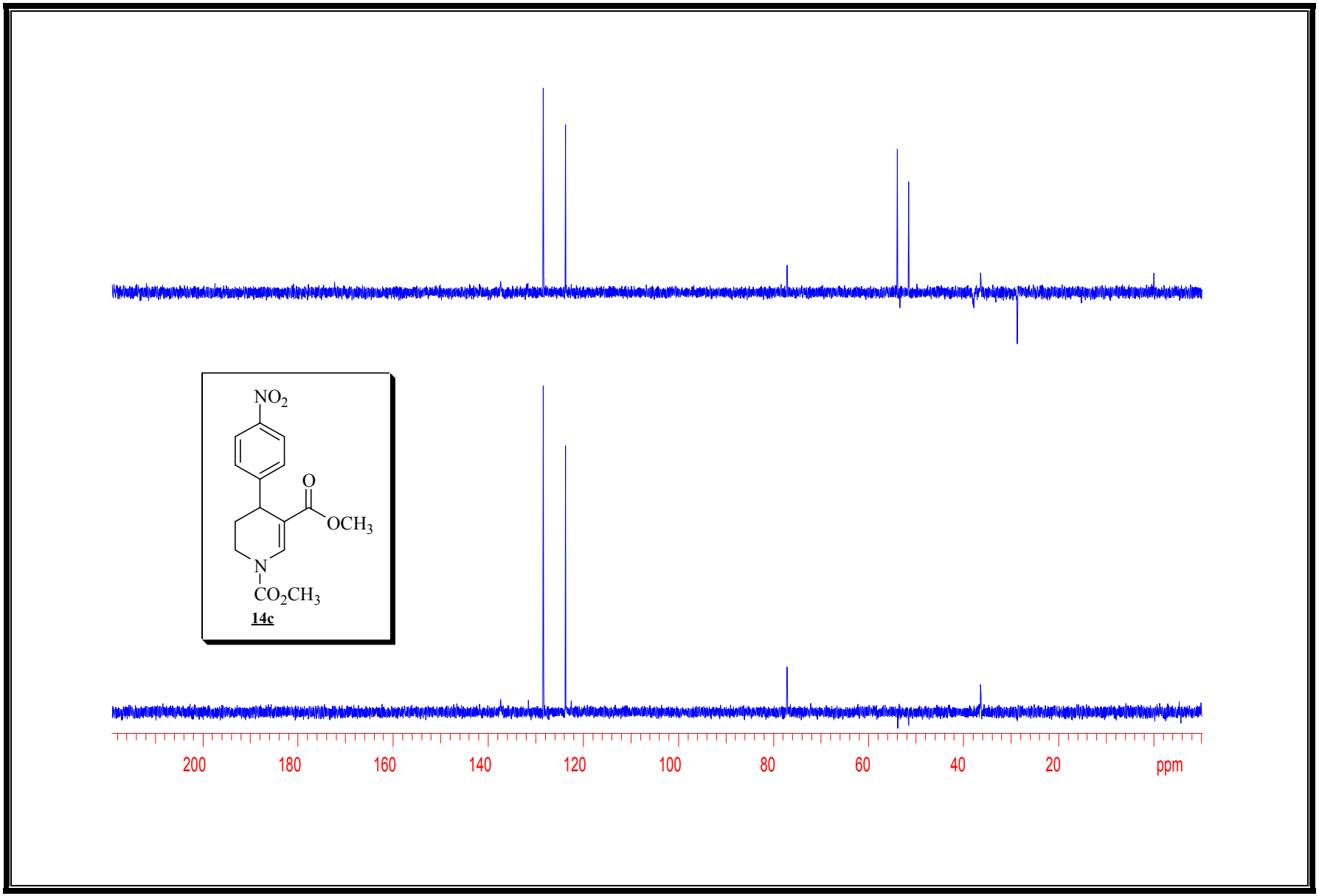
Espectro 50: Espectro de IV (filme) do composto **14c**.



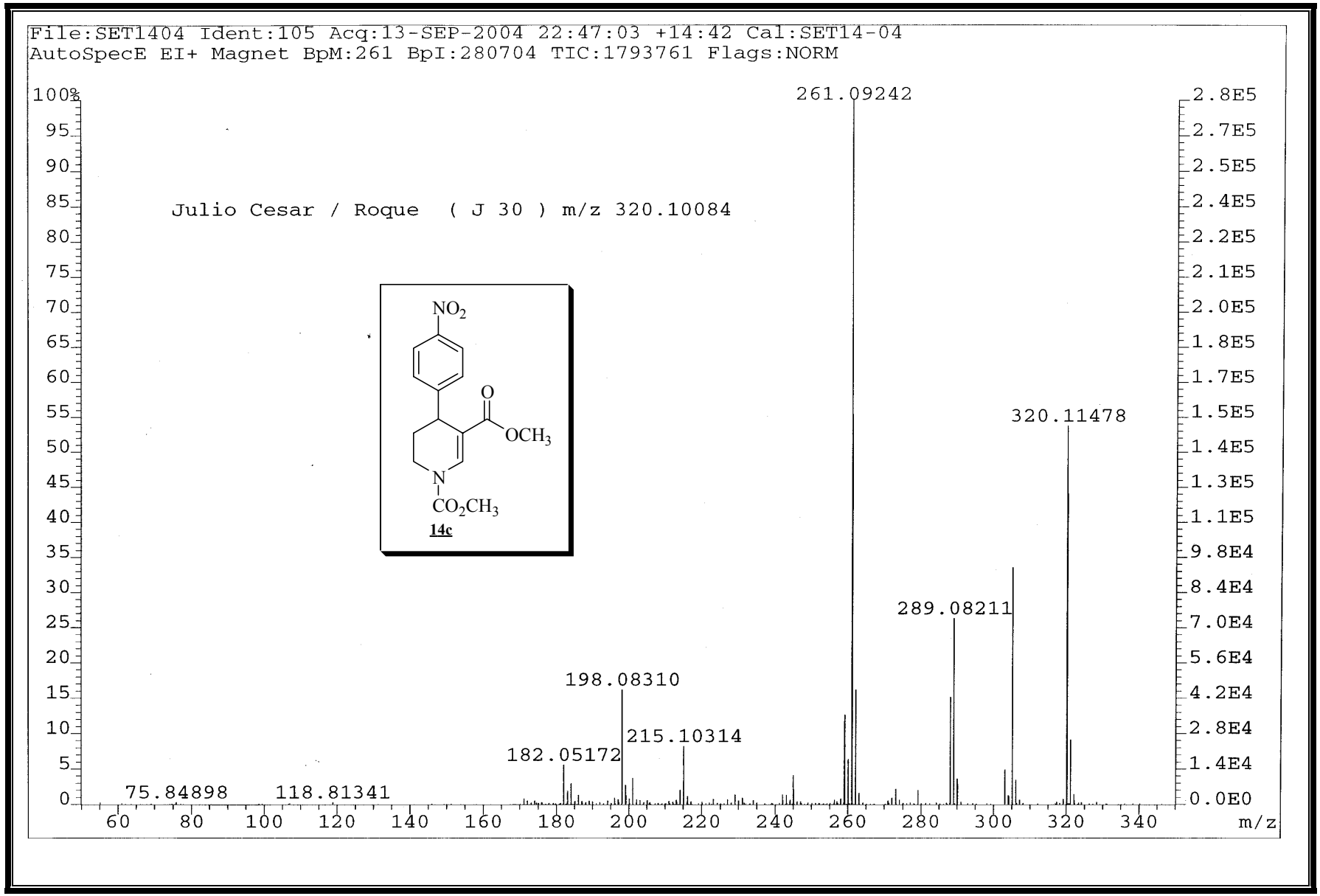
Espectro 51: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14c**.



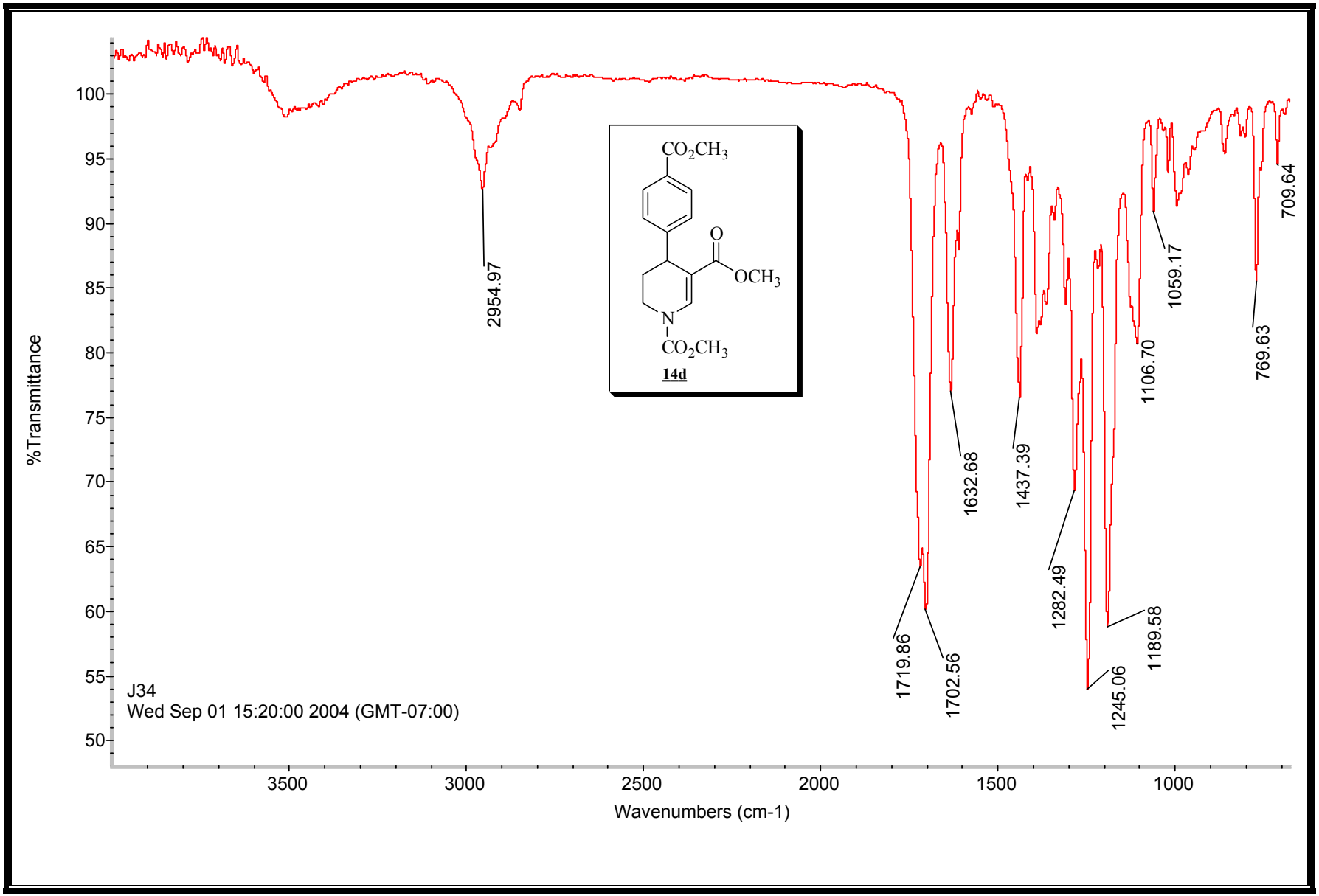
Espectro 52: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14c**.



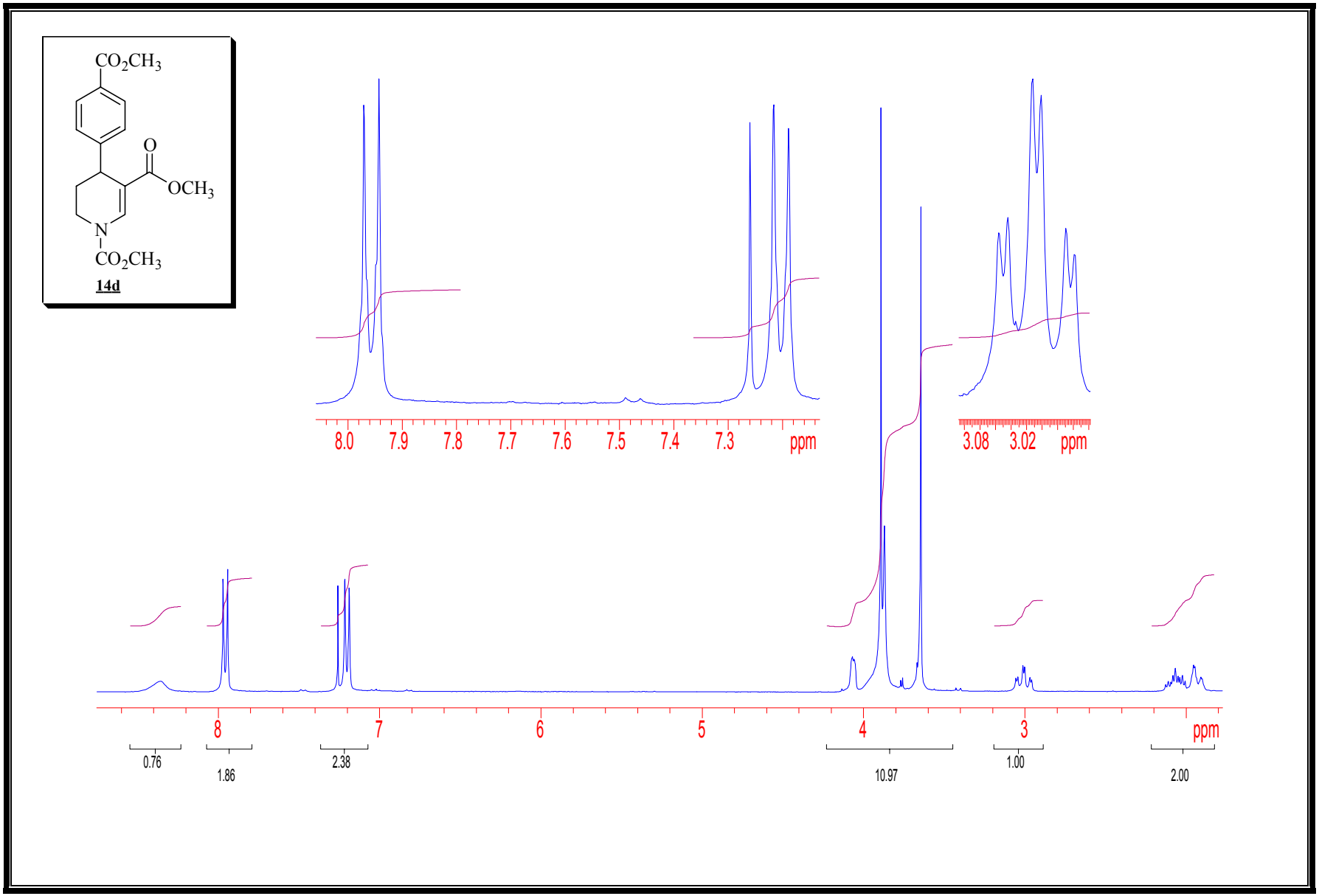
Espectro 53: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **14c**.



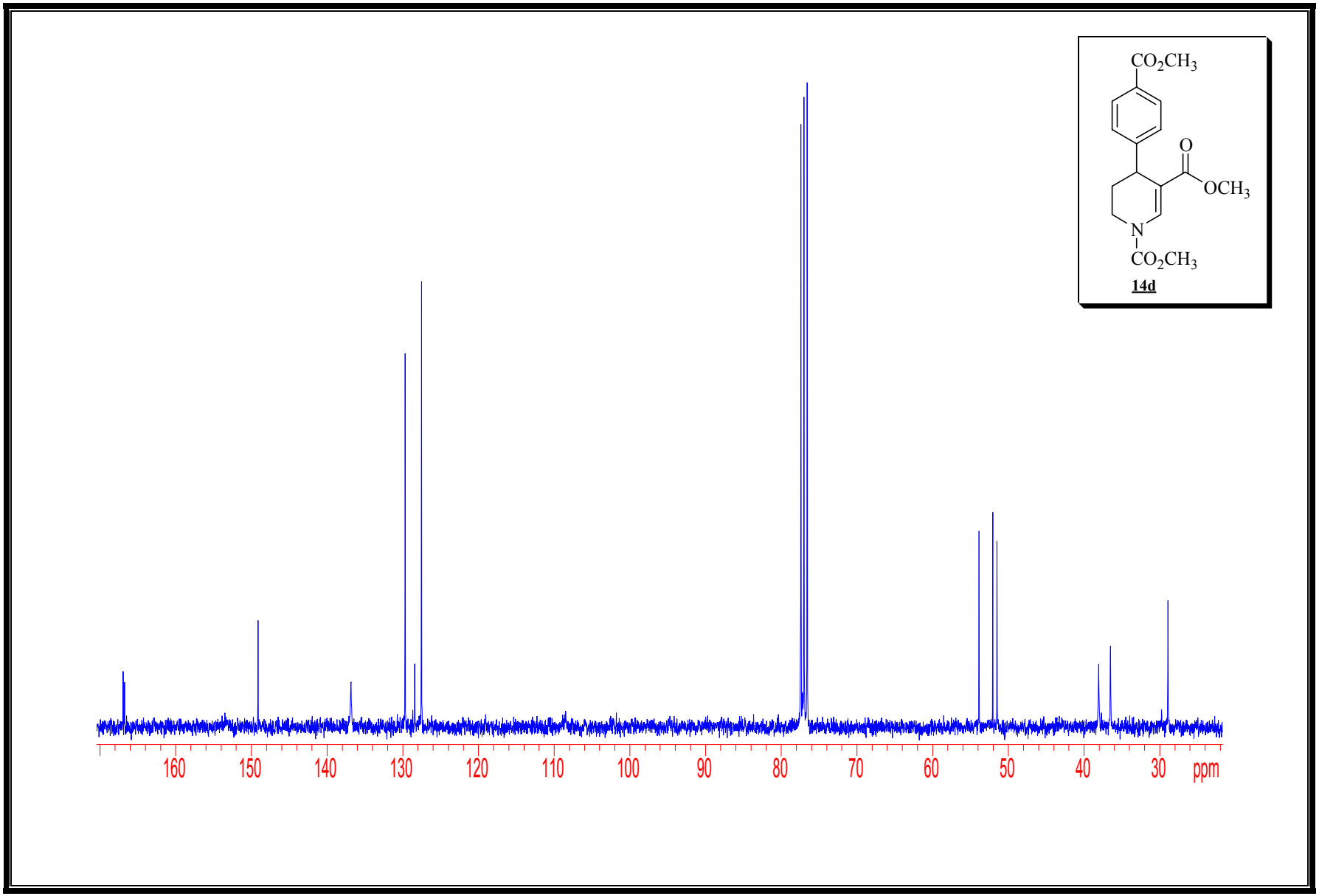
Espectro 54: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14c**.



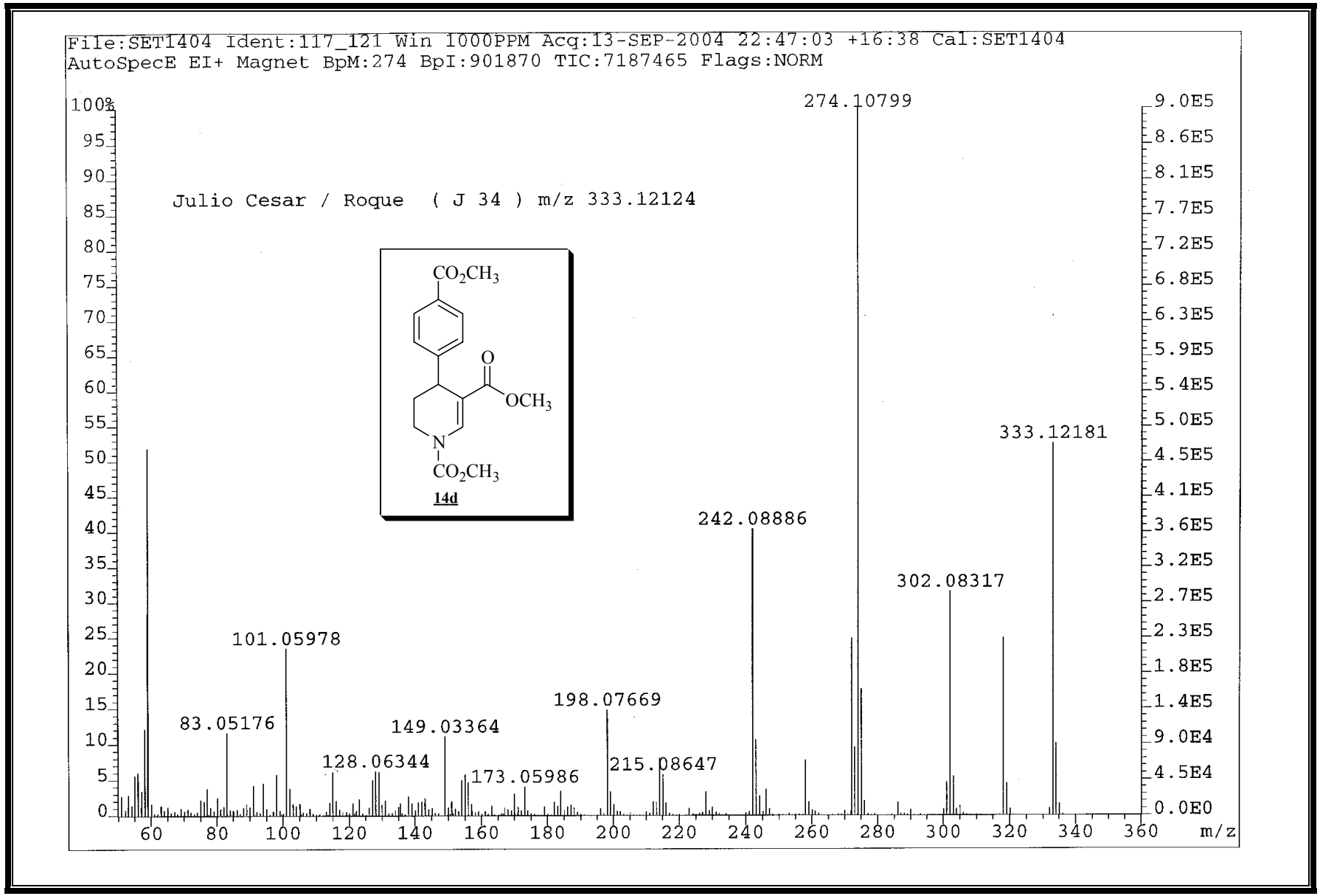
Espectro 55: Espectro de IV (filme) do composto **14d**.



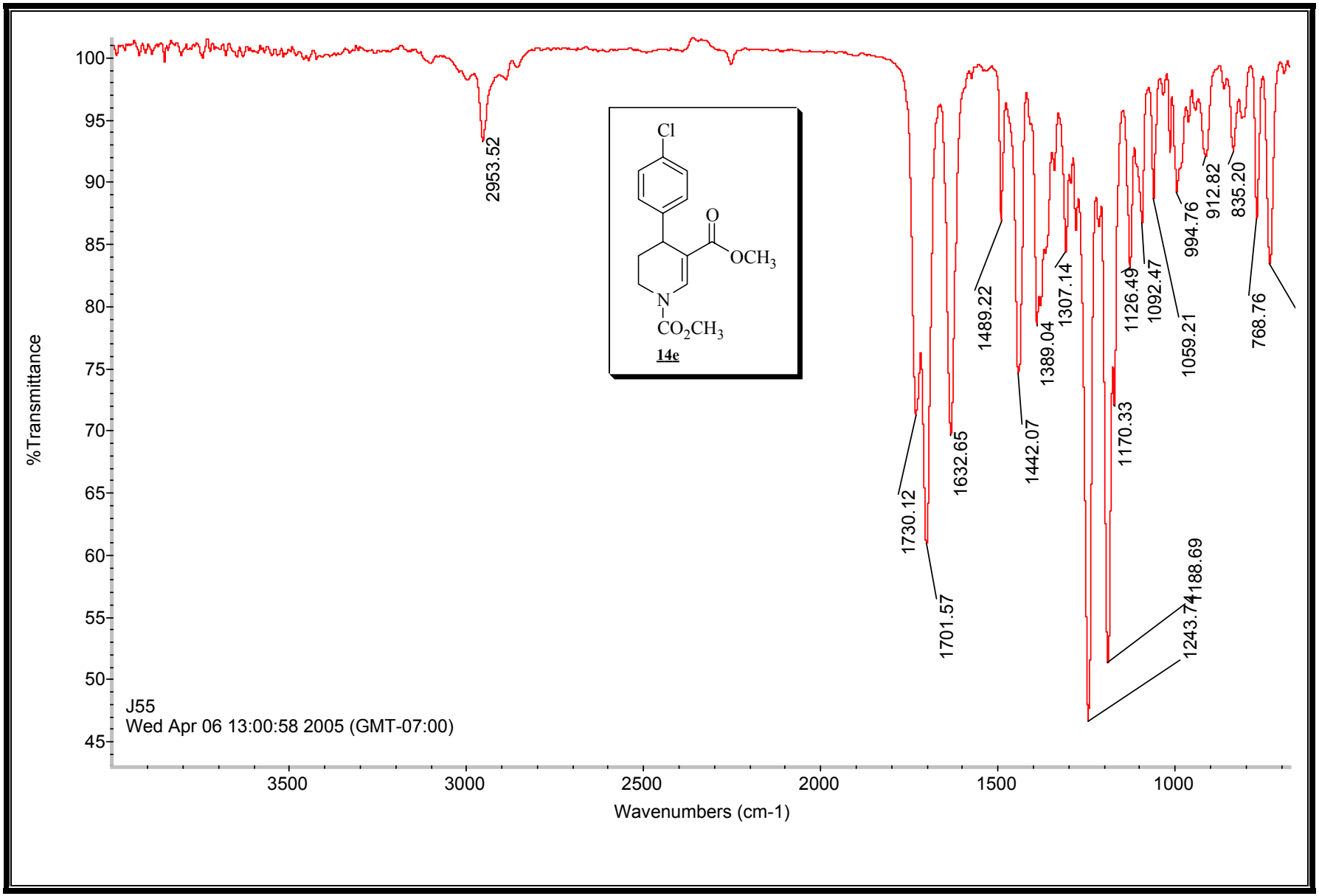
Espectro 56: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14d**.



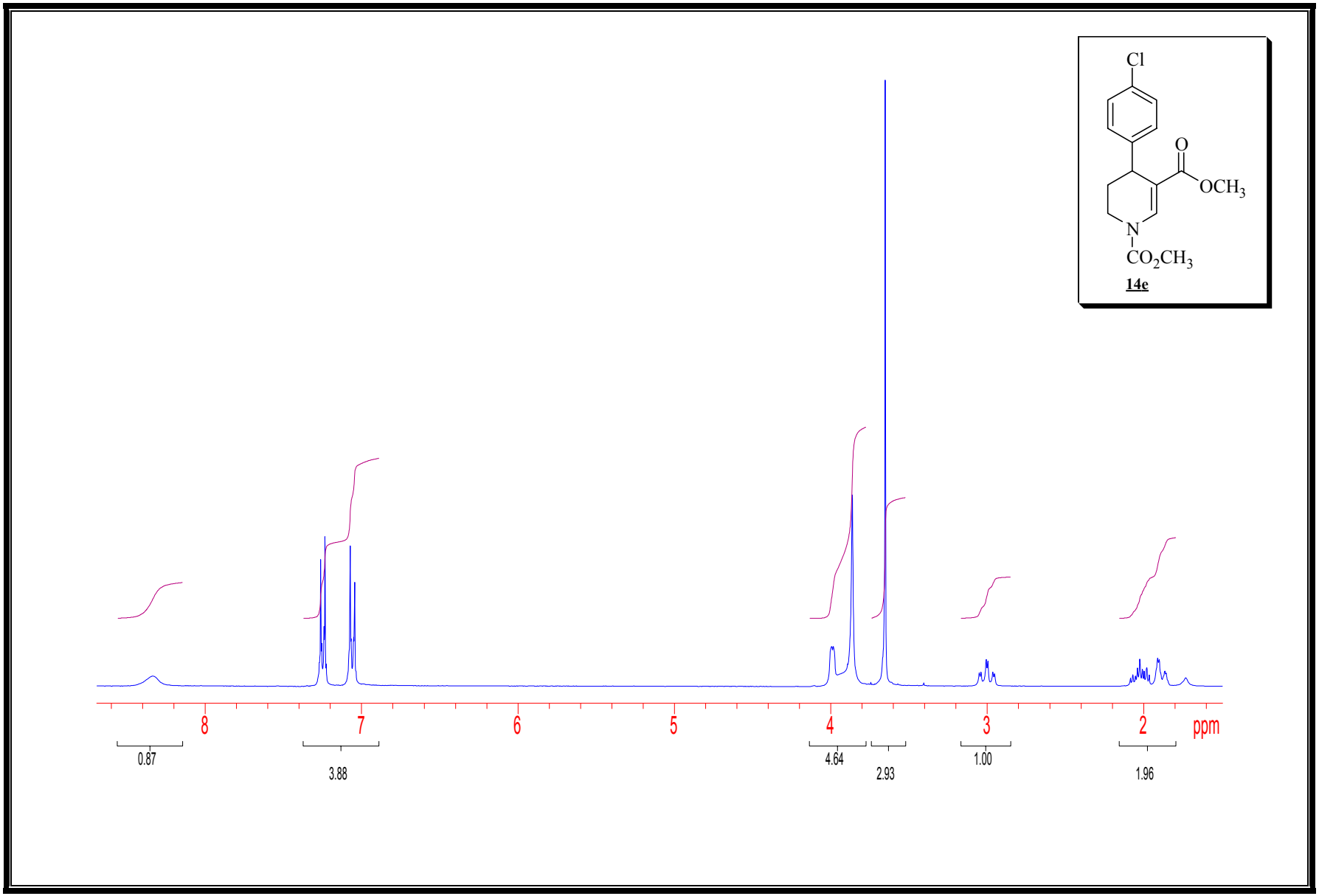
Espectro 57: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14d**.



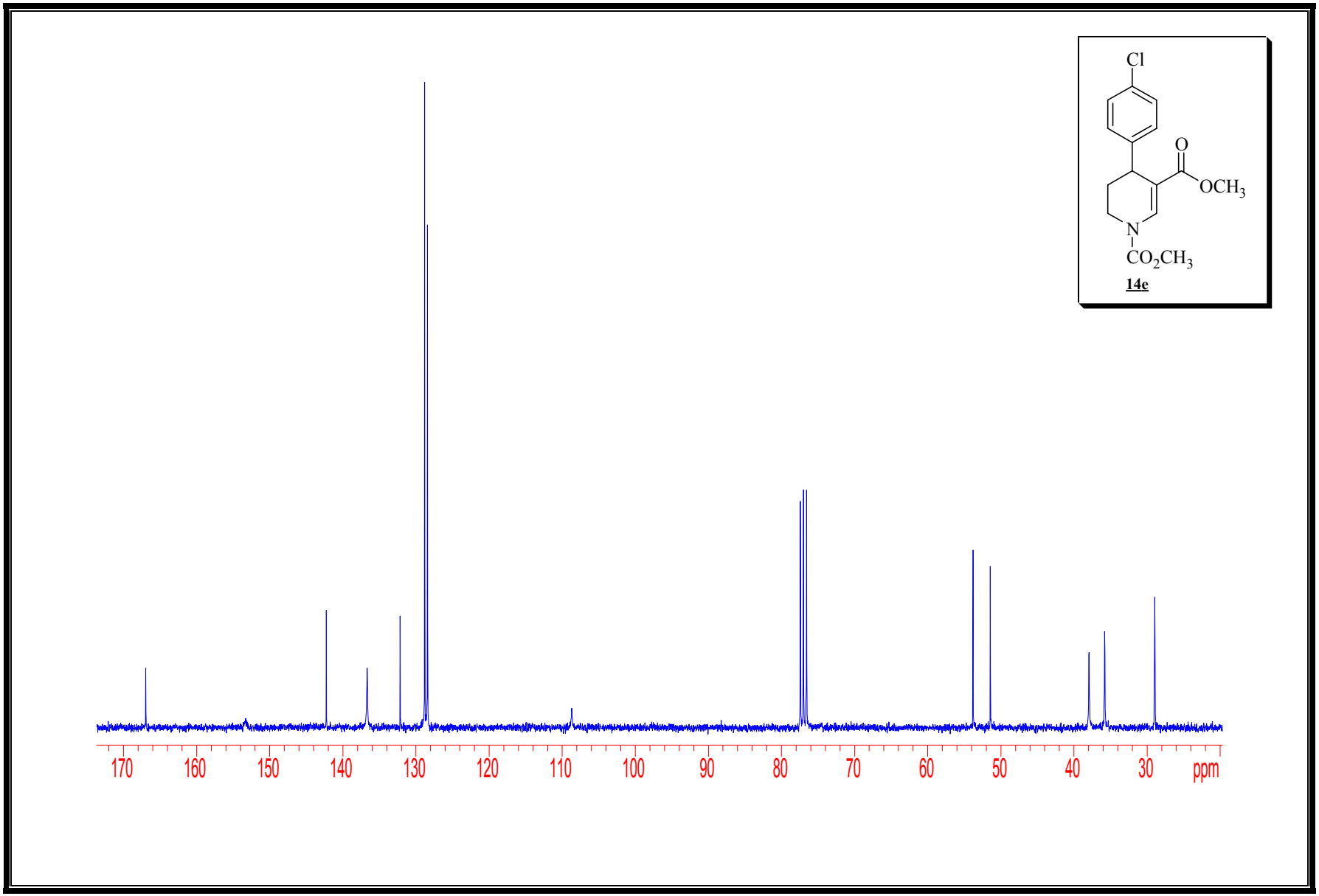
Espectro 58: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14d**.



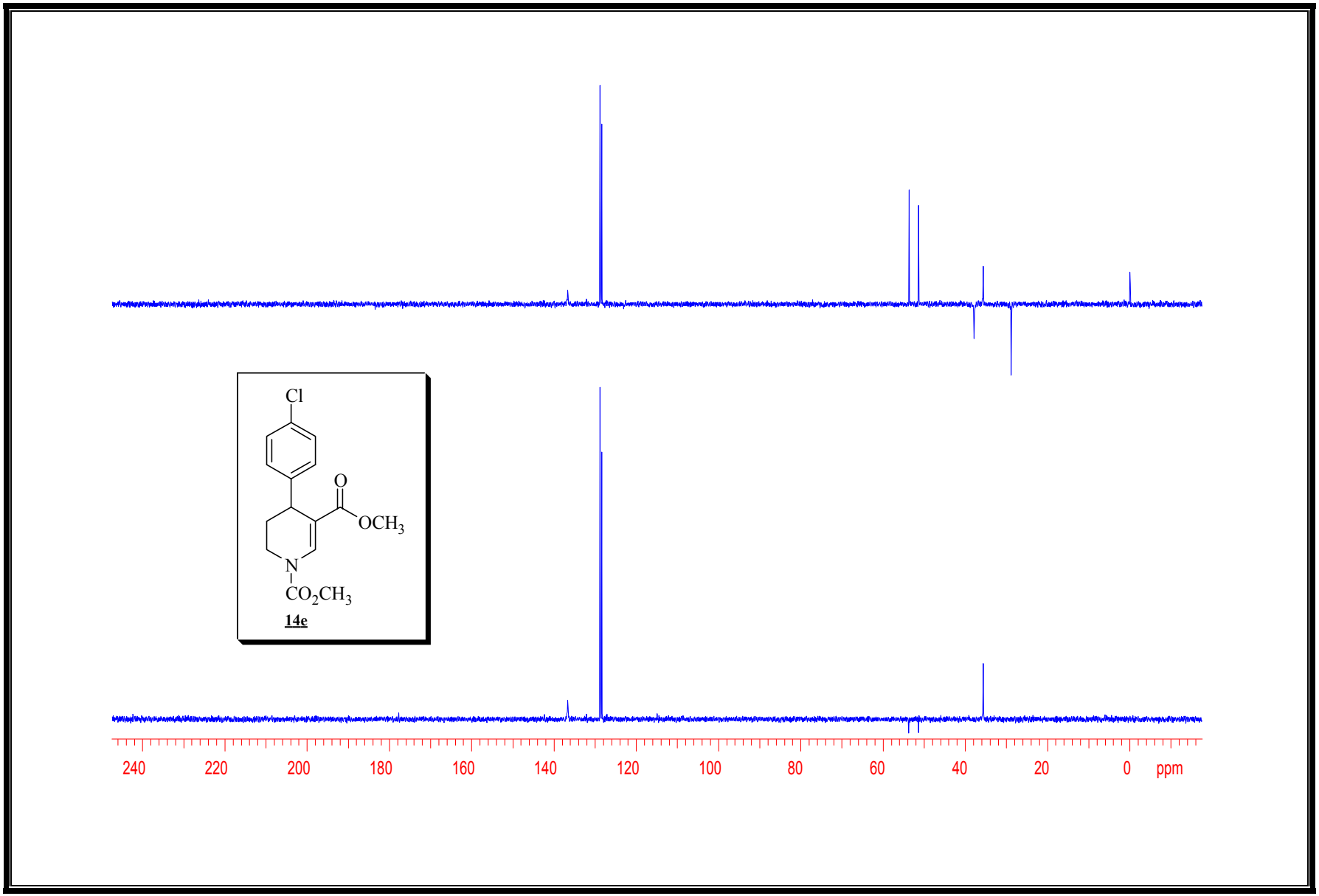
Espectro 59: Espectro de IV (filme) do composto **14e**.



