UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

***“ESTUDO DA APLICAÇÃO DE ADUTOS DE DIELS-ALDER
COMO INTERMEDIÁRIOS DE NOVOS CATALISADORES DE
TRANSFERÊNCIA DE FASE ASSIMÉTRICA.”***

Patricia Busko Di Vitta

Tese de Doutorado

Prof.a. Dra. Liliana Marzorati

Orientadora

SÃO PAULO

25/05/2001

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

1. Síntese : Química orgânica I. T. II. Marzorati, Liliana, orientador.

547.2 CDD

1000

30100005350

“Estudo da Aplicação de Adutos de Diels-Alder como Intermediários de Novos Catalisadores de Transferência de Fase Assimétrica”

PATRICIA BUSKO DI VITTA

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências – Área: Química Orgânica.

Aprovado por:

Profa. Dra. LILIANA MARZORATI
IQ - USP
(Orientadora e Presidente)

Profa. Dra. NÍDIA FRANCA ROQUE
IQ - USP

Profa. Dra. SANDRA ALVAREZ GUERRERO ZEBINI
IQ – USP

Profa. Dra. URSULA BROCKSOM
UFSCar

Profa. Dra. ROSSIMIRIAN PEREIRA DE FREITAS GIL
UF MG

SÃO PAULO
25 DE MAIO 2001.

Aos meus pais.

*Obrigada por me apoiarem, me acompanharem e me respeitarem.
Obrigada por me amarem, incondicional e ilimitadamente.*

Para a Pri.

(Que preferiria que eu tivesse passado horas brincando “de Barbie” ao invés de ganhar esta dedicatória...)

Com muito carinho, da sua Tatá.

Ao Claudio, com todo o meu amor.

True Companion

Marc Cohn

*Baby I've been searching like everybody else
Can't say nothing different about myself
Sometimes I'm an angel
And sometimes I'm cruel
And when it comes to love
I'm just another fool
Yes I'll climb a mountain
I'm gonna swim the sea
There aint no act of God girl
Could keep you safe from me
My arms are reaching out
Out across this canyon
I'm asking you to be my true companion
True companion
True companion*

*So don't you dare and try to walk away
I've got my heart set on our wedding day
I've got this vision of a girl in white
Made my decision that it's you allright
And when I take your hand
I'll watch my heart set sail
I'll take my trembling fingers
And I'll lift up your veil
Then I'll take you home
And with wild abandon
Make love to you just like a true companion
You are my true companion
I got a true companion
True companion*

*When the years have done
Irreparable harm
I can see us walking slowly arm in arm
Just like that couple on the corner do
'Cause girl I will always be in love with you
And when I look in your eyes
I'll still see that spark
Until the shadows fall
Until the room grows dark
Then when I live this Earth
I'll be with the angels standin'
I'll be out there waiting
For my true companion
True companion
True companion*

*Uma vez me disseram que o casamento é formado por cinco “Cês”:
Carinho, Companheirismo, Compreensão, Confiança e Cumplicidade.
Obrigada por fazê-lo perfeito.
(Perdão pelas vezes em que falhei.)*

Em memória de Wilson Di Vitta

(Com saudades da cunhadinha.)

À Prof.a. Dra. Liliana Marzorati, minha gratidão por sempre ter me recebido de braços abertos em seu laboratório, mesmo após eu ter me ausentado para trabalhar na indústria. Pela orientação segura, pelo apoio, incentivo e interesse a mim dedicados durante a execução desta tese. Pela liberdade com que me permitiu realizar todos os experimentos, aqui descritos ou não, e por respeitar minhas opiniões. Por me considerar capaz, ao partilhar responsabilidades envolvendo trabalhos que foram além desta tese. E, principalmente, por me mostrar a importância de se saber como e quando dizer não, de se estabelecer prioridades e cumpri-las, de se tomar posições e de ser fiel a elas, de se reconhecer os verdadeiros amigos sendo grata a eles, independentemente das consequências de qualquer um destes atos.

*“Devemos estar dispostos a nos livrar da vida que planejamos
para poder viver a vida que nos espera.”*

Joseph Campbell

Agradeço,

À Gé (*Angélica Maria Lucchese*), pela grande amizade, pelo companheirismo, pelas discussões e por todo o incentivo, não só dentro como fora deste Instituto.

À Sol (*Solange Kazumi Sakata*), pela amizade, pelo carinho e pelo apoio diário, mesmo quando eu estava em Madri ou quando ela estava na Califórnia e pelos artigos de lá enviados.

À Lu (*Luciana Zaterka*), pela cumplicidade de idéias e de experiências e pela amizade.

Ao Zá (*Márcio Henrique Zaim*), ao Marquinhos (*Marcos Carlos de Mattos*), ao Nelsinho (*Nelson Ferreira Claro Júnior*), e ao Marcão (*Marco Antônio da Silva*). Muito mais do que amigos, vocês se tornaram verdadeiros irmãos.

Ao Chico (*Francisco Carlos Mikula Comninós*), por todo carinho a mim dedicado e, em especial, por ter cobrado meu retorno à pesquisa.

Ao Fejfar (*José Luiz Fejfar*) e ao Fejfinha (*Marco Antônio Bueno Filho*), pela convivência sempre agradável, pelo apoio nos momentos difíceis, pela troca de idéias e pela amizade.

À Fernanda (*Ferraz Camilo Bazito*), à Larisse (*Montero*), à Mirta (*Gladis Mondino*), à Regina (*Maria de Almeida Neves*), à Rosana (*Ribeiro Amici Della Rocca*), ao João (*Henrique Ghilardi Lago*), ao Marcelo (*Bizarro Bjorklind*), ao Fernando (*Perna*), ao Dennys (*Corbo*), ao Pedro (*Domingos Machion*), ao Edu (*Eduardo Kunio Chinone Yoshikawa*), ao Rubens (*Ruiz Filho*), ao Marcelo (*Hideaki Yreijo*) e ao Lee (*Mário Lee Tsung Hui*), colegas de pós-graduação que também influenciaram esta jornada.

À Giovana (*Cappio Barazzzone*) e à Carina (*Loffredo*), a quem fui incumbida de ensinar e com quem tanto aprendi.

Ao Prof. Dr. Claudio Di Vitta, pelas discussões e pelas valiosas sugestões. Por todo o tempo dedicado ao bom andamento dos laboratórios e, em consequência, a este trabalho. Pela competência e pela criatividade. Pelos espectros de RMN, pelas referências, pelos solventes e reagentes. Pela presença e pelo estímulo constantes. Enfim, por tudo aquilo que o torna um profissional exemplar e, principalmente, um ser humano extremamente especial, com quem tenho tido o imenso prazer de conviver.

À Prof.a. Dra. Blanka Wladislaw, pelo uso do laboratório, vidrarias, equipamentos e reagentes.

Aos professores deste Instituto: Prof. Dr. Hans Viertler, Prof. Dr. Josef Wilhelm Baader, Prof. Dr. João Valdir Comasseto, Prof. Dr. Paulo Roberto Olivato, Prof.a. Dra. Helena Maria Carvalho Ferraz e Prof. Dr. Omar El Seoud, pelo empréstimo de reagentes e equipamentos, sem os quais este trabalho nunca teria sido desenvolvido.

Ao Prof. Dr. Julio Zuckerman pelas análises de Raios X.

Ao Dr. Sérgio Souza Funari pelas referências enviadas da Alemanha.

À Prof.a. Dra. Lilian Rothschild Franco de Carvalho, à Prof.a. Dra. Vera Pardini e ao Prof. Yoshio Kawano pelo apoio e pelo grande carinho.

À Prof.a. Dra. Sandra Alvarez Guerrero Zerbini, pelo exemplo demonstrado enquanto pesquisadora, professora, colega do curso de Licenciatura, filha, esposa e mãe.

À Nilza (*Gomes Xavier*), pela amizade, pela solicitude e pelo carinho com que sempre me auxiliou, mesmo quando as tarefas iam muito além de suas funções.

À Sandrinha (*Sandra Gomes de Oliveira*) e ao Laerte (*Vilela da Silva*), pelo profissionalismo e pelo carinho a mim dedicados.

Às minhas amigas de toda a vida, Nise e Cris. Por terem me apoiado durante tantos anos, mesmo quando não estavam de acordo. Por terem vibrado com as minhas vitórias e por terem segurado minha mão nas horas tristes. Por estarem de alguma maneira presentes. Pelos novos amigos que trouxeram: Alexandre e Evanderci. E, principalmente, pelas crianças que puseram neste mundo, a quem tanto amo, porque considero a todos como minha família: Marcel, Ricardo, Otávio e quem está para chegar.

À Aicil, por ter me ajudado a aprender tanto sobre mim e pelo carinho gostoso presente na nossa amizade.

Aos meus colegas de turma Rina (*Maria Zanfelici*), Bel (*Maria Isabel Rotger Diniz Luz*), Claudia (*Maria Claudia Nogueira Barbosa*), Gislaine (*Sacucci Pisciotanno*), Márcia (*Mara Franzin Morikawa*), Rinaldo (*Flores Catta-Preta*) e Wagner (*Antônio Pisciotanno*), por terem estado de alguma maneira presentes durante todos estes anos.

Aos funcionários da Secretaria de pós-graduação, pela presteza no atendimento.

Aos funcionários da biblioteca, pela competência e dedicação.

Aos funcionários da Central Analítica, em especial à Luzia (*Emiko Narimatsu*), ao Márcio (*Nardelli Wandermuren*) e ao Fernando (*Mendes de Oliveira*), pelo profissionalismo nas análises efetuadas e pelo carinho e prontidão com que sempre me atenderam.

Aos demais funcionários do Instituto, em especial à Bete (*Elizabeth Fontes Mancilha*), ao Alexandre (*Sardelli Avarezemini*), à Nê (*Inocência Ferreira da Silva*), ao Ênio (*Robson*), à Silvia (*de Paula Oliveira*), à Ana (*Luiza da Costa*), à Nanci (Camargo Silva) à Kali (*Kalliopi Alexandra Ap. Katsios*), ao Chico (*Francisco Divino Filho*) e ao Jailton (*Cirino dos Santos*), por toda a atenção a mim dispensada durante todos estes anos.

Ao CNPq e à Capes, pelas bolsas concedidas.

Sumário

Abreviaturas e Siglas

Resumo

Abstract

Introdução	i
I-Revisão Bibliográfica	1
I.1-Síntese de sais de piridínio.	1
I.1.1-Síntese de sais de piridínio por alquilação de piridinas.	3
I.1.2-Síntese de sais de piridínio a partir de sais de Zincke.	5
I.1.3-Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio.	12
I.1.3.1-Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio e α -aminoácidos ou α -aminoésteres.	26
I.1.3.2-Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio e aminoálcoois.	33
I.2-Di-hidropiridinas.	35
I.2.1-A síntese de Hantzsch.	37
I.2.2-Síntese de di-hidropiridinas a partir de adições nucleofílicas a piridinas e seus derivados.	42
I.2.2.1-Adição de organolítio.	42
I.2.2.2-Adição de reagentes de Grignard.	47
I.2.2.3-Adição de organozinco.	58
I.2.2.4-Adição de outros nucleófilos	59
I.2.3-Síntese de di-hidropiridinas a partir de reduções de piridinas e de sais de piridínio.	62
I.2.3.1-Redução de piridinas.	62
I.2.3.2-Redução de sais de piridínio.	64

I.2.4-Outros métodos de obtenção de di-hidropiridinas.	73
I.3-Reações de Diels-Alder envolvendo di-hidropiridinas.	74
II-Resultados e Discussão	122
Conclusões.	204
III-Parte Experimental	205
III.1-Instrumentos, solventes e reagentes.	205
III.1.1-Instrumentos.	205
III.1.2-Purificação de Solventes e Reagentes.	206
III.1.3-Preparação e Purificação de Reagentes.	207
III.2-Preparação de Sais de Pirílio.	208
III.2.1-Preparação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio.	208
III.2.2-Preparação do tetrafluoroborato de 2-carbetóxi-4,6-difenilpirílio.	209
III.2.3-Preparação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio.	210
III.3-Preparação de Sais de Piridínio.	211
III.3.1-A partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio	211
III.3.1.1-Preparação do tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio	211
III.3.1.2-Preparação do tetrafluoroborato de N-benzil-2,4,6-trifenilpiridínio	212
III.3.1.3-Preparação do tetrafluoroborato de (-)-N-(α -metoxicarboniletíl)-2,4,6-trifenilpiridínio	213
III.3.1.4-Preparação do tetrafluoroborato de (R)(-) e de (S)(+)-N-(2-hidroxipropil)-2,4,6-trifenilpiridínio	214
III.3.1.4-Preparação do tetrafluoroborato de (R)(-) e de (S)(+)-N-(2-t-butilmetilsiloxipropil)-2,4,6-trifenilpiridínio	215
III.3.2- A partir do tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio	216
III.3.2.1-Preparação do tetrafluoroborato de 1,2,4,6-tetrametilpiridínio.	216
III.3.2.2-Preparação do tetrafluoroborato de N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio.	217
III.3.2.3-Preparação do tetrafluoroborato de (+)-N-(α -carbóxi)-2,4,6-trimetilpiridínio.	218
III.3.2.4-Preparação do tetrafluoroborato de (-)-N-(α -metoxicarboniletíl)-2,4,6-trimetilpiridínio.	219

III.3.2.5-Preparação do tetrafluoroborato de (1R,2S)-(-)-N-(2-hidróxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio.	220
III.3.3- A partir do tetrafluoroborato de 2-carbetóxi-4,6-difenilpirílio.	221
III.3.3.1- Preparação do tetrafluoroborato de N-benzil-2-carbetóxi-4,6-difenilpiridínio.	221
III.3.3.2- Preparação do tetrafluoroborato de N-benzil-2,4-difenilpiridínio.	222
III.4-Redução de Sais de Piridínio.	223
III.4.1-Derivados de tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio	223
III.4.1.1-Redução do tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio.	224
III.4.1.2-Redução do tetrafluoroborato de N-benzil-2,4,6-trifenilpiridínio.	225
III.4.1.3-Redução do tetrafluoroborato de (-)-N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenilpiridínio.	226
III.4.1.4-Redução do tetrafluoroborato de (R)-(-)-N-(2-(4-butildimetilsiloxipropil)-2,4,6-trifenilpiridínio.	227
III.4.2- Derivados do tetrafluoroborato de 2-carbetóxi-4,6-difenilpirílio	228
III.4.2.1-Redução do tetrafluoroborato de N-benzil-2,4-difenilpiridínio.	228
III.4.3- Derivados do tetrafluoroborato de 2,4,6-trimetilpirílio	229
III.4.3.1-Redução do tetrafluoroborato N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio.	229
III.4.3.2-Redução do tetrafluoroborato 1,2,4,6-tetrametilpiridínio.	231
III.4.3.3-Redução do tetrafluoroborato de (1R,2S)-(-)-N-(2-hidróxi-2-fenil-1-metiletil)-2,4,6-trimetilpiridínio.	232
III.4.3.4-Tentativas de redução do tetrafluoroborato de (+)-N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6-trimetilpiridínio.	232
III.4.3.5-Reação do tetrafluoroborato N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio com etóxido de sódio.	233
III.4.3.6-Reação do tetrafluoroborato N-benzil-2,4,6-trimetilpiridínio com reagente de Grignard.	233
III.5- Reações de Diels-Alder.	234
III.5.1-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina.	234
III.5.1.1-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e anidrido maleico.	234
III.5.1.2-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e N-fenil-maleimida.	235
III.5.1.3-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e chalcona.	236

III.5.1.4-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e benzoquinona.	236
III.5.1.5-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e acrilonitrila.	237
III.5.1.6-Com N-benzil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e maleato de dimetila	237
III.5.2-Com N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina.	237
III.5.2.1-Com N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e anidrido maleico.	238
III.5.2.2-Com N-(α -metoxicarboniletil)-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e N-fenil-maleimida.	238
III.5.3-Com (R)-(-)-N-(2-t-butildimetilsilóxi-propil)-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina.	240
III.5.3.1-Com (R)-(-)-N-(2-t-butildimetilsilóxi-propil)-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e N-fenil-maleimida.	240
III.5.4-Com N-metil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina.	242
III.5.4.1-Com N-metil-2,4,6-trifenil-1,2-di-hidropiridina e N-fenil-maleimida.	242
III.5.5-Com N-benzil-2,4-difenil-1,2-di-hidropiridina.	243
III.5.5-Com N-benzil-2,4-difenil-1,2-di-hidropiridina e N-fenil-maleimida.	243
III.6- Reações de Alquilação dos Adutos de Diels-Alder 383, 396, 400 e 410	244
III.7-Reações de adição à dupla ligação carbono-carbono dos adutos de Diels-Alder	245
III.7.1-Bromação	245
III.7.2-Hidroxilação	246
III.7.2.1-Com tetróxido de ósmio	246
III.7.2.2-Com permanganato de potássio em condições de transferência de fase	246
III.7.3- Hidrogenação	246
III.8-Reações de alquilação do aduto hidrogenado (428 ou 429)	248
IV- Referências Bibliográficas	249
Anexos	262

Abreviaturas e Siglas

ATF:	ácido trifluoroacético
CTF:	catálise de transferência de fase
CG:	cromatografia gasosa
CCD:	cromatografia em camada delgada
DCB:	2,6-diclorobenzila
DCM:	diclorometano
DIGLIMA:	2-metoxietil éter
DMAP:	dimetilaminopiridina
DMF:	dimetilformamida
EM:	espectrometria de massas
HETCOR:	heteronuclear chemical shift correlation
HMDS:	hexametildisiloxano
HMPA:	hexametilfosforamida
HOAc:	ácido acético
HOMO:	highest occupied molecular orbital
IQ:	ionização química
IV:	infravermelho
LAH:	hidreto de alumínio e lítio
MVK:	metilvinilcetona
NADH:	coenzima nicotinamida reduzida adenina dinucleotídeo
NMMO:	N-metilmorfolina-N-óxido
Nu:	nucleófilo
RMN de ^1H :	ressonância magnética nuclear protônica
RMN de ^{13}C :	ressonância magnética nuclear de carbono 13
TBDMS:	t-butil-dimetilsilano
TEBAC:	cloro de trietilbenzilamônio.
TfO $^-$:	triflato
THF:	tetra-hidrofurano
TMEDA:	N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina
TMS:	tetrametilsilano

UV: ultravioleta

aq.: aquoso

δ : deslocamento químico

λ : comprimento de onda

η : rendimento químico

d: dubleto

dd: duplo dubleto

J: constante de acoplamento

m: multiplete

q: quarteto

t.a.: temperatura ambiente

RESUMO

O objetivo deste trabalho consiste na síntese de novos catalisadores quirais de transferência de fase, utilizando como matéria prima sais de piridínio derivados de α -aminoálcoois ou de α -aminoácidos quirais.

