UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE QUÍMICA

**β -ENAMINO ÉSTERES COMO PRECURSORES DE ANÁLOGOS
DO GABA E DE DI-HIDROPIRIDINAS**

Érika Rocha da Silva Gonçalo

Tese de Doutorado

Orientadora: Helena Maria Carvalho Ferraz

SÃO PAULO-SP

Data do Depósito do Trabalho na SPG: 05/10/2006.

(Cinco de outubro de dois mil e seis)

Ao meu *Neguinho* e minha *Bichinha*.

Os amores de minha vida!

O amor é dado a pieguices, sendo assim, Roberto Carlos é bem apropriado.

Como é Grande o Meu Amor Por Vocês

Composição: Roberto Carlos / Erasmo Carlos (com algumas modificações)

Eu tenho tanto pra lhes falar
Mas com palavras não sei dizer
Como é grande o meu amor por vocês
E não há nada pra comparar
Para poder lhes explicar
Como é grande o meu amor por vocês
Nem mesmo o céu, nem as estrelas
Nem mesmo o mar e o infinito
Não é maior que o meu amor
Nem mais bonito
Me desespero a procurar
Alguma forma de lhes falar
Como é grande o meu amor por vocês
Nunca se esqueçam nenhum segundo
Que eu tenho o amor maior do mundo
Como é grande o meu amor por vocês

“Muitos pensam que a pesquisa científica é uma atividade puramente racional, na qual o objetivismo lógico é o único mecanismo capaz de gerar conhecimento. Como resultado, os cientistas são vistos como insensíveis e limitados, um grupo de pessoas que corrompem a beleza da Natureza ao analisá-la matematicamente. Essa generalização, como a maioria das generalizações, me parece profundamente injusta, já que ela não incorpora a motivação mais importante do cientista, o seu fascínio pela Natureza e seus mistérios. *Que outro motivo justificaria a dedicação de toda uma vida ao estudo dos fenômenos naturais, senão uma profunda veneração pela sua beleza?*”

Marcelo Gleiser – A Dança do Universo

AGRADECIMENTOS

“O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

Fernando Pessoa

Será que existe algo tão difícil como expressar nossos sentimentos? Não para um químico orgânico sintético, como o próprio nome diz, sintético, desprovido de qualquer influência externa. Obvio que isso é ironia, pois sabemos que para além do sentimento *“existe razão que a própria razão desconhece”*.

Pois cá estou eu, uma pretensa química orgânica sintética pronta para escrever os agradecimentos da minha tese. Mas como diz a tia Helena, ninguém é obrigado a escrever agradecimento. Isso é verdade. Mas como estava dizendo no início, é muito difícil expressar nossos sentimentos, e o que acaba acontecendo é uma repetição do formalismo acadêmico nessa pequena área não monitorada.

Pelo menos aqui, vamos ser livres! Mas não se preocupem meus amigos, não vou “Tiagar”!!! Devido a enorme importância desse libelo, quem aqui estiver nomeado, ficará eternizado para a “História da Química”, na honrada prateleira da biblioteca do conjunto das químicas na USP. Já que fiz o meu marketing, vou fiscalizar a lista de empréstimos!

Bem, uma das primeiras coisas que aprendi com a *Nossa Guia* (plagiando Elio Gaspari) é dispor os dados em ordem cronológica crescente, e não decrescente como estava acostumada a fazer nos currículos.

Contudo, também não vou fugir muito do formalismo, pois pretendo relacionar meus agradecimentos em mentores acadêmicos, membros da família, amigos e companheiros nesta jornada:

Mainha e Painho, nesse trabalho encontram-se parte de vocês, pois vocês sempre me incentivaram a lutar pelo que eu acreditava e nunca duvidaram que esse dia fosse acontecer.

Às minhas irmãs, Bi e Amelinha, obrigado por existirem e fazerem parte de minha vida.

Às minhas tias, Dulce e Deuscélia, por estarem sempre tão presentes em minha vida. Aprendi a valorizar os laços familiares com vocês. É muito confortante saber que sempre existirá alguém ao nosso lado.

Às minhas avós, Nicéia e Miuça. Tem coisa mais gostosa que vó?! Fale a verdade.

À turminha do baixo clero, Carol, Clarinha, meu sobrinho lindo Leo.

À minha sogra, D. Cleusa, por sua generosidade e apoio em todos os momentos.

Todos têm pelo menos um professor que marcou sua vida. Não sou diferente.

Ao meu professor de química, Guilherme, que sempre demonstrou paixão no que fazia. E ao meu professor de história, famoso Tonhão, onde aprendi a consolidar um pensamento crítico sobre a realidade, fazendo as relações com os fatos históricos. Olhe, eu ainda devolvo seu livro, *Anarquistas*.

Aos professores da Universidade Federal de Viçosa, Paulo Gontijo, Luis Cláudio e Per Christian, que me iniciaram ao mundo da química e sempre estiveram disponíveis a responder meus questionamentos.

Aos amigos da UFV, Soninha, Maila, Cristiano, Nilton, Janine, Sérgio, Julian, Hamiltinho, Regi, Sosô, ½ Quilo, Marconi, Rafael, a todos companheiros do DCE/Alternativa e a todos companheiros do movimento estudantil. Vocês fizeram parte de uma fase de muitas transformações em minha vida.

Aos professores da Universidade Federal do Paraná, Emika, Fábio, Alfredo, Tic, Adélia, Mangrich.

Aos amigos da UFPR, Alcindo, Bento, Fernanda, Arnoldo, Aldo, companheiros do DCE/Indignação e do ME, muito obrigado pela receptividade e carinho de todos vocês.

Aos professores da Universidade de Brasília, Peter Bakuzis, Gouvan, Olívia, Carlos Kleber, Inês, Pastori, Bob e Mol.

À Marcinha, por sua orientação no mestrado, sua amizade com valiosas discussões e troca de idéias.

Aos amigos da UnB, Meme, Renatinha, Marciana, Formoso, Sassá, Vanessa, Ana Karina, Elói, Andréa, Ângelo, Leo, Maurício, Marcelo, Rafael, Ligia, Otilie e a turma toda que sempre fizeram do minhocão um lugar alegre e divertido para conviver.

Aos amigos de Sampa, Maurição, Marcos, Márcia, Ivo, Aninha, Renata, Bit, amigos da Plural, Ana Odila, Gilmar, Emília, Ione, Paulo, Rita, Valdir, Soade, Yasmim e Edmar.

Aos funcionários do IQ/ISP, em especial ao pessoal da SPG, Cibeles, Milton e Emiliano.

À FAPESP, pela bolsa concedida.

Donald Braben relata em seu livro, *Ser Cientista – O Espírito de Aventura em Ciência e Tecnologia*: *“Da mesma forma que muitas outras atividades, a ciência é extremamente social, e a profundidade e a extensão do conhecimento de alguém e seu grau de entusiasmo pelo*

trabalho, com frequência, dependem crucialmente das condições de seu relacionamento com amigos e colegas.”

Também acredito que em um ambiente agradável de trabalho nosso entusiasmo aumenta. E como diz o Joca (nosso marketeiro): “Você acabou de entrar no laboratório mais legal do Instituto de Química (ou pelo menos do B11).” Então, fiz a escolha certa. E realmente, as amizades que construí em nosso lab foram daquele tipo: *“pro que der e vier”* e *“para sempre”*. Aos amigos de ontem, de hoje e de sempre:

Ao Ti, pela entrega completa na nossa amizade, por ser verdadeiro e amigo. A nossa cumplicidade não necessita de palavras, basta um olhar.

Ao Marquito e a Grazi, eu amo vocês!

Ao Joca, por ser parte integrante dessa grande família, coordenando a todos com seus maneirismos típicos e transmitindo as informações do mundo real para a Matrix.

Ao Luiz Sidney, pelas estimulantes conversas nas nossas caminhadas ao cachorro-quente, onde eu sempre aprendia alguma coisa.

À Bombis, por sua amizade e pelo compartilhamento profícuo de idéias.

À Fernandinha e Carlinha, a turma do balaco baco.

Aos amigos, D. Rosa, Beleza, Miroca, Andréa, Wendel, Martinha, Gui, Samir, Luis Rogério, Luiz Fernando, Raquel, Claudinha, Juliano, Alexandra, Eli, Vânia, Fabiana, Sonedson, pela convivência solidária em todos os momentos.

Aos nossos primos ricos, os Comasséticos, pela convivência harmoniosa, tirando algumas explosões.

E é claro, à *Nossa Guia*, minha orientadora, Helena, pela fonte de inspiração e conhecimento, que proporcionou a realização desse trabalho. Oh Cumade Maria! Você sempre ofereceu uma troca permanente de idéias, elucidando e esclarecendo muitas dúvidas. Um exemplo a ser seguido. Te adoro!

ÍNDICE

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
OBJETIVOS.....	11
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1.1. ENAMINONAS: ESTRUTURA E REATIVIDADE.....	13
1.2. ENAMINONAS: PREPARAÇÕES E APLICAÇÕES SINTÉTICAS.....	16
1.2.1. Métodos de preparação.....	16
1.2.2. Aplicações sintéticas.....	24
1.3. IODOCICLOFUNCIONALIZAÇÃO.....	38
2. ANÁLOGOS DO GABA.....	43
2.1. INTRODUÇÃO.....	43
2.1.1. Drogas e neurotransmissores.....	43
2.1.2. Síntese de análogos do GABA.....	43
2.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
2.2.1. Estudo reacional empregando espectrometria de massas.....	54
2.2.2. Biorredução de análogos do GABA.....	64
3. DI-HIDROPIRIDINAS.....	81
3.1. INTRODUÇÃO.....	81
3.1.1. Mecanismo de ação dos antagonistas dos canais de cálcio.....	81
3.1.2. Síntese de 1,4-di-hidropiridinas.....	84
3.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	96
3.2.1. Preparação dos β -ceto ésteres.....	96
3.2.2. Preparação dos heterociclos nitrogenados.....	106
4. CONCLUSÕES.....	112
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	114
5.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS REFERENTES AO CAPÍTULO 2.....	115

5.2. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS REFERENTES AO CAPÍTULO 3.....	125
---	-----

ESPECTROS.....	
----------------	--

138

REFERÊNCIAS.....	
------------------	--

253

RESUMO

Nesta tese foi empregada a iodociclofuncionalização de β -enamino ésteres para obtenção de análogos conformacionalmente restritos do ácido γ -aminobutírico (GABA) e de 4-aril-1,4-di-hidropiridinas (DHP's).

Foram preparados ciclopentanos trissubstituídos a partir de β -enamino ésteres cíclicos, com o objetivo de investigar o mecanismo desta reação. Utilizando ESI(+)-MS/MS, foi possível identificar e caracterizar os intermediários bicíclicos catiônicos, confirmando que a reação se processa através de uma S_N2 intramolecular.

A biorredução do grupo acetila existente nos ciclopentanos, utilizando raízes de *Daucus carota* e células íntegras de *Aspergillus terreus* CCT 3320 e *Rhizopus oryzae* CCT 4964, forneceu novos análogos oticamente ativos do GABA, com excelente enantiosseletividade.

Também foram preparados iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros, contendo um grupo arila na posição 4 do anel tetra-hidropiridínico, cuja desidroiotação forneceu os respectivos derivados 1,4-di-hidropiridínicos.

ABSTRACT

This thesis presents a study of iodo-cyclization of β -enamino esters in order to obtain conformationally restricted analogues of γ -amino butiric acid (GABA) and of 1,4-dihydropyridines (DHP's).

Trisubstituted cyclopentanes were obtained from iodo- β -enamino esters and the mechanism of their formation was proposed and corroborated by (+)-ESI-MS/MS through the interception and structural characterization of the key bicyclic iminium ion intermediates.

Optically active GABA analogues have been prepared in high enantiomeric excesses (up to >99%) by bioreduction of the keto group in cyclopentane derivatives using whole fungal cells of *Aspergillus terreus* CCT 3320, *Rhizopus oryzae* CCT 4964 and *Daucus carota* root.

4-aryl-1,4,5,6-tetrahydropyridine derivatives were synthesized by iodo-cyclization of α -alkenyl- β -enamino esters and 4-phenyl-1,4-dihydropyridine derivatives were obtained after base-promoted dehydroiodination of the corresponding cyclic iodo- β -enamino esters.

OBJETIVOS

Ciclizações eletrofílicas mediadas por iodo têm sido objeto de estudo em nosso laboratório para obtenção de heterociclos oxigenados e nitrogenados. Os heterociclos são importantes alvos sintéticos em síntese orgânica, estando presente no esqueleto carbônico de diversos produtos naturais, fármacos e agroquímicos.

Neste trabalho pretendemos empregar a iodociclofuncionalização de β -enamino ésteres para obtenção de moléculas com potencial atividade biológica.

As 4-aril-1,4-di-hidropiridinas (DHP's) e os análogos conformacionalmente restritos do ácido γ -aminobutírico (GABA) foram as estruturas escolhidas, devido à importância farmacológica desses compostos e à viabilidade de aplicação da iodociclofuncionalização para obtenção dos mesmos.

Dessa forma, planejamos utilizar β -enamino ésteres substituídos com uma cadeia homoalílica na síntese de heterociclos nitrogenados de seis membros, que seriam precursores de análogos do GABA e de DHP's. O Esquema 1 apresenta um resumo da seqüência sintética proposta.

Esquema 1

CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma das linhas de trabalho do nosso grupo de pesquisa tem sido a utilização de ciclofuncionalização eletrofílica, particularmente para obtenção de heterociclos nitrogenados a partir de enaminonas. Três teses de doutorado^{1,2,3} e quatro dissertações de mestrado^{4,5,6,7} foram defendidas, em nosso laboratório, abordando esse tema.

Como uma quantidade considerável de trabalhos dedicados à preparação e à aplicação sintética de β -enaminonas continua a aparecer freqüentemente na literatura, pretendemos, neste item, discutir a química de enaminonas e sua utilização em ciclizações eletrofílicas mediadas por iodo para obtenção de heterociclos nitrogenados. Dessa forma, não faremos uma revisão exhaustiva da literatura e sim uma atualização do período de 2002 até a presente data, dando um enfoque na reatividade e nas aplicações sintéticas desse versátil grupo de compostos.

1.1. ENAMINONAS: ESTRUTURA E REATIVIDADE

β -Enaminonas podem ser definidas como sendo compostos β -enamino carbonílicos - derivados de β -dicetonas, β -ceto ésteres e, por extensão, de outros análogos de compostos β -dicarbonílicos - que apresentam o sistema conjugado $N-C=C-C=O$. Os representantes mais comuns desta classe são as β -enamino cetonas (amidas vinílogas), os β -enamino ésteres (uretanas ou carbamatos vinílogos) e outras estruturas análogas, como pode ser visto na Figura 1.

Figura 1. Os diversos tipos de β -enaminonas.

As formas tautoméricas que as β -enaminonas podem adotar são enol-imina (**A**), ceto-imina (**B**) e ceto-enamina (**C**). Na grande maioria dos casos, a forma predominante em que se encontram as β -enaminonas é a ceto-enamina (**C**), que é estabilizada pela contribuição da forma polar (**D**) (Figura 2). Estudos de ressonância confirmam a contribuição da forma **D**, sendo a sua existência a provável explicação da formação de enaminonas em água, pois tal forma pode ser solvatada pela água, inibindo a hidrólise da enaminona formada.

Figura 2. Formas tautoméricas das enaminonas.

O tautomerismo imino-enamina pode favorecer o equilíbrio conformacional e as enaminonas podem adotar quatro possíveis conformações (Figura 3). Quando $R^1 = H$, o conformero *cis-s-cis* pode ser estabilizado por ligação de hidrogênio intramolecular, sendo provavelmente o conformero de maior proporção.

Figura 3. Conformações das enaminonas.

Tanto a reatividade como as propriedades físico-químicas das β -enaminonas estão relacionadas com a conformação e a distribuição eletrônica do sistema $N_a-C_b=C_c-C_d=O_e$, que possui três centros nucleofílicos (*a-c-e*) e dois eletrofílicos (*b-d*), como pode ser visto na Figura 4. A possibilidade tanto de ataques eletrofílicos quanto nucleofílicos faz das β -enaminonas intermediários reacionais versáteis e com vasta aplicação sintética.

Figura 4. Centros reativos das enaminonas.

1.2. ENAMINONAS: PREPARAÇÕES E APLICAÇÕES SINTÉTICAS

1.2.1. MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Nos últimos anos, algumas revisões interessantes e bastante gerais foram publicadas, cobrindo a literatura até início de 2003. Em recente revisão, Ferraz e Pereira relatam uma série de métodos de preparação de enaminonas. Kascheres *et al.* relatam os recentes avanços sobre preparação, reatividade e atividade biológica de enamino cetonas e enamino tionas, bem como sua utilização na preparação de compostos heterocíclicos. Elassar e El-Khair discutem alguns métodos de preparação e aplicações sintéticas das enaminonas. Revisões anteriores cobrem a literatura até início da década de 1990. Uma revisão mais específica, versando sobre pirróis, cita alguns exemplos de preparação destes a partir de enaminonas.

Uma das maneiras mais usuais de classificar a preparação de enaminonas é através do tipo da reação empregada - como condensação, adição, acilação de enaminas e abertura de heterociclos. A preparação mais conhecida de β -enaminonas envolve a condensação direta de compostos β -dicarbonílicos com aminas, em refluxo com solventes aromáticos e remoção azeotrópica da água. Muitas adaptações nesse processo têm sido feitas, como o uso de suporte sólido, irradiação por microondas, ultra-som, líquido iônico e diversos catalisadores.

Uma outra abordagem, adotada por Katritzky *et al.* classifica a preparação de enaminonas de acordo com a ligação que está sendo formada, como mostrado no Esquema 2.

Esquema 2

Para a formação da ligação **a**, cinco métodos são conhecidos: **(i)** reações de compostos 1,3-dicarbonílicos com aminas na presença de catalisadores; **(ii)** adição de aminas a acilacetilenos; **(iii)** aminação de cetonas α,β -insaturadas olefinas assistida por paládio ou aminação com metoxilaminas na presença de base; **(iv)** adição de aminas a 1,1-dióxidos 3-oxo-2,3-di-hidroxitiofeno com extrusão de dióxido de enxofre e **(v)** substituição de grupos como alquiltioila, imidazoila e metoxila (**X**).

A clivagem oxidativa de percloratos de piridínio com peróxido de hidrogênio gera enaminonas via formação da ligação **d** (rota **xi**). A preparação de enaminonas via ligação **b** pode ser obtida por: **(vi)** acoplamento de silil enol éteres com sulfonatos de oxima; **(vii)** reação de cloretos de imidoila com acetoni tributilestano na presença de paládio; **(viii)** reação com enolatos de cetonas e **(ix)** reação de nitrilas com cetonas na presença de base. As enaminonas podem ser preparadas em bons rendimentos pela ligação **c**, através da reação de cetimidas com ésteres ou acilbenzotriazóis (rota **x**).

Nesse mesmo trabalho, uma série de imidoilbenzotriazóis foi preparada por Katritzky *et al.*,²¹ reagindo amidas secundárias com 1-cloro-1-*H*-benzotriazol na presença de trifetilfosfina. Os imidoilbenzotriazóis preparados foram utilizados na síntese de β -enamino cetonas através da substituição da benzotriazoila com silil enolatos (Esquema 3).

Esquema 3

Em trabalho recente, Gholap *et al.* relatam a preparação de uma série de β -enaminonas, usando como catalisador cloreto de sílica para promover a reação sob condições heterogêneas, e líquido iônico para as condições homogêneas. Uma variedade de substratos, incluindo acetato de amônio, aminas aromáticas e aminas alifáticas, foi condensada com compostos dicarbonílicos, à temperatura ambiente e com tempos reacionais baixos, em excelentes rendimentos. Exemplos ilustrativos encontram-se no Esquema 4.

Esquema 4

Dando continuidade a trabalhos anteriores, a irradiação por microondas (MO) foi utilizada por Braibante *et al.* para obter uma série de β -enaminonas derivadas de α -amino ésteres. As reações também foram efetuadas utilizando como suporte sólido K-10 e KSF na presença de trietilamina, conforme exemplos mostrados no Esquema 5.

Esquema 5

Dalpozzo *et al.* utilizaram triflato de érbio(III) como catalisador na preparação de aldiminas, cetiminas e enaminonas. Exemplos representativos encontram-se no Esquema 6. Um fato curioso é que o uso de solventes anidros ou de agentes secantes aumentou o tempo reacional e diminuiu o rendimento. Uma possível explicação seria de que somente cátions hidratados poderiam agir como ácidos de Lewis. Assim, para a reação ser catalisada, seria necessária uma pequena quantidade de água para dissociar o triflato de érbio(III) e ativar o catalisador (Esquema 7).

Esquema 6

Esquema 7

Bartoli *et al.* empregaram o perclorato de zinco $[\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ para a condensação de β -ceto ésteres com aminas primárias, secundárias, benzílicas e aromáticas em excelentes rendimentos (Esquema 8). Como essa reação é sensível a efeitos estéricos, quando são empregadas aminas impedidas e/ou β -ceto ésteres que possuem substituintes na posição α , é necessário que se aqueça o sistema na temperatura de refluxo (40 °C). O catalisador empregado neste sistema também é bastante reativo, estável ao ar, de baixo custo e pode ser recuperado. Exemplos ilustrativos podem ser vistos no Esquema 8.

Esquema 8

Khosropour *et al.* relataram a síntese de β -enaminonas em bons rendimentos (63-98%), empregando trifluoracetado de bismuto(III) em quantidades catalíticas, conforme exemplificado no Esquema 9. São utilizadas aminas alifáticas e aromáticas e o catalisador é recuperado e reutilizado. Esse procedimento é bastante interessante, porque além de utilizar água como solvente, emprega um catalisador que é estável em meio aquoso, de baixo custo e pouco tóxico.

Esquema 9

Reddy *et al.* sintetizaram uma série de β -enaminonas através de cicloadição [3+2] de enonas ativadas por ácido de Lewis com alquil azidas. O intermediário 1,2,3-triazolínico sofre rearranjo *in situ*, através de uma contração de anel, fornecendo as enaminonas correspondentes, como se vê no exemplo do Esquema 10. Vários ácidos de Lewis, como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TFA, TiCl_4 , MeAlCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ e ácido tríflico, foram utilizados, sendo que os melhores resultados foram obtidos empregando-se TMSOTf.

Esquema 10

Tendo em vista a importância sintética de α -iodobenaminonas, Kim *et al.* prepararam uma série desses compostos usando iodo e trietilamina em excelentes rendimentos (Esquema 11).

Esquema 11

β -Trifluormetilenaminonas foram preparadas estereosseletivamente pela reação de amidas com acetileto trifluormetilado de lítio e também através da adição de aminas a β -clorovinil- β -trifluormetilcetonas.

Outras preparações de enaminonas que podem ser encontradas na literatura são: a partir de isoxazóis,¹ e de β -clorovinilcetonas, reações assistidas por microondas,² e preparação de enaminonas fluoradas.^{3,4}

1.2.2. APLICAÇÕES SINTÉTICAS

A procura de métodos cada vez mais eficientes de preparação de enaminonas está relacionada com a variedade de reações em que estes compostos podem ser empregados, principalmente na síntese de heterociclos dos mais variados tipos. Vários fármacos e agroquímicos são heterociclos, bem como inúmeros aditivos e modificadores usados na indústria de cosméticos, armazenagem e plásticos.

Duas revisões relatam a síntese de heterociclos a partir de 3-(dimetilamino)propenonatos e de enaminonas quirais. Em outra revisão, Svete apresenta resultados específicos sobre a síntese de pirazóis funcionalizados.

Usando enaminonas derivadas da cânfora, o mesmo grupo de pesquisa descreve a síntese de pirazóis, através da ciclocondensação com hidrazina mostrada no Esquema 12. Inicialmente ocorre a substituição do grupo dimetilamino pela hidrazina formando a eneidrazina, que, após ciclização e desidratação, fornece o pirazol correspondente.

Esquema 12

A partir de β -enaminonas sililadas, que foram obtidas por clivagem redutiva de sililmetilisoxazóis, Calle *et al.* sintetizaram sililpirazóis. Após a hidrogenação catalítica dos isoxazóis sililados, reagiram-se as enaminonas formadas com hidrazinas para obtenção do anel pirazólico sililado. Alguns exemplos são demonstrados no Esquema 13.

Esquema 13

Estratégia semelhante de ciclocondensação foi utilizada para obtenção de pirazóis trifluorometilados, pela reação de trifluorometilenaminonas com hidrazinas monossustituídas.

Pirazóis opticamente puros foram obtidos a partir de lactamas ativadas derivadas do ácido itacônico (Esquema 14). A enaminona, formada a partir da tiolactama, sofre um ataque binucleofílico da hidrazina obtendo-se o pirazol correspondente.

Estratégia similar foi utilizada pelo mesmo grupo para obter ω -heterociclos α -amino ácidos com diferentes padrões de substituição.

Esquema 14

A preparação de 1,2,3-triazóis foi relatada por Melo *et al.* utilizando a 5,7-dinitro-3-diazo-isatina e mesilazida como compostos de transferência do grupo diazo para enaminonas, conforme mostrado no Esquema 15.

Esquema 15

Demir *et al.* sintetizaram pirróis funcionalizados através da condensação de compostos 2-propinil-1,3-dicarbonílicos com aminas, catalisada por ácido trifluoracético. Inicialmente ocorre a aminação do composto carbonílico, seguida da ciclização regioselectiva (5-*exo-dig*) da enaminona e posterior aromatização com formação do anel pirrólico. Um exemplo é mostrado no Esquema 16.

Esquema 16

Em trabalho anterior, o mesmo grupo preparou pirróis 1,2,3,5-tetrassubstituídos a partir de enaminonas (Esquema 17).

Esquema 17

Pirróis funcionalizados também foram obtidos pela propargilação de enaminonas, seguida de uma hidroaminação intramolecular catalisada por nitrato de prata (Esquema 18).

Esquema 18

Singh *et al.* descrevem a obtenção de 2-pirrolidinonas, 1,5-di-hidro-2-pirrolonas e pirrolidinas *N*-substituídas (Esquema 19). O aduto de Baylis-Hillman é obtido através da reação do 3-isoxazolcarbaldeído com acrilato de metila. A hidrogenólise do aduto de Baylis-Hillman leva a uma enaminona, que sofre ciclização intramolecular fornecendo a pirrolidina correspondente.