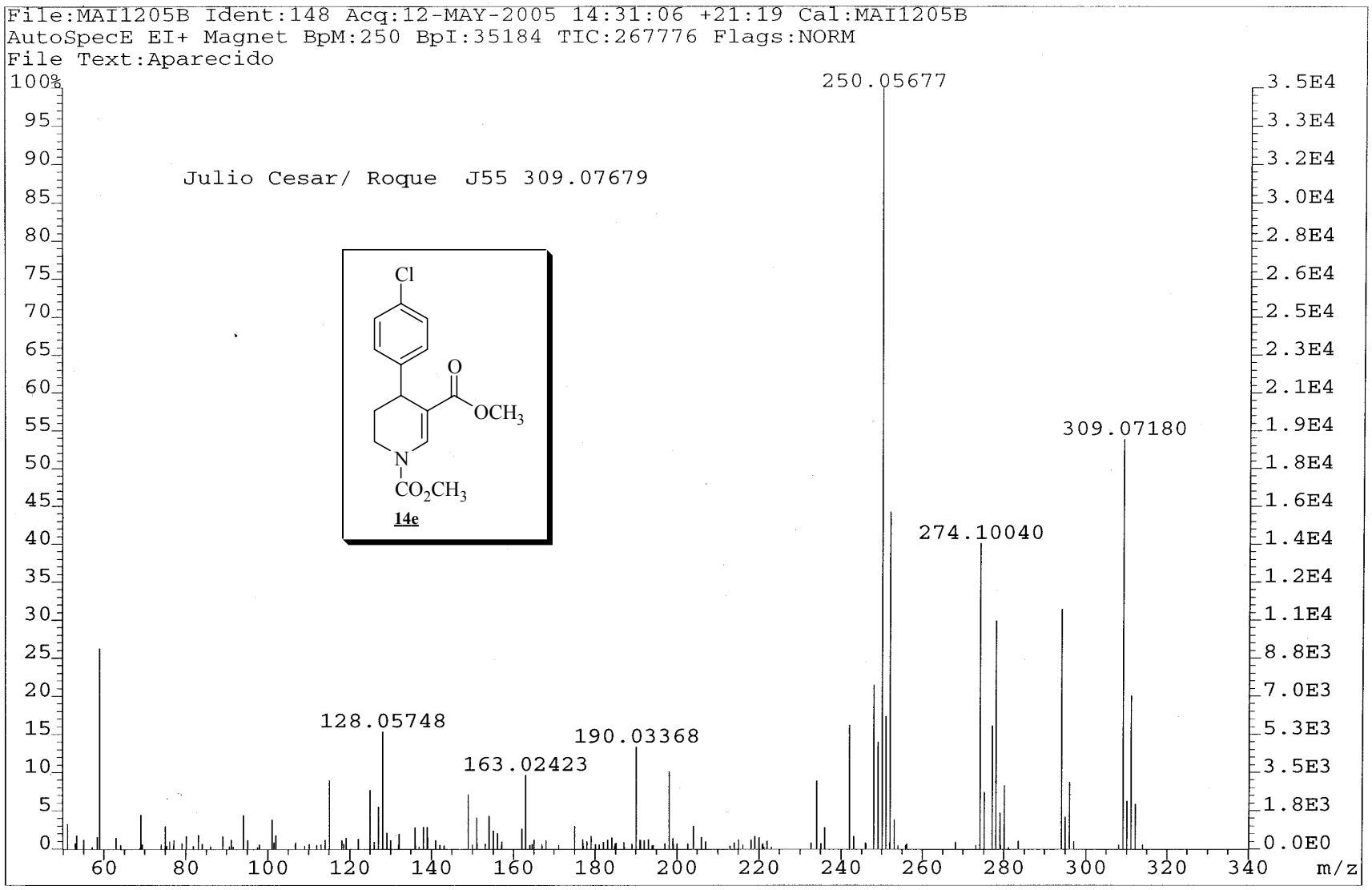
Espectro 60: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14e**.



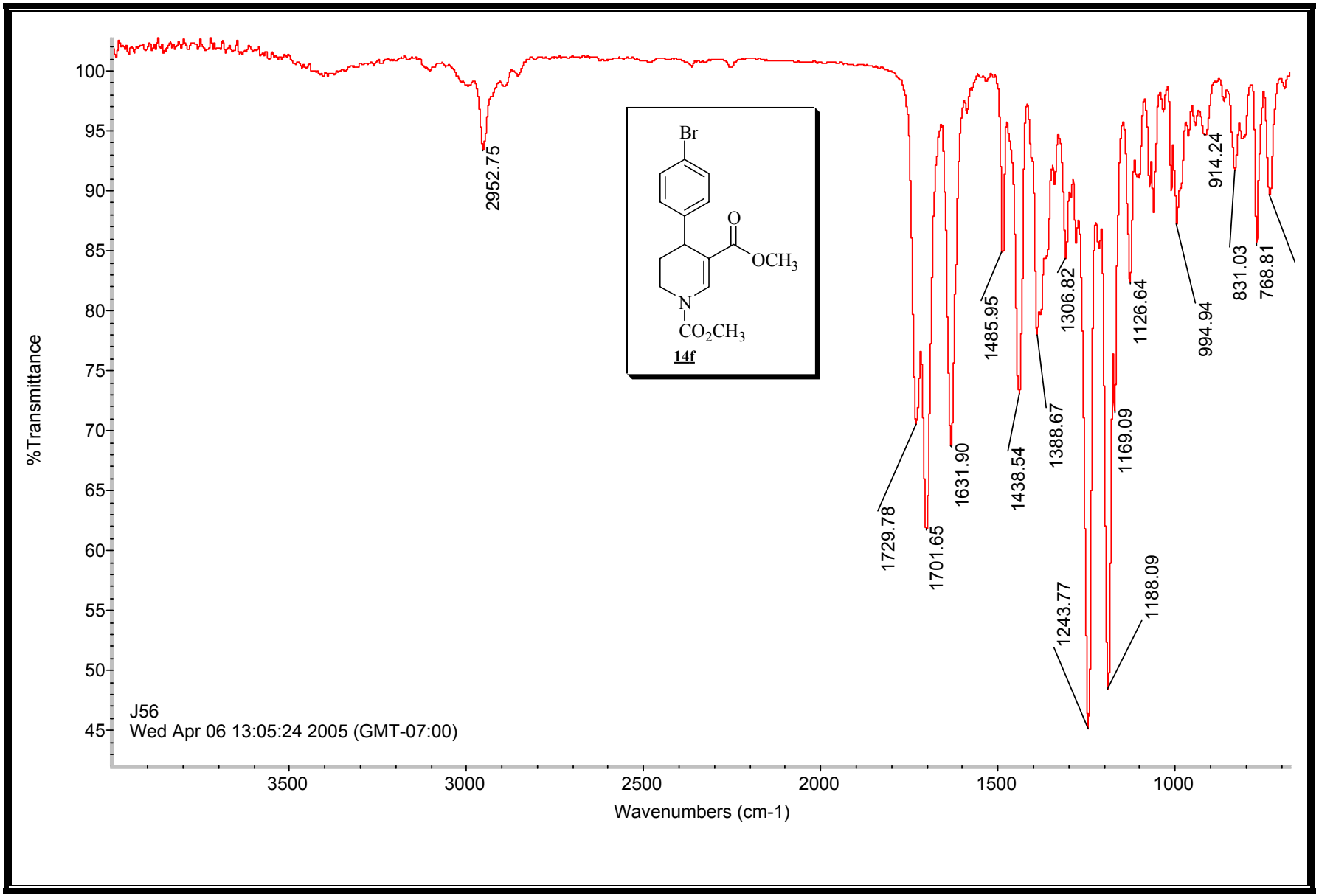
Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **<u>14e</u>**.



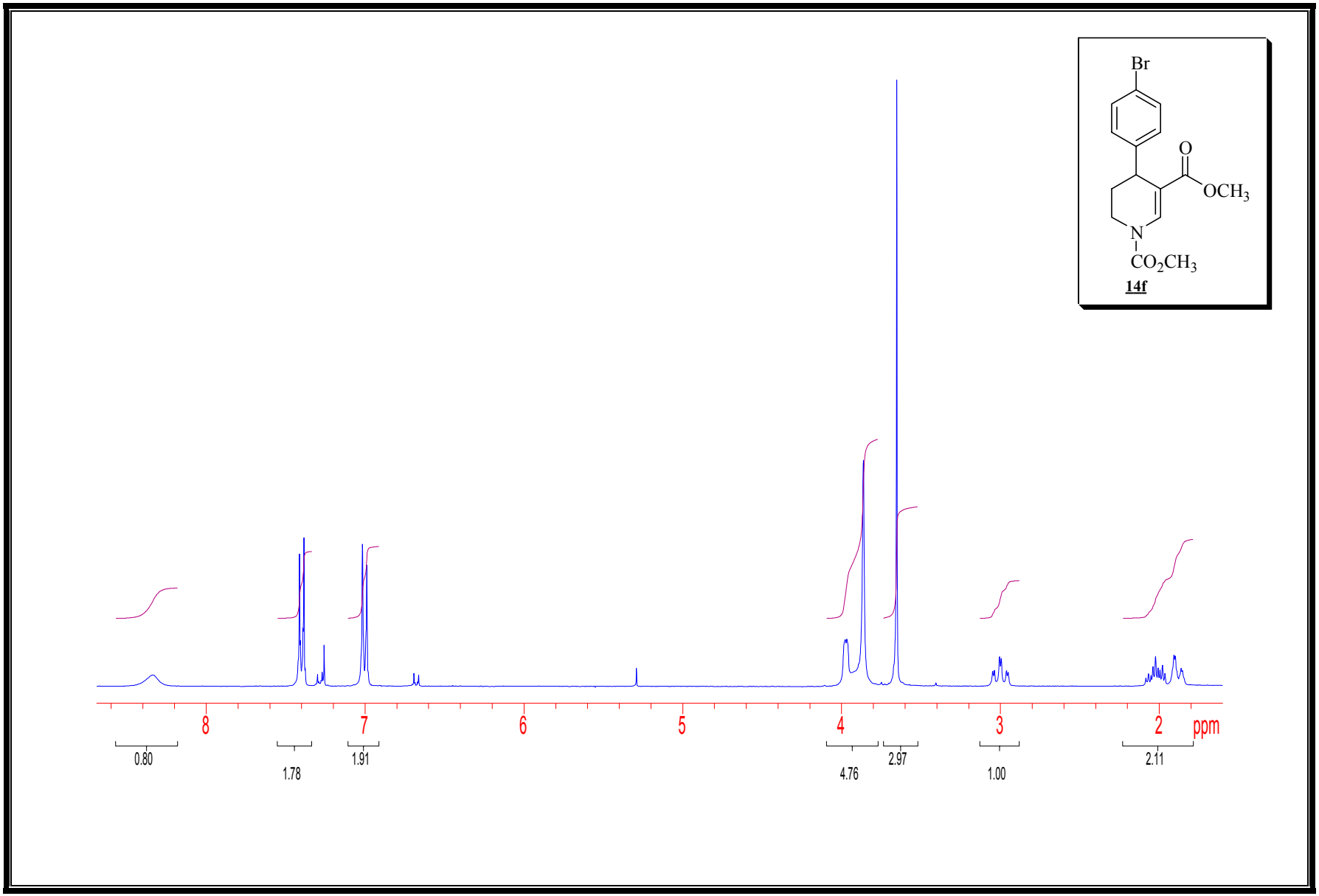
Espectro 62: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **14e**.



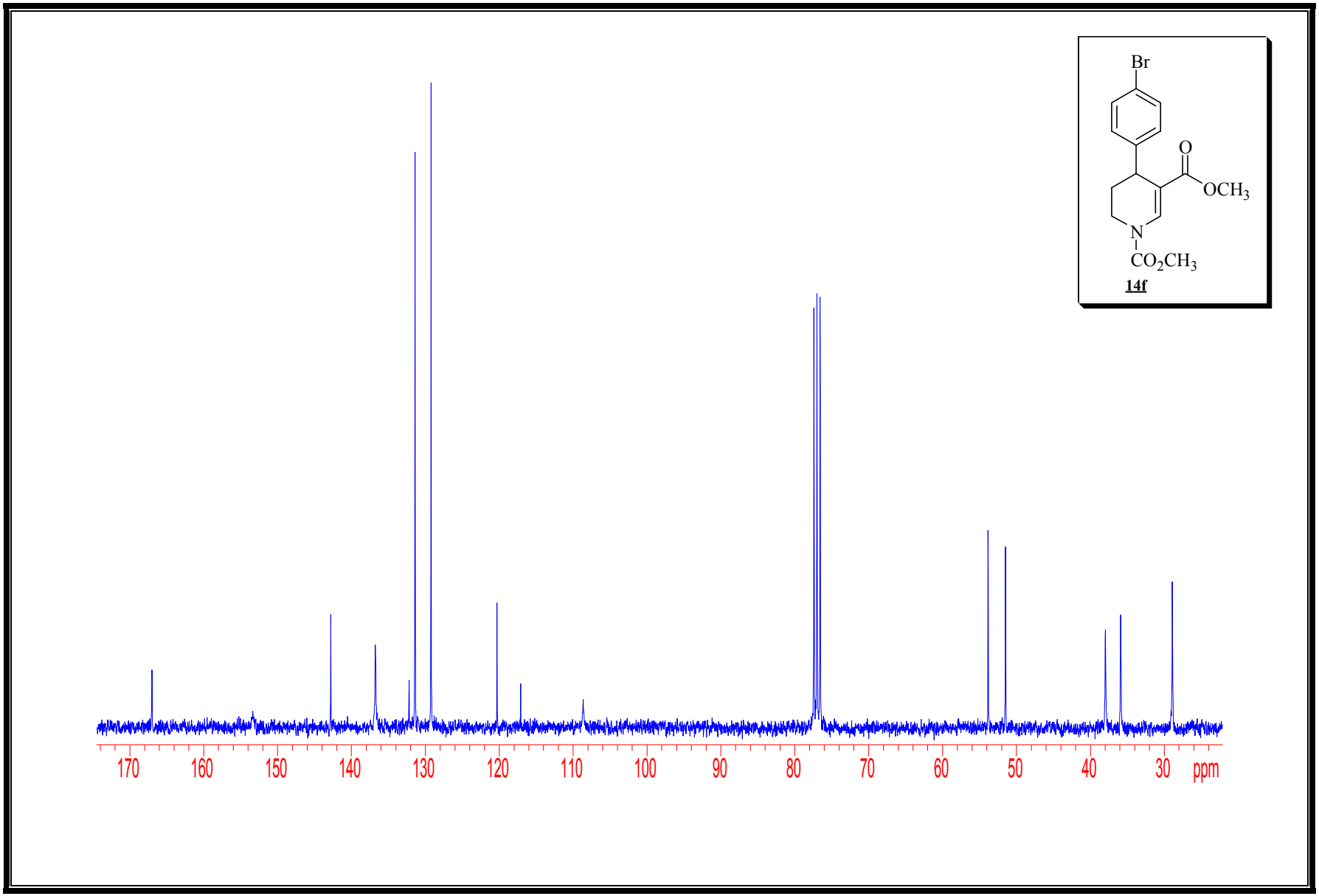
Espectro 63: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14e**.



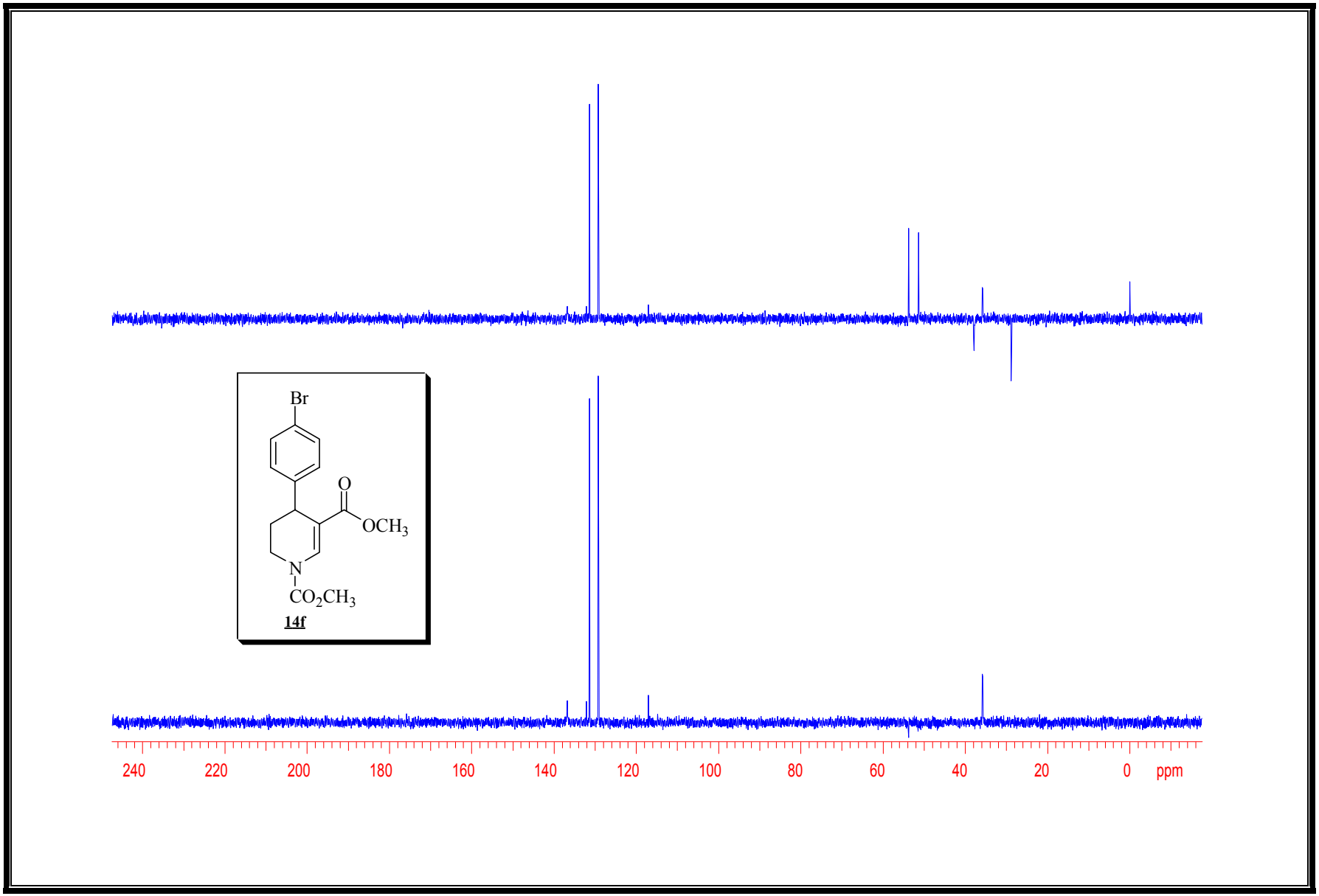
Espectro 64: Espectro de IV (filme) do composto **14f**.



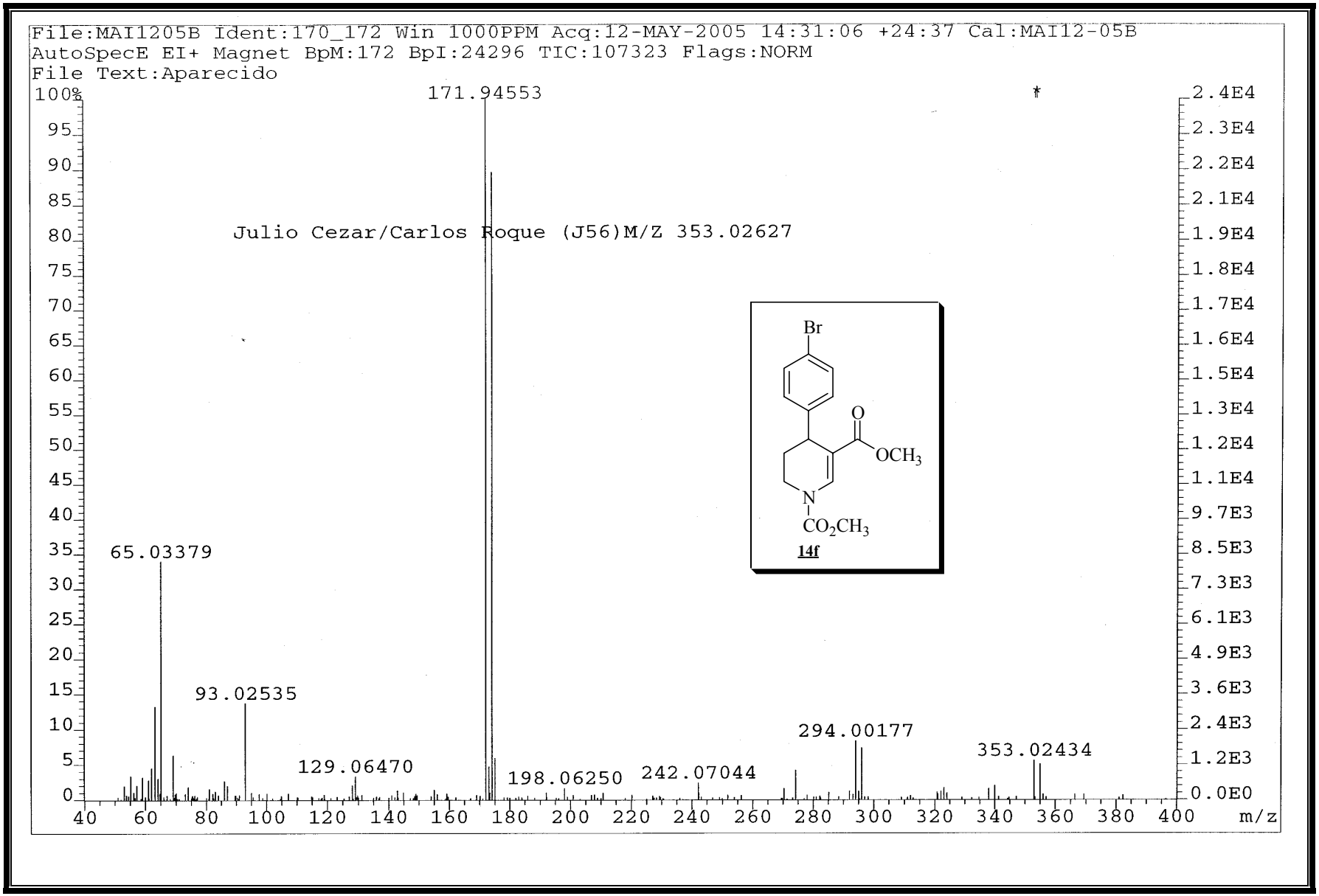
Espectro 65: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14f**.



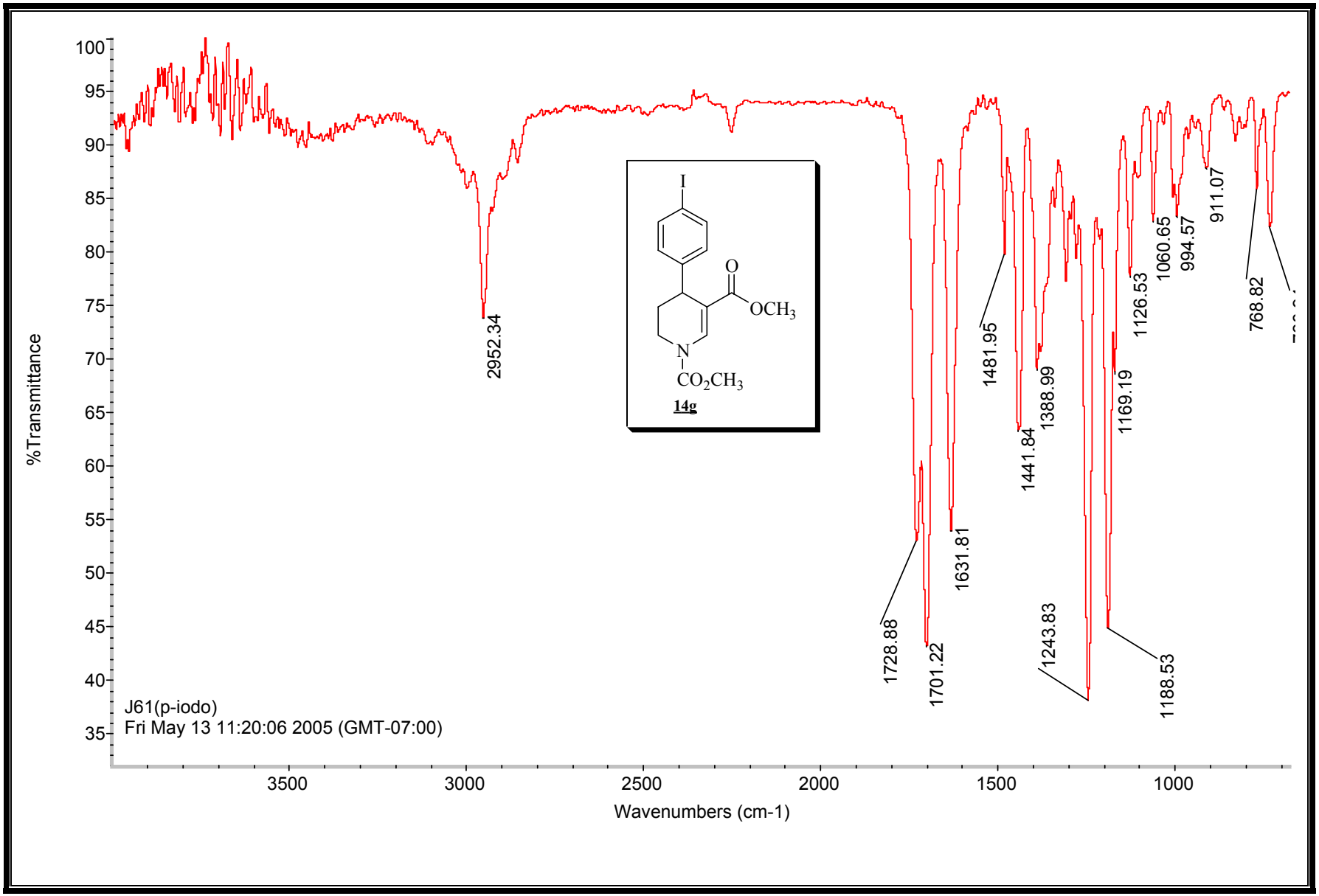
Espectro 66: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14f**.



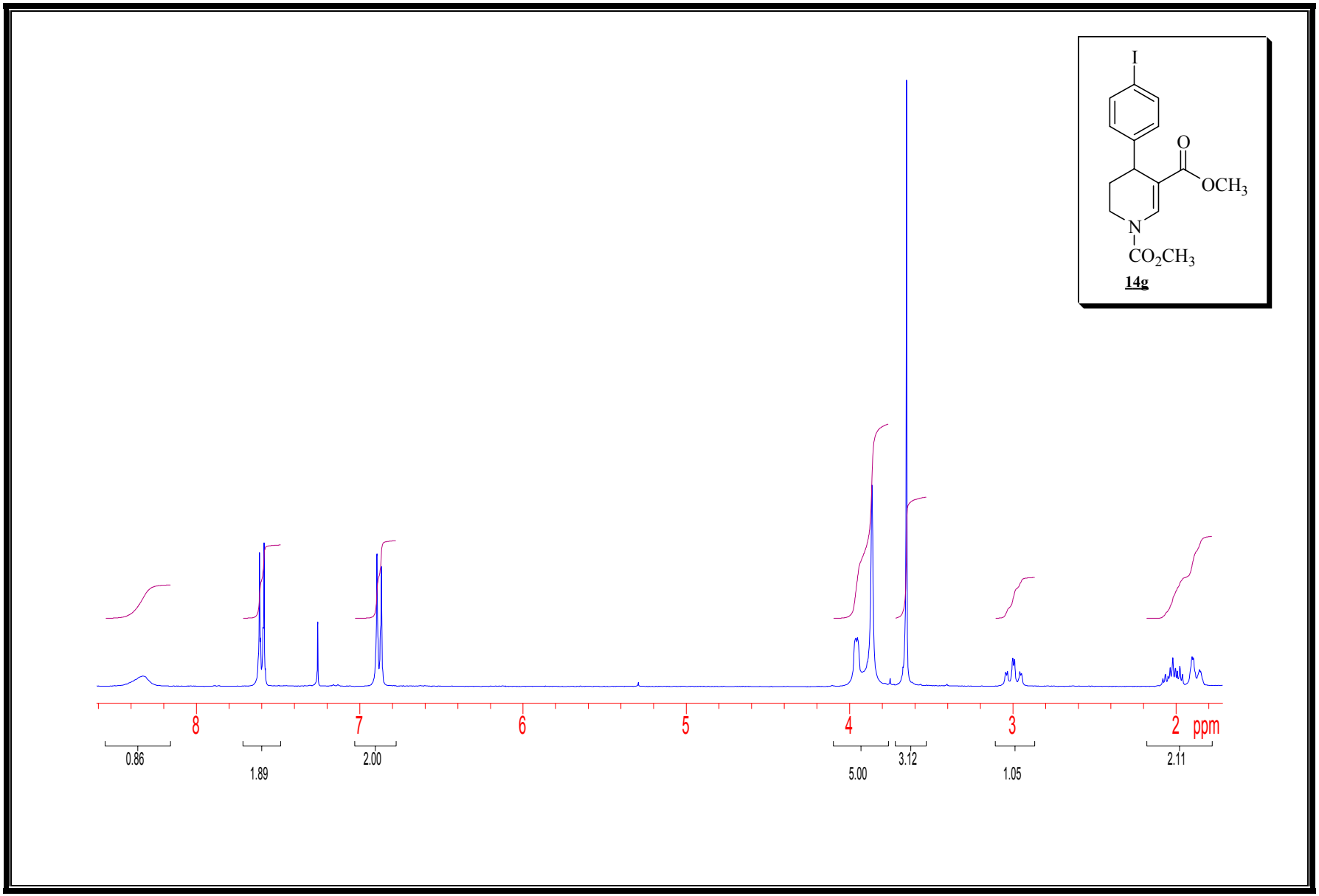
Espectro 67: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **14f**.



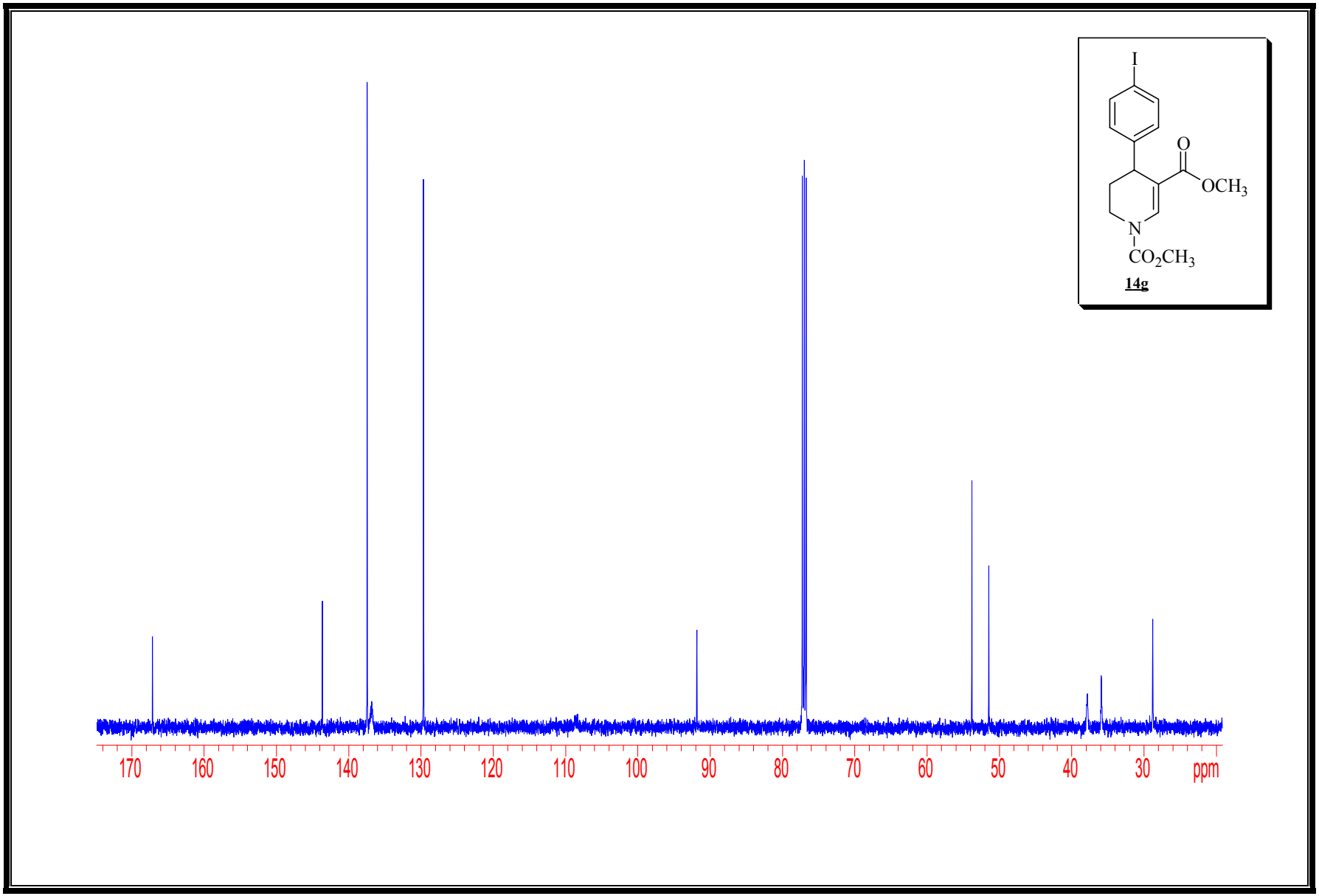
Espectro 68: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14f**.



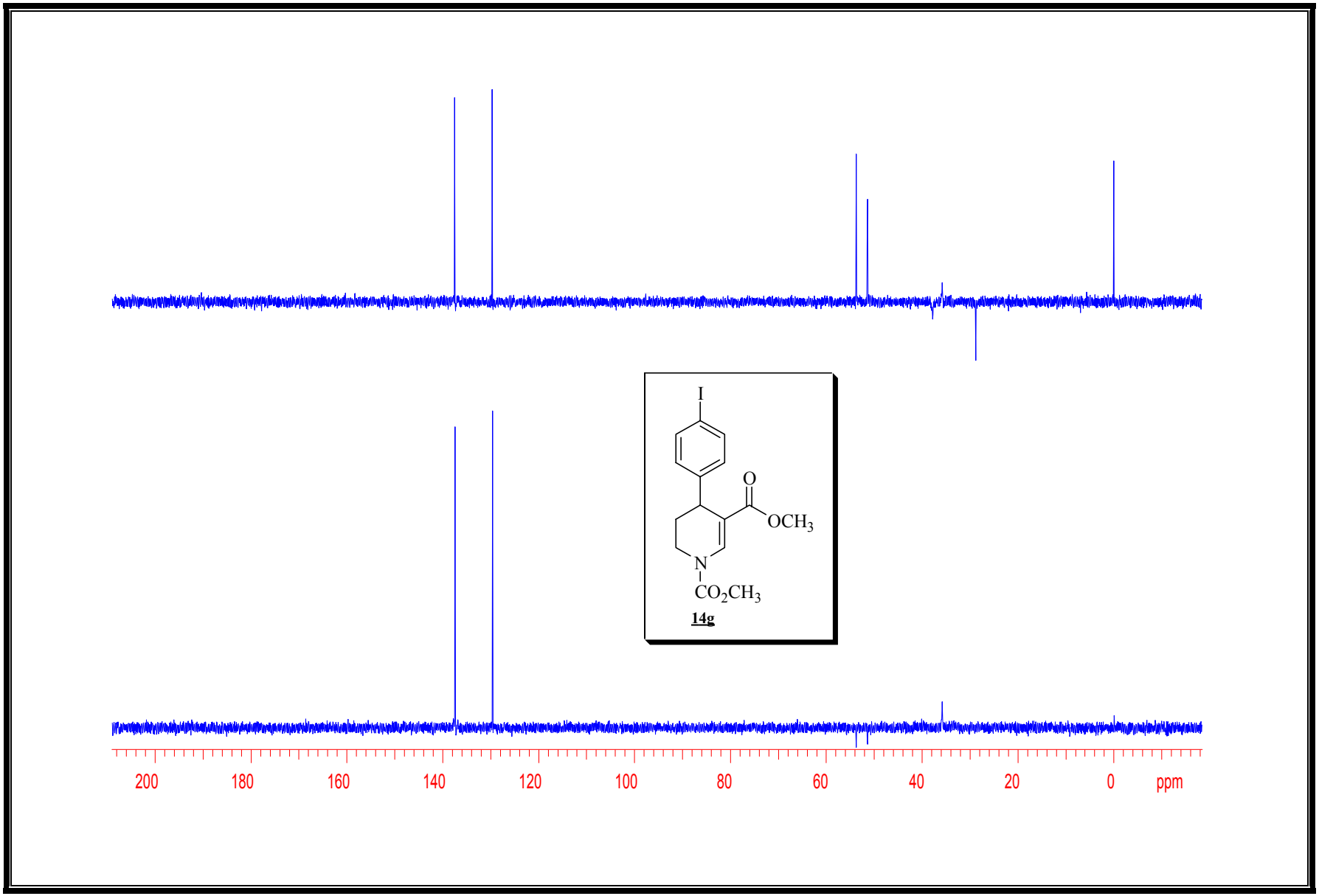
Espectro 69: Espectro de IV (filme) do composto **14g**.



