

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Doutorado em Química

Fábio de Souza Fernandes

**APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE MANNICH NA SÍNTESE DE DERIVADOS DA
PIRAZINAMIDA E NO ESTUDO DA ESTEREOSELETIVIDADE DE δ -
LACTAMAS**

Juiz de Fora
2016

Fábio de Souza Fernandes

**APLICAÇÃO DA REAÇÃO DE MANNICH NA SÍNTESE DE DERIVADOS DA
PIRAZINAMIDA E NO ESTUDO DA ESTEREOSELETIVIDADE DE δ -
LACTAMAS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mara Rubia Costa Couri

Co-orientador: Prof. Dr. Jared Timothy Shaw

Juiz de Fora
2016

Dedico esta Tese à minha esposa, CAMILA, pelo apoio incondicional, incentivo, paciência, companheirismo, carinho e sobretudo, pelo Amor. Obrigado pela sua existência!

AGRADECIMENTOS

À Deus

Agradeço especialmente à minha esposa Camila pela dedicação, amor e principalmente por ter abdicado temporariamente da sua vida e dos seus sonhos para tornar possível nossa estadia nos EUA.

Aos meus sogros Jorge e Iraci pelo carinho, auxílio, confiança, respeito e pela presença constante durante toda esta jornada.

Aos meus pais Jalmir e Maria Elisabete e meu irmão Marcelo pela criação, apoio, educação que foi me dada, conselhos e por sempre respeitarem as minhas escolhas.

Agradeço a Professora Dr^a. Mara Rubia, por quase esses sete anos de convívio. Obrigado novamente pela oportunidade que me foi dada, pela paciência, confiança, enfim por ter aberto as portas do laboratório me possibilitando descobrir a beleza que é a síntese orgânica.

A parceira de trabalho Tayrine que contribuiu diretamente na parte experimental desta tese. Muito obrigado pela ajuda incondicional, respeito, pela ética no trabalho e comprometimento.

Ao Professor Dr. Mauro Vieira de Almeida, pelo apoio, reconhecimento, conselhos, pelas várias iniciativas de ajuda, pela atenção e disponibilidade apresentada sempre que precisei.

Ao Prof. Dr. Jared Shaw por ter aceitado realizar essa colaboração no estágio sanduíche e pelo respeito, ensinamentos e consideração. Bem como, ao Prof. Dr. Cristian Soldi pela contribuição direta na realização deste doutorado sanduíche.

A todos companheiros de laboratório da UFJF e UC-Davis pela coletividade e contribuições na realização desse trabalho. Aos funcionários do Departamento de Química e da UFJF.

A CAPES pelas bolsas concedidas.

A banca examinadora por terem aceitado o convite.

“O mal que me fazem não me faz mal. O mal que me faz mal é o mal que eu faço, porque me torna um homem mal”.

(Divaldo Pereira Franco)

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho está dividido em dois capítulos, onde o primeiro capítulo trata da síntese de derivados da Pirazinamida via reação de Mannich e a avaliação dos compostos sintetizados contra tuberculose, antibacteriana e antibiofilme. Já o segundo capítulo aborda um estudo envolvendo a aplicação da reação de Mannich-Acilação na síntese diastereoseletiva de δ -lactamas, bem como no estudo do mecanismo da reação e algumas aplicações envolvendo δ -lactamas como substrato.

O primeiro capítulo foi realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) sob a supervisão da Prof^a. Dr^a. Mara Rubia Costa Couri. O segundo capítulo foi realizado na University of California - Davis (UC Davis) através do estágio de doutorado sanduíche no exterior sob a supervisão e orientação do Prof. Dr. Jared Timothy Shaw.

RESUMO

Na Química Medicinal, dentre as várias técnicas de planejamento racional para a síntese de novas moléculas bioativas, a hibridação é umas das mais usadas. A união de dois ou mais compostos biologicamente ativos, no intuito de se criar um novo fármaco que conserve as propriedades biológicas das moléculas base e/ou crie uma nova atividade biológica para o composto híbrido, faz desta técnica um caminho rápido, eficaz e oportuno no descobrimento de novos candidatos a fármacos. Sinteticamente, dentre os vários métodos de junção de duas ou mais moléculas a Reação de Mannich está entre as metodologias aplicadas para isto.

Este primeiro capítulo trata da síntese *N*-bases de Mannich derivadas da pirazinamida, que resultou na obtenção de dezenove compostos inéditos.

Em um primeiro momento, foi realizada a tentativa de síntese de *N*-bases de Mannich derivadas da pirazinamida, utilizando três diferentes aminoálcoois *N*-alquilados. O desenvolvimento da metodologia mostrou que a reação era dependente do pH, tendo este que ser básico. No entanto, a baixa conversão da reação, juntamente com a difícil purificação do produto, uma vez que o mesmo apresentava o mesmo fator de retenção da pirazinamida e alta instabilidade impedindo qualquer funcionalização *in situ* inviabilizou qualquer possibilidade de continuação desta síntese.

Desta forma, foi feita a substituição dos aminoálcoois *N*-alquilados por piperazinas *N*-substituídas, contendo cadeias lipofílicas, uma porção D-galactose, amidas lipofílicas, aminoalcoóis aromáticos e heteroaromáticos, sendo sintetizados 5 derivados inéditos da piperazina. A partir da reação de Mannich das piperazinas *N*-substituídas com a pirazinamida foram obtidas quatorze *N*-Bases de Mannich inéditas.

Tanto as piperazinas *N*-substituídas como as *N*-bases de Mannich sintetizadas, foram submetidas à avaliação de suas atividades antibacterianas, antibiofilme e antituberculose, sendo que os resultados para atividade antibiofilme apresentaram bastante promissores.

As lactamas são amidas cíclicas presentes em vários produtos naturais e em compostos sintéticos com atividade biológica. Devido a esta importância dentro da química medicinal, várias são as estratégias desenvolvidas para a síntese destes anéis

heterocíclicos, com o objetivo de se conseguir uma síntese rápida, eficiente, estereoseletiva e utilizando a química verde para destes compostos. Dentre as várias metodologias sintéticas que permitem a obtenção estereoseletiva de Lactamas está à reação de Mannich-Acilação, inicialmente desenvolvida por Castagnoli em 1969 e aperfeiçoada recentemente pelo grupo de pesquisa do Professor Dr. Jared Shaw.

Sendo assim, o segundo capítulo aborda desenvolvimento de uma metodologia a partir da reação de Mannich-Acilação para a síntese de δ -lactamas como suporte para um estudo computacional sobre o mecanismo e estereoseletividade da reação. Para isso, a síntese do anidrido altamente reativo α -ciano glutárico, bem como, dos anidridos α -ciano glutárico substituídos com grupos metila ou fenila nas posições β ou γ foram realizadas. O escopo e as limitações da reação imina-anidrido com uma ampla variedade de iminas também foi investigada.

As reações contendo aminas substituídas por grupos alquil volumosos e aromáticos foram mais diastereoseletivas. Já as reações envolvendo o uso dos anidridos α -ciano glutáricos não substituídos e contendo os grupos metila e fenila na posição β mostraram-se altamente diastereoseletivas, enquanto que para as reações envolvendo o anidrido α -ciano glutárico substituídos na posição γ houve uma perda da seletividade.

Os estudos computacionais mostraram que a origem do estereocontrole da reação se dá na etapa de acilação, onde efeitos estéreo e trans anulares para o estado de transição na forma eclipsada justificam a formação do produto majoritário tendo uma relação *syn* entre os grupos carboxilato e fenil.

Neste capítulo também foram exploradas algumas aplicações, no que diz respeito à utilização das δ -lactamas como possíveis inibidores da proteína FtsZ, em um estudo onde as δ -lactamas serviram como substratos na reação clássica de descarboxilação alilativa e na síntese dos produtos naturais Gelsidilam e Gelgamina B tendo a reação de Mannich-Acilação desenvolvida neste capítulo como uma das etapas chave.

Palavras-chave: pirazinamida, reação de Mannich, antibiofilme, Mannich-Acilação, δ -lactamas e diastereoseletividade.

ABSTRACT

In the Medicinal Chemistry, there are many techniques for development of new bioactive molecules. One way to do a rational planning of new drugs is using the molecular hybridization technique. In the molecular hybridization, the combination of two or more biologically active compounds in order to create a new pro-drug that preserves the biological properties or improve efficacy when compared to the parent drugs, makes this technique a quick way, effective and timely in the discovery of new drug candidates. Mannich reaction can be applicable to combine two or more fragments of drugs with biological activity.

The first chapter will show the synthesis of new *N*-Mannich bases derived from pyrazinamide, which resulted in the synthesis of nineteen novel compounds.

First of all, we tried to make the synthesis of new *N*-Mannich bases from of reaction between pyrazinamide, formaldehyde and *N*-alkylated amino alcohols. The development of this methodology showed that the reaction was pH dependent and it had to be basic. So we tried to control the pH of reaction using some bases, but the lower conversion of reaction together with the difficult purification of the product and the high instability led to an unsuccessful planning to get the products desired. Because of this, was made replacing of *N*-alkylated amino alcohols by *N*-substituted piperazines having lipophilic chain, D-galactose moiety, lipophilic amides, aromatic and heteroaromatic amino alcohols. With these new components we ran the Mannich reactions and was possible to synthesize fourteen novel *N*-Mannich bases.

The *N*-substituted piperazines and *N*-Mannich bases synthesized were evaluated by antibacterial, antibiofilm and antituberculosis activities. The results of antibiofilm and antibacterial activity for some hybrids were very promising.

In the second chapter, was developed a methodology to the synthesis of δ -lactams from cycloaddition between imines and cyano glutaric anhydrides like a support to mechanism and diastereoselectivity study of reaction. For this was made the synthesis of β , γ -substituted and unsubstituted cyano anhydrides. The scope of reaction was studied using different amines and aldehydes. The reactions that were ran with bulky alkyl-substituted amines or aromatic amines were more selective than methylamine. The reactions involving the use of α -cyano-glutaric anhydrides unsubstituted or containing

methyl groups and phenyl in the β position showed high diastereoselectivity. Reactions using the γ substituted anhydrides had a poor diastereoselectivity.

Computational studies showed that acylation step is a determinant factor to diastereoselectivity, where the eclipsed transition state to *anti* product has steric and *trans* anular effects. Some applications of δ -lactams were made in other studies involving Tethering technique, decarboxylative allylation and total synthesis of Gelsedilam and Gelegamine B.

Key words: Pyrazinamide, Mannich reaction, antibiofilm, intramolecular cyclization, δ -lactamas e diastereoselectivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.1: Classificação geral dos tipos de bases de Mannich	4
Figura 1.2: Fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da TB	8
Figura 1.3: Diaminas com atividade contra <i>Leishmania</i> e atividade imunossupressora.	11
Figura 1.4: Aminoálcoois lipofílicos acoplados a D-galactose com atividade antituberculose	12
Figura 1.5: Aminoálcoois lipofílicos acoplados a D-galactose com atividade antibacteriana sintetizados por Fernandes	13
Figura 1.6: Estrutura química das bases de Mannich a serem sintetizados neste trabalho.	14
Figura 1.7: Espectro de RMN de ^1H da base de Mannich 42 (CDCl_3 , 300 MHz).....	21
Figura 1.8: Espectro de RMN de ^{13}C da base de Mannich 42 (CDCl_3 , 75 MHz).....	22
Figura 1.9: CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) da reação de Mannich utilizando-se base para ajustar o pH reacional. Sequência dos spots da esquerda para a direita: material de partida (PZA), misto (PZA + reação) e reação. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.....	23
Figura 1.10: Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (CDCl_3 , 500 MHz).....	24
Figura 1.11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43 (CDCl_3 , 125 MHz).	25
Figura 1.12: Estrutura atribuída ao composto 43 com base nos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C	25
Figura 1.13: CCD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) da reação de Mannich utilizando-se como base NaOH. Sequência dos spots da esquerda para a direita: material de partida (PZA), misto (PZA + reação) e reação. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.	27
Figura 1.14: CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) de uma das frações da CCS da reação de Mannich utilizando-se NaOH. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.	28
Figura 1.15: Espectro de RMN de ^1H da Base de Mannich 14 (CDCl_3 , 500 MHz) e seções expandidas entre δ 2,4-4,6 ppm e δ 8,1-9,6 ppm.....	29
Figura 1.16: Espectro de COSY da base de Mannich 14 (CDCl_3 , 500 MHz).....	29
Figura 1.17: Fármacos contendo o núcleo piperazina.....	32

Figura 1.18: Composto com atividade antibacteriana <i>in vivo</i>	33
Figura 1.19: Nova proposta de <i>N</i> -bases de Mannich derivadas da PZA a serem preparadas neste trabalho.....	34
Figura 1.20: Espectro de RMN de ¹ H do composto 67 (CDCl ₃ , 500 MHz) e seção expandida de δ 2,2-4,4 e 8,1-9,4 ppm.....	40
Figura 1.21: Mapa de contornos COSY para a base de Mannich 67 (CDCl ₃ , 500 MHz).	41
Figura 1.22: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 67 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	42
Figura 1.23: Espectro de RMN de ¹ H do composto 69 (CDCl ₃ , 300 MHz).....	43
Figura 1.24: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 69 (CDCl ₃ , 75 MHz).	44
Figura 1.25: Espectro de RMN de ¹ H do composto 74 (CDCl ₃ , 500 MHz) e seção expandida de δ 3,4-4,4 ppm e de δ 8,1-9,4 ppm.....	45
Figura 1.26: Mapa de contorno COSY do composto 74 (CDCl ₃ , 500 MHz).	45
Figura 1.27: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 74 (CDCl ₃ , 75 MHz).....	46
Figura 1.28: Mapa de contornos HSQC do composto 74 (CDCl ₃ , 500 MHz).	47
Figura 1.29: CCD (eluente: CH ₂ Cl ₂ /MeOH 9:1, revelador: UV) da reação entre a INH com aminoálcool lipofílicos 2 (a) após adição do formaldeído (b) após 15 minutos de reação.....	48
Figura 1.30: Espectro de RMN de ¹ H do bruto da reação de Mannich entre INH e o aminoálcool 2 (CDCl ₃ , 500 MHz).....	49
Figura 1.31: Estrutura das bases de Mannich derivadas da INH propostas nesse trabalho.....	51
Figura 1.32: Possíveis subprodutos formados da reação de Mannich.....	53
Figura 1.33: Compostos avaliados quanto à atividade antituberculose	54
Figura 1.34: Compostos avaliados quanto à atividade antibiofilme.....	59
Figura 1.35: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Stapylococcus epidermidis</i> ATCC 35984 (200μM).....	60
Figura 1.36: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Stapylococcus epidermidis</i> ATCC 35984(50μM).....	61
Figura 1.37: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 (200μM).....	62

Figura 1.38: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 (50µM).....	62
Figura 1.39: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (200µM).....	63
Figura 1.40: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 (50µM).....	63
Figura 1.41: Compostos inéditos obtidos neste trabalho.....	81
Figura 1.42: Espectro de RMN de ¹ H do composto 44 (500 MHZ, CDCl ₃).....	215
Figura 1.43: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 44 (125 MHZ, CDCl ₃).....	215
Figura 1.44: Espectro de RMN de ¹ H do composto 45 (300 MHZ, CDCl ₃).....	216
Figura 1.45: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 45 (75 MHZ, CDCl ₃).....	216
Figura 1.46: Espectro de RMN de ¹ H do composto 46 (300 MHZ, CDCl ₃).....	217
Figura 1.47: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 46 (75 MHZ, CDCl ₃).....	217
Figura 1.48: Espectro de RMN de ¹ H do composto 47 (500 MHZ, CDCl ₃).....	218
Figura 1.49: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 47 (125 MHZ, CDCl ₃).....	218
Figura 1.50: Espectro de RMN de ¹ H do composto 48 (300 MHZ, CDCl ₃).....	219
Figura 1.51: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 48 (125 MHZ, CDCl ₃).....	219
Figura 1.52: Espectro de RMN de ¹ H do composto 49 (300 MHZ, CDCl ₃).....	220
Figura 1.53: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 49 (75 MHZ, CDCl ₃).....	220
Figura 1.54: Espectro de RMN de ¹ H do composto 50 (300 MHZ, CDCl ₃).....	221
Figura 1.55: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 50 (75 MHZ, CDCl ₃).....	221
Figura 1.56: Espectro de RMN de ¹ H do composto 51 (300 MHZ, CDCl ₃).....	222
Figura 1.57: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 51 (75 MHZ, CDCl ₃).....	222
Figura 1.58: Espectro de RMN de ¹ H do composto 52 (300 MHZ, CDCl ₃).....	223
Figura 1.59: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 52 (75 MHZ, CDCl ₃).....	223
Figura 1.60: Espectro de RMN de ¹ H do composto 53 (300 MHZ, CDCl ₃).....	224
Figura 1.61: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 53 (75 MHZ, CDCl ₃).....	224
Figura 1.62: Espectro de RMN de ¹ H do composto 54 (300 MHZ, CDCl ₃).....	225
Figura 1.63: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 54 (75 MHZ, CDCl ₃).....	225
Figura 1.64: Espectro de RMN de ¹ H do composto 55 (300 MHZ, CDCl ₃).....	226
Figura 1.65: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 55 (75 MHZ, CDCl ₃).....	226
Figura 1.66: Espectro de RMN de ¹ H do composto 56 (300 MHZ, CDCl ₃).....	227
Figura 1.67: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 56 (75 MHZ, CDCl ₃).....	227

Figura 1.68: Espectro de RMN de ^1H do composto 59 (300 MHz, CDCl_3).....	228
Figura 1.69: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 59 (75 MHz, CDCl_3).....	228
Figura 1.70: Subespectro DEPT 135 do composto 59 (75 MHz, CDCl_3).....	229
Figura 1.71: Subespectro COSY do composto 59 (500 MHz, CDCl_3).....	229
Figura 1.72: Espectro de RMN de ^1H do composto 60 (300 MHz, CDCl_3).....	230
Figura 1.73: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 60 (75 MHz, CDCl_3).....	230
Figura 1.74: Espectro de RMN de ^1H do composto 43 (300 MHz, CDCl_3).....	231
Figura 1.75: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 43 (75 MHz, CDCl_3).....	231
Figura 1.76: Espectro de RMN de ^1H do composto 62 (300 MHz, CDCl_3).....	232
Figura 1.77: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 62 (75 MHz, CDCl_3).....	232
Figura 1.78: Espectro de RMN de ^1H do composto 63 (300 MHz, CDCl_3).....	233
Figura 1.79: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 63 (75 MHz, CDCl_3).....	233
Figura 1.80: Espectro de RMN de ^1H do composto 64 (300 MHz, CDCl_3).....	234
Figura 1.81: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 64 (75 MHz, CDCl_3).....	234
Figura 1.82: Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (300 MHz, CDCl_3).....	235
Figura 1.83: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (75 MHz, CDCl_3).....	235
Figura 1.84: Espectro de RMN de ^1H do composto 66 (300 MHz, CDCl_3).....	236
Figura 1.85: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 66 (75 MHz, CDCl_3).....	236
Figura 1.86: Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (300 MHz, CDCl_3).....	237
Figura 1.87: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 67 (75 MHz, CDCl_3).....	237
Figura 1.88: Espectro de RMN de ^1H do composto 68 (500 MHz, CDCl_3).....	238
Figura 1.89: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 68 (75 MHz, CDCl_3).....	238
Figura 1.90: Espectro de RMN de ^1H do composto 69 (300 MHz, CDCl_3).....	239
Figura 1.91: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 69 (75 MHz, CDCl_3).....	239
Figura 1.92: Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (500 MHz, CDCl_3).....	240
Figura 1.93: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 70 (75 MHz, CDCl_3).....	240
Figura 1.94: Espectro de RMN de ^1H do composto 71 (500 MHz, CDCl_3).....	241
Figura 1.95: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 71 (75 MHz, CDCl_3).....	241
Figura 1.96: Espectro de RMN de ^1H do composto 72 (500 MHz, CDCl_3).....	242
Figura 1.97: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72 (75 MHz, CDCl_3).....	242
Figura 1.98: Espectro de RMN de ^1H do composto 73 (500 MHz, CDCl_3).....	243
Figura 1.99: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 73 (75 MHz, CDCl_3).....	243
Figura 1.100: Espectro de RMN de ^1H do composto 74 (500 MHz, CDCl_3).....	244
Figura 1.101: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 74 (75 MHz, CDCl_3).....	244

Figura 1.102: Espectro de RMN de ^1H do composto 75 (500 MHz, CDCl_3).....	245
Figura 1.103: Mapa de contorno COSY do composto 75 (CDCl_3 , 500 MHz).....	245
Figura 1.104: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75 (CDCl_3 , 75 MHz).....	246
Figura 1.105: Mapa de contorno HSQC do composto 75 (CDCl_3 , 500 MHz).....	246
Figura 1.106: Mapa de contorno HMBC do composto 75 (CDCl_3 , 500 MHz).....	247
Figura 1.107: Mapa de contorno NOESY do composto 75 (CDCl_3 , 500 MHz).....	247
Figura 2.1: Estruturas dos principais anéis lactâmicos com atividade biológica descrita na literatura.....	87
Figura 2.2: Estado de transição da reação de Mannich-Acilação.....	90
Figura 2.3: Reação coordenada e estado de transição para reação de Mannich-acilação.....	101
Figura 2.4: Estados de transição na etapa de Acilação.....	102
Figura 2.5: Reação coordenada e estado de transição para a reação de Mannich-Acilação com anidrido <i>di</i> -substituído.....	103
Figura 2.6: Produtos naturais e sintéticos com atividade biológica contendo 2-piperidinonas ou piperidinas.....	104
Figura 2.7: Estrutura química dos compostos a serem sintetizados neste trabalho.....	105
Figura 2.8: Espectro de RMN de ^1H do composto 40 (CD_3CN , 600 MHz).....	110
Figura 2.9: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 40 (CD_3CN , 151 MHz).....	111
Figura 2.10: Estado de transição para a etapa de acilação da δ -lactama 61	113
Figura 2.11: Espectro de RMN ^1H da δ -lactama 71 (CD_3Cl_3 , 600 MHz).....	116
Figura 2.12: Espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama 71 (CD_3Cl_3 , 151 MHz).....	117
Figura 2.13: Espectro de massa de alta resolução ESI para a δ -lactama 71	117
Figura 2.14: Estado de transição na etapa de Mannich para a δ -lactama 64	118
Figura 2.15: Estado de transição na etapa de acilação para a δ -lactama 64	119
Figura 2.16: Espectro de RMN de ^1H do anidrido 83 (CD_3CN , 600 MHz).....	122
Figura 2.17: Representação dos tautômeros para o anidrido 83	122
Figura 2.18: Espectro de RMN de ^{13}C do anidrido 83 (CD_3CN , 151 MHz).....	123
Figura 2.19: Estrutura da δ -lactama 95 obtida por difração de raios-x.....	127
Figura 2.20: Espectro de RMN de ^1H da δ -lactama 95 (CDCl_3 , 600 MHz).....	128
Figura 2.21: Espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama 95 (CDCl_3 , 151 MHz).....	129
Figura 2.22: Espectro de massa em alta resolução ESI para da δ -lactama 95	129
Figura 2.23: Estado de transição na etapa de Mannich para a obtenção da δ -lactama 94	130

Figura 2.24: Estado de transição na etapa de acilação para obtenção da δ -lactama 94	132
Figura 2.25: Espectro de RMN de ^1H da amida 111 (CDCl_3 , 800 MHz).....	134
Figura 2.26: Mapa de contorno COSY da amida 111 (CDCl_3 , 800 MHz) sessão expandida de δ 0,6-5,2 ppm.....	135
Figura 2.27: Espectro de RMN de ^{13}C da amida 111 (CDCl_3 , 175 MHz).....	136
Figura 2.28: Mapa de contorno HSQC para a amida 111 (CDCl_3 , 800 MHz).....	136
Figura 2.29: Mapa de contorno HMBC para a amida 111 (CDCl_3 , 800 MHz).....	137
Figura 2.30: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (^1H , ^1H -NOESY) da amida 111 (CDCl_3 , 800 MHz).....	138
Figura 2.31: Estrutura de transição na etapa de Mannich para a δ -lactama 100	139
Figura 2.32: Estado de transição na etapa de acilação para a amida 100	140
Figura 2.33: Estrutura tridimensional da FtsZ.....	141
Figura 2.34: Estrutura química dos inibidores da FtsZ:PC 190723 e zantrina Z3.....	141
Figura 2.35: Screen para detectar quais fragmentos irão se encaixar nos sítios ativos da proteína com o auxílio da ligação dissulfeto detectado por espectrometria de massa...	142
Figura 2.36: Estrutura química das γ e δ -lactamas 113-122 a serem sintetizadas.....	144
Figura 2.37: Estrutura química dos fragmentos a serem preparados pelo grupo de pesquisa do professor Adam Renslo.....	145
Figura 2.38: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (^1H , ^1H , NOESY,) para a δ -lactama 147a (CDCl_3 , 800 MHz).....	159
Figura 2.39: Espectro de NOESY para o composto 149a (CDCl_3 , 800MHz).....	161
Figura 2.40: Estrutura química dos alcaloides oxindols.....	161
Figura 2.41: Oxindol alcalóides isoladas por Koruge e colaboradores.....	162
Figura 2.42: Estrutura química das Gelegamines A-E.....	162
Figura 2.43: Estrutura química dos oxindol alcalóides a serem sintetizados.....	163
Figura 2.44: Espectro de massa em alta resolução para o composto 152	167
Figura 2.45: Estados de transição para etapa de acilação	208
Figura 2.46: Espectro de RMN de ^1H do composto 60 (CD_3CN , 600 MHz).....	249
Figura 2.47: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 60 (CD_3CN , 151 MHz).....	249
Figura 2.48: Espectro de RMN de ^1H do composto 86 (CD_3CN , 600 MHz).....	250
Figura 2.49: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 86 (CD_3CN , 151 MHz).....	250
Figura 2.50: Espectro de RMN de ^1H do composto 79 (CD_3CN , 600 MHz).....	251
Figura 2.51: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 79 (CD_3CN , 151 MHz).....	251

Figura 2.52: Espectro de RMN de ^1H do composto 65 (CDCl_3 , 600 MHz).....	252
Figura 2.53: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 65 (CDCl_3 , 151 MHz).....	252
Figura 2.54: Espectro de RMN de ^1H do composto 67 (CDCl_3 , 600 MHz).....	253
Figura 2.55: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 67 (CDCl_3 , 151 MHz).....	253
Figura 2.56: (a) massa de alta resolução do composto 65 . (b) massa de alta resolução do composto 67	254
Figura 2.57: Espectro de RMN de ^1H do composto 68 (CDCl_3 , 600 MHz).....	254
Figura 2.58: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 68 (CDCl_3 , 151 MHz).....	255
Figura 2.59: Espectro de RMN de ^1H do composto 69 (CDCl_3 , 600 MHz).....	255
Figura 2.60: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 69 (CDCl_3 , 151 MHz).....	256
Figura 2.61: (a) espectro massa de alta resolução do composto 68 . (b) espectro massa de alta resolução do composto 69	256
Figura 2.62: Espectro de RMN de ^1H do composto 70 (CDCl_3 , 600 MHz).....	257
Figura 2.63: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 70 (CDCl_3 , 151 MHz).....	257
Figura 2.64: Espectro de RMN de ^1H do composto 71 (CDCl_3 , 600 MHz).....	258
Figura 2.65: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 71 (CDCl_3 , 151 MHz).....	258
Figura 2.66: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 70 .(b) espectro de massa em alta resolução para o composto 71	259
Figura 2.67: Espectro de RMN de ^1H do composto 71b (CDCl_3 , 600 MHz).....	259
Figura 2.68: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 71b (CDCl_3 , 151 MHz).....	260
Figura 2.69: Espectro de RMN de ^1H do composto 102 (CDCl_3 , 600 MHz).....	260
Figura 2.70: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 102 (CDCl_3 , 151 MHz).....	261
Figura 2.71: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 71b . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 102	261
Figura 2.72: Espectro de RMN de ^1H do composto 72 (CDCl_3 , 600 MHz).....	262
Figura 2.73: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 72 (CDCl_3 , 151 MHz).....	262
Figura 2.74: Espectro de RMN de ^1H do composto 73 (CDCl_3 , 600 MHz).....	263
Figura 2.75: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 73 (CDCl_3 , 151 MHz).....	263
Figura 2.76: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 72 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 73	264
Figura 2.77: Espectro de RMN de ^1H do composto 74 (CDCl_3 , 600 MHz).....	264
Figura 2.78: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 74 (CDCl_3 , 151 MHz).....	265
Figura 2.79: Espectro de RMN de ^1H do composto 75 (CDCl_3 , 600 MHz).....	265
Figura 2.80: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 75 (CDCl_3 , 151 MHz).....	266

Figura 2.81: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 74 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 75	266
Figura 2.82: Espectro de RMN de ^1H do composto 76 (CDCl_3 , 600 MHz).....	267
Figura 2.83: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 76 (CDCl_3 , 151 MHz).....	267
Figura 2.84: Espectro de RMN de ^1H do composto 77 (CDCl_3 , 600 MHz).....	268
Figura 2.85: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 77 (CDCl_3 , 151 MHz).....	268
Figura 2.86: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 76 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 77	269
Figura 2.87: Espectro de RMN de ^1H do composto 88 (CDCl_3 , 600 MHz).....	269
Figura 2.88: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 88 (CDCl_3 , 151 MHz).....	270
Figura 2.89: Espectro de RMN de ^1H do composto 89 (CDCl_3 , 600 MHz).....	270
Figura 2.90: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 89 (CDCl_3 , 151 MHz).....	271
Figura 2.91: (a) espectro de massa em alta resolução para o compostos 88 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 89	271
Figura 2.92: Espectro de RMN de ^1H do composto 90 (CDCl_3 , 600 MHz).....	272
Figura 2.93: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 90 (CDCl_3 , 151 MHz).....	272
Figura 2.94: Espectro de RMN de ^1H do composto 91 (CDCl_3 , 600 MHz).....	273
Figura 2.95: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 91 (CDCl_3 , 151 MHz).....	273
Figura 2.96: (a) espectro de massa em alta resolução para os compostos 90 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 91	274
Figura 2.97: Espectro de RMN de ^1H do composto 93 (CDCl_3 , 600 MHz).....	274
Figura 2.98: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 93 (CDCl_3 , 151 MHz).....	275
Figura 2.99: Espectro de RMN de ^1H do composto 94 (CDCl_3 , 600 MHz).....	275
Figura 2.100: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 94 (CDCl_3 , 151 MHz).....	276
Figura 2.101: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 93 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 94	276
Figura 2.102: Espectro de RMN de ^1H do composto 95 (CDCl_3 , 600 MHz).....	277
Figura 2.103: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 95 (CDCl_3 , 151 MHz).....	277
Figura 2.104: Espectro de RMN de ^1H do composto 96 (CDCl_3 , 600 MHz).....	278
Figura 2.105: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 96 (CDCl_3 , 151 MHz).....	278
Figura 2.106: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 95 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 96	279
Figura 2.107: Espectro de RMN de ^1H do composto 97 (CDCl_3 , 600 MHz).....	279
Figura 2.108: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 97 (CDCl_3 , 151 MHz).....	280

Figura 2.109: Espectro de RMN de ^1H do composto 98 (CDCl_3 , 600 MHz).....	280
Figura 2.110: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 98 (CDCl_3 , 151 MHz).....	281
Figura 2.111: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 97 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 98	281
Figura 2.112: Espectro de RMN de ^1H do composto 133 (CDCl_3 , 600 MHz).....	282
Figura 2.113: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 133 (CDCl_3 , 151 MHz).....	282
Figura 2.114: Espectro de RMN de ^1H do composto 134 (CDCl_3 , 600 MHz).....	283
Figura 2.115: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 134 (CDCl_3 , 151 MHz).....	283
Figura 2.116: Espectro de RMN de ^1H da mistura 136 (CDCl_3 , 600 MHz).....	284
Figura 2.117: Espectro de RMN de ^{13}C da mistura 136 (CDCl_3 , 151 MHz).....	284
Figura 2.118: Espectro de RMN de ^1H do composto 140 (CDCl_3 , 600 MHz).....	285
Figura 2.119: Espectro de RMN de ^1H do composto 141 (CDCl_3 , 600 MHz).....	285
Figura 2.120: Espectro de RMN de ^1H do composto 141 (CDCl_3 , 600 MHz).....	286
Figura 2.121: Espectro de RMN de ^1H do composto 143 (CDCl_3 , 600 MHz).....	286
Figura 2.122: Espectro de RMN de ^1H do composto 144 (CDCl_3 , 600 MHz).....	287
Figura 2.123: Espectro de RMN de ^1H do composto 145 (CDCl_3 , 151 MHz).....	287
Figura 2.124: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 145 (CDCl_3 , 151 MHz).....	288
Figura 2.125: Espectro de RMN de ^1H do composto 103 (CDCl_3 , 600 MHz).....	288
Figura 2.126: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 103 (CDCl_3 , 151 MHz).....	289
Figura 2.127: Espectro de RMN de ^1H do composto 115 (CDCl_3 , 600 MHz).....	289
Figura 2.128: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 115 (CDCl_3 , 151 MHz).....	290
Figura 2.129: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 103 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 115	290
Figura 2.130: Espectro de RMN de ^1H do composto 114 (CDCl_3 , 600 MHz).....	291
Figura 2.131: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114 (CDCl_3 , 151 MHz).....	291
Figura 2.132: Espectro de RMN de ^1H do composto 104 (CDCl_3 , 600 MHz).....	292
Figura 2.133: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 104 (CDCl_3 , 151 MHz).....	292
Figura 2.134: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 114 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 104	293
Figura 2.135: Espectro de RMN de ^1H do composto 105 (CDCl_3 , 600 MHz).....	293
Figura 2.136: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 105 (CDCl_3 , 151 MHz).....	294
Figura 2.137: Espectro de RMN de ^1H do composto 113a (CDCl_3 , 600 MHz).....	294
Figura 2.138: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 113 (CDCl_3 , 151 MHz).....	295

Figura 2.139: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 105 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 113	295
Figura 2.140: Espectro de RMN de ^1H do composto 114 (CDCl_3 , 600 MHz).....	296
Figura 2.141: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 114 (CDCl_3 , 151 MHz).....	296
Figura 2.142: Espectro de RMN de ^1H da mistura 117 e 118 (CDCl_3 , 600 MHz).....	297
Figura 2.143: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 114 . (b) espectro de massa em alta resolução para a mistura 117 e 118	297
Figura 2.144: Espectro de RMN de ^1H do composto 120 (CDCl_3 , 600 MHz).....	298
Figura 2.145: Espectro de RMN de ^1H do composto 1119 (CDCl_3 , 600 MHz).....	298
Figura 2.146: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 120 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 1119	299
Figura 2.147: Espectro de RMN de ^1H do composto 122 (CDCl_3 , 600 MHz).....	299
Figura 2.148: Espectro de RMN de ^1H do composto 121 (CDCl_3 , 600 MHz).....	300
Figura 2.149: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto 121 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 122	300
Figura 2.150: Espectro de RMN de ^1H do composto 147 (CDCl_3 , 600 MHz).....	301
Figura 2.151: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 147 (CDCl_3 , 151 MHz).....	301
Figura 2.152: Subespectro de COSY do composto 147 (CDCl_3 , 800 MHz).....	302
Figura 2.153: Subespectro de HSQC do composto 147 (CDCl_3 , 800 MHz).....	302
Figura 2.154: Subespectro de HMBC do composto 147 (CDCl_3 , 800 MHz).....	303
Figura 2.155: Subespectro de NOESY do composto 147 (CDCl_3 , 800 MHz).....	303
Figura 2.156: Espectro de RMN de ^1H do composto 148 (CDCl_3 , 800 MHz).....	304
Figura 2.157: Subespectro de NOESY do composto 148 (CDCl_3 , 800 MHz).....	304
Figura 2.158: Subespectro de HSQC do composto 148 (CDCl_3 , 800 MHz).....	305
Figura 2.159: Subespectro de NOESY do composto 148 (CDCl_3 , 800 MHz).....	305
Figura 2.160: Espectro de RMN de ^1H do composto 149 (CDCl_3 , 600 MHz).....	306
Figura 2.161: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 149 (CDCl_3 , 151 MHz).....	306
Figura 2.162: Espectro de RMN de ^1H do composto 150 (CDCl_3 , 600 MHz).....	307
Figura 2.163: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 150 (CDCl_3 , 151 MHz).....	307
Figura 2.164: (a) espectro de massa em alta resolução do composto 149 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 150	308
Figura 2.165: Espectro de RMN de ^1H do composto 151 (CDCl_3 , 600 MHz).....	308
Figura 2.166: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 151 (CDCl_3 , 151 MHz).....	309
Figura 2.167: Espectro de RMN de ^1H do composto 152 (CDCl_3 , 600 MHz).....	309

Figura 2.168: Espectro de RMN de ¹³ C do composto 152 (CDCl ₃ , 151 MHz).....	310
Figura 2.169: (a) espectro de massa em alta resolução do composto 151 . (b) espectro de massa em alta resolução para o composto 152	310
Esquema 1.1: Síntese de híbridos agonistas dos receptores M ₁ , D ₂ e 5HT _{2A}	1
Esquema 1.2: Rota de síntese de híbridos agonistas dos receptores M ₁ , D ₂ e 5HT _{2A}	2
Esquema 1.3: Síntese de híbridos 1,2,4 – triazol-ciprofloxacina com atividade antibacteriana.....	2
Esquema 1.4: Metodologia clássica da reação de Mannich	3
Esquema 1.5: Mecanismo da reação de Mannich sob catálise ácida	4
Esquema 1.6: Mecanismo da reação de Mannich sob catálise básica.....	4
Esquema 1.7: Representação geral da síntese de <i>N</i> -Base de Mannich catalisada por FeCl ₃	6
Esquema 1.8: Mecanismo proposto para a formação das <i>N</i> -Bases de Mannich catalisada por FeCl ₃	6
Esquema 1.9: Representação geral da síntese de <i>N</i> -Bases de Mannich catalisada por triflato de bismuto.....	7
Esquema 1.10: Mecanismo proposto para a síntese de <i>N</i> -Bases de Mannich catalisada por bismuto	7
Esquema 1.11: <i>N</i> -Bases de Mannich da PZA	9
Esquema 1.12: Síntese <i>N</i> -Bases de Mannich derivadas da INH.....	10
Esquema 1.13: Aminoálcoois lipofílicos com atividade imunossupressora e antituberculose.....	11
Esquema 1.14: Aminoálcoois lipofílicos com atividade antituberculose	12
Esquema 1.15: Proposta de síntese dos aminoálcoois lipofílicos 1-12	15
Esquema 1.16: Proposta de síntese das bases de Mannich derivadas da PZA e INH....	16
Esquema 1.17: Proposta de síntese de base de Mannich derivada da PZA e INH contendo a subunidade D-galactose	17
Esquema 1.18: Síntese dos aminoálcoois lipofílicos 1,2 e 12	18
Esquema 1.19: Tentativa de síntese das bases de Mannich 13 e 14	19

Esquema 1.20: Síntese da base de Mannich 42 derivada da piperazina.....	20
Esquema 1.21: Proposta de mecanismo para a formação da base de Mannich 42	22
Esquema 1.22: Tentativa de obtenção da base de Mannich 14 em pH = 9,0	23
Esquema 1.23: Caminhos para a reação de Mannich.....	26
Esquema 1.24: Proposta de mecanismo para a formação do intermediário 43	27
Esquema 1.25: Tentativas de acetilação e benzilação da base de Mannich 14	30
Esquema 1.26: Tentativa de síntese de bases de Mannich a partir de aldeídos aromáticos.....	31
Esquema 1.27: <i>N</i> -Bases de Mannich aminobenziladas derivadas da PZA	34
Esquema 1.28: Síntese das piperazinas alquiladas 44-47	35
Esquema 1.29: Síntese das piperazinas aciladas 48-50	36
Esquema 1.30: Síntese dos éteres glicídicos aromáticos e heteroaromáticos	37
Esquema 1.31: Síntese dos aminoálcoois aromáticos 51-55 e heteroaromático 56 derivados da piperazina.	37
Esquema 1.32: Síntese da piperazina galactosilada 50	38
Esquema 1.33: Síntese das <i>N</i> -bases de Mannich 61-74 derivadas da PZA.....	39
Esquema 1.34: Ciclotimetilação de acilhidrazinas.....	49
Esquema 1.35: Tentativa de síntese das bases de Mannich 78, 81, 82 e 84	52
Esquema 2.1: Primeira síntese de lactama a partir da reação de Mannich-Acilação desenvolvida por CASTAGNOLI.....	87
Esquema 2.2: Proposta de mecanismo para a formação da γ -lactama.....	88
Esquema 2.3: Representação geral do estudo sobre a reação de Mannich-Acilação envolvendo o uso do anidrido homoftálico.....	89
Esquema 2.4: Síntese de γ -lactamas a partir de anidridos succínicos aril-substituídos... 90	
Esquema 2.5: (a) efeito dos substituintes na acidez de 13 ; (b) Reação de Mannich-Acilação com anidridos substituídos por heteroátomos.....	91
Esquema 2.6: Síntese de γ -lactamas tetra-substituídas via RMCs.....	92
Esquema 2.7: Mecanismo proposto para a formação das γ -lactamas tetra-substituídas.....	92
Esquema 2.8: Exemplos de ciclizações de íons acilimínium em meio ácido.....	93

Esquema 2.9: Nova proposta de mecanismo para a reação de Mannich-Acilação.....	94
Esquema 2.10: Mecanismo proposto para a reação de Perkin.....	94
Esquema 2.11: Reação com anidrido glutacônico e seu derivado.....	95
Esquema 2.12: Reações de Mannich utilizando como componente enolizável, compostos α -ciano carbonílicos.....	96
Esquema 2.13: Representação geral da proposta de reação de Mannich-Acilação envolvendo o uso de anidridos ciano-substituídos.....	96
Esquema 2.14: Síntese do anidrido α -ciano-succínico.....	97
Esquema 2.15: Síntese de γ -lactamas via RMC de Mannich-Acilação com o uso de anidrido α -ciano-succínico.....	97
Esquema 2.16: Rota sintética para a obtenção do cristal do composto 49	98
Esquema 2.17: Síntese de γ -lactamas poli-substituídas.....	99
Esquema 2.18: Cálculo de valores de ΔG do complexo imina-anidrido (56) e intermediário zwitteriônico (57) para o mecanismo proposto por CUSHMAN e CATAGNOLI.....	100
Esquema 2.19: Escopo reacional a ser estudado neste trabalho.....	105
Esquema 2.20: Análise retrossintética da síntese do anidrido α -ciano glutárico 40	107
Esquema 2.21: Análise retrossintética da síntese das δ -lactamas 61-77	107
Esquema 2.22: Análise retrossintética para a síntese dos anidridos α -ciano- β -metil glutárico 82 e α -ciano- β -fenil glutárico 83	108
Esquema 2.23: Análise retrossintética para síntese do anidrido α -ciano- γ -fenil glutárico 87	108
Esquema 2.24: Análise retrossintética para síntese do anidrido α -ciano- γ -metil glutárico 90	109
Esquema 2.25: Análise retrossintética para a síntese de δ -lactamas 91-102	108
Esquema 2.26: Síntese do diéster 60	110
Esquema 2.27: Síntese do anidrido α -ciano glutárico 40	111
Esquema 2.28: Síntese dos diésteres 80 e 81	115
Esquema 2.29: Síntese dos anidridos α -ciano- β -metil-glutárico (82) e α -ciano- β -fenil-glutárico (83).....	120

Esquema 2.30: Síntese dos anidrido 82 e 83	121
Esquema 2.31: Síntese do 2-fenil acrilato de etila 85	124
Esquema 2.32: Síntese do anidrido α -ciano- γ -fenil-glutárico 87	124
Esquema 2.33: Síntese do anidrido α -ciano- γ -metil-glutárico 90	125
Esquema 2.34: Síntese das δ -lactamas 91-102	125
Esquema 2.35: Preparação das amidas 111 e 112	126
Esquema 2.36: Síntese <i>one-pot</i> do fragmento dissulfeto.....	133
Esquema 2.37: Proposta de síntese dos fragmentos dissulfeto 125 e 126	141
Esquema 2.38: Síntese das δ -lactamas 133 e 134	146
Esquema 2.39: Síntese das δ -lactamas 113 e 114 a partir da hidrólise das δ -lactamas 133 e 134	146
Esquema 2.40: Síntese das δ -lactamas 115 e 116	147
Esquema 2.41: Síntese da δ -lactama 136	147
Esquema 2.42: Síntese das lactamas diastereoisoméricas 117 e 118	148
Esquema 2.43: Síntese do anidrido sulfono-glutárico 138	149
Esquema 2.44: Síntese das δ -lactamas 140 e 141	149
Esquema 2.45: Síntese das δ -lactamas 119 e 120	150
Esquema 2.46: Síntese do anidrido fenilsulfono-succínico 142	151
Esquema 2.47: Síntese da γ -lactamas 143 e 144	151
Esquema 2.48: síntese das γ -lactamas 121 e 122	152
Esquema 2.49: Ciclo catalítico padrão para reações de acoplamento via descarboxilação catalisada por metais.....	152
Esquema 2.50: Descarboxilação alilativa catalisada por paládio e estabilizado por ânions nitrila.....	153
Esquema 2.51: Otimização da descarboxilação alilativa para α -ciano-ésteres.....	154
Esquema 2.52: Descarboxilação alilativa regioseletiva de α -ciano ésteres contendo grupos retiradores de elétrons na posição β	154
Esquema 2.53: Proposta de mecanismos para a descarboxilação alilativa.....	155
Esquema 2.54: Representação geral da descarboxilação alilativa de δ -lactamas.....	156
Esquema 2.55: Síntese das δ -lactamas 145 e 146	157
Esquema 2.56: Reação de descarboxilação alilativa para a lactama 146b	157
Esquema 2.57: Retrossíntese para a obtenção da Gelegamine B.....	158
Esquema 2.58: Retrossíntese para a obtenção da Gelsedilam.....	159

Esquema 2.59: Principais intermediários para a síntese da Gelegamine B e Gelsedilam.....	160
Esquema 2.60: Síntese do intermediário 152	164
Esquema 2.61: Síntese do intermediário acetal 159	165
Esquema 2.62: Etapas que restam para a obtenção do anidrido 162	165
Esquema 2.63: Síntese do intermediário 152	166
Esquema 2.64: Síntese do intermediário 159	169
Esquema 2.65: Síntese do intermediário 162	170

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: condições reacionais utilizadas na tentativa de obtenção das Bases de Mannich	20
Tabela 1.2: condições reacionais utilizadas na tentativa de obtenção das bases de Mannich 22, 23 e 32 derivadas da INH.....	47
Tabela 1.3: Resultados do teste antituberculose para os intermediários 44-46, 51-56, 59 e a piperazina.....	52
Tabela 1.4: Resultados do teste antituberculose as <i>N</i> -bases de Mannich derivadas da pirazinamida 43 e 61-74	53
Tabela 2.1: Screen inicial para a escolha do solvente.....	107
Tabela 2.2: Síntese das δ -lactamas 62-77	109
Tabela 2.3: Tentativas de desproteção do intermediário 152	162
Tabela 2.4: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -lactama 61	298
Tabela 2.5: Distâncias (Å) e ângulos [$^\circ$] das ligações da δ -lactama 61	299
Tabela 2.6: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -Lactama 64	300
Tabela 2.7: Distâncias (Å) e ângulos [$^\circ$] das ligações da δ -lactama 64	301
Tabela 2.8: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -lactama 95	302
Tabela 2.9: Distâncias (Å) e ângulos [$^\circ$] das ligações da δ -lactama 64	303

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AcCl	Cloreto de Acila
AcOEt	Acetato de Etila
AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
BK	Bacilo de Koch
BTEAC	Cloreto de trietilbenzilamônio
BzCl	Cloreto de Benzoíla
¹³ C	Carbono 13
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CCS	Cromatografia em Coluna de Sílica
CD ₃ CN	Acetonitrila Deuterada
CDCl ₃	Clorofórmio Deuterado
CH ₃ I	Iodometano
CIM	Concentração Inibitória Mínima
Δ	Deslocamento Químico
D	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DABCO	1,4 – diazobiciclo [2,2.2] octano
DCM	Diclorometano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DMEDA	<i>N,N</i> – dimetiletlenodiamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMB	Etambutol
ESI	Massa em Alta Resolução
EtOH	Etanol
Et ₃ N	Trietilamina
FM	Fórmula Molecular
¹ H	Próton
HCHO	Formaldeído
HCl	Ácido Clorídrico
Hex	Hexano
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HPOA	Ácido Pirazóico
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
Hz	Hertz
INH	Isoniazida
InhA	Enoil-Acp-Redutase
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de Acoplamento
K ₂ CO ₃	Carbonato de Potássio
M	Multiplete
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
MM	Massa Molecular
NaBH ₄	Boroidreto de sódio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de Sódio

NOESY	<i>Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy</i>
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzilidenoacetona) Dipaladium (0)
pH	Potencial Hidrogeniônico
PhMe	Tolueno
pKa	Constante de Acidez
PPM	Partes por Milhão
PZA	Pirazinamida
RMCs	Reações Multicomponentes
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
TB	Tuberculose
TBAB	Brometo de Tetrabutílamônio
TBDMSCl	Cloreto <i>tert</i> -Butildimetil Silila
TCCA	Ácido Tricloroisocianúrico
TEMPO	2,2,6,6 – Tetrametil -1 - Piperidiniloxi
TFAA	Anidrido Trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
<i>t</i> BuOK	Terc – butóxido de Potássio
UV	Ultravioleta
ZnCl ₂	Cloreto de Zinco

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1: SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE *N*-BASES DE MANNICH DERIVADAS DA PIRAZINAMIDA

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 – REAÇÕES DE MANNICHI.....	3
1.2 – PIRAZINAMIDA E ISONIAZIDA	8
1.3 – AMINOÁLCOOIS E DIAMINAS LIPOFÍLICAS COM ATIVIDADE BIOLÓGICA	10
2 - OBJETIVOS	13
3 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	15
4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 – SÍNTESES DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS 1, 2 e 12	17
4.2 – TENTATIVAS DE SÍNTESES DAS BASES DA MANNICH DERIVADAS DA PIRAZINAMIDA.....	18
4.3 – SÍNTESE DOS DERIVADOS DA PIPERAZINA.....	35
4.3.1 – Síntese das piperazinas alquiladas e aciladas.....	35
4.3.2 – Síntese dos aminoálcoois aromáticos e heteroaromáticos derivados da piperazina.....	36
4.3.3 – Síntese da piperazina acoplada a D-Galactose (59).....	38
4.4 – SÍNTESE DAS BASES DE <i>N</i> - Bases de Mannich 61-74	39
4.5 – SÍNTESE DAS BASES DA MANNICH DERIVADAS DA ISONIAZIDA	47
5 – AVALIAÇÃO BIOLÓGICA	54
5.1 – AVALIAÇÃO ANTITUBERCULOSE.....	54
5.2 – AVALIAÇÃO ANTIBACTERIANA E ANTIBIOFILME.....	57
6 – PARTE EXPERIMENTAL	64
6.1 – MATERIAIS E MÉTODOS	64
6.2 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS PIPERAZINAS ALQUILADAS.....	65
6.3 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DAS AMIDAS DE CADEIA LONGA DERIVADAS DA PIPERAZINA	66
6.4 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS AMINOÁLCOOIS AROMÁTICOS E HETEROAROMÁTICOS	68
6.5 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS AMINOGLICOSILADOS 59 e 60	67

6.6 – PROCEDIMENTO GERAL PARA SÍNTESE DAS <i>N</i> -BASES DE MANNICH DERIVADAS DA PIRAZINAMIDA 61-74.....	71
7 – CONCLUSÕES.....	80
8 – REFERÊNCIA.....	83

CAPÍTULO 2: SÍNTESE DIASTEROSELETIVA E ESTUDO ACERCA DO MECANISMO DE FORMAÇÃO δ LACTAMAS VIA REAÇÃO DE MANNICH-ACILAÇÃO E APLICAÇÕES

2.1 - INTRODUÇÃO	86
2.1.1 – DESENVOLVIMENTO DA REAÇÃO DE MANNICH ACILAÇÃO NA SÍNTESE DE LACTAMAS	87
2.1.2 – DESENVOLVIMENTO DA REAÇÃO DE MANNICH ACILAÇÃO COM ANIDRIDO CIANO-SUBSTITUÍDOS	95
2.1.4 – ESTUDOS COMPUTACIONAIS SOBRE O MECANISMO DE FORMAÇÃO DAS γ -LACTAMAS DERIVADAS DE ANIDRIDOS α -CIANO-SUCCINICOS	99
2.2 - OBJETIVOS	103
2.3 – ANÁLISE RETROSSINTÉTICA	106
2.4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO	109
2.4.1 - SÍNTESES DO ANIDRIDO α -CIANO GLUTÁRICO 40	109
2.4.2 - SÍNTESE DAS δ -LACTAMAS 61-77.....	111
2.4.3 - SÍNTESES DOS ANIDRIDOS α -CIANO GLUTÁRICO β e γ -SUBSTITUÍDOS.....	120
2.4.4 - SÍNTESE DAS δ -LACTAMAS POLISUBSTITUÍDAS.....	126
2.5 – APLICAÇÕES	141
2.5.1 – ESTUDO VISANDO A DESCOBERTA DE PEQUENAS MOLÉCULAS INIBIDORAS DA FtsZ VIA TETHERING.....	141
2.5.2 – ESTUDO SOBRE A DESCARBOXILAÇÃO ALILATIVA EM δ -LACTAMAS.....	153
2.5.3 – ESTUDO VISANDO A SÍNTESE TOTAL DA GELSEDLAM E DA GELEGAMINE B.....	161
2.6 – PARTE EXPERIMENTAL	171
2.6.1 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DOS ANIDRIDOS 40, 83 e 87...172	
2.6.2 – PROCEDIMENTO PARA OBTENÇÃO DAS δ -LACTAMAS e DAS γ -LACTAMAS.....	174

2.6.3 – PROCEDIMENTO GERAL PARA A OBTENÇÃO DAS AMINAS 109, 115 e 116	193
2.6.4 – PROCEDIMENTO PARA A OBTENÇÃO DAS AMIDAS 111 e 112	195
2.6.5–PROCEDIMENTO PARA A HIDRÓLISE DAS δ -LACTAMAS 113 e 114.....	197
2.6.6 – PROCEDIMENTO PARA DESPROTEÇÃO SELETIVA DO GRUPO t BuO.....	199
2.6.7 – PROCEDIMENTO PARA A DESCARBOXILAÇÃO DAS δ -LACTAMAS 145 e 146.....	202
2.6.8 – PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 149.....	203
2.6.9 – PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 150.....	204
2.6.10 – PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 151.....	205
2.6.11 – PROCEDIMENTO PARA A SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 152.....	206
2.7 CONCLUSÕES.....	208
2.8 REFERÊNCIA.....	210
ANEXO 1: ESPECTROS DO CAPÍTULO 1.....	216
ANEXO 2: ESPECTROS DO CAPÍTULO 2.....	249
ANEXO 3: DADOS DE RAIOS-X.....	311
ANEXO 4: ARTIGOS PUBLICADOS.....	317

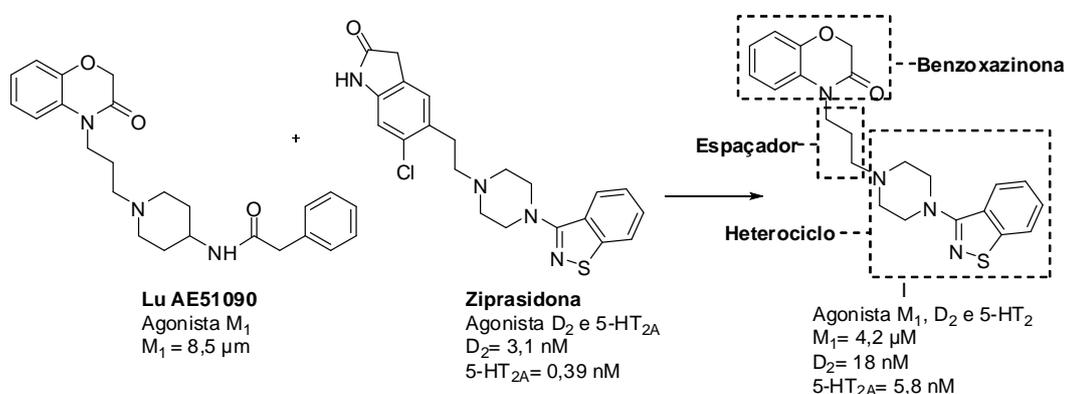
Obs: os espectros e tabelas apresentados nos anexos I, II e III foram elaborados pelo próprio autor.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a indústria farmacêutica tem investido maciçamente em pesquisa para desenvolvimento de novas drogas, a partir do planejamento racional de moléculas baseadas em um protótipo de fármaco utilizando-se métodos de modificação estrutural visando à geração de um composto com propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas otimizadas (Rodrigues *et al.*, 2011). Um importante exemplo destes métodos está na hibridação molecular, que constitui na junção de grupos farmacofóricos de substâncias bioativas diferentes, de forma a produzir uma substância híbrida. Este novo híbrido pode apresentar a atividade de um dos padrões originais ou conjugar ambas as atividades em uma única molécula. Na maioria destes casos, a união de duas ou mais substâncias originais se dá através de uma ligação covalente biolável, capaz de liberar ambas as substâncias de origens (Barreiro *et al.*, 2007). A seguir serão discutidos dois exemplos descritos na literatura a respeito da hibridação molecular como uma estratégia de planejamento de novas moléculas bioativas, inspirada na conjugação de fragmentos moleculares de dois compostos originais protótipos.

SZABO e colaboradores (2015) realizaram a síntese de híbridos de compostos que apresentavam atividade antipsicótica, por serem receptores de Dopamina D₂, Serotonina 5-HT_{2A} e Acetilcolina Muscarínica M₁. A ideia foi realizar a junção da porção benzoxazinona dos antipsicóticos agonistas de M₁ com os heterociclos presentes nas estruturas dos agonistas de D₂ e 5-HT_{2A}, como no caso da Ziprasidona, tendo-se um espaçador lipofílico entre eles (Esquema 1.1). Dentre os híbridos sintetizados o composto I apresentou uma atividade funcional como agonista dos receptores D₂ e 5-HT_{2A} e uma alta afinidade como agonista de M₁.

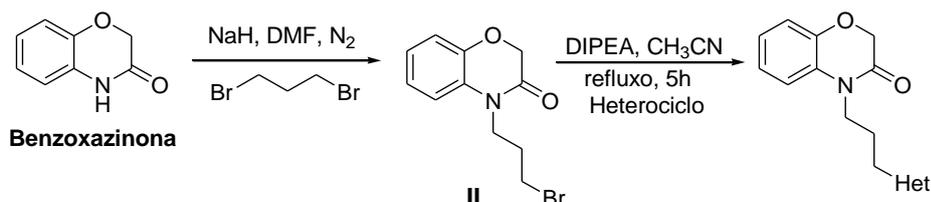
Esquema 1.1: Síntese de híbridos agonistas dos receptores M₁, D₂ e 5-HT_{2A}.



Fonte: ADAPTADO DE (SZABO *et al.*, 2015).

A estratégia para a síntese destes híbridos (Esquema 1.2) foi feita inicialmente pela instalação do espaçador com três átomos de carbono na benzoxazinona, usando hidreto de sódio como base em excesso de 1,3-dibromopropano, levando a formação do intermediário II. Posteriormente, a substituição do brometo presente no intermediário II pelos compostos heterocíclicos presentes nas estruturas dos agonistas de D₂ e 5-HT_{2A} (Esquema 1.2) conduziu a formação dos híbridos desejados.

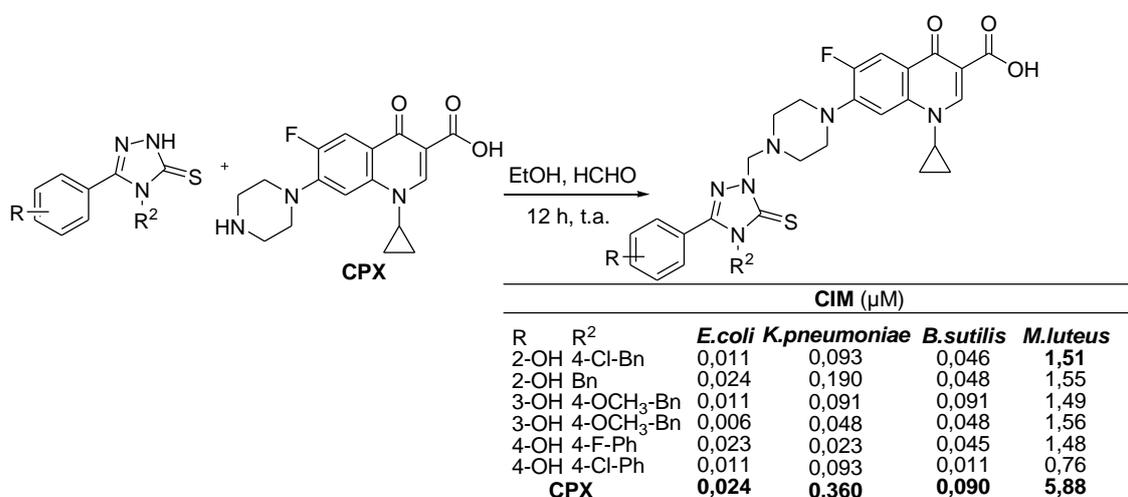
Esquema 1.2: Rota de síntese de híbridos agonistas dos receptores M₁, D₂ e 5-HT_{2A}



Fonte: ADAPTADO DE (SZABO *et al.*, 2015).

PLECH e colaboradores (2015), realizaram a síntese de híbridos 1,2,4-triazol-ciprofloxacina (Esquema 1.3). Já é descrita na literatura a atividade antibacteriana de derivados 1,2,4-triazóis (Othman *et al.*, 2014), bem como a atividade antibiótica da fluorquinolona CPX. A reação de Mannich entre derivados da 1,2,4-triazol-3-tiona, CPX e formaldeído, foi metodologia utilizada para a síntese destes híbridos, sendo que os compostos foram avaliados quanto a sua atividade antibacteriana frente as bactérias Gram positivas *B.subtilis*, *M.luteus* e bactérias Gram negativas *E.coli*, *K.pneumoniae*, sendo que os valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos foram melhores quando comparados com o padrão CPX (Esquema 1.3).

Esquema 1.3: Síntese de híbridos 1,2,4-triazol-ciprofloxacina com atividade antibacteriana



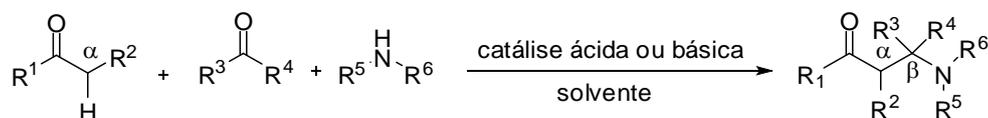
Fonte: ADAPTADO DE (PLECH *et al.*, 2015).

A utilização da reação de Mannich como estratégia de hibridação molecular proporciona uma combinação química riquíssima, podendo-se pensar em híbridos de substâncias sintéticas e naturais, com atividades para patologias distintas ou para a mesma patologia. Este universo de possibilidades proporciona uma maior rapidez na descoberta de novos fármacos.

1.1 REAÇÃO DE MANNICH

A reação de Mannich é um método clássico para a formação de β -aminocetonas, conhecidas como bases de Mannich, sendo uma das mais importantes reações da química orgânica (Allochio Filho *et al.*, 2013). De maneira geral, as bases de Mannich podem ser obtidas a partir da condensação de um composto contendo uma ligação C-H ativada (usualmente aldeídos ou cetonas) com aminas primárias, secundárias ou amônia e um aldeído ou cetona não-enolizável (Esquema 1.4).

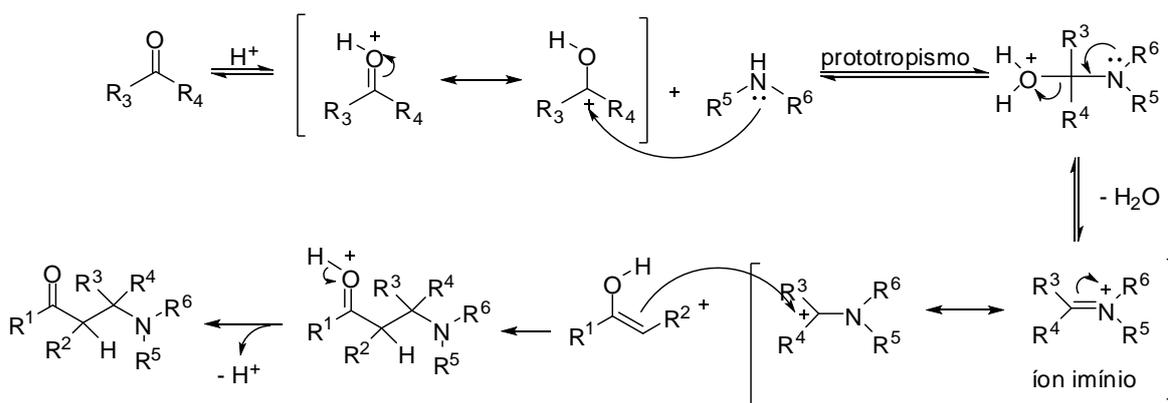
Esquema 1.4: Metodologia clássica da reação de Mannich.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

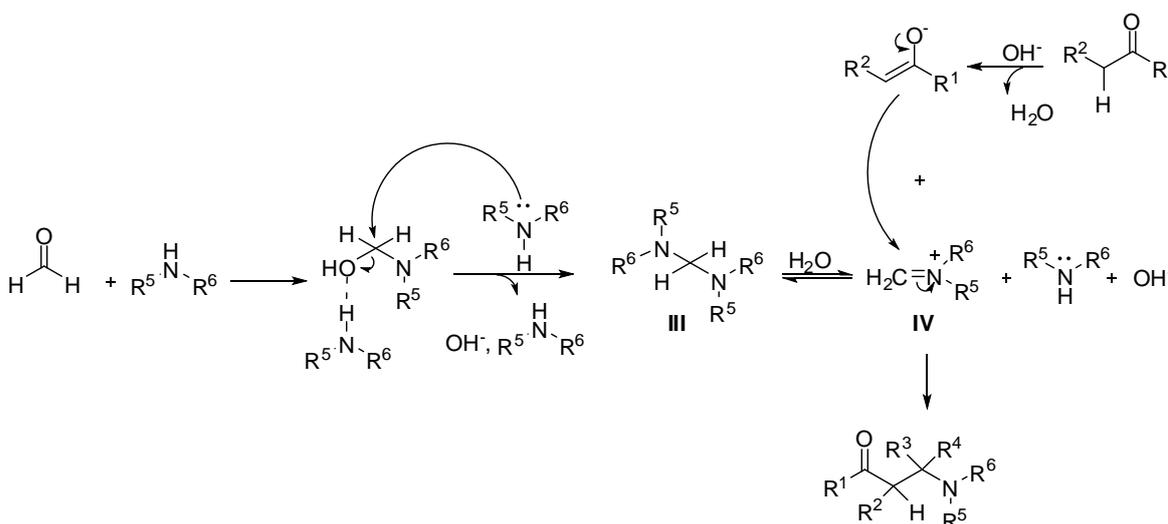
O mecanismo da reação de Mannich tem sido extensivamente investigado (Katritzky *et al.*, 1991, Arend, *et al.*, 1998, Allochio Filho *et al.*, 2013). A reação pode ocorrer sob condições de catálise ácida (metodologia tradicional) ou básica. Na catálise ácida (Esquema 1.5), a primeira etapa é a reação da amina com o composto carbonilado não enolizável já protonado (por exemplo, o formaldeído) para a formação de um intermediário hemiaminal, que por desidratação leva a formação de um íon imínio. Posteriormente, o íon imínio reage com o composto carbonílico enolizável (nucleófilo), em uma reação tipo aldol, para formar a base de Mannich. Na catálise básica (Esquema 1.6), acredita-se que o intermediário metileno-bis-amina (III) formado é hidrolisado gerando o íon imínio (IV) no meio reacional que reage com o enolato do composto carbonilado para formar a base de Mannich (Allochio Filho *et al.*, 2013).

Esquema 1.5: Mecanismo da reação de Mannich sob catálise ácida.



Fonte: ADAPTADO DE (ALLOCHIO *et al.*, 2013).

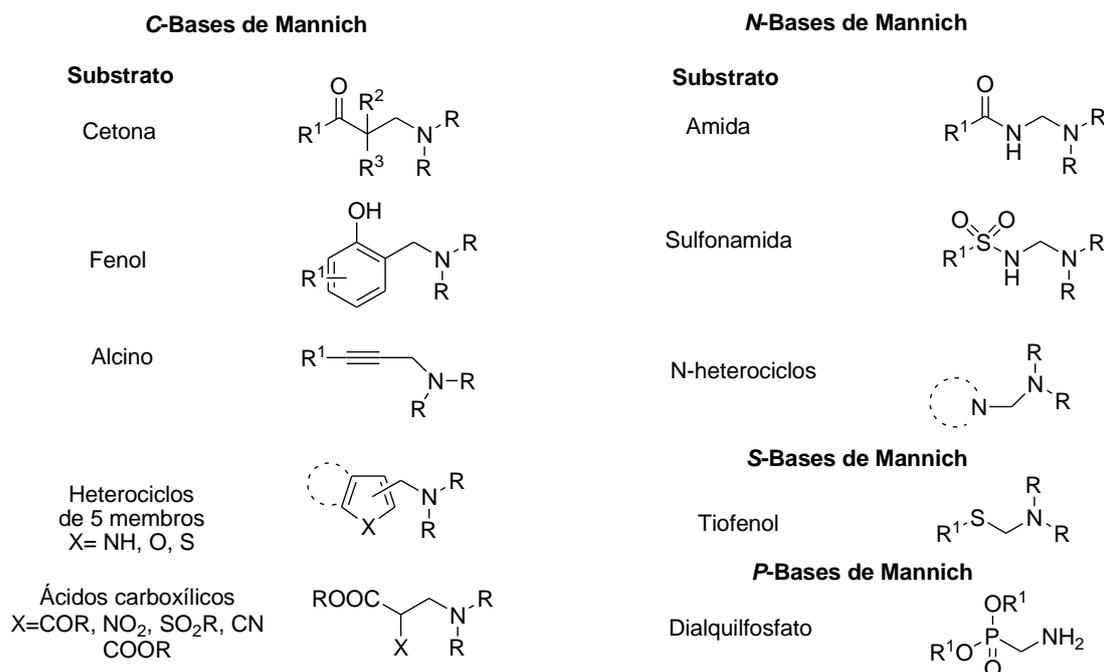
Esquema 1.6: Mecanismo da reação de Mannich sob catálise básica.



Fonte: ADAPTADO DE (ALLOCHIO *et al.*, 2013)..

Encontra-se descrito na literatura uma classificação referente aos tipos de bases de Mannich (Roman *et al.*, 2015) que pode ser feita baseada nos tipos de substratos utilizados como nucleófilos para realizar o ataque ao íon íminio (Figura 1.1). Esta classificação mostra a ampla diversidade estrutural que pode ser obtida a partir desta reação, bem como o grande número de aplicações que as bases de Mannich possuem dentro da indústria de papel e têxtil, na produção de polímeros, aditivos usados na indústria petroquímica, produtos usados no tratamento de água, reagentes analíticos, cosméticos, corantes entre outros (Tramontini *et al.*, 1994).

Figura 1.1: Classificação geral dos tipos de bases de Mannich.

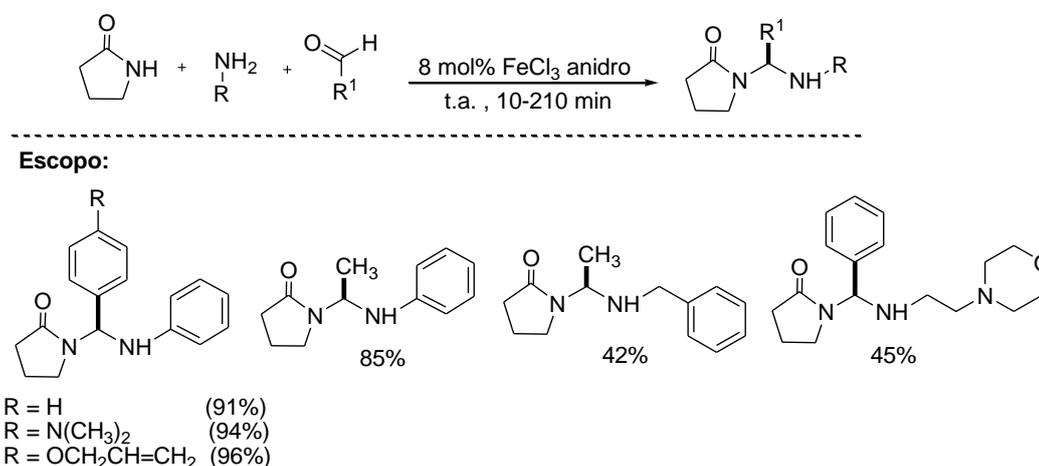


Fonte: ADAPTADO DE (ROMAN *et al.*, 2015).

SATHESH e colaboradores prepararam em 2013 uma série de γ -lactamas via reação multicomponente catalisada por cloreto férrico envolvendo como componentes amidas cíclicas, aminas e aldeídos (Esquema 1.7) em uma reação do tipo *N*-Mannich. Esta metodologia mostrou-se bastante eficiente uma vez que possibilitou a obtenção dos compostos almeçados em condições livre de solventes, alta conversão, reação com fácil elaboração, não necessidade de realização de coluna cromatográfica para a purificação dos produtos e também sem a necessidade de se utilizar ligantes ou aditivos. A estereoquímica das *N*-bases de Mannich obtidas foi elucidada por difração em raios-X (Sathesh *et al.*, 2013).

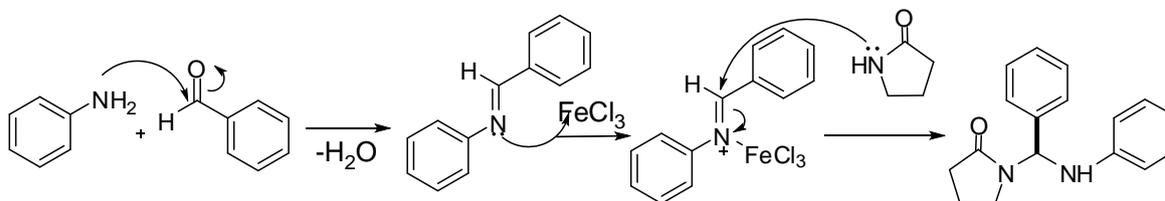
O mecanismo proposto pelos autores (Sathesh *et al.*, 2013) para a formação das γ -lactamas *N*-substituídas, inicialmente envolve a formação da imina que é posteriormente ativada pelo FeCl_3 , deixando-a mais reativa. Na etapa final o nitrogênio do anel lactama realiza o ataque à imina ativada, levando a formação do produto final (Esquema 1.8).

Esquema 1.7: Representação geral da síntese de *N*-bases de Mannich catalisada por FeCl₃.



Fonte: ADAPTADO DE (SATHESH *et al.*, 2013).

Esquema 1.8: Mecanismo proposto para a formação das *N*-Bases de Mannich catalisada por FeCl₃.

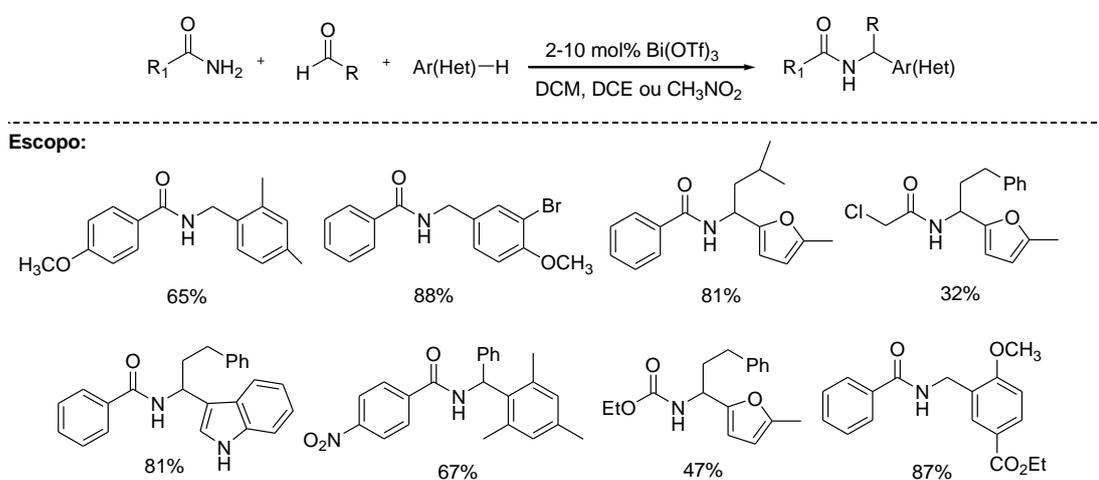


Fonte: ADAPTADO DE (SATHESH *et al.*, 2013).

Recentemente SCHNEIDER e colaboradores (2015) realizaram a síntese de amidas α -substituídas a partir da reação de Mannich, catalisada por triflato de bismuto III, envolvendo amidas, aldeídos e arenos ou heteroarenos (Esquema 1.9). Merece destaque nesse trabalho a formação de água como o único subproduto reacional. Com relação ao mecanismo proposto pelos autores (Schneider *et al.*, 2015), inicialmente a amida reage com o aldeído, que têm o caráter eletrofílico do seu carbono aumentado pela complexação com o bismuto, levando a formação de um acil-aminal (Esquema 1.10). A eliminação de

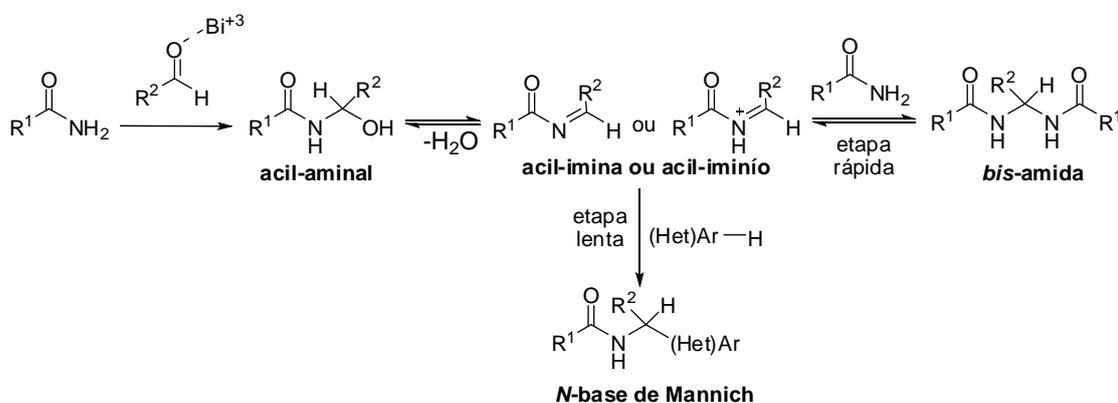
uma molécula de água leva a formação de uma acil-imina ou do seu respectivo sal. Este intermediário reage rapidamente com uma segunda molécula de amida em uma azo-amidoalquilação fornecendo uma *bis*-amida. Sob as condições reacionais, a *bis*-amida favorecida pelo controle cinético se decompõem para formar novamente uma acil-imina (Esquema 1.10) que em presença de um areno como nucleófilo, reage como em uma reação azo-Friedel-Crafts, fornecendo o produto α -amidoalquilado, contendo uma ligação C-C termodinamicamente estável.

Esquema 1.9: Representação geral da síntese de *N*-bases de Mannich catalisada por triflato de bismuto.



Fonte: ADAPTADO DE (SCHNEIDER *et al.*, 2015).

Esquema 1.10: Mecanismo proposto para a síntese de *N*-bases de Mannich catalisada por bismuto.



Fonte: ADAPTADO DE (SCHNEIDER *et al.*, 2015).

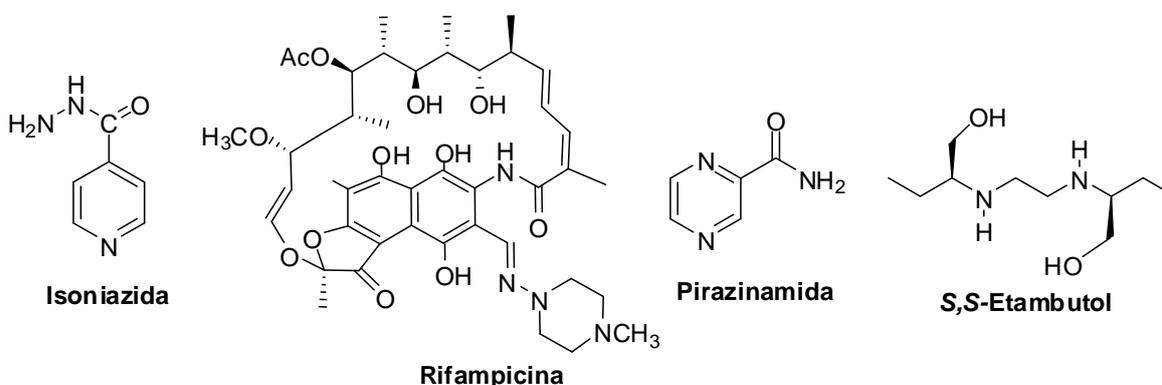
Apesar dos recentes trabalhos a cerca de novas metodologias para a reação de Mannich e suas variações, a aplicação mais importante desta reação ainda está no campo da Química Medicinal. Um exemplo desta importância foi mostrado recentemente por ROMAN e colaboradores (2015) que publicaram um artigo de revisão a respeito da contribuição dentro da química medicinal dada por uma diversidade de esqueletos estruturais construídos a partir da reação de Mannich e suas variações (ROMAN *et al.*, 2015).

1.2 PIRAZINAMIDA e ISONIAZIDA

A tuberculose (TB) é uma doença crônica causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, conhecida como bacilo de Koch (BK) (Munch *et al.*, 2003), sendo transmitida basicamente pelo ar (através da tosse ou espirro), atingindo todos os órgãos do corpo, sendo o pulmão o principal órgão em que o BK se reproduz devido à alta concentração de oxigênio presente (De Souza *et al.*, 2005).

Segundo o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde de 2014 foram diagnosticados 67.966 mil novos casos de tuberculose no Brasil (portalsaude.saude.gov.br). Em pessoas infectadas com o vírus da AIDS, o risco de se adquirir a TB é de 10% ao ano (Jamal *et al.*, 2007), desta forma a realização do teste para HIV é uma recomendação do Ministério da Saúde voltada para todos os pacientes com TB. No Brasil, em 2014, 62,7% dos novos casos de tuberculose foram submetidos à teste para HIV e os resultados para estes novos casos de TB apontaram para a existência de 10,4% de pessoas com a coinfeção TB-HIV. No caso de se ter contaminação por tuberculose tem-se como fármacos de primeira linha para o tratamento a isoniazida, rifampicina, pirazinamida e o *S,S*-etambutol (Figura 1.2).

Figura 1.2: Fármacos de primeira escolha utilizados no tratamento da TB.

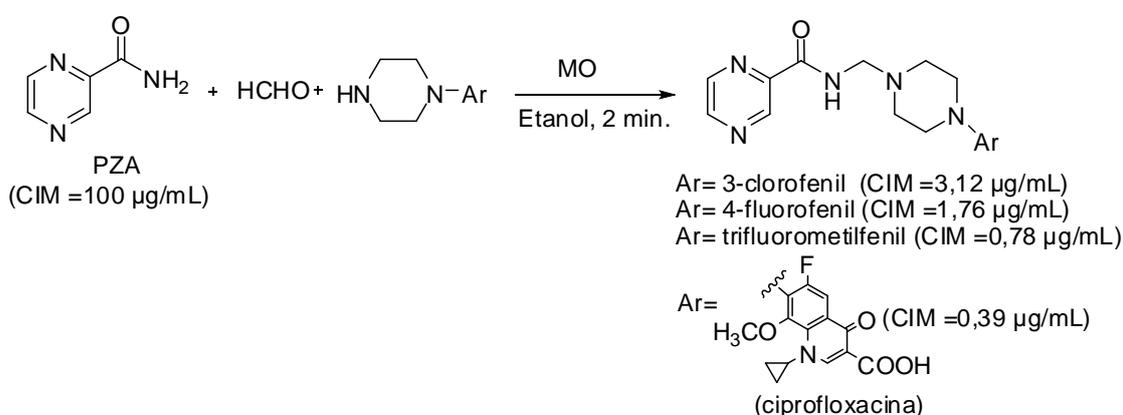


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A pirazinamida (PZA) (Figura 1.2) é uma amida primária derivada do ácido pirazóico (HPOA) tendo a sua síntese descrita pela primeira vez em 1936 (Hall *et al.*, 1940). A PZA é um importante fármaco utilizado contra a tuberculose que contribuiu para a redução do tempo de tratamento de 12 para 6 meses. A principal ação desse fármaco é a eliminação de bacilos dormentes, que são responsáveis pelo surgimento de cepas resistentes aos fármacos utilizados no tratamento. A isoniazida (INH) (Figura 1.2) é o fármaco sintético mais potente no combate a *M. tuberculosis*, apresentando um valor de concentração mínima inibitória de 0,2 µg/mL. Apesar de não ter tido o seu mecanismo de ação completamente elucidado, acredita-se que a INH atua inibindo a ação da enzima enoil-ACP-redutase (InhA). Esta enzima é responsável pela síntese dos ácidos micólicos que compõem a parede celular da *M. tuberculosis*.

SRIRAM e colaboradores (2006) descreveram a síntese e a avaliação antituberculose de diferentes *N*-bases de Mannich derivadas da PZA a partir da reação da PZA com formaldeído e piperazinas substituídas, utilizando-se irradiação de microondas (MO) como fonte de aquecimento. Verificou-se nesse trabalho que a associação do grupo piperazinil substituído foi importante para a atividade, uma vez que o valor da concentração inibitória mínima (CIM) para os compostos em questão diminuiu significativamente quando comparados ao padrão PZA com valor de CIM= 100 µg/mL. Merece destaque o composto que apresenta em sua estrutura uma unidade de ciprofloxacina como substituinte, que apresentou um CIM (0,39 µg/mL) cerca de 250 vezes menor quando comparado ao padrão PZA (Esquema 1.11).

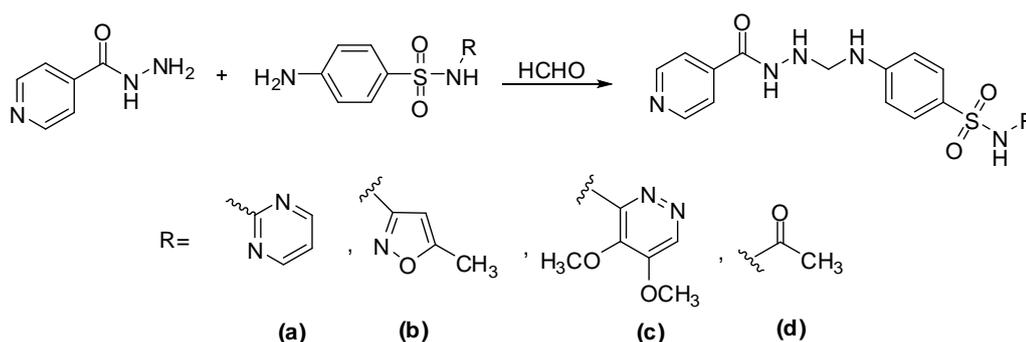
Esquema 1.11: *N*-Bases de Mannich derivadas da PZA.



Fonte: ADAPTADO DE (SRIRAM *et al.*, 2006).

JOSHI e colaboradores (2004) realizaram a síntese de *N*-Bases de Mannich derivadas da INH, pela reação da INH com formaldeído e sulfonamidas substituídas. Ainda nesse trabalho, com o objetivo de se descobrir se as bases de Mannich eram capazes de inibir o crescimento bacteriano as mesmas foram testadas quanto à atividade antibacteriana utilizando-se a técnica de difusão em Ágar (Esquema 1.12). Foram selecionados quatro microorganismos para esse teste (*E. coli*, *P. multosida*, *S. enteritidis* e *S. aureus*). Dentre os resultados obtidos destaca-se o composto contendo o heterociclo pirimidina (**a**) que apresentou um valor de halo de 20 mm frente a bactéria *E. coli*. e o composto com o núcleo oxazol (**b**) apresentou um valor de halo de 26 mm frente a bactéria *P. multosida*. Já as bases de Mannich contendo os núcleos **c** e **d** apresentaram halos de 10 e 15 mm frente às bactérias *S. enteritidis* e *S. aureus*, respectivamente, sendo os menos ativos dentre os compostos testados.

Esquema 1.12: *N*-bases de Mannich derivadas da INH.



Fonte: ADAPTADO DE (JOSHI *et al.*, 2004).

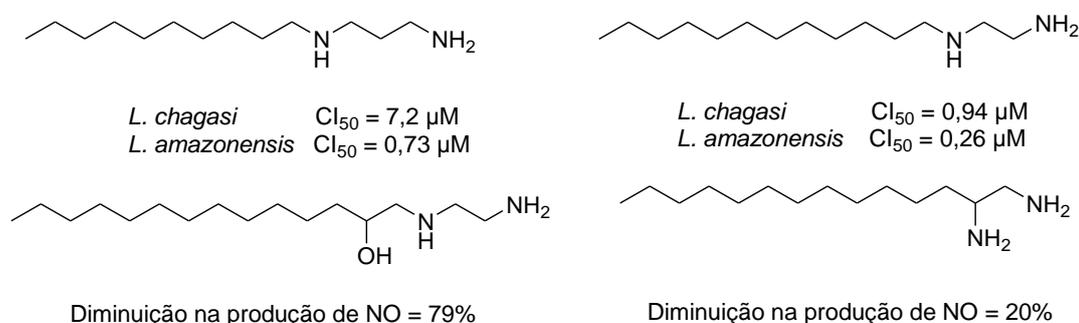
1.3 – Aminoálcoois e diaminas lipofílicas com atividade biológica

Os aminoálcoois e aminas são uma importante classe química que se encontra presente em um vasto grupo de substâncias de ocorrência natural e sintética que possuem atividade biológica. A presença dessa unidade em uma molécula permite que ambos os grupos funcionais nela inseridos possam ser quimicamente manipulados através de várias reações químicas como alquilação, oxidação, acilação, proteção, entre outras (MATEUS, 2004). Diversas aplicações biológicas são relatadas para esta classe de compostos e as tornam bastante atrativas dentro da química medicinal. Desta forma, vários trabalhos descrevem a preparação e a avaliação biológica de aminoálcoois e aminas, destacando-se

aqui os trabalhos descritos por COSTA e colaboradores (2007), TAVEIRA e colaboradores (2007), REIS e colaboradores (2008), JÚNIOR e colaboradores (2009), CÔRREA e colaboradores (2010) e FERNANDES e colaboradores (2013 e 2016).

COSTA e colaboradores (2007) sintetizaram uma série de diaminas lipofílicas derivadas da 1,2-etilenodiamina e 1,3-propanodiamina que algumas apresentaram atividade contra *Leishmania amazonensis* e *chagasi* (COSTA, 2007) (Figura 1.3). REIS e colaboradores (2008) realizaram a síntese de diaminas e aminoálcoois lipofílicos, que foram capazes de diminuir a produção de óxido nítrico na concentração de 0,5 µg/mL (Reis *et al.*, 2008) (Figura 1.3).

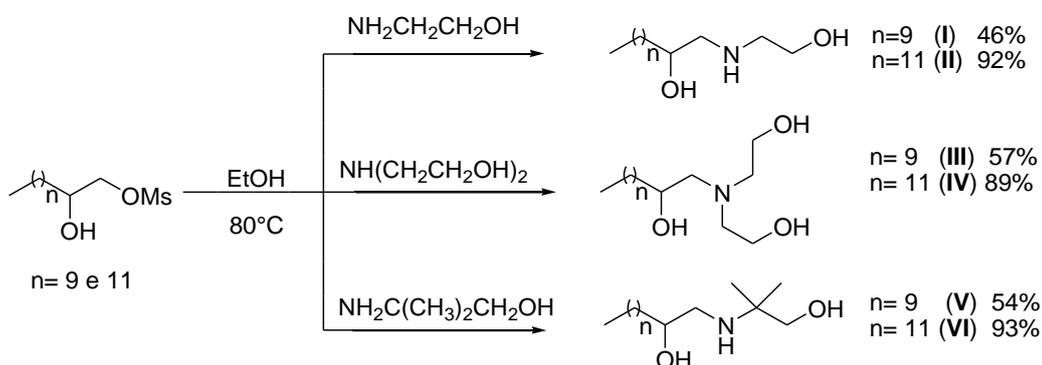
Figura 1.3: Diaminas com atividade contra *Leishmania* e atividade imunossupressora.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Ainda no trabalho de REIS (2008) e de JÚNIOR e seus respectivos colaboradores (2009) realizaram a síntese de aminoálcoois lipofílicos derivados do 2-amino-etanol, da dietanolamina e do 2-metil-2-amino-propanol (Esquema 1.13), usando como estratégia de síntese a substituição nucleofílica de compostos monomesilatos de cadeia longa, por estes aminoálcoois. Os compostos **II** e **VI** apresentaram um CIM de 12,5 µg/mL para atividade antituberculose, sendo um resultado relevante quando comparado com aminoálcool etambutol (CIM 3,12 µg/mL). Já o composto **III** apresentou atividade imunossupressora, uma vez que, diminuiu a produção de óxido nítrico em 15% na concentração de 0,05 µg/mL.

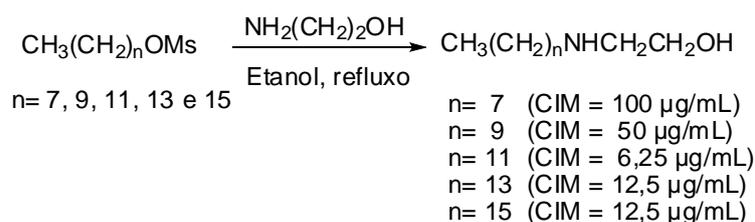
Esquema 1.13: Aminoálcoois lipofílicos com atividade imunossupressora e antituberculose.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

TAVEIRA e colaboradores (2007) realizaram a síntese de aminoálcoois lipofílicos derivados do 2-amino-etanol pela *N*-alquilação dos mesmos com monomesilados de cadeia longa. Dentre os compostos sintetizados os aminoálcoois com cadeia de 12, 14 e 16 átomos de carbono foram os mais ativos apresentando valores de concentração mínima inibitória significativos contra a *M. tuberculosis* (Esquema 1.14), quando comparado com o aminoálcool etambutol (CIM = 3,12 µg/mL). A relevância deste trabalho está relacionada ao resultado biológico obtido mostrando a influência da lipofilicidade na atividade desta classe de compostos (Taveira *et al.*, 2007).

Esquema 1.14: Aminoálcoois lipofílicos com atividade antituberculose.

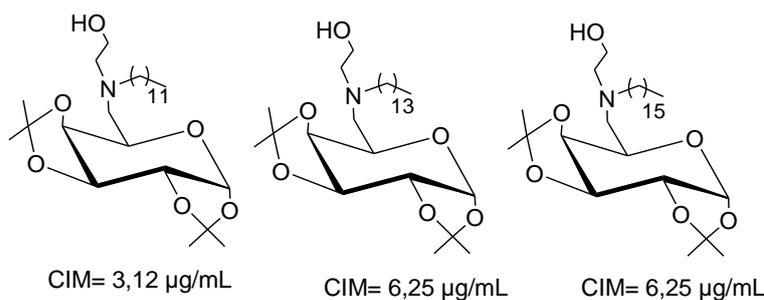


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Neste mesmo trabalho, os aminoálcoois lipofílicos (Esquema 1.14) foram acoplados a D-galactose. Os compostos contendo os aminoálcoois de 12, 14 e 16 átomos de carbono (Figura 1.4) acoplados a D-galactose, apresentaram valores de CIM contra a *M. tuberculosis* menores do que àqueles apresentados pelos respectivos aminoálcoois isolados, mostrando que a associação entre carboidratos e aminoálcoois lipofílicos é uma estratégia

interessante para a obtenção de novos agentes antituberculose. Outros trabalhos publicados pelo mesmo grupo de pesquisa também mostraram a atividade imunossupressora e antiparasitária de outros compostos aminoglicosilados (Côrrea *et al.*, 2010 e Fernandes *et al.*, 2013).

Figura 1.4: Aminoálcoois lipofílicos acoplados a D-galactose com atividade antituberculose.

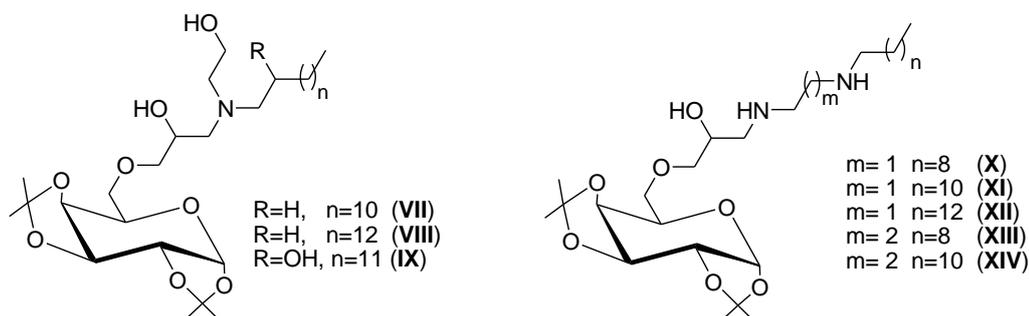


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Recentemente, FERNANDES e colaboradores (2016) sintetizaram e avaliaram a atividade antibacteriana de quinze novos aminoálcoois lipofílicos derivados da D-galactose. Os compostos sintetizados foram testados contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Dos compostos testados quatro apresentaram atividade contra o micro-organismo *M. tuberculosis*, com um CIM de 8 µg/mL e oito foram ativos contra os dois tipos de bactérias testadas. Os melhores resultados foram obtidos para os aminoálcoois **VII** e **VIII** que apresentaram um CIM de 2 µg/mL contra *Staphylococcus epidermidis* (Figura 1.5).

Baseado no que foi exposto até o momento, um estudo envolvendo a síntese de novos compostos bioativos, baseado no conceito de hibridação molecular entre aminoálcoois lipofílicos com a pirazinamida (PZA) ou isoniazida (INH) *via* reação de Mannich, pode resultar em novos arranjos moleculares com atividade antibacteriana e antituberculose mais significativa, o que torna este estudo extremamente atraente.

Figura 1.5: Aminoálcoois lipofílicos acoplados a D-galactose com atividade antibacteriana sintetizados por Fernandes e colaboradores.



Mycobacterium tuberculosis (CIM = 8-12,5 $\mu\text{g/mL}$): VII, IX, XII, XIII
Staphylococcus epidermidis (CIM = 2-8 $\mu\text{g/mL}$): VII, VIII, IX, XIII, XIV
Staphylococcus aureus (CIM = 4-8 $\mu\text{g/mL}$): IX-XII

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2 OBJETIVOS

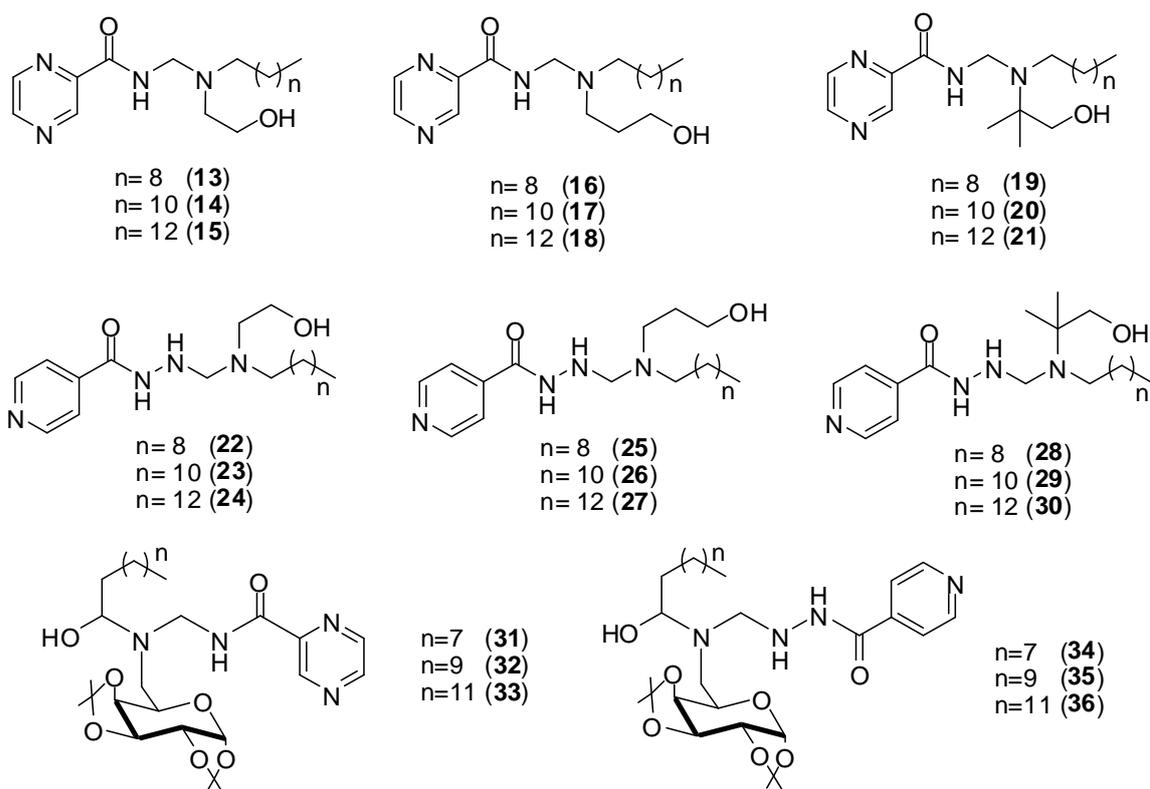
Nesse contexto, esse projeto tem como proposta planejar, sintetizar e caracterizar novos compostos bioativos derivados da Pirazinamida (PZA) e a Isoniazida (INH) acoplados a aminoálcoois lipofílicos *via* reação de Mannich.

Será acoplada uma subunidade D-galactose, em alguns dos aminoálcoois sintetizados uma vez que este carboidrato está presente na parede celular da *Mycobacterium tuberculosis*. Os aminoálcoois que serão utilizados neste trabalho já são descritos na literatura e apresentaram atividade antituberculose (Taveria *et al.*, 2007, Reis *et al.*, 2008 e Junior *et al.*, 2009). Espera-se que o acoplamento destes aminoálcoois à PZA e INH e em alguns casos, a incorporação da subunidade D-galactose, potencialize a atividade antituberculose destes compostos.

Por fim, os produtos finais serão testados quanto às suas ações como antibacterianos, podendo assim, prever uma relação estrutura-atividade dos compostos sintetizados no que tange o tamanho da cadeia carbônica da porção aminoálcool e a presença da subunidade D-galactose.

Deste modo propôs-se neste projeto a síntese, caracterização e avaliação antibacteriana e antituberculose de vinte e quatro bases de Mannich sendo doze derivadas da PZA 13-21, 31-33 e doze derivadas da INH 22-30, 34-36 (Figura 1.6).

Figura 1.6: Estrutura química das bases de Mannich a serem sintetizados neste trabalho.

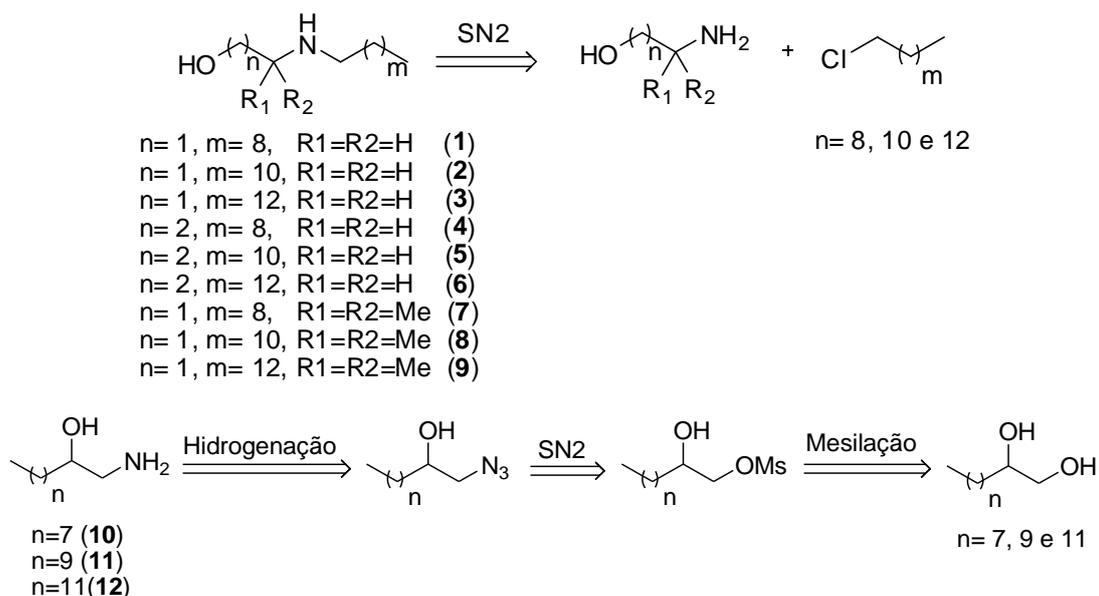


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

3 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

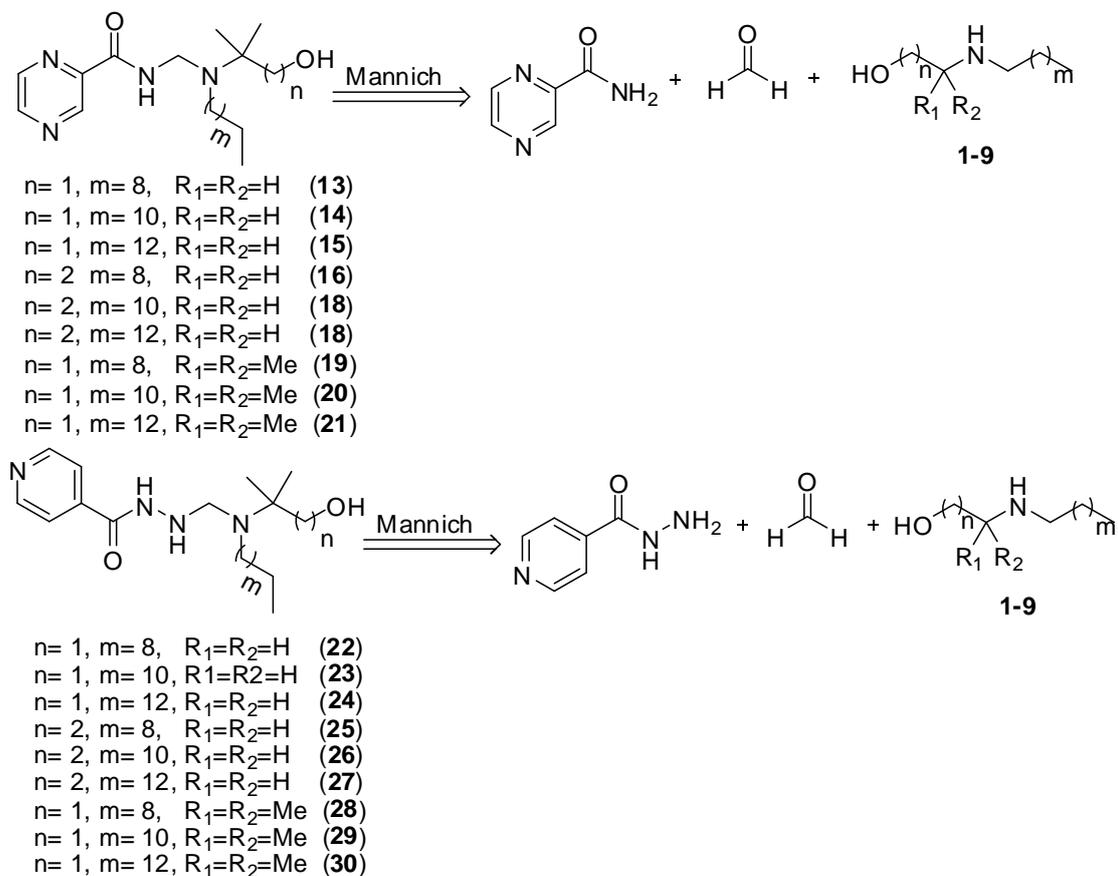
Esse trabalho será iniciado pela preparação dos aminoálcoois lipofílicos **1-12**, intermediários-chave para a obtenção das bases de Mannich. Pela análise retrossintética (Esquema 1.15), os aminoálcoois **1-9** podem ser obtidos pela reação de *N*-alquilação *via* substituição nucleofílica (SN2) dos aminoálcoois comerciais 2-amino-etanol, 3-amino-etanol e 2-amino-2-metil-propanol com os cloretos alifáticos comerciais: 1-cloro-decano, 1-cloro-dodecano e 1-cloro-tetradecano (TAVEIRA *et al.*, 2007). Já os aminoálcoois **10-12** (Esquema 1.15) podem ser obtidos pela hidrogenação do grupo azida, que por sua vez, podem ser preparados pela reação de substituição nucleofílica (SN2) entre monomesilatos com azida de sódio. Os mesilatos podem ser preparados pela mesilação da hidroxila primária dos dióis comerciais 1,2-decanodiol, 1,2-dodecanodiol e 1,2-tetradecanodiol, (Reis *et al.*, 2008). Pela análise retrossintética (Esquema 1.16), as *N*-bases de Mannich (**13-30**) podem ser obtidas pela reação de Mannich entre os aminoálcoois lipofílicos, formaldeído e PZA ou INH.

Esquema 1.15: Análise retróssintética dos aminoálcoois lipofílicos **1-12**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

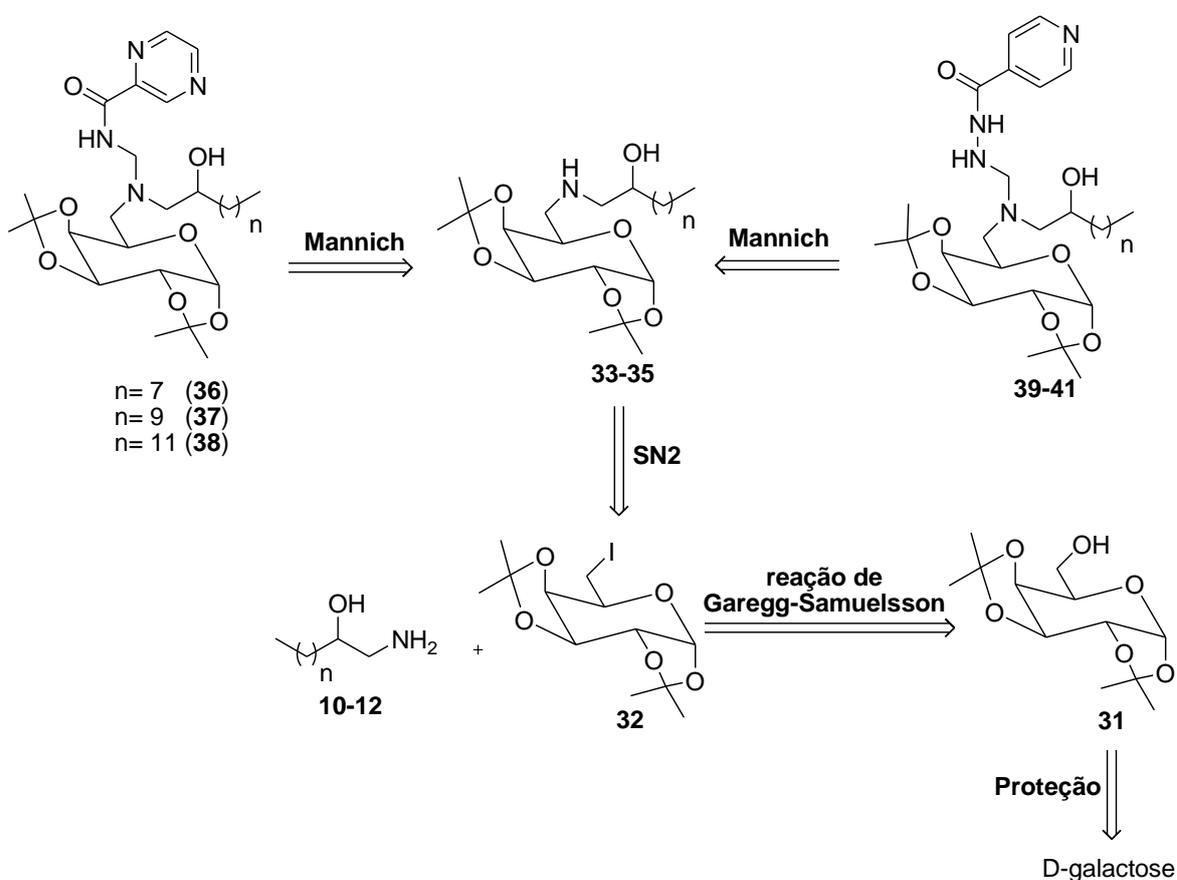
Esquema 1.16: Análise retróssintética das bases de Mannich derivadas da PZA e INH.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Na análise retrossintética (Esquema 1.17), a síntese das *N*-bases de Mannich (**36-41**), será possível pela reação de Mannich entre os aminoglicosídeos (**33-35**), formaldeído e PZA ou INH. Os aminoglicosídeos por sua vez, podem ser obtidos pela reação de substituição nucleofílica entre o intermediário (**32**) com os aminoálcoois lipofílicos previamente sintetizados (**10-12**). A preparação do intermediário (**32**) será possível pela reação de Garegg-Samuelsson usando o diacetoneídeo (**31**), que por sua vez pode ser sintetizado pela proteção das hidroxilas C1,C2,C3 e C4 da D-galactose.

Esquema 1.17: Análise retrossintética das *N*-bases de Mannich derivadas da PZA e INH contendo a subunidade D-galactose.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

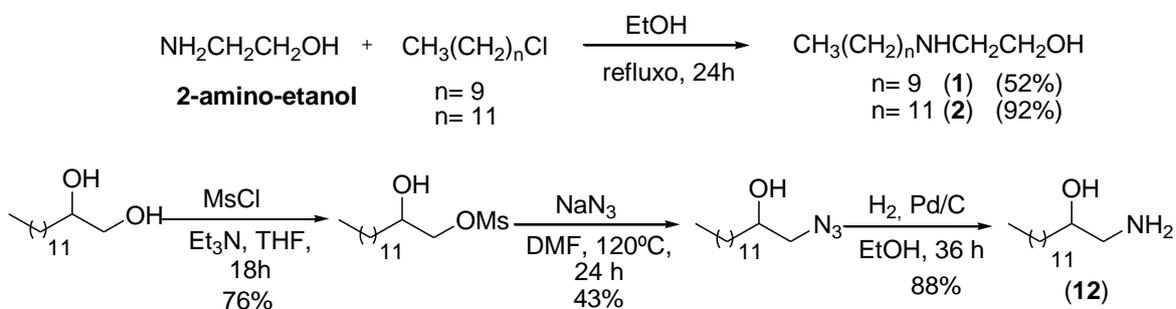
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE DOS AMINOÁLCOOIS LIPOFÍLICOS 1, 2 e 12

Inicialmente foram preparados os aminoálcoois **1**, **2** e **12** com o objetivo de se otimizar as condições de reação para a preparação das bases de Mannich. Para isso, os

aminoálcoois **1** e **2** foram sintetizados a partir da reação de *N*-alquilação do aminoálcool comercial 2-amino-etanol com os cloretos alifáticos comerciais: 1-clorodecano e 1-clorotetradecano sob refluxo de etanol por 24 horas. O aminoálcool **1** foi obtido após purificação por cromatografia em coluna (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH: 9,2:0,8) com 52% de rendimento e o aminoálcool **2** obtido após recristalização em hexano com 92% de rendimento (Esquema 1.18). Para obtenção do aminoálcool **12** o diol comercial (*R,S*)-1,2-tetradecanodiol foi mesilado com cloreto de metilsulfonila, trietilamina em THF, sendo o produto obtido após purificação por cromatografia em coluna (gradiente de Hex/AcOEt 8,5:1,5) com 76% de rendimento. Posteriormente reação com azida de sódio em DMF à 120°C por 24 horas, levou a obtenção do azido composto com 43% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de Hex/AcOEt 8:2). Por último, o azido composto foi submetido à reação de hidrogenação na presença de carvão ativado com 10% de paládio em etanol a temperatura ambiente, para a obtenção do aminoálcool **12** com 88% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,4:0,6) (Esquema 1.18).

Esquema 1.18: Síntese dos aminoálcoois lipofílicos **1**, **2** e **12**.



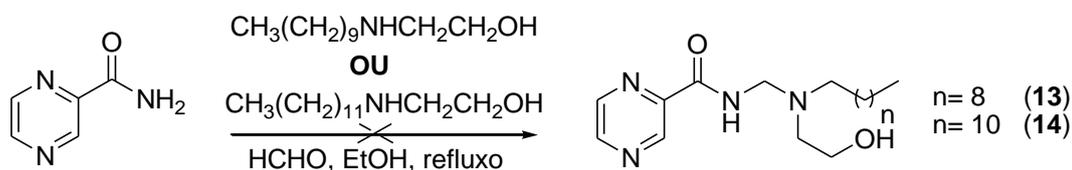
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por faixa de fusão e RMN de ¹H e de ¹³C e os valores encontrados estão de acordo com a literatura (Taveira *et al.*, 2007, Reis *et al.*, 2008 e Junior *et al.*, 2009).

4.2 TENTATIVAS DE SÍNTESES DAS BASES DA MANNICH DERIVADAS DA PIRAZINAMIDA

Para a obtenção das bases de Mannich **13** e **14** (Esquema 1.19) os aminoálcoois lipofílicos **1** e **2**, previamente preparados, foram, separadamente, submetidos à reação com solução metanólica de formaldeído 37% e PZA. A reação ficou sob agitação magnética sob refluxo de etanol e após 24 horas de reação observou-se por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, revelador: UV) e RMN de ¹H do bruto da reação somente a presença dos materiais de partida. Optou-se por realizar as reações com solventes apróticos como o DMSO ou THF. No entanto novamente, não houve a formação de produto, recuperando-se sempre o material de partida.

Esquema 1.19: Tentativa de síntese das bases de Mannich **13** e **14**



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Condições reacionais em temperaturas de -15°C, 0°C, temperatura ambiente e refluxo para os solventes metanol, etanol, DMSO e THF, foram realizadas a fim de saber qual a influência que a temperatura e solvente poderia exercer sobre esta reação (Tabela 1.1). Com exceção do DMSO, todos os solventes foram anteriormente tratados e nas reações sob refluxo também foi utilizado paraformaldeído. Novamente, em nenhuma das condições mencionadas acima houve a formação de algum produto que pudesse ser isolado do meio reacional.

Foram feitas tentativas de formação das bases de Mannich utilizando-se Dean-Stark ou acrescentando-se ao meio reacional agentes dessecantes como sulfato de sódio e peneira molecular de 3 Å, com o objetivo de se eliminar a presença de qualquer traço de água, porém, da mesma forma, não observou-se a formação de produto.

Como forma de aperfeiçoar esta reação, no sentido de formação dos produtos pretendidos, fez-se tentativas de controlar o pH do meio reacional (pH≈5), com o objetivo de favorecer a formação do íon imínio, intermediário fundamental para esta reação.

Assim, reações com a utilização da resina ácida amberlite IR-120, adição de ácido clorídrico ou utilização de solventes anidros saturados com HCl gasoso foram realizadas, porém sem sucesso em todas as tentativas. Mudanças na ordem de adição dos reagentes, também foram testadas e não demonstraram influência na evolução da reação. Também foram feitas as mesmas tentativas utilizando-se o aminoálcool **12**.

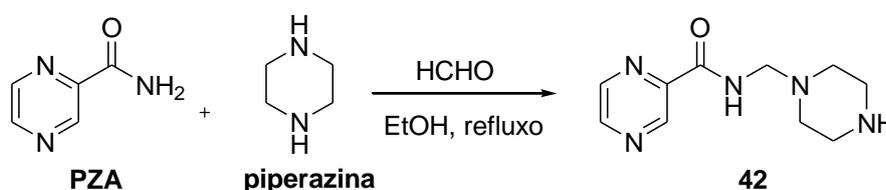
As condições de reação utilizadas na tentativa de síntese das bases de Mannich entre os aminoálcoois **1**, **2** e **12** com a PZA encontram-se descritos na Tabela 1.1.

Tabela 1.1- Condições reacionais utilizadas na tentativa de obtenção das Bases de Mannich.

Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador	Agente Dessecante	Dean-Stark
Tolueno	Refluxo	Amberlite, HCl	Na ₂ SO ₄	Sim
CH₂Cl₂	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄	Não
THF	Refluxo	Amberlite, HCl	Na ₂ SO ₄	Não
EtOH	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄	Não
MeOH	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄	Não
DMSO	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄	Não

Uma vez que para todas as tentativas descritas acima não levaram a formação das bases de Mannich pretendidas, preparou-se a base de Mannich **42** (Esquema 1.20), já descrita na literatura, com o intuito de entender melhor esse tipo de reação. Para isso a PZA foi submetida à reação com a piperazina na presença de formaldeído sob refluxo de etanol (Sriram *et al.*, 2004, Chaluvaraju *et al.*, 2010). Devido ao fato, da base de Mannich **42** apresentar também uma ligação N-CH₂-N, ou seja, um carbono aminoacetálico assim como nos compostos pretendidos neste trabalho, a observação do curso dessa reação poderia ajudar a fornecer informações experimentais acerca da formação destas bases de Mannich.

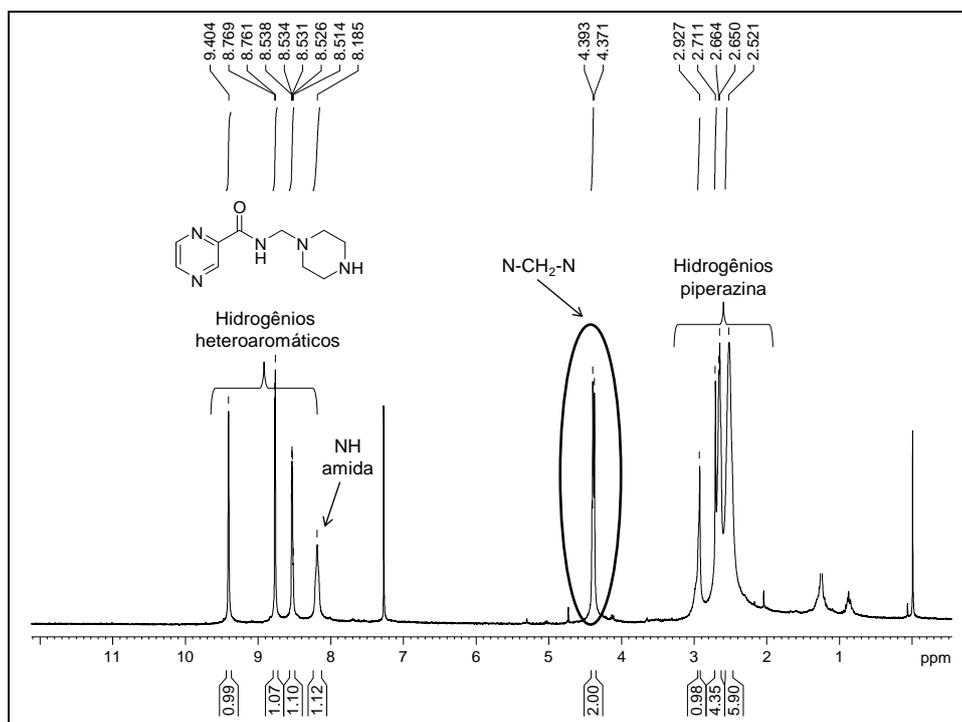
Esquema 1.20: Síntese da base de Mannich **42** derivada da piperazina.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

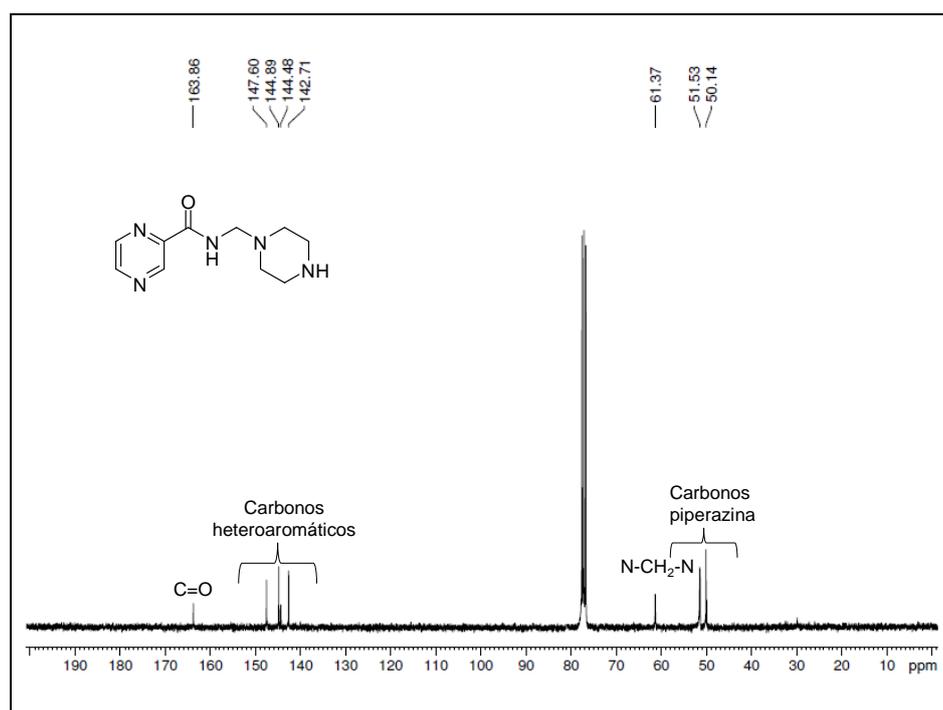
Ao realizar e acompanhar o curso desta reação, percebeu-se que o pH do meio reacional logo após a adição da piperazina estava próximo de 9,0. Observou-se também, por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, revelador: UV), a formação de um produto no meio reacional logo após a adição do formaldeído (cerca de 10 minutos). A reação ficou sob refluxo por 24 horas e em seguida o etanol foi removido em evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,8:0,2) e o produto obtido com 15% de rendimento. A base de Mannich **42** foi caracterizada por RMN de ¹H e de ¹³C. No seu espectro de RMN de ¹H (Figura 1.7) foi possível observar a presença de sinais entre δ 2,52-2,92 ppm referentes a porção piperazina, um duplete em δ 4,37 ppm (*J*= 6,6 Hz) referente aos hidrogênios metilênicos, ou seja, a formação da ligação N-CH₂-N desejada. Além disso, a presença de sinais entre δ 8,18-9,40 ppm referentes ao hidrogênio da amida, bem como aos hidrogênios heteroaromáticos da pirazinamida também reforçam a formação da base de Mannich. A análise do espectro de RMN de ¹³C (Figura 1.8) também confirma a formação da base de Mannich desejada. Foi possível verificar a formação da ligação N-CH₂-N pelo aparecimento de um sinal em δ 61,4 ppm. Além disso, observou-se também a presença de sinais entre δ 50,1-51,5 ppm e δ 142,7-163,9 ppm referentes aos carbonos da piperazina e da pirazinamida, respectivamente.

Figura 1.7: Espectro de RMN de ¹H da base de Mannich **42** (CDCl₃, 300 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

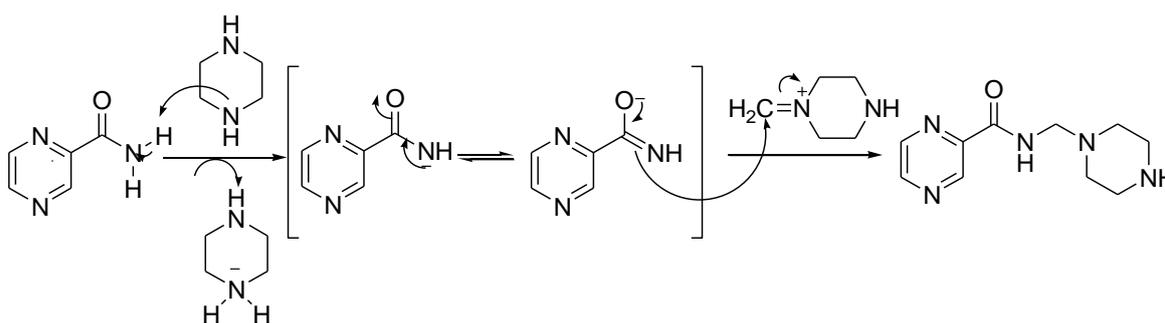
Figura 1.8: Espectro de RMN de ^{13}C da base de Mannich **42** (CDCl_3 , 75 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Acredita-se que em meio básico ($\text{pH} \approx 9$) um enolato da amida tenha se formado e, posteriormente reagiu com o íon imínio, previamente formado pela reação da piperazina com o formaldeído (Esquema 1.21).

Esquema 1.21: Proposta de mecanismo para a formação da base de Mannich **42**.

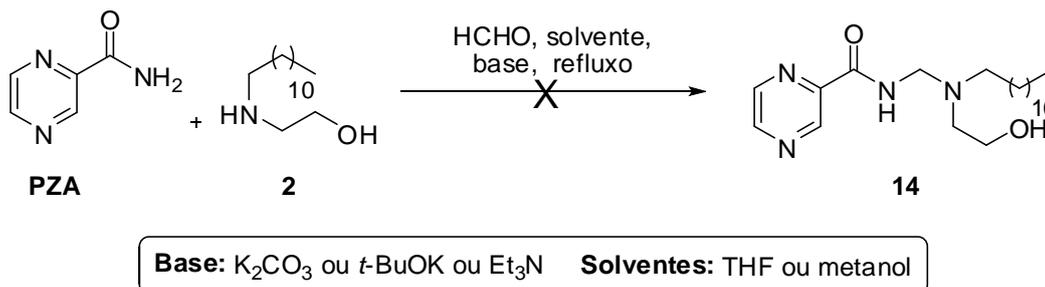


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com base nesta informação, o aminoálcool lipofílico **2** foi submetido a reação com a PZA (Esquema 1.22), com o objetivo de se obter a base de Mannich **14**, sendo que o pH do meio reacional foi controlado, afim de que o mesmo ficasse próximo de 9,0. Para ajustar o pH do meio reacional foram utilizadas as bases K_2CO_3 , *t*-BuOK ou Et_3N

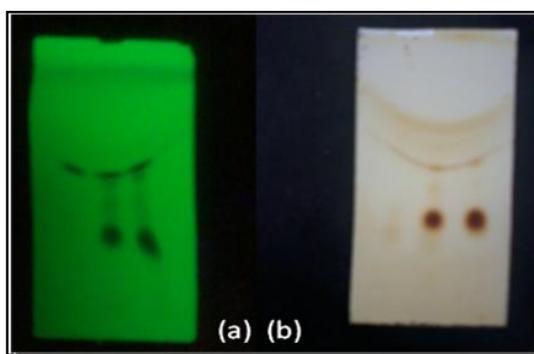
(BRACCO IND CHIMICA SPA, EUROPEAN PATENT OFFICE, 1962). Utilizou-se como solventes THF ou metanol, previamente tratados. Em todas as tentativas foi possível observar por meio de CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, reveladores: lâmpada UV e iodo), após 24 horas de reação, a formação de um produto mais polar em relação ao material de partida. O produto foi purificado por CCS (gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,6:0,4) e obtido na forma de um sólido branco com 21% de rendimento (Figura 1.9).

Esquema 1.22: Tentativa de obtenção da base de Mannich **14** em pH = 9,0.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.9: CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1) da reação utilizando-se base para ajustar o pH reacional. Sequência dos spots da esquerda para a direita: material de partida (PZA), misto (PZA + reação) e reação. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.

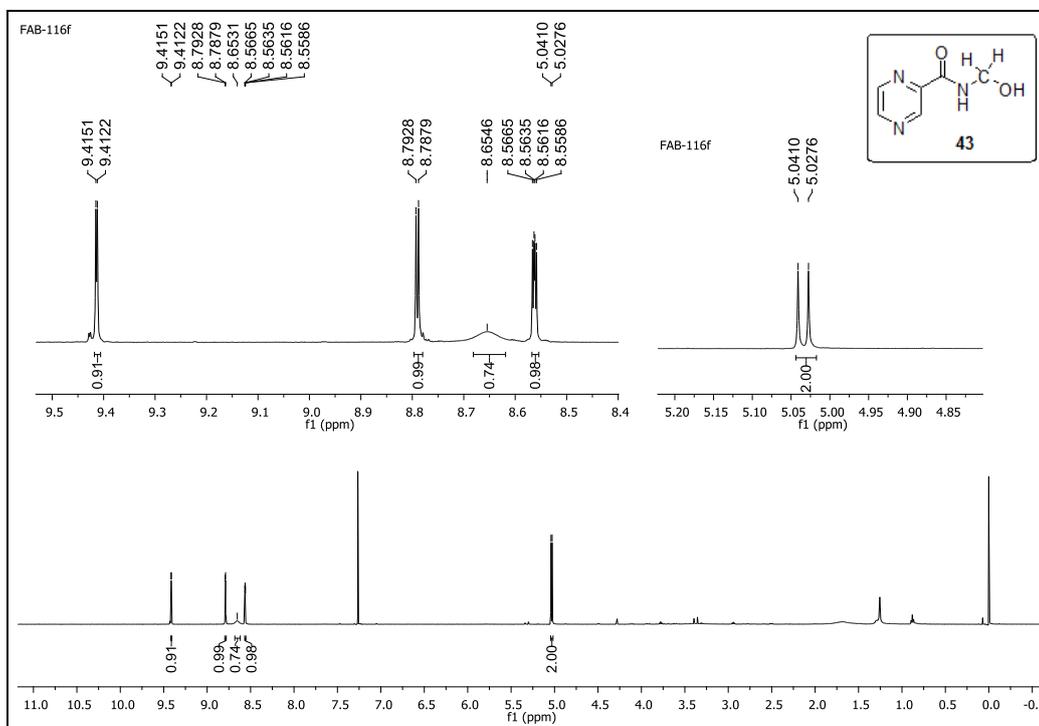


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Pela análise do espectro de RMN de ¹H do produto purificado (Figura 1.10), foi possível notar a presença de um duplete em δ 5,04 ppm (*J*= 6,5 Hz). A região e a multiplicidade deste sinal sugerem a presença de grupo CH₂ ligado a heteroátomo. Além disso, a presença de um duplo duplete em δ 8,56 ppm (*J*= 1,2 Hz e 2,5 Hz), um simpleto largo em δ 8,65 ppm, um duplete em δ 8,79 ppm (*J*= 2,5 Hz) e um duplete em δ 9,41 ppm (*J*= 1,5 Hz) sugerem a presença da pirazinamida na estrutura deste composto. Na análise

desse espectro não se observou a presença de sinais referentes aos hidrogênios do aminoálcool.

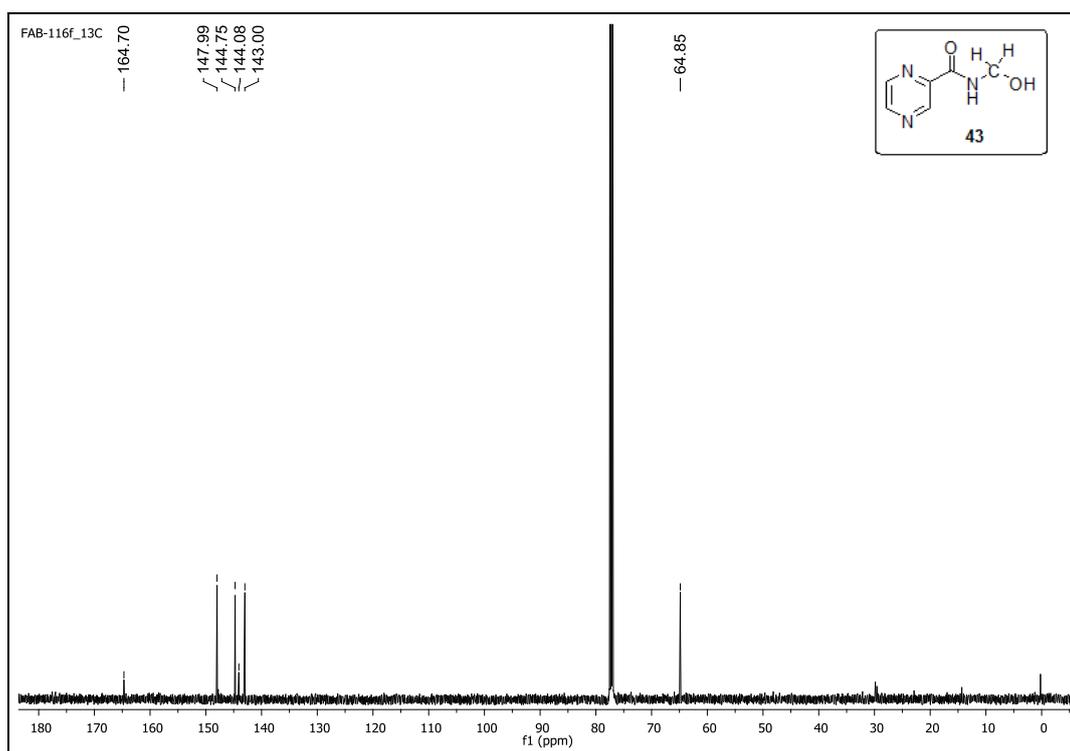
Figura 1.10: Espectro de RMN de ^1H do composto **43** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Na figura 1.11, tem-se o espectro de RMN de ^{13}C do mesmo composto. Pela análise deste espectro também foi possível observar a presença de um sinal em δ 64,8 ppm referente a carbono ligado a heteroátomo. Observou-se também a presença de sinais em δ 142,9, 144,0, 144,7 e 147,9 ppm referentes ao núcleo pirazinamida, além da presença de um sinal em δ 164,7 ppm referente a carbonila da amida. Da mesma forma que no espectro de RMN de ^1H , não foram observados no espectro de RMN de ^{13}C sinais referentes aos carbonos do aminoálcool.

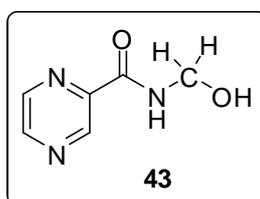
Figura 1.11: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** (CDCl_3 , 125 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A análise inicial dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **43** sugere que a estrutura sintetizada é um derivado da reação da pirazinamida com o formaldeído formando um aminoálcool (Figura 1.12).

Figura 1.12: Estrutura atribuída ao composto **43** com base nos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

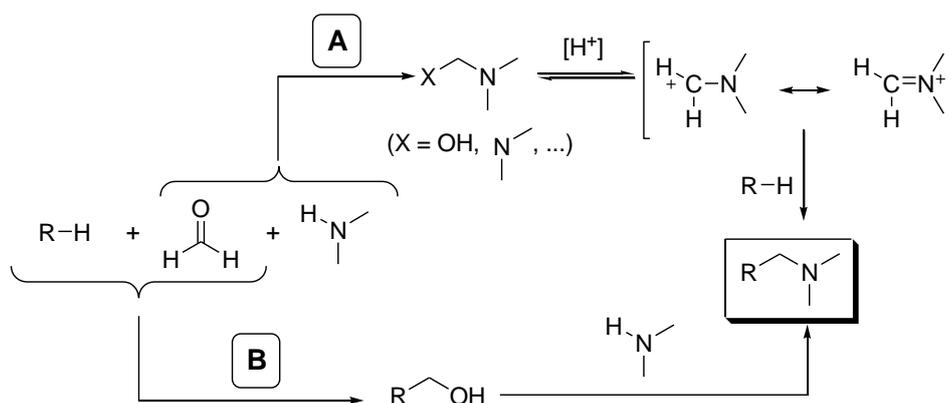


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

É importante salientar que nas tentativas de síntese das bases de Mannich foram feitas trocas na ordem de adição dos reagentes, além de reações em diferentes temperaturas e em todos os casos observou-se por CCD a formação do composto **43**.

Como comentado anteriormente, a reação de Mannich pode prosseguir por meio de dois caminhos, ilustrados no Esquema 1.23, e, geralmente, é o resultado de uma série de equilíbrios, relacionados com a natureza dos reagentes e as condições de reação, os quais determinam o caminho de reação preferido (Allochio Filho *et al.*, 2013).

Esquema 1.23: Caminhos para a reação de Mannich



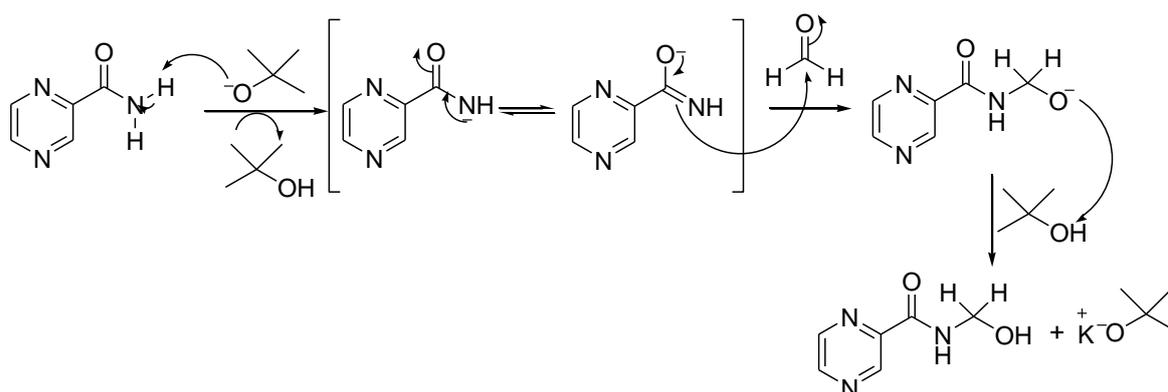
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Segundo a literatura as principais questões relativas ao mecanismo de reação são: a importância relativa das vias A e B; a estrutura da espécie aminometilante presente na via A e o modo de ataque por este reagente no substrato.

Em geral via A é descrita como a preferida (Allochio Filho *et al.*, 2013). Na via A a etapa determinante da reação é o ataque da amina no composto carbonilado não enolizável. Já na via B, ou seja, sob condições neutras ou básicas, a etapa determinante da reação seria a eliminação de um íon hidróxido do intermediário álcool (ou aminoálcool) para a formação da base de Mannich pretendida.

Diante disso acredita-se que o mecanismo de reação na tentativa de formação da base de Mannich **14** tenha ocorrido segundo ilustrado no esquema 1.24, utilizando como exemplo a base *tert*-butóxido de potássio, sendo que nesse caso, a eliminação de hidróxido não ocorreu formando assim um amidoálcool (Esquema 1.24). Segundo ALLOCHIO FILHO (2013) a proporção molar entre os reagentes é um fator determinante para a formação do produto. Quando a proporção molar aldeído/amina é próxima de 1:1 o aminoálcool seria o produto principal, e o excesso de amina favorece a formação do intermediário metileno-*bis*-amina.

Esquema 1.24: Proposta de mecanismo para a formação do intermediário **43**.

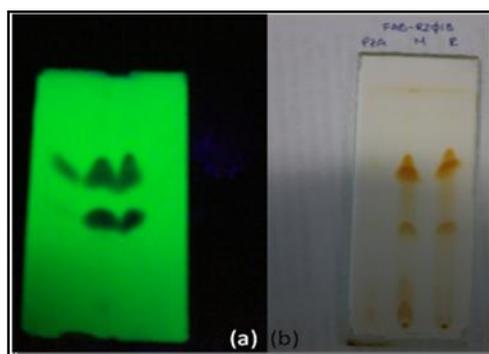


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Como alternativa na síntese da base de Mannich **14**, utilizou-se como alternativa o hidróxido de sódio como base sob refluxo de etanol. Ao contrário do que aconteceu para as reações anteriores, observou-se nesta reação a formação do composto **43** e também de um produto com o mesmo R_f da PZA (Figura 1.13) que revelou em vapores de iodo ao contrário da PZA que só revela em lâmpada UV.

Figura 1.13: CCD ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) da reação utilizando-se como base NaOH.

Sequência dos spots da esquerda para a direita: material de partida (PZA), misto (PZA + reação) e reação. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.

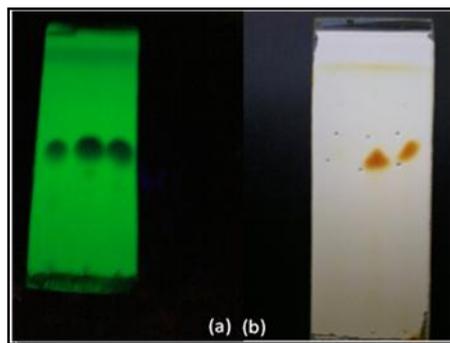


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tentativas de purificação do produto formado por meio de recristalização foram infrutíferas devido à semelhança de polaridades entre o produto formado e o material de partida (pirazinamida), o que dificultou a utilização de um solvente ou sistema de solventes adequado para a utilização desta técnica. Tentou-se purificar o bruto da reação por CCS,

também sem sucesso. Isso pode ser justificado pelo excesso de pirazinamida no bruto da reação em relação ao produto almejado, dificultando ainda mais a separação do produto. Na Figura 1.14 pode-se verificar, por CCD, a presença da possível base de Mannich pretendida após purificação por CCS.

Figura 1.14: CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) de uma das frações da CCS da reação de Mannich utilizando-se NaOH. (a) revelado em lâmpada de UV, (b) revelado no iodo.

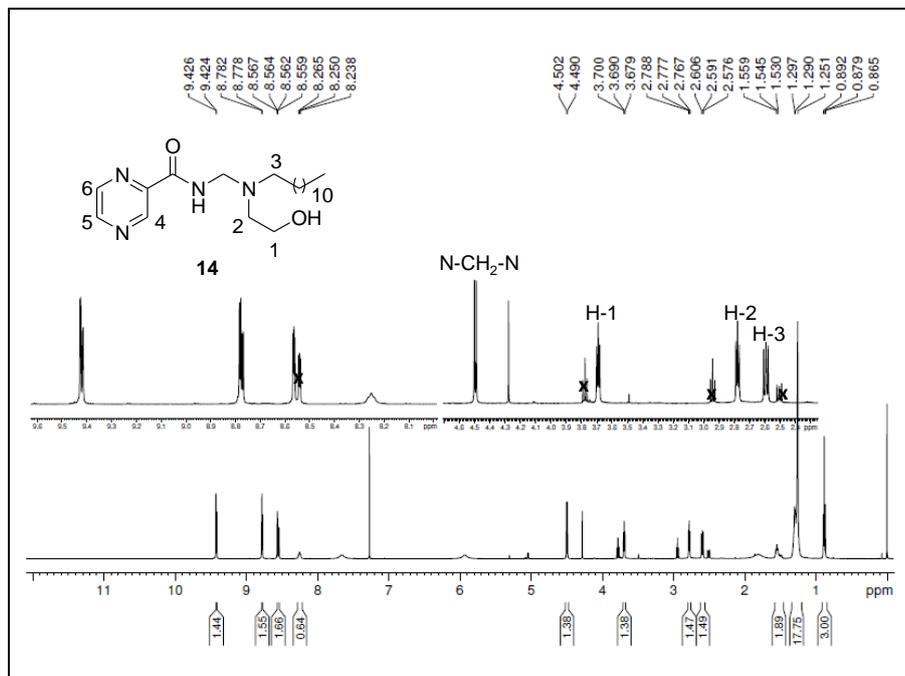


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Desta forma coletou-se uma fração da coluna na qual o produto revelava em iodo e foi feito o espectro de RMN de ^1H . Pela análise de seu espectro foi possível inferir a formação da base de Mannich almejada (**14**). Assim, no seu espectro de RMN de ^1H (Figura 1.15) pode-se observar a presença de um tripleto centrado em δ 0,87 ppm ($J = 7,0$ Hz) referentes aos hidrogênios metílicos da cadeia alifática, um multipletto entre δ 1,25-1,30 ppm e outro entre δ 1,53-1,56 ppm referente aos hidrogênios metilênicos da cadeia alifática, um tripleto em δ 2,59 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H3, um tripleto em δ 2,77 ppm ($J = 5,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H2, um tripleto em δ 3,69 ppm ($J = 5,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos H1, um dupletto em δ 4,49 ppm ($J = 6,0$ Hz) referente a ligação de Mannich N- CH_2 -N, um tripleto em δ 8,25 ppm ($J = 6,0$ Hz) referente ao hidrogênio NH da amida, um duplo dupletto em δ 8,56 ppm ($J = 1,5$ Hz e 2,5 Hz) referente ao hidrogênio H5, um dupletto em δ 8,78 ppm ($J = 2,5$ Hz) referente ao hidrogênio H6 e um dupletto em δ 9,42 ppm ($J = 1,5$ Hz) referente ao hidrogênio H4. Além dos sinais da base de Mannich foram observados também sinais de impureza referentes ao aminoálcool e pirazinamida. Com o objetivo de se confirmar a formação da base de Mannich **14** foi realizado um experimento COSY (Figura 1.16), sendo que no mesmo foi possível observar uma mancha de correlação entre o dupletto referente

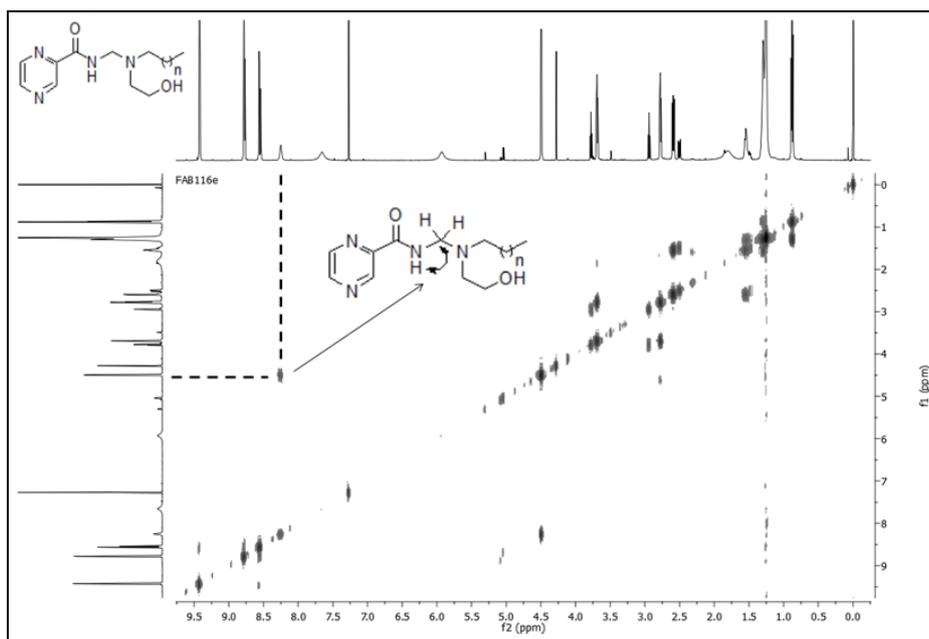
aos hidrogênios metilênicos da ligação N-CH₂-N com o tripleto referente ao hidrogênio NH da amida dentre outras correlações.

Figura 1.15: Espectro de RMN de ¹H da Base de Mannich **14** (CDCl₃, 500 MHz) e seções expandidas entre δ 2,4-4,6 ppm e δ 8,1-9,6 ppm.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

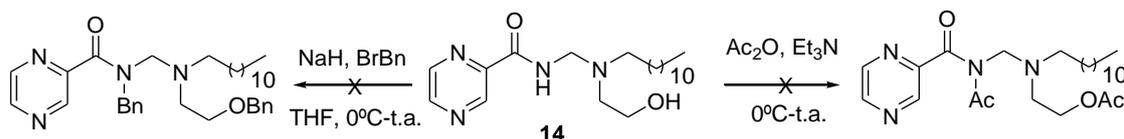
Figura 1.16: Espectro de COSY da base de Mannich **14** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tendo em vista a dificuldade para a purificação do produto pretendido, fez-se uma série de tentativas de funcionalização da base de Mannich *in situ*, por meio das reações de acetilação e benzilação do bruto da reação no intuito de alterar a polaridade dos produtos obtidos e facilitar a separação dos mesmos. Dessa forma, após o término da reação para a formação de base de Mannich **14**, todo o etanol foi removido em evaporador rotatório e foram adicionados ao meio reacional trietilamina e anidrido acético ou THF, hidreto de sódio seguido da adição de brometo de benzila. Em ambos os casos houve a formação de uma mistura complexa de produtos impossibilitando a purificação e identificação dos produtos formados em cada reação.

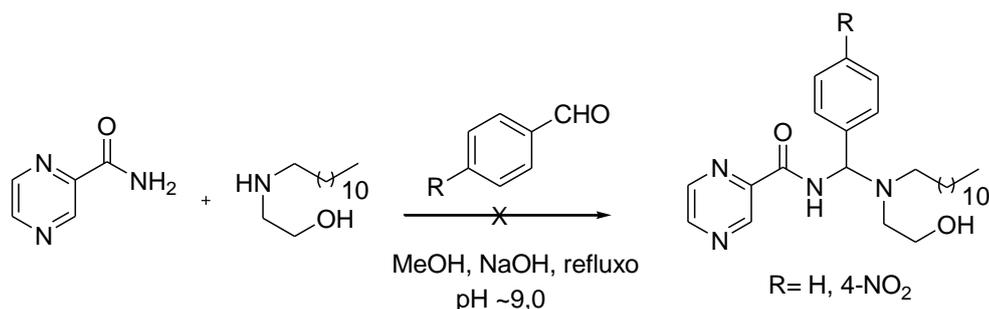
Esquema 1.25: Tentativas de acetilação e benzilação da base de Mannich **14**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Aldeídos aromáticos também foram usados na tentativa de formação das bases de Mannich derivadas da PZA contendo aminoálcoois lipofílicos em sua estrutura (Esquema 1.26). A utilização de aldeídos aromáticos ao invés de formaldeído teve como objetivo avaliar se a ligação de Mannich formada seria mais estável em relação à discutida anteriormente e também se a inserção de um anel aromático no lugar de um dos hidrogênios do carbono metilênico do aminoacetal traria como consequência uma diferença de polaridade entre os produtos obtidos, quando comparados com a PZA, permitindo assim, uma purificação do produto almejado (Esquema 1.26). As reações foram feitas em solução metanólica de NaOH e foram utilizados os aldeídos aromáticos benzaldeído ou 4-nitro-benzaldeído. A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 72 horas e após esse tempo não foi observado, por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, reveladores: UV e iodo), o consumo do material de partida.

Esquema 1.26: Tentativa de síntese de bases de Mannich a partir de aldeídos aromáticos.

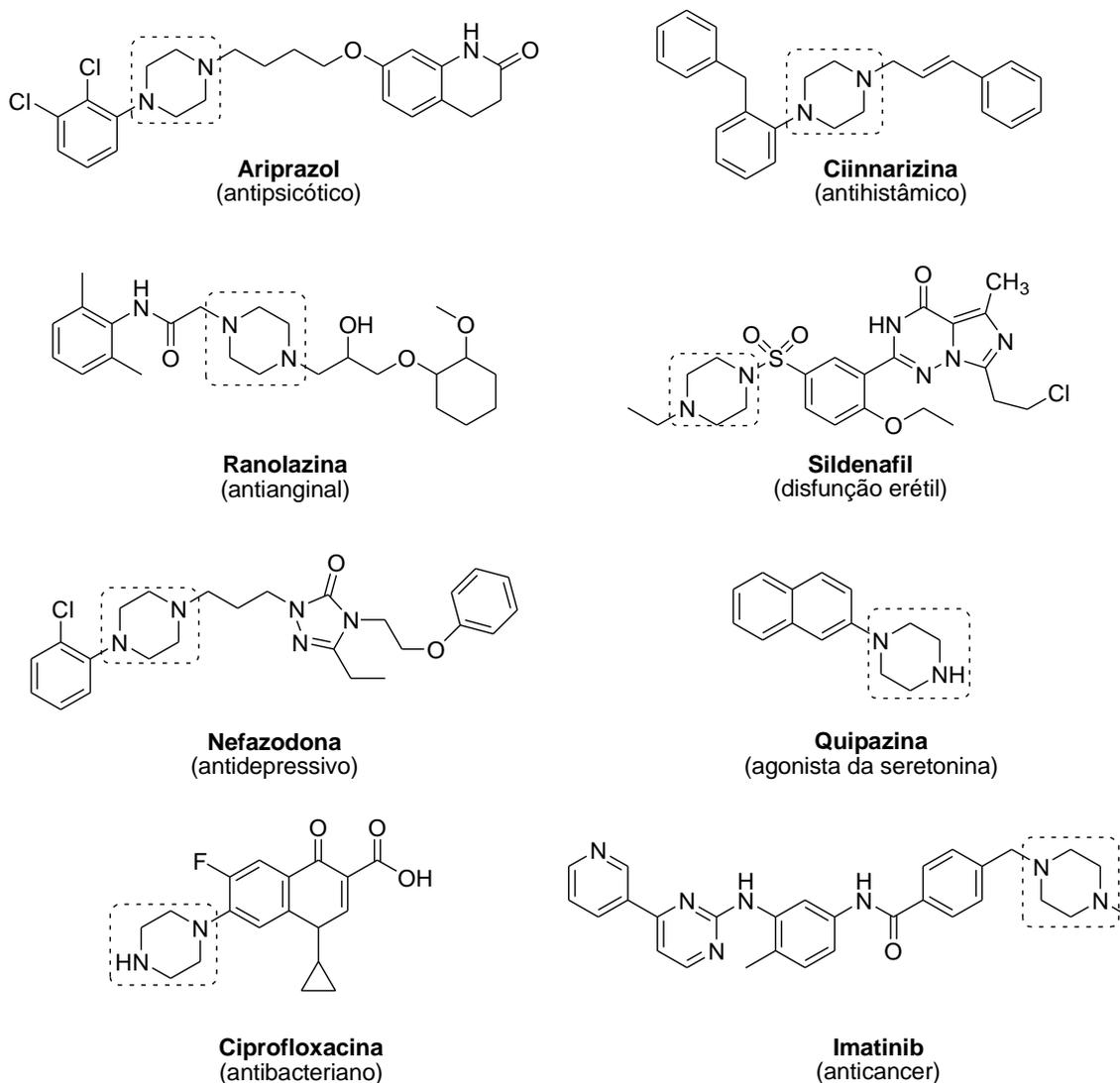


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A piperazina é uma diamina cíclica disposta em um anel de seis membros sendo que seus átomos de nitrogênio estão localizados em posições opostas. Dentre os vários compostos heterocíclicos, a piperazina e seus derivados são um dos heterociclos mais procurados para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. A partir deste anel e seus derivados pode ser rastreado um grande número de fármacos que apresenta atividades bem estabelecidas (Shaquiquzzaman *et al.*, 2015).

Recentemente SHAQUIQUZZAMAN e colaboradores (2015), publicaram um artigo de revisão mostrando compostos contendo o núcleo piperazina na sua estrutura (Figura 1.17) com importantes atividades farmacológicas, como antipsicótica, antihistâmica, antianginal, vasodilatadora, antidepressiva, agonista de serotonina, antibacteriana, anticâncer entre outras.

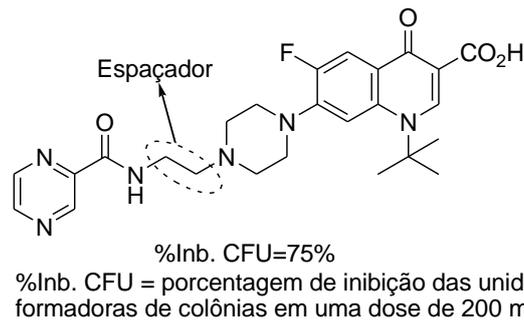
Figura 1.17: Fármacos contendo o núcleo piperazina.



Fonte: ADAPATADO DE (SHAQUIQUZZAMAN *et al.*, 2015).

SHINDIKAR e colaboradores (2005) relataram o acoplamento de fluoroquinolonas com a PZA, utilizando um grupo etileno como espaçador (Figura 1.18). Os compostos sintetizados mostraram promissora atividade antibacteriana em testes *in vivo*, sendo mais ativo do que a os compostos sintetizados por SRIRAM e colaboradores, como comentado na introdução desse trabalho (Esquema 1.11, pág. 9).

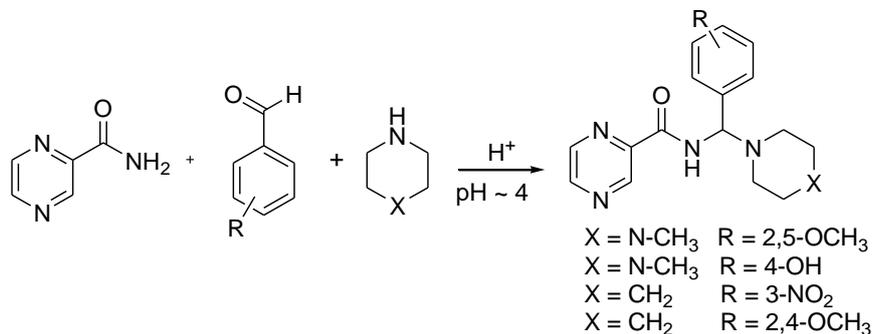
Figura 1.18: composto com atividade antibacteriana *in vivo*



Fonte: ADAPTADO DE (SHINDIKAR *et al.*, 2005).

CHALUVARAJU e colaboradores (2010) realizaram a síntese de *N*-bases de Mannich derivadas da PZA (Esquema 1.27), utilizando aldeídos aromáticos em reação com a pirazinamida e aminas secundárias cíclicas, como a piperidina, morfolina e piperazina. As respectivas bases de Mannich foram obtidas com rendimentos que variaram de 26 à 60% e as mesmas foram testadas quanto à atividade antibacteriana *in vitro* frente às bactérias *E.coli*, *S. aureus* e *B. subtilis* utilizando-se a técnica de difusão em Ágar com o objetivo de se avaliar se esses compostos eram capazes de inibir o crescimento bacteriano. A ciprofloxacina foi utilizada como fármaco padrão. A base de Mannich derivada 4-hidroxibenzaldeído apresentou um valor de halo de inibição de 17 mm para a bactéria *B. subtilis*. A base de Mannich derivada do 2,4-dimetoxi benzaldeído inibiu o crescimento da bactéria *E.coli* com um halo de inibição de 20 mm. Já para a bactéria *S.aureus* a base de Mannich derivada 2,5-dimetoxibenzaldeído foi capaz de inibir o seu crescimento apresentando um valor de halo de inibição de 18 mm para essa bactéria. Os compostos sintetizados também tiveram a sua atividade antifúngica avaliada pela mesma técnica. Os fungos utilizados neste teste foram *A. niger* e *C. albicans*, sendo o cetoconazol o composto padrão. A base de Mannich derivada do nitrobenzaldeído apresentou um valor de halo de inibição de 7 mm para o fungo *A. niger*. Para o fungo *C.albicans* somente a base de Mannich derivada do 2,5-dimetoxibenzaldeído foi capaz de inibir o seu crescimento apresentando um valor de halo de inibição de 13 mm.

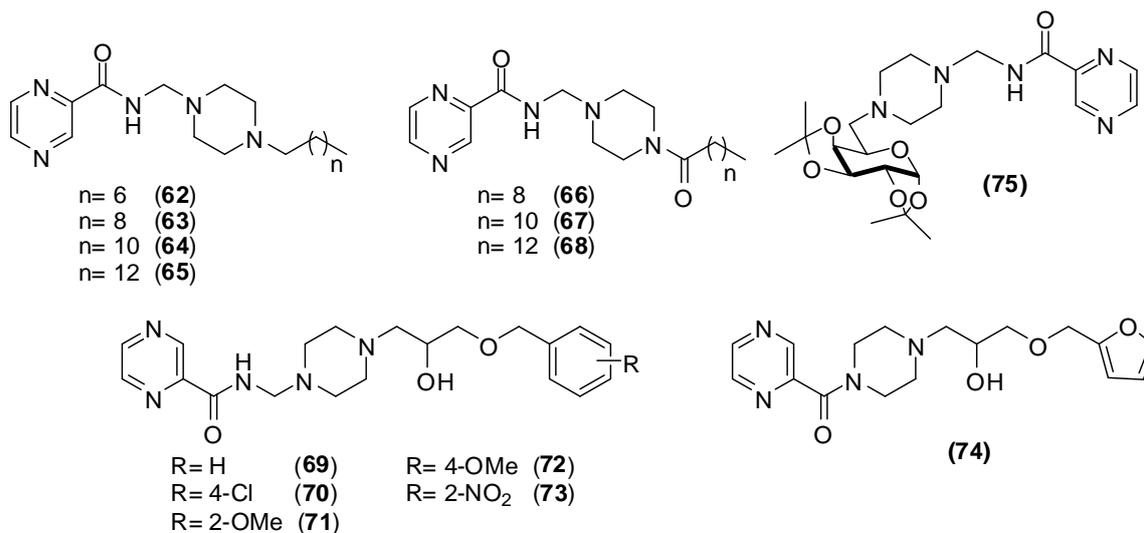
Esquema 1.27: *N*-Bases de Mannich aminobenziladas derivadas da PZA



Fonte: ADAPTADO DE (CHALUVARAJU *et al.*, 2010).

Desta forma, uma vez que nenhuma das tentativas de síntese de *N*-bases de Mannich derivadas de aminoálcoois alifáticos, inicialmente propostas, não levaram a formação dos compostos desejados foi feita uma nova proposta de trabalho envolvendo a síntese de bases de Mannich derivadas da PZA contendo derivados da piperazina, como por exemplo, piperazinas alquiladas e aciladas, aminoálcoois derivados da piperazina, além da piperazina acoplada a D-galactose (Figura 1.19).

Figura 1.19: Nova proposta de *N*-bases de Mannich derivadas da PZA a serem preparadas neste trabalho.



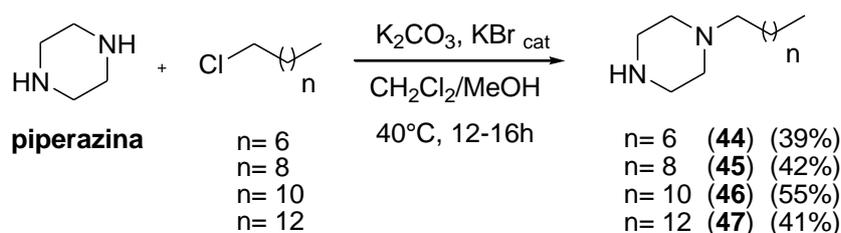
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

4.3 SÍNTESE DOS DERIVADOS DA PIPERAZINA

4.3.1 SÍNTESE DAS PIPERAZINAS ALQUILADAS E ACILADAS

As piperazinas alquiladas **44-47** foram obtidas a partir da reação de *N*-alquilação da piperazina com os cloretos alifáticos comerciais: 1-clorooctano, 1-clorodecano, 1-clorododecano, 1-clorotetradecano e 1-clorohexadecano. Os respectivos cloretos foram previamente solubilizados em diclorometano e adicionados, gota à gota, com auxílio de um funil de adição em um balão contendo solução metanólica de piperazina, K_2CO_3 e quantidades catalíticas de KBr. A reação ficou sob agitação magnética e sob aquecimento por um período que variou de 12 à 16 h, sendo as piperazinas lipofílicas **44-47** obtidas na forma de um óleo após purificação por cromatografia em coluna (gradiente de $CH_2Cl_2/MeOH$: 9,4:0,6) em rendimentos que variaram de 39 à 55% (Esquema 1.28).

Esquema 1.28: Síntese das piperazinas alquiladas **44-47**.



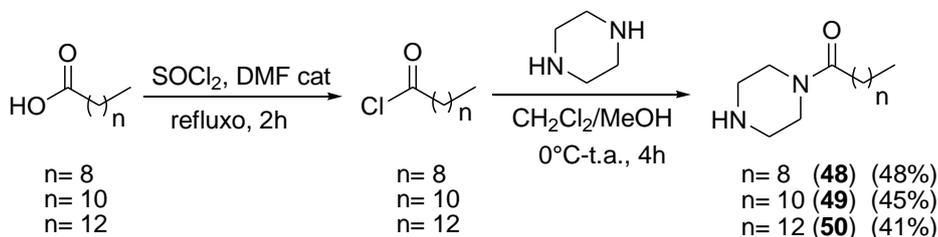
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de 1H e ^{13}C e os valores encontrados estão de acordo com a literatura (Devínský *et al.*, 1992, Onajole *et al.*, 2009, Boukli *et al.*, 2008).

Para a obtenção das piperazinas aciladas **48-50** foi primeiramente realizada a transformação, separadamente, dos ácidos carboxílicos comerciais cáprico, láurico e mirístico nos seus respectivos cloretos ácido pela reação dos mesmos com cloreto de tionila e quantidades catalíticas de DMF. A reação ficou sob agitação magnética à 70 °C por 2 horas. Em seguida todo o solvente foi removido por evaporador rotatório acoplado à bomba de vácuo, e o óleo obtido foi solubilizado em diclorometano anidro. Cada solução contendo os respectivos cloretos ácidos foi transferida para um funil de adição e adicionada lentamente durante 1 hora a um balão contendo uma solução da piperazina em metanol sob banho de gelo e agitação magnética. Após a adição de toda a solução do cloreto ácido o banho de gelo foi retirado e a reação ficou sob agitação a temperatura

ambiente por mais 3 horas (Esquema 1.29). As amidas lipofílicas **48-50** foram obtidas após purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,5:0,5) na forma de um óleo, com rendimentos que variaram de 41 à 48%.

Esquema 1.29: Síntese das piperazinas aciladas **48-50**.



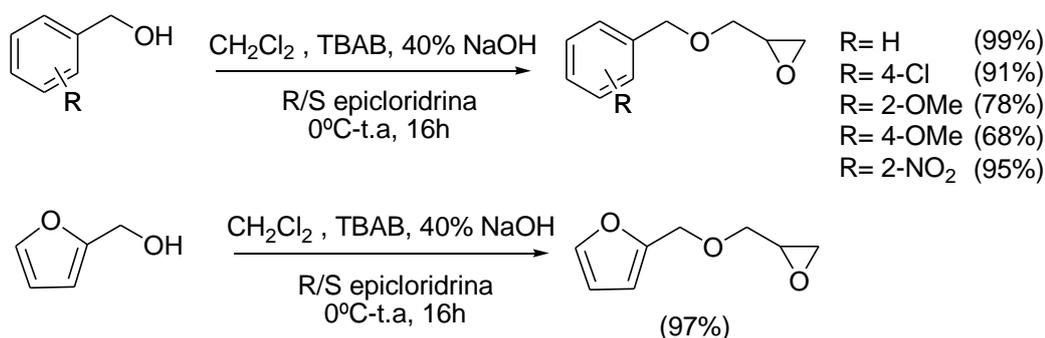
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os compostos sintetizados foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C e os valores encontrados estão de acordo com a literatura **48-50** (Kiuchi *et al.*, 1992).