Inicialmente, foram estudadas as reações de redução de tetrafluorboratos de 2,4,6-trimetil- e 2,4,6-trifenilpiridínio N-substituídos, que se mostraram viáveis para a obtenção de 1,2-di-hidropiridinas trifenílicas, mas conduziram a misturas de tetra-hidropiridinas no caso dos sais trimetílicos.

As 1,2-di-hidropiridinas derivadas dos sais trifenílicos, em que o substituinte no átomo de nitrogênio era o grupo metila, benzila, 2-carbometoxietila ou 2-(t-butil-dimetilsilanóxi)-propila, foram submetidas a reações de Diels-Alder com anidrido maléico e / ou N-fenilmaleimida. Para as duas últimas 1,2-di-hidropiridinas mencionadas, N-substituídas por grupos quirais, foram obtidos, em cada caso, dois adutos diastereoméricos, na proporção 1:1.

A reação de N-alquilação dos adutos obtidos não produziu os produtos esperados, mas sim produtos de decomposição que foram atribuídos à ocorrência de reação de *retro aza Diels-Alder*, facilitada pela presença de uma dupla endocíclica residual. Para contornar este problema, efetuou-se a hidrogenação catalítica da referida dupla ligação, que mostrou ser estereosseletiva. No entanto, tentativas de N-alquilação dos adutos hidrogenados levaram à decomposição das isoquinuclidinas preparadas, como resultado de eliminação de Hofmann dos derivados quaternizados.

Abstracts

In order to synthesize a new chiral phase transfer catalyst we envisaged a synthetic route starting from pyridinium salts bearing a chiral N-substituted derived from α -aminoacids or α -aminoalcohols.

As a first step 2,4,6-trimethyl and 2,4,6-triphenyl substituted pyridinium salts were submitted to the reduction with NaBH_4 . In the first case 1,2,5,6-tetrahydropyridines were obtained as main products. For the 2,4,6-triphenyl devivatives the reduction products were 1,2-dihydropyridines. The latter compounds were reacted with two different dienophiles yielding, in each case, two diastomeric adducts in equal proportions. Under N-alkylation conditions, these isoquinuclidenes were decomposed into the *retro aza Diels-Alder* products. In order to circumvent such drawback, the Diels-Alder adducts were catalytically hydrogenated. These saturated adducts could not be N-alkylated due to the occurrence of Hofmann elimination on the resulting salts.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A catálise de transferência de fase assimétrica tem sido utilizada desde a década de 70 como uma alternativa às sínteses clássicas. Dentre os catalisadores de transferência de fase mais utilizados estão os sais derivados da efedrina (**1**) e de alcalóides da cinchona (**2** e **3**) (Figura 1)¹.

Figura 1 - Catalisadores de transferência de fase quirais derivados dos alcalóides de efedra e cinchona.

Um dos melhores resultados até hoje obtidos com esta técnica foi a alquilação da 6,7-dicloro-5-metóxi-2-fenil-1-indanona (**4**) com cloreto de metila, na presença de brometo de N-[(*p*-trifluorometil)benzil]cinchonínio (**5**). O produto desta reação (**6**) foi obtido em 95% de rendimento e em 92% de excesso enantiomérico (Esquema 1)².

Esquema 1

Na década de 90, Corey e col.^{9, 10}, Lygo e Wainwright¹¹ e O'Donnell e col.¹² passaram a empregar catalisadores derivados da cinchona com o grupo hidroxila alquilado e o átomo de nitrogênio substituído por um grupo 9-metilantracenila (**7** e **8**) (Figura 3). Pelo emprego de tais catalisadores, estes autores obtiveram excelentes resultados em reações de alquilação e de adição de Michael a iminas derivadas de α -aminoácidos, tanto no que se refere a rendimento de produto (até 91%) como a excessos enantioméricos (até 99,5%).

Figura 3 - Novos catalisadores utilizados em catálise de transferência de fase assimétrica.

Um desafio interessante era compreender o mecanismo de indução de assimetria quando eram empregados estes catalisadores modificados. A proposta melhor fundamentada se deve a Corey e col.⁹ que consideraram que, nestes sais, o átomo de nitrogênio quaternário está no centro de um tetraedro, que teria três das suas quatro faces impedidas para a associação com um substrato (9) (Figura 4). Os grupos que blindam estas faces seriam o grupo metilantracênico, a própria estrutura do anel quinuclidínico e a hidroxila alquilada. Assim sendo, a única face que permaneceria livre é a que se associaria ao ânion do substrato. Para Corey e col.⁹, um catalisador será eficiente, no que se refere à indução de assimetria, se este, ao ter seu átomo de nitrogênio inserido no interior de um tetraedro, possuir três de suas faces impedidas para a associação com o substrato.

Figura 4 - Representação do Brometo de *O*(9)-alil-*N*-(9-metilantracênico)-cinchonidínio, considerando um tetraedro centrado no átomo de nitrogênio.

Nesta mesma época, alguns sais de piridínio (**10-19**) foram sintetizados a partir de α -aminoácidos e aminoálcoois quirais, a fim de serem utilizados como catalisadores assimétricos de transferência de fase¹³⁻¹⁵, já que estes sais poderiam ser capazes, teoricamente, de proporcionar associações efetivas análogas às de três pontos com substratos diversos, com a vantagem de possuírem um heteroanel elétron-deficiente, apto para interações do tipo π - π mais efetivas (Figura 5). Outras vantagens de tais catalisadores seriam a sua maior estabilidade térmica e resistência a meios fortemente básicos.

Figura 5 - Sais de piridínio quirais derivados de α -aminoácidos e aminoálcoois.

O emprego destes novos sais de piridínio em reações de Michael e de alquilação de metilenas ativas demonstrou que, embora apresentassem elevada atividade catalítica, os produtos obtidos exibiam baixos valores de excessos enantioméricos¹⁵. Este fato foi atribuído à formação de um complexo de transferência de carga intramolecular nos catalisadores, que tendiam a adotar preferencialmente uma conformação fechada (Figura 6), que desfavorecia interações do tipo π - π com o substrato. No caso específico do sal de piridínio di-hidroxilado (16), a presença de duas hidroxilas, que resultaria em múltiplas interações, seria responsável pela falta de estereosseletividade observada quando se empregou este catalisador.

Figura 6 - Conformação fechada para o sal de piridínio 18.

Embora os sais de piridínio derivados de α -aminoácidos e aminoálcoois apresentassem fortes limitações estruturais para a indução de quiralidade, havia, teoricamente, a possibilidade de utilizá-los como precursores de catalisadores mais condizentes com o modelo de interação proposto por Corey e col.⁹. Assim, foi definido como objetivo central deste trabalho, elaborar uma rota sintética que permitisse a preparação de novos sais quaternários de amônio de estrutura rígida (Figura 7) e contendo centros estereogênicos definidos, a partir de sais de piridínio quirais.

Figura 7 - Proposta de um catalisador segundo o modelo de Corey e col.⁹.

O esquema que se segue apresenta, de forma genérica, a seqüência reacional inicialmente planejada para alcançar tal objetivo, baseada nas seguintes etapas: (i) redução de sais de piridínio quirais a 1,2-di-hidropiridinas; (ii) construção de adutos de Diels-Alder a partir destas 1,2-di-hidropiridinas e (iv) alquilação do nitrogênio anelar, visando obter sais de estrutura rígida e análoga aos sais empregados por Corey e col.⁹ (Esquema 2). Esta analogia basear-se-ia no fato das estruturas aqui propostas também possuírem apenas uma face disponível para interagir com possíveis substratos.

Esquema 2

A etapa de redução de sais de piridínio a 1,2-di-hidropiridinas, assim como a de preparação de adutos de Diels-Alder, a partir desses dienos, havia sido objeto de intensa investigação na literatura, embora tais reações sejam inéditas para os sais de piridínio quirais empregados neste trabalho.

Com o objetivo de instrumentalizar a discussão das transformações sintéticas aqui realizadas, será apresentada uma revisão bibliográfica sobre os seguintes temas: -síntese de sais de piridínio, di-hidropiridinas e reações de Diels-Alder envolvendo di-hidropiridinas.

À revisão bibliográfica, seguem-se um capítulo de apresentação e discussão dos resultados obtidos neste trabalho e um capítulo final, que detalha o trabalho experimental realizado.

I - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

I.1 - SÍNTESE DE SAIS DE PIRIDÍNIO.

Sais de piridínio são sais quaternários de amônio que contêm o átomo de nitrogênio num anel heteroaromático. A importância destes compostos reside no fato de possuírem atividade biológica¹⁶, poderem ser utilizados como herbicidas¹⁷, germicidas¹⁸, corantes¹⁹, catalisadores de transferência de fase^{15, 20-22}, serem importantes intermediários sintéticos²³, além de possuírem várias outras aplicações.

Reações de oxidação de piridonas²⁴⁻²⁶ ou de 1,2-di-hidropiridinas 1-substituídas²⁷ podem ser utilizadas para sintetizar sais de piridínio, conforme o exemplificado para a obtenção dos compostos **20**²⁴ e **21**, respectivamente (Esquema 3).

Esquema 3

Sais de piridínio também podem ser modificados originando outros novos sais, como no caso da reação do tetrafluoroborato de N-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (**22**) com benzaldeído, que levou à formação de **23** (Esquema 4)²⁸. Rotas alternativas, de uso mais geral, serão descritas em maior detalhe nos itens subseqüentes.

Esquema 4

I.1.1 - Síntese de sais de piridínio por alquilação de piridinas.

O método mais geral para a obtenção de sais de piridínio é o que envolve a reação entre haletos de alquila e piridinas. Esta transformação, geralmente favorecida pela utilização de solventes polares^{29, 30}, pode ser vista como um deslocamento do halogênio pelo nitrogênio da piridina, que age como nucleófilo³¹ (Esquema 5).

Esquema 5

Esta reação tem valor sintético para haletos de arila reativos, quando são obtidos sais de 1-arilpiridínio^{32, 33}, para haletos de alquila primários e, ocasionalmente, secundários. Uma das limitações deste método é a impossibilidade de se utilizar haletos terciários, já que estes tendem a sofrer eliminação e/ou racemização³⁴. Outra limitação resulta da presença de substituintes no anel da piridina reagente, sobretudo grupos volumosos em posição α - ao nitrogênio que, por efeito estérico, diminuem a velocidade da reação. Por exemplo, 2,6-di-*t*-butilpiridina não reage com iodeto de metila³⁵ e 2-alkilpiridinas reagem com 2,4-dinitroclorobenzeno muito mais lentamente do que a piridina^{36, 37}.

Como haletos de alquila quirais não são facilmente encontrados, suas reações com piridinas não são comuns. Entretanto, Fischer e Raske³⁸ efetuaram a alquilação da piridina com brometo de tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosila (**24**) na presença de fenol, obtendo o brometo de *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-piridínio (**25**), o que indicou que o composto **24** sofreu ataque nucleofílico da piridina com inversão do centro anomérico. Na ausência de fenol, os mesmos autores obtiveram uma mistura dos sais de piridínio anoméricos **25** e **26**. Passaram-se mais de cinquenta anos até que Lemieux e Morgan³⁹ demonstrassem que a formação do anômero α -**26** era causada pela inversão do alquilante na presença de ions brometo (Esquema 6). Na presença de um álcool o anômero **24a** sofre reação formando o acetal **24b**.

Esquema 6

Alquilantes análogos foram ainda utilizados por Sinnott e col.⁴⁰ e por Marazano e col.⁴¹, independentemente, quando sais de piridínio foram obtidos com inversão do centro anomérico.

Dirkx e col.⁴² também utilizaram um reagente quiral (**27**) na alquilação da 4-cianopiridina, obtendo dois compostos isoméricos (**28**) e (**29**) em proporção de 4:1, o que foi atribuído à formação do cátion (**30**), análogo a um íon bromônio (Esquema 7).

Esquema 7

1.1.2 - Síntese de sais de piridínio a partir de sais de Zincke.

No início do século, Zincke e col.^{32, 33, 43, 44} efetuaram uma série de estudos sobre o comportamento do cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio (**32**), prontamente obtido a partir de piridina e 2,4-dinitroclorobenzeno (**31**)^{32, 33}. Este sal, estável em soluções neutras ou ácidas à temperatura ambiente, se hidrolisa a 150°C, gerando 2,4-dinitrofenol (**33**) e piridina. Já em meio básico, o sal de piridínio **32** sofre ruptura do anel com conseqüente formação do derivado do glutaconaldeído instável (**34**), identificado através da sua reação com anilina, que levou à formação do dianil (**35**). Este último composto, submetido a aquecimento na presença de ácido clorídrico concentrado em etanol, sofreu uma ciclização ao cloreto de 1-benzilpiridínio (**36**), que também pode ser obtido através do aquecimento de cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio (**32**) com dois equivalentes de anilina em etanol (Esquema 8)^{32, 33}.

Esquema 9

Zincke^{32, 44} também demonstrou que o cloreto de 1-(2,4-dinitrofenil)piridínio (**32**) reagia com solução aquosa de metil amina produzindo o composto **40**, cloreto de 1-metilpiridínio (Esquema 10). As aminas alifáticas são, entretanto, menos reativas e requerem tratamento prolongado para produzirem sais de 1-alkilpiridínio.

Esquema 10

Em 1987, Bourguignon e col.⁴⁵ utilizaram pela primeira vez sais de Zincke* para sintetizar os sais de piridínio quirais **42**. Para que esta síntese fosse levada a bom termo, foi necessário utilizar metanol a refluxo por vinte e quatro horas (Esquema 11). Entretanto, os compostos obtidos por estes autores não puderam ser isolados na forma pura.

* Sais de Zincke = Sais de piridínio contendo o grupo 2,4-dinitrofenila ligado ao nitrogênio piridínico.

Esquema 12

O mesmo método foi empregado na preparação dos sais de isoquinolínio quirais **46** e **47** (Esquema 13)⁵³.

Esquema 13

I.1.3 - Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio.

A possibilidade de sintetizar sais de piridínio a partir de sais de pirílio e aminas primárias foi investigada, pela primeira vez, por Baeyer e Piccard⁵⁴ em 1911, quando estes autores prepararam percloratos de N-*p*-tolilpiridínio (**50**), a partir de sais de pirílio 2,4,6-trissubstituídos (**48**) e *p*-toluidina (**49**), em etanol (Esquema 14). Este tipo de reação mostrou, a *posteriori*, possuir larga aplicação sintética, já que permite uma grande variação na estrutura dos dois reagentes de partida.