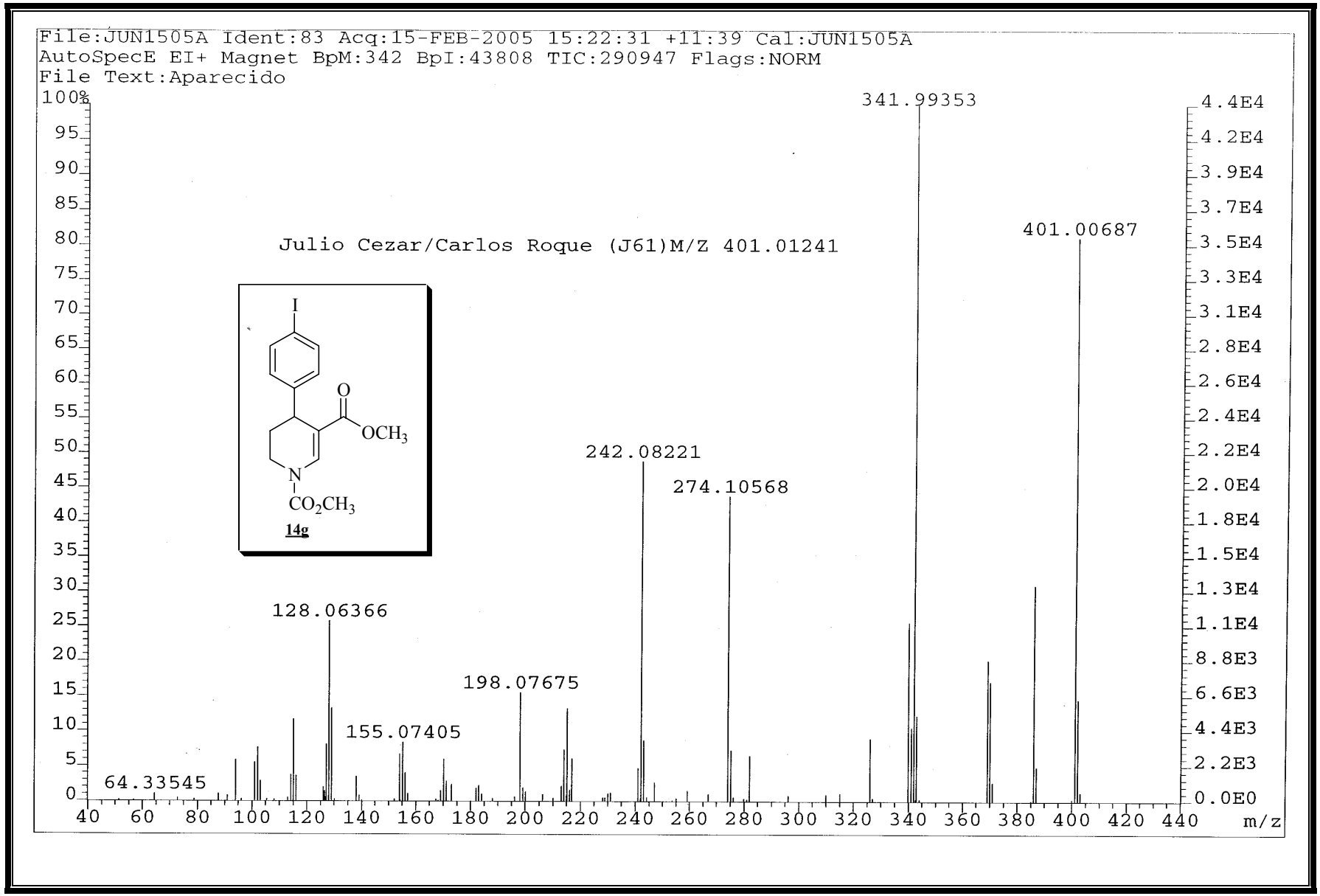
Espectro 70: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14g**.



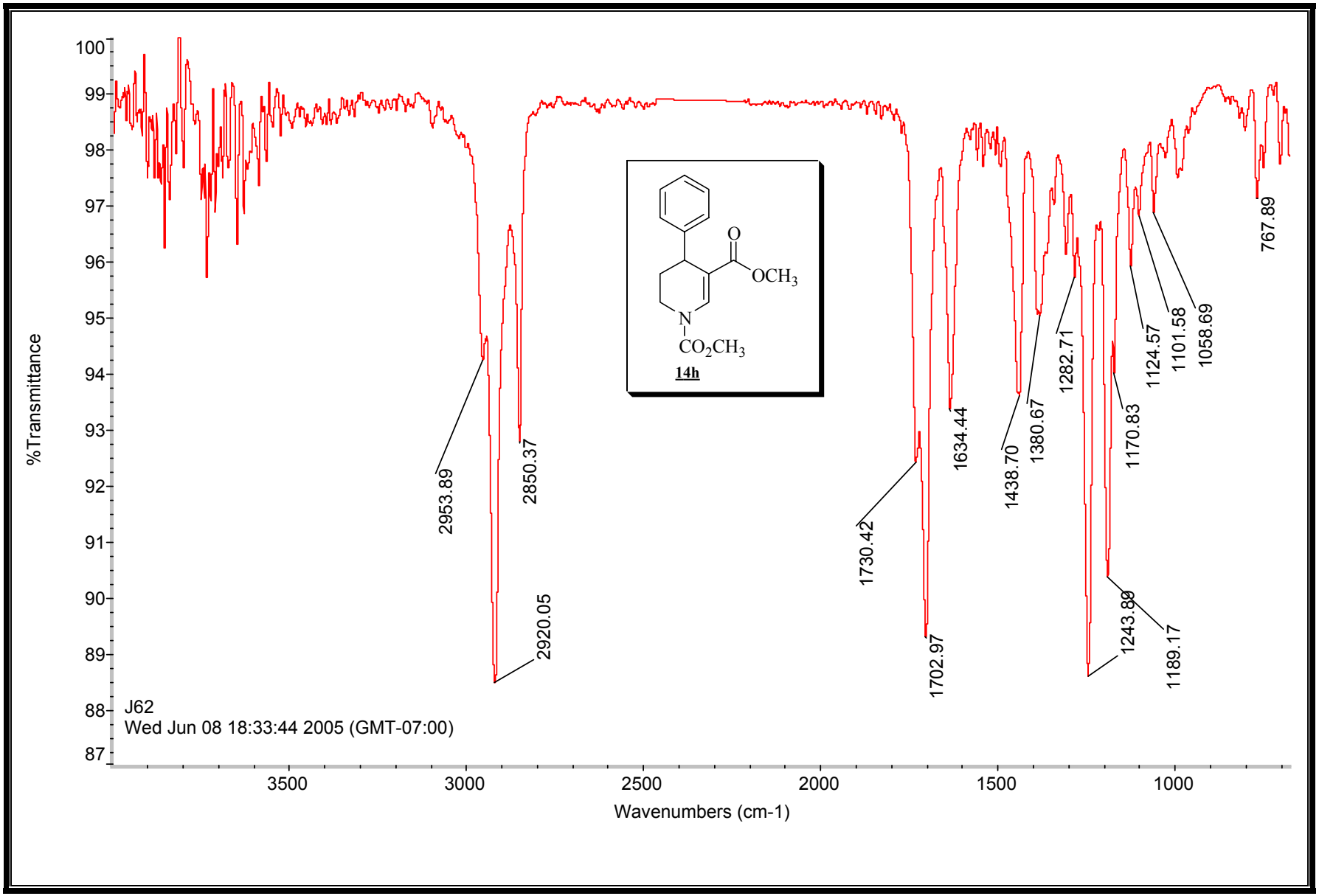
Espectro 71: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **<u>14g</u>**.



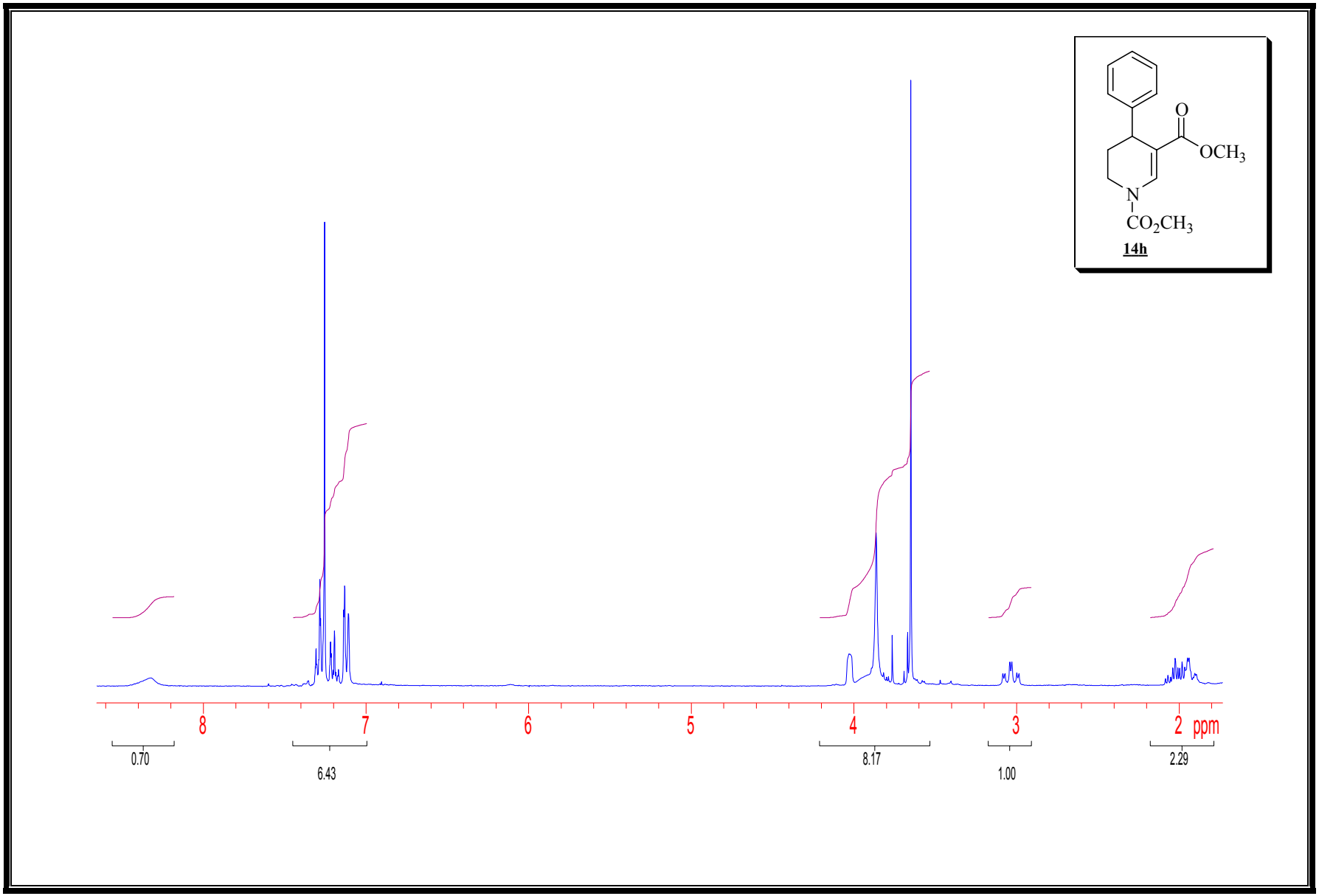
Espectro 72: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **<u>14g</u>**.



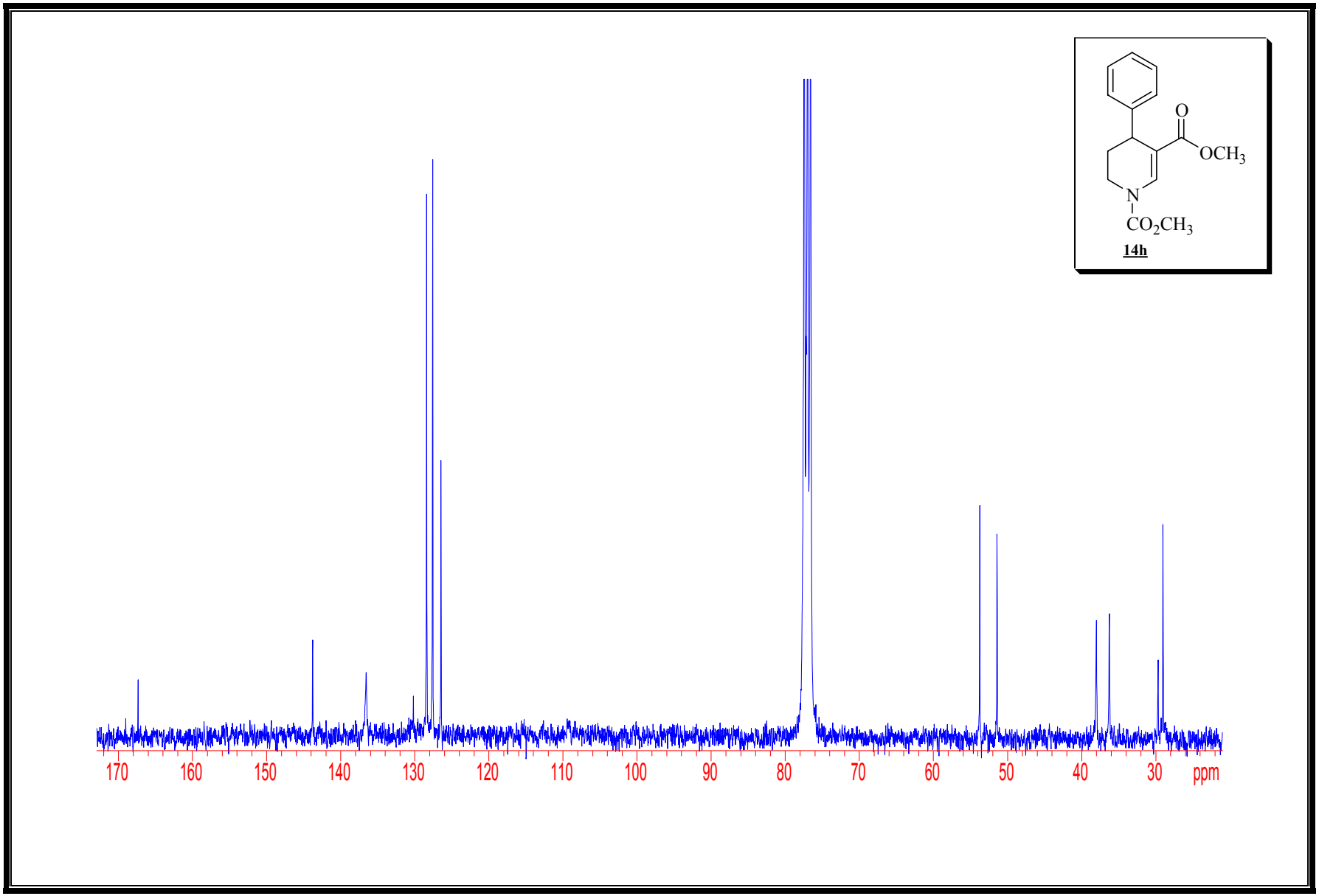
Espectro 73: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14g**.



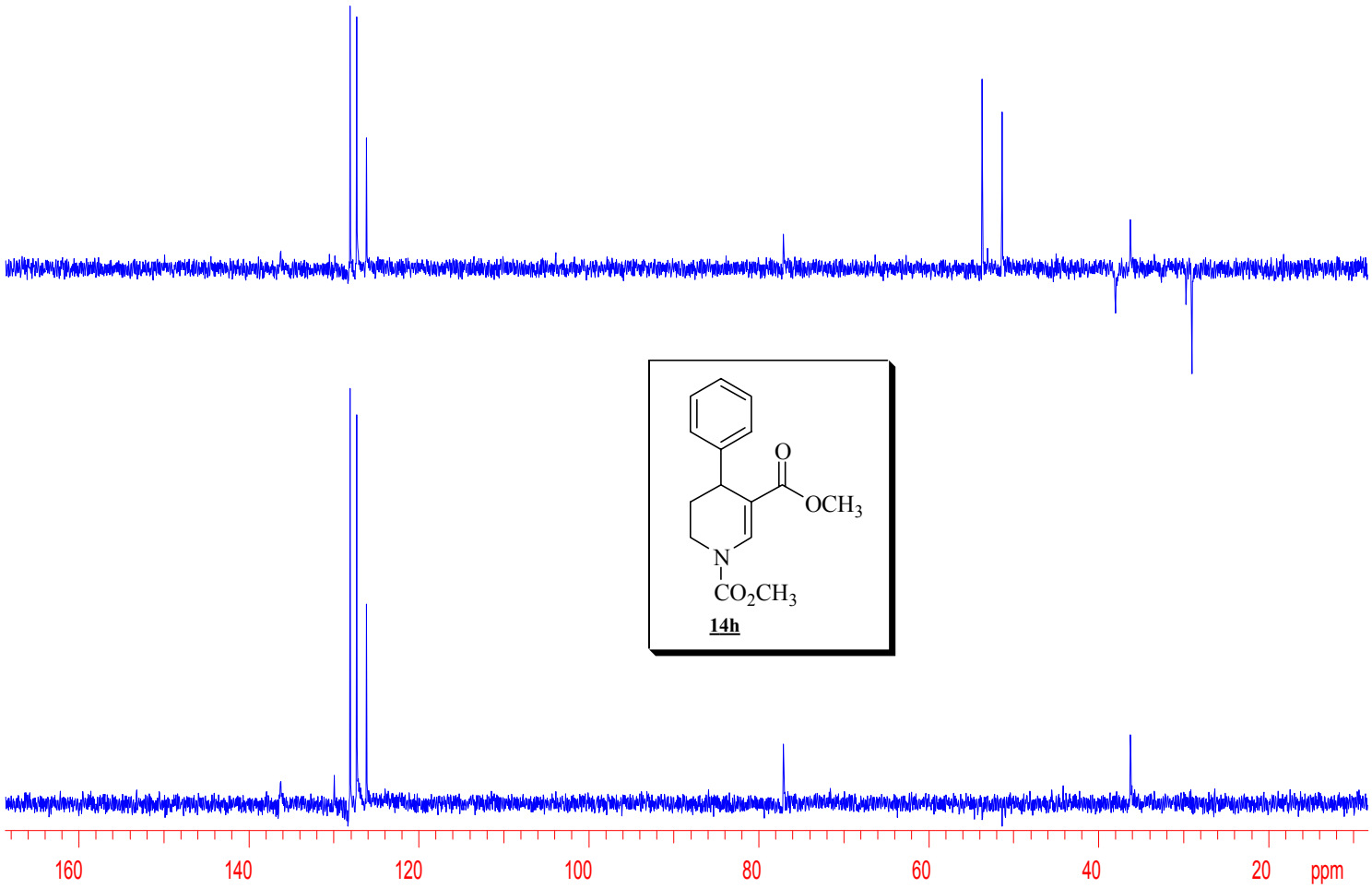
Espectro 74: Espectro de IV (filme) do composto **14h**.



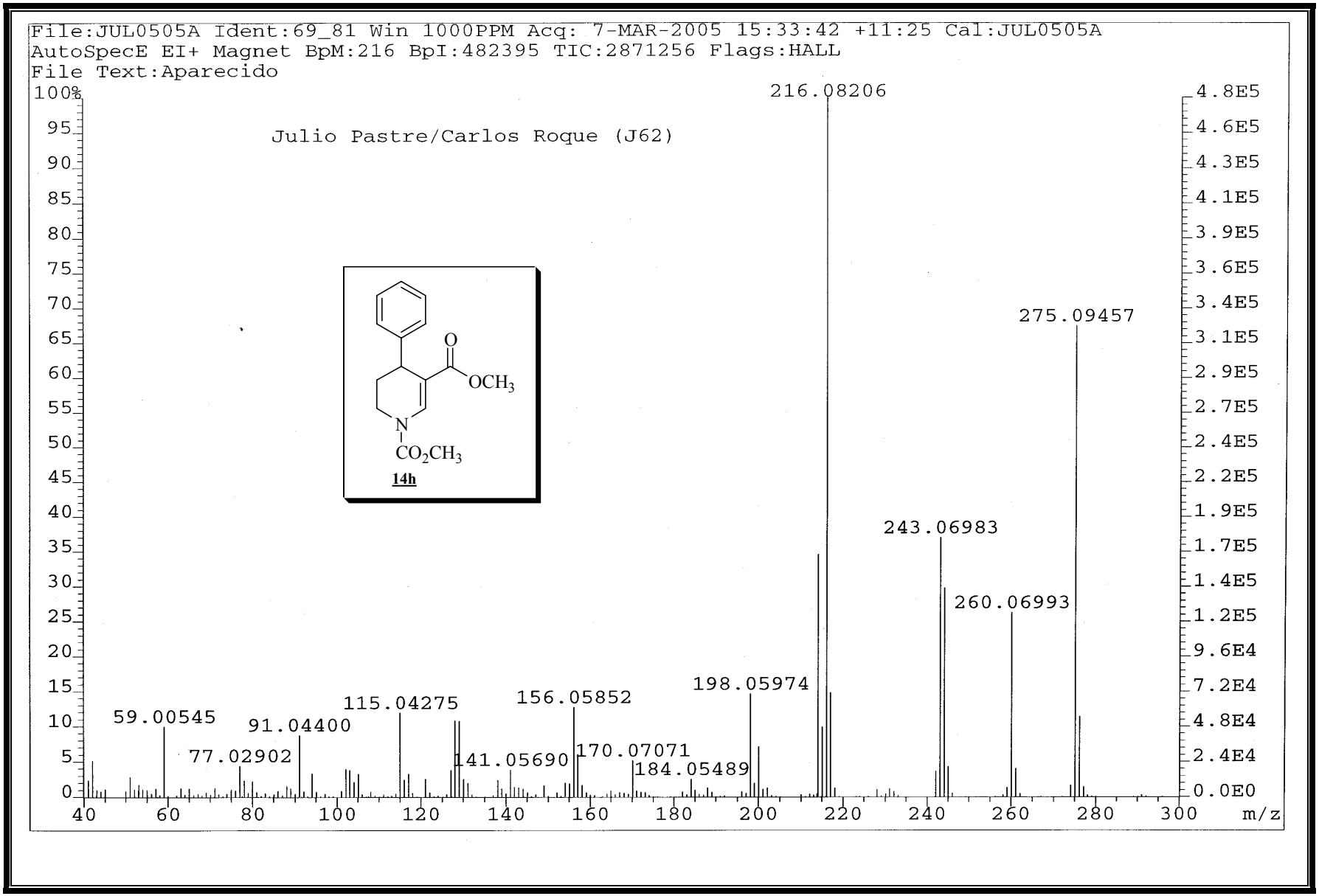
Espectro 75: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **<u>14h</u>**.



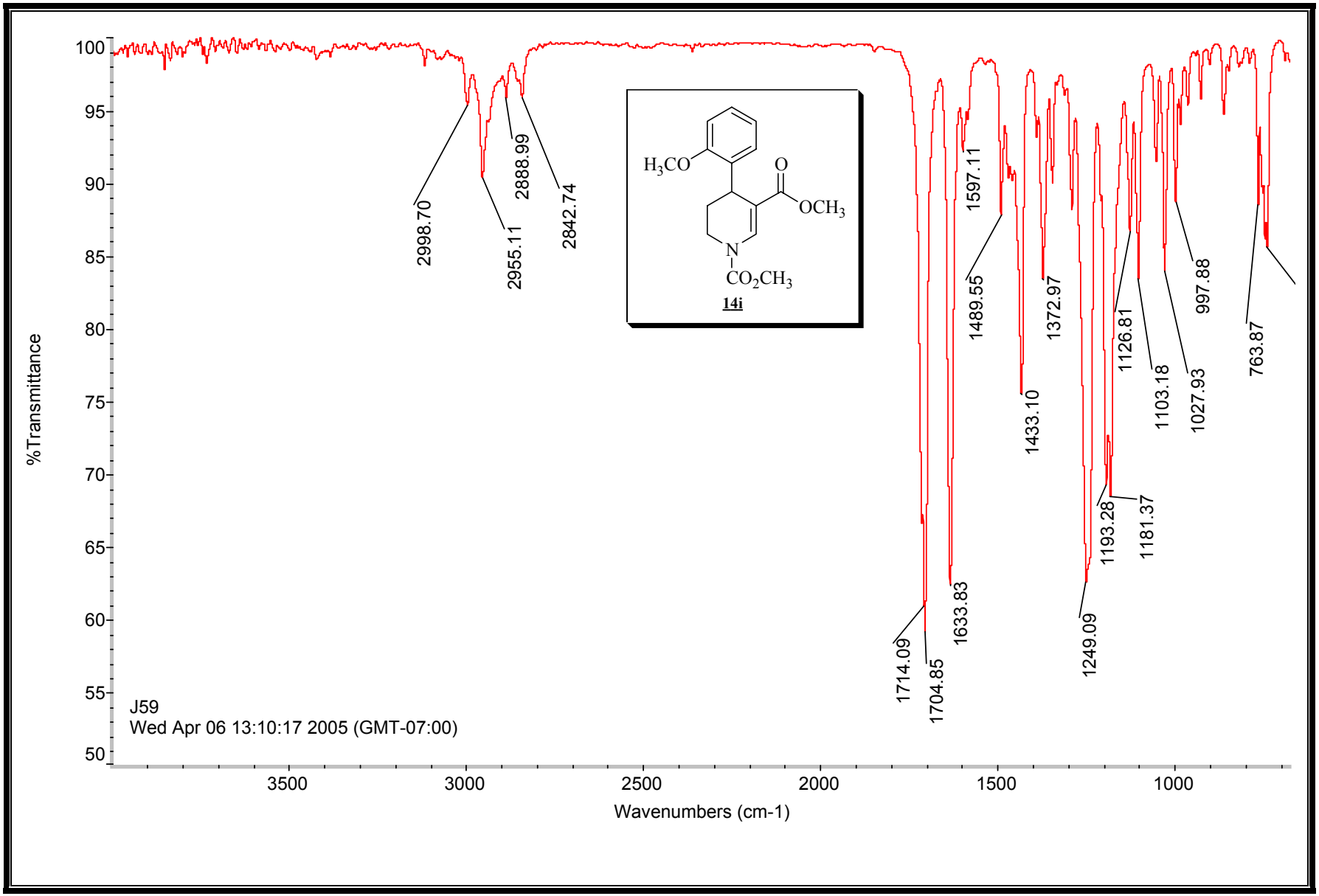
Espectro 76: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14h**.



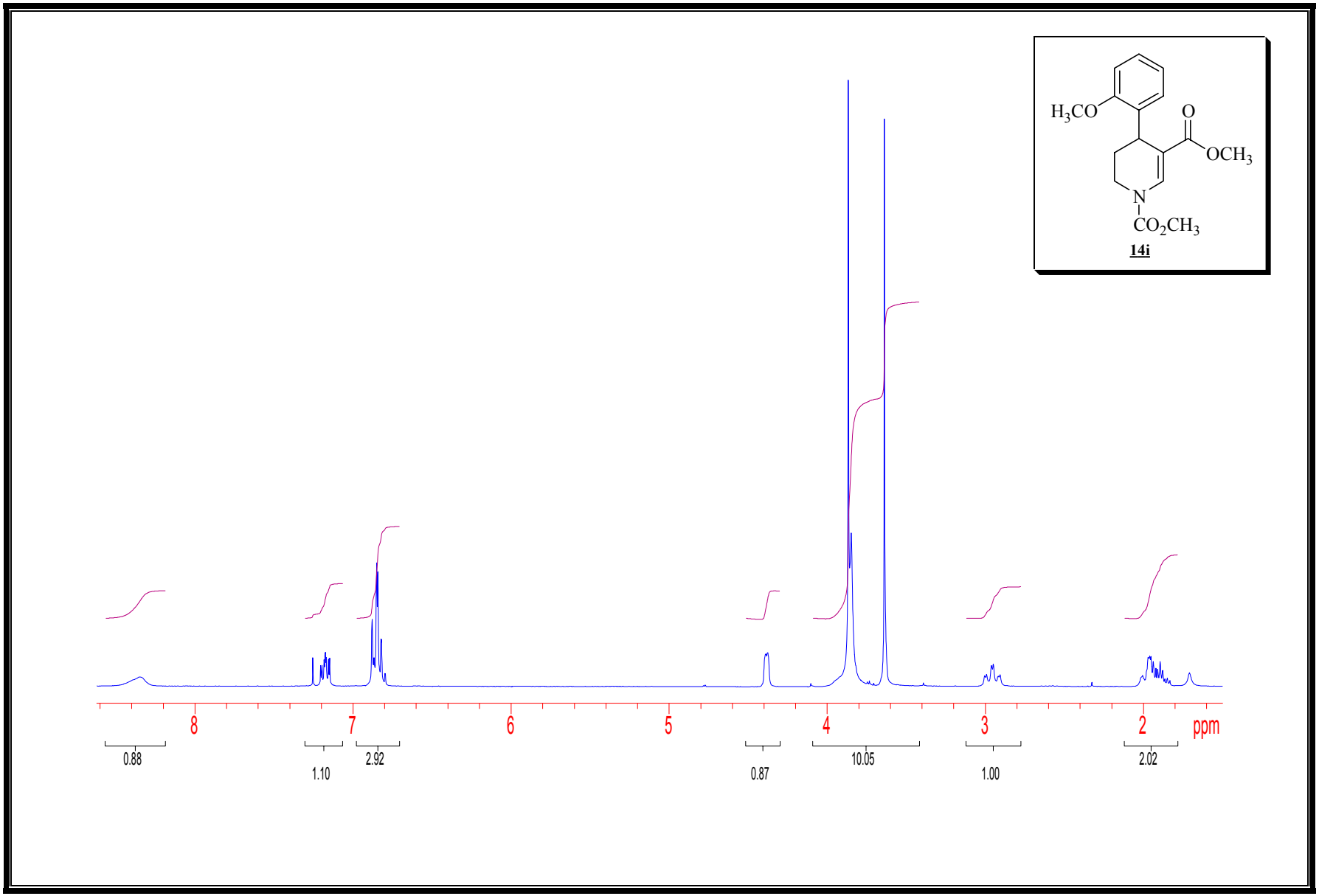
Espectro 77: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **14h**.



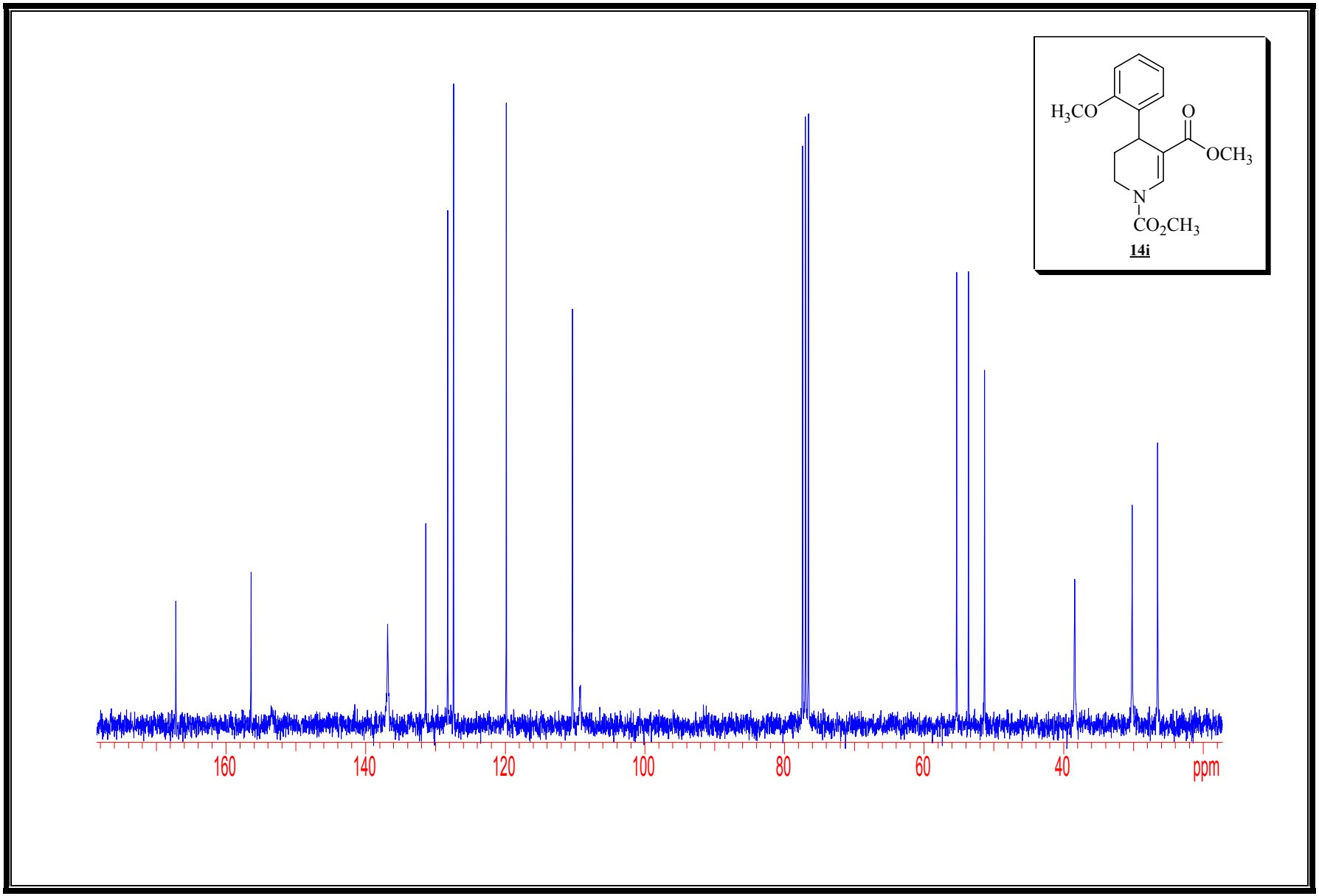
Espectro 78: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14h**.



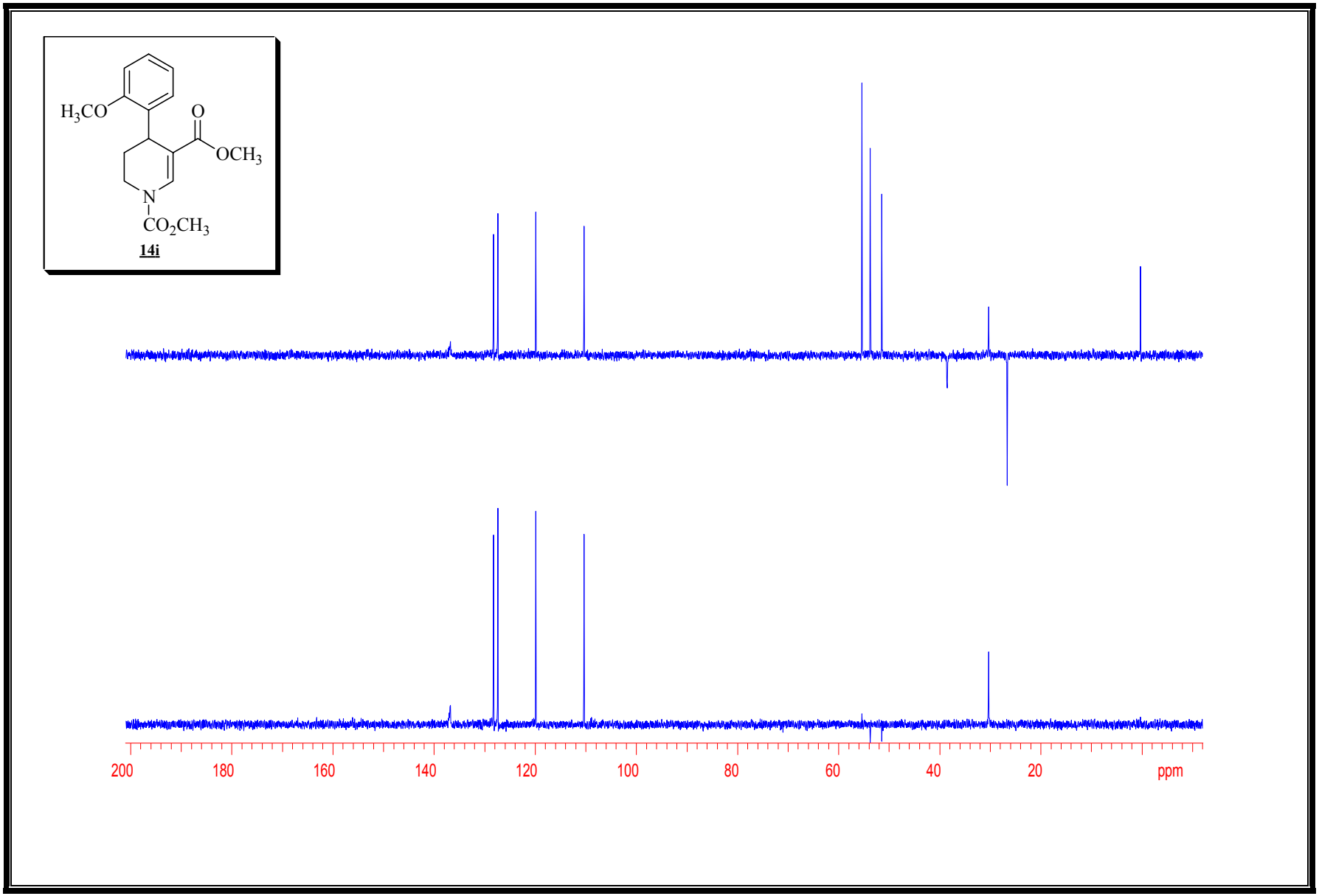
Espectro 79: Espectro de IV (filme) do composto **14i**.