4.3.2 SÍNTESE DOS AMINOÁLCOIS AROMÁTICOS E HETEROAROMÁTICOS DERIVADOS DA PIPERAZINA

A preparação dos aminoálcoois aromáticos e heteroaromáticos derivados da piperazina **51-56** iniciou-se a partir da reação via transferência de fase dos alcoóis aromáticos e heteroaromáticos comerciais benzílico, 4-clorobenzílico, 2-metoxibenzílico, 4-metoxibenzílico, 2-nitrobenzílico, e furfurílico com a *R/S* epicloridrina em diclorometano, 40% NaOH e brometo de tetrabutilamônio por 16 horas (Esquema 1.30). Após o término de cada reação foi feita uma extração líquido-líquido com diclorometano/água. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido em evaporador rotatório. Os resíduos obtidos foram purificados por CCS (eluente: gradiente de hexano/AcOEt 9,0:1,0) gerando os éteres glicídicos com rendimentos que variaram de 68 à 99%. Os compostos sintetizados foram caracterizados por IV, RMN de ¹H e de ¹³C e os valores encontrados estão de acordo com a literatura (Mouzin *et al.*, 1983, Finch *et al.*, 2014).

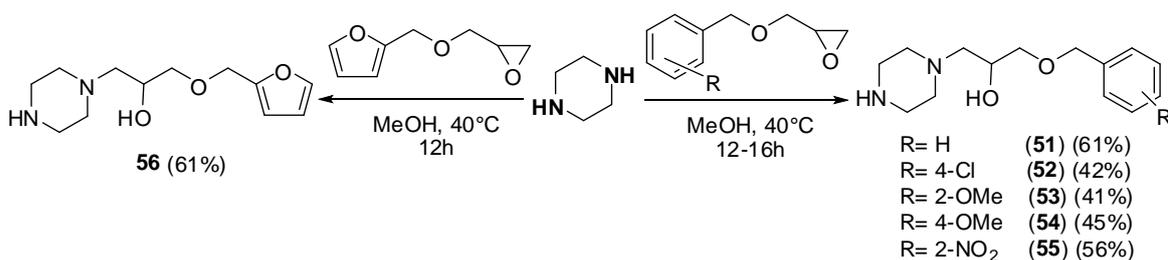
Esquema 1.30: Síntese dos éteres glicídicos aromáticos e heteroaromáticos.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De posse dos éteres glicídicos procedeu-se a reação de abertura do anel epóxido dos mesmos. Dessa forma, os éteres foram solubilizados em diclorometano e adicionados, gota a gota, com o auxílio de um funil de adição, em um balão contendo a piperazina previamente solubilizada em metanol. A reação ficou sob agitação magnética a 40°C por um período que variou de 12 à 16 horas. Os aminoálcoois aromáticos **51-55** e o aminoálcool heteroaromático **56** foram obtidos na forma de um óleo após purificação por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,4:0,6) com rendimentos que variaram de 41 à 61% (Esquema 1.31).

Esquema 1.31: Síntese dos aminoálcoois aromáticos **51-55** e heteroaromático **56** derivados da piperazina.



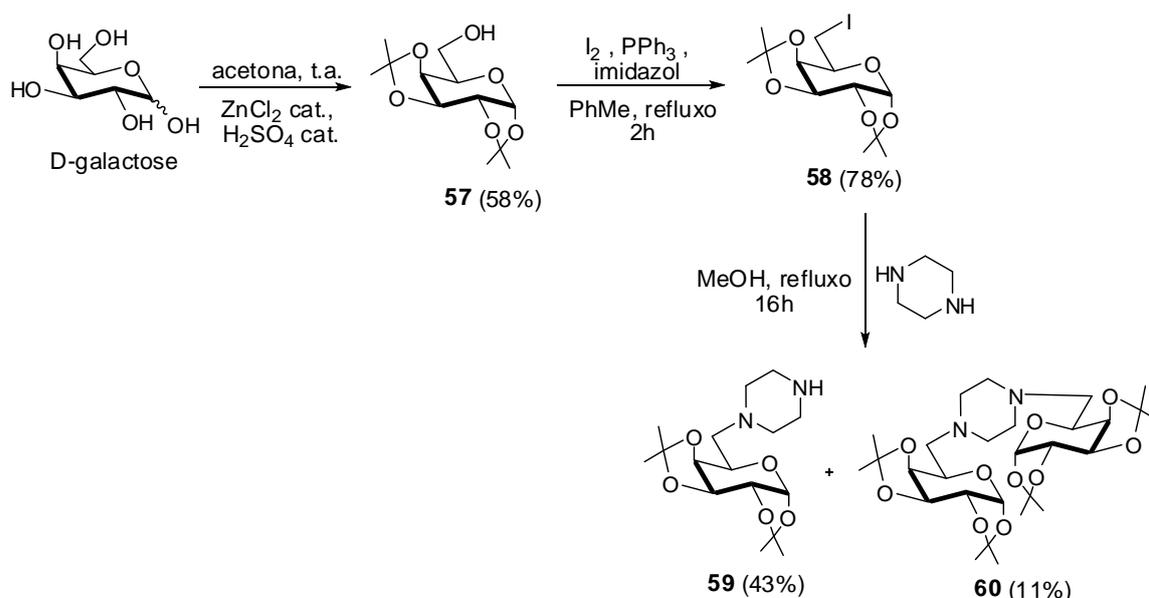
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os compostos **51-56** foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C. Os compostos **53**, **55** e **56** são inéditos e os valores encontrados para os demais estão de acordo com a literatura (Robin *et al.*, 2007).

4.3.3 SÍNTESE DA PIPERAZINA ACOPLADA A D-GALACTOSE (59)

A preparação da piperazina acoplada a D-galactose iniciou-se pela reação de proteção das hidroxilas nas posições C1/C2, C3/C4 da D-galactose com acetona em presença de quantidades catalíticas de ácido sulfúrico e de cloreto de zinco como descrito no trabalho de TAVEIRA e colaboradores (2007). Após o término da reação o excesso de acetona foi removido em evaporador rotatório e o resíduo dissolvido em diclorometano e submetido à uma extração líquido-líquido. O intermediário **57** foi obtido na forma de um óleo com 58% de rendimento após purificação por CCS (eluente: gradiente de Hex./AcOEt: 8:2) (Esquema 1.32). Posteriormente o intermediário **57** foi submetido a uma reação de iodação pelo tratamento com iodo, imidazol e trifenilfosfina em tolueno sob refluxo (Taveira, 2007). O derivado iodado **58** foi na forma de um óleo com 78% de rendimento após extração com diclorometano e purificação por CCS (eluente: gradiente de Hex./AcOEt: 9:1) (Esquema 1.32). Por último, procedeu-se a preparação da piperazina inédita **59** por meio da reação do derivado iodado **57** com piperazina sob refluxo de metanol (Esquema 1.32). A piperazina galactosilada **59** foi obtida na forma de um óleo com 43% de rendimento após purificação por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,6:0,4). Foi isolada e caracterizada também a piperazina inédita *bis*-galactosilada **60** com 11% de rendimento.

Esquema 1.32: Síntese da piperazina galactosilada **59**.

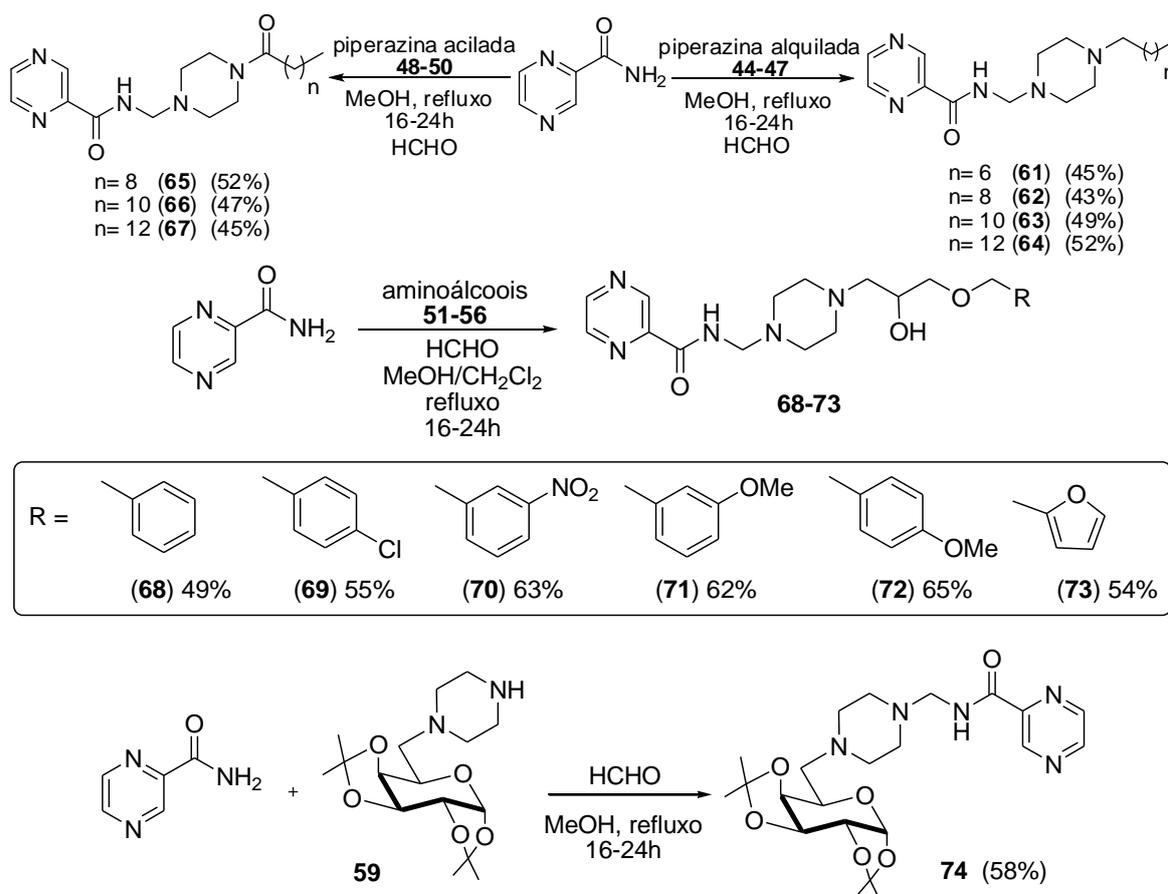


FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

4.4 SÍNTESE DAS *N*-BASES DE MANNICH 61-74.

De posse das piperazinas alquiladas **44-47**, aciladas **48-50**, derivadas de aminoálcoois **51-56** e a piperazina galactosilada **59** procedeu-se a síntese das bases de Mannich com a PZA na presença de uma solução metanólica de formaldeído 37% (Esquema 1.33). As reações foram realizadas utilizando como solvente metanol anidro ou uma mistura de metanol e diclorometano anidro. As reações ficaram sob agitação magnética e sob refluxo por tempos que variaram de 16 a 24 horas. As *N*-bases de Mannich foram purificadas por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH 9,8:0,2) e obtidas com rendimentos que variaram de 43 à 58% (Esquema 1.33). Por ser tratar de uma série de compostos serão apresentados e discutidos a seguir os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C para apenas três *N*-bases de Mannich a saber: a base de Mannich acilada **67**, a base de Mannich derivada de aminoálcool **69** e a base de Mannich galactosilada **74**.

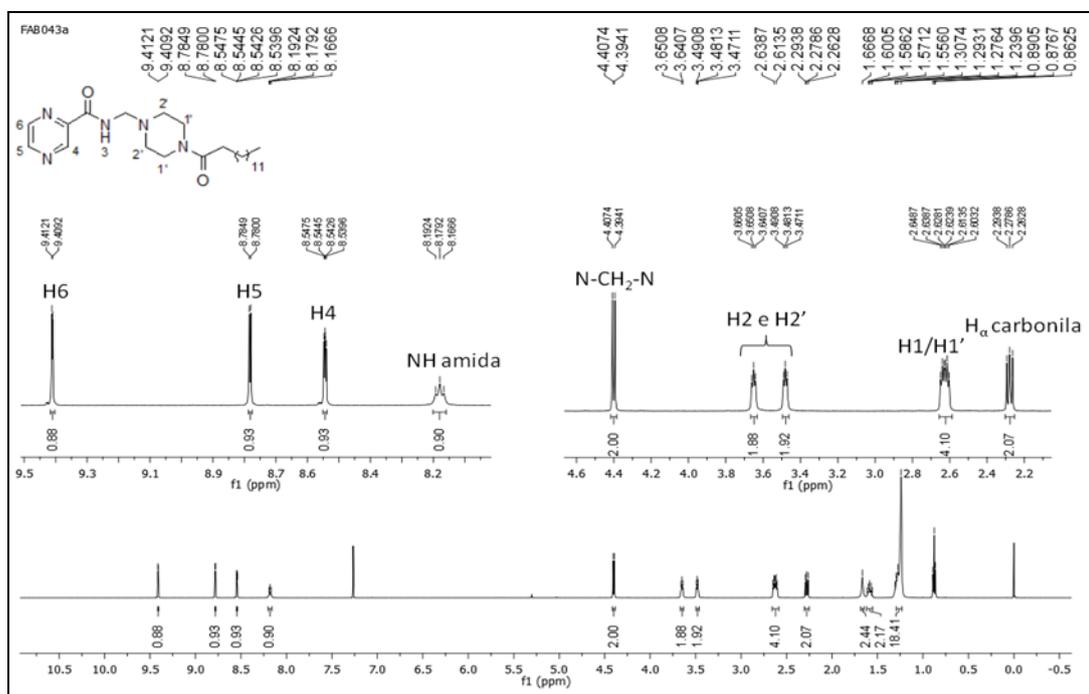
Esquema 1.33: Síntese das *N*-bases de Mannich **61-74** derivadas da PZA.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^1H da base de Mannich acilada **67** (Figura 1.20) foi possível observar a presença de um tripleto em δ 0,87 ppm ($J= 7,0$ Hz) referente aos hidrogênios metílicos da porção alifática, um multipletto entre δ 1,23-1,30, δ 1,51-1,56 e δ 1,66 ppm referente aos hidrogênios metilênicos da porção alifática, um tripleto em δ 2,27 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos α -carbonila, um multipletto entre δ 2,60-2,64 ppm referente aos hidrogênios H1/H1' do anel piperazina, dois tripletos em δ 3,48 e 3,66 ppm ($J = 4,8$ Hz) referentes aos hidrogênios H2 e H2' do anel piperazina, um dupletto em δ 4,40 ppm ($J = 6,6$ Hz) referentes aos hidrogênios metilênicos da ligação N-CH₂-N, um tripleto em δ 8,17 ppm ($J = 6,6$ Hz) referente ao hidrogênio NH da amida, um duplo dupletto em δ 8,54 ppm ($J = 2,5$ e 1,5 Hz) referente ao hidrogênio H5, um dupletto em δ 8,78 ppm ($J = 2,5$ Hz) referentes ao hidrogênio H4 e um singletto em δ 9,41 ppm ($J = 1,5$ Hz) referente ao hidrogênio H6.

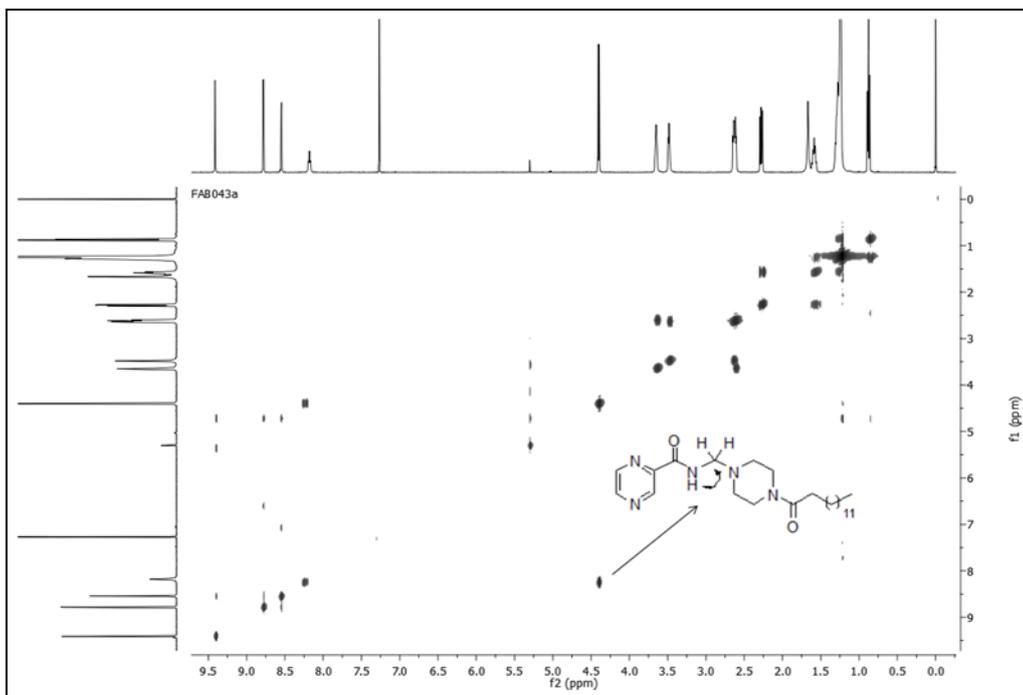
Figura 1.20: Espectro de RMN de ^1H do composto **67** (CDCl_3 , 500 MHz) e seção expandida de δ 2,2-4,4 e 8,1-9,4 ppm.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Foi obtido o mapa de contornos COSY para o composto **67** (Figura 1.21), que auxiliou também sugerir a formação da base de Mannich por meio da correlação entre os hidrogênios metilênicos em δ 4,40 sinal sugestivo para a formação da ligação N-CH₂-N, com o hidrogênio NH da amida.

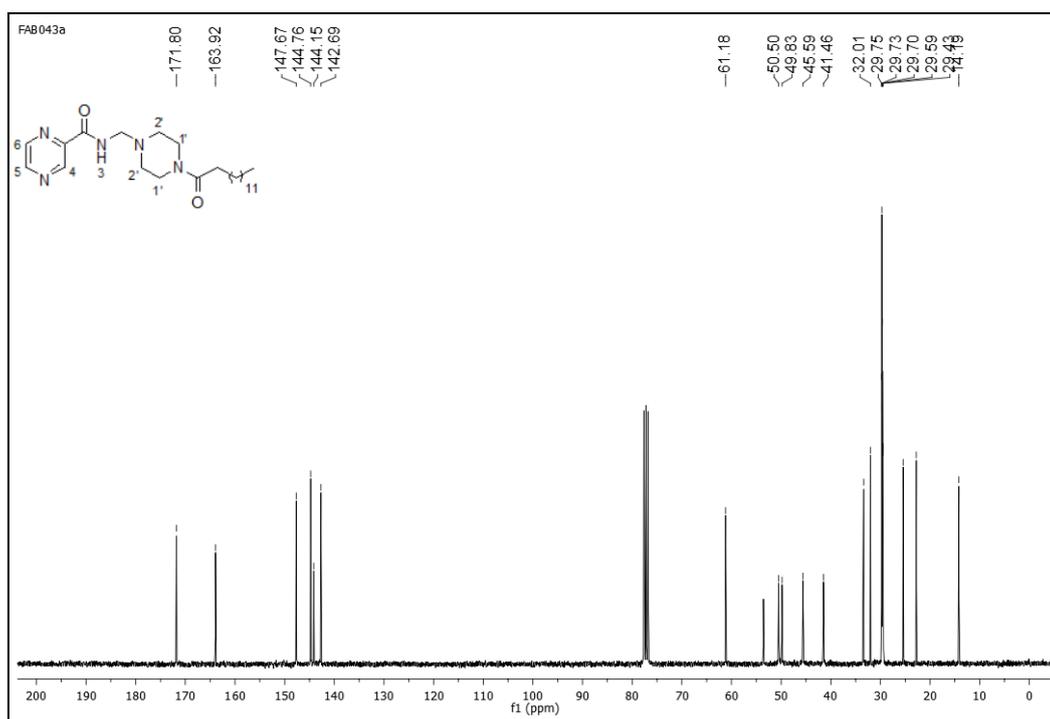
Figura 1.21: Mapa de contornos COSY para a base de Mannich **67** (CDCl₃, 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 1.22) do composto **67**, foi possível observar a presença de sinais entre δ 14,1-32,0 ppm referentes aos carbonos da cadeia alifática, sinais entre δ 41,4-61,1 ppm referentes aos carbonos metilênicos do núcleo piperazina, sinais entre δ 142,6-147,6 ppm referentes aos carbonos do anel pirazólico, um sinal em δ 163,9 ppm referente a carbonila da amida heteroaromática e um sinal em δ 171,8 ppm referente a carbonila da amida ligada a piperazina.

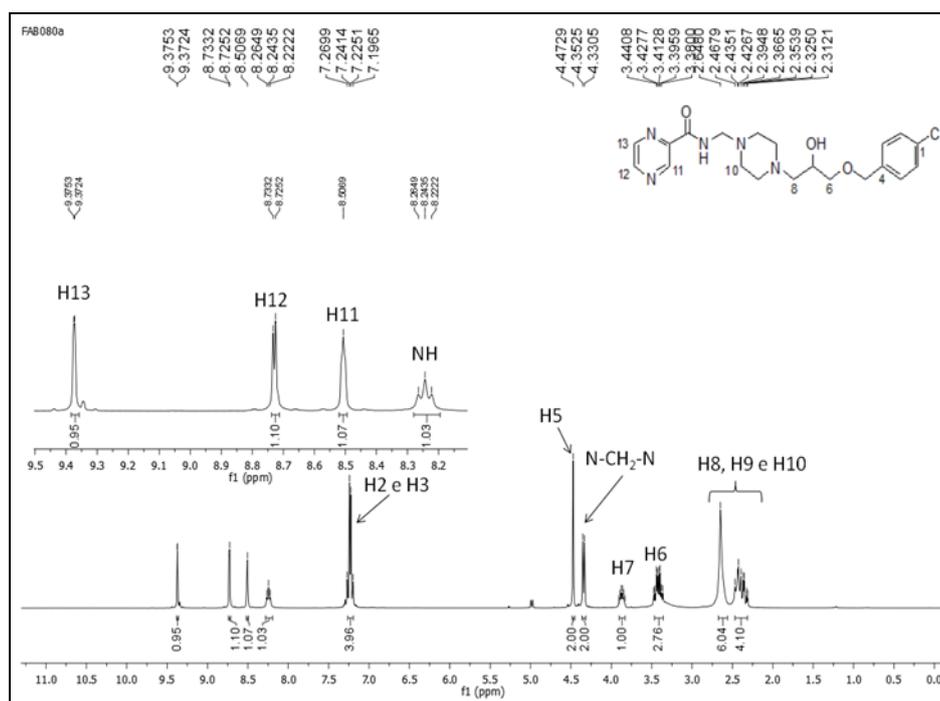
Figura 1.22: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **67** (CDCl_3 , 75 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 1.23) para o composto **69** observou-se, a presença de um multipeto entre δ 2,31-2,64 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do anel piperazina e aos hidrogênios metilênicos H8, um multipeto entre δ 3,36-3,47 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H6, um multipeto entre δ 3,83-3,90 ppm referente ao hidrogênio metínico H7, um dupeto em δ 4,34 ppm ($J = 6,6$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos da ligação N- CH_2 -N, um singeto em δ 4,47 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H5, um multipeto entre δ 7,19-7,27 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H2 e H3, um triplete em δ 8,24 ppm ($J = 6,6$ Hz) referente ao hidrogênio NH da amida, um simpleto em δ 8,50 ppm referente ao hidrogênio H11, dupletos em 8,72 ppm ($J = 2,4$ Hz) e δ 9,37 ppm ($J = 2,4$ Hz) referentes aos hidrogênios H12 e H13 do anel pirazólico.

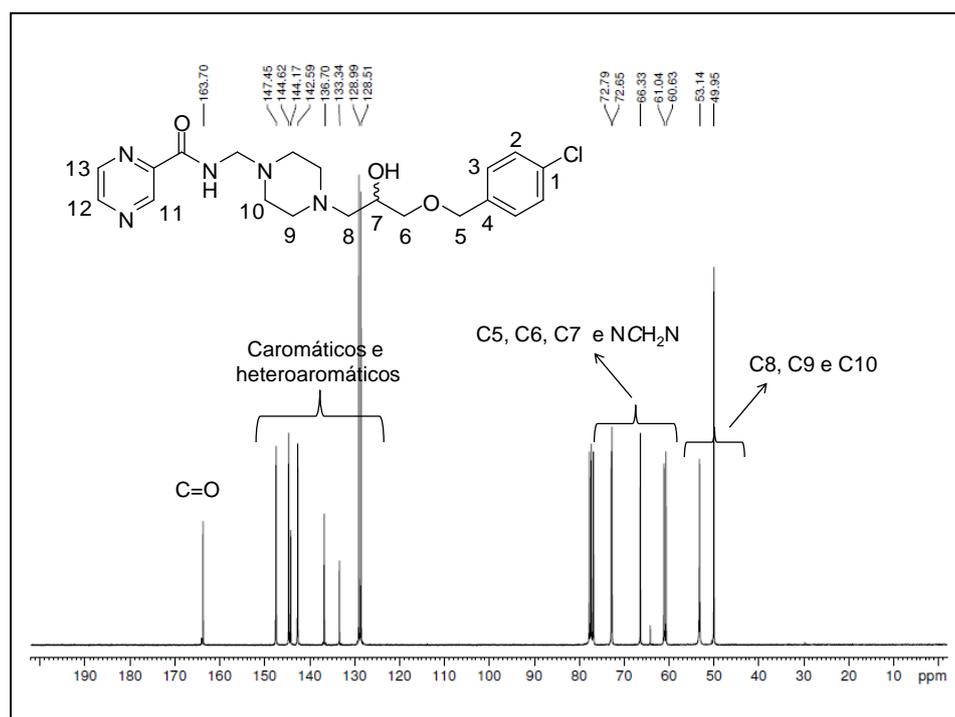
Figura 1.23: Espectro de RMN de ^1H do composto **69** (CDCl_3 , 300 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.24) do composto **69**, foi possível observar a presença de sinais entre δ 49,9-72,8 ppm referentes aos carbonos C5, C6, C7, C8, C9, C10 e do carbono aminoacetal do composto, sinais entre δ 128,3-137,0 ppm referentes aos carbonos do anel aromático, sinais entre δ 142,5-147,4 ppm referentes aos carbonos do anel pirazólico, além de um sinal em δ 163,9 ppm referente a carbonila da amida.

Figura 1.24: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (CDCl_3 , 75 MHz).

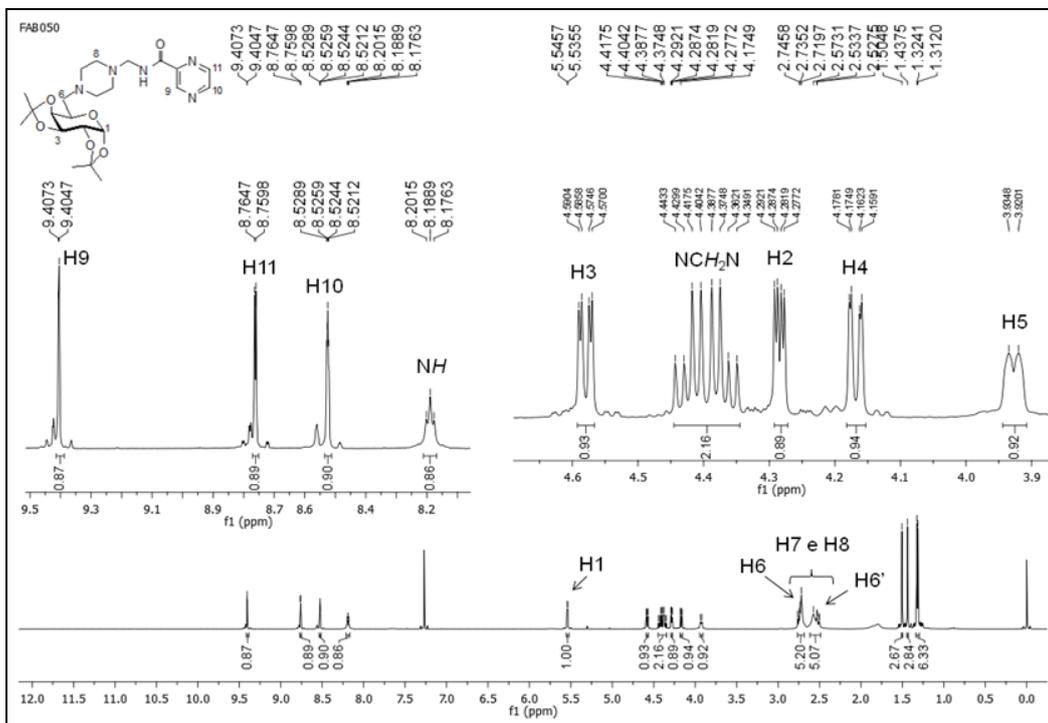


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a base de Mannich galactosilada **74** podemos observar no espectro de RMN de ^1H (Figura 1.25) três simpletos em δ 1,31, 1,32, 1,43 e 1,50 ppm referentes aos hidrogênios metílicos dos grupos isopropilideno, um multipletto entre δ 2,52-2,74 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H6, H7 e H8, um multipletto entre δ 3,92-3,93 ppm referente ao hidrogênio H5, um duplo dupletto em δ 4,17 ppm ($J = 2,4$ e $7,8$ Hz) referente ao hidrogênio H4, um duplo dupletto em δ 4,28 ppm ($J = 2,4$ e $5,1$ Hz) referente ao hidrogênio H2, um multipletto entre δ 4,34-4,44 ppm referente aos hidrogênios metilênicos N- CH_2 -N, um duplo dupletto em δ 4,58 ppm ($J = 2,4$ e $7,8$ Hz) referente ao hidrogênio H3, um dupletto em δ 5,54 ppm ($J = 5,1$ Hz) referente ao hidrogênio H1, um triplete em δ 8,18 ppm ($J = 6,3$ Hz) ao hidrogênio NH da amida, um duplo dupletto em δ 8,52 ppm ($J = 1,5$ e $2,1$ Hz) referente ao hidrogênio H10, um dupletto em δ 8,76 ppm ($J = 2,1$ Hz) referente ao hidrogênio H11 e um dupletto em δ 9,40 ppm ($J = 1,5$ Hz) referente ao hidrogênio H9.

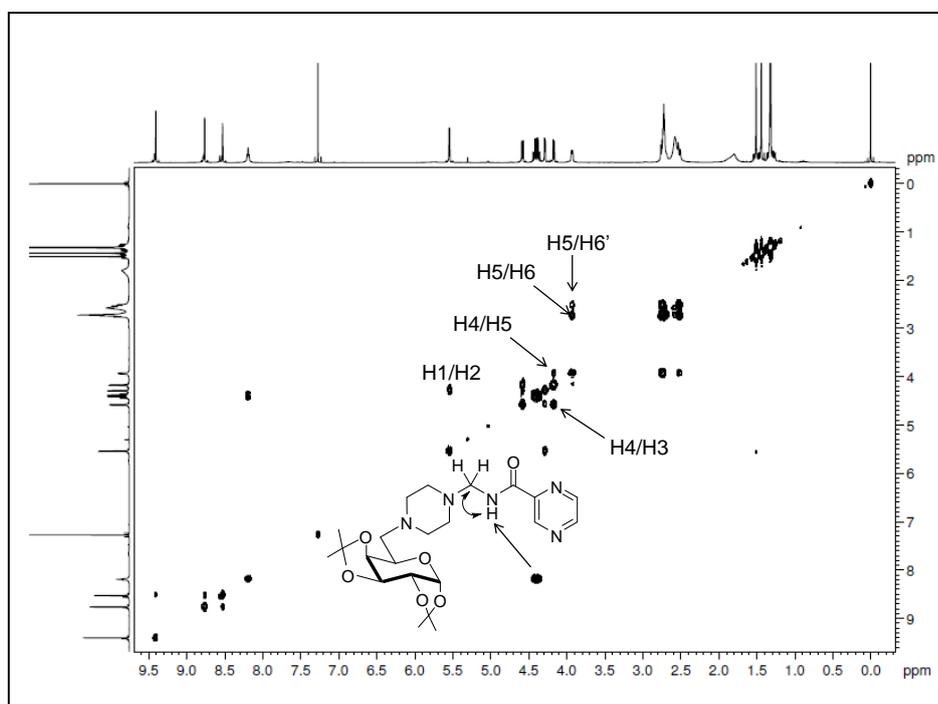
A atribuição dos sinais de hidrogênio no RMN para o composto **74** foi feito com auxílio do mapa de contornos COSY (Figura 1.26). Foram observadas as correlações entre os hidrogênios da unidade carboidrato bem como a correlação entre os hidrogênios metilênicos da ligação N- CH_2 -N com o hidrogênio NH da amida.

Figura 1.25: Espectro de RMN de ^1H do composto **74** (CDCl_3 , 500 MHz) e seção expandida de δ 3,4-4,4 ppm e de δ 8,1-9,4 ppm.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

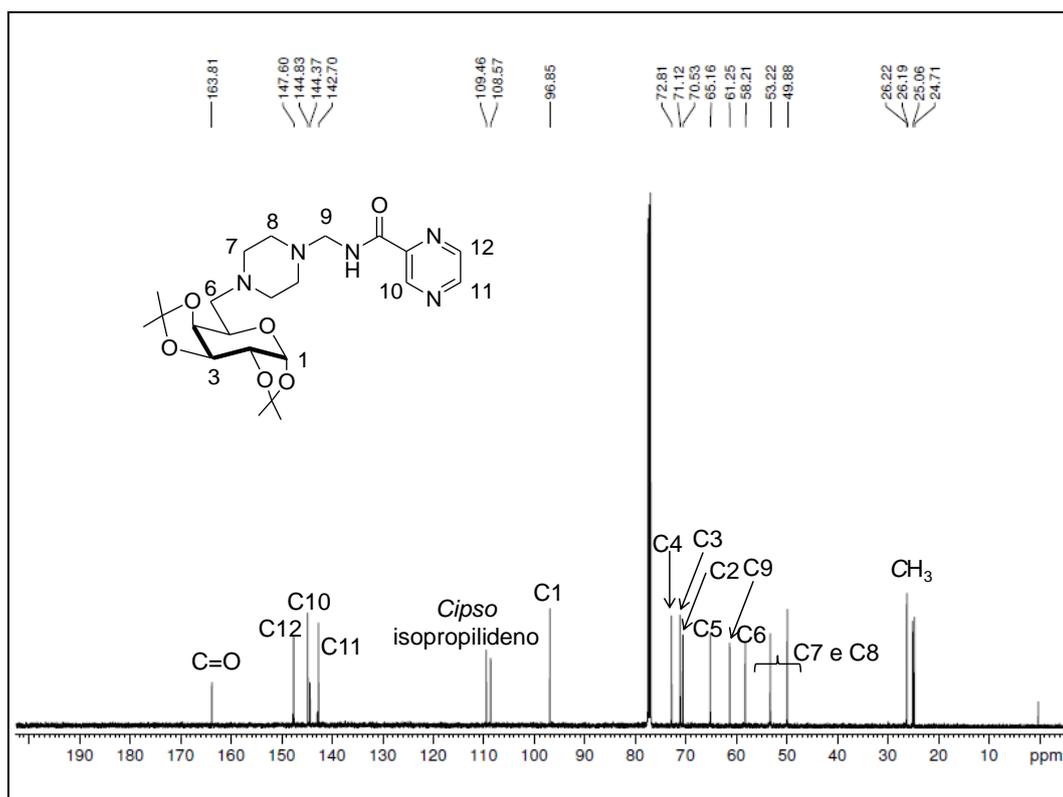
Figura 1.26: Mapa de contorno COSY do composto **74** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

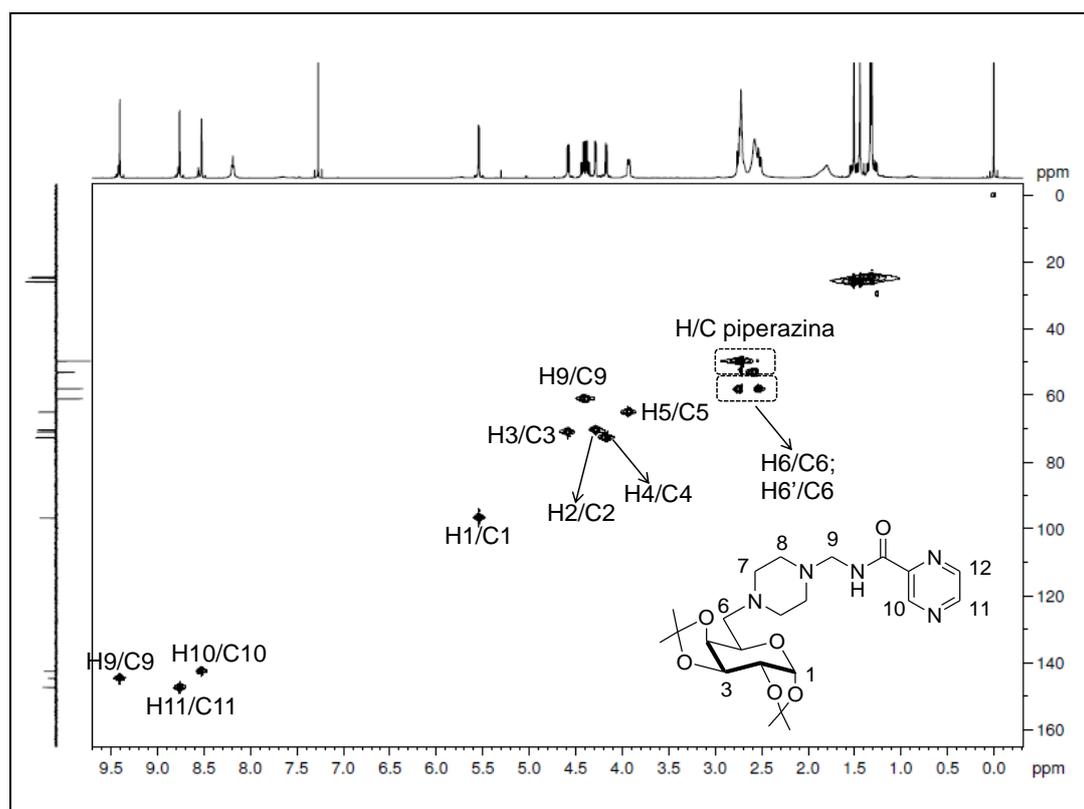
A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.27) auxiliado pelo mapa de contornos HSQC (Figura 1.28) da base de Mannich **74** permitiu a atribuição dos sinais referentes aos carbonos metílicos do grupo isopropilideno entre δ 24,7-26,2 ppm, os sinais em δ 49,8 e 53,2 ppm referentes aos carbonos metilênicos C7 e C8 da piperazina, os sinais δ 58,2; 65,2; 70,5; 71,1; 72,8 e 96,9 ppm referentes aos carbonos metínicos C6, C5, C2, C3, C4 e C1, respectivamente. Permitiu ainda a atribuição do sinal referente ao carbono metilênico C9 característico para a formação da base de Mannich em δ 61,2 ppm, os sinais em δ 108,5 e 109,4 ppm referentes aos carbonos *ipso* do grupo isopropilideno, os sinais em δ 142,7; 144,8; 147,6 ppm referentes aos carbonos heteroaromáticos C11, C10 e C12, respectivamente além do sinal em δ 163,8 ppm referente a carbonila da amida.

Figura 1.27: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **74** (CDCl_3 , 75 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.28: Mapa de contornos HSQC do composto **74** (CDCl₃, 500 MHz).

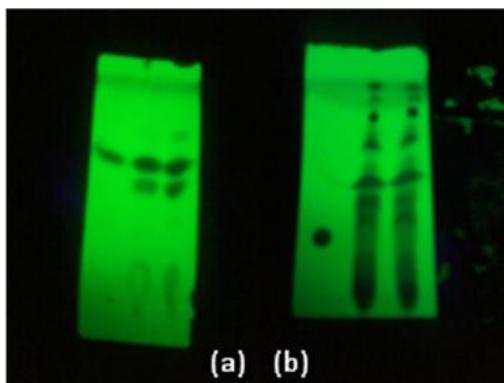


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

4.5 SÍNTESES DAS BASES DA MANNICH DERIVADAS DA ISONIAZIDA

Foi proposto também neste trabalho, a preparação de bases de Mannich derivadas da isoniazida. Como comentado anteriormente a proposta seria acoplar antibióticos, como a pirazinamida e a isoniazida, já utilizados como medicamentos no tratamento da tuberculose, à aminoálcoois lipofílicos (**1-12**) com atividade antibacteriana já relatada na literatura. Com o objetivo de se otimizar as condições de reação para a preparação das bases de Mannich derivadas da isoniazida, iniciou-se essa parte do trabalho pela reação dos aminoálcoois **1**, **2** e **12**, separadamente, a INH na presença de solução metanólica de formaldeído 37%, utilizando-se etanol como solvente. A reação ficou sob agitação magnética e refluxo de etanol e nos primeiros 15 minutos observou-se por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, revelador: UV) a formação de um único produto no meio reacional (Figura 29a). Porém, o produto formado se mostrou bastante instável se decompondo logo em seguida (Figura 29b), inviabilizando qualquer tentativa de purificação.

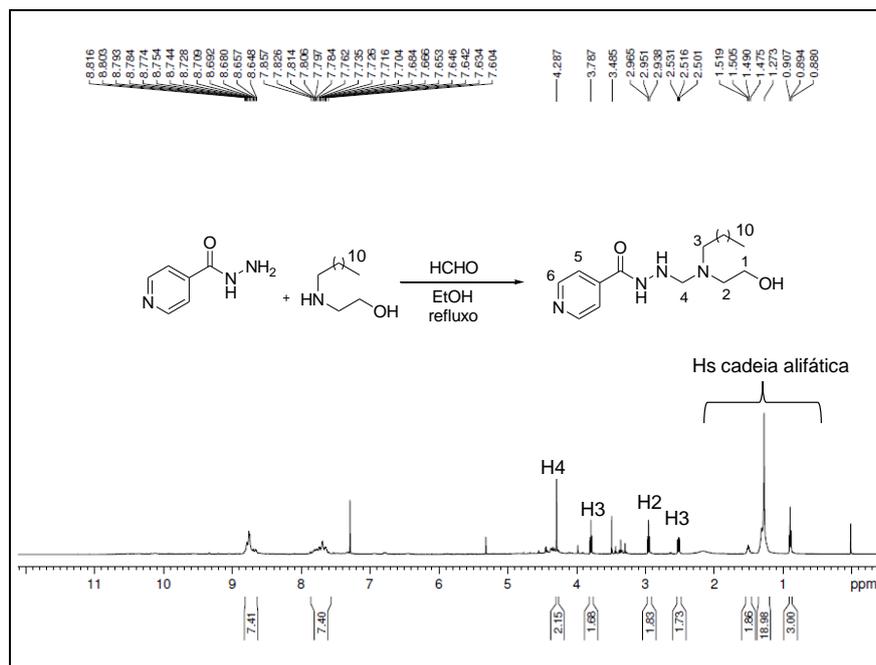
Figura 1.29: CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, revelador: UV) da reação entre a INH com aminoálcool lipofílicos **2** (a) após adição do formaldeído (b) após 15 minutos de reação.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Foi feito um espectro de RMN de ¹H do bruto da reação entre a INH com o aminoálcool **2** logo após a formação do produto no meio reacional (Figura 1.30) e foi possível observar a presença de sinais da cadeia alifática (δ 0,88-1,51 ppm), sinais de hidrogênios metilênicos ligados a heteroátomos (δ 2,50-3,78 ppm), um sinal em δ 4,28 ppm provavelmente referente a ligação N-CH₂-N uma vez que este sinal não existe no espectro de RMN de ¹H do aminoálcool **2** (Taveira *et al.*, 2007), além de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (δ 7,60-8,81 ppm) indicando a formação do produto almejado no meio reacional. Infelizmente, a instabilidade do produto também na presença no solvente deuterado impediu a realização do experimento de RMN de ¹³C.

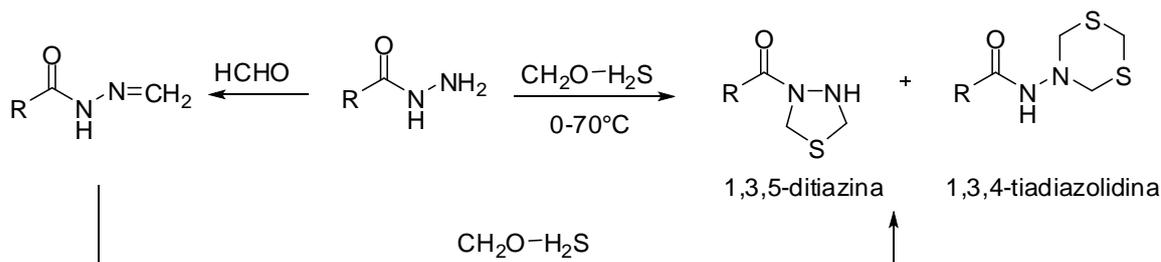
Figura 1.30: Espectro de RMN de ^1H do bruto da reação de Mannich entre INH e o aminoálcool **2** (CDCl_3 , 500 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

AKHMETOVA e colaboradores (2010) realizaram ciclometilações de várias acilhidrazinas, dentre elas a INH, com paraformaldeído e ácido sulfídrico (Esquema 1.34) sendo que o produto formado dependia diretamente da temperatura utilizada na reação. Quando a reação foi feita a 70°C foi obtido somente a 1,3,5-ditiazina, enquanto que à -50°C foi obtido uma mistura entre a 1,3,5-ditiazina e 1,3,4-tiadiazolidina. As ciclizações passam pela formação do íon imínio entre a acilhidrazina com o paraformaldeído em refluxo de benzeno. Desta forma foi feita uma tentativa de formação dos compostos almeçados através da reação da INH com os aminoálcoois alquilados **1**, **2** e **12** utilizando-se paraformaldeído em refluxo de benzeno. No entanto, em todas as tentativas houve a formação de vários subprodutos o que impediu o isolamento da base de Mannich almejada.

Esquema 1.34: Ciclometilação de acilhidrazinas.



Fonte: ADAPTADO DE (Akhmetova *et al.*, 2010).

Além do benzeno, foram utilizados também os solventes apróticos como o tetrahidrofurano (THF) e a *N,N*-dimetilformamida (DMF), nas tentativas de síntese das bases de Mannich almejadas. No entanto novamente, houve a formação de vários subprodutos inviabilizando qualquer tentativa de purificação e identificação.

Com o objetivo de verificar a influência da temperatura para essas reações as mesmas foram realizadas em temperaturas de -15°C, 0°C, reações à temperatura ambiente e à temperatura de refluxo para os solventes: metanol, etanol, DMF e THF, sendo que com exceção do DMF, todos os solventes foram anteriormente tratados. Novamente, houve a formação de vários subprodutos inviabilizando qualquer isolamento e identificação.

Em outro momento, pensou-se em controlar o pH do meio reacional deixando-o próximo de 5, com o objetivo de favorecer a formação do íon imínio, intermediário fundamental para esta reação. Assim, foram feitas tentativas de reação da INH com os aminoálcoois **1**, **2** ou **12**, separadamente, utilizando-se resina ácida amberlite IR-120, adição de ácido clorídrico ou também a utilização de solventes anidros saturados com HCl gasoso, porém todas as tentativas sem sucesso. As condições de reação utilizadas encontram-se descritas na tabela 1.2.

TABELA 1.2- Condições reacionais utilizadas na tentativa de obtenção das bases de Mannich **22**, **23** e **32** derivadas da INH.

Solvente	Temperatura (°C)	Catalisador	Agente Dessecante
Benzeno	Refluxo	-	Na ₂ SO ₄
Diclorometano	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄
THF	Refluxo	Amberlite, HCl	Na ₂ SO ₄
EtOH	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄
MeOH	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄
DMF	-15, 0 e refluxo	Amberlite, HCl	Peneira 3Å, Na ₂ SO ₄

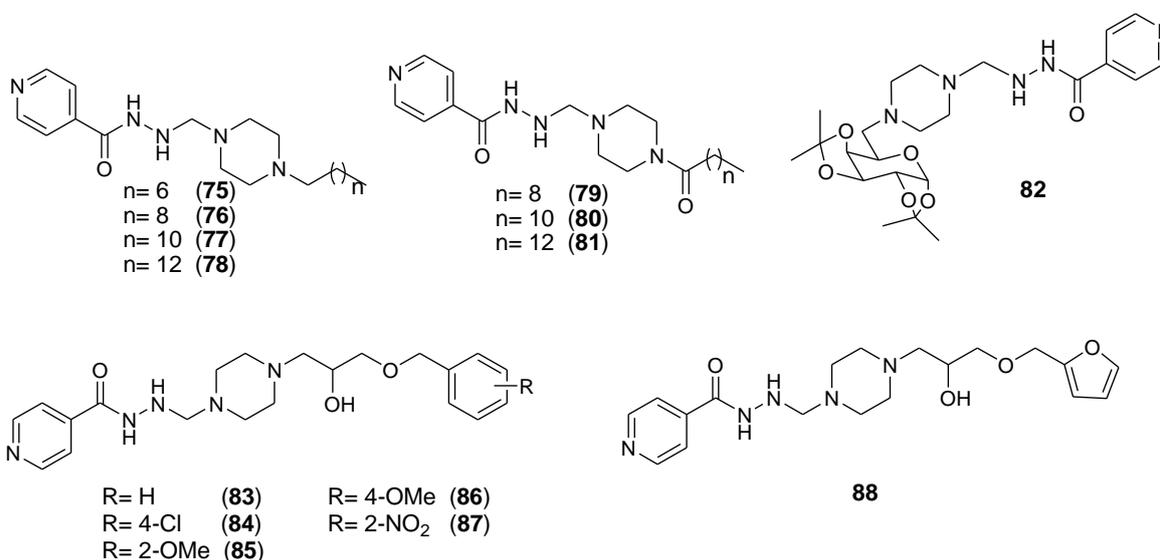
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Da mesma forma como foi discutido anteriormente para as bases de Mannich derivadas de pirazinamida utilizou-se nesse caso meio básico como condição de reação na tentativa de obtenção da base de Mannich **22**. Para isso, uma solução etanólica do

aminoálcool **2** foi submetido a reação com isoniazida na presença de solução metanólica de formaldeído 37% utilizando-se hidróxido de sódio como base. A reação ficou sob agitação magnética e sob refluxo de etanol e após 12h de reação observou-se por CCD (eluente: CH₂Cl₂/MeOH 9:1, revelador: UV) a formação de vários produtos. Observou-se também a presença de grande parte dos materiais de partida (INH e aminoálcool). Deixou-se reação sob agitação magnética e aquecimento por mais 12h, porém não houve alteração no perfil da reação. Foram feitas várias tentativas de purificação por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) mas em nenhuma delas levou ao isolamento da base de Mannich almejada.

Uma vez que não foi possível obter, nesse trabalho, as bases de Mannich derivadas da INH acopladas à aminoálcoois, optou-se por propor a preparação de bases de Mannich derivadas da INH acopladas a piperazina e derivados (Figura 1.31), da mesma forma como proposto para os derivados da pirazinamida (Figura 1.19, pág. 35). Como já comentado anteriormente a piperazina está presente em estruturas que quase sempre, estão relacionadas com atividades biológicas. Como proposta para a síntese das bases de Mannich está a utilização de piperazinas alquiladas, aciladas, piperazinas acopladas a núcleos aromáticos e heteroaromático e piperazina acoplada a carboidrato (Figura 1.31).

Figura 1.31: Estrutura das bases de Mannich derivadas da INH propostas nesse trabalho.

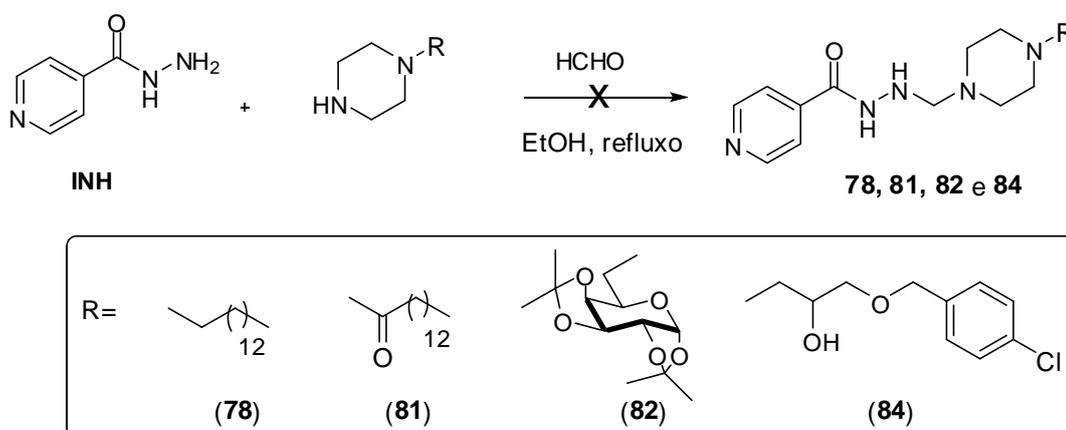


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez que todos os derivados da piperazina (**44-55** e **59**), intermediários chaves, já foram sintetizados na primeira parte do trabalho (págs. 36-39), foi feita inicialmente a síntese da base de Mannich pela reação entre a INH, solução metanólica de formaldeído

37% e a piperazina alquilada **48** em etanol como solvente (Esquema 1.35). A reação ficou sob refluxo e agitação magnética durante 24h. A reação foi acompanhada por CCD e assim como ocorreu para as reações com os aminoálcoois alquilados, inicialmente houve a formação de um único produto, porém instável, se decompondo em uma de série de produtos de difícil purificação. Tentativas de síntese das bases de Mannich **81**, **82** e **84** (Esquema 1.35) também foram realizadas utilizando-se a mesma condição de reação porém em nenhuma delas foi possível isolar a base de Mannich almejada.

Esquema 1.35: Tentativa de síntese das bases de Mannich **78**, **81**, **82** e **84**.

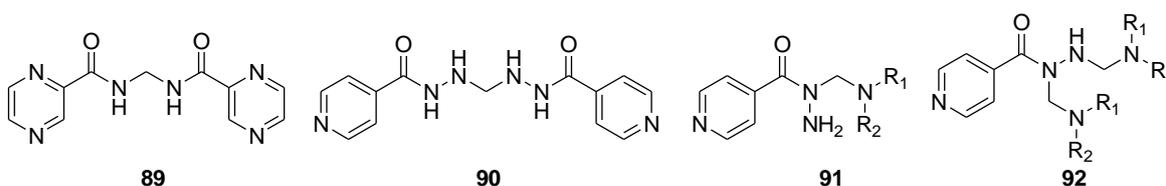


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De acordo com os resultados obtidos até o momento algumas considerações podem ser feitas com o intuito de se averiguar quais seriam as melhores condições de reação para obtenção das bases de Mannich aqui pretendidas e quais seriam os melhores substratos a serem realizados como material de partida. O primeiro passo seria estudar qual o mecanismo para essas reações, pois segundo a literatura e como já comentado nesse trabalho (págs., 22-26) dois caminhos podem ser seguidos: 1) via formação da amina; 2) via a formação de um aminoálcool. Um estudo teórico será realizado com o intuito de nos auxiliar a caracterizar melhor o mecanismo pelo qual essas reações ocorrem. Esse estudo será realizado no Núcleo de Estudos em Química Computacional no DQ/UFJF em colaboração com o prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos.

Nas reações de Mannich reações indesejadas podem ocorrer e subprodutos podem ser obtidos (Figura 1.32), como por exemplo, a formação de compostos dicarbonilados (**89**) em meio fortemente básico; produtos de reações de retro-mannich podem ser favorecidos devido a baixa eletrofilicidade do carbono imínico; e, ainda, a utilização de substratos, contendo mais de um sítio nucleofílico, como no caso da isoniazida, podem levar a formação de subprodutos como o composto monossustituído **91** e uma *bis*-base de Mannich **92**.

Figura 1.32: Possíveis subprodutos formados da reação de Mannich.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

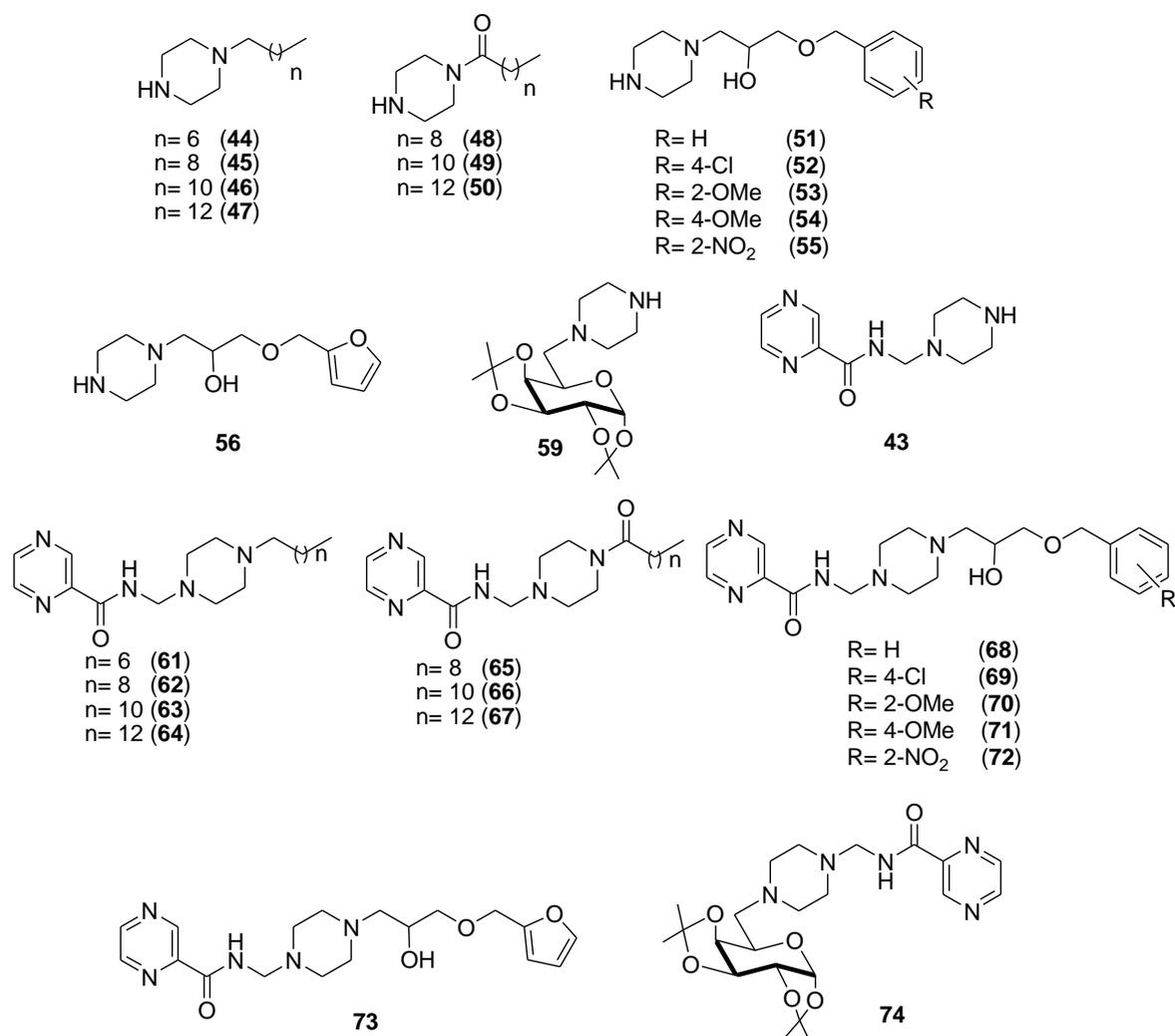
Dessa forma, embora a pirazinamida tenha um menor potencial nucleofílico quando comparada à isoniazida, a primeira ainda assim parece ser a melhor opção para ser utilizada como substrato para esse tipo de reação visto que a formação de subprodutos nesse caso é menor. Isso foi verificado experimentalmente, uma vez que as reações com a pirazinamida, quando acompanhadas por CCD, se mostraram com o aspecto mais limpo quando comparadas à isoniazida, facilitando o isolamento e caracterização das bases de Mannich pretendidas. Quando a isoniazida foi utilizada como substrato nenhuma base de Mannich foi isolada e caracterizada. Cabe ressaltar também que, nesse trabalho não foi possível preparar as bases de Mannich derivadas de aminoálcoois. Foram obtidas quinze bases de Mannich, sendo todas derivadas da amina cíclica piperazina. Uma vez obtidas às bases de Mannich, as mesmas foram submetidas para ensaio biológico, juntamente com alguns intermediários de síntese para avaliação das suas possíveis atividades antibacteriana, antidengue, antiparasitária, antitumoral e esquistossomicida. Os resultados de alguns testes serão discutidos a seguir.

5 AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

5.1- Avaliação Antituberculose

Os intermediários **44-56**, **59** e as *N*-bases de Mannich **43**, **61-74** foram enviadas para avaliação de suas atividades antituberculose no laboratório de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – IPEC da FioCruz-RJ sob a supervisão da pesquisadora Maria Cristina Lourenço (Figura 1.33).

Figura 1.33: Compostos avaliados quanto à atividade antituberculose.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para este ensaio, foi utilizada a cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37 RvATCC 27294 que cresceu em meio Lowenstein-Jensen a 37°C por três semanas e depois foi pré-incubada em meio líquido Middlebrook 7H9 a 37°C por dez dias, até que a densidade bacteriana correspondesse a 1,0 na escala de turbidez McFarland. As suspensões foram

então diluídas na proporção 1:25 no mesmo meio (Middlebrook 7H9) antes da inoculação (4.105 micobactérias/mL). As soluções estoques de cada composto foram preparadas em DMSO, esterilizadas pela passagem em filtro PFTE 0,22 µm e armazenadas a -80°C. As diluições foram feitas em meio líquido Middlebrook 7H9. A rifampicina e pirazinamida foram os fármacos utilizados como referência. Os resultados do teste antituberculose para os intermediários **44-46, 51-56, 59** e a piperazina encontram-se descritos na tabela 3.

Tabela 1.3: Resultados do teste antituberculose para os intermediários **44-46, 51-56, 59** e a piperazina.

Micro-organismo utilizado: <i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv ATCC n° 27294						
Amostra	100µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	3,12 µg/mL
44	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
45	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
46	Res	Res	Res	Res	Res	Res
51	Res	Res	Res	Res	Res	Res
52	Res	Res	Res	Res	Res	Res
53	Res	Res	Res	Res	Res	Res
54	Res	Res	Res	Res	Res	Res
55	Res	Res	Res	Res	Res	Res
56	Res	Res	Res	Res	Res	Res
59	Res	Res	Res	Res	Res	Res
Piperazina	Res	Res	Res	Res	Res	Res
Sen- Sensível / Res- Resistente / NR- Não Realizado						
Controle interno: 7H9, cepa padrão Etambutol – 3,12 µg/mL e Pirazinamida – 100 µg/mL Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão						

Os resultados obtidos na tabela 1.3 mostram que a piperazina lipofílica **46**, os aminoalcoóis aromáticos derivados da piperazinas **51-56** e a piperazina acoplada a D-galactose **59** não apresentaram atividade antituberculose, visto que os valores de CIM foram maiores do que comparado com a pirazinamida (CIM=100 µg/mL). Com exceção das piperazinas alquiladas **44** e **45**, que foram sensíveis ao micro-organismo *M. tuberculosis* na concentração de 50 µg/mL, os demais intermediários foram resistentes até mesmo na maior concentração testada (100 µg/mL). As amidas lipofílicas derivadas da piperazina **48-50** precipitaram após a diluição com o meio bacteriano, inviabilizando o

teste. A seguir encontram-se os resultados da atividade antituberculose para as *N*-bases de Mannich derivadas da pirazinamida **43** e **61-74** encontram-se na tabela 1.4.

Tabela 1.4: Resultados do teste antituberculose as *N*-bases de Mannich derivadas da pirazinamida **43** e **61-74**.

Micro-organismo utilizado: <i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv ATCC n° 27294						
Amostra	100µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	12,5 µg/mL	6,25 µg/mL	3,12 µg/mL
43	Res	Res	Res	Res	Res	Res
61	Res	Res	Res	Res	Res	Res
62	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
63	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
64	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
65	Sen	Res	Res	Res	Res	Res
67	Sen	Sen	Res	Res	Res	Res
68	Res	Res	Res	Res	Res	Res
69	Res	Res	Res	Res	Res	Res
70	Res	Res	Res	Res	Res	Res
71	Res	Res	Res	Res	Res	Res
72	Res	Res	Res	Res	Res	Res
73	Res	Res	Res	Res	Res	Res
74	Res	Res	Res	Res	Res	Res
Sen- Sensível / Res- Resistente / NR- Não Realizado						
Controle interno: 7H9, cepa padrão e Pirazinamida – 100 µg/mL Controle do crescimento: 7H9 e cepa padrão						

Os resultados obtidos na tabela 1.4 mostraram que as *N*-bases de Mannich **43**, **61** e **68-74** não apresentaram atividade antituberculose, visto que as mesmas foram resistentes ao micro-organismo *M. tuberculosis* até mesmo na maior concentração testada (100 µg/mL). As *N*-bases de Mannich **62-64** e **67** foram ativas contra o *M. tuberculosis* na concentração de 50 µg/mL e a *N*-base de Mannich **65** foi ativa na maior concentração testada (100 µg/mL). A *N*-base de Mannich **66** precipitou após diluição com o meio bacteriano inviabilizando assim o teste. Os compostos com atividade aqui testados apresentaram valores de CIM duas vezes mais potente quando comparado à PZA (CIM=100 µg/mL), mostrando que a hibridação realizada melhorou a atividade anti-TB da PZA. Os resultados mostraram a importância da cadeia lipofílica na atividade visto que os

compostos mais ativos apresentam em sua estrutura cadeia carbônica com 10, 12 e 14 átomos de carbono.

5.2 – Avaliação Antibacteriana e Antibiofilme

Infecções causadas por agentes etiológicos amplamente resistentes aos antimicrobianos representam um dos grandes desafios da saúde pública, acarretando em altas taxas de morbi-mortalidade, aumento no tempo de internação e nos gastos do sistema de saúde (NEIDELL *et al.*, 2012). O uso crescente de biomateriais implantáveis vem elevando a expectativa de vida humana, através do re-estabelecimento de inúmeras funções vitais, porém aliado a isso as infecções associadas à biomateriais passaram a ser reconhecidas como um dos maiores problemas clínicos (BUSSCHER *et al.*, 2012, TRENTIN; GIORDANI; MACEDO *et al.*, 2013). De acordo com o órgão norte-americano “National Institutes of Health”, cerca de 80% de todas as infecções no mundo estão associadas a biofilmes.

Costerton, Stewart e Greenberg destacaram em 1999 a importância dos biofilmes bacterianos, os quais salientaram que a formação de biofilmes e a sua inerente resistência aos antimicrobianos constituem a causa de muitas infecções crônicas e persistentes.

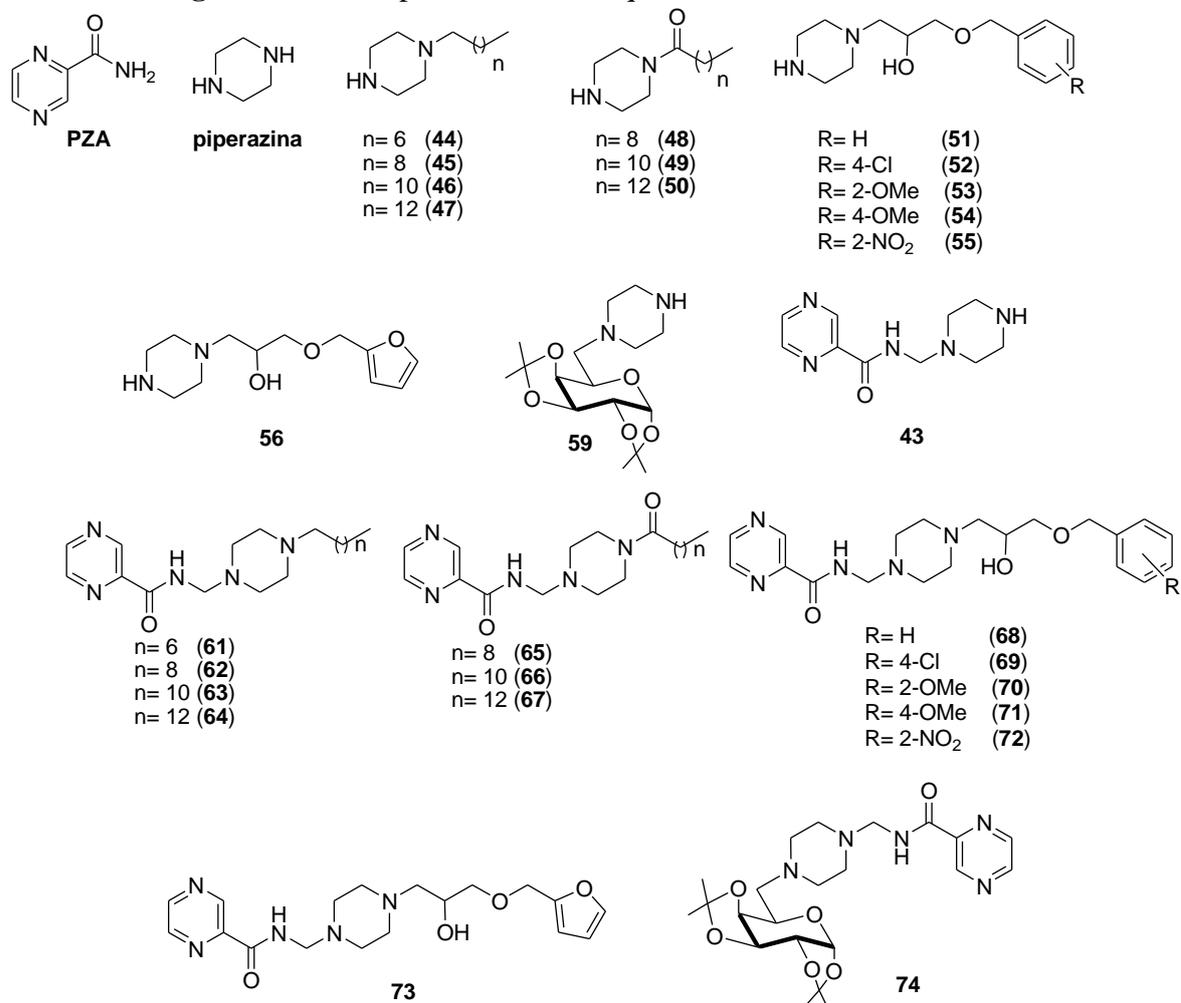
A diversidade metabólica e a capacidade de adaptação a estresses ambientais são características fundamentais dos micro-organismos. As bactérias existem em dois estados de vida básicos: como células planctônicas, também conhecidas como células de vida livre ou como células sésseis, também conhecidas como biofilmes. As células planctônicas são importantes para a rápida proliferação e propagação dos micro-organismos para novos territórios, enquanto que as células sésseis caracterizam a cronicidade (TRENTIN; GIORDANI; MACEDO *et al.*, 2013). Por muito tempo foi considerado que as bactérias viviam de forma isolada, no entanto, embora possam ter uma existência planctônica independente, este tipo de vida parece ser eventual. Sabe-se atualmente que, quando em seus habitats naturais, via de regra as bactérias são encontradas em comunidades de diferentes graus de complexidade, associadas a superfícies diversas, geralmente compondo um biofilme, estando presentes em praticamente todos os ecossistemas naturais e patogênicos (COSTERTON *et al.*, 1987; LÓPEZ; VLAMAKIS; KOLTER, 2010).

Existem várias definições descritas na literatura do que seja biofilme. Segundo Costerton e colaboradores (1995) biofilmes bacterianos são comunidades complexas e estruturadas de micro-organismos envoltos por uma matriz extracelular de polissacarídeos, aderidos entre si a uma superfície ou interface. Os biofilmes podem ser formados por populações desenvolvidas a partir de uma única, ou de múltiplas espécies, podendo ser encontrados em uma variedade de superfícies bióticas e/ou abióticas. A adesão bacteriana, seja em uma superfície abiótica ou biótica, é o primeiro estágio na formação de biofilmes e é considerado um processo bastante complexo. O primeiro passo na formação do biofilme é a adesão das bactérias planctônicas a uma superfície e ocorre de forma aleatória. Esta primeira adesão é reversível e é mantida por interações físico-químicas não específicas constituindo o alicerce para o crescimento do biofilme. Na segunda fase da adesão as bactérias passam a secretar substâncias que serão responsáveis pela manutenção da adesão e da camada que envolve o biofilme. Nesta fase há o início da formação de microcolônias e do desenvolvimento da arquitetura do biofilme. Os biofilmes são envoltos por diversas substâncias, principalmente açúcares e rodeados por poros e canais de água que funcionam como um sistema de troca de nutrientes, oxigênio e metabólitos que precisam ser secretados para fora do biofilme. A última fase da formação do biofilme ocorre quando o ambiente não é mais favorável à sua manutenção, e consiste no descolamento do biofilme em forma de agregados celulares ou células planctônicas. Depois de desprendidas, as bactérias livres podem colonizar novos ambientes, reiniciando a formação de novos biofilmes.

São inúmeros os patógenos formadores de biofilme, podendo-se destacar: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, dentre outros.

As pesquisas em biofilmes bacterianos são recentes e tornaram-se mais consistentes nos últimos 40 anos (TRENTIN; GIORDANI; MACEDO *et al.*, 2013). No entanto, o entendimento e o controle da formação de biofilmes é uma tarefa muito complexa. Dessa forma torna-se extremamente importante e desafiador o desenvolvimento de fármacos que possa combater de forma eficaz esse complexo modo de vida bacteriano. Com esse intuito, trinta e uma substâncias sintetizadas nesse trabalho foram submetidas à avaliação da atividade antibacteriana e antibiofilme (Figura 1.34), a saber: a pirazinamida (PZA), piperazina, quatorze intermediários de síntese (44-56 e 59) e quinze *N*-bases de Mannich (43, 61-74). Os testes foram realizados no Centro de Biotecnologia, Grupo de Biofilmes e

Figura 1.34: Compostos avaliados quanto à atividade antibiofilme.



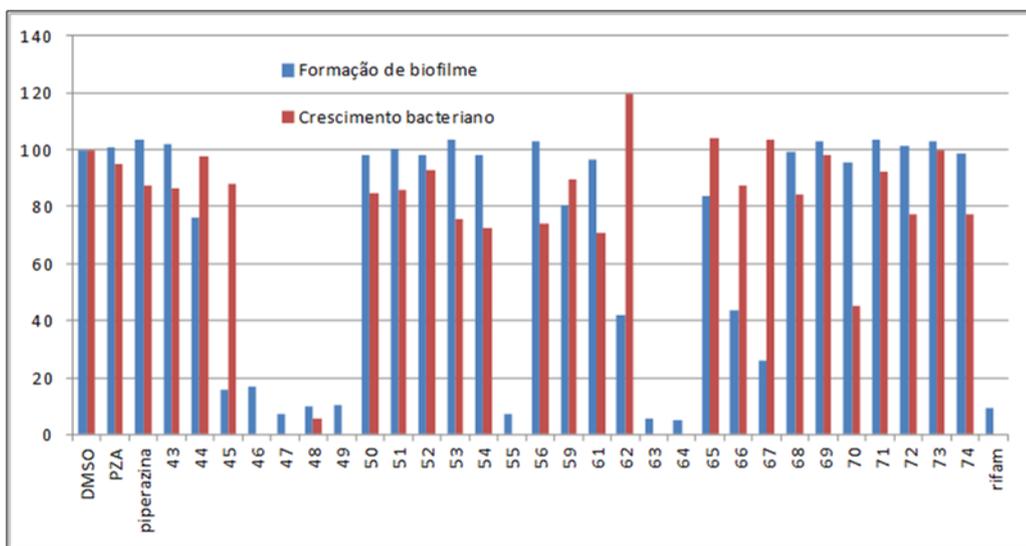
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para estes ensaios, foram utilizadas quatro espécies bacterianas de referência: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (espécies Gram-positivas); *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia coli* ATCC 25922 (espécies Gram-negativas).

Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido 99,5%, para se obter concentrações de 10 e 2,5 mM. A partir de cada solução, 4 μ L foram aplicados em poços e em seguida diluídos para a concentração dos compostos de 200 e 50 μ M, respectivamente. DMSO em uma concentração 2% foi utilizado como controle negativo.

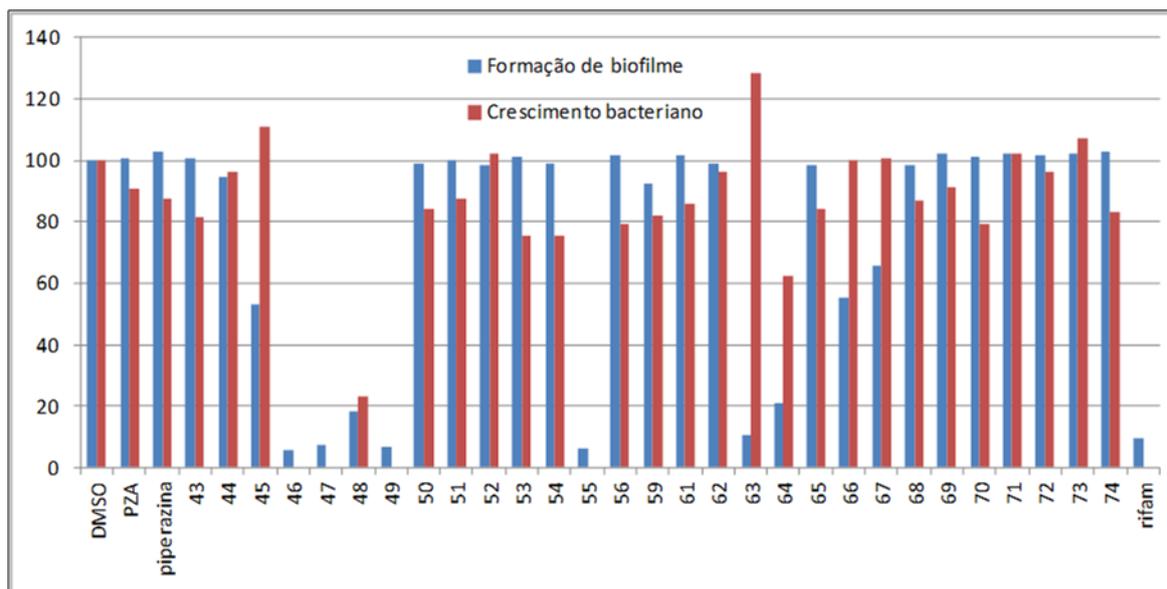
Em geral, foi possível observar que doze compostos apresentaram atividade sobre os quatro alvos de bactérias testadas, sendo os intermediários de síntese **45-49**, e as *N*-bases de Mannich **63** e **64** com atividade mais proeminente e o intermediário **55** e as *N*-bases de Mannich **62**, **66**, **67** e **70** menos ativos. Com os resultados obtidos, podemos destacar duas grandes relação estrutura-atividade: (i) o comprimento de cadeia alifática do composto e (ii) e o tipo de grupo funcional. Em relação ao comprimento da cadeia parece que, pelo menos, 10 átomos de carbono são necessários para a atividade ocorrer. Para a espécie Gram-positiva *S. Epidermidis* os compostos **47**, **55**, **63** e **64** foram tão ativos quanto o controle positivo, a rifampicina, inibindo 100% do crescimento bacteriano na concentração de 200 μ M (Figura 1.35). Ainda para esse espécie, observou-se que o composto **45** (n = 10) age como antibiofilme sem matar bactérias. Muito interessante é que parece ter uma influência importante do comprimento da cadeia de carbono, uma vez que o composto **44** (n = 8) e o composto **46** (n = 12) são, inativo e antibiótico, respectivamente nas duas concentrações testadas. Na mesma idéia, o composto **63** (n = 12) na concentração de 50 μ M é capaz de inibir biofilmes sem interferir no crescimento bacteriano (Figura 1.36).

Figura 1.35: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 (200 μ M).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

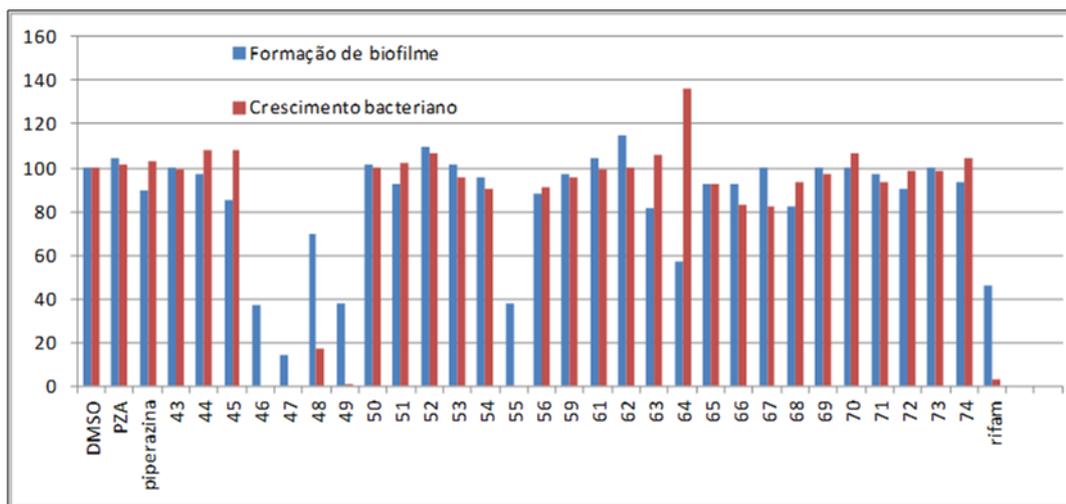
Figura 1.36: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Stapylococcus epidermidis* ATCC 35984 (50 μ M).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

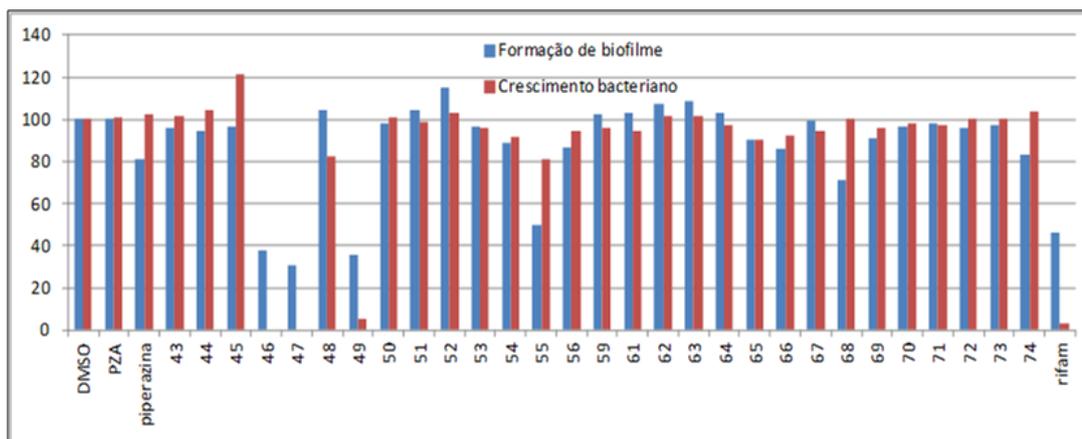
A espécie Gram-positiva de *E. faecalis* foi, em geral, menos susceptível aos compostos testados, porém na concentração de 200 μ M os compostos **46**, **47**, **49** e **55** foram mais ativos que a rifampicina, agindo como antibióticos e antibiofilmes, inibindo o crescimento bacteriano em mais de 98% (Figura 1.37). Na concentração de 50 μ M os compostos **46**, **47** e **49** também foram mais ativos que a rifampicina, agindo como antibióticos (Figura 1.38). Uma curiosidade ocorreu para o composto **64** que em 200 μ M, estimulou o crescimento bacteriano e a formação de biofilmes foi inibida em cerca de 45%, indicando um possível interferência obrigando as bactérias ficar planctônicas. De fato, a adesão bacteriana é um processo bastante complexo que envolve a interação multifacetada de três componentes, que podem influenciar esse processo: a bactéria (espécie e cepa), a superfície (grupos funcionais e hidrofobicidade) e o microambiente (pH, disponibilidade nutricional, inóculo bacteriano) em que eles se encontram (DAROUICHE, 2001).

Figura 1.37: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (200 μ M)



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.38: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (50 μ M)



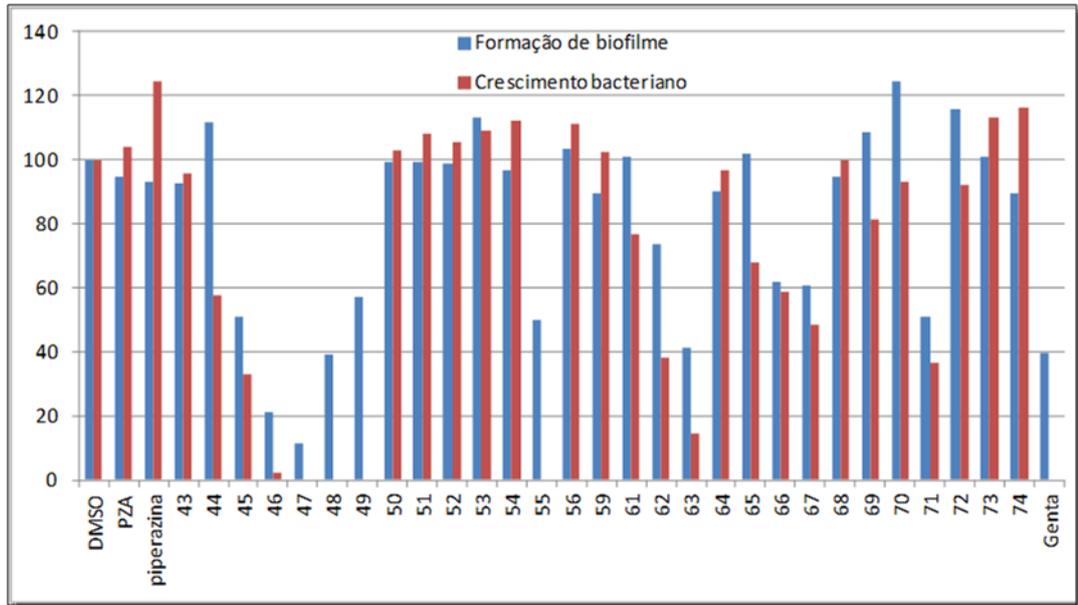
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a espécie *E. coli* merece destaque também os compostos **46**, **47**, **48**, **49** e **55** que apresentaram atividade antibacteriana semelhante a gentamicina nas duas concentrações testadas, inibindo o crescimento bacteriano acima de 98%, sendo que os compostos **46** e **47** apresentaram atividade antibiofilme superior a gentamicina na concentração de 200 μ M (Figuras 1.39 e 1.40).

Para a espécie *P.aeruginosa* apenas o composto **48** apresentou atividade antibacteriana semelhante a gentamicina nas duas concentrações testadas (200 μ M e 50

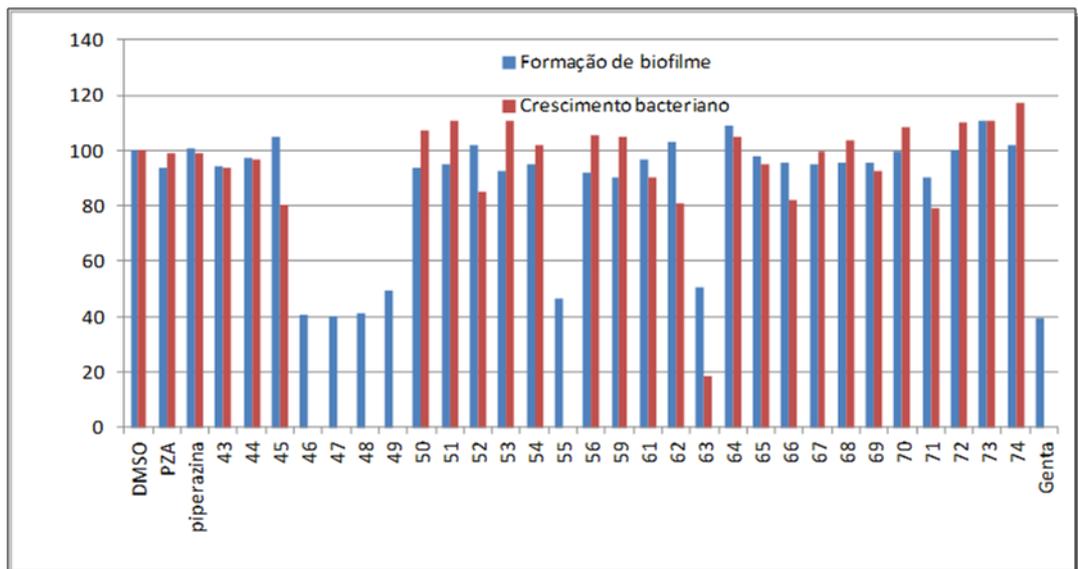
μM), inibindo 100% do crescimento bacteriano e apresentando atividade antibiofilme superior a gentamicina (Figuras 1.41 e 1.42).

Figura 1.39: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Escherichia coli* ATCC 25922 (200 μM).



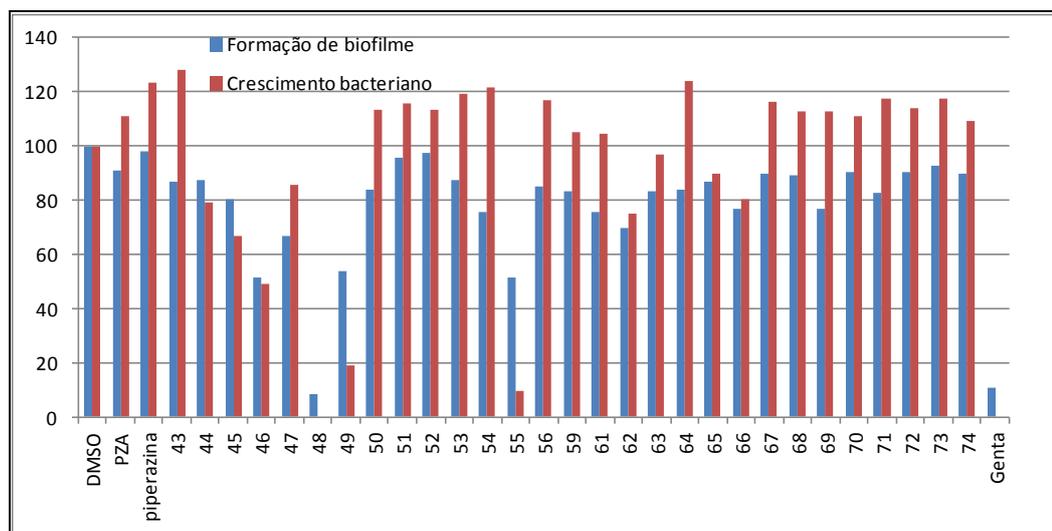
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.40: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Escherichia coli* ATCC 25922 (50 μM).



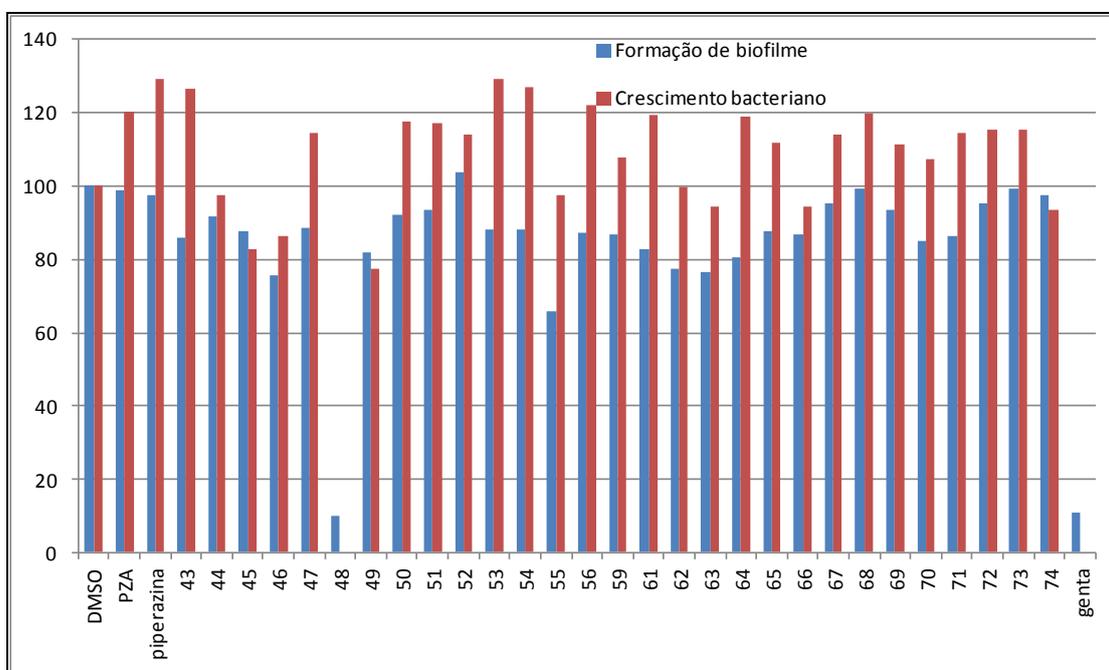
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.41: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (200 μ M).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 1.42: Formação de biofilme e atividade antibacteriana para *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 (50 μ M).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em relação ao grupo funcional é possível perceber que os compostos alquilados (por exemplo, compostos **46**, **47**, **63** e **64**) foram mais ativos que os compostos acilados (por exemplo, compostos **48**, **49**, **66** e **67**). Dentre os vinte e nove compostos sintéticos testados os mais promissores foram os compostos: **46**, **47**, **48**, **49**, **55**, **63** e **64**. Vale destacar que esses compostos apresentaram atividade antibacteriana e biofilme significativamente superior ao fármaco PZA e a diamina piperazina.

Além dos testes mostrados anteriormente, todos os compostos inéditos estão sendo avaliados quanto as possíveis atividades antidengue, antiparasitária, antitumoral e esquistossomicida. Os resultados estão sendo aguardados e os testes estão sendo realizados com as seguintes colaborações:

- Antidengue: colaboração com a Dra. Cláudia Nunes Duarte dos Santos do Instituto Carlos Chagas/FioCruz –PR.
- Antiparasitária: colaborações com o Dr. Maurilio José Soares da FioCruz – PR e Prof. Dr. Fernando Varotti do Laboratório de Bioquímica de Parasitos da UFSJ.
- Antitumoral (para células de HPV): colaboração com o Prof. Dr. Euzébio Guimarães Barbosa do Laboratório de Química Farmacêutica da UFRN.
- Esquistossomicida: colaboração com o Dr. Josué de Moraes do Instituto Adolf Lutz –IAL – SP.

6 PARTE EXPERIMENTAL

6.1 - Materiais e Métodos

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos dissolvendo-se os compostos em CDCl_3 em espectrofômetro Bruker Advance DRX 300 MHz e/ou Avancer III 500MHz Bruker para os espectros de RMN de ^1H , 75 MHz para os espectros de ^{13}C no Departamento de Química da UFJF. Como referência interna foi utilizado tetrametilsilano. Os espectros de ressonância magnética em duas dimensões foram registrados somente no espectrofotômetro Avancer III HD 500MHz Bruker.

Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60G 0,063-0,2 m (70-230mesh), Merck. Para cromatografia em camada delgada foi utilizada sílica gel G Merck com fluoresceína em lâmina de vidro.

Os reagentes utilizados para a síntese dos compostos bem como os solventes P.A. utilizados na purificação são das marcas: Fmaia, Proquímica, Merck, Vetec e Sigma Aldrich.

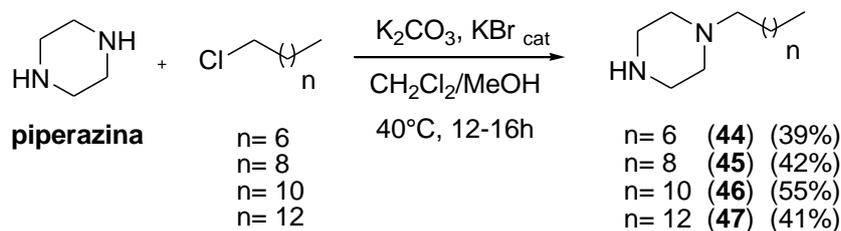
Purificação dos solventes (Perrin *et al.*, 1980):

- Diclorometano (DCM): adicionaram-se, cuidadosamente, pequenas porções de hidreto de cálcio ao diclorometano. Deixou-se sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 12 horas. Refluxou-se por duas horas e finalmente destilou-se o solvente.
- Metanol anidro (MeOH): adicionaram-se 2 g de magnésio em pó e 0,3 g de iodo à 17 mL de metanol. Deixou-se a mistura sob refluxo até dissolução de todo o magnésio e o desaparecimento da coloração do iodo. Em seguida, completou-se o volume para 1 L, refluxou-se por 5 horas e finalmente destilou-se o solvente.
- Tetrahidrofurano anidro (THF): em um balão montado a adaptação de uma destilação vertical, foram adicionados 1L de solvente e 10 g de KOH. Deixou-se sob refluxo por 1 hora. Logo após foi adicionado 1,0 g de sódio metálico. A mistura foi refluxada por mais 6 horas. Em seguida o solvente foi recuperado em um frasco seco contendo peneira molecular de 4Å.

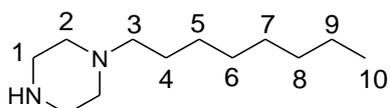
6.2 – Procedimento geral para a síntese das Piperazinas alquiladas

Em uma solução da piperazina (3,0 g; 34,8 mmol) em metanol (20,0 mL; 1,74 M) contendo K_2CO_3 (2,40 g; 17,41 mmol) e KBr (6,0 mg; 0,05 mmol) foi adicionado durante 4 h gota à gota o cloreto de alquila correspondente (**1-4**, 11,61 mmol) em uma solução de CH_2Cl_2 seco (30,0 mL; 0,39 M). A reação ficou sob agitação magnética a 40°C por um período que variou de 12 à 16 h e foi monitorada por CCD (eluente: $CH_2Cl_2/MeOH$ 9,0:1,0; revelador: iodo). O solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o diclorometano removido por evaporação. O óleo obtido foi purificado por CCS (eluente: gradiente de

CH₂Cl₂/metanol) conduzindo as piperazinas alquiladas **44-47** em rendimentos que variaram de 39-55%.



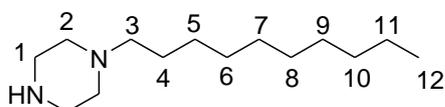
1-octilpiperazina (**44**).



Rendimento: 39%; FM: C₁₂H₂₆N₂; MM: 198,35 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 1H, NH), 2,87 (t, J = 5,0 Hz, 4H, H1), 2,38 (s, 4H, H2), 2,23 (t, J = 5,0 Hz, 2H, H3), 1,42-1,36 (m, 2H, H4), 1,19 (sl, 10H, H5-H9), 0,79 (t, J = 10,0 Hz, 3H, H10). RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 59,5 (C1), 54,5 (C2), 46,0 (C3), 31,9 (C4), 29,6-22,7 (C5-C9), 14,1 (C10).

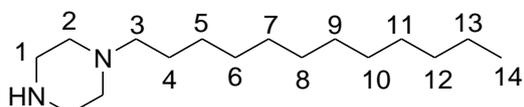
1-decilpiperazina (**45**).



Rendimento: 42%; FM: C₁₄H₃₀N₂; MM: 226,40 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: Óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H, H1), 2,44 (s, 1H, NH), 2,32-2,18 (m, 7H, H2, H3), 1,44-1,36 (m, 2H, H4), 1,16 (sl, 14H, H5-H11), 0,78 (t, J = 6,0 Hz, 3H, H12). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 59,4 (C1), 54,5 (C2), 46,0 (C3), 31,9 (C4), 29,6-22,6 (C5-C11), 14,0 (C12).

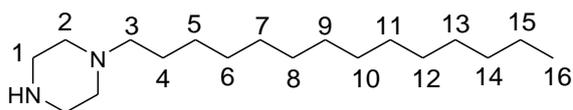
1-dodecilpiperazina (**46**).



Rendimento: 55%; FM: C₁₆N₃₄N₂; MM: 254,45 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,83 (t, J = 4,2 Hz, 4H, H1), 2,34 (sl, 4H, H2), 2,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H, H3), 1,90 (s, 1H, NH), 1,46-1,39 (m, 2H, H4), 1,19 (sl, 18H, H5-H13), 0,82 (t, J = 5,1 Hz, 3H, H14). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 59,6 (C1), 54,8 (C2), 46,2 (C3), 32,0 (C4), 29,7-22,7 (C5-C13), 14,2 (C14).

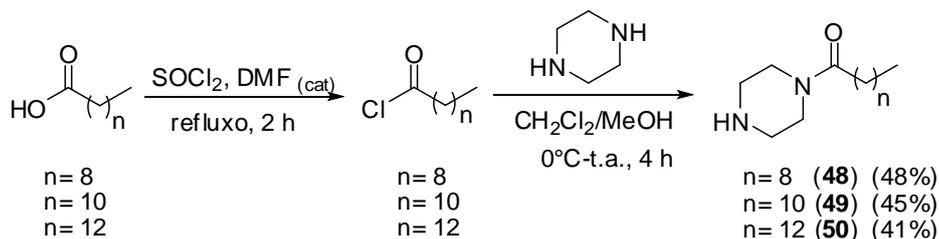
1-tetradecilpiperazina (**47**).



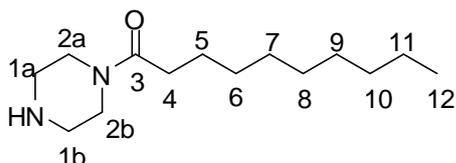
Rendimento: 41%; FM: $C_{18}H_{38}N_2$; MM: $282,51 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,92 (sl, 4H, H1), 2,75 (s, 1H, NH), 2,43 (s, 4H, H3), 2,32-2,29 (m, 2H, H3), 1,50-1,44 (m, 2H, H4), 1,25 (sl, 22H, H5-H15), 0,87 (t, $J = 5,0 \text{ Hz}$, 3H, H16). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 59,5 (C1), 54,5 (C2), 46,0 (C3), 32,0 (C4), 29,8-22,8 (C5-C15), 14,2 (C16).

6.3 – Procedimento Geral para a síntese das amidas de cadeia longa derivadas da piperazina.

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de piperazina (3,0 g; 34,8 mmol) em metanol seco (20,0 mL; 1,74 M) foi adicionado durante 1h, gota a gota, uma solução do correspondente cloreto ácido (11,61 mmol) em CH_2Cl_2 seco (30,0 mL; 0,39 M) à 0°C . Logo após, o banho de gelo foi retirado e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 3 h e o desenvolvimento da reação foi acompanhado por CCD (eluente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ 9,0:1,0; revelador: iodo). Após o término da reação o solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório e transferiu-se o resíduo para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e o diclorometano evaporado. O óleo obtido foi purificado por CCS (eluente: gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$) conduzindo as piperazinas aciladas **48-50** em rendimentos que variaram de 41-48%.



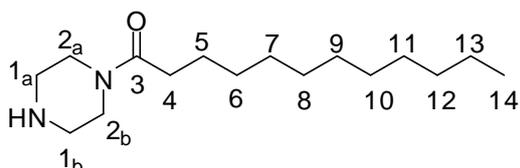
1-decacylpiperazina (**48**).



Rendimento 48%; FM: $C_{14}H_{28}N_2O$; MM: $240,38 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,58 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H_{1a}), 3,44 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H_{1b}), 2,87-2,81 (m, 4H, H_{2a} e H_{2b}), 2,40 (s, 1H, NH), 2,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H_4), 1,66-1,56 (m, 2H, H_5), 1,29-1,26 (sl, 12H, H_6 - H_{11}), 0,87 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, H_{12}). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 172,0 (C3), 46,9 (C1_a), 46,4 (C1_b), 45,9 (C2_a), 42,6 (C2_b), 33,4 (C4), 31,9 (C5), 29,5-22,7 (C6-C11), 14,1 (C12).

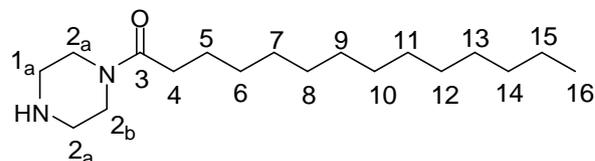
1-dodecacilpiperazina (49).



Rendimento: 45%, FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$; MM: $268,44 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,55 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H, H_{1a}), 3,39 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H, H_{1b}), 2,82-2,76 (m, 4H, H_{2a} e H_{2b}), 2,55 (s, 1H, NH), 2,25 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_4), 1,60-1,50 (m, 2H, H_5), 1,19 (sl, 16H, H_6 - H_{13}), 0,81 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H, H_{14}). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,8 (C3), 46,7 (C1_a), 46,3 (C1_b), 45,8 (C2_a), 42,5 (C2_b), 33,3 (C4), 31,9-22,7 (C5-C13), 14,1 (C14).

1-tetradecacilpiperazina (50).



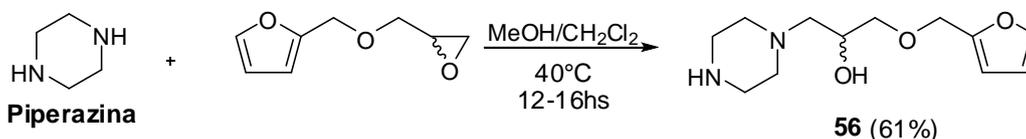
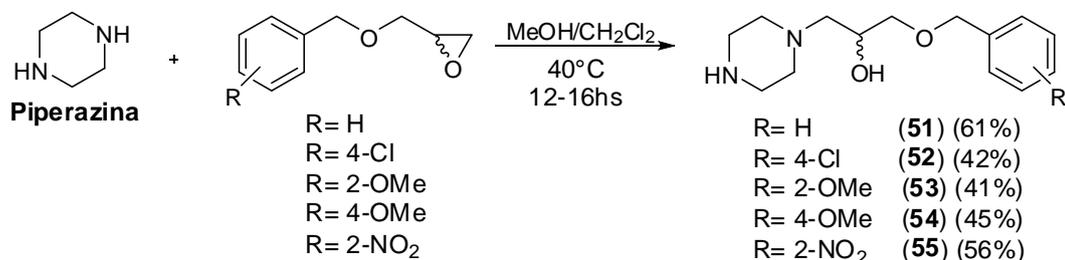
Rendimento: 41%; FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$; MM: $296,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,57 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H, H_{1a}), 3,41 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H, H_{1b}), 2,90 (s, 1H, NH), 2,47-2,41 (m, 4H, H_{2a} e H_{2b}), 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, H_4), 1,62-1,52 (m, 2H, H_5), 1,21 (sl, 20H, H_6 - H_{15}), 0,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, H_{16}). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,7 (C3), 51,7 (C1_a), 51,3 (C1_b), 45,7 (C2_a), 41,5 (C2_b), 33,4 (C4), 32,0-22,7 (C5-C14), 14,2 (C16).

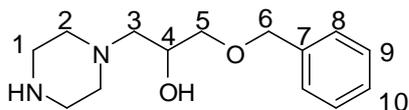
6.4 - Procedimento geral para a síntese dos aminoálcoois aromáticos e heteroaromáticos.

Em uma solução da piperazina (1,03 g; 12,0 mmol) em metanol seco (25,0 mL; 0,48 M) foi adicionado lentamente o correspondente éter glicídico (10,0 mmol) em uma solução de CH_2Cl_2 seco (25,0 mL; 0,4 M) durante 4 h a 40°C . A reação foi deixada sob agitação durante 12-16 h a 40°C . Após o término da reação o solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório e o resíduo foi solubilizado em CH_2Cl_2 e transferido

para um funil de separação onde procedeu a extração em diclorometano e água. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada, o solvente removido por destilação e purificada por CCS (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) levando a formação dos aminoalcoóis aromáticos e heteroaromáticos **51-56**.



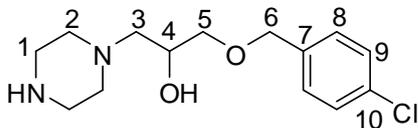
1-(benzilox)-3-(piperazinil)-2-propanol (**51**).



Rendimento: 61%; FM: C₁₄H₂₂N₂O₂; MM: 250,34 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,24 (m, 5H, H8-H10), 4,50 (s, 2H, H6), 3,89-3,81 (m, 1H, H4), 3,46-3,37 (m, 2H, H5), 2,86-2,80 (m, 4H, H1), 2,58-2,51 (m, 4H, H2), 2,36-2,28 (m, 2H, H3). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 138,3-127,8 (C7-C10), 73,6 (C6), 72,8 (C4), 66,1 (C5), 61,4-46,2 (C3-C1).

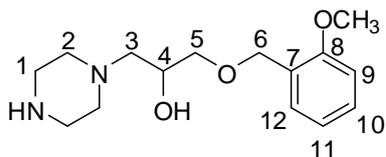
1-(4-cloro-benzilox)-3-(piperazinil)2-propanol (**52**).



Rendimento: 42%; FM: C₁₄H₂₁ClN₂O₂; MM: 284,78 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,24-7,17 (m, 4H, H8 e H9), 4,44 (s, 2H, H6), 3,86-3,81 (m, 1H, H4), 3,44-3,33 (m, 2H, H5), 2,79 (s, 4H, H1), 2,52-2,49 (m, 2H, H3), 2,38-2,27 (m, 4H, H2). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136,7-128,5 (C10-C7), 72,7 (C6), 66,0 (C4), 61,3 (C5), 54,5-46,0 (C3-C1).

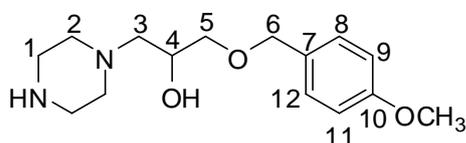
1-(2-metoxi-benzilox)-3-(piperazinil)2-propanol (53).



Rendimento: 41%; FM: C₁₅H₂₄N₂O₃; MM: 280,36 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H9 ou H12), 7,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, H10 ou H11), 6,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, H10 ou H11), 6,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, H9 ou H12), 4,60 (s, 2H, H6), 3,97-3,93 (m, 1H, H4), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,57-3,46 (m, 2H, H5), 2,88-2,37 (m, 10H, H1-H3). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,2 (C8), 129,1-110,3 (C7, C9-C12), 73,1 (C6), 68,4 (OCH₃), 66,2 (C4), 61,6 (C5), 55,4-46,1 (C1-C3).

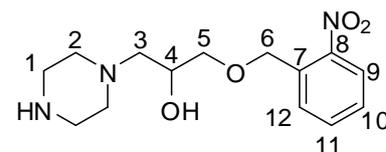
1-(4-metoxibenzilox)-3-(piperazinil)-2-propanol (54).



Rendimento 45%; FM: C₁₅H₂₄N₂O₃; MM: 280,36 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,82 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H, H8 ou H9), 4,42 (s, 2H, H6), 3,87-3,80 (m, 1H, H4), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,43-3,32 (m, 2H, H5), 2,87-2,78 (m, 2H, H3), 2,56-2,27 (m, 8H, H1 e H2). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 159,4 (C10), 130,4 (C7), 129,5 (C8), 114,0 (C9), 73,3 (C6), 72,5 (OCH₃), 66,3 (C4), 61,4 (C5), 55,4 (C3), 54,4 (C2), 46,1 (C1).

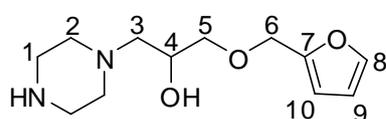
1-(2-nitrobenziloxi)-3-(piperazinil)2-propanol (55).



Rendimento 56%; FM: C₁₄H₂₁N₃O₄; MM: 295,33 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo laranja.

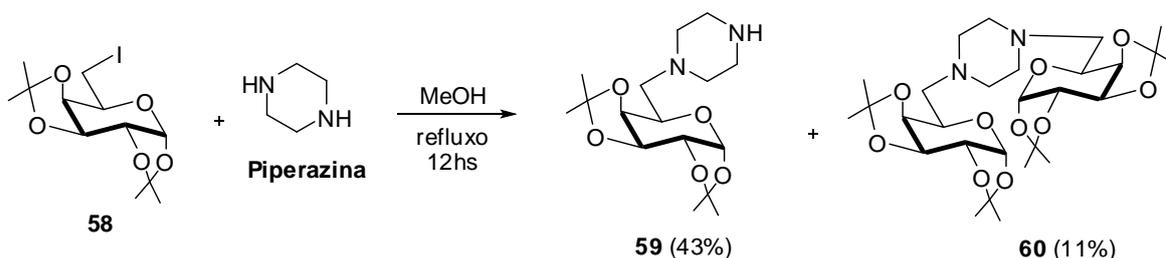
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H9), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H12), 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H11), 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H10), 4,94 (s, 2H, H6), 4,00-3,94 (m, 1H, H4), 3,65-3,54 (m, 2H, H5), 2,92-2,40 (m, 10H, H3, H2 e H1). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,4 (C8), 135,0-124,8 (C7, C9-C12), 73,7 (C6), 70,1 (C4), 66,0 (C5), 61,2-46,1 (C3-C1).

1-(furanil-2-metoxi)-3-(piperazinil)-2-propanol (56).



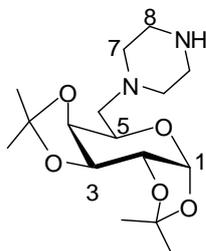
Rendimento: 61%; FM: C₁₂H₂₀N₂O₃; MM: 240,30 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H8), 6,33-6,29 (m, 2H, H9 e H10), 4,48 (s, 2H, H6), 3,90-3,83 (m, 1H, H4), 3,48-3,41 (m, 2H, H5), 2,87-2,84 (m, 4H, H3), 2,59-2,55 (m, 4H, H2), 2,39-2,30 (m, 2H, H1). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 151,6 (C8), 142,7 (C7), 110,2 (C10), 109,4 (C9), 72,5 (C6), 66,2 (C4), 65,2 (C5), 61,2-45,5 (C3-C1).

6.5 - Procedimento geral para a síntese dos aminoglicosilados 59 e 60.



Para uma solução de piperazina (1,03 g; 12,0 mmol) em metanol seco (50,0 mL, 0,24 M) foi adicionado 6-deoxi-6-iodo-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo (59, 3,7 g; 10,0 mmol). A reação ficou sob agitação magnética e refluxo por 12 h. O solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório, o resíduo solubilizado em diclorometano seguido de extração líquido-líquido. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e o diclorometano removido. O produto bruto foi purificado por CCS (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) levando a formação do produto desejado.

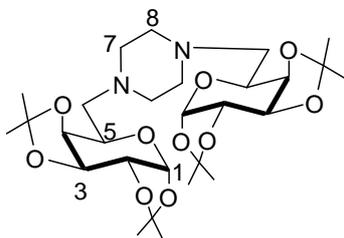
6-piperazinil-1,2:3,4-di-O-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo 59.



Rendimento: 43%; FM: C₁₆H₂₈N₂O₅; MM: 328,40 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,56 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H, H1), 4,60 (dd, *J* = 7,9 e 2,3 Hz, 1H, H3), 4,30 (dd, *J* = 5,0 e 2,3 Hz, 1H, H2), 4,20 (dd, *J* = 7,9 e 1,8 Hz, 1H, H4), 3,96-3,93 (m, 1H, H5), 3,39 (s, 2H, H6), 2,95-2,92 (m, 4H, H7), 2,75-2,68 (m, 1H, NH), 2,55-2,53 (m, 4H, H8), 1,53 (s, 3H, CH₃), 1,44 (s, 3H, CH₃), 1,33 (s, 6H, CH₃). RMN de ¹³C (75

MHz, CDCl₃) δ 109,1 (CCH₃), 108,3 (CCH₃), 96,5 (C1), 72,5 (C3), 70,8 (C2), 70,3 (C4), 65,0 (C5), 58,6 (C6), 54,0 (C7), 45,5 (C8), 25,9-24,4 (CCH₃).

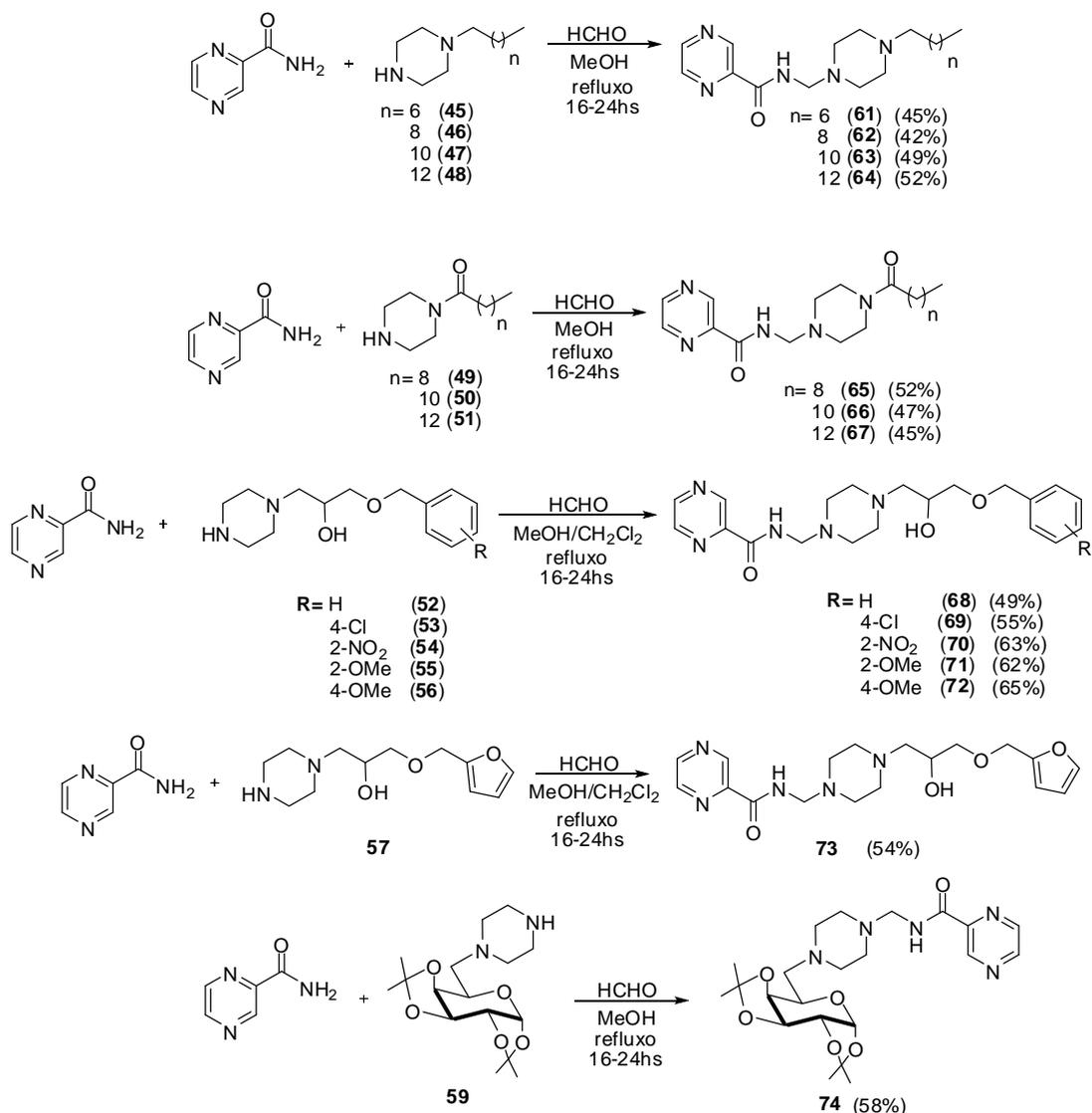
6-*N,N*-piperazinil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno- α -D-galactopiranosídeo 60.



Rendimento: 11%; C₂₈H₄₆N₂O₁₀; MM: 570,67 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,55 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H, H1), 4,60 (dd, *J* = 7,9 e 2,3 Hz, 2H, H3), 4,30 (dd, *J* = 5,0 e 2,3 Hz, 2H, H2), 4,21 (dd, *J* = 7,9 e 1,4 Hz, 1H, H4), 3,95 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H5), 2,72-2,52 (m, 12H, H6-H8), 1,53 (s, 6H, CCH₃), 1,45 (s, 6H, CCH₃), 1,33 (s, 12H, CCH₃). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 109,3 (CCH₃), 108,5 (CCH₃), 96,8 (C1), 72,8 (C3), 71,1 (C2), 70,6 (C4), 65,6 (C5), 58,4 (C6), 53,4 (C7 e C8), 26,1 (CCH₃), 25,0 (CCH₃), 24,6 (CCH₃).

6.6 – Procedimento geral para a síntese das *N*-bases de Mannich derivadas da pirazinamida 61-74.

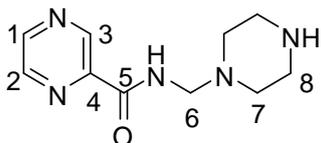


Procedimento A: Para uma solução da pirazinamida (0,492 g; 4,0 mmol) em metanol seco (3,0 mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado os correspondentes derivados da piperazina (**45-59**, 4,0 mmol) em uma solução de metanol seco (2,0 mL), seguido de uma solução 37% de formaldeído (0,5 mL, 6,0 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e então deixada sob refluxo por 16-24 h. O solvente foi removido por destilação em evaporador rotatório e o resíduo purificado por CCS (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) conduzindo a formação das bases de Mannich **43** e **62-68**.

Procedimento B: Para uma solução da pirazinamida (0,492 g; 4,0 mmol) em metanol seco (3,0 mL) a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado os

correspondentes derivados da piperazina (**45-59**, 4,0 mmol) em uma solução de diclorometano seco (2,0 mL), seguido de uma solução 37% de formaldeído (0,5 mL, 6,0 mmol). A reação ficou sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 30 minutos e então deixada sob refluxo por 16-24 h. O solvente foi removido e o resíduo purificado por CCS (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) conduzindo a formação das bases de Mannich **69-74**.

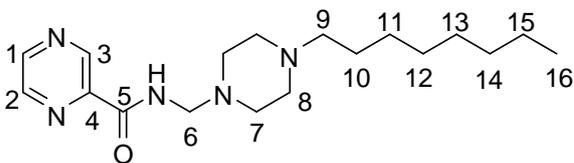
***N*-(piperazinilmetil)-pirazina-carboxamida (43).**



Rendimento: 15%; FM: C₁₀H₁₅N₅O; MM: 221,26 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido branco.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H2), 8,77 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H3), 8,53 (dd, *J* = 2,3 e 1,5 Hz, 1H, H1), 8,18 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, NH), 4,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H, H5), 2,92 (s, 1H, NH), 2,65 (sl, 4H, H6), 2,52 (sl, 4H, H7). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,8 (C5), 147,5-142,7 (C1-C4), 61,4 (C6), 51,5-49,9 (C7-C8).

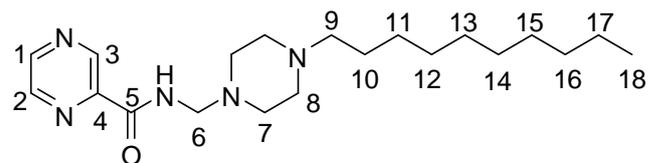
***N*-(4-octilpiperazinil)metil)-pirazina-carboxamida (61).**



Rendimento: 45%; FM: C₁₈H₃₁N₅O, MM: 333,47 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H2), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H3), 8,51 (dd, *J* = 2,5 e 1,4 Hz, 1H, H1), 8,20 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 4,41 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, H6), 2,71-2,70 (m, 4H, H7), 2,50 (sl, 4H, H8), 2,33 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H, H9), 1,51-1,41 (m, 2H, H10), 1,24 (sl, 10H, H11-H15), 0,85 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H16). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,8 (C5), 147,6-142,6 (C1-C4), 61,2 (C6), 58,9-49,9 (C7-C9), 32,0-22,8 (C10-C15), 14,2 (C16).

***N*-(4-decilpiperazinil)metil)-pirazina-carboxamida (62).**

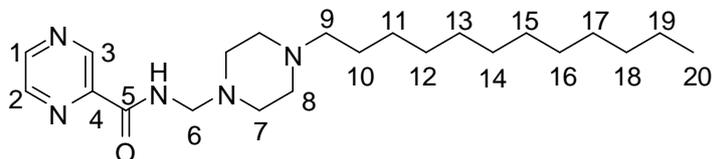


Rendimento: 43%; FM: C₂₀H₃₅N₅O; MM: 361,52 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, H2), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H3), 8,52 (dd, *J* = 2,5 e 1,5 Hz, 1H, H1), 8,19 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, NH), 4,40 (d, *J* = 6,5 Hz,

2H, H6), 2,70 (sl, 4H, H7), 2,49 (sl, 4H, H8), 2,32 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, H9), 1,48-1,42 (m, 2H, H10), 1,24 (sl, 14H, H11-H17), 0,87 (t, $J = 3,3$ Hz, 3H, H18). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,7 (C5), 147,3-142,5 (C1-C4), 61,0 (C6), 58,7-49,7 (C7-C9), 31,8-22,6 (C10-C17), 14,0 (C18).

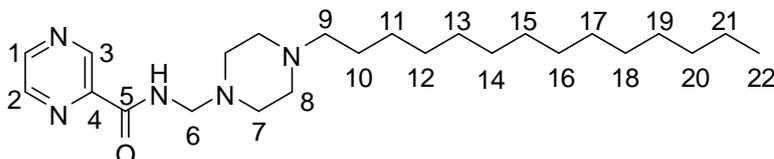
***N*-((4-dodecylpiperazinil)metil)pirazina-carboxamida (63).**



Rendimento: 49%; FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}$; MM: $389,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,39 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H2), 8,75 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, H3), 8,51 (dd, $J = 2,5$ e $1,4$ Hz, 1H, H1), 8,20 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H, NH), 4,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H, H6), 2,69 (t, $J = 3,5$ Hz, 4H, H7), 2,48 (t, $J = 3,5$ Hz, 4H, H8), 2,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, H9), 1,48-1,42 (m, 2H, H10), 1,23 (sl, 18H, H11-H19), 0,85 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H, H20). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,8 (C5), 147,5-142,6 (C1-C4), 61,2 (C6), 58,9-50,0 (C7-C9), 32,0-22,8 (C10-C19), 14,2 (C20).

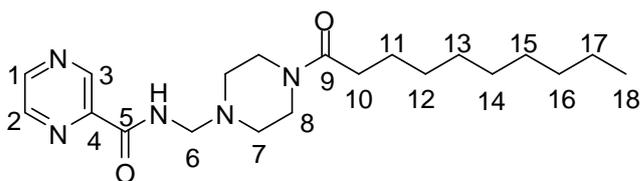
***N*-((4-tetradecilpiperazinil)metil)-pirazina-carboxamida (64).**



Rendimento: 52%; FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}$; MM: $417,63 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H2), 8,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H3), 8,53 (dd, $J = 2,3$ e $1,2$ Hz, 1H, H1), 8,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H, NH), 4,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H, H6), 2,71 (s, 4H, H7), 2,49 (s, 4H, H8), 2,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H9), 1,72 (m, 2H, H10), 1,45 (m, 2H, H11), 1,24 (sl, 20H, H12-H21), 0,88 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, H22). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,8 (C5), 147,6-142,6 (C1-C4), 61,2 (C6), 58,9-50,0 (C7-C9), 32,1-22,8 (C11-C21), 14,2 (C22).

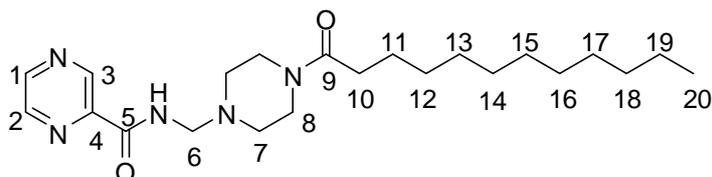
***N*-((4-decanoilpiperazinil)metil)pirazina-carboxamida (65).**



Rendimento: 52%; FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2$; MM: $375,51 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, H2), 8,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H3), 8,56 (dd, $J = 2,3$ e $1,3$ Hz, 1H, H1), 8,26 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, NH), 4,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H, H6), 3,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H8_a), 3,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H8_a), 2,66-2,60 (m, 4H, H7 ou H8), 2,28 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H10), 1,63-1,53 (m, 2H, H11), 1,25-1,23 (m, 12H, H12-H17), 0,86 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, H18). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,83 (C5), 163,92 (C9), 147,64-142,69 (C1-C4), 61,14 (C6), 50,46-45,57 (C7-C8), 41,44 (C10), 33,36-18,51 (C11-C17), 14,15 (C18).

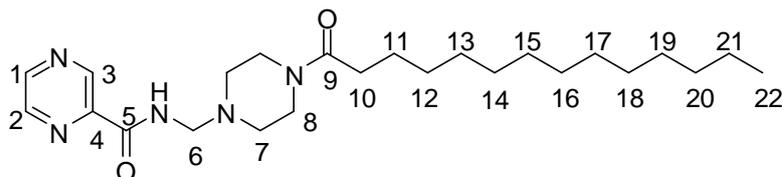
***N*-((4-dodecanoilpiperazinil)metil)pirazina-carboxamida (66).**



Rendimento: 47%; FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_2$; MM: 403,56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H2), 8,73 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H3), 8,49 (dd, $J = 2,5$ e $1,4$ Hz, 1H, H1), 8,19 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, NH), 4,36 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H, H6), 3,59 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H7_b ou H8_a ou H8_b), 3,43 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H7_b ou H8_a ou H8_b), 2,60-2,54 (m, 4H, H7 ou H8), 2,22 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, H10), 1,58-1,48 (m, 2H, H11), 1,17 (sl, 16H, H12-H19), 0,81 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, H20). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,7 (C5), 163,8 (C9), 147,6-142,6 (C1-C4), 61,1 (C6), 50,4-45,5 (C7-C8), 41,4 (C10), 33,3-22,7 (C11-C19), 14,1 (C20).

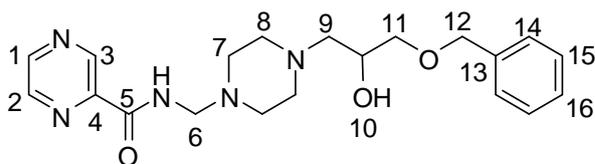
***N*-((4-tetradecanolpiperazil)metil)pirazina-carboxamida (67).**



Rendimento 45%; FM: $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2$; MM: 431,61 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom;

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H2), 8,78 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H3), 8,54 (dd, $J = 2,5$ e $1,5$ Hz, 1H, H1), 8,18 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H, NH), 4,41 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H, H6), 3,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H7_b ou H8_a ou H8_b), 3,48 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H, H7_a ou H7_b ou H8_a ou H8_b), 2,65- 2,60 (m, 4H, H7 ou H8), 2,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H, H10), 1,67 (s, 2H, H11), 1,61-1,55 (m, 2H, H12), 1,31-1,24 (m, 18H, H13-H21), 0,87 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, H22). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 171,8 (C5), 163,9 (C9), 147,6-142,6 (C1-C4), 61,1 (C6), 53,5-41,4 (C7-C8), 33,3-22,7 (C10-C21), 14,1 (C22).

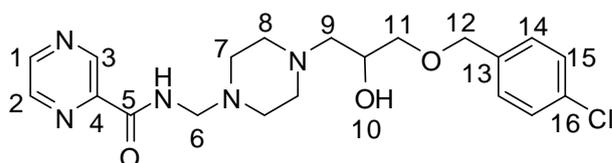
N-((4-(3-(benziloxi)-2-hidroxiopropil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (68).



Rendimento 49%; FM: C₂₀H₂₇N₅O₃; MM: 385,46 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,41 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H, H2), 8,76 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, H3), 8,54 (dd, *J* = 2,2 e 1,3 Hz, 1H, H1), 8,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H, NH), 7,33-7,31 (m, 5H, H14-H16), 4,55 (s, 2H, H12), 4,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H6), 3,93-3,88 (m, 1H, H10), 3,51-3,43 (m, 2H, H11), 3,22 (s, 1H, OH), 2,68 (s, 4H, H7 ou H8), 2,51-2,37 (m, 6H, H7 ou H8, H9). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,7 (C5), 147,5-142,6 (C1-C4), 138,1-127,7 (C14-C16), 73,5-50,0 (C-6-C12).

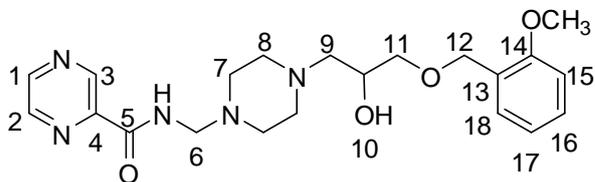
N-((4-(3-(4-clorobenziloxi)-2-hidroxiopropil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (69).



Rendimento 55%; FM: C₂₀H₂₆ClN₅O₃; MM: 419,91 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H, H2), 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H3), 8,51 (dd, *J* = 0,9 e 2,4 Hz, 1H, H1), 8,24 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H, NH), 7,26-7,19 (m, H14-H15), 4,47 (s, 2H, H12), 4,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, H6), 3,90-3,83 (m, 1H, H10), 3,47-3,36 (m, 2H, H11), 2,64 (s, 6H, H8 e H9), 2,46-2,31 (m, 4H, H7). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,7 (C5), 147,4-142,6 (C1-C4), 136,7-128,5 (C13-C16), 72,8- 49,9 (C7-C12).

N-((4-(2-hidroxi-3-(2-metoxibenziloxi)propil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (70).

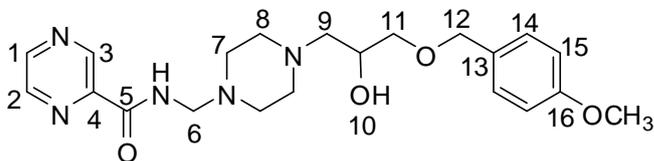


Rendimento 62%; FM: C₂₁H₂₉N₅O₄; MM: 415,19 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, H2), 8,72 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H3), 8,50 (dd, *J* = 1,4 e 2,3 Hz, 1H, H1), 8,22 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, NH), 7,31 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H15), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H16), 6,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H17), 6,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H18), 4,54 (s, 2H, H12), 4,35 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H, H6), 3,92-3,86 (m, 1H, H10), 3,77 (s, 2H, OCH₃), 3,52-3,41 (m, 2H, H11), 2,65 (s, 6H, H8-H9), 2,48-2,38 (m, 4H, H7). RMN de

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,76 (C5), 157,20 (C14), 147,52-142,67 (C1-C4), 129,13-110,29 (C13-C18), 72,93-49,90 (C7-C12).

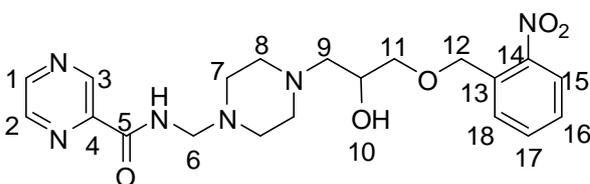
***N*-((4-(2-hidroxi-3-(4-metoxibenzi)loxi)propil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (71).**



Rendimento: 65%; FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4$; MM: 415,49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,36 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H2), 8,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H3), 8,50 (dd, $J = 2,3$ e 1,5 Hz, 1H, H1), 8,21 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, NH), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H15), 6,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H14), 4,43 (s, 2H, H12), 4,34 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H6), 3,87-3,81 (m, 1H, H10), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,44-3,33 (m, 2H, H11), 2,63 (s, 6H, H8-H9), 2,45-2,31 (m, 4H, H7). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,7 (C5), 159,3 (C16), 147,5-142,6 (C1-C4), 130,2-113,8 (C13-C15), 73,1-49,9 (C7-C9).

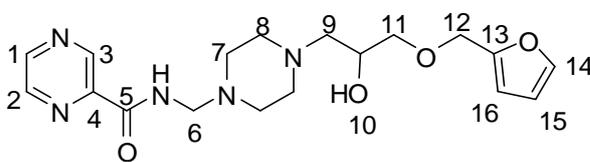
***N*-((4-(2-hidroxi-3-(2-nitrobenzi)loxi)propil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (72).**



Rendimento 63%; FM: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_5$; MM: 430,46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H, H2), 8,79 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H3), 8,56 (dd, $J = 2,5$ e 1,4 Hz, 1H, H1), 8,23 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, NH), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H15), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H18), 7,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H16), 7,45 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H, H17), 4,94 (s, 2H, H12), 4,41 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H6), 4,01-3,97 (m, 1H, H10), 3,64-3,57 (m, 2H, H11), 2,74 (s, 6H, H8-H9), 2,56-2,49 (m, 4H, H7). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,9 (C5), 147,6 (C14), 144,8-142,7 (C1-C4), 134,9-124,8 (C13-C18), 73,7-50,0 (C7-C12).

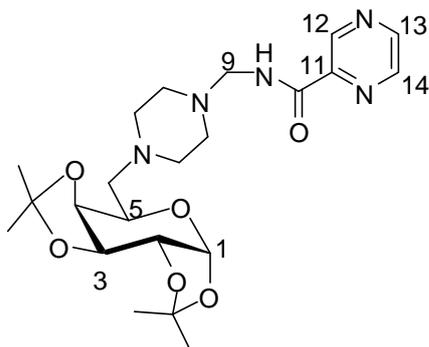
***N*-((4-(3-(furanil-2-metoxi)-2-hidroxipropil)piperazinil)metil)pirazina-carboxamida (73).**



Rendimento 54%; FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$; MM: 375,42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo amarelo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H, H2), 8,74 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H3), 8,51 (dd, $J = 2,3$ e 1,6 Hz, 1H, H1), 8,21 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, NH), 7,36 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H, H14), 6,30-6,27 (m, 2H, H15-H16), 4,45 (s, 2H, H12), 4,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H, H6), 3,90-3,82 (m, 1H, H10), 3,48-3,37 (m, 2H, H11), 2,67 (s, 6H, H8-H9), 2,49-2,38 (m, 4H, H7). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 163,6 (C5), 151,4 (C13), 147,3-142,5 (C1-C4), 110,2 (C15), 109,3 (C16), 72,3-49,8 (C7-C12).

1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene-6-piperazina-metil-pirazina-carboxamida- α -D-galactopyranose (74).



Rendimento: 58%; FM: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$; MM: $463,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: óleo marrom.

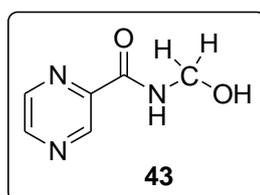
RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,41 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H, H14), 8,76 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, H12), 8,53 (dd, $J = 2,5$ e 1,3 Hz, 1H, H13), 8,19 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H, NH), 5,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, H1), 4,58 (dd, $J = 7,9$ e 2,3 Hz, 1H, H3), 4,40 (dd, $J = 27,6$ e 12,9 e 6,6 Hz, 2H, H2), 4,28 (dd, $J = 5,1$ e 2,3 Hz, 1H, H4), 4,17 (dd, $J = 7,9$ e 1,6 Hz, 1H, H5), 3,93 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H, H9), 2,76-2,72 (m, 4H, H8), 2,57-2,50 (m, 4H, H7), 1,50 (s, 3H, CCH_3), 1,44 (s, 3H, CCH_3), 1,32 (s, 3H, CCH_3), 1,31 (s, 3H, CCH_3). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 163,8 (C10), 147,6-142,7 (C11-C14), 109,4 (CCH_3), 108,5 (CCH_3), 96,8 (C1), 72,8-58,2 (C2-C6 e C9), 53,2-49,8 (C7-C8), 26,2-24,7 (CCH_3).

7 CONCLUSÕES

No primeiro capítulo dessa tese, inicialmente, foi proposta a síntese de vinte e quatro *N*-bases de Mannich derivadas da INH e PZA envolvendo a participação de aminoálcoois lipofílicos (Figura 1.6, pág. 16). No entanto, para ambos os materiais de partida nenhuma base de Mannich foi obtida. Diferentes condições de reação foram realizadas variando-se solvente, temperatura, ordem de adição dos reagentes e pH do meio, porém nenhuma das condições levou a formação das bases de Mannich pretendidas.

Para a preparação dos compostos derivados da PZA, verificou-se a dependência do pH do meio reacional, sendo este aproximadamente 9,0. Abaixo deste valor de pH a reação não ocorreu, observando-se por CCD a presença dos materiais de partida. No entanto, nesta faixa de pH além da formação base de Mannich, também houve a formação de um produto majoritário que após análise do seu espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C juntamente com dados da literatura foi caracterizado como um acilaminal (Figura 1.11). Esse intermediário foi formado pela reação da PZA com o formaldeído, em condições básicas de reação, porém acredita-se que o aminoálcool não foi um bom nucleófilo capaz de promover a substituição do hidróxi, assim como esse último não é considerado um bom grupo abandonador.

Figura 1.11: Estrutura atribuída ao composto **43** com base nos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

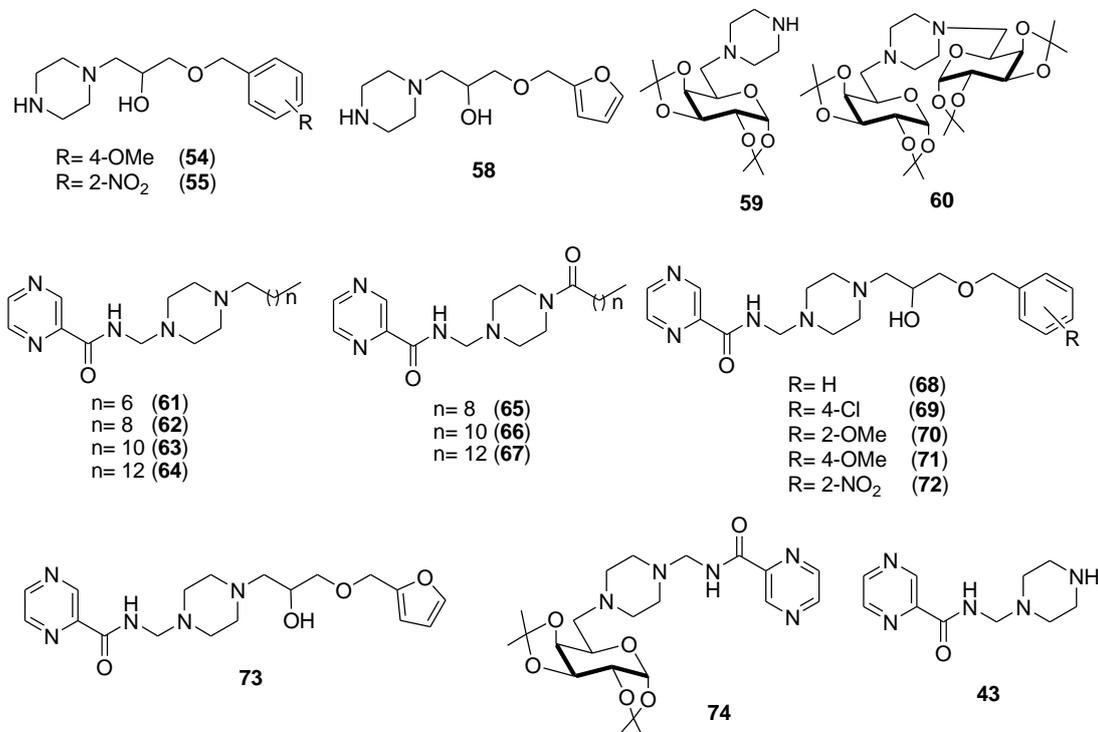


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Apesar de, em condições muito básicas de reação (utilizando-se NaOH), se observou por RMN de ^1H e COSY a formação da base de Mannich **14** pretendida. Entretanto, houve dificuldades na purificação devido à mesma polaridade que o produto desejado apresentou quando comparado com a PZA. Além disso, só foi possível observar a formação da base de Mannich pretendida, quando a placa de CCD foi revelada com o uso de câmara de iodo, uma vez que, o composto apresentava o mesmo R_f da PZA. Baseado nisto, foi feita uma nova proposta de síntese de *N*-bases de Mannich derivadas da PZA substituindo-se os aminoalcoóis lipofílicos por derivados de piperazina sendo sintetizados no total de 45 (quarenta e cinco) compostos onde, os derivados da piperazina **53**, **55** e **56** e

as piperazinas acopladas a D-galactose **59** e **60** além das quinze *N*-bases de Mannich (**43**, **61-74**) derivadas da PZA, totalizando 20 compostos, são inéditos (Figura 1.41).

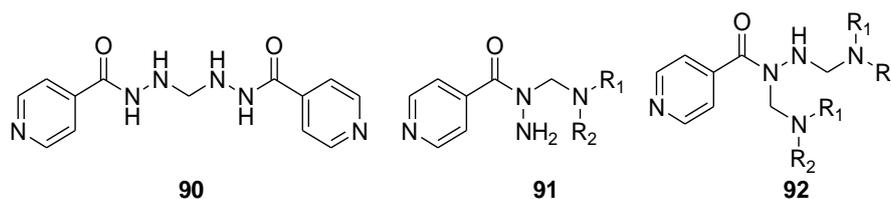
Figura 1.41: Compostos inéditos obtidos neste trabalho



Fonte: ELABORADOR PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com relação aos compostos derivados da INH, pelo espectro de RMN de ^1H do bruto da reação entre a INH com o aminoálcool **2**, foi possível verificar a presença de um sinal característico da ligação $\text{N-CH}_2\text{-N}$, no entanto, a instabilidade do produto formado inviabilizou qualquer tentativa de purificação do mesmo. Esta mesma instabilidade, também ficou evidenciada nas reações de Mannich envolvendo os derivados da piperazina, o que também inviabilizou a purificação e caracterização dos produtos formados. Acredita-se que, no caso da INH, por ser mais nucleofílica quando comparada à PZA reações indesejadas ocorreram e subprodutos foram formados (Figura 1.33), como por exemplo, a formação de compostos dicarbonilados (**90**) em meio fortemente básico; e, ainda, a utilização de substratos, contendo mais de um sítio nucleofílico, como é o caso da isoniazida, podem levar a formação de subprodutos como o composto monossustituído **91** e uma *bis*-base de Mannich **92**. Um estudo computacional será realizado em colaboração com o Prof. Dr. Hélio do DQ-UFJF com o intuito de entender o mecanismo de reação para a formação das *N*-bases de Mannich utilizando-se os substratos propostos neste trabalho.

Figura 1.33: Possíveis subprodutos formados da reação de Mannich com a INH.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Dentre os quarenta e cinco compostos sintetizados, vinte e nove tiveram suas ações como antituberculostáticos, antibacterianos e antibiofilmes avaliados (**43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 e 74**), utilizando-se para estes ensaios cinco espécies bacterianas de referência: *Mycobacterium tuberculosis* H37 RvATCC 27294, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (espécies Gram-positivas); *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia coli* ATCC 25922 (espécies Gram-negativas). Com relação aos resultados de TB as piperazinas alquiladas **44 e 45**, bem como as *N*-bases de Mannich derivadas da PZA **62-64 e 67** apresentaram uma atividade anti-TB duas vezes melhor quando comparado com o fármaco de primeira escolha PZA, mostrando que a hibridação planejada funcionou melhorando a atividade anti-TB da PZA. Com relação aos resultados dos testes antibacterianos e antibiofilmes, observou-se em geral que, para esses testes os compostos *N*-alquilados são mais ativos em relação aos compostos *N*-acilados e que o tamanho da cadeia carbônica é importante para essas atividades, sendo que os compostos com cadeia de 10 à 14 átomos de carbono foram os mais ativos. Destaca-se como promissores os compostos **46, 47, 48, 49, 55, 63 e 64** que apresentaram atividade antibacteriana e antibiofilme igual ou superior aos fármacos de referência gentamicina ou rifampicina.

8 REFERÊNCIAS

ALLOCHIO FILHO, J. F. Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**. V. 5, n. 2, 96-142. Abril, 2013.

AKHMETOVA, V. R. Synthesis and Biological Activity of Five-, Six-and Seven-membered S, N-Containing Saturated Heterocycles. **Russian Chemical Bulletin**. V. 59, n. 2, 425-433, 2010.

AREND, M. Modern Variants of the Mannich Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**. V. 37, n. 8, 1044-1070, Mai, 1998.

BARREIRO, E. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**. V. 14, n. 17, 1829-1852, Jul, 2007.

BRACO IND. CHIMICA SPA. Le N-(morpholino-4'-méthyl) amide de l'acide pyrazine-carboxylique en tant qu'agent bactéricide dans les maladies infectieuses et en particulier dans le traitement de la tuberculose, (IPC1-7): **A61K; C07D, BE19620615147 19620315 , 15 MARÇO DE 1962, European Patent Office.**

BOUKLI, L. Design of new potent and selective secretory phospholipase A₂ inhibitors. Part 5: Synthesis and biological activity of 1-alkyl-4-[4,5-dihydro-1,2,4-[4H]-oxadiazol-5-one-3-ylmethylbenz-4'-yl(o)] piperazines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. V. 16, n. 3, 1242–1253, Fev, 2008.

BUSSCHER, H. J. Biomaterial-associated infection: locating the finish line in the race for the surface. **Science Translational Medicine**. V. 4, n. 153, 1-11, Set, 2012.

CHALUVARAJU, K. C. Synthesis and Antimicrobial Activities of Amino Benzylated Mannich Bases of Pyrazinamide. **International Journal of ChemTech Research**. V. 2, n. 3, 1368-1371, Jul, 2010.

CORRÊA, T. A. Preparation of Amino Alcohols Condensed with Carbohydrates: Evaluation of Cytotoxicity and Inhibitory Effect on NO Production. **Chemical Biology & Drug Design**. V. 76, n. 5, 451-456, Set., 2010.

COSTA, C. F. **Síntese de diaminas e aminoalcoóis, potenciais agentes Leishmanicidas**, 2007. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química). UFJF. Juiz de Fora, 2007.

COSTERTON, J. W. Microbial biofilms. **Annual Review of Microbiology**. V. 49, 711-745, Out, 1995.

DAROUCHE, R. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. **Clinical Infectious Disease**. V. 33, n. 9, 1567-1572. Nov, 2001

DE SOUZA, M. V. N. Fármacos no Combate à Tuberculose: passado, presente e futuro. **Química Nova**. V. 28, n. 4, 678-682, Fev, 2005.

DEVÍNSKÝ, F. Synthesis, IR spectra and antimicrobial activity of 1,4-dialkylpiperazine dioxides. **Collection of Czechoslovak Chemical Communications**. V. 47, n. 4, 1130-1138, 1982.

FERNANDES, F. S. Anthelmintic Effects of Alkylated Diamines and Amino Alcohols Against *Schistosoma mansoni*. **BioMed Research International**. V. 2013, 1-9, Aug, 2013.

FERNANDES, F. S. Synthesis and evaluation of antibacterial and antitumor activities of new galactopyranosylated amino alcohols. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 108, 203-210, Jan, 2016.

FINCH, O. C. Synthesis of the spiroacetal core of the cephalosporin family of natural products. **Tetrahedron**. V. 70, n. 3, 590-596, Jan, 2014.

HALL, S. A. Syntheses in the Pyrazine Series. II. Preparation and Properties of Aminopyrazine. **Journal of the American Chemical Society**. V.62, n. 3, 664-665, Mar, 1940.

JOSHI, S. In vitro study of some medicinally important Mannich bases derived from antitubercular agent. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. V. 12, 571-576, Nov, 2004

JAMAL, L. F. A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão. **Revista Saúde Pública**. V. 41, 104-110, 2007.

JÚNIOR, C. R. O. Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**. V. 104, n. 5, 703-705, *Rio de Janeiro*, Aug, 2009.

KIUCHI, F. Nematocidal Activity of Long Alkyl Chain Amides, Amines, and Their Derivatives on Dog Roundworm Larvae. **Chemical Pharmacology Bulletin**. V. 40, n. 12, 3234-3244, Mar, 2008.

LÓPEZ, D. Biofilms. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**. V. 2, n. 7, 1-11, Jul, 2010.

MUNCH, R. Robert Koch. **Microbes and Infection**. V. 5, n. 1, 69-74, Jan, 2003.

MOUZIN, G. A. Convenient One-Step Synthesis of Glycidyl Ethers. **Synthesis**. V. 2, 117-119, 1983.

NEIDELL, M. J. Costs of Healthcare- and Community-Associated Infections With Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms. **Clinical Infectious Disease**. V. 55, n. 6, 807-815, Jun, 2012.

ONAJOLE, O. K. Pentacyclo-undecane derived cyclic tetra-amines: Synthesis and evaluation as potent anti-tuberculosis agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 44, n. 11, 4297-4305, Nov, 2009.

OTHMAN, A. A. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. **Arabian Journal of Chemistry**. Set, 2014.

PLECH, T. Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 97, 94-103, Jun, 2015.

REIS, E. F. C. **Síntese, Caracterização e avaliação de atividade imunossupressora de aminoalcoóis e diaminas lipofílicas**. 2008. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química), UFJF, Juiz de Fora, 2008.

RODRIGUES, S. B. V. **Quimeras Moleculares: Síntese de Novas Moléculas Híbridas contendo Fulereo C₆₀**. 2011. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Química), UFMG, Belo Horizonte, 2011.

ROBIN, A. Microwave-Assisted Ring Opening of Epoxides: A General Route to the Synthesis of 1-Aminopropan-2-ols with Anti Malaria Parasite Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**. V. 50, n. 17, 4243-4249, Ago, 2007.

ROMAN, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 89, n. 7, 743-816, Jan, 2015.

SATHESH, V. A green approach for the one-pot multi-component synthesis of *N*-substituted γ , δ and ϵ -lactams involving C–N bond formation catalyzed by FeCl₃. **RSC Advances**. V. 3, n. 45, 23035–23045, Ago, 2013.

SCHNEIDER, A. E. Bi(OTf)₃-Catalyzed Multicomponent α -Amidoalkylation Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 80, n. 12, 6193–6212, Mai, 2015.

SRIRAM, D. Synthesis of pyrazinamide Mannich bases and its antitubercular properties. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. V. 16, n. 8, 2113-2116, Abr, 2006.

SHAQUIQUZZAMAN, M. Piperazine scaffold: A remarkable tool in generation of diverse pharmacological agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. V. 102, n. 18, 487-529, Set, 2015.

SHINDIKAR, A. V. Novel fluoroquinolones: design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. V. 15, n. 7, 1803-1806, Abr, 2005.

SZABO, M. Proof of Concept Study for Designed Multiple Ligands Targeting the Dopamine D₂, Serotonin 5-HT_{2A}, and Muscarinic M₁ Acetylcholine Receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**. V. 58, n. 3, 1550–1555, Jan, 2015.

TAVEIRA, A. F. Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. V. 15, n. 24, 7789-7794, Dez, 2007.

TRAMONTINI, M. **Mannich Bases: Chemistry and uses**. Boca Raton: CRC Press, 1994.

TRENTIN, D. S. Biofilmes bacterianos patogênicos: aspectos gerais, importância clínica e estratégias de combate. **Revista Liberato**. Novo Hamburgo, V. 14, n. 22, 113-238, Jul, 2013.

<http://portalsaude.saude.gov.br/>, acessado em janeiro de 2016.

O segundo capítulo desta tese foi desenvolvido na Universidade da Califórnia-Davis (Estados Unidos) proveniente de projeto de bolsa de doutorado sanduíche no exterior (PDSE-CAPES) no período de um ano sob orientação do Professor Dr. Jared Timothy Shaw. O trabalho teve como proposta o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese diastereoseletiva de δ -lactamas via reação de Mannich-Acilação e algumas aplicações envolvendo este substrato.

2.1 INTRODUÇÃO

Reações multicomponentes (RMCs) são caracterizadas como sínteses convergentes, que exigem pelo menos três substratos presentes desde o início da reação de modo que o produto obtido contenha todos ou a maior parte dos átomos de carbono envolvidos na reação (Batalha *et al.*, 2012). Dentre as principais RMCs existentes, a reação de Mannich, já comentada no Capítulo 1 (página 3) é uma das mais aplicadas dentro da síntese orgânica.

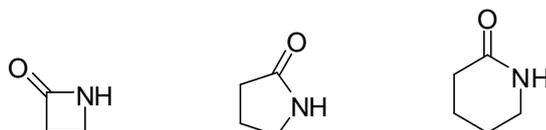
A reação Tandem, também conhecida como reação em Cascata ou reação Dominó, é caracterizada por uma série de reações intramoleculares consecutivas, ou seja, reações que acontecem em sequência e que têm como característica possuírem intermediários extremamente reativos. Nessas reações o substrato contém grupos funcionais que facilitam o processo Tandem (Nicolau *et al.*, 2009).

Tanto nas RMCs como na reação Tandem, a eliminação das etapas de isolamentos e purificações de produtos intermediários, aliado a possibilidade de maiores rendimentos e à facilidade do processo, faz com que estas duas classes de reações, tenham grande interesse na área de síntese orgânica, além de serem aplicáveis aos conceitos de Química Verde. Aliado a isso, a possibilidade de obtenção de compostos com estruturas diversas, que podem variar das mais simples às mais complexas estruturas, estende o interesse de tais reações a outras áreas relacionadas, em especial à Química Medicinal (Arend *et al.*, 1998).

Dentre os vários compostos de interesse medicinal que podem ser sintetizados a partir de RMCs ou Tandem estão as lactamas (Figura 2.1). Estes compostos são encontrados em vários produtos naturais, podendo apresentar uma estrutura muito diversificada variando o tamanho do anel de 4 até 60 membros (Janecki *et al.*, 2014). A aplicação mais importante das lactamas está na indústria farmacêutica. Atualmente existem

várias fármacos contendo α , β , γ e δ -lactamas em sua estrutura que são usadas no tratamento contra o câncer, AIDS, malária, tuberculose, infecções bacterianas, processos inflamatórios entre outras doenças (Janecki *et al.*, 2014).

Figura 2.1: Estruturas dos principais anéis lactâmicos com atividade biológica descrita na literatura.



β -lactama

γ -lactama

δ -lactama

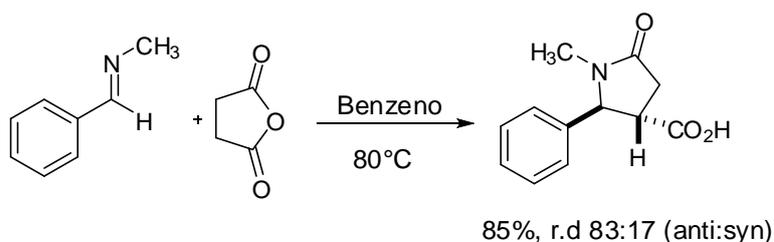
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Existem várias estratégias conhecidas na literatura para a síntese de anéis lactâmicos, dentre as quais, a metodologia baseada na reação de Mannich-Acilação pode ser aplicada na síntese de anéis lactâmicos substituídos (Gonzalez-Lopez *et al.*, 2009). Por ser o objetivo de estudo deste capítulo, a seguir será feita uma breve abordagem a respeito dessa reação.

2.1.1 – Desenvolvimento da reação de Mannich-Acilação na síntese de lactamas

Há aproximadamente 90 anos, alguns químicos orgânicos vêm explorando o uso de anidridos cíclicos em reações de Mannich-Acilação (Gonzalez-Lopez *et al.*, 2009). CASTAGNOLI e colaboradores (1969) mostraram o primeiro exemplo de formação de uma lactama a partir de uma reação entre uma imina formada *in situ* com o anidrido succínico (Esquema 2.1), conduzindo a formação de uma γ -lactama tri-substituída com uma razão diastereoisomérica de 83:17 (Castagnoli *et al.*, 1969).

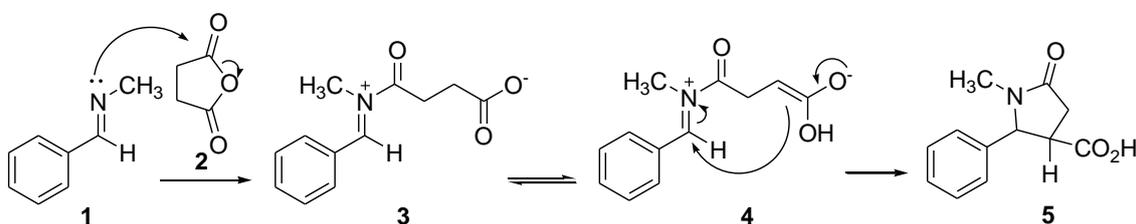
Esquema 2.1: Primeira síntese de lactama a partir da reação de Mannich-Acilação desenvolvida por CASTAGNOLI.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A reação de formação da γ -lactama é uma reação análoga à reação de Perkin, que envolve a condensação do benzaldeído com anidrido succínico conduzindo a formação de uma lactona (Antenius *et al.*, 1960). Estudos acerca do mecanismo da reação de Mannich Acilação (Antenius *et al.*, 1960, Castagnoli *et al.*, 1969 e Castagnoli *et al.*, 1971) levou CASTAGNOLI a propor que inicialmente ocorre um ataque da imina (1), previamente formada *in situ* ao anidrido (2), conduzindo a formação de uma espécie zwitteriônica como intermediário (3). Posteriormente, o grupo carboxilato deste intermediário sofre uma tautomerização (4), seguido de um ataque intramolecular do enolato levando a formação do produto ciclizado, no caso a γ -lactama (Esquema 2.2).

Esquema 2.2: Proposta de mecanismo para a formação da γ -lactama.

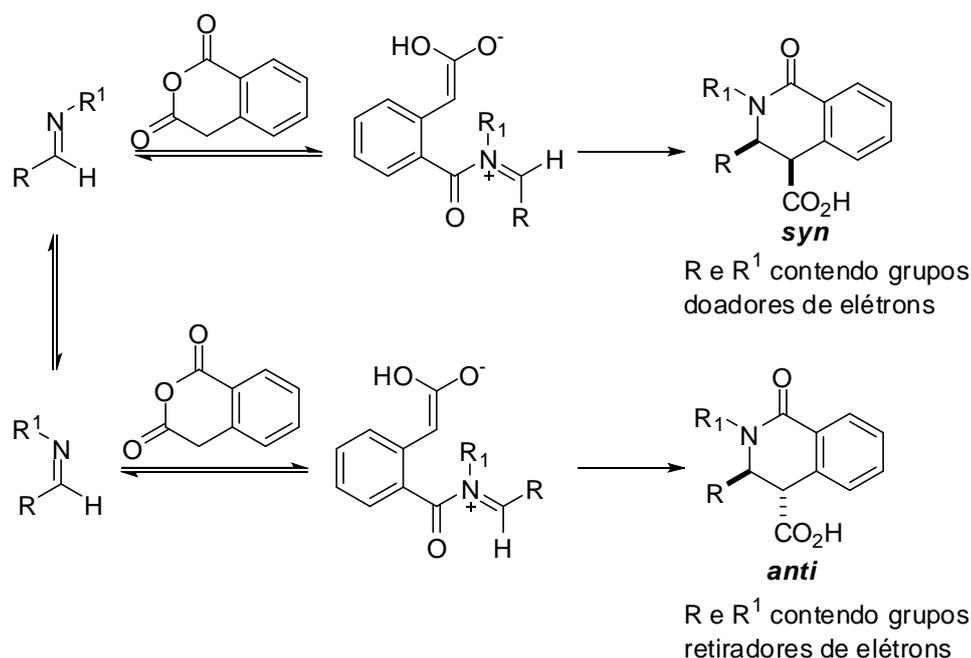


Fonte: ADAPTADO DE (CASTAGNOLI *et.al.*, 1969).

Segundo a proposta de CASTAGNOLI (1969 e 1971), a reatividade da imina (1) no ataque ao anidrido (2) e do enolato (4) na etapa de ciclização intramolecular, seriam os fatores determinantes para a formação da lactama. Essa proposta de mecanismo foi colocada em dúvida com base em observações experimentais. A reação de Perkin é catalisada pela adição de uma base como trietilamina, por exemplo, enquanto que na reação de Mannich-Acilação a adição de base não conduziu a uma mudança na taxa de reação, indicando que a formação do enolato não era o fator determinante para a reação (Gonzalez-Lopez *et al.*, 2009). Com o intuito aprofundar o estudo mecanístico dessa reação, CUSHMAN e colaboradores (1987) realizaram a reação de Mannich-Acilação utilizando-se anidrido fenilsuccínico e anidrido homoftálico (Esquema 2.3). Inicialmente, CUSHMAN considerou estar ocorrendo uma reação de Hetero Diels-Alder entre a imina com o tautômero enólico do anidrido para explicar o mecanismo da reação. Mas devido à necessidade da reação de Hetero Diels-Alder ocorrer em altas temperaturas (100-200°C) por tempo prologados esta hipótese foi descartada (Cushman *et al.*, 1987). Neste trabalho, CUSHMAN observou que iminas com grupos doadores de elétrons levou a formação do diastereoisômero *syn* enquanto que, iminas com grupos retiradores de elétrons levou a formação do diastereoisômero *anti* (Esquema 2.3). Além disso, iminas contendo grupos

volumosos levou a formação quase que exclusiva do diastereoisômero *cis*. A partir dessas observações, CUSHMAN e colaboradores concluíram que a seletividade da reação dependia do tipo da imina, uma vez que, poderia estar ocorrendo uma isomerização *E-Z* na imina, bem como da existência de um efeito estabilizador entre o enolato formado com os substituintes presentes na imina (Cushman *et al.*, 1987) dando suporte ao mecanismo proposto inicialmente por CASTAGNOLI (Esquema 2.2).

Esquema 2.3: Representação geral do estudo sobre a reação de Mannich-Acilação envolvendo o uso do anidrido homoftálico.

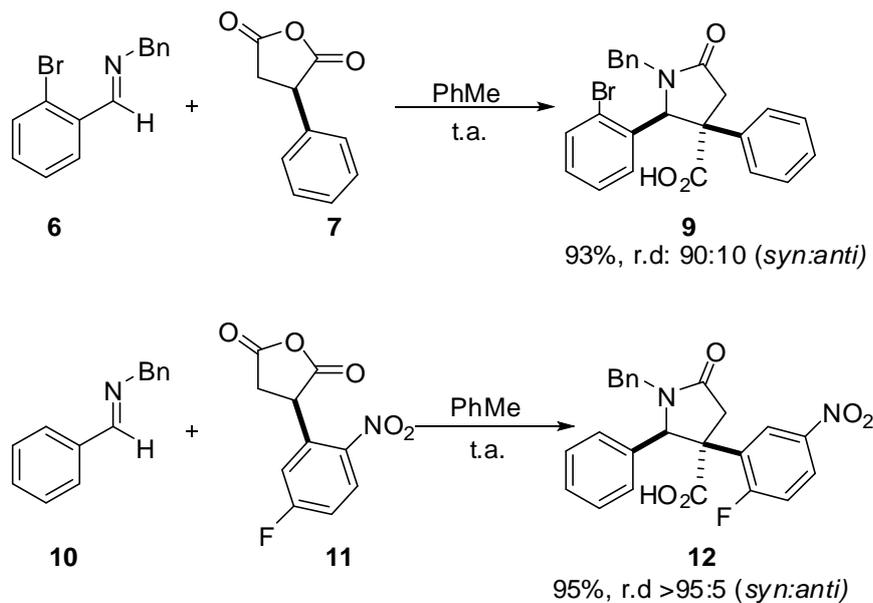


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Enquanto CASTAGNOLI e CUSHMAN realizaram estudos sobre o mecanismo e a diastereoseletividade da reação de Mannich-Acilação avaliando os efeitos dos substituintes na imina, SHAW e colaboradores (2006) exploraram o efeito eletrônico e a reatividade dos anidridos para essa reação na síntese de γ -lactamas, através do uso de anidridos succínicos substituídos. As γ -lactamas foram obtidas em bons rendimentos e diastereoseletividade (Esquema 2.4) e a estereoquímica do diastereoisômero majoritário foi elucidada por meio de difração de raio-X de uma das γ -lactamas obtidas (Masse *et al.*, 2006). Baseado nos resultados obtidos, SHAW e colaboradores propuseram que a etapa de enolização poderia passar por dois estados de transição (Figura 2.2). No processo de enolização, cada enolato pode interagir com a imina via dois estados de transição, cada um deles levando a um aduto de estereoquímica diferente dependendo do anidrido utilizado. A interação entre os

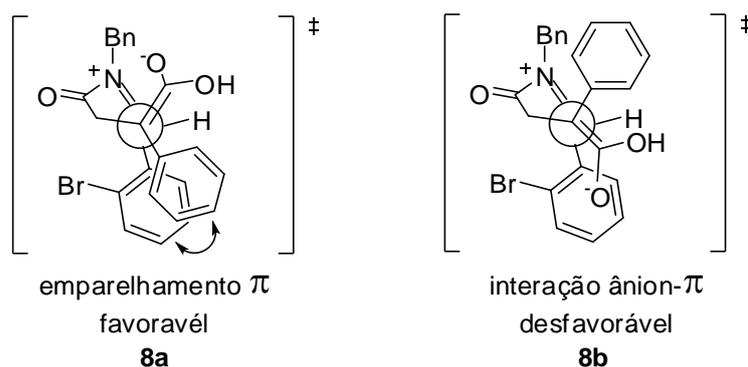
anéis aromáticos da imina e do anidrido, chamado de emparelhamento π (**8a**), seria a mais favorável quando comparada com a repulsão eletrônica entre o ânion carboxilato do anidrido com os elétrons π do anel aromático da imina (**8b**), sendo este efeito o responsável por dirigir a diastereoseletividade da reação. A estabilização do estado de transição estava relacionada, dessa forma, a natureza dos substituintes dos anidridos aril-substituídos (Masse *et al.*, 2006).

Esquema 2.4: Síntese de γ -lactamas a partir de anidridos succínicos aril-substituídos.



Fonte: ADAPATADO DE (MASSE *et al.*, 2006)

Figura 2.2: Estados de transição da reação de Mannich-Acilação.

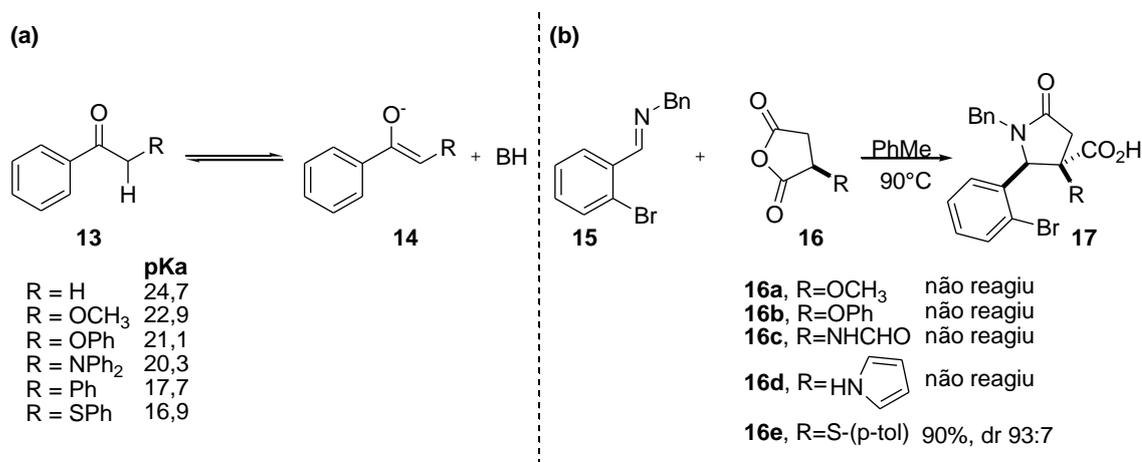


Fonte: ADAPATADO DE (MASSE *et al.*, 2006)

A partir da hipótese proposta por SHAW e colaboradores, envolvendo a formação dos estados de transição **8a** e **8b** (Figura 2.2), como etapa determinante para explicar a diastereoseletividade da reação e também com o objetivo de se aprofundar o estudo acerca

do mecanismo da reação de Mannich-Acilação, foi proposta a utilização de outros anidridos substituídos. Devido à semelhança estrutural entre base conjugada da acetofenona com o intermediário enolato formado na reação de Mannich-Acilação (Esquema 2.5), a acetofenona inspirou SHAW e colaboradores (2006) a realizarem esta reação com uma nova classe de anidridos substituídos com heteroátomos (Esquema 2.5). No entanto, somente para a reação contendo o grupo tioaril (16e) forneceu a γ -Lactama desejada em bom rendimento e diastereoseletividade (Ng *et al.*, 2006).