Esquema 14

Em 1926, Ziegler e Fries⁵⁵ mostraram que cloreto de 1-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (**51**, X = Cl) sofria termólise produzindo 2,4,6-trifenilpiridina (**52**) e, presumivelmente, cloreto de metila (**53**, X = Cl) (Esquema 15). Anos mais tarde, Susan e Balaban⁵⁶ reconheceram a potencialidade sintética desse tipo de transformação para converter aminas alquílicas ou benzílicas em haletos, quando os produtos da termólise do iodeto e do cloreto de 1-metil-2,4,6-trifenilpiridínio foram isolados e identificados com sendo os compostos **52** e **53** (X = Cl ou I).

Esquema 15

Entretanto, este processo não foi detalhadamente examinado até 1976, quando Katritzky e col.⁵⁷ iniciaram estudos que transformaram essa reação num método sintético geral, capaz de converter aminas primárias em outros grupos funcionais, através do ataque de um nucleófilo a um sal de piridínio, deslocando piridinas capazes de agir como bons grupos de partida (Esquema 16).

Esquema 16

Para viabilizar este estudo, três frentes foram investigadas por estes autores. A primeira delas, a preparação de sais de pirílio, resultou na síntese de uma vasta série desses compostos (Figura 8)²³.

Figura 8 - Cátions de pirílio preparados por Katritzky e col.

A segunda frente investigada por Katritzky e col.^{58, 59} foi a determinação das condições ideais para a preparação de sais de piridínio, a partir de sais de pirílio. Para tanto, foram detalhadamente estudados os fatores que influenciavam esta conversão, através do acompanhamento da reação de aminas primárias e secundárias com sais de triarilpirílio (**54**) por espectroscopia de RMN de ^{13}C . Os deslocamentos químicos dos carbonos do anel de pirílio, cujos sinais eram distintos daqueles dos produtos formados no curso da reação, eram identificados com facilidade e foram os utilizados para se investigar e propor intermediários da reação. A espectroscopia de UV foi outra técnica utilizada por estes autores⁶⁰ que propuseram, então, um mecanismo envolvendo a formação inicial de um 2-H-amino-pirano (**56**), a abertura deste anel gerando uma amida diviníloga (**57**), posteriormente ciclizada ao sal de piridínio **58**^{23, 58-60}. Os autores demonstraram, também, que a reação competitiva do sal de pirílio com a água do sistema levava à dicetona **60** (Esquema 17).

Esquema 17

Inicialmente, os autores utilizaram aminas secundárias, que não possibilitariam a formação de sais de piridínio, o que simplificaria a interpretação dos resultados⁵⁸. A reação com dois equivalentes de pirrolidina ou piperidina levou à imediata formação da respectiva amida diviníloga (57). Como não foi possível observar os sinais referentes à formação do anel 2H-pirano (56), os passos de adição nucleofílica, desprotonação e abertura do anel, gerando a amida diviníloga (57), foram considerados as etapas rápidas desta sequência mecanística.

Essa mesma reação, efetuada com dois equivalentes de aminas primárias, tais como n-butilamina, benzilamina ou ciclo-hexilamina, foi imediata e produziu o composto 57 correspondente. Este intermediário, com um tempo de meia vida de cinco horas, foi lentamente convertido ao íon de piridínio 58. O uso de aminas, em quantidade estequiométrica, levou à formação do sal de piridínio 58 e da dicetona 60 em proporções equivalentes e, como esta dicetona era convertida após 5 dias no respectivo sal de piridínio, o mecanismo proposto foi confirmado. Foi possível, portanto, produzir o sal de piridínio, quantitativamente, a partir de um único equivalente de amina. No entanto, o uso de dois equivalentes (ou de um equivalente adicional de trietilamina) levou a uma conversão do sal de pirílio mais rápida e eficiente, através da desprotonação do intermediário inicial (55), gerando o 2H-pirano 56 e o sal da amina que agira como base.

A amida diviníloga 57 já havia sido considerada como um possível intermediário da reação de sais de pirílio com aminas por Lombard e col.^{61, 62}. Inicialmente, esses autores efetuaram a reação entre tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (61, $X = BF_4$) e hidróxido de sódio ou potássio e verificaram que o produto formado não era o hidróxido de 2,4,6-trifenilpirílio (61, $X = OH$), mas sim a pseudo-base 62. Por outro lado, a adição de amônia ao sal de pirílio em questão levou à formação quantitativa de 2,4,6-trifenilpiridina (63). Quando outras aminas foram utilizadas, os autores verificaram que os produtos formados eram função da proporção molar dos reagentes. Assim, a adição estequiométrica de aminas alifáticas ao tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (61, $X = BF_4$) também provocou a precipitação da pseudo-base 62. Porém, quando aminas eram utilizadas em excesso, diferentes produtos eram obtidos, de acordo com a classe da amina empregada: aminas terciárias produziam a pseudo-base 62, aminas secundárias produziam a amida diviníloga 64 e aminas primárias levavam à formação do sal de piridínio 65, exceto no caso da ciclo-hexilamina que primeiramente levou à formação da amida diviníloga 64 ($R = \text{ciclo-hexila}$, $R' = H$). Esta, em repouso, se desidratou ao respectivo sal de piridínio (65, $R = \text{ciclo-hexila}$, $X = BF_4$) (Esquema 18).

Esquema 19

A mesma reação, efetuada com aminas primárias alifáticas, levou a três produtos: o sal de piridínio esperado (68), a N-alquilxilidina (69) e, em baixos rendimentos, a amida diviníloga tautomérica (67), exceto no caso da t-butilamina, para a qual este foi o produto predominante. Esse último fato indicou que a etapa de ciclização ao sal de piridínio era dependente de fatores estéricos (Esquema 20).

Esquema 20

R = CH₂C₆H₅; CH₃; C₂H₅; n-C₄H₉;
i-C₅H₁₁; ciclo-C₆H₁₁; n-C₇H₁₅; n-C₁₈H₃₇.

Os mesmos autores também observaram que a proporção entre os sais de piridínio e xilidinas obtidos estava relacionada à estrutura do grupamento alquílico das aminas e com as condições reacionais utilizadas, de modo que a formação de xilidinas era favorecida pela presença de grupos alquila com maior volume estérico e pela utilização de solventes mais polares. Os autores atribuíram tais resultados ao fato de solventes mais polares permitirem a estabilização de estruturas do intermediário **67**, em que há separação de cargas.

Em 1969, Susan e Balaban⁵⁶ efetuaram extrações com tetracloreto de carbono da reação do perclorato de 2,4,6-trifenilpirílio (**61**, X = ClO₄) e metilamina em solução aquosa, visando isolar os tautômeros intermediários cetoimínicos-iminoenólicos (**67**). Analisando posteriormente este extrato, foi observado que o mesmo exibia, no infravermelho, absorções a 1685 cm⁻¹ ou 1685 cm⁻¹ e 1740 cm⁻¹. No entanto, o espectro no infravermelho de tal solução sofria mudanças em pequeno intervalo de tempo e, após cinco minutos, ocorria a precipitação do sal de 1-metil-2,4,6-trifenilpiridínio (**65**, R = CH₃), o que demonstrou a instabilidade do possível intermediário **67**.

Utilizando espectroscopia de UV, Katritzky e Manzo⁶⁰ ampliaram as conclusões sobre o mecanismo de conversão de sais de pirílio a piridínio. Tais estudos basearam-se na variação da absorção no λ máximo do cátion pirílio, da amida diviníloga e do correspondente sal de piridínio, a intervalos regulares de tempo. Assim, os autores puderam concluir que a formação da amida diviníloga (**57**) é rápida para aminas primárias com pKa maior do que 8. Quando esta condição não é satisfeita, torna-se necessário o emprego de um catalisador básico, geralmente trietilamina. Esse fato experimental foi interpretado como decorrente da necessidade de desprotonação do intermediário cíclico de adição **70**, o que leva à formação do 2-H-amino-pirano (**71**), precursor da referida amida diviníloga (Esquema 21).

Esquema 21

Outra questão estudada pelos autores dizia respeito à regiosseletividade do ataque da amina ao anel pirílico. Assim, para o caso de sais de pirílio assimétricos, havia a possibilidade de formação de duas amidas divinílogas (72 e 73) (Figura 9).

Figura 9 - Amidas divinílogas isoméricas.

Através da comparação do λ máximo para as amidas divinílogas em que $\text{R}' = \text{CH}_3$ ou t-Bu com o λ máximo obtido para o composto trifenilsubstituído, os autores concluíram que o ataque deveria ocorrer no carbono simetricamente oposto ao grupo t-butila, quando apenas o composto 75 ($\text{R} = \text{t-Bu}$) era obtido. O menor impedimento estérico exercido pelo grupo metila permitia o ataque tanto ao carbono 2- como ao carbono 6-, o que levava à formação dos compostos 75 e 76 ($\text{R} = \text{CH}_3$). Para sais de pirílio contendo outros grupos volumosos, tais como anéis ciclo-hexila (77 e 79), novamente foi observada uma marcante regiosseletividade e apenas os compostos 78 e 80 foram obtidos (Esquema 22).

Esquema 22

Os autores também demonstraram que a etapa de ciclização da amida diviníloga constituía o passo determinante da velocidade da reação e é catalisada por ácidos carboxílicos, estando sujeita a efeitos estéricos e eletrônicos, já que aminas mais impedidas ou substituídas por grupos elétron-atraentes dificultavam o fechamento do anel. Provavelmente, nesta etapa ocorria uma ciclização eletrocíclica de **81** a **82**. A catálise ácida pode ser associada à desidratação da amida diviníloga^{23, 59, 60} (Esquema 23).

Esquema 23

A sensibilidade da ciclização a fatores estéricos foi observada por Katritzky e col.^{23, 64} quando estes otimizaram as condições preparativas para reações de arilpirílio com aminas cujo grupo alquílico ligado ao nitrogênio era primário, secundário ou terciário. De uma maneira geral, nas reações onde o sal de pirílio e a amina eram impedidos, foi necessário usar tanto a catálise básica quanto a ácida, que favoreciam, respectivamente, os passos de ataque nucleofílico ao anel pirílico e a reciclagem ao sal de piridínio. Já no caso de aminas com grupos alquílicos primários foi suficiente empregar a catálise básica (um equivalente mol de excesso da própria amina ou de trietilamina). As condições ideais e gerais para a preparação de sais de piridínio, preconizadas pelos autores seriam: um mol do sal de pirílio, agitação por cinco minutos com a amina primária e trietilamina (um equivalente mol de cada), adição de dois equivalentes mol de ácido acético, seguida da adição de éter etílico depois de quinze minutos, para a precipitação do sal de piridínio desejado⁵⁹.

De posse dessas condições, Katritzky e col.⁶⁴ puderam sintetizar uma vasta série de sais de piridínio que foram posteriormente submetidos a reações de deslocamento nucleofílico com haletos⁶⁵⁻⁶⁷, nucleófilos de carbono⁶⁸, nitrogênio, oxigênio, enxofre e fósforo⁶⁹, conforme o exemplificado para alguns sais de N-benzil-2,4,6-trifenilpiridínio (Esquema 24).

Esquema 24

Através deste método, aminas também puderam ser transformadas em hidrocarbonetos⁷⁰ ou sofrerem reações de eliminação a olefinas (isoladas como dibrometos)⁷¹ e rearranjos a isocianatos ou carbodiimidas⁷² (Esquema 25).

Esquema 25

Em função de sua relevância para esta tese, passaremos, nos próximos itens, a relatar alguns trabalhos fundamentais para a obtenção de sais de piridínio derivados de α -aminoácidos, α -aminoésteres e aminoálcoois.

1.1.3.1 - Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio e α -aminoácidos ou α -aminoésteres.

Em 1959, Balaban e Nenitzescu⁷³ efetuaram a primeira reação entre um sal de pirílio, o picrato de 2,4,6-trimetilpirílio (**83**), e um aminoácido (**84**), que resultou na formação do sal de piridínio **85** (Esquema 26).

Esquema 26

Quatro anos mais tarde, Dorofeenko e col.⁷⁴ utilizaram os percloratos de 2,4,6-trimetil- (**48**, $\text{R} = \text{Me}$) e 2,4,6-trifenilpirílio (**48**, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) para sintetizar os respectivos sais de piridínio (**86**), fazendo-os reagir com o éster etílico da glicina, com a ornitina e com a lisina (Esquema 27).

Esquema 27

Posteriormente, Balaban e Toma⁷⁵ efetuaram a reação do perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio (66) com glicina (84), α -alanina, β -alanina e glicilglicina, em meio aquoso. A variação do pH do meio resultou na obtenção de produtos distintos. O meio neutro levou à formação de uma mistura do piridínio esperado (87) e de um sal duplo (88). O meio alcalino levou à formação do sal duplo (88) e do sal sódico (89), conforme o exemplificado para o caso da reação com glicina (Esquema 28).

Esquema 28

O mesmo tipo de sal duplo foi obtido por Dorofeenko e col.⁷⁶, que efetuaram a reação de α -alanina, ácido α -aminobutírico, valina, fenilalanina, triptofano, glicilglicina e triglicilglicina com o perclorato de 2,4,6-trimetilpirílio (**66**) em proporção estequiométrica, sob refluxo de ácido acético. Os sais duplos, assim obtidos, foram convertidos nos sais de piridínio correspondentes pelo tratamento com ácido perclórico, em rendimentos que variaram de 15 a 62%.

Em 1983, Katritzky e col.⁷⁷ sintetizaram os sais de piridínio **93** e **94** a partir de perclorato de 2,4,6-trifenilpirílio (**90**) e glicilglicina (**91**) ou lisina (**92**), em misturas de solventes de alta polaridade, como solventes fenólicos ou misturas de trietilamina e ácido acético. Nestas reações, apenas os amino grupos terminais reagiram (Esquema 29).

Esquema 29

Quando estes autores tentaram efetuar a reação do mesmo sal de pirílio (90) com α -aminoácidos, ocorreu descarboxilação espontânea do sal de piridínio desejado, o que resultou na formação dos correspondentes sais de N-alkil-piridínio (96), em rendimentos que variaram de 60 a 80%, como exemplificado para o caso da L-alanina (95) (Esquema 30)^{77, 78}.

Esquema 30

Diante da impossibilidade de preparar sais de piridínio derivados de α -aminoácidos, por reação direta, Katritzky e col.⁷⁸ sintetizaram alguns sais de piridínio derivados de aminoésteres (Figura 10) que, apesar de serem facilmente hidrolizados aos correspondentes ácidos, não sofriam substituição acílica por nucleófilos tais como aminas. O deslocamento da 2,4,6-trifenilpiridina por ataque nucleofílico ao carbono ligado ao nitrogênio quaternário também não ocorria, impossibilitando a substituição do grupo amino e conseqüentemente a utilização de tais sais de piridínio em transformações funcionais a partir de α -aminoácidos.

Figura 10 - Sais de 2,4,6-trifenilpiridínio derivados de aminoésteres preparados por Katritzky e col.

Recentemente, foram sintetizados alguns sais de piridínio derivados de α -aminoácidos e de α -aminoésteres, com o objetivo de testar sua aplicabilidade como novos catalisadores quirais de transferência de fase¹⁵. Como tais sais de piridínio são inertes a deslocamento nucleofílico, caso apresentassem atividade catalítica, poderiam ser utilizados como catalisadores em reações em que se empregassem nucleófilos. Assim, tais estudos foram iniciados pela reação do tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio (**98**) com o éster metílico da L-alanina (**99**), o que resultou na formação do composto **100**, análogo ao perclorato **97** (Esquema 31).

Esquema 31

A mesma reação, efetuada utilizando-se o éster metílico da L-treonina (**101**) não levou ao sal de piridínio esperado. Em lugar disto, dependendo da condição utilizada, obteve-se a pseudo-base (**62**), exclusivamente ou em associação com os sais **98** ou **102** (Esquema 32).

Esquema 32

O uso do éster metílico da L-cisteína (**103**) levou à formação de trifenilpiridina (**63**), provavelmente pelo ataque do mercapto grupo da cisteína ao sal de piridínio (**104**) inicialmente formado (Esquema 33).

Esquema 33

Seguindo o procedimento descrito por Balaban e Toma,⁷⁵ Marzorati e col¹³ sintetizaram sais de trimetilpiridínio a partir dos α -aminoácidos glicina, L-alanina e L-treonina. Para os α -aminoácidos glicina (**84**) e L-alanina (**95**) apenas o sal duplo análogo a **88** foi isolado, em meio aquoso neutro ou alcalino. No caso da L-treonina (**103**) formou-se o sal duplo **105**, quando a reação foi efetuada em meio neutro e o sal sódico **106**, quando a reação foi efetuada em meio alcalino (Figura 11).

Figura 11 - Sais de trimetilpiridínio derivados da treonina sintetizados por Marzorati e col.

I.1.3.2 - Síntese de sais de piridínio a partir de sais de pirílio e aminoálcoois.