Os estudos da hidrogenação catalítica dos adutos de Baylis-Hilman foram apresentados em trabalho anterior.

Esquema 19

White e Ihle relatam seus estudos de fotociclicização [2+2] intramolecular seguida de uma retro Mannich de enaminonas a partir da triptamina e β -fenetilaminas, gerando Δ^1 -pirrolinas (Esquema 20).

Esquema 20

Uma série de 6-arilpiridinas 2,3-dissubstituídas foi preparada por condensação de enaminonas, usando isopropanol (IPA) e K-10 como suporte sólido . A reação das enamino cetonas com acetoacetato de etila forneceu o derivado piridínico em bons rendimentos, como pode ser visto no Esquema 21.

Esquema 21

Davis *et al.* desenvolveram uma metodologia para a preparação de derivados piperidínicos 2,4,5-trissubstituídos a partir de δ -amino β -ceto éster enaminonas. Esse protocolo é baseado numa seqüência de cinco etapas “one-pot”, que envolve a formação da enaminona com dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA), hidrólise, adição de Michael intramolecular seguida de uma eliminação tipo retro-Michael e proteção com Boc. Após hidrogenação, foi obtido o intermediário enólico chave, que constitui a síntese formal da pseudodistomina B, uma vez que o

mesmo intermediário foi obtido por Ma e Sun para a síntese assimétrica do triacetato da pseudodistomina B (Esquema 22).

Esquema 22

Através da reação de ciclização de enaminonas com cloretos de acroíla, foram obtidos derivados de piridinonas (Esquema 23). A reação de aza-anelação não foi bem sucedida quando foram utilizados outros eletrófilos, como anidrido malêico, dicarboxilato de dimetilacetileno e propiolato de etila.

Esquema 23

A aza-anelação intramolecular de β -enaminonas também foi utilizada por Cunha *et al.* para obtenção de 2-piridonas (Esquema 24). A reação de enaminonas acíclicas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum forneceu *N*-adutos e/ou *C*-adutos das enaminonas em bons rendimentos, sendo o *C*-aduto utilizado como precursor de 2-piridonas.

Esquema 24

As enaminonas, como materiais de partida na síntese de diversos heterociclos, vêm sendo sistematicamente explorada pelo grupo do Elnagdi em vários trabalhos. Um exemplo pode ser visto no Esquema 25, onde foi preparada a piridona a partir da reação da enaminona com o cianoacetato de etila na presença de hidreto de sódio.

Esquema 25

Kidemet *et al.* desenvolveram um método para a preparação de *N*-fenil-2-aminopirimidinas através da ciclocondensação de *N*-fenilguanidinas com enaminonas na presença de DBU, sem uso de solvente. Um exemplo de formação do anel pirimidínico é mostrado no Esquema 26.

Esquema 26

Tetra-hidropirimidinas foram obtidas através do refluxo de enaminonas em metanol com diaminas e formaldeído (Esquema 27). Em trabalho anterior, o mesmo grupo utilizou aminas primárias para obtenção de tetra-hidropirimidinas.

Esquema 27

Muitos derivados quinolínicos podem ser preparados a partir de enaminonas. Si *et al.* prepararam enaminonas através da adição de aminas à tripla ligação de mesilatos de α,α,α -triclorometilpropargila, que são usados na preparação de 2-fenil-4-diclorometilquinolinas (Esquema 28).

Esquema 28

Outra série de derivados quinolínicos e indolizidínicos foi sintetizada a partir de hidróxi enaminonas via oxidação catalisada por paládio.

Back *et al.* sintetizaram os alcalóides quinolizidínicos, (-)-lasubina II e mirtina, através da redução estereosseletiva e dessulfonilação de enaminonas cíclicas, como exemplificado no Esquema 29 para a preparação da quinolizidina (-)-lasubina II.

Esquema 29

Michael *et al.* prepararam uma série de esqueletos indolizidínicos por ciclização de enaminonas através de hidrólise ácida e ativação do ácido carboxílico como anidrido (Esquema 30). Em trabalho anterior, Michael *et al.* utilizaram β -sulfonil enaminonas para a síntese de indolizidinonas.

Esquema 30

Pombo-Villar e Sorensen utilizaram a reação de Heck intramolecular de haloenaminonas para obtenção de indolonas e carbazolonas (Esquema 31). A enaminona foi formada através da condensação da 2-iodoanilina com a cicloexano-1,3-diona, que, após ciclização catalisada por paládio, forneceu a carbazolona em 95% de rendimento.

Esquema 31

As enaminonas são bastante utilizadas na preparação de γ -amino álcoois, que são unidades estruturais presentes em diversos compostos com propriedades farmacológicas e produtos naturais biologicamente ativos. O método mais utilizado para se obter γ -amino álcoois é a redução estereosseletiva de β -enamino cetonas, usando-se agentes redutores como LiBH_4 na presença de CeCl_3 e $\text{NaBH}_4/\text{AcOH}$.

Um procedimento de redução diastereosseletiva da dupla ligação da enaminona, para obtenção de derivados quirais de β -amino ácidos, é através da hidrogenação catalítica. Ikemoto *et al.* utilizaram PtO_2 como catalisador e a fenilglicina amida (PGA) como auxiliar quiral na hidrogenação diastereosseletiva de uma série de enaminonas (Esquema 32).

Esquema 32

Outras reações, onde as enaminonas são usadas como intermediários sintéticos, são encontradas na literatura com uma variedade de aplicações.

De uma maneira geral, no desenvolvimento de novos métodos para a preparação de β -enaminonas, observa-se uma preocupação em diminuir o tempo reacional e aumentar os rendimentos, além de utilizar catalisadores estáveis, acessíveis e menos prejudiciais, empregar sistemas que tenham um menor impacto ambiental e evitar o uso de solventes.

O aperfeiçoamento das metodologias de preparação de enaminonas, assim como sua grande versatilidade reacional, tem contribuído para que essa classe de compostos se torne cada vez mais utilizada como intermediários sintéticos, principalmente na síntese de heterociclos.

1.3. IODOCICLOFUNCIONALIZAÇÃO

A funcionalização de uma dupla ligação promovida por um eletrófilo é uma das reações mais utilizadas em síntese orgânica. Em 1904, Bougault descreveu a primeira iodolactonização, que consistiu da ciclização de um ácido carboxílico insaturado, utilizando o iodo como eletrófilo para ativação da dupla ligação.

O termo ciclofuncionalização foi introduzido por Clive, em 1977, para definir processos de ciclizações intramoleculares mediados por um ataque eletrofílico a uma dupla ou tripla ligação, em que o eletrófilo se incorpora ao produto.

O mecanismo reacional pode se dar através da formação de um intermediário halônio, que rapidamente sofre o ataque de um nucleófilo interno ou em um mecanismo concertado com o ataque do nucleófilo em um complexo π do halogênio com a dupla ou tripla ligação (Figura 5).

Figura 5. Interação eletrófilo-alceno.

A estereo e a regiosseletividade da ciclização dependerão de diversos fatores, como condição reacional (cinética ou termodinâmica), natureza do eletrófilo, estrutura do material de partida (*E* ou *Z*), configuração e substituintes nas posições alílicas e homoalílicas da dupla ou tripla ligação (Figura 6).

Figura 6. Ciclização *exo* ou *endo*.

Muitos eletrófilos têm sido utilizados para ativação da dupla ou tripla ligação, como Hg^+ , ArSe^+ , ArTeCl_2^+ , TI^+ , Br^+ . No caso da iodociclização, além do iodo elementar, outras fontes de iodônio também são utilizadas, como monocloreto de iodo (I-Cl), monobrometo de iodo (I-Br), acetado de iodônio (I-OAc), *N*-iodossuccinimida (NIS), tetrafluoroborato bispiridina iodônio (Py_2IBF_4). Mais recentemente, eletrófilos quirais de iodo têm sido investigados.

A iodociclização tem sido aplicada na obtenção de diversos tipos de sistemas cíclicos, através de O-ciclização (furanos, lactonas, oxetanos), C-ciclização (policiclos aromáticos), S-ciclização (tiazolidinonas) e N-ciclizações (pirróis, pirrolidinas, indóis, quinolinas, isoquinolinas).

Nosso grupo de pesquisa tem utilizado a ciclofuncionalização para obtenção de heterociclos oxigenados e nitrogenados. Alguns exemplos de iodociclofuncionalização de compostos β -dicarbonílicos para obtenção de derivados furânicos e pirânicos podem ser vistos no Esquema 35. A ciclização ocorre via ataque nucleofílico da forma enólica da carbonila à dupla ligação.

Esquema 35

Exemplos do uso de compostos β -enamino carbonílicos como precursores de derivados pirrólicos e indólicos são mostrados no Esquema 36.

Esquema 36

A iodociclofuncionalização de compostos alquenil- β -enamino carbonílicos agrega a facilidade de manuseio e o baixo custo do iodo com a versatilidade reacional das enaminonas, tornando-se uma importante ferramenta sintética na obtenção de heterociclos nitrogenados.

CAPÍTULO 2 – ANÁLOGOS DO GABA

2. ANÁLOGOS DO GABA

2.1. INTRODUÇÃO

2.1.1. DROGAS E NEUROTRANSMISSORES

As drogas psicoativas atuam imitando, amplificando, bloqueando ou alterando os efeitos das moléculas mensageiras chamadas de neurotransmissores. Os neurotransmissores atuam na comunicação entre os neurônios e/ou músculos (sinapses) por uma ação eletroquímica, através de uma diferença de potencial gerada por uma falta ou excesso de íons.

Do ponto de vista funcional, há quatro tipos de canais iônicos importantes, três para cátions (sódio, cálcio e potássio) e um para ânion (cloreto). A permeabilidade desses canais é regulada pela ativação de receptores que a eles estão acoplados, como os receptores colinérgicos nicotínicos, GABA_A, glutamato, glicina e 5-HT₃ da 5-hidroxitriptamina. Quando a droga causa o mesmo efeito que o neurotransmissor ela é chamada de agonista no receptor. No caso das moléculas que se ligam ao receptor e não emitem respostas, são chamadas de antagonistas ou bloqueadores.

Os neurotransmissores (NT's) podem atuar obtendo uma resposta direta, sendo: i) NT's excitatórios que abrem os canais de cátions, causando uma despolarização. Exemplos: acetilcolina, glutamato, serotonina; ou ii) NT's inibidores que abrem os canais de ânions, causando uma hiperpolarização do neurônio. Exemplo: glicina, ácido γ -aminobutírico (GABA).

2.1.2. SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO GABA

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um dos maiores neurotransmissores inibidores do sistema nervoso central. Estima-se que em 60-70% de todas as sinapses do sistema nervoso

central o GABA esteja presente. Ele estaria envolvido em diversos distúrbios neurológicos, como ansiedade, dor e epilepsia. Muitos análogos conformacionalmente restritos do GABA têm sido utilizados para se investigar as relações estrutura-atividade nos receptores que envolvem o ácido γ -aminobutírico. Contudo, a maioria desses estudos emprega misturas racêmicas, ao invés de utilizar isômeros enantiomericamente resolvidos. Dessa forma, estratégias de síntese de análogos do GABA têm sido desenvolvidas, principalmente de análogos conformacionalmente restritos (Figura 7).

A vantagem de utilizar compostos conformacionalmente restritos nos estudos biológicos é que se pode aumentar a potência da molécula pela estabilização do confômero biologicamente ativo, reduzindo a entropia ao se ligar ao sítio enzimático, diminuindo a degradação pela eliminação de confômeros metabolizados e melhorando a seletividade pela eliminação de confômeros que dão respostas biológicas indesejáveis.

Figura 7. GABA e análogos conformacionalmente restritos.

Derivados do GABA β -substituídos desempenham um papel importante no funcionamento do sistema nervoso central. Um dos derivados mais utilizados é o baclofen, que

foi introduzido no tratamento da contração muscular em 1973, sendo um agonista seletivo no receptor GABA_B. Apesar de somente o enantiômero *R* possuir atividade biológica, o baclofen é comercializado na forma racêmica (Lioresal[®], Baclon[®]) para o tratamento de esclerose múltipla e paralisia cerebral.

Sudalai *et al.* reportam a síntese enantiosseletiva do (*R*)-baclofen, onde a introdução do centro estereogênico é realizada através da redução catalítica do β-ceto éster com Ru(II)-(S)-BINAP (Esquema 37).

Esquema 37

Outros derivados do baclofen foram obtidos por Carpes e Correia que prepararam uma série de análogos do GABA a partir de derivados do rolipram. A etapa chave consiste numa arilação de Heck-Matsuda em 3-pirrolinas com sais de diazônio com diferentes substituintes no anel benzênico, como pode ser visto no Esquema 38. A mesma estratégia foi utilizada pelo grupo na obtenção do rolipram em escala de multigramas.

Esquema 38

Mita *et al.* desenvolveram uma versão assimétrica de adição conjugada de cianetos utilizando catalisadores quirais de gadolínio gerados a partir de $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ e ligantes derivados

da glicose. O procedimento foi aplicado na síntese assimétrica da pregabalina, um análogo do GABA que possui atividade anticonvulsivante, ansiolítica e analgésica, como mostrado no Esquema 39.

Esquema 39

Felluga *et al.* relatam a preparação dos enantiômeros do baclofen através da resolução cinética enzimática com a α -quimiotripsina. Após a resolução enzimática, os produtos foram separados e reduzidos para obtenção enantiosseletiva do baclofen (Esquema 40). Em trabalho anterior, o mesmo grupo empregou a dessimetrização enzimática com hidrolases para obtenção de (*R*) e (*S*)-homo- β -prolina, que são análogos conformacionalmente restritos do GABA.

Esquema 40

Ito *et al.* prepararam uma série de derivados do GABA a partir de *N*-alquenilcarbamatos, através de uma transferência intramolecular do grupo éster mediada por zircônio, em rendimentos que variam de 40-80% (Esquema 41).

Esquema 41

Outra série de análogos do GABA foi preparada por Camps *et al.* usando como etapa chave a desracemização de β -ciano ácidos, empregando a (S)-N-fenilpantolactama como auxiliar quiral. Após coluna cromatográfica e hidrólise, os compostos foram preparados a partir dos ciano ácidos enantiomericamente enriquecidos (Esquema 42).

Esquema 42

Estratégia semelhante foi utilizada por Duke *et al.* que sintetizaram análogos de 2-MeGABA resolvendo o sistema através da separação cromatográfica dos diastereoisômeros obtidos da esterificação com (-)-(*R*)-pantolactona. É demonstrado no Esquema 43 que o esqueleto carbônico dos derivados do GABA foi construído através da esterificação do ácido tíglico, bromação alílica e acoplamento com a ftalimida de potássio.

Esquema 43

Aguirre *et al.* apresentam uma metodologia para síntese assimétrica de análogos do GABA β,β -dialquilado. O α -ciano éster inicial é derivado do álcool (1*S*, 2*R*, 10*R*)-10-dicicloexilsulfamoilisoborneol, conhecido como álcool de (-)-Oppolzer. A sequência reacional, mostrada no Esquema 44, é baseada em α -benzilação diastereosseletiva do ciano éster, homologação de Arndt-Eistert, com o rearranjo de Wolff da diazocetona; redução da nitrila e hidrólise da lactama, com a obtenção do ácido (*S*)- γ -amino- β -benzil- β -metilbutírico.

Esquema 44

Aitken *et al.* empregaram a pirólise rápida sobre vácuo (FVP) para obtenção de análogos do GABA quirais a partir de aminoácidos enantiomericamente puros. Após a reação do aminoácido com a fosforana, o ílideo é submetido a FVP, produzindo o éster acetilênico que por

hidrogenação catalítica resulta na desproteção do nitrogênio e hidrogenação da tripla ligação, formando o derivado quiral do GABA (Esquema 45).

Esquema 45

Nieto *et al.* utilizaram ciclopentanoaminas como intermediários-chave na preparação de nucleosídeos carbocíclicos, que levou à formação de análogos do GABA. O isocianato foi preparado através da degradação oxidativa do carboxilato com tetraacetato de chumbo, que após hidrólise forneceu o ciclopentano correspondente (Esquema 46).

Esquema 46

Hodgson *et al.* obtêm uma série de ciclopentanos funcionalizados assimetricamente através da hidroboração de ciclopentenos. Um exemplo é mostrado no Esquema 47, onde o ciclopenteno é preparado a partir do monoácido, via formação do cloreto e subsequente rearranjo de Curtius e após a hidroboração são obtidos os diastereoisômeros numa proporção de 95:5. O diastereoisômero em maior proporção é convertido no análogo do GABA através da mesilação do álcool, substituição com cianeto e hidrólise ácida.

Esquema 47

Pan e Silverman sintetizaram o análogo GABA fluorado com o objetivo de estudar a atividade biológica inibitória do composto. O grupo 1,1-difluormetileno foi inserido através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons com dietil(difluormetil)fosfonato, que após desproteção com nitrato de amônio e cério (CAN) e hidrólise forneceu o ciclopentano fluorado (Esquema 48).

Esquema 48

Em seus estudos de síntese de análogos conformacionalmente restritos do GABA como potenciais inibidores da GABA aminotransferase, Silverman e Wang prepararam compostos fluorados com anéis de cinco e de seis membros. No Esquema 49, a rota sintética inicia com aminação direta do ácido di-hidroxilado, hidrogenação do anel aromático com ródio, seguida de proteção dos grupos amino e ácido. A cetona foi formada após oxidação pela periodinana de Dess-Martin, seguida de tratamento com trifluoreto de dietilamino enxofre (DAST) para fornecer o composto fluorado. Após a desproteção dos grupos amino e ácido, o cicloexano difluorado foi sintetizado na sua forma racêmica.

Esquema 49

2.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1. ESTUDO REACIONAL EMPREGANDO ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Nos estudos anteriores do grupo na preparação de heterociclos, foram obtidos derivados furânicos, pirânicos, pirrólicos e indólicos, utilizando a ciclofuncionalização como estratégia sintética. Após a ciclização mediada por eletrófilos, como I_2 , PhSeBr e ArTeCl₃, os heterociclos eram submetidos a desidroiotação promovida por base. Quando esse procedimento era adotado para heterociclos nitrogenados de seis membros, o produto de eliminação não era observado. Dessa forma, as condições reacionais foram modificadas e no trabalho realizado por Pereira,¹ os iodo- β -enamino ésteres cíclicos foram tratados com trietilamina, levando à formação de outros produtos. Pela análise dos espectros de RMN 1H e ^{13}C estes produtos foram caracterizados como ciclopentanos trissubstituídos com suas respectivas configurações relativas (Esquema 50). Efetuou-se um estudo dessa reação com diferentes substituintes no nitrogênio e os melhores resultados foram obtidos usando o grupo benzila como substituinte.

Esquema 50

O mecanismo proposto envolveria a formação de um sal de imínio intermediário que, por hidrólise, forneceria o ciclopentano trissubstituído. Como foi constatado anteriormente, essa reação era sensível a efeitos eletrônicos. Assim, a proposta inicial do nosso projeto seria dar continuidade a esse trabalho, preparando uma série de ciclopentanos com diferentes padrões de substituição para estudar os possíveis efeitos estéricos no decurso reacional. Como a etapa lenta da reação seria a formação do intermediário bicíclico, pensamos em substituintes nas posições R¹ e R² do anel ciclopentânico, como pode ser visto no Esquema 51.

Esquema 51

Para tanto, seria necessário sintetizar haletos homoalílicos substituídos. Iniciamos assim a tentativa de preparação do haleto homoalílico (Esquema 52). O iodeto homoalílico poderia ser sintetizado através da sequência sintética mostrada no Esquema 52, que consiste na dialquilação do acetoacetato de etila, redução da carbonila da cetona, eliminação do grupo hidroxila, redução da carbonila do éster e obtenção do haleto por substituição.

Esquema 52

As tentativas da α -dialquilação do acetoacetato de etila com hidreto de sódio forneceram, além do produto dialquilado **1**, produto monoalquilado **2** e material de partida. Resolvemos mudar o método de α -alquilação, passando a usar o suporte sólido com alumina impregnada com etóxido de sódio, tendo obtido o produto dialquilado **1** e traços do composto **2** (Esquema 53). Nas primeiras tentativas, observou-se que o produto era arrastado pela bomba de vácuo, sendo necessária a destilação do solvente da reação.

Esquema 53

A redução do ceto éster dialquilado foi realizada usando-se $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$, obtendo-se o β -hidróxi éster **3** em 79% de rendimento. Tentou-se, para a desidratação do β -hidróxi éster **3**, catálise ácida com o sistema Dean Stark, mas esta não levou ao produto desejado. Então, optamos por fazer uma eliminação do tipo E_2 para não haver a possibilidade de formação do carbocátion e migração da metila. Desse modo, fizemos um teste com SOCl_2 , piridina, benzeno, que forneceu o produto de eliminação **4**, mas com outros subprodutos (Esquema 54).

Esquema 54

A dificuldade de sintetizar os haletos homoalílicos, devido ao grande número de etapas e o custo elevado de alguns de seus precursores, nos levou a procurar alternativas para estudar o mecanismo reacional. Observando na literatura um crescente número de artigos que utilizam a espectrometria de massas, em especial o *electrospray*, para elucidação mecanística em diversas reações, vislumbramos a possibilidade de utilizar essa técnica em nosso sistema.

No processo de ionização ESI (*electrospray ionization*) os íons são formados em solução, e não mais na fase gasosa, eliminando-se então os problemas de volatilização de substâncias termolábeis e macromoléculas. Na Figura 8, pode ser visto um esquema de uma estrutura típica de uma fonte de *electrospray*, onde a ionização é produzida por um *spray* do analito através de um tubo capilar com alto potencial aplicado.

Figura 8. Fonte de *electrospray*.

A Figura 9 mostra o aparelho de Micromass Q-ToF usado em nossos experimentos no Laboratório Thomson na Universidade Estadual de Campinas.

Figura 9. Aparelho de Micromass Q-Tof.

Os ciclopentanos **12**, **13** e **14** foram preparados seguindo procedimento descrito anteriormente.¹ Como pode ser observado no Esquema 55, iniciamos a rota sintética com a alquilação do acetoacetato de etila com o brometo homoalílico, formando o β -alquenil- β -ceto éster **5**. As β -enaminonas foram preparadas através da condensação do ceto éster **5** com as aminas (benzilamina, anilina e *p*-metóxianilina) em suporte sólido (Al_2O_3), sendo que os β -enamino ésteres **7** e **8** foram utilizados sem prévia purificação. Após a iodociclicização dos β -enamino ésteres acíclicos, foram obtidos os iodo- β -enamino ésteres cíclicos **9**, **10** e **11**, que

após tratamento com trietilamina em refluxo de tolueno forneceram os ciclopentanos trissubstituídos **12**, **13** e **14** em bons rendimentos.

Esquema 55

Após a preparação dos compostos, fizemos um estudo empregando ESI(+)-MS e experimentos de MS/MS para a identificação e caracterização dos intermediários catiônicos na reação dos iodo-*N*-aril- β -enamino ésteres cíclicos **10** e **11** e do iodo-*N*-benzil- β -enamino éster cíclico **9** com Et₃N. No Esquema 56 é mostrado o mecanismo proposto: ataque nucleofílico intramolecular de C3 em C7 e deslocamento do iodeto pela sua forma zwitteriônica **9**, formação do sal de imínio bicíclico **15**, que por hidrólise estereosseletiva formaria o ciclopentano **12** com estereoquímica *cis* entre os grupos amino e cetona.

Esquema 56

O mecanismo da ciclização foi estudado através dos intermediários presentes no meio reacional envolvidos pelo monitoramento da reação de ciclização por ESI-(+)-MS seguidos por experimentos de MS/MS.

Tendo em vista o mecanismo reacional proposto, somente a espécie intermediária bicíclica teria carga para ser identificada no experimento, mas é esperado que os iodo- β -enamino ésters cíclicos e os ciclopentanos trissubstituídos, apesar de neutras, em solução de solventes próticos como metanol possam estar em equilíbrio com suas espécies protonadas $[M + H]^+$ para serem analisadas.

Inicialmente fizemos o monitoramento da reação por ESI-MS com uma solução de tolueno/metanol 1:1 do iodo-*N*-fenil- β -enamino éster **10** (1 equiv.), Et₃N (1 equiv.) a 25 °C, que foi sendo injetada no aparelho com o fluxo de 0,01 mL/min. É importante salientar que a água necessária para promoção da hidrólise e formação do ciclopentano, está presente nos solventes utilizados.

Desta forma no espectro de ESI(+)-MS do monitoramento da reação nas condições experimentais descritas, foram identificados os substratos $[\mathbf{10} + H]^+$ com m/z 386, o intermediário bicíclico $\mathbf{16}^+$ com m/z 258 e o produto protonado $[\mathbf{13} + H]^+$ m/z 276, como pode ser visto na Figura 10, que mostra o espectro de ESI(+)-MS do composto **10**.

Figura 10. Espectros de ESI(+)-MS nas condições experimentais da reação do iodo- β -enamino éster **10** com Et₃N.

Para caracterização estrutural inequívoca do intermediário catiônico **16⁺** foi realizado experimento de ESI-MS/MS, onde o pico de massa m/z 258 foi selecionado por dissociação induzida por colisão (CID) com argônio. A Figura 11 mostra que a fragmentação obtida do intermediário bicíclico **16⁺** corrobora a estrutura proposta.

Figura 11. Espectro de ESI(+)-MS/MS do intermediário bicíclico 16^+ de m/z 258.

Os experimentos também foram realizados com os iodo- β -enamino ésteres **9** e **11**. No experimento de ESI(+)-MS foram identificados os picos dos substratos protonados $[\mathbf{9} + \text{H}]^+$ m/z 400 e $[\mathbf{11} + \text{H}]^+$ m/z 416, os intermediários $\mathbf{15}^+$ de m/z 272 e $\mathbf{17}^+$ de m/z 288 e os produtos finais protonados $[\mathbf{12} + \text{H}]^+$ de m/z 290 e $[\mathbf{14} + \text{H}]^+$ de m/z 306 (Figura 12).

O mesmo padrão de fragmentação foi observado para o intermediário bicíclico **15**⁺ no experimento de ESI(+)-MS/MS como mostrado na Figura 13. O Espectro de ESI-MS/MS do intermediário bicíclico **17**⁺ indicou a contaminação por espécies isobáricas.