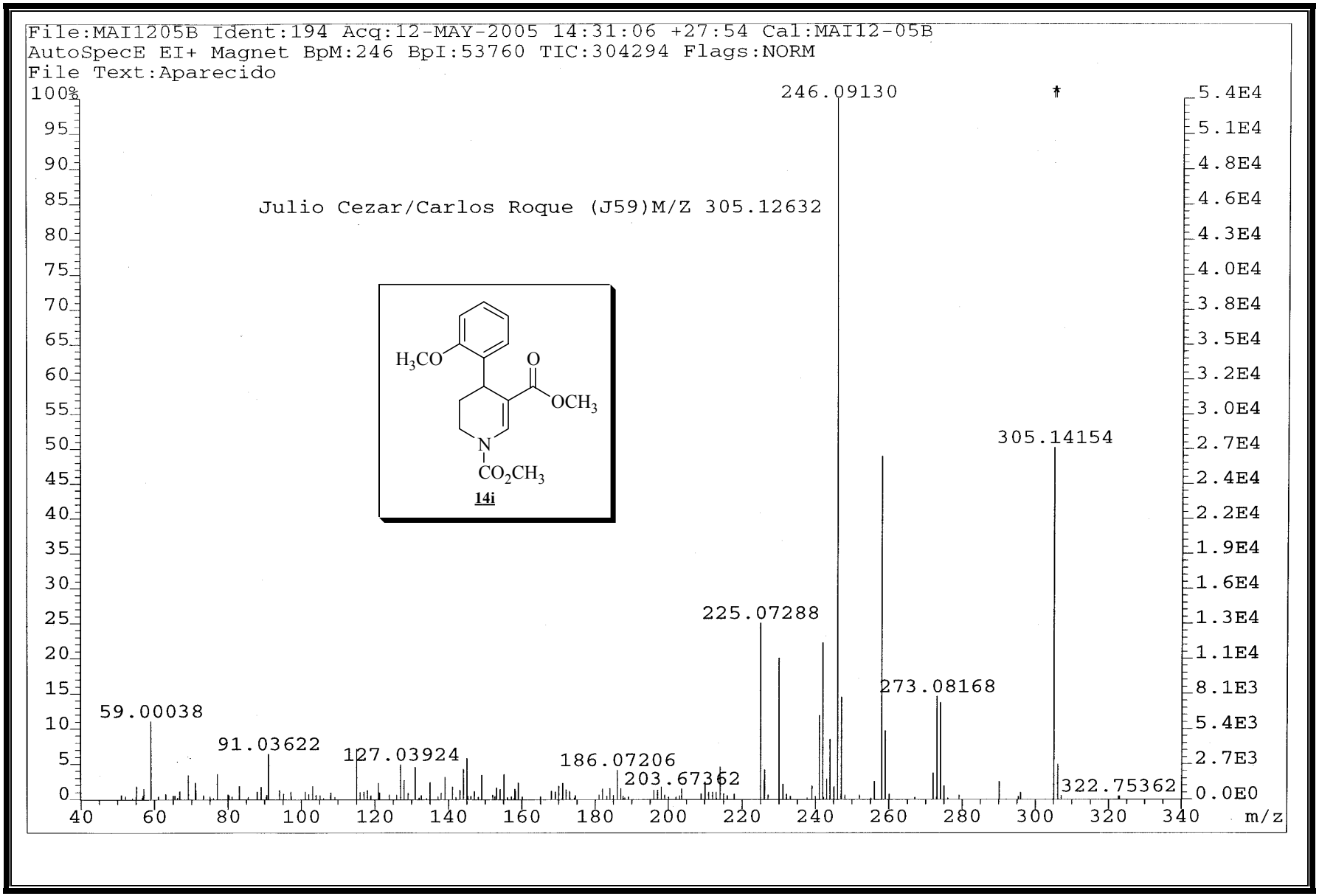
Espectro 80: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **14i**.



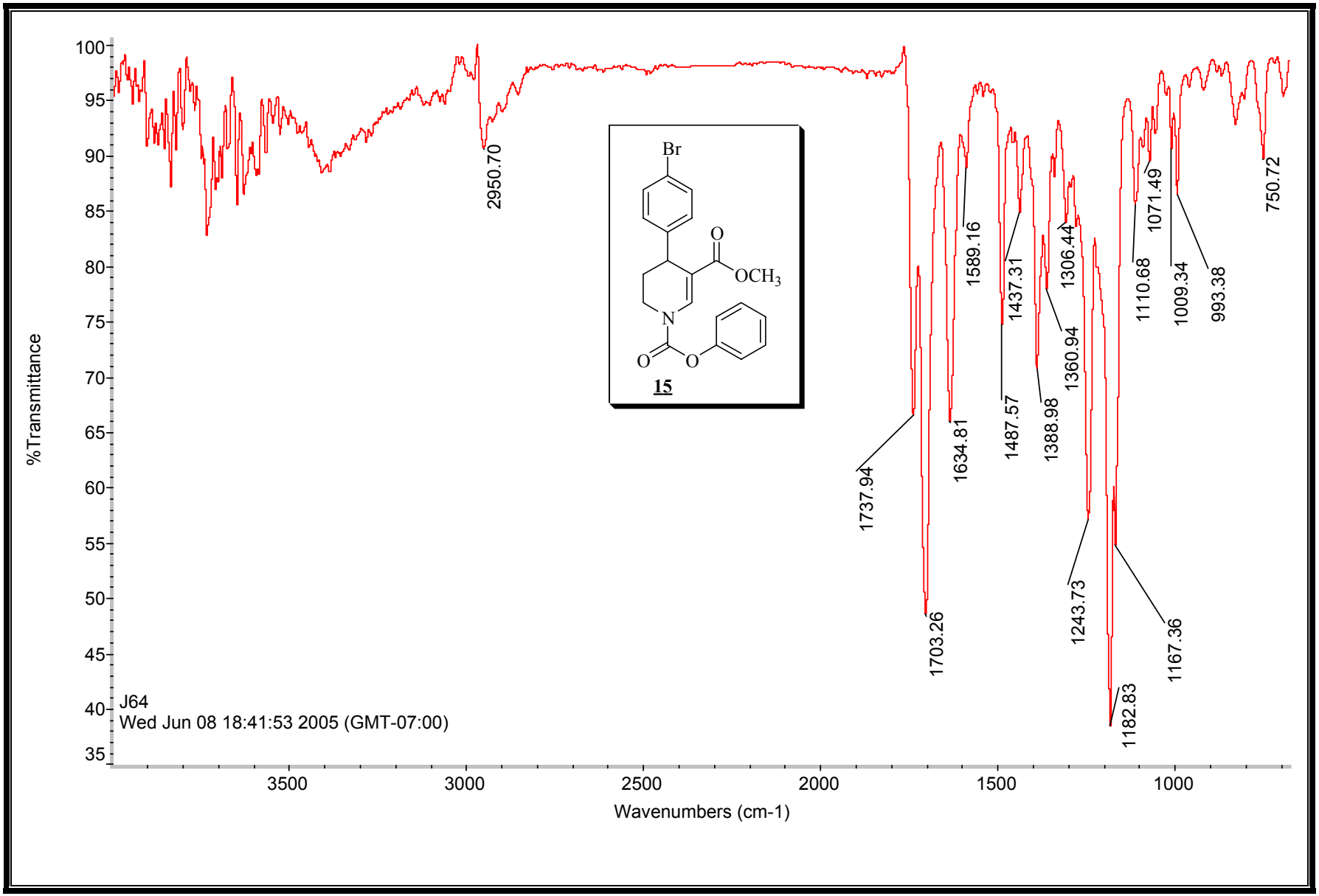
Espectro 81: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **14i**.



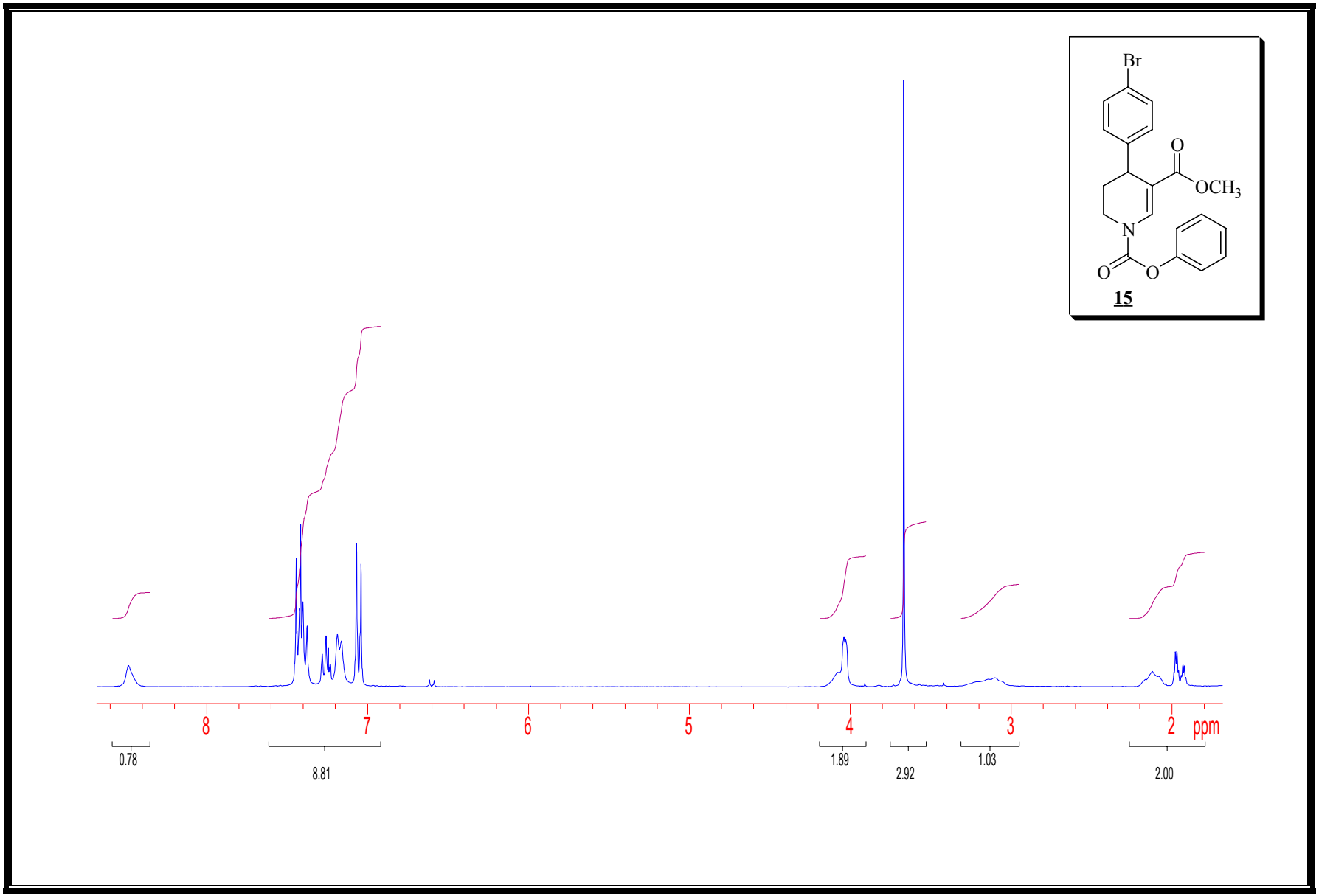
Espectro 82: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **14i**.



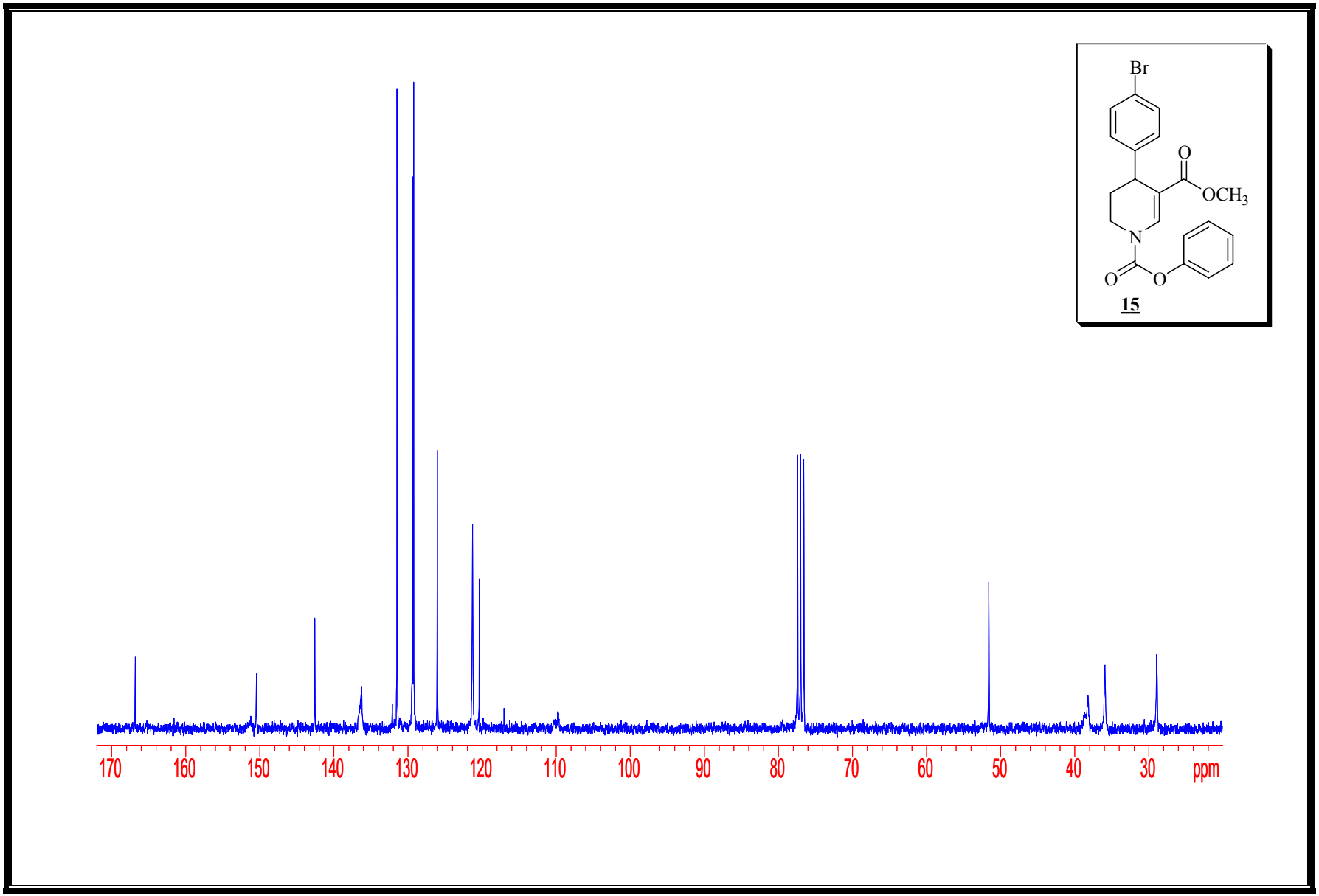
Espectro 83: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **14i**.



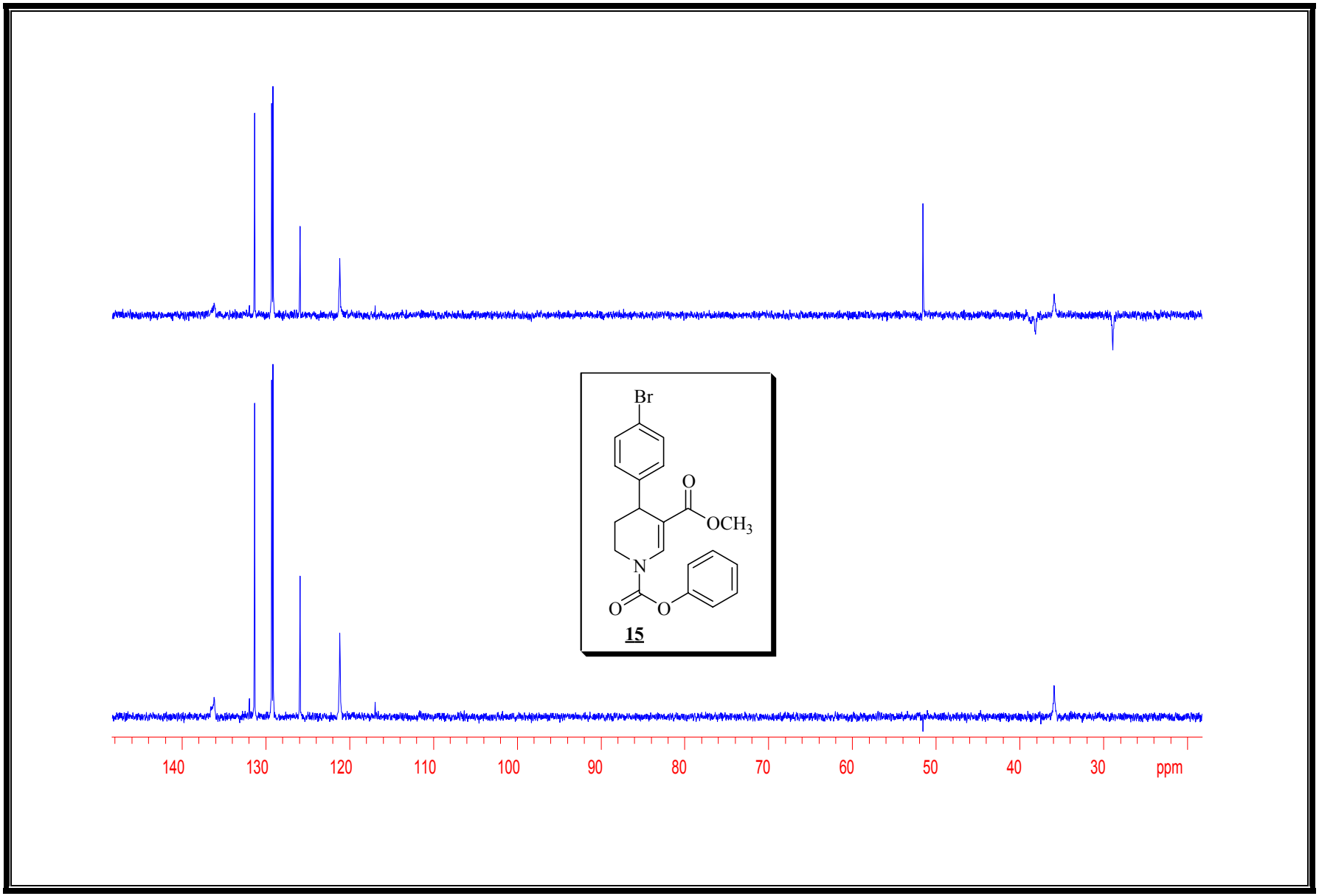
Espectro 84: Espectro de IV (filme) do composto **15**.



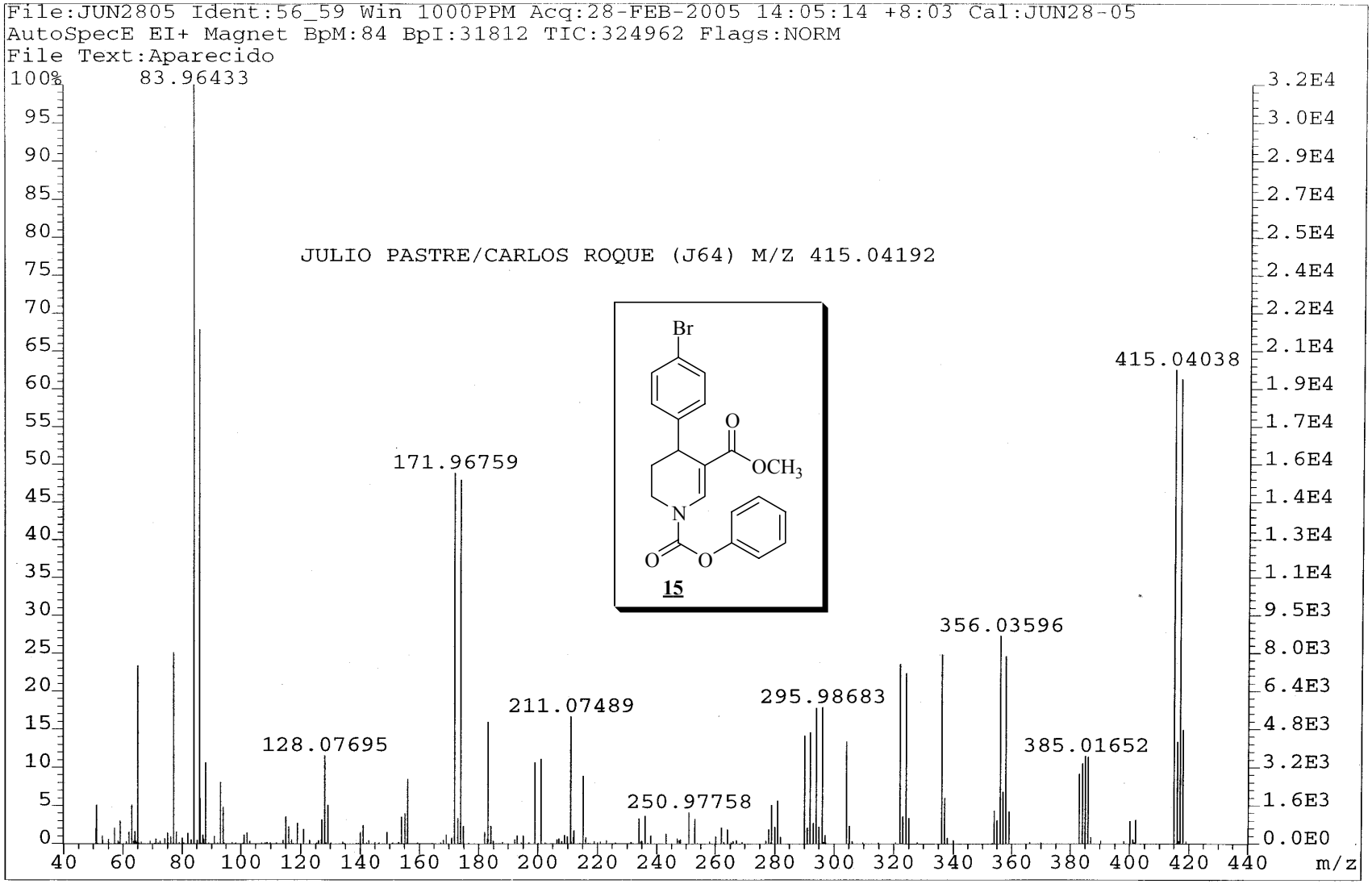
Espectro 85: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **15**.



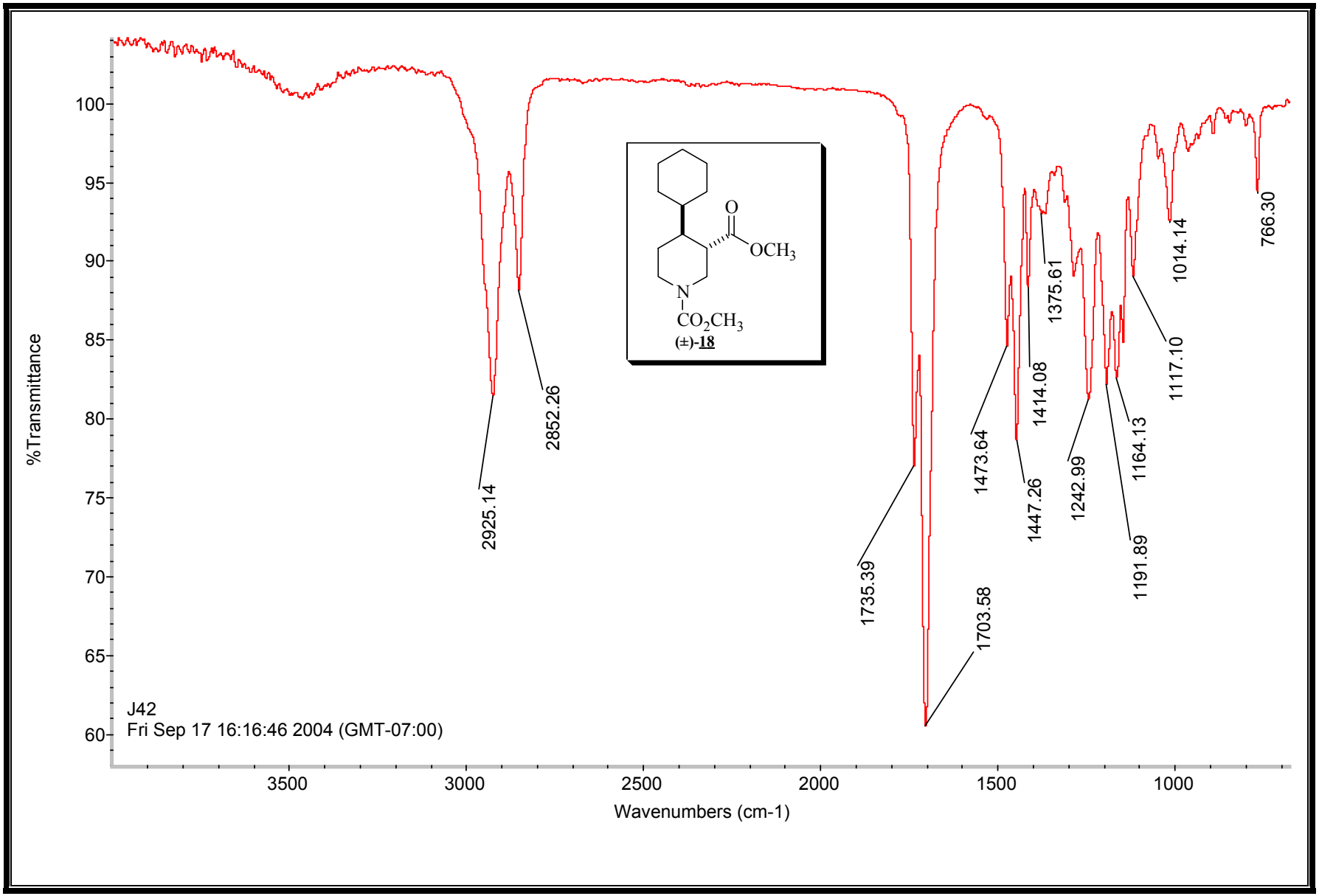
Espectro 86: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **15**.



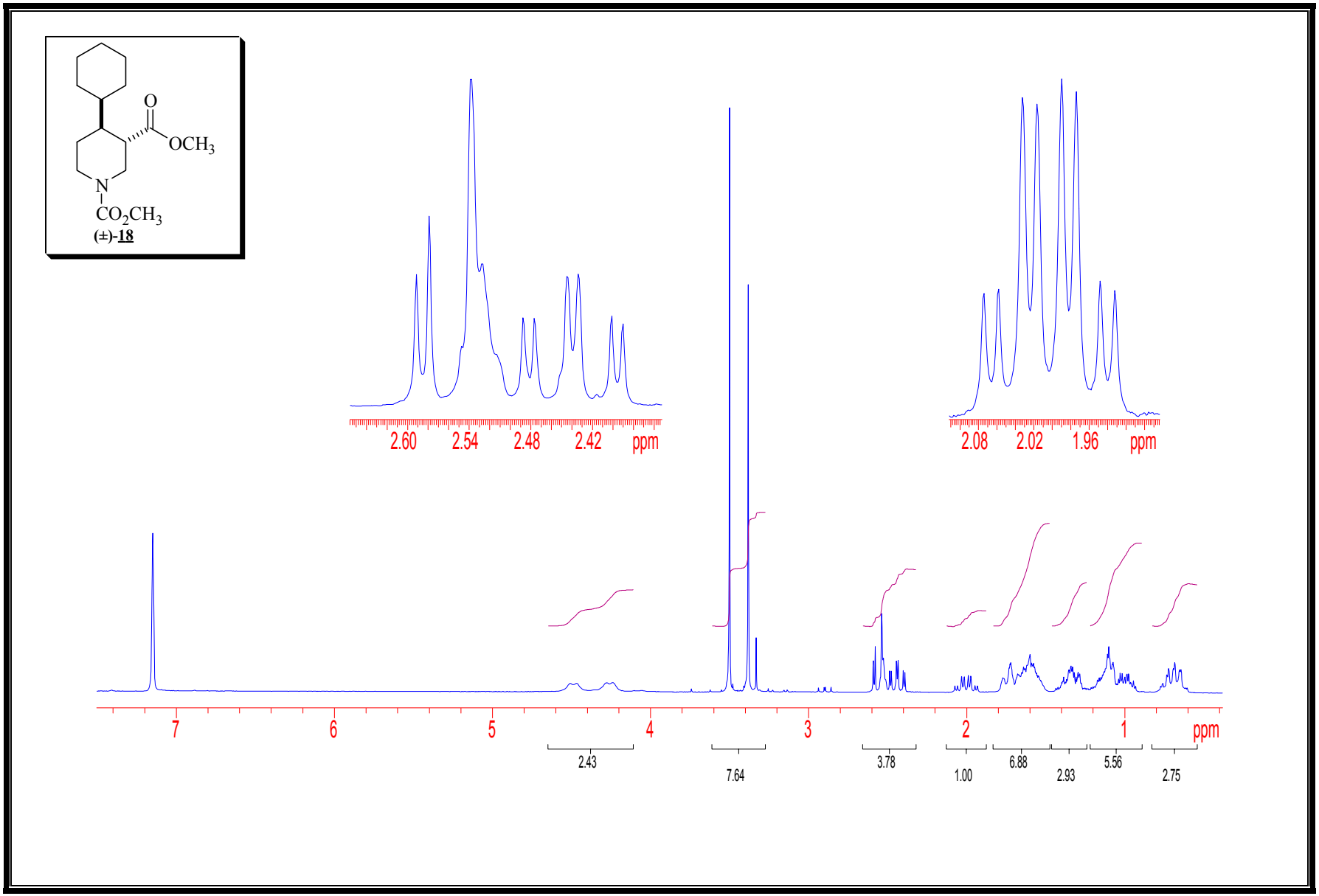
Espectro 87: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **15**.



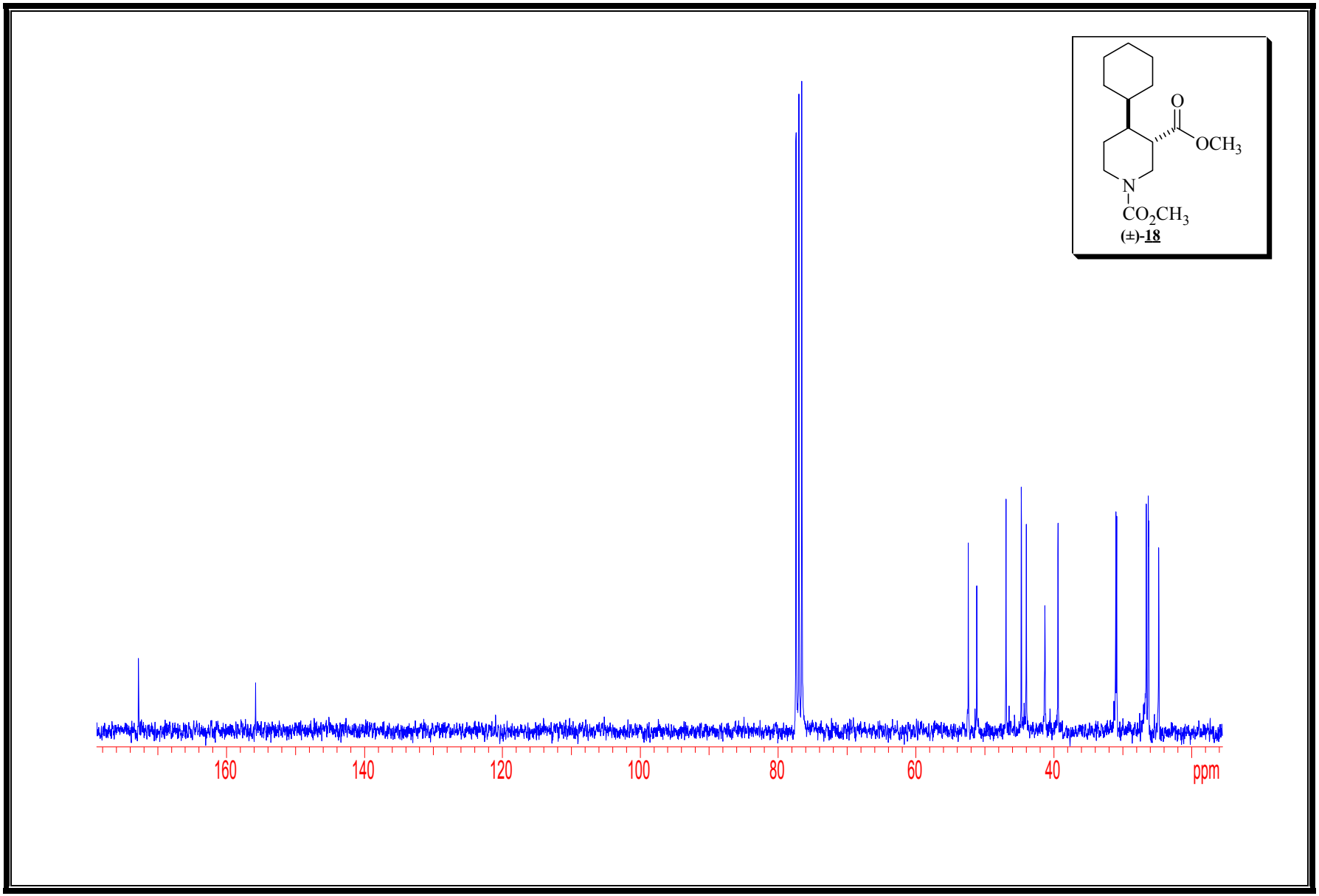
Espectro 88: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **15**.



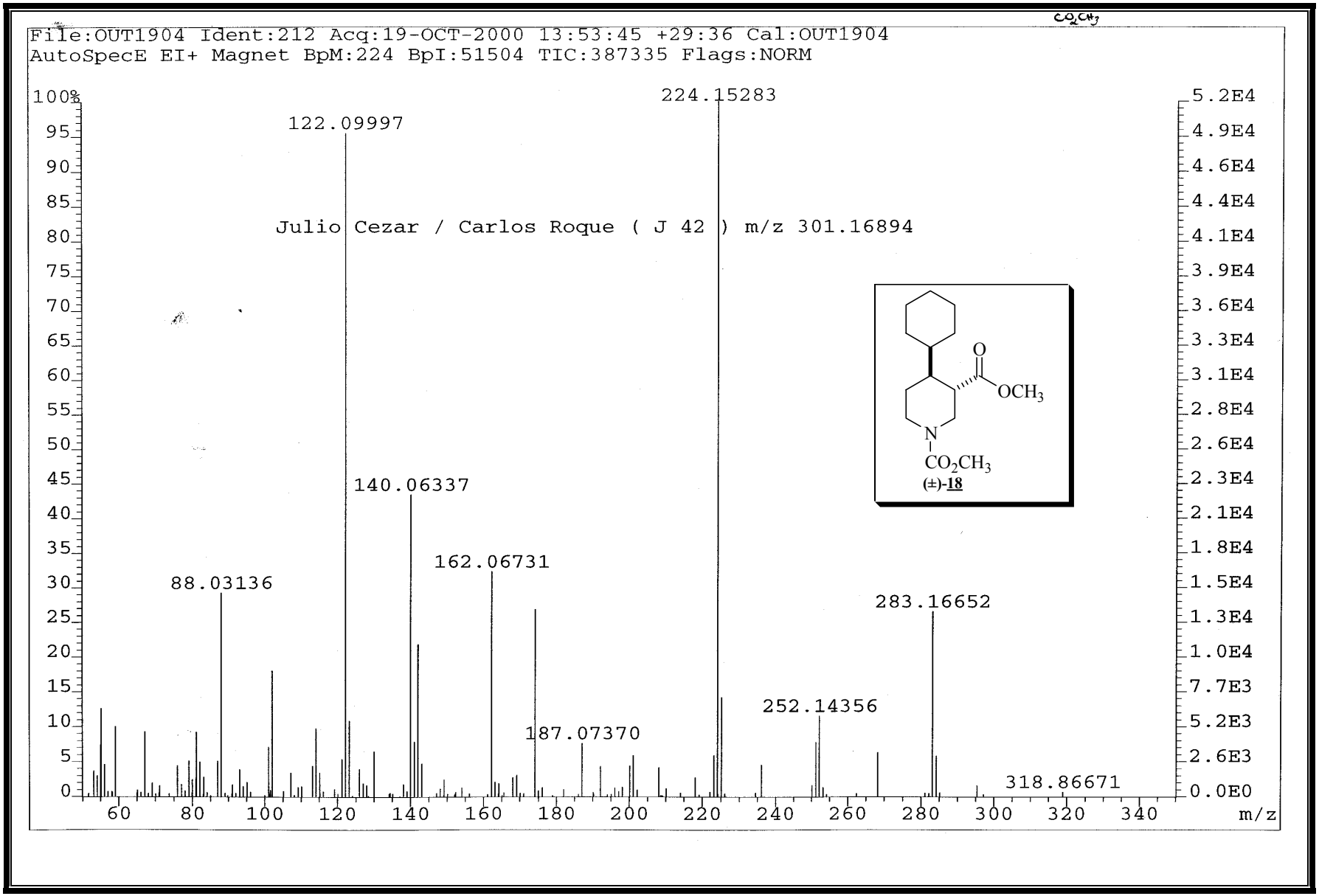
Espectro 89: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-<u>18</u>**.