Balaban e col.^{79, 80} sintetizaram sais de 2,4,6-trimetilpiridínio derivados de α -aminoálcoois (**107**), com rotação restrita em torno da ligação $N^+(sp^2)-C(sp^3)$ (Figura 12). Em função desta rotação restrita, os autores observaram, tanto nos espectros de RMN de 1H como nos de ^{13}C , sinais distintos para os prótons e carbonos metílicos (2- e 6-) e para os prótons e carbonos anelares (3- e 5-), os quais são diastereotópicos. Analogamente, Katritzky e col.^{81, 82} sintetizaram os sais de piridínio **108** e **109** a partir de aminoálcoois e de sais de, respectivamente, 2,4,6-trifenilpirílio ou de 5,6,8,9-tetra-hidro-7-fenildibenzoxantílio (Figura 12).

Figura 12 - Sais de piridínio derivados de aminoálcoois sintetizados por Balaban e col. e por Katritzky e col.

Mais recentemente, este método foi estendido a aminoálcoois quirais (**110-114**). Assim, foram sintetizados os sais de trimetilpiridínio (**115-119**) (Esquema 34). Vários destes sais, inéditos na literatura, foram utilizados como catalisadores de transferência de fase¹⁵.

Esquema 34

I.2 - DI-HIDROPIRIDINAS.

Teoricamente, cinco di-hidropiridinas isômeras podem existir (120-124), mas as 1,2- (120) e as 1,4-di-hidropiridinas (121) são as encontradas com maior frequência (Figura 13). O envolvimento do par eletrônico não compartilhado do átomo de nitrogênio com os elétrons π das duplas ligações e o fato desses compostos possuírem o maior número de centros com hibridação sp^2 são apontados como possíveis causas para sua maior abundância^{83, 84}.

Figura 13 - Estruturas possíveis para di-hidropiridinas.

Di-hidropiridinas são compostos considerados de baixa estabilidade. Grupos elétron atraentes capazes de interação por ressonância nas posições 3- e 5- parecem estabilizar di-hidropiridinas⁸³, enquanto que substituintes doadores de elétrons nessas posições têm efeito desestabilizante⁸⁵. Grupos alquila ligados ao átomo de nitrogênio também causam a desestabilização desta classe de compostos⁸⁶, enquanto que grupos glucosila têm efeito contrário⁸⁷⁻⁹². Estudos em reações de transferência de hidrogênio⁹³⁻⁹⁵, de derivatização⁹⁶, e de equilíbrio⁹³ indicam que 1,4-di-hidropiridinas são termodinamicamente mais estáveis do que as 1,2-. A maior estabilidade do isômero 1,4- foi atribuída à interação eletrônica favorável através de heteroaromaticidade ou de hiperconjugação^{84, 95, 97}.

Na década de 30, a descoberta de que parte da estrutura do NADH - coenzima nicotinamida reduzida adenina dinucleotídeo - (125) (Figura 14) era formada por uma di-hidropiridina provocou um crescente interesse na síntese dessa classe de compostos. Tais estudos visavam esclarecer a estrutura e o modo de ação desta coenzima⁸³.

Figura 14 - Estrutura do NADH.

Inicialmente, acreditava-se que tal coenzima era um derivado da 1,2-di-hidronicotinamida^{98, 99} (126), mas posteriormente verificou-se que a estrutura correta é a da 1,4-di-hidronicotinamida^{100, 101} (127) (Figura 15). Esse fato tornou atrativo o estudo da química de 1,4-di-hidropiridinas, especialmente as 3-substituídas, de modo que estes compostos passaram a ser muito mais utilizados e conhecidos do que outras di-hidropiridinas⁸³. Além disso, di-hidropiridinas fazem parte de outros sistemas biológicos que não o NADH, apresentando atividade fisiológica antitumoral¹⁰² e indutora de porfiria¹⁰³, entre outras¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. São também importantes na biossíntese de alcalóides indólicos¹⁰⁷⁻¹¹⁰ e estão envolvidas na formação das ligações cruzadas da elastina¹¹¹.

Figura 15 - 1,2- e 1,4-di-hidronicotinamida.

I.2.1 - A síntese de Hantzsch.

A química de di-hidropiridinas se iniciou em 1882, quando Arthur Hantzsch publicou a síntese da 2,4,6-trimetil-3,5-dicarbetóxi-2,3-di-hidropiridina (**128**), obtida através da condensação de 2 mols de acetoacetato de etila, 1 mol de amônia e 1 mol de acetaldeído¹¹². Ainda que na realidade o produto resultante desta reação se tratasse da respectiva 1,4-di-hidropiridina (**129**)^{96, 113}, seus análogos são até hoje conhecidos como ésteres de Hantzsch, e as sínteses de 1,4-di-hidropiridinas, através de reações de condensação, também recebem o nome deste pesquisador (Esquema 35).

Esquema 35

Durante muito tempo, considerou-se que este tipo de reação ocorria via a formação da cetona α - β insaturada (**130**) e do aminocrotonato (**131**) (Esquema 36), ou então através da formação da di-hidroxipiperidina (**133**) (Esquema 37)¹¹⁴.

Esquema 36

Esquema 37

Estas duas propostas mecanísticas receberam a atenção de vários pesquisadores. Assim, Berson e Brown¹¹⁵, em 1955, consideraram como provável apenas o mecanismo envolvendo os compostos intermediários (134) e (135), cuja condensação poderia ocorrer por duas rotas alternativas (Esquema 38).

Esquema 38

A formação da 1,4-di-hidropiridina (**132**) e não de seu isômero estrutural (**136**) foi explicada, pelos autores, pela diferença na energia envolvida na formação das ligações carbono-carbono e carbono-nitrogênio, nas duas adições alternativas ao composto carbonílico α , β -insaturado (**135**). Uma diferença de ΔH de 10 Kcal/mol favorecerá a formação da ligação carbono-carbono, conduzindo à formação da di-hidropiridina (**132**).

Em apoio a esta proposição mecanística, deve ser citado o trabalho de Marsi e Torre¹¹⁶ que, ao reagirem o benzilideno benzoilacetato de etila (**138**) com o β -amino-crotonato de etila (**137**), obtiveram o tetra-hidropiridinol (**139**), em alto rendimento (Esquema 39). O composto **139**, tratado com ácido diluído, levou à formação da di-hidropiridina correspondente (**140**) em 64% de rendimento.

Esquema 39

A estrutura do composto **139** foi proposta com base em dados de RMN de 1H e o mecanismo proposto para sua formação é o que se segue (Esquema 40).

Esquema 40

Quanto à proposta mecanística ilustrada no Esquema 37, Singh e Lesher¹¹⁷, em 1980, demonstraram que a di-hidroxipiperidina (141), preparada pela reação de *m*-nitro-benzaldeído e 4,4,4-trifluoracetoacetato de etila, em presença de amônia, não era convertida à 1,4-di-hidropiridina correspondente (142), pela ação de uma variedade de agentes desidratantes (Esquema 41).

Esquema 41

Finalmente, em 1986, Katritzky e col.¹¹⁸ dedicaram atenção à detecção e caracterização de possíveis compostos intermediários da síntese de Hantzsch de di-hidropiridinas. Com este objetivo, os autores investigaram a reação de benzaldeído e amônia com três componentes: o acetoacetato de metila, a acetilacetona e a benzoilacetona. Cada uma das reações foi acompanhada por RMN de ^{13}C e de ^{15}N . As observações experimentais levaram Katritzky e col. a concluir que: i - os compostos 130 e 131 eram formados em todos os casos; ii - o composto 130 deve se formar pela reação da imina $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{NH}$ com o composto dicarbonílico, já que tanto a acetilacetona como a enamina 131 não reagem com benzaldeído, mesmo após uma semana, usando-se como catalisador a trietilamina; iii - os compostos 143 e 144 não eram detectados, o que demonstrou que o fechamento anelar de 143 a 144 e a subsequente eliminação, conduzindo a 132, são mais rápidas do que a reação de Michael entre 130 e 131 (Esquema 42).

Esquema 42

A seguir, outros métodos de obtenção de di-hidropiridinas serão apresentados, dedicando-se especial atenção àqueles efetivamente empregados no presente trabalho.

I.2.2 - Síntese de di-hidropiridinas a partir de adições nucleofílicas a piridinas e seus derivados.

Di-hidropiridinas podem ser obtidas a partir de piridinas ou dos seus respectivos sais quaternários, através de reações de adição nucleofílica. Estas adições podem ocorrer nas posições 2-, 4- ou 6- do anel heteroaromático¹¹⁹. Quando o nucleófilo é um organometálico, a adição usualmente se dá nas posições *orto*- em relação ao nitrogênio¹²⁰. No entanto, se o anel piridínico é dissimétrico, contendo um substituinte alquílico na posição 3-, a adição se dará predominantemente na posição 2-¹²¹⁻¹²⁴, provavelmente por fatores relacionados ao chamado “efeito orto” do substituinte em posição 3- e que é atribuído a forças de London^{121, 124}. Para contornar esta dirigência é necessário adicionar reagentes volumosos a sais de piridínio 3-substituídos com grupos N-substituintes também volumosos, quando se obtém o produto 6-substituído¹¹⁹. No caso de adições a piridinas, é necessário que o substituinte em posição 3- seja volumoso para que o mesmo objetivo seja alcançado⁹⁷. Para piridinas ou seus derivados com substituintes nas posições 2-, 4-, ou 6-, a adição se dará nas posições livres⁸³.

I.2.2.1 - Adição de organolítio.

Em 1930, Ziegler e Zeiser^{125, 126} reportaram que *n*-butil-lítio se adicionava à piridina com subsequente eliminação de hidreto de lítio, formando 2-butilpiridina. Tais autores propuseram que esta reação ocorria via a formação de uma 1,2-di-hidropiridina (**145**) (Esquema 43). De fato, quase quarenta anos mais tarde, Fraenkel e Cooper¹²⁷ efetuaram análises de RMN de ¹H de algumas di-hidropiridinas (**145-151**), obtidas a partir da adição de *n*-butil-lítio à respectiva piridina, sem que estes compostos tivessem sido isolados (Esquema 43). Um ano depois, Giam e Stout¹²⁸ foram capazes de isolar e caracterizar uma série deste tipo de intermediários (**145, 149-151**) (Esquema 43).

Esquema 43

145 $R = R' = R'' = R''' = R'''' = H$; $R'''' = n\text{-Bu}$

146 $R = R' = R'' = R''' = H$; $R'' = t\text{-Bu}$; $R'''' = n\text{-Bu}$

147 $R = R' = R'' = R''' = H$; $R'''' = t\text{-Bu}$; $R'''' = n\text{-Bu}$

148 $R = R' = R'' = R''' = H$; $R' = \text{Me}$; $R'''' = n\text{-Bu}$

149 $R = R' = R'' = R''' = R'''' = H$; $R'''' = \text{C}_6\text{H}_5$

150 $R = R' = R'' = R''' = H$; $R'' = t\text{-Bu}$; $R'''' = \text{C}_6\text{H}_5$

151 $R = R' = R'' = H$; $R' = R''' = \text{Me}$; $R'''' = \text{C}_6\text{H}_5$

Estes compostos N-litiados podem atacar eletrófilos, conduzindo a 1,2-di-hidropiridinas N-substituídas (153) ou a piridinas 5-substituídas (152) (Esquema 44)^{129, 130}.

Esquema 44

Dessa maneira, N-lítio-1,2-di-hidropiridinas podem ser utilizadas como precursores de várias outras piridinas (Esquema 45)¹³¹⁻¹³⁵.

Esquema 45

A adição de alquil-lítio a piridinas formando o isômero 1,4- é rara¹³⁶, exceto nos casos de reações envolvendo piridinas 2,6-dissubstituídas¹²². A utilização de benzil-lítio, tri-fenilsilil-lítio, ou de 2-alkil-2-lítio-1,3-ditiana também leva à formação de 1,4-di-hidropiridinas¹³⁶⁻¹³⁸. Quando a piridina em questão é uma piridiloxazolina (154, 155), adições nucleofílicas conduzem a 1,4- ou a 1,6-di-hidropiridinas em bons rendimentos, dependendo da piridina (Esquema 46), do reagente e das condições utilizadas¹³⁹⁻¹⁴³.

Esquema 46

Reagentes alquil- ou fenil-lítio podem se adicionar a sais de piridínio, conduzindo a di-hidropiridinas. Um exemplo deste tipo de reação se deve a Bestmann e Ruppert¹⁴⁴, que reagiram sais de piridínio 2-mono- ou 2,6-disubstituídos com fenil-, n-propil- ou n-butil-lítio. A reação dos sais **156a-c** com fenil-lítio conduziu exclusivamente às 1,2-di-hidropiridinas correspondentes (**158**) em rendimentos que variaram de 41% a 80%. No entanto, tanto na reação de **156d** com fenil-lítio, como nas reações de **156a** com os alquil-lítio **157b** e **157c**, foram obtidas misturas das di-hidropiridinas isoméricas **158** e **159**, sendo o conteúdo, em 1,4-di-hidropiridina, cerca de 20% (Esquema 47).

Esquema 47

a: R = CH₃; R' = R'' = H

b: R = CH₂C₆H₅; R' = R'' = H

c: R = R' = CH₃; R'' = H

d: R = R' = R'' = CH₃

a: R''' = C₆H₅

b: R''' = C₃H₇

c: R''' = C₄H₉

Analogamente, piridinas podem reagir com alquil ou aril-lítio se forem anteriormente ativadas com agentes acilantes. Neste caso, piridinas não substituídas levam a misturas de 1,4 e 1,2-di-hidropiridinas. Na presença de dialquil ou de diarilcupratos de lítio e de alquilcupratos.BF₃ apenas o isômero 1,4- é isolado¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

I.2.2.2 - Adição de reagentes Grignard.

Piridinas reagem lentamente e em baixos rendimentos com reagentes de Grignard¹⁴⁸⁻¹⁵¹, que são menos nucleofílicos do que os correspondentes organolítio, e requerem condições mais vigorosas para que possam reagir. Estas limitações, e o fato da adição de Grignard ser menos seletiva, ocorrendo nas posições 2- e/ou 4-, tornaram estas reações pouco atrativas em termos preparativos. No entanto, se um substituinte elétron-atraente estiver presente na posição 3-, será capaz de deslocalizar cargas negativas e o intermediário resultante da adição de um reagente de Grignard pode ser estabilizado, o que permite isolar a di-hidropiridina formada após tratamento com solução saturada de cloreto de amônio. Assim, a reação de piridilcetonas (**160**) com brometo de fenil magnésio levou à formação de 1,4-di-hidropiridinas (**161**) (Esquema 48)^{152, 153}.

Esquema 48

Da mesma forma, 3,5-dicianopiridinas (**162**), ao reagirem com iodeto de metil-magnésio ou com brometo de etil-magnésio, produziram 1,2- ou 1,4- di-hidropiridinas, em função do padrão de substituição do anel heteroaromático (Esquema 49)¹⁵⁴.

Esquema 49

a: R = R' = R'' = H; **b:** R = R'' = H; R' = Me; **c:** R = R'' = H; R' = Et
d: R = Me; R' = R'' = H; **e:** R = R' = Me; R'' = H; **f:** R = R'' = Me; R' = H

Piridina	Reagente	Produto	Rendimento (%)
162a	MeMgI	164	76
162a	EtMgBr	164	65
162b	MeMgI	163	66
162b	EtMgBr	163	48
162c	MeMgI	163	89
162d	MeMgI	163 + 164	43
162e	MeMgI	163	82
162f	MeMgI	164	35

Em 1970, Fraenkel e col.¹⁵⁵ demonstraram que derivados da piridina (**165**) reagem com cloroformiato de etila e, em seguida, com reagentes de Grignard, produzindo 1,2-di-hidropiridinas (**167**), provavelmente via a formação intermediária de um sal de piridínio (**166**) (Esquema 50).

Esquema 50

Lyle e col.¹⁵⁶ verificaram, em 1977, que cloretos de ácidos também são efetivos na ativação de piridinas frente a reagentes de Grignard e que o organometálico se adiciona preferencialmente ao anel heteroaromático e não à carbonila acíclica. Em 1982, Comins e Abdullah¹⁵⁷ estudaram a regiosseletividade destas reações e demonstraram que o ataque na posição 4- é dependente de fatores estéricos que impeçam o ataque na posição 2- (Esquema 51). Quanto maior o volume do N- substituinte e do reagente de Grignard, maior a formação do isômero 1,4-, desde que não se utilizem Grignard arílicos, que se adicionam preferencialmente na posição 2- ou desde que não se parta de uma piridina 4-substituída, que sofre adição apenas nas posições livres. Estes autores verificaram ainda que, na presença de iodeto de cobre, a adição se dá exclusivamente na posição 4-, independentemente da piridina ou do reagente de Grignard utilizado.