Esquema 2.5: (a) efeito dos substituintes na acidez de **13**; (b) Reação de Mannich-Acilação com anidridos substituídos por heteroátomos.

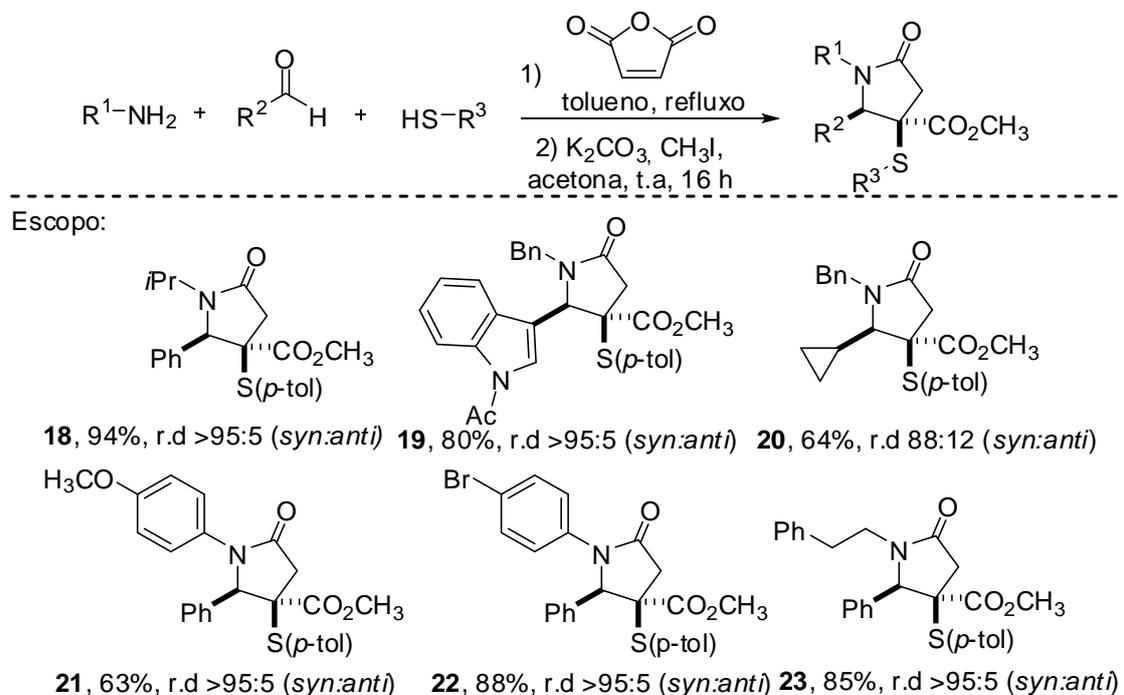


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Baseado no trabalho realizado anteriormente (Ng *et al.*, 2006), onde foi observado que somente os anidridos succínicos substituídos pelo grupo tioaril mostraram-se reativos para a reação de Mannich-Acilação, WEI e colaboradores realizaram em 2007 um trabalho para a investigação do mecanismo e regioseletividade para esse tipo de reação. Assim, foi realizada a síntese multicomponente de γ -lactamas tetra-substituídas, envolvendo quatro componentes: um aldeído, uma amina, o anidrido maléico e um tiol (Esquema 2.6). Cada componente foi variado independentemente e foram utilizados em quantidades estequiométricas levando a formação de γ -lactamas em bons rendimentos e alta diastereoseletividade tendo apenas água como subproduto da reação (Wei *et al.*, 2007). A estereoquímica dos compostos sintetizados foi elucidada por meio de difração de raio-X. Com relação ao mecanismo (Esquema 2.7), baseado no que foi proposto por CASTANOLI em 1969, na primeira etapa o ataque da imina ao anidrido **27** poderia ocorrer em ambas as carbonilas do anidrido, conduzindo aos intermediários **28a** e **28b**. No entanto, a lactama **30a**, que seria formada a partir da ciclização do intermediário **29a**, não foi obtida. Por outro lado, a lactama **30b**, foi obtida de forma exclusiva, e a regioseletividade para essa

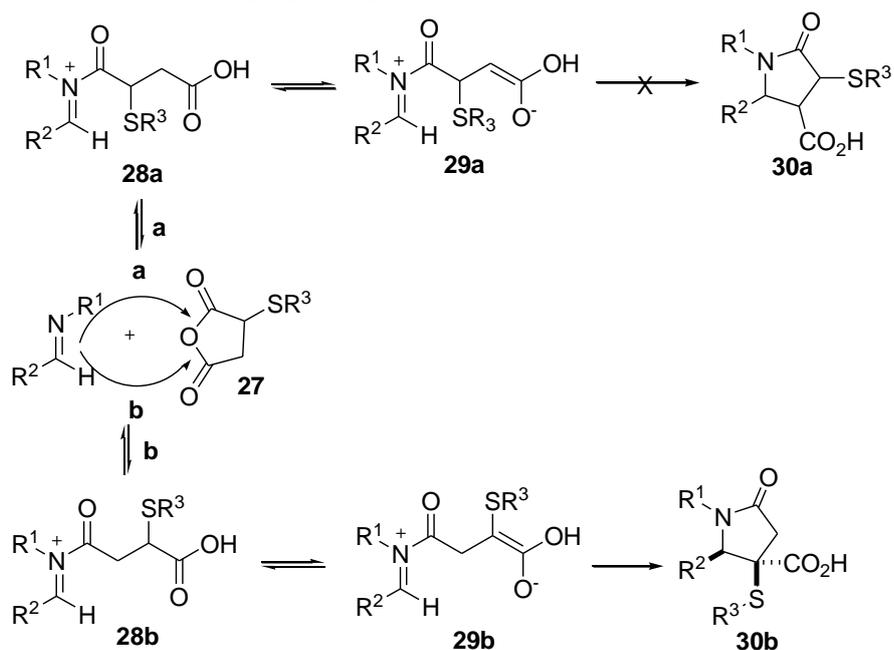
reação foi explicada pela estabilização do enolato **29b** pelo grupo tiol. Dessa forma, a reversibilidade do íon acil-iminium **28** aliado a característica do grupo tiol em realizar a adição conjugada e de auxiliar na estabilização do enolato formado permitiu o desenvolvimento de uma nova vertente da reação multicomponente (Wei *et al.*, 2007).

Esquema 2.6: Síntese de γ -lactamas tetra-substituídas via RMCs.



Fonte: ADAPATADO DE (WEI *et al.*, 2007).

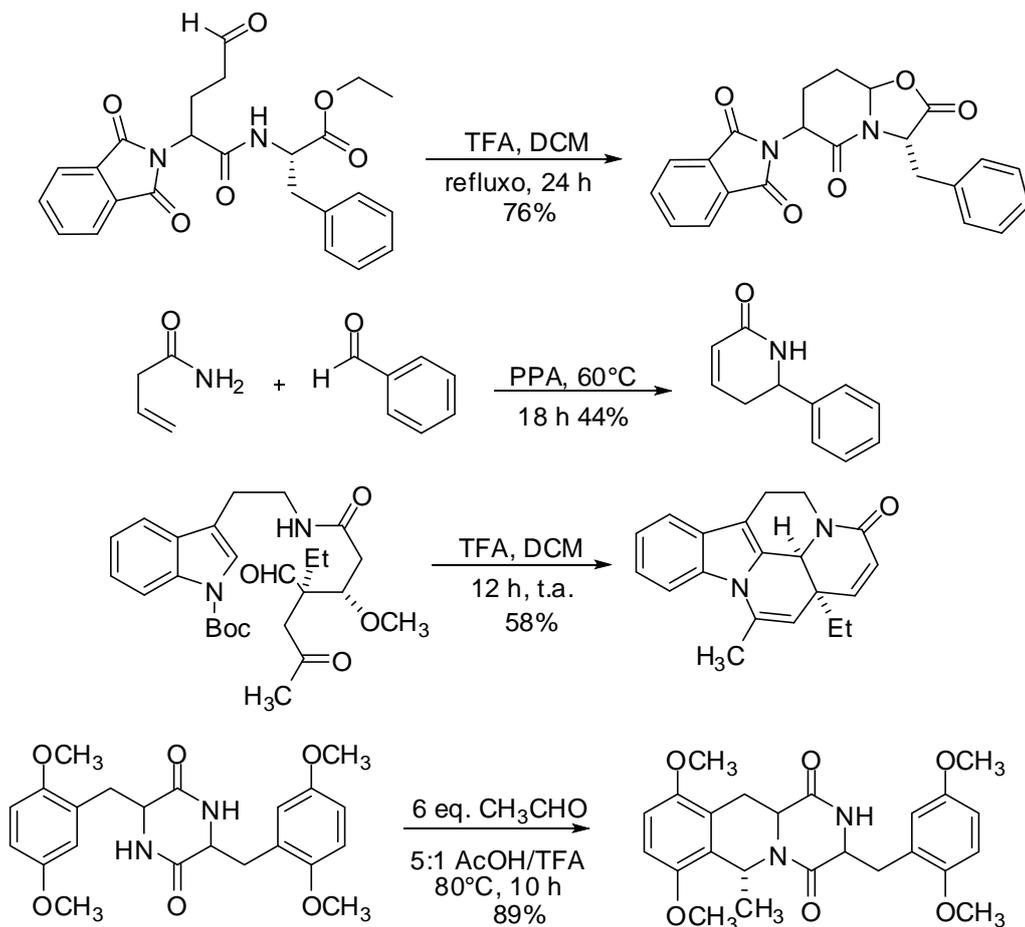
Esquema 2.7: Mecanismo proposto para a formação das γ -lactamas tetra-substituídas.



Fonte: ADAPATADO DE (WEI *et al.*, 2007).

O mecanismo para a obtenção das lactamas **18-26** também foi proposto a partir dos estudos realizados pelos pesquisadores PERKIN, CASTAGNOLI e CUSHMAN que se basearam em uma reação intermolecular entre a imina e o anidrido conduzindo a formação de um íon acilimínio como intermediário (Castagnoli *et al.*, 1969, Castagnoli *et al.*, 1971, Cushman *et al.*, 1987 e Gonzales-Lopez *et al.*, 2009). No entanto, este mecanismo foi questionado baseado nas observações de MARYANOFF e colaboradores (2004) que mostraram que ciclizações intramoleculares envolvendo um intermediário acilimínio e um enolato ocorrem em condições ácidas (Maryanoff *et al.*, 2004, Gilleron *et al.*, 2006, Marson *et al.*, 1992, Schultz *et al.*, 1997 e Chang *et al.*, 2007, Esquema 2.8) o que não é demonstrado no mecanismo inicialmente proposto, já que as reações foram realizadas em condições básicas.

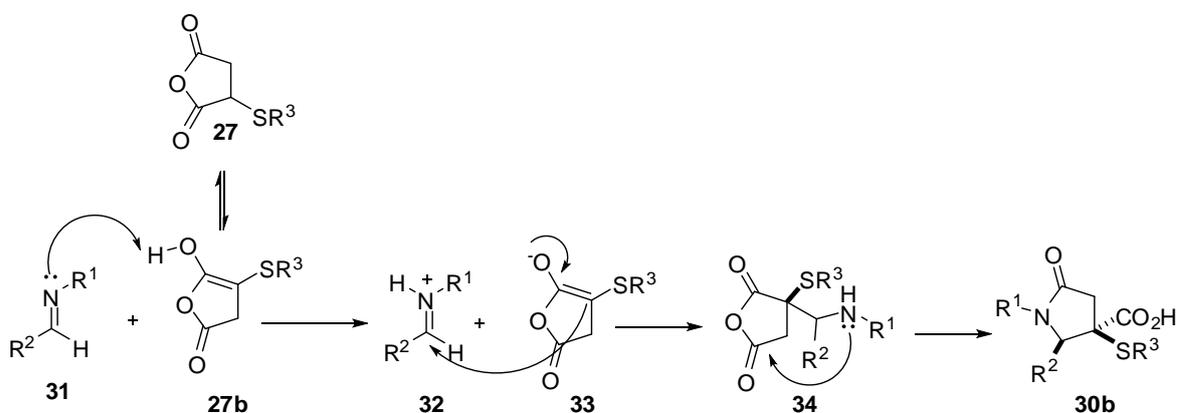
Esquema 2.8: Exemplos de ciclizações de íons acilimínio em meio ácido.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A falta de uma evidência para a formação intermolecular do íon acilimínium, especialmente sem o uso de outros reagentes, fez com que um novo mecanismo fosse proposto para a reação de Mannich-Acilação. Nesta nova proposta, o anidrido tiosubstituído (**27**) encontra-se em equilíbrio com a sua forma enólica (**27b**). Este novo intermediário é responsável por protonar a imina **31**, aumentando a sua reatividade, levando assim a formação de um sal de imínio (**32**) e um enolato (**33**) que reagem segundo uma reação do tipo Mannich. Finalmente, a lactama **30b** é formada por uma reação de *N*-acilação intramolecular da *N*-base Mannich **34** (Esquema 2.9).

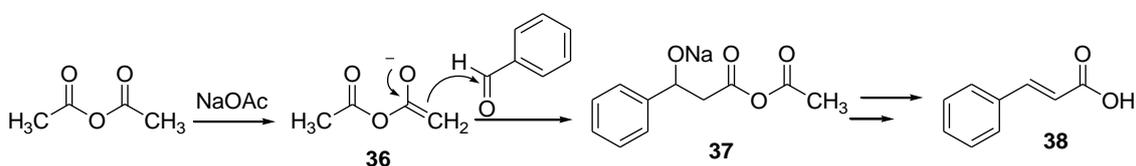
Esquema 2.9: Nova proposta de mecanismo para a reação de Mannich-Acilação.



Fonte: ADAPTADO DE (PATTAWONG *et al.*, 2013).

Nesta nova proposta de mecanismo para a reação de Mannich-Acilação o anidrido na sua forma enólica passa a ser o intermediário chave. A forma enólica dos anidridos, ou anidridos enólicos, tem sido considerada como intermediário sintético desde quando a reação de Perkin foi reportada em 1898 (Kurti *et al.*, 2005) (Esquema 2.10).

Esquema 2.10: Mecanismo proposto para a reação de Perkin.

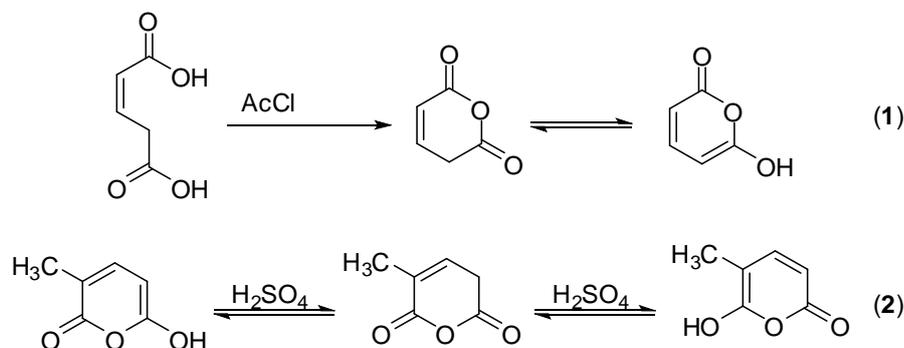


Fonte: ADAPTADO DE (KURTI *et al.*, 2005).

BLAND e colaboradores descreveram em 1912 a síntese de um anidrido cíclico a partir de uma ciclização intramolecular do ácido glutacônico (Equação 1, Esquema 2.11). Nesse trabalho, a formação do anidrido enólico foi detectada por meio de um teste colorimétrico usando cloreto Férrico. Anos mais tarde KAGAN e colaboradores (1975)

relataram a existência de tautômeros em condições ácidas de anidridos substituídos derivados do ácido glutacônico (Equação 2, Esquema 2.11). Estas conclusões foram baseadas nas mudanças dos deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H destes compostos.

Esquema 2.11: Reação com anidrido glutacônico e seu derivado.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

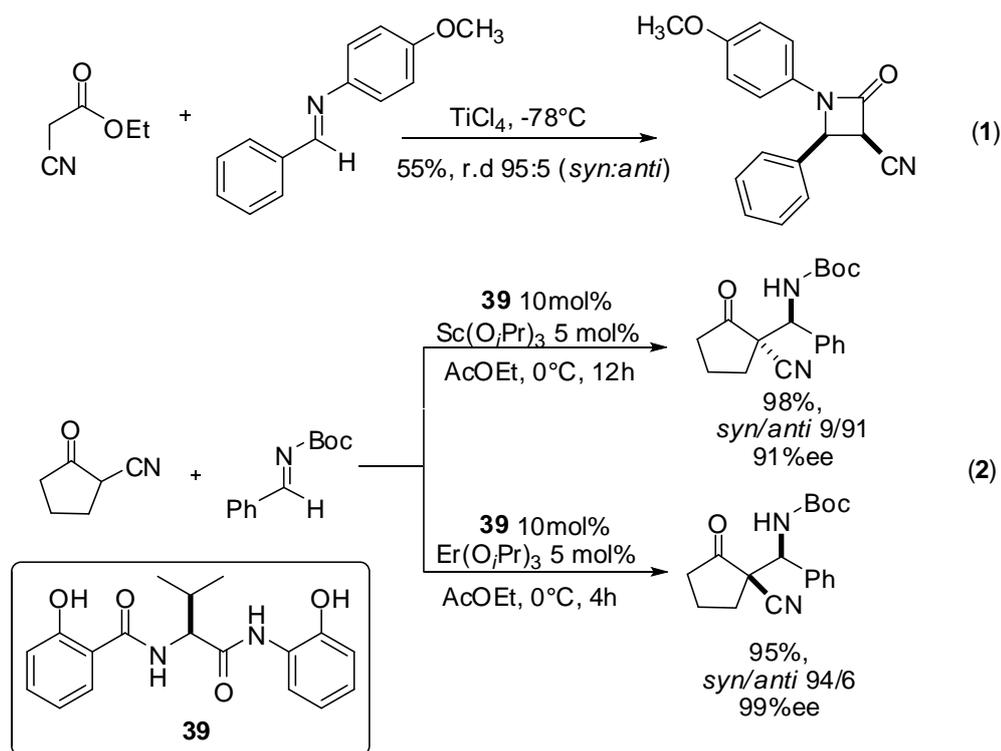
2.1.2- Desenvolvimento da reação de Mannich-Acilação com anidrido ciano-substituídos

Como já comentado no primeiro capítulo desse trabalho (pág. 3), um aduto de Mannich pode ser preparado através da adição de um carbono nucleofílico, estabilizado por ressonância, a uma imina. O componente enolizável usualmente é um aldeído ou cetona aromática ou alifática, mas também podem ser utilizados compostos α -ciano carbonílicos como descrito por KANWAR e NORIJI e seus colaboradores em 2005 e 2009, respectivamente, que descreveram a síntese de lactamas via reação de Mannich. KANWAR e colaboradores (2005) relataram a síntese de β -lactamas a partir da reação de iminas com α -ciano acetato de etila (Equação 1, Esquema 2.12). Nesse trabalho foi proposta a formação de um estado de transição tipo cadeira onde o enolato ataca a imina, seguido de uma acilação intramolecular conduzindo a formação das *cis*- β -lactamas substituídas. No trabalho de NORIJI e colaboradores (2009) as bases de Mannich foram obtidas em bons rendimentos e alta enantioseletividade pela reação de α -ciano-ciclopentanona e iminas, utilizando-se a amida **39** como ligante quiral e isopropóxido de Escândio (III) ou Erbó (III) (Equação 2, Esquema 2.12).

Apesar de haver trabalhos envolvendo a reação de Mannich com α -ciano cetonas e α -ciano ésteres, anidridos α -ciano-substituídos raramente têm sido usados em reações

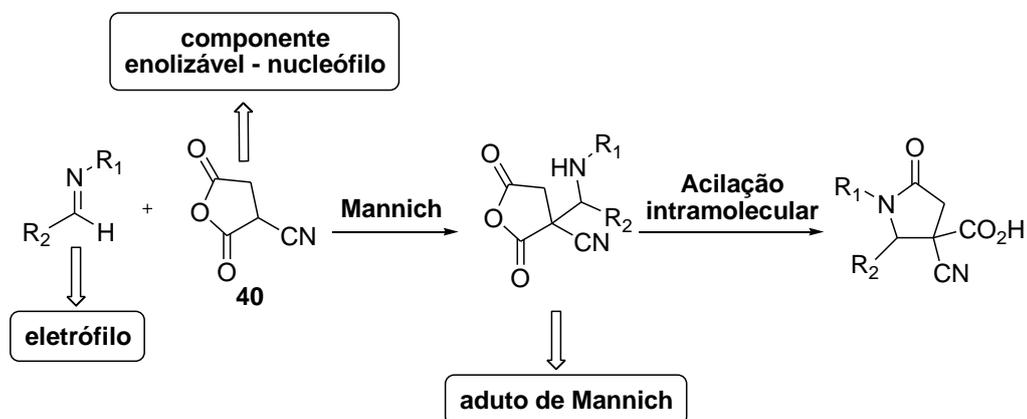
orgânicas (Al-Matar *et al.*, 2012, Khalil *et al.*, 2009) . Este fato motivou o grupo do Professor Jared Shaw a utilizar anidridos ciano-substituídos (**40**) em reações de Mannich-Acilação (Esquema 2.13) com o objetivo de se sintetizar de modo eficiente γ -lactamas substituídas. Dessa forma os anidridos ciano-substituídos seriam então o composto enolizável e as iminas o eletrófilo, em uma reação, também, de Mannich.

Esquema 2.12: Reações de Mannich utilizando como componente enolizável, compostos α -ciano carbonílicos.



Fonte: ADAPTADO DE (KANWAR *et al.*, 2005 e NORIJI *et al.*, 2009).

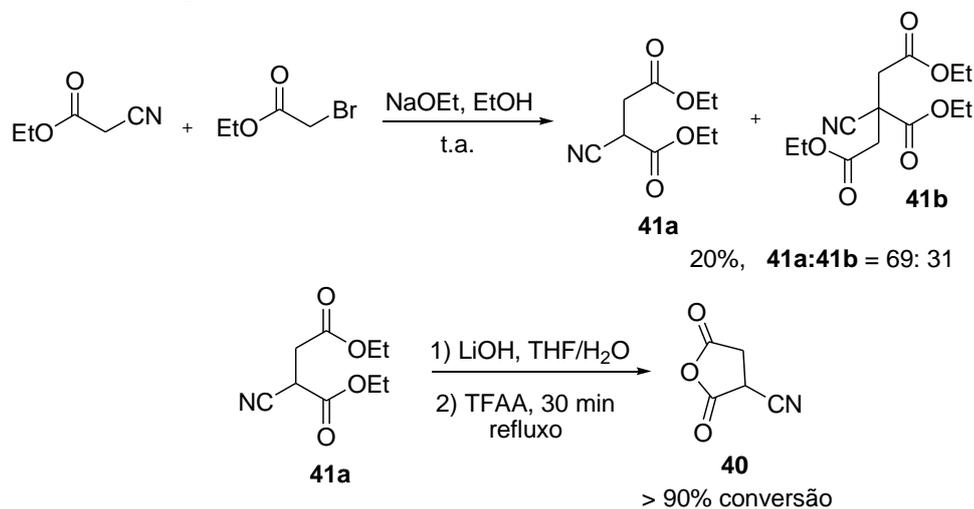
Esquema 2.13: Representação geral da proposta de reação de Mannich-Acilação envolvendo o uso de anidridos ciano-substituídos.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Desta forma, TAN e colaboradores (2012) realizaram a síntese do anidrido α -ciano-succínico a partir da reação de alquilação do α -ciano acetato de etila com 2-bromo acetato de etila, seguido do tratamento do diéster (**41a**) com base forte e anidrido trifluoro acético (Esquema 2.14).

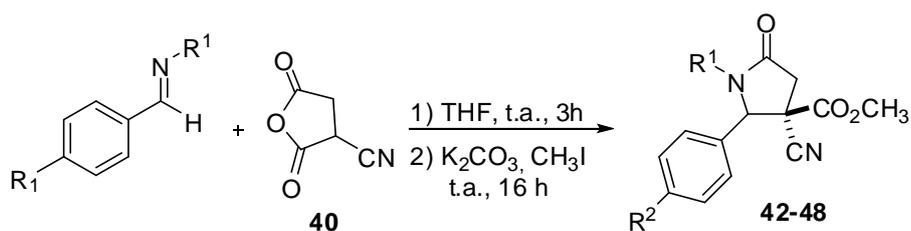
Esquema 2.14: Síntese do anidrido α -ciano-succínico.



Fonte: ADAPTADO DE (TAN *et al.*, 2012).

Neste mesmo trabalho foi realizada pela primeira vez, a síntese de γ -lactamas via reação entre anidridos α -ciano-succínicos com iminas, formadas *in situ*, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 2.15).

Esquema 2.15: Síntese de γ -lactamas via RMC de Mannich-Acilação com o uso de anidrido α -ciano-succínico.



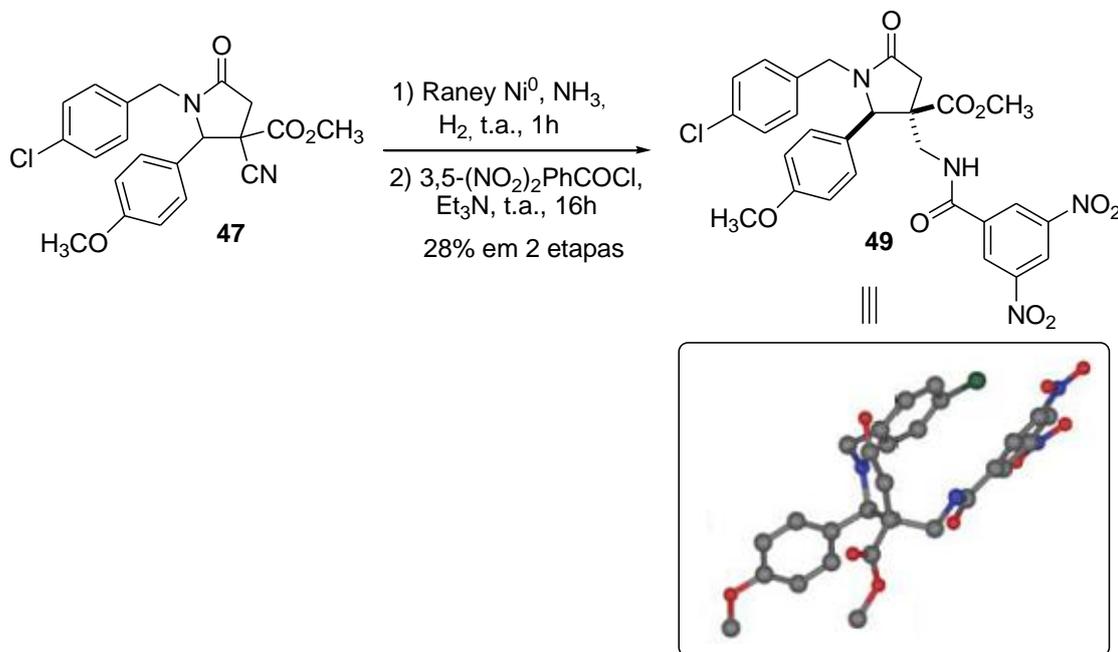
Produto	R ¹	R ²	Rendimento
42	<i>i</i> Bu	H	63%
43	<i>i</i> Pr	H	69%
44	CyCH ₂	H	84%
45	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	86%
46	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	83%
47	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	OCH ₃	65%
48	HC≡C-CH ₂	CN	60%

* As iminas foram formadas usando 1 eq. de aldeído, 1eq. de amina e 1.6 eq. de CH(OCH₃)₃ em THF.

Fonte: ADAPATADO DE (TAN *et al.*, 2012).

A estereoquímica dos compostos sintetizados foi inferida a partir da estereoquímica do derivado **49**, que foi elucidada por difração de raio-X. Esse derivado foi obtido pela redução do grupo ciano da γ -lactama **47** para um grupo amino metil, seguido da *N*-acilação com cloreto de 3,5-dinitro-benzoíla (Esquema 2.16).

Esquema 2.16: Rota sintética para a obtenção do cristal do composto **49**



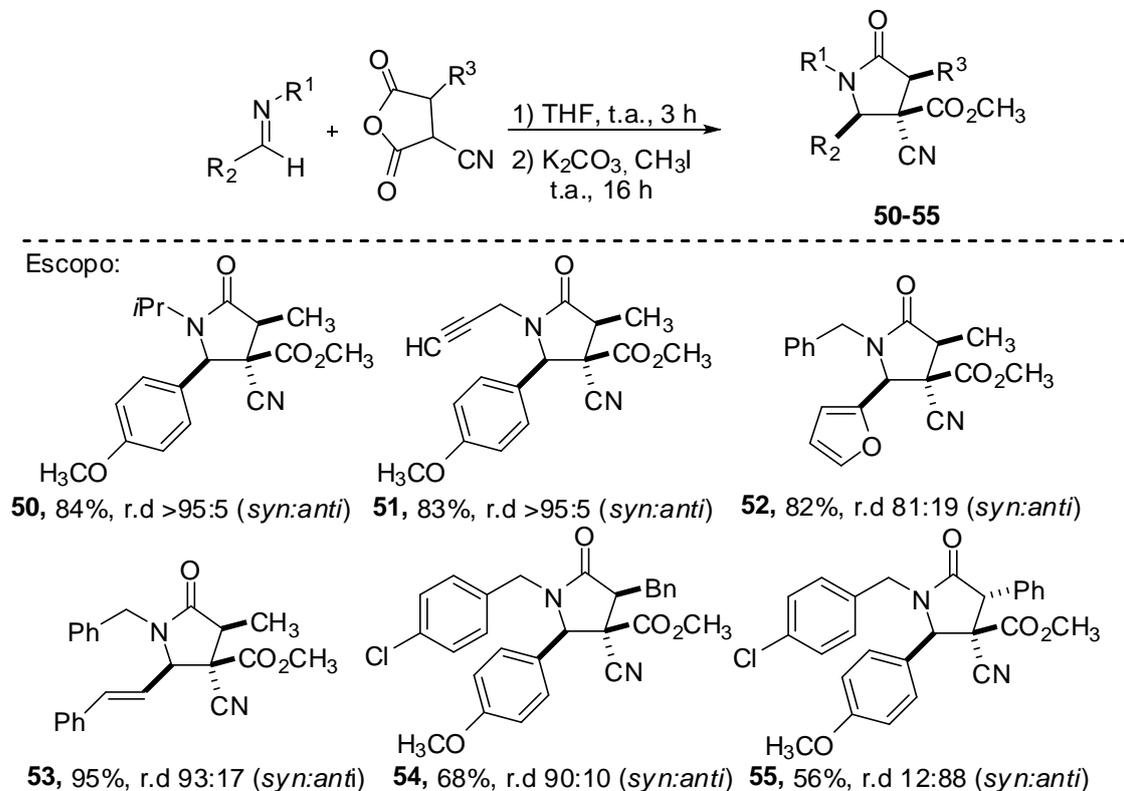
Fonte: ADAPATADO DE (TAN *et al.*, 2012).

Após o desenvolvimento da metodologia para a obtenção das γ -lactamas a partir da reação com anidridos α -ciano-succínicos, o grupo do professor Jared Shaw descreveram em 2013 (Tan *et al.*, 2013) a síntese de γ -lactamas poli-substituídas a partir da utilização de anidridos α -ciano-succínicos substituídos, conduzindo a formação de γ -lactamas contendo três estereocentros com bons rendimentos e boa diastereoseletividade (Esquema 2.17). A estereoquímica dos compostos sintetizados foi elucidada através de difração de raios-X, sendo que a lactama **55** apresentou uma estereoquímica diferente dos demais compostos (Tan *et al.*, 2013).

Com o intuito de se verificar se o mecanismo anteriormente proposto (Esquema 2.9, página 94) para formação das γ -lactamas de fato ocorre, Pattawong e colaboradores realizaram, ainda em 2013, um estudo computacional em colaboração com o grupo do professor Jared Shaw, baseado nos resultados experimentalmente obtidos envolvendo a

síntese γ -Lactamas poli-substituídas a partir da utilização de anidridos α -ciano-succínicos substituídos (Tan *et al.*, 2013) e será discutido no item a seguir.

Esquema 2.17: Síntese de γ -lactamas poli-substituídas.



* As iminas foram formadas usando 1 eq. de aldeído, 1eq. de amina e 1.6 eq. de $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ em THF.

Fonte: ADAPATADO DE (TAN *et al.*, 2013).

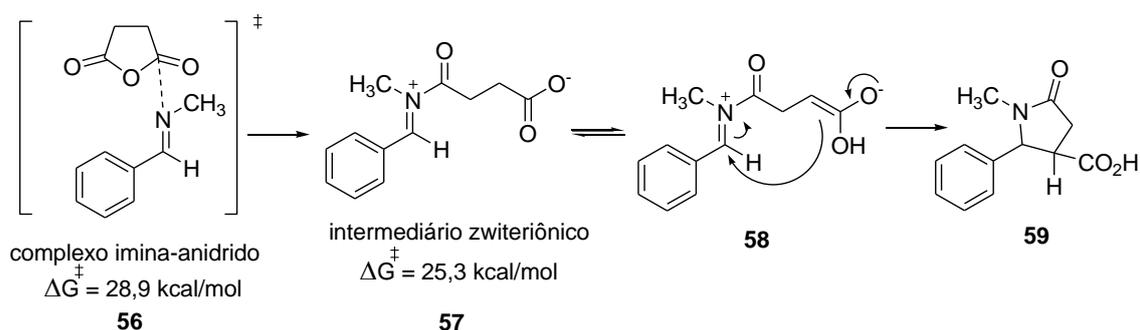
2.1.4 - Estudos computacionais sobre o mecanismo de formação de γ -lactamas derivadas de anidridos α -ciano-succínicos

PATTAWONG (2013) em colaboração com o grupo do Professor Jared Shaw, realizou um estudo computacional a fim de elucidar o mecanismo para a reação Multicomponente de Mannich-Acilação envolvendo o uso dos anidridos α -ciano-substituídos, uma vez que o mecanismo para esta reação utilizando esses anidridos não tinha até então sido completamente elucidado (Pattawong *et al.*, 2013). Este trabalho foi de importância fundamental, pois evidenciou depois de quase quatro décadas de trabalho nesta área, que para esses casos as lactamas são formadas via reações do tipo Mannich-Acilação, além de também ter elucidado quais os fatores responsáveis pela diastereoseletividade da reação.

Segundo o mecanismo proposto por CASTAGNOLI e CUSHMAN (Castagnoli *et al.*, 1969, Castagnoli *et al.*, 1971 e Cushman *et al.*, 1987) e baseado no mecanismo da reação de PERKIN, a reação de formação das lactamas procedia inicialmente através da formação de um complexo entre a imina e o anidrido, seguido de iminólise onde o átomo de nitrogênio da imina é acilado com conseqüente formação de um intermediário zwitteriônico. Posteriormente a forma enolato da espécie zwitteriônica por meio de uma reação intramolecular de Mannich levaria a formação da lactama (Esquema 2.18).

Os cálculos computacionais realizados mostraram que a formação tanto do complexo entre a imina e o anidrido, bem como, o intermediário zwitteriônico não são energeticamente favoráveis, devido aos altos valores de energia que estes estados de transição apresentam (28,9 e 25,3 kcal/mol, respectivamente) (Pattawong *et al.*, 2013).

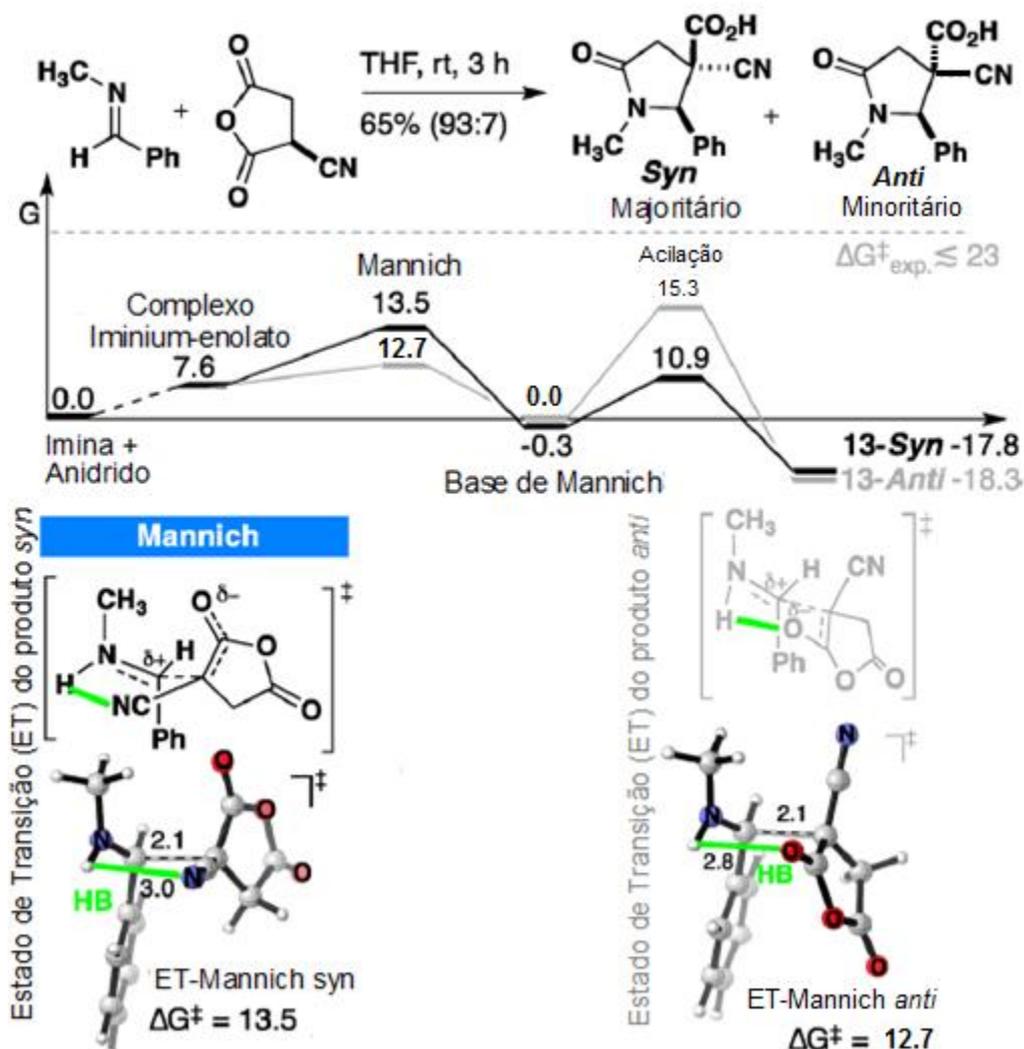
Esquema 2.18: Cálculo de valores de ΔG do complexo imina-anidrido (**56**) e intermediário zwitteriônico (**57**) para o mecanismo proposto por CUSHMAN e CATAGNOLI.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os cálculos computacionais mostraram que o mecanismo que oferece os estados de transição com menores valores de energia é o mesmo mostrado no Esquema 2.9, página 90. Para este mecanismo, o estado de transição pseudo-Zimmerman-Traxler (Figura 2.3) entre o íon imínium e o enolato apresenta um valor de ΔG favorável (7,6 kcal/mol), conduzindo ao produto da reação de Mannich (Pattawong *et al.*, 2013). Esta etapa mostrou uma pequena preferência para o produto *anti* em relação ao *syn* (ΔG de 12,7 e 13,5 kcal/mol, respectivamente). A preferência para o produto *anti* pode ser explicada pela existência de uma forte ligação de hidrogênio entre o próton do íon imínium e o oxigênio do enolato, enquanto que no produto *syn* há uma fraca ligação de hidrogênio entre o próton do íon imínium com o grupo ciano (Pattawong *et al.*, 2013).

Figura 2.3: Reação coordenada e estados de transição para a reação de Mannich-Acilação.

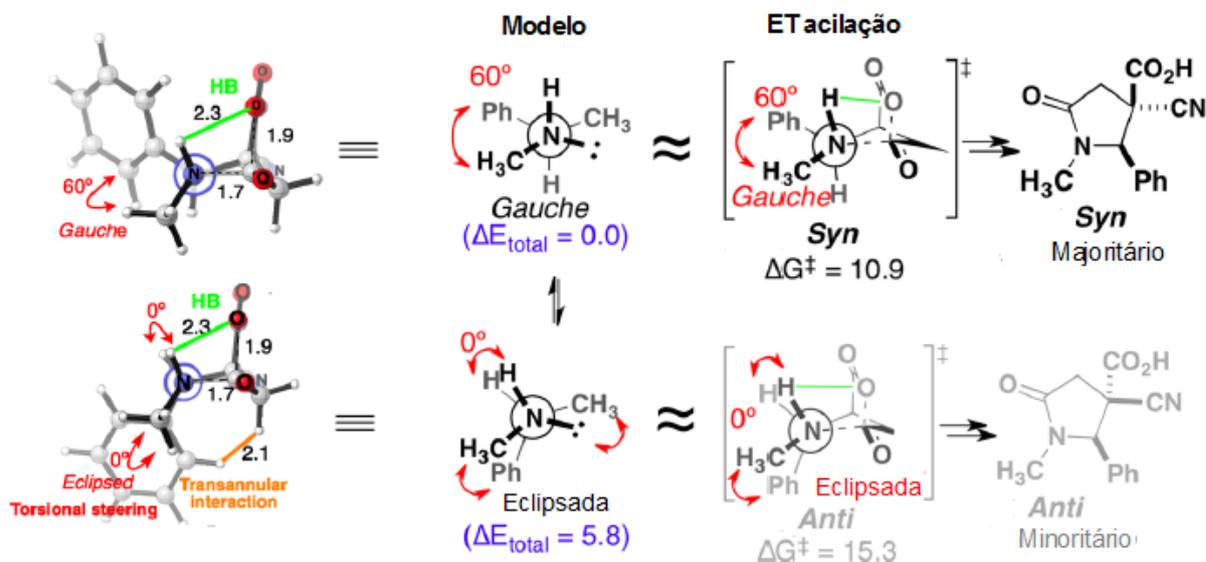


Fonte: ADAPATADO DE (PATTAWONG *et al.*, 2013).

Embora os valores de ΔG tenham mostrado um favorecimento para o produto *anti* na formação do aduto de Mannich, a instabilidade do seu estado de transição na etapa de acilação é o fator determinante que controla a diastereoseletividade da reação de Mannich-Acilação (Pattawong *et al.*, 2013). Os cálculos mostraram que na etapa de acilação (Figura 2.4) o produto *anti* adota uma forma eclipsada que traz como consequência efeitos estéreos desfavoráveis, como por exemplo, interações de Van der Waals entre o grupo *N*-metil e fenil devido à proximidade que se encontram (2.1Å). Esta interação contribui significativamente para um aumento do valor de ΔG do produto final (Pattawong *et al.*, 2013). Já no estado de transição para o produto *syn*, o produto majoritário da reação de Mannich-Acilação, a conformação em gauche não traz efeitos estéricos desfavoráveis, uma

vez que, os grupos *N*-metil e fenil encontram-se mais espaçados um do outro (diferença de 4,4 kcal/mol entre os valores de ΔG) (Figura 2.4).

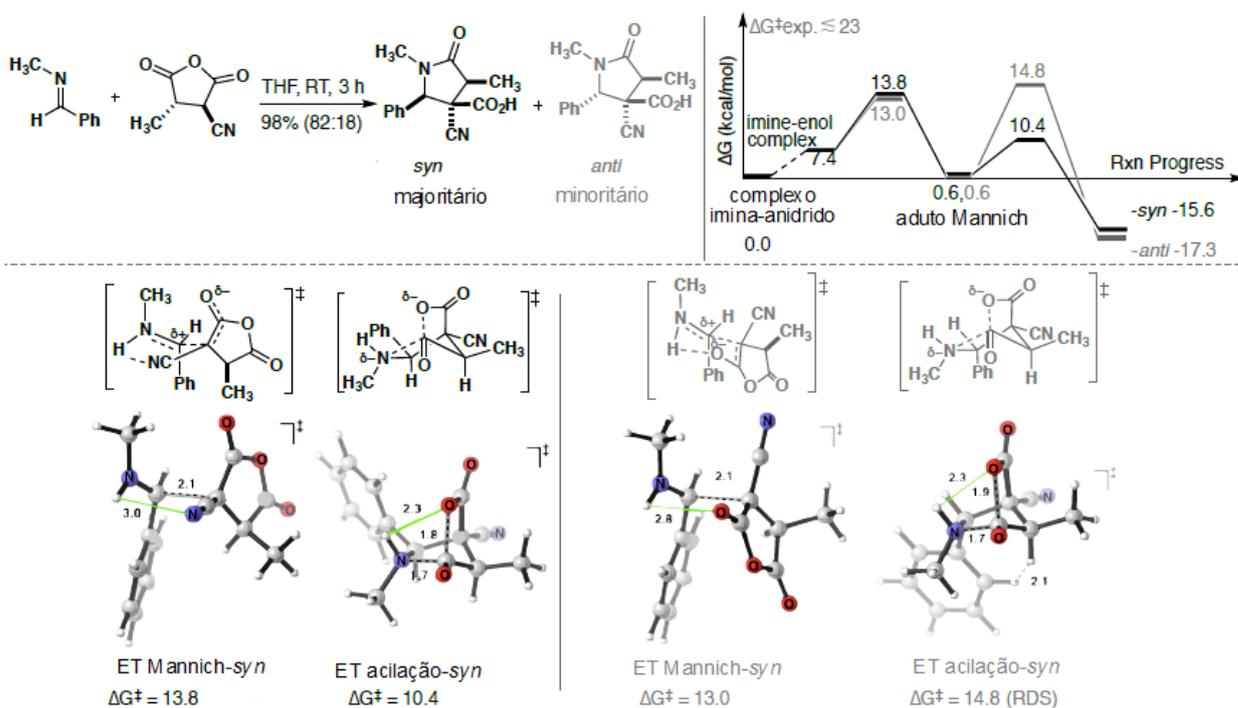
Figura 2.4: Estados de transição na etapa de acilação.



Fonte: ADAPATADO DE (PATTAWONG *et al.*, 2013).

A diastereoseletividade para os anidridos *di*-substituídos também foi investigada computacionalmente (Figura 2.5). Os mesmos efeitos discutidos para o modelo acima foram também observados com preferência para a formação do produto *anti* na etapa de Mannich por interação de hidrogênio e os efeitos estéricos desestabilizadores na etapa de acilação para o mesmo produto conduzem a formação do produto *syn* como majoritário (Pattawong *et al.*, 2013). Além disso, foi concluído que a quiralidade do centro assimétrico do anidrido é perdida na formação do anidrido enólico, responsável em realizar a reação de Mannich (Pattawong *et al.*, 2013).

Figura 2.5: Reação coordenada e estados de transição para a reação de Mannich-Acilação com anidridos *di*-substituídos.



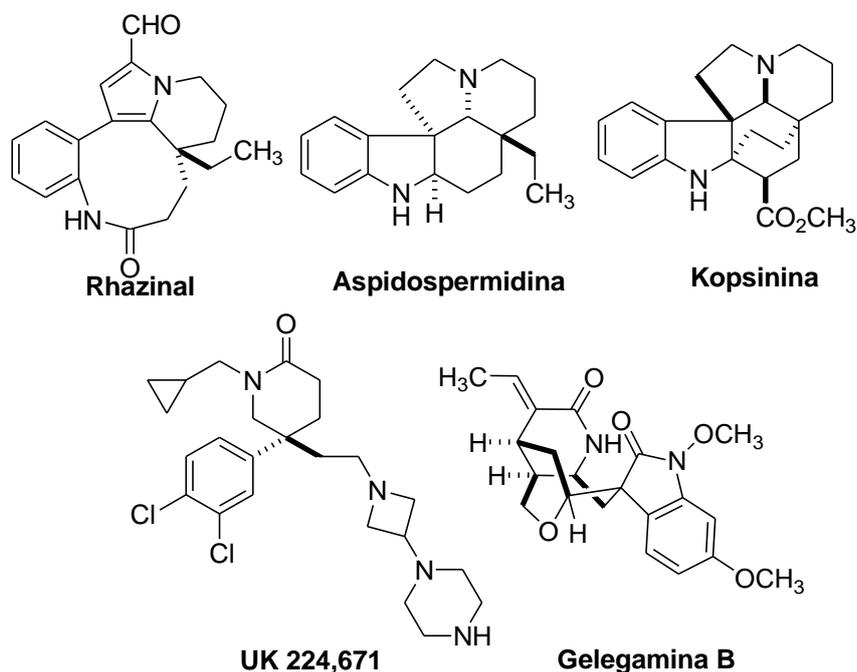
Fonte: ADAPTADO DE (PATTAWONG *et al.*, 2013).

Com o mecanismo elucidado acerca da reação de Mannich-Acilação e uma metodologia bem desenvolvida pelo grupo do Professor Jared Shaw, a aplicação desta reação em diferentes escopos, como por exemplo, anidridos de seis membros tornam-se extremamente atraente do ponto de vista sintético.

2.2 OBJETIVOS

O interesse pela síntese de compostos contendo o anel lactama e heterociclos contendo átomos de nitrogênio deve-se ao grande número de produtos naturais com atividade biológica encontrados na natureza (Linde *et al.*, 1965, Bowie *et al.*, 2009, Bernard *et al.*, 2012 e Xin *et al.*, 2014). Em particular versões de anéis de seis membros das classes 2-piperidinona e piperidinas estão presentes em produtos naturais com atividade biológica (Figura 2.6).

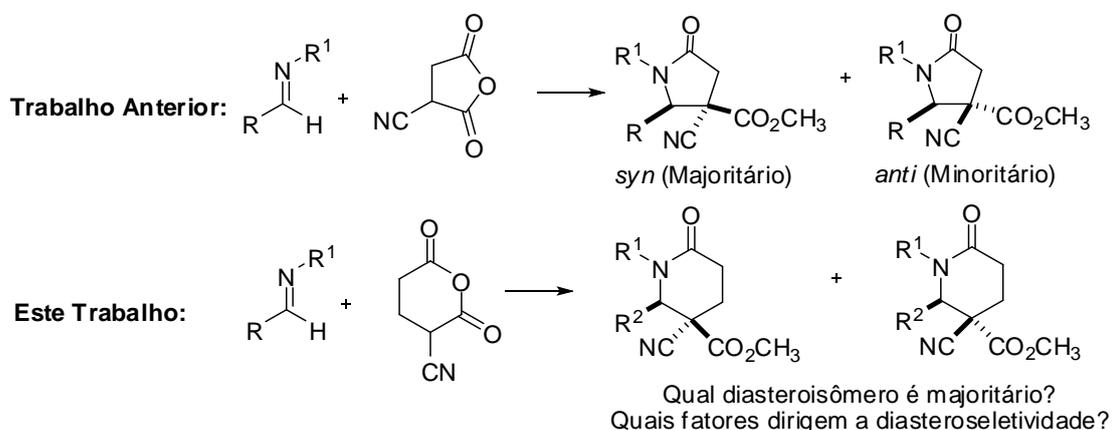
Figura 2.6: Produtos naturais e sintéticos com atividade biológica contendo 2-piperidinonas ou piperidinas.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez que o mecanismo da reação e os fatores que dirigem a diastereoseletividade para a síntese de γ -lactamas foi bem estudado, uma ampliação do escopo reacional com a substituição do anidrido α -ciano succínico pelo anidrido α -ciano glutárico torna-se extremamente interessante, a fim de se otimizar uma metodologia para a síntese diastereoseletiva de δ -lactamas além, de se verificar se os mesmos efeitos que dirigiram a diastereoseletividade para a síntese das γ -lactamas também irão se reproduzir para este novo sistema (Esquema 2.19).

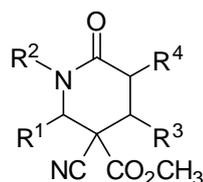
Esquema 2.19: Escopo reacional a ser estudado neste trabalho.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Desta forma, este projeto tem como objetivo a síntese e o estudo da diastereoseletividade de δ -lactamas (Figura 2.7) via reação de Mannich-Acilação entre iminas e o anidrido α -ciano glutárico. Também será feita a reação de Mannich-Acilação com derivados do anidrido α -ciano glutárico substituído nas posições β ou γ pelos grupos metil ou fenil, a fim de se verificar a influência destes na diastereoseletividade da reação.

Figura 2.7: Estrutura química das δ -lactamas a serem sintetizadas neste trabalho.



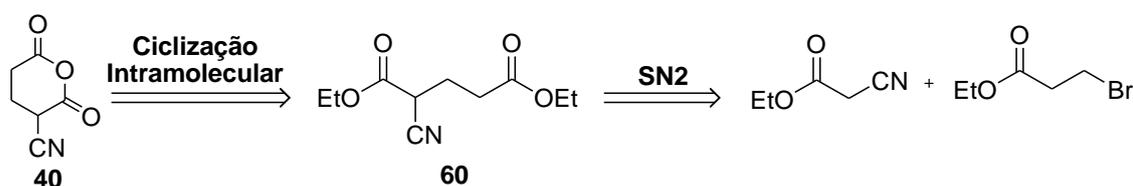
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
Ph	CH ₃	H	H	61
Ph	<i>n</i> -Pr	H	H	62
Ph	<i>i</i> -Pr	H	H	63
Ph	Ph	H	H	64
Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	65
Ph	4-Et-Ph	H	H	66
4-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	67
4-NO ₂ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	68
2-furil	4-OCH ₃ -Ph	H	H	69
3-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	70
(<i>E</i>)-PhCHCH	4-OCH ₃ -Ph	H	H	71
Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	72
4-OCH ₃ -Ph	4-Et-Ph	H	H	73
4-OCH ₃ -Ph	2,5,-OCH ₃ -4-Cl-Ph	H	H	74
4-OCH ₃ -Ph	3,4-metilenodioxo-Ph	H	H	75
4-OCH ₃ -Ph	3,5-Cl-Ph	H	H	76
4-OCH ₃ -Ph	2-OCH ₃ -Ph	H	H	77
Ph	Ph	H	H	91
Ph	<i>i</i> -Pr	CH ₃	H	92
Ph	Bn	Ph	H	93
Ph	Ph	Ph	H	94
4-OCH ₃ -Ph	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	Ph	H	95
Ph	Ph	Ph	H	96
Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	CH ₃	97
Ph	Bn	H	Ph	98
Ph	Ph	H	Ph	99
4-OCH ₃ -Ph	3,5-Cl-Ph	H	Ph	100
Ph-CH ₃	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	101
3-Br-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	102

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.3 ANÁLISE RETROSSINTÉTICA

Este trabalho será iniciado pela preparação do anidrido α -ciano-glutárico (**40**), intermediário-chave para a obtenção das δ -lactamas (Esquema 2.20). Assim, pela análise retrossintética o anidrido **40** poderá ser obtido pela reação de ciclização intramolecular do diéster **60** previamente hidrolisado (Tan *et al.*, 2012). Já o diéster **60**, por sua vez, poderá ser obtido a partir da alquilação do α -ciano acetato de etila por uma reação de substituição nucleofílica (SN2) com o 3-bromo propionato de etila (Sizov *et al.*, 1991).

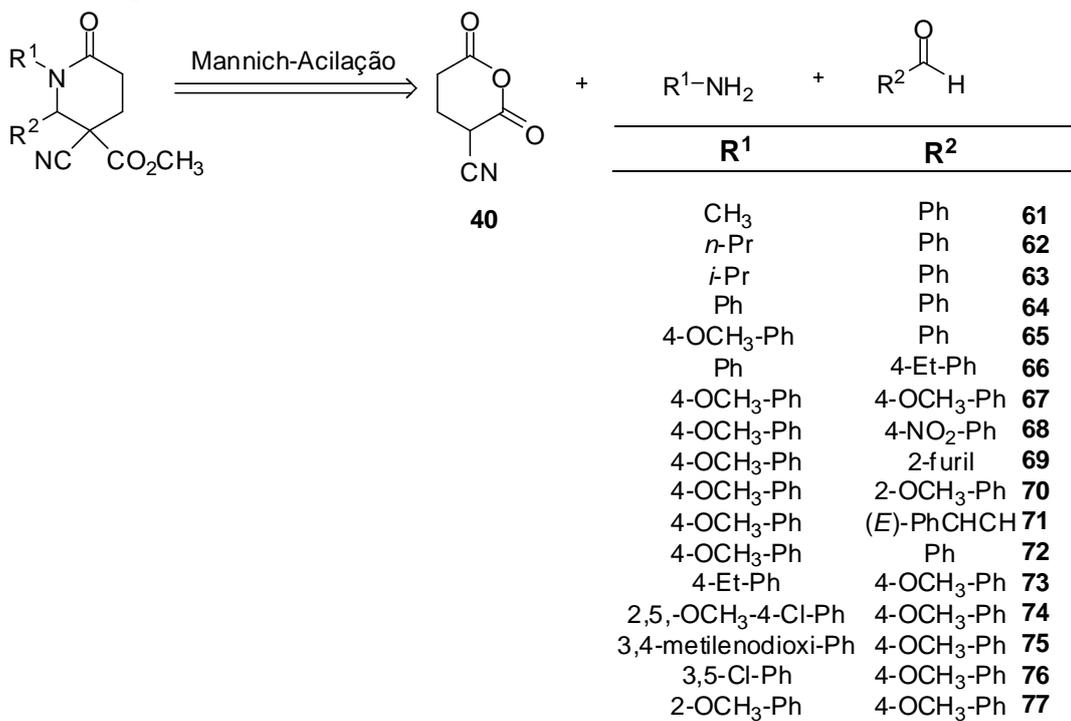
Esquema 2.20: Análise retrossintética da síntese do anidrido α -ciano-glutárico **40**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com o anidrido **40** sintetizado será feita a síntese das δ -lactamas. A análise retrossintética mostra que a síntese das δ -lactamas não substituídas **61-77** poderá ser feita através da reação de Mannich-Acilação usando-se aminas alifáticas ou aromáticas e aldeídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 2.21).

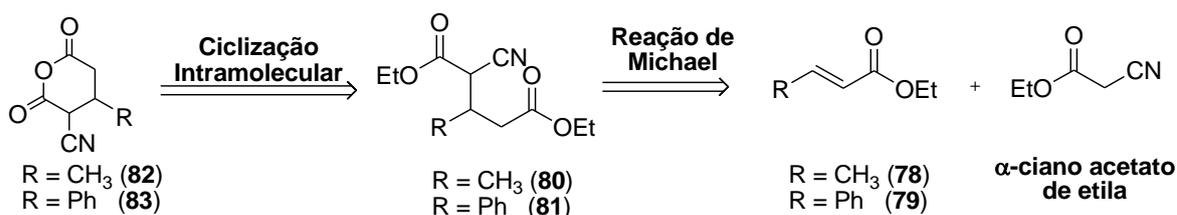
Esquema 2.21: Análise retrossintética da síntese das δ -lactamas **61-77**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A análise retrossintética (Esquema 2.22) mostra que a síntese dos anidridos α -ciano-glutárico substituídos na posição β com os grupos metila ou fenila (**82** e **83**), poderá ser feita pela ciclização intramolecular dos diésteres (**80** e **81**) previamente hidrolisados (Tan *et al.*, 2012). Já a reação de adição de Michael entre o α -ciano acetato de etila e o acrilato de etila ou cinamato de etila poderá fornecer os diésteres **80** e **81** (Ross *et al.*, 1931).

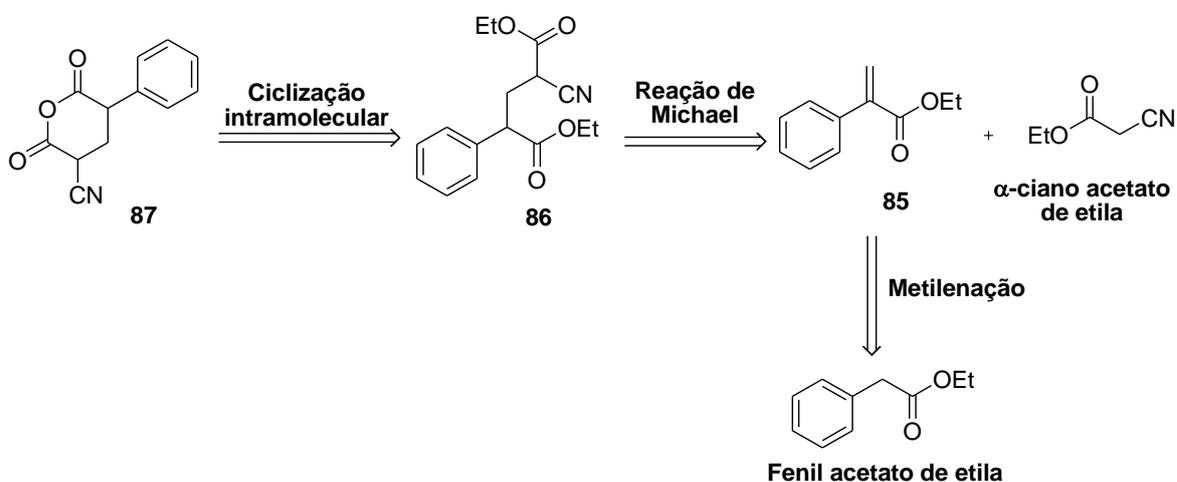
Esquema 2.22: Análise retrossintética para a síntese dos anidridos α -ciano- β -metil-glutárico **82** e α -ciano- β -fenil-glutárico **83**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A análise retrossintética (Esquema 2.23) mostra que a síntese do anidrido α -ciano-glutárico substituído na posição γ com o grupo fenila (**87**), poderá ser feita pela ciclização intramolecular do diéster (**86**) previamente hidrolisado (Tan *et al.*, 2012), que por sua vez poderá ser sintetizado a partir de uma reação de Michael entre o acceptor **85** e o α -ciano acetato de etila (Ross *et al.*, 1931). O etil fenilacrilato (**85**) poderá ser obtido pela reação metilenação do fenil acetato de etila (Felpin *et al.*, 2010).

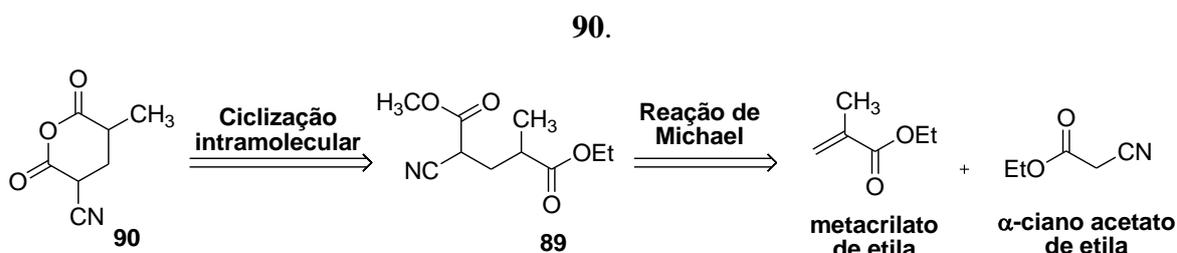
Esquema 2.23: Análise retrossintética para síntese do anidrido α -ciano- γ -fenil-glutárico **87**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A análise retróssintética (Esquema 2.24) mostra que a síntese do anidrido α -ciano-glutárico substituído na posição γ com o grupo metila (**90**), poderá ser feita pela ciclização intramolecular do diéster (**89**) previamente hidrolisado (Tan *et al.*, 2012), que por sua vez poderá ser sintetizado a partir de uma reação de Michael entre o metacrilato de etila e o α -ciano acetato de etila (Ross *et al.*, 1931).

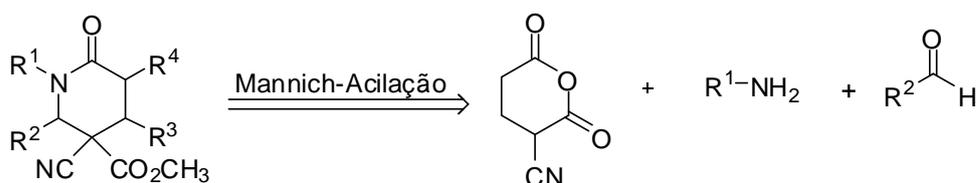
Esquema 2.24: Análise retróssintética para síntese do anidrido α -ciano- γ -metil-glutárico



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com os anidridos β e γ substituídos sintetizados, será feita a síntese das δ -lactamas polisubstituídas. A análise retróssintética mostra que a síntese das δ -lactamas polisubstituídas **91-102** poderá ser feita através da reação de Mannich-Acilação usando-se aminas alifáticas ou aromáticas e aldeídos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons (Esquema 2.25).

Esquema 2.25: Análise retróssintética para a síntese de δ -lactamas **91-102**.



R^3	R^4	R^1	R^2	
CH ₃	H	Ph	Ph	91
Ph	H	Ph	<i>i</i> -Pr	92
Ph	H	Ph	Bn	93
Ph	H	Ph	Ph	94
Ph	H	4-OCH ₃ -Ph	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	95
H	CH ₃	Ph	Ph	96
H	Ph	Ph	4-OCH ₃ -Ph	97
H	Ph	Ph	Bn	98
H	Ph	Ph	Ph	99
H	Ph	4-OCH ₃ -Ph	3,5-Cl-Ph	100
H	Ph	Ph-Me	4-OCH ₃ -Ph	101
H	Ph	3-Br-Ph	4-OCH ₃ -Ph	102

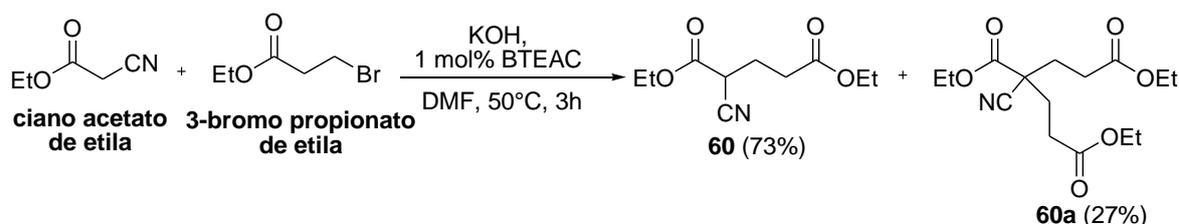
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.4.1 – Síntese do anidrido α -ciano-glutárico **40**

Inicialmente foi preparado o anidrido **40** com o objetivo de otimizar as condições de reação para a preparação das δ -lactamas. Para isso, o diéster **60** foi sintetizado a partir da alquilação do α -ciano acetato de etila com 3-bromo propionato de etila em DMF na presença de KOH e de BTEAC (cloreto de benziltriethylamônio) por 3 horas (Sizov *et al.*, 1991). O diéster (**60**) foi obtido como um líquido incolor em 73% de rendimento após remoção por destilação sob pressão reduzida do produto dialquilado (**60a**) e do material de partida ciano acetato de etila. À 10 torr de pressão à 68°C o ciano acetato de etila foi recolhido, seguido da saída do produto dialquilado em 5 torr à 80°C.

Esquema 2.26: Síntese do diéster **60**.

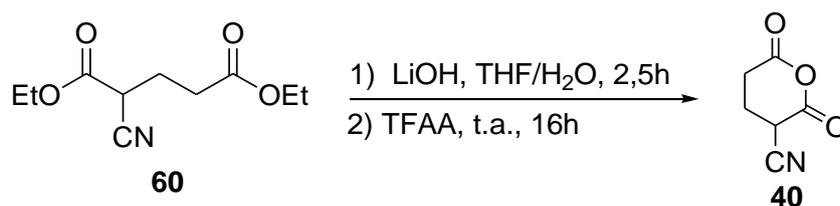


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

O diéster sintetizado foi caracterizado por RMN de ^1H e de ^{13}C e os valores estão de acordo com a literatura (Sizov *et al.*, 1991).

Em outro momento o diéster **60** foi submetido à reação com excesso de hidróxido de lítio em um sistema bifásico de THF/ H_2O . A mistura ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente durante 2 horas e meia quando foi observado por CCD (eluente: AcOEt/MeOH 9,0:1,0, revelador: solução etanólica 0,04% de bromocresol) o término da reação (Esquema 2.27). Em seguida, a mistura de reação foi neutralizada com a adição de ácido clorídrico e submetida à extração com acetato de etila. A fase orgânica foi concentrada, e ao resíduo adicionou-se TFFA que ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 16 horas conduzindo a formação do composto inédito, anidrido α -ciano-glutárico (**40**), em rendimento quantitativo.

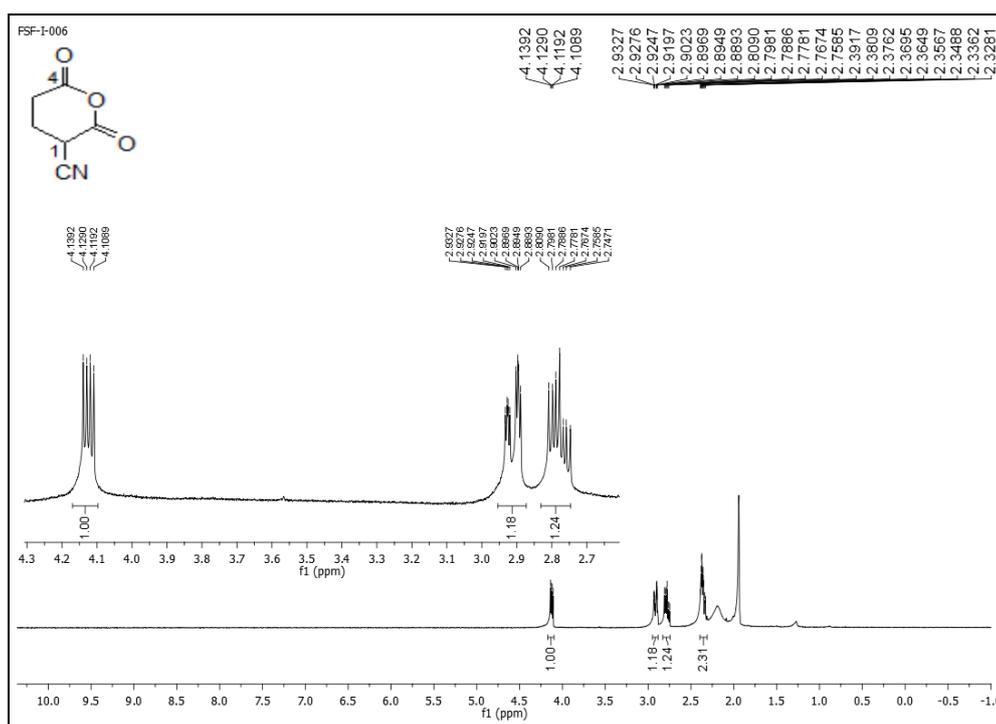
Esquema 2.27: Síntese do anidrido α -ciano-glutárico **40**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ¹H do anidrido **40** (Figura 2.8), observou-se um duplo duplete em δ 4,12 ppm referente ao hidrogênio metínico H1 ($J= 12,0$ e $6,0$ Hz), um multiplete entre δ 2,93-2,88 ppm referente aos hidrogênios metilênicos α -carbonila H3a ou H3b, um multiplete entre δ 2,80-2,74 ppm referente aos hidrogênios metilênicos α -carbonila H3a ou H3b e um multiplete entre δ 2,39-2,32 ppm referente aos hidrogênios H2.

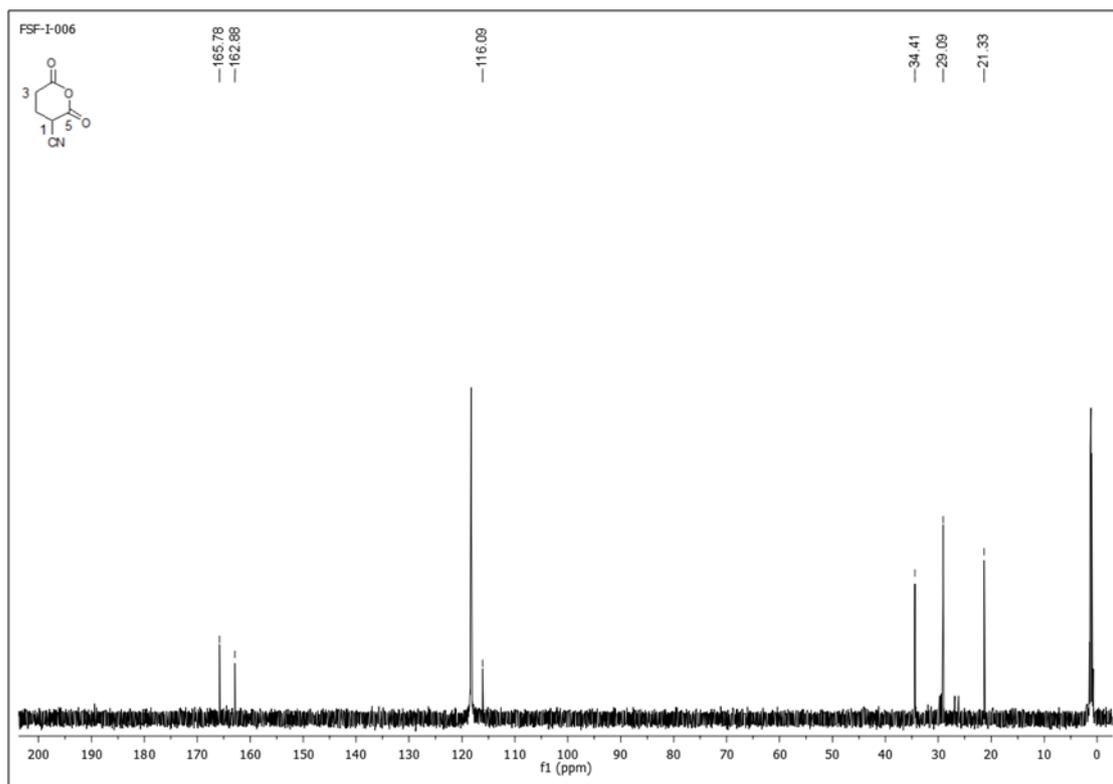
Figura 2.8: Espectro de RMN de ¹H do composto **40** (CD₃CN, 600 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Já no seu espectro de RMN de ¹³C (Figura 2.9) foi possível observar sinais em δ 165,7 e 162,8 ppm referente as carbonilas C5 e C4, um sinal em δ 116,0 ppm referente ao carbono *sp* CN e sinais entre δ 34,4-21,3 ppm referente aos carbonos C1, C3 e C2 respectivamente.

Figura 2.9: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **40** (CD_3CN , 151 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

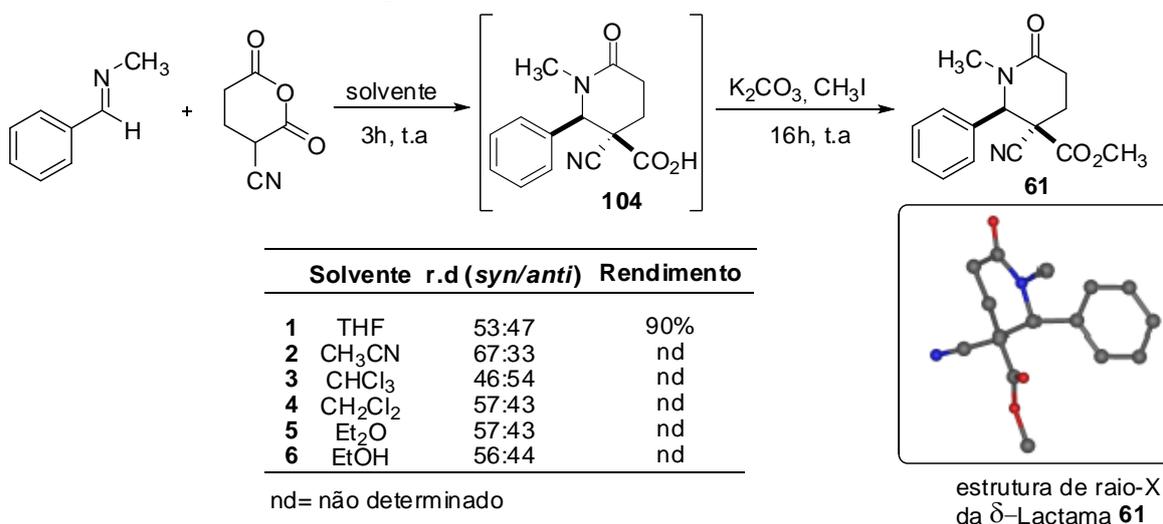
2.4.2 – Síntese das δ -lactamas 61-77.

Com o anidrido α -ciano-glutárico **40** sintetizado e caracterizado, foi testada uma variedade de solventes para a reação de Mannich-Acilação, com o objetivo de se obter a melhor condição de reação para a obtenção das lactamas tetrasubstituídas **61-77**. Para isso utilizou-se a imina comercial *N*-benzilideno-metilamina (**103**), que foi submetida à reação com o anidrido **40**, em solvente apropriado (Tabela 2.1). Foram utilizados como solvente: tetrahydrofurano, acetonitrila, clorofórmio, diclorometano, éter etílico e etanol. A mistura ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 3 horas, para a formação do intermediário **104**. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por RMN de ^1H . O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetona seguido de adição de carbonato de potássio e iodeto de metila para a formação da lactama esterificada. A mistura ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 16 horas. Ao final da reação o solvente foi então evaporado, o resíduo extraído com diclorometano e água, sendo a fase orgânica secada com Na_2SO_4 , filtrada e evaporada. A δ -lactama foi obtida como uma mistura de diastereoisômeros que após purificação por cromatografia em coluna (eluente:

hexano/acetato de etila com aumento na porcentagem de acetato) levou a obtenção da δ -lactama **61**, na forma de cristal (Tabela 2.1).

O THF foi escolhido como o solvente para as reações por ter fornecido a δ -lactama **61** em bom rendimento, além do fato, do estudo computacional feito previamente acerca da reação de formação das γ -lactamas ter mostrado que o THF é o solvente que fornece os resultados mais próximos com os obtidos experimentalmente (Pattawong *et al.*, 2013 *et al.*, 2013). Além disso, os outros solventes testados fornecerem pequenas variações na diastereoseletividade. Desta forma, continuamos o estudo com o THF. A δ -lactama **61** forneceu um cristal que mostrou uma configuração *anti* entre os grupos ciano e fenila para o diastereoisômero majoritário.

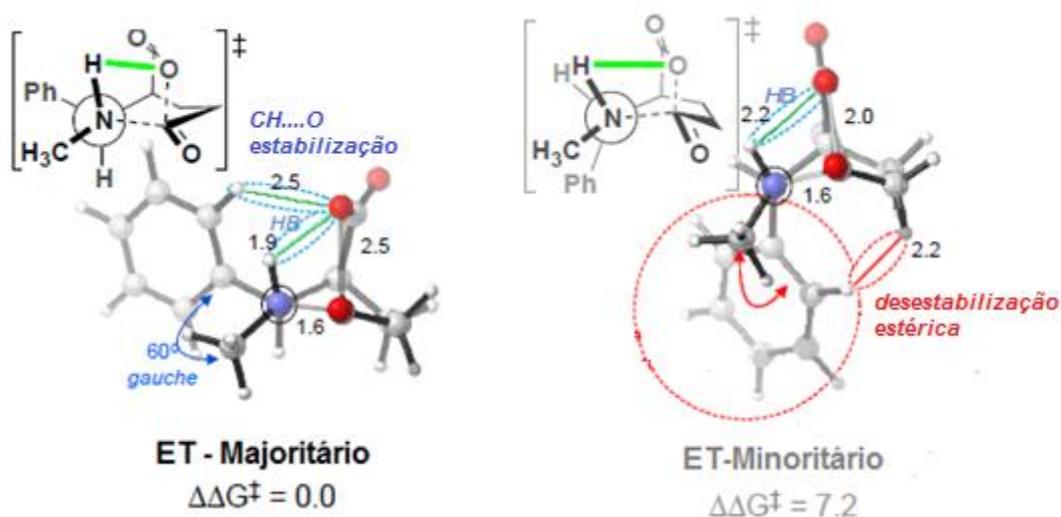
Tabela 2.1: Screen inicial para a escolha do solvente



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os primeiros estudos computacionais foram realizados com base na síntese da δ -Lactama **61** que envolveu a reação entre a *N*-benzilideno-metilamina **103** com o anidrido α -ciano-glutárico **40**. Assim, como foi mostrado no estudo anterior (Pattawong *et al.*, 2013), a seletividade desta reação é determinada por dois fatores observados no estado de transição adotado pelo produto minoritário na etapa de acilação: interações estéricas desfavoráveis devido a proximidade entre os grupos fenil e *N*-metil adjacentes na forma eclipsada e a presença de interações transanulares no estado de transição que também trazem um efeito desfavorável para produto minoritário (Figura 2.10).

Figura 2.10: Estados de transição para a etapa de acilação da δ -lactama **61**.

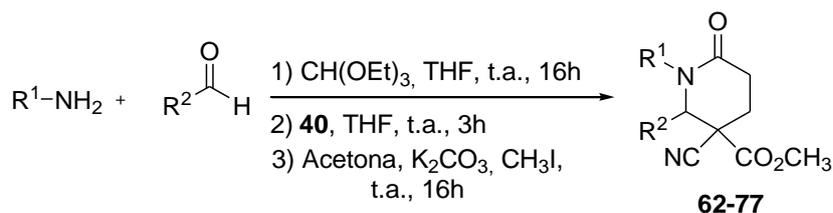


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com o objetivo de se estudar a estereoseletividade da reação, foi explorada uma variedade de aminas e aldeídos para testar os efeitos destes na diastereosseletividade da reação (Esquema 2.26). Em todos os casos foram utilizados aldeídos aromáticos e aminas alifáticas como propilamina e isopropilamina (entradas 1 e 2, tabela 2.2) e aromáticas (entradas 3 e 16, tabela 2.2). As iminas foram previamente preparadas por reação entre quantidades equimolares dos respectivos aldeídos e aminas com excesso ortoformiato de trietila em THF (Tan *et al.*, 2012 e Tan *et al.*, 2013). A reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 16 horas. Em seguida, adicionou-se o anidrido α -ciano-glutárico **40** e a reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 3 horas. O desenvolvimento da reação foi acompanhado por RMN de ^1H . O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetona seguido de adição de carbonato de potássio e iodometano. A mistura ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 16 horas quando observou-se por RMN de ^1H o término da reação. Em seguida removeu-se a acetona em evaporador rotatório e o resíduo submetido à extração líquido-líquido utilizando-se $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. As lactamas foram obtidas como uma mistura de diastereoisômeros sendo o isômero majoritário isolado por CCS (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila), com exceção para a lactama **74** que foi obtida como um único isômero. Para as lactamas **62-72** e **77** o isômero minoritário foi isolado e caracterizado, porém o mesmo não foi possível para as demais lactamas (**73**, **75-76**) devido a presença de impurezas que apresentaram, por CCD, R_f (fatores de retenção) próximos ao isômero, impedimento que os mesmos fossem isolados por CCS. O uso de aminas alifáticas

(entradas 1 e 2, tabela 2.2) mostrou uma melhora modesta na diastereoseletividade, enquanto que, o uso de anilinas (entradas 3 e 16, tabela 2.2) mostrou de imediato uma melhora na diastereoseletividade, o que sugere que pode haver um efeito tanto estereo quanto eletrônico nas diastereoseletividades observadas. Em alguns casos, onde o rendimento inicialmente obtido para a reação multicomponente foi baixo (entradas 3, 6, 8 e 16), optou-se por isolar e purificar as iminas antes da reação com o anidrido (Sorto *et al.*, 2014). Este procedimento melhorou consideravelmente o rendimento da reação.

Tabela 2.2: Síntese das δ -lactamas **62-77**.

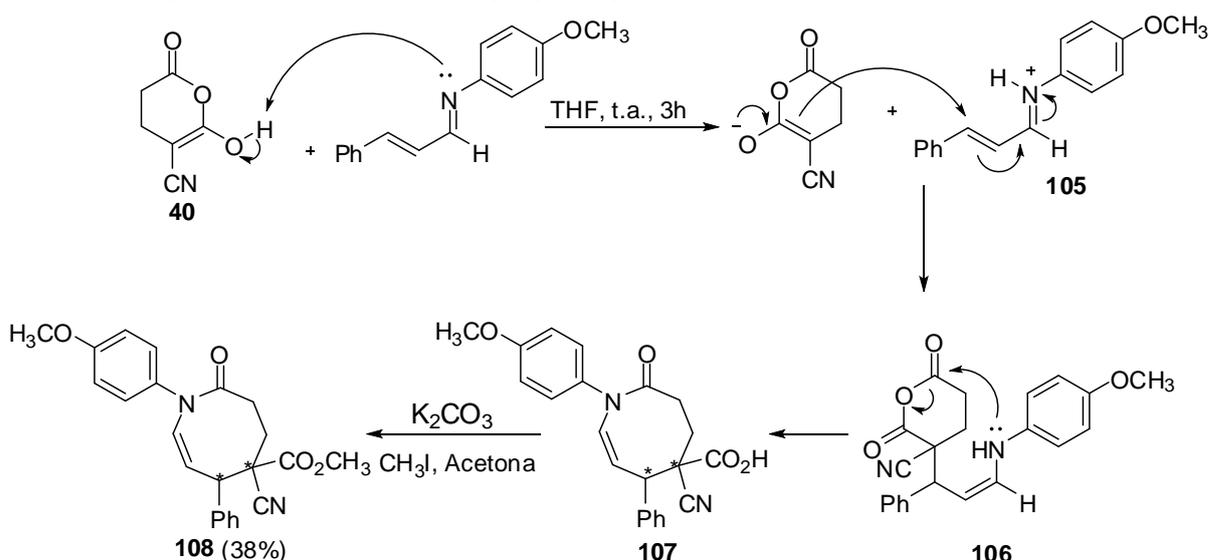


Entrada	R ¹	R ²	Lactamas	Rdto	r.d (syn/anti)
1	<i>n</i> -Pr	Ph	62	84%	55:45
2	<i>i</i> -Pr	Ph	63	79%	68:32
3^a	Ph	Ph	64	45%	87:13
4	4-OCH ₃ -Ph	Ph	65	59%	91:9
5	4-Et-Ph	Ph	66	59%	94:6
6^a	4-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	67	20%	72:28
7	4-OCH ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	68	53%	90:10
8	4-OCH ₃ -Ph	2-furil	69	72%	89:11
9	4-OCH ₃ -Ph	2-OCH ₃ -Ph	70	65%	83:17
10^a	4-OCH ₃ -Ph	(<i>E</i>)-CHCH-Ph	71	51%	80:20
11	Ph	4-OCH ₃ -Ph	72	67%	84:16
12	4-Et-Ph	4-OCH ₃ -Ph	73	59% ^b	92:08
13	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	74	64% ^b	>95:5
14	3,4-metilenodioxo-Ph	4-OCH ₃ -Ph	75	53% ^b	87:13
15	3,5-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	76	76% ^b	90:10
16^a	2-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	77	38%	87:13

^a Imina foi preparada usando-se 1 eq. do aldeído, 1 eq. da amina e 3 eq. de Mg₂SO₄ em DCM (0.5M), seguido da purificação por recristalização em etanol, antes de reagir com o anidrido ciano-glutárico. ^b rendimento apenas do produto majoritário.

A reação tolera uma variedade de substituintes doadores e retiradores de elétrons, vindos do aldeído e da amina. No entanto, foi verificado que para um sistema rico em substituintes doadores de elétrons (**67** e **77**), houve uma redução significativa nos valores de rendimento. Quando se compara os rendimentos das lactamas **67** e **77** com a lactama **65**, que possui apenas um substituinte doador de elétrons, a última apresentou uma melhora no rendimento da reação mostrando assim a influência dos grupos doadores de elétrons (Esquema 2.28). A adição de uma anilina trissubstituída (entrada 13, tabela 2.2) forneceu um único diastereoisômero como produto (**74**). Já o uso do cinamaldeído levou a formação da δ -lactama **71** com boa diastereoseletividade, embora a reação não tenha sido regioseletiva, uma vez que, o produto vindo da reação de adição 1,4 entre enolato do anidrido com a imina protonada (**105**), conduziu a formação da ϕ -Lactama (**108**) como um subproduto da reação com 38% de rendimento (Esquema 2.28).

Esquema 2.28: Mecanismo proposto para a formação da ϕ -lactama **108**.



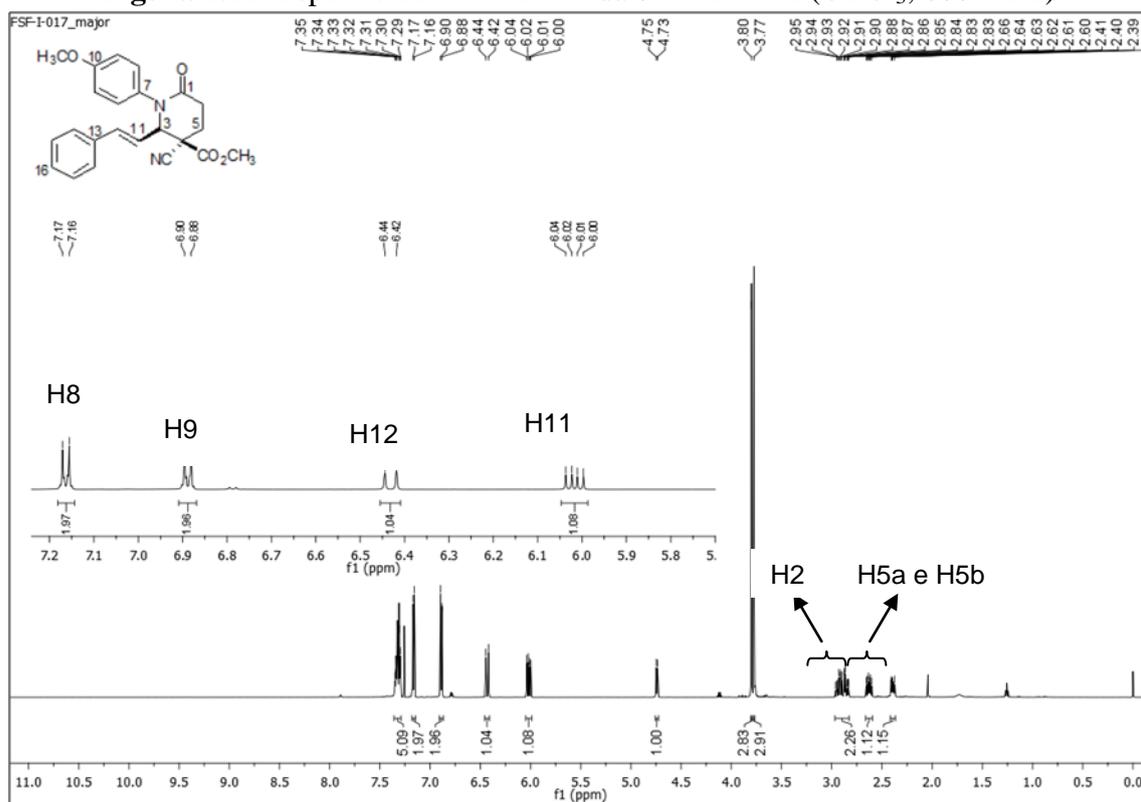
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO.

As lactamas **62-77** foram caracterizadas por RMN de 1H e de ^{13}C e massas de alta resolução. Devido à semelhança estrutural das δ -lactamas **62-77** será discutido a seguir apenas a caracterização para a δ -lactama **71**.

No espectro de RMN de 1H da lactama **71** (Figura 2.11) é possível observar um multiplete entre δ 7,35-7,29 ppm referente aos hidrogênios aromáticos H14-H16, um duplete em δ 7,17 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios H8, um duplete em δ 6,90 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios H9, um duplete em δ 6,44 ppm ($J= 12,0$ Hz)

referente ao hidrogênio metínico H12, um duplo duplete em δ 6,02 ppm ($J= 12,0$ e $6,0$ Hz) referente ao hidrogênio metínico H11, um duplete em δ 4,75 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente ao hidrogênio H3, um simpleto em δ 3,80 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos do grupo OCH_3 ligado ao anel aromático, um simpleto em δ 3,77 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos do grupo CO_2CH_3 , um multiplete entre δ 2,96-2,83 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H6, dois multipletos entre δ 2,66-2,60 e δ 2,41-2,37 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos H5a e H5b.

Figura 2.11: Espectro de RMN de ^1H da δ -lactama **71** (CDCl_3 , 600 MHz).

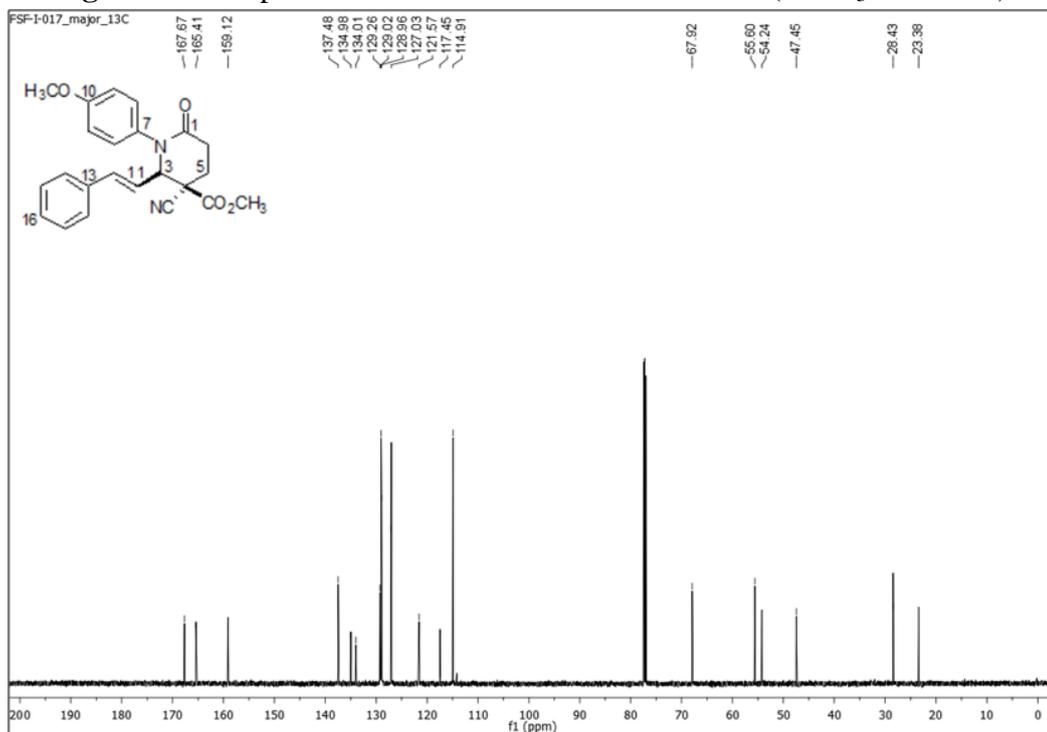


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama **71** (Figura 2.12) foi possível observar um sinal em δ 167,6 ppm referente a carbonila da porção éster, um sinal em δ 165,4 ppm referente a carbonila C1 do anel lactâmico, um sinal em δ 159,1 ppm referente ao carbono C10, sinais entre δ 137,4-114,1 ppm referente aos carbonos sp^2 dos anéis aromáticos, carbonos olefínicos C11 e C12 e o carbono sp do grupo ciano. Foi possível observar também um sinal em δ 67,9 ppm referente ao carbono C3, um sinal em δ 55,6 ppm referente ao carbono metoxílico OCH_3 , um sinal em δ 54,2 ppm referente ao carbono metoxílico CO_2CH_3 e sinais entre δ 47,4-23,3 ppm referente aos carbonos C4-C6. Também

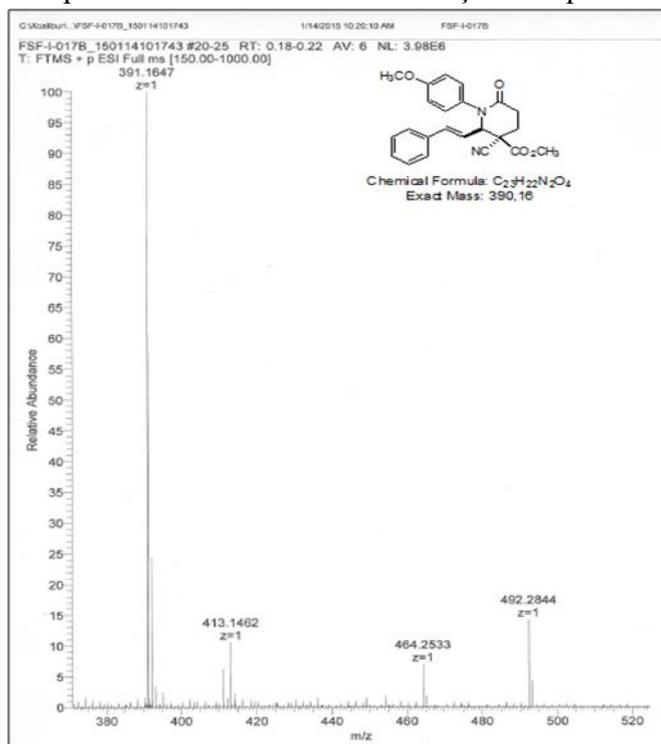
foi realizada a caracterização por RMN de ^1H e de ^{13}C do produto minoritário desta reação e o espectro encontra-se em Anexo II, Figuras 2.61 e 2.62.

Figura 2.12: Espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama **71** (CDCl_3 151 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Figura 2.13: Espectro de massa em alta resolução ESI para a δ -lactama **71**.

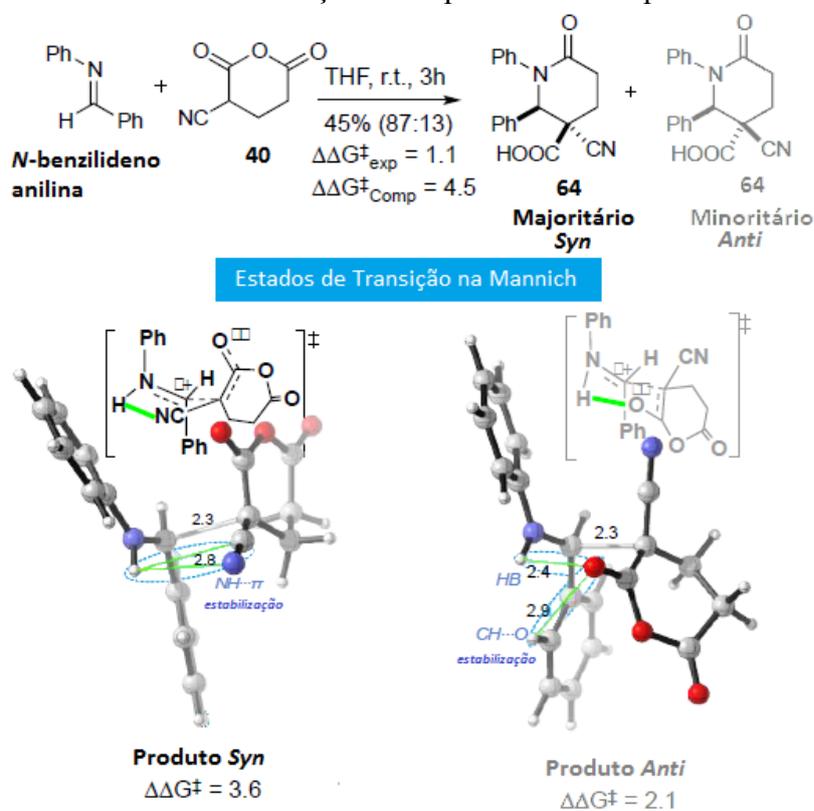


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A δ -lactama **71** também foi caracterizada por massa em alta resolução (EMAR-ESI/TOF) (Figura 2.13) onde foi possível observar o pico do íon molecular em 391,1647.

Como já comentado, as reações de Mannich-Acilação envolvem uma reação de Mannich seguido de acilação intramolecular levando as lactamas desejadas. Estudos computacionais dos estados de transição de Mannich-Acilação envolvendo a reação para a formação da δ -lactama **64** foram realizados a fim de se verificar a influência da presença da *N*-benzilidenoanilina na diastereoseletividade (Figura 2.14 e 2.15). Da mesma forma como foi elucidado em trabalhos anteriores (Pattawong *et al.*, 2013) na etapa de Mannich existe uma leve preferência para a formação do produto *anti* como o produto principal da reação (Figura 2.14) pela existência de duas interações neste estado de transição: uma ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio adjacente a amina com o átomo de oxigênio do enolato e a presença de uma interação CH \cdots O entre o hidrogênio do anel aromático com o oxigênio do enolato que ajudam na estabilização do produto *anti*. Para o produto *syn* o estado de transição na etapa de Mannich fornece uma interação entre o átomo de hidrogênio adjacente a amina com o ciano. No entanto, esta interação NH \cdots π é menos favorável quando comparada com as interações do produto *anti* (Figura 2.14).

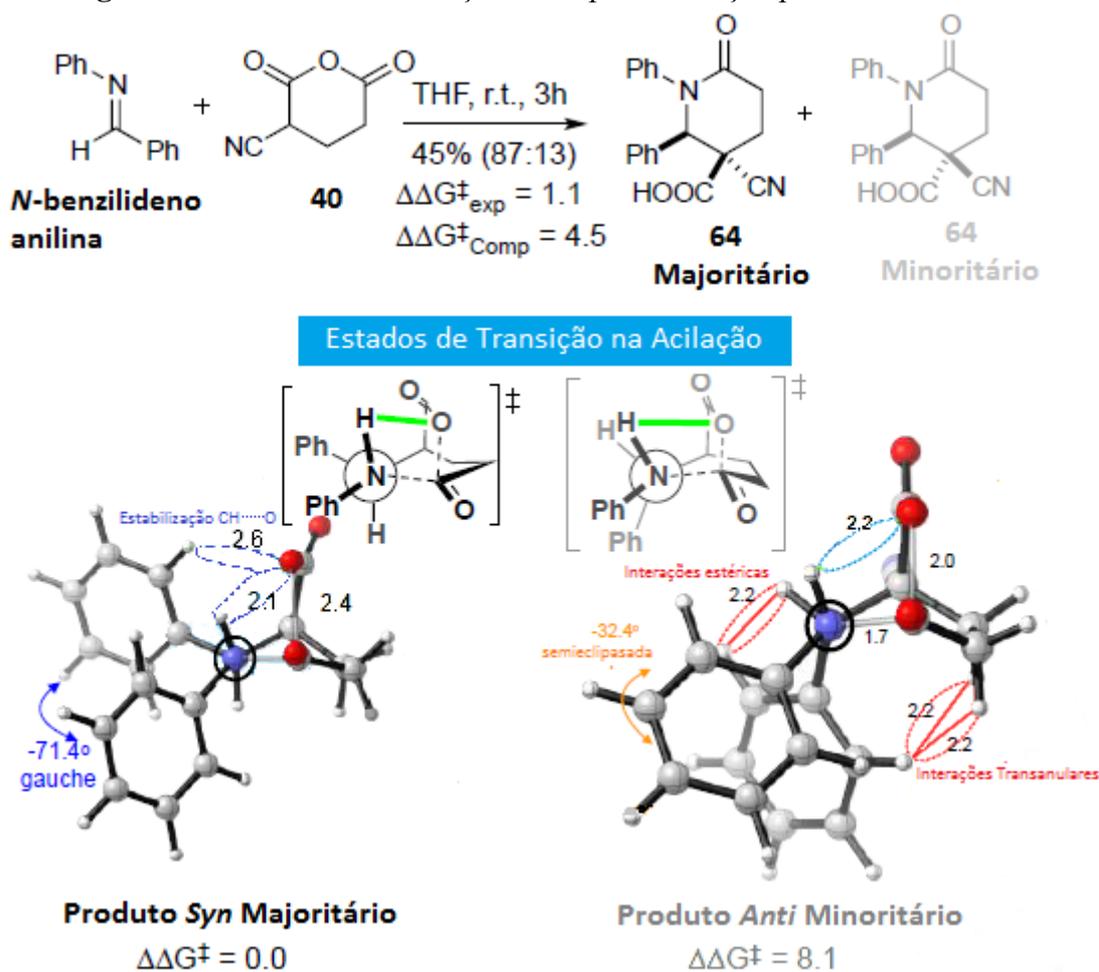
Figura 2.14: Estados de transição na etapa de Mannich para a δ -lactama **64**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Assim como foi observado no sistema para a formação da δ -lactama **61** (Figura 2.10, pág. 113), bem como em trabalhos anteriores (Pattawong *et al.*, 2013) a etapa de acilação é a etapa que determina a diastereoseletividade da reação também para o sistema contendo o grupo fenil adjacente ao átomo de nitrogênio (Figura 2.15). A presença de grupos volumosos ao redor da imina aumentam os efeitos estéreos e interações transanulares desfavoráveis para a forma eclipsada no estado de transição do produto *anti* (minoritário) sendo estes fatores responsáveis pela diastereoseletividade da reação. Para o produto *sin* (majoritário) o estado de transição na forma *gauche* apresentou um maior distanciamento entre os dois grupos fenilas, visto que o valor do ângulo entre eles foi maior ($71,4^\circ$) quando comparado com o sistema de formação da δ -lactama **61** (60°). Além disso, a maior proximidade entre o hidrogênio adjacente ao átomo de nitrogênio e uma interação CH--O entre o hidrogênio aromático do grupo fenila com o oxigênio do anidrido favorecem a formação do produto *sin*.

Figura 2.15: Estados de transição na etapa de acilação para a δ -lactama **64**.

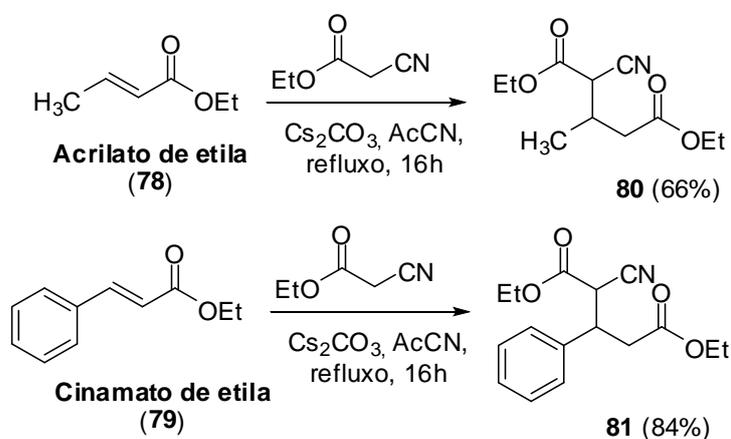


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.4.3 – Síntese dos anidridos α -ciano-glutáricos β e γ -substituídos

Com o objetivo de se aprofundar o estudo ainda mais acerca das origens da diastereoseletividade da reação de Mannich-Acilação, optou-se por verificar se a etapa de acilação, etapa determinante na diastereosseletividade em todos os sistemas analisados até o momento, poderia ser atenuada com a adição de substituintes no anidrido. Para isso foram feitas reações de adição de Michael usando o α -ciano acetato de etila em quatro diferentes ésteres (**78**, **79**, **85** e **88**) contendo como substituintes grupos metila ou fenila nas posições α e β , para formar os adutos de Michael **80**, **81**, **86** e **89** que são os precursores dos anidridos α -ciano-glutáricos β (**82** e **83**) e γ -substituídos (**87** e **90**). Com a utilização de anidridos contendo dois centros assimétricos, o objetivo é avaliar também se será formada uma mistura com os quatro diastereoisômeros possíveis na reação. Dessa forma, para a síntese dos anidridos α -ciano glutáricos β -substituídos **82** e **83** (Esquema 2.29) foi realizada a adição de Michael do α -ciano acetato de etila ao acrilato de etila (**78**) e ao cinamato de etila (**79**) em acetonitrila na presença de Cs_2CO_3 sob refluxo (Ross *et al.*, 1931 e Desai *et al.*, 1932). Após 16 horas foi observado por CCD (eluente: hexano/acetato 9,0:1,0, revelador: iodo e lâmpada UV) o término da reação. O solvente foi então removido e o resíduo submetido à extração líquido-líquido com diclorometano/solução aquosa de bicarbonato de sódio. Após extração, o diclorometano foi removido da fase orgânica e os diésteres **80** e **81** foram purificados, separadamente, através da remoção do α -ciano acetato de etila, por destilação sob pressão reduzida. Os diésteres foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros em 66 e 84% de rendimento, respectivamente, e foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C e os valores estão de acordo com a literatura (Ross *et al.*, 1931 e Desai *et al.*, 1932).

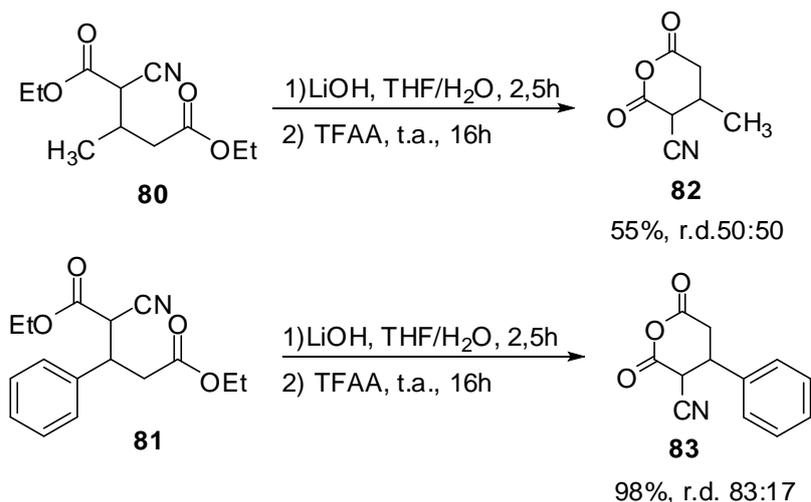
Esquema 2.29: Síntese dos diésteres **80** e **81**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Logo após a preparação dos diésteres **80** e **81**, os mesmos foram tratados com excesso de hidróxido de lítio em um sistema bifásico de THF/H₂O. A mistura ficou sob agitação magnética durante 2 horas e meia a temperatura ambiente (Esquema 2.30). Após o término da reação, o meio reacional foi neutralizado pela adição de solução aquosa de ácido clorídrico e submetido a uma extração líquido/líquido utilizando-se acetato de etila. O solvente foi removido da fase orgânica e aos óleos resultantes foi adicionado anidrido trifluoroacético (TFAA). A mistura ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 horas conduzindo a formação dos anidridos α -ciano- β -metil glutárico **82** e α -ciano- β -fenil-glutárico **83**, inéditos, como uma mistura de diastereoisômeros em rendimentos de 55% e 98% respectivamente.

Esquema 2.30: Síntese dos anidridos α -ciano- β -metil-glutárico (**82**) e α -ciano- β -fenil-glutárico (**83**).

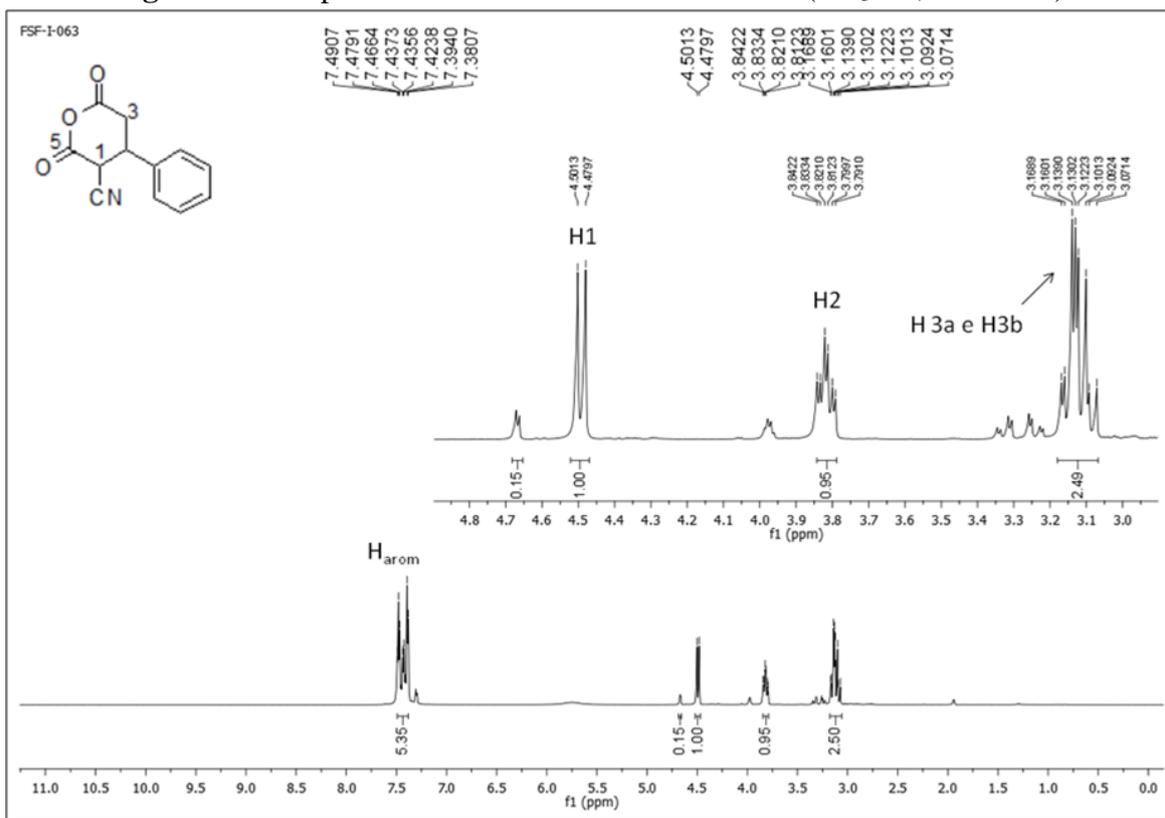


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Devido à semelhança estrutural entre os anidridos **82** e **83**, a seguir será mostrada a caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C para o anidrido **83**.

No espectro de RMN de ¹H do anidrido **83** (Figura 2.16) foi possível observar um multiplete entre δ 7,49-7,38 ppm referente aos hidrogênios do anel aromático, um duplete em δ 4,50 ppm ($J = 12,0$ Hz) referente ao hidrogênio metínico H1, um tripleto de dupletos em δ 3,82 ppm ($J = 12,0$ e 5,3 Hz) referente ao hidrogênio metínico H2 e um multiplete entre δ 3,16-3,07 ppm referente aos hidrogênios metilênico diastereotópicos H3a e H3b.

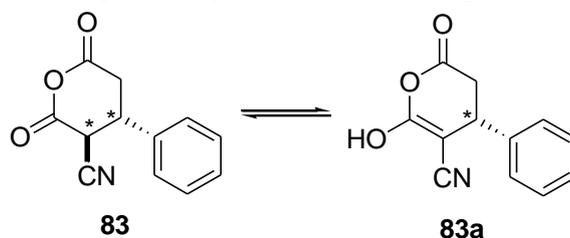
Figura 2.16: Espectro de RMN de ^1H do anidrido **83** (CD_3CN , 600 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Embora na reação de Mannich-Acilação, é a forma enol do anidrido que reage com a imina, perdendo desta forma um centro assimétrico (Pattawong *et al.*, 2013), o valor da constante de acoplamento para o hidrogênio H1 ($J = 12,0$ Hz), indica que os grupos ciano e fenila do diastereoisômero majoritário do anidrido estão em uma relação *trans* um ao outro (Figura 2.17). Exatamente por se tautomerizar, os anidridos **82** e **83**, bem como os anidridos **85** e **86** a serem sintetizados serão usados na forma de mistura de diastereoisômeros na reação Multicomponente.

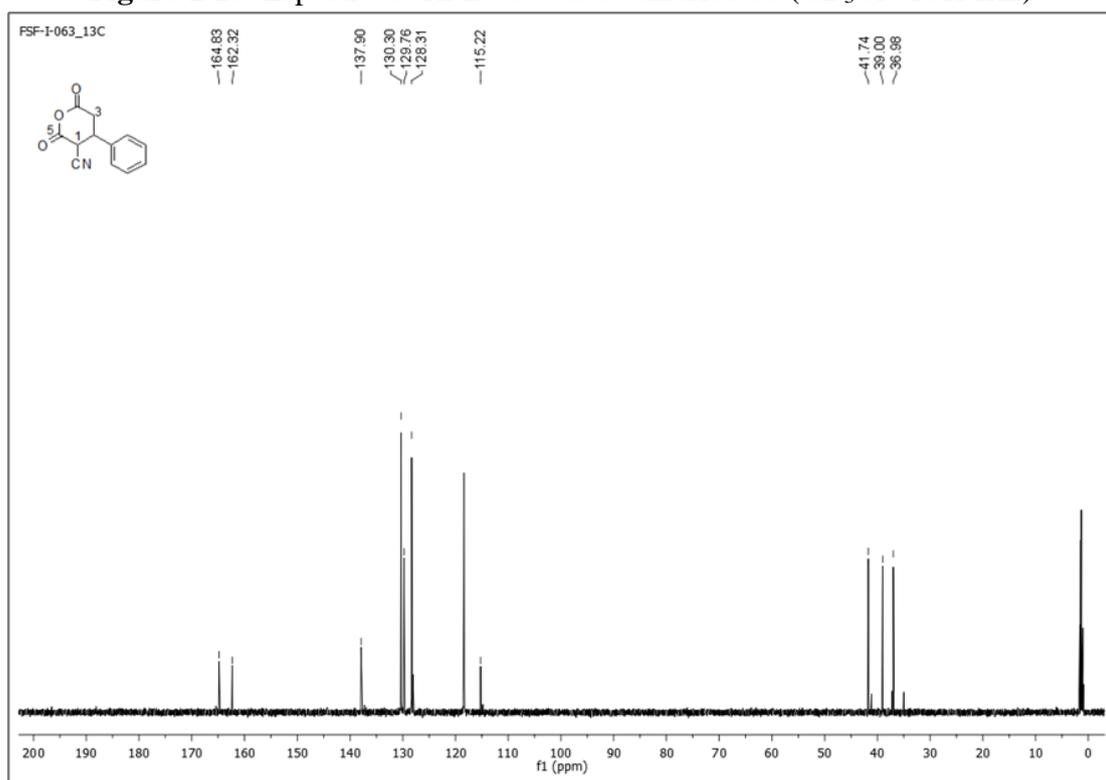
Figura: 2.17: Representação dos tautômeros para o anidrido **83**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^{13}C do anidrido **83** (Figura 2.18) foi possível observar a presença de um sinal em δ 164,8 ppm referente ao carbono C5, um sinal em δ 162,3 ppm referente a carbonila C4, sinais entre δ 137,9-115,2 ppm referente aos carbonos sp^2 do anel aromático e ao carbono sp do grupo ciano, sinais entre δ 41,7-36,9 ppm referente aos carbonos sp^3 C1, C2 e C3.

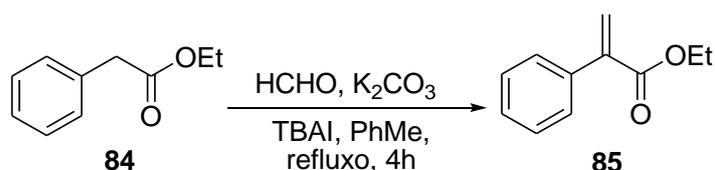
Figura 2.18: Espectro de RMN de ^{13}C do anidrido **83** (CD_3CN 151MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a obtenção do anidrido **87**, inicialmente foi feita a síntese do 2-fenil acrilato de etila **85**, a partir da reação do 2-fenil acetato de etila **84** com formaldeído, iodeto de tetrabutilamônio (TBAI), K_2CO_3 em tolueno sob refluxo (Esquema 2.31). O acompanhamento da reação por RMN de ^1H mostrou a formação do produto desejado, sendo a reação assim encerrada. No entanto, foram realizadas várias tentativas de purificação por cromatografia em coluna, porém, em nenhuma delas, foi possível isolar o produto desejado, devido à proximidade de polaridades do produto desejado e do material de partida.

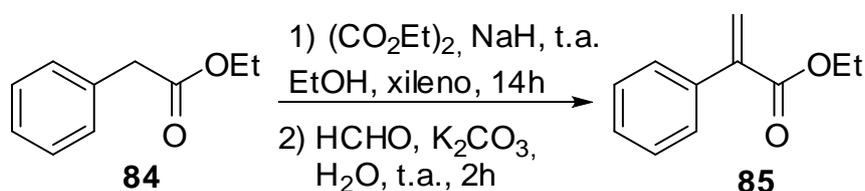
Esquema 2.31: Síntese do 2-fenil acrilato de etila **85**.



Fonte: ADAPTADO DE (FELPIM *et al.*, 2010).

Desta forma foi feita uma nova tentativa de síntese do 2-fenil acrilato de etila (**85**) usando como metodologia o tratamento do 2-fenil acetato de etila **84** com oxalato de etila, hidreto de sódio e etanol em xileno a 0°C , seguido da filtração do sólido obtido e tratamento do mesmo com formaldeído e K_2CO_3 em água a temperatura ambiente por 2 horas (Shirai *et al.*, 2011). Esta metodologia conduziu a formação do acrilato desejado como um óleo incolor com 89% de rendimento, e o mesmo foi caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e os valores estão de acordo com a literatura (Shirai *et al.*, 2011) (Esquema 2.32).

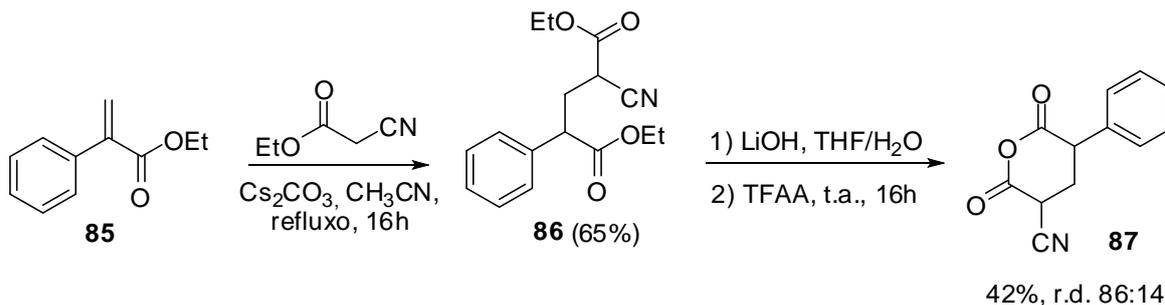
Esquema 2.32: Síntese do 2-fenil acrilato de etila.



Fonte: ADAPTADO DE (SHIRAI *et al.*, 2011).

Uma vez sintetizado o acrilato **85** o mesmo foi submetido à reação de adição de Michael com o α -ciano acetato de etila na presença de Cs_2CO_3 . A reação ficou sob agitação magnética sob refluxo de acetonitrila durante 16 horas (Esquema 2.33). Após o término da reação, a acetonitrila foi removida e o resíduo submetido à extração com diclorometano/solução de bicarbonato de sódio. Após extração, o solvente foi removido da fase orgânica e o diéster **86** foi purificado através da remoção do α -ciano acetato de etila, por destilação sob pressão reduzida (Hill *et al.*, 1959). Posteriormente, foi feita a hidrólise do diéster pelo tratamento com hidróxido de lítio em um sistema bifásico THF/ H_2O seguido do tratamento do diácido com anidrido trifluoroacético (Tan *et al.*, 2012). O anidrido **87** foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros em 42% de rendimento (Esquema 2.33).

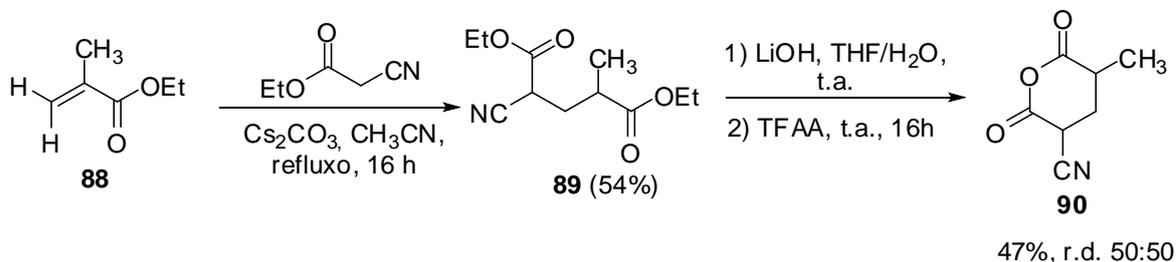
Esquema 2.33: síntese do anidrido α -ciano- γ -fenil-glutárico **87**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Já para a síntese do anidrido α -ciano-glutárico γ -substituído **90**, foi realizada a adição de Michael do α -ciano acetato de etila ao metacrilato de etila (**88**) em acetonitrila na presença de Cs_2CO_3 sob refluxo (Esquema 2.34). Após 16h foi constatado, por CCD (eluente: Hexano/ AcOEt , 9,0:1,0 revelador: iodo), o término da reação. O solvente foi removido e o resíduo foi submetido a uma extração líquido/líquido com diclorometano/solução de bicarbonato de sódio. Após o término da elaboração da reação o diéster **86** foi purificado através remoção do α -ciano acetato de etila, por destilação sob pressão reduzida (Ross *et al.*, 1931 e Desai *et al.*, 1932). Posteriormente, foi feita a hidrólise do diéster pelo tratamento com hidróxido de lítio em um sistema bifásico THF/ H_2O seguido do tratamento do diácido com anidrido trifluoroacético (Tan *et al.*, 2012). O anidrido **90** foi obtido como um mistura de diastereoisômeros em 47% de rendimento (Esquema 2.34). Os anidridos **82**, **83**, **87** e **90** foram obtidos como sólidos após remoção do TFFA por evaporação e sucessivas adições de tolueno ao balão seguido de evaporação para remoção de qualquer traço de TFAA e utilizados nas reações para a obtenção das respectivas δ -lactamas sem qualquer outro tipo de purificação prévia.

Esquema 2.34: Síntese do anidrido α -ciano- γ -metil-glutárico **90**.



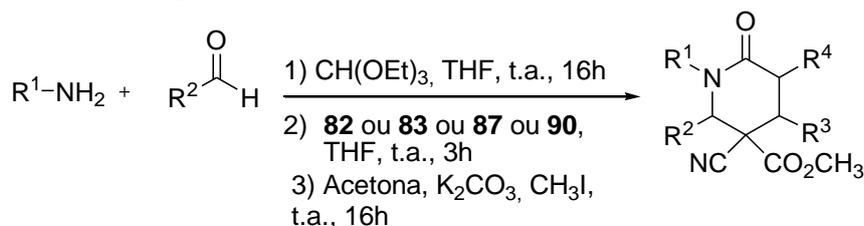
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os anidridos **87** e **90** foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e os dados encontram-se coerentes com as estruturas desejadas (Anexo II, Figuras 2.46 e 2.47).

2.4.4 – Síntese das δ -lactamas polisubstituídas

De posse dos anidridos **82**, **83**, **87** e **90** os mesmos foram submetidos à reação utilizando-se a mesma metodologia e as iminas que apresentaram os melhores resultados no que diz respeito à diastereoseletividade na síntese das δ -actamas **61-77** conforme mostrado no Esquema 2.35.

Esquema 2.35: Síntese das δ -lactamas **91-102**.



Entrada	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Lactamas	Rdto	r.d
1	Ph	Ph	CH ₃	H	91	99%	80:20 ^c
2	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	H	92	75% ^b	98:8:0:0
3^a	Bn	Ph	Ph	H	93	50% ^b	70:30:0:0
4	Ph	Ph	Ph	H	94	77% ^b	96:4:0:0
5	4-OCH ₃ -Ph	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	Ph	H	95	83% ^b	>95:5:0:0
6^a	Ph	Ph	H	CH ₃	96	68%	80:20 ^c
7	Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	97	80%	95:5:0:0
8	Bn	Ph	H	Ph	98^d	52%	47:33:13:7
9^a	Ph	Ph	H	Ph	99	44%	34:33:32:0
10^a	3,5-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	100	60%	90:10:0:0
11	4-OCH ₃ -Ph	Ph-CH ₃	H	Ph	101	85%	66:18:16:0
12^a	4-OCH ₃ -Ph	3-Br-Ph	H	Ph	102	52%	80:15:5:0

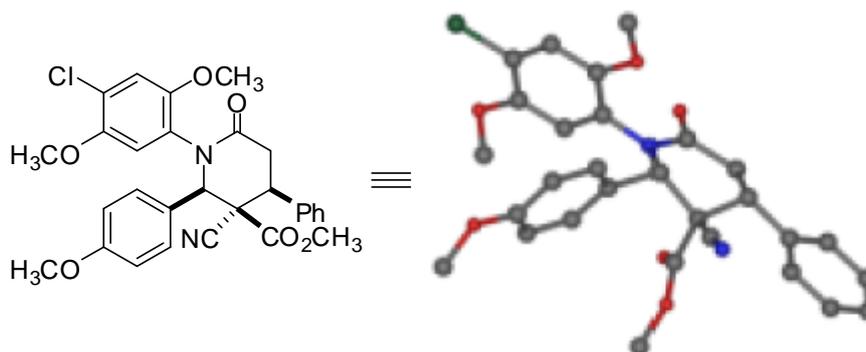
^a Imina foi preparada usando-se 1 eq. do aldeído, 1 eq da anilina e 3 eq de Mg₂SO₄ em DCM (0.5M), seguido da purificação por recristalização em etanol, antes de reagir com o anidrido ciano-glutárico. ^b rendimento apenas do produto majoritário. ^c soma dos minoritários. ^d não foi possível separar os diastereoisômeros.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Embora os anidridos substituídos com o grupo metila nas posições β e γ , **82** e **90**, tenham fornecido as δ -lactamas **91** e **96** em bons rendimentos, a mistura de todos os quatro diastereoisômeros foi observada (entradas 1 e 6). Já os anidridos contendo o grupo fenila

oferecem resultados diferentes em relação à diastereoseletividade. Observou-se que quando foi utilizado o anidrido α -ciano- β -fenil-glutárico (**83**) e aminas volumosas aromáticas e alifáticas (Esquema 2.34, entradas 2-5) nas reações de Mannich-Acilação, as δ -lactamas polisubstituídas **92-95** foram obtidas com uma alta diastereoseletividade. Esta observação sugere que o estado de transição na etapa de acilação para esta classe de δ -lactamas deve ser mais rígido, bem como os efeitos estéreo e as interações trans anulares mais significativos. Já para as reações de Mannich-Acilação com o anidrido α -ciano- γ -fenil-glutárico (**87**) a análise de RMN da reação mostrou uma diastereoseletividade baixa para as δ -lactamas sintetizadas, com exceção das δ -lactamas **97** e **100** (Esquema 2.34, entradas 7 e 10). Estas observações sugerem que enquanto o anidrido β -substituído fornece uma estrutura mais rígida na etapa de acilação, o anidrido γ -substituído não fornece uma estabilização necessária na etapa de acilação. Foram obtidos monocristais da δ -lactama **95** que após difração por Raios-X mostrou que o produto majoritário possui os grupos carboxilato, fenila e 4-metoxi-fenila em configuração *cis*. A estrutura obtida por difração de Raios-X, se encontra na Figura 2.19. Exatamente por ter sido a δ -lactama que forneceu estrutura cristalina para a elucidação da estereoquímica das demais lactamas será discutida também, para esse composto, a caracterização por RMN de ^1H , ^{13}C e massa em alta resolução.

Figura 2.19: Estrutura da δ -lactama **95** obtida por difração de Raios-X.

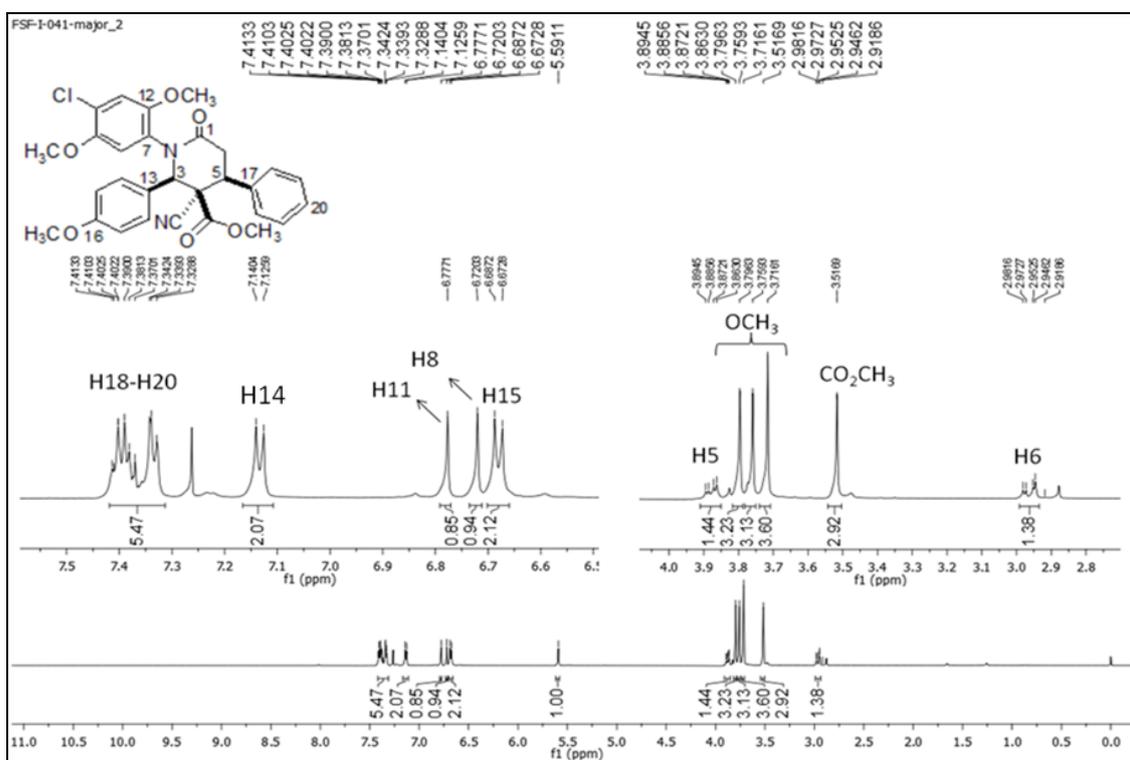


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ^1H da δ -lactama **95** (Figura 2.20), podemos observar um multipeto entre δ 7,41-7,32 ppm referente aos hidrogênios H18-H20 do anel aromático, um dupeto em δ 7,14 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios H14, um simpleto em δ 6,77 ppm referente ao hidrogênio H11, um simpleto em δ 6,72 ppm

referente ao hidrogênio H8, um duplete em δ 6,68 ppm ($J= 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios H15, um simpleto em δ 5,59 ppm referente ao hidrogênio H3, um duplo duplete em δ 3,88 ppm ($J= 13,4$ e $5,3$ Hz) referente ao hidrogênio metínico H5, três simpletos em δ 3,79 ppm, δ 3,75 ppm e δ 3,71 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos ligados ao anel aromático, um simpleto em δ 3,51 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos da função éster e um multiplete entre δ 2,98-2,91 ppm referente aos hidrogênios metilênicos H6.

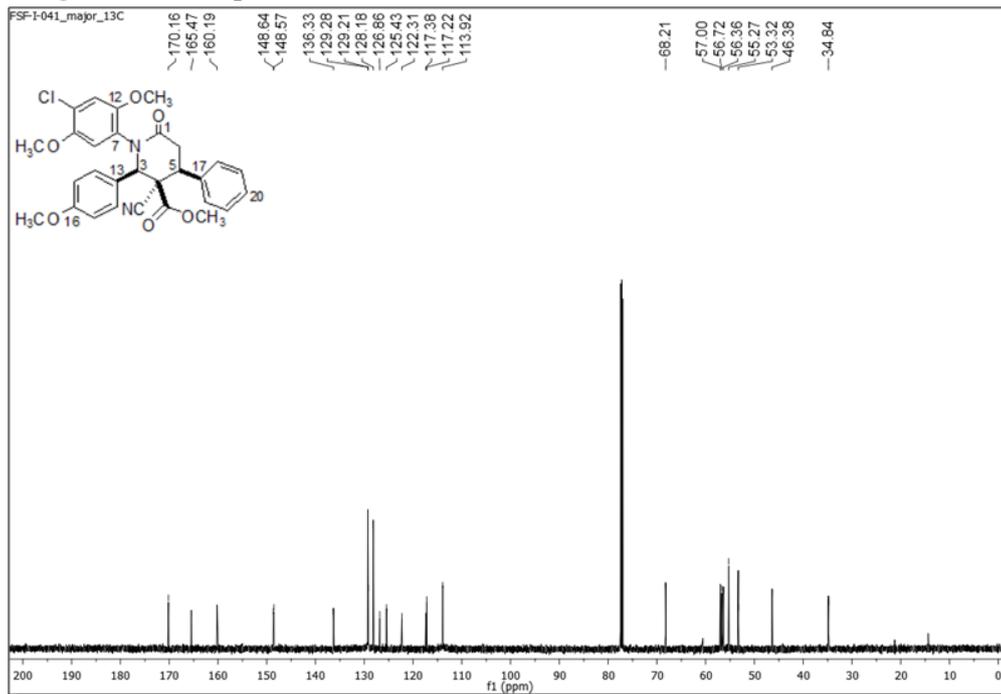
Figura 2.20: Espectro de RMN de ^1H da δ -lactama **95** (CDCl_3 , 600 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

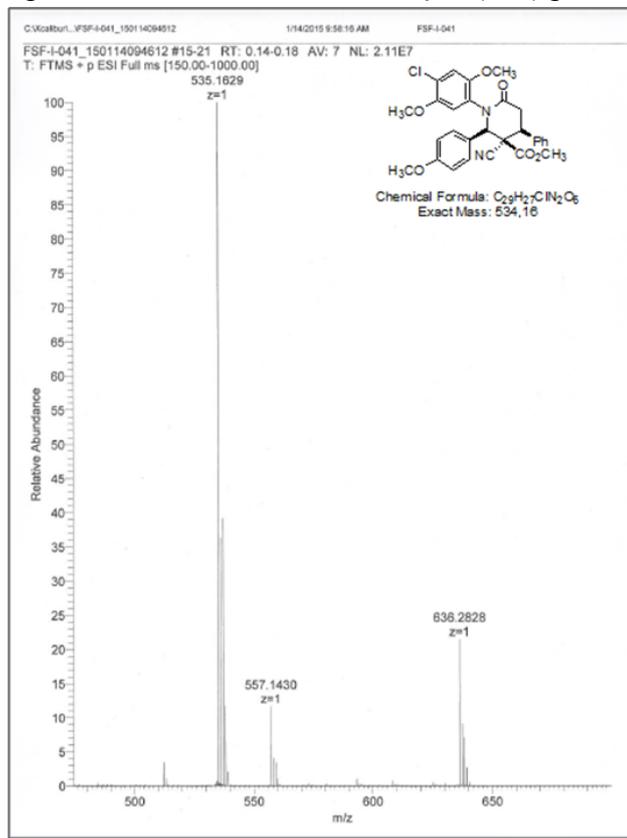
Já no espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama **95** (Figura 2.21), é possível observar sinais em δ 170,1 ppm referente ao carbono da carbonila de éster, um sinal em δ 165,4 ppm referente ao carbono da carbonila C1, sinais entre δ 160,1-113,9 ppm referente aos carbonos sp^2 dos anéis aromáticos e do carbono sp do grupo ciano, um sinal em δ 68,2 ppm referente ao carbono C3, sinais entre δ 57,0-53,3 ppm referente aos carbonos metoxílicos e ao carbono benzílico C6, e sinais em δ 46,3 ppm e δ 34,8 ppm referente aos carbonos C4 e C5. Também foi realizada a caracterização da δ -lactama **95** por massa em alta resolução (ESI), sendo que o espectro para o composto mostrou o pico do íon molecular em 535,1629[M+1] (Figura 2.22).

Figura 2.21: Espectro de RMN de ^{13}C da δ -lactama **95** (CDCl_3 , 151 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

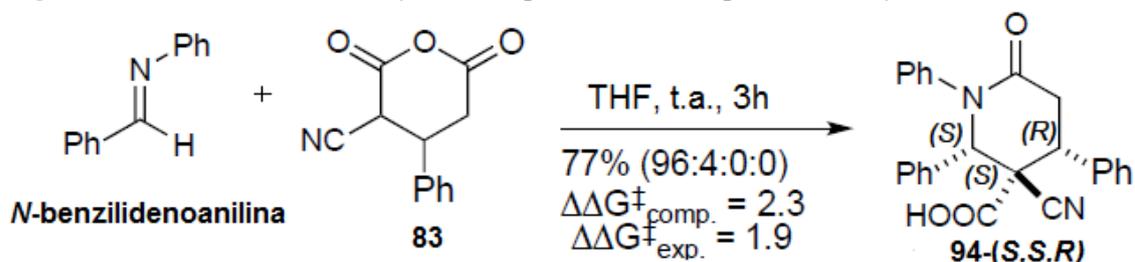
Figura 2.22: Espectro de massa em alta resolução (ESI) para da δ -lactama **95**.



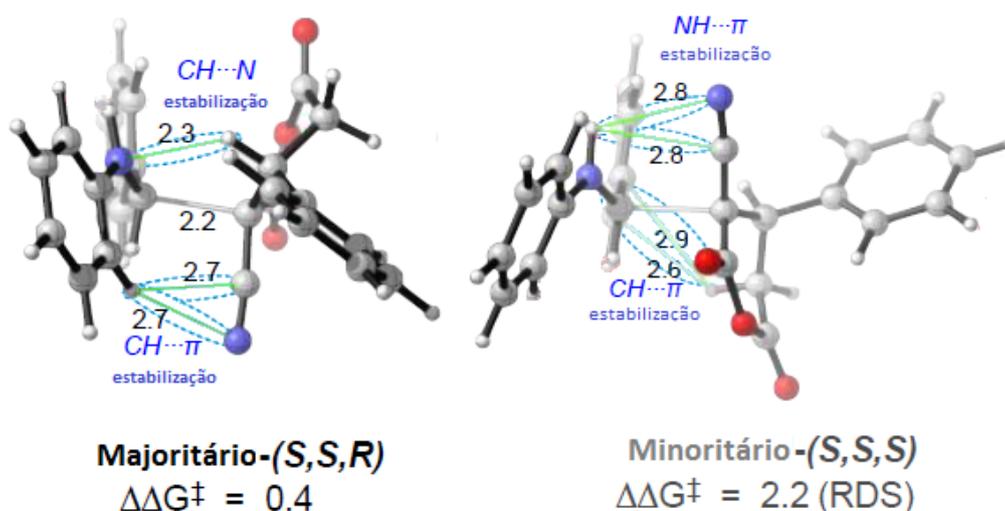
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A partir dos resultados obtidos na síntese das δ -lactamas **91-102** foi realizado um estudo computacional dos efeitos dos substituintes na posição β dos anidridos na diastereoseletividade da reação (Figura 2.23) usando como modelo a reação que forneceu a δ -lactama **94**. Na etapa de Mannich o produto contendo as configurações do centro assimétrico S,S,R seria o majoritário uma vez que a estrutura do estado de transição para este produto é mais estável devido à interação estabilizante $CH\cdots N$ entre o átomo de nitrogênio da amina com o hidrogênio ácido ligado ao carbono β do anidrido (Figura 2.23). No produto minoritário, cuja configuração dos centros assimétricos é S,S,S , existe no estado de transição para este produto uma fraca interação eletrostática entre o átomo de hidrogênio adjacente a amina com o grupo ciano. Esta diferença de interação para estes dois estados é que dirige a reação no sentido de formação do produto S,S,R como o produto majoritário na etapa de Mannich.

Figura 2.23: Estados de transição na etapa de Mannich para a obtenção da δ -lactama **94**.



Estados de Transição na Mannich

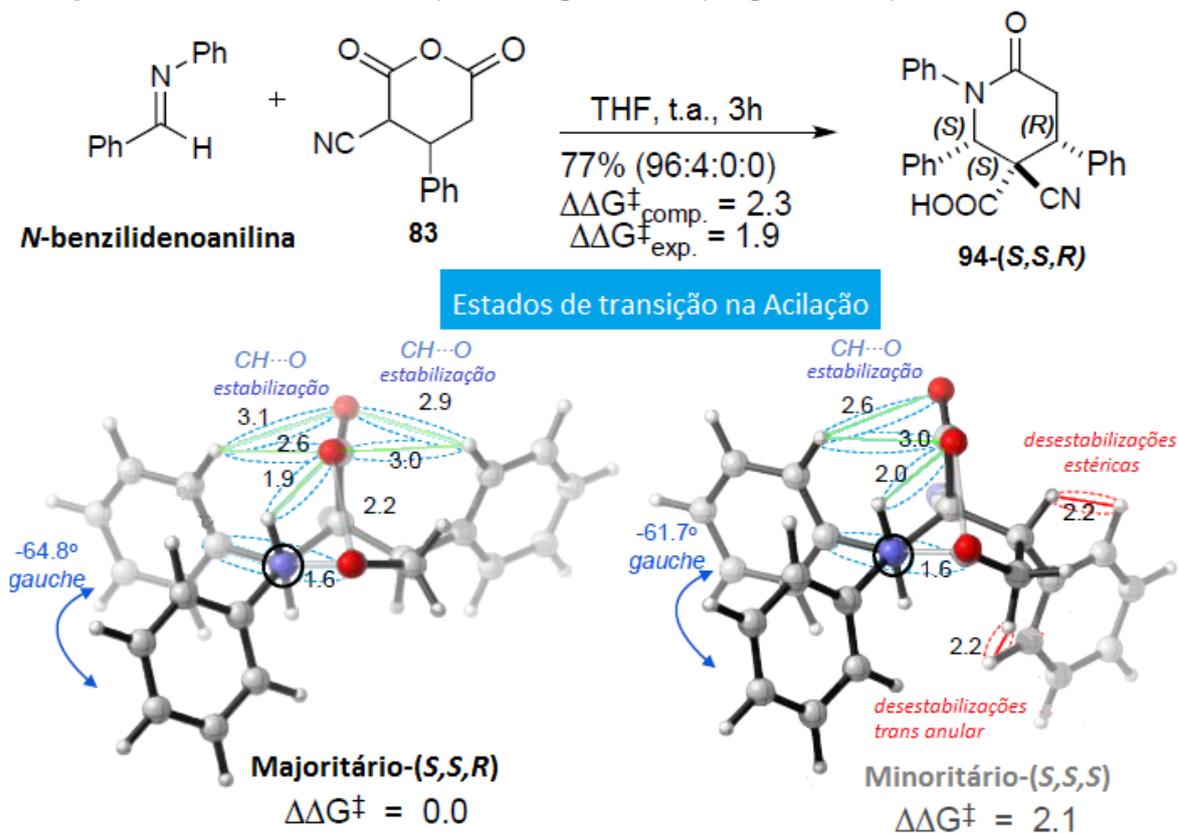


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Ao contrário do que aconteceu nas análises anteriores, para este sistema o produto majoritário na etapa de Mannich também é o produto majoritário na etapa de acilação, ou seja, o produto cujas configurações dos centros assimétricos são *S,S,R* é o produto majoritário (Figura 2.24). A explicação para esta preferência deve-se ao fato de que no estado de transição deste produto todos os grupos fenila encontram-se na posição equatorial de forma que existem interações $\text{CH}\cdots\text{O}$ entre os hidrogênios dos anéis aromáticos com o oxigênio do anidrido que estabilizam este estado de transição. A proximidade entre o átomo de hidrogênio adjacente ao nitrogênio e o átomo de oxigênio do anidrido (1,9 Å) também possibilita um interação por ligação de hidrogênio que faz deste estado de transição o mais favorável. Isto justifica a obtenção do produto tendo o grupo ciano *trans* aos dois grupos fenila como foi visto experimentalmente (Figura 2.24).

A presença das interações desfavoráveis para o estado de transição do produto minoritário na etapa de acilação, produto cuja configuração é *S,S,S* como interações transanulares e efeitos estéricos presentes são responsáveis pela diminuição da seletividade. A substituição do grupo fenil pelo grupo metil no anidrido faz com que haja uma diminuição nas interações $\text{CH}\cdots\text{O}$ presentes no estado de transição da etapa de acilação o que justifica a diminuição da diastereoseletividade (dr 80:20 para o produto 87) quando o este anidrido foi utilizado.

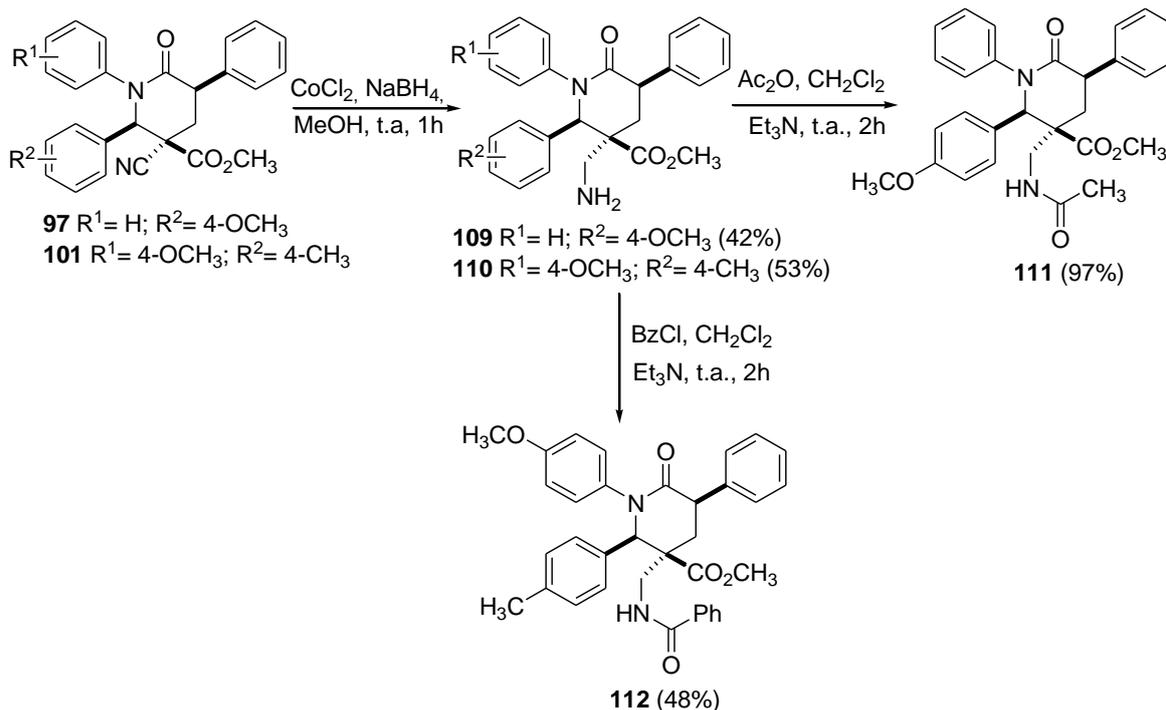
Figura 2.24: Estados de transição na etapa de acilação para obtenção da δ -lactama **94**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com relação às δ -lactamas **96-102** (entradas 7-12, Esquema 2.34), obtidas a partir da reação com os anidridos γ -substituídos **87** e **90**, nenhuma delas foi obtida de forma cristalina. Diante disso, a partir da δ -lactamas **97** e **101**, foi feita redução do grupo ciano pelo tratamento com CoCl_2 , NaBH_4 em metanol a temperatura ambiente (Tan *et al.*, 2012), fornecendo as aminas **111** e **112** com 97% e 48% de rendimento, respectivamente (Esquema 2.36). Devido à experiência obtida em trabalhos anteriores (Tan *et al.*, 2012), a obtenção de amidas a partir de anéis lactâmicos seria uma boa estratégia na obtenção de compostos cristalinos. Assim, foi feita a reação de obtenção das amidas **111** e **112** pelo tratamento das aminas **109** e **110** com anidrido acético ou cloreto de benzoíla em diclorometano na presença de Et_3N . (Esquema 2.36). As amidas **111** e **112** foram obtidas como sólidos, porém não foi possível obtê-las na sua forma cristalina mesmo após várias tentativas de cristalização.

Esquema 2.36: Preparação das amidas **111** e **112**.



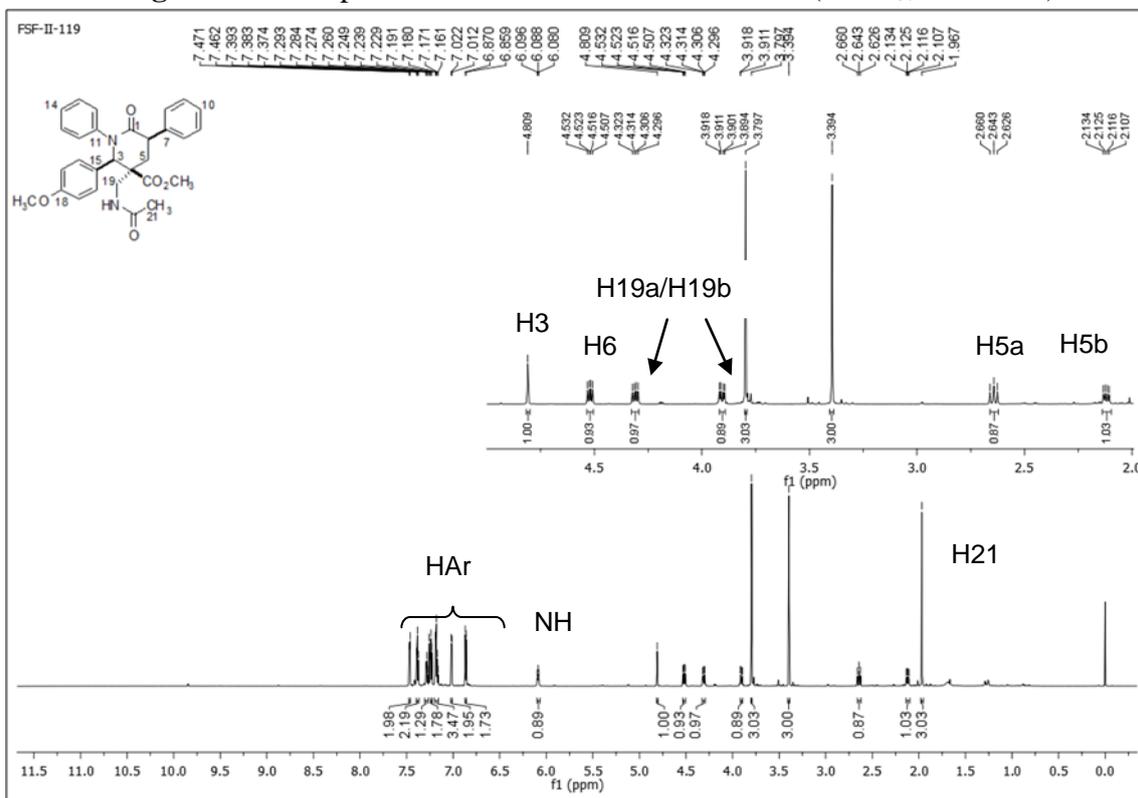
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Dessa forma, foram feitos experimento de RMN em duas dimensões a fim de tentar elucidar a configuração do produto majoritário obtido na reação de Mannich-Acilação a partir do uso de anidrido γ -substituído (**87** e **90**).

Assim, no espectro de RMN de ¹H da amida **111** (Figura 2.25) foi possível observar sinais entre δ 7,47-6,86 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos com as seguintes multiplicidades: um duplete em δ 7,47 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios H8 ou H12, um triplete em δ 7,38 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente aos hidrogênios H9 e H10 ou H13 e H14, um triplete em δ 7,28 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente ao hidrogênio H9 ou H13, um duplete em δ 7,22 ppm ($J = 8,0$ Hz) referente aos hidrogênios H16 ou H17 ou H12 ou H8, um multiplete entre δ 7,19-7,16 ppm referente aos hidrogênios H13-H14 ou H9-H10, um duplete em δ 7,02 ppm ($J = 8,0$ Hz) referente aos hidrogênios H16 ou H17 ou H8 ou H12, um duplete em δ 6,87 ppm ($J = 8,0$ Hz) referente aos hidrogênios H16 ou H17 ou H8 ou H12. Foi possível observar também um triplete em δ 6,08 ppm ($J = 6,5$ Hz) referente ao hidrogênio NH da amida, um simpleto em δ 4,80 ppm referente ao hidrogênio metínico H3, um duplo duplete em δ 4,52 ppm ($J = 12,0$ e $7,0$ Hz) referente ao hidrogênio H6, um duplo duplete em δ 4,31 ppm ($J = 12,0$ e $6,5$ Hz) referente ao hidrogênio H19a ou H19b, um duplo duplete em δ 3,91 ppm ($J = 12,0$ e $6,5$ Hz) referente ao hidrogênio H19a ou H19b, um simpleto em δ 3,79 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos OCH₃ da função

éter, um simpleto em δ 3,39 ppm referente aos hidrogênios metoxílicos CO_2CH_3 da função éster, um tripleto em δ 2,64 ppm ($J= 12,0$ Hz) referente aos hidrogênios H5a ou H5b, um duplo duplete em δ 2,12 ppm ($J= 12,0$ Hz e $7,0$ Hz) referente aos hidrogênios H5a ou H5b e um simpleto em δ 1,96 ppm referente aos hidrogênios metílicos H21.

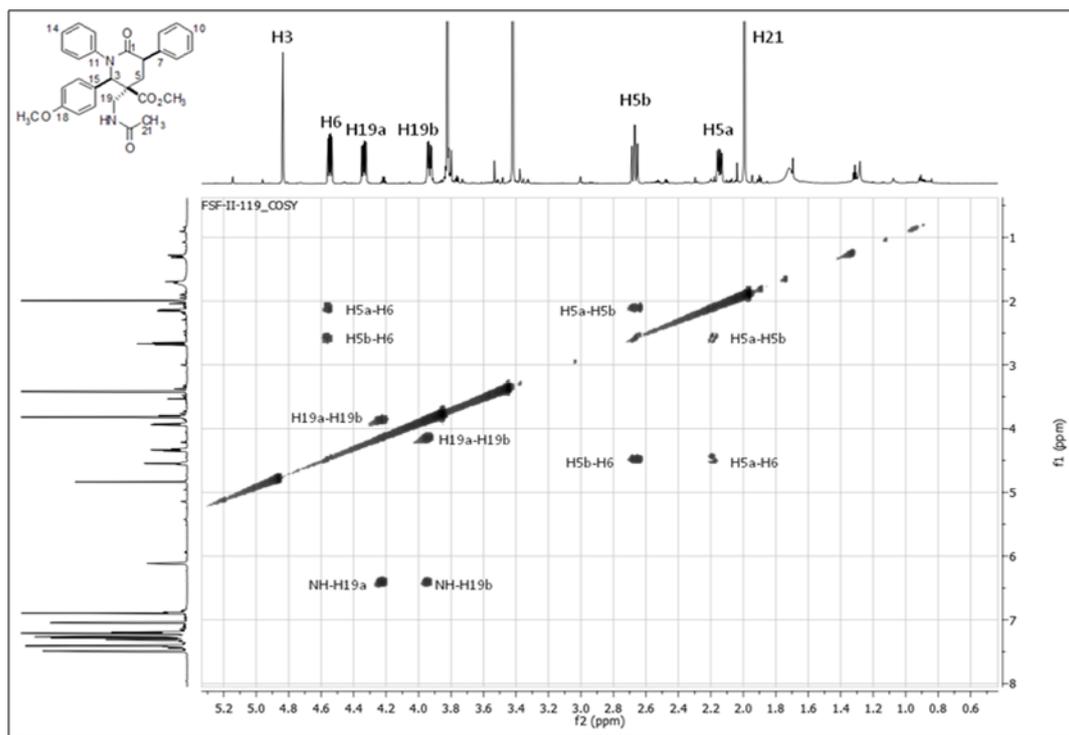
Figura: 2.25: Espectro de RMN de ^1H da amida **111** (CDCl_3 , 800 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Foi obtido o mapa de contornos COSY para a amida **111** (Figura 2.26), permitindo observar correlações entre o hidrogênio benzílico H6 com os hidrogênios diastereotópicos H5a e H5b, além da correlação entre ambos, correlações entre o hidrogênio NH da amida com os hidrogênios diastereotópicos H19a e H19b, além da correlação entre ambos.

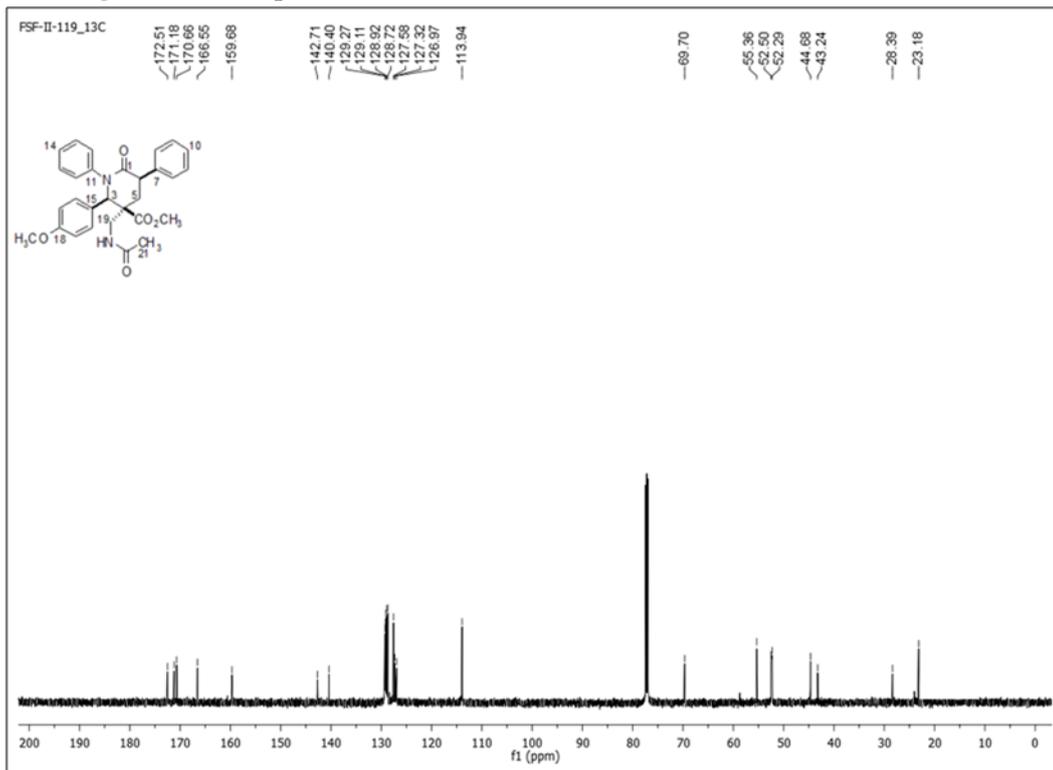
Figura 2.26: Mapa de contornos COSY da amida **111** (CDCl₃, 800 MHz), sessão expandida de δ 0,6-5,2 ppm.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No espectro de RMN de ¹³C da amida **111** (Figura 2.27), com o auxílio do mapa de contornos HSQC (Figura 2.28) e HMBC (Figura 2.29), foi possível observar um sinal em δ 172,5 ppm referente a carbonila da função éster, um sinal em δ 171,1 ppm referente a carbonila C1, um sinal em δ 170,6 ppm referente a carbonila C20, um sinal em δ 166,5 ppm referente ao carbono C18, um sinal em δ 159,6 ppm referente ao carbono C11, sinais entre δ 142,7-113,9 referente aos carbonos *sp*² dos anéis aromáticos, um sinal em δ 69,7 ppm referente ao carbono C3, um sinal em δ 55,3 ppm referente ao carbono metoxílico da função éter, um sinal em δ 55,5 ppm referente ao carbono metoxílico da função éster, um sinal em δ 55,2 ppm referente ao carbono C19, um sinal em δ 44,6 referente ao carbono C6, um sinal em δ 43,2 ppm referente ao carbono C4, um sinal em δ 28,3 ppm referente ao carbono C5 e um sinal em δ 23,1 ppm referente ao carbono C21.

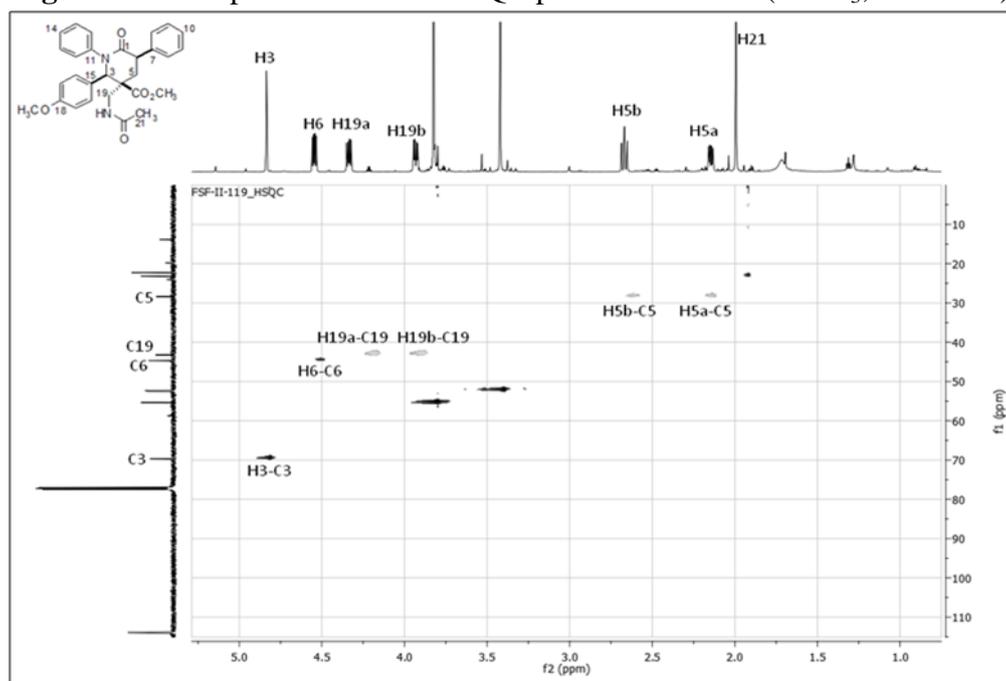
Figura 2.27: Espectro de RMN de ^{13}C da amida **111** (CDCl_3 , 175 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

No mapa de contornos HSQC para a amida **111** (Figura 2.28) o que permitiu observar as correlações H3-C3, H6-C6, H19a-C19, H19b-C19, H5b-C5 e H5a-C5.

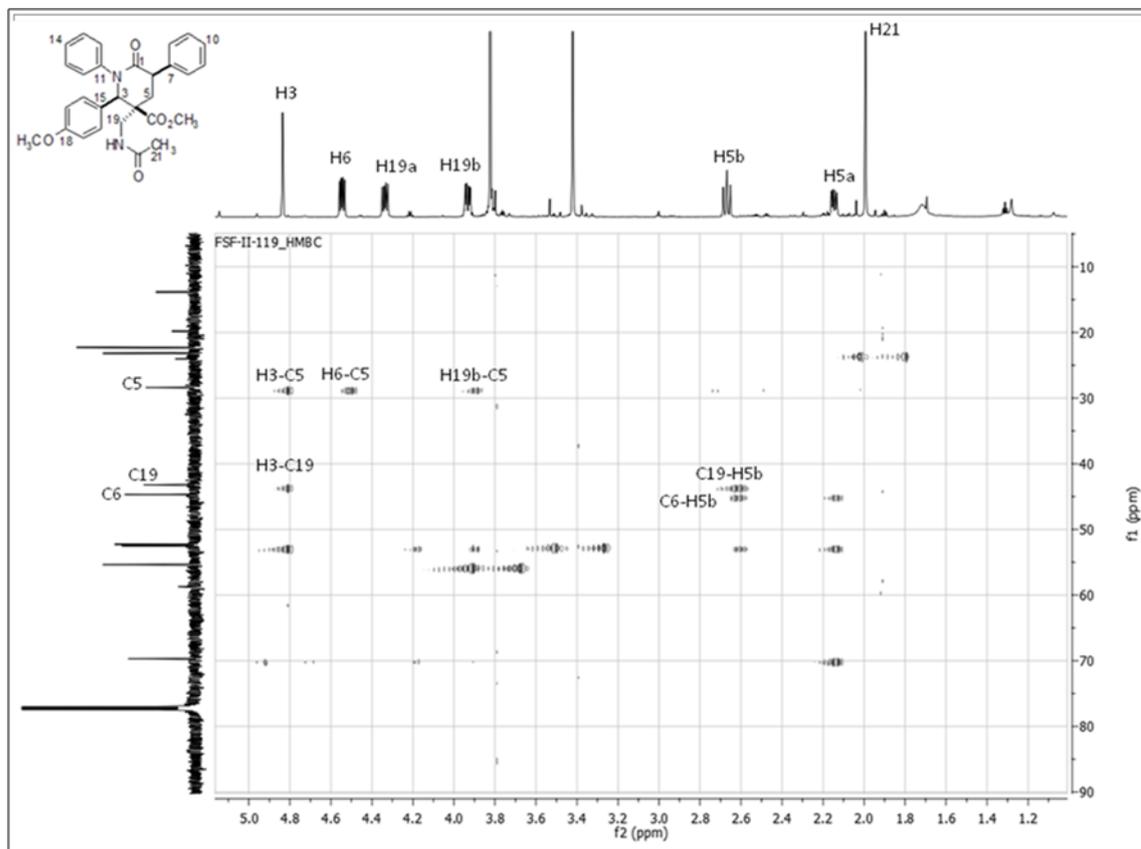
Figura 2.28: Mapa de contornos HSQC para a amida **111** (CDCl_3 , 800 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

O mapa de contornos HMBC (Figura 2.29) permitiu observar as correlações H3-C5, H3-C19, H19b-C5, C6-H5b e C19-H5b.