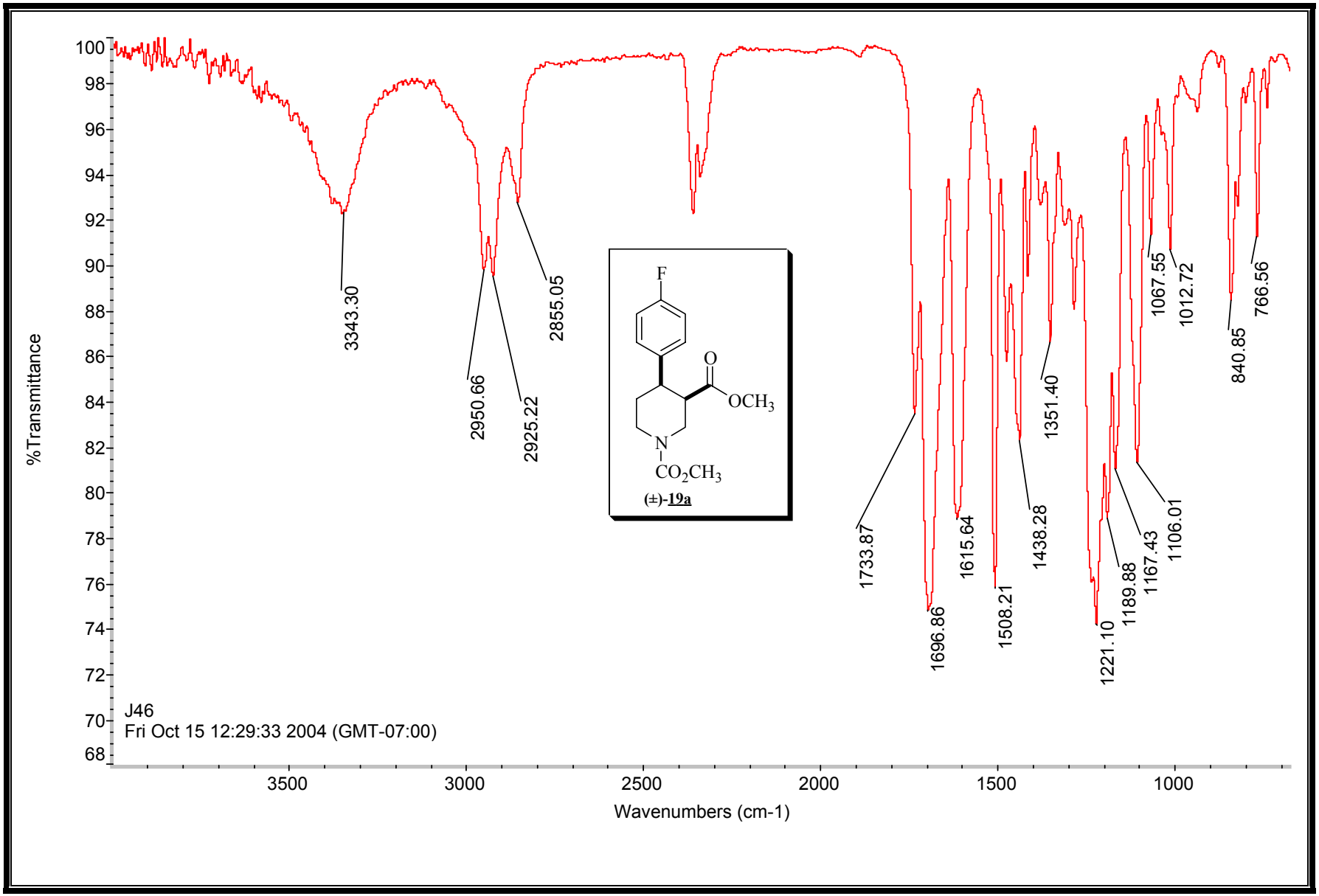
Espectro 90: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, C_6D_6, 75 ºC) do composto **(±)-<u>18</u>**.



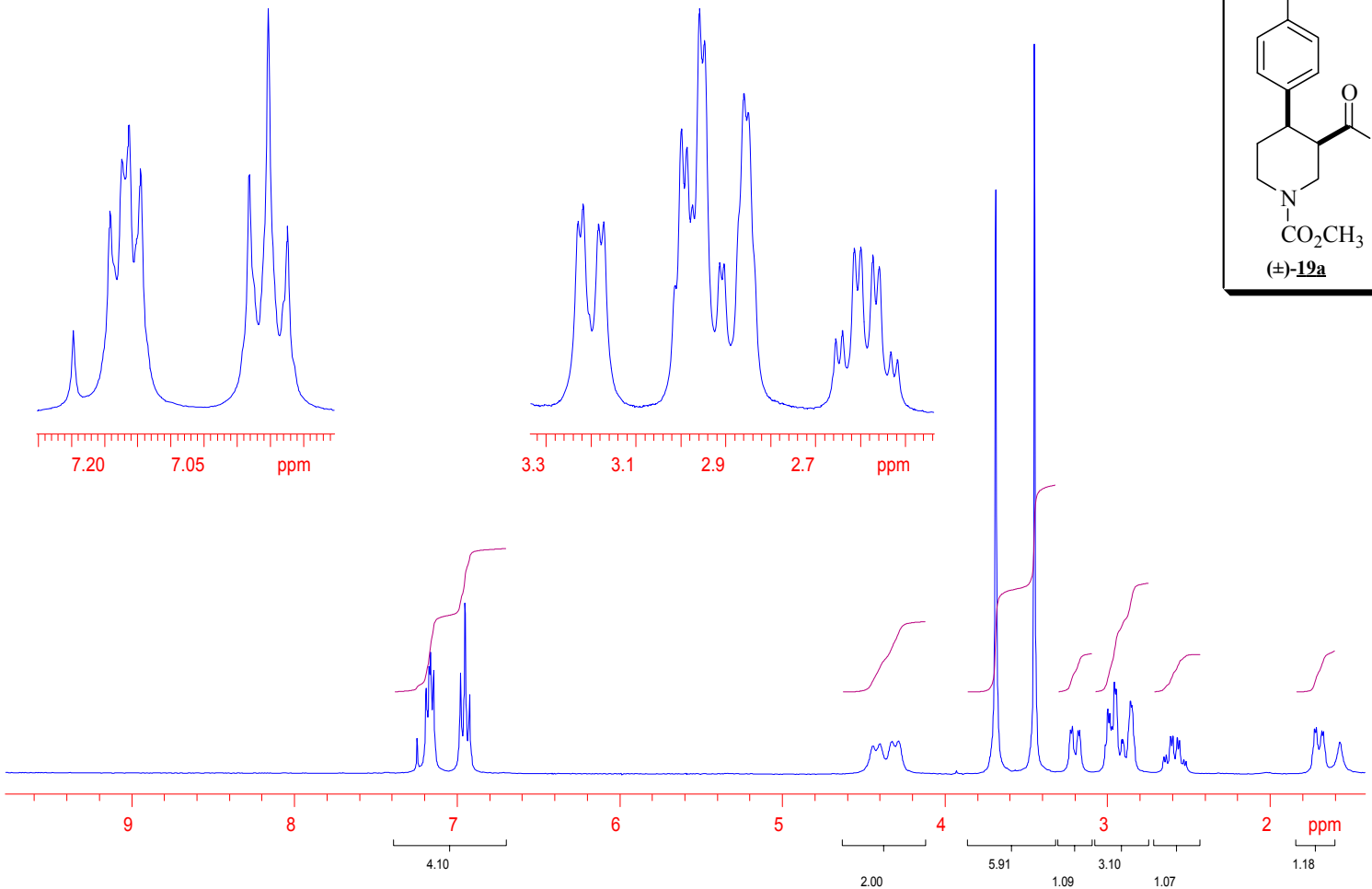
Espectro 91: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>18</u>**.



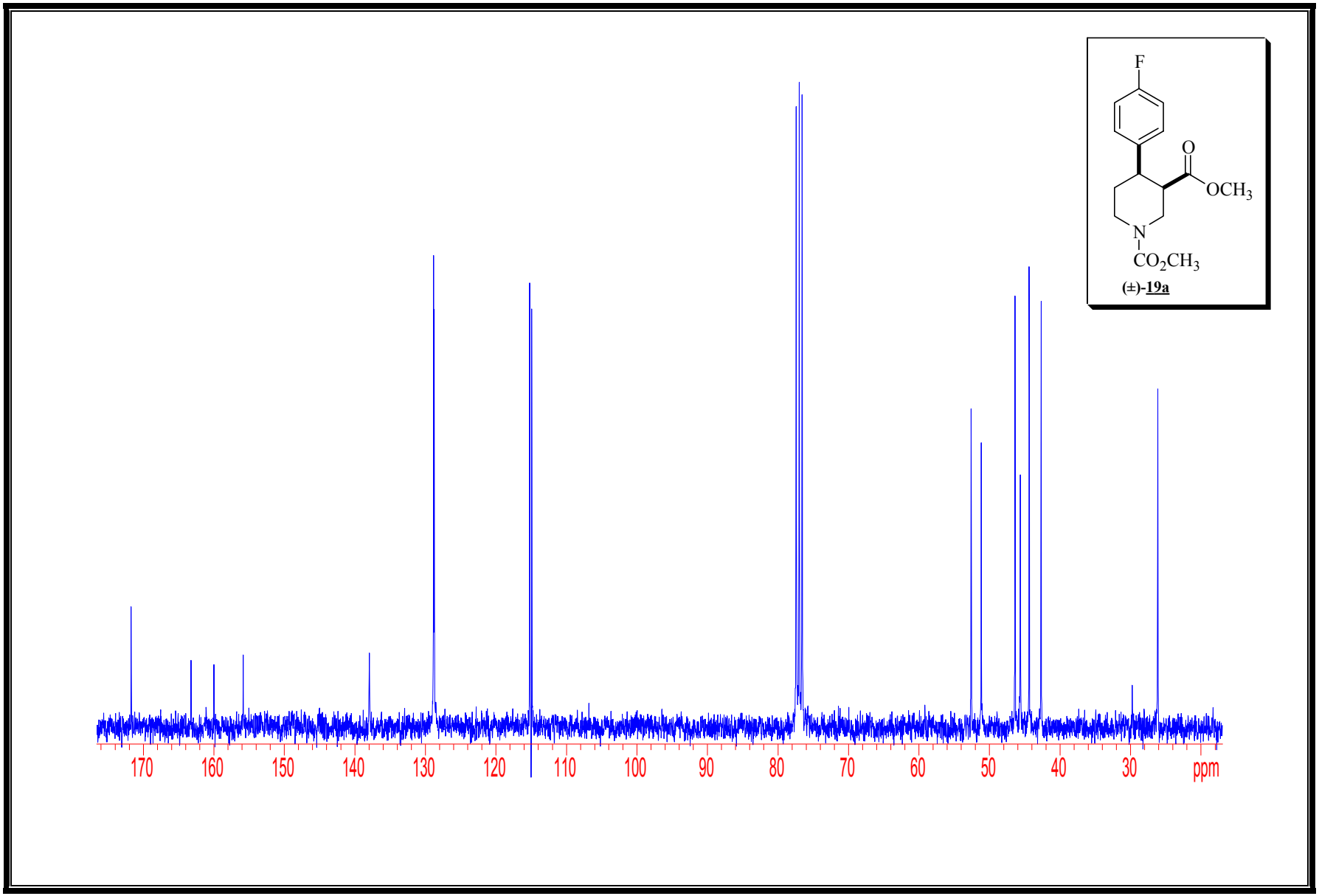
Espectro 92: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-18**.



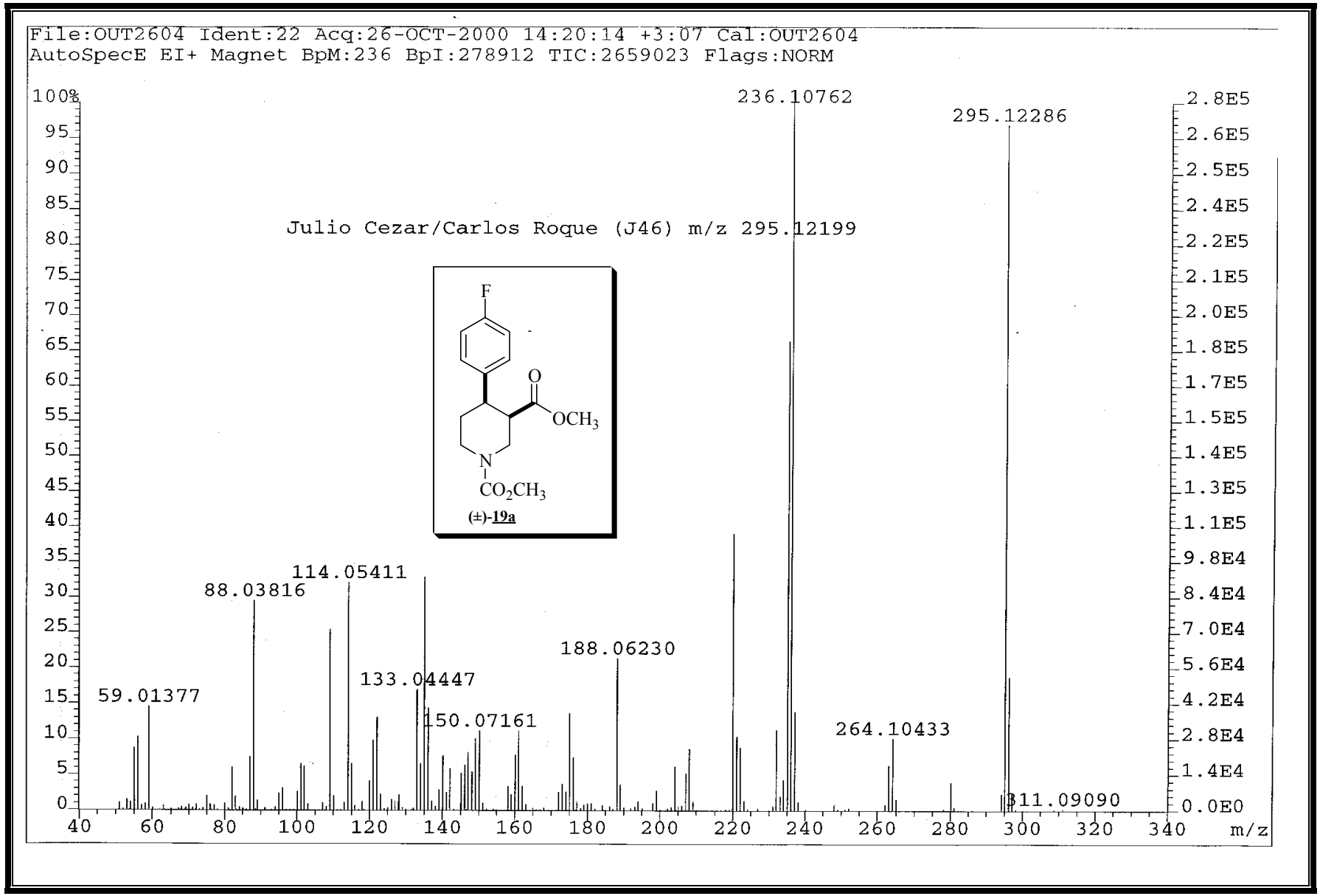
Espectro 93: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-<u>19a</u>**.



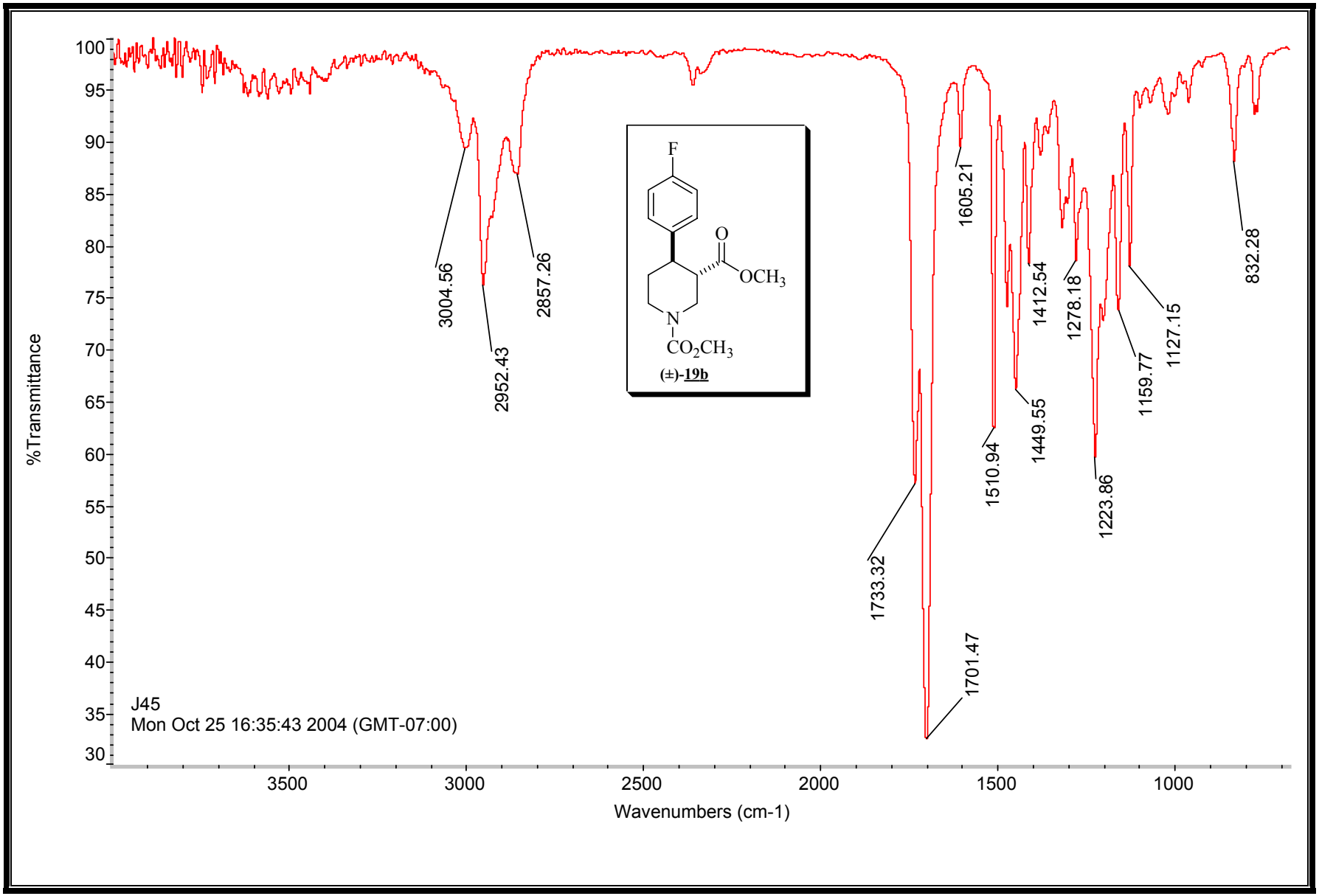
Espectro 94: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>19a</u>**.



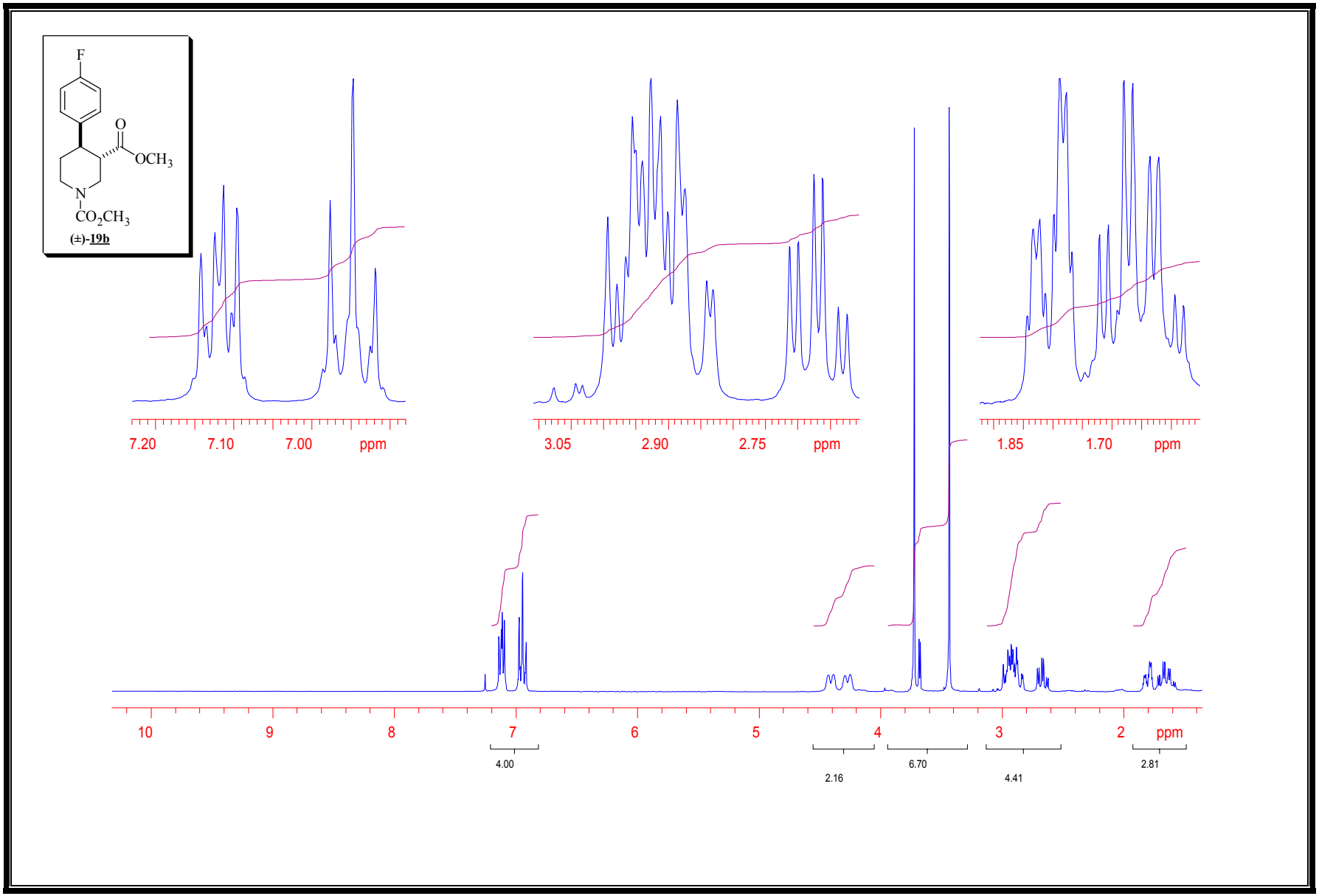
Espectro 95: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>19a</u>**.



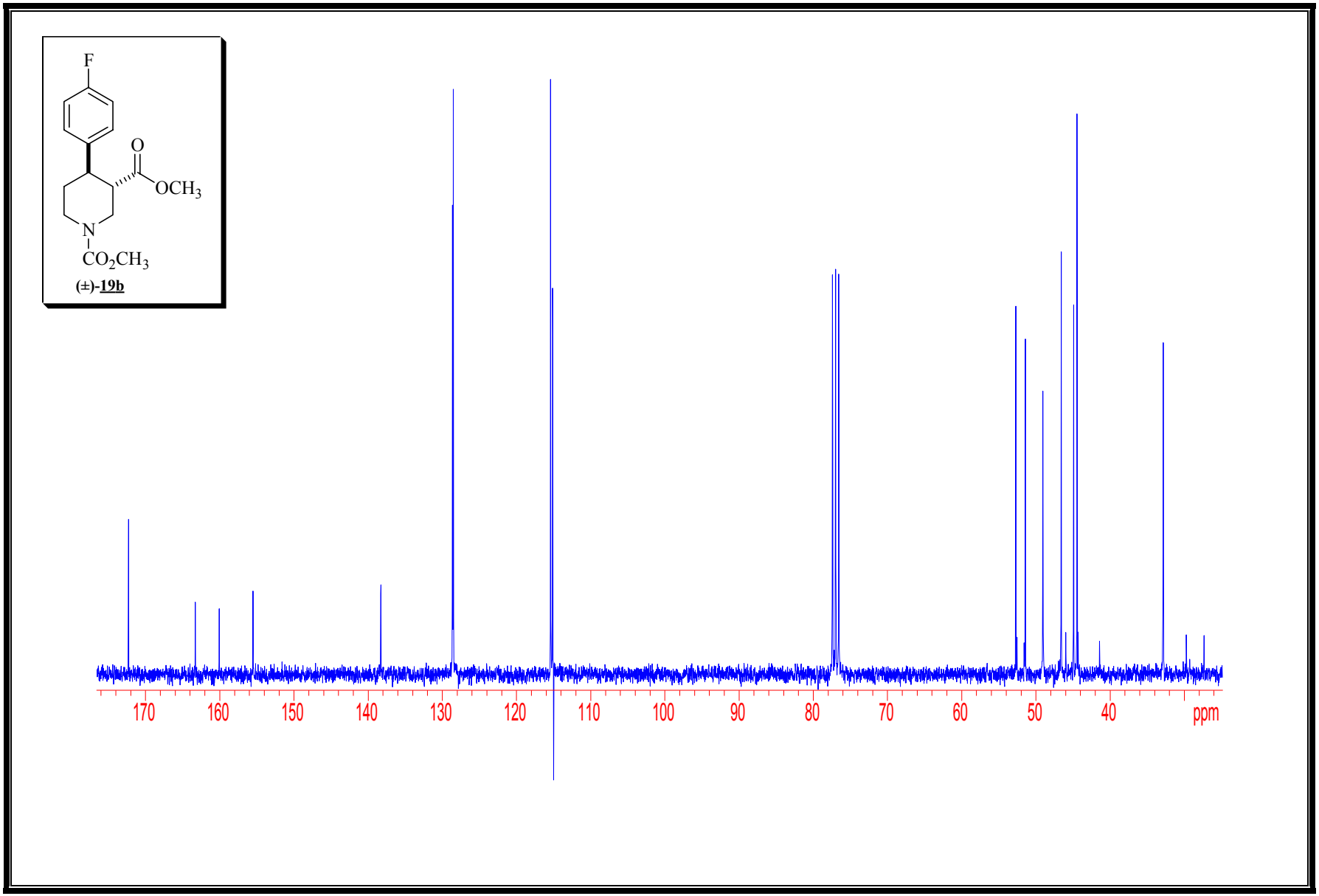
Espectro 96: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-<u>19a</u>**.



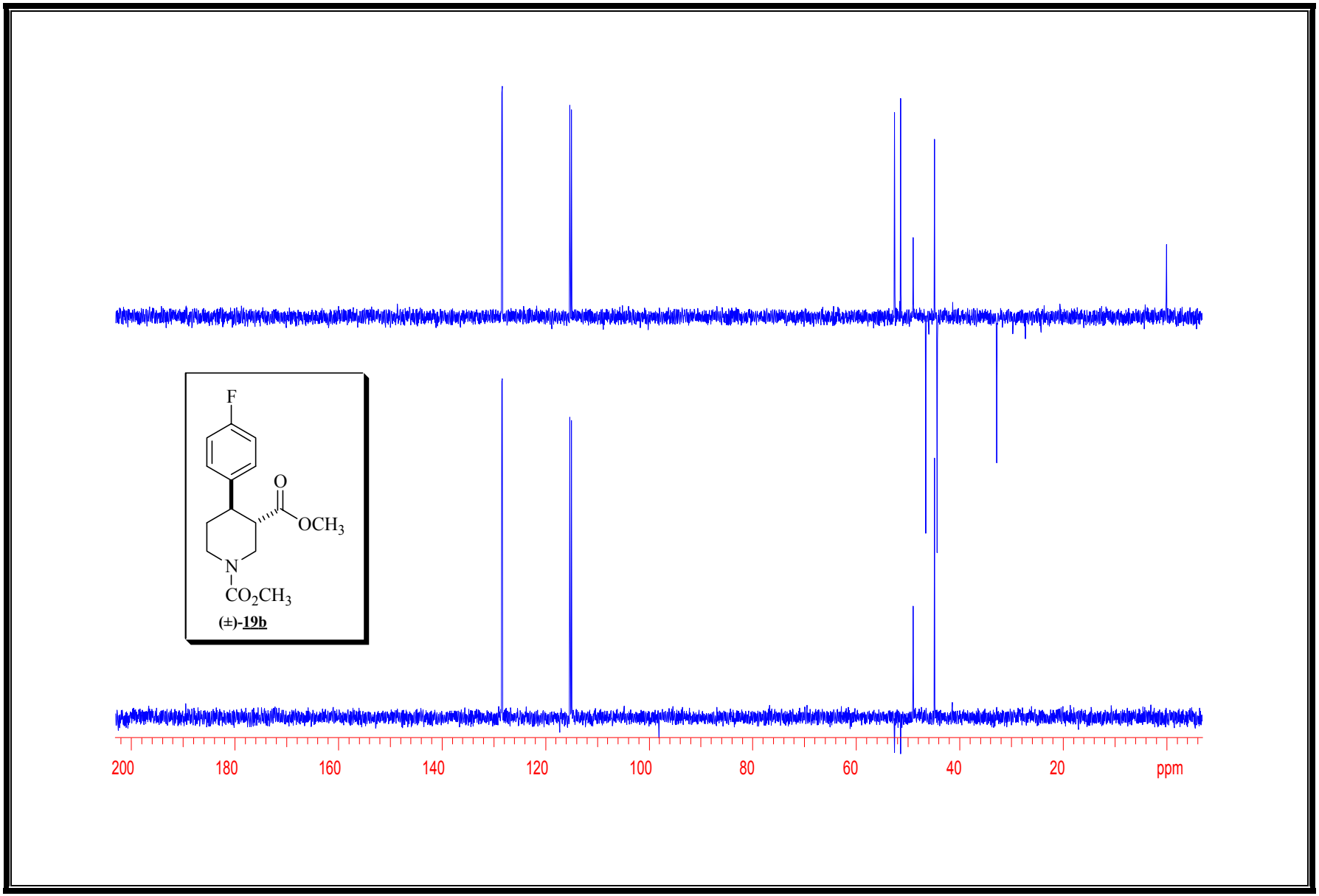
Espectro 97: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-<u>19b</u>**.



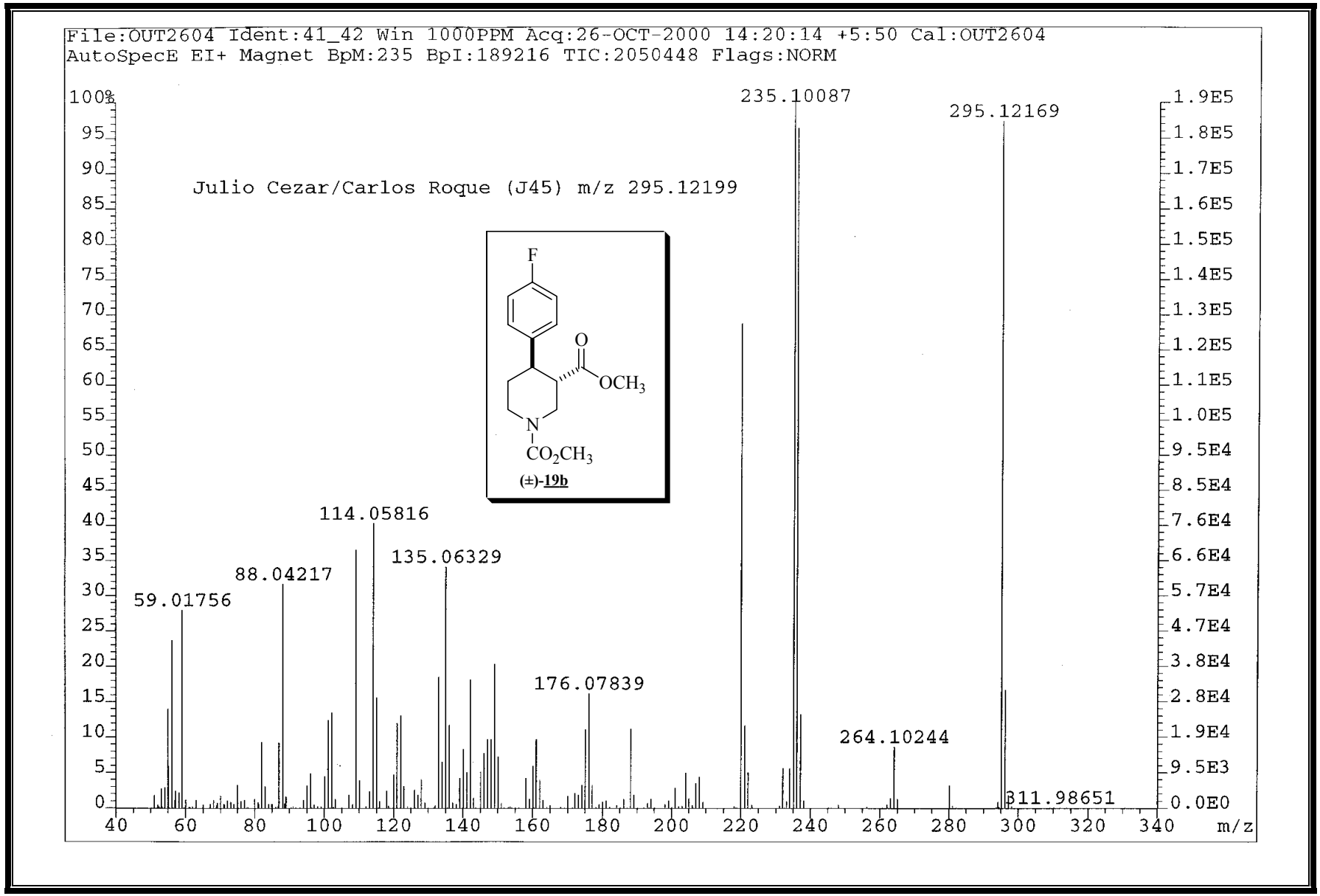
Espectro 98: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>19b</u>**.



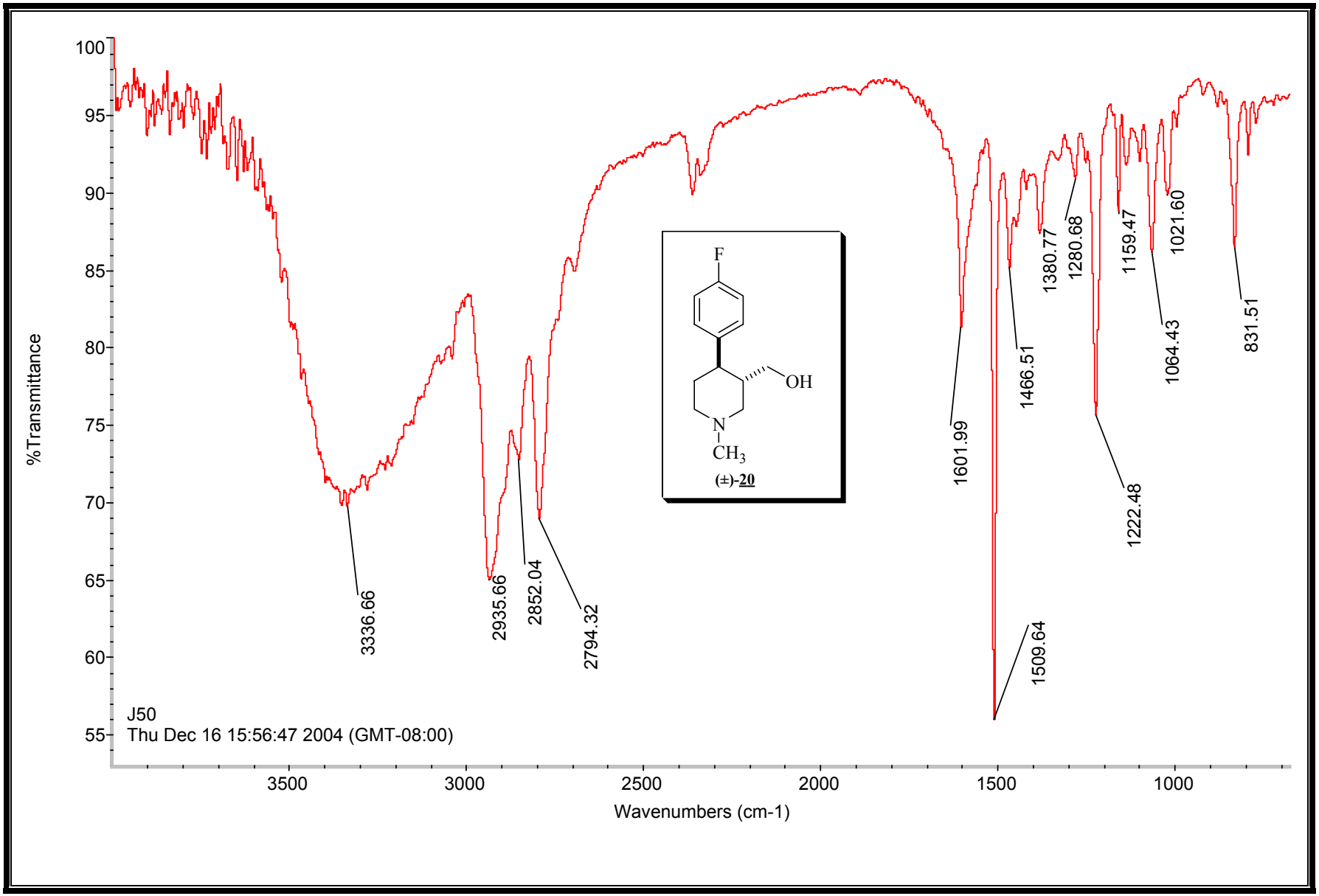
Espectro 99: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>19b</u>**.