Figura 12. Espectros de ESI(+)-MS nas condições experimentais da reação dos iodo- β -enamino ésteres **9** e **11** com Et₃N.

Figura 13. Espectro de ESI(+)-MS/MS do intermediário bicíclico 15^+ de m/z 272.

O Esquema 57 resume as etapas reacionais, mostrando as espécies reacionais envolvidas com suas respectivas massas que foram interceptadas e caracterizadas por ESI-MS/MS. Os intermediários catiônicos 15^+ , 16^+ e 17^+ tiveram suas estruturas determinadas através de experimentos de MS/MS, sendo que os dados obtidos corroboram o mecanismo proposto anteriormente, ou seja, reação de S_N2 intramolecular com posterior hidrólise dos íons de imínio bicíclicos.

Esquema 57

2.2.2. BIORREDUÇÃO DE ANÁLOGOS DO GABA

O uso de catalisadores naturais para aplicação sintética tem crescido bastante, sobretudo nas últimas décadas. As dificuldades da biocatálise foram aos poucos superadas pelas vantagens do emprego de enzimas na síntese assimétrica. Além disso, as enzimas constituem uma classe de catalisadores altamente específicos, atuando em condições moderadas de temperatura, pH e pressão, resultando ao final do processo em efluentes menos poluentes.

Com o intuito de obter análogos do GABA homoquirais, decidimos utilizar a biocatálise como ferramenta nessa parte do projeto. Tendo em vista resultados anteriores promissores de redução de acetofenonas, iniciamos os nossos estudos enzimáticos para a redução do grupo acetila dos ciclopentanos sintetizados.

Para obtenção dos padrões racêmicos, fizemos a redução do ciclopentano **13** com NaBH_4 (Esquema 58). Apesar do álcool **18** possuir três centros quirais, são obtidos quatro isômeros do produto, pois partimos de um par de enantiômeros do substrato.

Esquema 58

Para a reação de biocatálise foram utilizadas células do fungo *Aspergillus terreus* CCT 3320. Assim, em um estudo preliminar, o ciclopentano **13** foi submetido à biorredução por três dias em tampão fosfato (Esquema 59).

Esquema 59

Podemos observar na Figura 14, no espectro de CGEM do composto **13** o surgimento de um pico em 18,2 minutos com m/z 257, que é a massa do ciclopentano **13** menos dezoito unidades. Isso acontece devido a desidratação do composto **13** no cromatógrafo a gás, formando a enamina cíclica **20**. Devido à aproximação estrutural dos grupos amino e cetona (*cis*) do composto **13**, ocorre um ataque nucleofílico da amina na cetona seguida de desidratação e formação da enamina **20** (Esquema 60).

Esquema 60

Mas, também podemos notar, no espectro de CGEM da biorredução do composto **13**, o aparecimento do pico em 21,4 minutos com m/z 277 referente ao composto **18**. O pico do composto **13**, em 20,2 minutos, quase não é observado (Figura 14).

Figura 14. (a) Cromatograma do ciclopentano 13; (b) Cromatograma do produto de biorredução; (c) EM da enamina 20; (d) EM do ciclopentano 13; (e) EM do álcool 18.

Devido à reação intramolecular que ocorre entre os grupos amino e a cetona do ciclopentano **13**, a quantidade real de cetona que está sendo consumida acaba não sendo detectada, dificultando a análise da biorreação por cromatografia gasosa. Mesmo assim, foi possível observar o pico de formação do produto.

Visto a viabilidade inicial da biorredução do ciclopentano **13** com células íntegras de *Aspergillus terreus* CCT 3320, estendemos o estudo de biorredução da carbonila utilizando células íntegras de *Rhizopus oryzae* CCT 4964 e raízes de *Daucus carota* (cenoura), tendo sido observado o produto de redução do grupo acetila.

Os outros dois ciclopentanos **12** e **14** foram estudados também em pequena escala. Os três biocatalisadores promoveram a redução do grupo cetônico nos ciclopentanos **13** e **14**. No ciclopentano **12** não foi possível verificar a formação do álcool correspondente após cinco dias de reação (Esquema 61).

Esquema 61

Foi realizada a redução do ciclopentano **14** com NaBH_4 , sendo obtido o álcool **19** em 90% de rendimento (Esquema 62).

Esquema 62

O ciclopentano **12** mostrou resistência na redução da carbonila tanto na tentativa de redução com NaBH_4 como na biorredução. Talvez, devido à maior liberdade rotacional do grupo benzila, o composto **12** poderia adotar uma conformação onde houvesse uma interação com os orbitais π da carbonila da cetona com o anel aromático, impedindo uma face de sofrer o ataque do hidreto, já que a outra estaria impedida pelo grupo éster.

No estudo dos métodos cromatográficos para o monitoramento reacional, tentamos determinar os padrões por CG acoplado com coluna quiral de β -ciclodextrina, mas não conseguimos a separação dos picos diastereoméricos.

Decidimos realizar as análises por CLAE com a coluna Cyclobond I 2000 SN (β -ciclodextrina + S-(+)-1-nafitiletilisocianato), mas não obtivemos resultados satisfatórios. Mudamos a coluna para uma do tipo OD com celulose tris(3,5-dimetilfenilcarbamato), onde foram obtidos os melhores resultados dos padrões racêmicos. Dessa forma resolvemos investir nessa coluna para separação analítica os compostos. Os resultados obtidos serão discutidos separadamente para cada composto.

2.2.2.1. Biorredução do ciclopentano 13

Dando continuidade às análises de CLAE para determinar a melhor condição de separação analítica do ciclopentano **13** e de seu álcool correspondente **18**, mudamos a polaridade da coluna OD de 95:05 (hexano:isopropanol) para 98:02 (hexano:isopropanol). Os resultados obtidos podem ser visto na Figura 15, onde foi possível estabelecer a condição de separação por CLAE para a análise das reações de biorredução.

Figura 15. Cromatogramas dos padrões racêmicos dos compostos 13 e 18.

Desse modo realizamos as reações biocatalíticas com o ciclopentano **13** com células íntegras de *Aspergillus terreus* CCT 3320, *Rhizopus oryzae* CCT 4964 e raízes de *Daucus carota*. Os dados obtidos estão detalhados na Tabela 1. Podemos observar que tanto a *D. carota* como o *R. oryzae* promovem uma excelente biorredução com alto excesso enantiomérico (>99% e.e.) (entradas 1-4, Tabela 1). Para ambos os biocatalisadores há um consumo alto do substrato. Já no caso da reação com *A. terreus*, o excesso enantiomérico de um dos álcoois decresce e o consumo da cetona é baixo (entradas 5-6, Tabela 1). Os cromatogramas das reações podem ser vistos na Figura 16.

É importante salientar que para cada isômero da cetona **13** forma-se somente um enantiômero do álcool **18**.

O rendimento isolado foi obtido a partir da reação do ciclopentano **13** com a *D. carota* por três dias. Após purificação por coluna cromatográfica *flash* gradiente em sílica gel (200-400 mesh) (Hexano/AcOEt), foram obtidos os álcoois **18a** e **18b** em 75% de rendimento.

Tabela 1 – Resultados das reações de biorredução do ciclopentano 13.

Entrada	Biocatalisador	Tempo (dias)	Proporção a cetona (%)	Proporção a álcoois (%)	e.e.(%) cetona	e.e. (%) álcoois 18a 18b	
1	<i>D. carota</i>	3	47	53	17	>99	>99
2	<i>D. carota</i>	5	18	82	53	>99	>99
3	<i>R. oryzae</i>	3	20	80	55	>99	>99
4	<i>R. oryzae</i>	5	12	88	38	>99	>99
5	<i>A. terreus</i>	3	58	42	14	>99	88
6	<i>A. terreus</i>	5	53	47	23	>99	85

^a Proporção determinada por CLAE

* Peak Report ***

NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.527	2827846	112966			27.4895	
2	10.204	1984773	60134	V		19.2940	
3	24.005	1683416	24226	SV		16.3645	
4	31.581	3790981	39579			36.8521	

10287021	236806	100.0000
----------	--------	----------

* Peak Report ***

NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.698	1661617	59945			13.7446	
2	10.349	512126	15321	V		4.2362	
3	23.825	3865888	53977			31.9778	
4	31.387	6045641	62751			50.0414	

12089272	191974	100.0000
----------	--------	----------

* Peak Report ***

NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.746	2299004	96838			15.8045	
2	10.414	663185	27170	V		4.5591	
3	23.856	6899227	95990	V		47.4288	
4	31.552	4685052	48505			32.2077	

14546507	268604	100.0000
----------	--------	----------

R. oryzae

(3 dias)

* Peak Report ***							
NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.799	924666	35783			8.3514	
2	10.467	415334	9357	V		3.7512	
3	23.844	6877830	96046	V		62.1195	
4	31.454	2854096	30541			25.7778	
		11071925	172327	100.0000

* Peak Report ***							
NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.601	4698744	187382			24.8333	
2	10.253	6288318	174343	SV		33.2343	
3	23.484	3281203	48200	SV		17.9415	
4	27.619	279474	4351	TV		1.4770	
5	30.821	4373411	48196			23.1139	
		18921150	462471	100.0000

* Peak Report ***							
NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	9.644	6036429	249467			20.4531	
2	10.289	9633539	264697	SV		32.6411	
3	23.916	6388834	89779			21.6475	
4	28.156	548007	7590	V		1.8568	
5	31.509	6906583	71987			23.4014	
		29513492	683519	100.0000			

Figura 16

2.2.2.2. Biorredução do ciclopentano 14

Fizemos o estudo de separação dos padrões racêmicos por CLAE do ciclopentano **14** e do álcool **19** na coluna do tipo OD nas polaridades de 95:05 e 98:02 (hexano:IPA) para obter a melhor condição de separação. Como pode ser observado na Figura 17, a proporção de 98:02 (Hex:IPA) apresentou a melhor separação dos compostos.

95:02 (Hex:IPA)

95:02 (Hex:IPA)

Figura 17. Cromatogramas dos padrões racêmicos dos compostos 14 e 19.

Após a obtenção dos padrões cromatográficos, o ciclopentano **14** foi submetido a biorredução com *D. carota*, *R. oryzae* e *A. terreus*. A reação com a *D. carota* mostrou o melhor resultado tanto para a cetona **14**, como para o álcool **19** (entradas 1-2, Tabela 2). A reação com *R. oryzae* também apresentou excelentes excessos enantioméricos para os álcoois **19a** e **19b**, mas para a cetona **14** o excesso diminuiu (entradas 3-4, Tabela 2). Na reação com *A. terreus* perdeu-se enantiosseletividade na cetona **14** e no álcool **19** e a conversão da cetona **14** foi baixa (entradas 5-6, Tabela 2). Os cromatogramas das biorreações estão apresentados na Figura 18.

O rendimento isolado foi obtido a partir da reação do ciclopentano **14** com *D. carota*, por três dias. Após purificação por coluna cromatográfica *flash* gradiente em sílica-gel (200-400 mesh) (Hexano/AcOEt), foram obtidos os álcoois **19a** e **19b** em 65% de rendimento.

Tabela 2 – Resultados das biorreduções do ciclopentano 14.

Entrada	Biocatalisador	Tempo (dias)	Proporção a cetona (%)	Proporção a álcoois (%)	e.e.(%) cetona	e.e. (%) álcoois 19a 19b	
1	<i>D. carota</i>	3	20	80	>99	>99	>99
2	<i>D. carota</i>	5	17	83	>99	>99	>99
3	<i>R. oryzae</i>	3	27	73	84	>99	>99
4	<i>R. oryzae</i>	5	10	90	-	>99	>99
5	<i>A. terreus</i>	3	69	31	19	>99	88
6	<i>A. terreus</i>	5	54	46	29	>99	86

a Proporção determinada por CLAE

Peak Report ***

O	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	12.619	3554024	89426	SV		20.0023	
2	31.479	6101690	60135	S		34.3408	
3	56.221	8112354	48719	V		45.6569	

17768067	193280	100.0000
----------	--------	----------

Peak Report ***

O	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	12.658	3292016	82589	S		17.3238	
2	31.601	6833549	67670	S		35.9607	
3	55.898	8877275	53088	S		46.7155	

19002840	203346	100.0000
----------	--------	----------

* Peak Report ***

NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	12.690	1423140	28771	V		24.4837	
2	15.363	123421	2585	V		2.1233	
3	31.214	3073703	26249			52.8800	
4	50.742	1192335	8360	SV		20.5129	
		5812599	65965				
						100.0000

Peak Report ***

NO	TIME	AREA	HEIGHT	MK	IDNO	CONC	NAME
1	12.716	158458	2716			9.9585	
2	31.420	1179077	10386			74.1005	
3	50.717	253652	2029			15.9411	
		1591187	15131				
						100.0000	

Figura 18

2.2.2.3. Separação preparativa dos álcoois 19a e 19b

Iniciamos o estudo de separação em escala preparativa dos álcoois **19a** e **19b**. Como os álcoois formados na biorredução são diastereoisômeros, tentamos separá-los por coluna

cromatográfica rápida, mas somente obtivemos frações enriquecidas por um dos diastereoisômeros, não sendo possível a separação por esse procedimento.

Decidimos tentar a separação por placa preparativa. Fizemos um estudo de separação com várias misturas de solventes em CCD , onde o melhor resultado obtido foi usando uma mistura de 2% Hex:IPA, eluindo sete vezes a placa. Assim, tentamos separar os álcoois **19a** e **19b** por placa preparativa com essa mistura de solventes, mas não conseguimos reproduzir a separação em escala preparativa.

Outra possibilidade seria tentar a separação por CLAE. Como não disponibilizamos de colunas semipreparativas quirais de CLAE, utilizamos uma coluna semipreparativa com sílica e uma coluna semipreparativa do tipo ODS, que possui o grupo octadecila na fase estacionária. As condições utilizadas são mostradas na Tabela 3.

Após várias tentativas, não foi possível a separação dos diastereoisômeros. Acreditamos que os álcoois ficassem retidos na coluna, pois só quando utilizávamos uma mistura de 50:50 de Hex:IPA, é que um grande pico largo era observado, referente aos álcoois.

Tabela 3

Coluna	Proporção de Hex:IPA	Fluxo (mL/min)
ODS	100:0	1,0
ODS	98:02	1,0

ODS	90:10	1,0
ODS	80:20	1,0
ODS	70:30	1,0
ODS	60:40	1,0
ODS	50:50	1,0
ODS	40:60	1,0
Sílica	98:02	1,0
Sílica	95:05	1,0
Sílica	90:10	1,0
Sílica	95:05	2,0
Sílica	80:20	2,0
Sílica	50:50	2,0
Sílica	95:05	3,0
Sílica	90:10	3,0
Sílica	80:20	3,0
Sílica	50:50	3,0

Numa tentativa de separação prévia das cetonas antes de submetê-las a biorredução, fizemos um estudo de hidrólise enzimática do grupo éster dos ciclopentanos **13** e **14**. Mas no *screening* de lipases realizado, não observamos a hidrólise do éster, sendo recuperado todo o material de partida.

Dessa forma, enviamos amostras da mistura diastereomérica para o Laboratório de Síntese Orgânica – CLAE, na Universidade Federal de São Carlos, para o estudo de separação por CLAE em coluna quiral.

A separação preparativa dos álcoois **19a** e **19b** foi realizada utilizando coluna do tipo AD-NUCLEOSIL (QC-160), usando como fase móvel hexano:etanol (9:1) com uma vazão de 3,0 mL/min. Os cromatogramas de separação dos diastereoisômeros **19a** e **19b** podem ser vistos na Figura 19.

Figura 19

Com a separação preparativa foi possível determinar a rotação ótica dos álcoois enantiomericamente puros: 1º Diastereoisômero **19a**: $[\alpha]_D = +34,87$; 2º Diastereoisômero **19b**: $[\alpha]_D = -26,42$.

Podemos observar na Figura 20, o espectro de RMN ^1H da mistura diastereomérica do composto **19**. O sinal característico onde se observa a presença dos dois diastereoisômeros são os dois duplos dubletos localizados em δ 2,42 e 2,49, referentes a um dos hidrogênios metilênicos do carbono 2 (H_b -C2). Cada duplo dubleto pertence a um diastereoisômero. O outro

hidrogênio do carbono 2 (H_a-C2) aparece como multiplete na região de δ 1,51-1,67 junto com H_a-C5 .

F
i
g
u
r
a

20.

Esp
ectr
o
de
RM
N

1H do composto 19.

Quando analisamos os espectros de RMN 1H dos compostos separados, observamos que aparece somente um duplo dubleto no espectro referente a H_b-C2 . Na Figura 21, podem ser vistas as expansões dos espectros de RMN 1H de H_b-C2 da mistura diastereomérica e dos compostos **19a** e **19b** enantiomericamente puros.

Figura 21. Expansões do espectro de RMN ^1H do composto 19 relativo ao sinal de H_b -C2:

(a) composto 19, (b) 1 $^\circ$ diastereoisômero 19a e (c) 2 $^\circ$ diastereoisômero 19b.

CAPÍTULO 3 – DI-HIDROPIRIDINAS

3. DI-HIDROPIRIDINAS

3.1. INTRODUÇÃO

3.1.1. MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTAGONISTAS DOS CANAIS DE CÁLCIO

A hipertensão arterial é um fator de risco importante no estabelecimento e desenvolvimento de patologias cardio e/ou cerebrovasculares. Grandes investimentos são realizados pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos e formulações que garantam maior eficácia terapêutica e menores efeitos adversos. No Brasil, existem dois milhões de pacientes com insuficiência cardíaca e 240 mil novos casos por ano. Os medicamentos de uso corrente para o tratamento da hipertensão arterial podem ser divididos em seis grupos: diuréticos, inibidores adrenérgicos, vasodilatadores diretos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, *antagonistas dos canais de cálcio* e antagonistas do receptor da angiotensina II.

Os antagonistas dos canais de cálcio podem ser agrupados em quatro famílias com características químicas e farmacológicas diferentes: os derivados das di-hidropiridinas (nifedipina, nitrendipina, felodipina, lacidipina, amlodipina, isradipina); dos benzodiazepínicos (diltiazem); das fenilalquilaminas (loperamida, verapamil) e do tetralol (mibefradil) (Figura 1).

Figura 22. Derivados de: (a) di-hidropiridinas; (b) benzodiazepínicos; (c) fenilalquilaminas; (d) tetralol.

O íon cálcio é um importante mensageiro intracelular, sendo fundamental nos mecanismos de excitação e contração da musculatura lisa do miocárdio e dos vasos. Ele penetra no citoplasma celular através de diferentes canais. No sistema cardiovascular, os canais mais importantes são os voltagem-dependente (dependente de um estímulo elétrico) e receptor-dependente (estimulado por agonistas).

Há pelo menos seis tipos de canais voltagem-dependente encontrados em vários tecidos: L, N, P, Q, R e T. No sistema cardiovascular são encontrados dois tipos de canais: canal L (L de longa ação da corrente elétrica produzida pela entrada de cálcio para dentro da célula) e o mais recentemente descoberto e denominado canal T (caracterizado pela corrente elétrica transitória e de menor voltagem). A estrutura protéica do canal L está estabelecida e é composta de várias subunidades, incluindo alfa1, alfa2, beta e delta (a gama existe apenas no músculo esquelético). Todos os antagonistas de canais de cálcio ligam-se à subunidade alfa1.¹⁴⁰

Há, pelo menos, três tipos de mecanismos responsáveis pela contração das células musculares lisas: um primeiro, quando há despolarização das membranas, os canais de cálcio sensíveis à voltagem abrem-se e o cálcio extracelular entra na célula; um segundo mecanismo, que ocorre sem despolarização da membrana, quando há contração causada por um agonista, hidrólise do fosfatidilinositol da membrana com formação de IP₃, que atua como segundo mensageiro para liberar cálcio intracelular no retículo endoplasmático, e o terceiro mecanismo é aquele pelo qual um agonista ativa um receptor acoplado a um canal de cálcio, abrindo a porta ao cálcio extracelular.

Na parte externa dos vasos sanguíneos existe a musculatura lisa que pode contrair ou expandir. Com a contração do vaso sanguíneo, a pressão sanguínea aumenta devido a dificuldade do fluxo sanguíneo. Um dos responsáveis pela contração dos vasos sanguíneos é a entrada de cálcio nas células da musculatura lisa através dos canais de cálcio. Os antagonistas

dos canais de cálcio bloqueiam a entrada de cálcio nas células da musculatura lisa do coração e dos vasos sanguíneos, ajudando na manutenção do fluxo do sangue e diminuição da pressão sanguínea.

3.1.2. SÍNTESE DE 1,4-DI-HIDROPIRIDINAS

As 4-aril-1,4-di-hidropiridinas (DHP's) são uma classe de moléculas que possuem uma potente atividade biológica como bloqueadores de canais de cálcio. O uso desses medicamentos se tornou indispensável desde sua introdução no tratamento de doenças cardiovasculares. Como essas moléculas modulam seletivamente os canais de íons, diversos estudos são realizados com o intuito de investigar e analisar o mecanismo de ação, relação estrutura-reatividade e características conformacionais desses compostos.

Análogos de di-hidropiridinas também têm sido sintetizados para investigar possíveis aplicações terapêuticas como análogos de NADPH, como agentes redutores e na síntese de alcalóides.

O método clássico para obtenção de DHP's é através da reação multicomponente de Hantzsch. No Esquema 63 podem ser vistas a síntese de Hantzsch, que consiste originalmente na reação de acetoacetato de etila, benzaldeído e amônia, sob refluxo de etanol por várias horas.

Esquema 63

Uma proposta mecanística de formação do anel di-hidropiridínico é mostrado no Esquema 64. Inicialmente teríamos a reação tipo aldol do enol do β -ceto éster no aldeído, formando o composto dicarbonílico insaturado. Uma segunda molécula do enolato promove uma adição conjugada ao aduto de Knoevenagel. A ciclização do sistema ocorre após adição de amônia em uma das carbonilas cetônicas, com isomerismo da dupla ligação e formação do anel di-hidropiridínico.

Esquema 64

Muitas abordagens têm sido feitas para a preparação de 1,4-di-hidropiridinas com diferentes substituintes na posição 4 do anel di-hidropiridínico. Devido à presença do centro quiral nesta posição, os enantiômeros possuem diferenças na sua atividade biológica, sendo algumas vezes atividades opostas (antagonista/agonista).

Para a síntese enantiosseletiva de DHP's têm sido usados três métodos: a resolução óptica dos ácidos monocarboxílicos racêmicos, a condensação de Hantzsch com auxiliar quiral e a resolução enzimática de derivados quirais.

Mostraremos a seguir, alguns exemplos de preparação de di-hidropiridinas que promovem alterações no procedimento de Hantzsch, que aplicam a condensação de Hantzsch em sínteses racêmicas e quirais e outras estratégias sintéticas.

Balalaie e Kowsari investigaram a síntese de 4-aril-1,4-di-hidropiridinas por condensação de derivados de benzaldeído, propiolatos de alquila e aminas primárias, utilizando microondas sem solventes. Testou-se como suporte sólido sílica-gel, montmorilonita K-10, alumina ácida e a zeólita HY, sendo que os melhores resultados foram obtidos com a sílica-gel, com rendimentos de 60-90%. Alguns exemplos são mostrados no Esquema 65. Outros exemplos do uso de microondas na ausência de solventes e/ou com suporte sólido podem ser encontrados na literatura.

Esquema 65

Sabitha *et al.* relatam a síntese de 1,4-di-hidropirininas utilizando TMSI (iodeto de trimetilsilano) em CH₃CN à temperatura ambiente. O TMSI é gerado *in situ* a partir de TMSCl (cloreto de trimetilsilano) e iodeto de sódio (NaI). Assim, através da condensação do aldeído com a enaminona foi obtida uma série de 1,4-DHP's. Alguns exemplos podem ser vistos no Esquema 66.

Esquema 66

Outra abordagem que utiliza a condensação do acetoacetato de etila e acetato de amônia com vários aldeídos foi realizada por Chari e Syamasundar para sintetizar DHP's. O catalisador utilizado foi sílica-gel suportada em bissulfato de sódio, como mostrado nos exemplos do Esquema 67.

Esquema 67

Uma nova abordagem da síntese de Hantzsch foi realizada por Lee utilizando fermento de pão para promover a condensação do acetoacetato de etila com acetato de amônio (Esquema 68). O aldeído necessário para a condensação de Knoevenagel é proveniente da glicose, que sofre hidrólise formando piruvato e depois acetaldeído.

Esquema 68

No Esquema 69, Erian prepara 1,4-di-hidropiridinas como intermediários para a síntese de antifolatos. O cianoacetato de etila é tratado com bromoacetato de etila, na presença de zinco ativado, fornecendo o enamino éster, que após reação com o benzaldeído forma a di-hidropiridina via condensação do tipo Hantzsch.

Esquema 69

A procura de análogos de DHP's que possuem novas propriedades de ligação nos canais de cálcio do tipo L levou Zamponi *et al.* a preparar uma série de 4-isoxazolil-1,4-di-hidropiridinas

(ID's). O isoxazol foi submetido às condições do tipo Hantzsch, que levaram à formação de novas 4-isoxazoil-1,4-di-hidropiridinas. Um exemplo é mostrado no Esquema 70.

Esquema 70

No trabalho do Davis *et al.* são utilizados sulfóxidos na cadeia lateral para indução quiral. O aduto de Knoevenagel é obtido através de uma C-acetilação do (*R*)-sulfóxido, seguida da condensação com 2-clorobenzaldeído. Após a reação do aduto de Knoevenagel com o 3-aminocrotonato foi obtido o anel di-hidropiridínico com 94% de *e.d.* (Esquema 71).

Esquema 71

O uso de hidrazonas quirais para a síntese enantiosseletiva de di-hidropiridinas pode ser visto no trabalho de Enders *et al.*. O produto da adição de Michael foi obtido após reação do ceto éster com a hidrazona quiral. A reação da hidrazona com $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{MeOH}$ remove o grupo (S)-1-amino-2-(dimetilmetóximetil)pirrolidina (SADP) e fornece a di-hidropiridina com excesso enantiomérico entre 84-98% e.e. (Esquema 72).