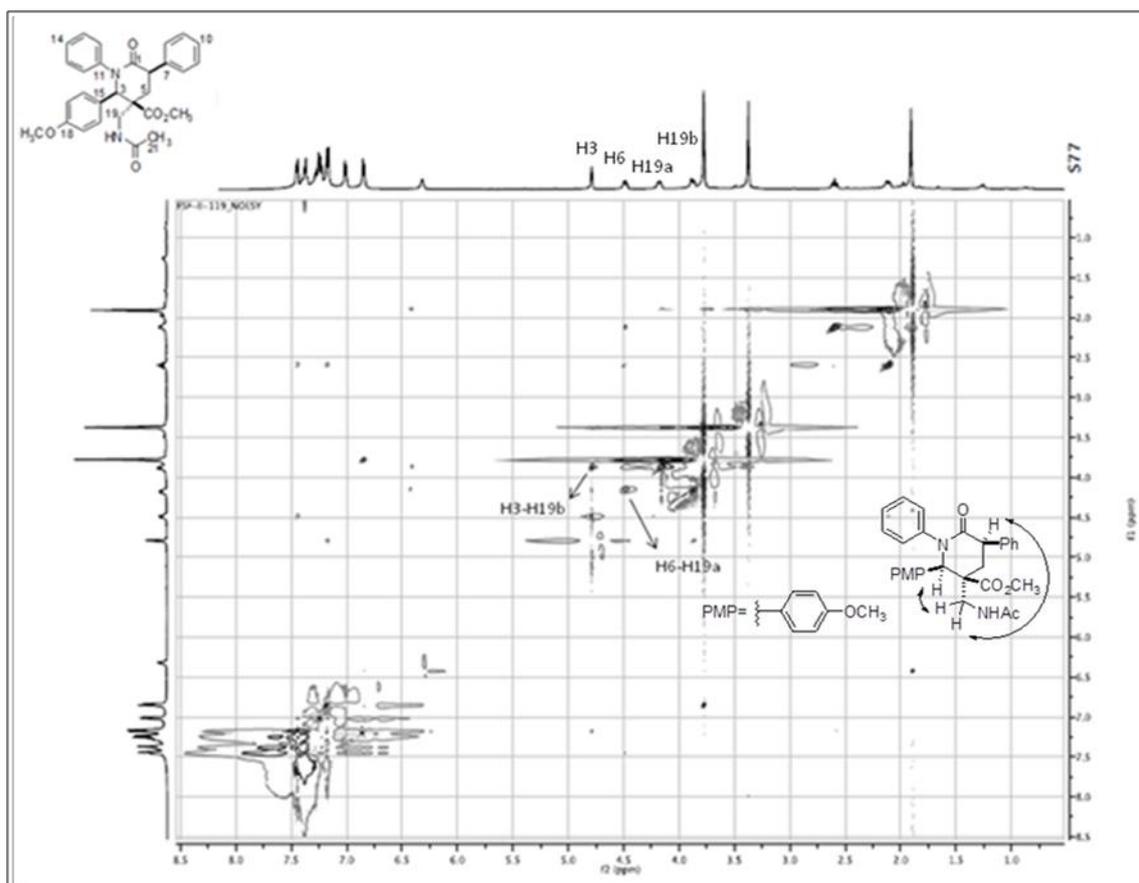
Figura 2.29: Mapa de contornos HMBC para a amida **111** (CDCl₃, 800 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez que o esqueleto do anel δ -lactâmico já está caracterizado, foi realizado um experimento NOESY a fim de se verificar as correlações entre os hidrogênios que se encontram no mesmo ambiente espacial. Dessa forma, no espectro de NOESY da amida **111** (Figura 2.29), foi possível observar as correlações H3/H19 e H6/ H19 inferindo que o grupo ciano encontra-se *trans* em relação aos dois grupos fenila (Figura 2.29).

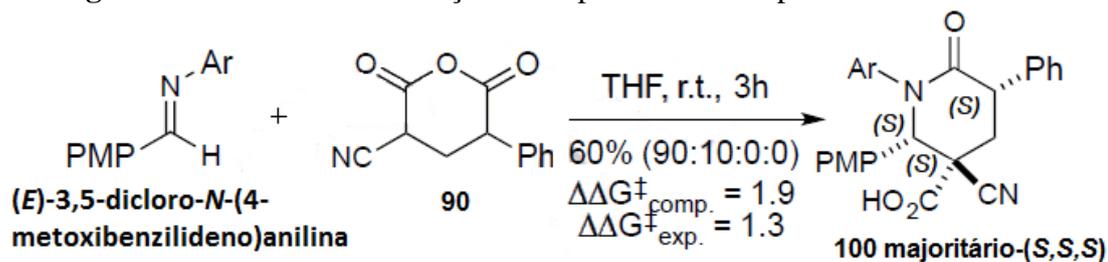
Figura 2.30: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (^1H , ^1H -NOESY) da amida **111** (CDCl_3 , 800 MHz).



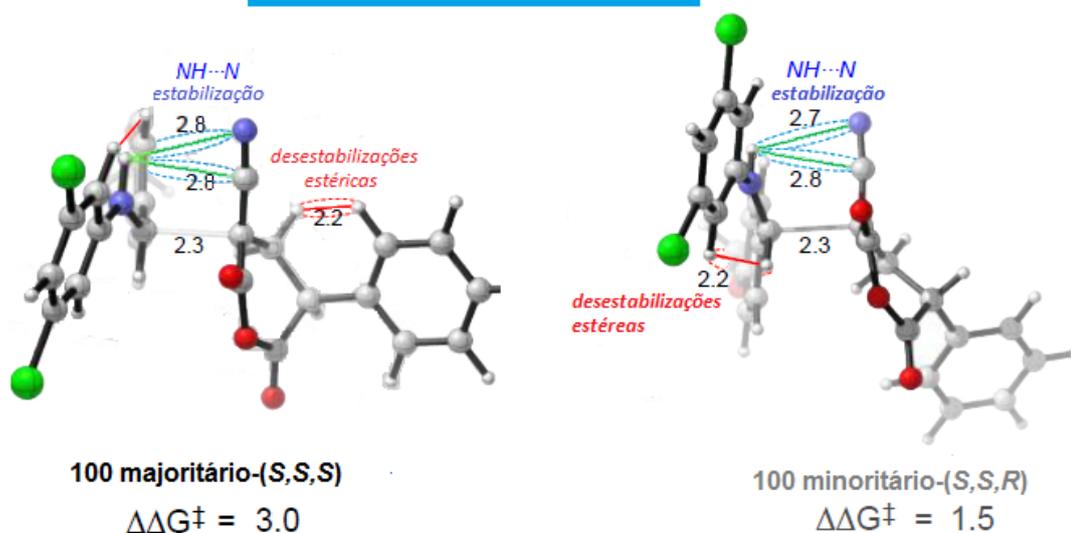
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Realizou-se nesse trabalho também um estudo computacional dos efeitos dos substituintes na posição γ dos anidridos na diastereosseletividade da reação (Figura 2.31) usando como modelo a reação que forneceu a δ -lactama **100** (dr 90:10:0:0). Para este sistema os estudos computacionais mostraram que o produto majoritário na etapa de Mannich não é o mais estável dentre as estados de transição já mostrados para esta etapa devido à presença de efeitos estéreos desfavoráveis, como interações intramoleculares entre o grupo fenila na posição γ com o anidrido. Além disso, a fraca interação eletrostática entre o próton do íon imínium e o grupo ciano fazem deste estado de transição menos estável. Já o produto minoritário da reação, apresentou na etapa de Mannich o estado de transição mais favorecido. Isto se deve ao fato dos efeitos estéreos para este estado de transição serem menos efetivos, desta forma o anel anidrido sofre menos com os efeitos torsionais.

Figura 2.31: Estados de transição na etapa de Mannich para a δ -lactama **100**.



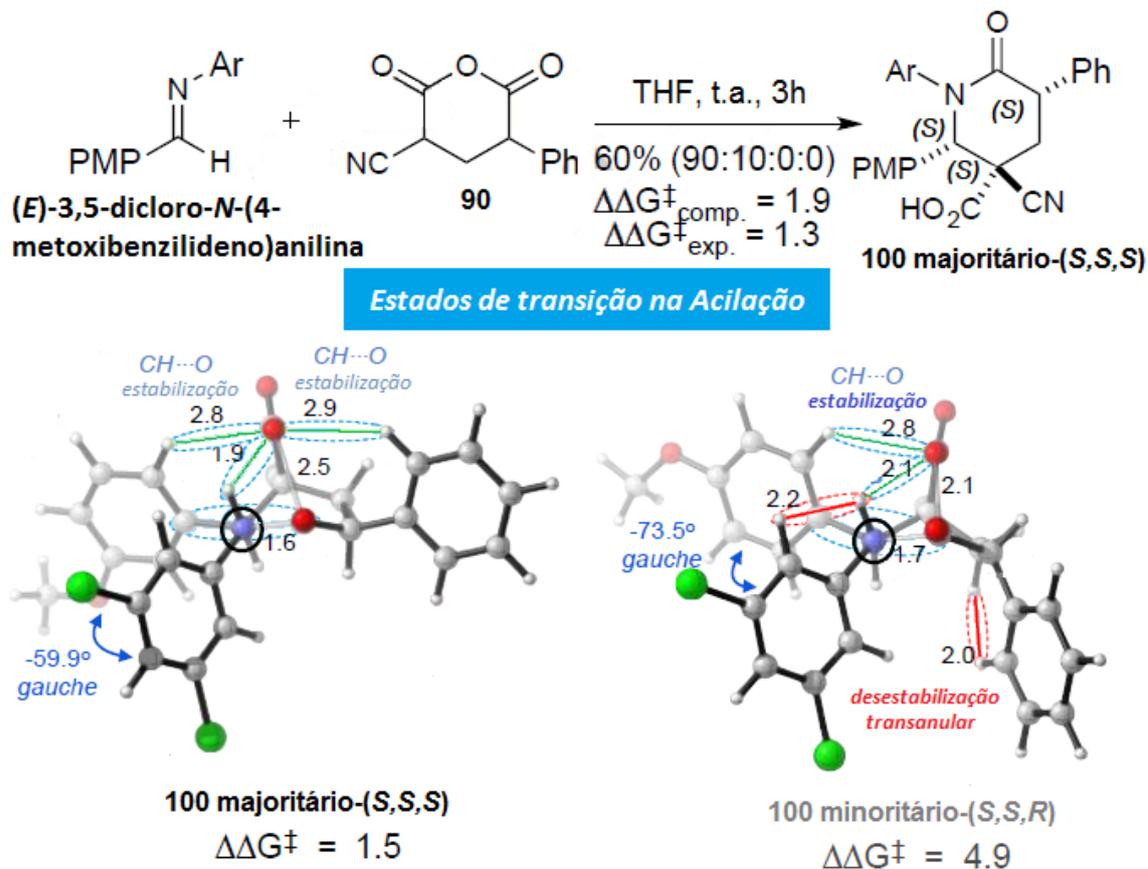
Estados de Transição na Mannich



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Na etapa de acilação, os estudos computacionais para os estados de transição mostraram que o produto majoritário, cujas configurações estão em S,S,R , possui um estado de transição mais estável devido ao fato de todos os grupos arila estarem na posição equatorial (Figura 2.32). Este estado de transição também confere ótimas estabilizações eletrostáticas entre os hidrogênios ligados ao anel aromático com o oxigênio do anidrido, além de uma ligação de hidrogênio entre o íon imínium com o oxigênio do enolato (Figura 2.32). Todas estas interações são determinantes para fazerem deste estado de transição o mais estável. No produto minoritário, a presença de interações transanulares desfavoráveis entre o próton na posição β do anidrido com o grupo fenila, bem como, a perda de interações eletrostáticas entre os hidrogênios do anel aromático com o oxigênio do anidrido fazem com que este estado de transição conduza a formação do produto minoritário (Figura 2.32).

Figura 2.32: Estados de transição na etapa de acilação para a amida **100**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com os resultados obtidos nesta parte do trabalho foi publicado um artigo científico na revista *CHEMISTRY: A EUROPEAN JOURNAL*, **Diastereoselective Synthesis of and Mechanistic Understanding for the Formation of 2-Piperidinones from Imines and Cyano-Substituted Anhydrides**, 2016, V.22, páginas 4794-4801, DOI: 10.1002/chem.201504424. O artigo encontra-se no anexo III da tese.

Dessa forma o próximo item desse trabalho tem como objetivo aplicar, a partir dos conhecimentos adquiridos, a reação de Mannich-Acilação em três subprojetos diferentes, a saber:

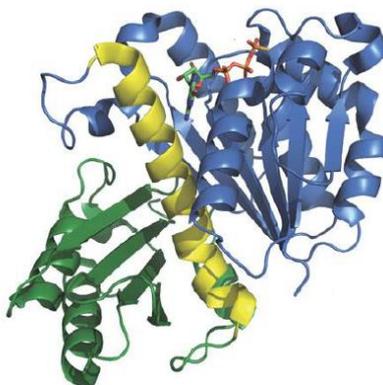
- Preparação de γ e δ -lactamas, via reação de Mannich-Acilação, como materiais de partida para a preparação de fragmentos derivados de dissulfetos que possa vir a atuar como inibidores da proteína EcFtsZ.
- Estudo sobre a descarboxilação alilativa em δ -lactamas.
- Estudo visando a síntese total da Gelsedilam e da Gelegamine B, utilizando a reação Mannich-Acilação na preparação dos intermediários **153** (Esquema 2.57) e **160** (Esquema 2.58).

2.5 APLICAÇÕES

2.5.1 Estudo visando à descoberta de pequenas moléculas inibidoras da FtsZ via Tethering

A resistência aos antibióticos tem se tornando um problema crescente para a maioria dos medicamentos utilizados atualmente, tornando-os ineficazes (Van Spreuwel *et al.*, 2015). Uma das principais proteínas encontradas nas células bacterianas responsável pelo processo de divisão celular é a FtsZ (Figura 2.33). A FtsZ é uma proteína homóloga à tubulina eucariótica, que se polimeriza no interior da célula formando um anel ao qual dá-se o nome de anel Z. O anel Z é uma estrutura responsável pelo recrutamento de diversas outras proteínas de divisão, induzindo a formação de uma nova parede e uma membrana plasmática, que dividirá a célula-mãe em duas células filhas (Bi & Lutkenhaus *et al.*, 1991).

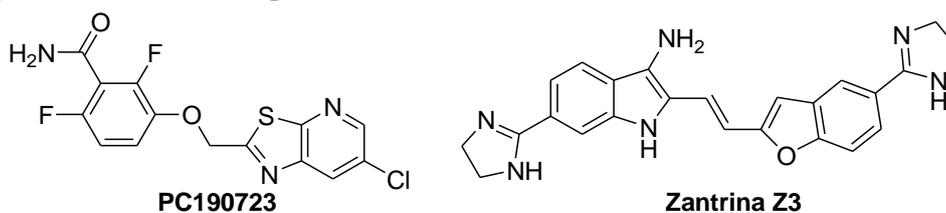
Figura 2.33: Estrutura tridimensional da FtsZ



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Quando a FtsZ é inibida, a célula não consegue mais se multiplicar e formar outros filamentos celulares, tornando-se vulnerável. Atualmente existem poucos medicamentos no mercado que atuam inibindo a proteína FtsZ (Elsen *et al.*, 2012 e Anderson *et al.*, 2012), sendo o PC190723 (Stokes *et al.*, 2013) e a Zantrina Z3 (Anderson *et al.*, 2012) (Figura 2.34).

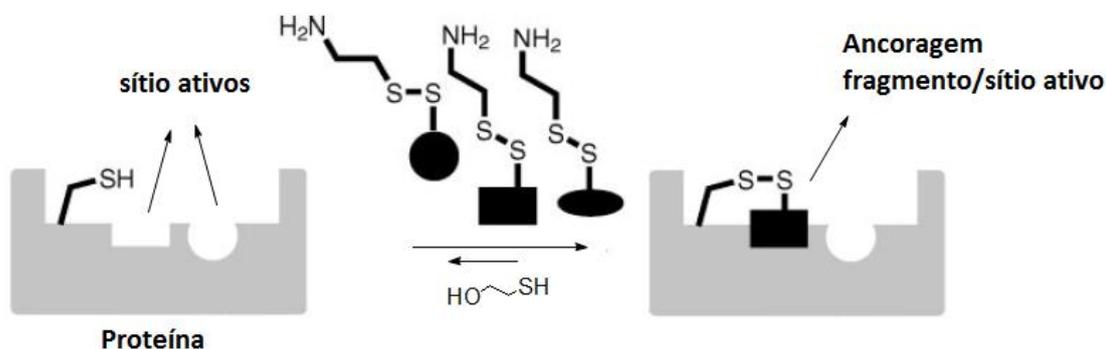
Figura 2.34: Estrutura química dos inibidores da FtsZ: PC190723 e Zantrina Z3.



Fonte: ADAPTADO DE (STOKES *et al.*, 2013 e ANDERSON *et al.*, 2012).

Recentemente o processo de descoberta de novas drogas baseado no fragmento das mesmas tem crescido rapidamente, como um screen inicial para a elaboração de uma biblioteca de compostos com possível atividade biológica (Erlanson *et al.*, 2006). Fragmentos de moléculas, vindas de drogas são mais propensas a se encaixar em um sítio da proteína de interesse fornecendo informações sobre as interações presentes que podem então serem maximizadas para um sistema mais complexo. Como os fragmentos das moléculas são pequenos, a capacidade em se detectar as interações presentes no sítio ativo da proteína é melhor do que em um sistema mais robusto, devido à alta sensibilidade obtida (Erlanson *et al.*, 2006). Usando o processo chamado de *Tethering* é possível ligar de forma covalente o fragmento de uma droga a uma proteína, utilizando um grupo de ancoragem, neste caso um grupo dissulfeto, que é colocado sobre o fragmento. Desta maneira, somente os fragmentos da molécula que possuem interação com o sítio ativo da proteína irão se ancorar (Figura 2.35).

Figura 2.35: Screen para detectar quais fragmentos irão se encaixar nos sítios ativos da proteína com o auxílio da ligação dissulfeto detectado por espectrometria de massas.



Fonte: ADAPTADO DE (ERLANSO *et al.*, 2006).

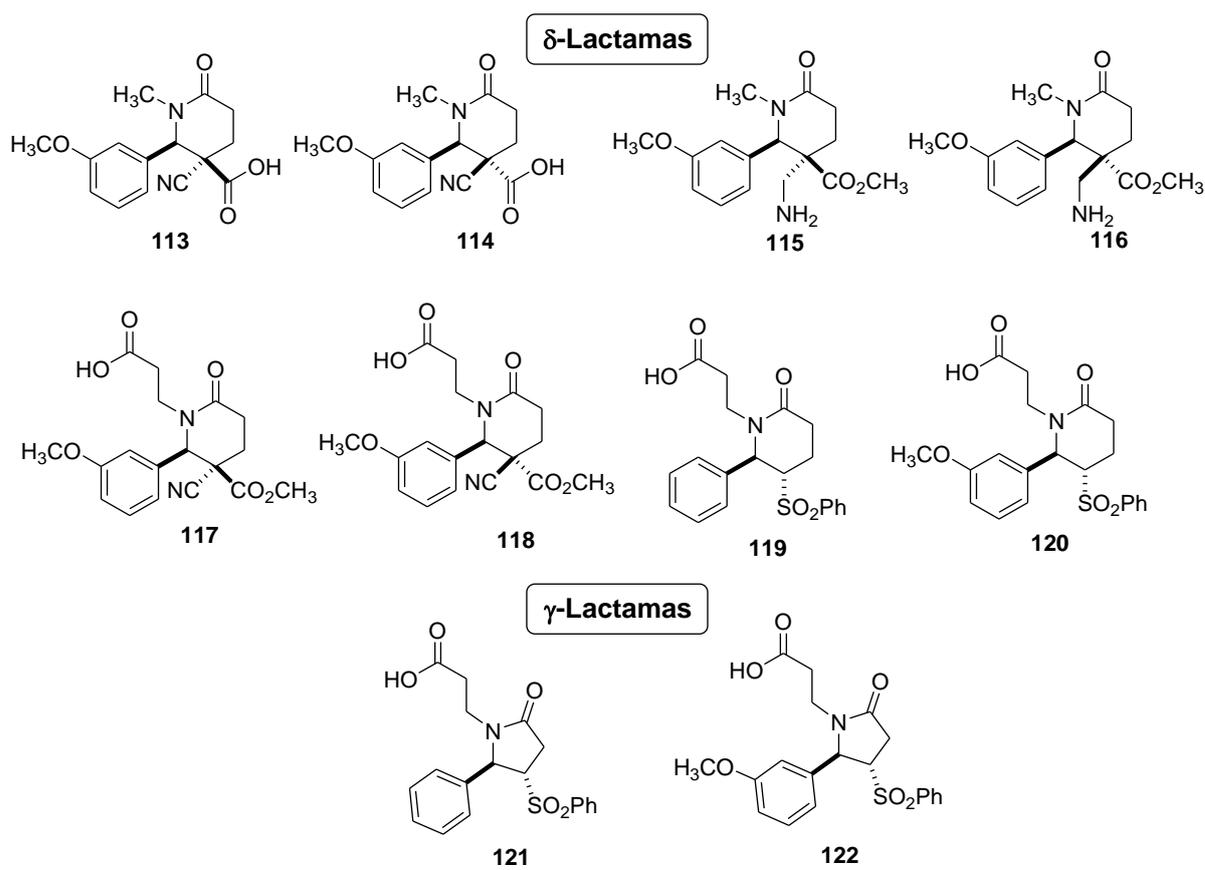
Desta forma o método *Tethering* envolve o acoplamento de um dissulfeto ao fragmento, seguido da realização do experimento no qual haverá uma troca entre o dissulfeto ligado ao fragmento com a cisteína da proteína formando um novo dissulfeto. Neste novo dissulfeto o fragmento da molécula que tem interação com o sítio ativo da proteína ficará diretamente ligado a ela (Figura 2.35). Se não existirem resíduos de cisteína presente na proteína, é possível adicionar uma cisteína próxima a um sítio ativo através de mutagênese (Erlanson *et al.*, 2006). Se existir qualquer afinidade entre o fragmento com o sítio ativo da proteína a ligação de dissulfeto irá manter o fragmento no mesmo lugar e será possível detectar o complexo proteína-fragmento usando espectrometria de massa

(Erlanson *et al.*, 2000). Ou seja, uma simples subtração entre a massa conhecida da proteína e a massa observada irá indicar se o fragmento encontra-se ligado ao sítio ativo. Os fragmentos que não apresentarem afinidade com o sítio ativo ainda vão realizar uma rápida troca de dissulfeto. Entretanto, este equilíbrio não irá favorecer estes fragmentos com baixa afinidade, uma vez que, eles irão sofrer uma segunda troca de dissulfeto devido à presença de um agente redutor, o 2-mercaptoetanol.

Uma vez que fragmentos de moléculas que apresentaram interação com os sítios ativos são descobertos, modificações estruturais e funcionalizações destes fragmentos são feitas visando maximizar a afinidade com o sítio ativo da proteína. A escolha da FtsZ deve-se ao fato, da existência de algumas estruturas cristalinas já obtidas, como por exemplo, um cristal obtido a partir da FtsZ presente para a bactéria Gram-positiva *S.aureus* com o PC190723 e outras quatro estruturas cristalinas do FtsZ em bactérias Gram-negativas (Oliva *et al.*, 2007, Läppchen *et al.*, 2005 e Tan *et al.*, 2012). Desta forma, informações estruturais obtidas a partir destes trabalhos, podem ser utilizadas para auxiliar na otimização de um composto ativo contra a FtsZ. Até o momento, nenhuma estrutura cristalina e nenhuma informação a respeito do sítio ativo da FtsZ para a *E.coli* (EcFtsZ) foi obtida. Desta forma esta parte do projeto tem como objetivo desenvolver o melhor inibidor para EcFtsZ e tentar obter um estrutura cristalina da FtsZ com um dos fragmentos a serem testados.

Como não existe descrito na literatura a atividade biológica de γ e δ -lactamas como inibidores de EcFtsZ, pretende-se, nessa parte do trabalho, preparar as γ e δ -lactamas **113-122** que possam ser utilizadas como fragmentos com o objetivo de desenvolver inibidores para EcFtsZ (Figura 2.36).

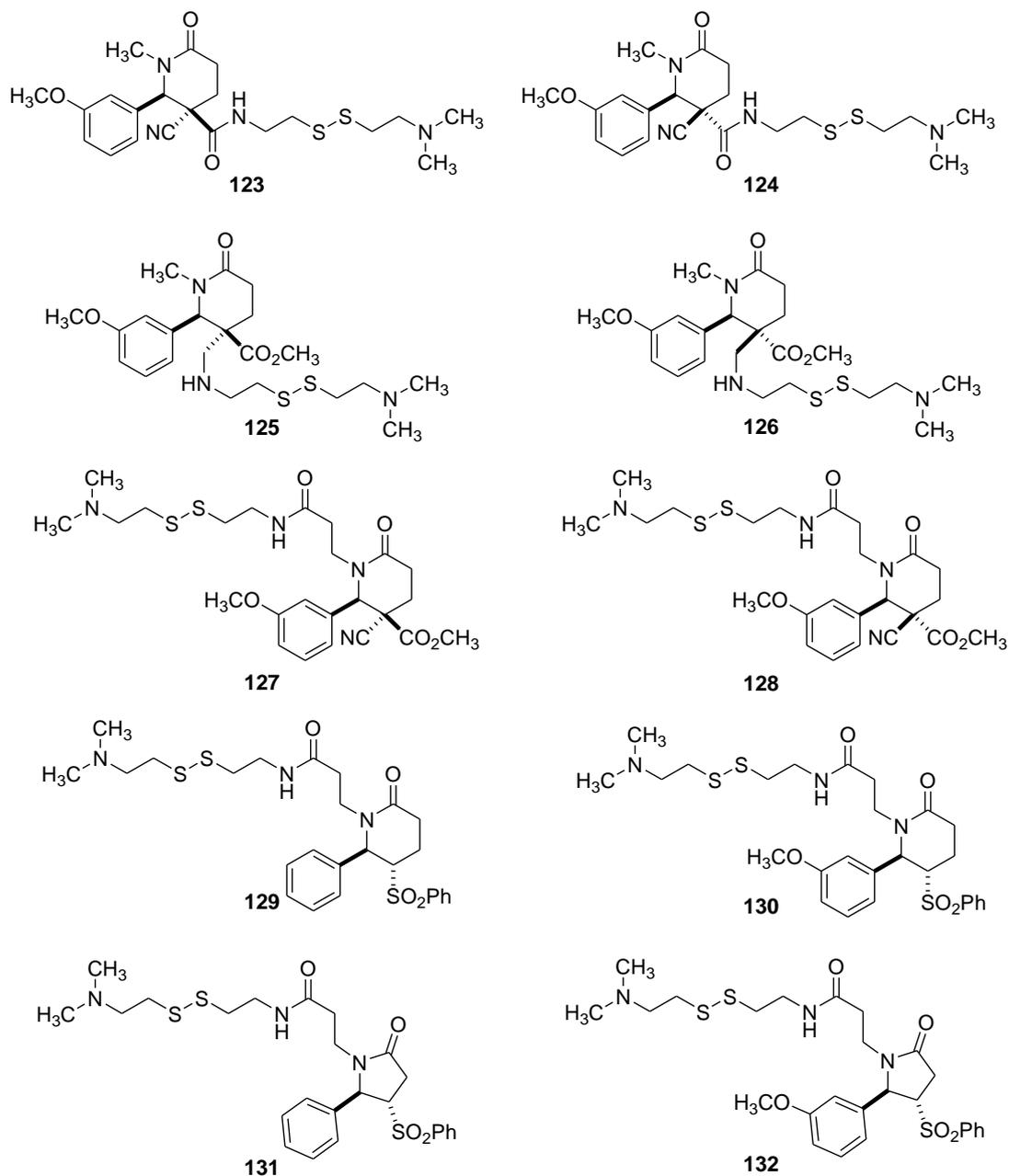
Figura 2.36: Estrutura química das γ e δ -lactamas **113-122** a serem sintetizadas.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez sintetizada as γ e δ -lactamas **113-122** as mesmas serão submetidas à reações de acoplamento com a cistamina para obter os fragmentos **123-132** (Figura 2.37). Essa parte do trabalho será realizada pelo grupo de pesquisa do Professor Adam Renslo da Universidade da Califórnia – San Francisco (UCSF), que realizará também experimentos de HPLC/MS a fim de tentar descobrir se algum dos fragmentos sintetizados irá apresentar alguma interação com um sítio ativo da ECFtZ.

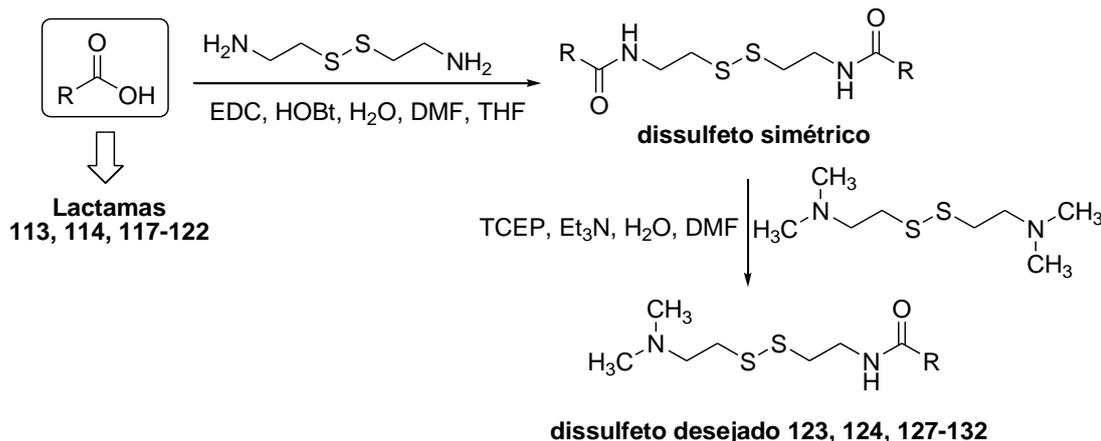
Figura 2.37: Estrutura química dos fragmentos a serem preparados pelo grupo de pesquisa do Professor Adam Renslo.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

O acoplamento da porção dissulfeto às lactamas contendo o grupo ácido carboxílico (113, 114, 117-122, Figura 2.36) será feita de acordo com a metodologia desenvolvida por RENSLO e colaboradores (2011). Este processo *one-pot* (Esquema 2.38) envolve a formação inicial de um dissulfeto simétrico pela reação de dois equivalentes do ácido carboxílico com um equivalente da cistamina, seguido de uma troca de dissulfetos na qual o dímero simétrico é convertido para o fragmento final desejado ao reagir com excesso de *bis*[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]dissulfeto (Renslo *et al.*, 2011).

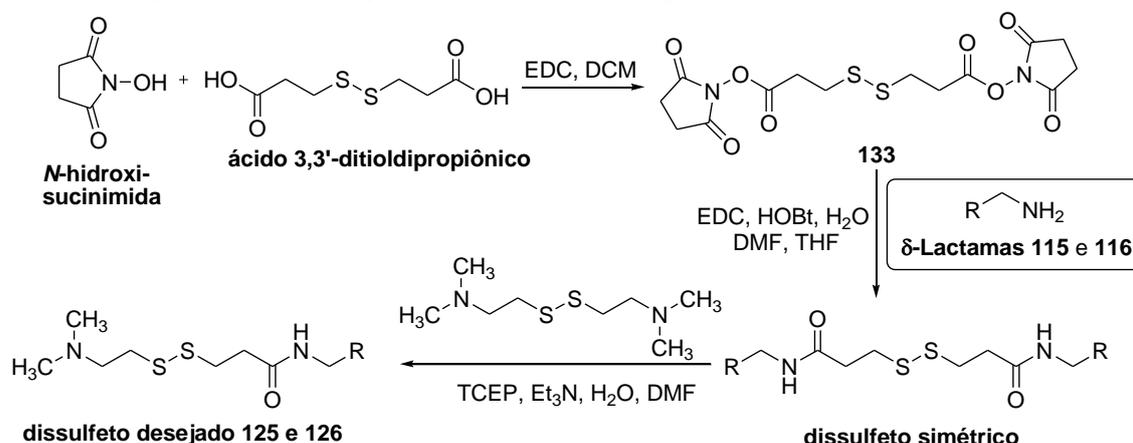
Esquema 2.38: Síntese *one-pot* do fragmento dissulfeto.



Fonte: ADAPTADO DE (RENSLO *et al.*, 2011).

O acoplamento da porção dissulfeto às lactamas contendo o grupo amina (δ -lactamas **115** e **116**, Esquema 2.39) será iniciado pela reação entre *N*-hidroxisuccinimida com o ácido 3,3'-ditiol-dipropiônico em presença de EDC em DCM para a formação do éster **133** (Tanaka *et al.*, 2012). Em seguida o éster **133** será submetido à reação, separadamente, com as δ -lactamas **115** e **116** para formar o dímero simétrico, que após reação com excesso de *bis*[2-(*N,N*-dimetilamino)etil]dissulfeto o dímero simétrico será convertido para o fragmento final desejado (**125** e **126**) (Esquema 2.39).

Esquema 2.39: Proposta de síntese dos fragmentos dissulfeto **125** e **126**.

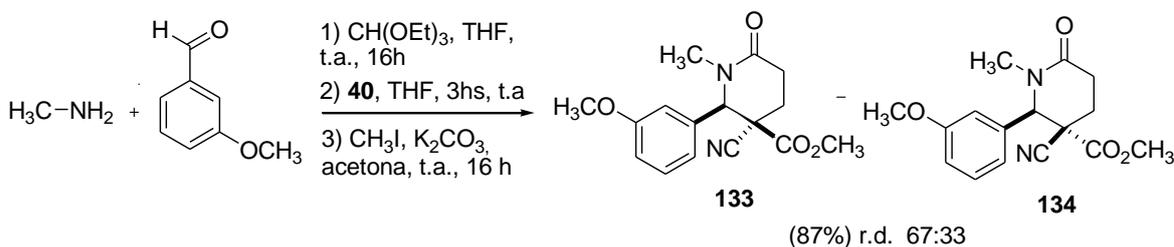


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a síntese das lactamas **113** e **114** (Esquema 2.41), inicialmente foi feita a reação multicomponente de Mannich-Acilação a partir da reação entre metilamina, 2-metoxi-benzaldeído e o anidrido α -ciano-glutárico **40**, previamente sintetizado (Esquema 2.27, página 110). A moderada diastereoseletividade obtida já era esperada, baseado nos resultados experimental e computacional já discutidos nesse trabalho. O rendimento total,

para os produtos majoritário e minoritário, foi de 87% após purificação por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila, com aumento gradual na porcentagem de acetato de etila). Inicialmente tentou-se fazer a purificação das lactamas diastereoisoméricas **113** e **114** sem a necessidade da formação dos ésteres, mas as dificuldades de purificação por CCS fez com que a formação dos ésteres e subsequente hidrólise se tornassem necessária. As lactamas foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C , bem como, massa em alta resolução e os resultados obtidos condizem com as estruturas desejadas (Anexo II, Figuras 2.108-2.111).

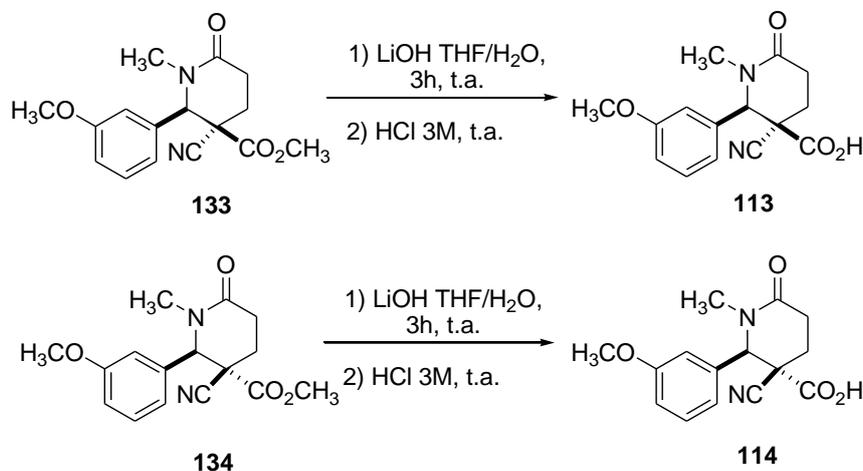
Esquema 2.40: Síntese das δ -lactamas **133** e **134**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Logo após a obtenção das δ -lactamas **133** e **134**, as mesmas foram, separadamente, submetidas à reação de hidrólise pelo tratamento com LiOH em THF/ H_2O (Tan *et al.*, 2013), obtendo-se em rendimentos quantitativos, as lactamas com grupamento ácido carboxílico **113** e **114**, após extração com diclorometano e solução 3M de ácido clorídrico (Esquema 2.41). As lactamas **113** e **114** foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C , bem como, massa em alta resolução e os resultados obtidos condizem com as estruturas desejadas (Anexo II, Figuras 2.133-2.137 e 2.139).

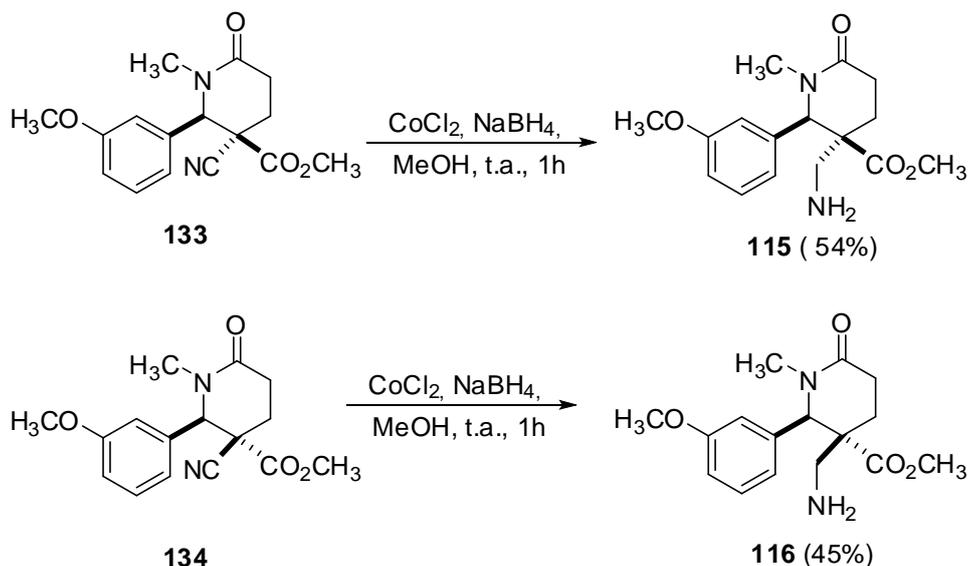
Esquema 2.41: Síntese das δ -lactamas **113** e **114**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a obtenção das δ -lactamas **115** e **116**, as δ -lactamas **133** e **134**, foram submetidas à reação de redução do grupo ciano pelo tratamento com CoCl_2 , NaBH_4 em metanol (Esquema 2.42). As aminas **115** e **116** foram obtidas com 54% e 45% de rendimento, respectivamente, após purificação por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano/metanol com aumento percentual na concentração de metanol) e foram caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C , bem como, massa em alta resolução e os resultados obtidos condizem com os produtos desejados (Anexo II, Figuras 2.123-2.127 e 2.130).

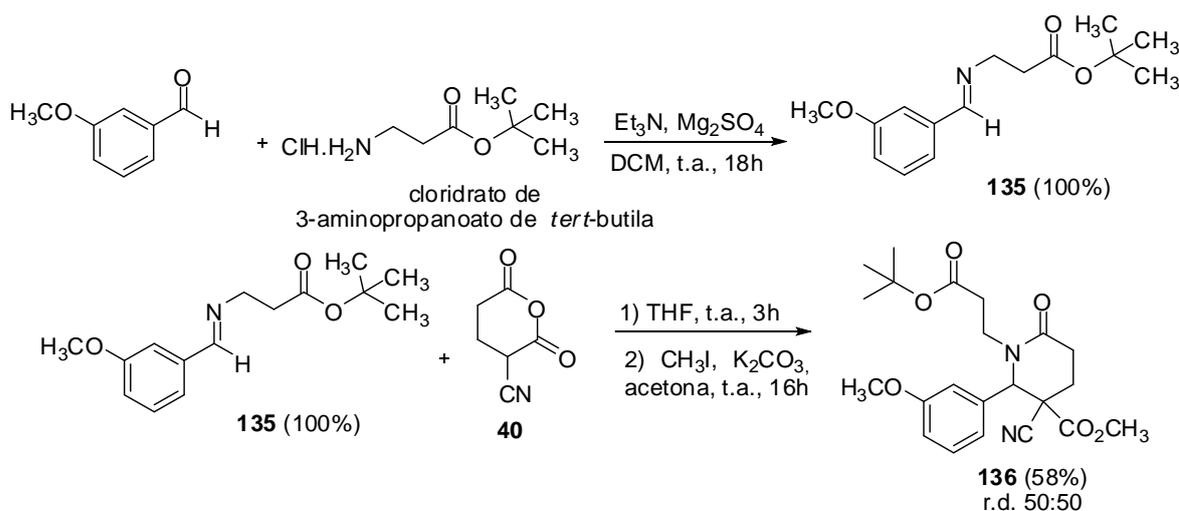
Esquema 2.42: Síntese das δ -lactamas **115** e **116**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a obtenção das δ -lactamas **117** e **118** (Figura 2.36, página 144), inicialmente foi preparada a imina **135** pela reação do 2-metoxibenzaldeído com o cloridrato de 3-aminopropanoato de *tert*-butila (Esquema 2.43). A reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 18 horas. Em seguida, adicionou-se o anidrido α -ciano-glutárico **40** e a reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi removido e o resíduo dissolvido em acetona seguido de adição de carbonato de potássio e iodometano. A δ -lactama **136** foi obtida com 58% de rendimento como uma mistura de diastereoisômeros, que mesmo após várias tentativas de purificação por cromatografia em coluna não levou a separação dos isômeros (Esquema 2.43). A δ -lactama **135** foi caracterizada por RMN de ^1H e massa em alta resolução e os resultados obtidos condizem com o produto desejado (Anexo II, Figuras 2.112-2.113).

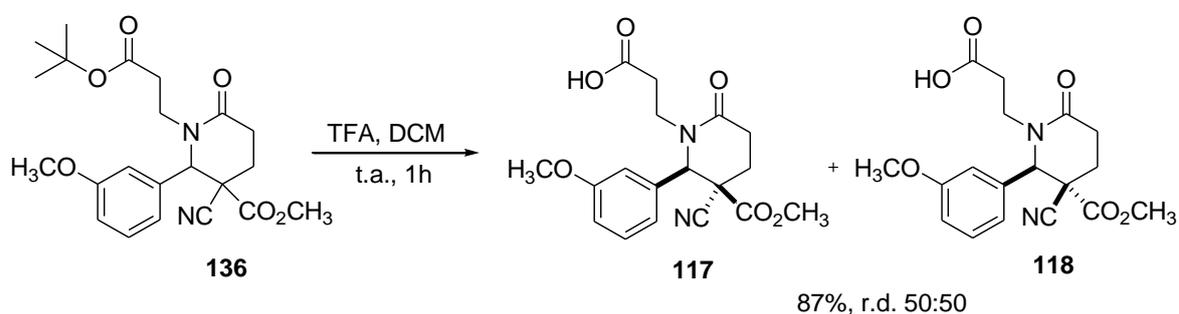
Esquema 2.43: Síntese da δ -lactama **136**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Posteriormente foi feita a hidrólise seletiva do grupo *t*OBu pelo tratamento da mistura de diastereoisômeros **136** com TFA em diclorometano (Esquema 2.44). A reação ficou sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 1h. Após término da reação, a mistura foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi extraída utilizando diclorometano/solução aquosa de bicarbonato de sódio. O resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH) e novamente, obteve-se uma mistura inseparável de diastereoisômeros (**117** e **118**) com 87% de rendimento. A mistura diastereoisomérica foi caracterizada por RMN de ¹H e massa em alta resolução (Anexo II, Figuras 2.138 e 2.139).

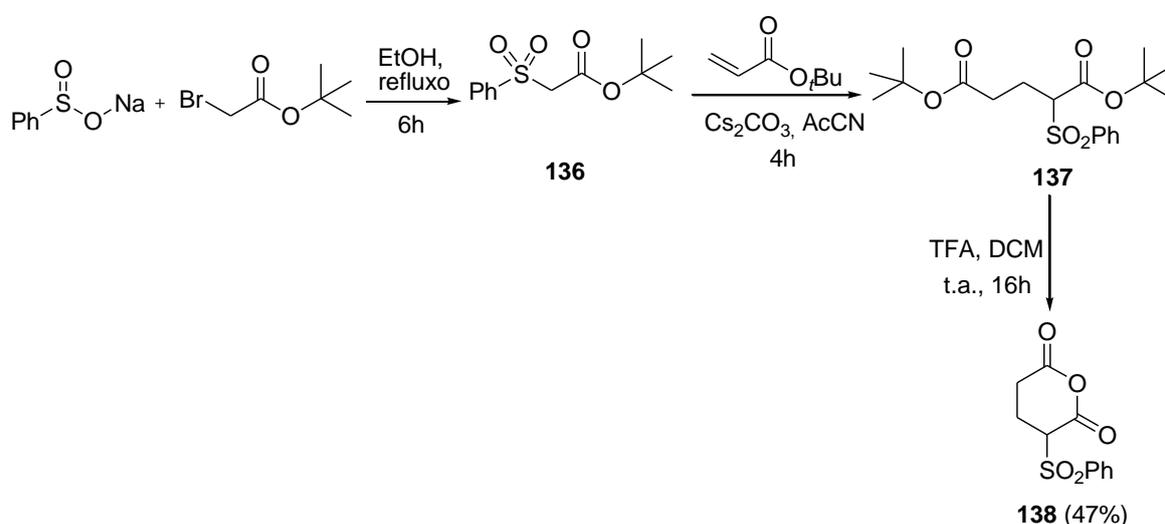
Esquema 2.44: Síntese das lactamas diastereoisoméricas **117** e **118**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para síntese das δ -lactamas **120** e **121** (Figura 2.36, página 144), foi preparado inicialmente o anidrido fenilsulfo-glutárico **138** (Esquema 2.45). Isso se deu pela reação do benzenosulfonato de sódio com 2-bromo-acetato de *tert*-butila, utilizando etanol como solvente fornecendo o éster sulfônico **136**. Reação de adição de Michael com o éster sulfônico **136** com acrilato de *tert*-butila levou a obtenção do diéster **137**. Logo após, o tratamento do diéster com TFA em diclorometano, forneceu o anidrido fenilsulfo-glutárico com 47% de rendimento (Sorto *et al.*, 2014). Todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e de ^{13}C e os resultados se encontram de acordo com a literatura (Sorto *et al.*, 2014).

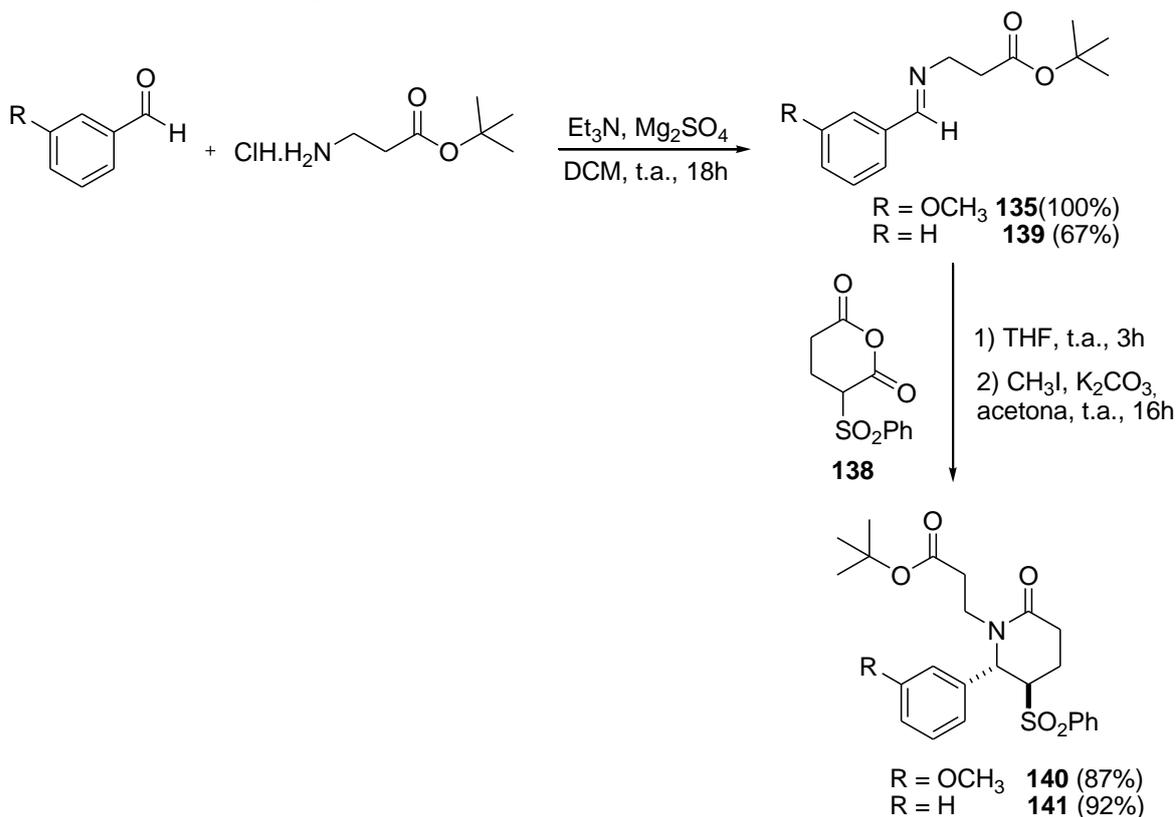
Esquema 2.45: Síntese do anidrido sulfono-glutárico **138**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

De posse do anidrido **138** (Esquema 2.45) o mesmo foi submetido à reação de Mannich-Acilação com as iminas **135** e **139**, previamente preparadas (Esquema 2.46). As δ -lactamas **140** e **141** foram obtidas com 87% e 92% de rendimento, respectivamente após purificação por cromatografia em coluna (eluente: hexano/acetato de etila com aumento na porcentagem de acetato de etila) e foram caracterizadas por RMN de ^1H e os resultados obtidos condizem com o produto desejado (Anexo II, Figuras 2.114-2.216). A configuração *trans* entre os grupos fenila e sulfonila foi atribuída para os produtos sintetizados neste trabalho, baseado no trabalho desenvolvido por SORTO e colaboradores (2014).

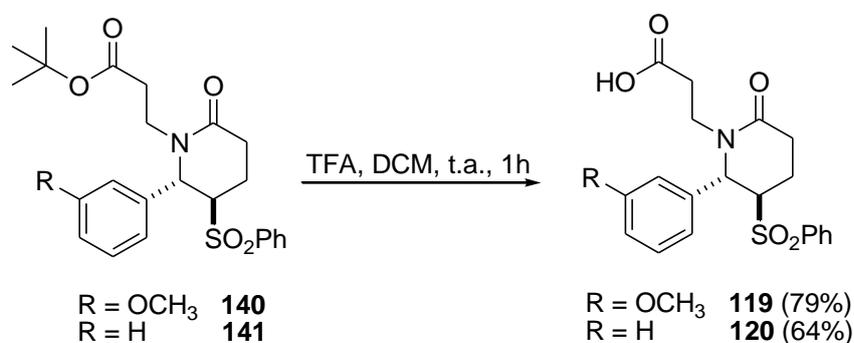
Esquema 2.46: Síntese das δ -lactamas **140** e **141**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Em outro momento, as δ -lactamas **140** e **141** foram submetidas ao tratamento com TFA em diclorometano a temperatura ambiente, a fim de se fazer a desproteção seletiva do grupo *t*OBu (Esquema 2.47). As δ -lactamas **119** e **120** foram obtidas com 79 e 64% de rendimento respectivamente, após purificação por CCS (eluente: diclorometano/metanol com aumento percentual na concentração de metanol) foram caracterizadas por RMN de ^1H e espectrometria de massa em alta resolução (Anexo II, Figuras 2.140-2.142).

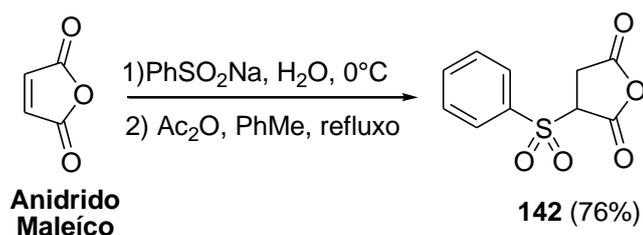
Esquema 2.47: Síntese das δ -lactamas **119** e **120**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Finalmente, para a síntese das γ -lactamas **121** e **122** (Figura 2.36, página 144), preparou-se inicialmente o anidrido fenilsulfono-succínico **142** pela reação de adição de Michael do benzenosulfonato de sódio com o anidrido maléico seguido do tratamento com anidrido acético sob refluxo de tolueno (Esquema 2.48). O anidrido fenilsulfono-succínico foi obtido em 76% de rendimento e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e os dados encontrados estão de acordo com a literatura (Sorto *et al.*, 2014).

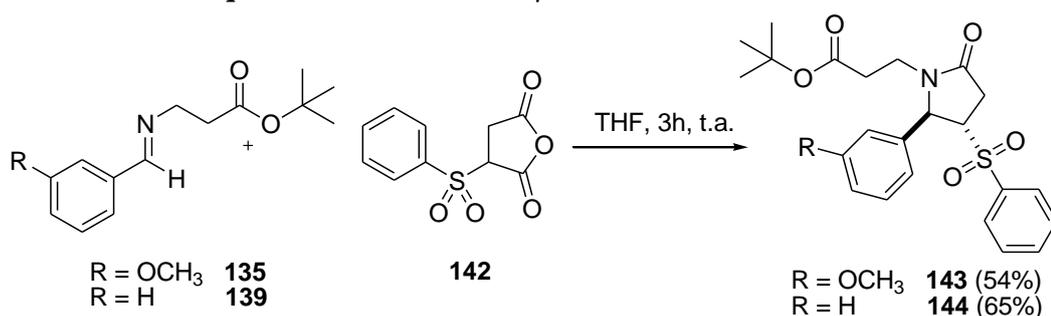
Esquema 2.48: síntese do anidrido fenilsulfono-succínico **142**.



Fonte: ADAPTADO DE (SORTO *et al.*, 2014).

De posse do anidrido **142** o mesmo foi submetido, separadamente, à reação de Mannich-Acilação com as iminas **135** e **139**, previamente sintetizadas, obtendo-se as γ -lactamas **143** e **144** com 54 e 65% de rendimento, respectivamente (Esquema 2.49). As lactamas foram caracterizadas por RMN de ^1H (Anexo II, Figuras 2.117-2.118) e a configuração *trans* entre os grupos fenila e sulfonila foi atribuída para os produtos sintetizados, baseado no trabalho desenvolvido por SORTO e colaboradores (2014).

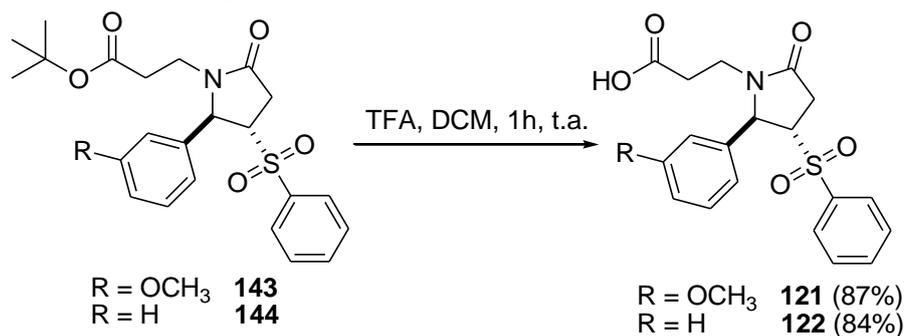
Esquema 2.49: Síntese da γ -lactamas **143** e **144**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Por fim, o tratamento das γ -lactamas **143** e **144** com TFA forneceu as lactamas almeçadas **121** e **122** (Esquema 2.50), com 87 e 84% de rendimento, respectivamente, após purificação por CCS (eluente: gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). As lactamas foram caracterizadas por RMN de ^1H e espectrometria de massa em alta resolução (Anexo II, Figuras 2.143-2.145).

Esquema 2.50: síntese das γ -lactamas **121** e **122**.



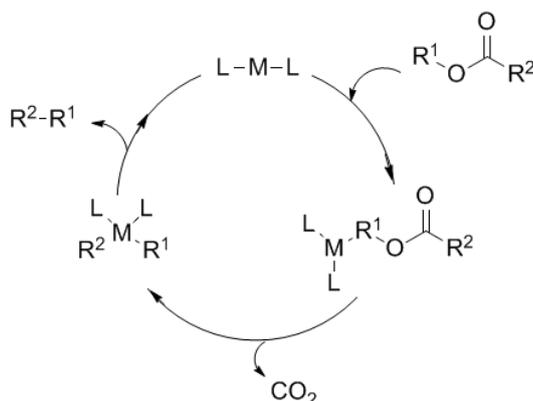
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

As δ -lactamas **113-116**, **119** e **120**, a mistura diastereoisomérica das δ -lactamas **117** e **118** e as γ -lactamas **121** e **122** foram enviadas para o laboratório do professor Adam Renslo da Universidade da Califórnia – San Francisco (UCSF), para o acoplamento da porção dissulfeto, através da metodologia desenvolvida pelo seu grupo de pesquisa, bem como a realização do experimento Tethering para detecção de possíveis fragmentos que possam apresentar interação com sítios ativos da FtszEC. Este projeto encontra-se em fase final de execução.

2.5.2- Estudo sobre a descarboxilação alilativa em δ -Lactamas

Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição tem tido um impacto significativo na síntese de compostos farmacêuticos e produtos naturais biologicamente ativos e outros materiais (Weaver *et al.*, 2011) como no caso de reações de descarboxilação catalisadas por metais de transição. Estas reações de maneira geral envolvem a adição oxidativa do metal ao éster ou ácido carboxílico, seguido da descarboxilação, transmetalção e consequente formação de um complexo estável intermediário, seguido de uma eliminação e formação do produto desejado (Esquema 2.51). As reações de acoplamento via descarboxilação apresentam algumas vantagens em relação aos outros métodos de acoplamento cruzado: utilização de ácidos carboxílicos e seus derivados que são de fácil obtenção e baixo custo; a descarboxilação é feita em condições neutras e é liberada somente quantidades estequiométricas de CO₂ como subproduto da reação, sendo este facilmente removido do meio reacional. No entanto, a desvantagem para este tipo de acoplamento, é que a descarboxilação gera formação de um sítio reativo que pode acoplar com outros intermediários reativos (Weaver *et al.*, 2011).

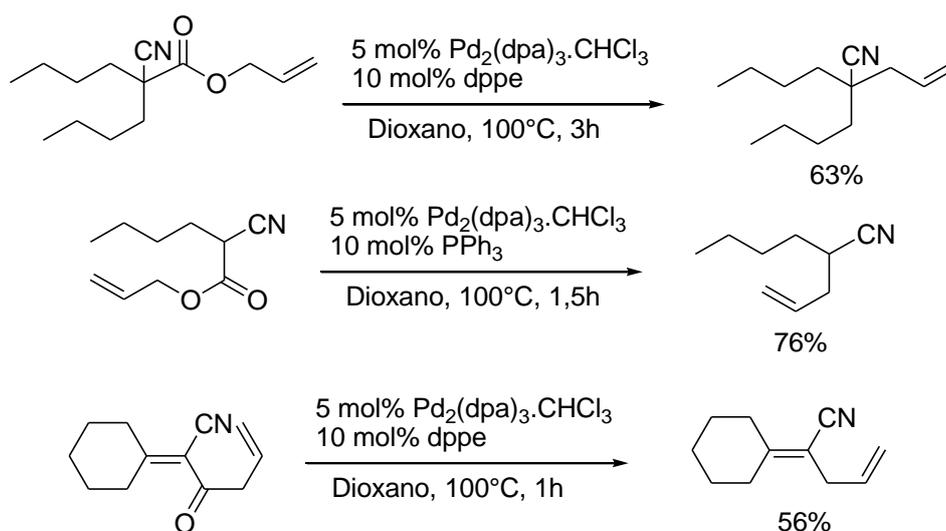
Esquema 2.51: Ciclo catalítico padrão para reações de acoplamento via descarboxilação catalisada por metais



Fonte: ADAPTADO DE (WEAVER *et al.*, 2011).

A respeito de trabalhos envolvendo a descarboxilação alilativa catalisada por paládio e estabilizada por ânions α -ciano, pode-se citar o trabalho de TSUJI e colaboradores (1987) que realizaram a descarboxilação alilativa regioseletiva de substratos contendo o grupo ciano usando paládio como catalisador, gerando compostos alil alquilados em bons rendimentos (Esquema 2.52). Este trabalho foi importante por mostrar que a descarboxilação de α -ciano acetatos fornece acesso a nitrilas alquiladas, além de ter desenvolvido uma metodologia de descarboxilação alilativa sem a necessidade do uso de bases fortes.

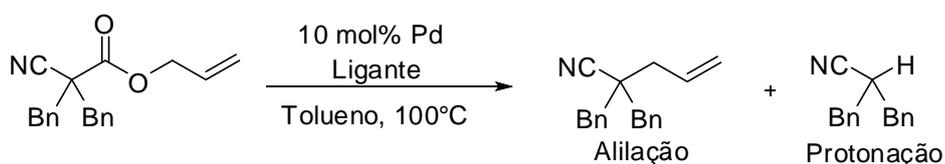
Esquema 2.52: Descarboxilação alilativa catalisada por paládio e estabilizada por ânions nitrila.



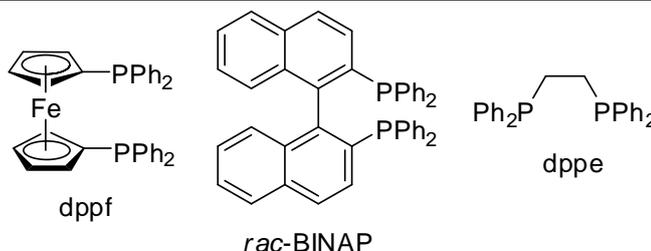
Fonte: ADAPTADO DE (TSUNI *et al.*, 1987).

RECIO e colaboradores descreveram em 2009 uma metodologia para descarboxilação alilativa de α -ciano ésteres. A utilização de vários ligantes durante a otimização da metodologia, revelou que a combinação Pd₂dba₃ com o ligante *rac*-BINAP foi a melhor para evitar a formação do produto protonado em maior proporção (Esquema 2.53).

Esquema 2.53: Otimização da descarboxilação alilativa para α -ciano-ésteres.



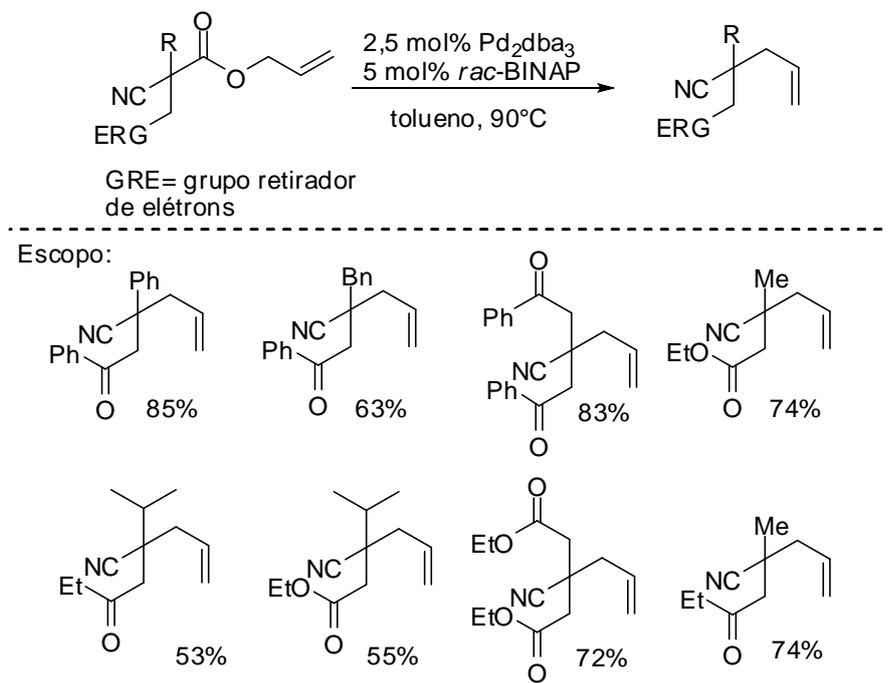
Pd	Ligante	Alilação (%)	Protonação (%)
Pd(PPh ₃) ₄		<5	<95
Pd ₂ (dba) ₃	PPh ₃	<5	<95
Pd ₂ (dba) ₃	dppf	50	50
Pd ₂ (dba) ₃	<i>rac</i> -binap	>95	<5
Pd ₂ (dba) ₃	dppe	61	39



Fonte: ADAPTADO DE (RECIO *et al.*, 2009).

Neste trabalho, também foi feito um estudo sobre o escopo da reação em substratos contendo hidrogênios ácidos a fim de verificar se a descarboxilação ocorrerá eficientemente (Esquema 2.54). Os resultados mostraram que carbânions estabilizados por um grupo ciano (pKa ~32 em DMSO) podem ser gerados e ser seletivamente alilados na presença de hidrogênios α -carbonila de cetonas (pKa ~ 26 em DMSO) e de ésteres (pKa ~32 em DMSO). Ou seja, a formação e alilação do carbânions ciano estabilizado ocorre mais rapidamente do que a transferência de próton para gerar o ânion mais estável (Recio *et al.*, 2009).

Esquema 2.54: Descarboxilação alilativa regioseletiva de α -ciano ésteres contendo grupos retiradores de elétrons na posição β .

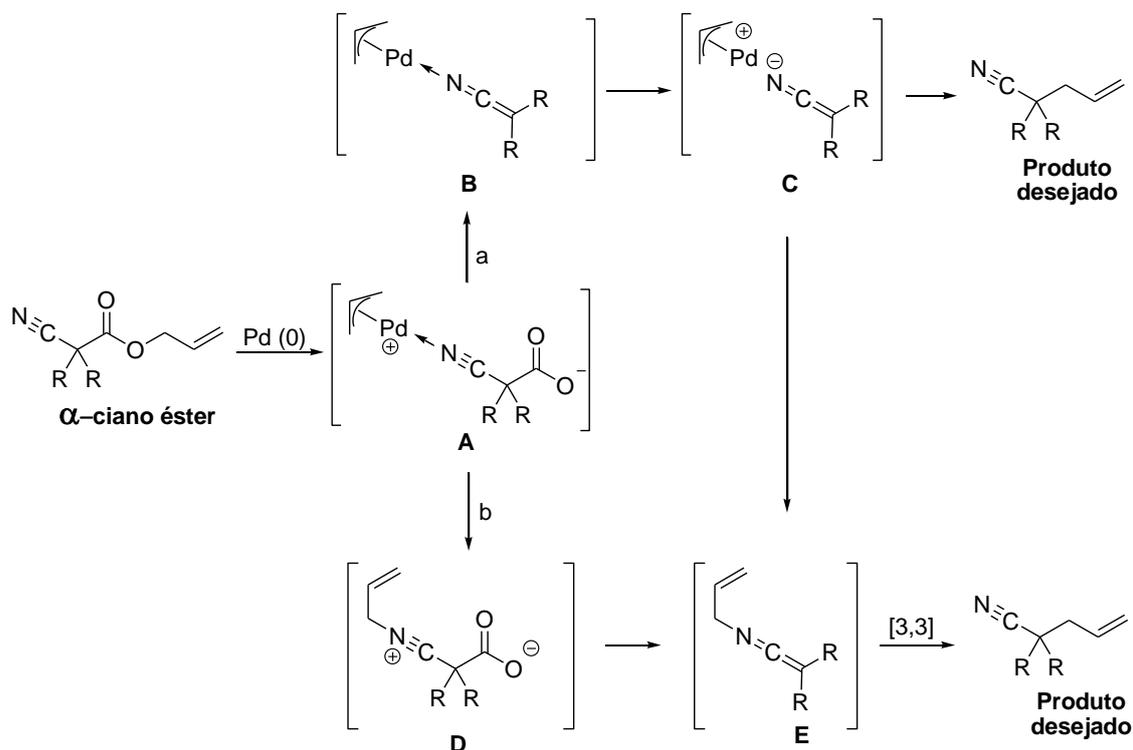


Fonte: ADAPTADO DE (RECIO *et al.*, 2009).

RECIO e colaboradores (2009) propuseram dois mecanismos de reação para a descarboxilação alilativa (Esquema 2.55), que se iniciam pela adição oxidativa do paládio ao α -ciano éster (intermediário A). Posteriormente foram propostas duas possibilidades: a primeira passa por uma descarboxilação levando a formação do intermediário B ou do seu par iônico C, seguido de alilação e formação do produto desejado (Esquema 2.55, rota A). A segunda proposta envolve a *N*-alilação do grupo ciano (intermediário D), seguido da descarboxilação (intermediário E) e um rearranjo sigmatrópico [3,3], conduzindo a formação do produto desejado (Esquema 2.55, rota B). A possibilidade de ocorrer uma *N*-alilação a partir do intermediário B, seguido do rearranjo [3,3] também foi proposta (Esquema 2.55).

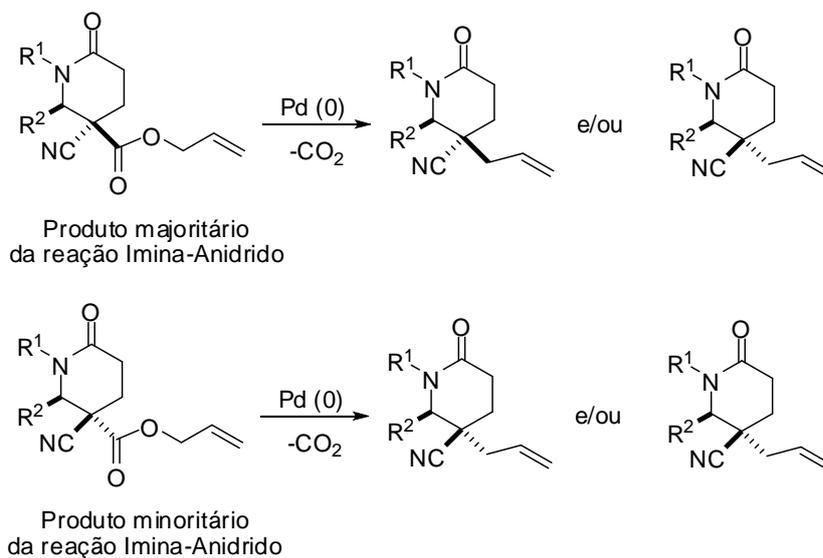
Os trabalhos de TSUJI e colaboradores (1987) e RECIO e colaboradores (2009), envolvendo a descarboxilação alilativa catalisada por paládio e estabilizada por ânions α -cianos, despertou o interesse do grupo do professor Jared Shaw. Utilizar a reação de descarboxilação alilativa em δ -lactamas obtidas a partir da reação de Mannich-Acilação entre iminas com o anidrido α -ciano-glutárico torna-se extremamente interessante, a fim de se verificar a influência que a descarboxilação irá ter na configuração do centro assimétrico inicialmente proposto (Esquema 2.56).

Esquema 2.55: Proposta de mecanismos para a descarboxilação alilativa segundo Recio e colaboradores (2009).



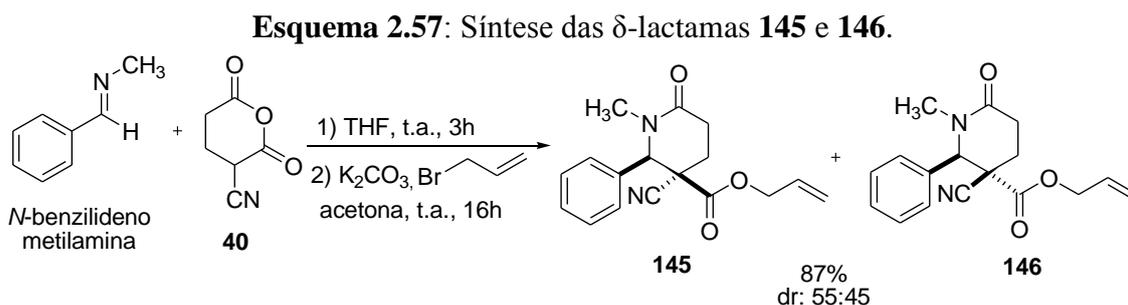
Fonte: ADAPATADO DE (RECIO *et al.*, 2009).

Esquema 2.56: Representação geral da descarboxilação alilativa de δ -lactamas.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para isso inicialmente foi realizada uma reação de Mannich-Acilação entre a imina comercialmente disponível *N*-benzilidenometilamina com o anidrido α -ciano-glutárico **40** previamente sintetizado (Esquema 2.27, página 110), seguido da esterificação da δ -lactama pela adição de brometo de alila em presença de K_2CO_3 e acetona (Esquema 2.57). As lactamas **145** e **146** foram purificadas por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila) e o rendimento referente aos dois isômeros foi de 87%. As δ -lactamas aliladas foram caracterizadas por RMN de 1H (Anexo II, Figura 2.119 e 2.120).



A escolha da *N*-benzilidenometilamina deve-se ao fato da baixa seletividade obtida para esta reação como já discutido experimentalmente no início desse capítulo, uma vez que se tem a intenção de se estudar o efeito da descarboxilação alilativa sobre a configuração da δ -lactama tanto para o produto majoritário quanto para o produto minoritário da reação. Uma vez obtidas as δ -lactamas, foi feita a otimização para a reação descarboxilação alilativa utilizando-se a lactama **145** (produto majoritário da reação Mannich-Acilação) a fim de se estabelecer a melhor condição reacional (Tabela 2.2).

Tabela 2.2: Otimização para a descarboxilação alilativa da δ -lactama **145**.

Pd	Ligante	Alilação (%) ^a	r.d. ^a	Protonação (%) ^a	Rendimento (%)
1	$Pd(PPh_3)_4$	15	68:32	85	-
2	$Pd(PPh_3)_4$ <i>rac</i> -binap	62	62:38	38	-
3	$Pd_2(dba)_3$ PPh_3	67	71:29	33	-
4	$Pd_2(dba)_3$ dppf	64	64:36	36	-
5	$Pd_2(dba)_3$ <i>rac</i> -binap	83	68:32	17	61% ^b
6	$Pd_2(dba)_3$ dppe	61	66:34	39	-

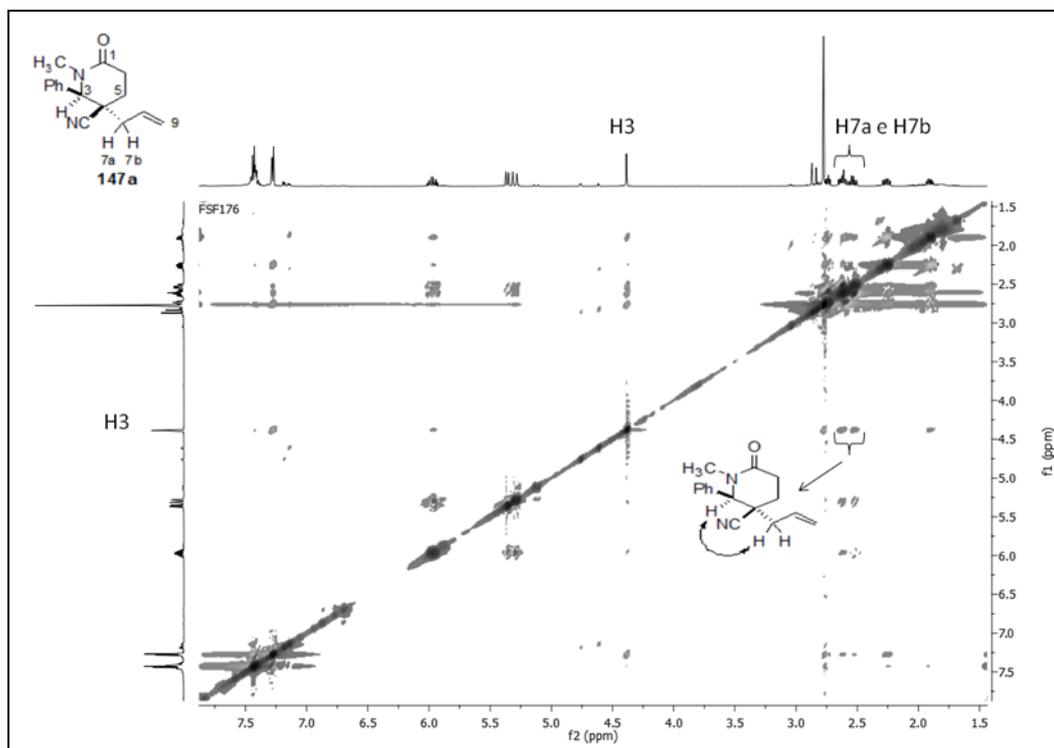
^a calculado através RMN de 1H da reação; ^b rendimento apenas do produto majoritário.

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os resultados obtidos na tabela mostraram de maneira geral, que a presença de um ligante é fundamental para o favorecimento da alilação ao invés da protonação (condições 2-6), sendo que a combinação Pd₂(dba)₃ e *rac*-BINAP (condição 5, Tabela 2.2) trouxe os melhores resultados para a descarboxilação alilativa. No entanto, a reação de descarboxilação não foi seletiva no que diz respeito à manutenção da configuração do centro assimétrico do material de partida, pois o produto alilado foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros (dr 68:32).

Para a condição reacional 5 (Tabela 2.2), a mistura contendo os diastereoisômeros alilados (**147**) foi purificada por CCS e o produto majoritário (**147a**) foi isolado e caracterizado pelas técnicas uni- e bidimensionais de RMN de ¹H e ¹³C (Anexo II, Figuras 2.146-2.151). O experimento NOESY para o produto majoritário da reação (Figura 2.38) mostrou uma correlação entre os hidrogênios H3 e H7a e H3 e H7b. Esta correlação mostra que no produto majoritário os grupos fenila e alila encontram-se em uma configuração *trans* diferente do material de partida em que esses grupos encontram-se em uma configuração *cis* inferindo dessa forma uma inversão de configuração após a descarboxilação alilativa.

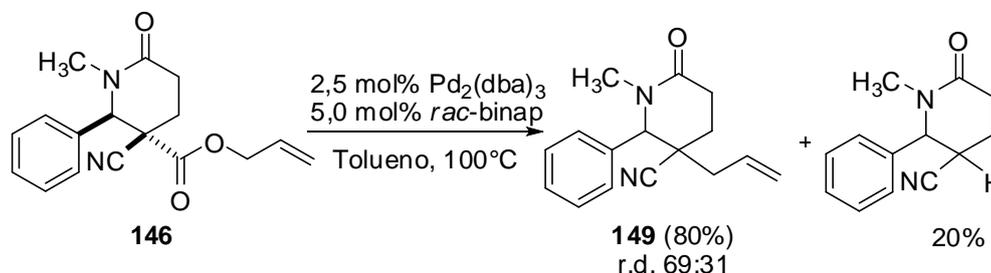
Figura 2.38: Espectro bidimensional de correlação homonuclear de hidrogênio e hidrogênio (¹H, ¹H-NOESY) para a lactama **147a** (CDCl₃, 800 MHz).



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Com as condições para a descarboxilação alilativa já otimizadas, foi feita a descarboxilação alilativa para o produto minoritário da reação (**146**), a fim de verificar se o comportamento seria o mesmo observado para o produto majoritário (Esquema 2.59).

Esquema 2.59: Reação de descarboxilação alilativa para a lactama **146**.



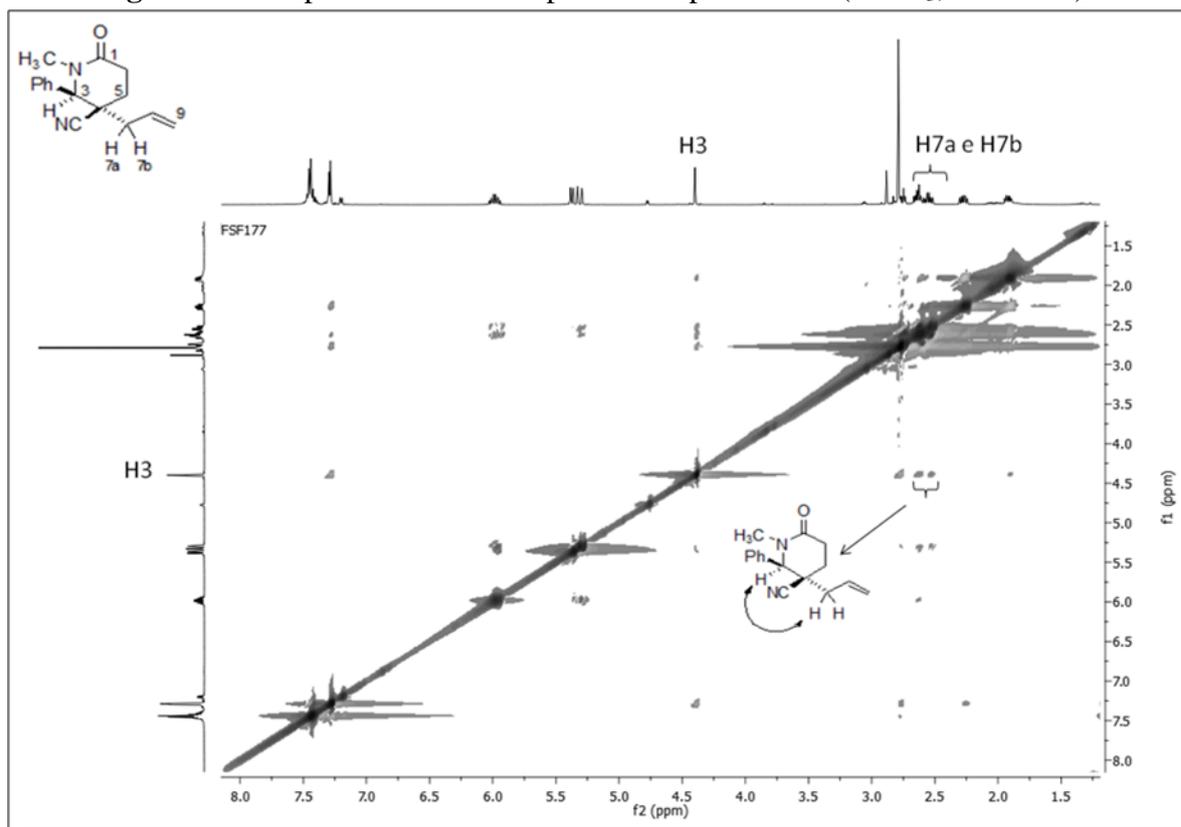
Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Os resultados obtidos mostraram uma boa conversão para a descarboxilação em detrimento da protonação utilizando as mesmas condições reacionais anteriores. No entanto, novamente a descarboxilação não foi seletiva no que diz respeito à manutenção da configuração do centro assimétrico, devido à formação de uma mistura de diastereoisômeros (r.d. 69:31). A mistura de reação foi purificada por CCS e o produto majoritário (**149a**) isolado foi caracterizado pelas técnicas uni- e bidimensionais de RMN de ¹H e ¹³C (Anexo II, Figuras 2.152-2.155).

No espectro de NOESY (Figura 2.39) do composto **149a**, podemos observar a correlação entre os hidrogênios H3 e H7a mostrando que os grupos fenila e alila se encontram em configuração *trans*. Neste caso, o produto majoritário da descarboxilação manteve a mesma configuração do material de partida **147a**.

Uma vez que a condição reacional que mostrou a melhor conversão percentual para a reação de alilação em detrimento da protonação já foi estabelecida, este trabalho continua a ser desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Professor Shaw. O escopo reacional está sendo ampliado com a utilização de amins contendo grupos volumosos, bem como, a utilização de anidridos γ e β -substituídos a fim de se verificar se o comportamento observado nas reações de descarboxilação será o mesmo obtido nesse estudo preliminar. Também é objetivo deste projeto a obtenção de cristais dos produtos majoritários da descarboxilação, bem como, a realização de um estudo teórico a fim de se compreender quais os efeitos que determinam a estereoquímica do produto final.

Figura 2.39: Espectro de NOESY para o composto **149a** (CDCl₃, 800 MHz).

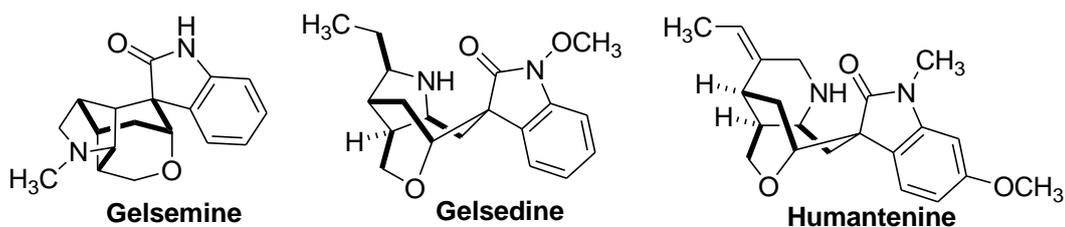


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.5.3- Estudo visando a Síntese Total da Gelsedilam e da Gelegamine B

A *Gelsimium elegans* (Loganiaceae) é uma planta nativa do sudeste asiático que nos últimos anos tem atraído à atenção dos grupos de pesquisa em produtos naturais devido à diversidade de alcaloides nela presentes. Recentemente alguns alcaloides foram isolados e identificados de sementes, folhas e da raiz desta planta. A Gelsemine, Gelsedine e Humantenine (Figura 2.40) são alguns dos exemplos destes alcaloides (Zhou *et al.*, 2012).

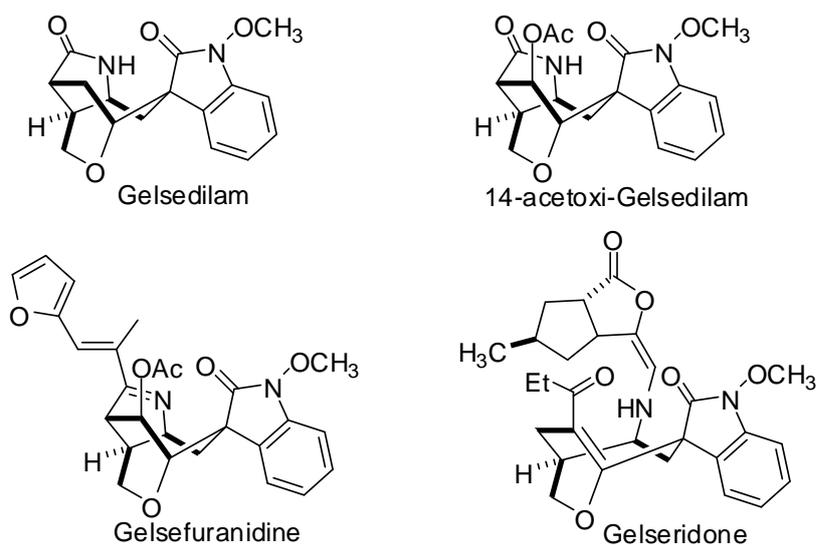
Figura 2.40: Estrutura química dos alcaloides Gelsemine, Gelsedine e Humantenine.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

KOGURE e colaboradores (2006) isolaram quatro novos oxindol alcalóides a partir das folhas da *Gelsimum elegans* (Figura 2.41). A elucidação das estruturas químicas destes produtos naturais foi realizada com auxílio da técnica de RMN. A Gelsedilam e 14-acetoxi-Gelsedilam foram os primeiros exemplos de oxindol alcalóides monoterpênóides para a classe das Gelsedininas.

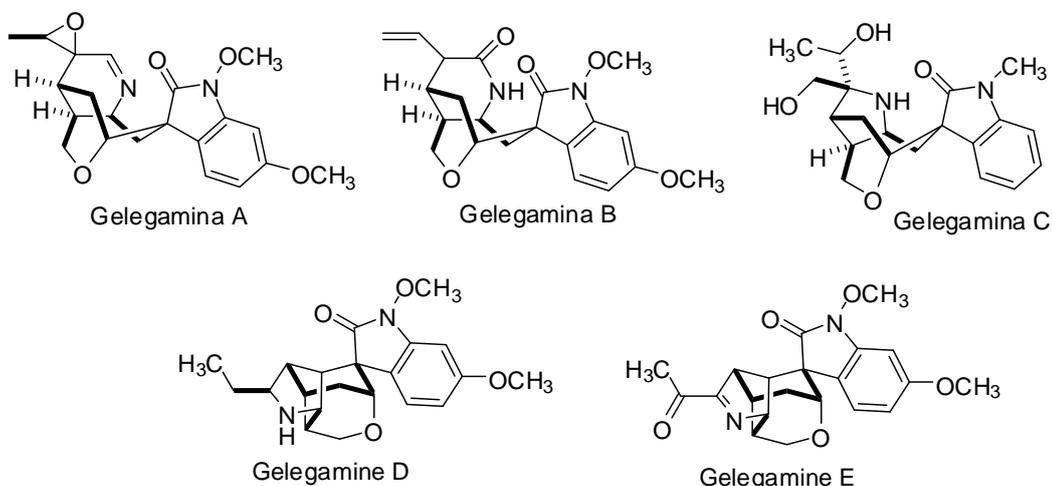
Figura 2.41: Oxindol alcalóides isolados por Koruge e colaboradores.



Fonte: ADAPTADO DE (KORUGE *et al.*, 2006).

ZHANG e colaboradores (2009) isolaram cinco novos oxindol alcalóides chamados de Gelegamina A-E, a partir da raiz da *Gelsimum elegans* (Figura 2.42). A elucidação das estruturas químicas destes produtos naturais foi realizada com auxílio das técnicas de RMN e de cálculos de DFT. A Gelegamine B foi o primeiro alcalóide da classe das Humanteninas a apresentar uma olefina com a configuração *E*.

Figura 2.42: Estrutura química das Gelegamines A-E.



FONTE: ADAPATADO DE (ZHANG *et al.*, 2009).

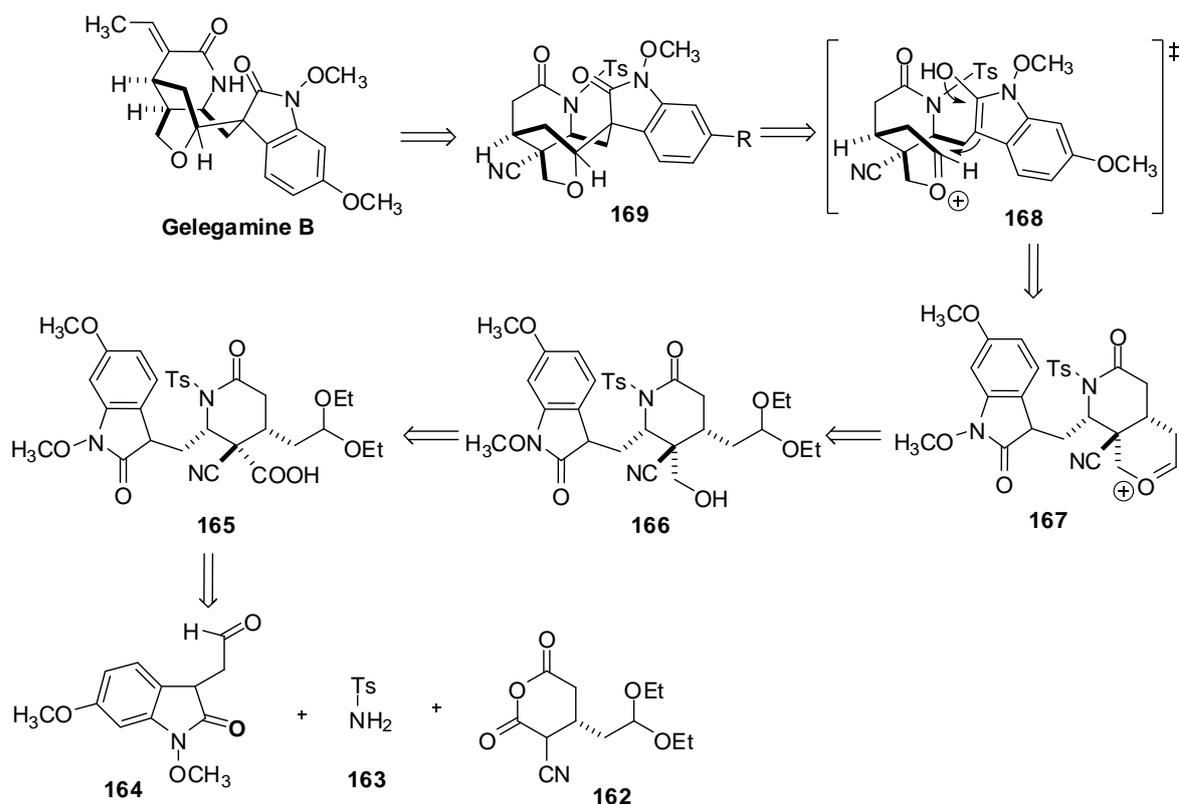
Há um bom tempo a *Gelsimum elegans* vem sendo usada na medicina popular chinesa no tratamento de tumores malignos, doenças de pele, reumatismo e artrite. As investigações químicas realizadas recentemente sobre os alcalóides *Gelsimum* mostraram uma atividade anticâncer e anti-inflamatória para estes compostos (Kitajima *et al.*, 2006, Kitajima *et al.*, 2007, Xu *et al.*, 2012 e Gu *et al.*, 2013).

Em decorrência da atividade biológica apresentada por alguns dos alcalóides isolados a partir da *Gelsimum elegans* e também pelo fato destes alcalóides serem normalmente isolados em pequenas quantidades (Koruge *et al.*, 2006 e Zhang *et al.*, 2009) o desenvolvimento de uma síntese total destes alcalóides é extremamente importante na busca do entendimento do mecanismo de ação desses compostos no meio biológico.

Por esse motivo, essa parte do trabalho envolverá a síntese da Gelegamina B e Gelsedilam (Figura 2.41 e 2.42), compostos que apresentam em suas estruturas anéis lactâmicos nas suas estruturas. O objetivo envolve a obtenção desses anéis lactâmicos via reação Mannich-Acilação visto que até o presente momento, não existe descrito na literatura síntese total envolvendo como uma das etapas chave a aplicação desta reação.

A estratégia adotada para a síntese da Gelegamine B pode ser observada através da retrossíntese apresentada no Esquema 2.60. A Gelegamine B pode ser obtida a partir do intermediário **169** através da remoção dos grupos ciano (Tobisu *et al.*, 2010) e tosil (Shaffer *et al.*, 1993), juntamente com a adição do grupo eteno na posição α -carbonila (Doering *et al.*, 2004). O intermediário **169** por vez pode ser obtido através de uma ciclização intramolecular do intermediário **167** onde a porção oxindol formará a sua forma tautomérica conduzindo ao estado de transição **168** (Zhou *et al.*, 2012). O oxânion **167** pode ser obtido a partir da desproteção do carbono acetálico do intermediário **166** com H_3PO_3 (Zhou *et al.*, 2012), que por sua vez pode ser obtido pela redução estereoseletiva do grupo ácido carboxílico do intermediário **165** (Corey *et al.*, 1989). A δ -lactama **165**, por sua vez será obtida a partir da reação multicomponente Mannich-Acilação entre o aldeído **164**, a amina **163** e o anidrido **162** (Esquema 2.60).

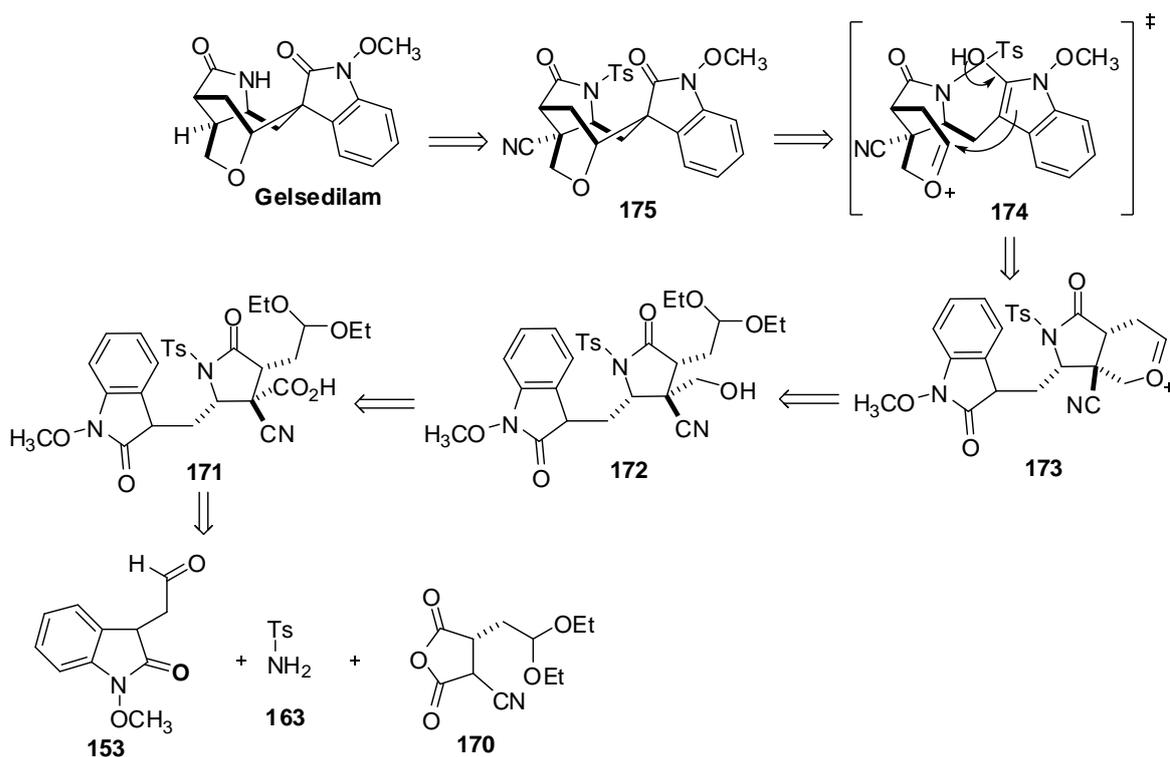
Esquema 2.60: Análise retrossintética para a síntese total da Gelegamine B.



FONTE: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A estratégia para a síntese da Gelsedilam é bem semelhante à mostrada anteriormente para a Gelegamine B. Através da retrossíntese apresentada (Esquema 2.61) a Gelsedilam pode ser obtida a partir do intermediário **175** através da remoção dos grupos ciano (Tobisu *et al.*, 2010) e tosila (Shaffer *et al.*, 1993). O intermediário **175** por vez pode ser obtido através de uma ciclização intramolecular do intermediário **173** onde a porção oxindol formará o seu tautômero conduzindo ao estado de transição **174** (Zhou *et al.*, 2012). O oxânion **173** pode ser obtido a partir da desproteção do carbono acetálico do intermediário **172** com H_3PO_3 (Zhou *et al.*, 2012) que por sua vez pode ser obtido pela redução estereoseletiva do grupo ácido carboxílico do intermediário **171** (Corey *et al.*, 1987). A δ -lactama **171**, por sua vez será obtida a partir da reação imina-anidrido entre o aldeído **153**, a amina **163** e o anidrido **170** (Esquema 2.61).

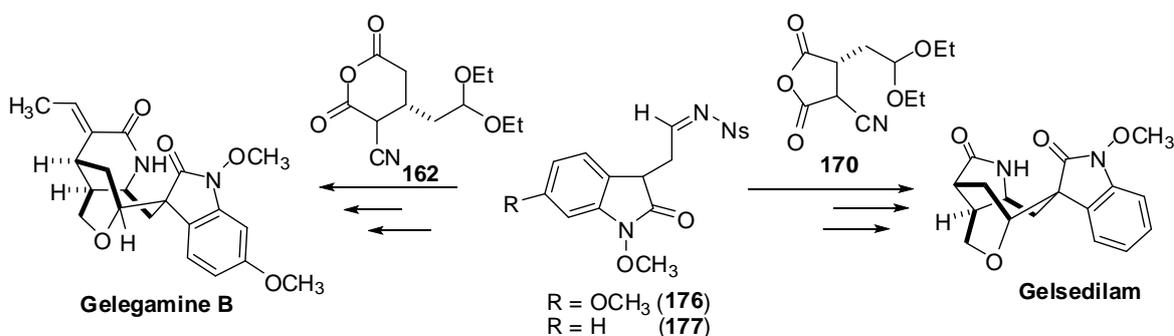
Esquema 2.61: Análise retrossintética para a síntese total da Gelsedilam.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Se observamos as duas retrossínteses (Esquemas 2.60 e 2.61), a única diferença significativa entre elas está na estrutura dos anidridos **162** e **170** a serem sintetizados. A amina **163** a ser utilizada será a mesma para ambas as sínteses e os aldeídos (**153** e **164**) derivados do metoxioxindol diferem apenas pela presença de um grupo metoxi no anel aromático (Esquema 2.26). Desta forma, um estudo visando à preparação de um dos aldeídos foi colocado como prioridade.

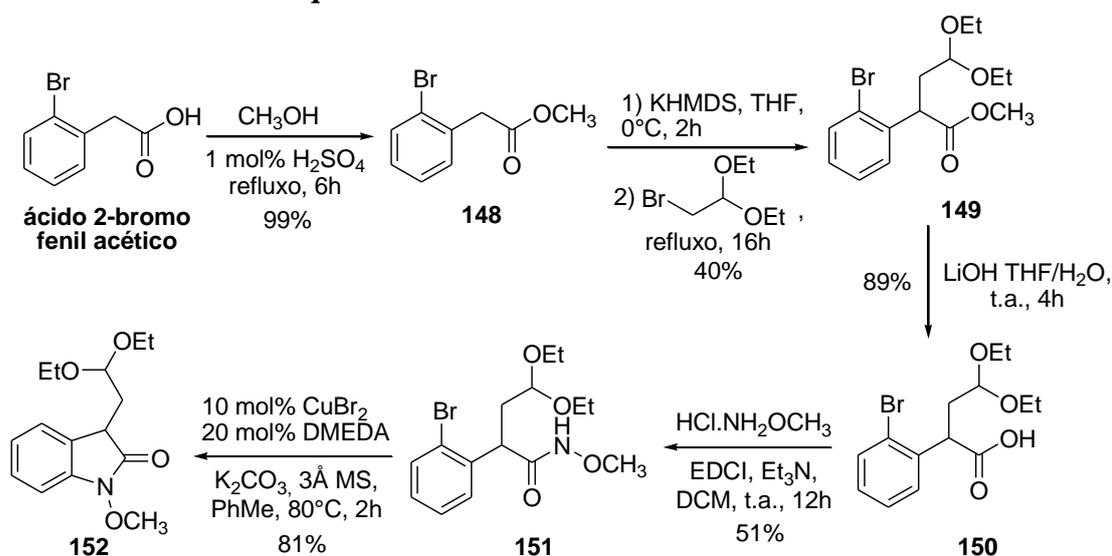
Esquema 2.62: Principais intermediários para a síntese da Gelegamine B e Gelsedilam.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Para a síntese do aldeído derivado do oxindol **153**, foi proposta uma síntese onde o ácido 2-bromo fenil acético foi usado como o material de partida (Esquema 2.63). Inicialmente, foi feita a metilação do ácido pelo tratamento do mesmo com metanol em presença de ácido sulfúrico como catalisador (Chaumontet *et al.*, 2008). Em seguida foi feita a alquilação do éster **148** pelo tratamento com bromoacetal (Nielsen *et al.*, 2004) em presença de uma base forte sob refluxo, rendendo o intermediário **149** com 40% de rendimento após purificação por CCS (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila). A hidrólise do intermediário **149** foi feita pelo tratamento com LiOH (Tan *et al.*, 2013) rendendo o intermediário **150** com 89% de rendimento após extração líquido-líquido utilizando como solventes diclorometano/solução aquosa de ácido clorídrico. A metoxiamida **151** foi obtida pelo tratamento do ácido **150** com cloridrato da metoxiamina em presença de EDCI, trietilamina em diclorometano (Kukosha *et al.*, 2012) em 51% de rendimento, após purificação por CCS (eluente: gradiente de CH₂Cl₂/MeOH). Em seguida, a ciclização intramolecular da metoxiamida **151** catalisada por CuBr₂ (brometo de cobre II) e DMEDA (*N,N*-dimetiletilenodiamina) em presença de peneira molecular (3 Å) e K₂CO₃ (Kukosha *et al.*, 2011), levou a obtenção do metoxindol **152** com 81% de rendimento após purificação CCS (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila).

Esquema 2.63: Síntese do intermediário **152**.

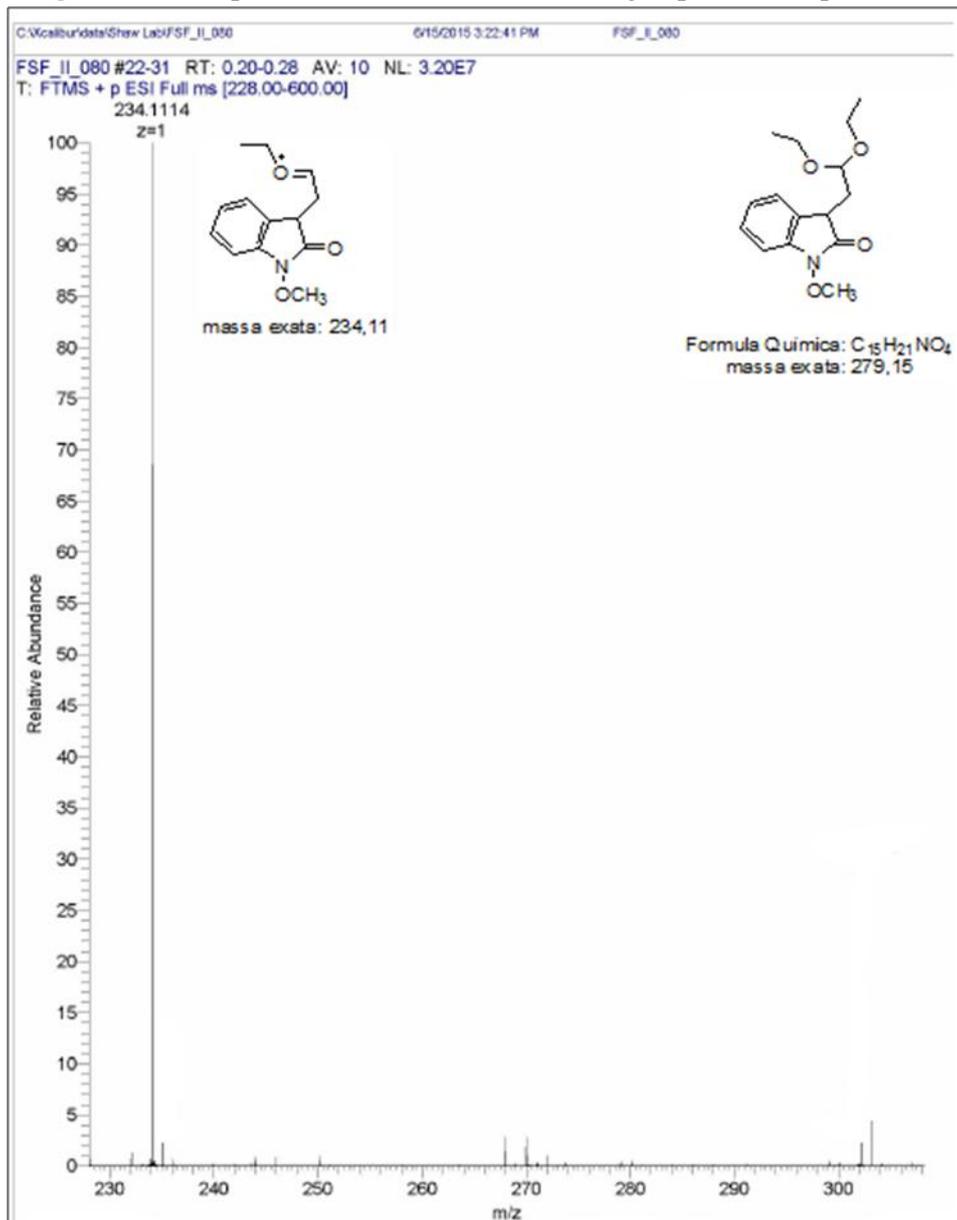


Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Um fato que foi observado nesta parte do trabalho foi que logo após o acoplamento da porção acetal na molécula, todas as medidas de massa em alta resolução obtidas, deixaram de apresentar o pico do íon molecular e passaram a apresentar a fragmentação [M-45] como no exemplo do espectro de massa obtido para o intermediário **152** (Figura 2.44).

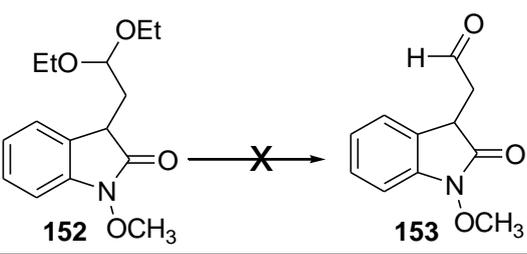
Faltando apenas uma etapa para a obtenção do aldeído derivado do oxindol **153**, foram feitas algumas tentativas de desproteção do aldeído (Tabela 2.3), a fim de obter o intermediário principal para a obtenção dos alcalóides pretendidos. Quando foi feita a tentativa de desproteção utilizando-se TFA nas concentrações de 1,0 M e 0,5M ocorreu à decomposição do intermediário **152**, independente da temperatura utilizada. Foi feita então a mudança do ácido TFA pelo H₃PO₄. Na concentração de 6,0M com apenas 10 minutos de reação, houve a decomposição do material de partida. Quando foi utilizada uma solução menos concentrada do ácido (0,5M) nas primeiras 8 horas de reação a 0°C não foi verificado por CCD a formação de qualquer produto. A reação permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por mais 14 horas, não sendo visualizado por CCD a formação de produto. Quando a reação foi colocada sob aquecimento a uma temperatura de 50°C, após 1 hora observou-se por CCD a decomposição do material de partida. Concentrações acima de 0,5M de H₃PO₄, como 0,8M, 1,0M e 2,0M também foram testadas levando também a decomposição do material de partida. Foi feita então a tentativa de desproteção com ácido acético, sendo que na concentração de 1,0M o produto se decompôs e na concentração de 0,5M após 8 horas a 0°C não houve a formação de produto, conforme verificado por CCD. Dessa forma, a reação permaneceu por mais 40 horas sob agitação magnética e a temperatura ambiente e novamente não houve a formação de nenhum produto. Em seguida a temperatura da reação foi elevada para 50°C levando a decomposição do intermediário **152**. As condições de reação utilizadas nas tentativas de desproteção do acetal **152** encontram-se descritas na Tabela 2.3.

Figura 2.44: Espectro de massa em alta resolução para o composto **152**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Tabela 2.3: Tentativas de desproteção do intermediário **152**.



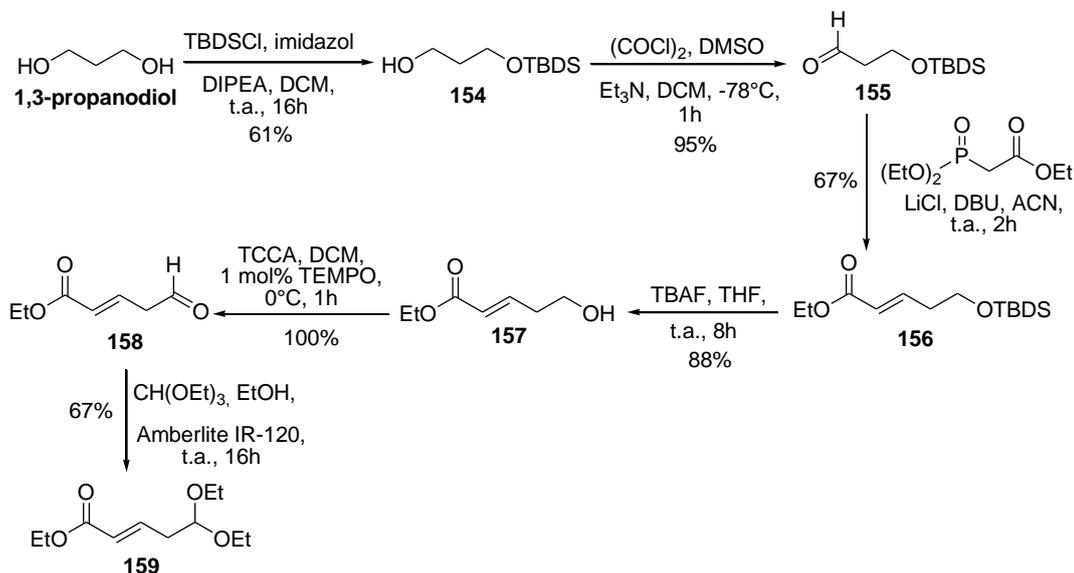
condição	reagente	concentração	tempo	temp.	Solvente	Resultado
1	TFA	1,0M	1h	t.a	CH ₂ Cl ₂	Decompôs
2	TFA	0,5 M	1h	0°C	CH ₂ Cl ₂	Decompôs
3	H ₃ PO ₄	6,0M	10 min	0°C	CH ₃ CN	Decompôs
4	H ₃ PO ₄	0.5M	23h	0-50°C	CH ₃ CN	Decompôs
5	AcOH	1,0M	1h	0°C	CH ₃ CN	Decompôs
6	AcOH	0,5M	48h	0-50°C	CH ₃ CN	Decompôs

Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

Uma vez que as tentativas de desproteção do aldeído não conduziram a obtenção do intermediário desejado, foi dado seguimento ao estudo visando à síntese da Gelegamine B, com o desenvolvimento de uma rota de síntese para o anidrido **162**. Para isso foi utilizado como material de partida o 1,3-propanodiol (Esquema 2.64). Inicialmente foi feita a proteção de uma das hidroxilas pelo tratamento com cloreto de *tert*-butil dimetil silila (TBDMSCl) na presença de trietilamina (Wilke *et al.*, 2014), conduzindo a formação do produto monoprotetido **154** com 61% de rendimento após purificação por CCS (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila). Em seguida foi feita a oxidação de Swern (Allegretti *et al.*, 2011) do intermediário **154**, conduzindo a formação do aldeído **155** com 95% de rendimento após extração da reação com solução de HCl. Posteriormente, o éster α,β -insaturado **156** foi obtido pelo tratamento do aldeído **155** com trietilfosfanoato de etila em presença de DBU e LiCl em acetonitrila (Marshall *et al.*, 2001), sendo o produto obtido em 67% após purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila). A desproteção da hidroxila do éster **156** pelo tratamento com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) conduziu a formação do intermediário **157** (Ishihara *et al.*, 2004) com 88% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila). A oxidação da hidroxila do intermediário **157** catalisada pelo TEMPO com ácido tricloroisocianúrico (TCCA) em diclorometano (Buffham *et al.*, 2012), conduziu a formação do aldeído **158** em rendimento quantitativo após uma simples filtragem da reação em celite. Finalmente, o acetal **159**, substrato para a reação de Michael estereoseletiva, foi obtido através da proteção do aldeído **158** pelo tratamento com trietil

ortoformiato, etanol e resina ácida amberlite IR-120. O acetal **159** foi obtido com 67% de rendimento após purificação por CCS utilizando diclorometano como eluente.

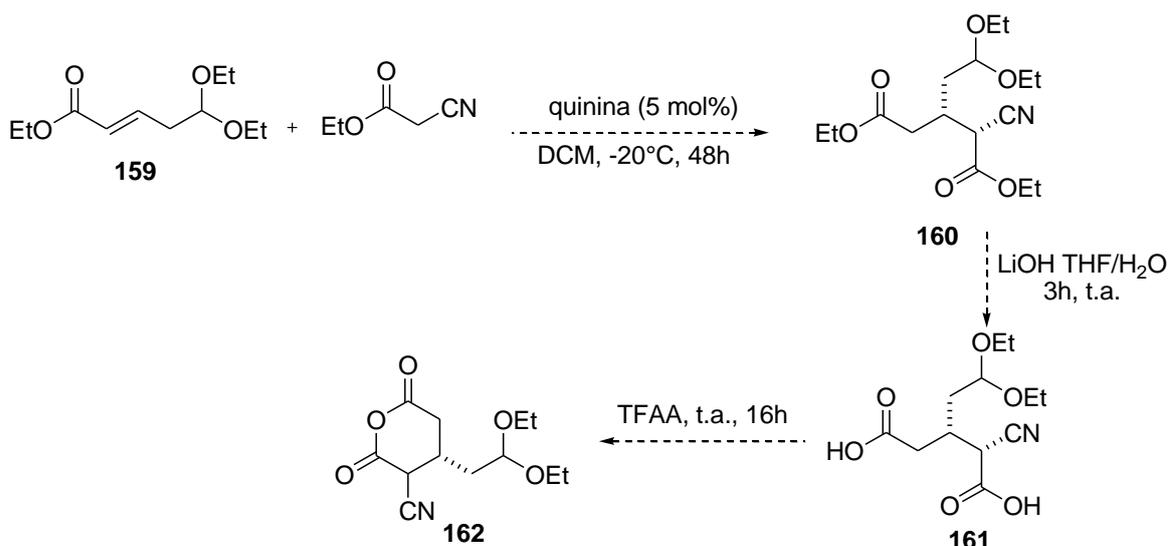
Esquema 2.64: Síntese do intermediário acetal **159**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

A síntese do anidrido **151** não foi finalizada e a síntese foi encerrada nesta etapa uma vez que o tempo do estágio sanduíche terminou, restando apenas como etapas para que a síntese do anidrido **151** a realização de uma reação de Michael estereosseletiva usando uma quinina como catalisador (Liu *et al.*, 2014), seguido da hidrólise do diéster e tratamento do TFAA conforme mostrado no Esquema 2.65.

Esquema 2.65: Etapas que restam para a obtenção do anidrido **162**.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

2.6 PARTE EXPERIMENTAL

Todos os reagentes comercialmente disponíveis foram usados e acondicionados seguindo as recomendações do fabricante.

Todas as reações não aquosas foram realizadas usando solvente seco e sob atmosfera de argônio. Antes de cada reação o balão contendo a barra magnética foi flambado com auxílio de um bico de bunsen e teve a sua atmosfera saturada com argônio. Os solventes secos foram dispensados a partir de um sistema de purificação onde o solvente passava por um sistema contendo duas colunas de alumina neutra, ativada e seca.

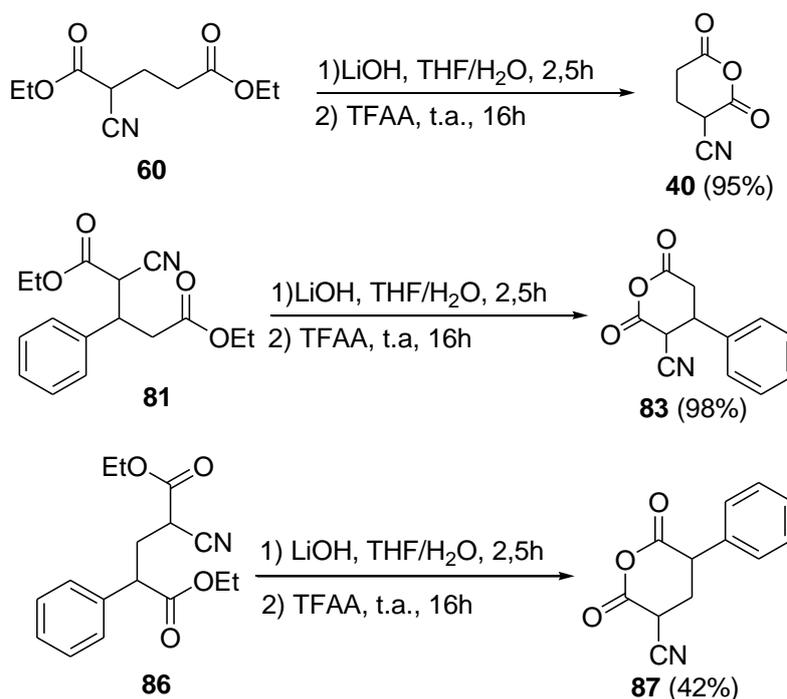
Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em um espectrômetro com Transformada de Fourier – Marca Shimadzu – modelo IRAffinity. Estes foram realizados na região de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} .

Os espectros de massa em alta resolução (EMAR) foram obtidos em um espectrômetro ESI-Q-TOF-MS da Bruker em modo positivo, equipado com uma bomba de injeção. As amostras foram preparadas em uma concentração de $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ e injetadas com uma taxa de fluxo constante de $3\text{ }\mu\text{L/min}$. Os solventes utilizados foram metanol ou acetonitrila em grau HPLC.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram realizados dissolvendo-se os compostos em CDCl_3 , CD_3CN ou CD_3OD nos espectrômetros Varian DTX de 300, 500 e 600 MHz. Os experimentos de RMN em duas dimensões foram realizados no espectrômetro da Bruker UHF de 800 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) estão citados em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

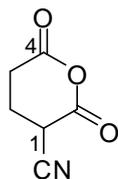
Para cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel de 0,040-0,063 mm da Merck usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila ou diclorometano/metanol em gradiente de polaridade. O progresso de todas as reações foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se sílica gel 50 F254 com flúoresceína da Merck em lâmina de vidro com 0,5mm de espessura. Os produtos foram revelados por irradiação de luz UV e pela imersão das lâminas em soluções de molibdato cérico de amônio (CAM) ou permanganato de potássio seguido de aquecimento.

2.6.1 Procedimento para a obtenção dos anidridos **40**, **83** e **87**.



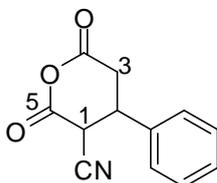
Em um balão de fundo redondo contendo os diésteres **60**, **81** e **86** (5,0 mmol), previamente dissolvidos em THF/H₂O (16,0 mL; 0,3 M; 3:1 v/v) foram adicionados 6 equivalentes (0,718 g; 30,0 mmol) de LiOH. A mistura ficou sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 2,5 horas. Logo após esse tempo, a mistura reacional foi acidificada até pH 3,0 com a adição de uma solução de HCl 3M, diluída em salmoura e extraída com acetato de etila por 3 vezes, seguido de mais 2 extrações da fase orgânica com água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o acetato de etila removido fornecendo o diácido, no qual foi adicionada uma suspensão de TFAA (20,0 mL; 0,24 M) ficando sob agitação a temperatura ambiente por 16 horas. Tolueno foi adicionado ao balão da mistura de reação para a remoção total de todos os traços de TFAA por destilação em evaporador rotatório. Este procedimento foi repetido por mais duas vezes.

Anidrido α -ciano-glutárico (40)



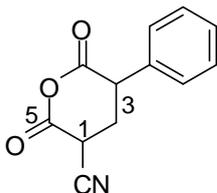
Rendimento: 95%. FM: $C_6H_5NO_3$, MM: 139,11 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de 1H (600 MHz, CD_3CN) δ 4,13 (dd, $J = 10,0, 5,0$ Hz, 1H, H1), 2,92 (ddd, $J = 12,2, 10,0$ e 5,0 Hz, 1H, H3a ou H3b), 2,78 (ddd, $J = 12,2, 10,0, 5,0$ Hz, 1H, H3a ou H3b), 2,39-2,33 (m, 2H, H2). RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3CN) δ 165,7 (C6), 168,8 (C4), 116,0 (CN), 34,4 (C1), 29,0 (C3), 21,3 (C2).

Anidrido α -ciano- β -fenil-glutárico (83).



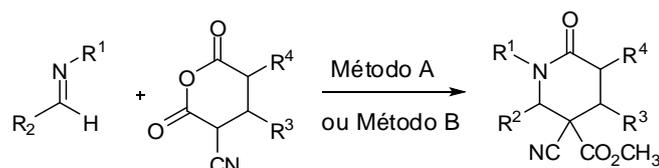
Rendimento: 98%; FM: $C_{12}H_9NO_3$, MM: 215,20 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido amarelo; RMN de 1H 7,49-7,38 (m, 5H, H_{arom}), 4,50 (dd, $J = 13,0$ e 5,2 Hz, 1H, H1), 3,82 (td, $J = 13,0$ e 5,2 Hz, 1H, H2), 3,16-3,07 (m, 2H, H3a ou H3b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3CN) δ 164,83 (C5), 162,32 (C4), 137,90-128,31 (Caro), 115,22 (CN), 41,74 (C1), 39,00 (C2), 36,98 (C3).

Anidrido α -ciano- γ -fenil-glutárico (87).

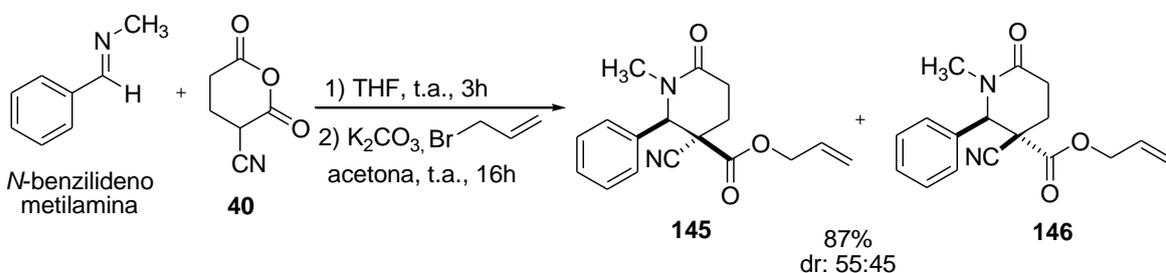
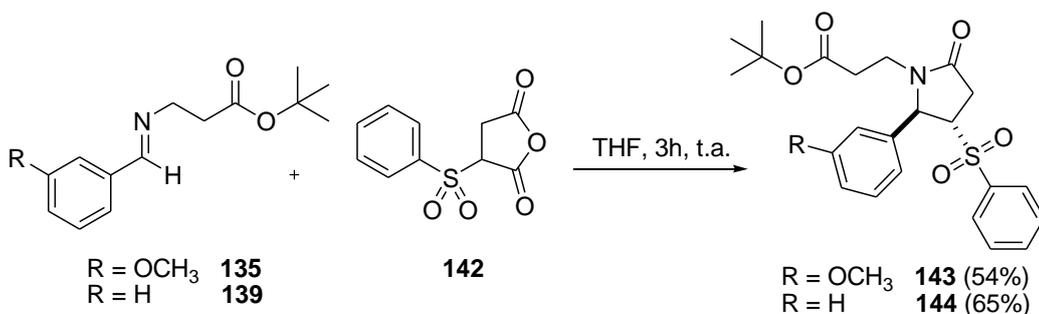
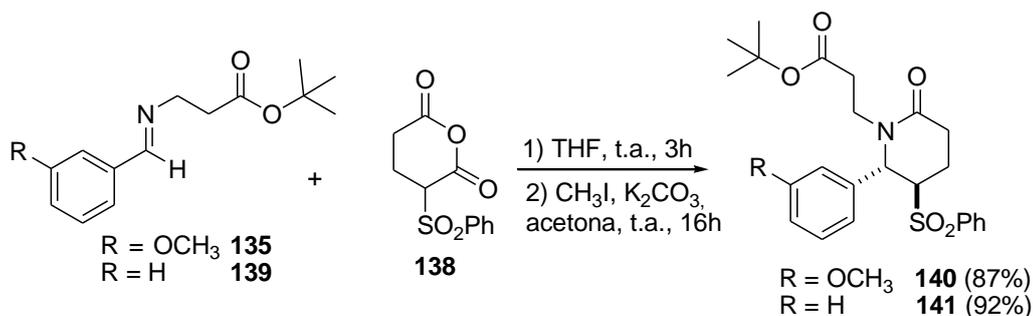
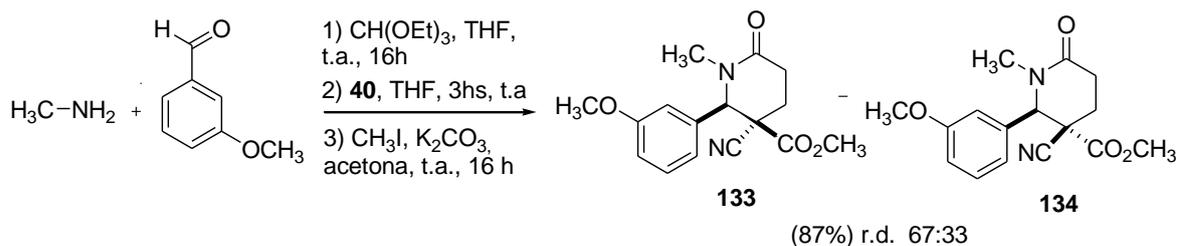


Rendimento: 42%; FM: $C_{12}H_9NO_3$, MM: 215,20 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido amarelo; RMN de 1H (600 MHz, CD_3CN) δ 7,44-7,30 (m, 5H, Haro), 4,42 (dd, $J = 13,2$ e 5,3 Hz, 1H, H1), 4,11 (dd, $J = 13,2$ e 5,3 Hz 1H, H3), 2,78 (q, $J = 13,2$ Hz, 1H, H2a ou H2b), 2,58 (dd, $J = 13,2$ e 5,3 Hz, 1H, H2a ou H2b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3CN) δ 167,3 (C5), 162,6 (C4), 136,9-129,1 (Caro), 115,82 (CN), 46,9 (C1), 35,4 (C3), 29,2 (C2).

2.6.2 Procedimento para a obtenção das δ -lactamas 61-77, 91-102, 133, 134, 136, 140, 141, 145 e 146 e para as γ -lactamas 143 e 144.



Produto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	r.d.	Rdt
61	CH ₃	Ph	H	H	57:43	90%
62	<i>n</i> -Pr	Ph	H	H	55:45	84%
63	<i>i</i> -Pr	Ph	H	H	68:32	79%
64	Ph	Ph	H	H	87:13	45%
65	4-OCH ₃ -Ph	Ph	H	H	91:9	59%
66	4-Et-Ph	Ph	H	H	94:6	59%
67	4-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	72:28	20%
68	4-OCH ₃ -Ph	4-NO ₂ -Ph	H	H	90:10	53%
69	4-OCH ₃ -Ph	2-furil	H	H	89:11	72%
70	4-OCH ₃ -Ph	3-OCH ₃ -Ph	H	H	83:17	65%
71	4-OCH ₃ -Ph	(<i>E</i>)-CHCH-Ph	H	H	80:20	51%
72	Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	84:16	67%
73	4-Et-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	92:08	59%
74	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	>95:5	64%
75	3,4-metilenodioxi-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	87:13	53%
76	3,5-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	90:10	76%
77	2-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	H	87:13	38%
91	Ph	Ph	CH ₃	H	99%	80:20
92	<i>i</i> -Pr	Ph	Ph	H	75%	98:8:0:0
93	Bn	Ph	Ph	H	50%	70:30:0:0
94	Ph	Ph	Ph	H	77%	96:4:0:0
95	2,5-OCH ₃ -4-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	Ph	H	83%	>95:5:0:0
96	Ph	Ph	H	CH ₃	68%	80:20
97	Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	80%	95:5:0:0
98	Bn	Ph	H	Ph	52%	47:33:13:7
99	Ph	Ph	H	Ph	44%	34:33:32:0
100	3,5-Cl-Ph	4-OCH ₃ -Ph	H	Ph	60%	90:10:0:0
101	4-OCH ₃ -Ph	Ph-CH ₃	H	Ph	85%	66:18:16:0
102	4-OCH ₃ -Ph	3-Br-Ph	H	Ph	52%	80:15:5:0

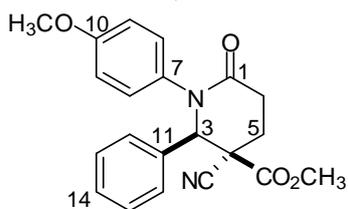


Método A: Em uma solução da amina (3,0 mmol) e do aldeído (3,0 mmol) em THF (6,0 mL; 0,5M) foi adicionado trietil ortoformiato (0,79 mL; 4,8 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 16 horas. O anidrido (3,0 mmol) foi adicionado à mistura reacional e mantida sob agitação à temperatura ambiente por mais 3 horas. O solvente foi então evaporado e o resíduo dissolvido em acetona (16,0 mL; 0,18 M baseada na concentração da amina). K₂CO₃ (1,65 g; 12,0 mmol) e iodeto de metila (0,74 mL; 12,0 mmol) foram adicionados e a reação mantida sob agitação por mais 16 horas a temperatura ambiente. O solvente foi então evaporado, o resíduo extraído com diclorometano e água, sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄, filtrada e o diclorometano

removido. A purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila com aumento na porcentagem de acetato) conduziu as δ -lactamas desejadas.

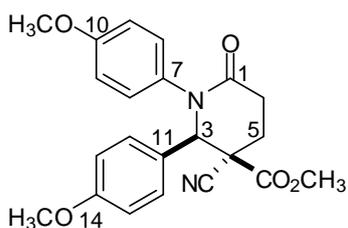
Método B: Em uma solução da imina (3,0 mmol) em THF (6,0 mL; 0,5M), foi adicionado o anidrido (3,0 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi então evaporado e o resíduo dissolvido em acetona (16,0 mL; 0,18M baseado na concentração da imina). K_2CO_3 (1,65 g; 12,0 mmol) e iodeto de metila (0,74 mL; 12,0 mmol) ou brometo de alila (1,03 mL; 12,0 mmol) foram adicionados e a reação mantida sob agitação por mais 16 horas a temperatura ambiente. O solvente foi então evaporado, o resíduo extraído com diclorometano e água, sendo a fase orgânica seca com Na_2SO_4 , filtrada e o diclorometano evaporado. A purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila) conduziu as δ -lactamas desejadas.

***rel*-metil (2*R*,3*R*)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-2-fenilpiperidina-3-carboxilato (65).**



Rendimento: 59%; r.d. 91:9; FM: $C_{21}H_{20}N_2O_4$; MM: 364,39 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido branco; Diastereoisômero Majoritário: RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,38-7,37 (m, 3H, H13 e H14), 7,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, H11), 6,99 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H8 ou H9), 6,79 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, H8 ou H9), 5,28 (s, 1H, H3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,69 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,00-2,97 (m, 2H, H6), 2,58-2,52 (m, 1H, H4a ou H4b), 2,24-2,20 (m, 1H, H4a ou H4b); RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 167,8 (CO_2CH_3), 165,0 (C1), 158,9 (C10), 134,4-114,7 (C7-C9 e C11-C14) 117,7 (CN), 69,4 (C3), 55,4 (OCH_3), 53,8 (CO_2CH_3), 48,2 (C4), 28,4 (C6), 22,0 (C5). IV (filme fino) 2961, 2254, 1754, 1665 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_4H$ 365,14 encontrado 365,1496.

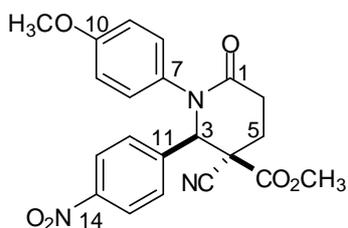
***rel*-metil (2*R*,3*R*)-3-ciano-1,2-bis(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (67).**



Rendimento: 20%; r.d. 72:28; FM: $C_{22}H_{22}N_2O_5$, MM: 394,42 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico:

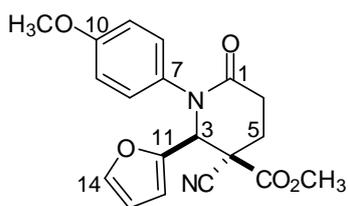
sólido branco; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,05 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H8 ou H9 ou H12 ou H13), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H8 ou H9 ou H12 ou H13), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H8 ou H9 ou H12 ou H13), 6,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, H8 ou H9 ou H12 ou H13), 5,21 (s, 1H, H3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,00-2,94 (m, 2H, H6), 2,56-2,52 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,22-2,19 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) 167,9 (CO_2CH_3), 165,2 (C1), 160,6 (C10 ou C14), 159,0 (C10 ou C14), 134,5-114,5 (C7-C9 e C11-C13), 117,8 (CN), 69,0 (C3), 55,5 (OCH_3), 55,4 (OCH_3), 53,9 (CO_2CH_3), 48,3 (C4), 28,4 (C6), 22,1 (C5). IV (filme fino) 2956, 2244, 1756, 1660 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{H}$ 395,15 encontrado 395.1599.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (68).



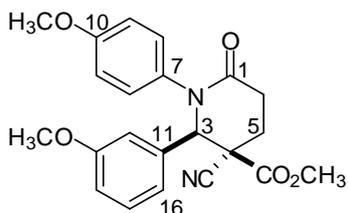
Rendimento: 53%; r.d. 90:10; FM: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$; MM: 409,39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto físico: sólido laranja; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 8,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H13), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H12), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H8 ou H9), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H8 ou H9), 5,44 (s, 1H, H3), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,72 (s, 3H CO_2CH_3), 3,04-3,02 (m, 2H, H6), 2,52-2,46 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,33-2,30 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) 167,4 (CO_2CH_3), 164,6 (C1), 159,0 (C10), 148,5-114,8 (C7-C9 e C11-C14), 117,1 (CN), 68,7 (C3), 55,4 (OCH_3), 54,1 (CO_2CH_3), 48.10 (C4), 28.23 (C6), 22.19 (C5). IV (filme fino) 2952, 2246, 1735, 1646, 1524, 1348 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{H}$ 410,13 encontrado 410,1335.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-2-(furan-3-il)-1-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (69).



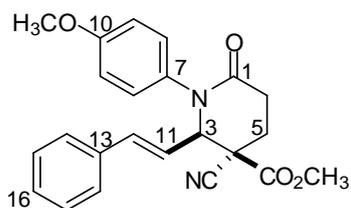
Rendimento: 72%; rd 89:11; FM: C₁₉H₁₈N₂O₅; MM: 354,36 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,45 (d, *J*= 1,8 Hz 1H, H12), 6,95 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H9 ou H8), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H9 ou H8), 6,34 (dd, *J*= 3,3 e 1,8 Hz, 1H, H13), 6,20 (d, *J*= 3,3 Hz, 1H, H14), 5,24 (s, 1H, H3), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,93-2,91 (m, 2H, H6), 2,69-2,65 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,32-2,29 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 167,9 (CO₂CH₃), 164,8 (C1), 159,0 (C10), 147,2 (C11), 144,1 (C7), 128,3-110,9 (C8-C9 e C12-C14), 116,98 (CN), 63,2 (C3), 55,40 (OCH₃), 54,03 (CO₂CH₃), 47,4 (C4), 28,3 (C6), 23,5 (C5). IV (filme fino) 2956, 2245, 1756, 1664 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₈N₂O₅H 355,12 encontrado 355,1290.

rel-metil (2*R*,3*R*)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-1-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (70).



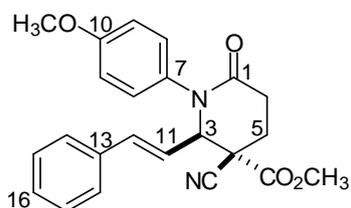
Rendimento: 65%; r.d. 83:17; FM: C₂₂H₂₂N₂O₅; MM: 394,42 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,30 (t, *J*= 12,0 Hz, 1H, H15), 7,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H14 ou H16), 6,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H14 ou H16), 6,65 (s, 1H, H12), 5,24 (s, 1H, H3), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,73 (s, 6H, OCH₃ e CO₂CH₃), 3,00-2,97 (m, 2H, H6), 2,61-2,55 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,21 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 167,7 (CO₂CH₃), 164,9 (C1), 159,9 (C10 ou C13), 158,8 (C10 ou C13), 135,8-114,2 (C7-C9 e C11-C16), 117,6 (CN), 69,1 (C3), 55,3 (CO₂CH₃), 55,3 (OCH₃), 53,7 (OCH₃), 48,2 (C4), 28,3 (C6), 22,1 (C5). IV (filme fino) 2965, 2246, 1755, 1659 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₂N₂O₅H 395,15 encontrado 395,1593.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-6-2-(E)-oxo-2-estirilpiperidina-3-carboxilato (71).



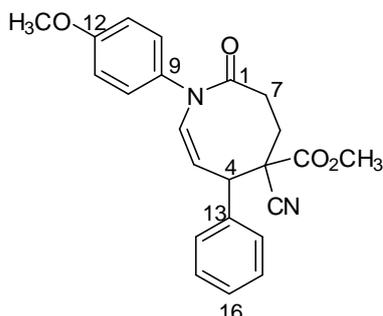
Rendimento 67%; r.d. 80:20; FM: C₂₃H₂₂N₂O₄; MM: 390,43 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido marron; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,35-7,29 (m, 5H, H14-H16), 7,17 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,44 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, H12), 6,02 (dd, *J* = 15,6 e 8,2 Hz, 1H, H11), 4,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H3), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,94- 2,83 (m, 2H, H6), 2,66-2,60 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,41-2,37 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 167,6 (CO₂CH₃), 165,4 (C1), 159,1 (C10), 137,4-114,9 (C7-C9 e C11-C16), 117,4 (CN), 67,9 (C3), 55,6 (OCH₃), 54,2 (CO₂CH₃), 47,4 (C4), 28,4 (C6), 23,3 (C5). IV (filme fino) 2956, 2244, 1733, 1647 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₄H 391,16 encontrado 391,1647.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-6-2-(E)-oxo-2-estirilpiperidina-3-carboxilato (71b).



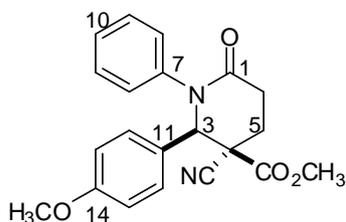
Rendimento 35%; r.d. 80:20; FM: C₂₃H₂₂N₂O₄; MM: 390,43 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido marron; Diastereoisômero Minoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,31-7,27 (m, 5H, H14-H16), 7,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,50 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H, H12), 6,16 (dd, *J* = 15,7 e 8,2 Hz, 1H, H11), 4,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H3), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,75 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,90- 2,78 (m, 2H, H6), 2,66-2,64 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,51-2,47 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 168,0 (CO₂CH₃), 166,7 (C1), 158,9 (C10), 136,7-114,7 (C7-C9 e C11-C16), 116,42 (CN), 66,3 (C3), 55,5 (OCH₃), 54,4 (CO₂CH₃), 49,0 (C4), 28,8 (C6), 26,9 (C5). IV (filme fino) 2956, 2244, 1733, 1647 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₄H 391,16 encontrado 391,1647.

rel-metil-2-(Z)-5-ciano-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidroazocina-5-carboxilato (108).



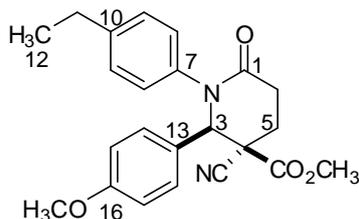
Rendimento: 38%; FM: $C_{23}H_{22}N_2O_4$; MM: $390,43 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 12,58 (d, $J = 12,1 \text{ Hz}$, 1H, H2), 7,31-7,26 (m, 3H, H3 e H14), 7,09 (t, $J = 10,2 \text{ Hz}$, 3H, H15 e H16), 6,94 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H, H10 ou H11), 6,83 (d, $J = 8,9 \text{ Hz}$, 2H, H10 ou H11), 4,47 (d, $J = 2,9 \text{ Hz}$, 1H, H4), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,82-2,76 (m, 2H, H7), 2,41-2,40 (m, 1H, H6a), 2,11-2,08 (m, 1H, H6b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 194,0 (C3), 167,3 (CO_2CH_3), 157,0 (C1), 148,2-103,6 (C3, C9-C11, C13-C16), 118,6 (CN), 55,7 (OCH_3), 53,4 (CO_2CH_3), 51,0 (C4), 48,5 (C5), 33,6 (C7), 22,7 (C6). EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $C_{23}H_{22}N_2O_4\text{H}$ 391.16 encontrado 391.1627.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-1-fenilpiperidina-3-carboxilato (72).



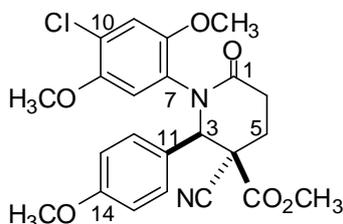
Rendimento: 67%, r.d. 84:16; FM: $C_{21}H_{20}N_2O_4$; MM: $364,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido marron; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,27 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H10, H9), 7,22 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 1H, H10 ou H9), 7,07-7,04 (m, 4H, H12 e H13), 6,87 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H, H8), 5,26 (s, 1H, H3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,99-2,96 (m, 2H, H6), 2,57-2,51 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,23-2,19 (m, 1H, H5a ou H5b); ^{13}C RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) 167,6 (CO_2CH_3), 165,0 (C1), 160,5 (C14), 141,7-114,4 (C7-C10 e C11-C13), 117,7 (CN), 68,7 (C3), 55,3 (OCH_3), 53,8 (CO_2CH_3), 48,2 (C4), 28,4 (C6), 22,0 (C5). IV (filme fino) 2953, 2248, 1733, 1652 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $C_{21}H_{20}N_2O_4\text{H}$ 365.14 encontrado 365.1498.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(4-etilfenil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (73).



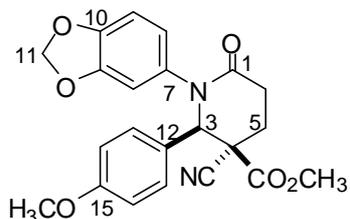
Rendimento: 59%; r.d. 92:08; FM: C₂₃H₂₄N₂O₄; MM: 392, 45 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido marron; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H8 ou H14), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H8 ou H14), 6,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H9 ou H15), 6,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H9 ou H15), 5,26 (s, 1H, H3), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,99-2,96 (m, 2H, H6), 2,59-2,54 (m, 3H, H5a ou H5b e H11), 2,23-2,20 (m, 1H, H5a ou H5b), 1,16 (t, *J* = 1,1 Hz, 3H, H12); RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 167,5 (CO₂CH₃), 165,0 (C1), 160,4 (C16), 143,86-114,3 (C7-C10 e C13-C15) 117,6 (CN), 68,6 (C3), 55,3 (OCH₃), 53,7 (CO₂CH₃), 48,1 (C4), 28,3 (C6), 28,3 (C11), 21,9 (C5), 15,2 (C12). IV (filme fino) 2963, 2244, 1756, 1660 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₂₄N₂O₄H 393.17 encontrado 393.1807.

rel-metil (2R,3R)-1-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-3-ciano-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (74).



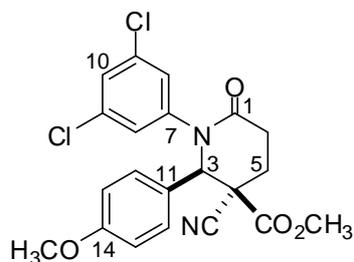
Rendimento: 65%; r.d. >95:5; FM: C₂₉H₂₇ClN₂O₆; MM: 459,99 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido branco; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, H12 ou H13), 6,98 (s, 1H, H8 ou H11), 6,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, H12 ou H13), 6,26 (s, 1H, H8 ou H11), 5,15 (s, 1H, H3), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,49 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,03-2,93 (m, 2H, H2), 2,67-2,61 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,24-2,20 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 167,4 (CO₂CH₃), 165,1 (C1), 160,4 (OCH₃), 148,8-114,1 (C7-14 e CN) 66,5 (C3), 56,4 (OCH₃), 55,3 (OCH₃), 55,3 (OCH₃), 53,7 (CO₂CH₃), 47,6 (C4), 28,2 (C6), 22,0 (C5). IV (filme fino) 2957, 2245, 1737, 1658 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₂₇ClN₂O₆H 459,12 encontrado 365,1497.

rel-metil (2R,3R)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-3-ciano-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (75).



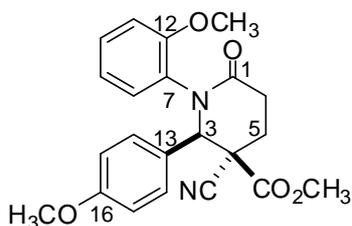
Rendimento: 53%; r.d. 87:13; FM: $C_{22}H_{20}N_2O_6$; MM: 408,40 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido marron; Diastereoisômero Majoritário: RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H13 ou H14), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H13 ou H14), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H9 ou H8), 6,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H8 ou H9), 5,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H, H11), 5,22 (s, 1H, H3), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,70 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,97-2,94 (m, 2H, H6), 2,56-2,51 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,22-2,19 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 167,7 (CO_2CH_3), 164,9 (C1), 160,5 (OCH_3), 148,0-108,5 (C7-C10 e C12-C15) 117,7 (CN), 101,6 (C11), 69,0 (C3), 55,3 (OCH_3), 53,7 (CO_2CH_3), 48,1 (C4), 28,3 (C6), 21,8 (C5). IV (filme fino) 2956, 2244, 1757, 1660 cm^{-1} ; EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado for $C_{22}H_{20}N_2O_6H$ 409.1394; encontrado 409.1395.

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (76).



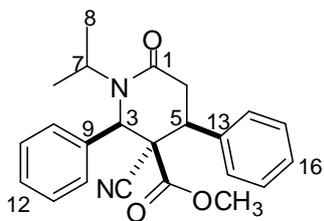
Rendimento: 76%; r.d. 90:10; FM: $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_4$; MM: 433,28 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto físico: sólido roxo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,25 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H, H10), 7,04-7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H12 ou H13), 7,00 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H, H8), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H12 ou H13), 5,24 (s, 1H, H3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,99-2,97 (m, 2H, H6), 2,55-2,52 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,25-2,21 (m, 1H, H5a ou H5b); RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 167,4 (CO_2CH_3), 164,6 (C1), 160,6 (C14), 143,2-114,6 (C7-C13), 117,4 (CN), 68,5 (C3), 55,3 (OCH_3), 53,8 (CO_2CH_3), 48,1 (C4), 28,3 (C6), 21,7 (C5). IV (filme fino) 2958, 2259, 1733, 1656 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_4H$ 433.06 encontrado 433.0707

rel-metil (2R,3R)-3-ciano-1-(2-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (77).



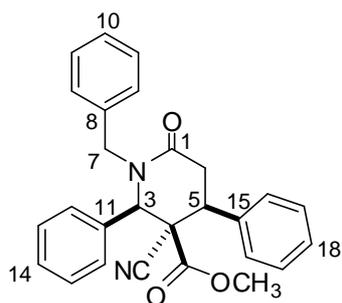
Rendimento: 38%; r.d. 87:13; FM: $C_{22}H_{22}N_2O_5$; MM: 394,42 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero majoritário: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) 7,20 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, H9 e H10), 7,08 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H8 ou H11), 6,95 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H, H8 ou H11), 6,85 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H14 ou H15), 6,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, H14 ou H15), 5,18 (s, 1H, H3), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,66 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,04-2,95 (m, 2H, H2), 2,66-2,61 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,22-2,19 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 167,6 (CO_2CH_3), 165,4 (C1), 160,3 (C12 ou C16), 154,7 (C12 ou C16), 130,0-112,3 (C7-C11 e C13-C15), 117,5 (CN), 66,4 (C3), 55,6 (OCH_3), 55,3 (OCH_3), 53,7 (CO_2CH_3), 47,8 (C4), 28,4 (C6), 22,2 (C4). IV (filme) 3058, 2969, 2259, 1745, 1736, 1665, 1458 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{22}H_{22}N_2O_5H$ 395,15 encontrado 395,1599.

rel-metil (2R,3R,4S)-3-ciano-1-isopropil-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxilato (92).



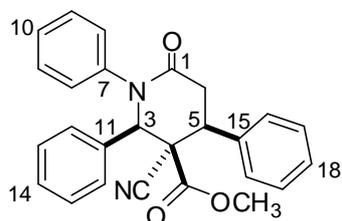
Rendimento: 75%; r.d.: 98:8:2:0; FM: $C_{24}H_{26}N_2O_4$; MM: 406,47 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,43-7,26 (m, 10H, H10-H12 e H14-H16), 5,08 (s, 1H, H3), 3,76 (dd, $J = 17,0$ e 13,9 Hz, 1H, H6a ou H6b), 3,64 (dd, $J = 13,9$ e 4,8 Hz, 1H, H5), 3,43-3,38 (m, 1H, H7), 3,25 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,71 (dd, $J = 13,9$ e 4,8 Hz, 1H, H6a ou H6b), 1,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H8), 1,30 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, H8). RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 170,1 (CO_2CH_3), 164,7 (C1), 136,0-128,2 (C9-C16), 118,2 (CN), 68,4 (C1), 53,0 (CO_2CH_3), 52,3 (C7), 45,7 (C5), 35,1 (C4), 20,6 (C6), 18,8 (C8). IV (filme fino) 2969, 2227, 1734, 1647 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{23}H_{24}N_2O_3H$ 377,18 encontrado 377,1853.

rel-metil (2R,3R,4S)-1-benzil-3-ciano-6-oxo-2,4-difenilpiperidina-3-carboxilato (93).



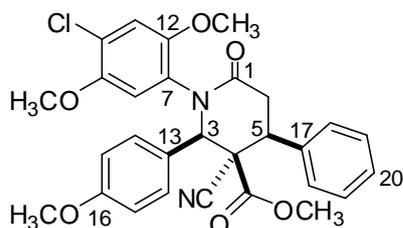
Rendimento: 50%; r.d. 70:30:0:0; FM: C₂₇H₂₄N₂O₃; MM: 424,49 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,41-7,26 (m, 13H, H_{arom}), 7,00-6,98 (m, 2H, H_{arom}), 5,73 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H, H7a ou H7b), 4,85 (s, 1H, H3), 3,82 (dd, *J* = 17,9, 13,7 Hz, 1H, H6a ou H6b), 3,60-3,56 (m, 2H, H7a ou H7b e H5), 3,34 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,91 (dd, *J* = 17,9, 5,4 Hz, 1H, H6a ou H6b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 169,8 (CO₂CH₃), 164,8 (C1), 136,2-128,07 (C8-C18), 117,6 (CN), 66,7 (C3), 56,5 (CO₂CH₃), 53,2 (C7), 47,0 (C5), 45,3 (C4), 34,2 (C6). IR (filme fino) 2954, 2227, 1757, 1659 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₇H₂₄N₂O₃H 425.18 encontrado 425.1851.

rel-metil (2R,3R,4S)-3-ciano-6-oxo-1,2,4-trifenilpiperidina-3-carboxilato (94).



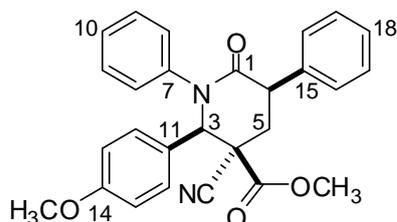
Rendimento: 77%; r.d. 96:4:0:0; FM: C₂₆H₂₂N₂O₃; MM: 410,46 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido branco; Diastereoisômero Majoritário RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,41-7,37 (m, 5H, H_{arom}), 7,35-7,34 (m, 2H, H_{arom}), 7,24-7,23 (m, 2H, H_{arom}), 7,19-7,14 (m, 7H, H_{arom}), 7,05 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, H_{arom}), 5,62 (s, 1H, H3), 3,94-3,88 (m, 2H, H5 e H6a ou H6b), 3,41 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,98 (dd, *J* = 18,0 e 15,0 Hz, 1H, H6a ou H6b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 169,4 (CO₂CH₃), 164,8 (C1), 139,6-126,9 (C7-C18), 117,2 (CN), 69,4 (C3), 56,6 (CO₂CH₃), 53,1 (C5), 45,9 (C4), 34,8 (C6). IR (filme fino) 2950, 2275, 1734, 1666 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₆H₂₂N₂O₃H 411.16 encontrado 411.1701.

rel-metil (2R,3R,4S)-1-(4-cloro-2,5-dimetoxifenil)-3-ciano-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-4-fenilpiperidina-3-carboxilato (95).



Rendimento: 83%; r.d. >95:5:0:0; FM: $C_{29}H_{27}ClN_2O_6$; MM: 534,16 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido branco; Diastereoisômero Majoritário: RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,41-7,33 (m, 5H, H18-H20), 7,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H14 ou H15), 6,78 (s, 1H, H11), 6,72 (s, 1H, H18), 6,69 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H14 ou H15), 5,59 (s, 1H, H3), 3,88 (dd, $J = 13,5, 5,4$ Hz, 2H, H5 e H6a ou H6b), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,51 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,97 (dd, $J = 13,5$ e $5,4$ Hz, 1H, H6a ou H6b). RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 170,1 (CO_2CH_3), 165,4 (C1), 160,1 (OCH_3), 148,6-113,9, 117,2 (CN), 68,2 (C1), 57,0 (OCH_3), 56,7 (OCH_3), 56,36 (OCH_3), 55,27 (CO_2CH_3), 53,3 (C5), 46,3 (C4), 34,8 (C6). IV (filme fino) 2969, 2160, 1736, 1654, 1401 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{29}H_{27}ClN_2O_6H$ 535,165 encontrado 535,1629.

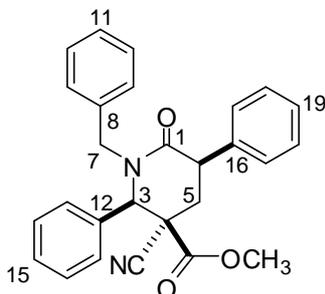
rel-metil (2R,3R,5R)-3-ciano-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,5-difenilpiperidina-3-carboxilato (97).



Rendimento: 80%; r.d. 95:5:0:0; FM: $C_{27}H_{24}N_2O_4$; MM: 440,49 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H8 ou H16), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H9 ou H17), 7,31 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H10 ou H18), 7,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, H9 ou H17), 7,19 (m, 3H, H8 ou H16 e H10 ou H18), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H12 ou H13), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, H12 ou H13), 5,40 (s, 1H, H3), 4,26 (dd, $J = 13,1$ e $6,7$ Hz, 1H, H6), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,66 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,85 (dd, $J = 13,1$ Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,47 (dd, $J = 13,1$ e $6,7$ Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) 168,8 (CO_2CH_3), 164,8 (C1), 160,6 (C14), 141,9-114,4 (C7-C13 e C15-C18), 118,0 (CN), 69,2 (C3), 55,4 (OCH_3), 53,8 (CO_2CH_3), 48,6 (C6), 45,7 (C4), 29,6 (C5). IV (filme fino)

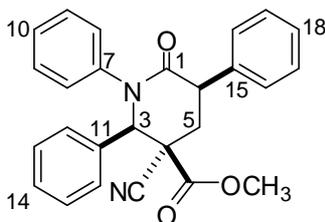
2984, 2228, 1665 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{H}$ 441,17 encontrado 441,1792.

***rel*-metil (2*R*,3*R*,5*R*)-1-benzil-3-ciano-6-oxo-2,5-difenilpiperidina-3-carboxilato (98).**



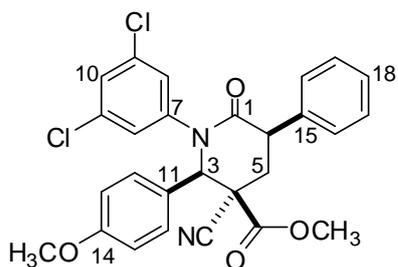
Rendimento: 52%; r.d. 47:33:13:7; FM: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$; MM: 424,49 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,46-7,37 (m, 15H, H_{arom}), 5,67 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, H7a ou H7b), 5,02 (s, 1H, H3) 4,23 (dd, $J = 13,5$ e 6,4 Hz, 1H, H6), 3,58 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,37 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H, H7a ou H7b), 2,78 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,37 (dd, $J = 13,5$ e 6,4 Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) 168,9 (CO_2CH_3), 164,7 (C1), 138,3, 135,4-127,6 (C8-19), 117,4 (CN), 64,1 (C1), 53,6 (CO_2CH_3), 51,6 (C7), 48,6 (C6), 45,7 (C4), 29,8 (C5). IV (filme fino) 2968, 2161, 1792, 1655 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ 425,18 encontrado 425,1857.

***rel*-metil (2*R*,3*R*,5*R*)-3-ciano-6-oxo-1,2,5-trifenilpiperidina-3-carboxilato (99).**



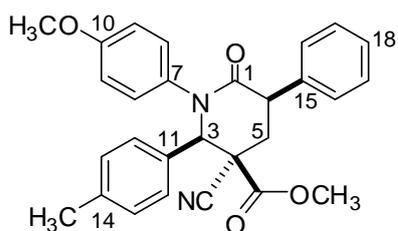
Rendimento: 44%; r.d. 34:33:32:0; FM: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$; MM: 410,46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido branco; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,47-7,40 (m, 7H, H_{arom}), 7,34-7,32 (m, 2H, H_{arom}), 7,30-7,24 (m, 5H, H_{arom}), 7,22-7,18 (m, 1H, H_{arom}), 7,14-7,12 (m, 2H, H_{arom}), 5,45 (s, 1H, H3), 4,27 (dd, $J = 13,3$ e 6,7 Hz, 1H, H6), 3,67 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,86 (t, $J = 13,3$ Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,48 (dd, $J = 13,3$ e 6,7 Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) 168,8 (CO_2CH_3), 164,9 (C1), 142,0-127,5 (C7-C18), 118,0 (CN), 69,6 (C3), 53,9 (CO_2CH_3), 48,7 (C6), 45,8 (C4), 29,7 (C5). IV (filme fino) 2952, 2241, 1760, 1667 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ 411,16 encontrado 411,1707.

rel-metil (2R,3R,5R)-3-ciano-1-(3,5-diclorofenil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-5-fenilpiperidina-3-carboxilato (100).



Rendimento: 60%; r.d. 90:10:0:0; FM: C₂₇H₂₂Cl₂N₂O₄; MM: 509,38 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido roxo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) 7,42-7,40 (m, 4H, H16 e H17), 7,34 (m, 1H, H18), 7,20 (t, *J* = 1,8 Hz 1H, H10), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H12 ou H13), 7,07 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H, H8), 6,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H12 ou H13), 5,38 (s, 1H, H3), 4,23 (dd, *J* = 13,3 e 6,7 Hz, 1H, H6), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,84 (dd, *J* = 13,3 Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,47 (dd, *J* = 13,3 e 6,7 Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 168,9 (CO₂CH₃), 164,5 (C1), 160,8 (C14), 143,4-114,82 (C7-C13 e C15-C18), 117,8 (CN), 69,1 (C3), 55,4 (OCH₃), 54,0 (CO₂CH₃), 48,6 (C6), 45,8 (C4), 29,3 (C5). IV (filme fino) 2967, 2159, 1612 cm⁻¹. EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₇H₂₄N₂O₃H 509,10 encontrado 509,1017.

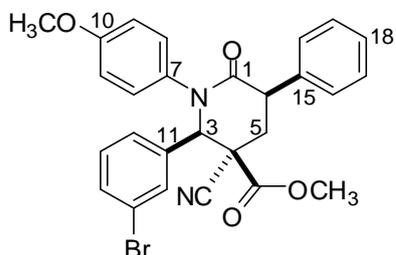
rel-metil (2R,3R,5R)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-5-fenil-2-*p*-toluilpiperidina-3-carboxilato (101).



Rendimento: 85%; r.d. 66:18:16:0; FM: C₂₈H₂₆N₂O₄; MM: 454,52 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; Diastereoisômero Majoritário: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H, H16), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, H17), 7,32 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H18), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H12 ou H13), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H12 ou H13), 7,03 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 6,76 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H8 ou H9), 5,38 (s, 1H, H3), 4,25 (dd, *J* = 13,2 e 6,7 Hz, 1H, H6), 3,69 (s, 6H, OCH₃ e CO₂CH₃), 2,85 (t, *J* = 13,2, 1H, H5a ou H5b), 2,47 (dd, *J* = 13,2 e 6,7 Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,35 (s, 3H, Ar-CH₃). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 169,1 (CO₂CH₃), 164,9 (C1), 158,8 (C10), 139,9-113,8 (C7-C9, C11-C18), 118,0 (CN), 69,7 (C1), 55,3 (OCH₃), 53,8 (CO₂CH₃), 48,6 (C6), 45,7 (C4), 29,7 (Ar-CH₃), 21,2 (C5).

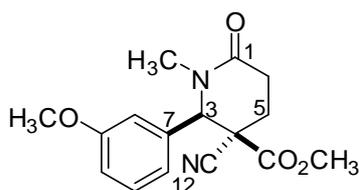
IV (filme fino) 2952, 2031, 1758, 1663 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{H}$ 455,19 encontrado 455,1969.

rel-metil (2R,3R,5R)-2-(4-bromofenil)-3-ciano-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-5-fenilpiperidina-3-carboxilato (102).



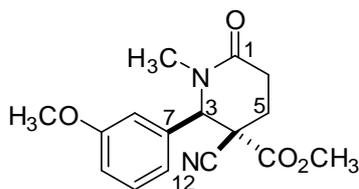
Rendimento: 52%; r.d. 80:15:5:0; FM: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$; MM: 519,39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido roxo; RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H_{arom}), 7,46-7,43 (m, 5H, H_{arom}), 7,35-7,26 (m, 5H, H_{arom}), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H8 ou H9), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H8 ou H9), 5,41 (s, 1H, H3), 4,27 (dd, $J = 13,2$ e 6,8 Hz, 1H, H6), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,71 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,79 (t, $J = 13,2$ Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,52 (dd, $J = 13,2$ e 6,8 Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 168,9 (CO_2CH_3), 164,7 (C1), 159,0 (C10), 137,6- 114,7 (C7-C9 e C11-C18) 117,6 (CN), 69,3 (C3), 55,4 (OCH_3), 54,0 (CO_2CH_3), 48,5 (C6), 45,6 (C4), 29,7 (C5). IV (filme fino) 2952, 2158, 1756, 1666 cm^{-1} . EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{H}$ 519,08 encontrado 519,0693.

rel-metil(2R,3R)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxilato (133).



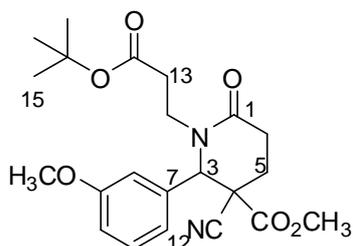
Rendimento: 57%; d.r. 67:33; FM: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. MM: 302,33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,36-7,32 (m, 2H, H11 e H10 ou H12), 6,94 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, H10 ou H12), 6,86 (s, 1H, H8), 5,04 (s, 1H, H3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,80 (s, 3H, N-CH_3), 2,70-2,65 (m, 2H, H6), 2,52-2,47 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,33 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 167,9 (CO_2CH_3), 166,4 (C1), 159,8 (C9), 135,7-113,5 (C7-C8 e C10-C12), 116,1 (CN), 66,0 (C3), 55,2 (OCH_3), 54,2 (CO_2CH_3), 49,5 (N-CH_3), 33,9 (C4), 28,2 (C6), 26,4 (C5).

rel-metil (2R,3S)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxilato (134).



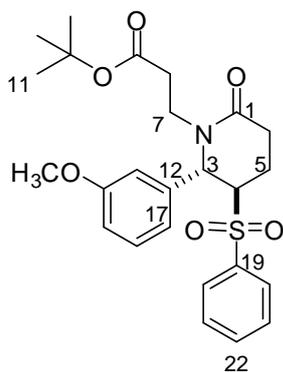
Rendimento: 30%; r.d. 67:33; FM: C₁₆H₁₈N₂O₄. MM: 302,33 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H11), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,60 (s, 1H, H8), 5,00 (s, 1H, H3), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,87 (s, 3H, N-CH₃), 2,84-2,81 (m, 2H, H6), 2,47-2,41 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,13-2,10 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 167,5 (CO₂CH₃), 165,0 (C1), 160,0 (C9), 135,1-114,0 (C7-C8 e C10-C12), 117,5 (CN), 67,1 (C3), 55,3 (OCH₃), 53,7 (CO₂CH₃), 47,7 (N-CH₃), 34,7 (C4), 28,0 (C6), 22,1 (C5).

rel-metil (2RS,3RS)-1-(3-tert-butoxi-3-oxopropil)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-6-oxopiperidina-3-carboxilato (136).



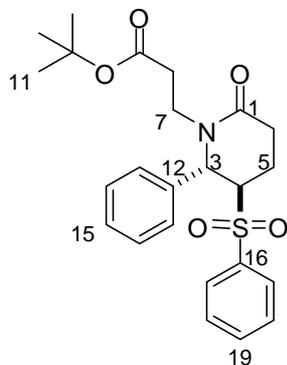
Rendimento: 58%; r.d. 50:50; FM: C₂₂H₂₈N₂O₆; MM: 416,47g.mol⁻¹; Aspecto físico: óleo castanho. Mistura de diastereoisômeros: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H11), 6,84 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,79 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,50 (s, 1H, H8), 5,13 (s, 1H, H3), 3,92-3,87 (m, 2H, N-CH₂), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,62 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,60-2,52 (m, 2H, H13), 2,35-2,28 (m, 2H, H6), 2,22-2,16 (m, 2H, H5), 1,30 (s, 6H, H15). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 171,2 (CO₂CH₃), 168,3 (CO₂tBu), 166,2 (C1), 160,0 (C9), 135,9-114,4 (C7-C8, C10-C12), 117,2 (CN), 81,2 (C14), 65,9 (C3), 55,4 (OCH₃), 54,4 (CO₂CH₃), 48,4 (C12), 43,2 (C13), 33,4 (C6), 28,2 (C4), 25,1 (C12), 21,8 (C15). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₈N₂O₆H 417,47 encontrado 417,47.

terc-butil-3-((2*S*,3*R*)-2-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-(fenilsulfonil)piperidin-1-il)propanoate (140).



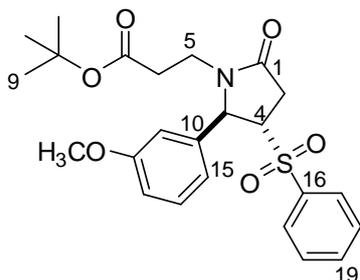
Rendimento: 87%; FM: C₂₅H₃₁NO₆S; MM: 473,58 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H, H20), 7,73 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H22), 7,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, H21), 7,25 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H16), 6,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H15 ou H17), 6,63 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H15 ou H17), 6,56 (s, 1H, H13), 5,35 (s, 1H, H3), 4,09 (dt, *J* = 20,9 e 7,1 Hz, 1H, H4), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,34-3,32 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,85 (m, 2H, H8), 2,69-2,65 (m, 2H, H6), 2,51-2,44 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,07-2,00 (m, 2H, H5), 1,44 (s, 3H, H11).

terc-butil-3-(2*S*,3*R*)-2-fenil-6-oxo-3-(fenilsulfonil)piperidin-1-il)propanoate (141).



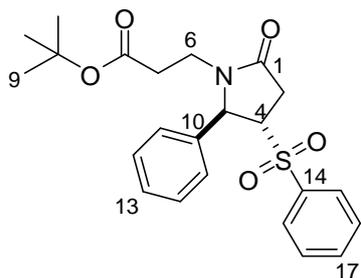
Rendimento: 92%; FM: C₂₂H₂₈NO₅S; MM: 458,58 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H_{arom}), 7,72 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H_{arom}), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H_{arom}), 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{arom}), 7,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_{arom}), 7,06 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H_{arom}), 5,39 (s, 1H, H3), 4,10-4,05 (m, 1H, H4), 3,32 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,88-2,82 (m, 2H, H8), 2,68-2,65 (m, 2H, H6), 2,51-2,46 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,05-2,01 (m, 2H, H5), 1,44 (s, 9H, H11).

***tert*-butil-3-((2*R*,3*S*)-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)propanoato (143).**



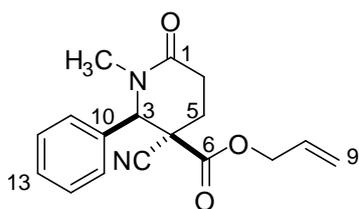
Rendimento: 54%; FM: C₂₄H₂₉NO₆S; MM: 459,56 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido marron;
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H17), 7,71 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H19), 7,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H, H18), 7,22 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H, H14), 6,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H13 ou H15), 6,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H13 ou H15), 6,48 (s, 1H, H11), 5,15 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H, H3), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,61-3,58 (m, 1H, H4), 2,96-2,90 (m, 2H, H5), 2,87-2,79 (m, 2H, H6), 2,52-2,47 (m, 1H, H5), 2,40-2,35 (m, 1H, H5), 1,45 (s, 9H, H9).