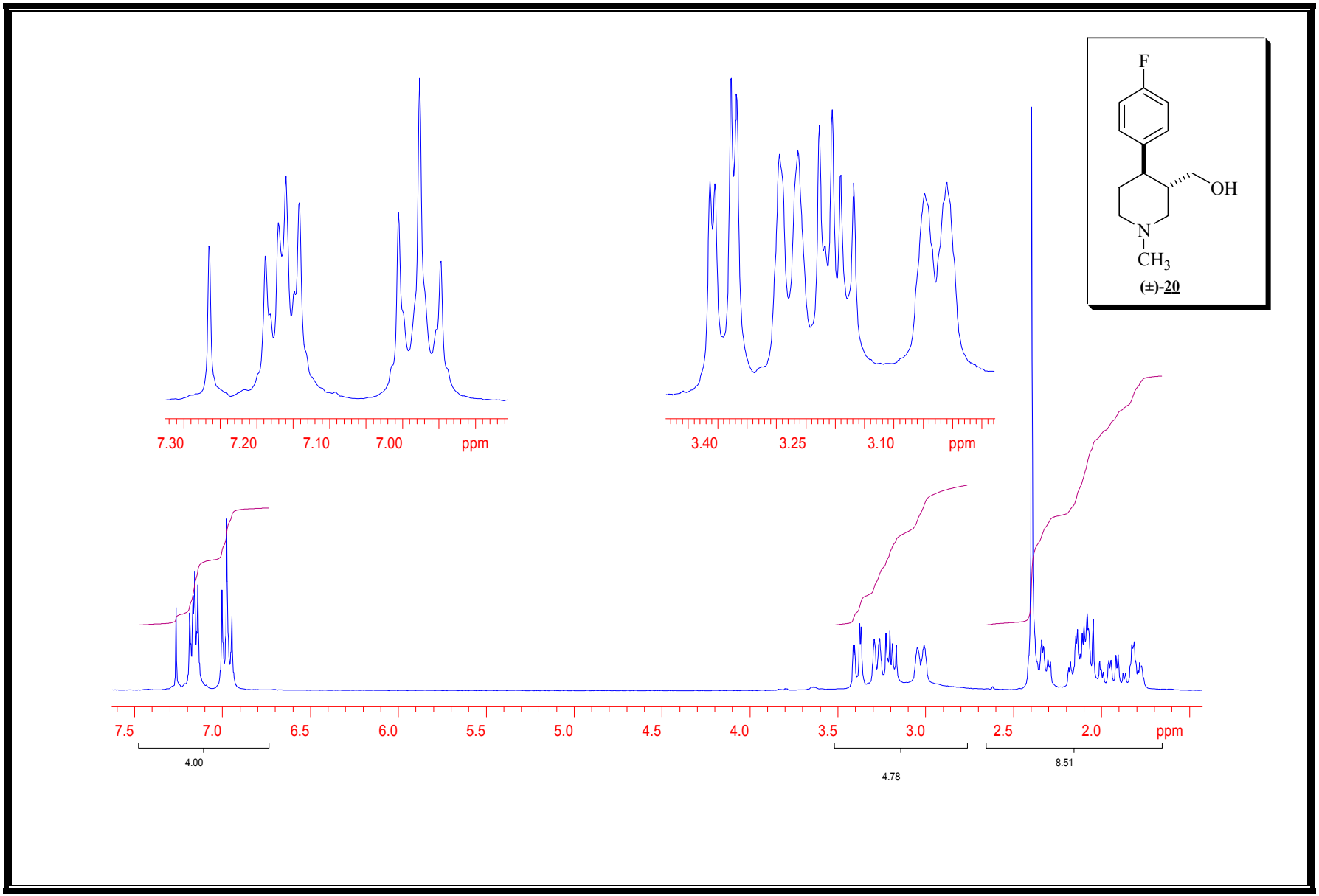
Espectro 100: Espectro de DEPT ($CDCl_3$, 55 ºC) do composto **(±)-<u>19b</u>**.



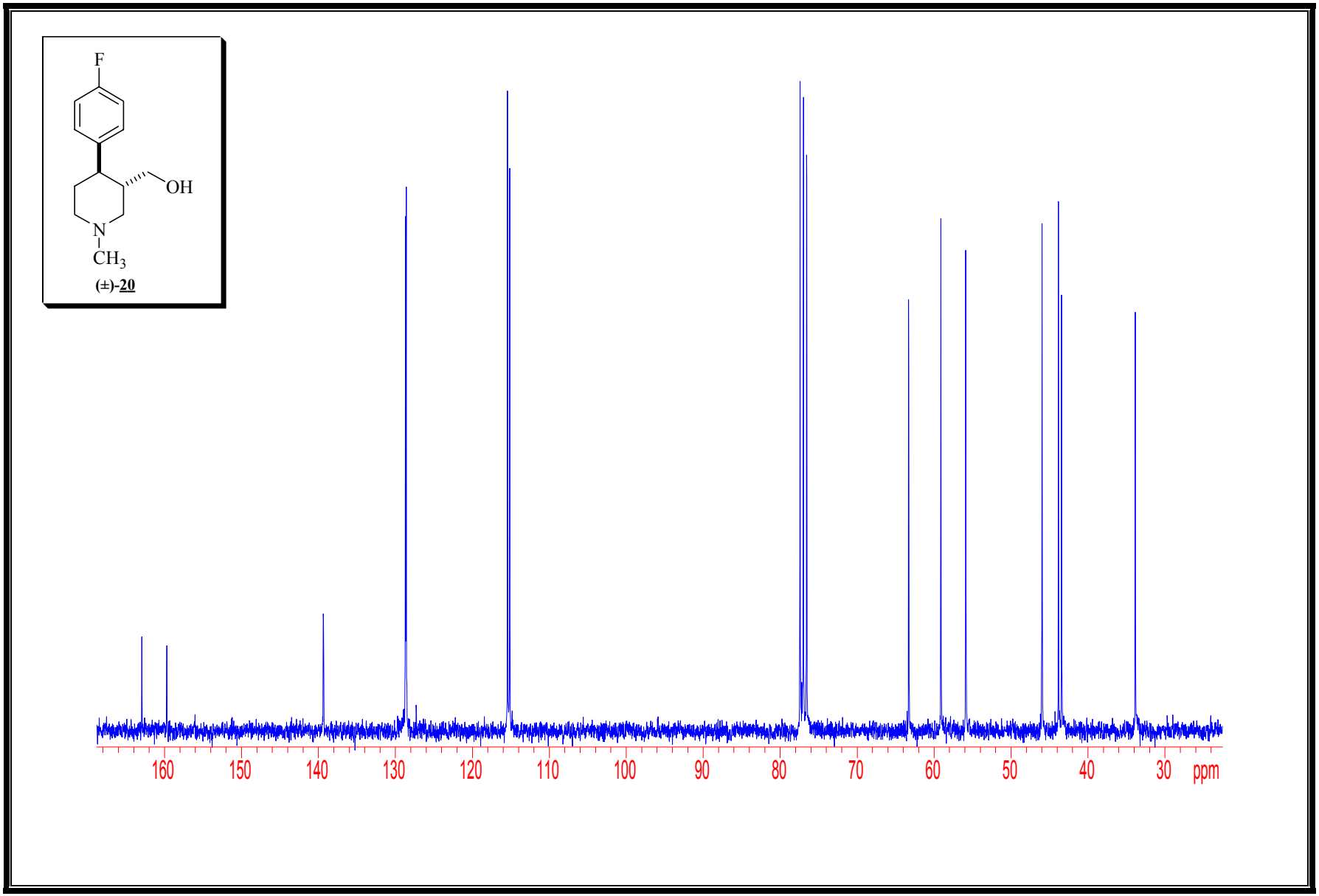
Espectro 101: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-19b**.



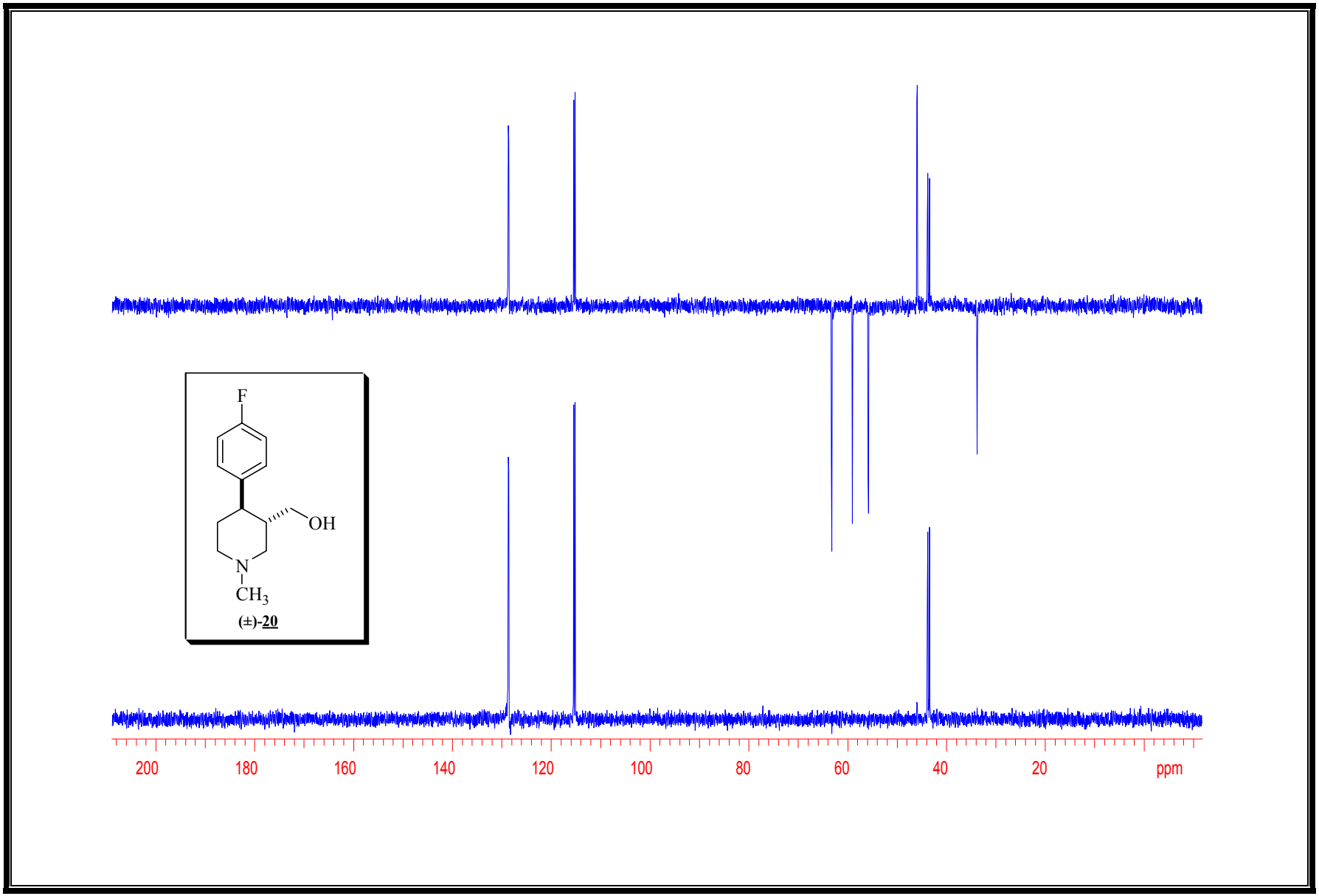
Espectro 102: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-20**.



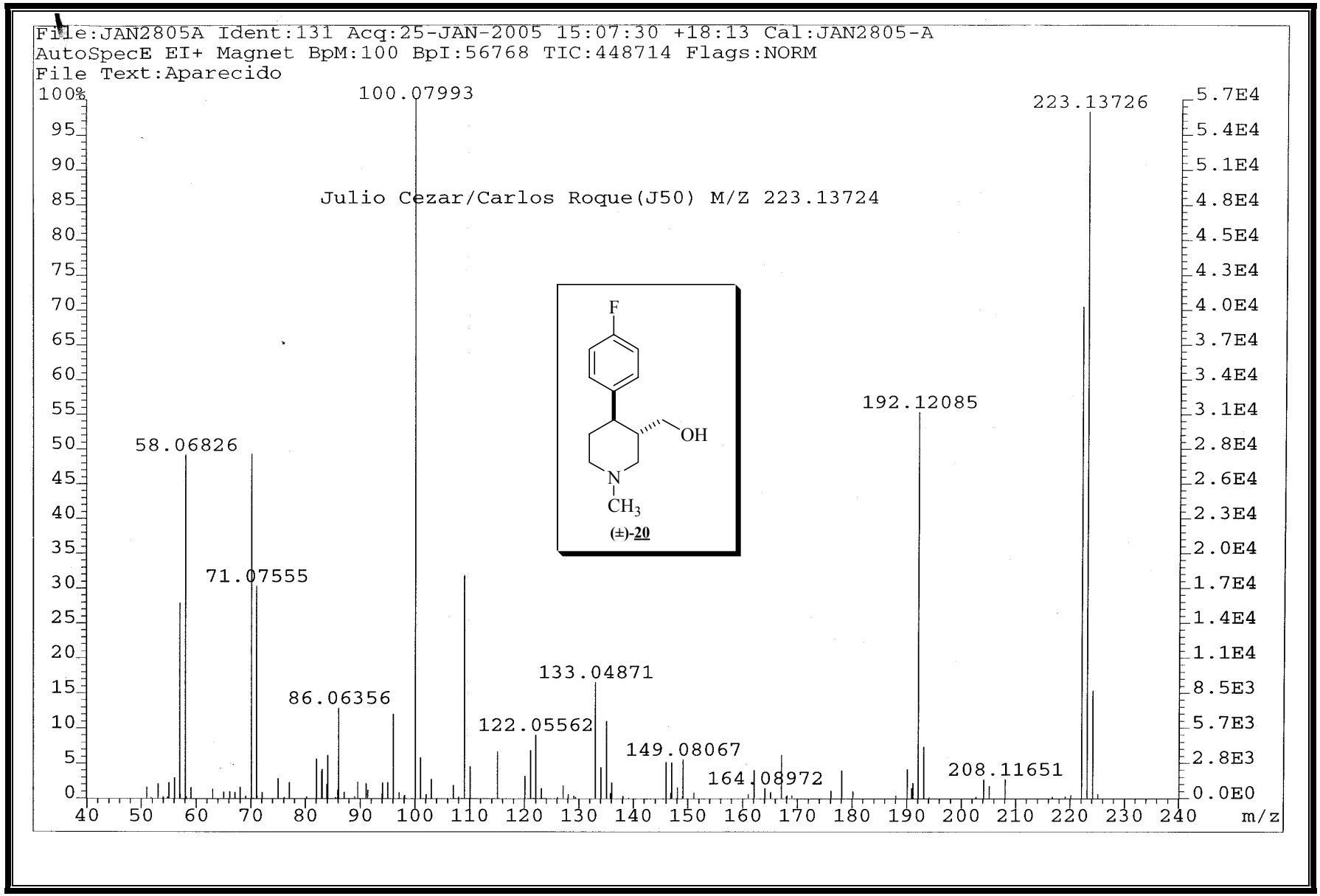
Espectro 103: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-<u>20</u>**.



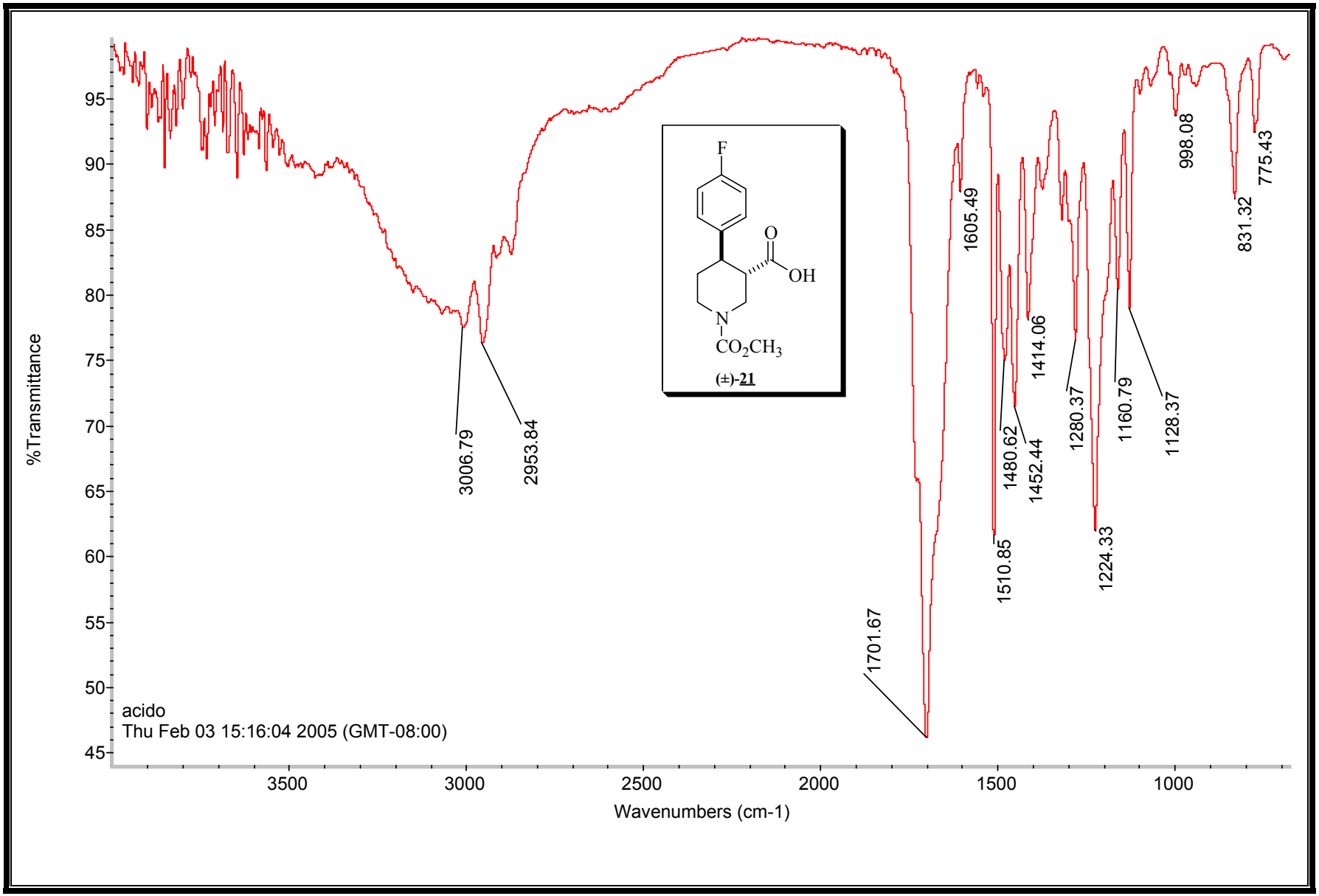
Espectro 104: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-<u>20</u>**.



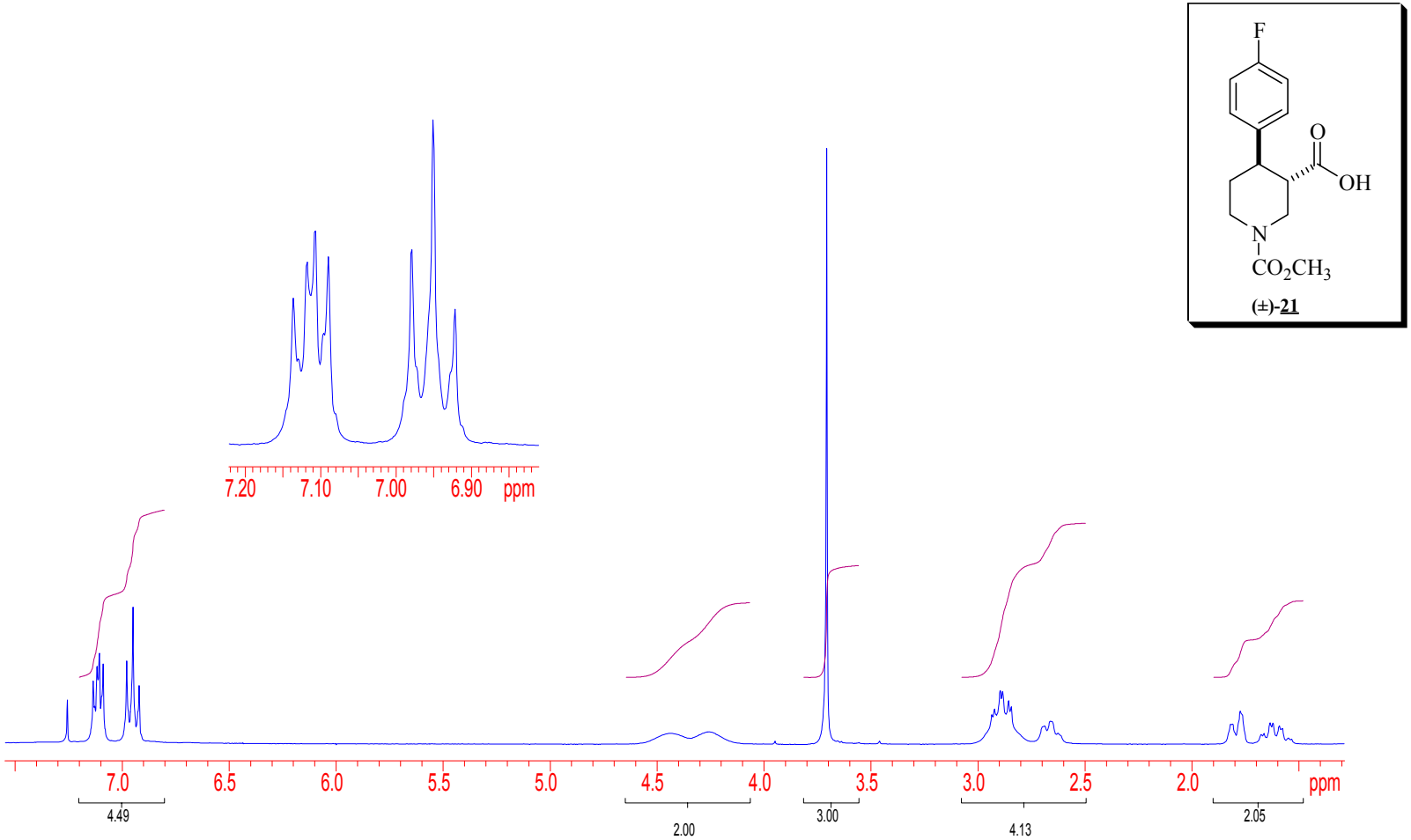
Espectro 105: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **(±)-<u>20</u>**.



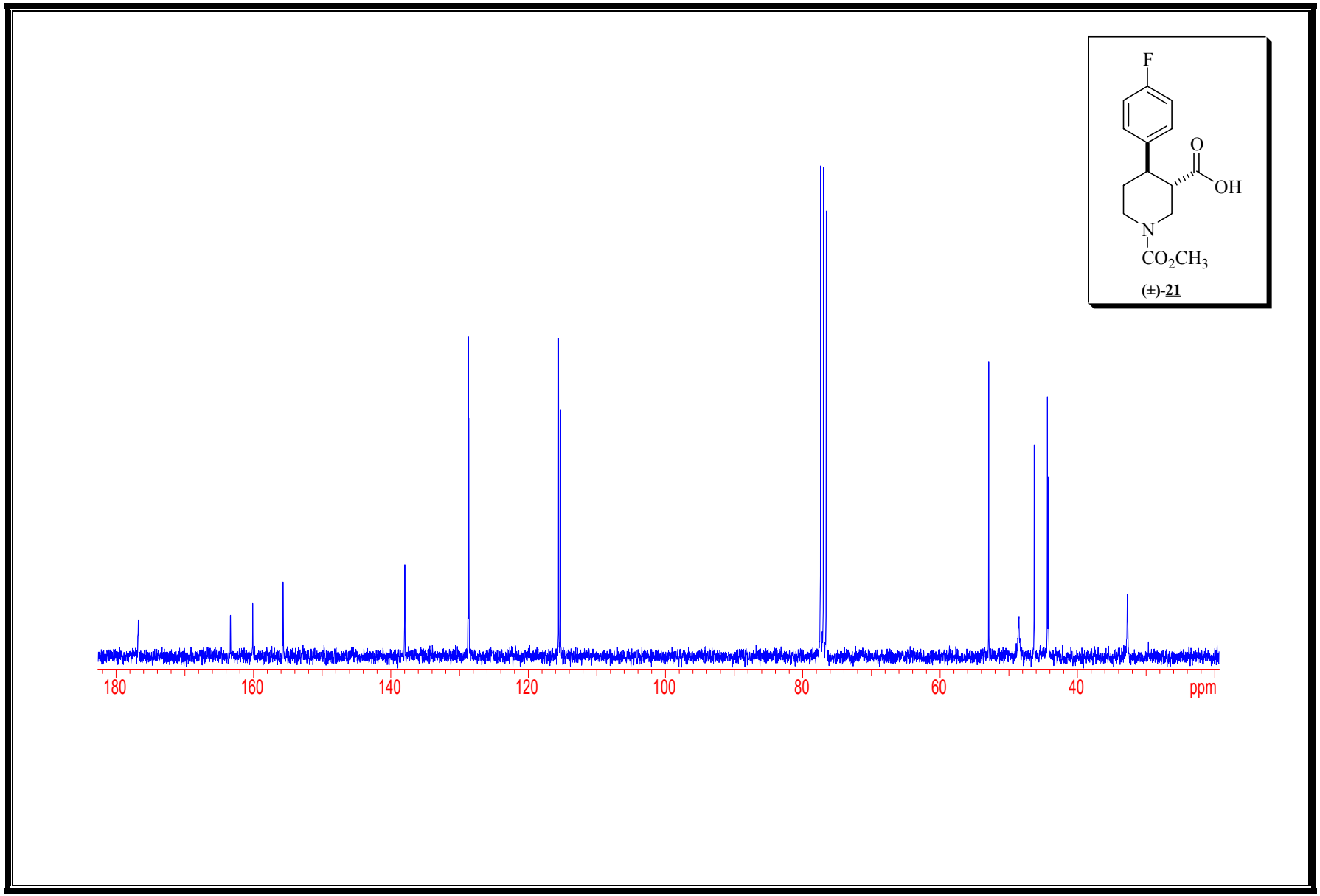
Espectro 106: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-<u>20</u>**.



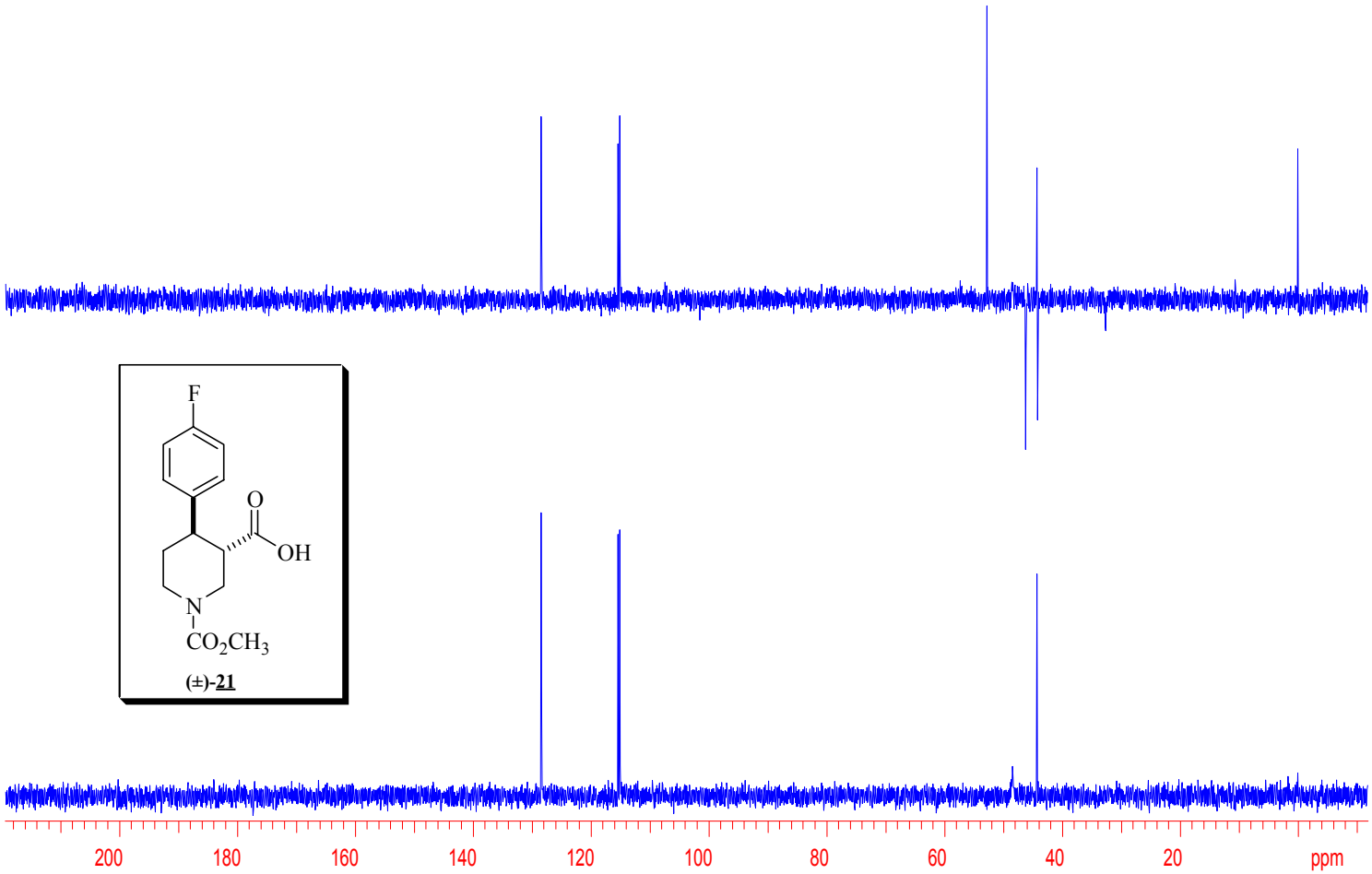
Espectro 107: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-<u>21</u>**.



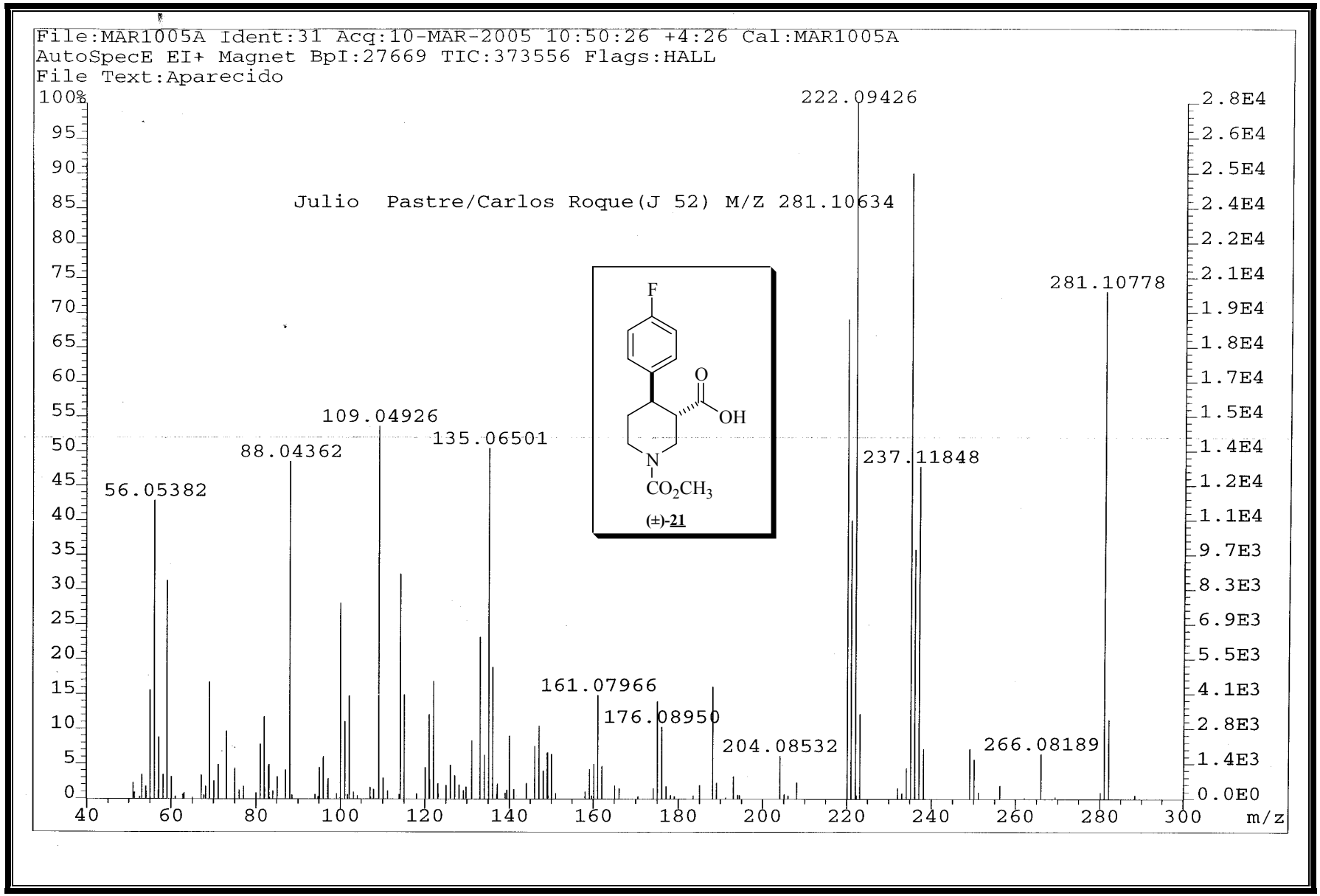
Espectro 108: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-21**.



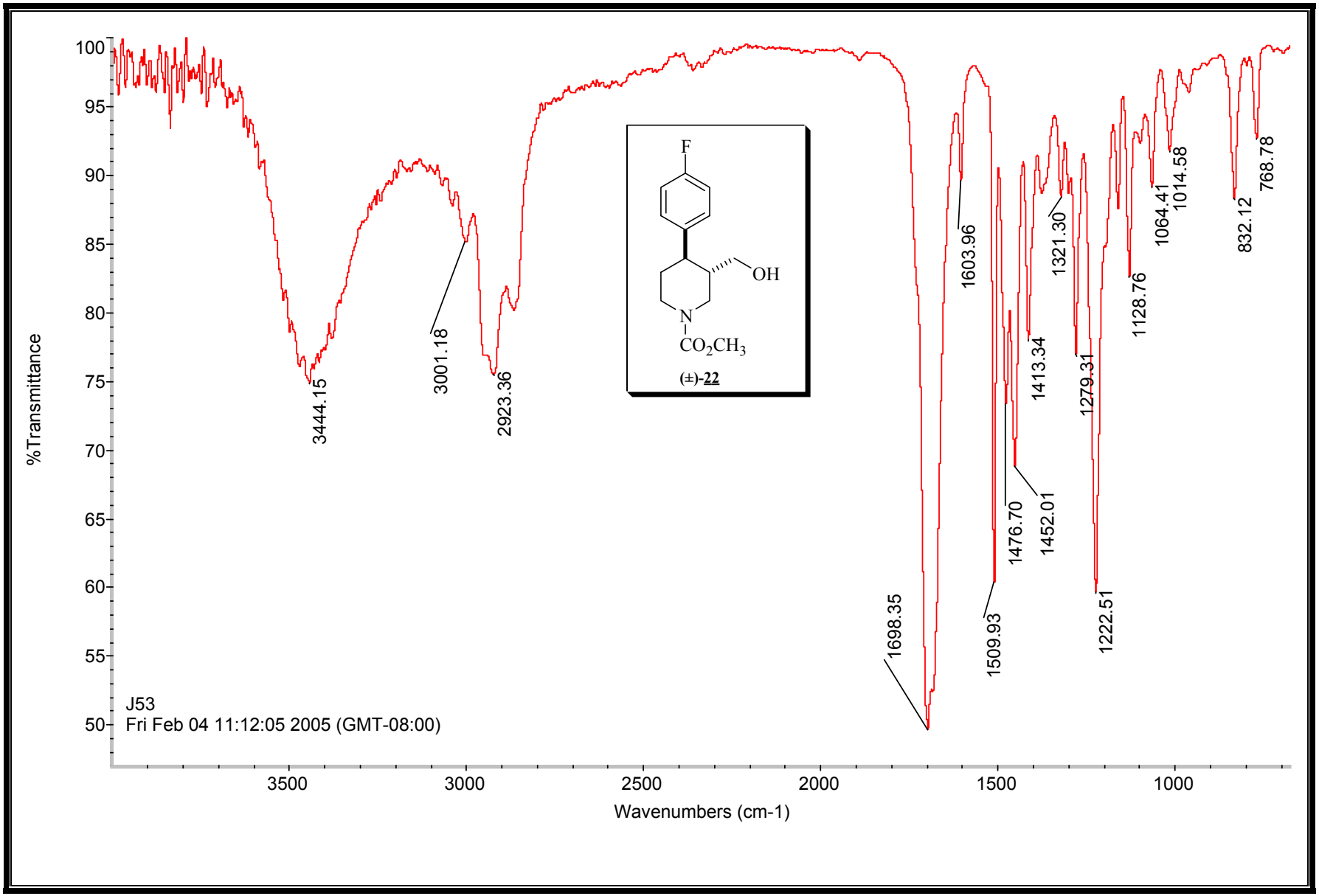
Espectro 109: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-<u>21</u>**.