Esquema 72

Em seus estudos sobre compostos não peptídicos inibidores de proteases do HIV-1, Hilgeroth e Lilie prepararam 4-aryl-1,4-di-hidropiridinas diméricas através de uma reação de fotodimerização e posterior redução com $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$. Suas estruturas podem ser vistas na Figura

Figura 23. Estruturas das gaiolas diméricas de 4-aril-1,4-di-hidropiridinas.

Boice *et al.* utilizaram di-hidropiridinas como intermediários na preparação de 4-aril-piperidinas, que são compostos que apresentam atividades biológicas. A etapa chave da síntese consiste em um acoplamento do íon acilpiridínio com reagente de Grignard, formando a 4-aril-1,4-di-hidropiridina, que é reduzida com o catalisador de Wilkinson $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_4]$ produzindo a 4-arilpiperidina (Esquema 73). A preparação de di-hidropiridinas por esse procedimento já foi previamente relatada por Comins e Abdullah.

Esquema 73

Como mostrado no Esquema 74, Coudert *et al.* sintetizaram 1,4-di-hidropiridinas 2,6-dissubstituídas usando acoplamento catalisado por paládio (Stille e Suzuki-Miyaura).

Esquema 74

Uma abordagem também utilizada na preparação de derivados 1,4-di-hidropiridínicos é a redução dos correspondentes sais de piridínio com ditionito de sódio.

3.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Esquema 75 é mostrada a proposta sintética para obtenção de 1,4-di-hidropiridinas. A seqüência reacional inicia-se com a formação das enaminonas acíclicas a partir de β -ceto ésteres α -alquenilados, seguida de iodociclofuncionalização para formação dos heterociclos nitrogenados de seis membros.

Esquema 75

3.2.1. PREPARAÇÃO DOS β -CETO ÉSTERES

A idéia inicial para a preparação do β -ceto éster **21** seria através da formação da ligação C-C com um haleto homoalílico e o acetoacetado de etila (Esquema 76).

Esquema 76

O álcool homoalílico **22** foi preparado através do acoplamento do benzaldeído com brometo de alila mediado por zinco em solução saturada de NH_4Cl . Essa alilação, relatada por Petrier e Luche, permite a formação de ligação C-C em meio aquoso. Para a substituição da hidroxila pelo iodo foram utilizados trifenilfosfina, imidazol e iodo (Esquema 77).

Esquema 77

Para obtenção do β -ceto éster **21**, tentamos alquilar o acetoacetato de etila com o iodeto homoalílico **23**, utilizando etóxido de sódio em refluxo de etanol, mas foi obtida uma mistura complexa de produtos. Fizemos outra tentativa para alquilação com $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, sendo obtida também uma mistura complexa de produtos (Esquema 78). Como temos um nucleófilo bastante impedido e um bom grupo abandonador (iodo), o acetoacetato de etila pode estar agindo como base, eliminando o iodeto e formando um dieno conjugado com anel aromático bastante estável.

Esquema 78

Numa tentativa de diminuir a labilidade do grupo abandonador, preparamos o acetato **24** a partir do álcool **22** e anidrido acético. Na tentativa de alquilação do acetoacetato de etila com o acetato **24**, em presença de NaH , houve recuperação total do material de partida (Esquema 79).

Esquema 79

Devido aos resultados infrutíferos da alquilação acima descrita, decidimos mudar de estratégia para a obtenção do β -ceto éster **21**. A nova sequência consiste em promover uma adição de Michael no cinamato de etila **25** com uma espécie alílica e posterior acilação, conforme a retrosíntese mostrada no Esquema 80.

Esquema 80

No trabalho descrito por Majetich *et al.* relata-se a alilação de vários aceptores de Michael pouco reativos, como ésteres, nitrilas e amidas, como uma alternativa à adição conjugada via dialilcupratos e à alilação de Hosomi-Sakurai catalisada por ácidos de Lewis (TiCl_4). Neste procedimento foi utilizado aliltrimetilsilano, HMPA, DMF e TBAF como fonte de íons fluoreto.

Preparamos o cinamato de etila **25** a partir da esterificação do ácido cinâmico com etanol e ácido sulfúrico. O aliltrimetilsilano foi preparado a partir do TMSCl e do brometo de alilmagnésio. Na preparação do aliltrimetilsilano obtivemos 30% do dieno resultante de um acoplamento tipo Wurtz do reagente de Grignard. Após várias tentativas da alilação do cinamato de etila **25** com aliltrimetilsilano, foi obtido somente material de partida.

A fim de aumentar a eletrofilicidade do aceptor de Michael, preparamos o β -ceto éster **26** através da condensação tipo Knoevenagel do benzaldeído com o acetocetato de etila. Para promover a adição de Michael, utilizamos o procedimento da literatura com organocuprato de ordem superior a partir de cianeto de cobre, brometo de alilmagnésio e tiofeno (Esquema 81). Na tentativa de adição conjugada utilizando o composto **26** foi obtido somente material de partida.

Esquema 81

Lipshutz *et al.* relatam que a adição 1,4 a compostos carbonílicos usando cuprato alílico de ordem superior ou inferior e do tipo de Gilman, exige uma atenuação reacional para a discriminação entre a adição 1,4 e 1,2. Essa dificuldade é superada quando se utilizam espécies de alilcobre (Figura 24).

Figura 24

Assim, iniciamos a preparação dos reagentes necessários para a reação de adição 1,4. O complexo de cobre (CuI.SMe_2) foi preparado com iodeto de cobre e dimetilsulfeto. Como o brometo de alilmagnésio é bastante reativo, as condições reacionais de sua preparação diferem um pouco das condições triviais de preparação de um reagente de Grignard, sendo necessário resfriamento com banho de gelo, uma grande quantidade de magnésio e uma maior diluição. Após preparado, o reagente de Grignard foi titulado com isopropanol na presença de fenantrolina para determinação de sua concentração.

Obtidos os reagentes, utilizamos o procedimento do Lipshutz e Hackmann com espécies alílicas de cobre derivadas do reagente de Grignard na preparação do β -ceto éster **21**. Na primeira tentativa, o produto desejado foi obtido com rendimento de 49% (Esquema 82).

Esquema 82

Com o intuito de melhorar os rendimentos, testamos a transmetalração com estanana alílica para obtenção da espécie de alilcobre e para promover a adição conjugada ao β -ceto éster **26** e ao cinamato de etila **25**.

No Esquema 83, podemos observar a reação com os dois aceptores de Michael. Nas tentativas de adição 1,4 ao β -ceto éster **26** foram utilizados iodeto de cobre (CuI) e o complexo de cobre com dimetilssulfeto (CuI.SMe₂), obtendo-se o produto de adição 1,2, o β -hidroxi éster **27**, juntamente com material de partida. Na reação com cinamato de etila **25**, houve a adição 1,4, formando o composto **28** em 62% de rendimento.

Esquema 83

Apesar da reação do cinamato de etila **25** com a estanana alílica ter fornecido um rendimento melhor, resolvemos testar outras condições reacionais com o β -ceto éster **26** para tentar evitar mais uma etapa reacional de acilação na preparação do β -ceto éster **21**

Assim, fizemos mudanças nas condições reacionais da adição 1,4 com o composto **26**. Mudamos o aditivo de TMSCl para o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ e também alteramos a quantidade do ácido de Lewis para três equivalentes em relação à espécie alílica de cobre. Houve uma melhora de 49%

para 56% no rendimento ao se utilizar $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, porém observou-se uma pequena fração de produto de adição 1,2 (entrada 5, Tabela 4).

Utilizamos também o cloreto de cobre (CuCl) para preparar o complexo de cobre com dimetilssulfeto ($\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuCl}$) e testamos a reação com o TMSCl e com o $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Utilizamos três equivalentes do ácido de Lewis em relação à espécie de alilcobre (entradas 6-7, Tabela 4).

Após análise por cromatografia gasosa (CG), notamos que na reação com $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuCl}/\text{TMSCl}$ não restou material de partida e na reação com $\text{Me}_2\text{S}\cdot\text{CuCl}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ houve recuperação de 33% de material de partida. Em todas as reações o substrato foi adicionado antes do aditivo (TMSCl ou $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) (Esquema 84).

Esquema 84

Para completar o estudo, resolvemos testar a reação de adição 1,4 com espécie alílica de cobre sem o ácido de Lewis (TMSCl ou $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). Para nossa surpresa, houve uma melhora no rendimento, que passou de 56% para 71% (Esquema 85). Notamos também formação do produto de adição 1,2 em torno de 10% (entrada 8, Tabela 4). As condições reacionais testadas estão sumariadas na Tabela 4.

Esquema 85

Tabela 4

Entrada	Espécie de cobre	Alil-M	Aditivo	Produto
1	CuCN	Alil-MgBr	-	M.P.
2	CuI	Alil-SnBu ₃	TMSCl	M.P. + 1,2
3	CuI.SMe ₂	Alil-SnBu ₃	TMSCl	M.P. + 1,2
4	CuI.SMe ₂	Alil-MgBr	TMSCl	1,4 (49%)
5	CuI.SMe ₂	Alil-MgBr	BF ₃ .OEt ₂ (7 eq.)	1,4 (56%) + 1,2
6	CuCl.SMe ₂	Alil-MgBr	TMSCl (7 eq.)	1,4 (45%)
7	CuCl.SMe ₂	Alil-MgBr	BF ₃ .OEt ₂ (7 eq.)	1,4 (46%)
8	CuI.SMe₂	Alil-MgBr	-	1,4 (71%) + 1,2 (10%)

Um aspecto interessante na identificação do composto **21** é a presença de sinais distintos dos diastereoisômeros nos espectros de RMN ¹H e ¹³C. Comparando os deslocamentos químicos obtidos para o β-ceto éster **21** com os do composto **29**, descrito na literatura,¹⁷⁵ podemos notar que os sinais das metilas (CH₃CO) aparecem com deslocamentos químicos bem diferentes nos diastereoisômeros nos dois compostos (Figura 25). Também podemos observar que os prótons metínicos (COCHCO e CHCH=CH₂) no composto **29** aparecem juntos, mas no

composto **21** o próton homoalílico (que era alílico no composto **29**) fica mais protegido, aparecendo em δ 3,44-3,59. O espectro de RMN ^1H do composto 21 pode ser visto na Figura 26.

Figura 25. Deslocamentos químicos dos compostos 21 e 29 (RMN ^1H em δ).

Figura 26. Espectro de RMN ^1H (200MHz, CDCl_3) do composto 21.

Estabelecidas as melhores condições reacionais de formação do composto **21**, preparamos os β -ceto ésteres **30**, **31**, **32** e **33**, a partir de diferentes aldeídos. Utilizamos o *m*-nitrobenzaldeído, *p*-bromobenzaldeído, *p*-clorobenzaldeído e *p*-etóxi-benzaldeído, obtendo uma série de β -ceto ésteres com diferentes substituintes no anel aromático (Esquema 86).

Esquema 86

A reação de adição 1,4, sem o ácido de Lewis, foi efetuada nos compostos **30** e **31**, fornecendo os β -ceto ésteres **34** e **35** (Esquema 87).

Esquema 87

3.2.2. PREPARAÇÃO DOS HETEROCICLOS NITROGENADOS

Dando prosseguimento à sequência reacional proposta, as enaminonas acíclicas, preparadas através da condensação das aminas com os β -ceto ésteres em suporte sólido (Al_2O_3), foram utilizadas como precursores de heterociclos, através da iodociclofuncionalização.

A β -enaminona **36** foi preparada a partir do β -ceto éster **21**, utilizando benzilamina e alumina neutra como suporte sólido. O iodo β -enamino éster cíclico **37** foi sintetizado através da reação de iodociclicização da enaminona **36**, com rendimento de 61% após duas etapas (Esquema 88).

Esquema 88

Analisando os espectros de RMN ^1H e ^{13}C do iodo β -enamino éster cíclico **37**, observamos que somente um dos diastereoisômeros teria se formado. A atribuição da configuração relativa (*cis* ou *trans*) entre os grupos fenila e CH_2I ficou prejudicada, pois não é possível fazer uma boa correlação entre as constantes de acoplamento e a posição dos hidrogênios no anel (axial ou equatorial). Dessa maneira, foi possível somente inferir que o hidrogênio axial de C5 ($\text{H}_{\text{ax}}\text{-C5}$) aparece em δ 2,09-2,18 como multiplete e o hidrogênio

equatorial de C5 (H_{eq} -C5) aparece em δ 2,76 como um dubleto triplo. Na Figura 27 podemos observar a expansão do espectro de RMN 1H e a expansão do espectro de RMN COSY 1H - 1H do iodo- β -enamino éster **37** .

(b)

Figura 27. Expansão dos espectros composto 37: (a) RMN ^1H e (b) RMN COSY ^1H - ^1H .

Para a desidroiodação do iodo β -enamino éster cíclico **37** foi utilizada trietilamina em refluxo de tolueno por 48 horas, não se observando a formação da di-hidropiridina **38** esperada, e sim recuperação do material de partida (Esquema 89).

Esquema 89

Após tentativas de desidroiodação da tetra-hidropiridina **37** com Et_3N , testamos a reação com DBU. A reação do iodo- β -enamino éster **37** com DBU forneceu a 4-fenil-1,4-di-hidropiridina **38** em 80% de rendimento (Esquema 90). O sistema di-hidropiridínico foi obtido através de uma reação de eliminação (E_2) seguida de isomerização da ligação dupla exocíclica para a dupla endocíclica. Portanto, em quatro etapas, foi possível preparar a 1,4-di-hidropiridina **38**, mostrando a viabilidade da rota sintética proposta.

Esquema 90

Dando continuidade ao trabalho, preparamos outras três β -enaminonas acíclicas **39**, **40** e **41**. Estas enaminonas foram submetidas à iodociclicização, fornecendo os derivados iodocíclicos **42**, **43** e **44**, com rendimentos de 38%, 60% e 47% respectivamente, para as duas etapas (Esquema 91).

Esquema 91

A desidroiadação do composto **43** foi efetuada sob refluxo de tolueno por 40 h, obtendo-se a 4-fenil-1,4-di-hidropiridina **45** em 60% de rendimento (Esquema 92).

Esquema 92

A partir das enaminonas acíclicas foi possível obter compostos tetra-hidropiridínicos e di-hidropiridínicos, mostrando a aplicação da sequência reacional proposta em utilizar a iodociclofuncionalização de enaminonas para obtenção de heterociclos nitrogenados.

4. CONCLUSÕES

4. CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido nesta tese está inserido dentro da linha de pesquisa de iodociclofuncionalizações e permitiu agregar novos dados aos estudos anteriormente produzidos pelo nosso grupo.

Em relação aos análogos do GABA, confirmou-se o mecanismo reacional de formação dos ciclopentanos, através da identificação e caracterização estrutural dos intermediários bicíclicos catiônicos, utilizando ESI(+)-MS/MS.

Aproveitando as potencialidades biológicas dos ciclopentanos, preparamos novos análogos do GABA oticamente ativos, com excelentes resultados de enantiosseletividade (>99% e.e.), empregando a biorredução com raízes de *Daucus carota* e células íntegras de *Aspergillus terreus* CCT 3320 e *Rhizopus oryzae* CCT 4964.

Se por um lado a formação dos ciclopentanos abriu novas perspectivas ao emprego da iodociclicização de enamionas, outro desafio continuava pendente, que era promover a desidroiodação de heterociclos nitrogenados de seis membros, permanecendo com o esqueleto piridínico.

Essa dificuldade foi superada pela síntese de novos iodo- β -enamino ésteres cíclicos contendo um grupo fenila na posição 4 do anel tetra-hidropiridínico. A presença deste grupo deve fixar a conformação da molécula, impedindo a formação dos ciclopentanos trissubstituídos via S_N2 intramolecular.

Dessa forma, utilizando como precursores iodo- β -enamino ésteres cíclicos de seis membros obtivemos, pela primeira vez, o esqueleto 1,4-di-hidropiridínico.

CAPÍTULO 5 – PARTE EXPERIMENTAL

5. PARTE EXPERIMENTAL

Os solventes foram tratados e secos, quando necessário, conforme métodos usuais.

Os produtos foram purificados por destilação à pressão reduzida e/ou cromatografia rápida sob pressão, usando-se como suporte sílica-gel (200-400 mesh) ou alumina neutra. As análises em cromatografia de camada delgada foram feitas em placas de sílica-gel suportada em alumínio 60F254/0,2 mm (Merk). As análises por cromatografia gasosa foram realizadas utilizando-se o cromatógrafo a gás modelo HP6890.

As análises por CLAE foram realizadas utilizando-se o cromatógrafo modelo LC A10 da Shimadzu com detector de UV (254 nm). As colunas quirais utilizadas no aparelho de CLAE, foram do tipo OD e AD-NUCLEOSIL.

Os materiais utilizados nas reações de biorredução foram previamente esterilizados em autoclave 120 °C (1 Kgf/cm²). A manipulação das raízes foi realizada em capela de fluxo laminar.

Os fungos *Aspergillus terreus* CCT 3320 e *Rhizopus oryzae* CCT 4964 foram adquiridos na Coleção de Culturas Tropical da Fundação “André Tosello” em tubos inclinados ou em placas de Petri.

Os dados de rotação óptica foram obtidos no polarímetro LASCO DIP-370, com luz de sódio (589 nm).

Os espectros de infravermelho foram obtidos nos aparelhos Perkin Elmer-1750IR e os de ressonância magnética nuclear nos aparelhos Bruker AC-200 e Varian DPX-300 e DPX-500. As microanálises foram realizadas utilizando o aparelho Perkin Elmer-2400/CHN. As análises de espectrometria de massa de alta resolução (EMAR) foram realizadas no aparelho Bruker Daltonics Microtof Eletrospray.

A numeração dos átomos nos compostos é arbitrária, servindo somente como referencial para atribuição dos sinais nos espectros de RMN ¹H e ¹³C.

5.1. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS REFERENTES AO CAPÍTULO 2

2,2-dimetil-3-oxobutanoato de etila (1): A um balão onde foi preparada uma solução de etóxido de sódio em etanol anidro (22 mmol), adicionaram-se 13 g de alumina neutra ativada por 4 horas a 180 °C. A solução ficou sob agitação por 30 minutos, o solvente foi evaporado até obter-se um pó branco solto. 1,3 g (10 mmol) do acetoacetato de etila foram adicionados à superfície da alumina impregnada de etóxido de sódio e agitada por 40 minutos sob nitrogênio e à temperatura ambiente. 3,12 g (22 mmol) de iodeto de metila foram adicionados na fase sólida e o sistema manteve-se sob agitação magnética constante por 14 horas. A mistura reacional foi filtrada sobre celite e lavada com CH₂Cl₂. O solvente foi destilado fornecendo 0,9 g do produto, sendo observado traços do produto monoalquilado. Rendimento: 57%.

IV (filme, cm⁻¹) ν : 3040, 2986, 2910 (H-C); 1714 (C=O).

EM (m/e): 159 (MH⁺, 1); 116 (72); 88 (74); 73 (41); 57 (19); 43 (100).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 1,22 (t, 3H, J = 7,2 Hz, H-C6); 1,32 (s, 6H, H-C7, H-C8); 2,1 (s, 3H, H-C4); 4,1 (q, 2H, J = 7,2 Hz, H-C5).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ : 13,9 (C6); 21,7 (C7, C8); 25,5 (C4); 55,6 (C2); 61,2 (C5); 173,5 (C1); 205,7 (C3).

CAS Nº: 597-04-6.

2,2-dimetil-3-hidroxibutanoato de etila (3): A um balão sob fluxo de N₂, contendo 14 mL de THF, foram adicionados 0,11 g (2,85 mmol) de NaBH₄ e 0,9 g (5,7 mmol) de β -ceto éster α -dialquilado. A mistura ficou

sob agitação magnética constante a 0 °C por 40 minutos. Em seguida, adicionaram-se 5,7 mL de etanol anidro e a mistura permaneceu sob agitação por mais 40 minutos à temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando-se água ao sistema, extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,72 g do produto, sendo observado o produto de redução do composto monoalquilado. Rendimento: 79%.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz, H-C4); 1,16 (s, 6H, H-C7, H-C8); 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz, H-C6); 2,97 (sl, 1H, OH); 3,87 (q, 1H, J = 6,6 Hz, H-C3); 4,16 (q, 2H, J = 7,2 Hz, H-C5).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm) δ 12,0 (C6); 15,6 e 17,7 (C7, C8); 20,0 (C4); 45,0 (C2); 58,5 (C5); 70,3 (C3); 175,6 (C1)

CAS Nº: 7505-94-4.

2-acetil-5-hexenoato de etila (5): A um balão onde foi preparada uma solução de etóxido de sódio (50 mmol) em 25 mL de etanol, adicionaram-se 6,51 g (50 mmol) do acetoacetato de etila. A mistura ficou sob agitação por 40 minutos sob nitrogênio e à temperatura ambiente. Adicionaram-se 7,42 g (55 mmol) do brometo de homoalila na solução e o sistema manteve-se sob refluxo e agitação magnética constante por 21 horas. A mistura reacional foi filtrada, o precipitado lavado com etanol absoluto e o solvente evaporado. O resíduo foi diluído em acetato de etila e tratado com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por destilação a pressão reduzida, obtendo-se 6,3 g do produto. Rendimento: 68%.

IV (filme, cm⁻¹) ν: 2982 (H-C); 1741, 1716 (C=O); 1640 (C=C).

EM (m/e): 185 (MH^+ , 1); 130 (28); 73 (29); 55 (30); 43 (100).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,28 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-C8); 1,90-2,10 (m, 4H, H-C3, H-C4); 2,23 (s, 3H, H-C10); 3,46 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-C2); 4,20 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-C7); 4,99-5,07 (m, 2H, H-C6); 5,69-5,82 (m, 1H, H-C5).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 13,9 (C8); 26,9 (C3); 28,8 (C10); 31,2 (C4); 58,7 (C2); 61,1 (C7); 115,7 (C6); 136,8 (C5); 169,5 (C1); 202,8 (C9).

CAS Nº: 42185-42-2.

Procedimento geral para a preparação das β -enaminonas acíclicas 6, 7 e 8

A um balão foram adicionados 1 mmol do β -ceto éster, 2,5 mmol da amina e alumina neutra (cerca de duas vezes a massa do β -ceto éster), previamente seca em estufa. A mistura reacional ficou sob agitação magnética constante a 70 °C por 24 horas. A reação foi diluída em diclorometano, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. As β -enaminonas **7** e **8** foram utilizadas sem prévia purificação.

2-[1-(benzilamino)etilideno]-5-hexenoato de etila (6): O produto foi purificado por destilação a pressão reduzida. Rendimento: 57%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,26 (t, 3H, $J = 7$ Hz, H-C8); 1,93 (s, 3H, H-C10); 1,99-2,14 (m, 2H, H-C4); 2,29-2,37 (m, 2H, H-C3); 4,13 (q, 2H, $J = 7$ Hz, H-C7); 4,41 (2d, AB, 2H, H-C11); 4,81-5,03 (m, 2H, H-C6); 5,74-5,95 (m, 1H, H-C5); 7,22-7,42 (m, 5H, H-C13, H-C14, H-C15).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 14,8 (C8); 15,2 (C10); 27,3 (C3); 35,4 (C4); 47,4 (C11); 58,9 (C7); 93,1 (C2); 114,4 (C6); 127,0, 127,4, 128,8 e 128,9 (C13, C14, C15); 139,3 (C12); 139,6 (C5); 159,9 (C9); 171,3 (C1).

Procedimento geral para a preparação das iodo- β -enaminonas cíclicas 9, 10 e 11

A um balão com tubo secante, contendo 45 mL de diclorometano, foram adicionados 3 mmol do alquenil- β -enamino éster, 3,3 mmol de NaHCO_3 e 3,3 mmol de I_2 . A mistura reacional ficou sob agitação magnética constante à temperatura ambiente. A reação foi diluída em éter, filtrada e tratada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila), por eluição gradiente.

1-benzil-6

o de etila (9): Tempo reacional: 4 horas. Rendimento: 60%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3434; 1665 (C=O); 1560 (C=C).

EM (m/e): 399 (M^+).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,27 (t, 3H, $J = 7$ Hz, H-C12); 1,56-1,73 (m, 1H, H_a -C5); 2,07-2,23 (m, 2H, H_a -C4, H_b -C5); 2,45 (s, 3H, H-C9); 2,52-2,60 (m, 1H, H_b -C4); 3,08 (T, 1H, $J = 10,1$ Hz, H_a -C13); 3,20-3,27 (m, 1H, H_b -C13); 3,45-3,50 (m, 1H, H-C6); 4,12 (q, 2H, $J = 7$ Hz, H-C11); 4,57 (2d, AB, 2H, $J = 17,1$ Hz, H-C7); 7,13-7,38 (m, 5H, H-C8).

Análise Elementar: calculado para $C_{17}H_{22}NO_2$: C, 51,13%; H, 5,51%; N, 3,41%; encontrado: C, 51,51%; H, 5,60%; N, 3,33%.

CAS Nº: 833461-28-2.

6-(iodometil)-2-metil-1-fenil-1,4,5,6-tetraidropiridino-3-carboxilato

de etila (10): Tempo reacional: 0,5 horas. Rendimento: 58% em duas etapas.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 2942 (H-C); 1675 (C=O); 1570 (C=C).

EM (m/e): 385 (M^+).

RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C11); 1,72-2,03 (m, 1H, H_a -C5); 2,11 (s, 3H, H-C8); 2,23-2,39 (m, 2H, H_b -C4, H_b -C5); 2,54-2,64 (m, 1H, H_a -C4); 3,18 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz, H_a -C12); 3,31-3,39 (m, 1H, H_b -C12); 3,77-3,83 (m, 1H, H-C6); 4,15 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-C10); 7,09-7,40 (m, 5H, H-C7).

Análise Elementar: calculado para $C_{16}H_{20}NO_2$: C, 49,87%; H, 5,19%; N, 3,63%; encontrado: C, 50,09%; H, 5,31%; N, 3,54%.

CAS Nº: 833461-27-1.

6-(iodometil)-2-metil-1-(4-metóxfenil)-1,4,5,6-tetraidropiridino-3-carboxilato de etila (11):

Tempo reacional: 4 horas. Rendimento: 61% em duas etapas.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 2950 (H-C); 1682 (C=O); 1571 (C=C).