***tert*-butil 3-((2*R*,3*S*)-5-oxo-2-fenil-3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)propanoate (144).**



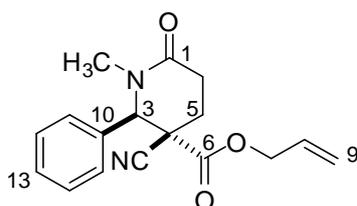
Rendimento: 65%; FM: C₂₄H₂₉NO₆S; MM: 459,56 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo castanho;
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H15), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H17), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H16), 7,31 (m, 3H, H12-H13), 6,98 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, H11), 5,20 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H3), 3,80-3,75 (m, 1H, H4), 3,62-3,59 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,94-2,88 (m, 2H, H7 ou H5), 2,87-2,79 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,52-2,47 (m, 1H, H5a ou H7a), 2,39-2,34 (m, 1H, H5b ou H7b), 1,45 (s, 4H, H9).

***rel*-alil- (2*R*,3*R*)-3-ciano-1-metil-6-oxo-2-fenilpiperidina-3-carboxilato (145).**



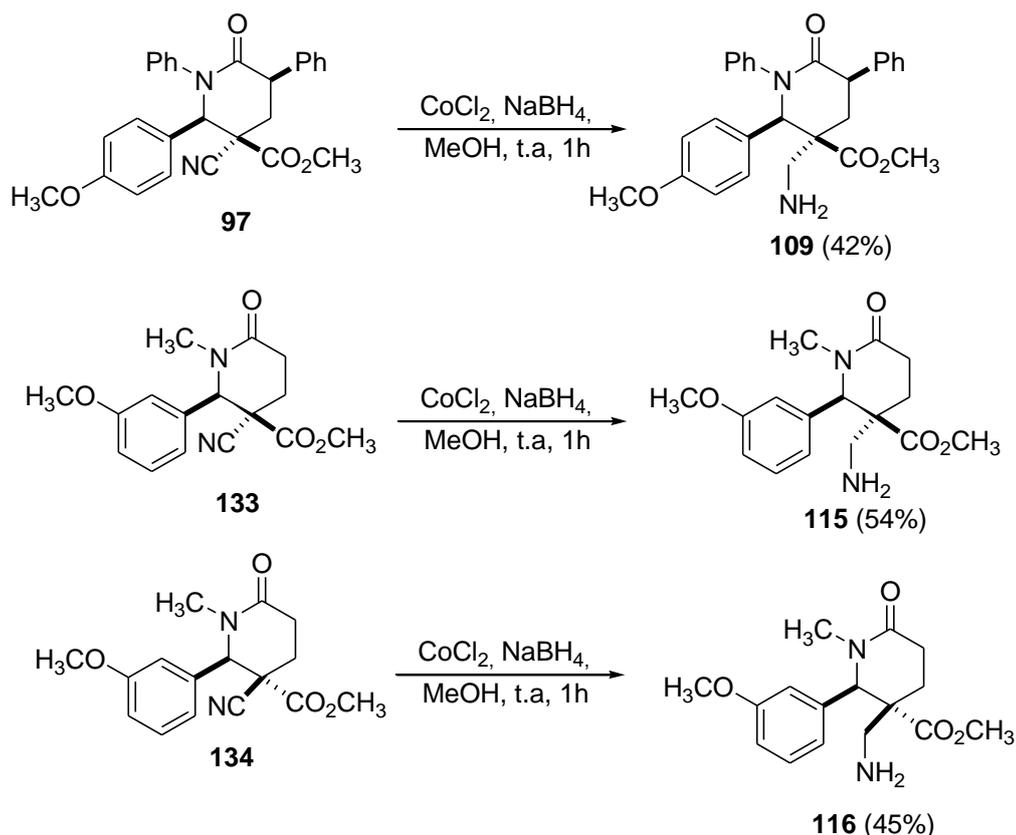
Rendimento 47%; r.d. 55:45; FM: C₁₇H₁₈N₂O₃, MM: 298,34 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,34-7,33 (m, 3H, H12 e H13), 7,05-7,04 (m, 2H, H11), 5,80- 5,74 (m, 1H, H8), 5,31-5,25 (m, 2H, 2H, H9), 4,99 (s, 1H, H3), 4,52-4,45 (m, 2H, H8), 2,81 (s, 3H, N-CH₃), 2,79-2,77 (m, 2H, H6), 2,41-2,35 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,09-2,06 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 167,6 (CO₂CH₃), 164,3 (C1), 133,4-120,3 (C8-C9 e C10-C13), 117,5 (CN), 67,7 (C3), 67,3 (C7), 47,9 (N-CH₃), 34,7 (C4), 28,1 (C6), 22,0 (C5).

rel-alil- (2R,3S)-3-ciano-1-metil-6-oxo-2-fenilpiperidina-3-carboxilato (146).



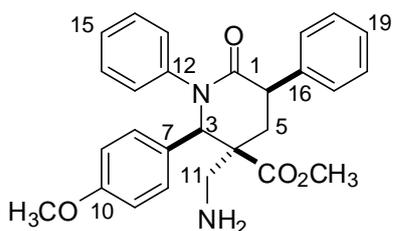
Rendimento 40%; r.d. 55:45; FM: C₁₇H₁₈N₂O₃, MM: 298,34 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,41 (m, 1H, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H, H11), 5,89-5,82 (m, 1H, H8), 5,35-5,29 (m, 2H, H9), 5,08 (s, 1H, H3), 4,73-4,72 (m, 2H, H7), 2,79 (s, 3H, N-CH₃), 2,71-2,66 (m, 2H, H6), 2,52-2,47 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,33-2,29 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 167,9 (CO₂CH₃), 165,5 (C1), 134,1-120,1 (C8-C9 e C10-C13), 116,1 (CN), 67,7 (C3), 66,0 (C7), 49,4 (N-CH₃), 34,0 (C4), 28,1 (C6), 26,0 (C5).

2.6.3 Procedimento geral para obtenção das aminas 109, 115 e 116.



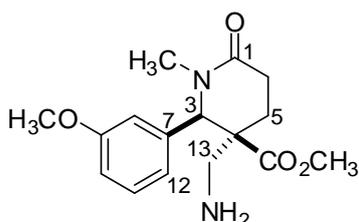
Em uma solução da δ -lactama (2,0 mmol) em metanol (20,0 mL; 0,1M) foi adicionado cloreto de cobalto (0,259 g; 2,0 mmol), seguido da adição do borohidreto de sódio (0,378 g; 10,0 mmol) em pequenas porções durante um intervalo de 30 minutos. Após a adição de todo o borohidreto de sódio, a mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por mais 30 minutos. Foi adicionado à mistura reacional uma solução de HCl 3M até que todo o precipitado formado fosse dissolvido, seguido da adição de uma solução concentrada de KOH até que o meio reacional atingisse um pH próximo de 8,0. A mistura reacional foi extraída com diclorometano e água, sendo a fase orgânica seca com Na_2SO_4 , filtrada e o diclorometano evaporado. A purificação por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) conduziu as aminas desejadas.

rel-metil (2R,3S,5R)-3-(aminometil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,5-difenilpiperidina-3-carboxilato (109).



Rendimento: 42%; FM: C₂₇H₂₈N₂O₄; MM: 444,52 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido branco; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H13 ou H17), 7,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, H18-H19 ou H14-H15), 7,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, H15 ou H19), 7,22- 7,14 (m, 4H, H13-H14 ou H17 e H18), 7,03 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H8), 6,83 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H9), 4,88 (s, 1H, H3), 3,89 (dd, *J* = 13,1 e 7,3 Hz, 1H, H6), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,60 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, H11a ou H11b), 3,47 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H, H11a ou H11b), 3,42 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,65 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,44 (dd, *J* = 13,1, 7,3 Hz, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) 172,9 (CO₂CH₃), 170,1 (C1), 159,5 (C10), 142,7-113,8 (C7-C9 e C12-C19), 69,6 (C3), 55,2 (OCH₃), 53,4 (CO₂CH₃), 52,0 (C11), 45,6 (C6), 44,7 (C4), 27,1 (C5). IR (filme fino) 3161, 2954, 2229, 1635, 1612 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₇H₂₈N₂O₄H 445,20 encontrado 446,2129.

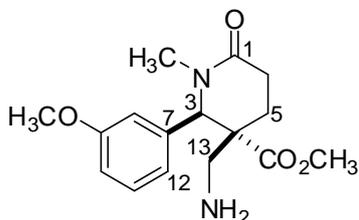
rel-metil (2R,3S)-3-(aminometil)-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxilato (115).



Rendimento: 54%; FM: C₁₆H₂₂N₂O₄; MM: 306,36 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,21 (m, 2H, H11 e H10 ou H12), 6,81 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,73 (s, 1H, H8), 4,92 (s, 1H, H3), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,74 (s, 3H, N-CH₃), 2,55-2,53 (m, 2H, H6), 2,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H, H13a ou H13b), 2,43 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H, H13a ou H13b), 2,03-2,01 (m, 1H, H5a ou H5b), 1,72-1,66 (m, 1H, H5a ou H5b), 1,13 (s, 2H, NH). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 174,3 (CO₂CH₃), 169,5 (C1), 159,9 (C9), 138,6-113,3 (C7-C8 e C10-C12), 66,4 (C3), 55,4 (OCH₃), 52,8 (CO₂CH₃), 52,3 (C6), 48,1 (C N-CH₃), 34,8 (C4), 28,9 (C6), 22,6 (C5).

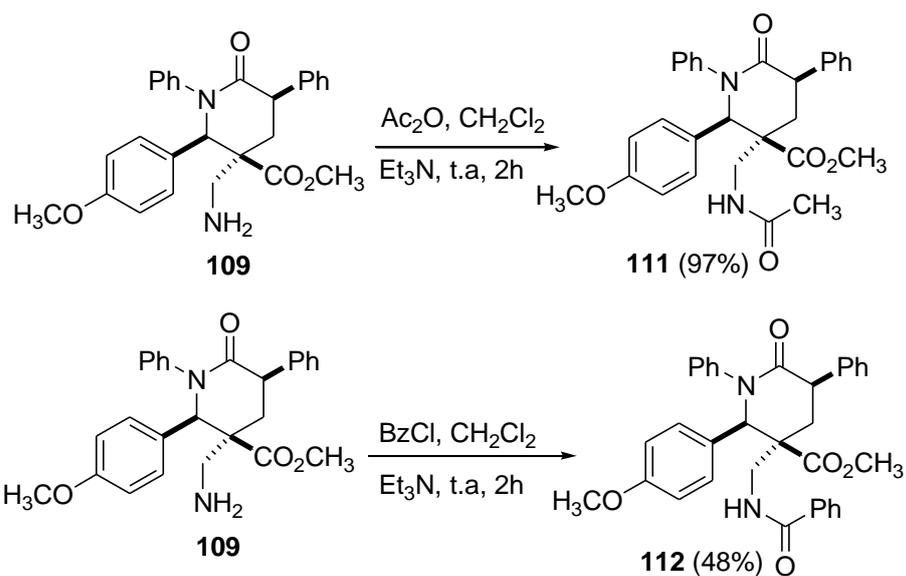
EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_4H$ 306,36 encontrado 307.1654.

rel-metil (2*R*,3*R*)-3-(aminometil)-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxilato (116).



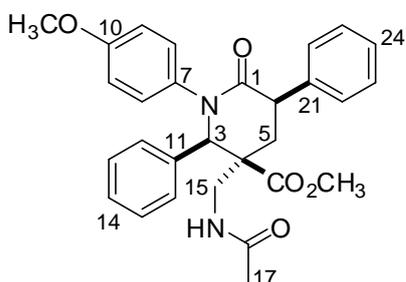
Rendimento: 45%; FM: $C_{16}H_{22}N_2O_4$; MM: 306,36 $g \cdot mol^{-1}$; Aspecto Físico: sólido amarelo; RMN de 1H (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H, H11), 6,84 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H10 ou H12), 6,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, H10 ou H12), 6,63 (s, 1H, H3), 4,44 (s, 1H, H3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,49 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,35 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H13a ou H13b), 3,13 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H, H13a ou H13b), 2,79 (s, 3H, $N-CH_3$), 2,68-2,64 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,49- 2,43 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,27-2,21 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,02-1,96 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, $CDCl_3$) δ 173,0 (CO_2CH_3), 169,3 (C1), 159,7 (C9), 138,9-113,3 (C7-C8, C10-C12), 67,9 (C3), 55,2 (OCH_3), 52,7 (CO_2CH_3), 51,9 (C13), 45,1 ($N-CH_3$), 34,7 (C4), 27,6 (C6), 18,5 (C5). EMAR (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calculado para $C_{16}H_{22}N_2O_4H$ 306,36 encontrado 307,1657.

2.6.4 Procedimento para a obtenção das amidas 111 e 112.



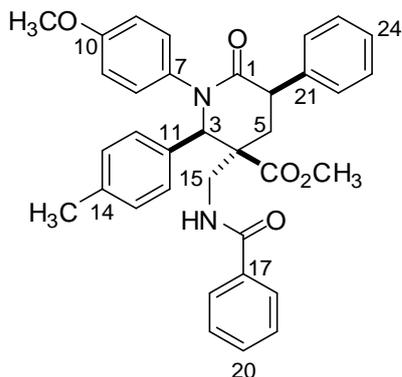
Para uma solução da amina (1,0 mmol) em diclorometano (2,0 mL; 0,5M), foi adicionado trietilamina (0,15 mL; 1,1 mmol) seguido da adição do cloreto de benzofila (0,12 mL; 1,1 mmol) ou anidrido acético (0,1 mL; 1,1 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas. Logo após foi extraída em diclorometano e água, sendo a fase orgânica seca com Na₂SO₄, filtrada e o diclorometano removido. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila) conduziu a formação das amidas desejadas.

***rel*-metil (2*R*,3*S*,5*R*)-3-(acetamidometil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,5-difenilpiperidina-3-carboxilato (111).**



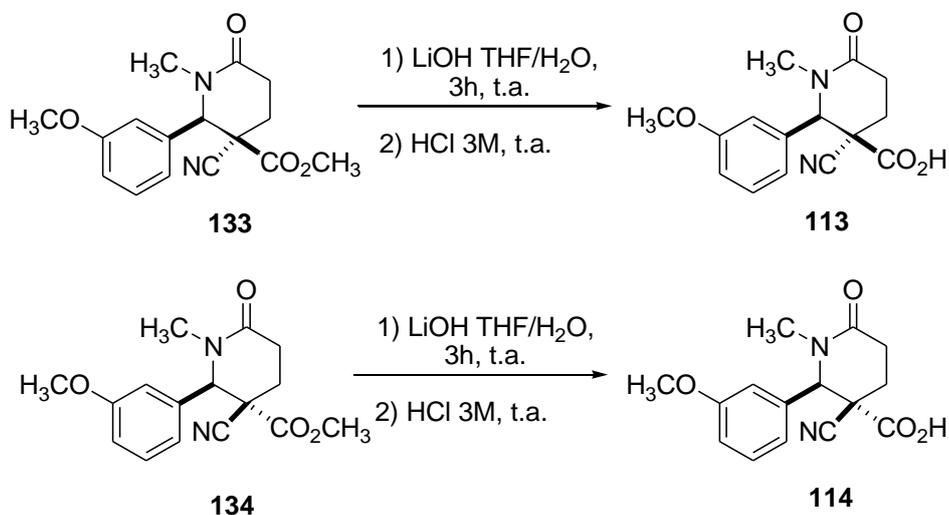
Rendimento: 97%; FM: C₂₉H₃₀N₂O₅; MM: 486,56 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo. RMN de ¹H (800 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H8 ou H12), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H9 e H10 ou H13 e H14), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, H9 ou H13), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H16 ou H17 ou H12 ou H8) 7,19-7,16 (m, 2H, H13-H14 ou H9-H10), 7,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H8 ou H12 ou H16 ou H17), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H8 ou H12 ou H16 ou H17), 6,08 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H, NH), 4,80 (s, 1H, H3), 4,52 (dd, *J* = 12,0 e 7,0 Hz, 1H, H6), 4,31 (dd, *J* = 13,9 e 6,5 Hz, 1H, H15a ou H15b), 3,91 (dd, *J* = 13,9 e 6,5 Hz, 1H, H15a ou H15b), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,39 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,62 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H, H5a ou H5b), 2,13 (dd, *J* = 12,0 e 7,0 Hz, 1H, H5a ou H5b), 1,93 (s, 3H, H17). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 172,5 (CO₂CH₃), 171,1 (C1), 170,6 (C16), 166,5 (C10), 159,6 (C7), 142,7-113,9 (C8-C9 e C11C14 e C21-C24), 69,7 (C3), 55,3 (OCH₃), 52,5 (CO₂CH₃), 52,2 (C15), 44,6 (C6), 43,2 (C4), 28,4 (C5), 23,1 (C17). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₉H₃₀N₂O₅H 487,56 encontrado 487,2220.

rel-metil (2R,3S,5R)-3-(benzamidometil)-2-(4-metoxifenil)-6-oxo-1,5-difenilpiperidina-3-carboxilato (112).



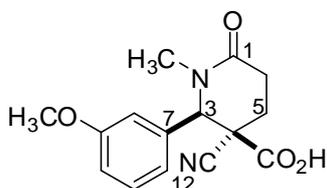
Rendimento: 48%; FM: $C_{34}H_{32}N_2O_5$; MM: $562,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; Aspecto Físico: sólido branco; RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H12 ou H13 ou H8 ou H9), 7,76 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H8 ou H9 ou H12 ou H13), 7,67 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 1H, H20 ou H24), 7,53-7,51 (m, 2H, H_{arom}), 7,47-7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,42-7,39 (m, 2H, H_{arom}), 7,37-7,35 (m, 2H, H_{arom}), 7,28-7,25 (m, 1H, H_{arom}), 7,17-7,16 (m, 1H, H_{arom}), 7,14-7,12 (m, 1H, H_{arom}), 7,06 (t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 1H, NH), 6,95 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H, H12 ou H13 ou H8 ou H9), 6,72 (d, $J = 8,3 \text{ Hz}$, 2H, H12 ou H13 ou H8 ou H9), 4,87 (s, 1H, H3), 4,56 (dd, $J = 12,5 \text{ e } 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H6), 4,24 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 1H, H15), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,40 (s, 3H, CO_2CH_3), 2,65 (t, $J = 12,5 \text{ Hz}$, 1H, H5a ou H5b), 2,32 (s, 3H, Ar-CH_3), 2,20 (dd, $J = 12,5 \text{ e } 7,2 \text{ Hz}$, 1H, H5a ou H5b). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 172,9 (CO_2CH_3), 170,8 (C1), 168,1 (C16), 162,5 (C10), 158,4-114,3 (C7-C9, C11-14, C17-C24), 70,0 (C3), 55,4 (OCH_3), 52,4 (CO_2CH_3), 52,3 (C15), 44,7 (C6), 43,5 (C4), 28,7 (Ar-CH_3), 21,2 (C5). EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $C_{34}H_{32}N_2O_5\text{H}$ 562,24 encontrado 563,2534.

2.6.5 Procedimento para a hidrólise das δ -lactamas 113 e 114.



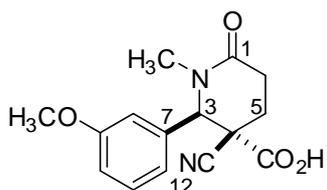
Em um balão de fundo redondo contendo os diésteres **133** e **134** (0,57 g; 2,0 mmol), previamente dissolvidos em THF/H₂O (6,0 mL; 0,3 M, 3:1 v/v) foi adicionado 6 equivalentes (0,143 g; 12,0 mmol) de LiOH. A mistura ficou sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 3 horas. Logo após a mistura reacional foi acidificada até pH 3,0 com a adição de uma solução de HCl 3M, diluída em salmoura e extraída com acetato de etila por 3 vezes, seguido de mais 2 extrações da fase orgânica com água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e evaporada fornecendo o diácido em rendimento quantitativo.

Ácido (2*R*,3*R*)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxílico (113).



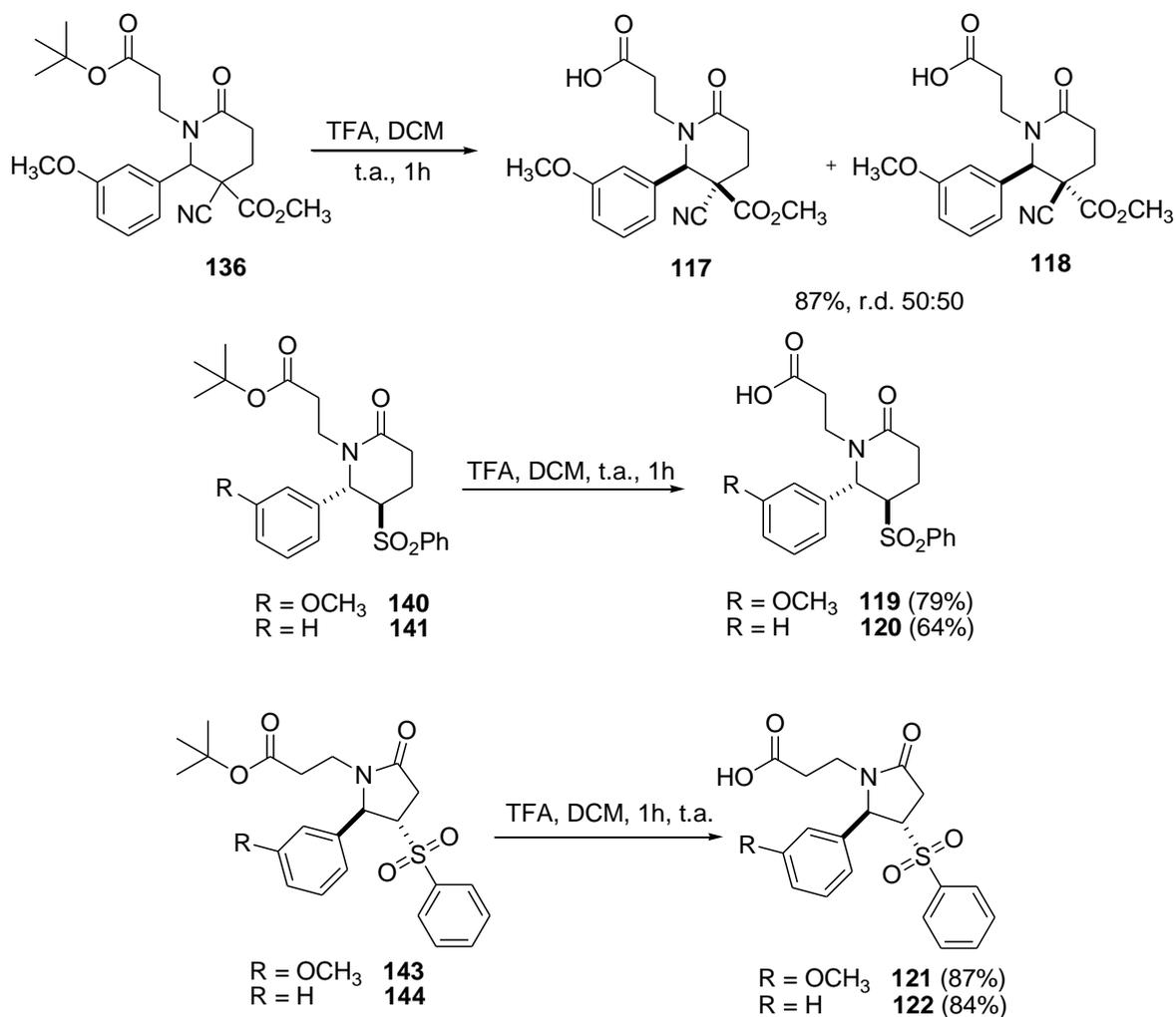
Rendimento: quantitativo; FM: C₁₅H₁₆N₂O₄; MM: 288,30 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco. RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H, COOH), 7,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H, H11), 6,96-6,88 (m, 3H, H8, H10 e H12), 5,12 (s, 1H, H3), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 2,86 (s, 3H, N-CH₃), 2,51 (m, 2H, H6), 2,35 (m, 2H, H5). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 170,7 (COOH), 167,3 (C1), 160,0 (C9), 135,4-115,0 (C7-C8, C10-C12), 114,1 (CN), 65,9 (C3), 55,5 (OCH₃), 48,8 (N-CH₃), 35,0 (C4), 27,8 (C6), 25,3 (C5). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₆N₂O₄H 289,56 encontrado 289,1182.

Ácido (2*R*,3*S*)-3-ciano-2-(3-metoxifenil)-1-metil-6-oxopiperidina-3-carboxílico (114).



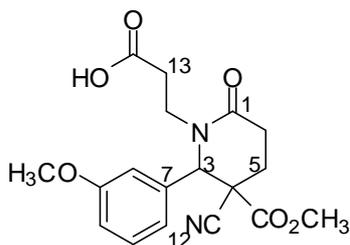
Rendimento: quantitativo; FM: C₁₅H₁₆N₂O₄; MM: 288,30 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H, H11), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,73 (s, 2H, H8 e H10 ou H12), 5,12 (s, 1H, H3), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 2,81 (s, 3H, N-CH₃), 2,75-2,66 (m, 2H, H6), 2,38-2,26 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,08-2,01 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ 170,8 (COOH), 167,2 (C1), 161,4 (C9), 136,5-115,39 (C7-C9, C10-C12), 119,3 (CN), 68,3 (C3), 55,7 (OCH₃), 49,1 (N-CH₃), 35,1 (C4), 29,1 (C6), 22,9 (C5). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₆N₂O₄H 289,56 encontrado 289,1177.

2.6.6 Procedimento para desproteção seletiva do grupo *t*BuO para obtenção dos ácidos 117, 118, 119, 120, 121 e 122.



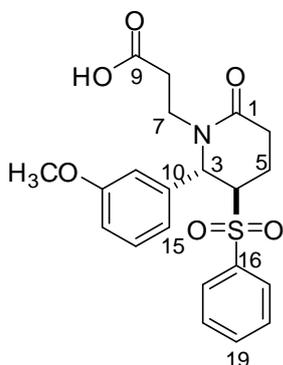
Para uma solução de diclorometano/TFA (10,0 mL; 0,2M, 1:2 v/v) foi adicionado gota a gota, uma solução da lactama (2,0 mmol) previamente solubilizada em 5,0 mL de diclorometano. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Logo após foi adicionada a mistura reacional uma solução de bicarbonato de sódio e a reação extraída com diclorometano, a fase orgânica seca em Na₂SO₄, o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) para conduzir aos produtos desejados.

Ácido 3-((2*RS*,3*RS*)-3-ciano-3-(metoxicarbonil)-2-(3-metoxifenil)-6-oxopiperidin-1-il)propanóico (117 e 118).



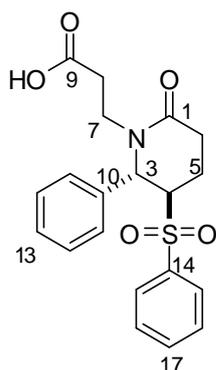
Rendimento: 87%; r.d. 50:50; FM: C₁₈H₂₀N₂O₆; MM: 360,36 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco; Mistura de Diastereoisômero: RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H, COOH), 7,35 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H11), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H, H10 ou H12), 6,87-6,84 (m, 2H, H8 e H10 ou H12), 5,35 (s, 1H, H3), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃), 2,98-2,78 (m, 6H, H6, H12 e H13), 2,33-2,28 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,10-2,08 (m, 1H, H5a ou H5b). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₂₀N₂O₆H 361,36 encontrado 361,1403.

Ácido 3-((2*S*,3*R*)-2-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-(fenilsulfonil)piperidin-1-il)-propanóico (119).



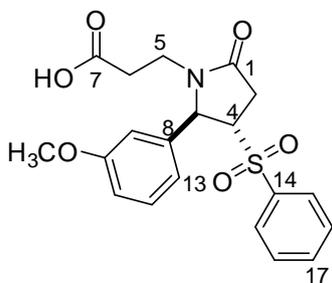
Rendimento: 79%; FM: C₂₁H₂₃NO₆S; MM: 417,48 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H17), 7,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H, H19), 7,63 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H, H18), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H14), 6,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H13 ou H15), 6,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H13 ou H15), 6,52 (s, 1H, H11), 5,33 (s, 1H, H3), 4,09-4,05 (m, 1H, H4), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,34-3,32 (m, 1H, H7a ou H7b), 3,04-2,99 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,93-2,84 (m, 2H, H8), 2,79- 2,75 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,59-2,55 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,07-2,05 (m, 2H, H5). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₁H₂₃NO₆SH 418,48 encontrado 418,1190.

Ácido 3-((2*S*,3*R*)-2-(3-fenil)-6-oxo-3-(fenilsulfonil)piperidin-1-il)-propanóico (120).



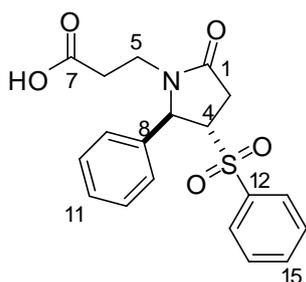
Rendimento: 64%; FM: C₂₀H₂₁NO₅S; MM: 387,45 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H, COOH), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H, H11 ou H15), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H13 ou H17), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H12 ou H16), 7,35-7,28 (m, 3H, H12-H13 ou H16-H17), 7,03 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H, H11 ou H14), 5,40 (s, 1H, H3), 4,10-4,05 (m, 1H, H4), 3,33-3,31 (m, 1H, H7a ou H7b), 3,03-2,98 (m, 1H, H7a ou H7b), 2,94- 2,85 (m, 2H, H8), 2,79- 2,74 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,63-2,59 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,06-2,03 (m, 1H, H5). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₁NO₅SH 388,45 encontrado 387,1092.

Ácido 3-((2*R*,3*S*)-2-(3-metoxifenil)-5-oxo-3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-propanoico (121).



Rendimento: 87%; FM: C₂₀H₂₁NO₆S; MM: 403,45 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 11,27 (s, 1H, COOH), 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H, H15), 7,73 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H, H17), 7,61 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H, H16), 7,24 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H12), 6,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H11 ou H13), 6,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H11 ou H13), 6,46 (s, 1H, H9), 5,21 (s, 1H), 3,83- 3,78 (m, 1H, H4), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,66-3,63 (m, 1H, H5a ou H5b), 3,10-2,94 (m, 3H, H5a ou H5b e H6), 2,74-2,68 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,55 (m, 1H, H5a ou H5b). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₁NO₆SH 404,45 encontrado 403,1038.

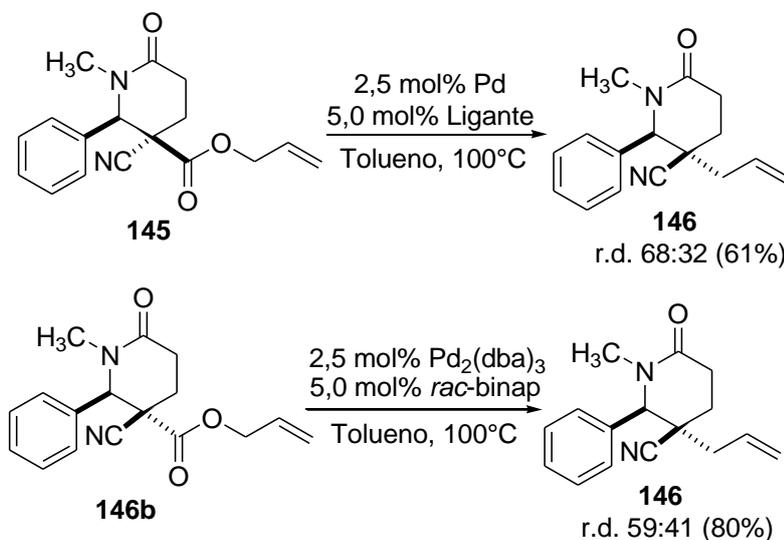
Ácido 3-((2*R*,3*S*)-2-(3-fenil)-5-oxo-3-(fenilsulfonil)pirrolidin-1-il)-propanóico (122).



Rendimento: 84%; FM: C₁₉H₁₈NO₅S; MM: 373,42 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 10,89 (s, 1H, COOH), 7,90 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, H13), 7,72 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H15), 7,60 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H, H14), 7,34-7,30 (m, 3H, H10 e H11), 6,98-6,97 (m, 2H, H9), 5,25 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H, H3), 3,83-3,77 (m, 1H, H4), 3,66-3,63 (m, 1H, H5a ou H5b), 3,06-2,94 (m, 3H, H5a ou H5b e H6), 2,73-2,67 (m, 1H, H5a ou H5b), 2,56-2,51 (m, 1H, H5a ou H5b). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₈NO₅SH 374,42 encontrado 372,0903.

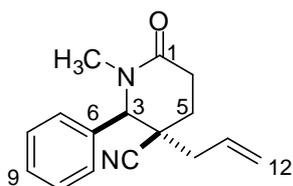
2.6.7

2.6.8 Procedimento para a descarboxilação alilativa das δ-lactamas 145 e 146b.



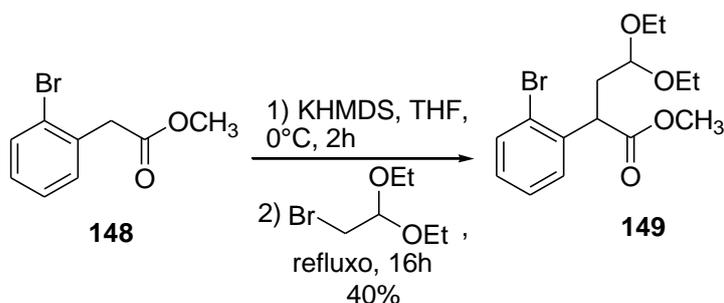
Para uma solução da δ-lactama (0,223 g; 0,88 mmol) em tolueno (18,0 mL; 0,05M) foram adicionados 2,5 mol% de Pd₂dba₃ e 5,0 mol% de *rac*-BINAP. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética a 100°C por 24 horas. Em seguida, a temperatura da mistura reacional foi reduzida até a temperatura ambiente, seguido da filtração e remoção do solvente por evaporação. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: hhexano/acetato de etila) conduzindo a formação do produto desejado.

(2*R*,3*S*)-3-allyl-1-metil-6-oxo-2-fenilpiperidina-3-carbonitrila 146.



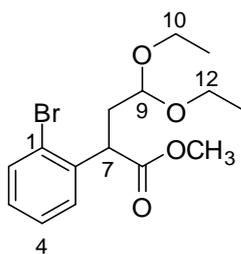
Rendimento: 61%; rd 78:22; FM: C₁₆H₁₈N₂O; MM: 254,33 g.mol⁻¹; Aspecto físico: sólido branco; RMN de ¹H (800 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (m, 3H, H8 e H9), 7,28-7,26 (m, 2H, H7), 5,99-5,94 (m, 1H, H11), 5,37-5,27 (m, 2H, H12), 4,39 (s, 1H, H3), 2,77 (s, 3H, N-CH₃), 2,75- 2,72 (m, 1H, H6a ou H6b), 2,65- 2,50 (m, 3H, H6a ou H6b e H10), 2,29-2,23 (m, 1H, H5a ou H5b), 1,93-1,89 (m, 1H, H5a ou H5b). RMN de ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 168,7 (C1), 135,5-121,7 (C6-C9 e C11-C12), 120,3 (CN), 68,1 (C1), 42,1 (N-CH₃), 39,4 (C10), 34,6 (C4), 27,9 (C6), 25,9 (C5).

2.6.9 Procedimento para a síntese do intermediário 149.



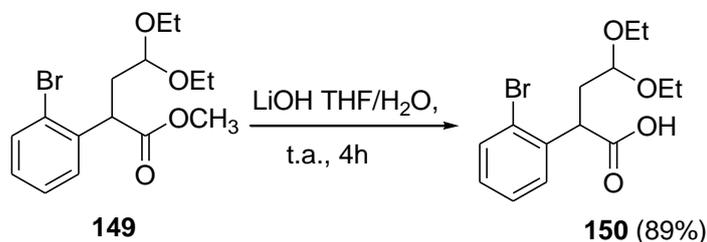
Para uma solução do éster **148** (10,4 g; 30,45 mmol) em THF (100,0 mL; 0,3M) a 0°C foi adicionado gota a gota KHMDS (46,5 mL; 46,58 mmol, 1M em THF). A reação ficou sob agitação magnética a 0°C por 2 horas. Logo após foi adicionado lentamente o bromoacetaldéido (8,7 mL; 46,58 mmol) e a reação permaneceu sob agitação magnética sob refluxo de THF por mais 16 horas. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo extraído com diclorometano e água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, o solvente evaporado e o resíduo purificado por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/diclorometano) para conduzir ao produto desejado.

metil-2-(2-bromofenil)-4,4-diethoxibutanoato (149)



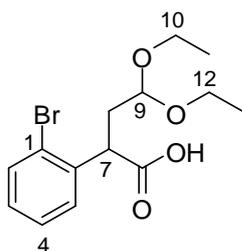
Rendimento: 40%; FM: C₁₅H₂₁BrO₄; MM: 344,06 g.mol⁻¹; Aspecto físico: óleo marron;
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H5), 7,36 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, H2), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H4), 7,11 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, H3), 4,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, H9), 4,33 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H7), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,63-3,58 (m, 2H, H10 ou H12), 3,49-3,42 (m, 2H, H10 ou H12), 2,46 (q, *J* = 12,0 e 5,7 Hz, 1H, H6a ou H6b), 2,05 (q, *J* = 12,0 e 7,3 Hz, 2H, H6a ou H6b), 1,21-1,15 (m, 6H, H11 ou H13). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 173,6 (CO₂CH₃), 138,5-124,6 (C1-C6), 100,9 (C9), 62,1 (OCH₃), 60,8 (C10 ou C12), 52,2 (C10 ou C12), 46,2 (C7), 36,8 (C8), 15,4 (C11 ou C13), 15,3 (C11 ou C13). HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₂₁BrO₄H 345,06 encontrado 301,0258.

2.6.10 Procedimento para a síntese do intermediário 150.



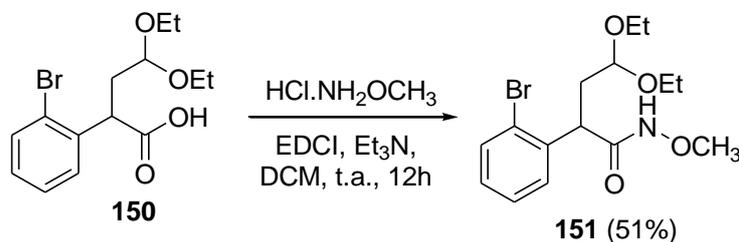
Em um balão contendo o intermediário **149** (7,5 g: 22,0 mmol), previamente dissolvido em THF/H₂O (73,0 mL; 0,3 M, 3:1 v/v) foram adicionados 3 equivalentes (1,5 g; 66,0 mmol) de LiOH. A mistura ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 4 horas. Logo após a mistura reacional foi acidificada até pH 3,0 com a adição de uma solução de HCl 3M, diluída em salmoura e extraída com acetato de etila por 3 vezes, seguido de mais 2 extrações da fase orgânica com água destilada. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente removido fornecendo o ácido **150** em 89% de rendimento.

Ácido 2-(2-bromofenil)-4,4-dietoxi butanóico **150**



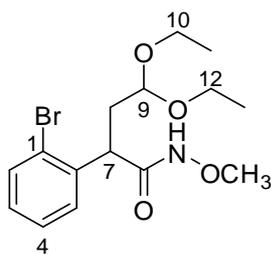
Rendimento 89%; FM: C₁₄H₁₉BrO₄; MM: 330,05 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo castanho; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 11,09 (s, 1H, COOH), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H5), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H2), 7,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H4), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H, H3), 4,46 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, H9), 4,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H, H7), 3,69-3,58 (m, 2H, H10 ou H12), 3,50-3,431 (m, 2H, H10 ou H12), 2,46 (q, *J* = 13,6 e 5,7Hz, 1H, H8a ou H8b), 2,06 (q, *J* = 13,6 e 7,3 Hz, 1H, H8a ou H8b), 1,20-1,14 (m, 6H, H11 e H13). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 178,9 (CO₂CH₃), 137,9-124,8 (C1-C6), 100,8 (C9), 62,2 (C10 ou C12), 61,1 (C10 ou C12), 46,2 (C7), 36,5 (C8), 15,3 (C11 ou C13), 15,3 (C11 ou C13). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₉BrO₄H 331,05 encontrado 285,0488.

2.6.10 Procedimento para a síntese do intermediário **151**.



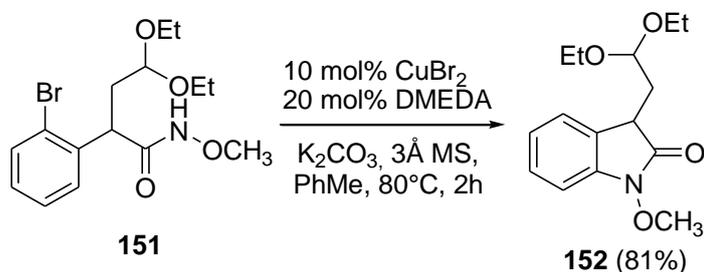
Para uma solução do intermediário **150** (5,9 g; 18,0 mmol) em diclorometano (90 mL; 0,2M), foram adicionados trietilamina (6,9 mL; 54,0 mmol), EDCI (5,58 g; 36,0 mmol) e o cloridrato da metoxiamina (2,93 g; 36,0 mmol). A reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 12 horas. Logo após foi feita uma extração em diclorometano e solução de cloreto de amônio, a fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente removido. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de diclorometano/metanol) para conduzir ao produto desejado.

2-(2-bromofenil)-4,4-dietoxi-*N*-metoxibutanamida **151**



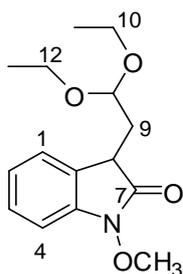
Rendimento: 51%; FM: C₁₅H₂₂BrNO₄; MM: 360,24 g.mol⁻¹; Aspecto Físico: óleo amarelo; RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H, NH), 7,56-7,53 (m, 2H, H5 e H2), 7,28 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H4), 7,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H, H3), 4,44-4,42 (m, 1H, H9), 4,06-4,03 (m, 1H, H7), 3,68-3,61 (m, 5H, H10 ou H12 e OCH₃), 3,50-3,44 (m, 2H, H10 ou H12), 2,47-2,45 (m, 1H, H8a ou H8b), 2,08-2,03 (m, 1H, H8a ou H8b), 1,20-1,16 (m, 6H, H11 ou H13). RMN de ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ 170,0 (N-C=O), 138,0-124,2 (C1-C6), 100,7 (C9), 64,1 (OCH₃), 62,2 (C10 ou C12), 60,8 (C10 ou C12), 43,7 (C7), 36,3 (C8), 15,3 (C11 e C13). EMAR (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₂₂BrNO₄H 361,24 encontrado 316.0342.

2.6.11 Procedimento para a síntese do intermediário **152**



Para uma solução da *N*-metoxiamida **151** (2,52 g; 7,0 mmol) em tolueno (70 mL; 0,1 M) foram adicionados, 10 mol% de brometo de cobre II, 20 mol% de DMEDA, K₂CO₃ (1,93 g; 14,0 mmol) e a mesma massa correspondente ao material de partida de peneira molecular ativada de 3Å. A reação ficou sob a agitação magnética a 80°C por 2 horas. Logo após esse tempo, o aquecimento foi interrompido até que a reação atingisse a temperatura ambiente, sendo então filtrada para remoção da peneira molecular e o solvente removido por destilação em evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: gradiente de hexano/acetato de etila) para conduzir ao produto desejado com 81% de rendimento.

3-(2,2-dietoxietil)-1-metoxindolin-2-ona (152)



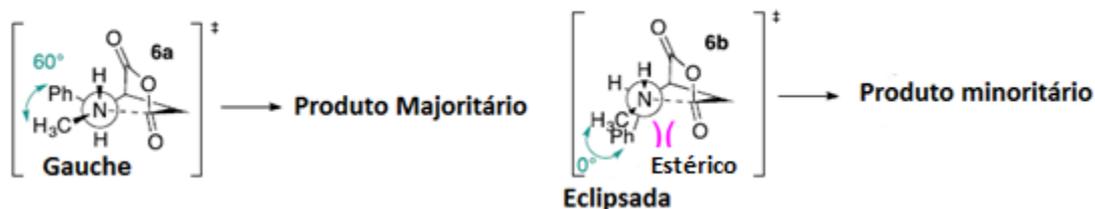
Rendimento: 81%; FM: $C_{15}H_{21}NO_4$; MM: $279,33 \text{ g.mol}^{-1}$; Aspecto físico: óleo amarelo;
RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (m, 2H, H1 e H2 ou H3 e H4), 7,07 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H, H2 ou H3), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, H1 ou H4), 4,82 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H, H10), 4,02 (s, 3H, OCH_3), 3,72-3,64 (m, 2H, H10 ou H12), 3,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, H8), 3,52-3,45 (m, 2H, H10 ou H12), 2,24-2,22 (m, 2H, H9), 1,20-1,15 (m, 6H, H11 e H13). RMN de ^{13}C (151 MHz, CDCl_3) δ 172,5 (N-C=O), 140,6-107,2 (C1-C6), 100,2 (C10), 63,6 (OCH_3), 62,5 (C10 ou C12), 61,4 (C10 ou C12), 40,6 (C8), 34,1 (C9), 15,5 (C11 ou C13), 15,3 (C11 ou C13). EMAR (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calculado para $C_{15}H_{21}NO_4\text{H}$ 280,33 encontrado 234,1114.

2.7 CONCLUSÕES

Foi feito com sucesso o desenvolvimento para uma nova rota sintética na síntese de δ -lactamas a partir do uso de anidridos glutáricos substituídos com iminas, sendo que esta nova metodologia forneceu os produtos em alta diastereoseletividade com um carbono quaternário e três centros assimétricos. Foram sintetizados no total três novos anidridos ciano glutáricos e 28 novas δ -lactamas.

Os estudos das reações envolvendo os anidridos ciano glutáricos tiveram também o objetivo de fornecer um suporte adicional para o entendimento do mecanismo e diastereoseletividade para a reação Mannich-Acilação. Assim, como foi observado em estudos anteriores, a etapa de acilação é a etapa-chave no controle da diastereoseletividade, devido as interações estéricas e transanulares desfavoráveis que estão presentes na forma eclipsada, enquanto que na forma *gauche* adotada no estado de transição do produto majoritário isto não ocorre (Figura 2.45).

Figura 2.45: Estados de transição para etapa de acilação.



Fonte: ELABORADO PELO PRÓPRIO AUTOR.

O estudo computacional realizado foi consistente com os resultados obtidos experimentalmente, bem como, com os resultados publicados para o estudo envolvendo o anidrido ciano succínico (Pattawong *et al.*, 2013), uma vez que detectaram os efeitos comentados anteriormente que dirigem a diastereoseletividade da reação. É importante destacar que com os resultados obtidos neste projeto foi publicado um artigo científico no jornal *Chemistry: a European Journal* (DOI: 10.1002/chem.201504424).

Com relação ao estudo visando a descoberta de fragmentos que possam vir a apresentar inibição frente à proteína FtsZ, 10 lactamas inéditas contendo os grupos funcionais ácido carboxílico ou amina derivadas de γ e δ -lactamas foram sintetizadas em bons rendimentos e diastereoseletividade, com exceção das δ -lactamas **117** e **118** contendo o

aminoácido β -alanina que foram obtidas como uma mistura inseparável de diastereoisômeros. Todos os compostos foram enviados para o laboratório de pesquisa do Professor Rensol (UCSF) onde estão sendo feitas a síntese dos fragmentos dissulfeto bem como os testes de interação com a EcFtsZ via técnica Tethering. O projeto encontra-se em fase final de execução.

Com relação ao projeto envolvendo a aplicação da reação clássica de descarboxilação alilativa tendo como substrato δ -lactamas, foi desenvolvida uma metodologia que ofereceu a melhor conversão para o produto da reação de descarboxilação alilativa frente à formação de outros subprodutos. No entanto, a reação não se mostrou enantioseletiva para o produto majoritário (*syn*) obtido na reação de Mannich-Acilação, uma vez, que houve a inversão da configuração do centro assimétrico onde ocorreu a descarboxilação. A partir desta informação inicial, esta sendo feita um ampliação do escopo reacional com a descarboxilação alilativa em δ -lactamas não substituídas e polissubstituídas a fim de se verificar o comportamento da reação no que diz respeito à não retenção configuração do centro assimétrico inicial. Este projeto encontra-se ainda em execução.

Já com relação ao projeto envolvendo a síntese total dos produtos naturais Gelsedilam e Gelegamina B, inicialmente foi desenvolvida uma rota sintética para a obtenção de um aldeído derivado do metoxindol (**153** e **164**, pag. 163 e 164), intermediário-chave, para a obtenção dos produtos naturais almeçados. Restando apenas uma etapa para a obtenção deste intermediário, houve problemas na reação de desproteção do grupo acetal, impossibilitando a obtenção do mesmo. Com base na rota sintética desenvolvida, pequenos ajustes estão sendo feitos a fim de se obter o intermediário chave desejado. Pequenos avanços também foram feita para a síntese do anidrido **162**, no entanto, a síntese deste produto não foi finalizada. Este projeto encontra-se em execução.

2.8 REFERÊNCIAS

ALLEGRETTI, P. A. Generation of α,β -Unsaturated Platinum Carbenes from Homopropargylic Alcohols: Rearrangements to Polysubstituted Furans, **Organic Letters**. V. 13, n. 21, 5924-5927, Out, 2011.

AL-MATAR, H. M. Studies on 3-oxoalkanenitriles: novel rearrangement reactions observed in studies of the chemistry of 3-heteroaryl-3-oxoalkanenitriles as novel routes to 2-dialkylaminopyridines. **Molecules**. V. 7, n. 1, 897-909, Jan, 2012.

ANDERSON, D. E. Comparison of Small Molecule Inhibitors of the Bacterial Cell Division Protein FtsZ and Identification of a Reliable Cross-Species Inhibitor. **ACS Chemical Biology**. V. 7, n. 11, 1918–1928, Set, 2012.

AREND, M. Modern Variants of the Mannich Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**. V. 37, n. 8, 1044-1070, Mai, 1998.

BATALHA, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011, **Revista Virtual de Química**. V. 4, n. 1, 13-45, Mar, 2012.

BERNARD, D. AM-8553: A Novel MDM2 Inhibitor with a Promising Outlook for Potential Clinical Development. **Journal of Medicinal Chemistry**. V. 55, n.11, 4934-4935, Mai, 2012.

BI, E. F. FtsZ ring structure associated with division in *Escherichia coli*. **Nature**. V. 14, 161-164. Nov, 1991.

BI, H. A. Novel Iron-Catalyzed Decarboxylative Csp^3-Csp^2 Coupling of Proline Derivatives and Naphthol. **Organic Letters**. V. 11, n. 15, 3246-3249, Jul, 2009.

Bland, N. XC-The chemistry of the glutaconic acids. Part III. Glutaconic acid and its β -alkyl derivatives. **Journal of the Chemical Society, Transactions**. V. 101, 856-870, 1912.

BORDWELL, F. G. Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution. **Accounts of Chemical Research**. V. 21, n. 12, 456-463, Dez, 1988.

BORDWELL, F. G. Radical stabilization energies and synergistic (captodative) effects. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 111, n. 19, 7558-7562, Set, 1989.

BOWIE, A. L. Total Synthesis of (\pm)-Rhazinal Using Novel Palladium-Catalyzed Cyclizations. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 74, n. 4, 1581-1586, Jan, 2009.

BUFFHAM, W. J. An Ammonia-Triggered Stereocontrolled Conversion of a γ -Lactone to the Central Tetrahydropyran of Pederin, Psymberin, and Onnamides D-F. **European Journal of Organic Chemistry**. V. 2012, n. 6, 1217-1222, Jan, 2012.

BURLINGAME, M. A. Simple One-Pot Synthesis of Disulfide Fragments for Use in Disulfide-Exchange Screening. **ACS Combinatorial Science**. V. 13, n. 3, 205-208, Abr, 2011.

CASTAGNOLI, N. Condensation of succinic anhydrides with Schiff bases. Scope and mechanism. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 36, n. 22, 3404-3406, Nov, 1971.

CASTAGNOLI, N. Condensation of succinic anhydride with N-benzylidene-N-methylamine. Stereoselective synthesis of trans- and cis-1-methyl-4-carboxy-5-phenyl-2-pyrrolidinone. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 34, n. 10, 3187-3189, Out, 1969.

CHANG, Y. Short synthesis of piperizinohydroisoquinoline ring by selective Pictet-Spengler cyclization and evaluation of antitumor activity. **Tetrahedron**. V. 63, n. 3, 8781-8787, Set, 2007.

KISHIMOTO, H. An enantioselective synthesis of bengamide E. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 57, n. 18, 5044-5047, Ago, 1992.

CHAUMONTET, M. Synthesis of Benzocyclobutenes by Palladium-Catalyzed C-H Activation of Methyl Groups: **Method and Mechanistic Study**. V. 130, n. 45, 15157-15166, Out, 2008.

COREY, E. J. Highly enantioselective borane reduction of ketones catalyzed by chiral oxazaborolidines. Mechanism and synthetic implications. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 109, n. 18, 5551-5553, Set, 1987.

CUSHMAN, M. A study and mechanistic interpretation of the electronic and steric effects that determine the stereochemical outcome of the reaction of Schiff bases with homophthalic anhydride and 3-phenylsuccinic anhydride. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 52, n. 5, 907-915, Mar, 1987.

DESAI, E. D. The chemistry of alkylcyclopentanones. Part II. The effect of the methylcyclopentane ring on the carbon tetrahedral angle. **Journal of the Chemical Society**. V. 1932, 1079-1088, 1932.

DOERING, W. V. E. Perturbations by Phenyl on the 1,5-Hydrogen Shift in 1,3(Z)-Pentadiene. Another Chameleonic Transition Region? **Journal of the American Chemistry Society**. V. 126, n. 43, 14206-14216, Out, 2004.

ELSEN, N. L. Mechanism of Action of the Cell-Division Inhibitor PC190723: Modulation of FtsZ Assembly Cooperativity. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 134, n. 30, 12342-12345, Jul, 2012.

ERLANSON, D. A. Tethering: A new methodology. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. V. 97, 9367-9372, 2000.

FELPIM, F. X. Room-Temperature, Ligand- and Base-Free Heck Reactions of Aryl Diazonium Salts at Low Palladium Loading: Sustainable Preparation of Substituted Stilbene Derivatives. **Chemistry - A European Journal**. V. 16, n. 17, 5191-5204, Abr, 2010.

FERNANDES, R. A. A Dötz benzannulation route to the enantioselective synthesis of (-)- and (+)-juglomycin A. **Tetrahedron Asymmetry**. V. 22, n. 12, 1312-1319, Jun, 2011.

GILLERON, P. Synthesis of a novel conformationally restricted Val-Phe dipeptidomimetic. **Journal of Peptide Science**. V. 12, n. 2, 140-146, Fev, 2006.

GONZALEZ-LOPEZ, M. Cyclic Anhydrides in Formal Cycloadditions and Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**. V. 109, n. 1, 164-189, Jan, 2009.

HILL, R. K. The Preparation of Some β -Aryl- β -carboxypiperidones. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 81, n. 3, 737-739, Feb, 1959.

ISHIHARA, K. Synthesis and Biological Evaluation of Macropheptide Cores. **European Journal of Organic Chemistry**. V. 2004, n. 19, 3973-3978, Out, 2004.

JAHNKE W. **Fragment-based Approaches in Drug Discovery**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.

JANECKI, T. **Natural Lactones and Lactams: Synthesis, Occurrence and Biological Activity**. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013.

KAGAN, J. Solution of a classical problem. Tautomerism and isomerism in the α -methylglutaconic acid series. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 40, n. 21, 3085-3093, Nov, 1975.

KANWAR, S. Synthesis of β -Lactams: α -Chloro and α -Cyano β -Lactams by Condensation of Imines with Titanium Ester Enolates Derived from Chloro and Cyano Ethyl Acetates. **Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry**. V. 35, n. 16, 2149-2155, Ago, 2006.

KHALIL, K. D. Studies with enamionones and enamionitriles: synthesis of 3-aryl and 3-heteroaryl-pyrazolo-[1,5-*a*]pyrimidines. **Tetrahedron**. V. 65, n. 45, 9421-9427, Nov, 2009.

KITAJIMA, M. Isolation of Gelsedine-Type Indole Alkaloids from *Gelsemium elegans* and Evaluation of the Cytotoxic Activity of *Gelsemium* Alkaloids for A431 Epidermoid Carcinoma Cells. **Journal of Natural Products**. V. 69, n. 4, 715-718, Mar, 2006.

KUKOSHA, T. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of *O*-Alkyl Hydroxamates with Aryl Iodides. **Synthesis**. V. 44, n. 15, 2413-2423, Ago, 2012.

KUKOSHA, T. Synthesis of *N*-Alkoxyindol-2-ones by Copper-Catalyzed Intramolecular *N*-Arylation of Hydroxamates. **Synlett**. V. 2011, n. 17, 2525-2528, Out, 2011.

KURTI, L. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. Elsevier Academic Press. 2005.

KOGURE, N. Four Novel Gelsenicine-Related Oxindole Alkaloids from the Leaves of *Gelsemium elegans* Benth. **Organic Letters**. V, 8, n. 14, 3085-3088, Jun, 2006.

LÄPPCHEN, T. GTP Analogue Inhibits Polymerization and GTPase Activity of the Bacterial Protein FtsZ without Affecting Its Eukaryotic Homologue Tubulin. **Biochemistry**. V. 44, n. 21, 7879-7884, Mai, 2005.

LI, X. γ -Allyl Phosphinoyl Phenyl Sulfone (GAPPS): A Conjunctive Reagent for the Synthesis of EE, EZ, and ET 1,3-Dienes. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 125, n. 47, 14262-14263, Out, 2003.

LIU, L. Asymmetric Michael addition of α -cyano acetates to (*E*)-1,4-diaryl-2-buten-1,4-diones. **Tetrahedron**. V. 70, n. 35, 5919-5927, Set, 2014.

LINDE, H. H. A. Die Alkaloide aus *Melodinus australis* (F. MUELLER) PIERRE (*Apocynaceae*). **Helvetica Chimica Acta**. V. 48, n. 8, 1822-1842, 1965.

MARYANOFF, B. E. Cyclizations of *N*-Acyliminium Ions. **Chemical Reviews**. V. 104, n. 3, 1431-1628, Mar, 2004.

MARSHALL, J. A. Synthesis of a C1–C21 Subunit of the Protein Phosphatase Inhibitor Tautomycin: A Formal Total Synthesis. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 66, n. 4, 1373-1379, Jan, 2001.

MASSE, C. E. Divergent Structural Complexity from a Linear Reaction Sequence: Synthesis of Fused and Spirobicyclic γ -Lactams from Common Synthetic Precursors. **ACS Combinatorial Science**. V. 8, n. 3, 293-296, Mar, 2006.

NG, P. Y. Cycloaddition Reactions of Imines with 3-Thiosuccinic Anhydrides: Synthesis of the Tricyclic Core of Martinellie Acid. **Organic Letters**. V. 8, n. 18, 3999-4002, Ago, 2006.

NICOLAOU, K. C. The art of total synthesis through cascade reactions. **Chemical Society Reviews**. V. 38, n. 11, 2993–3009, Nov, 2009.

NIELSEN, T. E. Solid-Phase Intramolecular *N*-Acyliminium Pictet–Spengler Reactions as Crossroads to Scaffold Diversity. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 69, n. 11, 3765-3773, Mai, 2004.

NOJIRI, A. Linking Structural Dynamics and Functional Diversity in Asymmetric Catalysis. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 131, n. 10, 3779-3784, Fev, 2009.

OLIVA, M. A. Structural Insights into the Conformational Variability of FtsZ. **Journal of Molecular Biology**. V. 373, n. 5, 1229-1242, Nov, 2007.

PATTAWONG, O. Stereocontrol in Asymmetric γ -Lactam Syntheses from Imines and Cyanosuccinic Anhydrides. **Organic Letters**. V. 15, n. 19, 5130-5133, Set, 2013.

QU, J. Bisindole Alkaloids with Neural Anti-inflammatory Activity from *Gelsemium elegans*. **Journal of Natural Products**. V. 76, n. 12, 2203–2209, Nov, 2013.

ROSS, M. The Course of Addition of Sodium Enol Alkylmalonic and Sodium Enol Alkylcyanacetic Esters to Unsaturated Esters. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 53, n. 3, 1150-1169, Mar, 1931.

RECIO III, A. Regiospecific Decarboxylative Allylation of Nitriles. **Organic Letters**. V. 11, n. 24, 5630-5633, Nov, 2009.

SCHULTZ, A. G. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Apovincamine and a Formal Synthesis of (+)-Vincamine. Demonstration of a Practical “Asymmetric Linkage” between Aromatic Carboxylic Acids and Chiral Acyclic Substrates. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 62, n. 5, 1223-1229, Mar, 1997.

SHAFFER, S. A. The (dimethylamino)methyl radical. A neutralization-reionization and *ab initio* study. **Journal of the American Chemistry Society**. V. 115, n. 25, 12117-12124, Dec, 1993.

SHIRAI, J. Design, structure–activity relationship, and highly efficient asymmetric synthesis of 3-phenyl-4-benzylaminopiperidine derivatives as novel neurokinin-1 receptor antagonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. V. 19, n. 21, 6430-6446, Nov, 2011.

- SIZOV, A. Y. Synthesis of polyfunctional aliphatic carbonyl compounds under phase-transfer conditions. **Russian Chemical Bulletin**. V. 40, n. 5, 955-961, Dez, 1991.
- SORTO, N. A. Diastereoselective Synthesis of γ - and δ -Lactams from Imines and Sulfone-Substituted Anhydrides. **The Journal of Organic Chemistry**. V. 79, n. 6, 2601-2610, Fev, 2014.
- STOKES, N. R. An Improved Small-Molecule Inhibitor of FtsZ with Superior *In Vitro* Potency, Drug-Like Properties, and *In Vivo* Efficacy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. V. 57, n. 1, 317-327, Jan, 2013.
- TANAKA, K. Heavy metal-free ^{19}F NMR probes for quantitative measurements of glutathione reductase activity using silica nanoparticles as a signal quencher. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**. V. 20, n. 1, 96-100, Jan, 2012.
- TAN, D. Q. Synthesis of a γ -Lactam Library via Formal Cycloaddition of Imines and Substituted Succinic Anhydrides, **ACS Combinatorial Science**. V. 14, n. 3, 218-223, Jan, 2012.
- TAN, D. Q. Stereoselective Synthesis of γ -Lactams from Imines and Cyanosuccinic Anhydrides. **Organic Letters**. V. 15, n. 19, 5126-5129, Set, 2013.
- TOBISU, M. Rhodium-Catalyzed Reductive Decyanation of Nitriles Using Hydrosilane as a Reducing Agent: Scope, Mechanism and Synthetic Application. **Bulletin of the Korean Chemical Society**. V. 31, n. 3, 582-587, Mar, 2010.
- TSUJI, J. Palladium-catalyzed decarboxylation-allylation of allylic esters of α -substituted β -keto carboxylic, malonic, cyanoacetic, and nitroacetic acids. **The Journal Organic Chemistry**. V. 52, n. 14, 2988-2995, Jul, 1987.
- VAN SPREUWEL, P. C. J. M. Identifying targets for quality improvement in hospital antibiotic prescribing. **The Netherlands Journal of Medicine**. V. 73, n. 4, 161-168, 2015.
- WEAVER, J. D. Transition Metal-Catalyzed Decarboxylative Allylation and Benzylolation Reactions. **Chemical Reviews**. V. 111, n. 3, 1846-1913, Jan, 2011.
- WEI, J. Diastereoselective Synthesis of γ -Lactams by a One-Pot, Four-Component Reaction. **Organic Letters**. V. 9, n. 20, 4077-4080, Ago, 2007.

WILKE, B. I. Hexanes/acetonitrile: a binary solvent system for the efficient monosilylation of symmetric primary and secondary diols. **Tetrahedron Letters**. V. 55, n. 16, 2600–2602, Abr, 2014.

XIN, D. A Multifaceted Secondary Structure Mimic Based On Piperidine-piperidinones. **Angewandte Chemie International Edition**. V. 53, n. 14, 3594-3598, Abr, 2014.

ZHANG, Z. Gelegamines A–E: five new oxindole alkaloids from *Gelsemium elegans*. **Tetrahedron**. V. 65, n. 23, 4551–4556, Jun, 2009.

ZHOU, X. Biomimetic Total Synthesis of (+)-Gelsemine. **Angewandte Chemie International Edition**. V. 51, n. 20, 4909-4912, Abr, 2012.

ANEXO I

ESPECTROS DO CAPÍTULO 1

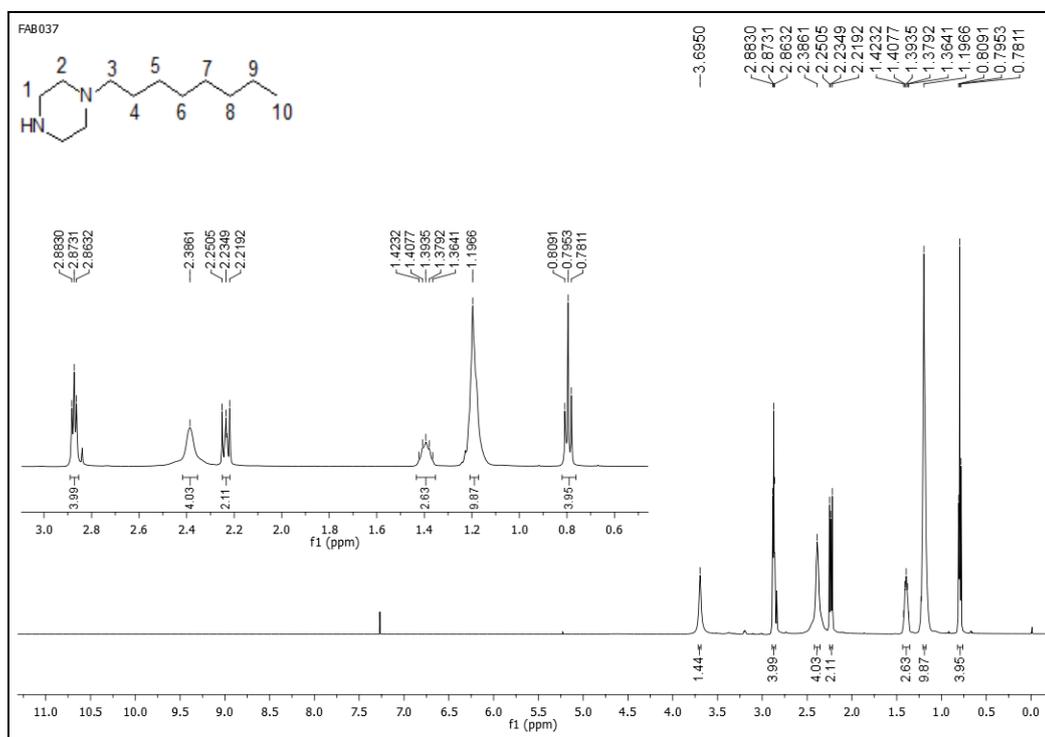


Figura 1.42: espectro de RMN de ¹H do composto **44** (500 MHz, CDCl₃).

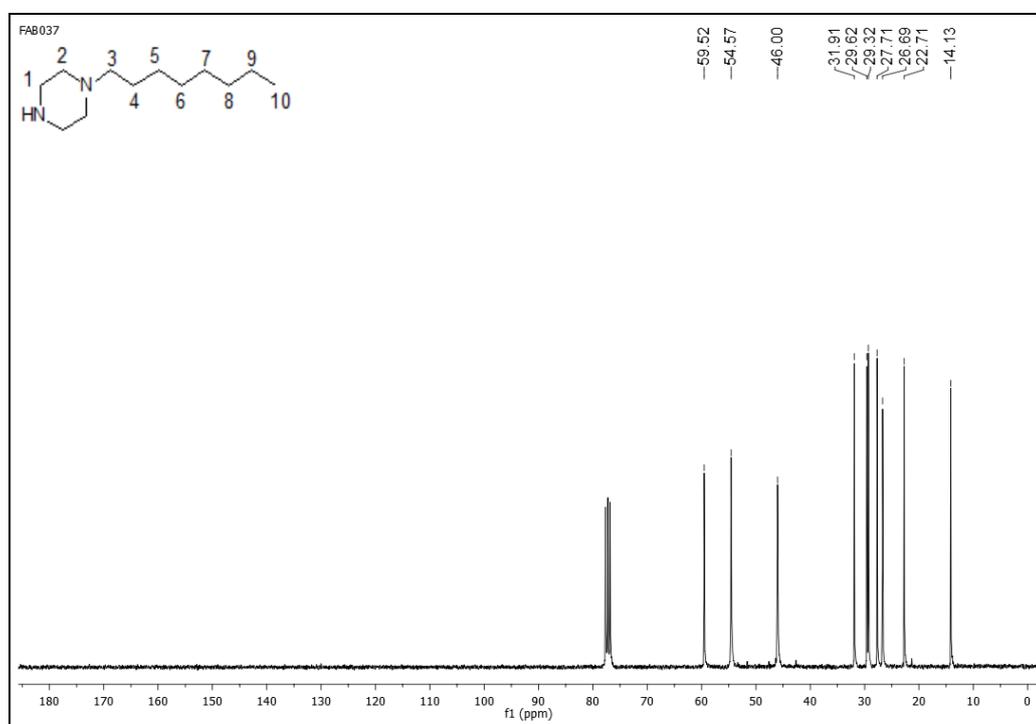


Figura 1.43: espectro de RMN de ¹³C do composto **44** (125 MHz, CDCl₃).

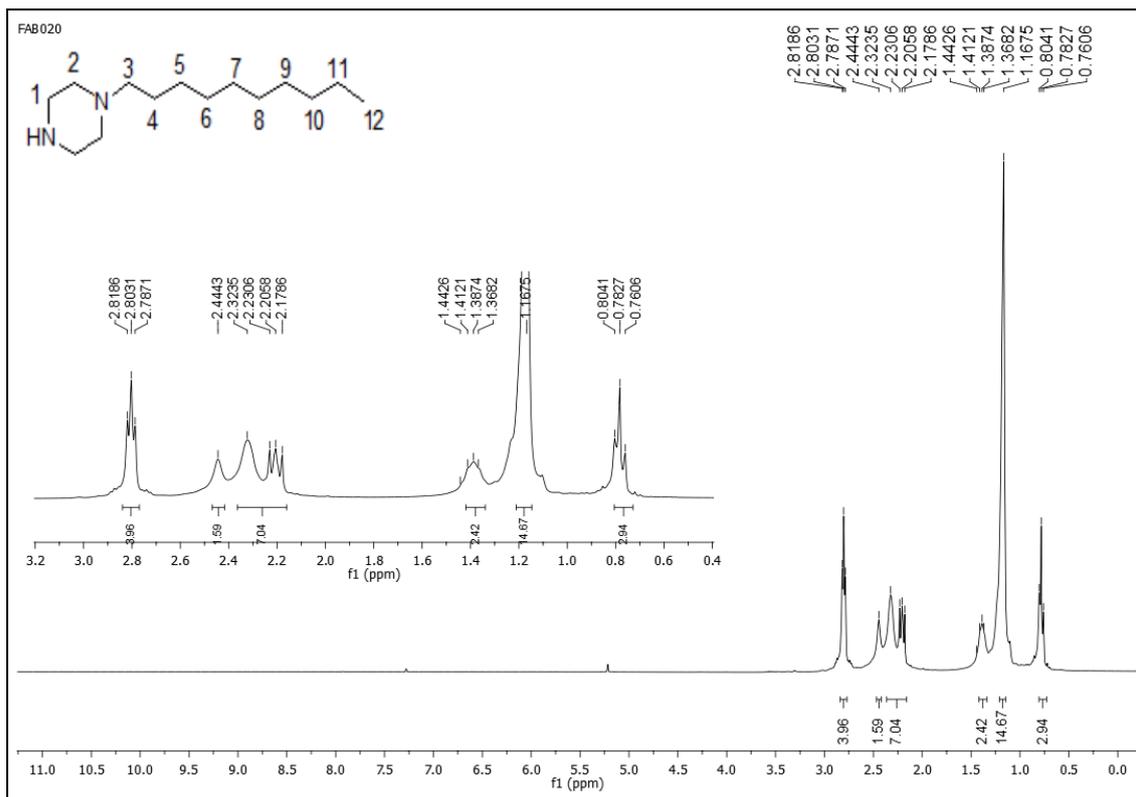


Figura 1.44: espectro de RMN de ^1H do composto **45** (300 MHz, CDCl_3).

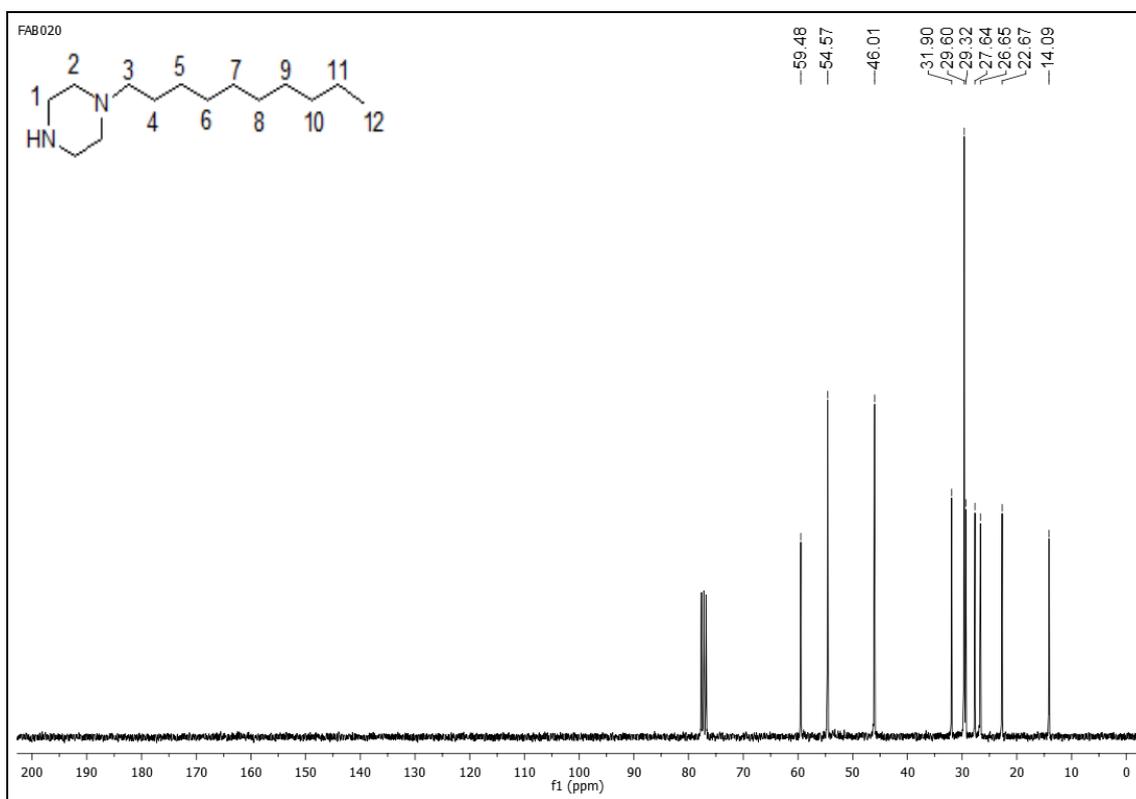


Figura 1.45: espectro de RMN de ^{13}C do composto **45** (75 MHz, CDCl_3).

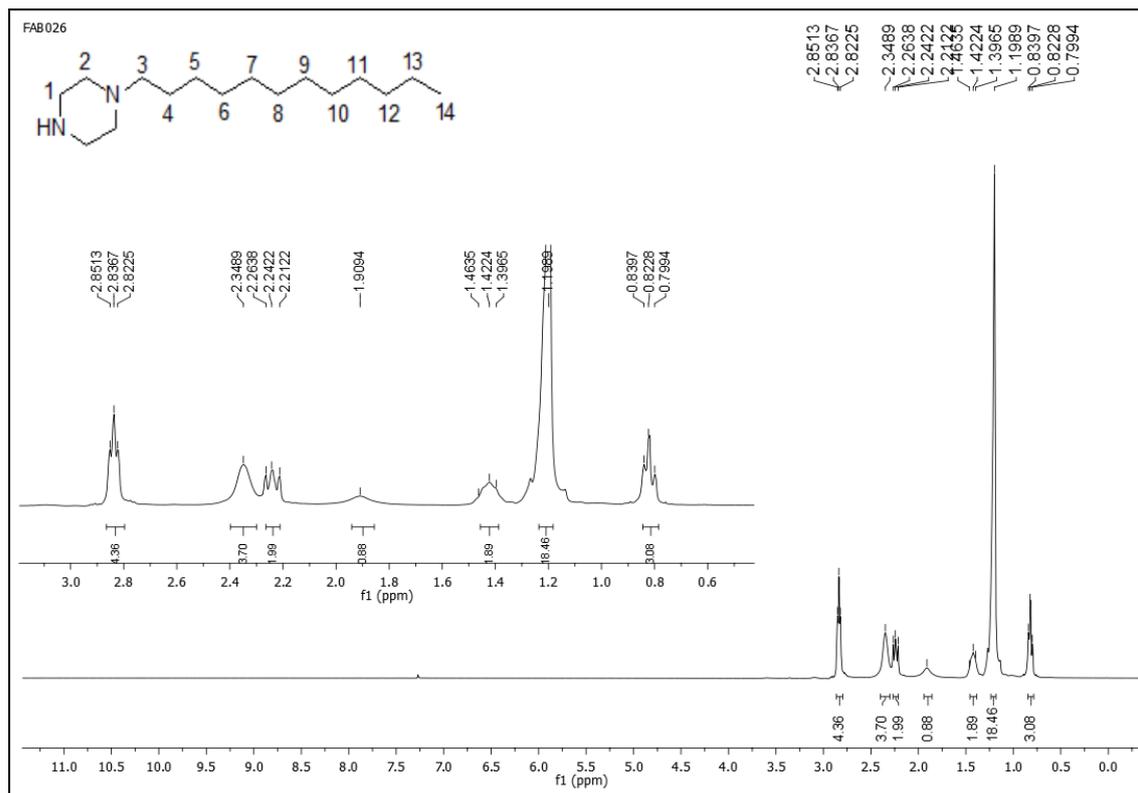


Figura 1.46: espectro de RMN de ^1H do composto **46** (300 MHz, CDCl_3).

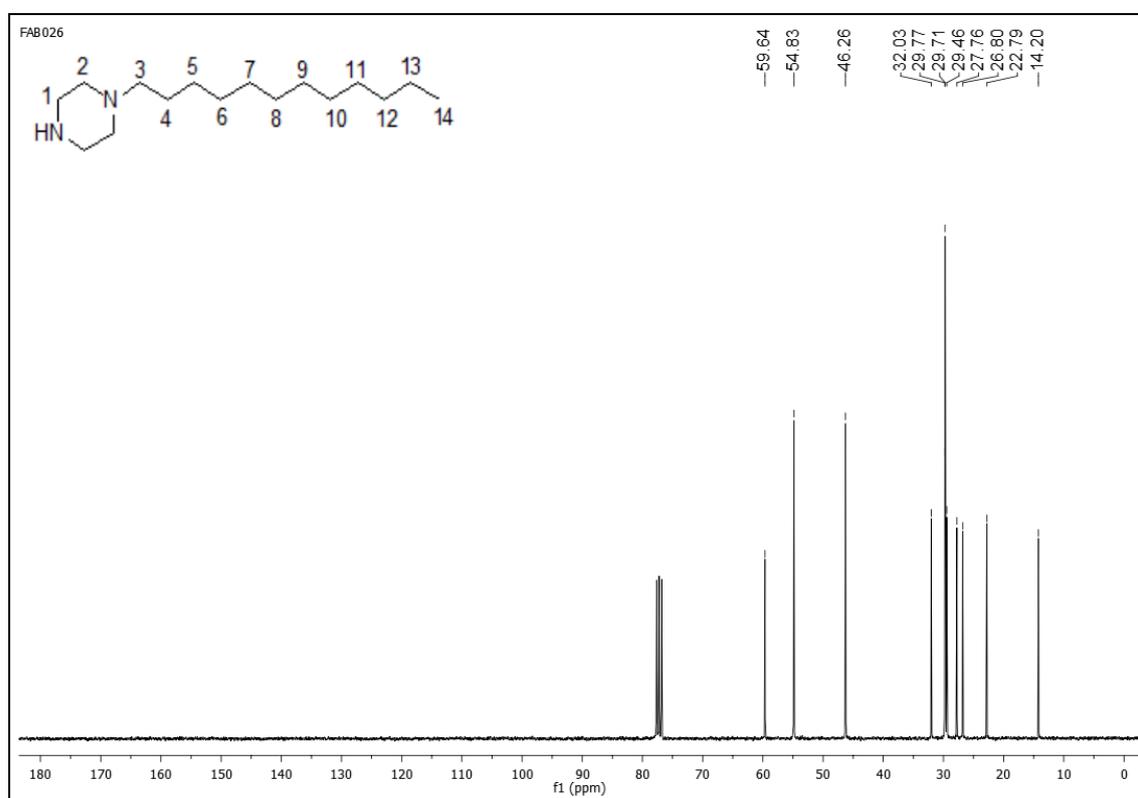


Figura 1.47: espectro de RMN de ^{13}C do composto **46** (75 MHz, CDCl_3).

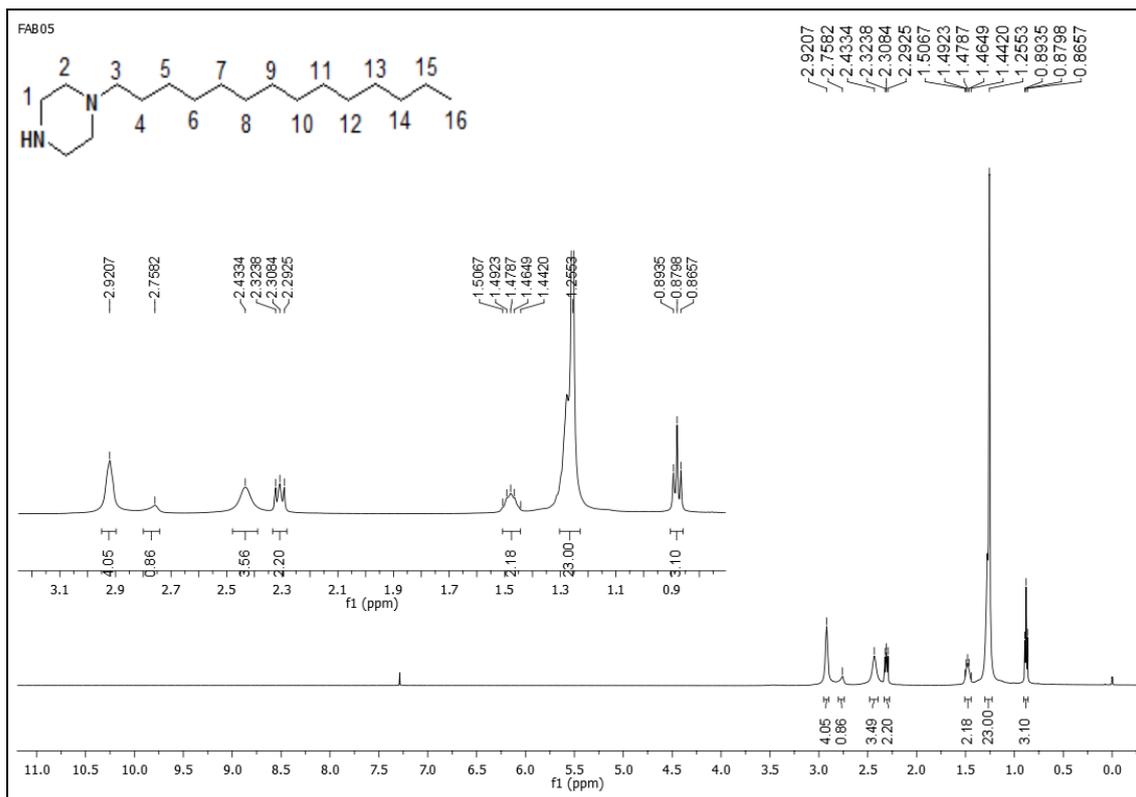


Figura 1.48: espectro de RMN de ^1H do composto **47** (500 MHz, CDCl_3).

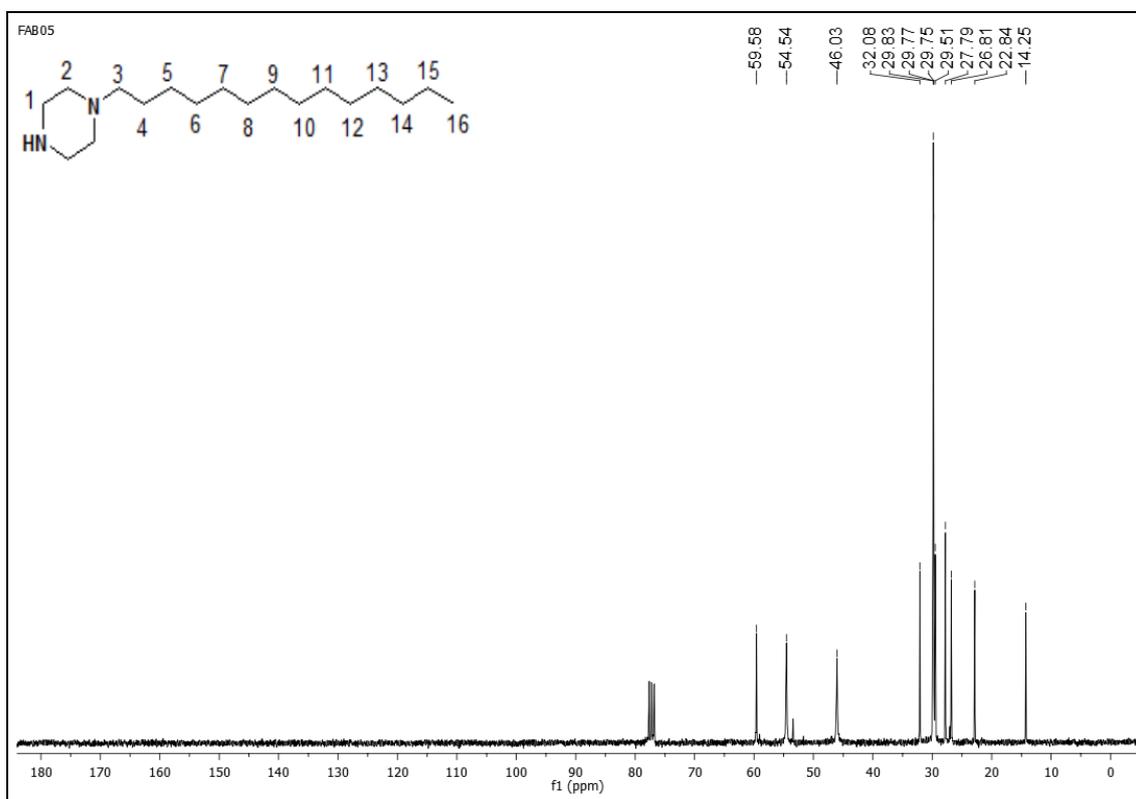


Figura 1.49: espectro de RMN de ^{13}C do composto **47** (125 MHz, CDCl_3).

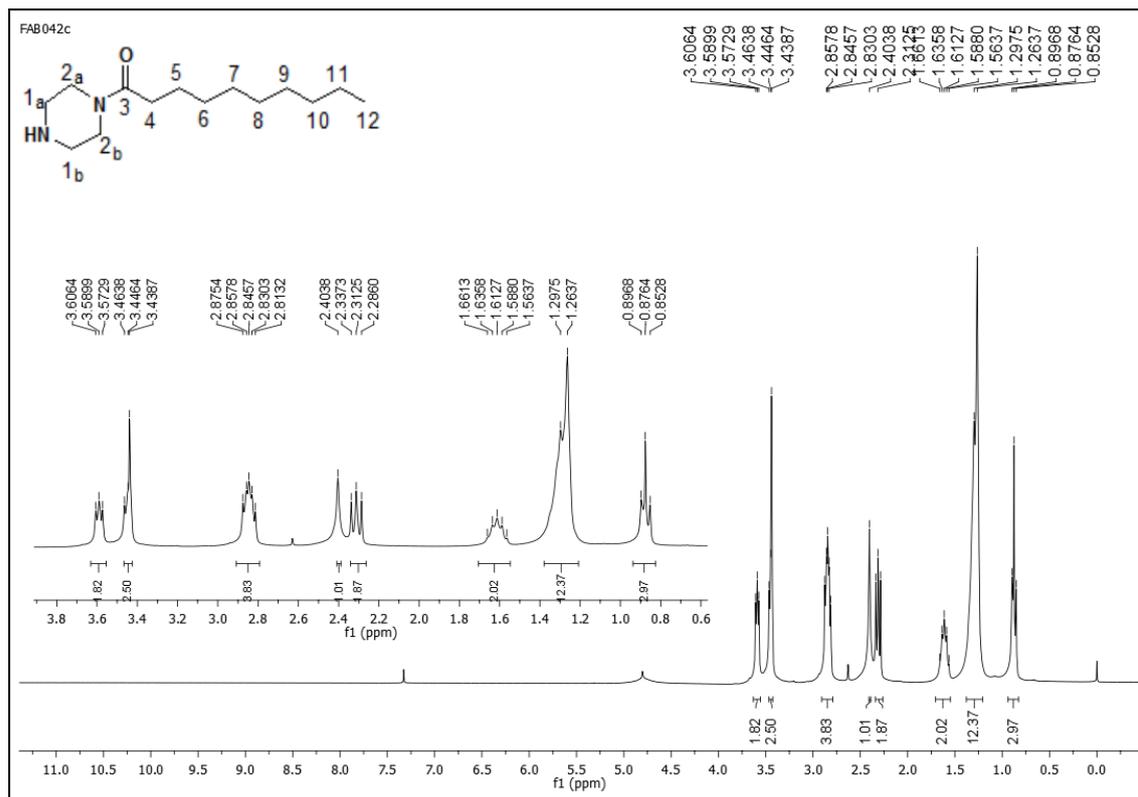


Figura 1.50: espectro de RMN de ^1H do composto **48** (300 MHz, CDCl_3).

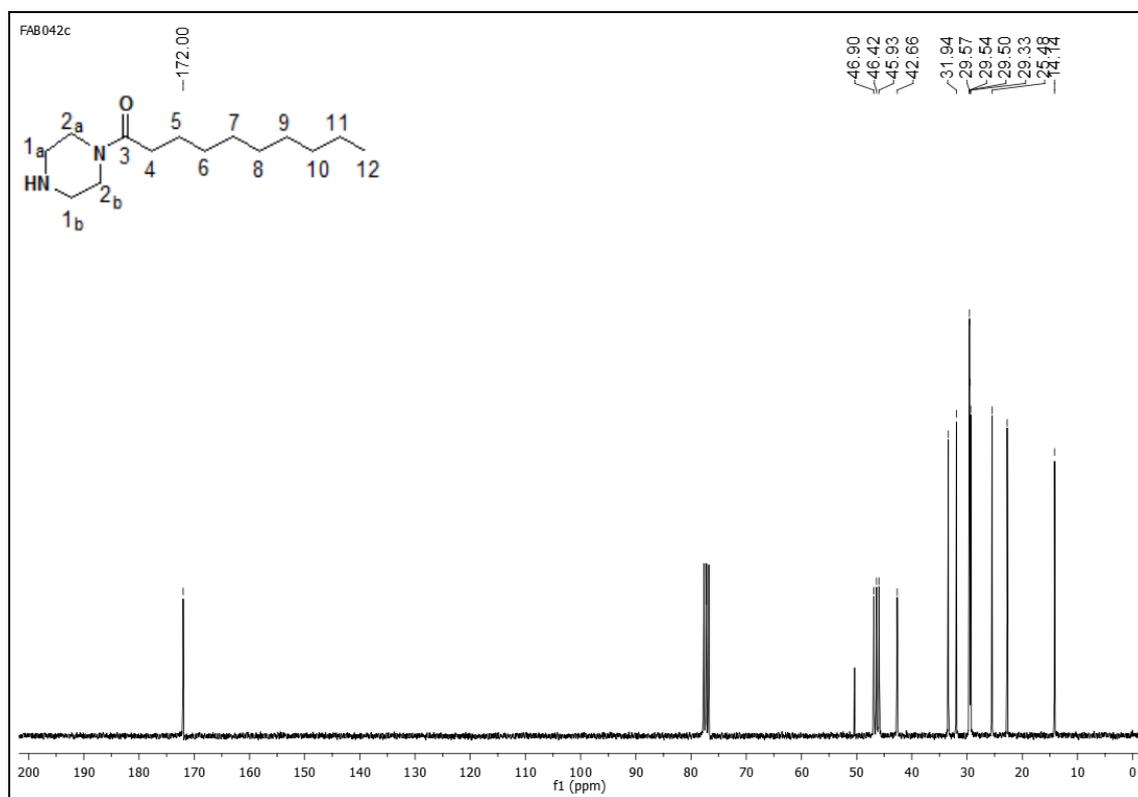


Figura 1.51: espectro de RMN de ^{13}C do composto **48** (125 MHz, CDCl_3).

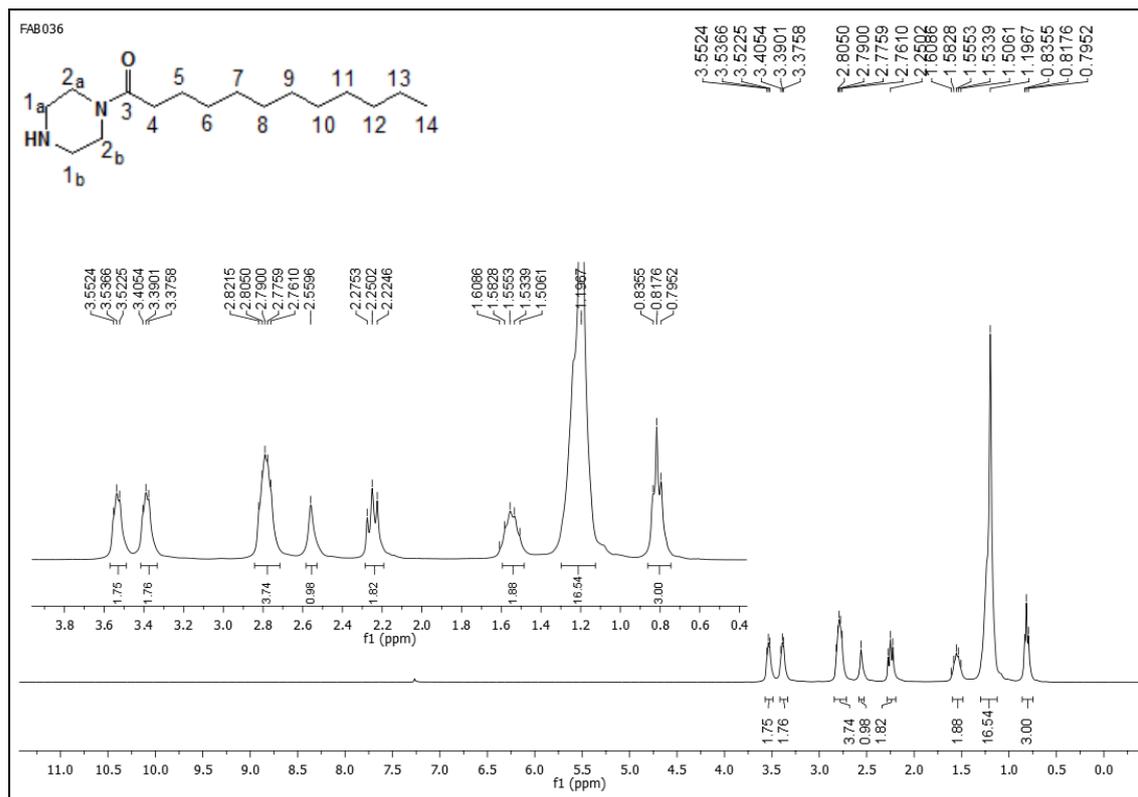


Figura 1.52: espectro de RMN de ^1H do composto **49** (300 MHz, CDCl_3).

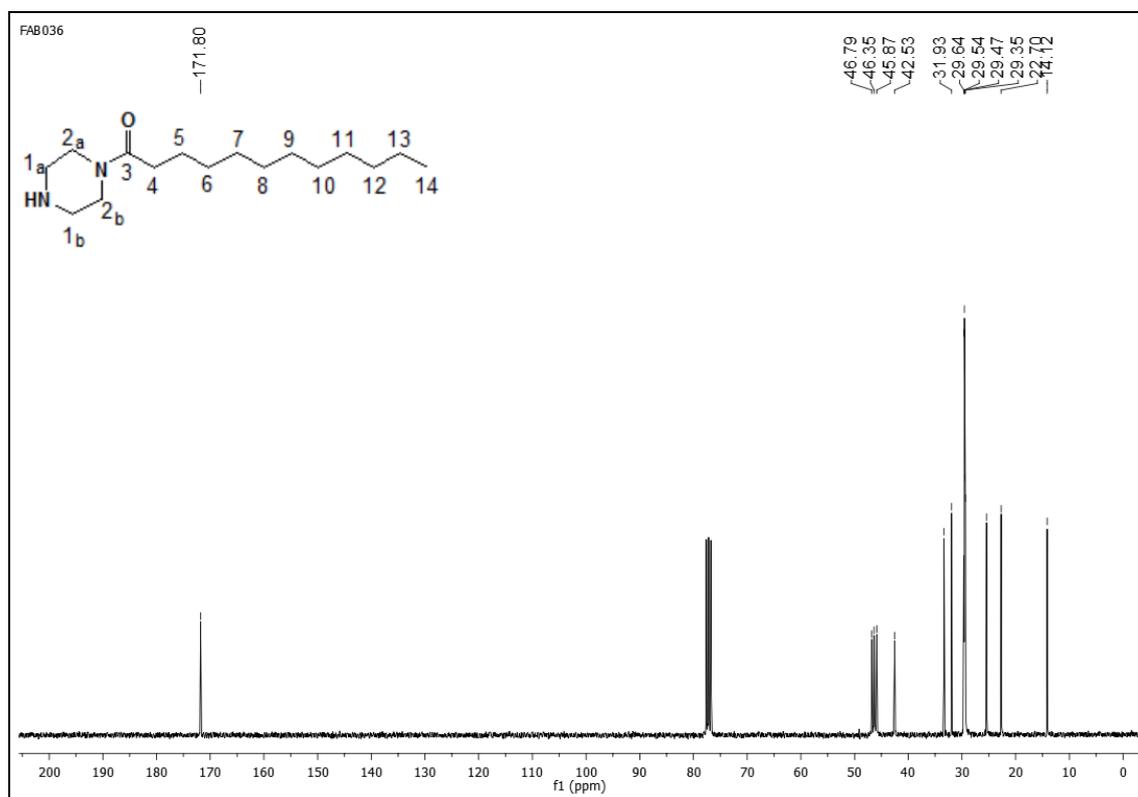


Figura 1.53: espectro de RMN de ^{13}C do composto **49** (75 MHz, CDCl_3).

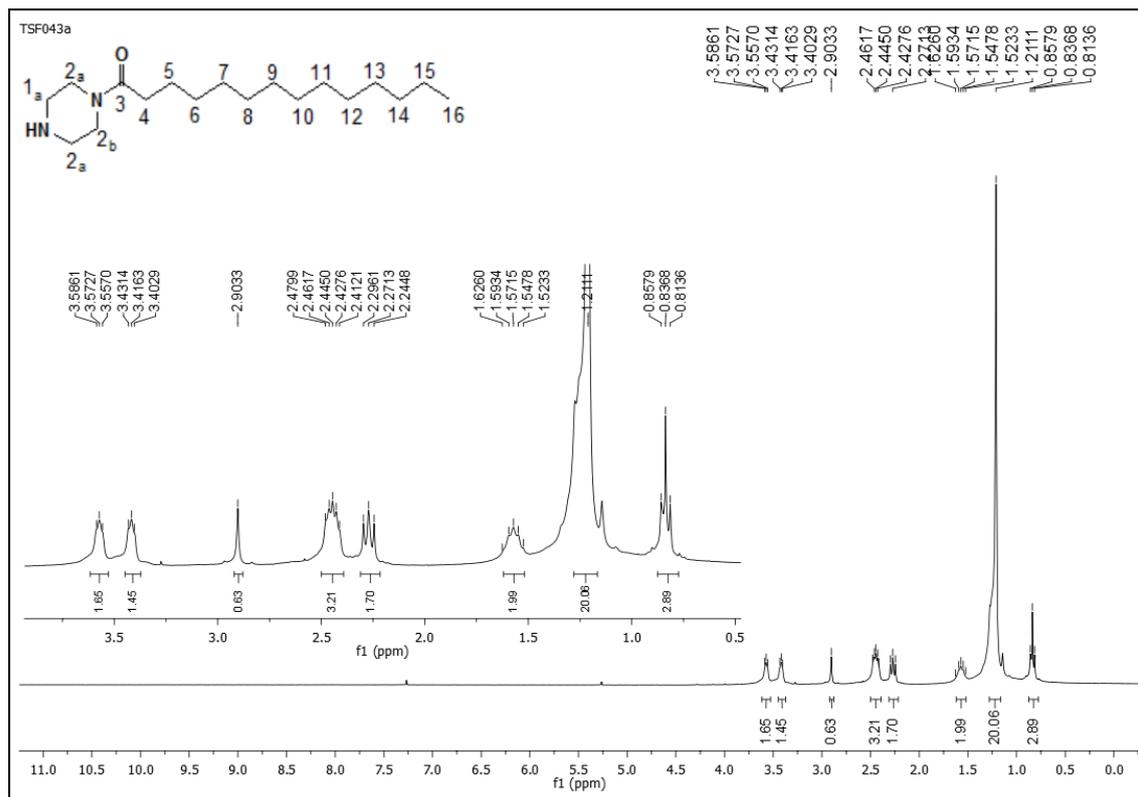


Figura 1.54: espectro de RMN de ^1H do composto **50** (300 MHz, CDCl_3).

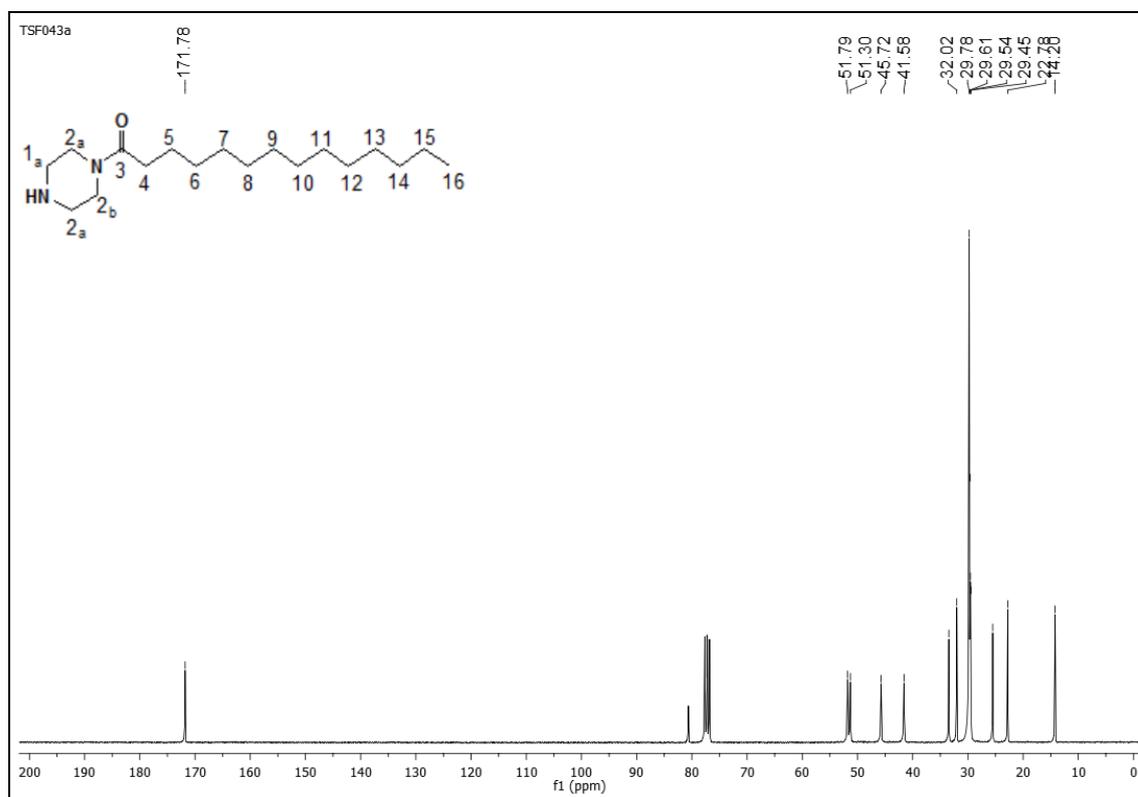


Figura 1.55: espectro de RMN de ^{13}C do composto **50** (75 MHz, CDCl_3).

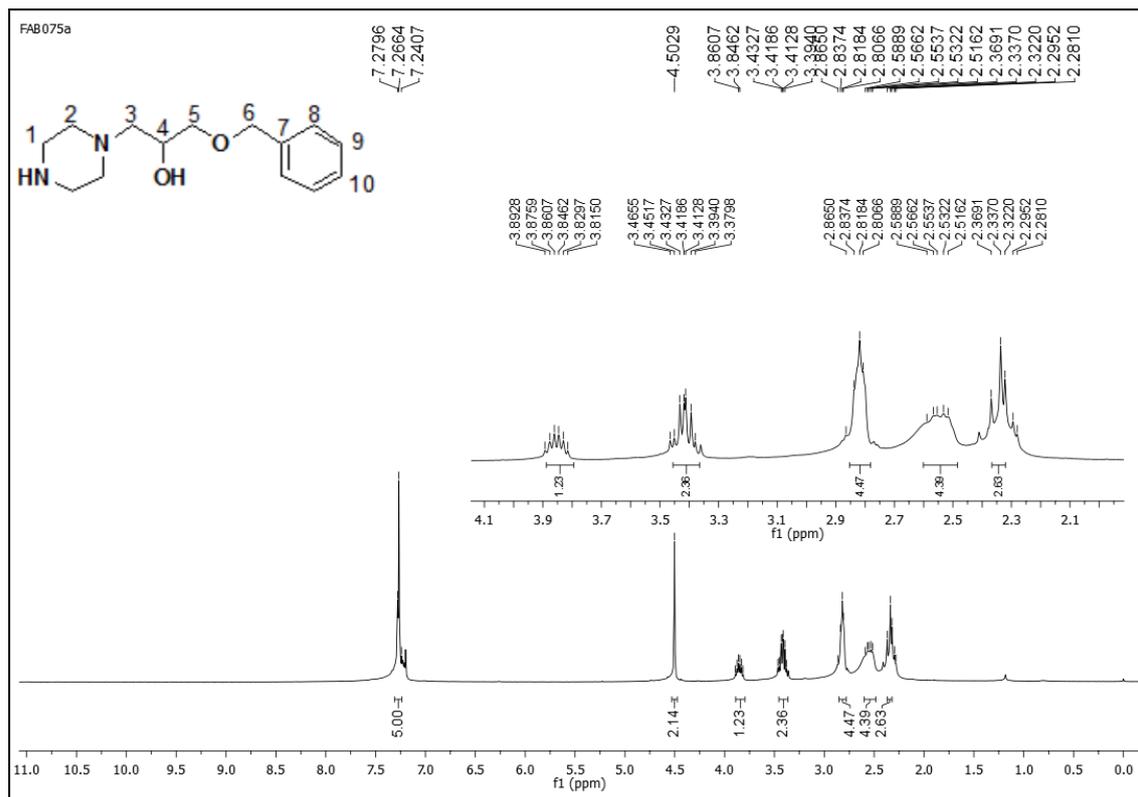


Figura 1.56: espectro de RMN de ^1H do composto **51** (300 MHz, CDCl_3).

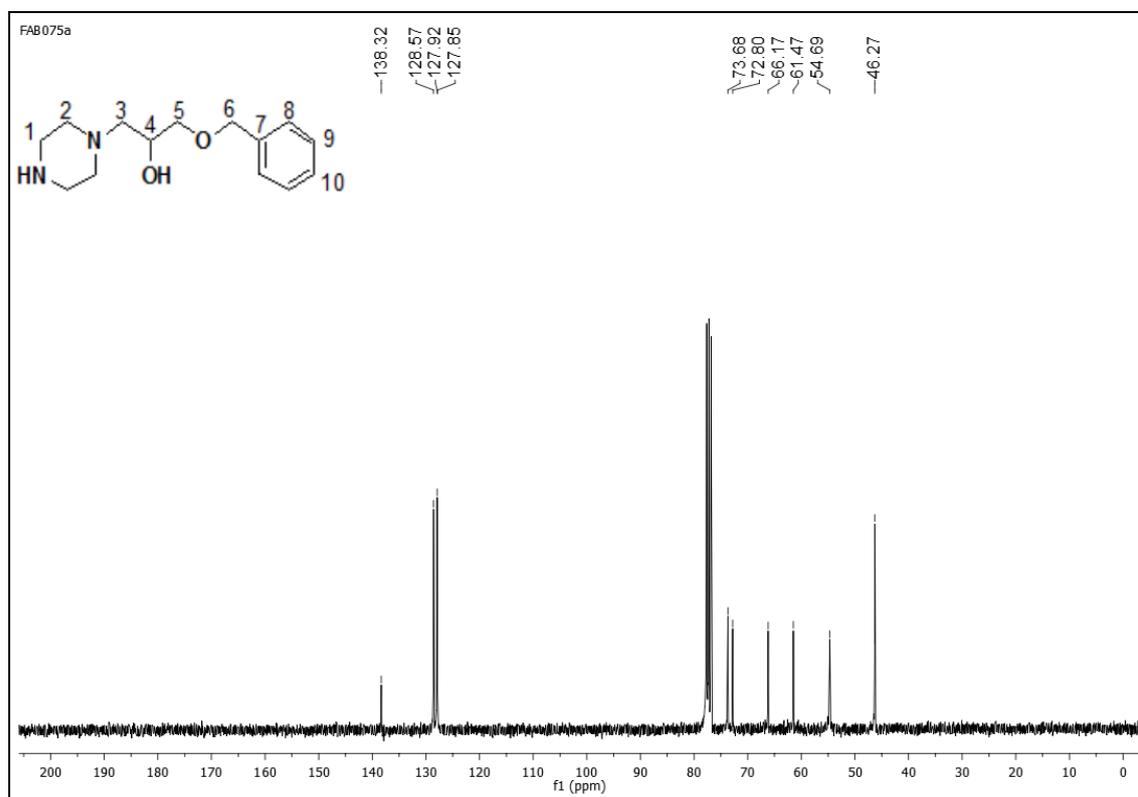


Figura 1.57: espectro de RMN de ^{13}C do composto **51** (75 MHz, CDCl_3).

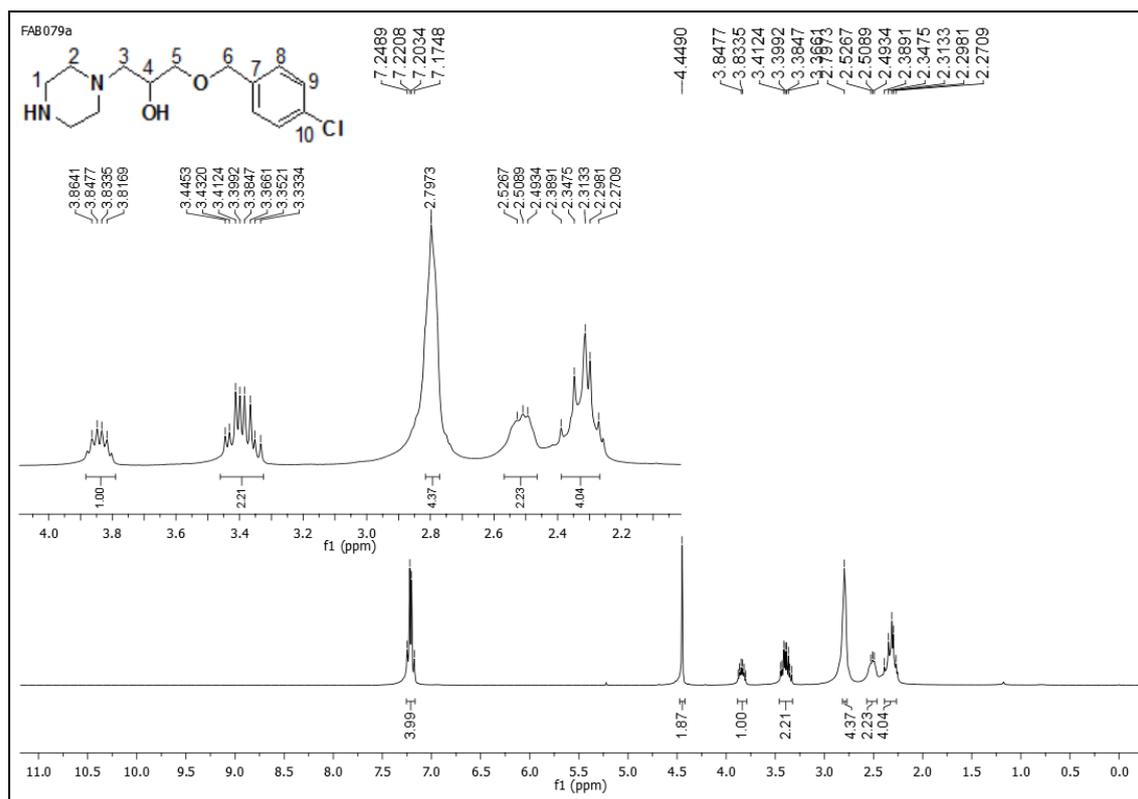


Figura 1.58: espectro de RMN de ^1H do composto **52** (300 MHz, CDCl_3).

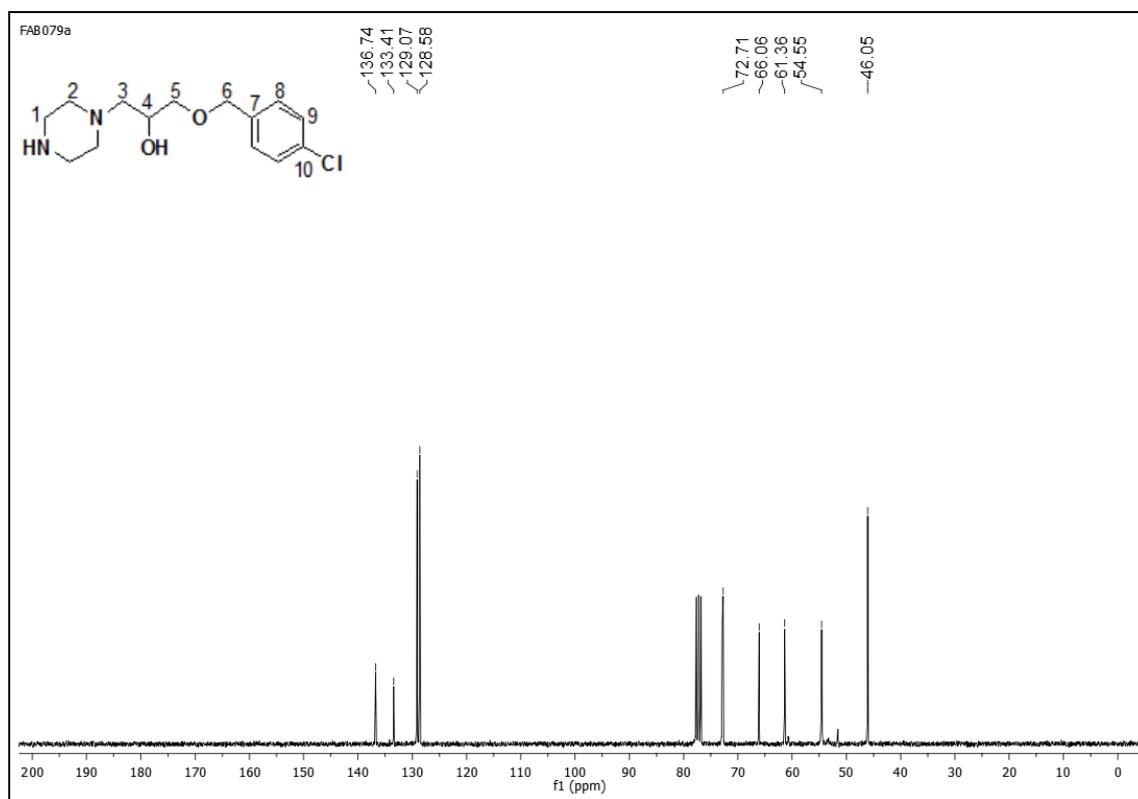


Figura 1.59: espectro de RMN de ^{13}C do composto **52** (75 MHz, CDCl_3).

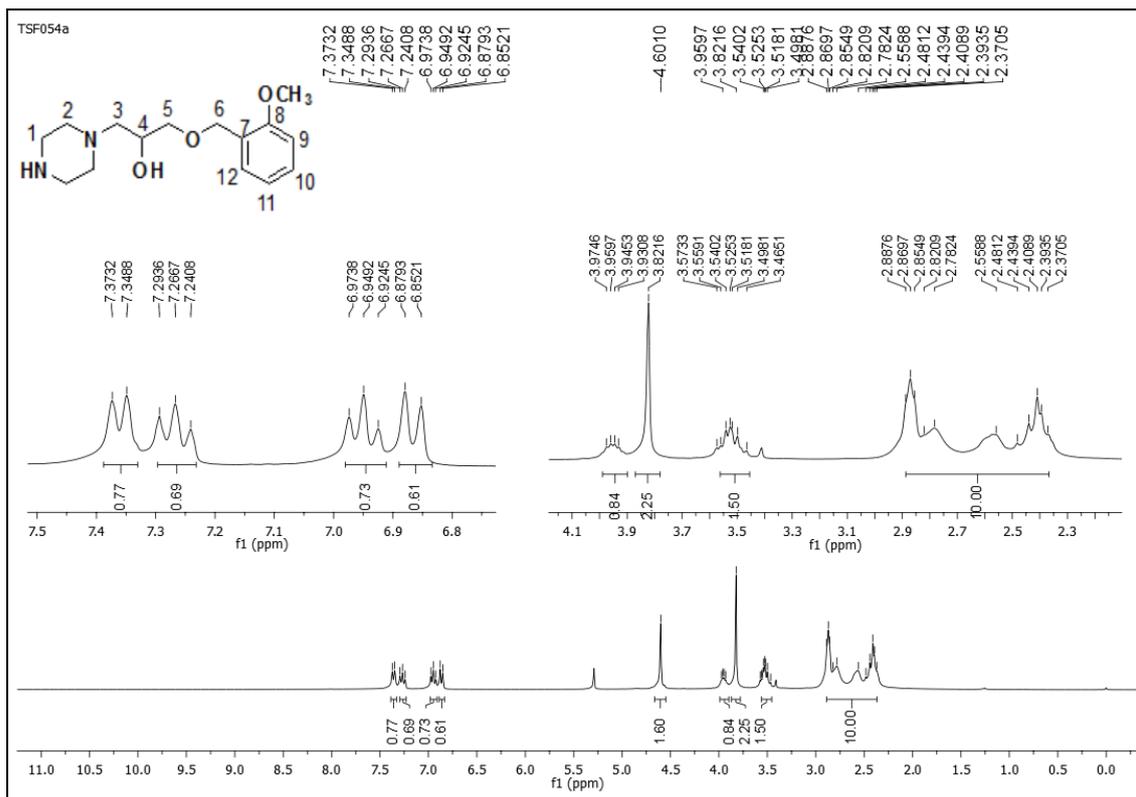


Figura 1.60: espectro de RMN de ^1H do composto **53** (300 MHz, CDCl_3).

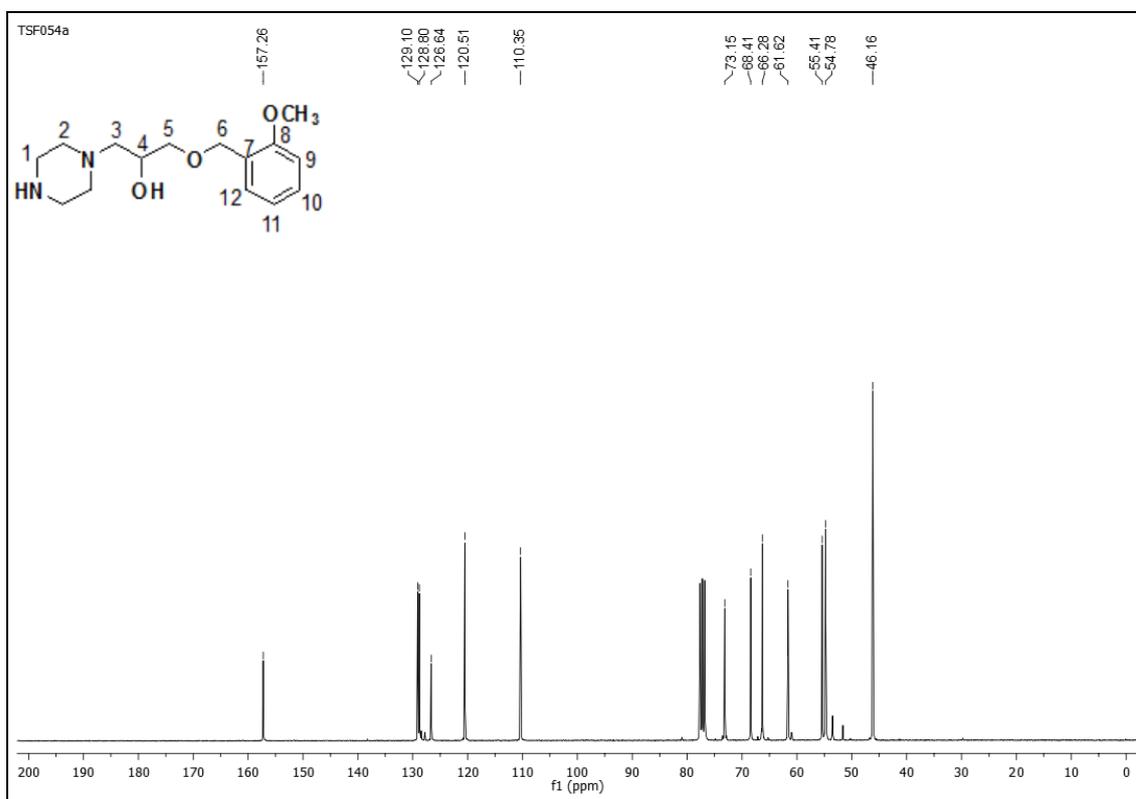


Figura 1.61: espectro de RMN de ^{13}C do composto **53** (75 MHz, CDCl_3).

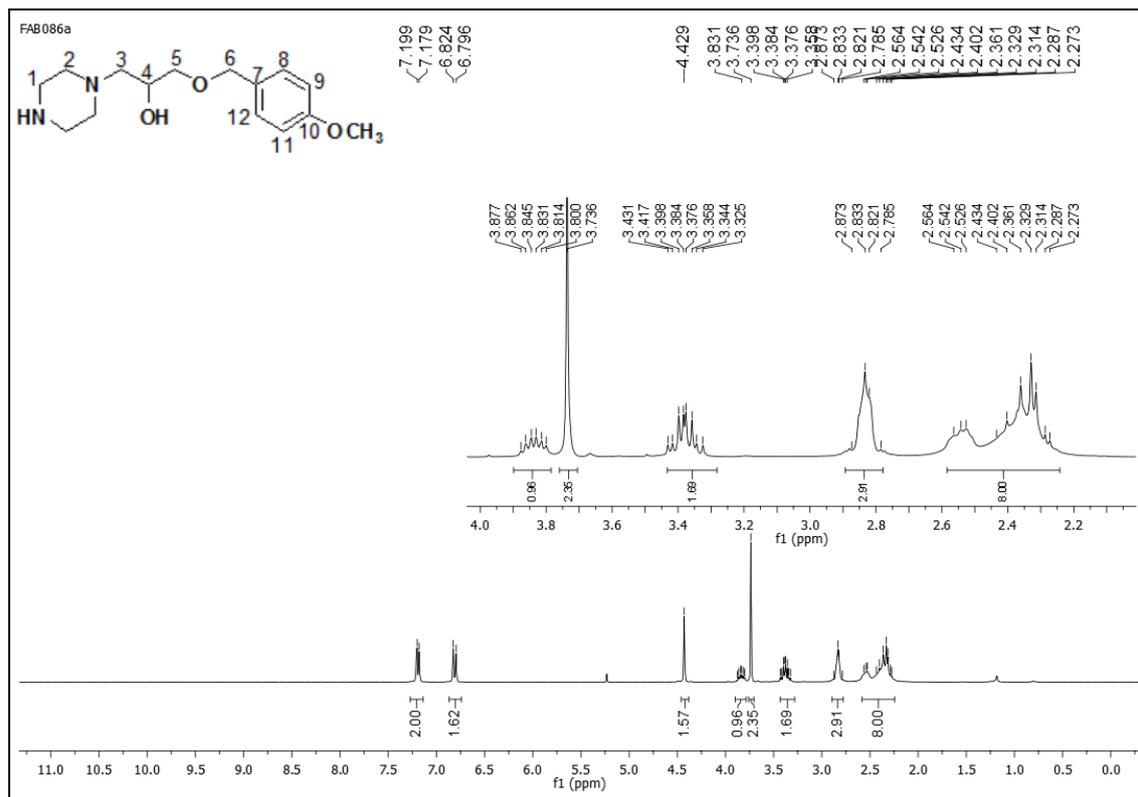


Figura 1.62: espectro de RMN de ^1H do composto **54** (300 MHz, CDCl_3).

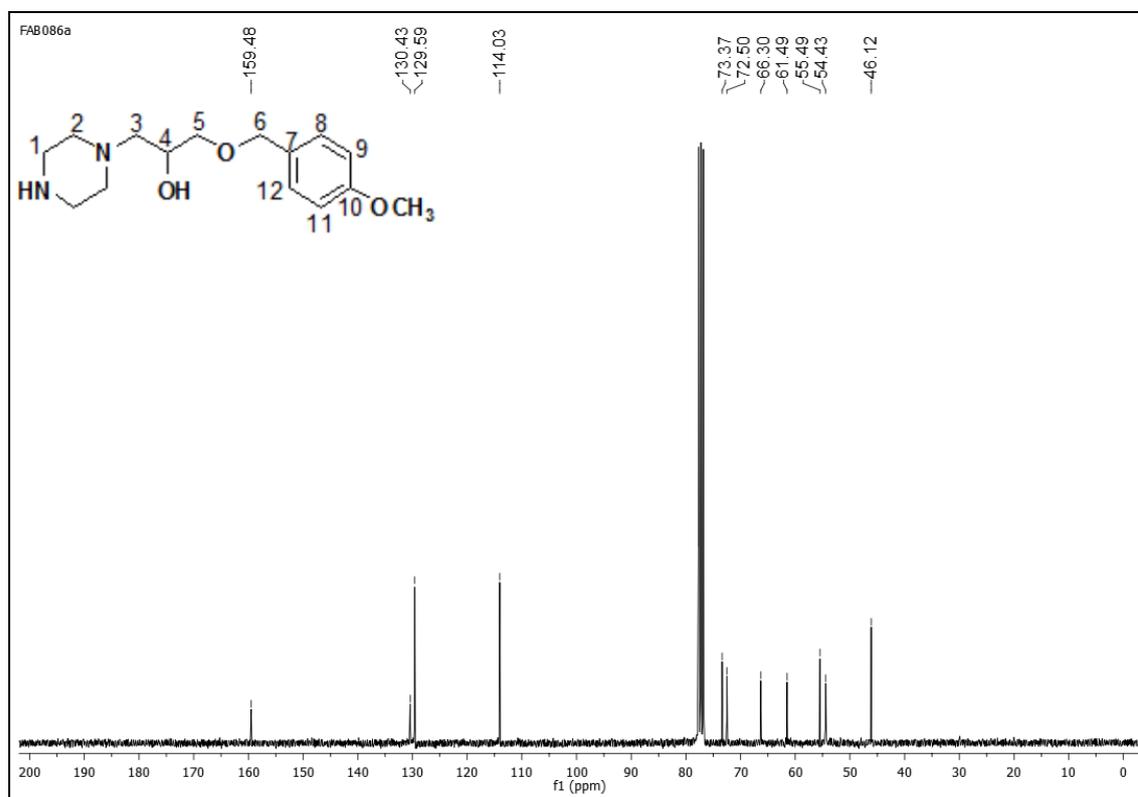


Figura 1.63: espectro de RMN de ^{13}C do composto **54** (75 MHz, CDCl_3).

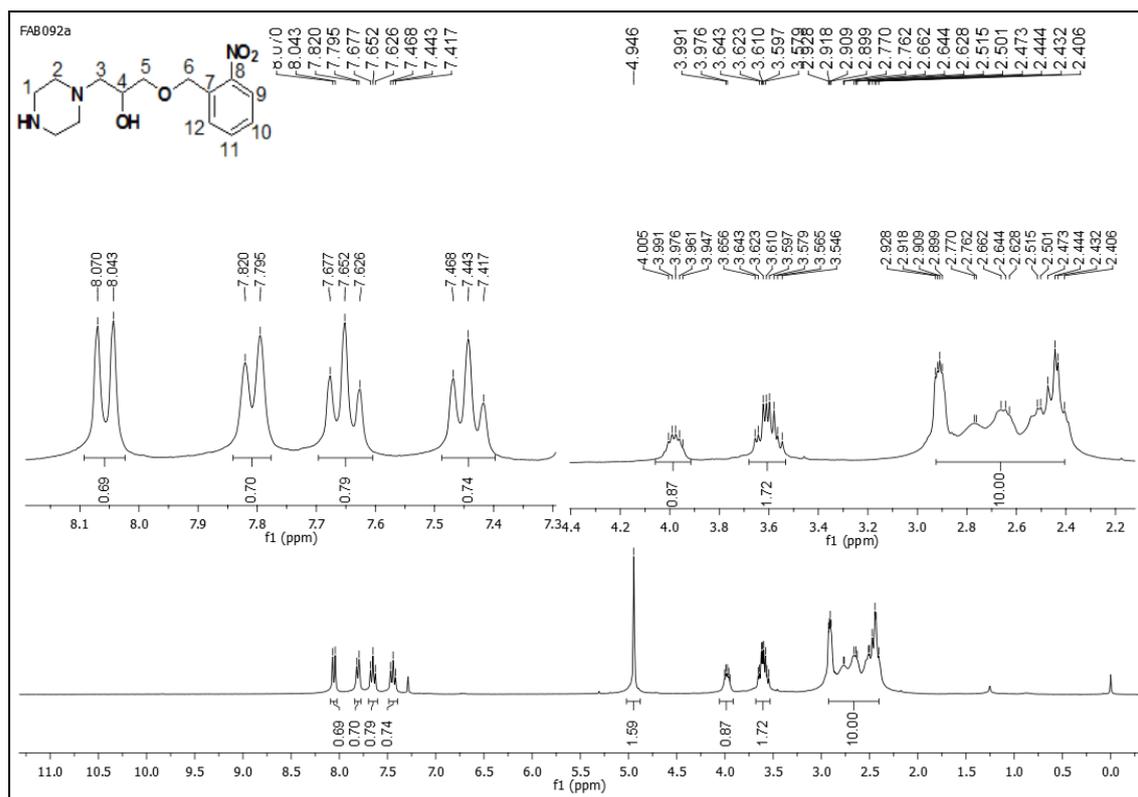


Figura 1.64: espectro de RMN de ^1H do composto **55** (300 MHz, CDCl_3).

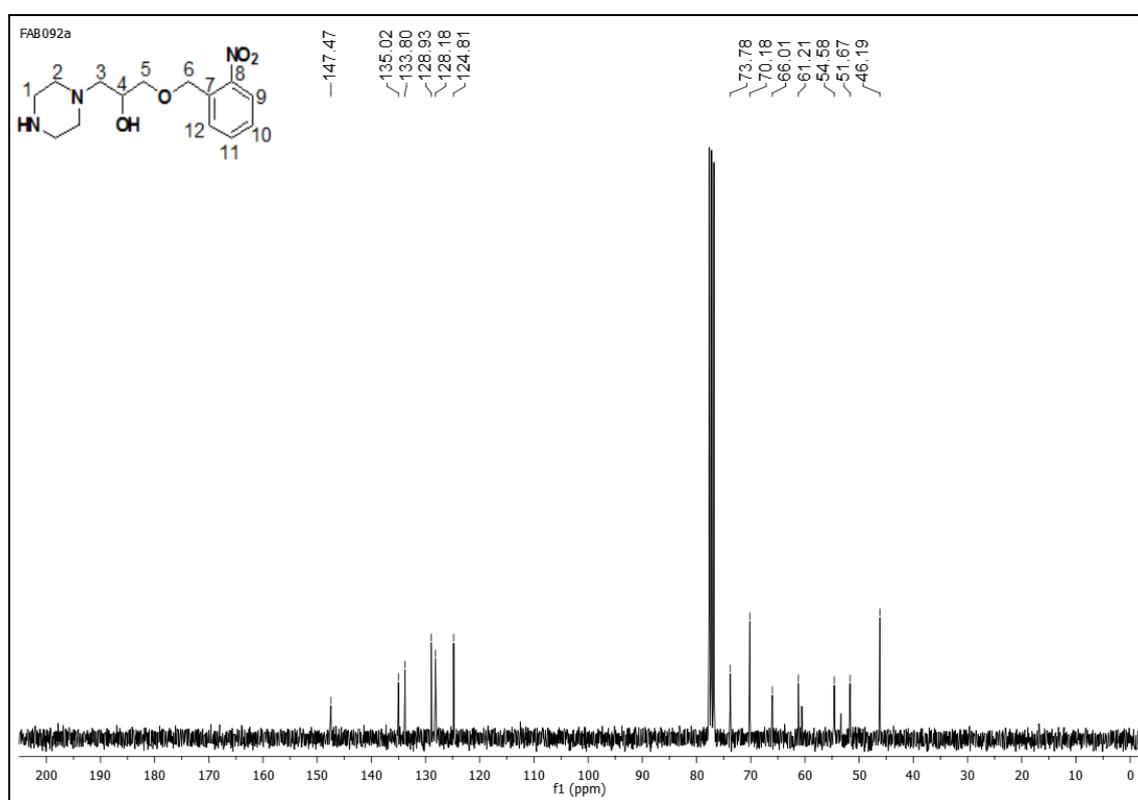


Figura 1.65: espectro de RMN de ^{13}C do composto **55** (75 MHz, CDCl_3).

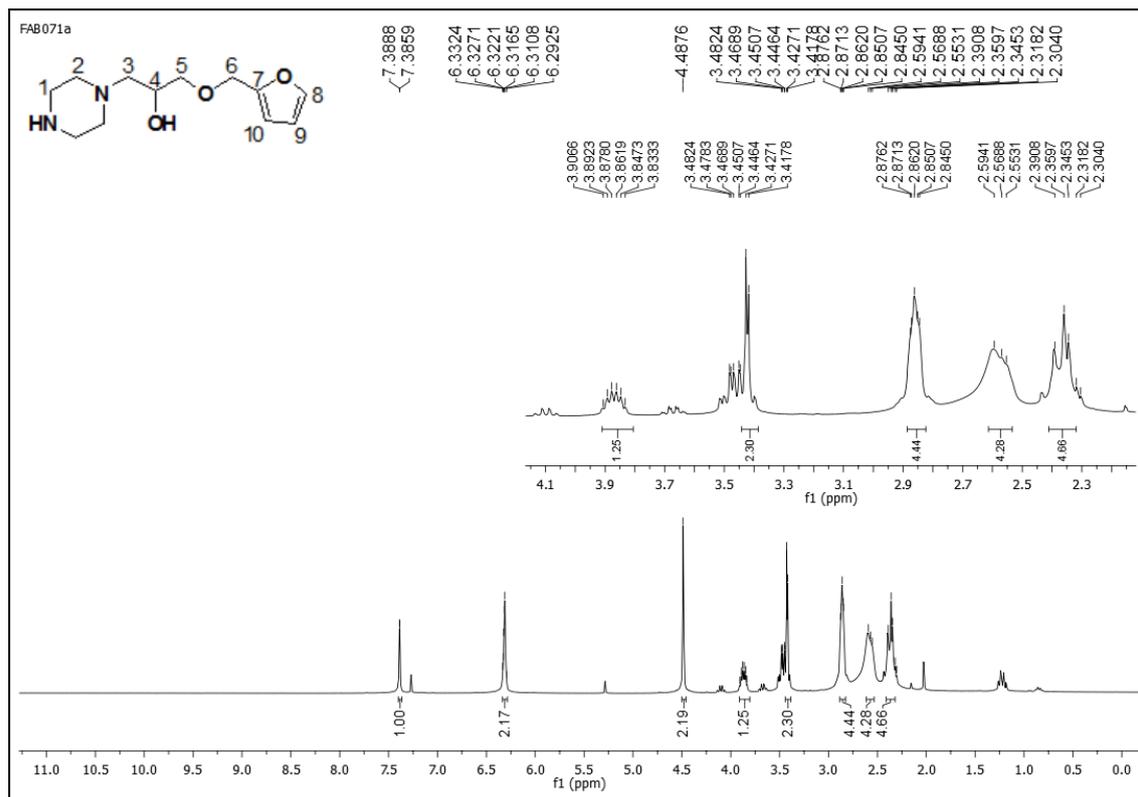


Figura 1.66: espectro de RMN de ^1H do composto **56** (300 MHz, CDCl_3).

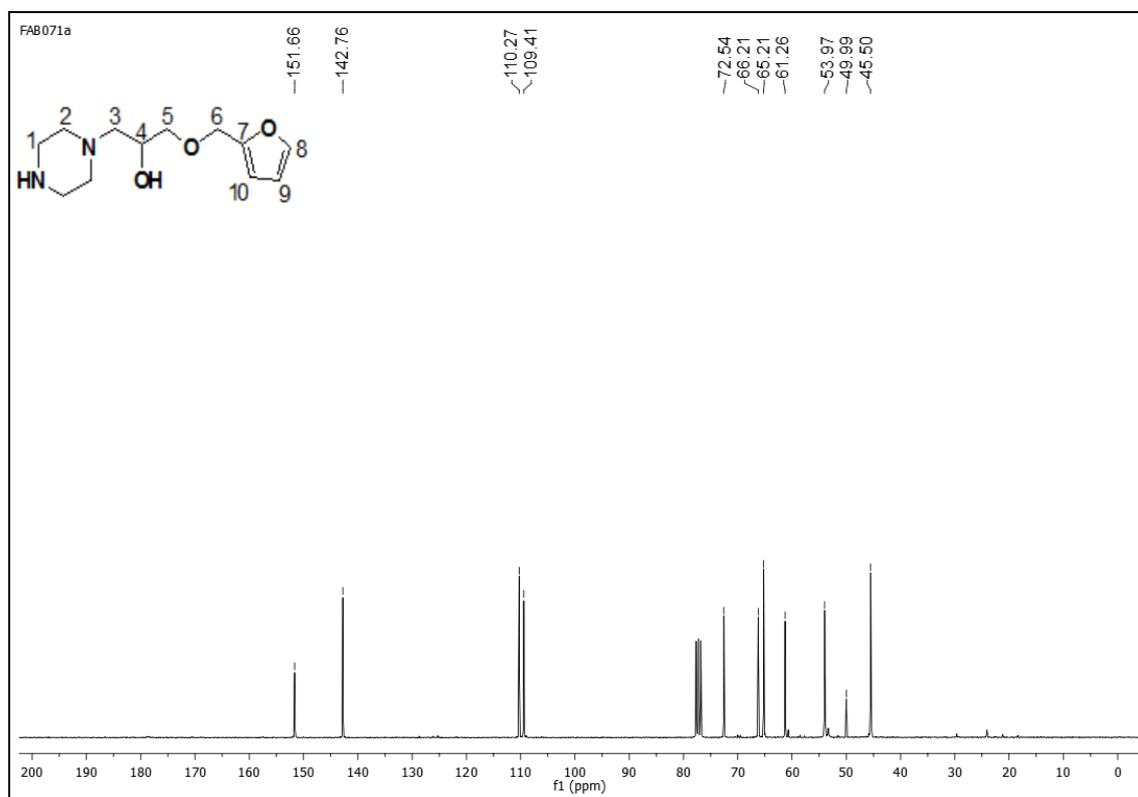


Figura 1.67: espectro de RMN de ^{13}C do composto **56** (75 MHz, CDCl_3).

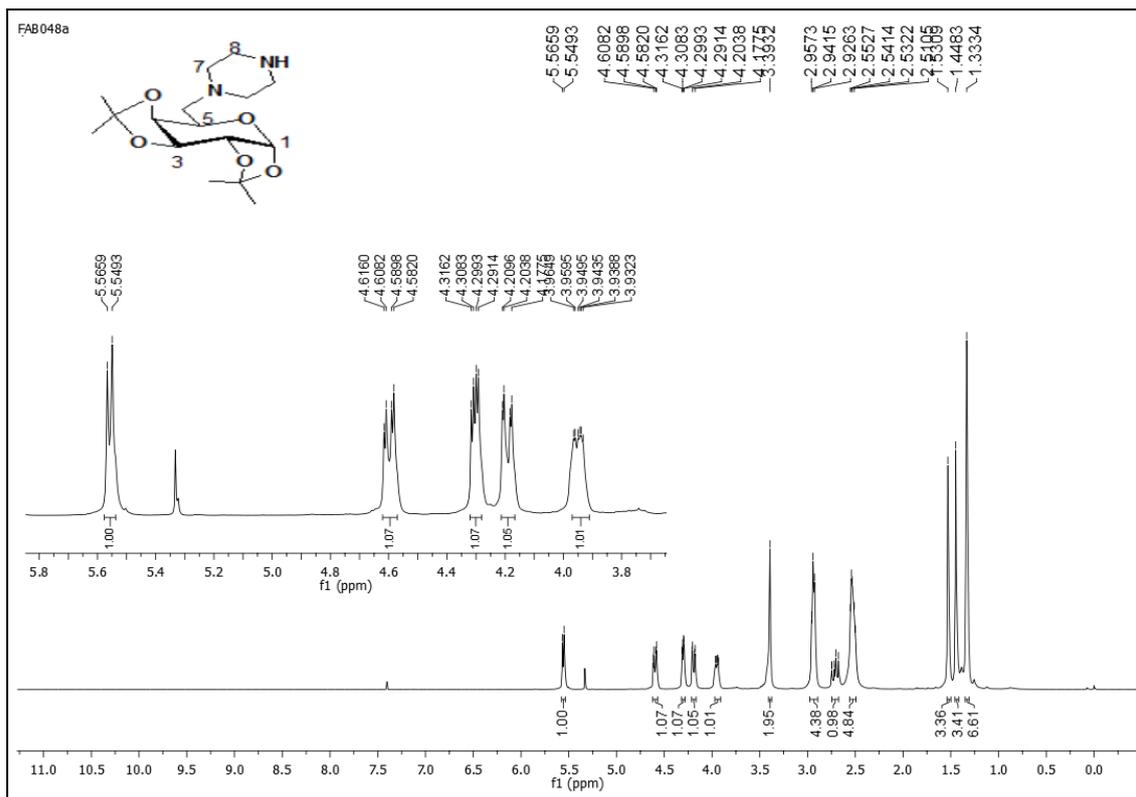


Figura 1.68: espectro de RMN de ^1H do composto **60** (300 MHz, CDCl_3).

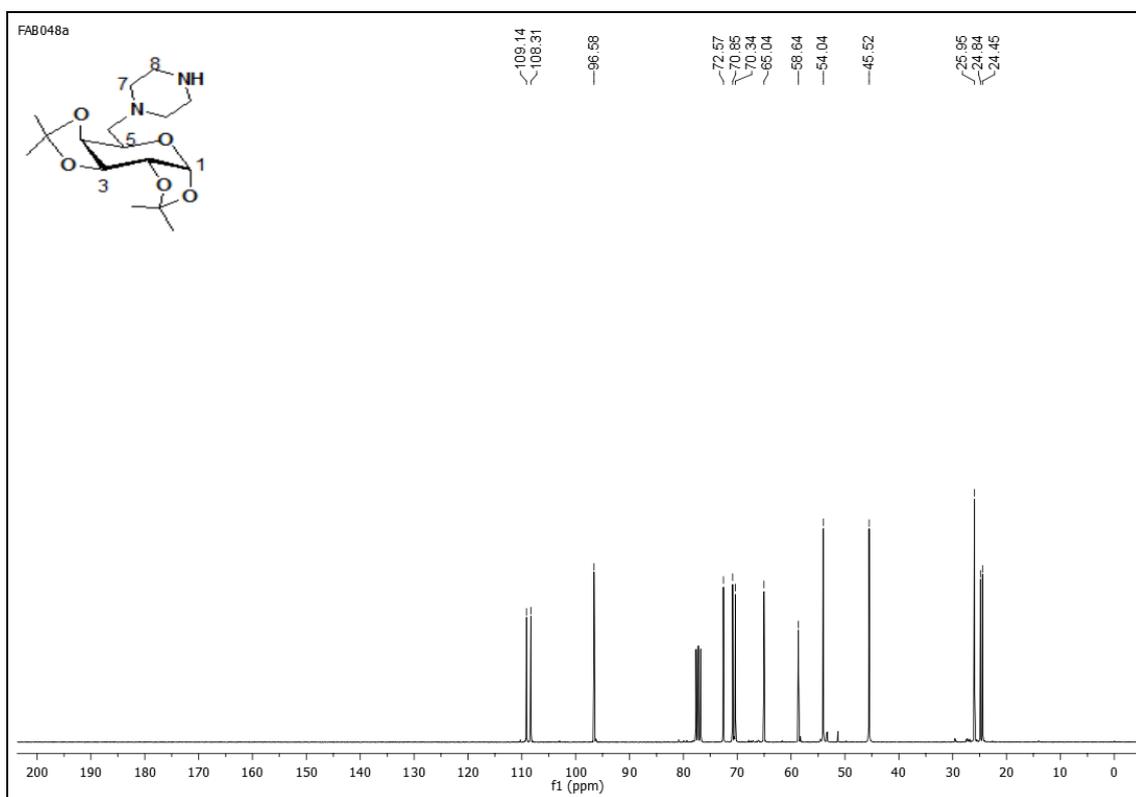


Figura 1.69: espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** (75 MHz, CDCl_3).

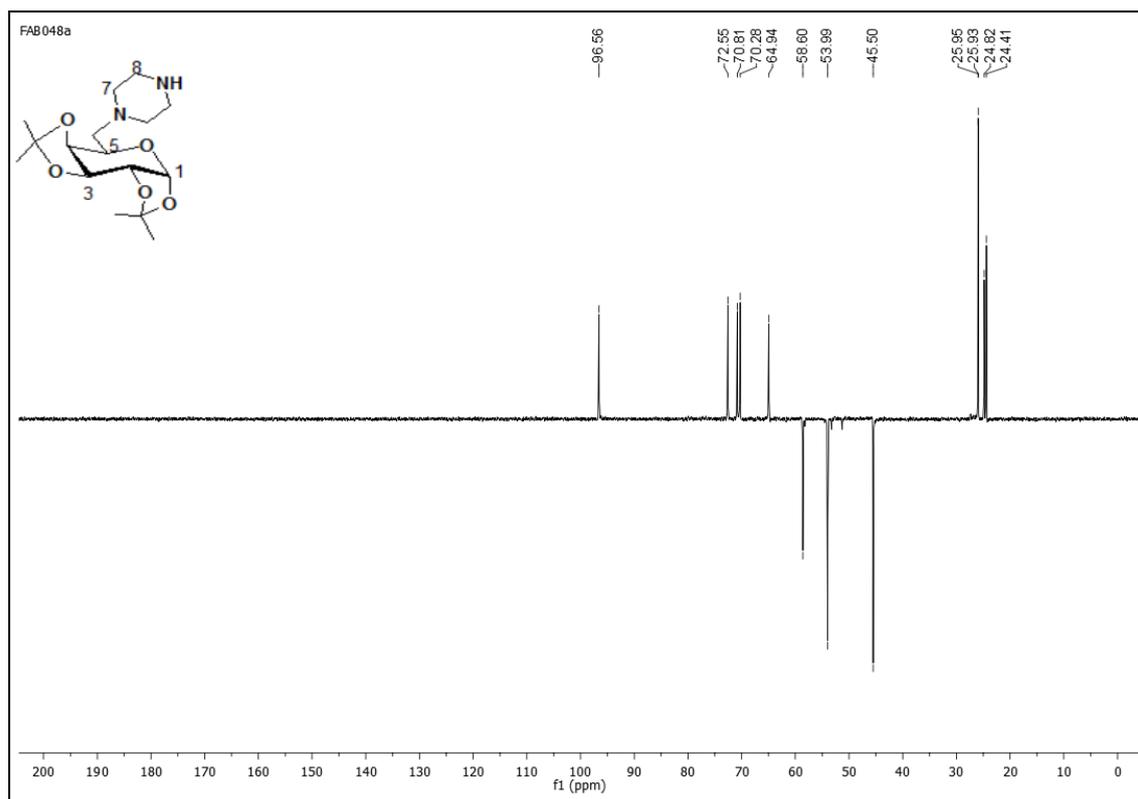


Figura 1.70: subspectro DEPT 135 do composto **60** (75 MHz, CDCl_3).

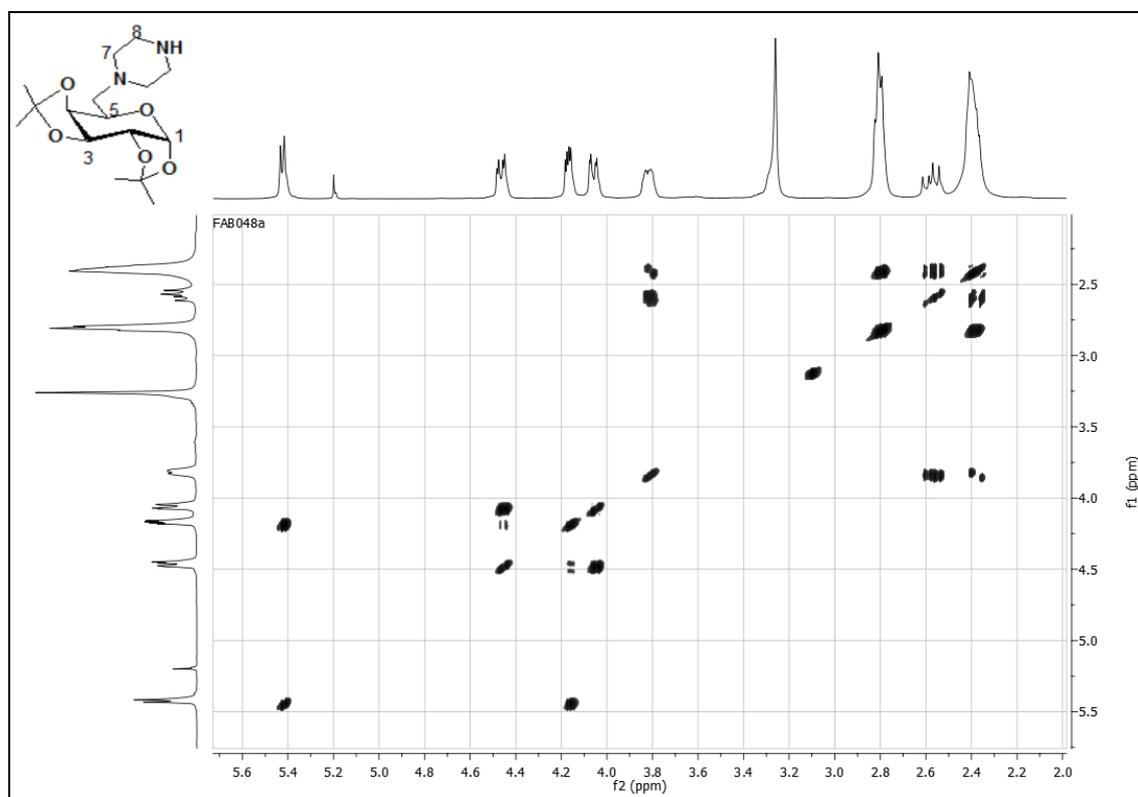


Figura 1.71: subspectro COSY do composto **60** (500 MHz, CDCl_3).

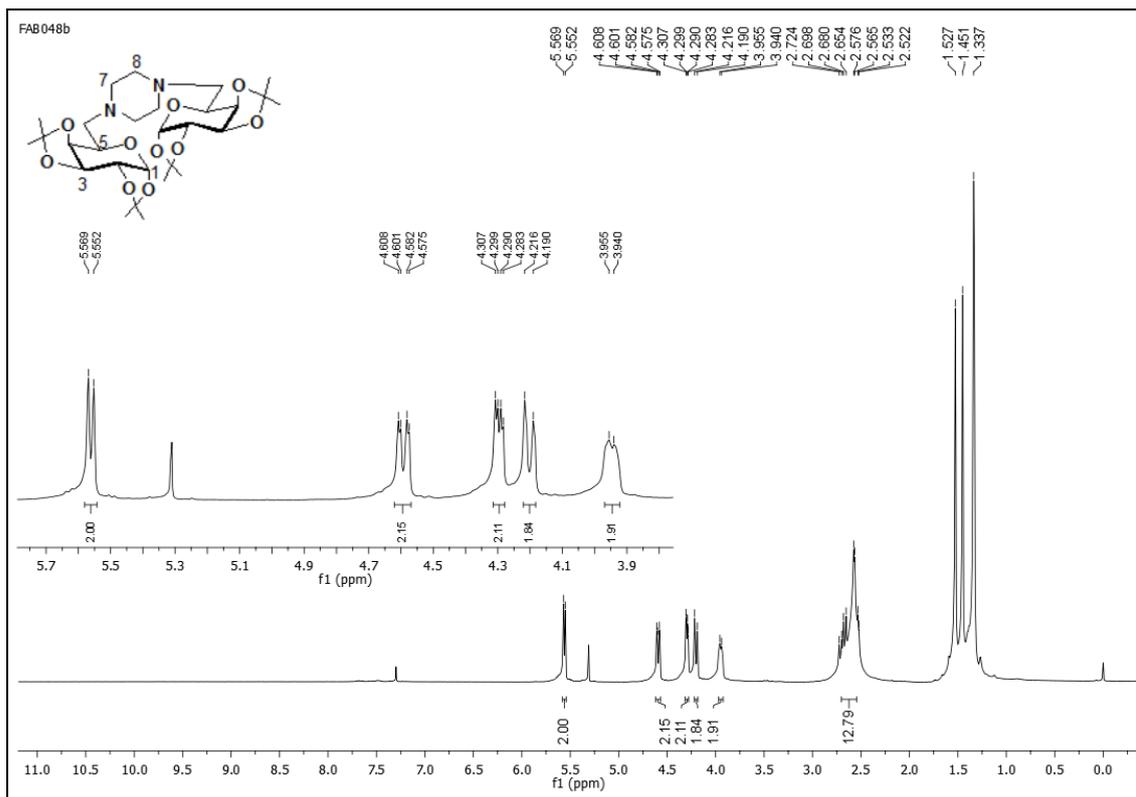


Figura 1.72: espectro de RMN de ^1H do composto **61** (300 MHz, CDCl_3).

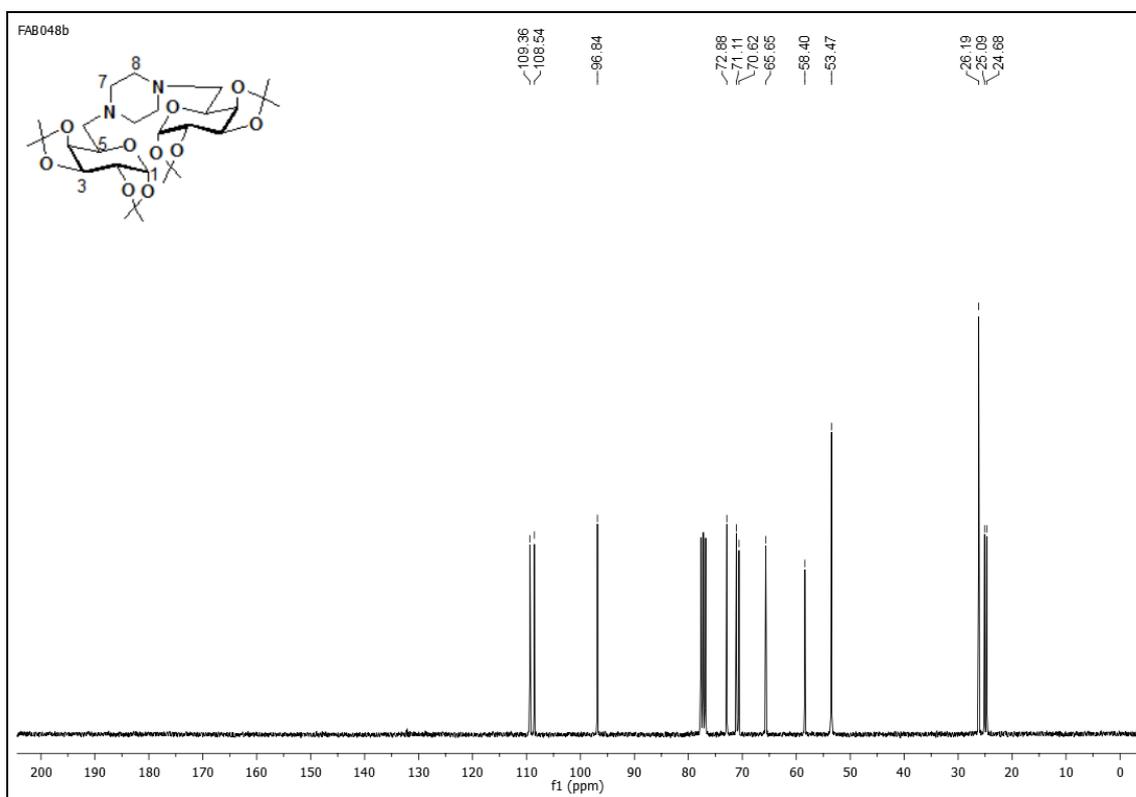


Figura 1.73: espectro de RMN de ^{13}C do composto **61** (75 MHz, CDCl_3).

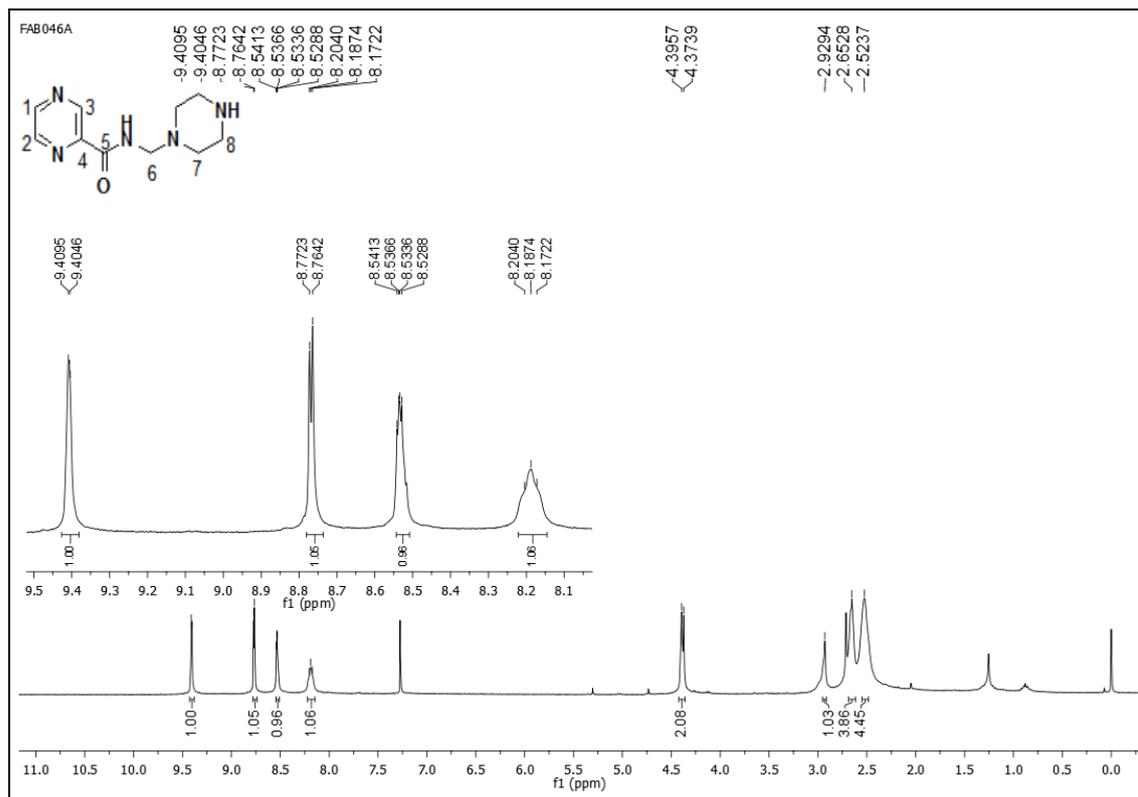


Figura 1.74: espectro de RMN de ^1H do composto **43** (300 MHz, CDCl_3).

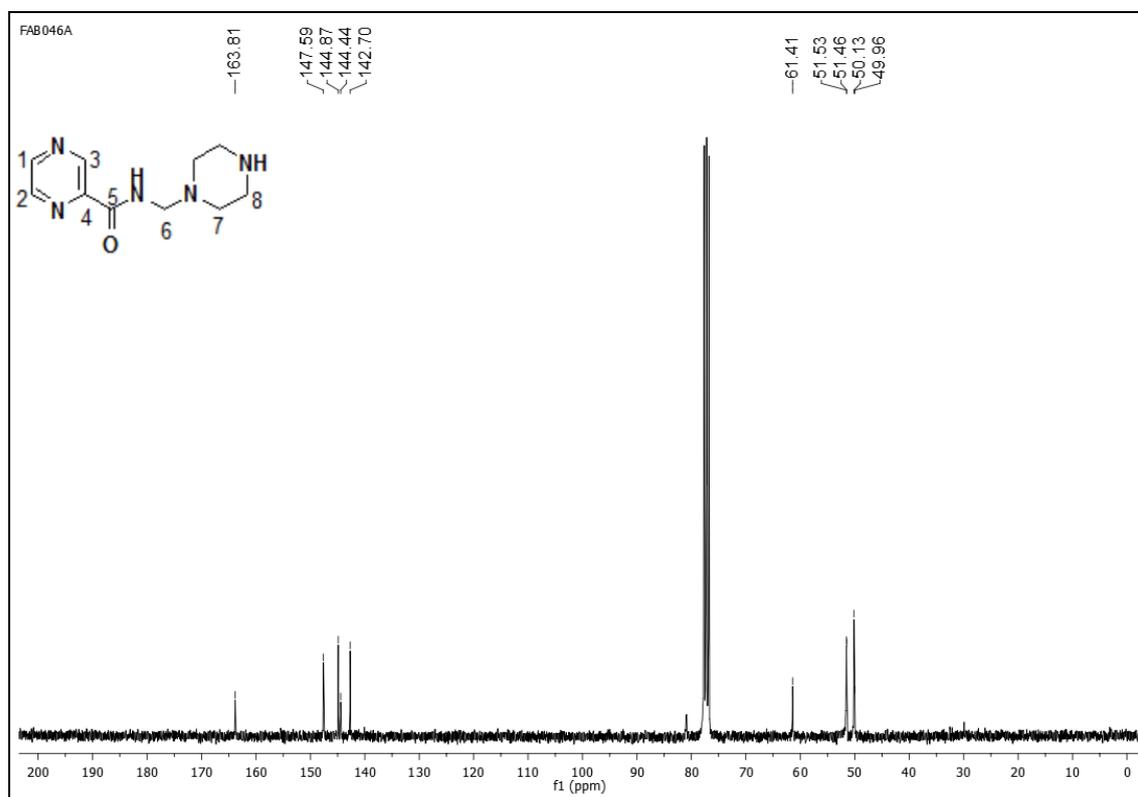


Figura 1.75: espectro de RMN de ^{13}C do composto **43** (75 MHz, CDCl_3).

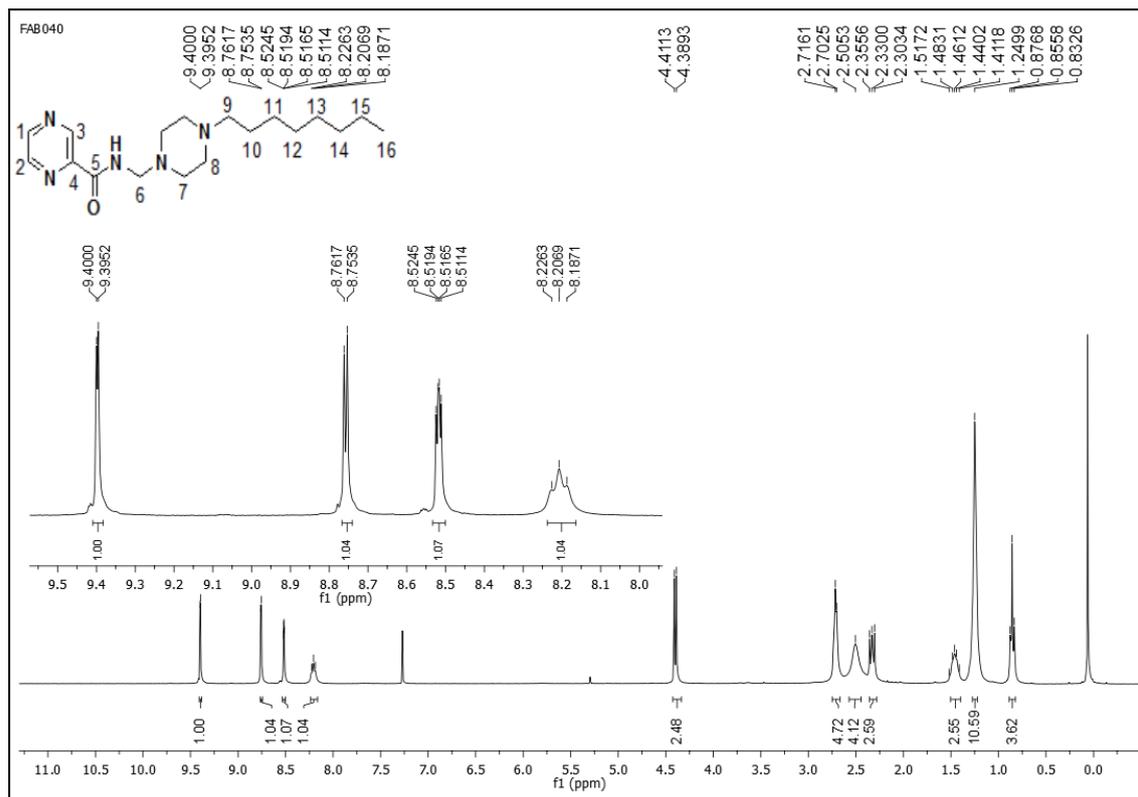


Figura 1.76: espectro de RMN de ^1H do composto **62** (300 MHz, CDCl_3).

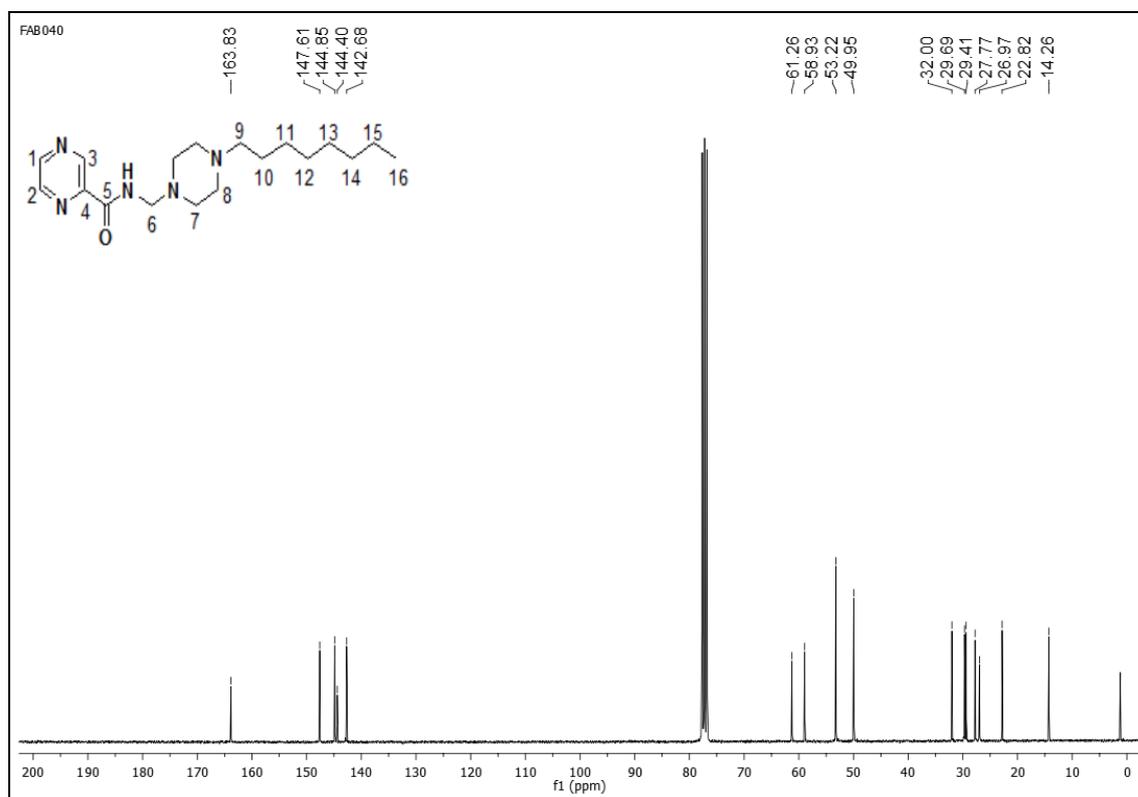


Figura 1.77: espectro de RMN de ^{13}C do composto **62** (75 MHz, CDCl_3).