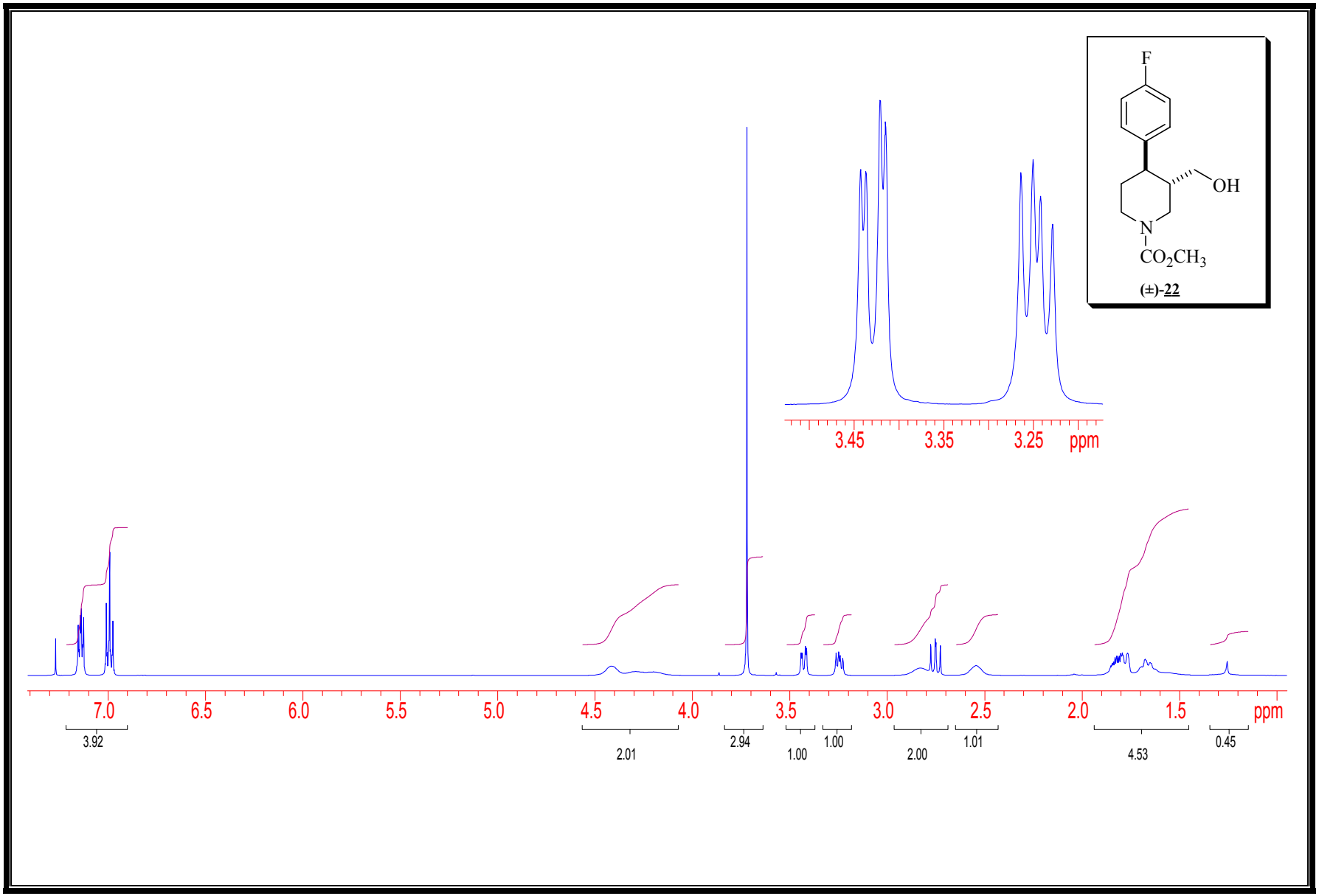
Espectro 110: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **(±)-<u>21</u>**.



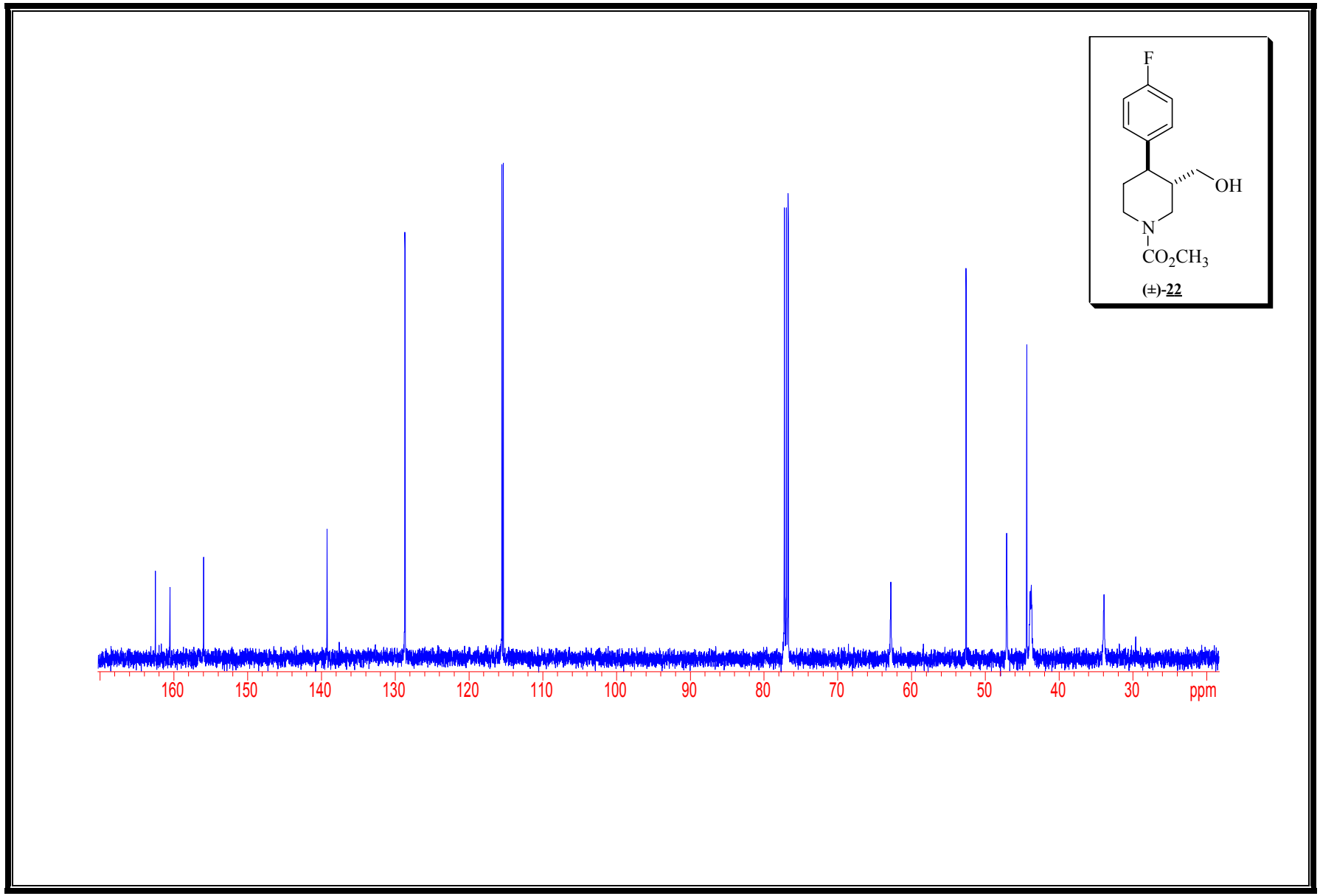
Espectro 111: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-21**.



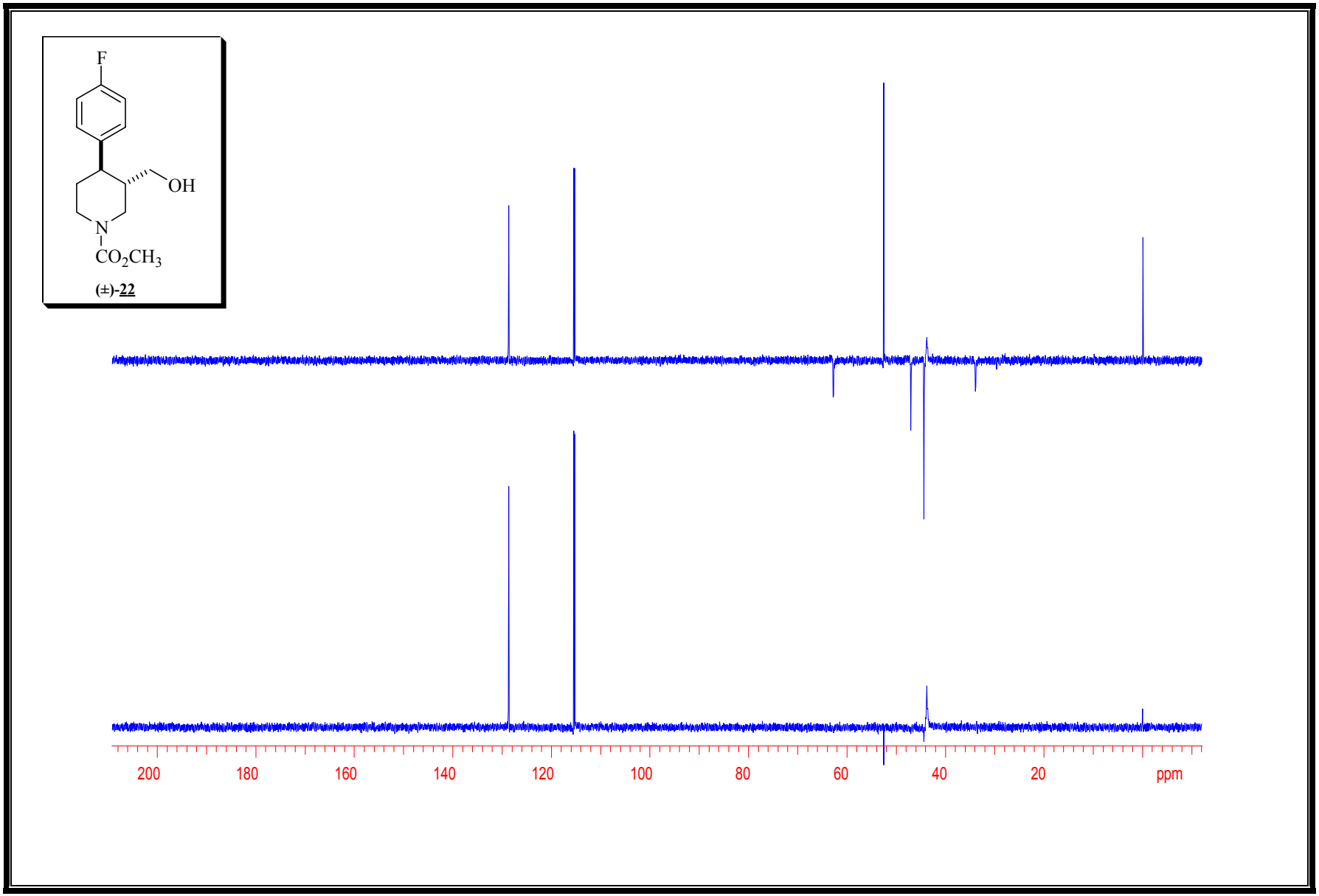
Espectro 112: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-22**.



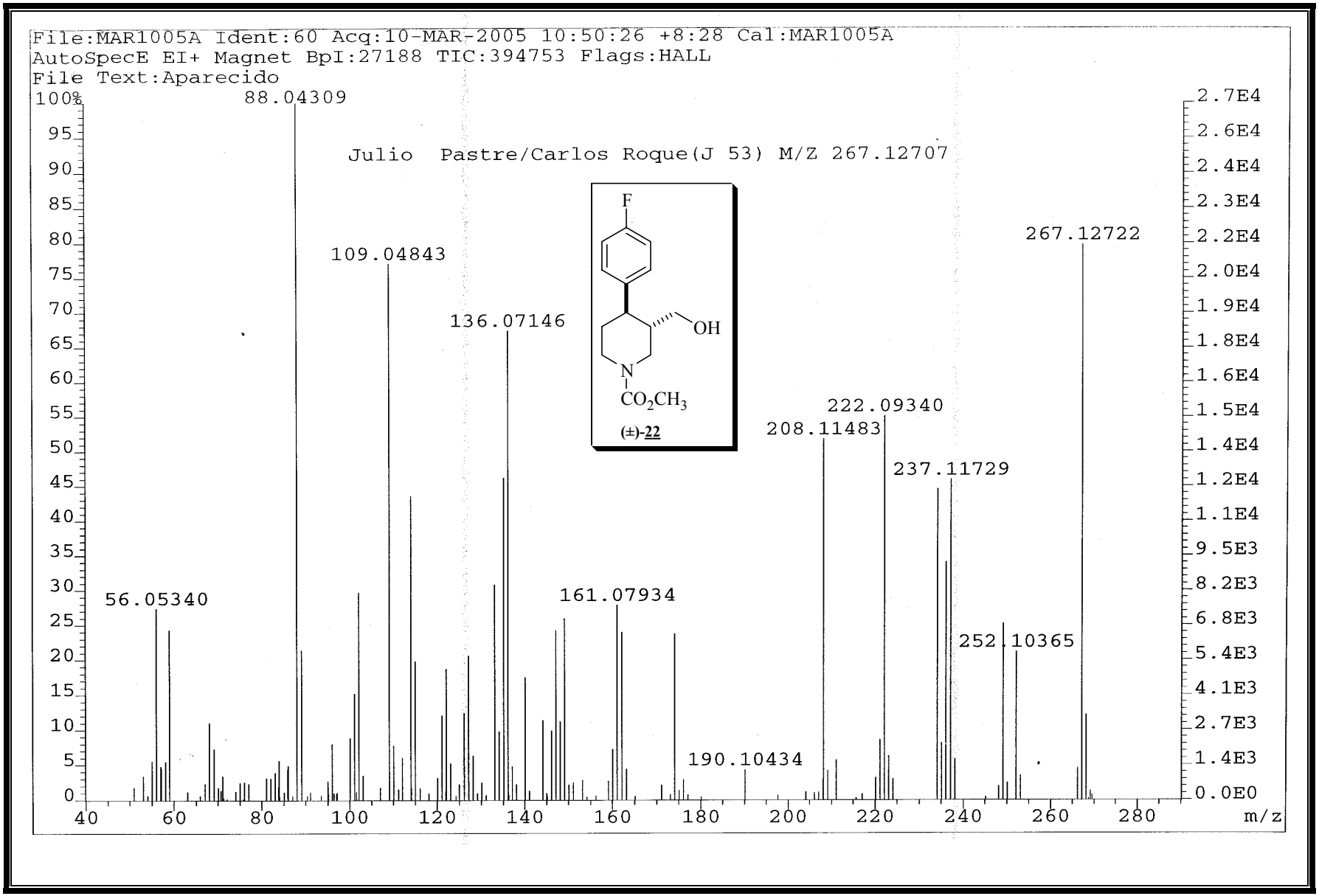
Espectro 113: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-22**.



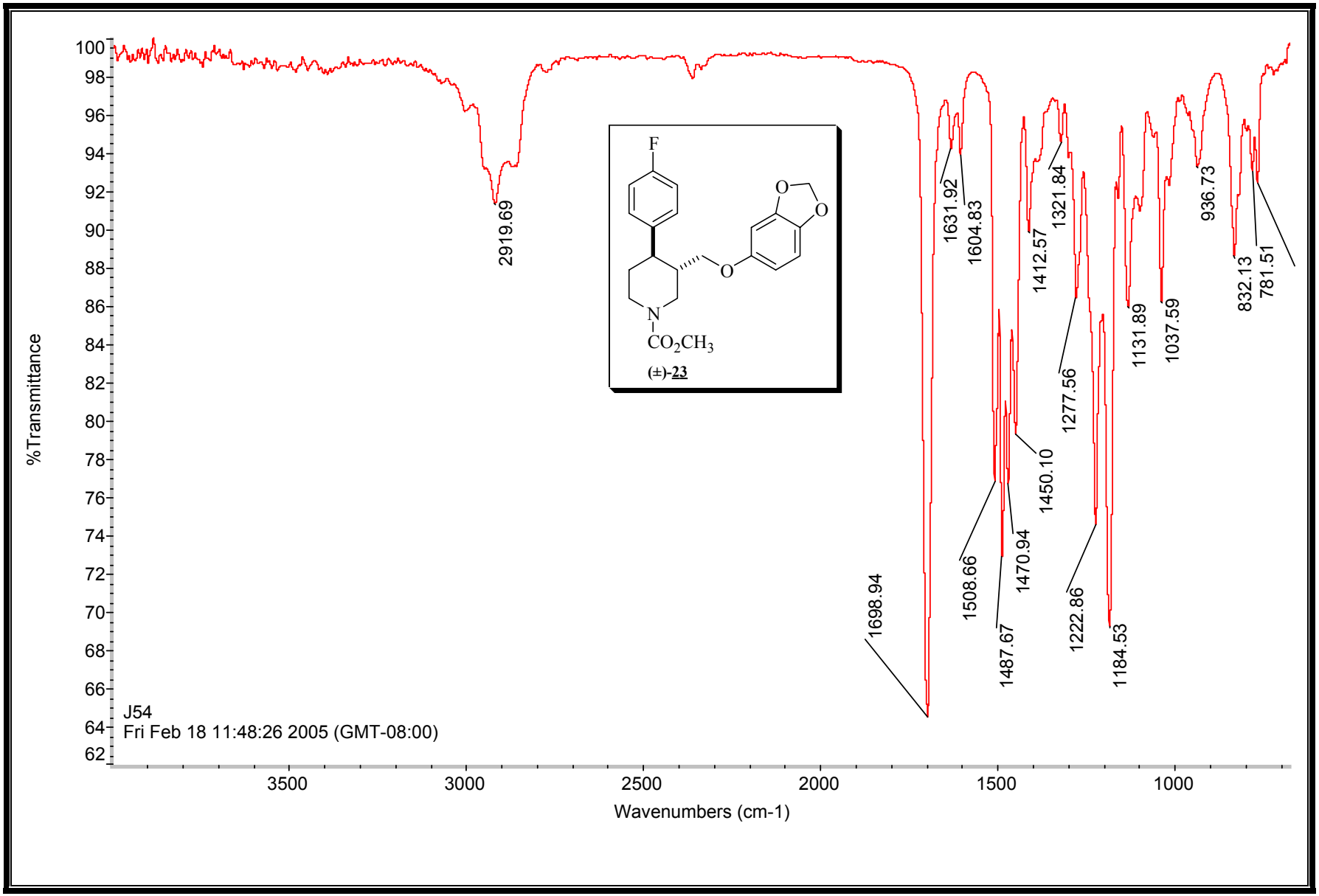
Espectro 114: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-22**.



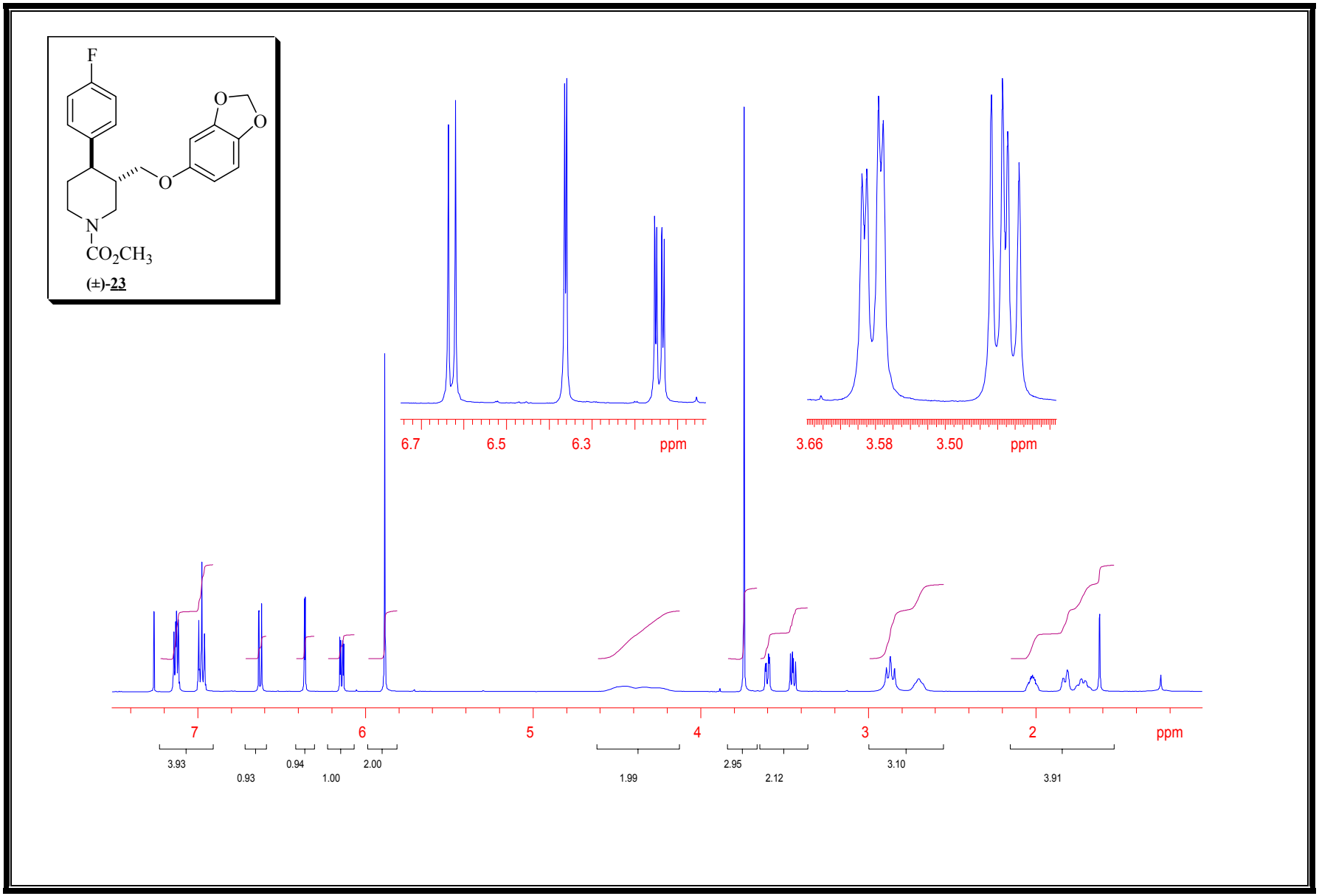
Espectro 115: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) do composto **(±)-22**.



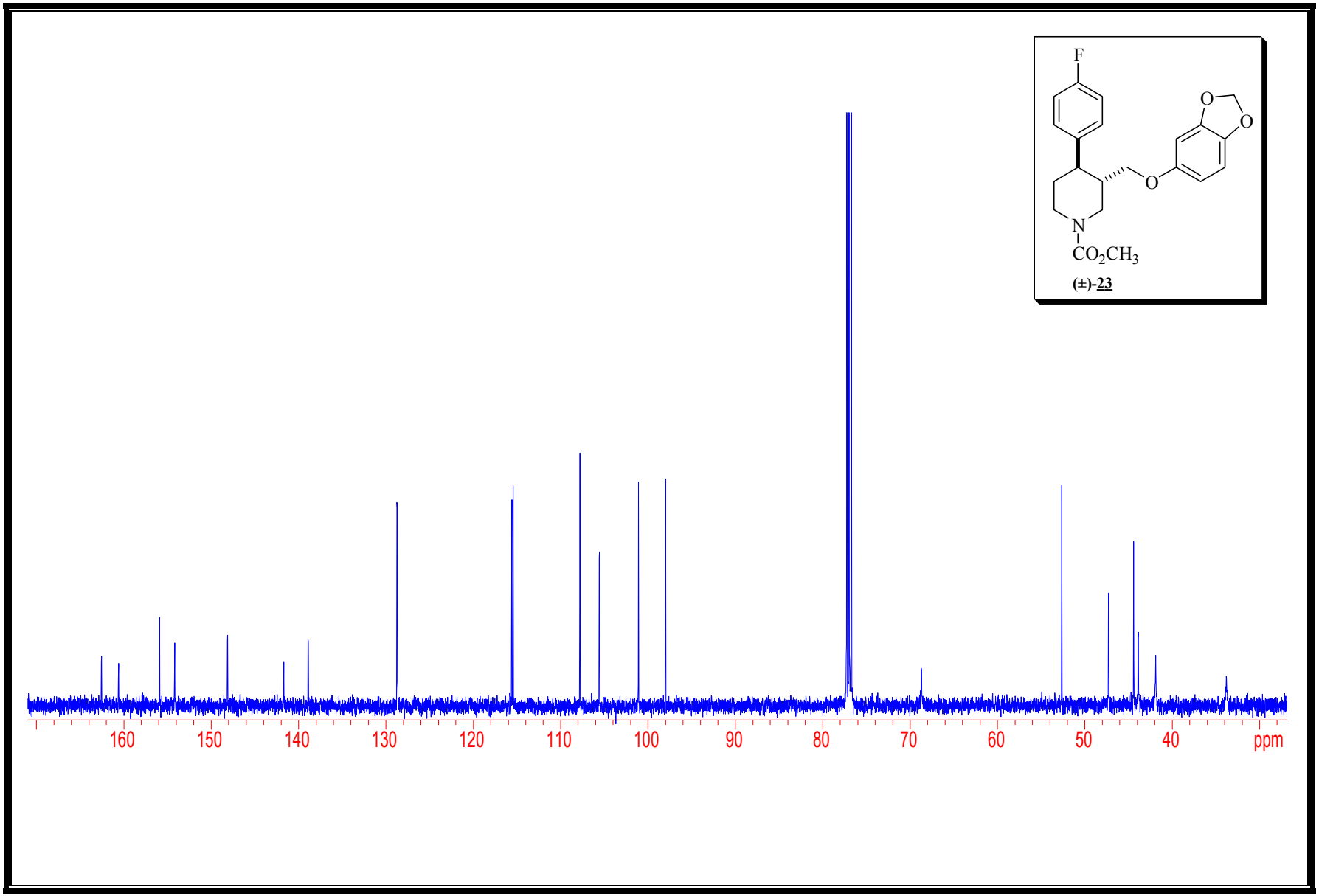
Espectro 116: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-22**.



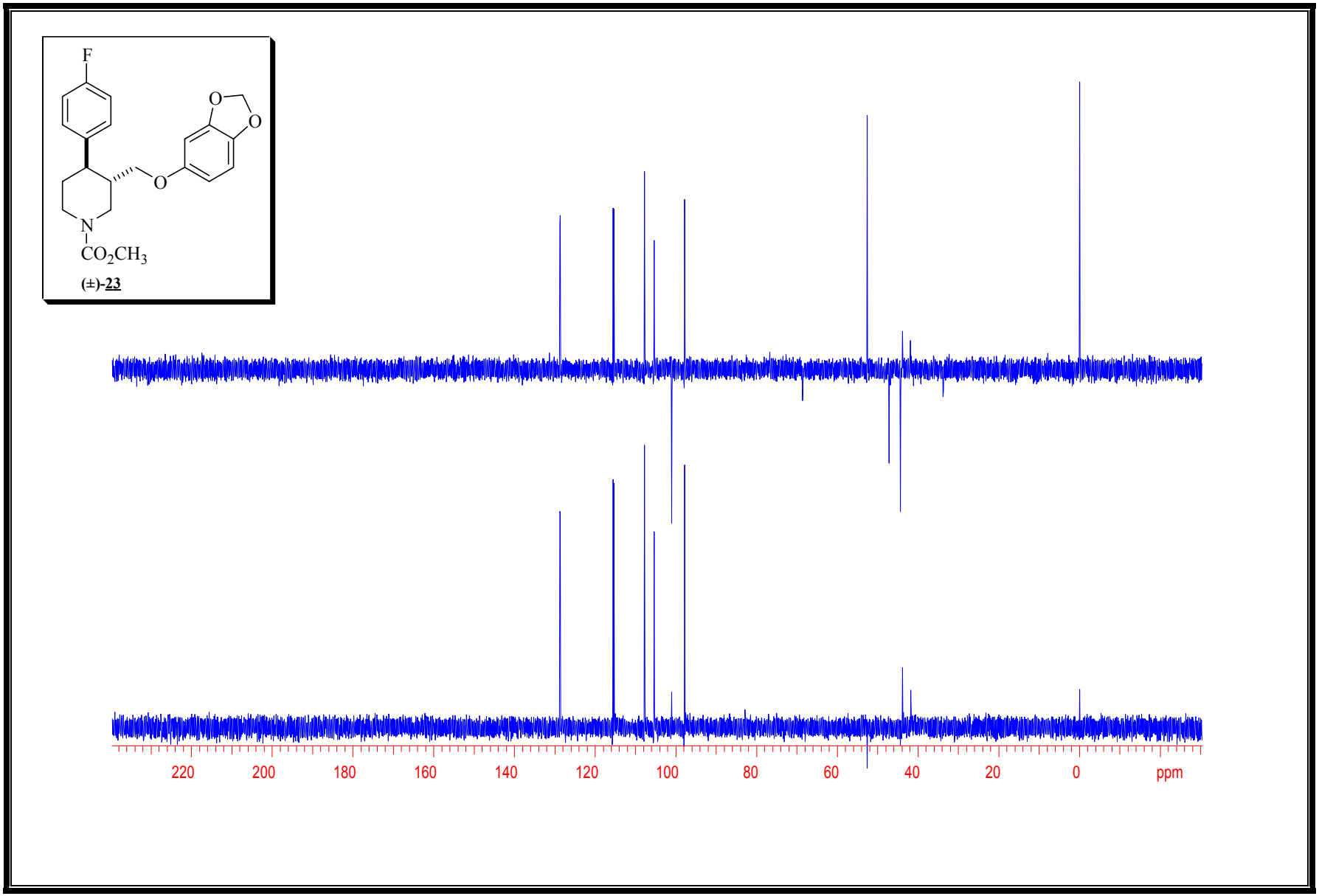
Espectro 117: Espectro de IV (filme) do composto **(±)-23**.



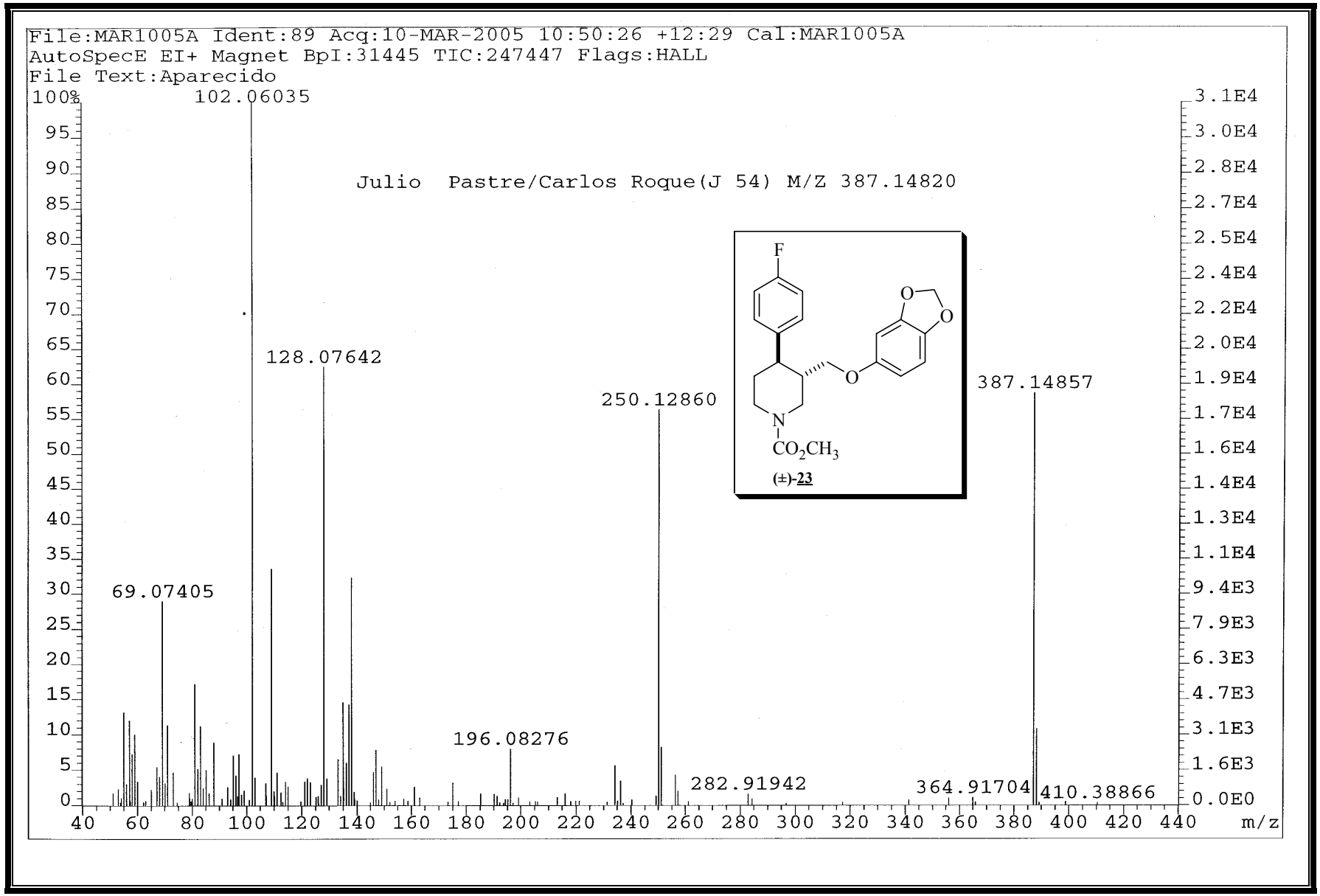
Espectro 118: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-23**.



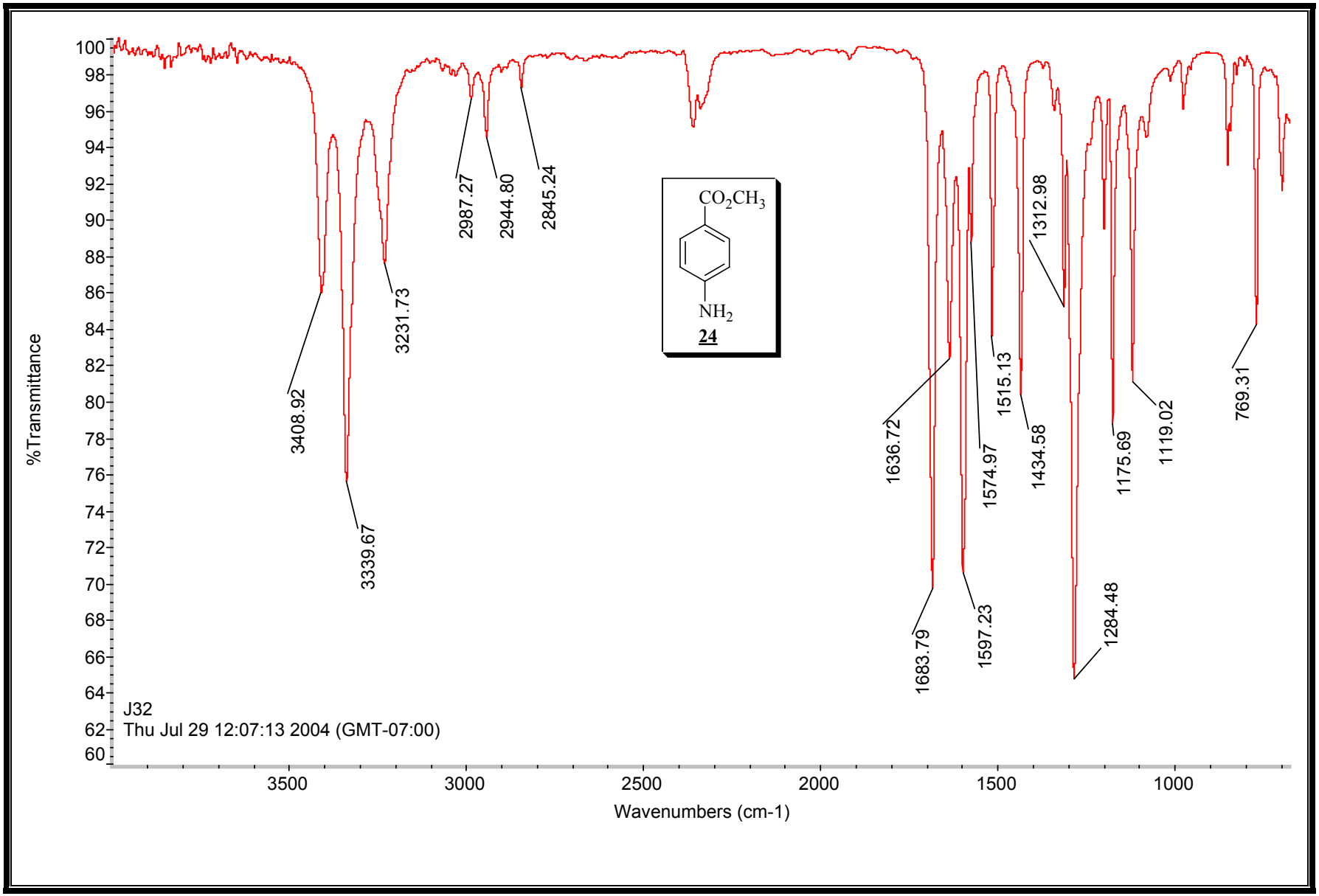
Espectro 119: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **(±)-<u>23</u>**.