EM (m/e): 386 (M^+).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,28 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-C12); 1,76-1,91 (m, 1H, H_α -C5); 2,09 (s, 3H, H-C9); 2,21-2,40 (m, 2H, H_β -C5, H_α -C4); 2,54-2,64 (m, 1H, H_β -C4); 3,14 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz, H_α -C13); 3,33 (dd, 1H, $J = 4,0$ Hz e $9,4$ Hz, H_β -C13); 3,68-3,75 (m, 1H, H-C6); 3,81 (s, 3H, H-C8); 4,13 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-C11); 6,85-7,30 (m, 4H, H-C7).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{INO}_3$: C, 49,17; H, 5,34; N, 3,37. Obtido: C, 49,22; H, 5,43; N, 3,30.

CAS Nº: 833461-29-3.

Procedimento geral para preparação dos 1-acetil-1-carboetóxi-3-amino ciclopentanos 12, 13 e 14

A um balão com condensador de refluxo e tubo secante, contendo 10 mL de tolueno, adicionaram-se 1 mmol do iodo β -enamino éster cíclico e 2 mmol de trietilamina. O sistema ficou sob refluxo. O solvente foi evaporado, o resíduo diluído em acetato de etila e extraído com soluções saturadas de NaHCO_3 e NaCl , nesta seqüência. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila) por eluição gradiente.

1-acetil-3-(benzilamino)ciclopentanocarboxilato de etila (12): Tempo reacional: 24 horas. Rendimento: 85%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3028 (H-C); 1713 (C=O); 1606 (C=C).

EM (m/e): 271 ($\text{M}^+ - 18$).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,22 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C10); 1,50-1,57 (m, 1H, H_a -C5); 1,92-2,14 (m, 3H, H_b -C5, H_a -C4, H_a -C2); 2,16 (s, 3H, H-C7); 2,29-2,38 (m, 1H, H_b -C4); 2,46 (dd, 1H, $J = 6,9$ e $13,8$ Hz, H_b -C2); 3,28 (qu, 1H, $J = 6,9$ Hz, H-C3); 3,79 (2d, AB, 2H, $J = 13$ Hz, H-C11); 4,15 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-C9); 6,24 (sl, 1H, N-H); 7,13-7,36 (m, 5H, H-C12).

EMAR (m/z): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{H}^+$: 290, 1756, encontrado: 290,1740.

CAS Nº: 833461-31-7.

1-acetil-3-anilinociclopentanocarboxilato de etila (13): Tempo

reacional: 72 horas. Rendimento: 73%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3398, 1712 (C=O); 1602 (C=C); 1504.

EM (m/e): 271 (M^+).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,27 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C10);

1,56-1,68 (m, 1H, H_a -C5); 2,0-2,35 (m, 7H, H_a -C2, H_b -C5, H-C4, H-C7); 2,53 (dd, 1H, $J = 6,8$ Hz e $13,8$ Hz, H_b -C2); 3,95 (qui, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-C3); 4,22 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-C9); 6,56-6,6 (m, 2H, H-C12); 6,69 (tt, 1H, $J = 1$ Hz e $7,3$ Hz, H-C14); 7-7,19 (m, 2H, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 14,0 (C10); 26,4 (C7); 30,7 (C4); 32,3 (C5); 39,3 (C2); 54,8 (C3); 61,7 (C9); 65,7 (C1); 113,8 e 118,1 (C12, C14); 129,3 (C13); 146,5 (C11); 172,9 (C8); 203,8 (C6).

Análise elementar: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 69,79%; H, 7,69%; N, 5,09%; encontrado: C, 69,71%; H, 7,39%; N, 5,33%.

CAS Nº: 833461-30-6.

1-acetil-3-[(4-metóxi)fenil]amino]ciclopentanocarboxilato de etila

(14): Tempo reacional: 72 horas. Rendimento: 77%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3394 (H-N); 1707 (C=O); 1619 (C=C);

EM (m/e): 305 (M^+);

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,26 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-C10);

1,52-1,61 (m, 1H, H_a -C5); 1,99-2,36 (m, 7H, H_a -C2, H-C4, H_b -C5); 2,52 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz e 13,6 Hz, H_b -C2); 3,6-3,92 (m, 5H, H-C3, H-C12, H-N); 4,21 (q, 2H, $J = 7,0$, H-C9); 6,53-6,78 (m, 4H, H-C11);

EMAR (m/z): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{H}^+$: 306,1705, encontrado: 306,1670.

CAS N^o: 833461-32-8.

Procedimento geral para preparação dos 1-carboetóxi-1-(1-hidroxi)etil-3-amino ciclopentanos 18 e 19

A um balão sob fluxo de N_2 , contendo 5 mL de THF, foram adicionados 0,5 mmol de NaBH_4 e 1 mmol da metilcetona. A mistura ficou sob agitação magnética constante a 0°C por 40 minutos. Em seguida, adicionou-se 1 mL de etanol anidro e a mistura permaneceu sob agitação por mais 1 hora à temperatura ambiente. A reação foi interrompida adicionando-se água ao sistema, extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 8:2).

3-anilino-1-(1-hidroxietil)ciclopentanocarboxilato de etila (18):

Rendimento: 65%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3393 (H-N e H-O); 2975 (H-C); 1720 (C=O); 1602 (C=C).

EM (m/e): 277 (M^+ , 5); 232 (3); 186 (8); 158 (7); 132 (20); 118 (24); 93 (17); 77 (23); 45 (100).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 1,12 (d, 3H, $J = 13,4$ Hz, H-C7); 1,29 (t, 3H, $J = 7$ Hz, H-C10); 1,47-1,73 (m, 2H, $\text{H}_a\text{-C2}$, $\text{H}_a\text{-C5}$); 1,86-2,11 (m, 3H, H-C4, $\text{H}_b\text{-C5}$); 2,58 (dd, 1H, $J = 6,6$ e $13,6$ Hz, $\text{H}_b\text{-C2}$); 3,6 (sl, 2H, N-H e O-H); 3,82-3,98 (m, 2H, H-C6, H-C3); 4,19 (q, 2H, $J = 7$ Hz, H-C9); 6,58-7,24 (m, 5H, H-C12, H-C13, H-C14).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 14 (C10); 19,3 e 19,7 (C7); 29,2 e 31,4 (C4); 32,5 (C5); 38,1 e 40,9 (C2); 54,3 e 54,5 (C3); 57,8 e 58 (C1); 60,8 (C9); 71,5 e 71,9 (C6); 113,4, 113,6, 117,4, 117,6 e 129,1 (C12, C13, C14); 147,2 e 147,4 (C11); 176,4 e 176,5 (C8).

EMAR (m/z): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{H}^+$: 278,1756, encontrado: 278,1758.

1-(1-hidróxi-2-etil)-3-[(4-metóxi-fenil)amino]ciclopentanocarboxilato de etila

(19): Rendimento: 90%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3387 (O-H); 1725 (C=O); 1618 (C=C).

EM (m/z): 307 (M^+ , 100); 292 (6); 262 (24); 234 (18); 216 (26); 162 (43); 149

(30); 123 (28); 43 (18).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 1,12 (d, 1,5H, $J = 6,3$ Hz, H-C7); 1,13 (d, 1,5H, $J = 6,3$ Hz, H-C7); 1,29 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C10); 1,55-1,72 (m, 2H, H_a -C2, H_a -C5); 1,89-2,15 (m, 3H, H-C4, H_b -C5); 2,49 (dd, 0,5H, $J = 6,2$ e 13,7 Hz, H_b -C2); 2,59 (dd, 0,5H, $J = 6,5$ e 13,7 Hz, H_b -C2); 3,5 (sl, 2H, N-H, O-H); 3,73 (s, 1,5H, H-C12); 3,74 (s, 1,5H, H-C12); 3,83 (m, 1H, H-C3); 3,92 (m, 1H, H-C6); 4,2 (q, 2H, $J = 7,1$ Hz, H-C9); 6,59-6,64 (m, 2H, H-C12); 6,75-6,79 (m, 2H, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 14,2 (C10); 19,4 e 19,9 (C7); 29 e 31,6 (C4); 32,7 e 32,8 (C5); 38,3 e 41,3 (C2); 55,5, 55,7, 55,7 e 55,8 (C3, C15); 58,1 e 58,3 (C1); 60,9 e 60,9 (C9); 71,7 e 71,9 (C6); 114,9, 115,3 e 115,6 (C12 e C13); 141,1 e 141,5 (C11); 152,5 e 152,7 (C14); 176,5 e 176,5 (C8).

EMAR (m/z): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{H}^+$: 308,1862, encontrado: 308,1850.

Biorredução dos 1-acetil-1-carboetóxi-3-amino ciclopentanos com raízes de *Daucus carota*

A cenoura (*Daucus carota*) foi cortada em rodela (50 g) e colocada em Erlenmeyer de 2 L com 300 mL de água destilada. Em seguida foram adicionados 100 mg do substrato em 0,6 mL de dimetilformamida. A mistura reacional foi colocada em agitador rotativo 170 rpm, 32 °C por 5 dias. A mistura reacional foi filtrada e extraída com acetato de etila, secada sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O extrato foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 9:1).

Biorredução dos 1-acetil-1-carboetóxi-3-amino ciclopentanos com o fungo *Aspergillus terreus* CCT 3320

O fungo foi transferido para frascos Erlenmeyer contendo meio de cultura líquido composto por extrato de malte (2 g) e 100 mL de água destilada e o seu crescimento foi realizado em agitador rotativo a 170 rpm a 32 °C por 72-96 h. Após o crescimento dos fungos, as células foram filtradas em funil de Buchner. As células úmidas dos fungos foram ressuspensas em 300 mL de solução tampão fosfato Sörensen (10 g de células úmidas de fungo, Na₂HPO₄ e KHPO₄ 0,10 M) em frascos Erlenmeyer de 500 mL. Em seguida foram adicionados 100 mg do substrato em 0,5 mL de dimetilformamida. A reação foi colocada em agitador rotativo 170 rpm, 32 °C por 5 dias. A mistura reacional foi filtrada e extraída com acetato de etila, secada sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O extrato foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 9:1).

Biorredução dos 1-acetil-1-carboetóxi-3-amino ciclopentanos com o fungo *Rhizopus oryzae* CCT 4964

O fungo foi transferido para frascos Erlenmeyer contendo meio de cultura líquido composto por extrato de malte (2 g) e 100 mL de água destilada e o seu crescimento foi realizado em agitador rotativo a 170 rpm a 32 °C por 72-96 h. Após o crescimento dos fungos, as células foram filtradas em funil de Buchner. As células úmidas dos fungos foram ressuspensas em 300 mL de solução tampão fosfato Sörensen (20 g de células úmidas de fungo, Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 0,1 M) em frascos Erlenmeyer de 500 mL. Em seguida foram adicionados 100 mg do substrato em 0,6 mL de dimetilformamida. A reação foi colocada em agitador rotativo 170 rpm, 32 °C por 5 dias. A mistura reacional foi filtrada e extraída com acetato de etila, secada sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O extrato foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 9:1).

(

5.2. PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS REFERENTES AO CAPÍTULO 3

1-fenil-3-butenol (22): A um balão contendo 1 mL de THF, foram adicionados 0,53 g (5 mmol) de benzaldeído, 5 mL de solução saturada de NH_4Cl , 1,21 g (10 mmol) do brometo de alila e 0,65 g de zinco em pó.

O sistema ficou sob agitação por 1 hora à temperatura ambiente. A reação foi extraída com éter etílico, secada sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,68 g do produto. Rendimento: 92%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3381 (O-H); 3075, 2932 (H-C); 1641, 1603 (C=C).

EM (m/e): 148 (M^+ , 0,1); 107 (100); 79 (73); 51 (17).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2,15 (sl, 1H, OH); 2,46-2,53 (m, 2H, H-C2); 4,71 (dd, 1H, J = 6,1 Hz, H-C1); 5,10-5,19 (m, 2H, H-C4); 5,69-5,89 (M, 1H, H-C3); 7,21-7,35 (m, 5H, H-C6, H-C7, H-C8).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 44,1 (C2); 73,7 (C1); 118,6 (C4); 126,2, 127,8, 128,7 (C6, C7, C8); 134,8 (C3); 144,2 (C5).

CAS Nº: 936-58-3.

(1-iodo-3-butenil)benzeno (23): A um balão contendo 8 mL de diclorometano seco, foram adicionados nesta ordem: 0,79 g (3 mmol) de trifenilfosfina, 0,2 g (3 mmol) de imidazol, 0,78 g (3 mmol) de I_2 , 0,3 g (2 mmol) do álcool homoalílico **22** em 4 mL de CH_2Cl_2 . A reação ficou sob agitação por 3 horas sob N_2 à temperatura ambiente. A mistura reacional foi decantada e filtrada sobre celite e o solvente evaporado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em

alumina neutra com hexano/acetato de etila por eluição gradiente, fornecendo 0,28 g do produto.

Rendimento: 54%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2,80-3,13 (m, 2H, H-C2); 5,07-5,15 (m, 3H, H-C1, H-C4); 5,63-5,77 (m, 1H, H-C3); 7,19-7,40 (m, 5H, H-C6, H-C7, H-C8).

1-fenilacetato de 3-butenila (24): A um balão contendo 4 mL de diclorometano, foram adicionados de 0,3 g (2 mmol) do álcool homoalílico **22**, 0,25 g (3,2 mmol) de piridina e 0,31 g (3 mmol) de anidrido acético, lentamente. A reação ficou sob agitação à temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida a reação foi tratada com água destilada (2 x 4 mL), solução aquosa 1% em HCl, solução saturada de NaHCO_3 (2 x 4 mL) e solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,22 g do produto acetilado. Rendimento: 54%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3073, 2938 (H-C); 1740 (C=O).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 2,06 (s, 3H, H-C6); 2,47-2,73 (m, 2H, H-C2); 5,02-5,11 (m, 2H, H-C4); 5,59-5,84 (m, 2H, H-C1, H-C3); 7,29-7,34 (m, 5H, H-C8, H-C9, H-C10).

CAS Nº: 2833-34-3.

3-fenilacrilato de etila (25): A um balão contendo 9,2 g (200 mmol) de etanol seco, adicionaram-se 2,97 g (20 mmol) de ácido cinâmico e 0,3 mL de ácido sulfúrico concentrado. A mistura reacional ficou sob agitação por 23 horas. Evaporou-se o excesso de etanol e diluiu-se à reação com 25 mL de água destilada e 15 mL de éter. A fase orgânica foi tratada com solução

saturada de NaHCO_3 e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado à pressão reduzida, fornecendo 2,94 g do produto. Rendimento: 85%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3061, 2982 (H-C); 1712 (C=O); 1638 (C=C).

EM (m/e): 176 (M^+ , 28); 131 (100); 103 (38); 77 (40).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,33 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz, H-C5); 4,26 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz, H-C4); 6,44 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, H-C2); 7,35-7,53 (m, 5H, H-C7, H-C8, H-C9); 7,69 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, H-C3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 14,3 (C5); 60,5 (C4); 118,3 (C2); 128, 128,8 e 130,2 (C7, C8, C9); 134,5 (C3); 144,5 (C6), 167,0 (C1).

CAS Nº: 103-36-6.

3-fenil-5-hexenoato de etila (28): A um balão sob fluxo de N_2 , adicionaram-se 2,13 g (11,2 mmol) de CuI e 0,47 g (11,2 mmol) de LiCl . A mistura foi secada com uma pistola de aquecimento. Esse procedimento foi repetido três vezes antes da adição de 8 mL de THF seco. A mistura foi agitada por 5 minutos até a completa homogeneização do sistema e depois resfriada à -78°C . Ao mesmo tempo uma solução de alillítio (10,7 mmol) foi preparada a partir de 3,54 g (10,7 mmol) de aliltri-*n*-butilestanho e 4,64 mL (10,7 mmol) de BuLi em 5,4 mL de THF à -78°C em 15 minutos. A solução de alillítio (10,7 mmol) foi transferida via cânula para solução de CuI/LiCl (-78°C). Foram adicionados 1,22 g (11,2 mmol) de TMSCl seguido imediatamente da adição de 0,71 g (4,05 mmol) do cinamato de etila **25**. A mistura reacional ficou sob agitação por 2 horas. A reação foi interrompida, adicionando-se 10 mL de uma solução saturada de NH_4Cl e extraída com éter etílico. A fase

orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi tratado com 2,8 g (10,7 mmol) de TBAF com 27 mL de THF por 15 minutos. O solvente foi evaporado e o produto purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila) por eluição gradiente, fornecendo 0,54 g do produto e a recuperação de 0,19 g do cinamato de etila **25**. Rendimento: 62%.

IV (filme, cm^{-1}): 3029, 2982, 2932 (H-C); 1715 (C=O); 1669, 1622 (C=C).

EM (m/e): 218 (M^+ , 3); 144 (31); 135 (100); 105 (55); 91 (41); 77 (20).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,13 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-C8); 2,39 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-C4); 2,55 (dd, 1H, $J = 8,5$ e $15,4$ Hz, $\text{H}_a\text{-C2}$); 2,69 (dd, 1H, $J = 6,6$ e $15,4$ Hz, $\text{H}_b\text{-C2}$); 3,13-3,28 (m, 1H, H-C3); 4,02 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-C7); 5,56-5,76 (m, 1H, H-C5); 7,15-7,33 (m, 5H, H-C10, H-C11, H-C12).

CAS Nº: 63473-86-9.

Procedimento geral para preparação dos β -ceto ésteres 26, 30, 31, 32 e 33

A um balão com o sistema de Dean Stark contendo 20 mL de tolueno, foram adicionados 10 mmol de acetoacetato de etila, 10 mmol do aldeído, 1 mmol de ácido acético glacial e 1 mmol de piperidina. O sistema ficou sob refluxo. A reação foi resfriada e diluída em 20 mL de éter e 10 mL de água destilada. A fase orgânica foi lavada com água (25 mL), solução aquosa HCl 1M (2 x 25 mL), solução saturada de NaHCO_3 (3 x 30 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila) por eluição gradiente.

2-acetil-3-fenilacrilato de etila (26): Tempo reacional: 3 horas.

Rendimento: 85%.

IV (filme, cm^{-1}): 2991 (H-C); 1724 (C=O); 1659, 1617 (C=C).

EM (m/e): 219 (MH^+ , 12); 218 (86); 217 (100); 203 (19); 189 (23); 173 (41); 131 (73); 107 (38); 77 (30); 51 (20).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 1,27 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 1,33 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 2,3 (s, 1,5H, H-C7); 2,4 (s, 1,5H, H-C7); 4,3 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-C4); 4,33 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-C4); 7,34-7,47 (m, 5H, H-C9, H-C10, H-C11); 7,57 (s, 0,5H, H-C3); 7,67 (s, 0,5H, H-C3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,8 e 14,1 (C5); 26,5 e 31,1 (C7); 61,4 e 61,6 (C4); 128,7, 128,8, 129,4, 129,6, 130,3 e 130,6 (C9, C10, C11); 132,9 e 132,9 (C2); 134,1 e 134,6 (C8); 140,4 e 141,2 (C3); 164,3 e 167,7 (C1); 194,5 e 203,2 (C6).

CAS Nº: 620-80-4.

2-acetil-3-(3-nitro)fenilacrilato de etila (30): Tempo reacional: 2 horas. Rendimento: 96%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 3096, 2991 (C-H, sp^2); 1728 (C=O); 1661, 1628 (C=C); 1528, 1352 (N=O).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 1,31 (t, 1,5H, $J = 7$ Hz, H-C5); 1,2362 (t, 1,5H, $J = 7$ Hz, H-C5); 2,4 (s, 1,5H, H-C7); 2,46 (s, 1,5H, H-C7); 4,3-4,43 (m, 2H, H-C4); 7,56-8,35 (m, 5H, H-C3, H-C9, H-C10, H-C11, H-C13).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,9 e 14,1 (C5); 26,9 e 31,2 (C7); 62 e 62,3 (C4); 123,8, 124,4, 124,6, 124,8, 129,9, 130 (C10, C11, C13); 134,6 (C2); 134,8 e 135,1 (C9); 136,8 e 137 (C8); 137,7 e 138 (C3); 148,4 (C12); 166,9 e 163,8 (C1); 193,9 e 202 (C6).

CAS Nº: 39562-16-8.

2-acetil-3-(4-bromo)fenilacrilato de etila (31): Tempo reacional:

2,5 horas. Rendimento: 74%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 2982 (C-H); 1726 (C=O); 1665 (C=C); 1074, 1041, 1010 (C-Br).

EM (m/z): 298 (MH^+ , 0,4); 283 (2); 209 (11); 182 (7); 129 (4); 102 (20); 75 (18); 51 (10); 43 (100).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 1,28 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 1,32 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 2,3 (s, 1,5H, H-C7); 2,4 (s, 1,5H, H-C7); 4,28-4,35 (m, 2H, H-C4); 7,24-7,57 (m, 5H, H-C3, H-C9, H-C10).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,7 e 13,9 (C5); 26,3 e 30,9 (C7); 61,4 e 61,6 (C4); 124,7 e 124,9 (C-11); 130,7 e 130,8 (C9); 131,6 e 131,7 (C8); 131,9 e 131,9 (C10); 134,5 e 134,8 (C2); 138,8 e 139,6 (C3); 167,2 e 163,9 (C1); 194,2 e 202,7 (C6).

CAS Nº: 186682-26-8.

2-acetil-3-(4-cloro)fenilacrilato de etila (32): Tempo reacional: 1,5

horas. Rendimento: 74%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 2983 (C-H); 1724, 1703 (C=O); 1623 (C=C); 1093, 1059 (C-Cl).

EM (m/z): 252 (M^+ , 4); 237 (3); 217 (7); 207 (5); 165 (19); 136 (14); 115 (7); 101 (19); 89 (4); 75 (15); 51 (7); 43 (100).

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ (dois isômeros): 1,28 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 1,33 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 2,36 (s, 1,5H, H-C7); 2,41 (s, 1,5H, H-C7); 4,28-4,34 (m, 2H, H-C4); 7,33-7,59 (m, 5H, H-C3, H-C9, H-C10).

RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ (dois isômeros): 13,6 e 13,9 (C5); 26,3 e 30,9 (C7); 61,4 e 61,5 (C4); 128,8, 128,9, 130,5 e 130,6 (C9, C10); 131,1 e 131,2 (C8 ou C11); 134,4 e 134,7 (C2); 136,2; 136,4 (C8 ou C11); 138,7 e 139,4 (C3); 163,9 e 167,2 (C1); 194,1 e 202,7 (C6).

EMAR (m/z): calculado para $C_{13}H_{13}ClO_3Na$: 275,0381, encontrado: 275,0553.

2-acetil-3-(4-etóxi)fenilacrilato de etila (33): Tempo reacional:

5 horas. Rendimento: 70%.

IV (filme, cm^{-1}) ν : 2982, 2935 (C-H); 1720, 1699 (C=O); 1660, 1601 (C=C).

EM (m/z): 264 (MH^+ , 1); 263 (7); 262 (41); 247 (32); 233 (17); 217 (24); 175 (17); 147 (20); 91 (15); 63 (10); 43 (100).

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ (dois isômeros): 1,31 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 1,32 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C5); 1,41 (t, 1,5H, $J = 7,0$ Hz, H-C13); 1,42 (t, 1,5H, $J = 7,0$ Hz, H-C13); 2,37 (s, 1,5H, H-C7); 2,39 (s, 1,5H, H-C7); 4,05 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-C12); 4,06 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, H-C12); 4,28 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-C4); 4,37 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-C4); 6, 83- 7,43 (m, 4H, H-C9, H-C10); 7,5 (s, 0,5H, H-C3); 7,59 (s, 0,5H, H-C3).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ (dois isômeros): 13,8, 14,1 e 14,5 (C5, C13); 26,3 e 31,1 (C7); 61,2 e 61,5 (C4); 63,5 e 63,6 (C12); 114,7 (C10); 125,0 e 125,2 (C8); 131,3 e 132,1 (C2);

131,7 e 131,7 (C9); 140,3 e 141,0 (C3); 160,8 e 161,1 (C11); 164,7 e 168,2 (C1); 194,5 e 203,8 (C6).

EMAR (m/z): calculado para C₁₅H₁₉O₄ (MH⁺): 263,1283, encontrado: 263,1281.

2-acetil-3-fenil-5-hexenoato de etila (21): A um balão adicionaram-se

1,51 g (6 mmol) de CuI.SMe₂ e 0,25 g (6 mmol) de LiCl. A mistura foi

secada com uma pistola de aquecimento sob N₂. Esse procedimento

foi repetido três vezes antes da adição de 3 mL de THF seco. A

mistura foi agitada por 3 minutos até a completa homogeneização do

sistema e depois resfriada à -78 °C. Foram adicionados, gota a gota, 7,3 mL (5,4 mmol) de uma

solução 0,74M de brometo de alilmagnésio e em seguida 0,59 g (2,7 mmol) do composto

dicarbonílico **26**. A mistura reacional ficou sob agitação por 1 hora. A reação foi interrompida,

adicionando-se 10 mL de uma solução saturada de NH₄Cl/NH₄OH (9:1). A reação foi extraída

com éter etílico, secado sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo

0,5 g do produto e 0,07 g do composto **27**. Rendimento: 71%.

IV (filme, cm⁻¹): 3067, 3030, 2982, 2934 (H-C); 1744, 1715 (C=O); 1640, 1604 (C=C).

EM (m/e): 242 (M⁺-18, 3); 217 (1); 177 (31); 149 (9); 131 (83); 115 (13); 103 (24); 91 (13); 77 (19); 43 (100).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm) δ (dois isômeros): 0,91 (t, 1,5H, J = 7,0 Hz, H-C8); 1,29 (t, 1,5H, J = 7,0, H-C8); 1,92 (s, 1,5, H-C10); 2,30-2,46 (m, 3,5H, H-C4, H-C10); 3,44-3,59 (m, 1H, H-C3); 3,79-3,90 (m, 2H, H-C2, H-C7); 4,22 (q, 1H, J = 7,0 Hz, H-C7); 4,87-4,95 (m, 2H, H-C6); 5,43-5,63 (m, 1H, H-C5); 7,13-7,31 (m, 5H, H-C12, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,6 e 14 (C8); 29,6 e 29,7 (C10); 38,6 e 38,7 (C4); 44,8 e 45,3 (C3); 61,1 e 61,5 (C7); 65,6 e 65,9 (C2); 117 e 117 (C6); 126,8, 127, 128,2, 128,2, 128,3, 128,5 (C12, C13, C14); 135 e 135,2 (C5); 140,4 e 140,7 (C11); 167,8 e 168,4 (C1); 201,9 e 201,9 (C9).