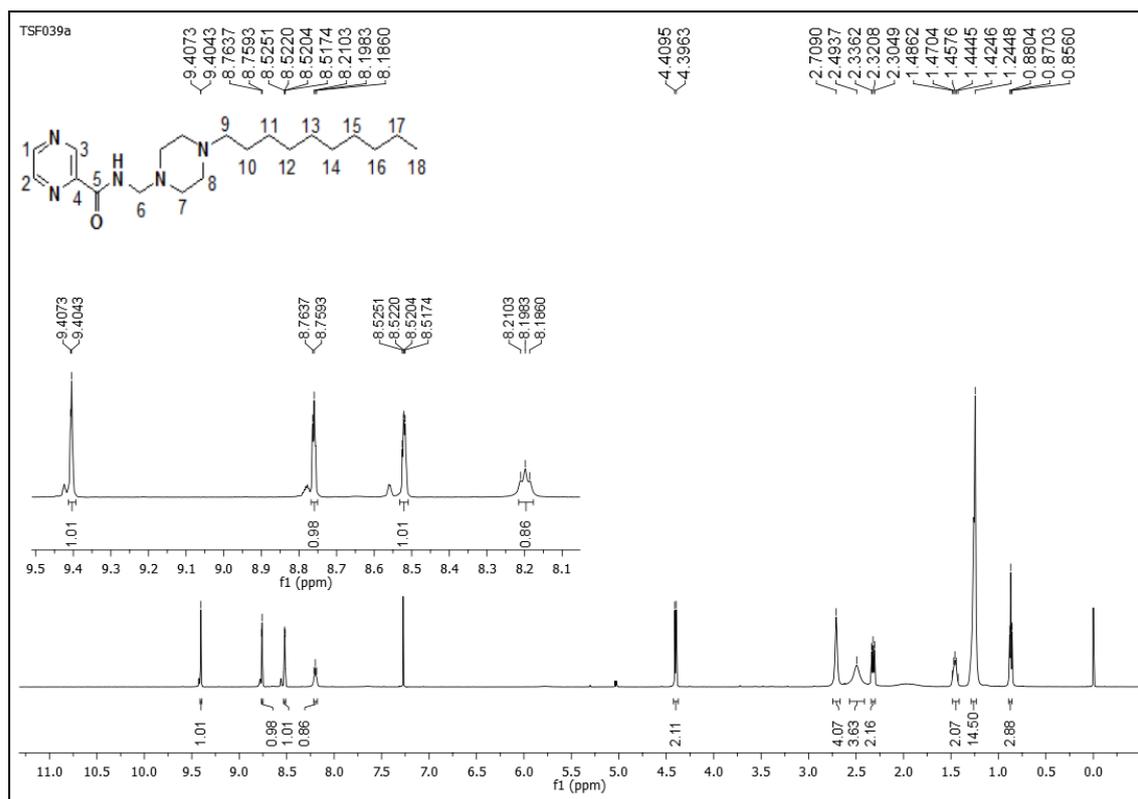


Figura 1.78: espectro de RMN de ^1H do composto **63** (300 MHz, CDCl_3).

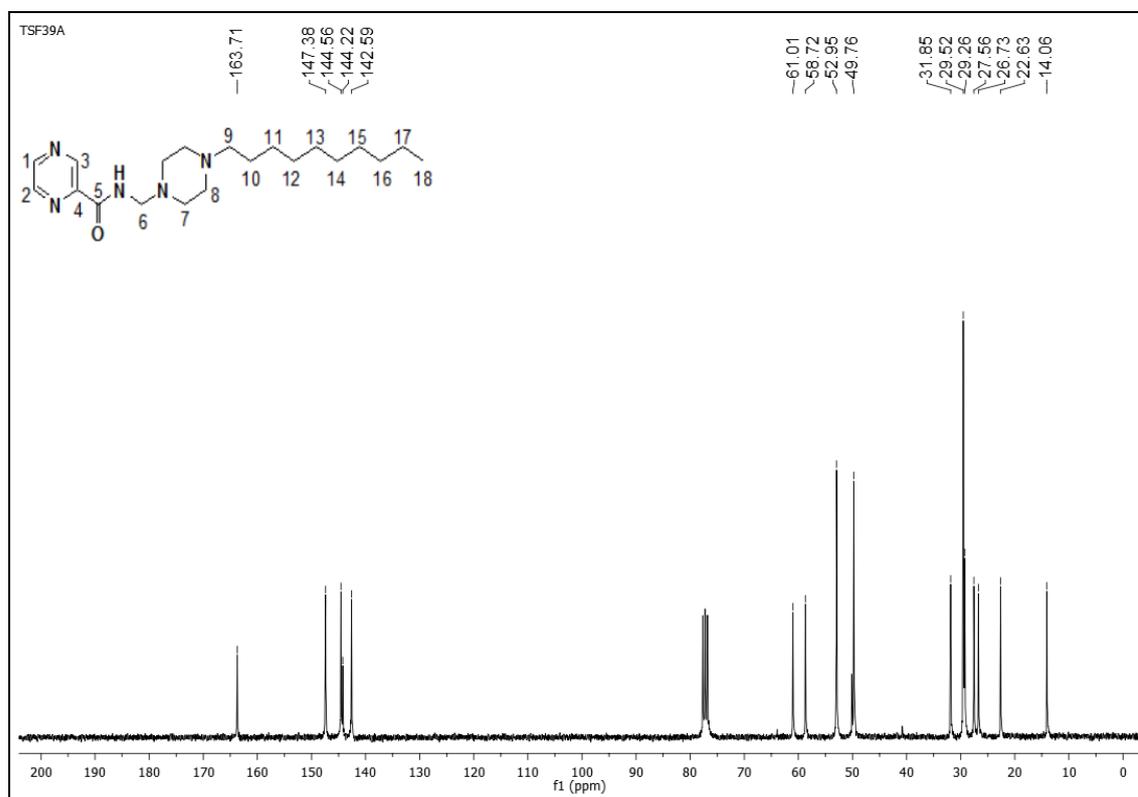


Figura 1.79: espectro de RMN de ^{13}C do composto **63** (75 MHz, CDCl_3).

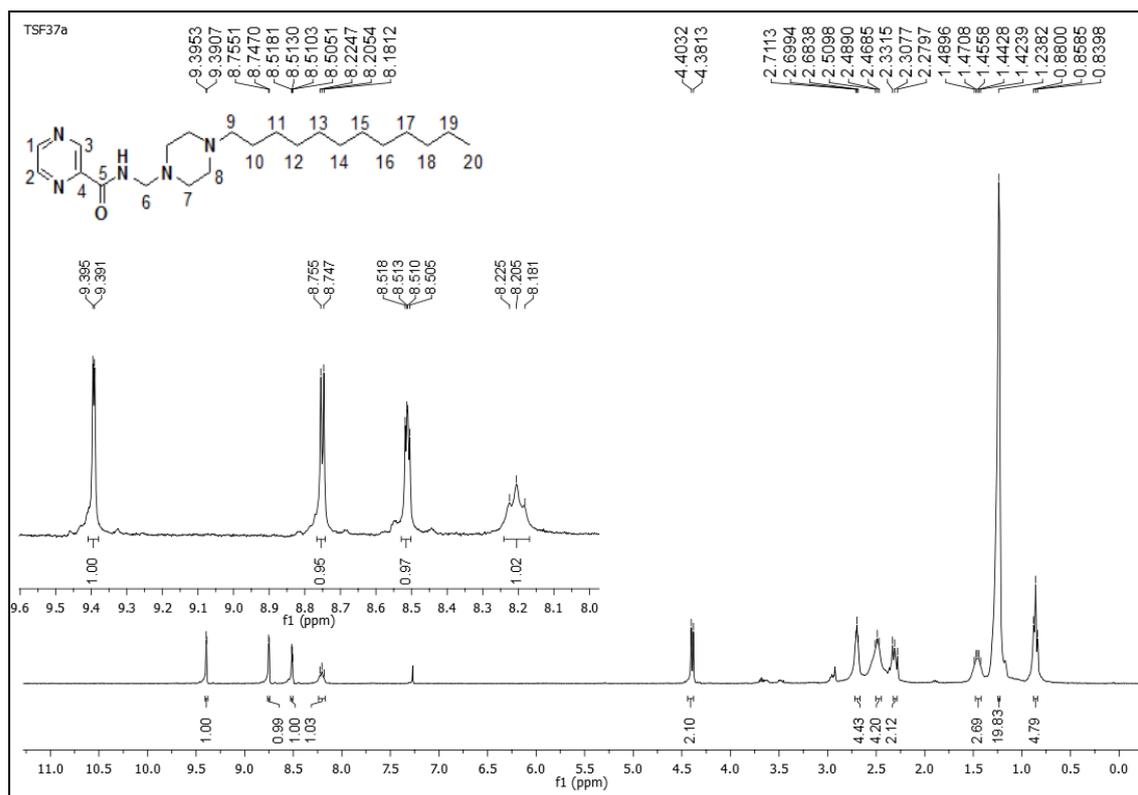


Figura 1.80: espectro de RMN de ^1H do composto **64** (300 MHz, CDCl_3).

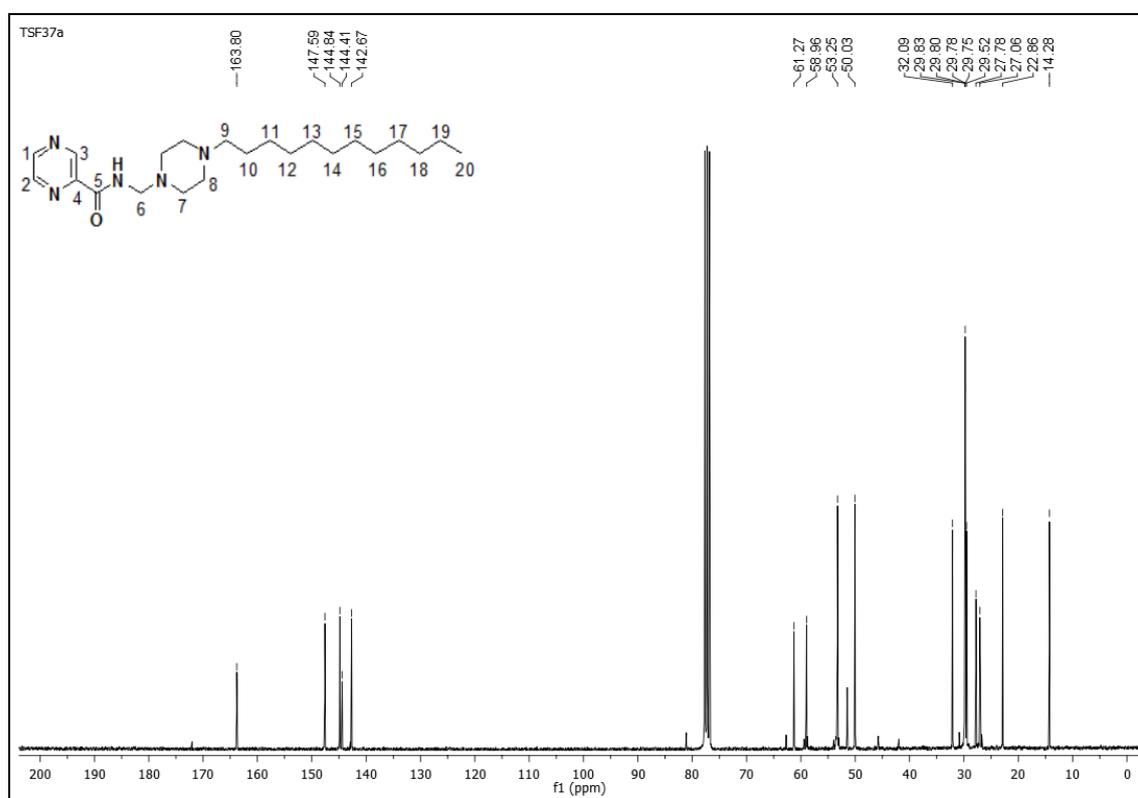


Figura 1.81: espectro de RMN de ^{13}C do composto **64** (75 MHz, CDCl_3).

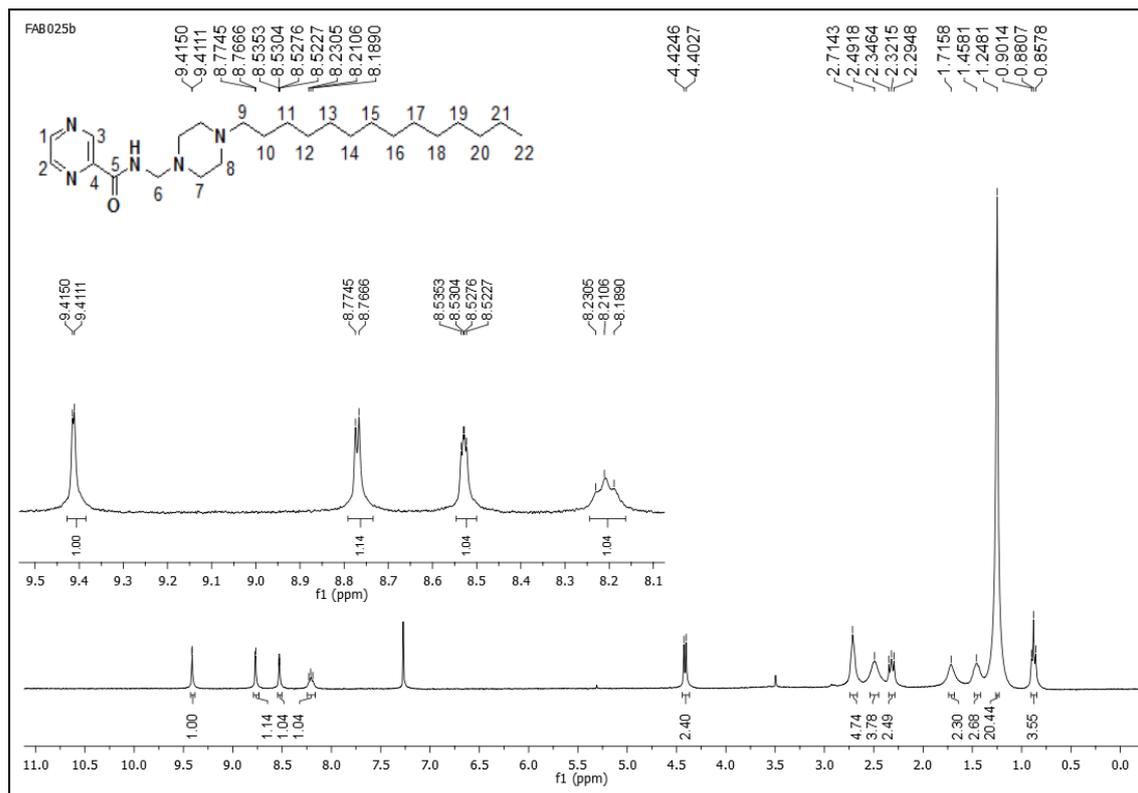


Figura 1.82: espectro de RMN de ¹H do composto **65** (300 MHz, CDCl₃).

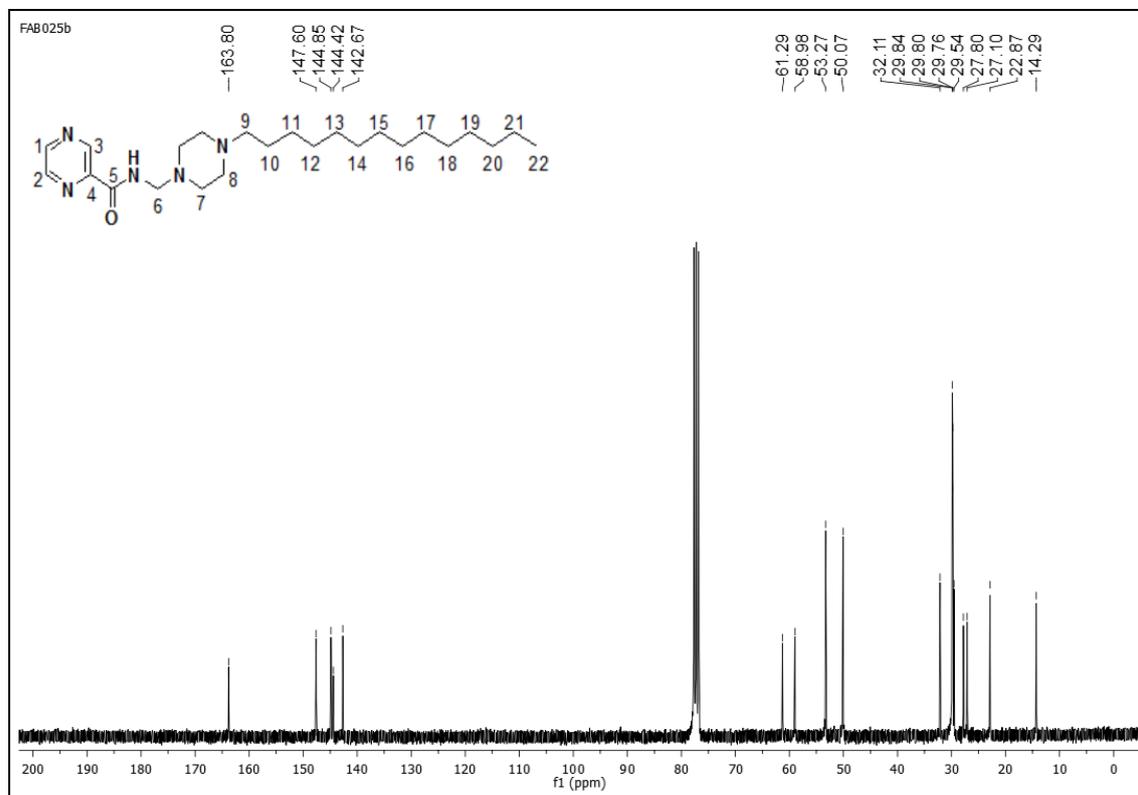


Figura 1.83: espectro de RMN de ¹³C do composto **65** (75 MHz, CDCl₃).

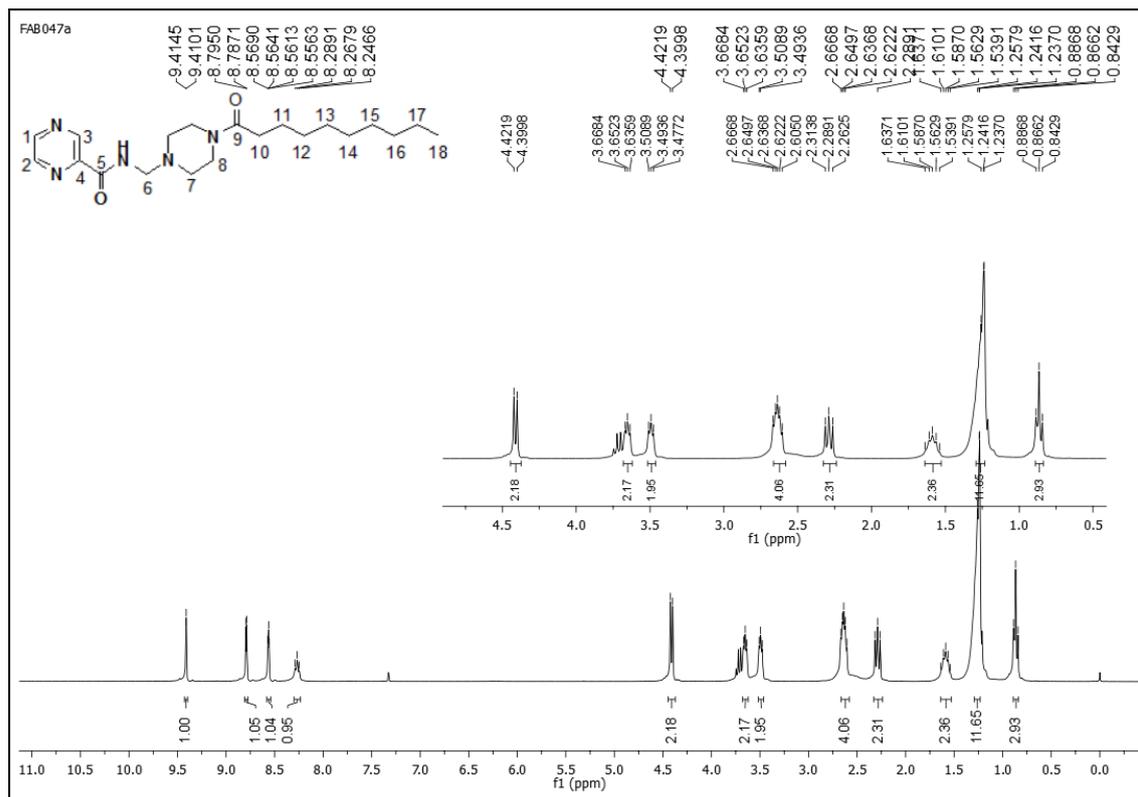


Figura 1.84: espectro de RMN de ^1H do composto **66** (300 MHz, CDCl_3).

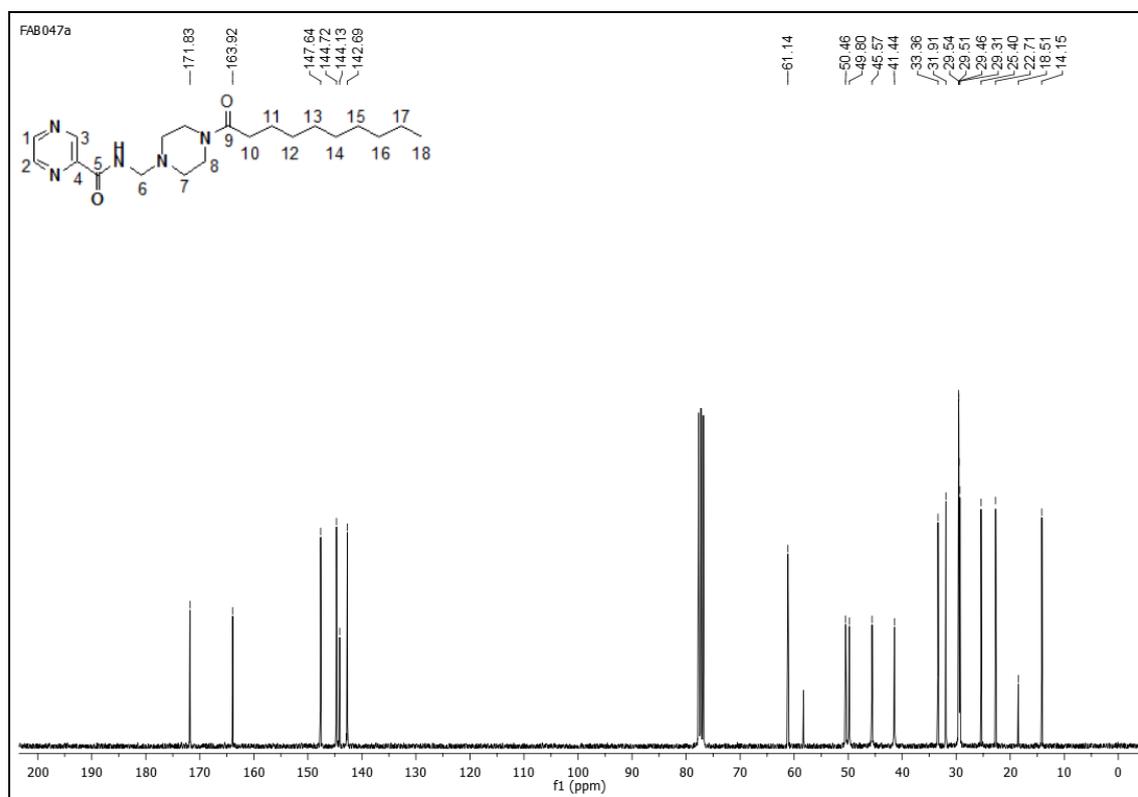


Figura 1.85: espectro de RMN de ^{13}C do composto **66** (75 MHz, CDCl_3).

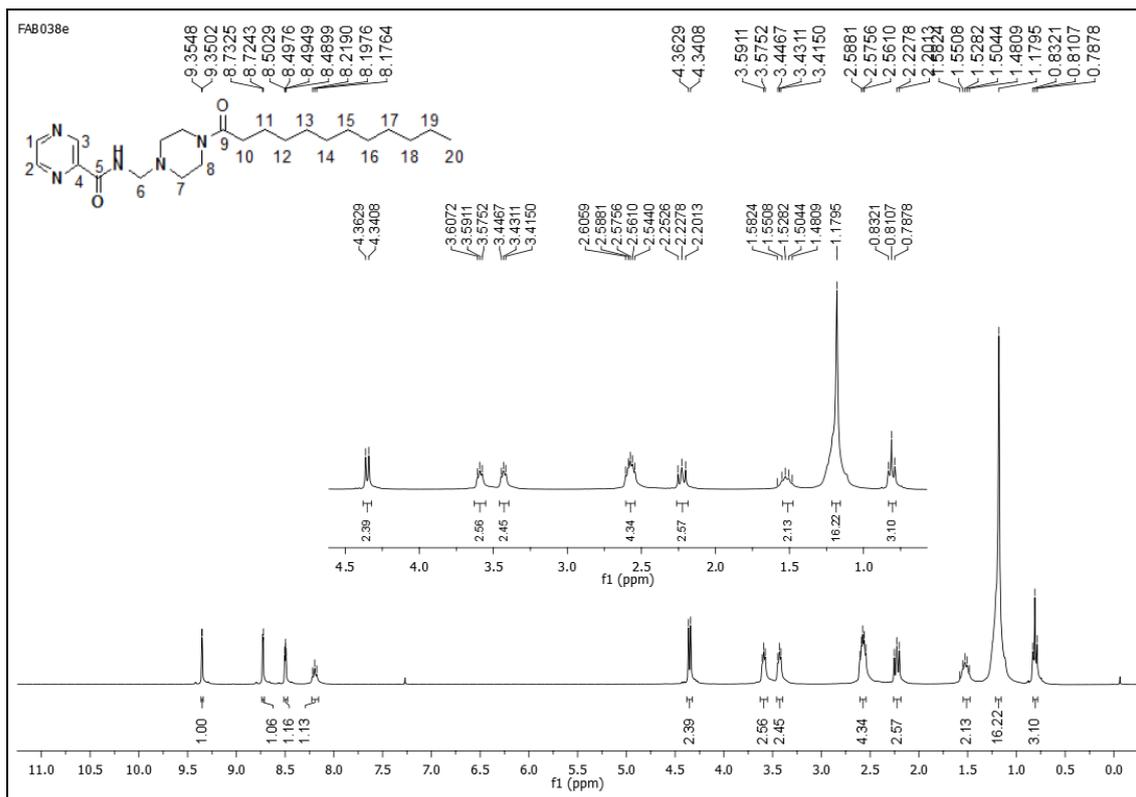


Figura 1.86: espectro de RMN de ¹H do composto **67** (300 MHz, CDCl₃).

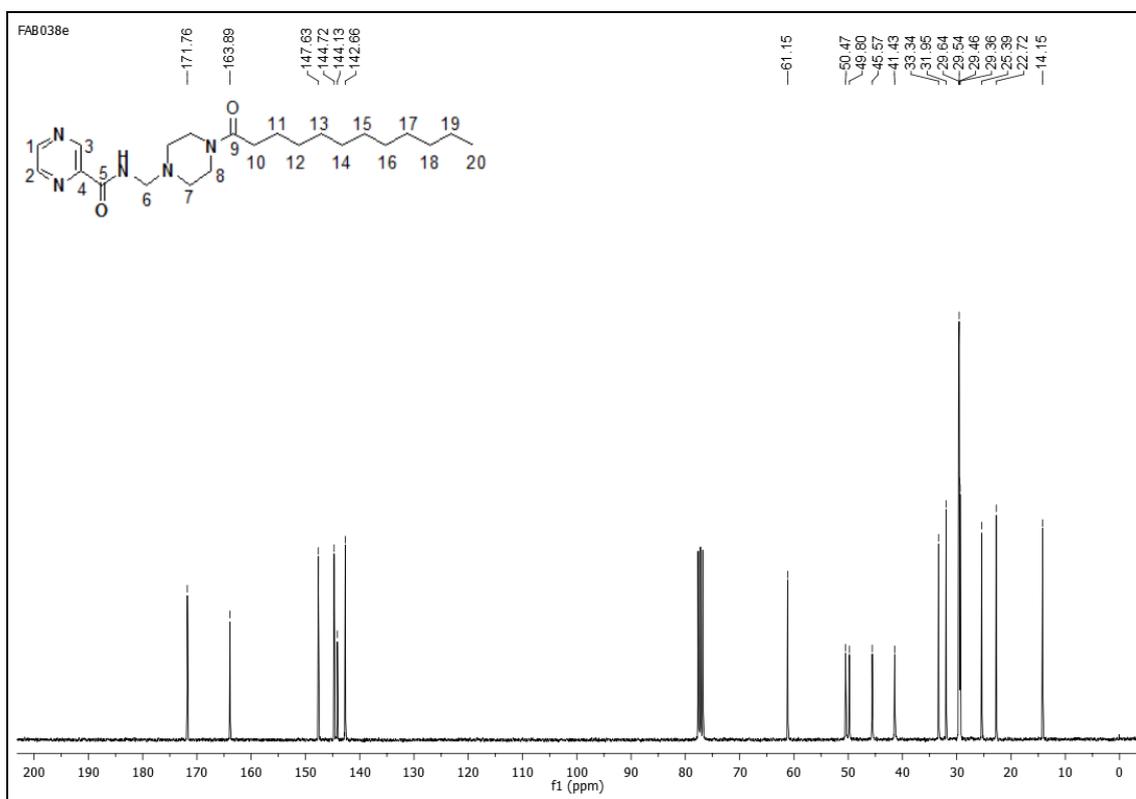


Figura 1.87: espectro de RMN de ¹³C do composto **67** (75 MHz, CDCl₃).

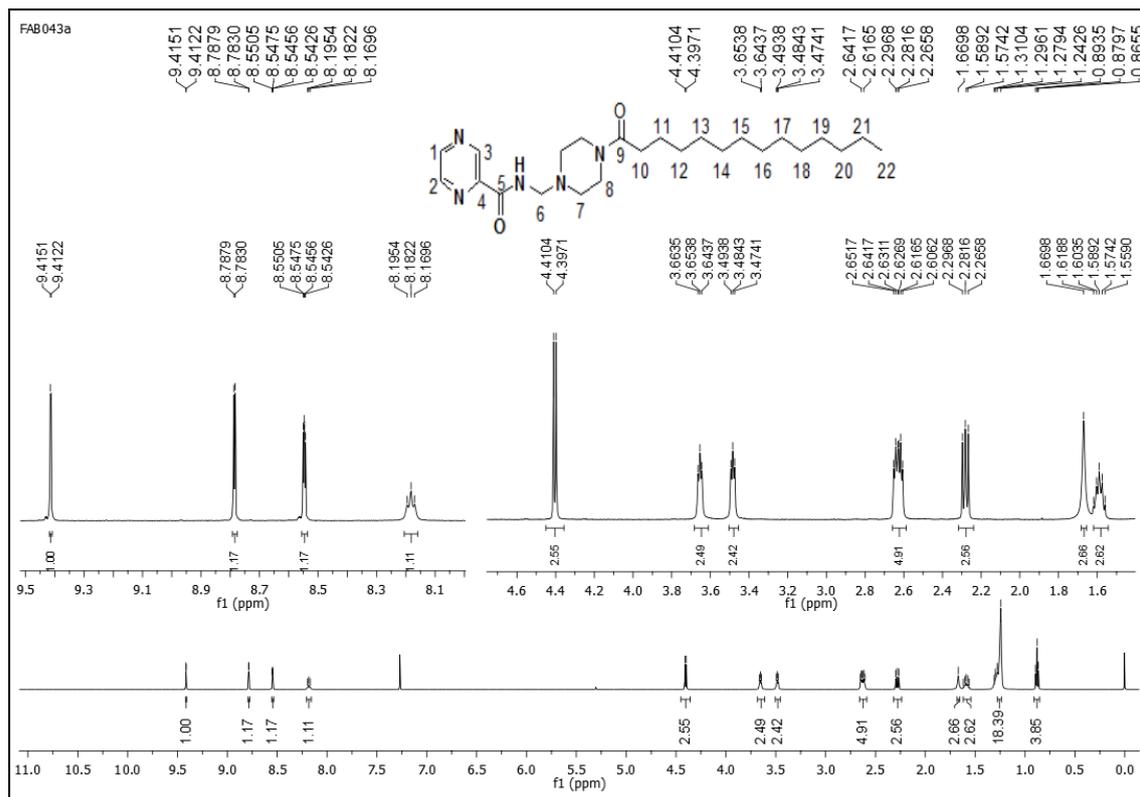


Figura 1.88: espectro de RMN de ¹H do composto **68** (500 MHz, CDCl₃).

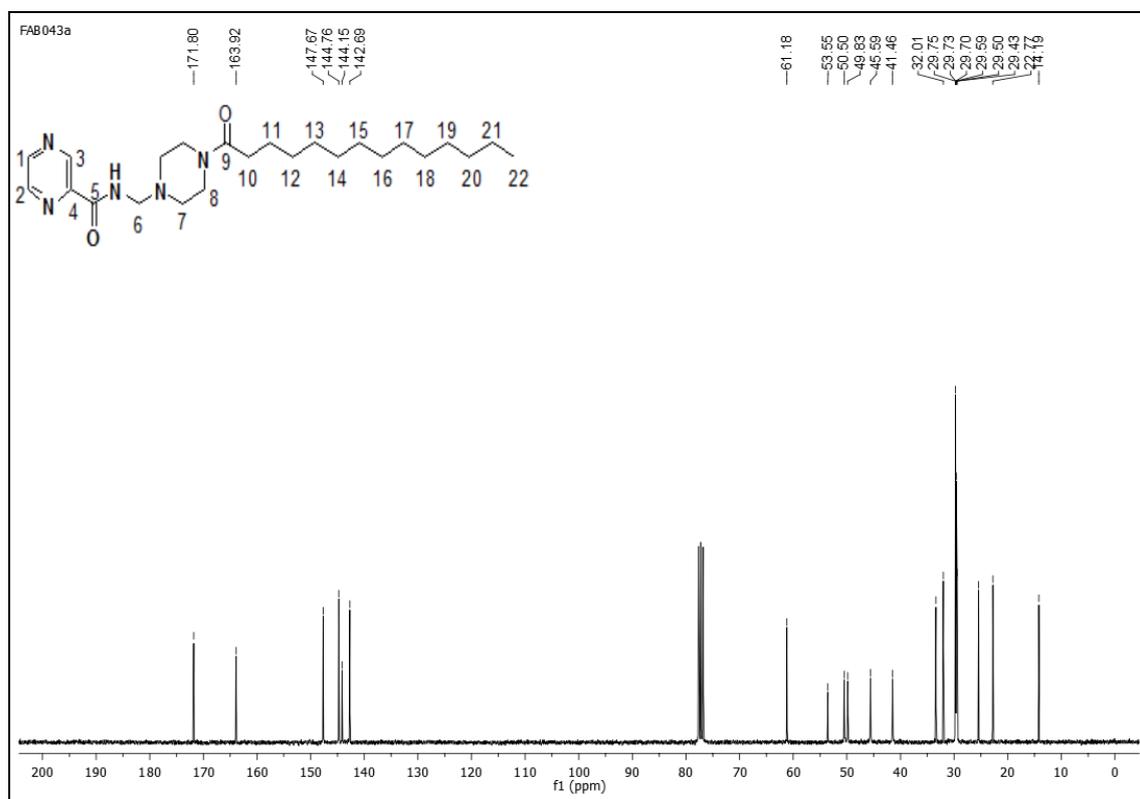


Figura 1.89: espectro de RMN de ¹³C do composto **68** (75 MHz, CDCl₃).

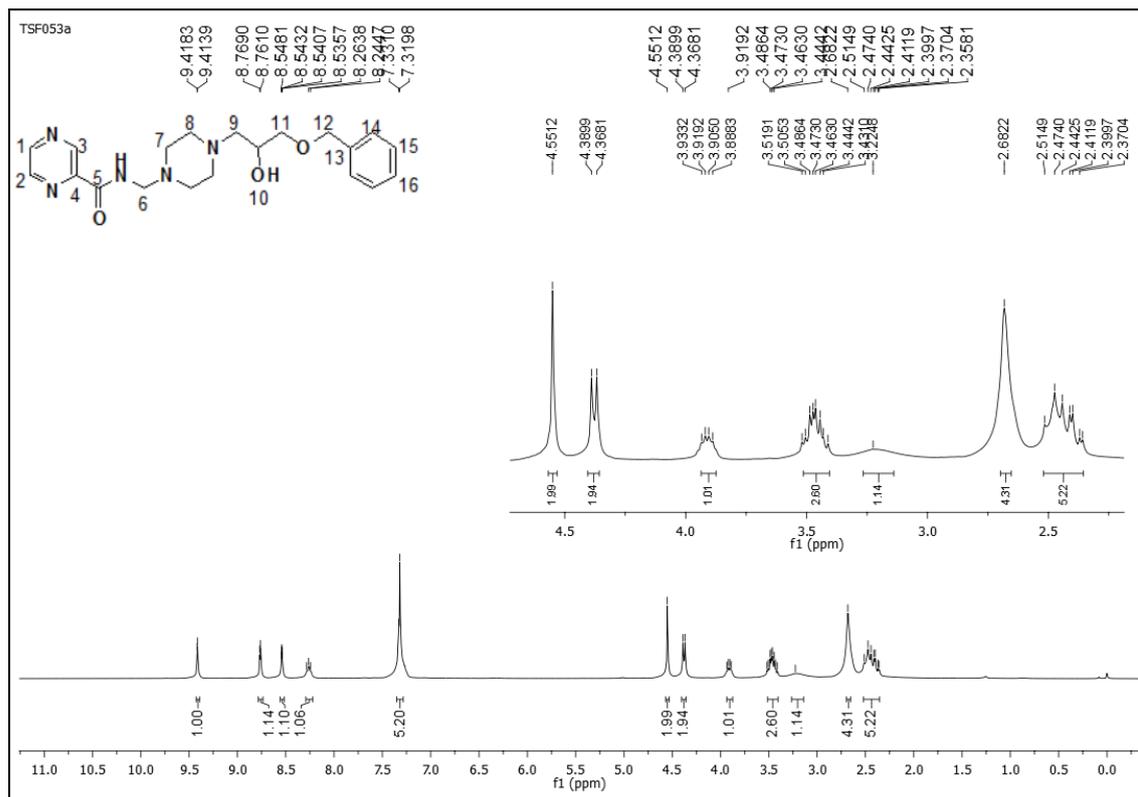


Figura 1.90: espectro de RMN de ^1H do composto **69** (300 MHz, CDCl_3).

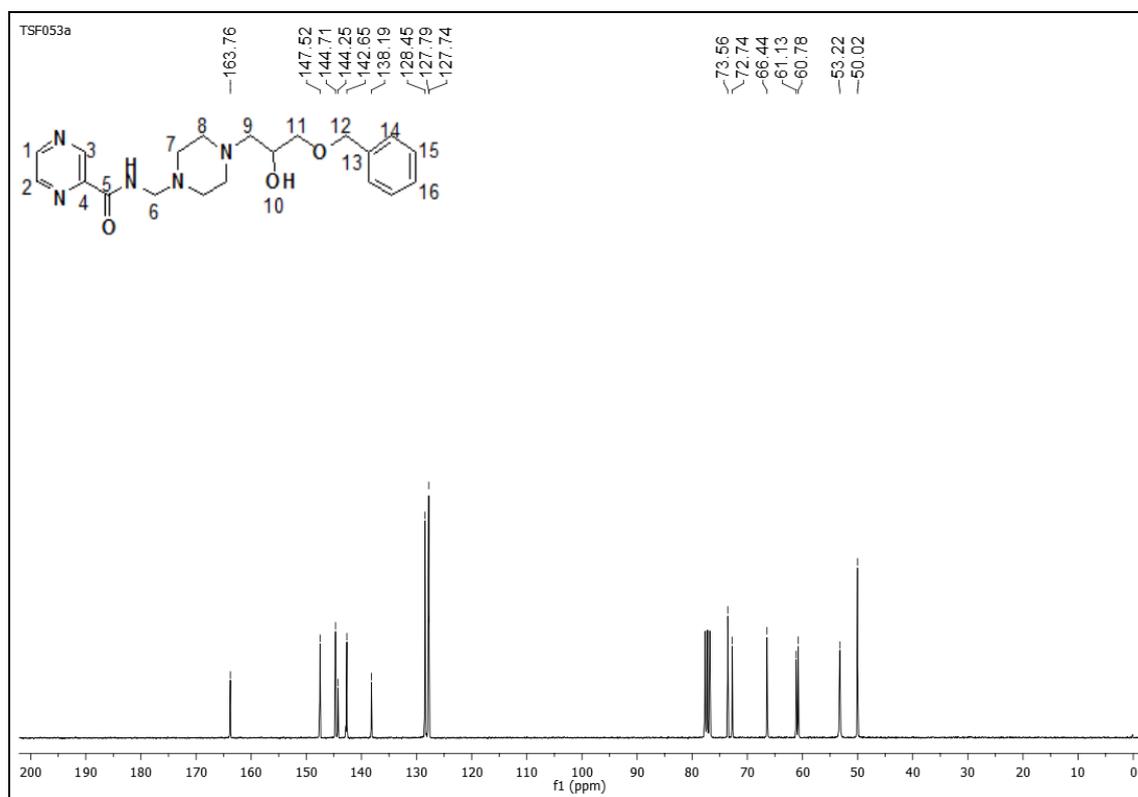


Figura 1.91: espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (75 MHz, CDCl_3).

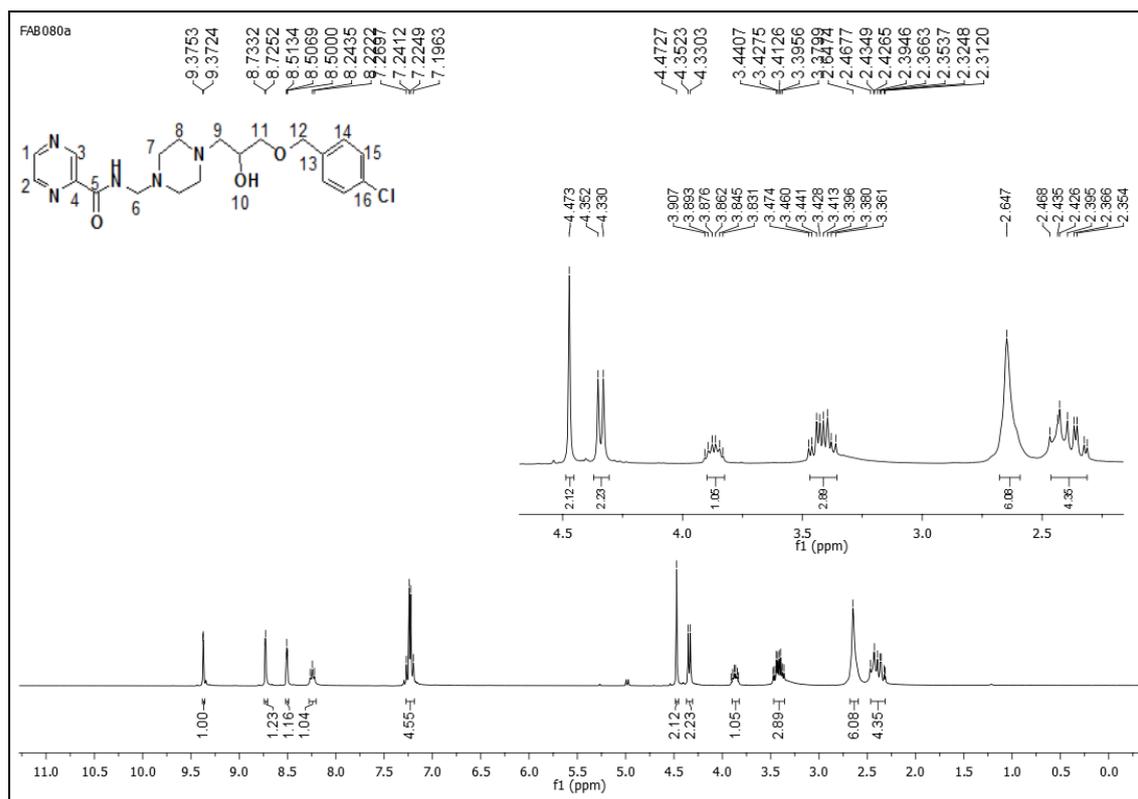


Figura 1.92: espectro de RMN de ^1H do composto **70** (500 MHz, CDCl_3).

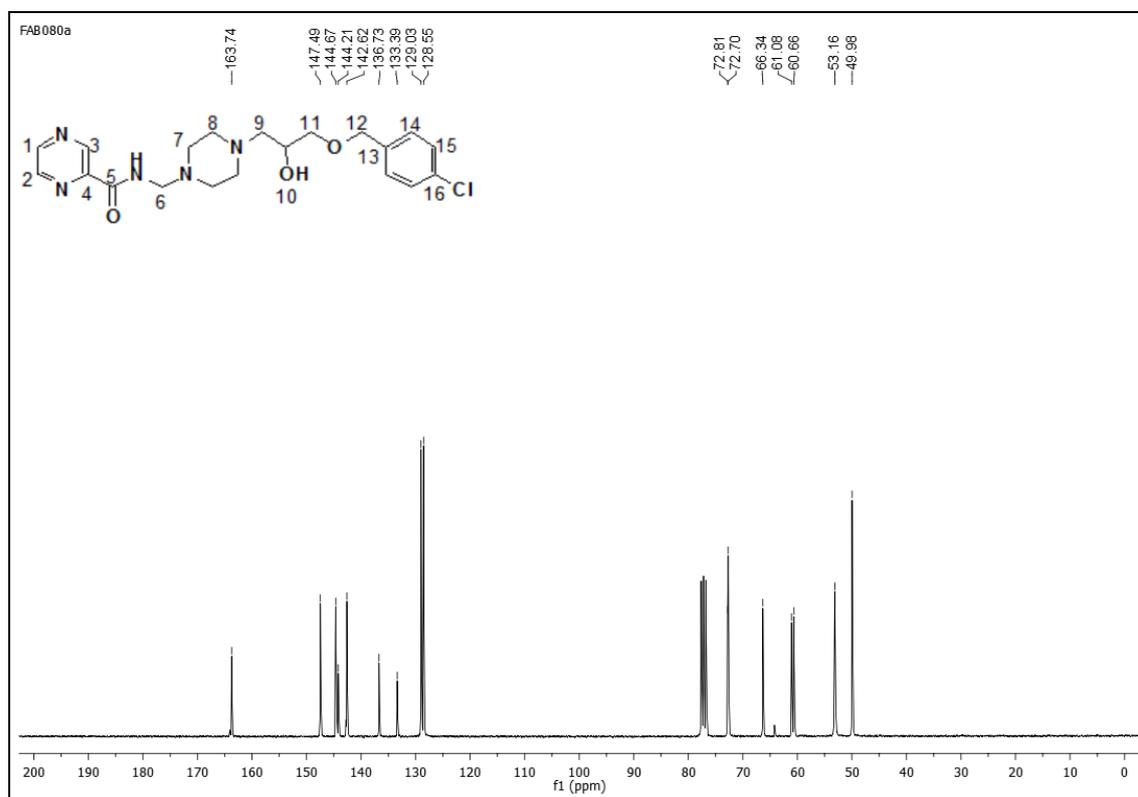


Figura 1.93: espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (75 MHz, CDCl_3).

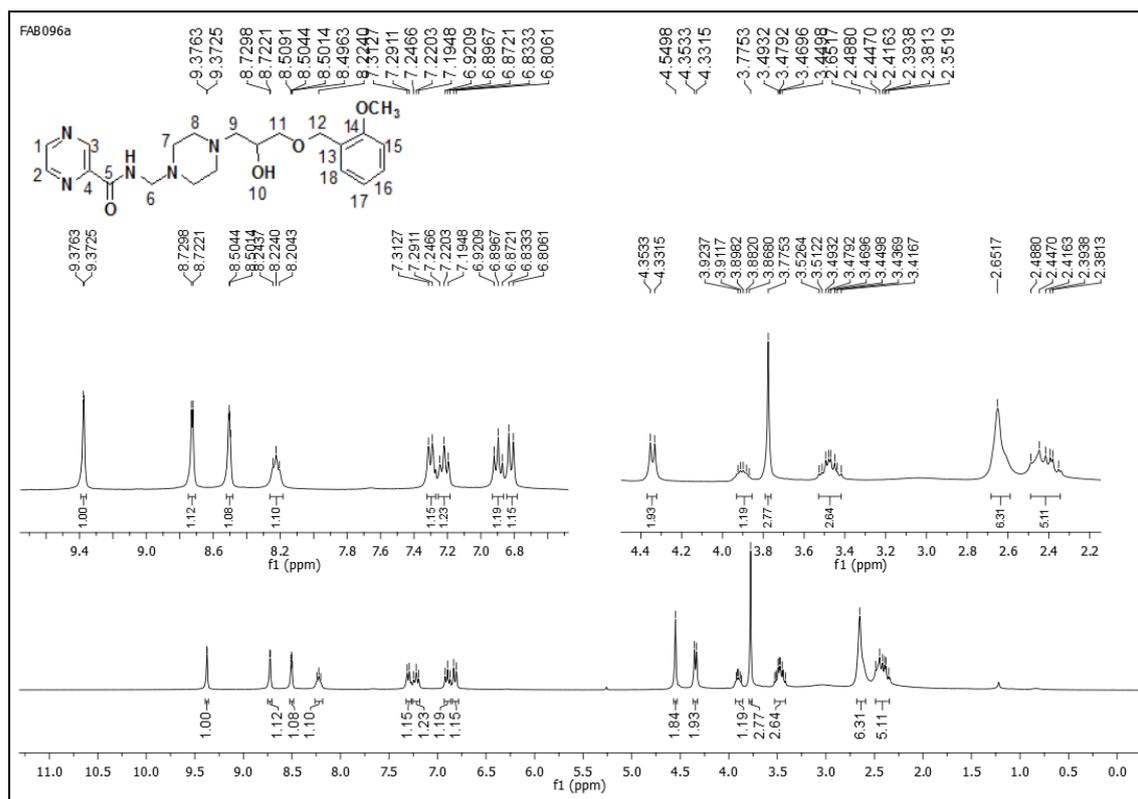


Figura 1.94: espectro de RMN de ¹H do composto **71** (500 MHz, CDCl₃).

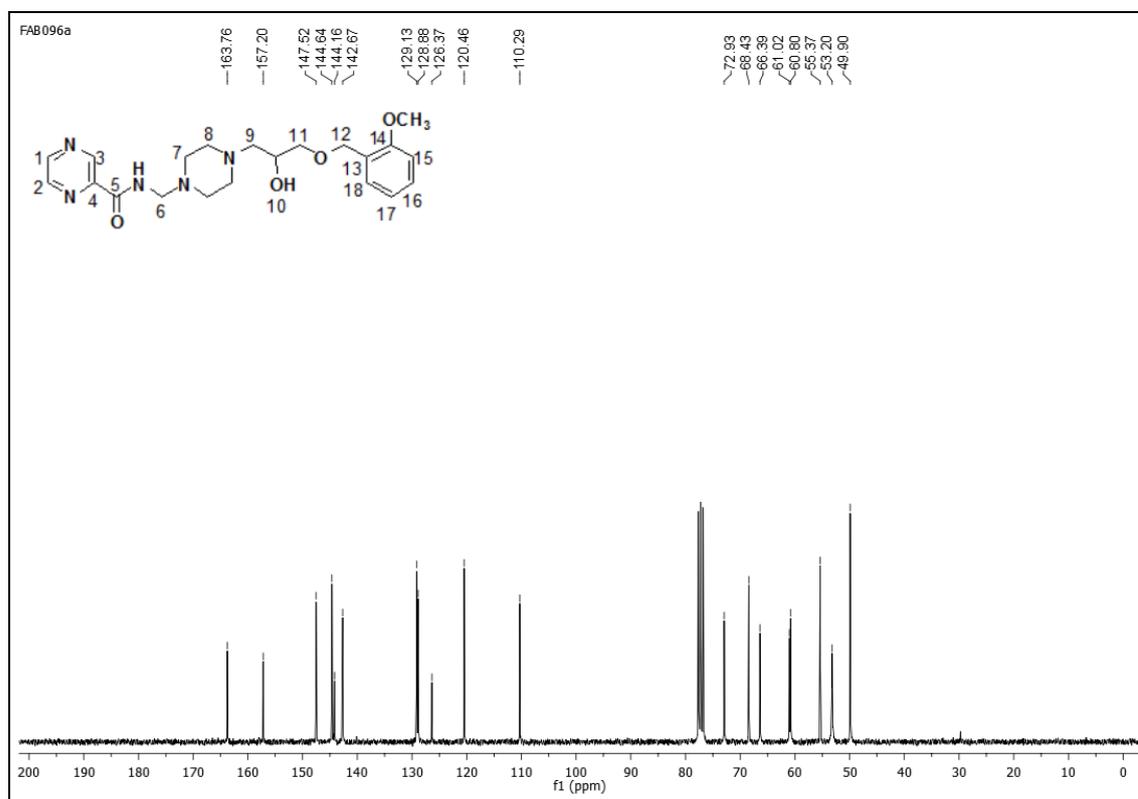


Figura 1.95: espectro de RMN de ¹³C do composto **71** (75 MHz, CDCl₃).

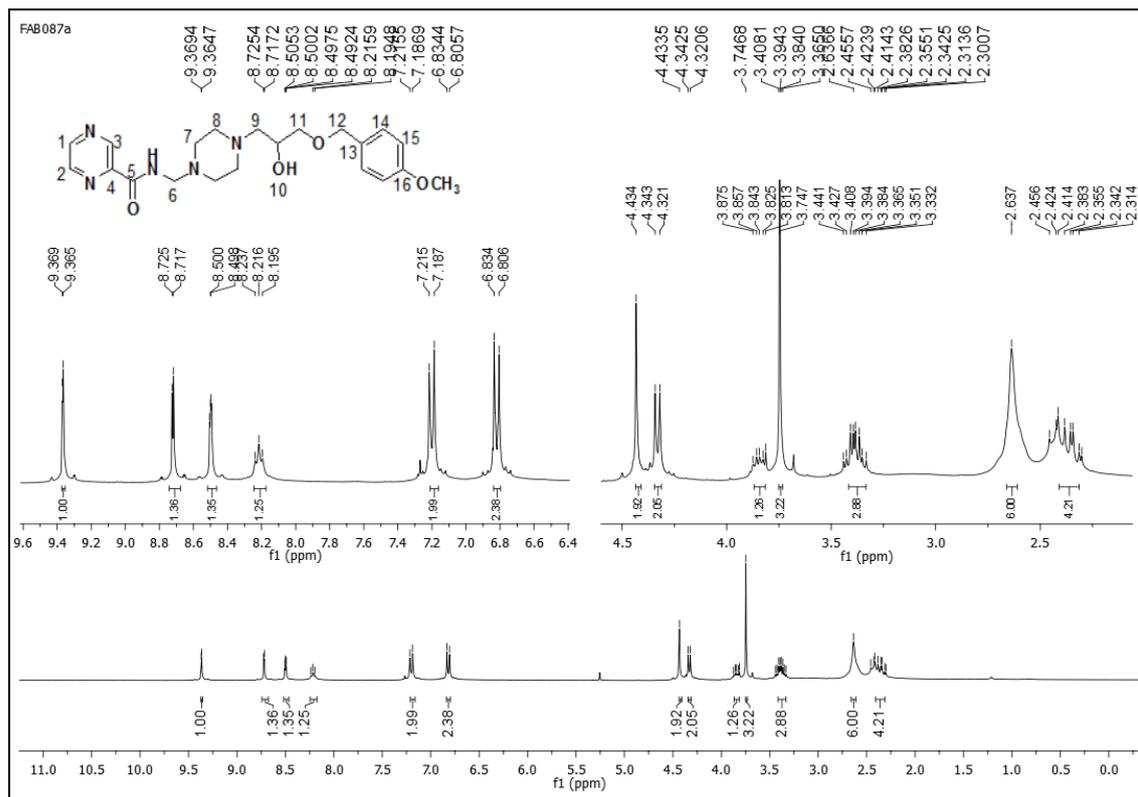


Figura 1.96: espectro de RMN de ¹H do composto **72** (500 MHz, CDCl₃).

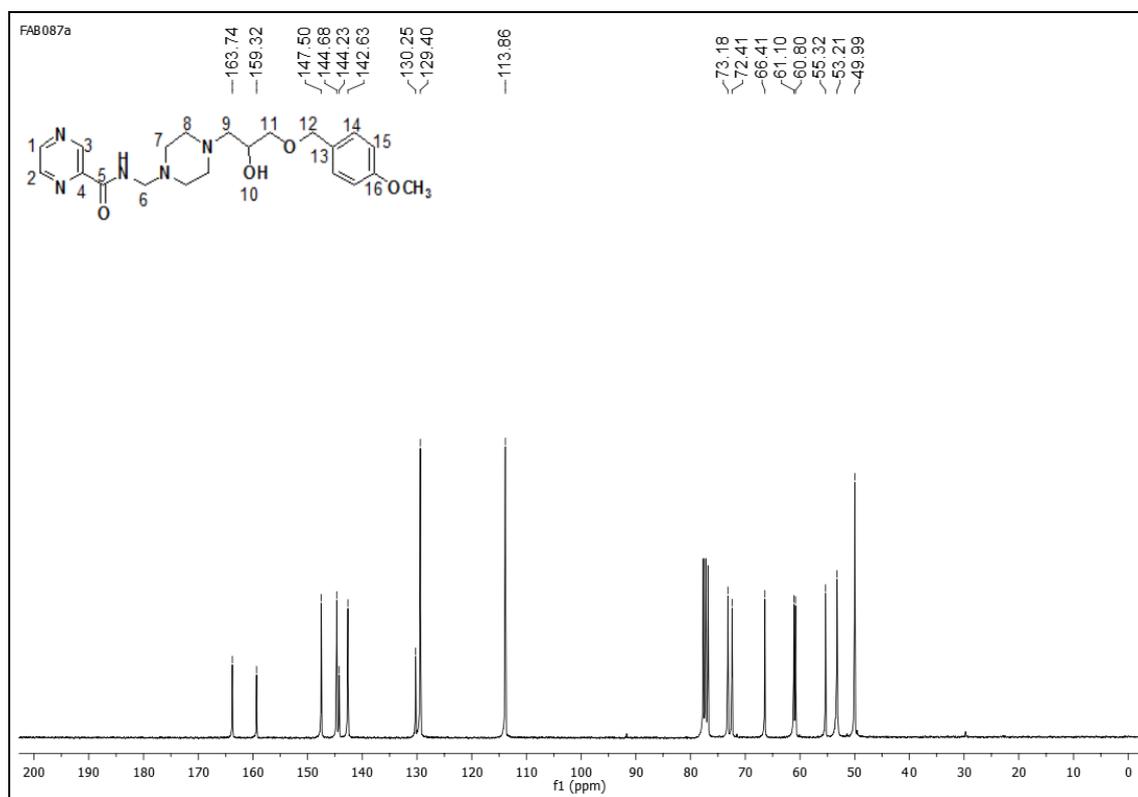


Figura 1.97: espectro de RMN de ¹³C do composto **72** (75 MHz, CDCl₃).

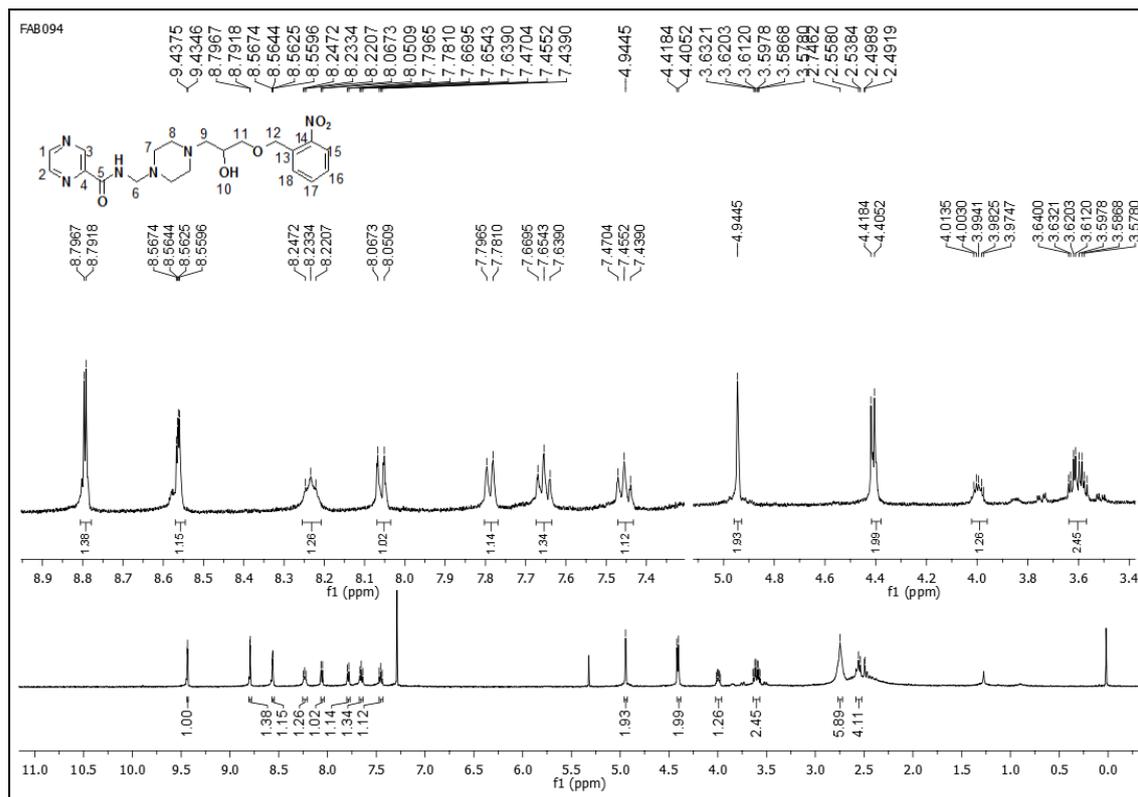


Figura 1.98: espectro de RMN de ¹H do composto **73** (500 MHz, CDCl₃).

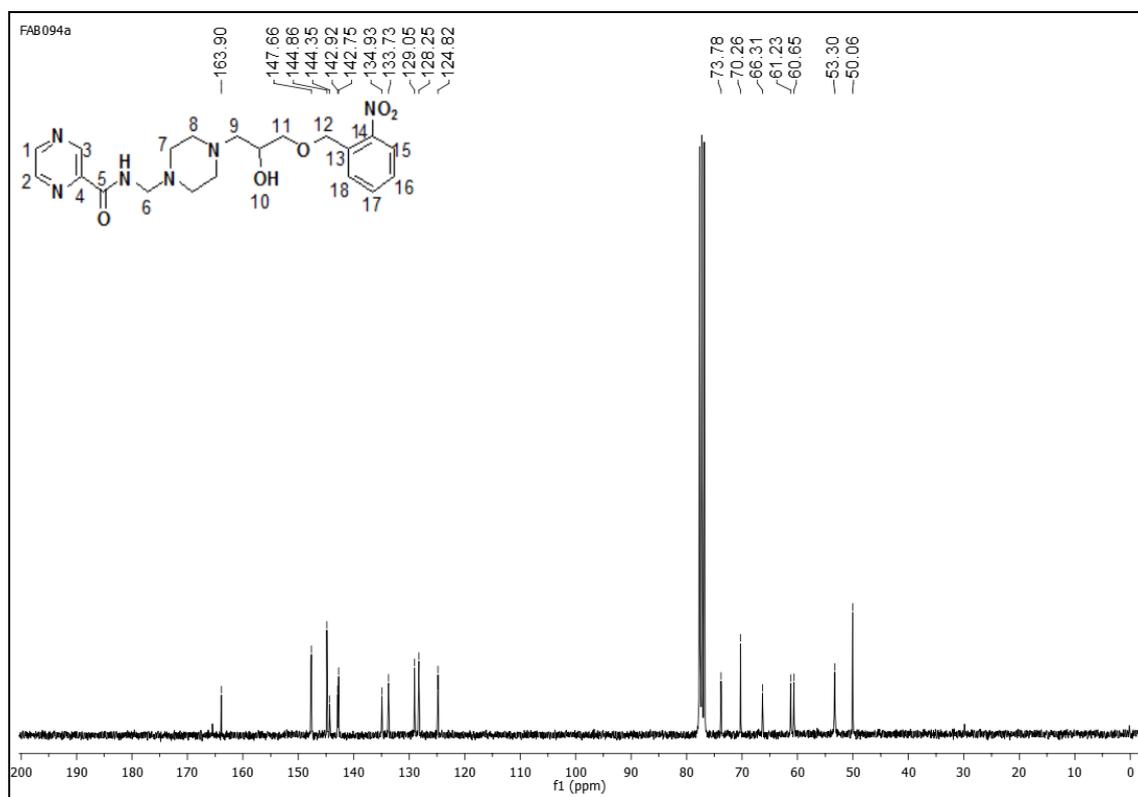


Figura 1.99: espectro de RMN de ¹³C do composto **73** (75 MHz, CDCl₃).

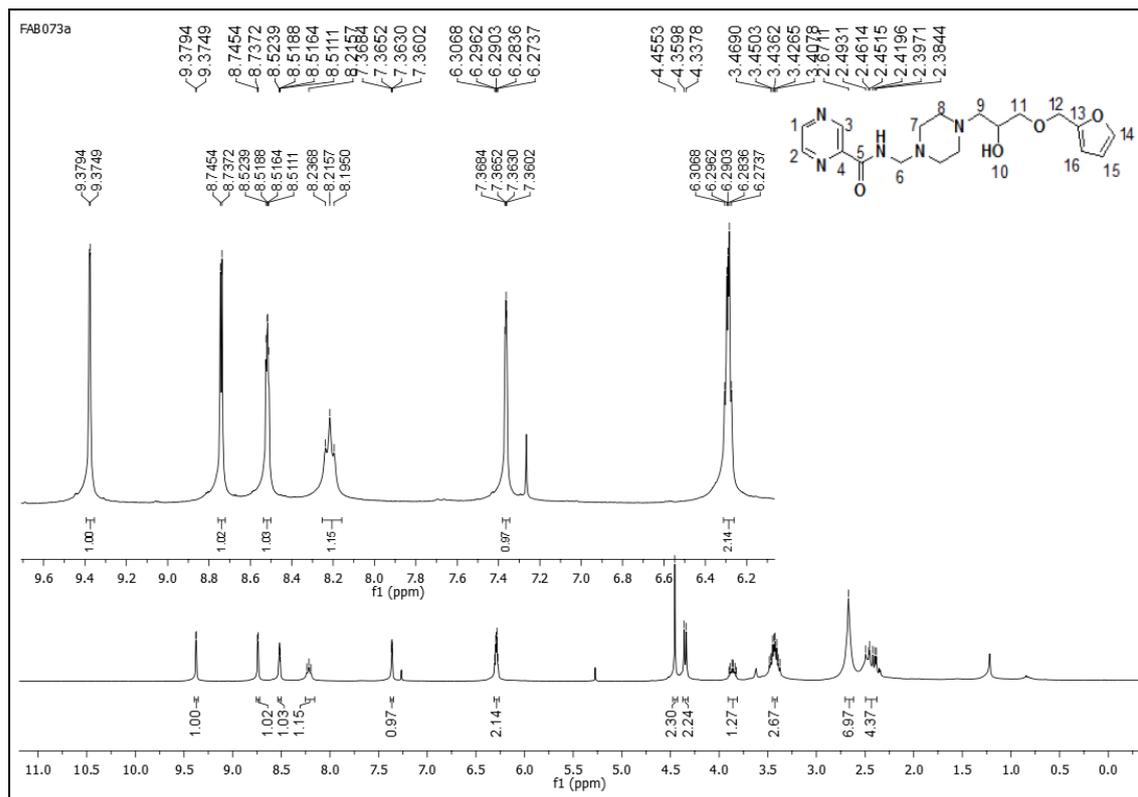


Figura 1.100: espectro de RMN de ^1H do composto **74** (500 MHz, CDCl_3).

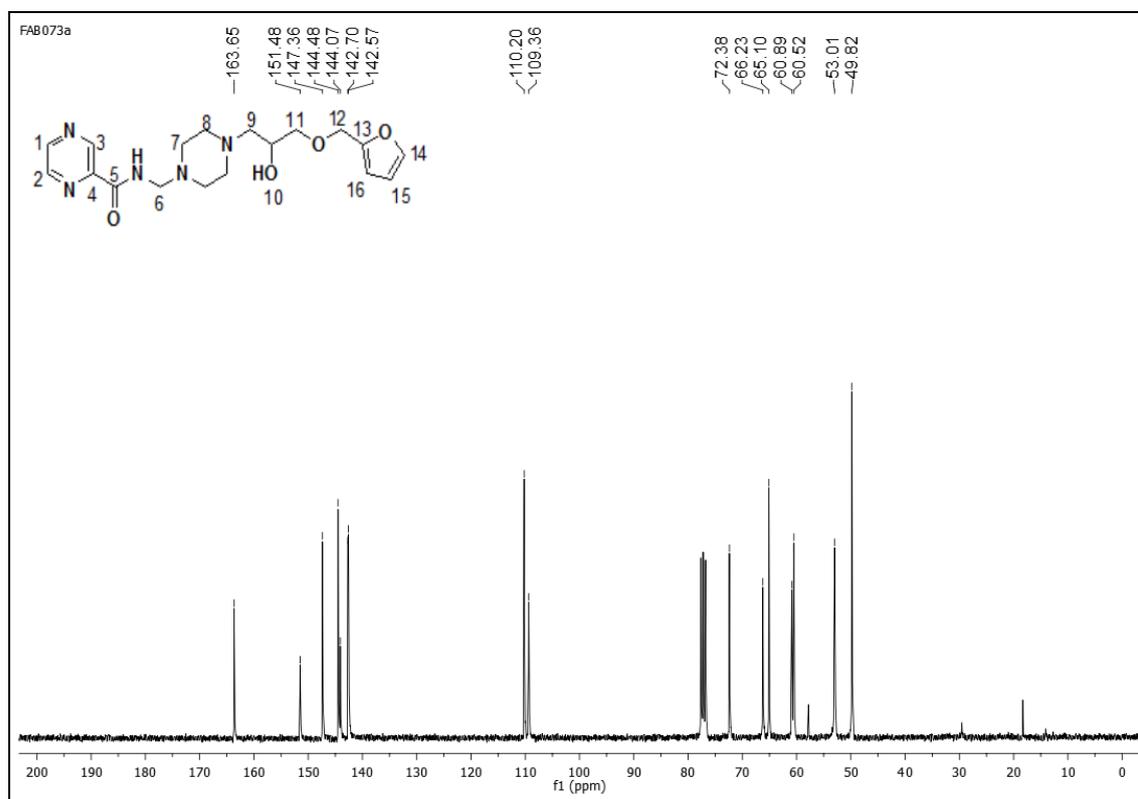


Figura 1.101: espectro de RMN de ^{13}C do composto **74** (75 MHz, CDCl_3).

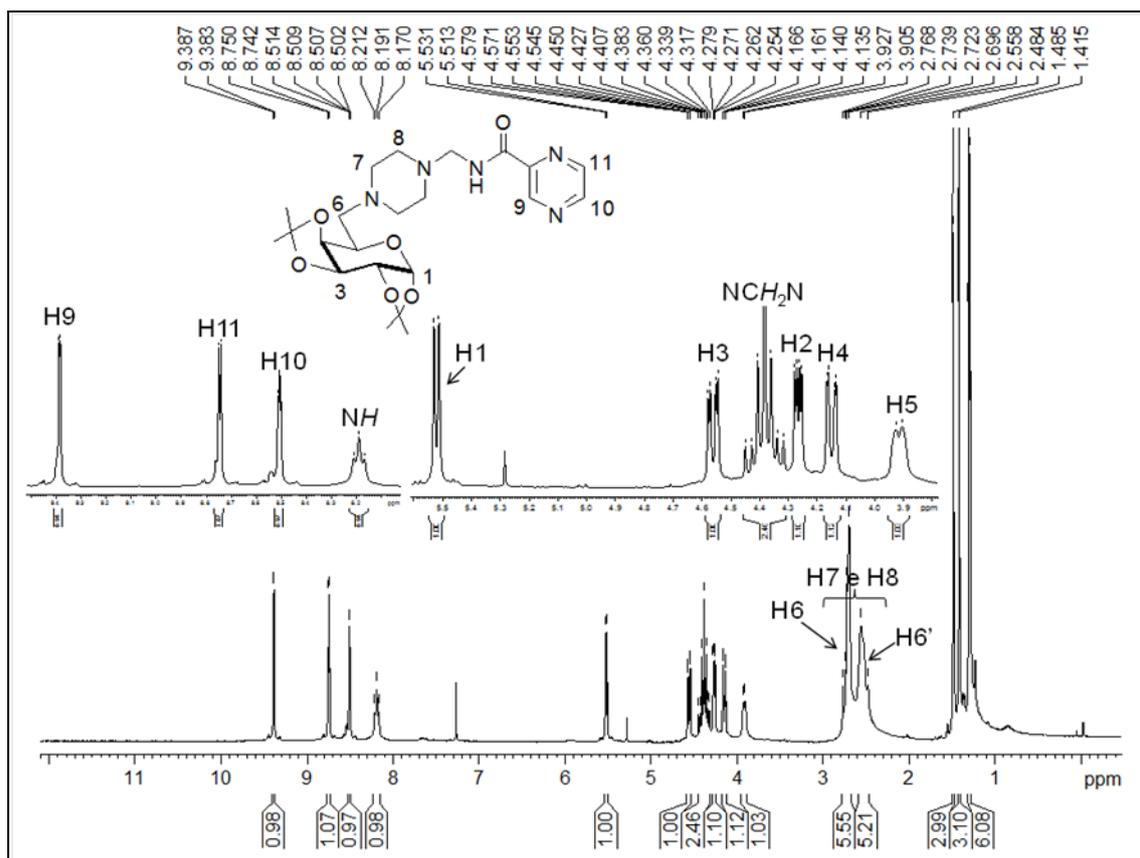


Figura 1.102: espectro de RMN de ^1H do composto **75** (500 MHz, CDCl_3).

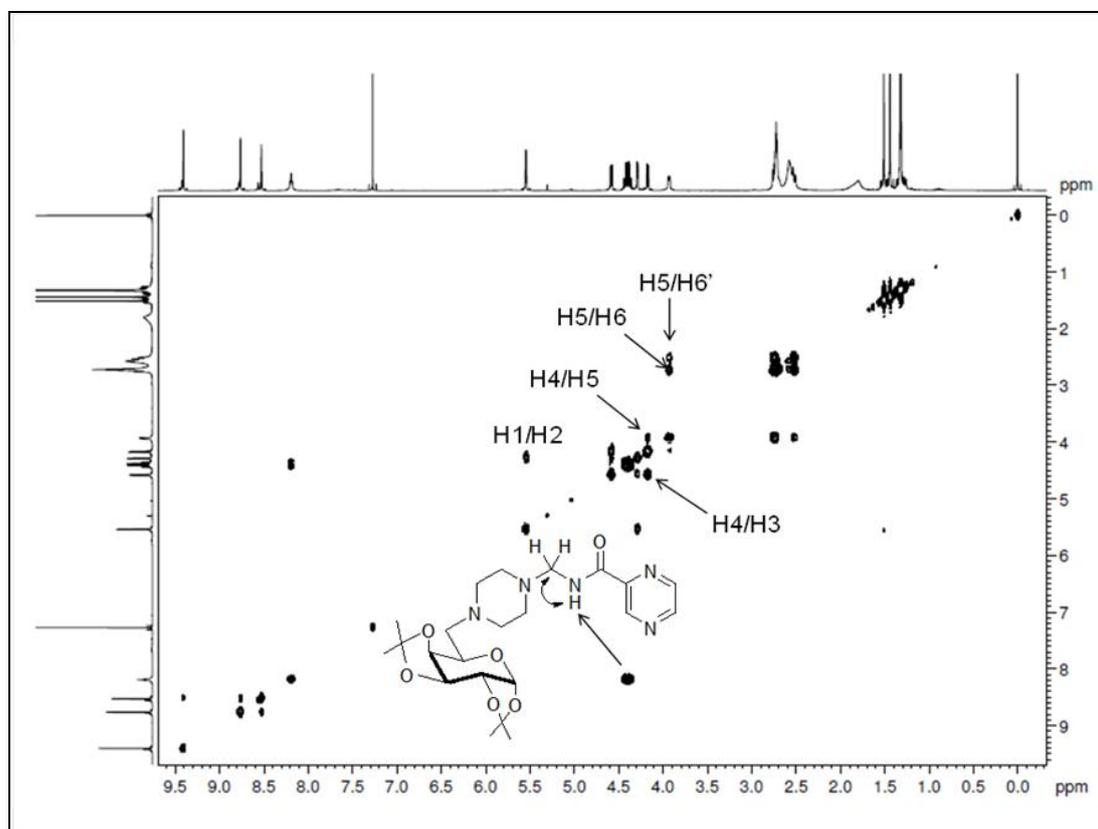


Figura 1.103: mapa de contorno COSY do composto **75** (CDCl_3 , 500 MHz).

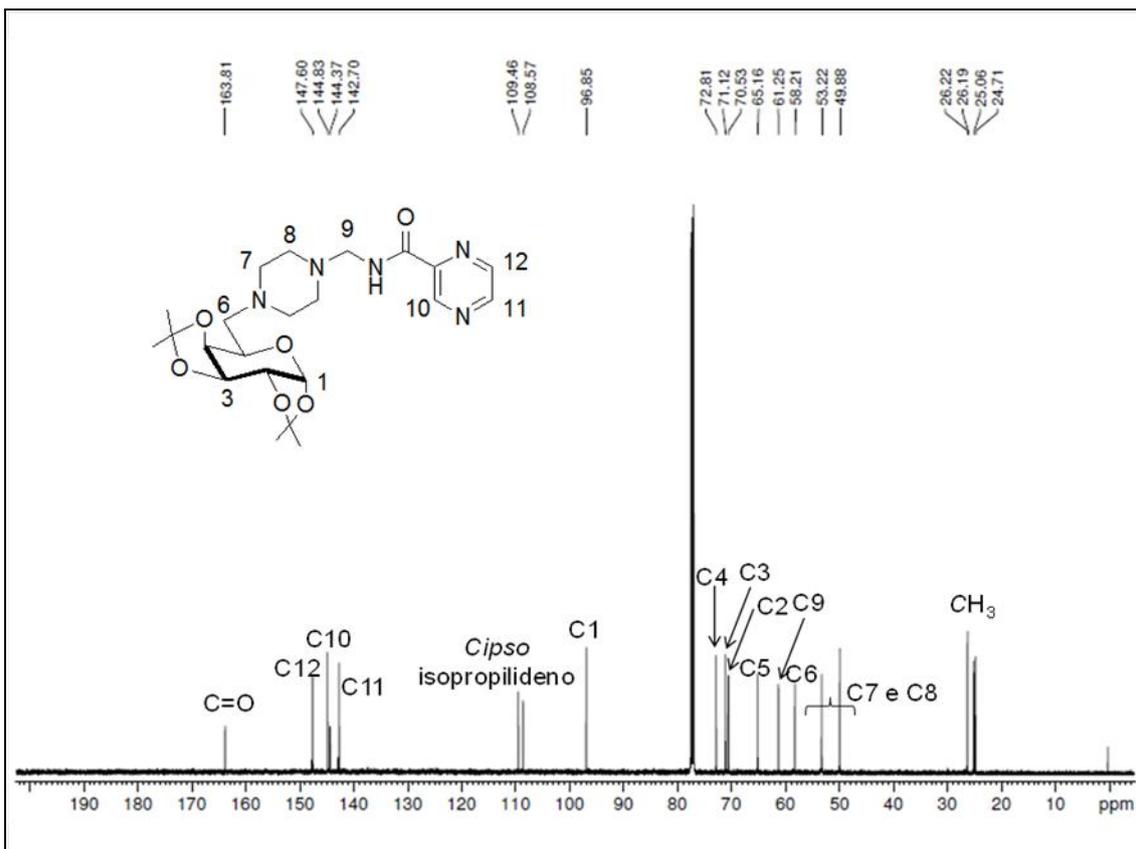


Figura 1.104: espectro de RMN de ^{13}C do composto **75** (CDCl_3 , 75 MHz).

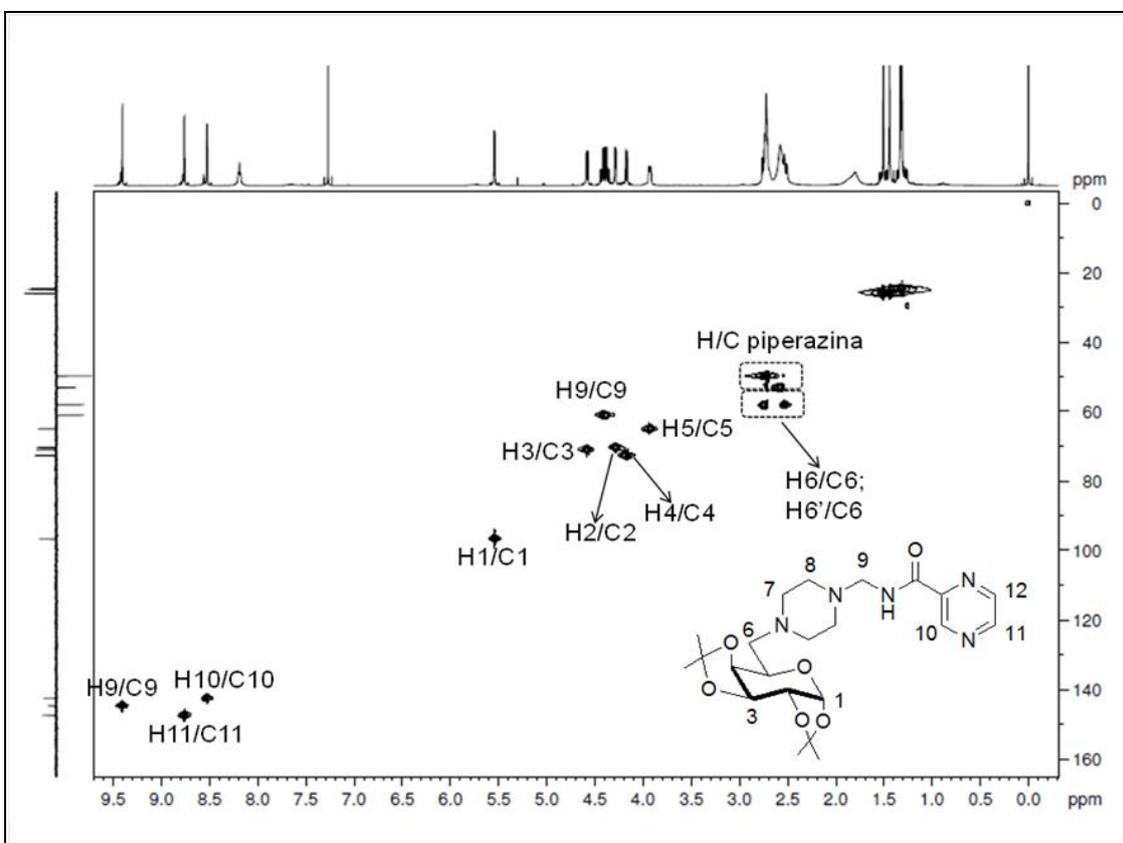


Figura 1.105: mapa de contorno HSQC do composto **75** (CDCl_3 , 500 MHz).

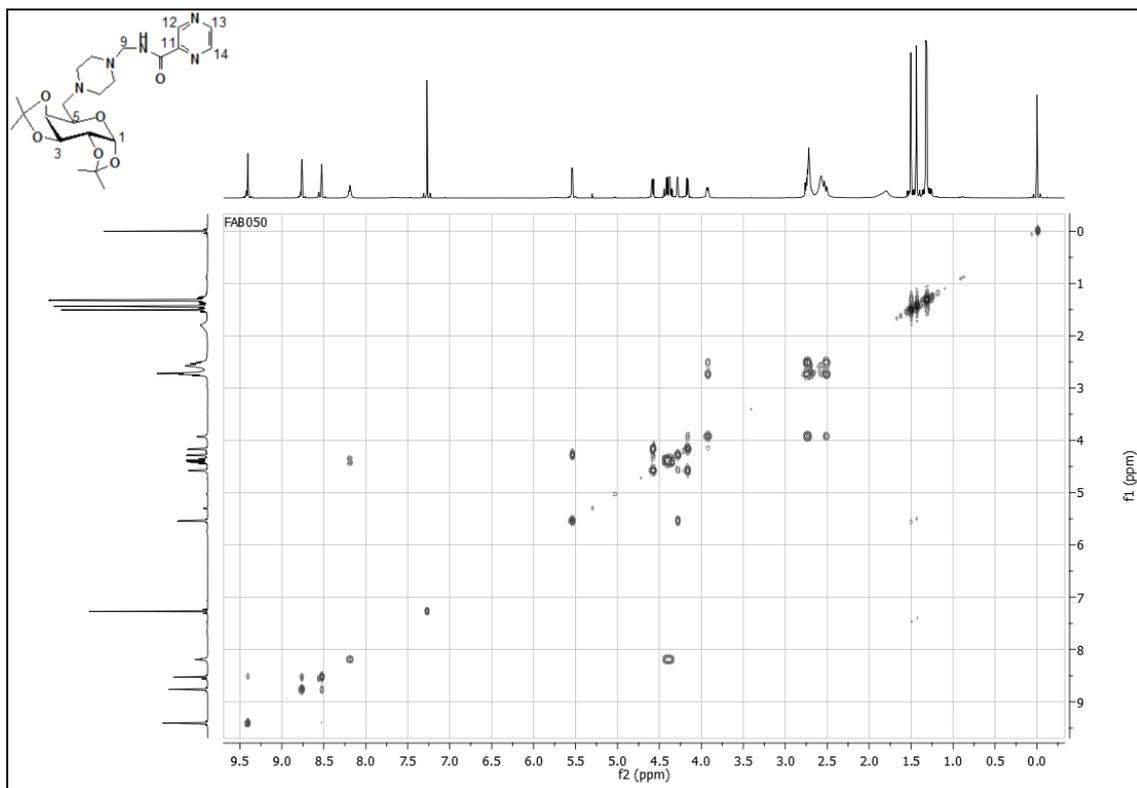


Figura 1.106: Mapa de contorno HMBC do composto **75** (CDCl_3 , 500 MHz).

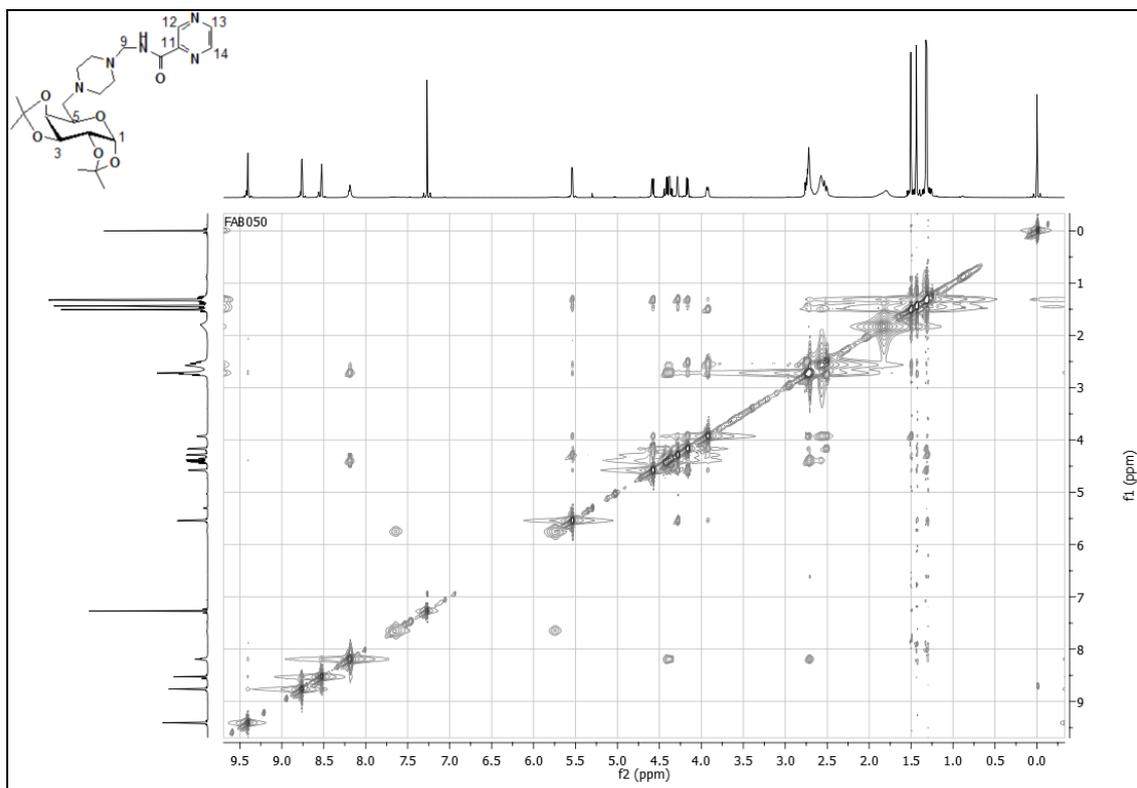


Figura 1.107: Mapa de contorno NOESY do composto **75** (CDCl_3 , 500 MHz).

ANEXO II

ESPECTROS DO CAPÍTULO 2

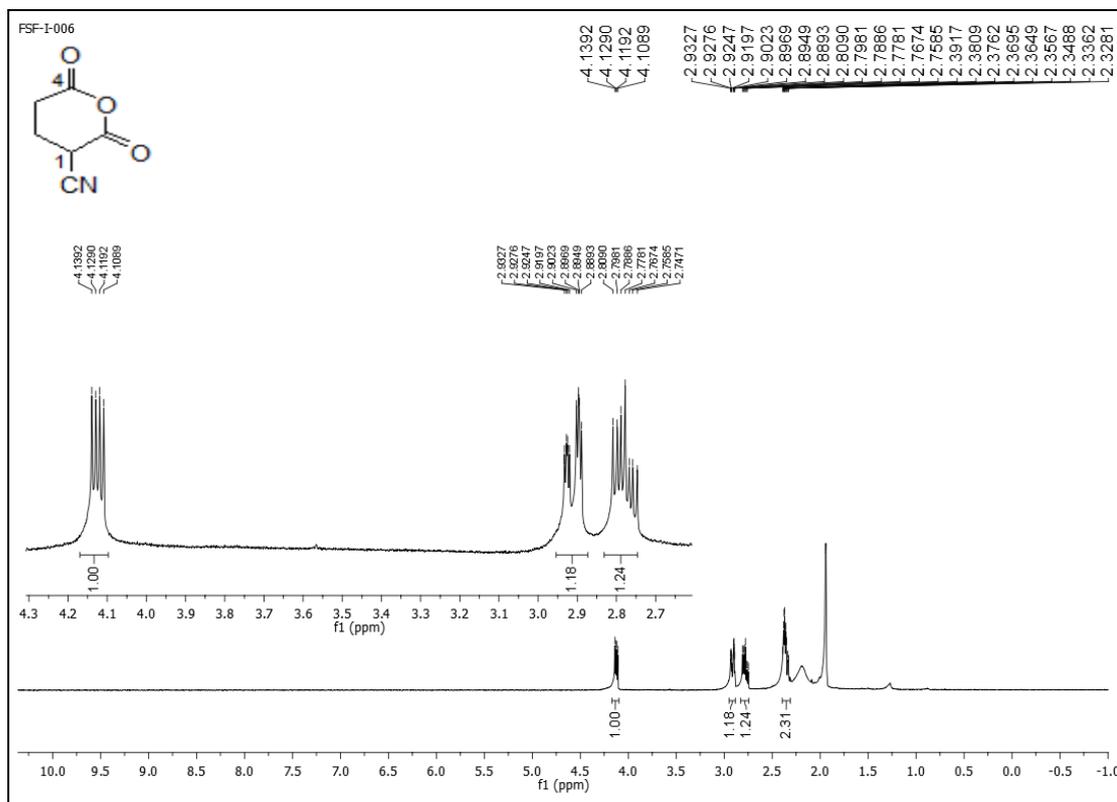


Figura 2.46: Espectro de RMN de ^1H do composto **60** (CD_3CN , 600 MHz).

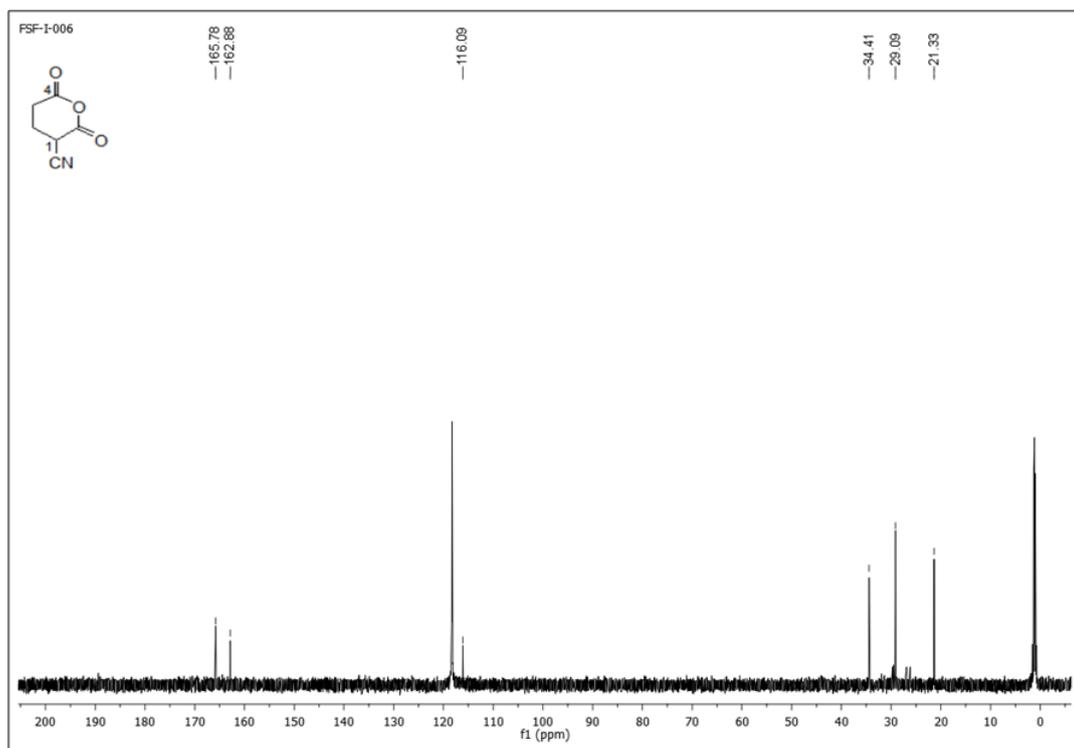


Figura 2.47: espectro de RMN de ^{13}C do composto **60** (CD_3CN , 151 MHz).

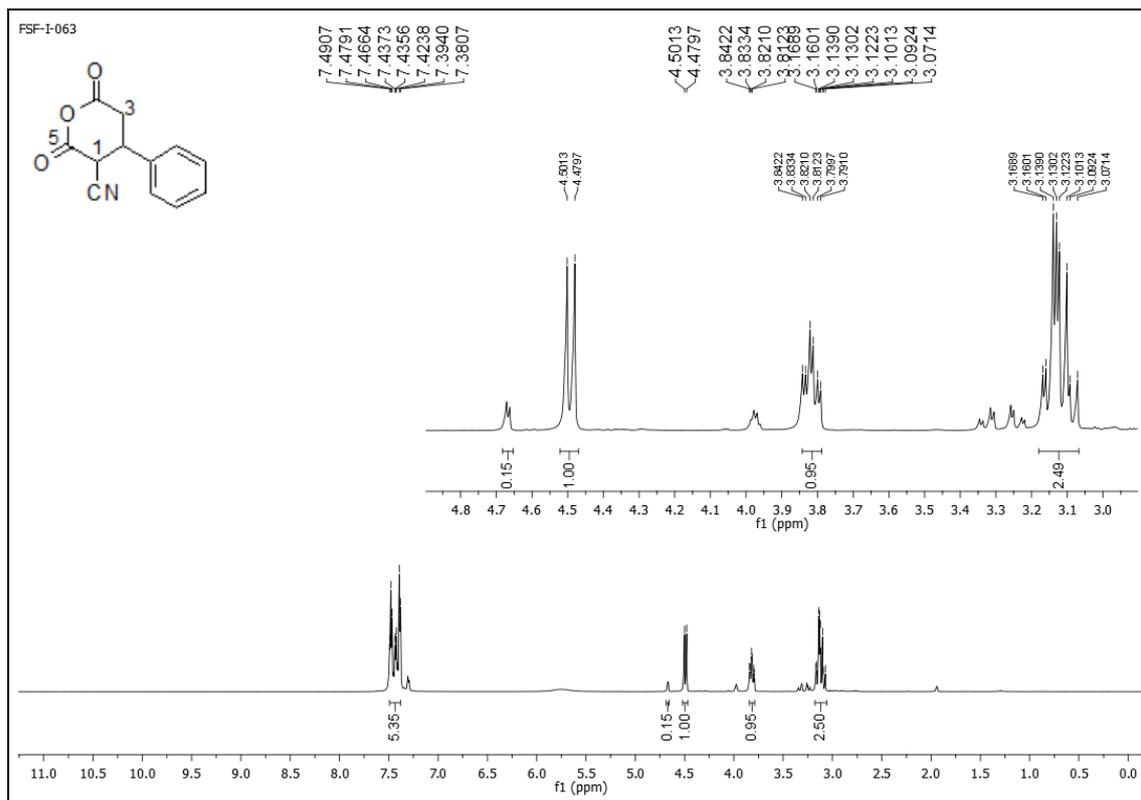


Figura 2.48: espectro de RMN de ^1H do composto **86** (CD_3CN , 600 MHz).

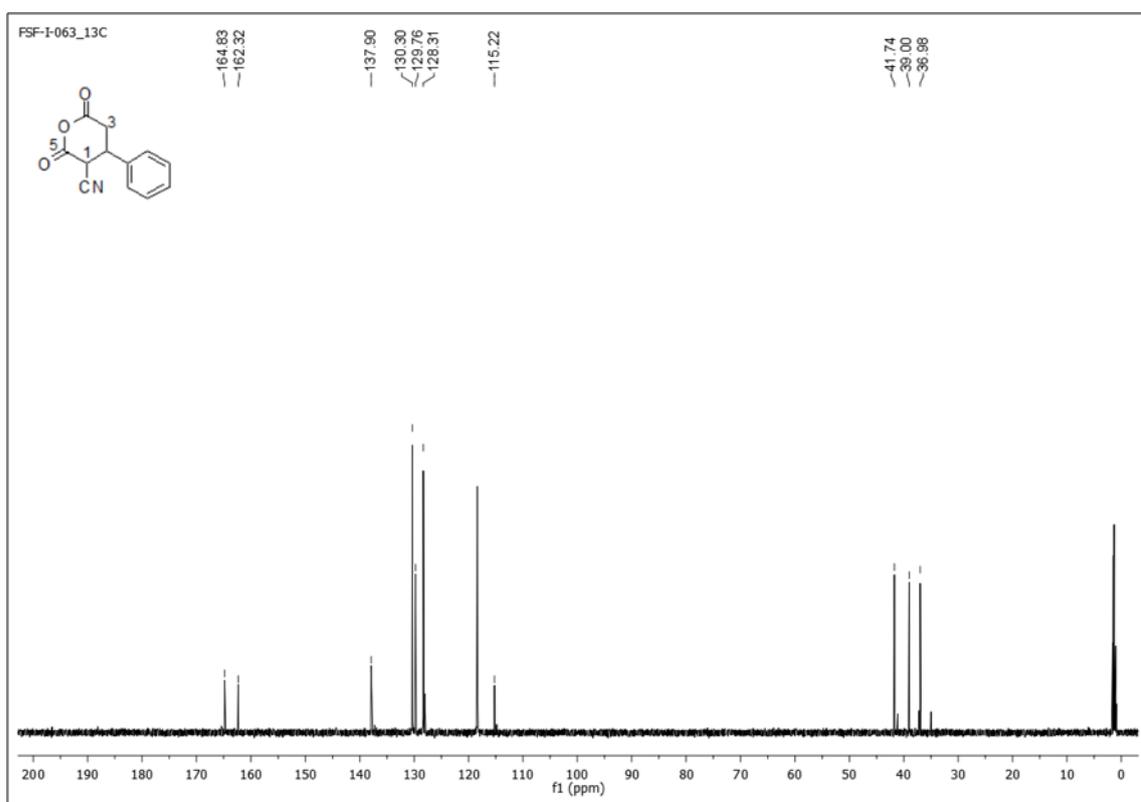


Figura 2.49: espectro de RMN de ^{13}C do composto **86** (CD_3CN , 151 MHz).

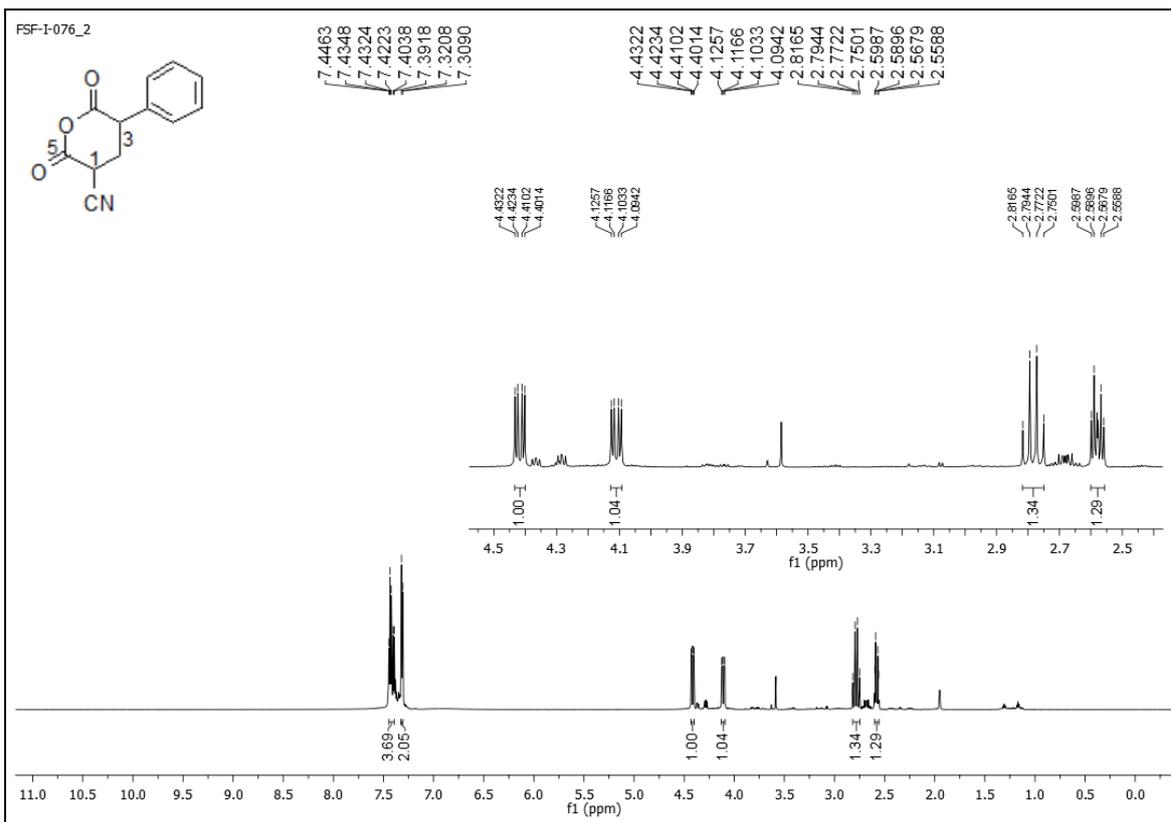


Figura 2.50: espectro de RMN de ^1H do composto **79** (CD_3CN , 600 MHz).

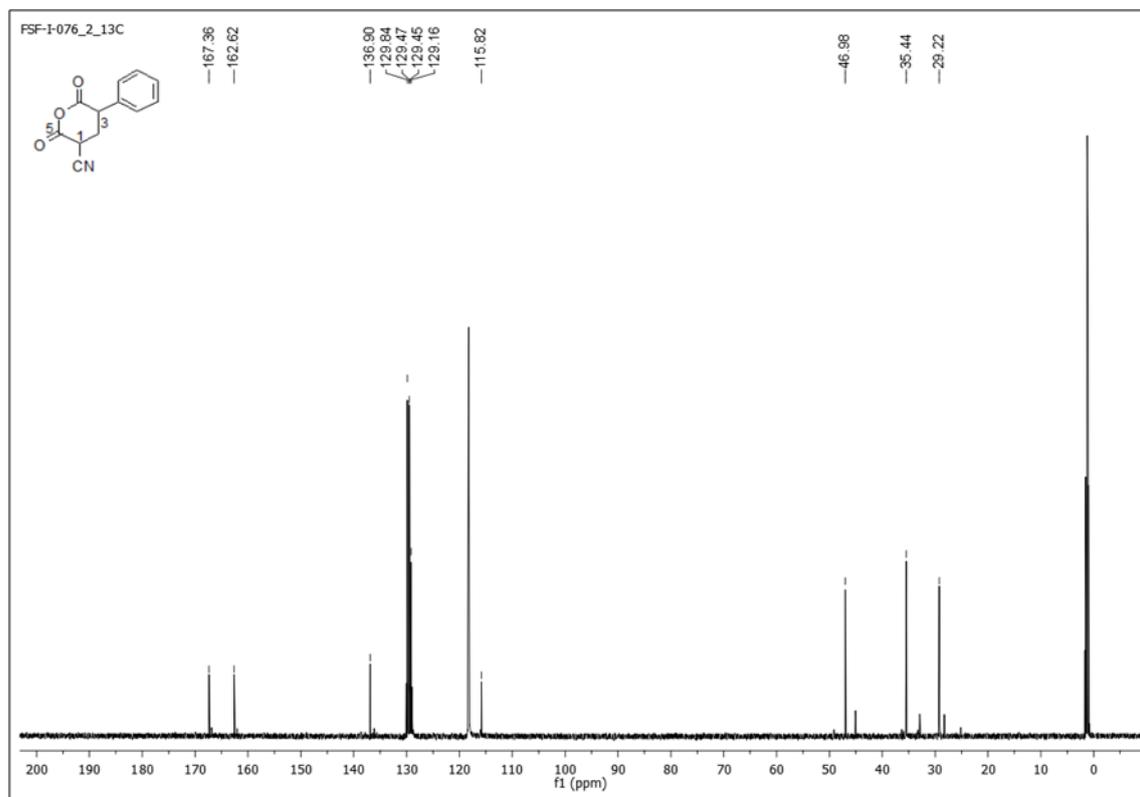


Figura 2.51: espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (CD_3CN , 151 MHz).

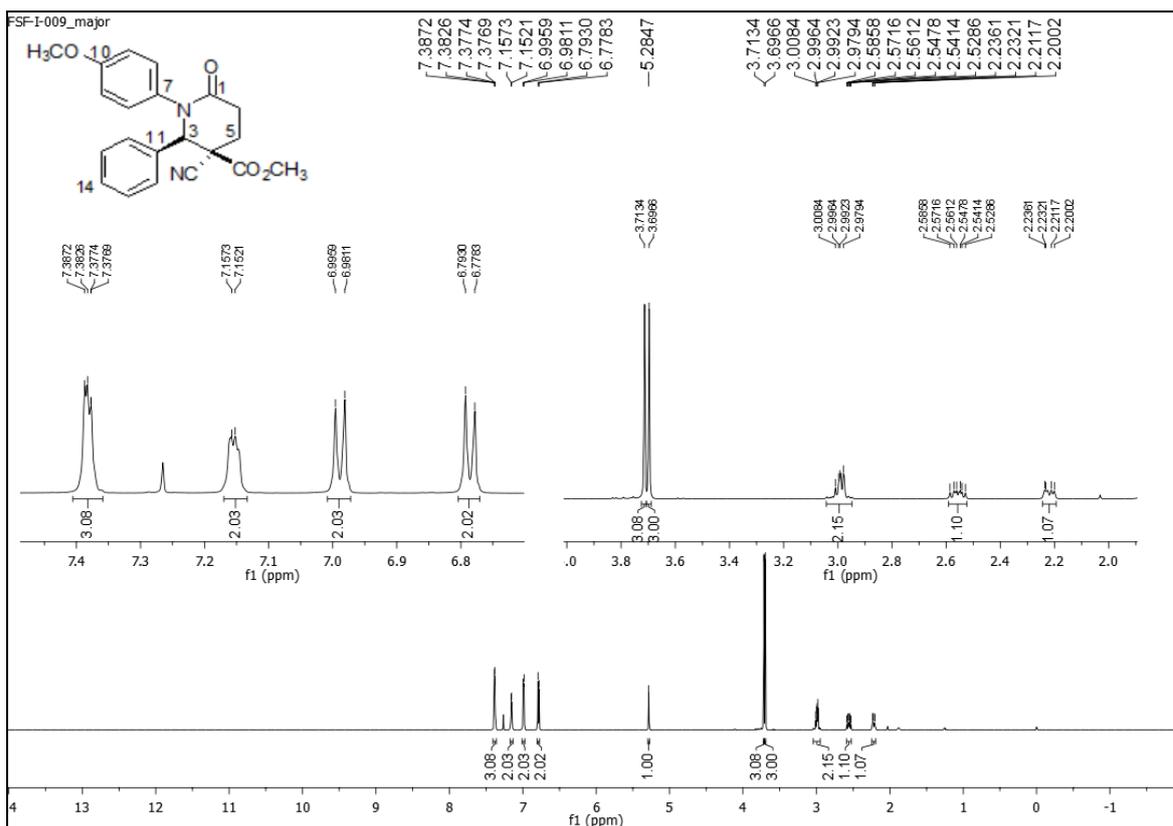


Figura 2.52: espectro de RMN de ¹H do composto **65** (CDCl₃, 600 MHz).

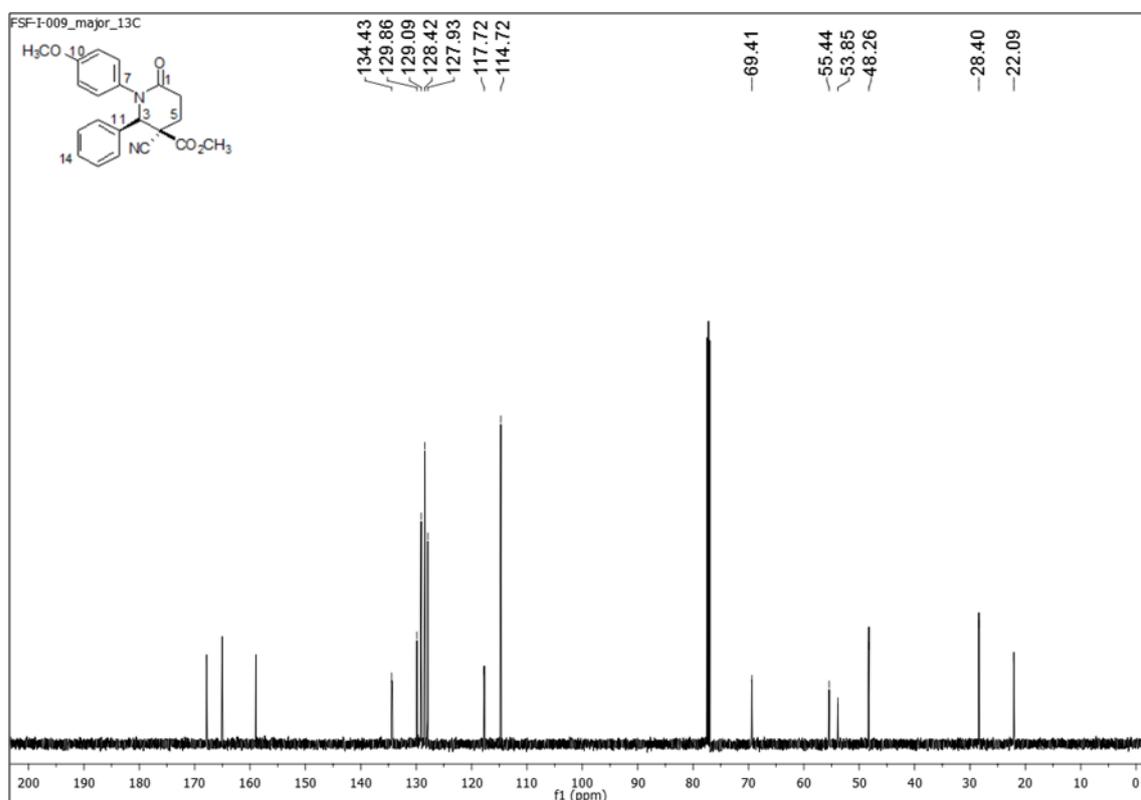


Figura 2.53: espectro de RMN de ¹³C do composto **65** (CDCl₃, 151 MHz).

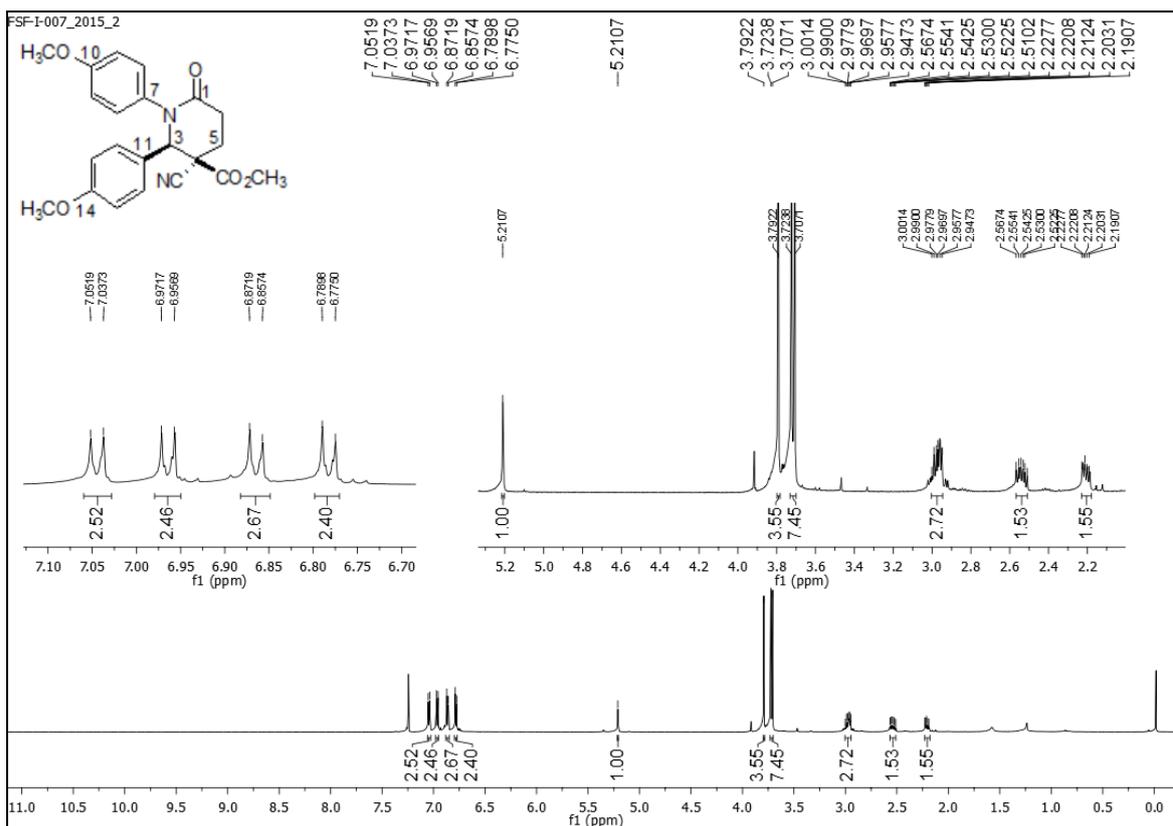


Figura 2.54: espectro de RMN de ¹H do composto **67** (CDCl₃, 600 MHz).

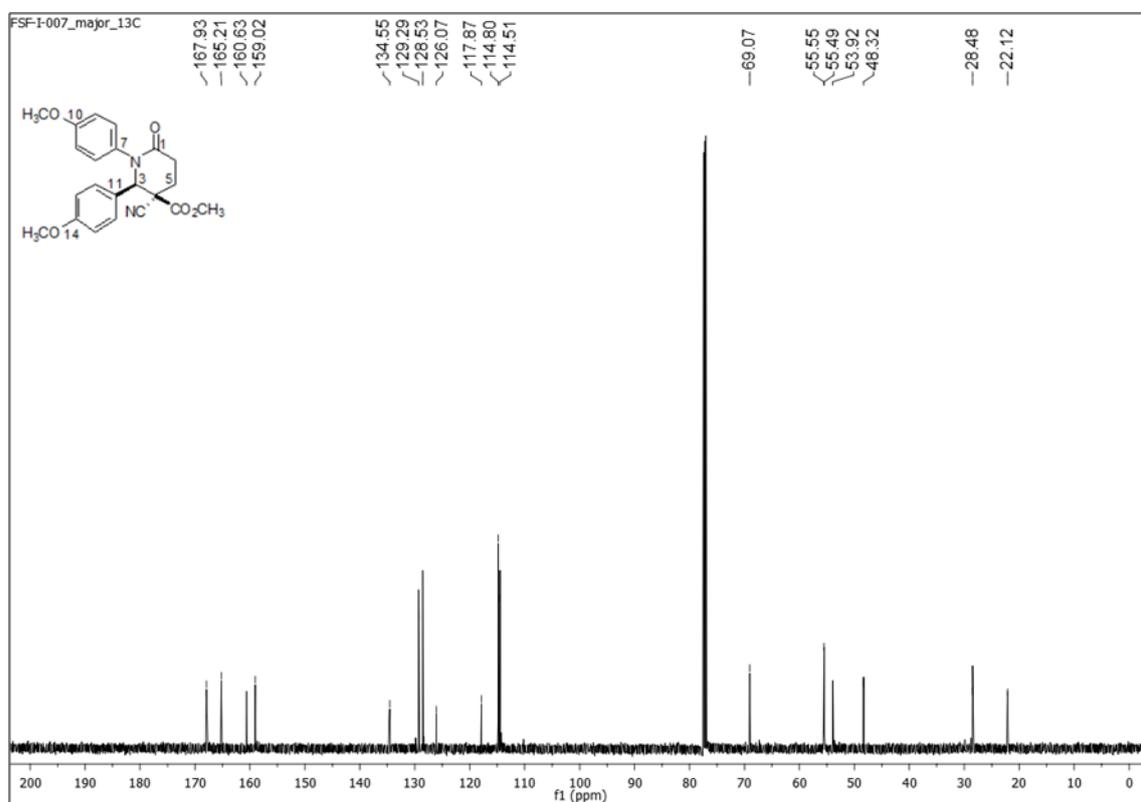


Figura 2.55: espectro de RMN de ¹³C do composto **67** (CDCl₃, 151 MHz).

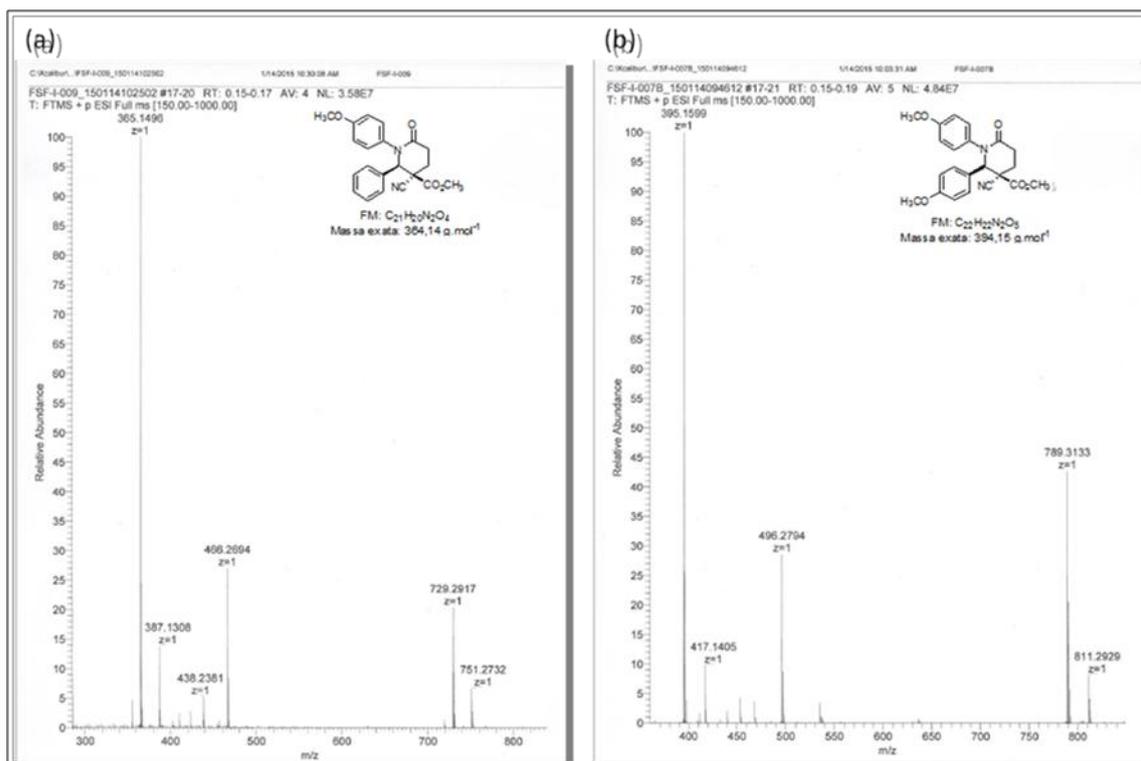


Figura 2.56: (a) massa de alta resolução do composto **65**. (b) massa de alta resolução do composto **67**.

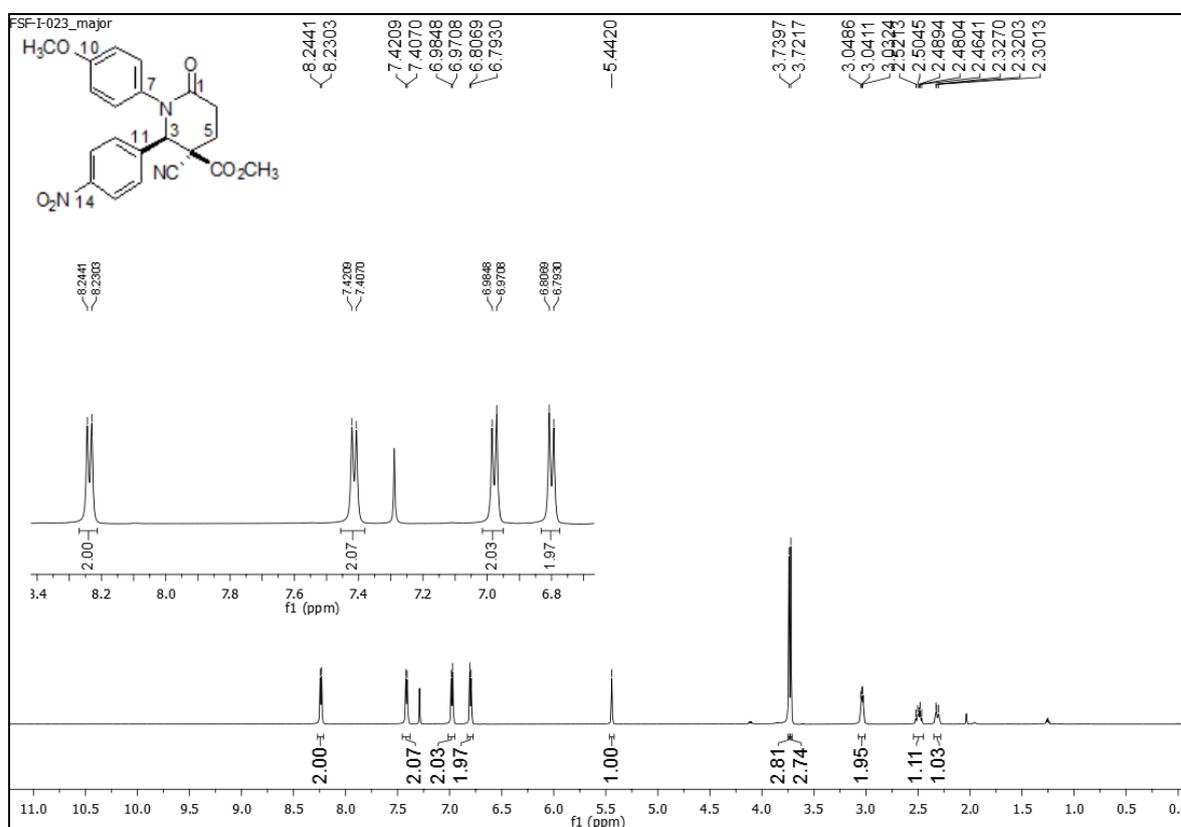


Figura 2.57: espectro de RMN de ^1H do composto **68** (CDCl_3 , 600 MHz).

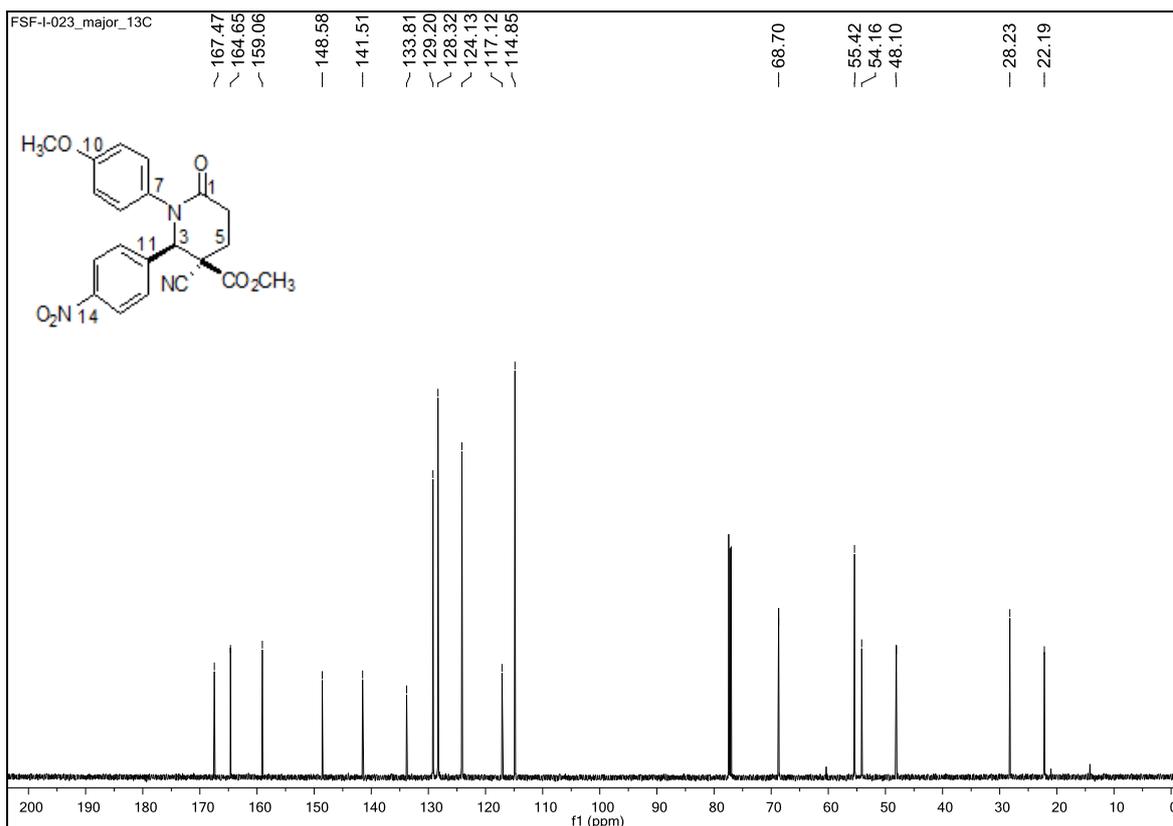


Figura 2.58: espectro de RMN de ^{13}C do composto **68** (CDCl_3 , 151 MHz).

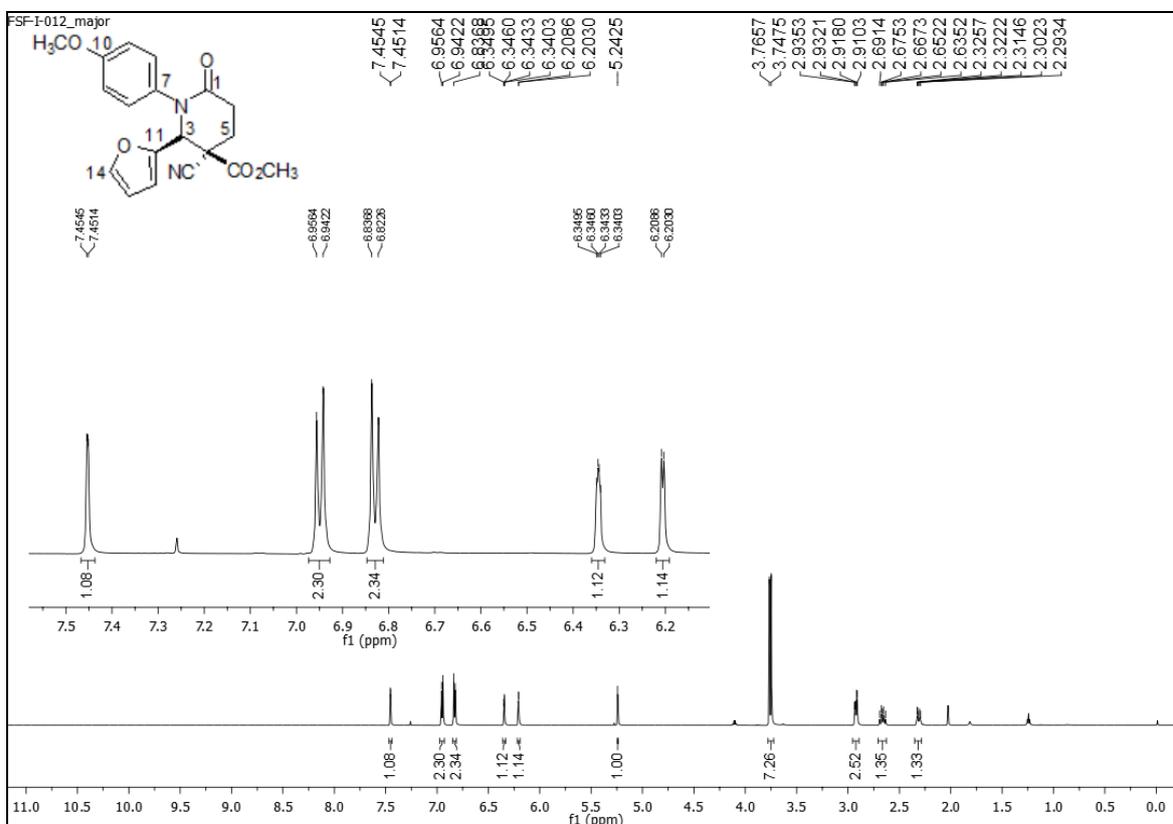


Figura 2.59: espectro de RMN de ^1H do composto **69** (CDCl_3 , 600 MHz).

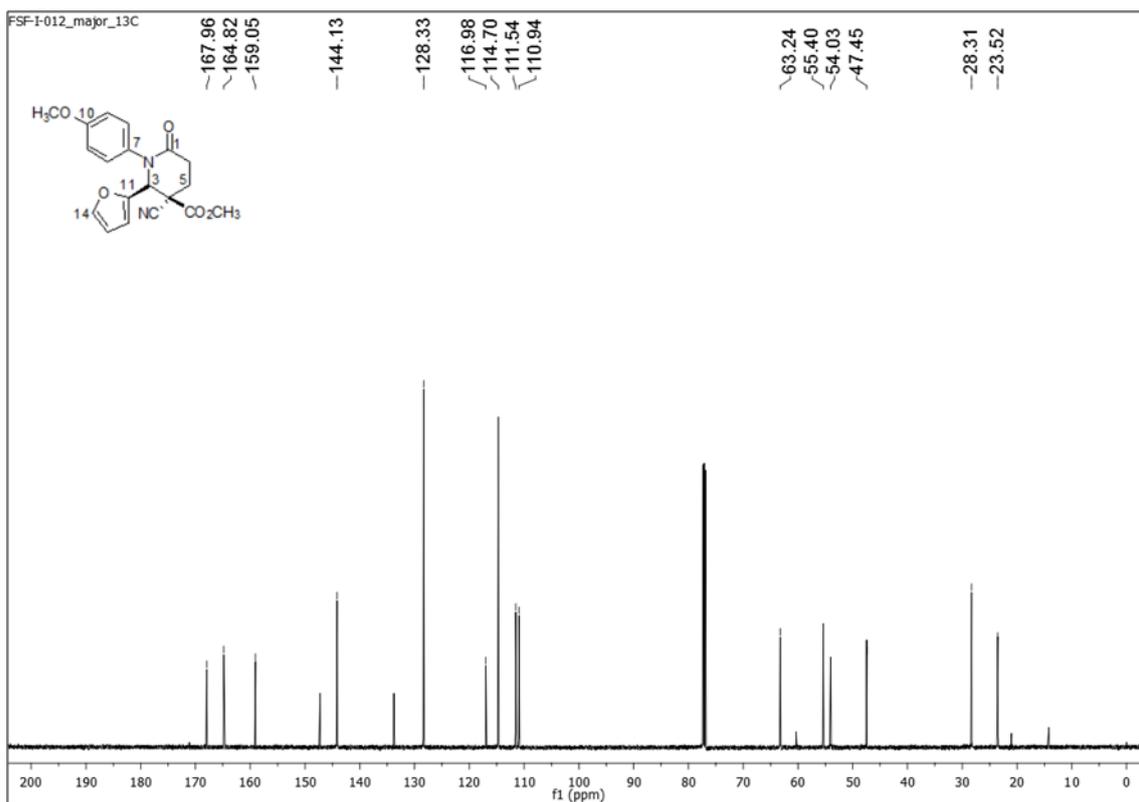


Figura 2.60: espectro de RMN de ^{13}C do composto **69** (CDCl_3 , 151 MHz).

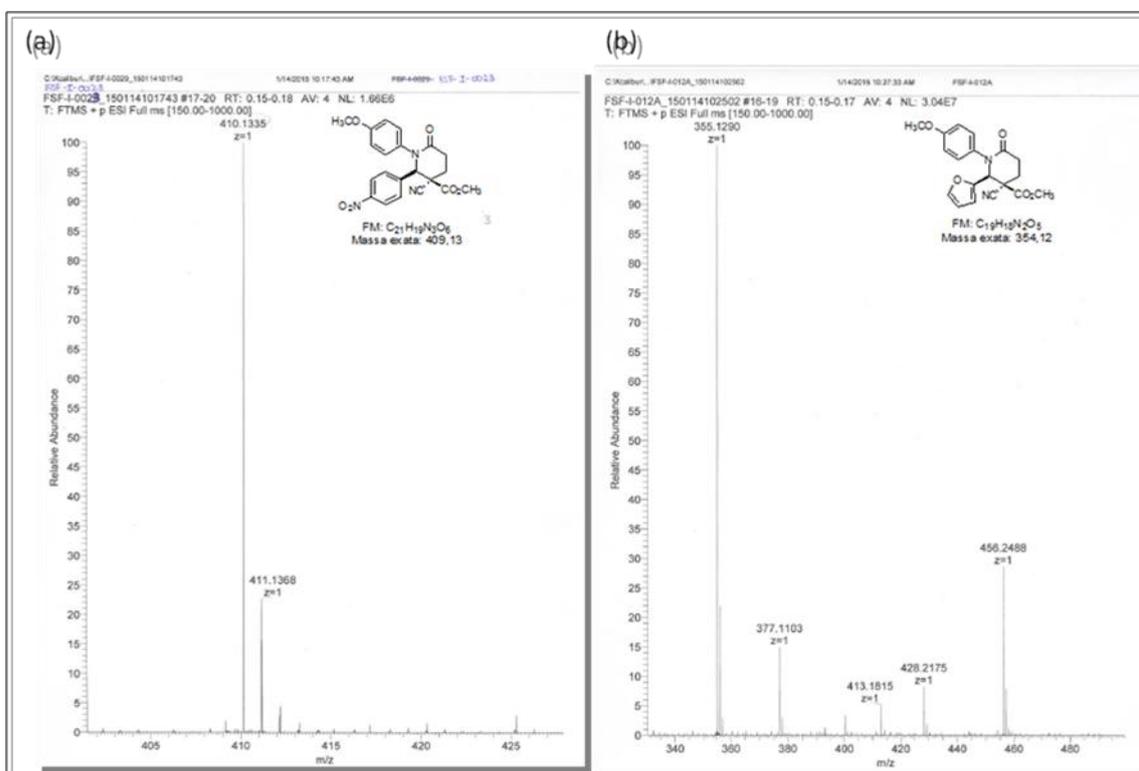


Figura 2.61: (a) espectro massa de alta resolução do composto **68**. (b) espectro massa de alta resolução do composto **69**.

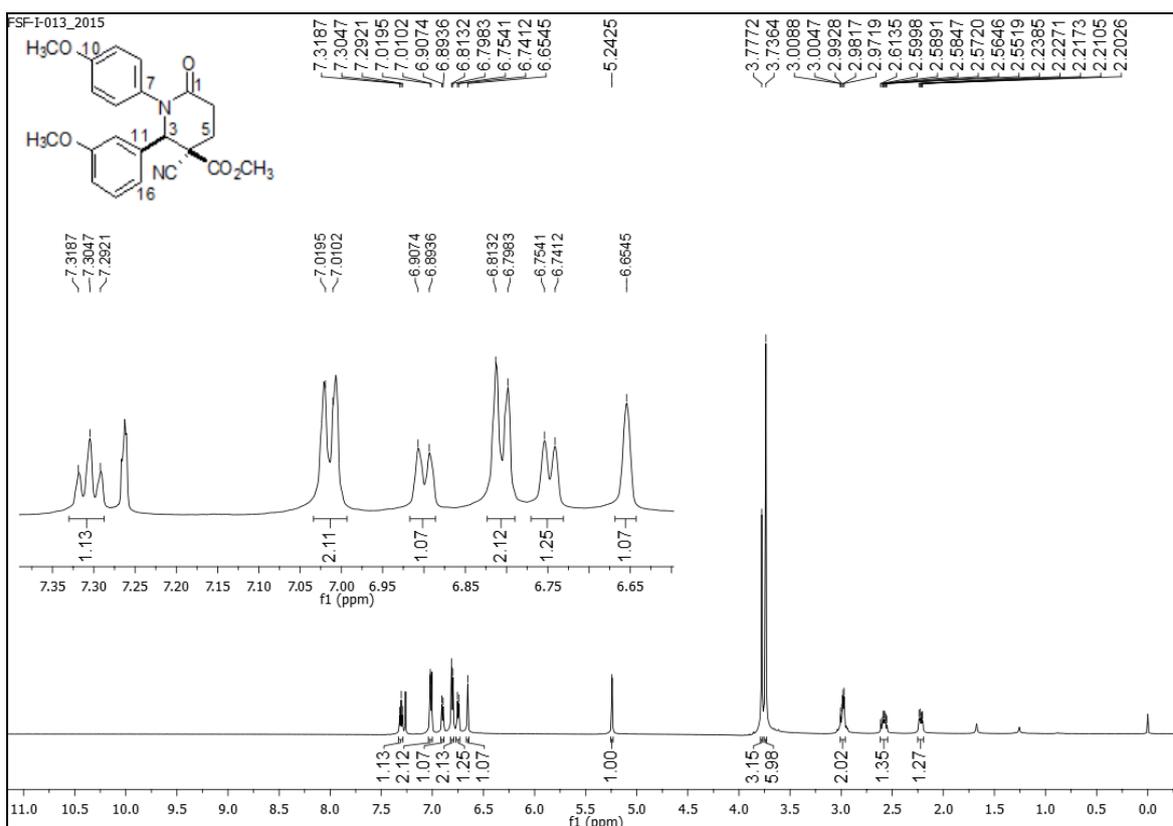


Figura 2.62: espectro de RMN de ^1H do composto **70** (CDCl_3 , 600 MHz).

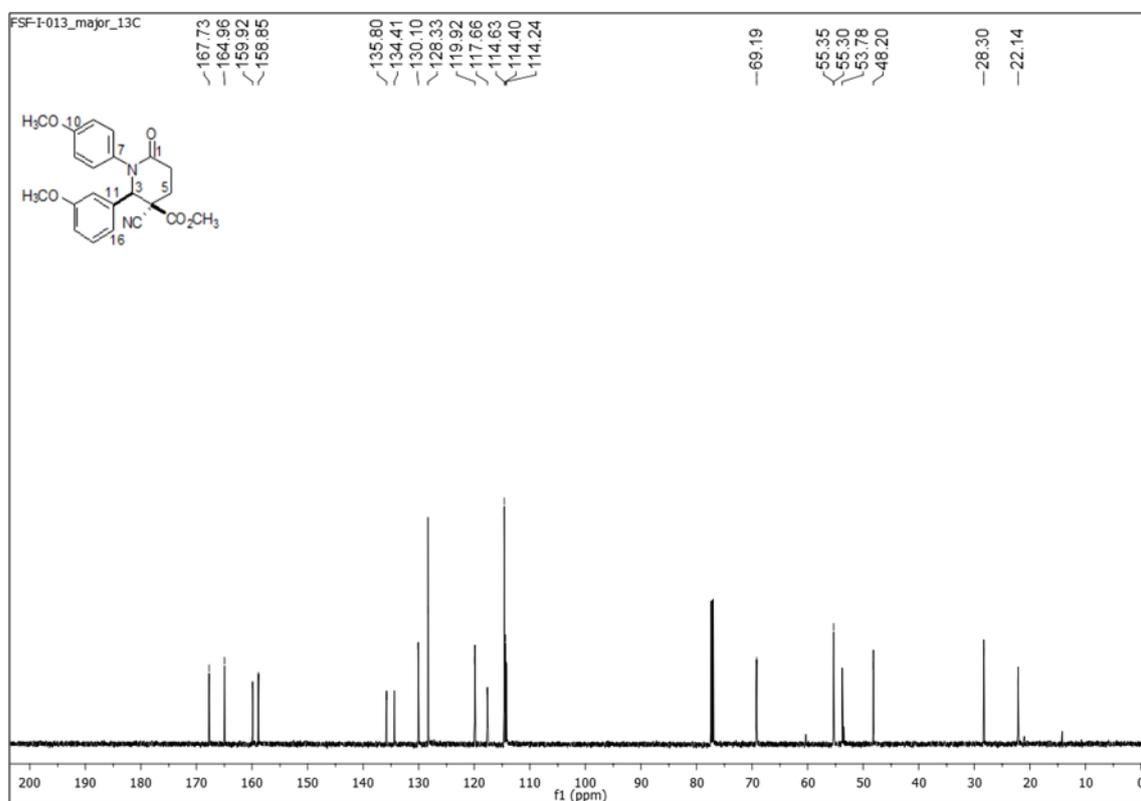


Figura 2.63: espectro de RMN de ^{13}C do composto **70** (CDCl_3 , 151 MHz).

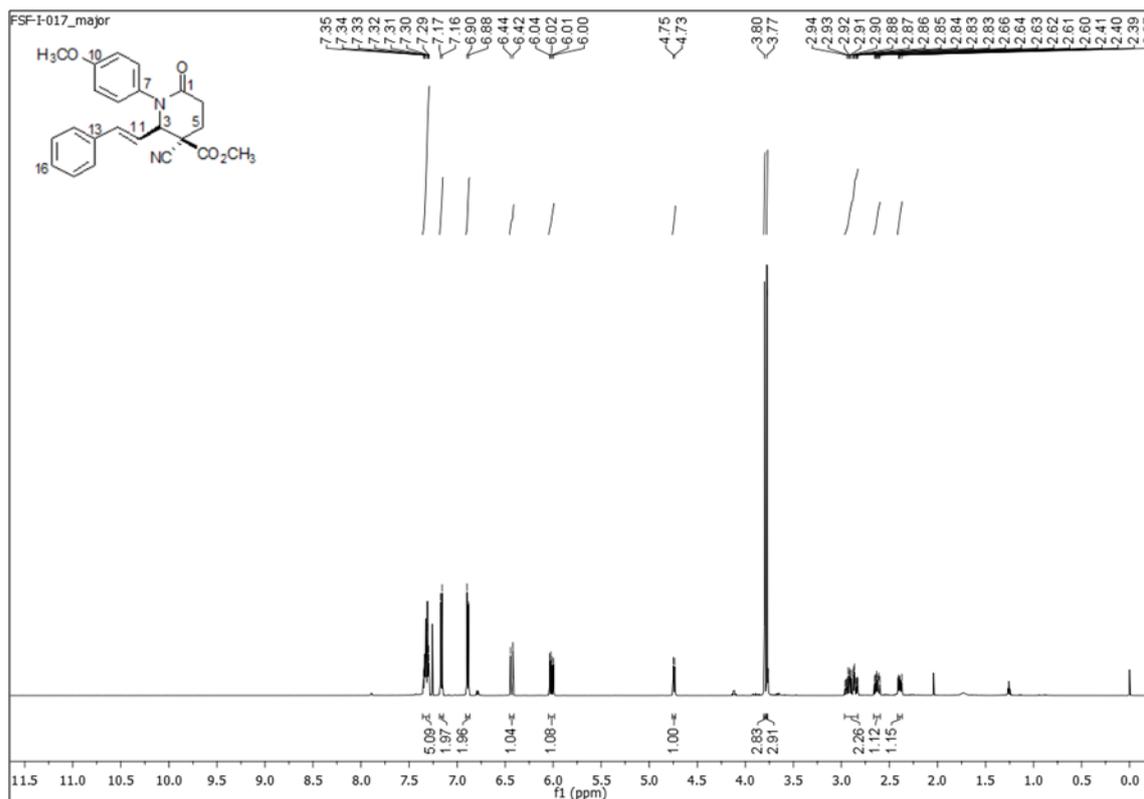


Figura 2.64: espectro de RMN de ^1H do composto **71** (CDCl_3 , 600 MHz).

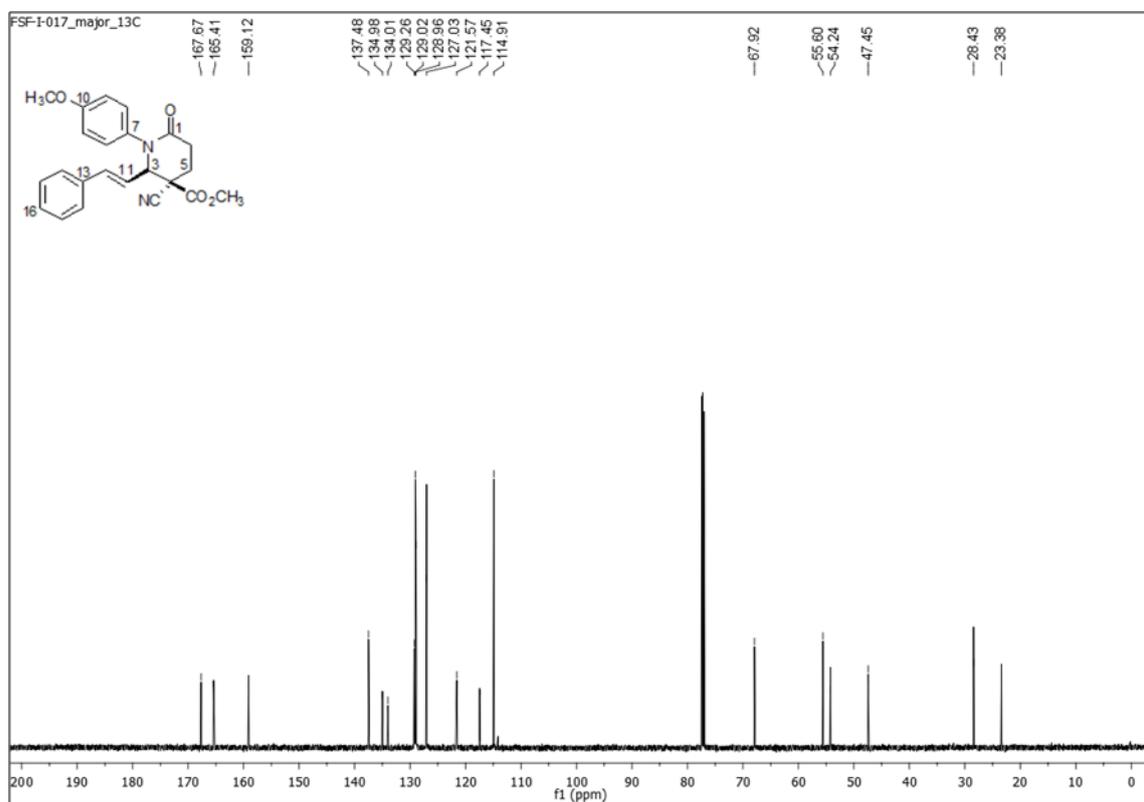


Figura 2.65: espectro de RMN de ^{13}C do composto **71** (CDCl_3 , 151 MHz).

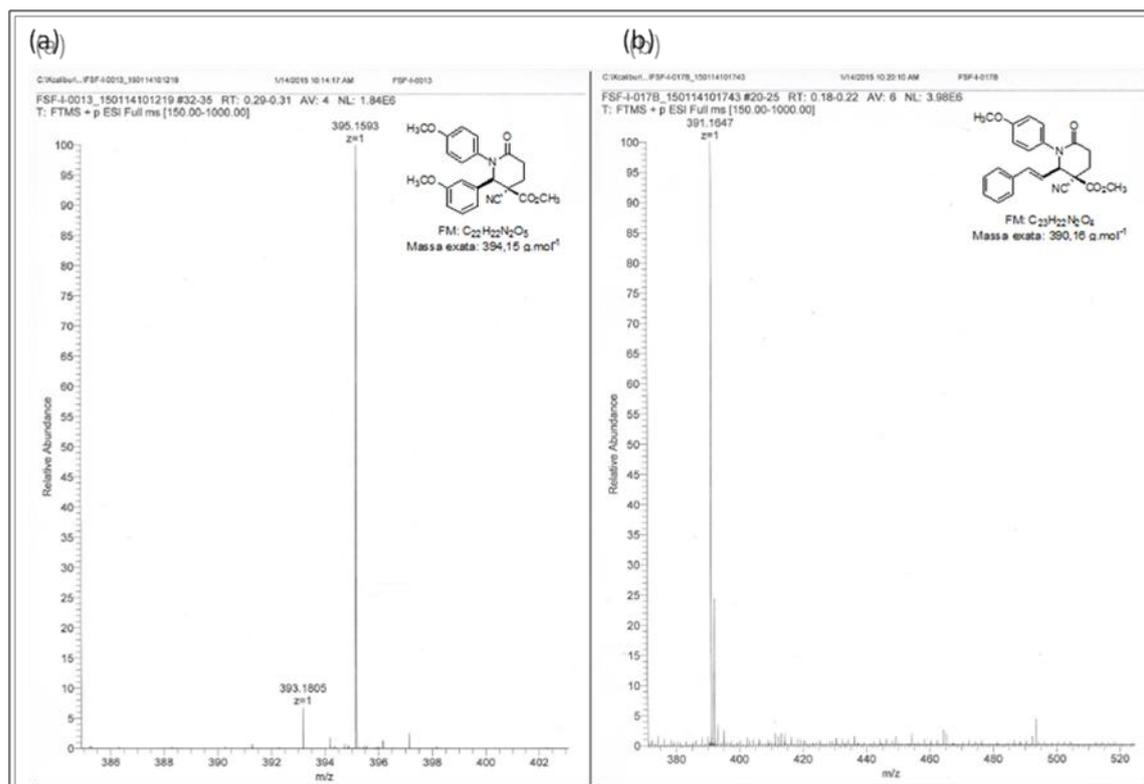


Figura 2.66: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **70**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **71**.

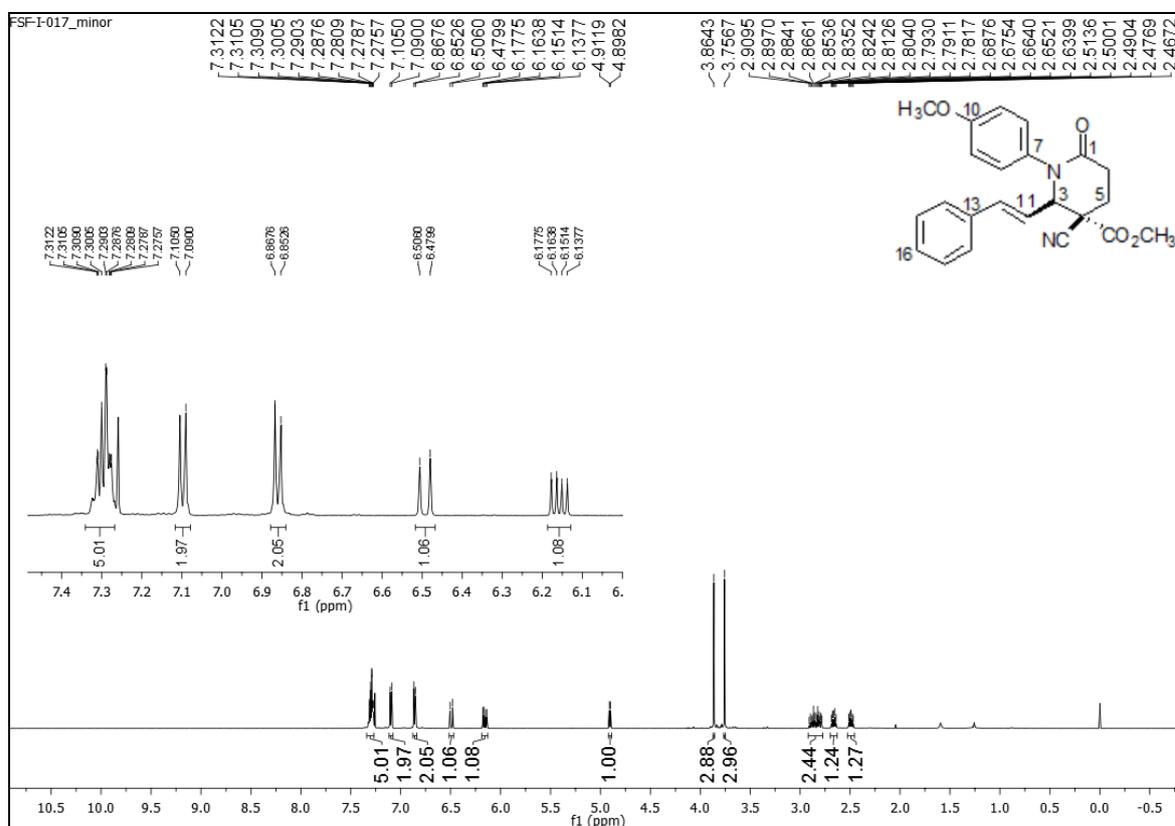


Figura 2.67: espectro de RMN de ^1H do composto **71b** (CDCl_3 , 600 MHz).

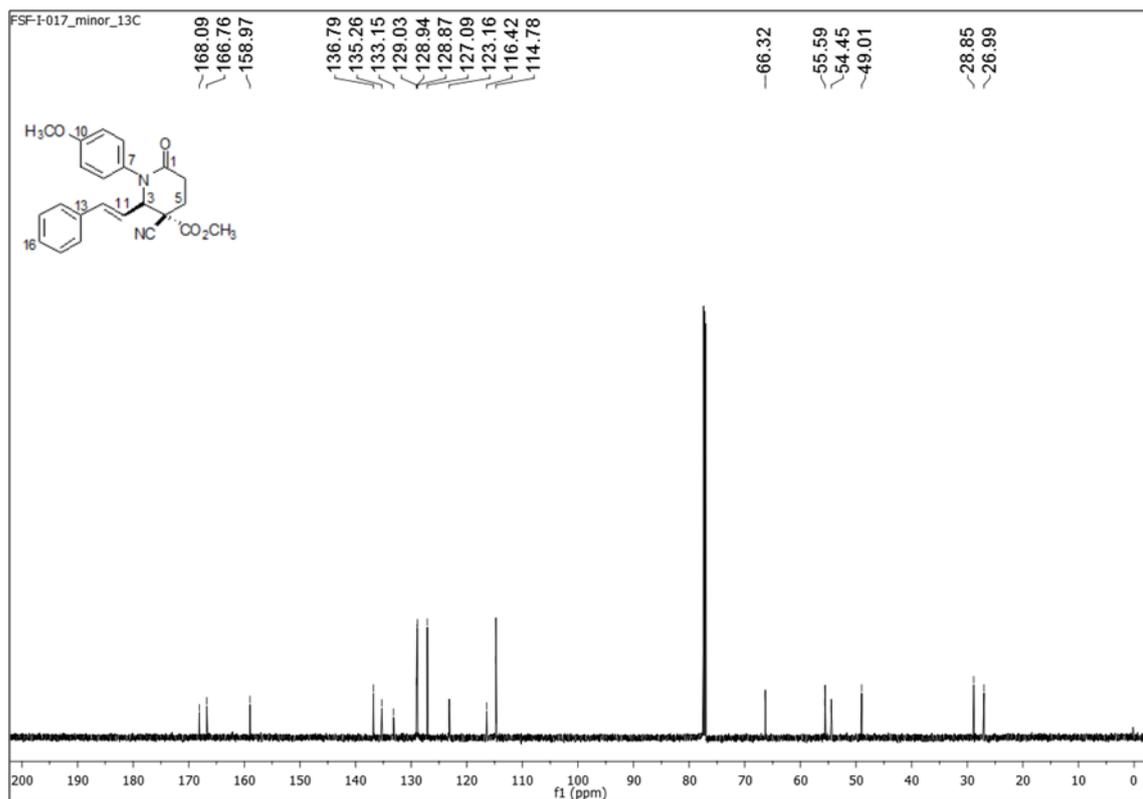


Figura 2.68: espectro de RMN de ^{13}C do composto **71b** (CDCl_3 , 151 MHz).

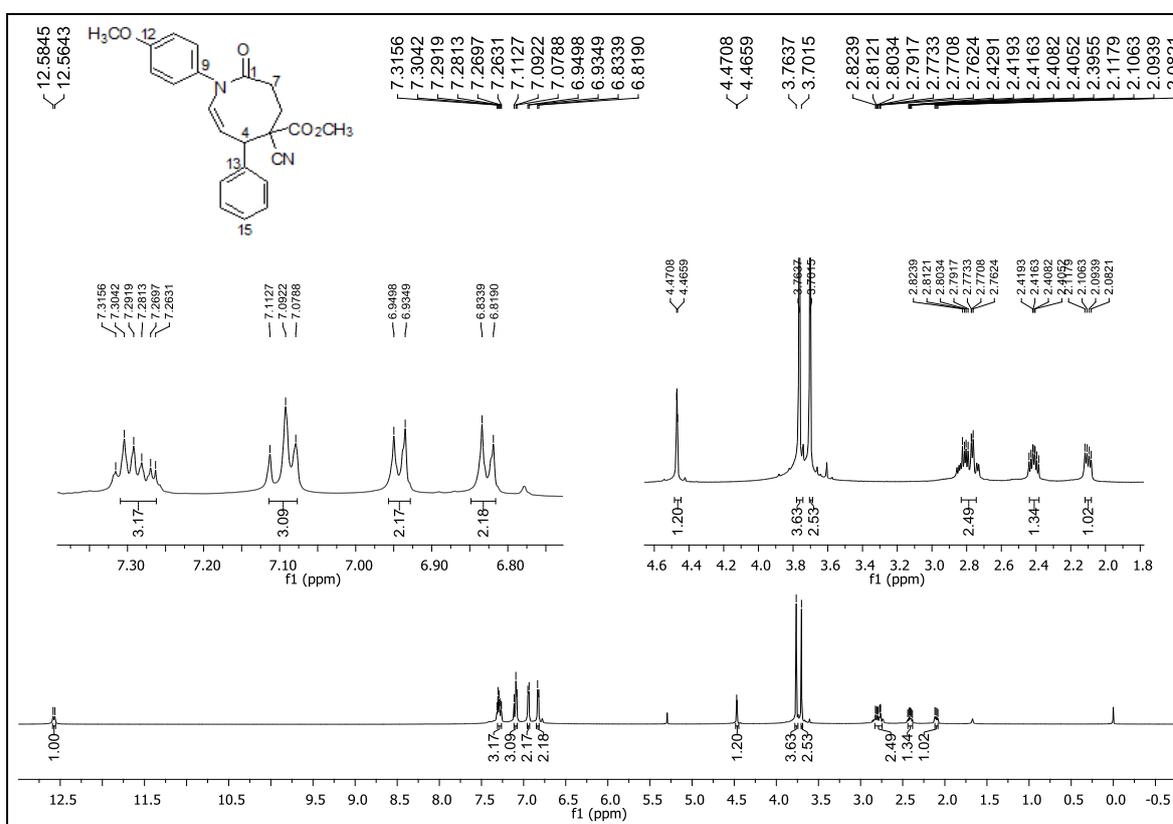


Figura 2.69: espectro de RMN de ^1H do composto **108** (CDCl_3 , 600 MHz).

Figura 2.70: espectro de RMN de ^{13}C do composto **108** (CDCl_3 , 151 MHz).

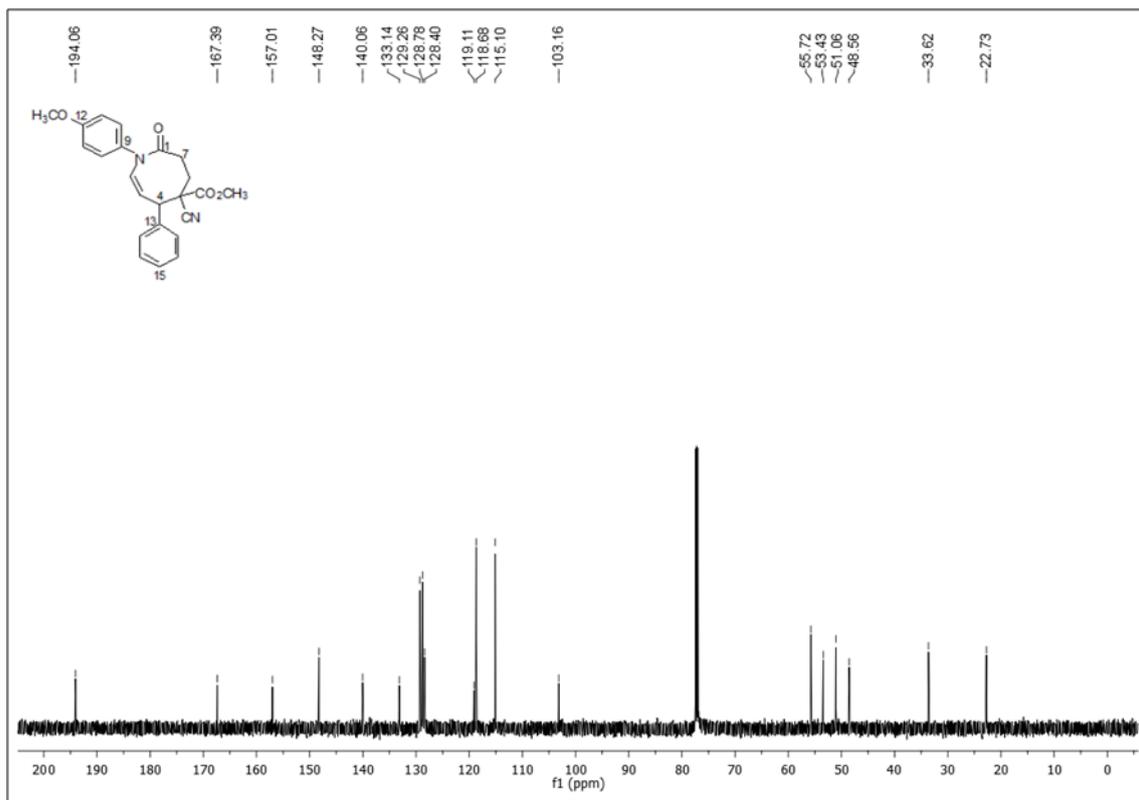


Figura 2.71: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **71b**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **108**

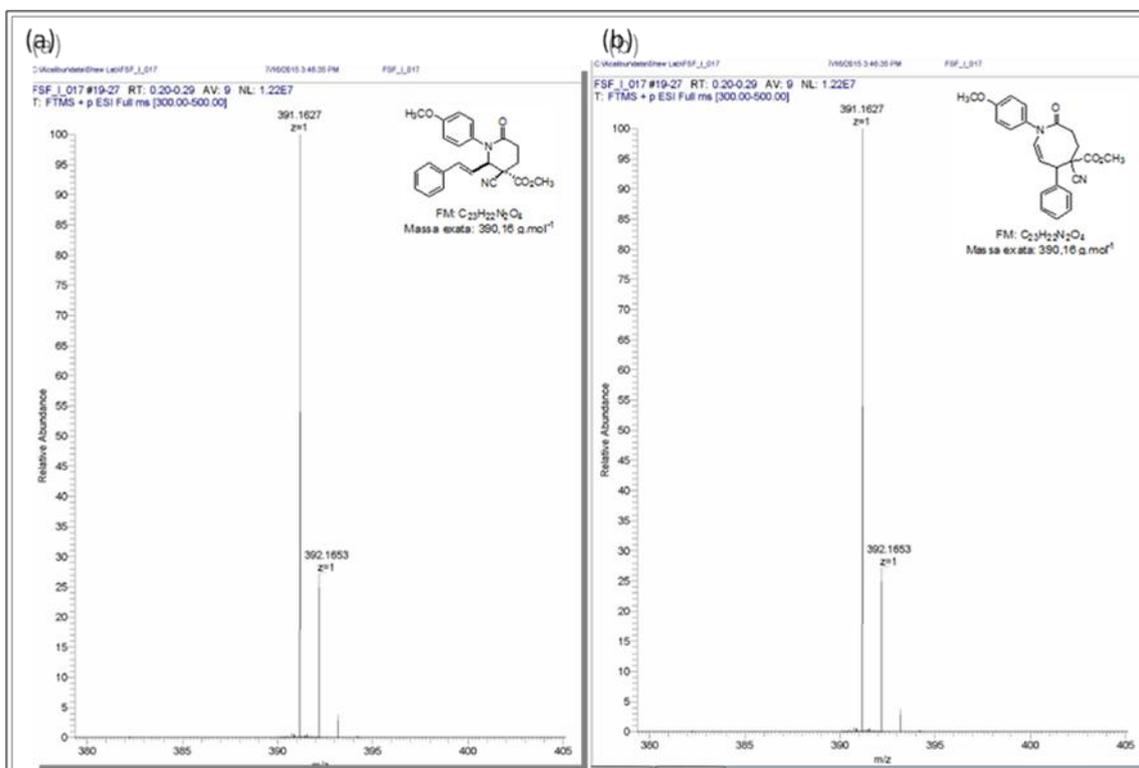


Figura 2.72: espectro de RMN de ^1H do composto **72** (CDCl_3 , 600 MHz).

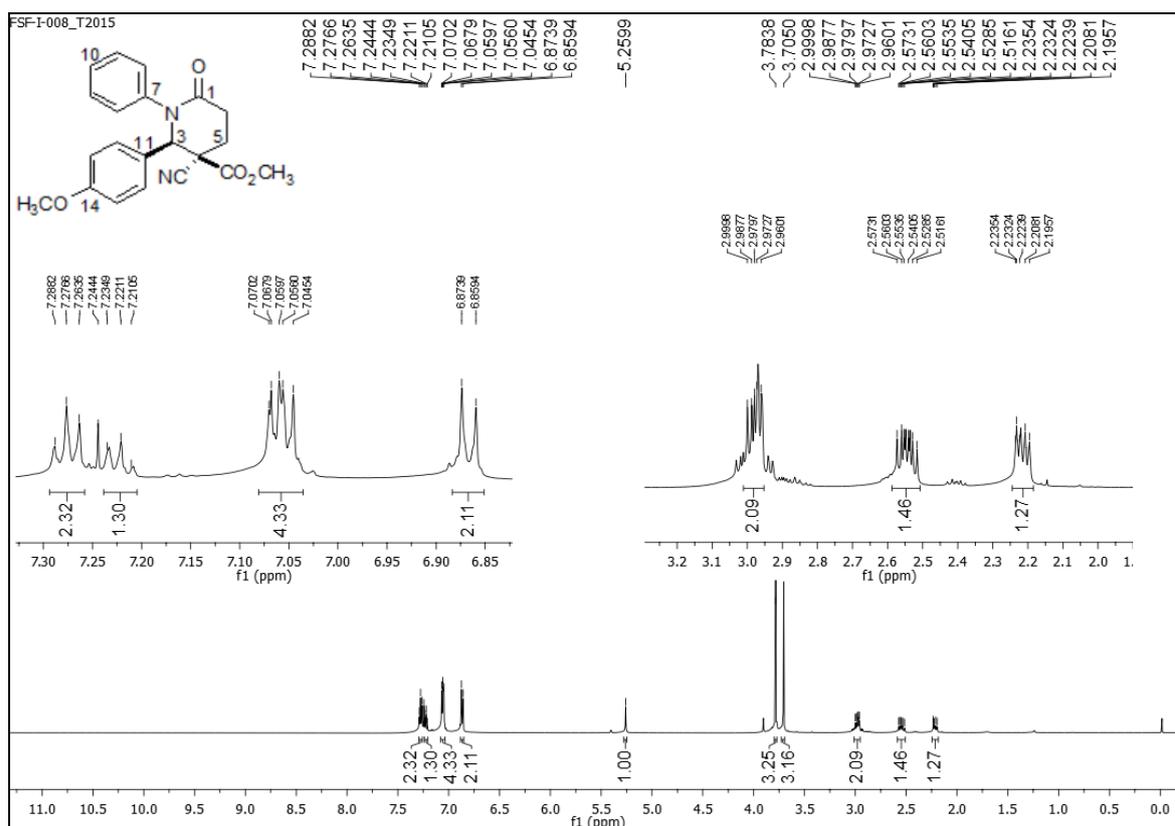


Figura 2.73: espectro de RMN de ^{13}C do composto **72** (CDCl_3 , 151 MHz).

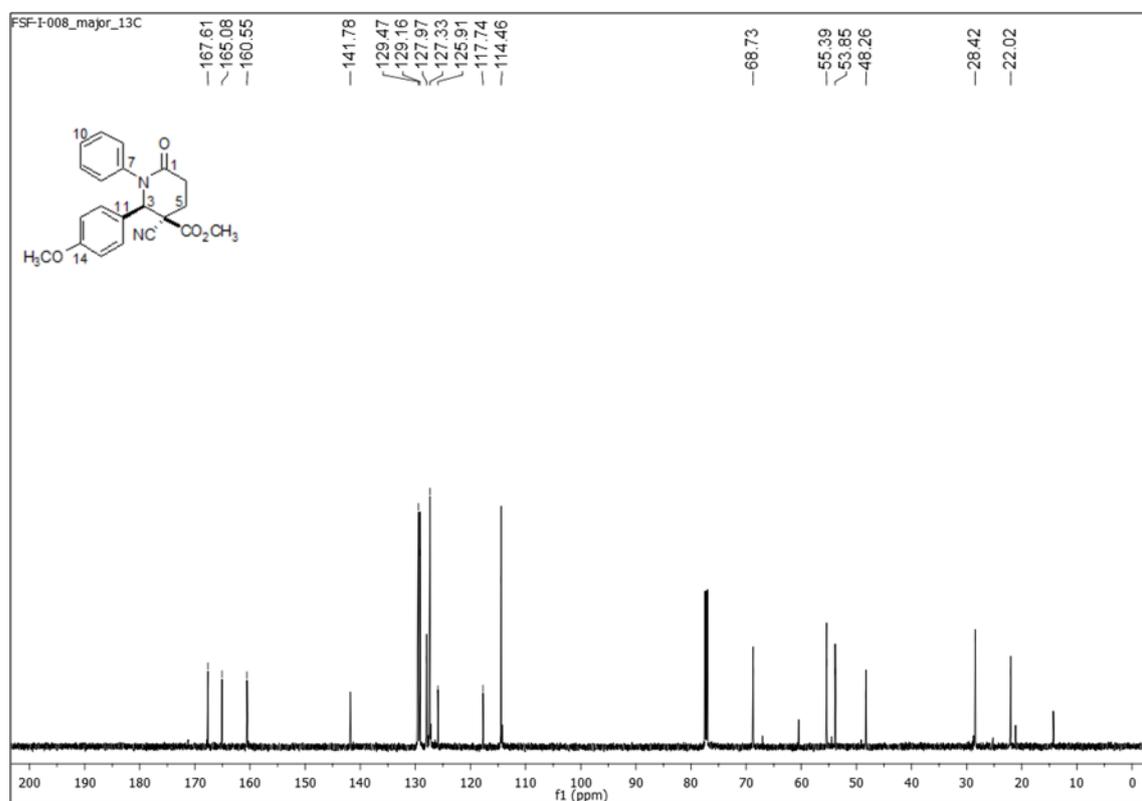


Figura 2.74: espectro de RMN de ^1H do composto **73** (CDCl_3 , 600 MHz).