Esquema 51

RMgX	R'	Rendimento global (%)	Relação 168:169
EtMgBr	Me	76	70:30
EtMgBr	EtO	73	64:36
EtMgBr	t-Bu	73	52:48
$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl}$	Me	70	93:7
$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl}$	EtO	80	93:7
$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl}$	C_6H_5	77	73:27
$\text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl}$	t-Bu	66	52:48
i-PrMgCl	Me	56	51:49
i-PrMgCl	EtO	82	41:59
i-PrMgCl	t-Bu	80	13:87

Em artigo posterior, Comins e Mantlo¹⁵⁸ demonstraram que a adição de reagentes de Grignard arílicos ao sal de 1-fenoxicarbonil-3-bromopiridina (170) conduzia a uma mistura de 1,6- (171), 1,4- (172) e, em menor quantidade, de 1,2-di-hidropiridinas (173), identificadas através dos sais de piridínio formados pela sua oxidação com cloranil (Esquema 52).

Esquema 52

Entrada	ArMgX	Rendimento global 174 (175) (%)
1	C ₆ H ₅ MgCl	52 (9)
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ MgBr	48 (5)
3	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ MgBr	48 (11)
4	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ MgBr	28 (20)
5	1-naftil MgBr	29 (24)
6	2-naftil MgBr	49 (9)

Como se pode observar pela análise dos resultados obtidos por Comins e Mantlo¹⁵⁸, à medida que o reagente de Grignard apresentava maior impedimento estérico (*o*-tolil, 1-naftil), decrescia a regioseletividade da reação (Entradas 4 e 5).

Na mesma linha de investigação, Yamaguchi e col.¹⁵⁹ demonstraram que sais de N-(metoxycarbonil)piridínio apresentavam regiosseletividades variáveis em função do reagente de Grignard utilizado. À semelhança do observado para outros reagentes organometálicos, quanto mais “mole” o ânion reagente, maior a proporção de 1,4-di-hidropiridina formada. Assim, enquanto o brometo de n-butilmagnésio (mole) produziu misturas de 1,2- (176) e 1,4-di-hidropiridina (177), em proporções que variaram de 3:2 a 4:1, dependendo do método e das condições utilizados, reagentes de Grignard “duros” (alquenil e alquinil) conduziram predominantemente às 1,2-di-hidropiridinas (178) (Esquema 53).

Esquema 53

Outra reação que conduzia prioritariamente a 1,2-di-hidropiridinas é a descrita por Comins e Mantlo¹⁶⁰, que reagiram um sal derivado do 3-allquilestanil-substituído (179) com reagentes de Grignard. A retirada do grupo estanílico com ácido oxálico conduziu predominantemente a uma série de 1,2-di-hidropiridinas (180) (Esquema 54).

Esquema 54

Estes resultados foram atribuídos, pelos autores, ao grande impedimento estérico exercido pelo grupo alquilestanila que, bloqueando a janela de reação nas posições 2- e 4-, forçaria o ataque quase exclusivo à posição 6-.

Outra maneira de se controlar a regioquímica da adição de reagentes de Grignard a piridinas é transformar esta última no respectivo triflato de t-butildimetilsililpiridínio. Nestas condições praticamente apenas o isômero 1,4- (**183**) se forma (Esquema 55)¹⁶¹.

Esquema 55

R	Rendimento global (%)	Relação 183:182
n-Bu	68	99,6:0,4
n-Hex	62	99,5:0,5
s-Bu	58	99,8:1,2
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	64	98,9:1,1
C ₆ H ₅	59	99,7:0,3

Reagentes de Grignard também se adicionam a sais de N-alquilpiridínios, atacando as posições de menor densidade eletrônica, ou seja, as posições 2-, 4-, e 6-⁹⁵. Entretanto, os sítios mais comumente atacados são os adjacentes ao átomo de nitrogênio quaternário, a menos que estas posições estejam bloqueadas por algum substituinte. Assim como o fenil-lítio, os reagentes de Grignard fenílicos reagem produzindo exclusivamente 1,2-di-hidropiridinas¹⁶². Quando o sal de piridínio possui um grupo substituinte em posição 3-, a adição se dá nas posições 2- e 6-, exceto quando se utilizam reagentes de Grignard arílicos, que se adicionam preferencialmente na posição 6-¹²⁰ (Esquema 56).

Esquema 56

May e col. efetuaram diversas sínteses de analgésicos relacionados à morfina¹⁶³⁻¹⁷¹. O primeiro passo dessa síntese consistiu na adição de cloreto de benzilmagnésio ao iodeto de N-metil-3,4-dimetilpiridínio, que resultou na formação da respectiva 1,2-di-hidropiridina, que não foi nem isolada nem caracterizada.

Alguns anos mais tarde, estes mesmos autores¹⁷¹ utilizaram sais de piridínio 4-alquilsubstituídos em reações com reagentes de Grignard, sem que isolassem as 1,2-di-hidropiridinas formadas, que foram posteriormente reduzidas com boridreto de sódio às respectivas 1,2,3,6-tetra-hidropiridinas. Somente em 1974, Thiessen e col.¹⁷² isolaram a 1,2,4-trimetil-1,2-di-hidropiridina, obtida através da adição de brometo de metilmagnésio ao iodeto de 1,4-dimetilpiridínio.

Mais recentemente, também visando sintetizar precursores de fármacos de atividade analgésica ou anti-tussígena, Marazano e col.⁴⁹ efetuaram a reação entre os sais **187** e cloreto de *p*-metoxifenilmagnésio ou brometo de benzilmagnésio. As 1,2-di-hidropiridinas resultantes, por serem instáveis, foram reduzidas *in situ* às respectivas tetra-hidropiridinas. Estes autores observaram que a régio e a diastereosseletividade eram dependentes da ordem de adição dos reagentes e da temperatura, ainda que o rendimento global permanecesse constante. Em todos os casos o isômero **188** foi o preferencialmente obtido, ainda que o diastereoisômero **189** também tenha se formado (Esquema 57). As tetra-hidropiridinas **190** e **191**, resultantes respectivamente da adição às posições 6- e 4-, foram produzidas em baixo rendimento. A formação preferencial do diastereoisômero **188** foi explicada pelos autores através da ocorrência do ataque do reagente de Grignard à face menos impedida do sal de piridínio, considerando-se sua conformação mais estável (Figura 16). Assim, a trajetória c, que conduz aos compostos **188**, é a única que permite uma aproximação do reagente de Grignard entre o menor grupo (H) e aquele de tamanho intermediário (Me) do substituinte quiral ligado ao átomo de nitrogênio quaternário.

Esquema 57

Sal	R''	Condições	Método*	Relação de tetra-hidropiridinas**	188:189	188 (%)
187a	<i>p</i> -OMe	-78°C, THF	A	63:7:13:16	9:1	40
187a	<i>p</i> -OMe	-78°C, THF	B	70:7:13:6	10:1	40
187a	H	-10 a 0°C, THF-Et ₂ O	A	54:13:16:17	4:1	33
187a	H	-78°C, THF- Et ₂ O	A	66:10:12:12	6,5:1	45
187a	H	-78°C, THF- Et ₂ O	B	75:6:8:11	12,5:1	47
187b	OMe	-78°C, THF	B	87:11:1:1	8:1	53
187b	H	-78°C, THF- Et ₂ O	B	85:11:1:3	8:1	64

* Método A: O sal de piridínio foi gotejado sobre excesso de reagente de Grignard em solução.

Método B: O reagente de Grignard em excesso foi gotejado sobre o sal de piridínio em solução.

** 188:189:190:191

Figura 16

Sais de piridínio mais substituídos reagem mais seletivamente com reagentes de Grignard. Deste modo, a reação do iodeto de 3,5-dietil-1-fenil-2-propilpiridínio com iodeto de metilmagnésio levou à formação da respectiva 1,6-di-hidropiridina¹¹¹, enquanto que o perclorato de 1-metil-2,4,6-trifenilpiridínio, na presença de cloreto de benzilmagnésio, produziu a di-hidropiridina 1,4-¹⁷³.

1.2.2.3 - Adição de organozinco.

Estudos sobre a reatividade de sais de piridínio com haletos de alquila ou acila, em presença de zinco, demonstraram que a formação de 1,4- ou 1,2-di-hidropiridinas é função tanto do halocomposto precursor como do substituinte ligado ao nitrogênio do anel piridínico¹⁷⁴ (Esquema 58).

Esquema 58

Embora os autores deste trabalho¹⁷⁴ não tivessem investigado se havia ou não a formação *in situ* de compostos organozinco, é provável que estas reações sejam adições análogas às de outros organometálicos.

I.2.2.4 - Adição de outros nucleófilos.

Katritzky e col.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ sintetizaram sais de 1-(2,6-dimetil-4-oxopiridin-1-il)piridínio (192) que, além de reagirem com reagentes de Grignard, sofreram a adição de outros nucleófilos de carbono, enxofre, fósforo ou nitrogênio, conduzindo regioespecificamente a 1,4-di-hidropiridinas (193) (Esquema 59). O N-substituinte parece proteger estericamente as posições α - ao nitrogênio quaternário, ativando assim a posição γ -.

Esquema 59

$\text{Nu} = \text{R}'\text{MgX}$, enolatos de cetonas, sais sódicos de nitroalcanos, tiolatos alquílicos e arílicos, sais de benzilimidazol e de benzotriazol.

$\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$

Em 1977, Duchardt e Kröhnke¹⁷⁸ investigaram as reações de sais de piridínio com ânions derivados de tri-haloalcanos obtendo, nestas reações, di-hidropiridinas (Esquema 60). Dependendo do tri-haloalcano empregado, foi observada uma diferente regiosseletividade. Assim, enquanto o carbânion triclorado conduzia a 1,2-di-hidropiridinas (**194**), aqueles derivados do bromofórmio e do iodofórmio se adicionavam em posição 4-, gerando 1,4-di-hidropiridinas (**195**).

Esquema 60

DCB = 2,6-diclorobenzila

X = Cl (90%)

X = Br (85%)

X = I (90%)

A adição de silenoléteres a sais de piridínio N-acilados também se constituiu em exemplo de adição de nucleófilos de carbono gerando di-hidropiridinas¹⁷⁹. Neste caso, foram obtidos exclusivamente produtos de adição na posição 4- do anel heteroaromático (**196**) (Esquema 61). Quando enolatos de titânio foram empregados, não houve alteração na regiosseletividade da reação¹⁸⁰.

Esquema 61

A adição de íons cianeto a sais de piridínio foi relatada por Winters e col.¹⁸¹ que verificaram que a reação deste ânion com sais de N-alquil ou N-arilpiridínio conduzia a 1,4-di-hidropiridinas (197), enquanto que N-carbetoxipiridínios levavam à formação de 1,2-di-hidropiridinas (198) (Esquema 62).

Esquema 62

I.2.3 - Síntese de di-hidropiridinas a partir de reduções de piridinas e de sais de piridínio.

I.2.3.1- Redução de piridinas.

A redução de piridinas com boridreto de sódio só ocorre se aquela possuir diversos grupos elétron-atraentes. Assim, a utilização de boridreto de sódio na redução de piridinas substituídas nas posições 3 e/ou 5 leva à formação de 1,4- e/ou 1,2-di-hidropiridinas, bem como de 1,4,5,6-tetra-hidropiridinas, dependendo da existência e da posição de outros substituintes no anel, da temperatura e do solvente utilizados. Na presença de cianoboridreto de sódio formam-se preferencialmente 1,4-di-hidropiridinas. Já o uso de diborana leva à formação preferencial de 1,2-di-hidropiridinas^{124, 162, 182, 183}. O mecanismo destas reações envolve as adições sucessivas de H^- e H^+ (Esquema 63)¹⁸⁴.

Esquema 63

Hidreto de lítio e alumínio reage menos seletivamente com piridinas e acaba por reduzir os substituintes do anel piridínico ao invés de atacar o anel heteroaromático, exceto no caso de piridinas 3,5-dissubstituídas. Em alguns casos, este reagente pode levar à formação de tetra-hidropiridinas^{124, 162, 183}.

Reduções de piridinas apresentam regioselectividade variável, dependendo das condições e dos aditivos empregados na reação. Assim, por exemplo, quando a piridina é tratada com boridreto de sódio na presença de cloroformiato de metila em THF a temperaturas acima de 10°C, uma mistura de N-carbometóxi 1,2- e 1,4-dihidropiridina é obtida na proporção 3:2. Se a reação for efetuada a -70°C, apenas o isômero 1,2- é obtido¹⁸⁵. Igualmente, tratar piridina com boridreto de sódio na presença de cloreto de benzeno sulfonila a 25°C leva a uma mistura de 1,2- e 1,4 di-hidropiridina numa relação 4:5. No entanto, a -65°C essa relação muda para 8:1¹⁸⁶. Estas duas técnicas, formando sais de piridínio “*in situ*”, são amplamente utilizadas para reduzir piridinas, já que os grupos ligados ao nitrogênio podem ser posteriormente removidos.

Sais de cobre são aditivos que favorecem a formação de 1,4-di-hidropiridinas. Assim, a redução do cloreto de 1-(fenoxicarbonil)piridínio, pré formado, com hidreto de tri-*t*-butilóxido de alumínio e lítio, em presença de excesso de brometo cuproso, é completamente regioespecífica, conduzindo à 1,4-di-hidropiridina correspondente¹⁸⁷.

Piridinas 3-substituídas podem ser seletivamente reduzidas na posição 2- por boridreto de sódio em metanol e na presença de cloroformiato de metila, fornecendo 3-alkil-1,2-di-hidropiridinas¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Outros solventes e outros agentes redutores podem levar à formação dos outros isômeros exclusivamente ou em misturas. Por exemplo, o uso de N-Selectride fornece apenas o isômero 1,6-¹⁹⁰.

O tratamento de piridinas com metais em amônia leva à formação de 1,4-di-hidropiridinas diméricas que podem ser subsequenteiramente reduzidas com Li-NH₃, quando formam produtos monoméricos, que podem ser diretamente obtidos se a redução for efetuada na presença de etanol^{188, 191}.

1,2- e 1,4-di-hidropiridinas também podem ser obtidas a partir da eletroredução de piridinas contendo grupos elétron atraentes no heteroanel¹⁹².

I.2.3.2- Redução de sais de piridínio.

Os sais de piridínio apresentam carbonos eletrofilicos nas posições 2-, 4- e 6-, sendo que as posições *orto*- ao átomo de nitrogênio quaternário são as mais elétron-deficientes, devido à proximidade ao centro catiônico do heteroanel. Quando há substituintes elétron-atraentes no anel piridínico e o ataque de hidreto se dá na posição 2-, as 1,2-di-hidropiridinas inicialmente formadas são rapidamente reduzidas a 1,2,5,6-tetra-hidropiridinas, na presença de excesso de redutor e em meio neutro ou levemente ácido^{183, 193}. Da mesma maneira, as 1,4-di-hidropiridinas, formadas pelo ataque na posição 4-, podem ser reduzidas até piperidinas^{183, 194}. A adição de hidreto à posição 6- leva à formação de 1,6-di-hidropiridinas, que raramente são reduzidas a tetra-hidropiridinas, mesmo na presença de excesso de redutor¹⁹⁵⁻²⁰⁰. Reduções efetuadas em meio básico usualmente não vão além do estágio de di-hidropiridinas²⁰¹.

Em 1955, Katritzky²⁰² propôs um mecanismo para as reduções de sais de piridínio com NaBH₄, envolvendo a co-existência das 1,2-di-hidropiridinas **199** e **200**. Se a 1,2-di-hidropiridina **200** sofrer o ataque de um eletrófilo, que pode ser um próton do solvente ou então boranas, formadas a partir de boridreto, o sal de imínio resultante será reduzido a uma tetra-hidropiridina (**201**). Se o eletrófilo for um próton, em soluções básicas este equilíbrio estará deslocado para a 1,2-di-hidropiridina (**200**) e a redução subsequente não ocorrerá (Esquema 64).

Esquema 65

Os ataques de hidreto e de próton ao piridínio e à di-hidropiridinas, respectivamente, parecem estar sujeitos a efeitos estéricos. Assim, sais de piridínio substituídos na posição 2- (204) formam, intermediariamente, 1,6-di-hidropiridinas (205) (Esquema 66)²⁰⁶. Outrossim, íons piridínio di-substituídos nas posições 3- e 5- são resistentes à redução além do estágio de di-hidropiridinas, indicando que, nestes casos, o ataque do eletrófilo não pode ocorrer²⁰³.