CAS Nº: 223404-51-1.

2-benzilideno-3-hidróxi-3-metilexenoato de etila (27):

IV (filme, cm^{-1}): 3075, 2980, 2931 (H-C); 1715 (C=O); 1643 (C=C).

EM (m/e): 259 (M^+-1 , 2); 258 (16); 233 (23); 216 (11); 187 (58); 131 (54); 117 (43); 77 (20); 43 (100).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,0 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-C8); 1,49 (s, 3H, H-C9); 2,29-2,72 (m, 3H, H-C4. OH); 4,13 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz, H-C7); 5,14-5,21 (m, 2H, H-C6); 5,77-5,98 (m, 1H, H-C5); 6,83 (s, 1H, H-C10); 7,2-7,28 (m, 5H, H-C12, H-C13, H-C14).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 13,6 (C8); 27,3 (C9); 46 (C4); 60,9 (C7); 73,3 (C3); 119,5 (C6); 127,8, 128 e 128,2 (C12, C13, C14); 129,8 (C10); 133,4 (C5); 135,8 (C2); 140,8 (C11); 169,8 (C1).

CAS Nº: 223404-36-2.

2-acetil-3-(3-nitro)fenil-5-hexenoato de etila (34): A um balão adicionaram-se 1,51 g (6 mmol) de $\text{CuI} \cdot \text{SMe}_2$ e 0,25 g (6 mmol) de LiCl . A mistura foi secada com uma pistola de aquecimento. Esse procedimento foi repetido três vezes antes da adição de 3 mL de THF seco. A mistura foi agitada por 3 minutos até a completa

homogeneização do sistema e depois resfriada à -78°C . Foram adicionados, gota a gota, 7,3 mL (5,4 mmol) de uma solução 0,74M de brometo de alilmagnésio e 0,71 g (2,7 mmol) do composto dicarbonílico **30**. A mistura reacional ficou sob agitação por 1 hora. A reação foi interrompida, adicionando-se 10 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1). A reação foi extraída com éter etílico, secado sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,16 g do produto. Rendimento: 20%

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 0,96 (t, 1,5H, $J = 7$ Hz, H-C8); 1,31 (t, 1,5H, $J = 7$, H-C8); 2 (s, 1,5, H-C10); 2,25-2,54 (m, 3,5H, H-C4, H-C10); 3,61-3,75 (m, 1H, H-C3); 3,84-3,97 (m, 2H, H-C2, H-C7); 4,26 (q, 1H, $J = 7$ Hz, H-C7); 4,86-4,96 (m, 2H, H-C6); 5,4-5,61 (m, 1H, H-C5); 7,42-8,1 (m, 4H, H-C12, H-C13, H-C14, H-C16).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,7 e 14 (C8); 29,6 e 30 (C10); 38,1 e 38,3 (C4); 44 e 44,3 (C3); 61,5 e 61,9 (C7); 64,9 e 64,9 (C2); 118 (C6); 122, 122,1, 122,7, 123, 129,2 e 129,4 (C13, C14, C16); 134 e 134,1 (C2); 134,9 e 134,9 (C5); 143 (C11); 200,8 e 200,9 (C9).

2-acetil-3-(4-bromo)fenil-5-hexenoato de etila (35): A um balão

adicionaram-se 1,51 g (6 mmol) de $\text{CuI} \cdot \text{SMe}_2$ e 0,25 g (6 mmol) de

LiCl . A mistura foi secada com uma pistola de aquecimento. Esse

procedimento foi repetido três vezes antes da adição de 3 mL de

THF seco. A mistura foi agitada por 3 minutos até a completa

homogeneização do sistema e depois resfriada à -78°C . Foram adicionados, gota a gota, 7,3 mL (5,4 mmol) de uma solução 0,74M de brometo de alilmagnésio e 0,8 g (2,7 mmol) do composto dicarbonílico **31**. A mistura reacional ficou sob agitação por 1 hora. A reação foi interrompida, adicionando-se 10 mL de uma solução saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (9:1). A reação foi extraída com éter etílico, secado sobre MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,6 g do produto. Rendimento: 66%.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 0,94 (t, 1,5H, $J = 7,1$ Hz, H-C8); 1,26 (t, 1,5H, $J = 7,1$, H-C8); 1,93 (s, 1,5, H-C10); 2,24-2,43 (m, 3,5H, H-C4, H-C10); 3,43-3,53 (m, 1H, H-C3); 3,79-3,89 (m, 2H, H-C2, H-C7); 4,2 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, H-C7); 4,84-4,91 (m, 2H, H-C6); 5,41-5,55 (m, 1H, H-C5); 7,01-7,06 (m, 2H, H-C12); 7,36-7,39 (m, 2H, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ (dois isômeros): 13,5 e 13,9 (C8); 29 (C10); 38 (C4); 43,9 e 44,3 (C3); 61,1 e 61,4 (C7); 65,1 e 65,2 (C2); 117,2 e 117,3 (C6); 120,4 e 120,6 (C14); 129,8, 129,9, 131,1 e 131,4, (C12, C13); 134,4 e 134,6 (C5); 139,4 e 139,6 (C11); 167,4 e 167,9 (C1); 201,2 e 201,2 (C9).

Procedimento geral para a preparação das β -enaminonas acíclicas 36, 39, 40 e 41

A um balão foram adicionados 0,33 mmol do alquenil- β -ceto éster, 0,92 mmol da amina e alumina neutra (cerca de duas vezes a massa do β -ceto éster), previamente seca na estufa. A mistura reacional ficou sob agitação magnética constante a 70 °C por 24 horas. A reação foi diluída em diclorometano, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. As β -enaminonas **36, 39, 40 e 41** foram utilizadas na sem prévia purificação.

Procedimento geral para a preparação das iodo β -enaminonas cíclicas 37, 42, 43 e 44

A um balão com tubo secante, contendo 4 mL de diclorometano, foram adicionados 0,27 mmol do alquenil- β -enamino éster, 0,3 mmol de NaHCO_3 e 0,3 mmol de I_2 . A mistura reacional ficou sob agitação magnética constante à temperatura ambiente. A reação foi diluída em éter, filtrada e tratada com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.

O produto foi purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila), por eluição gradiente.

1-benzil-4-fenil-6-(iodometil)-2-metil-1,4,5,6-tetraidropiridino-3-carb

oxilato de etila (37): Tempo reacional: 6 horas. Rendimento: 61% em duas etapas.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 0,92 (t, 3H, J = 7,2 Hz, H-C12);

2,09-2,18 (m, 1H, H_a -C5); 2,55 (s, 3H, H-C9); 2,64 (t, 1H, J = 10,2 Hz,

H_a -C14); 2,76 (dt, 1H, J = 1,8 e 13,9 Hz, H_b -C5); 3,04 (ddd, 1H, J = 1,2, 4,5 e 9,9 Hz, H_b -C14);

3,42-3,48 (m, 1H, H-C6); 3,86-4,04 (m, 2H, H-C11); 4,33-4,39 (m, 2H, H-C4, H_a -C7); 4,85 (d,

1H, J = 17,7, H_b -C7); 7,12-7,37 (m, 10H, H-C8, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 7,8 (C14); 14,1 (C12); 16,7 (C9); 30,1 (C5); 36,6 (C4); 53,0

(C7); 58,9 (C11); 59,4 (C6); 97,2 (C3); 125,6, 125,7, 127,2, 127,3, 128,1, 128,8, 137,8 e 145,3

(C8, C13); 153,0 (C2); 169,4 (C10).

1,4-difenil-6-(iodometil)-2-metil-1,4,5,6-tetraidropiridino-3-carboxila

to de etila (42): Tempo reacional: 92 horas; Rendimento: 38% em duas etapas.

IV (filme, cm^{-1}): 3058, 3026, 2957, 2921 (H-C); 1682 (C=O); 1567

(C=C).

EM (m/e): 461 (M^+ , 21); 432 (15); 388 (32); 320 (21); 260 (21); 128

(28); 118 (96); 91 (24); 77 (100); 51 (26).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 0,93 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C10); 2,17 (s, 3H, H-C7); 2,27-2,35 (m, 1H, H_a -C5); 2,65 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz, H_a -C11); 2,78 (dt, 1H, $J = 3,5$ e 13,9 Hz, H_b -C5); 3,05 (dd, 1H, $J = 3,3$ e 9,8 Hz, H_b -C11); 3,74-3,79 (m, 1H, H-C6); 3,86-3,99 (m, 2H, H-C9); 4,35 (sl, 1H, H-C4); 7,13-7,42 (m, 10H, H-C12, H-C13).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,7 (C11); 14,1 (C10); 19,9 (C7); 31,9 (C5); 37,5 (C4); 59,2 (C9); 61,4 (C6); 100,3 (C3); 125,8, 127,3, 128,3, 128,8, 129,5, 144,6 e 145,1 (C12, C13); 152,2 (C2); 169,1 (C8).

EMAR (m/z): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{INO}_2$ (MH^+): 462,0930, encontrado: 462,0926.

4-fenil-6-(iodometil)-1-(4-metóxfenil)-2-metil-1,4,5,6-tetraidropiridi

no-3-carboxilato de etila (43): Tempo reacional: 3 horas. Rendimento:

60% em duas etapas.

IV (filme, cm^{-1}): 2961, 2929, 2921 (H-C); 1670 (C=O); 1509 (C=C).

EM (m/e): 491 (M^+ , 78); 462 (22); 418 (45); 364 (18); 350 (35); 290 (21); 260 (29); 235 (49); 189 (38); 148 (100); 128 (31); 77 (56); 41 (14).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 0,92 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, H-C10); 2,15 (s, 3H, H-C7); 2,27-2,32 (m, 1H, H_a -C5); 2,63 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H_a -C11); 2,73-2,76 (m, 1H, H_b -C5); 3,04-3,06 (m, 1H, H_b -C11); 3,67-3,72 (m, 1H, H-C6); 3,82 (s, 3H, H-C12); 3,87-3,97 (m, 2H, H-C9); 4,33 (sl, 1H, H-C4); 6,88-7,31 (m, 9H, H-C13, H-C14).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 8,9 (C11); 14,1 (C10); 19,7 (C7); 32,2 (C5); 37,5 (C4); 56 (C12); 59 (C9); 61,3 (C6); 99,4 (C3); 114,5, 125,8, 127,3, 128,2, 137,1 e 145,2 (C13, C14); 152,9 (C2); 158,5 ($\text{Cp}13$); 169,2 (C8).

EMAR (m/z): calculado para $C_{23}H_{27}INO_3$ (MH^+): 492,1035, encontrado: 492,1038.

4-fenil-6-(iodometil)-1-(4-metóxfenil)-2-metil-1,4,5,6-tetraidropiridino-3-carboxilato de etila (44):

Tempo reacional: 18 horas.

Rendimento: 47% em duas etapas.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 0,94 (t, 3H, J = 7,1 Hz, H-C10);

2,16-2,52 (m, 1H, H_a -C5); 2,43-2,5 (m, 1H, H-C $_a$ 14); 2,6 (s, 3H,

H-C7); 2,83 (dt, 1H, J = 1,8 e 14,1 Hz, H_b -C5); 3,08 (ddd, 1H, J = 1,5, 4,5 e 10,2 Hz, H_b -C14);

3,44-3,48 (m, 1H, H-C6); 3,88-4,06 (m, 2H, H-C11); 4,33-4,44 (m, 2H, H-C4, H_a -C7); 4,88 (d,

1H, J = 17,4, H_b -C7); 7,13-8,19 (m, 9H, H-C8, H-C13).

1-benzil-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-di-hidropiridino-3-carboxilato de

etila (38): A um balão com condensador de refluxo e tubo secante,

contendo 3 mL de tolueno seco, foram adicionados 0,14 g (0,3 mmol)

do iodo- β -enamino éster cíclico **37** e 0,9 mmol de DBU. A mistura

reacional ficou sob agitação magnética constante e refluxo por 24

horas. A reação foi filtrada, diluída em diclorometano, tratada com

solução saturada NaCl. A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$,

filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto purificado por coluna

cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 9,5:0,5), obtendo-se 0,08 g do

produto. Rendimento: 80%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,06 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz, H-C12); 1,83 (s, 3H, H-C14); 2,43 (s, 3H, H-C9); 3,97 (q, 2H, $J = 7$ Hz, H-C11); 4,58-4,87 (m, 4H, H-C4, H-C5, H-C7); 7,16-7,33 (m, 10H, H-C8, H-C13);

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 14,4 (C12); 16,8 (C9); 20,1 (C14); 40,6 (C4); 48,7 (C7); 59,6 (C11); 101,9 (C5); 107,6 (C3); 126, 126,1, 127,4, 127,7, 128,4, 129,1, 134,1 e 139,4 (C8, C13); 149,1 (C6); 150,2 (C2); 169,4 (C10).

1-(4-metóxi)fenil-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-diidropiridino-3-carboxilato

de etila (45): A um balão com condensador de refluxo e tubo secante, contendo 3 mL de tolueno, foram adicionados 0,07 g (0,14 mmol) do iodo- β -enamino éster cíclico **43** e 0,06 g (0,42 mmol) de DBU. A mistura reacional ficou sob agitação magnética constante e refluxo por 24 horas. A reação foi filtrada, diluída em diclorometano, tratada com solução saturada NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto purificado por coluna cromatográfica *flash* em sílica-gel (hexano/acetato de etila 9,5:0,5), obtendo-se 0,03 g do produto. Rendimento: 60%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1,1 (t, 3H, $J = 7$ Hz, H-C10); 1,46 (s, 3H, H-C11); 2,07 (s, 3H, H-C7); 3,84 (s, 3H, H-C14); 3,92-4,05 (m, 2H, H-C9); 4,57 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-C4); 4,86 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-C5); 6,89-7,37 (m, 9H, H-C12, H-C13).

ESPECTROS

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **1**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **1**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **2**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **2**

```
exp1 std1h
```

Year	Number of employees (thousands)
1990	5.900
1991	5.880
1992	5.890
1993	5.803
1994	5.810
1995	5.820
1996	5.830
1997	5.840
1998	5.850
1999	5.860
2000	5.870
2001	5.880
2002	5.870
2003	5.860

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **5**

Erika 5A.03

exp1 std13c

SAMPLE
date Mar 4 2004
solvent CDCl3
f1sys/data/7759-13C-
f1fid dm
ACQUISITION
sfreq 75.430
in 1
at 1
np 66560
sw 19207.7
fb 11000
bs 16
tpwr 48
d1 0.500
tof 599.2
nt 1024
ct 288
atlock n
gain not used
wnt
DEC. & VT
dfrq 299.948
dn H1
dm 30
vvy VVY
w 6292
1.0
PROCESSING
lb
wfile
48
proc not used
math
werr
wexp
wps
wnt
FLAGS
il n
in y
dp nn
hs
SP
wp -1470.4
vs 19207.4
sc 997
wc 250
is 500.00
rfl 7278.2
rfl 5807.5
th 8
al no ph

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 5

Espectro de RMN ^{13}C DEPT (75 MHz, CDCl_3) do composto **5**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6**

Expansão do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **6**

Expansão do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **9**

Expansões Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **9**

5CPH.03/14-15

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **10**

- 3.0956
- 3.1441
- 3.1967
- 3.3021
- 3.3218
- 3.3481
- 3.3701

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **11**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12**

500m.k1_Er1na
Pulse Sequence: zgpg30
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
INNOVA-300 "nova"
Relax. delay 0.804 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 0.036 sec
Width 4000.0 Hz
15 repetitions
QPCP0001.k1_200.94604077 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 1 min, 20 sec

Expansões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **12**

Exposões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Exposões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **13**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **14**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **18**

Expansões do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **18**

Expansão do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **18**

Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 18

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **18**

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Expansão do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Current Data Parameters
NAME Enika
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20040604
Time 9.18
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 628
DS 4
SWH 19607.844 Hz
FIDRES 0.239192 Hz
AQ 1.6712180 sec
RG 32768
DW 25.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
CNST2 145.000000
D1 2.0000000 sec
d2 0.00344826 sec
d12 0.0002000 sec
DELTA 0.0001070 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 8.40 usec
P2 16.80 usec
PL1 6.00 dB
SF01 75.476505 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
P3 10.50 usec
P4 21.00 usec
PCPD2 90.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 21.66 dB
SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.467479 MHz
WDW EN
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters

CX 23.00 cm
CY 7.00 cm
FIP 230.000 ppm
F1 17957.58 Hz
F2 -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PRNCH 10.4378 ppm/cm
HCM 787.48950 Hz/cm

71.936
71.720
60.958
60.930
55.802
55.789
55.511
41.369
38.319
32.822
32.709
31.615
29.002
19.932
19.489
14.218

115.679
115.355
114.932

ppm

ppm

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Current Data Parameters

NAME	VALUE	UNIT
EXPNO	2	
PROCNO	1	
F2 - Acquisition Parameters		
Acq -	200.130000	MHz
Time	15.47	min
INSTRUM	5 mm TCI	mm
PROBHD	5 mm TCI	mm
TD	65536	
TE	300.2	K
SOLVENT	CDCl3	
NS	16	
DS	4	
SWH	5562.204	Hz
FIDRES	0.000180	Hz
AQ	0.11788	sec
RG	655.36	Hz
TE	300.2	K
DE	0.0000300	sec
DI1	0.0000000	sec
DI2	0.0000000	sec
DI3	0.0000000	sec
DI4	0.0000000	sec
DI5	0.0000000	sec
DI6	0.0000000	sec
DI7	0.0000000	sec
DI8	0.0000000	sec
DI9	0.0000000	sec
DI10	0.0000000	sec
DI11	0.0000000	sec
DI12	0.0000000	sec
DI13	0.0000000	sec
DI14	0.0000000	sec
DI15	0.0000000	sec
DI16	0.0000000	sec
DI17	0.0000000	sec
DI18	0.0000000	sec
DI19	0.0000000	sec
DI20	0.0000000	sec
DI21	0.0000000	sec
DI22	0.0000000	sec
DI23	0.0000000	sec
DI24	0.0000000	sec
DI25	0.0000000	sec
DI26	0.0000000	sec
DI27	0.0000000	sec
DI28	0.0000000	sec
DI29	0.0000000	sec
DI30	0.0000000	sec
DI31	0.0000000	sec
DI32	0.0000000	sec
DI33	0.0000000	sec
DI34	0.0000000	sec
DI35	0.0000000	sec
DI36	0.0000000	sec
DI37	0.0000000	sec
DI38	0.0000000	sec
DI39	0.0000000	sec
DI40	0.0000000	sec
DI41	0.0000000	sec
DI42	0.0000000	sec
DI43	0.0000000	sec
DI44	0.0000000	sec
DI45	0.0000000	sec
DI46	0.0000000	sec
DI47	0.0000000	sec
DI48	0.0000000	sec
DI49	0.0000000	sec
DI50	0.0000000	sec
DI51	0.0000000	sec
DI52	0.0000000	sec
DI53	0.0000000	sec
DI54	0.0000000	sec
DI55	0.0000000	sec
DI56	0.0000000	sec
DI57	0.0000000	sec
DI58	0.0000000	sec
DI59	0.0000000	sec
DI60	0.0000000	sec
DI61	0.0000000	sec
DI62	0.0000000	sec
DI63	0.0000000	sec
DI64	0.0000000	sec
DI65	0.0000000	sec
DI66	0.0000000	sec
DI67	0.0000000	sec
DI68	0.0000000	sec
DI69	0.0000000	sec
DI70	0.0000000	sec
DI71	0.0000000	sec
DI72	0.0000000	sec
DI73	0.0000000	sec
DI74	0.0000000	sec
DI75	0.0000000	sec
DI76	0.0000000	sec
DI77	0.0000000	sec
DI78	0.0000000	sec
DI79	0.0000000	sec
DI80	0.0000000	sec
DI81	0.0000000	sec
DI82	0.0000000	sec
DI83	0.0000000	sec
DI84	0.0000000	sec
DI85	0.0000000	sec
DI86	0.0000000	sec
DI87	0.0000000	sec
DI88	0.0000000	sec
DI89	0.0000000	sec
DI90	0.0000000	sec
DI91	0.0000000	sec
DI92	0.0000000	sec
DI93	0.0000000	sec
DI94	0.0000000	sec
DI95	0.0000000	sec
DI96	0.0000000	sec
DI97	0.0000000	sec
DI98	0.0000000	sec
DI99	0.0000000	sec
DI100	0.0000000	sec
DI101	0.0000000	sec
DI102	0.0000000	sec
DI103	0.0000000	sec
DI104	0.0000000	sec
DI105	0.0000000	sec
DI106	0.0000000	sec
DI107	0.0000000	sec
DI108	0.0000000	sec
DI109	0.0000000	sec
DI110	0.0000000	sec
DI111	0.0000000	sec
DI112	0.0000000	sec
DI113	0.0000000	sec
DI114	0.0000000	sec
DI115	0.0000000	sec
DI116	0.0000000	sec
DI117	0.0000000	sec
DI118	0.0000000	sec
DI119	0.0000000	sec
DI120	0.0000000	sec
DI121	0.0000000	sec
DI122	0.0000000	sec
DI123	0.0000000	sec
DI124	0.0000000	sec
DI125	0.0000000	sec
DI126	0.0000000	sec
DI127	0.0000000	sec
DI128	0.0000000	sec
DI129	0.0000000	sec
DI130	0.0000000	sec
DI131	0.0000000	sec
DI132	0.0000000	sec
DI133	0.0000000	sec
DI134	0.0000000	sec
DI135	0.0000000	sec
DI136	0.0000000	sec
DI137	0.0000000	sec
DI138	0.0000000	sec
DI139	0.0000000	sec
DI140	0.0000000	sec
DI141	0.0000000	sec
DI142	0.0000000	sec
DI143	0.0000000	sec
DI144	0.0000000	sec
DI145	0.0000000	sec
DI146	0.0000000	sec
DI147	0.0000000	sec
DI148	0.0000000	sec
DI149	0.0000000	sec
DI150	0.0000000	sec
DI151	0.0000000	sec
DI152	0.0000000	sec
DI153	0.0000000	sec
DI154	0.0000000	sec
DI155	0.0000000	sec
DI156	0.0000000	sec
DI157	0.0000000	sec
DI158	0.0000000	sec
DI159	0.0000000	sec
DI160	0.0000000	sec
DI161	0.0000000	sec
DI162	0.0000000	sec
DI163	0.0000000	sec
DI164	0.0000000	sec
DI165	0.0000000	sec
DI166	0.0000000	sec
DI167	0.0000000	sec
DI168	0.0000000	sec
DI169	0.0000000	sec
DI170	0.0000000	sec
DI171	0.0000000	sec
DI172	0.0000000	sec
DI173	0.0000000	sec
DI174	0.0000000	sec
DI175	0.0000000	sec
DI176	0.0000000	sec
DI177	0.0000000	sec
DI178	0.0000000	sec
DI179	0.0000000	sec
DI180	0.0000000	sec
DI181	0.0000000	sec
DI182	0.0000000	sec
DI183	0.0000000	sec
DI184	0.0000000	sec
DI185	0.0000000	sec
DI186	0.0000000	sec
DI187	0.0000000	sec
DI188	0.0000000	sec
DI189	0.0000000	sec
DI190	0.0000000	sec
DI191	0.0000000	sec
DI192	0.0000000	sec
DI193	0.0000000	sec
DI194	0.0000000	sec
DI195	0.0000000	sec
DI196	0.0000000	sec
DI197	0.0000000	sec
DI198	0.0000000	sec
DI199	0.0000000	sec
DI200	0.0000000	sec
DI201	0.0000000	sec
DI202	0.0000000	sec
DI203	0.0000000	sec
DI204	0.0000000	sec
DI205	0.0000000	sec
DI206	0.0000000	sec
DI207	0.0000000	sec
DI208	0.0000000	sec
DI209	0.0000000	sec
DI210	0.0000000	sec
DI211	0.0000000	sec
DI212	0.0000000	sec
DI213	0.0000000	sec
DI214	0.0000000	sec
DI215	0.0000000	sec
DI216	0.0000000	sec
DI217	0.0000000	sec
DI218	0.0000000	sec
DI219	0.0000000	sec
DI220	0.0000000	sec
DI221	0.0000000	sec
DI222	0.0000000	sec
DI223	0.0000000	sec
DI224	0.0000000	sec
DI225	0.0000000	sec
DI226	0.0000000	sec
DI227	0.0000000	sec
DI228	0.0000000	sec
DI229	0.0000000	sec
DI230	0.0000000	sec
DI231	0.0000000	sec
DI232	0.0000000	sec
DI233	0.0000000	sec
DI234	0.0000000	sec
DI235	0.0000000	sec
DI236	0.0000000	sec
DI237	0.0000000	sec
DI238	0.0000000	sec
DI239	0.0000000	sec
DI240	0.0000000	sec
DI241	0.0000000	sec
DI242	0.0000000	sec
DI243	0.0000000	sec
DI244	0.0000000	sec
DI245	0.0000000	sec
DI246	0.0000000	sec
DI247	0.0000000	sec
DI248	0.0000000	sec
DI249	0.0000000	sec
DI250	0.0000000	sec
DI251	0.0000000	sec
DI252	0.0000000	sec
DI253	0.0000000	sec
DI254	0.0000000	sec
DI255	0.0000000	sec
DI256	0.0000000	sec
DI257	0.0000000	sec
DI258	0.0000000	sec
DI259	0.0000000	sec
DI260	0.0000000	sec
DI261	0.0000000	sec
DI262	0.0000000	sec
DI263	0.0000000	sec
DI264	0.0000000	sec
DI265	0.0000000	sec
DI266	0.0000000	sec
DI267	0.0000000	sec
DI268	0.0000000	sec
DI269	0.0000000	sec
DI270	0.0000000	sec
DI271	0.0000000	sec
DI272	0.0000000	sec
DI273	0.0000000	sec
DI274	0.0000000	sec
DI275	0.0000000	sec
DI276	0.0000000	sec
DI277	0.0000000	sec
DI278	0.0000000	sec
DI279	0.0000000	sec
DI280	0.0000000	sec
DI281	0.0000000	sec
DI282	0.0000000	sec
DI283	0.0000000	sec
DI284	0.0000000	sec
DI285	0.0000000	sec
DI286	0.0000000	sec
DI287	0.0000000	sec
DI288	0.0000000	sec
DI289	0.0000000	sec
DI290	0.0000000	sec
DI291	0.0000000	sec
DI292	0.0000000	sec
DI293	0.0000000	sec
DI294	0.0000000	sec
DI295	0.0000000	sec
DI296	0.0000000	sec
DI297	0.0000000	sec
DI298	0.0000000	sec
DI299	0.0000000	sec
DI300	0.0000000	sec
DI301	0.0000000	sec
DI302	0.0000000	sec
DI303		

Expansão do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto **19**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **22**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **22**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **23**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **24**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **25**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **25**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **28**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **26**

Expansões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **26**

Current Data Parameters
NAME Erika Goncalo
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ 20050617
Time 2.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 12288
DS 4
SWH 19607.844 Hz
FIDRES 0.299192 Hz
AQ 1.6712160 sec
RG 32768
DN 25.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
d1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.0002000 sec

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 13C
P1 10.50 usec
PL1 6.00 dB
SF01 75.476505 MHz

===== CHANNEL f2 =====

CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 2.00 dB
PL12 20.79 dB
PL13 120.00 dB
SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters

SI 32768
SF 75.4677520 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters

CX 23.00 cm
CY 14.50 cm
F1P 230.000 ppm
F1 17357.58 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCM 10.43478 ppm/cm
HZCM 787.46956 Hz/cm

14.1
13.8
-0.0

128.7
128.6
129.4
129.6
130.3
130.6
132.9
132.5
134.1
134.6
140.4
141.2

164.3
167.7

194.5
203.2

ppm

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **26**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **26**

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **30**

¹H NMR spectrum of compound 10 in CDCl₃. The x-axis represents the chemical shift in ppm, ranging from 7.4 to 8.4. The y-axis represents the integral of the signal. The spectrum shows several peaks in the aromatic region, with integration values provided for specific groups of peaks.