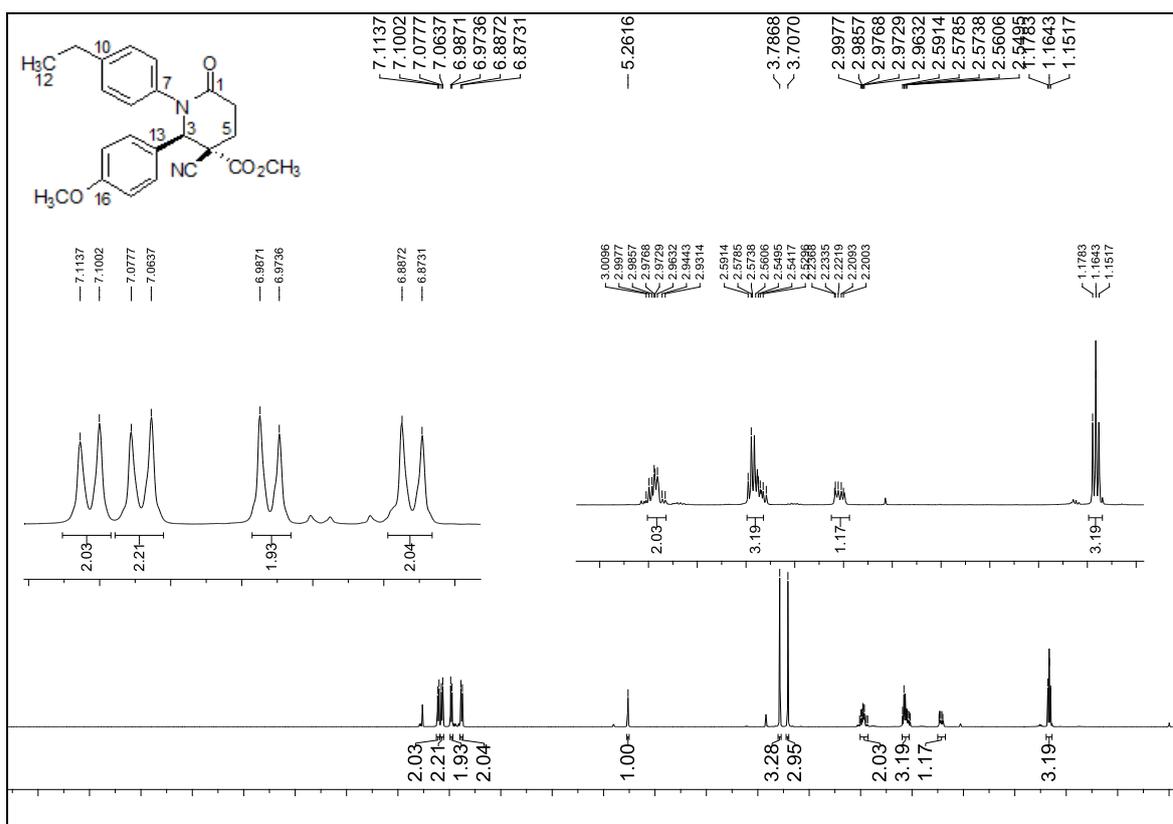


Figura 2.75: espectro de RMN de ^{13}C do composto **73** (CDCl_3 , 151 MHz).

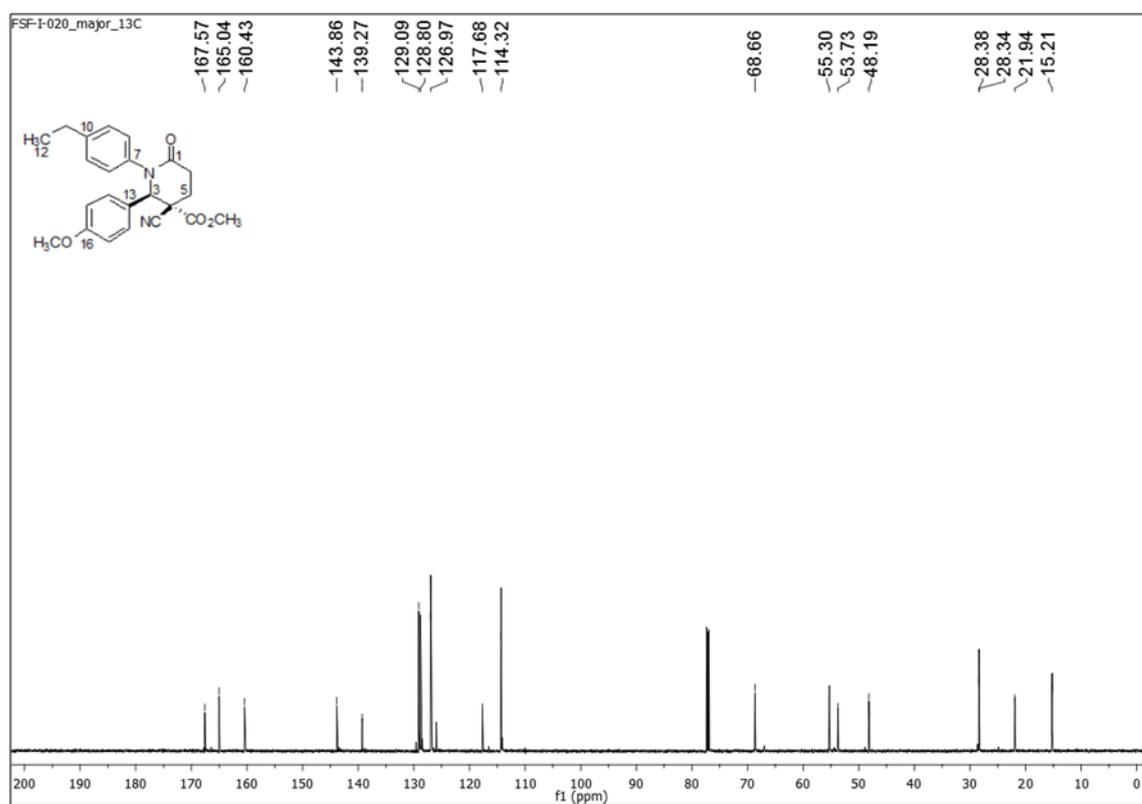


Figura 2.76: (a) espectro de massa em alta resolução para o compostos **72**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **73**.

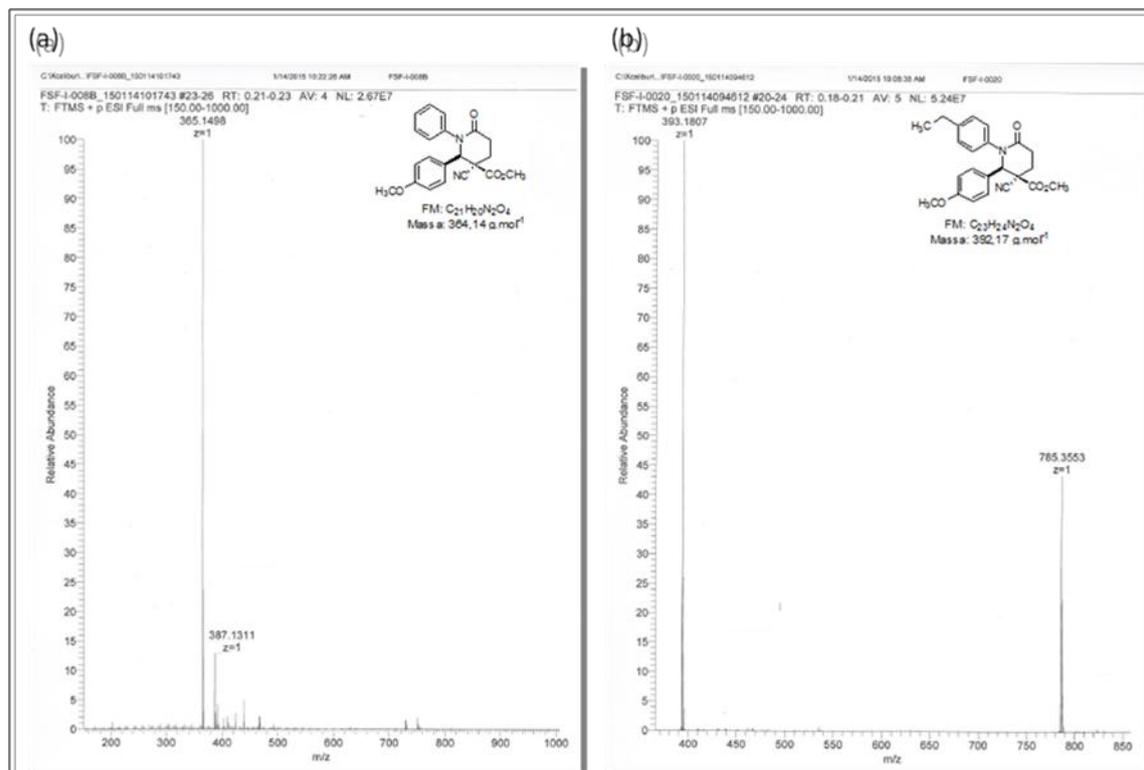
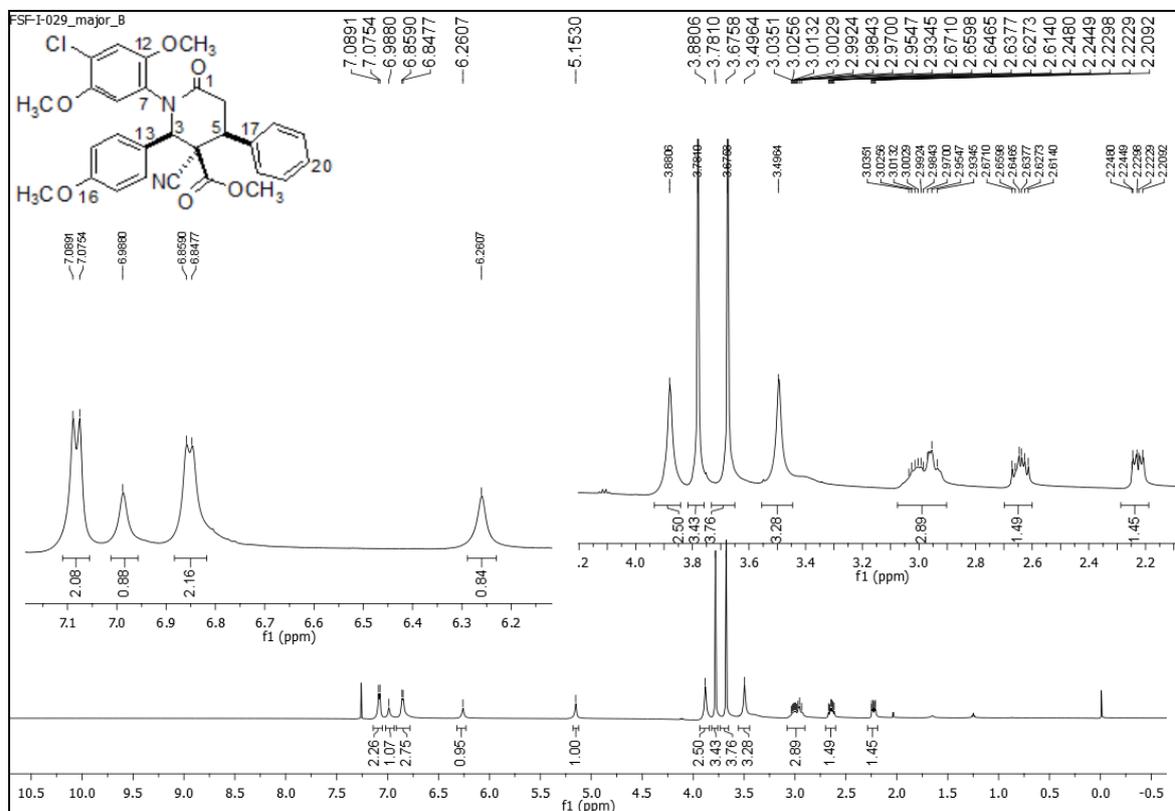


Figura 2.77: espectro de RMN de ^1H do composto **74** (CDCl_3 , 151 MHz).



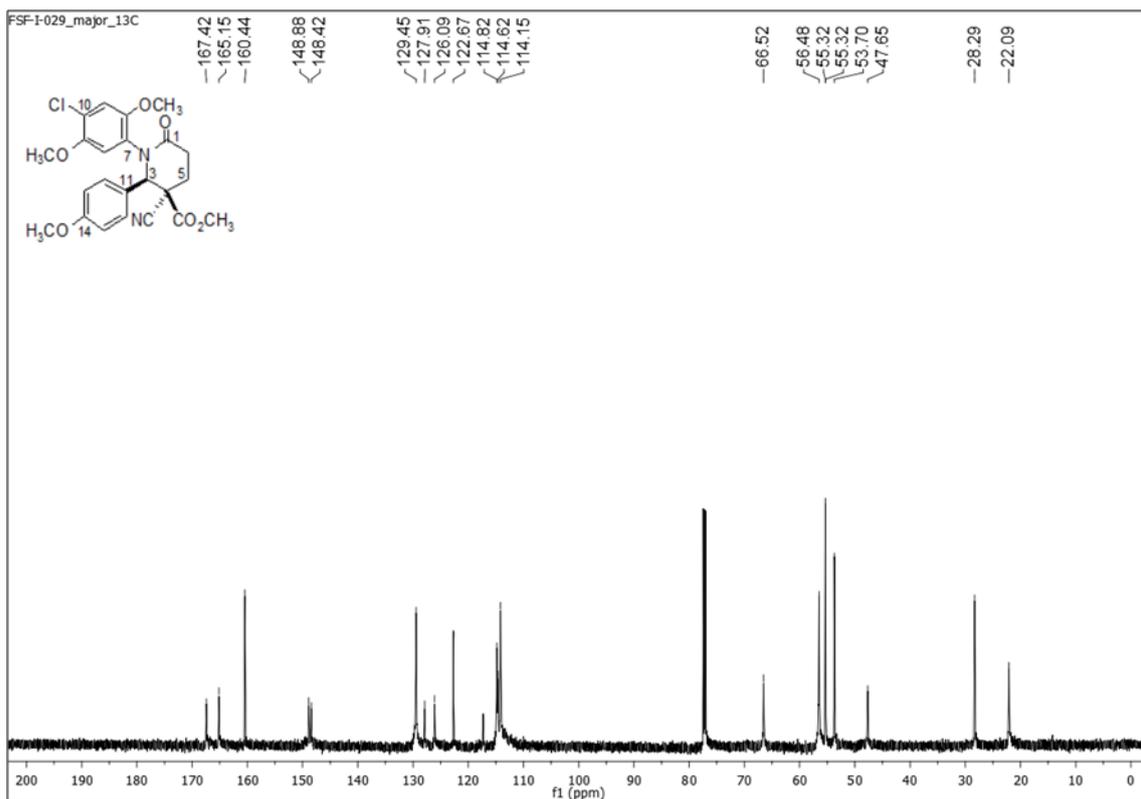


Figura 2.78: espectro de RMN de ^{13}C do composto **74** (CDCl_3 , 151 MHz).

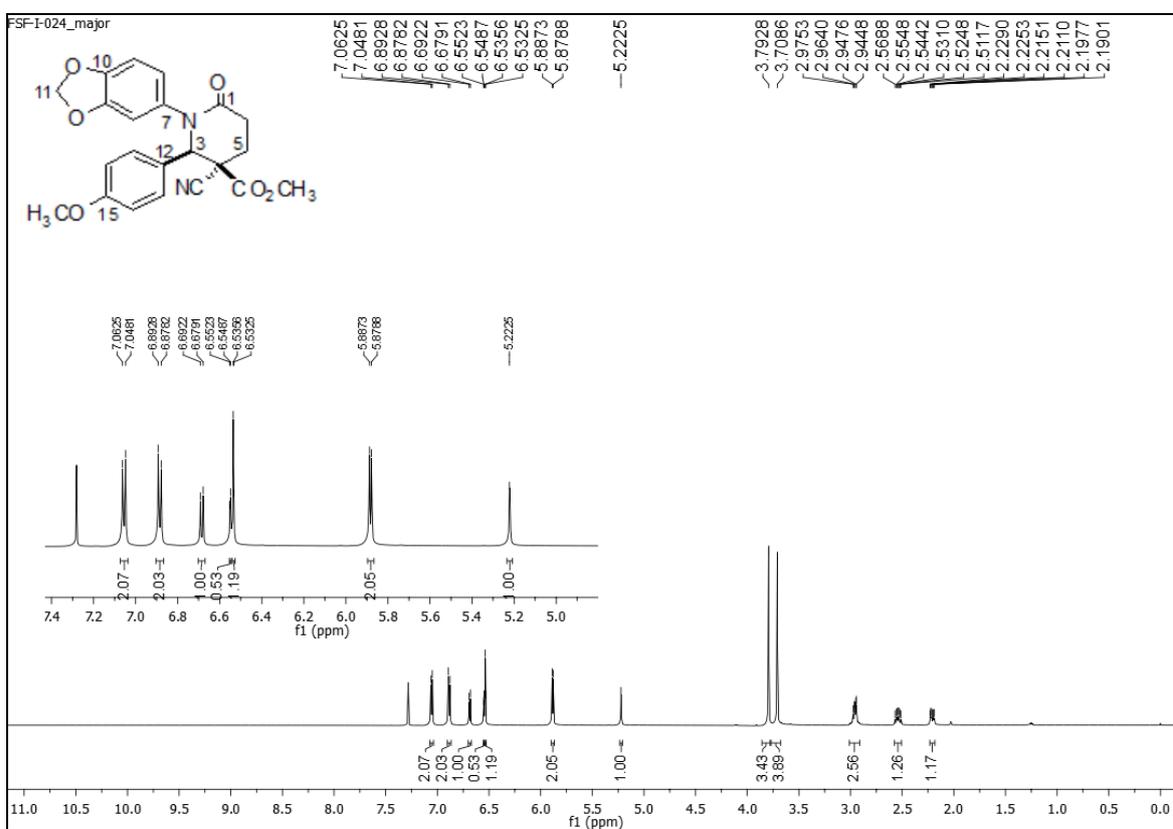


Figura 2.79: espectro de RMN de ^1H do composto **75** (CDCl_3 , 600 MHz).

Figura 2.80: espectro de RMN de ^{13}C do composto **75** (CDCl_3 , 151 MHz).

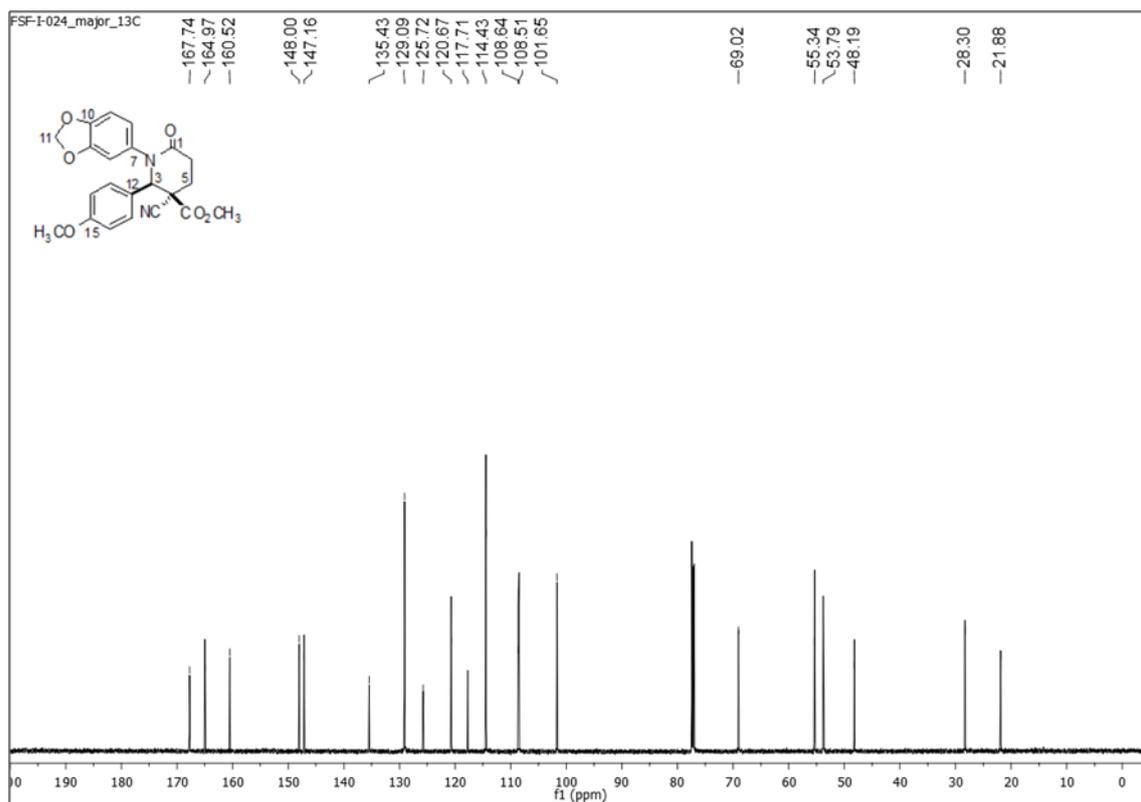
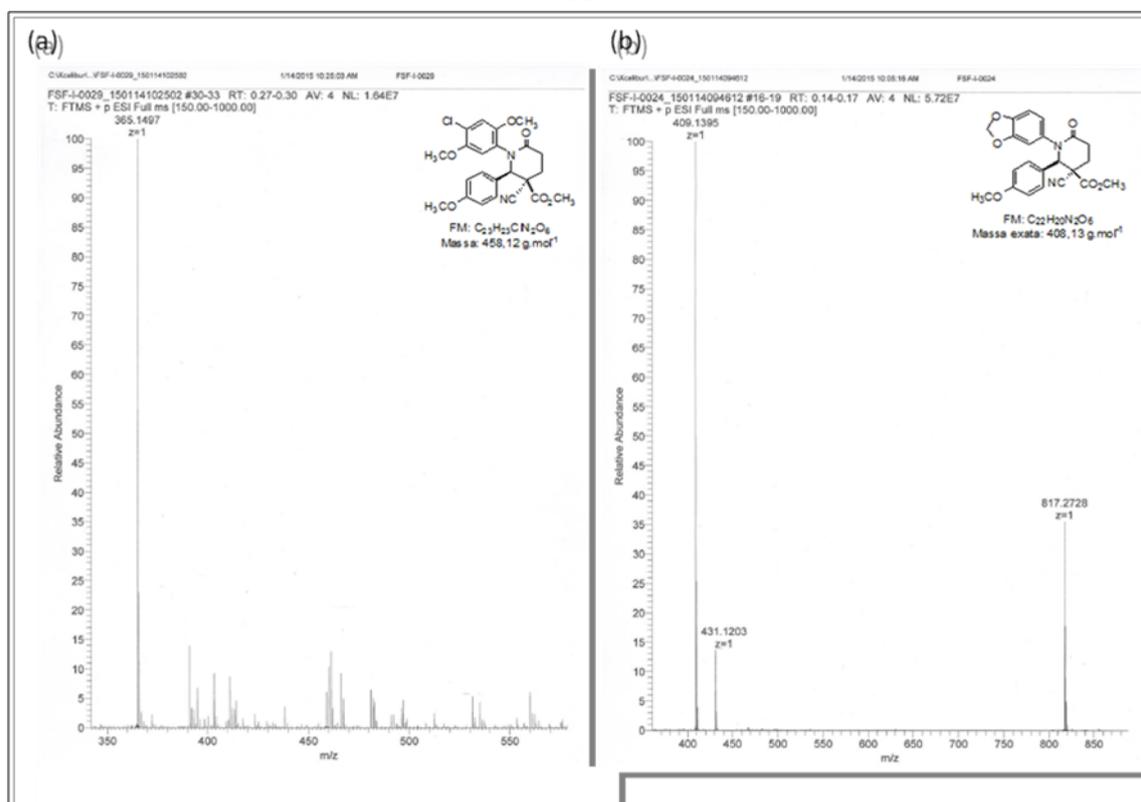


Figura 2.81: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **74**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto

75



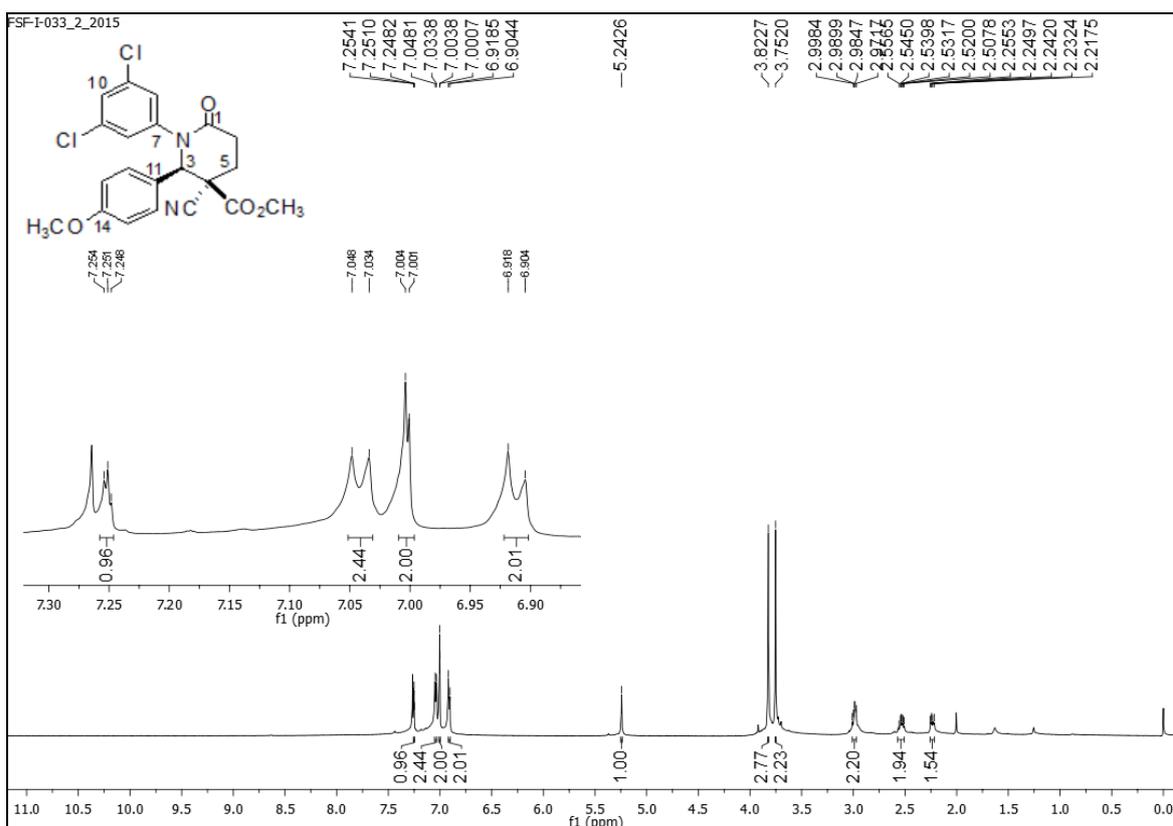


Figura 2.82: espectro de RMN de ¹H do composto **76** (CDCl₃, 600 MHz).

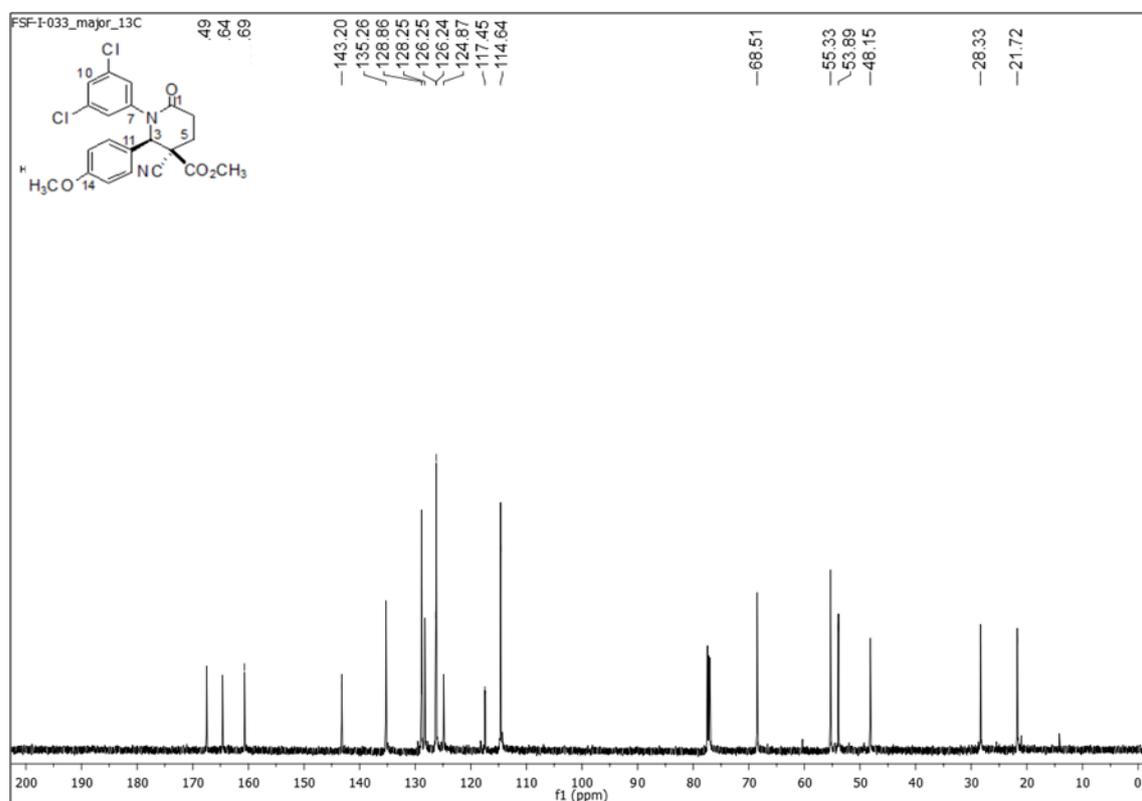


Figura 2.83: espectro de RMN de ¹³C do composto **76** (CDCl₃, 151 MHz).

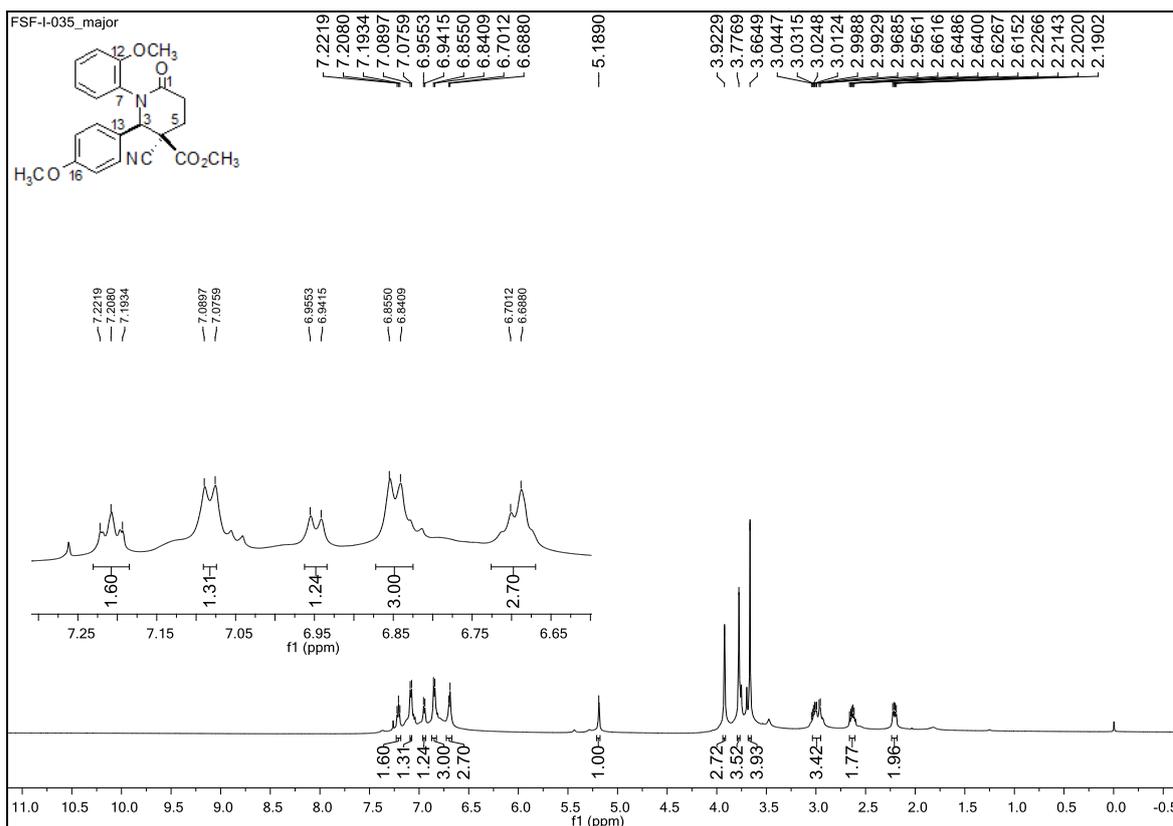


Figura 2.84: espectro de RMN de ¹H do composto 77 (CDCl₃, 600 MHz).

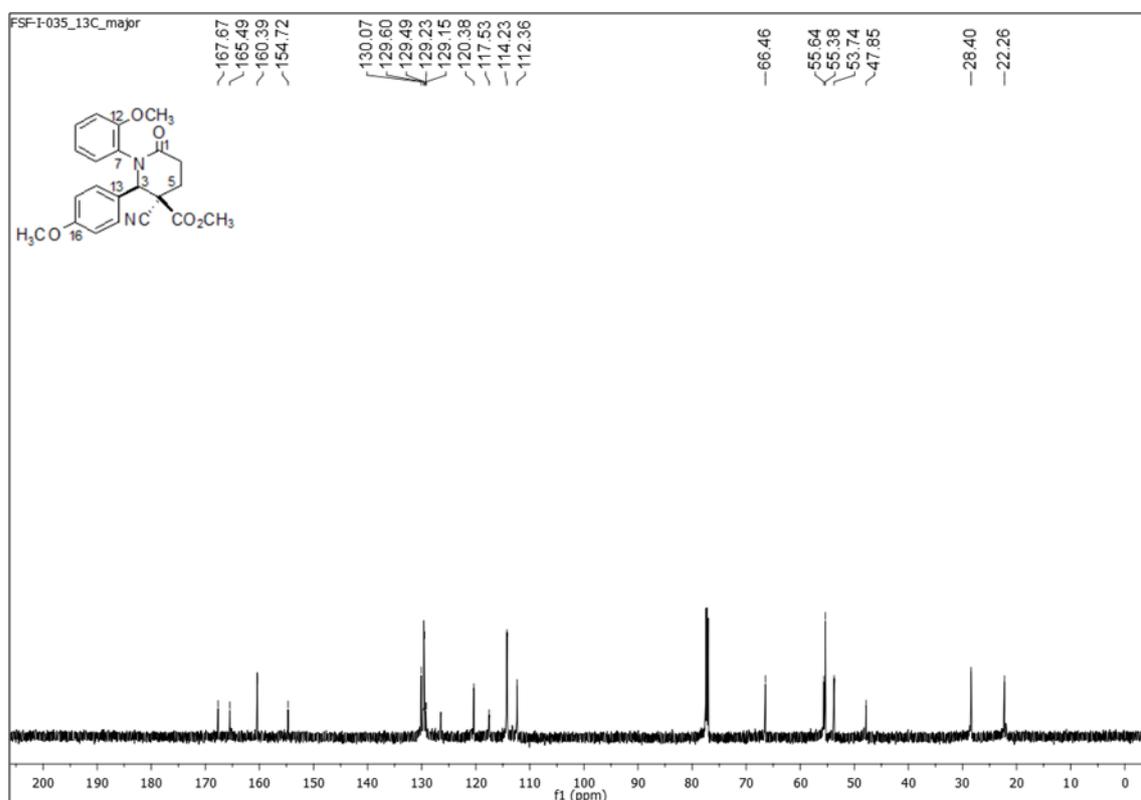


Figura 2.85: espectro de RMN de ¹³C do composto 77 (CDCl₃, 151 MHz).

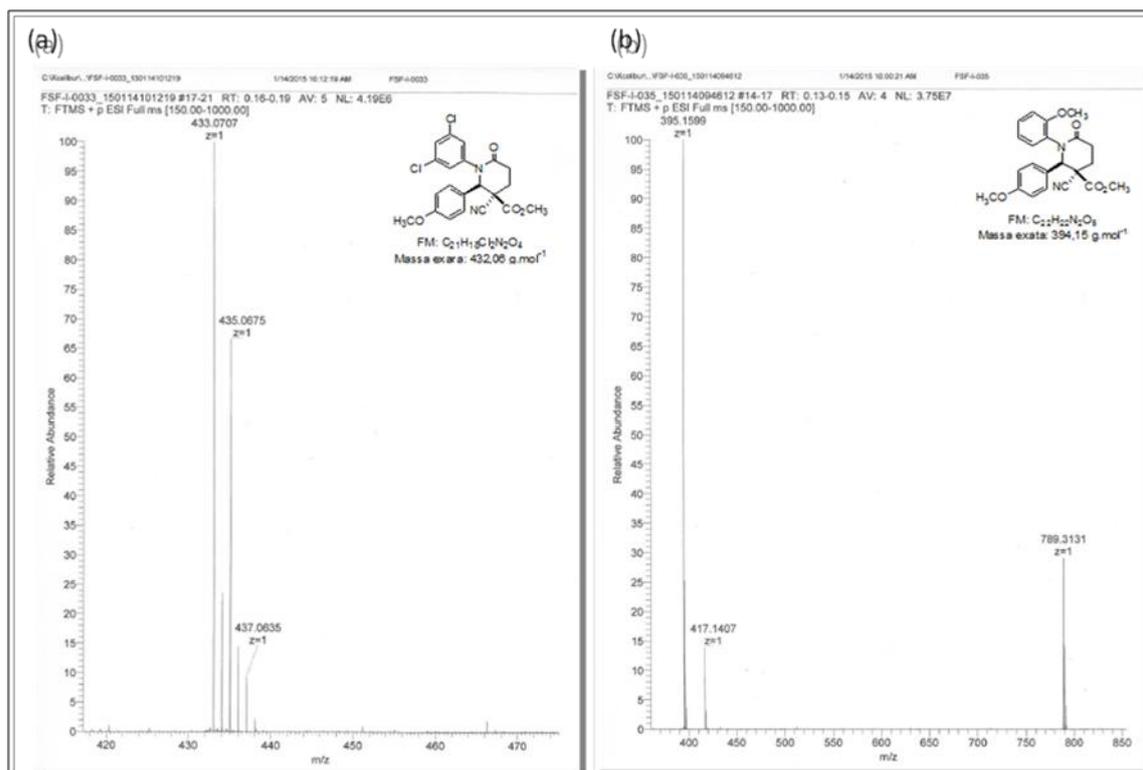


Figura 2.86: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **76**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **77**.

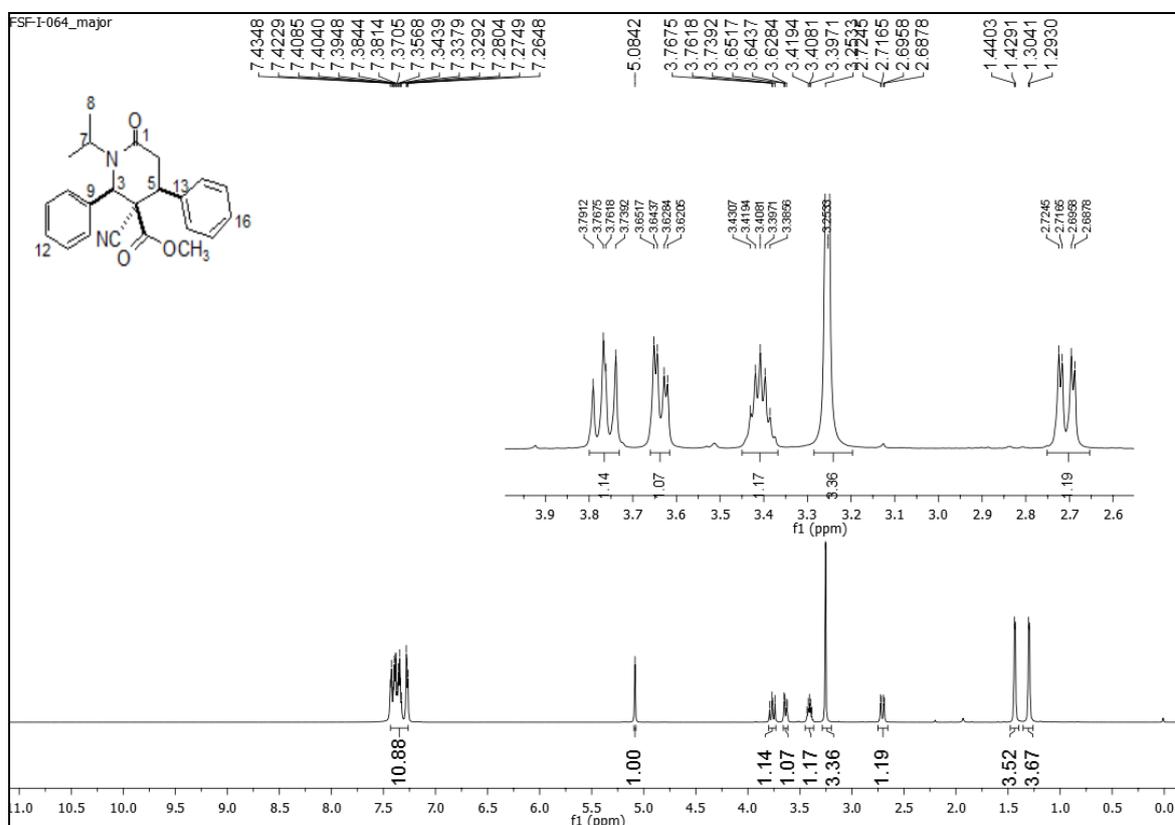
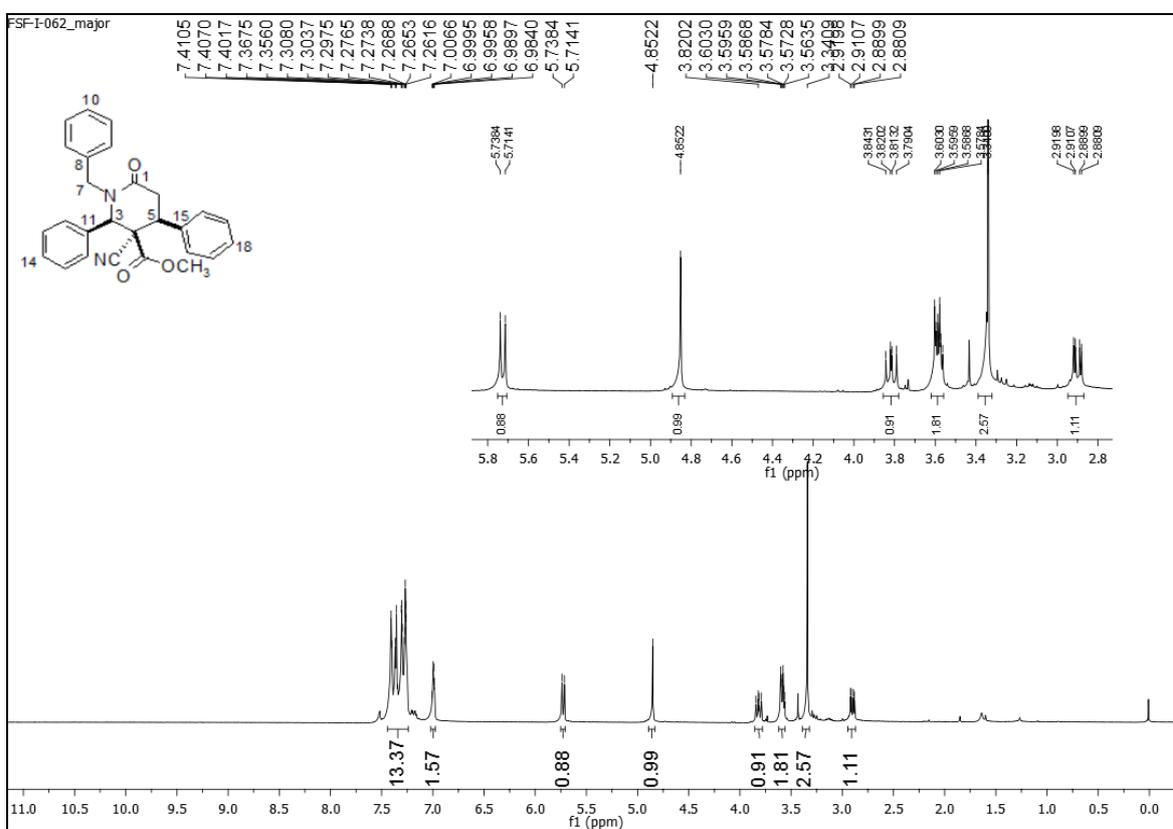
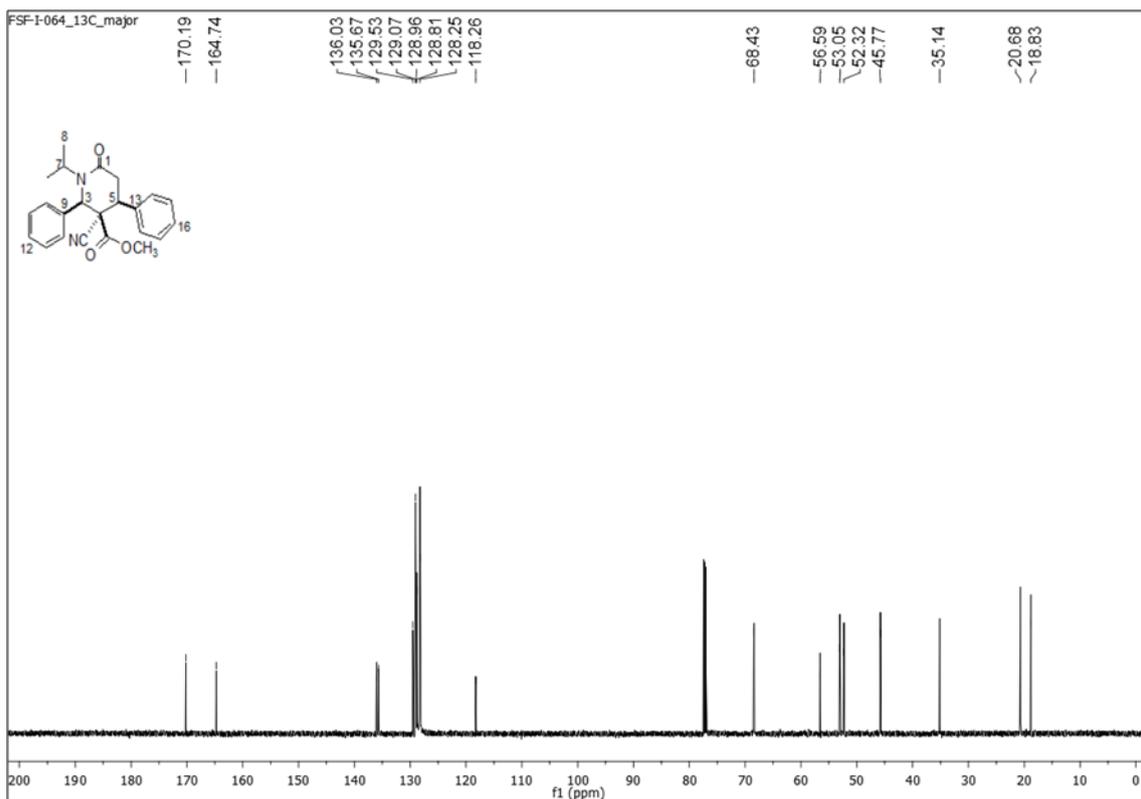


Figura 2.87: espectro de RMN de 1H do composto **92** ($CDCl_3$, 600 MHz).



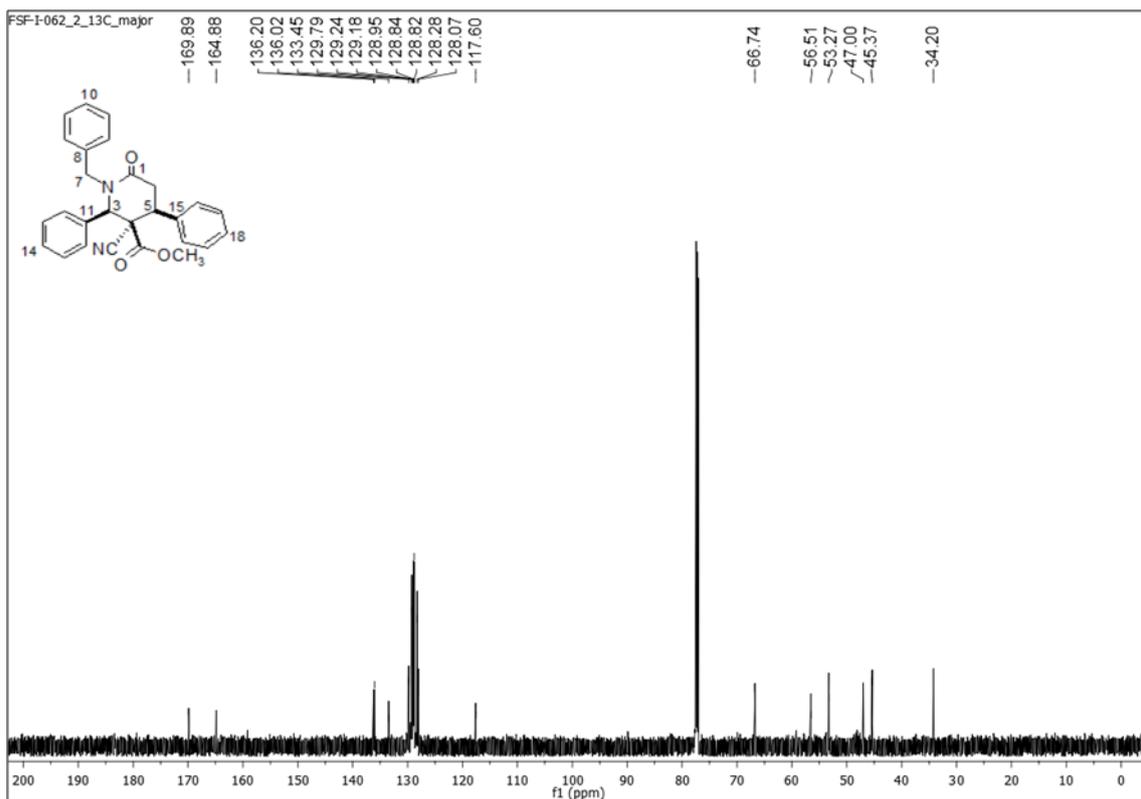


Figura 2.90: espectro de RMN de ^{13}C do composto **93** (CDCl_3 , 151 MHz).

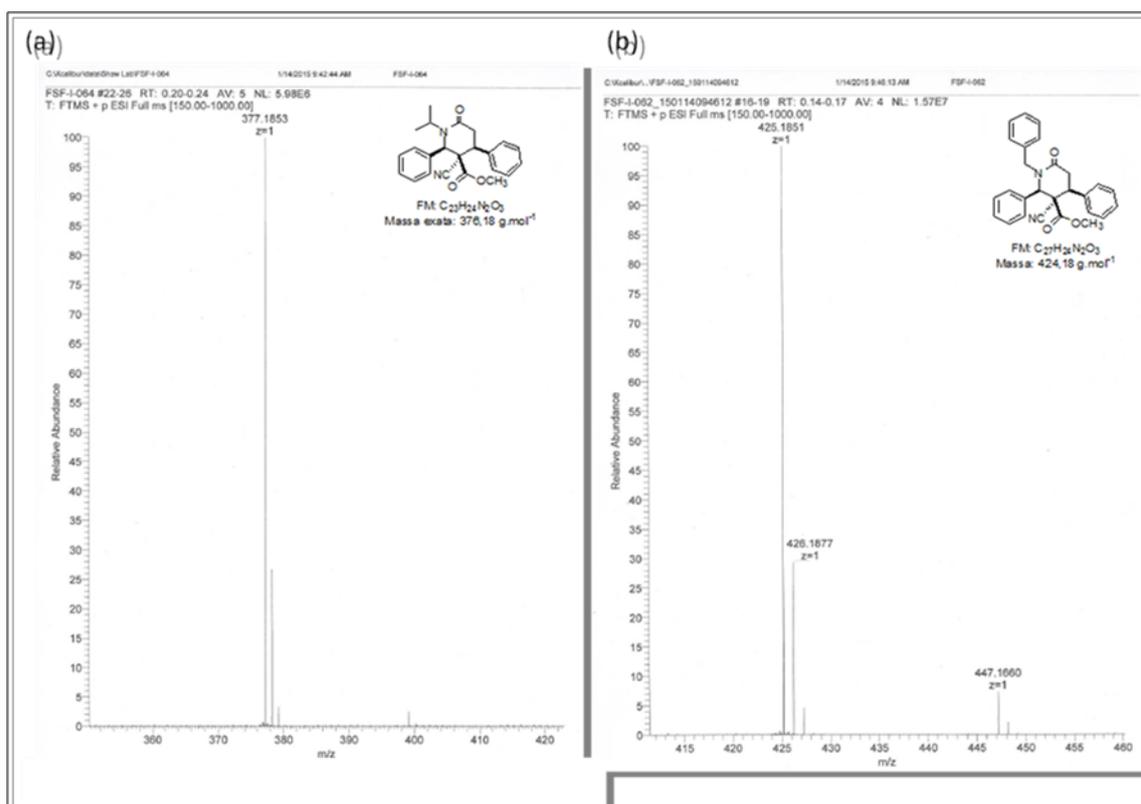


Figura 2.91: (a) espectro de massa em alta resolução para o compostos **92**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **93**.

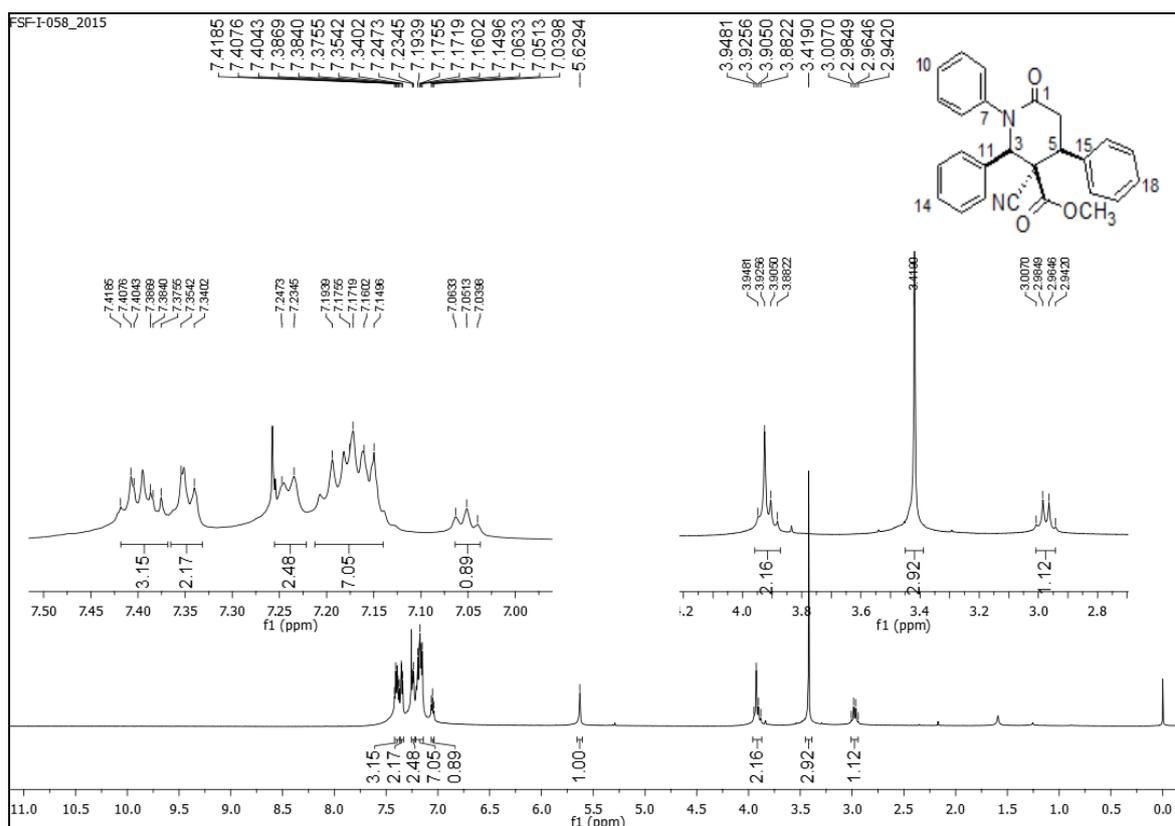


Figura 2.92: espectro de RMN de ^1H do composto **94** (CDCl_3 , 600 MHz).

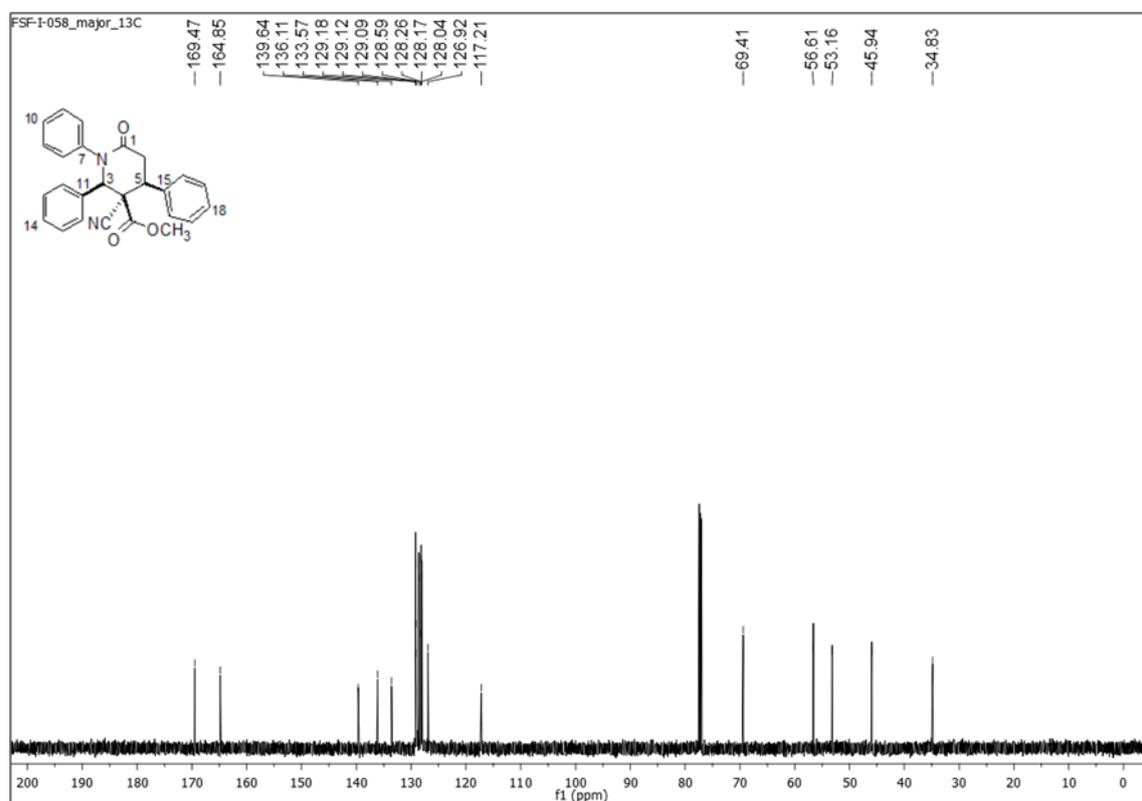


Figura 2.93: espectro de RMN de ^{13}C do composto **94** (CDCl_3 , 151 MHz).

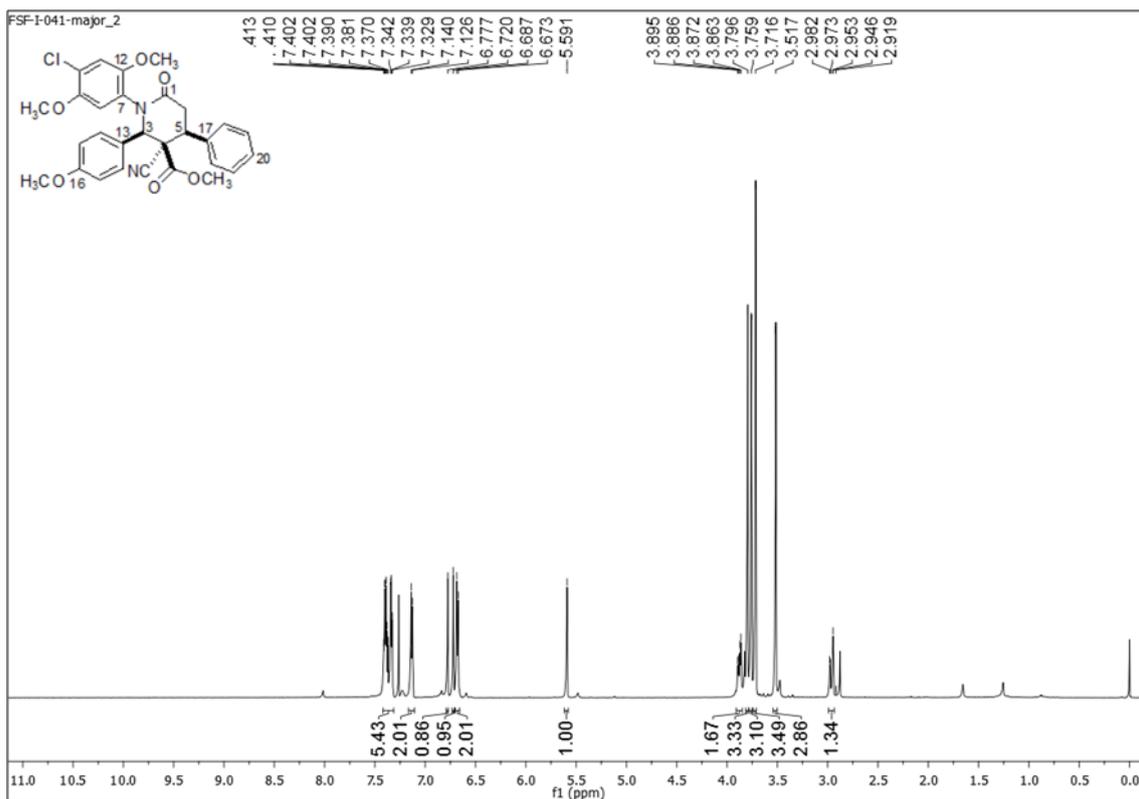


Figura 2.94: espectro de RMN de ^1H do composto **95** (CDCl_3 , 600 MHz).

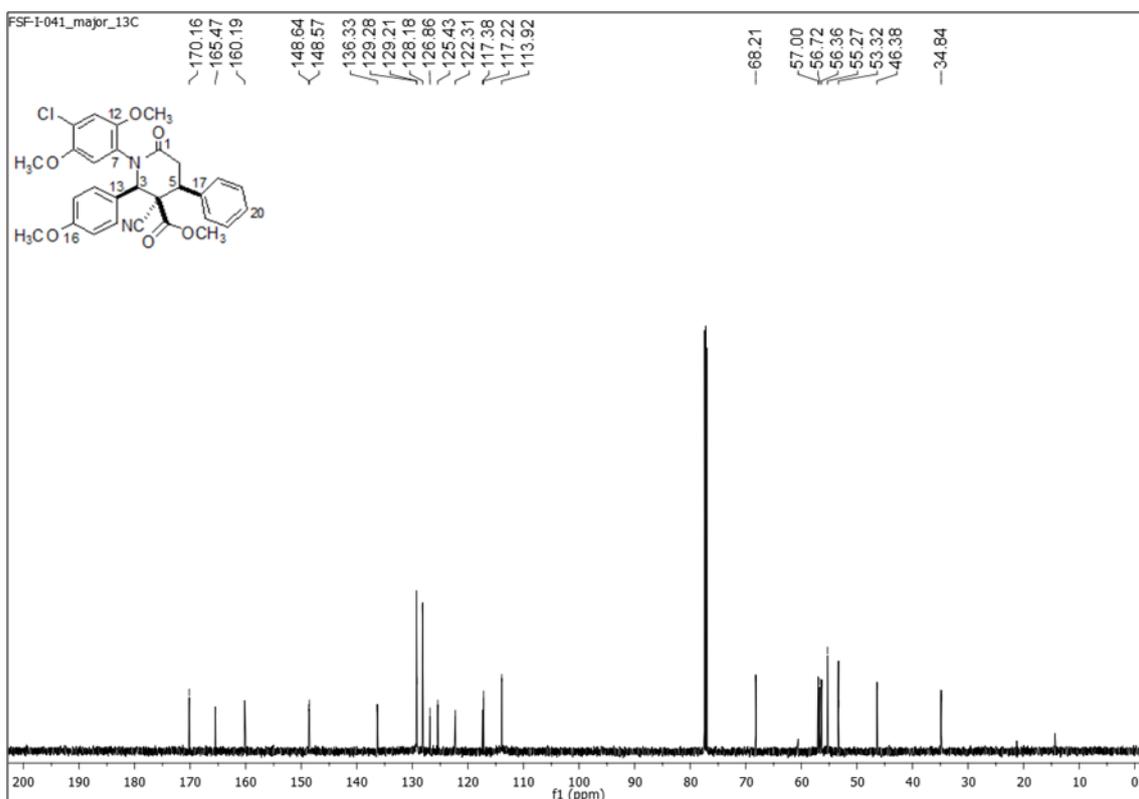


Figura 2.95: espectro de RMN de ^{13}C do composto **95** (CDCl_3 , 151 MHz).

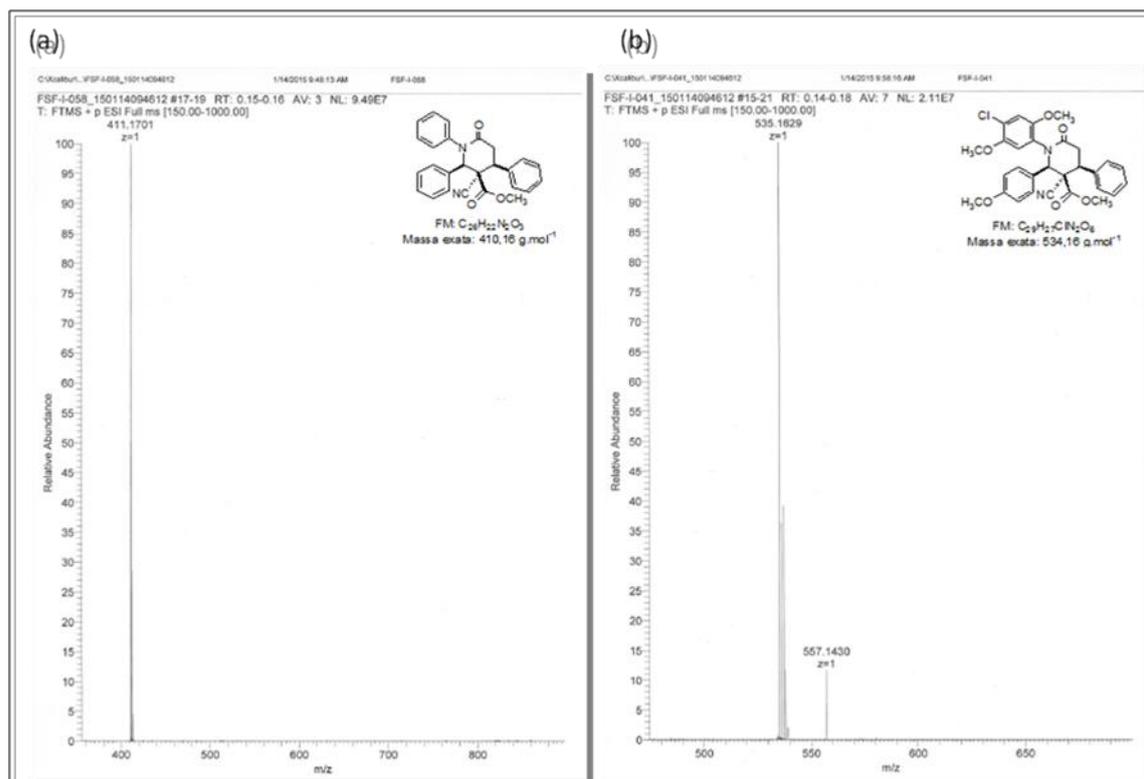


Figura 2.96: (a) espectro de massa em alta resolução para os compostos **94**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **95**.

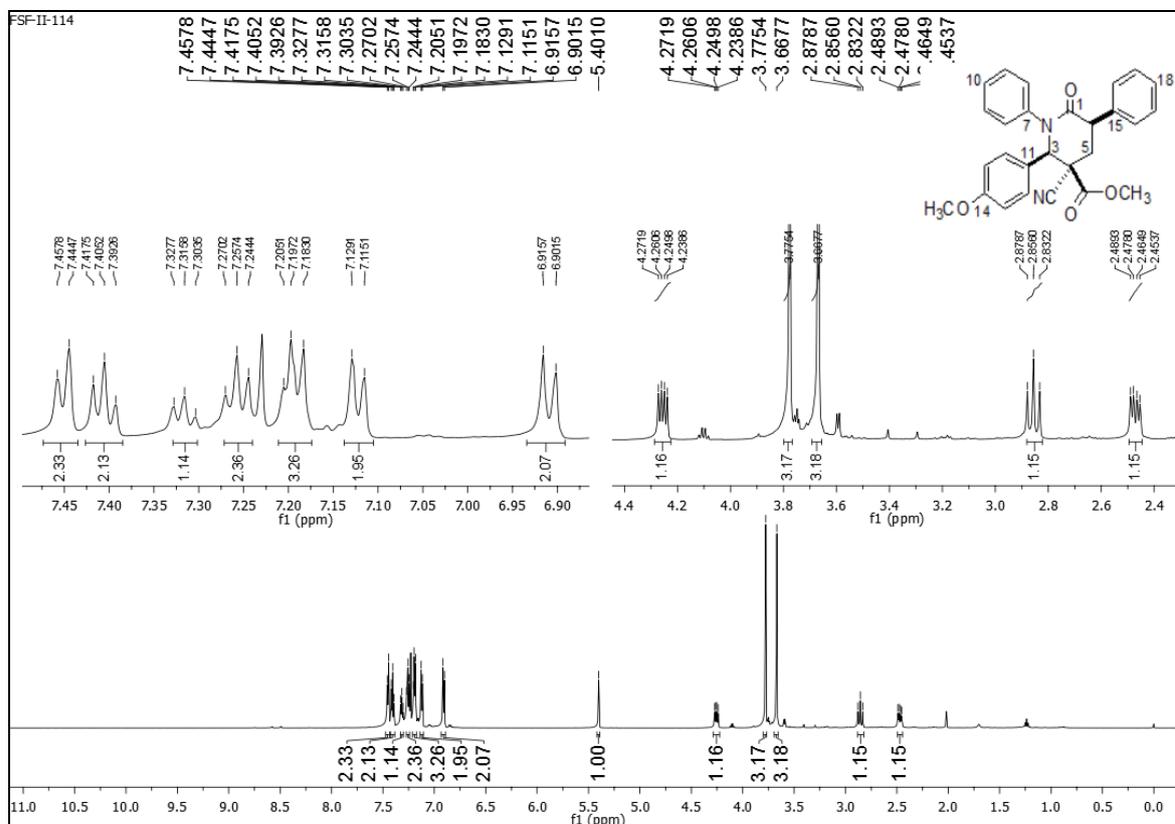


Figura 2.97: espectro de RMN de ¹H do composto **97** (CDCl₃, 600 MHz).

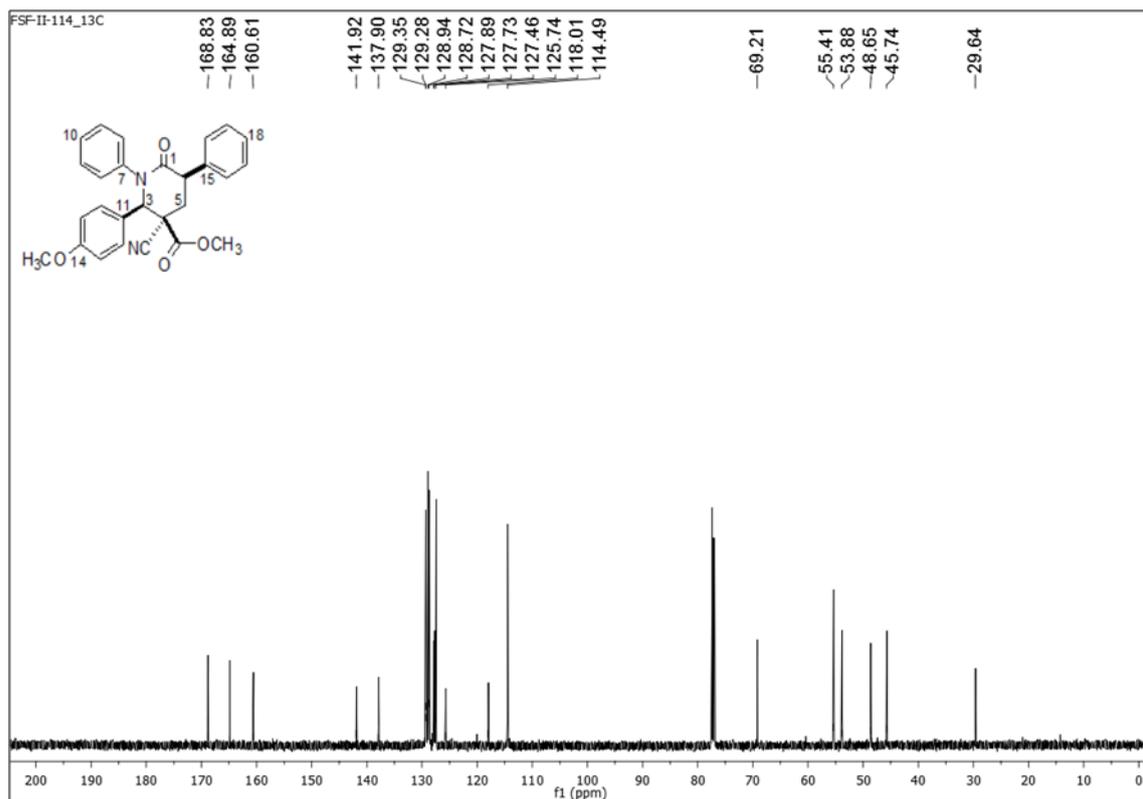


Figura 2.98: espectro de RMN de ^{13}C do composto **97** (CDCl_3 , 151 MHz).

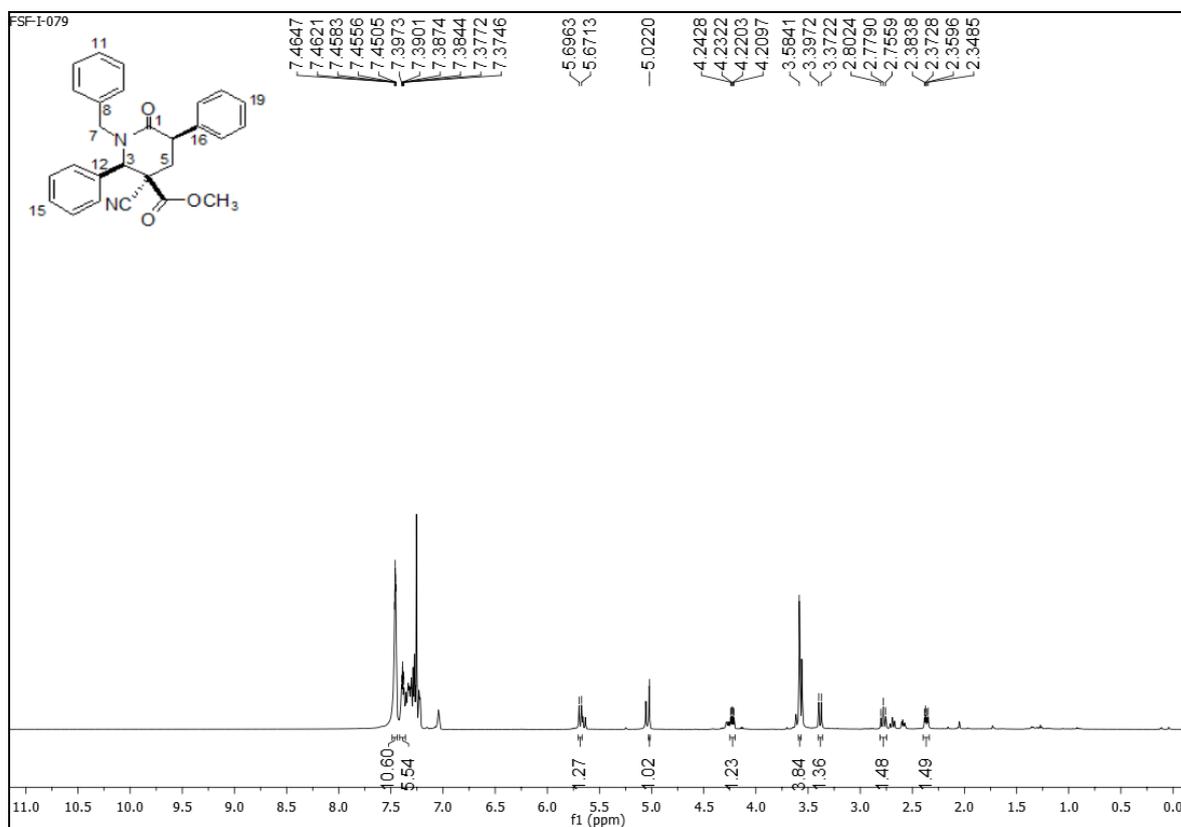


Figura 2.99: espectro de RMN de ^1H do composto **98** (CDCl_3 , 600 MHz).

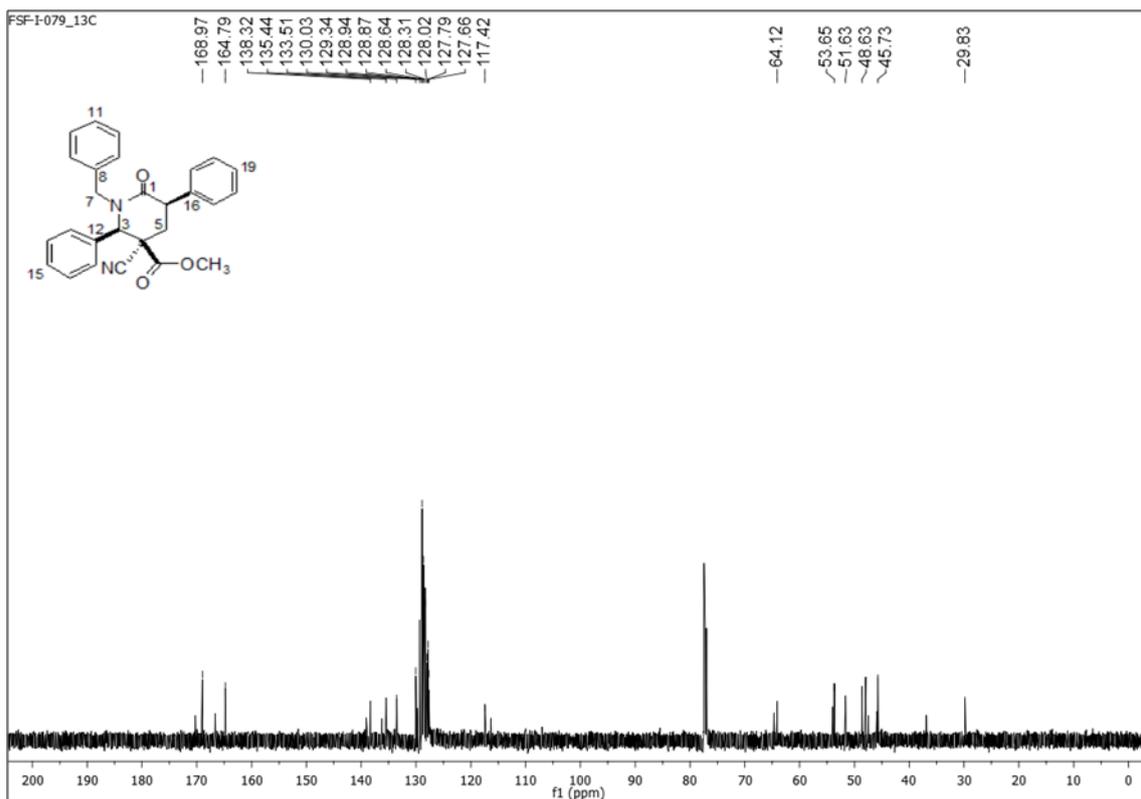


Figura 2.100: espectro de RMN de ^{13}C do composto **98** (CDCl_3 , 151 MHz).

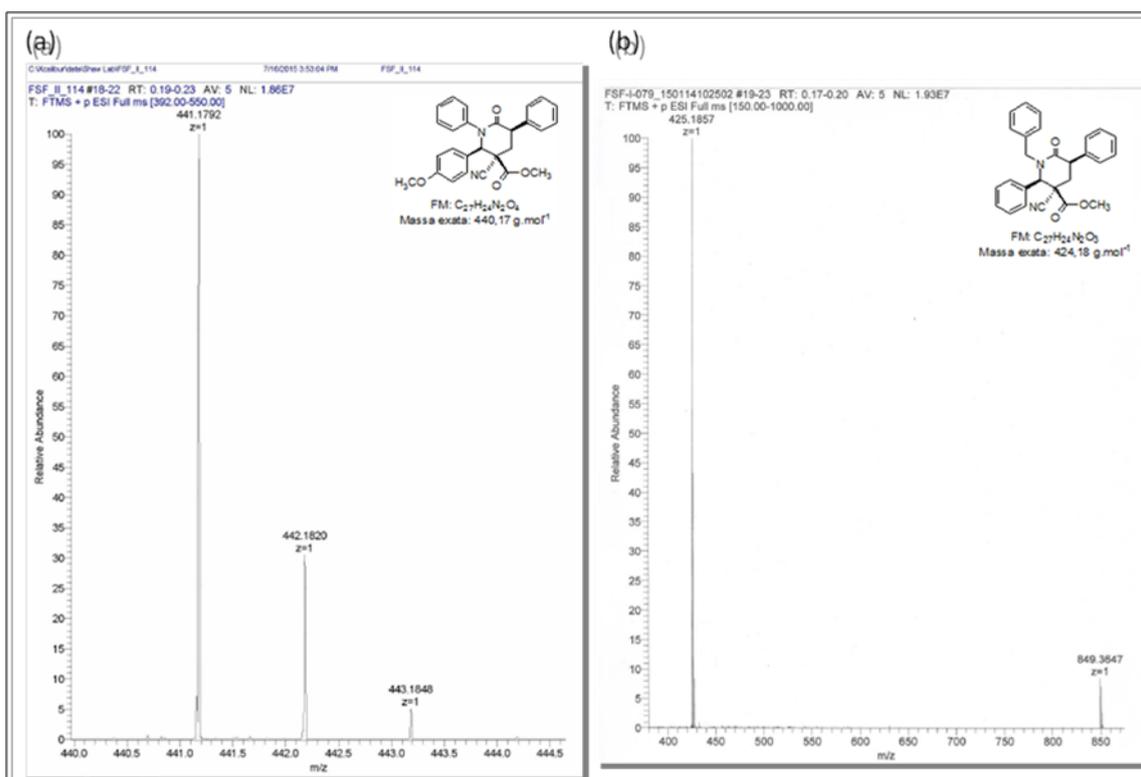


Figura 2.101: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **97**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **98**.

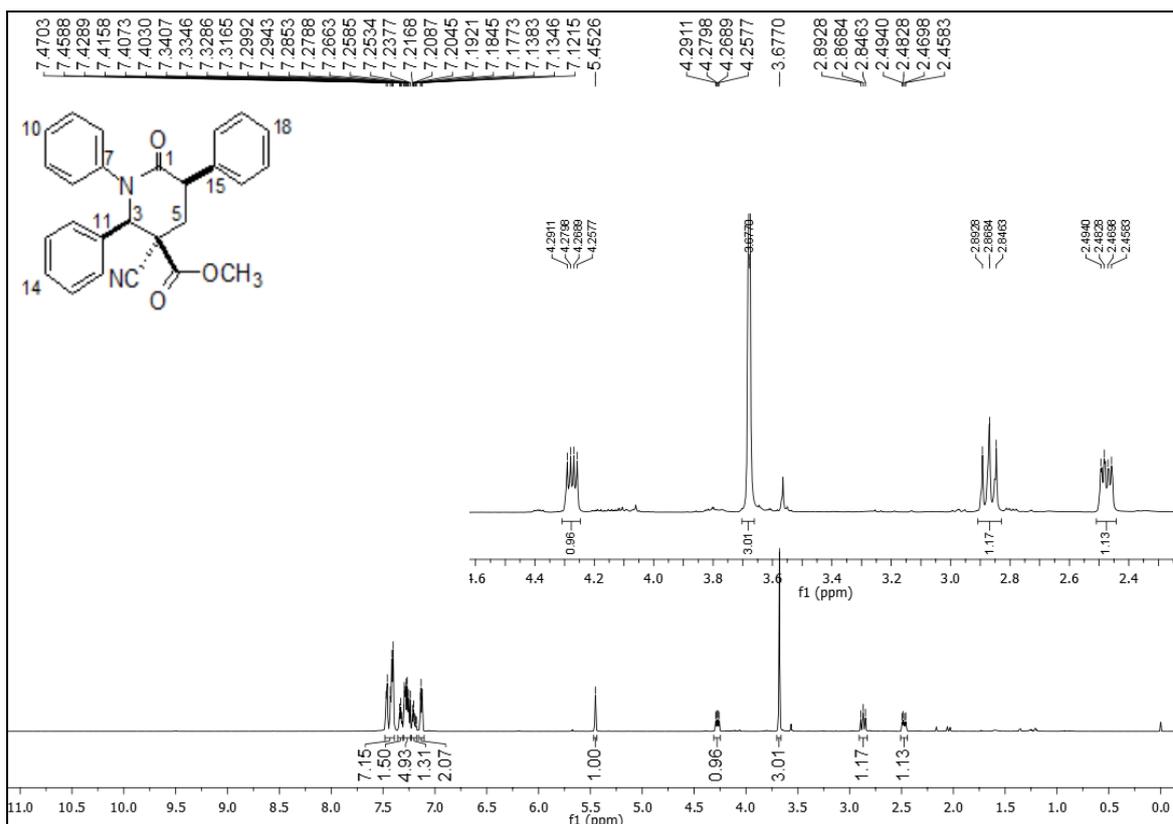


Figura 2.102: espectro de RMN de ¹H do composto **99** (CDCl₃, 600 MHz).

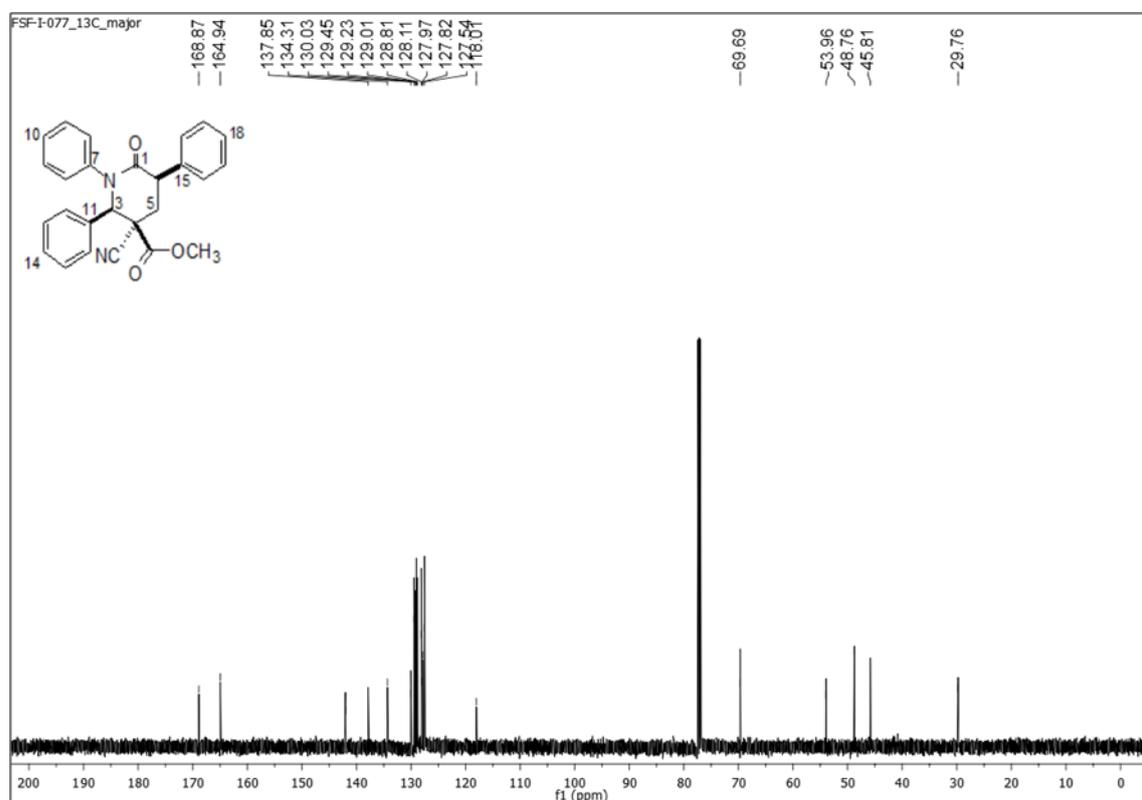


Figura 2.103: espectro de RMN de ¹³C do composto **99** (CDCl₃, 151 MHz).

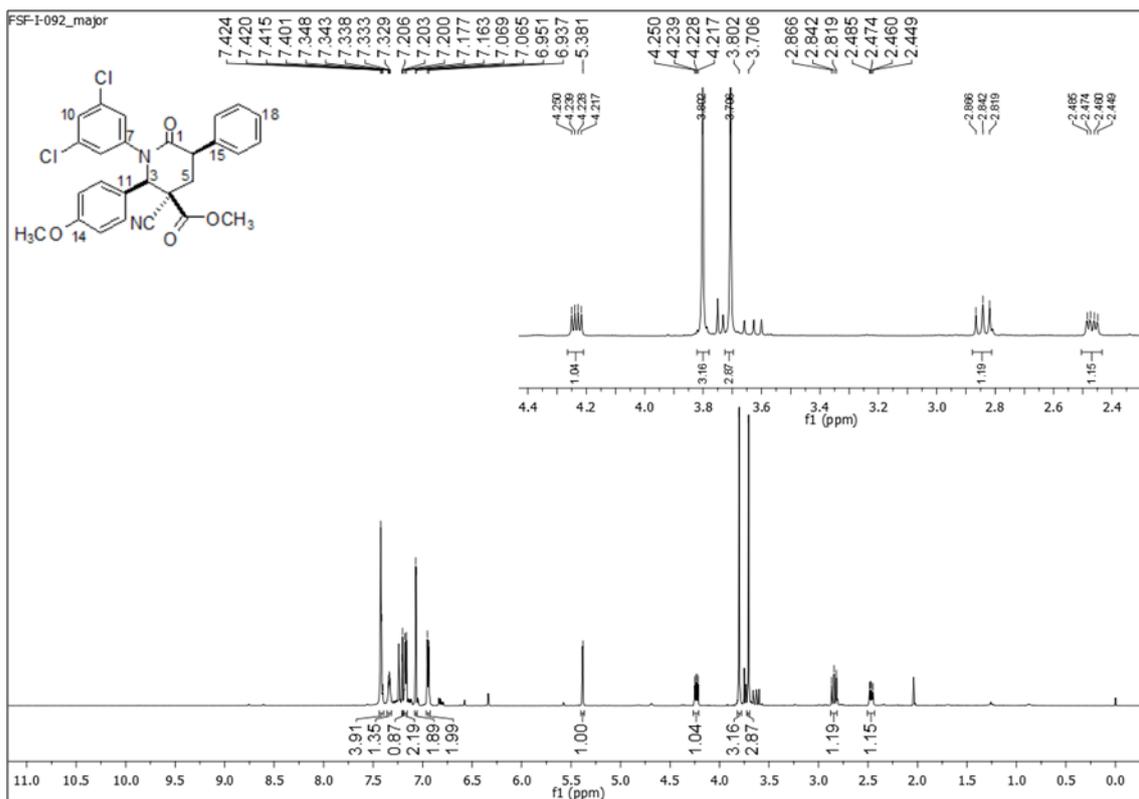


Figura 2.104: espectro de RMN de ^1H do composto **100** (CDCl₃, 600 MHz).

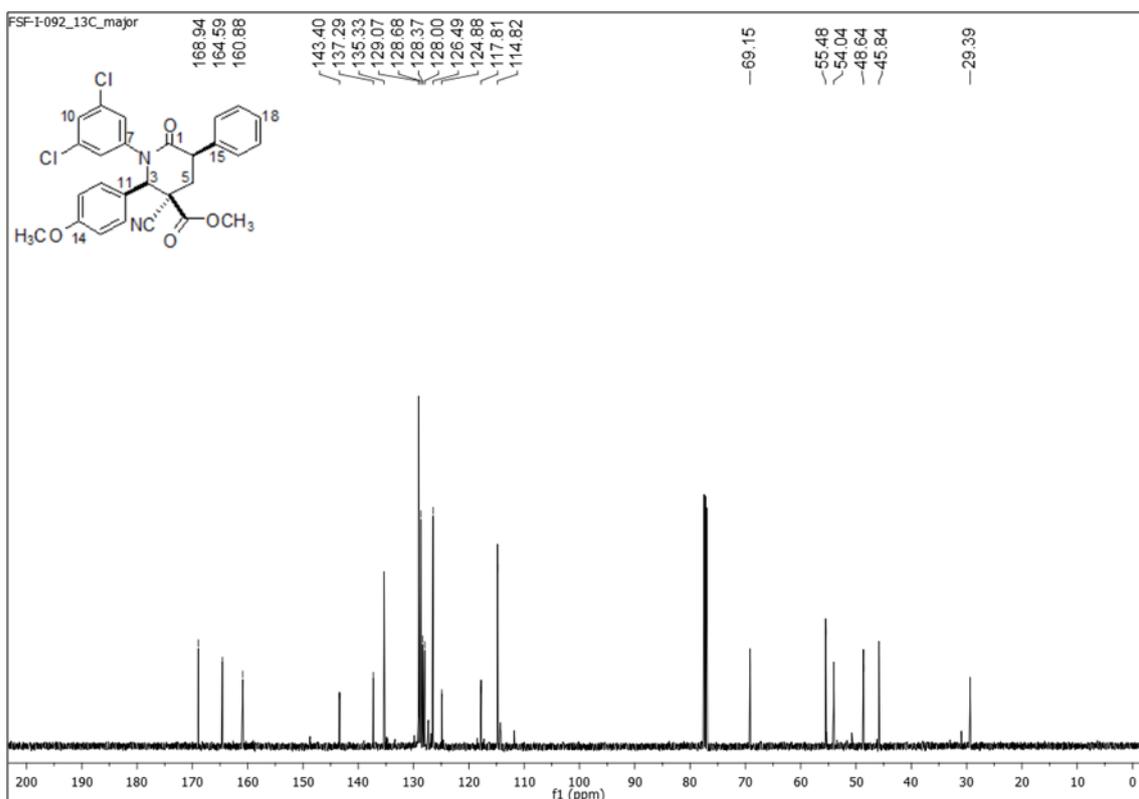


Figura 2.105: espectro de RMN de ^{13}C do composto **100** (CDCl₃, 151 MHz).

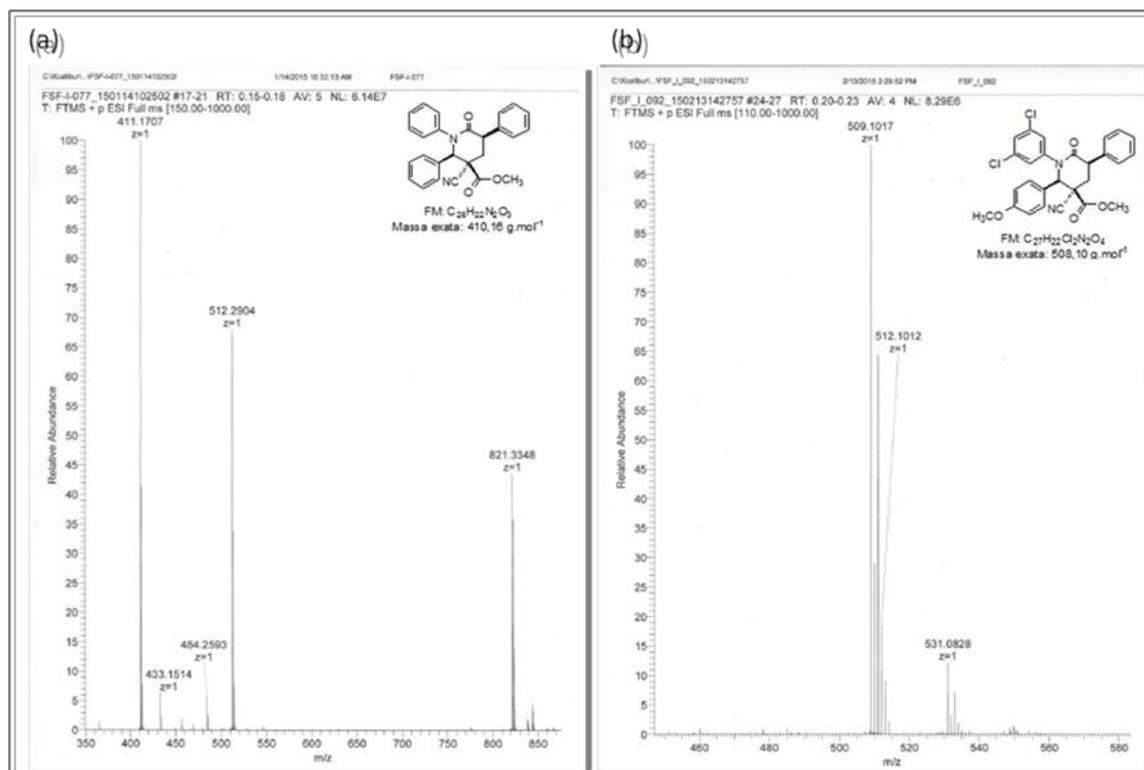


Figura 2.106: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **99**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **100**.

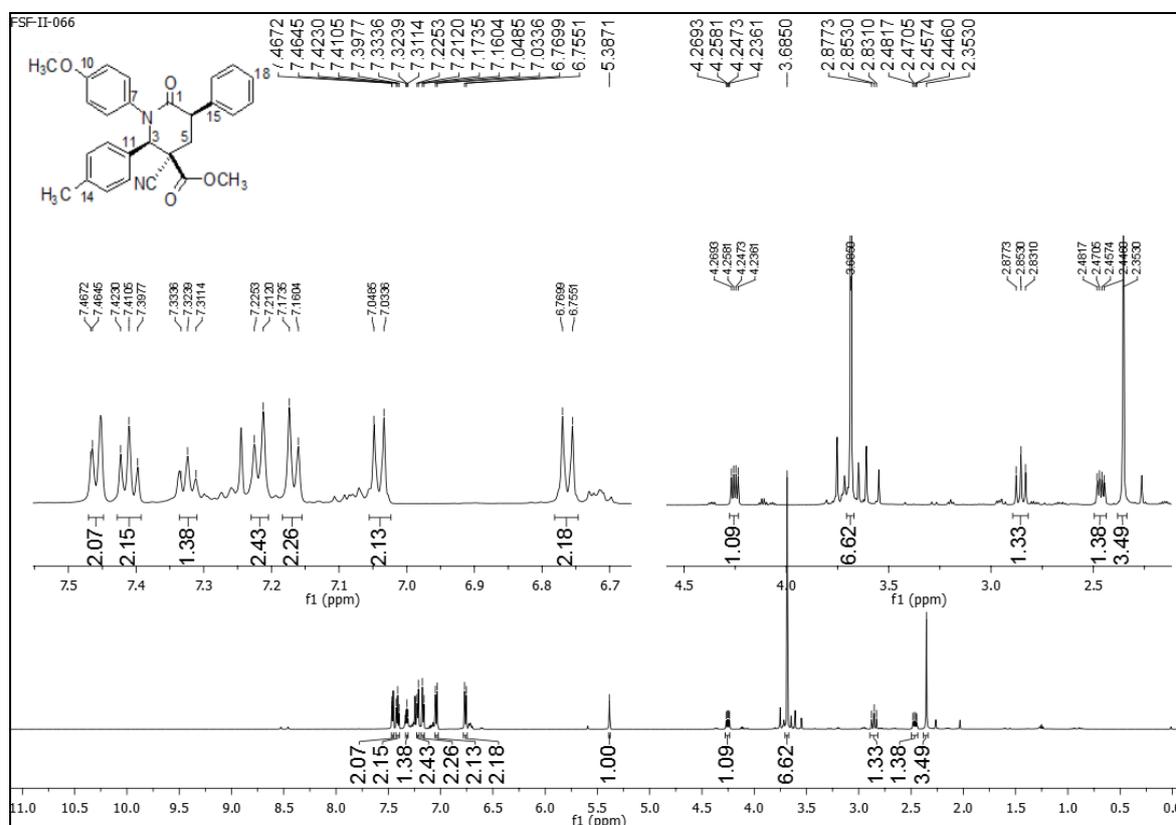


Figura 2.107: espectro de RMN de ^1H do composto **101** (CDCl_3 , 600 MHz).

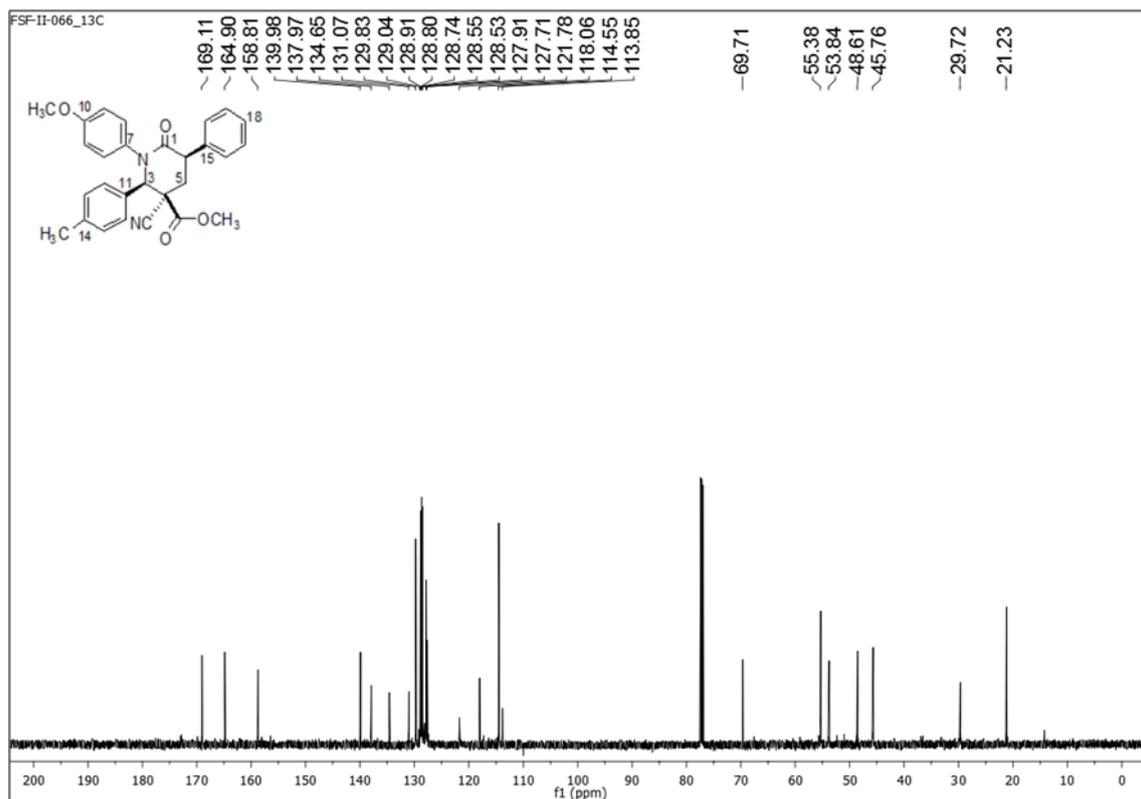


Figura 2.108: espectro de RMN de ^{13}C do composto **101** (CDCl_3 , 151 MHz).

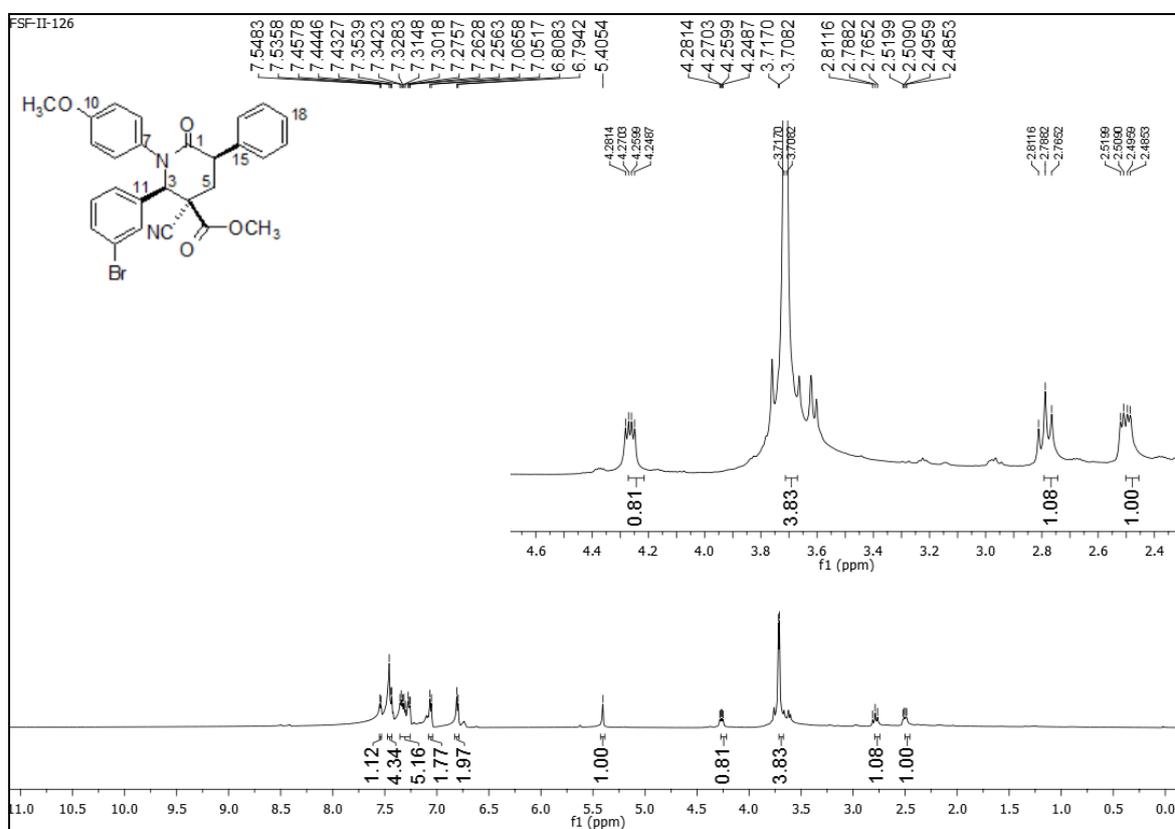


Figura 2.109: espectro de RMN de ^1H do composto **102** (CDCl_3 , 600 MHz).

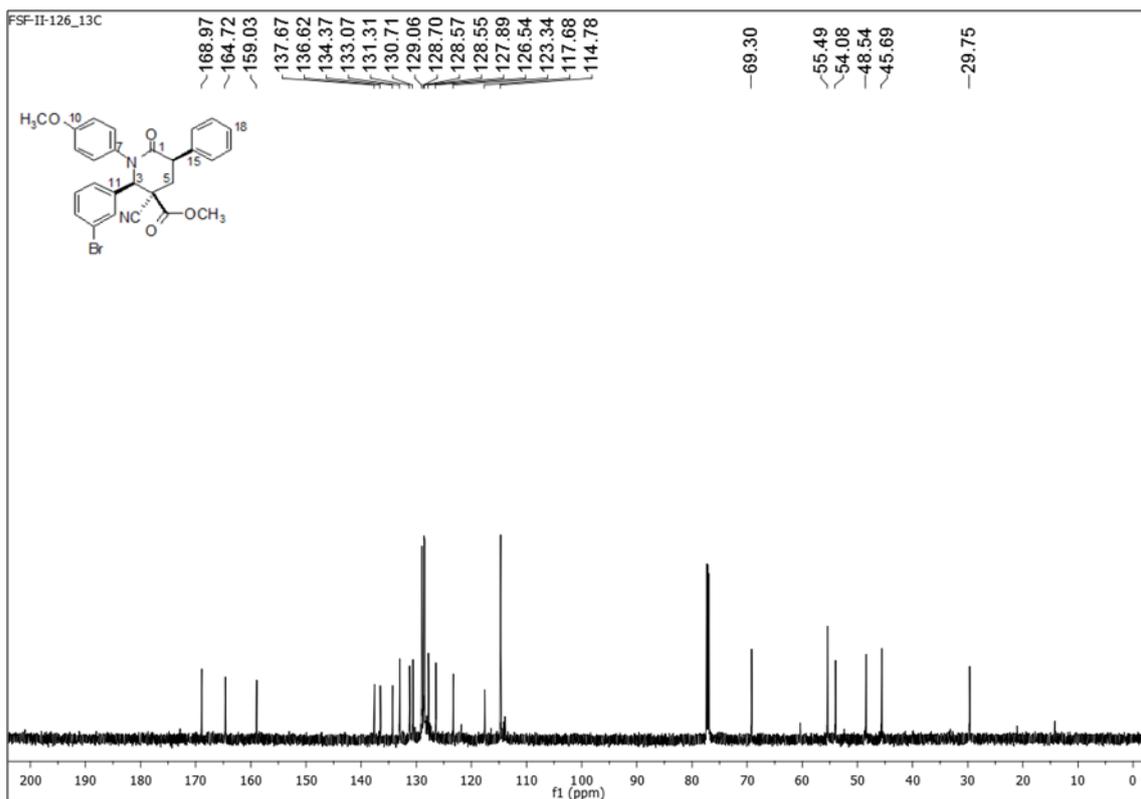


Figura 2.110: espectro de RMN de ^{13}C do composto **102** (CDCl_3 , 151 MHz).

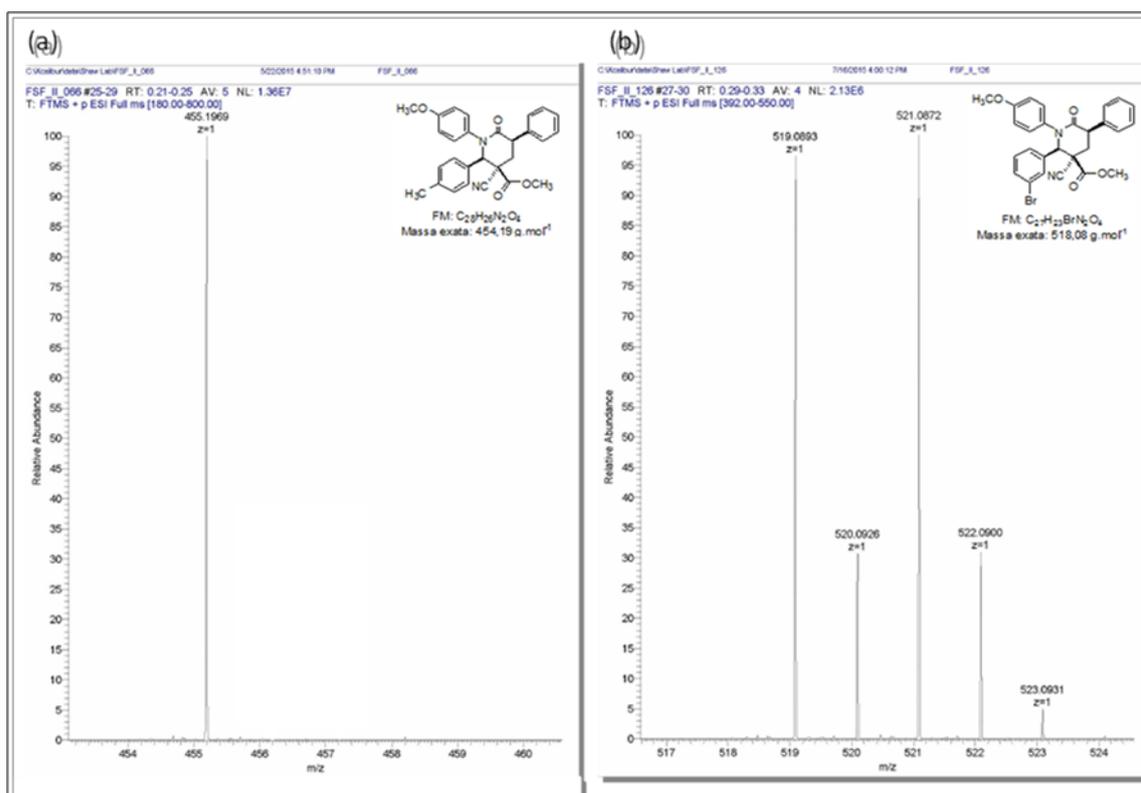


Figura 2.111: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **101**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **102**.

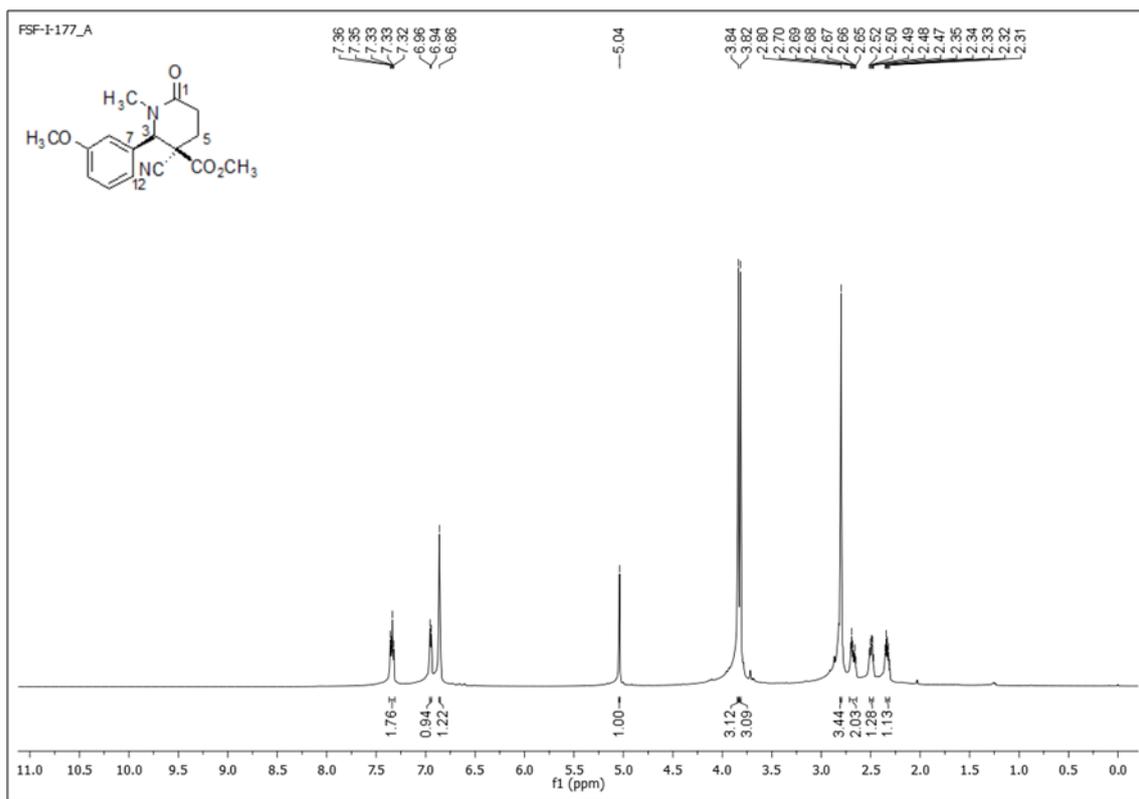


Figura 2.112: espectro de RMN de ¹H do composto **133** (CDCl₃, 600 MHz).

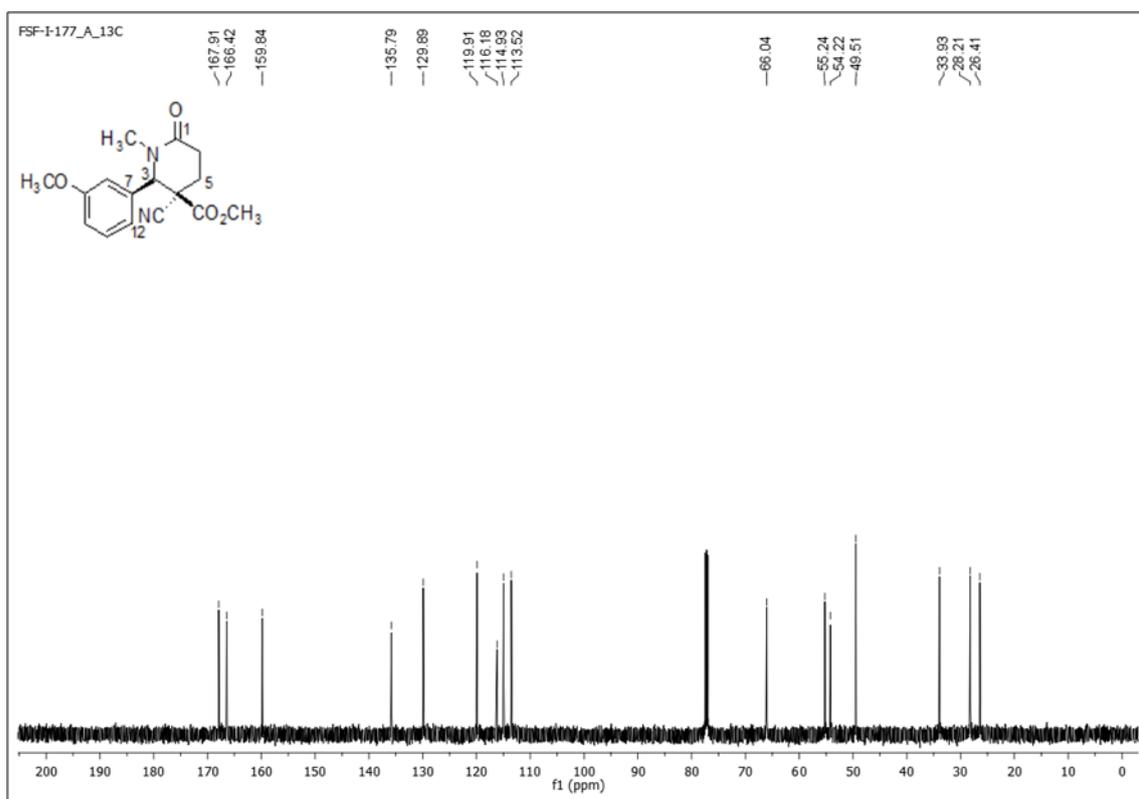


Figura 2.113: espectro de RMN de ¹³C do composto **133** (CDCl₃, 151 MHz).

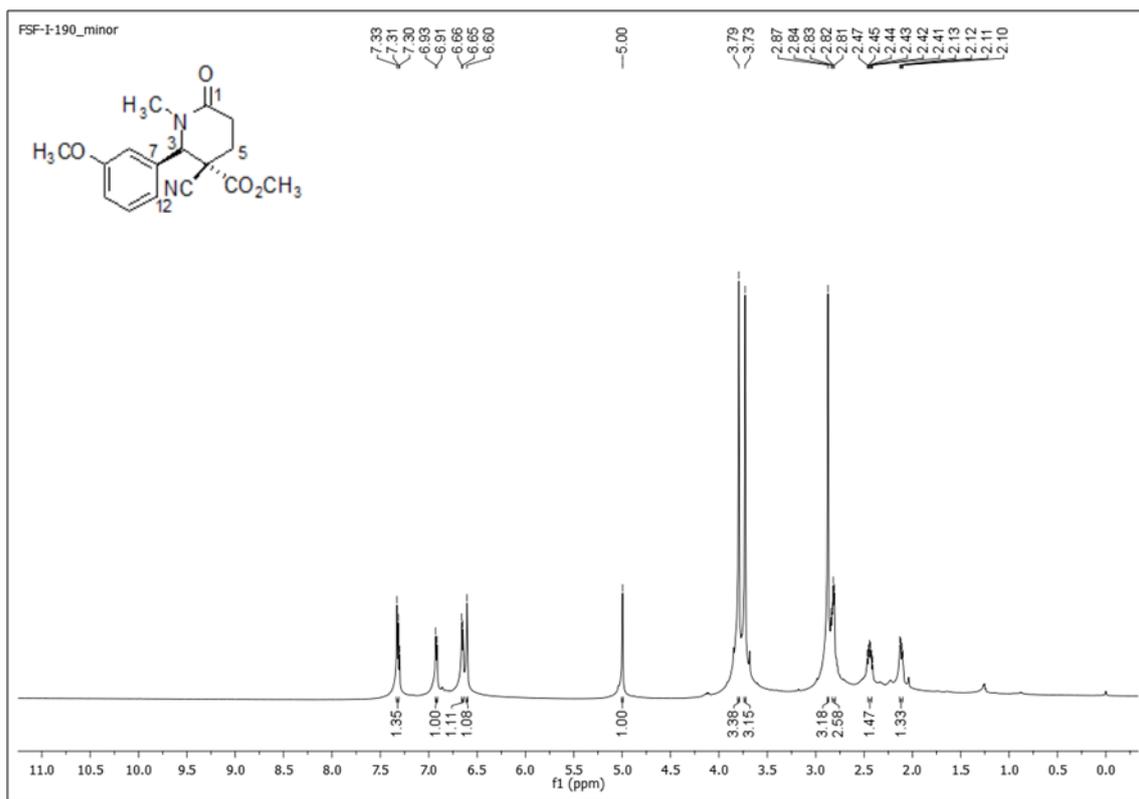


Figura 2.114: espectro de RMN de ^1H do composto **134** (CDCl_3 , 600 MHz).

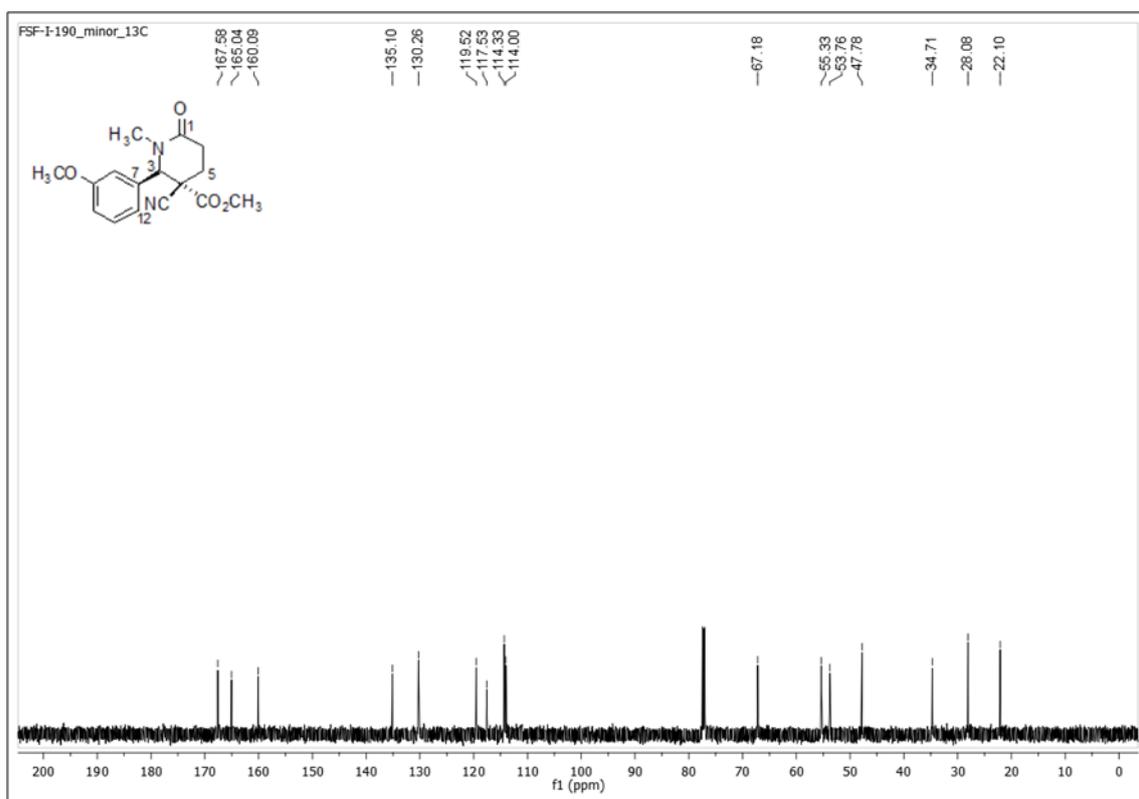


Figura 2.115: espectro de RMN de ^{13}C do composto **134** (CDCl_3 , 151 MHz).

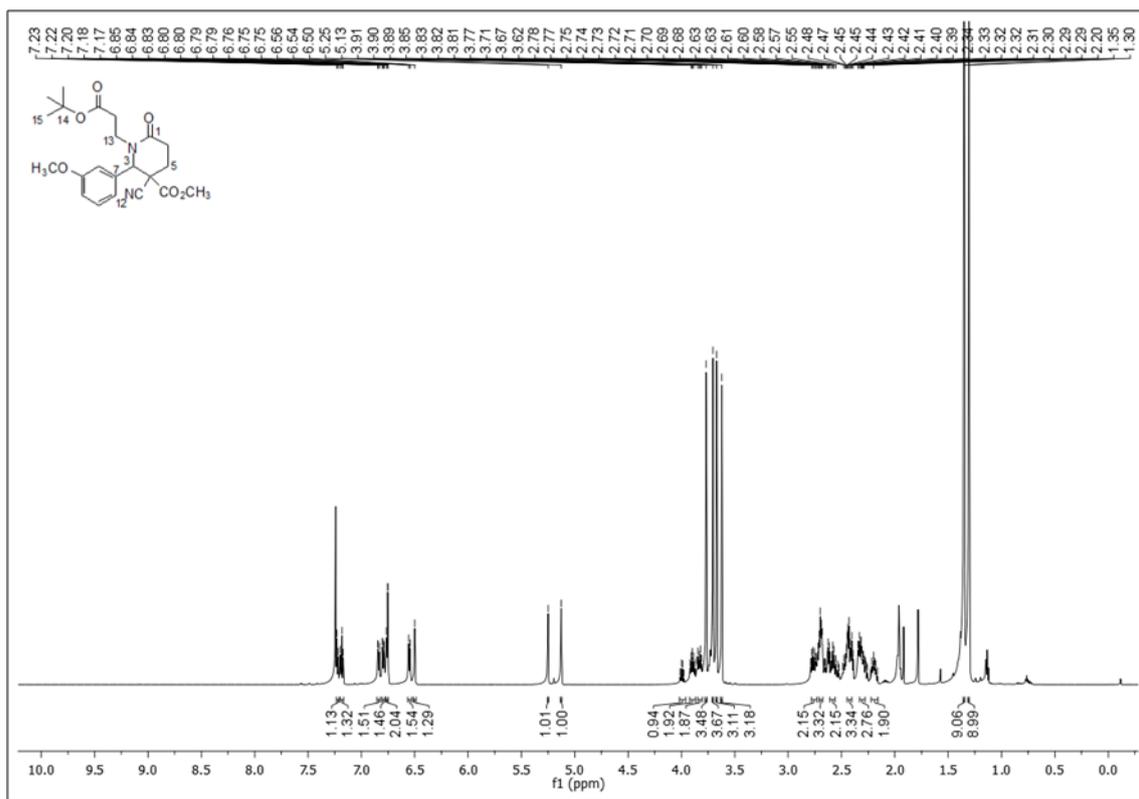


Figura 2.116: espectro de RMN de ¹H da mistura **136** (CDCl₃, 600 MHz).

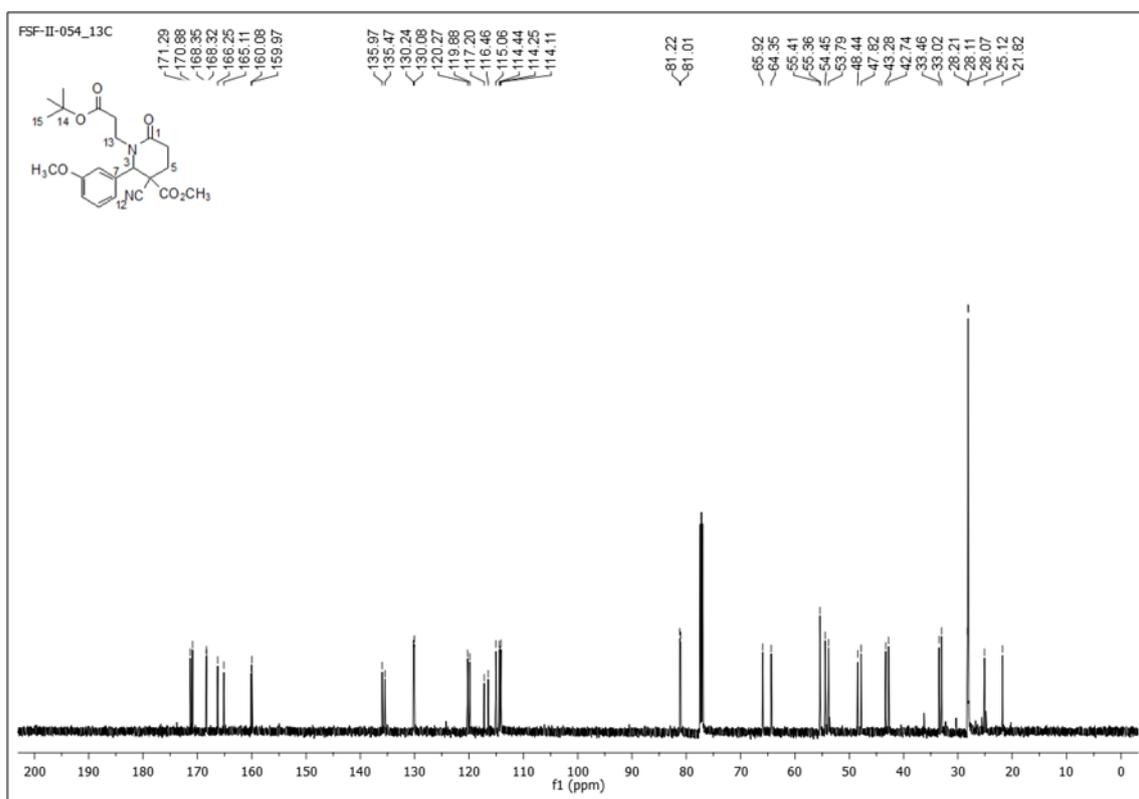


Figura 2.117: espectro de RMN de ¹³C da mistura **136** (CDCl₃, 151 MHz).

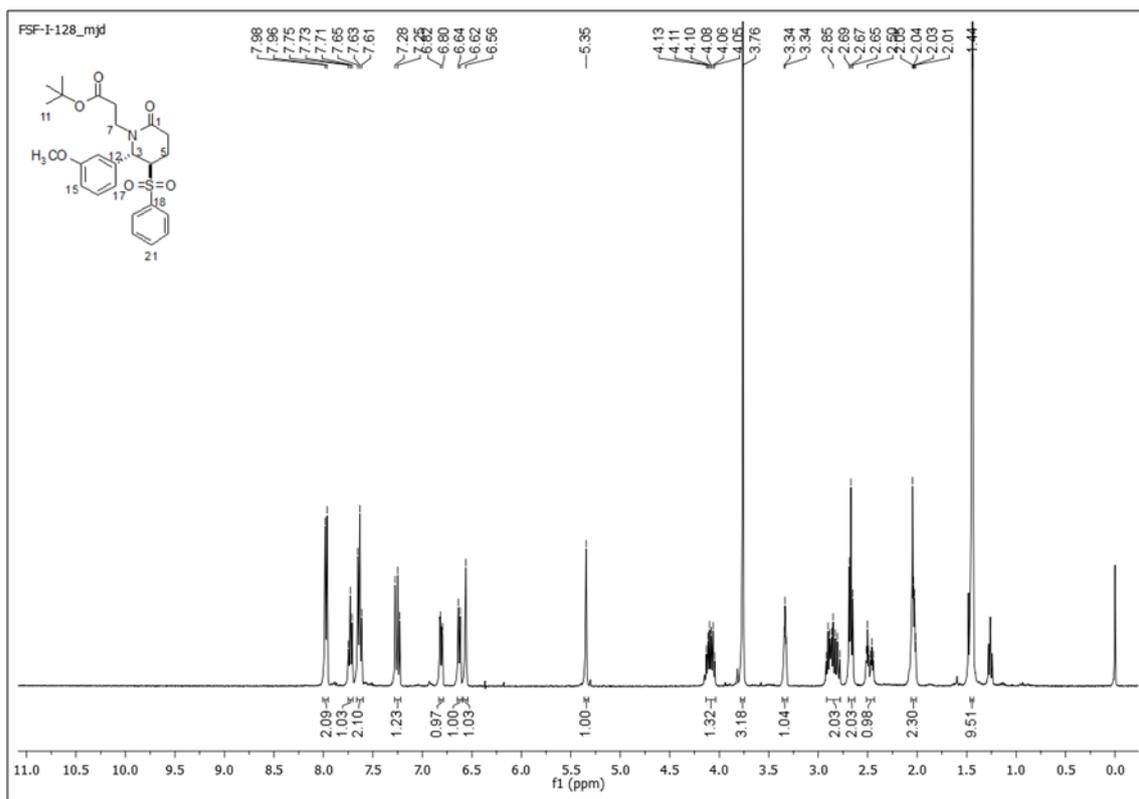


Figura 2.118: espectro de RMN de ^1H do composto **140** (CDCl_3 , 600 MHz).

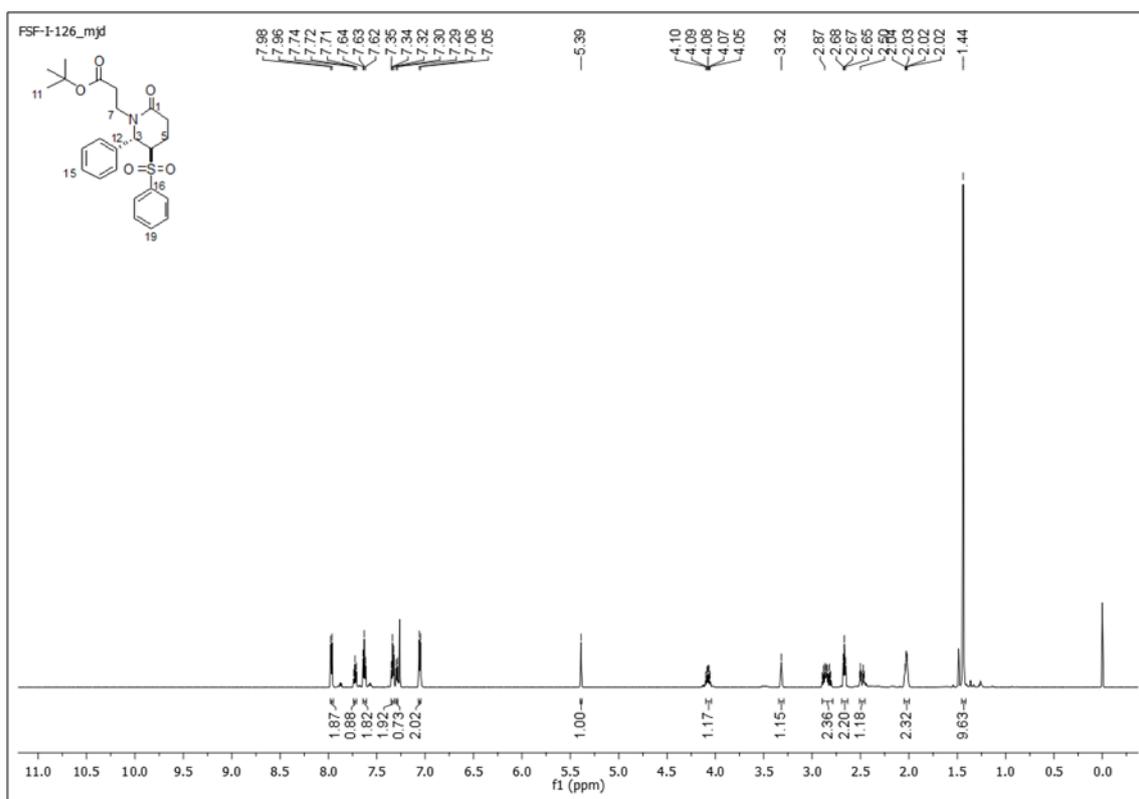


Figura 2.119: espectro de RMN de ^1H do composto **141** (CDCl_3 , 600 MHz).

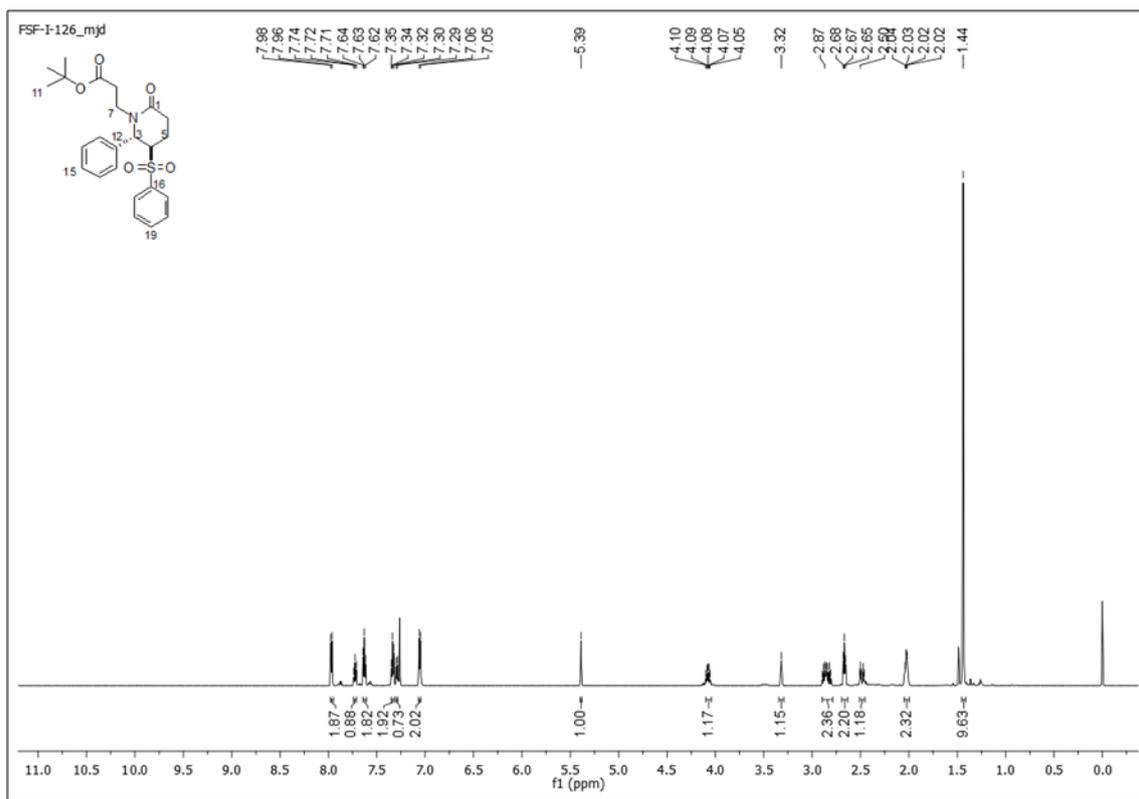


Figura 2.120: espectro de RMN de ^1H do composto **141** (CDCl_3 , 600 MHz).

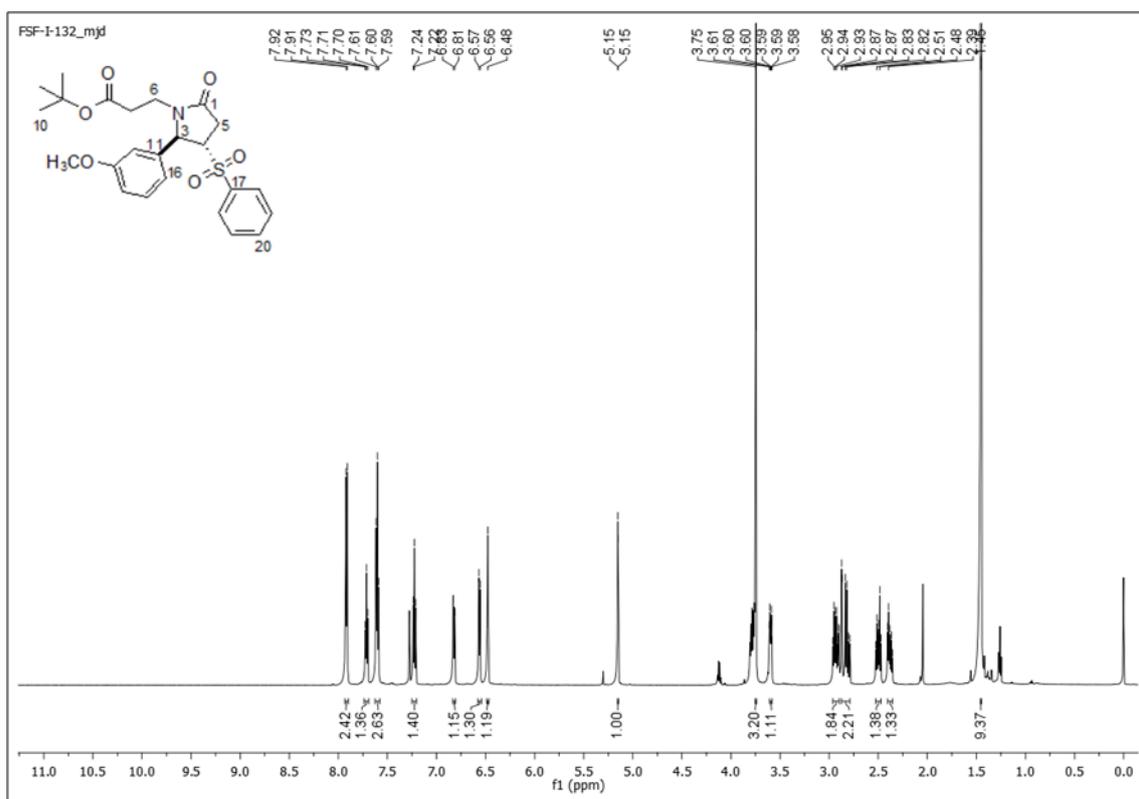


Figura 2.121: espectro de RMN de ^1H do composto **143** (CDCl_3 , 600 MHz).

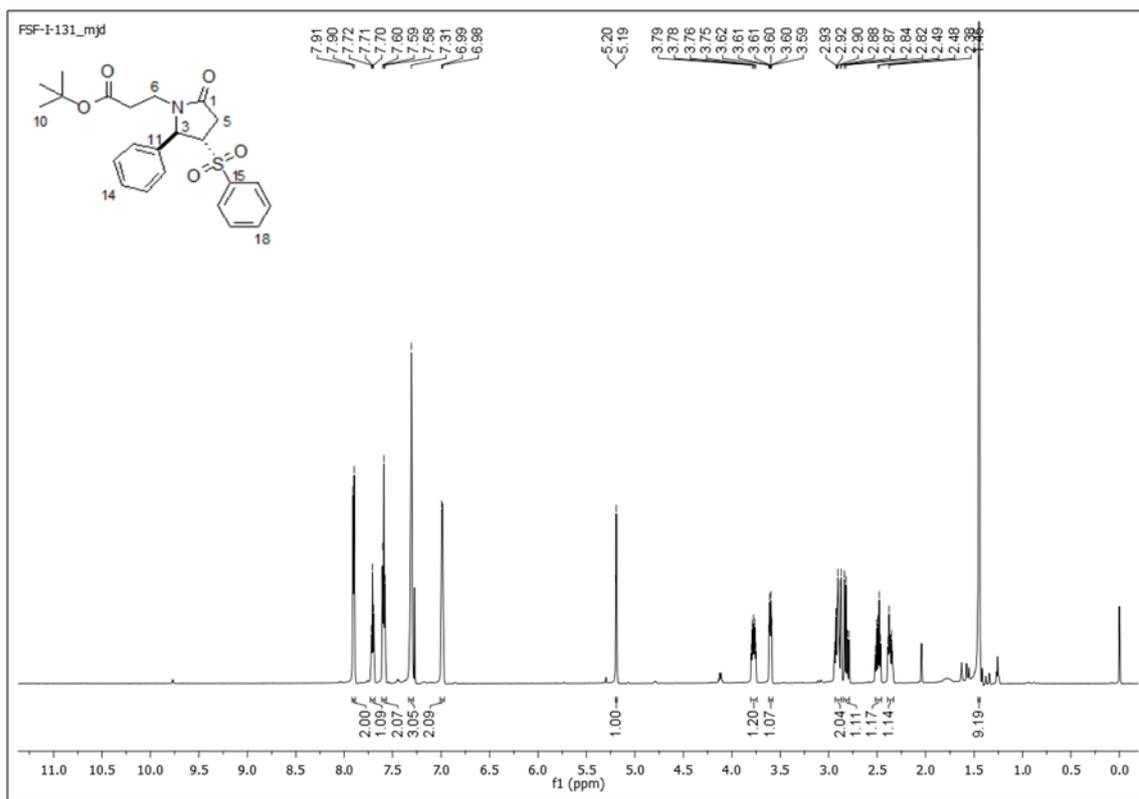


Figura 2.122: espectro de RMN de ^1H do composto **144** (CDCl_3 , 600 MHz).

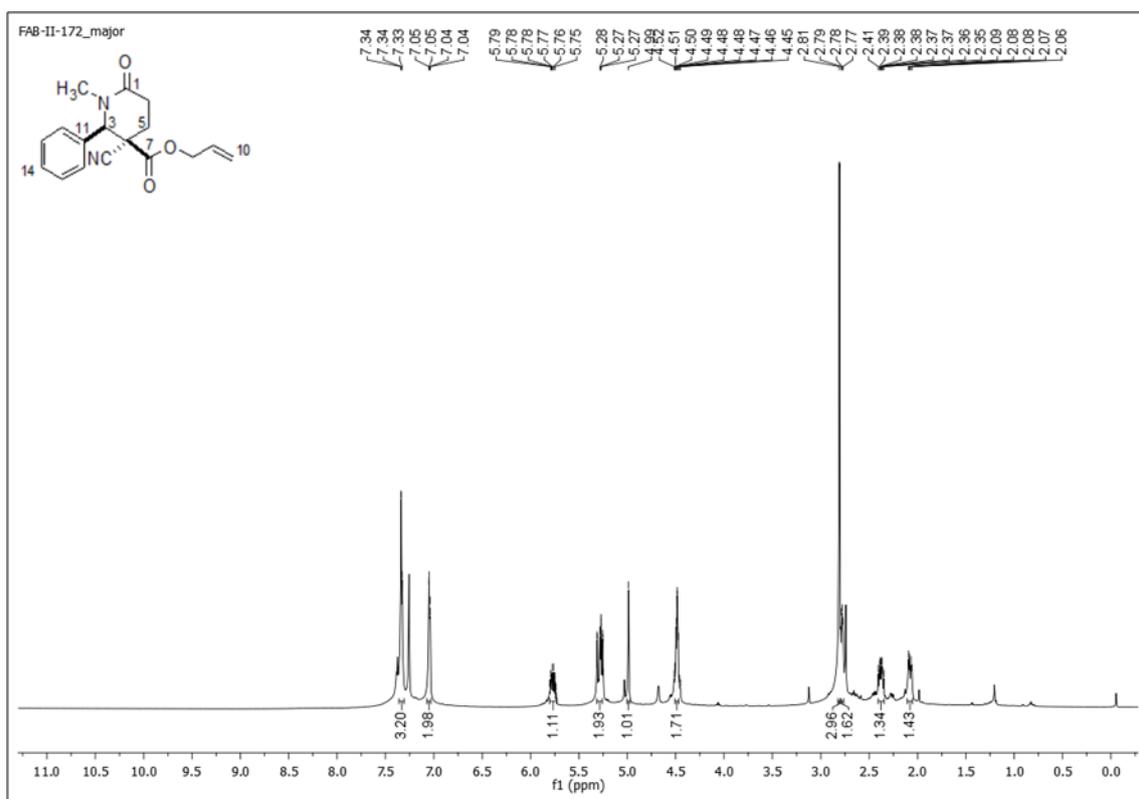


Figura 2.123: espectro de RMN de ^1H do composto **145** (CDCl_3 , 600 MHz).

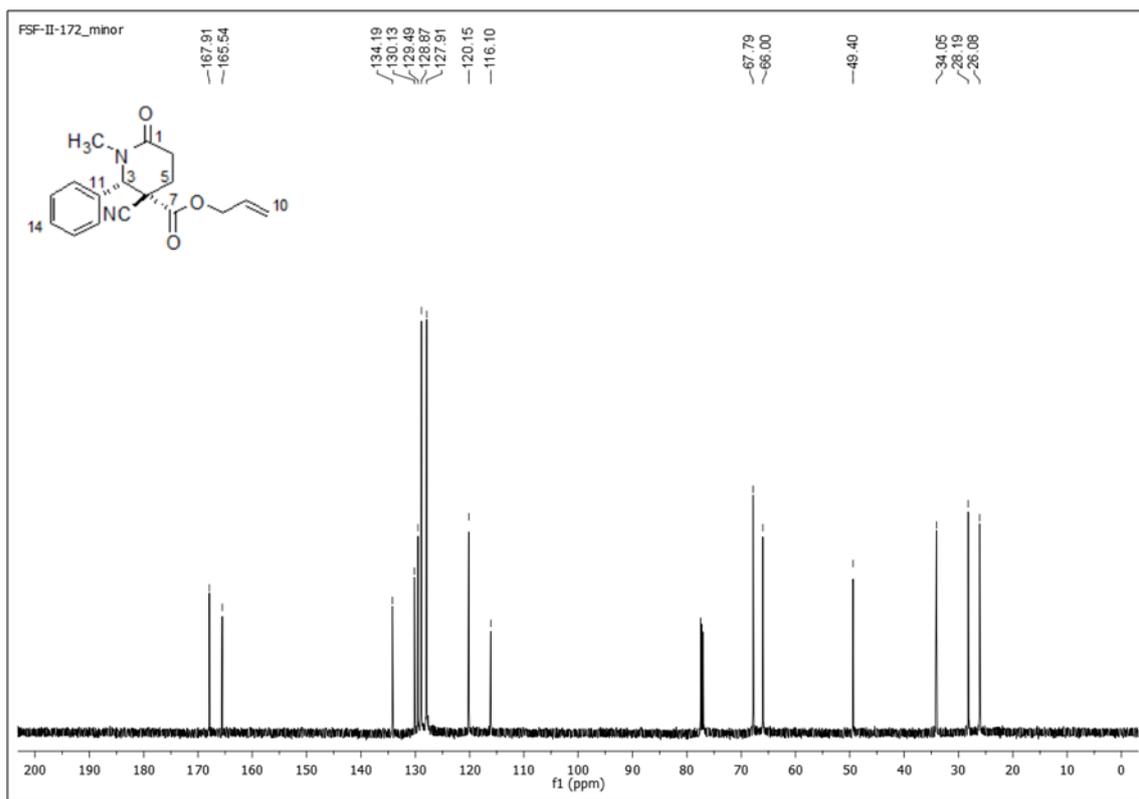


Figura 2.124: espectro de RMN de ^{13}C do composto **145** (CDCl_3 , 151 MHz).

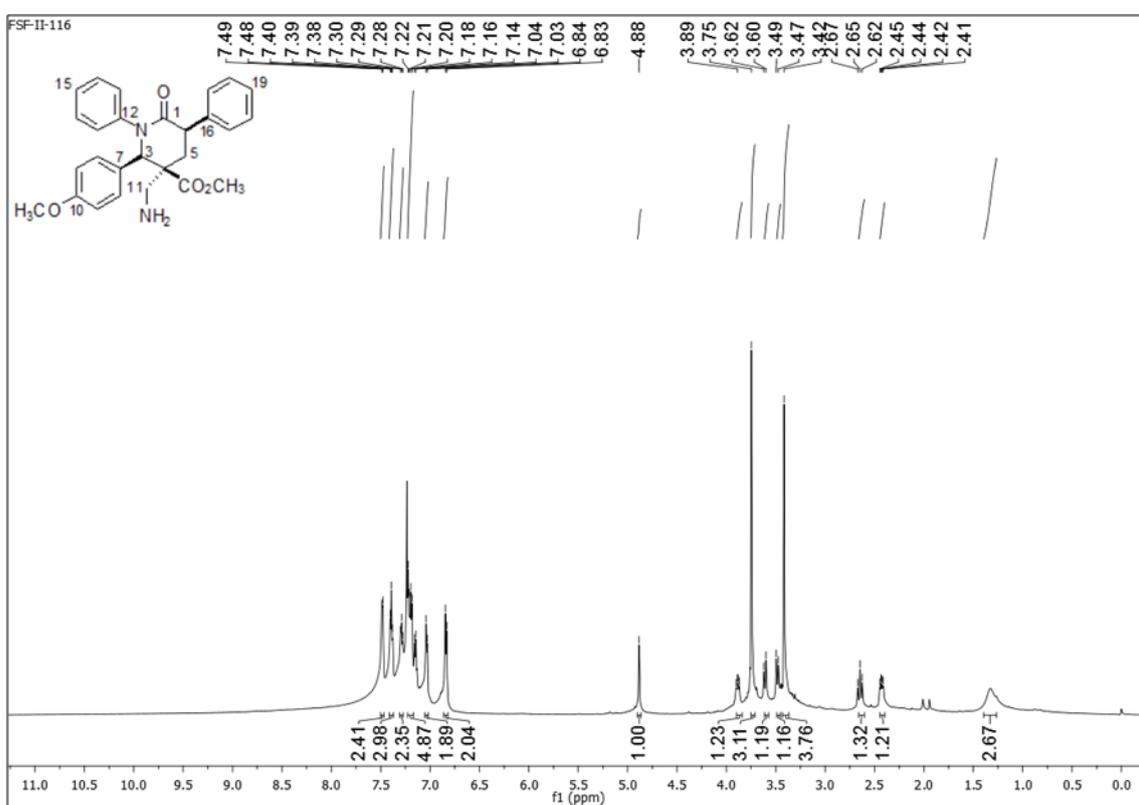


Figura 2.125: espectro de RMN de ^1H do composto **103** (CDCl_3 , 600 MHz).

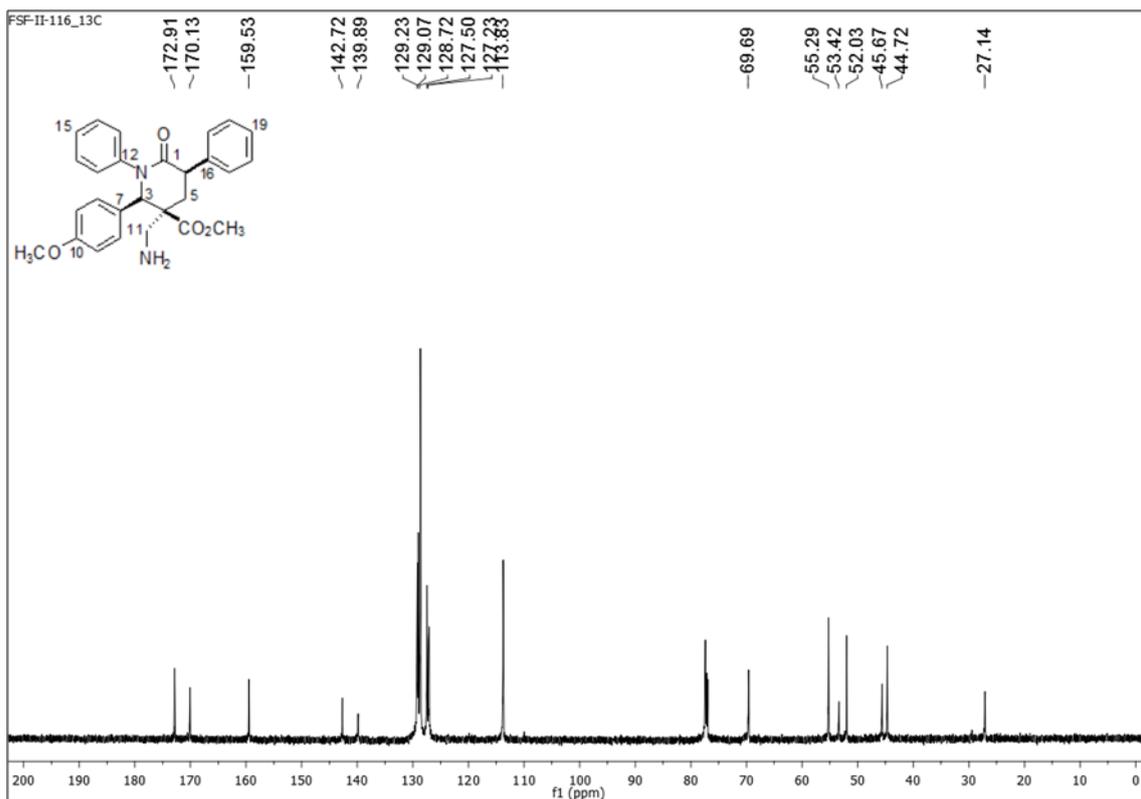


Figura 2.126: espectro de RMN de ^{13}C do composto **103** (CDCl_3 , 151 MHz).

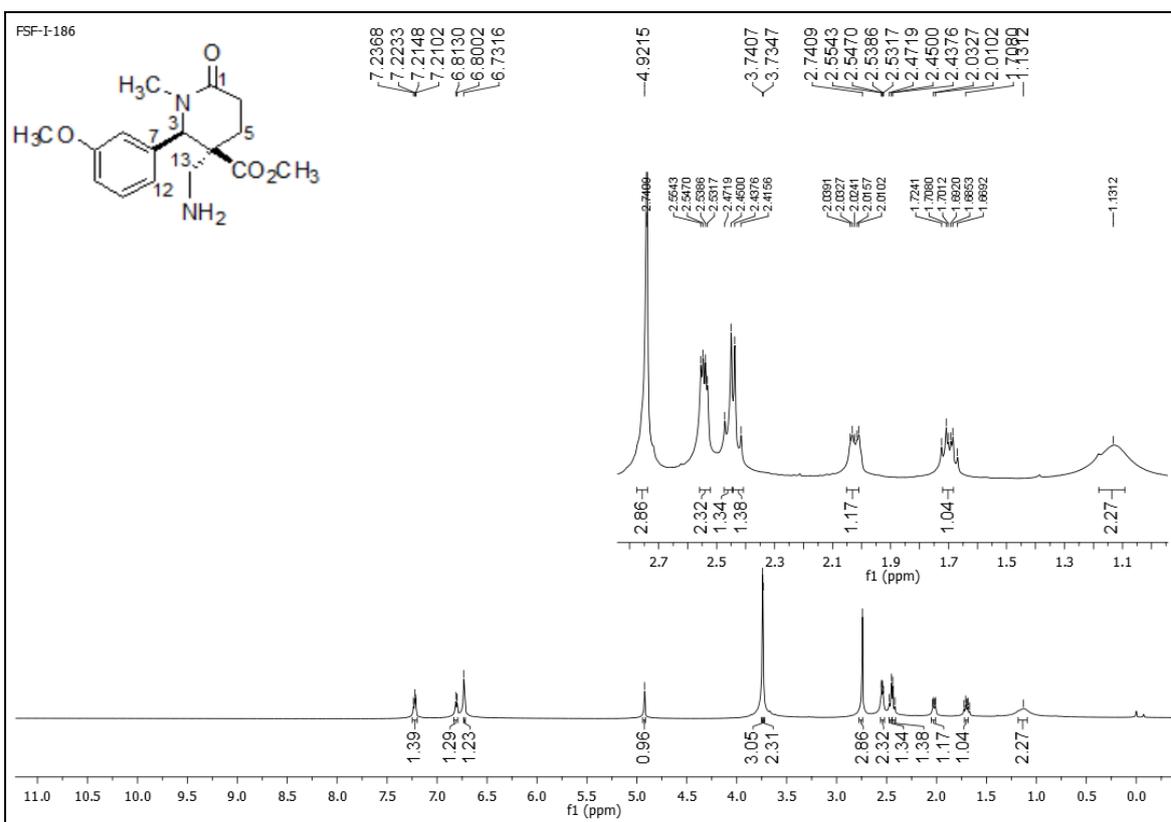


Figura 2.127: espectro de RMN de ^1H do composto **115** (CDCl_3 , 600 MHz).

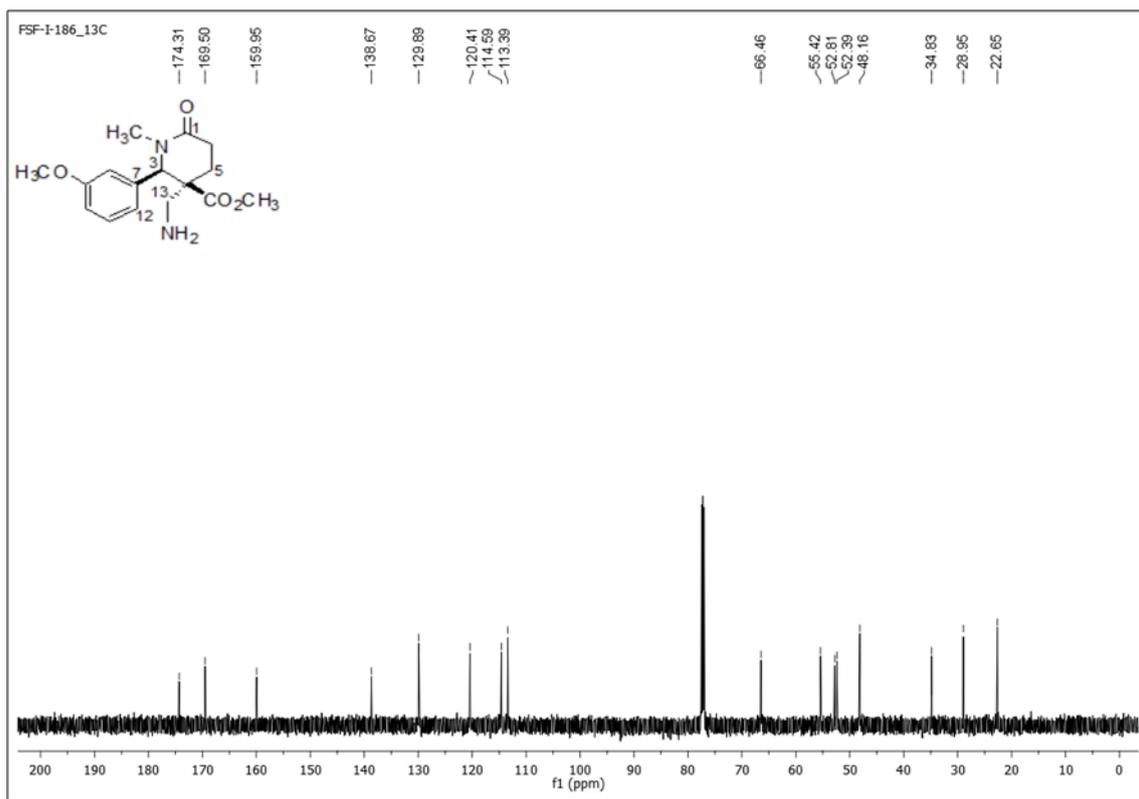


Figura 2.128: espectro de RMN de ^{13}C do composto **115** (CDCl_3 , 151 MHz).

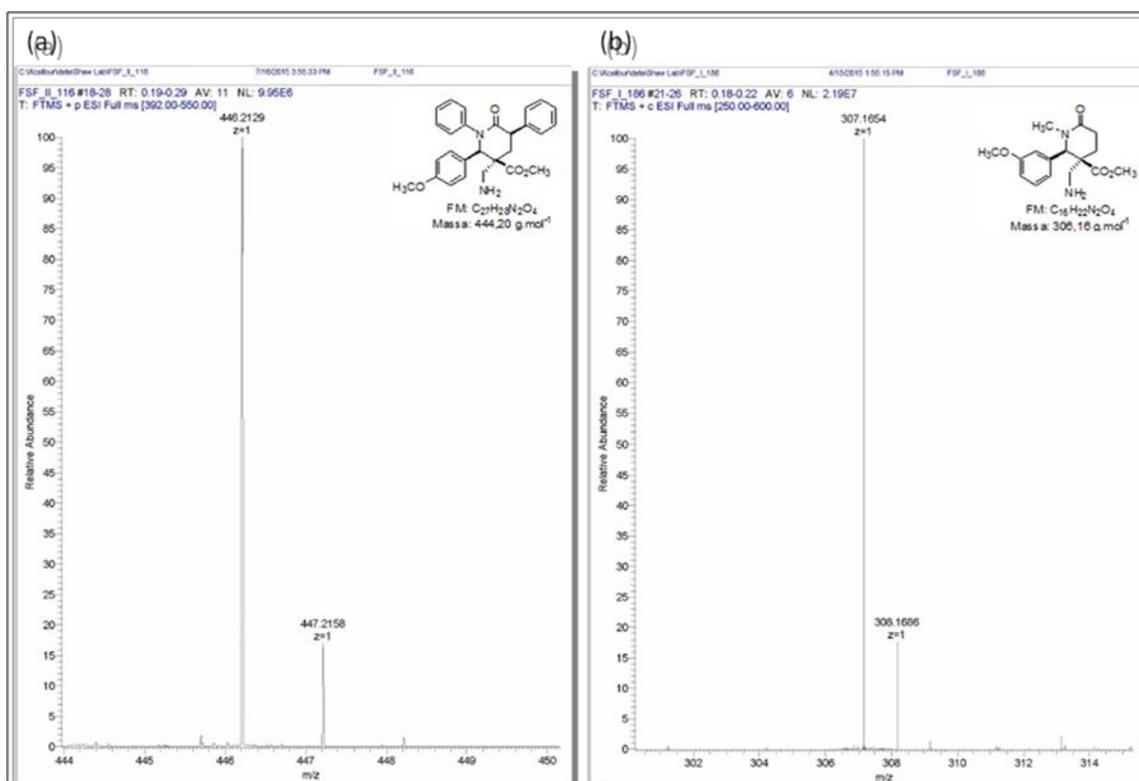


Figura 2.129: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **103**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **115**.

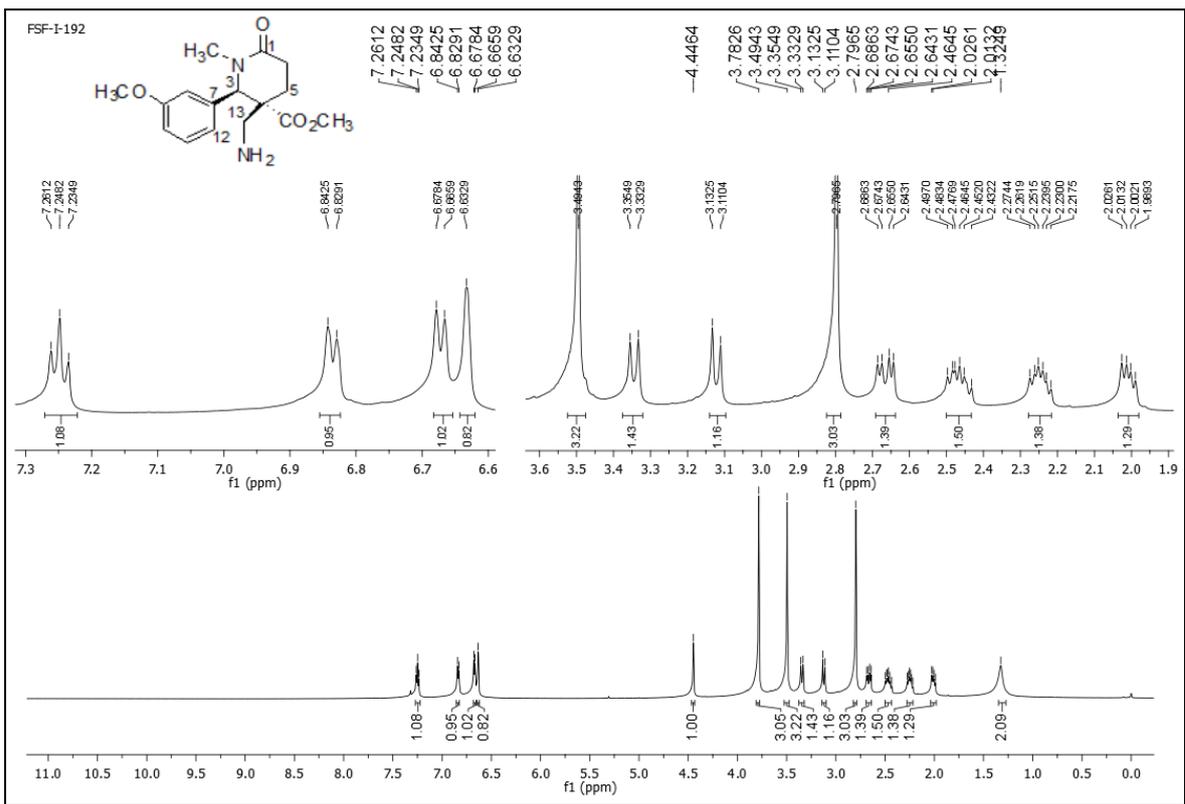


Figura 2.130: espectro de RMN de ¹H do composto **114** (CDCl₃, 600 MHz).