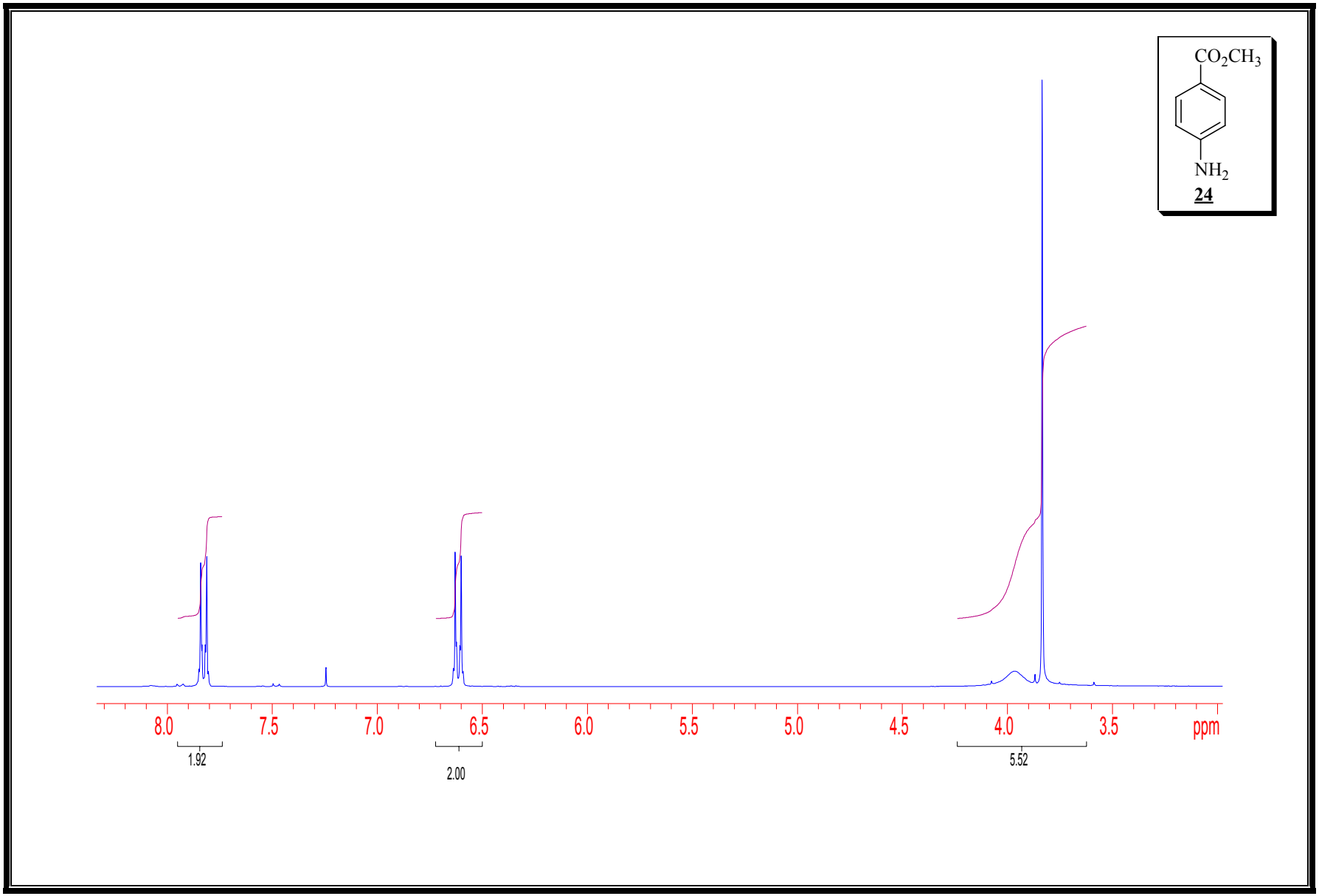
Espectro 120: Espectro DEPT ($CDCl_3$) do composto **(±)-23**.



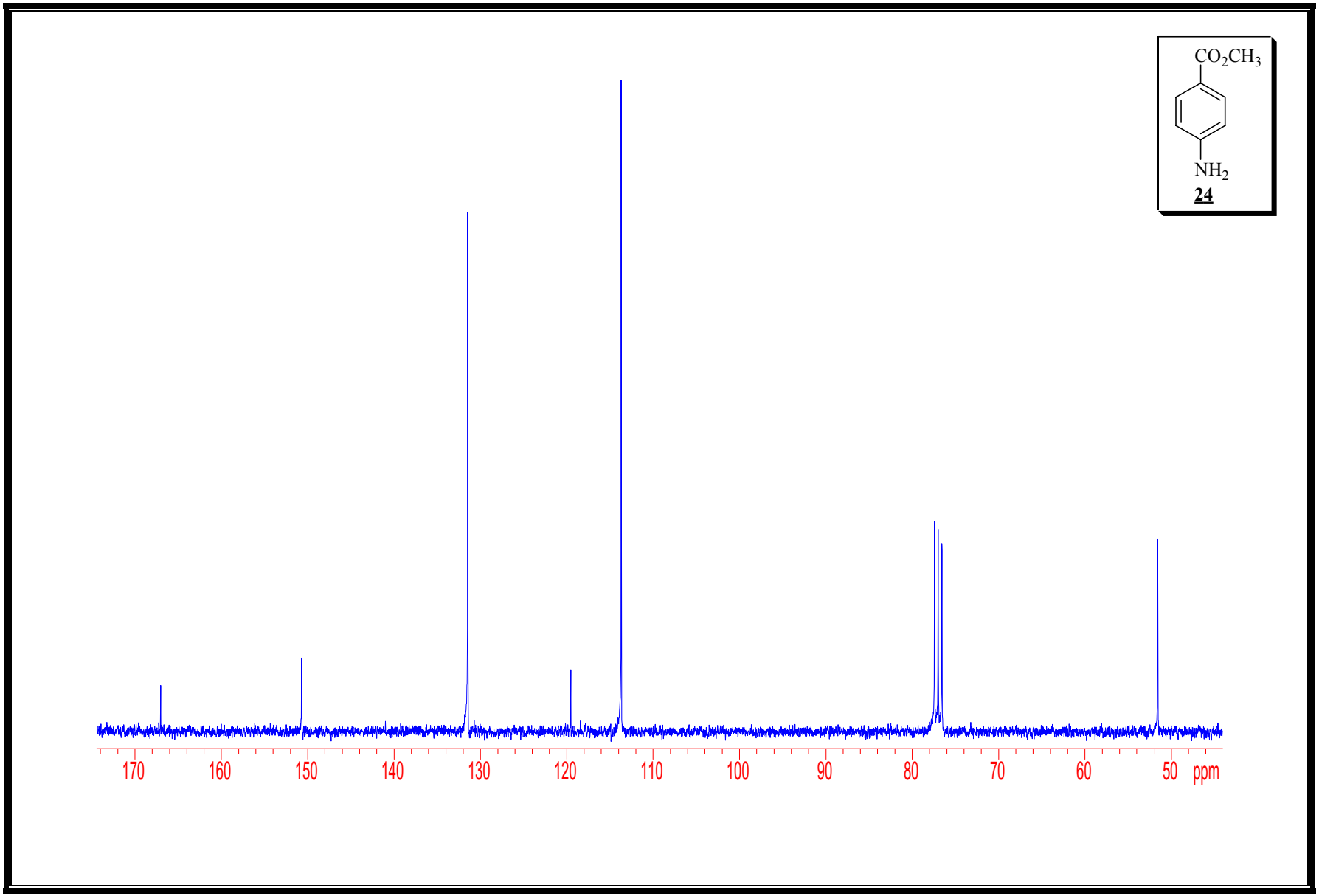
Espectro 121: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) do composto **(±)-23**.



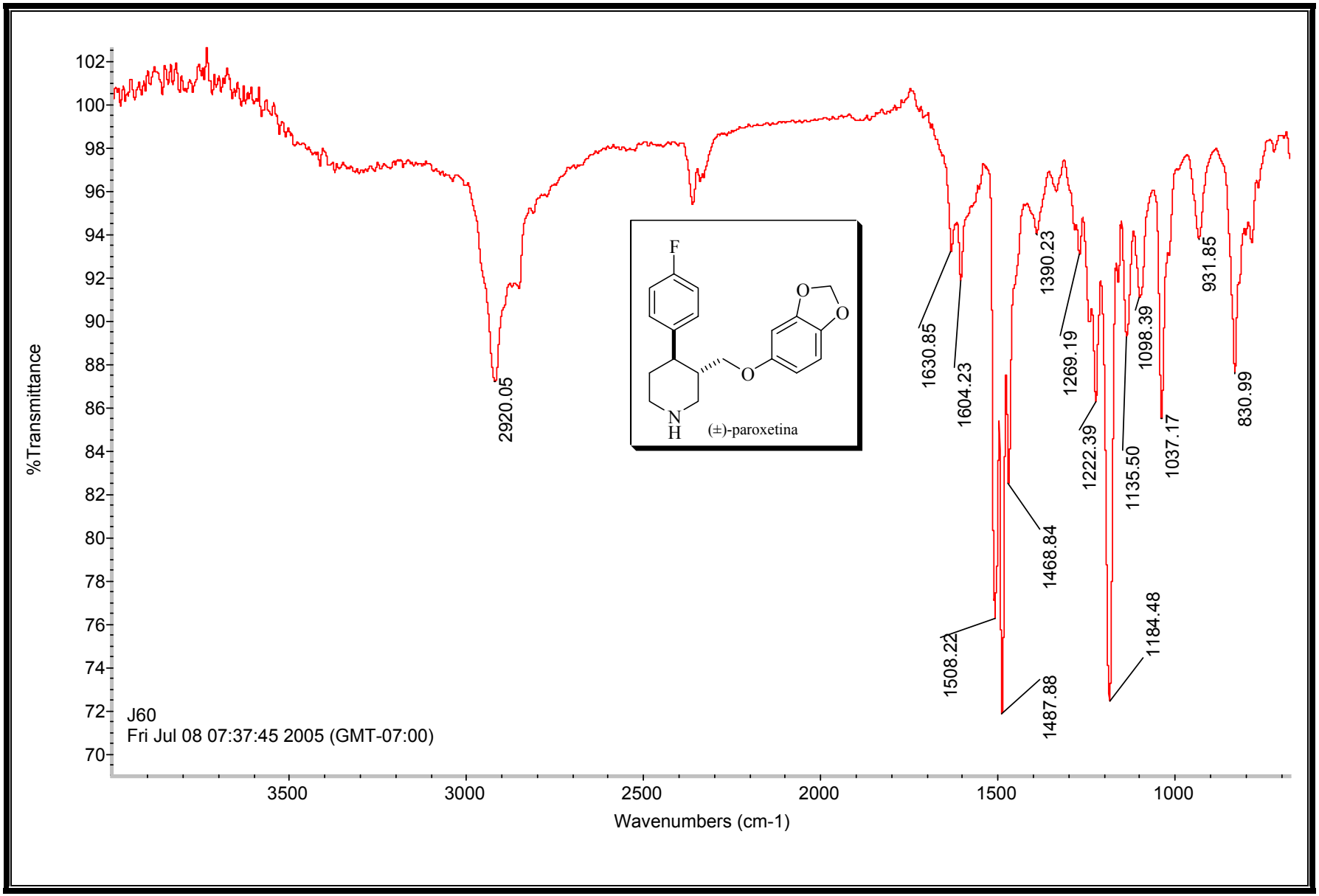
Espectro 122: Espectro de IV (filme) do composto **24**.



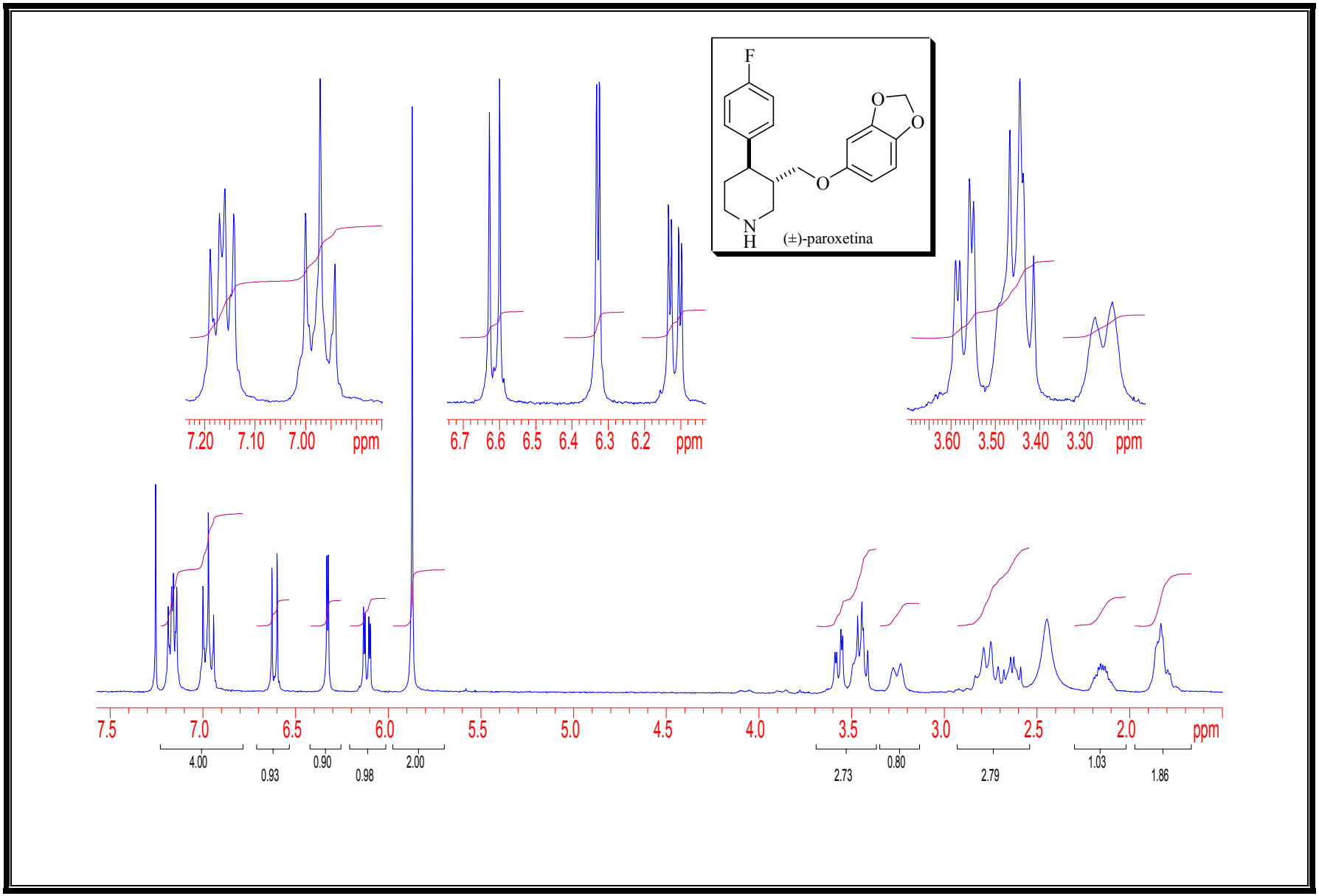
Espectro 123: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **24**.



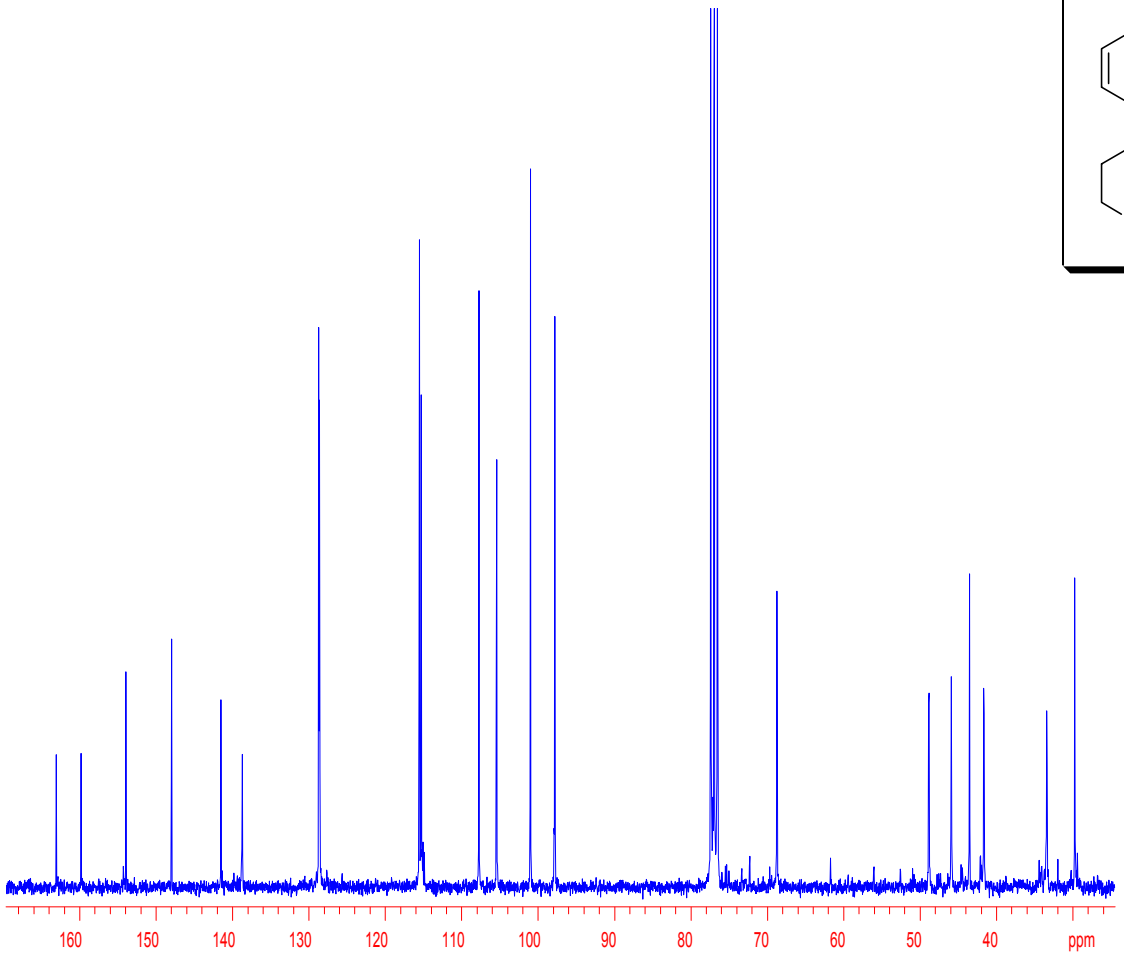
Espectro 124: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) do composto **24**.

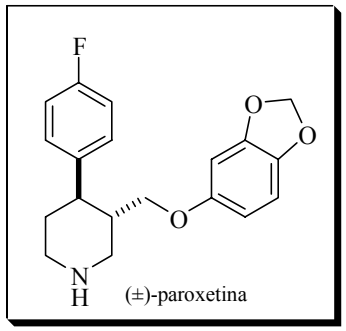


Espectro 125: Espectro de IV (filme) da (±)-paroxetina.

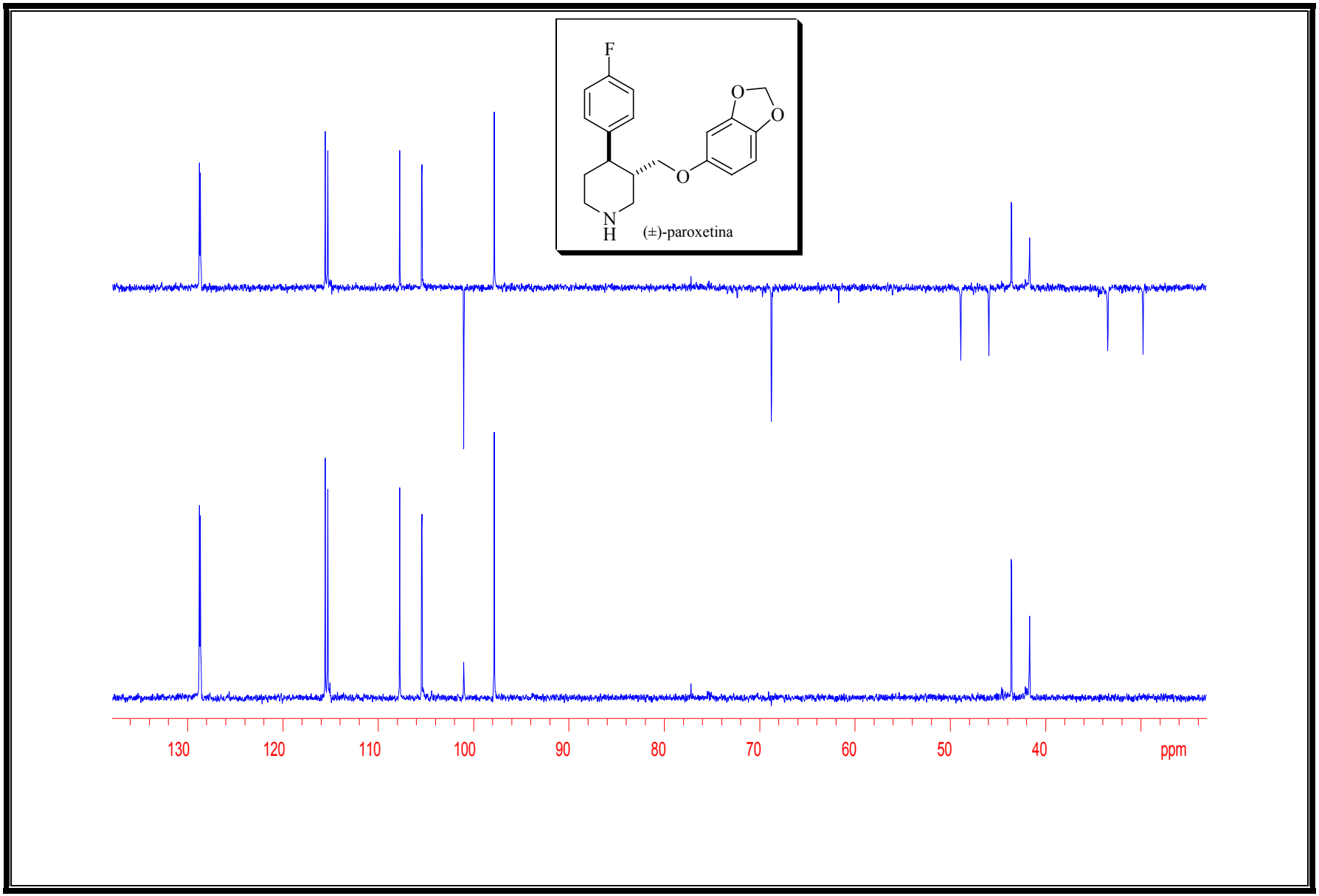


Espectro 126: Espectro de RMN de ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) da (±)-paroxetina.

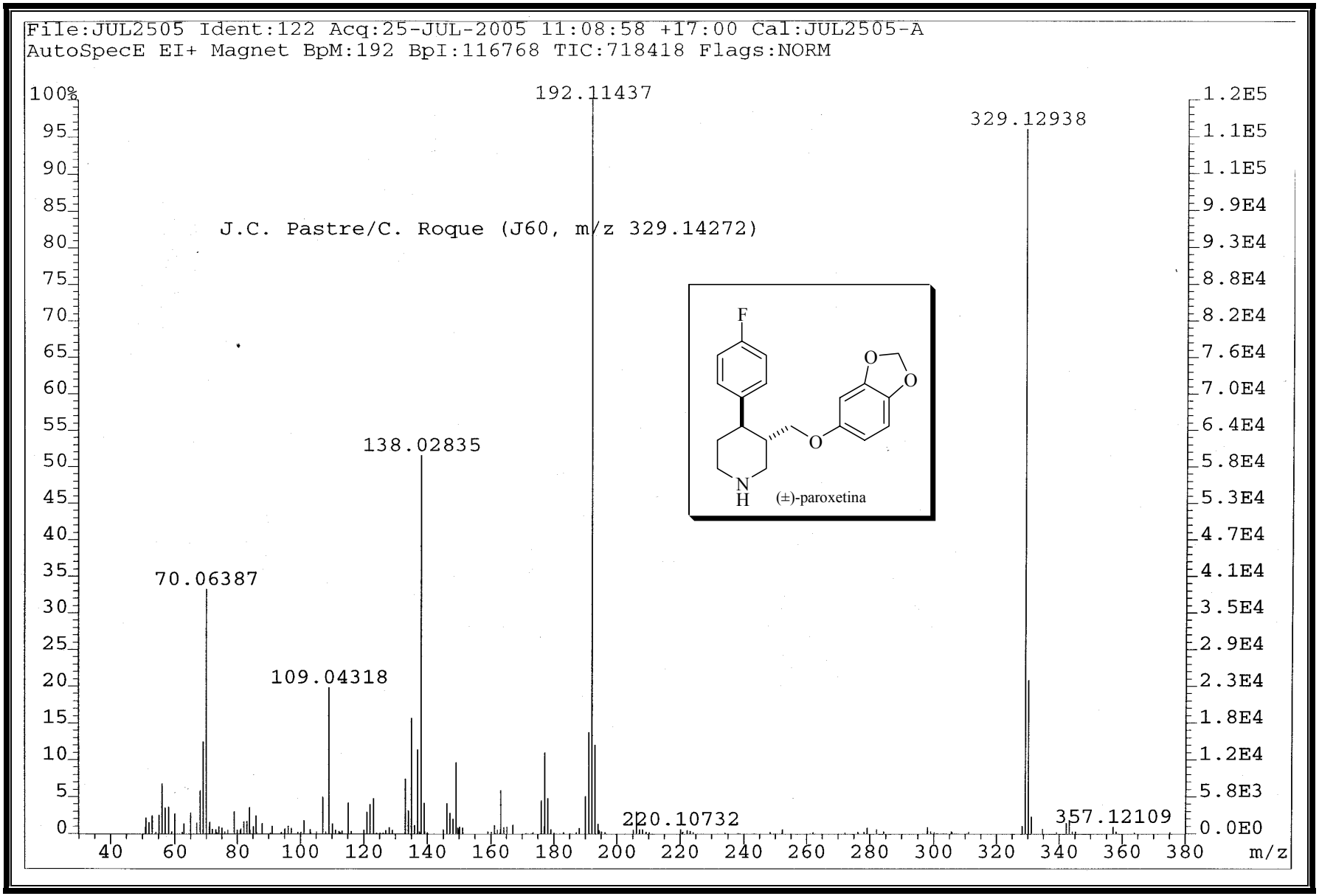




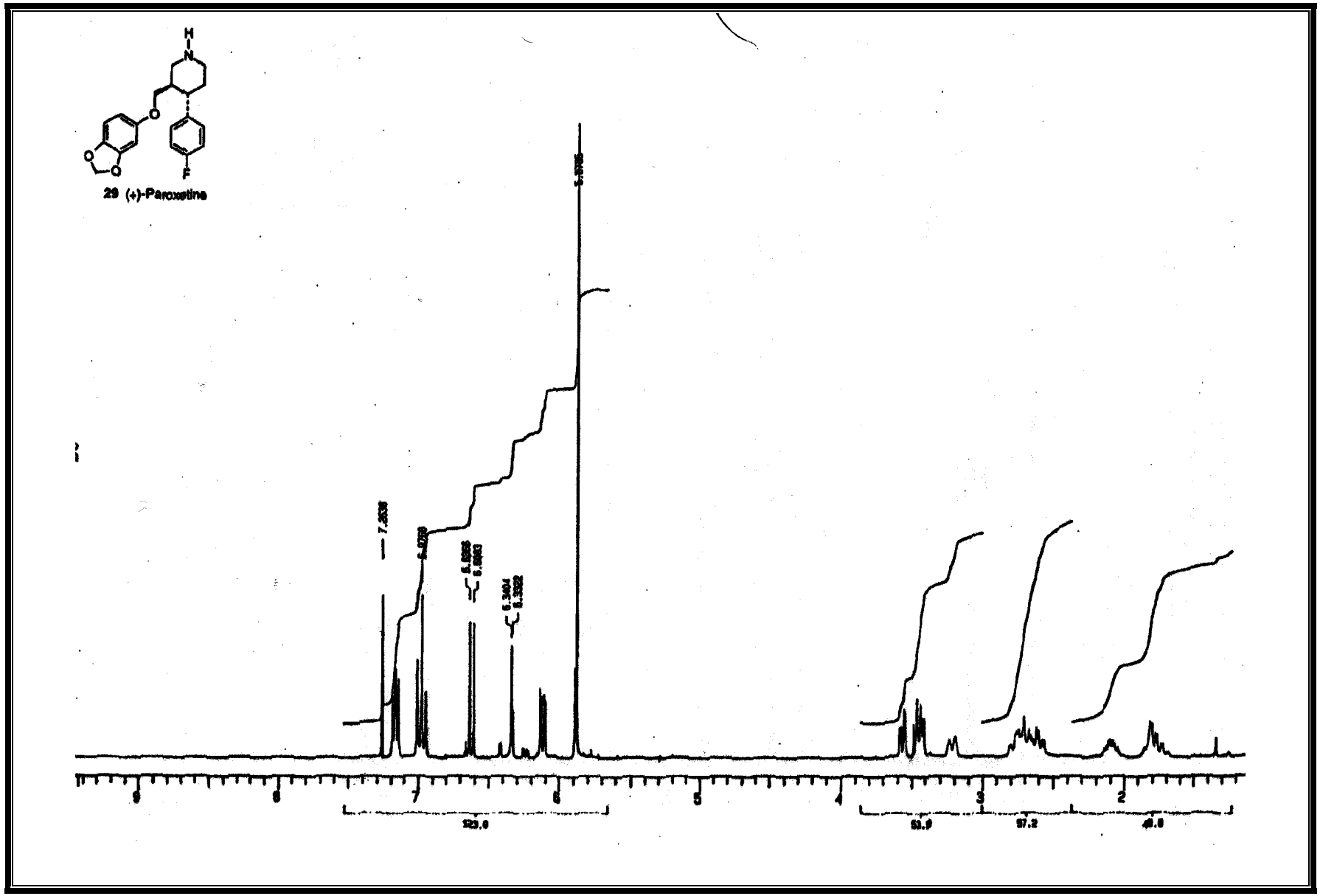
Espectro 127: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) da (±)-paroxetina.



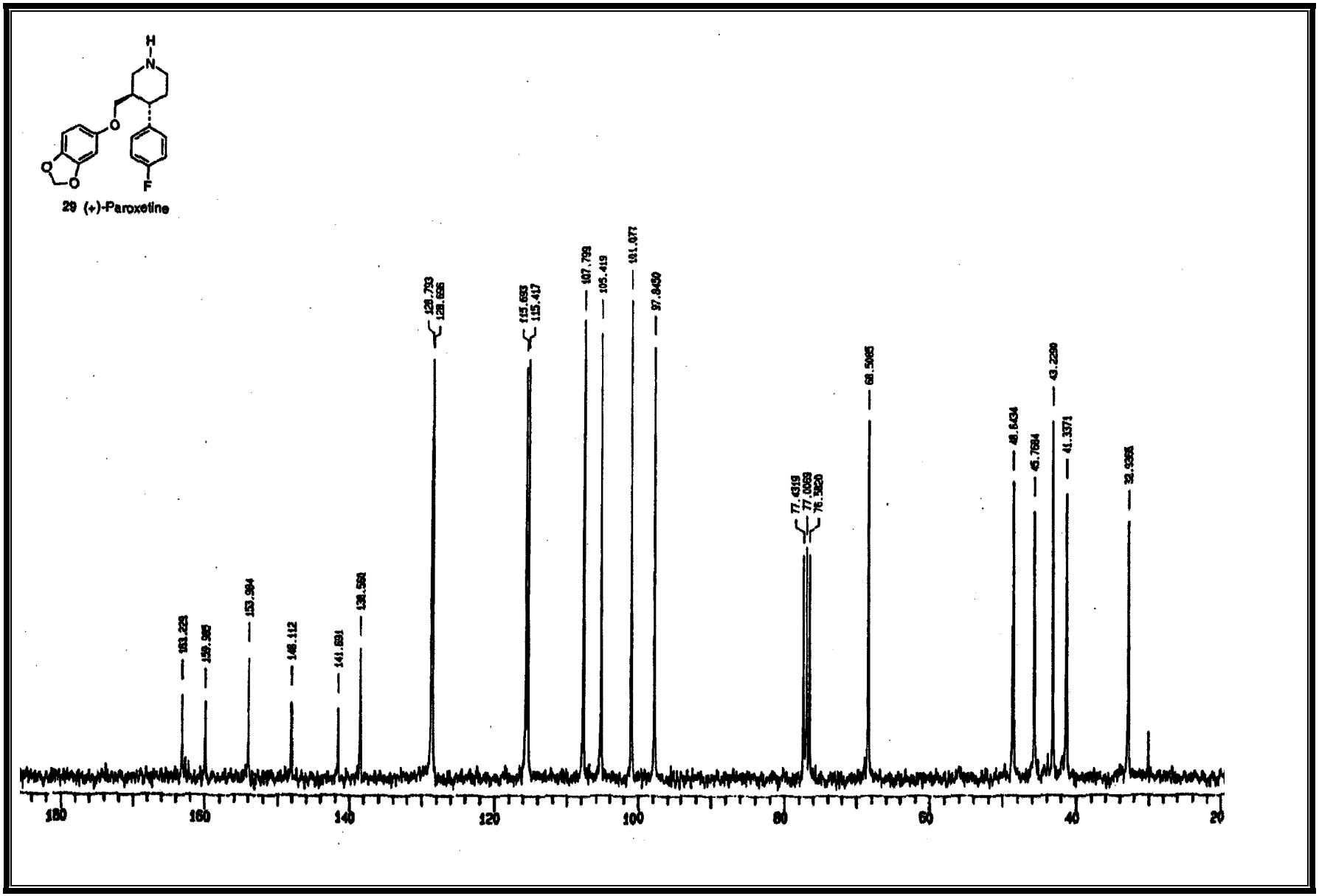
Espectro 128: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) da (±)-paroxetina.



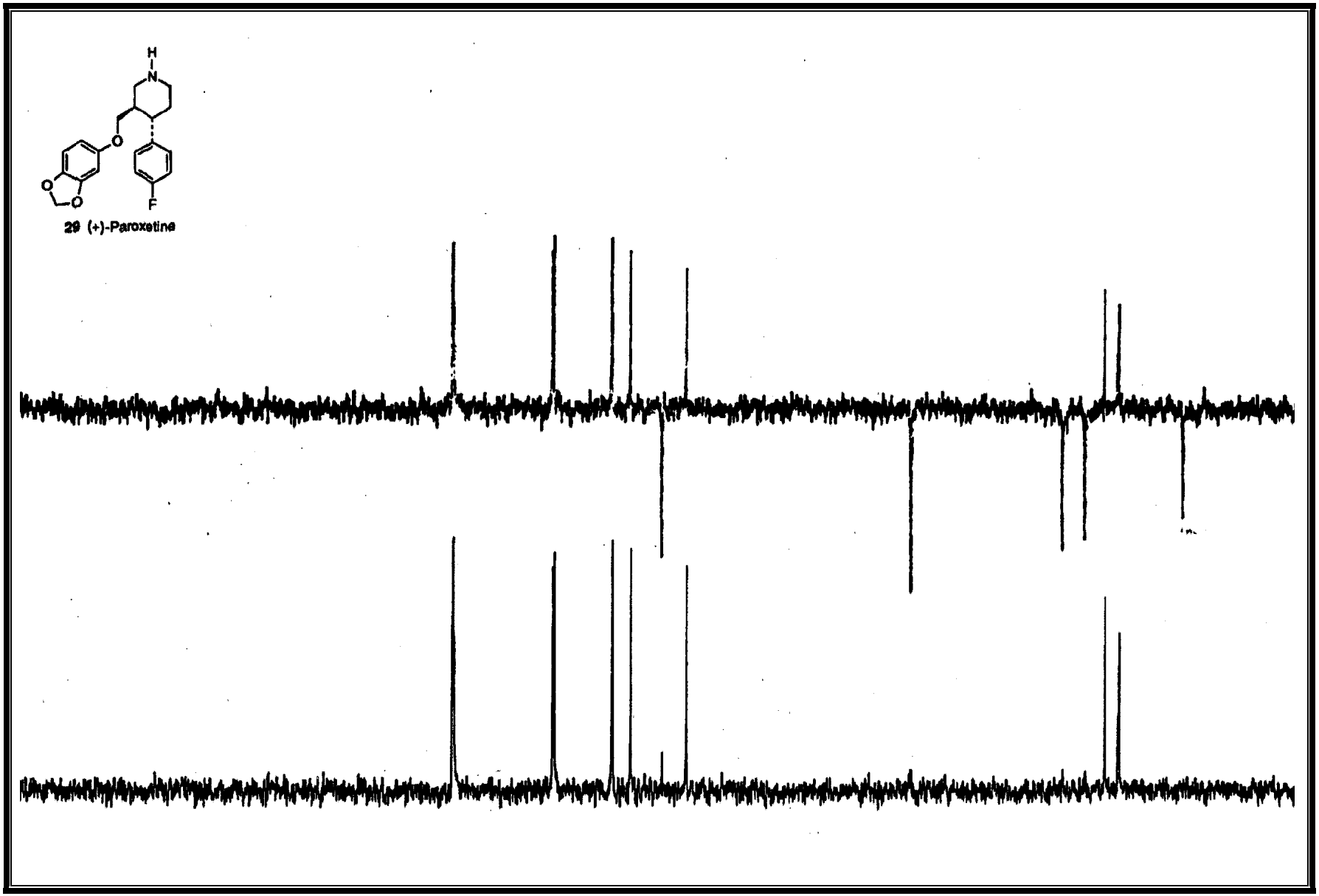
Espectro 129: Espectro de massa de alta resolução (IE de 70 eV) da (±)-paroxetina.



Espectro 130: Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) da (±)-paroxetina (literatura[11i]).



Espectro 131: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) da (±)-paroxetina (literatura[11i]).



Espectro 132: Espectro de DEPT ($CDCl_3$) da (±)-paroxetina (literatura[11i]).