Chemical shifts (ppm) and integration values:

- 8.34792, 8.34418, 8.34057, 8.30434, 8.30034, 8.27662, 8.27189, 8.27040, 8.25845, 8.25534, 8.23617, 8.23210, 8.21675
- 7.77431, 7.75879, 7.72919, 7.71376, 7.68384, 7.64334, 7.63949, 7.61817, 7.59875, 7.59076, 7.58626, 7.57483, 7.55908

Integration values:

- 0.2605
- 0.0412
- 0.6051
- 0.5241
- 0.1801
- 0.6645

Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **30**

Erika A2DHP01mN02.01/24/co12 T=298K 14/10/2005

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **30**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **30**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (125 MHz, CDCl_3) do composto **30**

Expansão do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (125 MHz, CDCl_3) do composto **30**

Erika A20HPQpBr.01/13-15 T=298K 24/10/2005

Current Data Parameters
NAME Erika
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051024
Time 19.33
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 13C Z
PULPROG zg
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 0
SWH 7183.508 Hz
FIDRES 0.109618 Hz
AQ 4.5613556 sec
RG 10.1
DE 69.500 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRR 0.01500000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 9.30 usec
PL1 -2.50 dB
SF01 500.1331147 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 500.1295654 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.10 Hz
GB 0
PC 1.00

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 12.50 cm
F1P 12.000 ppm
F1 6001.56 Hz
F2P -0.500 ppm
F2 -250.06 Hz
PPMCM 0.54348 ppm/cm
HZCM 271.80575 Hz/cm

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **31**

Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) composto **31**

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**

Expansão do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**

Erika A2DHPpBr.01/13-14 T=298K 24/10/2005

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (125 MHz, CDCl_3) do composto **31**

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **32**

Erilka A20HP01pC1.1/8-g T=298K 24/10/2005

Current Data Parameters
NAME Erilka
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051024
Time 21.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm TXI 13C Z
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 230
DS 4
SWH 32679.738 Hz
FIDRES 0.498653 Hz
AQ 1.0027508 sec
RG 32768
DM 15.300 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 0.8698998 sec
PCPRG2 0.0000000 sec
PCPRG1 0.0150000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 13C
P1 12.00 usec
PL1 -2.50 dB
SF01 125.7716224 MHz

***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 63.00 usec
PL2 -2.50 dB
PL12 16.70 dB
PL13 16.70 dB
SF02 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578141 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 15.00 cm
FIP 230.000 ppm
F1 26824.30 Hz
F2 -10.000 ppm
F2 -1257.58 Hz
SFOCM 10.43478 ppm/cm
HZCM 1312.25549 Hz/cm

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **32**

Erika A2DHF01p01.1/8-9 T=298K 24/10/2005

139.436
138.705
130.682
130.524
128.930
128.870

61.556
61.399

30.919
26.281
13.891
13.648

Current Data Parameters
NAME Erika
EXPNO 14
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051024
Time 21.23
PROBHD 5 mm TXI 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 43
DS 4
SWH 32679.7238 Hz
FIDRES 0.490653 Hz
AQ 1.0027508 sec
RG 32768
DM 15.300 usec
DE 6.00 usec
TE 298.0 K
DNT2 145.000000
D1 1.5000000 sec
d2 0.00344828 sec
d12 0.0002000 sec
DELTA 0.0001528 sec
NCREST 0.0000000 sec
NMARK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
p1 12.00 usec
p2 24.00 usec
PL1 -2.50 dB
PL2 125.7710224 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
p3 9.50 usec
p4 19.00 usec
PCPD2 83.00 usec
PL2 -2.50 dB
PL3 10.70 dB
PL4 500.1320005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7576149 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 8.00 cm
ZP 230.000 ppm
F1 28924.30 Hz
F2 -10.000 ppm
F2 -1257.98 Hz
PPHM 10.43478 ppm/cm
HZCM 1312.25548 Hz/cm

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (125 MHz, CDCl_3) do composto **32**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **33**

Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **33**

EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20051117
Time 17.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 3072
DS 4
SFO1 19607.844 Hz
FIDRES 0.299192 Hz
AQ 1.6712180 sec
RG 16384
DM 25.500 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.00002000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.50 usec
PL1 6.00 dB
SFO1 75.4760505 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 20.00 dB
PL13 120.00 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677526 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 23.00 cm
CY 14.50 cm
F1P 230.000 ppm
F1 17357.58 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCH 10.43478 ppm/cm
HZCH 787.46956 Hz/cm

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **33**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **33**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **33**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **21**

Expansões do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **21**

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

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **21**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **21**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **21**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **27**

Erika A2DHP02.08/4-6

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl_3

Ambient temperature

INOVA-300 "nova1"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.765 sec

Width 18859.0 Hz

4000 repetitions

OBSERVE $\text{C}13$, 75.4216956 MHz

DECOUPLE $\text{H}1$, 299.9483516 MHz

Power 35 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 85536

Total time 3 hr, 4 min, 54 sec

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **27**

Erika A2DHP02.08/4-6

Pulse Sequence: DEPT

Solvent: CDCl₃

Ambient temperature

INOVA-300 "inova1"

Relax. delay 1.500 sec

Pulse 90.0 degrees

Acq. time 1.765 sec

Width 18859.0 Hz

5000 repetitions

OBSERVE C13, 75.4216950 MHz

DECOUPLE H1, 299.9463516 MHz

Power 35 dB

on during acquisition

off during delay

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

FI size 131072

Total time 4 hr, 34 min, 10 sec

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **34**

Expansões do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **34**

13.7074
14.0517

29.9199
30.0510

38.1655
38.3950
44.0505
44.3783

61.5580
61.9186
64.9185
64.9677

76.3607
77.0000
77.6229

118.1623
122.0310
122.1130
122.7195
123.0310
129.2110
129.4241
134.0305
134.1617
134.9649
134.9877
143.0857

200.9787
200.8803

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **34**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **34**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **35**

Expansões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **35**

Current Data Parameters
NAME Erika Goncalo
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20060719
Time 19.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm Dual 13C/
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 3072
DS 4
SWH 19607.844 Hz
FIDRES 0.299192 Hz
AQ 1.6712180 sec
RG 32768
DM 25.500 usec
DE 5.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
d12 0.0002000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 11.20 usec
PL1 5.00 dB
SF01 75.4760505 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPOPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 100.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 20.92 dB
PL13 120.00 dB
SF02 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677603 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.40

1D NMR plot parameters
CX 22.50 cm
CY 12.50 cm
F1P 230.000 ppm
F1 17357.59 Hz
F2P -10.000 ppm
F2 -754.68 Hz
PPMCM 10.65667 ppm/cm
HZCM 804.96944 Hz/cm

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

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **35**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **35**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Expansões do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 37

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135(75 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 File: 6165-COSY
 INOVA-300 -"Inova1"
 Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.161 sec
 Width 3184.3 Hz
 2D Width 3184.3 Hz
 16 repetitions
 128 increments
 OBSERVE F1, 299.9468571 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.080 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.040 sec
 F1 size 1024 x 1024
 Total time 41 min, 3 sec

Expansão do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.054 sec
 Width 18858.0 Hz
 2D Width 4000.0 Hz
 16 repetitions
 128 increments
 OBSERVE C13, 75.4217047 MHz
 DECOUPLE H1, 299.8483516 MHz
 Power 35 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.025 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.029 sec
 FT size 2048 x 1024
 Total time 37 min, 22 sec

Expansão do espectro de RMN COSY ^1H - ^{13}C (300/75 MHz, CDCl_3) do composto **37**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Espectro de RMN ^{13}C DEPT-135 (75 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Expansão do espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **42**

Espectro RMN COSY ^1H - ^1H (300/75 MHz, CDCl_3) do composto **42**

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

Expansões do espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **43**

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

Expansões do espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do composto **43**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **43**

Correct Data Parameters

NAME: Erika
EXPNO: 2
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters

Date_ : 20050517
Time : 13.30
INSTRUM : spect
PROBHD : 5 mm T1 125
PULPROG : zgpg30
PCPDPRG2 : cosym2
TO : 2048
SOLVENT : DMSO
DS : 4
OS : 18
SI : 32768
SF : 514.205 MHz
RG : 2.06305 Hz
AQ : 0.280394 sec
RG : 64
DN : 97.400 MHz
TE : 300.2 K
TE2 : 353.0 K
DE : 0.00003500 sec
D1 : 1.500000000 sec
D11 : 0.000000000 sec
D12 : 0.000000000 sec
D16 : 0.001000000 sec
D18 : 0.001000000 sec
D19 : 0.001000000 sec
DELTA : 0.001000000 sec
INVEST : 1.500000000 sec
MAGNET : 1.500000000 sec
MORPH : 1.500000000 sec

===== CHANNEL f1 =====

NUC1 : 13C
P1 : 8.00 usec
PL1 : 0.20 usec
PL2 : 0.20 usec
PL3 : 0.20 usec
PL4 : 0.20 usec
PL5 : 0.20 usec
PL6 : 0.20 usec
PL7 : 0.20 usec
PL8 : 0.20 usec
PL9 : 0.20 usec
PL10 : 0.20 usec
PL11 : 0.20 usec
PL12 : 0.20 usec
PL13 : 0.20 usec
PL14 : 0.20 usec
PL15 : 0.20 usec
PL16 : 0.20 usec
PL17 : 0.20 usec
PL18 : 0.20 usec
PL19 : 0.20 usec
PL20 : 0.20 usec
PL21 : 0.20 usec
PL22 : 0.20 usec
PL23 : 0.20 usec
PL24 : 0.20 usec
PL25 : 0.20 usec
PL26 : 0.20 usec
PL27 : 0.20 usec
PL28 : 0.20 usec
PL29 : 0.20 usec
PL30 : 0.20 usec
PL31 : 0.20 usec
PL32 : 0.20 usec
PL33 : 0.20 usec
PL34 : 0.20 usec
PL35 : 0.20 usec
PL36 : 0.20 usec
PL37 : 0.20 usec
PL38 : 0.20 usec
PL39 : 0.20 usec
PL40 : 0.20 usec
PL41 : 0.20 usec
PL42 : 0.20 usec
PL43 : 0.20 usec
PL44 : 0.20 usec
PL45 : 0.20 usec
PL46 : 0.20 usec
PL47 : 0.20 usec
PL48 : 0.20 usec
PL49 : 0.20 usec
PL50 : 0.20 usec
PL51 : 0.20 usec
PL52 : 0.20 usec
PL53 : 0.20 usec
PL54 : 0.20 usec
PL55 : 0.20 usec
PL56 : 0.20 usec
PL57 : 0.20 usec
PL58 : 0.20 usec
PL59 : 0.20 usec
PL60 : 0.20 usec
PL61 : 0.20 usec
PL62 : 0.20 usec
PL63 : 0.20 usec
PL64 : 0.20 usec
PL65 : 0.20 usec
PL66 : 0.20 usec
PL67 : 0.20 usec
PL68 : 0.20 usec
PL69 : 0.20 usec
PL70 : 0.20 usec
PL71 : 0.20 usec
PL72 : 0.20 usec
PL73 : 0.20 usec
PL74 : 0.20 usec
PL75 : 0.20 usec
PL76 : 0.20 usec
PL77 : 0.20 usec
PL78 : 0.20 usec
PL79 : 0.20 usec
PL80 : 0.20 usec
PL81 : 0.20 usec
PL82 : 0.20 usec
PL83 : 0.20 usec
PL84 : 0.20 usec
PL85 : 0.20 usec
PL86 : 0.20 usec
PL87 : 0.20 usec
PL88 : 0.20 usec
PL89 : 0.20 usec
PL90 : 0.20 usec
PL91 : 0.20 usec
PL92 : 0.20 usec
PL93 : 0.20 usec
PL94 : 0.20 usec
PL95 : 0.20 usec
PL96 : 0.20 usec
PL97 : 0.20 usec
PL98 : 0.20 usec
PL99 : 0.20 usec
PL100 : 0.20 usec

===== CHANNEL f2 =====

NUC2 : 1H
P1 : 8.00 usec
PL1 : 0.20 usec
PL2 : 0.20 usec
PL3 : 0.20 usec
PL4 : 0.20 usec
PL5 : 0.20 usec
PL6 : 0.20 usec
PL7 : 0.20 usec
PL8 : 0.20 usec
PL9 : 0.20 usec
PL10 : 0.20 usec
PL11 : 0.20 usec
PL12 : 0.20 usec
PL13 : 0.20 usec
PL14 : 0.20 usec
PL15 : 0.20 usec
PL16 : 0.20 usec
PL17 : 0.20 usec
PL18 : 0.20 usec
PL19 : 0.20 usec
PL20 : 0.20 usec
PL21 : 0.20 usec
PL22 : 0.20 usec
PL23 : 0.20 usec
PL24 : 0.20 usec
PL25 : 0.20 usec
PL26 : 0.20 usec
PL27 : 0.20 usec
PL28 : 0.20 usec
PL29 : 0.20 usec
PL30 : 0.20 usec
PL31 : 0.20 usec
PL32 : 0.20 usec
PL33 : 0.20 usec
PL34 : 0.20 usec
PL35 : 0.20 usec
PL36 : 0.20 usec
PL37 : 0.20 usec
PL38 : 0.20 usec
PL39 : 0.20 usec
PL40 : 0.20 usec
PL41 : 0.20 usec
PL42 : 0.20 usec
PL43 : 0.20 usec
PL44 : 0.20 usec
PL45 : 0.20 usec
PL46 : 0.20 usec
PL47 : 0.20 usec
PL48 : 0.20 usec
PL49 : 0.20 usec
PL50 : 0.20 usec
PL51 : 0.20 usec
PL52 : 0.20 usec
PL53 : 0.20 usec
PL54 : 0.20 usec
PL55 : 0.20 usec
PL56 : 0.20 usec
PL57 : 0.20 usec
PL58 : 0.20 usec
PL59 : 0.20 usec
PL60 : 0.20 usec
PL61 : 0.20 usec
PL62 : 0.20 usec
PL63 : 0.20 usec
PL64 : 0.20 usec
PL65 : 0.20 usec
PL66 : 0.20 usec
PL67 : 0.20 usec
PL68 : 0.20 usec
PL69 : 0.20 usec
PL70 : 0.20 usec
PL71 : 0.20 usec
PL72 : 0.20 usec
PL73 : 0.20 usec
PL74 : 0.20 usec
PL75 : 0.20 usec
PL76 : 0.20 usec
PL77 : 0.20 usec
PL78 : 0.20 usec
PL79 : 0.20 usec
PL80 : 0.20 usec
PL81 : 0.20 usec
PL82 : 0.20 usec
PL83 : 0.20 usec
PL84 : 0.20 usec
PL85 : 0.20 usec
PL86 : 0.20 usec
PL87 : 0.20 usec
PL88 : 0.20 usec
PL89 : 0.20 usec
PL90 : 0.20 usec
PL91 : 0.20 usec
PL92 : 0.20 usec
PL93 : 0.20 usec
PL94 : 0.20 usec
PL95 : 0.20 usec
PL96 : 0.20 usec
PL97 : 0.20 usec
PL98 : 0.20 usec
PL99 : 0.20 usec
PL100 : 0.20 usec

F1 - Acquisition Parameters

NUC1 : 13C
P1 : 8.00 usec
PL1 : 0.20 usec
PL2 : 0.20 usec
PL3 : 0.20 usec
PL4 : 0.20 usec
PL5 : 0.20 usec
PL6 : 0.20 usec
PL7 : 0.20 usec
PL8 : 0.20 usec
PL9 : 0.20 usec
PL10 : 0.20 usec
PL11 : 0.20 usec
PL12 : 0.20 usec
PL13 : 0.20 usec
PL14 : 0.20 usec
PL15 : 0.20 usec
PL16 : 0.20 usec
PL17 : 0.20 usec
PL18 : 0.20 usec
PL19 : 0.20 usec
PL20 : 0.20 usec
PL21 : 0.20 usec
PL22 : 0.20 usec
PL23 : 0.20 usec
PL24 : 0.20 usec
PL25 : 0.20 usec
PL26 : 0.20 usec
PL27 : 0.20 usec
PL28 : 0.20 usec
PL29 : 0.20 usec
PL30 : 0.20 usec
PL31 : 0.20 usec
PL32 : 0.20 usec
PL33 : 0.20 usec
PL34 : 0.20 usec
PL35 : 0.20 usec
PL36 : 0.20 usec
PL37 : 0.20 usec
PL38 : 0.20 usec
PL39 : 0.20 usec
PL40 : 0.20 usec
PL41 : 0.20 usec
PL42 : 0.20 usec
PL43 : 0.20 usec
PL44 : 0.20 usec
PL45 : 0.20 usec
PL46 : 0.20 usec
PL47 : 0.20 usec
PL48 : 0.20 usec
PL49 : 0.20 usec
PL50 : 0.20 usec
PL51 : 0.20 usec
PL52 : 0.20 usec
PL53 : 0.20 usec
PL54 : 0.20 usec
PL55 : 0.20 usec
PL56 : 0.20 usec
PL57 : 0.20 usec
PL58 : 0.20 usec
PL59 : 0.20 usec
PL60 : 0.20 usec
PL61 : 0.20 usec
PL62 : 0.20 usec
PL63 : 0.20 usec
PL64 : 0.20 usec
PL65 : 0.20 usec
PL66 : 0.20 usec
PL67 : 0.20 usec
PL68 : 0.20 usec
PL69 : 0.20 usec
PL70 : 0.20 usec
PL71 : 0.20 usec
PL72 : 0.20 usec
PL73 : 0.20 usec
PL74 : 0.20 usec
PL75 : 0.20 usec
PL76 : 0.20 usec
PL77 : 0.20 usec
PL78 : 0.20 usec
PL79 : 0.20 usec
PL80 : 0.20 usec
PL81 : 0.20 usec
PL82 : 0.20 usec
PL83 : 0.20 usec
PL84 : 0.20 usec
PL85 : 0.20 usec
PL86 : 0.20 usec
PL87 : 0.20 usec
PL88 : 0.20 usec
PL89 : 0.20 usec
PL90 : 0.20 usec
PL91 : 0.20 usec
PL92 : 0.20 usec
PL93 : 0.20 usec
PL94 : 0.20 usec
PL95 : 0.20 usec
PL96 : 0.20 usec
PL97 : 0.20 usec
PL98 : 0.20 usec
PL99 : 0.20 usec
PL100 : 0.20 usec

F2 - Processing Parameters

SI : 32768
SF : 514.205 MHz
RG : 2.06305 Hz
AQ : 0.280394 sec
RG : 64
DN : 97.400 MHz
TE : 300.2 K
TE2 : 353.0 K
DE : 0.00003500 sec
D1 : 1.500000000 sec
D11 : 0.000000000 sec
D12 : 0.000000000 sec
D16 : 0.001000000 sec
D18 : 0.001000000 sec
D19 : 0.001000000 sec
DELTA : 0.001000000 sec
INVEST : 1.500000000 sec
MAGNET : 1.500000000 sec
MORPH : 1.500000000 sec

2D NMR Data Parameters

DS : 4
OS : 18
SI : 32768
SF : 514.205 MHz
RG : 2.06305 Hz
AQ : 0.280394 sec
RG : 64
DN : 97.400 MHz
TE : 300.2 K
TE2 : 353.0 K
DE : 0.00003500 sec
D1 : 1.500000000 sec
D11 : 0.000000000 sec
D12 : 0.000000000 sec
D16 : 0.001000000 sec
D18 : 0.001000000 sec
D19 : 0.001000000 sec
DELTA : 0.001000000 sec
INVEST : 1.500000000 sec
MAGNET : 1.500000000 sec
MORPH : 1.500000000 sec

Expansão do espectro de RMN COSY ¹H-¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **43**

Espectro de RMN COSY ^1H - ^{13}C (500/125 MHz, CDCl_3) do composto **43**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **44**

Expansões do espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **44**

A2DHP06.01/3-7

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **38**

Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **38**

Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **45**

A2DHP05PMEOPH.02/02/3, 12, 24-27

Expansões do espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **45**

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- (1) Pereira, F. L. C. *Aplicações sintéticas de β -enamino ésteres* **2002**, Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (2) Nunes, M. R. S. *Ciclização eletrofílica de compostos β -enamino carbonílicos e β -dicarbonílicos* **2002**, Tese de doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (3) Payret-Arrua, M. E. *Estudos Visando à Síntese de Heterociclos Oxigenados e Nitrogenados através de Ciclizações Eletrofílicas* **1996**, Tese de Doutorado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (4) Bombonato, F. I. *Ciclofuncionalização de β -Enamino Ésteres e β -Hidróxi Ésteres* **2002**, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (5) Pereira, F. L. C. *Estudos sobre Iodociclicização e Desidroiotação de *N*-Benzil- β -Enaminoésteres* **1997**, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (6) Ellensohn, R. M. *Síntese de β -Enaminoésteres Cíclicos* **1996**, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (7) Oliveira, E. O. *Síntese e Ciclização de α - e γ -Alquenil- β -Enaminoésteres* **1995**, Dissertação de Mestrado, Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
- (8) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T, V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979.
- (9) Greenhill, J. V.; *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277.
- (10) (a) Cone, E. J.; Garner, R. H.; Hayes, A. W. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 4436; (b) Naringrekar, V. H.; Stella, V. J. *Pharm. Chem. Sci.* **1990**, 79, 138.
- (11) Stefani, H. A.; Costa, I. M.; Silva, D. O. *Synthesis* **2000**, 11, 1526.

- (12) Katritzky, A. R.; Ghiviriga, I.; Oniciu, D. C.; O'Ferrall, R. A. M.; Walsh, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 2605.
- (13) (a) Gómez-Sánchez, A.; Valle, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 15; (b) Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferreti, V.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10417.
- (14) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C. *Quim. Nova* **2004**, 27, 89.
- (15) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 461.
- (16) Elassar, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463.
- (17) (a) Lue, P.; Greenhill, J.; V. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1997**, 67, 207; (b) Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Trans.)* **1984**, 53, 383.
- (18) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. G.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, 33, 411.
- (19) Dixon, K.; Greenhill, J. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 164; (b) Greenhill, J. V. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 2699; (c) Jirkovsky, I. *Can. J. Chem.* **1974**, 52, 55.
- (20) (a) Rechsteiner, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5071; (b) Valduga, C. J.; Squizani, A.; Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F. *Synthesis* **1998**, 1019; (c) Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F.; Ross, G. B.; Oriques, D. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 994; (d) Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F. *Green Chem.* **2003**, 64; (e) Aoyagi, Y.; Mizusaki, T.; Ohta, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9203; (f) Benovsky, P.; Stephenson G. A.; Stille, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2493; (g) Ovenden, S. P. B.; Capon, R. J.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Friedel, T.; Wadsworth, D. *J. Org. Chem.* **1997**, 45, 2303; (h) Cartaya-Marin, C. O.; Henderson, D. G.; Soeder, R. W.; Zapata, A. J. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 4275.
- (21) Katritzky, A. R.; Hayden, A. E.; Kirichenko, K.; Pelphrey, P. Ji, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5108.
- (22) Gholap, A. R.; Chakor, N. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2006**, 245, 37.

- (23) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Morel, A. F.; Costa, C. C.; Lima, M. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 184.
- (24) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Nardi, M.; Russo, B.; Procopio, A. *Synthesis* **2006**, 1127.
- (25) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227.
- (26) Bartoli, G.; Bosco, M. Locatelli, M., Marcantoni, E. Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett* **2004**, 239.
- (27) Khosropour, A. R.; Khodaei, M. M.; Kookhazadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1725.
- (28) Reddy, D. S.; Judd, W. R.; Aubé, J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3899.
- (29) Kim, J. M.; Na, J. E.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6317.
- (30) Jeong, I. H.; Jeon, S. L.; Kim, S. M.; Kim, B. T. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1629.
- (31) Zouaoui, E.; Rezgui, F.; El Gaïed, M. M. *J. Chem. Research* **2004**, 811.
- (32) Di Nunno, L.; Scilimati, A.; Vitale, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2623.
- (33) Saxena, R.; Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10311.
- (34) Popov, S. A.; Gatilov, Y. V.; Rybalova, T. V.; Tkachev, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 233.
- (35) Al-Zaydi, K. M. *Molecules* **2003**, *8*, 541.
- (36) Larsson, A.; Spjut, S.; Kihlberg, J.; Almqvist, F. *Synthesis* **2005**, 2590.
- (37) Jeong, I. H.; Jeon, S. L.; Min, Y. K.; Kim, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7171.
- (38) Fustero S.; Torre, M. G.; Pina, B.; Fuentes, A. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5551.
- (39) Bouquillon, S.; Bouillon, J.-P.; Thomas, L.; Plantier-Royon, R.; Chanteau, F.; Tinant, B.; Hénin, F.; Portella, C.; Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4717.
- (40) Katritzky, A. R.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2125.
- (41) Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 569.
- (42) Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
- (43) Svete, J. *Monatshefte fur Chemie* **2004**, *135*, 629.