Esquema 66

A possibilidade do solvente funcionar como doador de próton na redução de di-hidropiridinas foi questionada por Liberatore e col.²⁰⁷, já que 1-metil-3-ciano-di-hidropiridinas, submetidas a tratamento com NaBH_4 em água, não sofreram redução. No entanto, quando aqueles autores utilizaram uma solução aquosa de diborana, houve total redução das di-hidropiridinas empregadas. Assim sendo, foi possível concluir que a água pode ser a fonte de próton na etapa inicial da redução, mas esta transferência só é possível através do papel ativador da borana. A espécie efetiva na protonação seria o aduto ilustrado a seguir (Figura 17).

Figura 17- Formação do complexo di-hidropiridina-água-borana.

Liberatore e col.²⁰⁸ publicaram um novo artigo, em 1978, no qual relataram a redução de 3-metil-1,2-, 1,4- e 1,6-di-hidropiridinas com borodeutereto de sódio em solução aquosa de hidróxido de sódio, ainda que estes compostos tivessem até então se demonstrado estáveis nestas condições. Este fato sugeriu que um mecanismo alternativo deveria ser proposto para as reduções em meio básico e demonstrou que nem sempre a utilização dessas condições garantia que a redução parasse no estágio de di-hidropiridinas como anteriormente proposto. Entretanto, os autores não apresentaram nenhuma proposição mecanística decorrente destes novos fatos experimentais.

A redução de sais de piridínio pode conduzir também a 1,4-di-hidropiridinas. Alguns fatores podem dirigir o ataque do íon hidreto para a posição 4- do anel piridínico. Assim, por exemplo, Lyle e col.¹⁹⁴ demonstraram, através de experiências de deuteração (NaBH_4 em D_2O), que as adições de hidreto às posições 2- e 4- do anel piridínico podem ser concomitantes, conduzindo respectivamente à tetra-hidropiridina (**206**) ou ao composto totalmente saturado (**207**) (Esquema 67).

Esquema 67

Assim sendo, quanto maior a quantidade de piperidina (**207**) presente na mistura, maior a ocorrência da adição de hidreto à posição 4-. Desta forma, os autores concluíram que quanto maior o volume estérico do grupo ligado ao átomo de nitrogênio, maior a probabilidade de ataque à posição 4-, embora em todos os casos tenha preponderado a adição à posição 2-, como demonstram os dados da Tabela 1.

Tabela 1 - Análise, por CG, dos produtos formados pela redução de sais de alquil-piridínio por NaBH_4 .

R	206	207
Me	100	0
n-Bu	95	5
$\text{H}_5\text{C}_6\text{CH}_2$	88	12
i-Pr	72	28

Analizando os produtos da redução com NaBH_4 , de sais de piridínio derivados de picolinas e da 2,6-lutidina, Ferles²⁰⁶, em 1956, detectou a formação de 1,4-di-hidropiridinas (Esquema 68).

Esquema 68

- a: $\text{R} = \text{R}' = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$;
b: $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$;
c: $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}'' = \text{R}''' = \text{H}$;
d: $\text{R}'' = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{R}' = \text{R}''' = \text{H}$;
e: $\text{R} = \text{R}''' = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$.

O autor, através de reações de redução e de bromação posteriores, quantificou todos os produtos de redução, obtendo os resultados expressos na Tabela 2. Os produtos **210** e **212** foram considerados, pelo autor, como sendo provenientes da hidrólise e redução de **209**, respectivamente. Esta 1,4-di-hidropiridina não estaria presente na mistura final, mas a extensão de sua formação poderia ser estimada como a soma dos produtos **210** e **212**.

Tabela 2 - Porcentagem dos produtos de redução dos sais **208a-e**.

Sal quaternário	(209)	(210)	(211)	(212)	Bases Totais (%)
208a	17,6	6,9	74,9	10,7	92,5
208b	21,9	10,3	60,9	11,6	83,8
208c	16,2	3,9	66,8	12,3	83,0
208d	7,0	4,8	87,7	2,2	94,7
208e	46,0	35,7	26,3	10,3	72,3

Através dos percentuais obtidos para os compostos **211** e **209**, o autor pôde determinar a relação entre a adição 1,2- e 1,4-, obtendo os seguintes resultados (Tabela 3).

Tabela 3 - Relação entre a adição 1,2- e 1,4 de hidreto aos sais de piridínio **208a-e**.

Sal quaternário	Relação adição 1,2:adição 1,4
208a	4,3:1
208b	2,8:1
208c	4,1:1
208d	12,5:1
208e	0,6:1

Estes dados indicam claramente que substituintes nas posições 2- ou 2- e 6- diminuem a extensão da adição de hidreto à posição já substituída. Assim também, a existência de um substituinte em posição 4- diminui a ocorrência de ataque de hidreto a esta posição. Pode-se observar entretanto que a existência de substituintes metílicos não propicia uma estereosseletividade total. A estereosseletividade máxima foi obtida para o composto **208d** (93%), em que o substituinte se encontra na posição 3-.

Os fatores anteriormente discutidos levaram à formulação de algumas regras que permitem prever os produtos de reações de redução de sais de piridínio. Assim, pode-se dizer que o ataque do hidreto ocorrerá no carbono adjacente ao átomo de nitrogênio quaternário se não ocorrerem interferências estéricas. A dienamina formada nessas reduções pode ser atacada por um eletrófilo na posição 3- (ou 5- para sais de piridínio 3-substituídos), sempre que o par eletrônico do átomo de nitrogênio estiver interagindo apenas com a ligação π desses sistemas. O ataque do boridreto e do eletrófilo é sensível a interações estéricas e não ocorrerá em posições já substituídas. Substituintes volumosos perto da posição de provável ataque direcionarão o mesmo para posições mais distantes. As reduções efetuadas em meio fortemente básico evitam a formação de tetra-hidropiridinas na maioria das reações¹⁸³. Pode-se verificar que, até hoje, diversas reações que são efetuadas em meio básico conduzem exclusivamente a piperideinas^{50, 209-218}.

Outro redutor utilizado para a obtenção de di-hidropiridinas a partir de sais de piridínio é o ditionito de sódio, quando o isômero 1,4 é formado, com raríssimas exceções^{83, 212-214 e referências aí citadas}. As reações procedem via um intermediário análogo ao sulfinato sódico (**213**), estável em soluções alcalinas, mas que em soluções neutras ou ácidas se decompõe a 1,4-di-hidropiridinas (Esquema 69)^{51, 212-218}.

Esquema 69

Reduções de sais de piridínio com hidreto de alumínio e lítio podem render di-hidro- e tetra-hidropiridinas, dependendo da estrutura do quaternário de amônio e das condições utilizadas. Kuss e Karrer¹¹³ reportaram a formação de uma 1,2-di-hidropiridina a partir da reação de metilsulfato de 1,2,6-trimetil-4-fenil-3,5-dicarbetohipiridínio com hidreto de lítio e alumínio em éter etílico, enquanto que Ferles obteve apenas 1,3-dimetil-1,2,5,6-tetra-hidropiridina a partir da redução em clorofórmio do respectivo sal de piridínio²¹⁹. A redução de iodeto de N-metilpiridínio, com este reagente, levou à formação da 1,2-di-hidropiridina correspondente²²⁰.

Sais de piridínio podem ser ainda reduzidos por metais, levando a 1,4-di-hidropiridinas monoméricas ou diméricas²²¹. Analogamente, a redução eletrolítica de sais de piridínio pode produzir 1,4-di-hidropiridinas e seu dímeros²²²⁻²²⁵.

I.2.4- Outros métodos de obtenção de di-hidropiridinas.

N-acil-1,2-di-hidropiridinas podem ainda ser obtidas a partir da ciclização de N-acil-azatrienos (214) (Esquema 70)²²⁶, a partir do rearranjo de N-acil (215)²²⁷ e N-alkilazabiciclos^{228, 239} (216) (Esquema 70) e em reações fotolíticas, entre outras. No entanto, tais métodos têm um menor valor preparativo do que os anteriormente apresentados devido a seu caráter particular.

Esquema 70

I.3- REAÇÕES DE DIELS-ALDER ENVOLVENDO DI-HIDROPIRIDINAS

Em 1937, Karrer e col.²³⁰ reduziram cloreto de N-fenilpiridínio (217) com amálgama de sódio, obtendo uma N-fenil-di-hidropiridina. Para comprovar se essa di-hidropiridina se tratava da N-fenil-1,2-di-hidropiridina (218) ou da N-fenil-1,4-di-hidropiridina (219), os autores reagiram o composto por eles obtido com anidrido maleico, sem caracterizar o produto formado. Como se sabia que compostos que possuíam ligações duplas conjugadas carbono-carbono reagem com anidrido maleico, os autores concluíram que o produto, resultante da redução do cloreto de N-fenilpiridínio (217) com amálgama de sódio, era a N-fenil-1,2-di-hidropiridina (218) (Esquema 71).

Esquema 71

De fato, tal método de caracterização demonstrou-se válido, já que, dois anos mais tarde, Mumm e Diederichsen²³¹ verificaram que 1,2,6-trimetil-4-fenil-3,5-dicarbetóxi-1,2-di-hidropiridina (**220**) reagia com anidrido maleico formando um aduto 1:1, o que não ocorria com o respectivo isômero 1,4- (**221**) (Figura 18).

Figura 18- 1,2,6-trimetil-4-fenil-3,5-dicarbetóxi-1,2- (**220**) e 1,4- (**221**) di-hidropiridinas.

Outro trabalho em que a reação de Diels-Alder foi utilizada para definir a estrutura de di-hidropiridinas se deve a Craig e col.²³² que, em 1948, estudaram a reação entre anilina e butiraldeído na presença de ácido acético e isolaram um composto de fórmula molecular $C_{18}H_{25}N$. Este composto poderia apresentar uma dentre as quatro possíveis estruturas (**222-225**) (Esquema 72).

Esquema 72

Através de espectroscopia de UV e de reações de derivatização, a estrutura **225** foi descartada. Quando o composto de fórmula $C_{18}H_{25}N$ reagiu com anidrido maleico, um aduto (**226**) de estrutura bem caracterizada foi isolado²³³, o que deveria indicar, baseando-se nos trabalhos anteriormente citados de Karrer e col.²³⁰ e de Mumm e Diederichsen²³¹, que a estrutura do composto em questão fosse a 1,2-di-hidropiridina **223**. Entretanto, algumas evidências experimentais lançaram dúvidas sobre tal atribuição. Assim, o novo composto apresentava propriedades físicas e químicas que contrastavam com as de 1,2-di-hidropiridinas já conhecidas e seu espectro no UV era condizente com o de uma 1,4-di-hidropiridina, conforme os resultados obtidos por Karrer e col.²³⁰. Além disso, a reação de ciclo-adição era comparativamente mais difícil, exigindo aquecimento. Com base em tais fatos, os autores atribuíram a estrutura **222** para o composto de fórmula $C_{18}H_{25}N$ por eles obtido (Esquema 73).

Esquema 73

Entretanto, a ocorrência de reação de Diels-Alder a partir de uma di-hidropiridina com duplas não conjugadas era um fato inesperado, o que levou os autores a cogitarem sobre uma possível isomerização da 1,4-di-hidropiridina a uma 1,2-di-hidropiridina, esta sim passível de ciclo-adição. Caso o derivado 1,2-di-hidrogenado fosse formado, sob as condições da reação, seriam previsíveis pelo menos dois estereoisômeros para o produto **226** que, entretanto, se apresentou como uma única forma isomérica. Este fato experimental, incompatível com a assimetria do carbono 2- de uma di-hidropiridina, levou os autores a proporem, para a reação de ciclo-adição, um estado de transição em que o ataque ao dienófilo fosse concomitante com a transposição de hidrogênio do carbono 4- para o carbono 2- da 1,4-di-hidropiridina original. Assim, a formação da ligação com o dienófilo e com o átomo de hidrogênio ocorreria por lados opostos da molécula, de forma estereoespecífica²³³.

Visando melhor caracterizar 1,2- e 1,4-di-hidropiridinas, Saunders e Gold²³⁴, em 1962, refizeram uma série de reduções de sais de piridínio anteriormente relatadas na literatura. Os produtos obtidos foram analisados espectroscopia de RMN de ^1H , o que permitiu a estes autores concluírem que: i) a redução de cloreto de N-fenilpiridínio (**217**) com boridreto de sódio ou potássio, em meio básico aquoso, levava à respectiva 1-fenil-1,2-di-hidropiridina (**218**); ii) a redução do mesmo sal com amálgama de sódio produzia a 1-fenil-1,4-di-hidropiridina (**219**) (Esquema 74). Uma vez que o ponto de fusão e demais propriedades físicas obtidas para o composto **219** eram idênticos aos reportadas para o produto isolado na reação anteriormente efetuada por Karrer e col.²³⁰, ficou comprovado que estes autores haviam se equivocado ao atribuir a estrutura de uma 1,2-di-hidropiririna ao produto obtido na redução com amálgama de sódio.

Esquema 74

Quando Saunders e Gold²³⁴ reagiram, separadamente, as duas di-hidropiridinas **218** e **219** com anidrido maleico, não obtiveram produtos caracterizáveis. Entretanto, ao efetuarem a reação da 1-fenil-1,2-di-hidropiridina (**218**) com a N-fenilmaleimida isolaram um aduto cristalino (**227**), caracterizado por microanálise, espectroscopia de IV e de RMN de ^1H . Já a N-fenil-1,4-di-hidropiridina (**219**) não reagiu nessas condições (Esquema 75).

Esquema 75

Com o estabelecimento das regras de Woodward e Hoffmann²³⁵, Krow e col.²³⁶, em 1971, reinvestigaram a reação de condensação entre anilina e butiraldeído. Os espectros de UV do produto isolado desta reação estavam de acordo com os anteriormente obtidos por Craig e col.²³², que os haviam atribuídos a uma 1,4-di-hidropiridina, através da comparação de seus resultados com os descritos por Karrer e col.²³⁰. Entretanto, Saunders e Gold²³⁴ demonstraram que os compostos em questão se tratavam de 1,2-di-hidropiridinas.

Por essa razão, Krow e col.²³⁶ descartaram que o produto obtido na reação de condensação da anilina e do butiraldeído fosse a 1,4-di-hidropiridina (222). Dados do espectro de ressonância magnética também confirmaram que o produto obtido era a 1-fenil-2-propil-3,5-dietil-1,2-di-hidropiridina (223). Esta di-hidropiridina foi então utilizada na reação de Diels-Alder com anidrido maleico. Através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton, utilizando reagente de deslocamento, foi determinada, pela primeira vez, a estereoquímica do aduto obtido (226). A estrutura proposta estava de acordo com as considerações mecanísticas para uma reação de ciclo-adição $\pi^2_s + \pi^4_s$, ou seja, com o anidrido maleico se aproximando da face menos impedida da 1,2-di-hidropiridina, formando um aduto *endo*, com o grupo propila em oposição ao resíduo proveniente do anidrido maleico (Figura 19). Na elucidação estereoquímica do aduto não foi considerada, porém, a posição relativa do grupo fenila ligado ao átomo de nitrogênio.

Figura 19 - Estrutura do aduto *endo* 227.

Reações de redução do iodeto de 1-metil-3-cianopiridínio (**228**) foram efetuadas por Schenker e Druey¹⁹⁵, que obtiveram uma mistura da 1-metil-3-ciano-1,6-di-hidropiridina (**229**) e 1-metil-3-ciano-1,2,5,6-tetra-hidropiridina (**229**). Num primeiro trabalho²³⁷, visando comprovar a estrutura da di-hidropiridina obtida (**230**), esta foi utilizada como dieno numa reação de Diels-Alder com anidrido maleico o que resultou na formação do aduto *endo*- (**231**), cujos dados de análise elementar e características espectroscópicas eram concordantes com a estrutura proposta (Esquema 76).

Esquema 76

Posteriormente, em 1962, esses mesmos autores efetuaram a reação de Diels-Alder da di-hidropiridina (**229**) com acrilonitrila, obtendo dois adutos estereoisoméricos (**232** e **233**) (Esquema 77) numa relação 3:1, ainda que mais outros dois (**234** e **235**) (Figura 20) fossem teoricamente possíveis de serem obtidos²³⁸.

Esquema 77

Figura 20 - Outros adutos possíveis de serem formados na reação do Esquema 77.

Para justificar a formação de apenas dois (**232** e **233**) dos quatro possíveis adutos (**232-235**), os autores propuseram que a reação se desse através de um mecanismo polar não concertado (Esquema 78).

Esquema 78

Através da reação de adição de fenilacetileno de prata ao cloreto de N-benzoil-piridínio (234), preparado *in situ*, Agawa e Miller²³⁹ obtiveram a N-benzoil-2-feniletinil-1,2-di-hidropiridina (235). Visando comprovar a estrutura proposta, os autores submeteram este produto à reação de Diels-Alder com anidrido maleico, quando obtiveram o aduto (236) (Esquema 79).