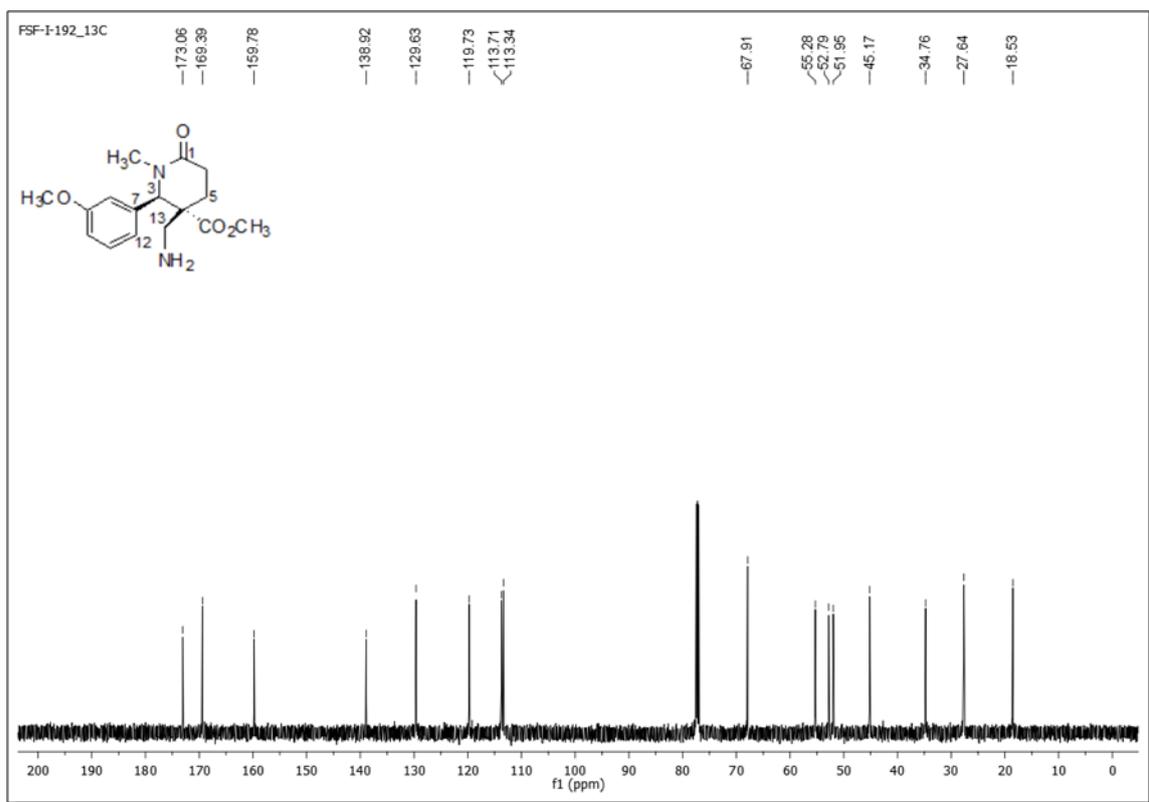


Figura 2.131: espectro de RMN de ¹³C do composto **114** (CDCl₃, 151 MHz).

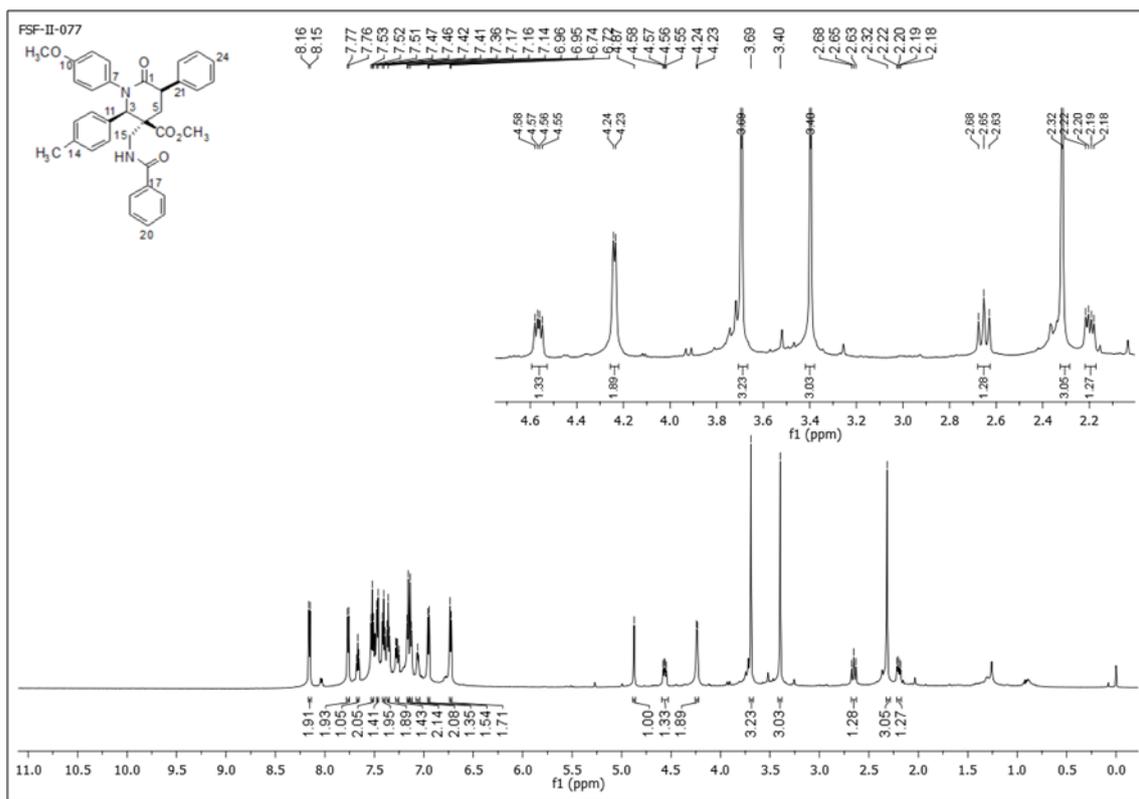


Figura 2.132: espectro de RMN de ^1H do composto **104** (CDCl₃, 600 MHz).

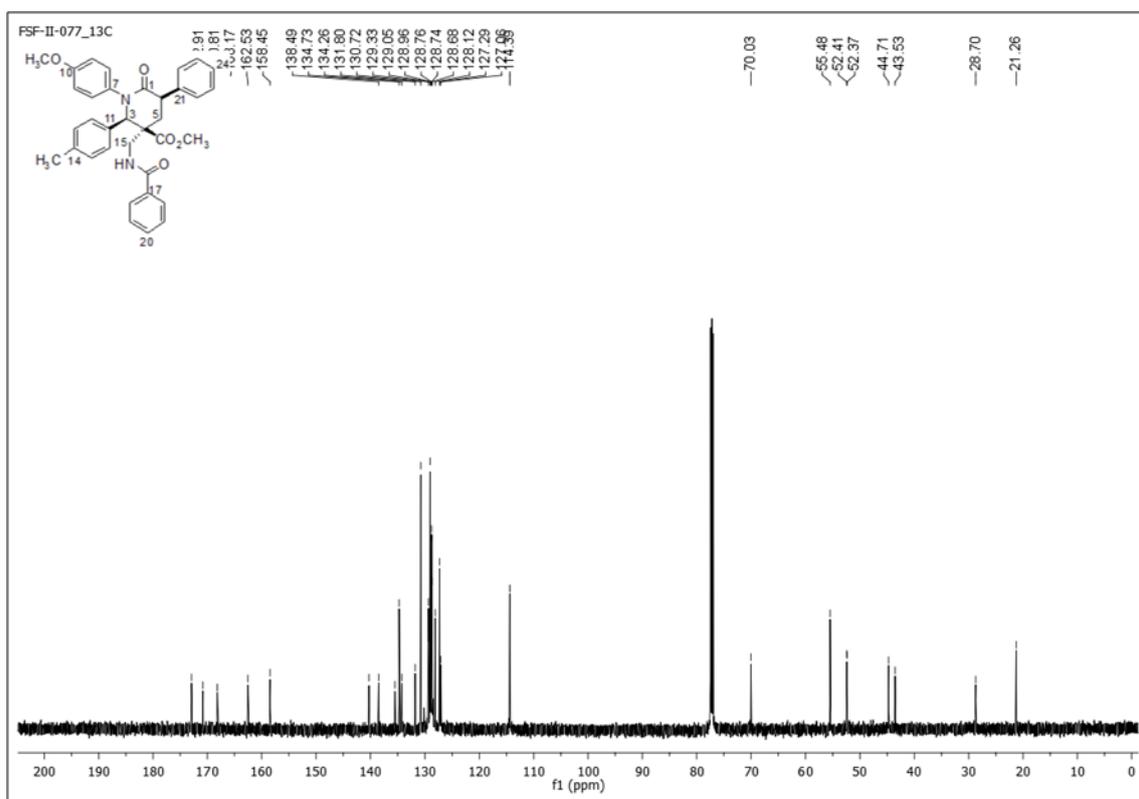


Figura 2.133: espectro de RMN de ^{13}C do composto **104** (CDCl₃, 151 MHz).

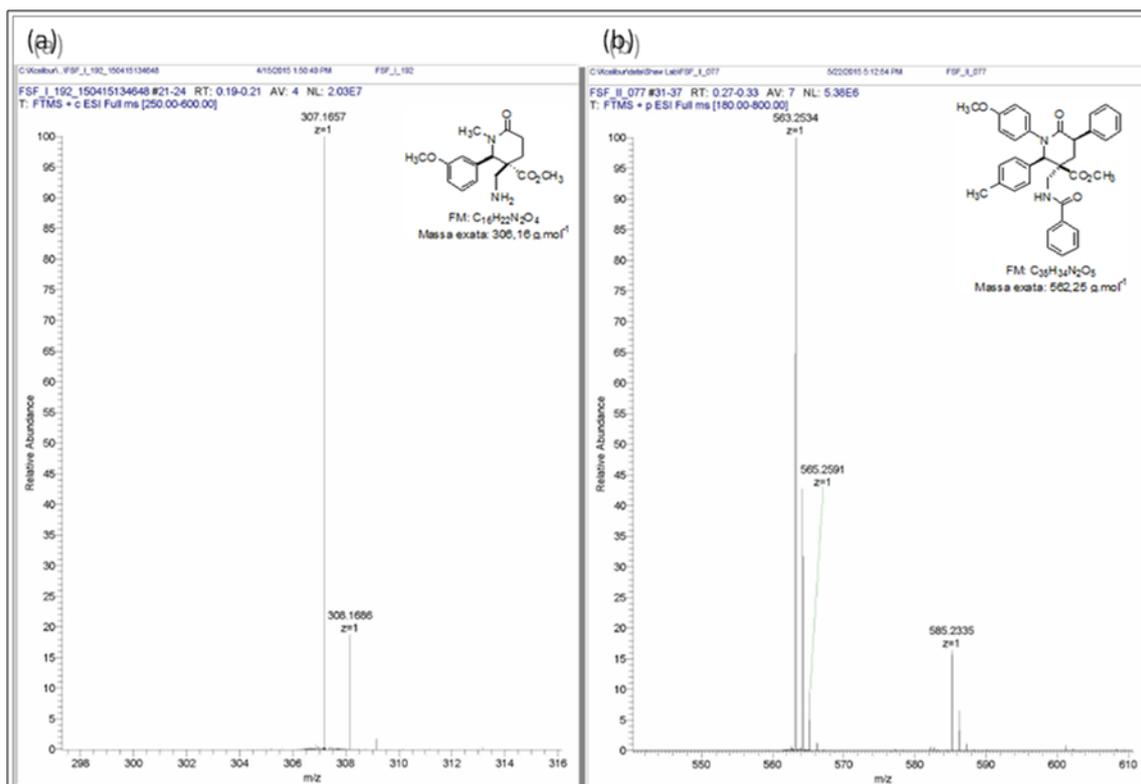


Figura 2.134: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **114**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **104**.

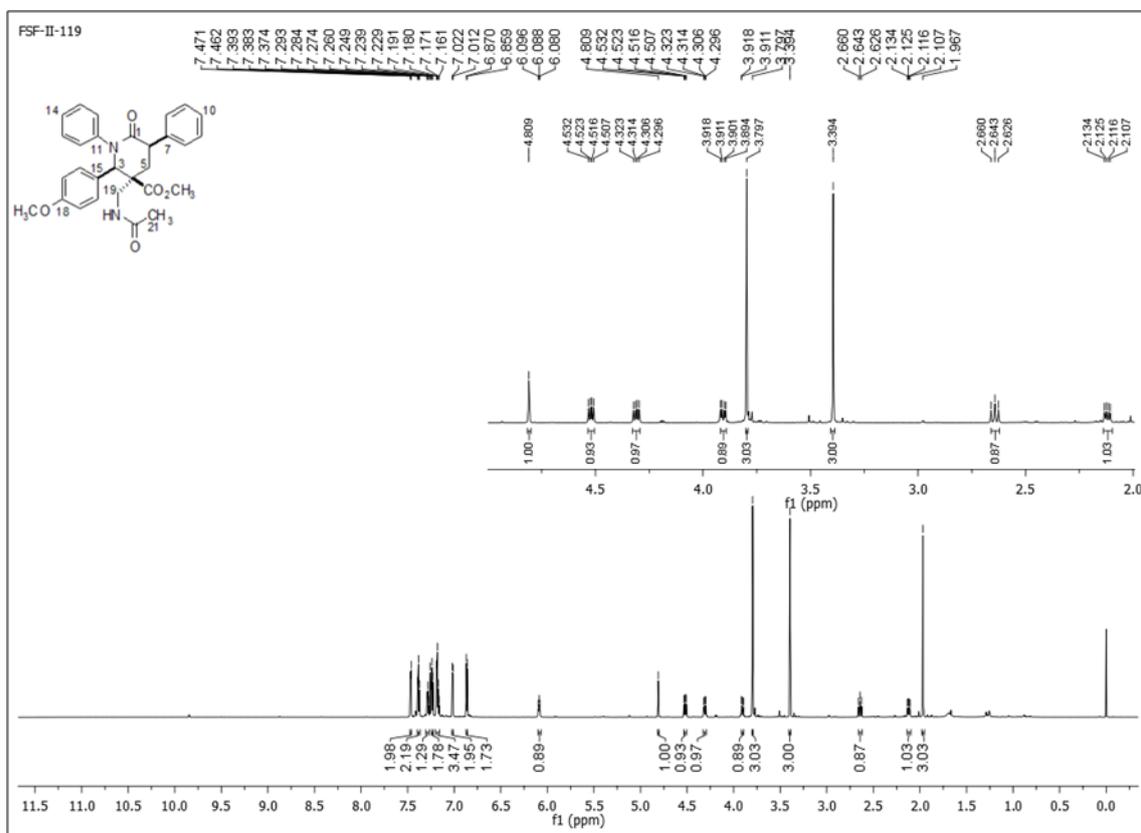


Figura 2.135: espectro de RMN de 1H do composto **105** ($CDCl_3$, 600 MHz).

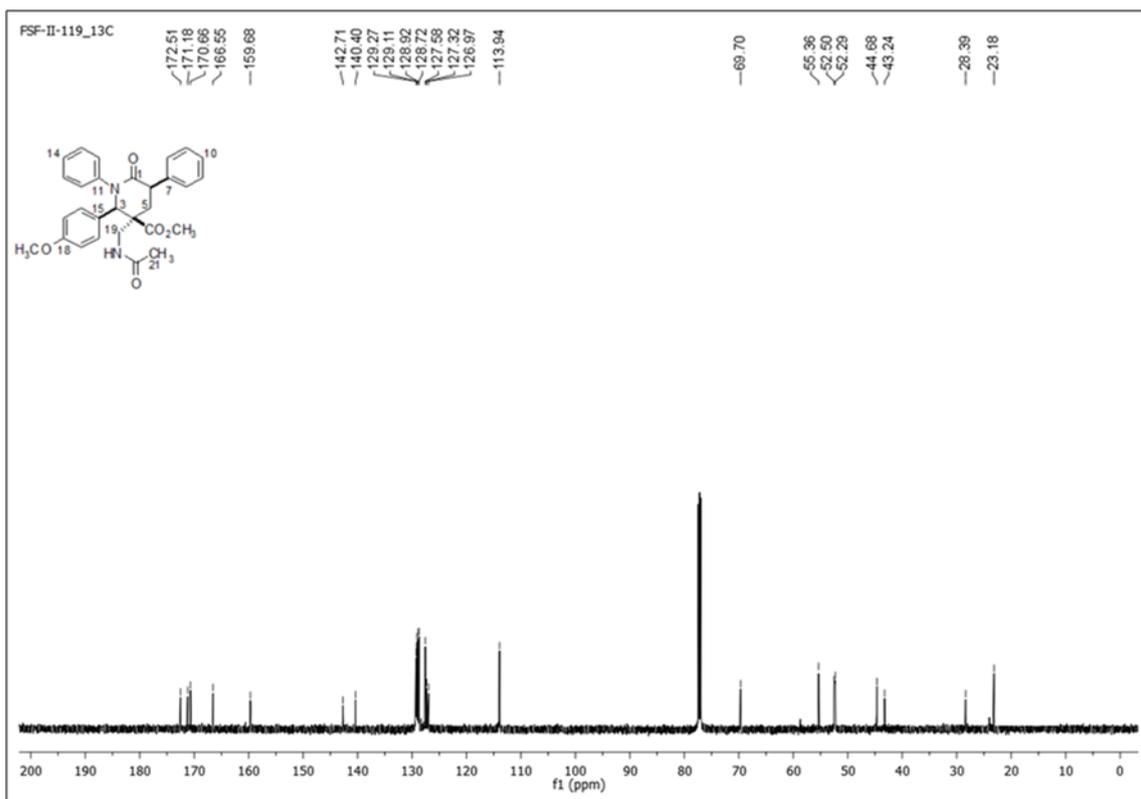


Figura 2.136: espectro de RMN de ^{13}C do composto **105** (CDCl_3 , 151 MHz).

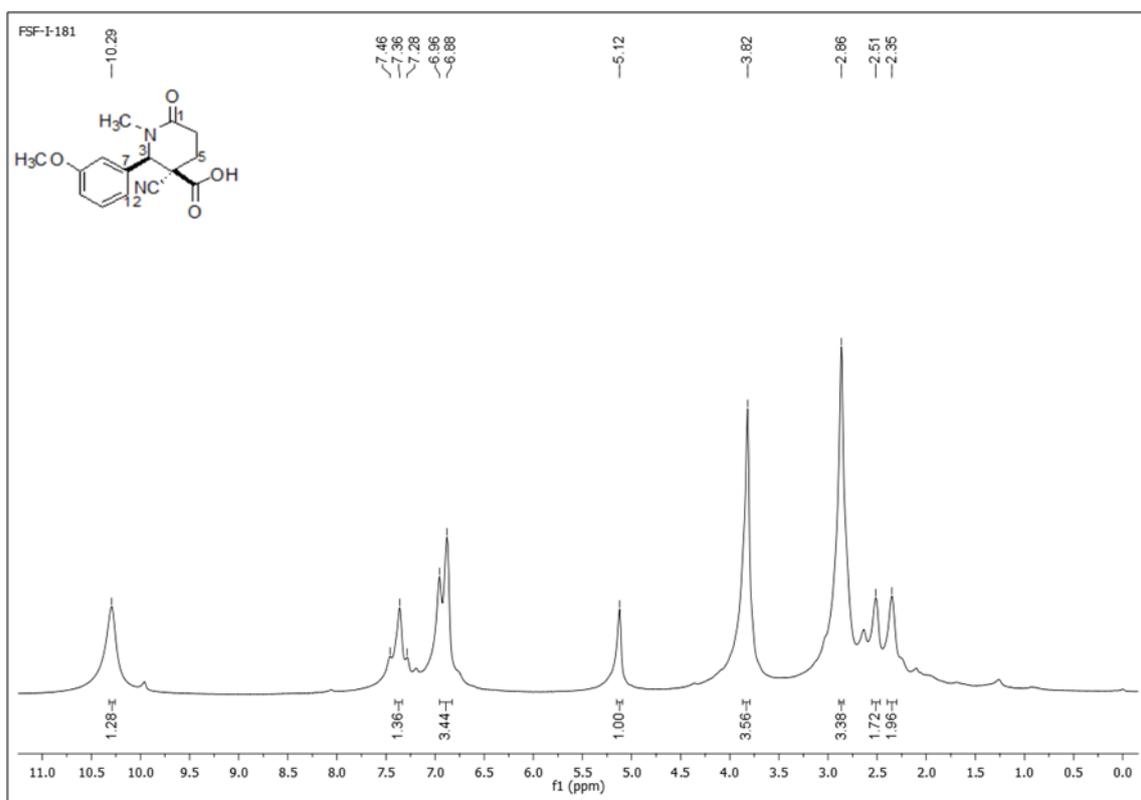


Figura 2.137: espectro de RMN de ^1H do composto **113a** (CDCl_3 , 600 MHz).

Figura 2.138: espectro de RMN de ^{13}C do composto **113** (CDCl_3 , 151 MHz).

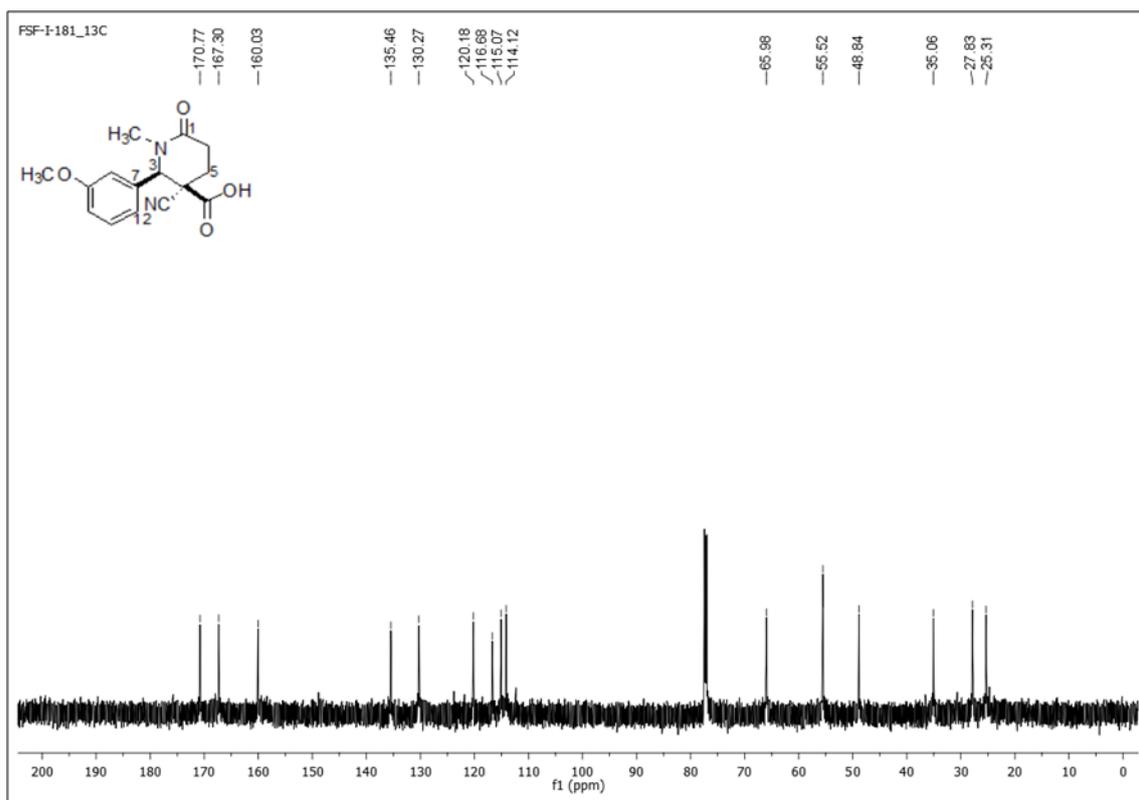


Figura 2.139: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **105**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **113**.

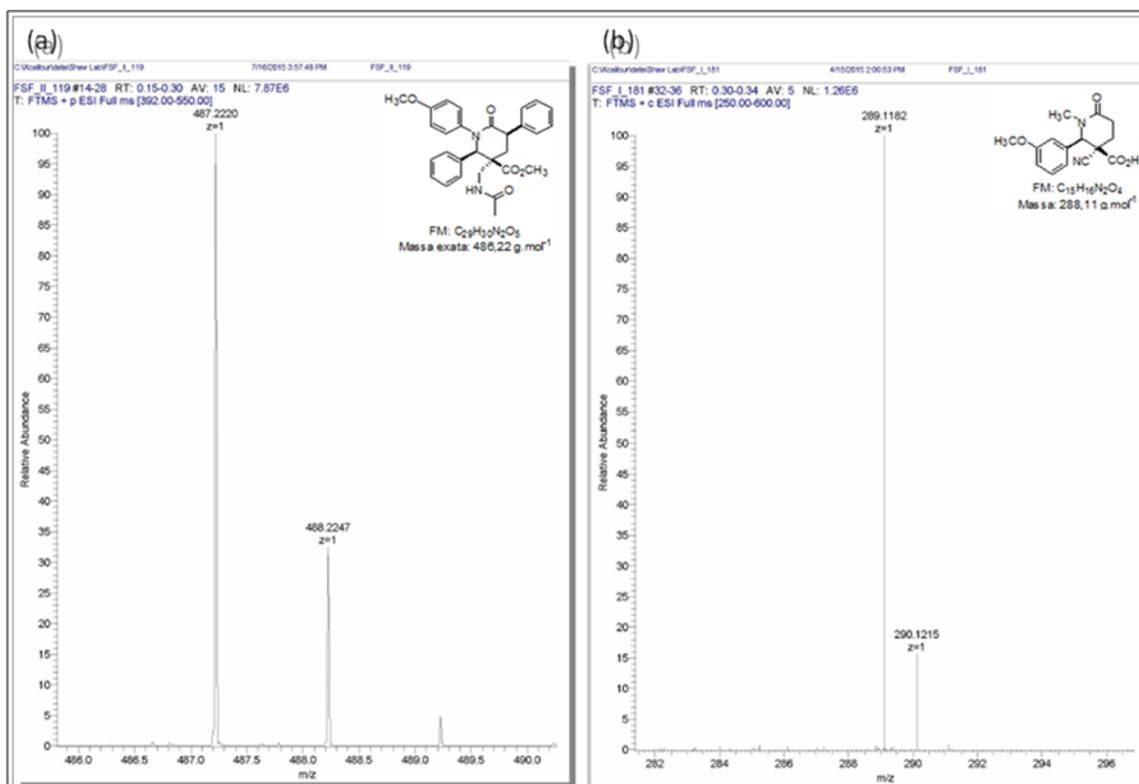


Figura 2.140: espectro de RMN de ^1H do composto **114** (MeOD, 600 MHz).

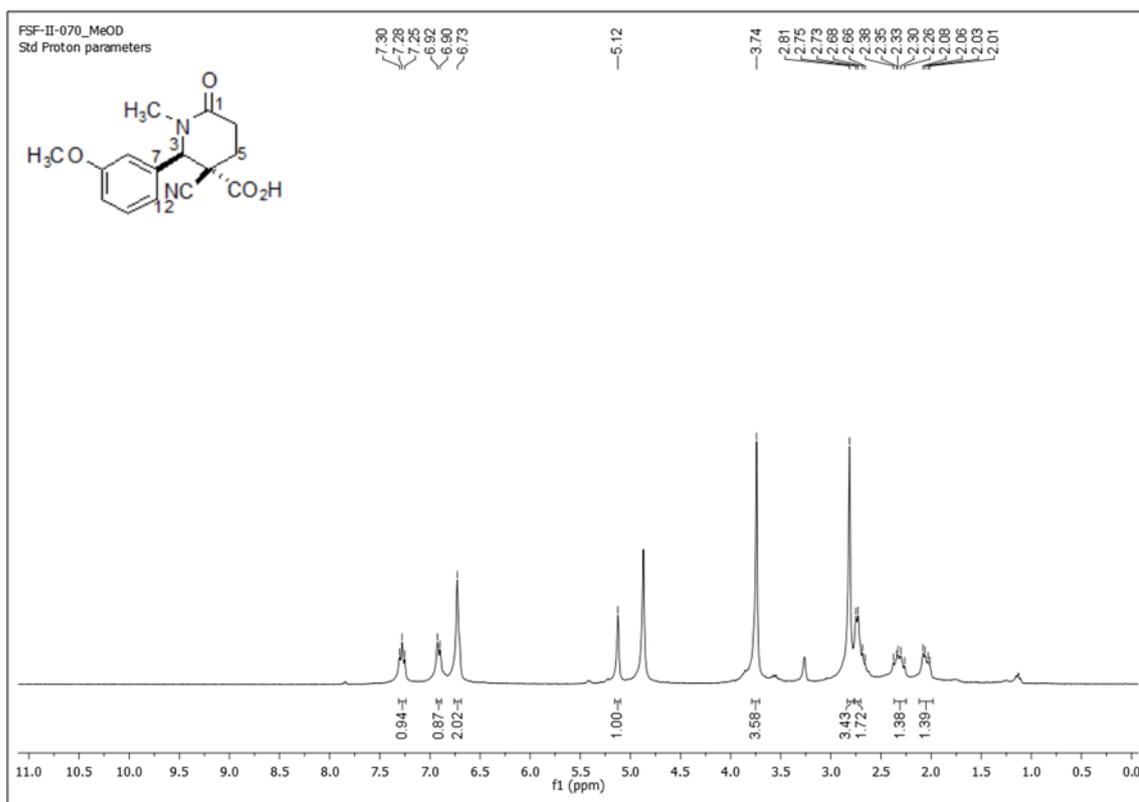


Figura 2.141: espectro de RMN de ^{13}C do composto **114** (MeOD, 151 MHz).

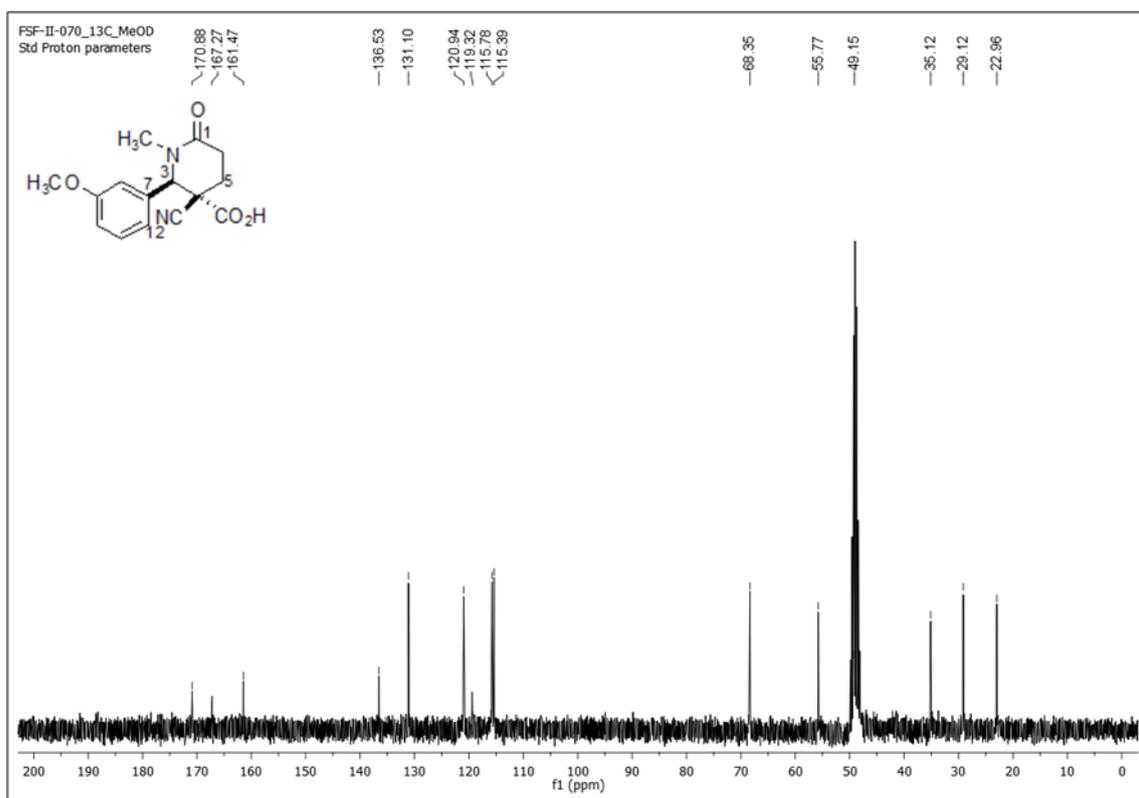


Figura 2.142: espectro de RMN de ^1H da mistura **117** e **118** (CDCl_3 , 600 MHz).

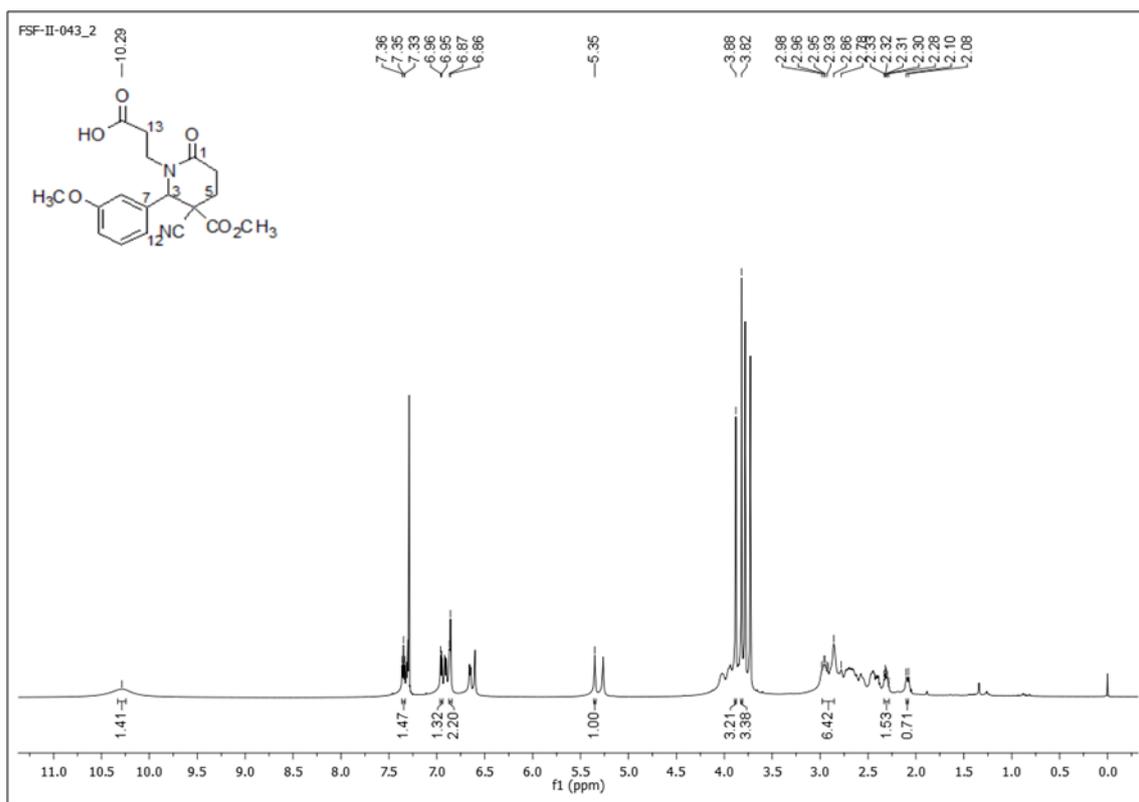


Figura 2.143: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **114**. (b) espectro de massa em alta resolução para a mistura **117** e **118**.

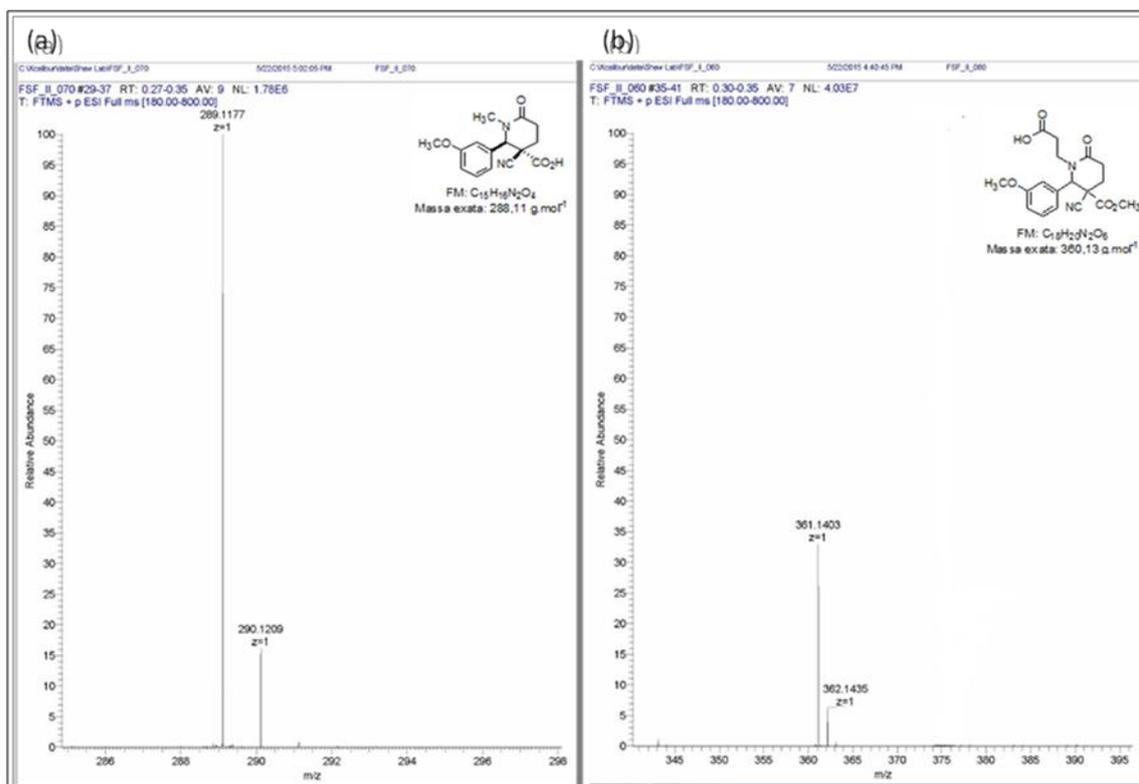


Figura 2.144: espectro de RMN de ^1H do composto **120** (CDCl_3 , 600 MHz).

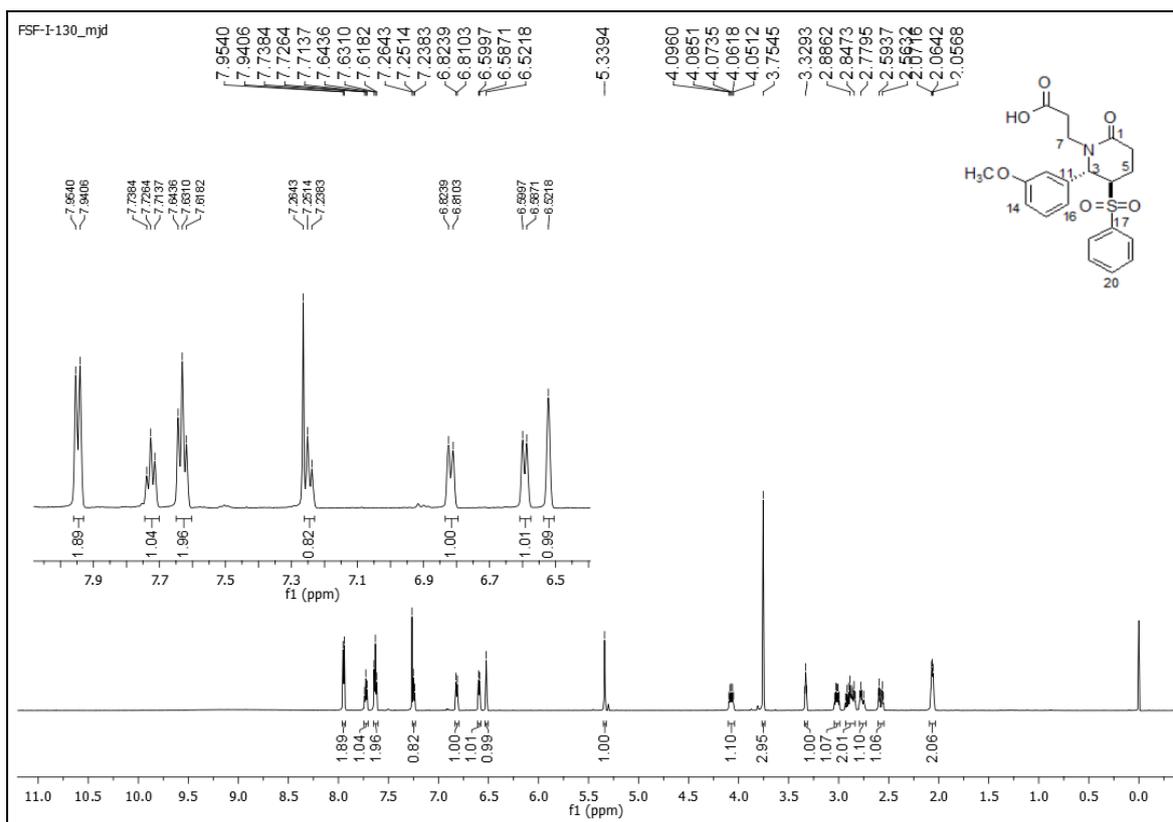


Figura 2.145: espectro de RMN de ^1H do composto **1119** (CDCl_3 , 600 MHz).

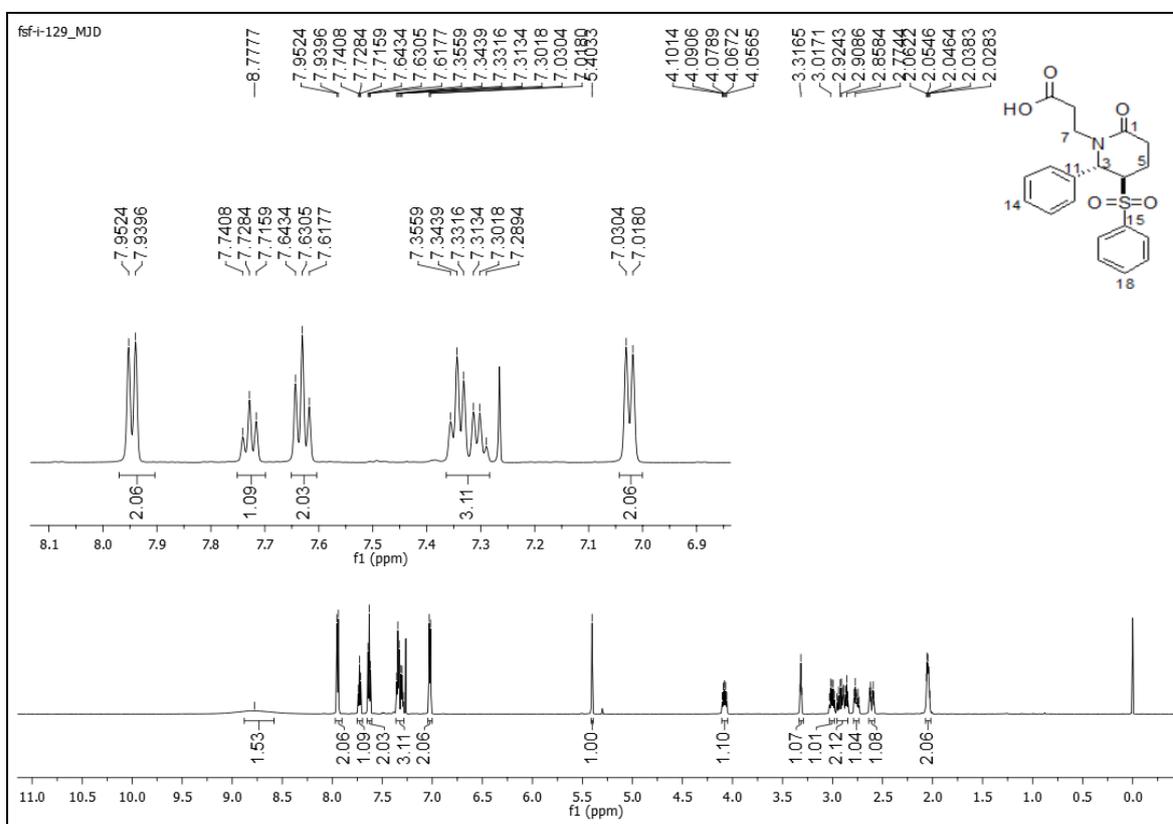


Figura 2.146: (a) espectro de massa em alta resolução para o composto **120**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **1119**.

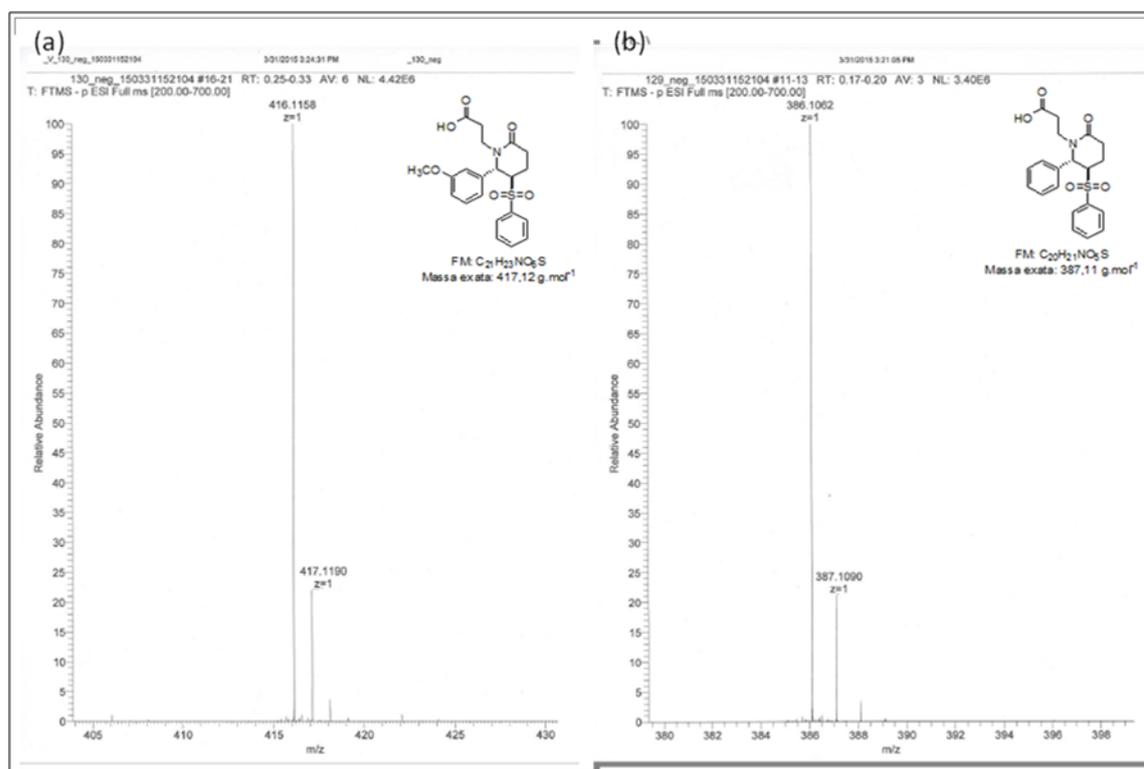


Figura 2.147: espectro de RMN de ¹H do composto **122** (CDCl₃, 600 MHz).

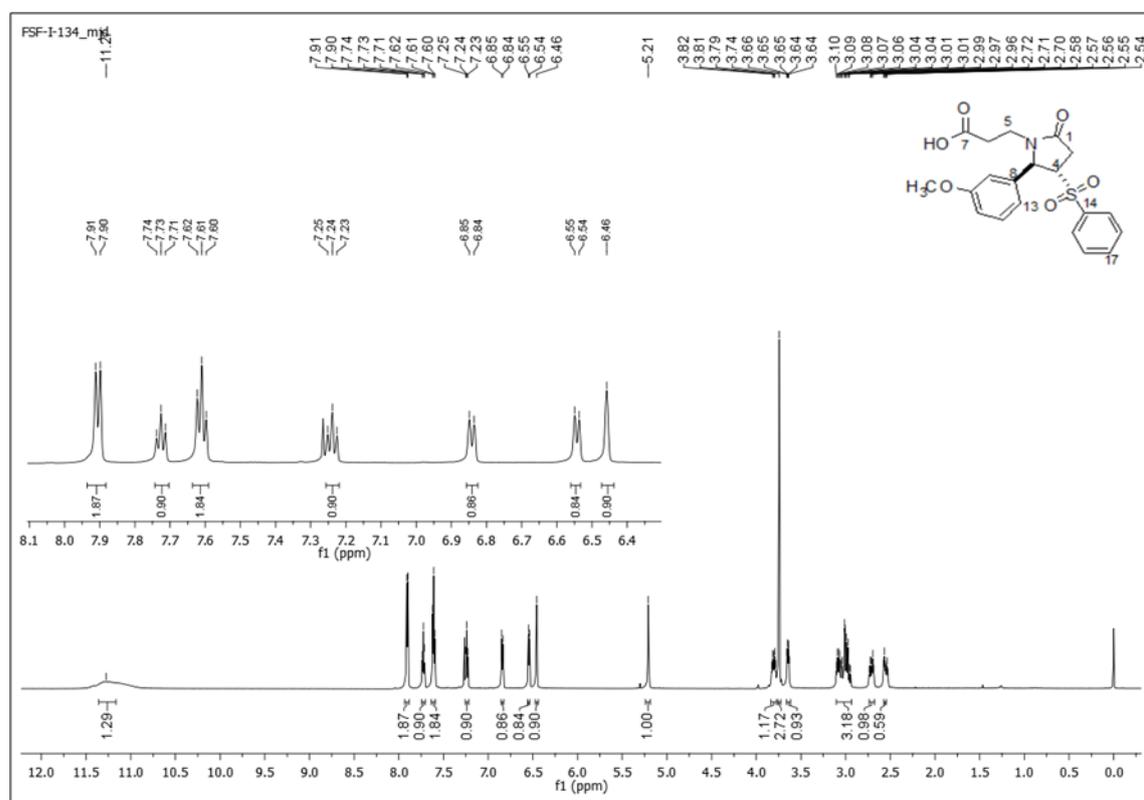


Figura 2.150: espectro de RMN de ^1H do composto **147** (CDCl_3 , 600 MHz).

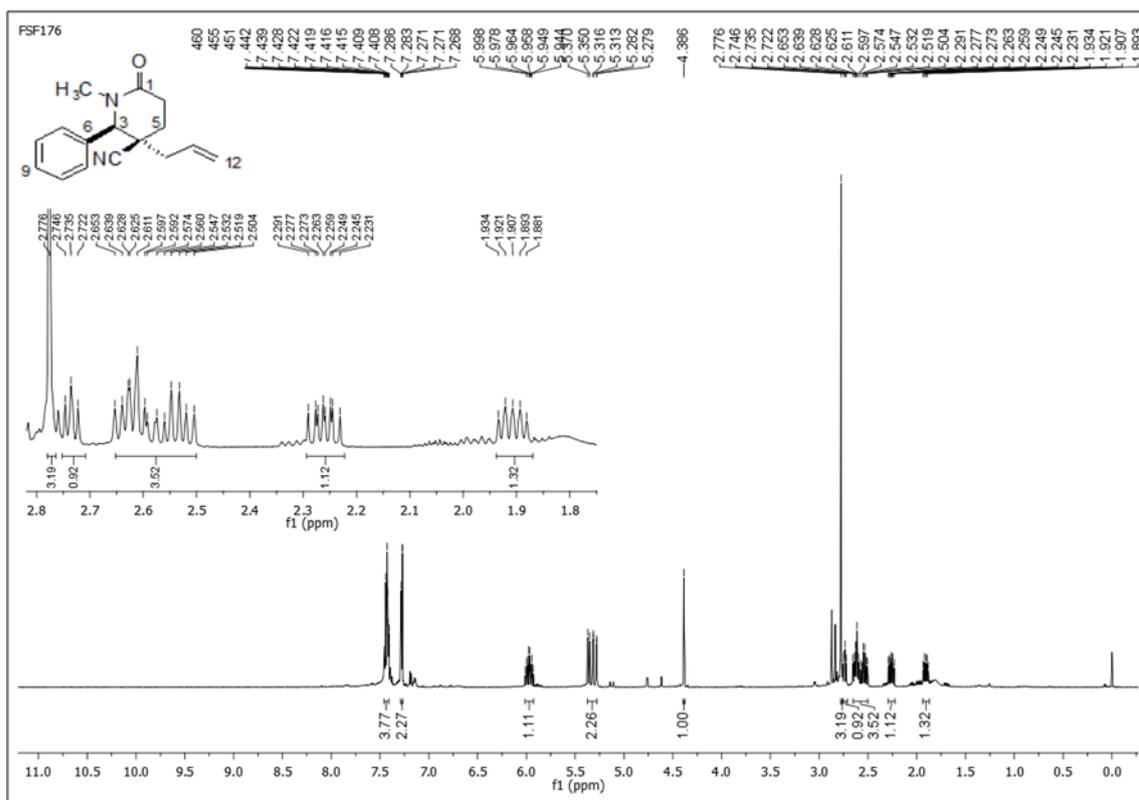


Figura 2.151: espectro de RMN de ^{13}C do composto **147** (CDCl_3 , 151 MHz).

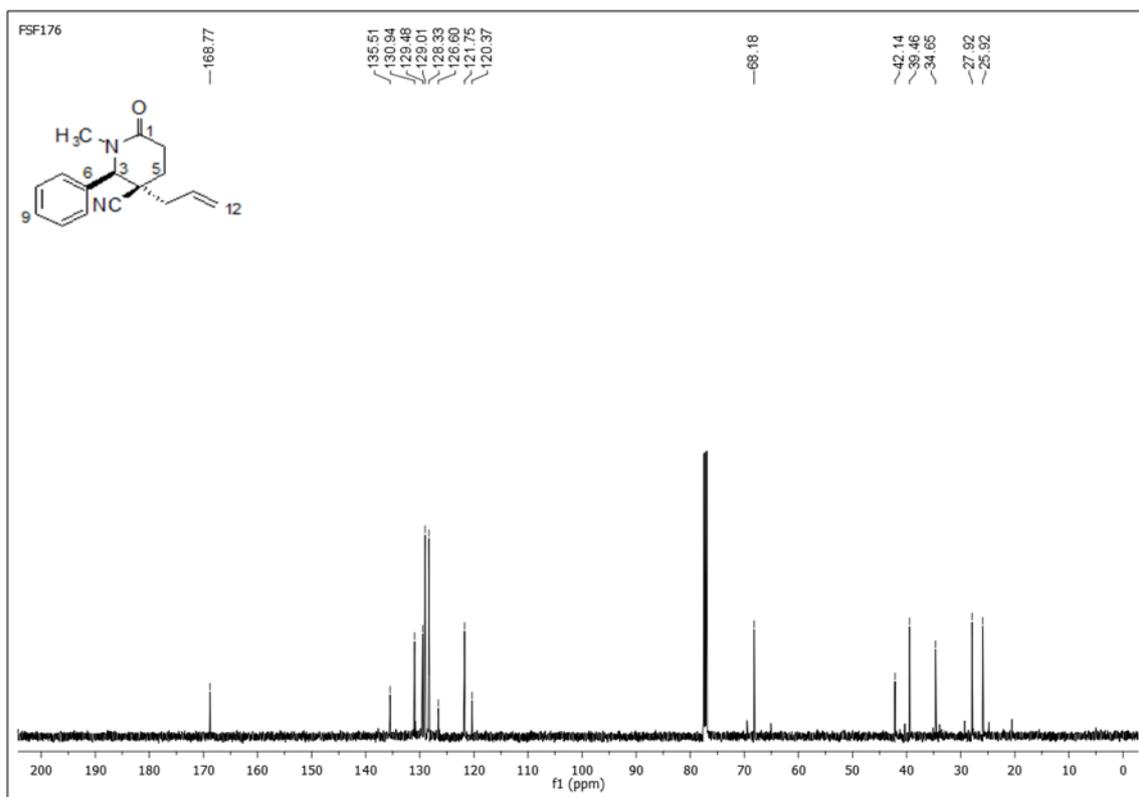


Figura 2.152: subespectro de COSY do composto **147** (CDCl₃, 800 MHz).

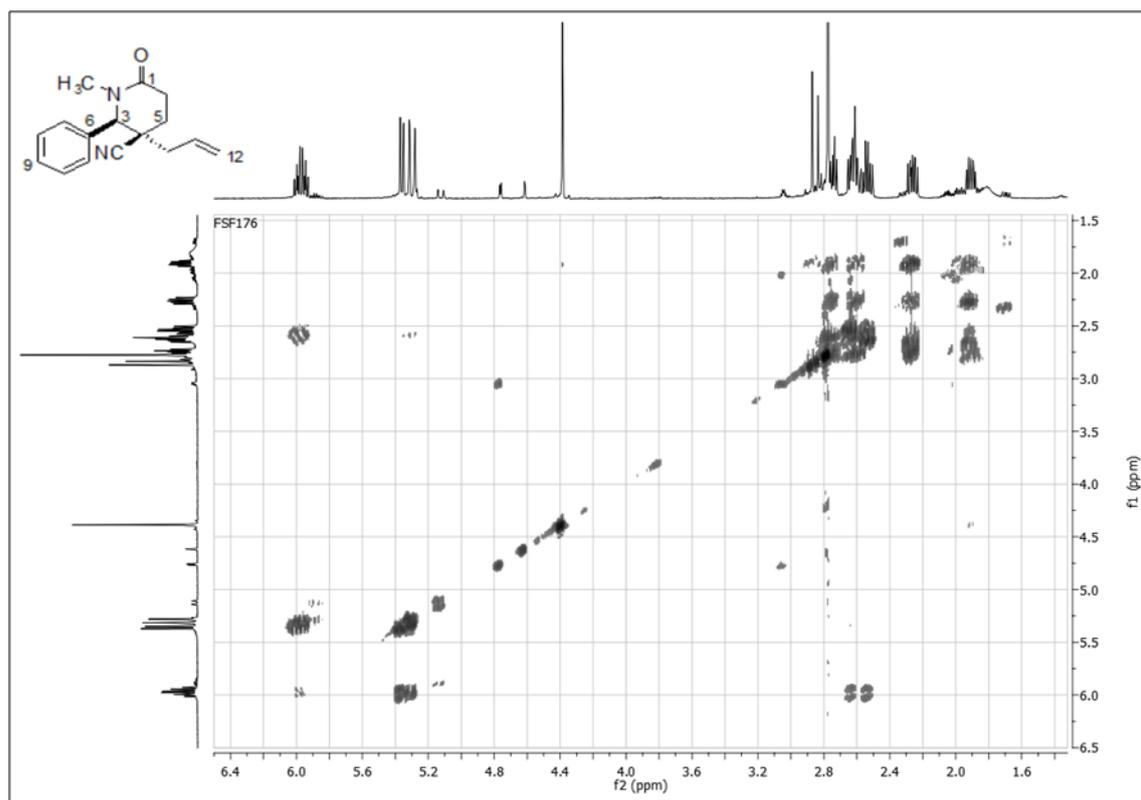


Figura 2.153: subespectro de HSQC do composto **147** (CDCl₃, 800 MHz).

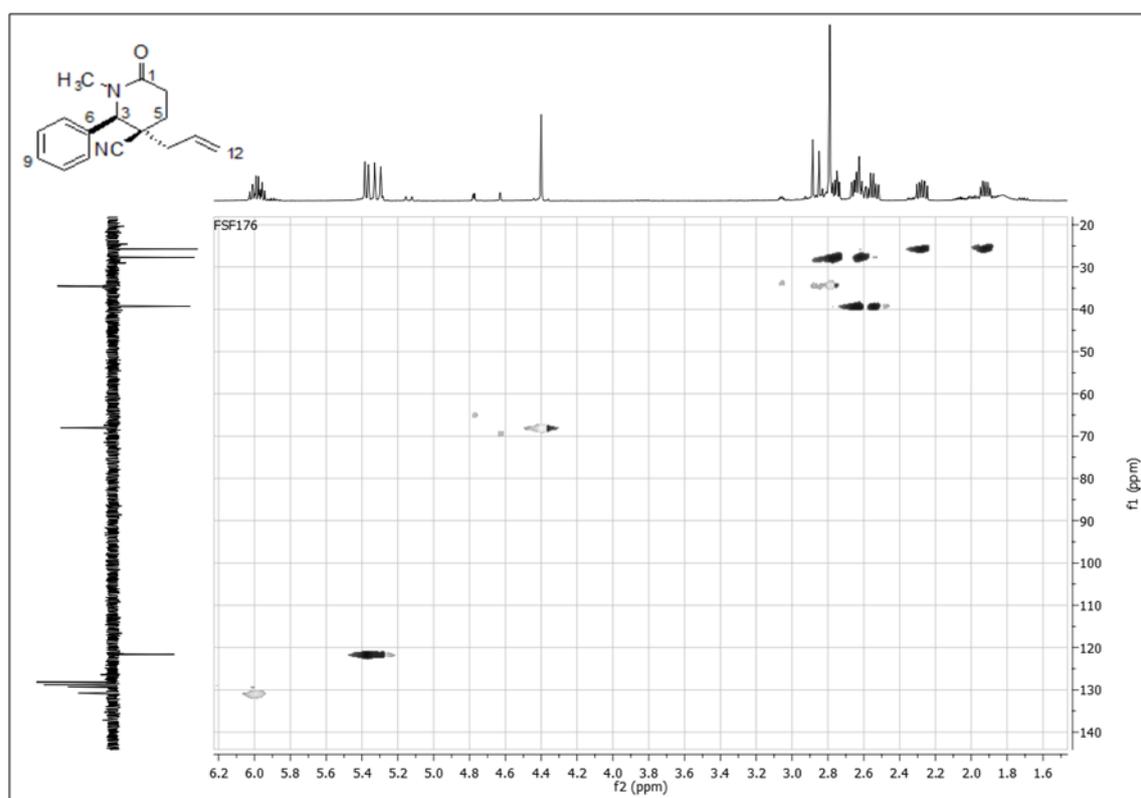


Figura 2.154: subspectro de HMBC do composto **147** (CDCl₃, 800 MHz).

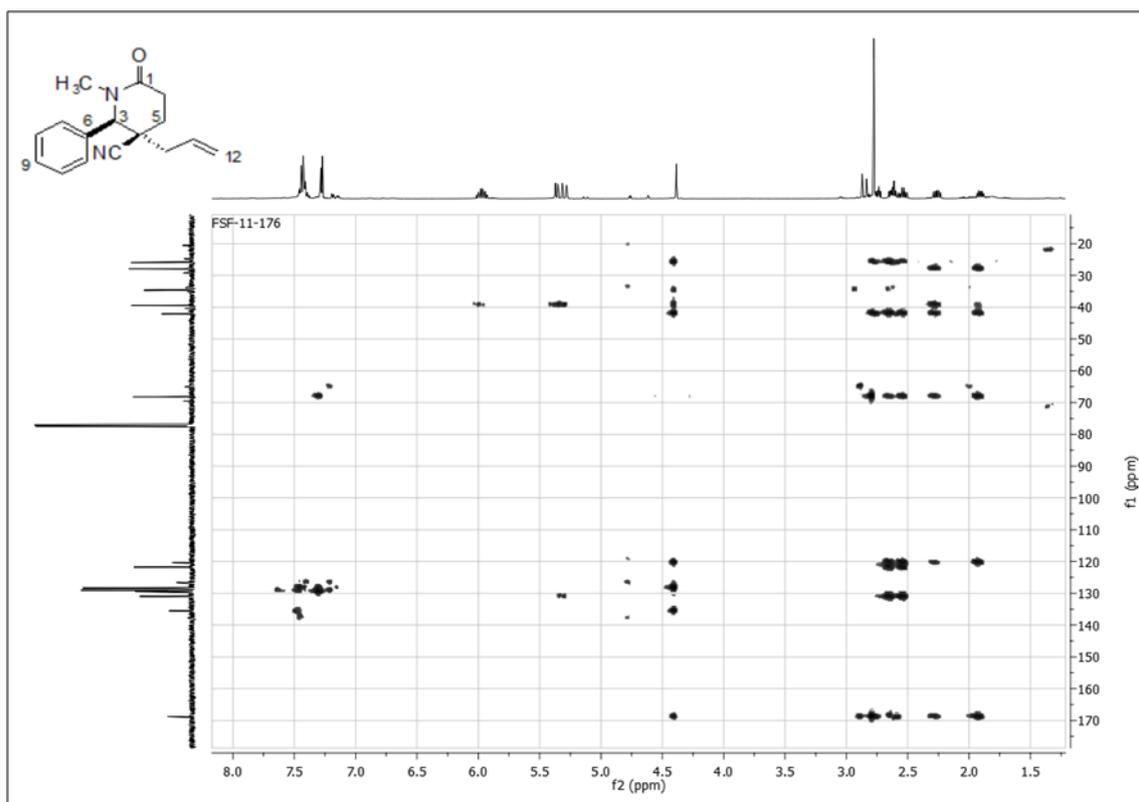


Figura 2.155: subspectro de NOESY do composto **147** (CDCl₃, 800 MHz).

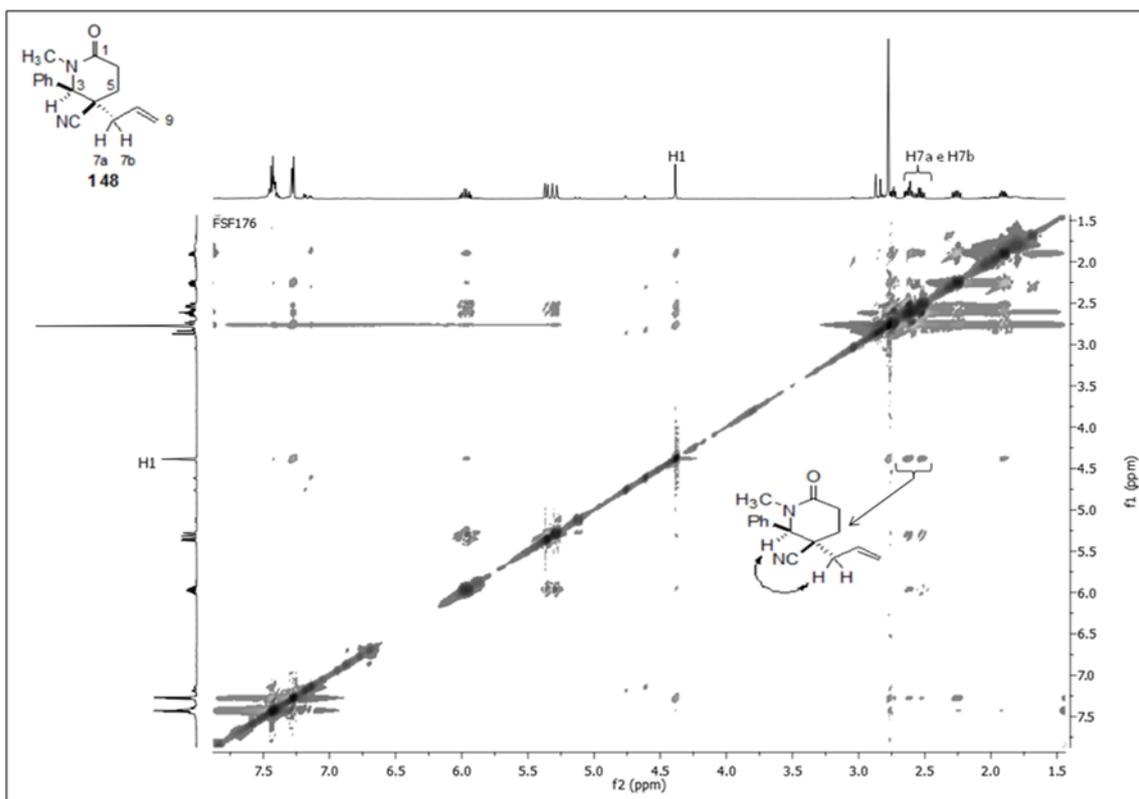


Figura 2.156: espectro de RMN de ^1H do composto **148** (CDCl_3 , 800 MHz).

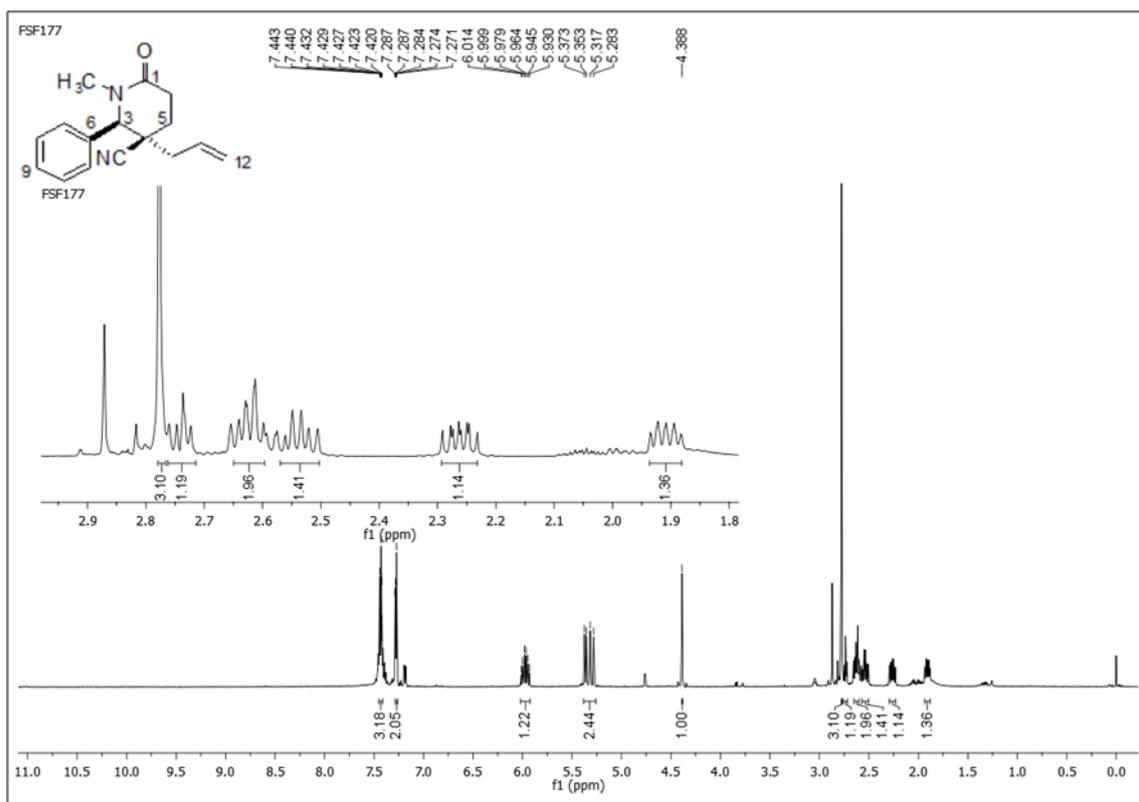


Figura 2.157: subspectro de NOESY do composto **148** (CDCl_3 , 800 MHz).

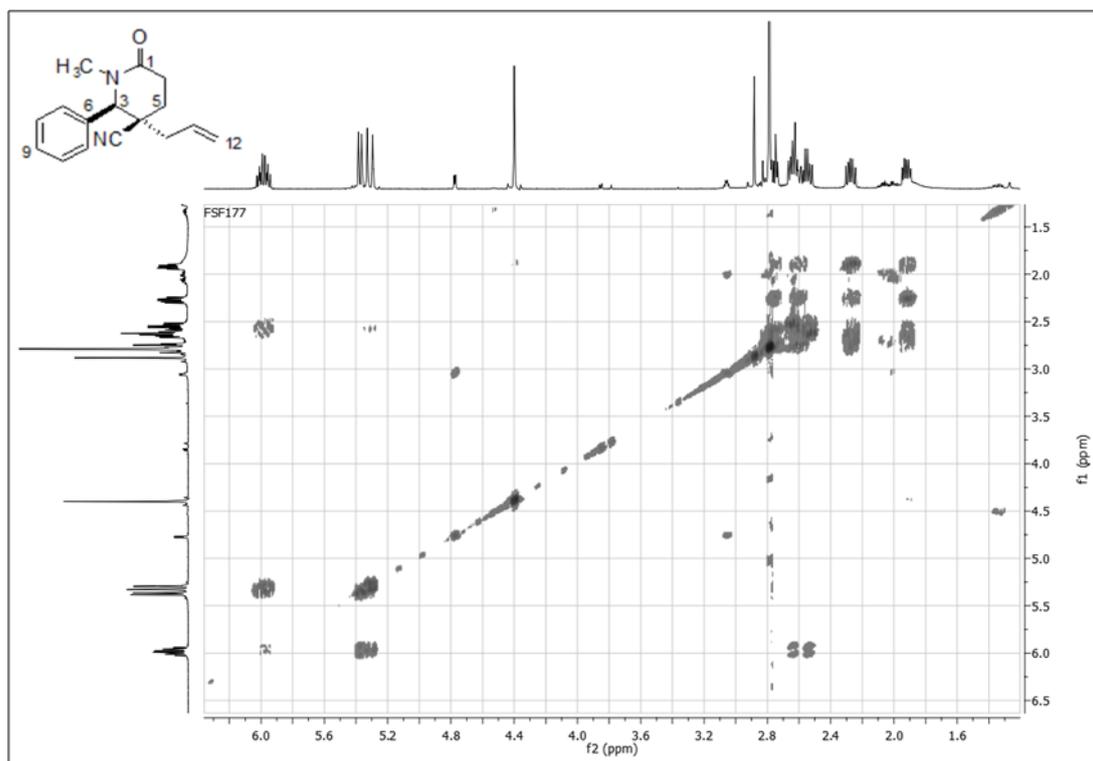


Figura 2.158: subspectro de HSQC do composto **148** (CDCl₃, 800 MHz).

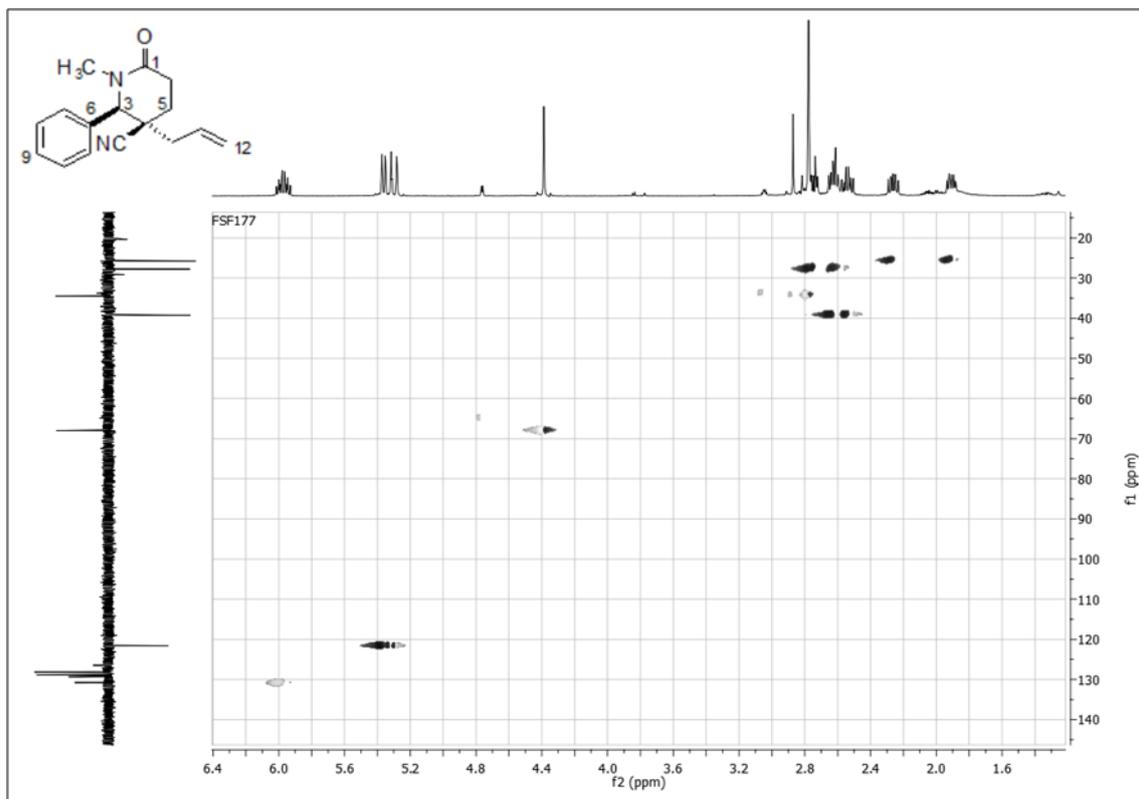


Figura 2.159: subspectro de NOESY do composto **148** (CDCl₃, 800 MHz).

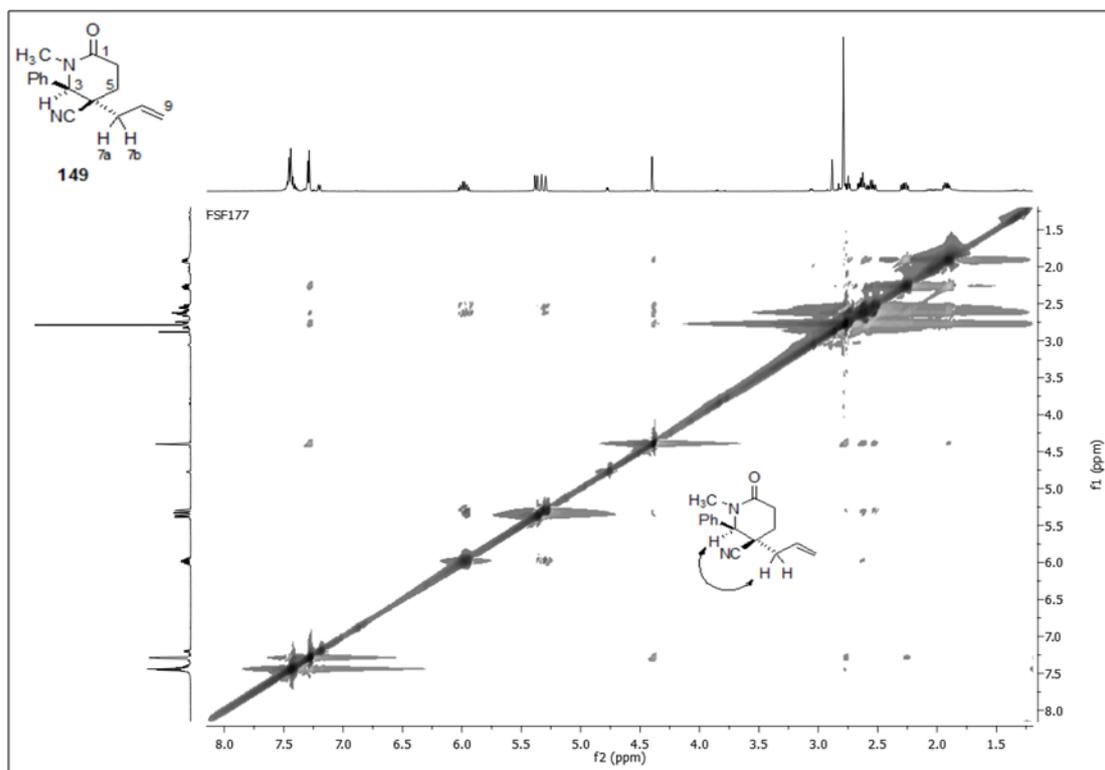


Figura 2.160: espectro de RMN de ^1H do composto **149** (CDCl_3 , 600 MHz).

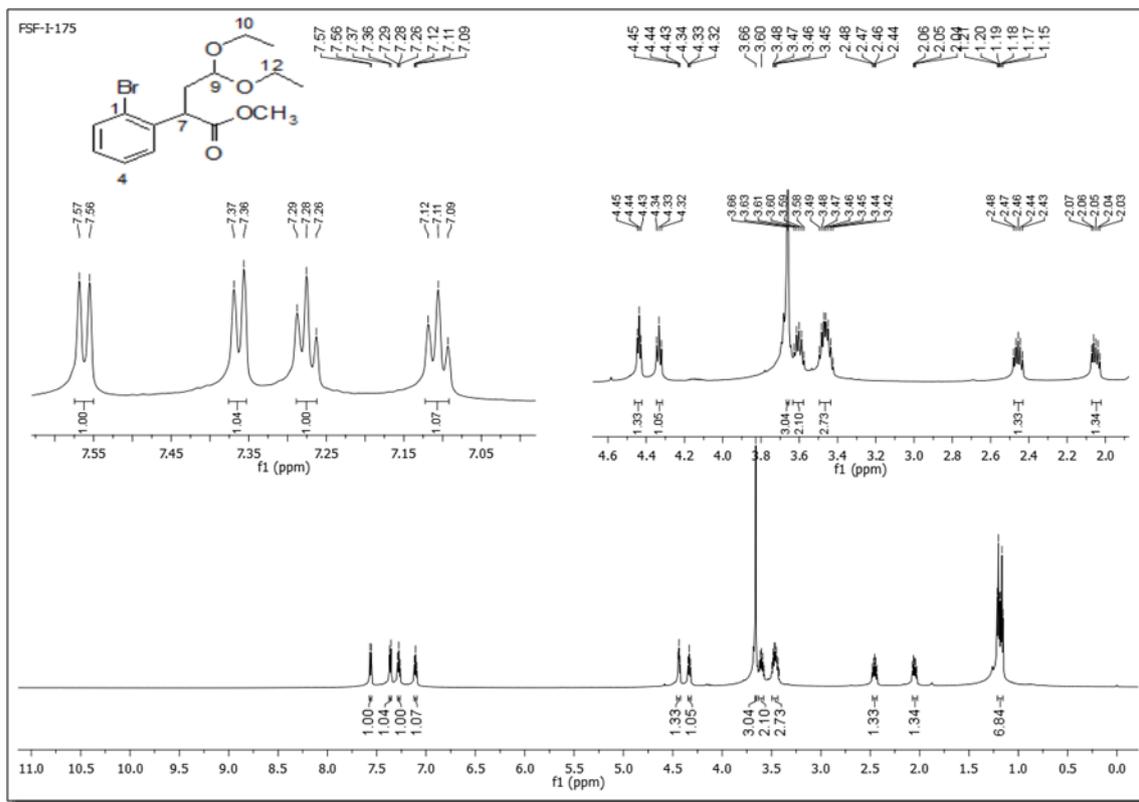


Figura 2.161: espectro de RMN de ^{13}C do composto **149** (CDCl_3 , 151 MHz).

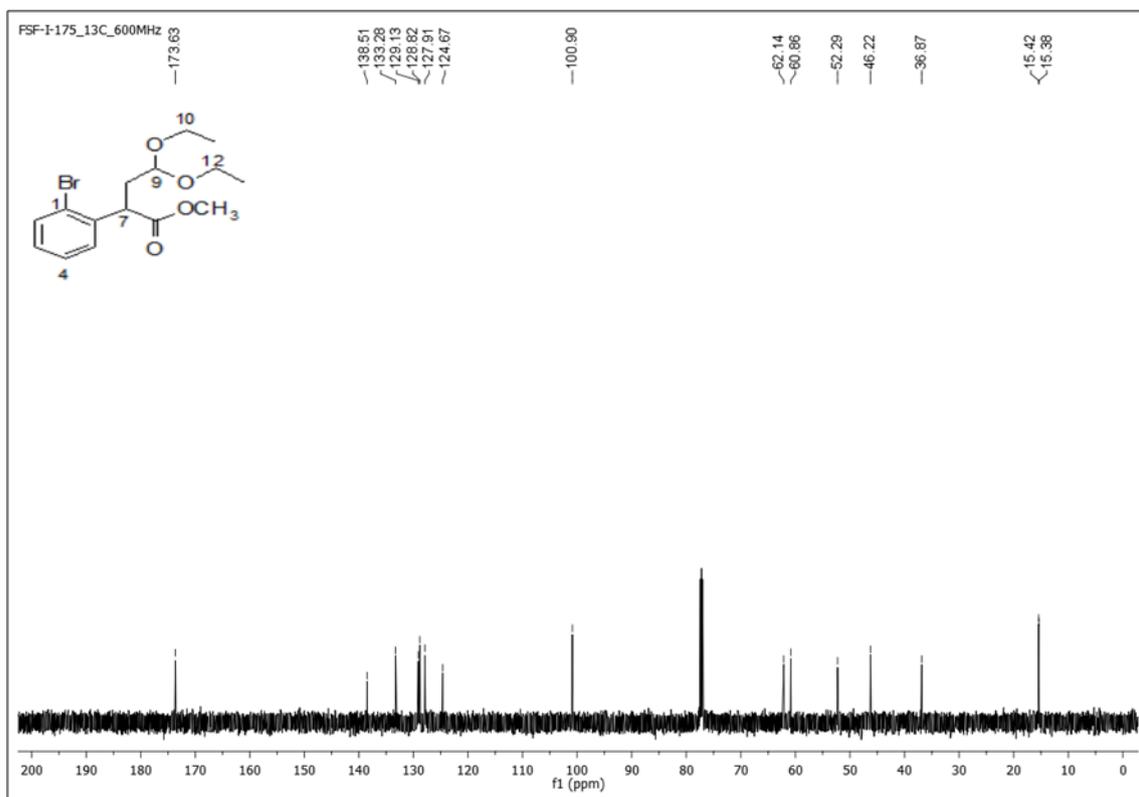


Figura 2.162: espectro de RMN de ^1H do composto **150** (CDCl_3 , 600 MHz).

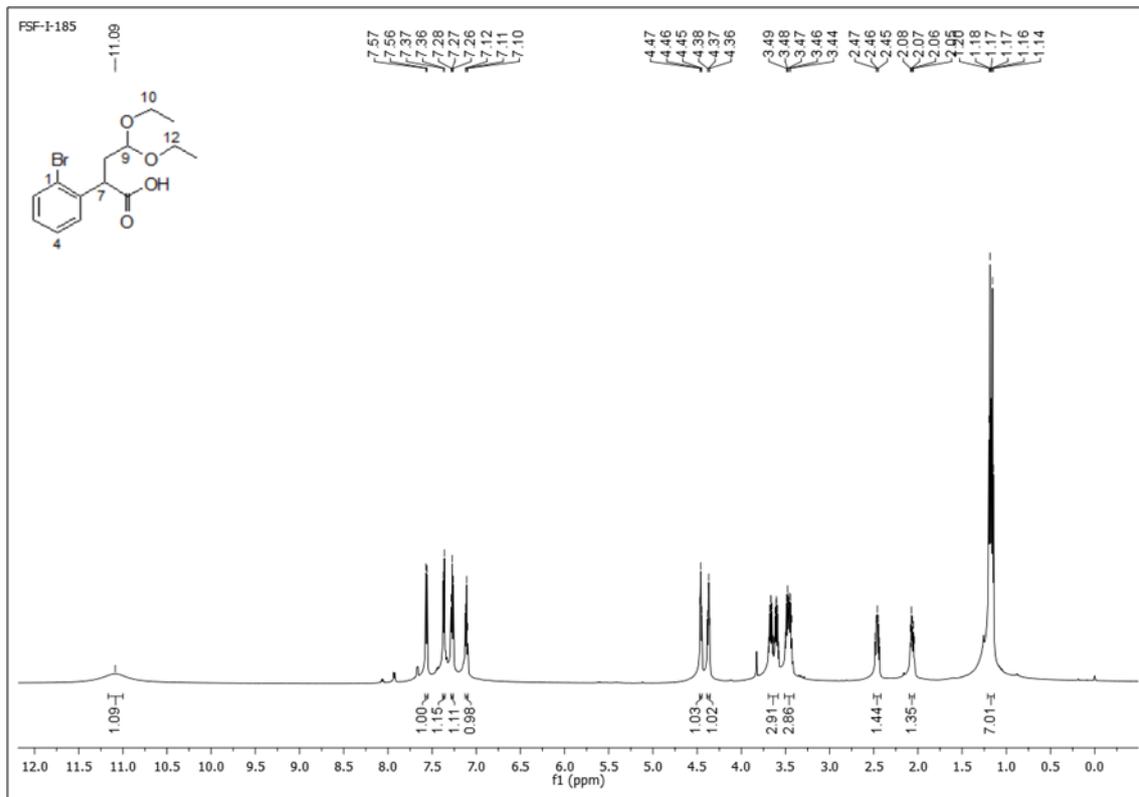


Figura 2.163: espectro de RMN de ^{13}C do composto **150** (CDCl_3 , 151 MHz).

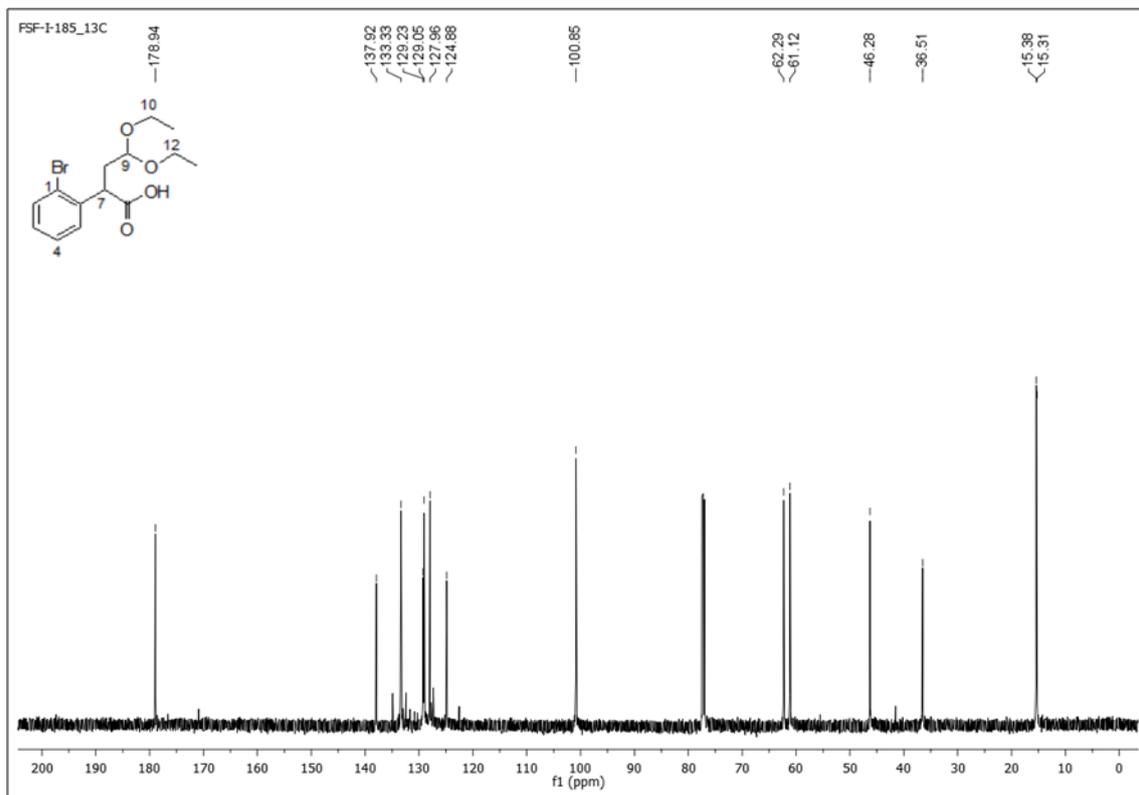


Figura 2.164: (a) espectro de massa em alta resolução do composto **149**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **150**.

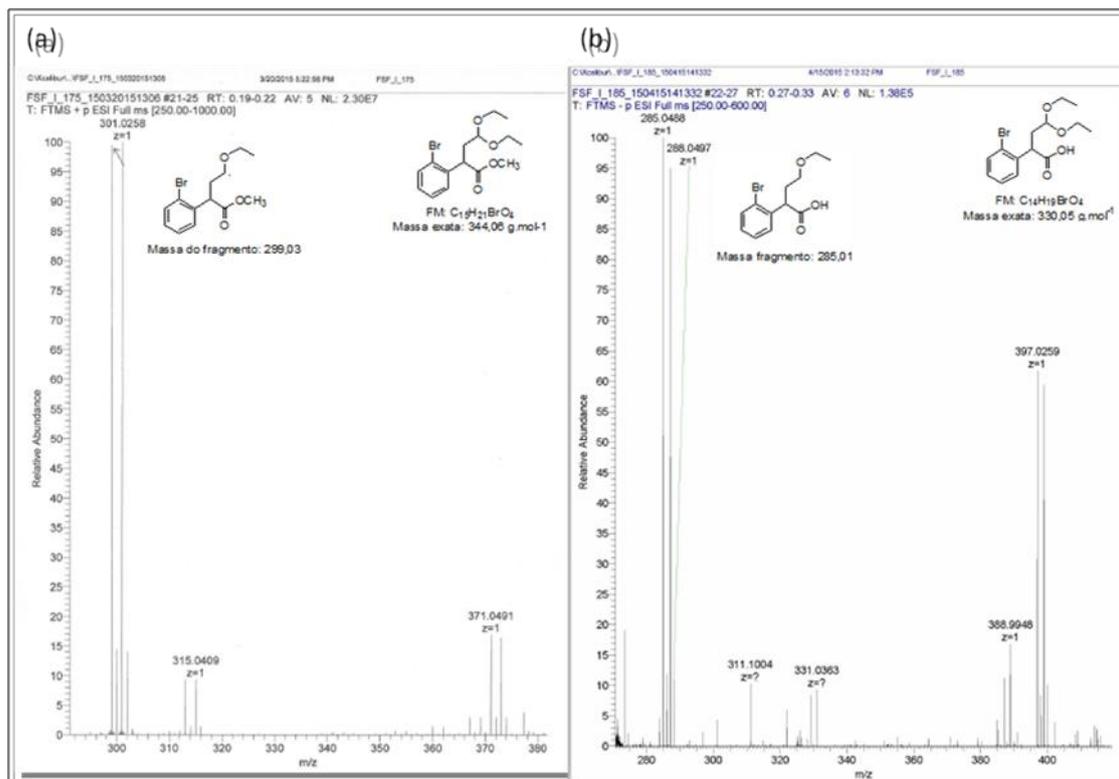


Figura 2.165: espectro de RMN de ¹H do composto **151** (CDCl₃, 600 MHz).

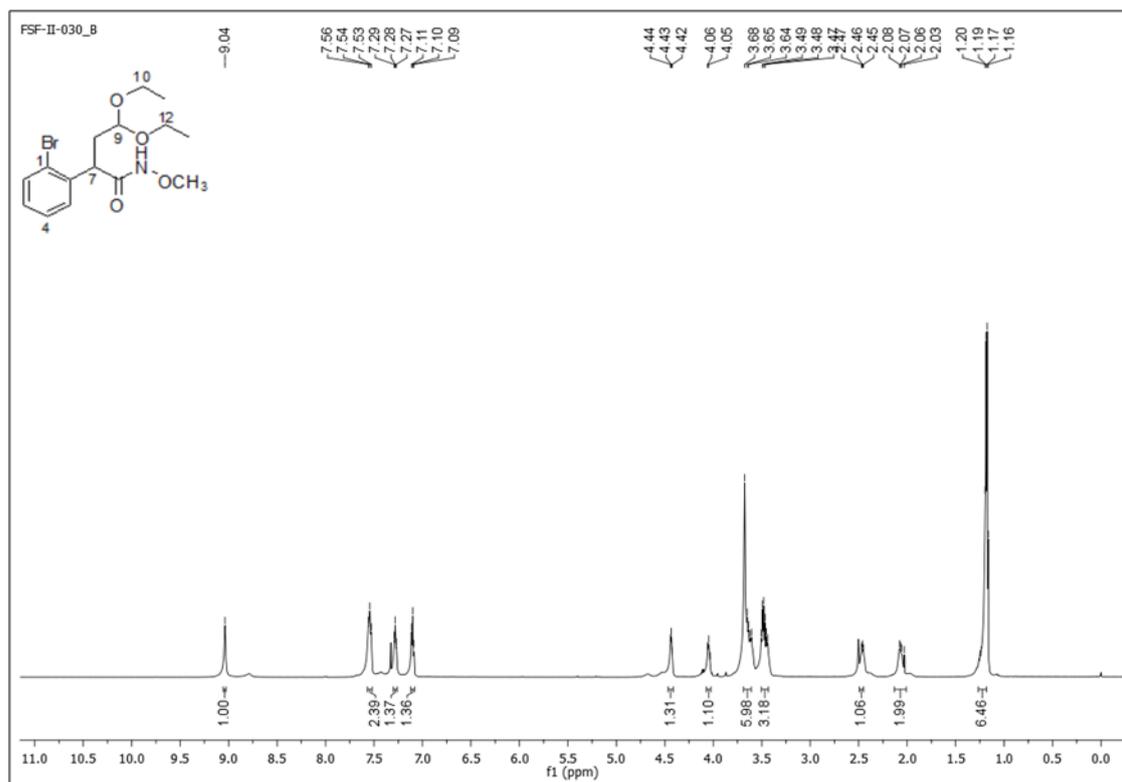


Figura 2.166: espectro de RMN de ^{13}C do composto **151** (CDCl_3 , 151 MHz).

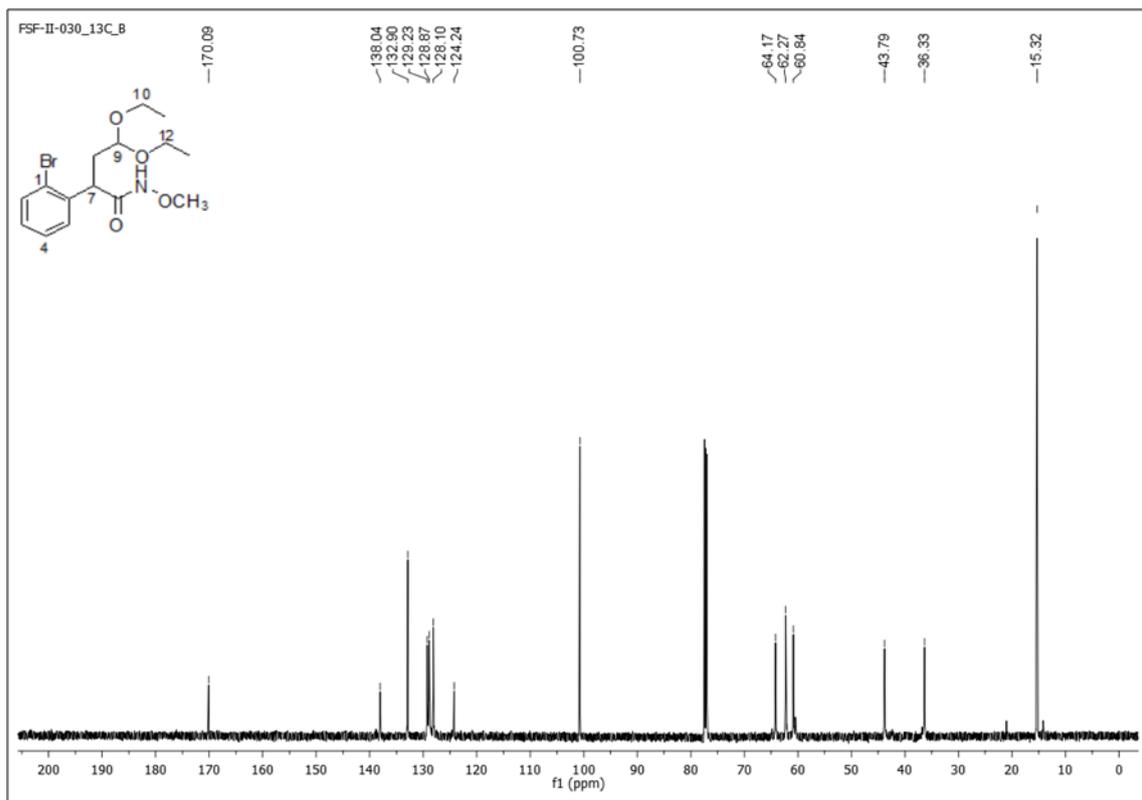


Figura 2.167: espectro de RMN de ^1H do composto **152** (CDCl_3 , 600 MHz).

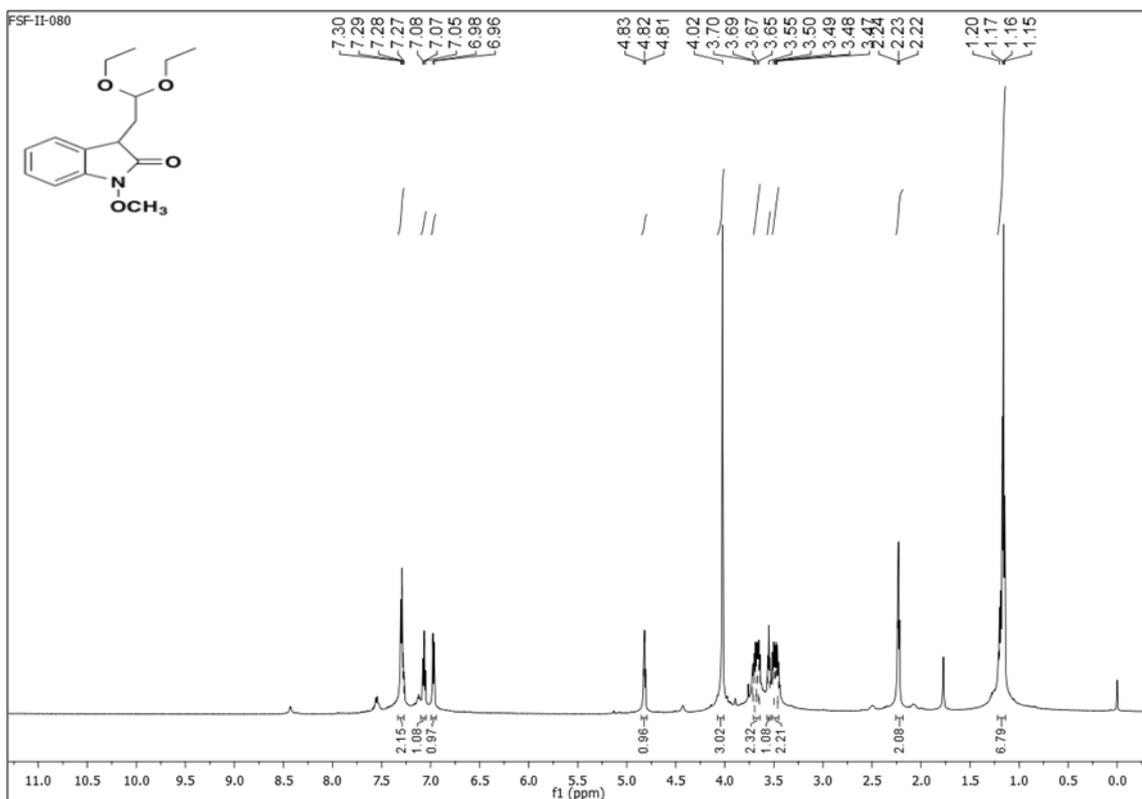


Figura 2.168: espectro de RMN de ^{13}C do composto **152** (CDCl_3 , 151 MHz).

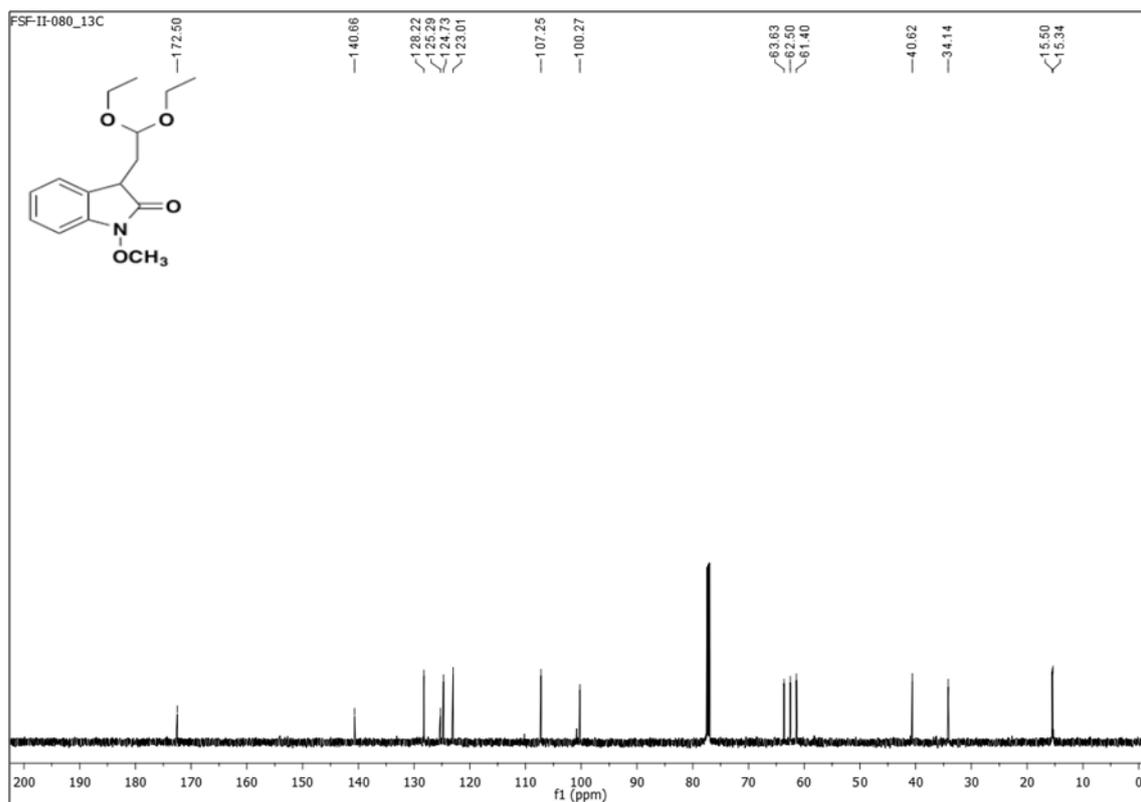
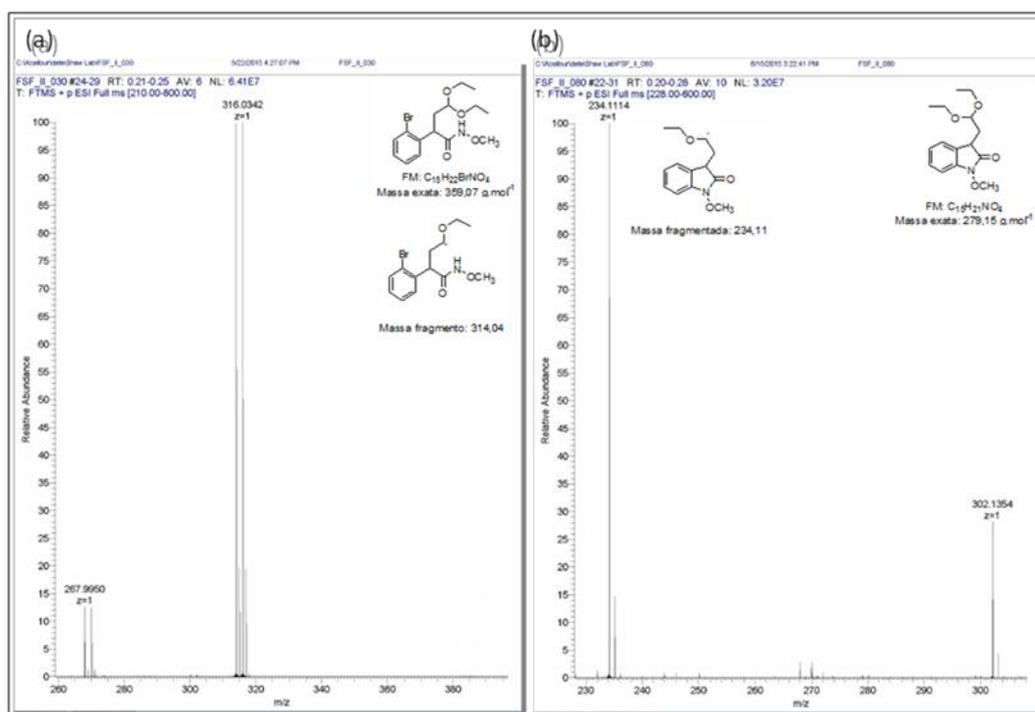


Figura 2.169: (a) espectro de massa em alta resolução do composto **151**. (b) espectro de massa em alta resolução para o composto **152**.



ANEXO III

DADOS DE RAIO-X

Tabela 2.4: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -Lactama 61.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4974(1)	8705(1)	2172(1)	19(1)
C(2)	4004(1)	7921(1)	2836(1)	18(1)
N(2)	4580(1)	7769(1)	3829(1)	20(1)
C(3)	5446(1)	8587(1)	4277(1)	20(1)
O(3)	5756(1)	8453(1)	5155(1)	25(1)
C(4)	6090(1)	9621(1)	3669(1)	22(1)
C(5)	5384(1)	9942(1)	2703(1)	20(1)
C(6)	4290(1)	8993(1)	1178(1)	21(1)
O(6)	3884(1)	10028(1)	942(1)	28(1)
C(7)	3573(2)	8064(2)	-329(1)	37(1)
O(7)	4205(1)	7936(1)	632(1)	27(1)
C(8)	6168(1)	7902(1)	1999(1)	22(1)
N(8)	7100(1)	7289(1)	1896(1)	32(1)
C(9)	2600(1)	8474(1)	2855(1)	18(1)
C(10)	1662(1)	8028(1)	2170(1)	21(1)
C(11)	369(1)	8501(1)	2164(1)	25(1)
C(12)	2(1)	9417(1)	2849(1)	27(1)
C(13)	922(1)	9851(1)	3545(1)	25(1)
C(14)	2223(1)	9385(1)	3551(1)	21(1)
C(15)	3968(1)	6764(1)	4429(1)	27(1)

Tabela 2.5: distâncias (Å) e ângulos [°] das ligações da δ -lactama 61.

C(1)-C(8)	1.4840(15)	C(14)-H(14)	0.978(15)	O(6)-C(6)-O(7)	125.63(11)
C(1)-C(5)	1.5321(15)	C(15)-H(15A)	0.977(19)	O(6)-C(6)-C(1)	123.94(10)
C(1)-C(6)	1.5333(16)	C(15)-H(15B)	0.961(19)	O(7)-C(6)-C(1)	110.42(9)
C(1)-C(2)	1.5630(14)	C(15)-H(15C)	0.96(2)	O(7)-C(7)-H(7A)	107.4(14)
C(2)-N(2)	1.4643(14)			O(7)-C(7)-H(7B)	104.5(17)
C(2)-C(9)	1.5236(15)	C(8)-C(1)-C(5)	109.74(9)	H(7A)-C(7)-H(7B)	110.5(13)
C(2)-H(2)	0.970(13)	C(8)-C(1)-C(6)	109.13(9)	O(7)-C(7)-H(7C)	110.6(17)
N(2)-C(3)	1.3575(15)	C(5)-C(1)-C(6)	111.14(9)	H(7A)-C(7)-H(7C)	111.2(13)
N(2)-C(15)	1.4650(14)	C(8)-C(1)-C(2)	107.63(9)	H(7B)-C(7)-H(7C)	112.3(13)
C(3)-O(3)	1.2324(14)	C(5)-C(1)-C(2)	109.84(9)	O(7)-C(7)-H(7D)	109(3)
C(3)-C(4)	1.5074(15)	C(6)-C(1)-C(2)	109.29(9)	O(7)-C(7)-H(7E)	104(2)
C(4)-C(5)	1.5172(16)	N(2)-C(2)-C(9)	112.47(9)	H(7D)-C(7)-H(7E)	109.7(18)
C(4)-H(4A)	0.963(14)	N(2)-C(2)-C(1)	109.92(9)	O(7)-C(7)-H(7F)	114(2)
C(4)-H(4B)	0.962(15)	C(9)-C(2)-C(1)	113.10(9)	H(7D)-C(7)-H(7F)	110.5(18)
C(5)-H(5A)	0.971(14)	N(2)-C(2)-H(2)	106.9(7)	H(7E)-C(7)-H(7F)	109.5(17)
C(5)-H(5B)	0.983(13)	C(9)-C(2)-H(2)	107.1(7)	C(6)-O(7)-C(7)	116.50(10)
C(6)-O(6)	1.1974(14)	C(1)-C(2)-H(2)	106.9(7)	N(8)-C(8)-C(1)	177.85(13)
C(6)-O(7)	1.3306(14)	C(3)-N(2)-C(2)	125.85(9)	C(10)-C(9)-C(14)	119.36(10)
C(7)-O(7)	1.4466(16)	C(3)-N(2)-C(15)	118.30(10)	C(10)-C(9)-C(2)	118.74(10)
C(7)-H(7A)	0.972(9)	C(2)-N(2)-C(15)	114.93(9)	C(14)-C(9)-C(2)	121.88(10)
C(7)-H(7B)	0.968(10)	O(3)-C(3)-N(2)	120.82(10)	C(11)-C(10)-C(9)	120.68(11)
C(7)-H(7C)	0.958(10)	O(3)-C(3)-C(4)	120.11(10)	C(11)-C(10)-H(10)	120.1(8)
C(7)-H(7D)	0.959(10)	N(2)-C(3)-C(4)	118.97(10)	C(9)-C(10)-H(10)	119.2(8)
C(7)-H(7E)	0.966(10)	C(3)-C(4)-C(5)	115.37(9)	C(12)-C(11)-C(10)	119.76(12)
C(7)-H(7F)	0.960(10)	C(3)-C(4)-H(4A)	105.3(8)	C(12)-C(11)-H(11)	120.7(9)
C(8)-N(8)	1.1436(16)	C(5)-C(4)-H(4A)	110.2(8)	C(10)-C(11)-H(11)	119.5(9)
C(9)-C(10)	1.3929(16)	C(3)-C(4)-H(4B)	107.1(8)	C(11)-C(12)-C(13)	120.02(11)
C(9)-C(14)	1.3935(15)	C(5)-C(4)-H(4B)	110.5(9)	C(11)-C(12)-H(12)	119.8(9)
C(10)-C(11)	1.3896(17)	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0(12)	C(13)-C(12)-H(12)	120.1(9)
C(10)-H(10)	0.950(15)	C(4)-C(5)-C(1)	109.69(9)	C(12)-C(13)-C(14)	120.39(11)
C(11)-C(12)	1.3843(18)	C(4)-C(5)-H(5A)	111.0(8)	C(12)-C(13)-H(13)	120.4(9)
C(11)-H(11)	0.980(16)	C(1)-C(5)-H(5A)	110.1(8)	C(14)-C(13)-H(13)	119.2(9)
C(12)-C(13)	1.3881(19)	C(4)-C(5)-H(5B)	111.9(7)	C(13)-C(14)-C(9)	119.78(11)
		C(1)-C(5)-H(5B)	106.8(8)	C(13)-C(14)-H(14)	118.8(8)

Tabela 2.6: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -Lactama 64.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2726(1)	5966(1)	1548(1)	18(1)
C(2)	4663(1)	6896(1)	2068(1)	18(1)
N(2)	4578(1)	8440(1)	2566(1)	19(1)
C(3)	3291(1)	8963(1)	3065(1)	20(1)
O(3)	3432(1)	10262(1)	3577(1)	25(1)
C(4)	1613(1)	7895(1)	2894(1)	24(1)
C(5)	1717(1)	6278(1)	2509(1)	21(1)
C(6)	2893(1)	4363(1)	1076(1)	20(1)
O(6)	3107(1)	3847(1)	100(1)	26(1)
C(7)	3190(2)	2188(1)	1550(1)	30(1)
O(7)	2851(1)	3666(1)	1890(1)	22(1)
C(8)	1829(1)	6409(1)	497(1)	21(1)
N(8)	1147(1)	6792(1)	-293(1)	28(1)
C(9)	5841(1)	6311(1)	2970(1)	19(1)
C(10)	6836(1)	5287(1)	2540(1)	22(1)
C(11)	7785(1)	4604(1)	3303(1)	27(1)
C(12)	7764(1)	4956(1)	4500(1)	29(1)
C(13)	6845(1)	6018(1)	4944(1)	26(1)
C(14)	5888(1)	6704(1)	4184(1)	22(1)
C(15)	6158(1)	9431(1)	2660(1)	20(1)
C(16)	7449(1)	10048(1)	3753(1)	24(1)
C(17)	9006(1)	10924(1)	3794(1)	27(1)
C(18)	9258(2)	11175(1)	2752(1)	29(1)
C(19)	7958(2)	10564(1)	1666(1)	30(1)
C(20)	6398(2)	9682(1)	1615(1)	25(1)

Tabela 2.7: distâncias (Å) e ângulos [°] das ligações da δ -lactama 64.

C(1)-C(8)	1.4808(14)	C(11)-H(11)	0.963(14)	C(3)-N(2)-C(15)	119.63(8)
C(1)-C(5)	1.5329(13)	C(12)-C(13)	1.3845(17)	C(3)-N(2)-C(2)	126.15(8)
C(1)-C(6)	1.5372(13)	C(12)-H(12)	0.973(14)	C(15)-N(2)-C(2)	113.64(7)
C(1)-C(2)	1.5693(13)	C(13)-C(14)	1.3917(15)	O(3)-C(3)-N(2)	121.52(9)
C(2)-N(2)	1.4707(12)	C(13)-H(13)	0.973(14)	O(3)-C(3)-C(4)	120.52(9)
C(2)-C(9)	1.5183(13)	C(14)-H(14)	0.967(13)	N(2)-C(3)-C(4)	117.84(9)
C(2)-H(2)	0.985(12)	C(15)-C(16)	1.3866(15)	C(3)-C(4)-C(5)	116.59(8)
N(2)-C(3)	1.3692(13)	C(15)-C(20)	1.3873(14)	C(3)-C(4)-H(4A)	105.4(8)
N(2)-C(15)	1.4439(12)	C(16)-C(17)	1.3914(15)	C(5)-C(4)-H(4A)	110.6(8)
C(3)-O(3)	1.2250(12)	C(16)-H(16)	0.971(13)	C(3)-C(4)-H(4B)	106.8(8)
C(3)-C(4)	1.5183(14)	C(17)-C(18)	1.3868(16)	C(5)-C(4)-H(4B)	110.2(8)
C(4)-C(5)	1.5275(14)	C(17)-H(17)	0.989(14)	H(4A)-C(4)-H(4B)	106.6(11)
C(4)-H(4A)	0.999(14)	C(18)-C(19)	1.3848(17)	C(4)-C(5)-C(1)	110.06(8)
C(4)-H(4B)	0.978(14)	C(18)-H(18)	0.971(15)	C(4)-C(5)-H(5A)	110.2(7)
C(5)-H(5A)	0.987(13)	C(19)-C(20)	1.3919(15)	C(1)-C(5)-H(5A)	109.7(7)
C(5)-H(5B)	0.972(12)	C(19)-H(19)	0.969(15)	C(4)-C(5)-H(5B)	110.7(7)
C(6)-O(6)	1.2042(12)	C(20)-H(20)	0.980(14)	C(1)-C(5)-H(5B)	107.5(7)
C(6)-O(7)	1.3281(12)	C(8)-C(1)-C(5)	110.06(8)	H(5A)-C(5)-H(5B)	108.5(10)
C(7)-O(7)	1.4531(13)	C(8)-C(1)-C(6)	107.28(8)	O(6)-C(6)-O(7)	125.46(9)
C(7)-H(7A)	0.986(15)	C(5)-C(1)-C(6)	114.80(8)	O(6)-C(6)-C(1)	122.70(9)
C(8)-N(8)	1.1433(14)	C(8)-C(1)-C(2)	107.13(8)	O(7)-C(6)-C(1)	111.78(8)
C(9)-C(14)	1.3928(14)	C(5)-C(1)-C(2)	109.65(8)	O(7)-C(6)-H(7A)	108.1(8)
C(9)-C(10)	1.3962(14)	C(6)-C(1)-C(2)	107.62(7)	O(7)-C(7)-H(7B)	105.4(8)
C(10)-C(11)	1.3889(15)	N(2)-C(2)-C(9)	112.86(8)	H(7A)-C(7)-H(7B)	112.8(12)
C(10)-H(10)	0.993(13)	N(2)-C(2)-C(1)	109.75(7)	O(7)-C(7)-H(7C)	109.2(9)
C(11)-C(12)	1.3887(16)	C(9)-C(2)-C(1)	111.70(8)	H(7A)-C(7)-H(7C)	110.8(12)
C(14)-C(9)-C(2)	122.44(9)	N(2)-C(2)-H(2)	106.4(7)	H(7B)-C(7)-H(7C)	110.3(12)
C(10)-C(9)-C(2)	117.91(9)	C(6)-O(7)-C(7)	114.58(8)	C(11)-C(10)-H(10)	120.4(7)
		N(8)-C(8)-C(1)	177.94(11)	C(11)-C(10)-C(9)	120.13(10)
		C(14)-C(9)-C(10)	119.58(9)		

Tabela 2.8: Coordenadas atômicas ($\times 10^4$) da δ -Lactama 95.

Atom	x	y	z	U(eq)
C11	7402.4(4)	3830.6(4)	10813.1(2)	32.35(10)
O1	4557.2(8)	-177.8(12)	8915.8(4)	34.3(3)
O2	6166.2(10)	6369.8(13)	10233.2(3)	31.5(2)
O3	9631.5(8)	3324.1(11)	9395.9(3)	20.38(18)
O4	9164.4(8)	8049.5(11)	9146.0(3)	20.94(19)
O5	6517.8(7)	7291.1(10)	8103.1(3)	18.48(18)
O6	5885.9(7)	5259.7(10)	7589.7(3)	17.02(17)
N1	8272.6(9)	5656.0(12)	8886.2(3)	14.28(19)
N2	7847.3(9)	2512.0(13)	7443.4(4)	20.9(2)
C1	8775.1(10)	8023.6(15)	6523.0(4)	17.9(2)
C2	9378.8(10)	6581.4(15)	6664.4(4)	17.6(2)
C3	9407.9(10)	5992.9(14)	7123.2(4)	15.7(2)
C4	8826.6(9)	6820.2(14)	7447.4(4)	13.2(2)
C5	8903.9(10)	6140.6(14)	7948.4(4)	13.2(2)
C6	7827.5(9)	5042.0(13)	8012.2(4)	12.4(2)
C7	8048.8(10)	4322.5(13)	8528.4(4)	12.6(2)
C8	7081(1)	3186.4(14)	8632.6(4)	13.9(2)
C9	5946.9(10)	3734.1(14)	8661.1(4)	16.6(2)
C10	5076.2(11)	2650.3(16)	8752.6(4)	20.2(2)
C11	5345.8(11)	986.4(16)	8821.8(5)	21.2(3)
C12	3343.6(13)	307(2)	8830.4(8)	44.9(4)
C13	5422.8(15)	7556(2)	9967.2(6)	38.9(4)
C14	7000.5(12)	5648.2(16)	10010.1(4)	22.8(3)
C15	7679.9(12)	4404.7(16)	10253.6(4)	22.9(3)
C16	8560.0(12)	3602.2(15)	10067.3(4)	21.2(3)
C17	8784.0(11)	4028.7(15)	9614.6(4)	17.8(2)
C18	10228.0(13)	1921.0(17)	9627.5(5)	25.9(3)
C19	8097.6(11)	5250.3(14)	9362.1(4)	16.8(2)
C20	8865.5(10)	7074.4(14)	8822.8(4)	15.2(2)
C21	9108.5(10)	7478.6(14)	8329.4(4)	15.9(2)
C22	8185.7(10)	8854.1(14)	6841.3(4)	17.1(2)
C23	8206.9(10)	8255.2(14)	7300.0(4)	15.3(2)
C24	7808(1)	3615.9(14)	7687.9(4)	14.4(2)
C25	6480.3(11)	427.1(15)	8805.8(4)	19.5(2)
C26	7335.3(10)	1519.5(14)	8711.5(4)	16.1(2)
C27	6673.1(10)	6010.9(13)	7909.6(4)	13.2(2)
C28	4739.1(10)	6049.4(16)	7490.5(5)	23.2(3)
C29	7224.7(11)	6052.6(15)	9558.1(4)	20.1(2)

Tabela 2.9: distâncias (Å) e ângulos [°] das ligações da δ -lactama 64.

Atom Atom	Length/Å	Atom Atom	Length/Å	Atom Atom Atom	Angle/°	Atom Atom Atom	Angle/°
C11 C15	1.7395(12)	C5 C6	1.5618(15)	C11 O1 C12	115.84(11)	O1 C11 C10	123.98(12)
O1 C11	1.3673(15)	C5 C21	1.5294(15)	C14 O2 C13	116.76(11)	O1 C11 C25	115.90(11)
O1 C12	1.4361(17)	C6 C7	1.5673(14)	C17 O3 C18	116.61(10)	C25 C11 C10	120.11(11)
O2 C13	1.4266(19)	C6 C24	1.4810(15)	C27 O6 C28	115.54(9)	O2 C14 C15	117.40(11)
O2 C14	1.3656(16)	C6 C27	1.5339(15)	C19 N1 C7	116.46(9)	O2 C14 C29	125.17(12)
O3 C17	1.3643(15)	C7 C8	1.5128(15)	C20 N1 C7	124.20(9)	C29 C14 C15	117.42(12)
O3 C18	1.4378(15)	C8 C9	1.3947(16)	C20 N1 C19	117.68(9)	C14 C15 C11	118.78(10)
O4 C20	1.2235(14)	C8 C26	1.3972(16)	C2 C1 C22	119.56(11)	C16 C15 C11	118.56(10)
O5 C27	1.2044(14)	C9 C10	1.3903(17)	C3 C2 C1	120.06(11)	C16 C15 C14	122.66(11)
O6 C27	1.3297(14)	C10 C11	1.3950(18)	C2 C3 C4	120.98(11)	C15 C16 C17	119.40(12)
O6 C28	1.4562(14)	C11 C25	1.3913(18)	C3 C4 C5	118.90(10)	O3 C17 C16	124.50(11)
N1 C7	1.4835(14)	C14 C15	1.3952(19)	C3 C4 C23	118.58(10)	O3 C17 C19	116.79(10)
N1 C19	1.4409(14)	C14 C29	1.3930(17)	C23 C4 C5	122.51(10)	C19 C17 C16	118.71(11)
N1 C20	1.3667(15)	C15 C16	1.3801(19)	C4 C5 C6	112.74(9)	C17 C19 N1	119.78(11)
N2 C24	1.1416(16)	C16 C17	1.3993(16)	C4 C5 C21	112.87(9)	C29 C19 N1	119.27(11)
C1 C2	1.3903(17)	C17 C19	1.3969(17)	C21 C5 C6	111.14(9)	C29 C19 C17	120.92(11)
C1 C22	1.3908(16)	C19 C29	1.3877(17)	C5 C6 C7	107.92(8)	O4 C20 N1	122.30(10)
C2 C3	1.3887(16)	C20 C21	1.5132(15)	C24 C6 C5	108.02(9)	O4 C20 C21	119.25(10)
C3 C4	1.3963(15)	C22 C23	1.3925(15)	C24 C6 C7	106.18(9)	N1 C20 C21	118.40(10)
C4 C5	1.5212(15)	C25 C26	1.3836(17)	C24 C6 C27	110.80(9)	C20 C21 C5	118.41(9)
C4 C23	1.3975(16)			C27 C6 C5	111.38(9)	C1 C22 C23	120.33(11)
				C27 C6 C7	112.29(9)	C22 C23 C4	120.48(10)
				N1 C7 C6	111.01(9)	N2 C24 C6	176.88(12)
				N1 C7 C8	111.40(9)	C26 C25 C11	119.85(11)
				C8 C7 C6	113.33(9)	C25 C26 C8	121.07(11)
				C9 C8 C7	122.86(10)	O5 C27 O6	125.23(10)
				C9 C8 C26	118.36(10)	O5 C27 C6	122.89(10)
				C26 C8 C7	118.78(10)	O6 C27 C6	111.88(9)
				C10 C9 C8	121.24(11)	C19 C29 C14	120.87(12)
				C9 C10 C11	119.33(11)		

Synthetic Methods

Diastereoselective Synthesis of and Mechanistic Understanding for the Formation of 2-Piperidinones from Imines and Cyano-Substituted Anhydrides

Michael J. Di Maso,^[a] Kevin M. Snyder,^[b] Fábio De Souza Fernandes,^[a, c] Ommidala Pattawong,^[b] Darlene Q. Tan,^[a] James C. Fettinger,^[a] Paul Ha-Yeon Cheong,^{*,[b]} and Jared T. Shaw^{*,[a]}

Abstract: 2-Piperidinones are synthesized in a single step from imines and 2-cyano glutaric anhydrides. The reaction provides the products in good diastereoselectivity and generates a quaternary stereogenic center. Substitutions on the anhydride skeleton are well tolerated to provide 2-piperidi-

nones with three stereogenic centers from a single transformation. The pertinent transition structures have also been computed using quantum mechanics and reveal the key interactions controlling the stereochemical outcome of the reaction.

Introduction

Lactams and their reduced nitrogen heterocycle counterparts are found in a variety of natural products and pharmaceutical compounds.^[1] The six-membered ring version of these cores (2-piperidinones and piperidines) are particularly prevalent in natural products and bioactive small molecules. Additionally these structures have found use as protein secondary structure mimics, which can act to disrupt protein–protein interactions.^[1d] The prevalence and utility of this simple core has resulted in the development of many synthetic methods.^[2]

The diastereoselective synthesis of these core structures has driven the research in our group for several years.^[3] The formal cycloaddition of imines with substituted anhydrides provides these valuable core structures. While anhydrides are typically relegated to acylating alcohols and amines, their use as a nucleophilic source of carbon dates back to the work of Perkin in 1868.^[4] The reaction to form lactams was discovered by Castagnoli and developed significantly by Haimova and Cushman.^[4] While this reaction has successfully been used for several applications using substituted homophthalic anhydride,^[4e]

only recently have other substituted anhydrides been shown to work in the reaction and provide high levels of diastereoselectivity; furthermore, nearly all reactions of this type have focused on the use of succinic anhydrides to form 2-pyrrolidones.

Recently, we reported on reactions of sulfone-substituted succinic and glutaric anhydrides with imines to provide lactams in high yields and diastereoselectivity.^[5] This was the first report using an activated glutaric anhydride in a Castagnoli-type reaction. The success of those studies paired with our previous work on synthesis of γ -lactams (2-pyrrolidinones) from cyanosuccinic anhydrides prompted us to explore the reactions of glutaric anhydrides, which would form δ -lactams (2-piperidinones). These products, which would have a quaternary stereogenic center at the 5-position of the ring, are a common motif seen in *Aspidosperma* and *Kopsia* alkaloids along with other useful compounds (Figure 1).^[2d]

Our computational studies into the mechanism of the cyano-substituted succinic anhydride-Mannich reaction (AMR) suggest that the enol-tautomer of the anhydride (enol-4) reacts with the imine (Scheme 1A)^[6] in a Mannich fashion which can provide either diastereomer of product **6**.^[7] The two diastereomers then undergo an intramolecular acylation cyclization to furnish the lactams. Scheme 1B shows the relevant torsional interactions that drive the overall diastereoselectivity of the reaction. The large eclipsing interactions in **6b** prevent the molecule from adopting the required geometry to undergo acylation, thus leading to selective formation of **7-syn**. We thus determined that the selectivity in these reactions result from a combination of torsional steering, hyperconjugation, stabilizing electrostatic and transannular steric effects (Scheme 1B).

Herein, we describe the synthesis of 2-piperidinones with a quaternary stereogenic center along with additional support for our working mechanistic hypothesis.

[a] M. J. Di Maso, F. De Souza Fernandes, Dr. D. Q. Tan, Dr. J. C. Fettinger, Prof. J. T. Shaw
Department of Chemistry, University of California, Davis
One Shields Avenue Davis, CA 95616 (USA)
E-mail: jtshaw@ucdavis.edu

[b] K. M. Snyder, O. Pattawong, Prof. P. H.-Y. Cheong
Department of Chemistry Oregon State University
153 Gilbert Hall Corvallis, OR 97331 (USA)

[c] F. De Souza Fernandes
Current address: Department of Chemistry, Federal University of Juiz de Fora, Campus Martelos Juiz de Fora, MG 36036-330 (Brazil)

Supporting information and the ORCID identification numbers for the authors of this article can be found under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201504424>.

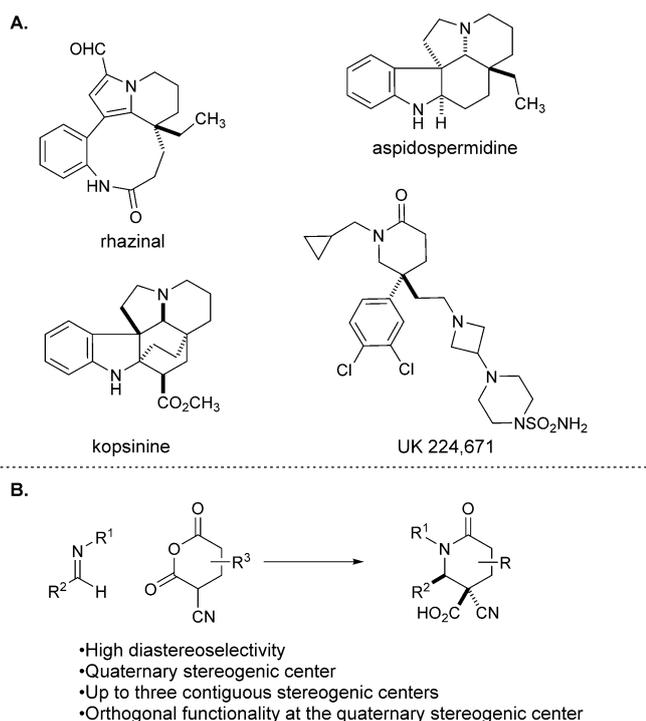
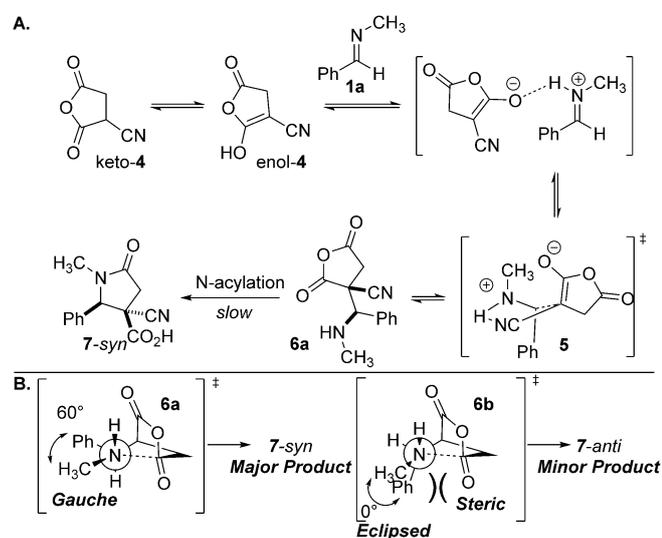


Figure 1. A) Natural products and pharmaceutical active synthetic compounds containing 2-piperidinones or 2-piperidines with a quaternary stereogenic center at the 5-position B) Synthesis of 2-piperidinones from substituted glutaric anhydrides.

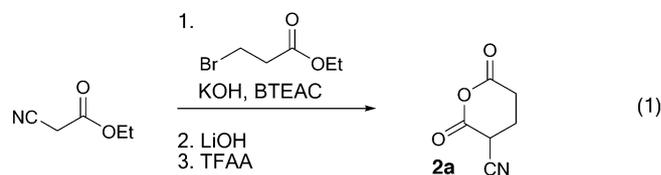


Scheme 1. A) The computed mechanism for the cyano-substituted succinic anhydride Mannich reaction. B) The major torsional interaction responsible for diastereoselectivity (cyano-substituent omitted for clarity).

Results and Discussion

We began our studies with the synthesis of cyano-substituted glutaric anhydride **2a** for use in AMR. Synthesis of the anhydride was realized by the enolate alkylation of ethyl cyanoacetate with ethyl bromopropionate.^[8] While this reaction quickly

forms the double alkylation product, we were able to synthesize multigram quantities of the desired diester. Hydrolysis of the diester with lithium hydroxide followed by dehydration with trifluoroacetic anhydride (TFAA) provided the anhydride on multigram scale [Eq. (1)].



With the anhydride in hand, we tested a variety of solvents in the reaction with commercially available *N*-benzylidene-methylamine (Table 1). Use of tetrahydrofuran, the optimal solvent for reaction of cyano-succinic anhydride, provided the anticipated δ -lactam product in good yield with little diastereoselectivity. A variety of solvents provided only minor variations in the diastereoselectivity, so we continued our studies using tetrahydrofuran.

Table 1. Initial solvent screen for the cyano-glutaric AMR.^[23]

Entry	Solvent	d.r.	Yield [%]
1	THF	53:47	90
2	CH ₃ CN	67:33	n.d.
3	CHCl ₃	46:54	n.d.
4	CH ₂ Cl ₂	57:43	n.d.
5	Et ₂ O	57:43	n.d.
6	EtOH	56:44	n.d.

n.d. = not determined.

Our computed results for the AMR reaction involving *N*-benzylidenemethylamine (**1a**) and cyano-glutaric anhydride **2a** are summarized in Figure 2. All geometry optimizations were carried out at the B3LYP^[9]/6-31G*^[10]/PCM(THF)^[11] level of theory, as implemented in the Gaussian09 suite of programs.^[12] The energy refinements were performed at SCS-MP2^[13]/def2- ∞ ^[14] as implemented in ORCA.^[15] Final solvation corrections were computed at the B3LYP/6-31 + G**/PCM(THF) level of theory.^[16]

The Mannich is the rate-determining step (RDS) for the major diastereomeric product ($\Delta\Delta G^\ddagger = 6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$), whereas the acylation is the RDS for the minor ($\Delta\Delta G^\ddagger = 7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$). Theory predicted much poorer diastereoselectivity in this case (glutaric anhydride AMR, $\Delta\Delta G^\ddagger = 0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$) compared to the succinic anhydride AMR ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$).^[6]

The selectivity of this reaction is determined by the comparison between the Mannich step of the major product and the acylation of the minor. The selectivity in the Mannich step is

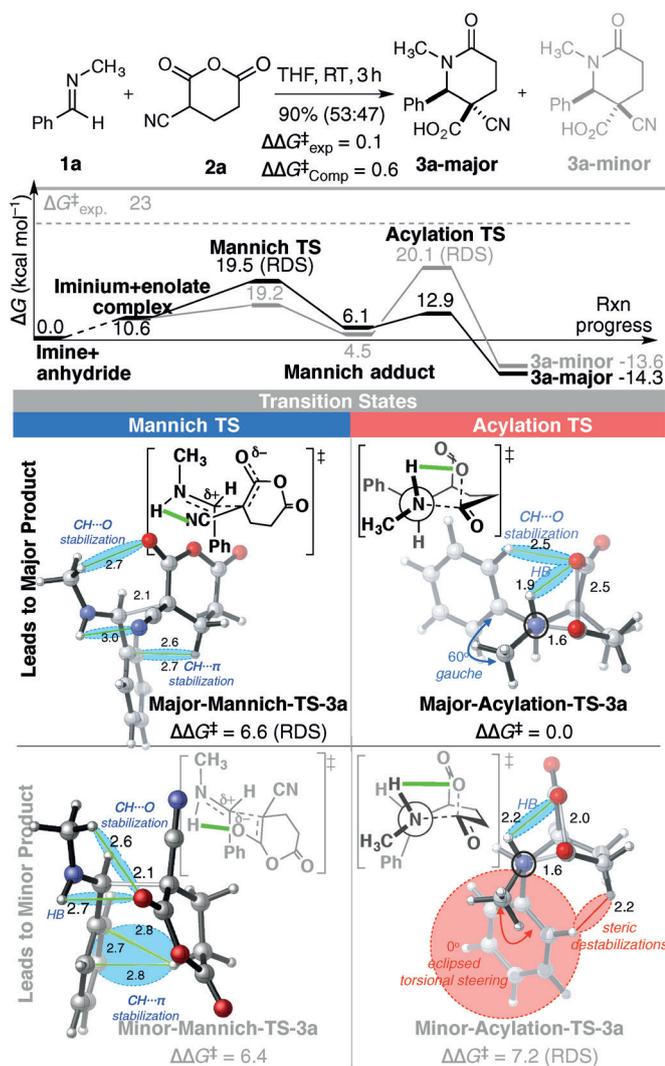


Figure 2. Computed Mannich and acylation transition states involving *N*-benzylidenemethylamine (1a) and cyano-glutaric anhydride (2a).^[17]

nearly nonexistent, as observed previously.^[6] The selectivity in the acylation is determined by two factors in the **Minor-Acylation-TS** (Figure 2): 1) torsional steering: the eclipsing interaction between the phenyl and the adjacent methyl group, which accounts for the majority of selectivity in the succinic anhydride AMR; 2) transannular steric interactions (shown in red).^[7] The reduced selectivity is due to reduced eclipsing around the former imine C–N bond, resulting in diminished torsional steering effect in the six-membered glutaric anhydride transition state compared to the five-membered succinic anhydride system.

We proceeded to synthesize a variety of *N*-substituted imines to determine if increasing steric demand around the nitrogen would affect the diastereoselectivity (Table 2). Although the increased steric demand of various alkyl groups showed modest improvement, aniline-derived imines were immediately more selective, which suggests that there might be a dual steric and electronic origin to the observed diastereoselectivity.

Table 2. Effects of the steric demand of the *N*-substituent on the diastereoselectivity of the reaction.^[23]

Entry	Product	R ¹	d.r.	Yield [%]
1	3b	<i>n</i> Pr	55:45	84
2	3c	<i>i</i> Pr	68:32	79
3	3d	Ph	87:13	45
4	3e	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	91:9	59
5	3f	<i>p</i> -Et-C ₆ H ₄	94:6	59

We explored a variety of anilines and aldehydes to test their effects on the diastereoselectivity of the reaction (Table 3). Recent studies in our group have revealed that isolation and purification of the imines results in increased yields in the subsequent AMR reaction,^[5] therefore, we applied this approach to our current system and noticed a similar increase in yield. The reaction tolerates a variety of electron-donating and electron-withdrawing substituents around the aldehyde or aniline component; however, very electron-rich systems (entries 1 and 11) provide significant reductions in the reaction yield. Use of the regioisomeric *m*-anisaldehyde (entry 4) provides product in high yield. The *ortho*-substitution on the aniline increased the diastereoselectivity. Adding a second *ortho*-substituent (entry 8) provided a single diastereomer of product. Additionally, cinnamaldehyde (entry 5) worked well in the reaction, albeit with a decrease in the diastereoselectivity that, presumably, stems from the decreased steric demand near the reacting atoms of the imine.

The computed diastereoselectivity of the reaction between *N*-benzylidenemethylamine and cyano-glutaric anhydride 2a is 4.5 kcal mol⁻¹ (Figure 3). Theory (SCS-MP2//B3LYP) predicted

Table 3. Substrate scope for the cyano-glutaric AMR.

Entry	Product	R ¹	R ²	d.r.	Yield [%]
1	3g	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	72:28	20
2	3h	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	90:10	53
3	3i	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	2-furyl	89:11	72
4	3j	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	<i>m</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	83:17	65
5	3k	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	(<i>E</i>)-PhCHCH	80:20	51
6	3l	C ₆ H ₅	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	84:16	67
7	3m	<i>p</i> -Et-C ₆ H ₄	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	92:8	59 ^[a]
8	3n	2,5,-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₂	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	> 95:5	64 ^[a]
9	3o	3,4-OCH ₂ O-C ₆ H ₃	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	87:13	53 ^[a]
10	3p	3,5-diCl-C ₆ H ₃	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	90:10	76 ^[a]
11	3q	<i>o</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	87:13	38

[a] Yield of major diastereomer.

the experimental stereoisomer but over-predicted the diastereoselectivity by $3.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. We investigated whether this overestimation was the result of inadequacy of the final energy refinement methods (Table 4). We therefore computed the B2GP-PLYP^[18]/def2- ∞ energies—a high accuracy double hybrid DFT method, which occupy the fifth rung of Jacob's ladder in DFT hierarchy^[19]—in addition to Truhlar's 87M06-2X.^[20] However, the resulting computed diastereoselectivities deviated even more significantly, leading us to believe that the error may be the result of the inability of B3LYP geometry to capture dispersion interactions between the two adjacent phenyl rings observing in transition state.^[21] Indeed, re-optimization coupled with SCS-MP2 single points resulted in impressive correlation between the experimental and theoretical selectivity for **3d** (-0.3 vs. $-0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ experiments). However, this method predicted the wrong diastereomeric product for the previously published succinic anhydride analogue of **3a** by $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, and was unsuitable for this study.

Interestingly, the SCS-MP2//B3LYP//PCM(THF) method was superior to all other methods studied, including any combination involving B2GP-PLYP or M06-2X, regardless of whether the geometries were B3LYP or M06-2X based (Table 4). In any case, the computed Mannich and acylation transition structures involving *N*-benzylideneaniline showed that the diastereoselec-

tivity mainly arises from torsional steering effects around the now proximal substituents of the imine and increased transannular steric repulsion in the minor acylation transition structure (**Minor-Acylation-TS-3d**, Figure 3).

With a firmer grasp on the origins of selectivity in this reaction, we wondered if the acylation step could be attenuated by the addition of substituents along the anhydride backbone. Michael addition of ethyl cyanoacetate to four different acrylate esters provided diester precursors to additional anhydrides with methyl or phenyl substituents in the β - or γ -positions. These Michael reactions provide a mixture of diastereomers that are carried forward to the final anhydrides. The lack of diastereoselectivity in the Michael addition is inconsequential given that one stereogenic center undergoes enolization during the anhydride Mannich reaction. Hydrolysis of the esters with lithium hydroxide followed by dehydration with trifluoroacetic anhydride provided our desired anhydrides [Eq. (2)].

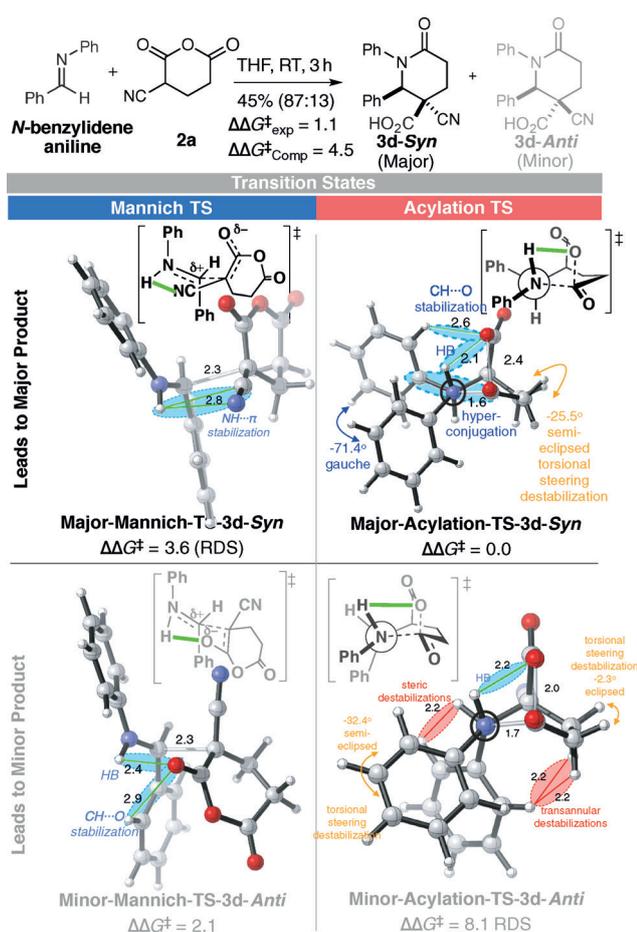
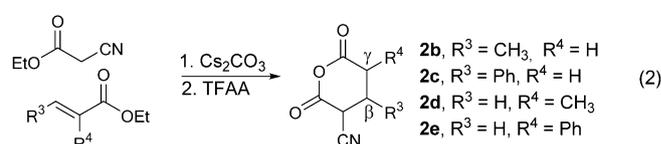


Figure 3. Computed transition structures of the AMR involving *N*-benzylideneaniline and cyano-glutaric anhydride **2a**.^[16]

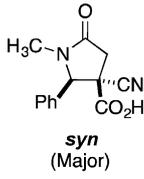
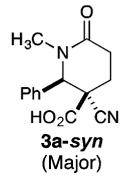
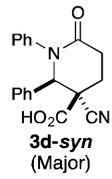
To determine effects on the diastereoselectivity, these substituted anhydrides were treated with a variety of imines (Table 5 and Table 2). Although the methyl substituted anhydrides provided the lactam in good yield, mixtures of all four possible diastereomers were observed in the case of both β - and γ -methyl substitution. Phenyl-substituted anhydrides provided interesting and divergent results.

Substitution at the β -position provided the desired lactams in the highest diastereoselectivities we have observed. Even some larger alkyl substituents (benzyl, and isopropyl) provided product in good to excellent diastereoselectivity, thus providing evidence for a more rigid acylation geometry. Substitution at the γ -position proved more cumbersome. Analysis of the crude NMR spectra of these compounds often showed poor diastereoselectivity except in the case of a highly substituted anilines. These observations suggest that while substitution at the β -carbon of the anhydride enforces a rigid acylation geometry, substitution at the γ -carbon not only provides no stabilization, but may destabilize the acylation geometries of the various Mannich products.

Next, we computationally studied the effect of substituents at the β -position of cyano-glutaric anhydride on the diastereoselectivity (Figure 4), specifically the reaction involving cyano-glutaric anhydride **2c** (d.r. 96:4:0:0, Table 5, entry 4). The Mannich and acylation steps are both partially rate-determining for the major product, while the RDS for the minor is the Mannich. The computed diastereoselectivity of $1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ is in good agreement with experiment ($1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$).

The **Major-Mannich-TS-8d(S,S,R)** is the most stable of all Mannich transition structures. It experiences the strongest stabilizing attraction from CH...N between base N-amine and

Table 4. Comparison of observed and computed selectivities of AMR reaction under various levels of theory.^[a]

Products				
Experimental selectivity	$\Delta\Delta G^\ddagger$ [kcal mol ⁻¹]	1.5	0.1	1.1
Geometries + solvation	Energy refinement			
B3LYP/6-31G*/PCM(THF)	B3LYP/6-31G*/PCM(THF)	3.5 (2.0)	3.7 (3.6)	8.5 (7.4)
+ B3LYP/6-31 + G**/PCM(THF)				
"	SCS-MP2/def2- ∞	1.8 (0.3)	0.6 (0.5)	4.5 (3.4)
"	B2GP-PLYP/def2- ∞	4.6 (3.1)	5.4 (5.3)	7.9 (6.8)
"	M06-2X/6-311 + + G(2df,p)/PCM(THF)	4.6 (3.1)	6.3 (6.2)	8.4 (7.3)
M06-2X/6-31G*/PCM(THF)	M06-2X/6-31G*/PCM(THF)	-1.8 (-3.3)	-2.7 (-2.8)	4.2 (3.1)
+ M06-2X/6-31 + G**/PCM(THF)				
"	SCS-MP2/def2- ∞	-0.2 (-1.7)	-0.3 (-0.4)	1.3 (0.2)
"	B2GP-PLYP/def2- ∞	3.7 (2.2)	3.7 (3.6)	8.4 (7.3)
"	M06-2X/6-311 + + G(2df,p)/PCM(THF)	3.5 (2.0)	5.3 (5.2)	7.7 (6.6)

[a] Values in parenthesis are errors with respect to experiments. See Table S4.1 in the Supporting Information for comparisons using SMD solvation.

Table 5. Synthesis of 2-piperidinones with a β -substituted anhydride.^[23]

Entry	Product	R ¹	R ²	R ³	d.r.	Yield [%]
1	8a	Ph	Ph	CH ₃	80:20 ^[b]	99
2	8b	Ph	<i>i</i> Pr	Ph	92:8:0:0	75 ^[a]
3	8c	Ph	Bn	Ph	70:30:0:0	50 ^[a]
4	8d	Ph	Ph	Ph	96:4:0:0	77 ^[a]
5	8e	PMP	2,5-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₂	Ph	>95:<5:0:0	83 ^[a]

[a] Yield of major diastereomer. [b] Major/sum of minor diastereomers.

acidic proton on β -carbon of the anhydride (1st row, Figure 4). While, the **Minor-Mannich-TS-8 d-(S,S,S)**, leading to the minor product, experiences weaker electrostatic stabilization from NH $\cdots\pi$ between the iminium proton and the cyano group (2nd row, Figure 4).

In the acylation step, the **Major-Acylation-TS-8 d-(S,S,R)** is also in the most stable conformation where all the phenyl groups are in equatorial position. It experiences the most electrostatic stabilizations from CH \cdots O^[10] and hydrogen bonding interactions (green, Figure 4).

It also experiences the least transannular steric destabilization (red, Figure 4). Replacing the β -(*R*)-phenyl group with methyl decreases the selectivity (d.r. 80:20, Table 5, entry 1), presumably due to the loss of more stabilizing CH \cdots O stabilizing interaction (ΔE for CH₃-H \cdots O \approx -0.1 kcal mol⁻¹).^[6a] **Minor-Acylation-TS-8 d-(S,S,S)** and **-(R,S,R)** are destabilized compared

to the major due to the axial orientation of one of the phenyl groups. **Minor-Acylation-TS-8 d-(R,S,S)**, which has both phenyl groups in the axial orientation, experiences the most transannular strain and is therefore the most destabilized.

Finally, we studied the effect of substituents at the γ -position of cyano-glutaric anhydride on the diastereoselectivity (Figure 5), specifically the reaction involving cyano-glutaric anhydride **2e** (d.r. 90:10:0:0, Table 6, entry 5). The computed diastereoselectivity of 1.9 kcal mol⁻¹ is in good agreement with experiments (1.3 kcal mol⁻¹).

Interestingly, the **Major-Mannich-TS-9 e-(S,S,S)**, which is the RDS for the formation of the major diastereomeric product, is not the most stable of the Mannich transition structures due to several steric contacts (shown in red) and relatively poorer stabilization afforded from the electrostatic interaction between the iminium proton and the anhydride cyano. The most

Table 6. Synthesis of 2-piperidinones with a γ -substituted anhydride.

Entry	Product	R ¹	R ²	R ⁴	d.r.	Yield [%]
1	9a	Ph	Ph	CH ₃	80:20 ^[b]	68
2	9b	PMP	Ph	Ph	95:5:0:0	80
3	9c	Ph	Bn	Ph	47:33:13:7	52
4	9d	Ph	Ph	Ph	34:33:32:0	44 ^[a]
5	9e	PMP	3,5-diCl-C ₆ H ₃	Ph	90:10:0:0	60 ^[a]

[a] Yield of major diastereomer. [b] Major/sum of minor diastereomers.

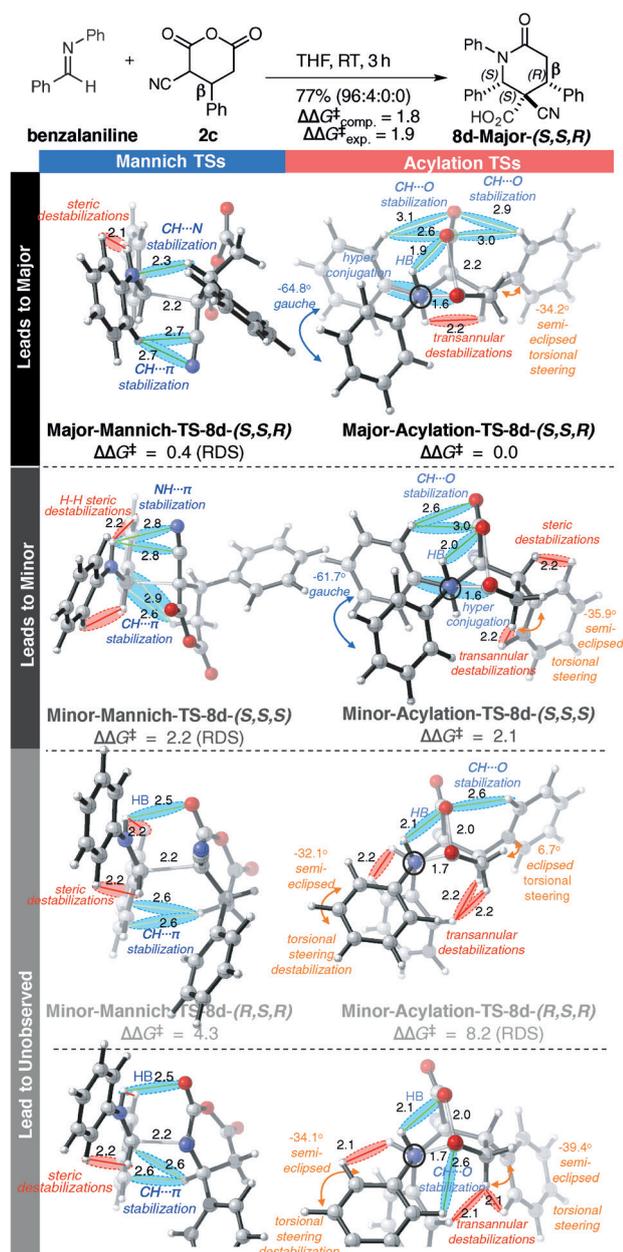


Figure 4. Computed Mannich and acylation transition states involving *N*-benzylideneaniline and β-substituted cyano-glutaric anhydride 2c.^[16]

stable Mannich transition state is **Minor-Mannich-TS-9e-(R,S,S)**, which leads to a minor diastereomer product. Moreover, in this transition structure, the iminium proton is involved in a CH...O stabilization^[22] with the anhydride enolate oxygen (shown in blue).

The preference for the observed major product arises from the instability of all acylation transition structures that lead to the minor product formation. **Major-Acylation-TS-9e-(S,S,S)** is in the most stable configuration where all the aryl groups are in equatorial positions. It also experiences the greatest degree of electrostatic stabilizations from CH...O and hydrogen bonding interactions, the least torsional steering and transannular steric destabilization (green, yellow and red, respectively,

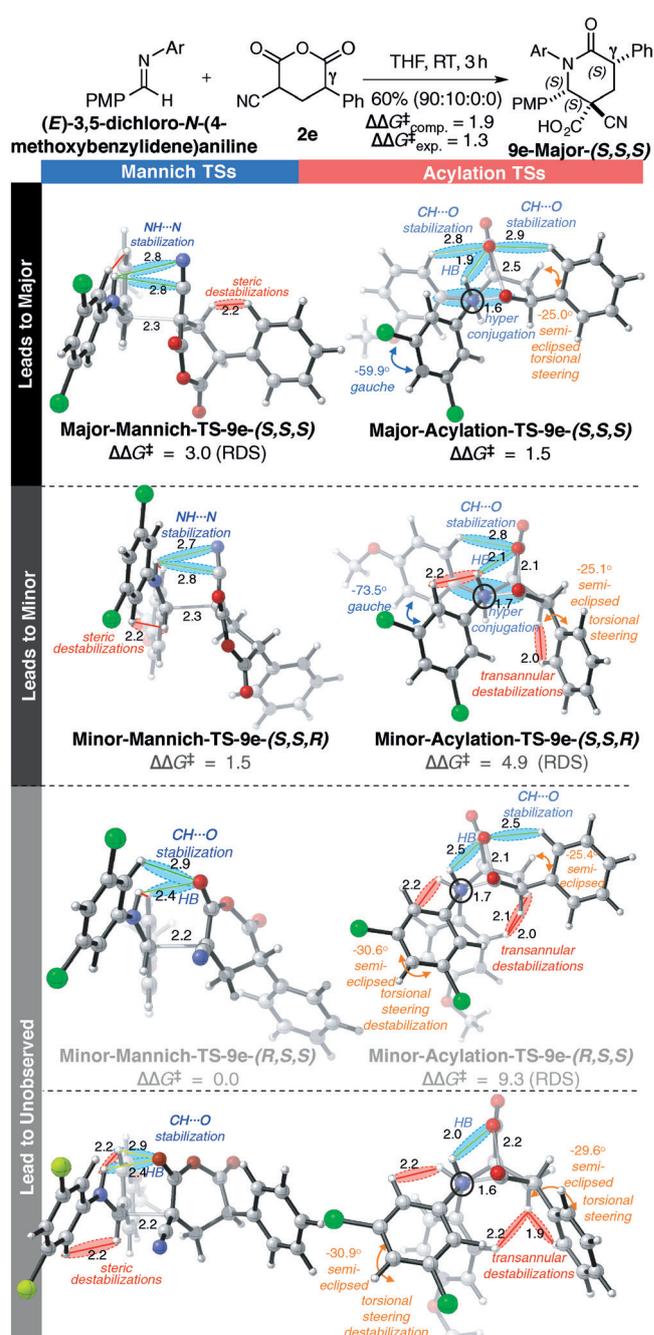


Figure 5. Computed Mannich and acylation transition states involving (*E*)-3,5-dichloro-*N*-(4-methoxybenzylidene)aniline and γ-substituted cyano-glutaric anhydride 2e.^[16]

Figure 5). **Minor-Acylation-TS-9e-(S,S,R)** leads to the minor diastereomeric product, and is destabilized compared to the major due to transannular interaction between the axial proton at the β-carbon and the γ-phenyl. **Minor-Acylation-TS-9e-(R,S,S)** and **-(R,S,R)** are destabilized to even greater degrees by torsional effects between vicinal aryl groups and transannular steric interactions.

Conclusions

We have successfully developed a novel route to synthesizing 2-piperidinones from readily available substituted glutaric anhydrides and imines. This new method provides these products in high diastereoselectivity with a quaternary carbon and up to three contiguous stereogenic centers. These studies into the synthesis and reactions of cyano-glutaric anhydrides support our continued efforts into the understanding of the anhydride Mannich reaction. Our various anhydrides provided valuable information for our continued efforts in utilizing the AMR to quickly access densely substituted lactam cores. Additionally, extending this methodology to use glutaric anhydrides accesses a class of anhydride that has been underutilized in all studies of this class of nucleophiles. Our computational work is consistent with our results from the succinic anhydride in identifying torsional steering and transannular strain in the acylation step as the major contributors to the diastereoselectivity of this reaction.

Further studies in the use of these anhydrides for complex molecule synthesis and in rendering these reactions enantioselective are ongoing in our laboratory and will be reported in due course.

Experimental Section

General information

Unless otherwise specified, all commercially available reagents were used as received. All reactions using dried solvents were carried out under an atmosphere of argon in flame-dried glassware with magnetic stirring. Dry solvent was dispensed from a solvent purification system that passes solvent through two columns of dry neutral alumina. ^1H NMR spectra and proton-decoupled ^{13}C NMR spectra were obtained on a 400 or 600 MHz Varian NMR spectrometer. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to residual solvent (CHCl_3 , s, $\delta = 7.26$ ppm). Multiplicities are given as: s (singlet), d (doublet), t (triplet), dd (doublet of doublets), m (multiplet), brs (broad singlet). ^{13}C NMR chemical shifts are reported relative to CDCl_3 (t, $\delta = 77.23$ ppm) unless otherwise noted. Accurate mass measurements were recorded on positive ESI mode in methanol or acetonitrile. Silica gel chromatographic purifications were performed by flash chromatography with silica gel (Silicycle, 40–63 μm) packed in glass columns. The eluting solvent for each purification was determined by thin layer chromatography (TLC) on glass plates coated with EMD silica gel 50 F254 and visualized by ultraviolet light or by staining ceric ammonium molybdate (CAM) stain followed by gentle heating. The following abbreviations are used throughout: ethyl acetate (EtOAc), hexanes (hex), dichloromethane (CH_2Cl_2).

General procedure A for the synthesis of anhydrides (2a–e)

The requisite diester was dissolved in THF/water (0.3 M, 7:3 v/v) and LiOH (6 equiv) was added to the solution. The mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and then acidified with 1 M aq. HCl. The mixture was diluted with water and EtOAc. The layers were separated and the organic layer was washed with water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo to afford the diacid, which was suspended in trifluoroacetic anhydride (0.24 M) for 16 h. Toluene was added and

the mixture was concentrated under reduced pressure. This was repeated three times to ensure the removal of trace amounts of trifluoroacetic anhydride. This process provided 2a–e.

General procedure B for the synthesis of δ -lactams

To a solution of amine (1 equiv), aldehyde (1 equiv) in THF (0.2 M) was added triethyl orthoformate (1.6 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. Anhydride 2a–e (1 equiv) was added to the reaction mixture, which was then stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved in acetone (0.05 M based on the amine). K_2CO_3 (4 equiv) and iodomethane (4 equiv) were then added and the reaction was stirred for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was taken up in CH_2Cl_2 and water and the layers were separated. The aqueous layer was extracted twice more with CH_2Cl_2 . The combined organics were dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated in vacuo. Purification by column chromatography afforded the desired lactams.

General procedure C for the synthesis of δ -lactams (3, 8, and 9)

To a solution of imine in THF (0.2 M) was added anhydride 2a–e (1 equiv). The solution was then stirred for 3 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum and the residue was dissolved in acetone (0.05 M). K_2CO_3 (4 equiv) and iodomethane (4 equiv) were then added and the reaction was stirred for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography (conditions given for each compound) to afford the desired lactam.

Acknowledgements

J.T.S. acknowledges support from the National Science Foundation in the form of CAREER (CHE-0846189) and SusChEM (CHE-1414298) awards. M.J.D. acknowledges UCD and US Department of Education for a fellowship from the GAANN program (P200A120187) and UCD for the R. Bryan Miller Graduate Fellowship. F.S.F. was supported by a fellowship from CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel in Brazil; 99999.002792/2014-01). The authors from UCD also acknowledge support from the NSF (CHE-0840444) for a dual source X-ray diffractometer. P.H.Y.C. gratefully acknowledges financial support from the Stone Family and the National Science Foundation (NSF, CHE-1352663). K.M.S. acknowledges the Tartar research support. O.P., K.M.S. and P.H.Y.C. also acknowledge computing infrastructure in part provided by the NSF Phase-2 CCI, Center for Sustainable Materials Chemistry (NSF CHE-1102637).

Keywords: alkaloids · anhydrides · imine · lactams · Mannich reaction

- [1] a) H. H. A. Linde, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1822–1842; b) A. L. Bowie, D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1581–1586; c) D. Bernard, Y. Zhao, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4934–4935; d) D. Xin, L. M. Perez, T. R. Iorger, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3594–3598; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3668–3672.

- [2] a) J. Bonjoch, D. Solé, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3455–3482; b) G. T. Rice, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707–11711; c) S. B. Jones, B. Simmons, A. Mastracchio, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2011**, *475*, 183–188; d) S. Vellalath, K. N. Van, D. Romo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13688–13693; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13933–13938; e) N. A. White, D. A. DiRocco, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8504–8507.
- [3] a) P. Y. Ng, C. E. Masse, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3999–4002; b) A. Younai, G. F. Chin, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8333–8336; c) D. Q. Tan, K. S. Martin, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 6781–6786; d) D. Q. Tan, A. L. Atherton, A. J. Smith, C. Soldi, K. A. Hurley, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 218–223.
- [4] a) W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181–186; b) N. Castagnoli, Jr., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3187–3189; c) M. Cushman, J. Gentry, F. W. Dekow, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1111–1116; d) M. A. Haimova, N. M. Mollov, S. C. Ivanova, A. I. Dimitrova, V. I. Ognyanov, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 331–336; for an in depth review of this work see: e) M. Gonzalez-Lopez, J. T. Shaw, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 164–189.
- [5] N. A. Sorto, M. J. Di Maso, M. A. Munoz, R. J. Dougherty, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2601–2610.
- [6] a) O. Pattawong, D. Q. Tan, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, P. H.-Y. Cheong, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5130–5133; b) D. Q. Tan, A. Younai, O. Pattawong, J. C. Fettinger, P. H.-Y. Cheong, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5126–5129.
- [7] Only the transition state leading to the major diastereomer of product is shown here for clarity. For an in depth discussion of the mechanism see reference [6a].
- [8] A. Y. Sizov, V. A. Dombrovskii, L. A. Yanovskaya, *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 955–961.
- [9] a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652; b) G. A. Petersson, A. Bennett, T. G. Tensfeldt, M. A. Al-Laham, W. A. Shirley, J. Mantzaris, *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193–2218; c) G. A. Petersson, M. A. Al-Laham, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6081–6090.
- [10] a) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261; b) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213–222.
- [11] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi, *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117–129.
- [12] a) Gaussian 09, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Men- nucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cio- slowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [13] a) S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2003**, *24*, 1529–1537; b) M. Gerenkamp, S. Grimme, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *392*, 229–235.
- [14] a) The def2-infinite basis was extrapolated from def2-TZVP and def2-QZVP basis sets using the Turbomole suite of programs: A. Hellweg, C. Hättig, S. Hçfener, W. Klopper, *Theor. Chim. Acta* **2007**, *117*, 587–597. For basis set extrapolation, see: b) S. Zhong, E. C. Barnes, G. A. Peters- son, *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 184116–184116; c) F. Neese, E. F. Valeev, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 33–43; d) TURBOMOLE V6.3.1 2011, a de- velopment of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, **1989–2007**, s. TURBOMOLE GmbH, see <http://www.turbomole.- com>; e) R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kçlmele, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *162*, 165–169.
- [15] F. Neese: The ORCA program system *WIREs Comput. Molec. Sci.* **2012**, *2*, 73–78.
- [16] This combination of methods has been used for high- accuracy compu- tational studies of organic reactions; a) O. Pattawong, M. Q. Salih, N. T. Rosson, C. M. Beaudry, Cheong, P. H.-Y. , *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3303–3309; b) O. Pattawong, T. J. L. Mustard, R. C. Johnston, Cheong, P. H.-Y. , *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1420–1423; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1460–1463; c) M. D. Pierce, R. C. Johnston, S. Mahapatra, H. Yang, R. G. Carter, Cheong, P. H.-Y. , *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13624–13631; d) P. G. McGarraugh, R. C. Johnston, A. Martínez-Muñoz, P. H.-Y. Cheong, S. E. Brenner-Moyer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10742–10752.
- [17] a) Energies are in kcal mol⁻¹, distances in angstroms, and torsions in de- grees. All energies and thermal corrections are from SCS-MP2/def2-// B3LYP/6-31G* with PCM solvation corrections for THF; b) Green lines/ blue highlight indicate stabilizing interactions, red lines/orange lines indi- cate destabilizing interactions; c) C. Y. Legault, CYLview, 1.0b, UCLA: Los Angeles, CA, **2007**.
- [18] A. Karton, A. Tarnopolsky, J.-F. Lamère, G. C. Schatz, J. M. L. Martin, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 12868–12886.
- [19] J. P. K. Perdew, Schmidt, *AIP Conf. Proc.* **2001**, *577*, 1.
- [20] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [21] S. E. Wheeler, A. J. McNeil, P. Müller, T. M. Swager, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3304–3311.
- [22] For stabilizing CHO interactions, see: a) D. Suarez, T. L. Sordo, J. A. Sordo, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 763–764; b) E. J. Corey, J. J. Rohde, A. Fischer, M. D. Azimioara, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33–36; c) S. Bah- manyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911–12912; d) C. E. Cannizzaro, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163–7169.
- [23] CCDC 1417422 (**3a**), 1417423 (**3d**), 1435006 (**8e**) contain the supple- mentary crystallographic data for this paper. These data can be ob- tained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.

Received: November 3, 2015

Published online on March 1, 2016