- (44) Svete, J.; *Arkivoc* **2006**, *vii*, 35.
- (45) Groselj, U.; Bevk, D.; Jakse, R.; Recnik, S.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3991.
- (46) Calle, M.; Calvo, L. A.; González-Ortega, A.; González-Nogal, A. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 611.
- (47) Touzot, A.; Soufyane, M.; Berber, H.; Toupet, L.; Mirand, C. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1299.
- (48) Singh, R. K.; Sinha, N.; Jain, S.; Salman, M.; Naqvi, F.; Anand, N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8868.
- (49) Singh, R. K.; Sinha, N.; Jain, S.; Salman, M.; Naqvi, F.; Anand, N. *Synthesis* **2005**, 2765.
- (50) Melo, J. O. F.; Ratton, P. M.; Augusti, R.; Donnici, C. L. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 369.
- (51) Demir, A. S.; Aybey, A.; Kayalar, M. *Arkivoc* **2005**, *xv*, 105.
- (52) Demir, A. S.; Akhmedov, I. M.; Sesenoglu, O. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9793.
- (53) Robinson, R. S.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6787.
- (54) Singh, V.; Saxena, R.; Batra, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 353.
- (55) Saxena, R.; Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10311.
- (56) White, J. D.; Ihle, D. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1081.
- (57) Reddy, G. J.; Latha, D.; Thirupathaiah, C.; Rao, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 301.
- (58) Davis, F. A.; Zhang, J.; Li, Y.; Xu, H.; DeBrosse, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5413.
- (59) Ma, D.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6009.
- (60) Ali, A. A.; Winzenberg, K. N. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 870.
- (61) Cunha, S.; Silva, V. C.; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 107.
- (62) (a) Al-Saleh, B.; El-Asery, M. A.; Abdel-Aziz, R. S.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 563; (b) Abdallah, S. O.; Metwally, N. H.; Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 781; (c) Abdelkhalik, M. M.; Eltoukhy, A. M.; Agamy, S. M.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 431; (d) Almazroa, S.; Elnagdi, M. H.; El-Din, A. M. S. *J.*

Heterocyclic Chem. **2004**, *41*, 267; (e) Ghozlan, S. A. S.; Abdelhamid, I. A.; Gaber, H.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res.* **2004**, 789; (f) Al- Mousawi, S.; Abdelkhalik, M. M.; John, E.; Elnagdi, M. H. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 689.

(63) Al-Saleh, B.; Behbehani, H.; El-Asasery, M. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Res.* **2004**, 575.

(64) Kidemet, D.; Elenkov, I.; Prgomet, V. *Synlett* **2005**, 2531.

(65) Dutta, M. C.; Chanda, K.; Vishwakarma, J. N. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*, 121.

(66) Chanda, K.; Dutta, M. C.; Karim, E.; Vishwakarma, J. N. *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 627.

(67) Si, Y.-G.; Guo, S.-P.; Wang, W.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1494.

(68) Pita, B.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7929.

(69) Back, T. G.; Hamilton M. D.; Lim, V. J. J.; Parvez, M.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 967.

(70) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Westhuyzen, C. W. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 836.

(71) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Malefetse, T. J.; Yillah, I. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3510.

(72) Sorensen, U.; Pombo-Villar, E. *Helv. Chimica Acta* **2004**, *87*, 82.

(73) Bartoli, G.; Cupone, G.; Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Tagarelli, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7441.

(74) Harris, M. I. N. C.; Braga, A. C. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 971.

(75) Ikemoto, N.; Tellers, D. M.; Dreher S. D.; Liu, J.; Huang, A.; Rivera, N. R.; Njolito, E.; Hsiao, Y.; McWilliams, J. M.; Armstrong, J. D. III; Sun, Y.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D. *J. Am. Chem Soc.* **2004**, *126*, 3048.

(76) (a) Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N. R.; Mendonça, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629; (b) Reznikov, V. A.; Roshchupkina, G. I.; Mazhukin, D. G.; Petrov, P. A.; Popov, S. A.; Fokin, S. V.; Romanenko, G. V.; Rybalova, T. V.; Gatilov, Y. V.; Shvedenkov, Y. G.; Irtegova, I. G.; Shundrin, L. A.; Ovcharenko, V. I. *Eur. J. Org. Chem. Soc.* **2004**, 749; (c) Simunek, P.; Péskova, M.; Bertolasi, V.; Machacek, V.; Lycka, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 8130; (d) Valla, A.; Valla, B.; Carties, D.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6671; (e) Al-Omran, F.; El-Khair, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *42*,

- 307; (f) Ming, L.; Shuwen, W.; Lirong, W.; Huazheng, Y.; Xiuli, Z. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, 42, 925; (g) Eddington, N. D.; Cox, D. S.; Roberts, R. R.; Butcher, R. J.; Edafiogho, I. O.; Stables, J. P.; Cooke, N.; Goodwin, A. M.; Smith, C. A.; Scott, K. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 635; (h) Abass, M.; Mostafa, B. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6133.
- (77) Bougault, M. J. R. *Acad. Sci.* **1904**, 139, 864.
- (78) Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Curtis, N.; Kiel, W. A.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 725.
- (79) Chamberlin, A. R.; Mulholland, R. L. Jr.; Kahn, S. D.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 672.
- (80) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321.
- (81) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 354.
- (82) (a) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Org. Chem.* **2003**, 125, 15748; (b) Hass, J.; Piguel, S.; Wirth, T. *Org. Lett.* **2002**, 4, 297; (c) Grossman, R. B.; Trupp, R. J. *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 1233.
- (83) (a) Robin, S.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3099; (b) Antonioletti, R.; Malancona, S.; Bovicelli, P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8825; (c) Mendès, C.; Renard, S.; Rofoo, M.; Roux, M.-C.; Rousseau, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 463; (d) Knight, D. W.; Shaw, D. E.; Staples, E. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1973; (e) Ranganathan, S.; Muraleedharan, K. M.; Vaish, N. K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 5273.
- (84) (a) Hessian, K.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 243; (b) Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. J. *Org. Chem.* **2006**, 71, 236; (c) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2677; (d) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3511.
- (85) (a) Sattigeri, V. J.; Soni, A.; Singhal, S.; Khan, S.; Pandya, M.; Bhateja, P.; Mathur, T.; Rattan, A.; Khanna, J. M.; Mehta, A. *Arkivoc* **2005**, ii, 46; (b) Ren, X.-F.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6468.

- (86) (a) Barluenga, J.; Trincato, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406; (b) Yue, D.; Tuanli, Y.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62; (c) Yue, D.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037; (d) Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539; (e) Zhang, X.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 763; (f) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437; (g) Davis, F. A.; Song, M.; Augustine, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2779.
- (87) (a) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4122; (b) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Bombonato, F. I.; Nunes, M. R. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 884; (c) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Scalfo, A. C. *Synlett* **1999**, 567; (d) Ferraz, H. M. C.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **2001**, *171*, 407.
- (88) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Leite, F. S.; Nunes, M. R. S.; Payret-Arrúa, M. E. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10915.
- (89) Ferraz, H. M. C.; Payret-Arrúa, M. E.; Brandt, C. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7357.
- (90) Perrine, D.M. *The Chemistry of Mind-Altering Drugs* **1996**, American Chemical Society, Washington, EUA.
- (91) Frolund, B.; Tagmose, L.; Stensbol, T.B.; Engblom, C.; Kristiansen, U.; Krogsgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4930.
- (92) Andersen, K. E.; Sorensen, J. L.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Petersen, H.; Huusfeldt, P. O.; Suzdak, P. D.; Swedberg, M. D. B. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2152.
- (93) Krogsgaard-Larsen, P. *Med. Res. Rev.* **1988**, *8*, 27.
- (94) Vien, J.; Duke, R. K.; Mewett, K. N.; Johnston, G. A. R.; Shingai, R.; Chebib, M. *J. Pharmacol.* **2001**, *135*, 883.
- (95) Crittenden, D. L.; Park, A.; Qiu, J.; Silverman, R. B.; Duke, R. K.; Johnston, G. A. R.; Jordan, M. J. T.; Chebib, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 447.
- (96) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Pelow, D. S. *Science* **1980**, *210*, 656.
- (97) Licandro, E.; Maiorana, S.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 975.

- (98) Constatino, G.; Macchiarulo, A.; Guadix, A. E.; Pellicciari, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1827.
- (99) Pesquisa do valor do medicamento realizada nos sites www.consultaremedios.com.br e www.hidoctor.com.br no dia 12.09.2006, Baclofen: 10 mg, R\$ 13,41, Teuto; Baclon: 10 mg, R\$ 19,25, União Química; Lioresal: 10 mg, R\$ 27,62, Novartis; Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 11.09.2006, (±)-Baclofen: 1 g, \$ 45,00; (R)-Baclofen: 10 mg, \$ 29,00 e 50 mg, \$ 129,00.
- (100) Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Sudalai, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 581.
- (101) Carpes, M.J.S.; Correia, C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43,741.
- (102) Pesquisa do valor do medicamento feita no site www.tocris.com no dia 12.09.2006, (±)-Rolipram: 10 mg, \$ 59,00 e 50 mg, \$ 269,00; (R)-(-)-Rolipram (mais ativo): 10 mg, \$135,00 e 50 mg, \$599,00; (S)-(+)-Rolipram: 10 mg, \$ 139,00 e 50 mg, \$ 619,00.
- (103) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Oca, A. C. B. M.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.
- (104) Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.
- (105) Sobocinska, M.; Zobacheva, M. M.; Perekalin, V. V.; Kupryszewski, G. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 435.
- (106) Felluga, F.; Gombac, V.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1341.
- (107) Felluga, F.; Gombac, V.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3323.
- (108) Ito, H.; Omodera, K.; Takigawa, Y.; Taguchi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1499.
- (109) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D.; Sánchez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 311.
- (110) Duke, R.K.; Chebib, M.; Hibbs, D. E.; Mewett, K. N.; Johnston, G. A. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1745.
- (111) Aguirre, D.; Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8142.
- (112) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5885.
- (113) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 261.
- (114) Arndt, F.; Eistert, B. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1935**, *68*, 200.

- (115) Wolff, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, 325, 129.
- (116) Aitken, R.A.; Karodia, N.; Massil, T.; Young, R.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 533.
- (117) Nieto, M.I.; Blanco, J.M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; Gómez, G. *Tetrahedron* **1998**, 54, 7819.
- (118) Hodgson, D.M.; Thompson, A.J.; Wadman, S.; Keats, C. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10815.
- (119) Pan, Y.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5292.
- (120) Wang, Z.; Silverman, R. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2242.
- (121) (a) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330; (b) Raminelli, C., Precht, M. H. G., Santos, L. S., Eberlin, M. N., Comasseto, J. V. *Organometallics* **2004**, 23, 3990; (c) Domingos, J. B., Longhinotti, E., Brandão, T. A. S., Bunton, C. A., Santos, L. S., Eberlin, M. N., Nome, F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6024; (d) Neto, B. A. S.; Ebeling, G.; Gonçalves, R. S.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. *Synthesis* **2004**, 1155.
- (122) Kebarle, P. *J. Mass Spectrom.* **2000**, 35, 804.
- (123) (a) Meurer, E. C.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1391; (b) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13490.
- (124) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Gonçalo, E. R. S.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 110.
- (125) (a) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron Asymm.* **2003**, 14, 711; (b) Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Omori, A. T.; Assis, L. F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2004**, 29, 55; (c) Andrade, L. H.; Keppler, A. F.; Crusius-Schoenlein, I. H.; Porto, A. L. M.; Comasseto, J. V. *J. Mol. Cat. B: Enzymatic* **2004**, 31, 129; (d) Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 473.
- (126) Cass, Q. B.; Batigallia, F. *J. Chromatography A* **2003**, 987, 445.
- (127) Ribeiro, W.; Muscará, M. N. *Rev. Bras. Hipertens.* **2001**, 8, 114.
- (128) Marins, W. A.; Villacorta, H.; Mady, C. *Arq. Bras. Cardiol.* **2000**, 75, 253.
- (129) *III Consenso Brasileiro de Hipertensão* **1998**, Campos de Jordão, São Paulo.

(130) Em pesquisa realizada no site www.consultaremedios.com.br e no www.hidoctor.com.br no dia 18.09.2006 foram encontrados 33 medicamentos contendo nifedipina, exemplos: Adalat, R\$ 14,36-73,50, Bayer; Dilaflux (descontinuado), R\$ 6,19-11,85, Medley; Oxcord, R\$ 11,39-33,96, Biosintética. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Nifedipina: 100 mg, \$ 29,00.

(131) Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.consultaremedios.com.br no dia 18.09.2006: Nitrencord, 20 mg, R\$ 38,87, Biosintética. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Nitrendipina, 50 mg, \$ 65,00.

(132) Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.consultaremedios.com.br no dia 18.09.2006: Splendil, 5 mg, R\$ 48,59 e 10 mg, R\$ 89,70, Astrazeneca.

(133) Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.consultaremedios.com.br no dia 18.09.2006: Lacipil, 4 mg, R\$ 38, 69, Glaxosmithkline.

(134) Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.consultaremedios.com.br no dia 18.09.2006: Lomir, 2,5 mg, R\$ 49,97, Novartis. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Isradipina, 10 mg , \$ 75,00 e 50 mg, \$ 335,00.

(135) Pesquisa realizada no site www.consultaremedios.com.br e no www.hidoctor.com.br no dia 18.09.2006 foram encontrados 59 medicamentos contendo diltiazem, exemplos: Angiolong, R\$ 11,20-34,84, Farmalab; Balcor, R\$ 6,84-45,48, Baldacci; Cardizem, R\$ 5,47-36,01, Boehringer; Diltipress, R\$ 30,27-72,05, Sigma Pharma; Incoril, R\$ 30,27-69,21, Merk Bago. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Cloridrato de diltiazem, 1 g, \$ 45,00.

(136) Pesquisa realizada no site www.consultaremedios.com.br e no dia 18.09.2006 foram encontrados 12 medicamentos contendo loperamida, exemplos: Imosec, R\$ 5,76-80,28, Janssen-cilag; Loperin, R\$ 5,07-55,98, Teuto. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Cloridrato de loperamida, 1 g, \$ 45,00.

(137) Pesquisa realizada no site www.consultaremedios.com.br e no www.hidoctor.com.br no dia 18.09.2006 foram encontrados 24 medicamentos contendo verapamil, exemplos: cloridrato de

verapamil (descontinuado), 80 mg, R\$ 12,90, Teuto; Coronaril, R\$ 12,14-33,08, Sigma Pharma; Cronovera, 180 mg, R\$ 46,23, Pfizer. Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: Verapamil, 1 g, \$ 45,00.

(138) Pesquisa do valor do medicamento realizada no site www.tocris.com no dia 18.09.2006: dihidrocloridrato de mibefradil, 10 mg, \$ 125,00 e 50 mg, \$ 559,00.

(139) Oigman, W.; Fritsch, M. T. *Hiper Ativo* **1998**, 5, 104.

(140) Triggle, D.J. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1991**, 18, S1.

(141) Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon, R.W.; Gilman, A.G. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* **1995**, 9ª edição, McGrawHill, Nova Iorque, EUA.

(142) (a) Triggle, D.J.; Langs, D.A.; Janis, R. A. *Med. Res. Rev.* **1989**, 9, 123; (b) Triggle, D.J.; Janis, R.A. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1987**, 27, 347.

(143) (a) Luo, G.; Mattson, G. K.; Bruce, M. A.; Wong, H.; Murphy, B. J.; Longhi, D.; Antal-Zimanyi, I.; Poindexter, G. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5975; (b) Valenzuela, V.; Santander, P.; Camargo, C.; Squella, J. A.; López-Alarcón, C.; Núñez-Vergara, L. J. *Free Radic. Res.* **2004**, 38, 715; (c) Hemmateenejad, B.; Miri, R.; Safarpour, M. A.; Khoshneviszadeh, M.; Edraki, N. *J. Mol. Struc. (Theochem)* **2005**, 717, 139.

(144) Yang, J. W.; Fonseca, M. T. H.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15036.

(145) (a) Stout, D.M.; Meyers, A.I. *Chem. Rev.* **1982**, 82, 233; (b) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, 27, 269; (c) Sausins, A.; Duburs, G. *Heterocycles* **1988**, 27, 291; (d) Goldman, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1559.

(146) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.

(147) (a) Dondoni, A.; Massi, A. Minghini, E. *Synlett* **2002**, 89; (b) Sridhar, R.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2465; (c) Budriesi, R.; Bisi, A.; Ioan, P.; Rampa, A.; Gobbi, S.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Valenti, P.; Chiarini, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3423; (d) Stetinova, J.; Milata, V.; Prónayová, N.; Petrov, O.; Bartovic, A. *Arkivoc* **2005**, v, 127.

- (148) (a) Bossert, F.; Meyer, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 762; (b) Tamazawa, K.; Arima, H.; Kojima, T.; Isomura, Y.; Okada, M.; Fujita, S.; Furuya, T.; Takenaka, T.; Inagaki, O.; Terai, M. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2504.
- (149) Ashimori, A.; Uchida, T.; Ohtaki, Y.; Tanaka, M.; Ohe, K.; Fukaya, C.; Watanabe, M.; Kagitanti, M.; Yokoyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 108.
- (150) Ebike, H.; Maruyama, K.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1153.
- (151) Balalaie, S.; Kowsari, E. *5th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry* **2001**, E0026, Basle, Suíça.
- (152) (a) Alajarín, R.; Vaquero, J.J.; Navío, J.L.G.; Builla, J.A. *Synlett* **1992**, 297; (b) Eynde, J.J.V.; Mayence, A. *5th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry* **2001**, E0044, Basle, Suíça; (c) Zhang, Y.W.; Shen, Z.X.; Pan, B.; Lu, X.H.; Chen, M.H. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 857; (d) Eynde, J.J.V.; Heck, N.; Katawa, O.; Kappe, C.O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1785; (e) Gordeev, M.F.; Patel, D.V.; Gordon, E.M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924; (f) Breitenbucher, J.G.; Figliozzi, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4311.
- (153) Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4129.
- (154) Chari, M. A.; Syamasundar, K. *Cat. Commun.* **2005**, 6, 624.
- (155) Lee, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7329.
- (156) Erian, A.W. *J. Fur praktische Chemie-Chemiker-Zeitung* **1999**, 341, 147.
- (157) Zamponi, G. W.; Stotz, S.C.; Staples, R. J.; Andro, T. M.; Nelson, J. K.; Hulubei, V.; Blumenfeld, A.; Nicholas, R. N. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 87.
- (158) Davis, R.; Kern, J.R.; Kurz, L.J.; Pfister, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7873.
- (159) Enders, D.; Muller, S.; Demir, A.S. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29, 6437.
- (160) Hilgeroth, A.; Lilie, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 495.
- (161) Boice, G. N.; Savarin, C. G.; Murry, J. A.; Conrad, K.; Matty, L.; Corley, E. G.; Smitrovich, J. H.; Hughes, D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11367.

- (162) Comins, D. L.; Abdullah, A. H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4315.
- (163) Mouset, D.; Gillaizeau, I.; Hassan, J.; Lepifre, F.; Bouyssou, P.; Coudert, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3703.
- (164) (a) Gómez, E.; Miguel, M.; Jiménez, O.; Rosa, G.; Lavilla, R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3513; (b) Carelli, V.; Liberatore, F.; Scipione, L.; Di Rienzo, B.; Tortorella, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10331.
- (165) Wilson, S. R.; Guazzaroni, M. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087.
- (166) Petrier, C.; Luche, J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910.
- (167) Lange, G.L.; Gottardo, C. *Syn. Commun.* **1990**, *20*, 1473.
- (168) Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Orelli, L.R.; Scettri, A. *Gazz. Chim. Italiana* **2002**, *122*, 237.
- (169) Majetich, G.; Casares, A.; Chapman, D.; Behnke, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1745.
- (170) Whitesides, G.M.; Fischer, W.F.; Filippo, J.S.; Bashe, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
- (171) Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673.
- (172) *Vogel's textbook of practical organic chemistry* **1989**, 5^a edição, Longman, 1078.
- (173) Abel, E. W.; Rowley, R. J. *J. Organometal. Chem.* **1975**, *84*, 199.
- (174) Jones, G.J. *Org. React.* **1967**, *15*, 204.
- (175) Antioletti, R.; Bovicelli, P.; Malancona, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 589.
- (176) Lipshutz, B.H.; Ellsworth, E.L.; Dimock, S.H.; Smith, R.A.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4404.
- (177) House, H.O.; Chu, C-Y.; Wilkins, J. M.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1460.
- (178) Mazarolles, P.; Boussaguet, P.; Huc, V. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 221.
- (179) Lipshutz, B.H.; Hackmann, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7437.
- (180) (a) Sabaté, M.; Llebaria, A.; Mollins, E.; Miravittles, C.; Delgado, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *65*, 4826; (b) Fagan, M.A.; Knight, D.W. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6117; (c) Knapp, S. *Chem. Rev.*

1999, 28, 61; (d) Kang, S.H.; Kim, J.S.; Youn, J-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9047; (e) Kitagawa, O.; Suzuki, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8371.

(181) Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals* **1966**, Pergamon Press, Nova Yorque.

(182) Endereço: Rua Latino Coelho, 1301, CEP 13087-010, CCT Coleção de Cultura Tropical, Campinas, SP, Brasil. Fax: 19-3242-7827; atosello@fat.org.br.

CURRICULUM VITAE

Erika Rocha da Silva Gonçalo

Nascimento: 14/12/1973

Local: Maceió-AL

Formação Acadêmica

1997 - Licenciatura em Química na Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

1998 - Bacharelado em Química na Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

2001 - Mestrado em Química Orgânica na Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

2006 - Doutorado em Química Orgânica na Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Artigo Publicado

1.1. *“Unexpected Synthesis of Conformationally Restricted Analogues of the γ -Amino Butyric Acid (GABA): Mechanism Elucidation by Electrospray Mass and Tandem Mass Spectrometry”*, Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; Gonçalo, E. R. S.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 110.

1.2. *“Preparações e Aplicações Sintéticas Recentes de Enaminonas”*, Ferraz, H. M. C.; Gonçalo, E. R. S. *Quim. Nova*, aceito em Agosto/2006.

Apresentação de Trabalho em Congresso

- 1.1. *“Utilização de reações de radicais livres na síntese de intermediários de alcalóides”*. Peter Bakuzis; Maurício Leite Vieira, Érika Rocha da Silva, 19^a Reunião Anual da SBQ (QO-103), **1996**, Poços de Caldas, MG, Brasil.
- 1.2. *“The utilization of formaldehyde as a biocide in the preparation of natural rubber sheets and its influence on the elastomer properties”*. Erika R. Silva, Floriano Pastore Jr., VII International Macromolecular Colloquium, **1998**, Canela, RS, Brasil.
- 1.3. *“Estudos para a síntese do eldanolídio, feromônio sexual da eldana saccharina”*. Nilton Soares Camilo, Érika Rocha da Silva, Maria Márcia Murta, 22^a Reunião Anual da SBQ (QO-102), **1999**, Poços de Caldas, MG, Brasil.
- 1.4. *“Estudo de equilíbrio de olefinas e eliminação seletiva de hidroxila terciária para formação do produto termodinâmico”*. Érika Rocha da Silva; Nilton Soares Camilo; Maria Márcia Murta, 52^a Reunião Anual da SBPC (2565-A55), **2000**, Brasília, Brasil.
- 1.5. *“Estudos visando à síntese de análogos de 4-aryl-1,4-dihdropiridinas”*. Érika R. S. Gonçalves, Helena M. C. Ferraz, 26^a Reunião Anual da SBQ (QO- 022), **2003**, Poços de Caldas, MG, Brasil.
- 1.6. *“Estudos mecanísticos da preparação de análogos conformacionalmente restritos do GABA empregando ESI(+)-MS/MS”*. Érika R. S. Gonçalves, Helena M. C. Ferraz, Marcos M. Eberlin, Leonardo S. Santos, 27^a Reunião Anual da SBQ (QO- 269), **2004**, Salvador, BA, Brasil.
- 1.7. *“Biorredução de 1-acetil-1-carbetóxi-3-amino ciclopentanos”*. Érika R. S. Gonçalves, Helena M. C. Ferraz, André L. M. Porto, Leandro H. Andrade, 27^a Reunião Anual da SBQ (QO- 218), **2004**, Salvador, BA, Brasil.
- 1.8. *“Alkenyl-substituted- β -enamino esters as precursors of 4-phenyl-1,4-dihydropyridines”*. Helena M. C. Ferraz, Erika R. S. Gonçalves, 11th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (PS-214), **2005**, Canela, RS, Brasil.

1.9. *"Biorreduction of Conformationally Restricted GABA Analogues"*. Helena M. C. Ferraz, Erika R. S. Gonçalo, André L. M. Porto, Leandro H. Andrade, 3º Simpósio Brasileiro em Química Medicinal, **2006**, São Pedro, SP, Brasil.

E para finalizar e relaxar uma música de um dos meus compositores preferidos,
Paulinho Moska, em um de seus muitos devaneios filosóficos:

O ANO PASSADO QUE VEM

(Dedicada ao pensador do tempo Alain Robbe-Grillet)

Paulinho Moska

Quantas horas cabem num segundo?

Onde é que eu estou há cem mil anos atrás?

Pra que direção mora o futuro?

E que passado o amanhã nos traz?

Quantas vezes eu morri agora?

Quantas vidas irei suportar?

Não é por estar aqui do lado de fora

Que eu não adentre com o meu olhar

Ninguém pode ser feliz

Só os ignorantes

Que não prestam a devida atenção

E não procuram a Verdade

Preferem sorrir pra ilusão

De viver uma só realidade