Esquema 79

Além de servirem como uma maneira de se comprovar a estrutura de 1,2-di-hidropiridinas, reações de Diels-Alder envolvendo essas espécies também foram utilizadas com o objetivo de purificar compostos. Assim, em 1972, Fowler¹⁸⁵, visando obter 1,4-di-hidropiridinas como intermediários sintéticos de compostos heterocíclicos, efetuou a redução de piridina com boridreto de sódio em presença de cloroformiato de metila, obtendo uma mistura de N-carbometóxi-1,2- (237) e 1,4- (238) di-hidropiridinas. Tratando a mistura reacional com anidrido maleico, a 1,2-di-hidropiridina (237) formou o respectivo aduto de Diels-Alder (239). Este produto foi removido por lavagem da mistura reacional com hidróxido de sódio aquoso diluído, deixando intacta a 1,4-di-hidropiridina (238), que pôde ser assim separada do seu isômero 1,2- (237) (Esquema 80). O aduto 239 não foi caracterizado, já que sua preparação não era um dos objetivos do trabalho.

Esquema 80

Também visando separar uma N-sulfonil-1,2-di-hidropiridina (**240**) de seu isômero 1,4- (**241**), este último de interesse farmacológico, Knaus e Redda¹⁸⁶ trataram a mistura destes dois compostos com 4-fenil-1,2,4-triazolina-3,5-diona (**242**), obtendo o aduto *endo* (**243**), que foi separado da 1,4-di-hidropiridina **241** por cromatografia de placa (SiO_2) e caracterizado por RMN de ^1H e análise elementar (Esquema 81).

Esquema 81

Alguns alcalóides de interesse farmacológico (244-249) possuem em sua estrutura anéis isoquinuclidínicos. Tais anéis podem ser construídos por dois métodos: (i) ciclo-adição entre um dieno não nitrogenado e um dienófilo contendo um grupo amina e (ii) ciclo-adição entre uma 1,2-di-hidropiridina e um dienófilo não nitrogenado (Figura 21).

Figura 21 - Alcalóides contendo anéis isoquinuclidínicos.

Como exemplo do primeiro destes métodos, em 1965, Cava e col.²⁴⁰ efetuaram as reações de Diels-Alder entre 1,3-ciclo-hexadieno e metilenouretana (250, R = H) ou benzilenouretana (251, R = C₆H₅), obtendo os adutos do tipo 252 em cerca de 30% de rendimento (Esquema 82). Esses autores ressaltaram a importância dessa reação, como alternativa à utilização das reações de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinas, já que estas tendiam a ser muito instáveis.

Esquema 82

O segundo dos métodos citados foi largamente utilizado na construção de anéis isoquinuclidínicos. Assim, durante a elaboração do artigo de Cava e col.²⁴⁰, outro foi publicado por Büchi e col.²⁴¹, trazendo a síntese total de alcalóides do tipo iboga (**245**), quais sejam, a (+)-ibogamina (**246**) e a (+)-epibogamina (**247**), através da reação de Diels-Alder entre 3-carboxamido-1,6-di-hidropiridina (**254**) e metil vinilcetona. A di-hidropiridina utilizada foi obtida pela redução do respectivo sal de piridínio (**253**) e o rendimento da isoquinuclidina (**256**) foi de 13%, a partir deste sal (Esquema 83). Como a 1,2-di-hidropiridina **255**, também formada na redução do sal de piridínio, não reagia com a. metil vinilcetona, os autores efetuaram a reação de Diels-Alder com o produto bruto da reação, sem isolar o substrato **254**.

Esquema 83

Visando construir outros anéis isoquinuclidínicos passíveis de serem utilizados como intermediários na síntese de alcalóides do tipo iboga (245), Büchi e col.²⁴², em 1966, efetuaram a reação entre 1-benzil-3-ciano-1,6-di-hidropiridina (258, R = CN) e metil vinilcetona (260, R' = COCH₃) ou acrilato de metila (260, R' = CO₂CH₃) e entre 3-carbometóxi-1,6-di-hidropiridina (258, R = CO₂CH₃) e acrilonitrila (260, R' = CN), produzindo os adutos 261 (R = CN, R' = COCH₃; R = CN; R' = CO₂CH₃; R = CO₂CH₃, R' = CN) em um rendimento médio de 13%, a partir dos sais de piridínio 257 (R = CN, CO₂CH₃) (Esquema 84). Uma vez mais Büchi e col. reagiram com os dienófilos a mistura de 1,2- (259) e 1,6-di- (258) hidropiridinas, já que as 1,2- não sofreram essa reação, nas condições utilizadas. A causa desta diferença de reatividade reside, segundo os autores, no fato de haver uma maior deslocalização eletrônica no dieno 259. Na 1,2-di-hidropiridina 259, a posição do substituinte com relação às duplas conjugadas, permitiria uma conjugação estendida, inexistente no isômero 1,6- (258).

Esquema 84

Em 1986, Sundberg e col.¹⁹⁰, ao estudarem a ação de diferentes redutores sobre piridinas 3-substituídas, na presença de cloroformatos, conseguiram preparar as di-hidropiridinas correspondentes. A análise dos produtos de reação revelou que a escolha do agente redutor adequado permitia preparar 1,2-di-hidropiridinas (**262**) livres do isômero 1,6- (**263**) ou vice-versa. Este fato permitiu aos autores estender seu estudo às reações de Diels-Alder das di-hidropiridinas preparadas, desta feita com o objetivo de determinar se o substituinte em posição 3- exerceria um controle régio- e estereoquímico sobre a formação do aduto (Esquema 85).

Esquema 85

Teoricamente, a ciclo-adição de 1,2-di-hidropiridinas pode conduzir a quatro estereoisômeros (**264** e **265**) (Figura 22) e a de 1,6-di-hidropiridinas a outros quatro (**266** e **267**) (Figura 23).

Figura 22 - Quatro possíveis estereoisômeros resultantes da reação de Diels-Alder entre a 1,2-di-hidropiridina **262** e acrilato de metila.

Figura 23 - Quatro possíveis estereoisômeros resultantes da reação de Diels-Alder entre a 1,6-di-hidropiridina **263** e acrilato de metila.

Os resultados obtidos em tais reações foram os que se seguem (Tabela 4).

Tabela 4

Di-hidropiridina		Produto		
R'	isômero	Rendimento (%)	isômero	<i>endo:exo</i>
Me	1,2-	70	264	6:4
Et	1,2-	-	264	-
Et	1,6	-	266	-
MeO	1,2-	25	265	1:2
Si(Me) ₃	1,6-	60	266	1:2,5
Si(Me) ₃	1,2-	-	264	-

Os dados da tabela 4 permitem concluir que:

(i) - contrariamente ao relatado por outros autores, Sundberg e col.¹⁹⁰ demonstraram que é possível obter adutos de Diels-Alder a partir de 1,6-di-hidropiridinas.

(ii) - a regiosseletividade induzida por um grupo metoxila no anel da di-hidropiridina é contrária à de grupos alquila ou trimetil-silila.

(iii) - a configuração predominante no carbono substituído pelo grupo carbometóxi é função do substituinte presente no anel di-hidropiridínico. O aduto predominante terá estereoquímica *endo*- para grupos alquila, mas *exo*- para grupos metoxila ou tri-metilsilila.

Outra estratégia para se chegar à síntese da catarantina (248) envolvendo reações de Diels-Alder com di-hidropiridinas foi desenvolvida em 1980 por Sundberg e Bloom^{243, 244}. Esses autores utilizaram 1,2-di-hidropiridinas não substituídas (268), provenientes da redução da piridina seguindo o procedimento descrito por Fowler¹⁸⁵, e o dieno 269 no passo chave da obtenção do anel isoquinuclidínico (270). Os adutos foram obtidos nos rendimentos e proporções *exo-:endo-* descritos a seguir (Tabela 5) (Esquema 86).

Esquema 86

Tabela 5

Entrada	R	R'	Rendimento (%)	<i>exo: endo</i>
a	Et	Et	67	62:5
b	Me	Me	42	6:1
c	Me	Et	não relatado	
d	Et	Me	48	<i>exo</i> ^a

^a Acompanhado do isômero *endo-* em proporção muito pequena.

Esses mesmos autores, em 1981, aumentaram o rendimento global da síntese de alcalóides análogos aos do tipo iboga (**245**) utilizando 1,2-di-hidropiridinas substituídas por grupos não hidrolizáveis (**268**, $R' = C(CH_3)_3$, $CH_2C_6H_5$, CH_2CCl_3) como dienos e o composto **269** ($R = Me$, Et) como dienófilo²⁴⁵. Os adutos (**270**) foram obtidos nos rendimentos e proporção *exo*:-*endo*- descritos a seguir (Tabela 6).

Tabela 6

Entrada	R'	R	Rendimento (%)	<i>exo</i> : <i>endo</i>
a	$C(CH_3)_3$	Me	65	1:1
b	$CH_2C_6H_5$	Me	73	<i>exo</i> ^a
c	CH_2CCl_3	Et	31	<i>exo</i> ^a
d	CH_2CCl_3	Me	13	<i>exo</i> ^a

^a Acompanhado do isômero *endo*- em proporção muito pequena.

Com o objetivo de facilitar a desproteção do nitrogênio isoquinuclidínico, na síntese de alcalóides análogos aos do tipo iboga, Sundberg e col.²⁴⁶ reagiram o mesmo dienófilo (**269**, $R = CH_3$) com a N-carbobenzilóxi-4-metóxi-1,2-di-hidropiridina (**271**), também obtida nas condições de Fowler¹⁸⁵. O aduto 7-*exo* (**272**) foi obtido em 55% de rendimento (Esquema 87).

Esquema 87

Dienófilos (273, R' = H, Me; R'' = H, CH₂CH₂OSiMe₂t-Bu), análogos a 269, foram utilizados por Das, Marazano e Fourrey²⁴⁷, em 1981, visando sintetizar a desetilcatarantina (249). Como dieno foram utilizadas N-carbometóxi- ou N-tricloroetoxicarbonil-1,2-di-hidropiridinas (274, R = CO₂Me, CO₂CH₂CCl₃), também preparadas segundo o método de Fowler¹⁸⁵. Os adutos 275 foram obtidos nos rendimentos e proporções *exo:endo*- mostrados a seguir (Tabela 7) (Esquema 88).

Esquema 88

Tabela 7

Entrada	R	R'	R''	Rendimento (%)	<i>exo:endo</i>
a	Me	Me	H	30	3:2
b	Me	H	H	7	não relatado
c	CO ₂ CH ₂ CCl ₃	H	CH ₂ CH ₂ OTBDMS	30	<i>exo</i>

O baixo rendimento no caso da entrada b foi justificado, pelos autores, pela formação predominante (45%) de uma mistura dos dois isômeros do aduto **276**, que é o resultado de uma reação de Diels-Alder alternativa (Figura 24).

Figura 24 - Adutos predominantemente formados na adição de Diels-Alder da entrada b, Tabela 7.

Nesse mesmo ano, buscando um modelo de síntese para a (+)-catarantina (**248**), Das e col.²⁴⁸ utilizaram reações de Diels-Alder envolvendo N-benzil-3-etil-1,6-di-hidropiridina (**277**) e o dienófilo **278**, obtendo os adutos **279** como uma mistura de epímeros que foram posteriormente separados (11% *exo*- e 1,5% *endo*). Para sintetizar o dieno, esses autores partiram da N-benzil-hexa-hidro-4-piridona (**280**) (Esquema 89).

Esquema 89

i = HMDSLi, $(\text{H}_5\text{C}_6)_2\text{S}_2$, THF-HMPA; (75%) ii = NaH, EtI, THF, DMF (72%)

iii = TsNHNH₂; iv = AcOEt, 70°C (75%)

v = BuLi, TMEDA, THF (>95%)

Um fato interessante, observado pelos autores, é que a 1,6-di-hidropiridina, atuando como redutor, produziu o derivado di-hidrogenado (281) do dienófilo empregado (278) (Figura 25). Tal propriedade de di-hidropiridina não tinha sido observada, até então, em investigações análogas.

281

Figura 25 - Composto resultante da redução do dienófilo 278.

Uma 1,6-di-hidropiridina (283) análoga a 277 foi sintetizada em 60% de rendimento, a partir do cloreto de N-benzil-2-etilpiridínio (282) por Raucher e Lawrence²⁴⁹, que também buscavam sintetizar alcalóides do tipo iboga (245). A reação de Diels-Alder entre esta 1,6-di-hidropiridina (283) e metilenomalonato de dietila (284) levou ao aduto (285) em 68% de rendimento. Posteriormente, Raucher e col.²⁵⁰ utilizaram esta mesma 1,6-di-hidropiridina (283) em reações com metil- α -cloroacrilato (286) ou cloreto de α -cloroacrilóila (287), quando obtiveram os adutos (288) respectivamente em 96% (1 *endo*:-1,4 *exo*-carbometóxi) e 90% (3 *endo*:-1 *exo*-carbometóxi) de rendimento (Esquema 90).

Esquema 90

Anteriormente a este trabalho de Raucher e col.²⁵⁰, Szantay e col.²⁵¹ já haviam efetuado a reação de Diels-Alder entre N-benzilóxicarbonil-1,2-di-hidropiridina (**289**) e o dienófilo **287**, o que levou ao aduto **290** em apenas 20 % de rendimento, a partir de piridina, utilizada para gerar o dieno **289**, através do método de Fowler¹⁸⁵ (Esquema 91).

Esquema 91

Em 1988, Marazano e col.⁵¹ iniciaram estudos a fim de produzir catarantina (**248**) enantiomericamente pura. Para tanto, estes autores sintetizaram 1,2-di-hidropiridinas quirais (**291**), a partir da redução do respectivo sal de piridínio ou da hexa-hidro-4-piridona correspondente. As di-hidropiridinas foram posteriormente utilizadas como dienos em reações de Diels-Alder com acrilato de metila. Os adutos **292** e **293** foram obtidos em rendimento moderado, com um ligeiro excesso diastereomérico e com preferência do aduto *endo*-, conforme o mostrado a seguir (Tabela 8) (Esquema 92).

Esquema 92

Tabela 8

291	Condições	Rendimento (%)	<i>endo:exo</i>	d.e (<i>endo</i>)
a	Δ , 15h	35	4:1	24
a	20°C, 48h	20	4:1	33
b	Δ , 15h	28	<i>endo</i>	20
c	Δ , 15h	68	<i>endo</i>	33

A estereoquímica dos adutos *endo*- e *exo*- foi determinada através de RMN de ^1H , com base no efeito de blindagem exercido pela dupla ligação sobre H-7 no isômero *exo*-. A configuração absoluta dos isômeros **292a** e **293a** pôde ser estabelecida analisando-se o incremento do efeito nuclear Overhauser resultante da proximidade entre H-1 e o grupo metila do N-substituinte no isômero *endo*- **292a** e entre H-3' e o mesmo grupo metila no isômero *endo*- **293a** (Figura 26).

Figura 26 - Adutos **292a** e **293a**.

A introdução de um novo substituinte quiral ligado ao nitrogênio da 1,2 di-hidropiridina **291** ($R' = H$, $R^* =$ Figura 27) foi a estratégia utilizada por Marazano e col.⁴¹ para elevar a estereosseletividade da reação de Diels-Alder anteriormente citada para até 84% dentre os dois diastereoisômeros *endo*- possíveis de serem obtidos (**292a** e **293a**), conforme o mostrado a seguir (Tabela 9).

Figura 27 - 1,2-di-hidropiridinas quirais sintetizadas por Marazano e col.⁴¹.

Tabela 9

291	293:292	e.d. (%)
d (i)	6,7:1	74
d (ii)	11,5:1	84
e (i)	1,5:1	20
e (ii)	4:1	60
f (i)	1:4	60
f (ii)	1:6,1	72

Em 1995, tentando obter alcalóides marinhos (245), Marazano e col.²⁵² procuraram sintetizar algumas 1,2-di-hidropiridinas (294, R = Me, Et), a serem utilizadas como precursoras sintéticas, a partir dos respectivos sais de piridínio. Entretanto, na última etapa desta síntese, estas aminas sofreram isomerização em larga escala, resultando em uma mistura em que prevalecia o isômero 1,4- (295) (Esquema 93).

Esquema 93

Para capturar as 1,2-di-hidropiridinas **294** antes de sua isomerização, esses autores fizeram reagir o precursor **296** com acrilato de metila ou N-benzilmaleimida, quando se formaram respectivamente os adutos **297** e **298** em 40% e 65% de rendimento e com alta ou total seletividade *endo* (Esquema 94).

Esquema 94

Mais recentemente, a rota envolvendo a formação do precursor **296** (vide Esquema 93, página 100) foi aplicada à síntese de 1,2-di-hidropiridinas quirais (Esquema 95). Assim, a 1,2-di-hidropiridina **300** foi preparada a partir da 1,2,5,6-tetra-hidropiridina **299**. Submetida à reação de Diels-Alder com acrilato de metila, a 1,6-di-hidropiridina **300** produziu os adutos *endo*- **301** e **302** em 60% de rendimento²⁵³.

Esquema 95

Derivados isoquinuclidínicos, presentes em alcalóides da iboga (**245**), também foram sintetizados a partir de 2-dicianometileno-1,2-di-hidropiridina (**303**). Em 1988, Tomisawa e col.²⁵⁴, efetuaram a reação de Diels-Alder desse substrato com anidrido maleico, maleimida e N-fenilmaleimida, quando obtiveram os adutos *endo* (**304a-i**) (Esquema 96). A configuração *endo*- desses adutos foi confirmada pelo valor de $J_{1,7}$ no espectro de RMN de ^1H (com exceção do aduto **304h**).

Esquema 96

304	R	R'	R''	R'''	R''''	Rendimento (%)
a	H	H	H	H	O	6
b	H	H	H	H	NH	38
c	H	H	H	H	NC ₆ H ₅	78
d	D	H	D	H	NC ₆ H ₅	78
e	Me	H	H	H	NC ₆ H ₅	63
f	H	Me	H	H	NC ₆ H ₅	66
g	H	H	Me	H	NC ₆ H ₅	98
h	H	H	H	Me	NC ₆ H ₅	38
i	H	H	Me	H	O	12

Em 1989, substratos (**305**), análogos a **303** mas tendo como substituinte, ligado ao átomo de nitrogênio, um grupo contendo prótons metilênicos ácidos, foram utilizados, por estes autores, como dieno em reações de Diels-Alder com N-fenilmaleimida, o que resultou na formação de adutos *endo*-(**306**), nos rendimentos descritos a seguir (Tabela 10) (Esquema 97). Estes adutos foram posteriormente ciclizados, gerando um novo tipo de compostos heterocíclicos em que o anel pirrólico e isoquinuclidínico partilham o mesmo átomo de nitrogênio (**307**)²⁵⁵.

Esquema 97

Tabela 10

306	R	Rendimento 306 (%)
a	Me	60
b	C_6H_5	50
c	OMe	85
d	OEt	34

Outros compostos de interesse farmacológico contendo anéis isoquinolídicos em sua estrutura foram sintetizados a partir de reações de Diels-Alder de 1,2-di-hidropiridinas. Em 1974, Knaus e Pasutto²⁵⁶ efetuaram reações de ciclo-adição entre N-acil- (308) ou N-sulfonil-1,2-di-hidropiridinas (309) e 1,2,4-triazolina-3,5-diona (310), o que levou respectivamente aos adutos 311 e 312 (Esquema 98). As di-hidropiridinas utilizadas por estes autores foram obtidas a partir da reação de piridina com reagentes de organolítio, com posterior adição de haleto de acila ou sulfonila.

Esquema 98

311	R	R'	R''	312	R	R'	R''
a	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₆ H ₅	a	H	CH ₃	C ₆ H ₅
b	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	b	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	c	H	CH ₃	C ₂ H ₅
d	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅				
e	H	OCH ₃	C ₆ H ₅				

Dando continuidade a esse trabalho, Knaus e col.²⁵⁷ estudaram as reações de Diels-Alder envolvendo N-acil- e N-sulfonil-1,2 di-hidropiridinas (**313**) e 1,2,4-triazolina-3,5-dionas (**310**), mas, desta feita, com especial atenção à estereoquímica dos adutos obtidos (Esquema 99).

Esquema 99

Em uma série de exemplos (Tabela 11), estes autores determinaram que o aduto **314** prevalecia sobre **315**, ou seja, que havia preferência para a orientação $2R'$ -endo- $3R$ -exo, com relação à dupla olefínica. A elucidação da estereoquímica do aduto prioritário baseou-se na comparação dos espectros de RMN de ^1H do aduto obtido em maior proporção e de seu derivado, em que a dupla olefínica havia sido hidrogenada. Assim, caso o aduto apresentasse a estereoquímica mostrada para **314**, o hidrogênio ligado a C-3 deveria ser mais desblindado no aduto hidrogenado do que no aduto olefínico. Isto de fato foi observado, sendo o valor de $\Delta\delta = 0,39$.

Frente aos resultados obtidos, estes autores concluíram que o substituinte ligado ao átomo de nitrogênio da 1,2-di-hidropiridina seria o responsável pelo ataque à face mais impedida de **313**, já que seu posicionamento em posição *exo* resultaria em forte impedimento estérico com relação à ponte urazólica.

Tabela 11

314, 315	R	R'	R''	R'''	314:315 (%)
a	C ₆ H ₅	CO ₂ Et	H	C ₆ H ₅	1:0
b	C ₆ H ₅	COMe	H	C ₆ H ₅	68:32
c	H	CO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	1:0
d	H	SO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	1:0
e	H	SO ₂ C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	1:0
f	C ₆ H ₅	COC ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	1:0
g	n-C ₄ H ₉	CO ₂ Me	H	C ₆ H ₅	1:0
h	n-C ₄ H ₉	CO ₂ Me	CO ₂ Me	C ₆ H ₅	1:0
i	n-C ₄ H ₉	PO(OEt) ₂	H	C ₆ H ₅	97:0
j	C ₆ H ₅	CONHEt	H	C ₆ H ₅	1:0
k	H	CO ₂ Me	H	Et	92:0
l	H	SO ₂ Me	H	Et	89:-
m	C ₆ H ₅	COMe	H	Et	69:31
n	C ₆ H ₅	CO ₂ Me	H	H	43:26

As mesmas reações efetuadas com maleimidas (316) e as 1,2-di-hidropiridina 313b necessitaram a utilização de AlCl₃ como catalisador (Esquema 100), exceto no caso da entrada a (Tabela 12). Como, para o caso das entradas c e d (Tabela 12), não houve formação do composto 318, os autores sugeriram que houvesse maior impedimento estérico para a aproximação da maleimida, causado pelo substituinte *exo*-metoxycarbonil quando o substituinte 6-fenila é *endo*-.

Esquema 100

Tabela 12

Entrada	Catalisador	R	R'	317:318
a	-	COMe	C ₆ H ₅	75:25
b	AlCl ₃	COMe	C ₆ H ₅	69:31
c	AlCl ₃	CO ₂ Me	Me	56:0
d	AlCl ₃	CO ₂ Me	H	52:0

Em 1982 Krow e col.²⁵⁸ reexaminaram aspectos estereoquímicos relacionados a reações deste tipo, sintetizando os adutos de Diels-Alder entre 1,2-di-hidropiridinas (**313b, c**) e anidrido maleico (**319**, X = O) ou N-fenilmaleimida (**319**, X = NC₆H₅). Foram assim obtidos os adutos **320** de estereoquímica 2- carbometoxila-*exo*-3-R-*endo* (Esquema 101), em rendimentos descritos a seguir (Tabela 13). A configuração dos adutos foi determinada por reações de derivatização, por RMN de ¹H e por difração de Raios-X. A estereoquímica observada para esta reação está de acordo com as considerações mecanísticas que regem uma ciclo-adição [4+2]π, ou seja, o ataque do dienófilo se dá sobre a face menos impedida do dieno. O ataque que leva à estereoquímica 3-*exo* ocorreria pela face mais impedida e seria menos favorável devido à interações repulsivas entre o dieno e o dienófilo. A transformação química do aduto (**320**) no aduto (**317**) análogo e o registro do seu espectro de RMN de ¹H demonstraram que Knaus e col.²⁵⁷ haviam atribuído erroneamente a estereoquímica do aduto então preparado. Além disso, Krow e col.²⁵⁸ propuseram, baseados na ressonância característica de um grupo amídico, que a função N-carbonilmetóxi teria uma orientação planar e não tetraédrica como anteriormente proposto por Knaus e col.²⁵⁷.

Esquema 101

Tabela 13

Entrada	X	R	Rendimento (%)
a	NC_6H_5	C_6H_5	91
b	O	C_6H_5	90
c	NC_6H_5	H	45

Por interesse na síntese de isoquinuclidinas 3-substituídas, potenciais intermediários de produtos naturais piperidínicos, Krow e col.²⁵⁹ efetuaram reações de Diels-Alder entre N-carbetóxi-1,2-di-hidropiridinas 2-substituídas (**321**) e fenil vinilsulfona (**322**), obtendo os adutos (**323**) nos rendimentos descritos a seguir (Tabela 14), a partir do respectivo sal de piridínio, reduzido a 1,2-di-hidropiridina pelo método de Fowler¹⁸⁵ (Esquema 102). A estereoquímica dos adutos **323** ($\text{R} = \text{Me}$, Et, n-Pr, e i-Pr) foi determinada através dos espectros de RMN de ^1H de seus derivados dessulfonilados (**324**) com os de autênticos de estereoquímica já definida. Assim, foi estabelecido que os adutos **323** possuíam estereoquímica 3-*endo*.

Esquema 102

Tabela 14

323	R	Rendimento (%)
a	H	28
b	Me	50
c	Et	24
d	n-Pr	32
e	i-Pr	37

Posteriormente, Krow e col.²⁶⁰ sintetizaram uma série de 1,2-di-hidropiridinas (**326**) a partir da adição de reagentes de Grignard a piridinas substituídas (**325**), a fim de explorar seu uso em reações de Diels-Alder com N-fenilmaleimida, quando obtiveram os adutos **327** (Esquema 103).

Esquema 103

327	R	R'	R''	R'''	Rendimento (%)
a	H	H	H	CH ₃	72
b	CH ₃	H	H	H	52
c	H	H	CH ₃	H	52
d	H	CH ₃	H	H	69
e	H	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	89
f	H	H	CH ₃	CH ₃	25
g	H	CH ₃	H	CH ₃	52
h	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	33
i	CH ₃	CH ₃	H	H	60
j	H	CH ₃	CH ₃	H	60
k	CH ₃	H	CH ₃	H	94
l	H	H	CH ₂ CH ₂ -----CH ₂ CH ₂		73

Em 1972, Wiley e col.²⁶¹ sintetizaram as isoquinuclidinas **330** e **331**, respectivamente em 37% e 3,7% de rendimento, através da reação entre acrilato de metila e N-metil-1,2-di-hidropiridina (**329**), obtida através da redução do respectivo sal de piridínio (**328**) com hidreto de alumínio e lítio (Esquema 104).

Esquema 104

Aspectos estereoquímicos referentes a esta reação foram investigados por Fowler e col.²⁶² em 1980. Refluxando N-metil-1,2-di-hidropiridina (**329**) e acrilato de metila (**332**, $\text{R} = \text{H}$) em benzeno, esses autores obtiveram uma mistura de 3,2:1 dos adutos diastereoméricos *endo* (**333**, $\text{R} = \text{H}$) e *exo* (**334**, $\text{R} = \text{H}$), que foram posteriormente separados (Esquema 105). Além disso, observando os espectros de ressonância obtidos por Wiley e col.²⁶¹, Fowler e col.²⁶² concluíram que os dados relatados para o composto **331** (vide Esquema 104 acima) se deviam a uma impureza, provavelmente o dímero da N-metil-1,2-di-hidropiridina.

Quando metacrilato de metila (**332**, $\text{R} = \text{CH}_3$) foi utilizado como dienófilo, nessas reações, Fowler e col.²⁶² relataram que os adutos *endo* (**333**, $\text{R} = \text{CH}_3$) e *exo* (**334**, $\text{R} = \text{CH}_3$) foram obtidos numa proporção 0,67:1, porém sem definir qual foi o aduto predominante (Esquema 105).

Esquema 105

Fowler e col.²⁶² observaram ainda que a reação de **329** com acrilato de metila, efetuada a -10°C , conduzia ao ciclo-butano **335** (Esquema 106). O aquecimento desse composto, entretanto, regenerava os reagentes de partida. Nesse caso, a N-metil-1,2-di-hidropiridina não havia reagido como um dieno, mas sim como uma enamina, numa adição [2+2]. A utilização de metil vinilcetona no lugar de acrilato de metila conduziu apenas ao composto **336**, independentemente da condição utilizada (Esquema 106).

Esquema 106

Já a utilização do dienófilo **337** levou a uma mistura 1:2,3 de produtos **338** e **339**, em 37% de rendimento, o que mostrou que a N-metil-1,2-di-hidropiridina pode se comportar tanto como um dieno quanto como um dienófilo (Esquema 107). Outra observação efetuada por estes autores diz respeito a grupos elétron doadores em posição 3- ou 5-, que suprimem a reatividade da enamina e ativam o dieno, que reage com metil vinilcetona, formando a aduto de Diels-Alder, conforme o mostrado por Büchi e col.²⁴¹ (vide página 87).

Esquema 107

Isoquinuclidenos, gerados pela reação de Diels-Alder entre 1,2-di-hidropiridinas e compostos carbonílicos α - β -insaturados, foram utilizados com frequência na síntese de precursores de produtos naturais. Assim, Mariano e col.^{263, 264} dedicaram-se ao estudo de rearranjo aza-Claisen deste tipo de aduto (**340**), estabelecendo uma nova rota sintética para a obtenção de hidroisoquinolinas, conforme exemplificado abaixo (Esquema 108):

Esquema 108

A metodologia assim desenvolvida, associada à ciclização de Wenkert de β -aminoésteres, foi utilizada por Mariano e col²⁶⁵ para a síntese de um precursor da reserpina (Esquema 109)

Esquema 109

Analogamente, Wender e col.^{266, 267}, obtiveram um precursor da reserpina via uma cis-hidroquinolina (**341**), obtida a partir de um isoquinuclideno (**342**). Este último composto foi preparado através da reação de Diels-Alder da N-carbometóxi-1,2-dihidropiridina (**237**) com o éster etílico ou metílico do ácido 2-acetoxiacrílico (**343**) (Esquema 110).

Esquema 110

Além de reações de Diels-Alder intermoleculares envolvendo di-hidropiridinas, existem alguns exemplos na literatura de reações intramoleculares. Em 1974, Greuter e Schmid²⁶⁸ sintetizaram, a partir dos sais de piridínio (344), as 1,2-di-hidropiridinas (345) que foram posteriormente ciclizadas, o que levou à formação dos adutos 346 (Esquema 111), nos rendimentos mostrados a seguir (Tabela 15).

Esquema 111

Tabela 15

Entrada	R	R'	Rendimento (%)
a	CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH ₂	48
b	CH ₂ -C(=CH ₂)-CH=CH ₂	CH ₂ -C(=CH ₂)	10
c	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	8
d	CH ₂ -CH=C(CH ₃)-CH ₂ =CH ₂	CH ₂ -CH=C(CH ₃)	7

Durante o curso do estudo de reações de ciclo-adição de 1,2-di-hidropiridinas, Krow e col.²⁶⁹ prepararam, a partir da piridina, a N-carbetóxi-2-(3-butenil-1,2-di-hidropiridina) (347), bem como seus 3-metil e 3-etil derivados. Com estes compostos foram efetuadas reações de Diels-Alder intramoleculares, que conduziram às isoquinuclidinas tri-cíclicas (348) (Esquema 112). Através de estudos cinéticos, foi demonstrado que a velocidade de reação é maior quando R = H e menor quando R = Et, o que indica que efeitos estéricos prevalecem sobre efeitos eletrônicos no decorrer desta ciclo-adição.

Esquema 112

Posteriormente, dando continuidade a esse trabalho, Krow e col.²⁷⁰ sintetizaram 1-carbetóxi-4-alkil- (349) e 1-carbetóxi-5-alkil- (350) 2-(3-butenil)-1,2-di-hidropiridinas, preparadas de maneira análoga à di-hidropiridina 347. De posse destes compostos, Krow e col. efetuaram uma série de reações de Diels-Alder intramoleculares (Esquema 113), esperando que um grupo alkila nas posições 4- e 5- aumentassem a energia do HOMO do dieno, sem exercer interações estéricas, o que aumentaria a velocidade de obtenção dos adutos 351 e 352, respectivamente. Entretanto, ainda que as velocidades de ciclo-adição para as 1,2-di-hidropiridinas 4- substituídas fossem semelhantes, todas foram inferiores àquela observada para a respectiva 1,2-di-hidropiridina não substituída (347, R = H). Os substituintes alquílicos em posição 5- aumentaram a velocidade da reação conforme o esperado.

Esquema 113

Esquema 115

Passaremos, a seguir, a apresentar e discutir os resultados obtidos no presente trabalho, cujo planejamento se baseou na conhecida utilidade de 1,2-di-hidropiridinas na construção de esqueletos carbônicos rígidos, mormente através de reações de ciclo-adição.